

課題研究発表

「薬剤の有効な投与方法に関する研究」

1. 鉄剤の服用方法に関する研究

鹿児島大学医学部附属病院薬剤部

伊集院産婦人科病院*

石橋 丸應, ○本屋 敏郎, 下園 拓郎, 宮田 和代*, 伊集院康熙*

はじめに

鉄剤を投与する場合, お茶などタンニン含有飲料の摂取を禁止するケースが多い。これはお茶等の摂取により, 鉄吸収が抑制されるという実験成績¹⁻⁴⁾に基づいている。しかし, 一方では鉄吸収に対するお茶等の影響を否定する考え⁵⁾もある。最近, 原田らは貧血患者へ徐放性鉄剤を投与し, 鉄剤服用の30分前後緑茶の飲用を禁じた群と, 鉄剤を緑茶とともに服用させた群の間でヘモグロビン値上昇に差はみられなかったと報告した。したがって鉄剤服用中の患者が, その服用前後にお茶等のタンニン含有飲料を摂取した場合, 治療効果に影響を及ぼすほどの鉄吸収抑制が起こるかどうかわからないという問題は, いまだ未解決の問題といわざるを得ない。またこの問題に関し, 過去には非徐放性鉄剤を用いた実験が多く行われているが, 現在, 患者へ投与される鉄剤の大部分は徐放性鉄剤となっている。したがってその検討は徐放性鉄剤により行った方が臨床面への寄与が大きい。このような状況下で著者らは, 鉄剤の有効な投与方法の一端を探るため徐放性鉄剤の吸収に及ぼすお茶等の影響について検討した。

方 法

実験は健康人男性6名と女性12名により行った。鉄吸収の指標としては, 鉄剤服用前後の血清鉄値を測定した。血清鉄測定はFeダイレクト(シノテスト社)を用いた。服用鉄剤としては徐放性製剤のフェルム®(ミドリ十字)を用いた。

被験者の男性と女性間における鉄関連因子の性差は表1のとおりであった。すなわち, 血色素量(Hb), 服用前の血清鉄値(Fe), 血清フェリチン値(Fr)が女性では著名に低値を示し, 不飽和鉄結合能(UIBC), 総蛋白量(TP)においては著明な差はみられなかった。

タンニン含有飲料中のタンニン量の定量は以下のとおり行った。すなわち試験飲料0.5mlを採り, それに蒸留水

表 1. 鉄関連因子の性差

	Hb g/dl	Fe μg/dl	UIBC μg/dl	Fr ng/ml	TP g/dl
男 性	15.6	107	231	120.6	7.3
女 性	13.1	83	272	33.7	7.6

2 ml および塩化第二鉄試液 (0.9 g/dl) 0.2 ml を加え, 塩化第二鉄試液の代わりに蒸留水 0.2 ml を加えたものを対照とし, 直ちに 600 nm における吸光度を測定した。なお, タンニン量はタンニン酸へ換算し, 算出した。本法におけるタンニン酸検量線は 10~200 mg/dl の濃度範囲内でよい直線性を示し, $y = 0.0135x - 0.0516$ ($r = 0.998$) であった。

結 果

鉄剤とお茶等との反応を検討する場合, お茶等の中に

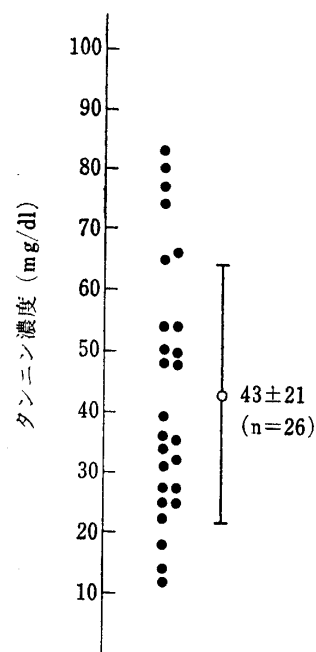


図 1. 各家庭のお茶中タンニン濃度

表 2. 飲料品のタンニン含有量 (mg/dl)

コーヒー	110
インスタントコーヒー	52
紅茶	37
緑茶	18
濃い緑茶	100
せん茶	31
ウーロン茶	32
麦茶	0
ハト麦茶	0
あまちゃづる茶	0

含有されているタンニン量が問題である。そこでまず一般家庭で飲用されているお茶の中にどの程度のタンニンが含有されているかを調査し、図1に示した。結果は12~83 mg/dl の範囲でばらつき、平均 43 ± 21 mg/dl ($n=26$) であった。

