©NSCA JAPAN
Volume 30, Number 4, pages 12-22

Key Words【貧血：anemia、鎌状赤血球：sickle-cell、血液学：hematology、鉄欠乏：iron deficiency、運動上の留意点：athletic considerations】

貧血：アスリートにおける留意点

Anemia: Considerations for the Athletic Population

Brian S. Russ, PT, DPT
Department of Physical Therapy, Nova Southeastern University, Ft. Lauderdale, Florida

要約

貧血は、赤血球があまりに少ないことにより酸素運搬能力が低下した状態が特徴の疾患であり、運動への参加や競技パフォーマンスに大きな影響を及ぼす可能性がある。貧血の病因は多岐にわたる。特定のビタミンやミネラルの欠乏によって発症し、改善できる貧血もあるが、遺伝性の貧血もある。後者は改善不可能ではあるが、訓練を受けた医療専門職の支援により管理することができる。本稿では、一般的な貧血に関する病態生理学を概説し、診断的検査の手順と治療の選択肢を紹介する。さらに、S&C専門職が、この多大な影響を及ぼす可能性のある疾患を認識できるように、その徴候や症状について考察する。最後に本稿は、鉄欠乏がスポーツ参加に及ぼす影響を解説する。

はじめに

貧血は、全身への酸素供給に不可欠な赤血球の数が減少することが特徴の疾患である。貧血は、最もよくみられる血液疾患のひとつであり、全世界の有病率は27％である(36)。さらに、アメリカ人の5.6％に貧血がみられ、そのうち1.5％は中等度から重症とされる(43)。貧血は多因子性疾患であり、大学生やオリンピック選手を含むあらゆる年齢層が罹患する可能性がある(25,64)。特にリスクの高いグループは、5歳未満の子ども、出産年齢または妊娠中の女性、および高齢者である(12)。貧血の有病率は年齢とともに増加し、65歳以上の高齢者では17％に達することもある(82)。特定の地域の有病率は不均衡に高く、特に、サハラ以南のアフリカ、南アジア、カリブ海地域は最も高い。

様々なスポーツにおいて、女性アスリートの最大18％、男性アスリートの7％に貧血が起こるとのエビデンスがあるため、競技能力レベルが高い選手の間でさえ、アスリートにとって重大な結果を招く問題である(65)。貧血は心肺機能や競技パフォーマンスに影響を及ぼすだけでなく、稀ではあるが、鎌状赤血球症(SCD)などの突然死に至る疾病もある(15)。本稿では、貧血の最も一般的なタイプについて解説し、基礎的な病態生理学や臨床症状、徴候や症状、現在利用できる治療法などを、アスリートに焦点を当てて簡潔に説明する。

貧血とは?

酸素は、すべての赤血球に含まれるヘモグロビン(Hb)を介して体内で運搬される。赤血球は1個当たり数百万個のHb分子を含み、日常生活に必要な酸素の需要を満たすためにきわめて重要である。貧血は、健康な赤血球の数の減少によりHbが減少し、それに伴って体組織への酸素供給量が減少した場合に起こる。

赤血球の数とHbの濃度は、定期的な全血球計算(CBC)で測定することができる。正常なHbレベルは、男性は14.0～17.5 g/dL、女性は12.3～15.3 g/dLであるが、基準範囲は、年齢や人種など様々な要因で変わる(22)。世界保健機関では、Hb値が成人男性で13 g/dL未満、成人女性で12 g/dL未満を貧血と定義している(88)。貧血は一般的に疾病というより症状と考えられており、栄養不足、外傷による失血、遺伝的変異、内出血などが原因で起こる場合がある(86,87)。貧血の結果は、種類や重症度によって異なるが、疲労感、脱力感、競

技パフォーマンスの低下、心肺機能の低下などがある(87)。この症状の原因を理解するために、血液学的病態生理学を精選して簡潔に説明する。

病態生理学

赤血球の生成過程は、血中酸素濃度の低下に反応して腎臓から放出されるエリスロポエチン(EPO)というホルモンによって促進される。EPOが骨髄に移動し、造血幹細胞を刺激し分裂させることで、赤血球の生成過程が始まる。最初の分裂では、骨髄前駆細胞が生まれ、そこから多段階の過程を経て、最終的にHbを含む成熟した赤血球が産生される(33)。Hb分子は、α鎖Hb-α(HbA)2本とβ鎖Hb-β(HbB)2本、合わせて4本のポリペプチド鎖で構成されている。各鎖にはヘム分子があり、ヘム分子は、酸素を運ぶ役割を担う鉄を含むポルフィリン環をもつ(59)。

貧血は、その原因にかかわらず、赤血球の数や機能が低下した状態である。貧血は次の3種類に大別される。(a)赤血球の産生異常による貧血、(b)赤血球の早期破壊や破壊亢進による貧血、および(c)失血による貧血である。これらの状況はいずれも酸素運搬能に影響を与え、結果として身体の要求を満たす能力が低下する(62)。いずれの結果も似ているが、これらの貧血症状は、それぞれ治療や運動に関して異なる注意が必要である。以下の節では、最も一般的な貧血の種類に焦点を当てる。

小球性貧血

小球性貧血とは、赤血球が異常に小さく、機能的にも非効率的な赤血球が生成される状態を意味する。正常な平均赤血球体積(MCV)は80～100フェムトリットル(fL)である。MCVが80 fL未満の場合は、赤血球が小さすぎることを示し、小球性貧血と診断される。小球性貧血の原因は様々だが、最も多いのは鉄の欠乏である(62)。鉄はHbの合成、ひいては赤血球の正常な形成に不可欠である。鉄は体内で生成できないため、栄養やサプリメントから摂取する必要がある。非ヘム型とヘム型、どちらかの食事性鉄分を様々な食物から摂取できる。非ヘム鉄を豊富に含むのは、ホウレン草、アーモンド、豆などの植物性食品で、ヘム鉄は牛、鶏、魚、卵などに豊富に含まれる(30)。

ヘム鉄は、非ヘム鉄よりも吸収率が高いが、バイオアベイラビリティ(生体利用効率)を高めるために第二鉄から第一鉄への還元が必要である。この過程で、アスコルビン酸、すなわちビタミンCが重要な役割を果たす(3,30)。鉄は第一鉄に転換された後、消化管にあるフェロポルティンと呼ばれる輸送タンパク質に付着して血液中に取り込まれる。その後、別のタンパク質であるトランスフェリンによって全身に運ばれるが、大部分は赤血球生成のために骨髄に運ばれ、残りは将来の利用に備えて貯蔵される(30)。フェロポルティンは、体内における貯蔵鉄の放出にも不可欠である。フェロポルティンの作用は、ヘプシジンという肝臓で作られる重要なホルモンによって直接阻害される。ヘプシジンは、フェロポルティンの作用を阻害することにより、Hb合成に利用できる鉄量を直接制御する(29)。したがって、ヘプシジン濃度の上昇とそれに続くフェロポルティンの阻害は、正常な赤血球の生成に必要な鉄の吸収とバイオアベイラビリティに大きな影響を与える(1)。ヘプシジンは、運動により誘発される鉄欠乏性貧血に関連して、近年、研究者の間で多くの注目を集めている(41,68,69)。

