

症例報告

ダルベポエチン投与により貧血の改善を認めた 骨髄異形成症候群合併糖尿病性腎症の1例

森田 さやか^{1,2} 入 村 泉¹ 江 口 圭¹ 山下 真平¹
 吉 田 宣子¹ 豊 永 愛子¹ 竹 村 俊輔¹ 高 木 通乃¹
 吉 田 直史¹ 大 屋 純子¹ 花 井 豪¹ 田 中 伸枝¹
 吉永 健太郎³ 山 田 典弘⁴ 馬場園 哲也¹ 秋 葉 隆⁵
 泉二 登志子³ 萩 原 誠久⁴ 淵之上 昌平² 内 潟 安子¹

¹東京女子医科大学糖尿病センター内科 ²東京女子医科大学腎臓外科

³東京女子医科大学血液内科 ⁴東京女子医科大学循環器内科

⁵東京女子医科大学血液浄化療法科

キーワード：骨髄異形成症候群，糖尿病性腎症，ダルベポエチン

〈要旨〉

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）を合併した慢性腎臓病患者において，輸血依存性の高度貧血が持続したが，高用量ダルベポエチン投与により輸血量の減少が可能となった症例を経験したので報告する．症例は76歳，男性．58歳時に2型糖尿病，74歳で慢性腎不全ならびにMDSと診断された．外来でダルベポエチン・アルファ120 μ g/2週および赤血球濃厚液2単位/週を併用したが，高度貧血が持続した．76歳時に溢水加療目的に入院した際，ヘモグロビン（Hb）6.8 g/dLであった．血液透析導入後，ダルベポエチン・アルファ180 μ g/週まで漸増し，Hb 8.0~9.0 g/dLの維持が可能となり，輸血頻度が減少した．腎性貧血を合併したMDSによる不応性貧血に対し，高用量ダルベポエチンが奏効する可能性があり，選択肢の一つとして考慮すべきであると考えられる．

High-dose darbepoetin therapy in a diabetic kidney disease patient with myelodysplastic syndrome

Sayaka Morita^{1,2}, Izumi Nyumura¹, Kei Eguchi¹, Shinpei Yamashita¹, Noriko Yoshida¹, Aiko Toyonaga¹, Shunsuke Takemura¹, Michino Takagi¹, Naoshi Yoshida¹, Junko Oya¹, Ko Hanai¹, Nobue Tanaka¹, Kentaro Yoshinaga³, Norihiro Yamada⁴, Tetsuya Babazono¹, Takashi Akiba⁵, Toshiko Motoji³, Nobuhisa Hagiwara⁴, Shohei Fuchinoue², Yasuko Uchigata¹

¹Department of Medicine, Diabetes Center, ²Department of Surgery, Kidney Center, ³Department of Hematology, ⁴Department of Cardiology, and ⁵Department of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Key words : myelodysplastic syndrome, diabetic nephropathy, darbepoetin

〈Abstract〉

We report a diabetic kidney disease patient with myelodysplastic syndrome (MDS) who was treated with high-dose darbepoetin-alfa and whose anemia improved, making it possible to decrease the use of red blood cell transfusion. He was diagnosed with diabetic kidney disease and MDS at the age of 74 years. He continued to have severe anemia despite continuous treatment with an erythropoiesis-stimulating agent (ESA) and transfusions as an outpatient. He was admitted to our hospital for severe anemia and over-hydration at 76 years of age. On admission, his hemoglobin was 6.8 g/dL and he experienced frequent angina attacks. After initiating dialysis, the dosage of darbepoetin-alfa was increased gradually to 180 μ g administered intravenously weekly. As a result,

入村 泉 東京女子医科大学糖尿病センター内科 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Izumi Nyumura Tel : 03-3353-8111 Fax : 03-3358-1941 E-mail : nyumura.dmc@twmu.ac.jp

〔受付日：2014年6月9日，受理日：2015年2月20日〕

his hemoglobin concentration was sustained at 8.0~9.0 g/dL, the frequency of transfusion could be reduced, and the angina attacks disappeared. However, his serum ferritin level increased and we attempted treatment with an oral iron-chelating agent, but severe nausea developed. High-dose ESA might be effective for MDS patients with CKD.

