

TOPICs：鉄動態と鉄欠乏性貧血



一般財団法人 松岡科学研究所
志賀 壮一郎 DVM, Ph.D

■はじめに

鉄は酸素輸送、エネルギー産生、DNA合成、細胞呼吸等に関与する必須の微量元素であり、生体内の鉄濃度は厳密に制御されています。したがって、鉄の吸収・代謝異常による血中鉄濃度の変化は様々な疾患に関与します。本稿では、鉄動態の基礎、鉄欠乏性貧血(IDA, iron deficiency anemia)の病態、関連する検査について解説いたします。

鉄動態の基礎

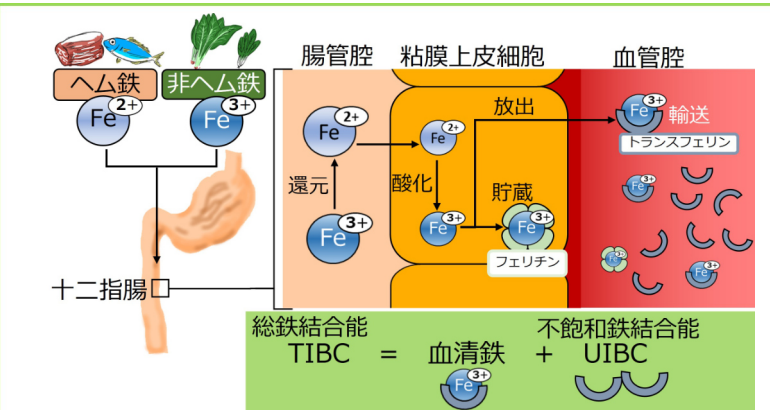
AAFCO(米国飼料検査官協会)の基準では、鉄の摂取量は成犬で40mg/kg/日、成猫で80mg/kg/日とされています。鉄は、ヘム鉄または非ヘム鉄として食物に含まれます。ヘム鉄は動物性食品に由来し、生体利用率が高く、吸収率は25~30%とされています(図1)。一方、非ヘム鉄は主に植物性食品に含まれ、胃酸、アスコルビン酸、カルシウム等により吸収阻害を受け吸収率は約3~5%と著しく低下します。また、鉄イオンには電子数の異なる Fe^{2+} (二価)、 Fe^{3+} (三価)が存在します。ヘム鉄の鉄イオンは Fe^{2+} であり、腸粘膜上皮細胞の能動輸送によって吸収されます。一方、非ヘム鉄の多くは Fe^{3+} であり、酵素反応により Fe^{2+} への還元を経て吸収されます。

鉄イオンのうち、 Fe^{2+} はラジカルを生成するため毒性が高く、腸粘膜上皮細胞で吸収された後、酸化反応により Fe^{3+} へ変換されます。細胞内における Fe^{3+} の貯蔵を担う蛋白がフェリチンであり、これは正常でも血中に微量に存在します。また Fe^{3+} の輸送を担う蛋白がトランスフェリンです。

鉄の大部分はヘモグロビンの合成と酸素の運搬に利用され、次いで骨髄、肝臓、筋肉に貯蔵されます(図2)。骨髄の赤芽球系細胞に取り込まれた鉄は、ミトコンドリアでプロトポルフィリンとともにヘムを形成し、さらにヘムはグロビンと結合し四量体構造のヘモグロビンとなります。赤芽球は脱核、成熟を経て赤血球となり、循環血液中へ放出されます。老化した赤血球は、網内系マクロファージに取り込まれ、ファゴリソソーム内で分解されます。ヘモグロビンはヘムとグロビンに分解され、ヘム内の鉄は①フェリチンとして細胞内に貯蔵、②トランスフェリンの形成、③蛋白質合成に再利用されます。網内系マクロファージによる鉄代謝は、生体の鉄の主要な供給源となっています。

鉄の恒常性は、ヘプシジンによって調整されます。ヘプシジンは、鉄過剰または全身性炎症反応を刺激として主に肝細胞から分泌されるホルモンであり、腸管粘膜上皮細胞および網内系細胞の細胞膜に存在する鉄輸送チャネルに結合し、鉄の吸収および循環系への放出を抑制します。

図1.鉄の吸収・輸送



検査では、鉄と結合したトランスフェリンが「血清鉄」、鉄と結合していないトランスフェリンが「不飽和鉄結合能(UIBC, unsaturated iron binding capacity)」、鉄と結合可能なトランスフェリンの総量が「総鉄結合能(TIBC, total iron binding capacity)」として測定されます。

