

# 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

岡山大学医学部第2内科教室（主任：木村郁郎教授）

大学院生 宮 田 明

（昭和53年3月29日受稿）

#### 目 次

#### 緒 言

#### 研究対象並びに研究方法

1. 研究対象
2. 研究方法

#### 研究成績

1. 血清鉄及び尿中排泄鉄量の検討
  - (1) 総尿中排泄鉄量
  - (2) 尿中鉄量の経時的变化
  - (3) 血清鉄の経時的变化
2. 鉄排泄指数による検討
  - (1) 正常人
  - (2) 本態性低色素性貧血
    - a) 難治群
    - b) 易治群
  - (3) 出血性貧血
  - (4) 胃切除後貧血
  - (5) その他の疾患
  - (6) 鉄排泄指数の経時的变化
3. 本態性低色素性貧血難治例の呈示

#### 考 察

#### 結 語

#### 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、鉄摂取不足、成長などがあげられているが、それらで説明のつかない例は従来より本態性低色素性貧血として一括されている。そして数多くの研究にもかかわらず、いわゆる

本態性低色素性貧血の原因は判然としないままである。本疾患の中には鉄剤投与により容易に治癒し再発しない例と、治癒後原因不明のまま再発をくり返す例のある事は、臨床上しばしば経験される所であり、その原因は単一とは考え難い。

さて、1938年の McCane and Widdowson の報告<sup>1)</sup>以来、生体における鉄の排泄は僅少でほぼ一定しており、生体の鉄量は吸収により調節され、出血などのない場合の1日の鉄喪失量は、約0.6～1mgとされている<sup>2)3)</sup>すなわち、今までのところ鉄欠乏の原因として、排泄はほとんど考慮されておらず、そういう観点に立った研究も見当たらないようである。

しかるに教室の木村は、腸組織の鉄量の検討の過程で鉄の排泄に着目し、胃液の鉄量を測定したところ、本態性低色素性貧血の中に、胃液中への鉄排泄増加を認める例のある事を報告している<sup>4)5)</sup>さらに、基礎的検討から、鉄の吸収および排泄を支配する一元的な機構、粘膜平衡 mucosal equilibrium を想定し、その平衡状態の破綻に起因する貧血、“鉄漏出性貧血、Iron-losing anemia” の存在を示唆している<sup>5)6)</sup>

この鉄排泄の増加を実証するためには、尿・尿・汗などの鉄量を考慮せねばならないが、臨床上、鉄排泄増加の考えられる患者でこれらを検討するには、かなりの困難を伴う。そのため、著者は、胃液中への鉄排泄が尿中への排泄と密接な関連を持って変動する<sup>5)6)</sup>という事実から、短時間に容易に鉄の排泄状況を把握できないかと考えて、鉄剤を1回静脈内に投与して血清鉄および尿中排泄鉄を経時的に測定し、尿中への鉄の排泄状態を判定することを試みた。そして、これを前述した再発をくり返す本態性低色

素性貧血のグループを中心に施行することにより、特にこれら難治群の臨床的位置づけを明確にせんとした。

### 研究対象並びに研究方法

#### 1. 研究対象

対象とした患者は、昭和44年より同52年までの当科外来および入院患者87例で、そのうちわけは本態性低色素性貧血62例、出血性貧血（胃潰瘍、生理過多などによる）9例、胃切除後貧血4例と、蛋白漏出性胃腸症2例、特発性血小板減少性紫斑病2例、自己免疫性溶血性貧血、再生不良性貧血、鉄芽球性貧血、慢性骨髄性白血病、細網肉腫、肝硬変症、鉛中毒、腎癌各1例で、他に11例を正常対照とした。

本態性低色素性貧血を、鉄剤投与により赤血球数、ヘモグロビン値、血清鉄値が完全に回復後、原因不明のまま再発を2回以上くり返した難治群と、それ以外の易治群とに分けた。難治群は男9例、女16例の計25例、易治群は男5例、女32例の計37例であった。本態性低色素性貧血の診断は、小球性低色素性貧血であり、血清鉄低値、不飽和鉄結合能高値などの鉄欠乏性貧血の検査所見に加えて、鉄の吸収障害、摂取不足、便潜血を含めた出血、女性では生理過多などの鉄欠乏を来す原因のないことなどによった。また一部の患者では、骨髓像、骨髓 sideroblast<sup>7)</sup>、骨髓可染性鉄<sup>8)</sup>、血清 ferritin<sup>9)</sup>なども考慮した。

#### 2. 研究方法

対象全例につき、検尿及び血清尿素窒素値、血清クレアチニン値測定をあらかじめ行ない、腎機能障害のない事を前提とした。

鉄剤静注による負荷試験は鉄排泄試験と称して、原則として鉄剤投与前に実施し、鉄剤投与中のものは前日より投与を中止した後実施した。

早朝空腹時に、まず採血し血清鉄を測定した。続いて排尿後水300mlを飲用させ、ただちに含糖酸化鉄を鉄量として10mgを20%ブドウ糖20mlとともに静脈内投与した。その後飲食および運動を禁じ、15分、30分、60分、120分で採尿し、49例についてはのべ66回施行して、その各時点の尿中鉄量を測定、さらに総尿中排泄鉄量を算定した。他の49例についてはのべ65回施行して、鉄剤負荷後30分から60分の間みの尿中鉄量を測定した。また全例負荷後30分と負荷後60分の血清鉄を測定した。

含糖酸化鉄は Fesin® (吉富製薬) を用いた。この含糖酸化鉄粒子は電子顕微鏡下で、直径60~80Åの

均一なコロイド粒子である事が判明している<sup>10)</sup>

尿中排泄鉄量の測定には Losowsky の方法<sup>11)</sup> を用いた。すなわち、尿1mlに再蒸留水2mlを加え、それに80%チオグリコール酸6滴を加えて十分振盪した後、光電分光光度計にて520mμの吸光度を測定した。次に、N/2硫酸溶1g/dlα'ジピリジル溶液6滴を加えよく振盪して、10分後に同じ波長で吸光度を測定した。前者と後者の差を求め、あらかじめ作成しておいた検量線より、尿中鉄濃度を求めた。尿中鉄濃度と時間おきの各尿量とをかけあわせて、尿中排泄鉄量を算出した。

