

鉄欠乏性貧血の診断と治療

施設名 洛和会丸太町病院 救急・総合診療科

作成者：丸山 尊

監修：吉川 聰司

分野：血液

テーマ：診断と治療

症例 25歳 女性

【現病歴】

倦怠感と息切れ、動悸を主訴に内科外来を受診。
血液検査ではHb5.0 g/dl, MCV70 flを認めた。
過去にも鉄欠乏性貧血として診断・治療されていた。

【既往歴】

鉄欠乏性貧血、過多月経

【内服薬】

なし

Clinical Question

CQ1) 鉄欠乏性貧血の疫学

CQ2) 鉄欠乏性貧血の診断

CQ3) 鉄欠乏性貧血の治療

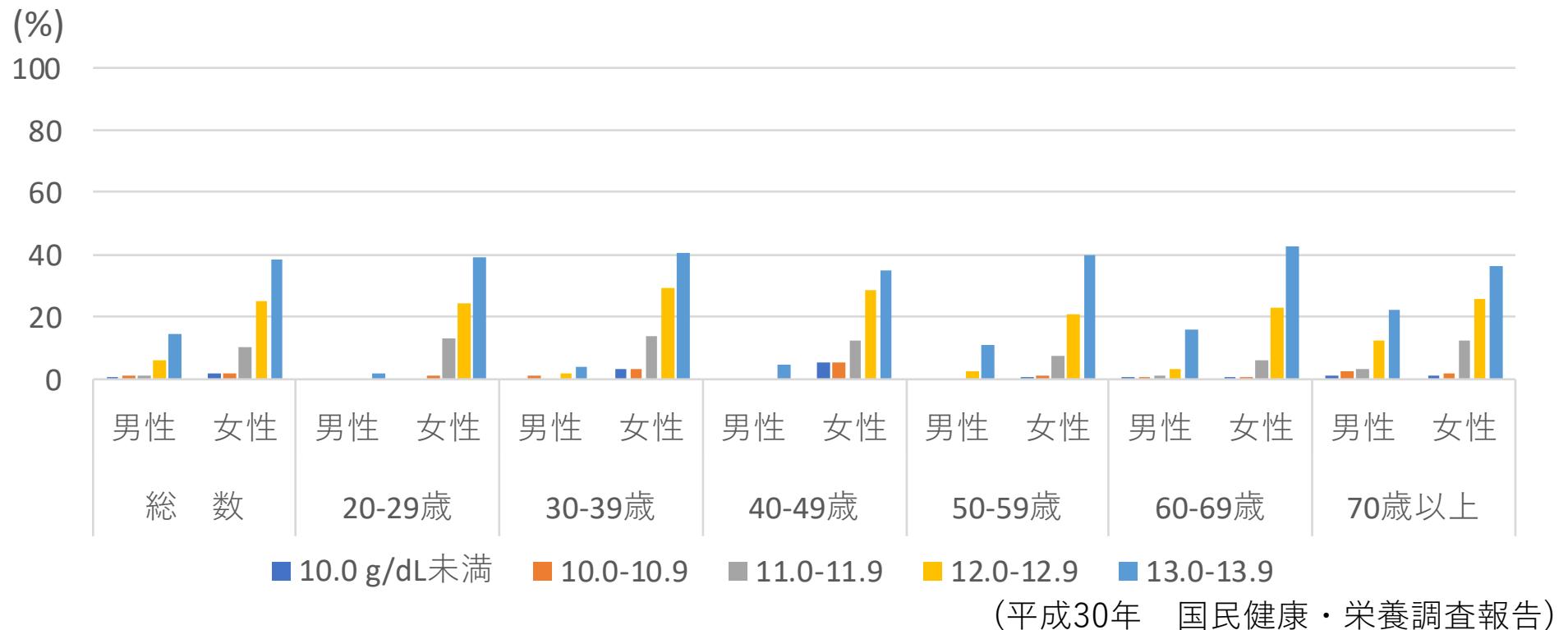
CQ1) 鉄欠乏性貧血の疫学

WHOによる貧血の定義は

男性Hb13 g/dL未満, 女性(非妊娠時)Hb12 g/dL未満.

(World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.)

