

長期赤血球輸血を必要とする患児にみられる障害とその予防

—除鉄薬の使用法の検討—

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者： 別所文雄

共同研究者： 三木裕子、小田洋一郎、辰巳憲

要旨： 長期に赤血球輸血を必要とする患者は、組織への鉄の沈着によるヘモクロマトーシスの発生が必発である。我々は、輸血依存性の Diamond-Blackfan 症候群3例、再生不良性貧血の1例、超不安定ヘモグロビン症の1例の計5例につき内分泌学的検討を行った。また、その内の4名については9年～14年にわたり deferoxamine (DFO) による除鉄療法を行って来ており、この間明らかとなった除鉄療法の問題点を検討した。

除鉄療法を行っている4名の全患者が連日の例微量輸注ポンプによる12時間持続皮下注射を行っているが、その内の1名は DFO 供給困難のため輸血時の静注を併用している。十分量の除鉄薬の長期持続皮下注射可能な3名は、その後徐々に血清フェリチン値の低下を認め、その内の1名は鉄沈着による障害の発生を認めておらず、また他の2名も除鉄療法開始時点で既に存在した障害の増悪を認めていないが、静注を併用余儀なくされている1名は、血清フェリチン値が徐々に上昇し、糖尿病の発生をみるに至った。

我々の検討では、DFO の使用方法の中では持続皮下注の効果が最良であった。DFO は高価な薬剤であり、最も有効な方法による使用が全員に行い得るようになることが望まれる。

見出し語： 長期輸血療法、二次性ヘモクロマトーシス、除鉄療法、内分泌異常、糖尿病、自己注射

研究目的： 長期に赤血球輸血を必要とする患者は、組織への鉄の沈着によるヘモクロマトーシスの発生が必発である。二次性ヘモクロマトーシスによる諸臓器障害の内、内分泌学的異常を明らかにすること、鉄の沈着とそれによる障害の発生に及ぼす除鉄薬の影響とその最適使

用方法を明らかにすることを目的に研究を行った。

研究方法： 内分泌学的検索と除鉄薬である deferoxamine (DFO) の投与方法の検討を行った。

1. 内分泌学的検討としては、Diamond-

Blackfan 症候群の男児 3 名、再生不良性貧血の男児 1 名、および超不安定ヘモグロビン血症の女児 1 名について下垂体機能、甲状腺機能、副甲状腺機能、性腺機能を調べた。1 名については成長ホルモン刺激試験を行った。ここではこれらの内男児 4 名についての結果について述べる。

2. DFO の投与方法についての検討は、DFO による除鉄療法を行っている Diamond-Blackfan 症候群の男児 3 名と超不安定ヘモグロビン血症の女児 1 名とについて、1 回当たりの用量、投与時間、1 週間当たりの投与回数などによる尿中鉄排泄量、血清 ferritin 値の推移をしらべた。尿中鉄排泄量は、投与開始後 24 時間の尿を蓄尿し、原子吸光法により測定した。

結果：

1. 内分泌学的検討

男児 4 名の概要を表 1 に、また内分泌学的検査所見を表 2 にそれぞれ示した。

成長ホルモン刺激試験を行った症例 1 では、頂値は growth hormone releasing factor 20ng/ml、アルギニン 8ng/ml で軽い分泌不全を認めた。超不安定ヘモグロビン血症の女児も、糖尿病を発症している。この女児は副甲状腺機能不全による低カルシウム血症のため、テタニー発作を起こし、テタニー発作は経験していないがやはり高度の低カルシウム血症のある症例 1 と共に活性型ビタミン D 療法を必要としている。

結果をまとめると以下のようなになる。

- ① 3 例に輸血開始 10~15 年でインスリン治療を要する糖尿病を発症した。
- ② 著名な低身長を全例にみとめた。
- ③ 全例に性腺機能不全を認めた。HCG テスト、

