

鉄欠乏性貧血の発症要因に関する研究

第 1 編

尿中鉄排泄の臨床的並びに実験的検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

中 西 徳 彦

(平成 3 年 3 月 22 日受稿)

Key words : iron deficiency anemia, urinary iron excretion

緒 言

鉄欠乏性貧血の原因としては従来より失血、胃切除後などの吸収不全、妊娠・成長に伴う鉄需要の増大などがあげられている¹⁾が、実際には明確な出血源とか原因となる病態が不明の症例があり、かかる場合には小球性低色素性貧血、血清鉄低値をよりどころとして鉄欠乏性貧血と診断し、経口あるいは静注鉄剤が投与されている。また本疾患には鉄剤にて容易に治癒するものから一旦は軽快するが再発を繰り返すもの、さらには鉄剤にて完全には改善しないものまで、その病態・経過は多様である。かかる鉄欠乏性貧血のうち、でき得る限りの出血源の検索、吸収不良を起こすような消化管疾患の有無の検索など臨床的な原因追及を行ってもなお原因の明らかでない症例群が存在し本態性低色素性貧血として一括されており、鉄欠乏性貧血の約 10% を占めている¹⁾。

一方、生体内の鉄のバランスは主に糞便及び胆汁を介した排泄と腸管からの吸収により微妙に調節されると考えられ²⁻⁵⁾、出血以外の鉄排泄亢進による鉄欠乏性貧血についての報告はほとんど見あたらない。ところで、Conrad and Crosby⁶⁾ は 1963 年に腸粘膜が鉄排泄に関与していると報告し、かかる観点から教室の木村は消化管粘膜における鉄代謝を検討し、腸組織に存在する非ヘミン鉄が鉄吸収のみならず鉄排泄にも重要な要因となり⁷⁾、また本態性低色素性貧

血患者では胃液中の排泄鉄量が鉄剤治療にて貧血が改善した後に鉄剤による影響のない状態で正常人に比し増加を認めたことなどから^{8,9)}、鉄の吸収及び排泄を支配する一元的な機構として粘膜平衡 mucosal equilibrium を想定し、その破綻による貧血、すなわち鉄漏出性貧血 iron-losing anemia の存在を示唆した⁸⁻¹³⁾。さらに教室の宮田¹⁴⁾は、胃液と尿中への鉄排泄の変動が密接な関連を有するという事実^{10,11)}から考察された、鉄剤の静脈内単回投与後の血清鉄及び尿中鉄量の変動により尿中への鉄排泄状況を判定する鉄排泄試験^{12,13)}をさらに詳細に検討し、本態性低色素性貧血で再発を繰り返す難治例では易治例や正常例に比し尿中鉄排泄の亢進を認め、難治例の多い鉄漏出性貧血の一因として尿路系からの鉄排泄の機序の重要性を示唆した。

そこで著者は、従来から本態性と言われている難治性鉄欠乏性貧血の病態における尿中鉄排泄の関与を解明する目的で、本編では尿中への鉄排泄に影響を及ぼす因子を、まず当科における鉄欠乏性貧血の入院及び外来患者について鉄排泄試験の成績と各種血液生化学検査との関連について検討した。さらに、鉄欠乏、鉄過剰及び腎障害ラットを作成し、各種鉄剤及び鉄飽和トランスフェリン、鉄イオンを投与しその尿中への鉄の排泄状態について検討した。

対象と方法

1. 臨床的検討

1) 対象症例

岡山大学第2内科を受診した鉄欠乏性貧血患者のうち鉄排泄試験を施行し得た32例(男性6例, 39.0±14.1歳, 女性26例, 35.3±14.3歳)を対象に選んだ。病歴及び検査所見より明らかな基礎疾患のみられなかった本態性鉄欠乏性貧血症例は18例であり, そのうち再発を繰り返した症例は6例であった。基礎疾患を有したものでは胃切除後4例, 消化性潰瘍2例, 婦人科疾患3例, 慢性扁桃腺炎2例, 甲状腺機能低下症1例, 胃憩室1例であった。初診時Hb値は男8.5±2.1, 女8.4±2.0 g/dlであった。

