

鉄欠乏性貧血若年女子の血漿含硫アミノ酸値

里和スミエ, 杉浦令子

Plasma Sulfur Amino Acids Levels in Young Women with Iron Deficiency Anemia

Sumie Satowa and Reiko Sugiura

鉄欠乏性貧血は生体中の鉄が欠乏している状態であるが、鉄以外の栄養素にも異常があるのではないかと考えのもとに種々の検討を行ってきた。今回は血漿アミノ酸を測定し、同時に血清B₆値の測定も行った。B₆はすでに鉄欠乏性貧血では低下していることを報告しているが、B₆はアミノ酸代謝においてアミノ基転移や、アミノ基離脱反応に大きな働きをしているので、B₆不足状態は血漿アミノ酸の異常をきたすのではないかとどうかの検討をおこなった。ヘモグロビンが10.5g/dl以下の若年女性28人に、治療前と鉄剤を1カ月服用後に、研究目的を説明して了解を得てから採血をした。研究開始時に2日間の食物摂取調査をした。対照者は28人の同年代の女性である。貧血者の血漿アミノ酸値はTaurine、Cystine、Methioninの含硫アミノ酸とGlutamic acidが有意に低下していた。鉄剤服用後はCystine、Taurine、Glutamic acid、Valine、Isoleucine、Ornithineが有意に増加した。鉄投与によってCystine値が最も上昇した。またB₆値が低下していた例ほどCystine値が低かった。貧血者のアミノ酸で有意に上昇していたのはAspartic acid、Glutamine、Proline、Tryptophanである。食事調査の結果は貧血群ではタンパク質、カルシウム、カロチン、ビタミンD、B₆の摂取量が少なかった。以上から鉄欠乏性貧血者は鉄の補給のみではなくて、含硫アミノ酸やB₆の多い食品を積極的に摂取することが勧められる成績を得た。

キーワード：鉄欠乏性貧血、若年女子、血漿含硫アミノ酸、食物摂取調査、血清ビタミンB₆

緒 言

鉄欠乏性貧血は、単に生体中の鉄が欠乏している状態のみではなく、他の栄養素にも影響が起きているのではないかと考えており、今までに血清鉄以外のミネラル¹⁾、ビタミン²⁾、脂肪酸³⁾などについて筆者らは種々の検討を行ってきた。そのひとつの結果として鉄欠乏性貧血若年女子の血清ビタミンB₆（以後B₆）値が、同年健常者と比較して有意に低下しているこ

とを認めた。B₆はアミノ酸代謝において、アミノ基転移やアミノ基離脱反応などに大きな働きをしている⁴⁾。またアミノ酸の吸収にはピリドキサーリン酸が必要であるともいわれている⁵⁾。そこで今回はB₆および鉄不足状態が血漿アミノ酸組成に及ぼす影響を見るために、鉄欠乏性貧血若年女子について鉄剤服用による治療前後の血漿アミノ酸値の検討を行った。同時に食物摂取調査をして、鉄欠乏性貧血者の食事摂取状況についての問題点を追求した。

方 法

対象：W女子大学の健康診断で貧血を指摘された学生について1カ月後再検を行い、ヘモグロビン（以後Hb）が10.5g/dl以下だった学生25名を鉄欠乏性貧血治療前後の対象者とした。治療としてコハク酸第一鉄剤（フェロミア100mg/日）を1カ月投与した。対照には同年代の貧血のない健康な女子学生25名をボランティアとして、貧血群の治療前の成績と比較検討をした。以上の検査を行うにあたっては、全員に研究の趣旨を説明して了解を得た。

測定法：採血はすべて朝食前に行った。5mlを肘静脈から採取し、遠心分離後1mlの血漿は-80℃のフリーザーにアミノ酸測定まで保存し、同時に1mlの血清をB₆測定のため冷凍保存し、貧血の検査は採血当日中に行った。赤血球数、Hb、ヘマトクリット（Ht）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球Hb量（MCH）、平均赤血球Hb濃度（MCHC）の測定は自動血球計算機（Celltac MEK-5108）を使用した。

アミノ酸の測定は、血漿300 μ lに20%スルホサリチル酸（内部標準物質としてS-2アミノエチル-1-システイン含有）を加えて十分に混和し、除タンパク後、3,500rpm、20分遠心し、上清0.45mlメンブランフィルタで濾過した後にPHを1.7に合わせてからHPLCに注入して測定した。ビタミンB₆としてPyridoxal 5'-phosphateの測定は前報告²⁾にしたがって行った。

