

総説

鉄代謝，鉄欠乏，貧血

- 診断から治療・モニタリングに至るまで -

Rolf HINZMANN, M.D., Ph.D.

Sysmex Europe GmbH, Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Germany.

Key Words 鉄代謝，鉄欠乏，鉄欠乏性貧血，慢性疾患の貧血，網赤血球ヘモグロビン含量

本稿では鉄が微量元素として生体内で非常に重要な機能を担っていること，その機能遂行のために鉄がどのように生体内で輸送され，利用されているかに関して述べ，次に鉄欠乏の原因とその臨床症状について述べる。鉄代謝に関連した従来の検査結果で鉄代謝を解析するには限界があったが，最近では，まったく新しい血液学マーカーを利用することで，鉄欠乏患者を正確に分類し，治療を行い，その効果をモニタリングすることが可能になっている。

略語：

ACD = 慢性疾患の貧血(anemia of chronic disease)

DMT1 = 2価金属トランスポーター1
(divalent metal transporter 1)

ID = 鉄欠乏(iron deficiency)

IDA = 鉄欠乏性貧血(iron deficiency anemia)

IRE = 鉄応答性要素(iron-responsive element)

IRP = 鉄調節タンパク質(iron-regulatory protein)

mRNA = メッセンジャーRNA
(messenger ribonucleic acid)sTfR = 可溶性トランスフェリン受容体
(soluble transferrin receptor)

鉄欠乏は世界的に注目されている健康阻害因子である

鉄欠乏状態(ID)は，地球上で最も頻度の高い栄養障害であり¹⁾，IDの人数は推計方法により異なるが，WHOは，40～50億人と推定しており，この値は世界の総人口の80%に相当する²⁾。貧血の臨床症状を持つ人数は20億人で，その原因は主としてIDである。蠕虫，マラリア感染などが多発する発展途上国では，これらの感染症により重症なIDが認められる。そのため，一般には，IDは発展途上国にのみ認められると信じられているが，現実には先進諸国においても非常にポピュラーな疾患で，先進諸国における唯一の栄養障害であり³⁾，特に幼児，妊娠適齢期の女性及び高齢者に認められる。例えば，米国で1988年から1994年にかけて実施された第3回米国全国健康・栄養調査の結果によれば，12～36ヶ月の子供のうちIDは9%に，鉄欠乏性貧血(IDA)は3%に認められる。16歳～49歳の妊娠していない女性ではIDは11%，IDAは3～5%である⁴⁾。種々の国際的，国内的な研究成果ではIDの原因として栄養不良が強調されており，WHOは発展途上国において，鉄を添加した食物を配布してIDを予防し，治療するプログラムを展開している。また，いくつかの国々，例えば，

英国では小麦粉への鉄の添加を義務化している。

鉄代謝に関して十分な知識を持っていれば、鉄欠乏患者の臨床症状の把握、IDを見つける診断方法の理解、さまざまな臨床症状を示す患者の治療効果の把握が容易である。種々の言語、例えばferrum(ラテン語で鉄を意味する)やsideros(ギリシャ語で鉄を意味する)など鉄を意味する言葉を用いた医学用語が使用されていることは、鉄が体内で多種多様な機能を持ち、健康と密接な関係を持つことを示している。

生物界のいたるところで鉄が検出される

鉄は、地球上では酸素、ケイ素、アルミニウムに次いで4番目に多い元素である。金属鉄は通常的环境下では不安定で、還元条件下では、2価鉄 Fe^{2+} として存在しているが、酸素などの存在下では酸化され3価鉄 Fe^{3+} の形をとる。さびの主成分は3価鉄 Fe^{3+} の酸化物及び水酸化物である。有史以前(酸素を作る植物が存在しない時代)の岩石には2価鉄 Fe^{2+} がしばしば認められるが、その後、岩石が酸素と接触する機会が生じた結果、2価鉄が酸化され3価鉄 Fe^{3+} になり赤色の岩石が形成された。鉄が2価から3価に簡単に変化する現象、鉄の酸化還元系(redox system Fe^{2+}/Fe^{3+})は生物界にとって非常に重要な役割を担っており、この系は自然界で種々の生化学反応に利用されている。ある種の塩基性嫌気性細菌は2価鉄を3価に酸化する過程で発生するエネルギーを利用しており、2価鉄を『えさ』として生存している。このような生活様式は酸素がない生活環境で認められる。その一例は水深数千メートルの海底火山近くで生物が生存していることである。

人体に存在する鉄：多くの生化学反応で利用される多目的の精巧なツール

特定の条件下では Fe^{2+} と Fe^{3+} の可逆的な変換はうまくコントロールすることが可能であるため、この特性を利用した化合物としてチトクロームのような分子が自然界で造り出された。これらの赤色をした

分子は、鉄がまずポルフィリン環に取り込まれ、その後鉄を結合したポルフィリン環がたんぱく質と結合して合成されている。ポルフィリン環と鉄で形成された複合体はヘムと呼ばれている。これらの複合体は特に、薬物の解毒過程及び細胞呼吸の化学反応で利用されている。細胞呼吸は細胞内のミトコンドリアで水素が水へと穏やかに変換される化学反応であるが、この反応では鉄は水素から酸素への電子の輸送にかかわっている。細胞呼吸ではヘムを持つ酵素のみならず、鉄と硫黄の複合体も重要な役割をしている。これらの複合体も Fe^{2+} と Fe^{3+} の可逆的な変換を促進する作用を持つ。酸化還元反応に参与するその他の酵素にも鉄が認められる。例えば、特定の物質の合成を触媒するオキシダーゼ、酸化ストレスから身体を保護するペルオキシダーゼ等である。また、鉄はDNAの合成にも必要不可欠である。

鉄が非イオン物質、例えば酸素と安定な複合体を形成することが可能な理由は、鉄が簡単に酸化及び還元される特性を持つためであり、この特性は鉄の電子殻の特殊な構造に由来している。この特性を利用した分子が自然界に出現している。この物質が血液中を高濃度に酸素を結合する鉄含有血色素のヘモグロビンである。ヘモグロビンはチトクロームと同様に、鉄と結合したポルフィリン環がたんぱく質に取り囲まれた構造を持っている。このような構造により、血液が運搬する酸素量は、酸素の血液への溶解度から予想されるよりも多くなっている。筋肉中にはヘム鉄たんぱく質の一種であるミオグロビンが存在し、これがヘモグロビンから酸素を受け取っている。

種々の生化学反応に鉄が関与するため、鉄欠乏症では致命的な種々の障害が出現する。体内での鉄の総量とその分布を見ると、男性では平均4.2g、女性ではわずか3.5gであり、これら全てはたんぱく質と結合している。鉄のうち約3分の2はヘモグロビンの一部として存在し、5%はミオグロビンに含まれ、0.2%はチトクロームやペルオキシダーゼなどの酵素が含有するヘムの一部を構成していることから、ヘムと結合した鉄が体内で最も多い形態の鉄といえる。鉄プールのうち10%は、非ヘムタンパク質と結合している。上述のような形態で存在する鉄は体内鉄

