筋注鉄剤の鉄代謝に関する研究

第2編 鉄剤注射後の血漿鉄・血漿鉄飽和度 並びに副作用に関する考察

東京大学医学部冲中内科
服 部 理 男

STUDIES ON THE IRON METABOLISM, WITH SPECIAL
REFERENCE TO PARENTERAL IRON TREATMENT.
II. STUDIES ON THE FATE OF IRON ADMINISTERED
PARENTERALLY IN SIDEROPENIC PATIENTS.

BY

Masao Hattori

From Prof. Okinaka's Clinic, University of Tokyo School of Medicine

梗概 鉄剤が人体に投與された際の鉄の處理様式殊に鉄剤受容者側の状態が如何なる影響を鉄剤の處理に及ぼすかについて検討した。筋注鉄剤を血清に添加し、その前後で血清不飽和鉄結合能(U I B C)を測定すると、U I B C値は不変で従つて筋注鉄剤は血清それ自体に対しては安定であり、トランスフェリンに鉄が直接移行する事はない。この事実は又濾紙電気泳動による実験結果からも推定された。種々の段階にある貧血患者群及び対照群にデキストラン鉄 100mgを静注し、鉄剤の處理態度を比較すると、血漿鉄の消失度は各群共ほぼ同一であるが、注射後におけるU I B Cの減少率は、各群間に差が認められ貧血の強い群では他の群に比較し、注射後血清鉄結合能の飽和される傾向が著明に少ない。又他の各群間にもそれぞれ特徴あるI B Cの飽和度の推移が觀察された。又鉄剤投與時の副作用を報告し、急性鉄中毒により起こつた副作用である事をU I B C値の完全飽和の事実から推定した。

I. 緒 言

従来非経口鉄剤の鉄代謝に関しては、種々の観点から研究が行なわれ、静・筋注後の血清中鉄濃度^{1)~6)}、注射後の血清鉄結合能の変動²⁾⁵⁾、筋注時の注射部位からの鉄の吸収⁶⁾⁷⁾、尿中への排泄⁴⁾⁵⁾、注射動物の剖検觀察(第3編参照)、組織液中への出現(Fiebig 1956)、網内系食喰能に対する影響(Benacerraf 他1956)等の研究があり、放射性鉄標識製剤を用いた研究^{6)~9)}も少なくない。

鉄剤投与後の血漿鉄飽和度に関しては、従来副

作用の機序を論ずる場合、常に論議の対象とされているが、かなり多数の学者が鉄剤投与後の血中総鉄値が著しい高値を示す事から、血清鉄結合能は完全に飽和されたものと考えて論を進めており、鉄剤投与後の血清鉄結合能を実測した報告²⁾⁵⁾は意外に少ない。

一方従来低分子鉄化合物(モール酸・アスコルビン酸鉄)乃至やや高分子の鉄剤を静脈内に負荷した際、血清中の鉄濃度の減少速度が或程度貧血の程度、ひいては生体が保有する鉄量を反映する事が論じられている^{3)11)~13)}。著者は本研究の初期

に、筋注用鉄剤の鉄処理においても同様の事実があるのではないかと考え、静・筋注共に可能な鉄製剤として、Dextran 鉄 (Imferon) を用い鉄剤投与後の血清鉄・血清不飽和鉄結合能の動態を追究した。

生体の鉄代謝の様相を正確に把握する為には、当然少量の鉄を負荷する事が望ましいが、筋注用鉄剤の場合、投与された鉄剤は一旦網内系に摂取された後、徐々に鉄を放出すると考えられ¹⁾⁵⁾⁴⁾⁷⁾¹⁴⁾、無機鉄塩を用いた鉄負荷試験とは全く異なった観点から取扱わねばならない。著者は諸文献を案じ、Imferon 100mg を鉄欠乏性貧血の高度な患者に静脈内負荷し、注射後の血漿総鉄量、吉川・紺野氏法鉄量、血清不飽和鉄結合能値を同時測定し、時間を逐つて追跡した処、従来 Coleman⁵⁾等が含糖酸化鉄において発表した成績と相違し、予期した血清鉄不飽和結合能の減少が起らなかった。そのため、筋注用製剤での鉄負荷試験は或程度大量を用いる必要があると思われ、又上述した血清鉄不飽和結合能値が殆ど変化しなかった事実は、或は患者の状態の差に基づくものではなかろうかと考え、種々の状態にある患者に Imferon 100mg を静注負荷し、以後経時的に上述した三つの測定値を追究した結果、鉄を処理する態度は受容者の状態により差のある事を見出した。

なお従来筋・静注共に可能な鉄剤(Dextran 鉄)

においても、静注した場合筋注時より副作用が多い事が報ぜられているが⁴⁾¹⁰⁾、著者は両投与経路による鉄剤処理態度を比較し、併せて自験の副作用例の鉄剤中毒時の血清中の鉄の状態につき報告する。

II. 実験材料並びに方法

1) 実験に用いた製剤

デキストラン鉄製剤として Imferon, Ferrobalt, 武田薬工製デキストラン鉄を、グルコン酸鉄として T323-B, グルフェリコンを使用した。

この中静脈内負荷の目的には Imferon を、他の目的には上記の全鉄剤を使用した。

2) 血漿鉄の測定

3) 血漿不飽和鉄結合能の測定

2), 3)は第1編に詳述したので省略する。

4) 鉄負荷試験時の採血

溶血による過誤を避けるため、ヘパリン 3.3 mg/cc 液 (滅菌再溜水にて作製した生理食塩水に溶解する) を注射筒内面及び針を湿する程度に吸引し、溶血を避けた。

III. 実験成績

A) 血漿中に存在する鉄の様式

大多数の非経口鉄剤は注射後網内系に摂取され、該部で変化を受け、血漿中にはトランスフェリンに結合する形で鉄が遊離して来るといわれる。著者は鉄剤が血漿中に入った場合、流血中で

