

# 輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド 令和4年度改定版

輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド  
改訂版作成のためのワーキンググループ

## (責任者)

鈴木 隆浩

北里大学 血液内科学

## (メンバー)

生田 克哉

北海道赤十字血液センター

市川 幹

NTT 東日本関東病院 血液内科

川端 浩

国立病院機構京都医療センター 血液内科

神田 善伸

自治医科大学附属病院・附属さいたま医療センター 血液科

柴山 浩彦

国立病院機構大阪医療センター 血液内科

土岐 康通

旭川医科大学 病態代謝・消化器・血液腫瘍制御内科学分野

中尾 眞二

石川県赤十字血液センター

張替 秀郎

東北大学 血液内科学

真部 淳

北海道大学 小児科

三谷 絹子

獨協医科大学 内科学(血液・腫瘍)

宮崎 泰司

長崎大学原爆後障害医療研究所 血液内科学

森 康雄

九州大学 血液・腫瘍・心血管内科

山内 拓司

九州大学 血液・腫瘍・心血管内科

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班

研究代表者 三谷 絹子

令和5年(2023年)2月

## 目 次

第1章 鉄代謝の基礎	2
第2章 鉄過剰症総論	9
第3章 輸血後鉄過剰症総論	17
第4章 輸血後鉄過剰症 Clinical Questions	
輸血後鉄過剰症治療アルゴリズム	25
CQ-1 輸血開始後の鉄動態のモニター法にはどのようなものがあるか。	28
CQ-2 輸血後鉄過剰症の診断基準として何が推奨されるか。	31
CQ-3 輸血後鉄過剰症で推奨される治療適応と目的は何か。	33
CQ-4 血球数の改善を目的として鉄キレート剤を投与すべきか。	36
CQ-5 輸血後鉄過剰症の適切な治療開始時期はいつか。	38
CQ-6 輸血後鉄過剰症の適切な治療は何か。	40
CQ-7 輸血後鉄過剰症の治療はいつまで継続すべきか。	42
CQ-8 鉄キレート療法中に注意すべき有害事象は何か。	43
CQ-9.1 造血細胞移植前に鉄過剰症を呈する患者に対して除鉄療法を行うべきか。	45
CQ-9.2 造血細胞移植後に、除鉄療法を行うべきか。	46
第5章 Clinical Columns	
Column 1 小児における鉄過剰症の現状と除鉄療法の意義について	48
Column 2 原発性(遺伝性)鉄過剰症	49

## 第1章 鉄代謝の基礎

### 1-1 生体内における鉄の生理的役割

健康な成人の体内にはおよそ 3~5g の鉄が存在し、そのうち 2~2.5g は赤血球などの赤血球造血系の細胞内にヘモグロビンとして存在する。ヘモグロビンは代表的なヘム蛋白で、酸素との親和性が高く、肺から体内の各組織への酸素の運搬を担う。筋細胞内にもヘム蛋白であるミオグロビンが存在し、筋肉内の酸素の保持を担っている<sup>1)</sup>。神経系細胞にもニューログロビンというヘム蛋白が存在し、細胞内の酸素を保持する役割を担っていると考えられている<sup>2)</sup>。鉄は数多くの酵素にも利用されており、代表的な酵素としてヘム蛋白であるチトクローム類と、鉄硫黄クラスターを含むさまざまな鉄硫黄蛋白がある。これらの多くは生体内の酸化還元反応に関わっており、一部はミトコンドリアにおける呼吸鎖の複合体を形成して酸化リン酸化により ATP を産生する。リボヌクレオチド還元酵素も重要な鉄依存性の酵素で、DNA 合成に関わる。このように、鉄は酸素の運搬、酸化還元反応、ATP 産生、核酸合成などのさまざまな生命活動に不可欠な微量元素である<sup>3)</sup>。

### 1-2 過剰鉄の毒性

鉄は生体に必須の微量元素であるが、過剰な鉄は Fenton 反応を介して毒性の強い活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) の生成を促し、臓器や組織の障害を引き起こす。遺伝性ヘモクロマトーシスや $\beta$  サラセミアにおける研究から、鉄過剰症により生じやすい臓器障害として肝障害、糖尿病、心不全、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症などが知られている<sup>4,5)</sup>。このほか、鉄は病原微生物の栄養素にもなるため、鉄過剰症が感染症の増加を引き起こす可能性が指摘されている<sup>6,7)</sup>。また、骨髄異形成症候群においては、過剰な鉄が造血を傷害する可能性も報告されている<sup>8)</sup>。

### 1-3 消化管からの鉄の吸収のメカニズム

食物中に含まれる鉄は主に無機鉄であるが、一部はヘム鉄として存在している。いずれも主に十二指腸から吸収される<sup>9)</sup>。

無機鉄である Fe(III) は胃酸によって一部が可溶化され、十二指腸上皮の十二指腸チトクローム B (duodenal cytochrome B, DCYTB) によって Fe(II) に還元されて、二価金属輸送体 (divalent metal transporter 1, DMT1) によって腸上皮細胞内に取り込まれる。

一方、ヘム鉄は、ヘムキャリアー蛋白 (heme carrier protein 1, HCP1; proton-coupled folate transporter, PCFT と呼ばれる) あるいは未知な受容体を介してエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。取り込まれたヘムはヘム・オキシゲナーゼ (heme oxygenase, HO1 および HO2) によりビリベルジン、一酸化炭素および Fe(II) に分解される。

無機鉄の吸収効率は数%、ヘム鉄の場合は 20%程度である。十二指腸上皮細胞に取り込

まれた Fe(II) は、シャペロン蛋白であるポリ rC 結合蛋白 2 (poly(rC)-binding protein 2, PCBP2) によって基底膜側の鉄輸送体フェロポルチン (ferroportin, FPN1) へと運ばれる<sup>10)</sup>。フェロポルチンによって門脈側に出た Fe(II) は、基底膜上のヘファエスチン (hephaestin, HEPH) あるいは血中のセルロプラスミン (ceruloplasmin, CP) によって再び Fe(III) となり、トランスフェリン (transferrin, Tf) と結合して門脈を通過して肝臓へと運ばれ、さらに体循環系へと運ばれる (図)。

#### 1-4 網内系によってリサイクルされる鉄

消化管から吸収される鉄は1日およそ 1 mg であるが、赤血球造血に必要な鉄は1日約 25 mg であり、全く足りない。このため、造血に必要な鉄の大部分は網内系のマクロファージを介したリサイクル・システムによって供給されている。老朽化した赤血球は毎秒約 200 万個という早さで網内系のマクロファージに貪食されている。貪食された赤血球はファゴゾーム内で分解され、遊離した鉄は NRAMP1 や DMT1 といった輸送体によって細胞質内へと輸送される。細胞質内に入った Fe(II) はフェロポルチンによって細胞外へと輸送され、セルロプラスミンによって Fe(III) に酸化されて Tf と結合し、骨髄へと運ばれる<sup>11)</sup>。骨髄の赤芽球はトランスフェリン受容体1 (transferrin receptor 1, TfR1) を高発現しており、Fe-Tf を盛んに取り込んでヘモグロビンを合成し、新たな赤血球を作り出す (図)。

#### 1-5 細胞内における鉄の貯蔵

細胞質内で余った鉄は、Fe(II) のままでは ROS の産生を促して危険なので、鉄貯蔵蛋白であるフェリチンへと運ばれて安全に格納される。細胞質のフェリチンは、H と L のサブユニットが様々な割合で 24 量体を形成した球状の蛋白である<sup>12)</sup>。フェリチン1分子あたり最大約 4,500 個の鉄イオンが格納できる。細胞内の鉄が不足すると、フェリチンは NCOR4 という蛋白によってリソソームに運ばれて分解され、鉄が抽出されて再利用されるものと考えられている<sup>13)</sup>。細胞質フェリチンは、鉄欠乏状態では H 鎖および L 鎖のフェリチン mRNA の 5'側非翻訳領域に存在する鉄応答エレメント (iron responsive element, IRE) に鉄制御蛋白 (iron regulatory protein, IRP1 および IRP2) が結合して翻訳を抑制するため、発現が低下する。逆に鉄過剰状態では IRE から IRP1/2 が外れるため発現が著しく増加する<sup>15)</sup>。網内系細胞からは能動的にフェリチンが分泌されているため、血清中のフェリチンの量は体内の貯蔵鉄の量をよく反映する<sup>16)</sup>。なお、ミトコンドリアにもミトコンドリア内の余剰な鉄を格納するための特別なミトコンドリア・フェリチンが存在するが、環状鉄芽球ではこれが高発現している<sup>17)</sup>。

#### 1-6 体内の鉄動態の制御

人体には、体内から能動的に余剰の鉄を排出するしくみが存在しないため、体内の鉄の量は入り口、すなわち腸管からの吸収の段階でコントロールされている。すなわち、鉄欠乏状態では鉄の吸収率が上昇し、逆に鉄過剰状態では鉄の吸収率が低下する。この制御には、少な

くとも、①腸上皮内で完結する調節機構と、②肝臓を中心とした全身性の調節機構の2つのしくみがある。

① 腸管内腔から腸上皮細胞内に鉄を取り込む輸送体は DMT1 である<sup>18)</sup>。鉄欠乏状態や低酸素(貧血)状態では、DMT1 の mRNA の 3'側非翻訳領域に存在する IRE に IRP1/2 が結合してトランスクリプトを安定化させ、発現を増加させる。逆に、鉄過剰状態では IRE から IRP1/2 が外れて、mRNA が分解されて発現が低下する<sup>19)</sup>。これとは別に、鉄欠乏状態や低酸素(貧血)状態では低酸素誘導因子 hypoxia inducible factor 2a (HIF2a) の発現が増加し、これが DMT1 や DCYTB のプロモーターを刺激して発現を増加させて鉄吸収を増加させる機序もある<sup>20)</sup>。

② 全身性の鉄の制御機構には、肝臓から分泌される鉄代謝調節ホルモンのヘプシジンが中心的な役割を担っている(図)。ヘプシジンは 2000 年ごろ、複数のグループによってほぼ同時に同定されて報告された<sup>21-24)</sup>。ヒトの場合、その前駆体は 84 アミノ酸からなり、カルボキシル末端側の 20~25 アミノ酸が切り出されて分泌される。鉄代謝制御にかかわるのはヘプシジン-25 で、標的細胞の細胞膜上の鉄輸送体フェロポルチンと結合してエンドサイトーシスを誘導する<sup>25)</sup>。ヘプシジンの発現は鉄負荷によって増加し、鉄欠乏によって減少する。鉄過剰状態ではヘプシジンの発現が増加し、これがフェロポルチンの発現を低下させ、消化管からの鉄の吸収を減少させると同時に、マクロファージからの鉄の放出を抑制する。一方、鉄欠乏状態ではヘプシジンの発現が低下し、これによってフェロポルチンの発現が増加して、消化管からの鉄の吸収やマクロファージからの鉄の供給が増加する(図)。

ヘプシジン発現の調節にはさまざまな分子が複雑にかかわっている。たとえばヘモクロマトーシス関連蛋白 HFE とトランスフェリン受容体2(transferrin receptor 2, TFR2)は肝細胞の細胞膜上で複合体を形成し、Fe-Tf を検知してヘプシジンの発現を促す<sup>26-28)</sup>。TGF- $\beta$  スーパーファミリーに属する骨形成蛋白6(bone morphogenetic protein 6, BMP6)は、鉄負荷に応じて類洞上皮細胞から分泌され、肝細胞の BMP 受容体を介してヘプシジンの発現を増加させる<sup>29,30)</sup>。ヘプシジンの発現は炎症や赤血球造血によっても制御されている。炎症性サイトカインのインターロイキン6はヘプシジンの発現を著しく増加させ、血清鉄を減少させる<sup>31)</sup>。これは、感染症の際に病原体に鉄が供給されないようにする生体防御のしくみと考えられるが、同時に炎症性の貧血の主要な機序とされている<sup>32)</sup>。また、低酸素(貧血)状態や赤血球造血の亢進はヘプシジンの発現を低下させる<sup>33)</sup>。重症の $\beta$  サラセミアや先天性赤血球異形成貧血、環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群などの赤血球無効造血疾患ではヘプシジンの発現が低下しており、輸血を受けていなくても鉄過剰症を呈する<sup>34-36)</sup>。こういった病態における赤芽球由来のヘプシジン抑制因子の候補として、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor, TNF)ファミリーに属するエリスロフェロンが想定されている(図)<sup>37-41)</sup>。

## 【参考文献】

- 1). Ordway GA and Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol* 207 (Pt 20): 3441-3446, 2004.
- 2). Burmester T, et al.: A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature* 407 (6803): 520-523, 2000.
- 3). Cammack R. Iron-dependent enzymes in mammalian systems. . Transport and storage (P Ponka, et al.), CRC Press, 1990.
- 4). Hershko C, et al.: Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 850: 191-201, 1998.
- 5). Fleming RE and Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 366 (4): 348-359, 2012.
- 6). Kanda J, et al.: Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 46 (2): 208-216, 2011.
- 7). Jacobi N and Herich L. Measurement of liver iron concentration by superconducting quantum interference device biomagnetic liver susceptometry validates serum ferritin as prognostic parameter for allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 97 (4): 336-341, 2016.
- 8). Moukalled NM, et al.: Iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: An updated overview. *Cancer* 124 (20): 3979-3989, 2018.
- 9). Gulec S, et al.: Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 307 (4): G397-409, 2014.
- 10). Yanatori I, et al.: Chaperone protein involved in transmembrane transport of iron. *Biochem J* 462 (1): 25-37, 2014.
- 11). Ganz T. Macrophages and systemic iron homeostasis. *J Innate Immun* 4 (5-6): 446-453, 2012.
- 12). Knovich MA, et al.: Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 23 (3): 95-104, 2009.
- 13). Mancias JD, et al.: Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature* 509 (7498): 105-109, 2014.
- 14). Dowdle WE, et al.: Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo. *Nat Cell Biol* 16 (11): 1069-1079, 2014.
- 15). Watt RK. The many faces of the octahedral ferritin protein. *Biometals* 24 (3): 489-500, 2011.
- 16). Cohen LA, et al.: Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood* 116 (9): 1574-1584, 2010.
- 17). Cazzola M, et al.: Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood* 101 (5): 1996-2000, 2003.

- 18). Hubert N and Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (19): 12345-12350, 2002.
- 19). Anderson CP, et al.: Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochim Biophys Acta* 1823 (9): 1468-1483, 2012.
- 20). Shah YM, et al.: Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab* 9 (2): 152-164, 2009.
- 21). Krause A, et al.: LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 480 (2-3): 147-150, 2000.
- 22). Nicolas G, et al.: Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (15): 8780-8785, 2001.
- 23). Park CH, et al.: Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 276 (11): 7806-7810, 2001.
- 24). Pigeon C, et al.: A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 276 (11): 7811-7819, 2001.
- 25). Nemeth E, et al.: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306 (5704): 2090-2093, 2004.
- 26). Feder JN, et al.: The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem* 272 (22): 14025-14028, 1997.
- 27). Kawabata H, et al.: Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 274 (30): 20826-20832, 1999.
- 28). Fleming RE. Iron sensing as a partnership: HFE and transferrin receptor 2. *Cell Metab* 9 (3): 211-212, 2009.
- 29). Andriopoulos B, Jr., et al.: BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 41 (4): 482-487, 2009.
- 30). Canali S, et al.: Endothelial cells produce bone morphogenetic protein 6 required for iron homeostasis in mice. *Blood* 129 (4): 405-414, 2017.
- 31). Nemeth E, et al.: Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 101 (7): 2461-2463, 2003.
- 32). Kawabata H, et al.: Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 92 (6): 857-858, 2007.
- 33). Pak M, et al.: Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 108 (12): 3730-3735, 2006.