血清総タンパク、アルブミン、コレステロール、鉄などの生化学検査はRABA-SUPERを用いて測定した。血清銅、亜鉛、マグネシウムは原子吸光フレイム分光光度計AA-670で測定した。

鉄欠乏性貧血は摂取栄養状態に関係があるとも考えられるので、2日間の聞き取り調査をして、五訂食品成分表により1人1日あたりの摂取栄養素量を算出した。

統計処理は貧血前後の比較の場合は対応のあるt検定により、対照群と貧血群の比較は対応の無いt検定によって有意差の検討を行った。

結 果

貧血者の血液検査値を対照者と比較したのが表1である。貧血検査項目である赤血球数、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、血清鉄などはいずれも貧血群のほうが有意に低下していた。赤血球のみ有意差がなかったのは、鉄欠乏性貧血のためである。血清B₆も有意に貧血者が低値であった。

これらの貧血群について、対照群および貧血治療前後の血漿アミノ酸平均値を比較したのが表2である。まず対照群と比較すると、貧血群のTaurin ($p < 0.01$)、Glutamic acid ($p < 0.01$)、Cystine ($p < 0.01$)、Methionine ($p < 0.05$)、Tryptophan ($p < 0.01$) が有意に低下していた。

逆に対照群より貧血群が有意に高値であったのは、Aspartic acid ($p < 0.001$)、Serine ($p < 0.01$)、Glutamine ($p < 0.001$)、Proline ($p < 0.01$)、Histidine ($p < 0.001$) であった。

鉄剤服用による治療前後でみると、Taurine ($p < 0.05$)、Glutamic acid ($p < 0.05$)、Valine ($p < 0.05$)、Cystine ($p < 0.001$)、Isoleucine ($p < 0.05$)、Ornithine ($p < 0.01$) が治療後に有意に増加していた。Cystineの上昇が大きく28人中21人が上昇した。貧血治療後は、Serine、Glycine、Threonine、Phenylalanineが減少したが有意差はなかった。栄養状態の評価に使用されるTotalAA、NEAA、BCAA：分枝鎖アミノ酸、BCAA/AAA (Tyrosin +

表1 貧血者の血液検査値

	貧血 (n=25)	対照 (n=16)	
総タンパク (g/dl)	6.9±0.5	7.2±0.5	*
アルブミン (g/dl)	4.2±0.2	4.4±0.2	*
総コレステロール (mg/dl)	153.6±36.1	158.0±37.6	
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	439±38	442±28.0	
ヘモグロビン (g/dl)	10.3±0.8	13.1±0.9	*
ヘマトクリット (%)	34.4±1.8	40.3±2.3	*
MCV (μ ³)	79±7	91±4	*
MCH (μ μg)	23.7±3.1	29.7±1.9	*
MCHC (%)	30.0±2.1	32.5±1.0	*
血清鉄 (μg/dl)	45±22	72±25	*
血清銅 (μg/dl)	139.2±43.2	93.7±15.4	*
血清亜鉛 (μg/dl)	105.0±13.1	115.0±22.9	*
血清マグネシウム (mg/dl)	2.452±0.228	2.204±0.195	*
血清PLP (nmol/l)	34.9±10.8	40.7±14.1	*

