静脈注射用コンドロイチン硫酸鉄コロイドについて (第 6 報¹⁾)

⁵⁹Fe および ³H 標識デキストラン鉄コロイドのマウス

投与後における ⁵⁹Fe および ³H の体内分布

中西 豊, 貴志昌高

大日本製薬株式会社中央研究所²⁾

Studies on Iron-Chondroitinsulfate Colloid for Intravenous Injection. VI.¹⁾

Distribution of ⁵⁹Fe and ³H in the Mice followed by the Injection
of ⁵⁹Fe and ³H Labeled Iron-Dextran Colloids

YUTAKA NAKANISHI and MASATAKA KISHI

Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received May 18, 1970)

In order to examine the difference in biological fate of iron from iron hydroxide colloid for injection containing a variety of stabilizer, iron-dextran colloid labeled with ⁵⁹Fe and ³H was injected intravenously into normal male mice and systemic distribution of ⁵⁹Fe and ³H was examined. The result obtained was comparatively examined with that obtained by the injection of iron chondroitinsulfate colloid labeled with ⁵⁹Fe and ³H, and the following observations were made.

1) The rate of disappearance of from blood and phagocytized in the reticuloendothelial cells depends on the kind of stabilizer used, and the rate of disappearance is faster in iron chondroitinsulfate than iron-dextran colloid.

2) Utilization of iron as hemoglobin iron and incorporated into red blood cells is not affected by the kind of stabilizer present.

3) Relative distribution of ³H and ⁵⁹Fe in various organs is approximately the same from both kinds of colloid but some organs showed a difference considered to be due to the difference in the metabolism of stabilizer liberated after a long time.

第 3,³⁾ 4 報⁴⁾ において ⁵⁹Fe 標識コンドロイチン硫酸鉄コロイド (以下「コ鉄」または「Fe-CSA」と略す) を, また第 5 報¹⁾ において ³H 標識コンドロイチン硫酸鉄コロイドを静注した場合の生体内運命について検討した結果を報告した. 一方第 1 報⁵⁾ における家兎の実験結果では同じ水酸化鉄コロイドでも安定剤の種類により静注直後の血中よりの消失過程にかなり著しい差があるも, 4 週間後の赤血球中へのとり込みではほとんど差を認めないことを報告した. そこで本報ではこの点をさらに詳しく検討するため ⁵⁹Fe 標識デキストラン鉄コロイド (以下「デ鉄」または「Fe-Dextran」と略す) および ³H 標識デキストラン鉄コロイドを合成し, 両者をマウスに静注した場合の ⁵⁹Fe および ³H の体内分布の測定を行ない, ⁵⁹Fe と ³H の結果の比較検討および前報までの「コ鉄」の場合の ⁵⁹Fe および ³H の体内分布の結果との比較検討を行なった結果を報告する.

実 験 の 部

1. ³H 標識デキストランの合成 静注用に精製された重量平均分子量 9800 のデキストラン 3.1 g をトリチウムガス 2Ci と 85 日間接触した後, 過剰のトリチウムガスを除き 50 ml の水に溶解し, 浴温 40° 以下で注意しながら水を減圧留去する. この溶解-濃縮の操作を 10 回繰返した後, 10 ml 位に濃縮した溶液をエタノール 100 ml 中に激しく攪拌しながら少量ずつ滴下し, 生じた沈殿を遠心分離する. この溶解-沈殿の操作を繰返し,

1) 第 5 報: 中西 豊, 貴志昌高, 三奈木康夫, 薬誌, 90, 683 (1970).

2) Location: Ebie-Kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

3) 中西 豊, 貴志昌高, 宮崎 亀, 鹿島正俊, 松岡 理, 薬誌, 89, 984 (1969).

4) 中西 豊, 貴志昌高, 薬誌, 90, 120 (1970).

5) 中西 豊, 倉田邦夫, 吉村嘉男, 於勢真輔, 薬誌, 86, 46 (1966).

