

温泉入浴の血清鉄値に及ぼす影響について

山 本 泰 久

岡山大学温泉研究所 温泉医学部門
(指導：森 永 寛 教授)

目 次

I 緒 言	61
II 温泉入浴の血清鉄値に及ぼす影響	61
1. 実験材料	
使用温泉	
実験対象	
2. 実験方法	
3. 実験成績と小括	
(1) 単回入浴	
(2) 温泉連続入浴	
III 連続温泉入浴と経口的鉄負荷試験	63
1. 実験対象と実験方法	
2. 実験成績と小括	
IV 連続温泉入浴による墨汁填塞家兎の血清鉄値の変動	66
1. 実験材料と実験方法	
2. 実験成績と小括	
V 網内系墨汁填塞家兎における血清鉄値の日内変動と Cortisone および ACTH 注射による影響	67
1. 健常家兎の血清鉄値の日内変動	
2. 網内系墨汁填塞家兎血清鉄値の日内変動	
3. Cortisone acetate の注射による血清鉄値の変動	
4. ACTH 注射による血清鉄値の変動	
VI 総括と考案	69
VII 結 論	72

I 緒 言

著者はさきに慢性関節リウマチ患者の過半数に正色索性貧血の合併していること、鉄の動員利用が障害されているため、その血清鉄は低値であることなどを報告した(山本, 1959)。

温泉治療の目的で当所に入院加療した関節リウマチを含む慢性疼痛性疾患患者で、温泉治療によつて病状の軽快する症例では退院時にその貧血が回復する傾向にある

ことを認めている(森永, 1956)が、EVERS (1952, 1954)は慢性関節リウマチや慢性疼痛性婦人科疾患患者の温泉治療(硫黄泉浴、鈹泥浴)に際し、血清鉄及び銅値の推移は血沈、血清蛋白の変動よりも鋭敏に変化する事実から治療効果判定の目安に血清鉄及び銅値を応用できると報告している。

著者は含重曹食塩放射能泉である鳥取県三朝温泉を用い、入浴と鉄代謝について検索した。

II 温泉入浴の血清鉄値に及ぼす影響

1. 実験材料

使用温泉：用いた温泉は岡山大学温泉研究所泉で含重曹食塩放射能泉に属するが、その泉質の詳細については大島(1949)の論文を参照されたい。

動物実験：実験動物は体重 2 kg 内外の健康成熟白色雄性家兎をえらんだ。

人体実験：単回浴の実験には健常な研究所職員を選び被験者とした。連続入浴の場合には、温泉治療を目的として当所に入院した慢性疼痛性疾患患者を被験者とし、連続入浴実験に際しては可及的に鉄剤およびその他の薬剤(例えば副腎皮質ステロイドホルモン剤など)を使用せぬようにした。

2. 実験方法

単回入浴：実験前日夕刻から絶食せしめ翌早朝空腹時に採血してこれを前値とし、 $41 \pm 2^\circ\text{C}$ 、10分間の温泉入浴を行い、浴槽を出てのち、乾いた布で水気を十分に拭い可及的安静を保たせ、浴直後、30分、1時間および2時間目に採血した。

連続入浴：実験動物は毎日 $41 \pm 2^\circ\text{C}$ 、10分間の温泉入浴を1日1回、4週間にわたつて実施し、連続入浴実験前、その後1・2・3・4週間目の早朝空腹時に採血した。被験者の場合は毎日2~3回、 $42 \pm 2^\circ\text{C}$ 、5~10分間の温泉入浴を行わせ、4週間にわたつて連続浴実験前、後3・7・14・21・28日目の早朝空腹時に採血した。

採血について：実験動物は耳静脈を穿刺し、1回採血

量を 1.5~2 ml とし、被験者の場合は肘静脈から 3~5 ml 採血した。家兎の採血に際してはあらかじめ採血用試験管内にヘパリン液を 1 滴、血清を充分分離採取する目的で滴下しておき凝血を防いだ。

血清鉄の測定方法：血清鉄の測定には主として *o*-nitroso-resorcin monomethylether を発色試薬とする光電比色法を用いたが(梅本・山本, 1958; 山本, 1959), paper chromatography (石橋法; 石橋, 1957) によつたものもある。

不飽和鉄結合能測定法：SCHADE and CAROLINE 法の SCHADE 変法 (1946) を用いて測定した。

3. 実験成績と小括

(1) 単回入浴による血清値の変動

動物実験：5 例の成績は、入浴実験直後に血清鉄値が浴前値にくらべて増加したもの 1 例で他の 4 例はいずれも減少した、平均値においては $22r/100ml$ の減少であるが、有意差は認められない ($F_0=118 < F_4^1(0.05)=7.71$) また 1 時間値についても同様であった ($F_0=5.56 < F_4^1(0.05)=7.71$) (表1, 図1)。

人体実験：被験者 5 例を単回入浴させた場合、入浴による血清鉄の変動は殆んど認められず、平均値において 1, 2 時間値が僅かに増加しているが、その変動は著しくない(表2, 図2)。

小括：実験家兎の単回入浴では、元來入浴の習慣をもっていない故に、 $41 \pm 2^\circ C$ の温浴は stressor として作用する可能性が考えられ、検定して有意とはいいい切れなかったけれども出浴直後から 60 分にわたってその血清

鉄値は浴前にくらべ減少の傾向が認められた。これに反して被験者の場合は、三朝温泉浴に慣れている研究職員であるためか、著明な血清鉄の変動を示さなかったものと考えられた。

(2) 温泉連続入浴と血清鉄値の変動

動物実験：家兎に温泉連続入浴を行った結果は、血清鉄値は 1~2 週間後に殆んどの例において著明な低下を示している。平均値でみると、浴開始前の値は $163 \pm 28r/100ml$, 1 週間後 $148 \pm 49r/100ml$, 2 週間後 $129 \pm 17r/100ml$ で最低値を示し、浴前値にくらべ 20.8% の減少であり、両者の間には 5% の危険率で有意差がみられた。3 週間後は $153 \pm 20r/100ml$ と漸次増加し、4 週間後の血清鉄値は $166 \pm 15r/100ml$ で、ほぼ浴開始前値に復しており、また各個の血清鉄値のばらつきの範囲が

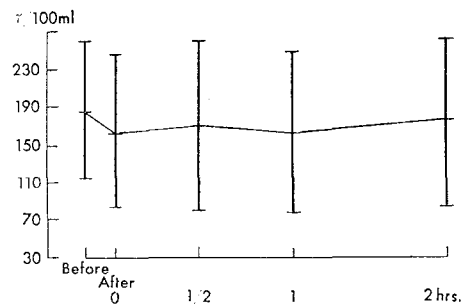


Fig. 1. Mean values of serum iron levels before and after a single thermal bath in rabbits

Table 1. Serum iron levels before and after a single thermal bath in healthy rabbits

No.	Before	After 0	1/2	1	2 hrs.
	<i>r/100ml</i>				
1	173	124	119	124	124
2	182	147	187	147	160
3	273	210	273	250	272
4	196	250	183	210	213
5	110	92	86	78	93
Mean	186.8 ± 72.2	164.6 ± 79.7	169.6 ± 89.5	161.8 ± 85.0	172.4 ± 88.5
Confidence limit (95%)					
Range	115-259	85-244	80-259	77-247	84-261

Table 2. Serum iron levels before and after a single thermal bath in healthy subjects

