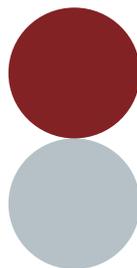


鉄剤の適正使用による 貧血治療指針

改訂[第2版]



日本鉄バイオサイエンス学会
治療指針作成委員会 編



序 文

日本鉄バイオサイエンス学会は、「生命と鉄」に関連する研究の進歩、発展を図ることを目的として設立された学術団体である。国際的にも、2007年の第2回国際バイオ鉄学会総会を京都で日本学術会議と共催する母体となるとともに、国民への鉄と健康に関して公開講座をはじめとした啓蒙活動を積極的に進めている。本学会では、鉄欠乏性貧血、鉄過剰症などの臨床的課題から生体鉄に関する基礎的研究に関し、内科学をはじめとした臨床医学、生化学、分子生物学、物理化学、生理学、微生物学などの医学領域、栄養学のみならず薬学、農獣医学など広い分野の課題に関するテーマを扱っている。中でも、鉄欠乏・鉄欠乏性貧血は、本学会が鉄代謝研究会として発足した当時から一貫して追求している最重要課題である。

鉄欠乏性貧血は、開発国、開発途上国を問わず頻度の高い貧血であり、鉄欠乏は広く社会的な問題である。その予防については、国ごとに予防対策が講じられ、WHOやCDCが鉄欠乏予防のためのガイドラインを作成し、予防対策の一翼を担っている。わが国においても、鉄バイオサイエンス学会が中心となって、2004年に『鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針（第1版）』を発行した。

言うまでもなく、鉄欠乏性貧血は世界で最も頻度の高い疾患で、古くはギリシャ時代に鉄の服用により貧血が改善することが記載されている。更に、食生活の変化、ダイエット志向など社会情勢の影響を受け増加しつつあり、社会的にも重要である。血液学の黎明期においては、多くの医師、研究者がその研究に従事していたが、現在では「貧血は鉄剤を飲めば治る」という安易な考え方が広がり、鉄剤治療を支えるのに必要な系統的知識を得る機会が減っている昨今、この古典的な疾患に関する診断・治療の指針は重要である。本学会治療指針作成委員会では、今回その改訂第2版を出版することとなった。改訂第2版では、オールカラーページとし、見易く、日常診療でより使い易いものとなるようにした。

鉄剤は歴史的に古くから製造・利用されているもので、すでに衆知の事実として適応・用法・用量が規定されており、治療指針作成にあたっては、新規薬剤使用に対するガイドライン等とは自ずと異なるスタンスをとる必要がある。すなわち、鉄代謝に関するこれまでの歴史的かつ一般的な診断・治療法に関する客観的な記載を重視し、血液学の成書に記載されている鉄代謝全



般に関する知識と確立されている診断・治療方法について、本指針で踏襲できるようにした。また、食事指導などで日常臨床における栄養指導にも利用されやすいように、具体的なレシピ等を加えた。

鉄欠乏に関して、Finch らが “iron deficiency is a diminished body iron content. It may range in severity from reduced body iron stores without any restriction of erythropoiesis to a severe anemia with multiple tissue iron enzyme.” (Iron Metabolism in Man, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1979) 「鉄欠乏は体内の鉄の消失であり、赤血球造血に支障のない貯蔵鉄の減少から各種組織鉄酵素の低下を伴う高度の貧血までが含まれる」としており、貧血診療に携わる多くの血液医はこの定義に異論はないであろう。

鉄欠乏・鉄欠乏性貧血を診断するには、ヘモグロビン値、赤血球恒数と血清フェリチン、さらに総鉄結合能 (TIBC) の数値を用いることにより比較的容易にできる。一方、トランスフェリン飽和率や血清鉄の低下は、貯蔵鉄プールから血清トランスフェリンへの鉄の移行を示す指標でもあり、炎症や腫瘍などで生じる二次性貧血でも同じ挙動を示す。後者は、Wintrobe らが提唱した慢性炎症に伴う貧血 (anemia of chronic disorders: ACD) と呼ばれ、生体内の鉄喪失ではなく、網内系細胞からの鉄の排出障害があり、造血に十分な鉄が移行できない状態が生じ、鉄欠乏性貧血との鑑別が重要である。

この問題に関して、近年、多くの鉄代謝関連分子がクローニングされるとともに、この機構を制御するヘプシジンが発見され、鉄代謝の研究はこれまでの「古典的な領域」から「最もホットでエキサイティングな領域」へと変貌しつつある。また、その間に二次性貧血の1つである腎性貧血ではエリスロポエチン製剤と鉄剤の併用によるヘモグロビン値の改善、難治性貧血に対する長期輸血により生じる鉄過剰症に対する新規経口鉄キレート剤の実用化など、臨床的に鉄代謝に関する重要課題に関するトピックや Q and A もとりあげ、「鉄に関する日常的諸問題」に直面している多くの医療従事者が使いやすいようにした。

最後に、第1版と同様、本書の編集、作成を担当し、比較的短期間に発刊にこぎつけていただいた当学会の治療指針作成委員会に改めてお礼申し上げる。

平成 21 年 3 月 10 日
日本鉄バイオサイエンス学会
代表世話人 高後 裕

序文 高後 裕	ii
---------	----

I 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血とその治療指針

1 生体内鉄代謝の機構 生田 克哉, 高後 裕	2
2 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防指針 内田 立身	4
3 鉄欠乏性貧血の治療指針 内田 立身	10
4 鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血（症候性貧血） 小松 則夫	18
5 栄養学からみた鉄, 鉄摂取の食品メニュー 岩田 加壽子	21

II 鉄剤適正使用のための指針

1 鉄の生理作用と過剰鉄による臓器障害 加藤 淳二, 小船 雅義	32
2 鉄剤の臨床効果と使用上の注意 齋藤 宏	35
3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患, 病態に, どのように使用するか (1)一般内科：内科全般で扱う鉄欠乏性貧血の原因と鉄剤使用 内田 立身	38
(2)腎臓内科：腎性貧血におけるエリスロポエチンと鉄剤の使用 中西 健	41

(3)消化器内科：消化器疾患における鉄剤使用	
竹内 健	45
(4)腫瘍内科：がん化学療法に伴う貧血	
鳥本 悦宏	48
(5)産婦人科：妊婦貧血，過多月経などに伴う貧血への鉄剤使用	
杉村 基	50
(6)小児科：小児の鉄欠乏と鉄剤使用，未熟児から思春期まで	
北島 晴夫	52

Ⅲ 補遺

補遺1 エリスロポエチン使用による至適ヘモグロビン濃度と鉄剤使用	
中西 健	56
補遺2 エリスロポエチンを使用した自己血輸血	
紀野 修一	58
補遺3 輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法	
小澤 敬也	62
補遺4 鉄代謝のバイオマーカー	
生田 克哉, 高後 裕	64

Ⅳ 付録

略語リスト	68
Q&Aリスト	70
INDEX	72
執筆者リスト	76

I 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血とその治療指針

1 生体内鉄代謝の機構

生田克哉, 高後 裕 旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

生体内鉄代謝の概要

鉄は生体内に存在する金属元素のうち、最も多く存在するものである。最も多くの鉄は赤血球中のヘモグロビン (Hb) の成分として使用され、全身への酸素の運搬に機能しているが、他にも全身の細胞の分裂や増殖、様々な代謝などに必要不可欠である。しかし、いくら必要不可欠な鉄とは言っても、逆に過剰に存在してしまうと、細胞に対して毒性を示してしまうため、生体内において鉄代謝は巧妙に制御される必要がある¹⁾。

生体における鉄動態を吸収から見ていくと、**図1**に示すように、食事中に含まれる鉄は上部消化管から吸収されて血液の中に入り、血液の中ではトランスフェリン (Tf) と結合して全身に運搬される。一部は肝臓で貯蔵されたり、筋肉などの全身の細胞で利用されるが、大部分の鉄はヘモグロビンの構成成分として骨髄での赤血球造血に利用される。産生された赤血球は全身を循環し酸素の運搬を行なうが、約120日の寿命を迎えると老廃赤血球は網内系にて破壊され、ヘモグロビンから取り出された鉄は再び血液中

に入り再利用される。生体には鉄を積極的に排泄する機構が存在せず、消化管上皮細胞の脱落などによるわずかな鉄喪失しかない。一方で消化管から吸収される鉄も成人で約1 mg/日と少なく、ほとんどの鉄は再利用される鉄などで賄われており、半閉鎖的回路を構築している。

生体内鉄代謝の分子機構

このような生体内鉄動態であるが、近年の相次ぐ鉄代謝関連分子の同定に基づき分子機構についての理解が非常に進み、現在では**図2**のように理解されるようになってきている²⁻⁴⁾。

まず、鉄の吸収についてであるが、食事中に含まれる鉄はヘム鉄と非ヘム鉄に大きく分けられる。ヘム鉄の吸収に関しては残念ながら未だに詳細は解明されていないが、非ヘム鉄は、主に3価鉄の形であるが、上部小腸の腸管上皮細胞の腸管内腔側細胞膜上に存在する duodenal cytochrome b (Dcytb) によって2価に還元される⁵⁾。2価鉄は divalent metal transporter 1 (DMT1) によって腸管細胞内に運ばれ⁶⁾、その後、血管側に存在する

フェロポーチン (FPN) によって血管内に放出される⁷⁾。その際に2価鉄として放出される鉄を hephaestinが3価鉄に酸化している⁸⁾。血液中に放出された3価鉄は通常1分子のトランスフェリンに対し2分子結合し、全身に運搬される。

骨髄中の赤芽球の膜表面には、トランスフェリンと高い親和性で特異的に結合するトランスフェリン・レセプター1 (TfR1) が非常に多く発現しており、これによってトランスフェリン結合鉄は細胞内に取り込まれる。細

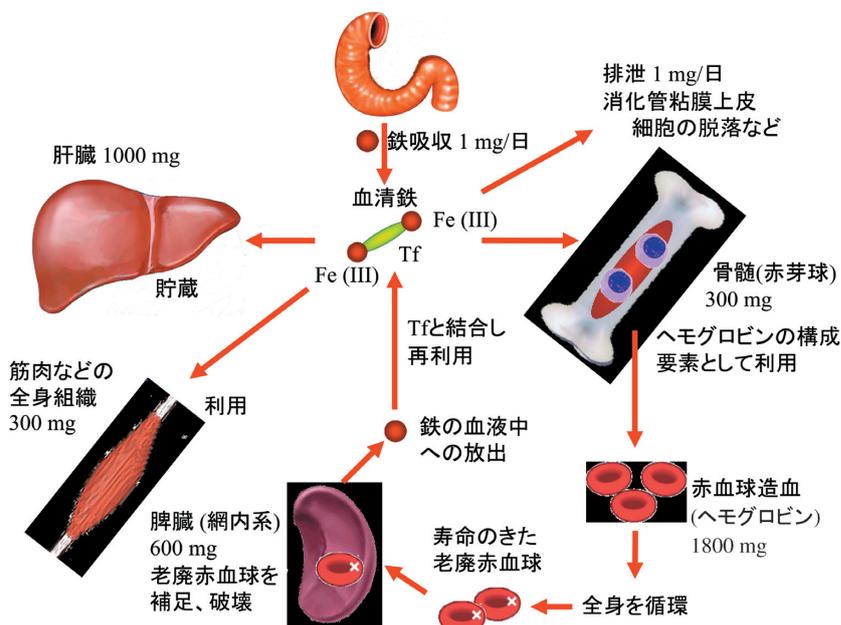


図1. 生体内鉄代謝の概要

胞膜表面でトランスフェリンがTfR1と結合すると、エンドサイトーシスによって細胞内に入り、エンドソームからDMT1を介して鉄は細胞質に移動し、最終的にはミトコンドリアも関与してヘモグロビンの産生に利用される⁹⁾。

網内系のマクロファージによる老廃赤血球の捕捉・破壊が起こると、得られた鉄はFPNを介して2価鉄として血液中に放出されるが、その際にはセルロプラスミン (CP) の持つ酸化作用によって3価に酸化さ

れ、再びトランスフェリンに結合して体内を循環し再利用されることになる。

肝臓ではトランスフェリン結合鉄の一部が貯蔵されるが、肝細胞での鉄の取り込みにはTfR1やそのホモログ分子のトランスフェリン・レセプター2 (TfR2) の関与が考えられているが¹⁰⁾、これらの受容体に依存しない経路も想定されている¹¹⁾。

このように数多くの関連分子が関与して巧妙に制御され、なおかつ半閉鎖的な回路を構築している生体内鉄代謝であるが、これらを統合的に調節する因子がヘプシジンである。ヘプシジンは、主に肝臓で産生され血液中を循環する、活性型が25アミノ酸からなる小さなペプチドである。ヘプシジンは、腸管細胞や網内系におけるFPNの膜表面での発現を減少させるように働くため¹²⁾、消化管での鉄吸収を抑制し、また、マクロファージからの鉄放出を抑制する方向に作用することで、全体として生体内鉄代謝を負の方向に調節する因子と判明している^{2, 4, 13, 14)}。

文 献

- 1 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986–1995.
- 2 Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219–230.
- 3 Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 940–959.
- 4 生田克哉, 鳥本悦宏, 高後 裕. 【貧血 最新の基礎と臨

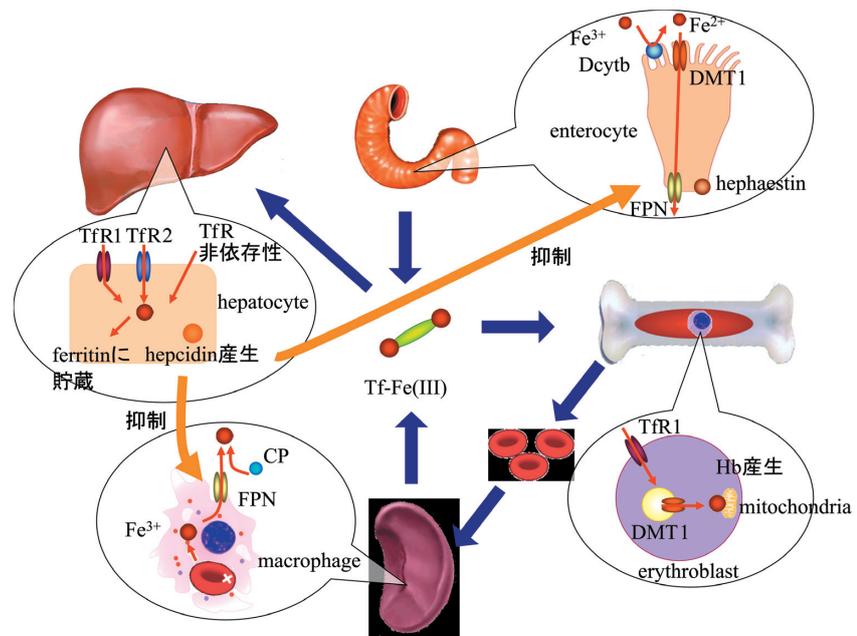


図2. 生体内鉄代謝の分子機構

床】基礎編 貧血の分子病態 総論 鉄代謝と病態. *日本臨牀* 2008; 66: 469–474.

- 5 McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001; 291: 1755–1759.
- 6 Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 388: 482–488.
- 7 Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000; 403: 776–781.
- 8 Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transporter, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999; 21: 195–199.
- 9 Aisen P. Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 2137–2143.
- 10 Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274: 20826–20832.
- 11 Ikuta K, Zak O, Aisen P. Recycling, degradation and sensitivity to the synergistic anion of transferrin in the receptor-independent route of iron uptake by human hepatoma (HuH-7) cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 340–352.
- 12 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–2093.
- 13 Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8160–8162.
- 14 生田克哉, 鳥本悦宏, 高後 裕. 鉄代謝におけるヘプシジンの役割. *臨床血液* 2007; 48: 36–45.

2 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防指針

内田立身 香川県赤十字血液センター

わが国と世界の鉄欠乏・鉄欠乏性貧血

日本人の貧血の頻度は、毎年、厚生労働省が行なっている『国民健康・栄養調査報告』¹⁾から概略を知ることができる。表1は日本人の男性ヘモグロビン値13.0 g/dl未満、女性12.0 g/dl未満の頻度を調べたものである。この10年間で、貧血の頻度は成人女性の15~20%、最も多い40歳台女性で25~28%である。同様の疫学調査で、Kusumiらは²⁾首都圏の女性13,147名のうち、12.0 g/dl未満が17.3% (50歳以下に限ると22.3%)を占め、平均赤血球容積 (MCV) 80 fl以下が5.2%を占めたことを報告している。また、Hayashiらは³⁾20歳以上の女性50,967名の解析から、女性の平均ヘモグロビン値がこの15年間で減少し、貧血の頻度が増加していることを報告している(図1)。また、Maedaらは⁴⁾女子中学・高校生において、15年間の観察でヘモグロビン値が正常の比率が減り続け、貧血の頻度が増加し続けていることを述べている。同様の傾向は、日本赤十字社の血液事業において比重不足による献血不適格者の比率が、図2のように増えつづけていることから確認できる⁵⁾。以上の調査から、日本人女性の貧血の頻度は、微

増傾向が続いているといえる。

以上のように頻度の高い貧血のほとんどが鉄欠乏性貧血であることは、容易に類推されるが、血清フェリチン値をふくむ疫学調査は少なく、現在の正確な鉄欠乏性貧血の頻度ははっきりしていない。1981~1991年にかけて筆者らが行った3,015名の女性の調査によると⁶⁾,

健常者	43.6%	}	貧血のない鉄欠乏
貯蔵鉄欠乏	33.4%		
潜在性鉄欠乏	8.4%		
鉄欠乏性貧血	8.5%		
その他	6.5%		

で40歳台前半では17.2%の鉄欠乏性貧血がみられ、また女性の半数になんらかの鉄欠乏状態が

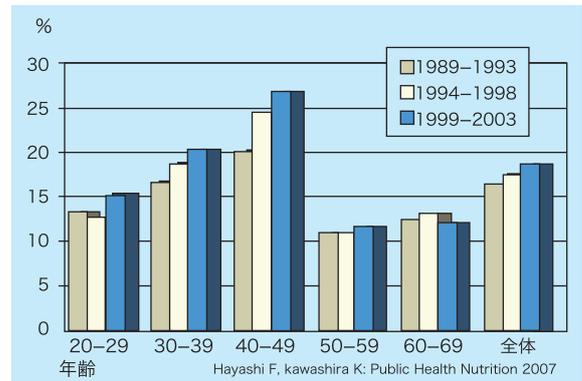


図1. 日本人女性の貧血の頻度

表1. 各年代層における日本人の貧血の経年的頻度

年齢	男性：ヘモグロビン値 13.0 g/dl未満 (%)						女性：ヘモグロビン値 12.0 g/dl未満 (%)					
	全体	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	全体	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69
1996	9.2	0	1.5	2.0	4.2	11.3	19.0	-	20.1	28.7	10.8	12.0
1997	7.7	0.8	1.2	1.9	4.8	10.6	18.7	13.6	20.8	25.7	11.2	14.5
1998	6.7	0.4	0.8	1.4	3.0	8.9	17.8	14.4	18.7	24.8	10.7	12.9
1999	7.5	0	1.5	1.9	3.0	7.4	18.2	15.7	19.4	24.8	10.7	12.9
2000	7.6	1.0	1.4	1.5	4.1	9.7	16.5	18.3	18.0	26.0	9.7	10.0
2001	7.8	0	0.4	0.8	2.9	8.3	18.1	13.1	19.7	27.3	11.1	11.0
2002	9.2	1.4	0.8	1.7	3.8	10.8	18.7	13.3	20.4	26.3	12.6	13.3
2003	11.1	1.8	1.2	3.0	3.4	12.1	21.7	19.8	26.3	26.6	14.2	14.5
2004	9.6	2.5	0.6	0	5.8	0.9	16.8	13.2	18.5	25.0	9.7	10.5
2005	10.0	0	2.6	4.6	2.7	9.9	14.9	11.8	16.5	24.4	8.4	8.1

(過去10年間の国民健康・栄養調査報告から作成)

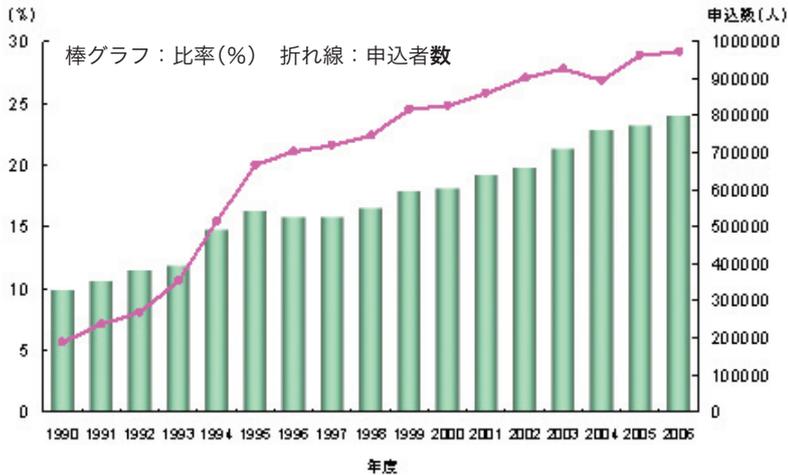


図2. 比重不足で献血できなかった女性の比率 (%)
400 ml献血「血液事業の現状」から

みられた。『国民健康・栄養調査報告』による平成17年の血清フェリチン測定の結果によると、鉄欠乏とされる血清フェリチン値15 ng/ml未満は、男性で4.3%、女性全体で20.3%、30歳台女性41.2%、40歳台女性46.1%で、前記と同様の成績であり、月経のある女性の半数は何らかの鉄欠乏にあることは最近も変わっていない。

ヘモグロビン値、血清フェリチン値などを組み合わせた鉄欠乏、鉄欠乏性貧血の調査は、世界各地で行なわれている⁷⁾。女性の月経のある世代の頻度は、表2のとおりである。わが国は、鉄欠乏、鉄欠乏性貧血とも、開発国の中では多い国の部類に属する。世界的には、鉄欠乏の頻度は、発展途上国が30～70%であるのに対し、

表2. 世界の女性の鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の頻度

国名	対象年齢(歳)	鉄欠乏性貧血 (%)	鉄欠乏 (%)
米国	20～49	5	9～11
英国	18～44	6.6	20
スイス	女性全体	3	19
ノールウェー	20～55	3～4.7	15.1
デンマーク	18～30	2.6	18
フィンランド	20～50	5.8	20
オランダ	20～49	0～5	16
スペイン	19～35	3.9	10.7
トルコ	19～40	23.8	40.0
日本	20～49	19.8～26.6	29.2～48.4
	12～89	8.5	49.9
シンガポール	30～40	-	8～23
バングラデシュ	16～40	32～35	15～59

開発国では国として種々の対応がとられ、20%を切ったことが報告されている。世界を全体的に見た場合、WHOのガイドラインによると、開発国の平均的貧血の頻度は、15～59歳の男性で4.3%、女性で10.3%、開発途上国の男性は30.0%、女性で42.3%であり、公衆衛生上の意味づけとして、貧血の頻度が4.9%以下は正常、5.0～19.9%は軽度問題、20.0～39.9%が中等度問題、40%以上を重度の問題ありとしている。『平成16年

国民健康・栄養調査報告』から、同じ年齢で比較すると、わが国は男性2.4% (18/741)、女性16.5% (227/1373) となり、男性は問題がないが、女性は軽度の問題 (40歳台では中等度の問題) ありとの結果である。現在、わが国においては鉄欠乏の女性にたいする予防対策は何らとられておらず、予防対策の指針を早急に広める必要がある。

鉄欠乏の予防指針

鉄欠乏の予防については、国ごとに予防対策が講じられ、WHOやCDC⁽⁸⁻¹⁰⁾ が鉄欠乏予防のためのガイドラインを作成し、予防対策の一翼を担っている。わが国においても、鉄バイオサイ

エンス学会が中心となって、2004年に『鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針(第1版)』を発行した¹¹⁾。

鉄欠乏は、栄養学的に鉄摂取の不足から生じるものであり、公衆衛生学的対応を必要とする。鉄欠乏性貧血は栄養性貧血のカテゴリーに含まれ、世界的には貧困と関連するが、わが国の状況は特

(文献11より)

異的である。予防を積極的に進めるには、保健関係の行政、食品業界、農業関係、教育界、マスコミ、学会などの連携が必要である。なかでも行政の協力なくしては進まない。

1. 鉄の吸収

鉄のバランス調節は消化管からの鉄の吸収によるところが大きい。食事から吸収される鉄量は、個人の赤血球産生能、貯蔵鉄量、食事の鉄の量と質、吸収促進・阻害物質の有無などによって左右される。造血の亢進は吸収の促進、低下は吸収低下を、貯蔵鉄量の減少は吸収の促進、増加は吸収低下をもたらす。食物からの鉄の吸収率は、それぞれの状況によって1%から50%まで幅広く変動するので、吸収率のよい状況や食材に配慮することは有益である。健常成人の食品からの鉄吸収率は8~10%程度とされているが、鉄欠乏が進むと吸収率は高くなる。

食物の鉄吸収は組成によって異なるが、一般に、ヘモグロビン鉄の体内への吸収が最もよく、分解されたヘム鉄がこれに次ぎ、非ヘム鉄の吸収は悪い。ヘム鉄は肉(牛、豚、鶏)、レバー、赤みの魚に多く他の食品より2~3倍よく吸収されるが、ヘム鉄を含む食品は脂質も多く、摂りすぎには注意が必要である。非ヘム鉄は主に海藻類、野菜(ほうれん草、パセリ、ニラ)、切り干し大根、大豆、ソラ豆、ピーナツ

ツ、ゴマ、果物(アプリコット、プラム、レーズンなど)に多いが、食物の種類によって吸収率は異なる。ヘム鉄の吸収率は10~30%、非ヘム鉄のそれは1~8%である。同じ食品でも、ビタミンCと併用すれば吸収率は上がり、タンニンを含む野菜や緑茶、シュウ酸やカルシウムを含む食品と併用すれば低下する。主な食物中の鉄含有は表3の通りである。また、食品別鉄吸収率を表4に掲げる。指導にさいし、参照されたい。

また、鉄吸収を高める食品や阻害する食品があるので注意する(表5)。通常の食事では、吸収を高めるものを多く、阻害するものを少なく摂る。

- ①食事はゆっくり摂り、茶、コーヒーは1時間程度あけて飲む
- ②オレンジジュースなどビタミンCを食事と併用する
- ③ミルク、チーズ類は食事としてではなく、間食で摂る

食事を改善することは、鉄欠乏の予防に最も望ましい適切な方法である。個人が意識をもって食事に配慮することは、鉄欠乏が短期間で改善され、長期間続く利点がある。

具体的な食事メニュー、栄養指導の方法は別項に述べられる。

2. 鉄必要量

1) 成人

健常成人男性では鉄の1日当り損失量は1mgである。したがって、鉄のバランスをとるためには、吸収鉄量1mgが必要であり、鉄吸収率10%を見込んで、必要鉄摂取量は10mgとなる。月経のある女性では月経による損失があるので、さらに1日当り0.6~0.8mgの鉄が余分に必要になる。女性の月経量は正確に

表3. 食品中の鉄の含有量

食品	単位(鉄量 mg)	食品	単位(鉄量 mg)
あさり水煮缶詰	30 g (11.3)	乾燥ひじき	大匙1杯(5.5)
豚レバー	60 g (7.8)	小松菜	100 g (2.8)
牛レバー	60 g (2.4)	大根・葉	70 g (2.2)
ほっき貝	50 g (2.2)	茹で大豆	100 g (2.0)
和牛ヒレ肉	80 g (2.0)	ほうれん草	1/3束(2.0)
いわし丸干し	2尾(1.8)	切り干し大根	20 g (1.9)
カツオ	80 g (1.5)	ごま	大匙山盛り(1.8)
かき貝むき身	50 g (1.0)	春菊	100 g (1.7)
キハダマグロ	50 g (1.0)	かぶ・葉	70 g (1.5)
ホンマグロ	80 g (0.9)	パセリ	10 g (0.8)
卵	1個(0.9)	焼き海苔	1枚(0.8)
ワカサギ	80 g (0.6)	プロッコリー	70 g (0.7)
鶏もも・皮つき	80 g (0.3)	もずく・塩抜き	50 g (0.4)
すずき	80 g (0.2)	高野豆腐	6 g (0.4)

表4. 鉄の吸収率

食品	吸収率
豚レバー	13 %
牛レバー	13 %
まいわし	11 %
獣鳥肉	23 %
魚肉	8 %
野菜	1~4 %
ほうれん草	1 %

表5. 鉄吸収を促進するもの、阻害するもの

促進するもの	<ul style="list-style-type: none"> ・肉、魚のヘム鉄 ・ビタミンC（果物、ジュース） ・各種アミノ酸（クエン酸、フマル酸、コハク酸） ・調味料（醤油、酢）
阻害するもの	<ul style="list-style-type: none"> ・植酸塩（穀物食品、納豆、種、小麦粉、豆、ぬか） ・フェノール化合物（タンニン） 茶、コーヒー、ココア、ハーブ、スパイス ・カルシウム、ミルク、乳製品 ・制酸剤、テトラサイクリン