- 34). Papanikolaou G, et al.: Heparin in iron overload disorders. *Blood* 105 (10): 4103-4105, 2005.
- 35). Tanno T, et al.: High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 13 (9): 1096-1101, 2007.
- 36). Kawabata H, et al.: A case of congenital dyserythropoietic anemia type 1 in a Japanese adult with a CDAN1 gene mutation and an inappropriately low serum hepcidin-25 level. *Intern Med* 51 (8): 917-920, 2012.
- 37). Kautz L, et al.: Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 46 (7): 678-684, 2014.
- 38). Honda H, et al.: Associations among Erythroferrone and Biomarkers of Erythropoiesis and Iron Metabolism, and Treatment with Long-Term Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients on Hemodialysis. *PLoS One* 11 (3): e0151601, 2016.
- 39). Jiang X, et al.: EPO-dependent induction of erythroferrone drives hepcidin suppression and systematic iron absorption under phenylhydrazine-induced hemolytic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 58: 45-51, 2016.
- 40). Latour C, et al.: Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia. *Haematologica* 102 (1): 60-68, 2017.
- 41). Mirciov CS, et al.: Characterization of Putative Erythroid Regulators of Heparin in Mouse Models of Anemia. *PLoS One* 12 (1): e0171054, 2017.



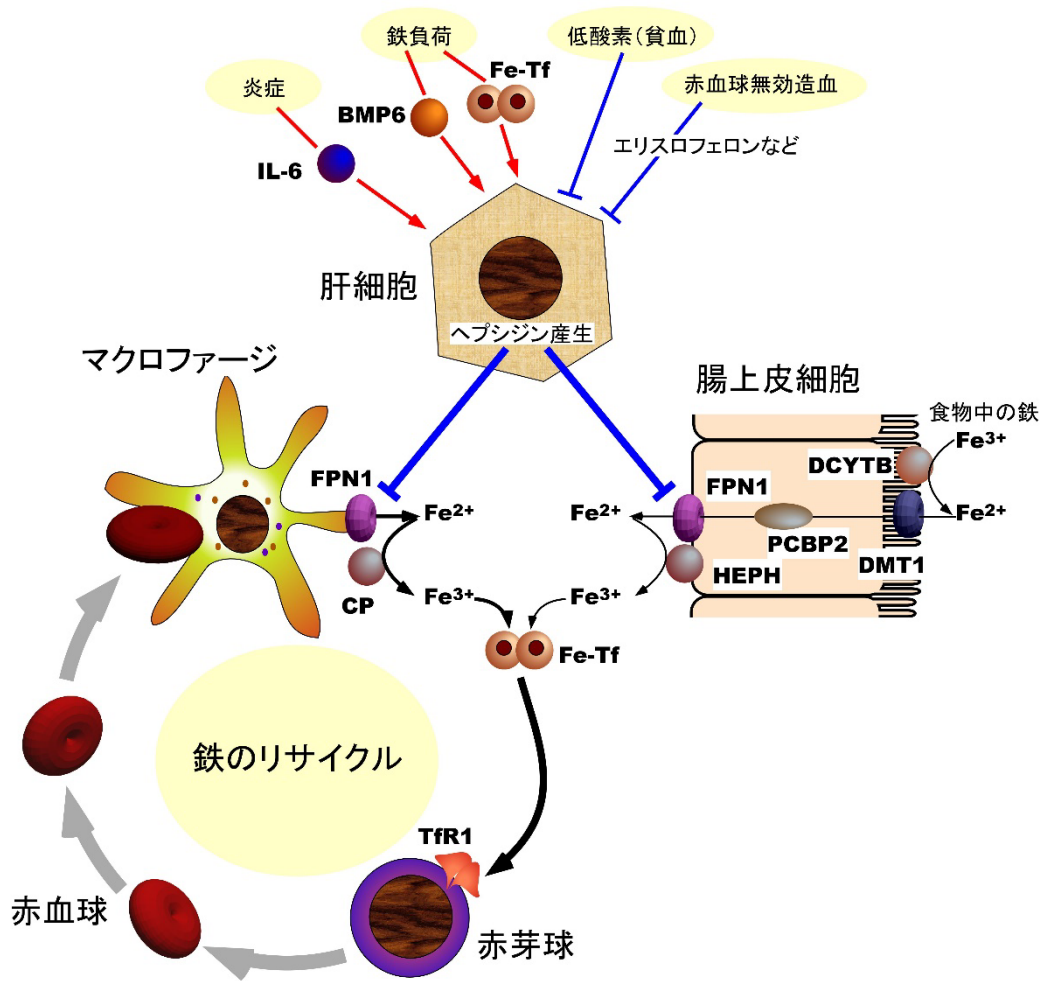


図 体内の鉄代謝の制御機構

IL-6, インターロイキン 6; BMP6, 骨形成蛋白 6; Fe-Tf, 鉄飽和トランスフェリン; FPN1, フェロポルチン; CP, セルロプラスミン; HEPH, ヘファエスチン; PCBP2, ポリ rC 結合蛋白 2; DCYTB, 十二指腸チトクローム B; DMT1, 2価金属輸送体; Tfr1, トランスフェリン受容体 1。

## 第2章 鉄過剰症総論

### 2-1 鉄過剰症の概念と病態・分類

#### 2-1-1 鉄過剰症の基本的定義と用語

体内に鉄が過剰に蓄積した病態を示す用語に、「鉄過剰症」「ヘモクロマトーシス」さらに「ヘモジデローシス」という用語が存在し、さらに「遺伝性・原発性」「二次性・続発性」という用語が加わるため、各々の用語が何を定義しているのか、近年特に理解しづらくなっている。

まず、最も広義の用語が「鉄過剰症」であり、定義としては、「通常体内に存在すべき鉄量である約 3 ~ 5 g を超えた鉄を蓄積している状態」全てを含む、と考えるのが妥当である。「ヘモクロマトーシス」と「ヘモジデローシス」はどちらも「鉄過剰症」に含まれる用語であり、病理学的には「ヘモジデローシス」は網内系細胞を中心に鉄が蓄積している状態で、「ヘモクロマトーシス」は網内系にとどまらず実質細胞にも鉄が過剰に蓄積している状態と定義されている場合が多いが、実際の臨床においては、どちらに属するかを明確に規定する根拠に乏しい場合がほとんどとなってしまふ。ここ 20 数年の間に鉄代謝に関する基礎的・臨床的理解が飛躍的に増し、遺伝性ヘモクロマトーシスと呼ばれる原発性鉄過剰症の病態解明が進んでいることもあり、ヘモクロマトーシスという用語は今後も引き続き使用されていくが、逆に網内系細胞のみが鉄過剰に至っても実質臓器に鉄が蓄積していなければ臨床症状を呈することは基本的にはないと考えられるため、実臨床的には「ヘモジデローシス」を使用することは避けた方がよいと考えられる<sup>1-3)</sup>。

#### 2-1-2 鉄過剰症の分類(原発性・続発性)とその原因

鉄過剰症は、生体内鉄代謝に関連する各種遺伝子群の変異に基づき発症する「原発性鉄過剰症」と、それ以外の他の原因から起こる「続発性鉄過剰症」に大きく分けられる。世界的に厳密かつ明快に決められている分類はないが、現時点での理解で整理しやすいものとして表 1 としてまとめた。

原発性鉄過剰症の大部分を占めるのが、「遺伝性ヘモクロマトーシス」と呼ばれる病態である。ただ、「遺伝性ヘモクロマトーシス」は単一の遺伝子やその変異によって起こる病態を示すわけではなく、複数の病態を含む *heterogeneous* な疾患群であることに注意を要する<sup>4-6)</sup>。近年、遺伝性ヘモクロマトーシスの責任遺伝子や疾患起因性を有する変異をはじめとした病態生理が大きく解明されてきたことで、「ヘモクロマトーシス」の用語は「遺伝性ヘモクロマトーシス」を指す場合が多くなっている。近年の文献の多くは、遺伝性ヘモクロマトーシスは5つの遺伝子 (*HFE*、ヘモジュベリン (*hemojuvelin, HJV*)、ヘプシジン (*HAMP*)、トランスフェリン受容体 2 (*transferrin receptor 2, TfR2*)、フェロポーチン (*ferroportin, FPN*)) の変異に起因する症例を指すと記載しているものがほとんどであり、例えば 2 価金属トランスポーターであり鉄の吸収や細胞内での鉄の動きにも関係する *divalent metal transporter 1 (DMT1)* などの変異症例や、鉄

過剰症を合併することが報告されている無セルロプラスミン血症なども、遺伝性に鉄過剰となるのだが、遺伝性ヘモクロマトーシスという用語には含まれないことになるため、原発性という用語を残す必要が生じる<sup>7-10)</sup>。

遺伝性ヘモクロマトーシスの中でも最も多いのは、*HFE* の *C282Y* 変異に起因するものであり、欧米での遺伝子変異の有病率は非常に高いことが知られ、ヘモクロマトーシス *type 1* と呼ばれる<sup>11)</sup>。ただし、本邦を含めたアジアなど他の地域では、疫学的頻度などは欧米とは大きく異なる点には注意が必要であり、本邦では *HFE* の *C282Y* 変異に起因する症例は見つかっていない(*Column 2* 参照)。*HJV* 変異(ヘモクロマトーシス *type 2A*)や *HAMP*(ヘモクロマトーシス *type 2B*)の変異に起因する病態は、*HFE* 変異に起因する病態よりかなり若年から高度の鉄過剰症をきたすことが知られており、「若年性ヘモクロマトーシス」とも呼称されている。この他、*TFR2* 変異に起因する病態がヘモクロマトーシス *type 3* と呼ばれる。これら *type 1-3* の病態は、鉄代謝調節因子ヘプシジンそのもの、もしくはヘプシジン発現調節機構に関与する各種分子をコードする遺伝子の変異によって起こるもので、鉄過剰に呼応して発現が上昇すべきヘプシジンの発現が鉄過剰状態でも適切に上昇しないため、鉄過剰が是正されない病態と言える。これに対して、*FPN* 変異に起因する鉄過剰症も存在し、*type 4* と呼ばれるが、常染色体優性遺伝形式を呈する点で他の *type 1-3* とは異なる。なお、*FPN* の変異に起因する症例に対しフェロポーチン病(*ferroportin disease*)という用語が使用される場合がある<sup>5,12)</sup>。本邦においても、こうした遺伝性ヘモクロマトーシス症例はこれまでに散発的に報告されているが、欧米に比較すると圧倒的に頻度は少ない<sup>13,14)</sup>。こうした *type 1-4* の分類は、詳細な遺伝子解析を必要とするため実臨床には用いづらい面があり、複数の遺伝子変異を有する症例もあり、さらに *type 4* の一部は明らかに臨床病態が異なること等から外すべきとの考えから、*HFE-related*、*non-HFE-related*、*digenic*、*molecularly undefined*、と分ける分類が最近 *BIOIRON Society* から提唱された。ただ、この分類ではヘモクロマトーシスから長く用いられてきた「遺伝性」や「原発性」という文言も削除されており、実際に広く浸透するまでには時間がかかることも予想され、しばらくは用語や分類には混乱が続きそうに思われる<sup>15)</sup>。

一方、鉄代謝関連分子の変異に起因しない非遺伝性の鉄過剰症は、「続発性鉄過剰症」と呼称される。「二次性ヘモクロマトーシス」や「肝ヘモクロマトーシス」などの用語も用いられる場合があるが、上述のように「ヘモクロマトーシス」は遺伝性が想定された用語として使用される場合が多くなっており、定義も非常に曖昧であり、使用は避けた方がよいと考えられる。

「鉄過剰」の存在を診断するには、本義的には全身の総鉄貯蔵量を測定する必要があるが、現実的には直接測定することはできない。そのため最も臨床的に利用される指標が、血清フェリチン値である。フェリチンは全身の細胞が有する鉄格納タンパクであるが、細胞にとって鉄が過剰になると細胞内での発現が増加し、その一部が血液中にも放出される。この血液中に放出されたフェリチンを測定しているのが、血清フェリチン値であり、全身の細胞が鉄過剰に傾けば高値となり、逆に鉄欠乏に傾けば低値を示すことが確認されている。つまり、血清フェリチン値が高値であることを確認して鉄過剰を診断するのが実臨床では現実的と言える。

問題となるのは血清フェリチン値の基準値であるが、基準値そのものが試薬・機器によって異なること、炎症状態では鉄の状態に関わらず血清フェリチン値は高値となることなどから、残念ながら現段階では明確な値とその根拠が示されているとは言い難いが、これまでの臓器障害の発症の観点から、本邦で規定されている血清フェリチン値 500 ng/mL 以上を鉄過剰症と診断し、さらなる鉄過剰に注意していくことは実臨床的には妥当と考えられる<sup>16, 17)</sup>。ただ、500 ng/mL に至らない血清フェリチン値高値症例をどのように扱うか、など数々の点が今後解決すべき問題として残る。

### 2-1-3 鉄過剰症全般に認められる病態・臓器障害

鉄が体にとって余剰になってくると、肝臓の肝細胞や骨髄・脾臓の網内系細胞がこの貯蔵を行うが、当然それにも上限があり、貯蔵能力を超えた余剰の鉄は行き場をなくし、全身の臓器に沈着していくことになる。鉄格納を担うフェリチンは全身の臓器の細胞に広く発現しているが、細胞内に鉄が過剰になりフェリチンの格納能力を超える状態になると、細胞内には不安定鉄プール labile iron pool (LIP) と呼ばれる鉄が出現してくる。この LIP は、細胞内において Fenton 反応を皮切りに容易に大量の活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) を産生してしまい、タンパク質、核酸、多糖類などを標的として障害をもたらす、最終的に細胞に対して毒性を呈し、線維化の促進、さらには変異原性にも関与すると考えられている<sup>18, 19)</sup>。

遺伝性ヘモクロマトーシスや輸血依存性サラセミアを中心とした検討から、実際に鉄過剰では多くの臓器が影響を受けることが明らかとなっており、心臓、肝臓、膵臓・甲状腺・性腺・下垂体などの内分泌臓器、さらには中枢神経でも過剰鉄沈着は臓器障害を引き起こす。皮膚にも鉄沈着が起きると褐色調の色調変化が出現し、関節症を来すこともある。また、各種の感染症の発症も増加することが報告されている。即ち、鉄過剰症は全身性の病態を呈することを念頭に置き、各臓器の機能障害に注意しなくてはならない<sup>5, 20, 21)</sup>。

本邦からの鉄過剰症の報告として、Takatoku らの報告がある<sup>22)</sup>。彼らは 2001 年から 2005 年にかけて、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) や再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) を中心とした 292 名の輸血依存性患者における解析を行っている。特に重要なのが、このうち 75 名が死亡されているが、病勢の進行が死因ではなく、心不全 (24.0%) および肝不全 (6.7%) が死因と考えられた症例が存在することである。これらの症例の 97% が血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上を示していたことから、繰り返し施行した赤血球輸血によって惹起された輸血後鉄過剰症そのものが予後を規定していると考えられ、診療上必ず注意すべき点と言える。

また、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成」(研究代表者:高後 裕)では 2010 年に本邦における鉄過剰症の全国調査を行っている<sup>23)</sup>。アンケート調査にて回答の得られた 1,109 名の鉄過剰症患者のうち、1,033 名 (93.1%) が赤血球輸血に起因する鉄過剰症であり、本邦の鉄過剰症のほとんどが輸血後鉄過剰症であることが確認された。しかし逆に、76 名の鉄過剰症患者では