M±SD * p<0.05

表2 鉄欠乏性貧血者の貧血治療前後の血漿アミノ酸値

(nmol/l)	貧血治療前 n = 25	貧血治療後 n = 25	対 照 n = 16	t 検定	
				前-後	対-前
Taurine	55.0 ± 10.3	64.3 ± 16.8	68.2 ± 10.8	p < 0.05	p < 0.01
Aspartic acid	5.2 ± 1.4	5.3 ± 1.7	2.6 ± 0.4	N. S.	p < 0.001
Threonine	146.1 ± 30.2	138.6 ± 36.8	131.9 ± 24.4	N. S.	N. S.
Serine	151.6 ± 25.8	145.8 ± 29.2	129.1 ± 23.4	N. S.	p < 0.01
Asparagine	58.5 ± 13.4	57.9 ± 13.8	62.3 ± 10.7	N. S.	N. S.
Glutamic acid	28.5 ± 10.5	35.7 ± 14.2	40.2 ± 13.6	p < 0.05	p < 0.01
Glutamine	634.4 ± 69.4	646.3 ± 103.5	522.0 ± 41.5	N. S.	p < 0.001
Proline	199.1 ± 58.4	198.1 ± 55.0	152.0 ± 34.5	N. S.	p < 0.01
Glycine	260.5 ± 49.4	251.8 ± 44.9	241.5 ± 42.7	N. S.	N. S.
Alanine	423.7 ± 84.3	443.7 ± 105.9	389.8 ± 87.5	N. S.	N. S.
Citrulline	27.3 ± 6.1	28.6 ± 7.3	26.4 ± 3.2	N. S.	N. S.
Valine	203.7 ± 37.4	227.5 ± 52.6	209.4 ± 27.6	p < 0.05	N. S.
Cystine	25.5 ± 8.2	30.8 ± 6.9	33.2 ± 7.7	p < 0.001	p < 0.01
Methionine	24.8 ± 4.8	25.8 ± 6.3	28.1 ± 3.3	N. S.	p < 0.05
Isoleucine	63.0 ± 13.4	71.9 ± 16.4	61.9 ± 6.2	p < 0.05	N. S.
Leucine	109.3 ± 23.4	121.4 ± 30.9	112.3 ± 10.7	N. S.	N. S.
Tyrosine	61.0 ± 11.9	65.1 ± 13.4	62.9 ± 7.5	N. S.	N. S.
Phenylalanine	62.1 ± 14.0	60.8 ± 10.9	59.2 ± 6.9	N. S.	N. S.
Histidine	84.4 ± 10.0	87.3 ± 14.2	71.3 ± 7.1	N. S.	p < 0.001
Tryptophan	51.4 ± 8.1	53.6 ± 11.0	58.9 ± 6.3	N. S.	p < 0.01
Ornithine	68.4 ± 16.3	80.7 ± 22.7	67.2 ± 14.6	p < 0.01	N. S.
Lysine	159.2 ± 19.6	177.6 ± 38.8	175.5 ± 28.2	N. S.	N. S.
Arginine	80.1 ± 19.1	79.1 ± 27.5	73.9 ± 17.2	N. S.	N. S.
Total AA	2823.6 ± 288.0	2918.4 ± 427.3	2784.0 ± 209.0	N. S.	N. S.
NEAA	1896.7 ± 196.1	1936.5 ± 286.6	1875.5 ± 156.6	N. S.	N. S.
EAA	926.9 ± 136.1	981.9 ± 194.1	908.5 ± 86.1	N. S.	N. S.
BCAA	376.0 ± 70.7	417.9 ± 96.8	383.6 ± 42.0	N. S.	N. S.
AAA	123.1 ± 23.5	125.9 ± 21.7	122.0 ± 12.5	N. S.	N. S.
BCAA/AAA	3.1 ± 0.5	3.3 ± 0.6	3.2 ± 0.4	N. S.	N. S.

M ± SD

Phenylalanine) : 芳香族アミノ酸の比であるフィッシャー比は両群の間に有為差は認められなかったが、治療前より治療後のほうが上昇していた。なおEAA (必須アミノ酸) /NEAA (非必須アミノ酸) は治療前後の影響はなかったが、貧血群は対照群より低かった。

含硫アミノ酸は鉄代謝と関係があるので、含硫アミノ酸であるTaurineとCystineについて

治療後の貧血指数や血清鉄との間の相関関係を検討した。対照群ではTaurine、Cystineともにほとんど相関がなく、治療前の貧血群では対照群よりもさらに相関係数が低下していた。前述したように貧血状態の含硫アミノ酸は低値であったので、そのような状態では貧血指数との間に全く相関は認められなかった。しかしながら表3に示すように鉄剤服用後はTaurineと赤血球数、Hb、Htとの間に有意の相関を認め、CystineとHt、MCV、鉄との間に有意の相関が認められるようになっている。特に鉄とCystineの間には0.98の正相関になっており、Cystineというアミノ酸と鉄の間には、強い相関関係があることが示唆された。

アミノ酸代謝には水溶性ビタミンに由来する種々の補酵素が何らかの形で関与している。中でもB₆から合成されるピリドキサルリン酸はアミノ酸代謝に関与する多くの酵素反応において補酵素として働いている。筆者らは鉄欠乏性貧血者はその程度に応じて血清B₆値が低下していることを報告²⁾してある。そこで血清B₆値を24.0nmol/l以下、24.1~44.9、45.0以上に分けて、Cystineの平均値をみるとそれぞれが17.1±5.5nmol/l、27.2±2.1、29.4±2.5であり、B₆値が高くなるほどCystine値も上昇していた。(図1)

