

瀉血療法

木村文昭* 谷本光音**

キーワード●瀉血, 鉄過剰, フェリチン, 瀉血バッグ

はじめに

瀉血療法は、従来、欧米の遺伝性ヘモクロマトーシスの治療に代表されるように、強い鉄過剰のコントロールを目的に応用されてきたが、1994年の林らの慢性C型肝炎に対する瀉血療法の有効性の報告¹⁾は、本療法の対象疾患を大きく変化させた。すなわち、慢性C型肝炎では、正常成人と大差ない体内鉄貯蔵状態にあるにもかかわらず、肝臓の鉄に対する感受性の増大から、わずかな体内鉄の増加により、肝臓において組織障害や遺伝子障害が引き起こされ、炎症や線維化、さらには発がんに至ることが明らかとなった。瀉血療法によりすみやかにこれが改善される高い効果が確認され、現在では非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)でも有効性が証明されており、今後、その応用範囲は拡大していくことが予想されている。

I 瀉血療法の歴史と20世紀以降の推移

世界史のなかで、瀉血療法の記述は古代ギリシャのヒポクラテスの時代に残っており、その歴史は非常に古い。18～19世紀にかけて欧米を中心に盛んに実施され、関連の道具が種々考案されたが、19世紀の終わりには一旦衰退し

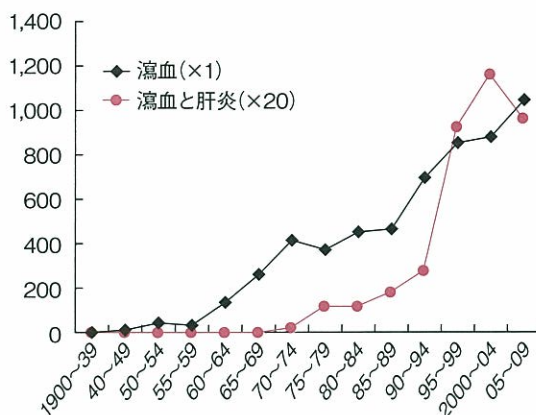


図1 文献件数の推移

「瀉血」、「瀉血と肝炎」で見ると、1990年代前半から急速に文献数が増加している点が理解でき、ことに、「瀉血と肝炎」にその傾向が強い。なお、両者の比較を容易にするため、「瀉血と肝炎」の文献件数を20倍してグラフ化している。

た。20世紀に入って以降、PubMedに収載された瀉血文献件数から、その応用状況を垣間見たのが図1である。20世紀前半はほとんどその報告はなく空白の時代であったが、20世紀後半に入り1970年まで増加した。主な対象疾患は遺伝性ヘモクロマトーシス、多血症、晩発性皮膚ポルフィリン症であった。その後20年間は横ばいであったが、1990年代前半ごろから再度増加を認めた。

一方、わが国の状況は全く異なる。瀉血療法の保険診療の対象は多血症のみで、遺伝性ヘモ

Phlebotomy

*Fumiaki Kimura : Department of Medicine, Tamano City Hospital, **Mitsune Tanimoto : Department of Hematology, Oncology, Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

*玉野市立玉野市民病院内科医長, **岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授 (血液・腫瘍・呼吸器・アレルギー内科)

表1 瀉血療法の対象疾患

慢性C型肝炎(保険適用疾患)
非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)
多血症(保険適用疾患)
原発性・続発性鉄過剰症
晩発性皮膚ポルフィリン症

クロマトーシス、晩発性皮膚ポルフィリン症等は希少のため、本療法の一般臨床現場での利用はまれであった。しかし、1994年の報告¹⁾により、国内はもとより海外においてもその状況は大きく変化した。その理由は、慢性C型肝炎がわが国に多発する肝臓がんの原因の約80%を占め、かつHCV感染者が200万人余りと多い点と、本疾患の体内鉄貯蔵量が正常成人と大差ないにもかかわらず鉄毒性を強く発揮し、本療法がこれらの進行の抑制にきわめて有効であることが示されたためである。現在ではNASHでも同様に、鉄の危険性と本療法の有効性が認識され、今後、代謝・循環器・神経・悪性疾患等の各種疾患にも波及する可能性が予想されている。