原因が不明とされており、27 名に対して遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子 (*HFE*, *HJV*, *hepcidin*, *TfR2*, *ferroportin* の 5 遺伝子) の全エクソン解析が実施されたところ 3 症例において疾患起因性への関与が疑われる *HJV*, *TfR2*, *ferroportin* 遺伝子変異を認めている。このことは、欧米に比較すると圧倒的に頻度は低く散発性ではあるが、本邦においても遺伝性ヘモクロマトーシスは皆無ではないことを改めて認識させるものである。さらに、詳細なデータが確認できた症例での解析という限定はつくが、血清フェリチン値でみると 1,000 ng/mL 未満では肝機能障害および糖尿病が各々 55.6% および 11.1% であったのに対し、1,000 ng/mL 以上では 95.7% および 47.8% の症例で認められており、これまでの報告同様に鉄過剰と肝機能障害や糖尿病との関連性が示唆されている。

これらの報告から、本邦での鉄過剰症の中心は遺伝性が多い欧米と異なり、ほとんどが長期間・大量に及ぶ赤血球輸血に起因する輸血後鉄過剰症が主体であるが、臓器障害としては特に心臓・肝臓・膵臓(糖尿病)などを中心として全身性の病態を呈しうることや予後にも明らかに悪影響を及ぼす病態である点では、同様に嚴重な注意が必要であると言える。

## 2-2 鉄過剰症の診断法

体内貯蔵鉄の指標としては血清フェリチン値が広く用いられており<sup>24, 25)</sup>、正常値は 25～250 ng/mL 程度とされる(日本鉄バイオサイエンス学会)<sup>26)</sup>。これは高感度で簡便な体内貯蔵鉄のマーカーであるが、全身性の炎症やマクロファージの活性化(血球貪食症候群など)でも増加する。また、肝実質の鉄の蓄積と網内系の鉄の蓄積を見分けることはできず、むしろ後者で異常な高値をとることがある。後述の肝生検法や MRI 法で測定された肝臓の鉄の量とは貧弱な相関がある程度である<sup>25, 27, 28)</sup>。しかしながら、検査が安価であることや、頻回のモニタリングも可能であることから、多くの臨床研究で体内貯蔵鉄の指標として用いられている。奇妙なことに、造血幹細胞移植において、移植前の肝臓の鉄量よりもむしろ血清フェリチン値のほうが移植後の生命予後との強い相関が認められている<sup>28, 29)</sup>。

トランスフェリン飽和度(transferrin saturation, TSAT)は血清中のトランスフェリン(transferrin, Tf)がどれだけ鉄によって飽和されているかを示す値で、血清鉄(Fe)÷総鉄結合能(total iron binding capacity, TIBC)×100(%)で計算される。正常域は 20～45 %程度で、20 %を下回ると鉄欠乏状態、50 %を超えると鉄過剰状態が示唆される。70～80 %を超えると Tf に結合していない非 Tf 結合鉄(non-transferrin bound iron, NTBI)や不安定性血漿鉄(labile plasma iron, LPI)が増加して活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)の生成を促進し、臓器障害を引き起こすと考えられている<sup>30)</sup>。TIBC は血清中のトランスフェリンの量を反映し、Fe と不飽和鉄結合能(unsaturated iron binding capacity, UIBC)の和として計算される。TSAT は鉄による臓器障害のリスクを予測するための重要な指標であるが、多くの鉄過剰症患者でほとんど飽和状態になっているため、高度の鉄過剰症の評価には向かない<sup>31)</sup>。慢性炎症性疾患や肝疾患では TIBC が減少するため高値をとること、直前の鉄の投与によって増加すること、鉄キレート療法中は薬剤の影響を受ける可能性がある点についても注意が必要である。研究レベルでは

NTBI や LPI を測定することも可能となっているが<sup>32,33)</sup>、現時点では測定法が標準化されておらず、保険の適用もない。

肝臓の鉄の量は生検により評価するのが王道で、生化学的手法により正確な評価が行える<sup>34)</sup>。肝臓の鉄の量の正常値は 1.8 mg/g 乾燥重量未満で、鉄過剰症では 7 mg/g を超えて増加する<sup>30)</sup>。肝生検を行えば、肝臓の線維化など肝臓組織の病理組織学的評価も同時に行うことができる。しかしながら、侵襲性の高い手技であり、出血傾向のみられる患者には行えない<sup>35)</sup>。また、たとえ実施可能であったとしても頻回に行う検査ではなく、経時的な変化をみるのには適していない。採取する部位により鉄の含有量にばらつきがみられる点にも注意が必要である<sup>31)</sup>。

超伝導量子干渉計 (superconducting quantum interference device, SQUID) は磁気センサーを用いた非侵襲的で信頼性の高い肝臓の鉄の定量法であるが<sup>36)</sup>、現時点では世界で数か所にしか装置がなく普及していない。

肝臓の貯蔵鉄は、画像検査である程度の評価が可能である。高度の鉄過剰状態では単純 CT 画像で輝度が高くなり、MRI の T2 強調画像では信号強度が低下する。MRI を用いて定量的に臓器の鉄の量を評価する方法として T2 (およびその逆数の R2) と、T2\* (およびその逆数の R2\*) がある<sup>37)</sup>。前者は FDA など承認された肝臓鉄の定量法で (FerriScan™)、検査会社を介してデータが解析される。高感度であり、生検と違って肝臓全体の鉄の量を評価することができる。後者は肝臓だけでなく心臓の鉄の量も測定できる利点があるが、特別なソフトウェアが必要である。いずれも検査のコストが高い。このほか、フランスの Rennes 大学がプログラムを提供している信号強度比 (signal intensity ratio, SIR) 法があり、これは肝臓と筋肉の MRI の信号強度の比をとって肝臓の鉄量を評価する方法である。SIR 法はソフトウェアが無料であることと、さまざまなメーカーの MRI 装置に対応していること、軽度の鉄の蓄積を検出することができる点で優れているが、高度の鉄の蓄積の評価には向いていない<sup>30)</sup>。こういった MRI を用いた肝臓の鉄の定量法は、世界的には徐々に広まりつつあるが、わが国ではいまだに普及していない。造血幹細胞移植患者において、MRI で測定した移植前の肝臓の鉄の量が 125 μmol 以上の場合、移植後 100 日以内の非再発死亡率が高いという報告がある<sup>38)</sup>。

## 【参考文献】

- 1). Coffey R and Ganz T. Iron homeostasis: An anthropocentric perspective. *J Biol Chem* 292 (31): 12727-12734, 2017.
- 2). Muckenthaler MU, et al.: A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell* 168 (3): 344-361, 2017.
- 3). Brissot P, et al.: Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol* 26 (1): 80-88, 2019.
- 4). Radford-Smith DE, et al.: Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. *Intern Med J* 48 (5): 509-516, 2018.
- 5). Pantopoulos K. Inherited Disorders of Iron Overload. *Front Nutr* 5: 103, 2018.

- 6). Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol* 107 (1): 31-43, 2018.
- 7). Mims MP, et al.: Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 105 (3): 1337-1342, 2005.
- 8). Yoshida K, et al.: A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 9 (3): 267-272, 1995.
- 9). Beutler E, et al.: Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood* 96 (13): 4071-4074, 2000.
- 10). Kato J, et al.: A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet* 69 (1): 191-197, 2001.
- 11). Feder JN, et al.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13 (4): 399-408, 1996.
- 12). Pietrangelo A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Haematologica* 102 (12): 1972-1984, 2017.
- 13). Hattori A, et al.: Clinicopathological study of Japanese patients with genetic iron overload syndromes. *Pathol Int* 62 (9): 612-618, 2012.
- 14). Hayashi H, et al.: Genetic background of primary iron overload syndromes in Japan. *Intern Med* 45 (20): 1107-1111, 2006.
- 15). Girelli D, et al.: Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 139 (20): 3018-3029, 2022.
- 16). Suzuki T, et al.: Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 88 (1): 30-35, 2008.
- 17). Cullis JO, et al.: Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 181 (3): 331-340, 2018.
- 18). Koppenol WH and Hider RH. Iron and redox cycling. Do's and don'ts. *Free Radic Biol Med* 133: 3-10, 2019.
- 19). Crichton RR, et al.: Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. *J Inorg Biochem* 91 (1): 9-18, 2002.
- 20). Kremastinos DT and Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 124 (20): 2253-2263, 2011.
- 21). Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127 (5 Suppl 1): S79-86, 2004.
- 22). Takatoku M, et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78 (6): 487-494, 2007.

- 23). Ikuta K, et al.: Iron overload patients with unknown etiology from national survey in Japan. *Int J Hematol* 105 (3): 353-360, 2017.
- 24). Nielsen P, et al.: Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 135 (5): 413-418, 2000.
- 25). de Montalembert M, et al.: Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One* 12 (3): e0172147, 2017.
- 26). 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改定第3版. 響文堂, 札幌, 2015.
- 27). Brittenham GM, et al.: Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 42 (1): 81-85, 1993.
- 28). Armand P, et al.: Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17 (6): 852-860, 2011.
- 29). Armand P, et al.: Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (8): 1248-1251, 2014.
- 30). Ruefer A, et al.: Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss Med Wkly* 147: w14550, 2017.
- 31). Fleming RE and Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 366 (4): 348-359, 2012.
- 32). Ito S, et al.: In vivo behavior of NTBI revealed by automated quantification system. *Int J Hematol* 104 (2): 175-181, 2016.
- 33). Saito T, et al.: Novel automated measuring system for evaluating labile plasma iron in serum. *Ann Clin Biochem* 56 (6): 654-661, 2019.
- 34). Telfer PT, et al.: Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 110 (4): 971-977, 2000.
- 35). Lyle L and Hirose A. Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes: Pathophysiology, Consequences, Diagnosis, and Treatment. *J Adv Pract Oncol* 9 (4): 392-405, 2018.
- 36). Brittenham GM, et al.: Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 307 (27): 1671-1675, 1982.
- 37). Anderson LJ, et al.: Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 22 (23): 2171-2179, 2001.
- 38). Wermke M, et al.: Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. *Lancet Haematol* 5 (5): e201-e210, 2018.



表1. 鉄過剰症の分類

---

## 1. 原発性鉄過剰症

### a. 遺伝性ヘモクロマトーシス (hereditary hemochromatosis: HH)

*HFE* 遺伝子 (6q21.3) 変異 (type 1): AR

若年性ヘモクロマトーシス (type 2): いずれも AR

ヘモジュベリン遺伝子 (*hemojuvelin: HJV*: 1q21) 変異 (subtype A)

ヘプシジン遺伝子 (*human anti-microbial peptide: HAMP*: 19q13) 変異 (subtype B)

トランスフェリン受容体 2 遺伝子 (*transferrin receptor 2: Tfr2*: 7q22) 変異 (type 3): AR

フェロポーチン遺伝子 (*ferroportin: FPN*: 2q32) 変異 (type 4): AD

### b. その他の遺伝性鉄過剰症 (無セルロプラスミン血症、無トランスフェリン血症、フェリチン H サブユニット遺伝子異常など)

## 2. 続発性鉄過剰症

### a. 輸血後鉄過剰症

### b. 無効造血 (骨髄異形成症候群、サラセミアなど)

### c. 医原性鉄過剰症 (特に静注用鉄剤過剰投与)

### d. アルコール起因性

### e. ウイルス性肝障害 (B 型肝炎・肝硬変、C 型肝炎・肝硬変)

### f. その他 (ポルフィリン症、非アルコール性脂肪性肝炎など)

---

\*AR: autosomal recessive (常染色体劣性遺伝) AD: autosomal dominant (常染色体優性遺伝)

## 第3章 輸血後鉄過剰症総論

### 3-1 疾患概念

輸血後鉄過剰症は、様々な鉄過剰症のうち赤血球輸血が原因と考えられるものを指す。わが国の赤血球輸血製剤は1単位あたり約 100 mg の鉄を含んでいるが、ヒトには能動的な鉄排泄機構が備わっておらず、排泄量は成人男性の場合 1 日約 1~2 mg で一定である。このため、1 回 2 単位の輸血で 200 mg、つまり排泄におよそ半年程度を要する鉄が負荷されることになり、頻回の赤血球輸血は最終的に鉄過剰症をきたす。

体内に入った鉄はフェリチンやトランスフェリンに結合して毒性が軽減されるが、鉄が過剰となりこれらの毒性処理能を超過すると不安定鉄プール (labile iron pool, LIP) と呼ばれる反応性の高い鉄が出現し、活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) を産生することで組織傷害をきたす。過剰鉄の影響を受けやすい臓器として心臓や肝臓、脾臓・甲状腺・性腺・下垂体などの内分泌腺が知られており、輸血後鉄過剰症ではこれらの臓器障害が認められる。

### 3-2 疫学

現在では経口鉄キレート薬デフェラシロクス (deferasirox, DFX) が利用可能であり、臓器障害をきたす前に除鉄療法を行うことが一般的になっている。このため、臓器障害を引き起こすような輸血後鉄過剰症の発症頻度は低下していることが予想されるが、同薬剤の上市前は比較的多くの輸血依存症例で鉄過剰症が認められていたことが報告されている。

2001 年から 2005 年の間に診療が行われたわが国の輸血依存患者 292 例を対象とした当研究班の解析結果によると<sup>1)</sup>、血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上の症例は 47.2% に認められ、75% の症例で総輸血量が 40 単位を超過していた。基礎疾患は骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) (52.1%) と再生不良性貧血 (30.8%) で大部分が占められていた。当時唯一の鉄キレート薬であったデフェロキサミン (deferoxamine, DFO) による治療を受けていた症例は 43.2% に過ぎず、その投与も間欠的投与 (平均 1.9 週毎) が 57.8%、輸血と同時に投与が 25.8% であり、十分な効果が期待される連日・継続投与が行われていたのは 8.6% のみであった。そして、血清フェリチン値の増加と共に有意にトランスアミナーゼ異常をきたす症例が増えることが報告されている。

同時期に報告された韓国における再生不良性貧血 (795 例) と MDS (333 例) を対象とした大規模解析では、鉄過剰症は再生不良性貧血、MDS のそれぞれ 25%、39% に認められ、何らかの臓器障害がそれぞれ 34%、22% に認められたことが報告されている<sup>2)</sup>。

### 3-3 診断

鉄過剰症の診断では体内総鉄量を評価する必要があるが、体内総鉄量を直接測定することは極めて困難である。このため、体内鉄量は鉄貯蔵臓器として機能する肝臓内の鉄濃度 (肝

鉄濃度: liver iron concentration, LIC)を用いて評価される。LIC は肝臓生検によって測定され、報告により幅はあるが、健常人の LIC は 1.8 mg/g 肝臓乾燥重量 (liver dry weight, LDw) 未満、3.2 mg/gLDw 以上で鉄過剰、7 mg/gLDw 以上で臓器障害が出現するとされている<sup>3-5)</sup>。しかし、肝生検は侵襲の大きな検査であり、造血不全患者に行う事は多くの場合困難である。画像検査を用いて間接的に評価する手法が確立しており、MRI を用いた T2\*(R2\*)法<sup>6,7)</sup>や SQUID 法<sup>8)</sup>は LIC を比較的正確に測定できるが、わが国では測定できる施設は限られている。このため、診療現場では血清フェリチン値が評価指標として用いられている。

