

トピックス

II. 鉄欠乏

4. 鉄欠乏性貧血の検査と診断

塩崎 宏子 泉二登志子

要 旨

日常診療において最も頻度が高く、どんな専門分野の医師でも遭遇する貧血が鉄欠乏性貧血である。栄養状態に恵まれているにもかかわらず、わが国では増加している貧血でもある。一見単純にみえるこの貧血は、さまざまな病態を背景に持っている。鉄欠乏性貧血は一つの疾患であると同時に一つの症候でもある。検査データを正確に判断しその背景を探り的確に診断をすることが、再発を防ぎ隠れた基礎疾患を見出す上で重要である。

〔日内会誌 99：1213～1219, 2010〕

Key words : iron deficiency anemia, microcytic anemia, anemia of chronic disease

はじめに

鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia ; IDA) は頻度が高く、日常診療でも遭遇する機会の多い貧血である。わが国では、IDAは食生活が豊かになった現代でも減るどころか鉄摂取量の減少によりさらに増加傾向にあり、わが国は、先進国の中でもIDAの頻度が高い。また、IDAは一つの疾患であると同時に一つの症候でもあり、さまざまな病因、病態によってもたらされるものである。漫然と鉄剤を投与していればいいわけではなく、臨床症状と検査データをよく読み取り、鑑別診断を行ったうえで適確な治療を開始する必要がある。本稿ではIDA診断時の検査データの読み方と鑑別について述べたい。

1. 鉄欠乏性貧血とは

貧血とは、赤血球に含まれるヘモグロビン(Hb)が正常値以下に低下した状態をいい、WHO(世界保健機関)の基準では、男性で13 g/dl、女性で12 g/dl未満と定義されている。そしてIDAは、鉄の需要量または喪失量が供給量を超えたときに生じる。すなわち、1) 鉄需要の増加(成長や妊娠など) 2) 鉄供給の低下(鉄の摂取不足や吸収不良) 3) 鉄の喪失(月経、消化器・婦人科疾患に伴う出血)が、いずれかまたは重なって生じた時に鉄欠乏状態となり、直ちにあるいはゆっくりと貧血が発症する¹⁾。

2. 臨床症状

動悸、息切れ、倦怠感、易疲労感などの自覚症状が一般的であるが、IDAが緩徐に進行した場合、慢性的な貧血状態に生体が順応し自覚症状

しおぎき ひろこ、もとじ としこ：東京女子医科大学血液内科

のないことも多い。他覚的には皮膚、粘膜症状が多く、顔面・眼瞼結膜の蒼白、舌炎、咽頭炎、爪の変形や脆弱化などがある。爪の典型的な変形はさじ爪 (spoon nail) とよばれる。舌炎や咽頭炎はひどくなると異物感や嚥下困難を伴い、webとよばれる食道のひだ形成が起こると嚥下困難は悪化する。舌、咽頭粘膜の炎症から萎縮がおこり、これに固形物の嚥下困難を伴う場合 Plummer-Vinson症候群という。また異嗜症 (pica) といい、土壁や氷をかじるという特徴的な食行為の異常をみることもある。

3. 検査所見

1) 血液学的検査所見

末梢血液中の赤血球数、Hb濃度、ヘマトクリット (Ht) 値のいずれかまたはいずれもが正常より減少しており、小球性低色素性貧血の所見となる。したがって赤血球恒数については、平均赤血球容積 (MCV) と平均赤血球血色素量 (MCH) は徐々に低下し、最終的には平均赤血球血色素濃度 (MCHC) も低下する。通常MCVは 80 fl以下となるが、慢性炎症に伴う貧血の 15% でもMCVは低値となるのでIDAにおけるMCV低下の特異性は高くない。血小板数は慢性的に活動的な出血があるときには増加する。末梢血液像は、赤血球は淡染性で中心部が色素を欠くため透けてみえる (central pallor)。また血球の大小不同 (anisocytosis) や奇形赤血球 (poikilocytosis) もみられる。

網赤血球Hb含量 (CHr) は網赤血球に取り込まれた鉄を測定しており、低色素性である網赤血球の比率を検出できる。従って鉄欠乏を示す鋭敏な造血反応の指標となる。CHr<28 pgの場合には高率に鉄欠乏の存在を診断できる²⁾。とくに小児や透析患者での鉄状態を診断するのに有用である。

骨髓像は、正形成であるが赤芽球の過形成を認めM/E比は低下する。鉄染色を行うと、鉄可

染性の赤芽球 (sideroblast) は著減している。

2) 血清鉄、総鉄結合能 (TIBC)、不飽和鉄結合能 (UIBC)