II 瀉血療法の対象疾患

本療法の有効性が認められている主な疾患を表1に示す。このなかで本邦に頻度の高い疾患は慢性C型肝炎とNASHで、数百万人レベルでの存在が推定されている。

本稿では、わが国に遺伝性ヘモクロマトーシスに代表される典型的な鉄過剰症の頻度が非常に少ない点を考慮して、一般臨床の現場で身近に遭遇する鉄毒性の危険回避を目指した本療法を、慢性C型肝炎を中心として論じる。

III 慢性C型肝炎

1. 慢性C型肝炎の現状

本疾患はHCV感染によって発症し、慢性化すると数十年の経過で肝硬変から肝がんへと移行する危険性の高い疾患としておそれられている。本疾患はウイルス感染により発症することから、治療の第1目標はウイルス排除にあり、

この点では現在第1選択されるべき治療法は、インターフェロン(IFN)やリバビリンといった抗ウイルス薬である。治療法の進歩によりウイルス排除率は向上しつつあるが、本邦には治療抵抗性の患者が多く、かつ、その高齢化により、IFN療法の適応となりにくい患者が増加しており、今後そういった患者の病状の進行をどのように防止するかが重要課題である。

そういったなか病態解明が進み、ウイルス感染の有無は重要であるが、炎症の増悪や発がんを左右する因子として、鉄や糖・脂質代謝異常の重要性が判明してきた。この鉄の知見の先駆けとなったのが本疾患への瀉血療法の導入である。

2. 瀉血療法の実際

(1) 適応条件

貯蔵鉄増加を伴うALT高値のHCV陽性患者。瀉血療法の目的は、鉄による酸化ストレスによって進行する肝細胞障害、線維化、がん化の抑制にある。したがって、体内貯蔵鉄量の指標である血清フェリチン値が20ng/ml以下の症例は治療対象とはならない。

(2) 禁忌

非代償性肝硬変、貧血、妊婦、心肺機能不全、重篤な基礎疾患等、医師が不適切と認めた患者。

(3) 方法

①初期瀉血：2週間ごとに、1回200~400mlの血液をバッグ採血する。ヘモグロビン10g/dl以下の貧血にならなければ瀉血を繰り返し、血清フェリチン値が20ng/ml以下に達すれば初期瀉血は終了する。途中貧血が進行してヘモグロビンが10g/dl以下になったら一旦瀉血を中止し、貧血の回復を待って再開する。

②維持瀉血：血清フェリチン値が20ng/ml以上になれば、それ以下に維持するよう瀉血を追加する。通常、維持瀉血は年間2~3回必要である。なお、100mlの血液に含まれる鉄は約50mgである。瀉血した血液はウイルス汚染もあるので、バッグと一緒に医療廃棄物として厳重に処理することが大切である。

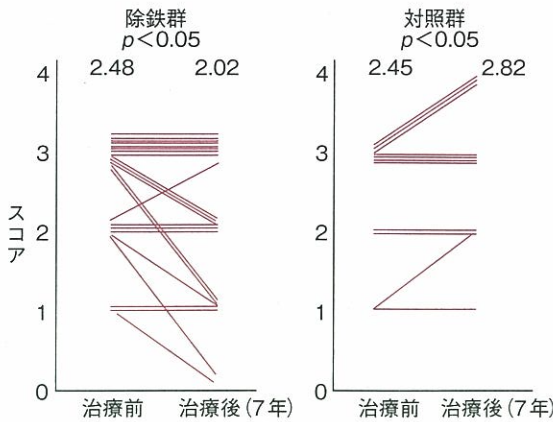


図2 除鉄療法による肝線維化の変化
(宮西浩嗣他：診断と治療 2008；96：530-534より引用)