第1表 種々の鉄剤添加前後の血清不飽和鉄結合能 (UIBC) 値

Exp. No.	添加鉄剤	血清(血清鉄)	添加鉄量 (Fe mg/cc Serum)	前 UIBC	添加後 UIBC
1.	Imferon	1. Sideropenia	6.7	439	450
2.	Imferon	2. Normal	6.7	200	187
3.	Imferon	3. Normal	20.0	93	93
4.	Imferon	3. Normal	200.0	93	68
5.	Imferon	3. Normal	4.0	93	96
6.	Dextran 鉄 (メー)	3. Normal	4.0	93	95
7.	" (武田)	4. Normal	6.7	275	270
8.	" (武田)	5. Normal	6.7	295	276
9.	T323-B (グルコン酸鉄)	6. Normal	6.7	235	241
10.	"	7. Sideropenia	6.7	305	302
11.	グルコン酸鉄 2	8. Sideropenia	6.7	370	150

変化する事があるか否かを検するため次の様な実験を行なった。

(1) 血清不飽和鉄結合能測定による検討

in vitro で鉄剤を血清に添加し、37°C 1時間孵置し、その前後に血清不飽和鉄結合能を測定し、その変動を検した。

結果は第1表の如くである。多くの鉄剤はその添加により血漿鉄結合能 (UIBC) に認むべき変化を起こさないが、極めて大量の鉄剤を添加した場合 (実験4) には、UIBCの軽い減少が起こった。又実験11の如く、他の鉄剤で変化を来さない程度の量でも、血清不飽和鉄結合能の減少を来す鉄製剤もあり、製剤の性質の相違にもと

づくものと思われた。

(2) 鉄剤注射後の血漿についての濾紙電気泳動法による観察

Dextran 鉄 (Imferon), Glucon 酸鉄 (T323-B) の兩者につき、

i. 鉄剤稀釈液又は原液

ii. *in vitro* で鉄剤を添加した血清 (漿)

iii. 鉄剤 (Fe 200mg) 静注5分後の犬血漿の三者を同一条件下で展開せしめ、蛋白 (BPB染色) と鉄 (ベルリン青染色) の所在を検した。

結果は写真1, 2の如くデキストラン鉄・グルコン酸鉄両剤共血清添加により著しく易動度に変化する (デキストラン鉄は殆ど出発線に止まって

写真 1

写真 2

第1図 蛋白と鉄の所在の相互関係 (濾紙電気泳動, Dextran 鉄)

いるが、血清添加により僅かに泳動される。グルコン酸鉄は逆に易動度が減ずる。鉄剤に血清が加わった場合は、in vivo (注射後血漿), in vitro の両者共殆ど同一の易動度を示している。第1図は Dextran 鉄の場合で、蛋白と鉄の所在を Densitometer で描記し、比較したものである。鉄剤はγ-グロブリンの位置に peak を有している。

グルコン酸鉄製剤においては、β-グロブリンに相当する個所にも鉄剤がかなり存在するが、上述

第2表 Dextran 鉄 100mg 静注負荷試験時の状態

	Case No.	性	年令	BW	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^6$)	C.I.	SI	UIBC	% Sat	備考(主たる治療)
I. 貧血極期群	1.	♂	32	49.6	38	280	0.68	67	428	14.9	肺結核(+)
	2.	♀	23	49.0	23	245	0.47	31	440	5.6	
	3.	♀	19	48.0	24	267	0.57	44	486	10.4	
	4.	♂	17	48.0	44	309	0.71	28	431	11.7	
	5.	♀	21	43.0	35	275	0.64	17	421	3.7	
	6.	♀	17	44.0	45	306	0.74	27	436	5.2	
II. 聖口治療群	1.	♀	46	45.0	76 (45)	414 (280)	0.92	83	200	29.3	{グルコン酸鉄 2W FeSO ₄ 12W
	2.	♀	21	51.0	83 (55)	451 (293)	0.92	110	327	25.3	{グルコン酸鉄 2W FeSO ₄ 14W
	3.	♀	22	43.0	74 (48)	457 (358)	0.81	107	245	29.7	{グルコン酸鉄 4W FeSO ₄ 5W
	4.	♀	19	51.0	73 (50)	492 (359)	0.77	50	261	16.1	{コハク酸鉄 2W FeSO ₄ 3W
	5.	♀	18	44.0	78 (68)	535 (385)	0.88	40	391	9.3	+ FeSO ₄ 5W
III. 供血者	1.	♂	19	60.0	88	486	0.90	99	339	22.6	2800cc 既往に採血
	2.	♂	19	56.0	66	442	0.75	50	408	11.0	3400cc 既往に採血
IV. 筋注治療群	1.	♀	15	41.0	80 (37)	461 (271)	0.87	174	110	61.2	T323B 1900mg (Test前5ヶ月に注射)
	2.	♀	23	41.0	100 (23)	494 (245)	1.01	150	150	50.0	Imferon 2500mg (Test前3ヶ月)
	3.	♂	18	41.0	102 (44)	518 (309)	0.93	150	200	43.0	Imferon 2100mg (Test前2ヶ月)
	4.	♀	17	51.0	107 (40)	682 (269)	0.77	129	150	53.8	T323-B 900mg (Test前2W)
	5.	♀	18	46.0	83 (55)	523 (346)	0.72	135	150	47.4	T323-B 1700mg (Test前2W)
	6.	♀	37	58.0	83 (49)	665 (335)	0.62	46	225	17.0	Dextran 鉄(鉄田)2100mg (Test前2W)
	7.	♀	17	45.0	78 (33)	503 (253)	0.77	20	393	4.85	Ferroball 2100mg (Test前2W)
V. 正常群	1.	♀	18	51.0	102	498	1.02	50	200	22.0	facial tics
	2.	♂	24	55.0	85	382	1.11	117	241	48.5	ophthalmoplegia
	3.	♂	23	54.0	108	522	1.03	124	133	48.3	essential
	4.	♂	43	58.0	95	452	1.05	85	250	25.4	Hyperthermia essential Hypertension

()内:治療前値

のUIBCに対する実験の成績から考えても鉄はトランスフェリンとは無関係であろう。

B) 低色素性貧血患者及び正常人に於ける鉄剤静注負荷後の血清鉄・血清鉄飽和度の態度

1) 検査対象

第2表は Dextran 鉄 100mg 静注負荷試験時の実験前の諸検査数値を示す。治療を受けた者は、その内容が備考欄に附記してあり、Hb, RBC の欄の括弧内には、治療前の数値が示してある。患者は2例の入院例を除き、東京大学冲中内科血液専門外来患者の中から、又正常群は東大冲中内科に入院中の非血液疾患患者の中から協力を得たものである。何れも便潜血反応陰性者を対象とした。

