

# 関節リウマチの貧血に関する臨牀的研究

## 第2報：関節リウマチ患者の血清鉄量の消長 について、付血清銅量

岡山大学温泉研究所内科（指導：森永 寛 教授）

山 本 泰 久

### 目 次

緒 言	b) リウマチの場合
I 関節リウマチの血清鉄量	c) 2～3 内科的疾患々者の場合
1. 実験対象と実験方法	3) 小 括
2. 実験成績	II 関節リウマチ患者の静脈内鉄負荷試験
a) 健常成人の血清鉄量	1. 実験対象と実験方法
血清鉄量の日内変動	2. 実験成績
b) リウマチ患者の血清鉄量	a) 健常成人の場合
c) 2～3 内科的貧血症その他の疾患の血 清鉄量	b) リウマチ患者の場合
3. 小 括	c) 2～3 内科的貧血症患者の場合
II 関節リウマチ患者の経口的鉄負荷試験	3. 小 括
1. 実験対象と実験方法	IV 関節リウマチ患者の血清銅量
2. 実験成績	V 考 察
a) 健常成人の場合	VI 結 論
	主要文献

### 緒 言

第1報に於いて述べた如く、慢性関節リウマチ患者に見られる貧血は正色素性貧血であつて、網赤血球数の低値と骨髓像に於ける諸所見は赤血球の再生機能減弱の傾向を示すものと考えられる。さきに岸田<sup>1)</sup> はリウマチ患者血清中に催貧血性物質の存在を証明し、この物質が骨髓に於ける赤芽球の成熟障碍を将来し、リウマチ貧血の一因をなすものであろうと述べたが、著者は関節リウマチ患者に見られる貧血を鉄代謝の面から検索した。

#### I. 関節リウマチ患者の血清鉄量

#### 1. 実験対象と実験方法

実験対象としては慢性多発性関節リウマチ33例（男8，女25），各種神経痛15例で対照として健常成人28例（男14，女14）と各種貧血症11例，その他6例計44例で総計93例を使用した。

血清鉄の定量は梅本・山本<sup>2)</sup> によつて案出された *o*-nitroso resorcinmonomethylether を用いる光電比色法によつた。即ち、遠心沈澱管に血清 2ml. を採り 6 N 塩酸 0.5ml. を添加混和后10分間静置し、次いで 20% 三塩化醋酸液 1ml. を加え、100°C. で5分間、重

邊煎上で加温，次に遠心，濾過する．濾紙上の沈渣を再蒸留水 1ml. と 20%三塩化醋酸液 0.5ml. との混液で洗い濾過し，この濾液を前述の濾液に加えて 10ml. に画線のある試験管にとり 10%塩酸ハイドロキシラミン液 0.5ml. を添加し，適時振盪しつつ少なくとも 15分間放置する．次いで 6N 水酸化アンモニウムで中和 (0.1% P-nitrophenol 1滴を指示薬として使用) し，醋酸・醋酸ソーダ緩衝液 2ml. で pH: 4.5 に規正する．之に 5%チオ硫酸ソーダ 0.5ml. を，5分后 o-nitroso resorcinmonomethylether 飽和溶液 1.0ml. を加え，次いで再蒸留水で全量を 100ml. にする．15分間放置后 30ml. 内容の分液ロートに移し，四塩化炭素 2ml. を加えて振盪．過剰の o-nitroso resorcinmonomethylether を除き (3回施行)，遠心して四塩化炭素の微粒子を除去し上澄液を 20mm の吸収槽に移し 700m $\mu$  の波長で島津光電比色計によって比色定量した．尚，最近当研究所の石橋<sup>3)</sup> は，特殊な Paper-chromatography による血清鉄の一新定量法を案出し，血清 0.5ml. で血清鉄の測定が可能となったので，一部にはこの方法を用いて研索したものもある．

## 2. 実験成績

### a) 健常成人の血清鉄量

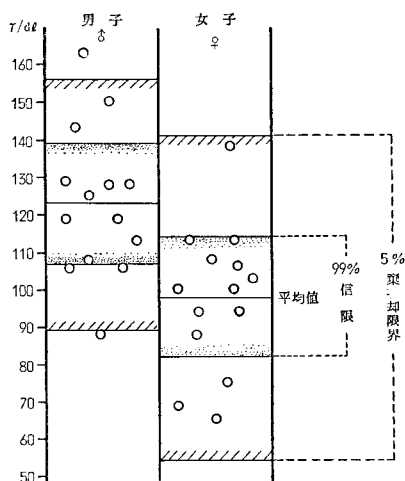
早朝空腹時の血清鉄量：健常成人 28 例の早朝空腹時の血清鉄量は第 1 表，第 1 図の如くで，男子 14 例，88~163r%，平均  $123 \pm 16r\%$ ，女子 14 例では 65~138r%，平均  $98 \pm 16r\%$  で諸学者の報告<sup>4) 5) 6) 18) 30)</sup> と一致し，両者の間には 5% の危険率で有意差を認めた．

血清鉄量の日内変動：当研究所職員 7 例につき，早朝空腹時並に全日夕刻食前に採血し

第 1 表 健常成人 血清鉄値

男 子 r/dl.			女 子 r/dl.		
1	三 谷	119	1	山 本	69
2	苔 口	106	2	石 坂	113
3	伊 藤	108	3	川 田	88
4	麻 田	125	4	葛 間	94
5	牧 田	163	5	木 村	108
6	宮 川	88	6	石 井	100
7	松 本	119	7	水 原	100
8	岡 田	150	8	小 野	138
9	山 本	113	9	馬 野	75
10	橋 本	128	10	福 井	113
11	松 原	129	11	朝 倉	103
12	音 田	106	12	浜 垣	106
13	石 井	128	13	高 杉	65
14	稻 垣	143	14	山 田	94
平均			98		
99%信限 139~107 (123 $\pm$ 16)			114~82 (98 $\pm$ 16)		
5%棄限 156~91 (123 $\pm$ 33)			141~54 (98 $\pm$ 43)		

第 1 図



血清鉄量を測定した成績は次の如く (第 2 図，第 2 表) で，早朝空腹時の値は 63~113r%，夕食前の値は 40~88r% で 1 例を除く他の症例に於いては何れも低値で，両者の間に有意差をみた ( $F_0 = 14.3 > F_0^*(0.01) = 13.73$ ).<sup>12)</sup>

第2表 血清鉄量日内変動

症例	性別	勤務前(朝)	勤務后(夕)	差
1 河村	♀	113 <sup>r/dl</sup>	88 <sup>r/dl</sup>	-25
2 牧田	♂	85	65	-20
3 高杉	♀	83	64	-19
4 葛間	♀	63	75	+12
5 三谷	♂	100	80	-20
6 麻田	♂	63	40	-23
7 安井	♂	100	71	-29

