

VIA332346

先天性無トランスフェリン血症の治療

—主にアポトランスフェリンの効果—

川上 義* 菅根 良治*
沼尻 志信* 坂田 堯*

Replacement Therapy for a Patient with Congenital Atransferrinemia

—Therapeutic Effect of Apotransferrin—

Tadashi KAWAKAMI, Yoshiharu SONO, Shinobu NUMAJIRI and Takashi SAKATA
(Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo)

Congenital atransferrinemia is a rare disease which exhibits an extreme hypochromic anemia due to transferrin deficiency. We have been following this case for about 17 years but we have experienced considerable difficulties with the side effects of repeated blood and plasma preparations transfusion. However, in October of 1977 we obtained continuous use of this drug, we have achieved a remarkable improvement of anemia. At first, we administered a dosage of 300 mg/day. Then we decreased the dosage and we now are administering 1,500 mg/week. Although the level of serum transferrin was low despite this therapy, it produced a sufficient effect on anemia. No side effects due to this therapy have been observed. Although Apotransferrin therapy is not yet established, we thought it useful to report on our clinical experinece with this agent in regard to the dosage and its effectiveness in treating congenital atransferrinemia.

Key words: Anemia, Congenital atransferrinemia, Apotransferrin

緒 言

トランスフェリン (以下 Tf と略) は、分子量約 90,000 の β_1 -globulin に属する蛋白で、3 価の鉄と結合し鉄代謝に重要な役割を担っている。

血清トランスフェリン (以下 Se-Tf と略) の低下は、ネフローゼ症候群の際の尿中への排泄増加、ま

た、重症肝疾患の際の Tf 生成の障害に続発して起こりうる。一方、先天性無トランスフェリン血症 (以下本症と略) は、現在までわれわれが調べた範囲では、ここに示す症例を含め 6 例が報告^{1)~6)}されているにすぎず、検査・診断技術の発達した今日でもきわめてまれな疾患である。

著者の一人坂田は、1969 年「先天性トランスフェリン欠乏症の 1 例」とし本症例を報告¹⁾し、われわれはその後 11 年間にわたり本症例を follow up し特

昭和 56 年 4 月 3 日受理

* 日赤医療センター小児科

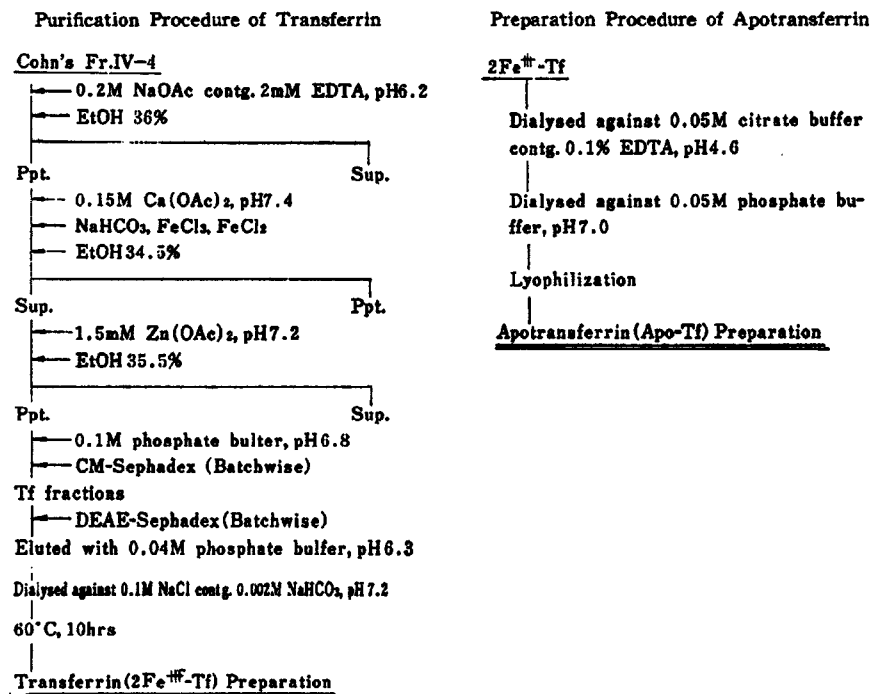


図 1 Tf・Apo-Tf 製剤の製造過程

異な臨床経過を経験してきた。本症例の治療は当初輸血・乾燥血漿によっていたが、1972年より Tf 製剤、1977年よりアポトランスフェリン（以下 Apo-Tf と略）製剤を使用した。Apo-Tf 製剤使用後臨床症状の著明な改善をみたので、今回は本症の治療法として主に Apo-Tf 製剤の使用法・使用量および問題点につき若干の検討を加えここに報告する。

