

原著

血液疾患患者の鉄過剰症に対する評価方法の検討：

MRIによる非侵襲的肝鉄量定量測定

井本しおん¹⁾ 大野 良治²⁾ 青山 信和²⁾ 藤井 正彦²⁾
後藤 正徳¹⁾ 杉本 健³⁾ 西郷 勝康⁴⁾

Assessment of iron overload in patients with hematological diseases:

Non-invasive measurement of liver iron concentration using MRI

Shion IMOTO¹⁾, Yoshiharu OHNO²⁾, Nobukazu AOYAMA²⁾, Masahiko FUJII²⁾,
Masanori GOTO¹⁾, Takeshi SUGIMOTO³⁾, and Katsuyasu SAIGO⁴⁾

SUMMARY

Background: Iron overload is a major problem for patients with hematological diseases. Liver iron concentration (LIC) is an important marker of iron overload. LIC has been measured by MRI (Magnetic Resonance Imaging) instead of invasive hepatic biopsy in European countries, but not yet in Japan.

Methods: LIC was measured by MRI according to Gandon's method (Lancet 2004;363:357-362) using gradient echo sequence (GRE). Signal intensity ratio of the liver and muscle (L/M) was measured. LIC was estimated from the linear correlation curve of L/M and LIC shown in Gandon's paper. LIC estimated from MRI (LIC-MRI) was compared with serological markers such as serum ferritin level.

Patients: Three patients with hematological diseases (post-transfusion iron overload, chronic hemolytic anemia, secondary myelofibrosis) and three healthy persons as normal controls.

Results: LIC-MRI and serological markers were normal among the three normal controls. Two patients showed ten times higher LIC-MRI and ferritin levels than normal ranges.

Conclusion: LIC-MRI showed an excellent correlation with serum ferritin level. Because of low examination numbers for the present cases, further study is necessary.

Keywords: Iron overload, hematological diseases, liver iron concentration, MRI, oxidative stress

1) 保健科学部医療検査学科

2) 神戸大学放射線科

3) 神戸大学病院輸血部

4) 姫路獨協大学薬学部

要 旨

【背景】血液疾患では長期輸血等で鉄過剰となる。肝鉄量は鉄過剰の重要な指標であり、欧米ではMRIによる非侵襲的定量法が普及しつつあるが、日本では殆ど行われていない。

【方法】Gandonらの論文に基づき、腹部MRIをグラディエントエコー法(GRE)で撮影、肝臓(L)と脊筋(M)の信号強度比(L/M)を測定、論文中のL/C-肝鉄量相関図から肝鉄量推定値(LIC-MRI)を求め、フェリチンなど血清学的マーカーと比較。

【対象】正常者3名、血液疾患3名(輸血後鉄過剰症、慢性溶血性貧血、二次性骨髄線維症)。

【結果】正常者3名の血清学的マーカーとLIC-MRIは正常範囲内だった。輸血後鉄過剰症と慢性溶血性貧血患者では血清フェリチンとLIC-MRIは正常の約10倍だった。

【結論】LIC-MRIはフェリチンと高い相関を示した。さらに症例数を増やして検討する必要がある。

キーワード：鉄過剰症 血液疾患 肝鉄量 MRI 酸化ストレス

はじめに

鉄は、生体内では70%がヘモグロビン鉄として赤血球中に存在し、欠乏すると貧血を引き起こすことはよく知られている。ヘモクロマトーシスやサラセミア等の鉄過剰が引き起こす病態については、欧米を中心に研究が進められてきた^{1),2)}。過剰鉄は肝臓をはじめ様々な臓器に沈着し、進行すると臓器障害を引き起こす。鉄貯留の主要臓器である肝臓の鉄量は、血清フェリチンと共に鉄過剰の指標として重視されている^{2)~6)}。肝鉄量の定量は、従来は肝生検による方法がゴールドスタンダードであったが、欧米ではMRI(Magnetic Resonance Imaging)を用いて非侵襲的に肝鉄量を測定する方法が開発され普及してきている。また、治療薬として様々な鉄キレート剤の開発が精力的に進められ、経口鉄キレート剤の優れた効果が報告されている^{2),7)}。日本ではヘモクロマトーシスの頻度は低いが、血液疾患での長期輸血依存や慢性溶血による鉄過剰状態は患者の生命予後に影響する重要な臨床課題である^{2),3),6),7)}。日本でも2008年から経口鉄キレート剤が保険適用となり、鉄過剰状態を適正に評価し、適正なタイミングで治療を開始することが求められている⁸⁾。鉄過剰の指標として、血清フェリチン値は鉄過剰以外の要因でも変動するため、フェリチン以外の指標が求め

られている。MRIによる肝鉄量測定には、特別なソフトウェアが必要という認識が持たれているので日本では未だ殆ど行われていない^{3),6)}。我々は、Gandonらの方法⁹⁾に準拠し、解析ソフトの購入を必要とせずに、既存のMRI設備で正常人と血液疾患患者の肝鉄量測定を実施し、さらに鉄過剰症の血液疾患患者に対する鉄キレート剤による治療経過を追跡することができた。

