

犬・猫用栄養補助食品 「テツメイト_{TM}」に関する情報 ～正しい鉄剤の選択と鉄代謝の理解のために～

三河翔馬 MIKAWA Shoma

岡山理科大学獣医学部獣医学科 臨床病理学講座



はじめに

鉄は必須微量元素の1つであり、生命活動には欠かせない物質である。鉄剤は独特な風味がするため、人医薬ではコーティング剤を用いて内服しやすくされるが、小動物領域では分割や粉碎などを行うことにより嗜好性が著しく低下することが多い。そのため各社は嗜好性を向上させる様々な工夫を凝らし、鉄の動物用サプリメントを開発している。そして最近、日本全薬工業(株)から新しい鉄サプリメントである「テツメイト_{TM}」が販売された。

本稿では「テツメイト_{TM}」について、鉄代謝や疾患との関連も含めて解説したい。

鉄代謝の概要

生体内の鉄は、基本的に蛋白質と結合した状態で存在する。約70%は赤血球にヘモグロビンとして存在し、赤血球の酸素運搬能の重要な役割を担っている。残りの約30%は組織中に存在し、そのほとんどが貯蔵鉄(フェリチンやヘモジデリン)として存在する。組織中に存在する貯蔵鉄以外のわずかな鉄は、ミオグロビンやシトクロム P450 などの生体に欠かせない酵素の構成物質としてはたらいっている。これらを除いたごくわずかな量が血漿中に存在する鉄(トランスフェリンに結合)で、生体内の鉄の2%未満である¹⁾(図1)。

このように生命活動に欠かせない鉄だが、過剰な鉄はフリーラジカルを産生し、細胞毒性を示す特徴もあることから、生体内では厳密な調整がなされている。

基本的に生体内の鉄は再利用されることで半閉鎖的な循環を行っている。赤血球に含まれるヘモグロビンはマクロファージによって回収され、トランスフェリンと

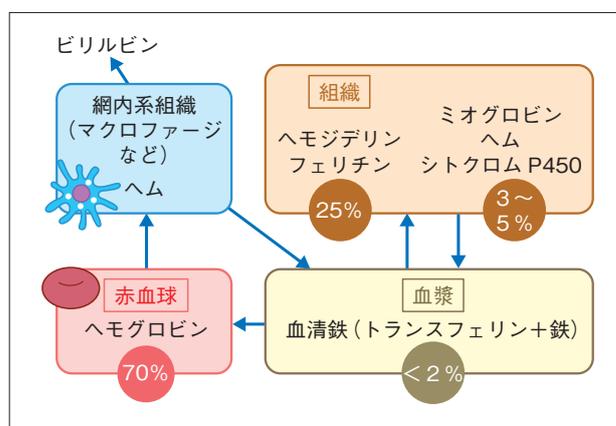


図1. 生体内の鉄分布

結合して、輸送鉄として組織へ運ばれる。そして、その後貯蔵鉄のかたちに変換されたり、再度ヘモグロビンの材料にされたりする。生体外へ鉄が排泄されるのは、小腸上皮細胞や皮膚上皮細胞などが新陳代謝で脱落する際に細胞内の鉄がともに排泄される時と、出血によってヘモグロビンが喪失するときのみである。これらの喪失した鉄は、通常食事による経口摂取によって供給される。鉄の吸収は主に十二指腸で行われているが、その吸収量は生体の必要量に応じて変化する。

鉄の動態(図2)

鉄は第一鉄(Fe^{2+})と第二鉄(Fe^{3+})の2種類が存在するが、小腸上皮細胞に吸収される時は必ず Fe^{2+} のかたちである必要がある。

経口摂取される鉄は、大きくヘム鉄と非ヘム鉄に分類される。ヘム鉄は主に肉や魚などの動物に含まれるヘモグロビンやミオグロビン由来の鉄を指す。非ヘム鉄は、ヘモグロビンやミオグロビンを含まない鉄で、植物由来の鉄や人医薬の鉄剤などがそれに含まれる。

