

有経女性における鉄欠乏状態の検討**ー泌尿器科・皮膚科クリニック来院患者を対象としてー**

Study of iron deficiency state in women with menstruation

- Urology and dermatology clinic visit patients -

夏見優子¹、神津千恵²、大村葵¹、難波江亜里紗²、増田愛一郎¹Yuko Natsumi¹, Chie Kozu², Aoi Omura¹, Arisa Nabae², Aiichiro Masuda¹¹ Ai Clinic Urology and Dermatology¹ あいクリニック泌尿器科・皮膚科² Dr. Ai Supplement parlor² ドクターあいサプリメントパーラー^{1,2} 〒242-0024 神奈川県大和市福田 2004-7 日の出ビル 2 階^{1,2} 2004-7, Hinodeya Bld.2F, Fukuda, Yamato, Kanagawa, 242-0024, Japan**【Summary】**

Iron shortage is a significant problem for women. The amount of iron in the body greatly affects growth and development, and it is also very important in pregnancy and childbirth. It is no exaggeration to say that iron deficiency in young women leads to iron deficiency of future children. Iron deficiency is a decrease of stored iron that can occur well before a diagnosis of anemia. It is presumed that a severe iron deficiency state is already present when a diagnosis of anemia is made, as observed in this study. However, medical institutions often make an anemia judgment by using the hemoglobin value as an index. This generalized evaluation is cause for concern and should lead to further investigation, especially relating to iron levels. I believe it is necessary for young women to know the difference between anemia and iron deficiency, and follow nutritional guidance on the premise that undiagnosed iron deficiency is common and widespread.

Key words :

serum ferritin serum hemoglobin iron deficiency anemia young women

【緒言】

鉄欠乏は貧血の一般的な原因とされ、特に有経女性においては注意すべき病態である。鉄欠乏の症状は多彩であるにも関わらず、鉄欠乏性貧血のみが注目され鉄欠乏症としては認知されていないのが現状であり、臨床現場においても貧血と鉄欠乏を同義として考えられていることも少なくない。鉄は生体内において赤血球のヘモグロビンの構成成分の他、細胞分裂やエネルギー産生などあらゆる代謝に関わり、妊娠女性においては胎児に鉄を受け渡す役割があるため、妊娠を希望する女性はとくに十分量の鉄を貯蔵する必要がある。体内の鉄は機能鉄と貯蔵鉄で存在しているが、血液検査においては機能鉄が主な判断項目となっており、貯

蔵鉄の欠乏による潜在的な体内の鉄欠乏の実態の報告は少ない。また実臨床においては、血清フェリチン値（以下、フェリチン値）が貯蔵鉄欠乏を示す指標となるが、ヘモグロビン値（以下、Hb値）だけで体内の鉄欠乏の程度を判断されることが多い。これは「Hb値が低い=体内鉄欠乏」または「Hb値に問題なし=体内鉄欠乏がない」との誤った認識があると思われる。鉄代謝の特性上、男性や閉経女性においてはそれで良いかもしれないが有経女性では不十分と考えられる。

そこで我々は、我が国における女性の鉄欠乏の現状を検討する目的で、鉄欠乏症状の初期症状のひとつである皮膚症状を主訴に我々のクリニックを受診した女性患者を対象に、後ろ向き研究として血液結果の検討を行いフェリチン値と貧血の程度を表すパラメーターを比較検討した。

【対象と方法】

2011年1月から2016年2月までの間に主に皮膚症状で当院を受診し初診時に血液検査を行った女性1,264人の血液結果を0～9才（月経前）、10～49才（有経）、50才以上（閉経）に分類し、さらに10～49才は年代別に比較を行った。貯蔵鉄の状態はフェリチン値で20ng/ml未満、20～50ng/ml未満、50ng/ml以上の3つに分類した。フェリチン値を3つに分類する際、フェリチン値による鉄欠乏の限界値については諸説¹⁻⁷⁾あるようだが、我々はRoughead⁶⁾、Cook⁷⁾の報告からフェリチン値20ng/ml未満を鉄欠乏とした。また、妊娠変化に伴う鉄需要を考慮した妊娠前までの理想のフェリチン値として50ng/mlを設定（詳細は考察にて後述）し、20～50ng/ml、50ng/ml以上と3つに分類した。検討項目は貯蔵鉄量の指標としてフェリチン値（測定方法はCLEIA法）、そして機能鉄量の指標として赤血球数、ヘマトクリット（以下、Ht）、Hb値、平均赤血球容積（以下、MCV）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下、MCHC）を集計し血液検査の測定はすべて（株）エスアールエルに委託した。