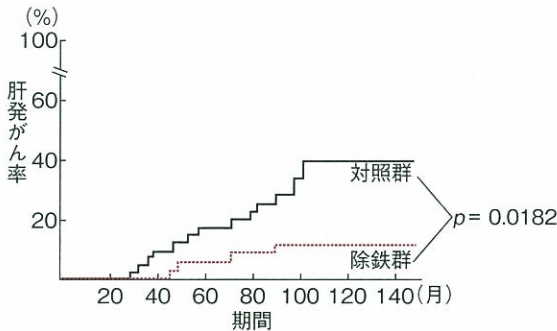


図3 除鉄群と対照群の肝発がん率を比較
除鉄群が対照群より有意に肝発がん率が低かった。
(Kato J, et al : J Gastroenterol 2007;42:830-836より引用)

3. 瀉血療法の効果

(1) 抗炎症効果

この効果は林らが初めて報告¹⁾した。29名の慢性C型肝炎患者に、2週間ごとに400mlの瀉血療法を実施した本邦での前向き多施設共同研究で、治療前ALT $118 \pm 79 \text{IU/l}$ が3か月後には $73 \pm 39 \text{IU/l}$ に有意に改善した結果²⁾が示され、本報告をベースとして瀉血療法が本疾患に対して保険収載された。

(2) 線維化抑制効果

線維化は肝硬変につながる重要な変化であり、その抑制は予後改善につながる。矢野ら³⁾は瀉血療法単独が、宮西ら⁴⁾は鉄制限併用の除鉄療法が線維化抑制に有効であることを示した(図2)。

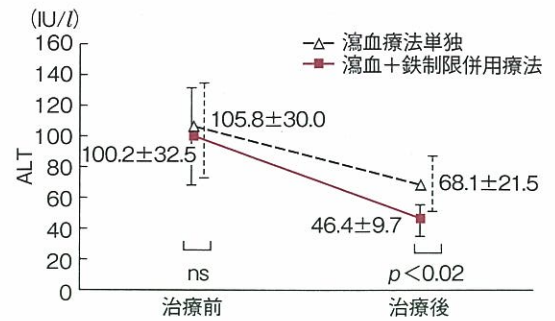


図4 瀉血療法単独と瀉血+鉄制限併用療法の比較
治療前、両群のALTには差を認められなかったが、治療後で20IU/l余りの有意差を認めた。ns；non-significant
(Kimura F, et al : Hapatogastroenterology 2005；52：563-566より引用)

(3) 発がん抑制効果

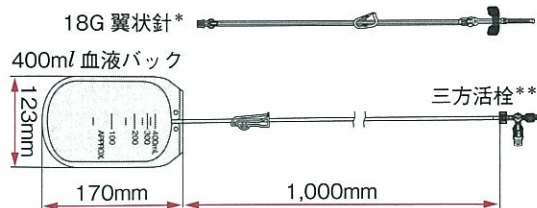
鉄による酸化ストレスはDNA損傷を引き起こすが、そのマーカーである8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)の増加を本疾患の肝組織で証明すると同時に、瀉血+鉄制限の除鉄療法でその改善が得られ、さらにこの治療の継続が発がん抑制に至ることを示したのは加藤ら^{5,6)}である(図3)。

4. 瀉血療法の副作用とその対策

副作用としては、日本赤十字社の血液センターの献血関連報告等を参考にすると、血管迷走神経反射(vaso-vagal reaction; VVR)、皮下出血、神経損傷(正中神経)、ヨードによる皮膚アレルギー等があるが、そのなかでも重要なのはVVRである。頻度は1%以下と少ないが、採血の安全を確保するため、対策として瀉血前後の十分な水分補給・血圧測定、瀉血前の排尿、満腹時の瀉血に注意したい。

