

輸血後鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤 (deferasirox) の使用経験

山村 亮介¹⁾ 坂本恵利奈²⁾ 寺田 芳樹³⁾ 阪本 親彦⁴⁾ 小坂さおり¹⁾青山 泰孝⁵⁾ 平井 学²⁾ 太田 健介¹⁾ 日野 雅之³⁾

＜背景＞輸血後鉄過剰症は重篤な臓器障害を生じ、予後にも影響することが知られている。Deferasirox (DFX) は、用量依存的に鉄キレート効果を発揮する経口剤であり、鉄過剰症を予防するためには輸血頻度に応じて DFX を継続する必要がある。＜目的＞輸血後鉄過剰症患者における DFX による除鉄効果について検討する。＜方法＞6 施設において DFX を処方された患者について後方視的に検討を行った。＜成績＞骨髓異形成症候群や再生不良性貧血など 73 例について中央値 182 日 (19~428) の観察を行った。血清フェリチン値 (SF) は一月あたり平均 103ng/ml 減少した。目標である SF<500 となり投与が一時終了されたのは 3 例、それ以外に継続投与が可能であった 36 例のうち SF が低下したのは 19 例であった。副作用により DFX の投与が中止されたのは 17 例 (23.3%) であり消化器症状、腎機能異常が主な原因であった。＜結論＞DFX は有効な鉄キレート効果が得られる一方、副作用により継続、増量の困難な症例が問題となる。早期から低用量で用いるなどの工夫が必要と考えられた。

キーワード：輸血後鉄過剰症、鉄キレート、デフェラシロクス、フェリチン

緒 言

再生不良性貧血や骨髓異形成症候群などの骨髓不全症候群に対する赤血球輸血は重要な支持療法である。

しかし継続的な輸血により負荷される鉄は生体内に貯蔵されていく。過剰鉄は長期的には進行性かつ不可逆的な臓器障害をもたらす。肝硬変や心不全など予後にも影響することが知られている¹⁾²⁾。それらのリスクを軽減し、予後と QOL を改善する目的に鉄キレート療法が行われ、実際予後の延長することが示されている³⁾。

輸血の累積が 40 単位を超えた場合や血清フェリチン値 (SF) が 1,000ng/ml を超えた場合に輸血後鉄過剰症と診断され、キレート療法開始の目安となる⁴⁾。近年は、経口薬であるデフェラシロクス (DFX) が用いられることが多く、1 日 1 回の服用で安定した効果が期待される。

しかし、継続的な輸血が必要な症例に対しては、DFX も長期間の服用が必要となり、輸血頻度が多い場合など体内鉄量に応じて DFX の増量が必要となる。また、実際には消化器症状やクレアチニン上昇などの副作用が治療継続の妨げになることも経験される。

今回、DFX による鉄キレート効果およびその治療継続の状況について検討を行った。

方 法

2008 年 8 月から 2010 年 8 月まで 6 施設で DFX を処方された、輸血後鉄過剰症患者について後方視的に検討を行った。

結 果

73 例 (男性 40 例、女性 33 例) の患者について集計を行った。年齢は中央値 67 歳 (20~89) であった。観察期間は中央値 182 日 (19~428) であった。

原疾患は骨髓異形成症候群 (MDS) および再生不良性貧血 (AA) が 60 例 (82.2%) を占め、その他は赤芽球癆 (PRCA)、急性骨髓性白血病 (AML)、本態性血小板増多症 (ET)、骨髓線維症 (MF)、多発性骨髓腫 (MM)、原発性マクログロブリン血症 (PM)、発作性夜間血色素尿症 (PNH)、非ホジキンリンパ腫 (NHL) であった (Table 1)。

DFX 開始前の輸血量は平均 4.5 単位/月 (0~8) であ

1) 大阪府済生会中津病院血液内科

2) 四天王寺病院内科

3) 大阪市立大学血液内科

4) 生登会寺元記念病院内科

5) 生長会府中病院血液内科

〔受付日：2012 年 4 月 26 日、受理日：2012 年 7 月 31 日〕

Table 1 Patient Characteristics

Patients (n)	73
Age	67 y (20-89)
Gender (Male:Female)	40:33
Observation period	182 days (19-428)
Disease (n) (at the onset of DFX)	MDS 34, AA 26, PRCA 4, AML 3, ET 1, MF 1, MM 1, PM 1, PNH 1, NHL 1
SF	2,300 ng/ml (369-14,794)
Volume of transfusion	4.5 units/month
Starting dosage (DFX)	11.9 mg/kg/day (1.6-23.8)