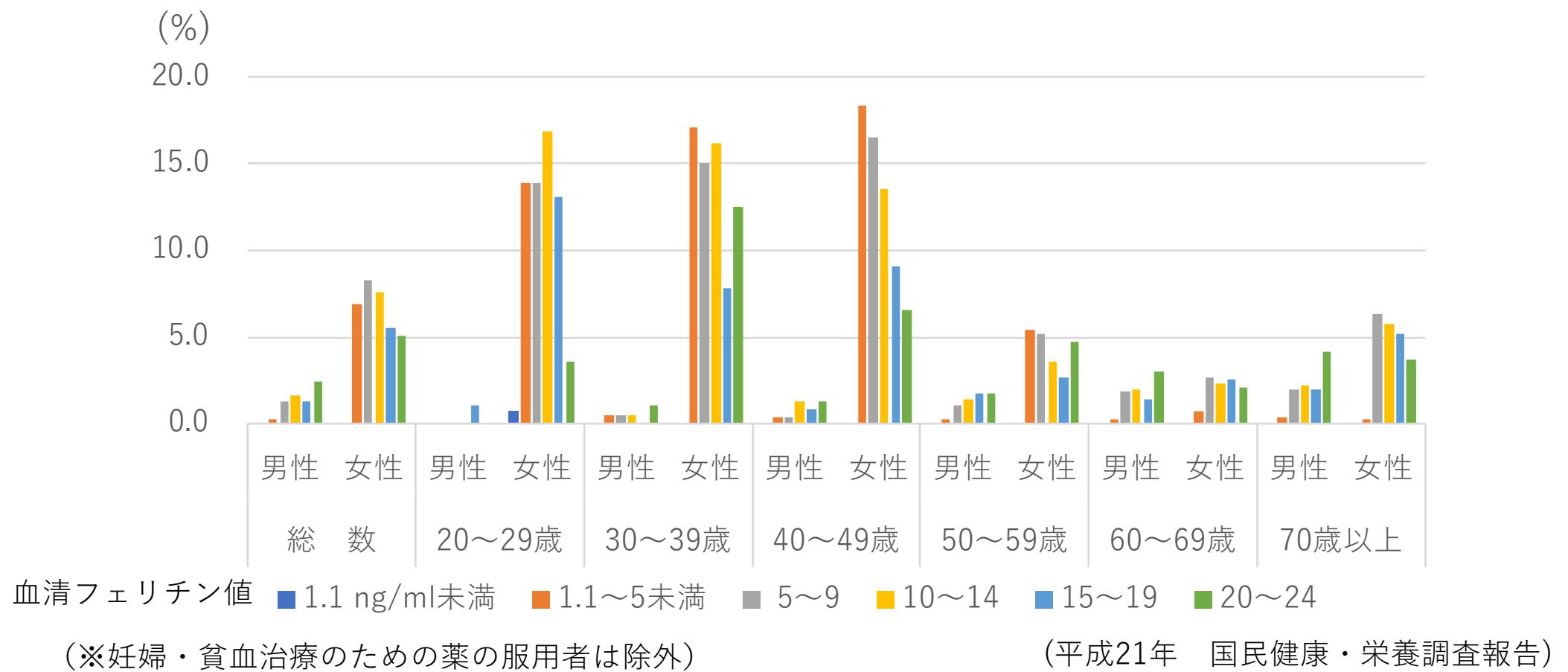
女性の貧血(Hb12 g/dl未満)は約7人に 1 人



世界保健機関(WHO)からの報告では日本の出産可能年齢の女性における貧血は約5人に 1 人とされる。

([https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age--\(-](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age--(-) 2020/10/03 閲覧)

20-40代の女性に貯蔵鉄(血清フェリチン値)の低下が多い



鉄欠乏の原因

生理的機序	
必要量の増大	乳児, 青年期, 月経による血液喪失 妊娠(第2, 3期), 献血
環境的要因	摂取不足, 貧困, 栄養失調 食餉性(菜食主義者, 完全菜食主義者, 鉄不足)
薬剤関連	副腎皮質ステロイド, サリチル酸 NSAIDs, プロトンポンプ阻害薬
遺伝性	鉄不応性鉄欠乏性(IRIDA)
鉄制限下の赤血球造血	造血刺激剤による治療 慢性疾患に伴う貧血(ACD), 慢性腎臓病(CKD)

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drug

ACD: Anemia of Chronic Disease

IRIDA: Iron-refractory iron deficient anemia

CKD: Chronic Kidney Disease

(N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1832-43. PMID: 25946282)

鉄欠乏の原因(続き)

病的状態	
吸收不良	胃切除術後, 十二指腸バイパス術後, 減量手術 <i>H.pylori</i> 感染, 熱帯スプルー, 萎縮性胃炎, 炎症性腸疾患
慢性的な血液喪失	消化管系¹⁾, 泌尿器生殖器系²⁾, 全身性³⁾