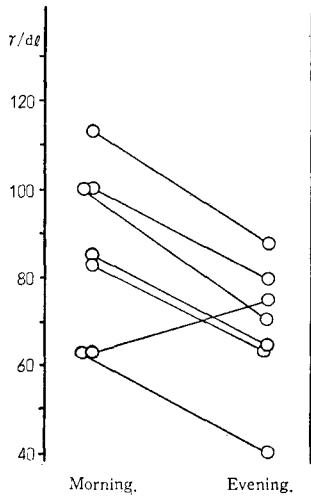
第3表 関節リウマチ

男子		r/dl.	女子		r/dl.
1	湊	50	1	森下	45
2	土岐	25	2	妹尾	31
3	芳賀	43	3	三好	50
4	平野	20	4	鈴木	50
5	田村	50	5	杉原	81
6	三浦	103	6	小河原	38
7	坪井	70	7	岡本	63
8	立野	43	8	戸田	43
			9	太田	50
			10	尾島	30
			11	山本	44
			12	藤本	50
			13	古川	31
			14	秋山	80
			15	松原	81
			16	下村	63
			17	倉元	25
			18	田中	18
			19	柏崎	48
			20	尾崎	15
			21	片山	53
			22	山本	44
			23	本多	30
			24	大村	38
			25	基常	44

平均 50.5

平均 45.8

第2図



b) リウマチ患者の血清鉄量

慢性多発性関節リウマチ33例, 各種神経痛15例の空腹時血清鉄量は第3, 4表, 第3図の如くであった。即ち, 関節リウマチの症例では男子8例中7例(88%)は健常成人男子血清鉄量の5%棄却限界(156~91<sup>r</sup>%)の下限以下の値であり, 女子では25例中20例(80%)が健常成人女子血清鉄量の5%棄却限界(141~54<sup>r</sup>%)の下限以下の血清鉄量を示した。従って関節リウマチでは82%(33例中27例)に血清鉄量の減少が証明せられた。

各種神経痛15例(五十肩4例, 坐骨神経痛5例, 変形性脊椎症6例)の血清鉄量は75~163<sup>r</sup>%で五十肩の1例(163<sup>r</sup>%)を除き, 他

の症例は略々正常値の範囲内にあった(第4表)。

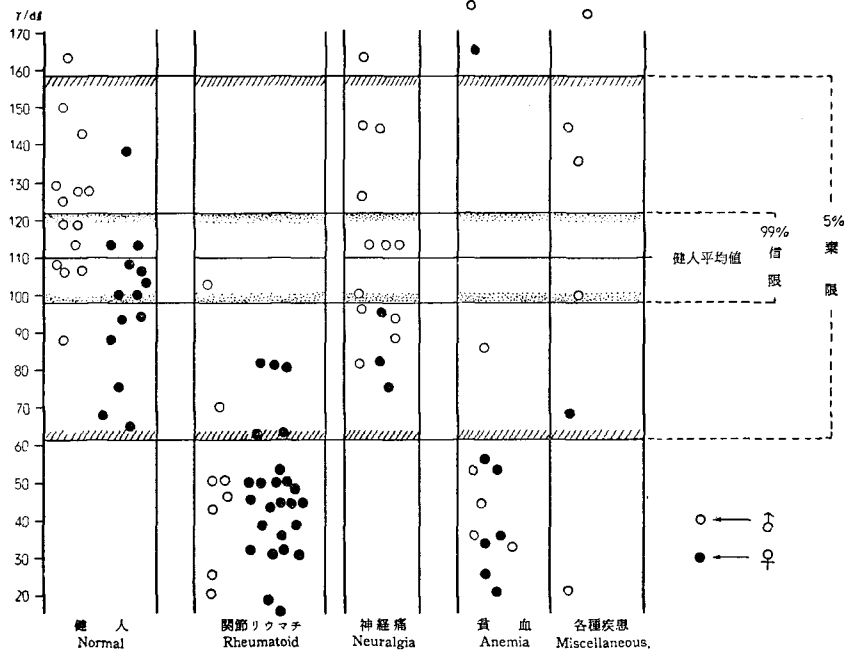
c) 2~3内科的貧血症その他の疾患の血清鉄量(第5, 6表)。

鉤虫症, 慢性腎炎等2~3の内科的貧血症その他につき空腹時の血清鉄量を測定した成績は第5, 6表の如くであった。白血病, 肝・胆道疾患を除く他の疾病では何れも血清鉄量の減少が認められた。

3. 小括

健常成人の血清鉄量に関し, 吾が国に於いても坂倉<sup>5)</sup>をはじめとして多数の報告があるが, 主として O-phenanthrolin,  $\alpha$ - $\alpha'$ -Dip-

第 3 図



第 4 表 神 經 痛

症 例	性別	r/dl.	病 名
1	濱 田 ♂	100	坐 骨
2	渡 辺 ♂	163	五 十 肩
3	萬 治 ♂	96	坐 骨
4	今 井 ♂	126	五 十 肩
5	平 松 ♂	145	五 十 肩
6	石 坂 ♂	113	坐 骨
7	土 倉 ♀	95	坐 骨
8	河 田 ♂	144	変 形 脊 椎
9	米 原 ♀	75	変 形 脊 椎
10	上 野 ♂	113	変 形 脊 椎
11	小 野 ♂	93	変 形 脊 椎
12	小 野 ♀	81	五 十 肩
13	見 持 ♂	81	変 形 脊 椎
14	三 島 ♂	113	坐 骨
15	泉 ♂	88	変 形 脊 椎

平 均 108.4

第 5 表 各 種 貧 血 症

症 例	性別	r/dl.	病 名
1	山 本 ♀	33	出 血 性 貧 血 症
2	山 崎 ♀	25	鉤 虫 症
3	吉 田 ♀	56	溶 血 性 貧 血 症
4	山 崎 ♀	53	パ ン チ 氏 病
5	松 井 ♀	35	胃 癌
6	三 浦 ♀	20	慢 性 腎 炎
7	早 田 ♂	44	胃 潰 瘍
8	山 本 ♂	53	胃 潰 瘍
9	安 藤 ♂	35	鉤 虫 症
10	井 上 ♂	85	慢 性 腎 炎
11	小 山 ♂	32	胃 癌

第 6 表 各 種 疾 患

症 例	性別	r/dl.	病 名
1	河 田 ♂	144	肝 炎
2	岩 山 ♂	175	胆 囊 炎
3	福 村 ♀	68	〃
4	河 原 ♂	135	白 血 病
5	野 一 色 ♂	20	肺 癌
6	米 田 ♂	100	肝 硬 変

ryridyl 等が用いられている。著者は梅本教授と共に O-nitroso resorcinmonomethyl-ether を発色試薬とする一新定量法を提案し<sup>2)</sup>、健常成人の血清鉄を測定したが、この

方法による値は Heilmeyer u. Plötner,<sup>4)</sup> 坂倉等の報告と略々同一の値であった。

関節リウマチ患者の血清鉄量は健常成人より低く<sup>29) 34)</sup>、且つその程度は疾病の活動状態と略々並行するという<sup>4)</sup>。著者の検索した症例は何れも当所入院迄に各種の治療を受けたにも拘わらずその効果の見られなかった症例が大部分を占めているためか、男子8例の平均は50r%、女子25例の平均値は46r%で、健常成人の血清鉄量の5%棄却限界の下限以下の値を示したものが33例中27例(82%)であった。然るに五十肩、坐骨神経痛、変形性脊椎症の15例では血清鉄量は75~163r%でその14例(93%)は正常範囲内の値を示した。

鉤虫症、出血性貧血、慢性腎炎、胃癌等10例の血清鉄量は他の報告<sup>6) 10) 18) 30)</sup>と同様何れの症例も低値を示したが、肝炎、胆嚢炎、白血病では高値であった。

