肝臓障碍部位の相違が蛋白代謝並びに 鉄銅代謝に及ぼす影響

日本医科大学附属内科 (主任 行徳健助教授)

松 谷 宏
Hiroshi Matutani

緒 論

Eppinger は (1922) 溶血性黄疸, 肝硬変症等の肝疾患時に, 胆汁中の鉄が増加する事を証明した¹⁾ が, 其の測定法の困難なる為か鉄代謝の研究は極めて少なかったが, Heilmeyer はその定量法に新機軸を拓き肝疾患時には血清鉄が増加する事を証明した²⁾。その後も同様の報告がなされたが, 近年 Shorr³⁾, Granick⁴⁾ 等は鉄の臓器或は組織内に貯蔵される時 Ferritin の形をなすものが重要な事を証明した。Heilmeyer は人の屍体並びに動物実験により肝疾患時に肝内 Ferritin が著明に減少する事を認め, 腰塚, 飯島^{5), 6)} 等は肝動脈結紮により, 又福井, 奥野⁷⁾ 等は Ectromia Virus 接種により急性肝障碍を起した際も肝内 Ferritin の減少を報告して居る。一方肝臓内銅量に就ては岡本⁸⁾ は肝硬変症の一部に銅含有量の増加のある事を組織化学的に認め, 最近茂生⁹⁾ はウイルソン氏病並びに肝硬変症, 肝萎縮症の数例に銅含有量の増加を知り此の銅量の増加は肝機能障碍と密接に係るものと推測して居る。私は吉田 (弘), 牛山等と共に各種疾患時の鉄, 銅並びに蛋白代謝と血中 N.P.N., B.S.P. 等の臨床所見との関係を追及し, 特に肝炎時には血清鉄増加するも血清銅に著変なく又血清 Al. 分割減少, γ -Gt. 分割の増加を認め更に肝癌, 肝硬変症, 亜急性黄色肝萎縮症等の剖検に際し肝 Ferritin の著減と銅含有量の増加とを報告した¹⁰⁾。又動物実験では四塩化炭素, フェニール・ヒドラチン, クロ、ホルム等で主として肝臓を障碍させ, その際の蛋白代謝並びに鉄代謝を観察したが障碍薬物の種類により夫々異なつた結果を示すのを認めた¹¹⁾ が, 此等の薬物にて同じく肝を障碍するとしても其の侵される部位の相違によつて成績が違ふ事が想像される。

即ち肝臓の小葉中心部, 周辺部及び網内皮系等が夫々異なつた機能を有する事は古くより知られて居る。既に Eppinger は瘀液性炎症毒の投与により実験的に顕著な黄疸を認めるが, その際組織学的に主として

肝小葉周辺部に変化を認めるが小葉中心部には変化の少ない事を述べて居る。原¹²⁾, 古賀^{13), 14)} 等は小葉周辺部障碍剤として「蟻酸アリル」を又中心部障碍剤として「ビロール」「四塩化炭素」を使用し実験を行つて居るが周辺部障碍時には高度の過ビリルビン血, 胆汁排泄障碍著明であるが, 中心部障碍時には胆汁排泄障碍, 過ビリルビン血等は軽度であると述べて居る。然し鉄, 銅等の代謝が肝の上記異なる部位の障碍によつて如何なる相違を示すか等に就ては未だ知れる所が無い。よつて私は四塩化炭素を以つて主として肝の中心部を, 又蟻酸アリルを以て周辺部を障碍し, 網内皮系障碍の目的には墨汁充填を行い, 更に肝動脈結紮により肝臓一般を障碍せしめ, その各群に於て臓器内蛋白質と鉄銅代謝との関係を追及せるに極めて興味ある結果を得たので此処に報告する次第である。

実験条件

体重 2.5 匁前後の雄性家兎を四群に分ち, 第一群は 50% 四塩化炭素オレフ油溶液を胃ゾンデにて径口的に投与し (体重当匁 1 cc), 第 2 群は, 蟻酸アリルを (体重当匁 0.05 cc) 背部皮下に注射する。第 3 群は高級墨汁にて 10% 墨汁生理的食塩溶液の二時間滅菌消毒せるもの (体重当匁 4 cc) 10 日間連続耳静脈より注入し更に第 4 群は肝動脈結紮群 (即ち, 家兎を背位固定, 無麻酔の下に開腹後肝固有動脈を出来るだけ肝に近く結紮離断せるもの) を使用した。何れも経過を追つて採血し, 血清鉄, 銅並びに血清蛋白分割を測定した。血清鉄は Barkan 法, 血清銅は Gubler 法, 又臓器 non-hemin 鉄は吉野法¹⁵⁾, Ferritin 分割は中島法¹⁶⁾, 蛋白分割は大平法¹⁷⁾, 臓器銅定量は吉野, 松谷¹⁸⁾ の酸抽出法によつた。材料採取部位は肝臓に於いては右葉の辺縁部, 腎臓は左腎皮質部を用い, 脳は脳幹部を使用した。家兎臓器特に肝臓に於いては non-hemin 鉄と銅含有量は共に個体差が大きい為, 上記の障碍による変化を更に明らかにする目的で, 前もつて約 2 匁の肝切片を取り 3 週後鉄銅並びに蛋白量が回復した後

主として肝を障害する意味を以て上記種々の薬品を投与した。

又蛋白代謝と鉄代謝との関係を明らかにする目的で蛋白分割中の non-hemin 鉄を測定しその間の関係を明らかにした。即ち大平氏法による硫酸ソーダ塩折後その一定量を取つて吉野法により non-hemin 鉄を測定した。

実験成績

[1]、肝障害時血清内に於ける鉄、銅並びに蛋白の移動に就て。

急性肝炎時には血清鉄高く銅値に著変なく、肝硬変時血清鉄正常、銅値高く、又肝癌に於いては血清鉄低く銅は高値を示す等肝疾患時血清鉄及び銅に移動を来す事は種々論議されて居るが必ずしも一定の成績でも

ない様であるし殊に之と障害部位との関係に就ては知られる所全くない。私は先づ、四塩化炭素、蟻酸アリルにて主として肝小葉中心部、周辺部を障害せしめ、その際の血清鉄、銅並びに蛋白分割の変動を比較測定した。四塩化炭素をもつて障害したものは病理組織学的にも見られる様に小葉中心部が強く侵され血清鉄は障害前 253.4 r%であつたものが四塩化炭素投与 12 時間後 414.8 r%となり 24 時間後には更に増加して最高値に達し以後組織学的にも回復すると共に 1～2 週間で中毒前の値に返つて居る。血清銅に就ても血清鉄と略同じ経過を示し、四塩化炭素投与後 12 時間にて著明に増加し 24 時間では最高に達し、大体一週間前後で中毒前の正常値に返つて居る。(第 1 表参照)

第 1 表 肝 障 碍 時 の 血 清 鉄 及 び 血 清 銅 の 移 動 (r%)

投与後日時数		前	12時間	24時間	3 日	5 日	7 日	14日
1) 四塩化炭素	血清鉄	253.4	414.8	433.0	322.6	309.3	276.1	249.8
	血清銅	157.0	245.9	258.9	225.6	199.6	167.9	178.5
2) 蟻酸アリル	血清鉄	191.6	137.2	170.0	166.5	190.0	223.1	180.8
	血清銅	219.9	258.9	265.2	144.5	159.7	168.2	148.9

1) 50% 四塩化炭素オレフ油溶液当 ㊺/cc 経口投与

2) 蟻酸アリル当 ㊺ 0.05 cc 皮下注射

蟻酸アリルにては肝の小葉周辺部が強く障害される事となつて居るが、その際の血清鉄、銅の変化を観察した。之は前例の実験成績に反し、血清鉄には全く増加を見ずして、強いて論ずれば、多少減少する傾向が有つたのは注目すべき事である。即ち投与後 12～24 時間で明らかに減少し、その後漸次回復し投与 5 日後には略前値に復して居る。他方血清銅を検するに血清鉄と反対に障害前 219.9 r% あつたものが投与 12 時間後には 258.9 r%、24 時間後 265.2 r% と軽度の増