Subjects	Before	After 0	1	2 hrs.
Y. M.	125	140	144	150
Y. O.	56	56	63	63
M. M.	88	88	94	100
I. B.	94	100	88	94
T. D.	114	100	106	106
Mean	95.2	96.8	99.0	102.6
Confidence limit (95%)	±34.1	±37.3	±36.7	±33.7
Range	61-129	60-134	62-136	64-141

浴前の場合よりも狭くなっている。入浴を行わなかった対照群2例では、1週間後の血清鉄値は実験開始時の値の約10%の増加であるが、4週間後には前値に復している(表3, 図3)。

温泉治療を目的として入院してきた被験者は、何れも三朝温泉浴に慣れない人であるが、連続温泉入浴実験開始前の血清鉄値は、11例の平均値は $77 \pm 14r/100ml$ (9例の平均値は $74.3 \pm 16r/100ml$) で、入浴実験開始後3日目の早朝空腹時の血清鉄値は浴開始前にくらべ9例中4例に増加、3例は減少を示し、1例は不変で、平均値は $69 \pm 21r/100ml$ で7.2%の減少となった。7日目の血清鉄値は11例中2例のみ浴開始前値は減少し、平均値にくらべ高かったが、他の9例はいずれも血清鉄値は減少し、平均値は $57 \pm 12r/100ml$ となり、浴開始前にくらべ26.8%の減少となっており、浴開始前値と7日目の値との間には1%の危険率で有意差が証明された。14日目には前値にくらべ7例に増加、2例不変、2例に減少をみ、平均血清鉄値は $86 \pm 14r/100ml$ で浴開始前の値にくらべ11.1%の増加となっている。温泉連続入浴開始後3~4週間でほぼ実験開始前値に復しているが、各個の血清鉄値のばらつきの範囲が、家兎の実験の場合と同じように浴開始前の場合より狭くなっていることが注目される。

不飽和鉄結合能は14日目に著明な減少を示しているが、以後はむしろ増加している(表4, 図4)。

小括：家兎に温泉連続入浴を行った結果、殆どどの例に1~2週間後の血清鉄値の減少が認められ、特に2週間後の値は、連続入浴開始前値にくらべ21%の減少であった。

慢性有痛疾患の被験者の場合にも温泉連続入浴開始後3日目には血清鉄値は増減相半ばしたが、平均値では実験開始前値の7%の減少、7日目の血清鉄値は殆どどの

症例において減少し、平均値では27%の減少となった。3~4週間後には旧値に復した。また各個体の血清鉄値のばらつきが、温泉連続入浴によって是正される傾向が認められた。

III 連続温泉入浴と経口的鉄負荷試験

1. 実験対象と実験方法

実験対象としては当所入院のリウマチ性疾患患者6名をえらび、入院時(温泉入浴開始前)、温泉入浴実験開始後1週間目及び2週間目の3回経口的鉄負荷試験を行った。経口的鉄負荷試験は早朝空腹時に還元鉄1gを塩酸リモナーデ30mlとともに経口投与し、以後1, 2, 4, 6時間目に肘静脈から採血してその血清鉄値を前述の梅本・山本法ないし石橋氏法によって測定した。

2. 実験成績と小括(表5, 図5)

6名の被験者の温泉入浴治療開始前の鉄吸収曲線は図

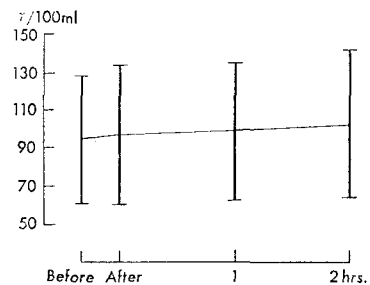


Fig. 2. Mean values of serum iron levels before and after a single bath in healthy subjects

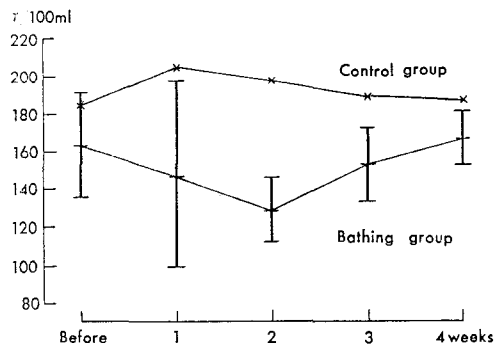


Fig. 3. Mean values of serum iron levels before and after a series of thermal baths in healthy rabbits

Table 3. Serum iron levels before and after a series of thermal baths in healthy rabbits

Bathing group					
No.	Before	1st week	2nd week	3rd week	4th week
	$\gamma/100\text{ml}$				
1	165	135	135	150	170
2	198	210	131	185	160
3	160	150	139	150	185
4	158	125	120	138	160
5	136	118	120	140	156
Mean	163.4 ± 27.5	147.6 ± 49.0	129.0 ± 17.0	152.6 ± 19.8	166.2 ± 14.5
Confidence limit (95%)					
Range	136-191	99-197	112-146	133-172	152-181
Control group (no bathing)					
6	150	198	173	169	173
7	222	210	222	210	200
Mean	186	204	197.5	189.5	186.5

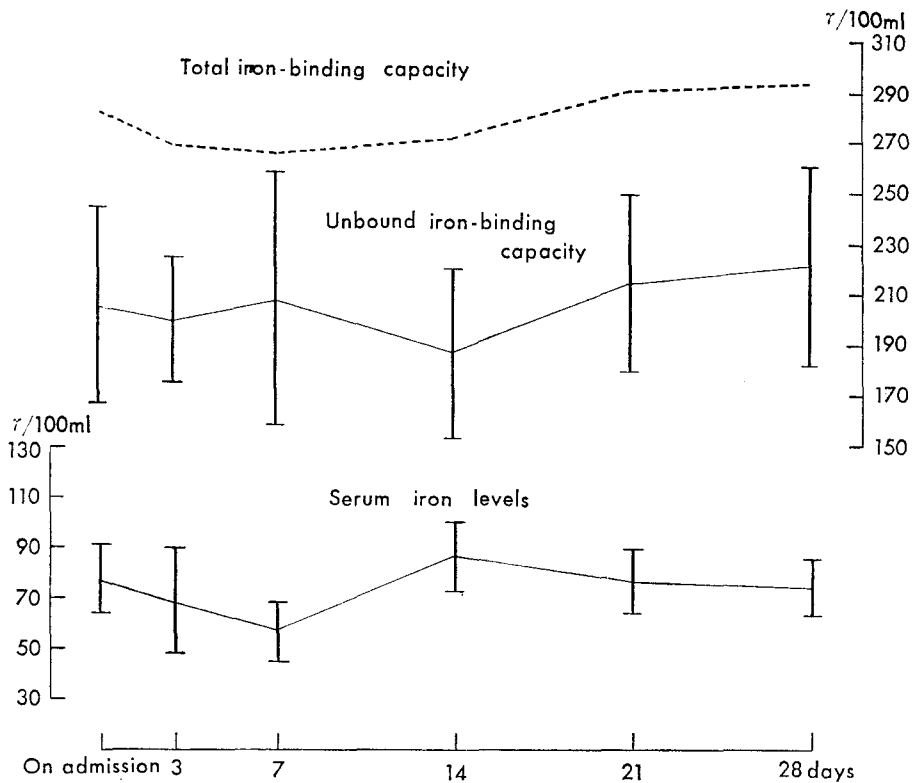


Fig. 4. Mean values of serum iron levels and unbound iron-binding capacity of serum before and after a series of thermal baths in patients with rheumatic disorders

