

造血細胞移植後の肝障害の鑑別に MRI が有用であった輸血後鉄過剰症の 2 小児例

鷺尾 佳奈¹⁾ 塩飽 孝宏¹⁾ 爲房 宏輔¹⁾ 越智 元春²⁾ 石田 悠志¹⁾金光喜一郎³⁾ 藤原かおり¹⁾ 塚原 宏一¹⁾

小児がん患者における輸血後鉄過剰症については、海外からは報告が散見される。成人と同様、白血病等における同種造血細胞移植患者において、移植前の血清フェリチン値と合併症の相関等が議論されているが、日本国内からはまだまとまった報告はない。我々は、肝障害を来し、輸血後鉄過剰症と肝移植片対宿主病 (GVHD) との鑑別に磁気共鳴画像 (MRI) が有用であった 2 例を経験した。2 例とも急性骨髄性白血病であり、肝 GVHD として免疫抑制療法等を行ったにもかかわらず遷延する肝障害を呈していた。高フェリチン血症を認めたため MRI 撮像したところ、高度鉄沈着を示唆する所見を呈した。輸血後鉄過剰症として鉄キレート療法を行って肝障害が改善した。小児がん患者において、骨髄抑制期間が長く頻回の輸血を要するような症例では、急性期に臓器障害を伴う輸血後鉄過剰症を示す可能性があるが、治療介入の指針や時期については明らかになっていない。今後日本国内でも大規模な調査が必要と思われる。

キーワード：小児がん，輸血後鉄過剰症，鉄キレート療法，MRI

近年、成人では、とくに慢性貧血を呈する骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) 等において、輸血後鉄過剰症が予後におよぼす影響が注目されている¹⁾²⁾。令和 1 年に改訂された「輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド」によって、臨床現場における輸血後鉄過剰症の診断および治療に関する一定の指針が示されていると言える³⁾。輸血後鉄過剰症の診断基準として、輸血量、血清フェリチン値 (以下、フェリチン値) が挙げられ、一定の数値を超えた場合に鉄キレート療法 (iron chelation therapy : ICT) が推奨されている。

小児がん患者における輸血後鉄過剰症については、海外からの報告では、成人と同様、白血病や MDS における同種造血細胞移植患者において、移植前のフェリチン値と合併症の相関等が議論されている⁴⁾⁵⁾。磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) による鉄沈着の評価についての報告も増加しており、輸血後鉄過剰症の鑑別に有用である可能性がある^{6)~11)}。

今回我々は、同種造血細胞移植後に肝移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) と鑑別を要する肝障害を呈し、肝 MRI にて鉄沈着が示されたため ICT を行い、肝障害が改善した 2 例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

2016 年 6 月、1 歳 4 カ月時に発症した急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) の女児。寛解導入療法後寛解達成し、2017 年 2 月に治療終了、同年 3 月に退院となった。4 月下旬に発熱と下肢痛が出現し、精査の結果再発と診断されたため、同種造血細胞移植目的で当院に転院した。転院後は各種化学療法を試みるも寛解導入ならず、初回化学療法から造血回復しないまま 8 月に母からの HLA 半合致骨髄移植を施行した。移植後、第二寛解を達成したが、2018 年 1 月、移植後 5 カ月で第二再発を来した。初回移植から 10 カ月経過した 2018 年 6 月に、他院で父からの HLA 半合致末梢血幹細胞移植を施行した。移植後第三寛解を達成し、2019 年 3 月、当院に転院となった。

二度目の同種造血細胞移植後、Grade III~IV の GVHD がみられ、移植後 1 カ月半の時点で Grade IV (皮膚 stage 0, 肝 stage 4, 腸管 stage 4) であった。免疫抑制剤として、タクロリムス、メソトレキセート、ステロイドの他、抗胸腺グロブリン、ヒト間葉系幹細胞を使用した。転院時、総ビリルビン値 5.68mg/dl、フェリチン値 5.841 ng/ml、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