血清鉄は、松原による国際標準法改良法<sup>12)</sup> を用いて測定した。血清1mlに、トリクロル酢酸を7.5g/dl、塩酸を0.5N、チオグリコール酸を1.5%含む試薬2mlを加え、遠沈除蛋白した上澄液2mlに30g/dl酢酸ナトリウム・3H<sub>2</sub>O溶30mg/dl bathophenanthroline sulfonate 1mlを加え発色させ、比色定量を行なった。

鉄剤負荷後30分から60分の間尿中排泄鉄量と、負荷後30分と負荷後60分の血清鉄の平均値との比をとって、これを鉄排泄指数と名付けた (図1)。

#### 鉄排泄指数

$$\frac{\text{尿中鉄量 (30~60分)} \mu\text{g}}{\frac{\text{血清鉄 (30分)} + \text{血清鉄 (60分)}}{2} \mu\text{g/dl}}$$

図1. 鉄排泄指数算出式

#### 研究成績

##### 1. 血清鉄及び尿中排泄鉄量の検討

##### (1) 総尿中排泄鉄量

含糖酸化鉄10mg静注後2時間までの総尿中排泄鉄量は、正常人482±235μg (表1)、本態性低色素性貧血難治群661±304μg (表2)、本態性低色素性貧血易治群474±207μg (表3)、出血性貧血424±192μg (表4)であり、本態性低色素性貧血難治群では正常人に比し明らかな増加を示し、本態性低色素性貧血易治群に比し有意 (P<0.02) の高値を示した (図2)。

次に総尿中排泄鉄量を測定した全例につき、含糖酸化鉄負荷前の血清鉄値により総尿中排泄鉄量に差があるか否かを検討したところ、負荷前血清鉄値が60μg/dl以下のグループは515±245μg、60μg/dl以上のグループは505±276μgとなり、差のないことが判明した。

表1. 鉄排泄試験

— 正常人 —

症例性	血清鉄 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )			尿中鉄量 ( $\mu\text{g}$ )				鉄排泄指数	
	負荷前	30分	60分	0~15分	15~30分	30~60分	60~120分		総量
1 F	128	265	215	186	80	106	86	458	0.44
2 M	70	219	173	180	120	214	216	730	1.09
3 M	165	342	250	116	79	90	95	380	0.30
4 F	102	310	246	178	231	112	144	665	0.40
5 M	138	270	223	117	75	108	120	420	0.44
6 F	110	283	231	277	160	243	112	790	0.95
7 F	119	293	244	101	113	210	116	540	0.78
8 M	147	254	213	216	59	96	54	421	0.41
9 M	90	328	262	7	40	44	8	99	0.15
10 M	96	309	246	151	105	206	240	702	0.74
11 M	129	295	226	32	28	23	18	101	0.09
平均 ± S D				142 ± 79	99 ± 58	132 ± 74	110 ± 72	482 ± 235	0.53 ± 0.32

また少数ではあるが、同一例で2回以上鉄排泄試験を施行した例を検討してみると、総尿中排泄鉄量は負荷前血清鉄値の上昇にある程度関連を持って増加するようである。

### (2) 尿中鉄量の経時的変化

含糖酸化鉄静注後15分, 15~30分, 30~60分, 60分~120分の尿中排泄鉄量を全例につき検討した。

各時間帯すべてに検体のあったのべ60回の鉄排泄試験で、各時間帯に分けて尿中排泄鉄量を検討してみると、値が最高であった回数は、0~15分22回, 15~30分8回, 30~60分21回, 60~120分9回となった。また、それぞれの尿中鉄量の平均値は、0~15分 $150 \pm 110 \mu\text{g}$ , 15~30分 $126 \pm 66 \mu\text{g}$ , 30~60分 $162 \pm 93 \mu\text{g}$ , 60~120分 $102 \pm 65 \mu\text{g}$ となり、30分から60分間の尿中排泄鉄量が最高であった。

次に、正常人、本態性低色素性貧血難治群、同易治群、出血性貧血に分けて、それぞれのグループにつき経時的な尿中排泄鉄量を検討してみた。本態性低色素性貧血では特に難治群で、他に比して負荷後30分~60分間の尿中排泄鉄量が多い傾向がうかがわれるが、総じて各グループともきわだった特徴は認められなかった(表1~4)。

### (3) 血清鉄の経時的変化

血清鉄は全般的に見てその変動の幅にはかなりの差が見られた。すなわち、鉄剤負荷前の血清鉄値と負荷後30分の血清鉄値との差、つまり上昇の幅は最高 $249 \mu\text{g}/\text{dl}$ から最低 $30 \mu\text{g}$ までの差があった。また鉄剤負荷後30分から負荷後60分までの血清鉄下降の

幅も最高 $159 \mu\text{g}/\text{dl}$ から最低 $2 \mu\text{g}/\text{dl}$ までの差があった。

次に本態性低色素性貧血難治群および同易治群において、血清鉄の変動の比較検討を行なった。両群を鉄剤負荷前の血清鉄値 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下のグループ、 $40 \sim 80 \mu\text{g}/\text{dl}$ のグループ、 $80 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上のグループに分けた。それぞれの負荷前血清鉄のグループにおいて、難治群、易治群の負荷後の血清鉄上昇、下降の幅には若干の差は認められるものの、一定の傾向は示さず、両群とも同様の血清鉄変動を示すものと考えられた。また両群と正常人との比較においても、変動カーブの形の上では際立った差異は認められなかった(図3, 図4)。

