

鉄代謝と鉄欠乏性貧血 —最近の知見—

要旨

鉄は酸素運搬に必須の元素である。体内で利用される鉄のほとんどは、老廃化しマクロファージで処理された赤血球由来の再利用鉄であり、少量の鉄が食事から供給される。鉄関連貧血で最も頻度が高い貧血は鉄欠乏性貧血であり、その主たる原因是月経、消化管出血などの鉄喪失、成長や妊娠による需要の増大である。最近、これらの原因が同定されない鉄欠乏性貧血の発症に *Helicobacter pylori* が関与しているとの知見が得られている。

張替 秀郎



[日内会誌 104: 1383~1388, 2015]

Key words フェリチン、ヘプシジン、*Helicobacter pylori*

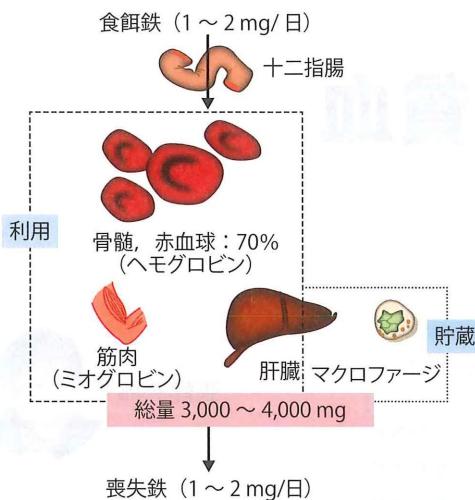
はじめに

鉄は代謝・細胞増殖などの生命現象に必須の元素であるが、その多くは赤血球のヘモグロビンの構成元素として使われ、酸素運搬に機能している。体内で利用される鉄のほとんどは、老廃化しマクロファージで処理された赤血球由来の再利用鉄であり、少量の鉄が食事から供給される。十二指腸、上部空腸から吸収された鉄あるいはマクロファージ由来の鉄はトランスフェリンによって骨髄へと運搬され、ヘモグロビン合成に用いられる。鉄の不足はヘモグロビン合成障害の原因となり、鉄欠乏性貧血の発症に至る。この鉄欠乏性貧血は日常診療において最も高い頻度で診る貧血であるが、その主たる原因是月経、消化管出血などの鉄喪失、成長や妊娠による需要の増大である。最近、これらの原因

が同定されない鉄欠乏性貧血の発症に *Helicobacter pylori* が関与しているとの報告がある。本稿では、生体内鉄代謝の基本的な知識を概説し、鉄関連貧血、特に鉄欠乏性貧血に関する新しい知見を紹介する。

1. 体内の鉄動態

体内の鉄の総量は 3~4 g であり、ヘモグロビン、ミオグロビン、電子伝達系、代謝酵素などの補欠分子としてのヘム鉄、網内系細胞での貯蔵鉄として存在する¹⁾。鉄の 70% は赤血球に含まれるヘモグロビン鉄として利用されている(図 1)。赤血球の寿命が 120 日であることから、毎日 1/120 の赤血球が処理され、新生されている。この処理された赤血球由来の鉄が体外へ排泄され、新たな赤血球のヘモグロビン合成に必



(替昌秀郎: 日内会誌 102: 2699-2704, 2013)

図1 鉄の体内分布

体内の鉄の総量は3～4 gであり、約70%は赤血球に含まれるヘモグロビン鉄として利用されている。残りは、ミオグロビンや電子伝達系、代謝酵素などの補欠分子としてのヘム鉄として利用されている他、網内系細胞での貯蔵鉄として存在している。