1) 食道炎, びらん性胃炎, 胃潰瘍, 憩室, 良性腫瘍, 小腸癌, 炎症性腸疾患, 血管異形成, 痍核, 鉤虫摂取, 出血源不明

2) 重度の月経, 月経過多症, 血管内溶血(発作性夜間ヘモグロビン尿症, 自己免疫性溶血性貧血, 行軍ヘモグロビン尿症, 傷ついた心臓弁, 微小血管障害性溶血)

3) 出血性毛細血管拡張, 慢性住血吸虫症, ミュンヒハウゼン症候群(若年, 女性, 医療従事者)

(N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1832-43. PMID: 25946282)
(Transfusion. 2002 Dec;42(12):1610-3. PMID: 12473143)

臨床的には月経, 子宮筋腫, 消化管出血からの喪失が多くを占めるが

説明のつかない, あるいは治療開始後の反応性が悪い場合には

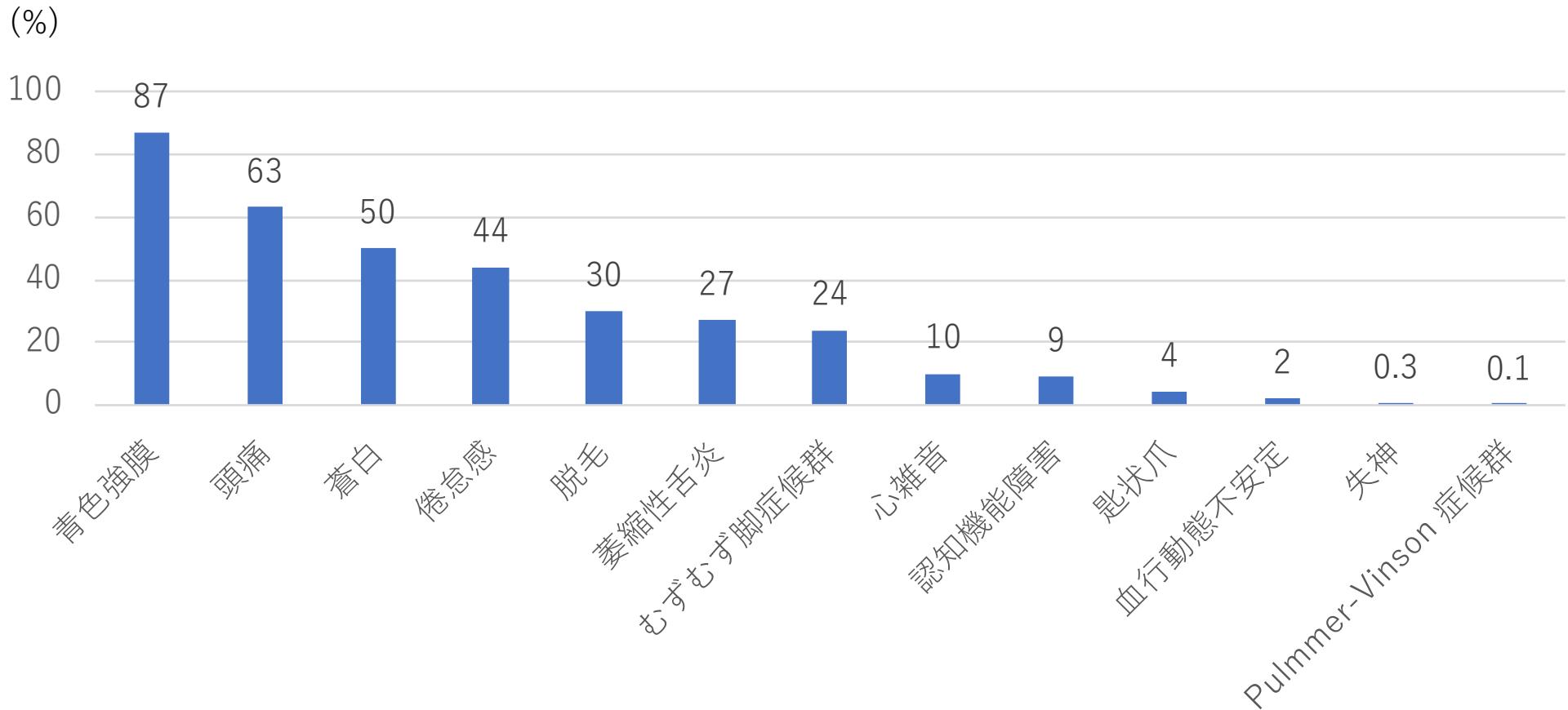
*H.pylori*感染, 自己免疫性胃炎, セリアック病, 鉄不応性鉄欠乏性貧血のスクリーニングをすすめる専門家もいる.

