銅蛋白 Caeruloplasmin の鉄・銅代謝に及ぼす影響

昭和医科大学第二内科（主任：清水盈行教授）

池田喜一郎

EFFECTS OF COPPER-MUCOPROTEIN CAERULOPLASMIN
ON COPPER AND IRON METABOLISM

BY

Kiichiro Ikeda

IInd Medical Department, Showa Medical School, Tokyo

(Prof.: M. Shimizu)

梗概 造血促進因子が銅ムコ蛋白であるである Caeruloplasmin という理論を既に1958年に提出したが、本論文においては Caeruloplasmin の鉄・銅代謝に及ぼす影響を実験的・臨床的に研究を行なった。動物実験では瀉血貧血家兎に Caeruloplasmin 投與を行ないつゝ銅・鉄代謝を観察した。臨床的には貧血患者に Caeruloplasmin を筋注し銅代謝を中心に観察した。その結果は次の如くである。

1) Caeruloplasmin には血清銅低下作用がある。殊に Caeruloplasmin の還元型 (50~100mgのV C溶液で処置する) は酸化型より低下作用が強い。2) 貧血患者では血清銅は高値を示すが、還元型 Caeruloplasmin 注射後血清銅値の低下と共に赤血球・網状赤血球が増加した。しかし血色素量の増加しない症例もあつた。3) 諸種疾患について血清銅・鉄値を測定したところ、血清銅の高値を示したものは貧血、悪性腫瘍、感染症、妊娠、動脈硬化を伴う高血圧症であり、血清鉄の高値を示した疾患は再生不良性貧血、肝炎であつた。

I 緒言

銅・鉄が生体の微量成分として重要な作用を有することは古くより推定されており、1927年Warburg¹⁾ が血清銅・鉄を測定して以来、Locke²⁾, Heilmeyer³⁾, Wintrobe, 更にわが国では福島⁴⁾, 千田等先人諸家の報告が多数ある。

鉄代謝については古く Bunge, Starkenstein 等の時代より臨床的あるいは生物学的研究の数多く、特に1937年 Heilmeyer³⁾ 等によつて行なわれた血清鉄に関する研究は複雑な鉄代謝の研究を大きく前進せしめたものといえよう。

また1938年 Hahn, Whipple⁵⁾ 等により初めて放射性鉄が利用され、鉄代謝を動的に追究する有力な手懸りとなつた。

一方銅が鉄代謝に影響を及ぼしていることは既知の事実であるが、その機序は不明であつた。最近 Wintrobe, Cartwright, Gubler, Chase⁶⁾ 等によつて銅は鉄代謝のあらゆる方向に促進的効果をもたらしていることが示され、その本質的機構に示唆するものとして注目されるに至つた。

即ち1928年 Hart はネズミを牛乳のみで飼育すると貧血が起こるがこれに種々の鉄剤を経口投与するも回復せず、銅の添加によつてのみ治癒することを確認した。

その後その貧血ネズミは鉄の非経口投与によつて治癒し、またその時組織中の銅含有量が著しく増加することが認められ、この増加は牛乳中の銅吸収増加によるものとされた。

Stein, Lewis, Cunningham, Elvehjem, Sachs⁷⁾等は鉄が授与されると肝に貯えられるが、銅が授与されると貯蔵鉄が血色素生成に利用され、赤血球数の増加することを認め、Schulze は豚で血液中に一定以上の銅を含めると継続的な造血作用の起こらぬことをみた。

その後の研究も少なくないが、大藤⁸⁾は骨髓培養法によつてグルコン酸第二鉄・硫酸銅の単独添加によつては血色素生成に影響はないが、両者共に添加することにより赤血球数血色素量の増量を認め、これより銅は鉄が Protoporphyrin 環へ導入される際触媒として働くことを明らかにした。

以上を総括するに Cartwright⁹⁾が放射性鉄を利用して行なつた実験について述べている如く、造血に対する銅の役割は Haemoglobin 分子の構成成分であつたり、また赤血球を造る必須成分であるというわけではなく、唯鉄代謝に関係し腸管における鉄の吸収組織からの鉄動員及び造血器官による鉄の利用に対して欠くことの出来ないものである。

さて我々の教室においては既に報告した如く¹⁰⁾、正常犬血漿を用いこれを蒸留水で10倍に稀釈し醋酸を加えて酸性となし、pH 5.9~6.1 にて沈澱する物質から銅蛋白の色に起因する青色、白色物質を分離した。

線維素溶解作用の強い青色グロブリン物質が末梢血において赤血球数血色素量を減少せしめ骨髓を低形成性にし、線維素溶解作用のない白色グロブリン物質が末梢血の赤血球数血色素量を増加せしめ、骨髓を過形成性にすることは既に報告した。この青色・白色物質の骨髓に対する作用は、青色・白色を呈する銅蛋白 Caeruloplasmin の作用であることを明らかにした。

