

**輸血後鉄過剰症に投与されるジャドニュ顆粒について**

当店に来局されている患者様で、鉄キレート剤であるジャドニュ顆粒を服用されてみえる方がいらっしゃいます。鉄というと欠乏症のイメージが強いと思いますが、治療の一環として輸血を繰り返し行う場合、鉄過剰症がおこり、様々な臓器障害が引き起こされます。今回は、輸血後鉄過剰症とその治療で投与される鉄キレート剤、その原因となった疾患（再生不良性貧血）について調べたことを報告いたします。

【症例】69才 男性 診断名：再生不良性貧血

2015年7月 当店に来局。その時点で、ネオーラルを服用されていた

2015年10月 赤血球輸血開始。

2015年11月 エクジェイド懸濁用錠服用開始

2016年2月 プリモボラン服用開始

2016年3月 ネオーラル中止

2018年3月 エクジェイド懸濁用錠(1日3錠)からジャドニュ顆粒(1日90mg3包)に切り替え

現在服用中の薬剤：ランソプラゾール OD、メナテトレン、フルコナゾール、アレグラ  
パントシン、ジャヌビア、プリモボラン、カルボシステイン、ジャドニュ顆粒

**【輸血後鉄過剰症】**

定期的な赤血球輸血より、生体に過剰の鉄が蓄積する病態をいう。1単位(200mL)の赤血球濃厚液の輸血を受けた場合、約100mgの鉄が体内に取り込まれる。

**(1) 鉄過剰症による臓器障害**

下垂体→下垂体機能不全(成長障害・不妊)、脳の神経変性疾患

甲状腺→甲状腺機能不全 心臓→心不全・不整脈・心筋症

肝臓→肝炎・肝硬変・肝臓がん 生殖腺→性機能不全

膵臓→糖尿病・膵臓壊死もしくは膵臓がん

その他→感染、腫瘍形成、表皮の菲薄化、関節の機能不全など。

**(2) 生体の鉄代謝**

生体は能動的な鉄排出機構を持たず、生理的な消化管粘膜上皮や皮膚の剥離などで生じる 1日1～2mgの鉄しか喪失しない。(月経では15～50mgぐらい喪失)

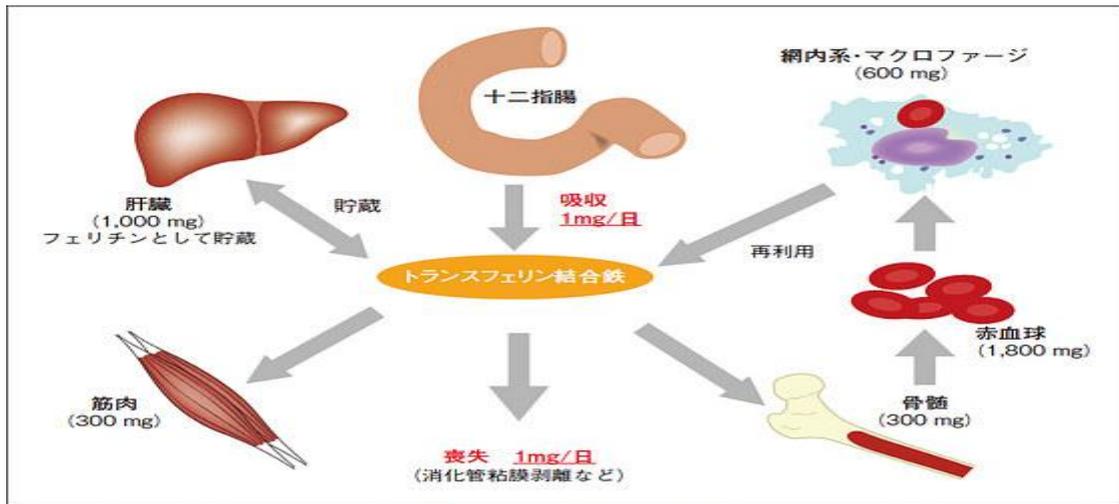


図 1 生体鉄代謝の機構

### (3) 診断基準

総赤血球輸血量が 20 単位以上かつ血清フェリチン値が 500ng/mL 以上

### (4) 治療開始基準

下記の 2 つの指標を総合的に判断

- ・総赤血球輸血量 40 単位以上
- ・血清フェリチン値 1000ng/mL を超える (2 か月以上)

### (5) 治療法 (鉄キレート剤療法)

少なくとも 3 か月に 1 回血清フェリチン値を測定する。

血清フェリチン値が増加→増量

血清フェリチン値が 500ng 以上→投与継続

血清フェリチンが 500ng 未満→投与中断

## 【鉄キレート剤】

体内に蓄積した鉄を取り込んで体外に排出する薬剤。これらの薬剤が登場するまでは、原疾患よりも鉄過剰症で亡くなる例が多かった。

### (1) 注射剤 メシル酸デフェロキサミン

3 価の鉄に高い親和性を示す 6 座キレート剤。3 価の鉄と 1 : 1 で結合し、尿および胆汁へほぼ同程度の割合で排出させる。血漿消失半減期は 5~10 分と短く、キレート濃度は 30 分後に最高に達する。連日投与が必要、輸血の際に投与するだけではあまり効果ない。

