

## 1 テツノハナシ

## 2 拳児希望女性のデータから(学会誌に報告済)

## 3 【概要】

4 鉄不足は世界的な問題であり、鉄不足の診断およびその治療は重要である。鉄は生体内  
5 で赤芽球を形成する重要な要素であり、酸素を運搬する役割を主に担っている。妊娠中は  
6 鉄の必要量が顕著に増加する。これは胎児や胎盤からの需要が高まることや、母体の循環  
7 血液量の増加に対応する必要があるためである。また、ヘルスケアの面からも、鉄欠乏の  
8 診断は非常に重要である。

9 当院は拳児希望の女性に対して不妊治療を行うクリニックであり、健康で子どもが欲しい  
10 と願う若年女性に対して医療を行う立場にある。このたび若年女性の鉄欠乏の現状に関して  
11 スクリーニングする機会を得たので報告する。【方法】拳児希望の女性 5,168 名、 $35.7 \pm 4.7$   
12 歳(mean $\pm$ SD)(range : 21-49 歳) に対して血算、フェリチンを評価した。【成績】Hb 12.0 g/dL  
13 未満の貧血であった例は、全体の 14.0% (726/5,168) であった。また貯蔵鉄を意味するフェ  
14 リチンに関しての検討では、基準値を 12 ng/mL として解析し、これに満たない例を「鉄の  
15 貯蓄が不足している女性」とした。今回の検討では、潜在性貧血ともよばれる IDNA (iron  
16 depletion without anemia) の例 (Hb 12.0 g/dL 以上、フェリチンが 12 ng/mL 未満) が、全体の  
17 12.0% (417/3,475) と多くの割合を占めた。【結論】鉄欠乏には貧血を伴わない潜在性貧血  
18 が多くを占めるため、血算のみではなく、貯蔵鉄の評価としてフェリチンも併せて測定する  
19 ことを勧めたい。

## 21 【緒言】

22 鉄は生体内で赤芽球の形成に寄与し、酸素を運搬する役割を主に担っている。妊娠中は鉄  
23 の必要量が顕著に増加する。これは胎児や胎盤からの需要が高まることや、母体の循環血液  
24 量の増加に対応する必要があるためである。また分娩時出血に備えての意味もある<sup>1)</sup>。さら  
25 に授乳期も同様に鉄が消費されていく。これは、妊娠を考える女性に備えがないと、急激に  
26 高まる需要に追いつけないことを意味している。近年は、妊娠中の鉄欠乏は、産後のうつ・  
27 不安・認知機能・ストレスと深い関係があるとする報告<sup>2)</sup>や、鉄欠乏の状態は母子関係にも  
28 影響を及ぼしている<sup>3)</sup>などの報告もみられ、その重要性が指摘されている。また全世界で鉄  
29 は慢性的に不足しており<sup>4),5),6)</sup>、CDC（米国疾病管理予防センタ）は重症化する前に貧血  
30 のスクリーニングを普及させたいと考えている<sup>7)</sup>。ヘルスケアの面からも、鉄欠乏の診断は  
31 非常に重要である。体内の鉄が不足するとまず肝臓内の貯蔵鉄が減り、その後血清鉄が低下  
32 して貧血となる。血清フェリチンは貯蔵鉄と相関するため、鉄動態のよい指標となる。

33 鉄欠乏には貧血を伴わない IDNA (iron depletion without anemia)と、貧血を伴う IDA (iron  
34 depletion with anemia)がある。今回の検討は妊娠を希望する妊娠適齢期 (childbearing age)  
35 の女性が、鉄代謝の面で妊娠に備えての十分な蓄えがあるかどうかの主眼を置き、潜在性貧  
36 血ともよばれる IDNA(iron depletion without anemia)にとくに注目して述べる。

## 37 【方法】

38 研究対象は、2015年1月から2019年12月までの期間に当院で不妊治療目的にスクリー  
39 ニング検査を受けた挙児希望の女性 5,168名とした。対象集団の平均年齢は  $35.7 \pm 4.7$  歳  
40 (mean $\pm$ SD)であった(range: 21-49歳)。また初診時のAMH(抗ミュラー管ホルモン)は  $3.44 \pm 3.2$   
41 (range: 0.01-36.6) であった。

42 当院での不妊治療適応外のため、進行性の悪性疾患、活動性の炎症性疾患、コントロール  
43 のついていない糖尿病などの慢性疾患を対象より除外した。

44 測定項目とカットオフ値は、Hb: 12.0 g/dL、Mean Corpuscular Volume (MCV、平均赤血球  
45 容積): 80%、フェリチン: 12 ng/mLとした。

