

鉄欠乏性貧血の病態生理 ～ヘム合成とミネラルバランスの新知見～

東京都市大学 名誉教授 近藤雅雄

鉄欠乏性貧血は地球上で最も頻度の高い栄養性疾患の一つであり、世界人口の約 60%が鉄欠乏状態で約 30%が貧血とされています。鉄欠乏状態は発展途上国のみならず先進諸国においても非常にポピュラーな疾患で、すべての年代での発症が認められます。この原因として、発展途上国では栄養欠乏が、先進諸国では栄養バランスの悪い食事が、各々指摘されています。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量が減少し、貧血の発症に至ります。貧血になると免疫機能が損なわれ、心身の様々な機能が低下します。

途上国においてはヨード、ビタミンA、鉄、亜鉛の4大微量栄養素欠乏症の中で、鉄欠乏性貧血症は、最も対策の遅れている健康問題の一つです。我々は血液学的検査と症状から12例の典型的な鉄欠乏性貧血患者を見出し、本症の病態生理として新たにヘム合成とミネラルバランスに関する知見を得た。そこで、貧血の原因、症状、予防と治療を加えて報告します。(参考文献: Kondo M et al. Iron deficiency anemia, in PORPHYRINS 14(2) 99-104, 2005)

I. 病因と症状

赤血球内の血色素ヘモグロビン値が男性で13g/dL、女性で12g/dL、妊婦では11g/dL以下を貧血と診断します。ヘモグロビンは2価鉄を含むヘム(栄養学では“ヘム鉄”と言っています)とグロブリン蛋白からなり、何らかの原因で鉄が不足するとヘム合成すなわちヘモグロビン合成が妨げられ、小球性低色素性貧血が生じます。生体内の鉄はプロトポルフィリンとキレートしたヘムとして、ヘモグロビン、ミオグロビン、チトクロームなどのヘム蛋白質の活性中心として生命の維持に不可欠な分子です。たとえば、酸素の運搬・貯蔵、薬物代謝、筋肉運動、ATP生産、内分泌や神経の細胞間情報連絡、活性酸素の除去、免疫能など生命維持に不可欠な生化学的反応に参与しているため、鉄欠乏状態は全身疲労、イライラした症状、抑うつ気分、頭痛、体力・作業能率と運動能力の低下、易感染性、蒼白、脱毛、脆弱爪など全身の症状が認められます。鉄欠乏状態が長期化すると赤血球の生産が低下し、鉄欠乏性貧血症となります。

II. 新たな知見

1. ヘムの合成異常

今回、東京大学医学部附属病院の入院患者で、血液検査によって診断された鉄欠乏性貧血患者12例女性(23~38歳)について、ヘム合成関連物質として血液中のプロトポルフィリン量、 δ -アミノレブリン酸脱水酵素およびポルフォビリノゲン脱アミノ酵素の両酵素活性を測定した結果、すべて

が健常者（23～38歳の健康な女性19例）に比して有意に高値を示しました（ $P < 0.01$ ）。これらの理由はヘムの基質である鉄が不足するためにヘムが生産されず、その結果ヘム減少によるde-repression機構によってこれら諸酵素活性が上昇するものと推測されます。とくに亜鉛プロトポルフィリン量の増加は鉄欠乏性貧血の診断指標として有用であることがわかりました。すなわち、同じ小球性低色素性貧血の鉄芽球性貧血では遊離プロトポルフィリンが増量し、他の貧血症でも亜鉛プロトポルフィリンの増量は認められていないので、この増量は鉄欠乏性貧血に特異的と言えます。