MDS: Myelodysplastic syndrome, AA: Aplastic anemia, PRCA: Pure red blood cell anemia, AML: Acute myeloid leukemia, ET: Essential thrombocytosis, MF: Myelofibrosis, MM: Multiple myeloma, PM: Primary macroglobulinemia, PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, NHL: Non-Hodgkin's lymphoma

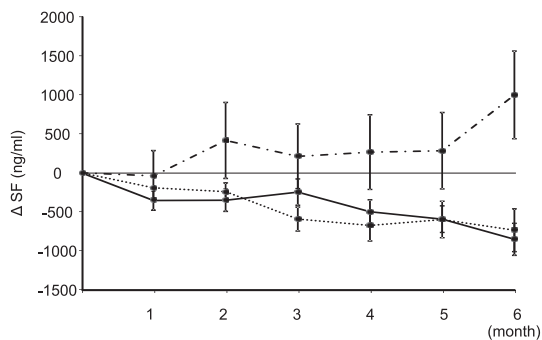


Fig. 1 Mean changes in serum ferritin levels (ng/ml) \pm SE after treatment with DFX. (Solid line) Patients receiving transfusions of less than 4 units per month. A mean of 9.3 mg/kg/day of DFX was administered. $n=15$, $p<0.0001$ by one-way repeated measures ANOVA; (Broken line) Patients receiving transfusions of 4 to less than 8 units per month. A mean of 11.4 mg/kg/day of DFX was administered. $n=13$, $p<0.0001$; (Chained line) Patients receiving transfusions of 8 or more units per month. A mean of 12.6 mg/kg/day of DFX was administered. $n=8$, $p=0.351$

り、SFは中央値2,300ng/ml(369~14,794)であった。DFX投与開始時の投与量は平均11.9mg/kg/日(1.6~23.8)であった。また、観察期間中の最大投与量は平均13.4mg/kg/日(1.6~28.3)であった。

DFXの用量については、輸血後鉄過剰症の診療ガイド⁴⁾を基準に患者毎に調節が行われた。ガイドではSFを500~1,000ng/mlに維持することが目標とされ、SFが増加傾向となればDFXの増量を、また500ng/ml以下となればDFXを一時終了する。その結果、今回の73症例のうちDFXを6カ月以上処方された36例において、SFは1カ月あたり平均103ng/ml減少した。これらの症例について輸血頻度別に分けてSFの低下をみると、輸血量が0~4U未満/月、4U以上~8U未満/月、8U以上/月の各群において、前の2群では経過とともにSFの減少を認めたが、後の群ではSFの減少は認められなかった(Fig. 1)。

さらに全症例におけるDFXの継続状況について検討を行った(Fig. 2)。全73症例のうち、観察期間終了時に継続投与されていたのは36例(49.3%)であり、SFが500ng/ml以下となったため、観察期間中に投与が一時終了された症例は3例(4.1%)であった。一方、途中で中止された症例はDFXの副作用によるものが17例(23.3%)であり、消化器症状、腎機能異常が主な原因であった。また原病の悪化などDFXの副作用以外による中止は15例(20.5%)であった。DFXの副作用により投与が中止された17例のうち投与開始から1カ月以内に中止された症例が11例(64.7%)と多くを占めていた(Fig. 3)。

中止に至らない例も含めると副作用は全体の53例(72.6%)に認められ、投与開始から比較的早期に発現する傾向が見られた。

また、継続投与されていた36例中、投与前と比較して観察期間終了時にSFが減少していたのは19例であった。これらの観察期間終了時のSF減少量は0~500ng/ml未満、500以上~1,000ng/ml未満、1,000以上~2,000ng/ml未満、2,000ng/ml以上の群に分けるとそれぞれ7例、4例、2例、6例であった。一方、継続された36例の中で17例は観察期間終了時にSFが上昇しており、DFXの投与量が不足であったと考えられた。必要な増量が行われなかった原因がDFXの副作用であったのは8例(Cr上昇6例、消化器症状1例、T-Bil上昇1例)であった。

