

ヘム鉄と非ヘム鉄

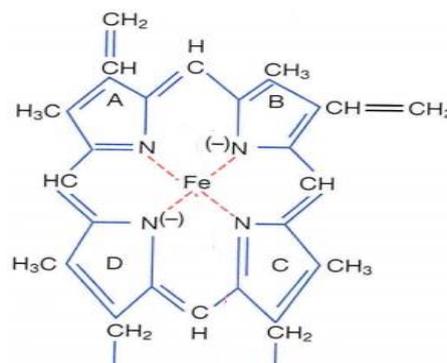


先日、友人から『サプリメントのヘム鉄の方が非ヘム鉄より吸収が良いのに何故医療用医薬品にはヘム鉄製剤が無いのだろうか?』という疑問が寄せられました。ヘム鉄は非ヘム鉄より5倍以上も吸収が良いと宣伝しているサプリメントもあるようです。鉄欠乏性貧血用の鉄剤の誕生は1960年代のようですが、当時はヘム鉄が吸収されやすいという知見もなく、吸収の悪い遊離鉄(今でいう非ヘム鉄)をいかに効率良く吸収させ、消化管障害を少なくする形にできないかに研究の主眼が置かれていたと思われます。そして現在、改良型非ヘム鉄製剤は胃腸障害の副作用を抱えつつも鉄欠乏性貧血治療薬としての地位が確立されています。さらにヘム鉄商品がサプリメントとして発売されている今の状況でメーカーさんは巨額の研究費を投じてまでヘム鉄剤を開発するのでしょうか?その辺りに現在、ヘム鉄製剤が医療用医薬品として無い理由があるのではないかという推測で一端話は終わりました。で、鉄剤の復習・・・

1) ヘム鉄とは

ヘムはヘモグロビン、ミオグロビン、チトクロームP450等の蛋白質に含まれる非蛋白質構造で鉄の第一イオン(Fe^{2+})と結合する特徴があります。TCA回路で合成されるスクシニルCoAとグリシンが結合してできるプロトポルフィリンⅨが Fe^{2+} と結合したものがヘム分子(ポルフィリン骨格: 右図)で、それとグロビン蛋白質が結合したものがヘモグロビンです。

非ヘム鉄とはポルフィリン骨格と結合していない全ての鉄イオンを意味しますが、植物性食品には非ヘム鉄が、動物性食品にはヘム鉄が多く含まれています。医療用医薬品は非ヘム鉄で構成されています。



2) 鉄の体内動態

ネット検索をすると様々な説がありますが、ここでは生理学の教科書の一つ「ガイドン生理学第13版(2018年)」の記述を基にして話を進めます。最新の知見等が含まれていない点はご容赦願います。

①鉄の体内吸収

- ・**肝臓**では**アポフェリチン**という蛋白質が合成され、胆汁に分泌され、さらに十二指腸と小腸へと運ばれます。アポフェリチンは**鉄を結合**もしくは**内包**できる蛋白質になります。
- ・**アポフェリチン**は消化管に運ばれてきた肉系食品に多く含まれるヘモグロビンやミオグロビンのヘム分子から Fe^{2+} を取り込みます。同様に植物系食品や医薬品に含まれる遊離鉄を含む非ヘム鉄の Fe^{2+} を取り込みます。 Fe^{2+} を取り込んだアポフェリチンは**フェリチン**と呼ばれるようになり、小腸に存在する**フェリチン受容体**と結合して**ピノサイトーシス**(エンドサイトーシスの1種)により小腸細胞内に取り込まれ、さらに鉄イオンは**トランスフェリン**と呼ばれる鉄結合性蛋白質に取り込まれ**血中を移動**して各組織へ鉄イオンを供給します。
- ・**鉄の吸収**は非常にゆっくりで**1日最大数mg**程度にしかありませんが、体内が鉄欠乏状態になると**鉄吸収は通常の5倍以上**になり、もし鉄が体内から無くなると数秒以内に死に至るとされます。

*フェルム®インタビューフォームによると「吸収される鉄量は**1日約1mg**」とあります。

*フェロミア®インタビューフォームによると「鉄イオンのまま摂取すると、胃の酸度によって、酸性では解離吸収されやすく、低酸性になるに従い、解離されても不溶性高分子**水酸化鉄コロイド**を形成して**吸収されにくくなる**」とあります。