緒 言

現在、保存期および透析導入後の慢性腎臓病に合併した腎性貧血に対し、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent: ESA) が広く使用されている。ESA は多くの腎性貧血患者に有効であるが、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) などの血液疾患を合併した患者では、ESA 療法に抵抗性を示すことが知られている¹⁾。わが国では MDS に対する ESA の保険適応は認められていないが、欧米では低リスク MDS に対する ESA の使用がガイドラインで奨励されている²⁾。

MDS の治療は血球減少に対する輸血などの支持療法が基本となるが、高頻度の輸血は鉄過剰症をひき起こし、quality of life (QOL) や生命予後を悪化させることから、輸血以外の治療法を考慮する必要がある^{3,4)}。われわれは、MDS を合併した 2 型糖尿病透析患者において、ESA を漸増投与することにより貧血の改善を認め、輸血頻度の減少が可能であった 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：76 歳、男性。

主訴：呼吸困難感。

既往歴：1996 年 (61 歳) 脳梗塞。

家族歴：祖母：糖尿病，母：糖尿病，父：心筋梗塞，弟：前立腺肥大症。

生活歴：喫煙なし，機会飲酒。

アレルギー：フロセミド，メシル酸塩ナファモスタットなど多数。

現病歴：1993 年 4 月 (57 歳) 2 型糖尿病と診断，1996 年 1 月 (60 歳) 当科初診，糖尿病性腎症による腎機能低下を指摘された。2009 年 4 月 (73 歳) 腎性貧血に対し、エポエチン・ベータ (3,000 IU/月) が開始され，2010 年 3 月 (74 歳) には同剤を 12,000 IU/月まで増量されたが貧血の改善はみられなかった。貧血のみならず，汎血球減少症を呈しており，当院血液内科において骨髓検査施行，芽球 5.1% であり MDS と診断された。なお，染色体異常は認めなかった。同年 10 月

ESA をダルベポエチン・アルファ (60 μ g/月) に変更されたが貧血は改善せず，12 月頻回の赤血球輸血療法が開始された。2012 年 9 月 (76 歳) 呼吸困難を自覚，肺炎および溢水加療目的に当科に入院した。

入院時現症：意識清明，身長 157.5 cm，体重 72.3 kg，体温 36.4℃，血圧 168/82 mmHg，脈拍 60 回/分，整。眼瞼結膜に貧血あり，胸部で過剰心音 (Ⅲ音，Ⅳ音) と両側下肺の湿性ラ音を聴取した。腹部に異常所見はなかったが，下腿に著明な浮腫を認め，両側振動覚および深部腱反射の低下を認めた。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査で汎血球減少，腎機能低下，低酸素血症およびアシドーシスを認めた。また，血清エリスロポエチン濃度は 224 mU/mL，血清フェリチン値は 1,818 ng/dL と高値であった。画像検査では，胸部 X 線および単純 CT において心胸比拡大および溢水を認め，心電図で V4-5 の ST 低下を認めた。