検討方法は①年代別のフェリチン値の割合 ②フェリチン値とHb、Ht、MCV、MCHCとの相関関係 ③Hb値による鉄欠乏状態の割合比較を行った。

統計処理にはエクセル統計2010を使用した。

【結果】

検討対象者は5才～101才の1,264人であり、年齢分布は0～9才9人、10～49才813人、50才以上442人であった。

1) 年齢別による鉄欠乏状態の割合

月経による貯蔵鉄への影響を検討する目的で年齢により分類した。月経の有無は直接確認していないので、0～9才を月経前、10～49才を有経、50才以上を閉経と暫定的に枠組みし鉄欠乏状態の割合を図1に示す。有経女性における理想の数値に満たない貯蔵鉄欠乏率は89.3%だった。

さらに有経女性を年代別に分けた貯蔵鉄欠乏状態を図2に示す。年齢が上がるにつれてフェリチン値20ng/ml未満の貯蔵鉄欠乏が増える傾向で、特に30才以上でフェリチン値20ng/ml未満の貯蔵鉄欠乏の割合の増加率が最も高かったが、50才以上では貯蔵鉄欠乏割合が改善される傾向にあった。

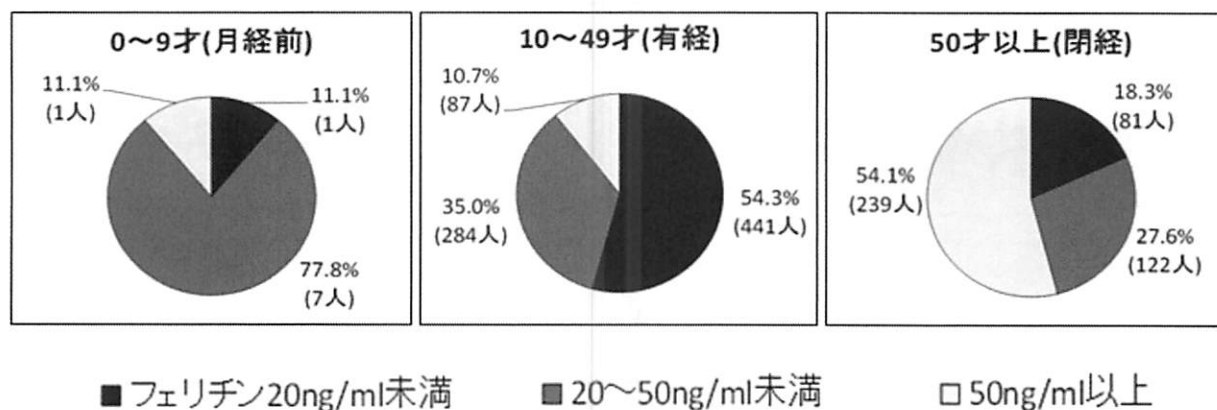


図1 月経の有無(想定)による鉄欠乏の割合

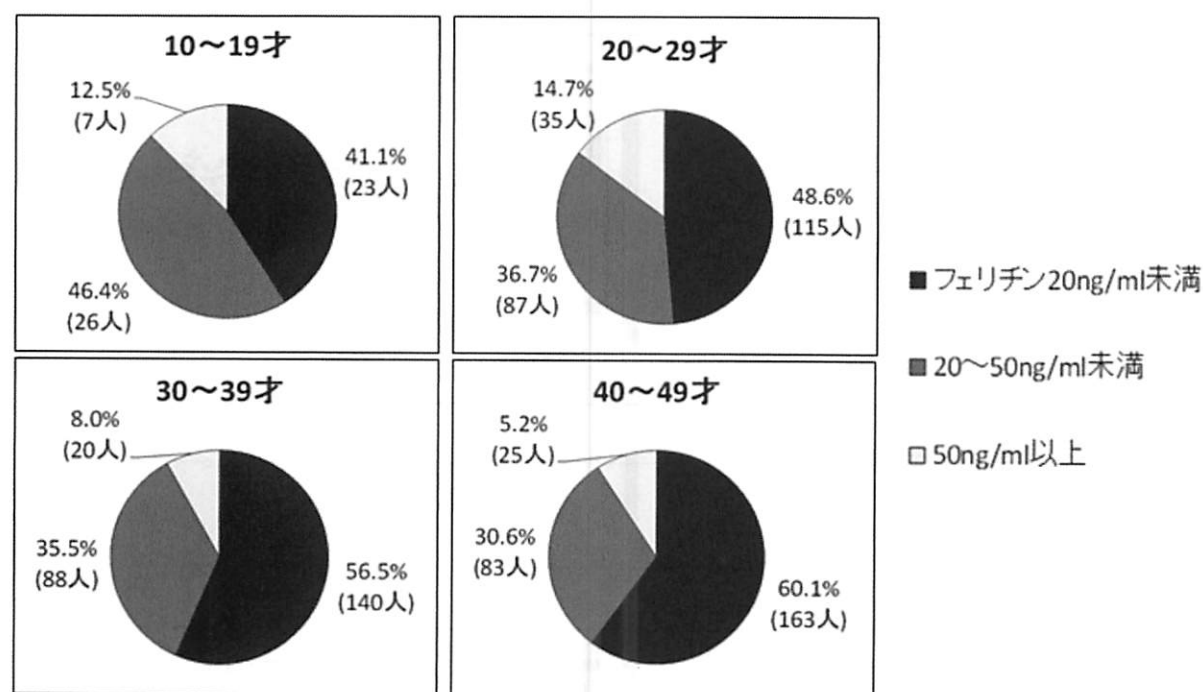


図2 年代別鉄欠乏の割合

2) 10～49才におけるフェリチン値とHb、Ht、MCV、MCHCとの相関関係

フェリチン値とHb、Ht、MCV、MCHCと相関関係を検討した(図3～6)。フェリチン値10ng/ml以上では貧血の指標となる相関は全く認めなかったが10ng/ml未満で弱い相関を認めた。