更にこの物質を硫酸反復分劃法及び Zone Electrophoresis により純粋にしたものを家兎に授与したところ、還元型無色 Caeruloplasmin は骨髓を過形成性にすることが明らかになつた。一体 Caeruloplasmin は1948年 Swedenの Holmberg 教授によつて豚血清より初めて分離され、分子

量は151,000、その1分子中に銅8原子を含む物質であり、酸化還元が可逆的である。当教室で純粋に分離したものを59,600廻転の超遠心分離装置にかけ、16分毎に写真を撮り単一の peak が動くことを確認し、また Tiselius 電気泳動装置にて peak の分裂のないことを確かめたものの吸収スペクトルをとると 279m μ と 410m μ に Shoulder のある 610m μ の吸収の山がある。

これを V.C で処置すると 610m μ の山を失う。またこの物質を塩酸で加水分解したものを濾紙電気泳動装置で分析した結果25%の6炭糖と8%の5炭糖即ち約30%の糖を含有していることが明らかとなつた。即ち Caeruloplasmin は銅ムコ蛋白である。

1906年仏人 Carnot & Deflandre が瀉血により急に貧血を起こさせた家兎の血清中に造血促進作用を有する物質の出現するを見て、これを Haemopoetin と名付けたが、それ以来この問題に関する研究が盛んに行なわれた結果貧血患者及び瀉血貧血動物の血清中のみならず、正常人及び健康動物の血清及び尿中にも造血促進因子が証明されるに至つた。

最近では人や動物の造血機構は、この造血因子によつて支配されることが明らかになりつゝある。その造血因子の本態については種々の説が提出されているが、こゝ一、二年以内にこれがムコ蛋白またはその類似物質であろうとする説が有力となつて来た。さて当教室で数年前より造血促進因子として提出した銅ムコ蛋白である Caeruloplasmin を再生不良性貧血患者に使用し、その骨髓有核細胞数を増加せしめ、赤芽球系細胞を増加し骨髓機能を好転せしめることは既に報告した。

一体血清銅値の90~95%は Caeruloplasmin の銅であるとされている。銅は腸から吸収されて肝臓において Caeruloplasmin に合成され、血中に出るものと推定される。

さて著者は銅蛋白を正常家兎に使用し血清銅・鉄の動きを観察、次に各種貧血患者に還元型銅蛋白を使用し、その銅・鉄代謝及び末梢血液に及ぼ

す影響につき検索し、最後に各種疾患につき血清銅・鉄値を測定した。

II 研究方法

1) 実験動物

体重 2 kg 前後の健康成熟雄性白色家兎を使用し、一定の食餌・環境の下に慣らし実験にかゝる前数回検血し、末梢血液の動揺の少ないことを確かめ、体重の安定するのを待つて実験に使用した。

2) 各種貧血患者

当科入院患者を主体とし、他院の患者についても検索した。

3) 各種疾患々者

当科入院患者を主体とし（外科・産婦人科入院患者を含む）、他院の患者についても検索した。

4) 銅蛋白使用法

凍結乾燥したものは青色を呈しており、これを蒸留水で溶解すると美麗な青色を呈するが、これは酸化型であり、銅が 2 価 (Cu^{2+}) のものと 1 価 (Cu^{+}) のものが混在する。市販 V.C 溶液で溶解すると無色透明となり青色を呈しない。この場合は銅は全部 1 価 (Cu^{+}) であり、V.C は 50~100 mg を使用し溶解して溶液が青色を呈しない状態で使用する。

III 血清銅・鉄測定法

血清鉄は O-Phenanthroline 法(松原変法¹¹⁾)、血清銅は Gubler 氏法¹²⁾により測定した。

両者共に日立の光電分光光度計を使用し、血清鉄は 510m μ 、血清銅は 440m μ の波長にて測定した。水はすべて再蒸留水を再蒸留し、実験に用いる器具は銅・鉄附着をさけるべく、王水にて煮沸し、再々蒸留水で洗い乾燥したものを使用した。

採血時間はすべて空腹時早朝に限り、即ち午前 8 時から午前 9 時の間を選びなお家兎は心臓より約 10cc 採血し実験に用いた。

本測定法による正常値を知るために臨床的に健康と思われる医局員、看護婦の血清銅・鉄値を測定した結果は第 1 表の如くである。

Table 1. Serum Copper and Iron level of normal persons

Name	Sex	Copper	Name	Sex	Iron
	male	104 $\frac{1}{2}$ dl		male	96 $\frac{1}{2}$ dl
	female	106		female	90
	male	148		male	71
	male	120		male	87
	male	101		male	87
	male	128		female	170
	female	132		male	144
	female	117		male	158
	male	112		male	112
	male	93		male	78
mean value		115	mean value		109
	male	116		male	90~170
	female	131		female	70~150

