

新生児に対する鉄剤投与のガイドライン 2017

早産児・低出生体重児の重症貧血予防と神経発達と成長の向上を目的として

日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会鉄剤投与のガイドライン改訂ワーキング・グループ

I. 緒 言

新生児は生理的に鉄欠乏性貧血をきたしやすく、早産児・低出生体重児では重症化の危険性が高い。早産児の貧血は、その発症時期と病因により、早期貧血と晩期貧血に大別される。早期貧血は、胎内から胎外へ移行する際の高濃度酸素暴露に伴い、出生後のエリスロポエチン産生が抑制されていることが原因で、生後4～8週に出現する。晩期貧血は鉄欠乏が主たる原因であり、生後16週以降に出現する。さらに身体発育に対する貯蔵鉄の絶対量の不足も増悪因子となっている。これらの病態に対して1950年代から早産児への鉄剤投与が検討されてきており、救命率の向上と栄養管理の進歩とともにその投与方法の検討が重ねられてきた。

本邦の新生児栄養フォーラム小委員会鉄剤投与委員会では、科学的根拠（EBM）に基づいた「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」を2003年に刊行した。ガイドライン刊行以降の鉄剤投与に関する根拠に基づく医療の進展として、早産児の栄養管理と神経発達予後との関連が強調されるようになった。鉄は、脳エネルギー代謝、神経伝達、髄鞘化などに関係し、鉄欠乏は発達段階の脳に及ぼす影響が大きいことが報告されるようになった。また、鉄欠乏とともに、鉄過剰による酸化ストレスが懸念されるようになった。体内の鉄イオンが過剰な状態になると体内での活性酸素が増加し、さらにFenton反応によるフリーラジカル産生の悪循環に陥る。早産児においては慢性肺疾患、壊死性腸炎、未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症などが、鉄過剰に伴う活性酸素種に起因すると考えられてきている。このような科学的根拠の蓄積を考慮して、2013年

よりガイドライン改訂作業を開始した。

「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」の目的は、早産児を対象に、経口鉄剤補充によって、正期産児の鉄貯蔵状態に近づくことであった。改訂にあたり、対象は新生児とし、ガイドラインの目的は新生児の重症貧血の予防（輸血回数の減少）および成長・神経発達の向上に変更した。作成方法は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2012」を参考にした。国内外の論文について系統的かつ網羅的に検索を行い、エビデンスに基づく情報を的確に利用者に伝えることを重視した。エビデンスが得られないものについては、アンケート調査や改訂ワーキンググループ内でのコンセンサスを補足として提示した。

鉄欠乏の管理は新生児期に限らず、胎内からの管理も必要である。妊婦の食生活や喫煙の問題、妊娠高血圧症候群や胎児発育制限管理も十分に行い、出生後の栄養管理にも配慮が必要である。

本ガイドラインが、皆さまの日常診療の中で活用され、より多くの新生児の健やかな成長発達の一助となることを切に願う。

II. 目 次

I. 緒 言	P159
II. 目 次	P159
III. ガイドライン作成組織と協力者	P160
IV. 推奨一覧	P161
V. 略語・用語一覧	P161
VI. 総 論	
1. 臨床的・疫学的特徴	P163
2. 鉄代謝	P163
3. 赤血球輸血の鉄負荷	P164
4. トピックおよび重要臨床課題	P164
VII. ガイドライン作成方法	

著者連絡先：〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
杏林大学医学部小児科
楠田 聡 (kusuda-satoshi@umin.ac.jp)

1. ガイドラインの目的	P165
2. ガイドラインの対象症例	P166
3. ガイドラインの利用対象	P166
4. 既存ガイドラインとの関係	P166
5. ガイドライン作成の全体的な流れ	P166
6. クリニカルクエスションの策定	P166
7. 文献検索	P166
8. 文献選択・批判的吟味	P167
9. 推奨作成の基本方針	P167
10. 推奨グレード	P168
11. 意見公募と総意形成	P168
12. 外部評価	P168
13. 利益相反と資金提供者	P168
14. 更新予定	P168

Ⅷ. 推 奨

CQ1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	P168
CQ2 新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	P170
CQ3 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	P174
CQ4 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	P175
CQ5 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	P177
CQ6 エリスロポエチン製剤投与中の新生児への経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	P178
CQ7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのように行うべきか？	P180
CQ8 新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？	P182

Ⅸ. 付 録

1. 意見公募の要約とその対応	P183
2. 外部評価の総評とガイドラインへの反映	P183
3. 付 表	
1) 低出生体重児用調製粉乳組成表	P185
2) 我が国で販売されている経口鉄剤一覧	P185

Ⅲ. ガイドライン作成組織と協力者

1. ガイドライン作成組織

本ガイドラインは日本新生児成育医学会の医療の標準化委員会鉄剤投与のガイドライン改訂ワーキング・

グループで作成された。

2. ガイドライン作成協力者と外部評価者一覧

本ガイドラインの作成委員は実際に臨床現場にいる医師を中心とし、文献検索には情報専門家に参加していただいた。患者家族の参加は得られなかったが、ガイドライン作成時には患者家族の価値観にも配慮するよう心掛けた。外部評価委員は、公益財団法人日本医療機能評価機構に依頼した。

1) ガイドライン作成協力者一覧

氏 名	所 属	作成上の役割
板橋家頭夫	昭和大学医学部小児科	ガイドライン作成支援
落合 正行	九州大学病院総合周産期母子センター新生児内科	ガイドライン作成
川口 千晴	東大寺福祉療育病院小児科	ガイドライン作成
楠田 聡	東京女子医科大学母子総合医療センター	委員長
諏訪 敏幸	大阪大学大学院人間科学研究科	文献検索
高橋 幸博	奈良県立医科大学総合周産期母子医療センター	ガイドライン作成支援
田中 恭子	国立成育医療研究センター思春期メンタルヘルス診療科	ガイドライン作成
中野 有也	昭和大学医学部小児科	ガイドライン作成
長谷川真理	奈良県立医科大学小児科	ガイドライン作成
平野 慎也	大阪府立母子保健総合医療センター新生児科	ガイドライン作成支援
三ツ橋偉子	東京女子医科大学母子総合医療センター	ガイドライン作成・指示、事務局
山中 聡子	聖母病院小児科	ガイドライン作成

(50音順、敬称略、所属はガイドライン作成時のもの)

2) 外部評価者一覧

氏 名	所 属	作成上の役割
奥村 晃子	公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部	外部評価
佐々木 祥	公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部	外部評価

IV. 推奨一覧

CQ1	どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	グレード
推奨 1-1	早産児に対しては、新生児期に経口鉄剤投与を行うことが望ましい。	C
推奨 1-2	正期産児に対しては、新生児期に経口鉄剤投与を行う必要性は低い。	C
CQ2	新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	
推奨 2	新生児に対しては、経腸栄養が100mL/kg/日を超えた時点で、経口鉄剤を、標準的な用量（2～3mg/kg/日、最大6mg/kg/日）での投与が提案される。	C
補足 2-1	早産児に対しては、離乳食が確立するまで経口鉄剤投与を行うことが提案される。	なし
補足 2-2	正期産児に対しては、鉄欠乏の症状があれば、離乳食が確立するまでは経口鉄剤投与を行うことが提案される。	
CQ3	輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	
推奨 3	輸血歴のある新生児に対しては、経口鉄剤投与を行ってもよい。	C
CQ4	輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤はどのように行うべきか？	
推奨 4	輸血歴のある新生児に対しては、総輸血量および鉄貯蔵量を評価しながら、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。	C
CQ5	エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	
推奨 5	エリスロポエチン製剤投与中の未熟児貧血のリスクのある低出生体重児に対して、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。	C
CQ6	エリスロポエチン製剤投与中の新生児への経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	
推奨 6	エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対しては、鉄貯蔵量を評価しながら経口鉄剤を投与する必要がある。特にエリスロポエチン製剤投与後期には鉄欠乏に注意する。	C
CQ7	新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのように行うべきか？	
推奨 7	科学的根拠をもとに推奨できるモニタリング法はない。	なし
CQ8	新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？	
推奨 8	経口鉄剤投与中は、消化器症状に注意する。	D

V. 略語・用語一覧

AAP	American Academy of Pediatrics	アメリカ小児科学会
ABR	Auditory Brainstem Responses	聴性脳幹反応
AGREE II	Appraisal of Guideline for Research & Evaluation II	(ガイドラインの評価ツール)
AOP	Anemia of Prematurity	未熟児貧血
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia	気管支肺異形成
BW	Birth Weight	出生体重
CBCL	Child Behavior Checklist	こどもの行動チェックリスト
CHr	Reticulocyte Hemoglobin Content	網状赤血球ヘモグロビン含有量
CLD	Chronic Lung Disease	慢性肺疾患
COI	Conflicts of Interest	利益相反
CQ	Clinical Question	臨床で生じた疑問
CRP	C-Reactive Protein	C反応性蛋白
EBM	Evidence Based Medicine	根拠に基づく医療
ELBWI	Extremely Low Birth Weight Infant	超低出生体重児

FGR	Fetal Growth Restriction	胎児発育制限
GA	Gestational Age	在胎週数
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
ID	Iron Deficiency	鉄欠乏, 鉄欠乏状態
IDA	Iron Deficiency Anemia	鉄欠乏性貧血
IQ	Intelligence Quotient	知能指数
IM	Intramuscular Injection	筋肉注射
IVH	Intraventricular Hemorrhage	脳室内出血
LBWI	Low Birth Weight Infant	低出生体重児
MA	Meta Analysis	メタアナリシス
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	平均赤血球色素濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
MDI	Mental Development Index	精神発達指標
NEC	Necrotizing Enterocolitis	壊死性腸炎
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
NNT	Number Need to Treat	治療必要数
OR	Odds Ratio	オッズ比
PDI	Physical Development Index	運動発達指標
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome	臨床的疑問の定式化
PO	Per Os	経口投与
PVL	Periventricular Leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
Ret	Reticulocyte	網状赤血球
RD	Risk Difference	リスク差
RDW	Red Cell Distribution Width	赤血球容積粒度分布幅
rHuEPO	Recombinant Human Erythropoietin	遺伝子組み換えエリスロポエチン
ROP	Retinopathy of Prematurity	未熟児網膜症
ROS	Reactive Oxygen Species	活性酸素, 活性酸素種
RR	Relative Risk	相対危険度, リスク比
SR	Systematic Review	システマティックレビュー
sTfR	Soluble Transferrin Receptor	可溶性トランスフェリンレセプター
TfR-1	Transferrin Receptor	トランスフェリンレセプター
TfS	Transferrin Saturation	トランスフェリン飽和度
TIBC	Total Iron Binding Capacity	総鉄結合能
UIBC	Unsaturated Iron Binding Capacity	不飽和鉄結合能
VLBWI	Very Low Birth Weight Infant	極低出生体重児
WPPSI- III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III	WPPSI 知能診断検査第3版
ZnPP	Zinc Protoporphyrin	亜鉛プロトポルフィリン
95% CI	95% Confidence Interval	95%信頼区間

VI. 総 論

1. 臨床的・疫学的特徴

新生児は生理的に鉄欠乏性貧血をきたしやすく、とりわけ早産児・低出生体重児では貧血の重症化のリスクが高い。海外からの報告では、早産児の25～85%で幼児期に鉄欠乏性貧血をきたす¹⁾。VLBWIでは、在胎週数や出生時のHb値によってHb最低値は異なり、生後4～8週に最低値をとり、ELBWIでは顕著となる²⁾。

早産児の貧血は、その発症時期と病因により早期貧血と晚期貧血に大別される。早期貧血は、胎外環境への移行によって高濃度酸素に暴露されることで、エリスロポエチンの産生が抑制されてしまうことが原因で、生後4～8週に出現する。晚期貧血は生後16週以降に出現し、鉄欠乏が主たる原因である。また、身体発育に伴う循環血液量の増大に対する鉄貯蔵量が絶対的に不足していることも一因となっている。これらの病態に対して、1950年代から新生児医療の進歩とともに、早産児への鉄剤投与の検討は重ねられてきた。

2. 鉄代謝

2-1) 母体から胎児への鉄移行

母体から胎児への胎盤を介した鉄移行は、妊娠後期に急速に増加し、約1.6～2.0mg/kg/日に至る³⁾。臍帯血のフェリチン値は在胎23週で平均63μg/L、在胎41週で171μg/Lと著明に上昇する⁴⁾。そのため、早産児やlate pretermの児では鉄移行が十分行われていない時期に出生することになる。母体が糖尿病の場合やFGRの児の場合には臍帯血フェリチン値は同じ週数の正常胎児に比べると有意に低くなる⁴⁾。正期産SGA児では、正期産AGA児に比し、総鉄貯蔵量が少なく、臍帯血フェリチン値も有意に低いが、生後4週間で血清フェリチン値は正期産AGA児と同等になる⁵⁾。臍帯血のフェリチン値が5歳時の心理・精神運動発達に関連するという報告もある⁶⁾。

