

鉄代謝と貧血



張替 秀郎

Key words フェリチン, ヘプシジン, エリスロフェロン, 鉄欠乏性貧血

はじめに

赤血球はその含有タンパク質のほとんどがヘモグロビンであり、ヘムに含まれる鉄が酸素と結合することで、赤血球の酸素運搬という機能が発揮される。従って、生命維持のためには、赤血球造血に必要とされる十分量の鉄が供給されなければならない。体内に20兆個存在する赤血球が含有する鉄量は膨大であり、体内の鉄の約70%が赤血球で使用されている。ヘモグロビン産生に使われる鉄のほとんどは、老廃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、食事から供給される鉄はごく一部である。

このマクロファージを介した鉄の再利用及び腸管からの鉄の吸収を制御している分子が、肝臓から分泌されるヘプシジンであり、ヘプシジンは必須元素である鉄の動態を生体内の需給に応じてコントロールしている。このヘプシジンの分泌は、体内の鉄飽和度、赤血球造血、炎症

等の複数の要因により制御されており、鉄関連貧血の発症に密接に関与している。本稿では、生体内鉄代謝の基本的な知識を提示するとともに、鉄関連貧血の病態について概説する。

1. 体内の鉄動態とその制御

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、網内系細胞での貯蔵鉄として存在し、一部は電子伝達系、代謝酵素等の補欠分子としてのヘム鉄として使用されている¹⁾。この鉄の多く(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。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、この処理された赤血球に含まれる20~25 mgの鉄が、新たに産生される赤血球のヘモグロビン鉄として再利用される。一方で、腸管から吸収される鉄はこの再利用鉄と比較して少量であり、1~2 mgとされている(図1)。従って、生体内で使用される鉄

東北大学大学院医学系研究科血液・免疫病学分野

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 15. Iron metabolism and anemia.

Hideo Harigae : Department of Hematology and Rheumatology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は、平成30年4月15日(日)京都市・京都市勤業館(みやこめッセ)/ロームシアター京都にて行われた。

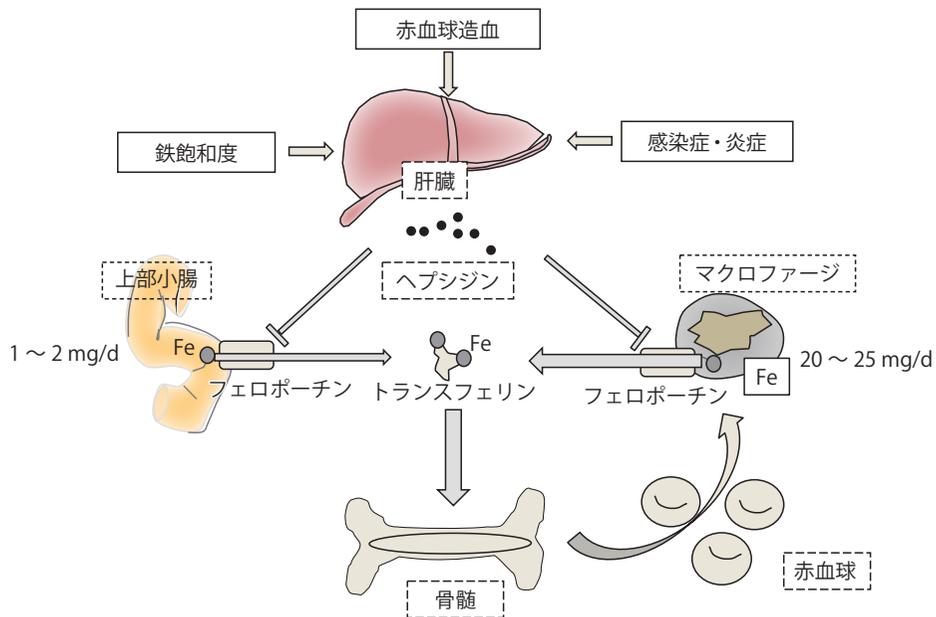


図1 鉄の吸収・利用の制御機構

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、これらの細胞から血液中への鉄の排出が抑制される。従って、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飽和度、炎症、赤血球造血等の複数の因子により変化する。