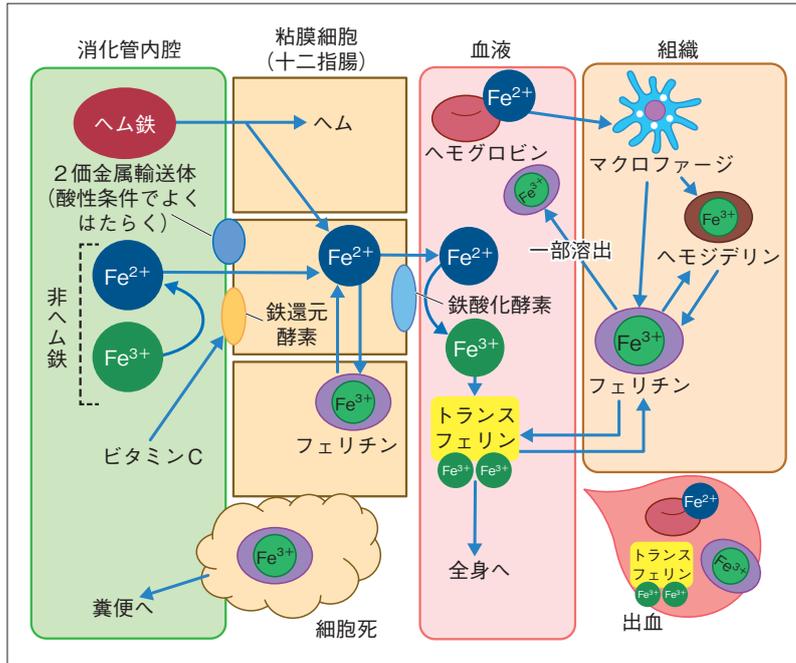


図2. 生体内の鉄の動態

表 1. 鉄の評価項目の変化

UIBC：不飽和鉄結合能 TIBC：総鉄結合能

	血清鉄	UIBC	TIBC	鉄飽和度	フェリチン
鉄欠乏性貧血	↓	↑	→ or ↑	↓	↓
慢性疾患による貧血	→ or ↓	→ or ↓	→ or ↓	→ or ↓	→ or ↑
鉄過剰	↑	→ or ↓	→ or ↑	↑	↑

ヘム鉄はFe²⁺がポルフィリンと結合したもので、このままのかたちで小腸から吸収されるので、比較的容易に吸収され、胃腸障害も引き起こしにくいといわれている。一方、非ヘム鉄はFe²⁺またはFe³⁺の化合物であり、Fe³⁺は粘膜細胞の表面で鉄還元酵素とビタミンCによってFe²⁺に還元されてから吸収される。そのため、鉄剤とともにビタミンCを摂取することで鉄の吸収促進が期待できるが、一方でFe²⁺は粘膜刺激を引き起こすため、胃腸障害の副作用が増大することもある。

Fe²⁺の吸収に関与するもう1つの重要な因子が、胃内のpHである。Fe²⁺を細胞内に取り込む輸送体は、酸性条件のとき(pHが低いとき)によりはたらくしくみとなっている²。そのため、胃酸が濃い空腹時の方がより効率よく吸収されるといわれているが、上述の胃腸障害の副作用が増大するという観点では空腹時に悪化する可能性もあり、悩ましい。

小腸上皮細胞に吸収された鉄は血液中に放出されるが、ここで厳密な調整が行われている。すなわち、生体に鉄が不足していれば血液中への放出が促進され、鉄が

過剰に存在していれば抑制される。その詳しいメカニズムに関しては生理学の成書に説明を譲るが、このために経口摂取した鉄によって、毒性を示すほどの鉄過剰が生じることはない。血液中に放出された鉄はそのままでは輸送できないので、血漿中の鉄輸送蛋白質であるトランスフェリンと結合して血液中を移動し、骨髄や肝臓などに運ばれ、利用または貯蔵鉄のかたちに変換される。

鉄の評価方法(表1)

生体内における鉄の総量を定量することは困難だが、その動態は、鉄をヘモグロビン、貯蔵鉄、輸送鉄の3つに分類して把握することができる。その指標となる血液検査項目について、以下で解説する。

● ①ヘモグロビン(Hb)

