

鉄欠乏性貧血における補完代替療法の適正使用に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/16638

氏 名	赤 瀬 智 子
生 年 月 日	
本 籍	東京都
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	博甲第 629 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第 4 条第 1 項）
学位授与の題目	鉄欠乏性貧血における補完代替療法の適正使用に関する研究
論文審査委員(主査)	松下 良（自然科学研究科・助教授）
論文審査委員(副査)	島田 和武（薬学部・教授） 鈴木 永雄（自然科学研究科・教授） 御影 雅幸（薬学部・教授） 田代 眞一（昭和薬科大学・教授）

学 位 論 文 要 旨

Abstract

In the treatment of iron deficiency anemia, the problems of diet therapy and drug therapy were clarified, the anemia improvement effect of the Kampo Medicine “Toki-syakuyaku-san” was noticed, and the treatment optimization of the iron deficiency anemia by utilizing a complementary and alternative therapy was examined.

In order to solve the problem of the diet therapy of iron deficiency anemia during pregnancy, we first examined whether the dietary intake of liver-supplemented food, which is mainly included iron and vitamin A from liver, induces reproductive effects in dams and developmental effects in embryos in the mouse model. Secondly, we studied and compared the usefulness of Toki-shakuyaku-san and an oral iron preparation in the treatment of hypochromic anemia associated with uterine myoma. These findings suggested that the oral iron preparation improved the hematological and blood biochemical parameters, however, gastrointestinal side effects were encountered in more than 80.0% of the patients receiving the oral iron supplement. The Toki-shakuyaku-san had no significant improvement in the laboratory parameters, but marked resolution was noted in the symptoms and signs of anemia and uterine myoma and the climacteric symptoms without side effects. In addition, the effect of Toki-shakuyaku-san on the iron-deficiency anemia was closely examined in vivo in an animal experiment. From the results, the Toki-shakuyaku-san showed a tendency toward improvement in the results of the laboratory parameters, hematology, general observed symptom of anemia and inhibited the cardiac hypertrophy caused by anemia and the lowering of the defecation quantity. It was found in this study that Toki-shakuyaku-san suppressed gastrointestinal symptoms

with the hemorrhage and pigmentation occurred by using the iron preparation in an animal experiment.

We concluded that liver-supplemented food is unsuitable in the diet therapy of iron deficiency anemia during pregnancy, and in properly utilizing the complementary and alternative therapy, by using Toki-shakuyaku-san alternatively or in combination with the iron preparation, it is possible to lessen the iron preparation adverse reactions, such as gastrointestinal symptoms, and expect a better ameliorative effect on the anemic state.

1. 緒言

鉄欠乏性貧血は、日本人女性において最も頻度の高い (8.4%) 貧血であり、潜在性鉄欠乏状態を含めるとその割合は約 50%になると報告されている。また妊婦では、約 50~75%が鉄欠乏貧血になると言われ、その他女性の貧血の 2 大要因として、消化管出血と子宮筋腫による不正出血があげられる。鉄欠乏性貧血が、慢性的に続くと狭心症様の発作や心不全の症状を呈することもあり、妊娠時の重度な貧血は、自然流産、低体重児、胎児死亡などの危険な結果を引き起こすことがある。また、鉄欠乏性貧血の症状である倦怠感、めまい、頭痛、脱力感、眠気などは、労働や日常生活に対する意欲の減退や学習能力の低下にもつながり、社会生活上の支障をきたしやすく、その治療は重要である。鉄欠乏性貧血の治療には、まず経口鉄剤が処方されるが、消化管への副作用があり、コンプライアンスが悪いなどの問題や長期投与によるヘモクロマトーシスの報告もなされている。一方、近年補完代替医療が患者に対して侵襲の少ない治療法であり、かつ医療の質の向上に大いに貢献するものとして期待されている。鉄欠乏性貧血における補完代替療法の適用としては、鉄補充のための食事療法や漢方薬などが試みられている。食事療法としては、一般的に鉄分が豊富なレバーの摂取が指導されてきた。しかしながら、レバーには鉄分と同時にビタミン A (VA) が多量に含有されており、胎児への安全性の観点から妊娠貧血に対する催奇形性が危惧されているが、検証されていない。また、漢方薬での貧血の治療としては、補血、補気を目的として、当帰芍薬散、十全大補湯、帰脾湯、人参養榮湯、加味帰脾湯などが使われている。しかしながら、科学的根拠に基づいた評価がなされているとは言い難く、このことが主に西洋医学を学んできた医療者の適正使用の壁になっている。そこで、本研究では鉄欠乏性貧血における食事療法と漢方薬の有効性、安全性の適正な評価と鉄剤との関係を明らかにする目的で、レバー摂取の安全性を動物実験で、医療用漢方エキス製剤“当帰芍薬散”の貧血改善効果をプロスペクティブな臨床試験及び動物モデルを用いた実験で検討した。