2-2) 鉄の分布

生体内では、総鉄分の70～80%はヘモグロビン鉄として赤血球中に存在する。残りの大部分は貯蔵鉄として肝臓や脾臓、骨髄に蓄えられる。また、鉄は筋肉の中のミオグロビンとして存在したり、呼吸鎖に関与

する酵素チトクロームCとして存在したり、神経増殖と髄鞘化に関与する酵素にも存在する⁷⁾。

2-3) 鉄の消化管からの吸収

食餌鉄のほとんどは十二指腸にある小腸刷子縁のレセプターを介して吸収される⁸⁾。三価鉄イオンは難溶性のために吸収されにくく、二価鉄イオンは水溶性のために吸収されやすい⁸⁾。また、ヘム鉄やアミノ酸などのキレート鉄は吸収が容易であるが、リン酸、クエン酸、乳酸などに結合した鉄の吸収は不良である⁸⁾。ビタミンCや糖、胆汁などは鉄の吸収を促進させる。日本人の母乳中の鉄濃度は119±251μg/100mLであり⁹⁾、人種差は認めない¹⁰⁾。母乳中の鉄濃度は母体の鉄貯蔵量とは関係なく一定である¹¹⁾。本邦で販売されている人工乳の鉄含有量は約800μg/100mLであり、母乳と比較して数倍の含有量である。低出生体重児用人工乳では、10mg/100gであることが多い(表6)。しかしながら、母乳の鉄吸収率は人工乳に比べて高く¹²⁾、母乳中の鉄の吸収率は45～100%であるのに対して人工乳中の鉄の吸収率は10%程である。これは、母乳中の鉄がラクトフェリンと結合し、ラクトフェリンレセプターを介して効率的に吸収されるからである¹⁰⁾。しかしながら、生後6か月以上の児では鉄需要量が増しており、母乳栄養児では腸管からの鉄吸収は良好ではあるが需要量を賄えず、鉄欠乏貧血に陥りやすい。

2-4) 鉄の体内移行

腸管から吸収された鉄は、血液中で三価鉄としてトランスフェリンと結合している。トランスフェリンは肝臓で合成される糖蛋白であり、蛋白1分子に対して2個の鉄原子が結合する。健常時の血液中での鉄飽和度は3分の1程度である。骨髄細胞への鉄の取り込みは、赤芽球表面に存在するトランスフェリンレセプターを介し、まずトランスフェリンが結合し、飲作用(pinocytosis)で細胞内に取り込まれる⁸⁾。鉄はミトコンドリアへ運ばれ、二価鉄に還元された後に、ポルフィリンに入ってヘムとなる⁸⁾。鉄と解離したトランスフェリンは血液中に戻る。血液中には、このトランスフェリンレセプターの可溶性部分(可溶性トランスフェリンレセプター)が存在し、可溶性トランスフェリンレセプターは鉄欠乏状態を反映し¹³⁾、赤芽球の造血指標になる。

貯蔵鉄としてのフェリチンは、アポフェリチン蛋白が集合し球状の外郭を形成し、その内部に三価の水酸化鉄を主体とする鉄ミセルで形成されている。鉄負荷によってアポフェリチン蛋白の合成が促進され、フェリチン鉄はトランスフェリンにより運び出される。フェリチンは血液中にも出現し、その量は貯蔵鉄量を反映する¹⁴⁾。しかしながら、血清フェリチンは急性期反応蛋白であり、炎症、感染症、肝障害、悪性疾患などで高値を示すため解釈には注意を要する。

老朽化した赤血球は、脾臓の網状内皮細胞により貪食され、鉄はフェリチンとして貯蔵される⁸⁾。骨髄での未成熟赤血球は、骨髄内の網状内皮細胞であり、溶血で流出したヘモグロビンはハプトグロビンと、ヘムはヘモペキシンと結合し、肝細胞に取り込まれ分解される⁷⁾。

2-5) 鉄動態のスペクトラム

鉄動態において、ID、IDA、鉄の飽和状態、鉄過剰には連続性があり、血液検査で評価する(表1)。IDやIDAは鉄需要と供給のアンバランスによって貯蔵鉄が欠乏した状態である¹⁵⁾。

IDやIDAの診断基準としては、海外のガイドラインのカットオフ値(参考値)¹⁶⁾が参考になる。鉄動態の評価は複数の指標を組み合わせて評価を行うべきである。

IDの診断基準(カットオフ値)は、下記5項目が挙げられる:

- ① Hb 11g/dL
- ② MCV 74fL
- ③ 網状赤血球ヘモグロビン含有量 (CHr) 27.5pg
- ④ 赤血球容積粒度分布幅 (RDW) 14%以上 (>生後6か月)
- ⑤ ZnPP/heme 80 μmol/mol 以上 (>生後6か月)

IDAの診断基準(カットオフ値)は、下記3項目が挙げられる:

- ① フェリチン (+CRP) 40 μg/L (<生後2か月)
20 μg/L (<生後4か月)
10 μg/L (>生後6か月)
5 μg/L (>生後9か月)

- ② トランスフェリンレセプター (TfR-1) 11 μg/L 以上
- ③ トランスフェリン飽和度 (TfS) 10%

表1 鉄動態のスペクトラム

	ID	IDA	鉄過剰
血清フェリチン	↓	↓↓	↑
トランスフェリン飽和度	↓	↓	↑↑
トランスフェリンレセプター	↑↑	↑↑↑	↓
網状赤血球ヘモグロビン含量	↓	↓	正常
Hb	正常	↓	正常
MCV	正常	↓	正常

3. 赤血球輸血の鉄負荷

赤血球輸血製剤は赤血球濃度が高いため、赤血球輸血 1mL/kg は約 0.5 ~ 1mg/kg の鉄分投与に相当する¹⁷⁾。うっ血性心不全がなければ、新生児・小児の赤血球輸血量は通常 10 ~ 20mL/kg なので、5 ~ 20mg/kg の鉄負荷に相当する。生体では鉄の排泄ルートがないため、輸血で体内に入った過剰の鉄は肝臓や心臓、内分泌器官などに沈着していく。

4. トピックおよび重要臨床課題

4-1) 鉄と神経運動発達

早産児の栄養管理は神経運動発達予後に影響し、鉄の供給も神経運動発達予後に関係している^{6) 18) 19)}。神経発達において、IDは脳エネルギー代謝、神経伝達、髄鞘化などにも影響し、発達段階の脳に及ぼす影響が大きい。早産児において、修正37週の時点での血清フェリチン低値(<75 μg/L)は神経反射異常をきたす²⁰⁾。ただし、IDと同時に存在する蛋白欠乏等の種々の栄養障害も神経障害の原因となっているため、神経発達は鉄補充により必ずしも改善されない^{21) ~ 23)}。出生時の臍帯血のフェリチン値が76 μg/L未満では、5歳時の言語発達や運動発達、従順性の低下が報告されている⁶⁾。また、生後6か月のID児のABRで潜時の延長が示されており、IDによる髄鞘化の異常が要因であると推察されている²⁴⁾。

4-2) 鉄過剰と酸化ストレス

鉄過剰による酸化ストレス増強が懸念され、その研究も進んできている²⁵⁾。体内に存在する鉄のうち、鉄イオンが過剰な状態になることは、体内での活性酸素

の発現を増し、さらに Fenton 反応というフリーラジカル発生の悪循環のきっかけとなる。新生児医療の分野では、NEC, ROP, PVL, CLD などが鉄過剰に伴う活性酸素種に起因すると考えられている。

文 献

- 1) Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009 ; 36 : 27-42.
- 2) Lundström U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr* 1977 ; 91 : 878-883.
- 3) Oski FA, Naiman JL. The hematologic aspects of the maternal-fetal relationship. In : Oski FA, Naiman JL, ed. Hematologic problems in the newborn 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 1982 ; 32-55.
- 4) Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006 ; 13 : 158-165.
- 5) Mukhopadhyay K, Yadav RK, Kishore SS, et al. Iron status at birth and at 4 weeks in term small-for-gestation infants in comparison with appropriate-for-gestation infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 ; 24 : 886-890.
- 6) Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002 ; 140 : 165-170.
- 7) Oski FA. Iron requirements of the premature infants. In : Tsang RC, ed. Vitamin and mineral requirements in Preterm Infants. Marcel Dekker, New York, 1985 ; 9-21.
- 8) Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1986-1995.
- 9) Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, et al. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 2005 ; 19 : 171-181.
- 10) Celada A, Busset R, Gutierrez J, et al. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. *Helv Paediatr Acta* 1982 ; 37 : 11-16.
- 11) Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants : high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977 ; 91 : 36-39.
- 12) Lönnerdal B. Trace element nutrition of infants--molecular approaches. *J Trace Elem Med Biol* 2005 ; 19 : 3-6.
- 13) Kuiper-Kramer EP, Baerts W, Bakker R, et al. Evaluation of the iron status of the newborn by soluble transferrin receptors in serum. *Clin Chem Lab Med* 1998 ; 36 : 17-21.
- 14) Olivares M, Walter T, Cook JD, et al. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 : 1191-1195.
- 15) Baker RD, Greer FR : Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010 ; 126 : 1040-1050.
- 16) Hernell O, Fewtrell MS, Georgieff MK, et al. Summary of Current Recommendations on Iron Provision and Monitoring of Iron Status for Breastfed and Formula-Fed Infants in Resource-Rich and Resource-Constrained Countries. *J Pediatr* 2015 167 : S40-S47.
- 17) Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2001 ; 62 : 57-63.
- 18) Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000 ; 27 : 119-129.
- 19) Siddappa AM, Rao R, Long JD, et al. The assessment of newborn iron stores at birth : a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007 ; 92 : 73-82.
- 20) Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, et al. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol* 2004 ; 24 : 757-762.
- 21) Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, et al. Multimicronutrient interventions but not vitamin a or iron interventions alone improve child growth : results of 3 meta-analyses. *J Nutr* 2004 ; 134 : 2592-2602.
- 22) Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2006 ; 9 : 904-920.
- 23) Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children : systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005 ; 8 : 117-132.
- 24) Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, et al. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo : delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 683-690.
- 25) Friel JK, et al. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *Pediatrics* 2001 ; 106 : 700-706.

VII. ガイドライン作成方法

1. ガイドラインの目的

2003年刊行の「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」では、早産児がNICU退院までに正常産児の鉄貯蔵状態に近づけることを目的とした。しかしながら、刊行以降に鉄が脳神経発達や精神運動発達予後に関係しているとの報告が蓄積されたため、改訂版では、主たる目的は早産児・低出生体重児の重症貧血予防（輸

表2 既存ガイドラインと改訂版ガイドラインの違い

	既存ガイドライン	改訂版ガイドライン
対象	早産児	新生児
目的	NICU 退院までに正期産児の鉄貯蔵状態に近づける	早産児・低出生体重児の神経発達と成長の向上, 重症貧血予防 (輸血回避)
利用者	新生児医療従事者	新生児・小児医療従事者
利用施設	周産期関連施設	周産期・小児医療施設

血回避) と神経発達と成長の向上とした。

2. ガイドラインの対象症例

2003年刊行の「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」では、早産児を対象としていた。改訂にあたり、対象は早産児に限らず、すべての新生児へと拡大した。しかし、改訂作業を進めていく中で、正期産児の科学的根拠が少なかつたため、早産児・低出生体重児を主たる対象とした。なお、本ガイドラインでは、乳幼児は対象としておらず、新生児とは生後28日未満の児と定義する。

3. ガイドラインの利用対象

利用者は新生児・小児の診療に携わる医療者とし、利用施設は周産期・小児医療施設とする。決定経緯であるが、当初は新生児医療従事者および周産期関連施設を利用対象としていたが、作成経緯の中で、児のフォローをする小児科医療従事者や小児医療施設も含めた方がよいという意見があり、利用対象を拡大した。利用にあたっては、ガイドラインは標準的診療指針であるため、実際の診療行為を規制するものではなく、ガイドラインに沿った診療が実施困難な場合もあり、利用者自身がその判断をする必要がある。

4. 既存ガイドラインとの関係

本ガイドラインの対象は早産児だけでなく、正期産児も含まれる。乳幼児を対象としていないことは変わらない。目的は、早産児がNICU退院までに正期産児の鉄貯蔵状態に近づけることから早産児・低出生体重児の神経発達と成長の向上や重症貧血予防 (輸血回避) に変更した (表2)。

