

特集：メンタルヘルスと栄養**わが国における鉄欠乏，鉄欠乏性貧血女性の増加と栄養**

小 阪 昌 明

きたじま田岡病院内科，徳島県医師会女性の貧血対策委員会
(平成24年3月19日受付) (平成24年4月2日受理)**はじめに**

近年わが国では鉄欠乏，鉄欠乏性貧血の女性が増加の一途をたどっている。男性はヘモグロビン（以下 Hb）13g/dl 未満のものがわずかに1%未満であるのに対し，女性は12g/dl 未満のものが20%，徳島県では30%近くで，貯蔵鉄が正常以下に減少した血清フェリチン値25ng/ml 未満のものが60%以上に及んでいる（厚生労働省平成20年度国民健康栄養調査報告）。

BMI からみると男性は戦後，増加傾向をたどり，メタボリック・シンドロームの増加に寄与しているのに対し，女性，とくに20歳代の女性は減少の一途で終戦直後より今の方がやせている。BMI 18.5未満のやせ過ぎの女性は12.2%におよび，米国の3.3%，英国3.0%，豪州1.5%など，先進諸国のなかでも際立って高い。やせ願望の強い女性の鉄欠乏，鉄欠乏性貧血の増加が近年著しく増加している。

鉄欠乏性貧血，鉄欠乏の基本的知識

貧血は「単位容積の血液に含まれている Hb 量が基準値より減少した状態」と定義され，世界保健機関（WHO）では Hb 量の基準値を，小児および妊婦では血液100ml 当たり11g 未満，思春期および成人女性では12g 未満，成人男性では13g 未満としている²⁾。生命維持に必要な酸素を赤血球内の Hb 鉄が結合し全身の組織に運搬しているので，貧血は全身組織への酸素補給の低下をもたらす。

赤血球は骨髄中の造血幹細胞にはじまり，これが赤芽球前駆細胞，赤芽球，脱核した網状赤血球，赤血球へと分化し，末梢血中に放出される。全身を循環し，酸素を

運搬し続けた赤血球はほぼ100日後には老朽化して柔軟性，変形性を喪失し，主として脾臓の網内系にある貪食細胞に貪食されて破壊され，Hb から回収された鉄は貪食細胞内のフェリチンに蓄えられ，ここから毎日造血などに必要な鉄が供給されている。赤芽球から赤血球へ分化，成熟する段階で細胞質に Hb が合成，蓄積されるが，その段階で構成成分の鉄がポルフィリン核内に補給される。赤芽球の成熟・分化段階で鉄が十分補給されないと Hb の合成は低下し，産生される赤血球は Hb 含量の少ない，小型の赤血球になる。これが小球性低色素性貧血，すなわち鉄欠乏性貧血である。

体内の貯蔵鉄は鉄を吸収した十二指腸上皮，肝臓や脾臓の貪食細胞内のフェリチン分子に三価の鉄イオンとして収容されているが，フェリチンの発現は細胞内の鉄の過不足により鉄調節蛋白-鉄反応エレメント（IRP-IRE）システムによって制御され，体内鉄が増加すると産生が亢進し，減少すると低下する。その一部が血液に流出しているので，これを測定することで，体内の貯蔵鉄の状態を判定できる。血清フェリチン1ng/ml は貯蔵鉄8~10mg に換算される。血清フェリチンが25ng/ml 未満は貯蔵鉄が200mg 未満で鉄が欠乏していることを示し，12ng/ml 未満では貯蔵鉄が100mg 未満と鉄の枯渇状態を示している。

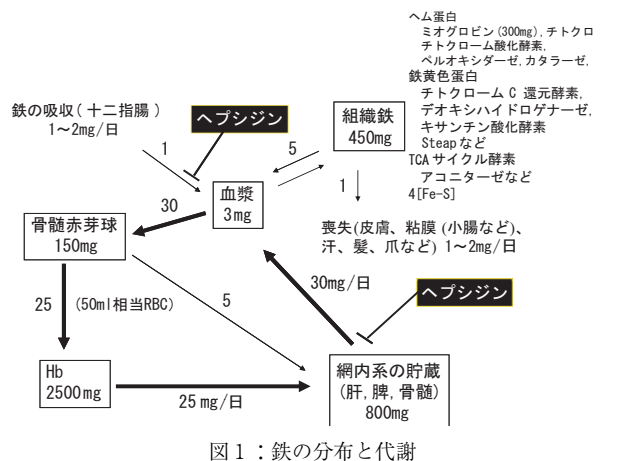
従って鉄欠乏性貧血の診断は小球性貧血（平均赤血球容積 MCV<80fL），血清鉄低値・総鉄結合能高値（TIBC \geq 360 μ g/dl），フェリチン低値（<12ng/ml）を確認することによって行う。