先進国では食事による鉄の摂取不足は珍しいが、消化管からの鉄の吸収不良は起こりうることで、多くの疾患との関連が指摘されている(62)。特に、一般的にセリアック病と呼ばれるグルテン感受性腸症およびクローン病や潰瘍性大腸炎などを含む炎症性腸疾患(IBD)の2つが注目される(22,81)。セリアック病の場合、結果的に生じる貧血は、グルテンフリーの食事で簡単に回復することがエビデンスによって示されている。鉄欠乏は、実際、これらの患者のグルテン過敏性の唯一の徴候である可能性がある(90)。一方IBDの患者は、診断時に貧血が認められることが多く、貧血は1年後もなお続くようである(81)。貧血の原因は、鉄分の摂取量や吸収量の低下であるが、もうひとつの原因に失血がある。

失血は大概、消化管からの出血か月経時の大量出血のどちらかによって起こる(16,73)。消化管出血を起こした人の61％は貧血であると推定されるが(73)、さらに多くの症例が未診断の可能性がある(24)。非ステロイド性抗炎症薬の服用、食道裂孔ヘルニア、消化性潰瘍、ヘリコバクターピロリ菌感染、各種のがんが、消化管出血の関連リスク因子である(83)。膣出血は、特に量が多い場合は、赤血球合成に利用可能な鉄に大きな影響を与える。世界の女性の30％が貧血であると推定され、出産適齢期の女性で最もリスクが高い(7)。さらに、女性アスリートの最大35％が鉄不足の可能性があり、月経による出血がその原因のひとつであると考えられる(80)。

大球性貧血

小球性貧血とは対照的に、大球性貧血は、大赤血球症、すなわち巨大化した非効率的な赤血球が生成されることに起因する。主な原因はビタミンB12や葉酸の欠乏であり、肝機能障害、甲状腺機能低下症、骨髄異形成症候群(血液がんの一種)も、赤血球の生成を障害する。CBCでMCVが100 fL以上の細胞が認められた場合、大球性貧血と診断される(35,57)。この症状は、男性の6.3％、女性の3.3％でみられ、高齢者により多く認められる(57)。ただし、アスリートの症例も報告されている

(26)。

大球性貧血は、巨赤芽球性貧血と非巨赤芽球性貧血に分類される。巨赤芽球性貧血は、赤血球生成時のDNA合成に必須の役割を果たすビタミンB12や葉酸が不足している場合に起こる。その結果、成熟した赤血球には通常存在しない未熟核を含む、大きくて発達不良な赤血球が形成される。これらの異常な巨赤芽球は、末梢血塗抹検査で確認できる。非巨赤芽球性貧血はまだ十分に解明されていないが、アルコール依存症、肝機能障害、甲状腺機能低下症、および骨髄異形成症候群と関連している可能性がある(57)。どちらの場合も、酸素運搬に利用できる機能的な赤血球の数が少ない。

食事からの摂取不足と消化管からの吸収不良が、ビタミンB12と葉酸が不足する最も一般的な理由である(57)。ビタミンB12は、動物性食品、栄養強化シリアル、サプリメントなどから摂取することができるが、様々な摂取源があるにもかかわらず、75歳以上の高齢者、ビーガンや菜食主義者、メトホルミン(2型糖尿病の一般的治療薬)などの特定の医薬品を服用している人は、不足するリスクが高い(40,77)。最近、ビーガン食は、特にアスリートの間で人気が高まっているが、心臓血管系リスクの低下という利益があるとされること、また、政治的な動物福祉への配慮、著名アスリートによる普及活動などがその理由である。さらに、最近のエビデンスでは、植物性食品の摂取が競技パフォーマンスに悪影響を及ぼすことはないと示唆されている(17)。植物由来の食事法には利点もあると思われるが、潜在的な問題として、多量栄養素と微量栄養素の不足がある(48,78)。アスリートがビタミンB12の摂取不足に陥ることは稀ではあるが、植物性食品にはほとんど含まれていないため、大球性貧血の一因となる可能性がある。

ビタミンB12欠乏症の50%を占めるといわれる悪性貧血も、巨赤芽球症の原因のひとつであると考えれている。悪性貧血は、胃粘膜を攻撃する自己免疫疾患であり、ビタミンB12の吸収が阻害される(55)。悪性貧血は通常は70歳以上の高齢者に発症するが、様々な年齢層でも報告されている。稀な疾患であり、他の疾患との重複や多様な臨床症状を含む多くの要因が影響するため、診断が困難な場合がある(63)。悪性貧血はビタミンB12欠乏症の原因として見過ごされがちで、診断の遅れに繋がっている(55)。その他のビタミンB12欠乏症の徴候と症状は、**表1**に記載されている(89)。

前述のビタミンB12や葉酸の欠乏に加え、長距離ランナーでは、足が着地した際に起こる溶血や赤血球の破壊に起因する大球性貧血が報告されている。これは、「ランナーズ」貧血または「フットストライク」貧血として、研究文献に記載されている(26,68)。その有意性については議論が分かれるが、数例の報告があり、長時間のランニングにより、足の微小毛細血管で溶血が起こると推測されている。この赤血球の破壊により貧血が起こるが、それは通常は小球性貧血または正常球性貧血である。Dang(18)は、1日おきに8km走る41歳の女性が大球性貧血を発症した症例を報告した。血液検査の結果、MCVが102 fL、ヘマトクリット値、Hb、赤血球、血小板、白血球が減少しており、診断と一致する。本人は貧血以外ではいたって健康であり、当初の有力仮説はフットストライク貧血であったが、4週間のランニング中止を指示された後、ヘマトクリット値が34%から38%まで上昇したことから、診断は確定的であると思われた。別の症例では、Fazalら(26)が、健康なウルトラマラソンのランナーにおける大球性貧血の発症を報告した。この所見は定期健診で指摘されたもので、診断時には無症状であった。赤血球の破壊に伴って遊離する循環血液中のHbを結合する血清ハプトグロビンが高値であったため、フットストライク貧血が基礎疾患であると推定された。アスリートにおいては、小球性貧血の懸念は依然として高いが、稀に大球性貧血も報告されており、パフォーマンスに影響を及ぼす可能性がある。植物由来食品が中心の食生活が普及しているため、ビタミンB12欠乏症とそれに伴う貧血の徴候を無視してはならない。

