症例報告

ヘモクロマトーシスに罹患した長期透析患者に キレート剤と HPM ダイアライザー併用で除鉄療法を行った 1 例

矢崎 洋子 中西 ひろ子 江本 俊秀
東海病院透析室

key words : ヘモクロマトーシス, 除鉄療法, キレート剤, HPM

〈要旨〉

症例は妊娠中毒症により妊娠子癇および産褥子癇を繰り返し、急速に腎機能障害が進行して血液透析に導入となった透析歴 12 年の 40 歳の女性。腎性貧血に対してエリスロポエチン製剤投与までの 11 年間は月 2 回の割合で 200 回以上の洗滌赤血球の輸血を受けていたが、この経過中に過剰の鉄が全身に沈着し、肝障害、糖尿病および皮膚色素沈着などが出現、諸検査の結果、続発性ヘモクロマトーシスと診断された。

除鉄療法としてキレート剤であるデフェロキサミン (DFO) 1,000 mg を週 3 回、透析時に計 40 回投与するとともに DFO の透析性を考慮し、DFO 投与時には HPM ダイアライザーを併用し、諸臓器の不可逆的障害への進展阻止に努めた。その結果、血清フェリチン値が 7,800→187 ng/ml、肝の CT 値¹⁾108.5→81.7、ヘモグロビン A₁ は 12.5→5.6、A₁C 11.2→4.6 mg/dl、GOT 62→29 IU、GPT 71→19 IU と改善された。

貧血のコントロールがエリスロポエチン製剤投与により可能となった現在では、輸血後遺症としての鉄過剰症に対して DFO 投与および HPM ダイアライザー併用療法が有効な手段になると考えられた。

Effects of deferoxamine plus high-performance membrane (HPM) dialysis in a long-term hemodialysis patient with hemochromatosis

Yoko Yazaki, Hiroko Nakanishi, Toshihide Emoto
Tokai Hospital

A 40-year-old female who had been on hemodialysis for 12 years developed secondary hemochromatosis because of a large number of blood transfusions (over 40 l of blood during the 11 years before treatment with erythropoietin).

Deferoxamine was administered to this patient (40 times in total) and HPM dialyses were simultaneously performed in order to prevent irreversible damage to the internal organs due to iron deposition. After treatment, the serum ferritin level was reduced from 7,800 to 187 ng/ml, and the liver CT index had decreased from 108.5 to 81.7. Improvement was also observed in the levels of hemoglobin A₁ (12.5 to 5.6%), hemoglobin A₁C (11.2 to 4.6%), GOT (62 to 29 IU) and GPT (71 to 19 IU). In conclusion, combined use of deferoxamine and HPM dialysis appears to be effective in hemochromatosis due to multiple blood transfusions.

緒言

透析療法の普及と進歩はめざましいが、一方でその長期化に伴うさまざまな合併症が大きな問題となってきた。今回、我々は維持透析療法の経過中に続発性ヘモクロマトーシスを併発した慢性腎不全患者に対し、キレート剤、DFO と HPM ダイアライザー (HOSPAL

2400S=AN69S, 平膜・膜圧 20 μ) を併用し、著明な改善がみられた 1 症例を経験したので報告する。

症例

患者：40 歳、女性。

主訴：頭痛、口渇、眼のかすみ、視力低下。

家族歴：祖父片腎摘出、詳細不明で死亡。

表 除鉄療法開始時検査所見

〔末梢血〕		〔血液化学〕	
RBC	306×10 ⁴ /μl	TP	6.6 g/dl
Hb	9.7 g/dl	Alb	4.1 g/dl
Ht	28.2%	Na	138 mEq/l
WBC	4,100/μl	K	5.5 mEq/l
Plt	17×10 ⁴ /μl	Cl	98 mEq/l
		Ca	6.9 mg/dl
		P	8.6 mg/dl
〔凝固系〕		BUN	96 mg/dl
PT	10.7秒	Cr	8.9 mg/dl
コントロール値	10.7秒	UA	11.8 mg/dl
%活性値	100%	β ₂ -MG	62.3 mg/l
		C-PTH	<5 ng/ml
APTT	37.9秒	GOT	62 IU/l
コントロール値	31.5秒	GPT	71 IU/l
		CH-E	183 IU/l
フィブリノーゲン	317 mg/dl	T-Chol	259 mg/dl
トロンボテスト	100%	TTT	3.2 U
		ZTT	1.5 U
		Fe	191 μg/dl
		フェリチン	7,800 ng/l
		UIBC	1 μg/dl
		BS	229 mg/dl
		ヘモグロビンA ₁ 総	12.5%
		ヘモグロビンA ₁ C	11.2%