46 フェリチンに関してはCLEIA法 (Chemiluminescent enzyme immunoassay: 化学発光酵素  
47 免疫測定法)にて測定とし、対象5,168名のうち3,475名に対して測定した。カットオフ値  
48 は日本鉄バイオサイエンス学会の『鉄剤の適正使用による貧血治療指針』改訂【第2版】  
49 を基準とした。フェリチン25ng/mL以上は正常、25ng/mL未満で正常より減少、12ng/mL  
50 未満を鉄欠乏としており、この基準に基づいて解析を行った<sup>8),9)</sup>。

51 測定時期は、当院にて不妊治療開始の際に採血し、月経の時期によらずランダムに測定とし  
52 た。なお、診療情報の2次利用に関しては全例で書面にて同意が取得されている。

53

## 54 【成績】

## 55 結果①

56 拳児希望患者の血算（Hb と MCV）に関する検討（n=5,168）

57 貧血の有無を明らかにするために、Hb と MCV（血算）に関する検討を行った。

58 Hb 12.9±1.0 (range 6.2-17.0), MCV 91.0±4.6 (range 75.0-84.2)

59 Hb 12.0 g/dL 未満を貧血と定義した。また MCV に関しては 80% 未満を明らかな低値とした。

60 (1) Hb 12.0 g/dL 未満の貧血であった例は、全体の 14.0% (726/5168) であった(表 1)。

61 (2) Hb 12.0 g/dL 未満の 726 例のうち、MCV が 80% 未満であった集団は 14.5% (105/726) で  
62 あった(表 2)。散布図を図 1 に示す。

63

## 64 結果②

65 ヘモグロビンとフェリチン値に関する検討（n=3,475）

66 フェリチンは、対象 5,168 名のうち 3,475 名に対して測定した。貯蔵鉄を意味するフェリチ  
67 ンは鉄欠乏の有効なマーカーである。フェリチンの基準値を 12 ng/mL として解析し、これ  
68 に満たない例を「鉄の貯蓄が不足している女性」とした。前述の Hb（貧血の有無）とともに  
69 に(Hb 12.0 g/dL 未満を貧血)、表 3 ように分類し検討した（Category A, B, C, D）。フェリチン  
70 のカットオフ値は、日本鉄バイオサイエンス学会 の『鉄剤の適正使用による貧血治療指針』  
71 改訂【第 2 版】によると 12ng/mL 未満を鉄欠乏としており、この基準に基づいて解析をおこ  
72 なった<sup>8),9)</sup>。貧血があるか否か、また貯蔵鉄が十分であるか否かという点において評価し  
73 た。

74 図2・表3ごとく、貧血はないがフェリチンが12 ng/mLに満たない例が少なくなかった。

75 このHbは正常であるが、貯蔵鉄が不足している（Hb 12.0g/dL以上で、フェリチン12

76 ng/mL未満）集団（Category B）は潜在性貧血ともよばれるIDNA(iron depletion without

77 anemia)であり、全体の12.0% (417/3,475)となった。散布図を図2に示す。

78

79

80

## 81 【考案】

82 今回の検討は妊娠を希望する妊娠適齢期（childbearing age）の女性が鉄代謝の面で、妊  
83 娠に備えての十分な備えがあるかどうかの主眼を置いて検討した。鉄は生体内で赤芽球を  
84 形成する重要な要素であり、酸素を運搬する役割を主に担っている。妊娠中は鉄の必要量  
85 が顕著に増加する。これは胎児や胎盤からの需要が高まることや、母体の循環血液量の増  
86 加に対応する必要があるためである。また分娩時出血に備えての意味もある<sup>1)</sup>。さらに授  
87 乳期も同様に鉄が消費されていく。これは、妊娠を考える女性に備えがないと、急激に高  
88 まる需要に追いつけないことを意味している。今回の検討において、ヘモグロビンは正常  
89 値であるが、貯蔵鉄が不足している潜在性貧血の女性が多いことがわかった。これは現在  
90 症状がなくても、今後妊娠という身体的負荷に十分に対応できないことを意味している可  
91 能性がある。また拳児希望ではなくとも、潜在性貧血はヘルスケアの面で対応すべき状態  
92 である。また、アスリートでは持久力の低下などパフォーマンス面で問題となることもあ  
93 り、無視できない問題である<sup>9)</sup>。鉄欠乏は世界的な問題であり、全世界の10%程度がそう  
94 であるとする報告もある<sup>10), 11)</sup>。妊娠中に至ってはこの割合は25%にも上るとされる  
95 <sup>12)</sup>。また、貧血に至らなくても、鉄欠乏の状態ならば貧血様の症状が出現する可能性があ  
96 る<sup>13)</sup>。これは、人によって様々な程度の症状を呈するとされ、鉄欠乏状態が治癒するまで  
97 自覚されないことも少なくない。