## 2. 鉄排泄指数による検討

### (1) 正常人

正常人では11例中、1.0を超えた例が1例あったのみで、平均値は $0.53 \pm 0.32$ であった(表1, 図5)。

### (2) 本態性低色素性貧血

#### a) 難治群

のべ43回の鉄排泄試験が25例の患者につき施行され、このうち鉄排泄指数が1.0を越えたのは25回(鉄剤負荷後15~30分間の排尿のなかった1回は、負荷後30~60分間の尿中鉄量が実際より高値と考えられたため除く)で、1回でも鉄排泄指数が1.0を越えた事のある患者は25例中18例であった。42回の平均値は $1.14 \pm 0.43$ であった。これは他のグループに比し有意(正常人に比しても、また後述の易治群に比しても $P < 0.001$ )の高値である(表2, 図5, 図

表2. 鉄排泄試験

—本態性低色素性貧血難治群—

症例性	血清鉄 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )			尿 中 鉄 量 ( $\mu\text{g}$ )					鉄排泄 指 数
	負荷前	30分	60分	0~15分	15~30分	30~60分	60~120分	総量	
1 F	6	106	76	*	163	130	51	344	1.43
2 M	27	202	165	75	182	231	102	590	1.26
	59	191	147	53	206	224	64	547	1.32
	31	161	126	174	136	118	98	526	0.82
3 M	98	228	202	100	169	230	42	541	0.93
	9	126	106	4	*	224	2	230	1.93**
4 M	45	176	135	221	219	241	242	923	1.55
	69	225	198	75	115	169	100	459	0.80
5 F	8	176	125	5	109	176	3	293	1.17
6 F	25	136	80	285	99	151	112	647	1.40
	23	210	187	339	227	131	145	842	0.66
7 M	12	200	147	133	250	111	193	687	0.64
	30	204	152	244	139	301	164	848	1.69
	34	193	152	312	132	230	124	798	1.33
	187	355	328	298	299	522	183	1302	1.53
	16	151	132	266	198	356	189	1009	2.52
8 F	10	134	41	17	4	154	40	215	1.76
9 M	90	339	180	499	158	384	126	1167	1.46
10 F	45	220	171	123	100	242	128	593	1.24
11 F	23	145	87	46	***	66	51	***	0.57
12 F	28	189	145			154			0.92
13 F	32	240	165			215			1.06
	14	138	98			90			0.77
	12	194	123			172			1.09
	24	171	252			324			1.53
14 M	71	152	178			111			0.67
	60	193	163			188			1.06
	14	106	77			77			0.84
15 F	52	187	187			249			1.33
	36	193	163			351			1.98
	108	240	202			100			0.45
16 F	14	194	165			206			1.13
	25	209	156			112			0.62
17 F	138	261	272			221			0.83
18 M	12	141	95			93			0.79
	95	239	224			401			1.73
19 F	28	228	153			173			0.91
20 F	50	207	229			219			1.00
21 F	5	162	123			164			1.15
22 M	174	410	343			315			0.84
23 F	91	194	163			237			1.33
24 M	144	242	239			158			0.66
25 F	19	185	147			179			1.08
平均 ± S D				172 ± 137	161 ± 68	207 ± 97	108 ± 66	661 ± 304	1.14 ± 0.43

\* 排尿なし

\*\* 30~60分の尿中鉄量が15~30分の排尿がなかったため実際より高値と考えられ不正確

\*\*\* 測定不能

表3. 鉄排泄試験

——本態性低色素性貧血易治群——

症例性	血清鉄 (μg/dl)			尿中鉄量 (μg)					鉄排泄指数
	負荷前	30分	60分	0~15分	15~30分	30~60分	60~120分	総量	
1 F	89	232	169	43	47	49	66	205	0.24
2 F	21	209	162	130	61	67	*	*	0.36
3 F	10	187	143	74	79	41	60	254	0.24
	73	277	198	36	*	106	130	272	0.45**
	139	238	196	50	66	29	10	155	0.13
4 M	6	236	176	10	133	158	2	303	0.77
5 F	89	134	106	88	32	52	74	246	0.47
6 F	55	226	163	154	155	163	229	701	0.84
7 F	52	272	191	30	40	150	128	348	0.65
	90	208	189	32	174	207	37	450	1.04
8 F	87	290	228	119	244	175	130	668	0.68
	71	242	202	227	193	106	22	548	0.48
	93	340	262	101	185	89	18	393	0.30
	112	305	230	107	251	224	81	663	0.84
9 F	17	202	162	238	118	160	127	643	0.88
10 F	27	215	175	17	30	24	89	160	0.12
11 F	10	185	141	135	*	21	66	222	0.13**
12 F	39	262	193	323	172	208	140	843	0.91
13 M	4	242	170	372	90	149	136	747	0.72
14 F	8	187	135	11	153	201	10	375	1.25
	92	211	175	339	211	126	3	679	0.65
	150	285	217	322	168	110	88	688	0.44
15 F	38	165	117	33	30	126	259	448	0.89
16 F	50	189	162	106	98	266	104	574	1.52
17 F	17	183	138	148	120	243	180	691	1.51
18 M	36	176	137	158	91	100	99	448	0.63
19 M	30	149	98	112	130	232	137	611	1.95
20 M	24	178	141			178			1.12
	32	189	160			79			0.45
	123	234	196			205			0.95
21 F	43	229	184			367			1.78
	114	234	263			37			0.15
22 F	30	196	149			100			0.58
	54	221	176			89			0.45
23 F	106	207	254			142			0.61
24 F	54	191	145			60			0.36
25 F	81	129	124			134			1.06
26 F	75	234	193			89			0.36
27 F	41	193	147			25			0.15
28 F	5	145	112			101			0.57
29 F	121	311	262			101			0.36
30 F	84	189	158			52			0.30
31 F	57	244	176			78			0.37
32 F	79	221	191			32			0.16
33 F	12	108	75			18			0.19
34 F	96	412	336			115			0.31
35 F	71	215	154			61			0.33
36 F	32	154	115			33			0.24
37 F	28	209	162			144			0.77
平均				130	123	119	93	474	0.64
±				±	±	±	±	±	±
S D				107	67	77	67	207	0.44