## II. 関節リウマチ患者の経口的鉄負荷試験

### 1. 実験対象と実験方法

関節リウマチ16例(男3, 女13)に早朝空腹時還元鉄1gを塩酸リモナーデ30ml. と共に経口投与し、以後1, 2, 4, 6時間目に肘静脈から採血しその血清鉄量を前述の梅本・

山本法乃至石橋法によって測定した。対象として健常成人6例を使用した。

### 2. 実験成績

a) 健常成人の場合: 男4例, 女2例の成績は第7表, 第4図の如くでその平均値は負荷前106r%, 1時間140r%, 2時間185r%, 4時間197r%, 6時間203r%であった。著者の実験では4~6時間目に最高の血清鉄量を示す症例が多かった。

b) リウマチの場合: 関節リウマチ16例につき行った実験の成績を第8表, 第5図に示す。即ち、還元鉄投与后、最高の血清鉄量を示した時間は1時間目が4例, 2時間目4例, 4時間目6例で最も多く、6時間目2例であった。その平均値は投与前62r%, 1時間99r%, 2時間118r%, 4時間123r%, 6時間113r%となり、4時間目に最も高い値を示した。

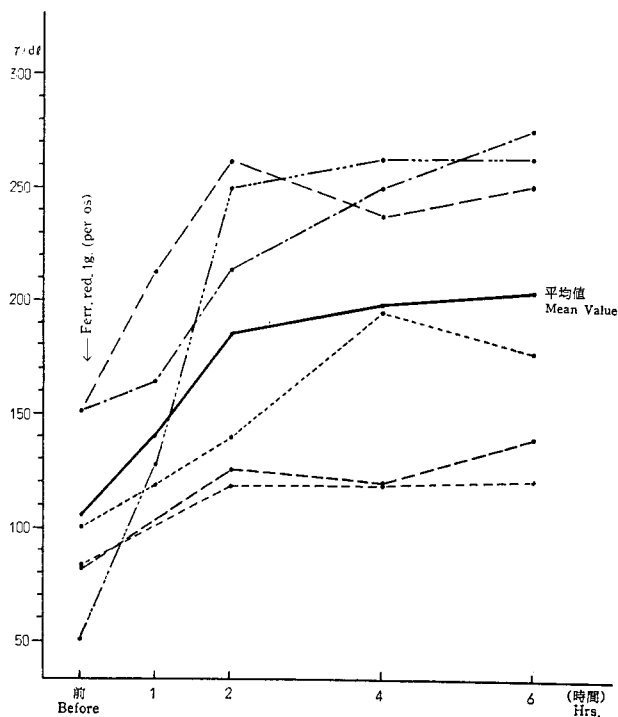
坐骨神経痛2例, 変形性脊椎症3例の成績を第9表, 第6図に示す。その平均値は、投与前99r%, 1時間109r%, 2時間150r%, 4時間141r%, 6時間148r%であった。

c) 2~3内科的疾患々者の場合: 各種貧血症4例(鉤虫症, 胃潰瘍, 出血性貧血, 溶血性貧血, 各1例)慢性腎炎2例, 肝・胆道

第7表 経口的負荷試験(還元鉄1g+塩リモ30cc) 健常成人

症例	性別	前	1	2	4	6時間
1	三谷 女	83	100	118	118	119r/dl.
2	山本 女	82	105	125	119	138
3	牧田 女	150	165	213	250	275
4	安井 女	100	119	138	194	175
5	河田 女	150	213	263	238	250
6	池口 女	69	138	250	263	263
平均		105.6	140	184.5	197	203.3
95%信限		106±36	140±43	185±65	197±64	203±67
		142~70	183~97	250~120	261~133	270~136

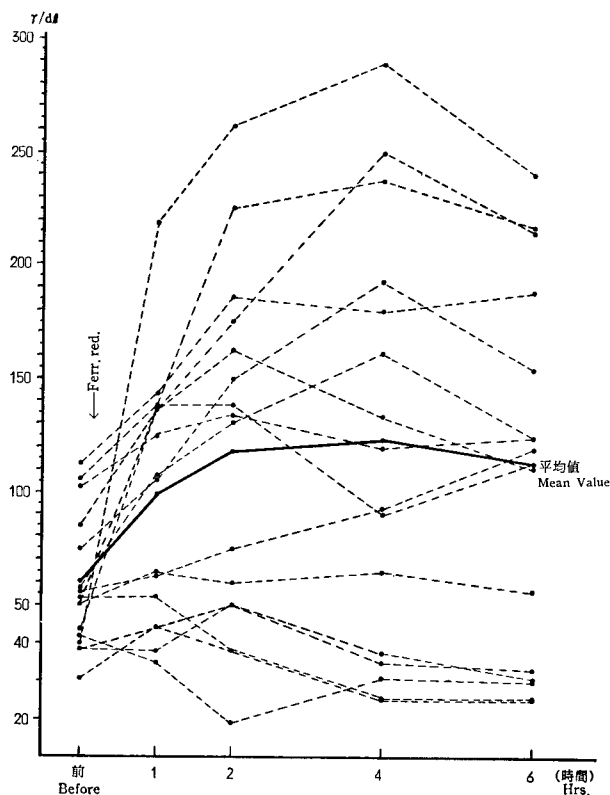
第4図 経口の鉄負荷試験 (還元鉄1g+塩リ30cc) 健常成人 (6例)



第8表 経口の負荷試験 関節リウマチ

症 例	性 別	前	1	2	4	6 時間 γ/dl.	胃 液		
							遊離塩酸	総酸度	判 定
1	小河原 女	31	44	38	25	25	35	60	正酸
2	杉原 女	75	106	150	194	154			
3	妹尾 女	56	63	75	93	119	30	40	正酸
4	片山 女	53	53	38	25	25			
5	松原 女	106	138	225	238	217			
6	古川 女	86	138	138	90	113			
7	平信 女	38	44	50	35	33	0	15	無酸
8	尾島 女	38	38	50	38	31			
9	秋山 女	113	143	185	179	188	55	65	過酸
10	下村 女	50	138	175	250	215	30	50	正酸
11	佐々木 女	40	219	263	288	244	20	35	減酸
12	太田 女	58	105	130	160	125	50	60	過酸
13	山本 女	44	138	163	133	113			
14	田村 男	50	63	58	66	56	20	45	減酸
15	湊 男	43	35	19	31	30	0	5	無酸
16	三浦 男	103	125	134	119	125	50	70	過酸
平 均		61.5	99.4	118.1	122.8	113.2			

第5図 経口的鉄負荷試験 (還元鉄1g+塩リモ30cc) 関節リウマチ (16例)