対象症例

本症例は先に述べたように 1969年に坂田により本症と診断され発表された例であるが、ここではその概略を述べる。

26才、女性。家族歴では父方祖父母がいとこどうしの結婚である。出生体重 2,900 gm。6才時、顔色が悪く貧血に気付く。数カ所の病院を受診し、診断不明のまま輸血を受けていた。8才時、当院受診。入院時、赤血球数（以下 RBC と略） $173 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、血色素（以下 Hb と略）21%（ザリー値）と強度の低色素性貧血が認められた。鉄剤に反応せず、血清

鉄・総鉄結合能ともに減少していた。Se-Tf を測定した結果、 9 mg/dl と非常に低値で本症と診断。輸血・乾燥血漿の使用により貧血は一時的に改善をみるが、その後も周期的に貧血をきたしていた。その間、肝炎に罹患し、また、乾燥血漿の使用によりショックを起こすことがあった。9才時、すでに肝組織に鉄の沈着を認め、その後糖尿病・心不全を合併し、一度貧血をきたすと極度の全身状態の悪化をみるのがたびたびであった。

使用薬剤

本症例の治療に用いた Tf 製剤・Apo-Tf 製剤の製造過程を図 1 に示す。Apo-Tf 製剤は Tf 製剤（ $2 \text{ Fe}^{III}\text{-Tf}$ ）より Fe^{III} を除いて製剤化したものである。使用法は Tf 製剤は筋注、Apo-Tf 製剤は静注にて用いた。

なお、今回使用した Tf 製剤・Apo-Tf 製剤は、 60°C 、10 時間の加熱処理がなされており血清肝炎に対する安全性が保証されている。

一 臨 床 血 液

表 1 Tf 製剤使用前後の検査値

| | 1972.11.24. | 1972.12.26. |
|-------------------------|---------------------|---------------------|
| RBC (/mm ³) | 226×10 ⁴ | 312×10 ⁴ |
| Hb (g/dl) | 5.7 | 8.7 |
| Ht (%) | 16 | 26 |
| WBC (/mm ³) | 1000 | 1000 |
| Retic. (%) | 25 | 20 |
| Fe (μg/dl) | 83 | 20 |
| TIBC (μg/dl) | 60 | 52 |

注: BTf: 無

結 果

(1) Tf 製剤の投与効果

輸血による貧血改善の効果がおもわしくなく、先に述べたように乾燥血漿の副作用が強いため、1972年 Tf 製剤を入手し使用した。Tf 製剤使用前後の血液検査値は表1に示す通りである。1ヵ月間、連日 150 mg の Tf 製剤を筋注し、RBC は 86×10⁴/mm³、Hb は 3 g/dl の上昇をみたが血清鉄値・総鉄結合能の増加はみられなかった。なお、この間強度の貧血のため 1,400 ml の輸血を行った。その後も数回にわたり Tf 製剤を使用した。表1に示した以上の効果は得られなかった。Tf 製剤は貧血の改善には若干の効果が認められたが、筋注用製剤であるため一回に大量使用ができず、注射部位に硬結を作り臀筋の疼痛・萎縮をき

たしたため長期適用投与はできなかった。

(2) Apo-Tf 製剤の投与効果

(1) 臨床効果

1977年7月に患者は心不全(ヘモジデロシスによる心筋障害と考えられる)のため入院加療をしたが貧血が次第に進行。約1ヵ月の間に 3,400 ml の輸血を行ったにもかかわらず貧血の改善がみられず、むしろ増悪する状態であった。このため 1977年10月より Apo-Tf 製剤の使用を開始した。