5. ガイドライン作成の全体的な流れ

「Mindsの診療ガイドライン作成の手引き2012」に沿って、図1に示した手順で改訂作業を行った。CQ

改訂手順

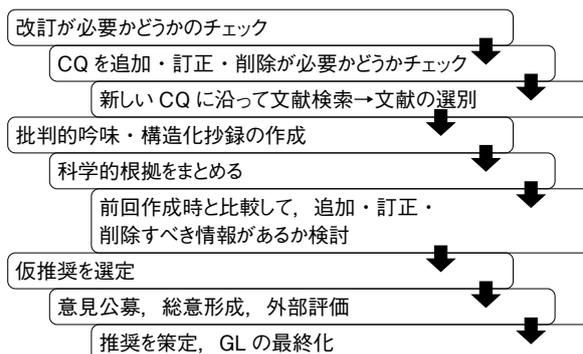


図1 ガイドラインの改訂手順

については、既存のガイドラインの投与対象を踏襲して、rHuEPO投与児や輸血歴のある児を考慮して作成した (2014年5月)。情報専門家による網羅的・系統的検索を行い、CQに沿った質の高い研究を採択し、批判的吟味を行った (2015年10月)。採択された文献より仮推奨を作成し、委員会内で総意形成を行った (2016年2月, 2016年5月)。その後、日本新生児成育医学会や日本周産期新生児医学会、日本小児科学会のホームページにて意見公募を行い、日本新生児成育医学会の第61回学術集會にて総意形成を行い、2016年5月に外部評価を経て、2017年にガイドラインが完成した。

6. クリニカルクエスションの策定

既存のガイドラインを参考に、rHuEPO投与児や輸血歴のある児を考慮して8個のCQを設定した。

個々のCQは定式化して、PICOを設定した (表3)。

7. 文献検索

それぞれのCQのPICOに基づいて、SRおよびRCTを主にエビデンス文献を網羅的に検索した。検索は情報専門家により2014年5月31日から2014年6月7日にかけて、MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, 医学中央雑誌の4つのデータベースを対象として、CQ

表3 CQとPICOの一覧

CQ	No	Patient	Intervention	Comparison	Outcome
1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	1	新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
	2	早産児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
	3	母乳栄養の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
	4	母乳栄養の早産児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
	5	人工乳の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
	6	人工乳の早産児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
2 新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	9	新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
3 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	7	輸血歴のある新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
4 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	10	輸血歴のある新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
5 rHuEPO投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	8	EPO投与中の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
6 rHuEPO投与中の新生児への経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	11	EPO投与中の新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのように行うべきか？	12	経口鉄剤投与中の新生児	モニタリングあり	モニタリングなし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）
8 新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？	13	新生児	経口鉄剤あり	経口鉄剤なし	成長・発達予後 輸血回数（重症貧血）

ごとに順次実施された。検索方法は主題検索を中心とした系統的検索であり、言語や年代による制限は行わなかった。CQ問・データベース間の重複を含むヒット文献の総数は1,869編である。それに加え、既存ガイドラインで採用されている文献などから、適宜補充した。

8. 文献選択・批判的吟味

文献の採択作業（スクリーニング）は、重要な文献の取りこぼしがないよう、2段階で行った。1次スクリーニングでは、文献タイトルやアブストラクトで明らかにPICOと合致しないものや会議録、動物実験に基づいた文献を除外した。2次スクリーニングはフルテキストを手配し、本文を読んでスクリーニングを行った。スクリーニングの作業は、独立した個人で、複数人数で行い、複数人数の意見が採用と合致したものを採用としている。PICOと合致している研究を採用し、既存のSRやMAに含まれる研究は除外した。な

お、SRやMA施行が困難な副作用に関するCQに関しては、レビューや既存のガイドラインなどを参考にした。それ以外のCQに関しては、SR、MA、個別研究論文を対象とし、優先順位は記載順とした。個別研究論文については、RCT、非ランダム化比較試験、比較対象のある観察研究、ガイドラインを検索対象とした。2次スクリーニングで採用された文献は批判的吟味を行い、構造化抄録として記録した。

9. 推奨作成の基本方針

採用研究の構造化抄録をもとに、CQに対する推奨および解説を作成した。推奨文はCQに対する回答形式で作成した。推奨が現実の診療に見合った、患者・診療者の負担にならない内容になるよう配慮した。また、利益相反の点からも薬剤については商品名の記載は避けるように配慮した。解説は①背景、②科学的根拠の詳細、③科学的根拠のまとめ、④科学的根拠から推奨へを基本とした。委員会で作成した推奨が広く受

け入れられ、納得して活用できるよう意見公募や総意形成会議を行い、推奨の最終決定を行った。

10. 推奨グレード

推奨グレードは科学的根拠の度合いにより次の4段階に分類した。

- A (強)：効果の推定値に強く確信がある
- B (中)：効果の推定値に中等度の確信がある
- C (弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D (とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

推奨度の決定は、基本的には各文献で得られたエビデンスレベルをもとにしている。

11. 意見公募と総意形成

委員会内での総意形成は2016年2月、5月、7月に行った後、意見公募をした。意見公募は日本新生児成育医学会および日本小児科学会、日本周産期新生児医学会のホームページにて2016年11月と2017年2月に行った。

また、2016年12月1日に第61回日本新生児成育医学会学術集会にて総意形成会議を行った。討議結果を受けて、推奨の最終化を図った。総意形成の手法はインフォーマルコンセンサス形成法とした。

12. 外部評価

外部評価は、①GLの科学的妥当性、②推奨の適用・

実現可能性、③推奨とGLの形式の妥当性の3点を目的として、総意形成会議後に、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部に相談し、奥村晃子先生および佐々木祥先生にお願いし、AGREE II と自由記載による評価で2017年5月に評価していただいた。評価結果とその対応は付録2に示した。評価結果をもとに、ガイドライン作成方法を中心に追記・修正作業を行い最終化した。

13. 利益相反と資金提供者

本ガイドライン作成協力者(前述)は皆、本ガイドライン結果に影響しうる金銭的および非金銭的な利益はないと宣言した(自己申告)。ガイドライン作成に関わる協力者の活動や作業はすべて無報酬で行われている。作成過程で経済的利益相反に変更が生じた場合にはガイドライン作成グループ委員長に自己申告するようにした。利益相反が生じた場合の対応は、ガイドライン作成委員会での審議によって方法を検討する。また、本ガイドラインは一般社団法人日本新生児成育医学会より提出された。本学会は特定の団体・企業から支援を受けておらず、本ガイドラインの内容によって利益を得ることはない。

14. 更新予定

本ガイドラインは、5年後を目途に更新の必要性について検討を行う予定である。また、新たな重大なエビデンスが出た場合には、5年を待たずに適宜、更新を検討する。

VIII. 推 奨

CQ1 どのような新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	
推奨 1-1	早産児に対しては、新生児期に経口鉄剤投与を行うことが望ましい。(C)
推奨 1-2	正期産児に対しては、新生児期に経口鉄剤投与を行う必要性は低い。(C)

【背景】

AOP は、発症時期と病態により、「早期貧血」(生後4~8週)と「晚期貧血」(生後16週以降)に大別される。「早期貧血」の病態は、エリスロポエチン産生抑制による骨髄造血能低下である。一方「晚期貧血」は貯蔵鉄の不足による鉄欠乏である。AOP は早産あ

るいは低出生体重であるほど進行が早く重症化するため、鉄剤の経口投与が考慮される。「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」¹⁾では、早産児がNICU入院中に可能な限り正期産児の鉄貯蔵状態に近づけるためには、出生体重1,500g未満では鉄剤投与が必要であると記載しており、母乳栄養や人工栄養などの栄養法

の区別は行っていない。一方、1,500g以上の児では栄養方法に関係なく、経腸栄養が確立されていれば、鉄剤の投与は必要ないとされている。ただし、母乳栄養児に関しては、IDAのリスクが高いため、AAPでは生後1か月までに一律に鉄剤投与を勧告しているが²⁾、これに関しては、要検討のコメントが出されている³⁾。

【科学的根拠の詳細】

1. 正期産児の新生児期を対象とする質の高い研究は見出せなかった。

在胎37週以上、あるいは出生体重2,500g以上の正期産の新生児を対象とする質の高い研究は見出せなかった。

2. 早産児を対象としたSRは2編、RCTは3編であった。

LongらによるSR⁴⁾では、rHuEPO投与されていない出生体重2,500g未満のLBWIもしくは在胎35週未満の早産児を対象に、鉄強化乳も含む鉄剤投与と非投与における血液学的鉄動態、身体発育や神経発達への効果、および有害事象が検討された。1960～2010年に発表された15編でメタアナリシスが行われ、対象児の年齢は日齢0から80までであった。14編が経口鉄剤もしくは鉄強化乳として投与され、投与期間は1週間～18か月間であった。1編は鉄デキストランの筋肉内投与であった。多くの報告では血液検査所見(Hb, Hct, 血清フェリチン値など)が改善した。また、IDAが減少し、その効果は投与量に相関していた。身体発育(5編)や神経発達(2編)の有効性はなかった。

MillsらによるSR⁵⁾では、在胎37週未満の早産児と出生体重2,500g未満のLBWIを対象に、経腸鉄剤投与群($\geq 1\text{mg/kg/日}$)と無投与群(プラセボ、無投与、あるいは $< 1\text{mg/kg/日}$)において、血液検査と身体成長、神経発達、罹患率や死亡率に及ぼす影響について解析された。26編(N=2,726)が抽出され、対象、暴露要因、評価項目を合致させて解析された。血液検査では、質の低い研究2編を除いて出生後8.5週未満(16編)で有益性はなかったが、8.5週以降では、ほとんどの報告においてHb値の増加が示された。非投与群に限定したメタアナリシスでは、鉄剤投与によって生後6か月時にHb値が約6g/dL高い。鉄剤の高用量と低用量を比較した研究では、鉄の「標準的な」用量(原

著では2～3mg/kg/日)を超えて投与しても血液学的所見で有益性がないことが示された。神経学的予後(21編)では明らかな有効性は示されず、身体成長(13編)では質の低い研究1編でのみ有効性が見出されていた。早期と晩期の投与時期を比較した1編では5歳時に神経学的異常所見の頻度が晩期群で増加傾向であった。鉄剤投与の至適な投与時期や期間については不明のままであった。

Berglundら⁶⁾は、大学病院2施設で出生体重2,000～2,500gのLBWIを対象に、生後6週～6か月までコハク酸第1鉄0, 1, 2mg/kg/日でRCT(N=95ずつ)を行った。生後6か月時には血液検査においてHb, MCV, フェリチン値, TfSとその受容体濃度, 血清鉄値で用量依存に有効性を認め、IDAの頻度は9.9%, 2.7%, 0%と減少した。身体成長や罹患率など短期的な効果や有害事象はなかった。同じ対象での3.5歳における認知行動評価⁷⁾では、WPPSI-IIIによる平均総IQおよびIQ<85の割合においても有効性はなかった。しかしながら、養育者による情緒および行動の問題の評価スコアであるCBCLでは、米国サブクリニカルカットオフ以上およびスウェーデンのカットオフ90%tile以上の割合は、鉄剤投与により(プラセボ群12.7%, 1mg群2.9%, 2mg群2.7%)有意に低下した。CBCLカットオフ以上の相対危険率は4.5, 95%CI [1.4, 14.2]であった。

Miller⁸⁾は、在胎27～30週の早産児で経腸栄養100mL/kg/日に達している児を対象に、硫酸第一鉄3～12mg/kg/日(N=41)と2.2mg/kg/日(N=40)でRCTを行った。在胎35週投与終了時の血液検査でのZnPP/Hは有意差なく、フェリチン値は高用量群で上昇した(202±109対168±141ng/mL)。また輸血例数に差はなかった。6, 24か月時ともにBayley Scales of Infants Development Score発達指数では認知、運動、言語いずれにおいても鉄剤投与の有効性は示されなかった。

Joyら⁹⁾は、在胎37週未満、出生体重1,000～1,500gの新生児を対象に、コロイド化鉄2mg/kg/日を生後2週から(N=46)と6週から(N=47)の投与でRCTを行った。生後12週において、2週から開始の群において血清フェリチン値(63±3対82±5ng/mL)、Hb値(9.2±0.4対10.1±0.4g/dL)およびMCH(29.4±0.5対31±0.5g/dL)が上昇した。日齢14までの輸

血回数には差はなかった。晩期貧血の検討はしていなかった。

3. 母乳栄養の新生児を対象とした質の高い研究は見出せなかった。

4. 人工栄養の新生児を対象とした質の高い研究は見出せなかった。

【科学的根拠のまとめ】

在胎 37 週以上あるいは出生体重 2,500g 以上の正期産児に対しては、新生児期の鉄剤投与の有効性を示す科学的根拠は示されなかった。在胎 37 週未満の早産児、あるいは出生体重 2,500g 未満の LBWI に対しては、SR あるいは RCT において、輸血回避のための新生児期の鉄剤投与の有効性は示されていない。精神運動発達への有効性は SR では示されず、限定的な RCT において示された。正期産児、早産児あるいは LBWI に対しては、栄養法の違いによる鉄剤投与の有効性を示す質の高い科学的根拠はなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

今回の検討において、正期産児に対する新生児期の経口鉄剤投与については、成長発達予後に対する有効性および輸血回数に対する有効性ともに科学的根拠は見出せず、推奨グレードは C とした。栄養法の違いによる有効性についてもまた同様であった。また、早産児に対する新生児期の経口鉄剤投与に関しては、輸血回避についての科学的根拠は見出せず、また神経学的予後の改善効果も限定的であった。しかしながら、明

らかな有害事象も示されておらず、推奨グレードは C とした。栄養法の違いによる有効性については科学的根拠がなかった。

文 献

- 1) 楠田 聡, 松波聡子, 川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン. 周産期医 2006 ; 36 : 767-778.
- 2) Baker RD, Greer FR ; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010 ; 126 : 1040-1050.
- 3) AAP Section on Breastfeeding, Schanler RJ ; Executive Committee, Feldman-Winter L, et al. Concerns with early universal iron supplementation of breastfeeding infants. Pediatrics 2011 ; 127 : e1097.
- 4) Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants : a systematic review. BMC Pediatr 2012 ; 12 : 99.
- 5) Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 3 : CD005095.
- 6) Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. Pediatrics 2010 ; 126 : e874-e883.
- 7) Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. Pediatrics 2013 ; 131 : 47-55.
- 8) Miller SM. Iron supplementation in premature infants using the zinc protoporphyrin to heme ratio : short- and long-term outcomes. J Perinatol 2013 ; 33 : 712-716.
- 9) Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants : a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014 ; 99 : F105-F109.