既往歴：16歳時腎盂炎に罹患し、半年間内服治療する。22歳時第一子妊娠、妊娠中毒症により8か月で未熟児早産、出産後放置。26歳時第二子妊娠、妊娠6か月時に妊娠子癇による痙攣発作が出現。9か月で未熟児早産。

現病歴：27歳時第二子出産後3か月で産褥子癇による痙攣発作を数回繰り返す。6か月後に意識喪失、呼吸停止および心停止をきたし、人工蘇生術にて回復したが、その後無尿となり透析導入となった。透析導入後は週3回の維持透析となり、著しい腎性貧血のため、以後11年間輸血を月2単位の割合で施行された。

1990年2月(38歳)、口渇激しく、体重増加著明。頭痛、眼のかすみ、視力低下、皮膚への褐色の色素沈着、疼痛を伴う肝腫大など出現。諸検査の結果、糖尿病を併発した続発性ヘモクロマトーシスと診断されインシュリン療法を開始した。腎性貧血に対してはエリスロポエチン製剤を1990年4月より投与し、以後輸血は全く行っていない。エリスロポエチン製剤投与により血清鉄の消費を期待したが血清フェリチン、トランスフェリンの飽和度に変動はなく際立つ除鉄はみられなかった。このためキレート剤による除鉄療法を1991年11月より開始した。

除鉄療法開始時身体所見：身長143cm、体重33.5kg、血圧140/80mmHg、脈拍84/分、整。皮膚への褐色の色

素沈着、脾腫、疼痛を伴う肝腫大あり。体毛の減少、視力低下、両下腿浮腫も認めたが黄疸はなかった。

除鉄療法開始時検査成績：肝の予備能はTP 6.6 g/dl、Alb 4.1 g/dlと保たれており、凝固系も正常範囲内であった(表)。CT、エコーでは肝腫大、胆石および胆嚢の萎縮が認められた。また、胃内視鏡では食道静脈瘤は認めなかった。

臨床経過：除鉄療法としてはDFO 1,000 mgを1回量として毎時15 mg/kgの速度で静脈側より持続注入した。週3回のHDの中日にHPMダイアライザー、前後2回はAMSD08Hのダイアライザーを併用した。初回、2回までHD開始と同時にDFOを投与したが、HD中に便意を催すためHDを中断せざるを得ず、3回目からはHD開始2時間目よりDFOを投与し、HD終了後に茶褐色の軟便が排泄された。8回目のDFO投与ではHD開始直後透析液流出口より青銅色の排液があった。なお興味あることにHD終了後のダイアライザーは茶褐色に変色していた(図1a, b)。40回のDFO投与およびHPMダイアライザー併用により、血清フェリチン値が7,800→187 ng/ml、肝のCT値も108.5→81.7、Hb A₁は12.5→5.6、Hb A₁C 11.2→4.6 mg/dl、GOT 62→29 IU、GPT 71→19 IUと改善し(図2, 3)、またトランスフェリン飽和率²⁾の低下(図)とともに、エリスロポ

図 1 a 8回目 DFO 投与により HD 後茶褐色に変色したダイアライザー
(上：使用前，下：使用後 種類：AMSD08H)

図 1 b ダイアライザーの拡大写真 (左：使用前，右：使用後)

図 2 キレート剤 (デフェロキサシン) 投与によるフェリチンの動向

図 3 キレート剤 (デフェロキサシン：DFO) 40 回投与による GOT, GPT, Hb の動向

図4 キレート剤（デフェロキサシン）40回投与による血清鉄、総鉄結合能値および不飽和鉄結合能

エチン製剤の薬効が増すとヘマトクリット値も順調に上昇してきた。この間 DFO 投与による副作用の出現には十分注意し、視力障害や聴力障害の有無を定期的に確認した。しかし、心配された副作用の出現はなく、患者も検査結果、病態および治療方針の説明にやっと納得し始め、それまで実行困難であった食餌療法や運動療法など自ら適確な自己管理をするようになり、ヘモクロマトーシスの改善とともに血糖値も安定し、インシュリン使用の必要もなくなった。

