

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

カレントセラピー (2000.04) 18巻5号:879～883.

【貧血-臨床の必須から先端医療まで】  
造血要素の欠乏による貧血  
鉄欠乏性貧血(鉄過剰症を含む)

鳥本悦宏, 高後 裕

# 鉄欠乏性貧血（鉄過剰症を含む）

鳥本悦宏\*・高後 裕\*\*

## KEY WORDS

HFE/Nramp2/フェリチン/トランスフェリン/トランスフェリン受容体

### はじめに

鉄は、古くより赤血球造血に重要な物質として知られ、貧血治療に200年以上前から用いられてきた。鉄の慢性的不足により、ヘモグロビン(Hb)合成が低下することによる貧血を鉄欠乏性貧血(iron deficiency anemia: IDA)とよぶ。IDAは血液疾患のなかでは最もポピュラーな疾患で、内科のみならず小児科、外科、産婦人科などで遭遇する機会も多い。本稿では、最近の鉄代謝に関する知見を加えて紹介したい。

### I 鉄欠乏とその要因

鉄は健康成人で生体に3,000~5,000mg存在し、その約65%がHbに結合した鉄で、約30%が肝臓などのフェリチンやヘモシデリンに結合した鉄(貯蔵鉄)、一部が血中でトランスフェリン(Tf)に結合した鉄(血清鉄)や、ミオグロビン、各種ヘム酵素などに結合している鉄である。十二指腸から上部空腸で吸収された鉄は、血清中のTfと結合し、鉄をフェリチンとして貯蔵する肝と、鉄をHb合成により利用する骨髄に運

ばれる。老廃赤血球はマクロファージなどの網内系細胞によって貪食・分解され、生じた鉄イオンは、再び血中のTfに渡され再利用される。このように鉄は、消化管から吸収されるのみで、積極的に体外へ排出する経路がなく、皮膚や消化管上皮が脱落する際に約1mgほどのわずかな量が失われる、いわば閉鎖回路を形成している。この喪失分を補うには、腸管からの鉄の吸収率は約10%であるので、成人男性では約10mgの鉄量を食物中の鉄分の形で摂取する必要がある。成人女性では、月経による鉄の喪失があるため1日2mg、妊娠中の女性では胎児への鉄補給が加わるため1日3mgの鉄が必要である。

#### 1. 鉄供給不足

食物の摂取量不足によるIDAは少ないが、偏食やダイエット食のため、鉄摂取量が不足することはある。肉類や魚などに含まれるいわゆるヘム鉄(Hb鉄、ミオグロビン鉄)はよく吸収されるが、それ以外の非ヘム鉄は糖、アミノ酸などにゆるく結合した $Fe^{3+}$ の形で存在し、胃酸により $Fe^{2+}$ となって吸収されるため、胃切除術をうけた患者や低(無)酸症の患者、また、鉄吸収部位をバイパスするような手術を受けた患者ではしばしば鉄欠乏状態となる。

\* トリモト ヨシヒロ 旭川医科大学第三内科

\*\* コウゴ ユタカ 同 教授

## 2. 鉄の喪失

血液1mlには約0.5mgの鉄が含まれている。出血はIDAの最も重要な病因であり、男性および閉経後女性の最も多い原因は消化管出血で、無症状で放置されていた消化性潰瘍や悪性腫瘍など、貧血が受診のきっかけとなることも多い。

思春期から閉経前の女性は月経による出血のため高頻度に潜在的鉄欠乏状態にあり、他の要因が加わると容易に顕性貧血となる。なかでも過多月経や子宮筋腫などの婦人科疾患は消化管出血と並んで女性におけるIDAの2大要因となっている。