プールの80%を構成しており、**機能鉄**としてまとめられるのに対し、約20%を構成する**貯蔵鉄**はフェリチンとヘモジデリンに存在する鉄の合計である。この分布は男性の状態であり、女性では貯蔵鉄が占める割合は約12%に過ぎない⁵⁾。鉄が必要とされている部位まで「**輸送される途上**」⁶⁾にある**輸送鉄**は、体内の鉄のうちわずか0.1%に過ぎない。輸送鉄は、ほぼトランスフェリンとのみ結合している。体内の鉄分布について図1に要約する⁷⁾。

鉄は、多目的ツールとして、また生化学反応の触媒として作用する以外の作用も持っている。還元鉄 Fe^{2+} が酸化鉄 Fe^{3+} (またその逆反応)に簡単に変化するときには鉄遊離基が生じ、この鉄遊離基がタンパク質、脂質、及びDNAに酸化障害を引き起こす。このため遊離鉄はきわめて有毒である。

鉄の取り込み 輸送 貯蔵 及び 排泄：鉄代謝のクイックレビュー

毎日摂取する食物中には鉄が含まれている。しかし、すべての形態の鉄が等しく良好に吸収されるわけではない。食事として摂取する鉄のうちで非ヘム鉄は90%を超えており、鉄塩として主に植物及び乳製品に含まれている。鉄は**可溶化**されのち、吸収される。胃の酸性pHは、可溶化を促進する。しかし、鉄の吸収は**十二指腸**で行われており、ここで鉄は Fe^{2+} の形で吸収される。従って、複合鉄と還元作用を持つビタミンC等の併用投与時には、十二指腸のアルカリpH環境でも、吸収可能な鉄の割合を顕著に高める。肉、鳥肉、魚に含まれる鉄の30~60%を占めるヘム鉄は、非ヘム鉄と比較して約3倍早く吸収される。理由は十分に解明されていないが、ビタミンAは鉄の吸収を促進する。また鉄が完全に吸収されていないことを経験する人は多く、鉄錠剤を服用していた人では、吸収されていない過剰の鉄に起因する**黒色便**を認める。食事中に含まれる鉄のうち、吸収されるのは平均10%に過ぎない。しかし、IDではこの数値が大幅に上昇することがある。鉄の取り込みは、食物中の鉄濃度に比例して上昇するわけではない。鉄過剰を引き起こす**鉄の過剰取り込みをコントロールする機構**はあるものの、意図しない鉄中

毒の症例から示されるように、このコントロールは完全なものではない。幼児では、鉄2グラムを含む溶液でも致死性的となるおそれがある。ヘム鉄は、変化を受けずに**メタロポルフィリン**として吸収される。図2には、イオン化鉄の吸収過程を図解する。粘膜細胞表面上では、鉄還元酵素と呼ばれる酵素により非ヘム Fe^{3+} が Fe^{2+} に還元され、その後、DMT1(2価金属トランスポーター1)と呼ばれるタンパク質により粘膜細胞内に輸送される。鉄は、粘膜細胞中に保持されてフェリチンの形態で貯蔵されるか(後述)、または**mobilferrin**やその他のタンパク質の働きで、細胞内を通過し、細胞の基底外側表面まで輸送される。ここで、鉄は**hephaestin**で酸化され、 Fe^{3+} に戻る。このhephaestinは**IREG**(=鉄タンパク質=MTP1)と呼

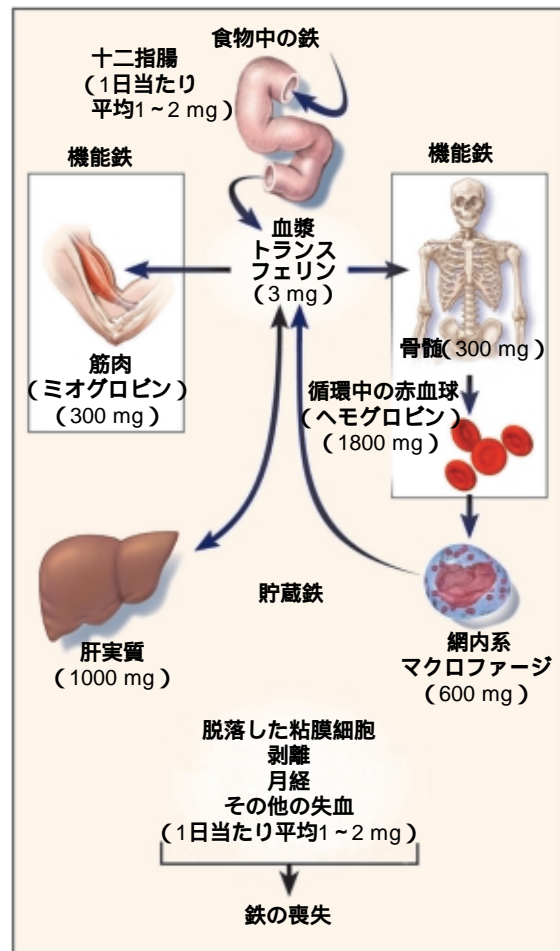


図1. 鉄の取り込み、分布、及び排泄

トランスフェリンは鉄代謝を支える物質で、鉄を貯蔵庫(フェリチン、ヘモジデリン)に、または鉄が利用される骨髄などの組織に運搬する機能をもつ。文献7)より許可を得て修正し、転載した。

ばれる別の鉄トランスポーターと複合体を形成し、細胞膜を通過して血漿中へ Fe^{3+} を輸送する。輸送された鉄はただちにトランスフェリンと結合する⁸⁾。トランスフェリンは血漿中の鉄プールとして代表的なものであり、鉄代謝を支えている。血漿トランスフェリンは、鉄を貯蔵部位、あるいは鉄を必要とする臓器まで輸送する働きをする。理論的には、体内のすべての細胞がトランスフェリンの標的細胞となる。トランスフェリンは細胞表面のトランスフェリン受容体に結合する。トランスフェリンとその受容体の複合体は受容体依存性のエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、標的細胞内で鉄がトラン

スフェリン受容体から放出される。一方、トランスフェリン受容体は細胞表面に戻り、再利用される。鉄の需要が最も大きな組織は骨髄であり、骨髄では鉄が赤血球中の血色素であるヘモグロビンに取り込まれる。赤血球は、平均寿命120日が過ぎると脾臓内でマクロファージにより除去され、ヘモグロビンは、アミノ酸、ビリルビン、鉄に分解される。生じた鉄は血漿プール中に戻る。