正常群の中には血液学的に全く正常と云いにくい者 (Case 1.) があつたが、末梢血液像は正常であるので之も加える事とした。

2) 成績

以下第3～7表に、Dextran 鉄 100mg 静脈内負荷後の血漿鉄・血漿鉄結合能を示す。各表の各時点 (5分, 1時間, 4時間, 24時間, その他) の欄の数値はそれぞれ測定実数値 (γ/dl) を表わし、括弧内の数値はそれぞれ次式に示す数値が掲げてある。

ST () 内 =

$$\frac{(\text{注射後5分の血清鉄値}) - (\text{各時点値})}{(\text{注射後5分値}) - (\text{実験前値})} \times 100$$

UIBC [] 内 =

$$\frac{(\text{実験前値}) - (\text{各時間値})}{(\text{実験前UIBC値})} \times 100$$

() 内の数は Stanley の提唱した消失度/上昇度比を百分比として表わしたもので、今後単に消失度比と呼ぶ。又 [] 内はUIBCで鉄剤注射後に、飽和される度合を百分比として表わしたもので、之をUIBC減少率と名附けた。

i) 高度の鉄欠乏性貧血患者群 (第2表第I群,

第3表

【貧血極期群】

	Hb	RBC		測定法	前	5 Min.	1 hr.	4 hrs.	8 hrs.	12 hrs.	24 hrs.	48 hrs.
Case 1. 32才男	38	280	SI	W.A.		3100	3050 (1.9)	2850 (8.4)	2750 (11.7)	/ (/)	1700 (47.0)	/
				吉川	67	513	472 (9.2)	326 (19.3)	318 (21.3)	293 (49.3)	240 (61.2)	86 (95.5)
				UIBC	Roth-Finch	428	/ (/)	426 (0.5)	422 (1.4)	410 (4.2)	400 (6.5)	492 (14.8)
Case 2. 23才女	23	245	SI	W.A.		3525	3225 (8.6)	1970 (44.0)	1880 (47.0)		900 (72.0)	
				吉川	31	399	323 (20.6)	150 (67.5)	123 (75.0)		125 (74.5)	
				UIBC	Roth-Finch	440	338 (23.2)	393 (10.7)	430 (2.3)	430 (2.3)	430 (2.3)	
Case 3. 19才女	29	267	SI	W.A.		4150	4075 (14.1)	3200 (32.8)	2450 (48.8)		1370 (71.6)	
				吉川	44	933	825 (12.3)	533 (45.0)	581 (39.6)		303 (71.0)	
				UIBC	Roth-Finch	486	310 (19.7)	361 (26.6)	382 (21.4)	380 (21.8)	373 (23.3)	
Case 4. 17才男	44	309	SI	W.A.		4310	4070 (5.6)	4046 (6.1)	2420 (44.0)		950 (78.5)	
				吉川	28	847	643 (25.0)	561 (35.0)	440 (41.8)		251 (73.0)	
				UIBC	Roth-Finch	431	275 (36.2)	314 (27.2)	347 (19.4)	368 (14.6)	380 (11.8)	
Case 5. 21才女	35	275	SI	W.A.		4995	3600 (28.0)	3315 (33.4)			923 (82.0)	
				吉川	17	507	366 (28.8)	353 (31.0)			154 (72.0)	
				UIBC	Roth-Finch	421	300 (28.8)	310 (26.4)	250 (40.5)		290 (31.0)	
Case 6. 19才女	45	306	SI	W.A.		4080	3850 (5.7)	3280 (19.7)			1025 (75.0)	
				吉川	27	532	465 (13.3)	/			320 (42.0)	72 hrs. 44 (97.0)
				UIBC	Roth-Finch	436	381 (12.6)	338 (27.4)	339 (22.5)		328 (41.3)	
全例平均	36	280	SI	W.A.		4127	3645 (10.6)	3110 (24.2)	2375 (37.9)		1145 (70.9)	
				吉川	36	622	516 (18.2)	385 (39.6)	366 (48.7)		232 (65.6)	
				UIBC	Roth-Finch	440	337 (24.1)	357 (18.1)	362 (17.9)	397 (10.7)	382 (15.8)	

W.A.: 湿性灰化法 吉川: 吉川, 紺野法

貧血極期群)に於ける成績(第3表)。

比較的各患者とも同一の傾向を示している。即ち湿性灰化法で測定した血漿総鉄の消失度比は、後に述べる各群患者との間に、各時点値共殆ど差がない。一方印象的であるのは各例共UIBC減少率が著明に低く、注射後UIBCが飽和される傾向の少ない事を物語っている。吉川法で測定した鉄の消失度比も一般に大で、之とよく一致する。

ii) 経口鉄剤投与により貧血を回復した患者群(第2表第Ⅱ群)の成績(第4表)

本群に属する患者は治療期間が5週以上で、血清鉄Patternの正常化した3例と、治療期間が短かく末梢血液像は正常に近いが血清鉄飽和度($SI/SI+UIBC \times 100$)が著しく低い2例(Case 4, 5)から成る。成績は表の如く湿性灰化法で測定した鉄値(総鉄)の消失度比の推移

は、他の群と殆ど差がないが、UIBC減少率は時間の経過と共に増加する形を取り、24時間でUIBCが飽和される例が多い。吉川・紺野法で測定した鉄値の消失度比は、貧血極期群より一般に低い。又注射後の比較的早い時期(1時間, 4時間)では筋注治療群より消失度がやや大であるが、24時間値では逆に小となっている。

治療期間の短い者は血清鉄のPatternが異常であるが、UIBCの減少率が軽度で、吉川法で測定した鉄の消失度比も大である(Case 1, 2, 3の平均と, Case 4, 5の平均を比較するとその傾向がよくわかる)。

iii) 供血者(第2表, 第Ⅱ群)の成績(第5表)