加を示すが 3 日以後には却つて減少し 2 週間後に於ても全く回復は認められない。(第 1 表参照)

血清中蛋白質含有量の移動に就て。

次に此等両中毒群につき血清蛋白分割を測定し其の変動を比較して見ると第 2 表に見るが如く四塩化炭素にて肝小葉中心部を障害した場合では血清 Al. の減少と r-Gl. の増加とを認めるが周辺部障害時と思われる場合には余り変化を認めなかつた。(第 2 表(1)及び(2)参照)

第 2 表 (1) 四 塩 化 炭 素 障 碍 時 血 清 蛋 白 分 割 の 変 動

投与後日時	総蛋白量 (g/dl)	Al. 分割(g/dl) (%)	Gl 分割(g/dl) (%)	Gl 分割 (g/dl) (%)			Al./Gl.
				α	β	r	
正 常 値	6.49	3.99 (62.3%)	2.41 (37.6%)	1.32 (20.6%)	0.71 (11.0%)	0.38 (5.9%)	1.65
12時	7.10	3.72 (52.3%)	3.38 (47.6%)	1.68 (23.6%)	0.76 (10.7%)	0.94 (13.2%)	1.10
24時	6.64	3.65 (54.9%)	2.99 (45.1%)	1.62 (24.3%)	0.70 (10.5%)	0.67 (10.0%)	1.22
3 日	6.88	3.81 (55.3%)	3.07 (44.6%)	1.83 (26.5%)	0.82 (11.9%)	0.42 (6.1%)	1.24
5 日	6.49	3.89 (59.9%)	2.60 (40.0%)	1.45 (22.3%)	0.73 (11.2%)	0.42 (6.4%)	1.49
10日	6.54	3.68 (56.2%)	2.86 (43.7%)	1.61 (24.6%)	0.78 (11.9%)	0.47 (7.1%)	1.28

50% 四塩化炭素オレフ油溶液当 ㊺/cc 宛経口投与

第 2 表 (2) 蟻酸アリル障害時血清蛋白分割の変動

投与後日時	総蛋白量 (g/dl)	Al. 分割 g/dl (%)	Gl 分割 g/dl (%)	Gl 分割 g/dl (%)			Al./Gl
				α	β	γ	
平 常 値	6.40	3.99 (62.3%)	2.41 (37.6%)	1.32 (20.6%)	0.71 (11.0%)	0.38 (5.9%)	1.65
12時	6.67	3.85 (57.7%)	2.82 (42.2%)	1.47 (22.0%)	0.68 (10.1%)	0.67 (10.0%)	1.36
24時	6.58	3.75 (56.9%)	2.83 (43.0%)	1.52 (23.1%)	0.81 (12.3%)	0.50 (7.5%)	1.32
3 日	6.72	3.73 (55.5%)	2.99 (44.4%)	1.54 (22.9%)	0.65 (9.6%)	0.80 (11.9%)	1.24
5 日	6.73	3.72 (55.2%)	3.01 (44.7%)	1.45 (21.5%)	0.67 (9.9%)	0.89 (13.2%)	1.23
10日	6.49	3.64 (56.0%)	2.85 (43.9%)	1.51 (23.2%)	0.71 (10.9%)	0.63 (9.7%)	1.27

蟻酸アリル当証 0.05 cc 皮下注射

[2]. 肝障害時に於ける諸臓器内鉄銅並びに蛋白分割の移動に就て。

肝小葉内の障害部位を異にする事により血中鉄銅並びに蛋白分割に可成りの相違を来す事は前述せる通りである。私はかかる相違は如何なる機転によるものかその原因を明らかにする目的で肝臓、脾臓等の鉄、銅の貯蔵庫のみならず更に腎臓、脳等に於ける鉄、銅並びに蛋白分割を病理組織所見と対照しつつ経過を追つて測定した。

1) 50%四塩化炭素オレフ油溶液を体重当証 1cc 宛経口投与すれば 12 時間後には既に肝小葉中心部にのみ軽度の脂肪沈着を認めるが 24 時間後には此部の脂肪沈着は高度となり核の変形、崩壊著明で散在性に壊死細胞がある。2~3 日後には小葉周辺部の実質細胞も稍腫大し中心部及び中間帯には出血及び核の崩壊消失せるものが多い。5 日後中心層になほ出血、壊死脂肪変性、空胞化細胞等残存す。10 日後には此等の細胞は漸次再生するが尚壊死細胞の残存部もあり又星芒細胞の Haemosiderin 沈着を認めた。(写真(A)参照)

写 真 (A)

四塩化炭素中毒 24 時間後肝小葉中心部に脂肪変性を見る。(ズデンⅢ染色)

此の様な障害に際して肝細胞壊死量と血清鉄上昇度が平行する事は既に Reissmann¹⁹⁾ 等により報告せられた処であるが肝臓内 non-hemin 鉄、銅量の移動と病理所見との関係に就ては尚明らかにせられて居ない。正常家兎肝の non-hemin 鉄平均値 595.1 r/g なるに上記の如くして障害せるものでは平均 406.9 r/g に減じ又 Ferritin 鉄に就ては正常平均 390.2 r/g に対し 180.0 r/g と共に著明な減少を示して居る。之を non-hemin 鉄に対する Ferritin 鉄の百分比より見るに正常平均が 65.5% であつたものが障害後 12 時間にして既に 58.5%、病理組織学的に小葉中心部のみ変化の見られる 24 時間後には 40.5%、更に小葉周辺部に迄障害の進んだ 3 日後には 37.0% と減少著明となる。その後組織学的に漸次回復を示すが障害後 2 週に於いて、なお non-hemin 鉄に対する Ferrite 百分比は 34.4% で正常値の約半分に止まつた。かくの如く組織学的に殆んど恢復されたに拘らず、なお鉄分布に著しい変化を見る事は極めて興味ある所見と云えよう。(第 3 表参照)

肝臓内銅含有量に就ては既に Haurowitzu. Herkel.

²⁰⁾岡本、茂在等により肝硬変症、肝萎縮症の一部にその増加を来すと報告されて居るが、未だ病状の経過を追ひ其の変動を明らかにしたものはない。私は此の点を明らかにする目的で時間を追つて肝内銅含有量を測定したが第 3 表にも示す通り、四塩化炭素投与後既に 6 時間にして著明の減少が現われ 3 日後迄続いて居るが其の後は再び増加して中毒前よりも遙かに増量して居るのが目につく。之を non-hemin 鉄、Ferritin 等が 2 週間以後迄増加せざる型と比較すれば明らかなる