(Blood. 2014 Jan 16;123(3):326-33. PMID: 24215034)

CQ2) 鉄欠乏性貧血の診断

身体所見では青色強膜, 血液検査では血清フェリチン値に着目する.

鉄欠乏性貧血の症候



この他に呼吸苦, 乾燥・粗造な皮膚, 頻脈, 異型狭心症, 回転性めまい, 異食症を呈する。

(Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. PMID: 26314490)

(Lancet. 1986 Nov 29;2(8518):1267-9. PMID: 2878143)

貧血/鉄欠乏の身体所見

眼瞼結膜蒼白の存在は貧血を示唆するが、所見がなくても否定は出来ない。

LR: Likelyhood Ratio

Hbカットオフ (g/dL)	LR(+)	LR(-)
8	4.24 (1.49-10.97)	0.51(0.27-0.80)
9	4.49 (1.80-10.99)	0.61(0.44-0.80)
10	6.85 (2.39-19.70)	0.57(0.45-0.71)
11	16.68 (2.88-98.33)	0.64(0.53-0.75)

(J Gen Intern Med. 1997 Feb; 12(2): 102–106. PMID: 9051559)

鉄欠乏性貧血(男性/閉経後女性 13 g/dl、閉経前女性12g/dl)の診断において青色強膜は有用な身体所見といえる。

症候	LR(+)	LR(-)
青色強膜の存在	15.3(7.38-31.6)	0.14(0.06-0.29)

(Lancet. 1986 Nov 29;2(8518):1267-9. PMID: 2878143)

※EZR ver1.53を用いて筆者計算. (Bone Marrow Transplantation 2013; 48, 452–458. PMID: 23208313)

鉄欠乏性貧血の検査所見

鉄欠乏性貧血の診断におけるゴールドスタンダードは骨髄穿刺であるが、その使用は代替検査が陰性であったり、矛盾するといった非常に特異な状況に限られる。

(Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. PMID: 26314490)

典型的には小球性、低色素性であり、RDW(Red cell Distribution Width)が上昇するが、純粋な鉄欠乏性貧血であっても最大40 %は小球性ではない。

(World J Gastroenterol. 2009 Oct 7;15(37):4638-43. PMID: 19787826)

血清フェリチン値が最も良い診断特性を持つ

血清 フェリチン値	LR(+)	MCV	LR(+)	トランスフェリン 飽和度	LR(+)	Red Cell Volume Distribution	LR(+)
>100	0.08(0.07-0.09)	≥ 90	0.29 (0.21-0.37)	≥ 50	0.15 (0.06-0.24)	≤ 15	0.61(0.48-0.74)
45-100	0.54(0.48-0.60)	85-90	0.76 (0.56-0.96)	30-50	0.43 (0.31-0.55)	15-17	0.84(0.63-1.05)
35-45	1.83(1.47-2.19)	80-85	0.91 (0.71-1.11)	20-30	0.52 (0.41-0.63)	17-21	1.78(1.35-2.21)
25-35	2.54(2.11-2.97)	75-80	1.00 (0.69-1.31)	10-20	0.81 (0.70-0.92)	≥ 21 %	2.72(1.34-4.10)
15-25	8.83(7.22-10.44)	70-75	3.33 (1.99-4.67)	5-10	2.54 (1.99-3.09)		
≤ 15 μg/L	51.85 (41.53-62.27)	≤ 70 fL	12.47 (6.13-18.81)	≤ 5 %	10.46 (6.42-14.50)		

LR: Likelyhood Ratio

MCV: Mean corpuscular volume

(J Gen Intern Med. Mar-Apr 1992;7(2):145-53. PMID: 148776)

血性フェリチン値のカットオフを12 μg/Lから30 μg/Lにあげると特異度(98 %)は変わらず、感度が上昇する(25 %→92 %)という報告がある。 (Clin Chem. 1998 Jan;44(1):45-51. PMID: 9550557)

急性もしくは慢性炎症性疾患, 悪性疾患, 肝疾患, 腎疾患, 透析患者では血清フェリチン値が上昇していることがある。

(Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. PMID: 26314490)

