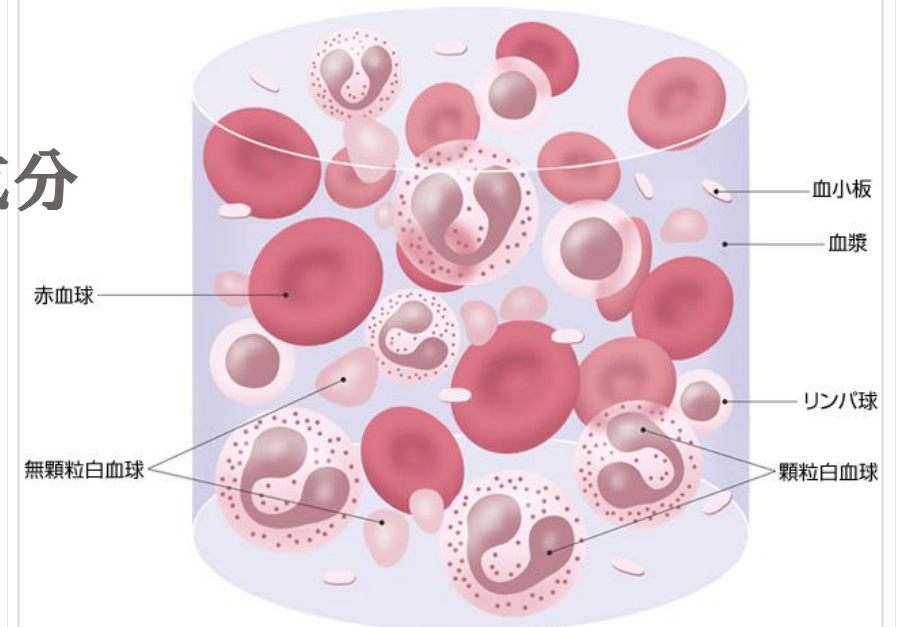




鉄の代謝と貧血

鉄 = 「血液を造る」
という知識は古い！

血液の成分



日本大学短期大学部 食物栄養学科
篠原 啓子

contents



CHAPTER 1 鉄の働き

- 人体のミネラルはどこから？
- 鉄を求めて海から陸へ
- 鉄の働き

CHAPTER 2 貧血のアセスメント

- 検査値の意味と貧血の種類
- 貧血の現状と潜在性鉄欠乏

CHAPTER 3 赤血球の合成

- 赤血球の構造
- 赤血球の合成過程
- 赤血球合成と栄養素の関係

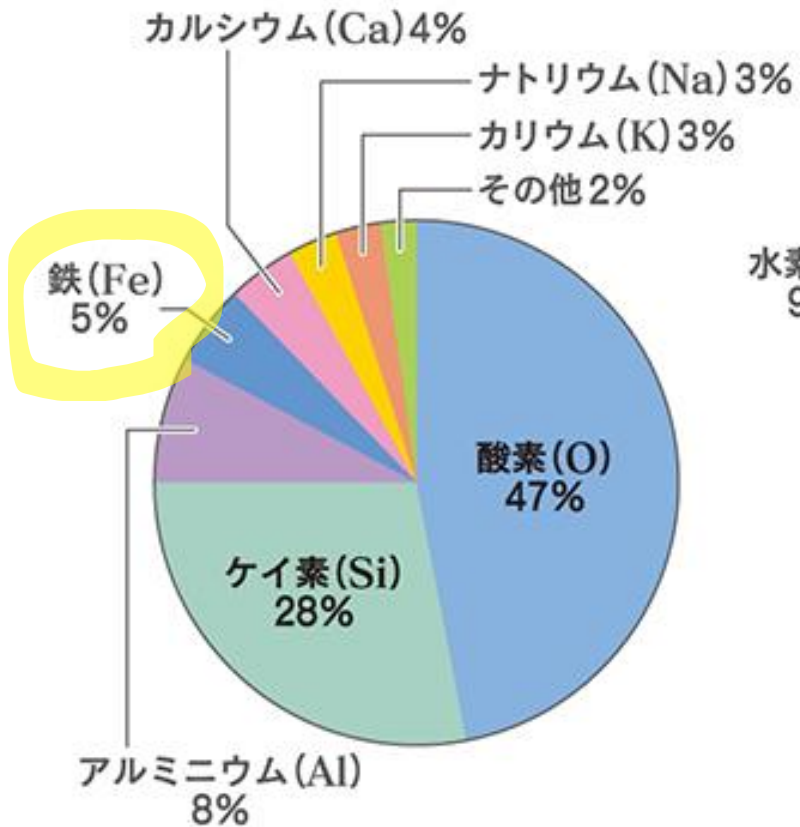
CHAPTER 4 鉄の代謝

- 鉄の代謝（古典的）
- 鉄代謝のパラダイムシフト1
ーヘプシジンと炎症ー
- パラダイムシフト2
ーHIFについてー

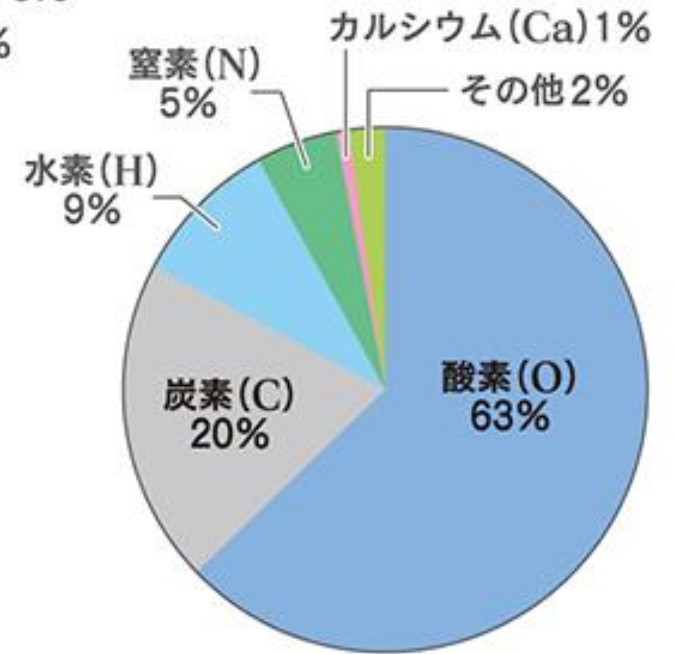
人体のミネラルはどこから？



地殻を構成する主な元素



ヒトの体を構成する主な元素

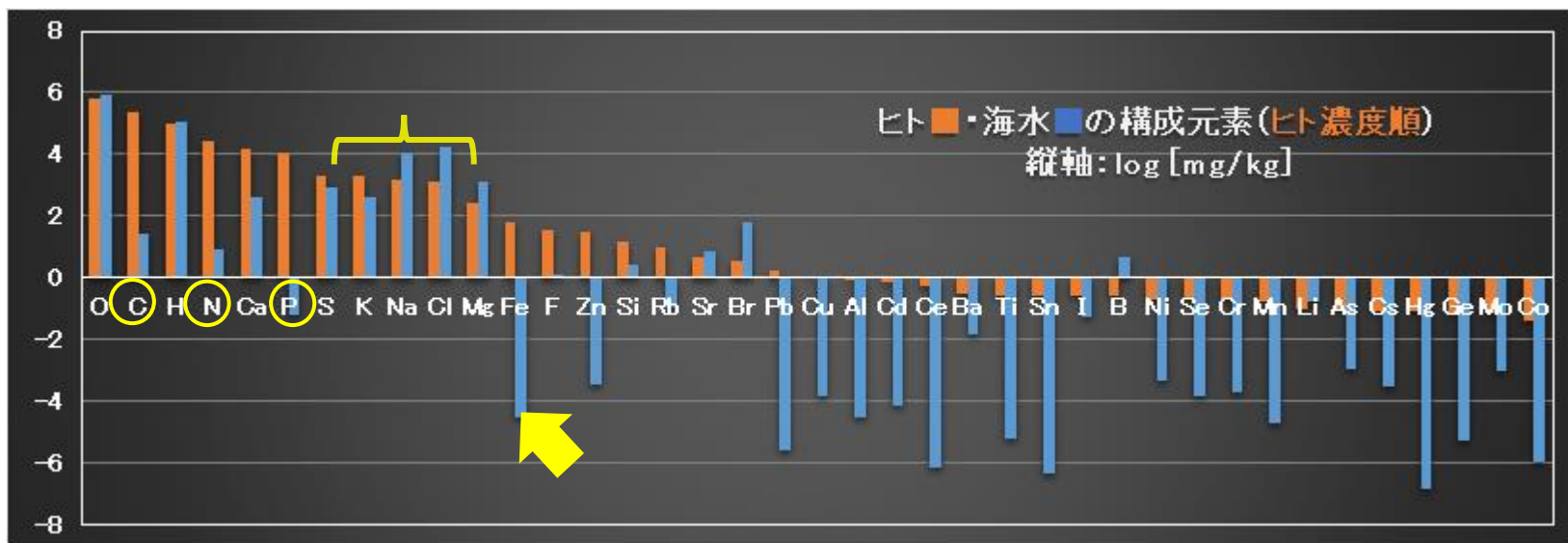
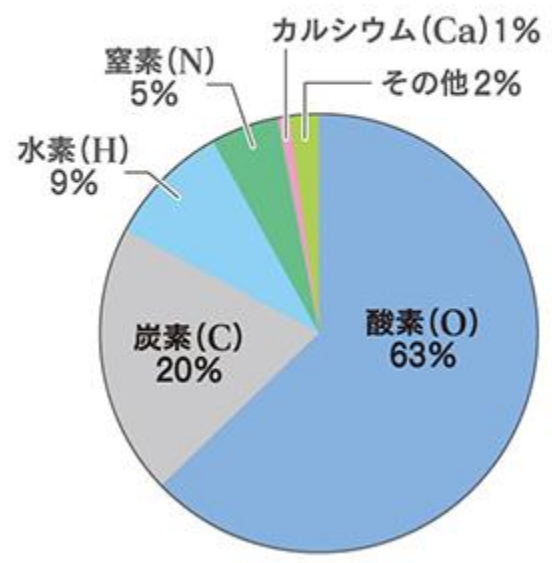


日本気象協会

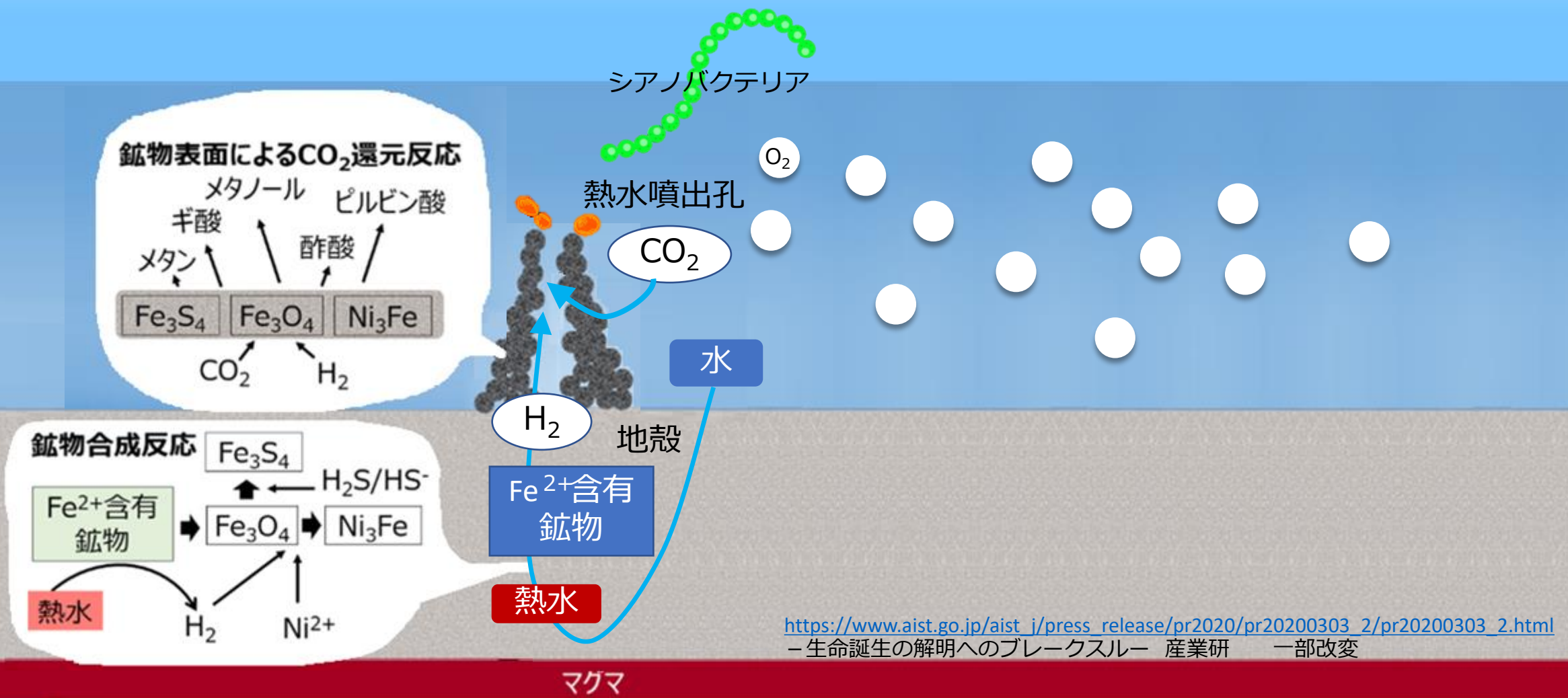
<https://tenki.jp/suppl/kana/2018/01/24/27811.html>



ヒトの体を構成する主な元素

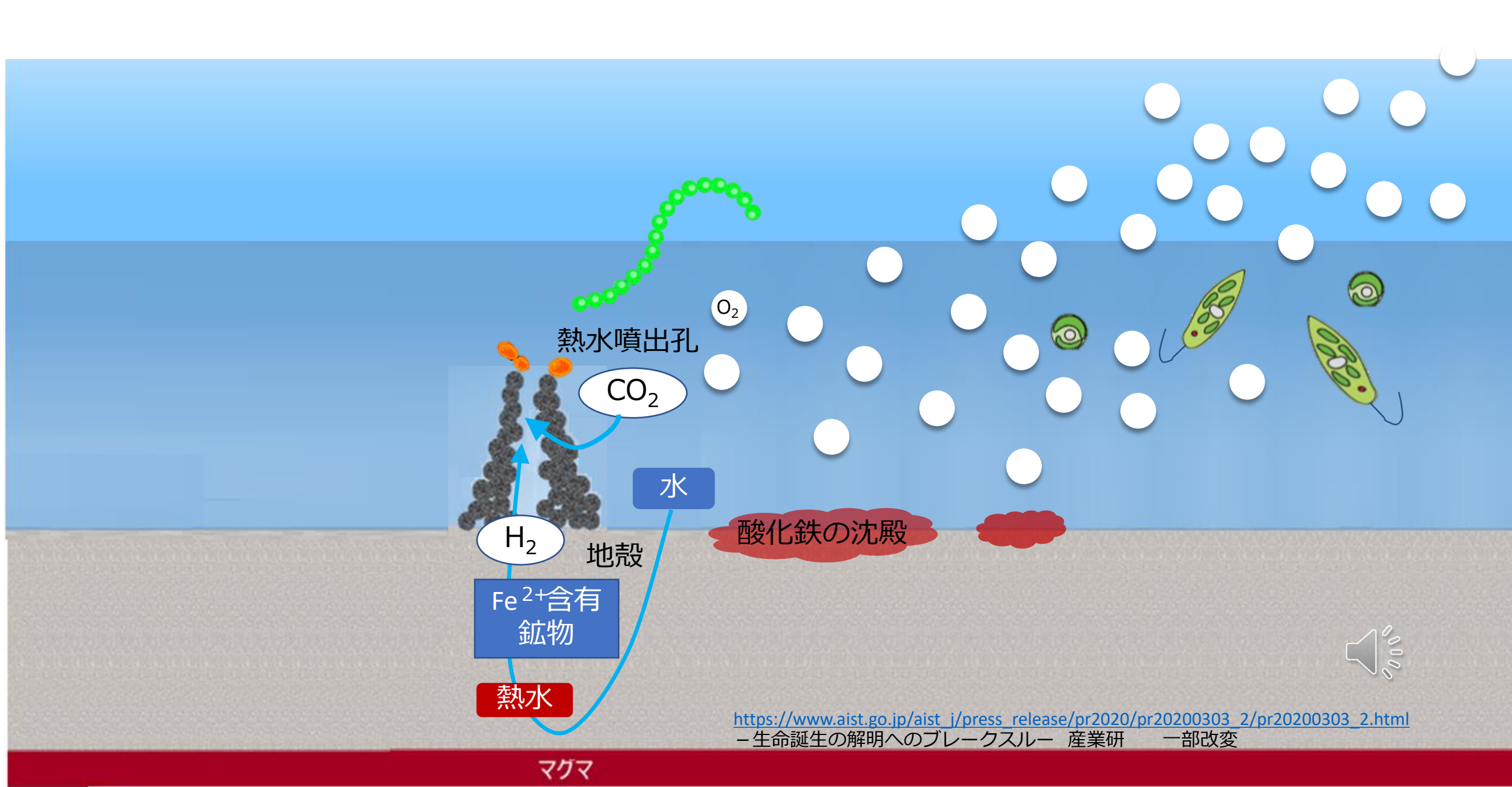


水浄化フォーラム - 科学と技術 - 「人体および海水の構成元素」
http://water-solutions.jp/tech_basic-2/water_science/elements_sea-water_earth-crust/



https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2020/pr20200303_2/pr20200303_2.html
- 生命誕生の解明へのブレークスルー 産業研 一部改変