第 3 表 四塩化炭素肝障害時の臓器内鉄及び銅の変動

投与後日時	体重 kg	肝			脾			臓			腎			臓			脳		
		重 量 g	非ヘミ 鉄 r/g	フェリチン 鉄 r/g	非ヘミ 鉄 r/g	フェリチン 鉄 r/g	フェリチン 鉄 %	銅 r/g	フェリチン 鉄 %	銅 r/g	非ヘミ 鉄 r/g	フェリチン 鉄 r/g	フェリチン 鉄 %	銅 r/g	非ヘミ 鉄 r/g	銅 r/g	非ヘミ 鉄 r/g	銅 r/g	非ヘミ 鉄 r/g
正常平均値	2.5	59.2	595.1	390.2	7.4	0.71	941.1	638.1	67.8	1.3	5.7	90.6	63.2	69.7	4.1	22.7	3.3	4.1	22.7
肝	6時	2.2	60.0	400.5	258.0	5.3	0.6	695.7	265.0	38.0	1.4	6.0	131.1	98.5	75.1	2.5	21.5	3.4	2.5
	12時	2.2	60.0	359.9	210.6	4.7	0.6	1645.8	715.2	43.4	1.0	6.5	118.8	97.8	82.3	3.8	24.4	4.2	3.8
	24時	2.0	70.0	450.5	182.9	4.5	1.1	1050.5	409.8	39.0	1.6	7.0	136.6	113.0	82.7	2.9	16.1	3.0	2.9
脾	3日	2.3	55.0	499.4	184.8	4.9	0.75	1589.6	547.5	34.4	1.3	8.0	171.0	82.5	28.2	4.0	20.1	3.5	4.0
	7日	2.0	45.0	429.3	139.7	9.5	0.9	862.1	415.7	48.2	1.9	5.0	137.2	55.2	40.2	5.4	29.7	5.4	5.4
腎	14日	2.2	70.0	302.1	104.2	13.4	0.7	946.7	456.5	48.2	2.5	7.0	118.8	66.4	55.8	6.6	17.9	2.8	6.6
	平均	2.1	60.0	406.9	180.0	7.0	0.77	1131.7	468.2	41.3	1.6	6.5	135.5	85.5	63.0	4.2	21.6	3.7	4.2

(50% 四塩化炭素オレフ油溶液当量 1cc 宛経口投与)

相違を認める事が出来る。私は曾て四塩化炭素を以て中毒させた家兎の肝切片を用いて銅捕捉力を検べたが正常の数倍に達する事を認めた²¹⁾。Wintrob²²⁾によると銅投与は鉄吸収を促進し血色素合成にも関与すると述べて居るが上述の銅増量は鉄代謝と何等かの形で関係し合つて居る一つの現われではあるまいか。以上四塩化炭素障害時に於ける肝臓内鉄銅の変動を病理所見との関係に於いて述べて来たが家兎臓器は個体差大きく、その測定値に往々にして大なる相違を来す事があつた。

よつて肝障害前後に於ける鉄銅の変化を更に詳しくする目的で、予め肝切片を取り3週後その回復を待つて肝を障害せしめる実験を行つた。

第4表の如く切除前に 567.3 r/g あつた non-hemin 鉄は切除後1週で 421.5 r/g に(25.7%) 減少、Ferritin は切除前 216.9 r/g 有つたものが 171.6 r/g に(20.8%) 減少した。銅に就ても切除前 7.2 r/g 有つたものが7日後には 5.0 r/g に(30.5%) 減少した。更に経過を追つて測定すれば2週でやゝ回復し3週後には此等3種の鉄、銅量は切除前の値に復して居る。そこで此の様に肝切片を取り3週間を経て其の回復を待つて四塩化炭素を以て障害せしめその前後を比較すれば non-hemin 鉄は既に6時間にして著明に減少し以後5日迄此の減少は強まるが、Ferritin も又同様減少し、其の度合は前者より一層強く半量以下に減少して居る。(第5表参照)

其の数値から考えれば non-hemin 鉄の減少は、Ferritin の減量によつて現われて居る様に思われる。

銅含有量も又減少を示して居るが鉄の場合より程度が軽く大体 30% 前後となつて居る。

次に此等の障害時に脾臓、腎臓、脳に於ける此等の代謝は如何であらうか。

先づ脾臓に於いては総 non-hemin 鉄は障害後間もなく著明に増加するが Ferritin は却つて減少する傾きが見える。従つて総 Non-hemin 鉄に対する Ferritin 鉄の百分率は正常時より遙かに少となり Haemosiderin 分割の相対的増加を見た。即ち肝より遊離した鉄は Haemosiderin として脾臓に蓄積された様に思われる。又銅含有量は障害1週間以後に至り、やゝ増加の傾向を見た。(第3表参照)

鉄排泄にも重要な機関である腎臓に於いては総 non-hemin 鉄 Ferritin 共に6時間後には増量が認められ実験を行つた2週間後まで持続して居る。然し総 non-hemin 鉄に対する Ferritin の百分率には正

第 4 表 肝臓一部切除前後に於ける鉄及び銅の変化

	1 群			2 群			3 群		
	肝切除前	肝切除後 (7日後)	増減率 (%)	肝切除前	肝切除後 (14日後)	増減率 (%)	肝切除前	肝切除後 (21日後)	増減率 (%)
総非ヘミン鉄 (r/g)	567.3	421.5	-25.7	522.0	430.5	-17.5	824.1	836.1	+1.4
フェリチン鉄 (r/g)	216.9	171.6	-20.8	230.1	186.8	-18.8	435.6	441.4	+1.3
フェリチン鉄 総非ヘミン鉄 $\times 100(\%)$	38.2	40.7		44.0	43.3		52.8	52.7	
銅 (r/g)	7.2	5.0	-30.5	7.0	6.5	-7.1	6.9	7.0	+1.4

第 5 表 四塩化炭素による障害前後に於ける肝臓内鉄及び銅の変動

	1 群			2 群			3 群			4 群			5 群		
	肝障害 前	肝障害 後 (6時間)	増減率 (%)	肝障害 前	肝障害 後 (12時間)	増減率 (%)	肝障害 前	肝障害 後 (24時間)	増減率 (%)	肝障害 前	肝障害 後 (3日)	増減率 (%)	肝障害 前	肝障害 後 (5日)	増減率 (%)
総非ヘミン鉄 (r/g)	495.0	390.5	-21.1	598.0	359.9	-39.8	788.4	487.5	-38.1	601.1	340.5	-43.3	687.4	429.4	-37.5
フェリチン鉄 (r/g)	358.0	258.0	-27.9	360.8	210.6	-41.6	539.0	247.8	-54.0	426.4	186.5	-56.2	436.8	184.8	-57.6
フェリチン鉄 総非ヘミン鉄 $\times 100(\%)$	72.3	66.0	—	60.3	58.5	—	68.3	50.8	—	70.9	54.7	—	63.5	43.0	—
銅 (r/g)	4.7	3.3	-29.9	6.7	4.7	-29.8	7.0	5.0	-28.5	6.7	4.0	-40.2	10.3	6.9	-33.0

(50% 四塩化炭素オレフ油溶液当量 1 cc 宛経口投与)

第 6 表 肝 可 溶 性 蛋 白 分 割 の 変 動

投与後日時	可溶性蛋白量 (g/dl)	Al. 分割 g/dl (%)	Gl 分割 g/dl (%)	分 割 Gl 割 g/dl (%)			Al./Gl
				α	β	r	
正 常 値	9.1	3.2 (35.1%)	5.9 (64.8%)	1.7 (18.6%)	0.7 (7.6%)	3.5 (38.4%)	0.54
12 時	8.6	2.7 (21.3%)	5.9 (68.6%)	2.0 (23.2%)	0.6 (6.9%)	3.3 (38.3%)	0.45
24 時	7.8	2.0 (25.6%)	5.8 (74.3%)	2.1 (26.9%)	0.4 (5.1%)	3.3 (42.3%)	0.34
3 日	6.9	1.8 (26.0%)	5.1 (73.9%)	1.8 (26.0%)	0.5 (7.2%)	2.8 (40.5%)	0.35
5 日	7.5	2.1 (28.0%)	5.4 (72.0%)	1.1 (14.6%)	0.6 (8.0%)	3.7 (49.3%)	0.38
10 日	8.0	2.7 (33.7%)	5.3 (66.2%)	1.4 (17.5%)	0.6 (7.5%)	3.3 (41.2%)	0.50

(50% 四塩化炭素オレフ油溶液当量 1 cc 宛経口投与)

常値と大なる変化を認められない。此等の鉄に就ても肝臓より遊離したものは大部分 Haemosiderin として腎臓に捕捉せられるものと思はれる。銅の含有量に就ては障害初期に減少し 5 日以後に至り稍々増量するが全経過を通じて大なる変化を認め難い。