入院後経過 (図 1)：入院時ダルベポエチン・アルファを 2 週ごとに 120 μ g 皮下投与，赤血球濃厚液 (red cell concentrate: RCC) を毎週 2 単位投与されていたが，ヘモグロビン (Hb) 6.8 g/dL に留まり低値であった。心電図で虚血性変化を認めたことから，入院後 Hb 8.0 g/dL 以上に維持することを目標とし，ダルベポエチン・アルファの増量に加え適宜輸血を行ったところ，胸部症状および心電図変化は改善した。第 19 病日に血清クレアチニンの上昇と尿量低下を認めたため血液透析を導入し，以後 Hb 8.0 g/dL 前後としていたが，第 40 病日頃より透析中に心電図で V4-5 に ST 低下を伴い，ニトログリセリンで改善する胸痛をきたすようになったため，目標 Hb 値を 8.0~9.0 g/dL と高めに維持することとした。ESA を漸増投与することにより，輸血の頻度を減らしても Hb 値を目標範囲内に維持することが可能となり，胸痛は消失，心電図変化も改善した。一方，頻回輸血に伴い血清フェリチン値が 3,500 ng/dL まで上昇したため経口鉄キレート剤であるデフェラシロクスを開始したが，嘔気が強くなり継続は困難であった。第 90 病日に退院後も，投与可能な最大量のダルベポエチン・アルファ 180 μ g/週を血液透析終了時に定期投与することにより，1 か月あたり RCC 4~6 単位程度の輸血頻度であっても Hb 8.0~9.0 g/dL 前後と高めに維持することが可能となった。なお，2013 年

表 1 入院時検査所見

| 尿一般検査 | | 生化学 | | 内分泌学の検査 | |
|-------------|--------------------------|----------|-------------------------------|--------------------|-------------|
| pH | 6.5 | Alb | 3.3 g/dL | ANP | 349 pg/mL |
| Protein | (3+) | AST | 15 IU/L | BNP | 1,017 pg/mL |
| Glucose | (2+) | ALT | 12 IU/L | EPO | 224 mU/mL |
| Ketone body | (-) | BUN | 71.8 mg/dL | 糖尿病関連検査 | |
| | | Cr | 6.62 mg/dL | | |
| 血算 | | eGFR | 7.1mL/min/1.73 m ² | | |
| | WBC | 1,500/μL | UA | 6.3 mg/dL | GA |
| RBC | 2.23×10 ⁶ /μL | Na | 143 mEq/L | | |
| Hb | 6.8 g/dL | K | 4.5 mEq/L | 画像検査 | |
| Ht | 20.1 % | Cl | 109 mEq/L | 胸部 X 線 | |
| Plt | 8.0×10 ⁴ /μL | 補正 Ca | 7.0 mg/dL | CTR 57.0%, 胸水(+) | |
| | | P | 6.0 mg/dL | 下肺野中心に透過性低下 | |
| | | CRP | 1.96 mg/dL | 心電図 | |
| | | Fe | 127 μg/dL | 洞調律, 脈拍 57 回/分 | |
| | | UIBC | <20 μg/dL | V4-5 ST 低下, 陰性 T 波 | |
| | | Feritin | 1,818 ng/dL | | |