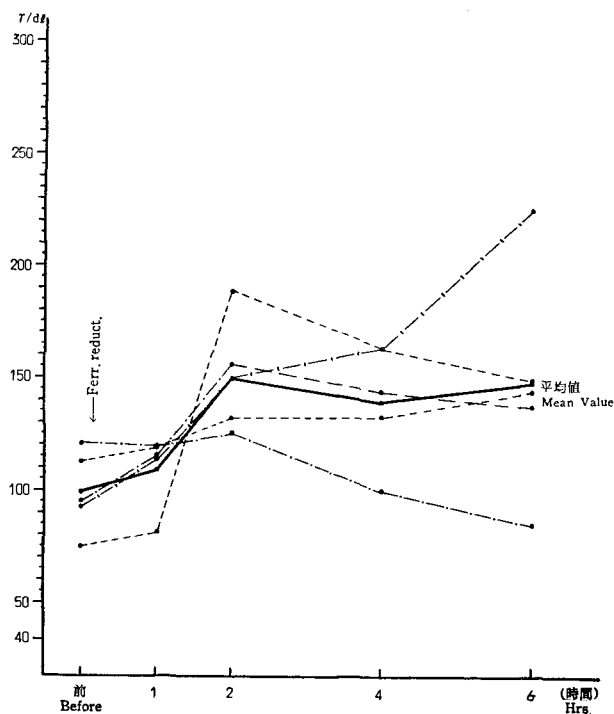
第9表 経口的鉄負荷試験 (還元鉄1g+塩リモ30cc) 腰痛症

症 例	性別	前	1	2	4	6 時間	病 名
1	上野 ♂	120	119	133	133	144r/dl.	変形脊椎症
2	小野 ♂	93	113	150	163	225	変形脊椎症
3	石坂 ♂	113	119	125	100	85	坐骨神経痛
4	米原 ♀	75	81	188	163	150	変形脊椎症
5	土倉 ♀	95	114	156	144	138	坐骨神経痛
平 均		99.2	109	150.4	140.6	148.4	

第10表 貧 血 症

症 例	性別	前	1	2	4	6時間	病 名
1	山本 ♀	33	131	181	231	163r/dl.	出血性貧血
2	山崎 ♀	25	138	313	294	238	鉤虫性貧血
3	吉田 ♀	56	95	108	113	75	溶血性貧血
4	早田 ♂	44	58	193	210	105	胃潰瘍
平 均		37	105.5	199	212	145	

第6図 経口的鉄負荷試験 (還元鉄1g+塩リモ30cc) 腰痛症 (5例)



疾患3例に於いて行った鉄経口的負荷試験の成績は次の通りであった(第10, 11, 12表), (第7, 8図)鉤虫症, 胃潰瘍, 出血性貧血に於いては何れの症例でも2~4時間に於いて最高血清鉄量を示し, 健常成人と全等乃至はそれに勝る鉄の吸収能を認めたが, 溶血性貧血では吸収能は悪かった。更に慢性腎炎の

2例では鉄吸収曲線は殆んど平坦な Curve を示した。肝・胆道疾患の場合は, 負荷前血清鉄量が高かったが, 負荷後の最高血清鉄量は180%以上に達する症例が多かった。

### 3. 小 括

経口的に還元鉄1gを塩酸リモナーデと共に空腹時に負荷した場合, 関節リウマチ患者16

第11表 胆 肝 疾 患

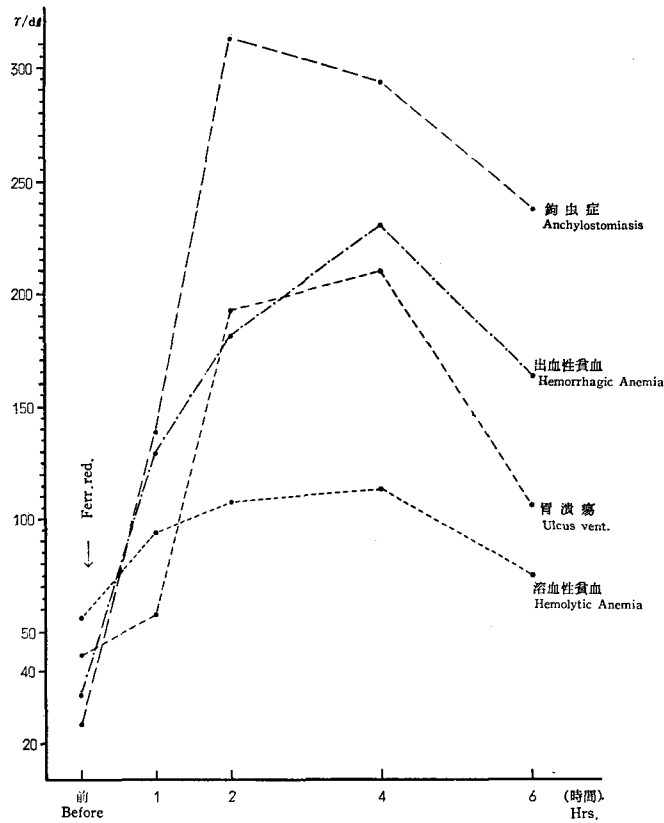
症 例	性別	前	1	2	4	6時間	病 名
1	河 田 ♂	144	163	175	182	188r/dl.	肝 炎
2	岩 山 ♂	175	181	200	200	200	胆 道 炎
3	福 村 ♀	68	69	69	81	84	胆 道 炎

第12表 腎 炎 (慢性)

症 例	性別	前	1	2	4	6時間	病 名
1	井 上 ♂	85	85	85	75	90r/dl.	慢 性 腎 炎
2	三 浦 ♀	20	63	88	75	75	慢 性 腎 炎



第7図 経口的鉄負荷試験 (還元鉄1g+塩リモ30cc) 貧血症 (4例)



例中3例 (18.7%) は鉄投与后著明な血清鉄の上昇 (200r%以上) を来したが、鉄を負荷しても血清鉄は上昇せず、寧ろ低下を思わせる症例が6例 (37.5%) あった。又6例に於いてはその鉄吸収曲線は略々正常のそれに近かったが、残りの1例では鉄投与后6時間の値で漸く119r%に達した。神経痛患者 (坐骨神経痛, 変形性脊椎症) 5例では吸収障害を思わせる坐骨神経痛の1例のほかは (80%), 略々正常の範囲内にあるものと思われた。出血性貧血, 鉤虫症, 胃潰瘍貧血の症例に於いては空腹時血清鉄量は低値であったが、その鉄吸収曲線は健常成人のそれを上廻るのを認めた。慢性腎炎の2例では鉄吸収の障害が推

定される成績<sup>6)</sup>であった。

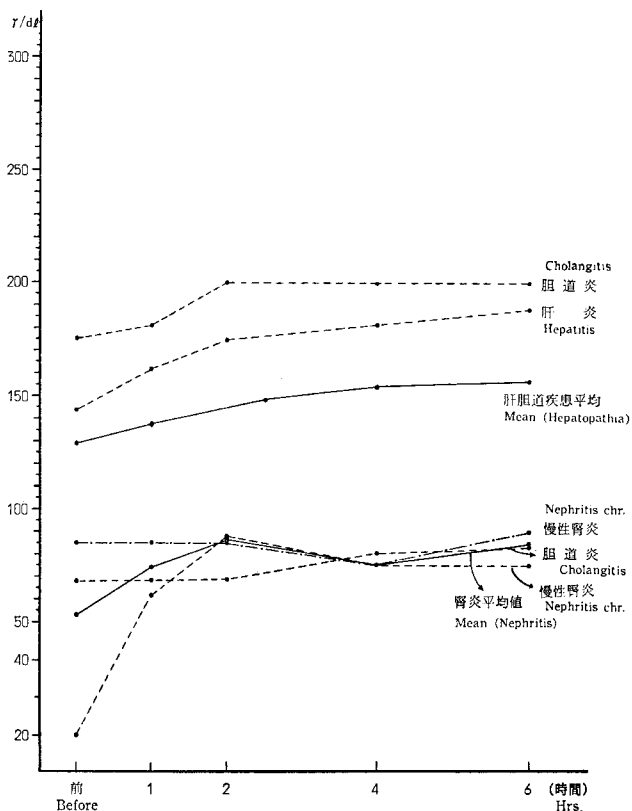
以上の成績は、関節リウマチの一部の症例に於いては鉄吸収の障害があることを推定せしめるものであるが、他方、関節リウマチの一部には代表的な鉄欠乏性貧血と考えられる出血性貧血, 鉄剤投与に反応する鉤虫症貧血の症例と略々同様の鉄吸収曲線を呈するものがあり、関節リウマチの貧血には鉄欠乏に基づく症例も混在することを考えさせるのである。