図1 熱水噴出孔で作られる3種類の天然鉱物と、それらが触媒となるCO₂からの有機物合成反応



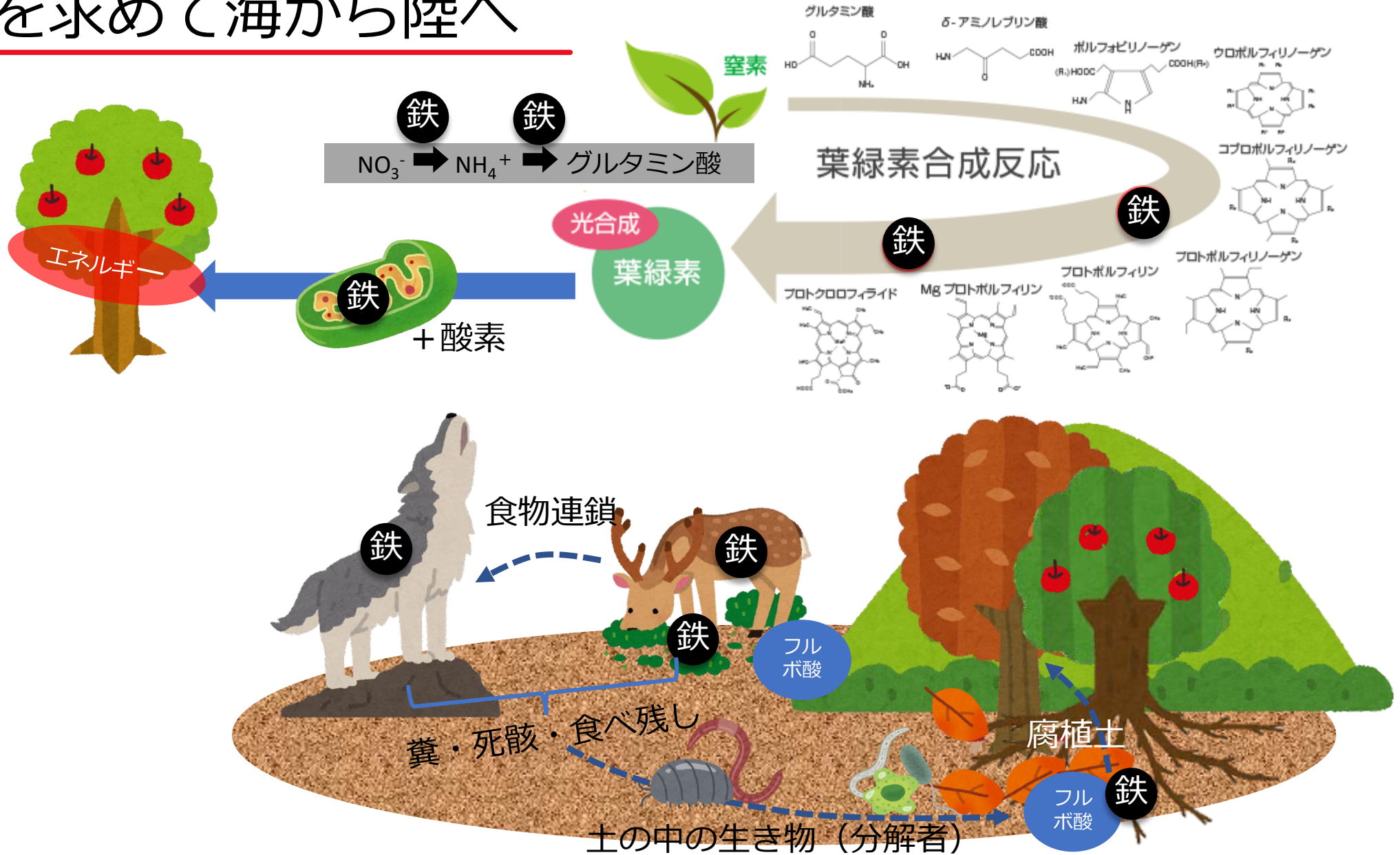
https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2020/pr20200303_2/pr20200303_2.html
 - 生命誕生の解明へのブレークスルー 産業研 一部改変



図1 熱水噴出孔で作られる3種類の天然鉱物と、それらが触媒となるCO₂からの有機物合成反応

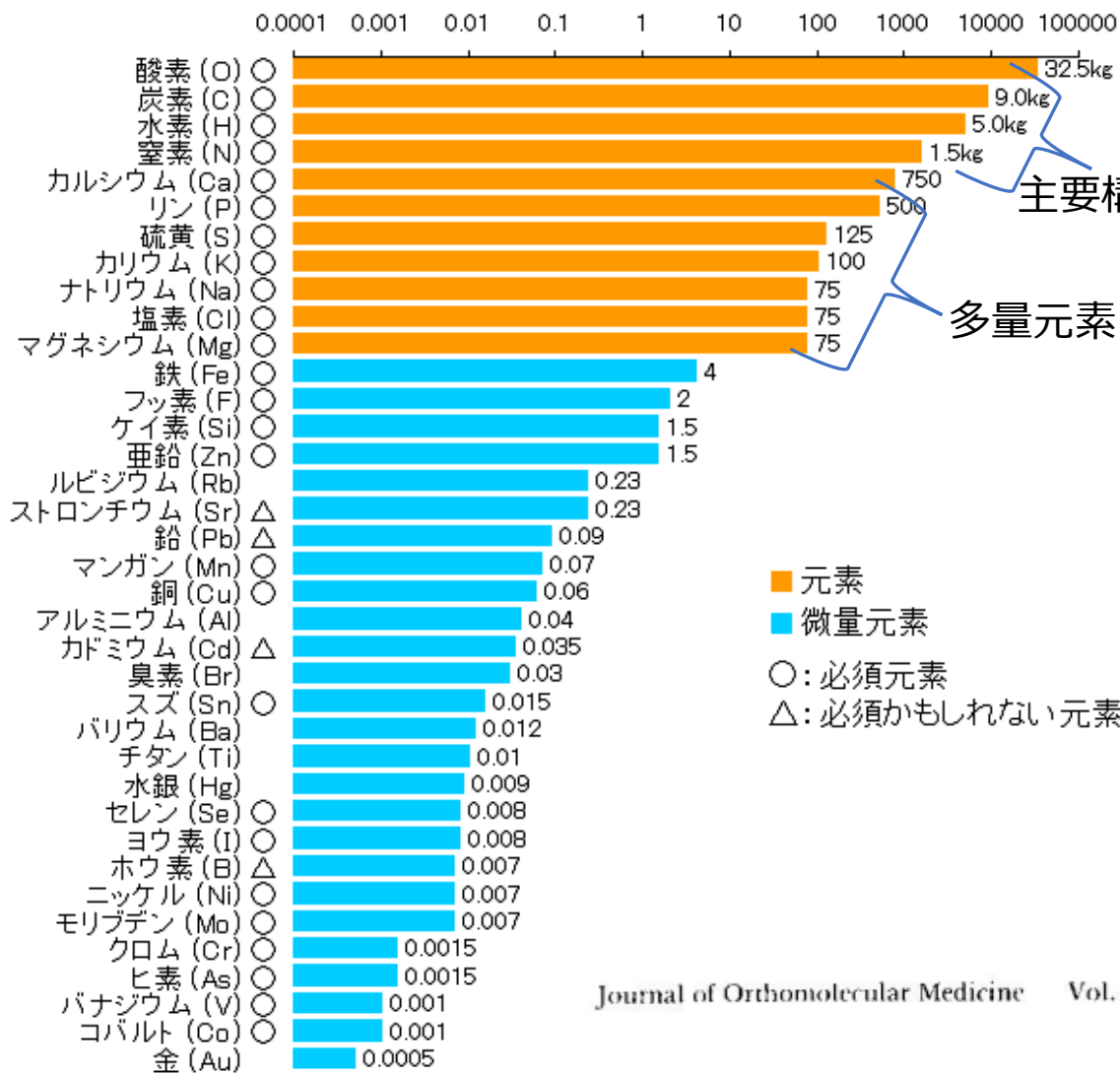


鉄を求めて海から陸へ



人体をつくる元素・微量元素ランキング

対数目盛 (体重50kgあたりグラム)



Journal of Orthomolecular Medicine Vol. 5, No. 1, 1990

「元素」非対数目盛 (体重50kgあたりキログラム)

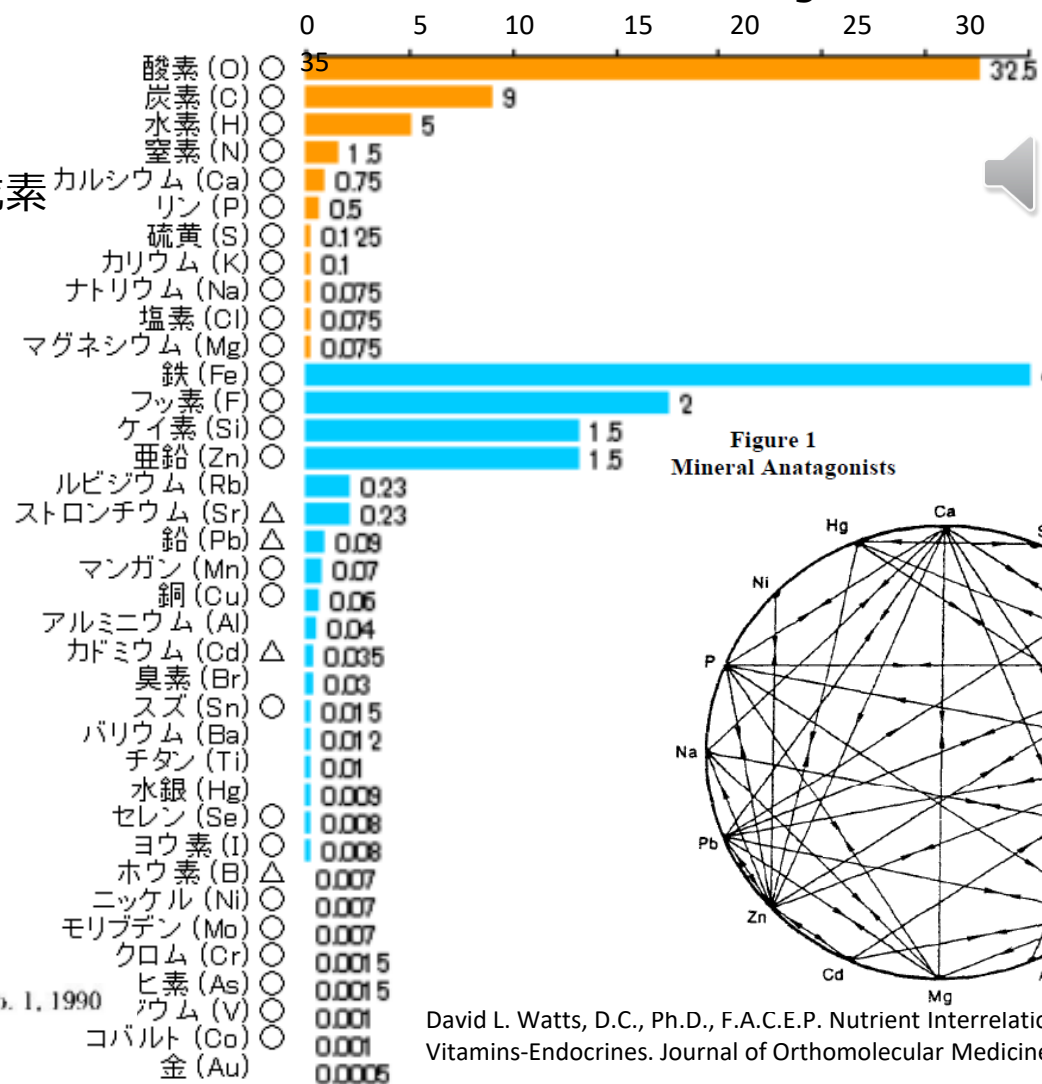
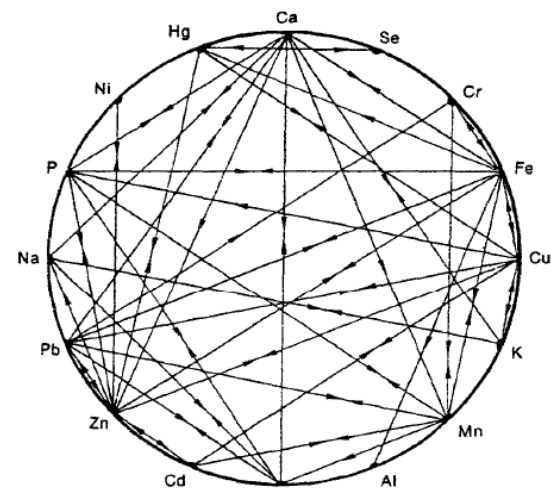