2) 臨床検査

かかる症例に教室で考察された鉄排泄試験^{12,13)}を実施した。すなわち, 早朝空腹時に含糖酸化鉄を鉄量として10mg静注し, 投与後15, 30, 60, 120分で採尿し, また30, 60分後に血清鉄を測定し, 鉄剤負荷後30分から60分の間の尿中鉄排泄量と, 負荷後30分と60分の血清鉄の平均値の比をとって, これを鉄排泄指数と命名した。かかる指数と各種血液生化学検査成績との相関係数を求めることによりその関連を検討した。

2. 動物実験

1) 材料

実験動物には, Wistar 系雄性ラット5週齢(体重120~150g)を用い, 鉄負荷のための鉄剤としては含糖酸化鉄(Fesin[®], 吉富製薬), コンドロイチン硫酸鉄(Buruta[®], 大日本製薬), FeCl₃及びラットトランスフェリン鉄を, また腎障害モデル作製のために Puromycin aminonucleoside (Sigma 社製)を用いた。

rat transferrin (Inter-cell technology INC. New Jersey)の⁵⁹Feによる標識は, Renwoude¹⁵⁾の方法により行った。すなわち非放射性鉄を分離するため, transferrin 5mgに0.1M Tris chloride (pH 8) 0.5ml, アスコルビン酸4mgを加え混和し, さらに0.5M NaH₂PO₄ (pH5.1)を加えてpH5.8にした。37℃にて30分間 incubation した後, 0.25M Tris chloride pH8.0/10 μM NaHCO₃で透析して apotransferrin を得

た。次に, ⁵⁹FeCl₃ (Amersham) 100μCi, 100 mM disodium nitrilotriacetate を apotransferrin に加え室温で1時間 incubation した後, 0.15 M NaCl/0.02M Tris chloride pH7.4にて透析した。また, ⁵⁹Fe 標識コンドロイチン硫酸鉄は大日本製薬より供与されたものを用い, その標識された放射活性は1.33μCi/mgFeであった。

2) 方法

(1) 各種鉄投与による尿中排泄鉄量の測定法

含糖酸化鉄, FeCl₃, トランスフェリン鉄, コンドロイチン硫酸鉄の4種の鉄剤をラットの尾静脈より静注し, それぞれ4時間後に屠殺し採血・採尿した。なお代謝ケージでの採尿では糞便中の鉄の混入が著しいためあらかじめ尿道を結紮し, 静注4時間後の尿を開腹して膀胱穿刺により採尿した。含糖酸化鉄及びFeCl₃投与の際の尿中鉄の測定は松原による国際標準法改良により¹⁶⁾, またトランスフェリン鉄とコンドロイチン硫酸鉄量は⁵⁹Feの放射活性より測定した。

(2) 各種鉄貯蔵状態における含糖酸化鉄の尿中排泄鉄量について

対象動物を4群に分け, 無処置対象群をA群とした。B群は尾静脈より血液1mlを隔日に計6回瀉血し鉄欠乏群を作製した。C群は含糖酸化鉄を鉄量として1mg/dayを10日連続腹腔内投与して鉄過剰群を作製し, D群はOlson¹⁷⁾らの方法に準じて Puromycin aminonucleoside (PA) 15mg/100g体重を静注し腎障害群を作製し, 投与後8~10日に実験に供した。

かかる4群のラットに対し含糖酸化鉄0.02mg/100g体重を尾静脈より静注し4時間後に採血・採尿した。なお含糖酸化鉄の投与量はヒトにおける鉄排泄試験での投与量を体重換算して決定した。また投与した鉄剤の尿中排泄の指標には, 4時間での尿中鉄濃度×尿量を血清鉄濃度で除したものを Fe clearance として用いた。その他肝, 腎, 脾での鉄の動態を観察する目的で, Pentobarbital sodium 5mg/100gBW腹腔内投与で麻酔したのち腹壁を十字に切開し腹部臓器を露出し, 下大静脈より採血したのち可及的速やかに門脈にエラストー針を挿入し, 生理食塩水30~40mlにて肝臓を灌流して肝臓内の血液を