表1　ビタミンB12欠乏症のさらなる兆候(88)

四肢の知覚障害、めまい、脱力感などの神経学的症状
筋けいれん
集中力の低下などの認知障害
バランス機能障害
抑うつ

正球性貧血と溶血性貧血

正球性貧血は体内で正常な赤血球を産生できるものの、身体の酸素需要を満たすには量が不足している。正球性貧血は、赤血球の生成量不足、早期の破壊、失血など、様々な理由で発症する。例えば、生成量は腎臓で作られるEPOの量に影響を受ける。腎臓病の患者は、造血を刺激するEPOが減少するため、赤血球の生成量も減少する(87)。さらに、薬物による反応、感染症、全身疾患、外傷、自己免疫疾患などにより、赤血球の早期破壊が起こる可能性がある(13,74,87)。

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、自己抗体による赤血球の破壊が原因である。これは稀な疾患ではあるが、高齢になるほどリスクが高くなり、推定死亡率は約10%である(53)。AIHAと関連づけられる疾患は多数あり、ウイルスや細菌の感染、輸血、悪性腫瘍などが含まれる(70)。最近では、急性少数のAIHAの症例が、2019年のコロナウイルス感染と関連があることが判明

した(42)。薬剤性溶血性貧血は稀ではあるが、非ステロイド性抗炎症薬、プラビックス、ゾコール、ペニシリンなどのよく処方される医薬品に関連して発症する(70)。

偽性貧血

前述したように、貧血の診断はヘマトクリット値とHb値に基づいて行なわれ、これらは血液量に対する割合として報告される。したがって、赤血球数が変わらなくても、血漿量が増加すると、貧血にみえることがある。この血液希釈の現象は、アスリートで、特に持久系スポーツのアスリートに起こることが示されている。エクササイズの後約3時間で、血漿量が最大25%増加し、3～5日間その状態が維持される(79)。血漿量の増加は実施した運動の強度と関連するが、運動終了後、数時間経過しないと起こらない。この現象はよく知られているが、決定的な原因はまだ解明されていない(51)。この時期に血液検査を行なうと、貧血であるかのような印象を与えるが、この所見の妥当性は議論の余地がある。血漿量の増加による偽性貧血は、実はトレーニングによる有益な適応である可能性も示唆されている(51)。血漿量の増加は、血漿の粘性を低下させることにより酸素供給を改善し、その結果、心拍出量を向上させることをエビデンスが示唆している(51)。いずれにせよ、偽性貧血は良性で無症状であり、数日以内に治療を行なわずに回復すると考えられる(79)。

臨床所見

貧血の徴候と症状は根本的な原因によって異なる。貧血の症状は、容易には認識されず、無症状の場合もある。貧血の最も一般的な初期症状は、組織の低酸素状態による疲労感である(87)。さらに、脱力感、立ちくらみ、胸痛、息切れ、運動耐容能の低下などの症状が認められる(20,74,87)。高齢者では、身体的な衰弱、バランス障害、認知能力の変化など、非典型的な症状を訴えることもある(87)。酸素の供給障害が進行すると、また別の症状も出現するが、それらは**表2**に記載されている。さらに、貧血に伴う臨床所見は、酸素の供給状況によって無症状から重症まで変化し、頻脈、頻呼吸、低血圧など様々な症状が認められる(87)。

表2　貧血の臨床症状
疲労
めまい
頭痛
動悸
レストレスレッグ(むずむず脚)症候群
異食症(通常食物とみなされない物を食べる)
氷食症(氷を食物として食べる)
ビート尿症(ビートを食べると赤い尿が排泄される)
冷え性
否定的な気分状態
無気力

診断

前述のように、貧血の診断は、CBCを実施し、必要に応じて検査項目を増やして行なう。ヘマトクリット(血液中の赤血球の割合)、Hb、赤血球数の減少は貧血の最初の指標ではあるが、これらは根本的な原因を示すものではない。原因を特定するには、MCV、網状赤血球数、血清フェリチン、トランスフェリン飽和度(TSAT)、C反応性タンパク質(CRP)などの測定値が必要になると思われる。さらにビタミンB12と葉酸の濃度、血液塗抹検査などの追加検査も行なわれる場合がある(22,87)。

前述したように、貧血の種類を区別するための最も重要な指標はMCVで、これは赤血球の大きさに関連がある(22)。正常なMCVの値は80～100 fLである。貧血の原因としては、MCVが80 fL未満の場合が小球性、100 fL以上の場合は大球性、80～100 fLの場合は正球性であると考えられる(39)。次に注目すべきは、網状赤血球の数である。網状赤血球は未熟な赤血球で、血液循環に放出されてから成熟する。網状赤血球の正常値は0.5～2.5%である(75)。網状赤血球数の増加は、通常、溶血性貧血または出血を示唆する。不足している赤血球の産生を骨髄が増やそうとするからである。したがって、網状赤血球数の増加により、貧血の根本原因としての欠乏症は除外される(22,75)。

血清フェリチンは、鉄を安全に貯蔵するためのタンパク質であり、鉄欠乏を示すためによく測定される(20)。フェリチンは、細胞内に侵入した鉄を捕捉し、将来の利用に備えて貯蔵する。したがって、鉄貯蔵量が減少すると、血清フェリチンも減少する(38)。血清フェリチンの正常値は年齢や性別によって異なる。血清フェリチンが30 μg/L未満であれば鉄欠乏の可能性があるが、血清フェリチンは鉄欠乏症以外にも様々な理由で低値となる可能性がある(21,22)。したがって、貧血と診断するには、Hbおよびヘマトクリットの低下と相関することが必要である(39)。血清フェリチン濃度の上昇は様々な炎症性疾患の結果の可能性もあるが、貧血の診断を除外するものではない。CRPは重要な役割を果たし、通常、炎症性疾患の過程で上昇する。血清フェリチン値が上昇しても、CRPも同時に上昇している場合は、貧血が存在する可能性があるため、相関診断が推奨される(21)。前述のように、トランスフェリンは鉄を全身に運ぶための主要なタンパク質であり、生物学的に利用可能な鉄の量のマーカーとして測定できる。炎症があると、血清フェリチンが30 μg/Lを超えることもあるため、TSATを測定するべきである。TSATが20%未満であれば鉄不足が示

唆される。鑑別診断に役立てるために、顕微鏡下の末梢血塗抹検査が指示されることもある(31)。**表3**は、貧血の鑑別診断を比較併記している。**表4**は、貧血が疑われる場合に、エクササイズ専門職が利用できる段階的な推奨手順を示している。