測定することは難しいが、スウェーデンにおいては平均値43.4 ml、月経量が正常とと思っている女性で38.5 mlの値が示されている（鉄量として20 mg、0.6 mg/日に相当）¹²⁾。また、日本人女性の検討でも外国と大差はない¹³⁾。最近では、初潮の低年齢化、妊娠回数の減少、子宮筋腫や内膜症の増加で月経量の平均値は多くなっていることが考えられる。妊娠中の女性では胎児の成長と分娩時の損失で妊娠中は1日あたり3 mgが必要になる。また、運動選手では多くの鉄損失があることが考えられる。以上から、1日あたり摂取すべき食事の鉄量は月経のある女性では、損失量に見合う15~18 mgが必要と思われる。1日あたり食事から摂取すべき鉄量は以下のとおりとなるが、この理論的な必要量からみて、『日本人の食事摂取規準』（2005年）¹⁴⁾の月経のある女性10.5~11.0 mg（P21参照）は、低く設定されていると考えざるを得ない。

乳児	1歳以下	6~10 mg
	1~2歳	10 mg
小児	3~5歳	10 mg
	6~11歳	10 mg

成人	12~19歳	男性	12 mg	女性	15 mg
	20~49歳		10 mg		15 mg
	50歳以上		10 mg		10 mg

食物中の鉄は、エネルギー1,000 kcalあたりおよそ6 mgとされているので、1日あたり食事の鉄量を概算することができる。鉄を多く必要とする世代が、必要量を摂取するためには、鉄添加が行なわれていないわが国の現状では、食事のみからの摂取で必要量を充足させることは困難と思われ、今後は、鉄を含む保健用食品を積極的に用いることも検討する必要がある。

2) 乳幼児

3) 成長期

2) 3) ともに本書の他稿II 3.(6)小児科：「小児の鉄欠乏と鉄剤使用、未熟児から思春期まで」を参照。

3. 日本人の1日あたり鉄摂取量

日本人の平均鉄摂取量は、表6のとおりである。月経のある女性は、6.9~8.2 mgと必要量を満たしていない。また、図3は女性の経年的鉄摂取量であるが、摂取量は減少傾向にあることが窺える。日本人女性の鉄欠乏の成因は、鉄摂取量が少ないことが大きな要因になっていることは明らかである。

4. 鉄のサプリメント、補助食品の利用

鉄欠乏予防のための鉄のサプリメント、補助食品の利用は有効な手段である。しかしながらわが国では、『国民健康・栄養調査報告』によると鉄補助食品を利用する人が1.2%と少なく、米

表6. 日本人の1日あたり平均鉄摂取量(mg)

年齢	全体	男性	女性
1~6歳	5.0	5.1	4.9
7~14	7.3	7.7	6.9
15~19	7.8	8.2	7.4
20~29	7.3	7.8	6.9
30~39	7.4	7.8	7.1
40~49	7.9	8.3	7.6
50~59	8.8	9.1	8.6
60~69	9.3	9.6	9.1
70≤	8.6	9.1	8.2
平均	8.1	8.4	7.8

（『平成16年国民健康・栄養調査報告』から）

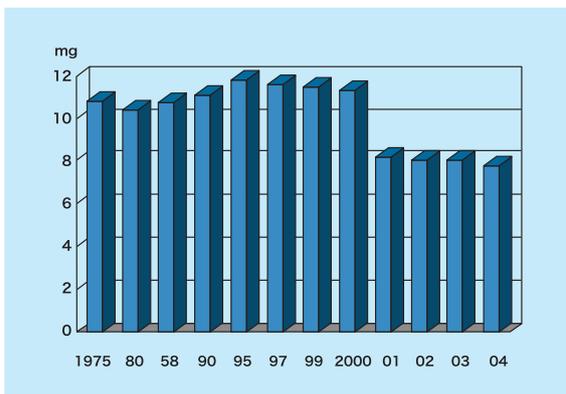


図3. 女性の鉄摂取量の経年的推移 (1人1日あたり). 摂取量は最近減少してきている。

国の23%, スウェーデンの27%, デンマークの35.1%などと比べて著しく少ない¹¹⁾。また、欧米では、妊婦や妊娠を希望する女性に、妊娠により余分に700~850 mgの鉄が必要であることから、サプリメントとして週に一度、1日あたり鉄60 mg, 葉酸400 µgを用いることが推奨されている¹⁵⁾。

鉄欠乏の改善には、食事からの鉄摂取量の増加を図ることが基本であるが、食事のみで鉄欠乏を改善せしめることは困難な場合が多い。このような場合、鉄補助食品、鉄のサプリメントの利用を考慮せざるを得ないことになる。

食品への鉄添加に関する考え方

食品へ鉄を添加することが、国民の鉄についての栄養状態を改善するのに有効な手段であることは世界的に認められている。現在、表7に示すような食材、調味料に鉄が添加されているが、最も多いのは、小麦粉への添加である。米国での小麦粉への鉄添加は1941年から開始され、小麦粉1ポンドあたり12 mg (100 gあたり2.64 mg) となっている。これにより1976~80年の女性の鉄摂取量は10.7 mgであったが、1988~91年の調査では改善され、男性17.2 mg, 女性13.4 mgとなっている。この結果、女性の鉄欠乏の頻度は9~11%に、鉄欠乏性貧血の頻度は2~5%に減少した¹⁶⁾。

スウェーデンでは、月経のある女性の鉄欠乏性貧血が25~30%と高率であったので、第二次世界大戦中の1944年に100 gの小麦粉に鉄3 mg

表7. 食品への鉄添加の現況

食品名	実施国
小麦粉:	米国, 英国, カナダ, トルコ, タイ, スリランカ, 中南米22カ国
精製糖:	グアテマラ
とうもろこし粉:	ベネズエラ, メキシコ
鉄タブ, シロップ:	ブラジル
塩:	モロッコ
米:	フィリピン
ナム, チャパチ:	パキスタン, ネパール
醤油:	中国
魚醤:	ベトナム

を添加した。1963年からは5 mg, 1970年からは6.5 mgと増量され、鉄欠乏性貧血の頻度も1980年には5~10%に減少し、その有用性が示された¹⁷⁾。1995年に、鉄欠乏の改善、鉄補助食品の使用が女性の27%に達したこと、低容量避妊用ピルが広く用いられるようになったこと、遺伝性ヘモクロマトーシスの遺伝子を有する人が人口のかなりをしめることが判明したことなどから、鉄添加が中止された。鉄添加の中止により、青年層の鉄摂取量が14.1 mgから8.8 mgに減少し、血清フェリチン値も減少しつつあり鉄欠乏性貧血の増加を懸念する声もある¹⁸⁾。

欧米において、食事からの鉄摂取がわが国よりはるかに多いことの原因として以下のようなことが挙げられる。

- ①小麦粉など食品中に鉄を添加して広く鉄を摂取できるようになった。
- ②鉄をふくむ健康補助食品を利用する人が多くなった。
- ③食事の多様化が進み鉄をふくむ種々の食材からの摂取ができるようになった。
- ④鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防戦略により一般の関心が高まってきた。

特に、小児期の貧血は1970年代に始まった小麦粉への鉄添加により、シリアルからの摂取が増え、改善に役立ったといわれる。また、ヨーロッパにおける鉄欠乏の頻度も減少がみられ、鉄添加を行なった国が多いこと、経口避妊薬が女性に広く用いられるようになり、女性の月経量が減少してきたことを挙げている。翻ってわが国では、残念ながらこの条件を満たすものは

なく、頻度は高いままとなっている。

鉄のサプリメントや鉄添加食品の利用が鉄過剰のリスクを高めるとの議論があるが、WHOのガイドラインは、これらの誤解を招く説明が、重度に鉄欠乏がみられる地域においてさえ論じられ、国家的レベルでの改善策の妨げになっていることを論じている¹⁹⁾。遺伝性ヘモクロマトーシスがみられないわが国においては、健康人は血清フェリチン値が100 ng/mlを越えると食事からの鉄吸収は極めて少なくなるので、若年女性の半数におよぶ鉄欠乏症に対する予防対策は明確に進めるべきであると考えられる。

文 献

- 健康・栄養情報研究会.『平成17年度厚生労働省国民健康・栄養調査報告』, 第一出版, 東京; 2008.
- Kusumi E, Shoji M, Endou S, Kishi Y, Shibata T, Murashige M, Hamaki T, Matsumura T, Yugi K, Yoneyama A, Kami M. Prevalence of anemia among healthy women in metropolitan areas of Japan. *Int J hematol* 2006; 84: 217–219.
- Hayashi F, Yoshiike N, Yoshida K, Kawahara K. Trends in the prevalence of anaemia in Japanese adult women, 1989–2003. *Pub Health Nut* 2007; 10: 1–6.
- Maeda M, Yamamoto M, Yamauchi K. Prevalence of anemia in Japanese adolescents-30 years' experience in screening for anemia. *Int J Hematol* 1999; 69: 75–80.
- 内田立身. 日本人女性の貧血, 最近の動向とその成因. *臨床血液* 2004; 45: 1085–1089.
- 内田立身, 河内康憲, 坂本幸裕, 井垣俊郎, 小笠原望, 刈米重夫, 松田 信, 田中鉄五郎, 木村秀夫, 国分啓二: 日本人女性における鉄欠乏の頻度と成因にかんする研究 1981年~1991年の福島・香川両県での成績. *臨床血液* 1992; 33: 1661–1665.
- 内田立身. 女性と貧血. *日本医事新報* 2006; 4285: 62–66.
- WHO. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control: A Guide for Programme Managers. www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf, 2001.
- British Society of Gastroenterology. Guidelines for the Management of Iron Deficiency Anemia. www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def.pdf, 2005.
- CDC. Recommendation to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR* 1998; 47: 1–29.
- 日本鉄バイオサイエンス学会.『鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針』, 響文社, 札幌; 2004.
- Hallberg L, Hogdahl A, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss, a population study. *Acta Obst Gynec Scand* 1966; 45: 320–351.
- 松本清一. 日本女性の月経, 3. 経血量.『日本性科学体系Ⅲ』, フリープレス, 東京; 1990: pp55–62.
- 厚生省保健医療局保健増進栄養課.『日本人の食事摂取基準』, 第一出版, 東京; 2005: pp161–171.
- WHO. Prevalence and epidemiology of iron deficiency. In: Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control: A Guide for Programme Managers, Geneva, World Health Organization, 2001: pp15–21.
- Locker AC. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973–976.
- Hallberg L. Iron nutrition and food iron fortification. *Semin Hematol* 1982; 19: 31–41.
- Zimmermann MB, Hurrell R: Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 370: 511–520.
- WHO. Iron Deficiency Anemia. Guideline: The Practical Significance of Iron Overload for Iron Fortification and Supplementation Programmes, Geneva, World Health Organization, 2001, pp93–96.

3 鉄欠乏性貧血の治療指針

内田立身 香川県赤十字血液センター

鉄欠乏性貧血とは

鉄欠乏性貧血は、世界で最も頻度の高い貧血であり¹⁾、日本人女性で8~10%の罹患率があるといわれている²⁾。その中でも月経のある女性の頻度が高く、飽食の時代といわれる今日においても減少する気配はない。また、成長による鉄需要が加わる小児期は、鉄欠乏性貧血の好発時期である。他方、成人男性では少なく2%以下といわれている。

鉄の出納が負に傾くと、まず、「貯蔵鉄の減少」がはじまる。貯蔵鉄量は血清フェリチンとよく相関しており、血清フェリチン値がまず低下する。ついで、「貧血のない鉄欠乏」(貯蔵鉄が枯渇しているが貧血は生じていない状態)となり、血清フェリチン値の低下に加えて総鉄結合能が増加し、トランスフェリン飽和率が低下する。さらに、鉄欠乏が進行すると貧血が現れ、小球性低色素性貧血を特徴とする「鉄欠乏性貧血」となる³⁾。

鉄欠乏性貧血は、症状として、動悸、息切れ、顔面蒼白といった貧血としての症状のほか、匙状爪、舌乳頭萎縮、嚥下困難などの組織鉄欠乏の病態や異食症があり、疲れやすさ、作業量の減少などを訴えることもある¹⁾。妊婦では、妊娠後期の鉄欠乏性貧血で、早産をおこしやすく、低体重児の出産が多いといわれる。小

児では、乳幼児期には発育発達障害、行動異常を起こすことが知られ、思春期には、記憶力低下、認知力低下をおこす危険性が指摘されている⁴⁾。

鉄欠乏性貧血の診断のための検査

貧血診断の指標としては、ヘモグロビン、赤血球恒数(MCV, MCH, MCHC)を測定する。貯蔵鉄欠乏の確定診断指標としては血清フェリチン値を用いる^{5,6)}。鉄欠乏状態の診断に際して、血清フェリチン値の低下はほぼ100%の特異性がある。補助診断指標としては、総鉄結合能TIBCを用いる⁵⁾。TIBCも血清フェリチンについて特異性が高い⁷⁾。また、トランスフェリン飽和率% [(血清鉄/TIBC)×100]は貧血のない鉄欠乏で減少し有用であるが、その都度計算を要する煩雑さがある。血清鉄値は日内変動があり、鉄欠乏のほか関節リウマチ、感染症、悪性腫瘍などでも低下し特異性は低い。日本人の測定値を表1に掲げる⁸⁾。

1. ヘモグロビン

鉄欠乏の状況を知る前に、貧血の程度、頻度を知る必要がある。貧血はヘモグロビンまたはヘマトクリット値で判断するが、ヘモグロビン値を用いるのが一般的である。また、血清フェリチン、TIBCによって貧血のない鉄欠乏、鉄

表1. 健常日本人の血清鉄、TIBC、血清フェリチン値⁸⁾

年齢(例数)	ヘモグロビン g/dl	TIBC μg/dl	血清鉄 μg/dl	Tf飽和率 %	血清フェリチン ng/ml
男性 25~35 (26)	15.0±0.9	333±46	119±31	36±11	63 (32~126)
女性 20~29 (40)	13.5±0.6	348±49	100±36	29±11	18 (9~37)
30~39 (31)	13.5±0.8	351±49	96±36	28±12	19 (9~39)
40~49 (32)	13.1±0.8	341±50	98±32	29±9	23 (12~45)
50~59 (31)	13.4±0.9	328±38	81±37	25±1	30 (14~67)
60~75 (27)	13.4±0.9	302±28	74±27	26±8	48 (25~94)

Tf飽和率：トランスフェリン飽和率

欠乏性貧血のいずれかを知ることができるが、貧血のない鉄欠乏は鉄欠乏性貧血の2～5倍存在するといわれている。

貧血を診断する場合、健常人のヘモグロビンの下限値（平均値-2標準偏差値）を知る必要があるが、この場合、貧血のない鉄欠乏を健常人から除外しなければならない。最近、Beutlerら⁹⁾は米国人の貧血の定義としてトランスフェリン飽和率16%以上、血清フェリチン10 ng/ml以上を健常人として正常域の5%値未満を貧血とすると、男性（20～59歳）白人13.7 g/dl未満、アフリカ系12.8 g/dl未満、女性（20～49歳）白人12.1 g/dl未満、アフリカ系11.1 g/dl未満であったと報告している。日本人でトランスフェリン飽和率16%以上、血清フェリチン12 ng/ml以上を健常人とすると、男性の下限値13.2 g/dl、女性の下限値11.5～12.3 g/dl⁸⁾、男性14.1 g/dl (15.9±0.9 : n=102)、女性12.4 g/dl (14.2±0.9 : n=686)¹⁰⁾となり、日本人のヘモグロビン値の正常下限は男性13.0 g/dl、女性12.0 g/dlが妥当である。これはWHOの世界の貧血サーベイランスの際の基準¹¹⁾と同じでわかりやすい。健常人のヘモグロビン値は加齢により減少し、80歳以上では男女とも11.0 g/dl以上である。

2. 血清フェリチン

フェリチンは高分子量の鉄をふくむ蛋白で、ヘモジデリンとともに体内における鉄貯蔵蛋白として知られている。血清中にわずかに存在する血清フェリチンは、貯蔵鉄量の指標として有用である¹²⁾。血清フェリチンの正常域は、およそ25～250 ng/mlである¹³⁾。思春期から中年までは、男性が女性より高い。感染、炎症、慢性疾患の場合は、血清鉄値が低いにもかかわらず血清フェリチンが増加する。

貯蔵鉄量と血清フェリチン値はよく相関し、健常人では血清フェリチン1 ng/mlが貯蔵鉄8～10 mgに相当する。鉄欠乏から鉄過剰まで、おおよそ図1のような関係になるが、それぞれの貯蔵鉄量に応じた対応をとることが極めて重要である。

- ・血清フェリチン12 ng/ml未満は鉄欠乏で、鉄が枯渇している状態。鉄欠乏性貧血あるいは貧血のない鉄欠乏であり、治療または予防対

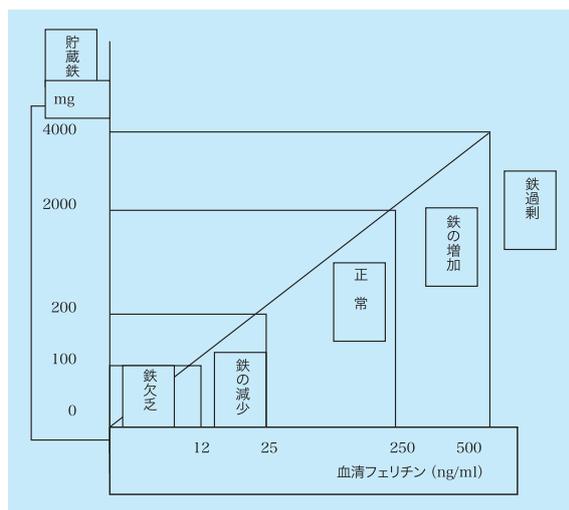


図1. 血清フェリチンと貯蔵鉄の関係

策が必要となる。

- ・血清フェリチン12 ng/ml以上、およそ25 ng/ml未満は鉄は枯渇してはいないが、正常よりは減少している。
- ・血清フェリチン25 ng/ml以上、250 ng/ml未満は正常域と考えられ、貯蔵鉄量は200～2,000 mg程度存在する。
- ・血清フェリチンおよそ250 ng/ml以上、500 ng/ml未満は鉄の増加した状態で、貯蔵鉄量は2,000～4,000 mg程度存在する。
- ・血清フェリチン500 ng/mlを越した場合は、鉄過剰であり、鉄は4,000 mg以上存在し、除鉄が考慮される。

3. 血清鉄

鉄欠乏性貧血では血清鉄値は低下する。血清鉄値は、朝方高く、夕方低い日内変動がある。また、関節リウマチ、炎症、感染症で低下するので、鉄欠乏の診断には特異性が低い。

4. 総鉄結合能 (TIBC)、トランスフェリン飽和率

鉄欠乏の進展に伴い、TIBCは増加し、トランスフェリン飽和率は低下する。TIBCも血清フェリチンについて特異性が高い⁷⁾。また、トランスフェリン飽和率% [(血清鉄/TIBC) × 100] は貧血のない鉄欠乏で減少し有用であるが、その都度計算を要する煩雑さがある。

5. 可溶性トランスフェリン・レセプター

血清中の可溶性トランスフェリン・レセプターの測定は鉄欠乏の診断にも有用であることが知られてきたが、保険診療上の制約があって、わ

が国では広く行なわれていない。造血能のよい指標とされ、溶血性貧血では高値を示す。鉄欠乏でも、初期から増加することが知られている^{14,15)}。

鉄欠乏性貧血・貧血のない鉄欠乏の診断基準

表2に示すように(1)「鉄欠乏」の判定には、TIBC(総鉄結合能)、血清フェリチンを用いる。(2)「貧血」の判定にはヘモグロビン値を用いる。ヘモグロビンの正常値は男性13 g/dl以上、女性12 g/dl以上とするが、思春期前小児11 g/dl以上、80歳以上では男女とも11 g/dl以上とする。また、妊娠中は循環血漿量の増加をきたすので、妊娠前期と後期で11 g/dl以上、中期で10.5 g/dl以上とする。上記の所見と以下の表を参考に総合して診断する。1つの項目のみからは診断できない。また、鉄剤投与による治療的診断はすべきでない。

日本人小児の基準値については、文献16に詳しいが、出生まもなくの小児はやや鉄過剰を呈し、2ヶ月以内には、成人女性なみの鉄欠乏状態となり、思春期まで大きな変化はない。思春期にはいり、女子はより鉄欠乏状態となり、徐々に性差が現れる。

鉄欠乏性貧血以外の貧血との鑑別

上記の基準に合致しない場合は、多くは関節リウマチ、感染症、炎症性疾患、悪性腫瘍などに伴う貧血が考えられるが、サラセミア、溶血性貧血、再生不良性貧血など専門家にゆだねた方がよい貧血の場合もある。参考のために、貧血の診断のためのフローチャートをかかげる(図2)。鉄欠乏貧血と鑑別すべき二次性貧血(症候性貧血)については18頁を参照されたい。

鉄欠乏性貧血の原因の精査

鉄欠乏性貧血の診断を得た後、その成因を精査する。月経のある女性では、過多月経、子宮筋腫が多く、原因不明のことも多い。男性および閉経後女性では、消化管出血がほとんどをしめる。必ず、なんらかの原因があると考えべきである¹⁷⁾。悪性腫瘍のことも多いので必ず精査を進める。小児では、成長による鉄需要の増大が大きな成因であるが、乳幼児では消化管出血や養育過誤、思春期では、スポーツ貧血¹⁸⁾や消化管出血、過多月経などの存否を確認しておかなくてはならない。鉄欠乏性貧血の原因別頻度としては、表3のとおりで、基礎疾患をそのままにして鉄欠乏性貧血の治療を行っても有効・適切な治療とは言えない。

治療方針

鉄欠乏性貧血が治療の対象となる(貧血のない鉄欠乏に対しては予防の項を参照)。治療は、鉄剤の経口投与と静脈内投与がある。鉄欠乏性貧血は治る貧血であり、輸血は不必要である。治療の開始にあたっては、上記の鉄欠乏性貧血の診断基準に合致していることを確認する。ヘモグロビンの低下や血清鉄の低下を理由に鉄剤を投与してはならない。関節リウマチ、慢性炎症、出血を伴わない悪性腫瘍に伴う貧血は鉄剤投与が無効であるが、鉄欠乏性貧血を合併した際は鉄欠乏で低下した分のヘモグロビンの増加が期待できる¹⁹⁾。

治療を開始するにあたって次のことを患者に説明し同意を得る。①検査結果と診断の根拠、②鉄欠乏性貧血の原因とその対策、③治療法の

表2. 鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏の診断基準

	ヘモグロビン g/dl	総鉄結合能 (TIBC) μg/dl	血清フェリチン ng/ml
鉄欠乏性貧血	<12	≥360	<12
貧血のない鉄欠乏	≥12	≥360 or <360	<12
正常	≥12	<360	≥12

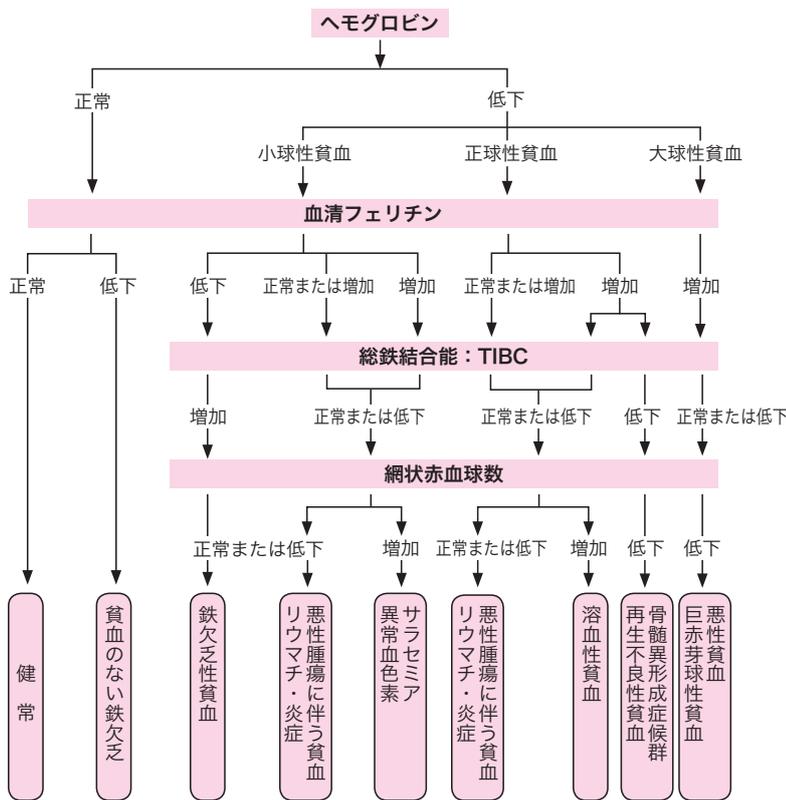


図2. 鉄欠乏性貧血診断のためのフローチャート

選択（経口，静注），④貧血の回復に要する日数，来院回数など，⑤再発の可能性，治療の中止と以後の追跡検査に関すること。

1. 経口鉄治療

経口鉄剤としては以前から硫酸第一鉄が用いられてきた。現在では，副作用を軽減するため徐放錠が作られている。また，クエン酸第一鉄ナトリウム，フマル酸第一鉄などがある。赤血球産生に用いられる鉄量は鉄動態機能検査（フェロカイネティクス）から0.4～0.9 mg/kg/日と計算されるので投与量は吸収率を見込んで鉄として1日200 mgまでで十分である¹⁾。

ビタミンCは鉄を還元型とし，鉄吸収を増加させる²⁰⁾。また，鉄吸収障害をきたすものにタンニン酸²¹⁾，炭酸マグネシウム，胃酸分泌抑制薬（H₂受容体阻害薬，プロトンポンプ阻害薬），テトラサイクリン，ある種のセフェム系抗生剤があり，併用薬には注意が必要である。日本茶，紅茶はタンニン・鉄複合物を形成し食事鉄の吸収を低下させるが，お茶で徐放性鉄剤を服用してもヘモグロビンの増加に影響はない²²⁾。

現在用いられる経口鉄剤は表4の通りであ

る。成人では，鉄として1日50 mgから210 mgまで1～2回投与する。小児では，小学生以下はシロップ剤（2～2.5 mg/kg/日，鉄6 mg/ml）分3～4，中学生以上は成人と同様でよい。

鉄剤投与後数日で網状赤血球の増加が見られ，2週間で最高に達する。網状赤血球数は治療の有効性を判断するのに有用な指標である。ヘモグロビンは6～8週で正常化する。鉄剤投与中止の時期は，貧血が治癒し，かつ，血清フェリチンが正常化する時である。数ヶ月間服用し続けても血清フェリチン値が正常にならない例も多い。鉄の損失が多い患者では再発が早く，このような場合は，

表3. 鉄欠乏性貧血の原因別頻度

男性	鉄摂取不足	1.1 %
	胃切除	1.1 %
	鉄必要量の増大	0.7 %
	鉄損失の増大	7.2 %
	消化管出血	6.5 %
	血尿・ヘモグロビン尿	0.7 %
	その他	0.3 %
	不明	2.6 %
	【小計】	(11.9 %)
	女性	鉄摂取不足
食事の不適切		2.9 %
胃切除		0.7 %
鉄必要量の増大		3.8 %
妊娠		1.9 %
スポーツ選手		1.9 %
鉄損失の増大		42.9 %
消化管出血		10.3 %
性器出血		31.6 %
子宮筋腫		(12.9 %)
過多月経		(15.8 %)
子宮内膜症ほか		(2.9 %)
血尿・ヘモグロビン尿		0.7 %
献血		0.3 %
その他		7.3 %
不明		30.5 %
【小計】	(88.1 %)	

(鉄欠乏性貧血311例の原因検索の結果)

静注に切り替える。

自覚症状は鉄剤の投与によって急速に改善する。体がだるい、集中力がないなどの不定愁訴は、ヘモグロビンの増加に先立って改善することがある。

経口鉄剤服用患者の10～20%に副作用を訴えるが、大部分は消化器症状で、悪心、便秘、腹痛、下痢、嘔吐である。これには、剤型の変更、服用時間の変更（例えば朝を眠前に）で対応できることが多い。まれに、蕁麻疹、発疹が見られる。尿の着色を訴えることがあるが、問題はない。まれに、AST (GOT), ALT (GPT), ALPの上昇をみることがあるが、このような場合は投与を中止する。

他方、本邦ではウイルス性肝炎の罹患率が欧米に比べ圧倒的に高いことから、肝炎を有する人には鉄イオンが病態を悪化させる可能性があり、特別の注意を必要とする。慢性肝炎や肝硬変症に合併する鉄欠乏性貧血の場合は、鉄剤により病状が悪化する可能性があるため鉄剤は投与しない。

小児、乳幼児が大量の鉄剤を誤って飲んだ場合、急性鉄中毒をおこす。1時間以内に嘔吐、のち吐血、下血、血圧低下、不穏、頻脈となり数時間以内に昏睡から死に至ることもある（治療等は37頁参照）。

鉄剤の内服でヘモグロビンの増加がみられない場合は①鉄剤を処方通りに服用していない場

合、②投与された鉄剤を上回る鉄の損失がある場合、③鉄が吸収されない場合、④鉄剤の量、剤型が適切でない場合、⑤リウマチなど他の病気を合併していないか、⑥診断が間違っていないかなどと考慮する必要がある。②③では静注療法に切り替える。