### Ⅲ 関節リウマチ患者の静脈内鉄負荷試験

#### 1. 実験対象と実験方法

関節リウマチ13例 (男4, 女9) にグルフェリコン (グルコン酸第2鉄水溶液) 5ml,

第 8 図 経口的鉄負荷試験 (還元鉄 1g + 塩り  $\approx$  30cc)  
胆・肝疾患 (3例) 慢性腎炎 (2例)



(10mg) を早朝空腹時に静脈内負荷を行い、注射前、注射后 5 分、及び 120 分の 3 回採血し、夫々の血清鉄量を測定した。血清鉄の測定には梅本・山本法乃至石橋法を用いた。又

Gitlow<sup>37)</sup> に倣い、5 分値と注射前値及び 120 分値との差を夫々増加量、減少量とし、減少量と増加量との比を求めた。更に 2~3 の内科的貧血症患者 8 例についても全様の実験を

第 13 表 静注鉄負荷試験 健康成人

症 例	性別	前	5 分	120分	増加量	減少量	減/増	鉄飽和度	
1	石橋	♂	94	225	175r/dl.	131	50	0.382	41.7%
2	麻田	♂	75	250	150	175	100	0.572	30.0
3	山本	♂	81	450	250	369	200	0.543	18.0
4	牧田	♂	124	301	160	177	141	0.797	41.2
5	苔口	♂	119	266	188	147	78	0.531	44.8
6	稻垣	♂	88	250	170	162	80	0.494	35.2
7	牧田	♂	94	300	200	206	100	0.485	31.4
8	淀瀬	♂	81	257	125	176	132	0.750	31.5
平均			95	287	177	193	110	0.57	34.2
95%信限			95±12 107~83	287±57 344~230	177±30 207~147				

行った。対照として健常男子8例を使用した。

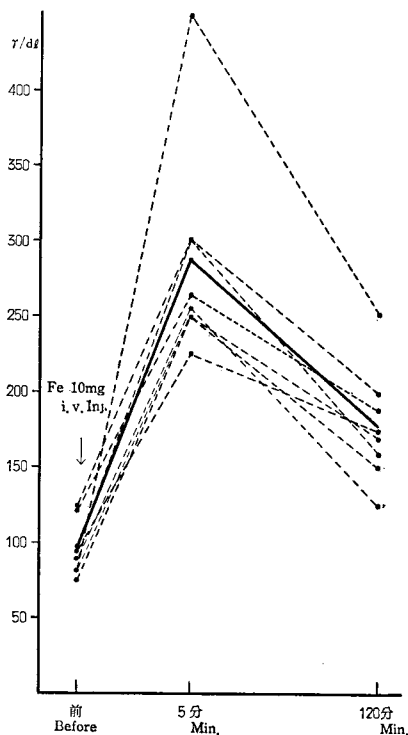
第9図 静注鉄負荷試験 健人(8例)

2. 実験成績

a) 健常成人の場合: 8例について行った成績は第13表, 第9図の如くで, その平均は前95, 5分后287, 120分后177r%, 又減少量と増加量との比は0.57となった。

b) リウマチの場合: (第14表, 第10図).

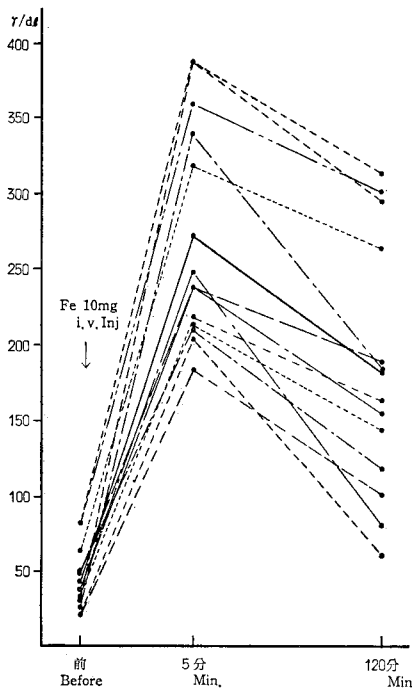
関節リウマチ13例中女9例ではその平均値は前46r%, 5分后299r%, 120分后213r%で, 増加量は253r%, 減少量は86r% 減少量と増加量との比は0.34であった。男4例では平均値でみると, 前35r%, 5分后214r%, 120分后111r%, 増加量は179r%, 減少量103r%となり減少量と増加量との比は0.58となった。関節リウマチ13例の平均値は, 注射前43r%, 5分后273r%, 120分后182r%, 減少量と増加量との比は0.40であった。



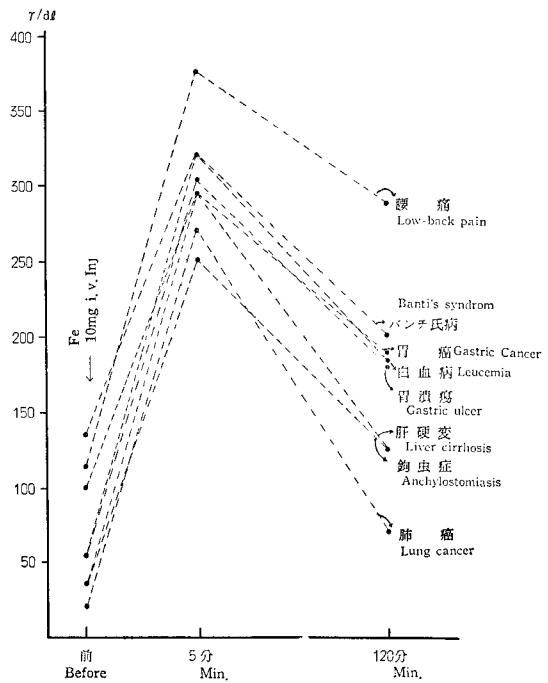
第14表 関節リウマチ

症例	性別	前	5分	120分	増加量	減少量	減少/増加	鉄飽和度
1	古川 女	31	238	188r/dl.	207	50	0.242	13.0%
2	秋山 女	80	360	300	260	60	0.231	22.2
3	松原 女	81	388	294	307	94	0.306	20.8
4	妹尾 女	38	219	163	181	56	0.309	17.4
5	下村 女	63	319	263	256	56	0.211	19.8
6	本田 女	30	388	313	358	75	0.209	7.7
7	倉元 女	25	340	183	315	157	0.499	7.4
8	田中 女	18	203	60	185	143	0.773	8.9
9	柏崎 女	48	238	155	190	83	0.437	20.2
平均		46	299	213	253	86	0.340	15.3
10	湊 男	50	213	144	163	69	0.423	23.5
11	土岐 男	25	248	80	223	168	0.753	10.1
12	芳賀 男	43	210	118	167	92	0.551	20.4
13	平野 男	20	183	100	162	83	0.512	10.9
平均		34.5	213.5	110.5	179	103	0.575	16.2
総平均(♀+♂)		42.5	272.7	181.6	230	91	0.396	15.5