### ・デスフェラル

1 日 1,000 mg を 1~2 回に分けて筋肉内に注射。維持量としては効果発現の程度に応じて、適宜 500 mg に減量する。

副作用としては胃腸障害(下痢、吐き気、嘔吐、腹痛など)や発疹などがある。重篤なものでは眼障害、聴力障害、腎障害などがある。

### (2) 内服薬 デフェラシロクス

3 価の鉄に高い親和性を示す 3 座キレート剤。3 価の鉄と 2 : 1 で結合し、キレート

形成する。主に胆汁を介して糞便中に排泄される。投与 3 時間以内に鉄排泄の促進がみられる(Tmax3.0 時間)。半減期が長く(8~20 時間)、1 日 1 回の服用で数 10 mgの余剰鉄が排出される。

副作用としては胃腸障害(下痢、吐き気、嘔吐、腹痛など)や発疹などがある。重篤なものでは肝障害、腎障害、難聴、水晶体の白濁(初期の白内障)などがあるため、肝機能・腎機能検査を定期的に、視力検査・聴力検査を毎年実施する。

・**エクジェイド懸濁用錠** 1 日量 20 mg/kg。適宜増減するが、30 mg/kgを超えないこと。

1 日 1 回、決められた時間に 100mL 以上の水に懸濁して服用。食事の影響を受けやすいため、空腹時に服用し、服用後 30 分間は食事不可。(食事の影響で、Cmax や AUC が 1.2~1.5 倍に増加)

・**ジャドニュ顆粒** 1 日量 12 mg/kg。適宜増減するが、18 mg/kgを超えないこと。

1 日 1 回。決められた時間に水で服用。懸濁する必要がなく、そのまま服用可能。

食事の影響を受けにくい。(高脂肪食でわずかにバイオアベイラビリティ増加)

エクジェイド懸濁用錠の欠点であった懸濁の手間や空腹時服用といった使い勝手の悪さ、懸濁液の食味の悪さを改善し、服用アドヒアランスの向上を目的として開発された。

エクジェイド懸濁用錠の 30 mg/kg、20 mg/kg、10 mg/kgは、それぞれジェドニュ顆粒の 18 mg/kg、12 mg/kg、6 mg/kgに相当。

患者さまも、懸濁の手間がないのはいいとおっしゃっていました。

### 【再生不良性貧血】

国の指定難病のひとつ。末梢血でのすべての血球(白血球、赤血球、血小板)の減少(汎血球減少)と骨髄の細胞密度の低下(低形成)を特徴とする疾患。骨髄組織が多くの場合脂肪に置き換わっている。罹患数は 2004 年~2012 年の 9 年間で約 9500(年間約 1000 人)、罹患率は 8.2 (/100 万人年)とされている。罹患率の性比(女/男)は 1.16 で、男女とも 10~20 歳代と 70~80 歳代にピークがある。

#### 〔1〕診断基準(平成 28 年度改訂)

- (1) 臨床症状 貧血、出血傾向、ときに発熱を認める
- (2) 以下の 3 項目のうち、少なくとも 2 つを満たす
  - ① ヘモグロビン濃度: 10.0 g/dL 未満
  - ② 好中球: 1500/ $\mu$ L 未満
  - ③ 血小板: 10 万/ $\mu$ L 未満
- (3) 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。(白血病、骨髄異形成症候群など)
- (4) 以下の検査所見が加われば、診断の確実性が増す。
  - ① 網赤血球や未成熟血小板割合の増加が少ない
  - ② 骨髄穿刺所見 有核細胞は原則として減少するが、減少がない場合も巨核球の減少がある。赤芽球にしばしば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない
  - ③ 骨髄生検所見 造血細胞割合の減少がある
  - ④ 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある

⑤ 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある

## 〔2〕病態

先天性のもの(ファンconi貧血など)と後天性のものがあり、後者は主に特発性のものと二次性のもの(肝炎、薬剤、放射線被曝など)がある。特発性が大部分を占める。

## 〔3〕病因

原因はまだはっきりしていないが、免疫学的機序による造血細胞の傷害と造血細胞自身の質的異常の2つが重要と考えられている。

先天性のファンconi貧血は常染色体劣性の遺伝形式をとる疾患である。

## 〔4〕治療法

### (1) 支持療法

#### ① 輸血療法

a. 赤血球輸血 ヘモグロビンを7 g/d L程度以上に維持するように白血球除去赤血球を輸血

b. 血小板輸血 5000/ $\mu$ L以下で血小板輸血

#### ② サイトカイン療法

好中球数が500/ $\mu$ L未満で感染症を併発している場合、G-CSFを投与

### (2) 造血回復を目指した治療

#### ① 免疫抑制療法

異常なT細胞を抑制。

ウサギ ATG (抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン) やシクロスポリン (ネオーラル)