最近、鉄の内服に奏効しない鉄欠乏性貧血にピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) の関与があげられている²³⁾。ピロリ菌による萎縮性胃炎と無酸症が鉄欠乏をおこすことが示唆され²⁴⁾、ピロリ菌の除去で貧血は改善する。

服薬に際しては以下のことをよく説明する。

- ・経口鉄剤は便が黒くなることもある。錠剤をつぶすと金属味がする。
- ・副作用として悪心、便秘、腹部不快感、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状がある。副作用が強ければ、服用時間を変更するなどの指導をする。服薬しなければ貧血は改善しないことをよく説明する。どうしても服用できなければ静脈内投与を勧める。
- ・貧血が改善しても貯蔵鉄が満たされるまで気長く飲みつづけることを説明。そのためには血清フェリチンの測定が必要となる。
- ・薬の吸収が良くなったり（ジュース）悪くなったり（鉄キレート物質を含む食品）する場合があります。水や白湯のほうが理に適っている。緑茶は鉄吸収を阻害することは事実であ

表4. わが国で使用しうる鉄剤

一般名	商品名	鉄含量	1日当り容量	会社名	
経口用	クエン酸第一鉄ナトリウム	フェロミア	50 mg/tab	2～4 tab	エーザイ
	硫酸鉄（徐放錠）	フェログラデュメット	105 mg/tab	1～2 tab	アボットジャパン
		スローフィー	50 mg/tab	2～4 tab	ノバルティス
		テツクールS	100 mg/tab	1～2 tab	あすか
	フマル酸第一鉄（徐放錠）	フェルム	100 mg/cap	1 cap	日医工
ピロリン酸第二鉄	インクレミン	6 mg/ml	1歳未満2～4 ml	アルフレッサ	
			1～5歳3～10 ml		
			6～15歳10～15 ml		
静注用	含糖酸化鉄	フェジン	40 mg/2 ml	40～120 mg	日医工
	シデフェロン	フェリコン	50 mg/2 ml	50～100 mg	日本臓器

るが、鉄剤は鉄の量が多いので一部がキレートされても治療に影響はないと考えられている²²⁾。

2. 静注療法

まず、患者に説明し同意を得る。静脈内投与は毎日継続した治療が望ましい。小児では原則として静注療法は行なわない。

静脈内投与の適用は以下の場合である。

- ①副作用が強く経口鉄剤が飲めない
- ②出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない
- ③消化器疾患で内服が不適切
- ④鉄吸収が極めて悪い
- ⑤透析や自己血輸血のさいの鉄補給

静脈内投与を開始するにあたっては鉄過剰に陥らないよう、まず総鉄投与量を必ず計算する。総鉄投与量計算についての考え方は、まず、総不足ヘモグロビン鉄量 (mg) は、

$$(16-Hb)/100 \times \text{体重kg} \times 65 \times 3.4$$

(Hb：治療前患者ヘモグロビン値、1 gHbは鉄3.4 mgに相当)であり、これに不足貯蔵鉄量500 mgを加えた量とする²⁵⁾。この考え方のほかに貯蔵鉄量に体重補正を行なう式²⁶⁾や、2.1 (22-Hb) × 体重による早見グラフ¹⁹⁾があるが、いずれでもよい。

例1 $[2.2 (16-Hb) + 10] \times \text{体重kg} \text{ mg}^{1)}$

例2 $(15-Hb) \times \text{体重kg} \times 3 \text{ mg}^{2)}$

総投与量から投与筒数を求め、1日あたり鉄として40～120 mgを連日投与し、必要量に達すれば治療を打ち切る。鉄過剰状態をきたさないように注意する。総投与量をカルテに明記するとともに投与量や回数を毎回カルテに記載していくのがよい。投与後、ヘモグロビンは1日0.15～0.30 g/dlの割合で増加する。治療は短期間で終了するメリットがある²⁷⁾。

総投与鉄量は、例えばヘモグロビン5.4 g/dl、体重45 kgの場合、1,550 mg (1筒40 mgとして39筒相当)、ヘモグロビン7.5 g/dl、体重60 kg

の場合、総投与量1,630 mg (41筒相当)と計算される。

希釈液に生理的食塩水を用いるとコロイドが不安定になるので用いないほうがよい。また、他の薬剤と混注したり、点滴内に加えたりしてはならない。鉄剤の経口投与と静脈内投与を同時に行なったり、静脈内投与の直後から経口投与を行なったりすることは意味がない。この場合、鉄による粘膜ブロックがおきて、経口鉄剤がほとんど吸収されないからである。できるだけ短期間に、計算された総投与量を投与するようにする。

鉄は生体で3,000～5,000 mg存在し、生理的な排泄機構を持たないので容易に鉄過剰をきたす。したがって漫然と投与し続けることはよくない。治療終了後も血清フェリチンを測定して、貯蔵鉄のレベルを追跡することが重要である。静脈内投与直後は、鉄は網内系に取り込まれ、ヘモグロビンに合成される前なので、鉄がヘモグロビンと貯蔵鉄に分配されたあとに比して、血清フェリチン値が高いことがあり、この時期は貯蔵鉄量を正確に反映しない。投与終了2週後に測定するのがよい。

静注鉄剤は、経口鉄剤よりも効率的に貧血を改善するが、アレルギーや血行力学的な副作用があり、感染を増加せしめるとの懸念があった。最近の、静注鉄剤と経口鉄剤等との比較研究では、網状赤血球数と血清フェリチンは有意に静注法で増加するが、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の増加は有意でないとの成績が報告されている²⁸⁾。また、アレルギーなどの副作用が目立って多いことは認められていない。

文 献

- 1 Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Wintrobe's Clinical Hematology 10th ed., Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds., Williams and Wilkins, Baltimore; 1999: pp979-1010.
- 2 内田立身, 河内康憲, 坂本幸裕, 井垣俊郎, 小笠原望, 刈米重夫, 松田 信, 田中鉄五郎, 木村秀夫, 国分啓二. 日本人女性における鉄欠乏の頻度と成因にかんする研究: 1981～1991年の福島・香川両県での成績. 臨床血液 1992; 33: 1661-1665.
- 3 Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. Am J Med 1964; 37: 62-70.

- 4 Brunner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996; 348: 992–996.
- 5 Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Sem Hematol* 1982; 19: 6–18.
- 6 Niitsu Y, Kohgo Y, Yokota M, Urushizaki I. Radioimmunoassay of serum ferritin in patients with malignancy. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 259: 450–452.
- 7 Fielding J. Serum iron and iron binding capacity. Iron edited by Cook JD, Churchill Livingstone, New York; 1980: pp15–43.
- 8 齋藤 宏, 石川 薫. フェリチン. *日本臨牀*1985; 532 (秋季増刊): 122–125.
- 9 Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration. *Blood* 2006; 107: 1747–1750.
- 10 内田立身, 西村沢史, 瀧本宏美, 佐藤美津子, 西尾由美子, 福家洋子, 野崎正範. 繰り返し400 ml献血の貯蔵鉄量に及ぼす影響. *日本輸血学会雑誌* 1996; 42: 215–217.
- 11 WHO. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. Technical Report Series 1968; 405: 1–37.
- 12 Lipshitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl J Med* 1974; 290: 1213–1216.
- 13 齋藤 宏: 私信
- 14 Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K, Hirayama M, Numata T, Nishisato T, Urushizaki I. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70: 1955–1958.
- 15 Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870–1876.
- 16 小児基準値研究班. 『日本人小児の臨床検査基準値』, 日本公衆衛生協会, 東京; 1996.
- 17 内田立身. 『鉄欠乏性貧血, 鉄の基礎と臨床』, 新興医学出版, 東京; 1996.
- 18 北島晴夫. 思春期のスポーツ貧血の実際. *内科* 1998; 82: 444–447.
- 19 齋藤 宏. 『鉄代謝異常の臨床, 鉄の欠乏から過剰まで』, 医薬ジャーナル社, 東京; 1999.
- 20 Cook JD, Layrisse M, Martines-Torres G, Walker R, Monsen E, Finch CA. Food iron absorption measured by extrinsic tag. *J Clin Invest* 1972; 51: 805–815.
- 21 Disler PD, Linch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH. The effect of tea on iron absorption. *Gut* 1975; 11: 193–200.
- 22 原田契一. 緑茶と鉄剤—緑茶の飲用は除放射性鉄剤の効果に影響を与えない. *日本薬剤師学会雑誌* 1986; 38: 1145–1148.
- 23 Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediat Gastroentel Nut* 1993; 17: 225–227.
- 24 Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006; 107: 1673–1679.
- 25 Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron deficiency, The clinical problem. In: *Iron Metabolism in Man*, Blackwell Scientific Publication, London; 1979: pp44-81.
- 26 内田立身, 河内康憲, 渡辺礼香, 西原利男, 三宅隆明. 鉄欠乏性貧血の静注療法における鉄投与量の再検討. *臨床血液* 1996; 37: 123–128.
- 27 Anderson NSE. Experimental and clinical investigation into the effect of parenterally administered iron. *Acta Med Scand* 1950; 138 (Supple 241); 1–71.
- 28 Notebaert E, Chauny JM, Albert M, Fortier S, Leblanc N, Williamson DR. Short-term benefits and risks of intravenous iron; a systemic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007; 47: 1905–1918.

Question

Answer

Q-1 鉄剤には、経口用と注射用とがあるが、両製剤の使い分けあるいは切替えのポイントがあれば教えてください。

A-1 治療は、外来患者の場合、経口療法から始めるのが一般的です。鉄剤投与を行なっている場合、投与終了時期の目安は、経口で貯蔵鉄が回復した時点、すなわち血清フェリチン値が正常化した時点です(☒から判断して経口で5～6ヶ月を要する)。

静注療法を行なう場合は、15頁①～⑤のとおりで該当すれば切替えてよいと思われます。最初から、重・中等度の貧血がある場合、鉄の損失が多く経口で間に合わない場合、入院で連日の注射が可能である場合、消化器疾患の場合などははじめから静注療法を行ないます。この場合、総鉄投与量を必ず計算します。静注療法で所定の量を投与し終わったならば治療は打ち切ります。引き続き、経口投与に切替える必要はありません。

Q-2 血清フェリチン値が高く、TIBC、血清鉄値が低い患者に、静注鉄剤投与の可否は？

A-2 この例に静注鉄剤は投与すべきではありません。

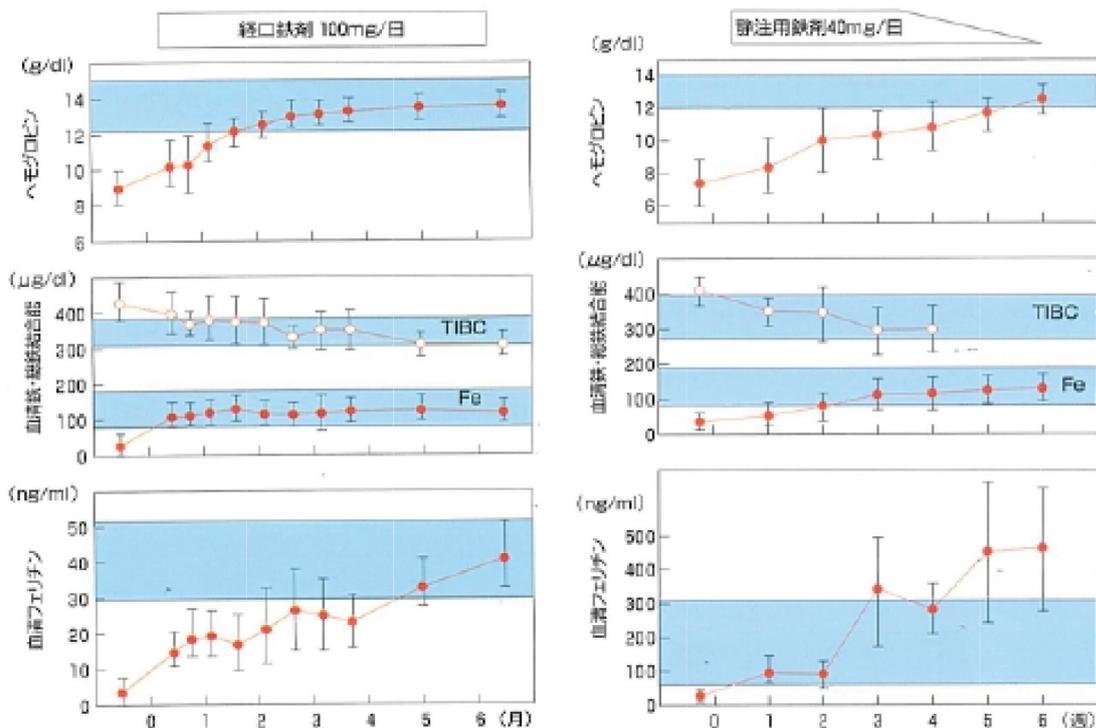


図 治療経過に伴うヘモグロビン，血清鉄，TIBC，血清フェリチンの変動

右：経口投与，貧血は2ヶ月までに回復するが，貯蔵鉄の回復までには5～6ヶ月を要し，気長く治療を行なう。
左：静脈内投与，総投与量を計算し，投与を終わった時点で治療を打ち切る。

ません。貧血，血清鉄，TIBC低値（トランスフェリン飽和率は低い），血清フェリチン高値であり，鉄欠乏性貧血とは考えられないからです。感染症，関節リウマチなどに伴う貧血，anemia of chronic disorders が考えられます。血清フェリチン高値は，貯蔵鉄は存在するということであり，鉄剤投与の適応にもならないと考えられます。

Q-3 鉄欠乏性貧血の患者に静注で鉄剤を投与する場合，添付文書にはブドウ糖液で希釈すると書かれていますが，ブドウ糖液でなければならない理由を教えてください。あるいは生理的食塩水でもよいのでしょうか？

A-3 静注鉄剤の溶液安定性には，pHが重要で含糖酸化鉄の添付文書によると，pH 9～10のアルカリ性におくこととあります。酸性化すると混濁，沈殿がみられ，酸化・還元を促進する物質との配合は，コロイドを不安定にします。海外の文献では，電解質との配合もコロイドを不安定にするとして，含糖酸化鉄の生理的食塩水による希釈を禁じてます。このため，5～20%ブドウ糖で2～5倍に希釈して投与します。シデフェロンも同様です。生理的食塩水による希釈も慣用的に行なわれていますが，コロイドを不安定にするため推奨できません。また，その他の薬剤との配合は行なってはなりません。

4 鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血（症候性貧血）

小松則夫 山梨大学医学部 血液・腫瘍内科学講座

二次性貧血とは

二次性貧血は症候性貧血あるいは続発性貧血ともいい、血液疾患以外の何らかの基礎疾患のために生じてくる貧血の総称である。基礎疾患として感染症、炎症、悪性腫瘍、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、消化管切除後などがある。内分泌疾患では甲状腺機能低下症に伴う貧血が最も多い。透析患者では腎性貧血に鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia: IDA) を合併することが多い。

anemia of chronic disease (ACD) とは

慢性炎症性疾患や悪性腫瘍などの慢性疾患に伴う二次性貧血をさす。正球性正色素性～小球性低色素性貧血パターンを呈することが多い。小球性の場合には表1に示すような疾患との鑑別を要するが、なかでも鉄欠乏性貧血との鑑別が重要である。また両者が合併することも少なくない。

表1. 小球性貧血 (MCV<80fL) の原因

鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia: IDA)
サラセミア症候群
ヘモグロビン異常症 (Hb E)
慢性疾患に伴う貧血 (anemia of chronic disease: ACD)
鉄芽球性貧血
先天性
後天性
骨髓異形成症候群
鉛中毒
アルコール
薬剤
銅欠乏症
亜鉛中毒
無トランスフェリン血症
DMT1遺伝子異常症

DMT1: divalent metal transporter1

ACDとIDAとの鑑別

ACDでは血清鉄と総鉄結合能の低下、血清フェリチンの増加を認める。血清フェリチンはIDAで低下するので、両者の鑑別に有用である(表2)。血沈、CRP、フィブリノゲン値が異常値を呈する場合には感染症や炎症性疾患の存在を示唆する。可溶性トランスフェリン・レセプター (sTfR) の値も鑑別に有用で、初期の鉄欠乏状態と赤血球産生亢進状態で上昇するが、ACDでは正常である。sTfR-フェリチン指数 (sTfR-ferritin index) もACDとIDAとの鑑別に有用で、中央値でIDAが5.4、ACDが0.8と有意な差を認めたとの報告がある。

ACDの病態生理

ACDの病態に深く関わっているのがヘプシジンである。鉄はフェロポーチン (ferroportin) を介して腸管上皮細胞から血漿内に排出され、トランスフェリンと結合して骨髓へと運ばれ、ヘモグロビン合成に利用される。また脾臓などの網内系で処理された老廃赤血球由来のヘムから遊離した鉄もフェロポーチンを介してトランスフェリンへと渡される。ヘプシジンは主に肝臓で産生され、フェロポーチンと結合し、フェロポーチンの細胞内への取り込みや分解を亢進

表2. 鉄欠乏性貧血と慢性疾患に伴う貧血との鑑別

検査項目	鉄欠乏性貧血	慢性疾患に伴う貧血
血清鉄	低下	低下
総鉄結合能	上昇	低下
不飽和鉄結合能	上昇	低下
血清フェリチン値	低下	上昇
sTfR	上昇	正常
sTfR-F index	2以上	1以下

sTfR: 可溶性トランスフェリン・レセプター
sTfR-F index: sTfR・log血清フェリチン指数

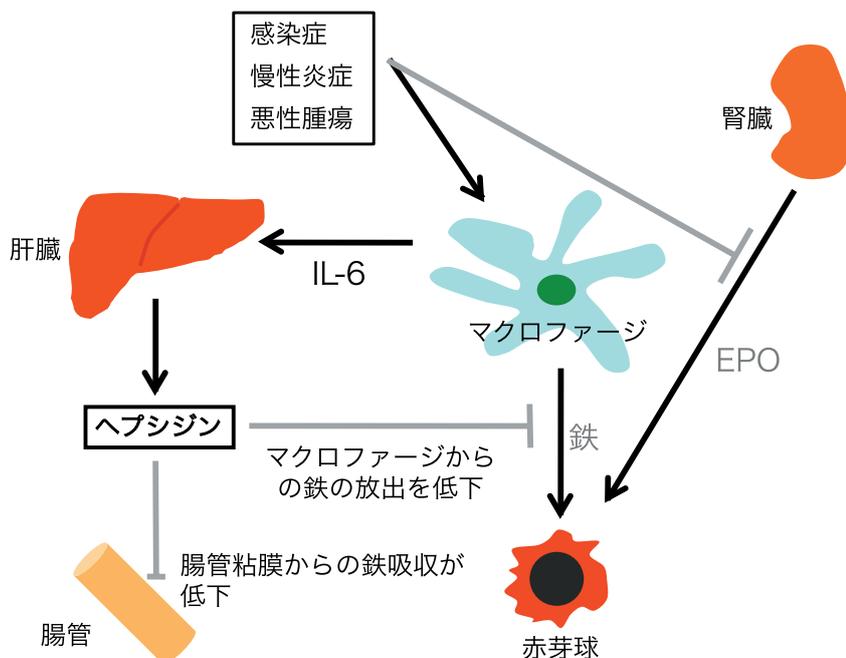


図1. 慢性疾患に伴う貧血の発症機序

ヘプシジンはIL-6などの炎症性サイトカインで誘導されるので、慢性炎症や悪性腫瘍が存在するとIL-6などの炎症性サイトカインが過剰に産生され肝臓でのヘプシジン産生が亢進する。そのため腸管粘膜からの鉄吸収が低下し、マクロファージからの赤芽球への鉄供給が抑制され、鉄の利用障害が生じ、赤血球産生が低下する。その他に炎症性サイトカインによる腎臓でのEPO産生低下なども貧血の一因と考えられる。

させることで鉄の腸管粘膜からの吸収や網内系からの鉄の放出を抑制する。ヘプシジンは鉄過剰状態の他に、IL-6、IL-1 β などの炎症性サイトカインによって誘導されるので、慢性炎症や悪性腫瘍にともなってこれらのサイトカインが過剰に産生されると肝臓でのヘプシジン産生が亢進し、赤血球造血に利用される鉄の流通が悪くなる(図1)。このようなヘプシジンを介した鉄の利用障害がACDの主な発症機序と考えられる。その他に炎症性サイトカインによる腎臓でのエリスロポエチン(EPO)産生低下や赤血球系前駆細胞のEPO感受性低下もACDの一因と考えられている。

二次性貧血の治療

治療は原因疾患の治療が最も優先される。原因疾患の改善とともに貧血の軽快が期待できる。ACDに鉄欠乏症を合併している場合には鉄剤の投与を試みる。

Question Answer

Q-4 血清フェリチン値が慢性炎症や悪性腫瘍に伴う貧血(ACD)で増加するのはなぜですか？

A-4 血清フェリチンは組織のフェリチンが一部血中に流れ出たもので、組織、ことに網内系の貯蔵鉄量を反映します。慢性炎症や悪性腫瘍が存在するとインターロイキン6などの炎症性サイトカインが過剰に産生されて肝臓でのヘプシジン産生が亢進するため、腸管粘膜からの鉄吸収が低下し、マクロファージから赤芽球への鉄供給が抑制されます。したがって網内系の細胞を中心に鉄が蓄積し、貯蔵鉄量が増加し、それを反映する血清フェリチン値が増加します。ACDはこのような鉄利用障害が原因でおこる貧血で、進行すると鉄の不足が原因でおこる鉄欠乏性貧血と同じように、小球性低色素性貧血を呈することが多いのです。小球性低色素性貧血で血清フェリチン値の低下があれば鉄欠乏状態

にあると判断して良いのですが、鉄欠乏性貧血にACDを合併した場合には血清フェリチン値は必ずしも低下しないのでデータの解釈には注意を要します。

Q-5 甲状腺機能低下症に伴う貧血の発症機序は？ 鉄欠乏性貧血を合併しやすいのはなぜですか？

A-5 甲状腺機能低下症は内分泌疾患に伴う貧血の原因のなかで最も多く、本症の30～50%にみられます。甲状腺ホルモンは赤芽球系前駆細胞に対する直接作用のほかに、エリスロポエチ

ンの産生を刺激して、赤血球造血を促進するため、甲状腺ホルモンが不足すると貧血に陥りやすくなります。多くは正球性正色素性です。本症では鉄欠乏性貧血を合併しやすく、この場合には小球性低色素性パターンを呈します。甲状腺ホルモン自体に鉄吸収を促進する作用があるため、分泌不足によって鉄吸収障害が生じます。その他に過多月経による鉄の喪失、無酸症による鉄の吸収障害が原因として挙げられます。治療は甲状腺ホルモンの補充と鉄剤の服用となります。本症と悪性貧血との合併例もみられ、貧血の一因として重要です。

5 栄養学からみた鉄，鉄摂取の食品メニュー

岩田加壽子 三重大学医学部附属病院 栄養管理部栄養指導管理室

栄養学からみた鉄

1. 鉄の推定平均必要量・推奨量

鉄の摂取量の基準は『日本人の食事摂取基準(2005年版)』¹⁾に示されているように性別，年代別，月経の有無に区分され，さらに妊婦・授乳婦に対しては付加量がある(表1)。鉄の推定平均必要量は要因加算法で定められ，基本的鉄損失と成長に伴う鉄蓄積(①ヘモグロビン中の鉄蓄積，②非貯蔵性組織鉄の増加，③貯蔵鉄の増加)及び月経血による鉄損失で加算され，吸収率(15%)で除して算定される。

2. 貧血に対する食事摂取の基本

貧血を解消するためには，まずからだに必要な栄養素をバランスよく摂取することが大事である。必要なエネルギーを摂り，たんぱく質・糖類・脂質・ミネラル・ビタミンを1日3回の食事に満遍なく取り入れるようにする。

①偏食・減食・欠食を避け，食事は1日3食規

則正しく，よく噛んで食べる。欠食・偏食，無理なダイエット，外食・インスタント食品の多食などの食生活の乱れにより，鉄をはじめとする各栄養素が不足し易くなる。

②毎食，主食・主菜・副菜を組み合わせ，栄養素をバランスよく摂取する。

③鉄分を補充するには，時々たっぷり摂るといった不均衡な摂取よりも毎日欠かさずに摂取するように心掛ける。

④食品に含まれる鉄分には，「ヘム鉄」と「非ヘム鉄」の2種類があり，ヘム鉄は非ヘム鉄に比べて，吸収が良い。魚や肉に含まれる鉄分がヘム鉄(吸収率10~30%)，その他の野菜や穀類等に含まれる鉄分が，非ヘム鉄(吸収率1~8%)である。魚や肉の赤身，内臓は鉄含有量も多く，吸収率が高いので効果的である^{2,3)}。

⑤3価の鉄イオンはビタミンCの還元力によって2価の鉄イオンに変換され，鉄の吸収が促進されるので，野菜や芋類などと共に摂取す

表1. 鉄の食事摂取基準 (mg/日)

性別		男性			女性()は月経あり		
年齢(歳)		推定平均必要量	推奨量<*>	上限値	推定平均必要量	推奨量<*>	上限値
0~5ヶ月	母乳栄養児	—	<0.4>	—	—	<0.4>	—
	人工乳栄養児	—	<7.7>	—	—	<7.7>	—
6~11ヶ月		4.5	6	—	4.0	5.5	—
1~2		4.0	5.5	25	3.5	5.0	20
3~5		3.5	5	25	3.5	5.0	25
6~7		5.0	6.5	30	4.5	6.0	30
8~9		6.5	9	35	6.0	8.5	35
10~11		7.5	10	35	6.5 (9.5)	9.0 (13.0)	35
12~14		8.5	11.5	50	6.5 (9.5)	9.0 (13.5)	45
15~17		9.0	10.5	45	6.0 (9.0)	7.5 (11.0)	40
18~29		6.5	7.5	50	5.5 (9.0)	6.5 (10.5)	40
30~49				55			45
50~69				50			45
70以上		5.5	6.5	45	5.0	6.0	40
妊婦(付加量)						+11.0	+13.0
授乳婦(付加量)						+2.0	+2.5

*0~5ヶ月乳児では目安量

推奨量は必要量の個人間変動を勘案し，推定平均必要量×推奨量算定係数で表す。変動係数は6ヶ月~14歳20% (推奨量算定係数1.4)，15歳以上は10% (推奨量算定係数1.2)

ると良い。また、胃液によっても3価の鉄イオンが2価の鉄イオンに変換されるので、酢・柑橘類・香辛料等を使い、胃の粘膜を刺激し胃液の分泌を亢進させることも効果的である。

- ⑥豆類に含まれるフィチン酸は鉄の吸収を阻害するので、過食は避ける。
- ⑦緑茶、コーヒー、紅茶に含まれるタンニンは、鉄の吸収を妨げるので、食事中や食後は渋いお茶やコーヒーを多量に飲むのは控える。
- ⑧鉄製の調理器具(鍋、フライパン、包丁など)からは、調理中にわずかながら鉄が溶け出てくるので、鉄製のフライパンや鉄鍋を利用すると良い。

鉄摂取の食品メニュー 鉄を多く含む食品

【レバーの葱味噌】



ポイント：常備菜として、御飯や豆腐の上に、またはレタス巻きにして等、毎日少しずつ食べることによって吸収効率が高まります。

材料 (20食分)：レバー 330 g, 根深葱 200 g, 赤味噌 50 g, 砂糖 35 g (大さじ4杯), ごま油 13 g (大さじ1杯), ごま 10 g

作り方

1. レバーは心臓と脂肪を取り除き、ボールに入れ、10分位流水につけておく。
2. 葱は縦に包丁で筋を入れ、小口から切り、粗みじんに切る。
3. レバーはペーパータオルで水気を取り、粗

みじんに切る。

4. フライパンにごま油を入れ、2の葱と3のレバーを入れ炒める。火が通ったら赤味噌・砂糖を加えさらによく炒め、最後にいりごまを加える。

メモ：心臓部は縦半分になり切り串にさしグリルで焼き、塩・レモン汁をかけて食べます (2個で鉄量は約1 mg)。

(1食分)

エネルギー	42 kcal	鉄	1.7 mg
たんぱく質	3.6 g	ビタミンC	4 mg
脂質	1.6 g	食物繊維	0.4 g
炭水化物	3.2 g	塩分	0.4 g

【レバーの香り焼き】



ポイント：香辛料と、焼き肉風味を付けることで薄味でも美味しく食べられます。

材料 (2人分)：鶏レバー 140 g, A (醤油 小さじ2, カレー粉 小さじ1/2, にんにく 1片, 生姜 4 g, 片栗粉 大さじ1), ごま油 小さじ2, ごま 小さじ1, みじんパセリ 少々, レタス 40 g, プチトマト 4個

作り方

1. 鶏レバーはボールに入れ、流水に10分程浸ける。
2. ペーパータオルで水気を取り、一口大に切りAの調味料を加え、軽く混ぜる。
3. フライパンを熱し、ごま油をひき、2のレバーを一切れずつ入れていく。
4. 焦げ付きやすいので火力に注意しながら焼

