

輸血後鉄過剰症の現状と問題点

末岡榮三朗¹⁾²⁾ 山田 尚友¹⁾ 山田麻里江¹⁾ 久保田 寧¹⁾²⁾ 浦田千紗子²⁾
 吉村麻里子²⁾ 板村 英和²⁾ 久富 崇²⁾ 福島 伯泰²⁾ 出 勝²⁾
 横尾 眞子²⁾ 吉原 麻里²⁾ 蒲池 和晴²⁾ 北村 浩晃²⁾ 進藤 岳郎²⁾
 一戸 辰夫²⁾ 東谷 孝徳¹⁾ 木村 晋也²⁾

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの慢性造血不全による貧血では、鉄過剰状態により造血障害や肝機能障害をはじめとする様々な臓器障害をきたす。最近、鉄過剰症に対して経口鉄キレート剤のデフェラシロクスが開発され、鉄キレート療法の実施可能患者は確実に増加している。また、2008年7月に輸血後鉄過剰症の診療ガイドが発表され、輸血後鉄過剰症の診断基準と鉄キレート療法の開始基準が明確に示された。

しかしながら、患者ごとの総赤血球輸血量を正確に把握する作業は煩雑かつ時間を要し、輸血後鉄過剰症の診断と鉄キレート療法の実施がガイドラインに準じて実施されているかについての検討は少ない。そこで今回、佐賀大学医学部附属病院において、輸血後鉄過剰症の実態の把握と鉄キレート療法の実施状況を2007年1月から2011年12月までの5年間について調査を行ない、鉄過剰症の診療における問題点と改善点について検討した。

対象は2007年1月～2011年12月の間に年間総赤血球輸血量が20単位を超える全患者とし、臨床背景と血清フェリチン、鉄キレート療法実施状況について、カルテ記録に基づき調査、解析を行なった。20単位以上の輸血歴のある患者のうち、血液疾患と小児疾患患者において経過中に一度でも血清フェリチン値を測定した患者の割合は2007年から2011年にかけてそれぞれ、28%、45%、71%、66%、72%であった。また、フェリチン値が測定された症例においても、測定開始時点での血清フェリチン値の平均は2,500ng/mlを超えており、総赤血球輸血量の平均も40単位を超えている症例が半数に上っていた。2007年から5年間で15名がデフェラシロクスによるキレート療法を受けていた。輸血後鉄過剰症の診療ガイドの治療開始基準である、血清フェリチン値1,000ng/mlに近い値でキレート療法を開始された患者は4名のみで7名は、治療開始時に血清フェリチン値が2,000ng/mlを超えていた。

以上の結果は、輸血後鉄過剰症の診断基準となる、総赤血球輸血量の正確な把握、血清フェリチンの測定の時期、鉄キレート療法の開始基準の遵守においては、不十分な点が多いことが明らかになった。しかしながら、このような問題点が生じる理由のひとつに、現在の電子カルテや輸血管理システムが、臨床医の求める情報提供システムとして十分機能していないことが背景にあると考えられる。

キーワード：慢性造血機能障害、輸血後鉄過剰症、鉄キレート療法、総赤血球輸血量、デフェラシロクス

緒 言

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの慢性造血不全による貧血では、長期間にわたって赤血球輸血を繰り返さざるを得ない場合が多い。一方で、生体では鉄の積極的な排泄機構がないために、輸血等で体内に入った過剰な鉄は肝臓をはじめとする全身臓器に沈着していくようになる。その結果、肝機能障害、心筋障害、糖尿病などの臓器障害をきたすほか、造血障害も生じると考えられている^{1)~6)}。そのような輸血後鉄過剰症患者に鉄キレート療法を行った場合は生存期間も延

長することが示されており、鉄過剰は予後に有意な影響を及ぼしていると考えられる⁷⁾。最近、経口鉄キレート剤のデフェラシロクスが開発され、服薬コンプライアンスの面からも、確実な鉄キレート療法の実施が可能となった^{8)~14)}。