鎌状赤血球症

鎌状赤血球症(SCD)は、HbBサブユニットの合成を司るHBB遺伝子の変異により発症する劣性遺伝性疾患群である。重症度により種類の異なるSCDが存在するが(4)、HbのサブユニットであるHbBがHbSに置き換わることで発症するのが最も一般的な形態であり、これは鎌状赤血球貧血と呼ばれる(76)。SCDは、鎌状赤血球形質(SCT)とは異なる。SCTは劣性遺伝子のコピーを1つしか親から受け継いでいない。毎年、30万人の子どもがSCDを発症し、その数は今後増加することが予

表3　貧血の鑑別診断

指標	正常値	小球性貧血	大球性貧血	正球性貧血
赤血球	5.2	減少	減少	減少
ヘマトクリット	47	減少	減少	減少
ヘモグロビン	15.5	減少	減少	減少
平均赤血球容積	80～100 fL	＜80fL	＞100 fL	80～100 fL
網状赤血球	＜2	正常	正常	正常または破壊性貧血の場合は高値
血清フェリチン	可変	＜30 μg/L ＜100 μg/L(慢性炎症性疾患の場合)	正常	正常
トランスフェリン飽和度	可変	＜16% ＜20%(慢性炎症性疾患の場合)	正常	正常
ビタミンB12	＜148 pmol/L	正常	＜148 pmol/L (ビタミンB12欠乏症の場合)	正常
葉酸	2.7～17.0 μg/mL	正常	減少	正常

pmol/L＝ピコモル／リットル、fL＝フェムトリットル、μg/L＝マイクログラム／リットル

表4　貧血の鑑別診断に関する推奨手順

ステップ1：リスク因子を検討する
長距離ランナー
女性は男性よりリスクが高い
65歳以上
ビーガン食の実践
IBDの病歴
頻繁なレジスタンストレーニング
薬理学的リスク因子
ステップ2：以下を含む貧血の兆候や症状について尋ねる
疲労感
めまい
頭痛
動悸
レストレスレッグ(むずむず脚)症候群
冷え性
ネガティブな気分状態／抑うつ
無気力
月経時の多量出血
神経症状
バランス機能障害

表4　貧血の鑑別診断に関する推奨手順（つづき）	
ステップ3：貧血の兆候をスクリーニングする	
頻脈	
頻呼吸	
低血圧	
ステップ4：クライアントが貧血の症状や兆候を訴えた場合は医師に照会し、詳しい検査を受けてもらう。診断の過程には、以下が含まれるだろう。	
診察	
完全血球数算定と必要に応じて追加される臨床検査（以下を含む）	
ヘマトクリット	
ヘモグロビン	
MCV	
網状赤血球数、血清フェリチン、トランスフェリン飽和率、CRP	
ビタミンB12と葉酸	
末梢血塗抹検査	
貧血は、MCVと必要に応じた追加の検査に基づいて、さらに小球性、正常球性、大球性に分類される。	
貧血の種類により、根本的な原因に応じた栄養補給や薬理学的介入などの医療管理が決定される。最初の栄養補給や薬理学的勧告は、患者の担当医や登録栄養士による処方や管理が必要である。	
ステップ5：医療管理	
貧血の各症例は、医師による慎重な検査と個別化された管理計画が必要である。以下は、合併症のない症例における栄養補給による管理例である。鉄不足やビタミンB12不足の症例では、ほとんどの場合、4週間以内の補給で正常レベルに回復する。	
貧血の種類	一般的な栄養補給による管理
小球性	鉄
正球性	根本的な原因により決まる
大球性	ビタミンB12
ステップ6：エクササイズに関して考慮すべき事項をクライアントの医療専門職と相談する	
貧血を治療中のクライアントは、治療中に行なうエクササイズの安全性について、医師と相談する必要がある。エビデンスによると、サプリメントによる体内貯蔵量の回復には、最大4週間またはそれ以上かかる可能性がある。したがって、この期間中は貧血の兆候や症状に関して、クライアントを慎重に観察するべきである。	

CRP＝C反応性タンパク質、IBD＝炎症性腸疾患、MCV＝平均赤血球容積

想されている。SCDの有病率はアフリカおよびアジア地域で高いが、これは主にSCTがマラリアに感染しにくく、保護的作用を有するためである(71)。SCDは世界中で数百万人が発症し、合併症により毎年17万人以上が死亡しているが、SCTは通常は良性の疾患と考えられている(54)。しかし、どちらの疾患も運動パフォーマンスに影響を与える。

すでに論じたように、Hb分子には、正常であれば、α(HbA)2つとβ(HbB)2つ、合計4つのグロブリンサブユニットが含まれている。SCDでは、HBB遺伝子の変異により、異常なHbが合成される。HbBサブユニットは、SCDの原因タンパク質であるHbSサブユニットに置換される(37)。このことは、赤血球の生成に重大な影響を及ぼす。まず、典型的なHbBユニットには、親水性、つまり水を引き寄せるグルタミン酸が含まれているが、HbSには疎水性、つまり水をはじくバリンが入っている。脱酸素期には、赤血球は脱水して鎌状になり、急速かつ可逆的な形状変化を起こす。さらに、変異型Hbは脱酸素すると重合したり、長鎖を形成したりして、細胞を硬化させ、赤血球を変形させる(71,84)。これらの鎌状の細胞が細い血管を閉塞し、微小血管の流れを遮断することで、炎症、組織の虚血、激痛、そしてときには臓器不全を引き起こす(15)。さらに、細胞膜が繰り返し傷つけられるため、これらの細胞は短命で、溶血性貧血をもたらす(52,71)。

過去40年間、出生前スクリーニングと早期介入が進歩したことにより、SCD患者の平均余命は改善し、小児期の死亡率は一般集団のそれに近いものとなった(71)。このような進歩にもかかわらず、SCD患者の平均余命は著しく短い。この障害は、急性および慢性の合併症を特徴とし、貧血、感染症、血管閉塞事象、肺高血圧、不正出血障害、

急性胸部症候群など、無数の問題を生じさせる(47)。毛細血管密度の減少とともに(52)、その後遺症として、骨格筋や神経組織への酸素供給が減少する。SCD患者は、通常、慢性的な貧血や心肺系の運動耐性の低下により機能的能力が衰え、生活の質の低下をもたらす(46)。このような制約があるにもかかわらず、機能の維持にはエクササイズが欠かせない。残念ながら、SCDにおけるエクササイズの安全性と有効性に関するエビデンスはほとんどないのが現状である。

従来のSCD患者は、鎌状赤血球化を誘発する懸念があるため、エクササイズへの参加を制限するよう勧告されてきた。Connesraら(15)によるレビューでは、一般に運動は、乳酸生成などの代謝変化や脱水症状を起こすことが知られており、それがHbSの重合や血管閉塞を引き起こすと推測される。さらに、SCDの患者は、運動中の有酸素性状態から無酸素性状態への移行が、SCDではない人に比べて早い。これは、酸素運搬能力の低下による可能性が高く、パフォーマンスの低下や有害事象のリスク上昇の原因となる(15)。しかし、エクササイズに参加する危険性についての主張は、明らかな根拠はないと思われる(44,46)。運動パフォーマンスに関する明確な基準はないものの、Connesら(15)は、入手可能な最良のエビデンスに基づき、以下を推奨した。

