

○本間 太一¹、大釜 陽一郎¹、小川 静香¹、林 由季子¹、菅 茂樹¹、古井 輝美¹、河野 優二¹、渡部 美由紀¹、杉田 裕美¹、伊藤 一弥²、生島 一平¹、入江 伸¹
¹医療法人相生会墨田病院、²大阪公立大学大学院看護学研究科

目的

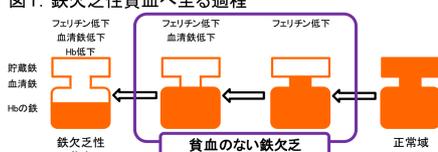
健康成人対象試験を含む臨床薬理試験において、ヘモグロビン(Hb)値は重要な評価項目の一つである。一般的には、Hb値を評価し、適格性(貧血の有無)や有害事象(貧血やHb減少など)を判定する。一方、貧血だけでなく、鉄欠乏性貧血の前段階である潜在性鉄欠乏状態も把握する事は臨床的に重要である。したがって採血量が多い試験や有害事象(貧血やHb減少)が予想される試験では、被験者の安全性を担保・評価する為には、“高率に鉄欠乏状態にあるものの、貧血に至る比率は高くなく、潜在性鉄欠乏に留まっている『貧血のない鉄欠乏』”の評価も重要と考えられるが、貧血に至る比率は高くないため、Hb値での評価は難しい。そのため、健康成人男性における『貧血のない鉄欠乏』の報告例は少ない。そこで我々は、2015年に健康成人対象試験に参加した男性361例を対象に『貧血のない鉄欠乏』を検討し報告したが、今回は解析例数を増やして第二報として報告する。

表1. 貧血を認めない年齢層別頻度

日本人男性:ヘモグロビン値13.0g/dL以上の割合(%)					
20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70歳以上
100	99.1	98.6	98.3	93.4	78.9

(2019年の国民健康・栄養調査報告から作成)

図1. 鉄欠乏性貧血へ至る過程



方法

実施施設:

医療法人相生会 墨田病院

対象:

Hb13.0g/dL(WHO貧血の診断基準参照)以上を満たした20~45歳の健康成人男性1951例

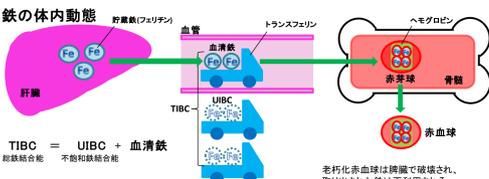
検査項目: 男性基準値

・赤血球系項目

赤血球数 : 430~570万/ μ L
 ヘモグロビン(Hb): 13.5~17.5g/dL
 ヘマトクリット(Ht): 39.7~52.4%
 MCV : 85~102fL
 MCH : 28.0~34.0pg
 MCHC : 30.2~35.1%

・鉄関連項目

フェリチン : 18.6~261mg/mL
 血清鉄 : 50~200 μ g/dL
 TIBC : 270~425 μ g/dL
 UIBC : 140~330 μ g/dL
 トランスフェリン飽和指数(TSAT): 基準値なし
 TSAT=(血清鉄/TIBC)×100%



結果

『鉄剤の適正使用による貧血治療指針【第3版】(日本鉄バイオサイエンス学会)』を参考に、フェリチン値を基に貯蔵鉄量の状態を分類した(表2)

表2. フェリチン値による分類及び各群の割合

	①潜在性鉄欠乏	②鉄の減少状態	③正常域
ヘモグロビン [13.5-17.5g/dL]	13.0g/dL以上		
フェリチン [18.6-261mg/mL]	12ng/mL未満	12-25ng/mL未満	25-250ng/mL未満
墨田病院の例数	33例(1.7%)	79例(4.0%)	1839例(94.3%)

*[]は基準値

・健康成人男性では、「潜在性鉄欠乏」は全体(1951例)の1.7%(33例)、「鉄の減少状態」は4.0%(79例)で、これらを合わせた『貧血のない鉄欠乏』は5.7%であった。(図2)