また、過剰の鉄は活性酸素種の産生によって生体の酸化ストレスを増大すると考えられている^{1),10)}。我々は、正常人と血液疾患患者における酸化ストレス状態をd-ROMs(Reactive Oxygen Metabolites)テストで測定¹¹⁾し、鉄過剰状態との関連についても検討を試みた。

対象及び方法

対象

調査期間：平成21年8月～平成22年3月

調査対象は柏原赤十字病院で診療中の血液疾患患者3名(症例1～3)、正常対照は共同研究に関与する大学及び医療機関の職員3名(男2名、女1名、年齢はいずれも50代)である(表1)。いずれも神戸常盤大学研究倫理委員会および柏原赤十字病院運営委員会で承認された説明・同意書に基づき同

表1. 症例および正常対照の背景

症例	年齢	性別	基礎疾患	輸血歴
1	73	男	赤白血病	あり 約100U/2年間
2	66	男	慢性溶血性疾患	なし
3	80	女	本態性血小板血症/二次性骨髄線維症	あり 2U/1年間
正常対照				
Ct 1	55	女	なし	なし
Ct 2	58	男	糖尿病	なし
Ct 3	55	男	なし	なし

意を得た上での参加である。

調査項目

血液検査：

血球計数（赤血球数（RBC）、ヘマトクリット（Ht）、ヘモグロビン（Hb）、白血球数（WBC）、血小板数（plt）、生化学検査（ALT, AST, 総ビリルビン、間接ビリルビン、クレアチニン、CRP 他）、鉄代謝マーカー（血清鉄、総鉄結合能、フェリチン）を測定した。正常対照群ではMRI測定から1ヶ月以内に血液検査を行い、血液疾患患者では診療期間中に定期的（ほぼ月1回）および必要時に血液検査を行った。

鉄キレート剤治療を実施した2症例（Case 1, 2）については、肝線維化の指標としてIV型コラーゲン、ヒアルロン酸を治療前後で測定した。

酸化ストレス測定：d-ROMsテスト；Reactive Oxygen Metabolites

活性酸素・フリーラジカル自動分析装置FRAS4（Free Radical Analytical System; ウィスマー研究所/株式会社ウィスマー 東京）を用いて、血中のヒドロペルオキシド（ROOH）濃度を呈色反応¹¹⁾で計測した。血清に酢酸緩衝液（pH4.8）を加えると血清タンパク質の鉄がイオン化しフェントン反応が起こり、酸化の過程でヒドロキシペルオキシド群（ROOH）が生成される。その濃度を、呈色試薬クロモゲン（A-NH₂; ジエチルパラフェニレンジアミ

ン）の呈色反応で計測した。測定結果の数値は、任意の単位として開発者の名（Carratelli）を冠したCARR Uで表記した。

MRIによる肝鉄量測定

Gandonらの論文（Lancet 2004; 363: 357-62）に準拠してMRIによる肝鉄量測定を実施した。鉄量が増加すると内部磁場の不均一性が高まりMRI信号強度が低下することを利用した方法である。本研究ではPHILIPS Achieva 1.5T（フィリップス社 オランダ）を用いて、軽度の肝鉄量上昇を定量するために磁場強度1.5テスラ（T）のMRIを使用した（1.5Tより低磁場強度のMRIでも中等度以上の肝鉄量であれば定量可能である）。測定方法は以下の通りである。

1. 信号強度の低下を鋭敏に反映する Gradient echo sequences（GRE）を用いて5種類の撮影シーケンス（T1, PD, T2, T2+, T2++）を設定した（表2）。T1はT1（縦緩和時間）強調画像、PDはプロトン密度（proton density）強調画像である。T2はT2（横緩和時間）強調画像であり、T2, T2+ T2++の順にエコー時間が長くなる（従ってT2がより強調される）。
2. 各撮影シーケンスにおいて、肝臓の最大断面で肝臓の信号強度を3箇所（脈管系を避ける）、同一画面上の背筋の信号強度を2箇所計測し、それぞれの平均値LとMを計算し、その比（L/M）

表2. MRIによる肝鉄量定量のためのシーケンス

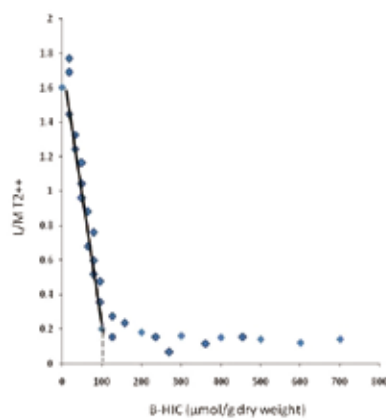
	TR (ms)	TE (ms)	PA (°)
本研究のシーケンス設定			
T1	120	4.6	90
PD	120	4.6	20
T2	120	9.21	20
T2+	120	13.81	20
T2++	120	23.02	20
Gandonらの設定シーケンス*			
T1	120	4	90
PD	120	4	20
T2	120	9	20
T2+	120	14	20
T2++	120	21	20

TR: repetition time (繰り返し時間) TE: echo time (エコー時間)
 PA: pulse angle (フリップ角) PD: proton density (プロトン密度強調)
 * 文献 Gandon Y et al. Lancet 2004; 363: 358 Table 1より