第10図 静注鉄負荷試験 関リ(13例)



第11図 静注鉄負荷試験 各種疾患(8例)



c) 2~3 内科的貧血症患者の場合:

鉤虫症, 胃潰瘍貧血を含む 8 例の成績は第 15 表, 第 11 図の如くであった。

3. 小 括

10mgの鉄の静脈内注射によって, 血清の鉄結合能は十分に飽和されるといわれ, 従って 5 分後の血清鉄量は血清の全鉄結合能をあらわし, 増加量は不飽和鉄結合能, 減少量は組織に運ばれる鉄量を示す(消失速度)もの

と見做されている。<sup>37)</sup>

健常人 8 例の全鉄結合能は 225~450r%, 平均 287r%, 関節リウマチでは 183~388, 平均 273r% となり健常人よりやや低値であったが, 両者間に有意差はなかった ( $F_0=0.1$ ). 注射前の血清鉄量は関節リウマチ 13 例の平均は 43r% で健常人に比し低値であり, その差は有意であった ( $F_0=33.5 > F_{19}^*(0.01) = 8.18$ ). 血清の鉄飽和度は健常人では 18~45% 平均

第 15 表 静注鉄負試験 各種疾患

症 例	性別	病 名	前	5 分	120分	増加量	減少量	減/増
1 山 崎	♀	バンチ氏病	53	320	200r/dl.	267	120	0.450
2 野一色	♂	肺 癌	20	270	70	250	200	0.80
3 山 本	♂	胃 潰 瘍	53	303	180	250	123	0.493
4 米 田	♂	肝 硬 変	100	295	125	195	170	0.873
5 河 原	♂	白 血 病	135	320	183	185	137	0.740
6 松 井	♀	胃 癌	35	295	178	260	117	0.450
7 安 藤	♂	鉤 虫 症	35	250	125	215	125	0.582
8 上 野	♂	腰 痛	113	375	288	262	87	0.332

34%であったが、リウマチ患者では7~24%平均16%で減少していた。全鉄結合能と注射前値との差、即ち不飽和鉄結合能(増加量)は関節リウマチでは健常人にくらべて大であり、減少量(消失速度)は減少しているものが多かった( $F_0=1.0$ )。減少量と増加量との比は、リウマチ患者では平均0.40、健常人では0.57で両者の間に有意差が認められた( $F_0=5.02 > F_{19}^*(0.05)=4.38$ )。

IV 関節リウマチ患者の血清銅量

血清銅の測定並びにその消長を知ること、貧血症その他の疾患の病態生理解明上の手がかりを得るのに役立つことが近来明らかになって来た。<sup>4) 18) 23)</sup> 著者はさきに関節リウマチ患者の血清鉄量の消長を検したが、今回は Diethylthiocarbamate 法<sup>41)</sup>を用い、リウマチ性疾患々者の血清銅の測定を行った。

健常成人30例(男15, 女15)につき測定した早朝空腹時の血清銅量は第12図、第16表の如くで、男15例では70~126r%, 平均89.9±14.8r% (99%信頼限界), 女15例では73~132r%, 平均99.9±12.6r% (全上) で女子の方がやゝ高値を示したが検定して性差を証明出来なかった( $F_0=2.34 < F_{18}^*(0.05)=4.20$ )ので総数30例につき99%の信頼限界と、5%棄却限界を求めると、夫々86~104r%, 57~133r%となった。慢性関節リウマチ患者17例(男5, 女12)では77~222r%, 平均136±17r% (95%信頼限界)となったが、健常成人の5%棄却限界の上限を越えるものが10例(59%)あった。(第17表、第12図)。第18表の如く坐骨神経痛、変形性脊椎症等では13例の血清銅量は67~140r%, 平均106±12r% (95%信頼限界)で、1例のみが健常成人の

5%棄却限界の上限を越え、他の12例(92%)は正常の範囲内にあった。即ち、関節リウマチではその過半数に血清銅量の増加が証明出来た。

第16表 血清銅量 健常成人

男 子			女 子		
		r/dl.			r/dl.
1	山 根	123	1	石 井	85
2	平 田	70	2	田 中	76
3	仲 原	100	3	中 島	96
4	長谷川	90	4	塚 田	115
5	安 井	85	5	河 田	94
6	淀 瀬	94	6	戸 田	103
7	麻 田	70	7	中 井	98
8	坂 上	91	8	尾 島	108
9	三 谷	76	9	鳥 飼	88
10	牧 田	70	10	葛 間	101
11	麻 田	76	11	田 村	123
12	山 本	81	12	山 本	73
13	音 田	120	13	山 下	91
14	伊 東	76	14	松 尾	115
15	長谷川	126	15	浜 垣	132
99%信限 89.9±14.8			99.9±12.6		

第 17 表 血清銅量 関節リウマチ

症 例	性別	r/dl.
1	福 井	♂ 165
2	古 沢	♂ 147
3	山 本	♂ 98
4	向 井	♂ 123
5	頼 信	♂ 135
6	大 西	♀ 149
7	森 下	♀ 145
8	林	♀ 140
9	杉 原	♀ 154
10	丁 田	♀ 77
11	保 山	♀ 152
12	今 田	♀ 222
13	尾 原	♀ 147
14	松 本	♀ 101
15	河 崎	♀ 115
16	藤 本	♀ 115
17	浜 田	♀ 129
95%信限		136.1±17

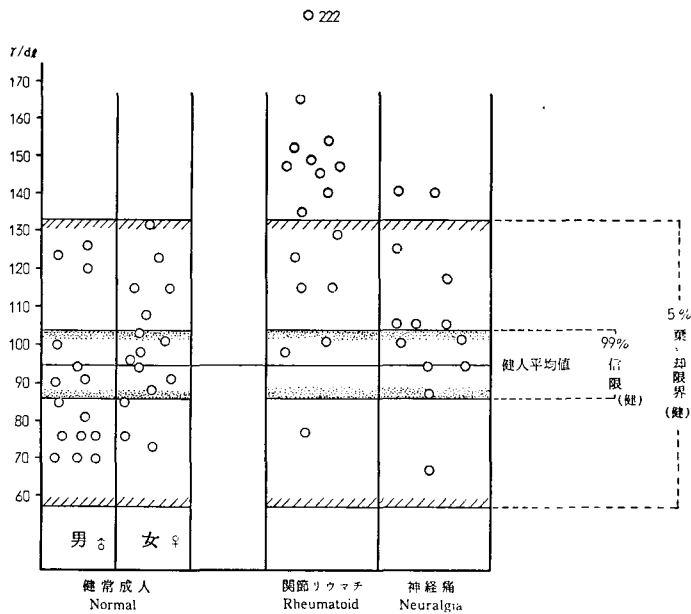
V. 考 察

リウマチの病因については、現在種々論議せられているが、<sup>20)21)24)29)</sup>体質、遺伝、環境内分泌やアレルギー的機序<sup>32)</sup>等が考慮せられ、また或る種の感染が重要な役割を演じているであろうことは、多数の学者の認めているところである。慢性多発性関節リウマチ患者に認められる貧血は、一般成書<sup>21)22)</sup>によれば感染性貧血として取扱われているが、輸血や鉄剤の投与に抵抗するとしてその病態成因の複雑性が述べられていることは既述の如くであり、著者も日常経験しているところ