表4は鉄欠乏性貧血群と対照群の2日間の聞き取り法による摂取食物調査の結果である。両群の間にエネルギー、脂質、糖質に差は認めなかった。タンパク質、カルシウム、鉄、カロチン、ビタミンB₁、D、B₆が貧血群では低値であったが、いずれも有意差はなかった。B₆摂取量については貧血群は対照群より低値であったが、タンパク質摂取量との比でみると差はなかった。

表3 鉄欠乏性貧血治療後の含硫アミノ酸と血液性状の相関関係

	Taurine (n=17)	Cystine (n=16)
赤血球数	+0.58 **	+0.15
ヘモグロビン	+0.58 **	+0.22
ヘマトクリット	+0.49 *	+0.56 *
MCV	-0.28	+0.66 ***
血清鉄	+0.24	+0.98 ****
血清B ₆	-0.24	+0.35

*p<0.05 **p<0.02 ***p<0.01 ****p<0.001

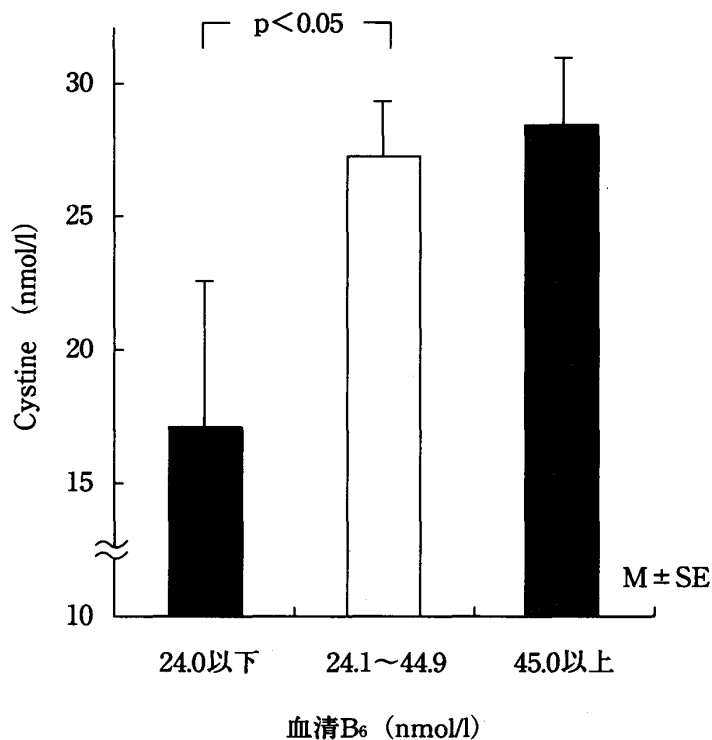


図1 血清B₆値別にみた血漿Cystine値

表4 鉄欠乏性貧血者の食物摂取状態

	貧血 (n=25)	対照 (n=23)
エネルギー (kcal)	1821 ± 663	1832 ± 468
タンパク質 (g)	63.6 ± 19.6	70.2 ± 33.3
脂質 (g)	63.5 ± 36.3	63.2 ± 12.2
糖質 (g)	237.3 ± 107.7	227.2 ± 72.0
カルシウム (mg)	509 ± 285	527 ± 205
鉄 (mg)	8.3 ± 3.2	9.5 ± 4.1
カロチン (μg)	2021 ± 1540	2662 ± 1059
ビタミンA (IU)	2739 ± 4547	2356 ± 676
ビタミンB ₁ (mg)	0.96 ± 0.44	1.01 ± 0.29
ビタミンB ₂ (mg)	1.22 ± 0.49	1.29 ± 0.35
ビタミンC (mg)	184 ± 484	124 ± 49
ビタミンD (mg)	61 ± 88	84 ± 135
ビタミンB ₆ (mg)	1.28 ± 0.65	1.52 ± 0.45
B ₆ /タンパク質	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01

M ± SD

考 察

若年女性に鉄欠乏性貧血が発生しやすいことがよく知られている。その原因としては生理によっておこる鉄不足などが知られているが、食事摂取量の不足やその内容の片寄りなどが原因で、鉄の需要量に対して補充しきれない場合も考えられる。筆者らは当大学の学生健康診断時にHbが10.5g/dl以下であった貧血学生について、血清および摂取食事の中のビタミン、ミネラル、脂肪酸などについて種々の検討を行ってきた。そのひとつとして血清B₆値が低下していることに焦点を当てて、鉄剤投与による貧血治療前後では赤血球と血清間にB₆の移動があることなど興味ある結果を報告²⁾してある。