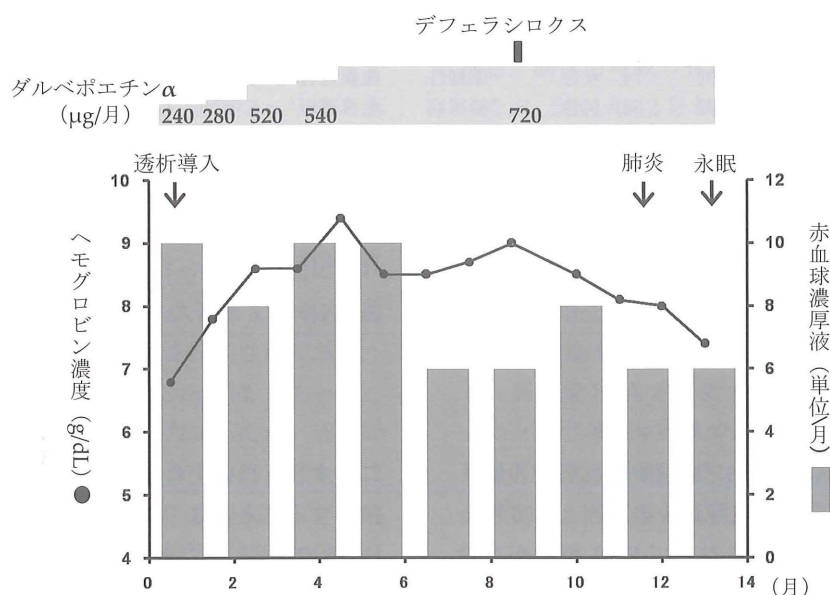


図 1 入院後経過

ESA を増量することにより輸血頻度は減少し、かつ、Hb 値を高めに保つことが可能となった。

7月肺炎の併発に伴い貧血が再度増悪、抗菌薬投与によっても肺炎の改善がみられず、全身状態の悪化をきたし同年9月に永眠した。

II. 考 察

MDSは無効造血を呈し、高率に急性白血病に移行する症候群とされ、末梢血での血球減少、骨髄での造血細胞の異形成が特徴とされる³⁾。1991年の厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班が行った全国調査によると、MDSの有病率は15歳以上の人口10万人あたり2.7人、年間発症率は10万人あたり1人と推定されているが、年々増加傾向にある⁵⁾。透析導入後を含む

慢性腎臓病あるいは糖尿病患者におけるMDSの有病率および発症頻度に関しては、今までにわが国のみならず欧米諸国でも検討されておらず不明である。

NCCNガイドラインによると、MDSにおける骨髄芽球比率、染色体核型、血球減少の3項目が独立した予後不良因子とされ、国際予後スコアリングシステム(International Prognostic Scoring System: IPSS)により4つのリスク群に分類される²⁾。Low risk, Intermediate-1は低リスク、Intermediate-2, High riskは高リスクとされる。本例は、芽球5.1%、染色体24XY(正常)、2系統の血球減少(貧血+白血球減少)であり、Intermediate-1、すなわち低リスク群に該当する。低リスク群MDSの治療を表2に示す³⁾。MDSでは、

表 2 低リスク群 MDS の治療

| 目標 Hb 値 | | 本邦では Hb 8.0 g/dL 未満で輸血を考慮 (冠動脈疾患合併例では Hb 10.0 g/dL 未満) |
|---------|--------------------|--|
| 治療 | 保存的治療 | 輸血, ESA (保険適応外) 顆粒球コロニー刺激因子: G-CSF, 鉄キレート剤 |
| | 免疫抑制療法 (65 歳以下) | シクロスポリン: CsA (保険適応外) 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン: ATG |
| | 薬物療法 | レナリドミド (5q 欠失, 症状のある貧血・輸血依存例) アザシチジン (他治療に不応の貧血, 血小板・好中球減少) |
| | 移植 (55 歳以下) | 同種造血幹細胞移植 |

表 3 わが国における高用量 ESA 投与が貧血改善に有効であった MDS 合併透析例の報告例

| 報告 | 例数 | 年齢 (歳), 性 | 原腎疾患 | 透析方法 | 透析歴 | 輸血量 | |
|--------------------------|-----|------------------|-------|------|-------|------------|------------|
| | | | | | | ESA 増量前 | ESA 増量後 |
| 本例 | 1 例 | 76, 男性 | 糖尿病 | 血液透析 | 導入時 | 10 単位/月 | 6 単位/月 |
| 武田ら ⁸⁾ | 1 例 | 74, 女性 | 薬剤性 | 腹膜透析 | 4 年 | 2 単位/月 | 中止 |
| 塩田ら ⁹⁾ | 1 例 | 56, 男性 | 糖尿病 | 血液透析 | 6 年 | 4 単位/月 | 中止 |
| 大谷内ら ¹⁰⁾ | 1 例 | 77, 男性 | 不明 | 腹膜透析 | 不明 | 不明 | 中止 |
| 鈴木ら ¹¹⁾ | 1 例 | 34, 男性 | 糸球体腎炎 | 腹膜透析 | 5 か月 | 12 単位/月 | 4 単位/月 |
| 岡ら ¹²⁾ | 2 例 | 74, 男性 | 糖尿病 | 不明 | 6 年 | 不明 | 不明 |
| | | 70, 女性 | 糸球体腎炎 | 不明 | 18 年 | 不明 | 不明 |
| 小倉ら ¹³⁾ | 6 例 | 平均 63, 男性 5 例 | 不明 | 血液透析 | 0~4 年 | 不明 | 不明 |
| Ohshima ら ¹⁴⁾ | 1 例 | 53, 女性 | 不明 | 血液透析 | 6 年 | 4 単位/月 | 中止 |

