5. 担癌生体の鉄代謝

漆崎一朗（札幌医科大学癌研究所内科）

生体内の鉄は hemin 鉄および non-hemin 鉄として存在するが，鉄の排泄が極めてすくないことからほとんど閉鎖性代謝を営むものと考えられる．すなわち血清鉄からの造血臓器における Hb 生成と老廃赤血球からの網内系における Hb 鉄の再利用過程である．さらに鉄損失にみあう鉄吸収が関与する．

担癌生体の血清鉄の低下は著明であり transferrin も低下する．^{59}Fe-globulinate を用いて ferrokinetics を実施するにPID $T_{/2}$，PITR および % RCH がいずれも正常値を示し，pollycove の compartment model により分析しても，Müller．中尾のいうように造血能は一応正常範囲に保たれているものといえる．しかし plasma iron pool は著しく減少し，宿主は鉄欠乏状態にあることを示している．ところで ^{51}Cr 法により人癌，吉田肉腫皮下移植 rat の赤血球寿命を測定すると，いずれも有意の短縮を示し，これが癌貧血の要因の一つである．しかし PIP の著減については鉄吸収，さらに網内系における老廃赤血球に依存する Hb 鉄の再利用による鉄放出を検討する必要がある．$^{59}FeSO^{4}$ をcarrier iron と共に与え stool recovery method で移植 rat の鉄吸収を測定するに明らかな低下を認めた．次に ^{51}Cr tag の赤血球を静注し，人癌例につき鉄吸収と消化量出血量の同時測定をするに，出血一日 15ml 以下では鉄吸収は低下しているが，出血量の増加に伴い上昇する．

さて網内系における colloid 鉄，加熱赤血球の処理過程をみるために，^{59}Fe 標識 chondroitin 硫酸鉄と ^{55}Fe-globulinate を同時に用うる刈米の double isotope method によった．網内系，この場合は主として肝星細胞であるが，colloid 鉄処理率は人癌例で正常値以下であり，処理率と癌の進行度とよく平行し，癌悪液質の尺度たりうることを知った．電顕上 colloid 鉄の処理過程の障害は lysosomal fusion をうけ residual body の形成過程にあることを知った．^{59}Fe 核織加熱赤血球を静注後の処理能も担癌生体で著しく低下していた．また Hb-Hp 複合体は肝細胞でもとりこまれるが，静注後の処理能も担癌生体で低下していた．

このような肝での鉄処理については ferritin の関与が大である．担癌肝の ferritin は抗馬脾家兎血清を用いても，CM cellulose および sephadex G200 column を用いても，鉄，蛋白量ともに著しく低下し，colloid 鉄および ^{14}C-leucine を用いた結果から担癌肝で ferritin の合成障害のあることがわかった．

また鉄吸収に関与する腸壁 apoferritin も低下している．そこで肝 ferritin の質的変化につき等電点分画を実施するに，肝 ferritin はpH4.4 から 4.9 域の間に数本の peak を認め microheterogeneity を示すが，担癌肝では正常肝とほぼ等しい pH 域にはあるが，酸性側の peak が低下する結果をえた．

以上担癌生体の鉄代謝異常がその担癌時期，出血，感染により修飾されるとしても，赤血球寿命の短縮，老廃赤血球から Hb 鉄の再利用障害，鉄吸収障害が加わる．共通せる本質変化としては ferritin の合成障害にあるものと考えられる．

また toxohormone 投与による結果は担癌生点の変化を再現しえた．

追加：高橋豊（天理病院）　鉄代謝における赤血球利用率曲線は頻々観察されているが，多くの information を内臓するのでその解析，ことに analog computer とその解析に用いることを提唱したい．まづ ^{55}Fe glob 投与後の赤血球利用率曲線をいくつかのおくれの回路を使用して simulate（模擬）で érythropoletic bone marrow 内の鉄の平均遊離時間を parameter より算出する．この解析は赤血球利用率の良好な例における ineffective erythropoiesi の検出に有用である．次に ^{59}Fe 標識 colloid 鉄または失活赤血球を投与にし急速に網内系組織に摂取せしめた後の鉄の遊離速度^{55}Fe ^{59}Fe 二重標識法および ^{59}Fe 由来の赤血球利用率関係を ^{55}Fe 曲線の simulafion でえた同一回路を全てが鉄 release 部分の回路を追加して simulate することにより鉄遊離速度の特性がえられ遊離速度の測定および遊離に要する平均 RES 内停滞時間を算出することができる．また steroid 治療開始前後を契機として変続する両利用率曲線の解析も可能でありかつ steroid 治療により鉄の遊離が促進される状態を模疑曲線によって追跡，描出できた．このように colloid 鉄には失活赤血球由来の鉄遊離速度の測定法は網内系機能異常状態の解明で有用である．