Reproducibility in measuring of Serum copper and iron values

Name	1	2	3	4	5	mean value	measure range
	100	102	103	101	101	101	100~103
	125	123	122	124	122	123	122~125

即ち血清銅値平均 115 γ /dl、血清鉄値平均 109 γ /dl であり、再現性を知るために同一の血清を 5 等分し、検査した値は第 1 表の下段の如くである。

なお以上の正常値を知る以前に本測定法の手技に馴れるため、約 30 例位の成績は除外した。

IV. 実験成績

1) 銅蛋白 Caeruloplasmin の 1 mg を家兎に毎日反復注射を行ない赤血球数、血清銅値を測定するに、Caeruloplasmin 注射後血清銅値の漸減があり、これに対し赤血球数は上昇することは以下の図に示す如くである。

心臓よりの採血により貧血を起こさしめつつ還元型銅蛋白を正常家兎に毎日 1 mg 筋注し、対照例には蒸留水 2.0cc 毎日筋注 1 週毎に、その血清銅・鉄値及び末梢血液の関係を追求すると図 1~6

Fig. 1. Effect of reduced Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 3. Effect of reduced Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 5. Effect of reduced Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 2. Effect of reduced Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 4. Effect of reduced Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 6. Effect of reduced Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 7. Effect of oxidized Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 8. Effect of oxidized Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 9. Effect of oxidized Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 10. Effect of oxidized Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Fig. 11. Effect of oxidized Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism and Peripheral Blood Picture of Rabbits

Table 2. Effect of Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism

Name	day of examination	Copper(μ dt)		Iron(μ dt)	Haemoglobin (%)	Erythrocytes ($\times 10^6$)	Leucocytes
■■■■	before Inj.	193		288	7.4	361	3,500
	7th day	110	↓	240	7.2	389	3,100
	21	152		259	6.6	309	2,700
	41	100	↓	228	5.9	298	2,600
	56	152		244	52.9	250	2,400
	65	127		254	46.5	232	2,700
	72	127		216	4.5	228	2,700
	86	152		254	5.6	278	2,900
	99	165		236	6.1	316	1,800
	104	170		202	6.6	347	2,500
	112	92	↓	238	6.6	462	3,100
	129	82	↓	266	80.5	460	3,300
	136	135		254	8.3	421	3,300
	140	150		242	7.2	369	3,500
■■■■	before Inj.	145		270	5.5	229	1,100
	7	242		275	5.0	228	1,800
	16	157		319	4.8	231	2,300
	23	140		351			
	30	102	↓	324	6.0	363	1,300
	38	117	↓	298			
	48	95	↓	302	8.9	402	2,400
	59	114	↓	282	9.0		
■■■■	before Inj.	120		197	6.5	285	4,700
	7	230		248	6.1	296	3,000
	16	137		297	6.4	262	5,300
■■■■	before Inj.	182		296	3.5	284	4,500
	16	120		200	4.0	320	4,800
	35	125		220	5.2	298	3,200

Fig. 12. Aplastic Anaemia ■■■■ (26 years)

