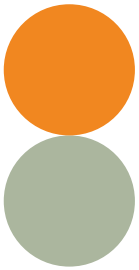
鉄剤の適正使用による
貧血治療指針

改訂［第3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

社団法人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，発展を目的として設立された学術団体である．本学会は，当初，わが国におけるコロイド鉄剤を開発した故妹尾左知丸教授（岡山大学病理学教室）が鉄欠乏性貧血の治療薬である静注鉄剤の普及と鉄欠乏性貧血の診断を含め，広く全国に声をかけ，「鉄代謝研究会」として始まったものである．当時は，放射性同位体を用いたフェロキネティクスの時代から，今も標準的に使用されている血清フェリチンの時代へと移行する節目の時であり，同時に鉄による細胞毒性や発がんに関する研究が飛躍的に進んだ時期でもある．

その後，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い，法人化され現在に至っている．

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きた．

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り，開発国，開発途上国を問わず頻度の高い貧血であり，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，予防対策が継続されている．わが国においても，日本鉄バイオサイエンス学会が，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, 2007 年には改訂第 2 版『鉄剤の適正使用による貧血治療指針』を出版した．

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うけ増加しつつあり，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．さらに，世界的には新たな静注鉄剤も開発され，より安全で持続効果の高い鉄剤が急速に普及しつつある．

鉄剤は歴史的に古くから製造・利用されているものですべてジェネリック薬品

となっており、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が必要である．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，本指針で踏襲されている．また，食事指導は日常臨床における栄養指導にも利用されやすいように，具体的なレシピも加えられている。

鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の診断は，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（total iron binding capacity: TIBC）の数値を用いることにより比較的容易に可能である．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，さらに鉄毒性の本体である自由鉄（non-transferrin bound iron：NTBI）の測定も可能となり、鉄代謝の研究はこれまでの「古典的な領域」から「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のトピックやＱ＆Ａも、第２版と同様に取りあげられ，「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編集されている．

この改訂第３版では，編集責任者，編集者，執筆者が大幅に世代交代し，これからのわが国の鉄代謝研究を担う編集陣になっている．現理事長の豊国伸哉先生，編集委員長の張替秀郎先生をはじめ，ここまでこぎつけてこられた当学会の治療指針作成委員会の皆さんに，長年本指針に取り組んできたものとして，改めてお礼申し上げる．

平成 27 年８月４日

日本鉄バイオサイエンス学会

元代表世話人　高後　裕

Contents　鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂［第３版］

序文　高後　裕……ii

Ⅰ 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血とその治療指針

1 鉄の生理作用と過剰鉄による臓器障害
小船 雅義，加藤 淳二……2

2 生体内の鉄代謝の制御機構
生田 克哉……5

3 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の疫学・症状
小船 雅義……9

4 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防指針（齋藤　宏監修）
小船 雅義，加藤 淳二……14

5 鉄欠乏性貧血の原因
川端　浩……19

6 鉄欠乏性貧血の診断・診断基準（内田立身監修）
藤原　亨，張替 秀郎……22

7 鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血
ⅰ 慢性疾患に伴う貧血（anemia of chronic disease: ACD）
川端　浩……27

ⅱ 亜鉛と銅の欠乏による貧血
林　久男，宮嶋 裕明……30

8 栄養学からみた鉄、鉄摂取の食品メニュー
岩田加尋子……35

Ⅱ 鉄剤適正使用のための指針〈各領域別鉄剤使用法〉

1 鉄剤の臨床効果と使用上の注意（齋藤　宏監修）
小船 雅義……44

2 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
ⅰ 腎臓内科：慢性腎臓病（CKD）の貧血におけるエリスロポエチンと鉄剤の使用
倉賀野隆裕，中西　健……50

ii 消化器内科：消化器内科疾患における鉄剤使用
宮西 浩嗣，加藤 淳二……54
iii 腫瘍内科：がん化学療法に伴う貧血
鳥本 悦宏……56
iv 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……59
v 小児科：小児の鉄欠乏と鉄剤使用，未熟児（低出生体重児）から思春期まで
小林 良二……62

Ⅲ 補遺

補遺１　エリスロポエチンを使用した自己血輸血
紀野 修一……66
補遺２　鉄過剰症の遺伝的素因について
巽　康彰，涌澤 伸哉……69
補遺３　無効造血による貧血と鉄過剰症
藤原　亨，張替 秀郎……72
補遺４　輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法
鈴木 隆浩……74
補遺５　新しい鉄代謝のバイオマーカー：ヘプシジン– 25
友杉 直久……78
補遺６　新しい鉄代謝のバイオマーカー：NTBI
生田 克哉……82

Ⅳ 付録

略語リスト……88
Q&A リスト……90
INDEX……92
執筆者リスト……96

I 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血とその治療指針

1 鉄の生理作用と過剰鉄による臓器障害

小船雅義，加藤淳二　札幌医科大学　腫瘍・血液内科学講座

はじめに

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のみならず，多細胞生物においてはヘモグロビン（hemoglobin: Hb）やミオグロビン（myoglobin: Mb）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（詳細は他稿を参照）．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といえる．

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 ～ 4.5 g で，その 60 ～ 70 % が Hb 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，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ウ蛋白（アコニターゼなど），DNA 合成に不可欠なヘム酵素（リボヌクレアーゼレダクターゼ），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．

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			エネルギー代謝（TCA回路）	微量		
P450			薬物・異物代謝	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			活性酸素の解毒	5	0.004	0.1
RNAレダクターゼ			DNA合成	微量	微量	
フェリチン、ヘモジデリン			鉄貯蔵，解毒，中和	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				3~4.5 g		

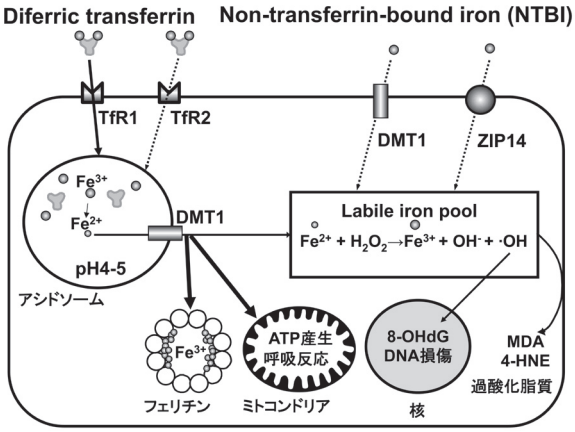


図1．細胞における鉄の利用，貯蔵および毒性（Int J Hematol 2008; 88: 7–15）より引用改編

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（hemosiderin）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（transferrin: Tf）や Hb である．

また，細胞内には微量ながら，labile iron pool 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の報告もある．

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 Tf に結合していない鉄である NTBI（non-Tf-bound iron）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（·OH）を生成する．

·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-OHdG は，DNA 塩基のひとつグアニン残基（G）の C8 位に·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 peroxyl 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発揮する．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．

結　論

生体における鉄の生理的役割とその毒性について述べた．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発揮する．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: 997–1030.
3 McNamara L, MacPhail AP, Mandishona E, et al. Non-transferrin-bound iron and hepatic dysfunction in African dietary iron overload. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 126–132.
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: 2670–2677.
5 Sato T, Machida T, Takahashi S, Iyama S, et al. Fas-mediated apoptosome formation is dependent on reactive oxygen species derived from mitochondrial permeability transition in Jurkat cells. J Immunol 2004; 173: 285–296.

Question Answer

Q-1　鉄過剰ではどうして細胞傷害が起こるのですか？

A-1　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（・OH）を発生させます．・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・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-2　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-2　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 生体内の鉄代謝の制御機構

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

生体内鉄代謝の概要

鉄は，ヘモグロビン（hemoglobin: Hb），DNA合成や呼吸に関与する酵素に必要不可欠な金属元素である．しかし鉄は体内に過剰に存在すると各種フリーラジカルを発生させ，細胞・組織・臓器障害を起こし予後へも悪影響をもたらす．そのため体内における鉄の量は常にある一定の範囲内になるよう調節される必要がある．こうした鉄代謝の調節機構を理解するためには，まず生体内の鉄代謝の概要を理解する必要がある．

鉄は栄養元素の一つであり，食事に含まれる鉄は上部小腸から吸収される．食事中の鉄は，ヘム鉄もしくは非ヘム鉄として含まれているが，どちらも腸管上皮細胞を通り血液中に入ることで鉄の吸収が成立する．主に3価で含まれる非ヘム鉄は腸管上皮細胞膜上のduodenal cytochrome b（Dcyt b）の働きによってまず2価に還元され，divalent metal transporter 1（DMT1）によって細胞内に取り込まれている．一方のヘム鉄は，ヘムの形態のまま取り込まれると考えられており，吸収効率は非ヘム鉄に比較して高いが，未だその吸収の分子機構には不明な点が多い．いずれの形態の鉄も，腸管上皮細胞内に取り込まれた後に，血管内腔側に発現しているフェロポーチン（ferroportin: FPN）によって血管内へ放出される．

血液中に入った鉄は，hephaestinの働きにより3価に酸化され，トランスフェリン（transferrin: Tf）に結合し，全身へ運搬される．一部の鉄は肝臓での貯蔵や全身の細胞の呼吸酵素・DNA合成酵素などへの利用に回されるが，6～7割程度の鉄は骨髄における赤血球造血での構成要素として使用される．産生された赤血球は，Hbの働きにより全身への酸素の運搬・供給を担うが，120日程度の生理的寿命があり，常に一定数の赤血球が壊れ，新しい赤血球に置き換わっている．寿命を迎えた赤血球の破壊は主に脾臓で行われる．

脾臓では網内系マクロファージが赤血球の破壊を担当している．マクロファージは老廃赤血球を捕捉して破壊するが，その過程でHbから鉄を得ることができる．マクロファージはこの鉄を体外に捨てず，腸管上皮細胞と同様にFPNを介して再び血管内へ戻している．血液中に再び戻った鉄は，まだ鉄と結合していないTf（apo–Tf）と結合し，再び全身を循環する．このように，Hb構成要素として赤血球に含まれた鉄は，網内系を介して再利用に回されるのである[1]．

一方，鉄の体外への排出は極めて特徴的である．生体は鉄を積極的・能動的に体外へ排出する機構を備えていない．日々剥がれ落ちていく消化管上皮細胞に含まれる鉄や，尿や汗に微量に含まれる鉄など非常に微量の鉄しか排泄されていない．極僅かにしか鉄の排出がないため，

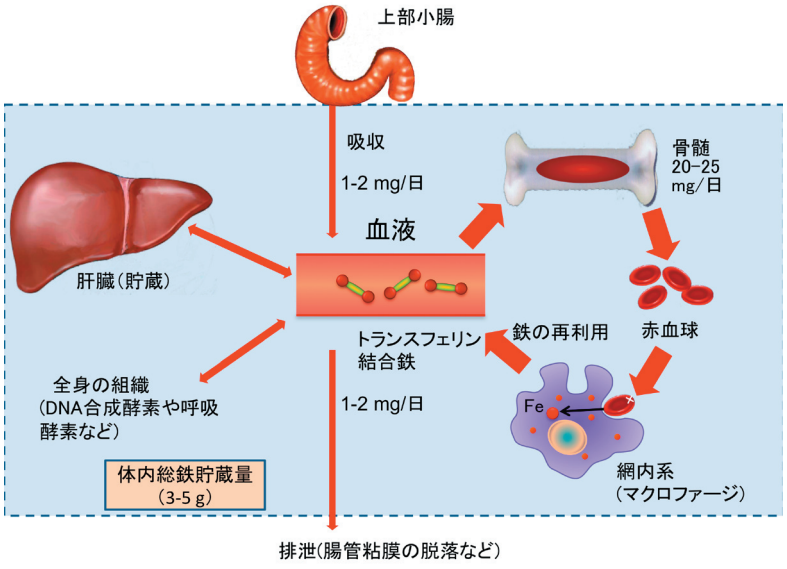


図1．生体内鉄代謝の概要

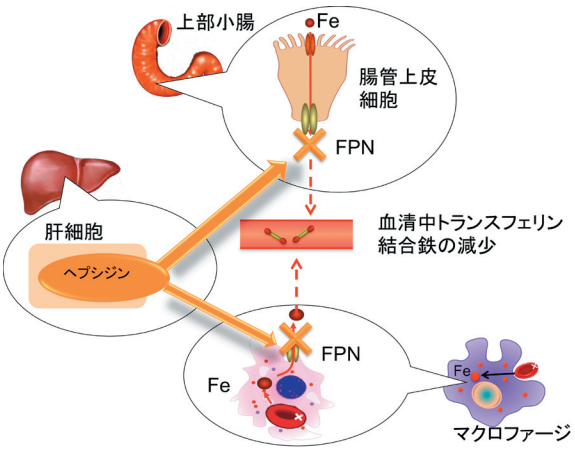


図2．ヘプシジンの機能
FPN: ferroportin

通常の状態ではそれに見合う分しか鉄の吸収も行われていないことがわかっている．赤血球造血を中心とした鉄の利用を賄っているのは，新規に体内へ吸収された鉄が主体ではなく，体内に既に存在している鉄を再利用しているものが大部分を占めている．このことから，鉄代謝は半閉鎖的回路を構築していると言え，非常に大きな特徴となっている（図1）．

体内の鉄代謝は，このように複数の臓器が関与して全体の量や分布が，ある一定の範囲内に保たれているが，こうした鉄の恒常性を保つには，物理的に離れた場所に存在する臓器間を協調させる機構が必要となる．この調節を行う分子がヘプシジンである．ヘプシジンは鉄過剰時に肝臓からの発現が亢進し血中濃度が増加し，消化管上皮細胞およびマクロファージの細胞膜表面のFPNと結合しその分解を促進し，FPN発現を減らすように機能する[2]．鉄過剰状態になると生体はヘプシジン発現を亢進させ，最終的に消化管での鉄吸収を抑制し，また，網内系を介した鉄の再利用も抑制し，鉄過剰を是正する方向に機能するのである（図2）．

この鉄代謝調節因子ヘプシジンの発現調節には非常に多くの経路・分子の関与が明らかとなっている（図3）．中心的役割を占めると考えられているのが，bone morphogenetic protein（BMP）とその受容体BMP receptor，若年性遺伝性ヘモクロマトーシス責任分子hemojuvelin（HJV），それらから細胞内へ伝わるSMADなどを介したシグナル伝達経路である[3]．これに加え，遺伝性ヘモクロマトーシス責任分子群transferrin receptor（TfR）2やHFEを介した経路，遺伝性鉄剤不応性鉄欠乏性貧血で変異が認められるTMPRSS6（Matriptase-2）などの関与が明らかとなってきている[4]．これらは生体内の鉄の状態変化を感知してヘプシジン発現調節を行っていると考えられているが，その機構の詳細の全てが解明されている訳ではない．鉄の状態とは別に，炎症性サイトカインinterleukin-6（IL-6）からJAK-STAT3系を介してヘプシジンの発現が調節される経路も存在する[5]．さらに近年，サラセミアを中心としてヘプシジン発現を調節する新規の液性因子の報告も相次いでいる．サラセミアでは骨髄中の赤血球系前駆細胞は増加しているがアポトーシスに陥る状態が持続しており，そこからヘプシジンを抑制する因子としてgrowth differentiation factor 15（GDF15）やtwisted gastrulation 1（TWSG1）が分泌されていることが報告されている[6) 7)]．これらはヘプシジン分泌を不適切に低下させてしまい，鉄過剰状態で

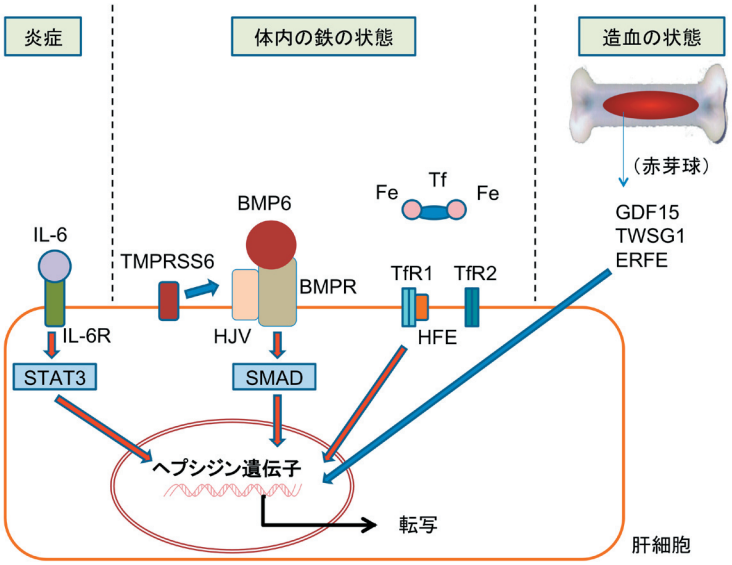


図3．ヘプシジン発現調節機構
IL-6: interleukin-6, IL-6R: interleukin-6 receptor, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3, BMP6: bone morphogenetic protein 6, BMPR: bone morphogenetic protein receptor, HJV: hemojuvelin, SMAD: son of mother against decapentaplegic, Tf: transferrin, TfR1: transferrin receptor 1, TfR2: transferrin receptor 2, GDF15: growth differentiation factor 15, TWSG1: twisted gastrulation 1, EFRE: erythroferrone

あるにもかかわらず消化管での鉄吸収が持続することにつながる．サラセミアだけではなく，輸血非依存性の骨髄異形成症候群でも GDF15 によるヘプシジン抑制が示唆されている．これらに加え，さらに新たな調節因子も報告されている．出血や溶血性貧血においては，赤血球減少を補うべくストレス赤血球造血と呼ばれる造血亢進状態が起こるが，その際には Hb 合成に多くの鉄が必要となるため，ヘプシジンを減少させて鉄の吸収や鉄の再利用を促進させることが必要となる．この過程を介在する因子として最近エリスロフェロン（erythroferrone：ERFE）が同定された[8]．まだ詳細な解析は十分ではないが，ERFE は造血が必要とされる際にエリスロポエチン依存性に赤芽球から分泌され，ヘプシジン発現を抑制する．造血が必要になった際に，消化管からの鉄吸収や網内系からの鉄放出を亢進させて血液中の利用可能な鉄を増やし，造血に必要な鉄の供給を行っていると考えられる．古くから，体内鉄貯蔵状態を反映して鉄代謝を調節する storage regulator と，造血状態を反映して鉄代謝を調節する erythroid regulator が存在すると考えられてきたが，ヘプシジンを前者とすると，ERFE などは後者である可能性があり，今後の研究の進展が非常に注目される．このように非常に様々な経路が複雑に絡み合いヘプシジン発現は調節されている[9]．

細胞内における鉄代謝の調節機構

鉄代謝の調節には，ヘプシジンを中心とした全身レベルでの各臓器間の調節機構が存在するだけではなく，各細胞レベルにおいても独自の調節機構が存在する．こうした個々の細胞の鉄代謝の恒常性は細胞内鉄濃度によって調節されている．

最も有名な例は細胞内のフェリチンおよびトランスフェリン受容体 1（transferrin receptor 1: TfR1）の翻訳（転写後）レベルでの発現調節である．この調節を担うのが，鉄反応エレメント（iron responsive element: IRE）と鉄調節蛋白質（iron regulatory protein: IRP）と呼ばれるものである．IRE とは，フェリチンや TfR1 の mRNA の非翻訳領域に存在する stem-loop 構造であり，そこに結合する蛋白が IRP である．

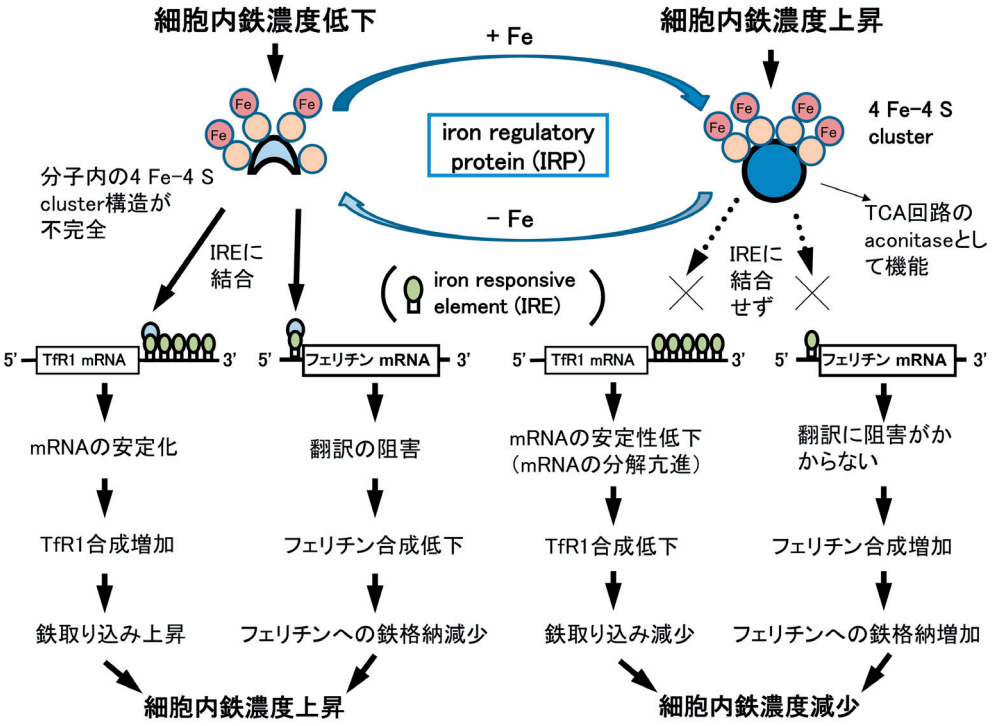


図4. 細胞内鉄濃度によるトランスフェリン受容体1およびフェリチンの発現調節
（文献11．生田克哉. 生体鉄代謝にかかわる分子とその調節機構. 分子細胞治療 第3巻第5号, p550-554; 2004（先端医学社），図2を改編）

IRP は，細胞内の鉄濃度が十分な場合には iron-sulfur 構造が保たれ TCA 回路の aconitase として機能するが，IRE 配列には結合できない．逆に細胞内鉄濃度が低下すると IRP は aconitase としての活性を失うが，今度は IRE に結合可能となる．IRP がフェリチン mRNA の 5' 側に存在する IRE に結合すると翻訳が阻害される一方，TfR1 mRNA の 3' 側に存在する IRE に結合すると mRNA の ribonuclease による分解が阻害され mRNA が安定化し翻訳が促進する．つまり，細胞内鉄濃度の低下によりフェリチン合成は低下し TfR1 合成は亢進する．これらの発現変化は，TfR1 を介した細胞内への鉄の取り込みを亢進させ，なおかつフェリチンへの格納を減少させるため，細胞内鉄濃度を上昇させる方向となり，崩れかけた細胞内鉄濃度を一定に保つことにつながる[10) 11)]（図4）．鉄濃度の上昇の際には，これと逆の現象が生じる．これらの遺伝子の他にも，DMT1，FPN などの mRNA にも IRE 構造が存在し，それらの発現調節に関与している．

文　献

1 Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. Cell. 2010; 142: 24–38.
2 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.
3 Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression.Nat Genet. 2006; 38: 531–539.
4 Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet. 2008; 40: 569–571.
5 Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004; 113: 1271–1276.
6 Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med. 2007; 13: 1096–1101.
7 Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. Blood. 2009; 114: 181–186.
8 Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014; 46: 678–684.
9 Finch C. Regulators of iron balance in humans. Blood. 1994; 84: 1697–1702.
10 Haile DJ, Rouault TA, Tang CK, Chin J, Horford JB, Klausner RD. Reciprocal control of RNA-binding and aconitase activity in the regulation of the iron-responsive element binding protein: role of the iron sulfur cluster. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 7536–7540.
11 生田克哉. 生体鉄代謝にかかわる分子とその調節機構. 分子細胞治療 第3巻第5号, p550–554; 2004（先端医学社）

3 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の疫学・症状

小船雅義　札幌医科大学　腫瘍・血液内科学講座

鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の疫学

日本人の貧血の頻度は，定期的に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**は平成25年度の調査結果からヘモグロビン値のデータをまとめたものである．男性ヘモグロビン値13.0 g/dL未満，女性12.0 g/dL未満を貧血としてデータを眺めてみると，貧血の頻度は成人女性の15～30%を占め，最も多いのは40歳台女性である．また，過去の疫学調査で，Kusumiらは首都圏の女性13,147名のうち，12.0 g/dL未満が

表1．血色素量の分布（性・年齢階級別）

		総合	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
		%	%	%	%	%	%	%
男性	12.0 g/dL未満	3.5	0.0	0.0	0.0	0.6	2.4	7.5
	12.0-12.9	6.9	0.0	0.9	1.4	1.1	5.0	14.6
	13.0-13.9	18.6	1.1	4.6	7.1	18.3	20.1	27.2
	14.0-14.9	28.5	28.6	33.3	27.7	25.0	32.5	25.9
	15.0-15.9	28.6	40.7	42.6	44.0	38.3	25.1	17.7
	16.0 g/dL以上	13.7	29.7	18.5	19.8	16.7	14.9	6.9
	総数	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均値(g/dL)	14.6	15.5	15.2	15.2	15.0	14.6	13.9
女性	12.0g/dL未満	16.5	14.9	21.0	29.1	8.5	8.8	19.5
	12.0-12.9	29.3	27.7	30.4	29.1	26.7	27.4	32.3
	13.0-13.9	36.3	43.6	35.0	26.9	41.9	42.0	32.2
	14.0-14.9	14.8	12.9	11.7	12.0	17.8	18.9	12.6
	15.0-15.9	2.9	1.0	1.9	2.9	4.4	2.5	3.2
	16.0 g/dL以上	0.3	0.0	0.0	0.0	0.7	0.4	0.2
	総数	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均値 (g/dL)	12.9	13.0	12.7	12.5	13.3	13.2	12.9

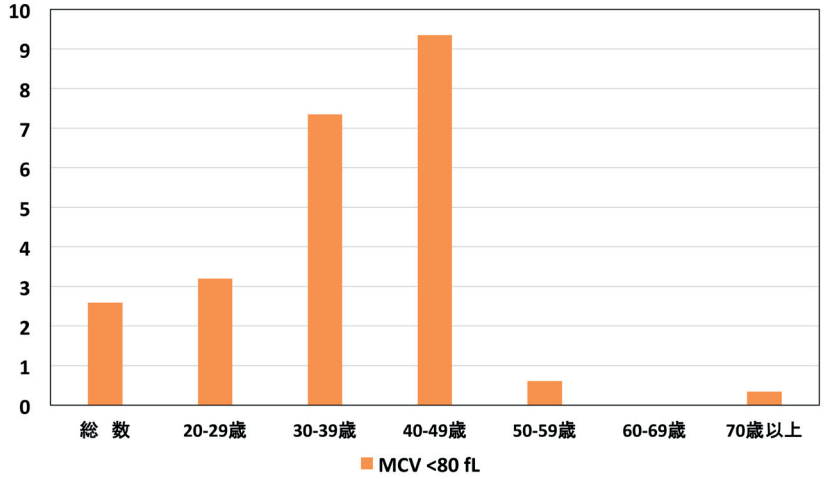
注）貧血治療のための薬服用者除外（平成25年度国民健康・栄養調査報告より改編）

表2．日本人の貧血の経年的変化

	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（%）						
	総合	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上	総合	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
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	29.0	21.7	19.8	26.3	26.6	14.2	14.5	30.7
2004	9.6	2.5	0.6	0.0	5.8	0.9	22.1	16.8	13.2	18.5	25.0	9.7	10.5	24.7
2005	10.0	0	2.6	4.6	2.7	9.9	29.0	14.9	11.8	16.5	24.4	8.4	8.1	30.7
2006	10.8	0.9	0.9	1.5	6.1	10.3	25.2	19.3	13.7	21.6	25.3	11.4	13.1	26.9
2007	9.2	1.1	1.5	1.5	4.6	10.3	20.1	17.7	11.2	20.6	27.3	11.5	9.0	24.2
2008	9.9	1.0	0.6	1.1	4.8	7.4	22.2	16.8	12.2	20.1	19.8	9.5	10.3	25.8
2009	8.8	0.0	0.5	2.1	4.1	9.6	19.8	17.7	18.1	21.4	23.4	10.0	9.4	25.0
2010	9.7	1.3	0.0	5.7	3.5	6.6	23.0	15.0	6.8	19.0	25.2	9.6	6.5	21.2
2011	11.1	0.0	1.2	1.3	6.1	8.3	24.1	16.2	14.4	19.7	20.9	10.4	8.4	22.8
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2013	11.4	0.0	0.9	1.4	1.7	7.4	22.1	16.5	14.9	21.0	29.1	8.5	8.8	19.5