CQ2 新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？	
推奨 2	新生児に対しては、経腸栄養が 100mL/kg/日を超えた時点で、経口鉄剤を、標準的な用量（2～3mg/kg/日、最大 6mg/kg/日）での投与が提案される。（C）
推奨補足 2-1	早産児に対しては、離乳食が確立するまで経口鉄剤投与を行うことが提案される。（推奨グレードなし）
推奨補足 2-2	正期産児に対しては、鉄欠乏の症状があれば、離乳食が確立するまでは経口鉄剤投与を行うことが提案される。（推奨グレードなし）

【背景】

早産児・LBWI に対する経口鉄剤投与法は、2003 年に新生児栄養フォーラム小委員会鉄剤投与検討委員会

にて提示された、「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」¹⁾ が普及している。出生体重 1,500g 未満では全例、経腸栄養が 100mL/kg/日を超えた時点で、最大

6mg/kg/日で投与し、体重2,500gで経腸栄養が十分となれば中止することができる(改変)、と推奨されている。このガイドラインの目的は、早産児がNICU入院中に可能な限り正常産児の鉄貯蔵状態に近づけることである。投与中止後も発育や栄養状態を引き続き観察して、必要に応じて鉄剤の補充を継続または再開する等の対抗策を講じる必要がある。

本邦で使用される経口鉄剤には、ピロリン酸第二鉄、クエン酸第一鉄、硫酸第一鉄、フマル酸第一鉄などがある(表7)。新生児～乳児に対しては、投与しやすさからシロップ製剤のピロリン酸第二鉄が選択されることが多いが、シロップ製剤ゆえの内服の困難さもあるので、製剤は児に合ったものを選択する必要があると考えられる。

【科学的根拠の詳細】

2編のSRと3編のRCTで検討した。LongらによるSR²⁾では、rHuEPO投与されていない出生体重2,500g未満もしくは在胎週数35週未満の早産児を対象に、経口(鉄強化乳を含む)、非経口での鉄剤投与と非鉄剤投与における、血液学的鉄動態、発育、神経発達、有害事象への鉄剤の効果が検討された。1960～2010年に発表された15編のSRであり、対象児の年齢は日齢0から80であった。15編中14編が経口鉄剤もしくは鉄強化乳での検討であった。投与量は0.3～6mg/kg/日(Brozović³⁾は20～40mg/kg/日)、投与期間は1週間～18か月間であった。残り1編は鉄デキストランの筋肉内投与(生後2～3週より100mg筋注)であった。多くの報告で鉄動態評価マーカー(Hb, Hct, 血清フェリチン)は非鉄剤投与群と比較し鉄剤投与群は有意に増加していた。鉄剤投与にてIDAの有病率は減少しており、その有病率は投与量に相関して減少していた。発育は5編で検討されており、身長、体重、頭囲などの発育関連パラメーターは鉄剤投与との有意な関連はなかった。神経発達に関しては2編で検討されており、明らかな効果はなかったとしている。酸化ストレス、吸収障害、罹患率、輸血の必要性を含む有害事象に関しては報告がなかった。

MillsらによるSR⁴⁾では、在胎37週未満の早産児もしくは出生体重2,500g未満のLBWIを対象に、経腸鉄剤投与群($\geq 1\text{mg/kg/日}$)と無投与群(プラセボ、無投与、あるいは $< 1\text{mg/kg/日}$)における、成長と神経

発達に及ぼす影響と血液学的評価項目、罹患率や死亡率を改善するかどうかの解析が行われた。経腸鉄剤投与と無投与で比較した研究では、神経学的予後は解析されていなかった。身体成長については13編で検討されており、質の低い研究1編でのみ鉄剤による有益性が見出されていた。血液学的評価については、質の低い研究2編を除いて検討されており、出生後8.5週未満で検討された16編では鉄剤投与による有益性はなかったが、出生後8.5週以降では、ほとんどの報告において鉄剤投与群でHb値の増加が示された。鉄剤投与群は無投与と比較して生後6か月時にHb値が約6g/dL高く、有意差を認めた。経腸鉄剤の用量の違い(2mg/kg/日以下と2mg/kg/日以上)で比較した研究(1編)では、1歳時の神経学的予後に対して有効性は示されなかった。経腸鉄剤の投与時期の違い(日齢28以前に開始した群と日齢28以降に開始した群)で比較した研究(1編)では、認知予後に対する有効性は示されず、5歳時の神経学的異常所見の頻度が晩期群で増加していた。鉄剤の用量を比較した研究では、鉄の「標準的な」用量(2～3mg/kg/日)を超えて投与しても血液学的所見での有益性は示されなかった。

Berglundら⁵⁾⁶⁾は、鉄剤投与によるRCTを行い、3.5歳における認知行動評価を行った。対象は出生体重2,000～2,500gのLBWI、介入は生後6週～6か月までコハク酸第一鉄(本邦では製剤なし)1mg/kg/日(N=95)、2mg/kg/日(N=95)とプラセボ(N=95)でRCTを行った。WPPSI-IIIによる平均総IQはプラセボ群 105.2 ± 14.5 (N=77)、1mg群 104.2 ± 14.7 (N=70)、2mg群 104.5 ± 12.7 (N=77)であった($p=0.924$)。IQ<85の割合も各群間で有意差はなかった。養育者によるCBCLでは、総スコアが米国サブクリニカルカットオフ以上およびスウェーデンのカットオフ90%tile以上の割合は、正常出生体重群3.2%、1mg群2.9%、2mg群2.7%、プラセボ群12.7%とプラセボ群において有意に高かった($p=0.027$)。鉄剤投与と比較してプラセボ投与による、CBCLカットオフ以上の相対危険率は4.5、95%CI [1.4, 14.2]であった。

Miller⁷⁾は、在胎27～30週で出生した児を対象に、生後1週間以上が経過し経腸栄養が100mL/kg/日に達してから修正35週まで、対照群(N=40)は硫酸第一鉄2.2mg/kg/日、治療群(N=41)はZnPP/Hを目安とし硫酸第一鉄3～12mg/kg/日を分2で投与する

RCTを行った。輸血症例数に両群間で有意差はなかった(39%対43%)。6か月時、24か月時ともにBayley Scales of Infants Development Scoreでは認知(100±11対98±16, 96±11対92±16), 運動(85±15対88±16, 100±11対96±16), 言語(93±14対88±12, 101±16対95±18)で、いずれにおいても有意差がなかった。運動遅滞の児に関しては、24か月時に精神発達指数が85未満なのは対照群で25%, 治療群では7%であった(OR=4.2, 95% CI [0.7, 43], p=0.07)。

Joyら⁸⁾では、在胎37週未満、出生体重1,000～1,500gの児を対象に、早期投与群(N=46):生後2週目からコロイド化鉄(本邦では経口製剤は使用されない)2mg/kg/日経口投与、後期投与群(N=47):生後6週目から2mg/kg/日投与とするRCTを行った。発達予後の評価はなされておらず、輸血回数に有意差はなかった(2%対4%)。

【科学的根拠のまとめ】

早産児、あるいはLBWIに対しては、経口鉄剤の投与量に比例して血液検査値およびIDAの改善効果を認める。標準的な用量(2～3mg/kg/日)を超えてもその有益性は変わらない。輸血頻度の減少効果は質の高い研究でも検討できていない。成長発達予後の改善は限定的である。適切な投与時期や期間についても不明のままである。

【科学的根拠から推奨へ】

今回検討した研究では、ピロリン酸第二鉄を使用していなかったが、使用された経腸鉄剤はいずれも非ヘム化鉄製剤であり、吸収率に大きな差はない。「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン(2003年公表)」以降に、輸血頻度の減少や成長発達予後を改善させるための投与量や方法に関連する新たな成果は得られていない。したがって、このガイドライン以降に本邦で普及している投与方法である、「経腸栄養が100mL/kg/日を超えた時点で、経口鉄剤を、標準的な用量(2～3mg/kg/日, 最大6mg/kg/日)での投与」を継承した。剤形は患者の状態や状況に応じて検討するとよいであろう。

【附記：経口鉄剤中止時期についての検討】

Wang⁹⁾のSRにおいて、3歳未満のIDAの児(新

生児期～生後3か月は対象に含まれず)を対象に、鉄剤、あるいは鉄剤とビタミンCの投与、対照はプラセボかビタミンCのみを投与して、標準的な指標による発達指数あるいは認知機能を主なアウトカムとして解析を行った。6編のRCT、のべ225例のIDAの児で、鉄剤投与30日以内での精神運動発達と認知機能への有効性が判定された。5編のRCTで累積評価を行うことができ、のべ180例のIDA児に対して、治療開始後5～11日の間に精神運動発達への効果が判定され、鉄剤とプラセボの比較では、Bayley ScaleにおいてORはPDI(-1.25, 95% CI [-4.56, 2.06], p=0.65), およびMDI(+1.04, 95% CI [-1.30, 3.39], p=0.79)であった。

2編のRCTにおいて、のべ160例のIDA児に対して、鉄剤投与30日以上で精神運動発達と認知機能の効果が判定された。Aukettら¹⁰⁾は治療開始2か月以上経てのDenver Testで習得した手技の平均数が増加した(介入群が対照群と比較して平均0.8, 95% CI [-0.18, 1.78])と報告した。Idjrandinataら¹¹⁾は治療開始4か月前後で鉄剤群がプラセボ群と比較してPDIが18.40, 95% CI [10.16, 26.64], MDIが18.80, 95% CI [10.19, 27.41]変化したと報告した。

Frielら¹²⁾は、出生体重2,500g以上、正期産の母乳栄養児を対象に、鉄剤投与群(生後1～4か月, 1日1回7.5mg)と非鉄剤投与群(プラセボ投与群)でRCTを行った。鉄剤投与群で生後6か月時点のHbおよびMCVが有意に高値であり、IDAを発症する割合も低かった。体格の変化には差は認めなかった。また生後13か月の運動発達指数が有意に高かった(7 points)。Aggarwalら¹³⁾は、正期産の2,500g未満で出生した児の母乳栄養主体の児を対象に、日齢50～80より鉄剤投与群(3mg/kg/日)と非鉄剤投与群に分けてRCTを行った。介入開始後4週間および8週間後までのHb値の変化量を評価し、鉄剤投与群で有意に下がりやすいが、フェリチンを含むその他の鉄関連指標に有意差はなかった。Zieglerら¹⁴⁾は2編のRCTを報告している。母乳栄養の正期産児を鉄剤投与群(1～5.5か月, 7mg/日)と非鉄剤投与群に分けて評価しており、生後4か月および5.5か月におけるフェリチン値が鉄剤投与群で有意に高いことを明らかにした。この検討では、生後18か月までのHb値には有意差はなかった。生後5.5か月までの間に、非鉄剤投与群のなかにIDAおよび

IDとなった児が1例ずつ認められたが、鉄剤投与群には1例もいなかった。また、生後4か月の母乳栄養児(正期産児)を対象に鉄剤投与群(4~9か月, 7mg/日)、非鉄剤投与群に分けて検討し、5.5か月、7.5か月、9か月のフェリチン値は鉄剤投与群で有意に高いこと、1~2歳時にIDAとなるリスクは鉄剤投与群のほうが有意に低いこと、生後4~9か月の身長伸びは鉄剤投与群で有意に低いことが述べられている。