当初は連日 300 mg 静注し、表2に示すように約3ヵ月で RBC は 296×10⁴→427×10⁴/mm³、Hb は 6.3→12.8 g/dl、血清鉄値は 44→94 μg/dl と著明な改善をみた。その後 1978年1月より 1,500 mg×2/週投与し表2に示すような順調な経過を辿った。1979年1月よりは 1,500 mg×1/週と投与量を半減してみたが、1,500 mg×2/週投与時と比較し RBC、Hb には変化がなく、貧血予防の十分な効果が認められ一般状態も良好で現在に至っている。

また、臨床的には貧血の改善とともに、Apo-Tf 製剤使用前には肝が約7横指、脾が5~6横指と非常に大きく触知されていたが(心不全状態のない時期)、現在(Apo-Tf 製剤使用後約3年)肝3横指、脾2横指と以前に比べ著明に小さくなってきている。

(2) Tf の血中半減期

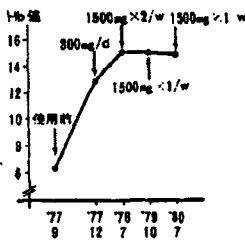
投与した Apo-Tf 製剤の血中での消長をみるため

表 2 Apo-Tf 製剤使用前後の血液検査結果

| | 77.8.22. | 8.28. | 10.31. | 11.30. | 12.23. |
|-----------------------------------------|----------|-------|------------|--------|--------|
| RBC(×10 ⁴ /mm ³) | 357 | 296 | 370 | 398 | 427 |
| Hb (g/dl) | 7.5 | 6.3 | 10.5 | 11.9 | 12.8 |
| Ht (%) | 23.9 | 20.4 | 32.2 | 34.5 | 37.5 |
| WBC (/mm ³) | 2900 | 3000 | 2680 | 3200 | 2900 |
| Retic. (%) | 20 | 40 | Apo-Tf 40 | 23 | 30 |
| Fe (μg/dl) | | 44 | 300mg/d 56 | 85 | 94 |
| TIBC (μg/dl) | | 104 | 120 | 148 | 132 |
| Tf (μg/dl) | | 13 | 45 | 45 | 50 |

| | 78.1.7. | 4.21. | 7.21. |
|-----------------------------------------|---------|-------------|-------------|
| RBC(×10 ⁴ /mm ³) | 429 | 460 | 459 |
| Hb (g/dl) | 13.1 | Apo-Tf 14.1 | Apo-Tf 15.0 |
| Ht (%) | 37.8 | 1500mg 41.9 | 1500mg 40.9 |
| WBC (/mm ³) | 2700 | ×2/w 3200 | ×2/w 5000 |
| Retic. (%) | 29 | 30 | 30 |
| Fe (μg/dl) | 89 | 102 | 95 |
| TIBC (μg/dl) | 132 | 136 | 156 |
| Tf (μg/dl) | 70 | 60 | 73 |

| | 79.1.16. | 10.3. | 20.7.8. |
|-----------------------------------------|----------|-------------|-------------|
| RBC(×10 ⁴ /mm ³) | 464 | 491 | 511 |
| Hb (g/dl) | 14.3 | Apo-Tf 13.0 | Apo-Tf 14.9 |
| Ht (%) | 41.3 | 1500mg 42.7 | 1500mg 43.9 |
| WBC (/mm ³) | 3400 | ×1/w 3760 | ×1/w 4100 |
| Retic. (%) | 21 | 29 | 20 |
| Fe (μg/dl) | 64 | 73 | 53 |
| TIBC (μg/dl) | 140 | 105 | 129 |
| Tf (μg/dl) | 39 | 89 | 30 |



注: ●BTf: 輸血
●検査結果は、Apo-Tf静注後、上段は24時間後、中段は3日ないし4日後、下段は1週後の値である。

表 3 Apo-Tf 3000 mg 投与後の血中 Tf 値の変動

| | Transferrin | Fe | TIBC | RBC | Hb |
|----------------------|-------------|---------|---------|-------------------------------------|--------|
| | 41.5 | 70 | 119 | 464 | 14.1 |
| Apo-Tf 3000mg (i.v.) | | | | | |
| 1時間後 | 210 | 150 | 208 | | |
| 1日後 | 185 | 174 | 210 | | |
| 3日後 | 79 | 109 | 161 | | |
| 1週間後 | 46.5 | 77 | 129 | 465 | 13.8 |
| Apo-Tf 3000mg (i.v.) | | | | | |
| 1週間後 | 50 | 83 | 112 | 464 | 14.1 |
| Apo-Tf 3000mg (i.v.) | | | | | |
| 1週間後 | 53 | 103 | 114 | 465 | 14.6 |
| Apo-Tf 3000mg (i.v.) | | | | | |
| 1週間後 | 58.5 | 88 | 140 | 526 | 15.7 |
| | (mg/dl) | (μg/dl) | (μg/dl) | (10 ⁶ /mm ³) | (g/dl) |