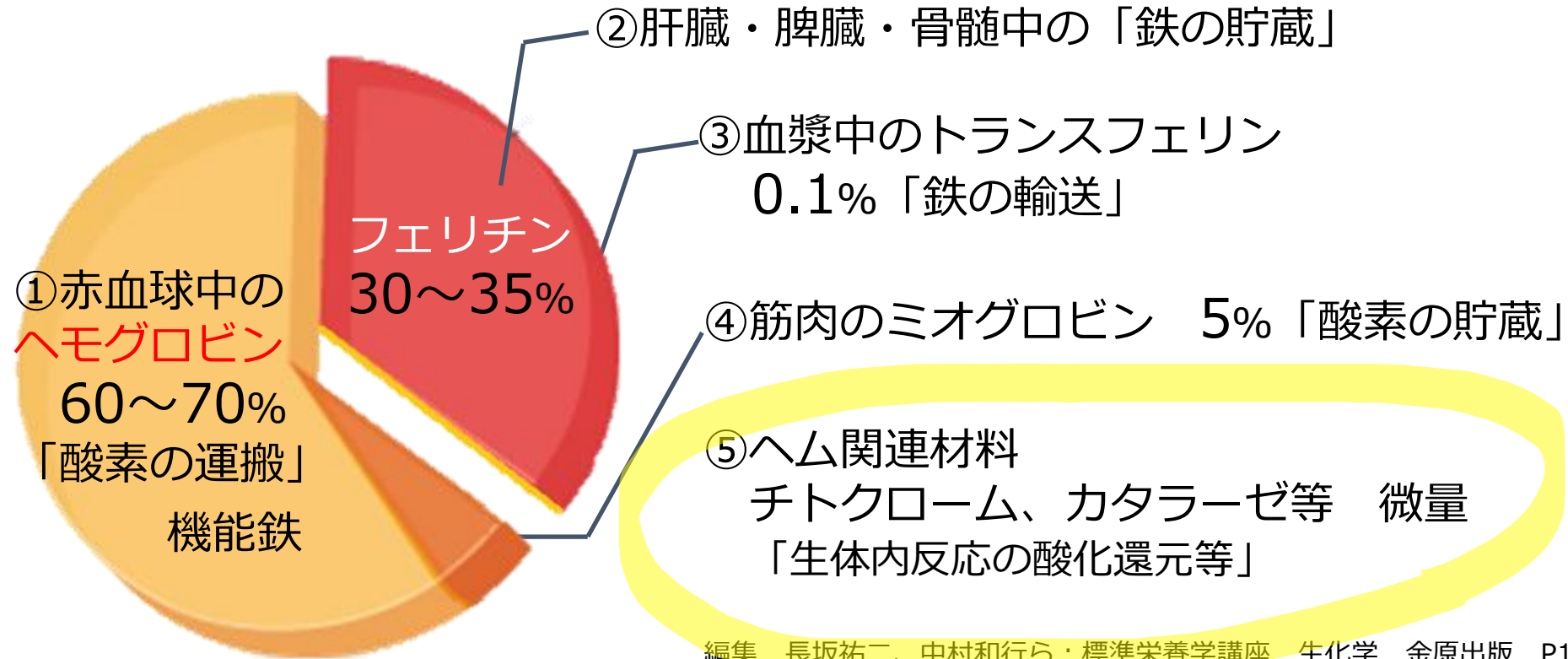
Figure 1
Mineral Antagonists



David L. Watts, D.C., Ph.D., F.A.C.E.P. Nutrient Interrelationships-Minerals-Vitamins-Endocrines. Journal of Orthomolecular Medicine Vol. 5, No. 1, 1990

「微量元素」目盛 (体重50kgあたりキログラム) 8

体内における鉄の分布と働き



①鉄は酸素、一酸化窒素 (NO) などのガスと高い親和性がある。(酸素とくっつきやすい)

②反応性が高く、環境によって2価(還元型)または3価(酸化型)のイオンになり、電子を受け取ったり(還元)、放出したりする(酸化)ことを安定して繰り返すことができる。

ヘモグロビンは正常値でも、もしかしたら鉄不足かも？



- ▶ 酸素の運搬
- ▶ エネルギー代謝 (TCA回路)
- ▶ DNA合成
- ▶ 呼吸 (生物学的酸化、還元)
- ▶ 薬物、異物代謝 など

「鉄の生理作用」 ZERIAメディカルサイト
<https://medical.zeria.co.jp/product/ferinject/ion/seirisayou.html>

栄養士の務め

食事のバランスの悪い人には、鉄不足が隠れている可能性があります。

- ① 骨・皮膚・粘膜の障害
(あざ、コラーゲン低下による骨・肌異常、爪・毛髪・舌異常)
- ② 知能・情動への影響
(不眠・集中力低下・学習障害・うつ・パニック障害)
- ③ ホルモンへの影響
(甲状腺ホルモンの成熟障害、不妊症)
- ④ 白血球・免疫への影響 (抵抗力の減少)
- ⑤ 消化系に及ぼす影響
(嚥下障害、食欲不振、下痢、便秘、氷を好んで食べる)
- ⑥ いわゆる不定愁訴：
頭痛、イライラ、耳鳴り、肩こり、寝坊癖、疲労、むずむず脚
など

https://www.shinyuri-hospital.com/column/column_201902_2.html
鉄欠乏症状について,新百合ヶ丘総合病院 消化器内科部門 袴田 拓



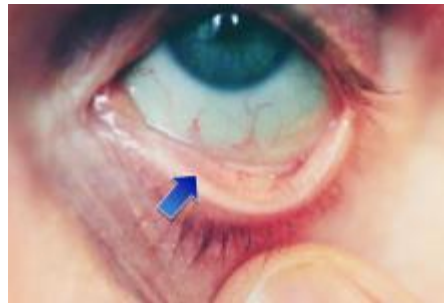
貧血についての
アセスメント

CHAPTER 2 に入ります



<貧血の検査項目>

- ・赤血球数（RBC）, 血色素濃度（Hb）, 赤血球の割合（Ht）, 血小板数、網赤血球数
- ・平均赤血球容積（MCV）, 平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）
- ・白血球数（WBC）, 末梢血液像（WBC分画、血球形態）
- ・血清鉄, 総鉄結合能（TIBC）, 血清フェリチン



①結膜環蒼白

②スプーン爪



③舌乳頭の萎縮、口角炎



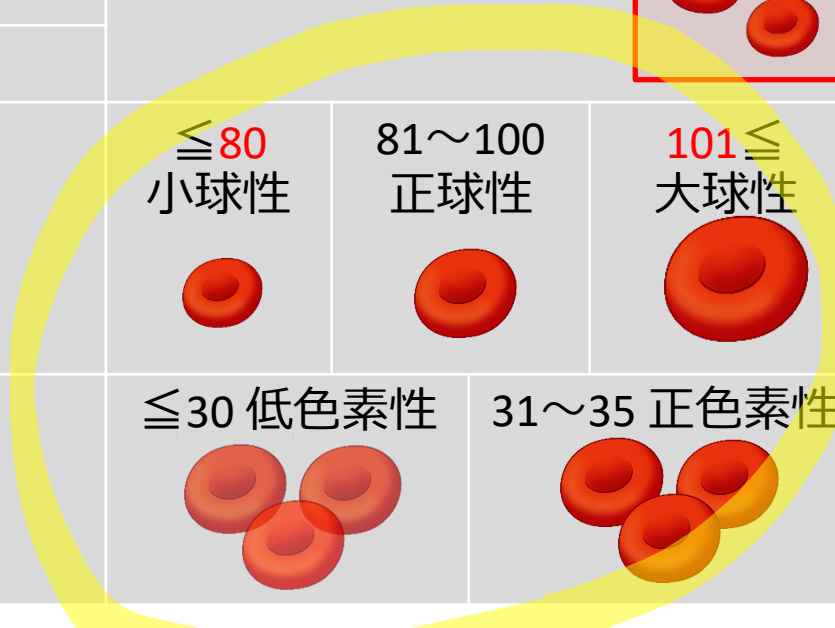
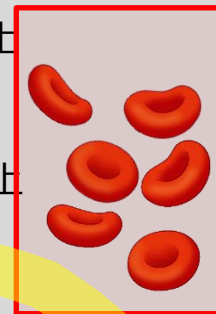
- ①総合診療医ドクターPチャンネル <https://ameblo.jp/bfgkh628/entry-11385861588.html>
②③鉄代謝の臨床鉄欠乏と鉄過剰：診断と治療の進歩,内田立身,日内会誌99：1194～1200, 2010

赤血球の 基準検査項目

貧血：鉄欠乏、二次性貧血、慢性出血（消化管・痔・筋腫・月経等）

多血：喫煙習慣、慢性ストレス、脱水、睡眠時無呼吸症候群、心臓や肺の病気

赤血球数 RBC	ヘモグロビン Hb 血色素	ヘマトクリット Ht 血液中の赤血球の割合	
男性：430～570万/ $\mu\ell$ 400万以下、700万以上/ $\mu\ell$ 女性：370～490万/ $\mu\ell$ 350万以下、600万以上/ $\mu\ell$	成人男性：13～17g/dl（13g/dl未満、18g/dl以上） 成人女性：12～15g/dl（12g/dl未満、16g/dl以上） 高齢者（65歳以上）・妊婦 幼児（6か月～6歳未満）11g/dl未満 小児（6歳～14歳）12g/dl未満	男性：40～50% 40%以下、51%以上 女性：35～45% 35%以下、48%以上	
平均赤血球容積 （赤血球1個の大きさ） MCV	81～100 fL (fL = 10^{-15} L)	$\frac{\text{Ht (\%)}}{\text{RBC (}10^6/\mu\text{l)}} \times 10$	≤ 80 小球性 $81 \sim 100$ 正球性 $101 \leq$ 大球性
平均赤血球Hb濃度 （単位容積赤血球 あたりのHb濃度） MCHC	31～35 %	$\frac{\text{Hb (g/dl)}}{\text{Ht (\%)}} \times 100$	≤ 30 低色素性 $31 \sim 35$ 正色素性



赤血球の大きさや色の濃さが違う→造られる過程になにか問題がある。

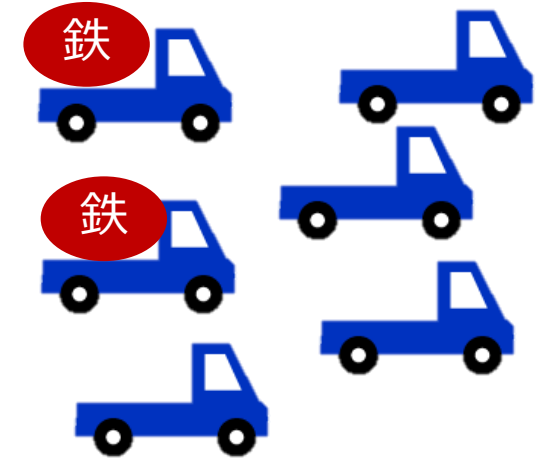
MCV：Mean Corpuscular Volume

MCHC：Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

追加の項目



項目	内容と基準値	低値
フェリチン	貯蔵鉄の量を示す。閉経後は男性の基準に近づく。 炎症で上昇するので注意！ 成人男性：80ng/ml（30～300ng/ml） 女性：30ng/ml（10～120ng/ml）	<15～12 ng/ml
血清鉄	日内変動が大きいので一定時の採血で比較。 TIBCと組み合わせて判定に使用 成人男性：90～150μg/dl 女性：80～120μg/dl	<50 μg/dl
TIBC : total iron binding capacity 総鉄結合能	ほぼ血清トランスフェリンに相当。 TIBC = 血清鉄 + UIBC（不飽和鉄結合能） 鉄欠乏以外では数値が高くなることはない 187～356μg/dl	≥360 μg/dl
TSAT トランスフェリン飽和度	造血についての鉄充足度（Tfにどのくらい鉄が結合しているか） 血清鉄 ÷ TIBC × 100 20～30%	≤20 %
網状赤血球 (RET : レチクロ)	赤血球になる前の前段階。 赤血球の造血能力を把握 0.5～1.5%	<1.0 %



全部のトラック
(トランスフェリン) の
台数がTIBC **300**

鉄を積んでいる
トラックが血清鉄 **100**

空のトラックが
UIBC (Unsaturated iron
binding capacity) **200**

お勧めです

日当直者向け？ 血算データの見方～赤血球減少症（貧血）～, 船橋市立医療センター 福田 幸広
<http://www.chiringi.or.jp/camt/wp-content/uploads/2014/10/23d133fdc40a22d62811f5fd5ef2592e1.pdf>



貧血の発生機序による分類

貧血は診断名ではなく、基礎疾患の症候の1つである

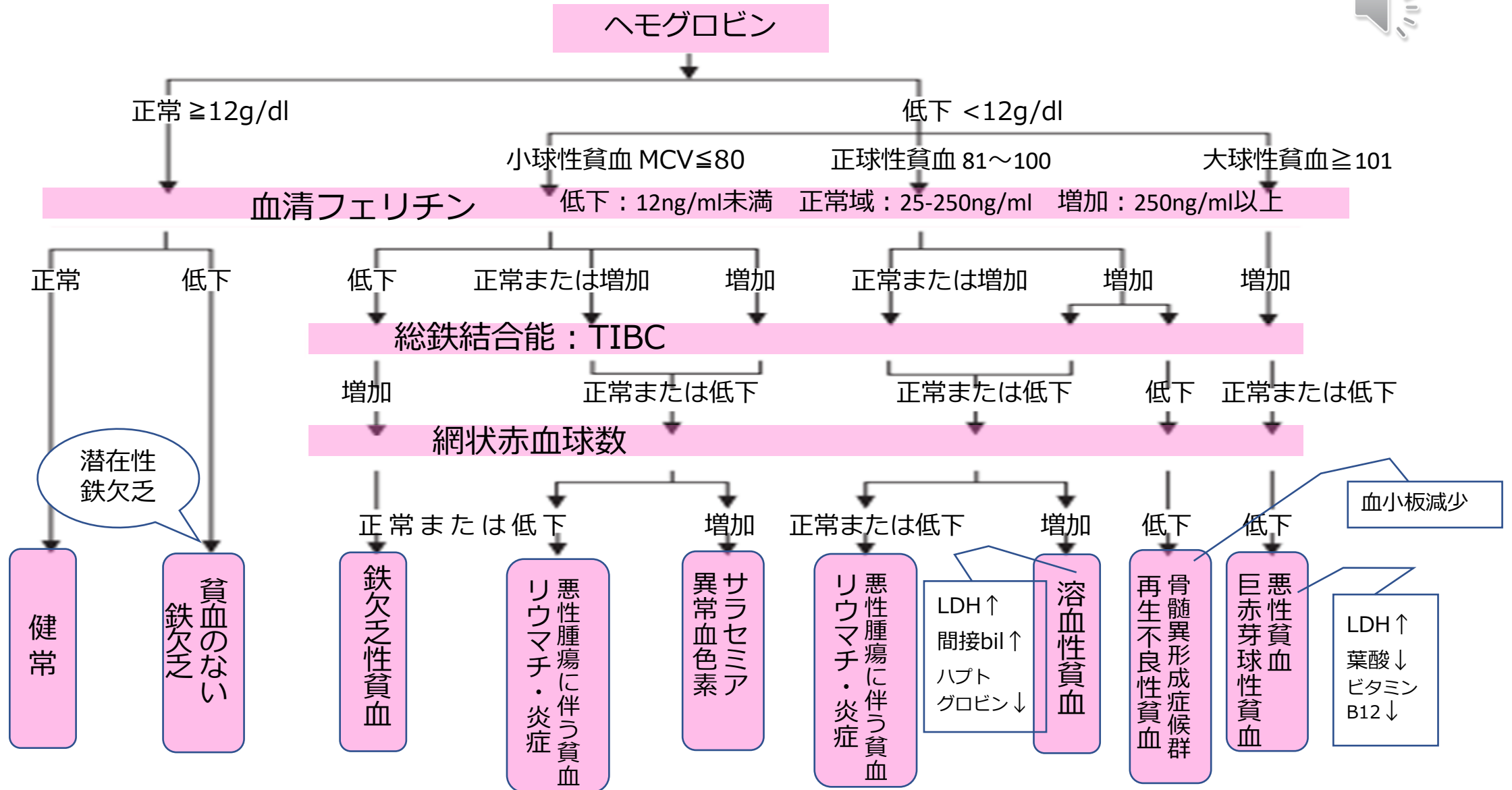
1.赤血球産生の低下

- 1) 栄養素の不足 鉄欠乏性貧血 (iron deficiency anemia : IDA)
巨赤芽球性貧血
悪性貧血 (ビタミンB₁₂欠乏)、葉酸欠乏
- 2) 造血の異常 再生不良性貧血、骨髓異形成症候群
- 3) 二次性貧血 腎性貧血、肝疾患、内分泌疾患 (甲状腺機能低下)
慢性感染症／炎症性疾患や腫瘍に伴う貧血
(anemia of chronic disease : ACD)