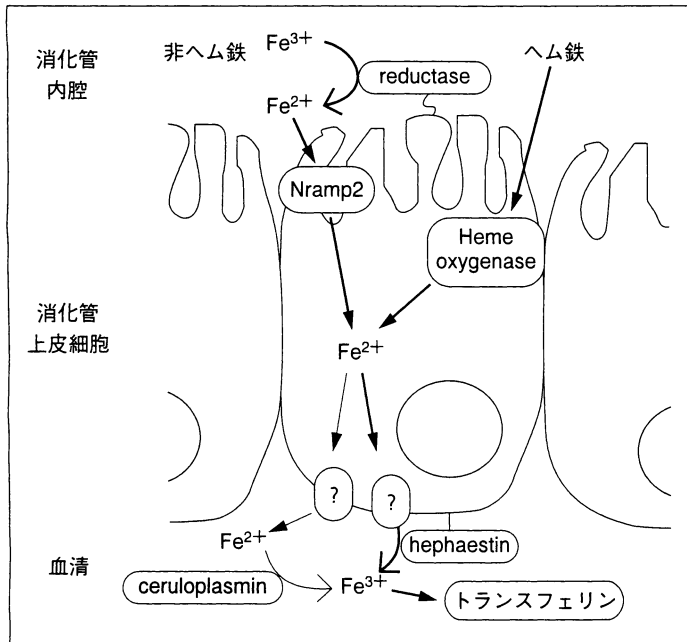


図1 消化管上皮での鉄吸収

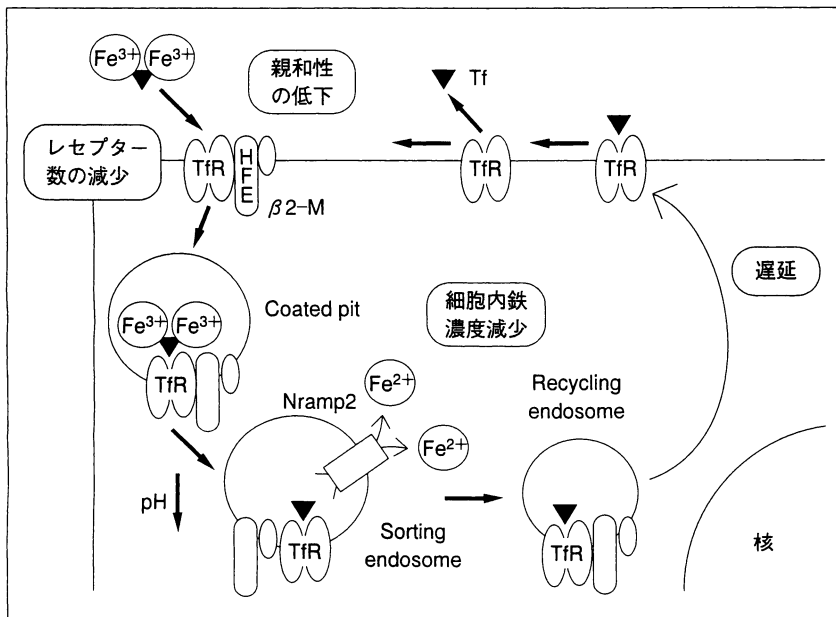


図2 TfRのリサイクリングとHFEの機能

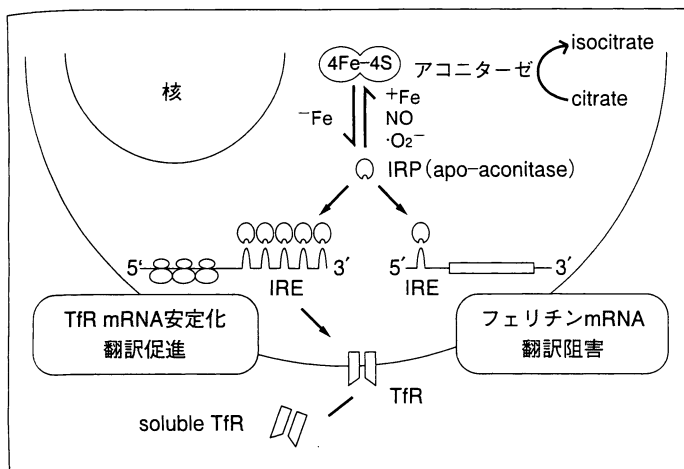


図3 IRE/IRPを介した翻訳レベルでの発現調節  
IRE: iron-responsive element  
IRP: iron regulatory protein

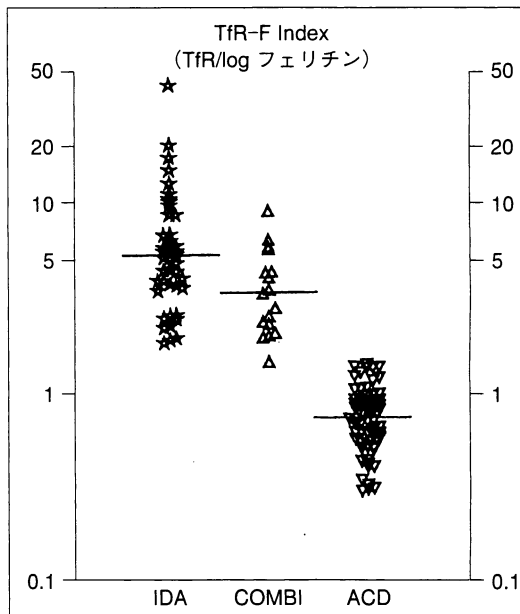
### 3. 需要量の増大

妊娠女性では胎児への補給や、体内赤血球量の増加により鉄が不足する。さらに分娩時の出血、授乳による乳汁中への鉄喪失も加わり妊娠期間中に鉄の補給が必要となる。成長期には急激な身長・体重の増加があり、これに伴って鉄需要も増加する。思春期には約1.5~1.6mg/日の需要量があるといわれている。

