

# AMCoR

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

日本臨床 (2013.01) 別冊 血液症候群第2版 I :134~138.

【血液症候群(第2版)-その他の血液疾患を含めて-】  
赤血球の異常 貧血  
鉄欠乏性貧血と類似疾患  
鉄剤不応の鉄欠乏性貧血

生田 克哉, 鳥本 悦宏

『日本臨牀』2013年1月別冊

「血液症候群（第2版）I—その他の血液疾患を含めて—」

## 鉄剤不応の鉄欠乏性貧血

# Iron-refractory iron deficiency anemia

<sup>1</sup> 生田 克哉 (Ikuta, Katsuya)

<sup>2</sup> 鳥本 悦宏 (Torimoto, Yoshihiro)

<sup>1</sup> 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology  
Department of Medicine  
Asahikawa Medical University

<sup>2</sup> 旭川医科大学病院 腫瘍センター

Oncology Center  
Asahikawa Medical University Hospital

**キーワード** 鉄剤不応 (iron-refractory)、鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia: IDA)、ヘリコバクター・ピロリ (*H. Pylori*)、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血 (iron-refractory iron deficiency anemia: IRIDA)、transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6)

## 【概念・定義】

「鉄剤不応性の鉄欠乏性貧血」は、鉄欠乏性貧血(iron deficiency anemia: IDA)という診断でありながら、その治療として行った鉄剤投与が奏効しない症例を指す用語である。しかし、ここで最も問題となるのは、どのくらいの鉄剤投与が無効な場合に本疾患として診断すべきであるかなど、明確な規定がなされていないことである。ただ、実際の临床上では、特に経口鉄剤投与が無効な場合に使用されることが多い用語であり、通常の外來通院の頻度などを考えると、鉄剤100-200 mg/day程度を2-4週間連日経口投与してもヘモグロビン(hemoglobin: Hb)の上昇に結びついてこないような場合が相当すると考えて、便宜上は概ね差支えないと思われる。

一言で「鉄剤不応性の鉄欠乏性貧血」と言っても、原因は様々である。例えば、IDA という診断そのものが間違っている場合(誤診)、IDA の要因はあるが他にも貧血をきたす要因が加わっている場合、薬剤の服用の不十分さや誤りがある場合、IDA で診断そのものは間違いないが鉄剤投与では治療効果が不十分な場合、何らかの原因で鉄の吸収障害をきたしている場合、などが挙げられるが、最近特に注目されているのは、ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)感染が関与

するものと、遺伝性の iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)と呼ばれる一群である。IRIDA は、日本語にそのまま訳すと「鉄剤不応性鉄欠乏性貧血」のままであるが、通常この英語で使用される場合には、遺伝子異常に基づく症例を指す、言わば狭義の用語と考えてよいと思われる。

## 【疫学】

IDA そのものは、貧血の約 7 割程度を占めるとされ、日常診療で常に遭遇する機会のある極めて頻度の高い疾患であるが、そのうち、鉄剤投与に不応な症例がどのくらいかという詳細な疫学調査はこれまで十分になされていない。最近注目される *H. pylori* の関与については、海外で 7,462 人が参加した National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2000) において *H. pylori* 感染は IDA の頻度を 40%上昇させていた（有病オッズ比 1.4）ことが報告されている[1]。本邦でも感染率は高いが全感染症例が鉄欠乏を呈するわけでもなく、明確な疫学研究はなされていないのが現状である。また、最近原因遺伝子が同定された遺伝性の IRIDA は常染色体劣性遺伝形式であることはわかっているが、症例数は極めて少なく、2012 年現在で 40 症例程度の報告しかない[2]。

## 【病因・病態】

病因・病態は多岐にわたる（表 1）。まず①IDA という診断そのものが間違っている場合、例えば、IDA と同様に小球性低色素性貧血を呈するサラセミアや anemia of chronic disease (ACD)などを IDA と誤診してしまっている場合が考えられる。こうした疾患では、鉄剤投与は基本的に無効である。次に、②IDA の要因はあるが他にも貧血をきたす要因が加わっている場合、例えば腎機能障害を合併しておりエリスロポエチンが低下していたり、同時にビタミン B12 欠乏などをきたしているため、鉄剤の投与だけでは貧血が改善しきらない場合がある。③鉄剤の服用が不十分である場合も想定される。これは、経口鉄剤は高頻度に嘔気・嘔吐などの消化器症状をもたらすためコンプライアンスが必ずしも高くないことが大きく、鉄剤不応を疑った際に必ず患者に確認してみる必要がある。さらに、④IDA という診断自体は間違いないが鉄剤投与では治療効果が不十分な場合、例えば出血源が特定できない少量消化管出血が持続するため鉄剤投与では鉄の供給が追いつかない場合も、広い意味では本疾患の範疇に含められる。⑤鉄の吸収障害をきたしている場合も想定され、これには、胃癌などでの胃切除後で胃酸が低下したため鉄の吸収効