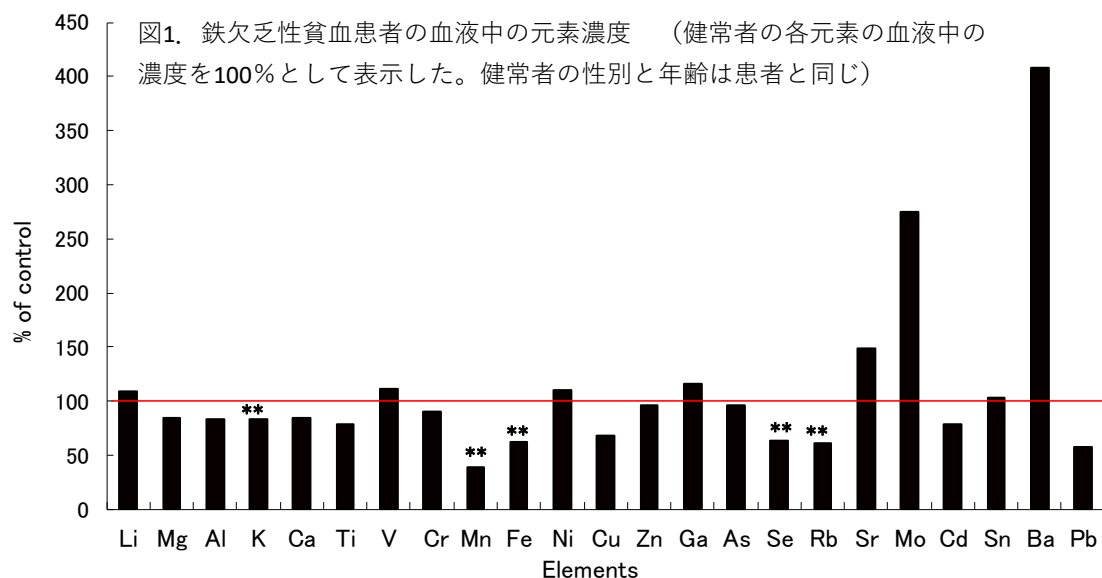
表1. 鉄欠乏性貧血患者の血液生化学データ（Mean \pm SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ）

| | 健常者 (15例) | | 鉄欠乏性貧血患者 (12例) | |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|--------------|
| | Mean \pm SD | Range | Mean \pm SD | Range |
| ヘマトクリット値 (%) | 38.2 \pm 3 | 34.1 ~ 43 | 30.8 \pm 4.98** | 20.3 ~ 38 |
| ヘモグロビン量 (g/dl) | 13.5 \pm 2.54 | 12.0 ~ 16 | 9.8 \pm 0.28** | 9.4 ~ 10.1 |
| コプロポルフィリン量 (μ g/dl) | 1.65 \pm 0.56 | 0.71 ~ 2.93 | 4.83 \pm 2.95** | 2.25 ~ 10.9 |
| 遊離プロトポルフィリン量 (FP, μ g/dl) | 13.3 \pm 15.1 | 2.7 ~ 46.5 | 76.4 \pm 149.9 | 7.9 ~ 518.9 |
| 亜鉛プロトポルフィリン量 (ZP, μ g/dl) | 64.3 \pm 23.0 | 34.1 ~ 117 | 180.1 \pm 133.8** | 30.4 ~ 518.6 |
| ZP/FP | 9.06 \pm 5.03 | 1.65 ~ 18.15 | 5.46 \pm 2.52 | 0.99 ~ 8.34 |
| 総ポルフィリン量 (μ g/dl) | 79.2 \pm 35.4 | 38.8 ~ 164.9 | 261.3 \pm 239.7* | 40.6 ~ 796.4 |
| ALAD activity (μ molPBG/mlRBC) | 2.20 \pm 0.46 | 1.56 ~ 2.86 | 3.83 \pm 0.82** | 2.54 ~ 4.78 |
| PBGD activity (nmolURO/mlRBC) | 28.2 \pm 6.2 | 19.9 ~ 38.0 | 35.0 \pm 6.30* | 22.4 ~ 45.0 |

ALAD, δ -aminolevulinatase; PBGD, porphobilinogen deaminase; RBC, 赤血球; URO, uroporphyrinogen I

