

A 鉄欠乏性貧血

Q 1 病態，診断，治療指針は？

鉄欠乏性貧血 iron deficiency anemia (IDA) は，鉄欠乏によるヘモグロビン (Hb) 合成の低下に基づく小球性低色素性貧血で，貧血の中で最も頻度が高い．平成 20 (2008) 年度の国民健康・栄養調査の結果では，20～40 歳代の女性では，ほぼ 3 人に 1 人が貯蔵鉄の欠乏した鉄欠乏状態で，Hb 値 < 12 g/dl の IDA 患者数は，約 20% とされている¹⁾．

生体には 3～5 g の鉄が存在し，その大部分は Hb として赤血球中に存在する．赤血球の寿命は約 120 日で，図 1 に示すように，老廃赤血球は網内系細胞に取り込まれて処理され，Hb に含まれている鉄の再利用によって生体に必要な鉄の大部分はまかなわれている．体内から失われる鉄量は，消化管上皮や皮膚からの喪失による 1 mg/day 程度とわずかで，この不足分を食事から摂取すれば体内の鉄バランスは保たれることになる．生体には鉄を積極的に排出する機構が存在せず，鉄欠乏をきたす原因としては，①鉄需要の増大 (成長期の小児や妊娠女性)，②鉄供給の低下 (鉄摂取量不足，鉄吸収不良)，③鉄喪失 (月経，消化管出血，婦人科疾患など) によるものである．摂取不足には，食物摂取量

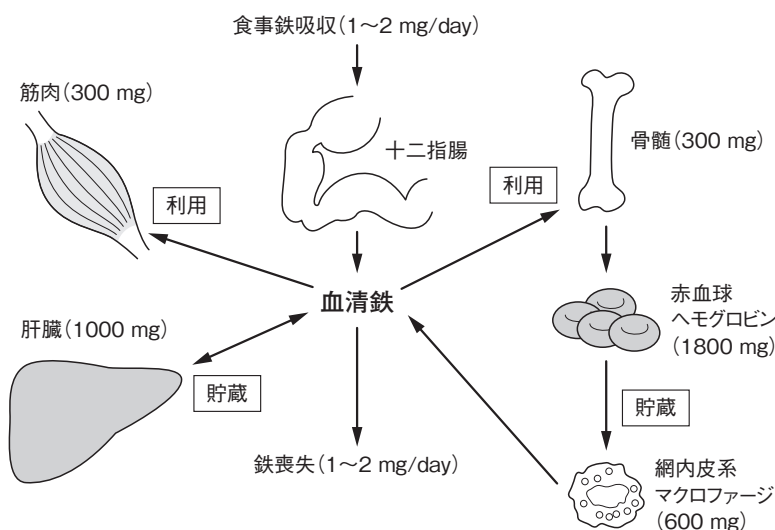


図 1 鉄の体内動態

の不足，偏食や消化機能の低下，消化管手術後，胃液酸度の低下による鉄吸収の障害などがある。特に，最近の国民一人あたりの鉄摂取量は年々減少しており（表1），特に学童期から30歳代までの女性における鉄摂取量が著しく少ない。食品に鉄が添加され鉄欠乏を予防している欧米諸国と比較して，我が国はIDAの頻度が高い。

鉄の欠乏は，Hbによる末梢組織への酸素供給を不十分にし，末梢の低酸素状態を惹起させるだけでなく，生体に必須な多くの現象（細胞分裂増殖，DNA合成，酸化還元反応，薬物代謝など）に影響を与える。臨床症状の多くは，この鉄の生理作用の欠陥に基づいて生じる。IDAは比較的長期間にわたり徐々に進行していることが多く，全く症状がなくたまたま検診等でみつかるものから，動悸，息切れ，易疲労感，倦怠感といった一般的貧血症状を呈するものまでその程度は様々である。また，匙状爪 spoon nail，Plummer-Vinson症候群（舌，咽頭粘膜萎縮による主に固形物を中心とした嚥下困難，異物感），異食症（氷などをかじるなど）といった特徴的な症状を呈することもある。

診断には，日本鉄バイオサイエンス学会からガイドラインが出ており²⁾，貧血診断の指標としてHb，赤血球恒数（MCV）を測定する。表2に示すように，貧血の判定はHb < 12 g/dlとし，貯蔵鉄欠乏の確定診断指標として血清フェリチン値を用い，補助診断として総鉄結合能（TIBC）を用いる。小球性貧血（MCV < 80 fl）により本症を疑い，血清フェリチン値 < 12 ng/ml，およびTIBC \geq 360 μ g/dlが確認されればIDAの確定診断となる。血清鉄は一般診療の中でよく測定されるが，慢性関節リウマチや感染症，悪性腫瘍などの慢性疾患に伴う貧血 anemia of chronic disease（ACD）でも低下し，鉄欠乏に特異性が低い。これらの疾患では小球性貧血を生じることが多く，血清鉄も低下することからIDAとの鑑別に際して特に注意が必要である。しかしながら血清フェリチン値は炎症や腫瘍によって上昇するため，これらを合併したIDAの場合，診断に苦慮することもしばしば経験する。この鑑別には，体内鉄欠乏状態を鋭敏に反映する血清可溶性トランスフェリン受容体濃度を測定することが有用で³⁾，血清フェリチン値との比をとるなどしてIDAとACDの鑑別や診断，鉄剤に対する治療効果判定の指標などとして欧米では広く用いられている⁴⁾。