取り除いた。貯蔵鉄量の指標として肝臓内鉄量を Brückmann and Zondek 法¹⁹⁾により求めた。すなわち、摘出した肝臓を即座にヘパリン加生理食塩水にて洗浄し可及的に血液を除去し、その肝臓組織 1 g を正確に計量し、飽和ピロリン酸ソーダ 1 溶と 20 g/dl 三塩素酢酸溶液 2 溶を使用前に混合した液 (ピロリン酸 TCA) 10ml を加え、十分にホモジナイズした。これを 24 時間放置した後、沸騰水中にて 10 分間加温し、放冷後遠心分離し上清をとり、さらに残渣にピロリン酸 TCA 10ml を加えて沸騰水中で再び 10 分間加温後、遠心分離しその上清を集加し 25ml とした。その 4 ml に飽和酢酸ソーダ 0.5ml を加え、ついで新調した 4 g/dl アスコルビン酸 0.3ml を加えた。さらに 1 g/dl の o-phenanthroline メチルアルコール溶液 1 ml を加え、37°C 1 時間放置し発色させたのち吸光度計を用いて 510nm にて比色定量した。

腎機能の指標として、尿蛋白濃度、血清アルブミン、血清クレアチニンを求め、その他末梢血液像をはじめ LDH, GOT, GPT, 総ビリルビンなども比較検討した。尿蛋白濃度はローリー法により比色定量した。

結 果

1. 鉄欠乏性貧血における鉄排泄試験の臨床的検討

鉄排泄試験において求められた指数がどのような臨床的意義を持つかを追求する目的で、鉄排泄指数と各種血液生化学検査成績との相関係数を求めたところ、血清クレアチニンとは正常範囲内における変動として表 1 及び図 1 (a) に示すごとく $r=0.97$ の強い正の相関が認められ、また血清アルブミンとは図 1 (b) のごとく $r=-0.86$ と強い負の相関が認められた。さらに網状赤血球の比率、血清総ビリルビンとの相関係数も各々 0.55, -0.61 と高かったが、統計学的に有意なものとは考えられなかった。一方、治療前の貧血の状態や鉄代謝の各指数とは一定の関係は示さなかった。

2. 動物実験

1) 正常ラットにおける各種鉄投与による尿中鉄の変動

鉄代謝に及ぼす鉄剤の影響を検討したところ、まず正常ラットにおいては投与した各種鉄のうち含糖酸化鉄は図 2 (a) のごとく dose depen-

表 1 鉄欠乏性貧血患者における各種血液生化学検査成績と鉄排泄指数との相関

●血液学的検査成績との関連

	RBC	Hb	Ht	Ret
症例数 (n) =	32	32	32	16
相関係数 (r) =	-0.13	-0.34	-0.33	0.55

●鉄代謝検査成績との関連

	s-Fe	TIBC	Sideroblast (%)	Ferritin
n =	32	14	12	12
r =	-0.46	-0.08	-0.43	-0.32

●血液生化学的検査成績との関連

	GOT	Bil	T-P	Alb	T-cho	BUN	s-Cr
n =	16	13	11	10	21	9	6
r =	0.44	-0.61	-0.19	-0.77*	0.14	-0.39	0.97*

各種臨床検査値は原則として治療前の値を求めた。血液生化学検査はいずれも正常範囲内での変動で異常値を示したものはなかった。(* $p<0.01$)

