

輸血依存性鉄過剰症とMDS
(骨髄異形成症候群):
患者さん用ハンドブック

第3版



mds foundation
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

輸血依存性鉄過剰症とMDS(骨髄異形成症候群)：患者さん用ハンドブック

目次

貧血に対する輸血	2
私は鉄過剰で危険な状態でしょうか？	2
鉄過剰症とは何のことですか？	3
鉄過剰症の治療方法は？	3
Desferal® (デフェロキサミン)	3
Exjade® (デフェラシロックス)	4
他の鉄キレート剤	6
鉄過剰症の治療の副作用はありますか？	6
鉄過剰を減らすため私自身ができることは？	7
参考文献	7
追加情報源	8
MDS財団のお問い合わせ先	8

輸血依存性鉄過剰症とMDS(骨髄異形成症候群) : 患者さん用ハンドブック

初期のMDSには、多くの場合貧血があります。貧血とは、赤血球数の指標であるヘマトクリット値やヘモグロビン(体の組織に酸素を運ぶ血漿タンパク)値が持続的に低いことを指します。

初めてMDSの診断を受けた時点で、患者さんの約80%に貧血があります。一部の方では、貧血に伴う疲労症状などを軽減するため定期的に輸血が必要です。慢性の貧血は、生命にかかわることは稀ですが、患者さんの生活の質を著しく損なう恐れがあります。そのため、多くの臨床医は、貧血の方に輸血を勧めています。

貧血に対する輸血

A定期的に輸血が必要な方は、通常、青白く疲れやすかったり、息切れを経験します。国際予後予測スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System)で低リスクグループや、中間-1リスクグループの方も、定期的な輸血が必要な場合があります。ヘマトクリット値が30%未満またはヘモグロビン値が10グラム / dl未満の貧血が持続する場合に、輸血が考慮されます。低リスクグループや中間-1リスクグループの方は、WHO(世界保健機関)分類やFAB(仏米英)分類では、不応性貧血(RA)または鉄芽球性不応性貧血(RARS)と判定されるかもしれません。^{1,2}

貧血の治療に必要な輸血の頻度は、患者さんによって異なります。ある方では1~2週間に一回の割合で、また他の方では6~12週間に一回の割合で輸血が必要です。この頻度は、患者さんの症状あるいはヘマトクリット値やヘモグロビン値によって決まります¹

輸血は貧血の治療に有効ですが、マイナス面もあります。赤血球は鉄分を含むため、輸血回数が増えると、血液中および他の組織内の鉄分の量が上昇すること(鉄過剰症)があります。鉄過剰症は危険な状態になることがあります、幸い治療可能です。

私は鉄過剰で危険な状態でしょうか？

通常、数年以上あるいは合計約20回以上の輸血を継続的に受けていない限り、鉄過剰症となる危険はありません。輸血による鉄の過剰に加えて、鉄芽球性貧血の方では、食物中の鉄分が過剰に吸収され、鉄過剰症を引き起こすことがあります¹

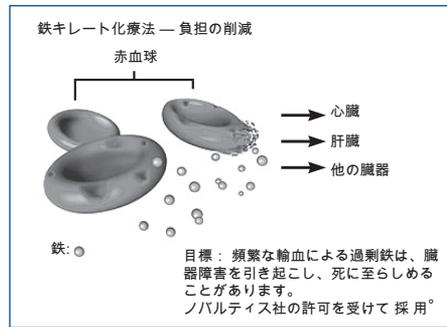
鉄過剰症とは何のことですか？

輸血の頻度は、患者さんの症状、ヘマトクリットやヘモグロビンの値によって異なります。しかし、輸血を要する「典型的な」MDSの方は、2～6週間ごとに2単位程度の輸血が必要です。輸血を繰り返すことで、体内の組織と臓器内に鉄分が蓄積し、約20回以上の輸血で鉄分の量が毒性レベルに達することがあります。^{1,3}

鉄は、細胞組織に損傷を与える特性(強力なオキシダント活性による)があります。鉄分が心臓、肝臓、肺、脳、骨髄、内分泌器官内に過剰に蓄積されると、いろいろな病気になり、さらには死に至る可能性があります。これらの病気には、心不全、肝硬変や肝臓の線維化、胆嚢障害、糖尿病、関節炎、うつ病、性的不能、不妊症、癌などがあります。³⁻⁵