- 20分以上の長時間のエクササイズは避ける
- 疲労の徴候が現れたら直ちにエクササイズを中止する
- エクササイズ中やエクササイズ後に水を飲む
- 熱中症にならないようにする
- 特に脾腫がある場合は、コンタクトスポーツを避ける

最近のエビデンスによると、SCD患者が20分を超える持久系運動に参加した場合、良好な適応が可能であることが示唆されている(52)。Merletら(52)は、SCD患者40名を対象に、8週間の持久力プログラムが微小血管の特徴に及ぼす影響を調査した。このランダム化比較試験では、介入群の参加者は、8週間にわたり、週3回、サイクルエルゴメータによる中程度の持久力エクササイズセッションを実施した。各セッションは、5分間のウォームアップ、100%のトレーニング負荷で30分、5分間のクールダウンと軽いストレッチングで構成されていた。ベースライン時と8週間のセッション後に、外側広筋から筋生検標本を採取した。毛細血管密度と特定の筋線維の周りの毛細血管数には、統計的に有意な変化が報告された。これにより、酸素を含む血液の潜在的供給量が増加した。さらに、トレーニングを受けていない非介入群と比較して、発揮筋力と$\dot{V}O_2$が増加したが、有害事象は報告されなかった。

この結果は、Juniorらによる最近の研究でも検証されている(19)。家庭で行なう有酸素性運動プログラムを実施した参加者に関して、エクササイズの心臓血管系機能への効果を検討した。参加者は、1時間のエクササイズプログラムを週3～5回、8週間にわたって実施した。エクササイズプロトコルは、ウォームアップ、10分間の柔軟体操、トレッドミルテストで算出したHRmaxの60～70%で35分間のウォーキングからなる。8週間かけて、歩行時間をHRmaxの65～75%で50分まで徐々に延長し、終了時に10～15分の柔軟体操を実施した。エクササイズ群では、駆出率、歩行距離、拡張機能など多くの重要な心臓血管系指標で有意な正の変化が認められた。さらに重要なことは、有害事象が報告されなかったことである。この研究は、20分以上の持久力エクササイズが有益であるだけでなく、監督下でなくても、安全に行なえることを示唆している。

これらのエビデンスにもかかわらず、SCD患者へのエクササイズ処方に関するエビデンスはまだ少ない。Pintoら(72)は、122件の論文を含む系統的レビューを実施した。最終的に、適格基準を満たした研究は6件だけで、このテーマに関する研究が明らかに不足していることが示された。しかし、限られたエビデンスではあるが、SCD患者のエクササイズへの参加は、明らかに支持された。身体活動は、有害事象を引き起こすことなく、運動耐性、インターロイキン-6(IL-6)や腫瘍壊死因子αなどの炎症マーカー、および全身の機能に有益な効果をもたらすように思われる。著者らは、換気性作業閾値(first vertilatory threshold)、すなわち無酸素性作業閾値まで行なうエクササイズは、SCD患者にとって安全で有益であると結論づけた。

以上をまとめると、SCD患者に対するエクササイズ処方については、まだ不明な点が多い。入手可能なエビデンスによると、SCD患者は運動トレーニングから利益を得られると思われる。クライアントには、運動療法を開始する前に、医師の診断と安全性を確認するための運動前検査を受けることを勧めるべきである。運動開始時は、疲労を避けるため短時間の身体活動を行ない、ゆっくりと漸進させる必要がある。クライアントには、十分な水分補給を行ない、普段と異なる症状がある場合はセッションを中止するよう指導するべきである。

鎌状赤血球形質をもつクライアントのエクササイズの留意点

SCTは良性疾患と考えられており、SCT患者はほとんど無症状だが、エビデンスによるとリスクがないわけではない。SCTは、横紋筋融解症や高強度エクササイズに関連した突然死など、稀ではあるが重篤な結果を伴うことがある(9)。死亡に至るSCTの正確な病

理学的原因は解明されていないが、温暖な気候や高地での高強度運動および脱水が重なることにより、生命を脅かす事象に至る可能性があると推測されている(9,50)。軍人および大学生アスリートを含む民間人の両方で、合併症が報告されている。

最初に確認された症例では、1968年、陸軍新兵4名が鎌状細胞のために微小血管閉塞を起こし死亡した。この報告に続いて、1977～1981年にかけての後ろ向きレビューが実施され、SCTのアフリカ系アメリカ人兵士の死亡率が、SCTではない兵士に比べて有意に高いことが証明された。死亡例の多くは訓練開始後1ヵ月で発生し、熱中症に関連して労作性横紋筋融解症を引き起こしたと思われた。陸軍は調査を開始し、労作性熱中症がこれらの事象の引き金になっているかを判定するために多くの変更を実施した。10年以上にわたり、潜在的に有害と思われる状況を制限した結果、SCTをもつ人の死亡率が有意に低下することが指摘され、SCTのスクリーニングを義務づける方針が決定された。その結果、SCT関連の死亡例は減少し、死亡率はSCTのない人と変わらないとのエビデンスがある。だが、労作性横紋筋融解症のリスクは有意に高いようである(54,61)。さらに、SCTをもつ陸軍兵士は、急性および慢性腎臓病を発症するリスクが高いと思われるため、腎損傷を防ぐために適切な予防措置を講じる必要がある(34)。

軍隊に加え、全米大学体育協会(NCAA)は、SCTをもつ大学生アスリートの死亡という悲劇的な出来事を受けて、スクリーニングプロセスを導入した。これらの死亡事例の大多数は、フットボール選手で報告されている(9)。2010年、NCAAは、過去に検査を受けたことのない学生アスリート全員に検査を義務づける方針を打ち出し、警戒を強めている(45)。この方針には批判もあるが(85)、最近のエビデンスはこのプログラムが有効であることを示唆している。

Buchananraら(9)は、SCTに関連した死亡事象に関して、2000～2019年までのNCAAのデータベースを検証した。SCTのスクリーニング方針が採用される前は、主にサッカーでSCT関連死が10件報告されていた。この制度化以降は、死亡は2件だけであり、そのうち1名はトライアウト中の死亡で、SCTの検査は受けていなかった。この研究結果から、検査の実施後はリスクが89％低下したことが示された。