輸血後鉄過剰症は、血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上であり、かつ総赤血球輸血量 20 単位 (小児の場合、ヒト赤血球液 50 mL/体重 kg) 以上の場合に診断される。LIC と血清フェリチンの定量的関係は明確になっていないが、最近報告されたメタアナリシスによれば、フェリチン値が約 500 ng/mL 以上であればほぼ LIC 3.2 mg/gLDw 以上と想定されることが、一つの根拠である<sup>9)</sup>。また、血清フェリチン値は鉄過剰以外でも高値になることが知られている。このためフェリチン値以外に総輸血量を考慮することで輸血後鉄過剰症の診断がより確実になる。総輸血量と LIC の関係ではサラセミア患者のデータより導き出された Angelucci らによる換算式が一般に用いられており<sup>10)</sup>、これによると LIC 3.2 mg/gLDw はわが国の赤血球液約 18 単位に相当することになるため、本診療ガイドでは総輸血量 20 単位を診断条件に加えることとしている。ただ、上記換算式から想定される数値はあくまでも概算値であり、LIC 3.2 mg/gLDw には輸血後鉄過剰に至る前に持っていた生理的な鉄貯蔵 (個人差あり) も含むため、総輸血量 20 単位未満でも LIC 3.2 mg/gLDw 以上に達し、鉄過剰症の診断が適切と考えられる症例の存在は否定できない。このため、フェリチン値 500 ng/mL 以上であり、かつ輸血量の増大と共に血清フェリチン値が増加する場合など輸血後鉄過剰症を疑う合理性のある症例では、輸血後鉄過剰症診断例と同様の注意を払うことが望ましいことを本改訂版では追記した。

鉄過剰症診断後は血清フェリチン値および臓器障害 (肝障害、心不全、内分泌機能異常など) の有無を定期的にモニターすることが推奨される。

### 3-4 治療

輸血後鉄過剰症では除鉄治療を行う。その主たる目的は、過剰鉄を除去することによる臓器障害の回避および改善である。除鉄治療後にはフェリチン値の低下と共に、肝障害の改善 (トランスアミナーゼの低下) が認められる<sup>11)</sup>。

除鉄治療の選択肢としては、一般的に瀉血と鉄キレート療法が挙げられるが、造血障害による輸血後鉄過剰症では、造血障害の完全回復後 (例えば造血幹細胞移植による完全寛解後など) を除いて鉄キレート療法が唯一の選択肢となる。

#### 3-4-1 治療対象

鉄キレート薬による除鉄には一定の時間を要する。除鉄に要する期間は鉄過剰の程度や輸血量に依存するため症例毎に異なるが、十分なフェリチン値の低下には少なくとも半年～1

年以上を要するため<sup>11)</sup>、鉄キレート療法は1年以上の予後が見込まれる症例が最もよい適応と考えられる。しかし、鉄過剰症に起因する臓器障害が既に認められている症例では、予後が短いと考えられる場合でも、臓器障害の軽減目的に除鉄治療は考慮されてよい。除鉄治療の適応は、見込まれる予後が主要な判断基準であるが、実際の施行は患者の状況を考慮して個々の症例毎に決定すべきと考えられる。

除鉄治療の主たる目的は臓器障害の回避と改善であるが、低リスク MDS では適切な鉄キレート療法によって予後延長が認められることが、メタアナリシスを含む複数の後方視的解析(一部は前方視的)<sup>12-18)</sup>によって報告されている。また、近年行われた低リスク MDS を対象としたランダム化第 II 相試験 (TELESTO 試験) では、DFX はプラセボと比較して心機能・肝機能の増悪や白血病への進展、死亡をイベントとした無イベント生存期間を延長したことが報告されており<sup>19)</sup>、これらの知見から、低リスク MDS 症例では鉄キレート療法の施行が推奨される。一方、高リスク MDS 症例では同様の予後延長効果を示したエビデンスは報告されていないため、高リスク MDS 症例では生存期間の延長を目的とした積極的な鉄キレート療法は推奨されない。しかし、複数の報告により、高リスク MDS を含む移植症例では移植前高フェリチン血症が移植後非再発死亡<sup>20-23)</sup>あるいは全死亡<sup>24)</sup>のリスクファクターであることが示されており、移植前キレート治療によってフェリチン値が低下した症例では移植後非再発死亡率の低下が報告されていることから<sup>25)</sup>、造血幹細胞移植を予定している症例では鉄キレート療法を検討すべきであろう。

なお、複数の臨床研究および症例報告により、一部の鉄過剰症例では鉄キレート療法後に造血改善を認めることが明らかになってきた。多数例を対象とした報告はほとんどが低リスク MDS (IPSS : Low~Intermediate-1) を対象にしたものであるが、最近報告された4つの研究を総覧すると、DFX による治療後に 11%~21.5%の症例で赤血球系の改善、15%~22%で好中球系の改善、13%~22%で血小板の改善が認められている<sup>11, 26-28)</sup>。このうち3研究ではサイトカイン製剤や化学療法を受けた患者が解析から除外されているため<sup>26-28)</sup>、血球改善は DFX 治療による直接的な影響であることが示唆される。前述の DFX とプラセボによるランダム化第 II 相試験 (TELESTO 試験)<sup>19)</sup>では、造血改善を認めた症例は DFX 群で 39.6%、プラセボ群で 27.6%であった。サイトカイン投与など MDS に対する並行治療の影響を排除した場合、造血改善は DFX 群 22.3%、プラセボ群 20.6%であり、両群に明確な差は認められていない。つまり、前方視的試験では DFX による造血改善能は証明されなかったが、本試験ではプラセボ群に早期脱落症例が多く、脱落后にキレート療法を行った症例が含まれていることから、長期観察ではクロスオーバーによる影響が出ている可能性が否定できないことに注意が必要であり、本試験からキレート療法による造血改善効果について明確な結論を導くのは難しいと考えられる。なお、同様の造血改善は DFO でも報告されており、Jensen らによると DFO 投与後に 63%の症例で赤血球輸血量が半分以下となり、45%の症例では赤血球輸血から離脱したことが示されているため<sup>29)</sup>、血球改善は特定のキレート薬によるものではなく、除鉄そのものの効果であることが示唆される。

以上のことより、鉄キレート療法によって一部症例では血球改善が期待できると想定される。しかし、造血改善が認められる症例は全体の 10%~20%程度であり、鉄キレート療法による血球改善機構は明確になっておらず、改善が期待される症例の特徴なども明らかになっていないため、造血改善を主たる目的として鉄キレート療法を行うことは現時点では不適切と考えられる。

### 3-4-2 治療の開始時期

鉄過剰症の治療は臓器障害の発生や予後への影響を考慮して開始時期を決定する必要があるが、現時点で治療開始時期と臨床経過の関連について検討した報告はない。

MDS においては血清フェリチン値が 1,000 ng/mL 以上の症例で生存期間が短縮することが以前より複数の解析で示されており<sup>30-32</sup>、各国のガイドラインではフェリチン値 1,000 ng/mL が治療開始の指標として採用されている<sup>33-35</sup>。そして、わが国では、当研究班の日本人を対象とした調査結果において、肝障害・心筋障害などの臓器障害を認めた症例の 90%以上でフェリチン値は 1,000 ng/mL 以上であることが明らかになっている<sup>1)</sup>。そして、高頻度に臓器障害が認められる目安とされる LIC 7 mg/gDw に相当する輸血量は 40 単位であるが<sup>10)</sup>、総赤血球輸血量 40 単位以上で約 75%の患者が血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上になることが示されている。

以上のことから、国際的ハーモナイゼーションの観点もあり、わが国においても血清フェリチン値 1,000 ng/mL を鉄キレート療法の開始基準とした。しかし、フェリチン値は炎症など他疾患の影響を受けることがあるため、フェリチン値が鉄過剰を十分に反映していない可能性がある場合には、総赤血球輸血量 40 単位以上を補助基準として用いるのが良い。鉄キレート療法の開始は、血清フェリチン値を主体に判断し、状況に応じて総輸血量を考慮することが推奨される。

### 3-4-3 治療薬

造血不全に伴う輸血後鉄過剰症では、造血不全症からの完全回復後でない限り、鉄キレート薬の使用が唯一の治療法となる。わが国では DFO と DFX が保険承認されているが、DFO は半減期の短い注射剤であり、十分な効果発現のためには連日長時間の注射を要する。このため、現時点では DFX (経口剤) が事実上の標準治療薬となる。DFX では腎障害・肝障害・消化器症状など特有の有害事象が認められるため、治療効果を示す鉄動態マーカー (血清フェリチン、血清鉄、不飽和鉄結合能 (unsaturated iron binding capacity, UIBC)) の他、これらの有害事象についても定期的にモニターを行う必要がある。

なお、最近トロンボポエチン受容体作動薬であるエルトロンボパグ (eltrombopag, EPAG) に鉄結合能が備わっており、鉄キレート効果を持つことが報告された。通常体の EPAG に鉄結合部位は存在しないが、EPAG には互変異性体が存在し、この異性体が強い鉄結合能を持つことが証明されている<sup>36)</sup>。EPAG は細胞内の鉄をキレートし、細胞外に鉄を排出することが

白血病細胞株を用いた *in vitro* 実験で示されており<sup>37)</sup>、実際に EPAG 投与患者では血清鉄の増加が報告されている<sup>38,39)</sup>。また、EPAG による造血幹細胞刺激効果が鉄キレートによって制御されている可能性が示されている<sup>40)</sup>。興味深いことに EPAG 投与例では血清鉄は増加するものの、血清中の不安定鉄 (LPI) や非トランスフェリン結合鉄 (non transferrin bound iron, NTBI) の増加が認められないことが報告されており<sup>41)</sup>、EPAG による鉄キレートメカニズムの詳細な解明が待たれている。

#### 3-4-4 治療目標

鉄キレート療法は、有害事象が認められない限り十分な除鉄が認められるまで継続する。治療時の適切なフェリチン目標値について検討した臨床報告はないため、除鉄治療は輸血後鉄過剰症の診断基準である 500 ng/mL を目標に継続することが現時点では妥当と考えられる。輸血後鉄過剰症の治療において 500 ng/mL 以下までフェリチン値を低下させることの有用性、安全性は十分には検証されていない。

#### 【参考文献】

- 1) Takatoku M, et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78 (6): 487-494, 2007.
- 2) Lee JW. Iron chelation therapy in the myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: a review of experience in South Korea. *Int J Hematol* 88 (1): 16-23, 2008.
- 3) Labranche R, et al.: Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *Radiographics* 38 (2): 392-412, 2018.
- 4) Olivieri NF and Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 89 (3): 739-761, 1997.
- 5) Ruefer A, et al.: Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss Med Wkly* 147: w14550, 2017.
- 6) Wood JC, et al.: MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 106 (4): 1460-1465, 2005.
- 7) Hankins JS, et al.: R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 113 (20): 4853-4855, 2009.
- 8) Brittenham GM, et al.: Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 307 (27): 1671-1675, 1982.
- 9) Garcia-Casal MN, et al.: Are Current Serum and Plasma Ferritin Cut-offs for Iron Deficiency and Overload Accurate and Reflecting Iron Status? A Systematic Review. *Arch Med Res* 49 (6): 405-417, 2018.

- 10) Angelucci E, et al.: Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 343 (5): 327-331, 2000.
- 11) List AF, et al.: Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 30 (17): 2134-2139, 2012.
- 12) Lyons RM, et al.: Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 38 (2): 149-154, 2014.
- 13) Lyons RM, et al.: Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leuk Res* 56: 88-95, 2017.
- 14) Leitch HA, et al.: Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol* 179 (1): 83-97, 2017.
- 15) Rose C, et al.: Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res* 34 (7): 864-870, 2010.
- 16) Neukirchen J, et al.: Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res* 36 (8): 1067-1070, 2012.
- 17) Delforge M, et al.: Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 38 (5): 557-563, 2014.
- 18) Remacha AF, et al.: Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol* 94 (5): 779-787, 2015.
- 19) Angelucci E, et al.: Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 172 (8): 513-522, 2020.
- 20) Pullarkat V, et al.: Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 42 (12): 799-805, 2008.
- 21) Altes A, et al.: Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29 (12): 987-989, 2002.
- 22) Alessandrino EP, et al.: Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 95 (3): 476-484, 2010.
- 23) Armand P, et al.: Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol* 87 (6): 569-572, 2012.
- 24) Tanaka M, et al.: Clinical significance of pretransplant serum ferritin on the outcome of

allogeneic hematopoietic SCT: a prospective cohort study by the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Bone Marrow Transplant* 50 (5): 727-733, 2015.

25) Lee JW, et al.: Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 44 (12): 793-797, 2009.

26) Gattermann N, et al.: Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 97 (9): 1364-1371, 2012.

27) Nolte F, et al.: Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol* 92 (2): 191-198, 2013.

28) Angelucci E, et al.: Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol* 92 (6): 527-536, 2014.

29) Jensen PD, et al.: The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 94 (2): 288-299, 1996.

30) Malcovati L, et al.: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 23 (30): 7594-7603, 2005.

31) Garcia-Manero G, et al.: A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 22 (3): 538-543, 2008.

32) Pileggi C, et al.: Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 12 (6): e0179016, 2017.

33) Bennett JM and Overload MDSFsWGoTI. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 83 (11): 858-861, 2008.

34) Wells RA, et al.: Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res* 32 (9): 1338-1353, 2008.

35) Mittelman M, et al.: Iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes: consensus conference guidelines. *Isr Med Assoc J* 10 (5): 374-376, 2008.

36) Vlachodimitropoulou E, et al.: Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood* 130 (17): 1923-1933, 2017.

37) Roth M, et al.: Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood* 120 (2): 386-394, 2012.

38) Zhao Z, et al.: Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. *Blood* 131 (21): 2399-2402, 2018.

39) Fattizzo B, et al.: Iron mobilization in a real life cohort of aplastic anemia patients treated



with eltrombopag. *Am J Hematol* 94 (9): E237-E239, 2019.

40) Kao YR, et al.: Thrombopoietin receptor-independent stimulation of hematopoietic stem cells by eltrombopag. *Sci Transl Med* 10 (458), 2018.

41) Caillon H, et al.: Eltrombopag induces major non-toxic hypersiderraemia. *Br J Haematol* 186 (2): 365-366, 2019.