\* 排尿なし

\*\* 30~60分の尿中鉄量が15~30分の排尿がなかったため実際より高値と考えられ不正確

表4. 鉄排泄試験

—出血性貧血—

症例性	血清鉄 (μg/dl)			尿中鉄量 (μg)					鉄排泄指数
	負荷前	30分	60分	0~15分	15~30分	30~60分	60~120分	総量	
1 F	117	309	248	185	59	50	52	246	0.18
2 F	10	175	123	252	120	241	127	740	1.62
3 F	16	98	60	72	105	74	54	305	0.94
4 M	61	171	130	102	75	123	82	382	0.82
5 M	96	215	193	132	79	145	93	449	0.71
6 F	17	160	123			98			0.69
7 F	8	149	103			22			0.17
8 F	10	167	112			248			1.78
9 F	131	303	221			163			0.62
	65	208	176			103			0.54
	115	285	198			130			0.54
平均				149	88	127	82	424	0.78
±				±	±	±	±	±	±
S D				71	25	71	31	192	0.51

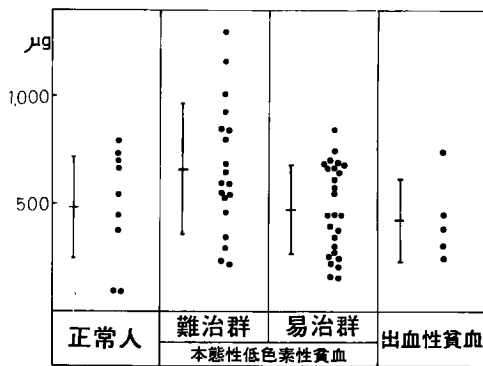


図2. 含糖酸化鉄 10mg 負荷後2時間までの総尿排泄鉄量

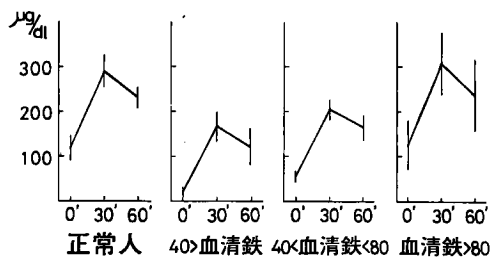


図3. 本態性低色素性貧血難治群における含糖酸化鉄10mg 静注後の血清鉄の変動

6).

b) 易治群

のべ49回の鉄排泄試験が37例の患者につき施行さ

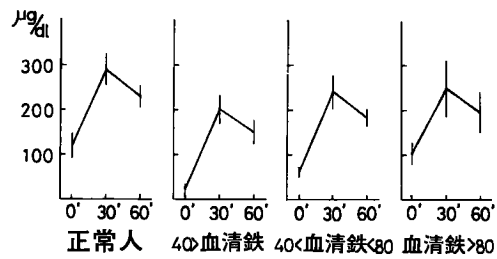


図4. 本態性低色素性貧血易治群における含糖酸化鉄 10mg 静注後の血清鉄の変動

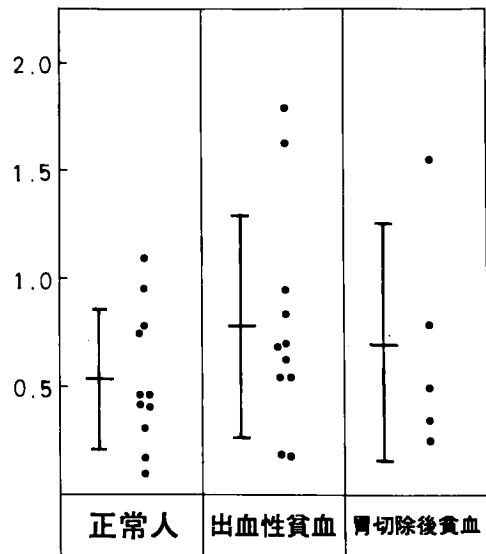


図5. 鉄排泄指数

表5. 鉄排泄試験

—胃切除後貧血—

症例性	血清鉄 (μg/dl)			30-60分 尿中鉄量 (μg)	鉄排泄 指数
	負荷前	30分	60分		
1 M	21	123	162	48	0.34
2 F	24	242	178	54	0.26
3 F	8	154	104	200	1.55
4 M	17	132	84	54	0.50
	91	200	162	143	0.79
平均				100	0.69
± S D				± 69	± 0.52

れ、このうち鉄排泄指数が1.0を越えたのは8回で、1回でも1.0を越えた事のある患者は37例中8例であった。47回（難治群と同様に鉄剤負荷後15~30分の間の排尿のなかった2回を除く）の平均値は0.64±0.44であった（表3、図6）。

(3) 出血性貧血

のべ11回の鉄排泄試験が9例の患者につき施行され、このうち鉄排泄指数が1.0を越えたのは2回で、1回でも1.0を越えたことのある患者は9例中2例であった。11回の平均値は0.78±0.51であった（表4、図5）。

(4) 胃切除後貧血

のべ5回の鉄排泄試験が4例の患者につき施行され、このうち鉄排泄指数が1.0を越えたのは1回のみであった。5回の平均値は0.75±0.50であった（表5、図5）。

(5) その他の疾患

鉄欠乏性貧血以外の種々の疾患12例に12回の鉄排

表6. 鉄排泄試験

—その他の疾患—

病名	性	血清鉄 (μg/dl)			尿中鉄量 (μg)				鉄排泄 指数	
		負荷前	30分	60分	0-15分	15-30分	30-60分	60-120分		総量
慢性骨髄性白血病	M	57	87	85	75	92	118	4	289	1.37
鉛中毒	M	145	244	208	245	130	129	118	623	0.57
鉄芽球性貧血	F	163	234	205	66	49	40	73	228	0.18
特発性血小板減少性紫斑病	F	82	198	180			186			0.98
特発性血小板減少性紫斑病	F	24	207	196			123			0.61
蛋白漏出性胃腸症	F	114	226	198			168			0.79
蛋白漏出性胃腸症	F	84	224	173			60			0.30
細網肉腫	F	98	242	96			29			0.17
腎癌	M	27	129	100			124			1.08
肝硬変	M	216	265	252			32			0.12
自溶血性貧血	F	106	221	180			29			0.14
再生不良性貧血	M	171	285	254			84			0.31