肝硬変患者における血清フェリチン値50-400 $\mu\text{g/L}$ は
鉄欠乏性貧血の診断に寄与しない。

血清フェリチン ($\mu\text{g/L}$)	LR(+)	LR(-)	TSAT(%)	LR(+)	LR(-)	MCV(fl)	LR(+)	LR(-)
401-1000	0.13 (0.03-0.51)	2.05 (1.45-2.91)	>50	0.50 (0.15-1.69)	1.14 (0.93-1.40)	>100	0.37 (0.17-0.79)	1.80 (1.22-2.64)
201-400	1.00 (0.18-5.61)	1.00 (0.88-1.14)	12-50	0.98 (0.75-1.30)	1.1 (0.45-2.43)	80-100	1.60 (0.89-2.88)	0.74 (0.50-1.11)
101-200	1.80 (0.61-5.33)	0.89 (0.71-1.12)	<12	6.0 (0.71-50.9)	0.88 (0.75-1.03)	<80	2.2 (0.89-5.58)	0.80 (0.61-1.05)
51-100	1.50 (0.224-10.04)	0.98 (0.86-1.10)						
<50	22.5 (3.15-160.85)	0.48 (0.32-0.71)						

(J Intern Med 1998; 243: 233-41. PMID: 9627161)

※EZR ver1.53を用いて筆者が計算. (Bone Marrow Transplantation 2013; 48, 452-458. PMID: 23208313)

慢性腎臓病患者では血清フェリチン値 $\leq 100 \text{ ng/mL}$,
透析患者では血清フェリチン値 $\leq 200 \text{ ng/mL}$ が鉄欠乏の目安とされる。

(Acta Haematol. 2019;142(1):44-50. PMID: 30970355)

CQ3) 鉄欠乏性貧血の治療

鉄欠乏性貧血の治療は1)原因の同定・治療 2)鉄剤の補充

鉄剤の補充は原則的に経口投与により行い, 適応を見極めて静脈注射を行う.

経口薬剤一覧

筆者は主にフェロミアを投与し、必要に応じてインクレミンへと変更している。

物質	クエン酸第一鉄 (Fe ²⁺)	溶性ピロリン酸第二鉄 (Fe ³⁺)	フマル酸第一鉄 (Fe ²⁺)
名称	フェロミア®	インクレミン®	フェルム®
薬価	8.4円/鉄50 mg	51円/鉄50 mg	8.2円/鉄100 mg
炭素の有無	有機鉄	有機鉄	有機鉄
コメント	第一選択	シロップ製剤 嘔気が強いとき	徐放製剤

乾燥硫酸鉄(Fe ²⁺)	クエン酸第二鉄(Fe ³⁺)
フェロ・グラデュメット®	リオナ®
8.1円/鉄105 mg	80.1円/鉄250 mg
無機鉄、pHが高いと溶解出来ない	有機鉄
徐放製剤	※高リン血症の治療時に用いる

※クエン酸第二鉄(リオナ)は鉄欠乏性貧血に対する効能について追加申請中(2020/10/17現在)

静注鉄剤一覧

筆者は鉄剤の静注が必要な場合はフェジンを用いている。

物質	含糖酸化鉄(Fe^{3+})	カルボキシマルトース 第二鉄(Fe^{3+})
名称	フェジン®	フェインジェクト®
薬価	60 円/40 mg	6078 円/500 mg
コメント	ブドウ糖液で希釈する必要あり 長期投与に伴う低リン血症性骨軟化症	週 1 回の新規静注製剤

経口鉄剤の投与は少量から行う

- 経口鉄剤の補充は「100-200 mg/日，貯蔵鉄が回復するまで(3-6か月)」とされ，添付文書上の投与量も100-200 mg/日と記載されている。

(N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1832-43. PMID: 25946282)
(フェロミア[®]錠50 mg 添付文書 改訂第11版)

- しかしながら投与量が多いと嘔気，胃部不快感などで内服継続が出来ないことがある。
- 80歳以上の高齢者を対象に鉄剤を15 mg/日， 50 mg/日，150 mg/日の3群にわけて投与した場合，貧血はほぼ同様に改善し，副作用は投与量が増えるに従い増加したという報告がある。 (Am J Med. 2005 Oct;118(10):1142-7. PMID: 16194646)
- 経験上は過多月経を呈する若年女性の鉄欠乏性貧血でも『フェロミア[®]錠 50 mg 0.5錠 寝る前』の投与で改善が得られる場合は少なくないため少量(25-50 mg/日)から開始し，治療反応性に応じて增量を行う。

ビタミンC(アスコルビン酸)の併用療法

ビタミンCの投与は食事からのヘム鉄の吸収を高めるために行われることがあるが、鉄剤内服中には消化器系の副作用悪化に注意が必要。

(Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. PMID: 26314490)

日本においてフェロミア[®] 50 mg 1錠を内服していた患者にアスコルビン酸200 mgを併用しても貧血改善効果は変わらなかったという後方視的研究がある。

(Jpn. J. Pharm. Health Care Sci. 2014, 30 (5) 326-329 .)