鉄過剰症の治療方法は？

輸血依存性で鉄過剰症のMDSの方には、FDA(米食品医薬品局)より承認されている治療薬があります。Desferal[®] (一般名、デフェロキサミン)やExjade[®](一般名、デフェラシロックス)を用いた、鉄キレート化(除鉄)療



法がそれです。Desferal(デスフェラール)は、deferoxamine、desferoxamine、deferroxamineのように、さまざまな綴りで医学文献に記載されているのでご注意ください。米国を除くヨーロッパや他の国々では、Desferalが無効あるいは副作用でDesferalを使用できない場合、他の経口鉄キレート剤Ferriprox[®](一般名、デフェリプロン)が使用可能です。これら3週類の治療薬は、鉄分をキレート化(鉄と結合)し、体内から鉄の排泄を促進します⁴⁻¹²。複数回の輸血を必要とするMDS患者さんでも、鉄キレート化療法により平均余命を伸ばすことが報告されています。⁶ 但し、2006年の時点で日本で使用可能な薬剤はDesferalのみです。

Desferal[®] (デフェロキサミン)

過剰な鉄分を除去するため、デスフェラールの注射を週3～7回行います。1日2回のデスフェラールの皮下注射か、夜間

に約8時間かけて静脈内注射を行います(携帯の電池式ポンプを使用)。また筋肉注射も可能です。^{4-7,9}

患者さんは、各輸血1単位ごとに最高2グラムのデスフェラール投与を受けることができます。通常、医師は1グラムで治療を開始し、1日量が3グラムを超えない様に徐々に増量し、薬の投与量を調整します。患者さんの尿に排出される鉄分の量によって、医師はデスフェラールの投与量を調整し、鉄分バランスをマイナスに維持することができます。^{3,5,9}

デスフェラールは遅効性で、輸血毎にわずか6~10 mgの鉄分しか除去しませんが、輸血を続ける場合でも、鉄分バランスをマイナスに維持することが可能です。うまく治療するには、このキレート療法を早期に開始することが必要です。鉄キレート療法開始前に、鉄過剰が著しい状態である場合、患者さんは進行性心疾患や肝線維症にかかってしまうかもしれません。反復輸血の開始から2年以内に鉄キレート療法を開始するなどにより、これらの症状を予防したり、食い止めることができます。^{3,5}

治療の成功には、鉄キレート療法の早期開始に加え、キレート剤の投薬計画を患者さん自身がきちんと守ることが非常に重要です。患者さんによっては、治療を受ける面倒や繰り返し針を刺される不快感、特に注射部位の過敏反応が原因で、デスフェラールによる鉄キレート療法を中止してしまう方もいます。継続が困難と感じた方は必ず医師に相談し、治療を継続することをお願いします。なぜなら鉄キレート療法は、定期的に輸血を受けている方の臓器不全を予防し延命する効果があるからです。注射針の痛みには耐えられない方は、局所麻酔クリームを要求してください。注射の1時間前にこのクリームを塗ると、痛みを和らげることができます。患者さんの多くは、輸液ポンプによる静脈注射を最も耐えられる治療法だと思っています。これは注射針を一週間同じ場所に留置するため、頻りに針刺しする必要がないからです。さらに、静脈注射による鉄キレート療法は皮下注射よりも効果的で、日数も短くてすむことが多いからです。⁵

輸血を繰り返し必要とする方のために、より便利で負担がかからない新たな投与法の研究が今も続けられています。

Exjade® (デフェラシロックス)

2005年後半、かつてICL670と呼ばれていたExjadeはFDAの承認を受け、米国の市販薬では、初の経口の鉄過剰症治療薬と

なりました⁶⁻⁸ 輸血を継続的に受け体内に鉄が過剰な方にとって、一晩に8~12時間、週5~7回の注射が必要なことが多い現在の治療と比べ、Exjadeは、毎日一回、体重1キログラム当たり20ミリグラムの量を服用するだけです¹⁰ Exjade錠剤は、グラス1杯のオレンジジュース、アップルジュース、または水で溶かして飲みます。ベータ・サラセミア、鎌状赤血球病、他の貧血症やMDSの方を対象とした第3相試験(治験)の結果から、Exjadeは、肝臓内の鉄濃度(LIC；体内の鉄分の指標)を著しく減少させ、輸血依存性の方の鉄を減少させることが証明されました。LIC値7 mg以上は、疾病率および死亡率の増加と関連しています。