のほとんどは再利用鉄であり、汗や粘膜、上皮細胞の剝離等で失われる少量の鉄が、新たに腸管から補給される仕組みになっている。ただし、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、体内の鉄量は容易に負のバランスへと傾く。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。肉類に多く含まれるヘム鉄の吸収率は10~30%、植物系食品に多く含まれる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。

マクロファージからの再利用鉄、腸管からの吸収鉄は、血液中に排出された後、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、細胞内エンドソームに取り込まれた後、金属トランスポーターであるdivalent metal transporter 1 (DMT1)を介し、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。

腸上皮細胞、マクロファージにおいて細胞外へ鉄を排出するタンパク質は共通であり、フェロポーチンというタンパク質である。その発現と機能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り、ヘプシジンはフェロポーチンを負に制御している(図1)。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、細胞膜でのフェロポーチンの発現レベルを低下させる、もしくはフェロポーチンの鉄排泄をブ

ロックすることにより、フェロポーチンによる鉄排出を抑制する²⁾。従って、ヘプシジンの分泌が亢進すると、フェロポーチンを介した腸上皮細胞やマクロファージからの血液中へ鉄の排出が抑制され、利用鉄が減少する。逆に、ヘプシジンの分泌が低下すると、血液中へ鉄の排出が促進され、利用鉄は増加する。ヘプシジンの発現は、鉄飽和度、赤血球造血、炎症等生体内の鉄の需給に関わるさまざまな要因により調節されており、例えば、細菌感染等においては、炎症性サイトカインにより、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、その結果、細菌が利用できる鉄が減少し、生体防御が成立する。また、赤血球造血が亢進すると、赤芽球からのエリスロフェロンの分泌が増加し、ヘプシジンの分泌が低下し、その結果、赤芽球に提供される鉄が増加する(図2)。エリスロフェロンは、エリスロポエチンの刺激により赤芽球から分泌される糖タンパク質であり、出血等のストレス性赤血球造血の際にヘプシジンの分泌を抑制する³⁾。ただし、定常状態におけるエリスロフェロンの役割やエリスロフェロンによるヘプシジン制御機構については、十分に明らかになっていない。

2. 鉄欠乏性貧血

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、貧血の発症に至る。鉄は、赤血球のヘモグロビンだけでなく、全ての細胞に必要な元素であることから、鉄不足は貧血以外の症状の発現ももたらす。舌炎や粘膜萎縮による嚥下障害(Plummer-Vinson症候群)、異食症、爪の菲薄化等によるスプーン爪等が知られている。また、レストレスレッグ症候群(足むずむず症候群)は、合成に鉄を必要とするドーパミンの不足が関連していると考えられている。ただし、基本的に赤血球数が低下し、貧血がみられた後にこ

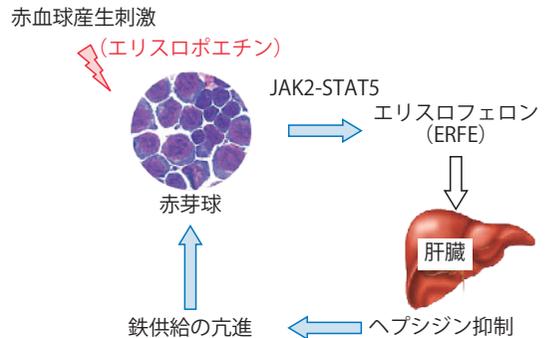


図2 赤芽球因子エリスロフェロン (ERPE) の役割 (Kautz L, et al : Nat Genet, 2014)

エリスロフェロンは赤芽球から分泌される糖タンパク質であり、ヘプシジンの肝臓からの分泌を抑制する。赤血球造血が亢進すると、エリスロポエチンの刺激により、赤芽球から分泌されるエリスロフェロンの量が増加し、ヘプシジンの分泌が低下する。その結果、赤血球造血に利用できる鉄が増加する。