鉄はタンパク質のフェリチンとヘモジデリンに貯蔵される。ヘモジデリンは、主として肝実質と肝マクロファージ、筋肉、細網内皮系(RES)の細胞、脾臓及び骨髄に認められ、種々のフェリチン分解産物から構成されている。貯蔵鉄は約3分の1ずつ、肝、筋肉、RESにそれぞれ貯蔵されている。フェリチンとヘモジデリンには重量として約20%の鉄が含まれているため、磁気を帯びている。

身体には、過剰の鉄を排泄するための精緻な機構は認められていない。体内の鉄レベルが十分であれば、腸管の粘膜フェリチンに貯蔵された鉄が血流中に取り込まれることはない。粘膜細胞は数日で脱落し、含有されている鉄は糞便中に排泄される。これは、排泄される鉄のうちの半分を超えており、残りは、尿、胆汁、汗の成分として排泄される。この経路を介して失われる鉄量は、1日当たり0.5~1 mgである。生殖が可能な年齢の女性では、月経を介しても鉄が失われ、必ずしも食物中の鉄の摂取で補われるとは限らない。

鉄の排泄には特定された系が存在しない。その理由は、ヒトの進化の過程では過剰鉄に直面していないために、このような系に対する選択圧がかかることがなかったためである。この点は現代医学が直面する問題点といえる。輸血を繰り返し行う必要のある患者は、次第に鉄過剰になる。その結果として、ヘモジデリン沈着症をきたし、鉄貯蔵臓器の機能障害がおこる。遺伝性ヘモクロマトーシスの症例は、大半がHFE遺伝子の突然変異に起因しており、粘膜細胞において上述の鉄取り込み阻害が妨げられることが数年前に報告された。HFE遺伝子にコードされているタンパク質はトランスフェリン受容体と結合し、鉄取り込みの調節を行っている。HFE遺伝子の突然変異として最も多いのは、C282Y変異である。

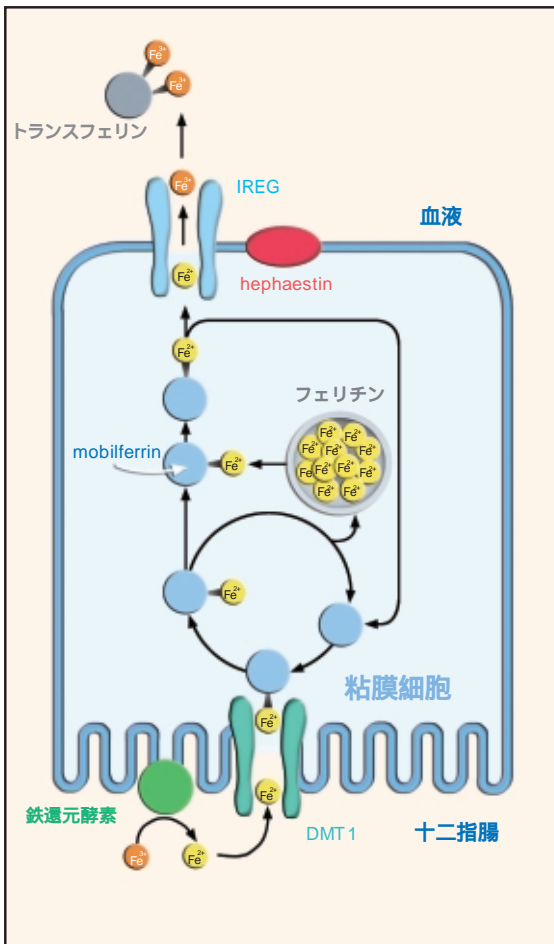


図2. 十二指腸から血液に鉄が輸送される仕組みには、さまざまなタンパク質が関与する
鉄還元酵素が、 Fe^{3+} を Fe^{2+} に還元する。DMT1が鉄を粘膜細胞に送り込む。鉄はフェリチンの形で貯蔵されるか、あるいはmobilferrinにより細胞内を移動し、血液側で再度酸化され、IREG/hephaestin複合体によって血中に放出される。血中では、速やかにトランスフェリンと結合する。文献8)より引用。

欧州出身者ではきわめて頻度の高い遺伝的な欠陥であり、欧州人10人中1人がヘテロ接合性、400人中1人がホモ接合性である。この突然変異は、欧州出身者以外には実質的に認められない。その後、HFE遺伝子の突然変異として他にもいくつかが同定されている。HFE遺伝子の突然変異として2番目に頻度が高いのはH63D変異であり、その他の突然変異はきわめてまれである。いずれかのホモ接合性表現型あるいは混合型表現型C282Y/H63Dを有する患者は、鉄過剰の臨床像を発現するおそれがあるものの、疾患の浸透度(penetrance)に関しては現在も議論的となっている。遺伝性ヘモクロマトーシスにより鉄沈着が生じると、長い年月のうちに多くの組織と臓器が破壊され、治療を受けていない患者は最終的に死亡する(通常では瀉血の反復実施によって治療するが、患者の臨床状態から瀉血が不可能な場合はデスフェロキサミンやデフェリプロンなどの鉄キレート剤を投与する)。

鉄ホメオスタシス： 体内の鉄含有量を一定に 維持する主な調節機構

鉄ホメオスタシスは、主に鉄取り込み調節及び鉄結合タンパク質の合成調節の二種類のしくみで調節されており、その結果、さまざまなレベルでのコントロールがなされている。鉄は十二指腸の絨毛細胞によって吸収されるが、粘膜からの鉄の取り込みは十二指腸の陰窩細胞内に存在する、一種類のあるいは複数の鉄センサータンパク質によって調節されている。このようなセンサータンパク質のなかで最も注目されているものは、陰窩細胞の基底外側表面上に存在するHFE-トランスフェリン受容体複合体である⁹⁾。しかし、このプロセスの詳細についてはいまだ不明である。鉄センサーは体内の鉄含有量に関する情報を組織から受け取り、身体の要求に応じて、細胞への鉄の取り込みと鉄の輸送を調節するプログラムを、陰窩細胞に組み込む。このプログラミングでは、鉄輸送タンパク質の発現が特に重要となっている。陰窩細胞は数日の寿命が尽きるまでに絨毛先端部へと移動して絨毛細胞となるため、このときに

は絨毛細胞はすでに身体が要求する量の鉄を吸収するように、適切に「設定」されている。

鉄ホメオスタシスを完全なものにする基本的な仕組みとして、鉄代謝に関連するタンパク質の合成調節がある¹⁰⁾。細胞内鉄レベルが低下すると、細胞表面上でのトランスフェリン受容体の発現が亢進し、そして、いわゆる鉄調節タンパク質(IRP)が各メッセンジャーRNA(mRNA)の特別なループ状結合部位に直接結合することにより、フェリチン合成が抑制される。このような結合部位は、鉄応答性要素(IRES)と呼ばれている。図3は、IRPがIREに結合すると、酵素によるトランスフェリン受容体mRNAの分解が阻害されること、また、フェリチンのmRNAからタンパク質への翻訳が妨げられることを示している。鉄代謝に関連する数種類のその他タンパク質のmRNAにもIREが含まれており、これらはIRPsの作用を受けている。これらのmRNAの例としてはDMT1、IREG、及びアミノレブリン酸シンターゼ等ヘム生合成における鍵となる酵素のmRNAがある。鉄のみならず低酸素分圧とエリスロポエチンによってもIRPが活性化する¹¹⁾。