## 第4章 輸血後鉄過剰症 Clinical Questions

貧血性造血不全症では、頻回の赤血球輸血が必要となることが多い。ヒトには積極的な鉄の排出機構が備わっていないため、頻回の赤血球輸血は最終的に鉄過剰症をきたす。

このため、赤血球輸血開始後は体内鉄量をモニターし、鉄過剰症の発症に気を配る必要がある。しかし、体内鉄量の指標として用いられる肝臓内の鉄量(肝鉄濃度)を測定するためには肝生検あるいはMRI検査が必要であるが、これらの検査をルーチンに行うことは多くの場合困難である。このため、臨床的には血清フェリチンのモニターを行うことで体内鉄量の評価を行う(CQ-1)

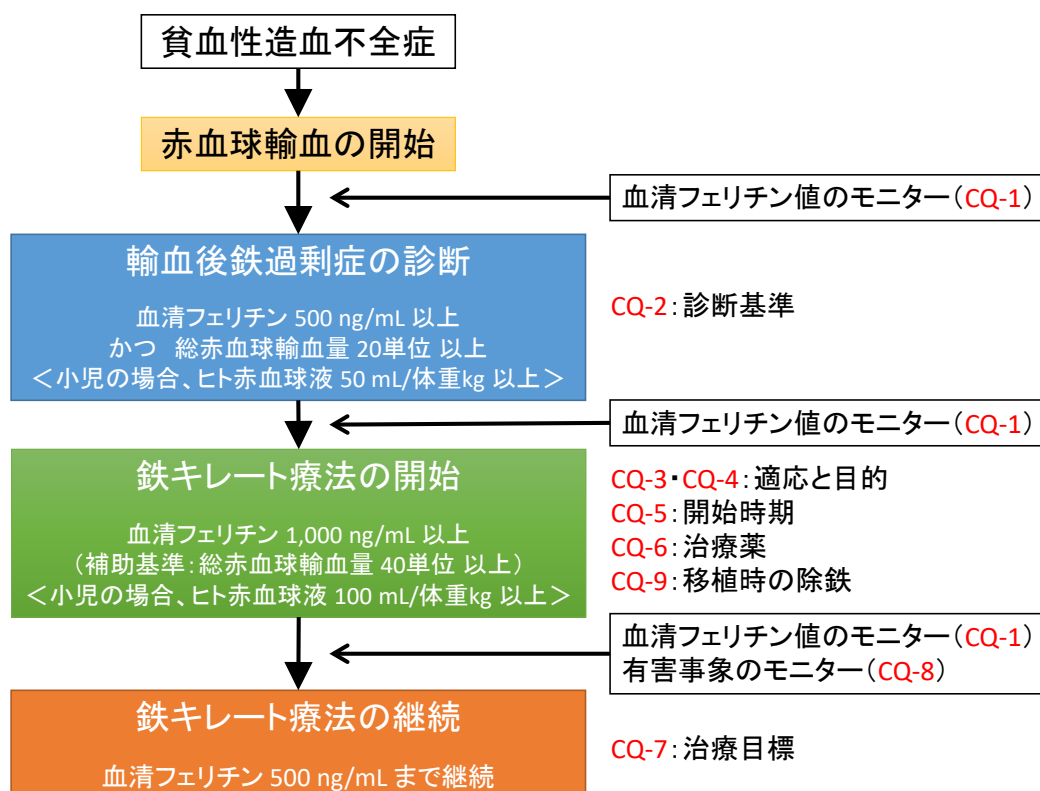
輸血量の増加に伴い、血清フェリチン値は増加する。鉄過剰症の診断は体内鉄総量の絶対値および輸血歴を考慮して、血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上かつ総赤血球輸血量 20 単位(小児の場合、ヒト赤血球液 50 mL/体重 kg) 以上の場合に診断する(CQ-2)。ただし、症例によっては輸血量が 20 単位に満たない場合でも鉄過剰状態に達している可能性が否定できないため、フェリチン値が 500 ng/mL 以上であり、輸血量の増大に伴いフェリチン値が増加するなど、鉄過剰症を疑う合理性のある症例では、鉄過剰症と同様の注意を払うことが望ましい(CQ-2)。

造血不全症における輸血後鉄過剰症では、造血能が完全に回復した一部症例を除いて瀉血は適応にならず鉄キレート療法を行う。十分な薬剤投与効果を得るためにはデフェラシロクスの内服が推奨される(CQ-6)。鉄キレート療法は過剰鉄による臓器障害の回避および改善を目的に行うが、低リスク MDS など一部の疾患では生命予後の延長を期待することができる(CQ-3)。鉄キレート療法後に造血回復が見られることもあるが、そのような症例は一部であり、造血改善機構も明らかになっていないため、現時点で造血改善を主たる目的に鉄キレート療法を行うことは推奨されない(CQ-4)。鉄キレート療法の治療効果が発揮されるには一定の期間を要するため、1 年以上の予後が見込まれる貧血性造血不全症患者が最も良い治療適応であるが、既に臓器障害が出現している場合などでは適応を考慮してよい(CQ-3)。

鉄キレート療法は血清フェリチン値が 1,000 ng/mL を超過したところで開始する。フェリチン値が体内鉄量を反映していないと考えられる場合は、総輸血量 40 単位(小児の場合、ヒト赤血球液 100 mL/体重 kg) 以上を参考にする(CQ-5)。治療開始後も血清フェリチン値のモニターを継続し、500 ng/mL 以下になるまで治療を継続する(CQ-7)。鉄キレート薬投与中には有害事象の発生に注意する(CQ-8)。

高フェリチン血症は移植関連死亡率の増加に関連していることが多数報告されており、移植前キレート療法で血清フェリチン値が低下した症例における移植関連死亡率の低下が報告されているため、造血幹細胞移植を予定している鉄過剰症例ではキレート療法に影響する併存症や併用薬を評価し、可能であれば鉄キレート療法を行い鉄過剰状態を是正することが推奨される(CQ-9.1)。そして、造血幹細胞移植後に鉄過剰症が持続する症例では、移植後の

合併症など患者の状態を考慮し、可能であれば鉄キレート療法あるいは瀉血療法を検討する(CQ-9.2)。デフェラシロクスをシクロスポリンやタクロリムスと併用する場合は、薬剤血中濃度や腎障害の発生に注意する必要がある。



## Clinical Questions

### 推奨のレベル

- カテゴリー1: 高レベルのエビデンス(例: ランダム化比較試験)に基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。
- カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスが存在する。
- カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づく推奨で、統一したコンセンサスは存在しない(ただし大きな意見の不一致もない)
- カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。
- カテゴリー4: 無効性あるいは害を示すエビデンスがあり、行わないよう進められるコンセンサスが存在する。

### エビデンスレベル

#### 研究デザインの質

1. ランダム化比較試験
  - i ダブルブラインド
  - ii ブラインドなし
2. ランダム化されていない前方視的比較試験
3. 症例集積研究
  - i ポピュレーションベースの継続的症例集団
  - ii ポピュレーションベースではない継続的症例集団
  - iii 継続的ではない症例集団

#### 研究エンドポイントの質

- A. 全生存
- B. Cause-specific survival
- C. 質の高い QOL 研究
- D. 間接的なエンドポイント
  - i 無イベント生存割合または期間(event-free survival: EFS)
  - ii 無病生存割合または期間(disease-free survival: DFS)
  - iii 無増悪生存割合または期間(progression-free survival: PFS)
  - iv 治療反応割合(tumor response rate)など

#### CQ-1 輸血開始後の鉄動態のモニター法にはどのようなものがあるか。

- (推奨グレード: カテゴリー2A) 輸血依存となった時点で、鉄蓄積量の指標として血清フェリチン値を定期的に測定する。
- (推奨グレード: カテゴリー2A) 施行可能な施設では、MRI を用いた T2\*法による肝鉄濃度測定を行って体内鉄量を評価する。

肝生検で得られた組織中の肝鉄濃度を測定することが生体鉄量の gold standard と考えられてきたが、肝生検には侵襲性があることからルーチンには用いられていない。

血漿中のトランスフェリンは無機鉄と強固に結合し、体内への鉄の遊離が抑制されているが、鉄過剰状態では非トランスフェリン結合鉄(non-transferrin bound iron, NTBI)が生じる。トランスフェリン飽和度(=(血清鉄濃度)/(総鉄結合能(TIBC)) ×100(%))は正常の生理的条件下では30%程度であるが、トランスフェリン飽和度の上昇とともに血清中にNTBIが検出され、70~80%を超えるとNTBIが有意に上昇する<sup>2,5)</sup>。ただし、トランスフェリン飽和度は血清鉄・TIBCともに炎症や栄養状態などの影響を受けやすいことが知られている<sup>6,7)</sup>。NTBIの測定は施設間で共通した測定法が確立しておらず、鉄動態のモニター法としては用いられていない。

血清フェリチン濃度の上昇は、体内貯蔵鉄の指標として簡便かつ安価で侵襲性が低い方法であることから広く用いられている。北米における輸血依存サラセミア患者における解析においては、血清フェリチン濃度と心イベントの発生に有意な相関がみられ、血清フェリチン濃度2,500 ng/mLを境に急激に心疾患の発生が増加することが示されている<sup>8)</sup>。わが国において2005年に本研究班において行われた調査では、フェリチン濃度の異常高値の閾値として1,000 ng/mLが用いられた。輸血総量とフェリチン異常高値の間には有意な正の相関がみられ、フェリチン異常高値が50%および75%の患者において認められる輸血量はそれぞれ21.5単位および43.4単位であることが示された<sup>9)</sup>。血清フェリチン値はアスコルビン酸欠乏、発熱、急性炎症、肝障害、溶血、無効造血等多数の因子によって影響を受け必ずしも体内の鉄量との相関が十分でないとされているが、より直接的に鉄動態をモニターする簡便な方法が得られないことから、欧米各国のガイドラインでも鉄動態のモニター法として採用されている<sup>10)</sup>。本研究班における2008年版の診療ガイドにおいても、欧米のガイドラインとの整合性も考慮し40単位を超える赤血球輸血歴のある患者において血清フェリチン濃度の少なくとも3か月毎の測定を推奨している<sup>11)</sup>。

著しい肝の鉄過剰状態では腹部超音波検査における高エコー像や腹部CT検査におけるCT値の上昇がみられるが、これらの検査では鉄過剰症の初期の段階で定量的に鉄沈着を評価することができない。非侵襲的に臓器に沈着した鉄を直接的に測定する方法としては超電導量子干渉計(superconducting quantum interference device, SQUID)を用いた方法があり、肝生検で得られた組織の鉄濃度と良好な相関が得られることが報告されているが<sup>12)</sup>、世界でも極めて限られた施設でしか施行できない。それに対し、MRIを用いた肝鉄濃度測定法は鉄

が T1、T2 および T2\*緩和時間を短縮させる特性を利用するものであり、T2 および T2\*の逆数である R2 および R2\*が鉄濃度と比例して変化することを利用して臓器の鉄濃度を測定する。鉄過剰状態にある患者において、R2\*-MRI 法で得られた肝鉄濃度と生検検体から得られた実測値が良く相関することが示されている<sup>13,14</sup>。わが国においても測定可能な機器および解析ソフトウェアが備えられた施設が増加しつつあり、臓器への鉄沈着を非侵襲的に直接測定できる方法として利用できる可能性がある。

- 1). Breuer W, et al.: The assessment of serum nontransferrin-bound iron in chelation therapy and iron supplementation. *Blood* 95 (9): 2975-2982, 2000. (3iii)
- 2). Le Lan C, et al.: Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 105 (11): 4527-4531, 2005. (3iii)
- 3). Breuer W, et al.: The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 23 (3): 185-192, 2000. (Review)
- 4). de Valk B, et al.: Non-transferrin-bound iron is present in serum of hereditary haemochromatosis heterozygotes. *Eur J Clin Invest* 30 (3): 248-251, 2000. (3iii)
- 5). Ruefer A, et al.: Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss Med Wkly* 147: w14550, 2017. (Review)
- 6). Ferrucci L, et al.: Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 115 (18): 3810-3816, 2010. (3iii)
- 7). Bross R, et al.: Association of serum total iron-binding capacity and its changes over time with nutritional and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 29 (6): 571-581, 2009. (3iii)
- 8). Olivieri NF, et al.: Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 331 (9): 574-578, 1994. (3iiiDi)
- 9). Takatoku M, et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78 (6): 487-494, 2007. (3iii)
- 10). Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 88 (1): 24-29, 2008. (Review)
- 11). 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. 特発性造血障害に関する調査研究(平成 20 年度)(研究代表者:小澤敬也), 2009. (Guideline)
- 12). Brittenham GM, et al.: Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 307 (27): 1671-1675, 1982. (3iii)
- 13). Wood JC, et al.: MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration

in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 106 (4): 1460-1465, 2005. (3iii)

14). Hankins JS, et al.: R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 113 (20): 4853-4855, 2009. (3iii)

## CQ-2 輸血後鉄過剰症の診断基準として何が推奨されるか。

- (推奨グレード:カテゴリー2B) 血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上であり、かつ総赤血球輸血量 20 単位(小児の場合、ヒト赤血球液 50 mL/体重 kg)以上の場合、輸血後鉄過剰症と診断する。
- (推奨グレード:カテゴリー2B) 総輸血量が 20 単位未満の場合でも、血清フェリチン値が 500 ng/mL 以上であり、輸血量の増大に従いフェリチン値が増加する場合など輸血後鉄過剰症を疑う合理性のある症例では、輸血後鉄過剰症と同様の注意を払うことが望ましい。

輸血後鉄過剰症は、頻回の赤血球輸血を原因とする体内鉄過剰症と定義される。体内鉄総量は肝鉄濃度(liver iron concentration, LIC)を用いて間接的に評価されるが、LIC の評価には肝生検あるいは MRI による鉄量測定が必要であり、患者の状態や医療設備を考慮すると、これらの検査を標準的に行うことは困難である。以上のことから、一般的には鉄量評価の指標として血清フェリチン値を用いるのが妥当と考えられる。

フェリチン値は年齢や性別によって影響を受けることが知られており、世界的に統一された基準値は存在しない。現在 WHO では男性 300 ng/mL、女性 200 ng/mL を正常上限と提唱しているが<sup>1)</sup>、その他に 12~300 ng/mL<sup>2)</sup>とするものや 25~250 ng/mL<sup>3)</sup>とするものなどが存在する。日本の検査機関では男性 300 ng/mL 程度、女性 100~150 ng/mL 程度を正常上限としているものが多い。軽度のフェリチン増加は炎症性疾患や慢性肝障害、造血器腫瘍を含む悪性腫瘍、無効造血によっても認められ、輸血による過剰鉄の影響と見分けることは困難であるため、LIC との相関を検討して基準となるフェリチン値を決定する必要がある。

LIC の正常参考値は 1.8 mg/g 肝乾燥重量(g liver dry weight, gLDw) 未満とされており、3.2 mg/gLDw 以上が鉄過剰の一つの指標とされる<sup>4,5)</sup>。LIC と血清フェリチン値には正の相関が認められるものの、実際の相関には相当な個人差があるため正確な換算式の作成は困難である。しかし、近年行われた LIC と血清フェリチン値を比較したメタアナリシスの結果によると、原発性を含む鉄過剰症患者において、LIC 3.2 mg/gLDw 未満の症例における血清フェリチン平均値は 401.16 ng/mL であり、限られたデータ解析の結果ではあるが鉄過剰症診断の基準として 500 ng/mL が提案されている<sup>6)</sup>。

一方、LIC 3.2 mg/gLDw に相当する輸血量は、Angelucci らによる換算式(サラセミア患者のデータより導かれた換算式)<sup>7)</sup>を用いると体重 50 kg の場合、約 18 単位(日本の輸血単位に換算)と計算される。本研究班が行った調査において総赤血球輸血量 20 単位で約半数の患者が血清フェリチン値 1,000 ng/mL を超過することが分かっているため<sup>8)</sup>、輸血の影響がほぼ確実と考えられる輸血量として 20 単位は妥当な数値と考えられる。

以上のことから、輸血後鉄過剰症の診断は、血清フェリチン 500 ng/mL 以上、かつ総赤血球輸血量 20 単位以上で行うのが妥当と考えられる。しかし、肝鉄濃度を基準として考える場合、LIC 3.2 mg/gLDw には輸血後鉄過剰に至る前に持っていた生理的な鉄貯蔵(個人差が



想定される)を含むため、総輸血量 20 単位未満でも LIC 3.2 mg/ gLDw 以上に達し、鉄過剰症の診断が適切と考えられる症例の存在は否定できない。このため、フェリチン値 500 ng/mL 以上であり、かつ輸血量の増大と共に血清フェリチン値が増加する場合など輸血後鉄過剰症を疑う合理性のある症例では、輸血後鉄過剰症と同様の注意を払うことが望ましい。

- 1). World Health Organization (2011). Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations., World Health Organization,. 2011, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85843>. (Review)
- 2). Lipschitz DA, et al.: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 290 (22): 1213-1216, 1974. (3iii)
- 3). 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改定第3版. 響文堂, 札幌, 2015. (Guideline, Review)
- 4). Labranche R, et al.: Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *Radiographics* 38 (2): 392-412, 2018. (Review)
- 5). Olivieri NF and Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 89 (3): 739-761, 1997. (Review)
- 6). Garcia-Casal MN, et al.: Are Current Serum and Plasma Ferritin Cut-offs for Iron Deficiency and Overload Accurate and Reflecting Iron Status? A Systematic Review. *Arch Med Res* 49 (6): 405-417, 2018. (3iii, meta-analysis)
- 7). Angelucci E, et al.: Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 343 (5): 327-331, 2000. (3iii)
- 8). Takatoku M, et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78 (6): 487-494, 2007. (3iii)