各回ごとに少量の試料をとりその比放射能を測定した。そしてその値がほぼ一定になった5回目での操作を終り、エタノールで洗滌後減圧乾燥した。収量: 1.3 g, 比放射能: 19.0 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ 。本物質は次の2種類の溶媒系を用いてペーパークロマトグラフィーを行なうも、原点以外に放射性物質を認めず、低分子糖類の存在する可能性は少ない。 $n\text{-BuOH-AcOH-H}_2\text{O}$ (4:1:2), $n\text{-BuOH-pyridine-H}_2\text{O}$ (6:4:3)。また再沈殿法により希釈分析を行なうと、トリチウムの96%は原料デキストランと同一挙動を示した。また2%水溶液を沸騰水浴中で2時間加熱することにより遊離する不安定トリチウムは1.4%であった。

2. ^{59}Fe および ^3H 標識「デ鉄」の合成 「コ鉄」の場合と同一重量組成にするため、デキストランの最終濃度が2%になるように調製した水溶液中でデキストランの1/5重量の鉄を含む塩化第2鉄水溶液を水酸化ナトリウムで中和することにより製造する。 ^{59}Fe 標識「デ鉄」は放射性塩化第2鉄(^{59}Fe)と非放射性デキストラン、また ^3H 標識「デ鉄」は非放射性塩化第2鉄と ^3H 標識デキストランとの組合せで製造した。

3. 体内分布実験 供試動物、注射後の解剖時間、解剖方法、動物数等は第3報³⁾と同じであり、Table I に示す ^{59}Fe 標識「デ鉄」および ^3H 標識「デ鉄」をマウスの体重 20 g に対し 0.1 ml の割合で尾静脈内に注射し、解剖後 Table II, IV に示す被検臓器をとり出し、生理食塩水で洗った後秤量して測定試料とした。

本実験での投与量は「コ鉄」の実験における第3報³⁾のA, 第4,⁴⁾5報¹⁾のL投与と同一鉄量に相当するものである。

TABLE I. Compositions of ^{59}Fe and ^3H Labeled Iron-Dextran Colloids

	Compositions (Amounts per ml)		
	Radioactivity (μCi)	Fe (mg)	Dextran (mg)
^{59}Fe -Iron-Dextran	5	4.0	20.0
^3H -Iron-Dextran	380	4.0	20.0

4. 放射能測定 ^{59}Fe および ^3H はそれぞれ第3報³⁾および第5報¹⁾の方法で測定した。

測定値は吸収率 (absorption ratio; AR) および吸収率較差 (differential absorption ratio; DAR)⁶⁾であらわした。

AR = 臓器中の放射能/投与した全放射能 $\times 100$

DAR = 臓器単位重量中の放射能/単位体重あたりの投与放射能

結果および考察

A. ^{59}Fe 標識「デ鉄」と ^{59}Fe 標識「コ鉄」静注後の ^{59}Fe の体内分布の比較

^{59}Fe 標識「デ鉄」を 0.1 ml/20 g マウスの割合で静注した場合の血液、肝臓、脾臓、腎臓、小腸中の ^{59}Fe の AR および DAR の時間的変化を一括して Table II に示す。以下主として第3報³⁾の ^{59}Fe 標識「コ鉄」の場合の結果との比較のもとに各臓器について検討する。

TABLE II. Distribution of ^{59}Fe in Main Organs after a Single Intravenous Dose of ^{59}Fe -Iron-Dextran 0.1 ml/20 g in the Mice

	Time after administration(hr)										
	1/4	1/2	1	2	4	8	24	48	96	168	336
A) AR											
Blood	60.97 $\pm$ 2.51	56.40 $\pm$ 4.83	46.50 $\pm$ 2.07	40.90 $\pm$ 0.81	25.61 $\pm$ 2.55	7.77 $\pm$ 2.52	5.73 $\pm$ 1.36	4.28 $\pm$ 1.41	6.57 $\pm$ 1.04	15.72 $\pm$ 2.15	22.76 $\pm$ 2.38
Liver	11.23 $\pm$ 1.25	17.07 $\pm$ 0.54	25.13 $\pm$ 1.77	34.42 $\pm$ 2.67	43.77 $\pm$ 2.01	57.38 $\pm$ 2.48	62.58 $\pm$ 2.74	66.12 $\pm$ 5.09	57.81 $\pm$ 1.65	34.04 $\pm$ 2.76	27.43 $\pm$ 1.75
Spleen	0.87 $\pm$ 0.17	0.93 $\pm$ 0.08	1.47 $\pm$ 0.37	1.39 $\pm$ 0.08	1.83 $\pm$ 0.02	3.63 $\pm$ 0.63	3.53 $\pm$ 0.23	3.06 $\pm$ 0.15	2.91 $\pm$ 0.20	3.08 $\pm$ 0.19	1.30 $\pm$ 0.23
Kidney	2.87 $\pm$ 0.19	2.61 $\pm$ 0.34	2.29 $\pm$ 0.06	2.48 $\pm$ 0.19	2.21 $\pm$ 0.24	1.47 $\pm$ 0.07	1.09 $\pm$ 0.21	1.00 $\pm$ 0.08	1.19 $\pm$ 0.05	1.41 $\pm$ 0.01	1.59 $\pm$ 0.13
Small intestine	1.47 $\pm$ 0.01	1.03 $\pm$ 0.17	1.19 $\pm$ 0.12	1.42 $\pm$ 0.23	1.30 $\pm$ 0.10	1.22 $\pm$ 0.16	1.49 $\pm$ 0.16	1.61 $\pm$ 0.03	1.84 $\pm$ 0.13	1.81 $\pm$ 0.04	1.37 $\pm$ 0.15