3) Hb値による貯蔵鉄欠乏状態の割合

Hb14g/dl未満とHb14g/dl以上で貯蔵鉄欠乏の割合を検討したところ(図7)、Hb14g/dl未満で76.0%、貧

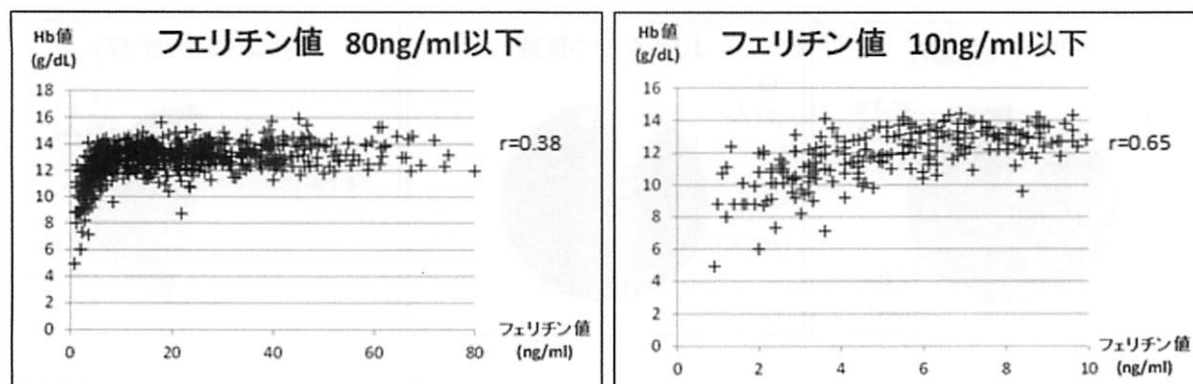


図3 Hb値とフェリチン値の相関

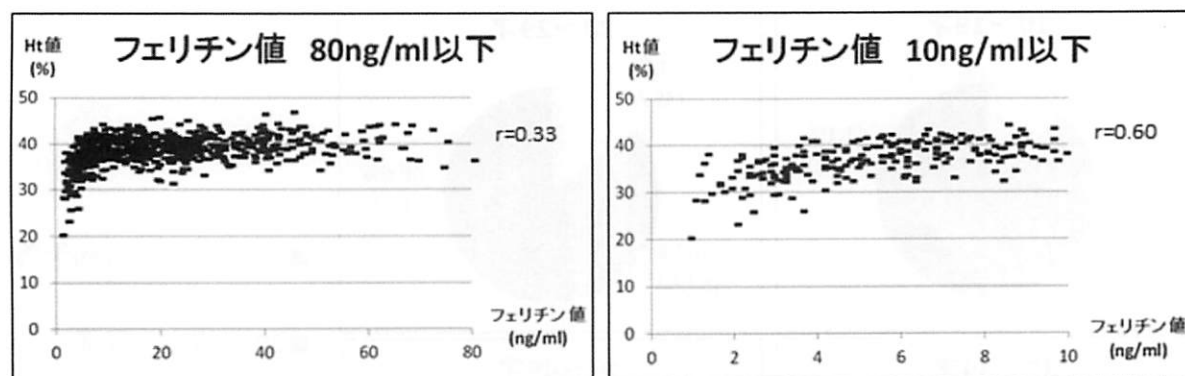


図4 Ht値とフェリチン値の相関

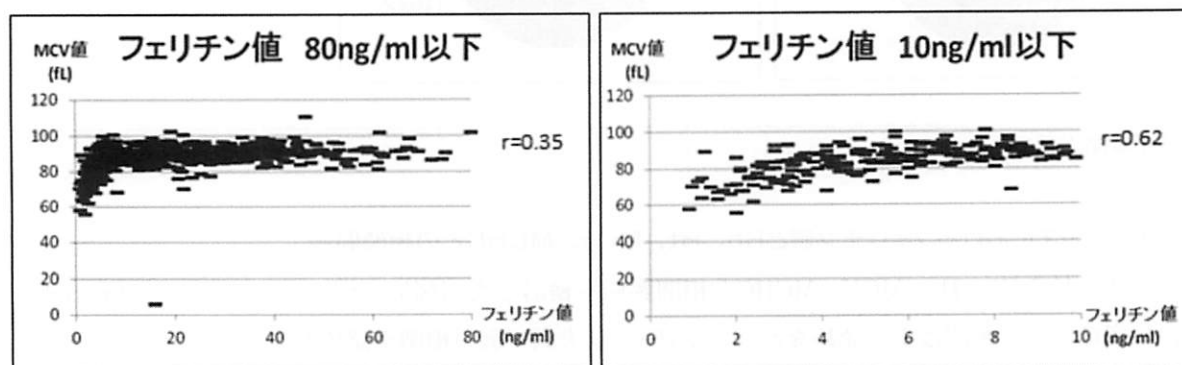


図5 MCV値とフェリチン値の相関

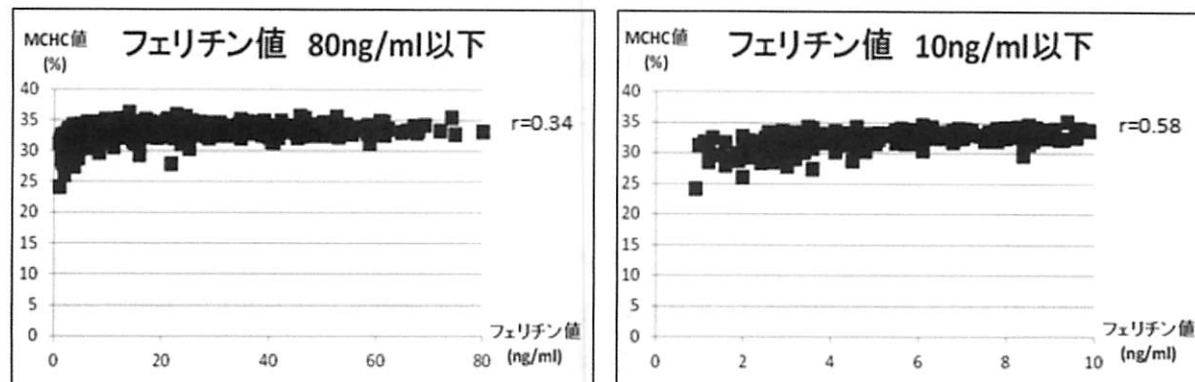


図6 MCHC値とフェリチン値の相関

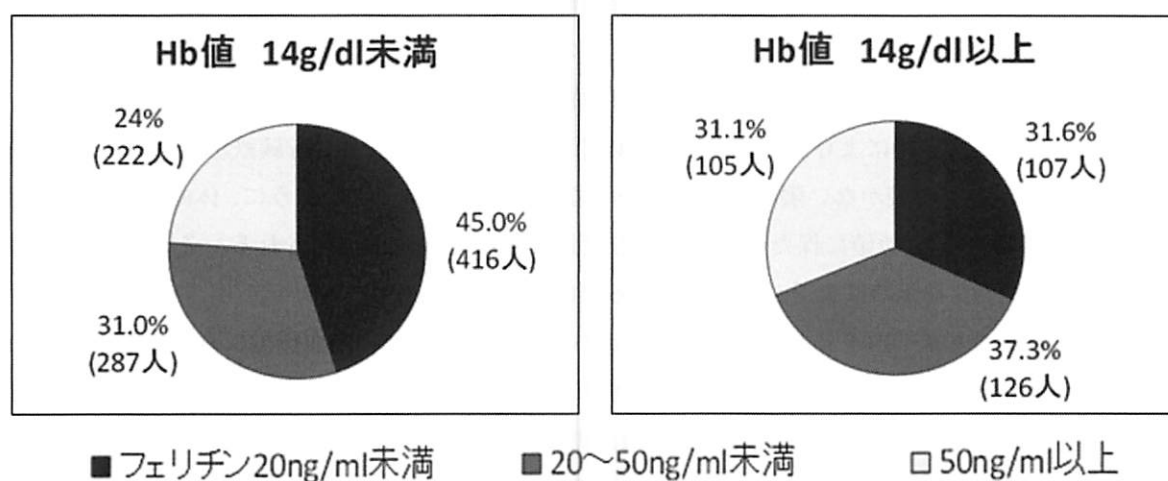


図7 全年齢におけるHb値によるフェリチン値(鉄欠乏割合)の比較

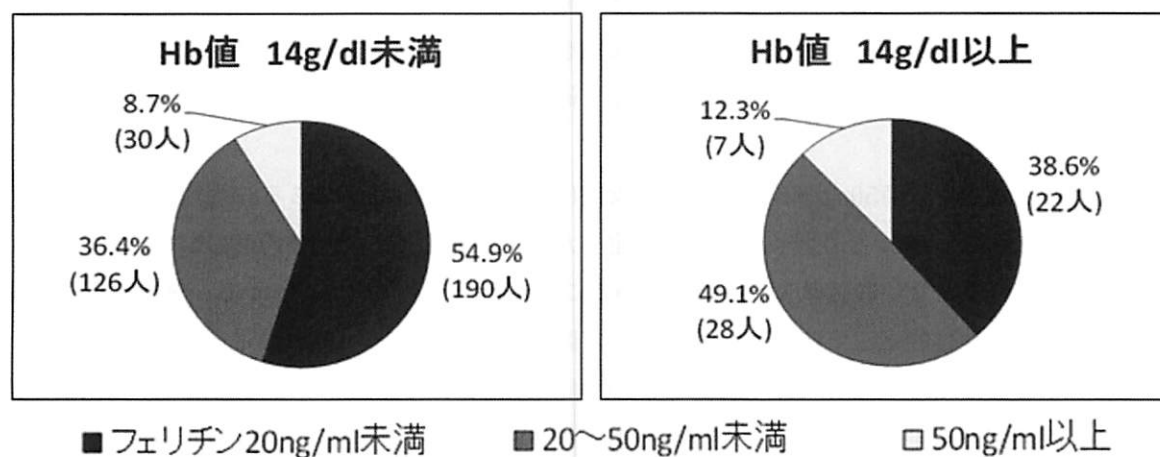