造血幹細胞のエリスロポエチンに対する反応性の低下と、その相対的な不足が赤血球減少の一因として考えられていることから、貧血に対して ESA 療法が有効と考えられるが、わが国においては保険適応外である。MDS における ESA 治療の有効性は病型により異なるものの、ESA 単独投与により、30% 程度の症例で輸血回数の減少効果があるとされている⁶⁾。特に、環状鉄芽球を伴わない、治療開始前の血清エリスロポエチン濃度が 500 mU/mL 未満、輸血の必要性が低い (2 単位/月以下) 症例では奏効の可能性が高い^{6,7)}。本例では、糖尿病性腎症に伴う腎性貧血も、貧血の原因の一つと考えられたことから、保険診療で ESA を使用することが可能であった。また、本例の血清エリスロポエチン濃度は ESA が有効とされる 500 mU/mL 未満に該当した。当初、ダルベポエチン・アルファ 120 μ g/2 週の投与では貧血の改善がみられなかったが、180 μ g/週という添付文書上の最大用量を用いることで貧血の改善を認めた。

2005 年以降における、わが国の MDS 合併透析患者の貧血に対し、ESA 投与が有効であった報告例を表 3

に示す^{8~14)}。いずれも、本症例同様、高用量の ESA を投与することにより、輸血頻度の減少^{8~11,14)}あるいは Hb 値の上昇^{8,10~14)}を認めている。しかしながら、高用量 ESA 投与は慢性炎症を増長させるとの報告もあり¹⁵⁾、今後、長期投与による白血病化の促進、予後の悪化など、注意深い経過観察が必要であると考えられる。また、1998 年に米国から報告された大規模無作為割付比較試験である Normal Hematocrit Cardiac Trial (NHCT)¹⁶⁾では、心疾患を有する血液透析患者において、高用量 ESA 投与により目標ヘマトクリット値を高値群 (42%) としたほうが低値群 (30%) と比較し、心血管イベントの発症が増加することが示されている。また、保存期 CKD においても、CHOIR 研究¹⁷⁾では、目標 Hb 高値群 (13.5 g/dL) のほうが低値群 (11.3 g/dL) と比較し心血管イベントが増加したこと、CREATE 研究¹⁸⁾では、Hb 値を正常域 (13.0~15.0 g/dL) に維持しても心血管イベントが減少しなかったことが報告されており、高用量 ESA 投与による Hb 値の上昇には注意が必要と考えられた。

なお、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony

stimulating factor: G-CSF) の併用に関しては, ESA の効果を増強, あるいは, ESA 単独では効果のみられなかった症例においても, 赤血球造血促進効果が出現するという報告も散見されるが¹⁹⁾, 本例では ESA 増量により貧血が改善したと判断し, 使用しなかった。

MDS 患者における目標 Hb 値は, 本邦では 8.0 g/dL 以上, 冠動脈疾患合併例では 10.0 g/dL 以上とされており, それ未満であれば輸血が考慮される⁶⁾。しかし, Malcovati ら⁴⁾や Deborah ら²⁰⁾によると輸血依存は MDS 患者の生命予後と QOL を悪化させる因子であるとされており, 輸血後鉄過剰症による臓器障害が問題となる。鉄過剰症に対する治療法としては鉄キレート剤があげられるが, 鉄キレート療法は, 予後が 1 年以上の患者に適応とされ, 血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上であることが開始の目安となる²¹⁾。しかしながら, 維持透析患者の場合, 透析膜, 透析液の清浄度, 透析液組成など生体不適合性による慢性炎症というストレスにさらされていることから, 血清フェリチン値の上昇を認めることがある。そのため, 鉄過剰の判断基準として血清フェリチン値の上限を設定することは困難とされ, 維持透析患者における鉄過剰症は血清フェリチンが 2,000~10,000 ng/mL の範囲で認められたとの報告もある²²⁾。本例では, 入院までに RCC 約 70 単位 (鉄量として約 7,000 mg) を投与されており, 入院時の血清フェリチン値は 1,818 ng/mL であった。入院後, 目標 Hb 値を 8.0 g/dL に設定したが, 透析時に胸痛を認めたことから, 目標値を上方修正したところ, 一時的に輸血頻度が増加した。鉄過剰症に伴う嘔気などの消化器症状, 心筋の運動障害, 肝機能異常は認めなかったが, 輸血量の増加に伴い, 血清フェリチン値が約 4 か月で 3,392 ng/mL まで上昇したことから鉄過剰状態と判断し, 鉄キレート剤の経口投与を開始した。しかし, 投与直後に嘔気が出現し, 継続は断念した。