2. 妊娠時鉄欠乏性貧血における食事療法の安全性に関する検討

—レバー摂取によるマウス胎児の発育に対する影響—

雌マウスを7群 (各群 19-35 匹) に分け、それぞれにレバー、そのレバー油脂、脱脂レバー、VA を含む粉末餌を交配1週間前から交配日を含めて妊娠18日までの25日間与え続けた。レバーを含む餌を与えた母動物の胎児における胎児死亡率と外表異常率が、レバー量依存的に増加した。一方、脱脂レバーを与えた群では、母動物の生殖や胎児の発育に影響は見られなかった。VAを含んだ餌 (950 IU/5 g food) を与えられた群は、レバー 700 mg (1029 IU/5 g food) やそのレバー油脂 (950 IU/5 g food) の餌を与えられた群と同様に外表異常率の増加が観察された。レバー 700 mg (1029 IU/5 g food) のVA量は、そのレバー油脂 (950 IU/5 g food) のVA量とほぼ同じ量であった。このようにレバーとそのレバー油脂を含む餌を与えられた母動物から産まれた胎児に、致死的で催奇形性の影響が観察されたことから、レバー中のVAが、母動物の生殖や胎児の発育に対し重要な危険因子であることが示唆された。

3. 鉄欠乏性貧血の薬物療法の適正使用に関するプロスペクティブスタディ

—子宮筋腫患者の貧血症状に対する当帰芍薬散と鉄剤の有用性に関する比較研究—

子宮筋腫及び鉄欠乏性貧血 (軽度、中等度の貧血 Hb12.0~8.0 g/dL) と診断された患者25名を当帰芍薬散群 (n=10)と経口鉄剤群 (n=15) に分け、4及び8週間後の臨床検査値、自覚症状 (貧血症状、子宮筋腫症状、更年期障害症状)、副作用の発現状況を経過観察した。貧血改善の指標となる臨床検査値に関しては、経口鉄剤群では有意に改善していたが、当帰芍薬散投与群では改善は見られなかった。自覚症状については、当帰芍薬散投与群では、貧血の自覚症状 (顔面蒼白、スプーン状爪、立ちくらみ) の他、過多月経、月経痛、肩こり、頭痛、めまい、冷えの症状が有意に改善された。一方、経口鉄剤群では、貧血の自覚症状について改善傾向が示されたが、その他の症状は改善されなかった。副作用の発現状況に関しては、経口鉄剤群に消化器系の副作用が80.0%観察されたが、当帰芍薬散投与群では認められなかった。以上のことから、子宮筋腫における貧血 (軽度から中等度) の治療効果を考えた場合、第一選択として鉄剤を使用すること。もし鉄剤の副作用があつて服用できない場合には、貧血の症状改善や過多月経、月経痛改善効果、更に更年期障害症状の改善が期待される当帰芍薬散の使用が、患者のQOLの向上に有用と考えられた。