5に示したが、1時間目と2時間目とにそれぞれ最高の血清鉄値を示したものの各1例、残りの4例ではいずれも4時間目に最高値が認められ、その平均値は負荷前： $103 \pm 28r/100ml$ 、1時間： $128 \pm 23r/100ml$ 、2時間： $144 \pm 34r/100ml$ 、4時間： $161 \pm 25r/100ml$ 、6時間： $144 \pm 13r/100ml$ となった。鉄吸収の最高値は4時間値にみられた。温泉入浴開始後1週間目の鉄吸収曲線は還元鉄・塩酸リモナーゼ液服用後最高血清鉄値を1時間目に示したのは4例で、2時間目と4時間目にそれぞれ1例ずつみられた。平均値は負荷前： $93 \pm 43r/100ml$ 、1時間： $140 \pm 38r/100ml$ 、2時間： $126 \pm 42r/100ml$ 、4時間：

$119 \pm 46r/100ml$ 、6時間： $103 \pm 33r/100ml$ となり、1時間値が最高の吸収値であった。さらに温泉入浴開始後2週間目の鉄負荷試験では、最高血清鉄値が1時間目であったもの2例、2時間目であったもの2例、4時間目および6時間目であったものがそれぞれ1例となった。平均値では負荷前： $108 \pm 35r/100ml$ 、1時間： $143 \pm 51r/100ml$ 、2時間： $170 \pm 66r/100ml$ 、4時間： $160 \pm 79r/100ml$ 、6時間： $157 \pm 75r/100ml$ となり、2時間値が最高の血清鉄値を示したが、4時間値、6時間値との差は僅かであった。

小括：温泉連続入浴に際して、入浴治療開始前、開

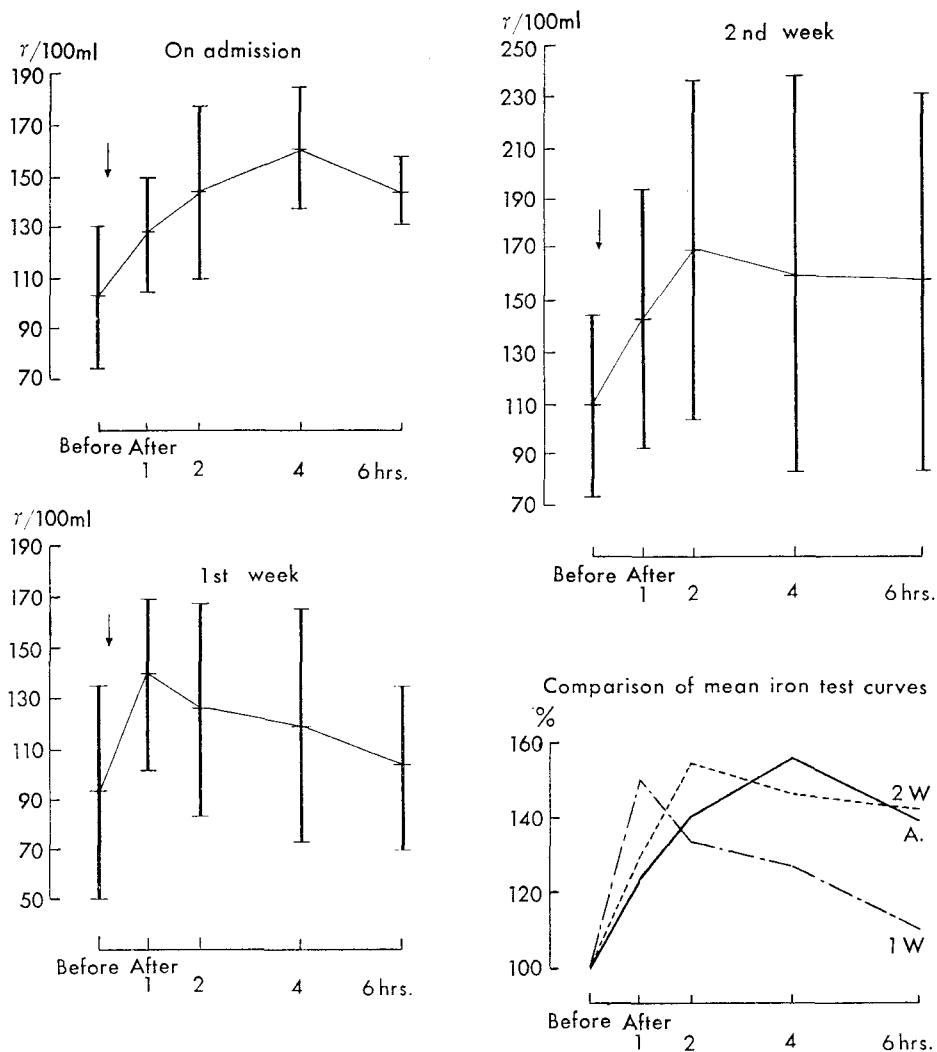


Fig. 5. Mean values of serum iron levels before and after oral iron administration-test of 1g of reduced iron in the course of a series of thermal baths in patients with rheumatic disorders

Table 4. Serum iron and UIBC levels before and after a series of thermal baths in patients with rheumatic disorders

Subjects	On admission		3rd day		7th day		14th day		21st day		28th day	
	S-Fe	UIBC	S-Fe	UIBC	S-Fe	UIBC	S-Fe	UIBC	S-Fe	UIBC	S-Fe	UIBC
	<i>r/100ml</i>		<i>r/100ml</i>		<i>r/100ml</i>		<i>r/100ml</i>		<i>r/100ml</i>		<i>r/100ml</i>	
K. M.	100	220	70	200	63	220	135	133	90	150	75	190
M. S.	48	210	53	210	53	210	63	200	68	210	65	220
O. B.	100	150	103	173	75	170	100	170	70	260	75	170
I. Y.	43	250	68	220	35	210	80	210	58	210	58	230
M. D.	70	220	53	240	33	320	65	230	53	250	53	270
M. K.	70	250	53	220	73	190	75	220	70	236	80	250
I. G.	63	150	63	150	38	150	80	150	63	190		
U. D.	100		122		70		70		80			
I. K.	75		36		40		90		80		70	
K. O.	88				63		88		125		100	
K. M.	94				81		100		75		83	
Mean	77.4	207.1	69.0	201.9	56.7	210.0	86.0	187.6	75.6	21.51	73.2	221.7
Confidence limit (95%)	±13.7	±39.2	±20.8	±25.3	±11.9	±50.4	±13.8	±34.0	±13.1	±35.2	±10.8	±38.8
Range	64-91	168-246	48-90	177-227	45-69	160-260	72-100	154-222	63-89	180-250	62-84	183-261
TIBC	284.5		270.9		267.7		273.6		290.7		294.9	
% Sat.	26.8%		25.4%		21.2%		31.4%		26.7%		24.8%	

S-Fe : serum iron, UIBC : unbound iron-binding capacity of serum, TIBC : total iron-binding capacity of serum, % Sat : per cent saturation of the TIBC by the S-Fe.