き、ごま・パセリを振る。

5. 皿にレタス、トマトと共に盛る。

メモ：揚げてもよいのですが、はね易いので水分をよく取り除くのがコツです。

(1人分)

エネルギー	160 kcal	鉄	7.0 mg
たんぱく質	14.7 g	ビタミンC	23 mg
脂質	7.1 g	食物繊維	1.2 g
炭水化物	8.8 g	塩分	1.0 g

【焼肉】



ポイント：副生物であるハツやタンのような内臓には鉄量が多く含まれています。

また、キャベツを取り入れることによって消化力を高め、胃の働きを整えます。

材料 (2人分)：カルビ 80 g, ハツ 40 g, タン 20 g, ロース 30 g, キャベツ 60 g, 椎茸 30 g, ピーマン 30 g, 油 小さじ1, 焼き肉のタレ 大さじ2, りんご 10 g, 大根 40 g

作り方

1. フライパンを加熱し油を入れ、肉を並べて焼く。間に食べやすい大きさに切ったキャベツや椎茸、ピーマンを並べ順次焼いていく。
2. 市販の焼き肉のタレにすりおろしたりんごを加え、1にかける。
3. 大根おろしを添える。

メモ：りんごの代わりにすりおろした玉葱・にんにく・生姜でも良い。好みで加えると、独自のタレを簡単に作ることができます。

(1人分)

エネルギー	312 kcal	鉄	2.0 mg
たんぱく質	14.6 g	ビタミンC	29 mg
脂質	23.3 g	食物繊維	1.7 g
炭水化物	9.2 g	塩分	1.3 g

【鯉のカルパッチョ】



ポイント：赤身魚の代表格である鯉は鉄量も多く、一度に食べる量も多いため一食当たりの鉄量が多くなります。また、ヘム鉄のため吸収率が高く、さらに野菜のビタミンCを加えることで吸収率は良くなります。

材料 (2人分)：鯉 100 g, 玉葱 60 g, 人参 20 g, 水菜 40 g, オリーブ油 小さじ2, 塩 ふたつまみ, 酢 小さじ2, ごま 少々

作り方

1. 鯉を薄くそぎ切りにする。
2. 人参、玉葱はせん切りにしておく。
3. 皿に野菜を盛り、鯉を飾る。
4. 鯉の上に、調味料(オリーブ油・酢・塩・胡椒)をかけ、水菜を散らす。

メモ：人参、玉葱のせん切りは、スライサーを利用すれば簡単にきれいに仕上がります。他にも、レタス、大根、かいわれ大根、胡瓜など身近な野菜を使ってみましょう。

(1人分)

エネルギー	123 kcal	鉄	1.5 mg
たんぱく質	13.7 g	ビタミンC	14 mg
脂質	5.1 g	食物繊維	1.4 g
炭水化物	5.1 g	塩分	0.4 g

【なまり節のスライスオニオン和え】



ポイント：独特ななまり節の食感をスライスオニオンがさっぱりと食べやすくします。

材料（2人分）： なまり節 60 g, 玉葱 80 g, 大葉 3枚, ごま 小さじ1, A（醤油 小さじ1, ポン酢 小さじ2）

作り方

1. なまり節を薄くスライスする。
2. 玉葱は極薄くスライスして水にさらし、ザルにとり、ふきん（ペーパータオル）でしぼり水気をとる。
3. 大葉はせん切りにしておく。
4. 皿に、スライスオニオンをしき、スライスしたなまり節をのせてAをかける。その上から大葉・ごまを振りかける。

メモ：なまり節は薄くスライスすることで食べやすくなります。

大葉を加えることで、魚の臭みを和らげます。

（1人分）

エネルギー	79 kcal	鉄	1.8 mg
たんぱく質	12.4 g	ビタミンC	6 mg
脂質	1.2 g	食物繊維	1.0 g
炭水化物	4.7 g	塩分	0.5 g

【あさりの酒蒸し】



ポイント：内臓を含む貝類は鉄量が多く含まれています。酒蒸ししたあさは使い道も広く、アレンジし易くなります。

材料（2人分）： あさり（殻付き）380 g, 酒 大さじ3, 醤油 小さじ1, 白葱 20 g

作り方

1. あさは砂出しをしておく。
2. フライパンにあさり、酒・醤油を入れて中火にかけ、蓋をする。
3. 貝の口が少し開いてきたら、フライパンを揺り、均一に火を通す。
4. 器にあさを盛り、白髪葱を天盛りにする。

メモ：あさは多めに買って酒蒸しにし、むき身にして密閉袋に平らに入れて冷凍保存しておく则便利です。残った汁も使用しますので、捨てないようにしましょう。

（1人分）

エネルギー	52 kcal	鉄	2.9 mg
たんぱく質	4.8 g	ビタミンC	2 mg
脂質	0.2 g	食物繊維	0.2 g
炭水化物	2.5 g	塩分	2.1 g

【あさり飯】



ポイント：酒蒸しで残ったあさりを使います。

材料（2人分）：米 1カップ、あさりの酒蒸し 50 g、油揚げ 10 g、生姜 10 g、醤油 小さじ1、水+あさり煮汁=1.2カップ

作り方

1. 米を研ぎ、水+あさり煮汁、醤油を入れ、1時間浸水後、炊飯する。
2. 油揚げはフライパンで焼き、香りをつけ、細切りにする。
3. 炊きあがった御飯にあさりの酒蒸しと油揚げ、半量の針生姜を入れ混ぜる。
4. 茶碗に盛り、針生姜を添える。

メモ：好みで小口切りにした青ねぎ、三つ葉をちらすと香り高くいただけます。

あさり飯に使用するあさは酒蒸しだけでなく、醤油などで浅炊きしたあさを混ぜてもよいでしょう。酒蒸しあさり50 gは殻付き生あさり約300 g分です。

（1人分）

エネルギー	332 kcal	鉄	3.2 mg
たんぱく質	9.5 g	ビタミンC	1 mg
脂質	2.6 g	食物繊維	0.6 g
炭水化物	62.8 g	塩分	1.5 g

【あさりのチャウダー】



ポイント：酒蒸しにしたあさりを使用することで、短時間で簡単に作ることができます。煮汁を一緒に入れることで、あさりの旨みが入り、コクのあるチャウダーに仕上がります。

材料（2人分）：酒蒸しあさり50 g、じゃが芋 80 g、玉葱 60 g、マッシュルーム 20 g、牛乳 1カップ、水+あさり煮汁=1カップ、コンソメ 3 g、小麦粉 大さじ1、塩 少々、胡椒 少々、パセリ粉 少々、油 小さじ1

作り方

1. ジャが芋は1cm角サイコロに切る。
2. 玉葱、マッシュルームはスライスしておく。
3. 鍋に油をひき、1、2を入れ軽く炒め、小麦粉をふり入れてさらに炒める。
4. 玉葱がしんなりしてきたところで水、あさり煮汁、コンソメを入れ、アクをすくいながら煮込む。
5. ジャが芋に火が通れば牛乳、あさりを加え、塩、胡椒で味を整える。
6. 器に盛り、仕上げにパセリ粉をふる。

メモ：あさは加熱しすぎると身が縮んでしまいます。今回は酒蒸しにしたものを使用したので、仕上げる直前に加えるといいでしょう。

(1人分)

エネルギー	164 kcal	鉄	2.6 mg
たんぱく質	8.5 g	ビタミンC	19 mg
脂質	6.2 g	食物繊維	1.2 g
炭水化物	18.6 g	塩分	2.3 g

【牡蠣のおろしポン酢】



ポイント：手早く調理ができる、鉄分の多い料理です。大根のビタミンCでさらに吸収効果が高まります。

材料 (2人分)：牡蠣 150 g, 油 小さじ 2, 大根 160 g, ポン酢 小さじ 4, 柚の皮 少々

作り方

1. ボールに牡蠣を入れ、大根おろしを加え(分量外)、そっと混ぜながら汚れを取り、水洗いしてザルに上げ水気を切る。
2. フライパンを熱し、油を入れ、1の牡蠣を炒める。
3. 大根おろしを器に盛り、牡蠣を盛り、ポン酢をかけ、柚の皮を添える。

メモ：牡蠣は足が早いため、余ったら醤油、砂糖、酒、生姜のスライスを鍋に入れ、煮立てたところに牡蠣を入れて浅炊きにします。並べて冷凍しておくと鉄分の補給に便利です。

(1人分)

エネルギー	103 kcal	鉄	1.7 mg
たんぱく質	5.7 g	ビタミンC	13 mg
脂質	5.1 g	食物繊維	1.1 g
炭水化物	8.0 g	塩分	1.9 g

【牡蠣のしぐれ煮】



ポイント：常備菜として、毎日の鉄分の補給に便利です。

材料 (5人分)：牡蠣むき身 400 g, 酒 大さじ 1, 砂糖 大さじ 3, 針生姜 5 g, 醤油 大さじ 3, みりん 大さじ 1

作り方

1. 牡蠣はよく洗い、熱湯で茹でる。
2. プリットしたら別鍋に取り、酒とひたひたになる位の水を加え、強火にかける。
3. 次にみりと砂糖、針生姜を加えて、沸騰したら醤油を加え、アクをすくいながら煮る。
4. アルミホイルで落とし蓋をし、10~15分位して煮詰まってきたら火を止め、冷ます。

メモ：山椒の実の佃煮を加えても美味しくいただけます。冷凍も可能です。

(1人分)

エネルギー	82 kcal	鉄	1.6 mg
たんぱく質	5.9 g	ビタミンC	2 mg
脂質	1.1 g	食物繊維	0.0 g
炭水化物	10.8 g	塩分	2.1 g

【ひじきのサラダ】



ポイント：マヨネーズとよく馴染むように、ひじきを戻したら水分をよく切ります。

材料（2人分）：干ひじき20 g, シーチキン 20 g, 枝豆 15 g, マヨネーズ 大さじ2, 洋がらし 5 g, 塩 ひとつまみ

作り方

1. ひじきは水で戻す。
2. 枝豆は湯がき、身だけ取り出しておく。
3. ボールにシーチキン・マヨネーズ・洋がらしを入れて混ぜ、ひじきと枝豆を加え軽く混ぜる。最後に塩で味を整える。

メモ：水煮大豆や1 cm角サイコロに切ったじゃが芋やミックスベジタブルなどを加えるのもいいでしょう。

（1人分）

エネルギー	141 kcal	鉄	6.0 mg
たんぱく質	4.3 g	ビタミンC	2 mg
脂質	12.0 g	食物繊維	4.7 g
炭水化物	7.5 g	塩分	1.1 g

【小松菜と厚揚げのソテー】



ポイント：牡蠣油を使うことで味に深みが出て、スピード料理に最適の調味料です。

材料（2人分）：小松菜 160 g, 厚揚げ 100 g, 油 大さじ1/2, 牡蠣油 小さじ1, 塩 ふたつまみ, 胡椒 少々

作り方

1. 小松菜はきれいに洗い、長さ5~6 cmに切る。
厚揚げは7 mm厚さの色紙に切っておく。
2. フライパンに油を入れ、厚揚げを入れて炒める。小松菜の茎を加えて炒め、さらに葉の部分を加える。
3. 小松菜がしんなりしたら牡蠣油を入れ、塩・胡椒で味を整える。

メモ：小松菜の他に、その時期の旬の葉物野菜の、青梗菜やかぶ葉などに変えると、栄養価も高く美味しく頂けます。

（1人分）

エネルギー	150 kcal	鉄	3.6 mg
たんぱく質	6.8 g	ビタミンC	31 mg
脂質	12.3 g	食物繊維	1.9 g
炭水化物	3.0 g	塩分	0.7 g

【牡蠣とほうれん草のグラタン】



ポイント：牡蠣は下茹ですることにより目減りを防ぎ、プリット感が味わえます。

材料（2人分）：牡蠣 120 g, ほうれん草 80 g, 生椎茸 20 g, 油 小さじ1, 塩 ひとつまみ, 胡椒 少々, ホワイトソース（バター 15 g, 小麦粉 大さじ2, 牛乳 2カップ, 塩 ひとつまみ, 胡椒 少々）, パン粉 大さじ1, 粉チーズ 3g

作り方

1. ほうれん草は茹で、水にさらし、根をそろえて水気を絞り、2 cm長さに切る。椎茸は薄切りにする。共にソテーして塩・胡椒をする。
2. 牡蠣は塩水で洗って、牡蠣がかぶる程度の湯でさっと茹でる。
《牡蠣のゆで汁は捨てない》
3. バターで小麦粉を炒め、牛乳を加え、ホワイトソースを作る。ソースの中に牡蠣のゆで汁1/2カップほど入れて煮つめ、塩・胡椒で味を整える。
4. グラタン皿にソースの1/3量を敷き、ほうれん草・椎茸・牡蠣を置き、残りのソースをかけ、粉チーズ、パン粉をふりかけオーブントースターで焦げ目が付くまで焼く。

メモ：野菜はコーン、玉葱、ブロッコリー、人参、じゃが芋などに変えて楽しみましょう。

【1人分】

エネルギー	303 kcal	鉄	2.1 mg
たんぱく質	13.4 g	ビタミンC	19 mg
脂質	17.6 g	食物繊維	1.8 g
炭水化物	22.6 g	塩分	1.5 g

【ひじきと豚肉の煮つけ】



ポイント：常備菜として作り置きし、毎日少しずつ食べていくと効果的。熱々御飯に混ぜると簡単ひじき御飯の出来上がり。

材料（10人分）：干ひじき 30 g, 豚もも薄切り 200 g, 人参 100 g, 干椎茸 10 g, 油揚げ 20 g, ごま油 大さじ1, A（砂糖大さじ2, 醤油大さじ3, みりん大さじ2, 椎茸戻し汁 2カップ）

作り方

1. ひじき、干椎茸を水で戻しておく。
2. 豚肉・油揚げ・人参は3 cm長さの5 mm幅に切り、戻した椎茸は千切りに切る。
3. 鍋にごま油を入れ熱し、豚肉・人参を入れ炒め、ひじき・油揚げ・椎茸を加え、Aを加え煮立て、中火で煮る。
4. アク取りをしながら、水分がなくなるまで煮る。

メモ：中に入れる野菜を筍、いんげん、しめじ、牛蒡、蓮根などに変えると、ちょっと目先が変わります。

(1人分)

エネルギー	76 kcal	鉄	2.1 mg
たんぱく質	5.8 g	ビタミンC	1 mg
脂質	2.8 g	食物繊維	2.0 g
炭水化物	7.6 g	塩分	0.9 g

【豚ひじき飯】



ポイント：常備菜のひじきと豚肉の煮つけを使った、簡単混ぜ御飯です。常備菜は目先を変えると飽きがきません。

材料 (5人分)：米 2カップ、水 2.4カップ、ひじきと豚肉の煮つけ5人分

作り方

1. 米を研ぎ、1時間浸水後、炊飯する。
2. 炊きたてのご飯にひじきと豚肉の煮つけを加え、切るように混ぜ、10分程蒸らす。
3. 茶碗に盛る。

メモ：炊き込みご飯より混ぜご飯の方が減塩になります。

(1人分)

エネルギー	304 kcal	鉄	2.6 mg
たんぱく質	9.7 g	ビタミンC	1 mg
脂質	3.3 g	食物繊維	2.3 g
炭水化物	56.9 g	塩分	0.9 g

文 献

- 1 厚生労働省. 『日本人の食事摂取基準 [2005年版]』, 第一出版編集部編, 第一出版, 東京; 2005; pp161-171.
- 2 Mosen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, Finch CA. Estimation of available dietary iron. Am J Clin Nutr 1978; 31: 134-141.
- 3 Janet R H. Dietary and physiological factors that affect the absorption and bioavailability of Iron. Int J Nutr Res 2006; 75(6): 375-384.

Question

Answer

Q-6 レバーは鉄が多く含まれていると聞いていますが、レバーは嫌いです。何か良い方法がありますか？

A-6 レバーの代わりに牛肉の赤身や鰹の赤身または牡蠣やあさりなども鉄の含有率は高いので、好きな食品で摂っていただければ良いと思います。でも、レバーは食べられなかったけれど、レシピに載っている【レバーの葱味噌】や【レバーの香り焼き】は食べられたらと言って、食わず嫌いが解消したケースが少なくありません。一度試してみませんか。食品の選択範囲を狭めずに、豊かな食生活を過ごしましょう。

Q-7 鉄分を強化した食品を教えてください。

A-7 クッキー、ウエハース、ゼリー、キャンディー、プリン、水ようかん、ふりかけ、牛乳など様々な食品に増えてきました。腎性貧血、思春期の貧血、妊産婦の貧血など用途に合わせてたんぱく質や他の栄養素が異なってきますので注意しましょう。

Ⅱ 鉄剤適正使用のための指針

1 鉄の生理作用と過剰鉄による臓器障害

加藤淳二, 小船雅義 札幌医科大学 内科学第4講座

鉄の生理作用

鉄は生体にとって生命現象を営むうえで欠くことのできない元素である。それは、鉄が遷移元素であり二価 (Fe^{2+}) と三価 (Fe^{3+}) の原子価状態を容易にとるため、酸化還元反応における電子授受媒体として有用であることのみならず、多細胞生物においてはヘモグロビンやミオグロビンなどにおいて酸素を直接配位するのに適切な構造をもつことにある。

その一方で、生物は鉄がその産生を触媒する活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) に悩まされてきた。このため、細胞内では、出来るだけすべての鉄を蛋白に結合させることで、その毒性を軽減し、同時に必要にして最小限の量を取り入れるための厳密な出納調節機構を獲得している。つまり生体は鉄の特性を利用するとともに、その毒性を出来るだけ軽減して、生命現象を維持している。

人体内での鉄イオンの存在様式

人体での鉄イオンの存在様式とその機能を、一括して表1に示した。人体中の総鉄量は3~4 gで、その60~70%がヘモグロビン中にある。鉄イオンは、細胞内ではその毒性が中和された形、つまり蛋白に結合した形で存在しているが、それらの蛋白は機能上、大きく次のように分けられる。

- ① 生命維持に積極的な役割を担っているもの (組織鉄)
- ② 鉄を解毒・貯蔵し、必要に応じて生命維持機構へ供給するもの (貯蔵鉄)

①には細胞の呼吸反応に直接深くかかわっている一連のヘム酵素群 (シトクロムオキシダーゼなど)、TCA回路などのエネルギー代謝に必須である鉄イオン蛋白 (アコニターゼなど)、DNA合成に不可欠なヘム酵素 (リボヌクレオ

チドレダクターゼ)、異物を代謝するヘム酵素 (P450など) などが含まれる。それらの多くはミトコンドリア内に存在している。

一方、②の代表はフェリチンとその変性体であるヘモジデリンで、いずれも細胞質中に存在する。

この他、生体内には細胞間の鉄や酸素輸送を司る蛋白質が存在する。その代表が、トランスフェリンやヘモグロビンである。

また、細胞内には微量ながら、不安定鉄プール (labile iron pool: LIP) と呼ばれる、鉄プールが存在すると考えられている (図1)¹⁾。この鉄プールは、細胞内において鉄が蛋白質間あるいは細胞内小器官を移動するための中継地点となっている²⁾。Labile iron poolは酸化還元反応、細胞増殖および細胞情報伝達など、細胞の恒常性を維持するために有効利用されていると思われる。

過剰鉄による細胞毒性

鉄過剰状態では、細胞内鉄量が増加する他に、流血中のトランスフェリンに結合していない鉄であるnon-transferrin-bound iron (NTBI) が増加する^{3,4)}。NTBIは細胞表面の金属輸送体であるDMT1やZIP14により、直接的に細胞質内に取り込まれ、labile iron poolの鉄を増加させる。これら蛋白質に結合していないフリーの鉄が増加すると、電子供与体として働き、フェントン反応やハーバーワイス反応を経て、ROSのなかでは最も毒性の強いヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) を生成する。

$\cdot\text{OH}$ は炭水化物、蛋白質および核酸 (DNA) を標的として細胞を傷害する⁵⁾。8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) は、DNA塩基のひとつグアニン残基 (G) のC8位に $\cdot\text{OH}$ が結合することでGが変換されたものである。その8-OHdGがGの代わりにDNAに取り込まれると、本来のG:C対形成が曖昧となり、主としてAと相互

表 1. 人体での鉄イオンの存在様式とその機能

鉄結合物	所在部位		機能	総量 (g)	鉄量 (g)	全鉄に対する%
シトクロムc, a ₃ , a ₁ , c ₁ , b	細胞内	ミトコンドリア	呼吸 (生物学的酸化, 還元)	0.8	0.004	0.5
フラビン酵素			微量	微量	0.5	
アコニターゼ			微量			
P450			微量			
ミオグロビン	組織内	細胞質	O ₂ の受容	40	0.13	3~5
カタラーゼ			5	0.004	0.1	
RNAレダクターゼ			微量	微量		
フェリチン, ヘモジデリン			3	0.7~1.5	30	
ヘモグロビン	血液中	赤血球	O ₂ の運搬	650~750	2.1~2.5	65
トランスフェリン		血漿中	鉄イオンの運搬	10	0.004	0.1
全鉄量				3~4 g		

作用することとなるので, G : C → A : Tの transversion型の遺伝子変異が誘発される. ROSによる細胞傷害から生き残った細胞では, このような変異がゲノムに生じる結果, 発癌が起きることが推定されている.

この他, ·OHと同様に強い反応性を示す ROSがlipid peroxy radical (LOO·) などであり, malondialdehyde (MDA) および4-Hydroxy-2-nonenal (4-HNE)といった過酸化脂質によって誘導される. これらの脂質由来のROSは, 長い半減期を持つため, 慢性的な細胞毒性を發揮する. 鉄過剰症において傷害を受けやすい臓器は, 心臓, 肝臓および内分泌組織(膵臓など)であり, 進行すると不可逆的となり生命予後に影響する.

鉄は生体のホメオスターシスの維持に必須であるが, 鉄過剰状態では毒性を發揮する. したがって, 鉄剤を人体に投与する際には, 必要十分な鉄量を補充することが不可欠であり, 決して生体内鉄量が過剰とならないよう留意することが必要である.

文 献

1 Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol 2008; 88: 7-15.
 2 MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 997.

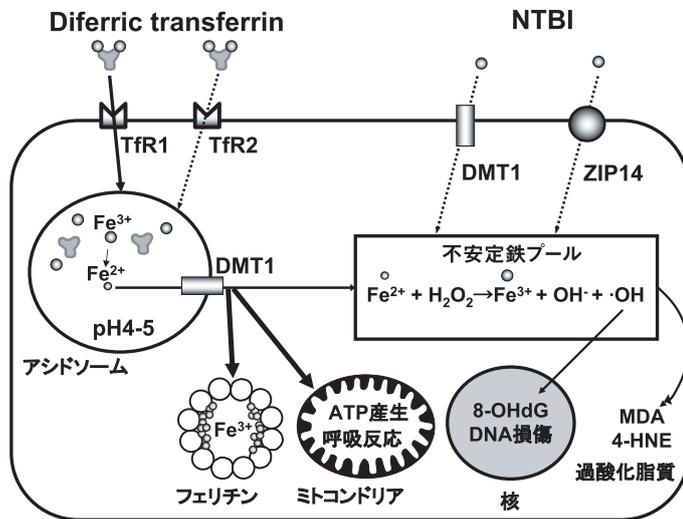


図 1. 細胞における鉄の利用, 貯蔵および毒性 (Int J Hematol: 88 7-15, 2008より改変)
 ※NTBI: 非トランスフェリン結合鉄
 ※TfR1: トランスフェリン・レセプター 1
 ※TfR2: トランスフェリン・レセプター 2

3 McNamara L, MacPhail AP, Mandishona E, Bloom P, Paterson AC, Rouault TA, Gordeuk VR. Non-transferrin-bound iron and hepatic dysfunction in African dietary iron overload. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 126.
 4 Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. Blood 2003; 102: 2670.
 5 Sato T, Machida T, Takahashi S, Iyama S, Sato Y, Kuribayashi K, Takada K, Oku T, Kawano Y, Okamoto T, Takimoto R, Matsunaga T, Takayama T, Takahashi M, Kato J, Niitsu Y. Fas-mediated apoptosome formation is dependent on reactive oxygen species derived from mitochondrial permeability transition in Jurkat cells. J Immunol 2004; 173: 285.

Question

Answer

Q-8 鉄過剰ではどうして細胞障害がおこるのですか？

A-8 鉄が細胞内に過剰に蓄積し、蛋白質に結合していないフリーの鉄が出現すると、活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) の産生を触媒します。鉄はフェントン反応により、ROSの中でも毒性の強いヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) を発生させます。 $\cdot\text{OH}$ はライソゾーム膜、細胞質膜、核膜、ミトコンドリア膜などを障害する他、カスパーゼ・カスケードの活性化によるアポトーシスの誘導、脂肪鎖の過酸化などを惹起し、細胞傷害を引き起こすことが知られています。また $\cdot\text{OH}$ はDNA鎖の切断の他、グアニンのC8位に付加して8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

(8-OHdG) 等の変異源性塩基を形成するためG:C→A:T型DNA変異を誘発し発癌に関与することが知られています。

Q-9 鉄が細胞や生体が生きて行く上で必須なのはどうしてですか？

A-9 生物は、地球の主要構成成分のひとつである鉄 (Fe) を取り入れ、生命現象を営むうえで欠くことのできない元素として利用してきたと考えられています。それは、本元素が遷移元素であり二価 (Fe^{2+}) と三価 (Fe^{3+}) の原子価状態を容易にとるため、電子伝達媒体として有用であるからです。この性質はTCA回路におけるエネルギー産生、DNA合成・修復および呼吸鎖における電子伝達など、生命維持の根幹にかかわる反応に利用されています。また高等動物ではヘモグロビンにおいて酸素を直接配位・運搬するのに利用されています。

2 鉄剤の臨床効果と使用上の注意

齋藤 宏 河村病院 顧問医師

鉄剤の適応と禁忌

鉄剤には経口鉄剤と静注鉄剤があるがいずれも鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia: IDA) が唯一の適応である。鉄剤の不適切な使用による急性ないし慢性毒性をおこすことがあってはならない。また、鉄欠乏状態があっても、同時に肝障害、発作性夜間血色素尿症において溶血が著しい場合はむしろ原病を悪化させることがあり、禁忌である。特発性血小板減少性紫斑病においても生理中は大量出血を起す場合があり、禁忌である。

経口鉄剤の種類と特徴

経口鉄剤のうち、我が国で利用可能なものは、非イオン型のクエン酸第一ナトリウム1種類と徐放性鉄剤である硫酸鉄水和物3種類およびフマル酸第一鉄1種類およびピロリン酸第二鉄溶液1種類の計6種類がある。各々の鉄剤の剤型と特徴を表1に示すが、現在成人ではクエン酸第一鉄ナトリウム、小児ではピロリン酸第二鉄が多く使われている。

経口鉄剤は、胃切除後や鉄剤不応性鉄欠乏

性貧血 (iron refractory iron deficiency anemia: IRIDA)¹⁾ などの吸収障害を除く鉄欠乏性貧血に有効である。

経口鉄剤の副作用として、嘔気、腹痛、下痢、便秘、尋麻疹などがある。空腹時での服用は食後に較べて吸収も副作用も増加する。他の薬剤と併用する際には、吸収障害がおこることがあるため注意が必要である。大量出血による鉄欠乏性貧血、経口鉄剤の副作用がある場合、吸収障害がある場合などでは、静注鉄剤を使用する。

静注鉄剤の種類と特徴

静注鉄剤で、我が国で利用可能なものは、含糖硫化鉄1種とデキストリンクエン酸鉄錯体の2種類である。これまで広く用いられてきたコンドロイチン-鉄コロイド製剤は製造中止となった。この2剤の剤型と特徴を表2に示すが、前者はブドウ糖と混注、2分間かけて注射する。後者は1時間かけて点滴するか2~3分かけて注射する。

鉄剤不応性鉄欠乏性貧血では静注鉄剤にも反応しないが、それ以外の鉄欠乏性貧血であれば、特効する。ヘモグロビンの回復速度は経口鉄剤と同じか、少し早い。必要鉄量を確実に補給できるのが長所であり、その後の血清フェリチンの経過をみることにより、慢性消化管出血

表1. 経口鉄剤の種類と特徴

種類	特徴
クエン酸第一鉄ナトリウム ・フェロミア®	非イオン型 食直後
硫酸鉄水和物 ・フェログラジュメット® ・スローフィー® ・テックールS®	徐放性 空腹時~食直後
フマル酸第一鉄 ・フェルム®	徐放性 空腹時~食直後
ピロリン酸第二鉄 ・インクレミン®	シロップ 小児用 (~15 ml)