第 18 表 神 經 痛

症 例	性別	r/dl.
1	♂	140
2	♂	125
3	♂	140
4	♂	105
5	♀	105
6	♂	105
7	♂	86
8	♂	94
9	♀	67
10	♂	101
11	♀	100
12	♀	94
13	♂	117
95%信限		106±12.4

第 12 図 血 清 銅 量



である。

著者の測定によれば、慢性多発性関節リウマチ患者に於ける血清鉄量は、健常人に比し低値を示した<sup>34)</sup>が、坐骨神経痛、変形性脊椎症、五十肩等のそれは健常人と略々同値で、加藤の報告<sup>7)</sup>と一致した。

関節リウマチの多数の症例に胃液酸度の低酸乃至無酸のものがみられることは、<sup>29)</sup>著者も第1報で述べたところであるので、著者は鉄の経口的投与試験の際、塩酸リモナーゼの同時服用を行ったが、関節リウマチに於いては16例中6例(38%)に鉄の吸収曲線の平坦

なものがみられた。鉄の消化管からの吸収については、胃液酸度乃至消化酵素との関係が考えられるのであるが、関節リウマチ患者では胃液酸度の無酸の者に必ずしも貧血が高度であるとは限らず、<sup>26)</sup> <sup>28)</sup> リウマチ貧血で鉄の吸収が障害されるのは胃液の低酸乃至無酸のためと考えるよりも寧ろ、中尾<sup>31)</sup>の述べる如く、胃乃至腸管粘膜の病変<sup>24)</sup> <sup>26)</sup>によるものと想定したい。他方、鉄の吸収が時間的に遅れていたけれども、その吸収曲線は健常成人以上に上昇し、消化性潰瘍や鉤虫症例（著者実験）と略々同様の血清鉄量の上昇を示す症例もあった。鉄吸収曲線を規正する因子として胃液酸度の外に体内での鉄の需要が挙げられるが、生体内に於ける需要の著しい折には吸収された鉄は速かに必要とする部位に移動する筈であるから、鉄吸収曲線のみから吸収の良否を軽々しく判断することは慎まねばならないけれども、鉄吸収曲線が正常人より高い値を示す場合には、鉄吸収の著しい亢進があるものとするのが妥当と思われる<sup>73)</sup>。即ち、関節リウマチ患者の大多数には Jeffrey<sup>8)</sup>も報告している如く、鉄吸収の障害があることが知られたが、他方、リウマチ貧血には鉄欠乏に基づく症例も混在することがわかった。

鉄の静脈内負荷試験に於いて、関節リウマチ患者では、健常成人にくらべ消失速度（減少量）の減少している症例が多かったこと減少量/増加量の小であったことは、負荷された鉄の組織への移動が障害されていることを示すもの<sup>13)</sup>と思われる。

又、関節リウマチ患者では、健常成人にくらべて血清銅量は高値を示した。

関節リウマチ患者の貧血には上述の如く血清鉄量の低値と血清銅量の高値が認められたが、Heilmeyer<sup>14)</sup>によればこの所見は感染の機構を想定せしめるといふ。Laurell, Cartwright 及び Wintrobe<sup>14)</sup>によると感染性疾患の際、鉄結合能は減少するがその程度は軽く、低血清鉄症をこれのみで説明することは困難であるという。大島教授等<sup>34)</sup>は関節リウマチ患者に総鉄結合能の減少を認めている。著者の実験でも関節リウマチの血清総鉄結合能の減少している症例が多かった。

慢性関節リウマチに Dysproteinämie の存在することは、Wuhrmann,<sup>16)</sup> 増田<sup>17)</sup>等の報告によっても明らかであり、Riva<sup>15)</sup>はその分類による Dysproteinämie Typ III に属するものが最も多く、次いで Typ I 及び Typ I~III であったという。Gibson<sup>29)</sup>はリウマチ患者の血清・Globulin 分劃の増加していることはその本態は尚不明である抗元（必ずしも感染性のものと限らぬ）に対する抗体産生の証拠であり、かゝる抗体が生体に不利に働らくのであろうと述べている。同僚石橋<sup>33)</sup>の研索でも又第1報に述べた著者の成績でも、慢性関節リウマチに於いては、Albumin 分劃、 $\beta$ -Globulin 分劃の減少、 $\alpha_2$ -Globulin 分劃、 $\gamma$ -Globulin 分劃の増加が認められた。この所見は Wallis,<sup>25)</sup> Levin and Oberholzer<sup>40)</sup>の報告と一致する。血清中の鉄は血清蛋白分層の  $\beta$ -分劃に結合していることは周知のところであり（Riva,<sup>15)</sup> 石橋<sup>11)</sup>）、血漿中の銅は7%が遊離して存在するのみで他の93%は蛋白と結合している（Coeruloplasmin）といわれ、この Coeruloplasmin が  $\alpha_2$ -Globulin 分劃に他ならぬと考えられている

(E. J. Underwood)<sup>27)</sup>. 上述の成績からすれば、慢性関節リウマチに低血清鉄症並びに高血清銅症を認めたこと、又血清の鉄飽和度の低かったことの一因に *Dysproteinämie* が関係しているであろうことは理解出来るところである。

感染症の場合、網内系に鉄が抑留せられ、<sup>35)</sup> ヘモグロビン合成への鉄利用の障碍が存在することは Wintrobe 等によって証明せられているところであり、Pratt, Johnson<sup>19)</sup> はリウマチ患者骨髄の鉄含有量が5例中の4例に増加していたことを述べている。

次に鉄代謝と肝臓とが密接な関連を有することは周知であるが、関節リウマチ患者の過半数に肝機能障碍を認めうることを著者は第1報に於いて述べた。

以上、慢性多発性関節リウマチ貧血患者に低血清鉄症並びに高血清銅症の見られる成因について考察したが、リウマチの貧血は恐らくは慢性炎症に基づく *Dysproteinämie*, 肝機能障碍、網内系の機能変調等による生体内の鉄の動員の障碍、腸管からの鉄の吸収障碍等、複雑な因子によって将来せられるものと

考えられる。

## VI. 結 論

著者は慢性多発性関節リウマチ患者33例、各種神経痛患者15例、対照として健常成人28例、各種貧血症11例、その他6例、総計93例の血清鉄量の消長を検し次の結論を得た。

1. 関節リウマチ患者の血清鉄量は健常成人にくらべ低値である。
2. 関節リウマチ患者の鉄経口負荷試験による鉄吸収曲線は低く、鉄吸収の障碍を思わせる症例もあったが、一部には鉄欠乏性貧血症と略々同様の吸収曲線を呈する症例もあった。
3. 関節リウマチ患者の鉄静脈内負荷試験の成績から、生体内での鉄の動員の障碍があることが推定された。
4. 関節リウマチ患者の血清銅量は高値を示した。