注）貧血治療のための薬服用者除外（国民健康・栄養調査報告）より引用

図1．赤血球が小球性・低色素性の女性の割合（%）



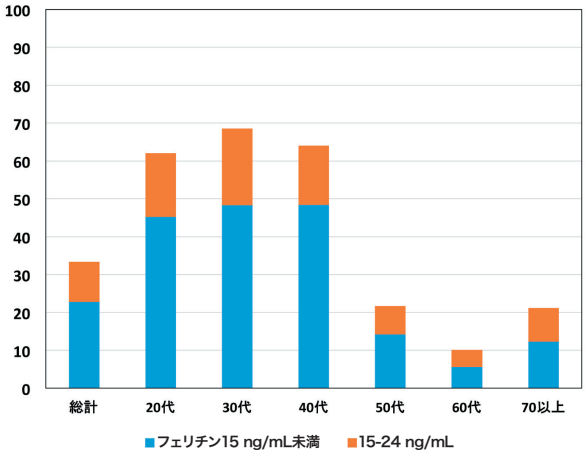
（平成25年度国民健康・栄養調査報告より引用）

17.3%（50歳以下に限ると22.3%）を占めたことを報告している[2]．**表2**に示した1996年～2015年の貧血の頻度の推移を見ると，20歳代の女性の貧血の頻度は，2003年までは微増傾向にあったが，2003年以降は減少傾向にある．Hayashiらの報告でも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は，1989年～2003年の15年間は減少傾向であったとしている[3]．以上の調査結果から，日本人女性の貧血の頻度は2003年までは微増傾向であったが，最近は減少傾向にあることが伺われる．また，70歳以上では高率に貧血が認められるが，近年，その比率は男女共に減少傾向にある．

図1に女性の年代別平均赤血球容積（mean corpuscular volume: MCV）の値を示すが，20～40歳代では低値を示している．このことから，20～40歳代の女性で頻度の高い貧血は，鉄欠乏性貧血であると推定され，70歳代以上では鉄欠乏以外の原因で貧血に陥っていることが推定される．**図2**に血清フェリチン値の疫学調査結果を示すが（**図2**），女性全体で血清フェリチン値15 ng/mL未満を呈するのは約22%であり，20～40歳代女性では40%以上を呈し，70歳代以上の女性では約12%に低下する．男性で血清フェリチン値15 ng/mL未満を呈するのは，何れの世代でも0～5%に留まる（**図3**）．このことは，月経のある女性の約半数は鉄欠乏にあることを示している．

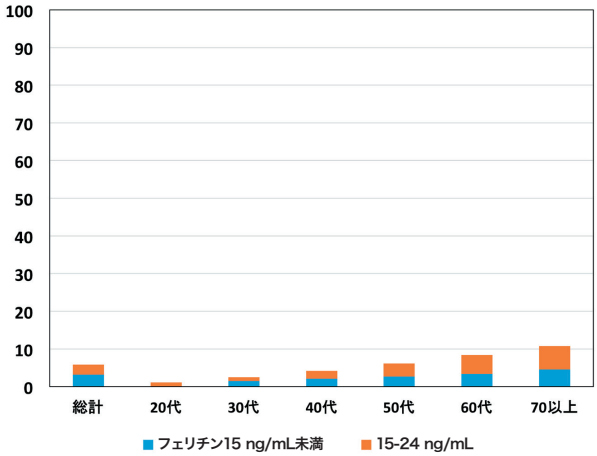
ヘモグロビン値，血清フェリチン値などを組み合わせた鉄欠乏，鉄欠乏性貧血の調査は，世界各地で行われている（**表3**）[4]．わが国は，鉄欠乏，鉄欠乏性貧血とも，開発国の中では多

図2．日本人女性におけるフェリチン値の分布（%）



（平成25年度国民健康・栄養調査報告より引用）

図3．日本人男性におけるフェリチン値の分布（%）



（平成25年度国民健康・栄養調査報告より引用）

表3．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
ノルウエー	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	29.9-48.4
	12～89	8.5	49.9
シンガポール	30～40	-	8～23
バングラディシュ	16～40	32-35	15-59

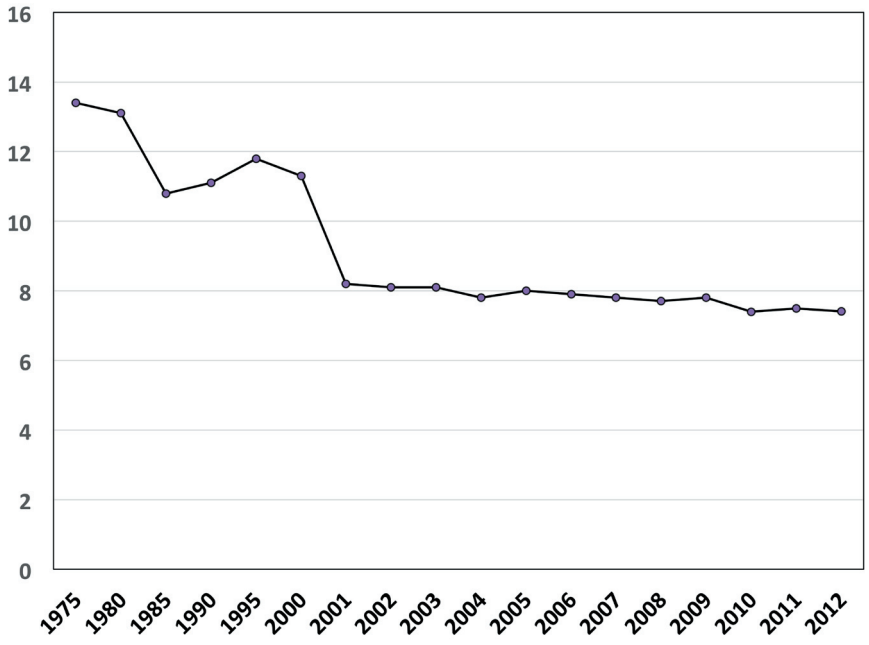
（日本鉄バイオサイエンス学会2004より引用）

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，開発国では食品への鉄の添加などといった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．すなわち，わが国の女性の貧血の頻度は国際的に見て高率であり，「重度の問題あり」にあてはまる．

わが国で鉄欠乏の頻度が高い原因として，日本人の食生活の変化が一因であること考えられる．**図４**に日本人の 1 日あたり鉄摂取量の年次推移を示す．1975 年には鉄摂取量が 13.4 mg/ 日であったのが，2001 年には 8.2 mg/ 日に激減している．その後, 2012 年まで漸減し 7.4 mg/ 日にまで減少している．このことが，わが国において，上述したごとく 1996 年～ 2003 年まで女性の貧血の頻度が漸増した一因と考えられる．しかしながら，最近，貧血の頻度が改善傾向にあるのはどうしてだろうか．

表４に 2004 年～ 2008 年の鉄補助食品の摂取

図４．鉄摂取量（mg/日）の年次推移（男女別なし）



（平成24年度国民健康・栄養調査報告より引用）

表4．男女別の鉄補助食品の摂取の推移

	男性：鉄補助食品の摂取（%）									
	総合	1-6歳	7-14歳	15-19歳	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
2004	1.1	1.5	0.5	0.8	0.3	1.0	1.9	0.9	1.0	1.6
2005	1.0	0.9	0.6	0.9	1.0	0.8	1.8	1.1	0.9	1.1
2006	6.0	2.2	4.2	1.3	1.7	1.6	1.2	1.9	2.3	1.7
2007	1.3	1.3	1.3	0.0	0.3	0.2	1.5	1.0	2.2	1.5
2008	2.0	2.5	6.1	0.5	0.6	1.7	1.6	1.5	1.6	2.3

	女性：鉄補助食品の摂取（%）									
	総合	1-6歳	7-14歳	15-19歳	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
2004	1.5	0.0	1.2	0.0	0.9	2.0	2.4	1.8	1.7	1.4
2005	1.8	0.4	0.5	0.5	1.3	1.9	2.6	2.4	1.6	2.2
2006	2.4	2.9	5.3	0.5	0.5	2.1	2.8	2.6	2.0	2.5
2007	2.4	1.7	1.8	0.5	2.0	3.0	2.0	2.3	3.1	2.8
2008	3.1	3.3	5.3	2.4	3.4	0.2	3.1	2.7	2.6	2.5

（国民健康・栄養調査報告より引用）

率の推移を示す．男女ともに 14 歳以下で鉄補助食品の摂取率が増加していることがわかる．また，女性では 15 歳～ 29 歳まで鉄補助食品の摂取率が増加している一方で，貧血の頻度が最も高い 40 歳代女性での摂取率の改善が認められない．さらに，表5に 2008 年～ 2013 年の鉄剤内服率の推移を示す．男性では鉄剤内服率の変化は無いが，20 歳代女性での鉄剤の内服率が増加している．一方，貧血の頻度が，最も高い 40 歳代女性での鉄剤内服率に変化が認められない．このことから，成長期の男性・女性および 20 歳代女性での鉄欠乏に対する意識向上の結果，2003 年以降の貧血頻度の改善がもたらされた可能性が推察される．一方，40 歳代女性において鉄欠乏の頻度が最も高いという認識が不足している可能性が伺われる．現在，わが国においては鉄欠乏の女性に対する予防対策は何らとられておらず，わが国の現状に見合った予防対策が必要と考えられる．

鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の症状

鉄欠乏は，鉄の出納のバランスが負に傾くことで発症し，その大部分は，消化管あるいは婦人科領域からの慢性出血で占められる．また，小児期では成長にともない，細胞の恒常性維持に必要な鉄が使用され，鉄欠乏状態に陥ることもある．これらの場合，鉄欠乏性貧血は緩徐に進行することが多く，高度の貧血をきたすまで，貧血の自覚症状が乏しいことがある．貧血の自覚症状が乏しくても，鉄欠乏に伴う組織・細胞

表5．男女別の鉄剤内服率の推移

	男性：鉄剤の内服率（%）						
	全年齢	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
2008	1.1	0.0	0.4	0.0	0.8	0.7	2.3
2009	1.6	0.3	0.8	1.7	1.3	1.7	2.2
2010	1.0	0.0	0.0	0.4	0.6	0.8	2.5
2011	1.1	0.0	0.0	0.0	0.4	1.2	2.3
2012	-	-	-	-	-	-	-
2013	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.2	1.4

	女性：鉄剤の内服率（%）						
	全年齢	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
2008	1.7	0.0	1.1	2.8	1.6	1.2	2.4
2009	1.1	0.0	0.0	0.3	0.6	1.6	2.1
2010	1.8	1.3	0.8	1.4	1.7	1.0	3.5
2011	2.1	0.6	1.9	4.1	1.6	1.3	2.6
2012	-	-	-	-	-	-	-
2013	1.3	3.5	0.4	2.8	1.2	0.9	0.9

（国民健康・栄養調査報告より引用）

障害による症状を呈することがあるので，貧血のみならず鉄欠乏に伴う症候は習熟する必要がある．

鉄欠乏性貧血は，貧血症状としの動悸，息切れ，顔面蒼白のほか，組織鉄欠乏による爪の変形・さじ状爪，舌のしみり感・舌乳頭萎縮，咽頭違和感・嚥下困難などの症状，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[5]．妊婦では，妊娠後期の鉄欠乏性貧血で，早産を起こしやすく，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，認知力低下を起こす危険性が指摘されている[6]．

最近，鉄欠乏がレストレス・レッグス症候群（Restless Legs Syndrome: RLS）の主要な誘因の一つであることが見いだされた[7]．逆に，RLS 患者の約 30%に鉄欠乏が認められる．RLS は，安静時に「下肢の不快感を伴い，下肢を動かしたいという強い欲求を生じる」ことを主症状とし，睡眠時周期性四肢運動（periodic limb movement disorder: PLMS）を伴うことが多く，夕方から夜間にかけて症状が増悪する．RLS は，睡眠障害の主要な原因であるにもかかわらず，わが国ではほとんどの患者が未治療である．RLS と鉄欠乏との関連は，ドパミン産生にはチロシンヒドロキシラーゼが律速酵素となるが，その活性に鉄が重要な役割を果たすためであると推定されている[8) 9)]．今後，下肢の不快感，不眠を訴える患者に対しては，鉄欠乏の可能性を念頭におき対応すべきと考えられる．

文　献

1 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. 東京: 第一出版; 2008.
2 Kusumi E, Shoji M, Endou S, et al. Prevalence of anemia among healthy women in 2 metropolitan areas of Japan. Int J Hematol. 2006; 84: 217–219.
3 Hayashi F, Yoshiike N, Yoshita K, Kawahara K. Trends in the prevalence of anaemia in Japanese adult women, 1989-2003. Public Health Nutr. 2008; 11: 252–257.
4 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. 札幌: 響文社; 2004.
5 小船雅義. 鉄欠乏性貧血. 東京: 医学書院; 2015.
6 Ozdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Turk Pediatri Ars. 2015; 50: 11–19.
7 Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless Legs Syndrome. Crit Care Clin. 2015; 31: 459–472.
8 Jellen LC, Lu L, Wang X, et al. Iron deficiency alters expression of dopamine-related genes in the ventral midbrain in mice. Neuroscience. 2013; 252: 13–23.
9 Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. Curr Opin Pulm Med. 2013; 19: 594–600.

4 鉄欠乏・鉄欠乏性貧血の予防指針（内田立身監修）

小船雅義，加藤淳二　札幌医科大学　腫瘍・血液内科学講座

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[1–3] 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[4]，2009 年には『鉄剤の適正使用による貧血治療指針（改訂第 2 版）』を発行した[5]．

鉄欠乏は，栄養学的には鉄摂取の不足から生じるとされ，公衆衛生学的対応が必要とされる．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し，食事摂取量の不足に伴った鉄摂取不足により引き起こされる．一方，わが国の状況は特異的である．鉄欠乏の疫学の稿で述べたが，わが国では食事からの鉄摂取量が半減した．この他，総カロリーおよび塩分摂取量は適正に低下したものの，脂質の摂取量が微増傾向にあり，食事の内容が大きく変化している（表 1）．疫学的に，わが国において鉄欠乏に対する積極的な予防対策が不可欠なのは，乳幼児・成長期の男女，閉経前の女性である．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，マスコミおよび学会などの連携が必要である．特に乳幼児・成長期に対する予防対策を大きく前進させるには行政の協力が不可欠である．

1．鉄の吸収

鉄は身体の維持のために不可欠なものである反面，鉄は活性酸素産生を触媒し毒性を発揮することから，体内鉄量は厳密に調整されている．赤血球のヘモグロビン産生に使用された鉄は，赤血球が 120 日の寿命を終えた後に再利用される．したがって，通常の状態では生体の鉄量が不足に陥ることはない．しかしながら，乳幼児・成長期には細胞増殖に必要な鉄が消費され，閉経前の女性では月経にともなう出血で鉄が体内から喪失する．これらの状態では身体は鉄欠乏状態に陥ることが多く，貧血のみならず，組織鉄の減少により成長障害や細胞障害を呈することが懸念される．

このような状態における体内鉄のバランス調節は十二指腸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の調整は，主に肝細胞から産生されるヘプシジンが十二指腸粘膜の鉄トランスポーター・フェロポーチンの発現量を負に調整することにより成し遂げられ，ヘプシジンの産生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といった合目的な調整がなされている．食物か

表 1．栄養素等摂取量の年次推移（総数，１人１日当たり）

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
エネルギー kcal	2,188	2,084	2,088	2,026	2,042	1,948	1,954	1,930	1,920	1,902	1,904	1,891	1,898	1,867	1,861	1,849	1,840	1,874
たんぱく質 g	80.0	77.9	79.0	78.7	81.5	77.7	73.4	72.2	71.5	70.8	71.1	69.8	69.8	68.1	67.8	67.3	67.0	68.0
脂質　g	52.0	52.4	56.9	56.9	59.9	57.4	55.3	54.4	54.0	54.1	53.9	54.1	55.1	52.1	53.6	53.7	54.0	55.0
鉄　mg	13.4	13.1	10.8	11.1	11.8	11.3	8.2	8.1	8.1	7.8	8.0	7.9	7.8	7.7	7.8	7.4	7.5	7.4
食塩　g	14.0	13.0	12.1	12.5	13.2	12.3	11.5	11.4	11.2	10.7	11.0	10.8	10.6	10.5	10.3	10.2	10.1	10.0

（平成24年国民健康・栄養調査より引用）

表2　食品中の鉄含量

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・菜	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 g（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・菜	70 g（1.7）
ホンマグロ	80 g（0.9）	パセリ	10 g（0.8）
卵	1 個 g（0.9）	焼き海苔	1 枚 g（0.8）
ワカサギ	80 g（0.6）	ブロッコリー	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）

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ってくる．

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，ピーナッツ，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2**の通りである．また，食品別鉄吸収率を**表3**に示した．

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4**）．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，栄養指導の方法は他項を参照されたい．

2．鉄必要量

1）成人

体内からの鉄を積極的に排泄する装置は存在せず，健常状態では表皮，毛髪，便中への上皮の脱落に伴って鉄が自然喪失する．一般に，健常成人男性では鉄の 1 日当り損失量は 1 mg 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 1 mg が必要であり，通常食品からの鉄吸収率 10% を見込んで，必要鉄摂取量は 10 mg 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 0.5 ～ 0.8 mg の鉄が余分に必要になる．女性の月経量は正確に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，月経周期を約 1 月とすると 0.6 mg/ 日に相当）[6]．また，日本人女性の検討でも外国と大差はない[7]．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と考えられる．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．

表3　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4　鉄吸収を促進あるいは阻害するもの

促進するもの	・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	・蓚酸塩（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

また，運動選手では機械的な溶血により，通常よりも多くの鉄が損失する．以上から，1日あたり摂取すべき食事中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．**表5**に1日あたり食事から摂取すべき鉄量を，**表6**に平成25年の日本人の平均鉄摂取量を示す．比較すると月経のある女性は，6.5～6.7 mgと必要量15 mgを満たしていないことが分かる．このことから，日本人女性の鉄欠乏状態は，低い鉄摂取量が大きな要因の一つになっていると考えらえる．

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日あたり食事中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ろう．

2）乳幼児・成長期

表5の鉄必要量と**表6**の鉄摂取量を比較すると，乳幼児・成長期の鉄摂取量は男女共に極めて少ない．このことは心身の成長障害を惹起する可能性が高く，早急な対応が必要と考えられる．詳細は，本書の他稿「小児の鉄欠乏と鉄剤使用，未熟児から思春期まで」に譲る．

表5　1日あたり食事から摂取すべき鉄量

年齢	鉄必要量
1歳未満	6～10 mg
1～2歳	10 mg
3～5歳	10 mg
6～11歳	10 mg
12～19歳	男性 12 mg，女性 15 mg
20～49歳	男性 10 mg，女性 15 mg
50歳以上	男性 10 mg，女性 10 mg

3．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増加傾向にあるものの約3％と少なく，米国の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[4]．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[1]．

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，乳幼児・成長期および閉経前の女性においては，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．

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．しかしながら，わが国では，食品への鉄添加はなされていない．現在，世界各国で**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

表6　年齢別の食事からの鉄摂取量

	総合 鉄 mg	男性 鉄 mg	女性 鉄 mg
総　数	7.4	7.8	7.0
1～6歳	4.3	4.4	4.1
7～14歳	6.6	7.0	6.3
15～19歳	7.5	8.2	6.7
20～29歳	6.9	7.3	6.5
30～39歳	6.9	7.4	6.6
40～49歳	7.2	7.7	6.7
50～59歳	7.8	8.2	7.5
60～69歳	8.5	8.8	8.1
70歳以上	8.1	8.6	7.6

表7　食品への鉄添加の現状

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，中東米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
醤油：	中国
魚醤：	ベトナム

たり 12 mg（100 g あたり 2.64 mg）となっている．これにより 1976 ～ 1980 年の女性の鉄摂取量は 10.7 mg であったが，1988 ～ 1991 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[8]．

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 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[9]．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，*HFE* 遺伝子変異による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占めること判明したことなどから，鉄添加が中止された．その結果，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[10]．

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理由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．

一方，わが国では，②④で若干の改善を認めるものの不十分であり，貧血の頻度は高いままとなっている．また，乳幼児・成長期における鉄摂取量は必要量を大きく下回っていることは改善されるべき問題である．

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，通常，健常人においては体内鉄量が高まると消化管からの鉄吸収は低下するため問題にならないと考えられる．WHO のガイドラインでも，国家的な鉄欠乏に対する対策を取るべきと論じている[11]．また，わが国では，*HFE* 遺伝子変異による遺伝性ヘモクロマトーシスがみられず，その他の *TFR2* 変異などの病型も数家系に過ぎない[12]．懸念される点は，最近わが国では脂肪肝などにより肝機能障害を呈するものが，男女ともに約 20% を占めており[13]，鉄が C 型慢性肝炎や非アルコール性脂肪性肝炎の増悪因子となる可能性が指摘されている点である[14]．しかしながら，肝障害の見られない乳幼児・成長期に対しては鉄欠乏症に対する予防対策は進めるべきであり，また，閉経前女性に対する鉄欠乏予防も，鉄添加食品であることを明記するなどの対応を施しながら，検討を進めるべきである．

文　献

1　WHO. Prevalence and epidemiology of iron deficiency. In; Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevension and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
2　Gastroenterology BSo. Guidelines for the Management

of Iron Deficiency Anemia. www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/iron_def. PDF. 2005.
3 CDC. Recommendation to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR. 1998; 47: 1–29.
4 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. 札幌; 響文社: 2004.
5 日本鉄バイオサイエンス学会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 札幌; 響文社: 2009.
6 Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta Obstet Gynecol Scand. 1966; 45: 320–351.
7 松本清一. 日本女性の月経. 3. 経血量. 日本性科学体系 Ⅲ. 東京: フリープレス; 1990.
8 Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA. 1997; 277: 973–976.
9 Hallberg L. Iron nutrition and food iron fortification. Semin Hematol. 1982; 19: 31–41.
10 Zimmermann MB and Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. Lancet. 2007; 370(9586): 511–520.
11 WHO. Iron Deficiency Anemia. Guideline: The Practical Significance of Iron Overload for Iron Fortification and Supplementation Programmes. Geneva: World Health Organization; 2001.
12 小船雅義, 加藤淳二. 鉄代謝異常と疾患. 日本醫事新報. 2008; 4400: 60–64.
13 厚生労働省. 平成25年国民健康・栄養調査報告. 2013.
14 Hoki T, Miyanishi K, Tanaka S, et al. Increased duodenal iron absorption through up-regulation of divalent metal transporter 1 from enhancement of iron regulatory protein 1 activity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2015; 62: 751–761.

5 鉄欠乏性貧血の原因

川端　浩　京都大学大学院　医学研究科血液・腫瘍内科学

はじめに

鉄欠乏性貧血は，体内の貯蔵鉄が枯渇し，赤血球造血に必要な鉄が骨髄の造血系に供給されないために発症する．すなわち，鉄の需要の増大，あるいは供給量の減少が原因である（図1）．

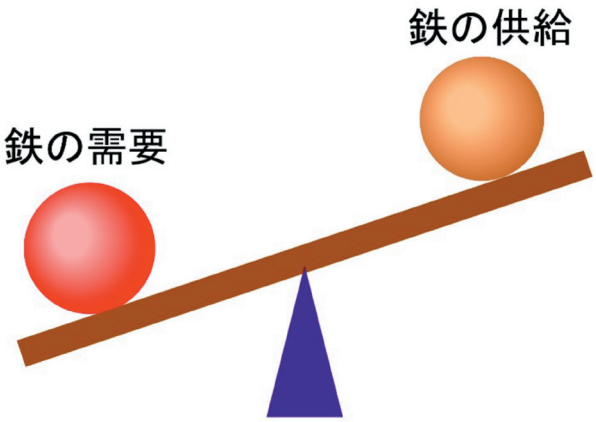


図1．鉄の需要と供給のバランス．鉄の需要の増大または供給不足が，鉄欠乏性貧血を引き起こす．

鉄の需要の増大

鉄の需要の増大は，慢性の出血によって生じることが多い（表1）．日本人女性で最も多い原因は月経である．男性や閉経後の女性の場合には消化管からの出血（腫瘍，潰瘍，痔疾，大腸憩室など）を疑う必要があり，便潜血検査，上下部消化管の内視鏡検査などを行う．

妊娠中や授乳中の女性では，胎児の発育や母乳中へのラクトフェリンの分泌のために鉄の需要が増大している．したがって，鉄欠乏状態に傾きやすい．また，運動選手や成長期の若年者でも，筋肉量の増加などのために鉄の需要が増大している．

わが国では少ないが，消化管の寄生虫症や，マラリアによる血管内溶血も鉄の需要量を増大させ，世界的にみると鉄欠乏性貧血の大きな原因になっている[1]（ただし，鉄剤投与は流行地域におけるマラリア感染のリスクを増大させる[2]）．

表1．鉄の需要増大の主な原因

- ●慢性の出血・失血
  - ・性器出血（過多月経，子宮筋腫，子宮がん，子宮内膜症など）
  - ・消化管出血（胃・十二指腸潰瘍，炎症性腸疾患，セリアック病，胃癌，大腸癌，痔，大腸憩室，消化管の寄生虫症など）
  - ・血尿（腎・尿路系の腫瘍，出血性膀胱炎など）
  - ・献血，手術の際の自己血貯血
  - ・頻回の血液検査
  - ・瀉血（肝炎や多血症の治療，ミュンヒハウゼン症候群など）
  - ・血液透析等に伴う回路内の残血
- ●妊娠・授乳
- ●成長期やスポーツ選手にみられる筋肉量の増加
- ●貧血回復期などにみられる赤血球造血亢進
- ●血管内溶血（マラリア，発作性夜間ヘモグロビン尿症，人工弁による機械的破砕など）

稀に，ミュンヒハウゼン症候群という精神疾患で貧血がみられることがあるが，これは隠れた自己瀉血による貧血である[3]．出血源がどうしても見当たらない場合には鑑別診断に上がる．

鉄の供給の不足

鉄の供給量の不足は，多くの場合，食事からの摂取量が不十分なために起きる（表2）．日本人女性の鉄の平均摂取量は必要量を満たしておらず，しかも年々減少傾向にある．また，食

表2．鉄の供給低下の主な原因

- ●鉄の摂取不足（極端な菜食主義，ダイエット，摂食障害，社会的要因による低栄養・飢餓）
- ●自己免疫性萎縮性胃炎（トピックス1）
- ●ヘリコバクター・ピロリ菌感染
- ●胃あるいは十二指腸切除後
- ●セリアック病（グルテン不耐症．家族性にみられる．わが国では稀．）
- ●慢性炎症（インターロイキン6によるヘプシジンの過剰産生．）
- ● *TMPRSS6* 遺伝子異常（トピックス2）

事からの摂取量が十分にあっても，自己免疫性萎縮性胃炎などによって消化管からの鉄の吸収率が低下すると，体内に取り込まれる鉄は減少し，鉄の供給不足を生じる（トピックス１参照）．

ヘリコバクター・ピロリ菌の感染による委縮性胃炎も，消化管からの鉄の吸収率を低下させ，鉄欠乏性貧血の原因になる[4]．これによる貧血は，除菌治療によって改善する[5]．

慢性の炎症性疾患では，インターロイキン６によるヘプシジン産生の増加によって消化管からの鉄の吸収が抑制されており，鉄欠乏状態をきたす原因になる（I, 7, i 参照）．

このほか，遺伝的な素因による鉄の吸収障害も知られている（トピックス２）．

トピックス1　自己免疫性萎縮性胃炎と鉄欠乏

自己免疫性萎縮性胃炎は，胃の壁細胞や内因子に対する自己抗体を生じる自己免疫疾患である．この疾患では，小腸からのビタミン B_{12} の吸収に必要な内因子が欠如しており，ビタミン B_{12} 欠乏性の巨赤芽球性貧血（悪性貧血）をきたす．同時に，十二指腸からの鉄の吸収率も低下しており，鉄欠乏性貧血もしばしば合併する．鉄欠乏性貧血がビタミン B_{12} 欠乏症に先行して現れることも多く，これは小児にもみられる[6][7]．

ビタミン B_{12} の補充による悪性貧血の回復期には鉄の需要が増大するため，鉄欠乏性貧血が顕在化することがある．また，自己免疫性萎縮性胃炎には慢性甲状腺炎を合併することも多く，こちらも貧血の原因になりうる．

トピックス２　遺伝性の鉄欠乏症

遺伝的な素因よる鉄欠乏性貧血も知られている．膜型セリンプロテアーゼ（マトリプターゼ２）をコードする *TMPRSS6* 遺伝子の先天的な変異は，ヘプシジンの過剰産生を介して鉄剤不応性鉄欠乏性貧血（iron refractory iron deficiency anemia: IRIDA）を引き起こす[8]．IRIDA は，炎症性の貧血によく似た小球性・低色素性の貧血で，血清鉄が低下するが，血清フェリチン値の低下はみられない．経口鉄剤投与では貧血の改善が乏しいが，経静脈的な鉄剤投与で貧血の改善がみられる．わが国においてもこの遺伝子の変異を伴う鉄欠乏性貧血患者が報告されている[9][10]．

文　献

1 Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3: 1–13.
2 Sazawal S, Black RE, Ramsan M, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2006; 367: 133–143.
3 Zahner J, Schneider W. Munchausen syndrome in hematology: case reports of three variants and review of the literature. Ann Hematol 1994; 68: 303–306.
4 Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2008; 13: 323–340.
5 Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. Postgrad Med J 2010; 86: 272–278.
6 Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014; 123: 326–333.
7 Goncalves C, Oliveira ME, Palha AM, et al. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood. World J Gastroenterol 2014; 20: 15780–15786.
8 De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica 2013; 98: 845–853.
9 Kodama K, Noguchi A, Adachi H, et al. Novel mutation in the *TMPRSS6* gene with iron-refractory iron deficiency anemia. Pediatr Int 2014; 56: e41–44.
10 Sato T, Iyama S, Murase K, et al. Novel missense mutation in the *TMPRSS6* gene in a Japanese female with iron-refractory iron deficiency anemia. Int J Hematol 2011; 94: 101–103.

