

AMCoR

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

日本医師会雑誌 (1998.07) 120巻1号:33～36.

【貧血診療の最前線】
鉄欠乏及び鉄過剰の成因とその対策

高後 裕

鉄欠乏および鉄過剰の成因とその対策

高後 裕*

キーワード◎ 鉄欠乏性貧血 鉄過剰症 鉄代謝 可溶性トランスフェリン受容体

はじめに

貧血のなかで最も多いのは鉄欠乏に由来したもので、小球性低色素性貧血、血清鉄の低下、血清フェリチンの低下が特徴である。その原因は多様で、診断と対応を誤らないことが重要である。現在でも、貧血即鉄剤投与という先入観から、いたずらに鉄剤の投与を続け、鉄過剰を引き起こす場合がある。

一般に、鉄が体内に十分存在すれば、鉄欠乏性貧血を引き起こすことはないが、実際には、貯蔵鉄が十分存在するにもかかわらず、見かけ上、鉄欠乏性貧血と紛らわしい病態が存在する。慢性炎症に伴う貧血 (anemia of chronic disorder; ACD) と鉄芽球性貧血である。

本稿では、鉄代謝に関する最近の知識を紹介した後、鉄代謝異常に起因する貧血の成因と、その対策について触れる。

I. 鉄代謝の分子機構

ヒトの身体には約2gの鉄があり、大部分が赤血球ヘモグロビン鉄と貯蔵鉄(フェリチン鉄)として存在する。鉄は、細胞内呼吸と生体酸化、

細胞の分裂と増殖、ヘモグロビンやミオグロビンの酸素運搬などに必須な金属元素で、その代謝は臓器、細胞、分子レベルで巧妙に調節されている。1日にわずか1mgの鉄が腸管粘膜の剥離などによって体外へ失われ、消化管からの食事性鉄の吸収は、それに見合って1日1mg前後と厳密に調節され、特発性鉄過剰症など特殊な病態を除いて、吸収過剰になることはない。しかし、鉄が出血などで体外へ大量に喪失した場合、それを緊急に補充する手段がなく、鉄欠乏に陥る。

最近、腸管吸収に関与する2つの遺伝子が同定された。1つは特発性鉄過剰症に関連するHLA-H遺伝子であり、もう1つは腸管の金属イオントランスポーターであるDCT-1遺伝子である^{1,2)}。

一方、網内系細胞で処理された赤血球由来の鉄や、腸管から吸収された鉄を血清中で結合し骨髄エリスロンへ運搬するのが、トランスフェリン(TF)の役割である。TFは、鉄欠乏時には、その合成が亢進する。またTFは、細胞表面に発現しているトランスフェリン受容体(TF受容体)を介して赤芽球細胞などへ取り込まれる。TF受容体は、血清中の鉄飽和TFと結合、細胞内へ取り込む³⁾。

細胞内の鉄イオン濃度が低下、すなわち鉄欠乏になるとTF受容体の発現はmRNAレベルで亢進、逆に細胞内の鉄イオン濃度が上昇すると発現は低下する。これに関与する分子は鉄反応エレメント結合蛋白質(iron responsive



*こうご・ゆたか：旭川医科大学教授(第3内科)。昭和49年札幌医科大学医学部卒業。昭和51年米国アルバートアインシュタイン医科大学、52年タフツ大学医学部留学。昭和63年札幌医科大学医学部助教授。平成6年現職。主研究領域／血液内科学、鉄代謝、消化器病学。

element-binding protein ; IRE-BP) と称され、アコニターゼの一種である⁴⁾。アコニターゼは、クレブス回路のクエン酸からイソクエン酸へ変換する酵素で、その活性中心には鉄-硫黄クラスターが存在する。細胞内鉄イオンの多寡によってそのクラスター構造が変化し、酵素として働く場合と、IRE-BP として働く場合の両作用をもつ。

TF 受容体は、一部が細胞外へ遊離され、可溶性 TF 受容体となって血液中に遊離する。筆者らは、その定量が骨髄赤血球産生を非侵襲的に表す血清マーカーになることを示した⁵⁾。血清中可溶性 TF 受容体濃度は、測定キットによって若干の差はあるものの、正常人では約 1 µg/ml で、それを基準にして高値をとる場合と低値をとる場合がある⁶⁾。基本的に骨髄過形成、鉄欠乏で高値、低形成で低値を示す。

鉄欠乏性貧血での骨髄像は赤芽球優位であり、これを反映して血清 TF 受容体値は高値となる。自己免疫性溶血性貧血、遺伝性球状赤血球症、多血症、巨赤芽球性貧血など、骨髄過形成が顕著な病態で高値をとる。一方、再生不良性貧血、低形成性 MDS、慢性腎不全に伴う貧血、抗癌剤治療後の貧血など、骨髄低形成を示す状態では低値をとる。いずれの疾患でも治療経過を反映して変動する。血清 TF 受容体測定キットが、わが国でも使用可能になりつつある。