2008年7月、輸血後鉄過剰症の診療ガイドが発表され、下記の2項目の両方に当てはまる場合を輸血後鉄過剰症と診断することとされている¹⁵⁾。すなわち、1)総赤血球輸血量20単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液50ml/体重kg)以上、2)血清フェリチン値500ng/ml

1) 佐賀大学医学部附属病院輸血部

2) 佐賀大学医学部血液・腫瘍内科

〔受付日：2012年10月9日、受理日：2012年11月19日〕

以上の2項目である。また、輸血後鉄過剰症において、1)連続する2回の測定で(2カ月間以上にわたって)血清フェリチン値が1,000ng/ml以上、2)総赤血球輸血量40単位(小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100ml/体重kg)を考慮して鉄キレート療法を開始することも治療開始基準として示された。

しかしながら、臨床現場において患者ごとの総赤血球輸血量を随時、正確に把握する作業は煩雑かつ時間を要し、鉄過剰状態の正確な把握については担当医に委ねられている点も多い。そこで今回、佐賀大学医学部附属病院において、輸血後鉄過剰症の実態の把握と鉄キレート療法の実施状況を2007年1月から2011年12月までの5年間について調査を行ない、鉄過剰症の診療における問題点と改善点について検討したので報告する。

対象と方法

当院輸血管理システム(BLAD;富士通)に登録された全輸血データより、2007年1月~2011年12月の間

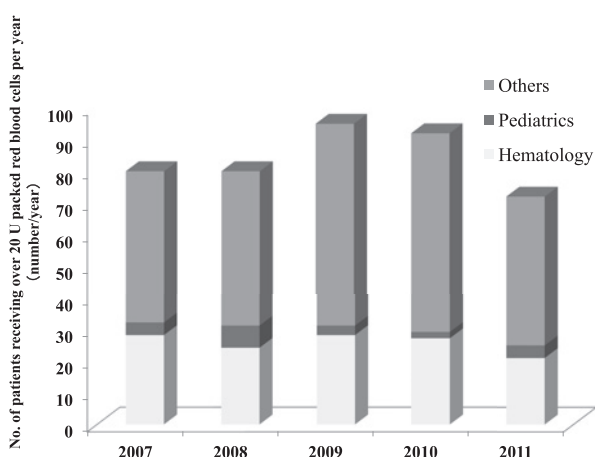


Fig. 1 Annual trend in the number of patients receiving over 20 U packed red blood cells from January 2007 to December 2011 at Saga University Hospital (number/year).

に年間総赤血球輸血量が20単位を超える全患者リストを抽出し、原疾患名をはじめ年齢、性別、累積赤血球製剤輸血量(単位)、血清フェリチン、血清鉄、CBC、肝機能、腎機能、鉄キレート療法実施の有無、鉄キレート剤の投与期間、副作用情報については、電子カルテ記録データに基づき各患者ごとに調査、解析を行なった。

結 果

1. 総赤血球輸血量 20 単位以上の患者数の推移と診療科の内訳

当院の病床数は604床、2010年度の総手術件数は5,478件、総赤血球製剤輸血量は7,983単位であった。赤血球製剤輸血患者数は793人で、輸血年間総赤血球輸血量が20単位を超える患者数は、2010年は92人で全体の1.2%を占めていた。輸血年間総赤血球輸血量が20単位を超える患者実数としては72~95人/年でやや変動はあるものの、頻回の輸血を必要とする患者が多数を占める血液疾患および小児疾患の割合は、32%~40%とほぼ一定で推移していた。また胸部外科、消化器外科、泌尿器科、婦人科など手術に伴う大量輸血症例が5割強を占めており、このような症例については継続的な輸血を要する患者はほとんど含まれず、輸血後鉄過剰症をきたす可能性は少ないと考えられる(Fig. 1, Table 1)。

