

# クエン酸鉄配合犬・猫用栄養補助食品の心疾患症例への有用性の検討

鈴木亮平 SUZUKI Ryohei

日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科 獣医内科学研究室

## はじめに

人医療では、心疾患と鉄欠乏の関連性が注目され、心疾患患者に対する鉄補充療法の有用性が検討されている<sup>1-3</sup>。ある報告では、慢性心不全患者の約60%が鉄欠乏病態であり、約17%の患者が鉄欠乏性貧血であったと報告されている<sup>2</sup>。また、この貧血を併発した患者では死亡リスクが高いと報告され、貧血は心疾患患者の負の予後因子であると考えられる<sup>1,2</sup>。さらに近年では、心不全患者の入院期において鉄剤の静脈内投与による病態改善の有用性が報告され、人医療では心疾患患者に対して鉄補充療法が実施される場合がある。特に鉄欠乏病態の心不全患者に対して鉄剤の静脈内投与を実施したところ、徴候、心機能、患者のQOL(生活の質)、再入院までの期間、生存期間が改善したという研究成果が複数報告されている<sup>4-6</sup>。

## 心疾患と鉄

鉄は必須微量元素の1つであり、生命活動に欠かせない物質である。しかしながら人の心疾患患者では、循環血液量の増加に伴う血液希釈、慢性炎症、腎機能障害、低栄養(心臓悪液質)、消化管からの吸収不良(消化管うっ血や腹水貯留に起因)などにより鉄欠乏病態になり、最終的には鉄欠乏性貧血になると考えられている<sup>1-3</sup>。また、貧血まで至らない患者でも、鉄欠乏病態により特に運動耐容能が障害され、息切れや疲労感などを生じ、QOLを著しく損なう可能性がある。さらに、従来から心疾患、貧血、そして腎疾患は互いに影響しあい悪循環を生じてしまうと考えられている(心腎貧血症候群)<sup>7,8</sup>。

獣医療でも同じような悪循環が報告され、各病態を適切に把握した上で治療することの重要性が注目されてい

表1. 僧帽弁閉鎖不全症の犬40頭の年齢・体重および鉄代謝に関する血液検査結果

	中央値	四分位範囲	基準範囲
年齢(歳)	12.7	(9.5-14.6)	—
体重(kg)	4.0	(3.5-6.4)	—
RBC( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	600	(505-657)	550~850
Ht(%)	41.1	(36.4-45.2)	37.0~55.0
Hgb(g/dL)	14.1	(12.2-15.1)	12~18
BUN(mg/dL)	25.6	(19.2-36.7)	9.2~29.2
Cre(mg/dL)	0.8	(0.7-1.1)	0.40~1.45
Fe( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	132.2	(98.7-157.5)	50.4~212.8
UIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	258.4	(175.4-324.8)	114.3~433.5
TIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	388.2	(289.1-462.0)	233.9~577.1
Fe/TIBC(%)	32.1	(25.8-42.9)	20~50

る<sup>9,10</sup>。はたして実際に我々の獣医療において、心疾患症例は鉄欠乏病態を呈しているのであろうか。今回、慢性心疾患の代表例と考えられる犬の僧帽弁閉鎖不全症と猫の心筋症の症例において、直近に来院した症例の血液検査結果から、鉄代謝の血液学的指標であるヘモグロビン濃度(Hgb)、血清鉄濃度(Fe)、不飽和鉄結合能(UIBC)、総鉄結合能(TIBC)、鉄(トランスフェリン)飽和度(Fe/TIBC)を回顧的に調査した。

## 僧帽弁閉鎖不全症の犬における鉄欠乏病態の評価

僧帽弁閉鎖不全症の犬40頭(重複症例は除く)の血液検査結果を解析したところ、表1および図1のとおりであった。

特に人で鉄欠乏病態の判定に用いられる「鉄飽和度」において、基準範囲とされる20%を下回る症例は8頭(20%)存在した。この8頭は、いずれも少なくとも6カ月以上闘病している慢性経過の僧帽弁閉鎖不全症であり、アメリカ獣医内科学会(ACVIM)によるステージ分