脳内銅含有量に就ては従来よりウィルソン氏病にその増加が知られて居り又肝硬変時の脳病理所見は該疾患に似る²³⁾との報告も有るが自分の行つた実験では脳に於ける non-hemin 鉄、銅含有量等は、此の障害によつては何れの時期に於いても変化を見なかつた。

次に臓器蛋白質代謝を窺ふために先づ家兎肝の可溶性蛋白量を測定した。

第 6 表に表示したものは 10 羽平均値であるが四塩化炭素を投与したものは既に 12 時間後可溶性蛋白量に軽度の減量を認め 3～5 日後に最も強く 10 日後には大体恢復に近づいて居る。Albumin と Globulin との比は中毒により小となり蛋白質中主として Al. の減少せるを知る事が出来る。之と共に Gl 分割は相対的には多少増加の傾きを示すが中毒後 5～10 日を経れば大体正常値に返つて居るがその変化は何れも軽度である。以上の如く肝小葉中心部障害時に於ける肝臓内鉄銅並びに蛋白質の移動を経過を追つて観察すると両者の間には密接な関係が有り特に Al. 分割の減少と Ferritin 分割減少とは平行する如く思われた。

写 真 (B)

蟻酸アリル中毒 24 時間後、肝小葉周辺部出血、壊死果を見る。(ヘマトキシリン、エオジン染色)

2) 蟻酸アリルを体重当り 0.05 cc 宛皮下注射すれば其の後 6 ~ 12 時間で既に肝小葉周辺部に瀰慢性病変が現われ肝細胞の腫脹、核の崩壊を見る。24 時間後には変化は増加し小葉周辺部に出血壊死果を認め肝細胞の解離が著しい。

更に小葉中心部細胞も多少染色不良となる。5 日後小葉周辺部に凝固壊死を認めるが他方細胞再生の所見も認められる。投与後 10 日目には周辺部になほ凝固壊死果が有るがグリッソン氏鞘の結合組織増生、胆管増生像が著しい。(写真 B 参照)

此の際の鉄銅代謝を上記病理所見と比較しながら追及すると、肝臓に於ける総 non-hemin 鉄、Ferritin 鉄の変化は四塩化炭素障碍の時と異なり投与後 12 時間迄は病理組織学的に小葉周辺部に相当の病変を認めるに拘らず総 non-hemin 鉄及び Ferritin に余り変化が見られない。然し投与後 24 時間になれば病理所見上小葉周辺部の出血壊死のみならず小葉中心部に迄軽度の障碍を認めるに至るが此の頃には総 non-hemin 鉄、Ferritin の減少を見る。更に障碍の中心部に進むに至れば総 non-hemin 鉄特に Ferritin の減少は著明となり殊に中毒後 3 日頃に最も甚だしく障碍前の $\frac{1}{3}$ 位に減ずる時がある。中毒後 14 日を経れば病理組織的には殆ど細胞の再生されて居るに拘らず総 non-hemin 鉄、Ferritin 量は旧に復する事なく non-hemin 鉄に対する Ferritin 百分率では実に 19% となり正常平均値 65.5% に比して著しい減少を示して居る。他方銅含有量は障碍初期より減少するが更に障碍の進行と共に減少の割合も加わり 1 週間後には最低に達し其の後は再び恢復に向つて居る。(第 7 表参照)

更に此の障碍時の鉄銅の変動を明らかにする目的で

第 7 表 蟻酸アリル肝臓障害時の臓器内鉄及び銅の変動

投与後日時	体重 kg	肝				脾				腎				脳			
		非ヘミ ン鉄 重量 g	フェリ チン鉄 r/g	フェリ チン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	銅 r/g	非ヘミ ン鉄 重量 g	フェリ チン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	銅 r/g	非ヘミ ン鉄 重量 g	フェリ チン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	銅 r/g	非ヘミ ン鉄 重量 g	フェリ チン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %
正常平均値	2.5	59.2	595.1	390.2	65.5	7.40.71	941.1	638.1	67.8	1.3	5.7	90.6	63.2	4.122.7	3.3	122.7	3.3
肝	6 時	2.5	70.0	594.0	360.8	7.5	0.81007.6	667.5	66.2	1.4	7.0	118.8	87.1	3.027.3	1.8	27.3	1.8
	12 時	2.5	60.0	585.0	472.5	5.7	1.4746.7	561.6	75.2	3.4	5.0	83.6	73.9	4.722.0	4.8	72.0	4.8
	24 時	2.5	55.0	437.8	252.1	5.5	1.21734.7	731.6	42.1	4.0	6.0	121.2	79.5	4.728.6	2.1	28.6	2.1
障	3 日	2.4	65.0	206.3	96.2	4.3	0.81132.5	776.8	68.5	2.1	6.0	140.2	88.2	5.218.7	3.6	18.7	3.6
	7 日	2.6	62.0	597.0	252.2	3.2	1.21123.3	624.8	55.6	2.5	7.0	134.2	88.0	3.419.9	2.9	19.9	2.9
碍	14 日	1.9	57.0	575.5	110.0	5.2	1.01510.0	853.6	56.5	2.5	5.0	177.3	85.1	4.322.6	3.0	22.6	3.0
	平均	2.4	61.5	499.2	257.3	5.2	1.01209.1	702.6	58.1	2.6	6.0	129.2	83.6	4.223.1	3.0	23.1	3.0

(蟻酸アリル当り 0.05 cc 宛皮下投与)

第 8 表 蟻酸アリルによる障害前後に於ける肝臓内鉄及び銅の変動

	1 群			2 群			3 群			4 群			5 群		
	肝 障 碍 前	肝 障 碍 後 (6 時 間)	増 減 率 (%)	肝 障 碍 前	肝 障 碍 後 (12 時 間)	増 減 率 (%)	肝 障 碍 前	肝 障 碍 後 (24 時 間)	増 減 率 (%)	肝 障 碍 前	肝 障 碍 後 (3 日)	増 減 率 (%)	肝 障 碍 前	肝 障 碍 後 (5 日)	増 減 率 (%)
総非ヘミン鉄 (r/g)	549.8	508.6	-7.4	330.4	263.1	-20.3	766.0	594.0	-22.4	363.5	261.3	-28.1	399.2	206.3	-48.3
フェリチン鉄 (r/g)	311.0	297.0	-4.5	168.0	143.9	-14.3	465.5	360.8	-22.4	267.3	194.7	-27.1	350.9	196.2	-44.0
フェリチン鉄 ×100(%)	56.5	58.3	—	50.8	54.6	—	60.7	60.7	—	73.5	74.5	—	87.9	95.1	—
総非ヘミン鉄 銅 (r/g)	8.2	8.0	-2.4	8.5	7.9	-7.0	5.6	5.0	-10.7	6.2	5.0	-19.3	7.5	4.3	-42.6

(蟻酸アリル当瓦 0.05 cc 宛皮下注射)

四塩化炭素障害時と同様肝切除法により障害前後を比較すると、障害は軽度で肝小葉周辺部のみが侵されて居る投与後6時間、12時間迄は総 non-hemin 鉄、Ferritin の減少は軽度であるが6時間より12時間、又12時間より24時間と云うが如く変化の高度となると共に鉄類含有量の減少も強まり3〜5日後に至るも尚止んで居ない。然し之を四塩化炭素による障害の同時期の場合と比較すれば総 non-hemin 鉄の減少は云うに及ばず特に Ferritin の減少は遙かに軽度である。(第5表及び第8表比較参照)

次に銅含有量を検して見れば蟻酸アリルを以て障害すれば既に6〜12時間後に於いて多少の減少を認める事が出来るが然し其後障害部位が小葉中心部に拡がるに及んで、此の減少の度合は漸次著明となり3日後には19.3%、5日後には42.6%の減少を認めるに至つた。(第8表参照)