Question Answer

Q-3　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-3　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-4　**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-4　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で，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．

6 鉄欠乏性貧血の診断・診断基準（内田立身監修）

藤原　亨，張替秀郎　東北大学大学院　医学系研究科　血液免疫病学分野

鉄欠乏性貧血の診断基準

貧血とは，赤血球に含まれるヘモグロビン濃度が基準値以下（成人男性で 13 g/dL，成人女性で 12 g/dL 未満）に低下した状態である[1]．貧血は様々な成因により認められるが，このうちヘモグロビン合成に必須の鉄が不足する事に起因する貧血を鉄欠乏性貧血と診断する．したがって，鉄欠乏性貧血の診断にはヘモグロビン値だけでなく生体内の鉄動態の把握も重要である．

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，赤血球指標を測定する．貯蔵鉄欠乏の診断指標として最も重要なのは血清フェリチンである[2)3)]．さらに，総鉄結合能（total iron binding capacity: TIBC）は血清フェリチンについで特異性が高く，補助診断指標として用いられる[2)4)]．**表 1** に示すように，日本鉄バイオサイエンス学会は，鉄欠乏性貧血の診断基準として，ヘモグロビン 12 g/dL 未満，TIBC 360 μg/dL 以上，血清フェリチン値 12 ng/mL 未満を挙げている[5]．これらの指標により，鉄欠乏性貧血だけでなく，貯蔵鉄は枯渇しているものの貧血には至っていない「潜在性鉄欠乏」の診断にも用いられる（後述）．

他の指標として，トランスフェリン飽和率［(血清鉄 /TIBC) × 100 %］(transferrin saturation: TSAT）も有用である．以下に，鉄欠乏性貧血診断のための各検査項目について解説する．

1．ヘモグロビン・赤血球指標

鉄欠乏の状況を知る前に，貧血の程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．前述のように，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[1]．ただし，年齢や妊娠の有無などによって基準値は若干異なり，思春期前小児及び 80 歳以上では男女とも 11 g/dL 以上，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（**表 2**）．

平均赤血球容積（mean corpuscular volume: MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（mean corpuscular hemoglobin: MCH），平均赤血球血色素濃度（mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC）の赤血球指標は，貧血が小球性・正球性・大球性であるか，あるいは低色素性・正色素性・高色素性であるかの判別に用いられ，鑑別診断を行う上で有用である．鉄欠乏性貧血では小球性低色素性貧血を呈するが，大球性貧血の代表であるビタミン B_{12} 欠乏や肝障害の存在により，相殺されて小球性を呈さない事もあり注意が必要である．

2．血清フェリチン

フェリチンは鉄を格納する高分子の蛋白で，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が[6]，その正常域はおよそ 25 ～ 250 ng/mL と比較的幅広く，かつ思春期～中年で

表 1．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

表2．ヘモグロビンの基準値

成人男性	13 g/dL
成人女性	12 g/dL
思春期前小児	11 g/dL
80歳以上	11 g/dL
妊娠中 前期・後期	11 g/dL
妊娠中 中期	10.5 g/dL

は男性が女性より高い．体内の貯蔵鉄量と血清フェリチン値はよく相関すると考えられており，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，一方で 500 ng/mL を越えた場合は鉄過剰と診断される（図 1）．血清フェリチンが最も有用なのは，鉄欠乏性貧血と関節リウマチ・感染・炎症などの慢性疾患に伴う貧血の鑑別である．いずれも血清鉄値が低いにも関わらず，後者においては血清フェリチンが増加する．

上記のように血清フェリチンは鉄欠乏の最も鋭敏な指標であると考えられているが，一方でその特異度には限界がある[7]．例えば，肝炎・膵炎では挫滅した組織からフェリチンが血中に流出し，また癌や肉腫では機序不明の血清フェリチンの増加を示しうる[8]．したがって，血清フェリチンが正常範囲であっても鉄欠乏が除外できない可能性も留意する必要がある．

3．血清鉄

生体内には約 3,000–4,000 mg の鉄が存在するが，そのほとんどは赤血球，肝臓，筋肉，貪食細胞に存在している．血清中の鉄はそのうち約 4 mg であり，鉄を運搬する蛋白質である血清トランスフェリンと結合して存在している．血清鉄は日内変動があり，通常は朝に高く夜に低い値を呈する．鉄欠乏性貧血では血清鉄値は低下するが，前述のように慢性疾患に伴う貧血でも低下するので，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

総鉄結合能（TIBC）は，トランスフェリンに結合可能な鉄量を示し，血清トランスフェリン総量に等しい．従って，「総鉄結合能（TIBC）＝不飽和鉄結合能（unsaturated iron binding capacity: UIBC）＋血清鉄」となり，TIBC の正常値は 300–360 μg/dL である．TIBC は鉄欠乏

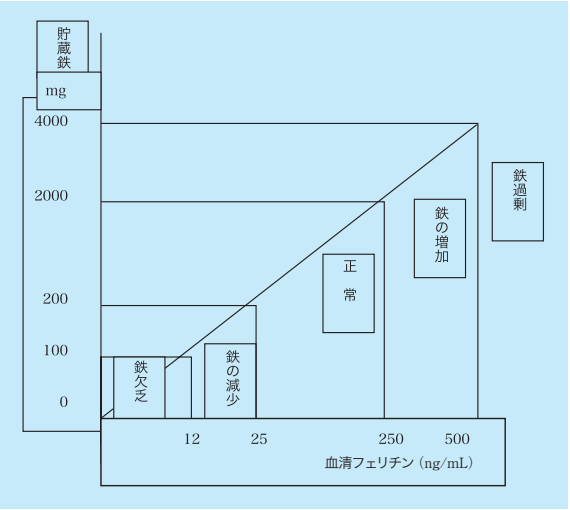


図1．血清フェリチンと貯蔵鉄の関係

において増加し，前述の血清フェリチンに次いで TIBC も特異性が高いが[4]，栄養状態・加齢・炎症により低下するため注意が必要である．

TIBC と血清鉄の比で示されるトランスフェリン飽和率は「血清鉄 /TIBC × 100%」で計算され鉄欠乏の評価に用いられる事がある．正常値は 25–30% であるが，鉄欠乏の進展に伴う血清鉄低下・TIBC 増加の結果，トランスフェリン飽和率は低下する．これが 16% 以下となれば鉄欠乏が示唆される[7][8]．トランスフェリン飽和率は貧血のない鉄欠乏で減少しうる点で鑑別に有用であるが，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受容体

血清中の可溶性トランスフェリン受容体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，わが国では広く行われていない．造血能のよい指標とされ，溶血性貧血のような赤芽球過形成を示す状態では高値を示す．鉄欠乏でも初期から増加することが知られており[9][10]，可溶性トランスフェリン受容体と血清フェリチンの対数値（log 血清フェリチン）の比が 1.5 以上であれば鉄欠乏性貧血が疑われ，1.5 未満であれば慢性疾患に伴う貧血が考えられる[7]．

表 3 に鉄欠乏性貧血における各検査値の変動をまとめた．

6．その他

末梢血の血液像も診断上有用であり，鉄欠乏

表3．鉄欠乏性貧血，潜在性鉄欠乏，慢性疾患に伴う貧血における各検査値の変動

検査項目	鉄欠乏性貧血	潜在性鉄欠乏	慢性疾患に伴う貧血
ヘモグロビン	↓	正常	↓
MCV	↓	正常	正常～↓
MCH	↓	正常	正常～↓
血清フェリチン	↓	↓	↑
トランスフェリン飽和率	↓	↓	↑
可溶性トランスフェリン受容体	↑	↑	正常～↓
ヘプシジン	↓	↓	↑
網赤血球ヘモグロビン含量	↓	↓	↓

※文献14より改編引用

性貧血では一般に中心の色素を欠き（central pallor），リング上で厚みの足りない像を示す．また血球の大小不同（anisocytosis）や形の変形した赤血球（poikilocyte）を認めることもある．網赤血球は通常正常値～やや増加する程度であるが，鉄剤による治療時には急激に増加しうる．また骨髄検査は鉄欠乏性貧血では通常施行しないが，典型例では赤芽球系過形成，健常者では 30 – 50 % みられる鉄可染性の赤芽球（sideroblast: 鉄芽球）が 10 % 以下まで著減している[8]．

潜在性鉄欠乏の診断

鉄欠乏状態が続くとまず貯蔵鉄が減少し，次いで血清鉄，最後にヘモグロビン鉄が減少し貧血が明らかとなる．したがって，貧血に至る前の潜在性鉄欠乏状態を経て，さらに鉄欠乏が進むと鉄欠乏性貧血の発症に至ることになる．実際に成長期の年齢層では，鉄の需要が亢進することから高率に鉄欠乏状態にあるものの，貧血に至る比率は高くなく，潜在性鉄欠乏に留まっている．一方，閉経前の成人女性は，月経により定期的に鉄を喪失することから，高頻度で鉄欠乏状態となり，潜在性鉄欠乏に留まらず高率に鉄欠乏性貧血を発症する．潜在性鉄欠乏の診断は**表1**に示すように，ヘモグロビン 12 g/dL 以上，血清フェリチン 12 ng/mL 未満である[5]．

鉄欠乏性貧血以外の貧血との鑑別

鉄欠乏性貧血の基準（**表1**）に合致しない場合は，多くは慢性疾患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（二次性貧血については他項参照）．

鉄欠乏性貧血の原因の精査

鉄欠乏性貧血の診断を得たら，その成因を精査するのが重要である[11]．月経のある女性では，過多月経や子宮筋腫が多く，男性および閉経後女性では，消化管出血が原因のことが多いが，明らかな原因が同定されないこともある（詳細は鉄欠乏性貧血の原因の項を参照）．

鉄欠乏性貧血の治療方針

治療の原則は鉄欠乏となる原因を治すことであるが，直ちに貧血が改善するとは限らない．鉄欠乏性貧血に対しては鉄剤の投与を行う（潜在性鉄欠乏については予防の項を参照）．治療においては，たとえ貧血が高度であっても日常生活に支障がない限り第一選択は経口鉄剤である．また，鉄欠乏性貧血に対して赤血球輸血はほとんどの場合不要である（詳細は治療の項を参照）．

文　献

1 Lewis SM. Reference ranges and normal values. in Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds): “Dacie and Lewis Practical Hematology”, 9 th ed, Churchill Livingstone, London, 2001: 9–18.

2 Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. Semin Hematol 1982; 19: 6–18.

3 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.

4 Fielding J. Serum iron and iron binding capacity. Iron edited by Cook JD, Churchill Livingstone, New York; 1980: 15–43.

5 内田立身. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会, 編. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 改訂第２版. 響文社, 札幌; 2009: 10–17.

6 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.
7 Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, et al., eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 810–834.
8 新津洋司郎, 小船雅義. 鉄欠乏性貧血. 三輪血液病学 第3版. 文光堂 2006: 1000–1017.
9 Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, et al. Serum transferring receptor as a new index of erythropoiesis. Blood 1987; 70: 1955–1958.
10 Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 1990; 75: 1870–1876.
11 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.
12 Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol. 2013; 161: 639–648.
13 Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. In press.
14 Camaschella C. Iron–Deficiency Anemia. N Engl J Med. 2015; 372: 1832–1843.

～コラム～

一般検査として確立されていないが，鉄欠乏の診断において注目されている検査として，網赤血球ヘモグロビン含量が挙げられる[12]．本項目は自動分析装置で簡便に測定することが出来，鉄欠乏性貧血の診断だけでなく，血液透析患者へのエリスロポエチン投与による赤血球産生刺激に伴う鉄不足状態の把握に有用であるとして英国のガイドラインでは推奨されている[13]．また生体内の鉄制御に重要なヘプシジン（他項参照）も鉄欠乏性貧血では低下し，鉄の補充により回復しうる[13)14)]．ヘプシジンも良いマーカーとして期待されるものの，まだ不明な点も多く，さらなる検討が必要である[13]．

Question Answer

Q-5　血清フェリチン値が高く，TIBC，血清鉄値が低い患者に，鉄剤投与の可否は？

A-5　この例に鉄剤は投与すべきではありません．貧血，血清鉄，TIBC 低値（トランスフェリン飽和率は低くない），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，鉄剤投与の適応にはならないと考えられます．

Q-6　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-6　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．

7 鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血

i 慢性疾患に伴う貧血 (anemia of chronic disease: ACD)

川端 浩 京都大学大学院 医学研究科血液・腫瘍内科学

疾患概念

慢性疾患に伴う貧血（anemia of chronic disease: ACD）は，関節リウマチなどの自己免疫疾患，炎症性腸疾患，抗酸菌や真菌などによる慢性感染症，慢性心不全，Castleman 病などの慢性疾患にみられる貧血の総称で，広義には慢性腎臓病や癌に伴う貧血も含まれる[1]．多くの場合，慢性炎症を伴っていることから，「炎症性の貧血（anemia of inflammation）」とも呼ばれる．しばしば小球性で低色素性の貧血を呈し，血清鉄が減少することから鉄欠乏性貧血との鑑別が問題となる．鉄欠乏性貧血と鑑別すべき，小球性貧血をきたす主な疾患を**表 1** に示す．

病 態

ACD の病態は複合的であるが，主に，

①赤血球寿命の短縮

②腎臓のエリスロポエチン産生能の低下

③骨髄の赤血球造血能の低下

④鉄の利用障害

の 4 つの要素によって生じる．

これらには，インターロイキン 1（interleukin-1: IL-1），IL-6，IL-10，インターフェロンγ，腫瘍壊死因子α（tumor necrosis factor-α: TNF-α）などのさまざまな炎症性サイトカインが関与している．この中で，特に IL-6 による鉄の利用障害が重要とされる[2]．IL-6 は，鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンの発現を増加させ，これがマクロファージから赤血球造血にリサイクルされる鉄を遮断して，鉄欠乏性貧血によく似た低色素性の貧血を引き起こす（**図 1**）．

鉄欠乏性貧血との鑑別

ACD と鉄欠乏性貧血の血液検査上の異同を**表 2** に示す．鉄欠乏性貧血では血清フェリチン値が低下し，総鉄結合能（total iron binding capacity: TIBC）や不飽和鉄結合能（unsaturated iron binding capacity: UIBC）が増加しているのに対して，ACD では血清フェリチン値が低下せず，UIBC および TIBC は正常ないし低下している．また，ACD では CRP が陽性で，血清アルブミン値が低下していることが多い．こういった視点から病態の鑑別を行う．

表 1．小球性貧血をきたす主な疾患

疾患名	備　　考
鉄欠乏性貧血	わが国では最も高頻度．血清フェリチン値が低値．
慢性炎症に伴う貧血	インターロイキン 6 によるヘプシジンの過剰産生が主な原因．
ヘモグロビン異常症（サラセミア，ヘモグロビン E 症など）	先天的なグロビン遺伝子の変異による貧血で，さまざまな病型に分かれる．地中海～東南アジアにはβサラセミアが多く，わが国にも稀にみられる．重症型では鉄過剰症を合併する．
遺伝性鉄芽球性貧血	ヘムあるいは鉄硫黄クラスター合成に関わるさまざまな遺伝子の変異による．比較的頻度が高いのは *ALAS2* 遺伝子の変異による X 染色体関連鉄芽球性貧血で，おもに男性にみられ，しばしば鉄過剰症を合併する．
血栓性微小血管症	血栓性血小板減少性紫斑病など．破砕赤血球のために MCV の計算値が小さくなる．
鉛中毒	中枢神経症状がみられる．赤血球には好塩基性斑点がみられる．
ビタミン B_6 欠乏症	ときに妊婦でみられる．抗結核薬であるイソニアチドによっても生じる．ヘムの合成障害のために骨髄では鉄芽球が増加する．

ヘモグロビン合成が障害されると小球性・低色素性の貧血を生じる．この表にある疾患以外にも，無トランスフェリン血症，先天性赤芽球性ポルフィリン症，フェロケラターゼ欠損症，二価金属輸送体（DMT1）遺伝子異常症，フェロポーチン病などが報告されている．

表2．鉄欠乏性貧血と慢性疾患に伴う貧血の，検査上の類似点・相違点

検査項目	鉄欠乏性貧血	慢性疾患に伴う貧血
赤血球のサイズ（MCV）	小球性	正球性または小球性
赤血球血色素濃度（MCHC）	低色素性	低色素性
血清鉄	減少	減少
総鉄結合能（TIBC）	増加	正常または減少
不飽和鉄結合能（UIBC）	増加	正常または減少
血清フェリチン値	低下	正常または増加
ＣＲＰ	陰性	陽性
血清アルブミン値	正常	低下
可溶型トランスフェリン受容体	増加	正常または減少
血清ヘプシジン値※	低下	正常または増加

英国のガイドラインでは，特に腎透析中の患者における機能的鉄欠乏症の診断のために低色素赤血球％（%HRC あるいは %hypo-He），および網赤血球ヘモグロビン量（CHr あるいは Ret-He）の利用が推奨されているが[7]，わが国では今のところ一般的ではない．※保険適用外検査．

ただし，ACD にはしばしば鉄欠乏症を合併する．ACD ではヘプシジンの過剰のために消化管からの鉄の吸収が抑制されている（図1）．また，炎症性腸疾患や上部消化管の粘膜障害などのために慢性の出血を合併することもある．

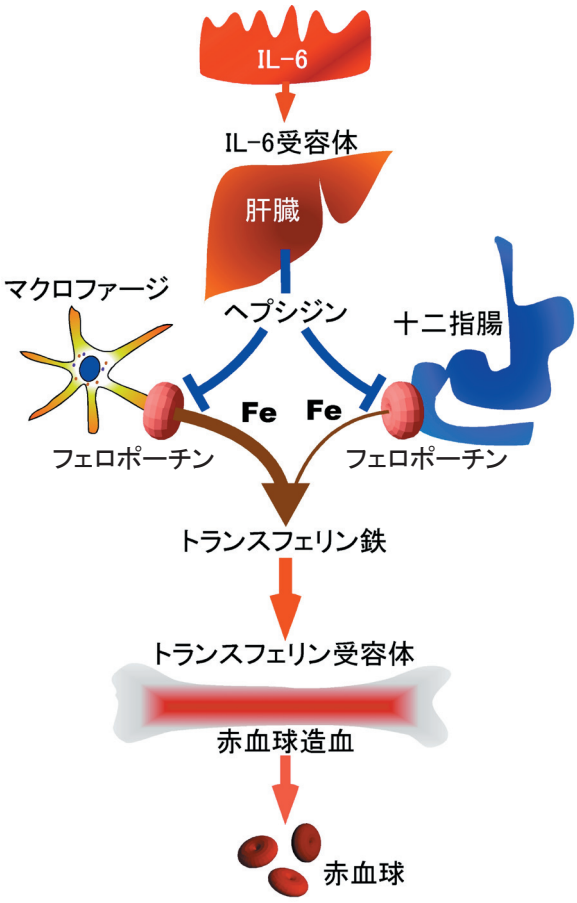


図1．慢性の炎症性疾患にみられる鉄の利用障害の機序．慢性の炎症性疾患では，炎症性サイトカインのインターロイキン6（IL-6）が肝臓におけるヘプシジンの産生を増加させ，ヘプシジンはマクロファージや腸管上皮に発現するフェロポーチンという鉄輸送体の発現を低下させる．その結果，赤血球造血系に供給される鉄が減少し，ヘモグロビン合成が滞って，低色素性の貧血を生じる．

このため，ACD の治療中には定期的に（病状に応じて1ヶ月から半年ごとに）血清フェリチン値のモニタリングを行うことが推奨される．

治　療

ACD の治療の基本は原疾患の治療であり，原疾患が軽快すれば貧血も改善する．原疾患の治療が困難で，かつ高度の貧血がみられる場合に限り，赤血球輸血を行う．ACD ではしばしば潜在的な鉄欠乏や他の栄養障害を合併しており，鉄剤の経静脈的投与が有効なこともある[3]．ダルベポエチンなどの赤血球造血刺激薬は，ACD 全体に対する保険適応は無いが，慢性腎臓病を合併している場合には使用を検討する（II, 2, i, 腎性貧血の項参照）．関節リウマチや Castleman 病では，抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが貧血の改善に極めて有効である[4–6]．トシリズマブは，IL-6 のシグナル経路を遮断して肝臓でのヘプシジン産生を劇的に低下させ，鉄の利用障害を改善する．

文　献

1 Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol 2013; 50: 232–238.
2 Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am 2014; 28: 671–681.
3 Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. Am J Hematol 2012; 87: 392–400.
4 Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood 2005; 106:

2627-2632.
5 Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M, et al. Increase of hemoglobin levels by anti-il-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. PLoS One 2014; 9: e98202.
6 Song SN, Iwahashi M, Tomosugi N, et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Res Ther 2013; 15: R141.
7 Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol 2013; 161: 639–648.

7 鉄欠乏性貧血と鑑別すべき二次性貧血

ii 亜鉛と銅の欠乏による貧血

林　久男[1]，宮嶋裕明[2]　1）愛知学院大学薬学部薬物治療学，2）浜松医科大学第一内科

はじめに

赤血球の主成分であるヘモグロビン（hemoglobin: Hb）には大量の鉄が含まれる．また，赤血球には，鉄のほかに，微量な亜鉛や銅も存在する．更に重要なことは，鉄を利用して Hb を合成する過程には，亜鉛や銅蛋白がいろいろな役割をしていることである．従って，これらの微量元素の欠乏症では症状の一端として貧血（Hb の低下）に至ることがある．貧血の原因を知ることは大切であり，軽度な貧血についてはその治療の必要性を原因に基づき慎重に検討すべきである．

亜鉛は，その輸送関連分子（ZnT, etc.）の同定とその機能解析から，免疫能，抗炎症作用，抗酸化作用など広く生体機能の維持に関与していることが明らかになった[1]．食物中の含有量，腸管での吸収などその摂取過程が鉄のそれと多くの共通点を有するため，亜鉛欠乏ではしばしば鉄欠乏性貧血を合併する．銅は，主なフェロキシダーゼであるセルロプラスミン（Ceruloplasmin: CP）の構成元素であり，銅と CP の欠乏症では主に鉄の移動・利用が障害される[2]．従って，亜鉛欠乏症と銅欠乏症の臨床像の一端である貧血には鉄欠乏性貧血との共通点が多い．本稿では，亜鉛，銅，CP の欠乏症の病態を，先天性と後天性に分け，鉄欠乏性貧血との関連について述べる（表 1）．

亜鉛欠乏

亜鉛の血中濃度：正常値 80–160 μg/dL

欠乏症の原因：先天性と摂取不足，不適切な経管栄養，維持透析療法

表 1．貧血を招来する微量元素欠乏症

項目		鉄	亜鉛	銅	
先天性欠乏症	疾患名	鉄剤不応性鉄欠乏性貧血	腸性肢端皮膚炎	メンケス病	無 CP 血症
	遺伝子名	*TMPRSS6*	*ZIP4*	*ATP7A*	*CP*
	主な臨床像	重篤な貧血	肢端皮膚炎，脱毛，下痢	縮れ毛，低体温，痙攣 早期の銅投与で神経障害を予防	鉄過剰による多臓器障害：運動失調，不随意運動，網膜変性，糖尿病，認知症
	貧血の特徴	小球性低色素性 ヘプシジン高値 経口鉄剤に不応性	正球性 亜鉛投与に反応	銅・鉄剤不応性小球性低色素性	主に小球性低色素性 鉄飽和度は異常低値 ヘプシジン低値 鉄不応性で溶血不耐性
後天性欠乏症	原因（病態）	食餌，出血（鉄欠乏性貧血）	フィチンに富む食餌（鉄と亜鉛の吸収阻害 *） 腎不全に対する維持透析（エリスロポエチン不応性貧血 **）	低銅食 不適切な経管栄養 亜鉛による銅の吸収阻害（低銅血症）	低銅食，肝硬変 WD，特に除銅後（低 CP 血症）
	主な臨床像	貧血 スプーン爪 PV 症候群	* 小人症と性腺機能低下 ** 貧血を含む腎不全	ヒトでは味覚障害，貧血 家畜では貧血と脊柱湾曲症	WD は銅過剰症 WD の除銅後は鉄蓄積，稀に銅欠乏貧血
	貧血の特徴	小球性低色素性 ヘプシジン低値 鉄剤によく反応	正球性 鉄亜鉛の同時投与が有効	ヒトでは多彩（他の栄養素も関与） 家畜は小球性低色素性 いずれも銅投与によく反応する	WD の銅欠乏性貧血は小球性ないし正球性 WD の超除銅で鉄芽球性貧血？
関連事項		銅欠乏と鉄の利用障害	鉄欠乏と合併しやすい	メンケス病の銅治療と銅過剰症	WD は *ATP7B* 銅過剰症

CP; ceruloplasmin, WD; Wilson disease, PV; Plummer Vinson

無CP血症の骨髄像

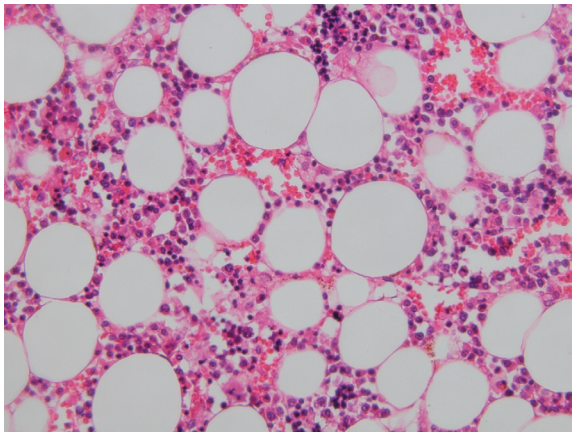


図1．脂肪髄であり，泡沫状の細胞質を伴うマクロファージが増加している（x 400，HE染色）

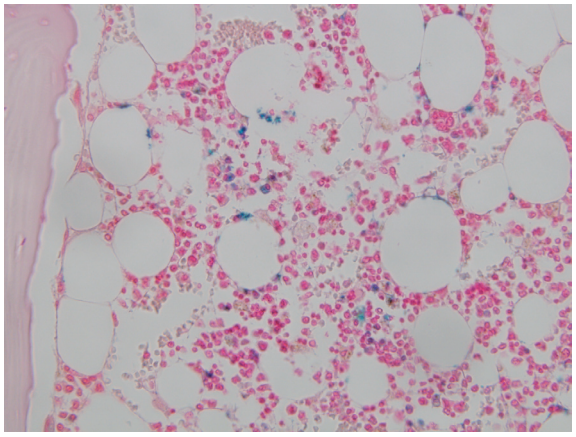


図2．マクロファージは鉄染色陽性で，鉄過剰にあることを示す（x 400，鉄染色）

亜鉛は空腸上部で吸収され，大部分は膵液中に，一部は尿中に排泄される．先天性欠乏症の腸性肢端皮膚炎はZIP4による常染色体性劣性の遺伝病で，３主徴は皮膚炎，脱毛，下痢である．後天性の欠乏は食物ないし経管による補給低下，体内保持能力の低下と尿中への排泄過多で発生する．腸管では鉄と同じ吸収阻害を，銅とは競合的吸収阻害を受ける．亜鉛欠乏は味覚障害の一因である．また，主に正球性貧血になることも知られている．フィチン酸など吸収阻害物質を含むパンを常食とするオアシスの男性住民に鉄欠乏を合併した亜鉛欠乏症が見いだされた[3]．その貧血自体は軽度であった．特異的な小人症と性腺機能低下は主に亜鉛欠乏によるとされた．不適切な栄養素の長期投与や下痢を伴う慢性腸疾患でも亜鉛欠乏が発生する．透析中の慢性腎不全では，亜鉛欠乏に対する補充治療の有効な症例がある[4]．鉄と亜鉛製剤の同時投与はエリスロポエチン耐性貧血を減少させる経済的な治療かもしれない．鉄に比して亜鉛は安全であるが，長期の経口投与は銅の吸収阻害を招来し，銅欠乏になるので注意が必要である．