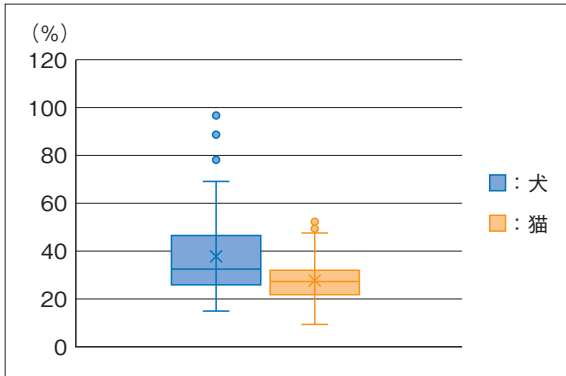


図1. 僧帽弁閉鎖不全症の犬および心筋症の猫における鉄飽和度

僧帽弁閉鎖不全症の犬 40 頭、および心筋症の猫 25 頭における鉄飽和度を示す。人における鉄飽和度では、20%を下回る場合に鉄欠乏病態と評価される。この基準に従うと、犬では8頭(20%)、猫では3頭(12%)で、鉄欠乏病態が認められた。

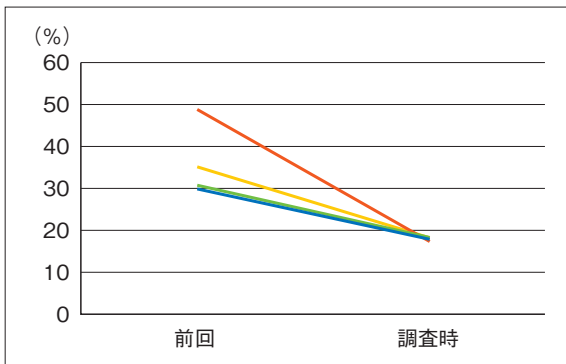


図2. 鉄欠乏病態であった犬4頭の前回来院時の鉄飽和度との比較

僧帽弁閉鎖不全症の犬の症例のうち、鉄欠乏病態であった犬8頭中4頭は以前にも血液検査を実施していたため、前回の鉄飽和度との比較を図示した。前回の血液検査はそれぞれ188、889、685、36日前であった。すべての症例でACVIMステージや血行動態指標の悪化は認められなかった。一方で、すべての症例で前回の鉄飽和度は基準範囲内であったにもかかわらず、臨床経過が長くなるにつれ、調査時には鉄飽和度が低下していた。

類は、B1が2頭、B2が5頭、Cが1頭であった。採血時点での心疾患に関する臨床徴候や血行動態は内科的治療によりコントロールされ、比較的安定していた。食欲不振や顕著な悪液質を呈した症例はいなかった。この鉄欠乏病態であった犬8頭のうち4頭は以前にも血液検査を実施しており(それぞれ188、889、685、36日前)、その際の鉄代謝を含む血液検査指標は基準範囲内であった(図2)。一方で、前回来院時からACVIMステージや血行動態指標の悪化は認められなかった。

犬の心疾患と鉄欠乏病態に関して、今回調査した僧帽弁閉鎖不全症の犬では、ACVIMステージよりも症例の臨床経過の期間に応じて鉄欠乏病態が進行した症例が存在した。特に以前の血液検査データのあった4頭では臨床徴候、ACVIMステージや血行動態指標の悪化がないにもかかわらず、鉄欠乏病態を反映する血液学的指標に進行が認められた。臨床経過の長い心疾患の犬において、明らかな食欲不振や血行動態異常のない場合でも、一定数の鉄欠乏病態の症例が存在することは興味深い結果であった。

## 心筋症の猫における鉄欠乏病態の評価

心筋症の猫25頭(重複症例は除く)の血液検査結果を解析したところ、図1および表2のとおりであった。

特に人で鉄欠乏病態の判定に用いられる「鉄飽和度」において、基準範囲とされる20%を下回る症例は3頭(12%)存在した。この3頭は、閉塞性肥大型心筋症が2頭、拘束型心筋症が1頭であった。ACVIMステージは、B1が1頭、B2が1頭、Dが1頭であった。貧血は全症例で認められず、BUNおよびCreの上昇は1頭で認められた。この1頭は食欲不振、体重減少を伴う悪液質、さらに利尿薬を常用していた症例であった。また3頭とも以前に血液検査を実施していたが、初診時ですでに鉄欠乏病態であった。

猫の心疾患と鉄欠乏病態に関して、今回調査した心筋症の猫では、あまり特徴のある結果とはならなかった。ACVIMステージの重度な症例の中で、鉄欠乏病態が顕著な症例もあれば、顕著でない症例も存在した。また、前述の犬で認められた臨床経過の期間との関係性も明らかな傾向は認められず、経過の長い症例で鉄欠乏病態でない症例も存在し、逆に経過が短くても鉄欠乏病態の症例が混在していた。

