

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本医師会雑誌 (2009.12) 138巻9号:1802～1803.

鉄過剰症治療の新たな展開

高後 裕

鉄過剰症治療の新たな展開

高後 裕

●はじめに

鉄は生体にとって必須な金属だが、不足すると鉄欠乏症、過剰になると鉄過剰症により有毒なラジカルの産生を介して臓器障害を引き起こす。近年、鉄過剰症による心・肝臓などの臓器障害が、遺伝性ヘモクロマトーシスだけでなく、長期輸血によっても引き起こされ、患者の生命予後に重大な影響を与えていることが明らかになった¹⁾。それに対する対策は、生体鉄を除去することが唯一の治療法で、これまで用いることができた鉄キレート薬は静注薬でコンプライアンスが悪いことが欠点であった。最近、この欠点を克服した経口鉄キレート薬が開発され、鉄過剰症の治療に対する新たな展開が始まっている。

①輸血後鉄過剰症による臓器障害

輸血依存性の骨髄異形成症候群 (MDS) や再生不良性貧血 (AA) など骨髄不全症²⁾、サラセミア、鎌状赤血球症では鉄過剰症が出現し、細胞内の過剰鉄により肝障害、心障害、糖尿病などの種々の合併症を引き起こし、不可逆的な臓器障害を生じ、予後にも悪影響を与えることが知られている。わが国の全国規模のレトロスペクティブ調査では、輸血依存性の AA、MDS およびその他の難治性貧血患者における死亡症例のうち、鉄過剰が原因と考えられる心不全、肝不全が全死亡原因の約 3 割を占めている。

②新規経口鉄キレート薬デフェラシロクス (エクジェイド®) の登場

鉄過剰症に対する主な治療法は、瀉血と鉄キ

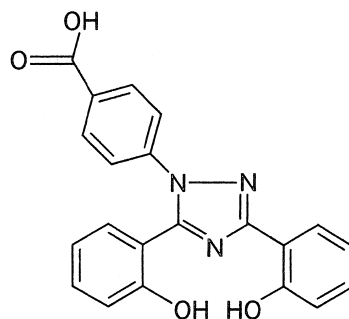


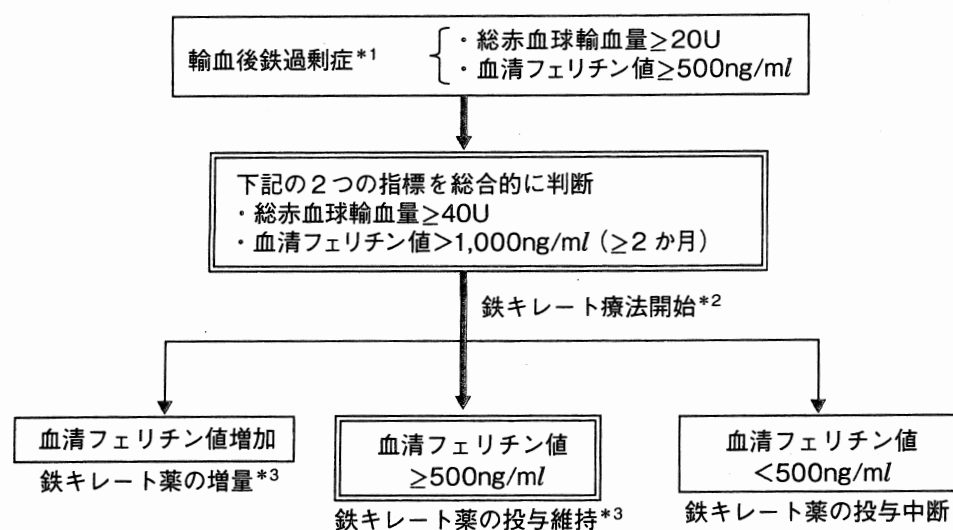
図1 デフェラシロクスの化学構造

レート薬の使用である。瀉血は最も効率的な鉄除去療法であるが、貧血がある患者には適応とならないため、鉄キレート薬を使用することとなる。すでに海外の報告では、十分な鉄キレート療法を受けた β サラセミアの患者は、生存期間が延長することが示されている。わが国で保険適用になっていたのは注射薬 (デフェロキサミン) のみであり、明確な効果を得るには連日の持続投与が必要で、十分に実施されていなかった。そのためコンプライアンスが高く、安全に使用可能な経口薬が望まれていた³⁾。