2.赤血球寿命の短縮あるいは破壊の亢進

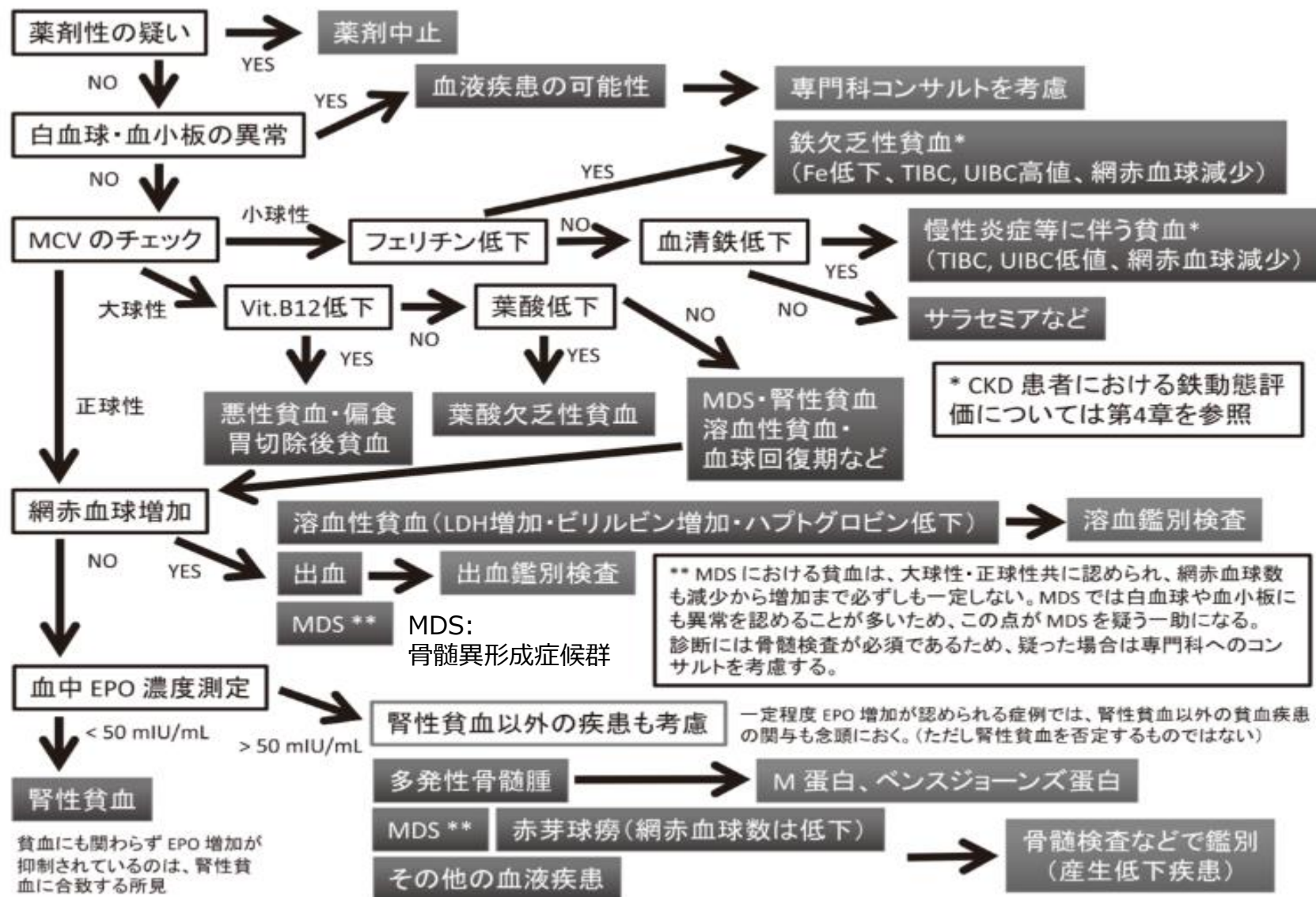
溶血性貧血

鉄欠乏性貧血の診断のためのフローチャート



日本人の貧血の診断基準値

Hb値	男性	女性
60歳未満	13.5g/dl 以下	11.5g/dl 以下
60～69歳	12 "	10.5 "
70歳以上	11 "	10.5 "



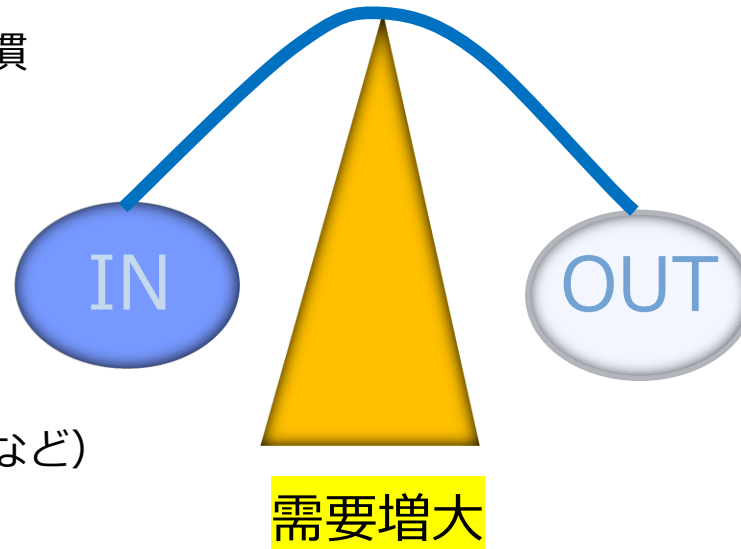
<鉄欠乏性貧血のアセスメント>

- 一般的情報：発熱や出血の状態、手術歴、服用薬物の種類と量（カルテより）
- 食生活の情報：消化器症状、下血の有無・便の色、食欲の状態、偏食の有無
- 婦人科的情報：；月経の状態・量・期間、子宮筋腫の有無、など。



利用障害（摂取・吸収低下）

- 栄養不足
（偏食、食物アレルギー、欠食習慣
過度なダイエット、菜食主義）
- 胃・十二指腸切除
- 萎縮性胃炎、ピロリ菌感染
- 蛋白漏出性胃腸症
- 慢性炎症
- ホルモン分泌の関与
（エリスロポエチン、チロキシンなど）



喪失亢進

- 慢性の出血・失血
（胃十二指腸潰瘍、がん、痔疾、
子宮筋腫、月経過多、内膜症）
- 血液透析
- 薬剤による出血（NSAIDs服用）

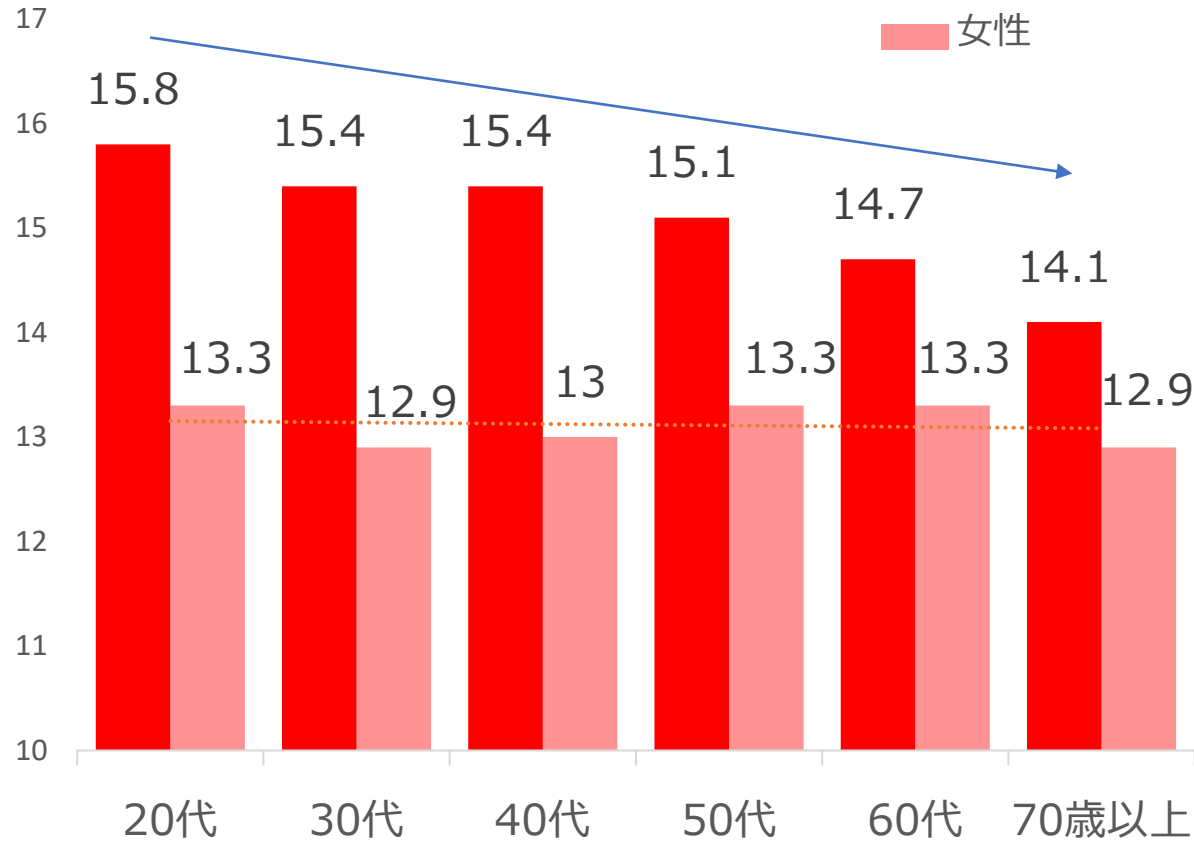
高齢者の貧血は
複数要因があるので
注意！

- 妊娠・出産・授乳期
- 成長期やスポーツ選手にみられる筋肉量の増加
- 貧血回復期などにみられる赤血球造血亢進

加齢に伴う骨髄変化



血色素量の平均値（鉄剤内服者除外）

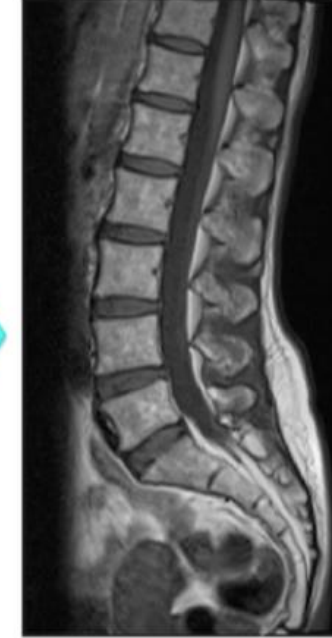


2020年（令和元年） 国民健康・栄養調査

10歳代



50歳代



80歳代



脊髄のMRI画像 <https://xn--o1qq22cjllou16giuj.jp/archives/7304>

- 加齢とともに骨髄は脂肪化が進む
- 女性では閉経後も、若いころのダメージが継続



貧血と潜在性鉄欠乏の現状



図1：性・年齢別
血色素量の比較

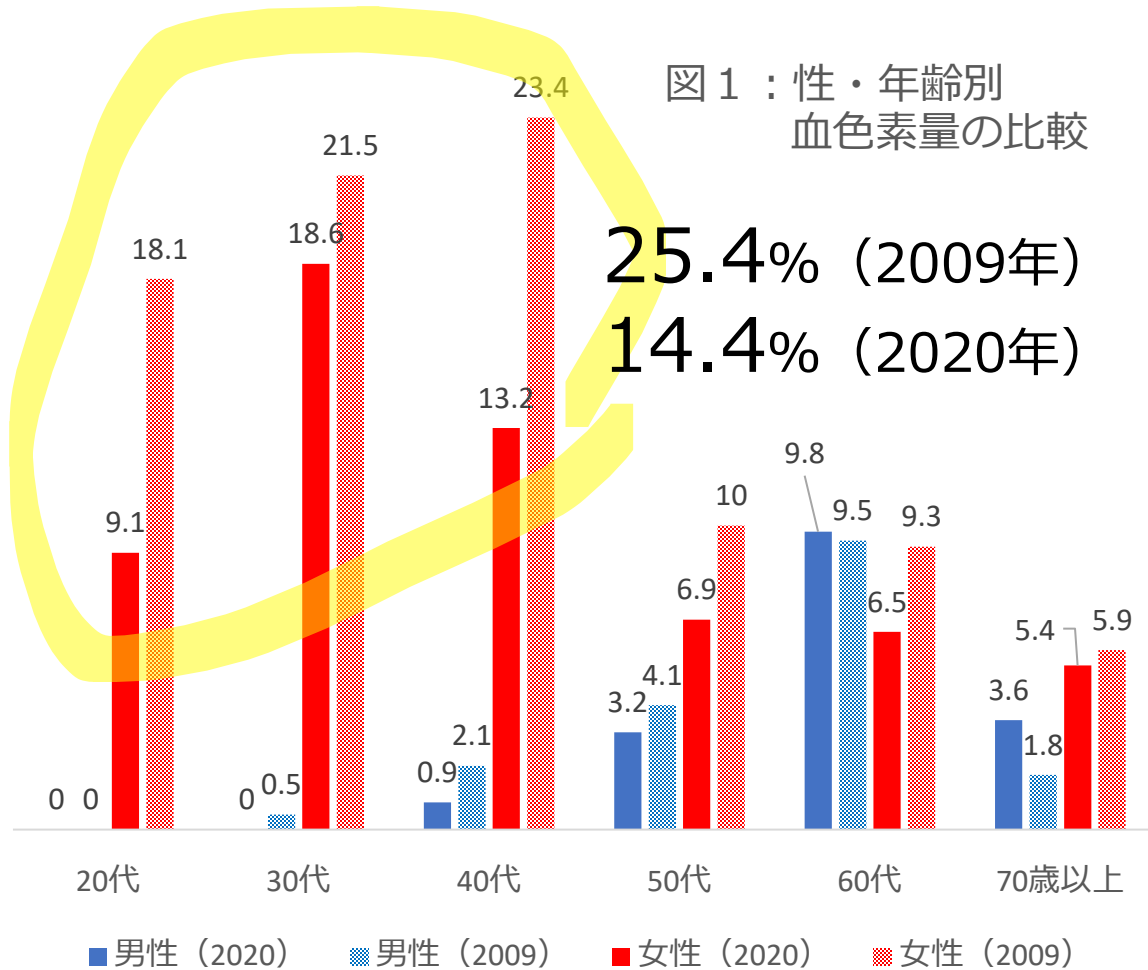
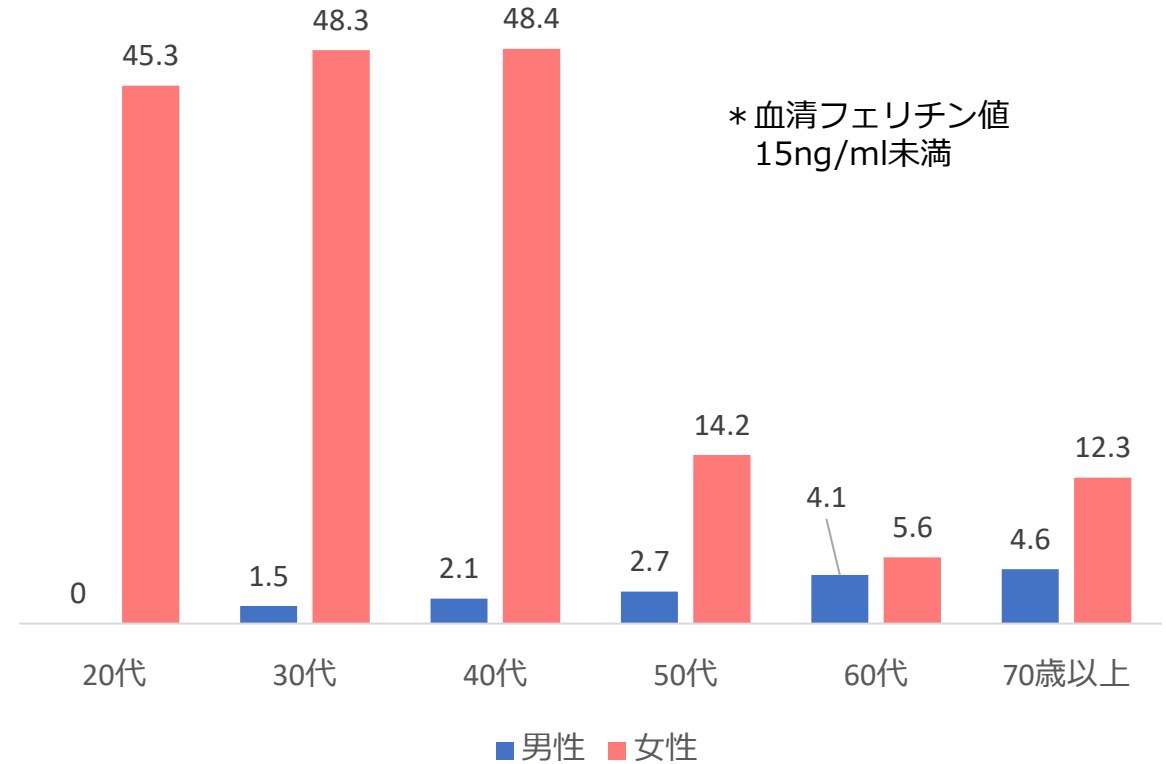