Table 3. Effect of Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism

Name	day of examination	Copper(γ /dl)	Iron(γ /dl)	Haemoglobin (%)	Erythrocytes($\times 10^4$)	Leucocytes
■	before Inz	180	56	48.7	27.5	4,100
■	4th day	135	76	68	30.0	5,300
■	11	137	72	71.5	35.1	3,600
■	19	150	56	77.5	38.6	5,700
■	27	97	64	79.5	43.4	4,100
■	44	82	144	77.5	40.1	5,400
■	before Inz	125	86	62.5	37.4	4,300
■	4	115	114	64	32.2	7,800
■	26	135	110	79.5	38.3	2,800
■	37	107	118	74	38.0	7,200
■	before Inz	125	120	57	28.7	5,300
■	28	130	94	57	28.0	5,400
■	51	110	120	74	42.3	5,300
■	before Inz	180	74	26	26.4	3,400
■	7	92	32	53	37.0	4,300
■	24	92	40	59	40.4	5,000
■	32	127	1352	69	41.7	4,500
■	35	100	648	70	42.6	5,400
■	before Inz	170	22	31	15.2	1,500
■	21	120	70	65	38.2	5,700
■	34	92	126	70	40.0	5,800
■	before Inz	142	36	50	28.6	4,300
■	7	140	58	47	25.3	3,400
■	14	120	120	53.5	45.7	5,200
■	before Inz	100	70	71.5	36.8	3,300
■	7	125	84	78.5	35.9	4,300
■	15	90	80	74	41.3	8,900
■	before Inz	211	80	67	31.3	5,900
■	15	117	148	83	41.7	5,700
■	31	112	70	85	48.0	8,600
■	before Inz	177	50	62	34.0	8,000
■	16	225	80	67	33.7	10,000
■	43	120	100	80	42.0	7,500
■	before Inz	195	66	66	34.2	5,600
■	25	127	92	80.5	40.3	5,600
■	before Inz	152	50	55	25.4	5,600
■	30	90	110	86	38.8	5,800
■	before Inz	160	58	68	36.4	12,200
■	5	130	80	69	37.0	12,400
■	16	120	85	70	40.0	10,400
■	before Inz	90	50	50	29.2	6,000
■	25	90	70	70	40.0	6,200
■	before Inz	140	20	28	16.8	6,800
■	23	135	20	24	16.1	7,800
■	42	120	80	55	28.0	6,000
■	before Inz	158	128	65	34.0	6,500
■	25	120	110	75	43.0	6,000
■	before Inz	145	65	63	34.6	7,800
■	11	120	80	68	38.0	6,200
■	before Inz	140	46	67	34.0	5,400
■	16	97	162	77.5	38.0	4,500
■	before Inz	152	50	55	25.4	5,600
■	21	90	110	86	38.8	4,500
■	before Inz	125	30	62	32.2	10,200
■	20	105	60	70	39.0	8,000
■	before Inz	140	20	28	16.8	6,800
■	13	135	20	24	16.1	7,800
■	24	120	80	55	28.0	6,000
■	before Inz	150	57	65	35.0	7,000
■	8	130	78	70	40.2	7,200
■	20	125	90	75	42.0	7,000
■	before Inz	140	160	90	30.2	6,500
■	17	125	150	80	40.2	7,300

に示す如く、還元型銅蛋白使用例では血清銅値の低下と共に赤血球数の増加が認められ、或は正常に回復する傾向が見られ、血清鉄値では上昇も低下もしないで、一般に不変である。

対照例では貧血は容易に回復しない傾向があることから、還元型銅蛋白は赤血球増加的に作用す

ることが云えるであろう。

酸化型銅蛋白 1 mg 反復家兎筋注例では図 7, 8 の如く、血清銅値の低下があるが、赤血球数は漸減するものあり、又図 9 の如く不変のもの又図 10 の如く血清銅値の始めから低値を示すものに対し、血清銅値・赤血球数とも不変のものもある。

Fig. 13. Pleurisy (32 years)

Fig. 14. Hypochromic Anaemia (32 years)

Fig. 15. Hypochromic Anaemia (51 years)

Table 4. Effect of Caeruloplasmin on Copper and Iron Metabolism

Name	day of examination	Serum Copper	Serum Iron	Haemoglobin	Erythrocytes	Leucocytes
■	before Inj.	16.2 (14.1)	14.6 (14.1)	63 (66)	336 (10 ⁴)	6,600
	20th day	15.2	14.8	60	298	6,400
■	bef. Inj.	10.2	20	50	344	5,000
	28th day	9.8	40	50	433	6,400
■	bef. Inj.	12.0	50	46	312	11,700
	25	12.1	52	40	311	10,000
■	bef. Inj.	15.6	116	83	441	3,000
	7	14.0	120	85	455	4,500
■	bef. Inj.	7.5	56	53.5	253	4,600
	21	8.5	28	50	274	5,400
	38	9.7	48	50	257	4,700
■	bef. Inj.	15.4	76	53.5	294	3,500
	32	13.0	80	70	350	4,200
■	bef. Inj.	9.7	64	53	487	13,400
	25	8.5	86	74	419	8,200
	42	10.0	82	74	413	4,800
■	bef. Inj.	8.2	56	73	330	2,800
	17	8.2	138	66	328	3,400
	22	14.7	86	61.5	306	2,500
	48	10.5	84	62	309	3,100
	57	10.2	80	61.5	312	3,500
	83	8.9	98	63	316	4,300
	103	9.0	102	66	362	3,600
■	bef. Inj.	12.7	14.0	76	36.1	9,100
	20	9.4	7.0	73	356	8,200
■	bef. Inj.	8.2	36	42	30.1	4,500
		8.0	7.0	48	35.0	4,800
■	bef. Inj.	14.0	16.4	80.5	40.8	7,100
	39	13.0	16.0	76	38.2	5,000
■	bef. Inj.	13.0	19.6	74	39.4	3,900
	82	17.0	15.0	71.5	37.1	2,500
	82	15.0	15.8	79.5	39.5	4,400