考 察

DFXによる、SF値の減少効果や鉄過剰に伴う臓器障害からの改善についてはすでに多くの報告が行われている⁵⁾⁶⁾。今回の検討でもDFXを継続することで、SFが減少していく効果が確認された。また臓器障害の改善についてはSFの減少程度の高いほどAST、ALTの低下する傾向が認められた。ただし、輸血頻度の高い群(8U以上/月)ではSFは増加する結果となった。

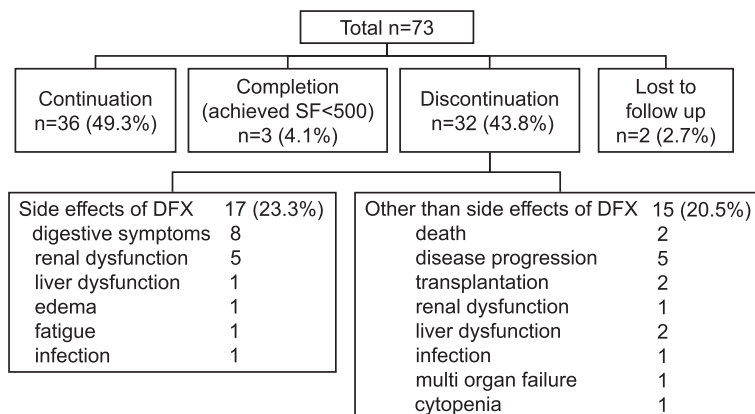


Fig. 2 Continuation of DFX at the end of the observation period. The causes of discontinuation are described in the lower boxes.

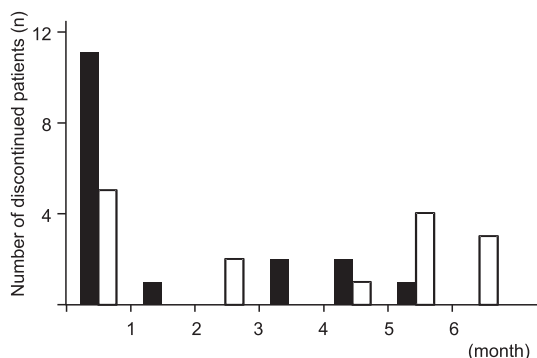


Fig. 3 Time points and causes of discontinuation of DFX. Closed bars indicate the number of patients who discontinued DFX because of side effects; Open bars indicate the number of patients who discontinued for reasons other than side effects.

この群の平均輸血量は8.4U/月であり、DFXの平均投与量は14.7mg/kg/日であった。一方、これまでの報告から8U/月の輸血に相当する鉄をキレートするためには、DFXが30mg/kg/日程度必要であることが示されている⁵⁾。それと比較しても今回の患者群はDFXの用量が不足していたと言える。副作用に注意しつつ、DFXを積極的に増量していくことが必要である。

骨髄不全症候群では輸血が長期間必要となることが多く、過剰鉄による毒性から回避するためには、DFXの内服を一定量継続できることが重要となる。そのためには副作用の少ないことが期待される。今回の検討でみられた副作用はこれまでの報告とほぼ同等であった⁷⁾。そのうち血清Cr値の上昇や消化器症状が比較的多く認められた。

Cr値の上昇は可逆的な変化とされているが機序はまだ特定されておらず、急速に鉄が除去されることにより腎臓の血行動態が変化する可能性が示唆されている⁸⁾。実際にはCr値の変動を見ながらDFXの減量や、休薬

が必要となり増量困難な原因となりうる。

また、消化器症状は嘔気や腹痛、便秘などgrade 1~2がほとんどであったが、継続する上で患者のQOLに大きく影響するものであり、細かく対処していく必要がある。胃腸障害の予防については食事30分前までに服用することや、夕食前の服用を行うなど推奨されている方法はあるが⁹⁾、いずれも試験データに基づいたものではないため今後さらに検討していく必要がある。

