

## 成年女子の“貧血のない鉄欠乏症”における亜鉛値の一考察

澤田孝子<sup>1)</sup>, 許斐亜紀<sup>2)</sup>, 横井克彦<sup>3)</sup>( <sup>1)</sup>盛岡大学栄養科学部\*, <sup>2)</sup>愛知学泉大学家政学部\*\*, <sup>3)</sup>聖徳大学大学院人間栄養学研究科\*\*\*)

## A Consideration of Serum Zinc Concentration in Non-anemic Iron Deficient Young Women

Takako SAWADA<sup>1)</sup>, Aki KONOMI<sup>2)</sup> and Katsuhiko YOKOI<sup>3)</sup><sup>1)</sup>Faculty of Nutritional Sciences, The University of Morioka<sup>2)</sup>Faculty of Home Economics, Aichi Gakusen University<sup>3)</sup>Department of Human Nutrition, Seitoku University Graduate School

## Summary

Iron and zinc are essential micronutrients for human health. Deficiencies in these 2 nutrients remain a global problem especially among childbearing-age women not only in developing countries but also developed countries. Iron-zinc interactions are increasingly important because deficiencies of these micronutrients often occur together. Subjects were classified as iron deficiency anemia (IDA) (Hb < 12 g/dl and serum ferritin < 20 ng/ml), iron deficiency without anemia (ID) (Hb ≥ 12 g/dl and serum ferritin < 20 ng/ml), and Normal (Hb ≥ 12 g/dl and serum ferritin ≥ 20 ng/ml). We examined hemoglobin (Hb), serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity (UIBC), total iron binding capacity (TIBC) and transferrin saturation as iron status and serum zinc in young women (age 19 to 20). The mean (± SD) Hb, and ferritin, Fe, UIBC, TIBC, transferrin saturation and Zn concentrations in serum of the participants were 12.9 ± 0.8 g/dl, 12.3 ± 4.4 ng/ml, 90 ± 43 µg/dl, 312 ± 79 µg/dl, 408 ± 56 µg/dl, 22.8 ± 12.9% and 81.1 ± 12.1 µg/dl, respectively. Anthropometrics of participants were consistent with the National Health and Nutrition Survey 2004 in Japan. The interesting observation was found that serum zinc of ID (81.1 ± 12.1 µg/dl) was not significantly different compared to Normal's (87.8 ± 17.4 µg/dl) regardless IDA (98.7 ± 15.9 µg/dl) was. It corresponds to the results of Yokoi et al. that zinc pool sizes declined in premenopausal American women with ID. Further investigations of the association of iron and zinc nutriture are expected among Japanese young women.

鉄欠乏と亜鉛欠乏の併発は、両者ともに並行して解決しなければならないという認識が高くなってきている。一つの解決策として、鉄と亜鉛を同時使用することが提案された。しかし、その代謝研究や培養細胞を用いた研究において、鉄と亜鉛の拮抗作用、鉄の添加による亜鉛の効果の減弱、また、その逆の現象が示唆された<sup>1-4)</sup>。小腸の腸細胞を用いた研究によって、divalent metal transpoter-1 (DMT1) による輸送の際の鉄と亜鉛の競合、拮抗作用が報告された<sup>5)</sup>。DMT1 に関してはその鉄と亜鉛の親和力、2つの元素の性質など、最近新しい知見が報告され、脚光を浴びてきている。

世界人口の40億人以上が、鉄欠乏性貧血もしくはその前段階である潜在性鉄欠乏を含めた鉄欠乏である<sup>6)</sup>。また亜鉛欠乏は世界人口の約25%と考えられ<sup>7)</sup>、鉄欠乏とも非