フェロミアにはクエン酸が含まれているため、ビタミンC(アルコルビン酸)を併用することによる還元能の向上が大きく得られないことが一因と考えられている。

ビタミンC(アスコルビン酸)内服に伴うリスク自体は低いため、もし併用を行う際には消化器症状の発現に注意しながら併用を考慮するのも 1つだが、筆者は上記理由から使用していない。

経口鉄剤治療反応性の評価

- ・鉄剤投与後、数日で網赤血球の増加がみられ、2週間で最高となる。
- ・ヘモグロビンは6-8週間で正常化する。
- ・貧血が改善し、血清フェリチン値が正常化(25 ng/ml以上)した時に鉄剤投与の中止を検討する。

(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）)

- ・治療反応性に乏しい場合には以下のようにアプローチする。
 - ①内服状況の確認 (ex. 消化器症状による服薬困難)
 - ②鉄喪失過剰(ex. 過多月経により補充量よりも多い鉄喪失がある場合)
 - ③鉄吸収不良(ex. *H.pyroli*感染)
 - ④貧血の原因の再考(ex. 原因検索, 小球性貧血の鑑別)

経口鉄剤の吸収試験について

- 吸収不良を確認する方法としては硫酸鉄の液体製剤を50-60 mg投与し、血清鉄濃度を1-2時間後に測定するというものがある。
- 血清鉄濃度の上昇が $100 \mu\text{g/dL}$ 以下の場合には吸収不良を示唆する。

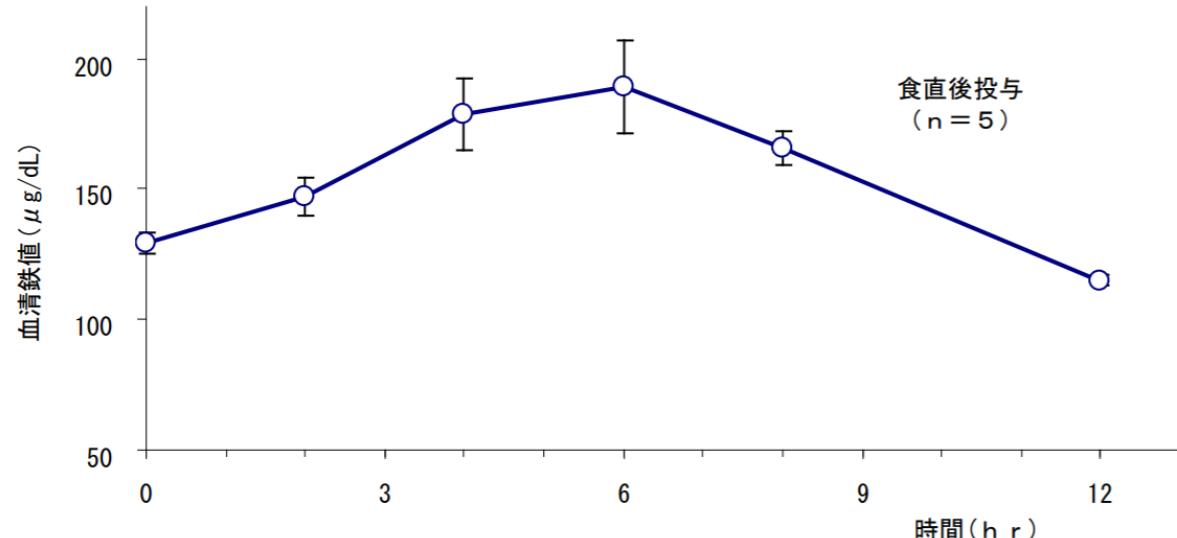
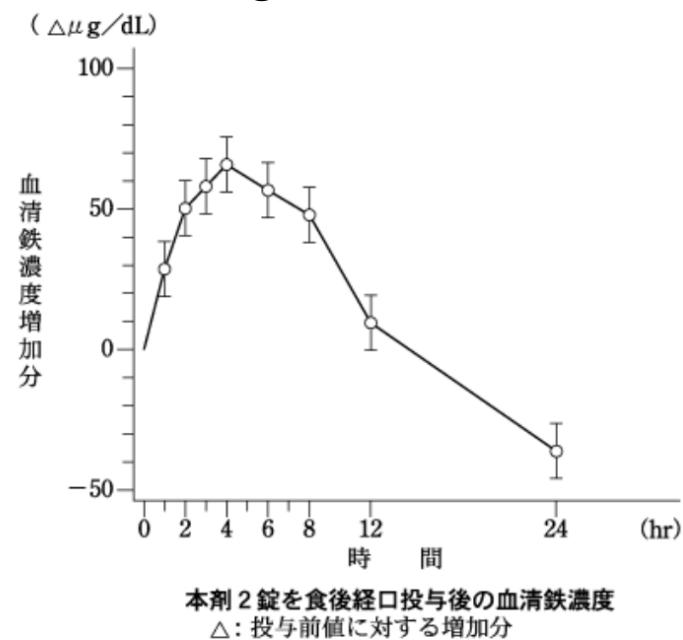
(Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. PMID: 26314490)