図11の如く瀉血を行ないながら、酸化型銅蛋白を反復注射した場合還元型の如く、瀉血貧血を抑制出来ず赤血球の漸減を見る例もある。

従つて動物実験的には還元型では全例増血的に作用し、酸化型では必ずしも増血的とは云えない。但し還元型も酸化型も **Caeruloplasmin** には血清銅値の低下作用がある。

2) 臨床使用成績

還元型銅蛋白を高色素性貧血患者（特に再生不良性貧血）に使用し、その経過を観察するに第2表に示す如くである。注射使用法は **Caeruloplasmin** 1mgをV.C 100mgに溶解し毎日筋注を行なつた。

内1例において著明に疾病の緩解を見たのであるが、その銅・鉄代謝末梢血液の關係を追求すると図12に示す如くである。血清銅値低下があり100 γ /dlの正常値になると共に、赤血球数色素量の増加が見られた。

次に低色素性貧血に還元型 **Caeruloplasmin** の治療経過を見ると第3表の如くである。

以下2～3の症例を図に示すと、図13は32才女性の胸膜炎に伴つた貧血であるが、銅蛋白使用前、血清銅値が210 γ /dlであつたが、使用後血清銅値が正常値に低下すると共に、赤血球数が310万から420万に18日目には500万に回復、色素量も鉄剤を用いないのに65%から80%に回復を示した。

図14の32才男性の胃潰瘍失血に伴う貧血では、注射前の血清銅値は測定失敗のため不明であるが、輸血、鉄剤、止血剤等使用せず還元型銅蛋白のみ使用したが、7日目より赤血球増加し、注射前赤血球数250万であつたが、7日目310万、23日目には405万となつて赤血球はやゝ小球性の形を示した。但し色素量は50%前後から上昇の傾向を示さないで鉄剤（コハク酸鉄）を使用した、40 γ /dlより急に500 γ /dl以上の上昇をみた。

図15は51才男性で鉄剤等に反応せず、再生不良性貧血の疑いの下に送院された患者であるが、骨髓検査は患者の強い希望により施行出来ず、尿潜

血反応・虫卵何れも陰性、胃潰瘍等証明せず、貧血の原因を確認出来ず、血清鉄値が60 γ /dlのため鉄欠乏による貧血とし鉄剤を使用せず銅蛋白のみ使用した。使用前赤血球数270万、色素量40%、色素指数0.7、白血球数4,100、網状赤血球3%、粒球196,490、血清銅値は185 γ /dlの高値を示したが、使用後37日目に赤血球450万、色素量は比較的早く80%に回復した。その他正色素性乃至低色素性貧血についての使用例は第3表の如く、血清銅値の低下するものは何れも赤血球数の増加があつた。但し色素量は赤血球数の増加と共に上昇するものと、上昇しないで鉄剤使用により初めて上昇するものがあるが、このメカニズムについては更に今後の研究を必要とする。

但し稀に銅蛋白使用に拘らず赤血球の上昇なく無効例を見るが、それを表にて示すと第4表の如く、当初血清銅値が極めて低い値を示すかまたは普通低値の銅が更に下降する場合は赤血球の上昇を見るが、低値の銅が注射しても更に低下を来さないものであつた。

3)

再生不良性貧血においては図16の如く、銅・鉄値共に高値を示し、特に血清鉄値は高値を示す。

Fig. 16.

Fig. 17. Serum Copper and Iron level of Anaemia

Fig. 18. Serum Copper and Iron level of various diseases

一般に低色素性貧血においては血清銅値は高い値を示すものが多い。血清鉄値が著明に低値を示すのは、諸家の報告と一致する(図17)。

次に図18に示す如く、悪性腫瘍では血清銅値平均 156γ/dl, 動脈硬化症では血清銅値平均 188γ/dl と血清銅値の上昇を認め、悪性腫瘍においては血清鉄値は低値を示す。なお動脈硬化症における血清銅鉄値の上昇は Keith-Wagener の分類眼底と大体正比例しているのは第5表の如くである。す

Table 5. Serum Copper and K.W. of arteriosclerosis

Name	day of Examination	Copper	Iron	K. W.
■	1959. 3. 18.	300	74	III
	1959. 4. 2.	225	50	
■	1959. 3. 19.	187	90	II
	1959. 4. 1.	172	110	
	1959. 4. 17.	177	120	
■	1959. 6. 12.	167	120	II
■	1959. 7. 28.	193	92	II
	1959. 8. 4.	162	54	
■	1959. 3. 27.	138	130	I
	1959. 4. 7.	130	93	

Fig. 19. Serum Copper and Iron level of various diseases

なわちKW型の高度のものほど血清銅値が高い傾向を示す。

次に図19に示す如く、腎炎においては血清銅値平均96γ/dl とやや低値を示し、血清鉄値は高値を示すものや低値を示すものもあり一定の傾向は見られない。

パンチ氏病は血清銅値平均 150γ/dl, 血清鉄値平均 168γ/dl と両者共に高値を示した。たゞし

Table 6.