4. 鉄欠乏性貧血の薬物療法の適正使用に関する基礎的検討

—鉄欠乏性貧血ラットにおける当帰芍薬散と鉄剤の貧血に対する臨床検査値と症状の改

善についての検討—

当帰芍薬散又は鉄剤投与の生体に対する影響を詳細に検討するため、貧血ラット（雄）を作製し、4つの投与群（非薬物投与群、当帰芍薬散投与群、鉄剤投与群及び当帰芍薬散＋鉄剤投与群）に分け、血液検査、生化学検査を行うと共に赤血球の形態、各臓器重量、便の個数、湿重量、水分量及び鉄含量などを精査した。その結果、治療した3群では貧血の指標である赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血清鉄の改善傾向、外観観察における貧血症状の改善傾向が見られた。赤血球形態は、薬物投与した3群では破壊が少なかった。臓器重量は、非薬物投与群では心臓、脾臓の重量増加が見られたが、薬物投与した3群では、健常ラットに近い状態であった。また、血清 transferrin 値及び ferritin 値については、当帰芍薬散投与群では、非薬物投与群に比べ、前者が低下し、後者は著しく増加した。便においては、非薬物投与群の個数、湿重量の著しい低下に対し、当帰芍薬散投与群は、個数、湿重量の増加が見られた。鉄剤投与群においては、鉄による副作用と考えられる胃内出血、尾の色素沈着が見られたが、当帰芍薬散群では、観察されなかった。以上のことから、当帰芍薬散による血液検査値や一般的症状の改善傾向、貧血による心肥大や排便量低下の抑制効果が判明した。また、赤血球膜への影響、脾臓内での赤血球の破壊の抑制、鉄の体内蓄積への関与の可能性が推測された。さらに、鉄剤の副作用による内出血を伴う胃腸障害や色素沈着にも、当帰芍薬散が抑制的な作用を示すことを今回初めて動物実験で明らかにした。したがって、鉄剤が副作用などで服用できない場合には当帰芍薬散単独投与、あるいは当帰芍薬散と鉄剤との併用で貧血による症状の改善や消化器系の副作用を緩和することができると考えられた。

5. 結論

本研究では、鉄欠乏性貧血の食事療法と漢方薬の有効性、安全性の適正な評価と鉄剤との関係を解明を企てた。

その結果、鉄欠乏性貧血の妊娠時の食事療法には、レバー摂取には注意が必要であることを明らかとした。それにより、ただ安易に鉄含量の多いレバーを用いるだけでなく、総合的にみて多種の食材を使用することを提示した。薬物療法においては鉄剤が副作用などで服用できない場合には当帰芍薬散投与、あるいは当帰芍薬散と鉄剤との併用で貧血による症状の改善や消化器系などの副作用を緩和することができると提示した。

以上の知見は、今まで漫然と行われていた鉄欠乏性貧血における補完代替療法に関して、一定の指針を新たに与えたと考えられ、より良い貧血の治療に繋がると期待される。

学位論文審査結果の要旨

本研究は、発症頻度が高く、治療が適正になされない場合に様々な疾患の原因となる鉄欠乏性貧血に着目して遂行されたものである。すなわち、本症の補完代替療法とされている食事療法と漢方療法の適正使用法の確立を目的として、その有効性、安全性に科学的検証を加え、以下のような成果を得た。

- 1) 鉄欠乏貧血の食事療法としてのレバー摂取は、マウスを用いた実験によりレバー中の vitamin A が危険因子となり催奇形性が誘発されることが明らかとなった。この事より、特に妊娠時の食事療法として過剰なレバー摂取はさけるべきであると結論した。
- 2) 催奇形性が無く、鉄欠乏性貧血の治療に用いられる当帰芍薬散の有用性を経口鉄剤と比較して評価した。まず、プロスペクティブな調査研究により、経口鉄剤は貧血の指標となる臨床検査値を改善するものの、消化器系の副作用を 80% の高頻度で生じることを確認した。一方、当帰芍薬散は、臨床検査値の改善作用は顕著でないものの、貧血、子宮筋腫、更年期障害症状などの自覚症状の優位な改善効果が見られる上に副作用は観察されなかった。さらに貧血モデルラットを用いた検討では血液検査値や一般症状の改善、貧血による心肥大の抑制、鉄剤の副作用による胃腸障害や色素沈着の抑制作用を示すことを初めて明らかとした。

このように本研究は、鉄欠乏性貧血の食事療法及び薬物療法に科学的検証を加え、それを基に適正使用に有用な指針を与えたものであり、博士(薬学)に値すると判定した。