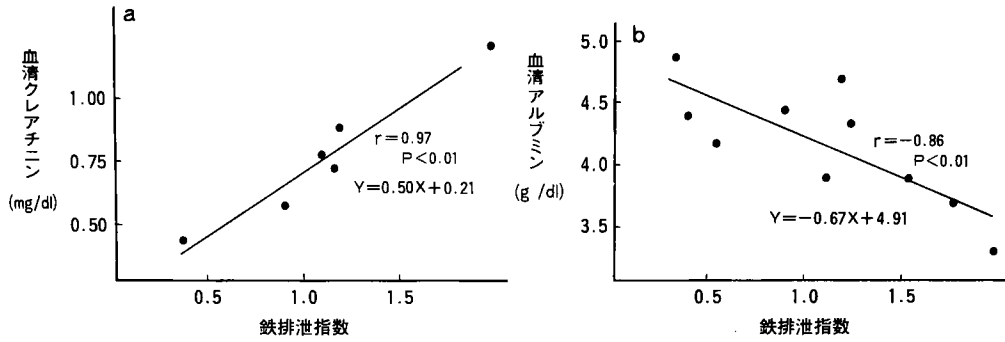


図1 本態性鉄欠乏性貧血患者における鉄排泄指数と血清クレアチニン (a), 血清アルブミン (b) の関連

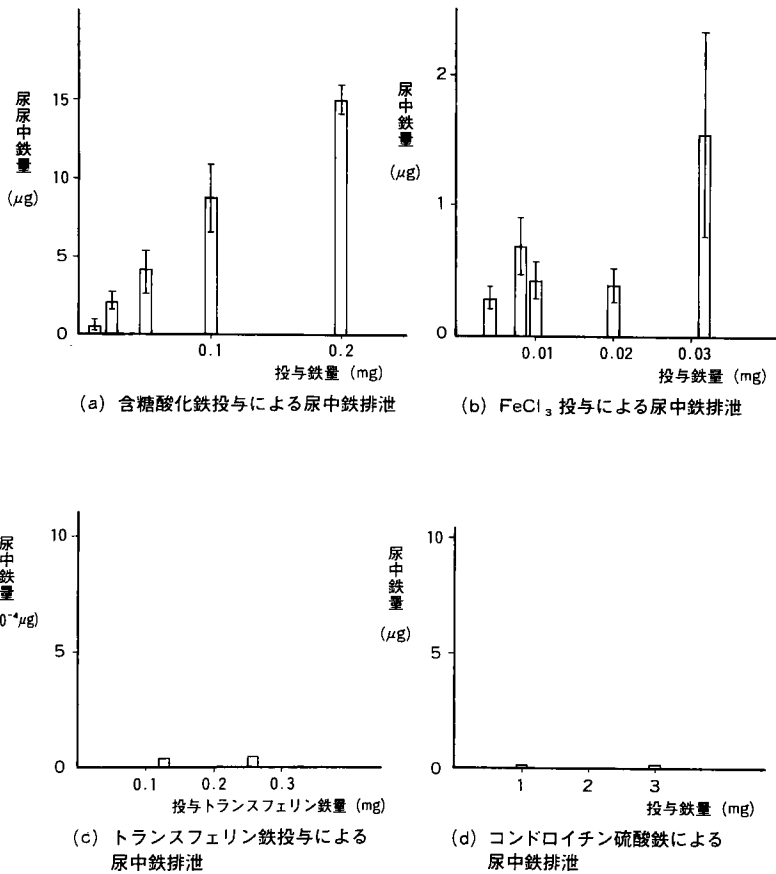


図2 含糖酸化鉄 (a), 塩化第2鉄 (b), トランスフェリン (c), コンドロイチン硫酸鉄 (d) 投与による尿中鉄排泄の検討

dentに尿中鉄の増加をみた。一方、 FeCl_3 では尿中への鉄の排泄と投与量とは一定の関係がみられず (図2 (b)), トランスフェリン鉄 (図2

(c), コンドロイチン硫酸鉄 (図2 (d)) はほとんど尿中に排泄されなかった。

従って以下の実験のは含糖酸化鉄を用いた。

表2 鉄欠乏, 鉄過剰, 腎障害処理動物における各種パラメーター

	対照群 (n=7)	鉄欠乏 (n=4)	鉄過剰 (n=3)	腎障害群 (n=5)
尿蛋白 (mg/dl)	75.7±40.6	ND	ND	2540±871*
Albumin (g/dl)	4.01±0.27	4.10±0.14	4.07±0.21	1.62±0.08*
Creatinine (mg/dl)	0.54±0.08	0.43±0.05	0.30±0*	0.54±0.05
肝鉄量 (μg/liver/g)	109.3±51.5	96.4±29.8	312.4±123*	83.7±33.5
Hemoglobin (g/dl)	12.3±1.0	11.6±0.43	10.9±0.1	13.48±0.57

(* p<0.01 vs 対照群)