表 1. 内分泌学的検討を行った患者の背景

症例	1	2	3	4
診断名	DBS	DBS	DBS	AA
性	男	男	男	男
診断時年齢	0歳 1月	0歳1月	0歳2月	4歳8月
検索時年齢	18歳11月	15歳0月	20歳8月	23歳7月
身長 (cm)	143.1	129.2	156.5	147.0
SDスコア	-4.8	-5.8	-2.4	-4.1
骨年齢	14歳 1月	11歳2月	-	17歳6月
体重 (kg)	37.2	23.0	52.7	35.0
肥満度 (%)	+6.0	-15.0	+15.3	-7.0
睾丸 (左-右; ml)	2 - 1	1 - 1	6 - 6	1 - 1
陰茎 (Tanner)	II	I	IV	II
恥毛 (Tanner)	II	I	V	III
変声	-	-	+	-

DBS: Diamond-Blackfan 症候群； AA: 再生不良性貧血

表2. 内分泌学的検査成績

症例	1	2	3	4
TSH (μ U/ml)	2.94	2.61	-	2.23
f-T4 (mg/dl)	0.91	1.48	-	1.27
Hb A _{1c} (%)	8.3*	7.1	9.1*	7.1*
PTH-M (pg/ml)	<312	650	-	-
PTH-C (pg/ml)	<100	511	-	-
Sm-C (ng/ml)	115.0	-	-	37.7

*: インスリン治療中

LH-RH テストを実施した2例では両方とも反応が低下しており、視床下部・下垂体の機能低下が推測された。

④ 症例1及び超不安定ヘモグロビン血症の女児では副甲状腺機能低下症を合併していた。

2. 除鉄薬の検討

DFO 投与開始までの経過の概略と投与開始時及び最近の鉄過剰状態を表3に示した。

症例1については DFO 投与時間と尿中鉄排泄量との関係 (図) 及び投与方法による尿中鉄

表3. Deferoxamine 投与開始までの経過の概要と鉄過剰状態の推移

症例	1	2	3	5
基礎疾患	DBS	DBS	DBS	UHB
輸血歴 (年)	14	8	19	23
DFO 開始時年齢	9歳2月	9歳10月	13歳7月	17歳4月
DFO 投与期間 (年)	12	8	10	6
血清 ferritin 値 (ng/ml)				
DFO 開始時	>10,000	3,100	18,000	7,200
中間時期	4,500 (10 ^{*1})	900 (4)	3,000 (5 ^{*2})	9,000 (5 ^{*3})
最新	9,000 (12)	2,500 (8)	400 (10)	6,000 (6)

DFO: deferoxamine ; () 内は DFO 開始からの期間 (年)

*1: 持続皮下注を静注との併用に変更時

*2: 持続皮下注開始時

*3: アナフィラキシーによる中断後再開時

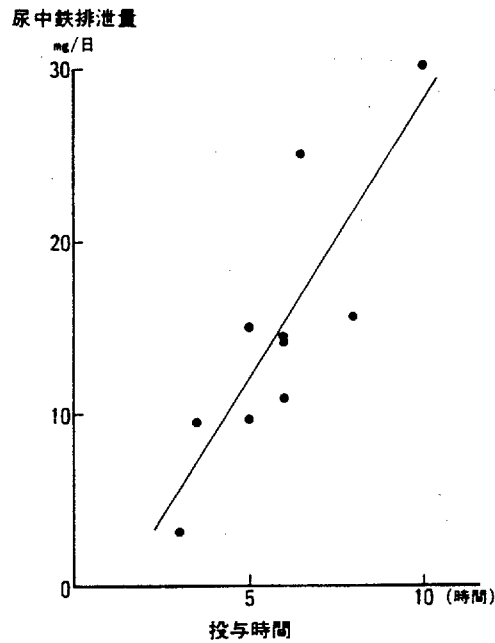


図 症例 1 における deferoxamine 1.5g 投与時の投与時間と尿中鉄排泄量.

$$y = -4.05 + 3.19x, r = 0.845 (P < 0.01)$$

排泄量の相違の検討を行った。24 時間尿中鉄排泄量は、DFO 2g の 2 時間静脈内点滴では約 12mg、同量の 10 時間持続皮下注では約 34mg で、約 3 倍弱の開きがあった。