98 鉄欠乏性貧血の診断には、Hb、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量  
99 （MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血清鉄、フェリチンの測定が必要で、  
100 血清鉄とフェリチン低下を伴う小球性低色素性貧血を認めれば、鉄欠乏性貧血と診断され

101 る。補助的に総鉄結合能（TIBC） やトランスフェリン飽和率を測定することもあるが、  
102 貯蔵鉄量はフェリチンとよく相関し、貯蔵鉄欠乏の確定診断指標としてはフェリチンを測  
103 定すれば十分である。フェリチンとは鉄と結合する蛋白質で、必要なときに鉄と分離する  
104 ことで鉄不足と鉄過剰に対応している。体内の鉄が不足するとまず肝臓内の貯蔵鉄が減  
105 り、その後血清鉄が低下して貧血となる。血清フェリチンは貯蔵鉄と相関するため鉄動態  
106 のよい指標である。今回の検討では、対象の女性のなかで、Hb 12.0 g/dL 未満の 726 例のう  
107 ち、MCV が 80%未満であった集団は 14.5% (105/726) であった（図 1）。これは、存外に鉄  
108 欠乏性貧血が示唆される割合が少ないと考えるよりも、葉酸欠乏など血球を大球性の方向  
109 に向ける要素が、同時に存在しているのではと考える方が妥当かもしれない。MCV は多く  
110 の栄養素の欠乏によって上昇し、マスクされる。例えば、ビタミン B12・葉酸不足ならば  
111 MCV は上昇する傾向にある。一方、鉄欠乏ならば MCV は低下する。両者は相反する方向  
112 に MCV を導く可能性がある。近年、女性のやせやエネルギー不足が深刻になってきてお  
113 り、鉄欠乏はこの一面を見ているに過ぎない可能性がある。

114 フェリチンは健康診断の項目で測定されることはまれであるが、簡便で有効なマーカーで  
115 ある。フェリチンは貯蔵鉄を示唆する有効なマーカーであり、各検査会社において、一応の  
116 基準値は公表されているものの、これらは被験者の分布の範囲を示したに過ぎないことに留  
117 意しなくてはならない。月経のある女性ならば、月経血とともに鉄を喪失しており、常に不  
118 足している可能性がある。また、基準値にデータを照らし合わせても、基準値が算出された  
119 集団自体がそもそも慢性的に鉄不足ならば、その集団のなかでの位置を示したにすぎないと  
120 も言える。なお、フェリチンの正常値については諸説あり、後述のような報告もある。妊婦

121 の鉄不足の評価としてフェリチンは有効な指標でありカットオフ値は 30ng/mL である<sup>14,15)</sup>。  
122 また倦怠感のあるフェリチン 50 ng/mL 以下の閉経前女性(Hb=12.0 g/dL 以上)に鉄を静脈注  
123 射すると症状が改善したとする報告<sup>16), 17)</sup>もある。比較的古い報告ではあるが、1991 年の  
124 Lancet 誌の報告では、鉄不足は妊娠を妨げており、フェリチン 40ng/mL を下回ると妊娠が困  
125 難である(鉄とビタミン C を飲んだら妊娠した)としている<sup>18)</sup>。もっともこの報告に対して  
126 は、45 歳未満の女性に対して行った北米の調査で、フェリチンの中央値が 25ng/mL<sup>19)</sup> であ  
127 ったことから、40ng/mL の根拠が不明であるとする反論もある。

128 鉄欠乏は疑わないと検査に至らないが、当院では「肩が凝りませんか?」、「頭痛はありま  
129 せんか?」、「駅の階段を上る時つらくないですか?」など簡単な問診を心がけるようにして  
130 いる。また貧血の身体所見に関しては、眼瞼結膜の色を見るのが一般的であり、広く普及  
131 しているが、私たち婦人科医は内診台でクスコを使用した際に子宮の色を観察する機会があ  
132 る。これは臓器の色を直接評価する機会であり参考されたい。貧血、並びに鉄欠乏はまず疑  
133 うことが肝要である。鉄欠乏の評価と治療はヘルスケア上非常に重要であり、フェリチンも  
134 評価の一助とされたい。