B₆はアミノ基転移反応としてAspartate aminotransferase、a、r離脱反応としてCystathionase、脱炭酸反応としてGlutamate decarboxylaseとして作用する⁶⁾。したがってB₆不足状態が認められる鉄欠乏性貧血では、血漿アミノ酸組成に異常をきたしていないかを検討する必要があると考えた。鉄欠乏性貧血時の血漿アミノ酸値を検討した報告はLehmannら⁷⁾のものもあるが現在いまだ少ない。

貧血群のアミノ酸組成の特徴は、Taurine、Cystine、Glutamic acid、Methionineが対照群より有意に低いことである。このなかでCystineは基準範囲(29~49nmol/l)の最低値であったが、その他のアミノ酸値には基準範囲以下に低下しているものはなかった。Cystineは含硫アミノ酸の一つであり、分子内に遊離のチオール基があるために、他のアミノ酸にない特徴のある生理活性成分が生合成される。すなわちCysteineからCoA、グルタチオン、Taurine、ロイコトリエンなど重要な生体成分が生成され、生体内の多くの代謝、解毒、栄養に大きな役割を果たしている⁸⁾。最近タンパク質のCystine含量の重要性を指摘する報告がいくつか見られる⁹⁾。Cystineは条件的必須アミノ酸であり、これらの代謝終末産物が様々な生理機能の維持において重要な仲介役を果たしている。乳児期ではCystine、Taurineが必須栄養素になっている¹⁰⁾。CysteineからCystein-Sulfinatを生成するCysteine Dioxygenaseは、Cysteinのチオール基に酸素2原子を添加してCystein-Sulfinatを生成する二原子酸素添加酵素であるが、その活性の発現に必要な二価鉄を持っている。以上から含硫アミノ酸のうち特にCystineが鉄欠乏の影響を受けることが考えられる¹¹⁾。含硫アミノ酸であるMethionine、Taurineも貧血群では対照群より低下していた。CysteineはMethionineから合成されTaurineに代謝される。B₆欠乏にすると、Taurine経路はほとんど検出できなくなったと報告されている¹²⁾。したがって鉄欠乏性貧血者は血清中の鉄低下に加えてB₆値も低下しているので、含硫アミノ酸代謝が一層障害されていることが考えられるが、今回の検討からもそのような結果が得られた。

CysteineはGlutamic acid、Glycineとともにグルタチオンの合成にも与かっている。グル

タチオンの栄養的役割は大きく、主要なフリーラジカル消去物質であり、補酵素としての働き、各種の防御機構などその生理的役割は多岐にわたる。このグルタチオンは体内のCysteineの貯蔵型ないし輸送型として帰納しているともいわれる¹³⁾。ラットでは単に食事からCysteineを供給するだけで、低グルタチオンレベルを回復させることができる¹⁴⁾。グルタチオンの鉄欠乏性貧血改善作用の報告として、ベネズエラで鉄欠乏性貧血の男性39人、女性74人を対象に、グルタチオンの投与が鉄吸収度、血清トランスフェリン飽和度、血清フェリチン量、Hb量を増加させた報告¹⁵⁾がある。以上からも鉄欠乏性貧血における含硫アミノ酸の意義は大きいだが、当研究対象者はMethionine、Taurine、Cystineの摂取量も低く、血漿中の濃度も低下していた。したがって、鉄欠乏性貧血者には摂取鉄量を多くすることだけにとどまらず、含硫アミノ酸が不足しないように注意すべきである。本研究から血清鉄と鉄投与後の血漿Cystineの間にはかなりの高相関が認められたことは、鉄不足は低Cystine血症になり、低Taurine血症になりうることを示唆している。

分枝鎖アミノ酸であるBCAAはヒトの必須アミノ酸のうち40%をしめ、主として筋肉や脂肪組織で代謝されている。その生理作用としてエネルギー源としての利用と、筋肉でのタンパク合成および分解抑制が重要な働き¹⁶⁾である。貧血群ではBCAAのそれぞれのアミノ酸値は対照との間に差はなかったが、芳香族アミノ酸(AAA)との比は低下していた。このFischer比の低下は糖質がエネルギー源として利用されなくなって、代替エネルギー源として筋タンパクの分解が生じて分枝鎖アミノ酸が消費されることが考えられる。