銅欠乏

銅の血中濃度：正常値 76–141 μg/dL（但し，次に述べる理由のため，CP濃度を同時に測定することが勧められる）

欠乏症の原因：メンケス病，摂取不足，不適切な経管栄養

腸管で吸収された食物中の銅は，腸管上皮細胞の銅輸送蛋白ATP7A依存性に血管側より門脈に出て，アルブミンなどに結合して肝臓に運ばれる．そこでは肝細胞の銅輸送蛋白ATP7B依存性にCPなど銅蛋白合成に利用され，過剰な分子は胆汁中に排泄される．血清中の銅はCPに含まれる分画が大部分で，アルブミンなどに結合した分画は少量である．銅欠乏では，主要なフェロキシダーゼであるCPの合成が障害されるため，CPによる鉄の移動・利用が二次的に障害されると考えられる．

先天性欠乏症であるメンケス病はATP7Aの欠損症で，腸管上皮細胞に吸収された銅は門脈に出ることなく，上皮細胞と共に糞便中に脱落する．全身性の銅欠乏となり，生後の縮れ毛，低体温，痙攣などを呈する．その小球性低色素性貧血は鉄不応答性である．生後２か月以内に，ヒスチジン銅の経皮的投与を開始し，中枢神経障害を予防する[5]．しかし，皮膚病変などへの治療効果は低い．全身性の銅過剰症に注意する．

銅含有量の乏しい牧草により飼育された家畜の貧血は小球性低色素性で，鉄には反応せず，銅投与により改善される．ヒトの後天性銅欠乏症は，低栄養や不適節な経管栄養による供給不足，亜鉛の過剰投与，ウイルソン病（Wilson disease：WD）に対する過度の除銅治療などで発生する．多くは汎血球減少症の一環として貧血を呈する[6]．他の栄養素の不足も関与し，小球性から大球性貧血まで多彩である．

無セルロプラスミン血症

無CP血症は，肝臓でCPが産生されないので，血中濃度はゼロとなる．この疾患は，わが国からはじめて報告された先天性の鉄過剰症で，その３徴は，糖尿病，神経障害，網膜色素変性である[7]．Hb 10 g/dL前後の貧血は10%前後のトランスフェリン鉄飽和度と低ヘプシジン血症を伴う．恰も鉄欠乏の情報がトランスフェリン受容体２に入り，ヘプシジンの合成が抑制されると考えられる．50歳を過ぎると認知機能が低下する．この若年型認知症も鉄によるものである．成人患者の主な治療目的は，糖尿病臓器（膵臓のラ氏島，脳下垂体など）や中枢神経系への鉄蓄積とそれによる実質細胞壊死・間質化を防ぐことである．フェロキシダーゼを欠く本症では，鉄を細胞から血液へ輸送できないため，造血能が極めて悪く，瀉血による除鉄もできない．新規に登場した経口鉄キレート剤は肝臓からの除鉄はできるが，他臓器からの除鉄効果は確認されていない．早期から鉄対策をして中枢神経系の合併症を防ぐことが大切であろう[8]．

主に小球性低色素性，稀に正球性，である無CP血症の貧血では，その骨髄は低形成性であるが（図１），鉄の貯蔵はある（図２）．経口鉄キレート剤は，骨髄異形成症候群など無効造血による貧血患者に発生した輸血後鉄過剰症の除鉄に有効で，造血能も改善させる．しかし，無CP血症の貧血に経口剤は無効である．幸い，本症の貧血は軽微であり，治療対象とはならない．

WDはATP7Bの欠損した銅過剰症である．銅の利用障害のため，低CP血症となる．除銅治療を行うと血清CP値は更に低下する．多くの患者は診断時から，銅と鉄の過剰症を持ち，除銅治療により鉄蓄積が促進する．実際，治療中の４名のWD男性患者の肝臓では銅過剰から鉄過剰に移行していた．２名には肝細胞障害が再出現し，上昇したトランスアミナーゼ値は瀉血による除鉄で改善された[9]．無CP血症に比べWDの造血能はよく，瀉血に耐える．トリエンチンによる除銅治療を長期間に亘り受けた37歳の男性患者に鉄過剰と貧血が現れ，薬剤の減量により，貧血は速やかに改善された．その病因に銅欠乏が疑われた[10]．トリエンチンによる鉄芽球性貧血（小球性低色素性）は重度の銅欠乏症かもしれない．

文　献

1 Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and disease. Cell Mol Life Sci 2014; 71: 3281–3295.
2 Kono S. Aceruloplasminemia. Curr Drug Targets 2012; 13: 1190–1199.
3 Prasad AS, Schulert AR, Miale Jr A, et al. Zinc and iron deficiencies in male subjects with dwarfism and hypogonadism but without ancylostomiasis, schistosomiasis or severe anemia. Am J Clin Nutr 1963; 12: 437–444.
4 Fukushima T, Horike H, Fujiki S. et al. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2009; 13: 213–219.
5 Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Drug Metab 2012; 13: 237–250.
6 Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, et al. Pancytopenia complicated with peripheral neuropathy due to copper deficiency:clinical diagnostic review. Intern Med. 2008; 47: 2063–2065.
7 Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al. Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. Neurology. 1987; 37: 761–767.
8 Tai M, Matsuhashi N, Ichii O, et al. Case of presymptomatic aceruloplasminemia treated with deferasirox. Hepatol Res 2014; 44: 1253–1258.
9 Shiono Y, Wakusawa S, Hayashi H. et al. Iron accumulation in the liver of male patients with Wilson's disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3147–3151.
10 Harada M, Miyagawa K, Honma Y, et al. Excess copper chelating therapy for Wilson disease induces anemia and liver dysfunction. Intern Med 2011; 50: 1461–1464.

8 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（2015 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（ ヘモグロビン中の鉄蓄積，非貯蔵性組織鉄の増加，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，まず体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･糖質･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．

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．

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．

鉄代謝には恒常性維持が働いているので，鉄

表 1．鉄の食事摂取基準（mg/日）

性別	男性				女性					
年齢等	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	月経なし 推定平均必要量	月経なし 推奨量	月経あり 推定平均必要量	月経あり 推奨量	目安量	耐容上限量
0～5（月）	—	—	0.5	—	—	—	—	—	0.5	—
6～11（月）	3.5	5.0	—	—	3.5	4.5	—	—	—	—
1～2（歳）	3.0	4.5	—	25	3.0	4.5	—	—	—	20
3～5（歳）	4.0	5.5	—	25	3.5	5.0	—	—	—	25
6～7（歳）	4.5	6.5	—	30	4.5	6.5	—	—	—	30
8～9（歳）	6.0	8.0	—	35	6.0	8.5	—	—	—	35
10～11（歳）	7.0	10.0	—	35	7.0	10.0	10.0	14.0	—	35
12～14（歳）	8.5	11.5	—	50	7.0	10.0	10.0	14.0	—	50
15～17（歳）	8.0	9.5	—	50	5.5	7.0	8.5	10.5	—	40
18～29（歳）	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	8.5	10.5	—	40
30～49（歳）	6.5	7.5	—	55	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40
50～69（歳）	6.0	7.5	—	50	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40
70 以上（歳）	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	—	—	—	40
妊婦（付加量） 初期					+2.0	+2.5	—	—	—	—
妊婦（付加量） 中期・後期					+12.5	+15.0	—	—	—	—
授乳婦（付加量）					+2.0	+2.5	—	—	—	—

過多月経 (月経出血量が 80mL/ 回以上) の人を除外して策定
参考）日本人の食事摂取基準（2015 年版）の概要

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．

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)]．また，一般的に食物繊維は栄養吸収を阻害するので極端に食物繊維の多い食品の摂取は控える．

３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．

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．

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．

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．

文　献

1　厚生労働省.『日本人の食事摂取基準 [2015年版]』, 第一出版編集部編, 第一出版, 東京; 2014; 286–295.
2　Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, Finch CA. Estimation of availabledietary iron. Am J Clin Nutr 1978; 31: 134–141.
3　Janet R H. Dietary and physiological factors thataffect the absorption and bioavailability of Iron. Int J Nutr Res 2006; 75: 375–384.

Question Answer

Q-7　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？

A-7　レバーの替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-8　鉄分を強化した食品を教えて下さい．

A-8　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．

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

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

（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

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．

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）．

レバーの香り焼き

材料（2 人分）：

A
- 鶏レバー 140 g　醤油 小さじ2
- にんにく 1片　カレー粉 小さじ 1/2
- 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

（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

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．

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とり，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．

焼　肉

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

（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

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．

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：りんごの替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．

鰹のカルパッチョ

材料（2 人分）：
鰹 100 g　　玉葱 60 g
葱 10g　　茗荷 20 g
オリーブ油 小さじ2　　酢 小さじ2
塩 ふたつまみ　　胡椒少々　　ごま 少々

（1 人分）

エネルギー	120 kcal	鉄	1.5 mg
たんぱく質	13.7 g	ビタミン C	10 mg
脂質	5.1 g	食物繊維	1.4 g
炭水化物	4.7 g	塩分	0.4 g

ポイント：赤身魚の代表格である鰹は鉄量も多く，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．

作り方
1. 鰹を薄くそぎ切りにする．
2. 玉葱，茗荷はせん切り，葱は小口切りにする．
3. 皿に玉葱を盛り，鰹を飾る．
4. 鰹の上に，調味料（オリーブ油・酢・塩・胡椒）をかけ，茗荷・葱を散らす．

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で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．

なまり節のスライスオニオン和え

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）

（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

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．

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．

あさりの酒蒸し

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

（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

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

作り方
1. あさり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. 器にあさりを盛り，白髪葱を天盛りにする．

メモ：あさり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と便利です．残った汁も使用しますので，捨てないようにしましょう．

あさり飯

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

（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

ポイント：酒蒸しで残ったあさりを使います．

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りは酒蒸しだけでなく，醤油などで浅炊きしたあさり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．

あさりのチャウダー

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

（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

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．

作り方
1. じゃが芋は1㎝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. じゃ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：あさり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．

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．

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．

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

（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。

作り方

1. 牡蠣はよく洗い，熱湯で茹でる．
2. プリッとしたら別鍋に取り，酒とひたひたになる位の水を加え，強火にかける．
3. 次にみりんと砂糖，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．

材料（2 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

（1 人分）

エネルギー	2 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

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

（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

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．

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．

小松菜と厚揚げのソテー

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

（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

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．

作り方

1. 小松菜はきれいに洗い，長さ 5 ～ 6 cm に切る．
2. 厚揚げは 7 mm 厚さの色紙に切っておく．
3. 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．
4. 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．

牡蠣とほうれん草のグラタン

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>
A｛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 3 g

（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

ポイント：牡蠣は下茹ですることにより目減りを防ぎ，プリッと感が味わえます．

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．

ひじきと豚肉の煮つけ

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｝

（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

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．

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．

豚ひじき飯

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

（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

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．

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．

Ⅱ 鉄剤適正使用のための指針

1 鉄剤の臨床効果と使用上の注意（齋藤　宏監修）

小船雅義　札幌医科大学　腫瘍・血液内科学講座

治療方針

鉄欠乏性貧血が治療の対象となる．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，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[1]．

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．

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[2]．また，鉄吸収阻害をきたすものにタンニン酸[3]，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[4]．

現在用いられる経口鉄剤は**表 1** 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，

表 1．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
	テツクールS	100 mg/tab	2-4 tab	あすか
フマル酸第一鉄（徐放錠）	フェルム	100 mg/tab	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 1- 5歳 3-10 mL 6-15歳 10-15 mL	アルフレッサ
静注用				
含糖酸化鉄	フェジン	40 mg/2 mL	40-120 mg	日医工

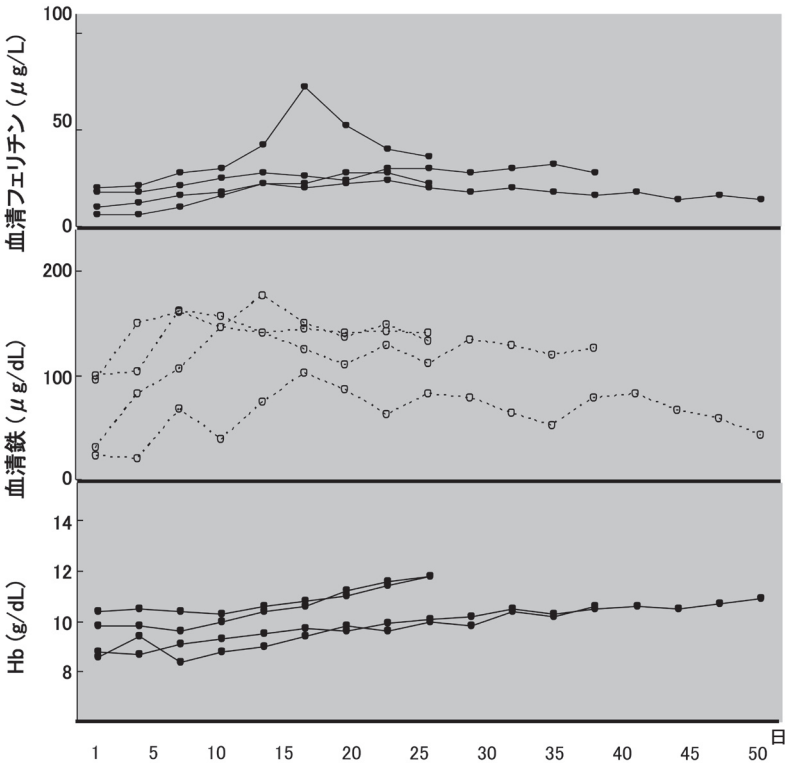


図1．鉄欠乏性貧血における鉄剤の経口投与による治療経過

このような場合は，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．AST（GOT），ALT（GPT），ALP の上昇をみることもあるが，このような場合は投与を中止する．

他方，わが国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．また，最近になって、単純性脂肪肝や非アルコール性脂肪肝炎においても鉄イオンが増悪因子であることが指摘されている[5]．したがって、慢性肝障害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ので鉄剤は投与しない．

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．

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を試みる．

最近，鉄の内服に奏効しない鉄剤不応性鉄欠乏性貧血の原因の一つとしてピロリ菌（Helicobacter pylori）の関与があげられている[6]．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[7]，ピロリ菌の除去で貧血は改善する．また、最近になって，*TMPRSS6* 遺伝子変異（Matriptase-2 蛋白異常）により，経口鉄剤は無効だが、静注鉄剤に反応する鉄欠乏性貧血が存在することが明らかとされている[8) 9)]．

経口鉄剤の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がある．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する．そのために

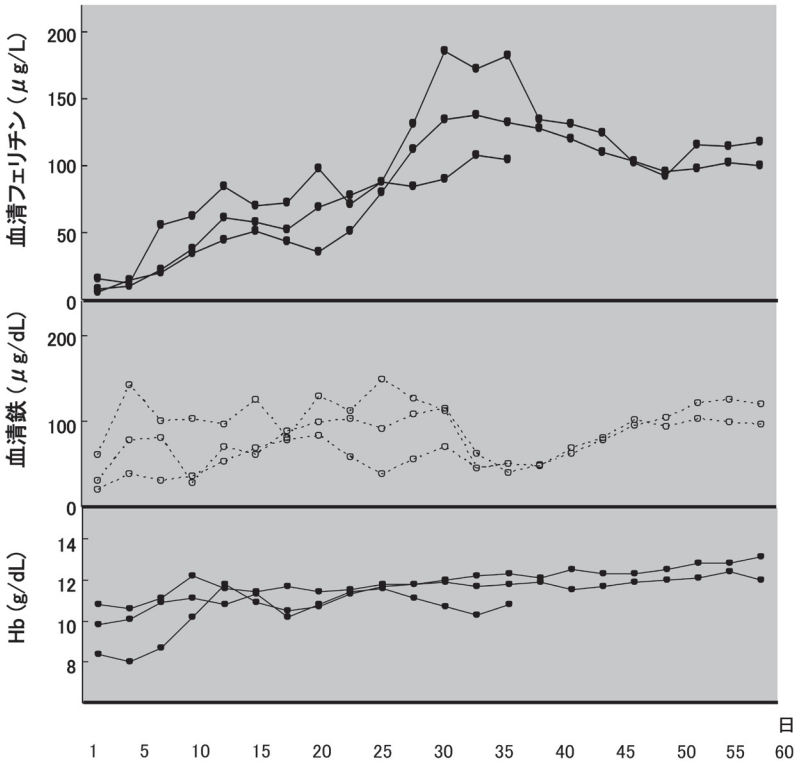


図2．鉄欠乏性貧血における鉄剤の静脈内投与による治療経過

は血清フェリチンの測定が必要となる（図1）．

・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，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[4]．

静注療法

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際の鉄補給

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（hemoglobin: Hb）鉄量（mg）は，

（16 − Hb）/100 ×体重 kg × 65 × 3.4 （Hb: 治療前患者ヘモグロビン値，1 g の Hb 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[10]．この考え方のほかに貯蔵鉄量に体重補正を行なう式や[11]，2.1（22–Hb）×体重による早見グラフがあるが，いずれでもよい．

例 1 ［2.2（16–Hb）+10］× 体重 kg/mg

例 2 （15–Hb）×体重 kg × 3/mg

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[12]．

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（4L 筒相当）と計算される．

希釈液は，5 ～ 20 %ブドウ糖を用い，2 ～ 5 倍に希釈して投与するのが原則である．静注鉄剤（含糖酸化鉄）は pH9 ～ 10 で安定し，酸化・還元作用のある薬物と混和すると，不安定化する．したがって，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く，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．できるだけ短期間内に，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，アレルギーやアナフィラキシーなどの副作用が懸念されてきたが，上述のごとく，適正に希釈して投与することにより，副作用の発現頻度は軽減する．静注鉄剤と経口鉄剤との比較研究では，網赤血球数と血清フェリチンは有意に静注法で増加する（図２）．

鉄剤使用上の注意

冒頭に述べたように小球性貧血であっても鉄欠乏性貧血と診断できないため，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とともに，鉄剤投与中に貧血の改善が見られない場合には診断を見直す必要がある．小球性貧血を呈するものの鉄欠乏性貧血ではない代表例は慢性炎症に伴う貧血である．

慢性炎症が認められない場合には，サラセミアや異常ヘモグロビン症を念頭におく．これまで，サラセミアや異常ヘモグロビン症は，日本には極めて稀な疾患とされてきた．しかしながら，最近の西日本の調査研究により，日本人におけるサラセミア保因者の頻度はβサラセミアで約 1/1,000 人，αサラセミアで 1/3,500 人，異常ヘモグロビン症で 1/3,000 人と意外に多いことが明らかとなった[13]．これらの疾患は，わが国においては鉄不応性の小球性赤血球症として発見されることが多く，体内鉄量は高値を示すことが多い．わが国では軽症例が多いため，多くは無治療経過観察で良いとされるが，貧血が高度の場合には，輸血や鉄キレート療法が必要な場合がある（補遺２～４参照）．分子標的薬や骨髄移植が適応となることがあるため[14]，専門医とのコンサルトが必要である．

さらに，前述の *TMPRSS6* の他，*ALAS2*, *SLC40A1* および *DMT1* を始めとした鉄代謝のみならずヘム合成系に関わる遺伝子群の変異により，遺伝性の小球性貧血を発症することが相次いで報告された．詳細は他稿に譲るが（補遺２～４参照），鉄剤が治療適応となることはなく，それぞれの病型に応じて治療法を選択する必要があることに留意する[9]．

文　献

1 齋藤宏. 鉄代謝異常の臨床, 鉄の欠乏から過剰まで. 1999.
2 Cook JD, Layrisse M, Martinez-Torres C, Walker R, Monsen E, Finch CA. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. J Clin Invest. 1972; 51: 805–815.
3 Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, et al. The effect of tea on iron absorption. Gut. 1975; 16: 193–200.
4 原田契一. 緑茶と鉄剤―緑茶の飲用は除放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.
5 Hoki T, Miyanishi K, Tanaka S, et al. Increased duodenal iron absorption through up-regulation of divalent metal transporter 1 from enhancement of iron regulatory protein 1 activity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2015; 62: 751–761.
6 Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993; 17: 225–227.
7 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.
8 De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica. 2013; 98: 845–853.
9 Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. Blood. 2014; 123: 3873–3886; quiz 4005.
10 Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015; 372: 1832–1843.
11 内田立身, 河内康憲, 渡辺礼香, 西原利男 and 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.
12 Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter–Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2015; 90: 12–23.
13 Suzuki W, Osaka T, Sekizawa A, Kitagawa M, Honma I. Development of a fibrous DNA chip for cost-effective beta-thalassemia genotyping. Int J Hematol. 2012;

96: 301–307.
14 Suzuki M, Yamamoto M, Engel JD. Fetal globin gene repressors as drug targets for molecular therapies to treat the beta-globinopathies. Mol Cell Biol. 2014; 34: 3560–3569.

Question Answer

Q-9　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-9　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（経口で５～６ヶ月を要する）．

静注療法を行う場合は，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-10　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-10　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．また，その他の薬剤との配合は行ってはなりません．

Q-11　経口鉄剤と静注鉄剤との同時投与は効果的ですか？

A-11　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-12　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-12　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-13　輸血と静注鉄剤の投与を同時に行ってもよいですか？

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．基本的には，鉄欠乏性貧血に輸血は不必要です．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，その際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 1976; 16: 193）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．時間的関係については，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，食事に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，H_2 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？

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，H_2 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　経口鉄剤で胃腸傷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．

2 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

i 腎臓内科：慢性腎臓病（CKD）の貧血におけるエリスロポエチンと鉄剤の使用

倉賀野隆裕，中西　健　兵庫医科大学　内科学 腎・透析科

Erythropoiesis stimulating agents（ESAs）による貧血治療

慢性腎臓病にともなう貧血は，主としてヘモグロビン（hemoglobin: Hb）の低下に見合った十分量のエリスロポエチン（erythropoietin: EPO）が腎臓において産生されないことによる貧血とされており，その治療は赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis-stimulating agents: ESAs）が第一選択となる．1989年より遺伝子組み換え製剤ヒトエリスロポエチン（recombinant human EPO: rHuEPO）が臨床使用されている．さらに現在従来型rHuEPOに直鎖メトキシポリエチレングリコール（PEG）分子を結合させたエポエチン ベータペゴルや糖鎖を修飾したダルベポエチン アルファ等の血中半減期が長いESAsが広く使用されるようになってきた．これら持続型ESAsは，投与間隔の延長以外にもその長時間にわたる強い造血作用を介してペプシジンを抑制し，鉄代謝を改善させる可能性が報告されている[1]．一方持続型ESAs使用時には，造血に伴う鉄消費も多いため，鉄欠乏に陥る可能性がある．よって持続型ESAs使用時には鉄欠乏に留意する必要がある．

CKD症例における鉄補充の現状：日本と欧米の乖離

「2012年度版のわが国の慢性透析療法の現況」によると，日本のhemodialysis（HD）患者の約9割が血清フェリチン値は300 ng/mL未満，約6割が100 ng/mL未満であるに対し，米国では2011年度の貧血治療のバンドル化（ESAsが透析治療の費用に含まれる）以降，医療経済的理由により鉄剤の使用頻度が増加し[2]平均フェリチン値は1993年の300 ng/mLから2012年には850 ng/mLまで上昇している[3]．更に2012年度版のKidney disease improving global outcomes（KDIGO）ガイドライン[4]では，ESAs・鉄剤ともに未使用もしくはESAs使用中で鉄剤未使用の症例には，トランスフェリン飽和度（transferrin saturation: TSAT）値30%以下及び血清フェリチン値500 ng/mL以下の症例でまず鉄補充を推奨している．一方このような国際的なガイドラインによる鉄剤投与の推奨にもかかわらず，わが国では欧米諸国とは異なり低い貯蔵鉄量で貧血が管理されている．

CKD症例の鉄管理

慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）症例は腎機能低下による慢性炎症やHD治療中の血液と異物（透析膜・透析回路）との接触や透析液の汚染に由来する高サイトカイン（interleukin（IL）6, tumor necrosis factor（TNF）- α）血症を伴っている．これら炎症性サイトカインは鉄調節障害を誘導し，鉄遍在化の原因となる[5]．よってCKD症例に補充された鉄は総て造血に利用されているとは限らず，様々な組織に沈着し，鉄過剰の原因となっている可能性もある．一方ESAs使用により造血に伴う鉄消費や透析回路内への残血や採血による失血も考慮に入れる必要もある．そのため貧血を伴うCKD症例において鉄剤投与の有無に関わらず定期的（非補充症例は3ヶ月に1回，補充例は1ヶ月に一度）に血清フェリチン値を確認し，適切な鉄管理を行う事が望ましい．

CKD症例への鉄補充基準

開始基準　2008年度版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[6]は貧血を伴い血清フェリチン値100 ng/mL以下かつTSAT 20%以下の症例を鉄補充の対象としている．本基準は既にESAsの投与を受けている症例が対象となり，ESAsによる鉄

消費が考慮されていた．一方血清フェリチン値50 ng/mL未満で貧血を伴うCKD症例は鉄欠乏である可能性が高く，これら症例にはESAs投与の有無に関わらず，鉄補充を考慮する事が望ましい．

中止基準　CKD症例における明確な鉄過剰や鉄補充の中止基準は明らかにはされていない．鉄補充量や血清フェリチン値とイベント・生命予後との因果関係に関しては相反する報告[7–9]が存在し，これら報告から中止基準を設定するのは困難である．しかしMRIによる評価でフェリチン200–300 ng/mL以上のHD症例では肝臓に有意な鉄沈着が報告され[10]，「2012年度版のわが国の慢性透析療法の現況」は血清フェリチン値300 ng/mL以上のHD症例でESAs反応性が低下する事も示している．よって血清フェリチン300 ng/mL以上のCKD症例に鉄補充を行う臨床的意義は少ない．またわが国の検討では，常にフェリチン値が高値（100 ng/mL以上）を呈するHD患者群はイベントや死亡へのリスクが上昇する事が報告されている[11]．この結果が示すように鉄補充により常に血清フェリチン値100 ng/mL以上を維持する安全性も確認されていない．以上より貧血を伴うCKD症例に対してはフェリチン値50 ng/mL未満で鉄補充を考慮し，貧血が改善した時点で休薬もしくは減量を考慮する事が最も妥当と考える．

鉄補充経路と方法

従来HD症例には投与経路が得られやすい・貧血改善効果が高い・消化器症状が少ない等の理由から静注鉄剤が広く使用されてきた．しかし近年の研究により貯蔵鉄が少ないHD症例では消化管において鉄の吸収を調節しているペプシジンはむしろ低値を示しており[12]，経口補充でも有効な貧血改善が得られる事も報告されている[13]．よってHD症例において経口補充を最初から排除する根拠はなく，患者の状態に合わせて投与経路を選択するのが望ましい．鉄含有リン吸着剤が開発され，高リン血症を伴うCKD症例へ使用されている．貯蔵鉄を一定以上有する症例でも，これら鉄含有リン吸着剤投与により，血清フェリチンが上昇し，貧血の改善やESAs・鉄剤使用量低減に繋がると報告されている[15]．この結果は経口補充でもペプシジンの上昇やmucosal blockが完全に消化管からの鉄吸収を抑制しない可能性を示唆している[16]．よって経口でも漫然と多量の鉄剤を補充すると鉄過剰に繋がる可能性も考慮する必要がある．