率が落ちていると考えられる場合や、自己免疫性萎縮性胃炎やセリアック(Celiac)病など特殊な消化器疾患が加わってくる[3][4]。さらに、近年特に注目されているものとして、⑥*H. pylori*感染の関与と⑦最近原因遺伝子が同定された常染色体劣性遺伝性の iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA)の2つが挙げられる[2][3][4]。他にも、⑧非常にまれではあるが、鉄の吸収にかかわる分子である divalent metal transporter 1 (DMT1)などの変異でIDAと同様の貧血を呈する場合も報告されているし、無（もしくは低）トランスフェリン(transferrin: Tf)血症では血液中で鉄と結合できるTfが不足するため、鉄を造血に回すことができずやはりIDAと同様に小球性低色素性貧血を呈することが知られ、いずれも鉄剤投与に不応となる[5][6]。

*H. pylori*の感染で「鉄剤不応の鉄欠乏性貧血」が起こることは、これまでも数多く報告されてきているが、機序は実はまだよくわかっておらず、*H. pylori*感染者からみた本疾患の頻度も未だ明確にはなっていない。ただ、現在までに考えられている説としては、萎縮性胃炎を起こし胃酸分泌を低下させることで鉄の吸収効率を低下させる[7]、*H. pylori*そのものが鉄を胃内で奪う[8]、微量な持続出血

をきたす[9]、などがある。また、*H. pylori*に感染した症例の一部と自己免疫性萎縮性胃炎の関連も示唆されているが、まだ詳細はよくわかっていない。

一方、最近注目されているのは、IRIDA である。以前から、慢性的に IDA を呈しながら鉄剤に反応せず原因がよくわからない症例の存在は知られていたが、アメリカのボストン小児病院の Finberg らが、IRIDA 患者が 2 人以上発生した 5 つの家系について遺伝子解析を行ったところ、5 家系全てにおいて *transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6)* と呼ばれる遺伝子の変異を発見し、2008 年に報告した[2]。TMPRSS6 (Matriptase-2) は主として肝臓に発現する II 型膜貫通型セリン・プロテアーゼである[10] [11]。生体内の鉄代謝は、同じく肝臓から産生されるヘプシジンというペプチドホルモンが調節を担っており、ヘプシジンは消化管からの鉄吸収および網内系マクロファージからの鉄の再利用を抑える方向に機能し、最終的に生体内で利用可能な Tf 結合鉄を減少させる生理活性を有する物質である[12]。ヘプシジンは、通常鉄欠乏の状態では発現が低下して鉄の恒常性を保つよう機能しているが、TMPRSS6 (matriptase-2) はこのヘプシジン産生を不適切なレベルに上昇させたままにしてしまう (図 1)。そ

うなると、鉄欠乏にもかかわらずヘプシジンが多く存在するために、消化管からの鉄吸収および網内系からの鉄放出が低下したままになってしまうという事態が生じ、鉄剤不応性の IDA を呈するのである。この *TMPRSS6* の変異に関しては、これまでも様々なものが報告されている。欧米での報告がほとんどであるが、本邦の症例での報告も最近なされており、今後さらに症例が集積してくるものと思われる[13]。この *TMPRSS6* 以外の鉄代謝関連遺伝子、例えば *DMT1* などの変異も報告はされているが、極めて稀であるのは間違いない。

### 診断と鑑別診断

本疾患を疑った場合、まず IDA の診断自体が正しいかどうか再確認する必要がある。IDA の診断は、末梢血で Hb 低値に加えて、平均赤血球容積(mean corpuscular volume: MCV)や平均赤血球ヘモグロビン濃度(mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC)の低値、すなわち小球性低色素性貧血であることを確認し、さらに鉄代謝関連マーカーとして、血清鉄低値、総鉄結合能(total iron binding capacity: TIBC)高値、血清フェリチン低値まで確認する必要がある[14]。特に、血清フェリチン低値を確認していない場合、IDA と同様に小球性低色素性貧血を呈する ACD などを誤診してし