2. 年間総赤血球輸血量の把握の現状

当院では、輸血のオーダーリングは電子カルテによる輸血管理システム(BLAD;富士通)で管理されており、患者ごとの輸血歴は検索可能となっている。しかしながら頻回輸血患者においては、製剤ごとの輸血量を把握する作業は手間がかかり、担当医によって患者ごとの輸血歴が正確に把握されているかは不明である。そこで総赤血球輸血量が20単位を超える患者に対して、鉄過剰症の診断根拠となる血清フェリチン値の測定がなされているかについて調査を行なった。20単位以上の輸血歴のある患者のうち、血液疾患と小児疾患患者

Table 1 No. of patients receiving over 20 U packed blood cells per year

Department	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)
Hematology	28 (35)	24 (30)	28 (29)	27 (29)	21 (29)
Cardiac surgery	19 (24)	20 (25)	37 (39)	33 (36)	21 (29)
Gastroenterological surgery	12 (15)	1 (1)	10 (11)	5 (5)	4 (6)
Emergency	9 (11)	8 (10)	6 (6)	9 (10)	6 (8)
Pediatrics	4 (5)	7 (9)	3 (3)	2 (2)	4 (6)
Urology	4 (5)	5 (6)	2 (2)	1 (1)	2 (3)
Obstetrics and gynecology	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (4)	3 (4)
Gastroenterology	0 (0)	4 (5)	2 (2)	0 (0)	2 (3)
Others	3 (4)	11 (14)	6 (6)	11 (12)	9 (13)
Total	80	80	95	92	72

において経過中に一度でも血清フェリチン値を測定した患者の割合は、2007年から2011年にかけてそれぞれ、28%、45%、71%、66%、72%であった (Fig. 2, Table 2)。デフェラシロクスが投与可能となった2008年から血清フェリチン値測定患者の割合は増加しているものの、2011年においても33%の患者においては一度もフェリチン値の測定がなされておらず、鉄過剰症の診断および評価については不十分な点が多いと思われる (Fig. 2)。また、フェリチン値が測定された症例において、測定開始時点での血清フェリチン値の平均は2,500ng/mlを超えており、総赤血球輸血量の平均も40単位を超えている症例が半数に上る。

3. 鉄キレート療法の現状

2007年から5年間でデフェロキサミンによる治療を受けた患者は2名のみで、15名 (成人血液疾患13名、小児疾患2名) がデフェラシロクスによるキレート療法を受けていた。輸血後鉄過剰症の診療ガイドの治療開始基準である、血清フェリチン値1,000ng/mlに近い値でキレート療法を開始された患者は4名のみで7名は、治療開始時に血清フェリチン値が2,000ng/mlを超

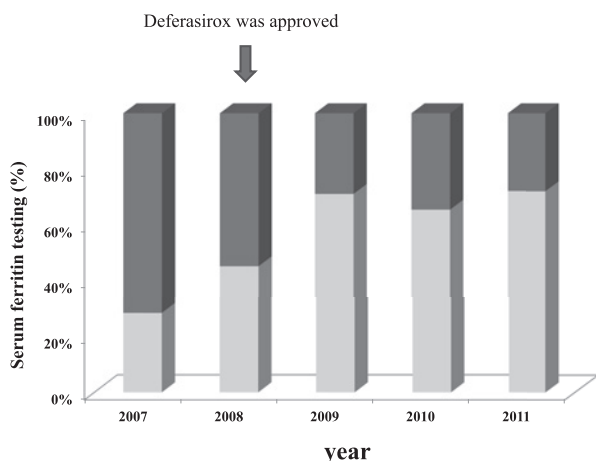


Fig. 2 Proportion of patients with hematological and pediatric diseases in whom serum ferritin values were measured at least once during the period of disease progression.