注: 3000mg Apo-Tf 製剤を1週ごとに4週間投与し、Se-Tf 値の変動をみた。
 〇〇〇、この患者のSe-Tf 値は、投与前に119μg/dl、15.7g/dlであった。

に、3,000mg の Apo-Tf 製剤を1週ごとに4週間静注し、Se-Tf 値を測定しその変化をみた。結果は表3に示す通りである。患者循環血漿量は1,680 ml (色素希釈試験にて測定)で、投与後1時間で Se-Tf 値は210 mg/dl とほぼ期待値まで上昇しているが、3日後には79 mg/dl、1週間には46.5 mg/dl と低値になっている。また、週に1度3,000 mg の Apo-Tf 製剤を静注することにより、しだいに Se-Tf 値が上昇すること、および RBC・Hb もしだいに増加することがわかった。しかし表2に示した通り Apo-Tf 製剤を1,500 mg×2/週で1年間投与しても Se-Tf 値は70 mg/dl (投与後3日ないし4日の値)で、常時 Se-Tf 値を正常範囲に保つのは困難であった。

一般に Tf の半減期は8.8~10日といわれているが、Apo-Tf 製剤を¹²⁵I で標識し正常人に投与し血中での減衰を調べた。結果は図2に示す通りで、血中半減期は6.4日、7.2日であったが、注射後血中よりの第一次減衰は比較的早く投与後2日ですでに39~47%に低下しており、本症例に投与したのと同様の結果が得られた。

(Ⅲ) 副作用

Tf 製剤の筋注により腎筋の硬結・萎縮をきたしたが、Apo-Tf 製剤の静注によっては発疹などを含め一切の副作用を認めていない。

なお、患者血清中の抗 Tf 抗体の有無を1977年12月、1979年10月と2度にわたり Ouchterlony 法、PHA (passive hemagglutination) 法により検査したが、いずれの方法によっても陰性であった。

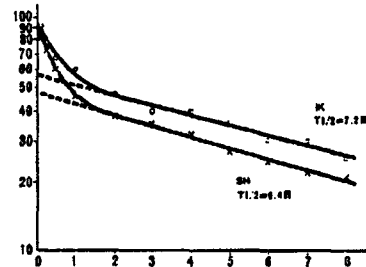


図2 正常成人2例に¹²⁵I で標識した Apo-Tf 製剤を投与し、血中での減衰をみた。

考 按

Tf が生体内で鉄代謝に重要な役割を担っていることは既知の事実である。Tf が先天的に欠乏する本症は非常にまれな疾患であり、常染色体劣性の遺伝形式をとると考えられている⁷⁾。臨床的には鉄欠乏性貧血と同じく低色素性貧血を呈し、頻回の輸血によると考えられるが過剰な鉄によりヘモジデロシスを起こすことが知られている。

本症の治療に関しては理論的には Tf の補充療法が最適であることは疑いのないところであり、これまでも合屋らが Tf 製剤を5年間に11回間断的に投与し本症の貧血をコントロールしているとの報告⁸⁾がある。しかし本症に対しどの程度の量の Tf 製剤(または Apo-Tf 製剤)をどの程度の間隔で使用するのがよいかについては一定した考えはない。本症例に関しては、最初1年間1,500 mg×2/週の Apo-Tf 製剤を使用しまったく貧血をみず、その後1,500 mg×1/週に減量しても特に変化はみられていない。しかし Se-Tf 値は1,500 mg×2/週の投与で60~70 mg/dl 前後(注射後3日ないし4日の Se-Tf 値)、1,500 mg×1/週投与で30~40 mg/dl 前後(注射後1週の Se-Tf 値)と低値を示している。先に述べたように Apo-Tf 製剤を静注したあとの Se-Tf 値は注射後2日には半量以下となってしまう、Se-Tf 値を常時正常範囲に保つには大量の Apo-Tf 製剤を頻回に投与する必要があり現実には困難である。合屋ら⁸⁾は投与された Tf は造血機能の trigger として働き、その効果は赤血球の lifespan と関係すると推測しており、本症の治療にあたり必ずしも Se-Tf 値を常時正常に保つ必要はないと考える。今後の Apo-Tf 製剤の使用量に関しては、ヘモジデロシスの進行を防ぐ意味で血