鉄含量、剤型、会社名については、14頁表4を参照、いずれも服用後、黒色便

表2. 静注鉄剤の種類と特徴

種類	特徴
含糖酸化鉄 ・フェジン®	ブドウ糖と混注、 2分かけて注射
デキストリンクエン酸鉄錯体 ・フェリコン®	1時間かけて点滴、 2~3分かけて注射

鉄含量、剤型、会社名については、14頁表4を参照

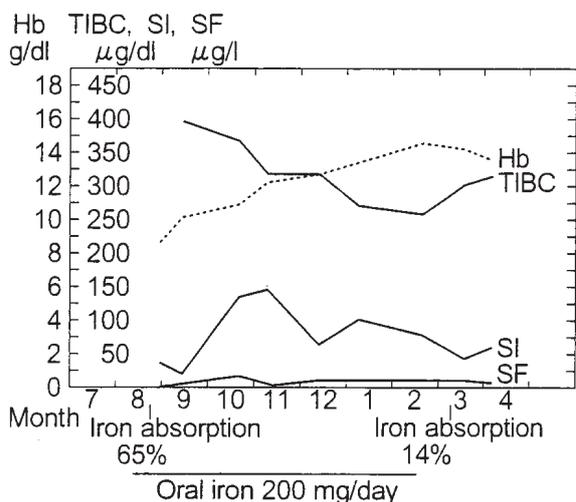


図1. 40歳台女性鉄欠乏性貧血および鉄欠乏性組織障害患者に鉄200 mg/日を経口投与後7.5ヶ月追跡した鉄代謝指標の推移
 ※SI: 血清鉄 Hb: ヘモグロビン
 SF: 血清フェリチン TIBC: 総鉄結合能

などによる鉄欠乏性貧血の再発時期を予想することもできる。また、大出血後の鉄欠乏性貧血にも対応でき、輸血を回避できることがある。

静注鉄剤の副作用としては、頭痛、発熱、悪心、ショックなどが生じることがあり、注射後30分の観察が必要である。鉄欠乏がない貧血に投与すると鉄過剰を来すため、厳に慎まなければならない。

鉄剤使用時のモニタリング法

検査：末血一般，血清フェリチン，TIBC，UIBC又は血清鉄，トランスフェリン飽和率，CRP，肝機能，腎機能，抗人ヘモグロビン抗体による糞便潜血反応。

経口鉄剤治療 (図1)：ヘモグロビンの回復後経口鉄剤を長期間投与しても貯蔵鉄が十分回復しない例がある。ヘモグロビンが回復すると鉄の吸収はほぼ正常に戻る。経口投与中止後の血清フェリチン低値，TIBC上昇は鉄欠乏の再発が近い事を示す²⁾。

静注鉄剤治療：定期的に血清フェリチンを測定し記録する。病状が安定していれば鉄欠乏の再発時期は血清鉄減少曲線の延長線が12 ng/mlに達するまでの日数で予測可能である^{2,3)}。

図2：鉄剤静注後の貧血回復，正常期間，再

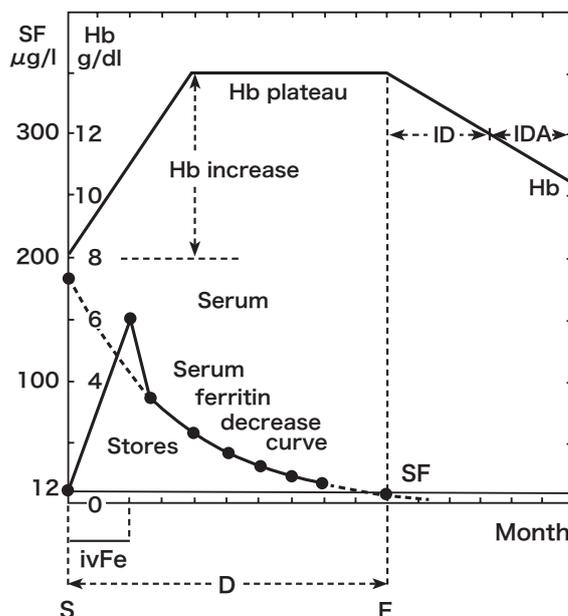


図2. 鉄欠乏性貧血の患者に鉄を静注して治療した後のヘモグロビンと血清フェリチンの推移 (模式図)
 ※Hb: ヘモグロビン ※ID: 貧血のない鉄欠乏
 ※SF: 血清フェリチン ※IDA: 鉄欠乏性貧血

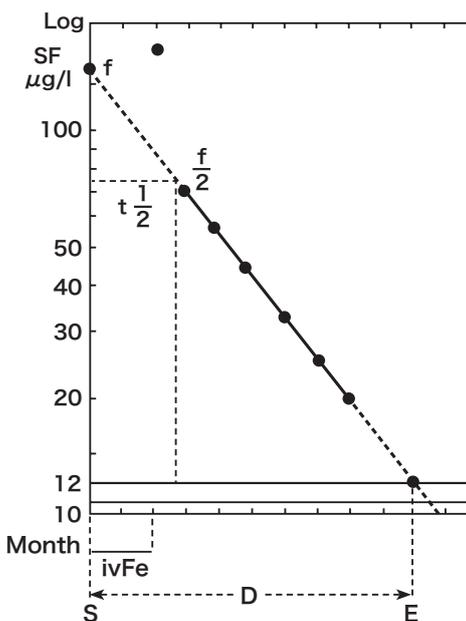


図3. 血清フェリチンの指数関数的減少曲線からの鉄欠乏再発日 (D) の予知 (模式図)
 ※Hb: ヘモグロビン ※ID: 貧血のない鉄欠乏
 ※SF: 血清フェリチン ※IDA: 鉄欠乏性貧血

発までの模式図。図3：血清フェリチン値の指数関数的減少曲線。病態が変わらなければ治療後再発までの正常期間は静注する鉄量で決まる。例えば、補充鉄量＝不足ヘモグロビン鉄＋貯蔵鉄500 mg，出血量10 ml (Fe 5 mg) /日なら100日後^{2,3)}に鉄欠乏に陥ると予測できる。故

に、静注鉄量を選定するには出血量⁴⁾に配慮する必要がある。

鉄剤過剰使用による鉄毒性

急性鉄(中毒)毒性 症状：頭痛，悪寒発熱，嘔吐，吐下血，肝機能障害，腎機能障害⁵⁾，血圧低下，胸内苦悶，呼吸困難，昏睡など，ショックに至る。

吸収(注射)された鉄量と鉄キレート剤の使用量や患者により症状は異なるものの，第1期～6時間は消化器症状やその他の上記症状がみられる。第2期～24時間は一見回復した様でも要注意して追跡する必要がある。第3期～48時間は心，肺，肝，腎，脳症状が現れる。第4期～6週間は消化管狭窄，肝障害が現れる。(含鉄サプリメントでも鉄剤と同程度に危険である)。**治療**：早く中毒鉄量に関する情報を把握するため，残存鉄錠を調べ，家族に質問する。未消化錠はX線写真に写る。採血検査で血清鉄高値，血清フェリチン高値の程度を調べ，キレート剤の使用量を決める。鉄剤が胃内にある時は嘔吐させ，吸引をする。

慢性鉄毒性 症状：鉄過剰症では皮膚色素沈着，糖尿病，性機能低下，心筋梗塞，肝硬変，肝癌などが発症する。**治療**：鉄剤の使用を直ちに中止し，貧血がなければ瀉血して除鉄する。貧血があれば鉄キレート剤を使用する。

文 献

- 1 Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, Mayo MM, Samuel SM, Strouse JJ, Markianos K, Andrews NC and Fleming MD. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia. *Nature Genetics* 2008; 40: 569.
- 2 齋藤 宏. 鉄代謝異常の臨床—鉄の欠乏から過剰まで—, 医薬ジャーナル社, 大阪・東京; 1999: p56.
- 3 齋藤 宏, 河村保男. 静注用鉄剤で治療した鉄欠乏性貧血の貯蔵鉄減少率とその臨床的意義. *臨床血液* 1999; 40: 112.
- 4 齋藤 宏, 前田秀明. 鉄剤静注後血清フェリチンから求めた貯蔵鉄減少率による消化管出血定量法. *臨床血液*

2004; 45: 1177.

- 5 今井一彰, 定光大海, 小屋敷啓子, 井上 健, 鶴田良介, 村上不二夫, 前田剛志. 鉄剤大量服用により遷延性肝障害を生じた急性鉄中毒の一例. *中毒研究* 1998; 11: 271.

Question Answer

Q-10 経口鉄剤と静注鉄剤との同時投与は効果的ですか？

A-10 否，鉄剤を注射すると経口投与された鉄の吸収はブロックされます。

Q-11 経口鉄剤を投与したが貧血が回復しません。何故，効果がないのですか？

A-11 下記の1～4に原因があるでしょう。

- 1 診断：血清鉄を調べただけではないか？ 血清鉄検査だけでは鉄欠乏性貧血と他の低色素性貧血との鑑別は困難です。血清フェリチン値は12 ng/ml未満か？ TIBCは360 μg/dl以上か？例えば，炎症性貧血では血清鉄は低いが血清フェリチンは高い。鉄剤を静注すると一時的にはヘモグロビンが上昇するがまもなく元に戻り，貧血は回復しません。静注を続けると鉄過剰になります。
- 2 服薬：指示通り服薬しているか？
- 3 鉄欠乏性貧血以外の貧血の合併があるか？
- 4 鉄の出納：吸収障害は無いか？ 出血は多くないか？ 「吸収量<喪失量」の場合は鉄欠乏性貧血は回復しません。吸収障害だけなら静注鉄には反応します。

Q-12 鉄剤を緑茶，コーヒーと共に飲んでも鉄欠乏性貧血治療効果は変わりませんか？

A-12 治療効果は変わりません。

3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患，病態に，どのように使用するか

(1)一般内科：内科全般で扱う鉄欠乏性貧血の原因と鉄剤使用

内田立身 香川県赤十字血液センター

一般内科における鉄欠乏

鉄欠乏性貧血の一般的事項は，前項に述べた(10頁～17頁)．このうち，治療対象となる鉄欠乏性貧血の目安は，ヘモグロビン10.0 g/dl未満，血清フェリチン12 ng/ml未満である．ヘモグロビン10～12 g/dlに対しては，予防対策をとりつつ原因の検索とその治療を行なう．

以下，一般内科領域で取り扱うケースや項目として取り上げられない内科全般で扱う病態時における治療について述べる．

食事

食事のスタイルによって鉄の摂取が増えたり減ったりすることは先に述べた(6～7頁)．肉類の多い食事は，ヘム鉄が多い上に鉄吸収も促進される．穀類と野菜中心の食事は吸収効率が悪い．偏食，貧困，宗教上の理由(菜食主義)は鉄の摂取に大いに関係する．

対応：鉄の摂取についての栄養指導(予防の項参照)を行なう．肉類の摂取が不可能な場合は，鉄をふくむ保健用食品を用いることも検討する．ヘモグロビン10 g/dl未満であれば，経口鉄治療の適応になる．

吸収障害

ヒスタミン抵抗性無胃酸は鉄欠乏性貧血の原因となる．胃液は，食事鉄(3価鉄)の吸収を促進する．消化性潰瘍や逆流性食道炎でH₂ブロッカーや制酸剤を服用している際は，食事鉄の吸収は抑えられる．胃全摘出後や十二指腸が関係している手術後も吸収は抑えられる．

対応：鉄欠乏状態にあれば栄養指導を行なうが，吸収率が低下しているので効率は薄い．経口鉄

剤も副作用を考慮せねばならない．貧血が進行していれば，鉄剤の静脈内投与も考慮されよう．

鉄の損失：出血

鉄欠乏性貧血の原因としては最も重要である．1 mlの血液の損失は鉄0.5 mgの損失に相当する．毎日3～4 mlの出血があると，鉄1.5～2.0 mgの損失となり，1日必要量相当を失うこととなり，これが継続すると確実に鉄欠乏性貧血になる．鉄欠乏性貧血の原因調査から(13頁表3)，消化管出血は，男性の原因の第1位，女性では性器出血に次ぐ第2位をしめる．

1. 薬剤に起因する鉄欠乏性貧血

非ステロイド系消炎鎮痛薬，副腎皮質ホルモン，抗凝血薬などが該当する．非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)は，整形外科領域での使用頻度は高齢者を中心に多く，上部消化管出血による鉄欠乏性貧血を来たす．血液疾患に多用される副腎皮質ホルモンは，消化性潰瘍を作りやすく，鉄欠乏性貧血の原因となる．クマリン系抗凝血薬(ワルファリン)は出血傾向があり，易出血に傾く．

対応：原疾患に対して差し支えなければ，内服薬剤を中止して，鉄欠乏性貧血の治療を行なう．上部消化管に出血源がある場合，経口鉄剤は勧められない．不足鉄量を計算の上(15頁参照)，静注療法を行なうほうが無難である．

2. 献血

繰り返す献血で鉄欠乏性貧血を来たす．一回の400 ml献血で200 mgの鉄を失うので，数回の繰り返す献血で鉄欠乏性貧血に陥ることがある．

対応：事前の検査でヘモグロビン12.0ないし12.5 g/dl未満になると，献血できないから，暫く鉄欠乏性貧血の予防に準じた対応を行なう．

他に出血源がなければ、ヘモグロビン値は徐々に回復する。

3. 喀血

繰り返す肺胞内出血で鉄欠乏性貧血を来たすことがある。原因として、特発性肺ヘモジデロシス、グッドパスチャー（Goodpasture）症候群が知られている。前者は、肺胞マクロファージにヘモジデリン沈着がみられ、鉄欠乏性貧血を伴う。後者は、肺胞内出血と急速に進行する糸球体腎炎を伴い、抗基底膜抗体が陽性である。

対応：鉄欠乏性貧血を確認して鉄治療を行なうが、内服から始める。

4. ヘモグロビン尿

赤血球破碎症候群や発作性夜間ヘモグロビン尿症で鉄欠乏性貧血をみることがある。

対応：鉄欠乏性貧血が確認されれば、内服による鉄治療を行なう。後者は、鉄治療により溶血発作を誘発することがあり、慎重に投与する必要がある。静脈内投与は避ける。

5. 毛細血管異常

遺伝性出血性毛細血管拡張症（Osler病）は指尖、鼻中隔、舌、口唇、口腔粘膜、消化管などに毛細血管拡張があり、微量の出血が継続して鉄欠乏性貧血をきたす。血管腫も特に消化管に生じたさいは、出血が続き鉄欠乏性貧血となる。

対応：鉄剤の投与を行なうが、出血が続いていれば静注療法が必要になる。

6. 出血性素因

血小板減少、凝固因子の異常（血友病、von Willebrand病）、血小板機能異常症などで出血が継続し、鉄欠乏性貧血となる。

対応：鉄欠乏性貧血であることを確認し、出血の程度、ヘモグロビン値から経口、静注療法のいずれかを選択する。

7. スポーツ貧血

運動選手に鉄欠乏性貧血はしばしば合併する。体重コントロールによる鉄摂取不足、過激なスポーツでは、トレーニングによる筋肉量の増大、多量の発汗による鉄損失、行軍ヘモグロビン尿（march hemoglobinuria）などが原因としてあげられる。

対応：食事・栄養指導により鉄摂取の増加を図る

ことが重要である。鉄欠乏性貧血でヘモグロビンが10 g/dlを切っておれば内服治療を行なう。

8. 人為的瀉血

自分自身の血液を自ら瀉血を繰り返す行為である。精神異常と捉えられている。大部分は女性で、医療に携わる人に多い。瀉血を行なう部位は様々である。貧血は慢性的で、ヘモグロビン5～6 g/dlまで低下することも稀ではない。ヘモグロビン値は理解しがたい変動をするので、診断はなかなか困難なことが多い。医学的指導や治療に反応しないことも特徴である。

対応：鉄欠乏性貧血であるから鉄剤を投与するが、なかなか反応しない。精神的ケアが必要である。

原因不明の鉄欠乏性貧血

表3（13頁）から明らかなように、男性および閉経後女性では、鉄欠乏性貧血を来たす原因が必ず存在すると考えるべきである。他方、月経のある女性では、30%が原因不明である。女性の月経量は月あたり30～40 mlであり、1日あたりに換算して0.5～0.7 mgに相当する。したがって生理的必要量1.0 mgとあわせて1.5～1.7 mgが毎日必要で、鉄吸収率10%として食事から15～17 mgを摂る必要がある。他方、女性の食事からの平均鉄摂取量は7.8 mg（7頁の**表6**）であり、鉄のバランスは明らかに負に傾いている。このような女性が30%に達していると、理解すべきであろう。

対応：鉄欠乏の予防と治療で述べたとおりの対応ということになるが、国民の栄養に関する問題であり、国家的規模での抜本的対応が切に望まれる。

Question Answer

Q-13 輸血と静注鉄剤の投与を同時に行なってもよいですか？

A-13 輸血とともに静注鉄剤の投与を行なう必要はありません。この例は、治療に静注鉄剤の投与が考えられており、鉄欠乏性貧血であると類推されます。治療方針(12~15頁)にも述べられているように、鉄欠乏性貧血には輸血は必要です。緊急時、大量出血が続く場合、低酸素血症にある場合は、輸血が必要と判断される時もありますが、そのさいは輸血のみで対応します。400 mlの輸血で鉄200 mgが負荷されることを念頭に起き、輸血が不必要になった時点で、ヘモグロビン、血清フェリチンを評価し、さらに鉄欠乏性貧血が続いておれば、改めて、静注鉄剤の投与を考慮します。

Q-14 経口鉄剤とタンニン酸含有食品(お茶、コーヒーなど)との飲み合わせは禁じるべきですか？

A-14 鉄吸収に対するタンニン酸含有食品の影響は、Disler PBら(Gut 16: 193, 1976)が、塩化第二鉄を水で飲むと吸収率21.7%、茶で飲むと6.2%と低下し、硫酸第一鉄をアスコルビン酸と併用して吸収率30.9%に比し、茶で飲むと11.2%に低下することを示しており、鉄吸収が抑えられることは事実です。時間的關係については、ラットで同時に飲ませると72.0%が27.6%に低下し、タンニン摂取後30分で50.0%、1時間で56.7%、2時間で64.7%(Disler PB et al, J Med Sci 1975; 40: 109)で、これをみると30分以上あける方がよいことになるでしょう。

他方、鉄欠乏性貧血では鉄吸収率は亢進しており、鉄剤に含まれる鉄量は50~200 mgと大量で、例え抑制があっても1日あたり造血に用いられる鉄量0.4~0.9 mg/kgを大幅に下回ることもないので、ヘモグロビンの回復には影響がなく、実際の臨床経過で治療後の最終ヘモグロビン値は、茶で服用した群とそうでない群との間に差はないとの成績があります。従って、現在では、鉄剤の服用に際して取り立てて茶を禁ずる必要はないとの見解が定着しています。

上記は、経口鉄剤の場合であって、食事を含

まれる鉄はタンニン酸含有食品とともに摂ると吸収は抑えられます。他方、ヘム鉄は影響がないとされています。

Q-15 経口鉄剤と制酸剤、H₂ブロッカー、プロトンポンプインヒビターとの併用はどのようにするか？

A-15 鉄吸収には胃液の酸度が重要であり、上記の制酸作用を有する薬剤と併用した場合、鉄吸収に対する影響が考えられます。とくに、食事からの鉄の吸収には影響を受けます。経口鉄剤の場合は、先のタンニン含有食品と同じく、最終のヘモグロビン値の回復には差がないと考えられます(内田立身ほか、臨床と研究 1994; 71: 285)。しかし、吸収抑制作用があることは事実なので、プロトンポンプインヒビターは朝1回の服用であるから、鉄剤は夕方にするとか、H₂ブロッカーは多くは朝、夕に服用するので、鉄剤は昼または眠前にするとかの工夫があってもよいと思われます。

Q-16 経口鉄剤により胃腸障害がでた場合の対策は？

A-16 経口鉄剤で胃腸障害がでることはよく知られています。10~20%においてみられ、胸焼け、吐き気、腹痛、便秘、軟便などです。また、プラセボや暗示によってもおこり、精神的要因も認められています。対策として以下のことが挙げられます。

- ①鉄剤を服用しなければ貧血は改善しないことをよく説明する。
- ②副作用は投与量に相関して増える傾向があるので、1日あたり投与量の減量を行なう(200 mg→100 mg→50 mg)。
- ③副作用発現のタイミングを聞いて服用時間を変える(朝食後→夕食後→眠前)。
- ④剤型の変更を行なう。
- ⑤以上でも服用できない場合は、静脈内投与に切り替える。

3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患，病態に，どのように使用するか

(2)腎臓内科：腎性貧血におけるエリスロポエチンと鉄剤の使用

中西 健 兵庫医科大学 内科学 腎・透析科

腎性貧血のrHuEPOによる治療

腎性貧血は慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者において腎機能低下の初期から認められる貧血であり，腎からのエリスロポエチン産生量が低下するためヘモグロビン濃度を維持できなくなった状態である。治療の第一選択はエリスロポエチンの補充すなわちこれらの遺伝子組換え製剤ヒトエリスロポエチン (rHuEPO) の投与である。1989年rHuEPOが臨床の場で利用できるようになり一時は容易に解決される問題と考えられたが，目標ヘモグロビン濃度，至適鉄投与指標，rHuEPO低反応性を含め未だにCKD患者の最も大きな問題の1つである。

本邦では，血液透析を受けている患者 (HD) と腹膜透析患者 (PD) および透析をまだ必要としない患者 (保存期腎不全，ND) の投与経路は異なっており，HDでは透析回路を介した経静脈的投与，PDおよびNDでは皮下投与である。

PDおよびNDでの投与初期は，複数回の検査でヘモグロビン値10 g/dl (ヘマトクリット値30%)

未満となった時点で，1回6,000国際単位を週1回皮下投与し，貧血改善効果が得られたら維持量として，1回6,000～12,000国際単位を2週に1回皮下投与する。rHuEPOはわが国の保険診療では6,000国際単位/週～12,000国際単位/2週の投与が上限であり，ヘモグロビン値を11 g/dl以上に維持できない場合も多い。HDにおいては，静注で1回1,500単位週3回投与から開始し目標の貧血改善効果が得られない場合は最大1回3,000単位 (9,000単位/週) まで増量投与することができる。

腎性貧血治療と鉄投与

腎性貧血を伴う慢性腎臓病患者では，erythropoiesis stimulating agent (ESA；赤血球造血刺激因子製剤，補遺56～57頁参照) 投与により相対的な鉄欠乏となるため鉄欠乏対策が重要であるとの認識が一般的であり，また明らかな鉄欠乏がなくとも鉄剤投与により貧血の改善が期待でき，さらにESA投与量を節約できるため経済的効果も大きい。DOPPS研究によると，HD患者に対

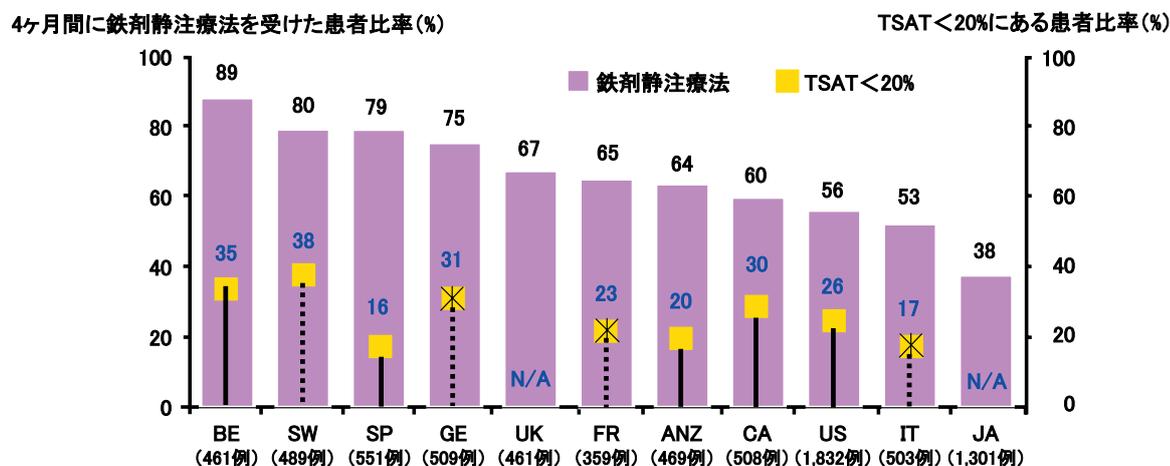


図1. 国別にみた鉄欠乏の指標および鉄剤静注療法，2002～2003年 DOPPS (the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study II) より
 透析期間>180日の患者に限定した。TSATデータは最新の検査値，鉄剤静注療法は過去4ヶ月間の処方。
 N/A：TSATの報告データが50%未満 (潜在的な患者サンプル) であったため掲載せず。

Pisoni RL, et al : Am J Kidney Dis, 2004; 44: 94-111

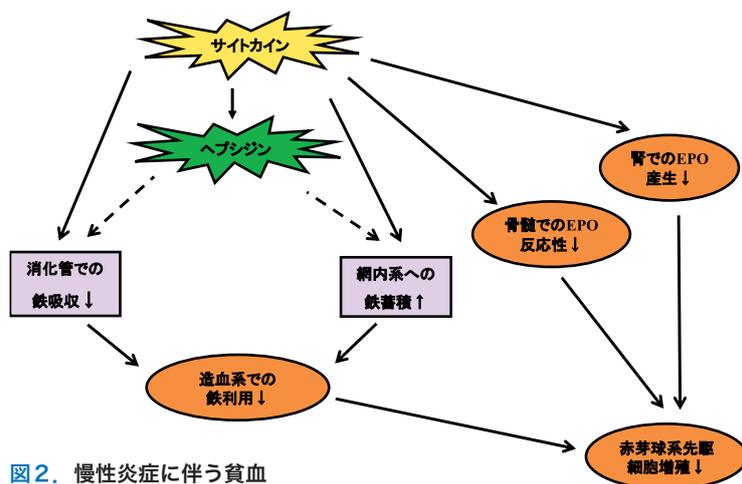


図2. 慢性炎症に伴う貧血

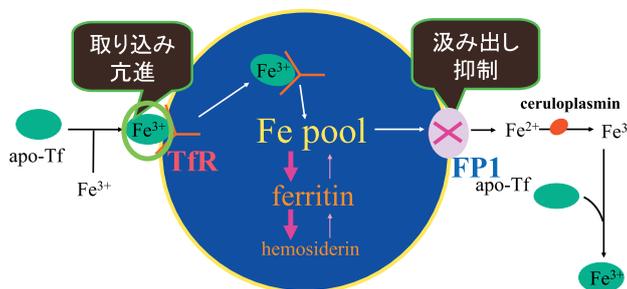


図3. CKD患者で認められる鉄の囲い込み：血液透析患者由来の多核白血球での鉄動態

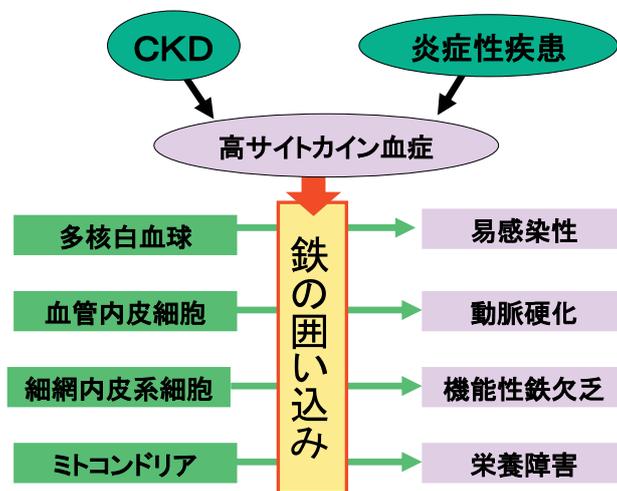


図4. CKD患者で認められる鉄の囲い込みとDIMES症候群

する鉄剤の使用に関して、本邦では欧米諸国と比較してきわめて少ない用量が用いられており(図1), rHuEPOの使用量およびヘモグロビン濃度も低いにもかかわらず、最も患者の生命予後が良好であることが報告されている^{1,2)}。しかし、平成18年4月における診療報酬改定のなかでの「エリスロポエチン製剤の人工腎臓への包括評価」の影響

を受け、より少ないESAにより従来と同等の貧血改善効果を期待した鉄剤の使用が増加している。

慢性腎臓病患者の鉄代謝の特殊性

腎機能の低下に伴いTNF α などの炎症性サイトカインが増加することが知られており、CKD患者は慢性炎症状態であると考えられる。すなわち腎性貧血自体慢性疾患に伴う貧血(anemia of chronic disease: ACD)の状態であり、腎臓でのエリスロポエチン産生だけではなく骨髄での造血が抑制されている(図2)³⁾。さらに、高サイトカイン血症の存在下においては、鉄を細胞外へ汲出す輸送蛋白フェロポーチン(ferroportin)の発現低下が認められておりそれぞれの細胞内に‘鉄の囲い込み’を惹き起こす(図3)^{4,5)}。単に網内系細胞だけではなく血液細胞・血管内皮細胞・肝細胞でも起こることが見出され、全身の細胞で‘鉄の囲い込み’が起こっている可能性があり、細胞内の過剰な遊離鉄が多くの細胞での傷害を惹起するとの考えから、私たちはDIMES(dysregulation of iron metabolism and energy synthesis)症候群の概念を提唱している(図4)⁶⁾。

鉄補充の適応

欧米では「機能性鉄欠乏」という診断の基に鉄剤の投与が考慮されており、「生体での造血を維持するための鉄の需要が、利用可能な鉄量を超過している」ことであり、唯一の診断法は、「鉄投与後に有意な造血が認められるか、またはESA使用量が減少する」こととされている⁷⁾。しかし、この考えで鉄剤を投与すると、必ずしも投与された鉄のすべてが造血に利用されていないことを考慮すると、適切な投与基準とはいえないと考えられる。

鉄剤を投与開始する条件としては、他疾患と同様に血清フェリチン値の低下により鉄を投与することに異論はない。CKD患者のような慢性炎症状態では‘鉄の囲い込み’に伴うフェリチンの増加を加味して、非CKD患者より高い血清フェリチン値を欠乏状態の指標とする傾向にある。日本透析医学会のガイドラインでは100 ng/ml、欧米では200 ng/mlとされるが、血液透析患者を長年治療してきた医師の中からはさらに低い値を提唱する意見もある。

鉄補充の基本

CKD患者においても、鉄は一旦生体内に投与された鉄を体内から除去する生理的なメカニズムは存在しないため、消化管を介した吸収の段階での調節を受ける経口投与が最も安全である。但し、経口鉄剤の投与が困難な場合に限り、鉄の投与は経静脈的に行なうことになる。経静脈的投与の方が経口投与より効果が早く確実にあらわれるとされているが、「経静脈的投与された鉄の造血への利用率」は炎症状態・鉄投与量そしてESAに影響され、CKD患者ではほぼ40～80%と考えておく必要があり、利用されなかった残りの鉄はいずれかの細胞で‘鉄の囲い込み’を受けて造血系以外の細胞にとどまることを考慮する必要がある⁸⁾。

結論

CKD患者における腎性貧血治療においては、慢性炎症状態にあるため、単にエリスロポエチンの合成低下だけではなく、骨髄での造血低下そしてサイトカインやヘプシジンなどの作用を介した鉄の代謝異常(‘鉄の囲い込み’)による利用障害が病態を複雑にしていると考えられる。炎症状態は単に造血系での鉄代謝のみならず全身の細胞での鉄動態に影響を与えるため、一旦体内に投与した過剰な鉄は生理的には除去されないことを考慮し、常に鉄剤投与を行なう場合には慎重でありたい。

文献

- 1 Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 94.
- 2 Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 16.
- 3 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011.
- 4 Otaki Y, Nakanishi T, Hasuike Y, Moriguchi R, Nanami M, Hama Y, Izumi M, Takamitsu Y. Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1030.
- 5 Nanami M, Ookawara T, Otaki Y, Ito K, Moriguchi R, Miyagawa K, Hasuike Y, Izumi M, Eguchi H, Suzuki K, Nakanishi T. Tumor necrosis factor-alpha-induced iron sequestration and oxidative stress in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2495.
- 6 中西 健. 透析患者における‘鉄の囲い込み’異常(DIMES症候群)—MIA症候群はDIMES症候群で起こるか—. *日本透析医会雑誌* 2004; 19: 468.
- 7 Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Department of veterans affairs cooperative study group on erythropoietin in hemodialysis patients: Diagnostic value of iron indices in hemodialysis patients receiving epoetin. *Kidney Int* 2001; 60: 300.
- 8 Beshara S, Sorensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Langstrom B, Antoni G, Danielson BG, Lundqvist H. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol* 2003; 120: 853.
- 9 Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 8): viii7.