常に共通点があることが報告されている<sup>8,9)</sup>。Prasadらが発見した患者では、重度亜鉛欠乏に重度鉄欠乏性貧血を併発していたことが報告されている<sup>10)</sup>。一方、Yokoiらは、鉄と亜鉛の摂取源と吸収阻害因子が共通であることから、米国人女性では、貧血のない鉄欠乏症に軽度亜鉛欠乏症を併発する者がいることを報告している<sup>11)</sup>。倉澤らの報告によれば、日本の成人男性・女性1431人の血中の亜鉛濃度を測定したところ3人に1人は亜鉛不足であった<sup>12)</sup>。

近年の国民健康・栄養調査成績から明らかなように、血清フェリチン濃度20 ng/mlを基準とすると、20歳代から40歳代の女性の約半数は、鉄欠乏（鉄欠乏性貧血と貧血のない鉄欠乏）である。

日本人女性における貧血のない鉄欠乏は、鉄欠乏性貧血と同様、各種の健康上の問題点をもつ可能性があると思

\*所在地：岩手県岩手郡滝沢村滝沢字砂込808番地（〒020-0183）

\*\*所在地：愛知県岡崎市舳越町上川成28（〒444-8520）

\*\*\*所在地：千葉県松戸市岩瀬550（〒271-8555）

Table 1 Characteristics of Participants

Iron status	Age (years)		Height (m)		Weight (Kg)		BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Normal</b> n=24	19.4 ± 0.7 <sup>a</sup>		1.59 ± 0.06 <sup>a</sup>		53.4 ± 9.5 <sup>a</sup>		21.0 ± 3.0 <sup>a</sup>	
<b>Iron-deficient, nonanemic</b> n=18	20.0 ± 1.1 <sup>b</sup>		1.58 ± 0.06 <sup>a</sup>		51.5 ± 6.8 <sup>a</sup>		20.7 ± 2.5 <sup>a</sup>	
<b>Iron-deficient, anemic</b> n=7	19.5 ± 0.7 <sup>ab</sup>		1.56 ± 0.07 <sup>a</sup>		54.8 ± 8.9 <sup>a</sup>		22.7 ± 4.2 <sup>a</sup>	

<sup>a,b,c</sup> Values not sharing common superscripts significantly differ (P < 0.05) by Fisher's protected least significant difference.

されているにもかかわらず<sup>13)</sup>, 潜在性欠乏として無視されている状況がある。本研究は貧血のない鉄欠乏に着目し, 20歳前後の若年女性の鉄栄養指標と血清亜鉛値の関連を検討した。

## 実験方法

### 1. 対象者

事前に調査の目的, 方法を説明し, 研究参加の同意が得られた亜鉛や鉄のサプリメントを常用していない都内および近郊在住の若年女性 52 名 (19 から 20 歳) を対象とした。対象者には, 身体計測, 血液検査, 簡易質問票による問診を行なった。なお, 本研究は, 聖徳大学ヒューマンスタディに関する倫理委員会の承認を得て実施された。

### 2. 研究方法

10~12 時間絶食後, 翌朝採血し, 血清を保存した。採血と同時に身長, 体重を測定し, Body Mass Index (BMI) を算出した。測定項目は, ヘモグロビン, 血清フェリチン, 血清鉄, 血清亜鉛, 不飽和鉄結合能である。一般血液検査は(株)松戸メディカルラボラトリーに委託した。総鉄結合能, トランスフェリン飽和率は血清鉄, 不飽和鉄結合より算出

した。血清中亜鉛濃度は ICP 質量分析装置 (島津製作所製 ICPM-8500) で測定した。

貧血のない鉄欠乏評価の指標として, ヘモグロビンと血清フェリチン 2 項目をとりあげた。ヘモグロビン濃度 12 g/dl, 血清フェリチン濃度 20 ng/ml<sup>14, 15)</sup> を評価基準値として用いた。ヘモグロビン (Hb), 血清フェリチンの値から, Hb < 12 g/dl と血清フェリチン < 20 ng/ml を鉄欠乏性貧血 (IDA), Hb ≥ 12 g/dl と血清フェリチン < 20 ng/ml を貧血のない鉄欠乏症 (ID), Hb ≥ 12 g/dl と血清フェリチン ≥ 20 ng/ml を正常 (Normal) とした。