表1 鉄摂取量の年次推移（一人一日あたり）¹⁾

年	鉄摂取量 (mg)
1975	10.8
1980	10.4
1985	10.8
1990	11.1
1995	11.8
1999	11.5
2001	8.2
2004	7.9
2008	7.8

表2 鉄欠乏性貧血の診断

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

（日本鉄バイオサイエンス学会）

貧血症例は薬物治療の対象で、鉄欠乏をきたした原因を特定し治療するとともに、欠乏した貯蔵鉄を補充することが原則である。特に男性や閉経後女性に関しては消化管出血や婦人科疾患の有無について検索し、原因となる疾患を有する場合は、それに対する治療が最も重要である。貧血に対する治療法は不足している鉄の補充ということになるが、鉄剤には経口鉄剤と非経口（静注）鉄剤の2種類があり、経口投与が原則である。治療開始時に高度の貧血を認めることもまれではないが、貧血は鉄剤投与によって速やかに改善するので、基本的に赤血球輸血の必要はない。鉄剤投与により、まず貧血が改善され、次に体内貯蔵鉄の欠乏が遅れて改善される。鉄欠乏のない貧血患者に鉄剤を投与したり、投与量の目安を立てることなく漫然と鉄剤を静注したりすると鉄過剰をきたす。食事療法・栄養指導のみでは貯蔵鉄を回復させることはできない。

Q 2 薬物療法の実際は？

経口鉄剤としては硫酸第一鉄が最も古くから用いられてきており、現在では胃腸障害軽減目的で徐放剤が使用されている。また、クエン酸第一鉄やフマル酸第一鉄も吸収性の向上や副作用軽減を目的に開発され広く使用されている。投与された鉄剤が胃や上部小腸で放出されるため、悪心・嘔吐、便秘、下痢などの消化器症状を呈しやすい。空腹時での服用の方が胃酸の存在のため鉄吸収の効率はよいが、消化管に対しての副作用も出やすい。鉄剤には十分量の鉄が含まれている上、鉄欠乏状態では消化管からの鉄吸収は亢進しており、あえて空腹時に服用しなくても臨床的效果には問題ない。造血に利用される鉄は0.8 mg/kg/day程度とされており、一日投与量は50～100 mgで十分である。消化管からの鉄の吸収はアスコルビン酸によって亢進するので、効果が不十分な場合には併用を勧める。テトラサイクリン系などの抗生剤や制酸剤（H₂受容体阻害薬やプロトンポンプ阻害薬）は、鉄吸収を阻害するので併用薬剤に配慮する必要がある。お茶に含まれるタンニンは鉄吸収を阻害するが、臨床的に貧血の改善に支障をきたすことはない。投与開始後Hb値は通常6～8週で正常化するが、貧血の改善後も貯蔵鉄が回復するまで血清フェリチン値を目安として3カ月ほど内服治療を継続する。非経口（静注）療法に関してはQ5で説明する。

Q 3 経口鉄剤による消化器症状が強く服薬が困難な場合にはどうするか？

経口鉄剤服用患者の10～20%に消化器症状を主体とした副作用が出現する。程度が軽いものでは、そのまま継続して服用するうちに慣れて服薬可能になる場合が多い。また、鉄剤の種類の変更や、服用回数（一日量を分割して服用する）、服用時間（就寝前に服用する、食直後に服用するなど）の工夫、一日投与量の減量などで対応できることも多い。経口鉄剤投与の利点をよく説明し、患者本人に色々試してもらい、継続して服用できるような方法を見つけることが重要である。どうしても経口鉄

剤の服用を継続できない場合は、静注用鉄剤の適応となる。

Q 4 経口鉄剤が無効な場合は何を考えるか？

経口鉄剤で貧血が改善しない場合には、以下のような場合が考えられる。

- ①鉄剤が処方通り内服されていない
- ②鉄喪失量が多く鉄吸収が鉄喪失に追いつかない
- ③鉄吸収が悪い
- ④IDAの診断が誤っている

②としては、持続的な消化管出血（消化性潰瘍や消化管悪性腫瘍、ポリープ、痔など）や、婦人科疾患（子宮筋腫、子宮内膜症、子宮癌など）などがある。③には、鉄吸収に必要な胃酸分泌が低いあるいはない（低酸・無酸）場合（例えば胃切除後や慢性萎縮性胃炎、胃酸分泌抑制作用を有する薬物服用、高齢者など）や、鉄吸収を阻害する鉄キレート作用を有する食品や薬物の摂取、鉄吸収のある上部小腸における疾患や手術による切除などがある。②、③の場合には、IDAの原因検索とそれに対する適切な対応が必要である。また、ACDの合併や慢性腎不全を合併したIDAでは鉄剤投与に対する反応が悪く、これらの合併がないか検討するとともに、診断に誤りがないかどうか再検討することも重要である。