これらの症状は発現するとされているため、貧血がない潜在的鉄欠乏状態でこれらの症状が顕在化することは稀と考えられる。

鉄欠乏の主たる原因として、需要の増大及び生理的喪失が挙げられるが、これらの状態にある成長期の青少年や妊産婦、月経がある女性では、鉄欠乏性貧血発症のリスクが高い。ただし、成長期の青少年は、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ことが多い。一方で、閉経前の月経を有する成人女性は、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。献血の実績データをみてみると、2015~2017年の3年間で、献血を申し込んだ約553万人の女性のうち、98万人強が血色素不足で献血ができていない。その比率は約18%に上り、この数字は鉄欠乏性貧血の有病率に近似するものと考えられる(図3)。世界的にみても、欧米と比較し、日本女性の鉄欠乏率は高いとされている(表1)⁴⁾。1日あたりの鉄必要量はおおよそ10 mgであるが、実際の統計結果によると、日本人の平均鉄摂取量は7.4 mgと十

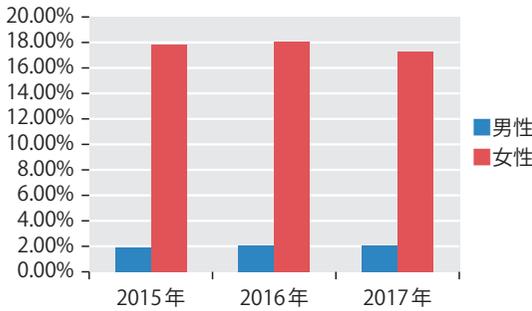


図3 低比重（低色素）により献血できなかった献血申込者の男女別比率の推移

（宮城赤十字血液センター資料より）

2015年から2017年にかけて、低色素で献血できなかった男女別比率を示す。献血年齢女性の約18%が低比重で献血ができなかったことを示しており、鉄欠乏性貧血の有病率に近似すると考えられる。

分ではない（表2）。従って、鉄不足が顕在化しやすい成長期の青少年や閉経前の女性、妊娠中の女性においては、意識的に多くの鉄を摂取する必要がある。一方で、成人男性や閉経後の女性は生理的な鉄不足の要因を有さないため、鉄欠乏性貧血が認められた場合は、消化管出血等の病的出血を疑わなければならない。

検査上、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。ただし、炎症時には、フェリチン値は高値を呈するため、鉄欠乏の正確な指標とはならない。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くる。従って、鉄欠乏性貧血の治療においては、ヘモグロビン値が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。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

表1 世界の女性の鉄欠乏性貧血・鉄欠乏の頻度
（日本鉄バイオサイエンス学会編：鉄剤の適正使用による貧血治療指針）

国名	対象年齢	鉄欠乏性貧血 (%)	鉄欠乏 (%)
米国	20～49	5	9～11
英国	18～44	6.6	20
スイス	全女性	3	19
ノルウェー	20～55	3～4.7	15.1
デンマーク	18～30	2.6	18
フィンランド	20～50	5.8	20
オランダ	20～49	0～5	16
スペイン	19～35	3.9	10.7
トルコ	19～40	23.8	40
日本	20～49	19.8～26.6	29.2～48.4
シンガポール	30～40	—	8～23
バングラデシュ	16～40	32～35	15～59

表2 鉄摂取基準

（健康・栄養情報研究会：第六次改定 日本人の栄養所要量）

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
妊婦		+8	40
授乳婦		+8 ^{※3}	40

2016年の日本人の鉄の摂取量 7.4 mg

※1 11歳女子は12 mg/日

※2 閉経後10 mg/日

※3 分娩後6カ月間

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。従って、鉄欠乏性貧血に対しては、原則的に輸血は不要である。消化器症状や皮疹等の副作用のために経口剤を服用できない場合は、静注剤の投与が必要となる。静注剤は100%が吸収されるため、確実に効果発現も早い。過剰投与に注意する必要がある。一方で、外来で投与する場合は、注射のために頻回に来院する必要がある。十分な量を投与できない症例をしばしば経験する。現在、高用量の注射薬の治験が進められており、この高用量静注剤が承認されれば、投与回数が2回ないし3回で済ませられるようになると思われる⁵⁾。