始後1週間目と2週間目とに還元鉄の経口負荷試験を行ったところ、平均値でみる鉄吸収曲線の型は、入浴治療開始前は4時間値が最高血清鉄値を示し、さきに報告した健康成人の場合の鉄吸収曲線(山本, 1959)を示したが、入浴治療開始後1週間では1時間値が最高で、鉄欠乏性貧血症を示している。入浴治療開始後2週間の成績では、最高吸収値は2時間値で、前の2型の中間型というよりもむしろ正常型に近いと考えられる。すなわち、温泉連続入浴治療によって鉄吸収曲線の型に変動が認められたのである(図5)。

IV 連続温泉入浴による墨汁填塞家兔の血清鉄値の変動

鉄代謝と網内系との間には組織学的にもまた血清鉄の面からも、最近では isotope を使用した研究からみても、密接な関連が存在することをうかがうことができる(VANNOTTI, 1957)。また温泉入浴が網内系に賦活作用を与えることに関してはわが国でも、轟木(1943)をはじめ多数の業績がある(津田, 1950; 安部, 1952; 杉山,

1952; 阿部, 1954; 山形ら, 1955; 安部, 1956; 石川, 1958)。関(1947)は放射能泉入浴により線組系ならびに網内系が賦活されることを組織学的に検索し発表している。

著者は以上の観点から、温泉入浴による血清鉄値の減少は、網内系が関与しているか否かを知るため墨汁填塞家兔についての実験を行った。

1. 実験材料と実験方法

被験動物としては体重2kg前後の健康成熟雄性白色家兔10例を用い、これを2群にわけ、1群5例は対照として墨汁填塞のみを施行、他の5例は墨汁填塞および4週間にわたって温泉連続入浴を行った。墨汁填塞法については松本(1958)にならい、古梅園製の神仙墨を生理的食塩水を用いて研磨して濾紙で3回こしたのち、約1%の濃度になるよう生理的食塩水で稀釈した。この墨汁液を1日1回、連続7日間、体重毎kg当5mlを耳静脈から注入し、入浴群では填塞開始と同時に毎日1回の連続入浴をはじめた。その他の事項については既述の実験におけると同様である。

2. 実験成績と小括(表6, 図6)

対照非入浴群では家兎の血清鉄値は2週間目に減少を示したのに対し、入浴群では血清鉄値はむしろ増加し、減少する傾向は認められなかった。4週間では前値に復する傾向が認められた。すなわち、墨汁填塞家兎の血清鉄値は温泉入浴によつて減少するという成績は得られなかったのである。

以上の成績は、温泉連続入浴が、血清鉄値を減少せしめた要因の1つに温泉入浴による網内系の賦活作用も関与したと考えてよいであろう。

V. 網内系墨汁填塞家兎における血清鉄値の日内変動, cortisone および ACTH 注射による血清鉄値の変動

1. 健常家兎の血清鉄値の日内変動 (表7, 図7)

体重2.5~3kgの健常成熟雄性白色を被験動物として朝採血し、さらに5時間後に採血、血清鉄値を測定した結果は表7, 図7の如く、5例中4例に減少、1例は殆んど変化を示さず、朝の平均値は: $190 \pm 72r/100ml$ であり、5時間後の平均値は $167 \pm 59r/100ml$ で、平均 $23r/100ml$ (12.1%) の減少がみられたが、その差はなお有意とはいいい切れなかった ($F_0 = 5.25 < F_1^2 (0.05) = 7.71$).

2. 網内系墨汁填塞家兎血清鉄値の日内変動 (表8, 図8)

1%墨汁溶液を1日1回連続7日間、体重毎kg当5mlを耳静脈から注入したのち、1~2週間の間に実験を行った。5例の被験家兎につき、朝採血し、さらに5時間後に採血してその血清鉄値を測定したところ、5例中3例に減少、増加は2例で、平均値では朝: $107 \pm 15r/100ml$, 5時間後: $108 \pm 13r/100ml$ でほとんど差がみ

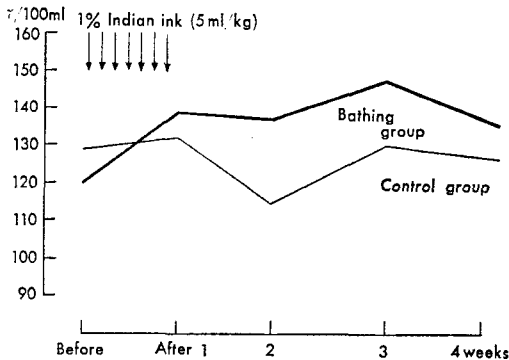


Fig. 6. Mean values of serum iron levels before and after a series of thermal baths in RES blocked rabbits

Table 5. Serum iron levels before and after oral iron administration test of 1 gm of reduced iron given with 30 ml of lemonade-pepsin solution to patients with rheumatic diseases

Oral iron administration test	After (hr.)				
	Before	1 st	2 nd	4 th	6 th
Before and after a series of baths	On admission				
	r/100ml				
Y. M.	130	161	192	195	161
N. M.	95	110	123	140	123
F. S.	75	138	103	138	150
K. T.	137	137	160	145	142
O. N.	74	115	128	170	145
M. S.	107	115	160	178	145
Average	103.0	127.7	144.3	161.0	144.3
Confidence limit (95%)	± 28.0	± 22.6	± 34.0	± 24.5	± 13.4
Range	75~	105~	110~	137~	131~
	131	150	178	186	158
1st week					
	r/100ml				
Y. M.	160	173	170	115	98
N. M.	92	114	138	115	100
F. S.	56	137	103	183	137
K. Y.	113	175	160	113	105
O. N.	47	83	60	47	47
M. S.	92	160	122	139	128
Average	93.3	140.3	125.5	118.7	102.5
Confidence limit (95%)	± 42.6	± 38.4	± 42.2	± 46.1	± 32.9
Range	51~	102~	83~	73~	70~
	136	179	167	165	135
2nd week					
	r/100ml				
Y. M.	92	142	214	155	137
N. M.	114	137	158	205	205
F. S.	115	110	205	123	123
K. Y.	168	210	238	245	250
O. N.	69	74	65	74	47
M. S.	92	182	137	160	182
Average	108.3	142.5	169.5	160.3	157.3
Confidence limit (95%)	± 35.4	± 51.1	± 66.4	± 78.5	± 74.5
Range	73~	91~	103~	82~	83~
	144	194	236	239	231

られなかった。すなわち上述の成績は、網内系墨汁填塞兎においては血清鉄値の日内変動が抑制されたことを示すものと考えられる。

3. Cortisone acetate の注射による血清鉄値の変動

(表 9. 10, 図 9. 10)

被験家兎の体重毎 kg 当 3 mg の cortisone acetate (Upjohn 社製) を 1 回家兎背部筋肉内に注射して 5 時間後に採血し、注射前の血清鉄値と比較すると、健常家兎 5 例においては、注射前: $238 \pm 18r/100ml$, 注射 5 時間後: $196 \pm 15r/100ml$ で平均 $42r/100ml$ (17.6%) の減少を示しその差は有意 ($F_0 = 105.6 > F_4^1(0.01) = 21.10$) であった。墨汁填塞家兎 5 例に同様 cortisone acetate を筋注射し 5 時間後に採血し測定した血清鉄値は平均値でみると、注射前: $173 \pm 47r/100ml$, 注射 5 時間後: $169 \pm 88r/100ml$ となり、両者の間にほとんど差をみることはできなかった。

Table 6. Serum iron levels before and after a series of thermal baths in RES blocked rabbits