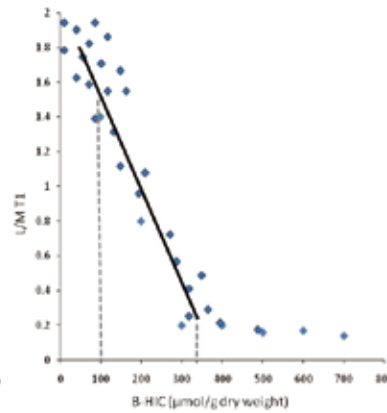


L1	L2	L3	M1	M2
1140	1207	1185	904	919
L平均値1177			M平均値912	
L/M = 1.29				

1-1. T2++での肝臓(L)と筋肉(背筋, M)の信号強度測定およびL/M算出



1-2. T2++でのL/M - B-HIC (肝生検による肝鉄量) 近似直線: Gandonらの論文 Figure1の模式図。B-HIC < 100 μmol/g dry weightで定量可能。



1-3. T1でのL/M - B-HIC (肝生検による肝鉄量) 近似直線: Gandonらの論文 Figure2の模式図。B-HIC 100~340 μmol/g dry weightで定量可能。

図1. MRIによる肝鉄量測定方法

をMRIによる肝鉄量 (LIC-MRI) の指標とした (図1-1)。

3. T1のL/M (L/M T1) が1以上の場合、L/M T2++を用いて図1-2 (または文献 figure1) からLIC-MRを読み取った。T1のL/M (L/M T1) が1以下の場合、L/M T1を用いて図1-3 (または文献 figure 2) からLIC-MRを読み取った。あるいは、Gandonがインターネット上に公開して

いる計算プログラム⁹⁾に肝臓と背筋の信号強度を入力すると、LIC-MRIが自動計算される。

微妙な撮影条件の違いによるバラツキを最小限にするために、MRIによる肝鉄量 (LIC-MRI) 測定の指標に、肝の信号強度そのものではなくL/Mを用いた。撮影シーケンスは、T1, PD, T2, T2+, T2++の順に感度が高まる。最も高感度のT2++では0~100 μmol/g dry weightの肝鉄量を計測でき

(図1-2)、最も低感度の T1では100~375 $\mu\text{mol/g}$ dry weight の肝鉄量を計測できる (図1-3)。

結 果

血液検査データの比較

正常対照3名と血液疾患患者鉄キレート剤治療開始前の血液検査結果を比較した (表3)。血液疾患患者では何れの3症例でも貧血 ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) が認められた。

症例1では、 $\text{Hb} 7.3 \text{ g/dl}$ 、 $\text{MCV} 97 \text{ fl}$ と中等度の正球性貧血、また白血球数、血小板数とも低下し、汎血球減少の状態であった。フェリチン $1,440 \text{ ng/ml}$ 、トランスフェリン飽和度 (血清鉄 / 総鉄結合能 $\times 100$ 、正常では35%前後) 78%、と明らかな鉄過剰状態を示した。肝機能には異常を認めず、クレアチニンは正常上限、CRPは軽度上昇していた。

症例2では、 $\text{Hb} 9.3 \text{ g/dl}$ 、 $\text{MCV} 109 \text{ fl}$ と軽度の大球性貧血を認めたと、白血球、血小板数は正常範囲であった。フェリチン 940 ng/ml と高値、トランスフェリン飽和度は40%と軽度上昇していた。間接ビリルビン優位のビリルビン高値とALT、ASTの軽度上昇が認められた。クレアチニンは正常、CRPは軽度上昇していた。

症例3では、 $\text{Hb} 9.0 \text{ g/dl}$ 、 $\text{MCV} 98 \text{ fl}$ と軽度の正球性貧血を認めたと、白血球、血小板数は正常範囲であった。フェリチン 124 ng/ml と女性としてはやや高値 (女性基準値 $10 \sim 85 \text{ ng/ml}$)、トランスフェリン飽和度は29%と正常であった。肝機能に異

常を認めず、クレアチニン、CRPは正常範囲であった。

正常対照3人は、いずれも貧血を認めず、白血球、血小板数も正常、フェリチン、トランスフェリン飽和度とも正常範囲内であり、肝機能、クレアチニン、CRPも正常範囲内であった。

肝線維化マーカーの測定結果

鉄過剰の2症例において、肝線維化マーカーとしてIV型コラーゲンとヒアルロン酸の測定を行った。症例1では、ヒアルロン酸、IV型コラーゲンいずれも正常範囲内であった。症例2では、IV型コラーゲンは正常範囲内、ヒアルロン酸は $100 \sim 130 \text{ ng/ml}$ で推移しており、肝線維化が疑われるレベルであった。

酸化ストレス (d-ROM テスト) 測定結果

鉄キレート剤治療開始前の症例1の測定結果は364 CARR U、症例2の測定結果は309 CARR Uであった。正常対照 (Ct.1) の測定結果は350 CARR Uであった。小松らが報告¹⁰⁾した日本人の平均値 $335.3 \pm 59.8 \text{ CARR U}$ と比較すると、いずれも正常範囲と考えられた。

