

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25461599

研究課題名(和文)小児がん患者における輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の有用性

研究課題名(英文)Utility of iron chelate therapy for iron overload after transfusion in children with cancer

研究代表者

古賀 友紀 (Koga, Yuhki)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：60398071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：進行期固形腫瘍60例を対象とした。フェリチン値500ng/ml未満まで内服継続。非投与群および投与群における移植後フェリチン値の推移を比較した。投与群は移植後65日(35-180)にフェリチン値500 ng/ml未満となり投与中止。非投与群における移植半年後フェリチン値は投与群に比べて有意に高く1210ng/ml(810-2557) vs 230ng/ml(120-1220) (p=0.016)、移植1年後でも非投与群における血清フェリチンは高値であった(1108 ng/ml(421-2202))。輸血後鉄過剰症診断早期のデフェラスロクス投与は臓器障害の軽減につながることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：60 patients with advanced stage solid tumor were included. Iron chelate Tx was administered to patients diagnosed with iron overload after transfusion since April 2011. Changes in ferritin levels after transplantation in non-administered and administered groups were compared and examined. Forty patients (10 non-treated group, 30 treated group) satisfied the criteria for iron overload after transfusion. The treatment group passed without any serious adverse events, the ferritin value became less than 500 ng / ml on 65 days (35-180) after transplantation and administration was discontinued. Ferritin levels in the non-administered group were significantly higher than 1210 ng / ml (810-2557) vs 230 ng / ml (120 - 1220) (p = 0.016) in the transplanted 1 year. Serum ferritin in the non-administered group was still high (1108 ng / ml (421-2202)). It was suggested that early iron chelate Tx administration for iron overload disease leads to reduction of organ damage.

研究分野：小児腫瘍

キーワード：輸血後鉄過剰症 小児がん

1. 研究開始当初の背景

経口摂取された食物に含まれる鉄は小腸で吸収され血液中に入り、トランスフェリンと結合し全身を運搬される。食物から吸収される鉄は1日1~2mg程度と少なく、大部分の鉄は老廃した赤血球がマクロファージなどの網内系で処理され再利用される鉄である。鉄の大部分は骨髄において赤血球造血に利用されるが、一部は肝臓などに貯蔵され必要に応じて利用される。一方で、生体には鉄を体外に積極的に排出する機構が存在せず、生理的には消化管粘膜上皮や皮膚の剥離などで生じる1日1mg程度の鉄の喪失しかない。そのため、鉄は体内で半閉鎖的な回路を形成することとなる。

体では鉄の排泄ルートがないために、輸血で体内に入った過剰鉄は各臓器に沈着し、さまざまな急性~晩期合併症を引き起こす。赤血球輸血1単位で約100mgの鉄負荷となり、生理的な一日鉄排泄量(1mg)をはるかにこえる量が蓄積されることになる。

近年、輸血離脱後も大多数例で血清フェリチン高値が持続すること(後藤ら、日本血液学会2010)、白血病同種移植後の血清フェリチン高値が予後不良因子となること(Kanamori, et al. ASH 2010)、鉄過剰が二次がん発症を誘発する(白血化を促進する)可能性(輸血による鉄過剰により活性酸素種を産生し、DNA損傷に伴う突然変異やアポトーシスに参与する)(Chan, et al. ASH 2010)より腫瘍性疾患移植後患者に対する鉄キレート療法が注目され、特に内科領域において積極的に施行されている。小児科がん領域における輸血後鉄過剰症については徐々にその現状が明らかとなり、心・甲状腺機能、GH分泌能との関連が報告された(Vag T, et al. Pediatr Radiol. 2011)(Chotsampancharoen I, et al. Pediatr Transplant. 2009)。しかしながら、現在に至るまで、小児がん輸血後鉄過剰の実態、鉄キレート療法の有用性に

ついての報告はないのが現状である。

2. 研究の目的

内科領域ではすでに鉄キレート薬使用により腫瘍患者の生存期間の延長が報告されている(Rose C, et al. Leuk Res. 2010)。今回我々は多施設共同研究により多数例を対象として、輸血後鉄過剰症の小児がん患児に対する鉄キレート療法の有用性を明らかにする。また、付随研究として輸血後鉄過剰症診断時、治療終了時の骨髄鉄染色を施行し、従来のマーカーとの相関を検討することにより特異度の高い重症度および治療効果判定が可能となり、新たな輸血後鉄過剰症のマーカーとなる可能性がある。

3. 研究の方法

小児がん(初診時20歳未満)・造血幹細胞移植療法施行予定もしくは実施済み患者において、輸血後鉄過剰症の基準を満たした者に対する鉄キレート療法(エクジェイド内服療法)の効果について評価する臨床研究を計画した。

研究対象：輸血後鉄過剰症診療ガイド(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、H20年度、小澤敬也ら)にしたがう。

研究対象：

造血幹細胞移植前後の小児がん患者のうち以下の者

- ・総赤血球輸血量が50ml/kg以上であり、連続2回の測定で血清フェリチン値が100ng/mLを超える
- ・保護者から文書による同意が得られている

除外基準：

- ・重篤な腎機能障害あるいは肝機能障害を有する症例
- ・その他、担当医師が不適切と判断した症例

輸血後鉄過剰症を発症したものを対象と

して鉄キレート療法（デフェラシロクス）を開始し、造血能の改善を追跡すると共に、血清フェリチン値をはじめとする鉄代謝マーカーの変化および他臓器障害の改善効果、予後を解析する。これらの解析により鉄キレート療法が移植関連合併症・晩期合併症を減らし、児のQOLを向上させることができるかを検討する。

4．研究成果

固形腫瘍患児120例のうち、進行期固形腫瘍60例を対象とした。2011年4月以降に輸血後鉄過剰症と診断した例にデフェラシロクスを投与。フェリチン値500ng/ml未満まで内服継続。非投与群および投与群における移植後フェリチン値の推移を比較検討した。輸血後鉄過剰症の基準を満たしたのは40例(非投与群10例、投与群30例)。非投与群および投与群の患者背景に有意差なし(発症年齢4歳4か月(8か月-8歳7か月) vs 4歳6か月(8か月-18歳1か月)、濃厚赤血球輸血186ml/kg(117-332) vs 120ml/kg(100-223)、移植前フェリチン値1656ng/ml(1071-1768) vs 1600ng/ml(1120-1949))。投与群は重篤な有害事象なく経過、移植後65日(35-180)にフェリチン値500 ng/ml未満となり投与中止。非投与群における移植半年後フェリチン値は投与群に比べて有意に高く1210ng/ml(810-2557) vs 230ng/ml(120-1220) (p=0.016)、移植1年後でも非投与群における血清フェリチンは高値であった(1108 ng/ml(421-2202))。輸血後鉄過剰症診断早期のデフェラシロクス投与は臓器障害の軽減につながることを示唆された。

5．主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

古賀友紀、小林賢子、小野宏彰、中島健太郎、高田英俊、原寿郎：

小児がん患者に対するデフェラシロクス療法の有用性と安全性の検討

第56回日本小児血液・がん学会
2014.11.28-30 岡山

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

古賀友紀 (KOGA, Yuhki)

九州大学・医学部医学研究院・地域連携小児医療学講座・准教授

研究者番号：60398071

(2)研究分担者

大園秀一 (OZONO, Shuichi)

久留米大学医学部・小児科・講師

研究者番号：10309784

大場詩子 (OBA, Utako)

九州大学・医学部医学研究院・成長発達医学・特任助教

研究者番号：20624935

岡本康裕 (OKAMOTO, Yasuhiro)

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 小児科学分野・准教授

研究者番号：30398002

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()