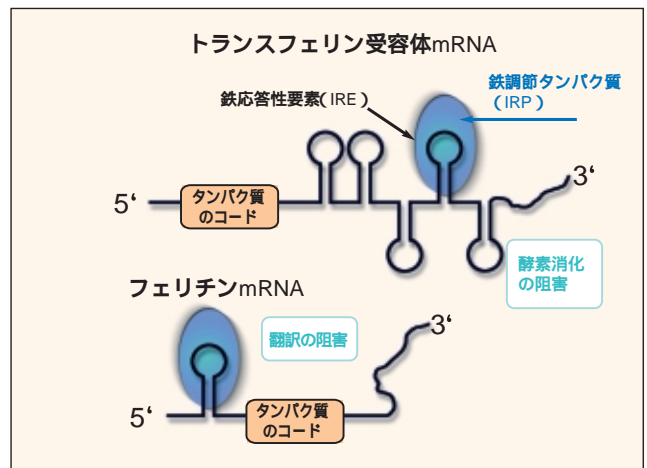


図3.細胞内鉄濃度を調節する仕組み

細胞内鉄ホメオスタシスは鉄調節タンパク質(IRP)により調節されている。このタンパク質は鉄代謝に関連するさまざまなタンパク質のメッセンジャーRNA(mRNA)の鉄応答性要素(IRES)と結合して鉄濃度の調節を行っている。可溶性トランスフェリン受容体ではmRNAが酵素により分解されるのを阻害しており、フェリチンではmRNAの翻訳を阻害している。

鉄欠乏はさまざまな条件下で生じる

IDの原因は、5群に分類される。

1. 供給不足

緒言で説明したように、世界中で最も頻度が高いIDの原因は鉄供給不足である。発展途上国では**栄養障害**がIDの原因となるが、先進工業国ではバランスの取れていない食事がIDの原因となっている。**ベジタリアン**では、吸収の容易なヘム鉄が食事中に不足しているため、IDを発現する傾向が強い。**高齢者**では、概して食物摂取量が少ないため、IDが発現するリスクがある。

2. 吸収不良

胃の中が酸性環境であることは鉄を可溶化するのに適した環境であるが、**慢性萎縮性胃炎**や**胃部分切除術**の結果、酸性環境を失った場合はIDになる。**グルテン不耐性**(セリアックスプルー)や**クローン病**のような炎症性腸疾患など、小腸の疾患でも鉄を吸収する粘膜が損傷を受けるためにIDになる。**カルシウム**、**リン**、あるいは鉄と複合体をつくる植物成分、例えば、茶、コーヒー、ココアに含まれる**タンニン**や**ポリフェノール**等が存在すると、鉄の生物学的利用率(鉄の腸管からの吸収率)は低下する。**テトラサイクリン**等、鉄と反応してその吸収を損なわせる薬剤もある。**緩下剤**を乱用した場合も鉄の吸収不良が引き起こされる。

3. 鉄の要求量増加

胎児は赤血球産生に必要な鉄を母親から供給されている。そのため、**妊婦**では、鉄の要求量が増加する。**発育段階**にある小児は鉄の要求量が増加しているためにIDのリスクがあり、幼児では特に顕著である。

4. 失血

生殖可能な年齢の女性は、**月経**を通じて鉄が失われる。血液1mL中には約0.5 mgの鉄が含まれているため、月経周期中には約20 mgの鉄が失われること

となる。**手術**にも失血が伴うが、十分な管理下で手術が行われるのが通常であるため、このような問題が生じることはない。**出産**に伴う失血は「気付かない」ことが多く、病院で分娩する経済的余裕がある女性が非常に少ない国ではなおさらである。**胃潰瘍**、**十二指腸潰瘍**、または**大腸ポリープ**に起因する慢性消化管出血は、IDの原因として頻度が高い。発展途上国では、**蠕虫感染**が原因で慢性消化管出血をきたす例が多い。**供血者**では、献血の際に血液から鉄が失われる。**持久系スポーツ競技者**が失血する理由は十分に解明されていないが、運動中の消化管出血、筋肉の外傷及び「ランナーの貧血」と呼ばれている赤血球の機械的破壊によりIDが引き起こされると考えられる。最後に、瀉血を繰り返すことに起因する医原性IDを忘れてはならない。1日か2日以内に少量の採血を繰り返せば20 mLの血液が容易に失われることになり、その中には通常の1日の鉄摂取量の10倍にあたる10mgの鉄が含まれる。

5. 機能性ID

最近、この種のIDに多大な関心が寄せられている。「機能性ID」では体内の総鉄含有量が正常あるいは増加している症例もあるが、鉄が「閉じ込められている」ためにエリスロポエチンを利用することができない。この直接的な原因についてはほとんど解明されていない。最も可能性の高い説は、炎症性サイトカインがトランスフェリン受容体及びフェリチンの発現に關与する調節機構を阻害している、との説である¹²⁾。IL6やTNFなどのサイトカインは、血漿中フェリチン濃度の上昇を引き起こし、マクロファージ内の貯蔵プールに鉄を封鎖することが知られている。このため、鉄を輸送するマクロファージは、本来鉄を放出する部位で、鉄を放出できなくなる。機能性IDが認められるのは、主として慢性炎症、癌、あるいは慢性血液透析の患者である。

鉄欠乏の臨床徴候は非特異的なことが多いが、結果的には重篤となる恐れがある

鉄は体内におけるきわめて多くの生化学的反応に関連することから、IDでは細胞機能に対して様々な障害をもたらす。ヘモグロビンの産生が低下し、貧血が生じるときには、IDが進行した状態になっている。

残念なことに、IDの初期臨床症状はきわめて非特異的である。例えば、全身疲労、いらいらした症状、抑うつ気分、頭痛、体力と作業能力の低下、感染抵抗力低下等がIDの非特異的の症状である。蒼白、脱毛、脆弱爪等も非特異的にも認められる。これら症状は、いずれも、貧血症状が認められるよりも非常に早い段階で認められることがある。しかし、IDが長期に持続すると、重篤となり、ついには赤血球生成が影響を受け、IDAになる。鉄欠乏及び貧血症状のある小児では、認知障害及び運動発達障害が認められ、学校やIQテストでは成績が良くない。軽度の貧血でも、仕事での能率と持久力は低下するおそれがある。貧血症状のある女性の子供は低出生体重児となることが多く、死亡率も高くなっている。重症な貧血になると、酸素供給量が不足する。それを償うために、心拍出量を増加させる結果、頻脈が生じる。無酸素症の徴候として、疲労、回転性眩暈及び呼吸困難が挙げられ、冠動脈心疾患が併存している場合は、最終的に不安定狭心症となる。