アミノ酸代謝に重要な役割をしているのがB₆であり、鉄欠乏性貧血状態では血清B₆値は低下している。B₆値とCystine値との関係を検討した結果は、図1に示すごとくB₆値が高い群ほどCystine値も上昇していた。この結果はB₆を経口負荷して血漿アミノ酸組成の変動をみて、BCAA、AAAなども上昇しているが、特にCystineの上昇が顕著であったKang-Yoonらの報告¹⁷⁾と一致している。これはCystein代謝過程において、シスタチオニンシンセース、シスタチオナーゼなどの酵素の補酵素としてB₆の活性型であるピリドキサルリン酸が働いているからであろう。

食物摂取状態調査の結果貧血群ではタンパク質、鉄、カロチン、B₁、B₆、Dが対照群より低下していた。Aの低下は認められなかった¹⁸⁾が、筆者らの食品群別摂取量の調査によれば、貧血群の緑黄色野菜の摂取量は有意差(P<0.02)で対照群より低下していた。カロチンおよびAの不足は、また鉄欠乏性貧血をきたしやすいことが報告¹⁹⁾されているので、鉄欠乏性貧血が栄養性貧血と呼ばれるのはもっともである。脂質は貧血、対照両群ともにエネルギー比30%以上であるので摂取しすぎ傾向がある。

以上より鉄欠乏性貧血若年女子の血漿アミノ酸組成の結果と食物調査から、その対策とし

て鉄の補充のみに頼らずに、同時に含硫アミノ酸、亜鉛、カロチンなどの摂取を心掛けるように指導するべきである。

要 約

ヘモグロビン10.5g/dl以下の鉄欠乏性貧血若年女子28人について、鉄剤を1カ月服用させる前後で血漿アミノ酸、血清ビタミンB₆の測定をした。治療前に2日間の摂取食事調査をしたがタンパク質、鉄、B₆が低かった。貧血群は血漿Taurine、Cystine、Methionineの含硫アミノ酸とGlutamic acidが有意に低下していた。治療後はTaurine、Valine、Cystine、Glutamic acidが有意に上昇した。対照群より治療前値が上昇していたのはAspartic acid、Serine、Glutamine、Histidine、であった。貧血群の血清B₆値も有意に低値であった。B₆はアミノ酸代謝に大きな役割をしており、Cystine、Taurine合成に必須である。血清B₆や鉄が低値であるとCystineも低値になる結果を得た。

文 献

- 1) 海老沼春世, 里和スミエ他: 和洋女子大紀要, **36**, 12 (1996)
- 2) 里和スミエ, 海老沼春世他: ビタミン, **70**, 129 (1996)
- 3) 海老沼春世, 里和スミエ: 和洋女子大紀要, **38**, 19 (1998)
- 4) 木村修一, 小林修平翻訳監修: 最新栄養学 (第6版), 244 (1991) 建帛社
- 5) 坂岸良克: 病態化学, 227 (1978) 杏文堂
- 6) 坪井昭三, 佐藤清美他編: 現代の生化学, 398 (1977) 金原出版
- 7) Lehmann, WD., Heinrich, HC.: Am. J. Clin. Nutr., **44**, 468 (1986)
- 8) 山口賢次: 栄食誌, **42**, 207 (1989)
- 9) Yoshida, K., Yahiro, M., et al.: J. Nutr., Sci., Vitaminol., **34**, 567 (1988)
- 10) 田中秀幸: 臨床栄養, **180**, 470, (1992)
- 11) 木下祝郎, 坂本幸哉編: グルタチオン, 90 (1985) 講談社
- 12) Yamaguchi, K., Sakakibara, S., et al.: Biochim., Biophys., Acta, **381**, 1 (1975)
- 13) 立石紀子, 東胤昭他: 代謝, **17**, 2163 (1980)
- 14) Grimble, RF., Jackson, AA., et al.: J.Nutr., **122**, 2066 (1992)
- 15) Layriise, M., Marting-Torres, C., et al.: J. Nutr., **114**, 217 (1984)
- 16) 鈴木一幸, 佐藤俊一: JJPEN, **8**, 9 (1986)
- 17) Soon, Ah, Kang-Yoon, Avanelle, Kirksey: Am. J. Clin. Nutr., **58**, 865 (1992)
- 18) 海老沼春世, 里和スミエ: 和洋女子大紀要, **37**, 15 (1997)
- 19) Mejie, LA., Hodges, RE., et al.: Am. J. Clin. Nutr., **30**, 1175 (1977)

里 和 スミエ (家政学部健康栄養学科教授)

杉 浦 令 子 (家政学部健康栄養学科助手補)