第1例は既往2800ccの採血を受けているが、特に異常な点がなく、第2例は既往3400ccの採血により既に明瞭な貧血がある。両例共鉄剤投与は

第 4 表

【経口投与群】

	Hb	RBC		測定法	前	5 Min.	1 hr.	4 hrs.	24 hrs.
Case 1. 46才 女	76	414	SI	W.A.		4540	4080 (10.3)	3045 (33.5)	1200 (75.0)
				吉川	83	615	597 (3.4)	470 (27.2)	413 (38.0)
				UIBC Rath+Finch	200	100 (50.0)	123 (38.5)	100 (50.0)	0 (100.0)
Case 2. 21才 女	83	451	SI	W.A.		4240	4220 (4.0)	3270 (28.4)	1590 (64.0)
				吉川	110	647	695 (-8.95)	635 (22.4)	468 (31.2)
				UIBC Rath+Finch	327	150 (54.0)	150 (54.0)	91 (72.2)	30 (90.8)
Case 3. 22才 女	74	457	SI	W.A.		5097	4947 (3.0)	4257 (16.4)	1287 (76.7)
				吉川	107	720	661 (9.6)	646 (12.1)	470 (40.7)
				UIBC Rath+Finch	254	104 (59.0)	50 (80.5)	25 (90.0)	0 (100.0)
Case 4. 19才 女	73	492	SI	W.A.		4445	4420 (5.7)	3645 (18.2)	1825 (51.5)
				吉川	50	661	656 (0.8)	576 (13.9)	438 (36.5)
				UIBC Rath+Finch	261	117 (55.2)	150 (42.5)	100 (61.7)	0 (100.0)
Case 5. 18才 女	78	535	SI	W.A.		4595	3820 (17.0)	3440 (25.4)	1380 (70.5)
				吉川	40	662	537 (20.1)	353 (49.7)	342 (51.5)
				UIBC Rath+Finch	391	275 (29.6)	318 (18.7)	319 (18.4)	276 (24.4)
Case 1, 2, 3 平均	78	441	SI	W.A.		4626	4416 (6.07)	3520 (24.6)	1359 (71.9)
				吉川	100	661	650 (1.0)	584 (20.6)	450 (35.6)
				UIBC Rath+Finch	260	118 (54.3)	108 (57.6)	72 (70.7)	10 (96.9)
Case 4, 5 平均	76	514	SI	W.A.		4520	4120 (11.4)	3543 (21.8)	1603 (65.0)
				吉川	45	662	597 (10.5)	465 (31.8)	390 (44.0)
				UIBC Rath+Finch	326	196 (42.4)	234 (30.6)	209 (40.1)	138 (64.7)
全例平均	77	470	SI	W.A.		4583	4297 (8.2)	3531 (23.5)	1456 (61.1)
				吉川	78	661	629 (4.95)	536 (25.1)	426 (39.6)
				UIBC Rath+Finch	289	149 (49.6)	158 (46.8)	127 (58.5)	61 (84.0)

W.A.: 湿性灰化法
吉川: 吉川・紺野法変法
Rath+Finch: Rath+Finch 法

第 5 表

〔供血者〕

	Hb	RBC		測定法	前	5 Min.	1 hr.	4 hrs.	24 hrs.
1) 23, 男	84	441	SI	W.A.		4020	3700 (8.2)	3170 (21.7)	1560 (62.7)
				吉川	99	1352	1290 (4.9)	1050 (24.0)	810 (43.0)
			UIBC	Roth+Finch	339	100 [70.5]	139 [59.0]	149 [56.0]	0 [100.0]
2) 21, 男	66	442	SI	W.A.		4000	2840 (29.4)	2180 (46.1)	1135 (75.0)
				吉川	50	550	444 (21.2)	375 (35.0)	217 (66.6)
			UIBC	Roth+Finch	408	367 [10.0]	375 [8.1]	315 [22.8]	375 [8.1]

第 6 表

筋注治療群]

	Hb	RBC		測定法	前	5 Min.	1 hr.	4 hrs.	24 hrs.
Case 1. 15, 女	80	461	SI	W.A.		5840	5140 (12.3)	3970 (33.0)	1800 (71.4)
				吉川	174	1104	1026 (13.8)	986 (12.7)	655 (57.0)
			UIBC	Roth+Finch	110	0 [100.0]	0 [100.0]	0 [100.0]	0 [100.0]
Case 2. 23, 女	100	494	SI	W.A.		4000	3820 (4.7)	1430 (66.8)	1180 (73.2)
				吉川	150	756	655 (16.6)	786 (4.15)	440 (52.1)
			UIBC	Roth+Finch	150	25 [83.5]	0 [100.0]	0 [100.0]	12 [92.2]
Case 3. 18, 男	102	548	SI	W.A.		5495		4995 (9.4)	1790 (69.2)
				吉川	150	759		650 (17.9)	378 (62.7)
			UIBC	Roth+Finch	200	50 [75.0]		59 [90.5]	0 [100.0]
Case 4. 17, 女	107	682	SI	W.A.		4861	4621 (5.1)	4006 (18.0)	1546 (70.5)
				吉川	129	750	740 (1.6)	689 (9.8)	419 (53.2)
			UIBC	Roth+Finch	150	100 [67.0]	15 [90.0]	20 [86.7]	0 [100.0]
Case 5. 18, 女	83	523	SI	W.A.		4550	4002 (10.2)	3657 (20.2)	1362 (77.4)
				吉川	135	593	552 (8.15)	533 (13.1)	269 (70.9)
			UIBC	Roth+Finch	150	0 [100.0]	0 [100.0]	0 [100.0]	0 [100.0]
Case 6. 39, 女	83	665	SI	W.A.		4022	3731 (7.3)	3017 (25.3)	1127 (72.9)
				吉川	46	526	435 (18.8)	372 (32.1)	250 (57.5)
			UIBC	Roth+Finch	225	100 [55.5]	109 [51.5]	154 [31.6]	160 [28.8]
Case 7. 17, 女	84	450	SI	W.A.		4725	4575 (3.2)	3813 (19.4)	1605 (67.3)
				吉川	20	958	932 (2.8)	941 (23.1)	285 (71.8)
			UIBC	Roth+Finch	393	207 [47.5]	145 [63.0]	0 [100.0]	200 [49.1]
Case 1~5 平均	94	592	SI	W.A.		4445	4396 (8.1)	3608 (29.5)	1536 (71.3)
				吉川	148	792	743 (10.2)	729 (9.7)	412 (57.6)
			UIBC	Roth+Finch	152	35 [85.1]	4 [97.5]	15 [91.4]	3 [98.4]
Case 6, 7 平均	84	558	SI	W.A.		4374	4153 (5.3)	3415 (22.4)	1366 (70.1)
				吉川	33	742	684 (10.8)	857 (27.6)	268 (64.7)
			UIBC	Roth+Finch	309	154 [51.5]	127 [57.3]	77 [65.8]	180 [38.9]
全例平均	91	596	SI	W.A.		4696	4315 (7.1)	3552 (27.5)	1487 (71.0)
				吉川	115	778	723 (10.4)	700 (14.8)	371 (61.1)
			UIBC	Roth+Finch	197	69 [75.5]	45 [84.0]	33 [84.1]	53 [82.9]