Q 5 静脈用鉄剤の適応、注意点、副作用は？

静脈内投与の適応は以下の場合である。

- ①経口鉄剤の副作用が強く継続できない
- ②出血など体外鉄喪失が経口による摂取で間に合わない
- ③消化管に病変があり鉄剤投与が悪影響を与える
- ④鉄吸収不良
- ⑤透析や自己血輸血における鉄補給

ヒトは積極的に鉄を体外に排出する機構を持たないので、静注によって体内に投与された鉄は、出血などで体外に失われないうり体内に蓄積する。したがって、過剰投与にならないように、貧血の程度から総鉄必要量を計算し、一日あたり40～120mgの鉄剤を投与し、総鉄必要量に達したらそれ以上の鉄を静注しない。また、静脈用鉄剤によって血清鉄が上昇している際には、消化管からの鉄吸収はブロックされほとんど吸収されない。したがって、経口鉄剤を静脈用鉄剤と同時に、あるいは必要量が静注された直後に投与することは意味がない。総鉄必要量の計算式はいろいろ提示されておりいずれの計算式を用いてもよいが、鉄剤を静注しても貧血が改善しないからといって漫然と続けないこと

が重要である。

【計算例】

$$\text{総鉄必要量 (mg)} = [2.2 (16 - \text{Hb}) + 10] \times \text{体重 (kg)} \quad \text{Hb: 治療前ヘモグロビン値 (g/dl)}$$

経口鉄剤内服中は、血清フェリチン値が体内鉄総量のよい指標となるが、静脈用鉄剤投与直後は、鉄が網内系細胞に取り込まれフェリチン合成を刺激するため、実際の体内鉄量以上に血清フェリチン値が高値を示す。血清フェリチン値に惑わされることなく、あらかじめ決定した総鉄必要量を投与することが重要である。血清フェリチン値は、投与終了後しばらくしてからは、貯蔵鉄の指標として治療成績をモニターする上で有用である。副作用にはアナフィラキシーショック、じんま疹などの過敏症、消化器・精神症状があり、初回投与の際には特に注意を要する。

Q 6

Helicobacter pylori 菌の除菌は有効か？

食物中に含まれる鉄は、大部分は三価鉄 (Fe^{3+}) で、胃液中の胃酸やアスコルビン酸あるいは消化管上皮で二価鉄 (Fe^{2+}) に還元されて上部小腸から吸収される。したがって低酸・無酸状態では食中の鉄吸収効率は低下する。成人で低酸・無酸を生じる慢性萎縮性胃炎の原因としてピロリ菌が知られているが、最近、IDA とピロリ菌の関連が注目されている⁵⁾。特に小児・思春期の経口鉄剤不応性または依存性 IDA 症例でピロリ菌保菌者が高率にみられ、胃前庭部にいわゆる“鳥肌胃炎”といわれる特徴的な胃炎を生じ、除菌治療によって改善する症例の報告がなされている。また、米国における National Health and Nutrition Survey (1999 ~ 2000) のデータを用いた 7,000 例以上を対象としたピロリ菌感染と鉄欠乏/IDA の関連を検討した結果では、ピロリ菌感染は潰瘍性病変の有無にかかわら

専門医のためのワンポイント

Onepoint for medical specialist

IDA との鑑別に最も重要なものは、慢性炎症や悪性腫瘍などに合併する ACD であることは述べたが、ACD の病態形成にヘプシジンという鉄代謝調節ホルモンが関与することが判明し注目されている。慢性炎症の状態では、体内で $\text{IL-1}\beta$ や IL-6 などの炎症性サイトカインが増加し、それらの作用によって肝におけるヘプシジン産生が増加する。液性因子として体内を循環するヘプシジンは、消化管からの鉄吸収とマクロファージからの鉄放出を抑制するため、ヘプシジン増加は、結果的に血清鉄を低下させるとともに、網内系マクロファージにおける鉄沈着を増加させることになる。血清鉄の低下は、骨髄での造血に利用できる鉄の減少となるため、最終的には鉄欠乏貧血と同様の小球性低色素性貧血が起こることになる。最近、血清ヘプシジン濃度を測定できるようになり、今後 IDA と ACD の鑑別に有用な血清マーカーとなる可能性がある。