### CQ-3 輸血後鉄過剰症で推奨される治療適応と目的は何か。

- (推奨グレード:カテゴリー2B) 1年以上の予後が見込まれる貧血性造血不全症が最もよい治療対象である。
- (推奨グレード:カテゴリー2B) 臓器障害が出現している症例など治療に合理性がある場合には、予後にかかわらず個々の症例の事情に鑑みて適応を考慮する。
- (推奨グレード:カテゴリー2A) 低リスク MDS に対しては、生命予後の延長が期待されるため鉄キレート療法を施行する。
- (推奨グレード:カテゴリー2B) 造血幹細胞移植を予定する症例では、キレート療法に影響する併存症・併用薬を評価した上で、可能であれば鉄キレート療法を行う。
- (推奨グレード:カテゴリー2A) その他の貧血性造血不全症に対しては、生存期間延長のエビデンスはないが、過剰鉄による臓器障害の回避および改善を目的に鉄キレート療法を行う。

輸血後鉄過剰症では除鉄治療を行うが、その主たる目的は、過剰鉄を除去することによる臓器障害の回避および改善である。

除鉄治療による過剰鉄の排出、フェリチン値の減少、および肝障害・心筋障害などの十分な改善には、過剰鉄量や輸血量にも依存するが、少なくとも半年～1年程度以上の期間を要する<sup>1,2)</sup>。このため、一定期間の予後が見込めない患者に対しては、臓器障害の回避および改善において十分な治療効果は期待できない。一般的には、除鉄治療の対象として1年以上の予後が見込まれる症例が最もよい適応と考えられる。しかし、既に鉄過剰症に起因する臓器障害が認められる症例などでは、予後が短く十分な治療効果は想定されなくても、現存する臓器障害の軽減目的に除鉄治療を行うことは考慮されてもよい。除鉄治療の適応は、見込まれる予後が主要な判断基準であるが、実際の施行は患者の状況を考慮して個々の症例毎に決定すべきと考えられる。

また、低リスク MDS 症例では、複数の後方視的解析(一部は前方視的)によって、適切な除鉄が生命予後の延長に寄与することが報告されており<sup>3-9)</sup>、Abraham らによるメタ解析の結果では、除鉄治療によって予後は1.907倍(95%CI:1.859-1.956)に延長すると計算されている<sup>2)</sup>。また、近年行われた低リスク MDS を対象としたランダム化第II相試験(TELESTO 試験)では、デフェラシロクスはプラセボと比較して心機能・肝機能の増悪や白血病への進展、死亡をイベントとした、無イベント生存期間を延長したことが報告されており<sup>10)</sup>、以上の解析結果より低リスク MDS では予後延長を目的とした除鉄治療が推奨される。

高リスク MDS 症例においては、除鉄治療による予後延長効果は証明されていないため、生存期間の延長を目的とした積極的な除鉄治療は推奨されない。しかし、複数の報告により、高リスク MDS を含む移植症例においては移植前高フェリチン血症が移植後非再発死亡<sup>11-15)</sup>、あるいは全死亡<sup>16)</sup>のリスクファクターであることが示されており、移植前キレート治療によって血清フェリチン値が十分に低下した症例では移植後非再発死亡率の低下が報告されていること

から<sup>17)</sup>、造血幹細胞移植を予定している症例ではキレート療法に影響する併存症、併用薬を評価した上で、可能であれば鉄キレート療法を行うのが良いと考えられる。ただし、肝鉄濃度に基づいて診断された移植前鉄過剰症の有無と移植後予後の関係については、高肝鉄濃度で予後不良とするもの<sup>15)</sup>と予後は同等<sup>14)</sup>とする異なった結果が報告されていることから、高フェリチン血症による移植後予後への影響が全て鉄過剰症によって引き起こされるものかどうか、さらに検証が必要である。

その他の貧血性造血不全症については明確に生命予後の延長を証明した報告はないが、過剰鉄を除去することによる臓器障害の回避および改善を目的とした除鉄治療は有用である。想定される予後や臓器障害の状態を考慮して治療適応を検討する。

- 1). List AF, et al.: Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 30 (17): 2134-2139, 2012. (3iiiDiv)
- 2). Abraham I, et al.: Survival outcomes in iron chelated and non-chelated patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: Review and pooled analysis of observational studies. *Leuk Res* 57: 104-108, 2017. (3iiiA, meta-analysis)
- 3). Lyons RM, et al.: Comparison of 24-month outcomes in chelated and non-chelated lower-risk patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. *Leuk Res* 38 (2): 149-154, 2014. (3iiA)
- 4). Lyons RM, et al.: Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. *Leuk Res* 56: 88-95, 2017. (3iiA)
- 5). Leitch HA, et al.: Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol* 179 (1): 83-97, 2017. (3iiA)
- 6). Rose C, et al.: Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leuk Res* 34 (7): 864-870, 2010. (3iiiA)
- 7). Neukirchen J, et al.: Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res* 36 (8): 1067-1070, 2012. (3iiA)
- 8). Delforge M, et al.: Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 38 (5): 557-563, 2014. (3iiiA)
- 9). Remacha AF, et al.: Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. *Ann Hematol* 94 (5): 779-787, 2015.

(3iiiA)

- 10). Angelucci E, et al.: Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 172 (8): 513-522, 2020. (3iiiDi)
- 11). Pullarkat V, et al.: Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 42 (12): 799-805, 2008. (3iiiA)
- 12). Altes A, et al.: Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29 (12): 987-989, 2002. (3iiiA)
- 13). Alessandrino EP, et al.: Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 95 (3): 476-484, 2010. (3iiA)
- 14). Armand P, et al.: Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol* 87 (6): 569-572, 2012. (3iiiA)
- 15). Wermke M, et al.: MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 18 (23): 6460-6468, 2012. (3iiiA)
- 16). Tanaka M, et al.: Clinical significance of pretransplant serum ferritin on the outcome of allogeneic hematopoietic SCT: a prospective cohort study by the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Bone Marrow Transplant* 50 (5): 727-733, 2015. (2iiDiv)
- 17). Lee JW, et al.: Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 44 (12): 793-797, 2009. (3iiiA)

#### CQ-4 血球数の改善を目的として鉄キレート薬を投与すべきか。

- (推奨グレード: カテゴリー2A) 鉄キレート療法によって血球数が回復する症例は一部に存在する。しかし、血球回復を主たる目的とした鉄キレート療法の施行は推奨されない。

鉄キレート療法後の血球回復については、症例報告レベルから複数症例を対象としたコホート研究まで報告が蓄積されている。多数例を対象とした臨床研究はほとんどが低リスク MDS (IPSS: Low~Intermediate-1) を対象にしたものであるが、List らによるデフェラシロクスの効果を検討した多施設前方視的試験 (n=176) では赤血球系改善が 15%、好中球系改善が 15%、血小板改善が 22% に認められている<sup>1)</sup>。また、Gattermann らによるデフェラシロクス投与量の最適化を検討した国際共同臨床試験 (EPIC 試験) (n=247) の後解析結果によると赤血球改善 21.5%、好中球改善 22%、血小板改善 13% であり<sup>2)</sup>、Nolte らによる同様のデフェラシロクス投与量最適化を検討した多施設前方視的試験 (n=50) では 18% に何らかの血液学改善<sup>3)</sup>、Angelucci らによるデフェラシロクスの効果を検討した多施設前方視的試験 (GIMEMA MDS0306 試験) (n=152) の結果では、赤血球輸血離脱が 15.5% に認められたことが報告されている<sup>4)</sup>。後3者ではサイトカイン製剤や化学療法を受けた患者が除外されており、血球改善はデフェラシロクスの直接的な影響であることが想定される。

一方、近年行われた低リスク MDS を対象としたランダム化第 II 相試験 (TELESTO 試験) では<sup>5)</sup>、造血改善を認めた症例はデフェラシロクス群で 39.6%、プラセボ群で 27.6% であった。サイトカイン投与など MDS に対する並行治療の影響を排除した場合、造血改善はデフェラシロクス群 22.3%、プラセボ群 20.6% であり、両群に明確な差は認められていない。つまり、本前方視的試験ではデフェラシロクスによる造血改善能は証明されなかったが、本試験ではプラセボ群に早期脱落症例が多く、脱落后にキレート療法を行った症例が含まれていることから、長期観察ではクロスオーバーによる影響が出ている可能性が否定できないことに注意が必要であり、本試験からキレート療法による造血改善効果について明確な結論を導くのは難しいと考えられる。

なお、デフェロキサミンで鉄キレート療法を行った MDS 症例 11 例において 7 例 (63%) で赤血球輸血量が 50% 以下に減少し、そのうち 5 例 (45%) では 18~26 ヶ月以降に赤血球輸血が不要になったことが Jensen らによって報告されているため<sup>6)</sup>、血球改善は特定のキレート薬に依存するものではないことが示唆される。

その他、鉄キレート療法後の血球改善を示す症例報告も複数存在することから、鉄キレート療法によって一部症例では血球改善が期待できると想定される。しかし、造血改善が認められる症例は全体の 10%~20% 程度であり、鉄キレート療法による血球改善機構は明確にならず、改善が期待される症例の特徴なども明らかになっていないため、現時点において造血改善を主たる目的として鉄キレート療法を行うことは推奨されない。

- 1). List AF, et al.: Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 30 (17): 2134-2139, 2012. (3iiiDiv)
- 2). Gattermann N, et al.: Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 97 (9): 1364-1371, 2012. (3iiiDiv)
- 3). Nolte F, et al.: Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann Hematol* 92 (2): 191-198, 2013. (3iiiDiv)
- 4). Angelucci E, et al.: Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol* 92 (6): 527-536, 2014. (3iiiDiv)
- 5). Angelucci E, et al.: Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 172 (8): 513-522, 2020. (3iiiDi)
- 6). Jensen PD, et al.: The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 94 (2): 288-299, 1996. (3iiiDiv)

CQ-5 輸血後鉄過剰症の適切な治療開始時期はいつか。

- (推奨グレード: カテゴリー2B) 連続する2回以上の測定で(2ヶ月間以上にわたって)血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上の場合に治療を開始する。
- (推奨グレード: カテゴリー2B) 炎症性疾患など血清フェリチン値に影響を与える因子の存在が想定される場合には、総赤血球輸血量 40 単位(小児の場合、ヒト赤血球液 100 mL/体重 kg)以上を参考に治療を開始する。

現時点で輸血後鉄過剰症の治療開始時期と臨床経過の関連について検討した解析は存在しない。鉄過剰症治療は臓器障害の発生や予後への影響を考慮して、適切な開始時期を決定する必要がある。

本診療ガイド初版発行(2009年)当時、MDSにおいて1,000 ng/mL以上の症例で予後が短縮することが示されており<sup>1,2)</sup>、さらに各国のガイドラインで治療開始時期として血清フェリチン値 1,000 ng/mL が広く用いられていたことから<sup>3-5)</sup>、国際的ハーモナイゼーションの観点もあり本診療ガイドでも同様の基準が採用された。本研究班の調査結果においても、肝障害・心筋障害などの臓器障害を認めた症例の90%以上でフェリチン値は1,000 ng/mL以上であり<sup>6)</sup>、血清フェリチン 1,000 ng/mL は臓器障害、予後短縮をきたす一つの指標と考えられる。

一方、高頻度に臓器障害が認められる目安とされる肝鉄濃度(LIC)は7 mg/ gLDWとされており、これに相当する輸血量はAngelucciらの換算式<sup>7)</sup>を用いると、体重50 kgではほぼ40単位と想定される。そして、本研究班の調査結果において総赤血球輸血量40単位以上で約75%の患者が血清フェリチン値1,000 ng/mL以上になることが示されていることから<sup>6)</sup>、フェリチン値1,000 ng/mLの他に、総赤血球輸血量40単位も臓器障害のリスクを示唆する輸血量と考えられる。

以上より、輸血後鉄過剰症の治療は血清フェリチン値1,000 ng/mL以上で開始することが妥当と考えられ、各国のガイドラインでも多くがこの基準を採用している。ただし、血清フェリチン値は強い炎症など他の要因でも増加するため、血清フェリチン値が鉄過剰を必ずしも反映していないと想定される場合には、総赤血球輸血量が40単位以上であることを参考にして治療開始の判断を行うことが望ましい。また、これらのエビデンスはほとんどがMDSにおけるものであり、他の貧血性造血不全症におけるデータは極めて限られているが、輸血適応の類似性からMDS以外の疾患においても同様の対応をとるのが合理的である。

なお、2017年に発表された造血幹細胞移植非施行MDS患者における血清フェリチン値と予後の関係を解析したメタアナリシスの結果によると、血清フェリチン値1,000 ng/mL以上だけではなく、500 ng/mL以上でも予後に有意差が認められることが報告されている<sup>8)</sup>。この結果はMDSにおいて血清フェリチン値500 ng/mL以上も予後短縮リスクであることを示しており、500 ng/mL以上での除鉄治療開始の可能性を示唆している。しかし、鉄キレート療法による臓器障害、予後改善の国際報告は多くが血清フェリチン値1,000 ng/mLを治療基準にしていることを考慮して、現時点ではMDSにおいても血清フェリチン値1,000 ng/mLを治療開始基準とする

のが妥当と考えられる。

- 1). Malcovati L, et al.: Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 23 (30): 7594-7603, 2005. (3iiiA)
- 2). Garcia-Manero G, et al.: A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 22 (3): 538-543, 2008. (3iiiA)
- 3). Bennett JM and Overload MDSFsWGoTI. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 83 (11): 858-861, 2008. (Guideline)
- 4). Wells RA, et al.: Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. *Leuk Res* 32 (9): 1338-1353, 2008. (Guideline)
- 5). Mittelman M, et al.: Iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes: consensus conference guidelines. *Isr Med Assoc J* 10 (5): 374-376, 2008. (Guideline)
- 6). Takatoku M, et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78 (6): 487-494, 2007. (3iii)
- 7). Angelucci E, et al.: Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 343 (5): 327-331, 2000. (3iii)
- 8). Pileggi C, et al.: Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 12 (6): e0179016, 2017. (3iiiA)



## CQ-6 輸血後鉄過剰症の適切な治療は何か。

- (推奨グレード: カテゴリー2A) 輸血後鉄過剰症の治療にはデフェラシロクス内服による鉄キレート療法を行う。

頻回の輸血による鉄過剰症の治療として、造血幹細胞移植等の治療により慢性貧血が改善した場合には、徐々に鉄過剰状態からの回復が得られることが多く、経過観察のみとしてもよい。一方、背景に造血不全が存在し継続的な輸血が必要である場合については、生体において鉄の排泄ルートがないことから、鉄過剰症による臓器障害の発現を抑制するために鉄キレート療法が必要となる。

2005年に本研究班において行われたアンケート調査「輸血後鉄過剰症の全国実態調査」の時点では、鉄キレート療法に使用可能な薬剤はデフェロキサミンのみであった。デフェロキサミンによる治療では連日の注射投与を行わなければ明瞭な治療効果が得られないことが本調査で示されており、在宅での持続皮下注射が承認されていないわが国の外来患者では連日投与が困難なためか、デフェロキサミンによる鉄キレート療法は輸血依存患者の半数に満たない数のみでしか行われておらず、さらにそのうち1割に満たない患者のみがデフェロキサミンの連日投与による治療を受けていることが明らかにされた<sup>1)</sup>。

経口鉄キレート薬として新たにデフェラシロクスが開発され<sup>2)</sup>、2008年にわが国でも欧米の患者と同様の薬物動態を確認する臨床試験の結果を踏まえ<sup>3)</sup>、輸血による慢性鉄過剰症(注射用鉄キレート薬治療が不適当な場合)を対象に承認され使用可能となった。デフェラシロクスは半減期が8~20時間と長く、1日1回の投与で有効血中濃度が維持できる。当初水に懸濁して内服する懸濁用錠剤として発売され(商品名:エクジェイド)、また空腹時の内服が必要であったが、バイオアベイラビリティが高められ、さらに食事の影響も受けにくくなった顆粒剤が開発され、わが国においても2017年に承認され使用可能となった(商品名:ジアドニュ)。新しい顆粒製剤においてはその12 mg/kgが従来の懸濁用錠の20 mg/kgと生物学的に同等とされる。なお、懸濁用錠剤はその後販売中止となり、現在では顆粒製剤(ジアドニュおよびジェネリック製剤)のみが使用可能である。