上述の如く組織学的に小葉周辺部にのみ障害の限局する時期には鉄銅の移動少なく、障害中心部に進むに至り初めて四塩化炭素障害時に於ける様な著しい変化を示す。

脾臓に於ける変化は蟻酸アリル中毒の際には四塩化炭素の場合と大体一致し総 non-hemin 鉄、Ferritin 共に増量し四塩化炭素障害時と略同様である。即ち投与後12時間迄は著明な変化見られず24時間以後即ち肝小葉中心部迄障害の及ぶに従い脾臓の総 non-hemin 鉄は増量し投与後2週では正常値に比して著明な増加を見る。Ferritin は障害後も多少の増加を見る程度にて余り変らない。従つて総 non-hemin 鉄に対する Ferritin の比は障害後漸次減少するものにて脾に於ける鉄の増加は主として Haemosiderin によるものと思われる。銅の含有量に就ては鉄の場合と同様投与後12〜24時間位にして増加し中毒前の2倍甚だしくは3倍値にも達した。

腎臓に於ける変化は初め大なる変化は現れないが試

験の後半に於て多少の増量を認める事は脾の場合と相似て居る。殊に Ferritin 以外の non-hemin 鉄主として Haemosiderin に強い様に思われる。

脳に於ては四塩化炭素投与時と等しく総 non-hemin 鉄、Ferritin 並びに銅含有量は何れの時期に於ても正常と大差を見なかつた。

次に蟻酸アリルによる中毒時に於ける蛋白代謝に就て検するに第9表に見る如く肝可溶性蛋白には最初変化を認め難く3日以後に減少する傾向が見える。又 A1. 分割も全く之に一致し後半の減少が総蛋白の場合よりも著明である。従つて G1 分割は試験の後半に於て、多少増加するかと思はれる程度である。Globulin の検査に於て α, β, γ 等の各分割に就て測定したる所を見るに自分の行つた実験の範囲内に於ては殆んど変化を認めないと云つた方が正しいであろう。 α, γ 等 G1. の大部を占める分割が中毒3日以後に於て多少増大せる傾向もあるが特筆すべき変化ではない。平山⁽²⁴⁾は四塩化炭素及び蟻酸アリル等で中毒を起させて A1. 生成は主として小葉中心部で行われると考察した。

又 Finch⁽²⁵⁾、中尾⁽²⁶⁾等は肝内の鉄が小葉周辺部に蓄積される事を述べて居るが、この周辺部の障害された場合よりも小葉中心部が冒された際に Ferritin の減少が強く現れる事を認めた。即ち、Ferritin も又 A1-bumin と同様小葉中心部と密接なる関係にあるものであるまいか？ 以上述べ來つた如く蟻酸アリル障害時の肝、脾、腎、脳に於ける鉄、銅並びに蛋白分割の移動を四塩化炭素障害の場合と比較すれば障害部位が肝小葉周辺部に限局する場合には此等代謝の異常は軽度であるが、中心部迄侵されるに及んで初めて著明な代謝異常を來す事が判るが此の変化は組織学的に再生現象強く現れる10日、14日後に至るも尚かゝる異常は持続して居るものである。

3) 次に墨汁注射により網内皮系を充填し、其の際の血中及び諸臓器内の鉄、銅及び蛋白分割の変化を追

第 9 表 蟻酸アリル障病時に於ける肝内可溶性蛋白量の変動

投与後日時	可溶性蛋白量 (g/dl)	Al. 分割 g/dl (%)	Gl 分割 g/dl (%)	Gl 分 割 g/dl (%)			Al /Gl.
				α	β	r	
正 常 値	9.1	3.2 (35.1%)	5.9 (64.8%)	1.7 (18.6%)	0.7 (7.6%)	3.5 (38.4%)	0.54
12 時	8.9	3.4 (38.2%)	5.5 (61.7%)	1.5 (16.8%)	0.5 (5.6%)	3.5 (39.3%)	0.61
24 時	9.0	3.1 (34.4%)	5.9 (65.5%)	1.8 (20.0%)	0.7 (7.7%)	3.4 (37.7%)	0.52
3 日	7.7	2.1 (27.2%)	5.6 (72.7%)	2.0 (25.9%)	0.4 (5.0%)	3.2 (41.5%)	0.37
5 日	7.9	2.4 (30.3%)	5.5 (69.6%)	1.6 (20.2%)	0.6 (7.5%)	3.3 (41.7%)	0.43
10 日	7.1	1.9 (26.7%)	5.2 (73.2%)	1.6 (22.5%)	0.5 (7.0%)	3.1 (43.6%)	0.36

及して見た。

病理所見は肉眼的にも肝臓、脾臓、腎臓、骨髓等は黒色に着色し組織学的に見れば網内皮系は明らかに墨汁で充填されて居る。既に中尾、横瀬²⁷⁾等は斯る際に鉄剤を投与すれば血清鉄は長く高値を保つが A.C.T.H. Cortison等を投与すればその動揺は僅少である事を報じて居るが斯る肝機能障病時に臓器内の鉄、銅並びに蛋白代謝等に就ての報告は未だ見られぬ様である。

自分は墨汁を以て網内皮系充填を完全に実施した後に諸臓器内の non-hemin 鉄、銅等を測定したが肝臓に於ける non-hemin 鉄は何れの時期に於ても正常時と異なる値を認めないが Ferretin は試験後半に多少の増加あるものの如くである。銅含有量は時期により多少の増減があるが然し吾人の実験成績から云えば non-hemin 鉄、銅含有量に就ては此の充填法によりて一定の変化を来すものとは云い難き程度のものであつた。その成績は第 10 表に表示して置いた。

第 11 表は墨汁充前後の肝内鉄銅の変化を更に明らかにする目的で前述の肝臓一部切除法で比較測定して得た成績であるが総 non-hemin は何れの時期に於ても充填後増量して居るが Ferritin 鉄は反対に充填後に相当量の減量が認められ全く例外を見なかつた。即ち総 non-hemin 鉄は増加し Ferritin 鉄は減量して居る。従つて総 non-hemin 鉄に対する Ferritin の比は充填後著しく小となるのは当然である。大体 3/4~2/4前後となつて居る。

次に銅量に就ても全群に於て充填後には約 20% 前後の減少を示して居る。

脾臓腎臓に於ける鉄銅の変動に就いて述べると第 10 表に表示せる如く脾臓では総 non-hemin 鉄は充填後明らかに増量し 15 日を経過した後迄余り減少しないが Ferritin では必ずしも一定の値を得なかつた。脾

臓内の鉄増加は Haemosiderin によるもので墨汁充填時の溶血が大いに関係あるものと思われる。

又銅含有量に就ても充填例にやゝ増加の傾向を認めた。

腎臓でも之に近い成績の様に思えるがその変化は脾臓程明かでない。

又脳髄に於ける鉄、銅の含有量も検査の結果は大体正常値に近い様に思われた。

次に墨汁充填時の肝内可溶性蛋白分割に就ても測定して見たが可溶性蛋白の総量は充填後幾分減少するかと思われるが其の程度は軽度である。恐らく Al. の減少によるもので Gl. は幾分増加するかと思う位である。(第 12 表参照)

Globulin の内 α, β, γ 等の分割にも多少の変化は有るかも知れないが大なる意義はつけ難い。

以上墨汁充填時の鉄銅並びに蛋白質の変動に就て記述したが四塩化炭素並びに蟻酸アリルを用いて障病した場合に比し肝臓内総 non-hemin 鉄の増加と Ferritin の減少は特異な所見と思われる。田中²⁸⁾等は網内皮系への鉄増加は赤血球破壊の際生じた鉄が墨汁中に吸着された為と説明して居るが私達の先年行つた実験的溶血に際しても同様の結果を得て居るので此の変化は主として溶血によるものと考えてよからう。