LIC-MRI の測定結果とフェリチンとの関連

LIC-MRI の測定

正常対照のMRIは、いずれの撮影シーケンスでも肝の信号強度は背筋の信号強度より強かった (すなわち $L/M \text{ T1} > 1.0$ 、図2-1)、 $L/M \text{ T2}^{++}$ から

表3. 症例および正常対照の血液検査所見

症例	血清鉄	TIBC	トランスフェリン飽和度* (%)	フェリチン** (ng/ml)	RBC $\times 10^4$	Ht	Hb	MCV	WBC	Plt 10^4	\times total bilirubin (d-bil)	AST	ALT	Cr	CRP
1	204	264	77%	1440	230	22.4	7.3	97	1500	2.8	0.7	16	14	1.1	0.41
2	109	275	40%	940	254	27.7	9.3	109	5900	18.4	2.4 (1.4)	44	68	0.6	0.35
3	97	330	29%	124	309	30.3	9	98	8900	29.7	0.9	15	10	0.54	0.27
正常対照															
Ct 1	98	321	31%	78.1	483	44.2	14.5	92	4800	29.2	0.8	20	19	0.57	0.01
Ct 2	114	326	35%	119	495	46.6	15.7	94	7200	16.3	0.8	26	20	0.79	0.03
Ct 3	108	314	34%	75.7	437	40.9	14	94	7030	27.3	0.81	20	15	0.91	0

* トランスフェリン飽和度 = 血清鉄/総鉄結合能 $\times 100$ (基準値; $35 \pm 15\%$)

LIC-MRI を計測した (図1-1)。正常対照3人 (Ct 1~3) の LIC-MRI は $15(\pm 20) \mu\text{mol/g dry weight}$ 、 $30(\pm 20) \mu\text{mol/g dry weight}$ 、 $5(\pm 20) \mu\text{mol/g dry weight}$ となり、いずれも正常範囲内 ($< 36 \mu\text{mol/g dry weight}$) であった。

血液疾患患者3名中、症例1と症例2はいずれの撮影シーケンスでも肝の信号強度は背筋よりも低かった (すなわち L/M T1 < 1.0 , 図2-2、図2-3)、L/M T1 を用いて LIC-MRI を計測した。症例1は $340(\pm 50) \mu\text{mol/g dry weight}$ 、症例2は $300(\pm 50) \mu\text{mol/g dry weight}$ となり、中等度以上の肝鉄量増加と考えられた。症例3の MRI は、いずれの撮影シーケンスでも L/M は1以上であり、L/M T2++ から計測した LIC-MRI は $5(\pm 20) \mu\text{mol/g dry weight}$ と正常範囲内であった (図提示せず)。

フェリチン値との比較

LIC-MRI とフェリチン値をプロットすると図2-4 のようになり、両者は正の相関を示し高い相関 (相関係数 $r = 0.98$) が認められた。

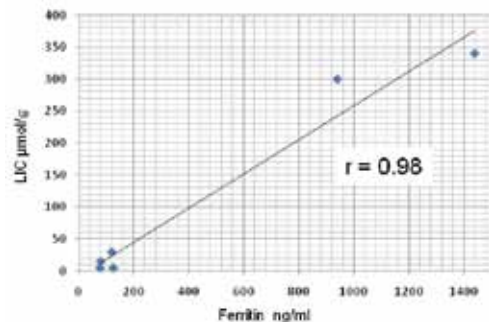
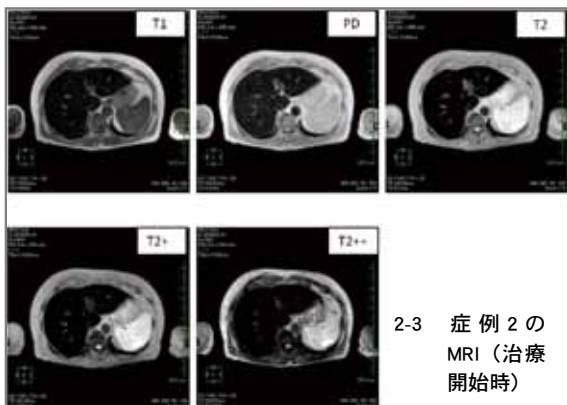
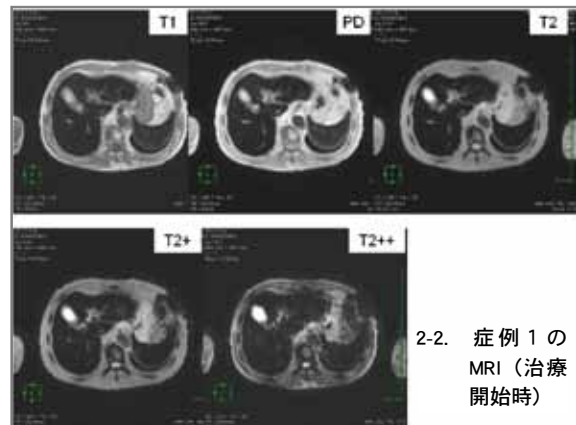
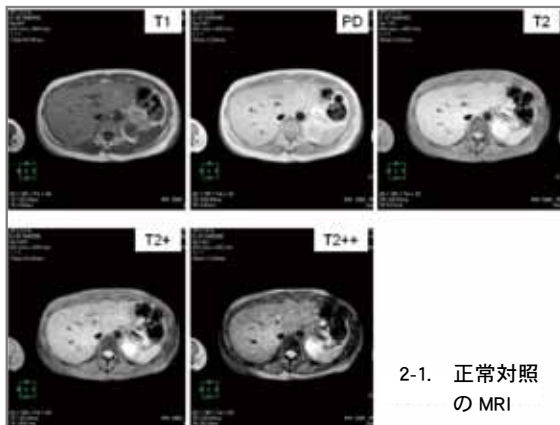
鉄キレート剤による治療経過