Question

Answer

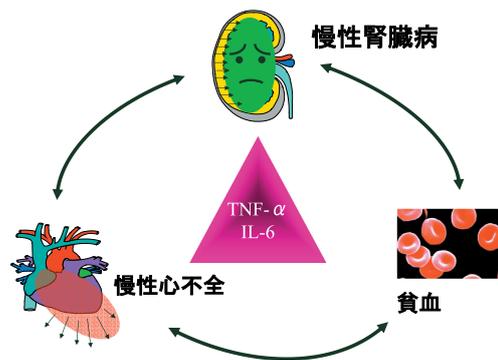
Q-17 腎性貧血治療は心機能改善や腎保護作用を有していますか？

A-17 慢性腎臓病 (CKD) は心血管病 (CVD)

の独立した危険因子であることが注目されていますが、貧血の改善は、心拍数・心拍出量を有意に減少させ、左室心筋重量係数 (LVMI) の改善および最大酸素消費量の増大をもたらすことが知られており、慢性的な貧血の存在が心臓の仕事量の増加とそれに伴う心肥大を惹起し、心不全へと発展させると考えられます。治療抵抗性の重症慢性心不全を合併した患者において、同時に合併する貧血をrHuEPOと鉄剤の静注投与により是正した群では、是正しなかった群に比して心機能 (NYHA重症度の改善) とともに腎障害の増悪が抑制されたことが報告され、慢性腎不全—腎性貧血—慢性心不全の密接な悪循環として、"Cardio-renal anemia syndrome (CRA症候群)" という概念が提唱されています⁹⁾ (図5)。そのために腎機能障害を有する慢性心不全において、最も確実性の高い治療法としてrHuEPO製剤と鉄剤による貧血の治療が推奨されています。また腎機能障害においても、早期からの腎性貧血の改善により透析までの期間を延長できるとの報告もあります。

Q-18 ESA低反応性 (抵抗性) 腎性貧血と鉄代謝の関係をどう考えますか？

A-18 ESA低反応性 (抵抗性) 腎性貧血は、鉄



(Silverberg D. et al Nephrol Dial Transplant 2003)

図5. CARDIO-RENAL ANEMIA syndrome

代謝から見た場合に、鉄貯蔵部位として生体内で最も安全とされるヘモグロビンに鉄が存在しないため、造血に利用されなかった鉄はそれ以外の部位での貯蔵が増加していると考えられるべきでしょう。一般にこのような病態は炎症状態と関連しており、網内系をはじめ全身の細胞での‘鉄の囲い込み’が亢進し、予後不良な病態であると考えられます。

治療法としては、造血を最大限増加させる試みとしてrHuEPOを十分量投与する必要があります。たとえ血清鉄濃度が低下しさらにTSATも低下していても血清フェリチン濃度が300 ng/ml以上なら鉄投与は中止すべきです。補助療法として、4～8週間ビタミンCを経静脈的に投与、およびクエン酸含有透析液を用いることにより貧血の改善を見たとの報告もあります。

3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患，病態に，どのように使用するか

(3)消化器内科：消化器疾患における鉄剤使用

竹内 健 浜松南病院 消化器病・IBD センター

消化器内科における鉄欠乏

鉄欠乏性貧血の原因として消化管からの出血は重要である。一方，消化管悪性腫瘍や炎症性腸疾患でみられる貧血では，単に病変からの出血による鉄喪失のほかに慢性炎症が原因となる貧血 (anemia of chronic disorders: ACD) が起こっている可能性がある。ここでは消化管病変が主要因となっている鉄欠乏性貧血の診断・治療の考え方について述べる。

消化管出血（消化管悪性腫瘍を除く）

胃・十二指腸潰瘍では腹痛，特に上腹部痛，吐・下血，黒色便などの症状とともに病変からの出血のために鉄欠乏性貧血をとまうことが多い。胃・十二指腸潰瘍の発症・再発に *Helicobacter pylori* 菌の関与が明らかになっている¹⁾が，消化管に潰瘍性病変がなくとも *H. pylori* 菌が長期感染していることが鉄欠乏性貧血と関連することが報告されている²⁾。さらに，非ステロイド性消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) や低用量アスピリンによる消化管障害は胃・十二指腸潰瘍だけではなく，小腸を含め広く消化管全体に影響が及ぶことがカプセル内視鏡や小腸ダブルバルーン内視鏡などの普及により明らかになってきている^{3,4)}。特に高齢者の鉄欠乏性貧血をみた際には心房細動や心筋梗塞などの循環器疾患，脳梗塞や整形外科疾患の既往・合併について問診し，これらの薬剤を服用していないかチェックすることが重要である。胸やけ，げっぷなどの症状がおこる胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) でも，潰瘍などの粘膜障害を伴っている場合は鉄欠乏性貧血の原因となりうる。

このような消化管出血が原因の貧血では，潰瘍などの病変に対する治療に加えて鉄剤の投与を行う。胃・十二指腸潰瘍では， H_2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬などの制酸薬を使用するが，これらの薬剤は鉄の吸収を妨げるために経口鉄剤を使用する際には注意が必要である。また，経口鉄剤の副作用には悪心，腹痛，下痢などの消化器症状が多く，潰瘍の症状と区別が困難になることがある。さらに服用により黒色便となることで潰瘍からの出血のモニターが困難になるため，急性期には投与量を計算し静注療法を行なう。

炎症性腸疾患

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) において，貧血は頻度の高い合併症のひとつであり，腹痛・下痢といった消化器症状とともに患者の生活の質 (Quality of Life) に多大なる影響を与えている。約3分の1のIBD患者がヘモグロビン値で12 g/dl未満の貧血であるという報告もある⁵⁾。また，鉄欠乏状態はIBD患者では高い頻度で認められている⁶⁾。

IBDでは病変からの出血だけではなく，食欲低下に伴う食餌中の鉄分及びビタミンなどの摂取不足，十二指腸あるいは小腸末端の病変による栄養素の吸収障害を起こしうる。併発した腸管狭窄や瘻孔が原因で盲管症候群をおこし葉酸・ビタミン B_{12} が不足することもある。治療に使用するチオプリンなどの免疫調節剤は骨髄抑制による汎血球減少を起こす可能性もあり貧血の原因は多様である (表1)。

最近，以上の原因とは別にIBDや消化管悪性腫瘍などによる慢性炎症状態において，生体が貧血状態に陥るACDの機構が解明されてきた。

表1. 炎症性腸疾患患者における貧血の原因

1. 腸管の病変部位からの出血.
2. 腸管病変のため、鉄やビタミンなどの栄養素の吸収障害.
3. 食欲低下、食事制限による栄養素の摂取不足.
4. 慢性炎症に基づく貧血 (anemia of chronic disorders: ACD).
5. 治療に用いる薬剤の副作用 (アミノサリチル酸製剤、チオプリン製剤など).

表2. 炎症性腸疾患患者における鉄剤投与

1. 炎症性腸疾患の貧血治療はまず、原病の炎症を抑えることである.
2. 経口鉄剤の投与はときに病状の悪化・再燃の原因となることがあり、鉄剤は原則として静注が望ましい.
3. 静注鉄剤は次の場合、絶対適応となる.
 - 1) Hb < 10 g/dl
 - 2) 経口鉄剤が嘔気などで飲めない場合
 - 3) 経口鉄剤に反応しない場合

炎症により免疫担当細胞から誘導されるサイトカインが肝細胞に働くことにより、鉄代謝ホルモンであるヘプシジンが分泌され、これが消化管において粘膜細胞からの鉄吸収および脾臓におけるマクロファージの鉄代謝を制御することにより、生体における鉄利用を制約することが明らかとなってきた。

IBD患者では、貧血のスクリーニングを定期的に行うことが重要である。腹痛、下痢などの臨床症状がなくとも、内視鏡で活動性病変が見つかることは稀なことではない。通常、血算に加えフェリチン、トランスフェリンの測定を行う。可溶性トランスフェリン受容体の測定がIBDにおける鉄欠乏性貧血とACDの鑑別に有効との報告があるが、保険適応ではなく一般的ではない。

IBDにおける貧血の治療の第一は、疾患の活動性を抑え緩解状態にすることである。ACDを併発している場合には、鉄剤の投与は鉄過剰状態をおこす可能性がある。鉄欠乏性貧血があれば鉄剤の投与が必要となるが、IBDでは出来得る限り鉄剤の投与は静注で行うべきである。約90%の経口鉄剤は吸収されずに排泄されるが、

IBDでは過剰な鉄が活性酸素を誘導し腸管の炎症を誘発あるいは増悪することが報告されているためである^{7,8)}。また、静注鉄剤は経口剤よりもより早くかつ長い効果が報告されている⁹⁾。さらにACDにはエリスロポエチンが有効であることが報告されている^{10,11)}。本邦では現時点で保険適応ではないが、静注鉄剤無効症例に使用できるようになることを期待したい。表2にIBDにおける鉄剤の使用法をまとめた。

文献

- 1 日本消化器病学会Helicobacter pylori治験検討委員会. Helicobacter pylori治験ガイドライン. 日消誌 1999; 96: 169–207.
- 2 DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and Helicobacter pylori infection: a review of the evidence. Am J Gastroenterol 2005; 100: 453–459.
- 3 Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, Sugano K, Iida M. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 490–496.
- 4 Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. Gastroenterology 2005; 128: 1172–1178.
- 5 Oldenburg B, Konigsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJM. Iron and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 429–438.
- 6 Gisbert J, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1299–1307.
- 7 Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 543–548.
- 8 de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1097–1105.
- 9 Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2503–2509.
- 10 Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus

S, Bauditz J, Gasché C, Lochs H, Raedler A. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 619–623.

- 11 Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, Gangl A, Lochs H. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 782–787.

Question

Answer

Q-19 炎症性腸疾患 (IBD) 患者における適正な経口鉄剤の使用法を教えてください。

A-19 IBD患者における鉄剤の投与は、出来る限り静注が望ましいことは本文で述べたとおりです。しかし、実際の診療では静注は困難な

ことが多いと思われます。IBD患者でのエビデンスはありませんが、吸収効率を考慮すれば1日投与量は最高でも100 mgが適当と思われます。徐放錠は上部小腸では吸収されないばかりか、クローン病などで腸管狭窄があった場合に潰瘍などをつくる恐れがあり使用を控えるべきです。

Q-20 IBD患者における貧血のスクリーニングは？

A-20 血算、血清フェリチン、トランスフェリン、血清鉄、総鉄結合能 (TIBC) に加えCRPによる炎症の評価も必要です。ヘモグロビン12 g/dl以下で血清鉄値も低いものにも関わらず、血清フェリチンが低値とならない場合はACDを考慮しなければなりません。血清可溶性トランスフェリン・レセプターも鉄欠乏性貧血とACDの鑑別には有効であり、ACDでは低値を示すことがわかっています。

3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患，病態に，どのように使用するか

(4)腫瘍内科：がん化学療法に伴う貧血

鳥本悦宏 旭川医科大学病院 腫瘍センター

がん患者にみられる貧血

化学療法を受けている癌患者に貧血を認めた場合には，その患者の背景に応じて種々の原因を考えなければならない。表1に示すように，がんの進行や病態そのものに関連した貧血が，単独，あるいは組み合わさって存在していることが多い。加えて，化学療法による骨髄抑制作用や腎障害の増悪なども考慮しなければならない。最近では，慢性疾患に伴う貧血 (anemia of chronic disease: ACD) の病態が明らかとなり，がん患者における貧血の理解も進んでいるが，詳細は他稿に解説されているのでそちらをご参照したい。

がん化学療法中の貧血への対処法

このように，化学療法中のがん患者の貧血の原因は多岐にわたっており，それらの要因が貧血にどの程度関与しているかによってその対応も異なっている。出血が明らかで止血が可能な場合や腎性貧血に対してエリスロポエチン (EPO) が使用できる場合，不足する栄養素の

表1. がん患者に見られる貧血

がんの進行・病態に関連した貧血
出血 (消化管，泌尿器・婦人科領域など)
溶血 (リンパ系腫瘍に合併する自己免疫性溶血性貧血など)
造血抑制 (腫瘍細胞の骨髄浸潤)
腎機能不全
栄養失調 (鉄欠乏，ビタミンB ₁₂ 欠乏，葉酸欠乏など)
慢性炎症による貧血
化学療法に関連した貧血
骨髄抑制
腎障害 (特にシスプラチンなどを含む化学療法)
溶血 (微小血管障害など)

補給が可能な場合などもあるが，それ以外は現在国内で使用できるものは赤血球輸血のみである。赤血球輸血は貧血による臨床症状やヘモグロビン値を速やかに改善できるが，輸血に伴う副反応 (溶血，肺障害，アレルギー反応など)，うっ血性心不全，感染症 (肝炎ウイルスやHIV，細菌の混入など) に加えて長期にわたる場合は鉄過剰症が問題となる。

日本には，がん患者の貧血に対する輸血の開始時期と目標とすべき指標に関する明らかなエビデンスやガイドラインはなく，各施設，医師の裁量に任されているのが現状である。急性の出血による貧血や明らかな臨床症状 (浮腫，多呼吸，頻脈，高度の倦怠感や胸痛など) を有する場合は輸血の適応であることは異論のないところと考えられるが，軽度の臨床症状に留まるものや無症状の場合は判断に迷う。化学療法に伴う貧血の程度は施行される回数が進むにつれ高度になりやすく，また，以前の化学療法で高度の貧血が出現したかどうか，使用している抗がん剤に骨髄抑制や腎障害を来しやすいものがあるかどうかといった情報も輸血開始を決める際の参考になる。表2は米国WHOの化学療法による貧血毒性の基準を示したものである¹⁾。重症に相当するヘモグロビン値<8.0 g/dlは，貧血の臨床症状を呈しやすいため，入院で

表2. 貧血毒性基準 (NCI/WHO Scale)

グレード	重症度	ヘモグロビン濃度 (g/dl)
0	なし	正常
1	軽度	10~正常
2	中等度	8~9.9
3	重度	6.5~7.9
4	生命を脅かす	<6.5

正常：男性14~18 g/dl，女性：12~16 g/dl

NCI: National Cancer Institute

WHO: World Health Organization

(文献1より改編)

は、7 g/dlを下回るようなら輸血を施行しているところが多く、輸血によりヘモグロビン値を6~8 g/dlに維持するというのが一般的ではないかと思われる。しかしながら、目標とするヘモグロビン値に関しては、合併症の有無や生活状況、年齢なども考慮する必要がある。心血管系や呼吸器系の合併症を有する症例では貧血に対する耐性がなく、また、外来で仕事をしながら化学療法を受けている場合ではヘモグロビン値を入院より高めに設定する必要がある、ヘモグロビン<8 g/dlが輸血の1つの目安とする場合もある。最近、外来化学療法は増加傾向にあり貧血に対する対応を個別に考慮する必要に迫られている。本ガイドラインの主旨である鉄剤使用に関しては、慢性的な出血に伴う鉄欠乏性貧血以外には適応がなく、特にACDはしばしばがん患者に見られ、鉄欠乏性貧血と間違いやすいが、体内の鉄は欠乏状態になく鉄の利用障害であり鉄剤投与の適応はないだけでなく鉄過剰症をきたす可能性があり注意を要する。

欧米では、がん化学療法に伴う貧血にEPOなどの赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agents: ESA) の使用が勧められてきた^{2,3)}。輸血の頻度を少なく出来るだけでなく、軽度の貧血から使用でき、正常に近いヘモグロビン値を維持できることから高いQOLの維持やperformance statusの改善も図られてきた。しかし、最近、化学療法を施行していないがん患者やヘモグロビン値を12 g/dl以上に維持した

ESA使用症例の生存期間が、非使用症例よりも短いことや血栓症の発症率が高いことが明らかとなり、米国National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインでは⁴⁾、治療期間中(治療開始から終了後6週間程度)の貧血以外でのESAの使用や、治癒可能な治療を受けている症例でのESA使用を制限している。わが国でも化学療法に伴う貧血に対して第三相試験が進行中でありその結果が待たれるところである。

文 献

- 1 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3. <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>
- 2 Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE; American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 132-149.
- 3 Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 258-270.
- 4 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.

3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患，病態に，どのように使用するか

(5)産婦人科：妊婦貧血，過多月経などに伴う貧血への鉄剤使用

杉村 基 順天堂大学医学部 産婦人科学講座

産婦人科領域における貧血と鉄欠乏の概念と定義

貧血とは単位容積血液中の赤血球数またはヘモグロビン重量が減少している状態を指す。

産婦人科領域では妊娠に伴う妊婦貧血，婦人科領域では子宮筋腫による過多月経に伴う鉄欠乏性貧血が代表例である。子宮筋腫といった過多月経を伴う婦人科疾患では，通常，一般的な鉄欠乏性貧血と同様の取り扱いとなる。しかしながら，妊婦において最もよくみられる貧血は循環血液量の増加による生理的血液希釈に鉄需要の亢進が加わった結果生じる貧血であり，診断管理は婦人科疾患例での鉄欠乏性貧血と一部異なる。

病態

非妊時と妊娠時では鉄吸収排出が異なる点に加え，妊娠時の血液希釈のプロセスを理解する必要がある。食事により摂取される鉄の量は1日約10 mgで吸収される量は約1~2 mgである。女性ではヘモグロビン鉄は1700 mg貯蔵鉄は300

mgとされ，便，尿，汗といった生理的鉄喪失量は1日約1 mgであるが，女性の場合には月経によりさらに排出される。1日平均約0.75 mgあり，過多月経は容易に鉄欠乏を惹起する。

妊娠時には胎児胎盤に300 mg，母体ヘモグロビン量に500 mg，排泄される鉄280 mgをあわせ約1000 mgの余分な鉄摂取が必要とされる。妊娠中循環血漿量は非妊時の45%の増加があり，その結果，希釈性も加わった妊娠貧血の原因となる。そのため，1日当たり量に換算すると2~4 mg，経口摂取量としては1日20~40 mg多く摂取することが考慮される(図1)。ただ，十分な補充がなされた場合，母体赤血球増加に伴い，赤血球内貯蔵される鉄は約500 mgとなり分娩時出血量が多くない場合，妊娠終了とともに母体に還元されることになる¹⁾。

診断

貧血の診断は常に鉄芽球性貧血，急性出血，再生不良性貧血，溶血性貧血，白血病，巨赤芽球性貧血など偶発症として遭遇する貧血症の鑑別を念頭において対応する必要がある。ヘモグロビン値とともに白血球数，血小板値にも注意を払う。血小板減少を伴い貧血症を示すものには骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)もあり特発性血小板減少性紫斑病との鑑別を要する。再生不良性貧血と並んで妊娠中増悪しやすいため，これら貧血症を念頭に鑑別診断を行い，安易に鉄欠乏性貧血と診断すべきでない。

妊娠していない婦人科疾患を背景とした貧血および妊娠9週未満の妊娠初期においては血液の希釈が軽度

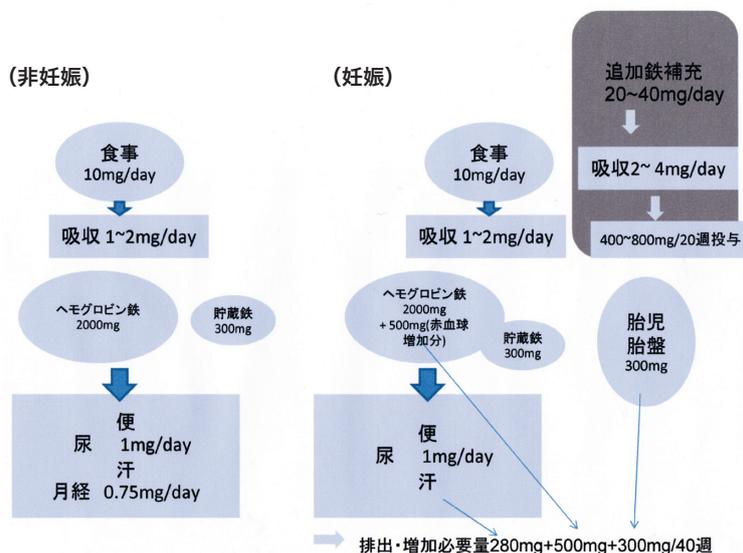


図1. 非妊産女性並びに妊婦における鉄の動態

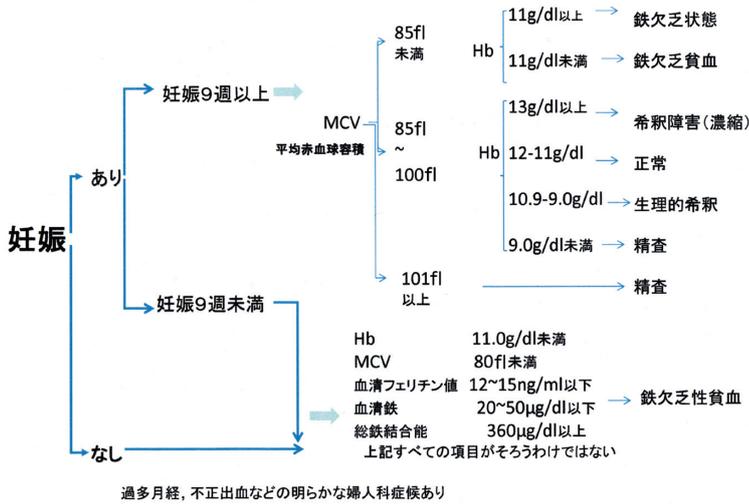


図2. 鉄欠乏性貧血の検査所見

であるためヘモグロビン値11 g/dl未満および/またはヘマトクリット値33%未満を貧血とする意見が一般的である。鉄欠乏性貧血の検査所見としては図2が参考となる。特に鉄欠乏性貧血と二次性貧血における鉄の動態を比較すると、血清鉄はどちらも減少するが総鉄結合能は前者で増加するのに対し、後者で低下する。血清フェリチン値は前者で低下するが、後者では不変か上昇する。婦人科疾患の有無の診断には内診、理学的診断とともに超音波診断などの画像診断が有力である。過多月経の診断は詳細な問診が重要であるが本人は自分が過多月経であるのかそうでないのか判断しかねている例が多い。

妊娠9週以降では図2のような診断管理が提案される。1991年の日本産科婦人科学会栄養問題委員会では妊娠に起因する貧血でヘモグロビン値11 g/dl未満および/またはヘマトクリット値33%未満のものをいい、小球性低色素性であり、血清鉄低下、TIBC上昇などの鉄欠乏が確認できるものを妊娠性鉄欠乏性貧血としている²⁾。

管理, 治療

妊娠していない婦人科疾患を背景とした貧血、並びに妊娠9週未満の例においてはヘモグロビン値11 g/dl未満および/またはヘマトクリット値33%未満を貧血とし治療する。

妊娠9週以降ではヘモグロビン値11 g/dl未満および/またはヘマトクリット値33%未満で

MCVが85 fl未満では経口の鉄剤投与を行い、経口剤の投与が困難な場合にのみ注射薬とする。経口剤には錠剤、カプセル剤、シロップ剤といった剤形がある。以前は鉄吸収を若干阻害するため緑茶、コーヒーを禁止し、吸収促進を目的としてビタミンC摂取を推奨したが、現在の鉄剤は吸収がよいため特別の指示はしない。MCVが85 fl以上ではヘモグロビン値が9 g/dl程度までは鉄分を多く含む食事療法を行うのが一般的である。ヒジキ、ハウレンソウ

などは単位重量当たりの鉄含有が大きいため推奨されるが、レバーなど脂溶性ビタミン(ビタミンA)を豊富に含む食材は胎児への蓄積毒性を考慮して鉄補充目的としては奨めない。妊娠中の鉄剤の補充は母体、胎児の予後(周産期予後)の明らかな改善が示されているわけではないが、妊娠28~32週における母体ヘモグロビン値と児体重の関連ではヘモグロビン値が10.0~10.9 g/dlで児体重が最も大きく、胎児発育遅延の発生率が低いと報告されている³⁾。妊娠前期並びに妊娠後期での貧血検査結果により鉄剤投与を含めた指導が奨められる。

一方、妊娠初期は妊娠悪阻による血液濃縮を伴いやすい。ヘマトクリット値と深部静脈血栓症発症リスクの明らかな相関関係は示されていないが、同時期に深部静脈血栓症発症例が多いことが報告されている⁴⁾。

文献

- 1 Maternal physiology. In: Williams Obstetrics, 22nd ed. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III, Wenstrom KP eds, McGraw-Hill Companies, Inc., New York; 2005, p130
- 2 日本産科婦人科学会・栄養問題委員会報告：妊婦貧血の現状分析並びに用語・診断基準に関する解説。日産婦誌 1991; 43: 1183.
- 3 貝原 学, 丸本百合子, 小林拓郎. 妊婦における血液希釈ならびに貧血と胎児の発育. 日産婦誌 1984; 36: 1983.
- 4 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上克, 安達知子. 日本産婦人科新生児血液学会血栓症調査委員会, 産婦人科血栓症調査結果の最終報告と静脈血栓症予防ガイドラインについて. 日産婦新生児血会誌 2004; 14: 5-6.