図2：性・年齢別
フェリチン値の比較
(2009年)



* 成人男性：Hb13g/dl未満、成人女性：12g/dl未満、65歳以上：11 g/dl未満
60代は成人男女の値をカットポイントとして作成

潜在性鉄欠乏症と鉄欠乏性貧血の診断



正常	潜在性鉄欠乏症 軽度	潜在性鉄欠乏症 高度	鉄欠乏性貧血
	<p>健康管理上、より重要なのは 「貧血である」という表面的な病状より むしろ「鉄が不足している」という 根本的な栄養のとり方が問題！</p>		
	<p>Hb 12g/dl = or ↑ 血清鉄 50μg/dl ↑ 血清フェリチン 12ng/ml ↓</p>	<p>Hb 12g/dl = or ↑ 血清鉄 50μg/dl ↓ 血清フェリチン 12ng/ml ↓</p>	<p>Hb 12g/dl ↓ 血清鉄 50μg/dl ↓ 血清フェリチン 12ng/ml ↓</p>

引用数値：日本鉄バイオサイエンス学会

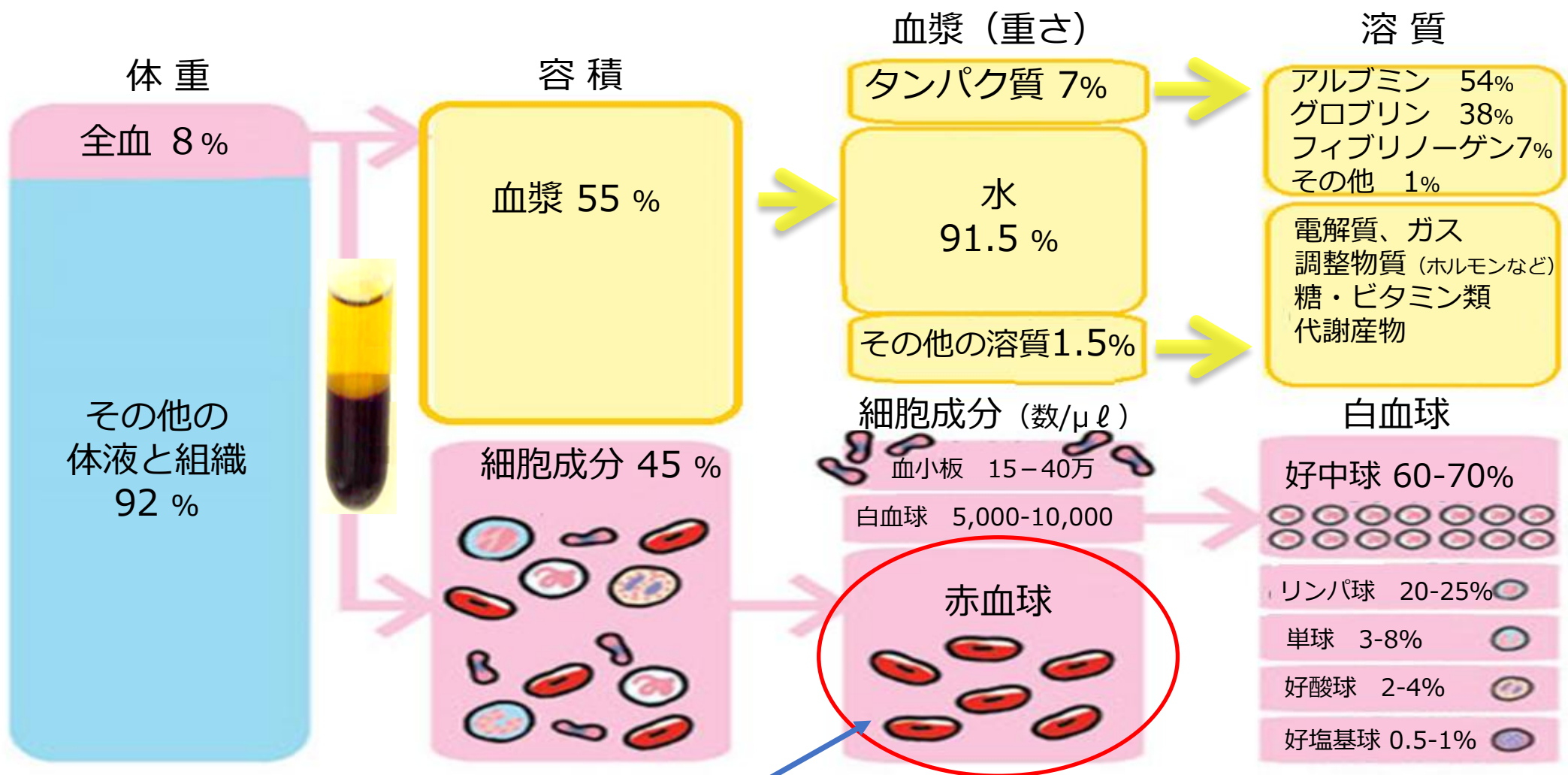
- 貧血かどうかは、Hbの値だけでは判断できない（フェリチン測定はGold standard）
- 女性ではフェリチン40～50ng/ml以上を目標にしたい。
- 炎症があるとフェリチンは上昇するので判断に注意！（TIBC：総鉄結合能も同時測定）



赤血球の
合成

CHAPTER 3 に入ります





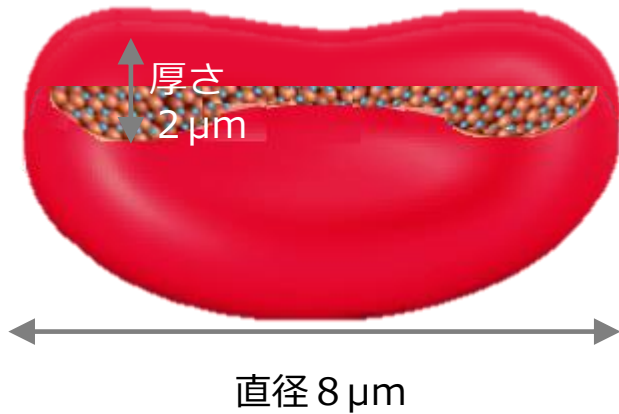
血液の成分

人の細胞の54%が赤血球

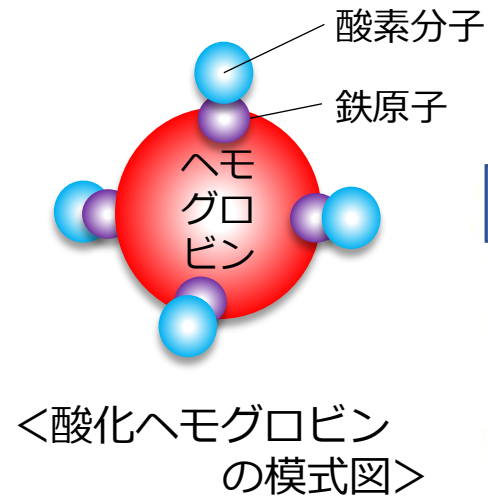
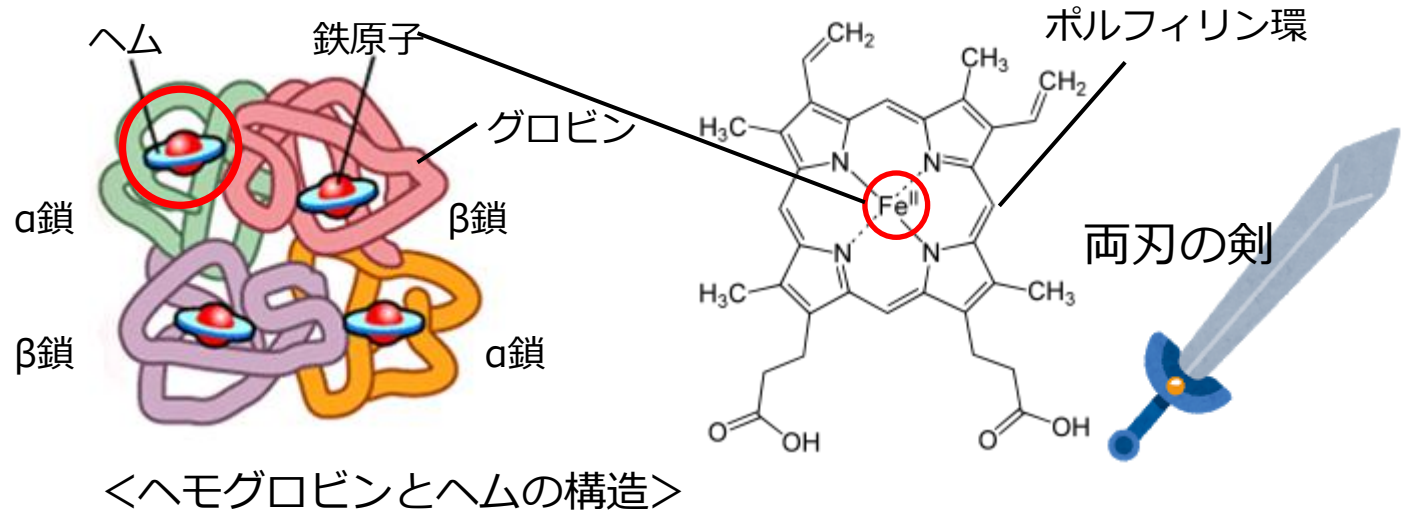
男性：450-600万 女性：400-500万
 体重60kgの人で4～5リットル
 $500万 \times 4 L \times 1,000,000 = 20^{12}$ (20兆個)