また近年の疫学的調査では短期間に多量の静注鉄剤投与を受けたHD症例はイベントや死亡のリスクが高い事も明らかにしている．具体的には50 mg/week以上の静注鉄投与は脳・心血管系合併症・感染症のリスクを上昇させる[11]事や300 mg/month以上の静注鉄補充は心血管系合併症・感染症・総死亡のリスクを上昇させる事[14]が示されている．よってCKD症例への静注鉄剤は投与間隔をあけて40–50 mg/weekを超えない事が望ましい．

最後に

欧米では医療経済的理由から鉄剤の使用量が増加している．そのためCKD症例における鉄補充の上限が高い関心を集めている．しかし日本透析医学会の統計調査結果が示す様に多くの日本のHD症例は少量の貯蔵鉄でも有効な造血が得られている．また適正なESAsの使用により貧血管理が可能なCKD症例に健常者以上の鉄を負荷する事の臨床的意義や長期安全性も未だに明らかにされていない．よって医原性による鉄過剰のリスクを冒し鉄補充の安全域を議論するより，むしろ造血への必要・最小限の鉄補

CKD症例における鉄管理のポイント

1．貧血を伴うCKD症例では，鉄補充の有無に関わらず定期的（非補充中は3ヶ月，補充中は1ヶ月に一度）に血清フェリチン値を確認し，適切に鉄管理を行う事が望ましい．
2．鉄剤補充は貧血（Hb<10 g/dL）を伴い，フェリチン値50 ng/mL未満の症例で考慮．貧血の改善が得られた時点もしくはフェリチン値300 ng/mL以上にて減量・中止を考慮する．
3．経静脈的鉄補充の際には，なるべく投与間隔をあける事（週1度）が望ましい．

充し，貧血の改善と共に鉄補充は減量・中止するのが最も安全かつ妥当な鉄補充と考える．一方，十分な貯蔵鉄があるにも係わらず有効な造血が得られない症例いわゆる機能性鉄欠乏を伴う貧血症例には，貧血が改善しない事を根拠に鉄補充量を増加させる前に鉄利用障害の病態を明らかとし適切な対応が求められる．

今後は鉄が低く管理されているわが国におけるエビデンスを根拠としたCKD症例への鉄補充指針が求められている．

引用文献

1 Sasaki Y, Noguchi-Sasaki M, Matsuo-Tezuka Y, et al. Epoetin beta pegol (C.E.R.A.) promotes utilization of iron for erythropoiesis through intensive suppression of serum hepcidin levels in mice. Int J Hematol. 2014; 99: 561–569.
2 Pisoni RL, Fuller DS, Bieber BA, Gillespie BW, Robinson BM. The DOPPS Practice Monitor for US dialysis care: trends through August 2011. Am J Kidney Dis. 2012; 60: 160–165.
3 Charytan DM, Pai AB, Chan CT, et al. Dialysis Advisory Group of the American Society of Nephrology. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 1238–1247.
4 KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney int supplements 2012, 2
5 Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, Otaki Y, Nonoguchi H, Hasuike Y. Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2010; 32: 439–446.
6 Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2010; 14: 240–275.
7 Kalantar–Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 3070–3080.
8 Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. Kidney Int. 2015; 87: 162–168.
9 Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, et al. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 7; 9: 1930–1939.
10 Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. Am J Med. 2012; 125: 991–999.
11 Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int. 2014; 86: 845–854
12 Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. Am J Nephrol. 2010; 31: 534–540.
13 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: 688–693.
14 Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. Kidney Int. 2015; 87: 162–168.
15 Umanath K, Jalal DI, Greco BA, et al. for the Collaborative Study Group. Ferric citrate reduces intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agent Use in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 2578–2587.
16 Nakanishi T, Hasuike Y, Nanami M, Yahiro M, Kuragano T. Novel iron-containing phosphate binders and anemia treatment in CKD: oral iron intake revisited. Nephrol Dial Transplant. 2015: in press

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．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．

Q-19　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？

A-19　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髄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が，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，ヘプシジンを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・整理しながら用語を使われるのが良いでしょう．

2 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

ii 消化器内科：消化器内科疾患における鉄剤使用

宮西浩嗣，加藤淳二　札幌医科大学　腫瘍・血液内科学講座

消化器内科における鉄欠乏

消化管からの出血は，鉄欠乏性貧血の主因の1つである．消化器症状を伴わない場合においても，原因検索のための消化管検査を行ったところ37％に出血源（潰瘍，悪性腫瘍等）が認められたとの報告がある[1]．炎症性腸疾患，悪性腫瘍や慢性肝疾患では，消化管出血に加えて鉄利用障害による貧血（anemia of chronic disease: ACD）が背景に存在する場合があり，鉄剤投与により鉄過剰症が惹起される可能性がある．また出血源がなくとも，Helicobacter pyloriの長期感染が鉄吸収を妨げ鉄欠乏性貧血の原因となることが明らかとなっている[2]．消化器内科における鉄欠乏の治療においては，背景疾患の治療と鉄の投与経路ならびに投与量に留意する必要がある．

消化管出血

胃十二指腸潰瘍あるいは胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease: GERD）では原因疾患に対する治療薬に加えて鉄剤の投与を行う．経口鉄剤の副作用には消化器症状が多く，また便が黒色となり，潰瘍の病勢判断が困難となるため，急性期には静注療法を行う．経口鉄剤での治療時には，プロトンポンプ阻害薬やH2受容体拮抗薬による鉄吸収低下を念頭に置く必要がある．この他に，小腸ダブルバルーン内視鏡とカプセル内視鏡の普及により，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起因する小腸粘膜障害の診断例が増加している．特に高齢者における鉄欠乏性貧血例では薬剤使用歴の問診が重要である．

Helicobacter pylori感染

経口鉄剤不応性の鉄欠乏性貧血のうち，消化器疾患としてはHelicobacter pylori感染が挙げられる．胃液のpH上昇などによる鉄吸収の阻害によって，出血がなくとも鉄欠乏性貧血を発症し得る．除菌療法が成功した場合には鉄吸収が回復し，鉄欠乏貧血が改善することが報告されている．

慢性肝疾患

ウィルス性慢性肝炎，アルコール性肝障害，非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH），自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変等の慢性肝疾患においては，過剰鉄による肝細胞傷害の増悪に留意する必要がある[3][4]．特にC型慢性肝炎とNASHにおいては消化管からの鉄吸収が亢進している場合があり[5][6]，十分な鉄貯蔵を目指すのではなく，鉄剤投与量を必要最低限とするのが望ましい．血清ALT, AST値とヘモグロビン（hemoglobin: Hb）値をモニタリングし，可能であれば血清フェリチン値が20–30 ng/mLに上昇したところで一旦鉄剤の休薬を検討する．

表1．炎症性腸疾患患者における貧血の治療

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）では消化管出血のみならず摂食不足や吸収障害により，鉄欠乏状態が高頻度で認められる[7]．一方で，免疫抑制薬による骨髄抑制あるいはACDを合併することが稀ではない．ACDの発症機序としては炎症性サイトカインによる赤芽球前駆細胞の増殖抑制，エリスロポエチンの産生低下に加えて，ヘプシジンの産生増加による網内系からの鉄放出障害（鉄利用障害）が知られている[8]．したがって，IBD患者における貧血治療は原疾患の改善が優先される．経口鉄剤は腸管炎症の増悪をきたすため，鉄剤の使用を要する場合には静注で投与を行う．IBD患者においては，静注鉄剤が経口鉄剤に比べて早期から長期間にわたり効果を発現し，また投与に伴う有害事象が少ないことが報告されている[9]．**表1**に第2版[10]と同様にIBDにおける鉄剤の使用法を示す．

文　献

1 Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med. 2001; 111: 439–445.
2 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.
3 Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. Cancer Res. 2001; 61: 8697–8702.
4 Tanaka S, Miyanishi K, Kobune M, et al. Increased hepatic oxidative DNA damage in patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma.. J Gastroenterol. 2013; 48: 1249–1258.
5 Nishina S, Hino K, Korenaga M, et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. Gastroenterology. 2008; 134: 226–238.
6 Hoki T, Miyanishi K, Tanaka S, et al. Increased duodenal iron absorption through up-regulation of divalent metal transporter 1 from enhancement of iron regulatory protein 1 activity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2015; 62: 751–761.
7 Gisbert J, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1299–1307.
8 Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004; 113: 1271–1276.
9 Abhyankar A, Moss AC. Iron Replacement in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1976–1981.
10 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂[第2版]. 響文社, 札幌; 2009.

Question Answer

Q-20　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下さい．

A-20　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-21　IBD患者における貧血のスクリーニングは？

A-21　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．

2 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

iii 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

がん患者における貧血の頻度は貧血の定義や対象のがん腫，病期，治療の有無などによって 30 ～ 60 % と報告されている[1) 2)]．わが国でも治療前のがん患者の 44 %に見られるとの報告があり，概ね半数程度のがん患者に貧血が合併するものと考えられる[3)]．がんに関連した貧血には種々の要因が関係しており，赤血球の産生，破壊，喪失といういずれの過程にも問題となりうる要因が存在する．がんの進行・病態に関連したものや，治療（放射線治療，化学療法）に関連したもの，さらには慢性腎障害に関連したものなどが挙げられる（表 1）．がんの進行・病態に関連したものには失血を生じるような臓器浸潤や，赤血球造血を抑制する骨髄への浸潤，機能的な鉄欠乏を来す慢性炎症（anemia of chronic disease: ACD），栄養失調（鉄欠乏，ビタミン B_{12} 欠乏，葉酸欠乏）などがある．化学療法単独あるいは放射線治療との併用でみられる貧血は化学療法起因性貧血（chemotherapy induced anemia: CIA）と呼ばれており，わが国での調査では，ヘモグロビン（hemoglobin: Hb）値≦ 10 g/dL の CIA が化学療法実施症例の約 40%に認められている．特に悪性リンパ腫，婦人科・泌尿器科系腫瘍での発生頻度が高く，Hb 値≦ 8 g/dL にまで低下する症例が 1/4 程度に達している[4)]．がん患者では，その患者背景に応じてこれらの要因が，単独あるいは組み合わさって存在している．

表 1．癌患者に見られる貧血

- 癌の進行・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）

がん化学療法中の貧血への対処法

1）栄養素（鉄，ビタミン B_{12}，葉酸）補充療法

化学療法中に出現する貧血は，表 2 に示すように Common Terminology Criteria of Adverse Events（CTCAE）の評価基準に従って判断されることが多く[5)]，Grade 3 に相当する Hb＜8.0 g/dL は，貧血の臨床症状を呈しやすいため，輸血を始めとする治療を検討することになる．ただ，上述したように，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る．したがって，治療に先立って貧血の原因検索が必要で，出血が認められれば，出血源の確認と止血可能かどうかの検討を要し，腎機能障害により貧血に見合うエリスロポエチン（erythropoietin: EPO）産生が見られない場合には，EPO 投与を試みて反応をみることも有用である．

これらに加えて，鉄を含めた栄養素欠乏に関する評価は，後述する輸血や赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis-stimulating agents: ESAs）使用の前に行うべきで，体内鉄欠乏に関する評価としては，血清フェリチン低値や鉄飽和度（transferrin saturation: TSAT ＝血清鉄 / 総鉄結合能 × 100）の低下があれば鉄欠乏状態と判断できる．米国 National Comprehensive

表2．化学療法施行による貧血の重症度（CTCAE v4.0日本語版）

	ヘモグロビン値
Grade 1	10.0 g/dL- 基準値下限
Grade 2	8.0 -10.0 g/dL
Grade 3	＜ 8.0 g/dL; 輸血を要する
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	死亡
CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語【注釈】	血液 100 mL 中のヘモグロビン量の減少．皮膚・粘膜の蒼白，息切れ，動悸，軽度の収縮期雑音，嗜眠，易疲労感の貧血徴候を含む

（文献 5 より引用改編）

Cancer Network（NCCN）のガイドラインでは，血清フェリチン値 ＜ 30 ng/mL かつ TSAT<20% は絶対的鉄欠乏と判断し，鉄剤の経静脈的あるいは経口的投与を考慮し，Hb 値の反応性をみてその後の鉄剤投与継続の判断をする．また，ESAs 使用中の場合は，血清フェリチン値 30 – 600 ng/mL かつ TSAT 20 – 50% は機能的鉄欠乏として ESAs に加えて鉄剤の投与を考慮する．一方，血清フェリチン値 >800 ng/mL あるいは TSAT ≧ 50% の場合には鉄補充の必要はない[6]．大球性貧血では葉酸やビタミン B_{12} 欠乏をチェックし，不足しているビタミンを補給することで貧血が改善される場合もある．ただ，抗がん剤（5-FU 系薬剤，ハイドロキシウレアなどの代謝拮抗剤）投与中の患者では薬理作用として平均赤血球容積（mean corpuscular volume: MCV）が大きくなるのでこれらビタミン欠乏と誤解しないよう留意する必要がある．

2）輸血

現在国内でがんに伴う貧血に対して使用できるものは一部の血液疾患を除いて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．化学療法や放射線治療の治療歴のある患者に輸血実施率が高めで，特にプラチナ製剤使用例で多い傾向がみられており，骨髄抑制に加えて腎障害を来しやすいことが関連している．CIA の程度は施行される化学療法の回数が進むにつれ高度になりやすく，繰り返される治療に伴う骨髄での造血抑制の蓄積が影響している．また，輸血を必要とする症例では治療開始時にすでに Hb 値が低い上，化学療法による Hb 値の低下程度も大きい[4]．したがって，輸血の必要性の判断には，それまでの治療歴や治療内容，臨床経過といったことも参考にする．

日本癌治療学会と日本輸血・細胞治療学会が共同で 2010 年 9 月～ 11 月に実施した CIA に関する実態調査によると，進行がん患者の 9.2% に化学療法が実施されており，それら患者の 7.5% に平均 5.9 単位の赤血球輸血が実施されている[4]．輸血治療に関するガイドラインとしては「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」があるが[7]，CIA における輸血の開始時期や目標とすべき指標に関する明らかな記載はなく，各施設，医師の判断で施行されている．入院では，Hb 7 g/dL を下回るようなら輸血を施行し，Hb 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，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，外来で化学療法を受けている場合では Hb 値を入院より高めに設定する必要があり個別に考慮する必要がある．

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

欧米では，CIA に EPO などの ESAs の使用が勧められてきた．輸血の頻度や輸血量を少なく出来るだけでなく，正常に近い Hb 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，化学療法を施行していない癌患者や Hb 値を 12 g/dL 以上に維持することを目標に

ESAsを使用した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報告されるようになり，NCCNのガイドラインでは[6]，骨髄抑制を伴わない化学療法を受けている患者や治癒可能な化学療法を受けている患者へのESAs使用を勧めていない．

しかしながら，ESAsのがん関連貧血患者の生存期間や合併症発症リスクに関するメタ解析の結論が報告によって分かれており[8) 9)]，今後のさらなる検討が必要である．一方，日本人を対象としたメタ解析によると，CIAに対するESAs投与は生存期間に影響を与えることなく輸血量の減少に寄与できている[10)]．がん患者の貧血に対するESAsと輸血治療はそれぞれにメリット，リスクがあり，ESAsの安全性が十分に検証できれば，輸血治療のリスクを回避しながらがん患者の貧血を是正でき，がん薬物療法における支持療法の選択肢が広がるものと期待される．

文　献

1 Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004; 116 Suppl 7A: 11S–26S.

2 Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004; 40: 2293–2306.

3 Kitano T, Tada H, Nishimura T, et al. Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy. Int J Hematol. 2007; 86: 37–41.

4 田中朝志，吉野一郎，牧野茂義，他：がん化学療法に伴う貧血に関する実態調査報告，日本輸血細胞治療学会誌　59巻, 48–57, 2013

5 有害事象共通用語基準v4.0日本語訳JCOG版(CTCAE v4.0 - JCOG) http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20150310.pdf, (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)

6 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Chemotherapy-Induced Anema. Version 1.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf

7 「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)及び「血液製剤の使用指針」(改定版)厚生労働省医薬食品局血液対策課 http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_benefit_guideline_sisin120827.pdf

8 Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C,et al.Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2009; 373: 1532–1542.

9 Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol. 2009; 27: 2838–2847.

10 Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. Cancer Sci. 2013; 104: 481–485.

2 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

iv 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　浜松医科大学医学部産婦人科家庭医療学講座

概念，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1,700 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0.55 mgあるが，過多月経（経血量が80 mL/回以上）では鉄推奨量は16 mg/日以上となり，国民健康栄養調査からは食事のみでは容易に鉄欠乏を惹起すると推測される[1]．一方，経口避妊薬を服用している女性は経血量が少ないため，鉄欠乏症のリスクは低くなる．

妊娠時には胎児胎盤に320 mg，母体ヘモグロビン量に300 mg，排泄される鉄280 mgをあわせ約900 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，一日当たり量に換算すると2～4 mg，経口摂取量としては一日20～40 mg多く摂取することが考慮される（図1）[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[2]．

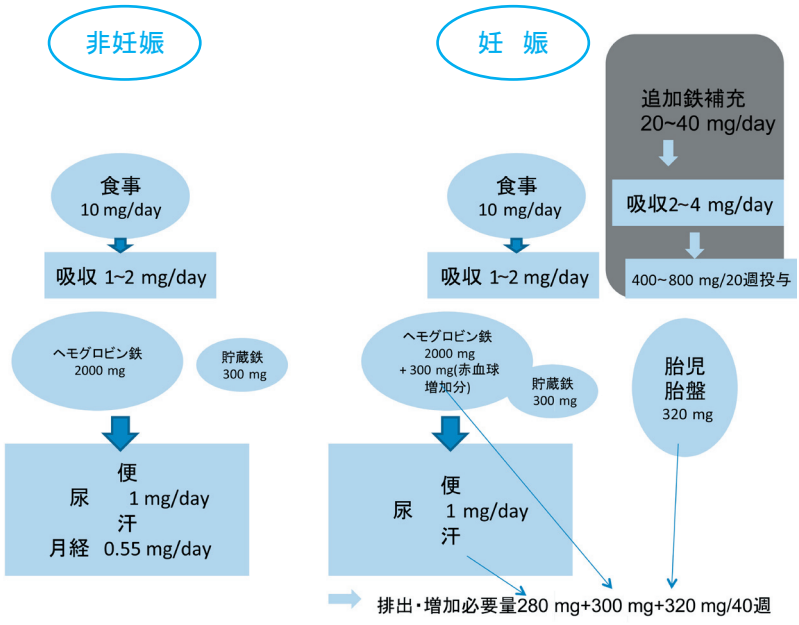


図1．非妊娠女性並びに妊婦における鉄の動態

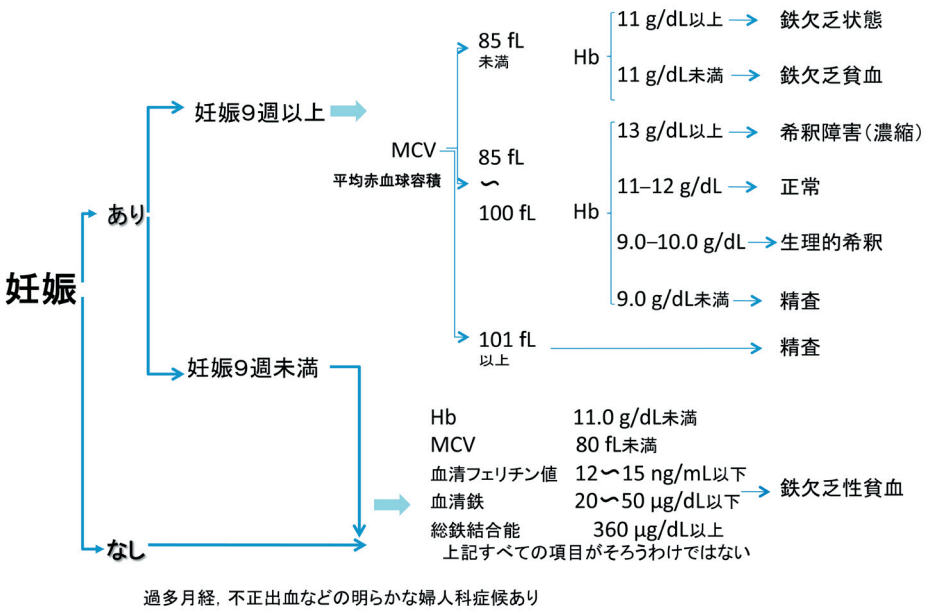


図2．産婦人科における鉄欠乏性貧血の診断

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．血小板減少をよく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症との鑑別を要する．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 年の日産婦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，総鉄結合能（total iron binding capacity: 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[3]．妊娠中は増加した赤血球に蓄えられた鉄があるため，非妊時と比較して血清フェリチン値（貯蔵鉄）の低下をもって鉄欠乏性貧血とは必ずしも診断できない．

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．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，ホ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．妊娠中の鉄欠乏性貧血は早産や低出生体重児などの疾患の原因となるとの報告がある[4) 5)] 一方で妊娠中の鉄剤の補充は胎児の予後（周産期予後）の明らかな改善が示されているわけではなく，明確な根拠は十分でないとして，北米では母体貧血の改善目的としてのみの鉄剤投与を推奨している[6)]．日本においては，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，胎児発育不全の発生率が低いと報告されている[7)]．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．

また，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[8)]．

参考文献

1 厚生労働省．日本人の食事摂取基準 p 286–295；2010 年版
2 Maternal physiology. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al (eds): Williams Obstetrics, 22nd ed. k, 2005, p130 MacGraw-Hill, New Yor
3 日産婦・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 43: 1183, 1991
4 Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? Ann Nutr Metab 2011; 59: 50–54.
5 Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol 2012; 156: 588–600.
6 American Congress of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 112: 201–207.
7 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 36: 1983, 1984
8 小林隆夫　他：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.

2 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

v 小児科：小児の鉄欠乏と鉄剤使用，未熟児（低出生体重児）から思春期まで

小林良二　社会医療法人北楡会　札幌北楡病院小児思春期科

はじめに

小児においては乳児期と思春期の体が大きくなる時期に鉄欠乏となることが知られている．また，低出生体重児にも貧血があらわれることで有名であり未熟児は低出生体重児と呼ばれるのが一般的になったが，いまだに未熟児貧血と呼ばれる．

未熟児貧血[1)]

未熟児貧血には生後 4 ～ 8 週に出現する早期と，生後 16 週以降に発現する晩期（後期）に分けられ，早期はエリスロポエチンの産生減少，赤血球寿命の短縮，生後早期の出血や採血による失血が原因と考えられる．一方の晩期貧血の要因の多くは鉄欠乏による．未熟児貧血の治療は遺伝子組み換えエリスロポエチンの投与の他に輸血および鉄剤投与が行われる．鉄欠乏性貧血の発症リスクの高い早産児の鉄貯蔵量を，正期産児に近づけることを目的に，2003 年に「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」（表 1）が作成された．

乳児貧血

乳児期に貧血を合併することはしばしばあり，症状がなくても他の目的にて採血した際に判明することも多い．母乳で育てた子には多くないとされ，また離乳後期（生後 9 ～ 11 ヵ月）以降に鉄分が不足することが知られている．また，大量に牛乳を摂取すると鉄欠乏性貧血になりやすいことも知られている．どの程度の貧血で鉄剤を投与するかは微妙であるが，ヘモグロビン 10 g/dL を基準としていることが多い．ヘモグロビンが 10.5 g/dL 以下が 3 ヵ月以上続くと精神および運動発達が阻害されるという意見もあるが，医学的に証明されているのか微妙である．治療薬としてはインクレミンシロップ®もしくはフェロミア顆粒®がこの年齢において使うことのできる製剤である．量としては 2 ～ 3 mg/kg/day（最高量 6 mg/kg/day）と考えられる．また，この時期の貧血で鉄剤に反応しない場合には先天性の貧血を考えるべきである．とくに日本人においてサラセミアは軽症であり，鉄剤に反応しない小球性低色素性貧血として見つかることが多いことを考慮すべきである．

思春期貧血

思春期は貧血が出現しやすい年代であり，その要因としては体が大きくなり鉄需要が多くなることや，女児においては月経が始まることによる失血，また激しいスポーツを繰り返すことにより貧血が悪化することがあることも知られている（スポーツ貧血）．思春期の貧血は異食

表 1．早産児に対する鉄剤投与のガイドライン[2)]

1．対象の選択
- 出生体重 1,500 g 未満では全例に鉄剤を投与する．
- 出生体重 1,500 ～ 2,500 g では栄養法に関係なく，経腸栄養が十分に確立されていれば，鉄剤投与は必ずしも必要としない．

2．開始基準
経腸ミルク摂取量が 100 mL/kg/day で開始する．

3．投与量
6 mg / kg /day（インクレミンシロップ® 1 mL/kg /day）

4．終了時期
体重がおよそ 2,500 g で経腸栄養が十分であれば投与を中止する．

5．投与中のモニタリング
原則として特に必要なし

6．投与中の注意事項
消化管症状に注意する．

7．鉄剤投与の禁忌
特になし

症（pica）が現れることもあり（自験例では氷をかじる症例が多い），詳細な問診も必要である．また，慢性消化管疾患（潰瘍性大腸炎やクローン病など）が起こり始めるのもこの時期であり出血源がないかを見極めることも重要である．治療は鉄の多く含まれる食事の摂取（ほうれん草，レバー，ひじき，貝類，プルーンなど）が極めて重要であるが，重度の場合には改善しにくく，また貧血になるほどの生活を送っていた思春期の子どもが食生活を劇的に改善できた症例は少なく投薬が必要となる．鉄剤投与の基本は内服である．この年齢では成人と同様に徐放製剤を 100 ～ 200 mg/day を 1 ～ 2 回に分けて投与する．投与に関してはヘモグロビンが正常化してもすぐにやめずに貯蔵鉄を増やすようにすべきである．われわれはヘモグロビン正常化から少なくとも 2 ～ 3 ヵ月の服用をおこない，さらに中止後数ヵ月で再燃がないことを確認している．副作用としてとくに消化器症状に注意が必要である．嘔気があり服用ができない例が，とくに女児を中心にみられる．このような場合は量を減量しても服用できる症例は少なく，静注製剤を使わざるを得ないこともある．静注製剤においては必要量を計算し適切な投与量を計算する．自験例では 3 例の思春期症例に静注製剤にて治療を行ったが，総鉄投与量を設定し週 1 回で 15 回程度で治療を完遂することができている．しかしながら，この年齢においては内服薬が基本であることは留意すべきである．

文　献

1　川口千晴，高橋幸博．新生児貧血の予防.母子保健情報 2010; 62: 28–32.

2　楠田聡，松波聡子，川口千晴ほか．早産児に対する鉄剤投与のガイドライン．周産期医学，2006; 36: 767–778.