又一方 Ferritin の減少は之が肝機能と密接なる関係を有すると云う牛山の考とも相一致する所があつて興味ある所見と云えよう。

4) 次に肝全体を障病せしめる目的で肝動脈結紮群に就ての実験を行つた。此の場合に於ける病理組織学的変化に就ては腰塚等の報告があるので自分は鉄銅等に就てのみ定量を行つたが総 non-hemin 鉄、Ferritin 共に相当に減少する様に思つた。大体に於いて総 non-hemin 鉄の減少は Ferritin の減少によるが如く

第10表 墨汁充填時臓器内鉄及び銅の変動

	填塞後日時	肝				脾				腎				脳					
		体重 kg	重 量 g	非ヘミ ン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	銅 r/g	重 量 g	非ヘミ ン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	銅 r/g	重 量 g	非ヘミ ン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	銅 r/g	非ヘミ ン鉄 r/g				
墨汁充	正常平均	2.5	59.2	595.1	390.2	65.5	7.4	0.71	941.1	638.1	67.8	1.3	5.7	90.6	63.2	69.7	4.1	22.7	3.3
	直後	2.0	60.0	561.6	228.8	40.7	4.5	1.0	631.8	259.8	41.1	2.2	5.0	137.7	65.3	47.4	5.4	16.6	5.4
	3日	1.6	35.0	581.6	317.0	54.5	5.9	0.75	2059.0	821.0	39.8	1.7	5.0	122.4	45.6	37.2	4.0	20.1	3.9
	5日	1.8	40.0	518.4	245.7	47.3	4.1	0.7	1591.8	621.9	39.0	1.5	4.5	96.3	36.0	37.3	4.8	15.7	2.7
	7日	1.9	47.0	642.8	377.0	58.6	9.7	0.7	3107.8	1452.3	46.7	2.0	3.5	106.1	64.1	60.4	5.4	22.0	4.9
	10日	2.3	47.0	580.5	313.2	53.9	4.0	1.0	491.4	206.5	42.0	2.5	4.0	133.0	77.4	58.1	4.6	19.5	2.0
充填	15日	1.9	52.5	672.3	323.1	48.0	5.1	1.7	2655.0	586.8	22.1	1.2	5.0	202.0	104.4	51.6	3.8	24.3	1.2
	平均	1.8	46.8	592.8	300.8	50.7	5.6	0.9	1756.1	658.0	37.4	1.8	4.5	132.9	65.1	48.9	4.6	19.7	3.3

第11表 墨汁充填前後に於ける肝臓内鉄及び銅の変動

	群 1		群 2		群 3		群 4		群 5		群	
	充填前	充填後 (24時間)	充填前	充填後 (3日)	充填前	充填後 (5日)	充填前	充填後 (7日)	充填前	充填後 (10日)	増減率 (%)	増減率 (%)
総非ヘミン鉄 (r/g)	323.4	381.6	279.3	280.8	138.6	147.6	155.4	172.8	195.5	203.5	+11.1	+4.0
フェリチン鉄 (r/g)	140.9	117.0	249.6	114.4	121.0	99.0	114.4	81.9	121.7	104.4	-28.4	-14.2
フェリチン鉄 総非ヘミン鉄 × 100 (%)	43.5	30.6	89.3	40.7	87.3	67.0	73.6	47.3	62.2	51.3	—	—
銅 (r/g)	6.7	5.9	6.8	4.5	9.8	7.7	6.0	4.1	6.0	4.6	-31.6	-23.3

10% 墨汁溶液耳静脈より投与

考えられ従つて総 non-hemin鉄に対する Ferritin の比は正常値より漸次減少して居る。(第13表, 14表参照)

此の現象は血管結紮後時経ちて2~3日後には極めて鮮明に現れ単に開腹による場合とは比べくもない。

銅含有量に就ても術後24時間位より減少し72時間後まで明らかに減少せるを認めた。

脾臓、腎臓、脳に於ける non-hemin鉄銅に就ては多少四塩化炭素障碍時に似たる変化を認めた。

即ち脾臓にては漸次に non-hemin鉄増量の傾強く腎にも此の傾向は見えるが脾の場合程顕著ならず、脳には此の変化明らかでない。

5) 肝臓内可溶性蛋白質分割と non-hemin鉄との関係に就て

以上の如く肝小葉中心部、周辺部、小葉全般の障碍或いは網内皮系填塞の際には non-hemin鉄、殊に Ferritin が主として減少し同時に肝臓 Albumin も亦それに伴ひ減少するので此等兩者の間に密接な関係あるべきは

第 12 表 墨汁充填時に於ける肝内可溶性蛋白質の変動

充填后日数	可溶性蛋白質 (g/dl)	Al. 分劃 g/dl (%)	Gl 分劃 g/dl (%)	Gl. 分 割 g/dl (%)			Al./Gl.
				α	β	γ	
正常平均値	9.1	3.2 (35.1%)	5.9 (64.8%)	1.7 (18.6%)	0.7 (7.6%)	3.5 (38.4%)	0.54
24 時	8.9	2.5 (28.0%)	6.4 (71.9%)	2.4 (26.9%)	0.8 (8.9%)	3.2 (35.9%)	0.39
3 日	8.1	2.1 (25.9%)	6.0 (74.0%)	2.2 (27.1%)	0.9 (11.1%)	2.9 (35.8%)	0.35
5 日	8.2	2.9 (35.3%)	5.3 (64.6%)	2.0 (24.3%)	0.7 (8.5%)	2.6 (31.7%)	0.54
7 日	9.6	2.9 (30.2%)	6.7 (69.7%)	2.5 (26.0%)	1.0 (10.4%)	3.2 (33.3%)	0.43
10 日	8.7	2.8 (32.1%)	5.9 (67.8%)	1.5 (17.2%)	0.9 (10.3%)	3.5 (40.2%)	0.47

当然想像される。既に三好²⁹⁾、吉川、紺野³⁰⁾等は血清蛋白分層中の non-hemin 鉄に就て濾紙電気泳動法により検へ結合性蛋白質は β -Gl. であるがその塩析に対する態度は Al. に近いと述べて居る。然し non-hemin 鉄と臓器蛋白分割との関係に就ては当教室の外に研究した者は見られぬ様である。そこで自分は先づ可溶性臓器蛋白分割と non-hemin 鉄との関係を求める為肝粥の一定量を氷冷の下に生理的食塩液にて 9 倍に稀釈し 15 分間振盪後摂氏 0° にて約 30 分遠心しその上清に就て実験した。此の上清中の non-hemin 鉄は Haemosiderin が不溶性である為殆ど総てが

第 13 表 肝動脈結紮時臓器内鉄及び銅の変動

結紮後時間	体重 k/g	肝			脾			臓			腎			脳		
		重量 g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	重量 g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	重量 g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	重量 g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %	重量 g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 r/g	フェリチン鉄 非ヘミン鉄 %
正常平均	2.5	59.2	595.1	390.2	7.4	0.71	941.1	638.1	1.3	5.7	90.6	63.2	69.7	4.1	22.7	3.3
6 時	2.6	55.5	280.5	150.5	7.8	1.0	562.3	371.0	2.1	7.0	178.2	115.7	64.9	4.4	25.0	3.0
12 時	2.6	50.0	567.6	311.3	8.0	0.9	920.4	682.3	0.8	6.5	133.6	90.0	67.3	3.5	21.7	2.7
24 時	2.4	60.0	615.1	233.6	6.1	0.6	1870.4	907.8	2.5	7.2	112.2	81.5	72.6	5.2	26.3	3.3
36 時	2.5	55.0	902.0	311.7	3.0	1.1	12959.0	1420.9	1.7	6.0	225.5	103.7	45.9	4.8	17.9	2.5
48 時	2.2	60.0	517.5	193.6	5.9	0.6	1726.7	775.0	3.1	6.5	111.6	77.8	69.7	5.2	22.1	3.9
72 時	2.3	50.0	241.8	81.4	5.1	1.4	994.5	502.3	2.1	7.5	104.5	71.3	68.2	4.1	20.1	3.4
平均	2.4	55.0	520.7	215.3	5.9	0.9	1505.5	776.5	2.0	6.7	144.2	90.0	62.4	4.5	22.1	3.1