血清鉄、総鉄結合能 (total iron binding capacity ; TIBC)、不飽和鉄結合能 (unsaturated iron binding capacity ; UIBC) を測定することが診断上必要である。鉄は血中で運搬機能を持つトランスフェリンと結合している。鉄と結合していないトランスフェリンを不飽和鉄結合能 (UIBC) といい、鉄結合トランスフェリンと合わせて総鉄結合能 (TIBC) という。IDAではTIBCは増加し、鉄飽和率は 15% 以下となる。なお、血清鉄には日内変動があり、朝に高く夜に低い傾向がある。

3) 血清フェリチン

フェリチンは鉄を中心にして外殻をアポフェリチンが取り囲む構造を持ち、ほぼ全身の組織に存在し、肝臓や骨髓のマクロファージからのフェリチンはヘモグロビン合成に関与する。血清フェリチンは鉄貯蔵量を反映しており、鉄欠乏状態の早い時期からすでに減少している。フェリチンの正常値には男女差があるが、10~12 ng/ml以下であれば鉄欠乏状態は間違いない。ただし、発熱や感染症を伴うときは血清フェリチンが異常高値となり貯蔵鉄を反映しないことがあるため、注意が必要である。特に高齢者は、長年にわたる軽微な炎症の蓄積がフェリチン値の上昇をもたらすといわれ、45 ng/ml以下で鉄欠乏状態にあり 100 ng/ml以上ならばその可能性は低いとされている³⁾。

4) 鉄代謝

血漿鉄消失率 (plasma iron disappearance : PID T1/2) 短縮、血漿鉄交代率 (plasma iron turnover rate : Pitr) 増加、赤血球鉄利用率 (red cell iron utilization : %RCU) 増加を認め、腸管からの鉄吸収は増加する。最近は同位元素が入手不能となったため行われていない。

5) トランスフェリン受容体 1 (TfR1)

血清中のトランスフェリン受容体 1 は、細胞

表 1. 鉄欠乏性貧血の診断基準

	ヘモグロビン (g/dl)	総鉄結合能 ($\mu\text{g/dl}$)	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

(文献4より引用)

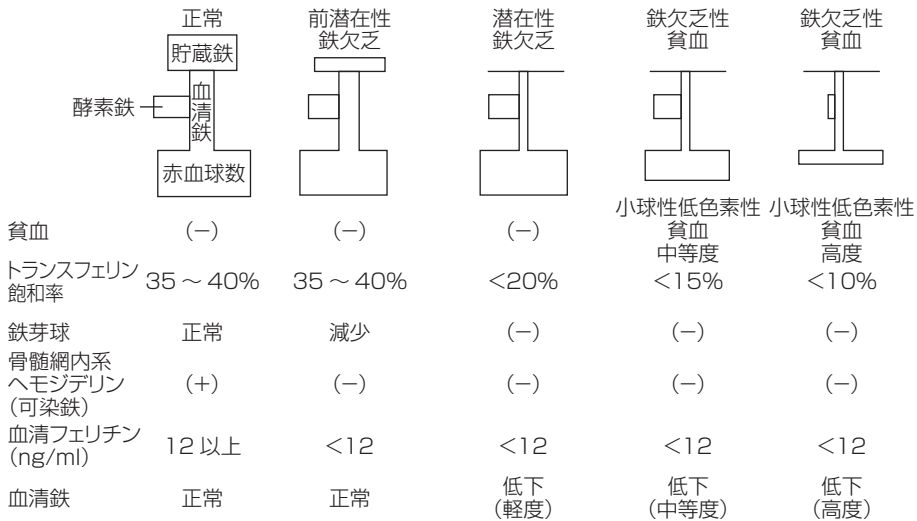


図. 鉄欠乏の進展経過 (文献5より引用)

膜受容体のextracellular domainが切断され放出されたもので、その発現は鉄の需要性を反映しており赤芽球の分化段階の中期に高くなる。したがって鉄欠乏状態に鋭敏に反応して上昇する。欧米ではIDAの診断に広く用いられているが、本邦では未だ保険適応はない。

4. 診断

貧血が疑われたら末梢血を調べ、MCV, MCHの低下に加えてさらにMCHCの低下を認めたら小球性低色素性貧血の中でもIDAの可能性が高くなる。そして血清鉄, TIBC, フェリチンを測定し、血清鉄の低下, TIBCの増加, フェリチンの低下を認めれば、IDAと診断できる。日本鉄バイオサイエンス学会、2009年改訂第2版のガイドラインより、IDAの診断基準を表1に示す。