AAPより提唱されたガイドライン(2010年)¹⁵⁾では、正期産で生まれた健康な乳児に対しては、生後4か月までは鉄欠乏を生じないが以降は母乳栄養児では鉄欠乏のリスクが増すため、生後4か月から鉄を十分含有する離乳食が確立するまでは、1mg/kg/日の経口鉄補充を継続することを推奨している。また、すべての早産児に対しては、生後12か月まで少なくとも2mg/kg/日の鉄供給がなされるべきであり、母乳栄養児においては生後1か月間2mg/kg/日の鉄補充を行うべきであること、離乳食の確立などによりこの鉄摂取量を確保できるまではそれを継続することを推奨している。同様に、ヨーロッパ小児消化器肝臓栄養学会 ESPGHAN¹⁶⁾では、出生体重1,800g以下のLBWIに対しては、生後6か月まで2~3mg/kg/日の鉄摂取が推奨されている。

これらの推奨量を摂取するためには母乳栄養児では鉄剤投与が必須となる。本邦ではNICU退院後は市販の人工乳(鉄分含有量として約8mg/L程度)を用いることが多い。一方未熟児用人工乳は、欧米で使用される鉄強化乳の鉄含有量に相当しており、鉄剤投与は不要となる。しかしながら、早産児で人工栄養にもかかわらずIDAを発症する危険性も報告されており¹⁷⁾、個々の症例に応じた対応が求められる。本邦の「授乳・離乳の支援ガイド」¹⁸⁾の離乳支援のポイントの中では、鉄の不足については、生後9か月以降は不足しやすいことが明記され、注意が喚起された。具体的には赤みの魚や肉、レバーを取り入れ、調理用使用する牛乳・乳製品のかわりに育児用ミルクを使用する等の工夫をすること、フォローアップミルクは母乳または育児用ミルクの代替品ではなく9か月以降に必要であれば使用すること、と記載されている。本邦で使用される人工栄養での生後6か月までの鉄分摂取量は、1.0~1.6mg/kg/日であり¹⁹⁾、AAPおよびESPGHANの推奨値よりも低い。上記現況を考慮すると、本邦においても栄

養法にかかわらず、乳児期の鉄欠乏に対して、適切な鉄補給を検討すべきである。

文 献

- 1) 楠田 聡, 松波聡子, 川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン. 周産期医 2006; 36: 767-778.
- 2) Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. BMC Pediatr 2012; 12: 99.
- 3) Brozović B, Burland WL, Simpson K, et al. Iron status of preterm low birthweight infants and their response to oral iron. Arch Dis Child 1974; 49: 386-389.
- 4) Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD005095.
- 5) Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. Pediatrics 2010; 126: e874-e883.
- 6) Berglund SK, Westrup B, Hägglöf B, et al. Effects of iron supplementation of LBW infants on cognition and behavior at 3 years. Pediatrics 2013; 131: 47-55.
- 7) Miller SM. Iron supplementation in premature infants using the zinc protoporphyrin to heme ratio: short- and long-term outcomes. J Perinatol 2013; 33: 712-716.
- 8) Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: F105-F109.
- 9) Wang B, Zhan S, Gong T, et al. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD001444.
- 10) Aukett MA, Parks YA, Scott PH, et al. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. Arch Dis Child 1986; 61: 849-857.
- 11) Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. Lancet 1993; 341: 1-4.
- 12) Friel JK, Aziz K, Andrews WL, et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. J Pediatr 2003; 143: 582-586.
- 13) Aggarwal D, Sachdev HP, Nagpal J, et al. Haematological effect of iron supplementation in breast fed term low birth weight infants. Arch Dis Child 2005; 90: 26-29.
- 14) Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. The Am J Clin Nutr 2009; 89: 525-532.
- 15) Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and

young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010 ; 126 : 1040-1050.

16) Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 119-129.

17) Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants.

Clin Perinatol 2009 ; 36 : 27-42.

18) 厚生労働省. 授乳・離乳の支援ガイド. 2007.

19) 神野慎治, 中村吉孝, 菅野貴浩他. 人工栄養児のエネルギーおよび各栄養素の摂取量. *ミルクサイエンス* 2014 ; 63 : 63-69.

CQ3 輸血のある新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？	
推奨3	輸血のある新生児に対しては、経口鉄剤投与を行ってもよい。(C)

【背景】

新生児、とりわけ早産児では、早期貧血、早産に伴う合併症および採血による血液喪失などにより貧血に陥りやすく、かつ重症例では赤血球輸血を要する。全血 200mL 由来の赤血球濃厚液 1 単位 (140mL) には鉄が約 100mg (約 0.7mg/mL) 含まれ¹⁾、輸血により相当量の鉄負荷も行われることになる。鉄代謝は生体内では能動的な排泄機構がなく半閉鎖回路を形成しており容易に鉄過剰となりうる。

【科学的根拠の詳細】

本 CQ に対応できる輸血のある新生児を対象とした、経口鉄剤の有効性を検討した質の高い研究は見出せなかった。そこで、貧血に対して経口鉄剤投与と、輸血療法が併用された新生児を対象にした RCT で検討を行った。経口鉄剤の高用量と低用量で比較した RCT 2 編、早期投与と後期投与で比較した RCT 1 編、および rHuEPO 併用と非併用で比較した RCT 1 編が検索された。さらに、鉄過剰に起因する合併症と考えられる ROP, NEC, PVL, BPD の発症率を検討した RCT 1 編を加えて検討した。

1. 輸血療法に加えて経口鉄剤の異なる投与方法についての検討

1) 経口鉄剤の高用量と低用量での RCT

Nazir ら²⁾ は、rHuEPO を受けた在胎 32 週未満の早産児を対象に、経口鉄剤 6mg/kg/日と 12mg/kg/日投与に分けて RCT を行った。両群ともに rHuEPO は 1,200IU/kg/週を投与され、輸血療法は両群間で同様の基準で行われた。経腸栄養が 50mL/kg/日以上になった時点より経口鉄剤 (硫化鉄) を開始し、開始後 4 週と 6 週で鉄動態を評価した。両群間で輸血量に有意差は認められず、敗血症の罹患率にも有意差はな

った。

Bader ら³⁾ は、在胎 34 週未満かつ出生体重 1,750g 未満の早産児を対象に、経口鉄剤 8mg/kg/日と 16mg/kg/日投与での RCT を行った。それぞれの群において rHuEPO 900 μg/kg/週を 4 週間投与され、同一の輸血基準に基づいて輸血療法が行われた。輸血例は 8mg/kg/日投与群では 2 例 (輸血回数は 2 回と 1 回) で、16mg/kg/日投与群では 1 例 (輸血回数は 3 回) と両群間で有意差なく、合併症にも有意差はなかった。

2) 経口鉄剤の早期投与と後期投与での RCT

Joy ら⁴⁾ は、在胎 37 週未満かつ出生体重 1,000 ~ 1,500g の早産児を対象に、経口鉄剤 2mg/kg/日を生後 2 週からと生後 6 週から開始する RCT を行った。両群間では生後 12 週までの輸血回数や輸血量に有意差はなかった。また NEC, ROP, PVL などの合併症に差はなかった。

3) rHuEPO 併用の有無での RCT

Bader ら⁵⁾ は、在胎 34 週未満かつ出生体重 1,750g 未満の早産児を対象に、rHuEPO の併用の有無で RCT を行った。rHuEPO 投与群では 300IU/kg/日×3/週皮下投与を 4 週間行った。いずれの群においても生後 2 週から経口鉄剤 6mg/kg/日を開始し、同一の基準に基づいて輸血療法を行った。rHuEPO 投与群で有意に輸血例が少なく、総輸血量も非投与群では 213±20mL に対して投与群は 22±17mL と有意に減少した。

2. 輸血療法の有無による有害事象の検討

Arnon ら⁶⁾ は、在胎 37 週未満の VLBWI を対象に、基準に基づく輸血療法の有無によって引き起こされる有害事象を検討した。経口鉄剤投与は生後 4 週から 5 mg/kg/日で開始し、母乳栄養児では鉄添加母乳 (鉄

0.35mg/100mL/日)で補充を行った。rHuEPOは投与せず、輸血基準は対象児の日齢と呼吸状態に基づいたHctを設定し、設定値に達した場合のみ赤血球輸血15~20mL/kgを行った。生後8週までの採血による喪失量は、輸血を受けた群では中央値35(範囲:12~49)mL/kgで、受けなかった群の18(8~26)mL/kgと比較して有意に多く、輸血量と喪失量はほぼ同量であった。両群間でROP, NEC, PVL, BPD, 敗血症の罹患率に有意差はなかった。

【科学的根拠のまとめ】

ある一定の基準に基づいてrHuEPOと輸血療法を受けた早産児を対象に、経口鉄剤の投与量および投与時期を検討したRCTでは、輸血回数、輸血量および有害事象いずれにおいても有意差はなかった。一方、同様にある基準に基づいて経口鉄剤投与と輸血療法を受けた早産児を対象に、rHuEPOの有無を検討したRCTでは、輸血回数と輸血量いずれにおいても有効性が認められた。輸血療法の有無による有害事象の検討では、喪失量と同量程度の輸血量であれば、ROP, NEC, PVL, BPD, 敗血症の罹患率に有意差はなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

CQ3に対応できる質の高い研究は見出せず、輸血療法を要する危険が高い外科疾患など合併症を有する新生児を対象とした経口鉄剤投与の有効性を検討したRCTも検索できなかった。そこで、貧血に対して輸血療法、rHuEPOや経口鉄剤投与を行われた早産児を対象としたRCTをもとに、経口鉄剤投与の有効性と有

害事象の検討を行った。適正な基準に基づいた輸血療法を受けた早産児に対しては、経口鉄剤の有効性はなかったが、同様に有害事象もなかった。これらの検討に基づいて、輸血歴がある新生児に対しても、経口鉄剤投与を行ってもよいと結論づけた。

文 献

- 1) 小澤敬也. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究(平成20年度). <http://www.jichi.ac.jp/zoketsushogaihan/tetsufinal.pdf> (2016年7月17日アクセス)
- 2) Nazir S, Peverini RL, Deming DD, et al. Comparison of 2 iron doses in infants receiving recombinant human erythropoietin therapy. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 540-544.
- 3) Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N, et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. J Perinatol 2001; 21: 215-220.
- 4) Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, et al. Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: F105-F109.
- 5) Bader D, Blondheim O, Jonas R, et al. Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity. Acta Paediatr 1996; 85: 496-501.
- 6) Arnon S, Dolfen T, Bauer S, et al. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions: reassessment of practice safety. J Perinatol 2010; 30: 736-740.

CQ4 輸血歴のある新生児に対して、経口鉄剤投与はどのように行うべきか？

推奨4 輸血歴のある新生児に対しては、総輸血量および貯蔵鉄量を評価しながら、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。(C)

【背景】

生体内での鉄代謝は、鉄を保存し再利用しながら吸収を制御することで恒常性を保っており、吸収する機構こそあれ能動的に排泄できない半閉鎖回路である。新生児とくに早産児ではこの代謝機構が発達過程であるゆえ、鉄欠乏にも過剰にも陥る危険性が高い。鉄は生命活動に関わる微量元素である一方、過剰となればHaber-Weiss反応、続くFenton反応を介したROS産

生を触媒する。早産児における鉄過剰では、ROSによるNEC, ROP, PVL, CLDなどの合併症が危惧される。

【科学的根拠の詳細】

CQ4に対応できる質の高い研究は見出せなかった。そこで、赤血球輸血では経静脈的に鉄を付加されると考え、鉄剤の経口投与と静注投与の併用とを比較した

RCT 2編を抽出した。経口鉄剤投与下での輸血量の検討では、赤血球輸血基準の異なる RCT 2編を抽出した。輸血の安全性の評価では、輸血を受けた早産児を対象に、ROS と関連する合併症の罹患率を検討した。

1. 鉄の経口投与と静注投与の併用による鉄動態の検討

Widness ら¹⁾は、在胎 31 週未満かつ出生体重 1,300g 未満の児を対象に、放射性同位標識した鉄ポリマルトース複合物の経口製剤と静注用製剤を用いて、①コントロール群：経口鉄剤 9mg/kg/日 を連日投与、② rHuEPO 群：経口鉄剤に加えて rHuEPO 900IU/kg を 3 日毎に皮下投与、③ rHuEPO かつ鉄剤静注群：経口鉄剤と rHuEPO に加えて静注鉄剤 2mg/kg/日 を連日投与、の 3 群に分けて、生体への鉄吸収と赤血球内への鉄の取り込みを解析した。コントロール群に比較して rHuEPO 群では Hb 値と Ret は高値であったが、赤血球内への取り込み率に有意差はなかった。一方、rHuEPO かつ静注鉄群では赤血球内への取り込み、Hb 値と Ret および血清フェリチン値は、コントロール群と rHuEPO 群に比較して有意に高値であった。経口鉄剤の吸収率には 3 群で有意差はなかった。