MDS に対する鉄キレート療法は, 生命予後の改善や造血機能の回復を期待し施行されているが²³⁾, 従来の注射製剤では外来での連日投与が困難であり, 経口剤の開発により服用コンプライアンスが上昇するとの報告も散見される²⁴⁾。透析患者であれば, 週 3 回の透析時における注射製剤の投与が有用であった可能性も考慮されるが, 今回は血中半減期が長い経口剤を投与することによって, より大きな効果が得られることを期待した。しかし, 今回のように副作用により継続投与困難な症例も多いことから, 今後, 副作用軽減のための対策や内服を継続させるコンプライアンスの改善が必要であると考えられる。なお, 透析患者に経口鉄

キレート剤を使用した場合, 骨に沈着した鉄が除去されることでカルシウムの骨への取り込みが増加し, 低カルシウム血症を認めたとの報告がある²⁵⁾。現在までに, わが国において, MDS 合併維持透析患者における経口鉄キレート剤の効果と安全性を検討した報告は 1 例であり²⁶⁾, 今後多数例での検証が期待される。

MDS 患者におけるその他の治療として, レナリドミド, アザシチジンや免疫抑制療法があげられるが, 現時点では, レナリドミドやシクロスポリンには保険適応がない (表 2)³⁾。しかし, 65 歳以下の症例, 血球異形成の軽度な症例で効果が出やすいとされており²⁷⁾, 高度腎機能低下合併例においても, 内田ら²⁸⁾はシクロスポリン投与により貧血が改善, 寛解に至った 1 例を, また, 櫻井ら²⁹⁾がアザシチジン投与により貧血が改善した 1 例をそれぞれ報告している。今後, 腎機能低下例における上記薬剤の治療効果, 適正使用薬剤量, 副作用増強の有無などの検討が期待される。

なお, 2014 年 12 月わが国においても MDS におけるダルベポエチン・アルファの使用が追加承認を受け, 保険適応内で治療可能となったことを追記する。

結 語

腎性貧血を合併した MDS による不応性貧血に対し, 高用量 ESA が奏効する可能性があり, 選択肢の一つとして考慮すべきであると考えられる。今後, 高用量 ESA 投与や経口鉄キレート剤の安全性について, 多数例における十分な検証が望まれる。

文献

- 1) 椿原美治, 西慎一, 秋葉隆, 他. 2008 年版 日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 2008; 41: 694-7.
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines TM version 2. 2011 updates myelodysplastic syndromes. Archived versions of the guidelines from 2001 and 2006 were obtained from the NCCN.
- 3) 松田晃. 骨髄異形成症候群 (MDS) 診療 up-to date. 東京: 中外医学社, 2011: 79-101.
- 4) Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005; 23: 7594-603.
- 5) 吉田弥太郎, 小熊茂, 内野治人, 他. 1997 年度不応性貧血全国実態調査. 厚生科学研究・血液系疾患調査研究班特発性造血障害調査分科会平成 9 年度研究事業報