6) T. Fields and L. Seed (ed), "Clinical Use of Radioisotopes," The Year Book Publishers, Inc., Chicago, Illinois, 1957, p. 361.

	Time after administration (hr)										
	1/4	1/2	1	2	4	8	24	48	96	168	336
B) DAR											
Blood	9.60±0.35	8.85±0.41	7.30±0.34	6.44±0.14	3.99±0.39	1.22±0.39	1.01±0.18	0.67±0.56	0.94±0.14	2.36±0.28	3.37±0.34
Liver	0.96±0.04	2.95±0.17	3.91±0.38	6.21±0.81	7.72±0.42	9.67±0.43	10.51±0.47	10.81±0.68	8.54±0.59	5.58±0.58	4.17±0.37
Spleen	2.51±0.56	2.11±0.12	1.70±0.41	3.01±0.60	4.32±0.13	5.38±0.40	5.96±0.59	6.42±0.99	5.68±0.15	5.10±0.78	2.31±0.39
Kidney	1.94±0.14	1.43±0.20	1.28±0.03	1.32±0.07	1.20±0.13	0.76±0.01	0.61±0.09	0.62±0.06	0.70±0.02	0.78±0.03	0.97±0.09
Small intestine	0.30±0.01	0.21±0.03	0.23±0.01	0.27±0.01	0.28±0.03	0.27±0.03	0.28±0.02	0.30±0.01	0.31±0.01	0.25±0.02	0.19±0.03

mean±S.E. (n=3)

Fig. 2. Elimination of ^{59}Fe from Blood after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ^{59}Fe -Dextran, —●—: ^{59}Fe -CSA^{a)}
 a) ---: data from the 3rd paper of the series
 -----: data from the 4th paper of the series

TABLE III. First-Order Rate Constants and Biological Half-Lives of ^{59}Fe Elimination from Blood

	K_E (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)
^{59}Fe -Iron-Dextran	0.260	2.67
^{59}Fe -Iron-CSA ^{a)}	1.205	0.58
^{59}Fe -Iron-CSA ^{b)}	1.154	0.60

a) Calculated from the 3rd paper of the series.

b) Calculated from the 4th paper of the series.

1. 血液 Fig. 1 に結果を図示するが、消失過程において両者の間に著しい差のあることがわかる。 ^{59}Fe 標識「コ鉄」の場合は投与後 4—8 時間で最小に達するのに反し、 ^{59}Fe 標識「デ鉄」の場合には 48 時間で最小に達する、そしてこの差は第 1 報⁵⁾ における家兎の実験結果ともよく対応する。この消失速度を定量的に比較するため血液の AR の対数と時間の関係を求めたのが Fig. 2 である。 ^{59}Fe 標識「コ鉄」の第 4 報の結果はややばらつきが大きい、他は大体直線になり、それらより求めた消失速度定数および生物学的半減期を Table III に示す。この結果より血液からの消失速度は「コ鉄」の方が 4—5 倍大きいことがわかる。

一方長時間後の赤血球中へのとり込みは両者の間にほと

Fig. 1. ^{59}Fe Contents (AR) in Blood after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ^{59}Fe -Dextran, —×—: ^{59}Fe -CSA

んど差が認められない。これは血液からの消失—網内系による貪食—速度は鉄コロイドと安定剤との結合の強さの差にかなり影響されるが、肝臓等の網内系にとり込まれた鉄がフェリチン等の生理鉄に変る過程では鉄の転入よりも蛋白質アポフェリチンの生合成に要する時間が律速になるため、⁴⁾ 赤血球中へのとり込みには「デ鉄」と「コ鉄」の間にほとんど差がないものと考えられる。