赤血球の寿命は120日
 1日あたり200億個が
 入れ替わっている

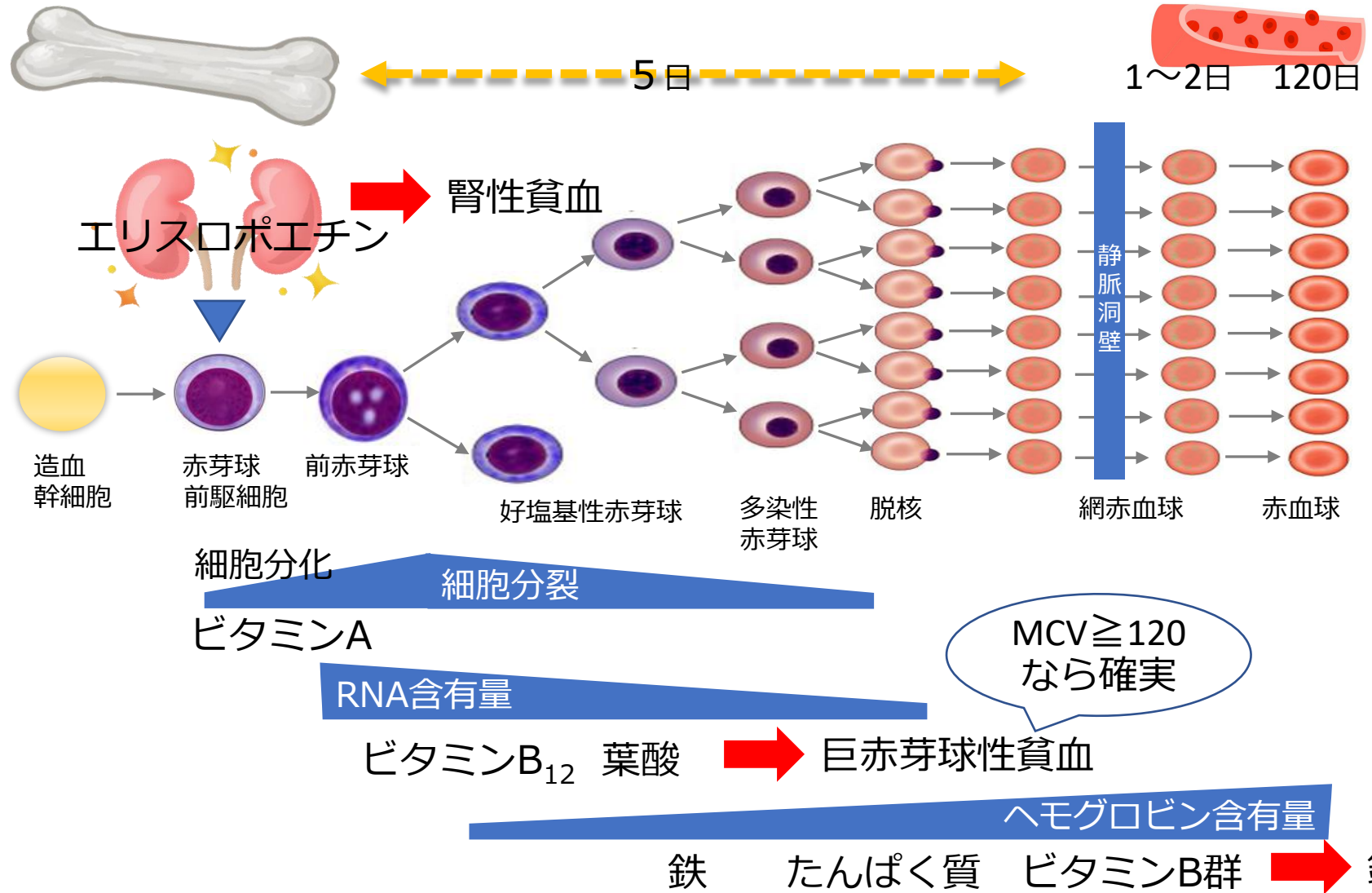
赤血球の構造

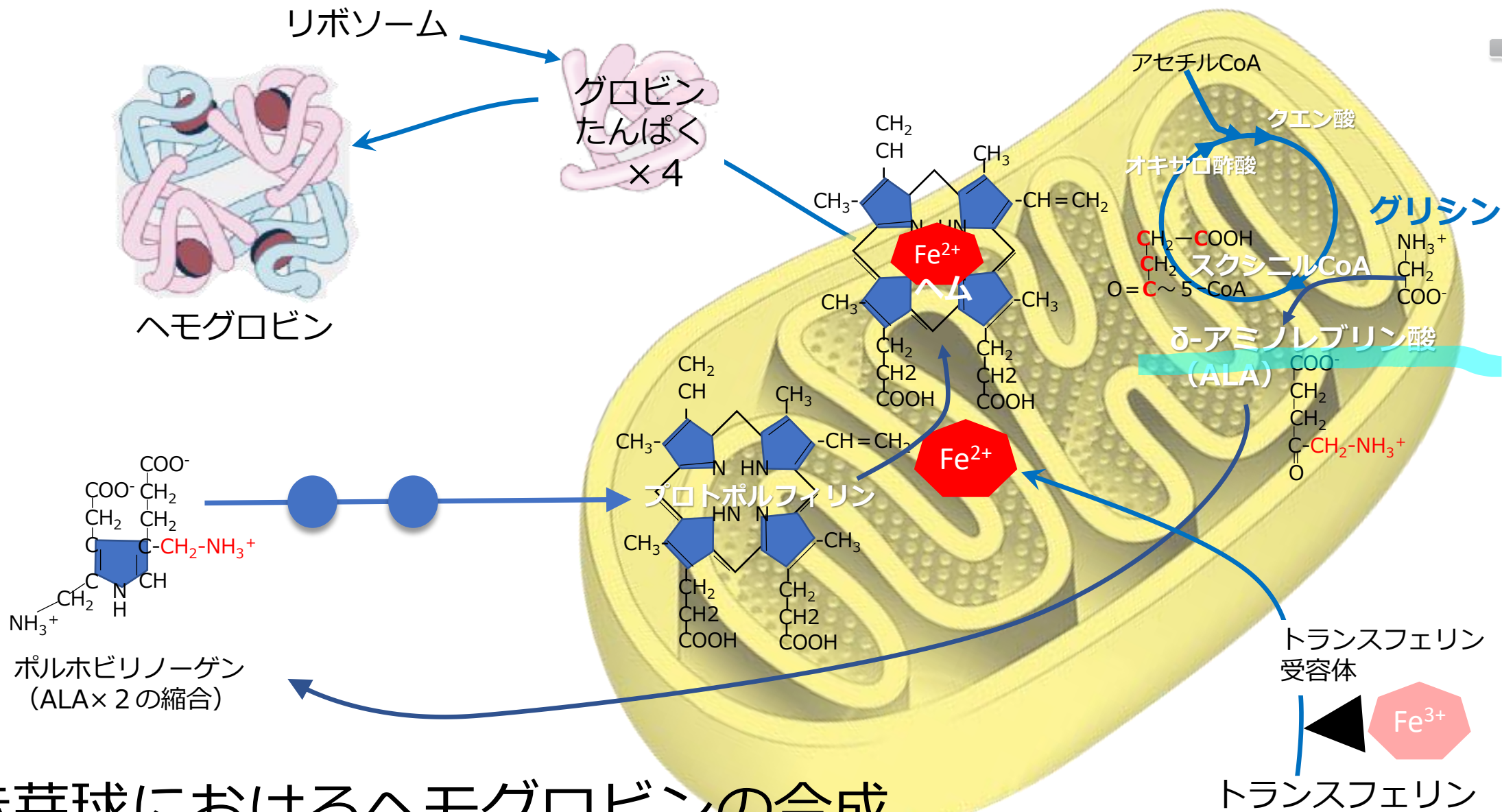


- 赤血球はヘモグロビンのカプセル
(ヘモグロビンが2億5,000万個も入っている)
- ヘモグロビンは赤血球中の酸素と結合する赤色タンパク (血色素)
(ヘモグロビンは、1g当り1.36mLの酸素を結合する)
- 鉄はヘモグロビンの重要な構成成分



赤血球の生成と必須栄養素





赤芽球におけるヘモグロビンの合成

ビタミンB₁₂はメチルマロニルCoAからスクシニルCoAの合成に、葉酸、ビタミンB₆はセリンからグリシンの合成に関わる



鉄の代謝

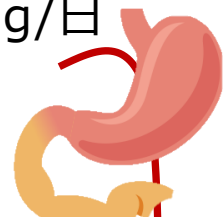
CHAPTER 4 に入ります



鉄の体内代謝

3~4 g

食物摂取
10~20mg/日



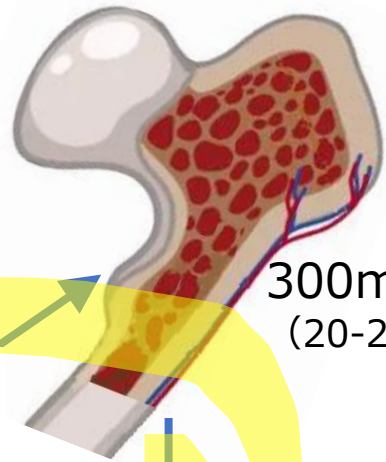
吸収1~2mg/日

貯蔵鉄：1000mg
フェリチン
(ヘモジデリン)

必要に応じて
出し入れする

利用 20mg/日

300mg
(20-25mg/日)



血清鉄：3mg
トランスフェリン

組織鉄：
ミオグロビン300mg
酵素など 10mg

利用 5mg/日

再利用 20mg/日

機能鉄：1800mg
ヘモグロビン

赤血球の寿命
120日

排泄1~2mg/日
(皮膚、消化管粘膜細胞の脱落)

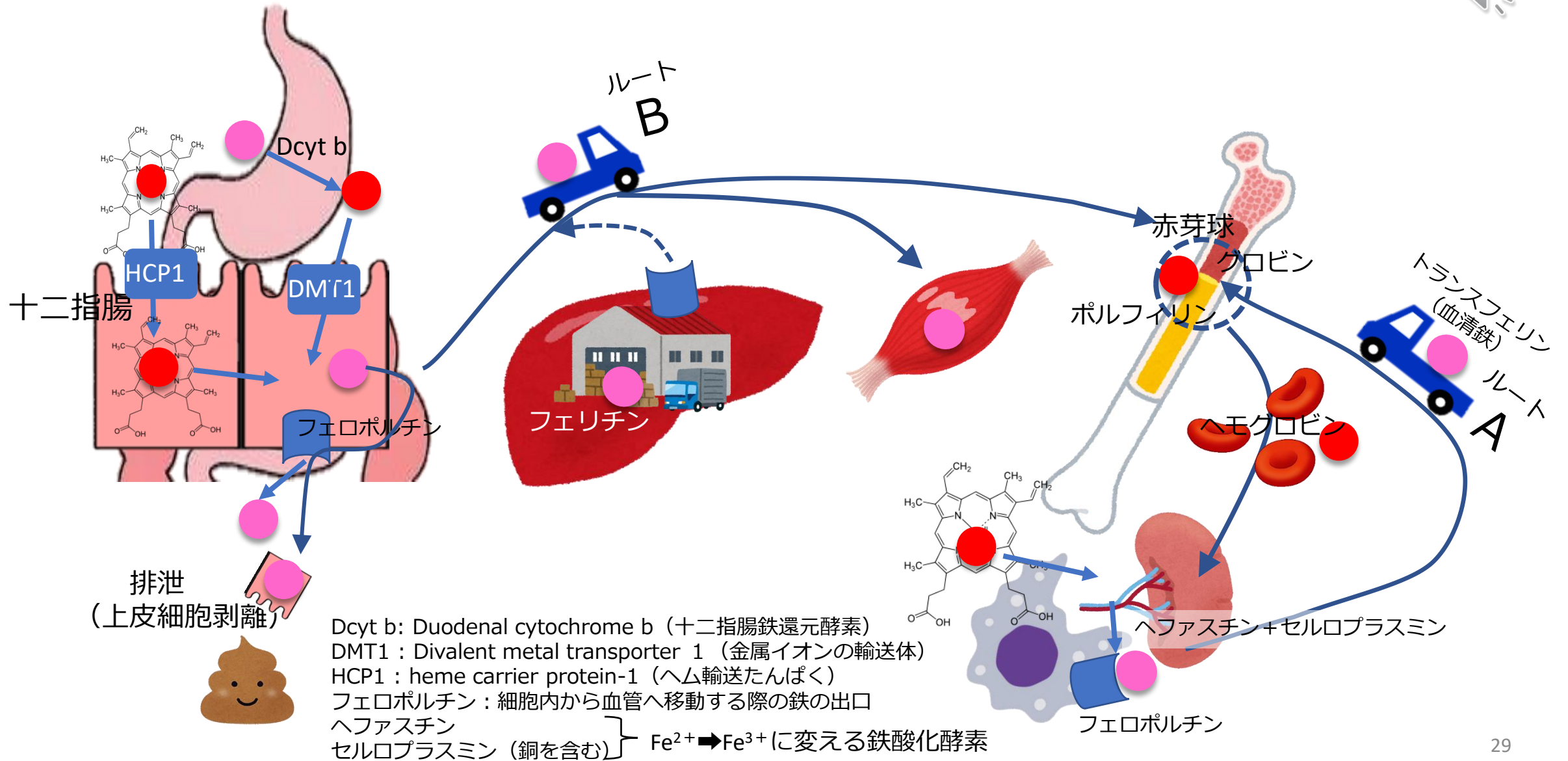
+ 月経期間中
3.7mg/日 排泄増加

脾臓・網内系：600mg
(マクロファージ)