Control group						
No.	Before	1st week	2nd week	3rd week	4th week	
	<i>r/100ml</i>					
1	138	115	100	136	130	
2	124	92	110	107	124	
3	92	92	146	131	110	
4	138	115	96	139	120	
5	150	250	122	138	150	
Mean	128.4 ± 34.7	132.8 ± 82.5	114.2 ± 29.0	130.2 ± 18.6	126.8 ± 18.4	
Range	94~163	50~215	85~143	112~149	108~145	
Bathing group						
	<i>r/100ml</i>					
6	83	164	160	155	136	
7	115	160	138	176	120	
8	128	138				
9	138	138	118	176	150	
10	138	92	135	86	136	
Mean	120.4 ± 28.4	138.4 ± 32.0	137.7 ± 28.2	148.0 ± 73.1	135.5 ± 19.4	
Range	92~149	106~170	110~166	75~221	116~155	

Table 7. Diurnal variation of serum iron levels

No.	Before	5 th (hr.)
	<i>r/100ml</i>	
1	210	185
2	210	195
3	214	155
4	87	90
5	230	210
Mean	190.2 ± 72.2	167.0 ± 59.0
Range	118~262	108~226

$F_0 = 5.25 < F_4^1(0.05) = 7.71$

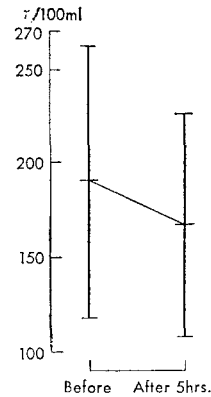


Fig. 7. Diurnal variation of mean values of serum iron levels

4. ACTH 注射による血清鉄値の変動 (表 11. 12, 図 11, 12)

被験家兎 5 例に ACTH 2.5 u/kg を注射した場合、注射前および注射後 5 時間目の血清鉄値はそれぞれ $218 \pm 42r/100ml$, $169 \pm 30r/100ml$ でその差は平均 $49r/100ml$ (22.6%) の減少で、両者の差は 1% の危険率で有意 ($F_0 = 21.7 > F_4^1(0.01) = 20.20$) であった。墨汁填塞群の 5 例では、注射前: $104 \pm 22r/100ml$, 注射 5 時間後: $87 \pm 16r/100ml$ で平均 $172r/100ml$ (16.5%) の減少となり両者の間に有意差 ($F_0 = 12.7 > F_4^1(0.05) = 7.71$) を認めた。すなわち墨汁填塞群では健常家兎群にくらべ血清鉄値の減少は軽度であった。

Table 8. Serum iron levels before and after injection of cortisone in RES blocked rabbits

No.	Before	5 th (hr.)
	<i>r</i> /100ml	
6	117	104
7	106	123
8	90	110
9	103	94
10	119	107
Mean	107.0 ± 14.5	107.6 ± 12.9
Range	93~122	95~121

Table 9. Serum iron levels before and after injection of cortisone in healthy rabbits

No.	Before	5 th (hr.)
	<i>r</i> /100ml	
11	250	210
12	225	188
13	235	203
14	256	200
15	225	180
Mean	238.2 ± 17.6	196.2 ± 14.9
Range	221~256	181~211

$$F_0 = 105.6 > F_1^*(0.01) = 21.20$$

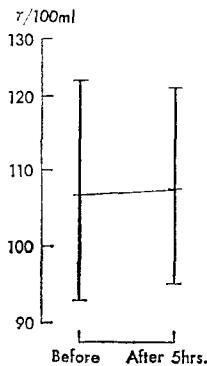


Fig. 8. Mean values of serum iron levels before and after injection of cortisone in RES blocked rabbits

上述の実験成績は血清鉄値の変動には下垂体・副腎皮質内分泌系の影響が関与していることを推察せしめるものである。

VI 総括と考按

含重曹食塩放射能泉である三朝温泉入浴による血清鉄値の変動、温泉連続入浴に際しての経口的鉄負荷試験曲線の変動などを検索した成績を総括すれば次のごとくである。

1) 単回入浴の場合：血清鉄値は被験家兎においては入浴直後から1時間にわたり減少の傾向を示した。被験者が当研究所職員で温泉浴に慣れているためか、人体における単回入浴による血清鉄の変動はほとんど認められなかった。浴習慣をもたない被験動物では単回の入浴も stressor としての作用は当然考えられるがその影響は著明ではなかった。

2) 温泉連続入浴における血清鉄値の変動：被験家兎においては実験開始後2週間にして血清鉄値は最も減少したが4週間で前値に復した。温泉治療の目的で当所に入院したりウマチ性疾患患者について1日2~3回の入浴を行わしめて血清鉄値を検査したところ、浴治療開始第3日には治療開始前の血清鉄値にくらべ増減相半ばしたが、平均値では7%の減少であった。第7日には被験者11例中9例に血清鉄値の減少がみられ、その減少(27%)は入院時の血清鉄値にくらべ1%の危険率で有意であった。次いで浴を重ねるに従って血清鉄値は漸次実験開始時の値に復している。動物実験においても被験者の場合にも、実験開始時の個々の血清鉄値のばらつきは大であったが、実験終了時の4週間後にはその範囲が狭くなっていることは注目し得る所見と思われる。

3) 温泉連続入浴と経口的鉄負荷試験：1gmの還元鉄を30mlの塩酸リモナーデとともに服用実験したりウマチ性疾患患者の鉄吸収曲線は、入院時(入浴実験開始時)では最高血清鉄値を示したのは4時間値で正常型であったが、温泉連続入浴1週間目においては1時間値が最高で鉄欠乏性貧血型の吸収曲線となった。さらに2週間目の試験では2時間値が最高であった。すなわち、連続入浴実験開始前の正常型鉄吸収曲線と、1週間目の貧血型曲線との中間の型を示し、実験開始前の型への復帰の傾向がうかがわれた。

4) 温泉連続入浴と網内系墨汁填塞実験：網内系を墨汁で填塞した家兎群では、温泉連続入浴によっても血清鉄は減少を示さなかった。

5) 家兎において、血清鉄値は朝高く、夕低い日内変

動を示し、また cortisone, ACTH の注射によって血清鉄値の低下が認められたが、こうした血清鉄値の変動は家兎の網内系を墨汁で填塞することによって認められなくなった。

さて、人体内の総鉄量は体重 70 kg の人の場合、3~5 g で、その生理的機能および化学的性状から 3 型に区分せられている。すなわち 1. 生体の活動に直接関与している機能鉄としてその大部分は赤血球に含まれる hemoglobin で、総鉄量の 2/3~3/4 程度を占め (2~3 g)、そのほかに myoglobin, heme 酵素がこれに属して約 5% を占める。2. 輸送鉄としての血漿鉄 (血清鉄) は 3~4 mg (約 0.1%) で血漿蛋白の β_1 -globulin と結合して存在し transferrin と呼ばれる。3. 貯蔵鉄は約 25% と考えられ ferritin, hemosiderin として肝・脾・骨髄などに貯えられるが、単なる予備鉄ではなくその一部は同時に体内における鉄移動の中継の役目を果すもので、実質的には機能鉄と考えられる。動員され易いものを labile storage iron, 動員されがたいものを stable storage iron として区別することもある (MOOR, 1958; 松原, 1963)。