今回の検討では副作用で中止された17例のうち11例(64.7%)が投与開始から1カ月以内に中止されていた。投与開始直後には特に注意深く観察を行う必要がある。また、消化器症状や皮疹、Cr値上昇などの副作用はDFXの用量に依存することが報告されている¹⁰⁾。これらから、処方開始にあたってはDFXを少量から始めることで直後の副作用による中止症例を減らすことができる可能性がある。しかし長期的には体内の過剰鉄量に応じて、DFXを増量していくことが必要である。また、鉄過剰症と診断されたら早期から治療を開始することが、DFXを低用量に抑えて治療を継続し、かつSFを低値に保つために有効な点になると考えられる。

鉄過剰症治療に対して重要な薬剤であり、造血能改善をする効果も報告されている¹¹⁾。一方、患者にとって効果を実感しにくい薬剤であり、消化器症状などの負担を減じて治療を継続するための対策をさらに検討していくことが必要である。

文 献

- 1) Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al: Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 331: 567-573, 1994.

- 2) Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, 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: 7594—7603, 2005.
- 3) Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al: Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leuk Res*, 34: 864—870, 2010.
- 4) 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(平成20年度): 輸血後鉄過剰症の診療ガイド.
- 5) Porter J, Galanello R, Saglio G, et al: Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*, 80: 168—176, 2008.
- 6) List AF, Baer MR, Steensma DP, et al: Deferasirox Reduces Serum Ferritin and Labile Plasma Iron in RBC Transfusion-Dependent Patients With Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*, 30: 2134—2139, 2012.
- 7) Cappellini M, Porter J, El-Beshlawy A, et al: Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematol*, 95: 557—566, 2010.
- 8) Vichinsky E: Clinical application of deferasirox: Practical patient management. *Am J Hematol*, 83: 398—402, 2008.
- 9) Nolte F, Angelucci E, Beris P, et al: Clinical management of gastrointestinal disturbances in patients with myelodysplastic syndromes receiving iron chelation treatment with deferasirox. *Leuk Res*, 35: 1131—1135, 2011.
- 10) Stumpf JL: Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm*, 64: 606—616, 2007.
- 11) Guariglia R, Martorelli MC, Villani O, et al: Positive effects on hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndrome receiving deferasirox as oral iron chelation therapy: a brief review. *Leuk Res*, 35: 566—570, 2011.

EXPERIENCE WITH DEFERASIROX FOR IRON OVERLOAD AFTER RED BLOOD CELL TRANSFUSION

Ryosuke Yamamura¹⁾, Erina Sakamoto²⁾, Yoshiki Terada³⁾, Chikahiko Sakamoto⁴⁾, Saori Kosaka¹⁾, Yasutaka Aoyama⁵⁾, Manabu Hirai²⁾, Kensuke Ohta¹⁾ and Masayuki Hino³⁾

¹⁾Department of Hematology, Saiseikai Nakatsu Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Shitennoji Hospital

³⁾Department of Hematology, Osaka City University

⁴⁾Department of Internal Medicine, Seitokai Teramoto Memorial Hospital

⁵⁾Department of Hematology, Seichokai Fuchu Hospital

Abstract:

We analyzed the effect of deferasirox (DFX) therapy in 73 patients with a nonelective need for blood transfusion. Median age was 67 years (20-89). Median observation period was 182 days (19-428). Among 73 evaluable patients, 3 were able to discontinue DFX after achieving a predetermined treatment goal (SF<500), 19 had significant decrease in SF, and 17 failed to show significant response. Among 36 patients who were able to continue DFX for more than 6 months, serum ferritin (SF) levels were decreased by an average of 103 ng/ml per month. In contrast, 17 patients (23.3%) discontinued DFX because of adverse effects, including digestive organ symptoms and renal function abnormalities. There were difficulties in sufficiently increasing the dose of DFX because of adverse effects. In order to fully perform chelation therapy with DFX, it is important to start administration of DFX from a low dose at an early stage of iron overload.

Keywords:

iron overload, iron chelation, deferasirox, ferritin