- 経口鉄剤吸収試験では第二鉄含有製剤ではなく、第一鉄含有製剤を用いるべき。
(Dan Med J. 2015 Aug;62(8):A5116. PMID: 26239588)

日本で販売されている硫酸鉄は乾燥・徐放製剤であり、また液体製剤は第二鉄製剤であることから経口鉄剤の吸収試験に用いるのは不適当と考えられる。

(フェロ・グラデュメット®錠105 mgインタビューフォーム改訂第6版)
(インクレミン®シロップ5 %インタビューフォーム改訂第9版)

【クエン酸第一鉄100 mg投与後の血清鉄濃度の增加分推移】【マル酸第一鉄100 mg 1カプセル投与後の血清鉄の推移】



クエン酸第一鉄、マル酸第一鉄は投与後1-2時間では吸収不良がなくとも血清鉄濃度の上昇は100 μg/dL以下と考えられる

(フェロミア®錠 50 mg インタビューフォーム改訂第8版)

(フェルム®カプセル インタビューフォーム改訂第9版)

当院では信頼性のある鉄剤の吸収試験が行えないため吸収不良を疑う場合には静注鉄剤への切り替え、もしくは上部消化管内視鏡検査を優先して行っている。

静注鉄剤の主な治療適応

静注鉄剤の主な治療適応	例
経口鉄剤による治療失敗 (不耐性, 吸収不良)	消化器症状のため内服継続が 難しい場合
経口鉄剤の補充量を上回る鉄の喪失	出血により鉄喪失が 持続する場合※)
鉄剤の内服が望ましくない場合	消化管術後, 炎症性腸疾患
慢性腎臓病におけるESA製剤の使用時	透析患者

※血行動態が不安定な場合や高度な貧血による臓器不全の際は赤血球製剤の輸血を行う。

静注鉄剤開発の歴史

1947年: *Nissim*によるFe-含糖酸化鉄の開発

(日本では後に1961年 吉富製薬(現在の田辺三菱製薬)から販売が開始となる)

現在使われているフェジン®は含糖酸化鉄 *Saccharated Ferric Oxide*

(フェジン®静注40 mg インタビューフォーム改訂第7版)

1954年: 鉄-デキストラン(高分子量) → 副作用: 高リスク

1991年: 鉄-デキストラン(低分子量) → 副作用: 低リスク

1999年: 鉄-グルコン酸

2000年: 鉄-ショ糖

	鉄-デキストラン	鉄-グルコン酸	鉄-ショ糖
重篤なアナフィラキシー	0.6-0.7 %	0.04 %	0.04 %
過敏反応率	0.2-3 %	0.40 %	0.40 %

(Am J Hematol. 2004 May;76(1):74-8. PMID: 15114602)

2009年: *Ferumoxytol*

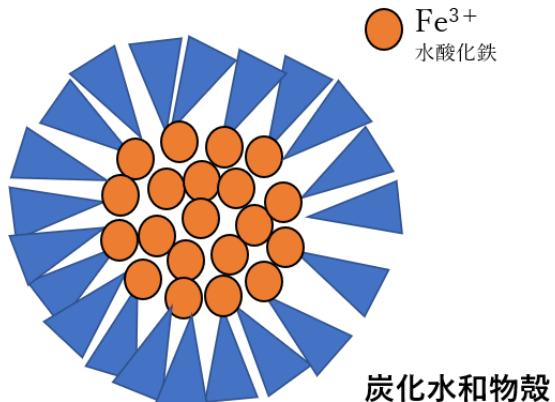
Fe-イソマルトシド(*Monofer*®, 日本新薬がライセンス契約)

Fe-カルボキシマルトース(フェインジェクト®)

【新規静注鉄剤】
副作用: 超低リスク

(Int J Hematol. 2018 Jan;107(1):16-30. PMID: 2919696)