☛もともと鉄の**1日吸収量には上限**があるほど少ないので、遊離鉄のまま投与するとますます吸収が悪くなると理解できます。

②鉄イオンのタイプ

・鉄イオンには **Fe^{2+} (第一鉄)**と、より酸化型の **Fe^{3+} (第二鉄)**の2種類がありますが、前述の**アポフェリチン**は **Fe^{2+} と結合**しますので、 **Fe^{3+} は体内に吸収されません**。

☛一説に **Fe^{3+} も小腸内酵素により **Fe^{2+} に還元**され吸収されるという話があります。これは唯一の **Fe^{3+} 製剤の**インクレミン®****に貧血改善効果が見られる根拠かもしれません。**

・**遊離型の鉄イオン**は酸素を含む自然環境下にあるため、その**多くが **Fe^{3+} の形****だと思われ、植物性食品に含まれる非ヘム鉄では **Fe^{3+} が多くなり**、一般に植物由来鉄の吸収は悪くなると考えられます。

③医療用鉄剤の吸収率(各インタビューフォームより構成)

いずれの製剤も鉄の+電荷と塩の-電荷で全体として±0状態となっています。

商品名	一般名	イオン	吸収率関連記載
インクレミン シロップ	溶性ピロリン酸鉄 $Fe_4^{3+}(P_2O_7)_{3-}^{4-}$	Fe^{3+}	第一鉄、第二鉄の区別なく健常者で1～12%。貧血患者で45～65%。
フェルム カプセル	フマル酸第一鉄 $Fe^{2+}(CHCOO)_2^{2-}$	Fe^{2+}	徐放性。吸収率の具体的な数値は無い。
フェロミア錠・顆粒	クエン酸第一鉄 Na $Fe^{2+}(クエン酸)_2^{3-} \cdot 4Na^+$	Fe^{2+}	低分子のキレート形成。ラットで60%。人では数値の明示無し。
フェロ・グラデュメット錠	硫酸鉄 $Fe^{2+}SO_4^{2-}$	Fe^{2+}	徐放性。健常人17～47%。鉄欠乏者42～83%。

インクレミン®とフェロミア®はいずれも鉄イオンとキレート状の複合体を形成しているようで、小腸に入ってきてても容易に鉄イオンを遊離しない可能性があります。一方、フェルム®とフェロ・グラデュメット®は容易に鉄イオンを遊離する形ですが、**徐放性製剤**にしているので小腸でも少しずつ鉄イオンを遊離させるでしょう。いずれの鉄製剤も消化管に傷害を与えにくく工夫した製品と考えられます。

3) 以上の限定された情報からの私なりのまとめ

・人の鉄吸収は健常状態で**1日1～数mg程度**しかないが、**鉄欠乏状態では5倍程度アップ**する。

☛恐らくアポフェリチンの肝合成が増加、胆汁分泌量も増加するためと考えられます。

・**医療用鉄剤(非ヘム鉄)**は小腸で鉄イオンが容易に遊離して**毒性を発揮しない形**にしてはあるものの鉄吸収に上限があるため、**未吸収の残存分**から自然と徐々に遊離した鉄イオンが**消化管を傷害**していく。植物性食事由来の遊離 **Fe^{2+}** もアポフェリチンと結合して吸収されるものの少数派に過ぎず、元々多く存在する遊離 **Fe^{3+}** が吸収されないまま残って消化管障害を増長するかもしれない。

☛インクレミン®の胃腸障害が他製品より少ないという話は臨床で度々耳にしますが、症例報告のみでエビデンスは無いものの、ピロリン酸鉄からの鉄遊離はより少ないとも考えられます。

・ヘモグロビン等に含まれる**ヘム部分**は非蛋白質のため**消化酵素で分解を受けにくく**、周辺の蛋白質が消化されても鉄を含んだ**ヘム部分が残り**、その状態であると鉄が溶出しにくい**ため消化管への傷害は少ない**。かつアポフェリチンがヘムの鉄を引き抜き**1日上限量内の鉄吸収も出来る**。(終わり)