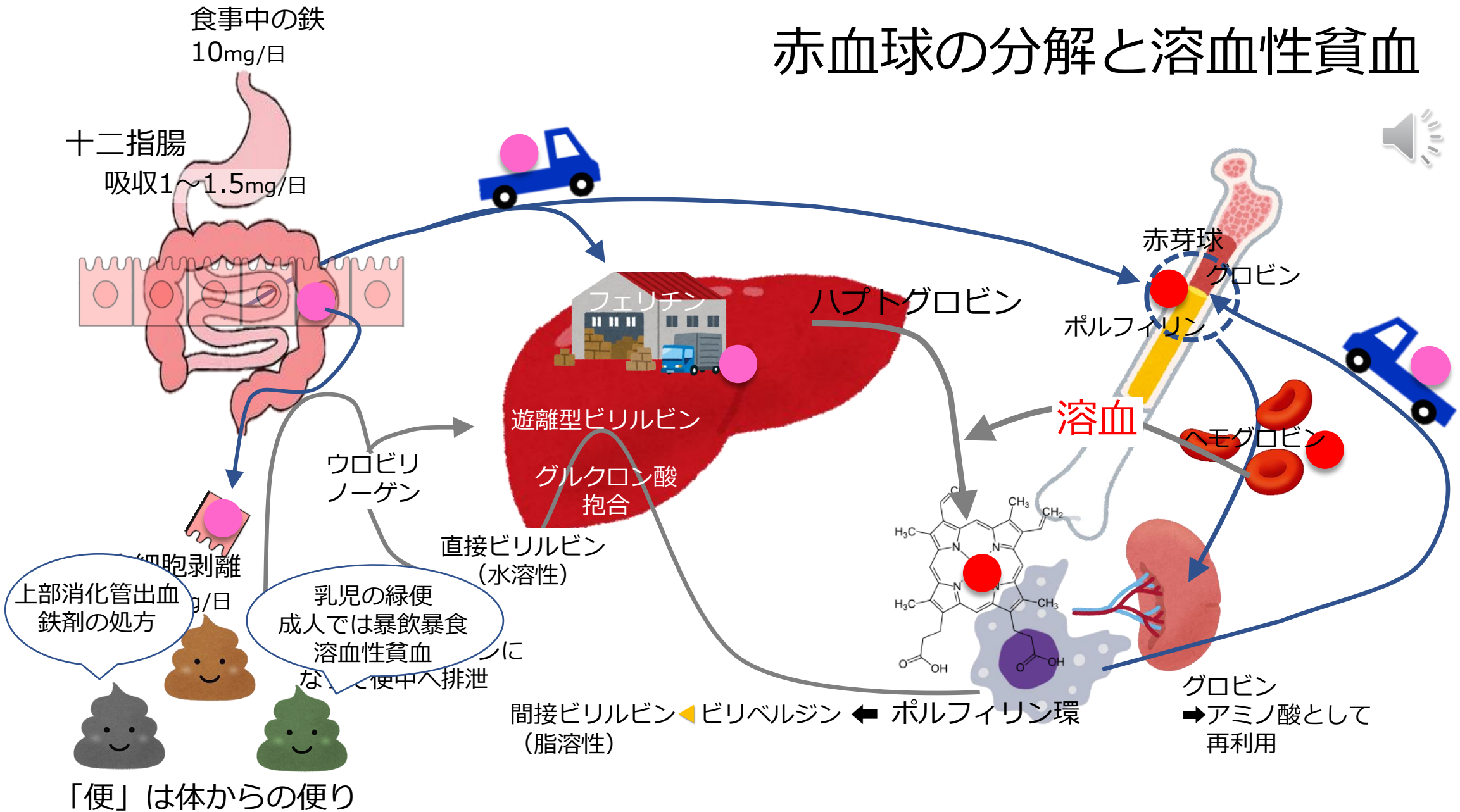


鉄はリサイクルを前提に代謝されている

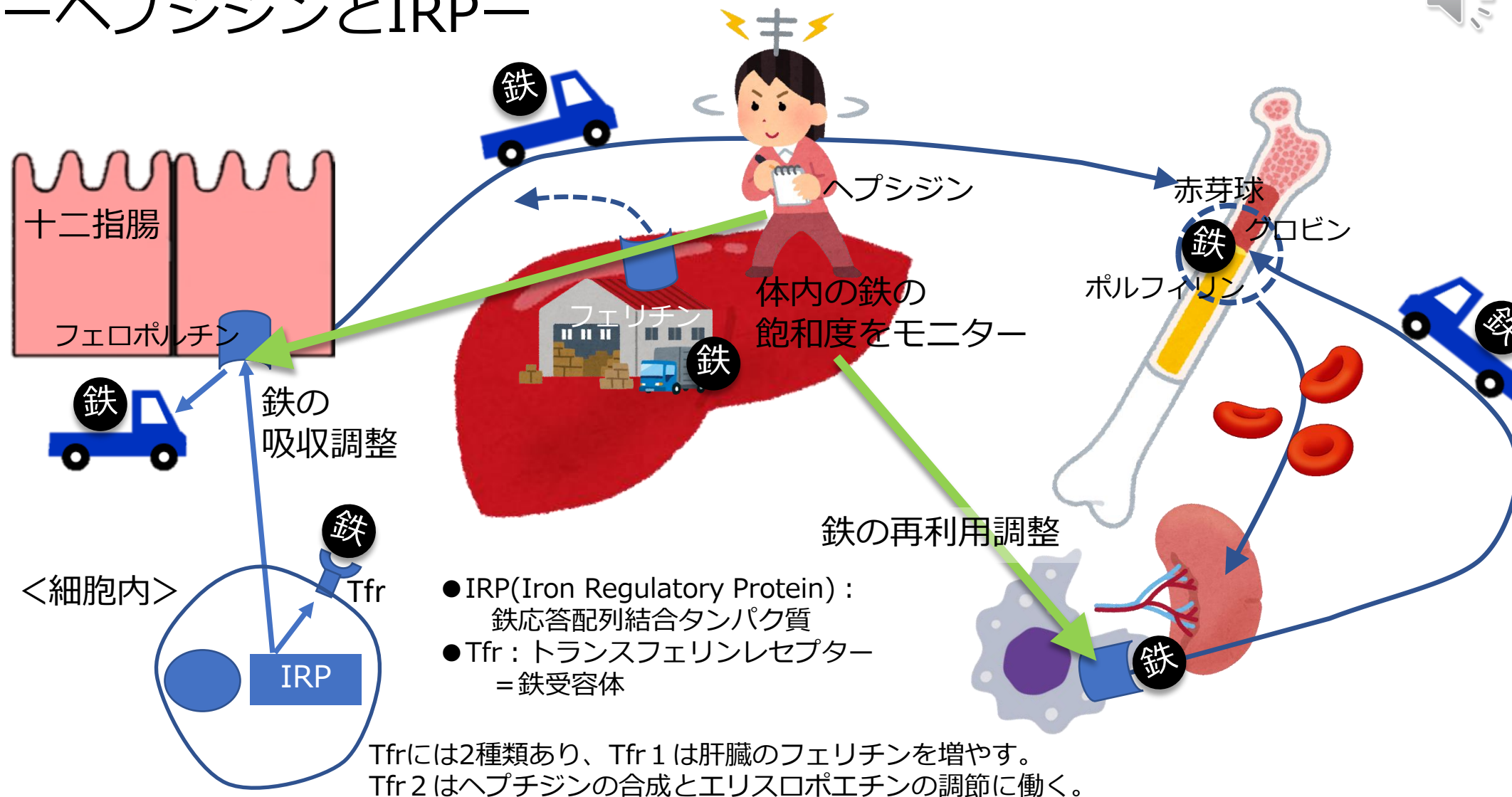
● Fe²⁺ ● Fe³⁺



赤血球の分解と溶血性貧血

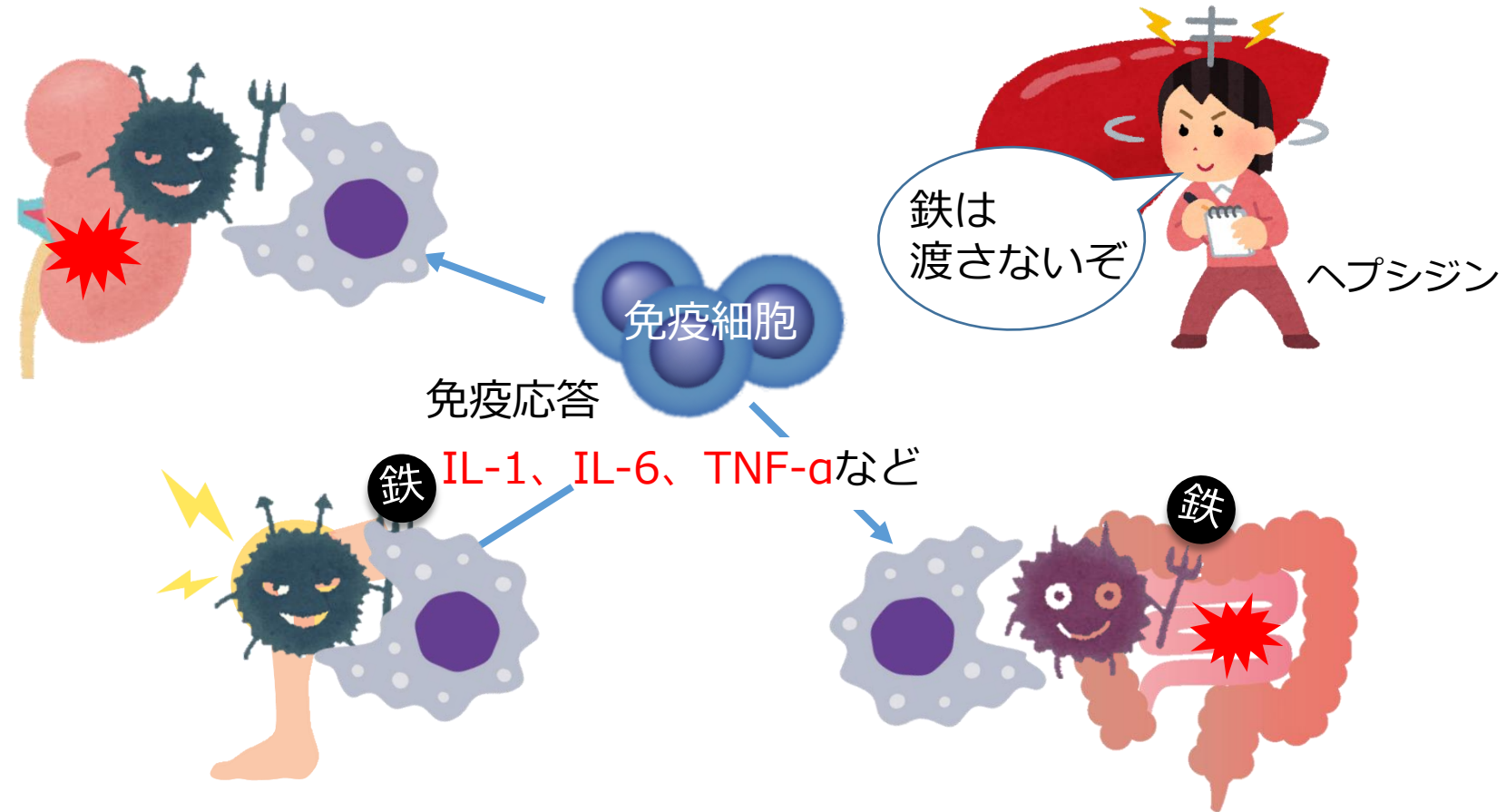


鉄代謝のパラダイムシフト 1 ーヘプシジンとIRPー

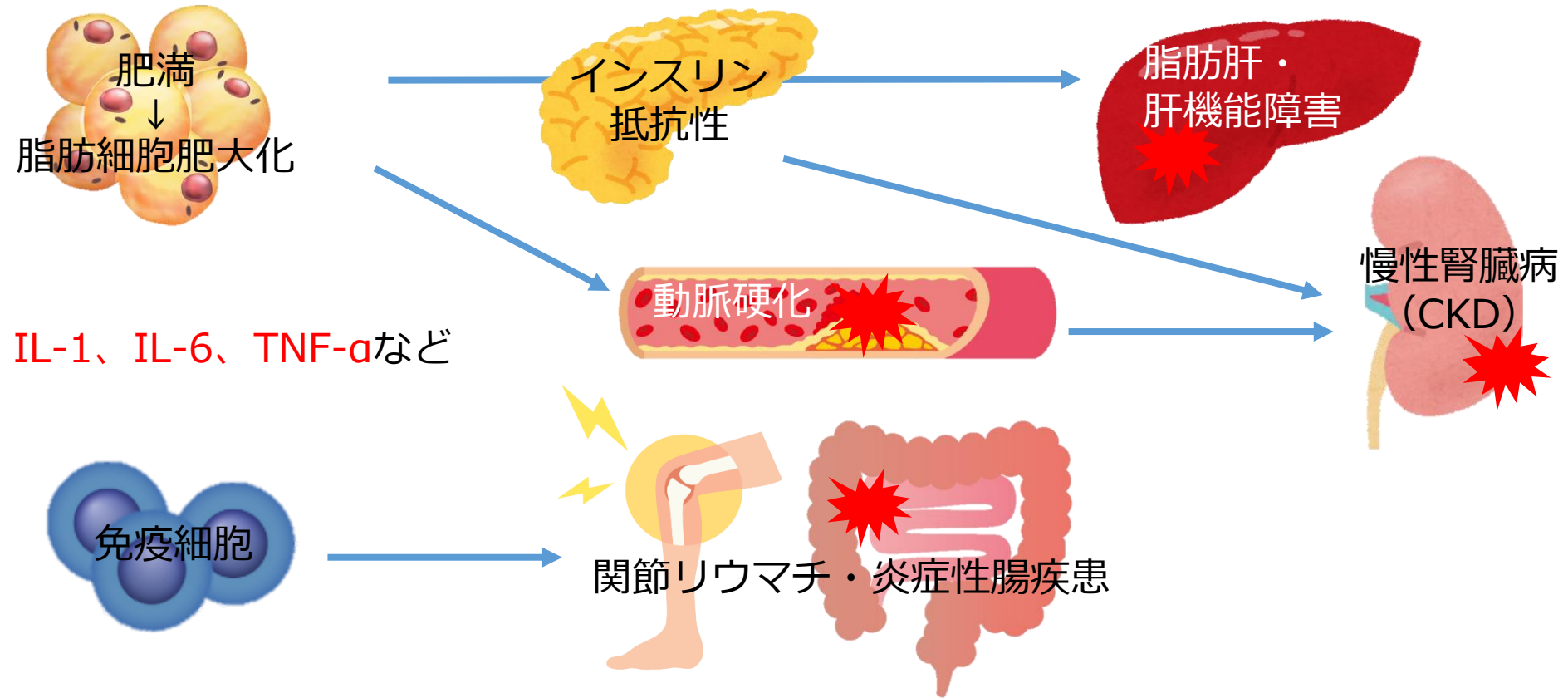


炎症とは、生体の恒常性を構成する解剖生理学的反応の一つであり、恒常性を正常に維持する非特異的防御機構の一員である。炎症は組織損傷などの異常が生じた際、当該組織と生体全体の相互応答により生じる。

炎症の5徴候：発赤、熱感、腫脹、疼痛、機能障害（ガレノスの5徴） <https://ja.wikipedia.org/wiki/炎症>

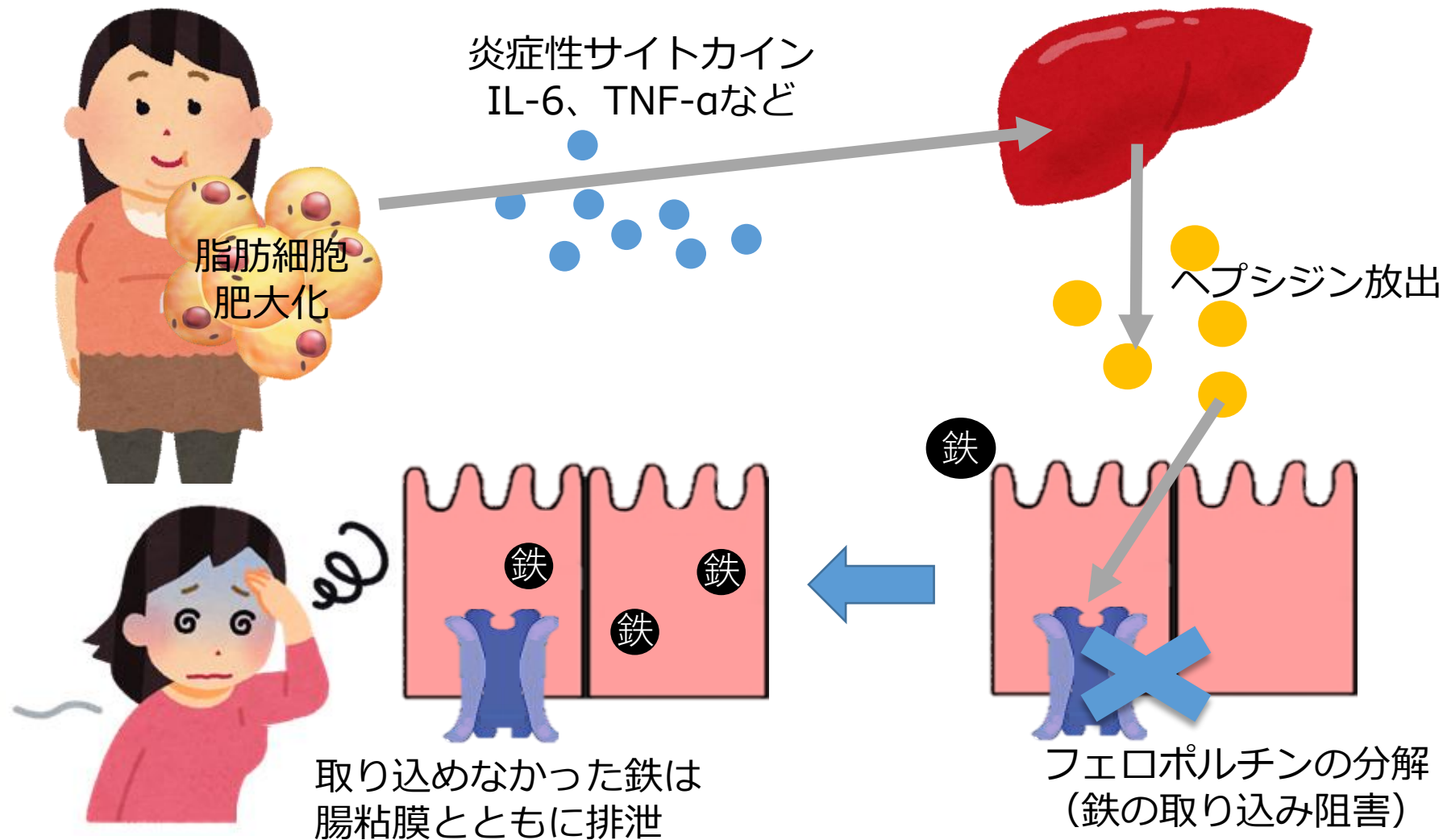


慢性炎症とは、組織異常が解消されているにもかかわらず炎症物質、細胞などの活動が収束しないものを指す。慢性炎症は、認知症、うつ病、心血管疾患、癌、2型糖尿病、アレルギー、喘息などの症状の原因となる可能性がある。また、多くの慢性疾患は炎症に関連しており、その炎症を制御することはしばしば治療の重要な部分である。



糖尿病や高血圧症、高脂血症など肥満に起因する生活習慣病と脂肪細胞から出される炎症性サイトカインとの関係が明らかになってきている。

「肥満であること」自体が、腸管細胞から鉄を吸収しにくい状況を引き起こし、潜在性鉄欠乏や貧血の一因となっている。



Alshawaiyat NM, Ahmad A, Hassan WMNR, Al Jamal HAN. Association between obesity and iron deficiency (Review). Experimental And Therapeutic Medicine. 2021; 22: 1268 一部改変

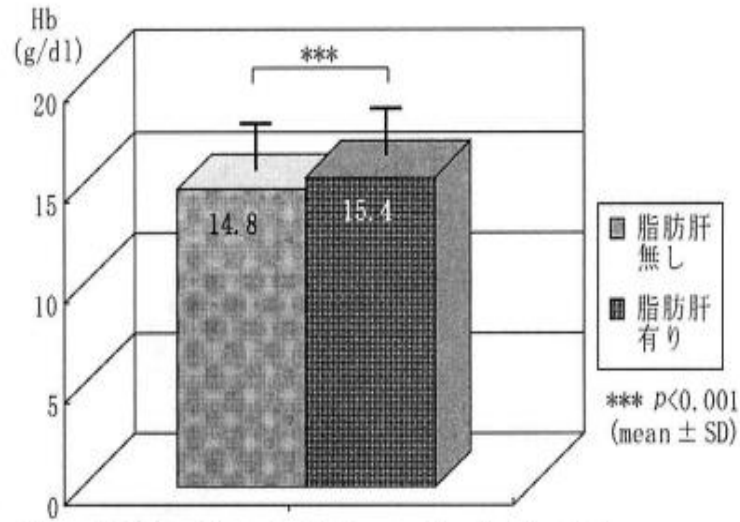


図2 脂肪肝の有無による血中ヘモグロビン値の比較

表1 ロジスティック回帰分析を用いた脂肪肝の関連因子の検討

項目	オッズ比	95%信頼区間	p値
飲酒量	1.075	1.005 - 1.149	0.036
運動量	0.962	0.912 - 1.015	0.157
BMI	1.488	1.436 - 1.541	< 0.0001
血中Hb	1.428	1.300 - 1.569	< 0.0001