Question Answer

Q-22　小児の鉄欠乏をどう診断するべきですか？

A-22　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-23　小児の鉄欠乏はどう治療したらよいですか？

A-23　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 エリスロポエチンを使用した自己血輸血

紀野修一 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

はじめに

術前貯血式自己血輸血（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による有害事象を阻止する効果

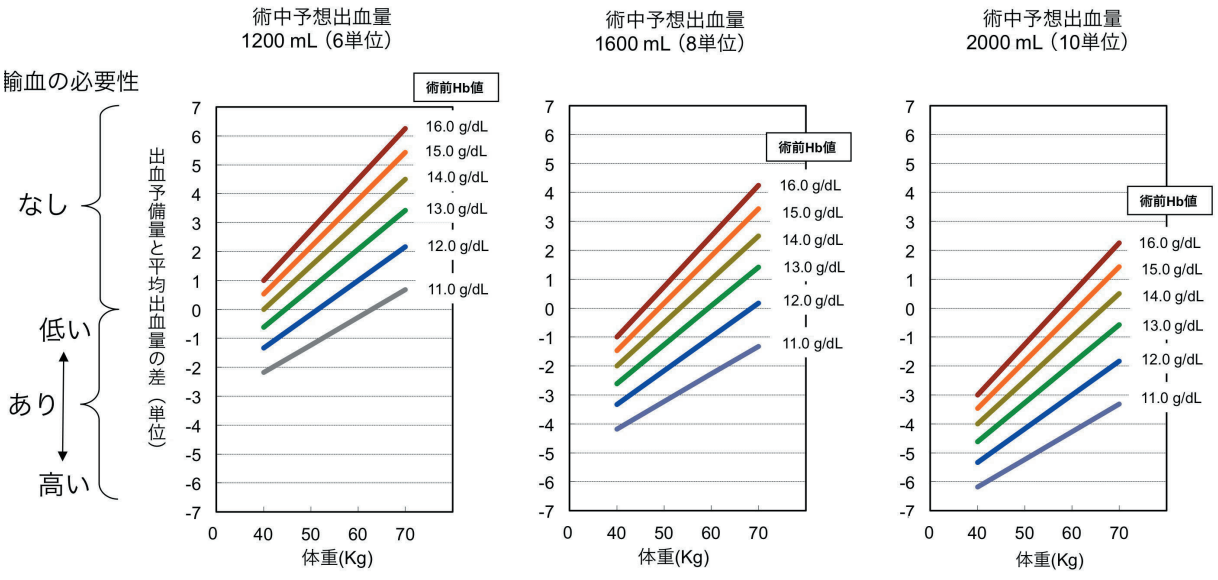
②患者に対して病気と闘う意欲をもたせる効果

③外科医に対して手術による出血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，PABDでは手術前の限られた期間内に貯血を行う必要があるため，それに伴う貧血が生じる．PABDを成功させるためには鉄の補給とともに，しばしばリコンビナントエリスロポエチン recombinant-erythropoietin（r-EPO）を使用した貧血治療が必要になる．

出血予備量からみたPABDの適応（図1）

PABDの適応は，手術中の予想出血量と患者個々の出血予備量（患者の全身状態が許容できる血液喪失量）で決まる．出血予備量は，患者の術前ヘモグロビン（hemoglobin: Hb）値から輸血開始Hb値を引いた値（全身状態が許容しうるHb喪失量）から求めることができる．**図1**は術中予想出血量別に，輸血開始のHb値を8 g/dLとした場合の術前Hb値と輸血の必要性を，患者の体重を元にシミュレーションしたものである．出血予備量と術中予想出血量の差が負でその絶対値が大きいほど輸血の必要性が高くなり，その差が正の場合には輸血は不要である．グラフからわかるように，術前のHb値が高いほど，体重が重いほど輸血の必要性は低くなる．これらの条件を勘案して，PABDの適応を決定する．



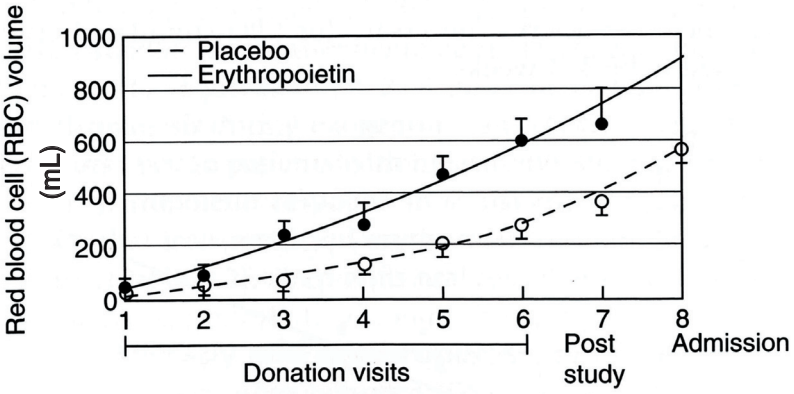
$$\text{出血予備量(単位)} = \frac{\text{全身状態が許容しうる血液喪失量(mL)}}{200\text{[mL]}}$$

$$= \frac{\text{全身状態が許容しうるヘモグロビン喪失量[g]}}{\text{術前Hb値[g/dL]} \times 2\text{ [dL]}}$$

$$= \frac{\text{(術前Hb値ー輸血開始Hb値) [g/dL]} \times \text{循環血液量[dL]}}{\text{術前Hb値[g/dL]} \times 2\text{[dL]}}$$

$$\text{循環血液量[dL]} = \frac{\text{体重[Kg]} \times 70\text{ [mL/Kg]}}{100\text{[mL/dL]}}$$

図1．出血予備量と輸血の必要性（輸血開始Hb値を8g/dLと仮定したシミュレーション）



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）

図２．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におけるEPOの効果

貯血によ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，手術までに Hb 値が回復しないことがある．そのため PABD では必要に応じ r-EPO を用いて赤血球産生を刺激する．貯血に際して r-EPO 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は，r-EPO 使用群で有意に赤血球産生量が多く（図２）[3]，r-EPO 使用により貯血開始１週間後には１単位，４週後には５単位の赤血球が産生されることが報告されている．r-EPO の投与量と赤血球産生量には正の相関関係があり[4]，r-EPO による赤血球産生は年齢や性別には無関係とされる[5]．わが国においては，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 r-EPO の効果を二重盲検群間比較試験で検証した．いずれの報告においても PABD における r-EPO の有用性と安全性が確認されている．

PABDにおけるr-EPOの使用法（図３）

わが国では，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に対する r-EPO の使用が保険で認めら

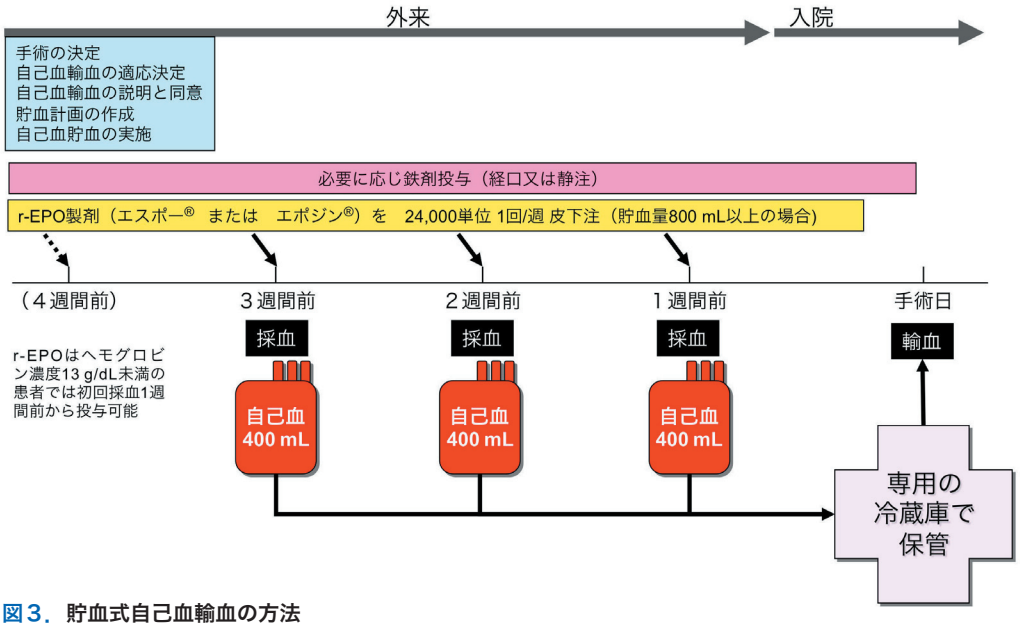


図３．貯血式自己血輸血の方法

れている．通常，Hb 値が 13 g/dL 未満の患者には初回採血 1 週間前から，13 ～ 14 g/dL の患者には初回採血後より，r-EPO として 1 回 24,000 国際単位を最終採血まで週 1 回皮下投与する．初回採血は，予定貯血量が 800 mL の場合は手術 2 週間前，1200 mL の場合は手術 3 週間前を目安とする．なお，r-EPO の投与は，貯血開始前の Hb 値が，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限られている[8]．400 mL の貯血で約 200 mg の鉄が体外に喪失するので，可能であれば貯血前より経口または静注で鉄の補充が必要である．

おわりに

PABD を行うためには貯血前患者の Hb 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．r-EPO は PABD を行う際に患者の造血能を向上させるために有用である．

参考文献

1 脇本信博：新たな輸血副作用対策―貯血式自己血輸血の現状と将来展望．日内会誌．2004; 7: 1370–1375.
2 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―貯血式自己血輸血．日外会誌．2005; 1: 23–30.
3 Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW. Preoperative red cell production in patinets undergoing agressive autologous blood phrebotomy with and without erythropoietin therapy. Transfusion 1992; 32: 441–445.
4 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 in autologous blood donors for elective orthopedic operation. J Am Coll Surg 1994; 179: 171–176.
5 Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogeneous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: The effects of age and gender. J Lab Clin Med 1995; 126: 57–64.
6 前田平生，東博彦，遠山博ほか．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: 163–176.
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法に対するrecombinant human erythropoietin (KRN5702)皮下投与の臨床評価－プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験－．医学のあゆみ 1993; 167: 661–677.
8 厚生労働省保険局医療課長通知．保医発第0329003号．平成18年3月29日

Question Answer

Q-24 自己血貯血ではどのように鉄剤を使用すべきですか？

A-24 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．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，あるいは効果が不充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．

補遺2　鉄過剰症の遺伝的素因について

巽　康彰[1]，涌澤伸哉[2]　1 愛知学院大学薬学部薬物治療学講座　2 名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻

鉄過剰症の遺伝的素因

鉄は，生体内においてヘモグロビン合成やDNA 合成など生体の恒常性維持のために必須な金属であり，体内の鉄量を調節して効率的に循環利用する体系が構築されている．しかし，この鉄代謝体系が破綻し，生体内に鉄が過剰に存在すると，活性酸素種の発生を介して組織に毒性を発揮する．

この鉄過剰症は，成因の違いから原発性（特発性）と二次性に分類される．原発性は，生体内の鉄代謝に関わる各種遺伝子の異常による遺伝性ヘモクロマトーシス（hereditary hemochromatosis: HH）に加えてフェリチン H 鎖やセルロプラスミン遺伝子の異常による場合が報告されている．二次性は鉄代謝に関わる各種遺伝子には異常が見られなく，頻回の大量赤血球輸血による鉄の過剰摂取などが原因となっているものを指す．

HH は，世界的に 1）古典型 HH，2）若年型ヘモクロマトーシス（juvenile hemochromatosis: JH），3）フェロポーチン病に分類される．さらに遺伝子型により古典型 HH は *HFE* 遺伝子とトランスフェリン受容体 2（*transferrin receptor 2: TFR2*）遺伝子による 2 亜型がある．JH はヘモジュベリン（*HJV*）遺伝子と生体の鉄代謝を負に制御しているヘプシジン（*HAMP*）遺伝子による 2 亜型がある．フェロポーチン病は鉄の細胞外輸送蛋白であるフェロポーチン 1（FPN1）をコードしている *SLC40A1* 遺伝子変異によるものである．

HH は，体内の諸臓器，主に肝臓，膵臓，皮膚に鉄が過剰に沈着するために，それらの臓器に障害をきたす．肝臓に鉄が過剰に沈着することにより，線維症から肝硬変へと進展した結果，肝細胞がんを高率に発症する．膵臓に過剰に沈着した鉄により，インスリン分泌能が低下し糖尿病を引き起こす．また，皮膚に過剰に沈着した鉄は青銅のごとく褐色調を帯びる．古典型 HH の臨床症状病型は，肝硬変，糖尿病，色素沈着の 3 主徴を示し，50 歳前後で発症するが，JH はより重症で 20 ～ 30 歳代で発症し，心不全と性腺萎縮が初症状となることが多い．

欧米において HH は頻度の高い遺伝性疾患の一つであり，*HFE* 遺伝子のホモ接合体 c.845G>A（p.C282Y）変異を有する症例が 1996 年に報告され[1]，その後次々と他の遺伝子における変異症例が報告されてきた．しかし，わが国における HH は希少疾患であり報告された症例は少ないが，*TFR2*，*HJV*，*SLC40A1*，*HAMP* 遺伝子変異においてもそれぞれの症例が見出されている．

今回は，我々が解析した症例も含め今まで明らかとなった日本人における HH（**表 1**）を紹介し，鉄過剰症の遺伝的素因について述べる．

1．*HFE* 遺伝子変異

この *HFE* 遺伝子に変異を持った HH は世界で最も多く，患者の約 85% が *HFE* 遺伝子の c.845G>A（p.C282Y）のホモ接合体を持っている．北ヨーロッパでは，200 人に 1 人が持っている c.845G>A（p.C282Y）変異であるが，本邦では 1 例[2] のみである．その他に，ヘテロの変異である c.527C>T（p.A176V）変異[3] や c.691_693del（p.Y231del）変異[4] が報告されている．後者の変異は，細胞表面への HFE の移行を妨げることが示唆されており[5]，HFE の欠失が鉄過剰を引き起こす要因となったと考えられている．

2．*HJV* 遺伝子変異

JH の原因である *HJV* 遺伝子の変異は，わが国では 4 家系 8 名で報告されている[6–8]．最初の報告は古典型 HH として見つかった 2 家系 3 名で，c.745G>C（p.D249H）　と c.934C>T（p.Q312X）である[6]．2008 年に典型的な JH 家系で同定さ

れた c.934C>T（p.Q312X）が，3 例報告されている[7]．さらに 2011 年には c.515_516insC（p.H174fsX196）[8] が報告されている．この変異は 196 番目のアミノ酸が終始コドンとなり，C 末端側の GPI アンカー領域が欠損するため，細胞膜に局在できないと推定されている．

3．*HAMP* 遺伝子変異

もう一方の JH の原因である *HAMP* 遺伝子の変異は，世界的にまれな病型であり，わが国では c.223C>T（p.R75X）が 2012 年に 1 例報告された[9]．この遺伝子変異により不完全なヘプシジンが産生されることが推定されたため，患者の血清と尿中からヘプシジン-25 および想定される産物の分析を行ったが，いずれも検出されなかった．このことより，*HAMP* 遺伝子の変異により活性のあるヘプシジン-25 が産生されず，鉄過剰症を引き起こしたと考えられる．

4．*TFR2* 遺伝子変異

わが国で最初に報告された *TFR2* 遺伝子の変異は c.1861_1872del12（p.AVAQ621_624del）である[6]．さらに，2 人から新しい変異であるホモ接合型変異の c.1469T>G（p.L490R）と c.1665delC（p.V561X）が報告されている[6]．また，Mizumoto らによって 56 歳女性患者で c.1131G>A（p.A364T）が報告されている（IBIS Annual Meeting, 2009）．さらに，複合ヘテロ接合体保有者の変異である，c.1100T>G（p.L367R）と c.2008_2009delAC（p.T670fs）も見出されている[10]．この複合ヘテロ接合体変異の一方である L367R 変異は，TFR2 の 211 番目から 401 番目のアミノ酸領域のプロテアーゼ様ドメインにあり，タンパク質間の相互作用に影響を与えた可能性がある．もう一方の変異がある 668 番目から 793 番目のアミノ酸領域は TFR2 が膜上で二量体を形成するために重要な領域であり，トランスフェリンとの結合に必須である配列が存在する[11]．よって，c.2008_2009delAC（p.T670fs）変異は，トランスフェリンとの結合が出来ないと考えられる．この症例はこれまでに報告された患者とは異なった複合ヘテロ接合体が TFR2

表 1．わが国における遺伝性鉄過剰症

遺伝子型－患者	発症年齢 / 性	遺伝子変異	主な臨床像	文献
HFE-1	65 / 女	C282Y	肝線維症，糖尿病，色素沈着	2
HFE-2	48 / 男	A176V ヘテロ	肝硬変	3
HFE-3	43 / 男	Y231del	糖尿病，肝腫大	4
HJV-1	51 / 男	Q312X	肝硬変，糖尿病，心疾患，色素沈着	6
HJV-2	51 / 女	Q312X	肝硬変，糖尿病，色素沈着	6
HJV-3	48 / 男	D249H	肝硬変，糖尿病，心疾患，色素沈着	6
HJV-4	24 / 男	Q312X	心疾患	7
HJV-5	22 / 男	Q312X	心疾患	7
HJV-6	55 / 女	Q312X	-	7
HJV-7	13 / 男	H174fsX196	肝線維症	8
HJV-8	17 / 男	H174fsX196	糖尿病，心不全	8
HAMP-1	45 / 男	R75X	肝硬変，糖尿病，色素沈着，性腺機能低下	9
TFR2-1	50 / 男	AVAQ621_624del	前肝硬変	6
TFR2-2	47 / 男	AVAQ621_624del	肝線維症，色素沈着	6
TFR2-3	53 / 女	AVAQ621_624del	肝線維症	6
TFR2-4	41 / 男	L490R	肝硬変，糖尿病	6
TFR2-5	58 / 男	V561X	肝硬変，糖尿病，心疾患，色素沈着	6
TFR2-6	56 / 女	A364T	肝線維症，糖尿病	※ 1
TFR2-7	40 / 男	L367 T670fs 混合ヘテロ接合体	肝硬変，糖尿病，性腺萎縮	10
FPN1-1	43 / 男	R489S	臓器障害なし	6
FPN1-2	79 / 男	R489S	臓器障害なし	6
FPN1-3	56 / 女	A117G	慢性肝炎，糖尿病，色素沈着	12
FPN1-4	66 / 男	D157A	肝線維症，糖尿病，心疾患	13
FPN1-5	63 / 男	V162del	-	※ 2

※ 1 Mizumoto C, et al : Tfr2-related hereditary hemochromatosis in Japan. Abstract in IBS Annual Meeting, June 2009, Porto.
※ 2 Aota Y, et al : Ferroportin disease with V162del of SLC40A1 gene in a Japanese family. Abstract in The 76th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 2014, Osaka.

の変異でも発症することが判明した貴重な症例であり，各々の遺伝子変異が発症に関与している可能性のある興味深い症例である．

5．*SLC40A1* 遺伝子変異

この遺伝子変異によるフェロポーチン病は網内系細胞に鉄が蓄積することが特徴で，優性遺伝形式をとる．わが国で 2005 年に発見された *SLC40A1* 遺伝子の変異である c.1467A>C（p.R489S）は，ヘテロ接合型であった[6]．この患者の生化学的鉄過剰は軽度であり，肝組織はクッパー細胞に限局した鉄沈着を示し，線維化はなく，フェロポーチン病 A 型だった．続いて 5' 側非翻訳領域にヌクレオチド変異（n.A117G）のヘテロ接合型変異が HH の 56 歳の女性患者において[12]，また糖尿病に罹患した 66 歳の男性に c.470A>C（p.D157A）のヘテロ接合型変異が報告されている[13]．これら 2 例は，フェロポーチン病 B 型に一致する肝組織を示し，拡張した門脈域から伸展した線維化があり，強い鉄蓄積は肝細胞と網内系細胞の混合型であった．さらに，Aota らによって 63 歳の男性患者で c.485_487delTTG（p.V162del）の変異が報告されている（日本血液学会学術集会, 2014）．特に，c.470A>C（p.D157A）変異と c.485_487delTTG（p.V162del）変異は，発現に影響する変異であると報告されているため[14]，鉄の細胞外への排出が障害されたと考えられる．

旭川医科大学が中心となり行った平成 22 年度厚生労働科学研究補助金「ヘモクロマトーシスの実態調査と診断基準」を受けての研究により，わが国における鉄過剰症は輸血後鉄過剰症がほとんどを占めることが判明した．しかし，これまで紹介したように，わが国においてもいくつかの遺伝子異常を持つ家系が存在することが明らかとなっており，その遺伝子変異の種類や頻度，実態に関して十分解明されたとは言えない．今後症例の蓄積と頻度調査を続けることによりわが国における鉄過剰症の特徴が明らかとなり治療の選択に科学的根拠を与えることになることが期待される．

文　献

1 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13: 399–408.
2 Sohda T, Okubo R, Kaminura S, et al. Hemochromatosis with HFE gene mutation in a Japanese patient. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2487–2488.
3 Imanishi H, Liu W, Cheng J, et al. Idiopathic hemochromatosis with the mutation of Ala176Val heterozygous for HFE gene. Intern Med 2001; 40: 479–483.
4 Takano A, Niimi H, Atarashi Y, et al. A novel Y231del mutation of HFE in hereditary haemochromatosis provides in vivo evidence that the Huh–7 is a human haemochromatotic cell line. Liver Int 2011; 31: 1593–1597.
5 Vecchi C, Montoshi G, Pietrangelo A. Huh-7: a human “hemochromatotic” cell line. Hepatology. 2010; 51: 654–659.
6 Hayashi H, Wakusawa S, Motonishi S, et al. Genetic background of primary iron overload syndromes in Japan. Intern Med 2006; 45: 1107–1111.
7 Nagayoshi Y, Nakayama M, Suzuki S, et al. A Q312X mutation in the hemojuvelin gene is associated with cardiomyopathy due to juvenile haemochromatosis. Eur J Heat Fail 2008; 10: 1001–1006.
8 Maeda T, Nakamaki T, Saito B, et al. Hemojuvelin hemochromatosis receiving iron chelation therapy with deferasirox: improvement of liver disease activity, cardiac and hematological function. Eur J Haematol 2011; 87: 467–469.
9 Hattori A, Tomosugi N, Tatsumi Y, et al. Identification of a novel mutation in the HAMP gene that causes non–detectable hepcidin molecules in a Japanese male patient with juvenile hemochromatosis. Blood Cells Mol Dis 2012; 48: 179–182.
10 土田健一，種田紳二，三澤和史，ほか．糖尿病，下垂体性性腺機能低下症，肝線維化を呈した新規TfR2遺伝子変異による原発性ヘモクロマトーシス（HH Type 3）の 1 例．糖尿病 2010; 53: 247–252.
11 Kawabata H, TongX, Kawanami T, et al. Analyses for binding of the transferrin family of proteins to the transferrin receptor 2. Br J Haematol. 2004; 127: 464–473.
12 Liu W, Shimomura S, Imanishi H, et al. Hemochromatosis with mutation of the ferroportin 1 (IREG1) gene. Intern Med 2005; 44: 285–289.
13 Yamashita T, Morotomi N, Sohda T, et al. A male patient with ferroportin disease B and a female patient with iron overload similar to ferroportin disease B. Clin J Gastroenterol 2014; 7: 260–264.
14 Le Gac G, Ka C, Joubrel R, et al. Structure–function analysis of the human ferroportin iron exporter (SLC40A1): effect of hemochromatosis type 4 disease mutations and identification of critical residues. Hum Mutat 2013; 34: 1371–1380.

補遺3 無効造血による貧血と鉄過剰症

藤原 亨，張替秀郎 東北大学大学院 医学系研究科 血液免疫病学分野

はじめに

輸血に起因しない鉄過剰症（ヘモクロマトーシス）の多くは遺伝性であり，鉄代謝に関わる遺伝子群の異常が報告されている．一方，赤血球造血過程における赤芽球の骨髄内破壊に伴う貧血（無効造血）の病態も，鉄過剰症の要因となりうる．無効造血を来す代表疾患としては，サラセミアや骨髄異形成症候群が挙げられる．

無効造血による貧血と鉄過剰症

生体内の鉄代謝において最も重要な因子はヘプシジンである．ヘプシジンは肝細胞から分泌され，鉄の細胞外輸送に関わるフェロポーチンを分解することで，腸管からの鉄吸収，マクロファージからの鉄の再利用を抑制する[1]．通常，ヘプシジン産生は鉄負荷・炎症で促進され，赤血球造血促進・鉄欠乏・低酸素では抑制されることが知られている（詳細は他項参照）[1]．

無効造血による鉄過剰症の代表的な例であるサラセミアは，骨髄中の赤芽球の成熟過程で，グロビン4量体分子のヘモグロビンを構成するα様グロビンとβ様グロビンとの遺伝的な生合成不均衡により起きる疾患である．αあるいはβ様グロビンが過剰となる結果，サラセミア患者における骨髄中の赤芽球はアポトーシスにいたる．本疾患の患者では，輸血非依存性に鉄過剰症を認めるにも関わらず，血中ヘプシジンは低値を示す事が報告されている[2]．この機序の1つとして，サラセミア患者の血漿中にはヘプシジン発現抑制に関わる growth differentiation factor 15（GDF15）が，健常者と比べると顕著に高い事が報告されている（後述）．

骨髄異形成症候群では，診断時からしばしば体内の貯蔵鉄量を反映する血清フェリチンや強い細胞障害性を示す非トランスフェリン結合鉄（non-transferrin bound iron: NTBI）が増加している[3]．さらに，支持療法として用いられる赤血球輸血によっても鉄過剰症は重篤化しうる（詳細は他項参照）．本症において鉄過剰症を呈する機序は，サラセミアと同様にヘプシジン産生制御の異常の関与が示唆されるものの，骨髄異形成症候群の病型によってもヘプシジン発現量が影響されうるという報告もあり，詳細な分子機序は不明である[4]．さらに，骨髄異形成症候群はしばしば遺伝子変異を伴うため[5]，無効造血の関与以外に，原因となった遺伝子変異が鉄代謝異常に寄与しうる可能性もある．

無効造血におけるヘプシジン発現抑制に関わりうる因子として，GDF15 と twisted gastrulation 1（TWSG1）が報告されている[6,7]．いずれも赤芽球から分泌される因子で，前者は TGF（transforming growth factor）- βシグナルが，後者は bone morphogenetic protein（BMP）シグナルが関与する[6,7]．GDF15 の発現上昇の機序としては，遊離鉄を介した活性酸素種（reactive oxygen species: ROS）の上昇が，*p53* の核内移行を促進させ，それが GDF15 転写活性化に関与している可能性が想定されている[7]．また最近，新たなヘプシジン抑制因子としてエリスロフェロンが同定された（詳細は他項参照）[8]．これらの因子は無効造血による鉄過剰症の病態に寄与しうるだけでなく，慢性炎症に伴う貧血に対する治療標的としても期待される．

治 療

治療の原則は原疾患の治療になるが根治が困難である事が多く，鉄過剰症に伴う臓器障害の進展抑制の目的で，鉄キレート療法が行われる．サラセミアに対しては，5-azacitidine および類似体の decitabine や hydroxyurea などがγグロビンを高めうることから治療薬として注目されている．

骨髄異形成症候群に対する鉄キレート療法により，造血が回復しうる事が報告されている[9]．その改善率はまとまった報告はないものの，約10～20%程度と報告されている[10]．この分子機序については，過剰鉄により産生されるROS等を介した造血細胞への直接障害作用の減弱，鉄キレート療法による内因性エリスロポエチンの増加，鉄キレート剤による抗腫瘍効果，骨髄微小環境の変化（間葉系幹細胞の骨芽細胞系への分化促進，造血支持能改善作用）などの可能性が報告されているが[10) 11)]，なお多くの不明な点が残されている．

文　献

1 Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 1-8.
2 Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. Blood. 2007; 109: 5027-5035.
3 Cortelezzi A, Cattaneo C, Cristiani S, et al. Non-transferrin-bound iron in myelodysplastic syndromes: a marker of ineffective erythropoiesis? Hematol J. 2000; 1: 153-158.
4 Mariani R, Pelucchi S, Pozzi M, Paolini V, Piperno A. Reduced expression of hepcidin in patients with myelodysplastic syndrome and myelofibrosis: the causes might be more heterogeneous than in thalassaemia. Br J Haematol. 2008; 143: 746-747.
5 Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014; 28: 241-247.
6 Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med. 2007; 13: 1096-1101.
7 Tanno T, Miller JL. GDF15 expression and iron overload in ineffective erythropoiesis. Rinsho Ketsueki. 2011; 52: 387-398.
8 Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014; 46: 678-684.
9 Breccia M, Voso MT, Aloe Spiriti MA, et al. An increase in hemoglobin, platelets and white blood cells levels by iron chelation as single treatment in multitransfused patients with myelodysplastic syndromes: clinical evidences and possible biological mechanisms. Ann Hematol. 2015; 94: 771-777.
10 Suzuki T. Impacts of iron overload on hematopoiesis and its microenvironment. Rinsho Ketsueki. 2015; 56: 577-585.
11 Lu W, Zhao M, Rajbhandary S, et al. Free iron catalyzes oxidative damage to hematopoietic cells/mesenchymal stem cells in vitro and suppresses hematopoiesis in iron overload patients. Eur J Haematol. 2013; 91: 249-261.