2. 肝臓 Fig. 3 に結果を図示する。⁵⁹Fe 標識「デ鉄」の方は ⁵⁹Fe 標識「コ鉄」に比し著しくそのとり込みが遅くなり、「コ鉄」の場合 4—8 時間で最大に達するのに対し「デ鉄」の場合は徐々にとり込まれて 48 時間で最大に達する。そして両者とも肝臓の最大の時間と血液の最小の時間とはよく一致する。一方長時間後では両者の間にあまり差は認められないが、これは血液の場合に説明したと同一理由によるものと考えられる。

Fig. 3. ⁵⁹Fe Contents (AR) in Liver after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ⁵⁹Fe-Dextran, ---x---: ⁵⁹Fe-CSA

Fig. 4. ⁵⁹Fe Contents (AR) in Spleen after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ⁵⁹Fe-Dextran, ---x---: ⁵⁹Fe-CSA

3. 脾臓 Fig. 4 に結果を図示する。両者の間にあまり差は認められないが、2 時間前後の脾臓による ⁵⁹Fe 標識「デ鉄」のとり込みによるピークと考えられる部分は ⁵⁹Fe 標識「コ鉄」の場合よりも小さく、脾臓による ⁵⁹Fe 標識「デ鉄」のとり込みは肝臓と同様に ⁵⁹Fe 標識「コ鉄」の場合より遅い。一方 8 時間をピークに AR はかなり長時間大きな値を示すが、これは肝臓のとり込みのピークよりも短時間側であり、⁵⁹Fe 標識「コ鉄」の脾臓の結果に近いことから、⁵⁹Fe 標識「コ鉄」の場合と同様に造血に関係したピークと考えられる。

4. 腎臓 Fig. 5 に結果を図示する。両者とも ⁵⁹Fe の AR は小さく、とくに著しい集積は認められない。しかし両者とも時間的変化のパターンは血液のそれとほぼ対応しているため、腎臓に分布する血液の影響が大きいと考えられる。

5. 小腸 Fig. 6 に結果を図示する。⁵⁹Fe 標識「コ鉄」の場合小腸網内系による貪食と考えられる大きなピークが 2 時間前後に認められたが、⁵⁹Fe 標識「デ鉄」ではそれに対応する時間でも AR はかなり小さく、この事実は肝臓、脾臓の場合と同様に「コ鉄」に比して「デ鉄」は網内系に貪食され難いことを示している。一方長時間後では両者の間に著しい差はなく、小腸中の鉄は生体の鉄の調節機構の一つとして過剰時の排泄と欠乏時の再利用のために貯蔵されたものであろうと考えられる。

Fig. 5. ⁵⁹Fe Contents (AR) in Kidney after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ⁵⁹Fe-Dextran, ---x---: ⁵⁹Fe-CSA

Fig. 6. ⁵⁹Fe Contents (AR) in Small Intestine after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ⁵⁹Fe-Dextran, ---x---: ⁵⁹Fe-CSA

TABLE IV. Distribution of ^3H in Main Organs after a Single Intravenous Dose of ^3H -Iron-Dextran 0.1 ml/20 g in the Mice