IDAの病態と鑑別診断

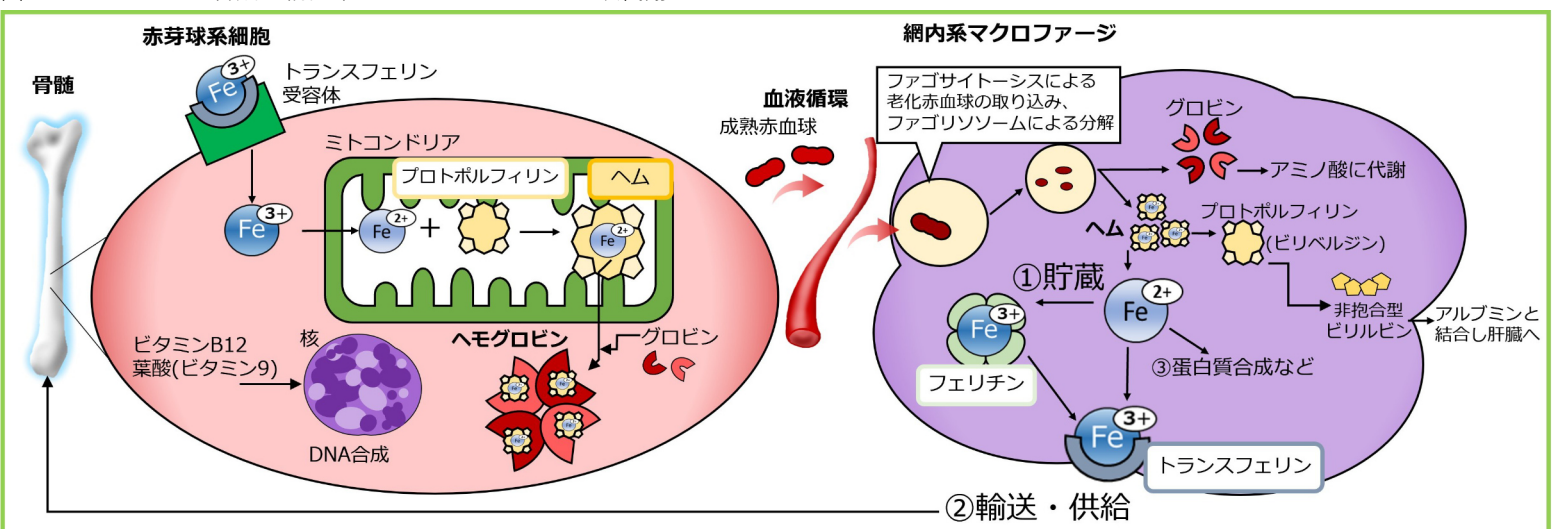
原因

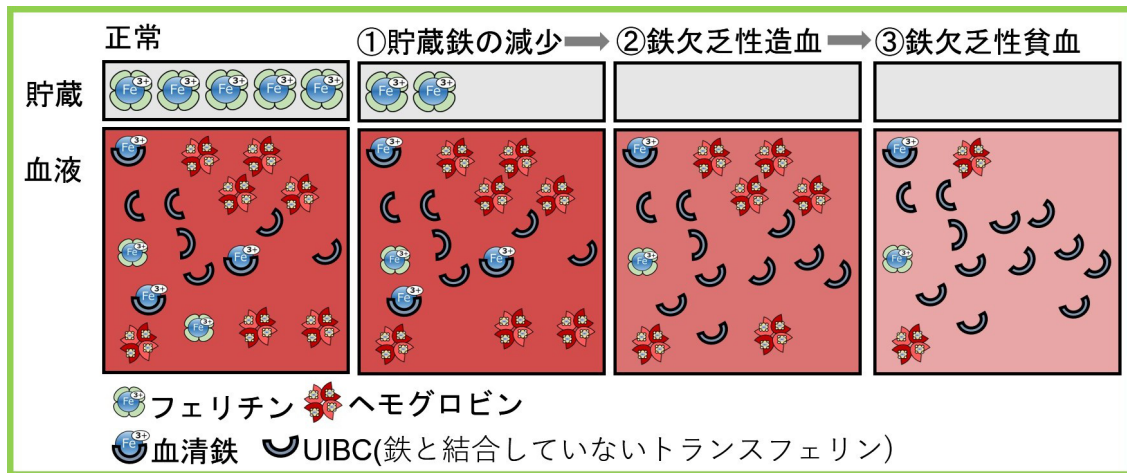
IDAは、主に数週間から数ヶ月にわたる慢性出血によって発生します。慢性出血の原因として、消化管出血、寄生虫症、血尿、鼻出血、出血性皮膚病変、凝固障害、血小板減少症・機能異常等が挙げられます。消化管出血は、原発性消化管疾患(腫瘍、潰瘍等)、薬剤の副作用(NSAIDs、ステロステロイド等)、慢性腎臓病・肝臓病・副腎皮質機能低下症などの全身性疾患に続発して生じる場合があります。