II. 鉄代謝異常に基づく貧血の成因

鉄代謝異常に基づく貧血の成因を表 1 にあげる。大別すると、貯蔵鉄の低下に基づく貧血と、細胞内鉄代謝異常に基づく貯蔵鉄が正常ないし過剰な貧血に分けられる。前者は、鉄の体外喪失による鉄欠乏性貧血で、鉄剤による補充と、鉄の体外喪失の原因除去療法が奏功する。後者は、体内の貯蔵鉄は十分であるのに、赤芽球のヘモグロビン合成までに至らず、見かけ上、鉄欠乏性貧血に似た状態を示す。

表 1 鉄代謝異常を伴う貧血の成因

- | |
|--|
| <p>1. 貯蔵鉄の低下による貧血 (鉄欠乏性貧血)</p> <p>1) 慢性出血に伴う貧血
消化管出血 (潰瘍, 悪性腫瘍)
性器出血 (月経過多, 子宮筋腫)
尿路出血
その他</p> <p>2) 成長発達に伴う貧血 (未熟児, 小児, 思春期)</p> <p>3) 妊娠貧血</p> <p>4) スポーツ貧血</p> <p>5) その他</p> <p>2. 貯蔵鉄が正常ないし過剰な貧血</p> <p>1) 慢性炎症に伴う貧血 (ACD)
慢性感染症 (骨髄炎, 肺化膿症, 肝膿瘍, その他)
膠原病, 自己免疫疾患 (慢性関節リウマチ, SLE, その他)
悪性腫瘍</p> <p>2) 鉄芽球性貧血</p> <p>3) サラセミア, 鎌状赤血球症など</p> <p>鉄代謝異常に基づく貧血では、小球性低色素性貧血 (MVC, MCHC の低値) の像を示す。
鉄欠乏性貧血と ACD では、血清鉄値は共に低値をとるため、血清鉄値からは鑑別が不可能である。
貯蔵鉄の多寡は、血清フェリチン値 (低値) および血清トランスフェリン受容体値 (高値) の測定が有意義である。
鉄芽球性貧血では鉄芽球の証明と、他に MDS を示唆する血球の形態異常がないかどうか注意する。</p> |
|--|

III. 鉄欠乏性貧血の原因とその対策

鉄欠乏性貧血は、貧血のなかで最も頻度が高く、特に思春期の男女、それ以降の女性に多い。思春期の男女は、成長期における鉄の需要の増加に対して鉄の摂取が追いつかない場合やスポーツ貧血がその原因として考えられる。女性は、生理出血による貯蔵鉄の減少が絶えずあるほか、妊娠時に母体から胎児への鉄の移行が起こるため、容易に鉄欠乏になりやすい。男性では消化管出血、女性では月経過多によるものが多い。子宮筋腫を原因とした月経過多による貧血は、50 歳代前に発症することが多く、閉経後には筋腫の縮小とともに貧血も改善することがしばしばみられる。男女を含めて、胃癌、大腸癌などの悪性腫瘍は、鉄欠乏性貧血が初発症状としてみられることがあるので、消化管の精査

は重要である。

鉄欠乏性貧血に対する治療薬としては、経口または非経口鉄剤があり、原則として経口鉄剤が用いられる。非経口鉄剤は、経口剤が胃腸障害などの副作用のため使用不能なとき、消化性潰瘍や潰瘍性大腸炎などで経口剤投与が病気の悪化を来す恐れがある場合、何らかの理由で急速な鉄補給が望まれる場合に用いられる。

従来、胃切除後では経口剤の効果が期待できなかったが、クエン酸第一鉄は、胃酸によるpHの低下がなくとも吸収されるため、胃切除患者の鉄補給にも用いられる⁹⁾。緑茶の服用は鉄吸収に影響を与えない。鉄剤服用によっても鉄欠乏性貧血の改善をみないときには、診断が間違っている場合や、小球性低色素性貧血でも貯蔵鉄が存在する鉄過剰を伴う貧血である場合があり、注意を要する。

IV. 鉄過剰を伴う貧血の原因とその対策

慢性炎症に伴う貧血は、リウマチなどの膠原病、骨髄炎や肝膿瘍などの慢性感染症、癌などの病態に伴って起こる。大部分は正球性正色素性貧血であるが、進行すると小球性低色素性貧血となり、鉄欠乏性貧血との鑑別が重要となる。この際、血清TF受容体値と血清フェリチン値の比をとると、純粋な鉄欠乏性貧血、純粋なACD、および両者の合併が鑑別できる。

本疾患は、貯蔵鉄が十分あるにもかかわらず、その鉄がヘモグロビン合成に利用できない状態で、分子レベルで、その機構が明らかになってきた。サイトカインによる肝細胞への鉄の取り込みによる血清鉄の低下と、ヘム・オキシゲナーゼの阻害による網内系への鉄の異常沈着である^{9,10)}。