### 3. 統計処理

本研究は 3 群間のみの比較であるので, データは全て Fisher の PLSD で解析し, 全てのデータで有意水準は 5% とした。統計処理には, エクセル統計付録ソフト Statcel ver. 1 を用いた。分析値は, すべて平均値 ± 標準偏差で示した。

## 結果

### 1. 身体計測

女性 52 名のうち 3 名は Hb < 12 g/dl にもかかわらず血

Table 2 Iron Status indicators

Iron status	Hemoglobin (g/dL)		Serum ferritin (ng/mL)		Serum iron (µg/dL)		UIBC		TIBC		Fe/TIBCx100 (%)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Normal</b> n=24	13.3 ± 0.9 <sup>a</sup>		39.0 ± 15.7 <sup>a</sup>		120 ± 43 <sup>a</sup>		237 ± 55 <sup>a</sup>		355 ± 41 <sup>a</sup>		33.8 ± 12.6 <sup>a</sup>	
<b>Iron-deficient, nonanemic</b> n=18	12.9 ± 0.8 <sup>a</sup>		12.3 ± 4.4 <sup>b</sup>		90 ± 43 <sup>b</sup>		312 ± 79 <sup>b</sup>		408 ± 56 <sup>b</sup>		22.8 ± 12.9 <sup>b</sup>	
<b>Iron-deficient, anemic</b> n=7	11.2 ± 0.9 <sup>b</sup>		9.2 ± 6.5 <sup>b</sup>		60 ± 26 <sup>b</sup>		288 ± 90 <sup>c</sup>		458 ± 59 <sup>c</sup>		13.8 ± 7.1 <sup>b</sup>	

<sup>a,b,c</sup> Values not sharing common superscripts significantly differ (P < 0.05) by Fisher's protected least significant difference.

Abbreviations: UIBC, unsaturated iron binding capacity; TIBC, total iron binding capacity.

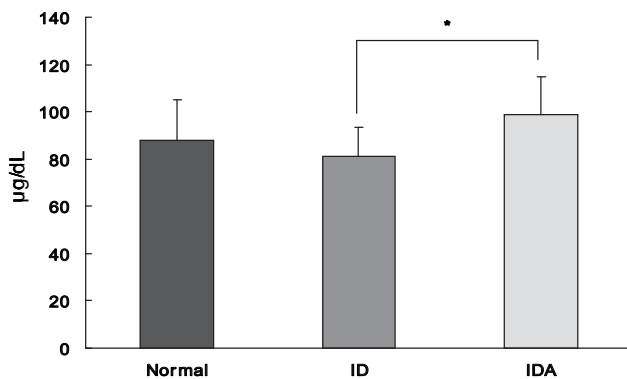
清フェリチン  $\geq 20$  ng/ml であった。すなわち、IDA 以外の貧血であったので比較の対象には含めなかった。その結果 49 名が統計解析の対象となった。3 グループ (Normal, ID と IDA) の身体計測結果の平均値  $\pm$  標準偏差は、Table 1 に示したとおりである。Normal, ID, IDA グループ群間のそれぞれの身長、体重、BMI において統計学的有意差はなかった。

## 2. 血液指標

ID における Hb と血清フェリチンの濃度は、それぞれ  $12.9 \pm 0.8$  g/dl と  $12.3 \pm 4.4$  ng/ml で、Hb は正常値の範囲であるが血清フェリチンは 20 ng/ml 未満であり、また総鉄結合能は 360  $\mu$ g/dl 以上であることから鉄枯渇状態であると診断された<sup>14)</sup>。すなわち鉄欠乏性貧血の前段階 (貧血がないという意味で「潜在的」鉄欠乏状態) に陥っている状態であり、IDA 以外の貧血を除外した対象者 49 名におけるその割合は 36.7% であった。

