

p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) のホモ接合型遺伝子を持つ***HFE* ヘモクロマトーシスに対する治療推奨**

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

Received 19 December 2017 / Accepted: 8 March 2018 / Published online: 27 March 2018.

©The Author(s) 2018. This article is published with open access at Springerlink.com.

要約

複数の遺伝性ヘモクロマトーシスのガイドラインが公表されているが、推奨の多くは、ガイドラインごとに異なり共通化されていない。我々の主な目的は、p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) ホモ接合型遺伝子を持つ *HFE* ヘモクロマトーシスの治療に関して、発表された研究論文とガイドラインを基に、客観的で、簡便で、簡潔で、実用的な一連の推奨を、患者と医学トレーニングを受けていない人にも理解できる文面で提供することである。この最終版は、2017年5月12日にロサンゼルスで行われたヘモクロマトーシス国際会議で承認された。

序論

複数の遺伝性ヘモクロマトーシス (HH) のガイドラインが公表されているが、推奨の多くは、ガイドラインごとに異なり共通化されていない [1]。我々の主な目的は、p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) ホモ接合型遺伝子を持つ *HFE* ヘモクロマトーシスの治療に関して、発表された研究論文とガイドラインを基に、客観的で、簡便で、簡潔で、実用的な推奨を、患者や医学的トレーニングを受けていない人にも理解できる文章で提供することである。

この最終版は、2017年5月12日にロサンゼルスで行われたヘモクロマトーシス国際会議で承認された。

誰に治療を、何時から始めるか

HFE の p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) ホモ接合型遺伝子を持ち、鉄過剰症の生化学的証拠、すなわち、血清フェリチンの増加（男性と閉経後女性は > 300 µg/L、閉経前の女性は > 200 µg/L）と、空腹時のトランスフェリン飽和度の増加（≥ 45%）している患者 [2, 3]。

留意事項

- 判定は、それぞれ個々の患者のフェリチン濃度（地域の基準値に従って）、年齢、性別、および合併症を考慮に入れなければならない。
- 他の遺伝子型を持つ患者に関しては、次の提言を待つべきである。
- 最近の研究から、鉄負荷が軽度ないし中程度の高フェリチン血症であっても、早期から持

✉ Pierre Brissot
pierre.brissot@univ-rennes1.fr

✉ Paulo C J L Santos
paulo.caleb@unifesp.br

続的に管理することの有益な効果が認められている [4, 5]。

- 血清フェリチン値の上昇は、ごく一般的で、多くの原因は HH と関連せず、メタボリックシンдро́мにおける炎症（フェリチンは急性反応タンパク質）、アルコール依存症、肝障害に関連している。したがって、血清フェリチンの高値例では原因を精査することが重要である。血漿トランスフェリン飽和度は HH の発症前と初期の生化学的異常を反映するため、その値を算出することは HH の診断に極めて重要である。
- 磁気共鳴映像法（MRI）は、使用可能であれば、肝臓（または他の臓器）における鉄過剰の定量に使用できる。

治療

瀉血（静脈穿刺による脱血治療）は、60 年以上にわたり実施されている HH 患者の標準治療法である。瀉血は、HH 患者の罹患率と死亡率の減少に効果的である [6]。

鉄過剰は、主に活性酸素種の產生を介して細胞膜や細胞小器官を障害し、細胞死に至り、組織障害を引き起こす。したがって、治療を開始することが重要である。

500 mL の瀉血では、約 250 mg の鉄が除去される。失われた赤血球を新しく作るため、鉄過剰組織（特に肝臓）から鉄が放出される。体内の過剰鉄が完全に除去されるまで瀉血を繰り返す。

どのように治療するか

初期もしくは導入期

瀉血は、体重を考慮し 400-500 mL の全血を毎週または 2 週間ごとに行なうことが提唱されている [2, 7]。

この時期における治療目標は、貧血を避けながら、血清フェリチン値を 50 µg/L まで下げるることである。

血清フェリチンは、値が正常上限に達するまで 1 ヶ月に 1 度、その後 2 週間ごとに血清フェリチンの最終目標に達するまで測定すべきである [2, 3, 5]。

留意事項

- 瀉血の量と頻度は、臨床的特徴と患者の（個々人の）忍容性に応じて調節する。
- 忍容性: 臨床データ（全身的な忍容性と血圧）；ヘモグロビン（11 g/dL を下回らないこと）[7]。
- 瀉血は、診療所、病院、輸血/献血センター、またはある一定の環境が整った患者宅で（医師の監督の下に看護師により）行なうことがある。
- 患者は、術前に水分と食事を十分に摂るべきである。

維持期

導入期に次いで維持期に移行する。

HH の患者は、生涯にわたって経過観察が必要である。

患者の鉄過剰状態に応じて、1-4 ヶ月に 1 回の瀉血を行う [2, 7]。

効果: 通常の治療目標は、（貧血なしに）フェリチン値を 50 µg/L 前後に維持すること [2, 3, 5]。

留意事項

- 維持瀉血の頻度は、個人によって異なり、1 ヶ月に 1 回から 1 年に 1 回まである [3]。
- ヘモグロビン値は、11 g/dL を下回るべきでない。
- ヘモグロビン値は、一般的には、瀉血の直前に評価すべきである。特に貧血や慢性出血性疾患になりやすい高齢患者では、そうすべきである。
- 血清フェリチンは、2 回に 1 回の瀉血の時（ヘモグロビンと同時に）、少なくとも年に 1 回は測定すべきである。
- 空腹時のトランスフェリン飽和度も、少なくとも 1 年に 1 回は測定すべきである。