本報告の要旨は昭和33年6月29日、第2回日本リウマチ協会総会の席上で発表した。

擧筆するに臨み、終始、御指導御鞭撻を賜わり、御校閲を戴いた恩師森永教授に深甚なる謝意を表する。

## 主 要 文 献

1. 岸田専蔵：岡大温研報，(16)，19，昭31.
2. S. Umemoto and Y. Yamamoto: Bull. Chem. Soc. Japan, 31 (1), 1, 1958.
3. 石橋丸応：医学と生物学，45 (4)，137，昭32.，岡大温研報，(22)，37，昭33.
4. L. Heilmeyer und K. Plötner: Das Serumeisen und Eisenmangelkrankheit, 1937.
5. 坂倉重平：東京医会誌，54 (1)，35，昭15.
6. 宮崎隆次：千葉医会誌，31 (6)，904，昭31.
7. 加藤浩志：温研紀要，9 (1)，48，昭32.
8. M. R. Jeffrey: Blood, 8 (6)，502，1953.
9. 青木秀，藤内奈良雄，加藤浩志：臨牀内科小児科，11 (2)，109，昭31.
10. 柴房光：新潟医学会雑誌，72 (2)，174，昭33.



11. 石橋丸応: 医学と生物学, 44 (3), 104, 昭32., 岡大温研報, (22), 37, 昭33.
  12. 岩淵耕: 新潟医学会誌, 72 (4), 386, 昭33.
  13. 水田勝: 岡山医学会誌, 68 (10), 1585, 昭31.
  14. L. Heilmeyer und H. Begemann: Blut und Blutkrankheiten, 1951.
  15. G. Riva: Das Serumeiweissbild, 1957.
  16. F. Wuhrmann und Ch. Wunderly: Die Bluteiweisskörper des Menschen, 1952.
  17. 増田昇: 臨牀内科小児科, 12 (7), 671, 昭32.
  18. 伊藤宗元: 日内会誌, 43 (4), 215, 昭29.
  19. P. T. Pratt and M. E. Johnson: A. M. A. Arch. Int. Med., 93 (5), 725, 1954.
  20. G. D. Kersley: The Rheumatic Diseases, 37, 1950.
  21. R. L. Cecil: Cecil & Loeb's Textbook of Internal Medicine, 1325, 1951.
  22. M. Michael, Jr.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 483, 1952.
  23. Bodansky & Bodansky: Biochemistry of Disease, 1952.
  24. Comroe's Arthritis and Allied Conditions: 1953.
  25. A. D. Wallis: Ann. Int. Med., 32, 63, 1950.
  26. C. L. Short, W. Bauer and W. E. Reynolds: Rheumatoid Arthritis, 286~361, 1957.
  27. E. J. Underwood: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 74, 1957.
  28. D. H. Collins: Lancet, ii, 548, 1935.
  29. W. S. C. Copeman: Textbook of the Rheumatic Diseases, 1955.
  30. 福島寛四・千田信行: 血液学討議会報告, 2 輯, 1, 1949.
  31. 中尾喜久: 全上, 27, 1949.
  32. 岡林篤: 診療, 6 (9) 711, 昭28.
  33. 石橋丸応: 岡大温研報, (24), 54, 昭34.
  34. 大島良雄外10名: 最新医学, 12 (3), 99, 昭32.
  35. 三方一沢: 日内会誌, 41 (9), 535, 昭27.
  36. L. Heilmeyer & H. Koch: Heilmeyer & Begemann; Blut und Blutkrankheiten. 239, 1951.
  37. S. E. Gitlow and M. R. Beyers: J. Lab. Clin. Med., 39 (3), 337, 1952.
  38. 増山元三郎: 少数例の纏め方と実験計画の立て方, 昭24.
  39. 高橋晁正, 土肥一郎: 推計学入門, 1951.
  40. B. Levin & V. G. Oberholzer: A. J. Clin. Pathol., 23, 205, 1953.
  41. 吉川春寿: 臨牀医化学実験篇, 協同医書出版 昭24.
-

## Clinical Studies on Anemia in Rheumatoid Arthritis (II)

Yasuhisa YAMAMOTO

Division of Internal Medicine, Balneological Institute,  
Okayama University

(Director: Prof. Hiroshi MORINAGA)

**II. Iron Metabolism**

## 1. The serum iron:

The serum iron was estimated by the method of Umemoto and Yamamoto (by means of o-nitroso resorcinmonomethylether)

The average serum iron level of 33 cases with rheumatoid arthritis was 47 $\gamma$ /100 ml., and in 27 of 33 cases (82%) the serum iron levels were shown to be below the lower limit of the normal range (5% rejection limit: 54-141 $\gamma$ /100 ml.), but the concentrations of serum iron of neuralgias (degenerative Spondylosis, sciatica and painful shoulder) were mostly within the normal range.

## 2. Iron absorption:

To investigate the possible role of poor absorption in preventing a response to oral iron therapy, the changes in serum iron were followed after a test of iron by mouth in 16 cases with rheumatoid arthritis. The test dose was 1 gm. of reduced iron given with 30 ml. of lemonade-pepsin solution to preserve the iron in the ferrous state and obviate the effects of possible achlorhydria in rheumatoid patients. The results may be grouped under three headings:

- a) Large rise in serum iron: good adsorption. Three cases (19%) showed a very large rise in serum iron after the test dose, which is similar to simple iron-deficiency anemia.
- b) Slight rise in serum iron: presumed poor absorption. Six cases (38%) showed a very small or negligible rise after the test dose, so that at its peak the serum iron was below the normal range.
- c) In the remaining 7 cases, a maximal rise in serum iron after the test dose was within the normal range.

## 3. The iron-binding capacity of the serum:

The iron-binding capacity of the serum was estimated by means of intravenous injection of Gluferricon (Fe content: 10 mg.).

The mean total iron-binding capacity of the serum in the present 13 cases with rheumatoid arthritis was 273 $\gamma$ /100ml., virtually the same as the normal figure (287 $\gamma$ /100 ml.). The degree of saturation of the iron-binding protein with iron was found to lie between 18 and 45% (average: 34%) in control subjects and between 7 and 24% (average: 16%) in rheumatoid patients.

## 4. The serum copper:

The serum copper was estimated by means of diethyldithiocarbamate in rheumatoid arthritis with the following results.

Healthy subjects: men (15 cases): mean  $89.9 \pm 14.8\gamma/100$  ml., women (15 cases): mean  $99.9 \pm 12.6\gamma/100$  ml. There is no significant difference between the two. In 10 of 17 cases (57%) with rheumatoid arthritis, the serum copper levels were shown to be above the upper limit of the normal range (57-138 $\gamma/100$  ml. ... 5% rejection limit), neuralgias were mostly (92%) within the normal range.

The results of investigations upon alternations in iron metabolism of rheumatoid anemia are reported.

1. The serum iron concentration was usually reduced.
  2. The intestinal absorption of iron after a single dose of 1 gm. of reduced iron was variable. Strong presumptive evidence of impaired absorption was recognised in many cases, but some cases gave the excellent absorption. From these results, it seems that simple iron deficiency exist in some anemic cases of rheumatoid arthritis.
  3. The total iron-binding capacity of the serum was slightly reduced.
  4. The degree of Saturation of iron-binding protein with iron was below normal.
  5. The serum copper concentration was usually elevated.
-