Meyer ら²⁾は、rHuEPO 600IU/kg/週 の皮下投与を受けている在胎 33 週未満の VLBWI を対象に、経口鉄剤投与群 (OG 群) として経口鉄剤 12mg/kg/日 投与、非経口投与群 (IVG 群) として静注鉄剤 6mg/kg を 1 週間毎に投与し、体重 1,900g に達した時点もしくは生後 6 週時での鉄動態を比較検討した。OG 群のうち 2 例が介入後 1 週で赤血球輸血を受けるも、両群間で輸血率に有意差はなかった。また両群間で Hb 値と Ret に有意差はなかったが、血清フェリチン値は OG 群 $136 \pm 65 \mu\text{g/L}$ に対し IVG 群 $265 \pm 127 \mu\text{g/L}$ と、IVG 群で有意に血清フェリチン値が高く、OG 群 3 例 (15%) は基準範囲 ($70 \mu\text{g/L}$) 未満となった。両群での NEC や BPD および感染症の罹患率に有意差はなかった。

2. 経口鉄剤投与下での輸血量の検討

Taylor ら³⁾は、在胎 32 週未満の VLBWI を対象に、経腸栄養が 120mL/kg/日に達した時点で 2mg/kg/日の鉄強化乳に加えて経口鉄剤 2mg/kg/日の補充を行った群 (鉄補充群) と、鉄強化乳のみの群 (コントロール群) での鉄動態を解析した。輸血基準はガイドラインに準じ、出生体重と呼吸補助のレベルおよび日齢に

応じて 1 回 20mL/kg の赤血球輸血を行った。修正 36 週時の Hct と Ret は 2 群間で有意差なく、輸血率はコントロール群 53/74 例、鉄補充群 47/76 例で有意差はなかった。輸血量もコントロール群で中央値 20mL/kg (0 ~ 40mL/kg)、鉄補充群で中央値 20mL/kg (0 ~ 40mL/kg) で有意差はなかった。また、両群間で NEC や BPD および感染症の罹患率に有意差を認めなかった。

Franz ら⁴⁾は、体重 1,300g 以下の早産児を対象に、経管栄養 100mL/kg/日 となった日より経口鉄剤 2mg/kg/日 より開始し、Hct が 30% 未満で 4mg/kg/日 まで増量する早期投与群と日齢 61 より同様の方法で経口鉄剤を投与する後期投与群とで、体重が出生体重の 1.6 倍に達する日までの血清フェリチン値、ID 発症率、赤血球輸血率を比較した。赤血球輸血は、Taylor らの輸血基準よりも厳格な基準に従った。日齢 61 での血清フェリチン値は両群間で有意差なく、日齢 14 以降の赤血球輸血率は早期投与群で 29/68 例、後期投与群で 44/65 例と後期投与群で有意に増加した。総輸血量は早期投与群で中央値 24mL/kg、平均 39.5mL/kg (0 ~ 283mL/kg)、後期投与群で中央値 38mL/kg、平均 54.1mL/kg (0 ~ 223mL/kg) であった。両群間で NEC、ROP、CLD、感染症などの罹患率に有意差はなかった。

3. 経口鉄剤投与下での輸血の有無による鉄動態の比較

Arnon ら⁵⁾は、在胎 37 週未満、出生体重 1,500g 以下の児を対象に、生後 4 週から経口鉄剤 5mg/kg/日 を投与、あるいは母乳栄養児には鉄添加母乳 (鉄として 0.35mg/100mL/日) を投与し、輸血を受けた群 (輸血群) と受けなかった群 (非輸血群) で生後 8 週までの鉄動態の比較を行った。対象児には rHuEPO は投与せず、児の日齢と呼吸状態から基準となる Hct を設定し、基準値未満の場合のみ赤血球輸血 15 ~ 20mL/kg を行った。輸血群では失血量が 35 (12 ~ 49) mL/kg、非輸血群は 18 (8 ~ 26) mL/kg と輸血群で失血量が有意に多く、輸血時期は中央値で日齢 5 (1 ~ 41)、輸血量は 35mL (12 ~ 65mL) であった。生後 2, 4, 8 週では輸血群は Hb と血清鉄値およびフェリチン値が有意に高く、生後 4, 8 週の可溶性トランスフェリンレセプター値 (sTfR) が有意に低値であった ($p < 0.05$)。生後 8 週時の血清フェリチン値は輸血群 79 (43 ~ 107) $\mu\text{g/L}$ 、非輸血群 48 (22 ~ 89) $\mu\text{g/L}$ で、いずれも正

期産児の基準範囲 (115 $\mu\text{g/L}$) より低値であった。両群で NEC, ROP, PVL, BPD, 敗血症の罹患率に差はなかった。

【科学的根拠のまとめ】

鉄剤静注投与は、経口投与に比較して血清フェリチン値が高値となることから、大量投与で鉄過剰の危険性がある。しかしながら検討した RCT では、ROS と関連する合併症の罹患率には有意差は認めなかった。経口鉄剤の投与量あるいは投与時期を割り付けて、一定の基準に基づき輸血療法を行った場合、いずれの群においても総輸血量に有意差は認められなかった。同様に経口鉄剤投与を受けた児に、基準に基づいて輸血療法を行った場合、必要とした輸血量は失血量に相当した。いずれの RCT においても ROS と関連する合併症の発症率には有意差は認めなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

鉄剤経口投与では生体内の鉄バランスに対応して、腸管からの吸収は制御されている。しかしながら、鉄剤静脈投与ならびに赤血球輸血による鉄負荷では、このような制御機能は作用しないため鉄過剰の危険性がある。鉄過剰に対するモニタリングは、輸血量と血清フェリチン値が主な指標として用いられていた。血清フェリチン値は、生体の炎症、組織破壊および網内系の血球貪食亢進により上昇するため評価には注意を要する。骨髄不全による輸血依存例を対象とした診療ガイドでは、ヒト赤血球濃厚液 50mL/kg 以上および血清フェリチン値 500ng/mL 以上を小児の輸血後鉄過剰症の診断基準としている⁶⁾。しかし、AOP を対象とし

た鉄過剰に関する質の高い研究はない。検討した RCT では、AOP に対する輸血療法において、失血量が多い場合や、輸血依存となる合併症を伴わない場合は、総輸血量が 100mL/kg を超えることは稀であった。経口鉄剤が 16mg/kg/日 と高用量を受けた場合も、輸血を要する例や血清フェリチン値が低値となる例が存在した。したがって推奨文は、「輸血歴のある新生児に対しては、総輸血量および貯蔵鉄量を評価しながら、経口鉄剤投与を行うことが奨められる」とした。

文 献

- 1) Widness JA, Serfass RE, Haiden N, et al. Erythrocyte iron incorporation but not absorption is increased by intravenous iron administration in erythropoietin-treated premature infants. *J Nutr* 2006 ; 136 : 1868-1873.
- 2) Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996 ; 129 : 258-263.
- 3) Taylor TA, Kennedy KA. Randomized trial of iron supplementation versus routine iron intake in VLBW infants. *Pediatrics* 2013 ; 131 : e433-e438.
- 4) Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, et al. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000 ; 106 : 700-706.
- 5) Arnon S, Dolfen T, Bauer S, et al. Iron supplementation for preterm infants receiving restrictive red blood cell transfusions : reassessment of practice safety. *J Perinatol* 2010 ; 30 : 736-740.
- 6) 小澤敬也. 輸血後鉄過剰症の診療ガイド 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究 (平成 20 年度).

CQ5 エリスロポエチン製剤投与中の新生児に対して、経口鉄剤投与を行うべきか？

推奨 5 エリスロポエチン製剤投与中の未熟児貧血のリスクのある低出生体重児に対して、経口鉄剤投与を行うことが奨められる。(C)

【背景】

rHuEPO は AOP の治療として近年広く普及している。rHuEPO を使用すると造血機能の亢進に伴い、貯蔵鉄は減少し、血清フェリチン値が低下することが分かっている^{1)~4)}。早産児は鉄貯蔵量が少ないため、rHuEPO 使用中には適切な鉄剤の投与が必要となる。

【科学的根拠の詳細】

rHuEPO 使用中の新生児に対する経口鉄剤投与を検討した質の高い研究は 1 編の RCT のみであった。

Fujiura⁵⁾ は、日齢 14 ~ 28 の出生体重 750 ~ 1,499 g を対象として (N=24), rHuEPO 400IU/kg/週 を皮下投与中に、経口鉄剤の投与の有無で血液データを比較する RCT を行った。経口鉄剤投与量は 4mg/kg/日

である。登録時、2週間後、4週間後、終了時（8週間後）、終了1か月後に血液データの評価を行っている。いずれの時期もRetやHb値、MCVは2群間で差はなかったが、フェリチン値は、終了時に104（87～176） $\mu\text{g/dL}$ 対52（40～80） $\mu\text{g/dL}$ （ $p=0.03$ ）、終了1か月後では69（52～91） $\mu\text{g/dL}$ 対34（21～45） $\mu\text{g/dL}$ （ $p=0.01$ ）と、非鉄剤投与群と比較して鉄剤投与群の方がフェリチン値は有意に高値であった。なお、血清鉄値およびトランスフェリンはいずれの時期も有意差は認められず、一定の輸血基準の下で輸血例は両群ともなかった。この研究では、成長発達に関しては検討されていない。

【科学的根拠のまとめ】

rHuEPO使用中に鉄剤を投与し評価した文献は多数あるが、投与方法が経口である文献で質の高い研究は1編のみである。Fujiuらの研究⁵⁾では、rHuEPO投与中は、経口鉄剤投与によって貧血の改善に差はないが、IDの回避に対しては有効であった。成長発達への影響に関する科学的根拠は見出せなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

rHuEPO投与中の経口鉄剤投与は鉄代謝には効果が

あり、鉄貯蔵の改善は重症貧血予防に繋がると考えられる。成長発達予後の向上に関しての科学的根拠がないため、推奨グレードはCとした。採用された研究の対象がVLBWIであったため、推奨文の対象はAOPのハイリスクである低出生体重児とした。

文 献

- 1) Maier RF, Obladen M, Scigalla P, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1173-1178.
- 2) Meyer MP, Haworth C, Meyer JH, et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996 ; 129 : 258-263.
- 3) Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity : results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 918-923.
- 4) Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood* 1982 ; 60 : 1241-1246.
- 5) Fujiu T, Maruyama K, Koizumi T. Oral iron supplementation in preterm infants treated with erythropoietin. *Pediatr Int* 2004 ; 46 : 635-639.

CQ6	エリスロポエチン製剤投与中の新生児への経口鉄剤投与はどのように行うべきか？
推奨6	エリスロポエチン製剤投与中の新生児には、鉄貯蔵量を評価しながら経口鉄剤を投与する必要がある。特にエリスロポエチン製剤投与後期には鉄欠乏に注意する。(C)

【背景】

rHuEPO投与中は造血充進に伴い、体内の鉄消費が充進して、鉄剤の需要が増す^{1)~9)}。また、鉄貯蔵の状況により腸管における鉄吸収が変化し、rHuEPO投与の後半になると鉄欠乏が進行する¹⁰⁾。

「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」では、すでに鉄剤の補充中であれば、2～3mg/kg/日程度の増量をすると記載している¹¹⁾。

【科学的根拠の詳細】

AherらのSR¹²⁾では、出生体重2,500g未満、在胎週数37週未満の日齢8～28の児に対するrHuEPO投与の輸血回避効果が検討されている。rHuEPO投与量（500IU/kg/週末満と500IU/kg/週以上）と鉄剤投与

量（5mg/kg/日未満と5mg/kg/日以上）でサブグループ解析をしている。本邦の現状に見合ったrHuEPO 500IU/kg/週末満で、鉄剤投与量5mg/kg/日以上の場合、3編の研究（N=77）で検討したところ、1回以上の輸血は有意に減らせた（Typical RR 0.50, 95% CI [0.31, 0.79], typical RD -0.31, 95% CI [-0.49, -0.13], NNT3）。rHuEPO 500IU/kg/週末満で、鉄剤投与量5mg/kg/日未満の場合、4編のRCT（N=162）で検討したところ、有意に輸血例数は減らせた（Typical RR 0.54, 95% CI [0.41, 0.71], typical RD -0.36, 95% CI [-0.49, -0.22], NNT 3, 95% CI [2, 5]）。つまり、鉄剤投与量の違いによる輸血回避への効果に差はなかった。ここでは鉄剤投与方法での検討は行われていないので解釈に注意が必要である。

Bader らの RCT⁹⁾ では、AOP を呈する出生体重 1,750g 未満、在胎 34 週未満の生後 3～5 週の児に対して、rHuEPO 投与下で鉄剤投与量の違いによる比較検討を行った (N=30)。rHuEPO は 300 μ g/kg/ 回を週 3 回、4 週間皮下投与を行い、炭酸鉄経口投与を 8mg/kg/ 日あるいは 16mg/kg/ 日の投与量でランダム化比較検討した。鉄剤投与量によって貧血の程度に差はなく、4 週間での体重増加にも差はなかった。血清鉄値は、投与開始 2 週間後、3 週間後では低用量経口鉄剤に比べ高用量経口鉄剤の方が比較的高値を示した。フェリチン値は開始時、投与 2 週間後、投与 4 週間後で、経口鉄剤の低用量群に比べて高用量群の方がフェリチン値は低い傾向で、トランスフェリン飽和度は高値であった。このことは早産児の未熟な腸管では、鉄吸収に限度があることを示唆している。