補遺4 輸血後鉄過剰症と鉄キレート療法

鈴木隆浩　自治医科大学医学部　内科学講座血液学部門

はじめに

再生不良性貧血や骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome: MDS）など難治性貧血疾患では，頻回の赤血球輸血が必要になることが多い．しかし，ヒトには鉄の積極的排出機構が備わっていないため，頻回の赤血球輸血は最終的に鉄過剰症をきたす．

過剰に蓄積した鉄は様々な臓器に沈着し，各臓器に機能障害をもたらす．そして鉄過剰症は患者の予後や移植後合併症の発生にも悪影響を与えていることが明らかになってきた[1)2)]．

輸血後鉄過剰症の診断と治療

鉄過剰症とは，文字通り生体内の鉄が過剰になる病態であり，肝臓，心臓，膵臓などに鉄が沈着して臓器障害を引き起こす．鉄過剰症の診断は，本来肝生検による肝鉄濃度（liver iron concentration: LIC）の測定に基づいて行われるもので，一般的にLIC 7 mg/g肝乾燥重量以上が鉄過剰症の基準として用いられる．しかし，骨髄不全患者において肝生検は状況によっては禁忌とも言える検査であり，施行は困難であることが多い．最近MRIを利用した非侵襲的なLIC測定法（T2 star: T2*）も開発されているが，わが国では未だ普及していない．

このため，日常臨床では血清フェリチン値が簡便に測定できる体内鉄量マーカーとして利用されている．実際，フェリチン値は輸血総量と体内鉄貯蔵量を反映することが示されており，鉄過剰症による臓器障害がフェリチン値と相関することも知られている[3)]．

鉄過剰症の診断

鉄過剰症の診断基準は，①輸血総量20単位（小児の場合ヒト赤血球濃厚液50 mL/体重kg）以上，かつ②血清フェリチン値500 ng/mL以上とされ，血清フェリチン値および臓器障害の有無によって4段階の重症度が設定されている．輸血依存になった後は，鉄過剰状態を定期的にモニターするため，少なくとも3ヶ月に1回は血清フェリチン値を測定することが望ましい．また，臓器障害を早期に発見するために心機能，肝機能，膵内分泌機能検査を定期的に行うことが推奨される[4)]．

鉄キレート療法の開始

骨髄不全症に伴う輸血後鉄過剰症では鉄キレート療法が唯一の治療である．最近までわが国で使用可能なキレート剤はdeferoxamine（DFO，デスフェラール®）のみであった．しかし，DFOは半減期が短く，十分な効果を得るためには連日長時間の持続注射を続けることが必要であり，外来患者では極めて使いにくい．deferasirox（DFX，エクジェイド®）は約8～20時間という長い血中半減期を持つため，1日1回の内服でキレート効果を発揮し，現在外来患者では事実上の第一選択薬として使用されている．

キレート療法の開始は，

①連続する2回の測定で（2ヶ月以上にわたって）血清フェリチン値が1,000 ng/mL以上

②総赤血球輸血量が40単位（小児の場合，ヒト赤血球濃厚液100 mL/体重kg）以上

の両者を考慮して判断される．

両者併記になっているのは，血清フェリチンだけを指標にすると炎症などを合併している場合，判断が困難になるためである．また，慢性的な出血や溶血を伴う場合は，たとえ頻回の輸血を受けていても鉄過剰にならない場合があり，輸血量のみを指標にするのも不適切であるためである．輸血量40単位という基準は，これ以上の輸血を受けた場合75 %以上の患者で鉄過剰症（血清フェリチン値>1,000 ng/mL）が認められることから設定されている．

なお，輸血後鉄過剰症による臓器障害は鉄が過剰になってから一定期間以上経過して顕在化し

表1．厚生労働省特発性造血障害調査研究班による輸血後鉄過剰診療ガイド骨子（文献4より引用）

治療対象患者	様々な原因による骨髄不全により輸血依存となり，かつ1年以上の予後が期待できる患者
輸血後鉄過剰症の診断基準	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，かつ　血清フェリチン値500 ng/mL以上
鉄キレート療法の開始基準	診断基準を満たした患者において，下記①と②を考慮して鉄キレート療法を開始する． ①連続する2回の測定で（2ヶ月以上にわたって）血清フェリチン値 >1,000 ng/mL 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 ただし，下記の場合には，鉄キレート療法の開始にあたり血清フェリチン値および総赤血球輸血量の両方を考慮する． ●慢性的な出血や溶血を伴う場合 ●現在輸血を受けていない場合 ●輸血とは別に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合（Still病，血球貪食症候群，悪性腫瘍など）
維持基準	鉄キレート剤により，血清フェリチン値を500～1,000 ng/mLに維持する．

鉄過剰症重症度基準

血清フェリチン値	重症度
> 500 ng/mL	Stage 1
> 1,000 ng/mL	Stage 2
> 2,500 ng/mL	Stage 3
> 5,000 ng/mL	Stage 4

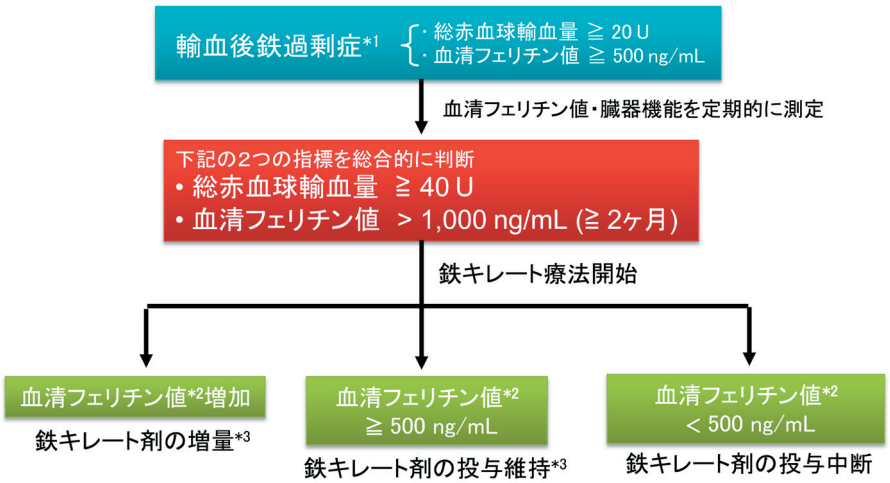
鉄過剰によると考えられる（すなわち血清フェリチン値の上昇や輸血歴とともに出現または増悪する）臓器障害（心機能障害，肝機能障害，膵内分泌機能障害）が認められない場合をA，認められる場合をBとして，Stageと併記する．

臓器障害は以下の基準で診断する
心機能障害：左室駆出率（LVEF）<50%
肝機能障害：肝酵素異常，肝線維化，肝硬変の所見
膵内分泌機能障害：耐糖能低下の所見

てくるため，キレート療法は1年以上の予後が見込めない患者に対しては推奨されていない．

治療目標

キレート開始後は定期的に血清フェリチン値を測定する．目標は血清フェリチン値500～1,000 ng/mLの維持である．血清フェリチンが順調に減少していれば現在量を継続するが，不変・増加の場合はキレート剤の増量を検討する．



*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．

図1．輸血後鉄過剰症診療フローチャート

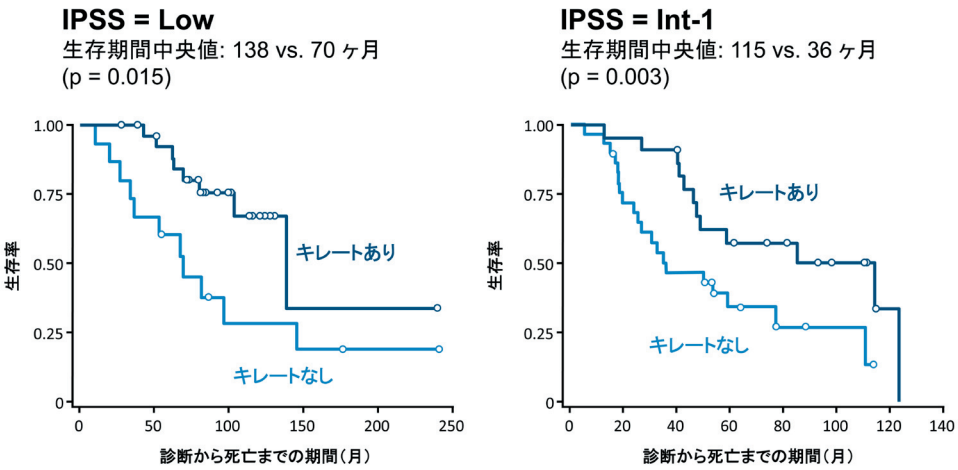


図2．低リスクMDS患者におけるキレート療法の有無による生存率（文献6より改変引用）
IPSS：Low～Int-1のMDS患者では，キレート群で予後が有意に延長している．

DFX の場合，副作用がなければ 30 mg/kg まで増量可能である（キレート効果は投与量に依存する）．一方，過度の除鉄を防ぐため，２回の連続採血で血清フェリチン値が 500 ng/mL 以下になった場合は，キレート剤の投与を中止する．

診療の一助として，厚労省特発性造血障害に関する調査研究班より診療ガイドが提唱されており，**表１**に同ガイドの骨子，**図１**に診療フローチャートを示す[4]．

鉄キレート療法の効果

鉄キレートによって沈着した過剰鉄が減少し，臓器障害が軽減する．また輸血依存低リスク MDS 患者では，キレート療法を十分に行った場合予後が有意に延長することが報告されている（**図２**）[5,6]．予後改善効果は輸血量の多い患者ほど強いことから[6]，輸血依存性の強い患者では可能な限りキレート療法を行うのが望ましいと考えられる．

また，造血幹細胞移植患者では十分な鉄キレートによって非再発生存率が改善することも報告されているため[7]，移植予定の患者でも除鉄を考慮するのがよい（ただし有害事象が移植治療に影響しないように注意）[8]．その他，キレート療法による造血改善効果についても近年報告が増えている[9–12]．ただ，造血改善症例の特徴，改善メカニズムについては依然不明な点が多く，さらに検討が必要である．

参考文献

1 Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 2005; 23: 7594–7603.
2 Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. Haematologica. 2010; 95: 476–484.
3 Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. 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.
4 鈴木隆浩. 輸血後鉄過剰症に対する鉄キレート療法. 難治性貧血の診療ガイド（「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会編）, 東京, 南江堂, 2011; 237–245.
5 Neukirchen J, Fox F, Kundgen A, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. Leuk Res. 2012; 36: 1067–1070.
6 Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). Leuk Res. 2010; 34: 864–870.
7 Lee JW, Kang HJ, Kim EK, et al. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2009; 44: 793–797.
8 Greenberg PL. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2010; 150: 131–143.
9 Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, et al.

Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). Eur J Haematol. 2014; 92: 527–536.

10 Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2012; 97: 1364–1371.

11 Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. Br J Haematol. 1996; 94: 288–299.

12 Okabe H, Suzuki T, Uehara E, et al. The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice. Eur J Haematol. 2014; 93: 118-128.

補遺5 新しい鉄代謝のバイオマーカー：ヘプシジン-25

友杉直久 金沢医科大学総合医学研究所プロジェクト研究センター寄付部門 天然変性蛋白質創薬科学研究部

鉄代謝のモニタリングとヘプシジン-25

従来，血清鉄，血清フェリチンとトランスフェリン飽和率などを指標として臨床的に鉄代謝を評価していたが，鉄代謝制御機構における主要分子である血清ヘプシジン-25の定量測定が可能になり，鉄代謝の病態を解析する手段が加わった．臨床の場でも，鉄代謝異常を示す疾患の診断やモニタリングに有用なバイオマーカーとしてすでに応用が始まっている．

鉄の動きを感知する２つのセンサー

生体には，血清鉄と細胞内鉄の動きを感知する２つのセンサーシステムが備わっている．ひとつは，血清鉄（トランスフェリン鉄）を感知したトランスフェリン受容体２（transferrin receptor 2: TFR2）から細胞内に刺激が入り（図1），最終的にヘプシジン遺伝子 HAMP の転写を活性化してヘプシジンを産生するシステムである[1)2)]．血中にはヘプシジン-25が分泌され，フェロポーチン（ferroportin: FPN）を介して血中への鉄供給を制御している．

一方，細胞内の鉄は，鉄代謝制御蛋白質（iron regulatory protein: IRP）で感知され鉄代謝関連遺伝子の FPN やフェリチンの発現を促進させ，また transferrin receptor 1（TFR1），divalent metal transporter 1（DMT1）の発現を抑制させ，細胞内への鉄の出入りを制御している．

この２つのセンサー機構により，血清鉄濃度はフィードバック制御され恒常性を保っている．少ない鉄を排泄せず保存し，回転させ再利用しながら，過剰に鉄を体内に吸収しない仕組みを可能にしているのである．

ヘプシジン-25によるフェロポーチン分布密度の調節

血清鉄の監視システムの一端を担っているヘ

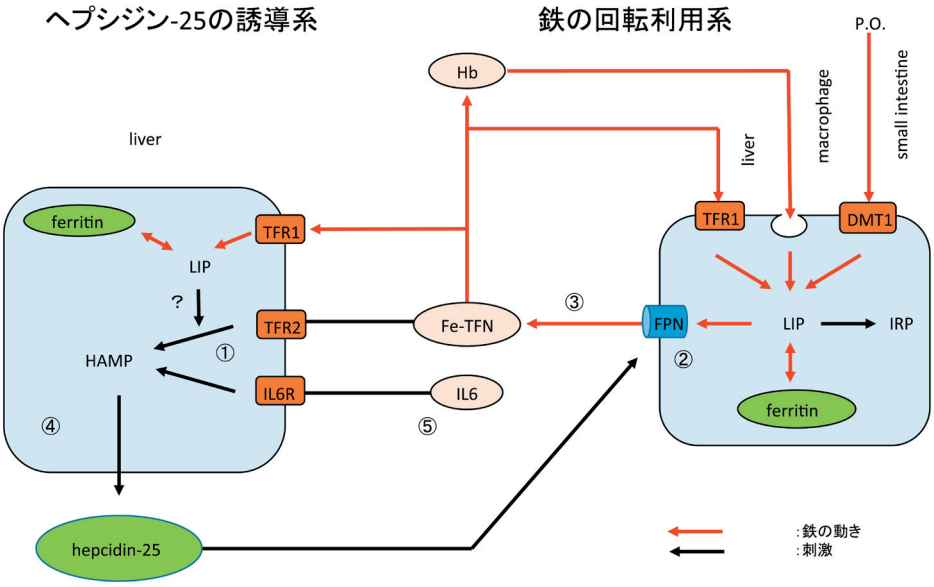


図1．ヘプシジン - 25の分泌異常はどこからが始まっているのか．
鉄の回転利用系をヘプシジン -25 の誘導系 が制御している．そのヘプシジン-25 は，血清鉄，細胞内鉄，炎症で変動する．TFR2 は HFE と複合体を作り，血清鉄が結合すると ERK をリン酸化して細胞内に刺激が入る．まずフリンが産生され，pro-BMP6: bone morphogenetic protein 6 を切断して BMP6 が分泌され，HJV: hemojuvelin と複合体を作っている BMP レセプターと結合し，下流の SMAD1/5/8 がリン酸化され，SMAD4 と結合し，*HAMP* の転写を活性化する．不安定鉄プール（labile iron pool: LIP）が上昇し，貯蔵鉄フェリチンが増加してくると，直接 pro - BMP6 の産生が刺激される．IL6R: interleukin 6 receptor は STAT を介して *HAMP* を活性化する．
発症の起点：① HH type 1 - 3，② HH type 4，③鉄注射，④肝細胞障害，⑤炎症

プシジン-25は，肝臓で産生される一種の活性化ペプチドホルモンであり，鉄代謝制御機構の中心的役割を演じている（図1）．血清鉄は，腸上皮細胞，肝細胞，そしてマクロファージの3種類の細胞の膜表面に存在する鉄輸送体FPNを介して血中に供給されている．FPNは生体では唯一の鉄輸送膜蛋白であり，ヘプシジン-25のN末端と結合し，細胞内部に移行されライソゾームで両者ともに分解される．FPNが膜輸送蛋白として新規に合成されるまでに2～3日を要し，その間FPNの分布密度が低下しているため，血中へ鉄を供給することができない．つまり，一旦ヘプシジン-25産生が亢進すると，鉄を回転利用できない時間が続くことになり，細胞内には鉄が蓄積されることになる．

血清ヘプシジン-25測定

ヘプシジンの発見以来，ヘプシジンの機能は遺伝子発現結果から推測されてきたが，ホルモンであるヘプシジン-25の臨床での作用を理解するには，血清ヘプシジン-25を直接測定することが不可欠である．しかも，鉄代謝に特異的なヘプシジン-25と他のアイソフォームのヘプシジン-22，-20とを区別することが必要である[3]．現在のところ，抗体法ではこの差別化は不可能であるが，質量分析法では分子量からの選別は容易であり，定量法として優れている．特に，同位体ヘプシジン-25を内部標準に用いるliquid chromatography tandem-MS法（LC-MS/MS）が，絶対定量法として確立されている．基準値は20 ng/mL以下である．

ヘプシジン-25の臨床応用　（表1）

ヘプシジン-25値の変動をもたらす病態を理解するうえで重要なことは，その変化が一次的変化なのか，二次的変化なのかを把握し，引き続き生じる鉄吸収能の変化を推測することである．

1．遺伝性鉄代謝異常症とヘプシジン

a．ヘプシジンの産生障害

遺伝性ヘモクロマトーシス（HH）は，血清鉄センサーシステムの構成分子の遺伝子変異を伴い，いずれもヘプシジン発現が著明に抑制され，腸管からの鉄吸収を制御できなくなるため鉄過剰に陥る[4]．頻度の高い遺伝子異常が，

表1．ヘプシジン-25分泌異常を呈する疾患

疾患	原因	1次変化		2次変化		最終	
HH type1	HFE変異	Hep-25	↓	S-Fe	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
HH type2a　若年性	hemojuvelin（HJV）変異	Hep-25	↓	S-Fe	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
HH type2b　若年性	hepcidin（HAMP）変異	Hep-25	↓	S-Fe	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
HH type3	Transferrin Receptor 2（TFR2）変異	Hep-25	↓	S-Fe	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
HH type4	ferroportin（SLC40A1）変異	S-Fe	↑	Hep-25	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
低トランスフェリン血症	transferrin（TF）変異	S-Fe	↓	Hep-25	↓	鉄吸収能↑，Ftn	↑
経口鉄不応性鉄欠乏性貧血	TMPRSS6変異	Hep-25	↑	S-Fe	↓	鉄吸収能↓，Ftn	↓
二次性ヘモクロマトーシス	過剰鉄；鉄剤注射，輸血	S-Fe	↑	Hep-25	↑	鉄吸収能↓，Ftn	↑
骨髄異形成症候群	造血機能低下，輸血	S-Fe	↑	Hep-25	↑	鉄吸収能↓，Ftn	↑
腎性貧血	造血機能低下；EPO不足，鉄剤注射	S-Fe	↑	Hep-25	↑	鉄吸収能↓，Ftn	↑
溶血	造血機能亢進	S-Fe	↓	Hep-25	↓	鉄吸収能↑，Ftn	↑
出血	造血機能亢進	S-Fe	↓	Hep-25	↓	鉄吸収能↑，Ftn	↓
ESA投与	造血機能亢進	S-Fe	↓	Hep-25	↓	鉄吸収能↑，Ftn	↓
鉄欠乏性貧血	絶対的鉄欠乏	S-Fe	↓	Hep-25	↓	鉄吸収能↑，Ftn	↓
サラセミア	GDF15，erythroferron分泌亢進，輸血	Hep-25	↓	S-Fe	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
C型肝炎，脂肪肝	肝機能障害でヘプシジン産生能の低下	Hep-25	↓	S-Fe	↑	鉄吸収能↑，Ftn	↑
感染，慢性関節リウマチ，キャッスルマン病	炎症；IL-6，TNF-α分泌亢進	Hep-25	↑	S-Fe	↓	鉄吸収能↓，Ftn	↑

HH：遺伝性ヘモクロマトーシス，Hep-25：ヘプシジン-25，S-Fe：血清鉄，Ftn：フェリチン，EPO：erythropoietin

HFE 変異（type 1）ついで TFR2 変異（type 3）であり成人以降に発症する軽症例が多い．ヘモジェベリン（hemojuvelin: HJV）変異（type 2a）や *HAMP* 変異（type 2b）は若年発症であり重症型を呈する．ヘプシジン-25 が著明に上昇する二次性ヘモクロマトーシスとの鑑別は容易である．

遺伝性トランスフェリン欠損症ではトランスフェリン欠損のため，血清鉄のセンサーである TFR2 が刺激されないため，ヘプシジン産生は著明に抑制されている．

b. ヘプシジン産生亢進

FPN 遺伝子に変異があるフェロポーチン病（HH type 4）では，FPN の構造に異常があるためにヘプシジン-25 が結合できない．そのため，絶えず血中への鉄供給が続き TFR2 が刺激されているため，ヘプシジン-25 産生は亢進しているが，腸管からの鉄吸収は続きヘモクロマトーシスに陥る．

経口鉄剤不応性鉄欠乏性貧血は transmembrane serine protease（matriptase-2）の遺伝子（*TMPRSS6*）に変異があり，HJV が分解されないためにヘプシジン産生刺激が持続し，ヘプシジン-25 産生は亢進している．そのため，腸管からの鉄吸収が抑制され，鉄欠乏に陥る．経口鉄剤は無効であるが，静脈投与でやや反応を認める極めてまれな疾患である．

2．続発性鉄代謝異常症とヘプシジン

a. 鉄負荷：経静脈的に鉄剤が投与されると，製剤に含まれている一部の遊離鉄がトランスフェリンと結合し，それを TFR2 が感知して，数時間後にヘプシジン-25 の産生が亢進する．経口鉄の場合は，腸上皮細胞の腸管側の鉄トランスポーター（DMT1）で無機鉄が uptake され，血管側のフェロポーチンを介して血中に transfer され，すぐにトランスフェリンと結合し，それを TFR2 が感知して数時間後にヘプシジン-25 の産生が亢進するが，この変動は一過性である．

一方，フェリチンが上昇し，貯蔵鉄が増加してくると，細胞内鉄の過剰状態が続くため，直接 pro-BMP6 の産生が刺激され，その結果ヘプシジン -25 高値が持続する[5]．

b. 骨髄造血機能評価：エリスロポエチンを投与すると骨髄造血が急速に進み，血清鉄が赤芽球に取り込まれ，血清鉄濃度が低下してくるので，ヘプシジン-25 も徐々に低下してくる．この反応は，エリスロポエチンのほぼ半減期の時点から反転し上昇してくることから，骨髄の造血反応パターンを推測することができる．骨髄移植の機能回復評価にも応用される[6]．

c. 炎症：炎症時には，血清鉄が急速に低下し，フェリチンが上昇する．TFR2 を介する鉄代謝系とは異なり，IL-6 で誘導される STAT 経路で HAMP が刺激されるため，ヘプシジン-25 値が上昇し，血中への鉄供給が急速に抑制される結果である[7]．キャッスルマン病，慢性関節リウマチ，感染症などの慢性炎症に伴う貧血の原因になっている[8,9]．急性感染症では，ヘプシジン-25 値が 100 ng/mL まで上昇すると，ほぼ完全に FPN からの鉄供給が抑制され，血清鉄が著明に低下する．

d. 肝機能障害：C 型肝炎では肝細胞障害のためヘプシジン産生能が低下しており，フィードバック機構が機能せずヘプシジン-25/ フェリチンの比率が低下し，鉄過剰状態に陥る[10]．肝臓に多量の鉄が沈着する骨髄異形成症候群や脂肪肝でも同様であり，ヘプシジン-25 が低下し，腸管からの鉄吸収が増加し高フェリチン血症を呈する．

我々は，鉄の排泄系を持たない．そのため，体が必要とする鉄量の制御は，腸管からの鉄吸収能にかかっている．その制御をヘプシジン-25 が担っている．血清ヘプシジン-25 は，鉄の回転利用状況を臨床的に把握する唯一の因子であり，今後ますます重要な臨床バイオマーカーになるものと思われる．

文　献

1 Poli M, Luscieti S, Gandini V et al. Transferrin receptor 2 and HFE regulate furin expression via mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/Erk) signaling. Implications for transferrin-dependent hepcidin regulation. Haematologica. 2010; 95: 1832–1840.

2 Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. Blood. 2011; 117: 4425–4433.
3 Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. Blood 2006; 108: 1381–1387.
4 Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. Nat Genet. 2004; 36: 77–82.
5 Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. Nat Chem Biol. 2006; 2: 406–414.
6 Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H et al. Serum hepcidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2008; 93: 1550–1554.
7 Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004; 113: 1271–1276.
8 Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. Haematologica. 2007; 92: 857–858.
9 Song SN, Tomosugi N, Kawabata H et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Blood. 2010; 116: 3627–3634.
10 Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S et al. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. J Hepatol. 2008; 49: 702–710.