次にお茶と類似のタンニンを含有すると思われる飲料品につき、タンニン定量を行い、その成績を表2に示した。コーヒーとは市販のコーヒー豆(キリマンジャロ®)を用い、コーヒーメーカーにより常法通り製したものであるが、110 mg/dl のタンニンを含有していた。インスタントコーヒーとは、市販のインスタントコーヒー Maxwell Blendy® (味の素ゼネラルフーズ) 1 g を 100°C の熱湯 130 ml に溶かしたもので 52 mg/dl、紅茶とは紅茶ティーバッグ(日東)を 100°C の熱湯 130 ml で30秒間浸出したもので 37 mg/dl、緑茶とは緑茶(さつまみどり®) 1 g を 100°C の熱湯 100 ml で30秒間浸出したもので 18 mg/dl、濃い緑茶とは上述の緑茶 5 g を 100°C の熱湯 100 ml で30分間浸出したもので、100 mg/dl のタンニンを含有していた。また、市販缶入り飲料のせん茶(伊藤園)、ウーロン茶(サントリー)、麦茶(ハウス食品)、ハト麦茶(ハウス食品)、あまちゃづる茶(ハウス食品)についても測定してみたところ、それぞれ表のような値を示した。

鉄剤を男性被験者6名へ食直後服用させた後の血清鉄値の変動を図2に示した。血清鉄値は服用4~6時間後ピークを示した。

鉄剤を男性被験者へ食直後服用させた場合の服用前から服用5時間後までの血清鉄値の増加量を図3に示した。服用5時間後は血清鉄値がほぼピークとなる時間として用いた。鉄剤を単独で服用させた場合、血清鉄値の増加は $45 \mu\text{g/dl}$ であったのに対し、タンニン約 18 mg/dl を含有するお茶を併用した場合、その増加は図のように抑制され最高67%の抑制がみられた。またお茶を鉄剤

服用の3時間後に摂取した場合にもその影響はまだみられた。

鉄剤を男性被験者へ食後2時間に服用させた場合の、服用前から服用5時間後までの血清鉄値の増加量を図4に示した。鉄剤を単独で服用させた場合、その増加量は $56 \mu\text{g/dl}$ であったのに対し、タンニン約 18 mg/dl のお茶を併用した場合、その増加は図のように抑制されたが、その抑制率は最高30%で、鉄剤を食直後服用させた場合よりは低かった。そこで次に併用する飲料中のタンニン含量を高くした条件下で同様の検討を行ってみた。すなわち鉄剤をタンニン約 70 mg/dl のお茶あるいはタンニン 94 mg/dl のインスタントコーヒー各々 180 ml とともに食後2時間に服用させた。その時血清鉄値の増加量は各々 $41 \mu\text{g/dl}$, $40 \mu\text{g/dl}$ となり、タンニン約 18 mg/dl のお茶の場合 ($39 \mu\text{g/dl}$) とほとんど差がみられなかった。

女性被験者へ食直後鉄剤を服用させた場合の服用前から服用5時間後までの血清鉄値の増加量を図5に示した。鉄剤単独服用の場合、血清鉄値の増加量は $119 \mu\text{g/dl}$ を示し、男性被験者の場合より有意な高値を示した。また、この被験者群においては、お茶、コーヒー等を鉄剤と併用した場合でも図にみられるようにその血清鉄値の増加量に差はみられなかった。なお、この時併用した飲料中タンニン含量は、お茶 20~24 mg/dl、濃いお茶 66~85 mg/dl、コーヒー 59 mg/dl であった。

女性被験者へ食後2時間に鉄剤を服用させた場合の血清鉄値の増加量を図6に示した。鉄剤単独服用の場合、

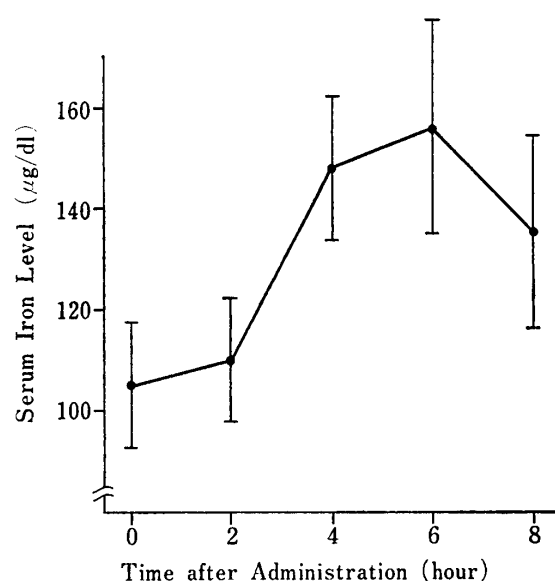


図 2. 健康人男性に徐放性鉄剤1カプセルを食直後服用させた後の血清鉄値の変化

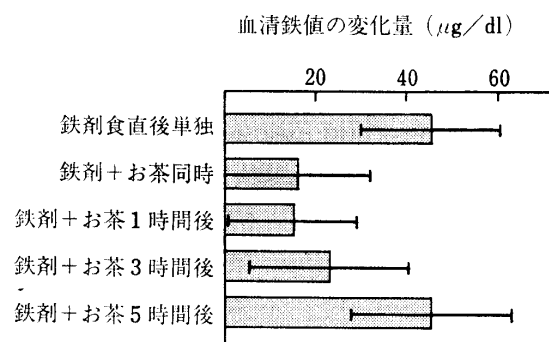


図 3. 鉄剤服用後の血清鉄値増加に対するお茶の影響(健康人男性に食直後服用させた場合)