まい、鉄剤不応性の IDA に見えてしまうので注意が必要である。IDA という診断が正しい場合、次に消化管からの出血が持続していないかを便ヒト Hb や上下部消化管内視鏡検査を行うが、近年ではカプセル内視鏡を含め小腸内視鏡も可能になっているので、症例に応じて行う。さらに、IDA 以外の貧血をきたす原因となりうる異常、例えばエリスロポエチン低値やビタミン B12、葉酸低値がないかどうかを確認する必要がある。一方、*H. pylori* 感染の有無を抗体もしくは尿素呼気試験で調べることも必要になりうる。さらに、これらにも異常が見当たらなければ、IRIDA などの可能性があり、そうした遺伝性の場合には、鉄欠乏にもかかわらず血清中ヘプシジン濃度が低下しておらずむしろ上昇していることが報告されているので、まずヘプシジンの測定を試みるのも有用であると思われるが、まだ一般化されていない。もちろん、IRIDA という診断を確定させるためには、*TMPRSS6* (*matriptase-2*) 遺伝子変異の検索が必須であるが、もともと症例数は極めて少ないと考えられ、一般臨床の場では困難と思われる。

## 治療と予後

IDA に対して経口鉄剤で治療を開始するのは基本であるが、それ

で不応性が疑われる場合、まず経口投与量を増やしてみるものが考えられるが、消化器症状を高頻度で呈してくるので鉄として 200 mg/day 程度までが限界である。それで治療がうまくいかない場合には、静注投与を行う。消化管からの鉄の吸収障害の場合にはこれで対応が可能であるが、IDA と誤診している場合では漫然と投与を続けると医原性の鉄過剰症をきたしてしまうことにもなりかねないので、注意が必要である。IRIDA の場合、経口鉄剤は無効であるが、静注鉄剤投与には部分的に反応するとされている。

その他の治療としては、各症例に応じてエリスロポエチン製剤やビタミン B12、葉酸の投与を行う場合もある。*H. pylori* に対する除菌療法などを行う場合もあり、実際に鉄剤に不応であった症例で効果が得られたとする報告もある [15]。

予後に関しては、雑多な原因によるため、まとまった報告などはないが、鉄剤が無効で貧血による臨床症状が出ている場合には、赤血球輸血を行っていくことになると考えられる。その場合、長期間にわたると輸血後鉄過剰症をきたし、そちらでも臓器障害や予後への悪影響が出現してくるので、注意が必要であり、適宜鉄キレート療法との併用を検討していく必要があるだろう。

## 文献

1. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, et al. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol*. 2006; 163: 127-134.
2. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutation in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40: 569-571.
3. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005; 90: 585-595.
4. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, *helicobacter pylori*, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol* 2009; 46: 339-350.
5. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2005; 105: 1337-1342.
6. Beutler E, Gelbart T, Lee P, et al. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood* 2000; 96: 4071-4074.
7. Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496-501.
8. Pérez-Pérez GI, Israel DA. Role of iron in *Helicobacter pylori*: its influence in outer membrane protein expression and in pathogenicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1263-1265.
9. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency. Role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA*. 1997; 277: 1135-1139.
10. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, et al. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by *Tmprss6* is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood* 2010; 115: 3817-3826.
11. Ramsay AJ, Hooper JD, Folgueras AR, et al. Matriptase-2 (TMPRSS6): a proteolytic regulator of iron homeostasis.

Haematologica 2009; 94: 840-849.

12. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. Blood 2011; 117:4425-4433.
13. Sato T, Iyama S, Murase K, et al. Novel missense mutation in the TMPRSS6 gene in a Japanese female with iron-refractory iron deficiency anemia. Int J Hematol 2011; 94: 101-103.
14. 内田立身. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改定[第2版]. 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 編. (響文社) 2009: 10-17.
15. Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of Helicobacter pylori eradication. Blood Cells Molec Dis 2007;38:45-53.

## 図の説明

### 図 1. TMPRSS6 の機能

血液中の bone morphogenetic protein (BMP)は、肝細胞の細胞膜表面において膜結合型 hemojuvelin (m-HJV)と BMP receptor (BMPR)が形成している co-receptor に結合し、細胞質内で SMAD4 などのシグナル伝達を介してヘプシジン遺伝子のプロモーター領域に働きかけ、ヘプシジンの発現を行っている。TMPRSS6 (Matriptase-2)は同じ肝細胞の細胞膜表面に発現しており、m-HJV を切断する機能によって、ヘプシジンの発現調節に寄与している。そのため、TMPRSS6 に変異が起こって機能障害が生じると、鉄欠