フェリチンが 1000 ng/ml 前後に上昇し、LIC-MRI も正常の約10倍に上昇していた症例1および症例2に対して、鉄キレート剤による治療を開始して治療経過を追跡調査した。

症例1

肺小細胞がんに対し放射線+化学療法を受け完全寛解したが4年後に赤白血病を発症。末梢血に芽球は認められず、貧血が主体の汎血球減少が主症状であったので、輸血を中心とした保存的治療を行っていた。2009年より輸血の頻度が高まり (RCC2単位/1~2週間)、2年間での赤血球輸血総量は200単位に達し、血清フェリチン値が継続して $1,000 \text{ ng/ml}$ を超えた。そこで、2009年9月より経口鉄キレート剤 Deferasirox (エクジェイド) による治療を開始した。治療開始時にはフェリチン $1,440 \text{ ng/ml}$ 、トランスフェリン飽和度77%、LIC-MRI $340 \pm 50 \mu\text{mol/g dry weight}$ であった (図2-2、図3)。

エクジェイド 500 mg/day で治療を開始し、途中で $1,000 \text{ mg/day}$ に増量したがクレアチニンが上昇



2-4. フェリチンと肝鉄量 (LIC-MRI) の相関図。相関係数 $r = 0.98$

図2. MRIによる肝鉄量測定例

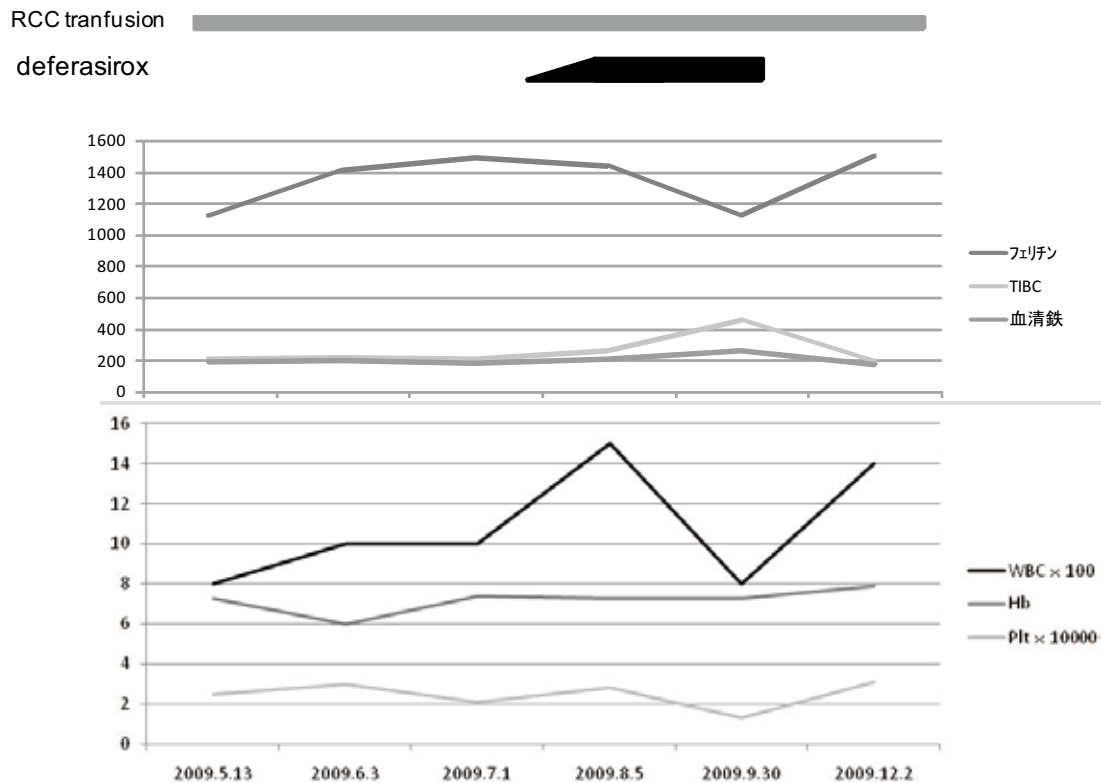


図3. 症例1の臨床経過

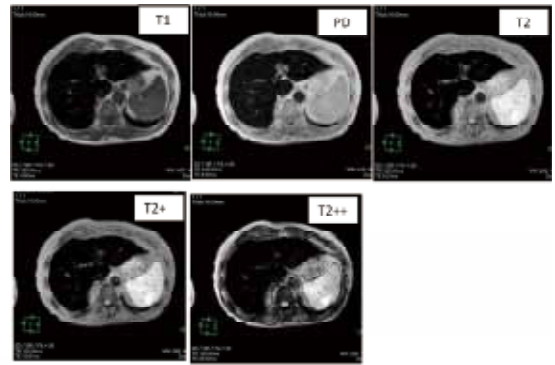
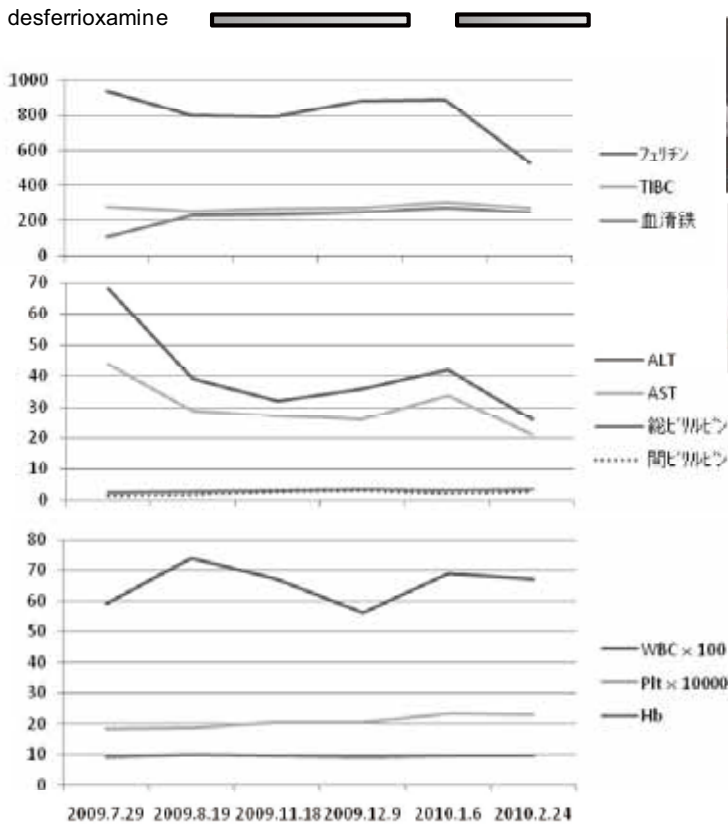
フェリチン (ng/ml, 男性基準値 10~220)、総鉄結合能 (TIBC; μ g/dl)、血清鉄 (μ g/dl)、白血球 (WBC; $\times 1000/\mu$ l)、ヘモグロビン (Hb; g/dl)、血小板 (Plt; $\times 10000/\mu$ l)