体内の鉄は上述の 3 者の間に活発な turnover があり、動的平衡が保たれており、その代謝は主として臓器穿刺物の鉄染色、血漿鉄および更には放射性鉄をもってする ferrokinetics 鉄動力学によって論ぜられており、POLLYCOVE (1964) によると正常人における体内の鉄の流れはおよそ次の如くである。腸管から吸収せられた血漿中の鉄は先ず骨髄に、そこで赤血球に移行し、老朽赤血球は網内系細胞に吞食されるかあるいは流血中で崩壊して hemoglobin が放出される。hemoglobin は haptoglobin

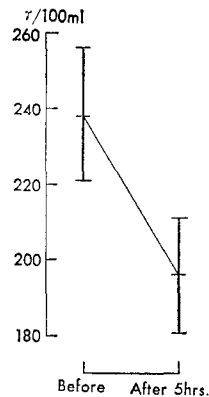


Fig. 9. Mean serum iron levels before and after injection of cortisone in healthy rabbits

Table 10. Diurnal variation of serum iron values in RES blocked rabbits

No.	Before	5 th (hr.)
	$\gamma/100ml$	
16	203	195
17	150	157
18	120	112
19	180	173
20	210	208
Mean	172.6 ± 46.6	169.0 ± 88.3
Range	126~219	81~257

Table 11. Serum iron levels before and after injection of ACTH in healthy rabbits

No.	Before	5 th (hr.)
	$\gamma/100ml$	
21	211	161
22	180	166
23	211	138
24	214	173
25	273	205
Mean	217.8 ± 41.9	168.6 ± 29.9
Range	176~260	139~199

$$F_0 = 21.7 > F_4^1(0.01) = 21.20$$

Table 12. Serum iron levels before and after injection of ACTH in RES blocked rabbits

No.	Before	5 th (hr.)
	$\gamma/100ml$	
26	90	78
27	120	100
28	120	98
29	82	70
30	110	90
Mean	104.4 ± 21.7	87.2 ± 16.0
Range	83~126	71~103

$$F_0 = 12.7 > F_4^1(0.05) = 7.71$$

と結合して網内系細胞に入る。すなわち赤血球からの鉄は早晚網内系細胞に入り更に再び血漿中にかえる。Fe⁵⁹を用いた実験結果から、1日に約32mgの鉄が血漿から骨髓に移行し、その中の21mgは赤血球に、11mgは血漿中へかえる。腸管からの吸収と、胆汁・尿や剝離細胞内に含まれて腸管内などへの排出が考えられるが、その量はそれぞれ1日約1mgであるという。血漿中の鉄と貯蔵鉄との交替も1日約1mgと推定されている。

すなわちすべての交替に関与する1日の鉄量は血漿から骨髓へ移動する鉄量の10%以下と考えられるという。

次に、鉄の腸管からの吸収の調節機構についての詳細はまだ十分に明らかでないが、腸内鉄量・血漿鉄量ないし transferrin 量・赤血球造血亢進・鉄貯蔵の程度などが関与していると考えられ(妹尾ら, 1963), 殊に血清鉄値が低く(小児期・鉄欠乏性貧血・妊娠後半期・急性出血など), また血清の不飽和鉄結合能が増大する状況の際には鉄の腸管からの吸収促進があることが認められ, また赤血球造血の亢進が生体内鉄量とは無関係に鉄の吸収亢進を促すことも認められ, 骨髓に造血刺激が与えられる時は常に鉄の吸収の亢進があるという(LAURELL, 1947, 1958; POLLYCOVE, 1964).

血清鉄値の調節に対する網内系の役割については一般にその機能亢進によって輸送鉄である血清鉄が網内系細胞内にとりこまれて貯蔵せられ, ために血清鉄値は低下すると考えられている(VANNOTTI, 1957). 感染時の低血清鉄症は網内系細胞の表面に transferrin が付着して血清中の transferrin 量が減るためであるという。また非特異的防禦反応と関連して網内系の細胞が鉄を必要とするためかとも考えるという学者もある(妹尾ら, 1963). CARTWRIGHT *et al.* (1951) は ACTH, cortisone を動物

に注射した場合、6時間後に血清鉄値の低下をみとめ、また histamine 注射や stressor による血清鉄値の減少を報告し、下垂体・副腎を除去した動物ではこうした所見のみられなかったことから、血清鉄値の変動と下垂体副腎系の機能との間には関連があると考えられると述べており、わが国においても飯島(1954)は鉄代謝に副腎その他の内分泌臓器が関与しているとのべ、荒木ら(1955)は ACTH, cortisone, DOCA の授与による血清鉄値の減少を報告している。著者の実験でもこうした薬物注射によって血清鉄値は下降したが家兎の網内系を墨汁で填塞すると、ACTH, cortisone による血清鉄値の低下は阻止されることを知った。

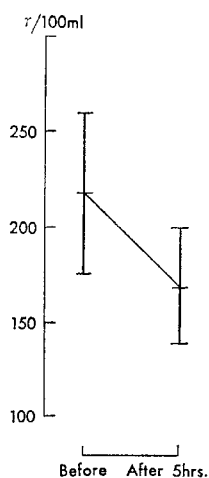


Fig. 11. Mean serum iron levels before and after injection of ACTH in healthy rabbits

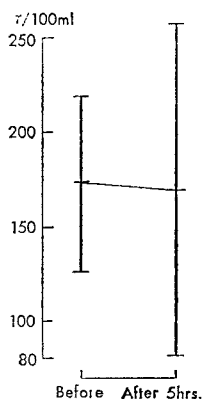


Fig. 10. Mean diurnal variation of serum iron values in RES blocked rabbits

温泉入浴と血清鉄とに関する報告は、加藤(1957), 寺田(1957, 1959), 石橋(1958)および岡崎(1962)の研究をみるにすぎない。寺田は環境変化の生体に及ぼす影響に関する研究の一環として伊香保温泉(含鉄土類石膏泉)および人工含鉄重酸土類泉入浴と、家兎の淡水温浴による血清鉄値及び銅値の変動を観察し、いずれも1回の入浴によっては有意の差はみとめられなかったと述べ、石橋(1958)は健康人につき1回の岡大研究所泉浴(含重曹食塩放射能泉)によって同様の結果を報告している。加藤はリウマチ患者に紺屋泥浴(含硫黄泥)を週4回行い、3週間にわたって検索した結果、一般血液所見の改善とともに血清鉄値の上昇、血清銅値の減少がもたらされたとのべているが、EVERS(1954)の硫黄泉浴, Schlamm

浴の成績と規を一にしている。岡崎 (1962) は鳴子温泉の源蔵湯 (含硫化水素酸性緑ばん明ばん泉), 鰻湯 (含食塩アルカリ性硫黄泉) および炭酸泉 (含硫化水素単純炭酸泉) を用い, 1 回入浴による血清鉄の変動を家兎および人体について観察し, 温泉 1 回浴では有意の差はみとめられなかったと報告している。

また岩切 (1957, 1959) はハツカネズミを用いた実験で, Fe^{59} の塩化物を含む浴水中の鉄が経皮的に体内に進入することを明らかにし, 経皮的鉄進入に及ぼす諸因子につき検討している。古館 (1964) も同様の成績と述べている。

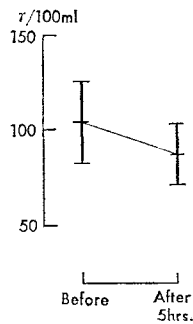


Fig. 12. Mean serum iron levels before and after injection of ACTH in RES blocked rabbits