臨床的にまれだが、小球性低色素性貧血の形で、鉄剤に反応しない一群の貧血がある。鉄芽球性貧血とサラセミアである。鉄芽球性貧血は、ミトコンドリアへの鉄沈着が特徴である。鉄芽球性貧血の原因はさまざまであるが、最も注目

しなければならないのは、骨髄異形成症候群(MDS)の1つrefractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)である。この貧血は高齢者に多く、白血病化することがあり、注意が必要である。

一方、わが国ではきわめてまれであるが、サラセミアや鎌状赤血球症の場合には、溶血が高度で、二次性の鉄過剰症を引き起こす。この場合には、通常、鉄過剰に用いられる瀉血療法ができないため、鉄キレート剤を使用する。鉄キレート剤のデフェロキサミンは、1日で約10~20mgの鉄を除く。通常、筋肉内投与を行い、重症例では24時間持続皮下注または持続静注が有効である。

V. 鉄過剰症とその治療

貧血を呈さず、鉄過剰のみが前面に出る病態で、家族性(原発性)のほか二次性としてポルフィリア、輸血、アルコール摂取、不用意な長期鉄剤投与などが成因である。最近、欧米の原発性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子として、第6染色体に位置するHLA-H遺伝子がクローニングされた¹¹⁾。

原発性鉄過剰症は、世界で最も頻度の高い遺伝性疾患で、欧米では10人に1人は保因者である。組織への過剰鉄蓄積により、肝機能障害、糖尿病、関節炎、悪性腫瘍などを引き起こす。HLA-H遺伝子は、クラスI組織適合抗原のホモログで、282位のシステインがチロシンに置換されている。日本人には今のところ、この部位の変異は認めず、わが国での家族性鉄過剰症患者が少ないことと一致している。しかし、わが国でも二次性鉄過剰症の患者は少なからず存在するため、注意を要する。

鉄過剰症の治療の基本は瀉血である。症状のある患者では体内総鉄量が20~40gと正常人の10倍あるため、瀉血は通常週に1~2回、量にして400~500ml行う。500mlの血液には約250mgの鉄が含まれるため、過剰鉄を除くのに

2~3年要する。ヘモグロビンが11g/dl以下になる点を基準に瀉血を行い、血清フェリチンが10ng/mlまで低下することを目標に続ける。その後は3~4か月に1回の瀉血でよい。瀉血の効果を高めるため、エリスロポエチン投与を併用することも試みられている。瀉血が継続できないときには、上述した鉄キレート剤を用いるが、効果が低い。体内鉄の除去により、臓器症状は著しく改善される。

【おわりに】

鉄代謝異常に伴う貧血のなかで鉄欠乏性貧血が最も多いが、鉄剤投与ばかりでなく、その原因を特定し、的確な原因療法を行う。

一方、臨床的に小球性低色素性貧血ないし正球性貧血で、鉄欠乏性貧血と見誤りやすい貧血の一群があり、生体内には貯蔵鉄として十分量の鉄が存在するにもかかわらず、細胞内での鉄代謝異常から生じている。慢性炎症に伴う貧血や鉄芽球性貧血が代表で、鉄剤投与では解決せず、原疾患への対応が必要である。いずれの場合でも、むやみな鉄剤の長期投与は、二次性の鉄過剰症を引き起こすため、厳に慎むべきである。

文 献

- 1) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, *et al* : A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics* 1996 ; 13 : 399—408.
- 2) Gunshin H, McKenzie B, Berger VU, *et al* : Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-iron transporter. *Science* 1997 ; 388 : 482—488.
- 3) Ponka P : Tissue specific regulation of iron metabolism and heme synthesis ; distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* 1997 ; 89 : 1—25.
- 4) Hentse MW, Kuhn LC : Molecular control of vertebrate iron metabolism ; mRNA-based regulatory circuits operated by iron nitricoxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 95 : 8175—8182.
- 5) Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, *et al* : Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987 ; 70 : 1955—1958.
- 6) Bayness RD : Assessment of iron status. *Clin Biochem* 1996 ; 29 : 209—215.
- 7) Bessho M, Hirashima K, *et al* : Treatment of the anemia of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony stimulating factor : A multicenter randomized controlled study. *Eur J Haematol* 1997 ; 58 : 265—272.
- 8) Kohgo Y, Kondo H, Niitsu Y : Treatment of iron deficiency anemia with a new oral iron salt in Japan. ed. Niitsu Y, In *Current topics and future prospects of iron deficiency anemia*. Intermed Inc, Tokyo, 1990 ; 22—29.
- 9) Hirayama M, Kohgo Y, Kato J, *et al* : Regulation of iron metabolism in HepG2 cells ; a possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology* 1993 ; 18 : 874—880.
- 10) Poss K, Tonegawa S : Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 10919—10924.