DFO 投与による尿中鉄排泄量の変化および症例 1 における投与方法による排泄量の違いを表 4 に示した。

症例 1 の経験は、DFO の投与方法の違いによ

表 4. Deferoxamine 投与による尿中鉄排泄量の変化

症例	1	2	3	5
投与開始前	0.2 - 0.4	-	0.15 - 0.4	0.7 - 1.5
投与開始後	5 - 20 (1.5)	1.5 - 5 (1.0)	10 - 30 (1.5)	10 - 30 (0.5)
持続皮下注	12 (2)	-	-	-
2時間点滴静注	34 (2)	-	-	-

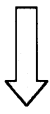
単位は mg/日 ; () 内は 1 回投与量 (g)

る効果の違いを示す典型的なものである。症例 1 は、就職などのため通院が困難になり、週 1 回の静注と 2 回の持続皮下注を併用という方法を余儀なくされるに至った。その結果、1 回量が 2g と大量を用いているにもかかわらず、糖尿病の発生をみ、血清フェリチンも最低時の 2,000ng/ml 台から 9,000ng/ml へと上昇をみている。

DFO の持続皮下注の副作用としては、2 例に局所の発赤、硬結などの反応がみられ、症例 5 では高度の発赤・疼痛と共に、アナフィラキシーショックを発生した。この例では一時期の休薬の後、減感作療法を試みた結果、軽度の発赤・搔痒感を伴う局所反応を見るのみで、DFO の使用が可能となっている。休薬中、血清フェリチン値は 10,000ng/ml に上昇したが、現在は 6,000~7,000ng/ml に低下している。その他の副作用としては、症例 1 で尿道管感染、症例 3 で脾膿瘍が見られたが、いずれも適切な治療により治癒している。DFO の副作用として知られている視神経及び聴神経障害はいずれの症例にも認められていない。

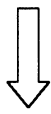
考察： 長期に赤血球輸血を必要とする患者は、組織への鉄の沈着によるヘモクロマトーシスの発生が必発である。日本においてはもともと長期赤血球輸血を必要とする疾患は少ないこと、骨髄移植などの根本的な治療が比較的安全に行い得るようになってきていることなどの理由で、長期赤血球輸血を必要とする患者は多くはない。しかし、様々な理由によりそれを必要とする患者がいることも確かである。この様な患者にとっては効果的な除鉄療法が必須の治療である。現在用いることが可能な除鉄薬は DFO のみであり、その使用法は非経口的な方法である。非経

口的投与としては、静注と皮下注とがあり、間欠的大量静注もある程度の効果が認められることが報告されている。しかし、我々の症例でも実証された通り、同量の DFO の使用方法の中では持続皮下注の効果が最良であること、また、投与時間が長いほどその効果は大きいことが知られている。連日、また輸血を行っている限り続けねばならない、10 時間以上の持続皮下注の可能な方法としては、家庭での自己注射に限られる。DFO は高価な薬剤であり、最も有効な方法で使用することが求められる。従って、自己注射による持続皮下注による使用が正式に認可されることが望まれる。また、現在欧米で検討がなされている経口除鉄剤についても今後検討が必要であると思われる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨： 長期に赤血球輸血を必要とする患者は、組織への鉄の沈着によるヘモクロマトーシスの発生が必発である。我々は、輸血依存性の Diamond-Blackfan 症候群 3 例、再生不良性貧血の 1 例、超不安定ヘモグロビン症の 1 例の計 5 例につき内分泌学的検討を行った。また、その内の 4 名については 9 年～14 年にわたり deferoxamine(DF0)による除鉄療法を行って来ており、この間明らかとなった除鉄療法の問題点を検討した。

除鉄療法を行っている 4 名の全患者が連日の例微量輸注ポンプによる 12 時間持続皮下注射を行っているが、その内の 1 名は DF0 供給困難のため輸血時の静注を併用している。十分量の除鉄薬の長期持続皮下注射可能な 3 名は、その後徐々に血清フェリチン値の低下を認め、その内の 1 名は鉄沈着による障害の発生を認めておらず、また他の 2 名も除鉄療法開始時点で既に存在した障害の増悪を認めていないが、静注を併用余儀なくされている 1 名は、血清フェリチン値が徐々に上昇し、糖尿病の発生をみるに至った。

我々の検討では、DF0 の使用方法の中では持続皮下注の効果が最良であった。DF0 は高価な薬剤であり、最も有効な方法による使用が全員に行い得るようになることが望まれる。