受けていない。成績は第5表の様に前者は経口治療群に類似し、後者は貧血極期群と同一傾向の鉄剤処理態度を示した。

iv) 筋注鉄剤により貧血が回復した患者群 (第2表, 第4群) の成績 (第6表)

本群に属する患者は、主に筋注鉄剤の投与のみで貧血が回復したものであるが、Case 4, 5は始め短期間の経口鉄剤投与を受けている。貧血は全例ほど正常に近く回復しているが、Case 6, 7はなお血清鉄飽和度が低い。筋注治療終了後血中

第 7 表

〔正常群〕

	Hb	RBC		測定法	前	5 min.	1 hr.	4 hrs.	24 hrs.
Case 1. 19才, 女 facial ties	102	498	SI	Wet Ash.		5780	5680 (1.74)	4920 (15.0)	1720 (70.8)
				吉川	50	960	1140 (19.8)	891 (7.6)	558 (44.1)
			UIBC	Bulk Finch	200	25 [87.5]	10 [95.0]	50 [75.0]	130 [35.0]
Case 2. 24才, 男 Ophthalmoplegia	85	382	SI	Wet Ash.		5040	4220 (16.3)	3580 (29.7)	1600 (69.9)
				吉川	117	525	498 (6.6)	488 (9.1)	341 (45.1)
			UIBC	Bulk Finch	241	158 [34.4]	140 [42.0]	157 [34.8]	127 [47.3]
Case 3. 23才, 男 Essential hyperthermia	108	522	SI	Wet Ash.		4860	4580 (5.9)	3650 (25.6)	1690 (67.0)
				吉川	124	680	664 (2.9)	520 (28.8)	473 (37.2)
			UIBC	Bulk Finch	133	30 [97.5]	0 [100.0]	0 [100.0]	92 [45.8]
Case 4. 43才, 男 Essential hypertension	95	452	SI	Wet Ash.		6080	5870 (3.5)	—	1950 (69.0)
				吉川	85	437	386 (14.4)	—	202 (66.6)
			UIBC	Bulk Finch	250	44 [42.5]	220 [12.0]	—	217 [13.2]
全例 平均	99	464	SI	Wet Ash.		5440	5088 (6.9)	4050 (23.4)	1740 (69.2)
				吉川	94	651	672 (1.03)	633 (15.2)	386 (49.1)
			UIBC	Bulk Finch	206	89 [60.5]	93 [62.3]	69 [69.9]	137 [35.3]

に注射鉄剤が残存している可能性を除くため、注射終了後10日以後に実験を行なった。第6表の如く血中総鉄の減少態度は他群と殆ど差がないが、UIBCは既に注射直後から減少傾向が著明で、以後完全飽和を続ける例が多い。吉川法で測定した鉄量では早期には消失度が低い、24時間では経口治療のものに比し消失度が高くなる。この群においても治療で血清鉄飽和度が正常になっていない者は、UIBC減少率が低く、吉川法の鉄値の消失度が高い傾向が認められる。

v) 正常群(第2表, 第V群)の成績(第7表)

この項の正常人とは、非血液疾患患者であるが、末梢血液像がほぼ正常の者につき検査した成績である。

表の如くかなりまちまちな成績を示している。

湿性灰化法による消失度比は他群と差がない。

UIBC減少率は例外もあるが(Case 4), 貧血

極期群よりかなり大である。又全例が24時間で、かなりの比率で不飽和鉄結合能を回復する事は注目に値する。吉川法による鉄値の消失度比は貧血極期群に比し低値である。

3) 小括

以上の成績を小括し、検討を加える。

i) 測定法の検討

既に第1編に詳述したが補足する。

湿性灰化法鉄値は血漿中の総鉄量を表わし、従つて静注後の様に血中に鉄・有機体結合が高濃度に存在する時は、その変動は主として血中に残存する鉄剤の消長を表わす。

吉川・紺野法による鉄の測定値は比較的本来のトランスフェリン結合鉄に近いが、血漿中に残存する鉄剤の一部が測定値中に含まれ、従つてその量により成績が影響される。故にその成績は参考程度に止めなければならない。

血漿不飽和鉄結合能の測定は、血漿中に鉄剤が

第 8 表

	I. 貧血極期群				II. 経口投与群				III. 筋注治療群				IV. 正常群			
平均 Hb, RBC	Hb 36		RBC 280		Hb 17		RBC 470		Hb 91		RBC 546		Hb 99		RBC 464	
	SI 平均 消失度/上昇度%		UIBC 平均 減少度 %		SI 平均 消失度/上昇度%		UIBC 平均 減少度 %		SI 平均 消失度/上昇度%		UIBC 平均 減少度 %		SI 平均 消失度/上昇度%		UIBC 平均 減少度 %	
	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川	Wet Ash	吉川
5 min.			24.1				49.6				75.5				60.5	
			$\sigma=9.05$				$\sigma=16.1$				$\sigma=20.5$				$\sigma=25.9$	
1 hr.	10.6	18.2	18.96	8.2	4.95	46.8	7.1	10.4	84.0	6.9	1.0	62.3	6.9	1.0	62.3	
	$\sigma=9.45$	$\sigma=9.8$	$\sigma=10.85$	$\sigma=5.6$	$\sigma=11.0$	$\sigma=22.7$	$\sigma=3.84$	$\sigma=21.6$	$\sigma=16.0$	$\sigma=7.11$	$\sigma=14.7$	$\sigma=42.6$	$\sigma=7.11$	$\sigma=14.7$	$\sigma=42.6$	
4 hrs.	24.2	39.6	17.9	23.5	25.1	58.5	27.5	14.8	84.1	23.4	15.2	69.9	23.4	15.2	69.9	
	$\sigma=15.7$	$\sigma=18.1$	$\sigma=14.6$	$\sigma=6.6$	$\sigma=15.0$	$\sigma=26.7$	$\sigma=18.8$	$\sigma=11.5$	$\sigma=25.6$	$\sigma=7.59$	$\sigma=37.5$	$\sigma=30.3$	$\sigma=7.59$	$\sigma=37.5$	$\sigma=30.3$	
24 hrs.	70.9	65.6	15.8	69.1	39.6	84.0	71.0	61.1	82.9	69.2	49.1	35.3	69.2	49.1	35.3	
	$\sigma=12.6$	$\sigma=8.2$	$\sigma=17.5$	$\sigma=7.3$	$\sigma=7.5$	$\sigma=30.6$	$\sigma=2.2$	$\sigma=7.9$	$\sigma=26.8$	$\sigma=1.63$	$\sigma=6.0$	$\sigma=15.8$	$\sigma=1.63$	$\sigma=6.0$	$\sigma=15.8$	