したので再び500mg/dayに減量して継続した。治療開始1ヶ月後にはフェリチンが1,120ng/ml、トランスフェリン飽和度が58%となり、鉄過剰の改善傾向が認められた。しかしながら、腹部不快感や食欲不振の訴えが強まり、白血球減少が進行したので、エクジェイド投与を中止し、投与期間は2ヶ月間であった。

症例2

約30年前から貧血を指摘されていた。2008年に職場の検診で貧血と黄疸を指摘され、精査目的で受診した。輸血歴はなく、特記すべき家族歴もない。Hb 10g/dl、MCV 109 flとやや大球性の軽度貧血を認めたが白血球数、血小板数は正常で、血球形態の異常は認められず、白血球分画も正常であった。血清ビリルビンは間接ビリルビン優位で3 mg/dl前後、軽度の脾腫を認め、慢性溶血性疾患と考えられたが、骨髄検査は未だ実施できていない。フェリチンが次第に上昇し、2009年には1,000ng/ml前後に達し、肝障害 (ALT, ASTの上昇) が認められるようになったので、2009年8月より鉄過剰症に対す

る治療として、鉄制限食の指導と鉄キレート剤を開始した。治療開始時はフェリチン940ng/ml、トランスフェリン飽和度40%、LIC-MRI $300 \pm 50 \mu$ mol/g dry weight、ALT 68 IU/l、AST 44IU/lであった (図4)。柏原赤十字病院の管理栄養士による鉄制限食の指導 (鉄分の多い食品を避けること、鉄分吸収抑制効果のある紅茶や緑茶を食事中・食後に摂取すること、など)¹²⁾ (図5) とともに、鉄キレート剤としては、輸血歴がないので注射剤のDeferoxamine (デスフェラル; 500mgを2~3回/週筋注) を投与した。肝機能は速やかに改善し、途中、年末年始にかけて約2週間の間断があったが、治療開始半年後の2010年2月にはフェリチン526ng/mlに低下した。しかし、LIC-MRIは $300 \pm 50 \mu$ mol/g dry weightと不変であった。Hbは10g/dl前後、血清ビリルビンは3mg/dl前後で推移している。



4-2. 症例2の治療6カ月後のMRI

4-1. 血液データの推移；ALT (IU/l)、AST (IU/l)、総ビリルビン (mg/dl)、間ビリルビン (間接ビリルビン；mg/dl)。他は図3と同様。