なお、IDA 以外の貧血 3 名を含む女性 52 名における、血清フェリチン 20 ng/ml 未満の者の割合は 48.1% (25 名) であった。また、女性 52 名における貧血の割合は、19.2% (10 名) であった。

血清亜鉛濃度は、ID が  $81.1 \pm 12.1$   $\mu$ g/dl であり、Normal  $87.8 \pm 17.4$   $\mu$ g/dl と比較して低い傾向ではあったが、それらの二つの群間の有意差はなかった。IDA は、3 群の内、血清亜鉛濃度が最も高く ( $98.7 \pm 15.9$   $\mu$ g/dl) ID との間に有意差が認められた ( $P = 0.013$ )。



**Fig. 1.** Serum zinc of the subjects. \*Values not sharing common superscripts significantly differ ( $P < 0.05$ ) by Fisher's protected least significant difference. Abbreviations: Normal, normal iron status (blood hemoglobin  $\geq 12$  g/dL and serum ferritin  $\geq 20$  ng/ml); ID, non-anemic iron deficiency (blood hemoglobin  $\geq 12$  g/dL and serum ferritin  $< 20$  ng/ml); IDA, iron deficiency anemia (blood hemoglobin  $< 12$  g/dL and serum ferritin  $< 20$  ng/ml).

## 考 察

本研究の調査対象者における、IDA 以外の貧血 3 名を含む全対象者 52 名における血清フェリチン 20 ng/ml 未満の者の割合は 48.1% (25 名) であったが、これは平成 18 年国民健康・栄養調査における 20 から 29 歳女における血清

フェリチン 20 ng/ml 未満の者の割合 53.3% に近かった<sup>16)</sup>。また、全対象者 52 名における貧血の割合は、19.2% (10 名) であった。これは、平成 18 年国民健康・栄養調査における 20 から 29 歳の女性における血色素 (Hb) 12.0 g/dl 未満の者の割合 18.7% とほぼ一致した<sup>16)</sup>。このように、本調査の対象集団は少数ではあるが、鉄栄養の観点からは比較的偏りが少なかったと考えられる。

鉄欠乏症の診断基準においては、鉄枯渇または貯蔵鉄欠乏の基準としていろいろ論議<sup>17-19)</sup>があるが血清フェリチン濃度が一般的に用いられている。検査精度が高いとされている骨髓穿刺液の鉄染色は、集団のスクリーニングにおいては個人への身体的負担、経済的効率により不适当であり、鉄欠乏症の診断指標として血清フェリチン濃度が提唱された。その正常範囲としては、メルクマニユアルにおいて示されているように 30 ~ 300 ng/ml と広範囲であり<sup>20)</sup>、炎症、悪性疾患、肝臓病、アルコール症において上昇する<sup>18)</sup>傾向がある。本報の血清フェリチン値の最高値は 72.8  $\mu$ g/ml、最低値は 2.5 ng/ml であり、被験者の年齢 (Table 1) と健康状態の把握 (簡易質問票) より、炎症、悪性疾患、肝臓病、アルコール症などの疾患による上昇は考慮しなくともよいと考えられる。血清フェリチン値の鉄欠乏症における基準値は、軽度鉄欠乏と軽度亜鉛欠乏の併発において横井らが提唱した 20 ng/ml を用いた<sup>15)</sup>。Table 2 の鉄の指標から、本研究における被験者グループ、ID (貧血のない鉄欠乏症) は明らかな鉄欠乏性赤血球産生 (iron deficiency erythropoiesis) までは進行していない、鉄枯渇 (iron depletion) であり、鉄欠乏症として軽度の状態であると推測された<sup>15)</sup>。