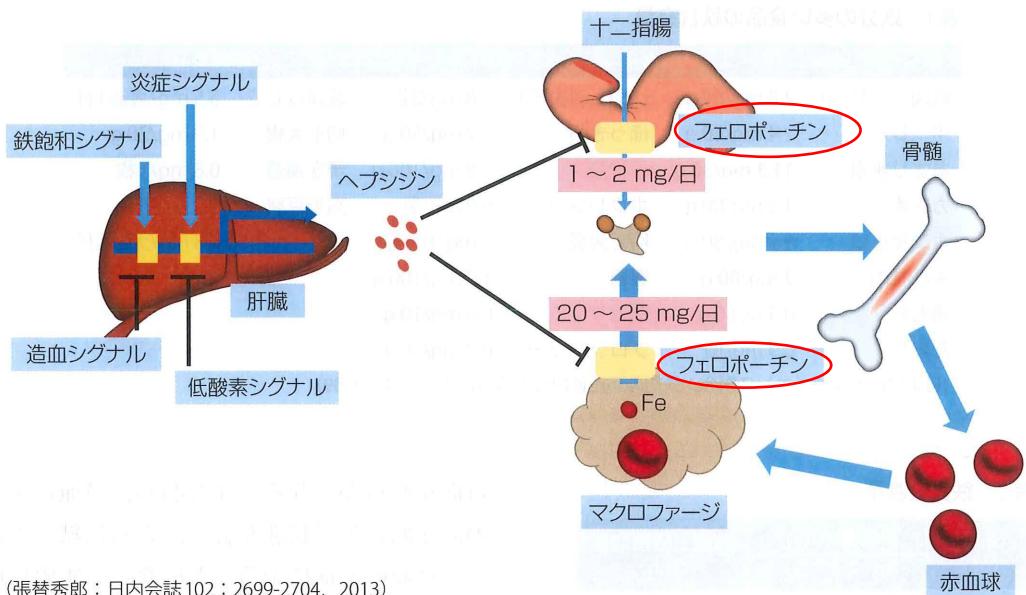
重要な鉄が食事から吸収されているかというと、そうではない。ヒトにおいて鉄の能動的な排出機構は存在せず、汗や粘膜、上皮細胞の剥離などで少量が失われるのみで、喪失量に相応する少量の鉄が食事から吸収される。このことは、ほとんどの鉄がin-outで日々入れ替わるわけではなく、処理された赤血球由来の鉄は排泄されずに再利用されることを意味している。具体的には、20～25 mgの鉄が新たな赤血球のヘモグロビンとして用いられるが、食事由来の吸収鉄は1～2 mgであり、それ以外は老廃化して処理された赤血球由来の鉄である。

この腸管からの吸収鉄、マクロファージからの再利用鉄は、トランスフェリンと結合し、赤血球造血の場である骨髄へと運搬される。トランスフェリン結合鉄はトランスフェリン受容体と結合し、細胞内に取り込まれた後、pHの低いエンドソームでトランスフェリンと解離し、金属トランスポーターであるdivalent metal

transporter 1 (DMT1) を介してエンドソーム外に排出される。エンドソームからミトコンドリアに移動した鉄はヘム合成に用いられる。

2. ヘプシジン-フェロポーチンによる鉄利用調節

血清中のトランスフェリンに結合するためには腸上皮細胞、マクロファージから細胞外へと排出される必要があるが、この排出を担うたんぱく質がフェロポーチンである。腸上皮細胞、マクロファージにおいてフェロポーチンの発現が上昇すれば、トランスフェリンに受け渡される鉄が増加、すなわち体内で利用可能な鉄が増加することになり、逆にその発現が低下すれば、利用可能な鉄が減少することになる。したがって、これらの細胞におけるフェロポーチンの発現量は生体における鉄利用にとって極めて重要であるが、その発現を調節している分子が、肝臓から分泌されるペプチドであるヘプシジンである。ヘプシジンはフェロポーチンと結合し、細胞内リソゾームへと誘導することにより、フェロポーチンを分解へと導く作用を有する。すなわち、ヘプシジンの分泌が亢進すると、フェロポーチンが腸上皮細胞やマクロファージのリソゾームで分解され、その発現が低下し、結果的にこれらの細胞からの血液中へ鉄の排出が抑制される。したがって、ヘプシジンは生体における鉄利用の抑制因子であるといえる。生体内的鉄のバランスは様々な要因により規定されていることから、ヘプシジンの発現も複数の因子により制御されている（図2）。例えば、細菌感染や炎症などでは鉄を栄養源とする細菌や酸化ストレスからの防御反応としてヘプシジンの分泌が亢進し、血液中の鉄レベルが抑えられる。このヘプシジンの分泌亢進が持続すると、マクロファージからの鉄排出が抑制された状態が継続し、結果的に造血に用いる鉄が不足することになる。この利用可能な鉄が減少