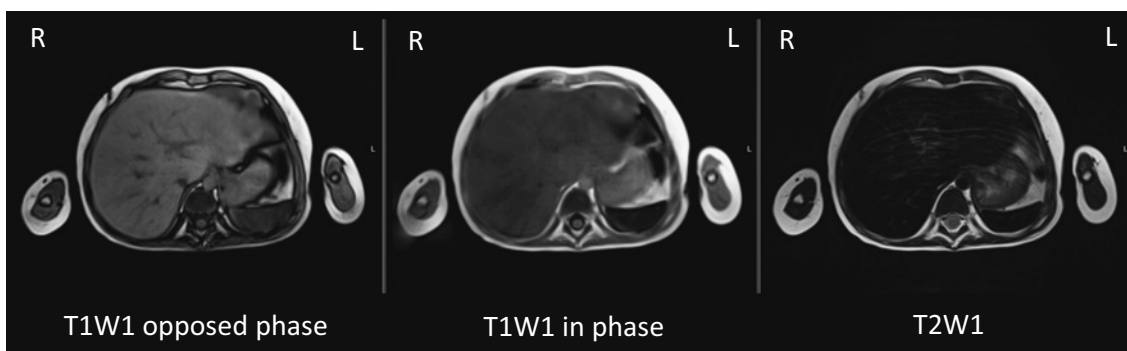
1) 岡山大学病院小児科

2) 高知医療センター小児科

3) 国立病院機構岡山医療センター小児科

〔受付日：2023 年 5 月 27 日，受理日：2023 年 7 月 27 日〕

症例1



症例2

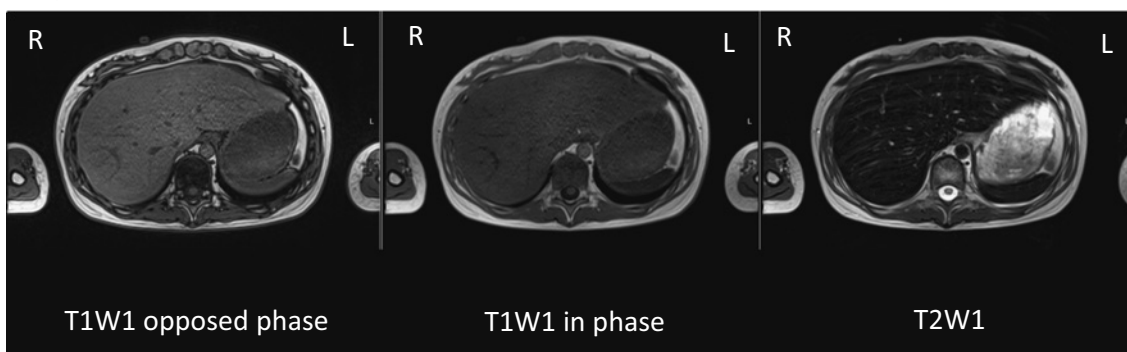


図1 症例1および2において、輸血後鉄過剰症と診断したときのMRIを示す。両症例とも、Dixon法にて肝臓を評価したところ、T1強調画像ではin-phaseで低信号、opposed-phaseで高信号を示した。またT2強調画像で著明な低信号を呈した。肝臓への高度鉄沈着として矛盾しない所見であった。

(AST)/アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値はCTCAE5.0でGrade3~4であった。難治性の肝GVHDとしてタクロリムス、ステロイドに加え、週一回のメソトレキセート投与を継続し、免疫抑制剤の減量が進まない状況であった。転院後、フェリチン値が8,311ng/mlまで上昇したため、鉄過剰症を疑い肝MRIを撮像し高度鉄沈着が示唆された(図1)。当院および移植施設で輸血された総赤血球輸血量は体重換算で421ml/kgであった。最終輸血日からは9カ月経過していたが、輸血後鉄過剰症に伴う肝障害が疑われたため、デフェラシロクスによるICTを開始(90mg/day)したところ、フェリチン値、総ビリルビン値、およびAST/ALT値は徐々に低下し、開始後6カ月の時点でフェリチン値1,585ng/ml、総ビリルビン値1.21mg/dl、AST/ALT値はCTCAE5.0でGrade1~2まで改善した。ICTにて肝機能改善がみられたため、免疫抑制剤の減量が可能であった。免疫抑制剤減量後も明らかな肝GVHD症状の再燃は認めなかった(図2)。

症例2

2019年8月、12歳時に発症したAMLの女兒。初発時骨髄のG-banding検査にて、t(16;21)(p11;q22)