	Time after administration (hr)										
	1/4	1/2	1	2	4	8	24	48	96	168	336
A) AR											
Blood	25.11± 3.45	17.99± 0.70	13.80± 2.24	7.09± 0.92	1.87± 0.44	0.49± 0.29	0.64± 0.11	0.55± 0.10	0.66± 0.03	0.24± 0.04	0.11± 0.03
Liver	13.54± 1.93	15.39± 1.31	21.49± 0.80	26.28± 2.40	21.51± 2.58	24.60± 0.43	24.96± 1.40	15.55± 2.25	10.61± 1.54	7.28± 0.38	6.02± 2.81
Spleen	0.59± 0.04	0.69± 0.13	0.80± 0.18	0.69± 0.03	0.50± 0.14	0.40± 0.03	0.45± 0.03	0.43± 0.10	0.19± 0.05	0.16± 0.04	0.08± 0.01
Kidney	1.67± 0.33	1.69± 0.42	0.76± 0.07	0.60± 0.05	0.42± 0.08	0.29± 0.01	0.26± 0.02	0.22± 0.04	0.19± 0.03	0.09± 0.01	0.04± 0.00
Contents of small intestine	0.84± 0.02	0.96± 0.04	0.95± 0.07	0.76± 0.02	0.54± 0.04	0.70± 0.01	0.84± 0.14	0.87± 0.17	0.79± 0.03	0.45± 0.03	0.10± 0.01
Urine (in bladder)	25.36± 3.61	25.34± 8.37	23.72± 10.58	28.82± 13.60	13.97± 11.92	2.81± 1.18	0.16± 0.05	0.22± 0.20	0.10± 0.02		
B) DAR											
Blood	3.94± 0.54	2.84± 0.11	2.17± 0.40	1.16± 0.14	0.29± 0.07	0.08± 0.05	0.10± 0.02	0.09± 0.02	0.10± 0.00	0.03± 0.00	0.02± 0.01
Liver	2.15± 0.16	2.56± 0.35	3.90± 0.40	4.62± 0.68	3.70± 0.61	4.11± 0.19	3.78± 0.09	2.49± 0.32	1.61± 0.17	0.99± 0.14	0.89± 0.50
Spleen	0.58± 0.15	0.68± 0.09	0.83± 0.20	0.82± 0.23	0.45± 0.12	0.68± 0.34	0.56± 0.20	0.47± 0.19	0.16± 0.04	0.11± 0.03	0.13± 0.06
Kidney	1.51± 0.26	1.13± 0.19	0.57± 0.05	0.43± 0.00	0.23± 0.04	0.20± 0.00	0.18± 0.02	0.16± 0.03	0.13± 0.01	0.05± 0.01	0.02± 0.00

mean±S.E. (n=3)

B. ^3H 標識「デ鉄」と ^3H 標識「コ鉄」静注後の ^3H の体内分布の比較

^3H 標識「デ鉄」を 0.1 ml/20 g マウスの割合で静注した場合の血液、肝臓、脾臓、腎臓、小腸内容物、膀胱尿中の ^3H の AR および DAR の時間的变化を一括して Table IV に示す。以下第 5 報¹⁾の ^3H 標識「コ鉄」の結果との比較のもとに各臓器について検討する、なお ^{59}Fe 標識「デ鉄」の場合との比較は後に行なう。

1. 血液 Fig. 7 に結果を図示する。両者とも ^{59}Fe 標識の場合よりかなり速やかに消失している。しかし、両者を比較してみると ^{59}Fe 標識の場合と同様に ^3H 標識の場合も「デ鉄」の方が「コ鉄」より消失は遅く、 ^3H 標識「コ鉄」の場合 2 時間ぐらいで最小に達したのに対し、 ^3H 標識「デ鉄」の場合は 5—6 時間ぐらいで最小に達する。そして長時間後には当然ながら ^3H 標識「コ鉄」の場合同様血液中に ^3H はほとんど存在しなくなる。

2. 肝臓 Fig. 8 に結果を図示する。 ^{59}Fe 標識の場合ほど著しい差は認められないが、これは ^3H 標識の場

Fig. 7. ^3H Contents (AR) in Blood after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice—○—: ^3H -Fe-Dextran, ---x---: ^3H -Fe-CSA Fig. 8. ^3H Contents (AR) in Liver after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice—○—: ^3H -Fe-Dextran, ---x---: ^3H -Fe-CSA

合には鉄コロイドに結合していない安定剤単独のものの影響がかなりきくためと考えられる。しかし ^3H 標識「コ鉄」の場合投与後 15 分から 8 時間にわたり大きい値を示すのに対し、 ^3H 標識「デ鉄」の場合はやや時間が遅れて 1 時間から 24 時間にわたり大きい値を示すのは、 ^{59}Fe 標識の場合の両者の肝臓へのとり込みの速さの差によく対応する結果と考えられる。また長時間後には ^{59}Fe 標識の場合と同様に両者の差はほとんど認められない。

3. 脾臓 Fig. 9 に結果を図示する。まず ^3H 標識「デ鉄」の場合 1 時間にピークを生ずるが、これは ^3H 標識「コ鉄」の場合の 30 分のピークと同様に主として鉄コロイドに結合していないデキストランのとり込みによるピークと推定される。一方 ^3H 標識「デ鉄」の場合 24—48 時間に小さいが一つのピークが認められる。これは ^{59}Fe 標識の場合の肝臓、脾臓の結果と考えあわせると、 ^3H 標識「コ鉄」の 4 時間のピークに対応する鉄コロイドに結合したデキストランのとり込みによるピークと考えられる。