3 各領域別鉄剤使用法：どのような疾患，病態に，どのように使用するか

(6)小児科：小児の鉄欠乏と鉄剤使用，未熟児から思春期まで

北島晴夫 あいあいキッズクリニック

小児の鉄欠乏の特徴

小児期は，急速な成長が特徴であり，成長に見合った鉄分の補充がないと，容易に鉄欠乏に陥る。鉄欠乏は，貧血など様々な障害を起こすが，乳幼児期に起こる精神運動発達の遅れは，鉄剤使用によっても正常化しないといわれ，見逃せない病態である。鉄剤使用に当っては，鉄過剰を招かぬよう，鉄の過不足を適正に評価する必要がある。

小児の鉄欠乏の重要性

小児の診療において，鉄欠乏にしばしば遭遇する。出生時3 kgほどの体が，1年で3倍，思春期には約15倍に成長するわけで，それに見合った鉄分の補給がないと，鉄欠乏が発生する。

鉄欠乏というと，鉄欠乏性貧血が連想されるが，貧血は鉄欠乏がかなり進行した状態であり，前駆状態においても，組織鉄の減少による鉄欠乏症状が現れることに留意したい。

表1に小児の貧血症状と鉄欠乏症状をまとめた。食欲低下は，全年齢を通じて鉄欠乏の重要

な徴候である。異食症の一種である氷食症は，氷を食べずにいられない，という症状で，鉄欠乏初期から見られ，小児期には鉄欠乏にほぼ特異的である。中枢神経系の症状として重大なのは，乳幼児にみられる精神運動発達の遅れである。貧血にまで至った場合，遅れは，鉄剤使用によっても正常化しないといわれ，2歳頃までに完了するはずの神経の髄鞘化が，鉄欠乏によって阻害されるためと説明されている¹⁾。長期に観察した報告では，思春期になっても，認知，運動，情緒などに障害が残るといわれる²⁾。また，思春期女子において，貧血のない鉄欠乏によって記憶力，注意力が低下することを証明した報告もある³⁾。

このように，鉄は重要なミネラルであるが，一方で，鉄過剰は活性酸素を介して組織を障害することが知られ，著者らの検討でも，低出生体重児において，血清フェリチン値（貯蔵鉄量）と血清AST値（組織障害度）の間に有意な相関が見られた（図1）。

鉄剤使用に当っては，一般血算，赤血球恒数，血清鉄値，総鉄結合能，血清フェリチン値などにより，鉄の過不足を適正に評価する必要

表1. 小児にみられる主な貧血症状と鉄欠乏症状

区 分		症 状
貧血		皮膚・爪・粘膜蒼白，心雑音，動悸，息切れ，頭痛，めまい，易疲労，筋肉痛，耐寒性低下，腹痛，便秘，下痢
鉄欠乏	消化器	食欲不振（→発育不良），異食症（含む氷食症）
	中枢神経	精神運動発達の遅れ（乳幼児），自律神経発達の遅れ（乳幼児），記憶力低下，集中力低下，自律神経失調症（寝起き不良，OD），無気力
	循環器	運動後心拍数回復時間遅延
	筋肉	筋持久力低下
	免疫	細胞免疫低下，好中球貪食能低下

（匙状爪，萎縮性舌炎，嚥下障害は，小児ではまれ。）

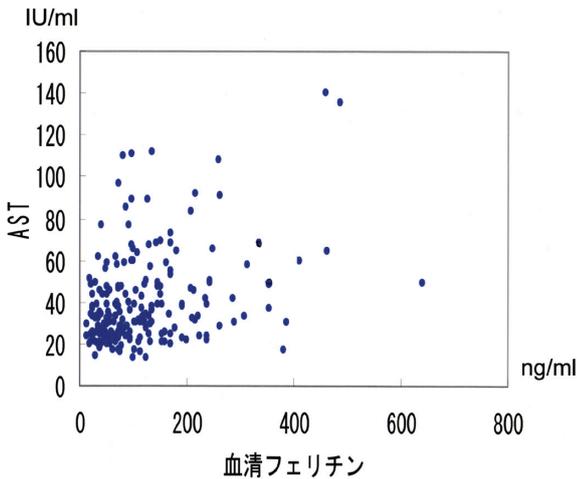


図1. 低出生体重児における血清フェリチンとASTの相関関係 (r=0.32 p<0.000002 n=196)

がある。

小児の鉄欠乏の注意すべき危険因子

①未熟児：生後1～2ヶ月からみられる，造血能の弱さに起因する未熟児早期貧血は，近年，エリスロポエチンで治療されるが，高まった造血により鉄需要が増大し，鉄欠乏に陥ることがある。また，生後3ヶ月過ぎからは，出生時体内鉄量の不足（母体からの鉄移行量は体重におよそ比例する）が原因の鉄欠乏性貧血がみられる（未熟児晩期貧血）。

②過度の牛乳栄養：牛乳1日600 ml以上を3ヶ月以上続けた場合に鉄欠乏性貧血が起こりうる。低蛋白血症，便潜血陽性を伴う。牛乳貧血と呼ばれる。

③採血機会が多い：アレルギー疾患，血液疾患，腎疾患，心疾患などで，定期的採血が原因と思われる鉄欠乏をみることがある。

④激しい運動：足底への衝撃（footstrike）が強い運動を長期に続ける場合，足底血管の踏み潰しによる溶血が起こり，血色素鉄が尿中へ漏出して鉄欠乏が起こる。スポーツ貧血と呼ばれる。

⑤思春期女子：体格の増大，月経，食事制限などが鉄欠乏を招く。

表2に小児の鉄欠乏診療にあたっての留意点をまとめた。

表2. 小児鉄欠乏診療にあたっての留意点

- ①小児期，貧血のない鉄欠乏も1つの病態と考える。
- ②小児の鉄欠乏は，中枢神経系の障害を起こす危険性がある。
- ③鉄剤使用は，鉄過剰を回避すべく，適正な診断の下に行う。

文献

- 1 Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. Food Nutr Bull 2003; 24: S104.
- 2 Lozoff B. Iron deficiency and child development. Food Nutr Bull 2007; 28: S560.
- 3 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. Lancet 1996; 348: 992.

Question

Answer

Q-21 小児の鉄欠乏をどう診断すべきですか？

A-21 一般血算，赤血球恒数，血清鉄値，総鉄結合能，血清フェリチン値を測定します。血清フェリチン値<12 ng/ml，総鉄結合能>360 μg/dl，トランスフェリン飽和率* <16%のいずれか2つ以上を満たせば鉄欠乏と診断できます。未治療の鉄欠乏性貧血であれば，すべてを満たします。
*（血清鉄値÷総鉄結合能）×100

Q-22 小児の鉄欠乏はどう治療したらよいですか？

A-22 鉄剤を経口投与します。貧血のない鉄欠乏で3ヶ月，鉄欠乏性貧血で4～5ヶ月間が目安です。インクレミンシロップ，フェロミア顆粒，フェロミア50 mg錠のいずれかが，治療効果，コンプライアンス，副作用の面から使いやすいでしょう。貧血が回復しても，貯蔵鉄が満たされたわけではないことに注意します。鉄欠乏の原因治療がなされていない場合，3～4ヶ月ごとの血液検査が必要です。

III 補遺

補遺1 エリスロポエチン使用による至適ヘモグロビン濃度と鉄剤使用

中西 健 兵庫医科大学 内科学 腎・透析科

**エリスロポエチン使用による至適ヘモグロビン濃度
—— [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」より]¹⁾**

十分量の赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agents: ESA) および鉄剤の使用により腎性貧血を健常人レベルまで是正することにより、循環器系合併症を軽減し患者予後の改善につながるとの仮定により、これを証明するための大規模多施設無作為化比較対照試験であるNormal hematocrit試験²⁾が1998年に、CREATE試験³⁾、CHOIR試験⁴⁾などの結果が2006年11月に公表されたが、ヘモグロビン値の正常化による心血管系イベントの減少効果を認めずむしろ増加する可能性があることが報告された。これを受けて、「ヘモグロビンを上昇させることにより心血管事象の減少・患者予後が改善する」との仮定が必ずしも正しくないことが明らかとなり、目標ヘモグロビン値の最大値を12 g/dlにすることが推奨されている。そこで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』においても一般の血液透析患者のヘモグロビンの減量・休薬基準をこの値に定めている。但し、腹膜透析及び保存期腎不全患者での目標では、ダルベポエチンアルファの治験において、ヘモグロビン高値群 (11.0~13.0 g/dl) とヘモグロビン低値群 (9.0~11.0 g/dl) に分けて比較

したところ、心血管事象発生率には差がなく、QOLや左室心筋重量係数 (LVMI) は高値群で良好であるとの結果を踏まえ、ヘモグロビン値11.0~13.0 g/dlが推奨されている (表1)。

但し、これまでのガイドラインは欧米の研究を基に作成されてきたが、先述の大規模臨床試験の結果は必ずしも日本人に当てはめることができないため、「腎性貧血治療においてESA製剤のみならず鉄剤により如何にヘモグロビン値をコントロールするか」という課題での日本人を対象にしたエビデンスの構築が待たれている^{5,6)}。

赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) にて治療中の鉄剤使用

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』では、ESA療法を受けている慢性腎臓病患者の鉄の評価には、トランスフェリン飽和率 (TSAT) と血清フェリチン濃度を標準的検査として用い、鉄補充療法の開始基準は、TSAT20%以下、及び血清フェリチン濃度100 ng/ml以下とすることが意見として記されている¹⁾。また、血清フェリチン濃度による鉄過剰の検出に関しては、Q&Aを参照願いたい。

血液透析患者は、ダイアライザー内への残血と採血検査のため年間約2,000 mgの鉄を喪失すると想定されているが、消化管よりの鉄の供給

では十分補いきれない。そのためESAによる造血が維持されている患者では鉄補給を行わない限りいずれ鉄欠乏に陥るとの危惧がある。日本透析医学会および欧米のガイドラインでは経静脈的投与による補充を推奨している。但し、近年の報告では経口的投与においても

表1. 慢性腎臓病 (CKD) 患者の目標Hb濃度¹⁾ : 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」による

透析患者	右以外の透析患者	活動性の高い比較的年若者
目標ヘモグロビン値 (g/dl)	10 ~ 11	11 ~ 12
減量・休薬基準 (g/dl)	12	13
腹膜透析及び保存期腎不全患者	右以外の腹膜透析及び保存期腎不全患者	重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者
目標ヘモグロビン値 (g/dl)	11 ≤ヘモグロビン	11 ≤ヘモグロビン
減量・休薬基準 (g/dl)	13	12

表2. 現在使用可能または開発中の赤血球造血刺激因子製剤

赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents: ESA)

- 1) 遺伝子組換え製剤 (rHuEPO)
- 2) NESP (novel erythropoiesis stimulating protein: darbepoetin alpha)
- 3) C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator)
- 4) 合成ペプチド性EPO受容体作動薬 (HematideTM)

高度のフェリチンの上昇なしにヘモグロビン濃度を上昇させることができるなどの報告もあり、鉄補充のために血清フェリチン濃度上昇を伴うのがよいのかどうかも議論のあるところである⁷⁾。

また、腹膜透析患者および保存期腎不全患者ではいずれのガイドラインも経口的投与を推奨しており、経口投与で十分効果が認められない場合に経静脈的投与への変更を推奨している。

赤血球造血刺激因子製剤

エリスロポエチン (EPO) の補充には遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) に加えてEPOの構造を一部改変して生体内半減期を延長させた製剤なども開発され、総称してESAの用語が用いられるようになっている (表2)。

rHuEPOの発売後、腎性貧血治療は大きく改善したが、薬剤の半減期が短いため頻回投与を要する点が問題とされていた。そのため、腎性貧血患者にrHuEPOを投与している場合に、目標ヘモグロビンを超えた時に投与を中止し、再度ヘモグロビンが低下した場合に再投与した結果、ヘモグロビン濃度は目標ヘモグロビンを挟むレベルで増減を大きく繰り返すことになるが、これをヘモグロビンサイクリングとよび透析患者の循環器負荷や動脈硬化を進行させるのではないかと危惧されている。そこで半減期の短い点を克服するために①従来のrHuEPO

に新たな糖鎖を結合し半減期を静注・皮下注投与時ともに約3倍延長させた製剤であるNESP (novel erythropoiesis stimulating protein: darbepoetin alpha)、②エポエチンベータとポリエチレングリコールにより化学合成され血中消失半減期が大幅に延長され、静脈内投与および皮下投与のいずれにおいても月1回の投与で貧血治療が可能なcontinuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) に加えて、③rHuEPOとはまったく異なる新規の合成ペプチド性EPO受容体作動薬であるHematideTMもすでに本邦を含めた臨床使用及び治験が開始されている。

文 献

- 1 日本透析医学会第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ. 2008年度版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会誌 2008; 41: 661.
- 2 Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. 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.
- 3 Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355: 2071.
- 4 Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355: 2085.
- 5 NKF-KDOQI. CPG and CPR 3.2. Using Iron Agents. Am J Kid Dis 2006; 47: 58.
- 6 Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1.
- 7 Lenga I, Lok C, Marticorena R, Hunter J, Dacouris N, Goldstein M. Role of oral iron in the management of long-term hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 688.

補遺2 エリスロポエチンを使用した自己血輸血

紀野修一 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部

貯血式自己血輸血 (PABD)

貯血式自己血輸血 (preoperative autologous blood donation: PABD) は、手術前に自己の血液を採取保存し、手術時の出血に対して用いる方法である。PABDには、①同種血輸血による感染症伝播や同種免疫抗体産生を阻止する効果、②患者に対し病気と闘うという意識をもたせる効果、③外科医に対し術中出血量を低減させ血液製剤の適正使用に対する意識を向上させる効果、などのメリットがある^{1,2)}。しかし、手術前の限られた時間内に貯血を行う必要があるため、採血による貧血を改善させるため鉄剤と共にしばしばエリスロポエチン (EPO) の使用が必要になる。

出血予備量からみたPABDの適応

PABDにおいて貯血量を決める因子は、周術期の出血量と患者の出血に対する予備力である。出血予備量は患者の術前ヘモグロビン値、体重、併存疾患などに依存し、同程度の出血量の手術でもPABDの適応や貯血量は異なる。図1は術前ヘモグロビン値別に輸血の必要性をシミュレ-

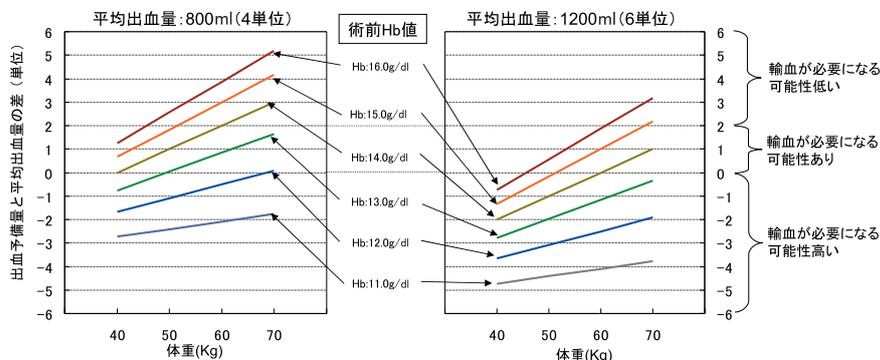
ーションしたものである。出血予備量と平均出血量の差が負の場合は輸血の必要性が高く、正の場合は低い。また、術前のヘモグロビン値が高いほど、体重が重いほど輸血の必要性は低くなる。このシミュレーションからPABDの適応は図2のようにまとめられる¹⁾。

PABDにおけるEPOの効果

PABDでは短期間に1600 ml程度までの血液を採取するため、採血を行なうたびに貧血は進行する。貧血に対して内因性EPOによる赤血球産生の亢進がみられるが、貯血前のヘモグロビン値が低い症例や体内貯蔵鉄が少ない症例では、手術までにヘモグロビン値が回復しないことがある。そのためPABDではリコンビナントEPO (rHuEPO) が用いられる。Goodnoughらは、貯血に際しrHuEPOを使用した群とプラセボ群の2群を用いた二重盲検群間比較試験で、rHuEPO使用群で有意に赤血球産生量が多いことを示した (図3)³⁾。rHuEPOを用いることで貯血開始1週間後には1単位、4週間後には5単位の赤血球が産生される。rHuEPOの投与量と赤血球産生量には相関関係が

あり⁴⁾、rHuEPOによる赤血球産生は年齢や性別には無関係とされる⁵⁾。

我が国においては、前田ら⁶⁾、立花ら⁷⁾が整形外科疾患患者の自己血貯血に対するrHuEPOの効果を実験的に検証した。いずれの報告においてもPABDにおけるrHuEPOの有用性と安全性が確認されている。



$$\begin{aligned} \text{出血予備量(単位)} &= \frac{\text{全身状態が許容しうる血液喪失量(ml)}}{200[\text{ml}]} \\ &= \frac{\text{全身状態が許容しうるヘモグロビン喪失量[g]}}{\text{術前Hb値}[\text{g/dl}] \times 2 [\text{dl}]} \\ &= \frac{(\text{術前Hb値} - \text{輸血開始Hb値})[\text{g/dl}] \times \text{循環血液量}[\text{dl}]}{\text{術前Hb値}[\text{g/dl}] \times 2 [\text{dl}]} \end{aligned} \quad \begin{aligned} \text{循環血液量}[\text{dl}] &= \frac{\text{体重}[\text{Kg}] \times 70 [\text{ml/Kg}]}{100[\text{ml/dl}]} \end{aligned}$$

図1. 出血予備量と輸血の必要性 (輸血開始ヘモグロビン値を10 g/dlと仮定したシミュレーション)

A: 平均出血量: 800 ml (4単位)					B: 平均出血量: 1200 ml (6単位)				
Hb値 (g/dL)	体重 (Kg)				Hb値 (g/dL)	体重 (Kg)			
	40	50	60	70		40	50	60	70
11.0	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12.0	○	○	○	△	○	○	○	○	○
13.0	○	△	△	△	○	○	○	○	○
14.0	○	△	△	×	○	○	○	△	×
15.0	△	△	×	×	○	○	△	△	×
16.0	△	×	×	×	○	△	△	△	×

○: 自己血貯血の必要性高い [出血予備量-平均出血量] ≤ 0
 △: 自己血貯血の必要性あり 0 < [出血予備量-平均出血量] ≤ +2
 ×: 自己血貯血の必要性なし +2 < [出血予備量-平均出血量]

(文献1を改変)

図2. 貯血式自己血輸血の必要性
 A: 平均出血量を800 mlとした場合
 B: 平均出血量を1200 mlとした場合

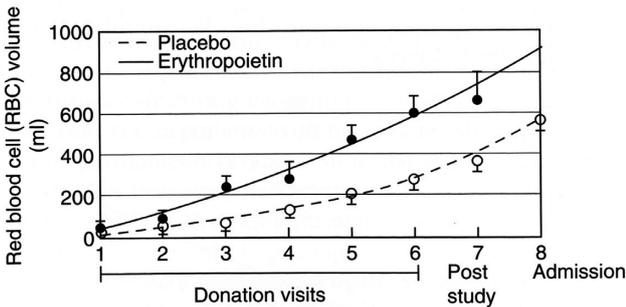


図3. 自己血貯血におけるエリスロポエチン使用群とプラセボ群の赤血球産生量
 PABD時の赤血球産生量をエリスロポエチン使用群 (n=21, ●) とプラセボ群 (n=23, ○) で比較した。グラフ上の各点は貯血時点 (donation visit) における計算上の赤血球産生量 (ml) を示す。それぞれの群の赤血球産生量は多項式回帰曲線で示される。1回目の貯血から2回目の貯血までは平均3.5日、3回目までは7.2日、4回目までは10.6日、5回目までは14.2日、6回目までは17.6日、7回目 (貯血終了時) までは20.9日、8回目 (入院) までは26.3日であった。
 (文献3から引用)

PABDにおけるEPOの使用法

貯血式自己血輸血の手順を**図4**に示す。rHuEPOの保険適用は、①貯血量が800 ml以上で1週間以上の貯

血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血、②貯血開始前のヘモグロビン濃度が、体重70 kg以上の場合は13 g/dl以下、体重70 kg未満の場合は14 g/dl以下の患者に投与する場合には限られている。

PABDを行なうためには貯血前患者のヘモグロビン値と体重から出血予備量を推定し、予想される出血量に応じて適応を決定する。rHuEPOはPABDを行う際に患者の造血能を向上させるために有用な薬剤である。

文 献

- 脇本信博. 貯血式自己血輸血の現状と将来展望. 日内会誌 2004; 7: 1370.
- 脇本信博. 外科領域における輸血と血液製剤の現状と展望. 自己血輸血. 日外会誌 2005; 1: 23.
- Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW. Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. Transfusion 1992; 32: 441.
- Goodnough LT, Verbrugge D, Marcus RE, Goldberg V. The effect of patient size and dose of recombinant human erythropoietin therapy on red blood cell expansion. J Am Coll Surg 1994; 179: 171.
- Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: The effects of age and gender. J Lab Clin Med 1995; 126: 57.
- 前田平生, 東 博彦, 遠山 博, 平嶋邦猛, 進藤裕幸, 小川暢也. 整形外科領域における自己血輸血を用いた手術施行患者に対するエポエチンベータ (EPOCH) の

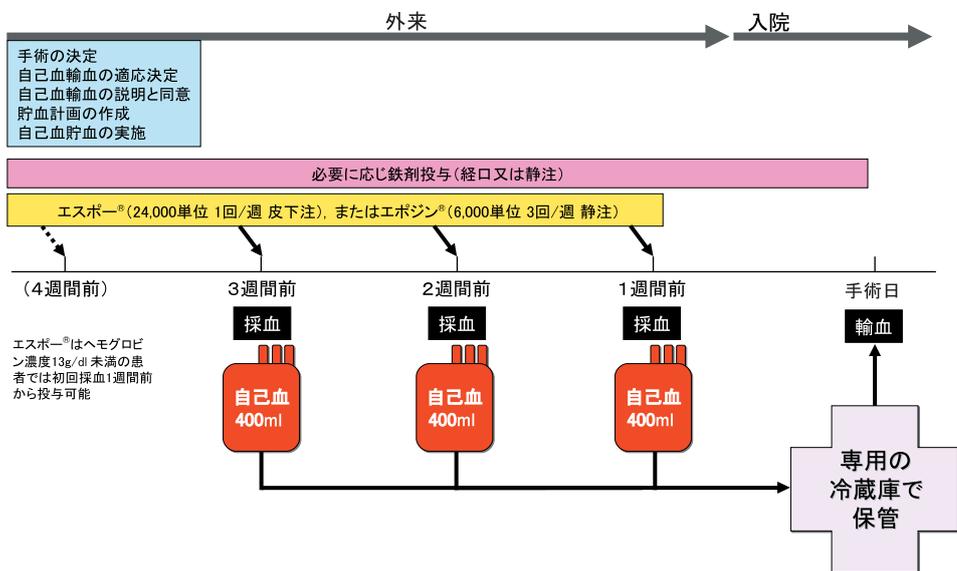


図4. 貯血式自己血輸血の方法

- 臨床評価—プラセボを対象とした二重盲検群間比較試験—。医学のあゆみ 1992; 161: 163.
- 7 立花新太郎, 杉岡洋一, 高久文麿, 山村秀夫. 整形外科領域の術前貯血式自己血輸血方に対するrecombinant human erythropoietin (KRN5702) 皮下投与の臨床評価—プラセボを対象とした多施設二重盲検群間比較試験—。医学のあゆみ 1993; 167: 661.
- 8 Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: The relevance of storage iron. Vox Sang 1998; 75: 128.
- 9 佐川公矯, 面川 進, 古川良尚. 自己血輸血の指針改訂版(案). 自己血輸血 2007; 20: 10.

Question Answer

Q-23 自己血貯血ではどのように鉄剤を使用すべきですか？

A-23 鉄を体内に十分貯蔵している健常人でも、赤血球産生量が通常の3倍を超えると造血に必要な鉄を十分には供給できません。外因性

エリスロポエチン (EPO) 投与時には、赤血球産生量は通常の4倍以上になり相対的鉄欠乏状態が生じます⁸⁾。したがって経口又は静注で鉄を補給し、トランスフェリン飽和率を高く維持する必要があります。貯血前の鉄貯蔵量が十分な場合、外因性EPOの効果は最大限に発揮されます。

自己血輸血の指針改定版(案)では鉄剤投与について、「採血1～2週前から経口投与を開始することが望ましい。鉄剤の経口投与量としては、成人では100～200 mg/日、小児では3～6 mg/kg/日とする。経口摂取が困難な場合、あるいは効果が不十分と考えられる場合に静脈内投与を行なうが、ショック、血管痛などの副作用に注意し、慎重に対処する。また、鉄過剰にならないように投与量に留意する」と記載しています⁹⁾。

Q-24 自己血貯血における保険診療上の留意点を教えて下さい。

A-24 保険診療上の留意点を表にまとめました。平成20年度から貯血時に用いたrHuEPOの薬剤料が認められるようになりました。

表

自己血貯血料の新設に伴うエリスロポエチン製剤の算定に係る留意点

改正前	改正後
保険発第127号(平成5年11月30日; エボジン注1500, 同3000及び同6000) 保険発第41号(平成7年3月17日, エスポー皮下用6000, 同9000, 同12000及び同24000)	保医発第0329003号 (平成18年3月29日)より抜粋
(1)本剤の効能効果 貯血量が800 ml以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血	(1)本剤の効能効果 従来通り
(2)保険適用上の取扱い	(2)保険適用上の取扱い
①保険請求が認められるのは、貯血開始前のHb(ヘモグロビン)濃度が、体重70 kg以上の場合は13 g/dl以下、体重70 kg未満の場合は14 g/dl以下の患者に限られる。	①従来通り
②自己血輸血を実施した場合についてのみ、本剤に係る薬剤料の請求が認められるものであること。	②削除
③薬剤の投与開始月と自己血輸血の実施月とが異なる場合は、本剤の投与開始月には注射料(外来)のみ算定し、自己血輸血実施月に薬剤料を算定すること。	③削除
(3)請求上の取扱い	(3)請求上の取扱い
①診療報酬明細書の摘要欄には、貯血量、本剤を投与する前の患者の体重及びHb濃度を記載すること。	①従来通り
②(2)の③の場合にあっては、本剤の投与開始月の診療報酬明細書の摘要欄に、本剤を投与した旨を記載すること。	②削除
③(2)の③の場合にあっては、薬剤料は注射欄に記載すること。	③削除

自己血貯血料の新設に伴うエリスロポエチン製剤の算定に係る留意点：保医発03005001号 平成20年3月5日

第10部 手術 <通則4>

手術当日に、手術(自己血貯血を除く)に関連して行う処置(ギブスを除く)の費用及び注射の手技料は、術前、術後にかかわらず算定できない。また、内視鏡を用いた手術を行う場合、これと同時に内視鏡検査料は別に算定できない。

⇒ 自己血貯血に関連して行う処置の費用及び注射の手技料は算定できる。

第2節 輸血料 (19)

自己血を採血する際の採血バッグ並びに輸血する際の輸血用回路及び輸血用針の費用並びに自己血の保存に係る費用は、所定点数に含まれ別に算定できない。なお、自己血の採血に伴うエリスロポエチンに係る第2章第6部第1款注射実施料については、自己血貯血の所定点数とは別に算定する。

⇒ 自己血貯血に伴うエリスロポエチンの注射実施料は貯血とは別に算定できる。

自己血貯血料の新設に伴うエリスロポエチン製剤の算定に係る留意点 (保医発03005001号) 等に関する疑義解釈：平成20年5月9日

(問54) 自己血貯血を行った際のエリスロポエチンの薬剤料は、どのように算定するのか。

(答) 自己血貯血に伴う薬剤料であり、K940の薬剤として算定する。

⇒ 自己血貯血に関連して行うエリスロポエチンの薬剤料は算定できる。

脇本信博. 自己血輸血に関するQ & A (第2報) —平成18年度診療報酬改訂後の変更点について—, 自己血輸血 2006; 19: 101–107から引用

補遺3 輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法

小澤敬也 自治医科大学 内科学講座 血液学部門

輸血後鉄過剰症

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) などの骨髄不全症候群では、治療が奏効しない場合は赤血球輸血を繰り返さざるを得ない場合が多い。そのような場合、輸血後鉄過剰症による臓器障害 (心不全, 肝硬変, 糖尿病など) がやがて問題となってくる。我が国では、長い間、メシル酸デフェロキサミン (デスフェラル) という注射製剤が唯一の鉄キレート剤であったが、2008年に経口鉄キレート剤のデフェラシロクス (エクジェイド) が認可された。

輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法の意義

輸血後過剰症患者にデフェロキサミン連日投与を行なうと、血清フェリチン値と肝鉄量の低下、肝機能障害の軽快や心機能の改善がみられるが、さらに一部の症例では造血状態も改善し、輸血必要量の減少が報告されている¹⁾。

最近の学会報告によると、生存期間が鉄キレート療法により延長することがMDS患者で示されており (図1)、鉄過剰による心不全や肝不

全などが予後に大きな影響をもたらしているものと思われる。

経口鉄キレート剤 (デフェラシロクス) の登場

注射製剤のデフェロキサミンによる治療の場合、連日投与を行なわないと明瞭な治療効果が得られない²⁾。経口鉄キレート剤として新しく開発されたデフェラシロクスは血中半減期が長く、1日1回朝食前の空腹時服用 (推奨初回投与量は20 mg/kg) で有効血中濃度を維持できる。

輸血後鉄過剰症の診療ガイド

厚生労働省特発性造血障害調査研究班では平成19年度に輸血後鉄過剰症の診療ガイドを策定したが、その内容は下記の通りである (図2)³⁾。

1. 対象疾患と鉄キレート療法の目的

赤血球輸血依存 (月2単位以上の赤血球輸血を6ヶ月以上継続と定義) の状態で、少なくとも1年以上の余命が期待できる患者が対象となる。

2. 輸血後鉄過剰症の診断基準と臓器障害

下記の2項目の両方に当てはまる場合を輸血後鉄過剰症と診断する。

- ① 総赤血球輸血量20単位 (小児の場合、ヒト赤血球濃厚液50 ml/体重kg) 以上。
- ② 血清フェリチン値 500 ng/ml以上。

臓器障害に関しては、心不全・不整脈、肝機能障害・肝硬変、耐糖能低下などの所見を認め、血清フェリチン値の上昇や総輸血量の増加に伴って出現または増加することで、鉄過剰との関連性が疑われる。