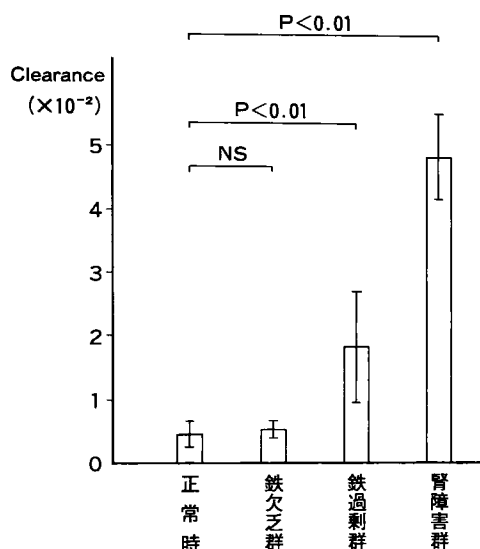


図3 鉄欠乏群, 鉄過剰群, 腎障害群及び対照群における含糖酸化鉄のクリアランス

2) 鉄過剰, 鉄欠乏, 腎障害での含糖酸化鉄投与による尿中鉄の変動

まず, 今回作製した実験動物のヘモグロビン, 肝臓内鉄量, 血清アルブミン, 血清クレアチニン, 尿蛋白の成績を表2に示す。腎障害群では著明な尿蛋白とともに低アルブミン血症を示したが, 血清クレアチニンは対照群と比し差はみられなかった。肝臓内非ヘミン鉄量は鉄過剰群では著明に増加していたが, 鉄欠乏群, 腎障害群では有意差はないものの低下値向がみられた。ヘモグロビンは各群間で差はみられなかった。

かかる動物における尿中鉄の排泄状態を検討したが, 尿中へ排泄される鉄量は血清鉄濃度に依存することが想定されたので, 尿中への鉄漏

出の状態を鉄欠乏, 鉄過剰及び腎障害のラットにおける尿中鉄排泄量と血清鉄との比すなわち含糖酸化鉄のクリアランスを求め検討した。その結果図3のごとくクリアランスは鉄欠乏群と対照群との間に差は認められなかったが, 鉄過剰群では尿中への鉄クリアランスは有意に増加しており (p<0.01), 腎障害群ではさらに著明な鉄排泄の亢進が認められた (p<0.01)。すなわち, 鉄過剰状態では腎からの鉄排泄率が亢進し, 腎機能障害を伴う場合にはより尿中への鉄排泄が著明になるものと考えられた。

考 察

難治性鉄欠乏性貧血の病因解明を目的として鉄欠乏性貧血症例と各種鉄代謝異常及び腎障害の動物モデルを用いて, 腎からの鉄排泄動態を検討したところ, 鉄欠乏性貧血患者の鉄排泄指数と血清クレアチニンに正の相関を, 血清アルブミンに負の相関を認め, また鉄過剰, 腎障害ラットでは尿中への鉄排泄が亢進しており, 従って鉄欠乏性貧血の一因として腎よりの鉄排泄亢進の可能性が示唆された。

正常人の鉄代謝においては, 体内鉄量の調節は主に消化管における吸収量によって行われており, 排泄量は男性及び非生殖年齢女性で1 mg/day前後で一定していると考えられている³⁾。一方, 鉄欠乏性貧血症例の中には, 消化管あるいは月経としての出血, 成長・妊娠などによる需要の増加, 炎症性疾患・胃切除後などの吸収不良症候群などの原因の存在しない症例, あるいは静注用鉄剤を投与しても反応の悪い症例, またいったん鉄剤により貧血が改善しても投与を中止すると再発する症例がみられることはよく

知られており、かかる症例では鉄排泄の問題を見直す必要があると思われる。かかる観点から教室の木村^{12,13,19}及び宮田¹⁴)は鉄排泄試験において難治性鉄欠乏性貧血患者が易治群に比し鉄排泄指数が高値を示し、病因としての鉄排泄の可能性を示すものと報告している。さらに今回臨床的検討として鉄欠乏性貧血症例での鉄排泄指数と各種血液生化学検査との関連をみると、血清クレアチニンと負の相関を認めた。これは鉄排泄試験が腎糸球体の機能を反映して尿中への鉄コロイド粒子の漏出を見ているためであり、かかる部位での barrier 機構と密接に関係するものと思われる。一方、今回検討した症例の血清アルブミン値、血清クレアチニン値はいずれも正常範囲内での変動であり、subclinical な barrier 機構の障害が鉄排泄の増加さらには鉄欠乏性貧血の難治化に関連を持つ可能性が示唆された。

この barrier 機構には従来より size 及び charge barrier の2種が推定され、前者については直径7 nm以上の粒子がこの barrier によって漏出がくい止められ、さらに後者については acidic substance が漏出しにくいことが知られている。この理論に従えば、著者の行なった含糖酸化鉄とコンドロイチン硫酸鉄の尿中への出現状態の成績が理解し得る。すなわち、両剤はいずれもコロイド状の静注剤であるが、pH をみると前者が9.0~10.0なのに対し後者は6.5~8.0であり、またコロイド粒子の size は、前者が直径6~8 nm前後であり^{20,21}、かかる物理的性状により含糖酸化鉄はコンドロイチン硫酸鉄に比し腎糸球体基底膜を通過し易いものと考えられる。さらに、含糖酸化鉄はコンドロイチン硫酸鉄に比し血中からの消失速度が遅く²⁰⁻²²、これも一因となっている可能性がある。