Ferritin で一部易動鉄によるものと考えられる。此の浸出液を硫酸ソーダ塩析法で蛋白分割を分け、各分割中の non-hemin 鉄を測定して見ると第 15 表の如く正常肝の non-hemin 鉄は、 β -Gl 分割中に 18.7% 又 γ -Gl 分割中に 81.3% 含まれる。(non-hemin 鉄は主として Ferritin によるがその結合性蛋白質 Apoferritin は分子量 460,000 で分子量の少ない Al. (67,000) より Gl. (170,000) ~ 180,000) にその性質は似て居ると云われ、その塩析に対する態度も Gl. に近いと云う)。然るに四塩化炭素障

碍時に於ける各蛋白分割中の non-hemin 鉄を求めると (第 15 表参照) 障

碍 12 時間後には正常時に見られなかつた α -Gl 分割中に 2.9% を、又 24 時間後には之も正常時には全く鉄を見ない筈の Al. 分割中に 6.3% γ -Gl 分割中に 3.2% を証明する様になつて居る。即ち総ての分割中に

第 14 表 肝動脈結紮前後に於ける肝内鉄及び銅の変動

	1 群			2 群			3 群			4 群			5 群		
	結紮前	結紮後(6時間)	増減率(%)	結紮前	結紮後(12時間)	増減率(%)	結紮前	結紮後(24時間)	増減率(%)	結紮前	結紮後(2日)	増減率(%)	結紮前	結紮後(3日)	増減率(%)
総非ヘミン鉄 (r/g)	627.0	567.6	-9.4	782.1	615.1	-21.3	1045.0	902.0	-13.6	580.1	280.5	-51.6	786.5	517.5	-34.2
フェリチン鉄 (r/g)	388.3	311.3	-19.8	339.2	233.6	-31.1	506.0	283.8	-43.9	233.6	105.0	-55.0	420.2	193.6	-53.9
フェリチン鉄 × 100 (%)	61.9	54.8	—	43.3	37.9	—	48.4	31.4	—	40.2	37.4	—	53.4	37.4	—
総非ヘミン鉄 銅 (r/g)	7.0	6.0	-14.2	6.6	6.1	-7.5	5.4	4.8	-11.1	9.3	7.8	-16.1	7.3	5.9	-19.1

第 15 表 肝可溶性蛋白分割中非ヘミン鉄の変動 (r/cc)

投与後日時	塩 析 前		塩 析 後				
	総非ヘミン鉄	フェリチン鉄	総蛋白中 非ヘミン鉄	Al. 分割中 非ヘミン鉄	Gl. 分割中非ヘミン鉄		
					α	β	r
正 常 値	194.9	169.9	175.4	0	0	32.9 (18.7%)	142.5 (81.2%)
12 時	143.1	137.2	136.0	0	4.0 (2.9%)	19.6 (14.4%)	112.4 (82.6%)
24 時	147.6	129.2	130.4	8.3 (6.3%)	4.2 (3.2%)	7.5 (5.7%)	110.4 (84.6%)
3 日	39.4	37.0	39.6	9.6 (24.2%)	5.6 (14.1%)	6.4 (16.1%)	18.0 (45.4%)
7 日	73.6	70.4	72.2	2.0 (2.7%)	8.6 (11.9%)	18.4 (25.4%)	43.2 (59.8%)
14 日	59.6	52.0	58.4	0	0	23.2 (39.7%)	35.2 (60.2%)

(50% 四塩化炭素オレフ油溶液当 1 cc 経口投与)

第 16 表 肝可溶性蛋白分割中非ヘミン鉄の変動 (r/cc)

投与後日時	塩 析 前		塩 析 後				
	総非ヘミン鉄	フェリチン鉄	総蛋白中 非ヘミン鉄	Al. 分割中 非ヘミン鉄	Gl. 分割中非ヘミン鉄		
					α	β	r
正 常 平 均	194.9	169.9	175.4	0	0	32.9 (18.7%)	142.5 (81.2%)
12 時	105.3	100.8	96.8	0	0	12.5 (12.9%)	84.3 (87.0%)
24 時	201.3	179.6	203.2	5.4 (2.6%)	15.9 (7.8%)	3.0 (1.4%)	178.9 (88.0%)
3 日	109.6	90.8	108.0	19.2 (17.7%)	4.8 (4.4%)	13.6 (12.5%)	70.4 (65.1%)
7 日	60.8	55.6	59.2	10.4 (17.4%)	4.2 (7.0%)	13.0 (21.9%)	31.6 (53.3%)
14 日	57.4	52.6	57.3	0	0	16.9 (29.4%)	40.4 (70.5%)

(鐵酸アリル当 0.05 cc 皮下投与)

non-hemin鉄を証明する様になつて居る。更に障碍の進んだ3日後に於ては Al. 分割中に 24.2%, α -Gl. 分割中に 14.1%, β -Gl. 分割中に 16.1%, r -Gl. 分割中には 45.4% と略各蛋白分割量に比例して non-hemin鉄を測定し得た。更に経過を追つて測定すれば障碍が漸次恢復すると共に non-hemin鉄の含有量も除々に正常分布状態に返り、2週後に於てはもはや Al, α -Gl.

各分割中には non-hemin鉄を証明せず β -Gl. 分割中 39.7%, r -Gl. 分割中 60.2% と略正常の分布状態に回復した。之と共に肝内各蛋白分割も又略正常に復した事は注目すべきことと云えよう。私は既に鉄大量投与を行い経過を追つて肝内鉄、蛋白の関係を求め³¹⁾、此の四塩化炭素障碍時の実験と全く同様に全蛋白分割中に鉄が分散して行く事を知つたがその理由に就ては明

第 17 表 肝可溶性蛋白分割中非ヘミン鉄の変動 (r/cc)

投与後日時	塩 析 前		塩 析 後				
	総非ヘミン鉄	フェリチン鉄	総蛋白中 非ヘミン鉄	Al. 分割中 非ヘミン鉄	Gl. 分割中非ヘミン鉄		
					α	β	γ
正 常 平 均	194.9	169.9	175.4	0	0	32.9 (18.7%)	142.5 (81.2%)
24 時	45.0	43.2	44.8	16.8 (37.5%)	0	2.4 (5.3%)	25.6 (57.1%)
3 日	45.6	38.8	42.5	15.2 (35.8%)	5.6 (13.2%)	3.2 (7.5%)	18.4 (43.3%)
5 日	61.3	59.0	59.8	19.0 (31.7%)	8.4 (14.0%)	6.8 (11.3%)	25.6 (42.8%)
7 日	57.9	55.3	57.1	14.9 (26.0%)	6.7 (11.7%)	7.5 (13.1%)	28.0 (49.0%)
10 日	42.2	40.0	40.7	8.8 (21.6%)	4.1 (10.0%)	3.5 (8.5%)	24.3 (59.7%)

(墨汁充填)

かにする事が出来ないが、然し極めて興味あるものである。

次に蟻酸アリル障碍時に於ける各蛋白分割中の non-hemin 鉄を測定すれば第16表の如く投与12時間後蛋白代謝に未だ余り異常を認めない時期に於ては鉄分布も正常通りであるが 24 時間後に至れば正常時には含まない Al. 分割 α -Gl. 分割中にも夫々 2.6%, 7.8% の鉄を含むに至る。

更に3日後に於ては Al. 分割中 17.7%, α -Gl. 分割中 4.4%, β -Gl. 分割中 12.5%, γ -Gl. 分割中 65.1% 分と含有する様になる。7日後に於てはほぼ同程度の鉄分布を示すが 14 日後には略正常分布に回復した。即ち此の障碍時に於ても前述中心部障碍時と同じく各肝可溶性蛋白分割中に non-hemin 鉄を認める様になった。

