

クエン酸第一鉄ナトリウムによる鉄欠乏性貧血患者の 治療効果に対するアスコルビン酸の併用効果

坂口一夫*¹, 岩田由美¹, 堀内暢子¹, 市川秀一²

医療法人北関東循環器病院薬剤部¹, 同内科²

Influence of Ascorbic Acid on Efficacy of Sodium Ferrous Citrate in Treatment of Iron Deficiency Anemia

Kazuo Sakaguchi*¹, Yumi Iwata¹, Nobuko Horiuchi¹ and Shuichi Ichikawa²

Department of Pharmacy¹ and Internal Medicine²

Cardiovascular Hospital of Central Japan

[Received October 15, 2003]
[Accepted February 21, 2004]

Iron is known to interact with various foods and drugs taken at the same time and since ascorbic acid generally seems to promote the intestinal absorption of iron, we performed a retrospective medical survey using medical charts to establish the effect of ascorbic acid on patients with iron deficiency anemia taking sodium ferrous citrate. The hemoglobin levels and hematocrits of patients with iron deficiency anemia were markedly improved after taking sodium ferrous citrate containing 50 mg of elemental iron alone for 4 to 8 weeks. However, there was no difference between the hemoglobin and hematocrit results for this group of patients and another group who took ascorbic acid (200 mg) in addition to sodium ferrous citrate. These results suggest that ascorbic acid does not influence the efficacy of sodium ferrous citrate when these agents are administered together for the treatment of iron deficiency anemia.

Key words — iron deficiency anemia, iron absorption, sodium ferrous citrate, ascorbic acid, drug interaction

緒 言

鉄欠乏性貧血患者に投与される鉄剤に関しては、これまでも鉄剤の吸収に影響を与える多くの相互作用が報告されている。薬剤師が鉄剤を服薬指導する際は、お茶などタンニン酸を含有する食品^{1,2)}、テトラサイクリン系抗生物質^{3,4)}、制酸剤^{5,6)}などとの相互作用に関する報告があるため、鉄剤は十分注意して服薬指導しなければならない薬剤の一つである。また鉄剤は3価の鉄塩より2価の鉄塩において吸収効率が優れているとされており、還元剤としてアスコルビン酸を鉄剤とともに投与すると鉄の吸収効果を高め、吸収促進効果のあることが報告されている⁷⁾。

クエン酸第一鉄ナトリウム(フェロミア®)は可溶性の非イオン型鉄剤で、現在医療の場で鉄欠乏性貧血患者に対して広く用いられている薬剤である。本剤はクエン酸

第一鉄イオンとして溶解し、鉄イオンを遊離することが少なく、低分子ポリマーのまま小腸上部から吸収されることから、他の鉄剤と比較してタンニン酸による吸収阻害の可能性は少ないことが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。また本剤のアスコルビン酸との併用に関しては、本剤が鉄イオンをほとんど遊離しないこと、またクエン酸の還元作用のため鉄イオンを2価に保持しやすいことなどの理由から、あえて吸収効率を上げるための還元剤は必要ないと考えられているが、臨床的にそれを裏づけた報告はまだない。したがって、フェロミア®とアスコルビン酸が同時に処方されている場合、医師に対しても、あるいは服薬指導する患者に対しても、アスコルビン酸の併用意義について、データに基づいた明確な説明ができないのが現状である。

今回われわれは、フェロミア®投与におけるアスコルビン酸の併用効果の有無を検証するため、フェロミア®を投与している鉄欠乏性貧血患者における貧血改善効果

^{1,2} 群馬県勢多郡北橋村下箱田740; 740, Shimohakoda, Kitatachibana-mura, Seta-gun, Gunma, 377-0061 Japan

について、アスコルビン酸を併用している群と併用していない群で比較し、アスコルビン酸の併用効果を検討した。

方 法

1. 対象患者

対象は、北関東循環器病院の外来に通院する鉄欠乏性貧血患者の中で、クエン酸第一鉄ナトリウム(フェロミア®)を1錠(鉄として50mg含有)服用していた患者を抽出し、フェロミア®投与前の1カ月以内と、投与4週間後および8週間後に臨床検査が実施されていた患者を解析対象とした。またアスコルビン酸製剤としては、シナール®顆粒1g(アスコルビン酸として200mg含有)をフェロミア®と併用していた患者をアスコルビン酸併用群として解析した。なお、調査期間中は併用薬は不変であること、および服薬状況には問題はないことをカルテよりレトロスペクティブに情報収集した。

2. 調査項目

カルテより調査した項目は、フェロミア®を服用していた患者の年齢、性別、アスコルビン酸併用の有無、およびフェロミア®投与前と服用4週間後、8週間後におけるヘモグロビン濃度(g/dL)、ヘマトクリット値(%), 赤血球数($\times 10^4/\mu\text{L}$)の血液検査値およびフェロミア®投与前の臨床検査値(GOT, GPT, Scr)を外來カルテよりレトロスペクティブに調査した。