図8 20~39才におけるHb値によるフェリチン値(鉄欠乏割合)の比較

血と診断されない14g/dl以上でも69.4%に貯蔵鉄欠乏を認めた。20～39才の出産経験の多い年齢層では91.3%、87.7%であった(図8)。貧血とされないHb14g/dl以上でも相当数の貯蔵鉄欠乏が存在し、全年齢においてHb値だけでは体内の鉄含有の状態を正確に把握できないことが示唆された。特に若年女性においては重度の貯蔵鉄欠乏があってもHb値の低下を起こしにくいことが示された。

【考察】

成人の体内には鉄は女性で約4,000mg存在する。生体内の鉄は、酸素運搬機能や酵素機能を担う機能鉄と、鉄の貯蔵や輸送を担う貯蔵鉄に分類できる。生体内の鉄の約25%は貯蔵鉄として存在し、女性における貯蔵鉄量は約1,000mgとされている。貯蔵鉄量は血管内に漏れ出てくるフェリチン値から推測され、フェリチン値1ng/mlは貯蔵鉄8～10mgに相当する^{8,9)}。つまり、貯蔵鉄1,000mgに対するフェリチン値は100～125ng/mlに相当するが、実臨床ではフェリチン値100～125ng/mlを基準値とするのは現実的ではないと考えられている。諸家の報告^{1～3)}では、鉄欠乏の判定値としてフェリチン値は12ng/mlを用いることが一般的であったが、近年では16ng/ml^{4,5)}や20ng/ml^{6,7)}が研究者によって経験的に決められ用いられているようである。

貯蔵鉄に対して機能鉄は生体内の鉄の70%を占め、その大部分がヘモグロビンとして赤血球内に存在する。ヘモグロビンは鉄とグロビンから構成され、全細胞に酸素を運搬する重要な働きを有し生体維持の根幹を成しているため、生体維持機能により機能鉄が何らかの原因で少なくなっても、貯蔵鉄から動員されるため¹⁰⁾、重度の貯蔵鉄不足が長期間続かない限りHb値の低下になることはない。このように、体内での鉄の動態として、Hb値がある程度一定の数値に保たれるように貯蔵鉄から常時鉄分が補充される。このことから、Hb値が基準値以下の場合、身体の鉄欠乏が進行している可能性が示唆される。