次に、臨床的検討で得られた腎機能と尿中鉄排泄の関連性を明確にする目的で実験動物を用いて検討したところ、⁵⁹Fe-トランスフェリンを投与した場合には、尿中に⁵⁹Feはほとんど検出されず、また尿中鉄濃度を標準法にて測定しても10 μ g/dl以下の低濃度であることから正常ラットでは尿中へのトランスフェリン鉄の排泄はほとんどないと考えられた。そこで比較的尿中に

排泄され易い含糖酸化鉄を投与することにより、対照群・鉄欠乏群・鉄過剰群・腎障害群における尿中鉄クリアランスをみた。

鉄過剰群においては尿中鉄クリアランスの亢進が認められたが、これは静注した含糖酸化鉄の網内系への uptake が遅延あるいは減少しているため尿中への排泄量が増加したのではないかとも考えられる。しかし、各種病態における尿中への鉄排泄機構についてはほとんど検討されておらず、木村ら⁸⁻¹¹)が胃液鉄の検討で示したように尿中鉄も腎糸球体さらには尿管における鉄量に関連を持つものかもしれない、さらに解明が必要と考える。

一方、PA は腎糸球体の size 及び charge barrier を障害し透過性を著明に亢進させることが知られ、実験的ネフローゼモデルの作成によく利用されている¹⁷)。そこで腎障害と尿中鉄排泄との関係をPAを投与した腎障害モデルで検討したところ、腎障害に伴い尿中鉄排泄の増加がみられ、臨床成績をある程度裏付ける成績を得た。なお、本実験ではPA投与後8日目のラットを実験に供したが、PAをさらに長期間投与した場合には尿中への持続する鉄喪失に基づく鉄欠乏状態が招来される可能性があり今後の検討課題と考えられた。

結 論

鉄欠乏性貧血の病因を解明する目的で、鉄欠乏性貧血患者32例を対象に鉄排泄試験を行い各種血液生化学検査成績との関連を検討し、さらにその関連を明確にするため実験動物を用いて検討し、以下の結論を得た。

1. 鉄欠乏性貧血症例の臨床的検討では、鉄排泄指数は血清クレアチニンと正の相関($r=0.97$)を、血清アルブミンとは負の相関($r=-0.86$)を示し、胃からの鉄排泄の亢進が鉄欠乏性貧血の一因となる可能性が示唆された。
2. 含糖酸化鉄を動物に負荷したところ、鉄過剰状態並びに腎障害ラットでは有意な鉄排泄の亢進がみられた。

以上、鉄欠乏性貧血の一因として腎よりの鉄排泄亢進による可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表するとともに、終始御懇篤なる御指導を賜った高橋 清講師、宗田

良助手に深謝致します。

(本論文の要旨は第52回日本血液学会総会で発表した。)