IDAへの進行

基礎疾患に続くIDAへの進行は、大きく3相に分類されます(図3)。第1相は、鉄の吸収量を出血による喪失量が上回り生じる貯蔵鉄の減少です。通常、造血には貯蔵鉄が優先的に利用されます。血中のフェリチン濃度は貯蔵鉄量と相関し、この段階から低下傾向を示します。第2相では、貯蔵鉄の枯渇により血清鉄に依存したヘモグロビンの産生が行われます。また鉄欠乏に反応して肝臓でトランスフェリンの産生が増加しUIBCが上昇するため、総じてTIBCは上昇傾向を示します。

図2.ヘモグロビンの合成と網内系マクロファージによる鉄代謝





第3相では、ヘモグロビン濃度またはヘマトクリット値が低下し、臨床的に明らかな鉄欠乏性貧血に至ります。血液塗抹では、赤血球の形態的変化が明らかとなり、典型例では小球性低色素性貧血が見られます(図4)。

鑑別診断

基礎疾患とともにIDAを鑑別することは、その後の管理に重要と考えられます。問診では活動性、消化器症状や尿尿の有無等を確認します。CBCのヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球恒数(MCV、MCH、MCHC)から貧血が疑われる場合、糞便や尿の潜血の有無、出血点の確認のための画像検査が推奨されます。これらの検査から**鉄欠乏が疑われる場合、鉄パネル(血清鉄、TIBC、フェリチン)が有用**です。しかし、結果の解釈には慢性疾患(炎症)に伴う貧血(ACD, anemia of chronic disease)*¹や各項目の変動要因に注意が必要です。

* 1. ACDに伴う血清鉄濃度の減少にはサイトカインを介した以下のメカニズムが示唆されています。

- ① 肝臓におけるヘプシジン合成の誘導
- ② 腎臓からのエリスロポエチン放出の阻害
- ③ 赤芽球系細胞の増殖の阻害
- ④ 細網内系マクロファージによる赤血球貪食の促進

健康な犬において血清鉄濃度には有意な日内変動があることが報告されています。また、IDA症例では一般に血清鉄濃度が低値を示しますが、ACDでも軽度から正常下限まで低下する可能性があります。一方、血清鉄濃度を上昇させる要因として溶血(溶血性貧血、アーチファクト含)、輸血、鉄補充が挙げられます。ステロイドの投与(プレドニゾロン 2 mg/kg b.i.d.、3日間)も、血清鉄濃度を有意に上昇させることが示されています。このように血清鉄濃度には多数の変動要因が存在します。

血清フェリチン濃度は貯蔵鉄量を反映し、その低下はIDAにおける貯蔵鉄減少の指標とされています。**IDAとACDとの大きく異なる点は貯蔵鉄の変化です**。ACDにおいて貯蔵鉄は維持されるか、あるいは網内系への鉄の隔離により増加すると考えられます。またフェリチンは急性相蛋白でもあり、ACDではこれらを反映して血清フェリチン濃度が正常～上昇する可能性があります。さらにフェリチン濃度の上昇は免疫介在性溶血性貧血、そして一部の悪性腫瘍でも見られ、犬では組織球性肉肉腫、リンパ腫で報告されています。またヒトおよび犬では、肥満に関連してフェリチン濃度が上昇することが報告されています。