小球性貧血で血清鉄が低値であってもフェリチンが低下していない場合は感染症，悪性腫瘍，慢性炎症性疾患に伴う貧血で，二次性貧血である⁵⁾。これらの疾患では

炎症性サイトカインにより肝臓からの鉄代謝調節因子ヘプシジン産生が亢進し、腸上皮や貪食細胞に存在するフェロポルチンからの鉄の放出を阻害し、鉄の利用障害を起こす。鉄欠乏性貧血とは区別される。

鉄の分布と代謝^{3,4)}

鉄はDNA合成 (DNA合成の律速酵素, リボヌクレオチドリダクターゼ), 酸素の運搬 (赤血球中のHb, 筋肉中のミオグロビン), ミトコンドリアにおけるエネルギー (ATP) の産生に必須の電子伝達系の化学反応 (ミトコンドリア内膜にある呼吸酵素複合体) など, 細胞の増殖や生存, 機能維持に不可欠の元素である。しかし鉄が過剰になるとフェントン反応を介した活性酸素 (Reactive oxygen species: ROS) の過剰産生により細胞内脂質, 蛋白, 核酸の障害, およびTGF-β産生などにより, 肝障害, 心筋障害, 膵臓などの内分泌障害などを引き起こす⁹⁾。このため鉄の体内における量と分布は厳密に制御されている。健常人の体内には, 40~50mg/kgの鉄があり, 赤血球中のHbは0.34%の鉄を含有し, 全血100mlには50mgを含んでいるので, Hb鉄として2,500mg, 網内系 (肝, 脾など) の貪食細胞に貯蔵鉄フェリチンとして800mg, ミオグロビンに300mg, 酸化還元酵素などの組織鉄, および骨髄赤芽球にそれぞれ150mgずつ分布し, これらの間は血中のトランスフェリン結合鉄 (Tf-Fe⁺⁺⁺) の形で運搬され, 体内の閉鎖回路を構築して再利用されている (図1)。



鉄の消化管からの吸収機構^{3,4)}

鉄は主として十二指腸の腸管上皮から吸収されるが, 経口摂取される食品中の鉄のうちヘム鉄は, ヘム受容体および未知の受容体を介したエンドサイトーシスによってヘム含有食品中の鉄の5~25%が吸収され, 非ヘム鉄は三価鉄でpH3よりアルカリ側では不溶性であるため, 胃液の塩酸によって可溶化され, ビタミンCおよび十二指腸粘膜細胞表面のチトクロムBによって二価鉄に還元され二価金属トランスポーター (divalent metal transporter 1: DMT1) を介して腸管細胞内に吸収される (図2)。非ヘム鉄は食品中の3~5%が吸収されるのみである (表1)。出血で失う以外には鉄を積極的に排

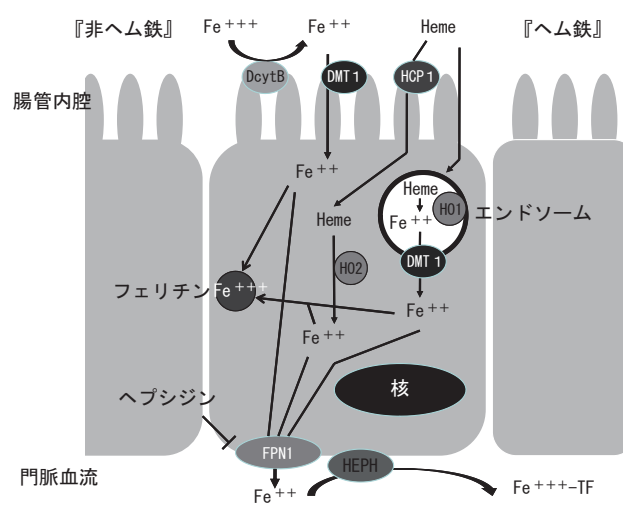


図2：十二指腸上皮における鉄吸収機構
Fe⁺⁺⁺：三価鉄, Fe⁺⁺：二価鉄, DMT1：二価金属イオントランスポーター-1, DcytB：十二指腸チトクロムB, HCP1：ヘム運搬蛋白, HO1：ヘム酸化酵素1, HO2：ヘム酸化酵素2, FPNI：フェロポーチン, HEPH：ヘフェスチン, Fe⁺⁺⁺-TF：鉄結合トランスフェリン (血清鉄)

表1：食事の鉄吸収率 (Monsen et al.)