えていた。デフェラシロクスによるキレート療法を受けた、もしくは受けている患者背景を表にまとめた (Table 3)。

考 察

2008年に経口鉄キレート剤のデフェラシロクスが投与可能となり、外来診療における鉄キレート療法が実施しやすくなったことから、輸血後鉄過剰症の適切な診断の重要性が増している。当院の5年間の調査において明らかになったこととして、(1) 2008年以前では、輸血依存患者においても血清フェリチン値の測定が全く行われていない患者が7割を超えていた。(2) 最近3年間では、血清フェリチン値の測定割合は増加したものの、約3割の患者においては1回も測定されていない。(3) 現在の電子カルテによる輸血管理システムは、血液製剤依頼や血液型検査依頼および安全管理については、利用者である臨床医や輸血検査担当技師にとっての操作性は満足できるものであるが、輸血歴、治療効果や副作用情報の把握という点では利用者の要求を満たしていない。(4) すべての担当医が、多忙な診療をこなしながら患者個人毎の輸血に関する情報を正確に把握することは現実的には負担が大きく、実際に輸血後鉄過剰症の診療ガイドどおりに鉄キレート療法が実施されている患者は一部に過ぎない。

このような問題点を解決するために、次のようなシステムづくりが有効であると考えている。(1) 頻回輸血患者において総赤血球輸血量が20単位、あるいは40単位を超えた時点を担当医に正確に伝えるシステムを確立する。(2) 赤血球製剤の依頼時に総赤血球輸血量が20単位を超えた時に、血液製剤オーダーリングと同期して、血清フェリチン値や血清鉄、総鉄結合能などの検査オーダー画面が立ち上がる。(3) 検査結果は担当医が把握しやすい方法で報告する。このような内容をふまえて電子カルテを利用した有用性の高い、輸血後鉄過剰症の診療プログラムの作成を現在検討中である。もし、これらの過程を一連のプログラムで連動させることが困難である場合でも、(1)の輸血後鉄過剰症の

Table 2 Measurement of serum ferritin in patients receiving frequent transfusion

	2007	2008	2009	2010	2011
Total units of transfusion (Units)	6,202	6,717	7,041	7,983	7,083
Total patients receiving transfusion (number)	629	722	673	798	854
Patients transfused >20 U (%)	80 (1.3%)	80 (1.2%)	95 (1.3%)	92 (1.2%)	72 (1.0%)
Hematological and pediatric diseases (number)	32	31	31	29	25
Ferritin measurement (number)	9	14	22	19	18
Rate of ferritin measurement (%)	28%	45%	71%	66%	72%
Average serum ferritin level (ng/ml)	2,927	3,241	6,128	2,610	4,777
Average of total transfusion units (U)	46	48	46	39	34

Table 3 Characteristics of patients receiving iron chelation therapy

Patient No*	Age	Diagnosis	Total transfusion (U)	Serum ferritin (ng/ml)
1	63	AA	116	1,924
2	73	AA	334	1,001
3	83	AA	114	11,600
4	70	AA	52	1,583
5	76	AA	134	3,864
6	57	AA	22	1,260
7	81	MDS	136	877
8	63	MDS	52+	1,500
9	38	MDS	76	1,114
10	75	MDS/AML	164	1,760
11	78	PRCA/MGUS	>140	3,177
12	62	AML	92	3,301
13	48	AML (post BMT)	172	7,241
14	11	HLH	4	3,750
15	3	Medulloblastoma	32	2,710

* All patients in this table were treated with deferasirox.

AA: Aplastic anemia PRCA: Pure red cell aplasia
MDS: Myelodysplastic syndrome MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
AML: Acute myeloid leukemia BMT: Bone marrow transplantation
HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis

候補者リストをリアルタイムに臨床現場に伝える取り組みは、輸血管理部門の作業は増えるが臨床へのサービスの面からは有用性は高いと思われる。また、輸血後鉄過剰症の問題点を共有するために、院内輸血療法委員会等の場で、頻回輸血患者の実態を報告することも有効かもしれない。

もちろん、輸血後鉄過剰症に対するデフェラシロクスによる鉄キレート療法の実施が不十分な背景として、システム上の問題のみならず、デフェラシロクスによる治療費が高額であることや、薬剤を懸濁液として調整して服用する手順が必要であることによる服薬上のコンプライアンスの問題、高齢者や全身状態が良くない患者では消化器症状を来しやすいなど副作用の問題なども考慮すべき点である。輸血後鉄過剰症患者のうち鉄キレート療法の適応を適切に判断した上で、対象患者に対していかに有効なキレート療法を実施していくかも今後の重要な課題と考えられる。