血清検査と従来の赤血球数測定の結果を基にした鉄欠乏状態の評価は、しばしば限られた意義しか持たない

通常、IDは従来からある臨床検査により簡単に診断されている。しかし、炎症などの病態がある場合はIDの検出が困難となる場合もあり、さらに別の検査をすることが必要となる。

1. 血清鉄

血漿または血清中の鉄測定は、分析が容易であり、

今日でも世界中の検査室において非常に多く実施されているが、IDの評価にはまったく役立たない。鉄濃度には、日内リズム及び食物摂取量に応じた強い個体内変動が認められている¹³⁾。IDでは鉄濃度の平均値は低いが、血清鉄測定はIDに対する感度が低く、特異性もない。急性炎症時には、鉄が血液から貯蔵鉄へと移行し、血清中の濃度が低下する。

2. フェリチン

鉄貯蔵量を評価する際には、**フェリチン**の方がはるかに優れたマーカーとなる。フェリチンは、分子量470 kDaの大きなタンパク質であり、LとHという2つのサブユニットから構成されている。24個のサブユニットが、フットボールに似た球殻状構造を形成している。構造の空洞部分には、4,500個の Fe^{2+} イオンを貯蔵することができる。フェリチンは血漿中では生理学的機能を持たないと考えられ、一般的には、鉄貯蔵プールから血漿中に漏出したものと考えられている。従って、フェリチン濃度には鉄貯蔵プールの大きさが反映されている。フェリチンには、異なった国際標準があり、フェリチンの測定法が異なると、主に高濃度においてその定量値はしばしば異なる。しかし、IDの初期では血漿中フェリチン濃度は低下し、フェリチン濃度が12~15 $\mu\text{g/L}$ に低下したときには体内の鉄貯蔵量が失われていると見なされる。残念なことに、フェリチンは急性相反応タンパク質であるため、その濃度が正常あるいは上昇している場合であっても、炎症、感染、または癌の患者では鉄貯蔵量が十分であると断定できない。あらゆる種類の肝細胞性疾患、腫瘍、肝転移、長期にわたるアルコール乱用後、あるいは経口避妊薬服用後では、フェリチンが肝臓から血中へとさらに放出される。このような場合には、フェリチン値のみでは診断には不十分である。フェリチンは免疫学的測定法を用いて、多くの免疫分析装置で測定ができる。基準範囲は測定法によって若干異なるが、男性では35~300 $\mu\text{g/L}$ 、女性では20~100 $\mu\text{g/L}$ となっている。65歳以上ではその上限値は有意に高い。

3. トランスフェリン/トランスフェリン飽和度

正常な血漿中トランスフェリン濃度は、フェリチン濃度の10,000～100,000倍である。その名が示すとおりトランスフェリンは、貯蔵鉄または十二指腸粘膜から直接鉄を受け取り、必要とされる組織に鉄を運搬しているが、その運搬先は主として骨髄である。トランスフェリンは、2本の糖鎖を持つ1本鎖タンパク質であり、分子量は79.6 kDaである。各々のトランスフェリン分子には2個の Fe^{3+} イオンが結合する。トランスフェリンの測定は、生化学自動分析機を用いた比濁法、あるいは専用機器を用いたネフェロメトリー法で行われている。基準範囲は2.0～3.6 g/Lである。いわゆるトランスフェリン飽和度は、次式から容易に計算できる。

$$\text{トランスフェリン飽和度 (\%)} = (\text{鉄} \times 100) / (\text{トランスフェリン} \times 2)$$

鉄とトランスフェリンの値はモル濃度 mmol/L で上記の式に代入する。正常の成人では、トランスフェリンの約15～45%が鉄と結合している。

IDの症例では、トランスフェリン濃度が上昇して鉄濃度が低下する。結果として、トランスフェリン飽和度が低下する。トランスフェリン濃度を単独で利用するよりは、トランスフェリン飽和度を利用した方がIDのマーカースとしての感度は高い。トランスフェリン濃度は、フェリチンとは対照的に急性期反応が認められる時には低下する。鉄濃度も低下するため、トランスフェリン飽和度が正常のこともある。妊娠あるいは経口避妊薬服用後にはトランスフェリン濃度が上昇し、トランスフェリン飽和度は低下する。こうした様々な影響があるため、トランスフェリン飽和度はID検出の信頼性あるマーカースとはならない。

4. 可溶性トランスフェリン受容体

最近では、トランスフェリン受容体の85 kDa断片である可溶性トランスフェリン受容体(sTfR)が貯蔵鉄の指標として用いられている。トランスフェリン受容体は、鉄を必要とする全ての細胞の膜表面に発

現する膜透過型分子である。受容体の一部は循環中に脱落し、sTfRとなる。sTfR濃度は主として赤血球生成組織の鉄要求量を反映しているため、赤血球生成増加時や重度IDではsTfRが増加する。sTfRは、トランスフェリンと同様に比濁法またはネフェロメトリーによる測定が可能である。残念なことにsTfRの測定は標準化されておらず、基準範囲が大幅に異なるため、測定法ごとに適切なカットオフ値を設定する必要がある。

ID発現の過程を観察すると、フェリチン濃度とは対照的にsTfR濃度は初期は一定の値を維持している。利用可能な鉄量がきわめて低下し、赤血球生成に影響が及んで始めてTfR濃度が上昇する。このため、sTfRはID時の赤血球生成を反映する唯一の血清マーカーとして用いることができる¹⁴⁾。急性期反応及び妊娠などによりsTfR濃度は、実質的に影響を受けない。診断手段としての感度は、sTfRの測定の方がトランスフェリン飽和度の測定よりも優れている。

5. sTfR/対数フェリチン比

機能性IDという概念、すなわち鉄要求量も貯蔵鉄の状態も単独では重要でないが、両者には関連性があるとの仮定から、sTfRとフェリチンを組み合わせた指数が利用されている。最も多く用いられている指数が、いわゆるsTfR/対数フェリチン比(sTfR-F指数)である^{15, 16)}。この指数の上昇は、機能性IDを反映し、この信頼性は上述のいずれのマーカーよりも優れている。

6. 従来 of 赤血球数測定

従来 of 赤血球数測定(RBC)が影響を受けるのはIDの後期のみであり、まず平均赤血球容積(MCV)が低下し、後に、平均赤血球色素量(MCH)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット及び赤血球数がいずれも低下し、赤血球粒度分布幅(RDW)は増加する。結果として生じる低色素性小球性貧血はIDAに必ず認められるが、特異的ではない。炎症、慢性腎不全、 β サラセミア症等、貧血を引き起こすその他の原因でも、血液学的には類似のパターンが得られる。