デフェラシロクス顆粒製剤は通常12 mg/kgを1日1回経口投与として開始するが、輸血量が比較的多くない患者(1か月あたり赤血球濃厚液7 mL/kg(成人では4単位)未満)においては6 mg/kgからの投与も検討する。同様に、高齢者や腎機能障害・肝機能障害を伴う患者では慎重な投与が望ましく、6 mg/kg以下の減量投与も考慮する。治療開始後は血清フェリチン濃度を月1回測定し、安全性、輸血量および治療目的を考慮し、3~6 mg/kgの間で段階的に増減を行う。

デフェラシロクスによる副作用は悪心・嘔吐・下痢・腹痛などの消化器症状が比較的多い。重篤な有害事象としては腎障害、肝障害、胃腸出血が報告されている。本剤の成分に対する過敏症の既往のある患者のほか、高度の腎機能障害のある患者、全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者、全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者においては重篤な副作

用が発現するおそれがあり禁忌となっている。また、難聴や水晶体混濁、視神経炎が報告されている。

デフェラシロクス以外の経口鉄キレート薬としては一部の国において **deferiprone** が使用可能であるが、わが国では承認されていない。

- 1). Takatoku M, et al.: Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 78 (6): 487-494, 2007. (3iii)
- 2). Cappellini MD, et al.: A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 107 (9): 3455-3462, 2006. (1iiDiv)
- 3). Miyazawa K, et al.: A safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of deferasirox (Exjade, ICL670) in patients with transfusion-dependent anemias and iron-overload: a Phase I study in Japan. *Int J Hematol* 88 (1): 73-81, 2008. (3iiiDiv)

CQ-7 輸血後鉄過剰症の治療はいつまで継続すべきか。

- (推奨グレード: カテゴリー2A) 除鉄治療の効果は血清フェリチン値を指標として判断する。
- (推奨グレード: カテゴリー2B) 血清フェリチン値 500 ng/mL 以下になるまで治療を継続する。

除鉄治療の効果は、体内鉄量の低下で判断する。体内鉄量の評価としては肝鉄濃度(LIC)のモニターが最も望ましいが、わが国の多くの臨床現場では困難であり、その場合は血清フェリチン値による評価が推奨される。

除鉄治療は体内鉄が十分に低下するまで継続する必要があるが、治療におけるフェリチン目標値について検討した臨床報告はない。したがって、除鉄治療は輸血後鉄過剰症の診断基準である 500 ng/mL を目標に継続することが現時点では妥当と考えられる。500 ng/mL 以下までフェリチン値を低下させることの有用性、安全性は十分には検証されていない。

造血幹細胞移植非施行 MDS 患者における血清フェリチン値と予後の関係を解析したメタアナリシスでは、血清フェリチン値 500 ng/mL 以上の症例はそれ未満の症例と比較して有意に予後が悪いことが示されており<sup>1)</sup>、この結果は目標値 500 ng/mL の妥当性を間接的に支持している。

- 1). Pileggi C, et al.: Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. PLoS One 12 (6): e0179016, 2017. (3iiiA)

## CQ-8. 鉄キレート療法中に注意すべき有害事象は何か。

(本項目は添付文書に基づく記載であるため、カテゴリーは設定していません)

### デフェラシロクス

- デフェラシロクスによる有害事象では腎障害の頻度が最も高く(10%以上)、頭痛、下痢・便秘・悪心・嘔吐などの消化器症状、肝胆道系の検査値異常、発疹、掻痒症、蛋白尿もしばしば認められる(1%以上)。その他に聴力障害、水晶体混濁など感覚器の異常や消化管出血に注意する(0.1~1%)。
- デフェラシロクス投与開始前および投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニンのチェックを行う。
- デフェラシロクスは、過敏症の既往のある患者、高度の腎機能障害(血清クレアチニン値が施設基準値の2倍以上あるいはクレアチニンクリアランス 40 mL/min 未満)のある患者、全身状態の悪い高リスク MDS 患者、全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者には添付文書上使用禁忌である。

### デフェロキサミン

- デフェロキサミンによる有害事象では、発疹と注射部位疼痛(以上 0.1%~5%未満)、嘔気、肝障害、骨痛、倦怠感、眼障害(水晶体混濁)、聴力障害などの感覚器障害、エルシニア感染症、ムーコル感染症や腎障害(以上頻度不明)がある。
- 眼障害、聴力障害のリスクがあるため、定期的な眼科受診、聴力検査が推奨される。腎障害患者や血清フェリチン 2,000 ng/mL 以下の患者ではこれらの感覚器障害が発生しやすい。
- 糖尿病患者では網膜病変が現れやすいので注意する。
- 小児に高用量を使用する場合(特にフェリチン値が高くない場合)は成長障害が出現しやすいため、定期的に身長、体重を測定する。
- デフェロキサミンは過敏症の既往のある患者、無尿または重篤な腎障害のある患者(透析中の患者を除く)、妊婦には添付文書上使用禁忌である。

現在、わが国で保険使用可能な鉄キレート薬は、デフェラシロクス(経口剤)とデフェロキサミン(注射剤)である。薬剤投与方法および投与頻度を考慮すると、輸血後鉄過剰症では事実上デフェラシロクスが標準治療薬となる。デフェラシロクスでは腎障害をはじめとする有害事象が知られており、それを理解した上での処方が重要である。以下にデフェラシロクス(ジャドニユ®)の有害事象について添付文書を元に解説する。デフェロキサミンとその他のデフェラシロクス製剤については、別途薬剤添付文書を参照する。

#### ①腎障害

デフェラシロクスでは腎障害の発生頻度が最も高い(10%以上)。投与中に血清クレアチニ

ン値の上昇が見られることが多いため、投与開始後は4週毎にクレアチニンを測定する。特に腎障害のある患者やシクロスポリンAなど腎障害を引き起こしやすい薬剤を使用している場合は、投与開始時および用量変更時は最初の1ヶ月間は毎週クレアチニン値を測定することが推奨されている。投与開始後、成人患者では、連続2回の来院時において、治療前の平均値の33%を超える血清クレアチニンの増加が認められた場合には、デフェラシロクスとして6 mg/kg 減量する。そして、減量後も更に血清クレアチニンが増加し、かつ施設基準値を超える場合には休薬する。小児患者では、連続2回の来院時において血清クレアチニンが基準範囲の上限を超えている場合には、デフェラシロクスとして6 mg/kg 減量し、減量後も更に血清クレアチニンの増加が認められる場合には休薬することが添付文書に記載されている。また、尿蛋白を4週ごとに測定し、尿蛋白/クレアチニン比が1.0 mg/mg を超える場合には休薬することが併せて記載されている。

## ②肝障害

肝障害もしばしば認められるため、投与開始後1ヶ月間は2週毎、投与開始1ヶ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALP の測定を行う。血清トランスアミナーゼ等の持続的な上昇が認められた場合には休薬する。高度の肝障害(Child-Pugh クラス C)患者への投与は避け、中等度(Child-Pugh クラス B)の場合は約半量に減量することが添付文書に記載されている。

## ③その他

添付文書上、血小板数5万未満の患者は消化管出血のおそれがあるとして、慎重投与とされている。また、腎機能障害・肝機能障害のある患者や高齢者、高リスクMDS患者、進行した悪性腫瘍の患者でも慎重投与となっている。

その他、デフェロキサミンと同様に、難聴や水晶体混濁が報告されているため、投与開始前および投与後は定期的(6ヶ月毎)に聴力検査及び眼科的検査(眼底検査を含む)を行うことが推奨されている。

### CQ-9.1 造血細胞移植前に鉄過剰症を呈する患者に対して除鉄療法を行うべきか。

- (推奨グレード: カテゴリー2B) 鉄過剰症を伴う造血細胞移植予定患者では、併存症・併用薬を評価した上で可能であれば鉄キレート療法を行い、鉄過剰状態を是正することが推奨される。

造血不全症や造血器悪性腫瘍の患者は、造血細胞移植前の赤血球輸血に起因する鉄過剰状態を呈することが多い。造血細胞移植前においても、血清フェリチン値は、赤血球輸血量、LIC(肝生検による肝臓の鉄濃度 liver iron concentration)、血清ヘプシジン値と強く相関することが示されていることなどから<sup>1)</sup>、鉄過剰状態のバイオマーカーとして有用である。移植前の高フェリチン血症が、sinusoidal obstructive syndrome (SOS)<sup>2)</sup>、急性GVHD<sup>3)</sup>、感染症<sup>3-6)</sup>、特発性肺炎症候群<sup>7)</sup>の発症や移植関連死亡の増加と相関することが報告されてきた<sup>3,8-10)</sup>。そのメカニズムとして、鉄過剰状態下では、非トランスフェリン結合鉄(non transferrin-bound iron; NTBI)由来の活性酸素種(reactive oxygen species; ROS)が細胞内で増加し、移植前処置による細胞傷害により放出され、臓器毒性を惹起すると考えられている<sup>7)</sup>。

これらの研究では、高フェリチン血症を鉄過剰状態として報告しているが、血清フェリチン値は炎症性疾患や悪性腫瘍などでも上昇し非特異的であることから、他の評価法も検討されてきた<sup>10, 11)</sup>。鉄代謝の中心的役割を担うペプチドであるヘプシジンやNTBIは鉄過剰状態における鉄毒性の指標になり得るが、測定できる施設は限られている。本来の鉄過剰症の診断に必要な肝生検による肝臓の鉄濃度(liver iron concentration; LIC)を、非侵襲的にMRIで評価する試みも報告されているが、移植前LIC 125 µg/g 肝臓乾燥重量(7 mg/gに相当)以上の症例では非再発死亡の増加が認められるとする報告<sup>11)</sup>がある一方で、LIC 5 mg/g 肝臓乾燥重量で層別化した場合、両者の全生存率、非再発死亡率に差が認められないとする報告<sup>10)</sup>があり、LICの移植成績への影響は明確には定まっていない。ただし、いずれの報告でも移植前フェリチン高値が有意な移植後予後不良因子であることは共通しており、移植における高フェリチン血症の影響が鉄過剰のみによるものかは不明である。しかし、移植症例を対象とした最近の前向き研究で血清フェリチン値は、赤血球輸血量、LIC、血清ヘプシジン値と強く相関することが示されていることなどから<sup>1)</sup>、移植前の鉄過剰状態の評価に血清フェリチン値を用いることは妥当と考えられる。

鉄過剰状態を是正することが移植成績へどのような影響を与えるかを前向きに検討した報告は少ない。Leeらは鉄キレート療法の移植成績への影響を検討し、移植前の血清フェリチン値が1,000 ng/mL以下に低下した群では、低下しなかった群に比べ、治療関連死亡と生存率の改善が見られたと報告している<sup>12)</sup>。この研究では移植前の鉄キレート療法で十分に血清フェリチン値が下がらなかった患者について予後は検討されていないが、少なくとも移植前に血清フェリチン値が1,000 ng/mL以下まで低下した患者では予後改善の可能性があることが示されている。一方、Cremersらの骨髄異形成症候群を対象とした前向き試験の報告では、移植前の鉄キレート療法は生存率への影響を認めなかった<sup>13)</sup>。移植前の鉄キレート療法期間の中

中央値は4ヶ月で、移植前の血清フェリチン値は依然として高い(中央値 1772ng/mL)状態であり、より早期から鉄過剰状態を是正することの重要性が示唆されている。

以上より、移植前の鉄過剰状態を是正することは移植後の生存率の向上に寄与する可能性があり、血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以下を目標に鉄キレート療法を行うことが望ましい。しかし、鉄キレート剤であるデフェラシロクスには腎障害など特有の有害事象のリスクがあるため、投与の際には併存症、併用薬の評価を行っておく必要がある。

#### CQ-9.2 造血細胞移植後に、除鉄療法を行うべきか。

- (推奨グレード: カテゴリー2B) 造血幹細胞移植後に持続的な鉄過剰状態をきたす症例では、併存症や併用薬など個々の条件を考慮し、鉄キレート療法または瀉血療法を検討する。

造血細胞移植後には、感染症、生着症候群、GVHD、血球貪食症候群など、血清フェリチン値の上昇をきたしうる合併症を発症するため、血清フェリチン値による正確な体内鉄貯蔵量の評価は困難である。また、移植後早期には前処置や支持療法、感染症や GVHD の影響で腎障害、肝障害、血球減少などをきたし、鉄キレート剤の投与が禁忌、または慎重投与とされる場合が多い。Kaloyannidis らの後方視的解析では、造血細胞移植後に血清フェリチン値を指標とした鉄過剰症を呈する血液悪性腫瘍患者で、デフェロキサミン(商品名:デスフェール)を2ヶ月以上投与した群では、非投与群に比べ無病生存率の改善を認めたことが報告されている<sup>14)</sup>。また、Cremers らの骨髄異形成症候群を対象とした前向き試験のサブグループ解析では、移植後6ヶ月以内に鉄キレート療法を開始した患者において無再発生存率の改善を認めている<sup>13)</sup>。

以上から、移植後の鉄過剰状態を是正することは生存率の向上に寄与する可能性があり、原疾患の状態や合併症を考慮し長期生存を期待できる患者には、移植後早期からの除鉄療法を検討すべきであろう。赤血球輸血を必要とする患者には鉄キレート療法が、また、貧血を認めない患者には瀉血療法も選択肢となりうる。デフェラシロクスをカルシニューリン阻害剤と併用する際は、腎機能を慎重にモニタリングする必要があること、また、デフェラシロクスは弱いCYP3A4の誘導作用を有することから、カルシニューリン阻害剤の血中濃度を低下させる可能性があることに留意する必要がある。

- 1). Armand P, et al.: Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 17 (6): 852-860, 2011. (3iiiA)
- 2). Armand P, et al.: Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients

- undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 109 (10): 4586-4588, 2007. (3iiiA)
- 3). Pullarkat V, et al.: Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 42 (12): 799-805, 2008. (3iiiA)
  - 4). Majhail NS, et al.: Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41 (12): 997-1003, 2008. (Review)
  - 5). Kanda J, et al.: Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 46 (2): 208-216, 2011. (3iiiDiv)
  - 6). Kataoka K, et al.: Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 15 (2): 195-204, 2009. (3iiiA)
  - 7). Evens AM, et al.: Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant* 34 (7): 561-571, 2004. (Review)
  - 8). Altes A, et al.: Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29 (12): 987-989, 2002. (3iiiA)
  - 9). Lucarelli G, et al.: Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med* 329 (12): 840-844, 1993. (3iiiA)
  - 10). Armand P, et al.: Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol* 87 (6): 569-572, 2012. (3iiiA)
  - 11). Wermke M, et al.: MRI-based liver iron content predicts for nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res* 18 (23): 6460-6468, 2012. (3iiiA)
  - 12). Lee JW, et al.: Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 44 (12): 793-797, 2009. (3iiiA)
  - 13). Cremers EMP, et al.: A prospective non-interventional study on the impact of transfusion burden and related iron toxicity on outcome in myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 60 (10): 2404-2414, 2019. (3iA)
  - 14). Kaloyannidis P, et al.: The impact of desferrioxamine postallogeneic hematopoietic cell transplantation in relapse incidence and disease-free survival: a retrospective analysis. *Transplantation* 89 (4): 472-479, 2010. (3iiiDii)



## Column-1 小児における鉄過剰症の現状と除鉄療法の意義について

$\beta$  サラセミア major、先天性赤芽球癭、再生不良性貧血など、頻回輸血が必要とされる疾患の多くは小児期に診断され、小児期から輸血療法が開始されます。

小児におけるキレート剤の開始時期はヒト濃厚赤血球球液 100 mL/kg の輸血または血清フェリチン値が 1,000 ng/ml を超えた時点となっており、だいたい半年から 1 年の定期輸血需要があればこの条件は満たされるようになります。乳児期から除鉄療法を数十年継続する患児もいます。このような児は鉄過剰症による成長障害の発見のため、体重、身長、第二次性徴を 1 年毎にチェックしていくことも大切です。

小児で問題になるのは、経口鉄キレート剤の上限量を内服しても血清フェリチン値が 1,000 ng/mL を下回らないケースがあること、経口内服は児によっては味やこだわりからコンプライアンスが守られにくいことが挙げられます。

前者については一時的にフェリチン値が上昇しても、しっかりと上限量での内服を継続していれば体格が大きくなるとともにフェリチン値も落ち着き、MRI フォローをしても鉄の沈着を認めずに済むケースが多いように感じます。後者については患児自身と両親との綿密なコミュニケーションが大切になります。

また骨髄移植が根治につながる疾患においては、小児期から鉄過剰症をしっかりとコントロールしておくことが予後の向上につながるため、その重要性はより際立ちます<sup>1)</sup>。

1) Angelucci E, et al.: Transplantation in thalassemia: Revisiting the Pesaro risk factors 25 years later. Am J Hematol 92 (5): 411-413, 2017.