- いくつかの国では、合併症のないヘモクロマトーシス患者による献血や献血登録が増えている。瀉血治療によって採取された血液は、血液サービス機関の裁量によって使うことができる [8]。

何時、止めるのか

鉄過剰に罹患している患者は、貯蔵鉄の状態の定期検査と、貯蔵鉄の程度、全身状態、年齢を考慮して立案された瀉血治療を中止してはいけない。

追加検討事項

食事

朝食用シリアルなど鉄分の強化された食品を避け、健康的で多彩な食事を摂るべきである。鉄分・ビタミンCの補給と過度のアルコール摂取も避けるべきである。ある特定の地理的地域（特に亜熱帯地域）において、HH患者は、重篤な感染症のリスクがあるため、生の甲殻類や加熱が不十分な豚肉を避けるべきである。鉄制限食で、瀉血治療を置き換えるべきでない。

キレート療法

鉄キレート療法は、通常反復輸血を必要とする慢性的な貧血に関連した鉄過剰症に適応となる。しかし、鉄キレート剤は、瀉血が医学的に禁忌であったり、単純に静脈の状態が悪かったり、もしくは瀉血によって効果の得られない場合など、稀で特別なHHの症例においてのみ使われる代替治療（もしくはアジュvant）である。

HH治療の将来の可能性

ヘプシジンに基づいた治療法は、将来的に、導入期における瀉血の補助的治療法、または維持期に、潜在的に瀉血の補助療法になるかもしれない。ヘプシジンが使用可能であることは、HH患者で、血清鉄とトランسفェリン飽和度を増加させ、引き続く組織の鉄過剰を

引き起こすヘプシジンが消失していることに基づいている。[9]。

謝辞 我々は、ヘモクロマトーシス国際会議のメンバー、国際鉄バイオサイエンス学会、すべての相談を受けた専門家による助言に感謝します。ポール サントス教授とピエール ブリッジット教授は、この治療指針作成にあたって議長を務めた。

倫理基準に伴うコンプライアンス

利益相反 MS, PA, AP, AA, AV, BB, BM, BP, DW, DP, ET, GM, GP, KT, NM, PE, PS, RE, RC, RH, JR, 及び SD には申告すべき利益相反はない。PB はLa Jolla と Novartis の顧問料を受けており。DS は臨床応用のためのヘプシジン拮抗薬の開発に關し "Science therapeutics" から顧問料を受けている。DG は鉄関連疾患の治療に対するヘプシジン拮抗薬応用の可能性について La Jolla Pharmaceutical と Silence Therapeutics の顧問（諮問機関）に就任するとともに、Vifor Fresenius Medical Pharma. の講演者である。IC はアオウキクサの鉄に関する栄養に関して Hinoman Ltd の顧問についており、ヒトまたは動物の血清／血漿ないし他の体液中の潜在的な鉄の毒性体の検出方法に関して Aferrix Ltd の顧問についている。EN は La Jolla Pharmaceutical Company と Protagonist の顧問と遺伝性ヘモクロマトーシスの診断と治療法開発に関連した会社 Intrinsic Life Sciences のサイエンス創立者と共同保有者である。TG は、La Jolla Pharmaceutical Company の顧問と遺伝性ヘモクロマトーシスの診断と治療法開発に関連する会社 Intrinsic Life Sciences のサイエンス創立者と共同保有者である。

オープン アクセス 本論文は Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)に基づいて公開されており、あなたが原著者と出版元へ適切なクレジットを与え、the Creative Commons license noへリンクできることと、改変が行われた際に示すことができれば、すべてのメディアでの自由な使用、配布、および複製ができる。

参考文献

- Vanclooster A, et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39(2):205–214.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010;53(1):3-22.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice

- guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1):328–343.
4. Bardou-Jacquet E, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFEhemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62(3):682–689.
 5. Ong SY, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):607–614.
 6. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary Hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256–1262.
 7. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(3):359–370.
 8. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compernolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57(5):1126–1134.
 9. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3150.

所属

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Iov Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

¹ University Hospital, Western University, London, ON, Canada.

² Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.

³ Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.

⁴ HI - Haemochromatosis International, London, UK.

⁵ European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, Seine, France.

⁶ Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, Germany.

⁷ International Bioiron Society, Schaumburg, USA.

⁸ Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.

⁹ Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

¹⁰ Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.

¹¹ Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.

¹² The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.

¹³ David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

¹⁴ Department of Medicine, University of Verona Veneto Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona, Italy.

¹⁵ Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.

¹⁶ Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.

¹⁷ Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.

¹⁸ Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.

¹⁹ Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

²⁰ Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, German.

²¹ Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.

²² Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.

²³ Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload Diseases, Monza, Italy.

²⁴ IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

²⁵ Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.

²⁶ Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.

²⁷ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

²⁸ Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.

²⁹ i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

³⁰ Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.

³¹ University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.

³² University of Plymouth, Plymouth, UK.

³³ CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.

³⁴ FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto,
Porto, Portugal.

³⁵ APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto,
Portugal.

³⁶ Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

Japanese Translation:

Yasuaki Tatsumi, Ayako Kato, Koich Kato (Aichi Gakuin University School of Pharmacy, Laboratory of Medicine)
Yutaka Kohgo、Takaaki Ohtake (International University of Health and Welfare School of Medicine, Department of Gasroenterology)

March 2019

日本語訳:

翼 康彰、加藤 文子、加藤 宏一（愛知学院大学薬学部医療薬学科薬物治療学講座）
高後 裕、大竹孝明（国際医療福祉大学医学部消化器内科学）

2019年3月