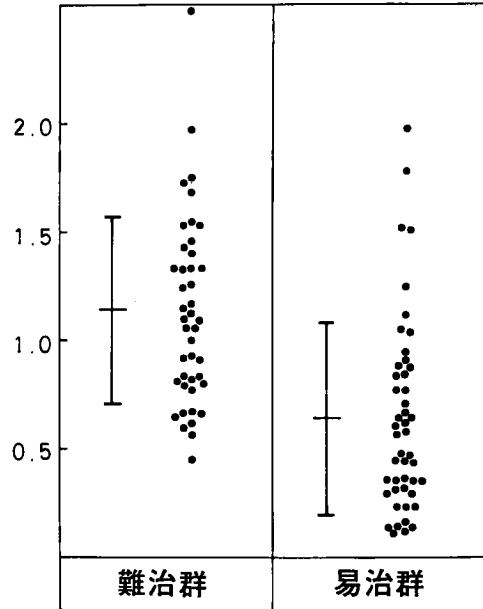


図6. 本態性低色素性貧血の鉄排泄指数

泄試験が施行されたが、鉄排泄指数が1.0を越えたのは腎癌の1例と、慢性骨髄性白血病の1例のみであった（表6）。

(6) 鉄排泄指数の経時的変化

2回以上鉄排泄試験を実施した例において、鉄排泄指数の経時的変化を検討してみた。2回以上施行した例はその貧血の治療前、治療後および再発時に経過を追って施行されたものが多かった。鉄排泄指数がほぼ一定の値をとる場合が多かった。中にはか

なりかけ離れた値をとる例も見受けられた。かけ離れた値をとった少数例では、治療前、治療後でその値の高低に一定の傾向はなかった。本態性低色素性貧血難治群では、続けて高値をとる例が多かった。

### 3. 本態性低色素性貧血難治例の呈示

本態性低色素性貧血難治群の1例を呈示する。

この症例は15才頃鉄欠乏性貧血として鉄剤を服用して一応治癒した既往歴があるが、21才の時貧血が再発したため当科外来を訪れている。精査の結果消化管の潰瘍、鉤虫症、痔その他の出血傾向は認められず、また甲状腺機能低下や感染症の合併もなく、本態性低色素性貧血と診断された。その後鉄剤(Fero-Gradumet)を5カ月間服用し、一応貧血は回復したが、約半年後に再発し、再び鉄剤投与によりやや貧血は回復したが、その後増悪の傾向にある。この症例においてはこの間に3回鉄排泄試験を実施し、このうち2回は鉄排泄指数が1.0以上を示している(図7)。

### 考 察

生体における鉄の排泄については、1938年にMcCane and Widdowsonが鉄の“排泄”はない事を示して<sup>1)</sup>以来、それに続く幾つかの報告<sup>2) 3) 13) 14)</sup>も、健康人では鉄の排泄は非常に僅少であるという結果を示している。鉄の排泄経路の主たるものとしては腸管があり、余剰の鉄を持った腸上皮の脱落によるという説<sup>15)</sup>あるいは transferrin に結合した形で腸管内へ排泄されるという説<sup>16)</sup>などがあるが、これらによる排泄は著明な鉄過剰状態でも4mg/日を越えないとされている。また汗からの排泄を重要視する説<sup>17)</sup>もあるが、汗は鉄排泄の主要経路とは考えられていない<sup>3)</sup>さらに毛髪、爪などからもごく微量排泄され、胆汁<sup>18)</sup>からも少量の鉄が排出されるとされている。尿中への排泄鉄量についてはさまざまな値が報告されているが<sup>19) 20)</sup> 0.1mg/日以下と考えられている<sup>3)</sup>。ただ、本態性低色素性貧血において尿中排泄鉄量の増加を認める報告<sup>19)</sup>のある事は、今回の成績とあわせ考えれば興味深い。

本研究は含糖酸化鉄負荷後の尿中鉄排泄を検討したもので、含糖酸化鉄は網内系に一旦とり込まれた後に初めて transferrin と結合した鉄として血中に放出される<sup>10)</sup>ために、生理的な鉄動態を観察したものとはもちろん言えない。家兎を用いた実験では、本剤静脈内負荷後24時間内の尿中への鉄移行率は3%前後である<sup>21)</sup>にもかかわらず、本研究においては

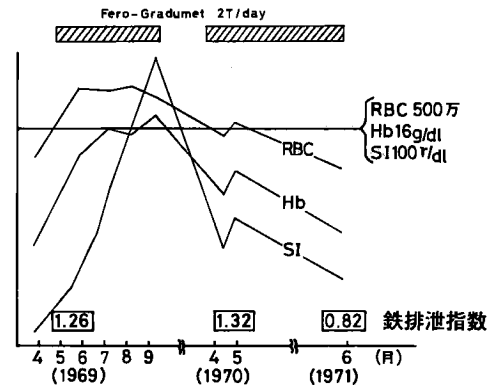


図7. 本態性低色素性貧血難治群の1例の臨床経過  
2時間以内に4~6%の移行率を示した。これは、種の違いに加えて負荷量が比較的少量であったためと考えられる。

鉄剤負荷後2時間までの総尿中排泄鉄量が、本態性低色素性貧血難治群で有意の増加を示したことは、本態性低色素性貧血の一つの原因につながる可能性を示すものと思われる。そして本疾患群では鉄剤負荷前の血清鉄が低値の例が多かったにもかかわらず、総尿中排泄鉄量が高値であったことは、本疾患群においては他のグループに比し、血清鉄値に対する尿中排泄鉄量が相対的高値を示すと考えられる。また個々の例においては、総尿中排泄鉄量は鉄剤負荷前の血清鉄値の上昇にともなって増加する傾向を有することもあり、本試験における尿中排泄鉄量の検討には血清鉄の要素を加味する必要があると思われる。また尿中排泄鉄量は鉄剤負荷後30分から60分の間に最も多いため、さらに少量の尿で血清鉄の要素を加味してより適確に鉄排泄状況をあらわそうと考え、前述の如く鉄排泄指数を案出したわけである。なお含糖酸化鉄負荷時の血清鉄は、負荷量にかかわらず直線的に下降し、おおむね60分前後に血中残余含糖酸化鉄量が半減する<sup>10)</sup>とされているので、最少の採血回数で血清鉄の変動を把握する意味から、鉄剤負荷後30分、負荷後60分が適当と考えられ、また、鉄剤負荷後30分と負荷後60分の血清鉄値にかなりの差があったことから、両者の平均値をとる必要があると考えられる。