Serum Copper level of pregnancy							
	Name	delivery number	Copper	Difference from normal value	Hemoglobin (%)	Erythrocytes ($\times 10^3$)	Leucocytes
2		2	107	-8	85	450	7,000
		1	112	-3	82	424	6,800
3		0	175	+60	75	400	6,000
		1	102	-13	80	430	6,500
4		1	151	+36	78	421	5,800
5		1	160	+45	68	402	8,400
		1	167	+52	68	396	6,100
6		1	155	+40	70	335	6,600
7		2	234	+119	62	365	6,200
8		3	240	+125	60	340	6,500
9		1	280	+165	62	332	5,800

本例は赤血球数、白血球数、粒球数とも減少し、骨髓有核細胞数は35,000で赤芽球系の成熟障害あり、低形成性の像を示した例であつた。

アジソン氏病3例では大体両者共正常範囲にあつた。

糖尿病は血清銅値平均 137 γ /dl とやゝ高値を示し、血清鉄値平均54 γ /dlと低値を示した。

貧血を伴なわない胃潰瘍にては血清銅値平均 112 γ /dl, 血清鉄値 122 γ /dl と大体正常であつた。

肝疾患は血清銅値平均 143 γ /dl, 血清鉄値平均 159 γ /dl と両者共に上昇を示した。

鉛中毒は血清銅値平均 143 γ /dl, 血清鉄値平均 141 γ /dl で、血清銅値の上昇が見られた。

炎症性疾患は血清銅値平均 146 γ /dl, 血清鉄値平均69 γ /dl と血清銅値の上昇と血清鉄値の下降が見られた。

進行性筋萎縮症は血清銅・鉄値共大凡正常範囲内にあつた。

次に妊娠につき血清銅値を測定すると第6表の如く、大体3カ月以降血清銅値の漸増が見られ、しかも妊娠月数の進むにつれて上昇を示し殊に9カ月では高値を示すものが多い。

これに反し赤血球数血色素量は血清銅値の上昇と反比例して減少している。

要するに貧血症、癌、感染症、妊娠、動脈硬化症では血清銅値は高い値を示した。

V. 総括及び考案

以上著者は銅蛋白を正常家兎に使用し、次に還元型銅尿蛋白を各種貧血患者に使用し、また諸種疾患の血清銅・鉄値を測定し、銅蛋白の銅・鉄代謝に及ぼす影響につき検索した。

還元型銅蛋白を正常家兎に毎日1mg 反復筋注し、銅・鉄代謝及び末梢血液に及ぼす影響を見ると、血清鉄には一定の傾向は見られないが、血清銅は下降し、赤血球数・血色素量は増加の傾向を示した。

従つて銅蛋白には血清銅の低下作用があり、銅が酵素的役割で消費されると云うより血清銅の90～95%が *Caeruloplasmin* の銅である事実から、造血促進因子としての *Caeruloplasmin* の作用と考えたほうが妥当のように思われる。但し血清中の *Caeruloplasmin* が血清中より如何なる臓器にゆくかについては、主として骨髓であるとの推定の下に実験を進めつゝある。

酸化型銅蛋白使用例では、血清銅の低下作用は認められるが、還元型銅蛋白使用例に比し軽度であり赤血球数血色素量も一般に低下させる傾向のものが多く、正常値には容易に回復しなかつた。

次に再生不良性貧血に還元型銅蛋白を使用し、治療による消長を見たのであるが、再生不良性貧血において血清銅がやゝ高値を示すことは骨髓の造血機能不全によつて造血に対し、重要な酵素的役割を有する銅が、血清中或は臓器に増加したものと考えられる。

さて本症において還元型銅蛋白を使用し血清銅

の低下を来たす症例においては、末梢血液の改善が見られた。

この事実は造血に際し、銅が何等かの形で使用されるためと考えられる。

次に正色素性乃至低色素性貧血に還元型銅蛋白を使用し、治療による消長を見たが、有効例においては血清銅の低下と末梢血液の改善が見られた。この事実についても同様のことが考えられる。また無効例においては血清銅値が当初より低値を示すか、または低値を示していても、血清銅値の更に低下を来たさなかつた場合であつた。

この事実は造血に際し銅が消費されることを如実に物語るものであると考えられる。

また長期に亘り測定した貧血患者の血清銅・鉄の経過における両者の相互関係は、血清鉄が造血の直接の材料であるのに比し、血清銅が造血促進的な酵素的役割を果すことと考え合せて興味深いものがある。