静注鉄剤開発は殻の安定性との闘い



- すべての静注鉄剤は共通の構造をしており、それぞれの違いは核となる水酸化鉄(Fe^{3+})と周囲を囲む含水炭素殻の結合の強さ/性質により生じる。
- 含水炭素殻が不安定だと毒性のあるフリー鉄イオンが放出されてしまい、有害事象に関してリスクの高い製剤となるが、新規静注鉄剤は安定化を図ることにより一度に大量の鉄補充を行うことが可能となっている。

(Int J Hematol. 2018 Jan;107(1):16-30. PMID: 2919696)

静注鉄剤の総鉄投与量について（中尾式）

- 1956年に東京大学の中尾らは正常人の血色素量を15 g%, 循環血液量を80.0 ml/kg, 貯蔵鉄量を17 mg/kgとして *Imferon®*と呼ばれる**鉄筋肉内注射剤**を用いた臨床治験を行い, 以下の計算式を得ている.

貯蔵鉄量を考慮に入れた血色素X %の貧血を治癒するに要する鉄量(W: 体重 kg)
[0.4(100-X) + 17]W mg

(日本臨牀, 14, 843 (1956))

- フェジン®の添付文書にはHb16 g/dLを100 %とし, 『中尾式』が以下のように記載されているが

$$\text{総投与鉄量} = [2.72(16-X) + 17]W \text{ mg}$$

前提のHb量や総鉄投与量の計算式が中尾らの報告と異なっている.

(フェジン®静注40 mg インタビューフォーム改訂第7版)

静注鉄剤の総投与量の再検討（内田式）

●1996年に内田らは鉄静注療法における投与量の再検討を行った。

^{51}Cr 法、血清フェリチン値を用いて日本人における循環血液量と貯蔵鉄量を $63.9 \pm 9.6 \text{ ml/kg}$ 、女性 $292 \pm 244 \text{ mg}$ と求め、これに基づき総投与鉄量を以下の式に表した。

$$\text{B式} : (16-X)/100 \times 3.4 \times 65 \times \text{体重} + 500$$

B式に基づき鉄欠乏性貧血患者に治療を行ったところ、持続的な出血により治療中/治療後の鉄喪失がある患者以外では中尾式で求めた総鉄投与量と比較して少ない投与量で治療を行うことが出来た。

なお上述のB式は**[2.2(16-X) + 10] × 体重mg**と簡便化することも本文中に紹介されている

(1996年37巻2号p.123-128)

内田らによるB式を用いた総投与鉄量[mg]は以下の通り、中尾らによる報告よりも少ない総鉄投与量となっている。

【治療前Hb g/dL】

【体重 kg】

	5	6	7	8	9	10	11	12	13
20	684	640	596	552	508	464	420	376	332
30	1026	960	894	828	762	696	630	564	498
40	1368	1280	1192	1104	1016	928	840	752	664
50	1710	1600	1490	1380	1270	1160	1050	940	830
60	2052	1920	1788	1656	1524	1392	1260	1128	996
70	2394	2240	2086	1932	1778	1624	1470	1316	1162

これら計算式から得られた総鉄投与量はあくまで目安であり、実際には貧血の改善の経過や血清フェリチン値をフォローしながら鉄補充を行う。

筆者は何らかの理由で静注鉄剤の投与を開始した患者であっても鉄喪失が持続する場合や活動性の炎症性腸疾患といった経口鉄剤が不適切な場合を除いて、総投与鉄量に達する前に経口鉄剤へ速やかに切り替えを行っている。

症例（続き）

- ・身体所見上は眼瞼結膜蒼白、青色強膜を認めた。
- ・追加血液検査では血清鉄、血清フェリチン値、トランスフェリン飽和度の低下とRed cell Distribution Width上昇を認め、鉄欠乏性貧血と診断した。
- ・経口鉄剤補充を開始し、また原因を過多月経由来と考えて婦人科コンサルテーションを実施。
- ・貧血は速やかに改善し、現在定期外来フォロー中である。

Take Home Message

- ・ 鉄欠乏性貧血は若年女性に多い.
- ・ 身体所見では青色強膜, 検査では血清フェリチン値に注目する.
- ・ 炎症状態, 悪性腫瘍, 肝疾患, 腎疾患では血清フェリチン値のカットオフを通常よりも高く設定する.
- ・ 治療への反応が悪い時には内服状況を確認し, 吸収不良を疑えば静注製剤への切り替えや上部消化管内視鏡検査を行う.
- ・ 治療抵抗性を起こす原因として
*H.pylori*感染, 自己免疫性胃炎, セリアック病, 治療抵抗性鉄欠乏性貧血を忘れない.