鉄剤に対する反応性が不良の場合の可能性として、胃酸の分泌が低下する萎縮性胃炎や胃切除後が挙げられるが、いくつかの論文で*Helicobacter pylori*の関与が示唆されている。Yuanらは、*H. pylori*に感染している症例では、鉄剤単剤よりも除菌＋鉄剤治療の方が貧血の改善が有意に良好であることをメタアナリシスにおいて報告している⁶⁾。*H. pylori*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、*H. pylori*と生体との鉄吸収の競合、*H. pylori*感染による萎縮性胃炎に伴う胃酸分泌不全等が提唱されているが、確定的なものはない。しかしながら、多くの臨床研究の結果から、*H. pylori*感染が確認できた鉄剤不応性貧血症例に対しては、*H. pylori*除菌を試みる価値はあると思われる。

3. 炎症に伴う貧血

臨床現場においては、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往々にしてあると思われるが、この際注意すべきは慢性炎症に伴う貧血との鑑別である。図1に示すとおり、慢性炎症によって血中濃度が上昇するIL (interleukin)-6等の炎症性サイトカインは、肝臓からのヘプシジンの分泌を誘導するため、マクロファージからの再利用鉄の放出や鉄吸収が抑えられる。この反応

は、感染症等に対する生体防御としては正の作用を有するが、長期的に続くと、赤血球造血に利用できる鉄量が低下するため、貧血の発症という負の作用をもたらす。従って、慢性炎症では、血清鉄の低下とヘモグロビンの低下という鉄欠乏性貧血と共通の検査値異常を呈する。慢性炎症に伴う貧血の発症機序が炎症性サイトカインによるヘプシジンの分泌亢進である以上、その改善には基礎疾患の治療による炎症除去が必要であり、鉄剤の投与は基本的に効果がなく、静注鉄剤の投与はむしろ鉄過剰をもたらす可能性もある。そのため、鉄剤投与前に鉄欠乏性貧血と慢性炎症に伴う貧血の鑑別が必要であり、その際に有用であるのが血清フェリチン値の測定である。原則として、血清フェリチン値は、鉄欠乏性貧血においては低値、慢性炎症に伴う貧血においては高値を示す。現在、この慢性炎症に伴う貧血に対しては、ヘプシジンの抑制作用を有する分子標的薬の開発が進められている。

おわりに

鉄は全ての細胞が必要とする生命維持に必須の元素である。従って、その欠乏は、細胞・組織の機能低下を幅広くもたらすが、最も影響があるのは、体内の約70%の鉄を消費する赤血球であり、鉄欠乏はヘモグロビンの合成障害、すなわち貧血の発症に帰結する。そのため、鉄は外部の環境に左右されないよう、再利用システムにより、その量が確保されている。従って、日々の食事から摂取する鉄量は多くなく、月経等の継続的な出血があると、体内鉄は容易にマイナスバランスとなり、鉄欠乏に陥ることになる。そのため、臨床的に最も頻度が高い貧血は鉄欠乏性貧血であり、月経のある女性においては、積極的に鉄の摂取を心掛ける必要がある。もう1つの重要な鉄関連貧血である慢性炎症に伴う貧血については、ヘプシジンやフェロポー

チンといった鉄の吸収・利用の調節に関わる分子の同定により、その発症メカニズムが明らかになってきた。今後、貧血のかなりの比率を占めるこれら鉄欠乏性貧血や慢性炎症に伴う貧血に対する新たな鉄剤の上市や分子標的薬の開発

が予定されており、その有効性が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：張替秀郎；講演料 (協和発酵キリン, 中外製薬, ノバルティス ファーマ), 研究費・助成金 (協和発酵キリン, 中外製薬), 寄附金 (協和発酵キリン)

文献

- 1) Andrews NC : Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 341 : 1986–1995, 1999.
- 2) Nemeth E, et al : Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 306 : 2090–2093, 2004.
- 3) Kautz L, et al : Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 46 : 678–684, 2014.
- 4) 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.
- 5) Ikuta K, et al : Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose : a dose-escalation study in Japanese volunteers with iron-deficiency anemia. *Int J Hematol* 107 : 519–527, 2018. doi : 10.1007/s12185-018-2400-z.
- 6) Yuan W, et al : Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection : meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 45 : 665–676, 2010.