スクリーニング検査方針の実施前と実施後に報告された死亡例は、ほぼすべてが、練習中やコンディショニング中に発生した(9)。『NCAA スポーツ医学ハンドブック』と『全米アスレティックトレーナーの鎌状赤血球に関する合意声明』によると、SCTを有するアスリートは、自分自身のペースを設定するように助言する必要がある(5,6)。トレーニングは、追加の休息と回復を考慮しながら、徐々に行なう必要がある。推奨されるのは、2～3分以上の全力運動を避けること、十分な水分補給を行なうこと、体調が悪い時は高強度の運動を控えることである。アスリートは、筋痛、異常な脱力感、過度の疲労を感じたら活動を中止するよう勧告される。異常な苦痛の徴候があれば、医療措置を講じることが推奨される(5)。重大な結果をもたらす可能性が懸念されるものの、これらの事象は稀であり、SCTを有する大多数の人は、何ら影響を受けず、通常の生活を送っていることに注意することが重要である(58)。

このようなリスクがあるにもかかわらず、NCAA、米軍、および米国疾病管理予防センターは、特定の留意事項に配慮することを前提として、SCTを有する個人にとって、エクササイズやスポーツは安全かつ適切であると主張している(9)。繰り返すが、SCTに起因する事象のほとんどは、軍隊の体力テストのような自己管理ができない活動中に発生している。SCTを有する個人は、大惨事の起こる危険性を最小限に抑えるために、上記の推奨事項に従うべきである。

アスリートにおける鉄欠乏症への配慮

鉄不足は、貧血の有無にかかわらず、男女のアスリートに共通して起こり(14)、疲労、運動不耐性、そして最終的には運動能力の低下の原因となる可能性がある。 鉄欠乏性貧血は、トライアスロン選手や長距離ランナーでは、約50％もの高い割合に達すると報告されている。しかし、エビデンスによると、他のスポーツやレジスタンスエクササイズに参加しているアスリートも、同様に影響を受ける可能性があることが示唆される(14,41)。アスリートは、運動中の鉄の損失による鉄欠乏症のリスクがある。運動は鉄の吸収を妨げ(41,49)、反復接地することによる血球破壊、消化管出血、血尿(67)などの悪影響を与えるからである。

Parksら(65)は、2002～2014年にかけてNCAAディビジョンⅠのアスリート2,749名から収集した血液検査の後ろ向きチャートレビューを実施した。その結果、参加スポーツとは無関係に、新入生女子の約20人のうち1人が貧血であることが判明した。さらに、検査を受けた女子の2.2％、男子の1.2％の検査結果が、大学生活のある時点で、鉄欠乏性貧血と合致していた。

エネルギー摂取量の少なさや、植物由来の食事がアスリート間で広まったことが鉄分不足に関与している可能性があるが、懸念されるのは、鉄の摂取量だけではない(80)。前述したように、鉄の調節はヘプシジンというホルモンにより制御されている。ヘプシジンの増加は、赤血球の生成に利用可能な鉄の量を減少させる(41)。多くの研究に

より、レジスタンスエクササイズや持久系エクササイズが血清ヘプシジンを増加させ、それによりアスリートが鉄欠乏症になりやすいことが示されている(41,68,69)。

ヘプシジン濃度は運動後3～6時間でピークに達する(14)。さらに、ヘプシジンの放出は、炎症性サイトカインであるIL-6の増加と関連があり(41)、運動中に生じた炎症が鉄の貯蔵に影響を与える可能性があることが示唆される。Peelingら(69)は、25 kmの競歩実験が静脈血サンプルに与える影響を調査した。その結果、運動後3時間までにIL-6とヘプシジンが有意に増加し、鉄の貯蔵量が減少することが明らかになった。ヘプシジン濃度の上昇は鉄の吸収を低下させるため、すでに鉄が不足しているアスリートは、一層貧血を起こしやすくなると考えられる。

さらに、最近の系統的レビューでは、ヘプシジンとIL-6濃度が持久力エクササイズだけでなくレジスタンスエクササイズ後にも増加し、ヘプシジンの放出量はエクササイズ前の血清フェリチン濃度とエクササイズ後のIL-6濃度と相関するという有意なエビデンスが明らかになった(41)。したがって、エクササイズ中に生じた炎症が大きければ、それだけヘプシジンの放出が増加し、貯蔵鉄の放出が減少することになる。

女性アスリートは、鉄不足による貧血のリスクが特に高いといわれているが、それにはいくつもの理由がある。第1に、女性アスリートは鉄分摂取量が不足しがちである(32)。第2に、月経による出血は、潜在的に鉄欠乏を促進させる(66)。例えば、健康な女性では、通常の月経周期に約1 mgの鉄が失われる。経血の量が多い「月経困難症」の女性は、その6倍もの鉄を失うことになる(60)。アスリートでは月経時の大量出血が珍しくないことを示唆するエビデンスがある(8)。Bruinvelsら(8)は、ロンドンマラソンに参加したアスリートを含む、エクササイズに参加している女性1,800名以上を対象に調査を実施した。この集団のうち、32%が貧血であると回答し、50%が鉄分を補給していると回答したが、医師の診断を受けたことがある女性アスリートは22%に留まった。前述の要因と合わせると、女性アスリートは、意識して鉄分の摂取量を調整しなければならない。

鉄分補給の留意点

鉄欠乏性貧血の治療にはサプリメントが有効である(20)。ただし、最近のエビデンスは、従来のモデルに疑問を投げかけている(56)。従来は、3週間でHb値を2 g/dL増加させることを目標に、1日60～200 mgの鉄の錠剤を補給するとしていた(10,11,23)。しかし鉄分調整におけるヘプシジンの役割に関する最近のエビデンスにより、毎日補給する必要性は疑問視されている(29,56)。さらに、サプリメントの摂取順守率は低く、また、すべての鉄分サプリメントが同質というわけではない(11,27)。

2013年の系統的レビューでは、6種類の鉄分補給に関連する有害事象を調査した。その結果、ムコプロテオース(粘膜保護成分)を配合した徐放性硫酸第一鉄が最も耐性があるようにみえるが、この治療法の胃腸への副作用は、依然として服薬の順守不良に繋がる可能性があることが明らかとなった(11)。Gereklioglu ら(28)は、硫酸第一鉄で治療を受けた鉄欠乏性貧血の女性96名を対象に、経口鉄剤治療の服薬状況を調査した。胃腸の副作用と体重増加のため、40.6%の被験者の服薬状況が悪いことが報告された。最近のエビデンスでは、鉄分補給は隔日で行なうのが最も効果的とされている。Morettiら(56)は、様々な摂取量の鉄がヘプシジン濃度とその後の鉄の吸収に与える影響を調査した。その結果、1日80 mg以上の摂取や1日複数回の摂取は、低用量の摂取よりも大きな効果は得られず、場合によっては鉄の吸収を低下させることが判明した。観察された効果の理由として、ヘプシジンの作用が推定された。さらに、鉄分の補給による消化器系の副作用が広く報告されている(11,27,28)。鉄の補給量を減らすことにより、副作用を最小限に抑えながら鉄の吸収を最大化できる(23)。