ID ( $81.1 \pm 12.1$   $\mu$ g/dl) における血清亜鉛値は Normal ( $87.8 \pm 17.4$   $\mu$ g/dl) より低い傾向であり、IDA ( $98.7 \pm 15.9$   $\mu$ g/dl) は Normal よりむしろ高い値であった。Normal と ID あるいは IDA の間には有意差はなかった。一方、ID と IDA の群間においては有意差があった。亜鉛安定同位体をトレーサーとした米国人女性対象の研究で、貧血のない鉄欠乏症の女性は、鉄栄養正常の女性に比べて交換性亜鉛プールが小さかったことが報告されている<sup>11)</sup>。また、血漿亜鉛消失速度定数を亜鉛栄養指標とした米国人女性を対象とした研究では、貧血のない鉄欠乏症の女性は、鉄栄養正常ならびに軽度鉄欠乏性貧血のある女性に比べて血漿亜鉛消失速度定数が高く、亜鉛栄養状態が低下していたことが報告されている<sup>21)</sup>。血漿亜鉛と交換性亜鉛プールの間には正の相関関係があることも報告されている<sup>22)</sup>、血清亜鉛を亜鉛栄養指標とし、日本人女性を対象とした本研究の結果は米国人女性を対象とした Yokoi ら<sup>11, 21)</sup>の調査結果と一致するものである。小腸刷子縁膜には、幅広い選択性を持った 2 価陽イオントランスポーター、DMT1 が存在する<sup>23)</sup>。このトランスポーターは 2 価陽イオンである鉄や亜鉛を運ぶため、鉄欠乏性貧血においてこのトランスポーターが誘導され、結果的に亜鉛の吸収率が上昇したことにより血清亜鉛値が高い値を示したと推測される。

生物学的に重要であり化学的性質の似通った元素（第一遷移元素）である鉄と亜鉛は、人の成長、発達そして免疫機能の保持に必要な不可欠な微量元素である。何人かの研究者は鉄を欠乏させた動物において亜鉛の吸収が促進し<sup>24,25)</sup>、また亜鉛欠乏のラットにおいて鉄の吸収が促進する<sup>26)</sup>と報告している。鉄と亜鉛は、それらの吸収や輸送機構を共有している可能性があるため吸収経路において競合が起これると考えられてきたがまだ不明な点も多い。特に吸収における鉄との競合は、鉄の主要なトランスポーターが、複数種の2価金属（亜鉛も含む）を輸送するDMT1であることにより生ずると推測されている<sup>27)</sup>。DMT1と鉄との親和性の方が、亜鉛との親和性より高く、しかも、鉄剤等多量の鉄を摂取することが現実には多いので、鉄が亜鉛の吸収阻害をすることは容易に観察される。妊娠可能な日本人女性は、鉄・亜鉛ともに摂取不足の集団であることはすでに述べたが、鉄欠乏の予防のため、多量の鉄を補充した場合には、亜鉛吸収が拮抗的に阻害されるので、鉄・亜鉛同時欠乏者では、亜鉛栄養の更なる低下を招く危険性があると推測される。一方、亜鉛を補充した場合、鉄吸収が拮抗的に阻害されるとの明確な証拠はないが、どの程度の亜鉛量まで吸収阻害を起こさないのか、今後検討が必要であろう。鉄と亜鉛の吸収に関して報告されている研究の結果においては矛盾も多い<sup>28)</sup>。本報が、鉄・亜鉛のサプリメントを摂取していないヒトの集団において、鉄栄養状態と血清亜鉛の関連について検討した意義は大きい。また妊娠可能な成人女性の半数近くが貧血のない鉄欠乏症であるわが国では、亜鉛栄養にも配慮する必要があることが示唆された。