そこで鉄排泄指数を検討してみるとさらに明瞭な差異を示した。すなわち、その平均値が1.0を越える高値を示したのは本態性低色素性貧血難治群のみで、正常人に比すれば有意の高値を示し、難治群での鉄代謝異常の存在を示唆している。また同じ本態



性低色素性貧血の易治群と比しても、難治群では有意の高値を示したことから、難治群と易治群には鉄代謝に根本的な違いがあり原因の異なる事を示唆している。易治群の一部に高値を示すものの中には経過観察短期間の例もあり、今後再発をくり返し難治群へ入る可能性のあるものも含まれるかもしれないと考えられる。出血性貧血、胃切除後貧血でやや高値を示すものもあったが、例数が少なく有意ではなく、何れにしても正常人と同様の鉄動態を示すと考えてよい。2回以上実施した例においては、鉄排泄指数がほぼ類似の値をとるようであり、本態性低色素性貧血難治群では、続けて高値をとる例が多かった。

鉄欠乏性貧血の原因としては、成書によれば主なものとして次のものがあげられている。まず生体からの鉄の喪失によるものとして、消化管出血、生理出血過多などが、鉄の摂取不足として、不適当な食事、吸収障害（無酸症、術後胃、吸収不全症候群など）があげられ、更に鉄需要の亢進によるものとして、成長、妊娠、哺乳があげられ、それらについては詳細な検討がなされている。しかし、それにもかかわらず、鉄欠乏性貧血の17%<sup>23)</sup>をもしめるのは、本態性低色素性貧血 idiopathic hypochromic anemia と呼ばれるところの原因不明の貧血であり、これについては原因の究明が特に精力的に行なわれているとは言い難いのが現状である。

腸管での鉄の吸収が生体の鉄の必要度によって異なることが Hahn ら<sup>23)</sup>によって報告されて以来、鉄の吸収機構については数多くの研究がある。古くは Granick の“mucosal block 説”<sup>24)</sup>があるが、これはその後これに反する実験事実が数多くあがり、今日では受け入れられていない。その後、“carrier”に結合した形で吸収される<sup>25)</sup>として、それにアミノ酸、<sup>26) 27)</sup> transferrin 様の蛋白など<sup>28) 29)</sup>を想定する諸説や、Dowdle などによる TCA サイクルのエネルギーを必要とする能動輸送であるという説<sup>30) 31)</sup> xanthine oxidase などの酵素により調節されるという説<sup>32)</sup> 低濃度では酵素または“carrier”により、高濃度では単純な拡散により吸収されるとする説<sup>33)</sup> 鉄キレートが鉄の腸管通過とその調節に役割をなすとする説<sup>34)</sup> などがあがり、また最近 Cavill らは腸管からの鉄吸収量は、体全体の貯蔵鉄量に対する腸上皮の鉄量の比と PIT (plasma iron turnover) とで調節されているという考え方を示している<sup>35)</sup>しかし、それらの諸説はもっぱら鉄の吸収という点のみに着目し、

吸収と排泄の両者を包括して検討したものではない。ただ Crosby のみが鉄吸収を調節する小腸粘膜の機構として、上皮細胞内の鉄の役割と細胞脱落による鉄の排泄を考慮した調節機構を論じている<sup>36) 39)</sup>

教室の木村らは古くより鉄の吸収と排泄という点に着目し、腸粘膜の組織鉄を検討したところその鉄量が鉄吸収を左右する可能性を認め<sup>40)</sup>一方ではそれが排泄にも関与している可能性を考えるに至った。そしてこれが鉄欠乏性貧血招来の一つの原因にもなるのではないかと考え、消化液中の鉄排泄を検討する必要を感じ、採取し易い胃液の鉄量を本態性低色素性貧血を中心に検索した。その結果胃液の鉄量は血清鉄と類似の変動を示し、生体の鉄の状態をかなり反映する事が判明した<sup>4)</sup>さらに鉄の静脈内負荷および放射性鉄を用いた実験<sup>46) 47)</sup>で、胃液中への鉄の排泄が少量にせよ存在する事を確認した。そして、鉄の吸収および排泄は表裏一体のもので、消化管の鉄代謝には粘膜内外の鉄動態による粘膜平衡mucosal equilibrium と呼ばれるべき状態の存在する可能性のある事を示唆した<sup>5) 6)</sup>また、本態性低色素性貧血患者の中に胃液鉄が、貧血治療後には健康人の値を越えて増加する例のあることから、かかる患者には粘膜平衡の破綻、すなわち“鉄漏出性貧血 Iron-losing anemia”と呼ぶべき状態が存在するのではないかと想定した。<sup>46) 47)</sup> 著者は、胃液中への鉄排泄が desferrioxamine 使用時、あるいは静脈内鉄負荷時に、尿中への鉄排泄と密接な平行関係を持って変動する<sup>5) 6)</sup>という事実に着目し、鉄排泄の亢進状態を簡便に把握しようと考え、胃液鉄測定にかえて尿中鉄排泄試験を考案、実施したわけである。