Nazir らの RCT¹³⁾ では、在胎 32 週未満、日齢 7 以上の早産児を対象に、rHuEPO 1,200IU/kg/ 週で投与したときに、経口鉄剤投与量 6mg/kg/ 日および 12mg/kg/ 日で鉄欠乏状態を比較検討した。鉄剤投与は経腸栄養が 50mL/kg/ 日以上で問題ない場合に開始され、rHuEPO 投与開始から 10 日以内に経口鉄剤投与を開始した。64 名が登録され、12 名は完遂できず除外された (早期退院 9 名、NEC 1 名、食物耐性 2 名)。4 週間後と 6 週間後の血液データを収集し比較検討しており、2 群間で貧血の改善に差はなく、輸血例は両群ともにいなかった。経口鉄剤 6mg/kg/ 日および 12mg/kg/ 日では両群間でのフェリチン値の差はなかったが、それぞれの群で 4 週間後および 6 週間後のフェリチン値は継時的には有意に低下しており ($p < 0.01$)、経口鉄剤を高用量投与しても鉄貯蔵量が減少することが示唆された。このことは、ある程度フェリチン値が増加すると、腸管からの鉄吸収は減少するからであると考察されている。

Fujiu らの RCT¹⁴⁾ は、VLBWI の rHuEPO 投与中に経口鉄剤の有無で造血効果を比較検討した日本の研究である (N=24)。日齢 14～28 の VLBWI を対象に、rHuEPO 200IU/kg/ 回、週 2 回、8 週間皮下投与を全例に行い、経口鉄剤は 4mg/kg/ 日として、コントロール群は無投与として、登録時、2 週間後、4 週間後、終了時 (8 週間後)、終了 1 か月後に Ret、Hb 値、MCV を両群で比較した。いずれの時期でも貧血に有意差はなく、両群ともに輸血例はいなかった。また、フェリ

チン値は、両群ともに持続的に低下傾向を示し、コントロール群の方が低下率は大きく、rHuEPO 投与 4 週間後以降でフェリチン値は有意に低下していた ($p < 0.05$)。

Soubasi らの RCT¹⁵⁾ では、早産児において鉄剤を併用した rHuEPO 投与が好中球産生や好中球機能に及ぼす影響を評価している。ここでは、rHuEPO 200IU/kg を 1 日おきに皮下注射しながら、経口鉄剤投与量が 12mg/kg/ 日の群 (rHuEPO+鉄剤高用量群)、4mg/kg/ 日の群 (rHuEPO+鉄剤標準量群)、rHuEPO 投与なしで経口鉄剤 4mg/kg/ 日投与の群 (rHuEPO 非投与群) の 3 群で比較検討した。rHuEPO 投与群は rHuEPO 非投与群に比べ、フェリチン値が低下し、Hct (中央値) は有意に上昇していた。rHuEPO+鉄剤高用量群と rHuEPO+鉄剤標準量群との比較では、rHuEPO+高用量群の方が貧血は有意に改善していた (具体的数値記載なし)。

【科学的根拠のまとめ】

本邦の rHuEPO 投与量は 200IU/kg/ 回、週 2 回投与が標準的である。今回検討した文献では、rHuEPO 投与量が比較的多く、日本の現状に合うものは 2 編のみ^{12) 14)}であった。

輸血回避への効果については、Aher らの SR¹²⁾ では、rHuEPO 500IU/kg/ 週以下の場合、鉄剤投与量の差による輸血例数への影響はなかった。この研究では、鉄剤の投与方法が検討されていないので注意が必要である。Soubasi らの RCT¹⁵⁾ でも、鉄剤投与量の差によって輸血回数に差は認められなかった。

貧血への効果については限定的で、鉄貯蔵については、Bader らの RCT⁹⁾ では、経口鉄剤が 8mg/kg/ 日と 16mg/kg/ 日でフェリチン値に差はなく、鉄吸収には限度があり、経口鉄剤投与量は 16mg/kg/ 日は必要ないことが示唆されている。また、Nazir らの RCT¹³⁾ では、rHuEPO 投与量が 1,200IU/kg/ 週と多いが、経口鉄剤 12mg/kg/ 日でも鉄貯蔵が継時的にみると減少しており、ある程度フェリチン値が増加すると鉄吸収は減少することがわかった。Fujiu らの RCT¹⁴⁾ では、鉄剤投与の有無で、貧血の程度には差がなかったが、rHuEPO 投与 4 週間後以降のフェリチン値には有意差を認めたため、鉄代謝的には rHuEPO 投与中は 4mg/kg/ 日は必要と考えられた。

発達予後を検討した研究は見出せず、成長への効果は限定的であったが、成長への効果は認められた¹²⁾。

【科学的根拠から推奨へ】

rHuEPO 投与中の鉄剤投与量によって貧血の改善に差はないが、rHuEPO 投与後にはフェリチン値が低下し、鉄剤投与は鉄貯蔵量に影響を与える^{9) 13) 14)}。報告によって rHuEPO 投与量は様々であり、rHuEPO 投与量は貧血の程度や鉄貯蔵状態に影響する¹⁰⁾。また、高用量で経口鉄剤投与を行っても腸管吸収には限度がある⁹⁾。

鉄貯蔵の観点からは経口鉄剤投与は必要と考えられ、rHuEPO 投与量を考慮して、Fujiu らの研究を参考にすると少なくとも 4mg/kg/日 (rHuEPO 400IU/kg/週下) は必要と考えられる。輸血回避の観点からは、鉄剤投与量が 5mg/kg/日以上と 5mg/kg/日以下では輸血回避に対する効果は変わらないことが示されている。

rHuEPO 投与中の経口鉄剤投与量の適正量は明言できない。rHuEPO 投与中の鉄欠乏は後期になって生じるため、特に後期には鉄欠乏を評価しながら投与量の調節するのがよい。評価基準については、表 4 を参照されたい。

文 献

- 1) Skikne BS, Cook JD. Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption. *J Lab Clin Med* 1992 ; 120 : 746-751.
- 2) Bechensteen AG, Halvorsen S, Hågå P, et al. Erythropoietin (Epo), protein and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity : effects on serum immunoreactive Epo, growth and protein and iron metabolism. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 490-495.
- 3) 多田 裕, 石川 昭, 中畑龍俊他. エポエチンアルファ (KRN5702) の未熟児貧血に対する臨床第 I 相試験 非投与群を対照とした比較試験. *周産期医*. 1993 ; 23 : 917-929.
- 4) Bader D, Blondheim O, Jonas R, et al. Decreased ferritin

levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity. *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 496-501.

- 5) Bechensteen AG, Hågå P, Halvorsen S, et al. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the haematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 56-61.
- 6) Widness JA, Lombard KA, Ziegler EE, et al. Erythrocyte incorporation and absorption of ⁵⁸Fe in premature infants treated with erythropoietin. *Pediatr Res* 1997 ; 41 : 416-423.
- 7) Carnielli VP, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 ; 79 : F44-F48.
- 8) Kumar P. Erythropoietin and iron therapy for preterm infants. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 520-522.
- 9) Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N, et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *J Perinatol* 2001 ; 21 : 215-220.
- 10) Halpérin DS, Félix M, Wacker P, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 661-667.
- 11) 楠田 聡, 松波聡子, 川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン. *周産期医* 2006 ; 36 : 767-778.
- 12) Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 23 : CD004868.
- 13) Nazir S, Peverini RL, Deming DD, et al. Comparison of 2 iron doses in infants receiving recombinant human erythropoietin therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002 ; 156 : 540-544.
- 14) Fujiu T, Maruyama K, Koizumi T. Oral iron supplementation in preterm infants treated with erythropoietin. *Pediatr Int* 2004 ; 46 : 635-639.
- 15) Soubasi V, Roilides E, Tsantali C, et al. Influence of recombinant human erythropoietin on neutrophil function in premature neonates. *Cytokine* 1999 ; 11 : 61-65.

CQ7 新生児に対して、経口鉄剤投与中のモニタリングはどのように行うべきか？	
推奨 7	科学的根拠をもとに推奨できるモニタリング法はない。(推奨グレードなし)

【背景】

鉄剤投与中にモニタリングする必要性は、(1) 鉄の状態が適切な範囲に保たれているか？、および (2) 鉄過剰投与による悪影響はないか？を判断するため、の 2 点と推察される。(1) に関しては、さらに①赤血球に

おける鉄状態の評価 (すなわち鉄欠乏性貧血の有無) と、②体内における鉄欠乏状態の評価 (貧血にかかわらず鉄欠乏の評価) の側面に分けられる。いずれの面も EBM は存在せず、海外より Expert Panel によってガイドライン^{1)~3)} が刊行された。①では、Hb, MCV よ

りも鋭敏な指標として網状赤血球ヘモグロビン含有量 (CHr) や亜鉛プロトポルフィリン (ZnPP) が取り上げられた。CHr 測定は普及しつつある一方で ZnPP 測定は一般的に行われていない。また②では Ferritin が主流であるが、炎症の影響を受けるため CRP や α 1-acid glycoprotein を同時に測定することが推奨されている。いずれのガイドラインも炎症の影響を受けないマーカーとして、血中 Transferrin Receptor-1 (TfR-1) の有用性が強調されているが、現時点では測定は一般的ではない。Hepcidin は鉄代謝の Master Regulator であるが、測定方法やその基準範囲は確立されていない。神経系の発達を考慮すれば、ミトコンドリアの電子伝達系では Cytochrome や Fe-S cluster により電子が移動するため、Non-Heme Tissue Iron を反映する Biomarker が将来の課題となる。

(2) に関しては、鉄過剰の測定意義の根底には、過剰な鉄は有害であるという前提がある。Fenton あるいは Harber-Weiss 反応によるラジカル産生が理論的根拠となっているが、それほど単純な機構ではない。鉄は原子核間結合力が強く最も安定した元素である。同時に d 電子軌道に空きがあり複数の原子価を取ることができる遷移金属の一つでもある。通常は II 価の還元型イオン (Fe^{2+} , Ferrous) と III 価の酸化型イオン (Fe^{3+} , Ferric) を行き来しているが、特殊な状況下では IV 価 (Fe^{4+} , Ferryl) や V 価 (Fe^{5+} , Perferryl) としても存在し得る。Fenton 反応では、Fe (II) により過酸化水素が還元されて Hydroxyl Radical ($\cdot\text{OH}$) が生じると考えられてきたが、近年では否定的な報告も多い。2014 年に「120 年ぶりに Fenton 反応の機構を明らかにした」と報道された Enami らの報告⁴⁾では、 $[\text{Fe}(\text{IV})\text{O}^{2+}]$ Ferryl Iron Complex を含む分子種が検出され、従来想定されてきた Hydroxyl Radical ($\cdot\text{OH}$) は生成されなかった。このように試験管内の反応でも異論が多く、鉄が何らかの Radical/Oxidant を生成すると仮

定しても、生成物も生成条件も不明であるため、どの酸化ストレスマーカーを測定すべきか不明のままである。

さらに Non-Transferrin-Bound Iron (NTBI) と総称される遊離鉄が、生体に悪影響を及ぼす可能性も考慮すべきである⁵⁾。NTBI は Transferrin に結合していない鉄と解釈されるが、Heme や Ferritin に結合していない鉄も含まれる。Transferrin 飽和度 (TfS) が 45% 以上で出現し、主に III 価鉄でクエン酸と結合している。通常であれば早産児も含めた健康人では NTBI は検出されないが、超早産児では輸血に伴い NTBI が生じ得ることが報告された⁶⁾。経口投与での危険性は低いと想定されたが、近年健康成人に大量投与することで一過性に NTBI が生じること示された⁷⁾。しかしながら早産児に対して輸血を行っても酸化ストレスマーカーは上昇しないという報告⁸⁾もあり、必ずしも NTBI の発生自体が生体に有害事象をもたらすとは考えられない。さらに NTBI は細胞内鉄の過不足と関係なく DMT1/ZIP14 経路で細胞内に取り込まれるため、その有害性は細胞内に起こる可能性もある。早産児に経口鉄剤を投与して酸化ストレスマーカーを評価した研究として、Braekke ら⁹⁾は Golden Standard Markers のひとつである Isoprostane が、フマル酸第一鉄 18mg/日 を投与しても変化しないと報告した。依然体内・細胞内鉄量を制御する IRE-IRP system や Hepcidin-Ferroporin System が発達過程が不明のままであるが、通常の投与方法では経口鉄剤投与による悪影響が生じる可能性は極めて低い。