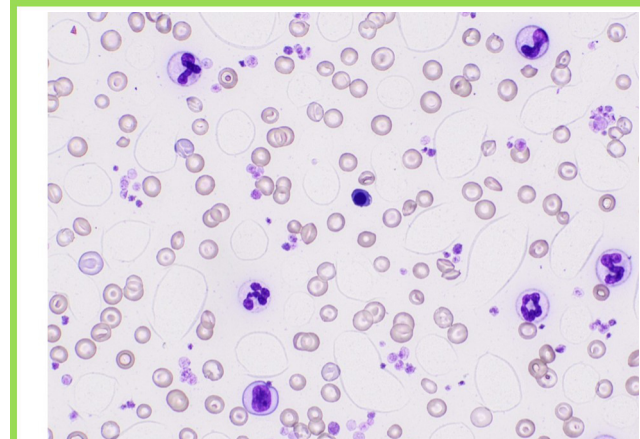
IDAでは血清鉄の減少に反応したトランスフェリンの産生亢進により、UIBCが上昇します。その結果、TIBCが正常～上昇を示します。この際、トランスフェリン飽和度(TSAT, Transferrin Saturation)*²が20%未満であれば鉄欠乏と考えられます。**トランスフェリンは急性炎症で減少する蛋白であり、ACDでは正常または低下を示すことからIDAとの鑑別に有用とされています**。しかし、低栄養状態にした健康犬や吸収吸収障害が疑われる症例における研究ではトランスフェリン濃度が低下することが示されています。したがって、**IDAにおける貯蔵鉄の減少の判断、ACDとの鑑別には、血清鉄、フェリチン、TIBCを同時に測定することが重要です**(図5)。

* 2. $TSAT = (\text{血清鉄} / \text{TIBC}) \times 100\%$

TIBCのうち鉄が結合している割合。

ヒトの基準から、一般に**20%未満を鉄欠乏と判断**します。

図4.IDA症例の血液塗抹像



犬, 14歳, 小腸腫瘍による出血

Hct:22.0 %, Hgb:6.4 g/dL, MCV:43.0 fL,

MCH:12.7 pg, MCHC:29.1 g/dL

TSAT:10.1%

図5.IDAとACDの鑑別

鉄パネル

典型例では血清鉄・フェリチン濃度の低下、TIBCの上昇(TSAT<20%)であればIDAと診断されます。IDAが確定/除外されない場合、ACDや腫瘍性疾患の存在を考慮し、さらなる精査が必要です。

検査項目	鉄欠乏性貧血	慢性疾患に伴う貧血
血清鉄	低下(軽～重度)	正常～低下
フェリチン	低下	正常～上昇
TIBC	正常～上昇 TSAT<20%	正常～低下

【参考文献】

- Ahmadi-hamedani, M. *et al.* Iron-Limited Erythropoiesis in Dogs and Cats: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence Examining Mean Corpuscular Volume, Mean Reticulocyte Volume, and Reticulocyte Hemoglobin Content. *J. Vet. Intern. Med.* 39 (2025).
- Chifman, J. *et al.* A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 844 (2014).
- Chikazawa, S. *et al.* A review of anaemia of inflammatory disease in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 57 (2016).
- Feldman, B. F. *et al.* Anemia of Inflammatory Disease in the Dog: Ferrokinetics of Adjuvant-Induced Anemia. *Am. J. Vet. Res.* 42 (1981).
- Franco-Martínez, L. *et al.* Serum Ferritin in Obese Dogs: Changes and Comparison with Other Analytes. *Vet. Sci.* 10 (2023).
- Harvey, J. *et al.* Potential Effects of Glucocorticoids on Serum Iron Concentration in Dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 16 (1987).
- Khan, A. *et al.* Ferritin Is a Marker of Inflammation rather than Iron Deficiency in Overweight and Obese People. *J. Obes.* 2016 (2016).
- Mead, M. K. *et al.* Identification of The Canidae Iron Regulatory Hormone Hepcidin. *Sci. Rep.* 9 (2019).
- Naigamwalla, D. Z. *et al.* Iron deficiency anemia. *Can. Vet. J.* 53 (2012).
- Nakajima, M. *et al.* Plasma Transferrin Concentration as a Nutritional Marker in Malnourished Dogs with Nutritional Treatment. *J. Vet. Med. Sci.* 76 (2014).
- Qasim, N. *et al.* Assessment of haematological values and iron profile in dogs with iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia without iron deficiency. *Bulg. J. Vet. Med.* 27 (2024).

サンリツセルコバ検査センター

公式LINE

はじめました!



過去のアーカイブが閲覧可能!

<<< QRコードで追加

もしくは【友だち検索】からIDで検索して追加

@361sokit



株式会社 サンリツセルコバ検査センター