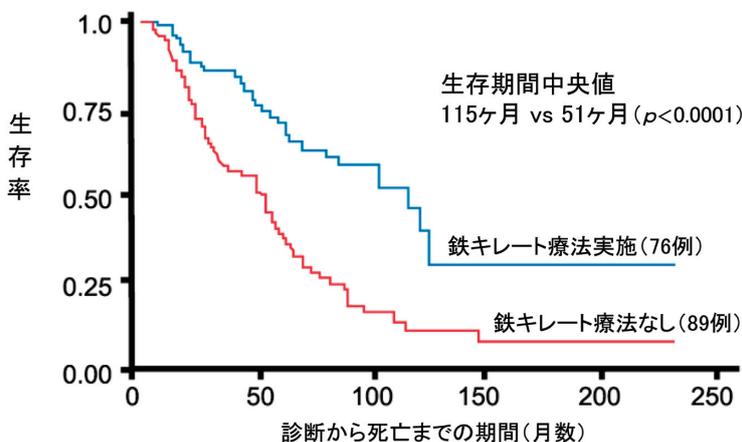


図1. MDS患者の生存期間：鉄キレート療法の有無による違い (Rose C et al. ASH2007, abstract 249)

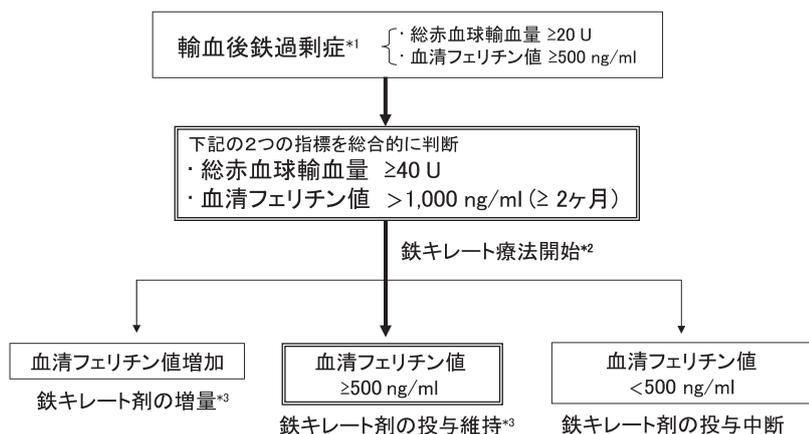


図2. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド（フローチャート）

*1：赤血球輸血依存状態（ ≥ 2 単位/月の赤血球輸血を6ヶ月以上継続）にあり、1年以上の余命が期待できる例

*2：鉄の体内蓄積量の指標として、少なくとも3ヶ月に1回血清フェリチン値を測定すること。

*3：鉄キレート剤の使用中は、腎機能・肝機能・感覚器に有害事象が出現する可能性があるため、腎機能検査・肝機能検査を定期的に、視力検査・聴力検査を毎年実施すること。

3. 鉄キレート療法の開始基準

輸血後鉄過剰症において、下記の1と2の両者を考慮して鉄キレート療法を開始する。

- 1) 2ヶ月間以上にわたって血清フェリチン値が1,000 ng/ml以上。
- 2) 総赤血球輸血量40単位（小児の場合、ヒト赤血球濃厚液100 ml/体重kg）以上。

なお、血清フェリチン値と総輸血量は、鉄過剰状態の指標としてはいずれも絶対的なものではない。血清フェリチン値は様々な病態で高値を示すことがある。また、慢性的な出血や溶血などにより、総輸血量がかなり多くなっても鉄過剰を来さないケースもある。治療が奏効して輸血不要となった場合は、明瞭な鉄過剰があったとしても、鉄キレート療法を必要としないことも多いと思われる。

4. モニタリングと治療について

輸血依存の患者では、血清フェリチン値を定期的（少なくとも3ヶ月に1回）に測定する。

臓器障害については、心エコー検査、肝機能検査、CT検査またはMRI検査、耐糖能検査〔尿糖、血糖値、グリコアルブミン（輸血している場合は、ヘモグロビンA1cの値は参考とならない）の測定〕などについて、定期的実施する。

鉄キレート療法は、血清フェリチン値を500~1,000 ng/mlに維持するように行なうこととする。500 ng/ml以下となった場合は、鉄キレート剤を中断する。

文 献

- 1 Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, Boesen AM, Ellegaard J. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996; 94: 288-299.
- 2 Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, Nakao S, Nakahata T, Harada M, Murate T, Ozawa K; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol* 2007; 78: 487-494.
- 3 Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Nakao S, Ohyashiki K, Matsumura I, Kohgo Y, Niitsu Y, Kojima S, Ozawa K. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2008; 88: 30-35.

補遺4 鉄代謝のバイオマーカー

生田克哉 高後 裕 旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

血清鉄

血液中において鉄は、分子量約8万のトランスフェリンと呼ばれる蛋白に結合した形で全身に運搬されているが、血清鉄は、トランスフェリンに結合した鉄量を示している。

血清鉄は、鉄欠乏や鉄過剰といった生体内の鉄の状態変化の有無を確認するために、最も広く検査される項目である。血清鉄の正常値は施設によって異なるものの概ね70~160 μg/dlであるが、その解釈には注意が必要である。鉄は消化管から吸収され、血液中に入ってトランスフェリンと結合して運搬され、骨髄中の赤芽球をはじめとした全身の細胞に取り込まれて利用され、寿命を迎えた赤血球が網内系マクロファージで破壊されて鉄が再び放出され再利用されるといった一連の動きを呈しており、血清鉄は、採血時におけるそうした鉄の動的平衡状態を示している。そのため、ある一点での検査で全身の鉄代謝の状態を全て反映しているわけではない。例えば、血清鉄は、食後には消化管から流入した鉄がトランスフェリンと結合するために増加するし、鉄剤を服用後には増加することが知られているため、留意が必要である。血清鉄は、生体内鉄代謝を調べる際に最も基本となる検査項目であることは間違いないが、少なくとも血清鉄のみではなく、他の関連指標と組み合わせて、鉄代謝状態の把握が必要である。

不飽和鉄結合能 unsaturated iron binding capacity (UIBC)と総鉄結合能total iron binding capacity (TIBC)

UIBCとは、まだ鉄と結合していないトランスフェリンと結合しうる鉄量を示したものである。これに対してTIBCとは、血液中に存在するすべてのトランスフェリンに結合しうる鉄量を示すものである。そのため、血清鉄を含めるとこれら三者の関係は、

$$\text{血清鉄} + \text{UIBC} = \text{TIBC}$$

として表わされる。

生体が鉄欠乏に傾くと、肝臓におけるトランスフェリンの合成が増加し、UIBCおよびTIBCは増加するため、生体内鉄代謝の状態を推測するのに非常に有用である。しかし、トランスフェリンが肝臓で合成されることから、例えば栄養状態が悪化した際や、肝硬変などで肝合成能が低下した際などにはそれを反映して低下があることがあり、結果の解釈に注意が必要な場合もある。

トランスフェリン飽和率

血液中の全トランスフェリンのうち、鉄を結合しているものの割合を示す指標であり、以下の式で表わされる。

$$\text{トランスフェリン飽和率 (\%)} = [\text{血清鉄} (\mu\text{g/dl}) / \text{TIBC} (\mu\text{g/dl})] \times 100$$

通常血液中では30%程度のトランスフェリンしか鉄で飽和されていないが、鉄過剰症などではこの値が上昇してくる。

血清フェリチン

フェリチンは、肝細胞をはじめとした各種細胞内に存在する分子量約45万の蛋白であり、H-サブユニットとL-サブユニットと呼ばれる2つの異なるサブユニットが計24個集合し、大きな殻状構造を形成し、その中に鉄を格納する機能を有する。フェリチンは、鉄が過剰に存在すると、それによる細胞障害を防ぐために発現が亢進するが、血液中でも検出され、その濃度は全身の鉄の貯蔵状態をよく反映するものと知られ、生体内鉄貯蔵を示すマーカーとして広く利用されている。

血清フェリチンが低下を示している際には、

生体は鉄欠乏状態にあると考えると問題ないが、増加している際には解釈に必要な場合がある。血清フェリチンは、もちろん生体が鉄過剰に傾き、鉄貯蔵量が増加した際にも増加するが、鉄貯蔵量が変化しなくても炎症状態においては炎症性サイトカインの影響などを受け増加を呈することがある。

可溶性トランスフェリン・レセプター

トランスフェリン・レセプター1 (TfR1) の細胞外ドメインが切断されて血液中に放出されたものであり、1986年に高後らによって初めて発見された^{1, 2)}。これは、骨髄赤芽球の全TfR1発現量とよく相関しており、骨髄赤芽球における細胞内鉄濃度、および骨髄における造血能を反映するとされている。貯蔵鉄量とは反比例する。

鉄欠乏性貧血と慢性疾患に伴う貧血との鑑別診断³⁾、慢性疾患に伴う貧血に合併した鉄欠乏性貧血の診断^{4, 5)}とその治療のために極めて重要である。生体内鉄代謝マーカーとして有用であるが、我国では未だ測定が広く普及していないのが現状である。

ヘプシジン

ヘプシジンは、肝臓で産生されて血液中を循環し、消化管からの鉄吸収を抑制し、また、網内系マクロファージからの鉄放出も抑制することで、生体内鉄代謝を負の方向に傾ける鉄代謝調節因子である。ヘプシジンの活性型は25アミノ酸からなるため抗体の作製が困難とされ、その前駆体のプロヘプシジンを測定するキットは市販化されているが⁶⁾、ヘプシジンそのものを測定できる信頼性・簡便性を備えた測定法が確立されていないのが現状である。血清ヘプシジンを測定できるようになると、各種の病態における鉄代謝の把握がさらに進むことになり、臨床の場での測定が広く可能になることが強く望まれる。

文献

- 1 Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, et al. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 64: 277–281.
- 2 Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70: 1955–1958.
- 3 Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KN, Bayne RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385–390.
- 4 Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052–1057.
- 5 Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, Sthoeger ZM. Diagnosis of Iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 2002; 162: 445–449.
- 6 Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, et al. Prohepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735–743.

Question

Answer

Q-25 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の分類をどのように考え、鉄代謝のマーカーをどのように使用したら良いでしょうか？

A-25 鉄欠乏は生体貯蔵鉄が減少または枯渇した状態で、「貧血のない鉄欠乏」と「鉄欠乏性貧血」に大別されます。一般的に貯蔵鉄の指標として血清フェリチンの測定が有用で、その値が12 ng/ml以下では間違いなく鉄欠乏状態にあります。ただし、血清フェリチン値は、貯蔵鉄増加の他、炎症、腫瘍などの疾患でもその影響を受けて上昇することがあり、解釈にあたって注意が必要です。臨床的に鉄欠乏性貧血と診断するには、貧血であることと、鉄欠乏状態があることの2つを満足する必要があります。貯蔵鉄が枯渇すると、肝臓でのフェリチン合成の低下とそれと鏡像的にトランスフェリン合成の上昇(TIBCの上昇として表わされる)が生じるため、本学会指針の鉄欠乏の診断に関する記載で

は、貯蔵鉄低下（鉄欠乏）の指標として血清フェリチンとTIBCの増加が有用であることを述べています。血清鉄は血清中のトランスフェリンに結合した鉄の値を示し、その低下は、組織鉄欠乏ばかりでなく二次性貧血でも網内系細胞への鉄貯留によりその低下が生じることがあるため、貯蔵鉄低下の指標としての特異性は高くありません。トランスフェリン飽和率（TSATと表現されることがある）は、血清鉄値をTIBCで割った値で、赤血球前駆細胞への鉄の取り込みに直結していますので、低い場合には鉄欠乏性貧血を強く疑いますが、二次性貧血の可能性を除外する必要があります。腎性貧血ではトランスフェリン飽和率が20%以下で血清フェリチン値が100 ng/ml以下で、鉄欠乏状態と診断してよいとされていますが、この基準は二次性貧血の1つである腎性貧血患者を対象とした鉄剤使用における判断基準であり、本治療指針の鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の診断基準とは別個の考え方で立てられていることをご承知ください。

Q-26 腎性貧血を扱う領域で機能性鉄欠乏（functional iron deficiency）やTSATなどの用語が使われていますが、これまでの血液学で鉄欠乏性貧血を扱う領域で使用する用語と違いがあるようですが、どう考えたら良いのでしょうか？

A-26 腎性貧血では、エリスロポエチンなどの赤血球増加因子と鉄剤の併用が、ヘモグロビンの改善効果が強いことから、それらの現象を説明しエリスロポエチンと鉄剤使用の臨床的利便性のために、機能性鉄欠乏（functional iron deficiency）など新たな用語が使われていると理解しています。機能性鉄欠乏の用語は、二次性貧血とくに腎性貧血での鉄の利用障害、エリスロポエチン使用時の貯蔵鉄から骨髓赤血球造血への鉄の供給が不十分な際に生じる病態に対応し、腎性貧血治療時の反応を理解するのに便利であることから使用されていると考えられますが、一般の鉄代謝における「貯蔵鉄が枯渇している鉄欠乏」とは別の概念として捉えておくことが良いでしょう。また、「機能性」鉄欠乏に対して、「絶対的」鉄欠乏という用語が使われることもあります。鉄欠乏の定義自体が、生体貯蔵鉄が欠乏している状態をすでにさしているため、あえて「絶対的」という言葉を使用する必要はないでしょう。現在、ヘプシジンははじめ二次性貧血に伴う鉄代謝異常の病因・病態究明が急速に進んでいますので、鉄欠乏、貯蔵鉄の利用障害を生じさせている病態を理解・整理しながら用語が使われるのが良いでしょう。

IV 付録

略語リスト

%transferrin saturation もしくは transferrin saturation	TSAT	トランスフェリン飽和率
8-hydroxy-2deoxyguanosine	8-OHdG	8-ヒドロキシデオキシグアノシン
anemia of chronic disease もしくは anemia of chronic disorders	ACD	慢性疾患に伴う貧血
C-reactive protein	CRP	C反応蛋白
cardio-renal anemia syndrome		CRA症候群
cardio-vascular diseases	CVD	心血管事象
ceruloplasmin	CP	セルロプラスミン
chronic kidney disease	CKD	慢性腎臓病
continuous erythropoietin receptor activator	C.E.R.A.	
divalent metal transporter 1	DMT1	
duodenal cytochrome b	Dcytb	
dysregulation of iron metabolism and energy synthesis	DIMES	
erythropoiesis stimulating agents	ESA	赤血球造血刺激因子製剤
erythropoietin	EPO	エリスロポエチン
ferroportin	FPN	フェロポーチン
functional iron deficiency		機能性鉄欠乏
gastroesophageal reflux disease	GERD	胃食道逆流症
hemoglobin	Hb	ヘモグロビン
hemosiderin		ヘモジデリン
inflammatory bowel disease	IBD	炎症性腸疾患
interleukin-1 β	IL-1 β	インターロイキン1 β
interleukin-6	IL-6	インターロイキン6
iron deficiency anemia	IDA	鉄欠乏性貧血
iron refractory iron deficiency anemia	IRIDA	鉄剤不応性鉄欠乏性貧血
labile iron pool	LIP	不安定鉄プール
left ventricular mass index	LVMI	左室心筋重量係数
mean corpuscular hemoglobin	MCH	平均赤血球血色素量
mean corpuscular hemoglobin concentration	MCHC	平均赤血球血色素濃度
mean corpuscular volume	MCV	平均赤血球容積
myelodysplastic syndrome	MDS	骨髄異形成症候群

略語リスト

myoglobin	Mb	ミオグロビン
National Cancer Institute	NCI	国立がん研究所
National Comprehensive Cancer Network	NCCN	全米総合がん情報ネットワーク
non-steroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs	非ステロイド系消炎鎮痛薬
non-transferrin-bound iron	NTBI	非トランスフェリン結合鉄
novel erythropoiesis stimulating protein	NESP	
perioperative autologous blood donation	PABD	貯血式自己血輸血
quality of life	QOL	生活の質
reactive oxygen species	ROS	活性酸素
recombinant human erythropoietin	rHuEPO	遺伝子組み換え ヒト・エリスロポエチン製剤
serum ferritin	SF	血清フェリチン
serum iron		血清鉄
soluble transferrin receptor	sTfR	可溶性トランスフェリン・レセプター
soluble transferrin receptor-ferritin index	sTfR-F index	sTfR・log血清フェリチン指数
total iron binding capacity	TIBC	総鉄結合能
transferrin	Tf	トランスフェリン
transferrin receptor 1	TfR1	トランスフェリン・レセプター 1
transferrin receptor 2	TfR2	トランスフェリン・レセプター 2
unsaturated iron binding capacity	UIBC	不飽和鉄結合能
World Health Organization	WHO	世界保健機構

Q&Aリスト

- Q-1**16
鉄剤には、経口用と注射用とがあるが、両剤の使い分けあるいは切替えのポイントがあれば教えてください。
- Q-2**16
血清フェリチン値が高く、TIBC、血清鉄値が低い患者に、静注鉄剤投与の可否は？
- Q-3**17
鉄欠乏性貧血の患者に静注で鉄剤を投与する場合、添付文書にはブドウ糖液で希釈すると書かれていますが、ブドウ糖液でなければならない理由を教えてください。あるいは生理的食塩水でもよいのでしょうか？
- Q-4**19
血清フェリチン値が慢性炎症や悪性腫瘍に伴う貧血（ACD）で増加するのはなぜですか？
- Q-5**20
甲状腺機能低下症に伴う貧血の発症機序は？
鉄欠乏性貧血を合併しやすいのはなぜですか？
- Q-6**29
レバーは鉄が多く含まれていると聞いていますが、レバーは嫌いです。何か良い方法はありますか？
- Q-7**29
鉄分を強化した食品を教えてください。
- Q-8**34
鉄過剰ではどうして細胞障害がおこるのですか？
- Q-9**34
鉄が細胞や生体が生きて行く上で必須なのはどのようにしてですか？
- Q-10**37
経口鉄剤と静注鉄剤との同時投与は効果的ですか？
- Q-11**37
経口鉄剤を投与したが貧血が回復しません。何故、効果がないのですか？
- Q-12**37
鉄剤を緑茶、コーヒーと共に飲んでも鉄欠乏性貧血治療効果は変わりませんか？
- Q-13**39
輸血と静注鉄剤の投与を同時に行なってもよいですか？
- Q-14**40
経口鉄剤とタンニン酸含有食品（お茶、コーヒーなど）との飲み合わせは禁じるべきですか？
- Q-15**40
経口鉄剤と制酸剤、H₂ブロッカー、プロトンポンプインヒビターとの併用はどうでしょうか？
- Q-16**40
経口鉄剤により胃腸障害がでた場合の対策は？
- Q-17**43
腎性貧血治療は心機能改善や腎保護作用を有していますか？
- Q-18**44
ESA低反応性（抵抗性）腎性貧血と鉄代謝の関係をどう考えますか？
- Q-19**47
炎症性腸疾患（IBD）患者における適正な経口鉄剤の使用法を教えてください。
- Q-20**47
IBD患者における貧血のスクリーニングは？
- Q-21**53
小児の鉄欠乏をどう診断すべきですか？

Q-22.....53

小児の鉄欠乏はどうか治療したらよいですか？

Q-23.....60

自己血貯血ではどのように鉄剤を使用すべきですか？

Q-24.....60

自己血貯血における保険診療上の留意点を教えてください。

Q-25.....65

鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の分類をどのように考え、鉄代謝のマーカーをどのように使用したら良いでしょうか？

Q-26.....66

腎性貧血を扱う領域で機能性鉄欠乏 (functional iron deficiency) やTSATなどの用語が使われていますが、これまでの血液学で鉄欠乏性貧血を扱う領域で使用する用語と違いがあるようですが、どう考えたら良いでしょうか？

INDEX

アルファベット

A

anemia of chronic disease; ACD 18, 19, 45, 46, 47

C

Cardio-renal anemia syndrome (CRA症候群) 44

CDC 5, 9

CHOIR試験 56

CKD 41, 42, 43

CREATE試験 56

D

DIMES症候群 42, 43

divalent metal transporter 1 (DMT1) 2

DOPPS研究 41

duodenal cytochrome b (Dcytb) 2

E

ESA 41, 42, 43, 44

ESA低反応性(抵抗性) 44

erythropoiesis stimulating agents (ESA) 41, 43

F

ferroportin 2, 18, 42

ferroportin 1 18, 42

L

Labile iron pool 32

N

Normal hematocrit試験 56

NSAIDs 38

NTBI 32, 33

R

ROS 32, 33, 34

T

TNF α 42

transferrin receptor 1 (TfR1) 2

W

WHO 5, 9

かな

あ

悪性腫瘍 10, 12

悪性貧血 13, 20

い

胃・十二指腸潰瘍 45

胃液 38, 40

胃酸分泌抑制薬 13

萎縮性胃炎 14

異食症 10

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler病) 39

遺伝性ヘモクロマトーシス 8

う

運動選手 7, 39

え

栄養性貧血 5

疫学調査 4

エリスロポエチン (EPO) 19, 20, 41, 42, 43, 48, 58,
59, 60, 61

嚥下困難 10

炎症性サイトカイン 19, 42

炎症性疾患 12

炎症性腸疾患 45, 46, 47

か

化学療法 48, 49

過多月経 50, 51

喀血 39

可溶性トランスフェリン・レセプター 11, 18, 65

関節リウマチ 10, 11, 12, 17

感染症 10, 11, 12, 17

き

機能性鉄欠乏 42

吸収鉄量 6

吸収率 21, 23, 39, 40

急性鉄中毒 14, 37

- 牛乳貧血 53
 凝固因子の異常 39
 巨赤芽球性貧血 50
- く
- クエン酸含有透析液 44
 クエン酸第一鉄ナトリウム 13, 14
 グッドパスチャー (Good pasture) 症候群 39
- け
- 経口鉄剤 13, 14, 15, 35, 36, 37
 経口避妊薬 8
 血液希釈 50
 月経 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13
 月経量 6, 7, 8
 血小板機能異常症 39
 血小板減少 39
 血清鉄 10, 11, 12, 16, 17
 血清フェリチン 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17,
 18, 19, 35, 36, 37, 42, 43, 62, 63, 64, 65
 血清フェリチン値 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 42,
 43
 献血 38
- こ
- 抗凝血薬 38
 行軍ヘモグロビン尿 39
 甲状腺機能低下症 18, 20
 行動異常 10
 国民健康・栄養調査報告 4, 5, 7, 9
 骨髄異形成症候群 13
 骨髄抑制 48
 小麦粉 7, 8
- さ
- 再生不良性貧血 12
 匙状爪 10
 サラセミア 12
- し
- 自己血貯血 58, 59, 60, 61
 自己血輸血 15, 58, 59, 60, 61
 出血予備量 58, 59
 消化管出血 45
 消化器症状 14
 小球性低色素性貧血 10, 18, 19
 小球性貧血 18
 上限値 21
 症候性貧血 18
 静注鉄剤 35, 36, 37
 静注療法 14, 15, 16
 小児期の貧血 8
 静脈内投与 12, 14, 15, 17
 食事摂取基準 21
 食事の鉄 6
 人為的瀉血 39
 心血管病 43
 腎障害 48
 腎性貧血 48
 深部静脈血栓症 51
- す
- 推奨量 21
 推定平均必要量 21
 スポーツ貧血 39, 53
- せ
- 精神運動発達 52
 赤血球恒数 (MCV, MCH, MCHC) 10
 赤血球産生能 6
 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 41, 56, 57
 赤血球破碎症 39
 舌乳頭萎縮 10
 セルロプラスミン (CP) 3
- そ
- 相対的鉄欠乏状態 60
 総鉄結合能 10, 11, 12, 64
 総鉄結合能total iron binding capacity (TIBC) 64

INDEX

総投与鉄量 15, 16

続発性貧血 18

損失量 6, 7

た

胎児発育遅延 51

炭酸マグネシウム 13

タンニン酸 13

ち

貯血式自己血輸血 58, 59, 60

貯蔵鉄の減少 10

貯蔵鉄量 6, 10, 11, 15

て

適正使用 58

鉄過剰 32, 33, 34, 52, 53

鉄吸収 6, 7, 9, 13, 14, 15, 38, 40

鉄吸収阻害 13

鉄吸収率 39, 40

鉄キレート剤 37, 62, 63

鉄キレート療法 62, 63

鉄欠乏性貧血 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20,
38, 39, 40, 52, 53

鉄貯蔵蛋白 11

鉄添加 7, 8, 9

鉄の囲い込み 42, 43, 44

鉄の吸収 6, 7, 13

鉄のサプリメント 7, 8, 9

鉄必要量 6, 13

デスフェラル 62

テトラサイクリン 7, 13

デフェラシロクス (エクジェイド) 62

と

透析 15

特発性肺ヘモジデロシス 39

トランスフェリン (transferrin; Tf) 2, 3, 18, 64, 65,
66

トランスフェリン・レセプター 1 (TfR1) 2, 65

トランスフェリン・レセプター 2 (TfR2) 3

トランスフェリン飽和率 10, 11, 17, 64, 66

な

内膜症 7, 13

に

二次性貧血 18, 19

日本茶 13

日本透析医学会 56

妊娠 7, 8, 10, 12, 13

妊娠悪阻 51

妊婦貧血 50

は

発育発達障害 10

ひ

非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSALDs) 38

ビタミンC 13, 44

必要鉄摂取量 6

非ヘム鉄 2, 6, 21

水食症 52

ピロリ菌 14

貧血毒性 48

貧血のない鉄欠乏 4, 10, 11, 12

ふ

フェリチン 32, 33, 43, 46

フェロポーチン (FPN) 2

副腎皮質ホルモン 38

腹部不快感 14

不飽和鉄結合能 unsaturated iron binding capacity
(UIBC) 64

フマル酸第一鉄 13, 14

へ

閉経 39

ヘプシジン 3, 18, 19, 43, 65, 66

ヘム鉄 2, 6, 7, 21, 23, 38, 40

ヘモグロビン 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17

ヘモジデリン 11, 32, 33

ほ

保健用食品 7

補助食品 7

発作性夜間ヘモグロビン尿症 39

ま

慢性腎臓病 (CKD) 41, 42, 43

慢性鉄毒性 37

み

未熟児晩期貧血 53

む

無酸症 14

め

メシル酸デフェロキサミン (デスフェラル) 62

ゆ

輸血 58, 61

輸血後鉄過剰症 62, 63

よ

溶血性貧血 12

葉酸 8

予防対策 5, 9, 11

り

硫酸第一鉄 13

数字

8-OHdG 32, 34

執筆者リスト

高後 裕	旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授 …ii, 2, 64
生田 克哉	旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 講師 …2, 64
内田 立身	香川県赤十字血液センター 所長 …4, 10, 38
小松 則夫	山梨大学医学部 血液・腫瘍内科学講座 教授 …18
岩田加壽子	三重大学医学部附属病院 栄養管理部栄養指導管理室 室長 …21
加藤 淳二	札幌医科大学 内科学第4講座 教授 …32
小船 雅義	札幌医科大学 内科学第4講座 講師 …32
齋藤 宏	河村病院 顧問医師 …35
中西 健	兵庫医科大学 内科学 腎・透析科 教授 …41, 56
竹内 健	浜松南病院 消化器病・IBDセンター 副院長 …45
鳥本 悦宏	旭川医科大学病院 腫瘍センター センター長 …48
杉村 基	順天堂大学医学部 産婦人科学講座 先任准教授 …50
北島 晴夫	あいあいキッズクリニック 院長 …52
紀野 修一	旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部 部長 …58
小澤 敬也	自治医科大学 内科学講座 血液学部門 教授 …62

(掲載順 ※数字は掲載ページ)

日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会

岩田加壽子	三重大学医学部附属病院 栄養管理部栄養指導管理室 室長
内田 立身	香川県赤十字血液センター 所長
岡田 茂	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 アンチエイジング食品科学講座 教授
北島 晴夫	あいあいキッズクリニック 院長
高後 裕	旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授
齋藤 宏	河村病院 顧問医師
杉村 基	順天堂大学医学部 産婦人科学講座 前任准教授
中西 健	兵庫医科大学 内科学 腎・透析科 教授
新津洋司郎	札幌医科大学 分子標的探索講座 特任教授
前田 貞亮	前田記念腎研究所 武蔵小杉クリニック 理事長・院長
宮嶋 裕明	浜松医科大学 第1内科 准教授

(五十音順)

事務局：鳥本悦宏，生田克哉（旭川医科大学）

鉄剤の適正使用による

貧血治療指針 改訂[第2版]

貧血ガイドライン作成委員会

発行日 治療指針作成委員会

改訂[第2版] 第1刷

発行者 高橋哲雄

発行所 株式会社 響文社

〒062-0011 札幌市豊平区美園11条4丁目2-20

電話(011)831-7146 FAX(011)824-7366

HPアドレス <http://www.kyobunsha.com>

印刷所 株式会社 須田製版

ISBN 978-4-87799-061-9 C3047 ¥1800E

※本誌の著作権は「響文社」にあります。

※本誌の内容を無断で複写・複製・転写すると、著作権・出版権の侵害となる場合がありますのでご注意ください。

※乱丁・落丁のものは小社またはお買い上げ書店にてお取り替え致します。