図4. 症例2の臨床経過

《 鉄制限食とは?? 》

通常、成人の鉄分目標摂取量は1日に10mg~12mgとされていますが、「鉄制限」が必要な方は、鉄の目標摂取量を「1日に6mg以下」に設定するのが望ましいです。

鉄は、主に肉類や魚類に吸収されやすい形で多く含まれています。たとえば、赤身の牛肉、レバー、秋刀魚や鯖、カツオなどの背の青い魚などです。ただし、ここで注意しなければいけないのが食べ方です。

例えば「ご飯・秋刀魚の塩焼き・ほうれん草のおひたし・豆腐の味噌汁」というメニューの場合、「秋刀魚は鉄分が多いから、ご飯とほうれん草のおひたし・豆腐の味噌汁だけを食べた」としましょう。この食べ方で鉄量を減らすことはできますが、これではほかの栄養素(たんぱく質)が不足しがちになります。

鉄制限食のポイント

- ・適正なエネルギーをとりましょう。
- ・良質なたんぱく質を摂りましょう。
- ・脂質の取りすぎに注意しましょう。
- ・ビタミン・ミネラルを充分に取りましょう。
- ・鉄量の多い食品は控えめにしましょう。(1日の目標摂取量は6mg以下)

食事の取り方は?

- ・主食は米飯が望ましいです。
- ・魚は白身魚を中心に使用しましょう。(鉄量の多い背の青い魚や貝類は控えめに)
- ・肉類は鶏肉・豚肉を主に使用しましょう(ただし、レバーは控えめに)
- ・卵は卵黄に鉄量が多いので、多用は避けましょう。
- ・大豆製品は、豆類は鉄量が多いので気を付けましょう。
- ・野菜類では、淡色・黄色野菜には鉄量が少なく、青葉類に多く含まれています。(青葉類を避けて、淡色・黄色野菜をたっぷり取りましょう)
- ・イモ類や果物類は比較的鉄量が少量です。ただし乾燥野菜・ドライフルーツ(レーズン・プルーン)などは、控えめにしましょう。
- ・海藻の使用量にも注意をしましょう。
- ・鉄製の調理器具は使わないようにしましょう。
- ・**お茶・紅茶を日常の食生活に取り入れましょう。(鉄の吸収を抑制します)**

種類	食品名	1食分	含有量
肉類	豚レバー	50g	6.5mg
	鶏レバー	50g	4.5mg
	牛レバー	50g	2.0mg
魚・貝類	あさり水煮缶	30g	11.3mg
	あさり佃煮	30g	5.6mg
	干しひじき	10g	3.4mg
	かつお角煮	40g	2.4mg
	青のり	3g	2.2mg
	赤貝	40g	2.0mg
	かつお	100g	1.9mg
	煮干し	10g	1.8mg
	いわし丸干し	40g	1.8mg
	干しえび	10g	1.5mg
	いわし	1尾 80g	1.4mg
大豆製品・豆類	かき	小2個 70g	1.3mg
	がんもどき	80g	2.9mg
	大豆	30g	2.8mg
	きな粉	20g	1.8mg
	いんげん豆	30g	1.8mg
	油揚げ	40g	1.7mg
青菜・果物類	納豆	50g	1.7mg
	小松菜	70g	2.0mg
	だいこんの花	50g	1.6mg
	菜の花	50g	1.5mg
	ほうれん草	50g	1.0mg
	切り干し大根	10g	1.0mg
干しぶどう	30g	0.7mg	

図5. 鉄制限食指導パンフレット
管理栄養士から患者への鉄制限食の指導に用いる

考 察

MRIによる肝鉄量測定法には、Gandonらの方法以外に、St Pierreらによるシングルスピンエコー(SSE)法で横緩和率 $R2 (=1/T2)$ をパラメーターに用いた方法¹³⁾が報告され、LIC 0.3~42.7mg Fe/g (5.4~763 $\mu\text{mol/g}$)で定量可能と述べている。また、Anderson LJらはGRE法でT2-star (T2*)をパラメーターとする方法¹⁴⁾を報告している。肝鉄量LIC > 3.2mg Fe/g (57 $\mu\text{mol/g}$)で定量可能であり、心臓の鉄量測定も可能である。しかし、これらの方法は、解析のためのソフトウェアが必要である。

我々は、解析ソフトウェアを購入しなくてもMRIによる肝鉄量(LIC-MRI)定量が可能なGandonらの方法によって測定を行った。この方法では、正常(LIC < 36 $\mu\text{mol/g dry weight}$)から10倍程度の増加まで定量が可能である。我々の測定結果では、正常対照3名全てLIC-MRIは正常範囲(< 36 $\mu\text{mol/g dry weight}$)となり、また血清フェリチン値上昇が軽微で輸血歴1回だけの血液疾患症例3でもLIC-MRIは正常範囲であった。一方、長期輸血依存状態の症例1、および慢性溶血性疾患の症例2では、血清フェリチン値は1000ng/mlと高値を示し、LIC-MRIは正常のほぼ10倍という結果が得られた。測定した6名(血液疾患3名、正常対照3名)でのLIC-MRIと血清フェリチン値との相関は相関係数0.98と良好であった。しかし、軽度の肝鉄量増加症例などでさらに検討が必要と思われた。