一 臨 床 血 液

清鉄値の最低値 (Apo-Tf 製剤注射1週間後の値で、静注後数日は当然これより高い値をとっている。)を60~70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常下限に保つように Apo-Tf 製剤を投与していく予定である。

一方、投与間隔については合屋らの報告¹⁰⁾にあるように、もっと間隔をあげた間歇的投与でも効果があることは十分予想される。しかし本症例はヘモジローシスによると思われる心筋障害があり、常時強心剤を服薬している症例で貧血を未然に防ぐことが重要と考え、当週週1回 Apo-Tf 製剤投与を続けていく予定である。

また、先に表1に示したように、Tf 製剤として投与した際貧血および一般状態の改善効果が Apo-Tf 製剤と比較して十分でなかった。この原因として次の3点が考えられる。

(i) 投与量の問題：現在われわれは6,000 mg/月の Apo-Tf 製剤を使用し十分な効果をみているが、Tf 製剤を使用した際は4,950 mg/月とやや使用量が少なかった。

(ii) 投与方法の問題：Tf 製剤は筋注として使用、Apo-Tf 製剤は静注として使用しており、吸収に差がある可能性が考えられる。

(iii) 製剤の問題：Tf 製剤は Fe^{+++} 2分子と結合したものであり、Apo-Tf 製剤は Fe^{+++} と結合する以前のもので生体内で Fe^{+++} と結合し Tf となるとされている。この製剤の相違が臨床効果に影響をおよぼす可能性も否定できない。また、貧血の改善・予防には継続して大量または頻回の投与が必要とされるが、筋注用の Tf 製剤では先に述べたようにこれが困難であり、やはり静注用の Apo-Tf 製剤の方が優れていると考えられる。その上本症例においてはヘモクロマトーシスを合併しており、体内で鉄過剰状態にあるため鉄と結合した Tf 製剤よりも、Apo-Tf 製剤を投与し生体内の鉄を幾分でも利用することが理にかなっていると思われる。

本症では貧血治療のための頻回の輸血および鉄吸収率がむしろ亢進している¹¹⁾ ことより、過剰な鉄が組織へ沈着しヘモクロマトーシスを起こす危険性のあることが知られている。Heilmeyer が世界で初めて報告した症例¹²⁾でも、剖検の結果臓器への鉄沈着が証明されており、本症例でも9才時にすでに肝組織への鉄の沈着が認められている。本症の二次的障害である全身臓器への鉄沈着は時に生命に対し重篤な危険があり、この予防には本症の早期診断と早期よりの Tf 補充療

法が必要である。残念ながらわれわれが Apo-Tf 製剤を入手できたのが最近であるため、貧血の改善と予防に対しては十分な効果をあげ、ヘモジローシスの更なる進行はくい止めていると考えるが、すでに組織へ沈着した鉄およびそのための組織の障害に対しては多くの効果は期待できない。今後、血清鉄値・総鉄結合能の低下を示す貧血の症例に対しては、Se-Tf 値を測定しまれな疾患ではあるが本症を鑑別診断の一つに加えることが望まれる。そして早期に本症を診断しえれば、Apo-Tf 製剤による補充療法により貧血の改善のみでなくヘモジローシスの予防も可能であり、Apo-Tf 製剤が製品化され十分な効果をあげたことが証明された現在、本症の早期診断・早期治療の重要性が一段と増し本症の長期予後に光明を与えるものと考えられる。

なお本症の病名に関して、以前坂田は「先天性トランスフェリン欠乏症」として発表したが、小嶋¹³⁾ は *a*transferrinemia は血漿中にまったく Tf を含まないのではなく Se-Tf がきわめて少量でそのため鉄代謝に異常を示すものをいうとしており、単に Se-Tf が低下しているが鉄代謝に異常をきたさないものを *hypotransferrinemia* としている。今回はわれわれもこれに従い、本症例を「先天性無トランスフェリン血症」とした。