存在するため、血漿に直接鉄を加え、鉄-グロブリンナートの発色を比色する Rath & Finch 氏法を用いた。血漿中に鉄剤が存在する時は、鉄剤による血漿の着色が起こるが、既に第1表に示す様に、余程大量の鉄剤を加えた場合でない限り（第1表、実験4、 $\text{Fe } 2 \times 10^4 \text{ g/dl}$ に相当）、測定を誤らせる可能性はない。

ii) 成績の有意性の検討

経口治療群・筋注治療群の一部の患者は、やや治療期間が短かく、血清鉄飽和度も正常化していない。従って注射後の血清鉄・UIBCの変動も多少他の患者と異なる様であるが、此处では之等の例をも含め、一括して取扱う事とした。第8表に各群のSI（血漿鉄）消失度比、UIBC減少率を全例平均値で示す。

それぞれ標準偏差（ σ ）を附記した。各群の全例平均値間の差の有意性を推計学的に検討すると、第9表に示す様である。

表中負号（-）は有意性のない事を示し、+は5%の危険率、++は1%の危険率を含み有意であ

第9表 各群SI消失度、UIBC減少率の平均値間の差の有意性

各群SI消失度、UIBC減少率・平均値間の差の有意性

	貧血極期群 と比較して				経口投与群 と比較して				筋注治療群 と比較して				正常群 と比較して			
	時間	SI消失度比	UIBC減少率		時間	SI消失度比	UIBC減少率		時間	SI消失度比	UIBC減少率		時間	SI消失度比	UIBC減少率	
I. 貧血極期群	5min.															
	1hr.															
	4hr.															
	24hr.															
II. 経口投与群	5min.															
	1hr.															
	4hr.															
	24hr.															
III. 筋注治療群	5min.															
	1hr.															
	4hr.															
	24hr.															
IV. 正常群	5min.															
	1hr.															
	4hr.															
	24hr.															

る事を示している。

従つて次の結論が有意性を持つて下せる。

(1) 湿性灰化法で測定した鉄値（血中総鉄量）の消失度比は、各群の間にあらゆる時点で有意の差がない。即ち鉄剤が血中から消失して行く態度は、患者の状態により影響されず、比較的均一

である。

(2) UIBC飽和度は各群間にかなり明瞭な差がある。

貧血極期群では他の何れの群よりもUIBCの飽和される傾向が少なく、その差は著明である。

筋注治療群は注射後早期からUIBCの飽和される傾向が強く、1時間値では経口群とも有意の差を有する。

経口治療群は注射後次第に飽和度を増し、24時間値でUIBCの最高飽和度に達する。

正常群は貧血極期群よりも注射後早期にUIBC飽和度が高いが、24時間値では経口・筋注両群に比し、明らかにUIBC減少率が低く、貧血極期群との中間の値を示す。

(3) 吉川法で測定した鉄値の消失度比では、UIBC減少率に見られる程、各群間の差は著明でないが、概してUIBC減少率による成績の逆関係にあり、UIBCの減少著明なものは、同法

による鉄値の消失度比が小さいものと一致する傾向がある。

之は吉川法が本来のトランスフェリン結合鉄に、或程度近似した鉄量を測定するためであろう。

なお供血者群の成績は貧血を来たしたものでは貧血極期群に、貧血のない者では経口治療群と類似の結果を得た。

C) 鉄剤筋注時の血清鉄・UIBC、及び筋注時副作用について

筋注鉄剤を筋注した場合の鉄処理は極めて複雑な要素が関与すると思われるが、静注の場合に比し、血中鉄濃度の上昇は緩徐であり、UIBCの減少は軽度で鉄結合能が飽和される事は例外に属する。著者は筋注鉄剤投与中の患者血清50例を測定したが、次に述べる副作用例を除き、UIBCが飽和された例は見られなかつた。

第2図に代表例の治療経過を示す。図から明ら

第 2 図

第 10 表

副作用例

例.1 (グルコン酸鉄 200mg 初回筋注時)

注射後 5分 急激に悪心・全身熱感が起す。

次に顔面蒼白・冷汗頻脈。血圧 100/0 (オ4電計測不能) (開始後20分)

約 30分後より自覺的に回復す。血圧 114/0 (オ4電計測不能) (開始後30分)

採血時間	注射前	注射後 45分	注射後 80分	注射後 110分
湿性灰化法鉄値	—	645 r%	—	820 r%
吉川・細野法鉄値	64 r%	534 r%	601 r%	643 r%
不飽和鉄結合能	300 r%	0	0	0

例.2 (グルコン酸鉄 200mg, オ3回筋注時)

初回注射から、注射後 5~10分で全身不快感・顔面蒼白・頻脈が起す。

約 30分回復す。該症状を繰返すため検査した。

採血時間	注射前	注射後 25分
湿性灰化法鉄値	225 r%	975 r%
吉川・細野法鉄値	162 r%	357 r%
不飽和鉄結合能	200 r%	0

かな様に筋注時にも血漿中総鉄量と通常の血清鉄測定法による値の間に著明な差がある。UIBCの減少傾向は静注に比し遙かに軽度である。犬を用いた実験でも同様の事実が観察されるが、本研究の第3編に詳述する。