5. 鑑別診断と原因検索

鉄の需要増加、供給の低下が考えられる場合でもその背景を探り、再発を繰り返さないためにも、可能なかぎり原因を特定することが大切である。鉄欠乏が一過性か継続的かによっても治療の対応は異なる。また鉄の喪失が疑われたら原因検索は必要不可欠である。鑑別診断を間違いないで行うことが隠れている疾患を見出し、正確な治療につながる。

1) 鉄欠乏状態と治療後

IDAであっても鉄欠乏が進行中のものは典型的な検査所見が得られないことがある。すなわち、鉄欠乏状態が続くとまず貯蔵鉄が減少し、次に血清鉄、最終的にヘモグロビン鉄が減少し、潜在性の貧血が顕性化する。したがってまずフェ

表2. 鉄欠乏性貧血と慢性疾患に伴う貧血の鑑別

	鉄欠乏性貧血	慢性疾患に伴う貧血
血清鉄	減少	減少
TIBC	増加	減少
UIBC	増加	減少
血清フェリチン	減少	増加
血清トランスフェリンレセプター	増加	正常

リチンが、次いで血清鉄値が減少し、最後にヘモグロビンが低値となる(図)⁵⁾。このようにIDAが潜在性であるときは、鉄欠乏の進行状況によって検査値が若干異なる。さらに、鉄剤による治療中、特に静脈注射の場合では、貧血が改善される前に血清鉄値のみが高値となる。また前医にてすでに鉄剤の投与や輸血が行われた場合は、フェリチンは低値とならない。

2) 小球性貧血

MCVが80 fL以下の小球性貧血において、IDA以外の代表的なものは二次性貧血である。サラセミアなどの遺伝性疾患はわが国では稀であるが、最近の知見と合わせ紹介する。

(1) 二次性貧血

感染症、悪性腫瘍、慢性炎症性疾患にともなう貧血を二次性貧血という。病態としては、さまざまな炎症性サイトカインが鉄の体内循環を阻害し、血中の鉄が減少し網内系細胞に鉄が滞る。そのため、小球性低色素性貧血となり血清鉄は低下するが、血清蛋白の減少を受けてTIBCも低下することが多い。基礎疾患が血液透析中の慢性腎疾患や悪性腫瘍であるとエリスロポエチン産生低下のために網赤血球比率も低下する。フェリチンは増加することが多い(表2)。これは炎症性の疾患では、インターロイキン1、インターロイキン6などの炎症性サイトカインにより、肝臓で産生される鉄代謝調節因子であるヘプシジンが、フェロポルチンを介して腸上皮や組織マクロファージでの鉄の吸収、放出を抑制するため、貯蔵鉄は増加しいわゆる鉄の利用障

害の状態となることによる(他章参照)。悪性腫瘍以外は基礎疾患の治療で貧血は改善することが多いため、基礎疾患の検索が必要である。なお、慢性関節リウマチでは病勢と貧血の程度が相関することが多い。

(2) サラセミア

サラセミアは小球性低色素性貧血であるが、わが国では稀な疾患である。グロビン蛋白を構成するポリペプチド鎖の合成異常で、常染色体優性遺伝である。血清鉄、フェリチンは正常のことが多く、末梢血塗抹標本では標的赤血球の出現が特徴的である。

(3) 鉄代謝にかかわる分子の遺伝子異常による貧血

近年鉄代謝のメカニズムや鉄代謝関連分子が解明されつつあるが、それらの機能が欠損または不完全である場合に、IDAが発症することがわかってきた。肝臓で産生されるserine protease TMPRSS6の遺伝子に変異をきたしたマウスではヘプシジンの産生が亢進して小球性貧血を発症する。TMPRSS6遺伝子はヘプシジンをコードするHAMP遺伝子に対し抑制的に働くことが判明しており、このTMPRSS6遺伝子の変異が、鉄不応性鉄欠乏性貧血と診断されていた家系に同定された⁶⁾。また、肝臓、腸管上皮、骨髄にあり、鉄トランスポーターとして働くdivalent metal transporter1 (DMT1)の遺伝子変異にても小球性貧血がおこることが報告された⁷⁾。いずれもサラセミアと同様に遺伝性で稀な疾患群であるが、最近の鉄代謝領域の飛躍的進歩の結果である。