機能鉄は生体内の鉄の約70%を占め、その大部分がヘモグロビンとして赤血球内に存在するため、機能鉄量約2,800mgの鉄が赤血球内に存在していると考えられる。妊娠時は非妊娠時と比較して赤血球数が約10～15%増加¹¹⁾し、機能鉄量としては約280～420mgの鉄需要が考えられる。この鉄需要量をフェリチン値に換算すると28～52.5ng/mlとなる。さらに分娩時出血量は単胎で平均403ml¹²⁾との報告があり、血液1ml中の鉄量は約0.4ml (Hb 1gは鉄3.4mgを含有¹³⁾し、WHOの思春期および成人女性のHb基準値12g/dl¹⁴⁾より算出)であることから、鉄量で約161mg、フェリチン値に換算すると約16～20ng/mlの分娩時鉄喪失が考えられる。このように妊娠時の赤血球増加量と分娩時の鉄喪失量を考慮すると、フェリチン値として50ng/ml以上、貯蔵鉄量として400～500mg以上が妊娠出産に必要な貯蔵鉄量と算出しフェリチン値を50ng/mlに設定し検討を行った。

我々の集計はフェリチン値50ng/ml未満と、成人女性に本来存在するはずである貯蔵鉄量(フェリチン値として100～125ng/ml)よりかなり低く鉄欠乏を設定したが、それでも有経女性の89.3%において軽重はあるものの理想の数値に満たない貯蔵鉄欠乏を有していることが判明した(図1)。しかし、健康診断を含め多くの場合は貧血チェック目的としてHb値が測定され、実臨床ではフェリチン値を測定されることが少ない。貧血だけを診断するにはHb値の測定で十分であるが、妊娠出産において胎盤を介して胎児への鉄供給を行う女性の鉄欠乏状態を細かく把握できているのか疑問である。WHOによる貧血の定義¹⁴⁾は「単位容積の血液中に含まれているHb量が基準値より減少した状態」とされ、思春期および成人女性では12g/dl未満とされてい

る。我々の集計では、貧血とされない14g/dl以上においても一般的な出産年齢である20～39才の87.7%に理想の数値に満たない貯蔵鉄欠乏は存在する結果となった(図8)。貯蔵鉄量を反映するフェリチン値と、機能鉄量を反映するHb値とに相関は乏しく(図3)、月経を有する女性、特に出産前の女性は貯蔵鉄にも着目することが重要と考えられた。

母体貧血等があると、早産、満期産などの出産時期に関わらず、胎児の鉄貯蔵低下につながるという報告がある¹⁵⁾が、貧血だけでなく、貯蔵鉄欠乏状態の場合にもこれは起こりうると考える。妊娠・出産の際には、血液量の増加や胎児への供給、出産時の出血などがあり、妊娠時は鉄の需要が非妊娠時の約3倍にも増加する¹⁶⁾。血液量の増加や出血は生理的、物理的に避けられないことであるため、妊娠時に鉄欠乏状態の母親の場合は、そうでない母親と比較すると胎児への鉄供給量の減少が起こると推測する。我々は妊娠前までに最低でもフェリチン値で50ng/ml以上、貯蔵鉄量として400～500mg以上は持っておきたいと考えるが、今回の有経女性における結果で実際に理想のフェリチン値であった女性は全体の10.7%であった(図1)。授乳時にも母乳によって鉄分を与えているため、母親の鉄欠乏があることで、妊娠時同様、子どもへの鉄分の受け渡し量が減少するのではないかと考える¹⁷⁾。今回の集計において、月経前と考えられる0～9才女児でも88.9%に貯蔵鉄欠乏が存在している(図1)のは、この推論を裏付ける数値ではないかと考えている。

鉄分は成長・発達においても重要であり、乳幼児や思春期における鉄欠乏が問題であるとして近年報告されている^{18～21)}。乳幼児期や思春期は体格の増大などにより鉄代謝が亢進する。とくに思春期においては環境やホルモンの影響など様々な要因で不定愁訴を訴えがちであるにもかかわらず、さらに鉄欠乏がおこることで新たな体調不良を招き、不登校や無気力、学習障害の誘因となる可能性が示唆されている²²⁾。乳幼児期や思春期の体格が著しく変化する時期に鉄分の補給を積極的に行うのはもちろんであるが、母親は妊娠・出産の時点から十分に鉄分を蓄え、将来の子どもの様々なりスク予防に備えておくことが大切である。

また、貯蔵鉄量を反映するフェリチン値は、炎症を伴う際に数値が上昇する。母体に様々な変化が起こる妊娠中はフェリチン値が上昇することがあり、純粋な貯蔵鉄量を反映していない可能性が示唆される。妊娠希望女性は妊娠前までにフェリチン値を測定し、自身の貯蔵鉄量を把握できるよう管理栄養士として指導していきたい。