結論として、鉄分補給は鉄欠乏性貧血の有効な治療法であり、鉄欠乏症のアスリートに有益であると考えられるが、副作用がないとはいえない。しかも、体内の鉄貯蔵量の回復には、最大4週間以上かかると思われる(2)。貧血の徴候が明らかなアスリートは、サプリメントを摂取する前に医師の診断を受けることが必要である。

現場への応用

貧血は、多くの潜在的な病因がある複雑な疾患であり、アスリートにもアスリート以外の集団にも大きな影響を与える可能性がある。貧血の管理に万能な対策はないため、各患者の根本原因に合わせて対処することが必要である。病因にかかわらず、貧血の症状は自覚されにくい。S&C専門職は、定期的に、しかも度々クライアントと接する珍しいな立場にあるため、貧血との関連が疑われる競技パフォーマンスの変化をモニタリングする機会に恵まれている。エクササイズ専門職は、貧血が疑われる、または貧血と診断されたクライアントに対して、どのような管理を行なうべきか、要点を以下にまとめる。

要点

- 貧血は、様々な原因により健康な赤血球が減少し、全身への酸素供給が悪影響を受ける疾患である。
- 根本的な原因は、十分な臨床検査を経

てはじめて診断される。そのため、医師の指示に従って治療を行なうことが必要である。

・鉄欠乏性貧血が最も一般的であるが、貧血の種類によっては、ビタミンB12など、鉄以外の補給が必要な場合もある。

・女性アスリート、特に持久系スポーツを行なうアスリートは、貧血になるリスクが高い。

・貧血を治療中のクライアントは、医師に相談して、エクササイズに参加する際の安全性を判断することが必要である。◆

References

1. Agarwal AK, Yee J. Hepcidin. *Adv Chronic Kidney Dis* 26: 298–305, 2019.
2. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 121: 943–948, 2008.
3. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 106: 1559S–1566S, 2017.
4. Ashorobi D, Ramsey A, Yarrarapu SNS, Bhatt R. Sickle cell trait. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021.
5. Association NAT. *Consensus Statement: Sickle Cell Trait and the Athlete*, 2002. Available at: https://www.nata.org/sites/default/files/sicklecell-trait-and-the-athlete.pdf. Accessed August 11, 2021.
6. Association NCA. *2014-15 NCAA Sports Medicine Handbook*, 2014. Available at: https://www.ncaapublications.com/productdownloads/MD15.pdf#page55. Accessed August 11, 2021.
7. Bayen S, Le Grand C, Bayen M, Richard F, Messaadi N. Anemia management in nonmenopausal women in a primary care setting: A prospective evaluation of clinical practice. *BMC Fam Pract* 21: 13, 2020.
8. Bruinvels G, Burden R, Brown N, Richards T, Pedlar C. The prevalence and impact of heavy menstrual bleeding among athletes and mass start runners of the 2015 London Marathon. *Br J Sports Med* 50: 566, 2016.
9. Buchanan BK, Siebert DM, Zigman Suchsland ML, et al. Sudden death associated with sickle cell trait before and after mandatory screening. *Sports Health* 12: 241–245, 2020.
10. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 133: 30–39, 2019.
11. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: A systematic review. *Curr Med Res Opin* 29: 291–303, 2013.
12. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middleincome countries. *Ann N Y Acad Sci* 1450: 15–31, 2019.
13. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: Facts and numbers. *ESC Heart Fail* 7: 2007–2011, 2020.
14. Coates A, Mountjoy M, Burr J. Incidence of iron deficiency and iron deficient anemia in elite runners and triathletes. *Clin J SportMed* 27: 493–498, 2017.
15. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 49: 151–163, 2011.
16. Cotter J, Baldaia C, Ferreira M, Macedo G, Pedroto I. Diagnosis and treatment of irondeficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. *World J Gastroenterol* 26: 7242–7257, 2020.
17. Craddock JC, Probst YC, Peoples GE. Vegetarian and omnivorous nutrition—comparing physical performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 26: 212–220, 2016.
18. Dang CV. Runner's anemia. *JAMA* 286: 714–716, 2001.
19. de Araujo Junior JA, Antonelli Rossi DA, Carneiro Valadao TF, et al. Cardiovascular benefits of a home-based exercise program in patients with sickle cell disease. *PLoS One* 16: e0250128, 2021.
20. DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 101: 319–332, 2017.
21. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of serum ferritin in diagnosing iron deficiency in inflammatory conditions. *Int J Chronic Dis* 2018: 9394060, 2018.
22. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 9: 211–222, 2015.
23. Eichner ER. Anemia in athletes, news on iron therapy, and community care during marathons. *Curr Sports Med Rep* 17: 2–3, 2018.
24. El-Halabi MM, Green MS, Jones C, SalyersWJ Jr. Under-diagnosing and under-treating iron deficiency in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 7: 139–144, 2016.
25. Eliakim A, Nemet D, Constantini N. Screening blood tests in members of the Israeli National Olympic team. *J Sports Med Phys Fitness* 42: 250–255, 2002.
26. Fazal AA, Whittemore MS, DeGeorge KC. Footstrike haemolysis in an ultramarathon runner. *BMJ Case Rep* 2017: bcr2017220661, 2017.
27. Firquet A, Kirschner W, Bitzer J. Forty to fifty-fiveyear-old women and iron deficiency: Clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol* 33: 503–509, 2017.
28. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Pak J Med Sci* 32: 604–607, 2016.
29. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 127: 2809–2813, 2016.
30. Goldstein ER. Exercise-associated iron deficiency: A review and recommendations for practice. *Strength Cond J* 38: 24–34, 2016.
31. Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J. Purpose and criteria for blood smear scan, blood smear examination, and blood smear review. *Ann Lab Med* 33: 1–7, 2013.
32. Hassapidou MN, Manstrantoni A. Dietary intakes of elite female athletes in Greece. *J Hum Nutr Diet* 14: 391–396, 2001.
33. Ho MS, Medcalf RL, Livesey SA, Traianedes K. The dynamics of adult haematopoiesis in the boneand bone marrow environment. *Br J Haematol* 170: 472–486, 2015.
34. Hu J, Nelson DA, Deuster PA, et al. Sickle cell trait and renal disease among African American U.S. Army soldiers. *Br J Haematol* 185: 532–540, 2019.
35. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician* 79: 203–208, 2009.
36. Kassebaum NJ; Collaborators GBDA. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 30: 247–308, 2016.
37. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 4: 18010, 2018.
38. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 23: 95–104, 2009.
39. Kujovich JL. Evaluation of anemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 43: 247–264, 2016.
40. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician* 96: 384–389, 2017.
41. Larsuphrom P, Latunde-Dada GO. Association of serum hepcidin levels with aerobic and resistance exercise: A systematic review. *Nutrients* 13: 393, 2021.
42. Lazarian G, Quinquenel A, BellalM, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol* 190: 29–31, 2020.
43. Le CH. The prevalence of anemia and moderatesevere anemia in the US population (NHANES 2003-2012). *PLoS One* 11: e0166635, 2016.
44. Liem RI. Balancing exercise risk and benefits: Lessons learned from sickle cell trait and sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018: 418–425, 2018.
45. Liem RI, Chan C, Vu TT, et al. Association among sickle cell trait, fitness, and