結 語

われわれは先天性無トランスフェリン血症の症例を約17年間にわたり follow up してきたが、繰り返す強度の貧血の治療に悩まされてきた。しかし Apo-Tf 製剤を入手して継続使用を開始して以来、貧血の改善・予防に非常に良好な結果を得た。Apo-Tf 製剤の使用量・投与間隔についてはまだ検討の余地は残されているが、われわれは約3年間にわたる Apo-Tf 製剤の使用経験より若干の結果を得た。すなわち、

(i) 本症例においては、週1回1,500 mg の Apo-Tf 製剤静注により Se-Tf 値が低値であるにもかかわらず貧血の予防が可能であった。

(ii) Se-Tf 値を常時正常に保つには大量・頻回の Apo-Tf 製剤の使用を要し、現実的に困難であり、また、われわれの経験からもその必要はないと考える。

(iii) 製剤としては、Tf 製剤より Apo-Tf 製剤の方が本症の治療に関しては適していると考えられる。

以上、先天性無トランスフェリン血症に対する治

療,特にアボトランスフェリン製剤の治療効果に若干の考察を加え報告した。

稿を終えるにあたり,長期間 Tf 製剤・Apo-Tf 製剤を供与し,また, Tf 抗体の測定・血中半減期の測定にご尽力いただいた(株)ミドリ十字開発部・中央研究所の諸氏に感謝します。

文 献

- 1) Heilmeyer L. et al: Kongenitale atransferrinämie bei einem sieben Jahre alten Kind. Dtsch. Med Wochenschr. 86: 1745~1751, 1961.
- 2) 坂田 勇: 先天性トランスフェリン欠乏症の1例. 小児科診療, 82: 1523~1528, 1969.
- 3) Cap. J. et al.: Kongenitalna atransferrinémia u limesačného dietata. Cesk. Pediat. 23: 1020~1024, 1968.
- 4) 合屋長英, ほか: 家族性がみられた congenital atransferrinemia 日本臨床, 28: 2110~2115, 1970.
- 5) Walbaum R: Déficit congénital en transferrine. Lille Médical. 16: 1122~1124, 1971.
- 6) Loperena. L. et al.: Atransferrinemia hereditaria. Bol. Med. Hoep. Infant. Mex., 31: 519~535, 1974.
- 7) 小嶋三男: トランスフェリンの機能と病態. 臨床血液, 14: 480~487, 1973.
- 8) 合屋長英, 宮崎澄男: Transferrin 欠乏症. 臨床科学, 10: 1093~1097, 1974.
- 9)* 合屋長英, ほか: Congenital atransferrinemia に対する human transferrin 補足療法. 臨床血液, 13: 606~607, 1972.

スルフォニール尿薬剤と血小板機能

Sulfonylureas and Platelet Function

L. J. Klaff et al.

The American Journal of Medicine 70: 627~630, 1981.

糖尿病患者の血小板機能に関して, in vitro 内で凝集能の異常が指摘され, このことが, 糖尿病患者の血管病変の発生機序に重要な因子となることが知られている。著者は, 10 例のインシュリン非依存性の糖尿病患者にスルフォニール尿薬剤である gliclazide か gliburide を 6 週間投与し, 正常群, 食事療法のみ群, 経口糖尿病薬群の血小板凝集能の検討を行った。

これによると, 1 μ M の ADP 凝集能で, 正常群に比べ, 食事療法のみ群は, 凝集亢進が認められたが, 経口糖尿病薬治療後正常化した。10 μ M, 100 μ M の ADP 凝集能では, 3 群の間に有意な差はなかったが,

10 μ M の epinephrine, 750 μ g/ml の collagen 凝集能で, gliburide 投与後, 凝集能が軽度改善した。この凝集能の改善は, 血糖値の変化と相関関係はなく, 機序は明らかでないが, 経口糖尿病薬の血小板凝集能への直接の影響と考えられる。これらは in vitro 内の結果であり, in vitro 内の変化と必ずしも相関しないと思われるが, 経口糖尿病薬の血小板凝集能の変化は, 血管病変の発生防止の役割をなすものかもしれない。

(昭和大学藤が丘病院血液内科 森 啓・抄)