図2. 健康成人男性における血清フェリチンの分布

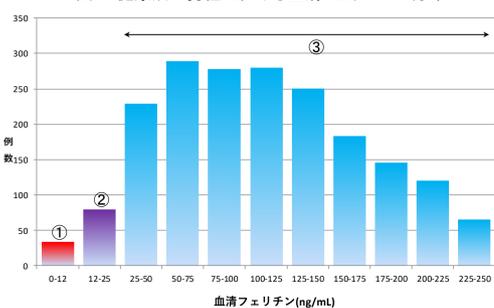


図3. 各群におけるデータの分布

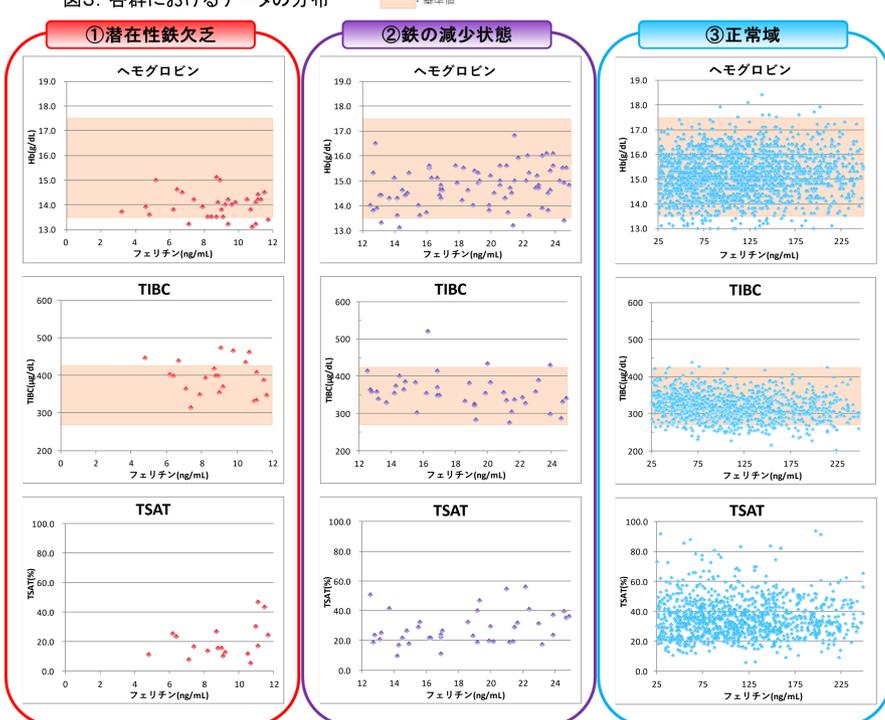


表3-1. 赤血球系項目の群間比較

	①潜在性鉄欠乏	②鉄の減少状態	③正常域
赤血球数 [430~570万/ μ L]	498±35	497±36	498±33
ヘモグロビン [13.5~17.5g/dL]	14.0±0.5	14.7±0.8	15.2±0.9
ヘマトクリット [39.7~52.4%]	42.1±1.8	43.5±2.3	44.1±2.4
MCV [85~102fL]	84±5	88±4	89±3
MCH [28.0~34.0pg]	28.1±1.8	29.8±1.7	30.5±1.2
MCHC [30.2~35.1%]	33.1±0.9	33.9±0.9	34.4±0.9

*[]は基準値

・Hbの平均値は①潜在的鉄欠乏群で他の群より低かったものの、基準値内(13.5~17.5g/dL)であった。(表3-1) また、Hb値が基準値内の割合は、84.8%(33例中28例)であった。(図3) 同様に②鉄の減少状態群では94.9%(79例中75例)、③正常域群では97.9%(1839例中1801例)であった。(図3)

MCV(平均赤血球容積)は、80fL以下の場合に小球性貧血と言われるが、①潜在的鉄欠乏群であっても平均値は80fLを超えていたが、フェリチンの低下に伴って徐々に下がっている事が認められた。(表3-1) 鉄欠乏によりHbの生成が十分に行われず、赤血球に含まれるHbの量が減ることで、赤血球自体が小さくなっている事により低値となる。

表3-2. 鉄関連項目の群間比較

	①潜在性鉄欠乏	②鉄の減少状態	③正常域
血清鉄 [50~200 μ g/dL]	77±44	101±38	110±39
TIBC [270~425 μ g/dL]	394±45	356±45	318±35
UIBC [140~330 μ g/dL]	343±68	260±54	210±49
TSAT [%]	19.7±11.1	28.1±11.1	35.0±12.9

*[]は基準値

・TIBCは鉄欠乏の進行に伴い、「正常域」から「鉄の減少状態」に至る過程で増加が認められ、①潜在的鉄欠乏群の平均値は、日本鉄バイオサイエンス学会の「鉄欠乏性貧血の診断基準」の一つであるTIBC:360 μ g/dL以上を満たしていた。(表3-2)

・TSATは(血清鉄/TIBC)×100%で計算され、鉄欠乏の評価に用いられるが、①潜在的鉄欠乏群で低下が認められ、その平均値は、鉄欠乏状態の判断基準である20%を下回っていた。(表3-2) これは鉄欠乏の進展に伴う血清鉄低下およびTIBC増加の結果である。

考察

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Hbが減少して貧血が明らかとなる。我々の結果からも、Hb値だけでは鉄欠乏状態を把握することは難しいと考えられる。

・鉄欠乏性貧血では、TIBCはフェリチンに次いで特異性が高いと言われているが、我々の結果からも同様に「鉄の減少状態」からTIBCは増加することが認められた。また、血清鉄を合わせて測定することでTSATの計算が可能となり、より貧血のない鉄欠乏状態で減少しうる点で鑑別に有用である。

・フェリチン、TIBCを合わせて測定することで鉄欠乏状態を把握しやすくなるのが健康成人男性においても確認できた。

・鉄欠乏の原因としては、鉄の摂取不足、吸収低下、利用の調節能低下、出血などが考えられる。

・鉄欠乏性貧血の最近の知見では、ピロリ菌感染による鉄吸収不全が鉄欠乏の要因の一つとして関与している可能性が示唆されている。『貧血のない鉄欠乏』でも要因の一つとして、同様のことがいえる可能性があり、今後も新たな知見が得られることが期待されている。

結論

・WHOの貧血の診断基準で貧血のない健康成人男性でも、鉄関連項目を測定することで『貧血のない鉄欠乏』を見出すことができ、「鉄の減少状態」と「潜在性鉄欠乏」を合わせた『貧血のない鉄欠乏』の割合は、健康成人男性では5.7%と稀ではない。

・採血量が多い試験、有害事象でHb低下が予想される試験、試験データが乏しい第1相試験などでは、鉄関連検査を実施し、『貧血のない鉄欠乏』を把握することで、被験者の組み入れの判断に有用となり、被験者の安全性をより担保・評価できると考えられる。

[ハンドアウト]



過去1年間において、本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest)関係にある企業等はありません。

医療法人相生会

博多クリニック 墨田病院 ピーエスクリニック 福岡みらい病院 にしくまもと病院
<https://souseikai-crd.com/>