(張替秀郎：日内会誌102：2699-2704, 2013)

図2 鉄の吸収と利用の制御機構

ヘプシジンの分泌が亢進すると、腸上皮細胞やマクロファージにおけるフェロポーチンの発現が低下し、これらの細胞からの血液中へ鉄の排出が抑制される。したがって、ヘプシジンは生体における鉄利用の抑制因子であるといえる。ヘプシジンの発現は体内の鉄量、炎症、造血など複数の因子により制御されている。

することで発症する貧血が慢性炎症に伴う貧血である。

この他、体内の鉄飽和状態、骨髄からの造血シグナル、低酸素シグナルもヘプシジンの転写を変化させていることが知られている。すなわち、生体はヘプシジンの発現を多層的に制御することにより、需要状態に応じた鉄量の調節を行っている。

3. 鉄の吸収

鉄のほとんどがリサイクリングで利用されているから、食事からの鉄が重要ではないかというと、決してそのようなことはない。微量ながらも、毎日鉄が喪失されることを考えると、鉄のプールを維持するためには一定の鉄の補給が必要である。さらに、微量であれ、病的な出血による鉄喪失が加わると、生理的な鉄吸収が少

ないだけに容易に体内の鉄量は負のバランスへと傾く。定期的に月経で鉄を失う閉経前の女性で鉄欠乏性貧血の比率が高率である所以である。食事に含まれる鉄は主として十二指腸、空腸上部で吸収されるが、食事に含まれる鉄は非ヘム鉄とヘム鉄の2種類あり、それぞれ吸収のメカニズムが異なっている。3価鉄は胃酸による低いpH状態で可溶化され、腸管上皮の腸管内腔側細胞膜に存在するduodenal cytochrome b (Dcytb) によって2価に還元された後、DMT1を介して吸収される。ヘム鉄は別のトランスポーターであるHCP1 (heme carrier protein 1) によって吸収される。基本的にヘム鉄の吸収率は10~30%、非ヘム鉄の吸収率は1~8%とされており、ヘム鉄の方が吸収が良好である。ヘム鉄は肉類に多く含まれ、非ヘム鉄は植物系食品に多く含まれている。表に主たる食品の鉄含有量を示す（表1）³⁾。1日あたりの鉄必要量はお

表1 鉄分の多い食品の鉄含有量

通常食品			乾燥食品	
豚肉（レバー）	7.8 mg/60 g	いわし（丸干）	1.8 mg/2匹	乾燥ひじき
牛（レバー）	2.4 mg/60 g	ほつき貝	2.2 mg/50 g	切干大根
あさり水煮	11.3 mg/30 g	小松菜	2.8 mg/100 g	焼き海苔
カツオ	1.5 mg/80 g	ホウレンソウ	6.0 mg/束	高野豆腐
ホンマグロ	0.9 mg/80 g	ゆで大豆	2 mg/100 g	ゴマ
牛ひれ肉	2 mg/80 g	春菊	1.7 mg/100 g	
鶏もも	0.3 mg/80 g	パセリ	0.8 mg/10 g	
たまご	0.9 mg/個	ブロッコリー	0.7 mg/70 g	

（日本鉄バイオサイエンス学会：鉄剤の適正使用による貧血治療指針、2009）

表2 鉄摂取基準

年齢 (歳)	所容量 (mg)		許容上限摂取量 (mg)
	男	女	
0～(月)	6		10
6～(月)	6		15
1～2	7		20
3～5	8		25
6～8	9	9	30
9～11	10	10 ^{※1}	35
12～14	12	12	35
15～17	12	12	40
18～29	10	12	40
30～49	10	12 ^{※2}	40
50～69	10	12 ^{※2}	40
70以上	10	10	40
妊娠	+8		40
授乳婦	+8 ^{※3}		40