貯蔵鉄量 (mg)	0	250	500	1000
ヘム鉄吸収率 (%)	35	28	23	15
非ヘム鉄吸収率 (%)				
A. 鉄利用の低い食事	5	4	3	2
B. 鉄利用が中等度の食事	10	7	5	3
C. 鉄利用が高度な食事	20	12	8	4

A：肉, または魚 (赤身, 生) <30g, または VC<25mg
B：肉, または魚 (赤身, 生) 30~90g, または VC25~75mg
C：肉, または魚 (赤身, 生) >90g, または VC>75mg
または肉または魚30~90g+VC25~75mg

泄する機構はないことから生体内で利用される鉄の調節は消化管からの鉄吸収と網内系の貯蔵鉄からの放出に依存しており，毎日の皮膚，粘膜，汗，髪，爪などからの喪失量に匹敵する1～2mg/日の鉄を十二指腸から吸収するのみで充足している。生体内の鉄が欠乏すると鉄吸収に関わるチトクロームB，DMT1の発現は上昇しているが，食品中の鉄が不足や，H. pylori などによる萎縮性胃炎⁸⁾の存在は鉄の吸収を低下させ，喪失量を補完できない。

わが国における鉄欠乏，鉄欠乏性貧血の現状

厚生労働省が毎年施行している国民栄養調査の成績⁶⁾，日本赤十字社の血液事業¹²⁾における献血不適格者の成績から鉄欠乏，鉄欠乏性貧血の女性が，とくに月経周期のある10-40歳代の女性において増加していることが明らかにされている。

平成22年度に徳島県血液センターにおける献血申込者のHbの分布をみると，図3のごとく男性でHb13.0g/dl未滿のものはわずか3.3%であるのに対し，女性のHb12.0g/dl未滿は23.0%と，きわめて貧血状態の女性が多いことがわかる。献血の現場では献血後の貧血の増悪を危惧して400ml献血はHb12.5g/dl未滿であると献血を断っているが，これを含めると40.2%が献血できていない状況である。

平成17年度以降日本赤十字社の血液事業の成績¹²⁾で，男性の13g/dl未滿のものがわずかに1%前後であることに

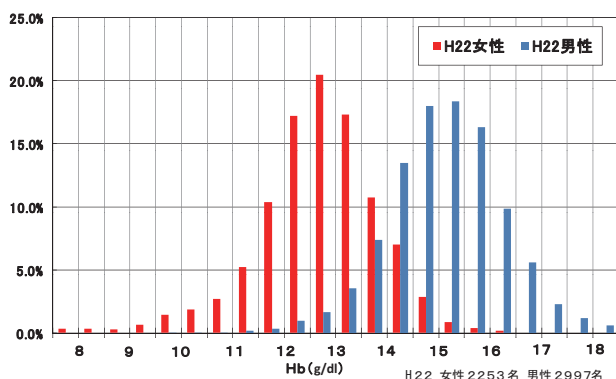


図3：献血者のHbの分布
平成22年度上半期徳島県赤十字血液センター

比べ，Hb12.0g/dl未滿で献血できなかった女性はほぼ20%近くとこの6年間変わっていない(図4)。徳島県の血液センターの成績では28%，一時36%に及んだが，最近でも23%と，全国的な傾向より多い。年代別にみると図5に示すごとく，20歳代で22%，30歳代で33%，40歳代25%と，この年齢層に集中している。

次に，国民健康栄養調査の成績⁶⁾から鉄欠乏の頻度を血清フェリチン値からみると，図6のごとく，15ng/ml未滿の貯蔵鉄が枯渇したものの比率は，男性で平成16年以來3-4%で，とくに20-40歳代では1-2%できわめて少なく，フェリチン25ng/mlの貯蔵鉄不足状態にある者の頻度をとって7-8%で全体的に鉄不足にはなっていない。これに対して女性では貯蔵鉄の枯渇したものは20-24%にのぼり，貯蔵鉄不足者は25-30%もいるこ