2008 年 6 月に経口鉄キレート薬デフェラシロクス (エクジェイド®) が国内において承認された。デフェラシロクスは図 1 に示すような、 Fe^{3+} に対して高い選択性を示す 3 座キレート薬で、半減期が 8~16 時間と長く、1 日 1 回の経口投与で必要血中濃度が維持されること、主な排泄経路は糞便中などの特徴を有している。

本薬の使用に当たっては、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究」班 (主任研究者: 小澤敬也) により診療ガイドが提案されている (図 2)⁴⁾。輸血後鉄過剰症の診断は、①総赤血球輸血量 20 単位以上、かつ②血清フェリチン値 500ng/ml 以上と

New Era of Treatment Strategy for Iron Overload
Yutaka Kohgo : Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Asahikawa Medical College
旭川医科大学教授 (消化器・血液腫瘍制御内科)



*1: 赤血球輸血依存状態 (≥ 2 単位/月の赤血球輸血を6か月以上継続) にあり、1年以上の余命が期待できる例。

*2: 鉄の体内蓄積量の指標として、少なくとも3か月に1回血清フェリチン値を測定すること。

*3: 鉄キレート薬の使用中は、腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能検査・肝機能検査を定期的に、視力検査・聴力検査を毎年実施すること。

[厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究」(主任研究者: 小澤敬也), 平成20年7月]

図2 わが国の輸血後鉄過剰症の診療ガイド

され、さらに鉄キレート療法の開始は、①連続する2回の測定で血清フェリチン値が1,000 ng/ml 以上、②総赤血球輸血量が40 単位以上の両者を考慮して判断される。ただし、鉄キレート療法は1年以上の予後が見込めない患者に対しては推奨されない。治療目標は、フェリチン値を500~1,000ng/ml に維持することとしている。

③デフェラシロクスの臨床効果と副作用

デフェラシロクスの投与により、血清フェリチン値の低下と、肝臓・心臓などに沈着した鉄の減少が起こり、心不全、肝不全などのリスクが軽減され、生命予後の改善に結び付く。また、一部の造血不全患者において、鉄キレート薬による治療がヘモグロビン値などの骨髓造血能を改善したという報告や、MDS の急性白血病化を抑える効果がある可能性も認められている。これらの結果は、過剰鉄が肝臓や心臓などの実質臓器障害のほか、造血系にも障害を与えている

ことを示している。

デフェラシロクスの使用では、皮膚・胃腸症状などの副作用がみられることがある。また、しばしば腎機能障害を来すことがあるため、定期的な腎機能検査が必要であり、血清クレアチニン値の変動には特に注意することが望ましい。

④鉄過剰症治療の今後

生体鉄の過剰状態は、遺伝性ヘモクロマトーシスや輸血後鉄過剰症のほかに、多くの疾患で鉄が病態形成、修飾、悪化に関与していることが明らかになってきている。すでに、瀉血療

法はインターフェロン無効のC型慢性肝炎で肝機能を改善させる有効な治療法になっている。経口鉄キレート薬については、今後、慢性肝疾患(慢性ウイルス性肝炎、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎など)、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病など)、難治性重症感染症、臓器移植における臓器生着率の改善など、その適応が広がる可能性があり、見過ごすことのできない分野である。

文 献

- 1) Kohgo Y, et al: *Int J Hematol* 2008; 88: 7-15.
- 2) Cazzola M, et al: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 166-175.
- 3) 堀田知光, 押味和夫監修: *Iron Overload と鉄キレート療法*. メディカルレビュー社, 東京, 2007.
- 4) Suzuki T, et al: *Int J Hematol* 2008; 88: 30-35.