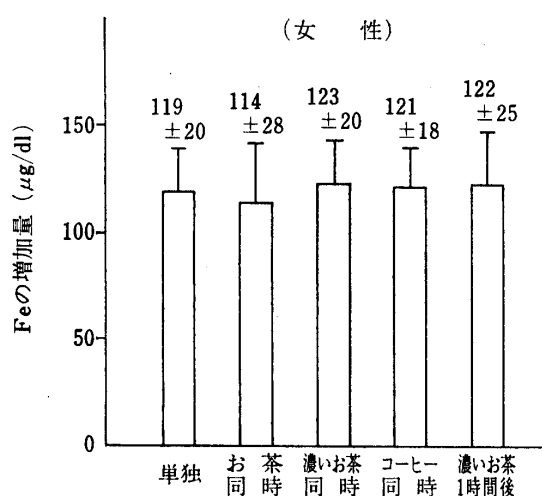


図 5. 鉄剤服用後の血清鉄値増加に対するお茶・コーヒーの影響(健康人女性に食直後服用させた場合)

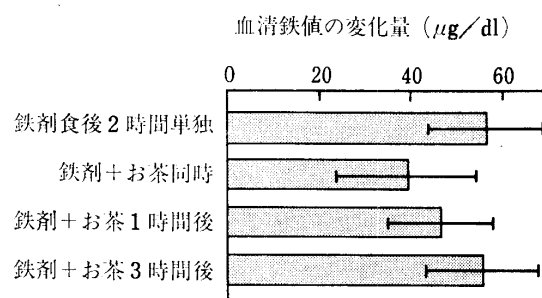


図 4. 鉄剤服用後の血清鉄値増加に対するお茶の影響(健康人男性に食後2時間で服用させた場合)

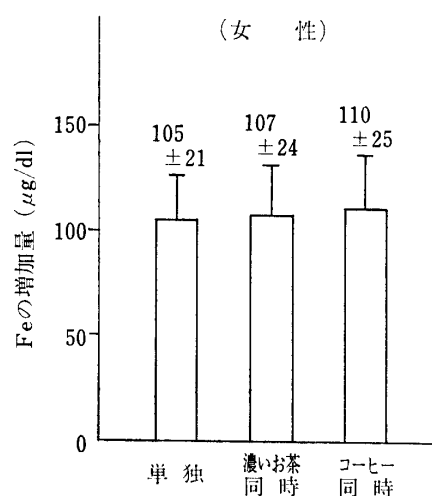


図 6. 鉄剤服用後の血清鉄値増加に対するお茶・コーヒーの影響(健康人女性に食後2時間で服用させた場合)

その増加量は 105 $\mu\text{g/dl}$ を示し、食直後服用の場合と同様男性被験者群より高値を示した。また濃いお茶(タンニン 71 mg/dl)あるいはコーヒー(タンニン 59 mg/dl)を併用した場合にも、その増加量は影響を受けなかった。

考 察

鉄剤服用患者がお茶類を摂取することにより、鉄吸収が抑制され貧血の治療効果が低下するようであればより厳重に禁茶の指導をしなければならない。しかしその影響がさほど大きくないようであれば、禁茶の指導を廃止し、患者の制約を解除してやる必要がある。まずお茶類の中に含有されているタンニンの量が問題である。一般の家庭で通常飲用されているお茶、あるいはそれと類似した飲料中のタンニン含量は図1、表1のとおりであった。これらの成績より、われわれの周囲にあるタンニン含有飲料中のタンニン濃度は0~100 mg/dl 程度であることがわかった。したがって鉄剤と併用した場合の影響

に関する検討も、0~100 mg/dl 程度のタンニン濃度を念頭において行えばよいことになる。

鉄剤を男性被験者へ服用させた場合、血清鉄値の増加に対するお茶の影響は鉄剤を服用する時期によって異なった。すなわち鉄剤を食直後服用させた場合、お茶の摂取により血清鉄値の増加は67%抑制されたのに対し、食後2時間に服用させた場合、その抑制は30%へ減少した。その理由としては鉄とタンニンの反応に対するpHの影響を考慮するのが妥当であろう。鉄とタンニンの反応はpHの高い条件下において起こりやすいことは従来からよく知られている。著者らも鉄剤とタンニン酸を各種pHの条件下で反応させてみたが、その成績を表3に示した。pH 1.2→pH3.0→pH6.8 と高くなるにしたがって反応が起こりやすくなることが伺われる。すなわち、食直後の胃内はpHが高くなっており、鉄とタンニンの反応が起こりやすく、お茶の影響が強く表われたが、食後2時間では胃内pHが下がりその影響が弱くなったと考えられる。も