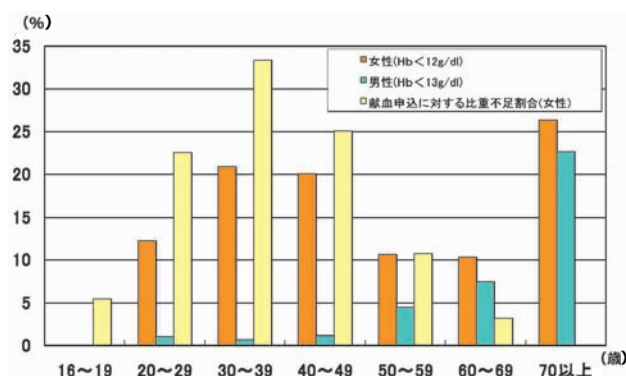


図4：献血受付者数に対する貧血のため献血できなかった者の比率
平成17-22年血液事業成績(徳島県赤十字血液センター)

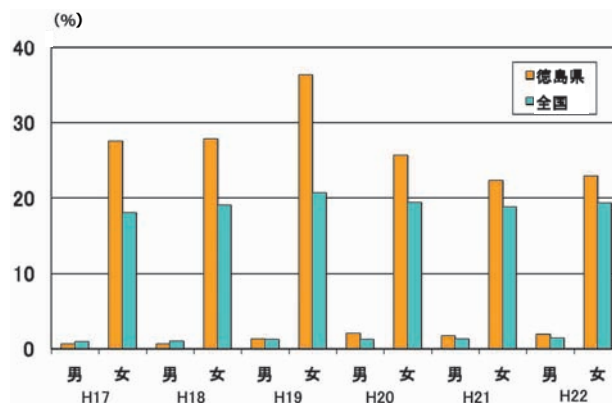


図5：女性の年代別貧血の分布
平成20年国民健康・栄養調査報告(厚生労働省)

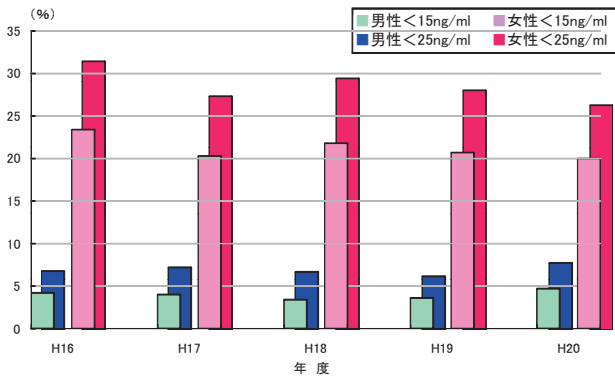


図6：年度別血中フェリチン低値者の比率
平成16-20年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）

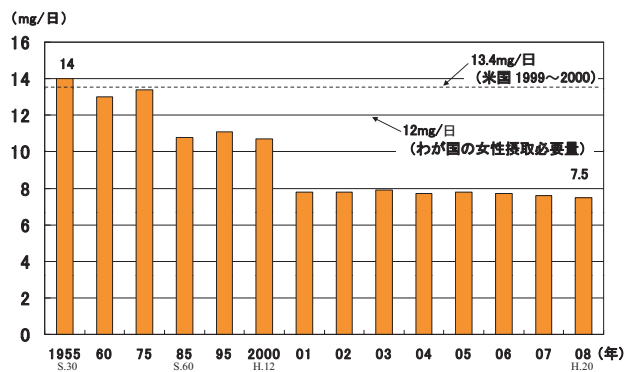


図8：わが国の女性の鉄摂取量の年次変化
平成20年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）

とになる。これを年代別にみても、図7のごとく20-40歳代で40~48%、鉄不足者は実に58~62%と、過半数が鉄不足~枯渇状態にある。因に閉経後の50歳代以降になると、鉄枯渇者の頻度は5~12%と、減少し男女差がなくなる。

さらに国民健康、栄養調査の成績から鉄の摂取量をみると、図8にみるごとく昭和50年までは12g/日で、所要量が満たされているが、平成12年を境にその摂取量は8g/日まで減少しており、その傾向は現在も続いている。