## 謝 辞

本研究の一部は、財団法人日本科学協会 笹川科学研究助成ならびに伊藤記念財団の援助を受けて行なった。

## 参考文献

- 1) Solomons NW (1986) Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 116:927-35.
- 2) Kimberly O. O'Brien, Nelly Zavaleta, Laura E Caulfield, Jianping Wen, Steven A Abrams (2000) Prenatal Iron Supplements Impair Zinc Absorption in Pregnant Peruvian Women. *J Nutr*. 30:2251-2255.
- 3) Schultink W, Merzenich M, Gross R, Shrimpton R, Dillon D (1997) Effects of iron-zinc supplementation on the iron, zinc, and vitamin A status of anaemic pre-school children in Indonesia. *Food Nutr Bull* 18:311-317.
- 4) Lind T, Lönerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekström EC, Persson LA. (2003) A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 77:883-890.
- 5) Institute of Medicine (2002) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC.
- 6) WHO/UNICEF/UNU: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers, Geneva, World Health Organization, 2001(WHO/NHD/01.3). ([http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_control/pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_control/pdf), accessed on November 24, 2004).
- 7) Maret W, Sandstead HH (2006) Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 20:3-18.
- 8) Gibson, R (1994) Zinc nutrition in developing countries. *Nutr Res Rev* 7:151-173.
- 9) Sandstead HH (1995) Is zinc deficiency a public health problem? *Nutrition* 11:87-92.
- 10) Prasad AS, Miale A Jr., Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR (1963) Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med*. 61:537-49.
- 11) Yokoi K, Sandstead HH, Egger NG, Alcock NW, Ramanujam VMS, Dayal HH, Penland JG (2007) Association between zinc pool sizes and iron stores in premenopausal women without anaemia. *Br J Nutr* 98:1214-23.
- 12) 倉澤 隆平, 久堀 周治郎, 上岡 洋晴, 岡田 真平, 松村 興広 (2005) Zinc Deficiency in Aged Residents and Lowered Serum-Zinc-Concentration As Population Level in the Same Rural Region. *Biomed Res Trace Elements* 16:61-65.
- 13) 横井克彦 (2009) 鉄欠乏と老化の関連 *Biomed Res Trace Elements* 20, 30-38.
- 14) Herbert V (1987) Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans. *Am J Clin Nutr* 45, 679-686.
- 15) 横井克彦 (2009) 安定同位体トレーサーを用いたヒトの亜鉛代謝解析と血漿亜鉛臨界値の推定. *Biomed Res Trace Elements* 20:284-295.
- 16) 厚生労働省 平成18年国民健康・栄養調査報告。
- 17) Cook J (1999) The nutritional assessment of iron status. *Arch Latinoam Nutr* 49:11S-14S.
- 18) Cook JD (2005) Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 18:319-332.
- 19) Nelson R, Chawla M, Connolly P, Laporte J (1978) Ferritin as an index of bone marrow iron stores. *South*



- Med J 71:1482-1484.
- 20) Lichtin AE (2008) Iron deficiency anemia. The Merck Manual for Health Care Professionals. 18<sup>th</sup> ed. Merck & Co., Inc.
  - 21) Yokoi K, Alcock NW, Sandstead HH (1994) Iron and zinc nutriture of premenopausal women: Associations of diet with serum ferritin and plasma zinc disappearance and of serum ferritin with plasma zinc and plasma zinc disappearance. *J Lab Clin Med* 124: 852-861.
  - 22) Yokoi K, Egger NG, Ramanujam VM, Alcock NW, Dayal HH, Penland JG, Sandstead HH (2003) Association between plasma zinc concentration and zinc kinetic parameters in premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E1010-E1020.
  - 23) Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 388:482-488.
  - 24) Hamilton DL, Bellamy JE, Valberg JD, Valberg LS (1978) Zinc, cadmium, and iron interactions during intestinal absorption in iron-deficient mice. *Can J Physiol Pharmacol* 56:384-9.
  - 25) Peter R, Flangan JH, Leslie SV (1980) Comparative effects of iron deficiency induced by bleeding and a low-iron diet on the intestinal absorptive interactions of iron, cobalt, manganese, zinc, lead and cadmium. *J Nutr* 110:1754-1763.
  - 26) Hahn CJ, Evans GW (1975) Absorption of trace metals in the zinc-deficient rat. *Am J Physiol* 228: 1020-1023.
  - 27) Sandström B (2001) Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr.* 85:S181-S185.
  - 28) Whittaker P (1998) Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 68:442S-446S.