- 告書. 1998; 29-30.
- 6) 大屋敷一馬. 赤血球造血刺激剤 (ESA) とサイトカインによる MDS の治療. 血腫瘍 2010; 61: 678-83.
- 7) Victor M, Patrick L, Mei SD, Behn Y, Suneel M. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008; 87: 527-36.
- 8) 武田一人, 三浦修平, 向井秀幸, 豊永次郎. 骨髓異形成症候群と診断, ダルボポエチンからエポエチンベータペゴルに変更後, 輸血を離脱した腹膜透析例. 日腎会誌 2013; 55: 1188.
- 9) 塩田潤, 東川晋語, 泉治紀, 他. 高用量 darbepoetin 投与により改善した骨髓異形成症候群 (MDS) の 1 透析例. 日腎会誌 2013; 55: 1046.
- 10) 大谷内樹那, 岡本直樹, 伊藤和則, 他. 骨髓異形成症候群に対して高用量ダルボポエチン・アルファが有効であった腹膜透析患者の 1 例. 日腎会誌 2012; 54: 904.
- 11) 鈴木康紀, 酒井謙, 大谷隆俊, 他. ダルボポエチンの積極的使用により輸血量の軽減が得られた骨髓異形成症候群合併透析患者の 1 例. 透析会誌 2010; 43: 993-7.
- 12) 岡紀子, 安富真史, 大西孝宏. MDS を合併した透析患者に対する Darbepoetin の投与. 日腎会誌 2008; 50: 714.
- 13) 小倉誠, 塚田有紀子, 中尾正嗣, 他. 骨髓異形成症候群 (MDS) を合併した血液透析症例の治療に関する検討～ダルボポエチンアルファ (NESP) の効果～. 透析会誌 2008; 41 (Suppl 1): 418.
- 14) Ohshima M, Ubara Y, Tagami T, et al. Long-term erythropoietin therapy improves response in myelodysplastic syndrome. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 362-6.
- 15) Steensma DP. Erythropoiesis-stimulating agents are effective in myelodysplastic syndromes, but are they safe? *Am J Hematol* 2009; 84: 3-5.
- 16) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
- 17) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
- 18) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
- 19) Hellström-Lindberg E. Update on supportive care and new therapies: immunomodulatory drugs, growth factors and epigenetic-acting agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 1: 161-6.
- 20) Deborah JP, Simon JS, Carolyn D, Susan B, Derek RN. Quality of life and use of red cell transfusion in patients with myelodysplastic syndromes. A systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84: 671-7.
- 21) 小澤敬也, 鈴木隆浩, 朝長万左男, 他. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 特発性造血障害に関する調査研究 (平成 20 年度).
- 22) Kamyar KZ, Kouroch KZ, Grace HL. The fascinating but deceptive ferritin: To measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: S9-S18.
- 23) 宮澤啓介. MDS の病態と治療の展望. 臨血 2008; 49: 1358-67.
- 24) 末岡榮三朗, 山田尚友, 山田麻里江, 他. 輸血後鉄過剰症の現状と問題点. 日輸血細胞治療会誌 2013; 1: 73-8.
- 25) Bushra Y, Peter M, Ursula CB, et al. Hypocalcemia in a dialysis patient treated with deferasirox for iron overload. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 587-90.
- 26) 福井真二, 鳥本一匡, 影林頼明, 他. 慢性腎不全・骨髓異形成症候群合併症例における鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤の効果と安全性. 透析会誌 2009; 42: 865-9.
- 27) Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, et al. A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55(-) CD59(-) blood cells predicts platelet response. *Int J Hematol* 2007; 86: 150-7.
- 28) 内田光一, 望月康弘. Aplastic anemia/hypoplastic MDS (refractory cytopenia) を発症し, シクロスポリンならびに葉酸投与によって寛解状態を維持できている血液透析患者の一例. 透析会誌 2007; 40 (Suppl 1): 745.
- 29) 櫻井慎太郎, 岡村隆光, 森田公夫, 他. 高度の腎機能障害を伴う骨髓異形成症候群 (MDS) に対しアザシジンが著効した 1 例. 臨血 2012; 53: 2040.