これらの成績から女性の鉄欠乏、鉄欠乏性貧血の最近の増加は月経による出血による鉄の喪失で、これが食品によって補給されなくなっていることによると考えられる。

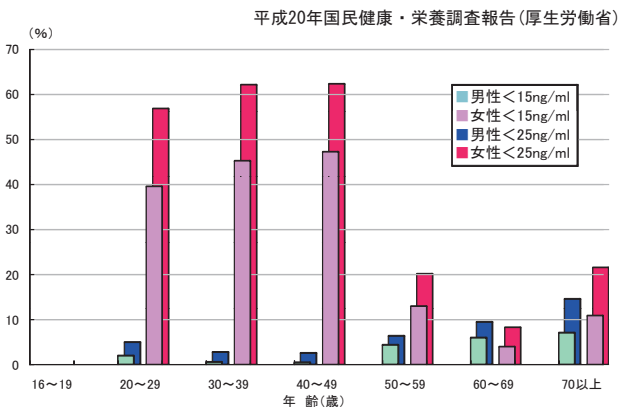


図7：年代別血中フェリチン低値者の比率
平成20年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）

臨床症候

赤血球はそのヘモグロビンに酸素を結合し、全身の血管内を循環して全身組織に酸素を供給している。酸素は生命の維持、活動に必要なエネルギーであるアデノシン三リン酸 (ATP) を効率よくつくるために必須である。酸素が十分ある状態では、食品中から吸収されたブドウ糖が代謝され、ピルビン酸になり、エネルギー産生工場であるミトコンドリアでアセチル CoA を経て TCA サイクルに組み込まれ、基質から水素や炭素を取り出して酸素に渡されるが、この過程でエネルギー ATP がつくられる。いわゆる好気性解糖である (図9)。酸素のない嫌気性解糖ではブドウ糖1モルからわずか2モルの

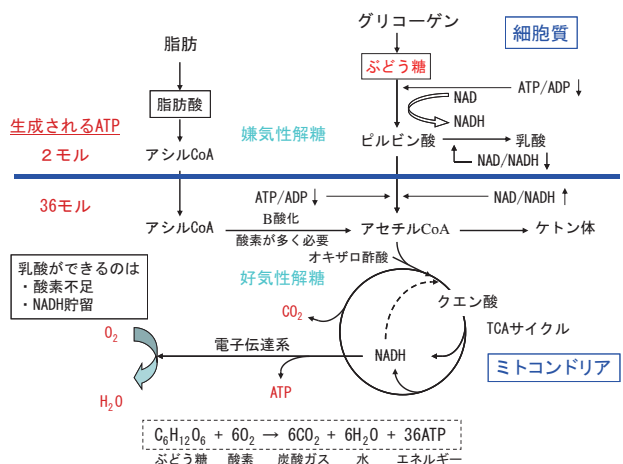


図9：細胞内でエネルギー ATP ができる仕組み：酸素が必要な理由

ATP がつくられるのみであるが，酸素が利用できる有酸素状態では36モルの ATP がつくられる。すなわち酸素不足状態ではわれわれの体はエネルギー不足状態に陥ることになる¹¹⁾。

動悸，息切れ，頭痛，めまい，倦怠感，易疲労感，集中力低下などは，エネルギー不足の症状であり，少ない Hb で酸素を全身に搬送するために生じる症状である。鉄欠乏性貧血が徐々に進行した場合には貧血状態に体の方が順応し自覚症状のないことも多い。鉄剤の投与などで加療して初めて改善前の体調不良に気づくことも多い。

他覚的には顔面・眼瞼結膜の蒼白，そして舌炎，咽頭炎による嚥下困難や Plummer-Vinson 症候群，爪の変形・脆弱化など組織鉄の欠乏による皮膚，粘膜障害も起こる。

鉄の不足は神経伝達物質の合成に必要なモノアミン酸化酵素の低下，海馬，前頭葉などにおけるチトクローム酸化酵素の低下も引き起こし，小児では発達，発育障害，易刺激性の亢進，注意力の低下，情緒障害，学習障害，異食症など，成人でも易疲労感，いらいら感，活力低下，運動能の低下，異食症，むずむず足症候群などの神経精神症状が起こる。

鉄摂取不足を改善するための対策

最近のメタボリック症候群の予防や徳島県の糖尿病死亡率全国一位のプロバガンダの状況における食事は，鉄の摂取には不利な状況である。ヘム鉄を多く含む赤身の肉や魚の消費量は減少している。また食事形態も時間と手間を省いた外食や惣菜などを買い求めて食べる中食が多くなり，鉄を含む食事の摂取は減少してきている。