遺伝性血液疾患であるベータ・サラセミアの方586名を対象とした、多施設共同・ランダム化第3相試験(治験)の結果が最近公表されました。この治験では、定期的に輸血を受け慢性鉄過剰症と診断された方に対する、DesferalとExjadeの安全性と効果が比較検討されました。¹¹ この研究調査に参加した方の2/3が潜在的に危険なLIC高値の状態でした。参加者は、週5日間Desferalの投与を受けるか、毎日朝食前に水に溶かしたExjadeを服用しました。治験薬の投与量は、各患者さんのLIC値に基づいて決定されました。LIC 7 mg以上の方は、LIC 7 mg以下の方より高用量の投与を受けました。

最大量のExjadeを投与された方では、Desferal投与と同等の効果が見られ、LICおよび血清フェリチン値は減少し体内の鉄分バランスが改善しました。患者さんの大半(約60%)は、治験中にLIC値の減少が増加の停止が見られました。しかし、最も少ない量のExjade投与を受けた方では、この様なLIC値への好影響は見られませんでした。これらの方では、Exjade投与量が過度に少なかったのかもしれませんが、¹¹ 低および中間リスクグループのMDSの方も対象とした、追加の臨床治験が現在進行中です。

Exjadeの製造元であるノバルティスは、EPASS®(Exjade Patient Assistance and Support Services = 「Exjade患者支援サービス」の略)と呼ばれるExjadeを服用する患者さん向けのプログラムを開発しました。このプログラムには、正しい処方、教育支援、払い戻し支援が盛り込まれています。Exjadeの服用を守り継続するために、Simple Steps(シンプルステップ)と呼ばれる別のプログラムも利用できます。すべての薬剤と同様に、薬の効果は適切な服用に依存しているため、Exjadeは処方どおりに(毎日一回)服用することが重要です。

他の鉄キレート剤

Exjadeに加えて、Ferriprox[®](一般名、デフェリプロン)という経口鉄キレート剤があります。ヨーロッパやその他の国々(米国を除く)では、Desferalが無効あるいは副作用でDesferalを使用できない方に、使用が許可されています。^{7,8,12} 臨床研究および実際の治療の現場において、Ferriproxは体内から鉄分を排除する効力があることが実証されています。Ferriproxは、Desferalに類似した副作用を持っています。^{8,12}

テスト中のもう一つの医薬品は、H B E D(hydroxybenzylethyle nediamine diacetic acid)と呼ばれています。HBEDは注射による投与が必要ですが、Desferalより効果的に鉄排泄を促進するようで、それゆえに投与の頻度や期間が少なくて済みます。¹³

鉄過剰症の治療の副作用はありますか？

患者さんによっては、DesferalまたはExjadeの治療で副作用が出ます。

Desferalの副作用として、血尿、視覚障害、発疹、じんましん、かゆみ、嘔吐、下痢、胃や足のけいれん、発熱、動悸、目まい、投与部位の痛みや腫れが挙げられます。^{3,5,9} Exjade使用によって多発する副作用(治験中に見られたもの)は、下痢、嘔気、嘔吐、頭痛、腹痛、発熱、咳、および血清クレアチニン値の軽度の増加(非進行性)などです。¹⁰ DesferalとExjadeは、長期的な副作用として、腎障害や肝障害、聴力障害、白内障が出る可能性があります。^{3,5,8,9,10,12}

DesferalまたはExjadeの使用で、まれに聴力や視力の障害が報告されていますので、患者さんは、治療開始前と治療中は定期的に聴力テストと眼科検診を受けてください。また主治医は、肝酵素、腎機能、ヘマトクリット、フェリチン、トランスフェリン鉄飽和度を測定するはずですが、どんな副作用の症状でもすぐに主治医に報告してください。投与量を調整したり、重度の場合は、治療を中止します。重度の副作用が解決されたら、主治医は慎重に鉄キレートを再開するかもしれません。^{3,5,9,10} 鉄キレート剤の最も良い効果は、「鉄排泄」後のヘマトクリット値とヘモグロビン値の改善です。反復輸血を必要とするMDSの方では、鉄キレート療法は、臓器および組織の過剰な鉄分を大幅に減少させ生存期間を改善させます。