即ち血清銅の変動は血清鉄に比較していわゆる可逆的とも言うべき性質を有し、血清鉄に比しやゝ早期に変動を始めているという点は、恰も血清鉄を誘導する如き感がある。

以上貧血患者に還元型銅蛋白を使用して、その治療による消長を総括すると、銅蛋白には血清銅の低下作用があり造血因子として鉄代謝に関係し、腸管における鉄の吸収組織からの鉄動員及び造血器官による鉄の利用に欠くことの出来ないものと考えられる。

また臨床的に正色素性乃至低色素性貧血に銅蛋白を単独に用いて著効を見る例が多く、鉄剤と併用すればその治療期間を短縮し得る可能性が推定される。

次に各種疾患の血清銅・鉄値を測定した成績は、血清鉄の低値を示したものに低色素性貧血、悪性腫瘍、糖尿病、炎症性疾患があり、ほぼ正常値を示したものに動脈硬化症、消化器疾患、進行性筋萎縮症があり、血清鉄の高値を示したものは再生不良性貧血、急性肝炎等であつた。

血清銅の低値を示したものは腎炎、鉄欠乏性貧

血の回復期であり、ほぼ正常値を示したものは糖尿病、アジソン氏病、腎疾患、進行性筋萎縮症、レクレングハウゼン氏病等であつた。やゝ増加せるものに鉄欠乏性貧血、バンチ氏病の末期等があり、高値を示すものは肝硬変症、再生不良性貧血、炎症性疾患、悪性腫瘍、急性肝炎、動脈硬化症、鉛中毒、妊娠等があつた。

再生不良性貧血で血清鉄値の高いことは既に確かめられており、骨髓の造血機能が極度に減退しているために鉄が利用されず、血中に停滞するためと考えられる。

また該貧血の血漿中の鉄結合蛋白の鉄飽和度の高いことも笹川¹⁰⁾によつて報告されている。

本症において血清銅がやゝ高値を呈することは、骨髓の造血を促進する造血因子 Caeruloplasmin が骨髓の要求に応じて、恐らく肝臓から多量に血中に放出されるものと考えている。

そして骨髓にて、その造血を調節するのであらう。

鉄欠乏性貧血では長期に亘る失血又は鉄の吸収障害から身体内の鉄が欠乏し、血清鉄の減少を来たすことは明らかであり、また鉄欠乏性貧血の血清銅は軽度に増加乃至正常と云われているが、著者の検索した 35 例中増加を示したものは 23 例あり、平均値をとると正常値の上界にあつた。

同じ鉄欠乏性貧血でもその原因により血清銅の態度が異なると言われている。

例えば慢性失血性貧血では増加し、急性失血性貧血では減少する¹³⁾との報告がある。

鉄欠乏性貧血に銅蛋白を使用した結果は、還元型の使用により、血清鉄は数日後徐々に上昇し、血清銅は一旦減少し後正常値になる傾向を示した。血清銅値の減少は、伊藤¹³⁾の報告の如く造血に銅が使用されるためと考えられる。

悪性腫瘍においては血清鉄値は全例減少(2~3 例正常値を示)、血清銅値は臨床診断による胃癌の 3 例を除き全例高値を示した。

悪性腫瘍における低血清鉄値及び高血清銅値の機転については明確な説明はなされていないが、

腫瘍組織の鉄・銅に対する親和性の増大が認められており、又中原¹⁵⁾は癌組織より抽出したトキソホルモンなるものが鉄と親和性を以て結合し、鉄の利用を妨げ鉄欠乏の状態が起こると言う。

また血清銅の増加については Heilmeyer は感染症の場合と同じく、赤血球より血清に銅の移動が起こると説明した。

殊に田崎¹⁶⁾は胃癌の診断に、Brenner¹⁷⁾は潰瘍出血と癌出血との鑑別に、血清銅値の測定を重要視しているが、とも角、臨床的には著者の測定した如く、胃潰瘍及び慢性胃炎と胃癌の鑑別或は悪性腫瘍の補助診断として血清銅値の測定は一応の目安となることが推定される。

動脈硬化症においては貧血の有無に拘らず血清銅値は上昇を示し、K.W.型と殆ど一致して上昇を示した。

腎疾患においては血清鉄値低く、血清銅値はほぼ正常であるとの報告があるが、著者の場合血清銅値は正常値の下界にあり、血清鉄値は大体正常範囲内にあつた。

Cartwright & Wintrobe¹⁴⁾等は腎疾患では血清銅・鉄値ともに低いと言い、それは銅及び鉄が蛋白尿として Transferrin 及び Caeruloplasmin の形で排泄されるためと推定している。