著者は3例の重篤な鉄剤中毒を経験したが、2例はいわゆる迅速反応、1例は遅延反応に属した。第10表に血清鉄・UIBCを測定し得た前二者の例を示す。両患者其他の患者では安全であったT323-B (グルコン酸製剤) による副作用例で、UIBCが注射後全く飽和されていた事が印象的である。

IV. 総括並びに考案

筋注鉄剤の鉄代謝に関しては従来多数の報告¹⁾³⁾⁴⁾⁷⁾¹⁵⁾¹⁶⁾があるが、その代謝過程及び生体に及ぼす影響には、未解決の問題が多く残っている。

筋注用鉄剤は投与後、他の鉄剤 (含糖酸化鉄・グルコン酸第二鉄) と同様、一旦網内系で捕捉され、後徐々に造血器が利用し得る形で鉄が放出されるものと一般に解釈されている¹⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾¹¹⁾。

之は鉄剤投与後に起こる高い血中鉄濃度にも拘

らず、鉄中毒の起こらない事実からも容易に想像される所であるが、著者は鉄剤投与後の犬血漿を濾紙電気泳動し、鉄剤と蛋白の所在を染色後比較する事により、注射後短時間内は鉄剤の少なくとも大部分は、血漿鉄結合蛋白と無関係に血漿中に存在し、かつ鉄剤の電気的易動度は、血漿が存在する事によつて変化する事を観察した。又血清に鉄結合能内外の量、或は大量の鉄剤を加え、37°C 1時間孵置してUIBCの変化を観察した処、筋注用製剤は血漿中で安定であり、鉄結合蛋白に直接移行しない事を確かめた。只グルコン酸鉄剤の一つにUIBCを変化せしめる製剤があつた。Hagberg²⁾は含糖酸化鉄で同様の試験を行ない、UIBCの減少を観察しているが、上述の成績は、ある程度その鉄剤の安定性を示唆する様に思われる。

従来鉄剤投与時の副作用を研究する目的で、鉄剤を静脈内投与した後のUIBCが観察されているが²⁾⁵⁾¹⁸⁾、筋注用鉄剤投後の報告はない。

又従来種々の無機鉄乃至有機鉄を静脈内投与すると、投与後の血中鉄濃度の推移は、患者の鉄保

有の度合を反映した動きを示すとも云われている
3)11)~13)19)。

著者は非経口鉄剤が体内で徐々に小量を放出する事⁷⁾⁹⁾、及び実際に鉄欠乏性貧血高度の患者にデキストラン鉄 100mgを静注した際、UIBCの飽和が殆ど起こらなかつた事から、筋注用鉄剤においてはやや大量を投与した後の血清鉄飽和度の推移が、受容者の状態を反映するのではないかと考え、Dextran 鉄 100mgを静脈内負荷した際の貧血の状態による差の有無を検討した。

その結果、血中総鉄量について観察すると、その血漿中からの消失速度は貧血及び正常の各群の何れも類似した経過を示した。この事実は筋注用鉄剤は比較的高分子の化合物であるため、無機鉄を投与した際と異なり、そのコロイドとしての性質に従い、貧血の程度に関係なくRESに摂取される事を示すと思われる。松原²⁰⁾は含糖酸化鉄を以てする網内系機能検査を提唱し、高分子のコロイド鉄が、網内系の機能検査に利用出来る事を述べているが、著者の成績は少なくともコロイド鉄の摂取能に関しては、筋注治療後の患者においても、他の群と殆ど差のない事を示した。

筋注鉄剤療法では、大量のコロイド鉄を短期間に網内系に導入するため、同系のブロックを起こし生体に不利な条件を作る懸念もあるが、以上の成績からすると臨床的に使用した量(毎週 600~800mg, 総量約2000mg)では、そのおそれは少ない様に思われた。

著者は鉄剤静注負荷後のUIBCの減少率が各群間で差のある事を見出したが、この差は単にUIBCの絶対値による差でない事は明瞭で、より複雑な機構を考える必要がある。議論を簡単にするため、Hagberg²¹⁾の用いた模型を利用して著者の成績を表わして見る(第3図)。

第3図は縦軸にUIBC減少率を取り、実験前のUIBCを飽和する場合、之を100%とする。従つて各群平均値の各時点の値を結ぶ線は各群の血清鉄結合能が飽和される傾向を表わす。

UIBCの減少は、鉄剤からの鉄の放出に伴な

第3図 模式で表わした著者の成績
(注射後のUIBC減少率の変遷)

う本来の血清鉄(トランスフェリン結合鉄)の増加を表わすので、実験時間中のTIBC(SFe+UIBC)を一定と看做せば、上記のUIBC飽和を表わす線は逆に血清鉄の増加を示す事になる(第3図斜線の部分)。

各群間で注射後の血清鉄飽和度の推移が、顕著に異なる事が容易に看取される。

貧血極期群で、UIBCの飽和する傾向の少ない事は興味ある事実で、恐らく鉄が極めて速かに造血に利用される事が一因を成すと考えられ、従来非経口鉄剤の投与を行なう場合、UIBC値の高い患者においては安全度が高いと云われている⁵⁾¹⁴⁾事実に一致する所見である。

一方他の患者群においてもそれぞれ特徴のある鉄飽和度の推移が観察される。UIBCの飽和傾向は筋注群で最も強く、かつ早期に起こっており、経口投与群では時間の経過と共に飽和されて行く。又正常群では治療を受けた群よりも、24時間値で飽和度が低い。

この理由は単に各群が保有する貯蔵鉄量のみによる影響とは理解され難く、極めて複雑な諸因子で支配されるものと思われる。

著者は本論文第3編に発表する様に、犬で網内系の墨汁充填を行なうと、鉄剤静注後のUIBCの減少が著明に阻害される事を見出したが、造血器のRESを含めた全身の網内系の機能がこのような現象に関連をもつ可能性がある。