が検出されており、極めて予後不良であることが予測されたため、第一寛解期に同種造血細胞移植を施行する方針となった。2020年1月、骨髄バンクHLA全一致ドナーより同種骨髄移植を施行。移植後45日目、総ビリルビン値3.42mg/dl、AST/ALT値CTCAE5.0Grade2~3にて、肝GVHD stage2、急性GVHD GradeIIIとしてメチルプレドニゾロンの投与を開始した。移植後90日までに総ビリルビン値、AST/ALT値ともほぼ正常化し、免疫抑制剤を漸減していたが、経過中再度CTCAE5.0Grade3まで上昇した。フェリチン値が3,000~4,000ng/mlで推移していたため、移植後day125に肝MRI撮像したところ、肝・脾・脾において鉄沈着を疑う所見を認めた(図1)。ここまでの総輸血量は156ml/kgであった。最終輸血後3カ月経過していたが、デフェラシロクスによるICTを開始(360mg/day)し、AST/ALT値は徐々に正常化した。開始後半年の時点で総ビリルビン値、AST/ALT値正常であり、フェリチンも1,000ng/ml以下となったため、ICTを終了した(図2)。

考 察

小児がんにおいては、化学療法・放射線治療感受性

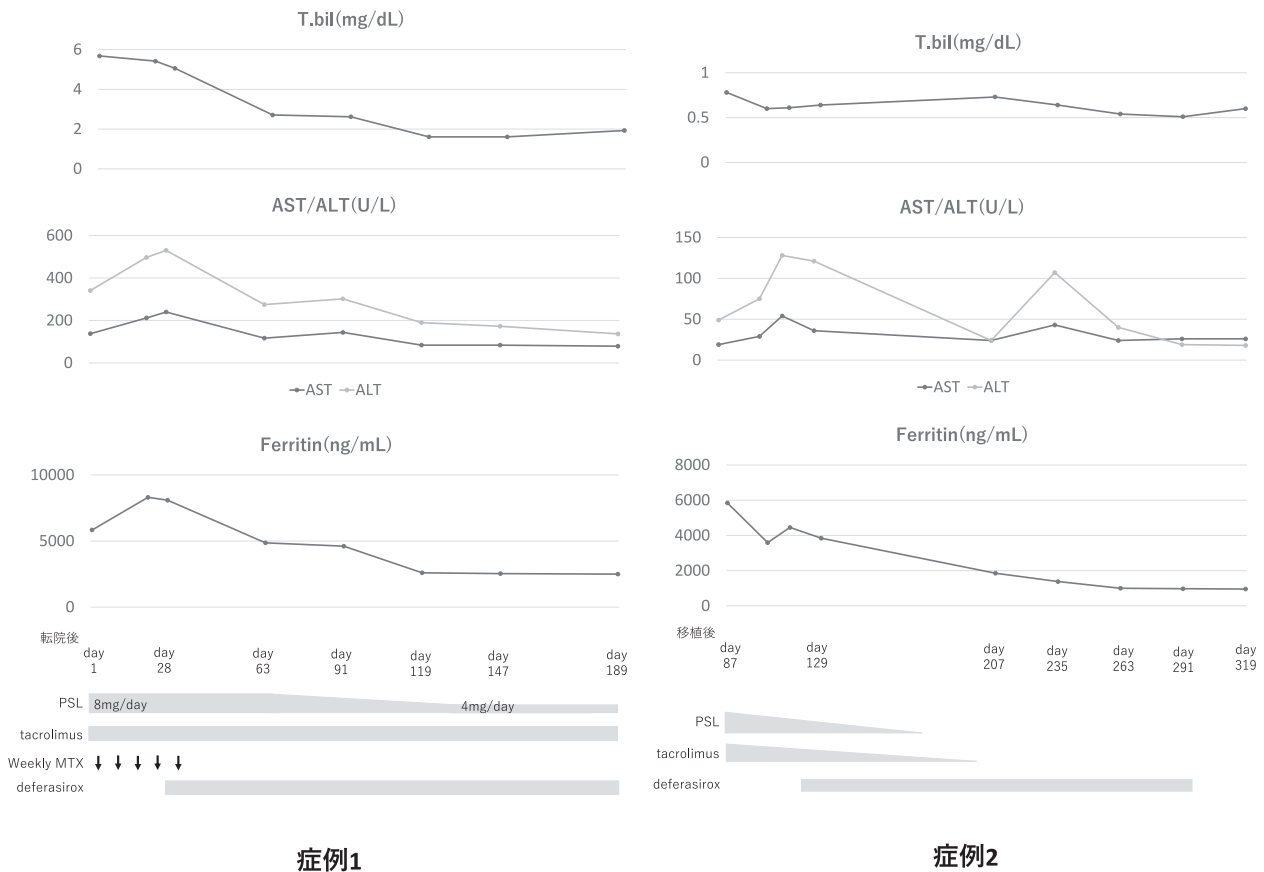


図2 症例1および2の臨床経過を示す。

T.bil : Total bilirubin
 AST : aspartate aminotransferase
 ALT : alanine aminotransferase
 PSL : Prednisolone
 MTX : Methotrexate