3. 統計処理

患者の背景因子のうち性別に関しては χ^2 検定を行い、年齢およびフェロミア®投与前におけるヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数などの血液検査値は、F検定により両群の母分散の同一性を検定した後、t検定を行った。有意差の判定基準は $p < 0.05$ とした。

結 果

フェロミア®投与症例患者の背景因子を表1に示す。フェロミア®4週間投与症例および8週間投与症例のいずれにおいても、アスコルビン酸を併用しない群とアスコルビン酸併用群における性別、年齢に関しては統計学的な有意差は認められなかった。また、アスコルビン酸を併用しない群および併用群における臨床検査値(GOT, GPT, Scr)の平均は、GOT 20~28IU/L, GPT 14~15IU/L, Scr 0.7~0.8mg/dLの範囲であり、合併症としては循環器疾患がほとんどであった。

アスコルビン酸を併用しない臨床上的理由を処方医に問い合わせたところ、「併用しなくても鉄剤の効果は変わらないから」、併用する理由としては「患者が欲しがから」、「コンプライアンスがよくなるから」、「併用の効果は疑問だが何となく」などであった。

表2は、フェロミア®4週間投与における血液検査値の改善効果におけるアスコルビン酸併用の影響を示したものである。フェロミア®投与前のアスコルビン酸を併用しない群とアスコルビン酸併用群のヘモグロビン濃度は、両群間において有意差が認められなかった。フェロ

表1. フェロミア®4週間および8週間投与症例患者の背景因子

	4週間投与症例			8週間投与症例			
	アスコルビン酸		検定	アスコルビン酸		検定	
	併用なし	併用群		併用なし	併用群		
性別	男	6	1	N.S.*	5	4	N.S.*
	女	7	8		2	8	
年齢		52.2±19.7	48.1±15.2	N.S.**	61.7±10.0	53.6±15.0	N.S.**

年齢値は平均値±標準偏差を示す。

*: χ^2 検定, **: t検定, N.S.: アスコルビン酸を併用しない群と併用群で有意差なし。

表2. フェロミア®4週間投与におけるアスコルビン酸併用の影響

	フェロミア®投与前			フェロミア®投与後			
	アスコルビン酸		検定	アスコルビン酸		検定	
	併用なし	併用群		併用なし	併用群		
ヘモグロビン	g/dL	10.3±1.1	10.2±1.2	N.S.*	11.8±1.2	12.1±1.2	N.S.*
ヘマトクリット	%	31.9±3.2	31.0±3.1	N.S.*	35.6±2.7	35.8±2.4	N.S.*
赤血球数	$\times 10^4/\mu\text{L}$	410±66	393±42	N.S.*	434±51	436±41	N.S.*

アスコルビン酸を併用しない群: n=13, アスコルビン酸併用群: n=9

*: t検定, N.S.: アスコルビン酸を併用しない群と併用群で有意差なし。

ミア®を4週間投与した後のヘモグロビン濃度は、アスコルビン酸を併用しない群が $11.8 \pm 1.2 \text{ g/dL}$ 、アスコルビン酸併用群が $12.1 \pm 1.2 \text{ g/dL}$ とフェロミア®投与前と比較していずれも有意に上昇したが($p < 0.01$)、フェロミア®4週間投与後における両群間のヘモグロビン濃度に有意差は認められなかった。

同様にフェロミア®投与前のアスコルビン酸を併用しない群および併用群のヘマトクリット値も両群間において有意差は認められなかった。フェロミア®を4週間投与すると両群のヘマトクリット値は、それぞれ $35.6 \pm 2.7\%$ 、 $35.8 \pm 2.4\%$ とフェロミア®投与前と比較していずれも有意に上昇したが($p < 0.01$)、フェロミア®投与後における両群間のヘマトクリット値に有意差は認められなかった。

赤血球数においても、フェロミア®投与前のアスコルビン酸を併用しない群および併用群の両群間において有意差は認められなかった。フェロミア®4週間投与後の赤血球数は、それぞれ $434 \pm 51 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ($p < 0.01$)、 $436 \pm 41 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ($p < 0.05$)と有意に上昇したが、フェロミア®投与後における両群間の赤血球数に有意差は認められなかった。

表3は、フェロミア®8週間投与における血液検査値の改善効果におけるアスコルビン酸併用の影響を示したものである。ヘモグロビン濃度は、フェロミア®を8週間投与するとアスコルビン酸を併用しない群とアスコルビン酸併用群はそれぞれ $13.2 \pm 1.7 \text{ g/dL}$ 、 $12.6 \pm 1.2 \text{ g/dL}$ と有意に上昇したが($p < 0.01$)、フェロミア®投与前および投与後における両群間のヘモグロビン濃度に有意差は認められなかった。