さらに猫では慢性腎臓病やそれに伴う貧血の影響も疑われたが、今回の心筋症症例は比較的若齢であり、それほど関連性がないように思われた。印象としては、重度な心筋症で、栄養不良状態が認められる症例では、鉄欠乏病態が認められるかもしれない。

表2. 心筋症の猫 25 頭の年齢・体重および鉄代謝に関する血液検査結果

	中央値	四分位範囲	基準範囲
年齢(歳)	6.1	(3.2-9.0)	—
体重(kg)	4.4	(3.5-5.5)	—
RBC( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	859	(790-963)	660~1,080
Ht(%)	37.6	(34.1-41.5)	29~51
Hgb(g/dL)	12.7	(11.4-14.2)	9.9~16.6
BUN(mg/dL)	25.9	(23.1-31.3)	15.6~33.0
Cre(mg/dL)	1.6	(1.2-1.8)	0.75~1.85
Fe( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	86.8	(72.0-104.5)	40~150
UIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	244.3	(218.4-282.9)	20~310
TIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	330.8	(303.2-366.5)	200~400
Fe/TIBC(%)	27.1	(21.7-31.6)	20~50

## 心疾患症例に対するクエン酸鉄配合サプリメントの投与

### ● 症例 1

キャバリア・キング・チャールズ・スパニエル, 16歳8カ月齢, 去勢雄で, 運動不耐性および発咳の精査で来院した。5年ほど前から, 僧帽弁閉鎖不全症(ACVIMステージB2)の診断を受け, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ピモベンダン, 硝酸イソソルビドによる内科的治療を受けていた。

各種検査の結果, 来院時点においても, 僧帽弁閉鎖不全症(ACVIMステージB2)であり, 心拡大および心負荷の指標は内科的治療により比較的落ち着いていた。一方で, 血液検査では軽度な赤血球数およびヘモグロビン濃度の低下, BUNの上昇と, 鉄飽和度の低値を認めた(表3)。

飼い主と相談の結果, 心疾患治療薬に加えてクエン酸鉄配合サプリメントを投与した。投与に関して, 飼い主の話では嗜好性は非常によく, 初期には軽度な軟便が認められたが, その後自然に回復したとのことであった。また, 普段の活動性に顕著な改善があり, 食欲も増しているようにみえるとのことであった。およそ3カ月後の再診時の血液検査では鉄欠乏病態の改善が認められた。本症例は2023年現在まで心疾患の進行はなく, 臨床徴候も著変なく経過良好である。

### ● 症例 2

ウェルシュ・コーギー・ペンブローク, 16歳齢, 避妊雌で, 急性の虚脱を主訴に来院した。4年前から僧帽弁閉鎖不全症(ACVIMステージB2)の診断を受け, アンジオテンシン変換酵素阻害薬とピモベンダンによる内

表3. 症例1の血液検査指標の推移

	投与前	投与後	基準範囲
RBC( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	502	564	550~850
Ht(%)	37.5	38	37.0~55.0
Hgb(g/dL)	11.9	12.4	12~18
BUN(mg/dL)	38.6	35.9	9.2~29.2
Cre(mg/dL)	0.81	0.93	0.40~1.45
Fe( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	73.3	105.5	50.4~212.8
UIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	348	179.2	114.3~433.5
TIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	421.3	284.7	233.9~577.1
Fe/TIBC(%)	17.4	37.1	20~50

科的治療を受けていた。

各種検査の結果, 心臓腫瘍(血管肉腫疑い)が確認され, 腫瘍性出血による心タンポナーデと診断された。症例は心膜液除去により臨床徴候は安定化したが, 心臓腫瘍による出血が主因と思われる貧血および鉄欠乏病態を呈していた(表4)。

飼い主と相談の結果, クエン酸鉄配合サプリメントを投与した。投与に関して副作用と思われる臨床徴候はなく, 嗜好性も良好とのことであった。およそ1カ月後の再診時の血液検査では, 鉄欠乏病態の改善が認められた。本症例は心臓腫瘍に対して抗がん剤治療を実施したが, 第75病日に死亡した。一方で, その臨床経過の中では重度な貧血に陥ることなく治療を実施することができ, 飼い主の満足度は高いものであった。