前述したとおり生体内の鉄の70%はヘモグロビンである。そのため生体内の鉄のマーカーになるが、結果の解釈には注意が必要である。一般的にはヘモグロビンの

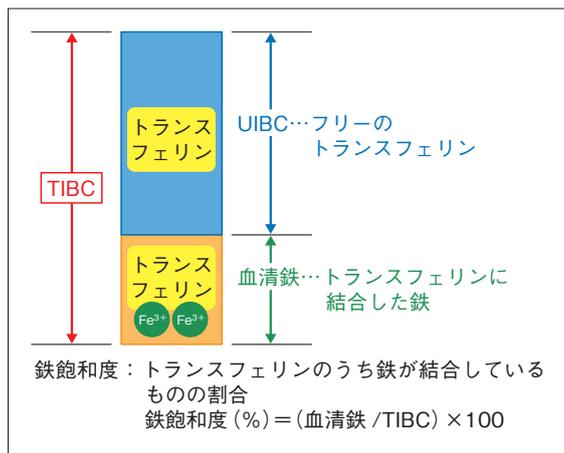


図3. 不飽和鉄結合能(UIBC), 総鉄結合能(TIBC), 血清鉄の関係

低下は鉄欠乏を示すが、両者が相関しない場合もある。1つは貯蔵鉄が動員され生体内の鉄は不足しているがヘモグロビンは正常を維持しているパターン、もう1つは再生不良性貧血やエリスロポエチン不足による造血能の低下で、ヘモグロビンは低値を示すが貯蔵鉄や輸送鉄は十分量のパターンである。急性出血も後者のパターンとなる。そのため、ヘモグロビンだけの鉄動態の把握は困難であり、その他の項目と総合的に評価する必要がある。

●②フェリチン

フェリチンは貯蔵鉄に分類される鉄蛋白質で、ほとんどの組織に存在する。水溶性であるため血液にも存在し、血中フェリチン濃度は生体内のフェリチン濃度と関連することが知られている。そのため人医療では貯蔵鉄マーカーとして使用されており、鉄欠乏および鉄過剰を評価する際のゴールドスタンダードになっている。

しかし、血中フェリチン濃度の測定には酵素免疫測定法といった免疫学的手法が必要であり、動物種により反応性が異なることが知られているため、人医療の検査系を獣医療領域へそのまま用いることはできない。一部の研究機関では犬フェリチンの特異抗体を作製し、ELISA法で測定を行った報告がなされているが^{3,4}、商業ベースで測定を行っている企業は現時点でなく、日本の臨床現場で正確な小動物の血中フェリチン濃度を測定することは難しいのが現状である。

●③血清鉄

血清鉄はトランスフェリンと結合している鉄のこと

で、輸送鉄に分類される。血清鉄という名称だが、血漿での測定も可能である。血清鉄はフェリチンほど鋭敏に貯蔵鉄を反映しないが、貯蔵鉄が減少しているときは血清鉄が動員されるため、低値を示すことが多い。一方で鉄剤が投与されている場合は高値を示すが、血清鉄は生体内の2%にも満たないため、実際に鉄過剰になっているとは限らない。また炎症、低蛋白血症、甲状腺機能低下症、腎疾患でも減少することが知られており⁴、単純に評価することは難しく、注意が必要である。

●④不飽和鉄結合能(UIBC), 総鉄結合能(TIBC)

これらの項目は鉄の総量の直接的指標ではなく、トランスフェリンがどのくらいの鉄と結合できるかを示す、トランスフェリンを用いた間接的な指標である。血液中には鉄と結合しているトランスフェリン(血清鉄)の他に、鉄と結合していないトランスフェリンが存在する。その結合していないトランスフェリンがあとどのくらいの鉄と結合できるかを、人為的に鉄を加えて測定した数値が不飽和鉄結合能(UIBC)である。そして「血清鉄とUIBCを合計した数値が、血中すべてのトランスフェリンが鉄と結合した数値であると仮定したときの鉄量」が総鉄結合能(TIBC)となり、トランスフェリンの総量を間接的に示している(図3)。

人では鉄欠乏性貧血の際に、鉄を探すためにトランスフェリンが反応性に上昇することが知られており、TIBCが鉄欠乏性貧血の鑑別の際に用いられている。しかし犬や猫ではしばしば正常であることが多く、鉄欠乏の指標としては評価が難しい。鉄過剰および慢性肝疾患の犬でトランスフェリンの上昇が報告されている一方で⁵、慢性疾患による貧血や炎症ではトランスフェリンは減少する⁴。またトランスフェリンは蛋白質であるため、蛋白漏出性疾患や肝硬変などの低蛋白血症でも低値を示す⁶。このようにTIBCは様々な要因による影響を受けるため、次で解説する鉄飽和度とあわせて評価することが多い。

●⑤鉄飽和度

前述したとおり、血液中の鉄は基本的にトランスフェリンと結合している。血中のトランスフェリンのうち鉄と結合しているものの割合を%で示したものが鉄飽和度と呼ばれ、(血清鉄/TIBC)×100で算出される。基本的に20~50%が正常範囲である。一般的に鉄欠乏状態では鉄飽和度は減少し、鉄過剰状態では鉄飽和度が上昇する傾向がある⁴。