その結果本態性低色素性貧血患者の幾度も再発をくり返す患者のグループに、鉄負荷時の尿中鉄排泄亢進をみたという事実は、木村の考え方に合致し、さらにそれを支持する成績と言えよう。すなわち、本態性低色素性貧血難治群の病態は、“鉄漏出性貧血 Iron-losing anemia”というべき状態であるかもしれないという可能性を示すものである。鉄排泄試験は生理的な鉄の排泄を見たものではないし、また鉄排泄の主たる経路と考えられる腸管からの排泄を見たものでもないが、以上述べて来たように、鉄のある条件下での排泄亢進を示す病態を表わしうるものと言えよう。また、かかる粘膜平衡の破綻がいかなる原因で起きるかについては、これと逆の病像を示す原発性ヘモクロマトーシスの病因と深い関連を有する可能性も考えられるとともに、Schachter ら

によって報告されている漿膜より粘膜方向への鉄の能動輸送<sup>(4)</sup>とも、つながりを持つものかもしれない。

また本編において実施した如く、鉄欠乏性貧血患者に鉄排泄試験を実施し鉄排泄指数を算出する事は、特に原因不明の症例において、今後再発の可能性があるか否かの予測にかなり有用である事を示している。すなわち、鉄排泄指数が高値で特に1.0を越す症例はほとんど難治群であり、その本態が鉄漏出であるとすれば、定期的な鉄剤投与は貧血の発症の予防にもつながるものと言えよう。この意味において、本試験は比較的簡便に実施しうる事も考え合わせて、臨床上かなり有用性を持つものと言える。

### 結 語

含糖酸化鉄静脈内負荷後、血清鉄および尿中排泄鉄量を測定し、鉄排泄状態の指標として鉄排泄指数を算出する鉄排泄試験を、本態性低色素性貧血難治群および易治群62例、出血性貧血9例、胃切除後貧血4例、鉄欠乏性貧血以外の疾患12例、正常人11例に実施し以下の結果を得た。

1. 負荷後2時間までの総尿中排泄鉄量は、本態

性低色素性貧血難治群において同易治群に比し有意の増加を認めた。

2. 負荷後30分～60分までの尿中排泄鉄量と、負荷後30分、負荷後60分の血清鉄の平均値との比をとりこれを鉄排泄指数としたところ、鉄排泄指数は本態性低色素性貧血難治群で1.0以上の値を呈する事が多く、同易治群、出血性貧血、胃切除後貧血、正常人に比し有意の高値を示し、本疾患難治群における鉄排泄の亢進状態を推察させた。

以上の結果は、本態性低色素性貧血の中に鉄の過剰排泄に起因する貧血、すなわち木村の提唱する鉄漏出性貧血 (Iron-losing anemia) の含まれる可能性を示唆するものと思われ、臨床上鉄排泄試験はその鑑別に有用と考えられる。

稿を終わるにあたり、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、直接御懇切なる御指導御助言を頂いた杉山元治学士に深く感謝の意を表する。

なお本論文の要旨は、第19回日本臨床血液学会総会(昭和52年名古屋)において発表した。

### 文 献

- 1) McCane, R. A., and Widdowson, E. M. : The absorption and excretion of iron following oral and intravenous administration. *J. Physiol. (London)*, **94** : 148~154, 1938.
- 2) Finch, C. A. : Body iron exchange in man. *J. Clin. Invest.*, **38** : 392~396, 1959.
- 3) Green, R., Charlton, R., Seftel, H., Bothwell, T., Mayet, F., Adams, B., Finch, C. and Layrisse, M. : Body iron excretion in man : A collaborative study. *Am. J. Med.*, **45** : 336~353, 1968.
- 4) 木村郁郎, 山名正俊, 大野泰亮, 西崎良知 : 胃液の鉄量について一本態性低色素性貧血の成因に関連して一, *日血会誌*, **31** : 199~203, 1968.
- 5) 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*, **1** : 233~239, 1970.
- 6) 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*, **79** : 247~252, 1969.
- 7) 木村郁郎 : Sideroblast に関する研究, *岡山医会誌*, **69** : 1773~1825, 1957.
- 8) Rath, C. E. and Finch, C. A. : Sternal marrow hemosiderin : A method for the determination of available iron stores in man. *J. Labor. Clin. Med.*, **33** : 81~86, 1948.
- 9) Lipschitz, D. A., Cook, J. D. and Finch, C. A. : A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Eng. J. Med.*, **290** : 1213~1216, 1974.
- 10) 曾和融生 : 網内系機能と悪性腫瘍に関する実験的研究, *阪市大医誌*, **13** : 401~423, 1964.
- 11) Losowsky, M. S. : Effects of desferrioxamine in patients with iron-loading with a simple method for estimating urinary iron. *J. Clin. Path.*, **19** : 165~169, 1966.
- 12) 松原高賢 : 血清鉄および鉄結合能, *臨床と研究*, **50** : 1297~1301, 1973.
- 13) Dubach, R., Moore, C. V., and Callender, S. : Studies in iron transportation and metabolism.