135 なお、当院では前述の日本鉄バイオサイエンス学会の基準<sup>8), 9)</sup>に基づいてフェリチン  
136 25ng/mL 以上を目標としてヘム鉄のサプリメントを全例に勧めている。倦怠感などの症状の  
137 改善を訴える者が多く、効果を実感している。対象期間内における不妊治療の明らかな成績  
138 の改善は認めなかったが、今後も効果を検討していきたい。



## 139 【文献】

- 140 1. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*  
141 129:940, 2017
- 142 2. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, Irlam J, Isaacs  
143 W, Sive A, Tomlinson M.  
144 Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr.* 135:267-72,  
145 2005
- 146 3. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health.  
147 *Am J Clin Nutr.* 89:946S-950S, 2009
- 148 4. Miller EM. Iron status and reproduction in US women: National Health and Nutrition Examination  
149 Survey, 1999-2006. *PLoS One* 9:e112216, 2014
- 150 5. Park CY, Eicher-Miller HA. Iron deficiency is associated with food insecurity in pregnant females  
151 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. *J Acad Nutr*  
152 *Diet* 114:1967, 2014
- 153 6. Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, et al. Assessment of iron status in US pregnant women from the  
154 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr*  
155 93:1312, 2011
- 156 7. FisHbane S, Galgano C, Langley RC Jr, et al. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation  
157 of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52:217, 1997

- 158 8. 松田貴雄：パフォーマンス向上のためのスポーツ医・科学. パフォーマンス向上のため  
159 のスポーツ医・科学的サポート. 女性アスリートの諸問題の克服. 臨床スポーツ医学  
160 32 : 208-212, 2015
- 161 9. 女性アスリートのヘルスケアに関する管理指針. 編集・監修 日本産科婦人科学会／日  
162 本女性医学学会 2017
- 163 10. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/survey\\_content\\_99\\_16.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/survey_content_99_16.pdf) (Accessed on June 07, 2016).
- 164 11. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States.  
165 JAMA 277:973, 1997
- 166 12. Park CY, Eicher-Miller HA. Iron deficiency is associated with food insecurity in pregnant females  
167 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. J Acad Nutr  
168 Diet 114:1967, 2014
- 169 13. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet 387:907,  
170 2016
- 171 14. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med 372:1832, 2015
- 172 15. van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which  
173 measurements are valid? Br J Haematol 103:817, 1998
- 174 16. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in  
175 nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood 118:3222, 2011
- 176 17. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, et al. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient  
177 menstruating adolescent females with fatigue. Am J Hematol 91:973, 2016

178 18. Rushton DH, Ramsay ID, Gilkes JJ, Norris MJ. Ferritin and fertility. *Lancet*. 337:1554, 1991

179 19. Worwood M. Ferritin and fertility. *Lancet* 338:765, 1991

180

181 図・表およびその解説

182 ① -(1) 拳児希望患者の血算 Hb に関する検討 (表 1)

183 n=5,168 例、Hb 12.9±1.0 (range 6.2-17.0)

Hb 12.0 g/dL 以上	n = 4,442	86.0 %
Hb 12.0 g/dL 未満	n = 726	14.0 %

184 Hb 12.0 g/dL 未満の貧血であった例は、全体の 14.0% (726/5168) であった。

185

186 ① -(2) 貧血患者の MCV に関する検討 (表 2)

187 n=726 例(貧血患者)、MCV 91.0±4.6 (range 75.0-84.2)

MCV 80%以上 (図 1-α)	n = 621	85.5%
MCV 80%未満 (図 1-β)	n = 105	14.5%

188 Hb 12.0 g/dL 未満の 726 例のうち、MCV が 80%未満であった集団は 14.5% (105/726) であっ

189 た。Hb と MCV の相関図を図 1 に示した。

190 ヘモグロビンとフェリチン値に関する検討(表3)