三朝温泉入浴に際して, 健常人単回入浴の場合血清鉄値に有意の変動がみとめられなかったのは, 寺田 (1957, 1959) が淡水温浴あるいは伊香保温泉入浴に際して認められた成績や石橋 (1958) の岡大研究所泉浴についての報告と同じであったが, 入浴の習慣を持たない家兎の実験においては, 血清鉄値が入浴直後から 1 時間にわたって低下する傾向がみとめられ, また 4 週間にわたる温泉連続入浴実験によっては, 人の場合も家兎の場合もその経過中に血清鉄値の有意の低下がみとめられた。墨汁によって網内系を填塞した家兎においては温泉連続入浴実験によっても血清鉄値の低下は証明できなかった事実, さらに ACTH, cortisone 注射による血清鉄値の低下作用が網内系封鎖によって同様阻止せられた成績は, 温泉入浴刺激が一つの stressor として下垂体・副腎系に作用したこと, また網内系機能が温泉入浴によって亢進せしめられて血清鉄を捕捉したことも血清鉄値低下の一要因をなしている証左と考えられよう。しかし 1 日 1 回温泉入浴の動物実験では第 2 週目に血清鉄値が最も低くなり, 人の実験の場合には 1 日 2~3 回の温泉入浴を行って

るためか血清鉄が最低値を示したのは第 7 日目であって第 14 日目には却って血清鉄値は上昇し実験開始前値に比べ平均 $9r/100ml$ (11%) の上昇で ($F_0=2.32 < F_{10}^2(0.05)=4.96$), また実験終了の第 28 日目に比べても平均 $15r/100ml$ (21%) の高値を示し ($F_0=5.05 < F_{28}^2(0.05)=5.32$), その差はなお有意とはいいい切れなかったが連続温泉入浴によって血清鉄値が 2 相性の変動反応を示したことは, 温泉作用を Die vegetative Gesamtumschaltung として説明せんとする Hoff (1957) の学説に合致する所見と考えられる。

血清の不飽和鉄結合能の増大していることが, 鉄が骨髓に優先的に入りこむことに対して重要であり transferrin の鉄による飽和度の増加をとまなう不飽和鉄結合能の減少は網内系への鉄の移動増大によるものである (Heilmeyer, 1968) とすれば, 人の場合温泉連続入浴第 7 日目に血清鉄値が減少したこと, その時期に行った経口的鉄負荷試験で鉄欠乏性貧血型の吸収曲線がみとめられた成績などは, 骨髓への血鉄清の (移動) 動員を示唆する所見であり, 佐藤 (1958) が実験的貧血家兎の造血機能に及ぼす温泉作用を組織的系統的に観察し, 温泉浴にもある程度の造血作用があり, かつこれは泉質によって差のみとめられないことから温泉の有する総合的非特異的刺戟による骨髓機能の亢進と解釈した成績と相通する所見と考えられる。また温泉入浴第 14 日目にみられた血清の不飽和鉄結合能の減少は網内系への transferrin の移動によるものと考えれば, かつて井上 (1962) が, 三朝温泉連続入浴時, リウマチ性疾患患者の末梢白血球の墨粒貪喰能は入浴開始 1 週間目頃から次第に増大して 2 週間目頃に最高であったという成績と符合するものと思われる。

以上, 三朝温泉入浴にともなう血清鉄値の変動について 2~3 の考察を試みた。

VII 結 論

含重曹食塩放射能温泉である鳥取県三朝温泉岡大研究所泉入浴の血清鉄値に及ぼす影響を検索して次の結論を得た。

1. 温泉単回入浴 ($41 \pm 2^\circ C$, 10 分間) による血清鉄値の変動は, 人では殆んどみとめられなかったが, 浴習慣のない家兎では浴直後から 60 分間にわたって低下の傾向を示した。

2. 温泉連続入浴による血清鉄値の変動: 家兎では 1 日 1 回 $41 \pm 2^\circ C$, 10 分間浴で, 2 週間後に 21% の血清鉄値の減少をみとめたが, 4 週間後にはほぼ実験開始前

の値に復した。人の場合には1日2~3回, $41 \pm 2^\circ\text{C}$, 5~10分間の温泉入浴によって第7日目27%の減少, 次いで第14日目には増加し, 第28日目に入浴開始前の値に回復した。すなわち温泉連続入浴によって血清鉄値の2相性の変動がみられた。

3. 温泉連続入浴と経口的鉄負荷試験: 6名のリュマチ性疾患々々に経口的鉄負荷試験を行ったところ, 連続温泉入浴1週間日には鉄欠乏性貧血型の吸収曲線を示し, 2週間日には浴実験開始前の曲線型への復帰の傾向がみとめられた。

4. 温泉連続入浴と網内系墨汁填塞実験: 家兎の網内系を墨汁で填塞し温泉連続入浴を行わしめると, 経過中に血清鉄値の低下は認められなかった。

上述の成績から, 三朝温泉入浴による血清鉄値の変動には, 網内系機能, 下垂体副腎系機能などの関与が考えられ, 温泉の有する総合的非特異的刺戟による骨髓機能の亢進が推定せられた。

本論文の一部は1958年第23回日本温泉気候学会総会の席上報告した。

文 献

- 阿部彦人 (1954). 温泉と網状織内皮細胞機能に関する研究. 第1報: 1回浴及び連続温泉浴の網状織内皮細胞機能に及ぼす影響並びにその作用機序に関する実験的研究. 東北医誌, **50**, 157-170.
- 安部康三郎 (1956). 温泉連続浴に於ける網内系機能の消長並びに浴治効果に関する研究. 鹿大医誌, **8**, 57-79.
- 安部信男 (1952). 温泉と網状織内皮細胞系機能に関する研究 (第5報). 日本温泉気候会誌, **17**, 31.
- 荒木喜隆, 斉藤 穎 (1955). 鉄代謝に及ぼす内分泌の影響 (第1報). 日内分泌誌, **31**, 183.
- CARTWRIGHT, G. E., HAMILTON, L. D., GUBLER, C. J., FELLOWS, N. M., ASHENBRUCKER, H. and WINTROBE, M. M. (1951). The anemia of infection XIII. Studies on experimentally produced acute hypoferrremia in dogs and the relationship of the adrenal cortex to hypoferrremia. *J. Clin. Invest.*, **30**, 161-173.
- EVERS, A. (1952). Das Verhalten des Serumkupfers bei primär chronischer Polyarthrit. *Zschr. Rheumaforsch.*, **11**, 164-176.
- , und GEDE, H. (1954). Serumeisen und Serumkupfer während der Balneotherapie entzündlicher Adnexerkrankungen. *Z. angew. Bäder-Klimahk.*, **1**, 32-39.
- 古館正従 (1964). ^{59}Fe による温泉作用の研究. 日温気候医誌, **28**, 130-146.
- HEILMEYER, L. (1968). Der Eisenstoffwechsel. In *Handbuch der Innern Medizin, II. Blut und Blutkrankheiten*. herausgegeben von H. SCHWIEGK Springer-Verlag, Berlin, S. 704-720.
- HOOF, H. (1957). *Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge unspezifische Therapie*. George Thieme Verlag, Stuttgart, S. 18-28.
- 飯島 登 (1954). 癌と鉄代謝 (第1報). 生化学, **26**, 309.
- 井上正勝 (1962). 白血球機能 (遊走速度並びに墨粒貪喰能) よりみた温泉浴の作用について. 岡大温研報, **30**, 1-3.
- 石橋丸応 (1957). 血清鉄の濾紙電気泳動 II. Paper chromatography による血清鉄の新定量法 (その1). 医学と生物学, **45**, 137-140.
- (1958). 温泉医学領域における濾紙分析法の研究 (1) 濾紙電気泳動法並びに濾紙 chromatography による血清鉄の研究. 岡大温研報, **22**, 37-54.
- 石川雅啓 (1958). 湯の花入浴並びに飲用の網内系機能に及ぼす影響. 温研紀要, **10**, 393-396.
- 岩切早月 (1957). 放射性同位元素による温泉作用の研究 (8) Fe^{59} による研究 (第1部). 日本温泉気候会誌, **21**, 179-181.
- (1959). 放射性同位元素による温泉作用の研究 (9), Fe^{59} による研究 (第2部). 日本温泉気候会誌, **22**, 344-364.
- 加藤浩志 (1957). リウマチ患者の血清鉄及び銅の消長並びに泉浴飲泉の影響に関する臨床的研究. 温研紀要, **9**, 48-68.
- LAURELL, C. B. (1947). Studies on the transportation and metabolism of iron in the body, with special reference to the iron-binding component in human plasma. *Acta Physiol. Scand.*, **14**, Supplement-46, 1-125.
- (1958). Iron transportation. In *Iron in Clinical Medicine*, edited by R. O. WALLERSTEIN and S. R. METTIER, Univ. of California Press, Berkley and Los Angeles, pp. 8-23.
- 松原高賢 (1963). 鉄と血色素—その測定と臨床—. 南江堂, 東京, pp. 265-286.
- MOOR, C. V. (1958). An outline of iron metabolism. In *Iron in Clinical Medicine*. edited by R. O. WALLERSTEIN and S. R. METTIER, Univ. of California