※111歳女子は12 mg/日

※2閉経後10 mg/日

※3分娩後6ヶ月間

（健康・栄養情報研究会：日本人の栄養所要量、第6次改訂）

およそ10 mgであるが、成長期の若年者、閉経前の女性や妊娠中の女性においてはより多くの鉄摂取が必要である（表2）。

4. 鉄欠乏性貧血の疫学と診断

鉄欠乏状態が続くとまず貯蔵鉄が減少し、次に血清鉄、最終的にヘモグロビン鉄が減少し、

貧血が明らかとなる。すなわち、貧血に至る前の潜在的鉄欠乏状態を経て、さらに鉄欠乏が進むと貧血の発症に至ることになる。実際に成長期の年齢層では、鉄の需要が亢進することから高率に鉄欠乏状態にあるものの、貧血に至る率はさほど高くなく、潜在的鉄欠乏状態にとどまっている。一方で、閉経前の成人女性は、月経により定期的に鉄を喪失することから、高頻度で鉄欠乏状態にあり、さらに潜在的鉄欠乏にとどまらず、10～20%が鉄欠乏性貧血を発症している（表3）。生体内の鉄の貯蔵を最も鋭敏に反映する指標が血清フェリチン値である。血清フェリチン値は基本的に組織フェリチン値を反映しており、鉄欠乏状態では低値を示し、鉄過剰状態では高値を示す。鉄欠乏性貧血に至る前の潜在的鉄欠乏では、ヘモグロビン値は正常であるが、フェリチン値が低下している。逆に鉄欠乏性貧血の治療後の経過では、ヘモグロビン値が正常化した後にフェリチン値が正常化していく。したがって、鉄欠乏性貧血の治療においては、ヘモグロビン値の正常化した時点で直ちに鉄剤の投与を中止せずに、フェリチン値が正常化した時点で中止するのが望ましい。すなわち、鉄欠乏性貧血の診断と治療において、血清フェリチン値は主要な検査所見であるといえる。実際に、日本鉄バイオサイエンス学会は、鉄欠乏性貧血の診断基準として、ヘモグロビン

表3 年代別鉄飽和度と摂取量

	平均鉄摂取量	潜在的鉄欠乏	鉄欠乏性貧血
小児、青少年	6.9-8.5 mg	68.6%	1.5%
成人男性	7.9-9.8 mg	4.2%	0%
月経のある成人女性	7.0-7.8 mg	36.2%	11.9%
閉経後の成人女性	8.1-9.0 mg	8.5%	2.8%

2003年国民栄養調査及び日本人の栄養所要量（健康・栄養情報研究会、第6次改訂）

表4 潜在的鉄欠乏と鉄欠乏性貧血

	ヘモグロビン g/dl	血清フェリチン ng/ml
鉄欠乏性貧血	<12	<12
貧血のない鉄欠乏	≥12	<12
正常	≥12	≥12

（日本鉄バイオサイエンス学会：鉄剤の適正使用による貧血治療指針、2009）

12 g/dl以下、総鉄結合能360 μg/dl以上、血清フェリチン値12 ng/ml以下を挙げている（表4）。臨床的には小球性貧血を呈し、血清鉄が低下している場合、鉄欠乏性貧血として治療を開始することが多いと思われるが、慢性炎症に伴う貧血との鑑別や鉄剤の治療効果の判定に血清フェリチン値の測定は必須である。

5. 鉄欠乏性貧血の治療

日常的に鉄欠乏性貧血症例を診察した場合、鉄の需要が高まっている成長期もしくは妊娠中の症例、月経を有する若年女性であれば、鉄剤の投与を開始し、閉経後や成人男性の場合は積極的に消化管検査などの検査を実施し、出血源のスクリーニングを行う。出血源が明らかになった場合は原疾患の治療が原則であるが、同時に鉄剤の投与を行う。通常の治療においては100～200 mg/日の経口鉄剤が用いられるため、鉄の吸収量を考慮すると十分な量の鉄が投与されることになる。治療開始後、数日で網赤