人口動態統計²³⁾では、第一子出産年齢は30～34才、次いで25～29才が多く、第二子出産年齢は30～34才、次いで35～39才が多い。総数で見ると25～39才が多くなる。今回の血液検査データの集計では、出産が最も多い20代、30代の半数近くまたは半数以上にフェリチン値20ng/ml以下である鉄欠乏がみられた(図2)。出産が多い年代であるため、出産に伴う出血が原因であることも考えられるが、同時に出産可能年齢女性への鉄欠乏対策は早急に行うことが必要であると考え。我々がフェリチン値を参考に栄養指導を実施し、鉄欠乏を伝えた際に「今まで貧血と言われたことないから驚いた」という女性が多く、一般的にも「貧血=体内鉄欠乏」と認識され、裏を返せば貧血と診断されなければ体内の鉄は足りていると誤認していることがうかがえた。健康診断等における女性への指導項目として、Hb値を指標とした「貧血」だけではなく、フェリチン値を指標とした「体内鉄欠乏」を積極的に広めていくことが必要であり、特に妊娠可能年齢の女性における栄養指導では潜在的な鉄欠乏を念頭において指導を行うべきである。

食事については、国民健康栄養調査^{24～28)}において鉄分摂取の不足が報告されている。また、若年女性に

においては過度なダイエット志向により鉄摂取量が減少していることも考えられる。体内における鉄吸収は、十二指腸および小腸上部において厳密にコントロールされており、鉄欠乏時や、鉄分の必要量が高くなる妊娠時などは腸管上皮において鉄吸収が高まることも知られている²⁹⁾。

食材の鉄含有量は以前と比較して低下しており、サプリメントなど食事以外からの積極的な鉄分摂取も必要であると考え。摂取する鉄分にはヘム鉄と非ヘム鉄があり、ヘム鉄は非ヘム鉄に比べて吸収率が良く、胃腸に負担なく吸収することができる。また、ほかの食材やタンニンなどの成分により吸収阻害を受けることも少ない。一方、処方される鉄剤や、サプリメントの中でも非ヘム鉄のものは吸収率が低く、吸収のために3価鉄から2価鉄に変換する際にフェントン反応により活性酸素が生成されることで胃腸障害をきたしやすい。実際に、栄養指導において妊娠時に鉄剤を処方された女性の中で「胃に負担があって服用できなかった」または「服用が困難だった」という声も一定数あった。

栄養指導においては食事からの鉄分摂取も十分に指導する必要があるが、食事だけでなくサプリメント、とくにヘム鉄を積極的に使用し、鉄分の補給を行ってもらうことも必要であると考え。

鉄欠乏状態の割合は閉経女性が多いと思われる50才以上で少なかったが、フェリチンは発熱や感染症など、炎症を伴うときには高値となり、貯蔵鉄量を反映しない場合がある。特に高齢者の場合、長年の軽度な炎症の蓄積がフェリチン値の上昇をもたらす可能性も報告されている³⁰⁾ため、単に閉経女性が多いだけでなく、慢性的な炎症が起こっていることも要因の一つとして考えられる。フェリチン値においては、すでに設定された基準値での判断ではなく、年代によって数値を考慮する必要があると考える。また、日常生活や食生活、身体状況を個別に確認しながらフェリチン値と貯蔵鉄の検討が必要であるが、年齢ごとのフェリチン値の検討要素や適切なフェリチン値については今後の研究課題である。

今回の我々の集計データの背景として、皮膚症状によってクリニックを受診した女性患者が対象であるため、一般女性の血液データ集計と比較すると鉄欠乏の割合が多くなることが推測されたが、約1万人の女性のフェリチン値を集計した大規模調査³¹⁾においても20～40代女性の約85%が鉄欠乏であると報告されていることから、女性の鉄欠乏について検討する際には単にHb値だけで判断するのではなく、やはりフェリチン値を含めた総合的な判断が必要であると考え。

女性における鉄欠乏の指導と改善は、月経前は成長・発達のため、10～40代へは出産と将来の子どものため、50代以降へは更年期症状緩和などのQOL向上・健康寿命延伸のために必要である。今回の集計を行い、我々管理栄養士は女性の潜在的な鉄欠乏が蔓延していることを認識し、特に妊娠出産を希望する女性に対しては栄養サプリメントを含めた栄養療法を積極的に導入する必要があると考えられた。

謝辞

本調査研究の遂行にご協力いただいた皆様に心から感謝の意を表します。本研究の一部は第38回日本臨床栄養学会総会・第37回日本臨床栄養協会総会・第14回大連合大会(2016年10月7～9日:大阪)にて発表した。また、著者全員および所属講座に本研究に関するCOIはない。