【科学的根拠のまとめ】

モニタリングの有無で予後と比較するという研究は、検証研究として実現する可能性があるとはいえ、成立し得ない。科学的根拠となる質の高い研究は見出せなかった。

表3 鉄欠乏性貧血の診断

評価項目	乳児期のカットオフ値 (参考値)
Hemoglobin (ヘモグロビン)	11 (g/dL)
MCV (平均赤血球容積)	74 (fL)
CHr (網状赤血球ヘモグロビン含有量)	27.5 (pg)
RDW (赤血球容積粒度分布幅)	14 (%以上)
ZnPP/heme (赤血球亜鉛プロトポルフィリン/ヘム比)	80 ($\mu\text{mol/mol}$ 以上)

表4 鉄欠乏の診断

評価項目	乳児期のカットオフ値 (参考値)
Ferritin (フェリチン)	40 ($\mu\text{g/L}$) (生後2か月未満)
(CRPと合わせて評価)	20 ($\mu\text{g/L}$) (生後4か月)
	10 ($\mu\text{g/L}$) (生後6か月未満)
	5 ($\mu\text{g/L}$) (生後9か月未満)
TfR-1 (トランスフェリン受容体1)	11 ($\mu\text{mol/L}$ 以上)
TfS (トランスフェリン飽和度)	10 (%)
Hepcidin (ヘプシジン)	不明

【科学的根拠から推奨へ】

現時点では経口鉄剤投与中のモニタリングの推奨し得る測定項目や測定間隔を示すことはできない。そこで、Expert Panelによって作成されたガイドラインの推奨項目とカットオフの参考値を参考として提示する(表3, 表4)。

文 献

- 1) Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040-1050.
- 2) Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 119-129.
- 3) Kleinman RE, Domellöf M, Georgieff MK, et al. Mead Johnson Pediatric Nutrition Institute Iron Expert Panel. *J Pediatr* 2015; 167: S1-S49.
- 4) Enami S, Sakamoto Y, Colussi AJ. Fenton chemistry at

aqueous interfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 623-628.

- 5) Brissot P, Ropert M, Le Lan C, et al. Non-transferrin bound iron: da key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 403-410.
- 6) Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F188-F193.
- 7) Brittenham GM, Andersson M, Egli I, et al. Circulating non-transferrin-bound iron after oral administration of supplemental and fortification doses of iron to healthy women: a randomized study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 813-820.
- 8) Dani C, Martelli E, Bertini G, et al. Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F408-F411.
- 9) Braekke K, Bechensteen AG, Halvorsen BL, et al. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007; 151: 23-28.

CQ8 新生児に対する経口鉄剤投与の副作用は何か？

推奨8 経口鉄剤投与中は、消化器症状に注意する。(D)

【背景】

鉄過剰はFenton反応によりフリーラジカルの産生を招く。早産児は鉄代謝機構の未熟性により鉄過剰に陥りやすく、抗酸化能が低いため酸化ストレスの危険性が高い。これまで酸化ストレスとNEC, ROP, CLD, IVHとの関連が報告されてきた¹⁾。しかしながら多くの文献では、経口鉄剤投与での明らか有害事象は報告されていない。さらに経口鉄剤により酸化ストレスが増加するという科学的根拠は見出せず、高用量の経口鉄剤により消化器症状が認められたという報告に限られる。加えて症状出現時に投薬中止や休業方法につ

いての科学的根拠も見出せていない。経口鉄剤の一般的な副作用として便秘や下痢などの消化器症状の他に、早産児ではNECとの関連を検討する必要がある。

【科学的根拠】

科学的根拠となる質の高い研究は見出せなかった。そこで高用量経口鉄剤の副作用に関する文献を検索した。

〈附記：高用量経口鉄剤の副作用に関する検討〉

Baderら²⁾は、在胎34週未満、出生体重1,750g未

満, 出生3~5週の早産児30例を対象に, 経口鉄剤8mg/kg/日 (Low-dose群) と, 16mg/kg/日 (High-dose群) でRCTを行った。High-dose群の4例, Low-dose群の1例でNECの症状を伴わない血便が認められたが, その頻度に有意差はなかった。5例中3例は投与を中止し, 2例は1週間後に血便が繰り返さないことを確認後に再開された。血便は鉄剤投与によるものではなく, ミルクアレルギーなど器質的疾患との関連が考察されている。

BechensteenらのRCT³⁾では, rHuEPO投与下で18~36mg/kg/日の経口鉄剤(フマル酸塩鉄)投与を行ったが, 明らかな副作用は出現しなかった。

【科学的根拠から推奨へ】

経口鉄剤による副作用に関する質の高い研究は見出せず, 高用量投与により血便などの消化器症状を呈した報告があった。そこで「早産児に対する鉄剤投与のガイドライン」⁴⁾を踏襲して, 「経口鉄剤投与中は消化器症状の出現に注意をすること」を推奨文とした。

文 献

- 1) Buonocore G, Perrone S, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Binl Neonate* 2001; 79: 180-186.
- 2) Bader D, Kugelman A, Maor-Rogin N, et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *J Perinatol* 2001; 21: 215-220.
- 3) Bechensteen AG, Hågå P, Halvorsen S, et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; 69: 19-23.
- 4) 楠田 聡, 松波聡子, 川口千晴他. 早産児に対する鉄剤投与のガイドライン. *周産期医* 2006; 36: 767-778.

Ⅹ. 付 録

1. 意見公募の要約とその対応

日本新生児成育医学会および日本小児科学会, 日本周産期新生児医学会のホームページにて2016年11月と2017年2月に意見公募を行った。意見公募の結果と対応を表5に示す。

2. 外部評価の総評とガイドラインへの反映

(1) AGREE IIによる評価結果

AGREE IIによる領域別評価と全体評価結果は, 既定の方法で算出した。全評価者の当該領域の全項目の評点を合計し, その合計点を当該領域で獲得可能な最高評点に対するパーセンテージで示した。2名の評点結果は, ①対象と目的=19%, ②利害関係者の参加=19%, ③作成の厳密さ=12%, ④提示の明確さ=15%, ⑤適用可能性=7%, ⑥編集の独立性=23%で, 全体評価=17%であった。

(2) 自由形式による評価結果

「対象と目的」の領域に関する記載について評価が高かったガイドラインである。実施した文献検索・評価の方法についてより系統的に記載することが望まれる。エビデンス評価から推奨作成についても記述的に記載されているが, エビデンス総体のまとめとその結果, 推奨作成のつながりについてより系統的に記載するとよいであろう。資金源やCOI管理(調査)方法についての記載も不可欠である。また, 根拠の強さと推奨グレードが同一表記になっているが, 両者は分けて表記すべきである。患者家族参加やコストに関する記載も今後の課題に挙げられる。

(3) 外部評価結果のガイドラインへの反映

外部評価の際に改善ポイントの提示があり, それを参考に対応した。

- ①対象と目的: ガイドラインの対象患者と非対象患者を明記した。
- ②利害関係者の参加: 作成委員の役割を追記した。利用者の利用方法を追記した。GL作成には患者家族は関与していないので, 次回改訂時の検討事項とした。
- ③作成の厳密さ: エビデンスレベルと推奨度を独立して評価した。
- ④提示の明確さ: 診療現場での具体的な推奨内容を明示した。
- ⑤適用可能性: 本GLの活用を促進する要因や阻害する要因については次回改訂時の検討事項とした。医療費に関しては次回改訂時の検討事項とした。また, GLがうまく機能しているかのモニタリング・監査のための基準も次回改訂時の検討事項とした。

表5 意見公募の結果とガイドラインへの反映

立場	意見	対応
医師	<p>早産児への投与で終了時期の明記がありません。開始するのはいいのですが、止め時がいつも困っています。</p> <p>どこかで、離乳食前まで投与といったものが載っていた気もしますが、いかがでしょうか？</p>	<p>終了時期の詳細は根拠がなく、推奨として記載できないと判断。修正できず。</p>
医師	<p>(1) 早産児では新生児期に鉄剤内服が望ましいと推奨することは、36週などNICUに入院しない新生児を対象に含めることとなります。保険診療の面でも現実的でないと考えられ、NICU入院児に限定したり補足説明が必要ではないでしょうか。</p> <p>(2) 早産児で離乳食完了まで鉄剤内服を提案するのは海外のガイドラインに追従していますが、早産児ではシロップ製剤の飲みづらさによって経管栄養の延長を余儀なくされる懸念や、Hb値によっては本邦の保険診療から監査を受ける可能性があります。推奨レベルを下げることを提案いたします。</p>	<p>改訂版ガイドラインでは、対象を拡大して新生児としたが、正期産児に関しては質の高い研究が数少なかったこともあり、サブタイトルで「早産児」をメインとしていることを強調した。</p> <p>推奨文中の薬剤商品名の記載は削除し、剤形も特定しないよう修正した。</p>
医師	<p>今回のガイドラインでは、最終目標を輸血の回避と神経発達と成長の向上においておられます。ガイドラインのサブタイトルが「早産児・低出生体重児の重症貧血予防と神経発達と成長の向上を目的として」ですので、乳児期後期の鉄欠乏性貧血の回避を含めた方が良く考えられます。是非このあたりの研究も参考にされ新生児期のみならず乳児期後期の貧血予防についても言及ください。</p> <p>(1) 今回のガイドラインでは、新生児期以降も視野にしていると記載されていますが、実際の推奨は新生児期の投与方法のみがあげられています。臨床現場では、Late preterm児や正期産SGA（もしくはlight for gestational age児）の、新生児期以降の鉄欠乏性貧血をしばしば経験しますので新生児期以降の投与についても言及ください。この「早期貧血」のリスクが低く「晚期貧血」の予防を主目的とするグループについても別の項があると良いと考えられます。</p> <p>(2) 4ページ目 CQ1 推奨1-1, 1-2, CQ2 補足2-1, 2-2に記載されている「栄養方法にかかわらず」の部分について： 母乳栄養児では鉄欠乏性貧血のリスクが高く、AAPのガイドラインなど既存のガイドラインや成書にも鉄剤投与を考慮すべきだと記載されています。よって栄養法によって差がないとの記載は誤解を招きますので修正を強く希望します。</p> <p>参考文献： 1) American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Breastfeeding. In : Kleinman RE, ed. Pediatric Nutrition Handbook. 5th ed, Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, IL, 2004 : 55-85. 2) Griffin IJ, Abrams SA. Iron and breastfeeding. Pediatr Clin North Am 2001 ; 48 : 401-413. 3) Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Brown KH. Effects of age of introduction of complementary foods on iron status of breast-fed infants in Honduras. Am J Clin Nutr 1998 ; 67 : 878-884. 4) Pisacane A, De Vizia B, Valiante A, et al. Iron status in breast-fed infants. J Pediatr 1995 ; 127 : 429-431.</p> <p>(3) 4ページ目 CQ1 推奨1-1 「早産児に対しては、栄養法にかかわらず、新生児期に経口鉄剤投与を行うことが望ましい。」 「早産児に対しては、栄養法にかかわらず、離乳食が確立するまで経口鉄剤投与を行うことが望ましい。」とする方がより具体的で分かりやすいガイドラインと考えます。</p> <p>(4) 4ページ目 CQ1 補足1-1として「正期産SGA, Late preterm児では乳児期後期に鉄欠乏性貧血となるリスクが高くフォローアップが必要である。」と追記してはいかがでしょうか。</p>	<p>対象患者は新生児であり、乳幼児ではないことを強調した。</p> <p>SGA児については、総論で述べることにした。母乳栄養児の鉄欠乏については、総論や背景で述べるようにした。</p> <p>早期貧血のリスクの低い児に関する晚期貧血予防については、次回改訂時に検討したい。</p> <p>推奨内容変更については、総意形成後なので、変更し難い。</p>

⑥編集の独立性：資金源とCOIの調査方法について追記した。

3. 付 表

1) 低出生体重児用調製粉乳組成表

表6 低出生体重児用調製粉乳組成表

品 名	A	B	C	D
蛋白 (g/100g)	13.5	13.4	13.2	12.6
脂質 (g/100g)	27	17.8	20.7	27.8
炭水化物 (g/100g)	53.8	63.8	60.6	54.6
灰分 (g/100g)	3	2.5	2.7	3
水分 (g/100g)	2.7	2.5	2.8	2
エネルギー (kcal/100g)	510	467	480	519
鉄 (mg/100g)	10	10	10	5.7

※公平性を期すため、商品名は明記せず、アルファベットで表示。

2) 我が国で販売されている経口鉄剤一覧

表7 我が国で販売されている経口鉄剤一覧

一般名	剤 形
ピロリン酸第二鉄	シロップ
クエン酸第一鉄	顆粒, 錠
硫酸第一鉄	錠
フマル酸第一鉄	カプセル

※公平性を期すため、商品名は明記しない。

すべての著者に日本新生児成育医学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

[2024年3月に一部修正]