血液学的指標：鉄欠乏を把握し、治療効果をモニタリングする新たな「ゴールドスタンダード」

前章に記したことから、急性期反応を伴う症例ではIDの検出が特に困難であることが生化学的な見地から容易に理解できる。今日では、炎症、感染、あるいは癌の過程で放出されたサイトカイン(IL6, IL-1 β , TNF α , インターフェロン γ 等)は、鉄代謝を妨げるだけでなく、エリスロポエチンの合成を抑制することにより、赤血球生成に直接影響をおよぼすことがすでに確認されている。したがって、このような症状の合併時は、IDの診断には特に注意が必要である。さらに、TNF α は赤血球前駆細胞にアポトーシスを引き起こす作用を持つ¹⁷⁾。このような状態では**低増殖性の赤血球生成**が特徴で、そのとき認められる臨床症状は**慢性疾患の貧血(ACD)**と診断されている。IDAとACDでの機能性ID、あるいはこれらの合併症を血清マーカーから鑑別するのは困難である。また、ACDではsTfR及びsTfR-F指数のみでIDAを正確に診断することは困難である。

このような診断上の問題を解決する手段を見つけるには、赤血球に再度注目する必要がある。IDにおいて骨髄が低色素性赤血球を産生する原因は、鉄貯蔵プールの枯渇、あるいは鉄プールは飽和しているが、鉄が利用できないことのいずれかが原因である。また、IDでは赤血球の前駆細胞である網赤血球も低色素性となっている。ある種の最新式血液分析装置では、**低色素性赤血球の割合**が測定され、各網赤血球中のヘモグロビン濃度を測定した結果から、平均**網赤血球ヘモグロビン含量**を算出することが可能となっている¹⁸⁾。IDでは、炎症の有無とは無関係に低色素性赤血球の割合が上昇し、網赤血球ヘモグロビン含量が低下する。赤血球寿命は約120日であるため、低色素性赤血球の割合は長期間での平均値を示す。一方、網赤血球は赤血球に成熟するまでの数日間しか存在しない。このため、網赤血球ヘモグロビン含量は急性状態の「スナップ」と考えて差し支えない。従って、治療の成否を迅速に評価する上では網赤血球ヘモグロビン含量は非常に有用なツールとなる。最近では、IDと考えられる貧血患者が診断及

び治療のプロットを用いることにより分類されることが示唆されている(図4)¹⁹⁾。縦軸に網赤血球ヘモグロビン含量(機能鉄を代表する)、横軸にはsTfR-F指数(貯蔵鉄を代表する)をプロットする。両パラメータに対する適切なカットオフ値を用いると、プロットに4つの領域が鑑別される。**領域1**に属する患者は鉄貯蔵量が十分であり、赤血球生成が正常である。慢性疾患、癌、あるいは慢性血液透析の患者では、エリスロポエチン合成の抑制に起因して貧血が生じる。このような患者は、組換え型エリスロポエチンによる治療が可能である。**領域3**に属する患者は領域1とは対照的に、鉄貯蔵量の枯渇を伴う末期のIDAであり、網赤血球のヘモグロビン形成が低下している。このような患者には、経口鉄補充が必要である。**領域2**に属する患者の多くは領域3から「来た」患者であり、鉄補充を受けて領域1に至る「途上にある」。これらの患者は「移行」段階として領域2に4~6週間とどまる。また、この領域2には、貯蔵鉄は減少しているが、網赤血球が正常にヘモグロビン形成するだけの量は確保されている状態の患者、つまり「潜在性」IDで、その進行の過程で領域1から来たという患者も認められる。その他に、この領域の患者には、急性出血後、溶血性貧血、妊娠後期等があり、高増殖性の赤血球生成を認める。**領域4**は機能性IDに代表され、ACD、癌、慢性血液透析の患者等が属する。エリスロポエチン合成は抑制され、鉄貯蔵は十分ではあるが、鉄を利用することができない。このような患者を領域1に「引き上げる」ためには、鉄とエリスロポエチンの併用(静脈内投与)が必要である。 β サラセミア患者も主として領域4に認められる。

このようにプロットすると、患者を実際に分類することができるだけでなく、適切な療法を選択することが可能となり、治療効果をモニターすることが可能になる。網赤血球ヘモグロビン含量のカットオフ値は、機器によって若干異なるもののほぼ28pgである。sTfR指数のカットオフ値は、sTfRとフェリチンの測定に用いられる測定法によって大幅に異なる。また、sTfR指数は、急性期反応によるフェリチン上昇の影響を受け、さらに、CRPが正常(< 5 mg/L)の患者と上昇した(> 5 mg/L)患者では、異なるカッ

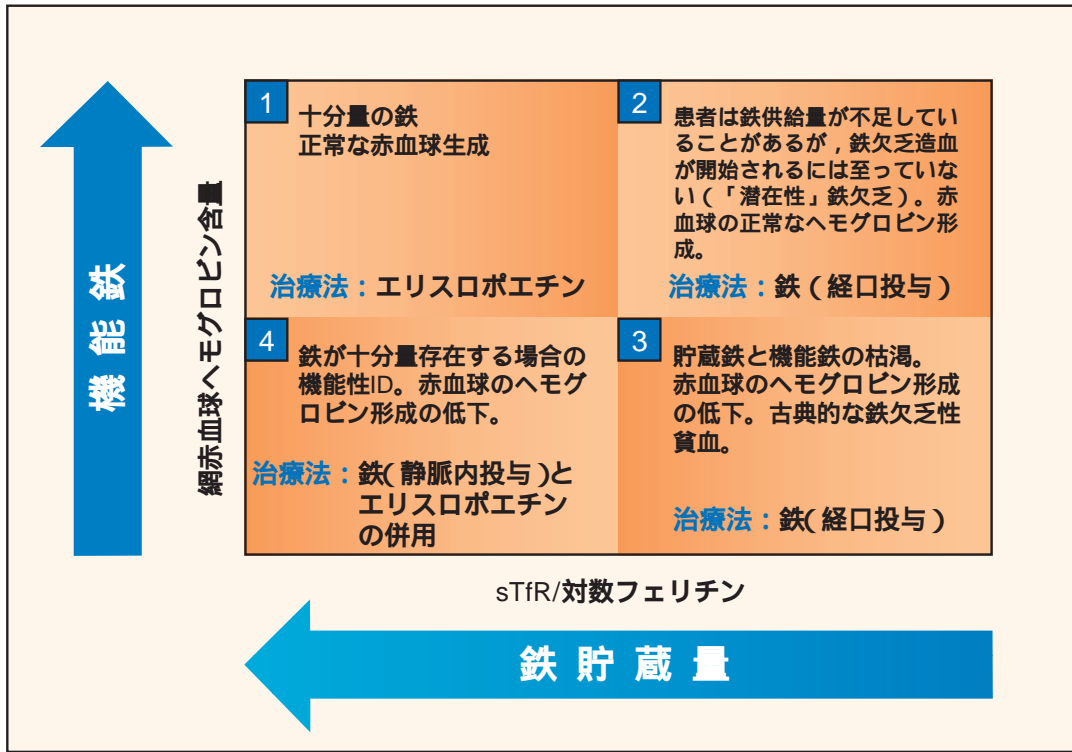


図4 . 古典的な生化学的マーカーと網赤血球ヘモグロビン含量を用いて作成された診断プロットを利用して、低色素性貧血患者の分類をすることができる。また、患者に対する適切な治療法の選定及び治療効果のモニタリングも可能となる。文献19)より引用。