cardiovascular risk factors in CARDIA. *Blood* 129: 723–728, 2017.
46. Liem RI, Reddy M, Pelligra SA, et al. Reduced fitness and abnormal cardiopulmonary responses to maximal exercise testing in children and young adults with sickle cell anemia. *Physiol Rep* 3: e12338, 2015.
47. Lopes CMI, Lira SS, da Silva Oliveira JC, et al. Occlusal disorders in patients with sickle cell disease: Critical literature review. *J Clin Pediatr Dent* 45: 117–122, 2021.
48. Lynch H, Johnston C, Wharton C. Plant-based diets: Considerations for environmental impact, protein quality, and exercise performance. *Nutrients* 10: 1841, 2018.
49. McCormick R, Sim M, Dawson B, Peeling P. Refining treatment strategies for iron deficient athletes. *Sports Med* 50: 2111–2123, 2020.
50. McDonald MA, Creary MS, Powell J, et al. Perspectives and practices of athletic trainers and team physicians implementing the 2010 NCAA sickle cell trait screening policy. *J Genet Couns* 26: 1292–1300, 2017.
51. Mercer KW, Densmore JJ. Hematologic disorders in the athlete. *Clin Sports Med* 24: 599–621, ix, 2005.
52. Merlet AN, Messonnier LA, Coudy-Gandilhon C, et al. Beneficial effects of endurance exercise training on skeletal muscle microvasculature in sickle cell disease patients. *Blood* 134: 2233–2241, 2019.
53. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, et al. Autoimmune hemolytic anemia: Current knowledge and perspectives. *Immun Ageing* 17: 38, 2020.
54. Mitchell BL. Sickle cell trait and sudden death. *Sports Med Open* 4: 19, 2018.
55. Mohamed M, Thio J, Thomas RS, Phillips J. Pernicious anaemia. *BMJ* 369: m1319, 2020.
56. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in irondepleted young women. *Blood* 126: 1981–1989, 2015.
57. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med* 18: 200–204, 2017.
58. Naik RP, Haywood C Jr. Sickle cell trait diagnosis: Clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015: 160–167, 2015.
59. Nandakumar SK, Ulirsch JC, Sankaran VG. Advances in understanding erythropoiesis: Evolving perspectives. *Br J Haematol* 173: 206–218, 2016.
60. Napolitano M, Dolce A, Celenza G, et al. Irondependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal menses. *Ann Hematol* 93: 557–563, 2014.
61. Nelson DA, Deuster PA, Carter R III, et al. Sickle cell trait, rhabdomyolysis, and mortality among U.S. Army Soldiers. *N Engl J Med* 375: 435–442, 2016.
62. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom. *Neth J Med* 78: 104–110, 2020.
63. Oo TH. Diagnostic difficulties in pernicious anemia. *Discov Med* 28: 247–253, 2019.
64. Ostojic SM, Ahmetovic Z. Weekly training volume and hematological status in female top-level athletes of different sports. *J Sports Med Phys Fitness* 48: 398–403, 2008.
65. Parks RB, Hetzel SJ, Brooks MA. Iron deficiency and anemia among collegiate athletes: A retrospective chart review. *Med Sci Sports Exerc* 49: 1711–1715, 2017.
66. Pedlar CR, Brugnara C, Bruinvels G, Burden R. Iron balance and iron supplementation for the female athlete: A practical approach. *Eur J Sport Sci* 18: 295–305, 2018.
67. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: New insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol* 103: 381–391, 2008.
68. Peeling P, Dawson B, Goodman C, et al. Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *Eur J Appl Physiol* 106: 51–59, 2009.
69. Peeling P, McKay AKA, Pyne DB, et al. Factors influencing the post-exercise hepcidin-25 response in elite athletes. *Eur J Appl Physiol* 117: 1233–1239, 2017.
70. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 98: 354–361, 2018.
71. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 377: 305, 2017.
72. Pinto DMR, do Sacramento MS, Santos PHS, et al. Physical exercise in sickle cell anemia: A systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther* 43: 324–331, 2020.
73. Planella de Rubinat M, Teixido Amoros M, Ballester Clau R, et al. Incidence and predictive factors of iron deficiency anemia after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding without portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol* 38: 525–533, 2015.
74. Powell DJ, Achebe MO. Anemia for the primary care physician. *Prim Care* 43: 527–542, 2016.
75. Rai D,Wilson AM,Moosavi L.Histology, reticulocytes. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021.
76. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 376: 2018–2031, 2010.
77. Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients* 8: 767, 2016.
78. Rogerson D. Vegan diets: Practical advice for athletes and exercisers. *J Int Soc Sports Nutr* 14: 36, 2017.
79. Shaskey DJ, Green GA. Sports haematology. *Sports Med* 29: 27–38, 2000.
80. Sim M, Garvican-Lewis LA, Cox GR, et al. Iron considerations for the athlete: A narrative review. *Eur J Appl Physiol* 119: 1463–1478, 2019.
81. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, et al. Anemia in a population-based IBD cohort (ICURE): Still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflamm Bowel Dis* 20: 2266–2270, 2014.
82. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: Etiologies, clinical implications, and management. *Blood* 131: 505–514, 2018.
83. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 22: 7908–7925, 2016.
84. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol* 14: 263–292, 2019.
85. Thompson AA. Sickle cell trait testing and athletic participation: A solution in search of a problem? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1: 632–637, 20132013.
86. Tsai KZ, Lai SW, Hsieh CJ, et al. Association between mild anemia and physical fitness in a military male cohort: The CHIEF study. *Sci Rep* 9: 11165, 2019.
87. Vieth JT, Lane DR. Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 31: 1045–1060, 2017.
88. WHO. *Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity*, 2011. Available at: https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf. Accessed September 25, 2021.
89. Wolffenbuttel BHR, Wouters H, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (Vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 3: 200–214, 2019.
90. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 14: 7381–7385, 2008.

From Strength and Conditioning Journal
Volume 44, Number 6, pages 47-57.

著者紹介

Brian S. Russ：
Nova Southeastern University（フロリダ州）の理学療法の准教授である。