参考論文

- 1) Cook J.D., Finch C.A. Assessing iron status of a population, *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 32, 2115-2119 (1979)
- 2) Expert Scientific Working Group. Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population, *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 42, 1318-1330 (1985)
- 3) Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group, Measurements of iron status (1985) The Nutrition Foundation, inc, Washington, DC
- 4) Brownlie T. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women, *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 75, 734-742 (2002)
- 5) Zhu Y.L. Response of serum transferrin receptor to iron supplementation in iron-depleted, nonanemic women, *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 67, 271-275 (1998)
- 6) Roughead Z.K., Hunt J.R. Adaptation in iron absorption: iron supplementation reduces nonheme-iron but not heme-iron absorption from food. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 72, 982-989 (2000)
- 7) Cook J.D., Skine B.S. Iron deficiency: definition and diagnosis. *Journal of Internal Medicine.*, 226, 349-355 (1989)
- 8) Sayers M.H., English G., Finch C. Capacity of the store-regulator in maintaining iron balance. *The American Journal of Hematology.*, 47, 194-197 (1994)
- 9) 唐澤美佳, 鶴江学, 竹並健, 菊池みゆき, 若林寿雄, 鈴木由紀子, 渡辺正一, 株式会社エスアールエル免疫化学部. 「ルミパルスプレストII」を用いた「ルミパルスプレストフェリチン」測定試薬の基本性能および基準値の検討, *医療と検査機器・試薬*, 29(5), 493-497 (2006)
- 10) 大竹孝明, 鈴木康秋, 高後裕. 鉄関連分子動態と病態進展, *肝胆膵*, 60(6), 915-921 (2010)
- 11) Susan Cox, Claudia Werner, Barbara Hoffman. *Williams Obstetrics 22nd Edition Study Guide*, McGraw-Hill Companies, Incorporated, (2005)
- 12) 小石清子, 鳥居三紗子, 安尾忠浩, 遠藤紫穂, 古谷幸子, 藤原葉一郎, 伊藤良治, 山田俊夫, 中田好則. 当科における過去3年間の分娩時出血の検討, *産婦人科の進歩*, 54(2), 133-136 (2002)
- 13) Beutler E., Lichtman M.A. Disorders of iron metabolism., *Williams Hematology*, McGraw-Hill, New York, 511-553 (2006)
- 14) Beutler E., Waallen J. The definition of anemia : what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*, 107, 1747-1750 (2006)
- 15) Robert D. Baker, Frank R. Greer, THE COMMITTEE ON NUTRITION. Clinical report. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) , *Pediatrics*, 126, 1040-1050 (2010)
- 16) 塩崎宏子, 泉二登志子. 鉄欠乏性貧血の検査と診断, *日本内科学会雑誌*, 99(6), 43-49 (2010)

- 17) Suskind D.L. Nutritional deficiencies during normal growth., *Pediatric Clinics of North America.*, 56, 1035-1053 (2009)
- 18) Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, irondeficient infants. *Pediatrics* 71, 877-880 (1983)
- 19) Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia : Adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*84, 7-17 (1989)
- 20) 北島晴夫, 赤塚順一. 思春期不定愁訴とその誘因, *思春期学*12, 348-353 (1995)
- 21) 北島晴夫, 久保政勝, 赤塚順一. 思春期不定愁訴とスポーツ活動, *臨床スポーツ医*12, 809-813 (1995)
- 22) 北島晴夫. 古くて新しい問題,鉄欠乏, *日本小児血液学会雑誌*14(2) , 51-59 (2000)
- 23) 厚生労働省「平成27年 人口動態統計報告」
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/dl/08_h4.pdf
- 24) 厚生労働省「平成23年 国民健康・栄養調査報告」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h23-houkoku.pdf>
- 25) 厚生労働省「平成24年 国民健康・栄養調査報告」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h24-houkoku.pdf>
- 26) 厚生労働省「平成25年 国民健康・栄養調査報告」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h25-houkoku.pdf>
- 27) 厚生労働省「平成26年 国民健康・栄養調査報告」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h26-houkoku.pdf>
- 28) 厚生労働省「平成27年 国民健康・栄養調査報告」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku.pdf>
- 29) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*388, 482-488 (1997)
- 30) Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 45, 225-234 (2008)
- 31) Tsuru S, Uchino H, Tango T, Kaneko M. Current Status of Occult Iron Deficiency in Japan and Improvement by Intake of Heme Iron : An Analysis Based on Serum Ferritin Levels, 1984-2004, *Journal of Orthomolecular Medicine*, 20, 143-159 (2005)