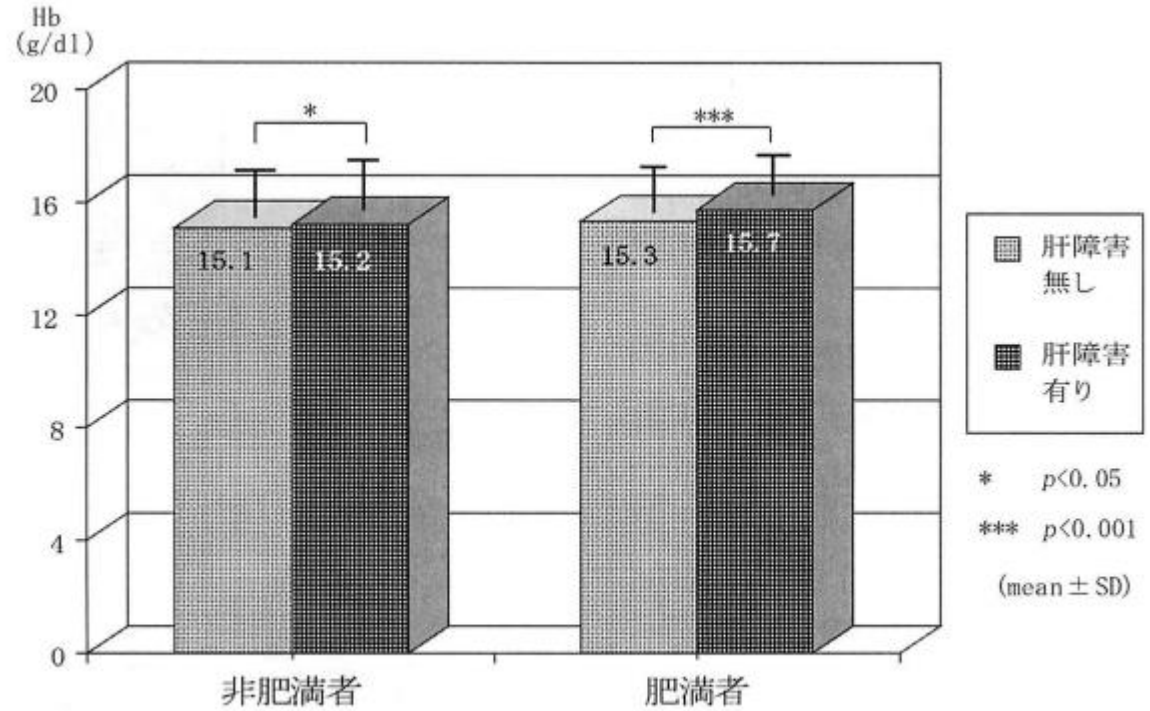


図5 脂肪肝を対象とした非肥満者と肥満者における肝障害の有無による血中ヘモグロビン値の比較

▶ 血中ヘモグロビンは、飲酒量、肥満度とともに独立した脂肪肝の関連因子である

船津和夫 他, 脂肪肝における血中ヘモグロビン値の検討, 人間ドック, 20(1):p.32-37, 2005

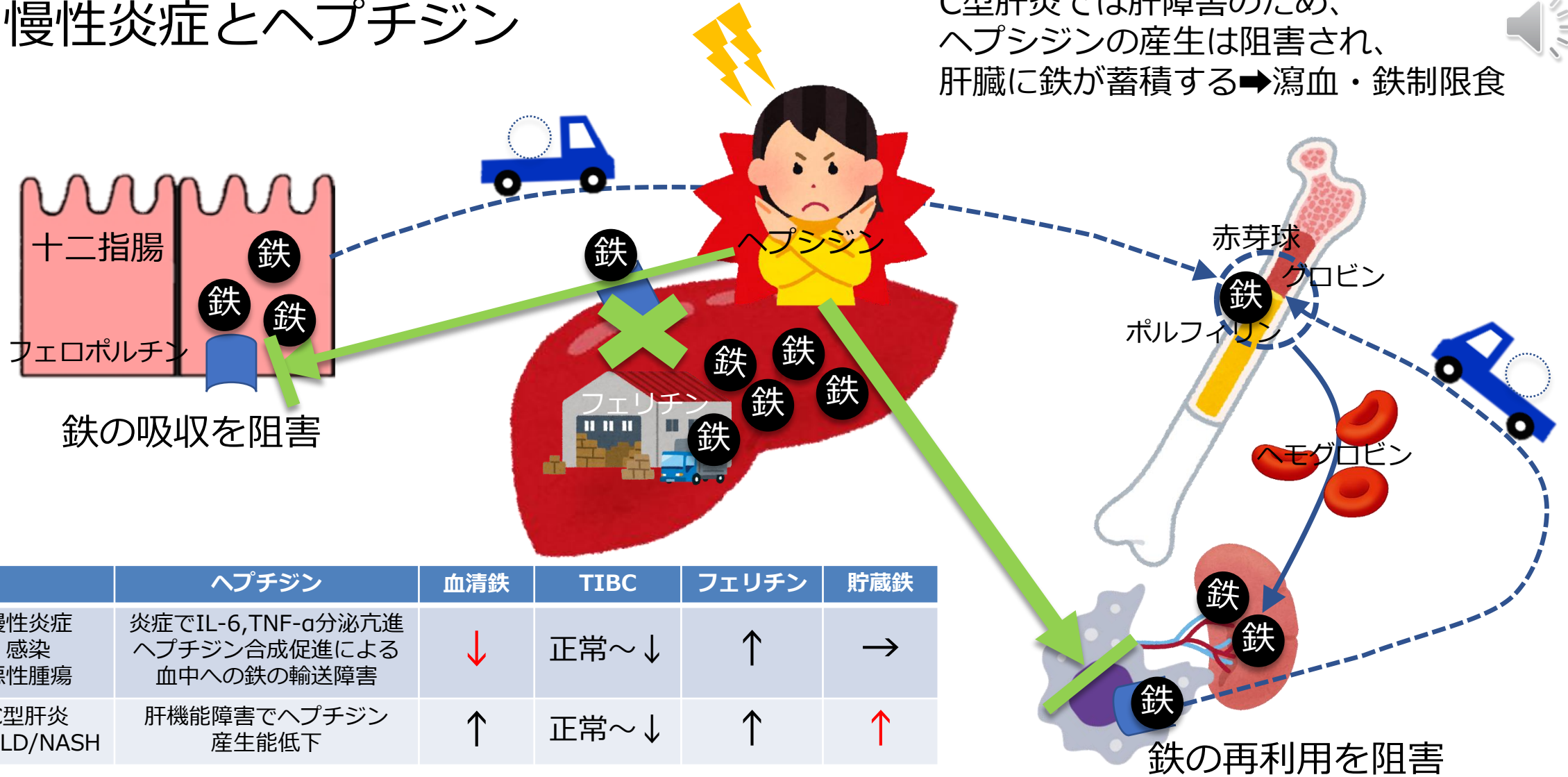
https://www.jstage.jst.go.jp/article/ningendock2005/20/1/20_32/_pdf/-char/ja

同一企業に勤務する20~65歳未満の健康な男性4,247名 (貧血, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 痛風, 肝機能障害で加療中の人ならびにB型あるいはC型肝炎ウイルスマーカー陽性の人を除く)



慢性炎症とヘプチジン

C型肝炎では肝障害のため、ヘプシジンの産生は阻害され、肝臓に鉄が蓄積する⇒瀉血・鉄制限食



	ヘプチジン	血清鉄	TIBC	フェリチン	貯蔵鉄
慢性炎症 感染 悪性腫瘍	炎症でIL-6, TNF- α 分泌亢進 ヘプチジン合成促進による 血中への鉄の輸送障害	↓	正常～↓	↑	→
C型肝炎 NAFLD/NASH	肝機能障害でヘプチジン 産生能低下	↑	正常～↓	↑	↑
鉄欠乏性貧血	体内鉄量不足のため ヘプチジン合成抑制	↓	↑	↓	↓

正常酸素圧



鉄代謝のパラダイムシフト 2 —HIFとエリスロポエチン—



2019ノーベル医学生理学賞
「細胞は低酸素状態をどう検知しているか」

低酸素圧下

HIF-αが安定化し、
増加して核内に入る

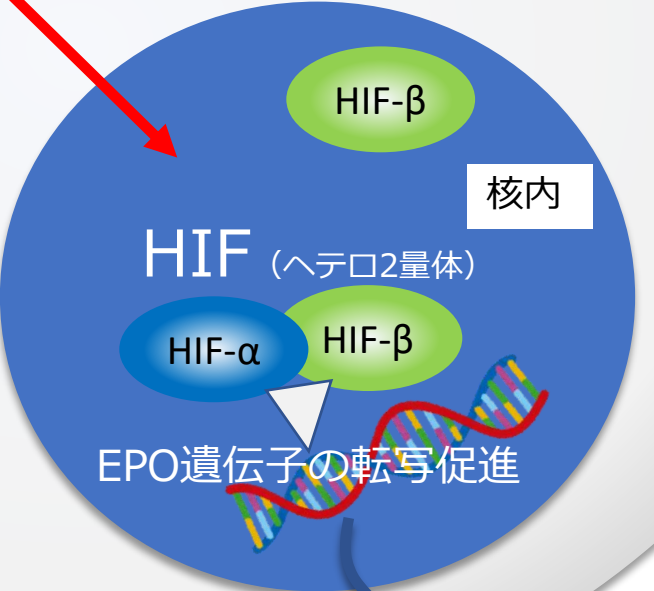
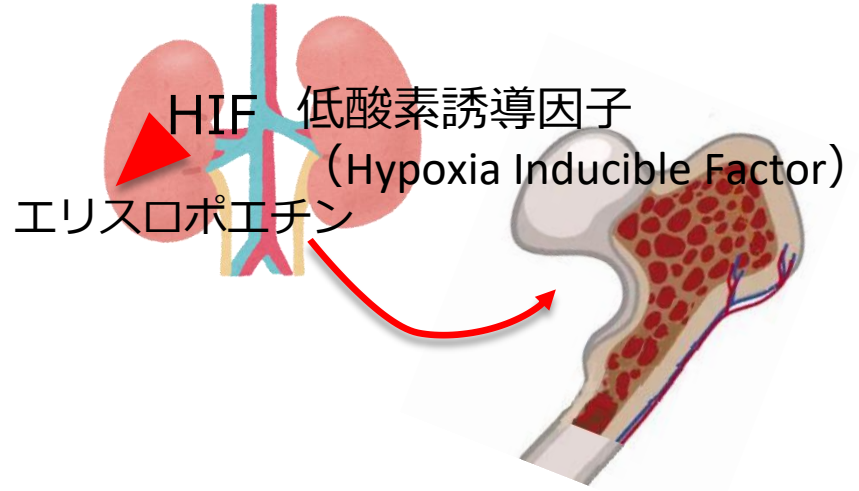


イラスト : https://www.homemate-research-athletic-field.com/useful/19611_athle_011/



※PHD (prolyl hydroxylase domain containing protein : プロリン水酸化酵素)
※HIP-PH (低酸素誘導プロリン水酸化酵素)

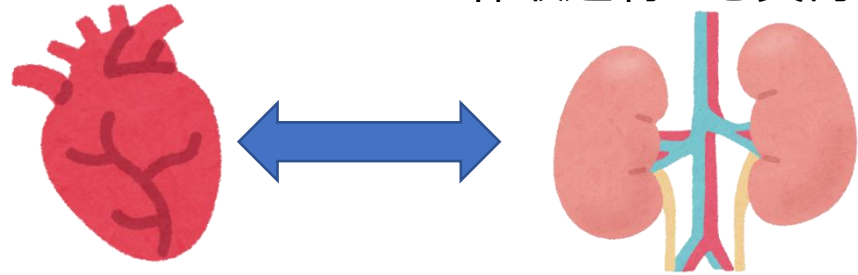
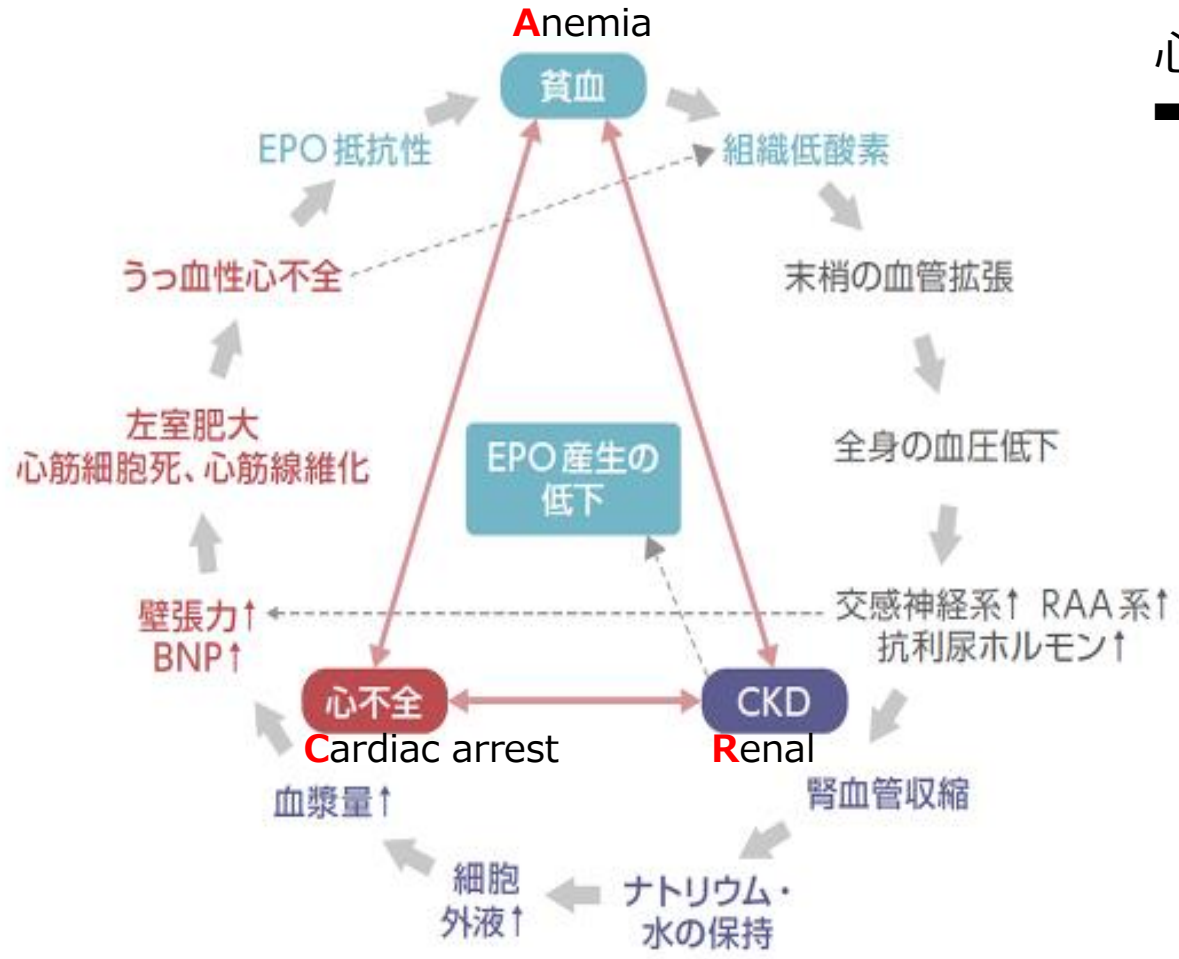
エリスロポエチン (EPO) の産生

HIFはEPO産生だけでなく、鉄代謝に関わる物質の遺伝子発現にも関与する。

CRA (Cardio-renal anemia) 症候群をご存じですか？



心不全 → 心拍出量の低下 → 腎血流量低下 → CKD
 CKD → Naや水分の排出障害 → 体液過剰 → 心負荷増大



HIF-PH阻害剤

- ＜HIF-PH阻害薬を使用する際の注意点＞
- 高用量のESA (erythropoiesis stimulating agent: 赤血球造血刺激因子製剤) からの切り替え直後にHb値の低下が認められることがあるため、Hb値の推移を観察し、用量の調節を行う
 - 鉄を十分に補充し、フェリチン < 100 ng/mL または TSAT < 20 % の状態にならないようにする
 - 悪性腫瘍および網膜出血のリスクが高い患者では定期的な検査を行う
 - 肝機能障害、血栓塞栓症、肺高血圧症、腎嚢胞の拡大などに注意する
 - 悪性腫瘍、網膜病変、虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、深部静脈血栓症など合併症のリスクを評価し、HIF-PH阻害薬適応の可否を慎重に判断する
 - ESA抵抗性がある場合はその原因検索を行い、原因不明または対応が困難な場合にHIF-PH阻害薬への変更を考慮する

図1 心腎貧血症候群におけるダメージの連鎖
 (McCullough PA. Kidney Int Suppl. 2021;11:35-45.の図を一部改変)
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t339/202208/576053.html>

「HIF-PH 阻害薬適正使用に関するrecommendation」日本腎臓学会 2020.9.29版
https://jsn.or.jp/data/HIF-PH_recommendation.pdf

鉄の代謝のまとめ

- 鉄は体内で合成できない。

細菌にも

- 鉄は生命活動を維持するために必須の栄養素であるが、過剰は危険でもある。