第 17 表は墨汁充填時の各蛋白分割中の non-hemin 鉄の移動を示したもので充填後 10 日間の何れの時期に於ても各蛋白分割中に non-hemin 鉄を認めた。充填5日後を例に取れば Al. 分割中 19.0 r/cc (31.7%), α -Gl. 分割中 8.4 r/cc (14.0%), β -Gl. 分割中 6.8 r/cc (11.3%), γ -Gl. 分割中 25.6 r/cc (42.8%) と鉄を証明し得た。前述の鉄剤大量投与の場合と同じく墨汁注射後の溶血により生じた鉄が各蛋白分割中に分散したものである。

以上を総括すれば次の様に云えよう。

結 論

四塩化炭素による障碍時。

1) 四塩化炭素を以て障碍すれば当初肝臓内の鉄銅は何れも減少する。病理組織所見にて小葉中心部に局限して障碍を認める時期には non-hemin 鉄の減少は

主として Ferritin の減少による。又之と共に Haemosiderin の相対的増加を来す為肝臓の総 non-hemin 鉄に対する Ferritin の百分比は減少する。

2) 障碍2週後組織所見にて回復像著明なる時にも肝内 Ferritin の減少は極めて甚だしく、健康時の数分の1に過ぎない。之に反し肝内銅含有量は障碍により直ちに減少するが、その回復も極めて速やかで一週後には復旧し2週後には全く旧値を上廻つた。

3) 肝障碍により血清鉄、血清銅は増加し、又脾臓、腎臓に於ける non-hemin 鉄も増加するが、この増量は主として Haemosiderin に起因する。

腎臓、脾臓内の銅量も増加するが non-hemin 鉄に比すれば其の程度は軽度である。

4) 脳に於ては中毒の如何なる時期にても non-hemin 鉄、銅共に異常を認めない。

5) 肝臓内可溶性蛋白は小葉中心部障碍により減少するが殊に Al. 分割に於て減少が著しい。Gl. 分割は γ -Gl. 分割に比較的増加を認める。

6) 正常家兎の肝臓内可溶性蛋白分割中の non-hemin 鉄を測定すれば β , γ -gl. 分割内にも鉄を認め他の分割内には全く認められない。

之に反し四塩化炭素中毒時には正常時に認められなかつた Al. 及び α -Gl. 分割内にも鉄を認めるに至る。此の際 non-hemin 鉄の含有量は其の分割蛋白量に大体平行して含まれ又経過を追つて測定すれば約2週後にして正常の分布状態に返つて居る。

蟻酸アリルによる障碍時。

1) 障碍初期病理組織上にて肝小葉周辺部にのみ障碍を認める時期には肝内 non-hemin 鉄特に Ferritin 減少は尚輕微にして又蛋白分割にも殆ど異常を認めな

い。

2) 障碍進み肝小葉中心部迄侵されるに至れば Ferritin の減少著明となり蛋白分割にては Al. 分割の減少を認めるに至る。

3) 肝臓内銅含有量は障碍により漸次減少し2週後に於てもなお回復を示さず、四塩化炭素による中心部障碍時の所見と異なつた成績を得た。

4) 腎臓、脾臓に於ける non-hemin 鉄、銅の変動は障碍が小葉周辺部に限局された間は著変を認めないが中心部も侵されるに及んで四塩化炭素障碍時と同様に non-hemin 鉄及び銅は共に増量を示している。

5) 正常時の肝可溶性蛋白分割中には non,hemin 鉄を証明せざるものがあるが上記の障碍によつては何れの蛋白分割中にも之を認めるに至る。

墨汁による網内皮系充填時。

1) 墨汁により肝臓、腎臓、脾臓、骨髓等の網内皮系を填塞すれば肝臓内 non-hemin 鉄は増加するが、Ferritin 銅は減少し、同時に肝可溶性蛋白中 Al. 分割に軽度の減少を来した。

2) 腎臓、脾臓に於ける鉄銅の移動は肝小葉中心部周辺部障碍時と同じく non-hemin 鉄の増加を来し、その増量は主として Haemosiderin によつた。

銅量には著変を認めない。

3) 墨汁注射後1週間以上に渡り追及するも尚可溶蛋白分割の総てに non-hemin 鉄を認める事が出来る。

肝動脈結紮時。

病理組織学的に障碍は肝全体に汎り、その鉄銅の変化は小葉中心部障碍に似るが、その程度は更に著しい。

上記の所見より生体内の鉄銅並びに蛋白の移動は肝の小葉中心部、周辺部及び網内皮系の各部分と一定の関係の有する様に思われる。

(本論文の要旨は昭和32年4月日本内科学会にて発表した。病理組織標本製作には河野病理学教室の御援助により、鉄、銅測定に就ては島田栄養学教室の御援助によつた事を深謝致します)。

主要文献

- 1) Eppinger, H : Wien. Klin. Wschr. **35**,333 (1922)
Die Leber Krankheiten, Springer, Berlin (1937)
- 2) L. Heilmeyer : 最新医学, **10** (8),1549(1955)
- 3) Shorr, E., et al : Sci., **102**, 489(1945)
- 4) Granick, S., : J. Biol. Chem. **164**, 737 (1946)
- 5) 腰塚 浩 : 日本外科学会誌, **56** (3),368(1955)
- 6) 飯島登, 腰塚浩 : 外科の領域, **1** (1),57(1953)
- 7) 福井定光, 奥野浩, 大中博和 : 日消誌, **52**(12) 536 (1955)
- 8) Okamoto, K. and utamura, M : acta scholae med. Univ. imperial in Kyoto, **22**,348 (1938)
- 9) 茂在敏司 : 日新医学, **41** (4), 212 (1954)
- 10) 吉田弘平, 松谷宏等 : 第24回日本医科大学学会報告
- 11) 吉田弘平, 牛山清, 松谷宏 : 日内会誌, **45** (5) 515 (1956)
- 12) 原亨, 小林忠司, 古賀英男 : 実消, **14**, 491 (1939)
- 13) 古賀英男 : 実消, **14**, 488 (1939)
- 14) 古賀英男, 永積三司 : 実消, **13**, 792 (1938)
- 15) 吉野芳夫 : 日医大誌, **19**, 395 (1952)
- 16) 中島信司 : 日医大誌, **19**, 56 (1952)
- 17) 大平泰三 : 日大医学誌, **12**, 938 (1953)
- 18) 吉野芳夫, 松谷宏 : 日医大誌, **24**, (10), 739 (1957)
- 19) Reissmann et al. : J. Lab.& Clin. Med. **43**, 572 (1954)
- 20) Haurowitz u. Herkel : 日本内科全書, **7**, 47, (1953)
- 21) 吉田弘平, 松谷宏 : 日内会誌, **46**, (4), 401, (1957)
- 22) Wintrobe, m, m., et al. : The Journal of Nutrition : **50**, (4),395 (1953)
- 23) 丸井琢次郎 : 東北医誌, **21**, 455, (1937)
- 24) 平山千里 : 日内会誌, **43** (10), 777 (1955)
- 25) Finch, C.H. : Blood, **5**, (11), 983 (1950)
- 26) 中尾喜久, 島正久等 : 最新医学, **7** (2), 165, (1952)
- 27) 横瀬武正 : 日医大誌, **24** (8), 511 (1957)
- 28) 田中義雄, 村上隆等 : 熊本医学会誌, **6**, 753, (1930)
- 29) 三好和夫等 : 1954 年, 血液学会報告
- 30) 吉川春寿, 紺野邦夫 : 総合医学, **10** (8), 415, (1953)
- 31) 吉田弘平, 松谷宏 : 日内会誌, **46** (3), 345, (1957)