鉄剤と鉄サプリメント

獣医療の現場で使用されることが多い鉄剤およびサプリメントについて、簡単に解説する。

●①クエン酸第一鉄ナトリウム

人医薬のフェロミア[®](サンノーバ)としても知られるが、ジェネリック医薬品もいくつか市販されている。クエン酸第一鉄ナトリウムは非イオン型の鉄剤であり、胃腸粘膜を刺激する鉄イオンを遊離しづらく、胃腸粘膜障害を軽減できる。しかし、人医療では他の鉄剤と比較して消化器症状が少ないわけではないようである。また、通常酸性条件下で溶解することが多い鉄剤に対し、pH 1～8の範囲で溶解性が安定しているという特徴をもち⁷、食事との同時投与や胃切除を行った症例でも吸収が良好である。錠剤には鉄味防止コーティングがされており、分割や粉砕によって嗜好性が落ちる可能性がある。矯味剤が添加されている顆粒剤も存在し、鉄味のマスキングが試みられているが、味覚に敏感な症例に投与するのは苦慮するかもしれない。

●②クエン酸第二鉄水和物

人医薬のリオナ[®](日本たばこ産業)として知られる鉄剤で、主にリン吸着薬として高リン血症治療に用いられているが、2021年3月から鉄欠乏性貧血の治療にも適応が広がった⁸。元来より鉄成分の補填・強化の目的で食品添加物としても使用される鉄化合物である。第二鉄(Fe^{3+})であるため、第一鉄(Fe^{2+})にくらべると吸収されにくく、人ではクエン酸第一鉄と比較して2倍程度の投与量が設定されているが、その分胃腸障害を引き起こしにくいという特徴もある。また、鉄独特の風味も少ない。一方で、犬や猫での使用報告は現在のところなく、開発段階の毒性試験で犬を用いた実験が行われているのみである⁸。そのため、用量設定には今後の十分な検討が必要となる。犬において最も低い無毒性量は400 mg/kg/dayと報告されており、人の最大臨床量の5倍となっている。

●③徐放性鉄剤

徐放性鉄剤には硫酸鉄(フェロ・グラデュメット[®]錠;マイランEPD)、フマル酸第一鉄(フェルム[®]カプセル;日医工)などがある。胃内で緩徐に溶解されるように設計されており、胃腸粘膜障害が起きにくくつくられているが、分割や粉砕を行うと徐放性が発揮されず、

むしろ副作用が強くなる可能性がある。また鉄味も非常に強いので、動物への投与は苦慮する。

●④ピロリン酸第二鉄

上述の3つの鉄剤が水溶性であることにに対し、ピロリン酸第二鉄は難溶性の鉄化合物で、鉄特有の風味が少ないという特徴があり、小児用のシロップや動物用サプリメントの成分として用いられている。代表的な製品はインクレミン[®]シロップ(アルフレッサファーマ)、PEヘモテクト(QIX)、犬猫用プロラクト鉄タブTM(共立製薬)がある。

●⑤注射用鉄剤

「鉄代謝の概要」でも述べたが、鉄の経口摂取で鉄過剰を引き起こすことはない。一方で注射用鉄剤の投与では鉄過剰のリスクが生じるため、基本的に鉄剤の投与は経口的に行うべきである。ただし、経口鉄剤の投与が困難な鉄欠乏性貧血の症例に関しては、注射用鉄剤の投与を検討する必要があるかもしれない。人医療では過剰投与による障害を避けるため、総投与鉄量を算定してから投与することが推奨されている⁹。ただし投与中のモニタリングとして、フェリチン値の確認も推奨されているため、小動物臨床での使用は限られると思われる。代表的な製品にはフェジン[®]静注(日医工)、アイアン200(共立製薬)などがある。

●⑥その他

成分表には鉄としか書かれていないが、小動物領域で比較的用いられているサプリメントとして犬猫用ペットチニック(ゾエティス・ジャパン)やFCVリキッド[®](ミネルヴァコーポレーション)があり、鉄以外にも銅やビタミンB群を含んでいる液体状のものが存在する。

テツメイトTM

「テツメイトTM」は2021年11月に日本全薬工業(株)より発売された新しい動物用サプリメントである(図4)。犬や猫の造血機能の維持をサポートすることを目的としており、鉄の他、ラフィノース、ビタミン類など様々な栄養素が工夫的に配合されている。

テツメイトTMに含まれる鉄にはクエン酸鉄が用いられている。これは食品添加物として使われているもので、上述のクエン酸第二鉄が用いられている。第二鉄のため、第一鉄と比較すると鉄の吸収効率は低くなるが、胃



図4. テツメイト™製品図

腸障害が起きにくいことが長所として挙げられる。吸収効率を上げる目的でビタミンC、また葉酸など赤血球の合成に必要なビタミンB群も添加されている。鉄剤の胃腸障害にも配慮し、天然オリゴ糖のラフィノースも配合されており、消化管の健康を維持する効果が期待できる。