トオフ値が必要になることが示唆されている。

網赤血球ヘモグロビン含量を初めて導入したのはBayer社で、この値はH*3及びADVIAシリーズではCHrと呼ばれている。網赤血球ヘモグロビン含量は、単一の細胞の容積とヘモグロビン濃度から算出される²⁰⁾。ヘモグロビン濃度は容積と同時に直接測定するのではなく、網赤血球の散乱特性から求めている。SYSMEXの測定装置の網赤血球ヘモグロビン含量の測定は次の如くである。SYSMEX XE-2100では、網赤血球中のRNAを蛍光色素で染色することにより網赤血球を同定し、その蛍光量及び細胞の前方散乱量をプロットしたグラフ(スキャッタグラム)により求められた細胞群から網赤血球数を算出する(前方散乱

の平均は、SYSMEX XE及びXT装置においてRET-Yと呼ばれる)。前方散乱は細胞のヘモグロビン濃度との相関性が高い²¹⁾。従って、網赤血球ヘモグロビン含量を前方散乱から求めることができる。また、網赤血球ヘモグロビン含量を直接測定していないため、これは平均網赤血球ヘモグロビン等量(average reticulocyte haemoglobin equivalent)を略してRET-H_eと呼ばれている。ACD及び機能性ID/ACDが合併する病態からIDを鑑別する上では、RET-H_eとCHrは臨床的には同様に有用であることが確認されている^{22,23)}。図5(a)は、SYSMEX XE-2100のRETチャンネルに見られるさまざまな細胞のタイプを图示している。青緑色の細胞群は血小板、青い細胞群は

成熟赤血球，紫の細胞群は「成熟に近い」網赤血球を表わし，赤い細胞群には「幼若な」網赤血球が認められる。次の例はRET-H_eが有用であることを明示している。図5(b)は，重度の低色素性貧血を有する7歳児のスキャッタグラムである。図5(c)には，鉄の静脈内投与及びエリスロポエチン補充から3日後のスキャッタグラムを示している。紫と赤の網赤血球群がそれぞれ上部にシフトしているが，青い成熟赤血球群には大きな変化が見られないことから，網赤血球濃度だけでなく平均網赤血球ヘモグロビン含量も上昇していることがわかる。この患者では，療法開始から6日後に始めて，赤血球数とヘモグロビンに大きな変化が認められており，RET-H_eは骨髓の反応開始をはるかに早く検出していることを示す。「なぜ，単純に網赤血球濃度の上昇を治療介入の成否判定として利用しないのであろうか。」それは，このパラメータからは骨髓の反応が始まっていることは分かるが，鉄投与とエリスロポエチン投与の結果，ヘモグロビン濃度が正常で，且つ正常な大きさの網赤血球が産生され，最終的には正常な大きさの赤血球と正常なヘモグロビン濃度が得られるか否かは保証されないためである。

幼児における鉄欠乏

先進工業国でもIDを有する幼児数がきわめて多いため，高い予測力を有し，容易かつ安価なルーチンパラメータがIDのスクリーニングに望ましい。平均3歳の小児を対象とした試験から，網赤血球ヘモグロビン含量は，ID及びIDAを推定する上でその他の血液学的マーカーや血清マーカーと比較して優れていることが示された²⁴⁾。この報告で著者は，「幼児IDは，生化学的検査成績を参考にしなくても，血液学的指数のみに基づいて，診断できる可能性が本研究により高まった。」と結論づけている。

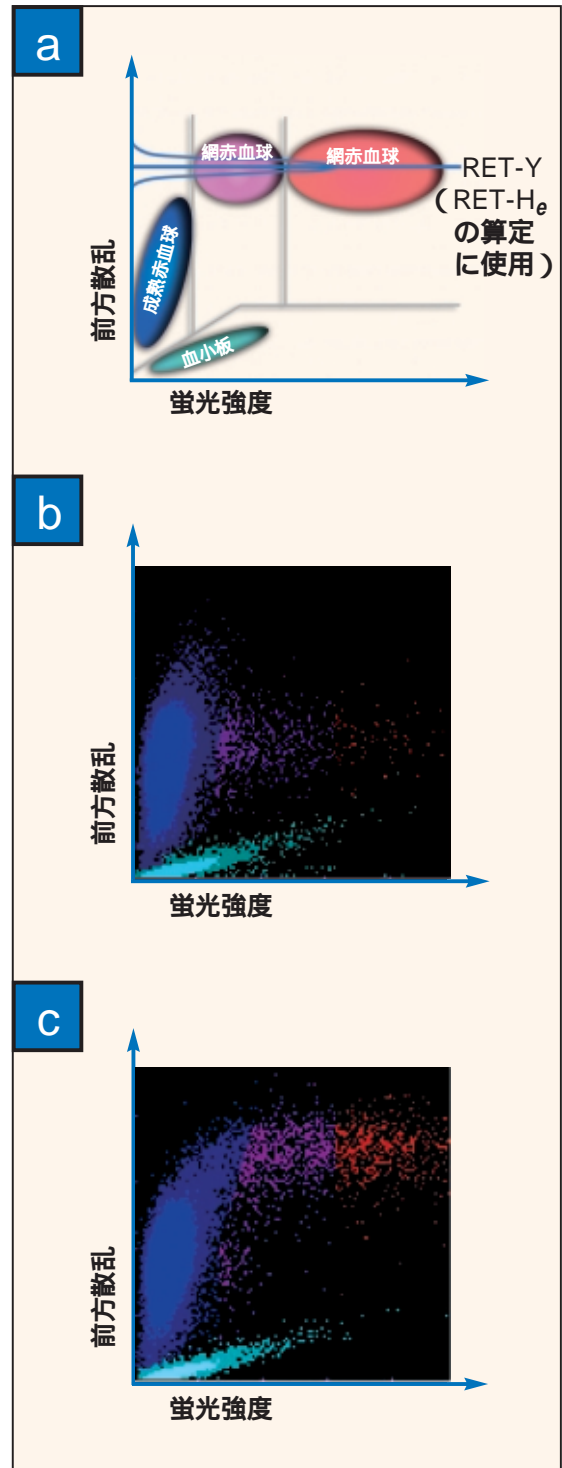


図5 鉄欠乏での網赤血球測定

(a) SYSMEX XE-2100のRETチャンネルで見られるさまざまな細胞の図解。(b) 重度の低色素性貧血を有する7歳児のスキャッタグラム。(c) 鉄の静脈内投与及びエリスロポエチン補充から3日後のスキャッタグラム。紫と赤の網赤血球群がそれぞれ上部にシフトし，青い赤血球群に大きな変化が見られないことから，網赤血球濃度のみならず平均網赤血球ヘモグロビン含量 (RET-H_e) も上昇している。