2. 鉄以外のミネラルバランスの異常

鉄欠乏性貧血患者の血液中の各種微量元素量を誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)によって分析した結果(図1)、K, Mn, Fe, Se, Rbが健常値に対して有意に減少していました。これと逆に、Mo, Baの平均値が各々3倍および6倍高値でした。これらの結果についてはこれまでに国内外からの報告がなく、鉄欠乏性貧血の発症、予防および治療に際して重要な知見であり、鉄の減少によって他の多くの元素の濃度に影響を与えることがわかりました。たとえば、Kの減少は生体内のミネラルバランスなどに、また、Mn, Seの欠乏は生体内の酸化ストレス解消などに、各々影響を与えることから、貧血の予防と治療には鉄以外にこれらミネラルの補給も必要です。



Ⅲ. 各年齢層の貧血の原因と臨床症状

中年女性 2 人に 1 人が鉄欠乏性貧血予備群と言われていますが、各年齢層における発症の原因としては、①乳幼児期：未熟期、食事摂取不良、牛乳貧血、②思春期：急速な成長、偏食、月経開始に伴う鉄需要の増加、③成人期：病的出血（消化管、泌尿器、痔核）、胃切除後、低・無酸症、月経異常（月経過多、子宮筋腫）、妊娠、出産、授乳、④高齢者：食事摂取不良（入れ歯、咀嚼力の低下）、病的出血（消化管、泌尿器、痔核）、胃切除後、低・無酸症、ヘリコバクターピロリ菌感染、⑤その他：異食症（土鍋や土をかじったり、氷を大量に食べる）、消化管の悪性腫瘍などが挙げられます。

また、鉄欠乏性貧血で良く診られる症状としては①顔が蒼白い、②疲れ易い、③すぐに息がきれる、④胸がドキドキする（動悸）があります。その他、⑤集中力の低下や意欲の低下（落ち着きがない）、⑥抑うつ気分、頭痛、めまい、体力・作業能率と感染抵抗力の低下、脱毛、むくみ易い、脆弱爪など全身の症状が認められます。爪の変化としてはスプーン爪（18%）、爪の脆さ、爪に凹凸が出現、縦皺が見立ち平坦になる、⑦舌炎、口内炎、口角炎、嚥下障害を合併などが挙げられます。

Ⅳ. 予防と治療

鉄含有食材と同時に鉄の小腸吸収を抑制する食材を意識的に日常的に摂取します。たとえば、牛・豚・まぐろなどの赤身肉やレバーに含まれる“ヘム鉄”（有機鉄、2 価鉄）からの鉄の吸収率は約 30%、納豆、枝豆、そら豆、小松菜、ホウレンソウといった植物系食材に含まれる“非ヘム鉄”（無機鉄、3 価鉄）からの吸収率は約 5%ですが、両者一緒に摂るのが効果的です。非ヘム鉄（3 価鉄は吸収されません）の摂取にはビタミン C や有機酸を含む食品と一緒に摂取すると吸収が良くなります。また、ヘム鉄サプリメントの服用も有効ですが、基本は食事からの摂取です。

吸収を抑制する食品としては食物繊維の大量摂取やリン酸塩やカルシウム塩を多く含む加工食品、タンニンを多く含むコーヒー、緑茶、紅茶、抗酸化物質のポリフェノール、また、穀類のぬかや胚芽および豆類に多く含まれるフィチン酸により鉄、亜鉛、カルシウム、マグネシウムの吸収が妨げられますので注意が必要です。

治療として、病院から鉄剤の飲み薬が処方されますが、むかつきや吐き気、便秘（または下痢）といった副作用など、内服での治療が難しい場合には注射で投与します。血液検査でフェリチン値（貯蔵鉄）が正常化するまでに半年要します。緊急時には輸血が行われます。

おわりに

鉄欠乏性貧血症は最も頻度の多い病気であり、鉄の欠乏が原因であることから、サプリメントとして摂取する患者が多く見られます。しかし、鉄剤の摂取には注意が必要で、急性肝炎になった事例を何例か見てきました。鉄剤の投与には血液学の専門家の管理のもと、適切な治療を受けるようにしてください。（2021 年 7 月 19 日）