性状は白色の微小粉末で、口腔内で速やかに溶解される。ラフィノースを多く含んでいるため、筆者の感覚ではほのかに甘味を感じ、鉄独特の風味は全く感じない。日本全薬工業(株)が行った犬および猫の嗜好性評価では、製品単独で自発摂取する個体と摂取しない個体があり個体差が認められたが、ペースト状おやつなどの嗜好性食品に混合した場合ほとんどの個体が自発摂取を行い、投与には苦慮しなかった。また、投与期間中に猫の1頭で偶発的な嘔吐がみられた以外は一般状態の異常がなく、下痢や便秘もみられなかった。

このように投与しやすい点で、これまでの鉄サプリメントが苦手だった症例に対しても有効な選択肢の1つに十分なりうると考えられる。薬剤としての鉄剤の適応はあくまで鉄欠乏になるが、先にも述べたように基本的に経口投与で鉄過剰を引き起こすことはない。そのため、再生性の貧血がある症例でも造血のサポートとして本製品を選択することは有用であると考えられる。また、日常的なビタミン補給や整腸作用を期待しての投与も大きな問題はないと思われる。クエン酸第二鉄の動物での使用報告が少ない点が心配になる臨床家もいるかもしれないが、本製品は1包にクエン酸鉄が75 mg含有されており、用法どおりの使用を行ってれば、無毒性量の1/20にも満たない。しかし鉄剤としての一般的な副作用である胃腸粘膜障害や便秘が生じる可能性があるため、飼い主への適切なインフォームは必要である。

筆者らはテツメイト™を、供血犬の日常的なサプリメントとして使用したり、慢性腎臓病で貧血の症例に使用

したりすることが多い。供血犬は採血後に造血のための鉄の要求量が増加する。テツメイト™は葉酸などのビタミンB群も含まれているため、造血補助効果が期待できる。慢性腎臓病における貧血は、腎臓でのエリスロポエチン産生が低下し造血能が下がることで生じる。そのため、相対的に鉄は不足していないケースの方が多い。しかしエリスロポエチンやダルベポエチンなどの赤血球造血刺激因子の投与を行うと鉄が消費されるため、鉄の補充が必要となる。近年では鉄欠乏がエリスロポエチンの効果を損なう可能性も示唆されており、鉄剤との併用も推奨されている¹⁰。また本来の目的とは少々ずれるが、テツメイト™に含まれるクエン酸第二鉄はリン吸着作用もある。効果的なリン吸着としてはたらきを期待するには投与量が少ないと考えられるが、高リン血症を引き起こしうる慢性腎臓病の症例には副次的な効果も期待できるかもしれない。

おわりに

獣医療における鉄代謝はその評価方法が難しく、鉄欠乏性貧血以外ではあまり重要視されないことも多いと思われる。しかし鉄は必須微量元素であり、生体内で重要な役割を果たしていることを再認識していただき、本稿が適切な疾病管理の一助になれば幸いである。

参考文献

1. Engelking LR. Chapter48 - Iron. *In* : Textbook of Veterinary Physiological Chemistry. 3rd ed. 2015 : pp.304-308. Academic Press.
2. Goff JP. Chapter49 - Minerals. *In* : Dukes' Physiology of Domestic Animals. Reece WO, Erickson HH, Goff JP, et al, eds. 13th ed. 2015 : pp.567-592. John Wiley & Sons.
3. Chikazawa S, Hori Y, Hoshi F, et al. Development of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect and measure serum levels of canine ferritin. *J Vet Med Sci*. 2013 ; 75(4) : 515-517.
4. Bohn AA. Diagnosis of disorders of iron metabolism in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013 ; 43(6) : 1319-1330.
5. Harvey JW. Chapter9 - Iron Metabolism and Its Disorders. *In* : Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, eds. 6th ed. 2008 : pp.259-285. Academic Press.
6. Vaden SL, Knoll JS, Smith FW Jr, et al. Iron Level and Total Iron-Binding Capacity. *In* : Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult : Canine and Feline. 5th ed. 2011 : pp.384-385. Wiley-Blackwell.
7. エーザイ(株). フェロミア®錠 50 mg フェロミア®顆粒 8.3% 医薬品インタビューフォーム 改訂第8版(2014年6月改訂).
8. 鳥居薬品(株). リオナ®錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム 第12版(2022年2月改訂).
9. 日医工(株). フェジン®静注 40 mg 添付文書第3版(2014年10月改訂).
10. Chalhoub S, Langston CE, Farrelly J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats : 25 cases. *J Vet Intern Med*. 2012 ; 26(2) : 363-369.