#### ② 蛋白同化ステロイド療法

造血細胞に直接作用して増殖を促し、また腎臓に作用し赤血球産生を刺激する。  
酢酸メテノロン (プリモボラン)

#### ③ トロンボポエチン受容体作動薬

造血幹細胞に発現しているトロンボポエチン受容体を刺激して、造血幹細胞の増殖を促進する。

エルトロンボパグオラミン (レボレード)

#### ④ 造血幹細胞移植 (骨髄移植)

大量の化学療法や全身への放射線治療などからなる移植前処置の後に、ドナーから事前に採取した造血幹細胞を点滴で投与する。

重症度に応じて治療法を選択する。(次ページの表、図1、2参照)

## 〔5〕予後

かつては重症例の約50%が半年以内に死亡するとされていたが、最近では、支持療法が発達し、免疫抑制療法や骨髄移植が発症後早期に行われるようになったため、約7割が輸血不要となるまで改善し、9割の患者が長期生存するようになっている。

重症度分類

Stage	重症度	好中球 / $\mu$ L未満	血小板 / $\mu$ L未満	網赤血球 / $\mu$ L未満
1	軽症 下記以外			
2	中等症 右の2項目以上を満たす	1,000	50,000	60,000
3	やや重症 右の2項目以上を満たし、定期的な輸血を必要とする	1,000	50,000	60,000
4	重症 右の2項目以上を満たす	500	20,000	20,000
5	最重症 好中球の項目に加えて、それ以外の1項目を満たす	200	20,000	20,000

図1. 再生不良性貧血のstage1及び2(軽症・中等症)に対する治療指針

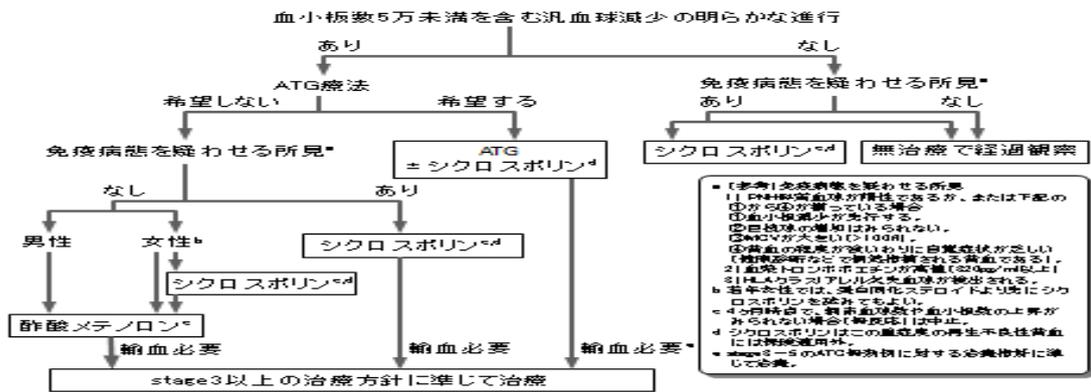
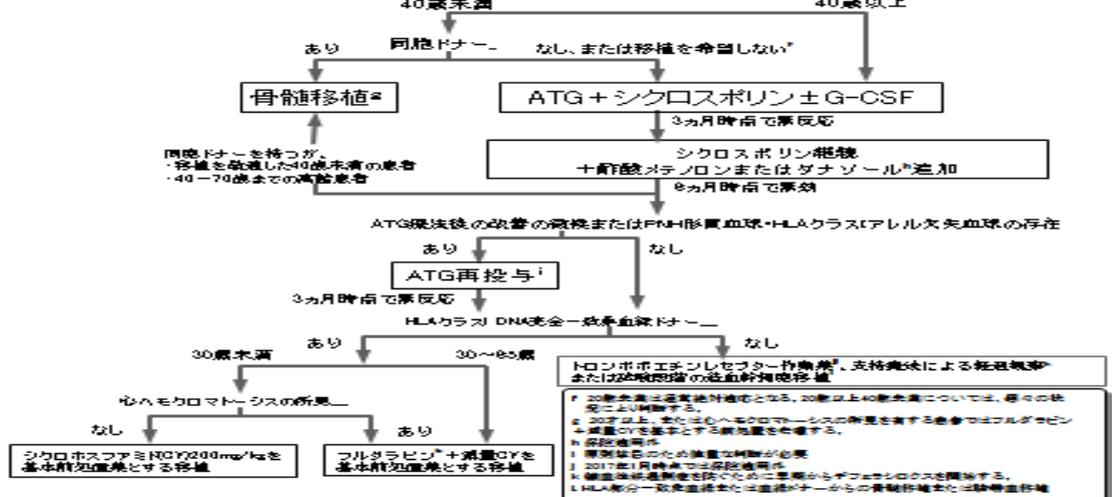


図2. 再生不良性貧血のstage3~5(やや重症~最重症)に対する治療指針



参考文献・資料：難病情報センターHP、ノバルティスファーマ社パンフレット

再生不良性貧血診療の参照ガイド (2016年改訂)

輸血後鉄過剰症の診療ガイド (平成20年度)