## II 鉄吸収と鉄代謝

経口摂取されたヘム鉄は容易に消化管上皮細胞に吸収されheme oxygenaseによって分解され $Fe^{2+}$ となる(図1)。それ以外の非ヘム鉄は $Fe^{3+}$ の形で体内に取り込まれ、細胞表面の還元酵素によって $Fe^{2+}$ に変換され細胞内へ吸収される。近年見出されたNramp2が消化管上皮細胞内への鉄の取り込みの主要な役割を担っていることが明らかとなった<sup>1)</sup>。Nramp2は細胞内の鉄欠乏時には発現が増強し、逆に鉄過剰時には発現が低下する。すなわち体内の鉄欠乏時には消化管での鉄吸収は増加し、鉄過剰時には吸収が抑制され、従来より鉄過剰時には消化管からの鉄吸収が抑制されるいわゆるmucosal blockの機序が明らかとなった。消化管上皮細胞内に取り込まれた $Fe^{2+}$ は血中のTfに渡されて運ばれる

図4 貧血患者における血清可溶性トランスフェリン受容体/フェリチン濃度比



鉄欠乏性貧血 (IDA) では、この比が著しく高く、慢性疾患に伴う貧血 (ACD) では低く、その混合したもの (COMBI) では中間の値をとる。(文献7)より引用

が、Tfは $Fe^{3+}$ と結合するため、 $Fe^{2+}$ を $Fe^{3+}$ に変換する酸化酵素が必要であり、これには膜結合型のhephaestinおよび血中のceruloplasminがその働きをしているものと考えられている<sup>2)</sup>。

2分子の $Fe^{3+}$ と結合したTfはその受容体(TfR)に結合し、細胞内に取り込まれ、pHの低下で鉄イオンを遊離する。遊離した $Fe^{3+}$ はも

う一度Fe<sup>2+</sup>に変換された後、Nramp2を介して細胞質へと輸送される(図2)。鉄イオンを離したTfとTfRは再び膜表面へもどりTfは血中に放出され、TfRは再利用される。この際、TfRの一部は細胞外へ遊離し、その量は骨髓での造血能の総和を知るよい指標となる<sup>3)</sup>。近年の鉄代謝研究のトピックの一つはHFE遺伝子の発見で、この遺伝子異常が欧米における遺伝性ヘモクロマトーシスの主要な原因であることが明らかになった<sup>4)</sup>。HFEは細胞膜でTfRと複合体を形成し、TfRの発現の減少およびTfとTfRとの親和性の低下をきたす。さらに、TfR再利用の過程で細胞膜へもどる速度を遅くすることで細胞内への鉄の取り込みを抑制する<sup>5)</sup>。したがって、遺伝性ヘモクロマトーシスの患者ではHFEの異常によりTfRと結合できず、細胞内への鉄の取り込みが亢進し、実質細胞内の鉄蓄積を引き起こすと考えられる。

細胞内に取り込まれた鉄は、その量によってフェリチンとTfR合成を制御し細胞内鉄量を調節している(図3)。すなわち、細胞内鉄量が十分ある時は酵素として存在するアコニターゼが、鉄欠乏時にはTfR mRNAおよびフェリチン mRNAに存在するiron responsive element (IRE)と結合するiron regulatory protein (IRP)に形態を変え、TfR mRNAに結合した際にはその翻訳を促進し、逆に、フェリチンmRNAに結合した場合にはその翻訳を阻害することで、TfRの発現を増強し細胞内への鉄の取り込みを促進するとともに、細胞内のフェリチン量を減少させ鉄の貯蔵を減らしている。細胞内の鉄量が増加した際にはこの逆の反応が起き、細胞内への鉄の取り込みを抑制し、鉄貯蔵を促す<sup>6)</sup>。

### Ⅲ 臨床症状と診断・鑑別診断

貧血一般の症状として、易疲労感、倦怠感、体動時の息切れ・動悸、立ちくらみなどがみられる。また、Plummer-Vinson症候群とよばれる

る口内炎と嚥下困難を示す症例がある。身体的には、皮膚、可視粘膜は蒼白となり、頰脈、収縮期雑音を聴取するなど貧血に共通の所見を呈する。また、いわゆる“さじ状爪”(spoon nail)を認める。検査所見としては、小球性低色素性貧血を呈し、白血球、血小板には異常を認めない。血清鉄が減少するのに加えて、他の小球性低色素性貧血との鑑別に総鉄結合能と不飽和鉄結合能の増加と、血清フェリチンの低下が重要な所見となる。