バンチ氏症候群においては血清鉄値は正常値より低値を示すとの報告があるが、本例は骨髓が低形成性を示した例であり、大凡正常範囲内にあつた。

アジソン氏病では血清銅値は増加すると言われているが、著者の測定した例では殆ど正常範囲内にあつた。

糖尿病においては血清鉄値や、低下し、血清銅値はほぼ正常であつた。

Locke は糖尿病の低血清鉄値は Insulin 療法で増加し、血清銅値については正常またはやや増加すると報告した。

肝炎で血清鉄値が極めて増加することは Warburg 以来多くの報告があるが、血清銅値の増加も既に確認されている。

笹川¹⁸⁾は急性肝炎における血清銅・鉄の経過による消長は、血清黄疸指数の減少、BSP値の改善と共に正常に戻ると報告した。

鉛中毒は血清銅値はやや増加し、血清鉄値はほぼ正常であつた。

次に感染症及び熱性疾患においては貧血の有無に拘らず血清鉄は減少し、血清銅は増加の傾向を示した。

感染症の低血清鉄に関しては Heilmeyer³⁾及び Cartwright & Wintrobe 等の網内系機能亢進に基づく鉄補足の見解が一般的であり、高血清銅については Heilmeyer³⁾は全血銅の増加と共に赤血球より血清に銅が移行するためと云い、また Cartwright & Wintrobe は抗原抗体反応と関係があり、生体の防禦機転の一つの現われであるのか、あるいは単に細胞の代謝増加の表現に過ぎないものであろうと述べている。

従つて感染症の病勢判断には赤沈と共に、血清銅・鉄の測定が有意義と考えられている。

正常妊娠では H.A. Krebs¹⁹⁾の発表では初期に増加するが、後半期には正常に戻る。

また初期に軽度減少した後漸増して8カ月に正常値を超え、分娩直後に著減、または3カ月より増量し、末期に急増、分娩後激減して1週後にほぼ正常値に復す等の報告がある²⁰⁾。

著者の測定したところでは3カ月より妊娠月数に比例して血清銅値の漸増が見られ、貧血も漸次認められる傾向にあつた。

VI. 結 論

著者は以上正常家兎に還元型・酸化型銅蛋白を使用し、次いで各種貧血患者に還元型銅蛋白を毎日反復注射しその銅・鉄代謝を追求し、最後に各種疾患の血清銅・鉄値を測定し次の結論を得た。

1) 銅ムコ蛋白 Caeruloplasmin には血清銅値低下作用がある。

2) 還元型 Caeruloplasmin は血清銅値低下と共に赤血球数・網状赤血球数を増加せしめる。血色素量は増加せしめる場合と増加せしめない場合がある。

3) 血清銅値の高値を示したものは、悪性腫瘍、感染症、貧血、動脈硬化、妊娠であり、高血清鉄値を示したものは、肝炎、再生不良性貧血等であった。

参考文献

- 1) O. Warburg: *Bioch. Z.*, 187: 225, 1927. —
- 2) A. Locke, E.R. Maine & D.O. Poshach: *J. Clin. Invest.*, II: 527, 1932. — 3) L. Heilmeyer u. K. Plötner: *Das Serumeisen u. die Eisenmangelkht*, Jena, Gustav Fischer, 1937. —
- 4) 福島寛四, 千田信行: *臨床の進歩*, II: 97, 1945 — 5) P.F. Hahn et al.: *J.A.M.A.* 111: 2285, 1938. — 6) M.S. Chase et al.: *J. Biol. Chem.*, 199: 757, 1952. — 7) A. Sachs et al.: *Arch. Int. Med.*, 71: 489, 1943. — 8) 大藤真: *最新医学*, 11: 433, 1956. — 9) G.E. Cartwright: *Symposium on Nutritional Aspect of Blood Formation, Natrition Symposium Series*, 10: 11, 1955. — 10) 清水盈行: *日本臨床* 15: 2046, 1957. — 11) 松原高賢: *臨床病理* 5: 59, 1957. — 12) 柳沢文正: *光電比色計の実際* 63: 1957. — 13) 伊藤宗元: *日内会誌* 43: 15, 1954. — 14) G.E. Cartwright & M.M. Wintrobe *Adv. in Int. Med.*, 5: 165, 1952. — 15) 中原和郎: *日新医学*, 39: 1, 1952. — 16) 田崎勇三: *日血会誌*; 19: 293, 1956. — 17) W. Brenner: *Ergeb. d. innere Med., u. Kinderheil*, 4: 806, 1953. — 18) 笹川力: *新潟医学会雑誌*: 71: 1347, 1957. — 19) H.A. Krebs: *Klin. Wschr.*, 13: 584, 1928. — 20) 赤水一郎: *臨婦産*, 10: 10, 665, 1956.