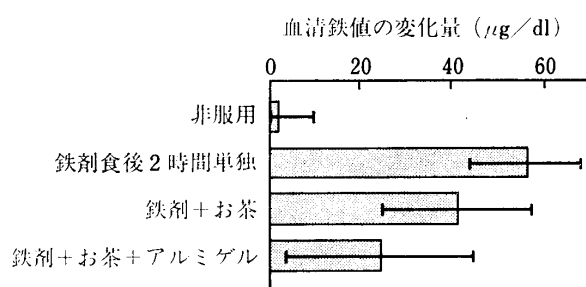


図 7. 鉄剤とお茶の併用効果に対する制酸剤同時投与の影響

表 3. 各種 pH でのタンニン酸と鉄との反応

	pH 1.2	pH 3.0	pH 6.8
塩化第一鉄	無 色	黒 沈	黒 沈
塩化第二鉄	青黒色	黒 沈	黒 沈
硫酸第一鉄	無 色	青黒色	黒 沈
硫酸第二鉄	青黒色	青黒色	黒 沈

しそうであるならば胃内pHの低下した食後2時間に鉄剤を服用させた場合でも、制酸剤を併用し、胃内pHを上昇させてやればお茶の影響はより強く表われるはずである。そこで鉄剤をお茶および乾燥水酸化アルミニウムゲル（アルミゲル）と同時に服用させ、血清鉄値の増加を調べた成績を図7に示した。図にみられるとおり、血清鉄値の増加は鉄剤+お茶の場合よりもさらに強く抑制された。これらの成績より鉄吸収に対するお茶の影響は鉄剤を空腹時服用した場合よりも食直後服用した場合に強く表われ、それは胃内pHの高い条件下の方が鉄とタンニンとの反応が起こりやすいためであることがわかった。したがって鉄吸収に対するお茶の影響については、鉄剤を服用する時期についても十分考慮しなければならない。

女性被験者へ鉄剤を服用させた場合、図5、図6にみられるとおり、血清鉄値の増加量は男性被験者の場合よりも著明に高値を示した。表1に示した鉄関連因子の性差をみると、女性は男性に比べHb, Fe, Frが低く、著名な貧血ではないまでも潜在的鉄欠乏状態にあることが

伺われる。したがって鉄吸収能も増大し、図5、図6にみられるような血清鉄値の増加がみられたものと思われる。またこのように鉄吸収能の増大していると思われる状況下では、男性被験者でみられたお茶、コーヒー等の摂取による鉄吸収への影響も消え失せ、単独服用の場合と変わらない血清鉄値の増加を示した。鉄吸収に対するお茶等の影響は、鉄剤を服用する時期によっても異なってくることを上述したが、女性被験者のように鉄吸収能の増大していると思われる条件下では、最もお茶等の影響の強く表われる鉄剤食直後服用の場合でもその影響はみられなかった。飲料中タンニン量を66~85 mg/dlと高くした濃いお茶の場合でも同様であった。

以上の成績を総合的に考慮し、貧血患者へ鉄剤を投与する場合、禁茶の指導を推進すべきか、廃止すべきかを判断しなければならない。鉄吸収能のさほど増大していないと思われる健常人男性では特に鉄剤を食直後服用した場合、お茶による血清鉄値増加の抑制がみられた。潜在的鉄欠乏状態にあると思われる女性被験者においては、男性に比べ著明に高い血清鉄値の増加がみられ、お茶等の影響が最も強く表われると思われる食直後服用においてもその影響はみられなかった。これらの成績より、貧血患者においては鉄吸収能は健常人女性以上に亢進した状態にあることが予想され、そのような状況下では、お茶等タンニン含有飲料の影響はみられなくなるのではないかと予想される。したがって、今後さらに貧血患者における検討が残されてはいるものの、現段階では鉄剤服用患者に対する禁茶の制約は再考の必要があるもののように思われる。

文 献

- 1) 渡辺晃伸ほか：内科，21，149（1968）。
- 2) P.B.Disler, et al.: Gut, 16, 193（1975）。
- 3) P.A.Alarcon, et al.: N. Engl. J. Med., 300, 5（1979）。
- 4) T.A.Morck, et al.: Am. J. Clin. Nutr., 37, 416（1983）。
- 5) 原田契一：日本薬剤師会雑誌，38，1145（1986）。