血球の上昇が認められ、開始時の重症度や出血のレベルにもよるが、通常2カ月程度で貧血は正常化する。したがって、鉄欠乏性貧血に対しては原則的に輸血は不要である。

一方で、消化管スクリーニングなどによっても、鉄喪失の原因が同定されない症例もしばしば経験する。Hershkoらは原因がはっきりしない、もしくは鉄剤に不応の鉄欠乏性貧血300例を解析した結果を報告している。このうち28%は自己免疫性萎縮性胃炎、5%はセリック病であったが、特筆すべきは50%以上にピロリ菌が陽性であったことである⁴⁾。なお、胃切除後は胃酸分泌が不足するため、鉄の吸収が低下し鉄欠乏状態になりやすいが、この研究では胃形成術後の症例は4例であった。欧米においては自己免疫性萎縮性胃炎、セリック病の罹患率は日本と比べて高いことから、日本においては、これらの鉄剤不応性鉄欠乏性貧血におけるピロリ菌の関与はより高い可能性がある。この他、ピロリ菌と鉄剤不応性の鉄欠乏性貧血との関連を指摘している研究は多く、Yuanらはメタアナリシスで、ピロリ菌に感染している症例では、鉄剤単剤よりも除菌+鉄剤治療の方が有意に貧血の改善が良好であることを報告している⁵⁾。最近、本邦からもピロリ菌感染が原因だと考えられる重症の鉄欠乏性貧血2例が報告されている⁶⁾。症例はいずれも男性でヘモグロビンが4 g/dl台の重症鉄欠乏性貧血で、スクリーニングで出血源が同定されず、経口鉄剤のみで

は十分な効果が得られなかつたが、ピロリ菌除菌で劇的な貧血の改善が認められている。ピロリ菌感染による鉄欠乏性貧血発症のメカニズムは、胃炎による微小出血、ピロリ菌と生体との鉄吸収の競合、ピロリ菌感染による萎縮性胃炎による胃酸分泌不全等提唱されているが、現時点では断定されていない。しかしながら、多くの臨床研究の結果から、ピロリ菌感染が確認できた鉄剤不応性貧血症例に対しては、ピロリ菌除菌を試みる必要があると思われる。

おわりに

鉄は酸素運搬をはじめとして生命維持に必須の元素であるが、ヘプシジンやフェロポーチンといった、その吸収、利用の調節に関わる分子が明らかとなったのは最近のことである。これらの分子が明らかとなったことで、慢性炎症の

メカニズムが明らかとなり、新たな分子標的薬の開発につながっている。臨床的にもっとも頻度が高い貧血は鉄欠乏性貧血であるが、スクリーニングにより明らかな原因が同定されない症例も少なくない。これらの症例の発症要因の1つとしてピロリ感染による鉄吸収不全が関与している可能性がいくつかの研究から示唆されている。すでに確立されていると思われるがちな鉄代謝のメカニズムや身近で治療が容易と思われるがちな鉄欠乏性貧血であるが、未解明な点が少なからず残されている。今後も古くて新しい鉄と貧血に関わる新たな知見が得られることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：張替秀郎；講演料（中外製薬），寄附金（エーザイ，協和発酵キリン），寄附講座（中外製薬）

文献

- 1) Andrews NC : Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 341 : 1986–1995, 1999.
- 2) Nemeth E, et al : Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306 : 2090–2093, 2004.
- 3) 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会編：鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 2009.
- 4) Hershko C, et al : Role of autoimmune gastritis, *Hericobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexpected iron deficiency anemia. *Haematologica* 90 : 585–595, 2005.
- 5) Yuan W, et al. Iron deficiency anemia in *Hericobacter pylori* : meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 45 : 665–676, 2010.
- 6) Yamanouchi J, et al : Dramatic and prompt efficacy of *Hericobacter pylori* eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol* 93 : 1779–1780, 2014.