Fig. 9. ^3H Contents (AR) in Spleen after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ^3H -Fe-Dextran, ---×---: ^3H -Fe-CSA

Fig. 10. ^3H Contents (AR) in Kidney after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ^3H -Fe-Dextran, ---×---: ^3H -Fe-CSA

4. 腎臓 Fig. 10 に結果を図示する。AR の時間的変化は血液のそれとほとんど同一の傾向を示すことから、 ^3H 標識「コ鉄」や ^{59}Fe 標識「デ鉄」、「コ鉄」の場合と同様にこれは腎臓中に存在する血液が主として影響していると考えられる。

5. 小腸内容物 小腸からの排泄を問題にする場合、 ^{59}Fe はまず小腸に集まり、そこより徐々に排泄されるため、小腸内容物中にはほとんど検出されない。一方 ^3H は逆に小腸からかなり速やかに排泄されるため、小腸よりもむしろ小腸内容物の方に高濃度で検出されるため ^3H に関しては小腸内容物について比較を行なった。結果を Fig. 11 に図示する。 ^3H 標識「コ鉄」の場合に比し ^3H 標識「デ鉄」の場合は著しく異なり、AR の値は大きくまた長時間つづく。すなわち「コ鉄」の場合は 24 時間で検出されなくなるのに反し、「デ鉄」の場合は 2 週間でもまだ ^3H が存在する。この事実はコンドロイチン硫酸とデキストランの生体内における代謝、排泄機構にかなりの差があることを示す。

Fig. 11. ^3H Contents (AR) in Contents of Small Intestine after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ^3H -Fe-Dextran, ---×---: ^3H -Fe-CSA

Fig. 12. ^3H Contents (AR) in Urine in Bladder after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: ^3H -Fe-Dextran, ---×---: ^3H -Fe-CSA

また ^3H 標識「デ鉄」の場合 30 分—1 時間と 24—96 時間に 2 つのピークが存在するが、前者は鉄コロイドに結合していないデキストランのまた後者は鉄コロイドに結合していたデキストランの小腸からの排泄に由来するピークと考えられる。

6. 膀胱尿 Fig. 12 に結果を図示する。ばらつきが大きいので詳しい議論はできないが、 ^3H 標識「デ鉄」の場合は ^3H 標識「コ鉄」の場合よりいくらか遅く膀胱尿中へ現われる傾向があるが、これは血液や肝臓の分布の時間的変化と考え合わせると妥当な結果である。

なお蓄尿についてはその中の ^3H がかなり揮発性なので測定不可能であった。

C. ^{59}Fe 標識「デ鉄」静注後の ^{59}Fe と ^3H 標識「デ鉄」静注後の ^3H の体内分布の比較

「コ鉄」の場合 ^{59}Fe と ^3H の体内分布の時間的変化の結果を、本注射剤中のコンドロイチン硫酸の一部は鉄コロイドに結合し残りは結合していないという密度勾配沈降分析の結果を用いて半定量的な考察を試みたが、「デ鉄」についても同様な考えのもとに「コ鉄」の場合と比較しながら検討する。

1. 血液 ^3H 標識の場合の AR と ^{59}Fe 標識の場合の AR の比の時間的変化を Fig. 13 に示す。「コ鉄」の場合 4—8 時間に、「デ鉄」の場合 24—96 時間にピークを生ずるが、これは ^{59}Fe 標識の場合鉄コロイドの方は完全に貪食され血中の ^{59}Fe の量が非常に小さくなるためであって、 ^{59}Fe の時間的変化の最小になる時間とよく対応している。また「コ鉄」の場合ピークが「デ鉄」に比して大きいのは短時間側のため ^3H の AR が大きいためである。このピークを除いて考察してみると、「デ鉄」の方がこの比の減少が遅く、この事実はコンドロイチン硫酸よりもデキストランの方が長時間血液中に存在していることを示す。

Fig. 13. Ratios of AR of ^3H to AR of ^{59}Fe in Blood after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: Fe-Dextran, ---x---: Fe-CSA

Fig. 14. Ratios of AR of ^3H to AR of ^{59}Fe in Liver after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: Fe-Dextran, ---x---: Fe-CSA