鉄過剰を減らすため私自身ができることは？

輸血依存性鉄過剰症の方には、鉄キレート療法に加えて、食事による鉄分摂取を減らすために日々実行できるガイドラインがあります。鉄分の吸収を防ぐためには、乳製品、特定の高繊維質の食品や、お茶を摂取するのが効果的です。生の貝類は食べないでください(鉄過剰症の方に致死的な危険をもたらす細菌を持っていることがあります)。最後に軽視できないこととして、アルコール類やタバコを控えると鉄分の増加を防ぐことができます。³

鉄キレート療法を受けている方は、主治医が体内の鉄分蓄積を厳密にモニターしているか確認して下さい。そうでなければ、鉄過剰に関連した疾病のリスクが高くなります。また、鉄キレート薬の投与計画を守るのがとても重要です。気がくじけても、けっしてあきらめないで他のサポートを捜してみして下さい。きっと助けがあるはずです。

参考文献

1. Bennett JM (ed). The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management (骨髓異形成症候群：病理生物学と臨床管理). New York: Marcel Dekker, Inc. 2002 年.
2. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). Wintrobe's Clinical Hematology (ウイントロブの臨床血液学). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004 年.
3. Iron Disorders Institute, Inc. Transfusion-dependent iron overload (輸血依存性鉄過剰症). idInsight. Greenville, SC.
4. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (グッドマンとギルマンの治療学の薬理学的基礎). 11版 edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2006 年.
5. Rakel RE, Bope ET (eds). Conn's Current Therapy (コンの最新療法). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004 年.
6. Franchini M, Veneri D. Iron-chelation therapy: an update (鉄キレート療法：最新情報). Hematol J. 2004 年;5:287-292.
7. Kwiatkowski JL, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias (鎌状赤血球病及び他の輸血依存性貧血における鉄キレート療法). Hematol Oncol Clin North Am. 2004 年;18:1355-1377.
8. Neufeld EJ. Oral chelators of deferasirox and defiperone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions (サラセミアメジャーにおける輸血鉄過剰用deferasiroxおよびdefiperoneの経口キレート剤). Blood. 2006 年;107:3436-3441.
9. Novartis Pharmaceuticals Corp. Desferal® (deferoxamine mesylate for injection USP = USP輸血用デフェロキサミンメシレート). Complete prescribing information (処方情報のすべて). East Hanover, NJ. October 2002 年.

10. Novartis Pharmaceuticals Corp. Exjade® (deferasirox) Tablets for Oral Suspension(経口懸濁液用Exjade® (deferasirox) 錠剤). Complete prescribing information (処方情報のすべて. East Hanover, NJ. November 2005 年.
11. 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(ベータ・サラセミア患者における1日1回投与経口鉄キレート剤deferasirox (ICL670) のフェーズ3研究. Blood. 2006 年;107:3455-3462.
12. Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies(骨髄異形成症候群：鉄過剰結果および最新のキレート療法). J Natl Compr Canc Netw. 2006 年;4:91-96.
13. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases. Recent advances and Emerging Opportunities (最近の進展と新たなチャンス). February 2004 年 2月.

追加情報源：

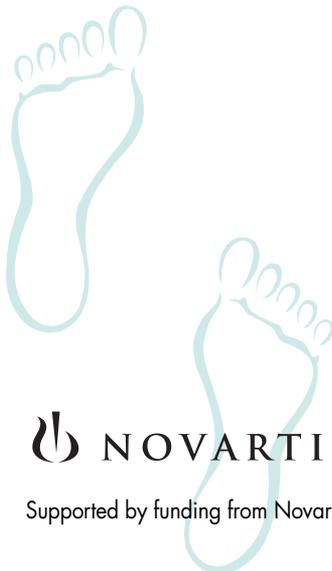
Kouides PA, Bennett JM. Understanding Myelodysplastic Syndromes: A Patient Handbook. (骨髄異形成症候群の理解：患者さん用ハンドブック). The MDS Foundation, Inc. 2006.

Iron Disorders Institute, Inc.
PO Box 2031
North Palm Beach, FL 33408-5123
お問い合わせ先：888-565-IRON (4766)
ウェブサイト：www.irondisorders.org

Iron Overload Diseases Association, Inc.
433 Westwind Drive
Greenville, SC 29602
電話：561-840-8512
ウェブサイト：www.ironoverload.org

MDS財団のお問い合わせ先：

The MDS Foundation, Inc.
PO Box 353
36 Front Street
Crosswicks, NJ 08515
電話：800-MDS-0839 (米国内)
609-298-6746(海外)
ファックス：609-298-0590



 **NOVARTIS**

Supported by funding from Novartis.