BMI からみると男性は戦後増加の一途をたどり，メタボリック症候群の増加に寄与しているのに対し，女性，とくに20歳代の女性は減少の一途で終戦直後より今の方がやせている。BMI 18.5未満のやせ過ぎの20歳代女性は12.2%に及び，米国の3.3%，英国3.0%，豪州1.5%など，先進国の中でも際立って多い。

鉄摂取不足を解消するには，鉄含有食品の摂取を増やすことが一番近道であるが，上記のような状況ではあまり期待できない。とりあえずは広報活動により国民全体

に鉄欠乏に対する意識づけをはかる必要がある。もうひとつは内田らが以前から提唱¹⁾してきたように食品に鉄を添加する方法である。米国では穀類，シリアルに鉄添加が義務づけられ，貧血の頻度は減少してきているという⁷⁾。英国でも小麦粉100g に1.65mg の添加，スウェーデンでは小麦粉100g あたり6.5mg が添加され，月経のある女性の鉄欠乏性貧血は減少している。フィリピンでは米に，ベネズエラでは小麦粉に，ヴェトナムではソースにそれぞれ鉄が添加され，貧血の頻度が半減している。わが国でも食品への鉄添加が考慮されるべきである。

おわりに

男女共同参画社会が唱えられ，女性の社会進出は目覚ましいが，「何となく気だるい，気が進まない，活力がない，集中力が上がらない，眠気」などの貧血症状を呈しているようでは日本社会における資源の喪失であり，国をあげて鉄の摂取不足を解決する積極的な対策をとる必要がある。

文 献

- 1) 内田立身：日本人女性の貧血。最近の動向とその成因。臨床血液，45：1085-1089，2004
- 2) Beutler, E., Waallen, J.: The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood, 107：1747-1750，2006
- 3) Andrews, N. C.: Forgoing a field the golden age of iron biology. Blood, 112：219-230，2008
- 4) Donovan, A., Roy, C. N., Andrews, N. C.: The ins and outs of iron homeostasis. Physiology, 21：115-123，2006
- 5) Weiss, G., Goodnough, L. T.: Anemia of chronic disease. N. Engl. J. Med., 352：1011-1023，2005
- 6) 健康・栄養情報研究会 編：国民・栄養の現状。平成17-20年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より。第一出版，東京，2008-2011
- 7) Zimmermann, M. B., Hurrell, R. F.: Nutritional iron deficiency. Lancet, 370：511-520，2007

- 8) Annibale, B., Capurso, G., Martino, G., Grossi, C., *et al.*: Iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection. *International J antimicrobial agents*, **16**: 419-557, 2000
- 9) 堀田知光, 押味和夫 編: Iron overload と鉄キレート療法. メディカルビュー社, 東京, 2007
- 10) Beaumont, C.: Heme/Fe-S intimacies make RBCs blush. *Blood*, **110**: 1085-1086, 2007
- 11) 三村芳和 著: 酸素のはなし. 生物を育ててきた気体の謎. 中公新書1925, 中央公論新社, 東京, 2007
- 12) 日本赤十字社血液事業部 編: 血液事業の現状. 平成22年統計表. 日本赤十字社, 東京, 2010

The prevalence of iron deficiency and iron-deficiency anemia in Japanese women and the recommendation to prevent and control them

Masaaki Kosaka

Department of Internal Medicine, Kitajima-Taoka Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Iron is an essential metal required as a cofactor in proteins that transfer electrons and maintain systemic oxygen delivery to produce generous ATP for quality of life. Data of Japan National Health and Nutrition Examination Survey and Database of deferral rate in 400ml blood donation from Japanese Red Cross revealed that one fourth of women menstruating in twenties to forties has indisputably iron-deficiency anemia and more than a half of them were in iron deficiency state.

The evidence resulted from their recurrent blood loss through menstruation, insufficient dietary iron intake, or both. To replenish their body iron shortage, it is urgently needed to let them recognize the present evidence and improve their nutrient supply. Moreover, The Ministry of Health, Welfare and Labor should take some definite actions to keep the nation-wide healthcare.

Key words : Iron deficiency, Iron-deficiency anemia, Iron metabolism, Erythropoiesis, Premenopausal women