文 献

- 1) Wintrobe MM : Clinical hematology, 8th edition LEA & FEBIGER, Philadelphia (1981) pp 617—645.
- 2) Price DC, Cohn SH, Wassermann LR, Reizenstein PG and Cronkite EP : The Determination of Iron Absorption and Loss by Whole Body Counting. *Blood* (1962) **20**, 517—531.
- 3) Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B and Finch C : Body Iron Excretion in Man. *Am J Med* (1968) **45**, 336—353.
- 4) Weintraub LR, Demis DJ, Conrad ME and Crosby WH : Iron excretion by the skin. Selective localization of iron⁵⁹ in epithelial cells. *Am J Path* (1965) **46**, 121—127.
- 5) Hahn PF, Bale WF, Hetting RA, Kamen MD and Whipple GH : Radioactive iron and its excretion in urine, bile, and feces. *J Exp Med* (1939) **70**, 443—451.
- 6) Conrad ME and Crosby WH : Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. *Blood* (1963) **22**, 406—415.
- 7) Kimura I, Tsuchida J and Kodani H : Iron metabolism of intestinal mucosa in various blood diseases. *Acta Med Okayama* (1964) **18**, 127—137.
- 8) Kimura I and Yamana M : The iron content of gastric juice : In relation to the cause of idiopathic hypochromic anemia. *Acta Med Okayama* (1967) **21**, 177—183.
- 9) 木村郁郎, 山名正俊, 大塚泰亮, 西崎良知 : 胃液の鉄量について — 本態性低色素貧血の成因に関連して —. *日血会誌* (1968) **31**, 199—203.
- 10) 木村郁郎, 山名正俊, 西下 明 : 胃粘膜の鉄排泄における粘膜平衡. *医学と生物学* (1969) **79**, 247—252.
- 11) 木村郁郎 : 消化管粘膜と鉄代謝 — 胃粘膜からの鉄の吸収と排泄 —. *血液と脈管* (1970) **1**, 233—239.
- 12) 木村郁郎 : 鉄欠乏性貧血. *内科* (1972) **29**, 1278—1283.
- 13) 木村郁郎 : 鉄欠乏性貧血の成因に関する研究 — 鉄排泄試験と Iron-losing anemia —. *血液と脈管* (1976) **7**, 133—136.
- 14) 宮田 明 : 鉄欠乏性貧血の成因に関する研究 第1編 鉄排泄試験による臨床的検討. *岡山医誌* (1978) **90**, 1015—1027.
- 15) Renswoude JV, Bridges KR, Harford JB and Klausner RD : Receptor-mediated endo-cytosis of transferrin and the uptake of Fe in K565 cells : Identification of a nonlysosomal acidic compartment. *Proc Natl Sci USA* (1982) **79**, 6186—6190.
- 16) 松原高賢 : 臨床化学分析 V, 分析ライブラリー No. 3. 東京化学同人, 東京 (1967) 91—105.
- 17) Olson JL, Rennke HG and Venkatachalam MA : Alterations in the charge and size selectivity barrier of the glomerular filter in aminonucleoside nephrosis in rats. *Lab Invest* (1981) **44**, 271—279.
- 18) Brückmann G and Zondek SG : Improved method for determination of non-hemin iron. *J Biol Chem* (1940) **135**, 23—30.
- 19) Kimura I, Yamana M, Nishishita A, Sugiyama M and Miyata A : Urinary iron excretion test in iron deficiency anemia. *Acta Med Okayama* (1980) **34**, 37—41.
- 20) 中西 豊, 倉田邦夫, 吉村嘉男, 於勢真輔 : 静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて (第1報) 物理化学的性質と薬理的意義. *薬学雑誌* (1966) **86**, 46—50.

- 21) 脇坂行一, 刈米重夫: コロイド鉄および熱処理赤血球を用いた網内系に関する研究. 日本網内系学会誌 (1964) **32**, 32—46.
- 22) 柴 房光, 小林欣一: 鉄欠乏性貧血に対する静注用鉄剤フェジンの効果並びに血清鉄に及ぼす影響について. 新薬と臨床 (1956) **5**, 389—395.

Studies on the pathogenesis in iron deficiency anemia
Part 1. Urinary iron excretion in iron deficiency anemia patients
and rats in various iron states

Norihiko NAKANISHI

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

In the "iron excretion test", urinary iron excretion after injection of saccharated iron oxide has been reported to be accelerated in relapsing idiopathic iron deficiency anemia. To determine the relevance of urinary iron excretion to clinical factors other than iron metabolism, 15 clinical parameters were evaluated. The serum creatinine level was positively and the serum albumin level was negatively correlated with urinary iron excretion, showing coefficients of $r=0.97, -0.86$ respectively, and suggesting a relationship between urinary iron excretion and subclinical abnormalities of kidney function. In experimental studies, the relation of urinary iron excretion to the renal function was examined by administration of iron in various forms to rats. Only saccharated iron oxide was excreted; chondroitin sulfate Fe, Tf-Fe and ferric chloride were not excreted in the urine. Then, iron excretion was examined in iron deficient, iron overloaded and puromycin aminonucleoside (PA)-treated animals. Iron deficient rats did not show any change in urinary iron excretion compared to the controls. Urinary iron excretion was increased in iron overloaded rats, and was further increased in the PA-treated group. These findings suggest that the subclinical abnormality in kidney function leads to the increased urinary iron excretion as a possible factor in the pathogenesis of relapsing iron deficiency.