また、鉄過剰症の2症例において、鉄キレート剤の治療効果を検討することができた。輸血後鉄過剰症である症例1では経口鉄キレート剤のDeferasirox(エクジェイド)を投与した。治療開始1ヶ月後にフェリチン低下傾向が認められたが、消化器症状と汎血球減少進行のために2ヶ月で投与中止せざるを得なかった。エクジェイドの副作用として消化器症状は比較的頻度が高いが、最近の医薬品安全性情報では、骨髄異形成症候群および高齢患者では、腎不全、胃腸出血など重篤な副作用の頻度が若年者よりも高いことが掲載されており¹⁵⁾、本症

例のように高齢で血小板数が低下している場合は特に注意が必要と思われる。

症例2は、輸血歴がないのでエクジェイドの適応外であり、注射用鉄キレート剤デスフェラル週2~3回筋注による治療を行った。一般に、デスフェラルで効果を得るには持続皮下注が必要と報告されているが、本症例では、間欠的な投与方法によってフェリチンの持続的な低下が認められ、治療は有効と考えられた。治療開始半年後のLIC-MRIは治療前と同レベルであったが、治療前の鉄量が定量可能域の上限であったことから、軽度の改善を数量化できていない可能性も考えられる。調査期間終了後に測定した治療開始11ヶ月後のLIC-MRIは270 $\mu\text{mol/g}$ で、わずかながら改善傾向が認められている。輸血を要しないので鉄負荷が比較的軽度の場合には注射剤の間欠投与でも有効性が期待できる事例として興味深く、さらに経過観察を続ける必要があると思われた。

鉄過剰に伴ってトランスフェリンと結合しない鉄(non-transferrin-bound iron; NTBI)が出現すると、不安定血清鉄(labile plasma iron; LPI)により活性酸素・フリーラジカルが発生しやすくなり生体の酸化ストレスが高まることが想定される^{1),6),14)}。我々は、生体内の酸化ストレスの測定をd-ROMsテストを用いて実施したが、鉄過剰症2症例とも正常範囲内であり、この方法では鉄過剰による酸化ストレスの増加を示すことはできなかった。酸化ストレスには鉄過剰以外にも様々な要因が関与しているため、生体全体の酸化ストレスを反映するd-ROMsテストでは、鉄過剰以外の因子の影響を受けるためかも知れない。酸化ストレス指標の再検討等が必要と考えられた。

結 語

既存のMRI設備で肝鉄量測定を行い、血清フェリチン値と良好な相関を得ることができた。今後、さらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。

謝 辞

本研究にご協力下さいました、白眉会画像診断クリニックの前川浩二先生、柏原赤十字病院栄養管理課の上野千絵子先生、同内科の浅井毅先生、足立和秀先生、同検査科の方々に深謝申し上げます。

本研究は、平成21年度共同研究（地域活性化貢献支援メニュー群）の助成を受け実施いたしました。

文 献

- 1) 高後裕、生田克哉 総論－生体鉄代謝の分子機構 監修 堀田正光、押味和夫、Iron Overloadと鉄キレート療法、メディカルレビュー社、東京、2007、25-35。
<http://www.exjade.jp/ironoverload/index.html>
で全文閲覧可能
- 2) Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003: 40-61.
- 3) 高後裕 鉄過剰の診断とモニタリング 監修 堀田正光、押味和夫、Iron Overloadと鉄キレート療法、メディカルレビュー社、東京、2007、25-35。
<http://www.exjade.jp/ironoverload/index.html>
で全文閲覧可能
- 4) Vermynen C. What is new in iron overload? Eur J Pediatr. 2008; 167(4): 377-81.
- 5) Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009: 215-21.
- 6) 鈴木隆浩、小澤敬也 III. 鉄過剰1. 日本の現状と病態 日本内科学会雑誌 2010 : 99 : 1233-1240.
- 7) Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006: 42-7.
- 8) 大屋敷一馬 治療薬 鉄キレート剤 日本内科学会雑誌2010 ; 99 : 1267-1271
- 9) Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet. 2004; 363(9406): 357-62.
<http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/EN/HemoCalc15.html>
- 10) 岩永善高 III. 鉄過剰2. 鉄過剰と心傷害 日本内科学会雑誌 2010 : 99 : 1241-1247.
- 11) Komatsu F, Kagawa Y, Sakuma M, Kawabata T, Kaneko Y, Otgontuya D, Chimedregzen U, Narantuya L, Purvee B. Investigation of oxidative stress and dietary habits in Mongolian people, compared to Japanese people. Nutr Metab (Lond). 2006; 3:21.
- 12) 神戸学院大学栄養病理学研究室 鉄制限食レシピ集
<http://www.nutr.kobegakuin.ac.jp/~byouri/intro/intro.html>
- 13) St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005; 105(2): 855-61.
- 14) Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001; 22(23): 2171-9.
- 15) 医薬品安全性情報 Vol.8 No.04 (2010/02/18)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>