最も重要な鑑別診断を必要とする疾患は慢性疾患に合併する貧血(anemia of chronic disorder: ACD)で、いずれも小球性低色素性貧血を呈し、血清鉄の低下を認める。また、これらの病態はしばしば合併し、その鑑別に苦慮することも多い。以前は、両者の鑑別のために骨髓穿刺を行い、可染鉄の有無を確認したこともあったが、最近では血清可溶性TfRが両者の鑑別に有用であることがわかり、フェリチン値や鉄飽和度の値と総合して鑑別できる(図4)<sup>7)</sup>。そのほか小球性貧血を呈する疾患は血清鉄が増加するので鑑別できる。

## Ⅳ 治療

IDAは通常、長期間の経過で進行しているので、生体は貧血に適応しており、輸血の必要はない。本症の治療目標は不足している鉄の補充と、鉄欠乏を来している原因の検索、治療である。鉄剤の投与方法には経口投与と静脈内投与があるが、静脈内投与は過剰な鉄投与になりうるので、まず経口投与から開始する。

### 1. 経口鉄剤

投与された鉄剤が、胃から上部小腸で急激に放出されると消化器症状が出現するため、鉄イオンが胃、上部小腸のみでなく下部小腸でも放出され胃腸症状の軽減を計った徐放錠が多く発売されている。経口鉄剤の副作用として、悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状はどの鉄剤で

も出現する。副作用が強ければ他の鉄剤への変更、投与量の減少などにより副作用の軽減を計る。1日に投与する鉄量は、100~200mgで十分である。鉄剤の吸収はアスコルビン酸、肉類などで増加するため、鉄剤単独で回復しない時はアスコルビン酸の併用が勧められている。一般に胃切除を受け低酸状態になると鉄吸収率は低下するが、クエン酸第一鉄はこのような症例においても十分なHb増加が得られる。

## 2. 非経口鉄剤

非経口的に鉄剤が投与されるのは、経口鉄剤の副作用が強い時、消化管に病変があり効果的鉄吸収が望めない時、出血量が多く鉄の経口投与では間に合わない時などがあげられる。静注された鉄は網内系細胞に取り込まれ、数時間以内にTfに受け渡され、骨髄に運ばれHb合成に利用される。静脈内投与では鉄が過剰に注射されるとヘモジデロシスをきたす。そのため鉄の静注総量を規定する必要がある。日本では中尾の式がよく用いられている。

$$\text{投与量 (mg)} = \{(16 - \text{患者Hb値}) \times 2.7 + 17\} \times \text{体重 (kg)}$$

1回の静注量は80~120mgで、計算式で決められた総量まで連日投与してもよいし、週数回の投与でもよい。副作用には発熱、頭痛、心悸亢進、静脈炎などがある。最も重大な副作用はアナフィラキシーショックで、静脈注射を初めて行う時は注意が必要である。

## 3. 治療の指標

鉄剤が有効であると投与7日目から10日目に網状赤血球は最高値になり、引き続いてHb濃度が上昇し始める。2カ月もすればHb濃度は正常域まで回復するが、体内に鉄が十分に貯蔵され、血清フェリチン値が正常化するまで2~4カ月続ける。治療に対して期待される反応がみられない場合、重篤な基礎疾患が存在するか、患者が鉄剤を服用していないか、IDAの診断が誤

っているなど可能性が疑われる。また、骨髄での鉄染色を含めた造血能の評価の検討も必要である<sup>8)</sup>。

## おわりに

鉄は、生体にとって必要不可欠な物質である半面、過剰な鉄は臓器障害、発癌などを誘発し、生体にとって危険な物質でもある。IDAは最もポピュラーな貧血ではあるが、貧血というだけで安易に鉄剤を投与されていることも決してまれではなく、的確な診断と適正な鉄剤投与が望まれる。

## 参考文献

- 1) Fleming MD, Romano MA, Su MA, et al : Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat : evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. Proc Natl Acad Sci USA 95 : 1148~1153, 1998
- 2) Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, et al : Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in sla mouse. Nat Genet 21 : 195~199, 1999
- 3) Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, et al : Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. Blood 70 : 1955~1958, 1987
- 4) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al : A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 13 : 399~408, 1996
- 5) Ikuta K, Fujimoto Y, Suzuki Y, et al : Overexpression of hemochromatosis protein, HFE, alters transferrin recycling process in human hepatoma cells. Biochim Biophys Acta (in press)
- 6) Klausner RD, Rouault TA, Harford JB : Regulating the fate of mRNA : The control of cellular iron metabolism. Cell 72 : 19~28, 1993
- 7) Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A : Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 89 : 1052~1057, 1997
- 8) Provan D : Mechanisms and management of iron deficiency anemia. Br J Haematol 105 (Suppl 1) : 19~26, 1999