2. 肝臓 血液の場合と同様な値を求めた結果を Fig. 14 に示す。最初この比の減少は「コ鉄」の方が速いが、これは初期の肝臓へのとり込み速度が $^3\text{H}/^{59}\text{Fe}$ の比の分子である ^3H 標識の方では「コ鉄」と「デ鉄」の間にあまり差がないのに反し、分母である ^{59}Fe 標識の方では「コ鉄」が「デ鉄」に比してかなり速いためである。一方 4 時間から 2 週間ぐらまでは両者の間にほとんど差はなく、肝臓中に存在する鉄コロイドから安定剤は

Fig. 15. Ratios of AR of ^3H to AR of ^{59}Fe in Spleen after a Single Intravenous Dose of 0.1 ml/20 g in the Mice

—○—: Fe-Dextran, ---x---: Fe-CSA

ずれていく速さはほとんど同じである。これは貪食された鉄コロイドからフェリチンが生合成される場合、蛋白質アポフェリチンの生合成が律速になるため、鉄コロイドからフェリチンへの転入速度は同じになってしまうためと考えられる。一方 1—2 週間後「コ鉄」の方はこの比が連続的に減少していくのに反し「デ鉄」の方は横ばいになってしまうが、これは両者の代謝機構の差のためと考えられ、鉄コロイドから遊離したデキストランの一部が何等かの形で肝臓にとり込まれたためと考えられる。

3. 脾臓 血液の場合と同様な値を求めた結果を Fig. 15 に示す。時間とともに減少していくのは「コ鉄」

の場合と同じ傾向であり、AR の値が小さくその測定誤差が大きいことを考慮すれば、この比の時間的变化は両者でほとんど差がないと考えられる。これより投与されたコロイド鉄の脾臓における利用過程は安定剤がデキストランであるかコンドロイチン硫酸であるかにあまり影響されないことがわかる。

結 論

貧血治療用鉄コロイドをマウスに静注した場合その鉄が網内系細胞に貪食されついで血色素鉄として利用されていく過程がコロイドの安定剤の種類によりいかに影響されるかを調べるため、安定剤としてデキストランを用いた場合のトレーサー実験を行ない、前報までに報告したコンドロイチン硫酸を安定剤として用いた場合の結果と比較検討した。その結果つぎのような結論が得られた。

1. 静注後血中から消失していく速さ—網内系細胞に貪食される速さ—は安定剤の種類に依存し、第1報⁵⁾で報告した家兎についての結果と同様、イオン遊離性の大きい「コ鉄」の方が「デ鉄」よりも消失速度が大きかった。

2. 血色素鉄として利用されていく過程に関しては第1報⁵⁾の家兎の場合と同様に安定剤による差はほとんど認められない。この原因は貪食された鉄コロイド中の鉄がフェリチンとして利用される速さは、鉄コロイドから鉄が遊離する速さに比しフェリチン生合成の際の相手である蛋白質アポフェリチン生合成の速さが遅く、後者が律速段階になっているためと考えられる。

なお本実験に用いた動物はいずれも正常マウスであり、もし鉄欠乏性貧血の動物で実験を行なえばアポフェリチン合成能はかなり増大していると考えられるので、安定剤の種類により血色素鉄への利用に差が生ずることも考えられる。たとえば人の鉄欠乏性貧血患者に静注した場合「コ鉄」では4日で100%血色素鉄として利用されたのに対し、「デ鉄」では2週間を要したと報告されている。⁷⁾

3. ³H 標識「デ鉄」および「コ鉄」を投与した場合の体内分布の時間的变化では両者にかなりの差が認められる臓器もあるが、これらは⁵⁹Fe標識の場合に認められた差に平行するか、あるいは鉄コロイドから遊離した安定剤が代謝、排泄ないし利用されていく過程の差のためと考えられる。

謝辞 本研究を行なうにあたり種々御教示賜った岡山大学医学部 妹尾左知丸教授、粟井通泰博士、ならびに京都大学医学部 刈米重夫博士に深謝します。また終始御鞭撻賜った当社常務取締役 於勢真輔博士、中央研究所長 高松秀二博士、研究第4部長 中村清博士、実験に協力された三奈木康夫氏に感謝します。

7) 脇坂行一, 刈米重夫, 山羽庚昭, 藤井正博, 満谷 進, 高木康史, 日本臨床, 19 (2), 316 (1961).