### ● 症例 3

アメリカンカール, 3歳齢, 避妊雌で, 運動不耐性および興奮時の呼吸促迫を主訴に来院した。

各種検査の結果, 肺水腫および心房細動を伴う重度な拘束型心筋症(ACVIMステージD)と診断した。内科的治療により臨床徴候はコントロールされていたが, 徐々に薬剤の量および種類が増え, 腎数値の上昇も認められた。その後, 第59病日に食欲不振および悪液質の進行が認められ, 鉄欠乏性貧血の併発が認められた(表5)。

飼い主と相談の結果, クエン酸鉄配合サプリメントを投与した。投与に関して副作用と思われる臨床徴候はなく, 嗜好性も良好とのことであった。およそ1カ月後の再診時の血液検査では, 鉄欠乏病態の改善が認められた。本症例はその後内科的治療により管理したが, 心不全により第130病日に死亡した。一方で, その臨床経過の中ではクエン酸鉄配合サプリメント投与後に運動不

表4. 症例2の血液検査指標の推移

	投与前	投与後	基準範囲
RBC( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	427	510	550~850
Ht(%)	26.1	31.3	37.0~55.0
Hgb(g/dL)	9.1	10.7	12~18
BUN(mg/dL)	60.0	54.1	9.2~29.2
Cre(mg/dL)	1.93	1.45	0.40~1.45
Fe( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	57.7	136.3	50.4~212.8
UIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	303.7	222.9	114.3~433.5
TIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	361.4	359.2	233.9~577.1
Fe/TIBC(%)	16.0	37.9	20~50

耐性が改善したとの稟告もあり、嗜好性も良好であったクエン酸鉄配合サプリメントの栄養補助的な役割が症例のQOL向上に寄与していたと考えられた。

なお、今回用いたクエン酸鉄配合サプリメントはクエン酸第二鉄の他、鉄の吸収効率を上げるビタミンC、葉酸などの赤血球合成に必要なビタミンB群も含有しており、それらも鉄欠乏病態の改善に寄与した可能性がある。またクエン酸第二鉄は、人医療においてリン吸着を目的に一般的に使用される。したがって、冒頭で述べたような心腎貧血症候群に伴う高リン血症の症例には副次的なリン低下作用も期待できるかもしれないと考えている。

## おわりに

犬や猫の心疾患においても、一部の症例では人医療と同様に鉄欠乏病態であることが判明した。犬や猫の心疾患症例において、鉄欠乏病態に陥る原因や機序、そして心機能および臨床徴候への影響は未解明であるが、鉄の役割を考えると、人と同様に犬や猫でも心機能や臨床徴候に影響している可能性がある。

また、少数であるがクエン酸鉄配合サプリメントを投与した心疾患症例では、鉄欠乏病態の改善とともに臨床徴候の安定化が認められた。したがって、人医療と同様に、特に鉄欠乏病態の心疾患症例に対して、鉄補充療法は新たな治療選択肢となる可能性が考えられた。

本稿は、株式会社 Vets Proof の協賛により作成しています。

表5. 症例3の血液検査指標の推移

	投与前	投与後	基準範囲
RBC( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	616	693	660~1,080
Ht(%)	24.5	27.6	29~51
Hgb(g/dL)	7.9	9.0	9.9~16.6
BUN(mg/dL)	52.3	37.1	15.6~33.0
Cre(mg/dL)	2.03	1.39	0.75~1.85
Fe( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	26.8	65.9	40~150
UIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	259.1	260.3	20~310
TIBC( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	285.9	326.2	200~400
Fe/TIBC(%)	9.4	20.2	20~50

## 参考文献

- Schrage B, Rübsamen N, Ojeda FM, et al. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(6): 4584-4592.
- Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, et al. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(5): 599-606.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(10): 818-27.
- Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022; 400(10369): 2199-2209.
- Reinhold J, Burra V, Corballis N, et al. Effects of Intravenous Iron Replacement Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10(3): 116.
- Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25(7): 1080-1090.
- McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021; 11(1): 35-45.
- Besarab A, Hörl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist.* 2009; 14 Suppl 1: 22-33.
- Martinelli E, Locatelli C, Bassis S, et al. Preliminary Investigation of Cardiovascular-Renal Disorders in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(5): 1612-1618.
- Pouchelon JL, Atkins CE, Bussadori C, et al. Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J Small Anim Pract.* 2015; 56(9): 537-52.