3) 出血性貧血

IDAの検査所見に合致しても出血源の検索は必ず行う。特に男性、閉経後の女性の場合は悪性腫瘍の可能性も含めて必須である。急性出血の直後であると、血漿量の増加が遅れるため検査上貧血はみられない。数時間後、循環血液量が回復すると貧血を認めるようになる。出血の初期は正球性正色素性貧血であるが、やがて小球性低色素性貧血へと移行する。慢性出血である

と、中等度以上の貧血であっても自覚症状は軽い。出血源の検索としては消化管、女性では婦人科系疾患も考慮する。消化管の出血源が特定できない場合、大腸憩室からの出血やピロリ菌の感染も念頭においておく。なお、出血後の貧血回復過程では網赤血球比率は増加する。

4) ピロリ菌感染

我が国はピロリ菌の保有者が多いとされているが、ピロリ菌感染はフェリチン値の低下と相関し、体内の鉄バランスに負の影響を与えていると考えられている。ピロリ菌感染からおこる胃・十二指腸病変からの出血が見逃されている可能性、ピロリ菌感染によって胃内のpHが上昇し鉄の吸収障害がもたらされる可能性、ピロリ菌が自身の発育増殖のために鉄を収奪する可能性が指摘されているが、結論はまだ得られていない。検査値としてもIDAと同様な所見となるが、除菌のみで鉄剤の投与は行わずにIDAが改善した症例も報告されている。治療抵抗性あるいは繰り返されるIDAでピロリ菌感染陽性症例では、除菌を試みるのも一つの方法である(他章参照)。

5) IDAと二次性貧血の合併

膠原病などの慢性炎症性疾患にIDAまたは出血が合併し、貧血が進行することがある。IDAと二次性貧血の大きな相違はフェリチン値である。しかし両者が合併しているとフェリチンは低値とならないため、診断が困難となることも稀ではない。また、血清蛋白が減少する慢性疾患にIDAが合併した場合、例えば肝硬変、ネフローゼ症候群、蛋白漏出性胃腸炎などでは、本来増加すべきTIBCは低下するので判断が必要である。さらにCHRが28 pg以下の場合には高率に鉄欠乏が存在すると診断してよい。

それでも判別できない場合は骨髓穿刺をして鉄染色を行う。IDAのみであれば、骨髓中の鉄芽球sideroblastもマクロファージ中の貯蔵鉄も減少しているが、二次性貧血の合併がある場合は、鉄芽球の減少を認めても鉄の利用障害があるためにマクロファージ中の貯蔵鉄は増加している

ことが多い。

また参考ではあるが、血清トランスフェリンレセプター値と血清フェリチンの対数の比(sTFR/log ferritin index : sTFR-F index)を調べることによりIDAと二次性貧血が鑑別できる。IDAでsTFR-F indexは増加し、二次性貧血ではほぼ正常値であるといわれている³⁾。

両者の合併が疑われるが確定できない時には、一カ月ていど短期間の鉄剤投与を行い、検査所見が改善するかどうかを見定める。改善が見られたならヘモグロビンが増加する間は鉄剤を継続し、その増加した部分だけIDAが合併していたと考える。

6) ライフスタイルに基づく鉄欠乏性貧血

不規則な食生活に起因する貧血や過剰なスポーツによるスポーツ貧血など、個人のライフスタイルからもたらされる貧血の増加が懸念されている。日常生活に密接した原因があるにもかかわらず本人も周囲も気づかず病識なく放置されることも多く、学校の貧血検査などで判明することがある⁸⁾。

(1) 思春期の貧血

女子中高生を中心に、思春期においては成長に伴う鉄需要の増加、月経による失血、過度なダイエット、レトルト食品の頻用などの食事の不摂生からくる鉄摂取不足など、IDAを生じる原因が多い。90年代には我が国でも、女子高生の1割にIDAが、2~3割に鉄欠乏状態がみられることが報告されている。エネルギー制限によるダイエット志向やコンビニエンスストアの利用は小学校5~6年から増加し、女子高生では約7割がダイエットを経験しているといい⁹⁾、場合によっては貧血だけでなく無月経から拒食症、過食症まで引き起こす可能性がある。また、貧血が放置されると、動悸、息切れ、倦怠感、運動能力の低下などの一般的な症状は勿論のこと、記憶力、集中力も低下し学業に打ち込めなくなる。必要に応じて鉄剤を用いるが、鉄摂取を含めた正しい食知識と、欠食、偏食、レトルト、