ヘマトクリット値においても、フェロミア®8週間投与後にはアスコルビン酸を併用しない群とアスコルビン酸併用群は、それぞれ $39.1 \pm 5.6\%$ 、 $37.0 \pm 3.9\%$ とフェロミア®投与前に比較して有意に上昇するが($p < 0.01$)、フェロミア®投与前と投与後における両群間のヘマトクリット値に有意差は認められなかった。

また赤血球数においては、アスコルビン酸を併用しない群がフェロミア®投与後は $436 \pm 87 \times 10^4 / \mu\text{L}$ へと有意に増加し($p < 0.05$)、アスコルビン酸併用群では 431 ± 58

$\times 10^4 / \mu\text{L}$ へと増加傾向にはあるものの有意な増加は認められなかったが、フェロミア®投与前と投与後における両群間の赤血球数に有意差は認められなかった。

考 察

フェロミア®はクエン酸と鉄が低分子キレート化することにより、酸性から塩基性に至る広いpH域に溶解し、従来の硫酸第一鉄やフマル酸第一鉄より腸管からの吸収が良好な製剤である。また、従来のイオン型鉄剤と異なり、鉄イオンを放出しないで低分子ポリマーとして吸収されるので、相互作用を受けにくいことが予想される。

アスコルビン酸はその還元作用により鉄の吸収促進剤と考えられており、鉄吸収率やヘモグロビン濃度を改善することが報告されている^{11,12)}。しかしながら、妊婦の鉄欠乏性貧血における乾燥硫酸鉄(鉄として100mg含有)の投与試験において、乾燥硫酸鉄単独投与群とアスコルビン酸200mg併用群における赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の改善効果を比較検討した結果、投与開始2週後、4週後、および投与終了2週後における両群間での有意差が認められなかったとする報告もあり¹³⁾、アスコルビン酸の鉄吸収促進効果は必ずしも定説となっていない。

フェロミア®はキレート化しているクエン酸が還元作用を有するため、アスコルビン酸の併用によっても吸収効率は変わらないことが予想されている。フェロミア®からの鉄吸収に及ぼすアスコルビン酸の併用効果に関する報告としては、小切間ら¹⁴⁾によるアスコルビン酸を含有した市販緑茶飲料の栄養学的な検討があるのみである。それによると、フェロミア®を鉄として100mg投与後7時間までの血清鉄濃度は、フェロミア®投与前と比較して有意に上昇したが、緑茶併用群との間に血清鉄濃度の統計的な有意差は認められなかった。この場合、市販緑茶飲料中にはアスコルビン酸47.6mgの他に鉄剤の吸収を阻害するといわれているタンニン酸110mgも含まれており、アスコルビン酸が鉄吸収に影響を与えたかどうかを評価するのは困難であると思われる。

表3. フェロミア®8週間投与におけるアスコルビン酸併用の影響

	フェロミア®投与前			フェロミア®投与後			
	アスコルビン酸		検定	アスコルビン酸		検定	
	併用なし	併用群		併用なし	併用群		
ヘモグロビン	g/dL	10.3 ± 1.3	10.6 ± 1.3	N.S.*	13.2 ± 1.7	12.6 ± 1.2	N.S.*
ヘマトクリット	%	32.3 ± 4.4	32.4 ± 3.9	N.S.*	39.1 ± 5.6	37.0 ± 3.9	N.S.*
赤血球数	$\times 10^4 / \mu\text{L}$	394 ± 73	406 ± 76	N.S.*	436 ± 87	431 ± 58	N.S.*

アスコルビン酸を併用しない群：n=7、アスコルビン酸併用群：n=12

*：t検定，N.S.：アスコルビン酸を併用しない群と併用群で有意差なし。

医療現場においてはフェロミア®とアスコルビン酸の併用処方が見られ、薬剤師がアスコルビン酸の併用意義について処方医に問い合わせることがある。薬剤師がアスコルビン酸のフェロミア®からの鉄吸収促進効果を期待することは疑問であることを説明しても、その根拠となる臨床データを提供できず、医師への説明に確信が持てなかった。今回われわれは、当院に通院する鉄欠乏性貧血患者の、フェロミア®4週間投与および8週間投与での貧血改善効果におけるアスコルビン酸の併用効果を、患者カルテより調査して検討した。その結果、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値はフェロミア®の4週間および8週間の投与期間において有意に改善したが、アスコルビン酸併用の有無にかかわらずその改善効果は変わらなかった。また赤血球数においても、アスコルビン酸併用の影響は認められなかった。