鉄欠乏の診断にて生じる いくつかの問題は 最終的に解決される

古典的な血清パラメータでは診断ができない、あるいは患者が経済的負担に耐えられないような現状では、上述の、RET-H_eなどの新しい網赤血球パラメータはさまざまな状態のIDを診断するのに有用であり、例えば、炎症や癌が合併する患者、慢性血液透析が施行されている患者、幼児でのIDスクリーニングには優れたツールである。また、その他の適用も近々可能になると期待される。我々はID診断において新たな時代に入りつつあるのではなかろうか。

著者紹介：

Rolf Hinzmann, M.D., Ph.D.は、臨床病理医・生化学者として大学の研究室に長年勤務し、現在はNorderstedtにあるSYSMEX EUROPEのサイエンティフィックマーケティング部で欧州メディカル・サイエンティフィック責任者を務めている。

連絡先 (e-mail) : HinzmannR@Sysmex-Europe.com

キーポイント

鉄は、生物界の至るところに存在する。Fe²⁺とFe³⁺との相互移行が容易であることから、鉄は様々な細胞における多くの酸化還元反応、及び赤血球での酸素の可逆的結合反応で必要不可欠なものである。遊離鉄が鉄遊離基に変化すると、きわめて毒性が高い。

鉄ホメオスタシスを維持するため、粘膜では鉄の取り込み調節が行なわれ、また細胞鉄結合タンパク質が合成されている。

体内の鉄はすべてタンパク質と結合している。鉄は、機能の点から3種類に分類される。すなわち、機能鉄(ヘモグロビン、ミオグロビン、酵素)、貯蔵鉄(フェリチン、ヘモジデリン)、輸送鉄(トランスフェリン)である。

鉄欠乏の原因として、供給不十分、吸収不良、要求量増加、失血が挙げられるが、機能性鉄欠乏状態をきたしている場合もある。鉄欠乏は、最も頻

度の高い栄養障害である。初期徴候は非特異的であり、有害ではないように思われることもあるが、鉄欠乏は医学的及び社会的に非常に困った結果をもたらす。

機能性鉄欠乏とは、鉄貯蔵量は十分であるが、ヘモグロビン合成や生化学的作用等、鉄を利用することができない病態である。主として、慢性炎症、癌、あるいは慢性血液透析の患者において認められる。

合併症のない症例では、フェリチンやトランスフェリン飽和度等の古典的な血清マーカーを測定することにより容易に鉄欠乏を検出することができるが、炎症が合併する場合にはこのようなマーカーでは機能性鉄欠乏の診断が困難となる。

機能性鉄欠乏は、平均網赤血球ヘモグロビン含量及び血清トランスフェリン受容体 フェリチン指数を測定することにより、単純な鉄欠乏と鑑別することができる。診断及び治療のプロットを利用することにより、低色素性貧血患者を分類し、エリスロポエチン、鉄、またはこの双方の投与を決定し、適切な治療法を計画することができる。網赤血球ヘモグロビン含量の測定は、幼児の鉄欠乏のスクリーニング検査法としては費用のかからない検査であり、古典的な血清マーカーによる検査よりも優れている。

参考文献

- 1) Stephenson L, Latham M, Ottesen E : Global malnutrition. *Parasitology*, 121 : S5, 2000.
- 2) WHO Nutrition Website : www.who.int/nut/ida.htm [accessed on 2003-12-23]
- 3) Iron deficiency anaemia - assessment, prevention, and control. World Health Organisation (Geneva) : 15, 2001.
- 4) Looker AC, et al. : Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA*, 277 : 973, 1997.
- 5) Yip R, Dallmann PR : Iron. In : Ziegler EE and Filer LJ (eds.) : Present knowledge in nutrition. 7th ed., ILSI Press (Washington DC) , 278, 1996.
- 6) Kerouac J : On the road. Viking Press (New York), 1957.
- 7) Andrews N : Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*,

- 341 : 1986, 1999.
- 8) Petrides P: Spurenelemente. In: Löffler G, Petrides PE (eds.) : Biochemie & Pathobiochemie. 7th ed., Springer (Berlin, Heidelberg, New York et. al.), 723, 2003.
 - 9) Roy C, Enns C : Iron homeostasis : new tales from the crypt. Blood, 96 : 4020, 2000.
 - 10) Hentze M, Kühn L : Molecular control of vertebrate iron metabolism : mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide and oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA, 93 : 8175, 1996.
 - 11) Cairo G, Pietrangelo A : Iron regulatory proteins in pathobiology. Biochem J, 352 : 241, 2000.
 - 12) Fitzsimons EJ, Brock JH : The anaemia of chronic disease. British Medical Journal, 322 : 811, 2001.
 - 13) Statland BE, Winkel P, Bokelund H : Variation of serum iron concentration in young healthy men: within-day and day-to-day changes. Clin Biochem, 9 : 26, 1976.
 - 14) Skikne BS, Flowers CH, Cook JD : Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood, 75 : 1870, 1990.
 - 15) Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A : Serum transferrin receptor and its ratio to serum transferrin in the diagnosis of iron deficiency. Blood, 89 : 1052, 1997.
 - 16) Suominen P, et al. : Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood, 92 : 2934, 1998.
 - 17) Papadaki HA, et al. : Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. Blood, 100 : 474, 2002.
 - 18) Brugnara C : Reticulocyte cellular indices : a new approach in the diagnosis of anaemias and monitoring of erythropoietic function. Crit Rev Clin Lab Sci, 37 : 93, 2000.
 - 19) Thomas C, Thomas L : Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem, 48 : 1066, 2002.
 - 20) d'Onofrio G, Zini G, Rowan RM : Reticulocyte counting : methods and clinical applications. In : Rowan RM, van Assendelft OW, Preston FE (eds.): Advanced laboratory methods in haematology. Arnold (London, New York, Delhi), 103, 2002.
 - 21) Briggs C, et al. : New red cell parameters on the Sysmex XE-2100 as potential markers of functional iron deficiency. Infus Ther Transfus Med, 28 : 256, 2001.
 - 22) Thomas L, et al. : Measurement of reticulocyte hemoglobin for the assessment of functional iron deficiency (Abstract). Clin Chem Lab Med, 41 : 111, 2003.
 - 23) Frank S, Messinger M, Thomas L : Diagnostik des funktionellen Eisenmangels unter Anwendung verschiedener Hämatologiesysteme (Abstract). J Lab Med, 26 : 503, 2002.
 - 24) Brugnara C, et al. : Reticulocyte haemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. JAMA, 281 : 2225, 1999.
 - 25) Brugnara C: Iron deficiency and erythropoiesis : new diagnostic approaches. Clin Chem, 49 : 1573, 2003.