乏などでヘプシジンを抑制したい状態であってもそれができず、ヘプシジンの発現は不適切に亢進したままになってしまい、生体内の鉄は負の方向に傾いたままになってしまう。

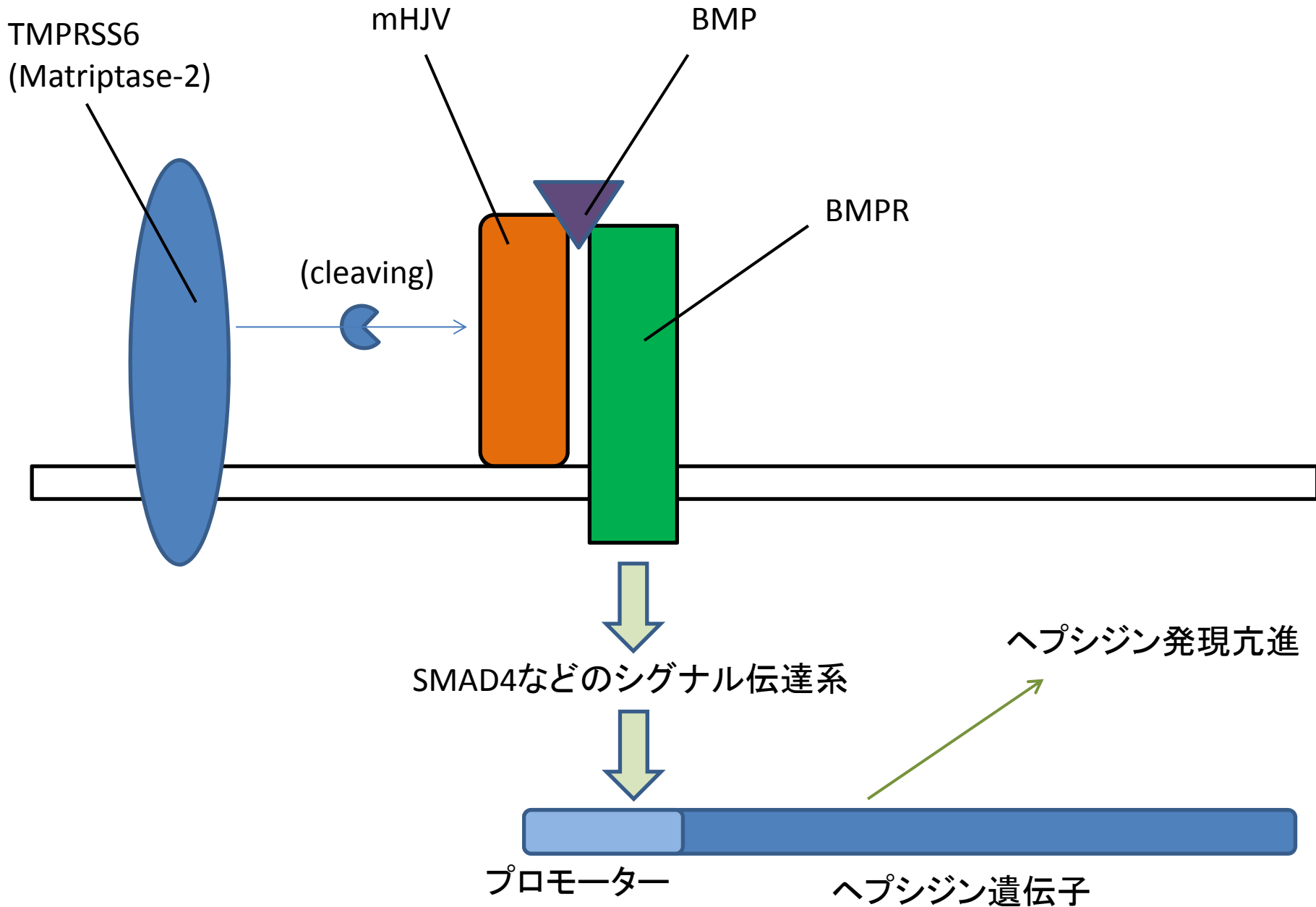


表 1.

---

「鉄剤不応の鉄欠乏性貧血」(広義の iron-refractory iron deficiency anemia) の原因

---

- ① 鉄欠乏性貧血との診断そのものが誤っている場合 (サラセミア、ACD など)
- ② 鉄欠乏性貧血に他の要因が加わっている場合 (EPO 不足、VB12 不足など)
- ③ 鉄剤服用の不十分、不適切
- ④ 鉄欠乏性貧血との診断は正しいが、鉄剤投与では効果が不十分な場合
- ⑤ 鉄の吸収障害 (胃切除後、セリアック病など)
- ⑥ ヘリコバクター・ピロリ感染
- ⑦ *TMPRSS6* (*Matriptase-2*) 変異 (狭義の iron-refractory iron deficiency anemia)
- ⑧ *TMPRSS6* 以外の鉄代謝関連遺伝子変異 (*DMT1*、*transferrin* など)

---

ACD: anemia of chronic disease, EPO: erythropoietin, VB12: vitamin B12, *TMPRSS6*: transmembrane protease, serine 6, *DMT1*: divalent metal transporter 1