補遺6 新しい鉄代謝のバイオマーカー：NTBI

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

NTBIとは

血液中において鉄はトランスフェリンと結合して全身を循環しているが，トランスフェリンの鉄による飽和率は通常 30 %程度である．そのため，まだ鉄を結合していないアポトランスフェリンが十分存在し，仮に鉄剤投与や輸血などである程度体外から鉄が流入しても，これが鉄と結合し，鉄はフリーな状態にならずに済む．しかし，長期間・大量の輸血を必要とする場合などでは，トランスフェリン飽和度は上昇を続け，最終的には全てのトランスフェリンが飽和し，トランスフェリンと結合できなくなった鉄が血液中に出現する．これを総称して非トランスフェリン結合鉄（non-transferrin-bound iron: NTBI）と呼ぶ．NTBI は，血液中に豊富に存在するアルブミンやクエン酸といった分子と結合しているが，その結合は非常に弱く不安定である．

NTBI は，1978 年にサラセミア患者の血清中で確認されたのをはじめとして，その後，難治性貧血に対する輸血療法で生じる鉄過剰状態，遺伝性ヘモクロマトーシス，ウイルス性をはじめとした肝炎・肝硬変，血液疾患に対する化学療法中など様々な病態で，血清中で NTBI が検出されることが確認されている[1–3]．

鉄を結合したトランスフェリンは，全身の細胞に存在するトランスフェリン受容体 1（transferrin receptor 1: TfR1）を介して特異的に取り込まれるが，各細胞の TfR1 発現は細胞内鉄量によって調節されている，即ちトランスフェリン結合鉄の取り込みには制御機構が存在する．一方，NTBI には細胞への取り込みに関して制御機構は存在せず，血液中に存在すると非常に容易かつ非選択的に全身の細胞に取り込まれると考えられる（図 1）．NTBI は鉄過剰症で認められる肝臓や心臓をはじめとした全身の臓器障害に直接関与する，すなわち鉄過剰状態における鉄毒性の本体とも考えられてきたが，現在までその臨床的意義や鉄過剰症における臓

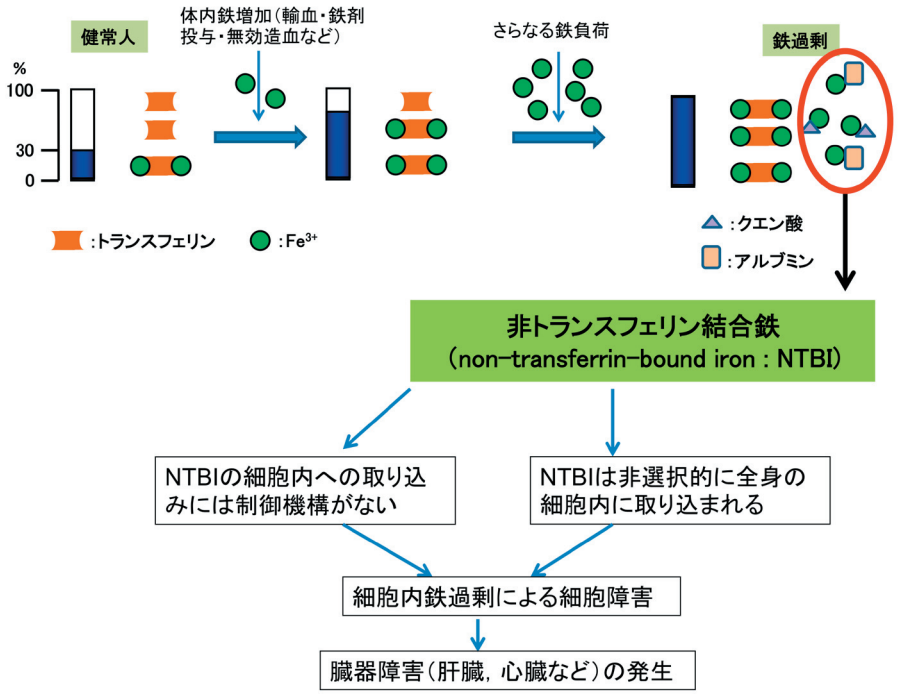


図 1．非トランスフェリン結合鉄（non-transferrin-bound iron: NTBI）の出現と臓器障害

器障害との直接の因果関係は十分には研究できていない．その大きな要因はNTBIの測定がこれまで極めて困難だったことである．

これまでのNTBI測定

NTBIの測定には，これまで，原子吸光法，液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography: HPLC）法，ブレオマイシン法，蛍光クエンチング法など各種の方法が応用されてきた[4) 5)]．NTBIは，分子の形態として様々なものが含まれていると考えられるが，中でもredox activeであるlabile plasma iron（LPI）と呼ばれる分画を測定している施設もある[6)]．しかし，これらの方法はいずれも極めて煩雑かつ特殊な機器を必要とし，ごく限られた施設でしかNTBI測定は行われてこなかった．

HPLC法を例としてNTBI測定の原理と実際を見てみる（図2）．血清中に存在するNTBIはトランスフェリンと結合していない鉄を総称するものであり，アルブミンやクエン酸などと弱く結合している．このNTBIを定量するため，まず血清検体中に鉄キレート剤であるnitrilotriacetic acid（NTA）を加える．NTAは鉄との親和性の関係からトランスフェリン結合鉄からは短時間では鉄を奪わず，NTBIの形態で存在する鉄とのみ結合しNTBI-NTA複合体を形成する．ところが，血液中にはまだ鉄を結合していないアポトランスフェリンが存在しているため，そのままではNTBI-NTA複合体から鉄がアポトランスフェリンに奪われ，NTBI測定が成り立たない．そのため，アポトランスフェリンの鉄結合部位を予めコバルトで飽和させておく前作業が必要となる．この前処理により，NTAと結合したNTBIはトランスフェリンへ移行せず，NTA-NTBI複合体の鉄量を測定することでNTBIが定量できる．しかし，NTA-NTBI複合体の量は直接測定できないため，次にスピンカラムでの分離を行いトランスフェリンなど分子量の大きな物質を除き，さらに鉄と結合すると発色するCP22などの別のキレート剤に鉄を移動させ，それを最終的にHPLCで分離して定量する[7)]．

これからのNTBI測定

用いる方法によって異なるが，多数の手順を踏み特殊な試薬などを用いてNTBIはやっと測定可能となるが，測定の各ステップで使用する試薬などに微量の鉄が含まれていることから，特に低濃度領域でのNTBI測定は困難であった．例えば，これまでに報告されてきた健常人血清におけるNTBI測定を見てみると，鉄など

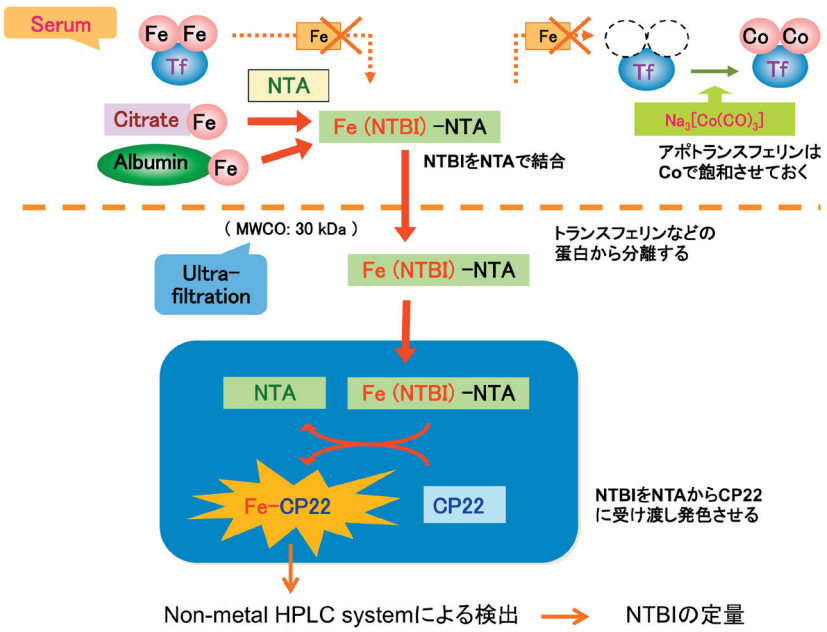


図2．HPLC法によるNTBI測定原理

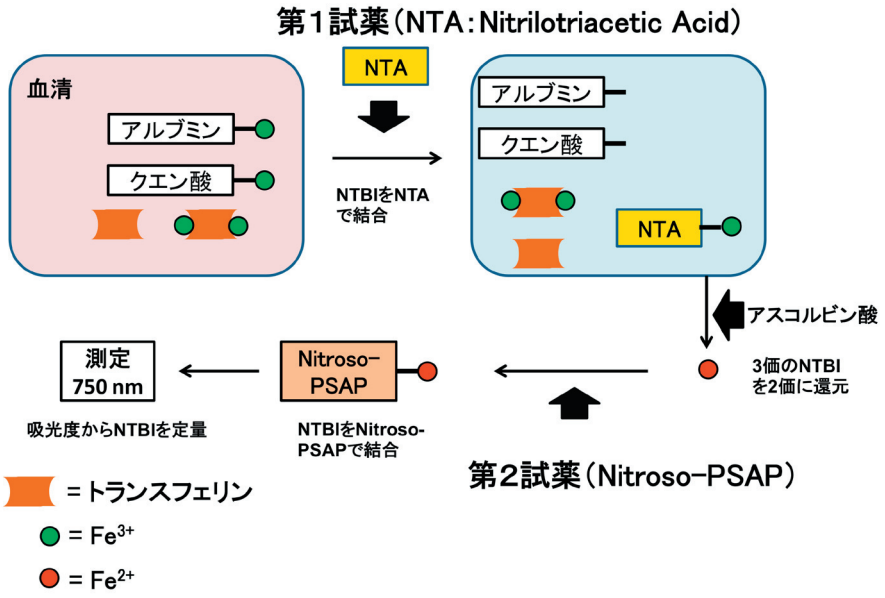


図3．生化学自動分析装置によるNTBI測定原理

金属の混入が測定系の背景値を押し上げてしまうため,「測定不能」「検出されず」もしくは「負の値」で示されるなどの状況であった．我々は測定の各ステップで生じている鉄の混入を特殊な鉄キレート樹脂などを用いて低減させることで，結果的にNTBI測定の感度を向上させることに成功し，健常人血清でもNTBIは僅かながら存在することを確認した[8]．しかし，感度向上は果たせた一方で，測定手技はさらに煩雑さを増してしまいコストも大きく，多数の臨床検体を測定することは依然困難であった．

こうした大きな問題点に対して，現在その改善を目指す試みも行われている．その一つとして，我々は臨床検査室で汎用されている生化学自動分析装置に対応したNTBI測定試薬の開発を行った（図3）．血清サンプルに対し，第1試薬を加えると，第1試薬にはHPLC法と同様にNTAが含まれており NTBI-NTA 複合体が形成される．NTBI-NTA 複合体として存在する鉄は3価鉄であるが，本測定系ではアスコルビン酸が含まれており，アスコルビン酸の還元能により3価鉄は2価鉄に還元される．HPLC法では測定に非常に時間がかかるため，NTBI-NTA 複合体からアポトランスフェリンへの鉄の移動が起こってしまうため予めアポトランスフェリンをコバルトで飽和させる前処置をしなくてはならなかったが，自動分析装置では5分という非常に短時間での反応で次の第2試薬のステップに進むため，ほとんどNTBI-NTA 複合体からアポトランスフェリンへの鉄の受け渡しがない．なお，アスコルビン酸はNTBI-NTAの鉄を2価へ還元はするが，トランスフェリン結合鉄は容易には2価に還元されない．こうして2価となった鉄を，第2試薬に含まれている 2-Nitroso-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl) amino]phenol（Nitroso-PSAP）と呼ばれる鉄キレート剤と結合させる．Nitroso-PSAPは，2価鉄と結合した時に，他の金属と結合した時と比較して非常に特徴的な吸光度変化をきたし，波長のピークは750 nmである．そのため，第2試薬を加え5分反応させ，750 nmでの吸光度測定によってNTBIが定量できることになる．NTBIを特異的に測定することや，従来のHPLC法との値の互換性も高いことを確認している[9]．この方法の他にも，フローサイトメトリーを利用した方法などが報告されており，今後多くの臨床検体のNTBI測定が可能になりうると考えられる[10]．

NTBI測定の応用

NTBIの測定が臨床応用可能となる領域としては，現時点ではまず輸血後鉄過剰症が挙げられる．輸血は，特に難治性貧血を示す造血器疾患において予後改善のために必要不可欠である

が，一方で長期間の赤血球輸血は鉄過剰を確実にもたらし，原病とは独立して鉄過剰自体が予後に悪影響を及ぼしてしまう．輸血が必要となる背景疾患には再生不良性貧血や骨髄異形成症候群といった疾患が本邦では多く，高齢者での発症も多いことから，今後確実に鉄過剰とその毒性の問題に直面する患者の増加が予想され，NTBI 測定が過剰鉄による臓器障害の予測，治療中のモニタリングに有用な可能性がある．血液内科領域に限らず，ウイルス性肝炎・肝硬変，アルコール性肝障害，慢性腎臓病や人工透析時，糖尿病などの代謝性疾患，さらに発癌や中枢神経系への鉄過剰の関与も注目・重要視されてきており，幅広い内科系疾患における NTBI 測定の意義が今後明らかとなることが期待される．

文　献

1 Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA. Non-specific serum iron in thalassaemia: an abnormal serum iron fraction of potential toxicity. Br J Haematol. 1978; 40: 255–263.
2 Wang WC, Ahmed N, Hanna M. Non-transferrin-bound iron in long-term transfusion in children with congenital anemias. J Pediatr. 1986; 108: 552–557.
3 de Valk B, Addicks MA, Gosriwatana I, Lu S, Hider RC, Marx JJ. Non-transferrin-bound iron is present in serum of hereditary haemochromatosis heterozygotes. Eur J Clin Invest. 2000; 30: 248–251.
4 Graham G, Bates GW, Rachmilewitz EA, Hershko C. Nonspecific serum iron in thalassemia: quantification and chemical reactivity. Am J Hematol. 1979; 6: 207–217.
5 Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B. Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts. Detection of ‘free’ iron in biological systems by using bleomycin-dependent degradation of DNA. Biochem J. 1981; 199: 263–265.
6 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: 2670–2677.
7 Gostiwatana I, Loreal O, Lu S, Brissot P, Porter J, Hider RC. Quantification of non-transferrin-bound iron in the presence of unsaturated transferrin. Anal Biochem. 1999: 273; 212–220.
8 Sasaki K, Ikuta K, Tanaka H, et al. Improved quantification for non-transferrin-bound iron measurement using high-performance liquid chromatography by reducing iron contamination. Mol Med Rep. 2011; 4: 913–918.
9 Ito S, Ikuta K, Kato D, et al. Non-transferrin-bound iron assay system utilizing a conventional automated analyzer. Clin Chim Acta. 2014; 437: 129–135.
10 Ma Y, Podinovskaia M, Evans PJ, et al. A novel method for non-transferrin-bound iron quantification by chelatable fluorescent beads based on flow cytometry. Biochem J. 2014; 463: 351–362.

Ⅳ 付録

略語リスト

2-Nitroso-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl) amino]phenol	Nitroso-PSAP	
8-hydroxy-2'-deoxyguanosine	8-OHdG	
anemia of chronic disease	ACD	慢性疾患に伴う貧血，慢性炎症に伴う貧血
bone morphogenetic protein 6	BMP6	
ceruloplasmin	CP	セルロプラスミン
chemotherapy induced anemia	CIA	化学療法起因性貧血
chronic kidney disease	CKD	慢性腎臓病
cardio-renal anemia syndrome		CRA症候群
duodenal cytochrome b	Dcyt b	
divalent metal transporter 1	DMT1	
erythroferrone	ERFE	エリスロフェロン
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
growth differentiation factor 15	GDF15	
hemoglobin	Hb	ヘモグロビン
hereditary hemochromatosis	HH	遺伝性ヘモクロマトーシス
high performance liquid chromatography	HPLC	液体クロマトグラフィー
hemojuvelin	HJV	ヘモジュベリン
inflammatory bowel disease	IBD	炎症性腸疾患
interleukin-1β	IL-1β	インターロイキン1β
interleukin-6	IL-6	インターロイキン6
iron refractory iron deficiency anemia	IRIDA	鉄剤不応性鉄欠乏性貧血
iron regulatory protein	IRP	鉄調節蛋白質
iron responsive element	IRE	鉄反応エレメント
juvenile hemochromatosis	JH	若年型ヘモクロマトーシス
labile iron pool	LIP	不安定鉄プール
liquid chromatography tandem-MS法	LC-MS/MS	
liver iron concentration	LIC	肝鉄濃度
labile plasma iron	LPI	
mean corpuscular hemoglobin	MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
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
myoglobin	Mb	ミオグロビン

略語リスト

National Comprehensive Cancer Network	NCCN	
non-steroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
non-transferrin-bound iron	NTBI	非トランスフェリン結合鉄
	NASH	非アルコール性脂肪肝炎
Nitrilotriacetic acid	NTA	
periodic limb movement disorder	PLMS	睡眠時周期性四肢運動
preoperative autologous blood donation	PABD	術前貯血式自己血輸血
recombinant-erythropoietin	r-EPO	リコンビナントエリスロポエチン
reactive oxygen species	ROS	活性酸素種
recombinant human EPO	rHuEPO	遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤
Restless Legs Syndrome	RLS	レストレス・レッグス症候群
serum ferritin	SF	血清フェリチン
serum iron		血清鉄
transferrin receptor 1	TFR1	トランスフェリン受容体1
total iron binding capacity	TIBC	総鉄結合能
transferrin	Tf	トランスフェリン
transferrin receptor 1	TfR1	トランスフェリン受容体1
transferrin receptor 2	TFR2	トランスフェリン受容体2
transferrin saturation	TSAT	トランスフェリン飽和度
unsaturated iron binding capacity	UIBC	不飽和鉄結合能

Q&Aリスト

Q-1 ……4
鉄過剰ではどうして細胞傷害が起こるのですか？

Q-2 ……4
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？

Q-3 ……20
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-4 ……21
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-5 ……25
血清フェリチン値が高く，TIBC，血清鉄値が低い患者に，鉄剤投与の可否は？

Q-6 ……26
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-7 ……34
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-8 ……34
鉄分を強化した食品を教えて下さい．

Q-9 ……47
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．

Q-10 ……48
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-11 ……48
経口鉄剤と静注鉄剤との同時投与は効果的ですか？

Q-12 ……48
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-13 ……48
輸血と静注鉄剤の投与を同時に行ってもよいですか？

Q-14 ……48
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 ……49
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 ……49
経口鉄剤により胃腸障害がでた場合の対策は？

Q-17 ……52
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 ……53
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 ……53
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？

Q-20 ……55
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下さい．

Q&Aリスト

Q-21……55
IBD 患者における貧血のスクリーニングは？

Q-22……63
小児の鉄欠乏をどう診断するべきですか？

Q-23……63
小児の鉄欠乏はどう治療したらよいですか？

Q-24……68
自己血貯血ではどのように鉄剤を使用すべきですか？

INDEX

アルファベット

A

ACD iii, iv, 20, 21, 27, 28, 54, 55, 56, 88, 90

ALAS2遺伝子 27

ATP7A 30, 31

B

BMP 6, 72, 78, 80, 88

bone morphogenetic protein 6, 72, 78, 88

C

Ceruloplasmin 30

CKD症例 50, 51, 52

CP 30, 31, 32, 83, 88

D

Dcyt b 5, 88

deferasirox 32, 71, 74, 77

deferoxamine 74

divalent metal transporter 1 5, 18, 47, 55, 78, 88

DMT1 3, 5, 8, 27, 47, 78, 80, 88

duodenal cytochrome b 5, 88

E

ERFE 7

erythroferrone 6, 7, 8, 73, 88

erythroid regulator 7, 8, 73

ESAs 50, 51, 56, 57, 58

G

GDF15 6, 7, 8, 72, 73, 79, 88

growth differentiation factor 15 6, 72, 88

H

Helicobacter pylori感染 54

hemojuvelin 6, 8, 71, 78, 79, 80, 88

HFE 6, 17, 69, 70, 71, 78, 79, 80, 81

HFE遺伝子変異 17, 69

high performance liquid chromatography 83, 88

HJV 6, 69, 70, 78, 79, 80, 88

HPLC 83, 84, 88

I

IL-6 6, 8, 27, 28, 55, 79, 80, 81, 88

interleukin-6 6, 28, 88

IRE 7, 8, 71, 88

IRIDA 8, 20, 88

iron regulatory protein 7, 8, 18, 47, 55, 73, 78, 81, 88

iron responsive element 7, 88

IRP 7, 8, 78, 88

L

Labile iron pool 3

M

Matriptase-2 6, 45

N

non-transferrin bound iron iii, 72

NTBI iii, v, 3, 72, 82, 83, 84, 85, 89

R

ransferrin receptor 2 6

ROS 2, 3, 4, 72, 73, 89

S

storage regulator 7

T

Tf 3, 5, 6, 7, 8, 70, 71, 82, 89

TfR 6, 7, 8, 71, 82, 89

TfR1 6, 7, 8, 82, 89

TFR2 17, 69, 70, 78, 79, 80, 89

TIBC iii, 22, 23, 25, 27, 28, 48, 55, 60, 89, 90

TMPRSS6 6, 8, 19, 20, 30, 45, 47, 79, 80

TMPRSS6遺伝子 19, 20, 45

TMPRSS6遺伝子変異 45

transferrin iii, 3, 5, 6, 7, 22, 25, 50, 56, 69, 71, 72, 73, 78, 79, 80, 82, 85, 89

transferrin receptor 1 7

twisted gastrulation 1 6, 72

TWSG1 6, 8, 72

W
WD 30, 31, 32
Wilson disease 30, 31, 32
X
X染色体関連鉄芽球性貧血 27

かな

あ
亜鉛 iv, 30, 31
アナフィラキシー 47
い
異常ヘモグロビン症 47
遺伝性ヘモクロマトーシス 6, 17, 69, 79, 82, 88
インターロイキン6 19, 20, 21, 27, 28
う
ウイルソン病 31
え
栄養性貧血 14
疫学調査 9, 10
液体クロマトグラフィー 83, 88
エリスロフェロン 7, 72, 88
嚥下困難 13
炎症性腸疾患 19, 27, 28, 54, 55, 88, 90
炎症性の貧血 20, 27
か
過多月経 v, 19, 21, 24, 33, 59, 60
可溶型トランスフェリン受容体 28
関節リウマチ 23, 25, 27, 28, 44, 79, 80
肝鉄濃度 74, 88
がん薬物療法 58
き
吸収率 15, 20, 33, 34, 36, 44, 49
行政 14
け
経口鉄 iii, 20, 24, 30, 32, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 55, 79, 80, 90
経口投与 31, 44, 45, 46, 48, 63, 68
経口避妊薬 17, 59
月経量 15, 17
血清フェリチン ii, iii, 10, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 60, 63, 72, 74, 75, 76, 78, 89, 90
血清フェリチン値 10, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 44, 47, 48, 50, 51, 54, 57, 60, 63, 74, 75, 76, 90
血栓性微小血管症 27
こ
骨髄異形成症候群 7, 32, 60, 72, 73, 74, 79, 80, 85, 88
さ
再生不良性貧血 24, 60, 74, 85
さじ状爪 13
サラセミア 6, 7, 24, 27, 47, 62, 72, 79, 82
し
子宮筋腫 15, 19, 24, 59
自己免疫性萎縮性胃炎 19, 20
思春期貧血 62
自動分析装置 25, 84
出血 7, 12, 14, 19, 24, 28, 30, 33, 44, 46, 48, 54, 55, 56, 59, 60, 62, 63, 66, 68, 74, 75, 79
出血予備量 66, 68
静脈内投与 44, 45, 46, 47, 49, 68
食生活 ii, 11, 33, 34, 63
す
推奨量 33, 59
推定平均必要量 33
せ
静注鉄剤 ii, 45, 46, 47, 48, 51, 54, 55, 90
成長障害 14, 16
生理的血液希釈 59
赤血球造血刺激因子製剤 56, 57, 88
赤血球造血刺激薬 28

INDEX

赤血球輸血　24, 28, 57, 69, 72, 74, 75, 85
舌乳頭　13
セリアック病　19
セルロプラスミン　30, 32, 69, 88
潜在性鉄欠乏　22, 24

そ

造血への必要・最小限の鉄補充　51
総鉄結合能　iii, 22, 23, 27, 28, 55, 56, 60, 63, 89
総鉄投与量　46, 48, 63
組織鉄　2, 13, 14, 25, 33

た

ダルベポエチン　28, 50

ち

貯血式自己血輸血　66, 67, 68, 89
貯蔵鉄　iii, 2, 14, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 33, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 59, 60, 63, 72, 78, 80

て

鉄過剰症　ii, iii, v, 3, 27, 32, 54, 57, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 82, 84
鉄キレート療法　v, 47, 72, 73, 74, 75, 76
鉄欠乏　ii, iii, iv, v, 1, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 68, 72, 79, 80, 88, 90, 91
鉄欠乏性貧血　ii, iii, iv, 1, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 63, 79, 80, 88, 90
鉄欠乏予防　ii, 14, 16, 17
鉄剤不応性鉄欠乏性貧血　6, 20, 30, 45, 80, 88
鉄吸収　6, 7, 15, 16, 17, 21, 44, 46, 49, 51, 54, 59, 72, 79, 80
鉄摂取量　11, 14, 15, 16, 17
鉄センサー　79
鉄代謝　ii, iii, iv, v, 5, 6, 7, 8, 18, 25, 27, 33, 47, 50, 53, 69, 72, 78, 79, 80, 82, 90
鉄代謝制御蛋白質　78
鉄調節障害　50
鉄調節蛋白質　7, 88
鉄添加　16, 17
鉄添加食品　17
鉄毒性　iii, 82
鉄のサプリメント　16, 17
鉄反応エレメント　7, 88
鉄補助食品　11, 12, 16, 17

と

トシリズマブ　28
トランスフェリン　iii, 3, 5, 7, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 50, 55, 63, 68, 69, 70, 72, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 89
トランスフェリン受容体1　7, 82, 89
トランスフェリン受容体2　69, 89
トランスフェリン受容体２　32, 78
トランスフェリン飽和率　iii, 22, 23, 24, 25, 26, 63, 68, 78

な

鉛中毒　27

に

未熟児貧血　62
乳児貧血　62
妊娠中　15, 19, 23, 59, 60, 61
妊婦貧血　v, 59, 61

ひ

非アルコール性脂肪性肝炎　17
ビタミンB12　20, 22, 56, 57
ビタミンB6欠乏症　27
ビタミンC　15, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 53
ヒトエリスロポエチン　50, 89
非トランスフェリン結合鉄　72, 82, 89
非ヘム鉄　5, 15, 34
ピロリ菌　19, 20, 45

貧血　ii, iii, iv, v, 1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 88, 90, 91, 97

ふ

フェリチン　ii, iii, 3, 7, 8, 10, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 60, 63, 69, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 89, 90

フェロポーチン　5, 14, 27, 28, 69, 71, 72, 78, 80, 88

フェロポーチン1　69

フェントン反応　3, 4

ブドウ糖　46, 48, 90

へ

ヘプシジン　iii, v, 6, 7, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 27, 28, 30, 32, 53, 55, 69, 70, 72, 78, 79, 80

ヘプシジン-25　70, 78, 79, 80

ヘム鉄　5, 15, 34, 36, 49

ヘモグロビン　iii, 2, 4, 5, 9, 10, 14, 15, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 33, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 69, 72, 88

ヘモグロビンE症　27

ヘモグロビン異常症　27

ヘモクロマトーシス　6, 17, 69, 71, 72, 79, 80, 82, 88

ヘモジデリン　3, 22

ヘモジュベリン　69, 88

ヘリコバクター・ピロリ　19, 20

ほ

補助食品　11, 12, 16, 17

発作性夜間ヘモグロビン尿症　19

ま

マクロファージ　5, 6, 21, 27, 28, 31, 72, 79

マトリプターゼ2　20

マラリア　19

慢性炎症　iii, 19, 20, 21, 27, 44, 47, 50, 56, 72, 80, 88, 90

慢性肝疾患　54

慢性甲状腺炎　20

慢性疾患に伴う貧血　iv, 23, 24, 27, 28, 88

慢性腎臓病にともなう貧血　50

み

ミュンヒハウゼン症候群　19

む

無効造血　v, 32, 72

無セルロプラスミン血症　32

め

メンケス病　30, 31

も

網状赤血球　44

網赤血球ヘモグロビン含量　24, 25

ゆ

輸血後鉄過剰症　v, 32, 71, 74, 75, 76, 84

輸血後鉄過剰診療ガイド　75

よ

葉酸　16, 56, 57

予防　ii, iv, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 30, 31, 61, 63

り

リコンビナントエリスロポエチン　66, 89

れ

レストレス・レッグス症候群　13, 89

数字

8-OHdG　3, 4, 88

執筆者リスト

高後　裕　国際医療福祉大学病院　消化器科センター長，旭川医科大学名誉教授　…ii

小船　雅義　札幌医科大学腫瘍・血液内科学講座　准教授　…2, 9, 14,, 44

加藤　淳二　札幌医科大学腫瘍・血液内科学講座　教授　…2, 14, 54

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　…5, 82

川端　浩　京都大学大学院医学研究科　血液・腫瘍内科学講座　講師　…19, 27

藤原　亨　東北大学大学院医学系研究科　血液免疫病学分野　講師　…22, 72

張替　秀郎　東北大学大学院医学系研究科　血液免疫病学分野　教授　…22, 72

林　久男　愛知学院大学薬学部　薬物治療学講座　前教授　…30

宮嶋　裕明　浜松医科大学第一内科　教授　…30

岩田加尋子　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　…35

倉賀野隆裕　兵庫医科大学内科学　腎・透析科　准教授　…50

中西　健　兵庫医科大学内科学　腎・透析科　教授　…50

宮西　浩嗣　札幌医科大学腫瘍・血液内科学講座　准教授　…54

鳥本　悦宏　旭川医科大学病院　腫瘍センター長　…56

杉村　基　浜松医科大学医学部　産婦人科家庭医療学講座　教授　…59

小林　良二　社会医療法人北楡会　札幌北楡病院小児思春期科　部長…62

紀野　修一　日本赤十字社　北海道ブロック血液センター　副所長　…66

巽　康彰　愛知学院大学薬学部　薬物治療学講座　講師　…69

涌澤　伸哉　名古屋大学大学院医学系研究科　医療技術学専攻　教授　…69

鈴木　隆浩　自治医科大学医学部内科学講座　血液学部門　准教授　…74

友杉　直久　金沢医科大学　総合医学研究所プロジェクト研究センター寄付部門天然変性蛋白質創薬科学研究部　教授　…78

（掲載順　※数字は掲載ページ）

日本バイオサイエンス学会　治療指針作成委員会

張替　秀郎　　東北大学大学院医学系研究科　血液免疫病学分野　教授
小船　雅義　　札幌医科大学腫瘍・血液内科学講座　准教授
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
川端　　浩　　京都大学大学院医学研究科　血液・腫瘍内科学講座　講師

編集協力
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
畑山真弓　土岐康通　山本昌代

鉄剤の適正使用による
貧血治療指針 改訂［第3版］

編集・制作　　日本鉄バイオサイエンス学会
　　治療指針作成委員会
発　行　日　　2015年12月15日　改訂第3版 第1刷
発　行　者　　高橋哲雄
発　行　所　　株式会社　響文社
　　〒001-0018　札幌市北区北18条西3丁目1-18
　　リー北18条ビル 4F
　　電話（011）790-8713　FAX（011）790-8714
　　http://www.kyobunsha.com
　　mail: info@kyobunsha.com
印　刷　所　　株式会社　東京印書館

ISBN978-4-87799-114-2　C3047　¥2000E

※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こと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。