質問：木村郁郎（岡山大学平木内科）　われわれも担癌生体の鉄代謝について追及してきましたが，以前より腫瘍に鉄の集ることがいわれておりますが，これに対する先生の御見解はいかがでしょうか．

答：漆崎一朗　胃から排泄される鉄の形については未だ検討しておりません．

また粘膜細胞の剝離によることについては全く否定す

Presented by Medical*Online

るものではありませんが，静注した後短時間で増加することなどから剝離細胞によるもの以外の因子をより考えたい．

質問：刈米重夫（京大一内）　漆崎先生に　担癌生体における鉄代謝異常の本質はどこにあるのか．担癌生体では ferritin 合成障害がありまた組織よりの動員障害があり，結局生体内の鉄はどのように代謝されているのか．

*

6．肝疾患時における鉄代謝

大門茂行（京都府立医大　増田内科）

日常の臨床上数多くみられる肝疾患，すなわち急性および慢性肝炎，肝硬変症を対象とし，原発性ヘモクロマトーシス，種々の疾患に随伴したヘモシデローシスなどの著明な鉄過剰群を比較検討した．これらについて 1) 血清鉄および鉄結合能の測定 2) desferrioxamine 注射後の尿中鉄排泄量の測定 3) 生検肝における鉄顆粒分布の組織学的研究 4) ^{59}Fe を用いた鉄吸収試験 5) Huff の方法による ferro-kinetics 6) ^{51}Cr 法による赤血球寿命の測定を行ない肝疾患時の鉄代謝を多方面から検討した．

結果：1) 急性肝炎群では血清鉄値と SGPT の間にかなりの相関がみられ，鉄吸収試験の結果はほぼ正常である．従って急性肝炎の際にみられる高血清鉄症は肝組織崩壊によるフエリチン血症ないしはフエリチン由来の血清鉄増加によるものと考えられる． 2) 肝硬変群では SGPT が正常ないしは軽度の上昇を示すものには高血清鉄症をきたすものが多く，慢性肝炎群では両者間に一定の関係を示さない．肝内可染鉄量および desferrioxamine 注射後の尿中鉄量は鉄過剰群，肝硬変群，慢性肝炎群の順に多い．従って慢性肝炎および肝硬変症において高血清鉄症をきたすものは，一部は上記の機構によるが，主に生体内貯蔵鉄量増加のためであり，これは腸管からの鉄吸収亢進によることが鉄吸収試験によって証明された． 3) ferrokinetics の結果では，肝疾患（慢性肝炎，肝硬変）時の赤血球産生能は正常ないし亢進している．赤血球寿命の測定結果から，肝疾患では各群とも軽度ないし中等度の寿命短縮を示すものがあり，赤血球産生能はこれを代償するために亢進しているのであろう．また ^{59}Fe 生体表面計測では，完成された原発性ヘモクロマトーシスにみられるような著しい肝臓部活性の上昇を示すものはみられなかった． 4) 肝内に過剰の鉄沈着を認める肝硬変症は組織学的に原発性ヘモクロマトーシスと鑑別が困難である．これらの研究から，原発性ヘモクロマトーシスを鉄過剰の傾向にある肝硬変症との関係について明確な結論を下しえなかったが，症例を追加し，さらに肝疾患（特に肝硬変）の鉄代謝を数年の間隔で経時的に観察することによって明らかにされうる可能性について述べた．

質問：木村郁郎（岡山大学平木内科）　肝硬変で吸収が増加するようなご成績ですが，ヘモクロマトーシスの場合の吸収はいかがでしょうか．

質問：的場邦和（岡大平木内科） 1) ヘモクロマトージスの鉄の吸収は正常ないし低下といわれましたが時期的にはどうか． 2) ^{59}Fe-globulinate を静脈内投与したときの肝の放射性内に肝内のどこか（肝細胞か，星細胞か）からか．

答：大門茂行 1) 私共のところでは2例の idiopathic hemochromatosis を経験している．その鉄吸収率は1例は正常，他の1例は正常以下であった． idiopathic hemochromatosis における鉄吸収率に関する報告は増加，正常，低下と種々であって一定しない．これは病期によって異るものと思われる．私共の実験でも鉄過剰の著明な thalassemia, sidleroachrestic anemia や再生不良性貧血では鉄吸収率は正常ないしは低下しているので過剰の鉄沈着はかえって鉄吸収抑制に働くものと考えられる．

2) 私共の研究の目的とするところは完成された idiopathic hemochromatosis 以前のものがどのようなものであるかを調べることで，この意味で種々の肝疾患群について検討している．6例の肝硬変，2例の慢性肝炎について ferrokinetics では，完成された hemochromatosis にみられるようなパターンを示すものは認められなかったが，今後さらに多数例について検討したい．

*　*　*　*　*　*

*　*　*

Presented by Medical*Online