- IX. The excretion of iron as measured by the isotope technique. *J. Labor. Clin. Med.*, **45**: 599~615, 1955.
- 14) Bonnet, J. D., Orvis, A. L., Hagedorn, A. B. and Owen, C. A. Jr.: Rate of loss of radioiron from mouse and man.: *Am. J. Physiol.*, **198**: 784~786, 1960.
- 15) Bannerman, R. M., O'Brien, J. R. P. and Witts, L. J.: Studies in iron metabolism. IV. Iron absorption in experimental iron deficiency. *Blood*, **20**: 532~546, 1962.
- 16) Singh, A. K. and Loehry, C. A.: Mechanism of excretion of iron by the small intestine.: An experimental study in rats with normal and abnormal mucosae. *Brit. J. Haemat.*, **15**: 495~505, 1968.
- 17) Weintraub, L. R., Demis, D. J., Conrad, M. E. and Crosby, W. H.: Iron excretion by the skin.: Selective localization of iron<sup>59</sup> in epithelial cells. *Am. J. Path.*, **46**: 121~127, 1965.
- 18) Greenberg, D. M., Copp, D. H. and Cuthbertson, E. M.: Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. VII. The distribution and excretion, particularly by way of the bile, of iron, cobalt, and manganese. *J. Biol. Chem.*, **147**: 749~756, 1943.
- 19) Barer, A. P. and Fowler, W. M.: Urinary iron excretion. *J. Labor. Clin. Med.*, **23**: 148~155, 1938.
- 20) 奥村一敏: 本態性萎黄貧血に於ける鉄・銅代謝に関する研究, 第1編本症患者に於ける鉄・銅代謝について, *岡山医学会誌*, **71**: 3939~3953, 1959.
- 21) Nissim, J. A.: Plasma iron levels and urinary iron excretion after the intravenous administration of different iron preparations. *Brit. J. Pharmacol.*, **8**: 371~377, 1953.
- 22) Beveridge, B. R., Bannerman, R. M., Evanson, J. M. and Witts, L. J.: Hypochromic anemia: A retrospective study and follow up of 378 in-patients. *Q. J. Med.*, **34**: 145~161, 1965.
- 23) Hahn, P. F., Bale, W. F., Ross, J. F., Balfour, W. M. and Whipple, G. H.: Radioactive iron absorption in gastro-intestinal tract: Influence of anemia, anoxia, and antecedent feeding distribution in growing dogs. *J. Exp. Med.*, **78**: 169~188, 1943.
- 24) Granick, S.: Ferritin: Its properties and significance for iron metabolism. *Chem. Rev.*, **38**: 379~403, 1946.
- 25) Thomson, A. B. R., Valberg, L. S.: Intestinal uptake of iron, cobalt and manganese in the iron deficient rat. *Am. J. Physiol.*, **223**: 1327~1329, 1972.
- 26) Brown, E. B. and Rother, M.: Studies of the process of intestinal iron absorption in rats. (Abstr.) *Blood*, **18**: 780, 1961.
- 27) Brown, E. B. and Rother, M. L.: Studies of the mechanism of iron absorption. I. Iron uptake by the normal rat. *J. Labor. Clin. Med.*, **62**: 357~373, 1963.
- 28) Huebers, H., Huebers, R., Forth, W. and Rummel, W.: Binding of iron to a non-ferritin protein in the mucosal cells of normal and iron-deficient rats during absorption. *Life Sci.*, **10**: 1141~1148, 1971.
- 29) Halliday, J. W., Powell, L. W. and Mack, U.: Iron absorption in the rat: The search for possible intestinal mucosal carriers. *Brit. J. Haemat.*, **34**: 237~250, 1976.
- 30) Dowdle, E. B., Schachter, D. and Schenker, H.: Active transport of Fe<sup>59</sup> by everted segments of rat duodenum. *Am. J. Physiol.*, **198**: 609~613, 1960.
- 31) Jacobs, P., Bothwell, T. H. and Charlton, R. W.: Intestinal iron transport: Studies using a loop of gut with an artificial circulation. *Am. J. Physiol.*, **210**: 694~700, 1966.
- 32) Mazur, A., Green, S., Saha, A. and Carleton, A.: Mechanism of release of ferritin iron in vivo by xanthine oxidase. *J. Clin. Invest.*, **37**: 1809~1817, 1958.
- 33) Gitlin, D. and Cruchoad, A.: On the kinetics of iron absorption in mice. *J. Clin. Invest.*, **41**

- : 344~350, 1962.
- 34) Helbock, H. and Saltman, P. : The transport of iron by rat intestine. *Biochim. et Biophys. Acta*, **135** : 979~990, 1967.
  - 35) Cavill, I., Worwood, M. and Jacobs, A. : Internal regulation of iron absorption. *Nature*, **222** : 167~168, 1975.
  - 36) Conrad, M. E. Jr. and Crosby, W. H. : Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. *Blood*, **22** : 406~415, 1963.
  - 37) Wheby, M. S. and Crosby, W. H. : The gastrointestinal tract and iron absorption. *Blood*, **22** : 416~428, 1963.
  - 38) Crosby, W. H., Conrad, M. E. Jr. and Wheby, M. S. : The rate of iron accumulation in iron storage disease. *Blood*, **22** : 429~440, 1963.
  - 39) Crosby, W. H. : The control of iron balance by the intestinal mucosa. *Blood*, **22** : 441~449, 1963.
  - 40) 木村郁郎, 土田潤一郎, 小谷秀成, 永広哲, 林信広 : 血液疾患における腸粘膜の鉄代謝に関する研究, *日本臨床*, **23** : 209~214, 1965.
  - 41) Kimura, I., Yamana, Y. and Nishishita, A. : "Mucosal equilibrium" in iron excretion from the gastric mucosa. *Acta Medicinæ Okayama*, **27** : 83~90, 1973.
  - 42) Guy, M. J. and Schachter, D. : Active transport of iron to mucosal surface of rat jejun. *Am. J. Physiol.*, **229** : 790~796, 1975.

**Studies on the cause of iron deficiency anemia**  
**Part 1. Clinical studies on "Iron excretion test"**

by

**Akira MIYATA**

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Ikuro Kimura)

"Iron excretion test" was performed as an entirely new method to study iron metabolism in iron deficiency anemia. In this test, urinary iron excretion and serum iron levels were measured after intravenous administration of 10mg of saccharated iron oxide. Thirty men and 68 women were studied with this test. They were divided into four groups: 62 cases of idiopathic hypochromic anemia, 9 cases of anemia due to blood loss, 4 cases of postgastrectomy anemia and 11 healthy controls. Patient with idiopathic hypochromic anemia were divided into two subgroups according to the rate of recurrence. Cases that developed anemia at least two times despite the standardized treatment with iron preparations constituted a group difficult to control, while the other group was easy to control.

In the difficult-to-control group, urinary iron excretion showed a significant increase until two hours after injection when compared with that of the other four groups. An "Iron excretion index" was calculated to estimate the tendency for urinary iron loss more clearly. The difficult-to-control group of idiopathic hypochromic anemia had significantly higher excretion indices than other groups, which frequently exceeded 1.0.

These results suggest that excess iron excretion may be one of the causes of idiopathic hypochromic anemia. This type of anemia may be designated "Iron-losing anemia". And "Iron excretion test" would be useful to detect this condition easily.