- Press, Berkley and Los Angeles, pp. 5-7.
- 森永 寛 (1956). リウマチの臨床的研究 (その1). 岡大温研報, **16**, 35-48.
- 岡崎太郎 (1962). 温泉と鉄代謝に関する研究 (第2報), 1 回泉浴による血清鉄の変動. 動物実験における採血方法についての批判. 日温気物医誌, **26**, 10-25.
- 大島良雄 (1949). 放射能泉に関する研究. 岡山大学医学部紀要, **1**, 1-22.
- POLLYCOVE, M. (1964). Iron metabolism. In *Thannhauser's Textbook of metabolism and metabolic disorders*, Vol. II, edited by N. ZOLLER, Grune and Stratton, New York, pp. 809-842.
- 佐藤信男 (1958). 温泉の貧血に及ぼす影響に関する実験的研究. 東北医誌, **57**, 538-582.
- SCHADE, A. L. and CAROLINE, L. (1946). An iron-binding component in human blood plasma. *Science*, **104**, 340-341.
- 関 正次 (1947). 温泉と放射能泉の効果の顕微鏡的証明. 日本温泉気候会誌, **13**, 49-66.
- 妹尾佐知丸, 粟井通泰 (1963). 鉄銅代謝と造血. 日本血液学全書; 2, 化学生理, 丸善, 東京. pp. 260-288.
- 杉山 尚 (1952). 温泉と肝臓. 最新医学, **7**, 186-197.
- 寺田 鼎 (1957). 環境変化の血清鉄と血清銅に及ぼす影響 (第1報). 日本温泉気候会誌, **21**, 169-181.
- (1959). 環境変化の血清鉄と血清銅に及ぼす影響 (第2報). 日本温泉気候会誌, **23**, 154-172.
- 藤木 寛 (1943). 温泉浴の網状織内皮細胞系機能に及ぼす影響に関する実験的研究. 日本温泉気候会誌, **8**, 315-378.
- 津田 稔 (1950). 温泉浴特に温泉泥浴の防禦性物質に及ぼす実験的研究. 研究彙報, **2**(3), 1-14.
- UMEMOTO, S. and YAMAMOTO, Y. (1958). Spectrophotometric determination of iron in serum. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **31**, 1-3.
- VANNOTTI, A. (1957). The role of the reticulo-endothelial system in iron metabolism, in physiology of the reticulo-endothelial system. A symposium organized by the Council for International Organizations of Medical Sciences, edited by B. N. HALPERN, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, pp. 172-187.
- YAMAGATA, S., ARAI, I., UNOURA, K. und ARATAN, T. (1955). Experimentelle Studien über die Funktion des retikuloendothelialen Systemes. XI Mitteilung. Einfluss von Erwärmung und Bädetherapie auf die Funktion des R. E. S. und der Leder. *Tohoku J. Exp. Med.*, **61**, 323-329.
- 山本泰久 (1959). 関節リウマチの貧血に関する臨床的研究: 第2報. 関節リウマチ患者の血清鉄量の消長について. 岡大温研報, **26**, 31-49.

THE EFFECT OF RADIOACTIVE THERMAL BATHING UPON SERUM IRON VALUES

by Yasuhisa YAMAMOTO (Director: Prof. H. MORINAGA), Division of Internal Medicine, Institute for Thermal Spring Research, Okayama University.

Abstract. The author investigated the effect of radioactive hot spring bathing on serum iron values. The serum iron values were measured by Umemoto-Yamamoto's method using *o*-nitrosoresorcin monomethylether, as a colour-developing reagent.

The chemical compositions of the spring water used is as following:

pH: 7.04, Rn: $38-151 \times 10^{-10}$ curies/l, K^+ : 14.0, Na^+ : 540.2, Ca^{++} : 61.2, Mg^{++} : 6.6, Fe^{++} : 89.0, Al^{+++} : 0.1, Cl^- : 709.5, SO_4^{--} : 179.5, HCO_3^- : 226.7, H_2SiO_3 : 89.0, HBO_2 : +, CO_2 : 29.5, totaling 1,827mg/kg.

1) Single bathing: The iron values in the serum were measured before and after 0, 1/2, 1 and 2 hours after the radioactive thermal bathing for 10 minutes in water of $41 \pm 2^\circ C$ in temperature. Single thermal bathing showed no significant effect on the serum iron values in healthy human subjects, but the serum iron concentrations in healthy white rabbits tended to decrease following single thermal bathing and to remain at a decreased level for 1/2 to 1 hour, and returned to normal within 2 hours from the time of the bathing (Table 1, 2 and Fig. 1, 2).

2) A series of baths: The author examined the serum iron values of patients with rheumatic disorders before and 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th days after in the course of "a series of baths" in radioactive hot spring. Patients bathed in water of $41 \pm 2^\circ C$ in temperature, for 5-10 minutes, 2 or 3 times daily. A fall in the serum iron values was seen on the 3rd to 7th days. At that time the pattern of iron absorption from intestine showed a iron deficiency anemia type.

The rate of absorption of iron was rapid. At about the 14th day, the serum iron values of patients tended to increase but unbound iron-binding capacity of the serum decreased. Subsequently, the serum iron values returned to the initial levels between the 21st and 28th day (Table 3, 4, 5, and Fig. 3, 4, 5),

3) It is said that the reticulo-endothelial system plays an important part in iron metabolism. The author injected 5 ml of Indian ink into the aural vein of rabbits for the purpose of blocking the reticulo-endo-

thelial system. These procedures were carried out once a day for 7 successive days. The rabbits with "a blockade of R. E. S." had no significant change in the serum iron values during a series of baths.

From what has been stated in the above, it may be said that bathing in radioactive hot springs regulates the iron metabolism of patients with anemia and brings about the acceleration of the medullary function.