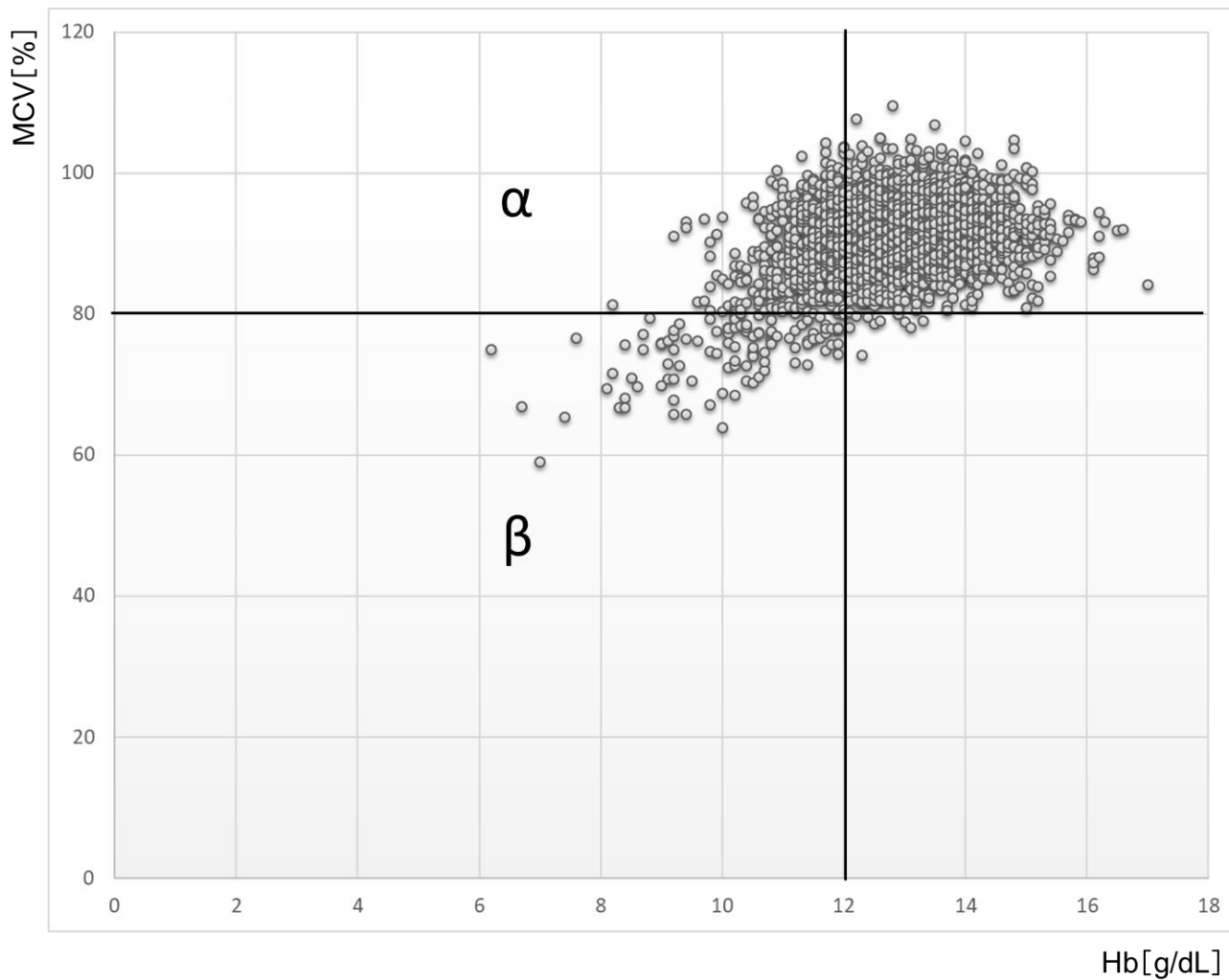
191 n=3,475

	Category	Hb	フェリチン	n	割合
A	正常群	Hb 正常 12.0 g/dL 以上	貯蔵鉄が充足 12 ng/mL 以上	2,626	75.6%
B	潜在性貧血	Hb 正常 12.0 g/dL 以上	貯蔵鉄が不足 12 ng/mL 未満	417	12.0%
C	鉄欠乏以外の貧血	Hb 低値 12.0 g/dL 未満	貯蔵鉄が充足 12 ng/mL 以上	192	5.5%
D	鉄欠乏性貧血	Hb 低値 12.0 g/dL 未満	貯蔵鉄が不足 12 g/mL 未満	238	6.8%