又最近我々は治療により貧血の回復を見た鉄欠

乏性貧血患者に、Huffの法による Fe^{59} 負荷試験を行ない、血漿中からの Fe^{59} 消失速度がやや速かである事、赤血球への Fe^{59} の利用が早期に高率である事、体外測定を行なうと骨髓の曲線が正常及び治療前に比しゆるやかになり、かつ肝の放射能よりかなり低い事等正常と異なる所見を得ているが(中尾等1958)、著者の成績は貧血を治療して、末梢血液像がほぼ正常化しても鉄処理の態度は正常と差のある事を示しており、考え併せ興味ある所見と思われる。

Grimes⁷⁾等は Fe^{59} で標識したDextran鉄で、Fellinger⁹⁾等は Fe^{59} 標識含糖酸化鉄で、共に鉄剤自体の血中からの消失は正常と貧血極期で差がないが、赤血球への Fe^{59} 利用度は貧血の強い者で、早期に顯著に高率であり、正常者と鉄欠乏者の非経口鉄剤の鉄代謝が異なる事を結論しているが、これ又著者の成績に或程度の示唆を与えるものと思われる。

非経口鉄剤の鉄中毒の問題に関しては、従来極めて活発な議論が行なわれた所であるが¹⁴⁾、現在に至るもその原因に関しては諸説があつて、体内で急速に遊離される鉄中毒を考える者と、しからざる者が相半ばしている。筋注鉄剤に関しても副作用の報告⁴⁾¹⁰⁾¹⁷⁾があるが、副作用惹起時のUIBCに関する記載がない。

著者の示した2例は、何れもかなり貧血の強い時期の筋注時に起こつており、何れも鉄結合能が完全に飽和されていた。筋注によりUIBCが飽和される事は例外であるのは前述した通りで、従つて多量の鉄を含む鉄剤を注射する事による副作用の一つの機序として、総鉄結合能が飽和されることが重要視されねばならない。

一方鉄剤を静脈内投与した場合、UIBCが飽和される事があり、その際軽微な自覚的症状を伴う場合と、殆ど何等の自覚症のない場合とがあるのを著者はしばしば経験した。

Hagberg²⁾は静注用製剤である含糖酸化鉄で、同様の事実を観察し、UIBCが飽和される事は副作用発現の爲の絶対に必要な条件ではなく、寧ろ

ろ体内で急速に放出されるイオン鉄の総量と、放出速度が問題であろうと論じている²⁾。

又人体が総鉄結合能を僅かに超える鉄量では、烈しい中毒症状を起こさぬ事も知られており、著者の例では、筋注にも拘らず総鉄結合能を超える大量の鉄の遊離が起こつたための鉄中毒例と考えるのが妥当であろう。

UIBCが飽和される事は、鉄に対する生体の防禦機構の第一段階が消失し、鉄中毒の危険が切迫している事を意味する。

非経口鉄剤は静注時に、筋注の場合よりも血清鉄結合能を飽和する傾向が強い事は著者の成績からも明らかであり、文献にも同様静注時に悪心、めまい等の副作用が多い事が指摘されているので⁴⁾¹⁰⁾、非経口鉄剤は筋注が望ましく殊に著者の成績の示す様に治療により次第にUIBCが飽和されやすくなる事は充分注意すべきであろうと思われる。

V. 結 論

著者は筋注鉄剤の鉄代謝を検討し次の結論を得た。

1) 非経口鉄剤の多くは、注射後少なくとも短時間内では、トランスフェリンに直接移行する事はない。

2) 筋注用鉄剤投与後の血漿鉄飽和度は受容者の状態により、異なる態度を取る事を見出した。

3) 副作用を報告し、その原因に関し若干の考察を加えた。

4) 非経口鉄剤は静脈内投与時、筋注時より血清鉄結合能を飽和する傾向が強い事を見出した。従つて非経口鉄剤は筋注による投与が望ましい。

(本論文の要旨は昭和32年第19回血液学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Martin, L.E., Bates, C.M., Beresford, C.R., Donaldson, J.D., McDonald, F.F., Dunlop, D., Sheard, P., London, E., & Twigg, G.D.: Brit. J. Pharm. 10: 375-382 (1956). — 2) Hagberg, G.: Acta Soc. Med. Upsalien. 58:56-72, idem et al. 58:73-82(1952). — 3) 中尾: 医学の動向, 16:

- 1~44(1958). — 4) Baird, I.M., & Podmore, D. A.: *Lancet* Nov. 6', 54. : 942—946 (1954). — 5) Coleman, D.H., Stevens, A.R. Jr., & Finch, C.A.: *Blood* 10(6) : 567—581 (1955). — 6) Garby, L., & Sjölin, S.: *Acta med. Scandinav.* 157(4) : 319—325 (1957). — 7) Grimes, A.J., & Hutt, M.S.R.: *Brit. Med. J.* Nov. 9, 57 : 1074—1077 (1957). — 8) Stiefel, G.E., & Jasinski, B.: *Schw. Med. Wschr.* 84 (33) : 946—949 (1954). — 9) Fellingner, K., Gisinger, E., & Vetter, H.: *Strahlentherapie, Sonderband* 36:13—22 (1956). — 10) Scott, J.M.: *Brit. Med. J.* 2 : 635 (1956). — 11) Heilmeyer, L., & Stueweg, G.: *Klin. Wschr.* 2 : 925 (1938). — 12) Gitlow, S.E., & Beyers, M.R.: *J. Lab. Clin. Med.* 39:337—346 (1952). — 13) Ramsay, W.N.M.: *Advance Clin. Chem. I.* Academic Press, N.Y. and London, (1958). — 14) Brown, E.B. & Moore, C.V.: *Prog. Hematol.* 1 : 21—46 (1956). — 15) Lucas, J.E., & Hagedorn, E.B.: *Blood* 7 : 358—367 (1952). — 16) Capell, D.F., Hutchison, H.E., Hendry, E.B., & Conway, H.: *Brit. Med. J.* 2 : 1255 (1954). — 17) 中尾等 : *日本臨床*, 14(6) : 843 (1956), 16(10) 1697~1708 (1958). — 18) Wolff, H.: *Biochem. Zschr.* 322, 340 (1952). — 19) Cartwright, G.E., & Wintrobe, M.M.: *J. Clin. Invest.* 28 : 86—95 (1949). — 20) 鳥井・松原 : *日血会誌* 20(3) : 補冊 273 (1957).