の高い腫瘍が多いことから、多くの腫瘍において、比較的高度の骨髄抑制を呈するような多剤併用化学療法が用いられる。骨髄抑制の程度や赤血球輸血の必要度は疾患・治療・症例によって異なるが、治療強度が強い、あるいは骨髄抑制期間が長いことによって総輸血量が増え、輸血後鉄過剰症のリスクが高まることが推測される。

近年、成人では、とくに慢性貧血を呈するMDS等において、輸血後鉄過剰症が予後におよぼす影響が注目されている¹⁾。令和1年に改訂された「輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド」には、輸血後鉄過剰症におけるICTの適応として、余命1年以上が見込まれる、低リスクMDSをはじめとした貧血性造血不全症、あるいは造血細胞移植を予定している症例が挙げられている³⁾。成人のMDS、あるいはAMLにおいて、造血細胞移植前にMRIで測定した肝臓鉄沈着量が、移植後100日以内の非再発死亡率に影響するという報告がある²⁾。

小児がん患者における輸血後鉄過剰症については、海外からの報告が散見される。急性期においては、治

療強度が強いほど治療終了時の鉄過剰の程度が強いことが報告されている⁴⁾。急性白血病およびMDSに対する同種造血細胞移植において、移植前の高フェリチン値と移植後100日以内の肝GVHD、肝障害が相関するとの報告もある⁵⁾。また、移植前のICTが、同種造血細胞移植後の治療関連死を減らす可能性について述べた報告¹²⁾や、GVHDそのものが鉄沈着を促進する可能性について検証した報告¹³⁾がある。移植前に輸血後鉄過剰症が存在することによって肝GVHDが起りやすくなる、あるいは移植後に輸血後鉄過剰症と肝GVHDの鑑別が困難となるため、適切なタイミングでICTを導入することによって、免疫抑制治療の内容等に影響する可能性があり、ひいては原疾患の予後にも影響する可能性がある。

人種差や輸血療法へのアクセスしやすさなど、輸血後鉄過剰症に影響しうる要因には国による差が予測されるが、日本国内ではこれまで小児がん患者における輸血後鉄過剰症に関するまとまった報告はなく、小児がん治療中・治療後の輸血後鉄過剰症への対応につい

でも、定まった方針はない。「輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド」上は、小児においても2カ月以上フェリチン値1,000ng/ml以上が続く場合、赤血球輸血総量が100ml/kgを超える場合には治療開始する旨が記載されている。もともと小児は成長過程において鉄欠乏状態に陥りやすいため、治療中・治療直後には鉄過剰状態であっても、成長とともに是正されていく可能性があるため、治療中・治療後の小児がん患者における輸血後鉄過剰症への治療介入に関しては、臨床現場で判断に悩むことも多い。さらに、小児がんの診療現場においては、輸血後鉄過剰症以外の病態により高フェリチン血症が生じることもしばしば経験する。フェリチンは臓器障害によっても上昇するため、治療中に肝障害が生じた場合、フェリチン値のみでは鉄過剰状態を鑑別するのが困難である。近年、MRIによって臓器の鉄沈着が評価可能となっている。Dixon法は水と脂肪の位相差を利用した撮像方法で、鉄沈着の定性・定量に有用とされ、鉄沈着臓器においてはT1強調画像ではin-phaseで低信号、opposed-phaseで高信号、T2強調画像で低信号を示す。CTにおいて鉄沈着は高信号として検出されるが、感度・特異度ともMRIより低い⁷⁾。高フェリチン血症あるいは肝障害を有する症例において、鑑別診断に重要な役割を果たすと考えられる⁸⁾。

我々は、同種造血細胞移植後に肝GVHDとの鑑別を要した輸血後鉄過剰症の2例を経験した。症例1ではICTによって肝機能が改善したことから、肝GVHDに対して行っていた免疫抑制療法の減量が可能となった。一方で、2回目の移植前にはすでに高フェリチン血症を認めており、移植前からICTの導入を検討する余地があったと思われた。症例2では、肝GVHD発症後に肝障害および高フェリチン血症の遷延があり、輸血後鉄過剰症の診断に繋がった。2症例とも、輸血依存の状態を脱していたものの輸血後鉄過剰症に伴う肝障害を認めており、ICTによって改善した。ICTによる副作用はいずれの症例でも認めなかった。2例とも、輸血後鉄過剰症の診断にMRIが極めて有用であった。