インスタント食品の多用などを回避するような食習慣を理解させる必要がある。なお、平成19年度国民健康・栄養調査では、20～30歳代女性においても約15%に貧血状態が認められている(他章参照)。食品に鉄を添加することで鉄欠乏を予防することがわが国でも必要であろう。

(2) スポーツ貧血

男女ともに思春期におけるスポーツは、健全な心身の発育にとって重要であるが、その一方でオーバートレーニングを余儀なくされた結果、本人の健康が害されることも珍しくない。成長期による鉄需要の増加に加えて女子では月経が始まり、これらによるIDAがいわゆるスポーツ貧血である¹⁰⁾。IDA単独で発症するが、一般的には男子より女子に多く、陸上競技(特に長距離走)やバスケットボールなどのスポーツに多くみられる傾向がある。貧血が気づかれず放置された場合、心肺機能が低下し持久力を要する運動能力に障害をきたすばかりでなく、知的・学習能力も低下するため、スポーツ貧血についても理解しておく必要がある。

7) 妊娠中の鉄欠乏性貧血

妊娠中のIDAは、産科医が扱うことが多いと思われるが、その頻度は高いため敢えてこの項で述べておく。妊娠中は鉄の需要が非妊娠時の約3倍に増加する。母体の赤血球増加に500 mg、胎児に290 mg、胎盤、臍帯に25 mgの鉄が必要とされ、十分に鉄が補給されないとIDAをきたしやすい。さらに、妊娠末期までに1,000～1,500 mlの循環赤血球量が増加するが、赤血球量の増加に比べ血漿量の増加が著しく希釈性の貧血を合併しやすい。

血漿量の増加は妊娠24週で最大になり、そのまま経過する。エストロゲンがレニン・アンギオテンシン系に働き、アルドステロンがナトリウムと共に水分を貯留して循環血漿が増加するといわれている¹¹⁾。血液の希釈は、希釈によるヘマトクリットの低下が子宮胎盤系臓器の血流量を増加させ胎児の発育を促進させること、妊娠

によってもたらされる凝固能の亢進に対して希釈は血栓形成を予防することなど、生理的に重要な意義を持つことが判明している。

しかし、鉄需要が増加したところに血液の希釈が起こればIDAが発症する可能性は高い。WHOの基準によると、Hbが11.0 g/dl未満、Htが33%未満を妊婦の貧血と診断しているが、HbやHtは血液の希釈度によって大きく変化するため、MCV(平均赤血球容積)の測定が有用であり、MCV 85 fl未満をIDAと診断することが提唱されている¹²⁾。母体の妊娠中と授乳期の鉄欠乏は乳児の中樞神経系の発達遅延に関係するといわれているため、妊婦貧血の診断と治療は重要である。

おわりに

IDAの検査値の読み方、診断時の考え方について述べてきたが、IDAは一つの疾患であると同時に一つの症候でもあり、日常診療での頻度も高い。かつては栄養失調による鉄欠乏が一般的であったが、現代では増加するダイエット問題が懸念されているように、その時代の世相を反映すると言っても過言ではない。一見単純に見えるIDAであるが、実はその背景には様々な疾患、病態、ひいては生活習慣までが隠れている。それらを把握した上で最適な指導と治療が行われることを願う。

文 献

- 1) 塩崎宏子, 泉二登志子: 鉄欠乏性貧血. 検査と技術 37: 430-435, 2009.
- 2) Thomas C, et al: The diagnostic plot. *Med Oncol* 23: 23-36, 2006.
- 3) Carmel R: Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 45: 225-234, 2008.
- 4) 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.
- 5) 溝口秀昭編: 鉄欠乏性貧血, イラスト血液内科. 第2版, 文光堂, 東京, 2004, 50-53.
- 6) Finberg K, et al: Mutation in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 40: 569-571, 2008.

- 7) Mims MP, et al: Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 105: 1337-1342, 2005.
 - 8) 塩崎宏子, 泉二登志子: 女性のライフサイクルと貧血. *成人病と生活習慣病* 39: 756-760, 2009.
 - 9) 丸山智美, 他: 10代の食生活. *思春期学* 26: 50-54, 2008.
 - 10) 吉野 聡: 思春期におけるスポーツの弊害. *産科と婦人科* 75: 574-579, 2008.
 - 11) 武谷雄二総編: 女性の症候学, 新女性医学大系. 河上征治編. 中山書店, 東京, 1998, 250-263.
 - 12) 貝原 学: 妊婦貧血. *産婦人科治療* 96: 534-538, 2008.
-