文 献

- 鈴木隆浩：鉄過剰症と鉄キレート療法。臨床血液，53 (1)：25—35, 2012.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al: Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*, 343 (5): 327—331, 2000.
- Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes: 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.
- 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 (30): 7594—7603, 2005.
- Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, 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.
- Koreth J, Antin JH: Iron overload in hematologic malignancies and outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 95 (3): 364—366, 2010.
- 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 (9): 567—573, 1994.
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD: How I treat transfusional iron overload. *Blood*, 2012 Aug 23. [Epub ahead of print].

- 9) Cappellini MD, Cohen A, Piga A, 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.
- 10) Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al: Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*, 115 (12): 2364—2371, 2010.
- 11) Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, et al; EPIC study investigators: Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*, 116 (14): 2448—2454, 2010.
- 12) Gattermann N, Finelli C, Porta MD, et al; EPIC study investigators: Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*, 34 (9): 1143—1150, 2010.
- 13) Jabbour E, Garcia-Manero G, Taher A, et al: Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy. *Oncologist*, 14 (5): 489—496, 2009.
- 14) 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 (17): 2134—2139, 2012.
- 15) 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. 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) 研究代表者 小澤敬也.

MANAGEMENT OF TRANSFUSIONAL IRON OVERLOAD

*Eisaburo Sueoka*¹⁾²⁾, *Naotomo Yamada*¹⁾, *Marie Yamada*¹⁾, *Yasushi Kubota*¹⁾²⁾, *Chisako Urata*²⁾,
*Mariko Yoshimura*²⁾, *Hidekazu Itamura*²⁾, *Takashi Hisatomi*²⁾, *Noriyasu Fukushima*²⁾, *Masaru Ide*²⁾,
*Masako Yokoo*²⁾, *Mari Yoshihara*²⁾, *Kazuharu Kamachi*²⁾, *Hiroaki Kitamura*²⁾, *Takero Shindo*²⁾,
*Tatsuo Ichinohe*²⁾, *Takanori Higashitani*¹⁾ and *Shinya Kimura*²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Saga University Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

Abstract:

Frequent blood transfusion causes iron overload and leads to failure of various organs in patients with anemia related to chronic hematopoietic dysfunction, such as aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Deferasirox (DFX), an oral iron chelating agent, was recently developed, and has resulted in improvements in iron chelation therapy compliance with medication and in overall survival in patients with transfusional iron overload. In addition, medical guidelines for the treatment of transfusional iron overload were promulgated after July 2008, providing criteria for the diagnosis of transfusional iron overload and iron chelation therapy.

We assessed compliance with iron chelation therapy according to the guidelines for treatment of transfusional iron overload during the five-year period from January 2007 to December 2011 at Saga University Hospital. Four hundred and nineteen patients who received over 20 units of total erythrocyte transfusion annually were enrolled in this study. Patients' serum ferritin values measured at least once during the period in the patients in hematological and pediatric patients out of proportion was 28%, 45%, 71%, 66% and 72% respectively, toward the 2011 from 2007. Also, average serum ferritin value measured at the first time exceeded 2,500 ng/ml and total red blood cells transfusion of average was more than 40 units up to half. Fifteen people received chelation therapy with DFX during the study period, and only four patients received chelation therapy according to the medical guideline for transfusional iron overload.

These results indicate that management of transfusional iron overload in our Hospital is insufficient, probably due to the difficulty in precisely understanding the total units of erythrocytes transfused to patients and the delay in recognition of the status of iron overload. In this regard, a new component of the electronic medical record system in our hospital has been developed to support clinicians seeking support with transfusion management.

Keywords:

Chronic hematopoietic dysfunction, Transfusional iron overload, Iron chelation therapy,
Total units of red blood cell transfusion, Deferasirox