考察

透析例では検査や透析器による血液喪失や消化管からの出血などで毎日 6.4~8 mg の鉄の消費が知られている。日本人成人の鉄摂取量は 1 日 20 mg 位でうち 1~1.5 mg が吸収され³⁾、体内には 4,000 mg の鉄を有しているとされる。輸血 200 ml は 100 mg の鉄を含み、静注鉄剤の Fesin R は 40 mg/2 ml、Blotal R は 40 mg/10 ml の鉄を含んでいる。もし 400 ml の輸血を毎月 1 回行うと年間 2.4 g となり、消化管や透析で年間 1.6 l の血液喪失があるとする、Ht 25% で年間 0.45 g の鉄の喪失となり鉄の蓄積は差引き 1.95 g となる。鉄の蓄積が 10 g を超えると心、肝、内分泌系に異常が生じ、25 g を超えると不可逆性の臓器障害が、75~100 g でうつ血性心不全が招来されるといわれている¹⁾。本症例では透析導入以後腎性貧血著しくエリスロポエチン製剤投与までの約 11 年間は毎月 400 ml の輸血を受けていた。その結果、前述の計算によれば本症例では約 21 g の鉄が蓄積したと推察され⁴⁾早急な除鉄療法が必要と考えられた。

アルミニウムの過剰蓄積が骨病変や脳症をもたらすことはよく知られ、DFO を用いた治療法が一般に行われてきたが、鉄に関しては輸血が必要な限りその効果は期待できなかった。しかし、腎性貧血の対症療法として行われていた輸血が、エリスロポエチン製剤の出現により必要となくなった現在、ヘモクロマトーシスの治療にも DFO は欠かせないものとなった。しかしながら、本症例

のごとく治療前血清フェリチン値が 7,800 ng/ml という重症例に対しては、その効果的な投与方法、投与量が未だ確立されていない。

一般に DFO の投与方法について動脈側投与では DFO のいくらかは失われるが、静脈側投与ではすべて結合し、Free DFO はないといわれている。十分な薬効を得るための DFO 継続投与にあたり、5 回毎に行った血清フェリチン値では図 2 に示すように DFO 投与および HPM ダイアライザー併用による除鉄療法が奏功したと考えられた。また、定期的に眼科的検査と聴力検査を行うことにより副作用出現に注意を払い、Hb 値の低下した時点（40 回投与）で休業経過観察とし、その後の血清フェリチン値の再上昇は認めなかった。

DFO 投与時の透析膜については高分子合成膜のクリアランス、ダイアリザンスが最も良く、その除去量についてはかなりのばらつきがあるが、1 回透析で 6~7 mg/4hrs, 36 mg/4hrs などと報告されている。しかし、本症例のように栄養状態の悪い透析者の場合、蛋白漏出の多い HPM を週 3 回使用するとアミノ酸の喪失や血清アルブミンの低下が危惧される。そこで現在 HPM の中でアルブミン喪失の最も少ない HOSPAL 2400S=AN69S、平膜・膜圧 20 μ を週 1 回の割合で使用することにより患者の血清蛋白値を保ちながら、DFO による鉄除去を効果的に行えると考えられた。

また、今回の我々の経験で改めて考えさせられたことは闘病の主役は患者自身であることを自覚させ、やる気を起こさせることがいかに重要であるかということであり、本例においてはヘモクロマトーシスの改善もさることながら、患者自身の自主的闘病生活がインシュリン療法から離脱する上でより重要ではなかったかと推察された。

結語

大量の輸血によりヘモクロマトーシスに罹患した長期透析患者にキレート剤と HPM ダイアライザー併用で除鉄療法を行い、改善を示した 1 例を経験したので報告した。

文献

- 1) 中澤一：鉄骨症。臨床透析 5：41-42, 1989
- 2) 木嶋祥麿：Fe, TIBC, UIBC。臨床透析 3：100, 1987
- 3) 木嶋祥麿：Fe, TIBC, UIBC。臨床透析 3：97-98, 1987
- 4) Lynch SR, Morck TA：Iron deficiency anemia. In "Contemporary Issues in Clinical Nutrition. Nutrition in Hematology". ed Lindenbaum JNY, Churchill Livingstone, p 143-165, 1983