小児がん診療においても、輸血後鉄過剰症に対する治療介入が必要となる状況が生じうるが、明確な指標はない。適切な診断方法や治療介入基準決定のためには、日本国内における小児がん患者の輸血後鉄過剰症について、大規模な実態調査が必要と思われた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 牧野茂義：輸血関連ヘモジエローシス(輸血後鉄過剰症)，Medical technology, 医歯薬出版株式会社，東京都，2018，786—790。

- 2) Wermke M, Eckoldt J, Götze KS, et al: Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogenic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. *Lancet Hematology*, 5: e201—e210, 2018.
- 3) 鈴木隆浩, 生田克哉, 市川 幹, 他：輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド 令和1年改訂版, 第2版, 2020.
- 4) Rascon J, Ragelienė L, Stankeviciene S, et al: An assessment of iron overload in children treated for cancer and nonmalignant hematologic disorders. *European Journal of Pediatrics*, 173: 1137—1146, 2014.
- 5) Küpesiz FT, Hazar V, Eker N, et al: Retrospective Evaluation of Relationship Between Iron Overload and Transplantation Complications in pediatric Patient Who Underwent Allogenic Stem Cell Transplantation Due to Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 42: e315—320, 2020.
- 6) MRIによるチャレンジ&ポテンシャル 4. 脂肪・鉄沈着定量MRI-T2*およびT1補正を加味した新シーケンスの有用性. *月刊インナービジョン*, 27: 34—35, 2012.
- 7) Wurschi GW, Mentzel HJ, Herrmann KH, et al: MRI as an alternative to serum ferritin for diagnosis of iron overload in children in the context of immune responses after stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*, 23: 13584—13592, 2019.
- 8) Sait S, Zaghoul N, Patel A, et al: Transfusion Related Iron Overload in Pediatric Oncology Patients Treated at a Tertiary Care Centre and Treatment With Chelation Therapy. *Pediatric Blood Cancer*, 61: 2319—2320, 2014.
- 9) Goyet MV, Moniotte S, Robert A, et al: Iron Overload in children Undergoing Cancer Treatments. *Pediatric Blood Cancer*, 60: 1982—1987, 2013.
- 10) Das S, Misra A, Kashyap A, et al: Study of Transfusion-related iron overload (trio) in pediatric patients with hematological malignancy and bone marrow failure syndromes. *American Journal of Blood Reserch*, 11: 384—390, 2021.
- 11) Salmi A, Holmström M, Toiviainen-Salo A, et al: Iron overload after allogenic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Transplantation*, 24: e13846—13853, 2020.
- 12) Lee JW, Kang HJ, Kim EK, et al: Effect of iron overload and iron chelating therapy on allogenic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation*, 44: 793—797, 2009.

- 13) Bair S, Squaulding E, Parkkinen J, et al: Transplantation of allogenic T cells alters iron homeostasis in NOD/SCID mice. *Blood*, 113 (8): 1841—1844, 2009.

TWO PEDIATRIC CASES OF POST-TRANSFUSION IRON OVERLOAD IN WHICH MRI WAS USEFUL FOR DIFFERENTIATING LIVER INJURY AFTER HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

*Kana Washio*¹⁾, *Takahiro Shiwaku*¹⁾, *Kosuke Tamefusa*¹⁾, *Motoharu Ochi*²⁾, *Hisashi Ishida*¹⁾, *Kiichiro Kanamitsu*³⁾, *Kaori Fujiwara*¹⁾ and *Hirokazu Tsukahara*¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Okayama University

²⁾Department of Pediatrics, Kochi Health Science Center

³⁾Department of Pediatrics, National Hospital Organization Okayama Medical Center

Abstract:

There have been several reports from other countries regarding post-transfusion iron overload in pediatric patients with cancer. Similar to adults, a correlation between pre-transplantation ferritin levels and complications in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation has been reported overseas, but not in Japan. We experienced two cases of liver injury in which MRI was useful in discriminating between post-transfusion iron overload and hepatic graft versus host disease (GVHD). Both patients had acute myeloid leukemia, and despite immunosuppressive therapy for hepatic GVHD, they presented with persistent liver damage and hyperferritinemia. On MRI, both had typical findings of post-transfusion iron overload. In pediatric patients with cancer who have a long myelosuppression period and require frequent blood transfusion, post-transfusion iron overload accompanied by organ damage may occur in the acute phase. A large-scale survey of this issue in Japan is required.

Keywords:

pediatric patients with cancer, post-transfusion iron overload, iron chelation therapy, MRI