一般に症例数が少なすぎれば生物学的に意味のある差が見逃される可能性が高くなるが、アスコルビン酸併用による効果が「ある」にもかかわらず「ない」と誤って結論づける第2種の過誤が起こることを防ぐため、必要症例数の検討を行った。第1種の過誤率を5%、第2種の過誤率を20%と設定し、アスコルビン酸併用による臨床的に意味があるヘモグロビン値の差を1.0g/dLと見積もると必要な症例数は23症例、1.5g/dLと見積もると10症例という値が得られた。したがって、今回検討した患者数でアスコルビン酸併用の効果を判定できるのは、ヘモグロビン値として1.5g/dLの差を臨床的に意味があると思積もった時であり、1.5g/dL以下の値を見積もった場合には第2種の過誤が起こる可能性が考えられる。本研究で得られた結果は、フェロミア®による鉄欠乏性貧血患者の治療効果に対しアスコルビン酸の併用は影響を与えないことを示唆するものであるが、今後さらなる検討が必要なものと思われる。

引用文献

- 1) 渡辺晃伸, 川田健一, 管芳一, タンニン酸(喫茶)の鉄吸収に及ぼす影響について, 内科, **21**, 149-152 (1968).
- 2) 下園拓郎, 本屋敏郎, 下堂蘭権洋, 石橋丸慶, 寺島千賀子, 高島正三, 鉄とタンニンの反応に及ぼす影響力の評価, 新薬と臨床, **37**, 1030-1034(1988).
- 3) P.J. Neuvonen and H. Turakka, Inhibitory effect of various iron salts on the absorption of tetracycline in man, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **7**, 357-360(1974).
- 4) G. Gothoni, P.J. Neuvonen, M. Mattila and R. Hackman, Iron-tetracycline interaction: Effect of time interval between the drugs, *Acta Med. Scand.*, **191**, 409-411(1972).
- 5) G.J.L. Hall and A.E. Davis, Inhibition of iron absorption by magnesium trisilicate, *Med. J. Aust.*, **2**, 95-96 (1969).
- 6) M.A. O'Neil-Cutting and W.H. Crosby, The effect of antacids on the absorption of simultaneously ingested iron, *J. Ainer. Assoc.*, **255**, 1468-1470(1986).
- 7) M.H. Sayers, S.R. Lynch, P. Jacobs, R.W. Charlton, T. H. Bothwell, R.B. Walker and F. Mayet, The effects of ascorbic acid supplementation on the absorption of iron in maize, wheat and soya, *Brit. J. Haematol.*, **24**, 209-218(1973).
- 8) 三田村民夫, 北菌正大, 吉村修, 薬師寺道明, 鉄剤内服時における緑茶飲用の妊婦貧血治療効果に対する影響について, 日本産科婦人科学会雑誌, **41**, 688-694(1989).
- 9) 溝口秀昭, 山田修, 倉根理一, 斎藤博, 鉄欠乏性貧血に対するクエン酸第一鉄ナトリウム(フェロミア®)による治療効果に及ぼす緑茶飲用の影響, 診療と新薬, **26**, 1373-1378(1989).
- 10) 久保田一雄, 桜井敏雄, 中里享美, 森田豊穂, 白倉卓夫, 老年者鉄欠乏性貧血患者の鉄吸収に及ぼす緑茶飲用の影響, 日本老年医学会雑誌, **27**, 555-558 (1990).
- 11) J.D. Cook, M. Layrisse, C. Martinez-Torres, R. Walker, E. Monsen and C.A. Finch, Food iron absorption measured by an extrinsic tag, *J. Clin. Invest.*, **51**, 805-815 (1972).
- 12) 内田立身, 吉田博, 松田信, 田中鉄五郎, 木村秀夫, 志賀隆, 石橋敏幸, 三田正行, 刈米重夫, FK 840の鉄欠乏性貧血および鉄欠乏状態に対する改善効果に関する研究, 薬理と治療, **17**, 4575-4581(1989).
- 13) 細川久美子, 経沢弥, 久保真, 金嶋光夫, 後藤健次, 春日健孝, 堂庭信男, 竹内譲, 紙谷尚之, 小辻文和, 麻生武志, 富永敏朗, 妊婦貧血に関する研究-鉄剤単独ならびに鉄剤とビタミンC併用療法の治療効果について-, 臨床と研究, **66**, 3329-3335(1989).
- 14) 小切間美保, 西野幸典, 角田隆巳, 鈴木裕子, 今木雅英, 西村公雄, 若年女性のクエン酸第一鉄ナトリウム製剤からの鉄吸収に及ぼすアスコルビン酸含有市販緑茶飲用の影響, 日本栄養・食料学会誌, **54**, 81-87(2001).