192

193

194 図1：児希望患者の Hb=12.0 g/dL 未満の集団における MCV の検討



195

196 図1の解説

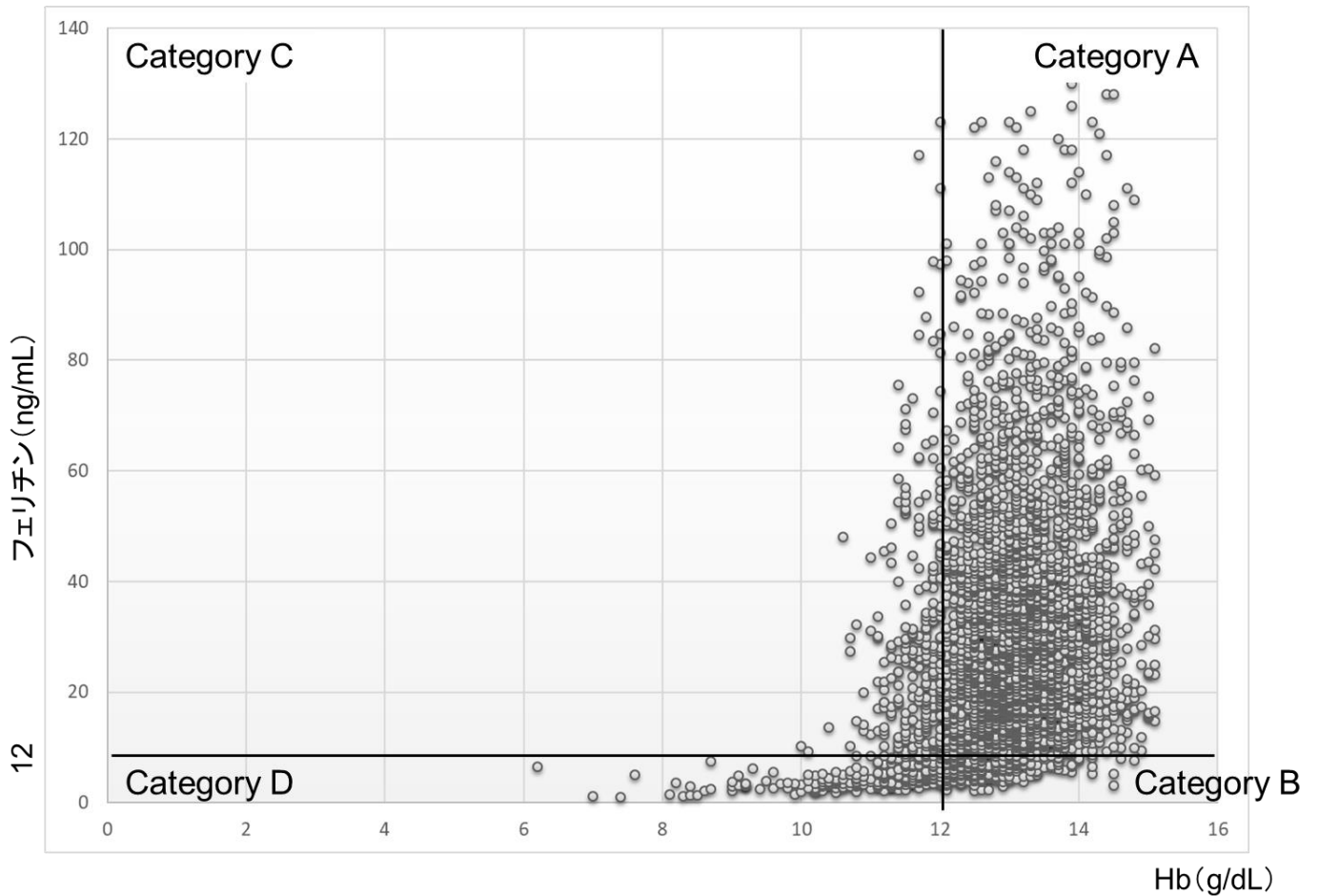
197 Hb 12.0 g/dL 未満を貧血と定義した。また MCV に関しては 80% 未満を明らかな低値とした。

198 また Hb 12.0 g/dL 未満の 726 例のうち、MCV が 80% 未満であった集団は 14.5% (105/726)

199 であった。

200

201 図2：拳児希望患者のヘモグロビンとフェリチン値の検討(Hb12-フェリチン 12 の検討)



202

203 図2の解説

204 Hb12.0 g/dL、フェリチン 12 ng/mL をカットオフとして Category 分類し(12-12)、その頻度を

205 記した。Hb は正常であるが、貯蔵鉄が不足している集団 (Hb 12.0g/dL 以上で、フェリチン

206 12 ng/mL 未満) は、潜在性貧血とよばれる IDNA(iron depletion without anemia)であり、全体

207 の 12.0% (417/3,475) となった (Category B)。

208