## Column-2 原発性(遺伝性)鉄過剰症

### ●日本における原発性(遺伝性)鉄過剰症の種類と疫学

原発性(遺伝性)鉄過剰症は欧米では高頻度に認められる疾患であり、1865年に遺伝性ヘモクロマトーシスとして最初に報告されている。長い間、その原因遺伝子が同定されずにいたが、1996年にFederらによって、*HFE*のC282Y変異が原因であると報告された<sup>1)</sup>。この歴史的発見や、その後の鉄代謝調節因子ヘプシジンhepcidinの発見を中心として、鉄代謝の分野はその後飛躍的に研究が進展し、現在のところ遺伝性ヘモクロマトーシスには*HFE*以外に*hemojuvelin*(*HJV*)、*human antimicrobial peptide*(*HAMP*) (hepcidinをコードする遺伝子)、トランスフェリン受容体2(*transferrin receptor 2*, *TfR2*)、*ferroportin*(*FPN*)の5つの責任遺伝子が同定され疾患起因性が報告されている。このうち、*HFE*変異によるものをtype 1、*HJV*変異によるものをtype 2A、*HAMP*変異によるものをtype 2B、*TfR2*変異によるものをtype 3、*FPN*変異によるものをtype 4と分類されてきた<sup>2)</sup>。遺伝性ヘモクロマトーシス type 1からtype 3においては、それぞれの責任遺伝子に変異が生じると、それらがコードするタンパクはヘプシジンの発現調節に関わっているため、ヘプシジンの不適切な産生低下を引き起こす。つまり、生体が鉄過剰に陥っている状態でも適切なヘプシジン産生ができず、消化管からの鉄吸収が抑制されず体内に鉄が流入し続け、鉄過剰症を引き起こす。また、*HFE*変異によるものは中高年で鉄過剰症として臨床症状を発症するが多いのに対し、*HJV*変異に起因するものは若年性ヘモクロマトーシスとも呼ばれ発症が早く、病態は異なっている。一方、type 4ではヘプシジンは産生されるものの、ヘプシジンの作用標的である*FPN*の異常により鉄過剰症が引き起こされる。さらにtype 4には、機能喪失型変異と機能獲得型変異があり、病態が少し異なっている。なお、*FPN*の変異に起因する症例に対してはフェロポーチン病(*ferroportin disease*)という用語が使用される場合がある。遺伝形式についてはtype 1からtype 3が常染色体劣性、Type 4は常染色体優性の遺伝形式を取る。このように、遺伝性ヘモクロマトーシスという用語で一つにまとめられているが、病態としては非常にheterogeneousであることを認識しておく必要がある。最近、これまで用いられてきたtype 1-4の分類は、詳細な遺伝子解析を必要とするため実臨床には用いづらい点、複数の遺伝子変異を有する症例がある点、さらにtype 4の一部は明らかに臨床病態が異なることから外すべきとの考えから、*HFE-related*、*non-HFE-related*、*digenic*、*molecularly undefined*、と分ける分類がBIOIRON Societyから提唱された。ただ、この分類では長く用いられてきた「遺伝性」や「原発性」という文言すら削除されており、実際に広く浸透するまでには時間がかかると予想され、しばらくは用語や分類には混乱が続くように思われる<sup>3)</sup>。

遺伝性ヘモクロマトーシスの頻度は欧米人で非常に高く、その中でも*HFE*のC282Y変異をホモ接合体で認める頻度は0.44%(約200人に1人)と非常に高く、遺伝性ヘモクロマトーシスの83%程度が*HFE*のC282Yホモ変異によるものとされる<sup>1,4)</sup>。一方、アジア人では*HFE*

の C282Y 変異をホモ接合体で認める頻度は 0%であると報告されているように<sup>4)</sup>、本邦では遺伝性ヘモクロマトーシスに伴う鉄過剰症は極めて少なく、鉄過剰症の原因のほとんどは難治性貧血に伴う輸血による二次性の鉄過剰症と考えられていた。しかし、散発的ではあるが本邦においても遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子群に変異を認め診断されている症例は存在しており、決して皆無ではないことに注意する必要がある<sup>5-7)</sup>。平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準作成」(研究代表者:高後 裕)で行われた調査では、本邦における鉄過剰患者 1,109 人の解析を行ったところ、6.9%で輸血に関連しない鉄過剰症が存在することを報告している。こうした原因不明の鉄過剰症で協力を得られた 27 症例で遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子群の変異解析を行ったところ、3 症例で遺伝子変異を認めたが、欧米で高頻度に認める *HFE* の C282Y 変異は認められていない<sup>7)</sup>。その後も原因不明鉄過剰症例に対して遺伝性ヘモクロマトーシス遺伝子変異解析が継続して行われており、遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子に疾患起因性を呈する変異を認める症例の蓄積は続いており、確定診断される頻度は極めて低いものの、本邦においても原因不明の鉄過剰症例に対する遺伝子解析の重要性も認識されつつある。しかし、これらの検討においても現在まで日本人で *HFE* の C282Y 変異は認めておらず、欧米と日本では遺伝性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子変異に関する背景は極めて大きく異なることは明らかである。

## ● 診断方法

遺伝性ヘモクロマトーシスでは、様々な臓器に鉄が沈着することにより各臓器の固有の機能が障害される。代表的な臓器障害としては、心機能障害、肝機能障害、糖尿病を中心とする内分泌疾患、皮膚の色素沈着などである<sup>8-10)</sup>。遺伝性ヘモクロマトーシスの診断は、最終的には遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子群(*HFE*, *HJV*, *HAMP*, *TFR2*, *FPN1*)の変異を同定することとなるが、実臨床ではまずこれらの臓器障害を疑わせる臨床所見や検査所見が認められた場合、または臨床症状が明らかでなくとも長期間にわたる赤血球輸血歴が確認されたり、CT などの画像で肝臓などに鉄沈着を疑わせる *density* 上昇などを認めた際に鉄過剰症の可能性を考え、鉄代謝マーカーである血清鉄 (*serum iron*, *sFe*)、不飽和鉄結合能 (*unsaturated iron binding capacity*, *UIBC*)、総鉄結合能 (*total iron binding capacity*, *TIBC*)、血清フェリチンを測定することが勧められる。トランスフェリン飽和度 (*sFe/TIBC*) や血清フェリチンが増加していれば、鉄過剰症を強く疑うが、*type 4* ではトランスフェリン飽和度の上昇は認めない場合もあるので注意が必要である<sup>10, 11)</sup>。

鉄の臓器への沈着を直接評価する方法としては肝生検がまず挙げられるが、当然侵襲度が高いので適応に関しては十分な注意が必要である。画像検査でも非侵襲的に鉄過剰の評価は可能であり、例えば CT で肝臓の *density* 上昇を確認することは実臨床上比較的施行しやすいが、残念ながら CT では鉄沈着を定量的に評価することはできない。MRI では肝臓や心臓の鉄貯留量を定量的に評価することは可能であるが、必要な機器やソフトなどの関係か

ら広く普及が進んでいないのが現状である<sup>12)</sup>。

こうした検査を行い鉄過剰症と確定診断もしくは強く疑われた場合には、鉄が何故蓄積したか、既往歴や並存疾患を詳細に確認していく必要がある。本邦では、赤血球輸血に起因するものが大部分を占めるが、その他にもウイルス性肝疾患や、特に静注鉄剤の過剰投与などが潜んでいないかを確認していく。そうした検索によっても鉄過剰の原因が特定できない場合には、hepcidin 血中濃度測定および最終的には遺伝性ヘモクロマトーシス責任遺伝子群の変異解析が必要となる。遺伝性ヘモクロマトーシスの type によっても異なるが、鉄過剰状態であるにも関わらず hepcidin 血中濃度が低値となっている症例は、特に遺伝子解析の適応となると考えられる。残念ながらいずれの検査も現時点の本邦では保険適用とはなっていないが、臨床試験の一部として hepcidin 測定や変異解析を行っている施設はあるため、症例に応じて検討する必要がある。

## ●治療

治療に関しては、遺伝子変異を改善させるような根本的な治療は現在開発されておらず、鉄過剰症への対症療法が中心となる。治療開始時期は血清フェリチンが基準値内であるときは経過観察を行い、増加する場合に治療を開始することが推奨されている<sup>13, 14)</sup>。どの程度の血清フェリチン値で治療を開始すべきかに関しては、世界的に統一された明確な基準はない。本邦ではこれまで「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」で血清フェリチン値 1,000 ng/mL を超えた場合に治療開始が推奨されており、適応疾患は厳密には違うものの、実臨床的にはこれを目安に診療を行うことは許容されると考えられる<sup>15, 16)</sup>。

治療法としては、まず瀉血が推奨される。瀉血は 1 回に 400 mL (鉄は 200 mg 体外へ排泄される) で、少なくとも 1 週間以上の間隔をあけて繰り返し行っていく<sup>8)</sup>。ただし、瀉血が可能なのは、造血機能が十分にある場合であることに注意が必要であるし、循環動態の変化が軽微である症例に限定される。瀉血が施行できない、あるいは造血機能が十分ではなく瀉血により貧血となる恐れがある症例の治療法としては、鉄キレート薬を使用することとなる。本邦では鉄キレート薬としてデフェロキサミン (deferoxamine, DFO) およびデフェラシロクス (deferasirox, DFX) が臨床の場で使用可能であり、DFX は経口投与できる薬剤で遺伝性ヘモクロマトーシスに対しても有効であるとの報告もあるが<sup>17, 18)</sup>、現時点では本邦では輸血後鉄過剰症に適応が限定されている。一方の DFO は鉄過剰症全般に適応となっているが、DFO は消化管からの吸収が悪いため筋肉注射もしくは静注投与が必要となり、しかも血中半減期も短いため、臨床効果を出すためには頻回投与や持続皮下注が必要となり、実臨床では大きな問題となる。日常生活での注意点としては、消化管からの鉄吸収が増加しているため鉄制限食は有用であるし、鉄過剰状態でのアルコールの大量摂取は酸化ストレスを増加させ肝機能障害を悪化させてしまうとする報告もあり避けるべきである<sup>19)</sup>。

血清フェリチン値をモニタリングしながら治療を行っていくが、目標値に関しては統一された基準はない。血清フェリチンを低下させすぎると、その反応で抑制されているヘプシジンの

産生がさらに抑制され、結果として腸管からの鉄吸収量が増加してしまうので血清フェリチンの過度な低下は推奨されないとする報告もある<sup>14)</sup>。鉄過剰症に伴い出現した臓器障害に関しても、瀉血などで体内の鉄量を減らすことにより、肝機能障害・糖尿病・心機能障害の改善は報告されているが、例えば肝硬変まで進行した症例やインスリン依存となった糖尿病では完全な改善は困難となる<sup>20)</sup>。そのため、鉄過剰が疑われた際には臓器障害の状態を含めた適切な評価が重要であり、障害予防も視野に入れた適切な治療介入の判断や慎重なモニタリングが必要となる。

### ●今後の課題

本邦では輸血後鉄過剰症が鉄過剰症の大部分を占めることは間違いないが、輸血が関連しない鉄過剰症もやはり存在し、原因不明のまま確定診断されていない遺伝性ヘモクロマトーシス症例も数多く存在すると予想されるが、その頻度は不明である。また、本邦でこれまで遺伝性ヘモクロマトーシスと診断された症例においても、欧米で高率に認める *HFE C282Y* のような特定の遺伝子変異は同定されておらず、多彩な遺伝子変異が報告されており、鉄過剰の程度も一様ではない。今後、輸血が関連しない鉄過剰症例に対し、遺伝子変異解析を進め症例を蓄積することで、各々の遺伝子変異によって引き起こされる重症度などを評価していくことが必要であると考えられるが、*hepcidin* 測定も含め保険適用ではないため、症例蓄積には長い時間が必要と考えられる。鉄過剰症の合併症である肝機能障害や糖尿病は高度に進行してしまうと不可逆的になってしまうため、遺伝性ヘモクロマトーシスと診断された場合には適切な治療介入のタイミングを逃さないことが重要となるし、さらに、その血縁者でも鉄過剰症の有無の評価を行い治療介入の必要性を検討していくことも忘れてはならないと考えられる。

### ●参考文献

- 1). Feder JN, et al.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13 (4): 399-408, 1996.
- 2). Brissot P, et al.: Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol* 26 (1): 80-88, 2019.
- 3). Girelli D, et al.: Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 139 (20): 3018-3029, 2022.
- 4). Adams PC, et al.: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 352 (17): 1769-1778, 2005.
- 5). Hattori A, et al.: Clinicopathological study of Japanese patients with genetic iron overload syndromes. *Pathol Int* 62 (9): 612-618, 2012.
- 6). Hayashi H, et al.: Genetic background of primary iron overload syndromes in Japan. *Intern Med* 45 (20): 1107-1111, 2006.
- 7). Ikuta K, et al.: Iron overload patients with unknown etiology from national survey in Japan.

Int J Hematol 105 (3): 353-360, 2017.

- 8). Crownover BK and Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 87 (3): 183-190, 2013.
- 9). Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol* 107 (1): 31-43, 2018.
- 10). Pantopoulos K. Inherited Disorders of Iron Overload. *Front Nutr* 5: 103, 2018.
- 11). Vlasveld LT, et al.: Twenty Years of Ferroportin Disease: A Review or An Update of Published Clinical, Biochemical, Molecular, and Functional Features. *Pharmaceuticals (Basel)* 12 (3), 2019.
- 12). Gandon Y, et al.: Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 363 (9406): 357-362, 2004.
- 13). Bacon BR, et al.: Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 54 (1): 328-343, 2011.
- 14). Rombout-Sestrienkova E, et al.: How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol* 175 (5): 759-770, 2016.
- 15). 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. 特発性造血障害に関する調査研究(平成 20 年度)(研究代表者:小澤敬也), 2008.
- 16). 輸血後鉄過剰症の診療ガイド(令和1年度改定版). 特発性造血障害に関する調査研究(令和 1 年度)(研究代表者:三谷絹子), 2020.
- 17). Phatak P, et al.: A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 52 (5): 1671-1779, 2010.
- 18). Cancado R, et al.: Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study. *Eur J Haematol* 95 (6): 545-550, 2015.
- 19). Fletcher LM, et al.: Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 122 (2): 281-289, 2002.
- 20). Niederau C, et al.: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110 (4): 1107-1119, 1996.