5. 鉄制限療法併用の重要性

瀉血療法を実施すると貧血に傾くため、骨髄で赤芽球造血が亢進し、その結果、消化管からの鉄吸収が高まり、門脈経由で到達した鉄は肝障害を再度惹起する危険性が高まる。これを防ぐための鉄制限療法はこれを回避するのみならず、瀉血療法の効果をさらに高める(図4)⁷⁾。この点の重要性を考慮して、慢性C型肝炎や



*誤刺防止機構を具備したサイドホール付き
 **ニードルレス採血・静注・補液が可能で、感染や血液逆流を防止するクローズドシステムを採用

図5 瀉血バッグシステム (HK-フレボバッグ®)

NASHの鉄制限療法に有効な患者に参考になる食事指導書⁸⁾を作成して利用している。

Ⅳ 瀉血療法の効果発現のメカニズム

鉄は、体内に過剰にあるとラジカル産生を介して組織障害、遺伝子障害を来しやすくなる。そのメカニズムの詳細はまだ不明であるが、従来、フェントン反応 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$) により発生するヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) がその担い手として最も重要視されてきた。これに対して西田は、生体内の過酸化水素存在下での生体内キレート [二核鉄 (III) 錯体] の作用が蛋白・DNA障害、細胞膜の損傷、すなわち酸化ストレスの原因であると説明⁹⁾している。詳細は本特集の関連論文を参照されたい。

Ⅴ 瀉血療法に特化した瀉血バッグの登場

従来、瀉血療法は献血の際に利用されていた血液バッグが使用されてきたが、臨床現場の実情を考慮すると、患者・医療者にとって本療法に特化した治療器具の開発が望まれていた。そこで、現場の医療スタッフの協力を得て瀉血現場の状況を考慮した瀉血バッグ、HK-フレボバッグ® (ニプロ) を開発したので紹介する (図5)。

本バッグシステムは、①誤刺防止機構を具備したサイドホール付き 18G 翼状針、②ニードルレス採血・静注・補液が可能、かつ感染や血液逆流を防止するクローズドシステムを採用したア

クセスポイントを有する三方活栓、③ 400ml 血液バッグの3つの基本構造とそれをつなぐ適度な太さと長さのチューブから構成され、機能としては、総合安全性、スムーズな瀉血、血液汚染防止、血管確保および側管からの採血・側注・点滴のしやすさ、廃棄処理性等を重視した。

■ おわりに

日本における瀉血療法の現状を概観した。従来、鉄は欠乏症のみに視点が注がれていたが、近年日常診療で身近に接することの多い慢性C型肝炎を代表として、わずかな貯蔵鉄の増加状態が病状の悪化につながる事が判明すると同時に、瀉血療法により容易に解消され、炎症・線維化・発がんの危険性を大きく改善することが明らかとなった。

従来、瀉血療法には、献血や自己血貯血の際に利用されていた血液バッグが代用されていたが、針刺しや血液汚染の危険性等いろいろな問題点が指摘されていた。今回、本療法に特化した医療器具がニプロ社の協力で開発された。敬遠されがちであった瀉血療法が、臨床現場のニーズに応じて、不安・危険・複雑な治療法から、本来の安心・安全・簡単な治療法として日常診療で身近な存在となり、患者の病の不安解消の一助となることを期待している。

…………… 文 献 ……………

- 1) Hayashi H, et al : *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 986-988.
- 2) Yano M, et al : *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 570-574.
- 3) Yano M, et al : *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 133-137.
- 4) 宮西浩嗣他 : 診断と治療 2008 ; 96 : 530-534.
- 5) Kato J, et al : *Cancer Res* 2001 ; 61 : 8697-8702.
- 6) Kato J, et al : *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 830-836.
- 7) Kimura F, et al : *Hepatogastroenterology* 2005 ; 52 : 563-566.
- 8) 佐原亜衣, 木村文昭 : 肝硬変・肝がん予防のための最新の食事療法. 自費出版, 2008.
- 9) Nishida Y : *Med Hypotheses Res* 2004 ; 1 : 227-245.