

静脈内に導入された鉄の代謝に関する研究

第 3 編

Phenylhydrazin 貧血家兎に対する各種鉄剤静脈内注入の 影響する肝カタラーゼ活性に関する研究

岡山大学医学部病理学教室 (指導: 妹尾左知丸教授)

小 河 博 之

〔昭和 34 年 6 月 3 日受稿〕

緒 言

第 2 編¹⁾に於て著者は Phenylhydrazin 貧血家兎に対して種々の鉄剤を静脈内に注入し hemosiderosis の状態を観察し之が或種の鉄剤, S. I. C. 及び Ferritrat によつて著しい病変の恢復が認められることを報告したが, 此のことは新しい鉄の静脈内導入によつて組織に沈着して殆ど Hb 合成その他に向つて効かなくなつた Fe が再び活発に利用されるようになることを示すものであつた. その機構は現在尚不明であるが本編に於てはかかる鉄の生理的代謝過程への再導入の機構の一端を知るために肝の hemosiderosis の像と比較検討を加えつつ肝カタラーゼ活性を種々の鉄剤を投与しつつ追及した結果について述べる.

実験材及び実験方法

実験動物としては成熟した 2 kg 前後の健康雄性家兎 14 羽を約 1 週間準備飼育した後使用した. 此の中 2 羽は対照として無処置のまま放置し, 他の 6 群には Phenylhydrazin (以下フェと略)の注射を行つた.

家兎にフェ貧血を起させる為には上述の健康雄性家兎に体重対 kg 当りフェ 0.01 cc を家兎の背部皮下に 1 回注射し, 1 週間後にその貧血状態が最高となる頃より使用に供した. 実験に使用したフェは市販の塩酸フェを任意量試験管にとり蒸留水を加えて之に苛性カリ数粒を投じ, 静かに攪拌すると黄色透明油状のフェがその上層に分離する. 之をそのまま使用した.

注射に用いた鉄剤は S. I. C., Ferritrat, Ferrobalt, Gelatin iron 及び Gluferricon であり, 之等の溶液の 1 cc 中には 0.5 mg の Fe を含む様に調整した (第

1 編参照²⁾). フェ注射家兎の 1 群 2 羽はそのままとし, 上記鉄剤を夫々 0.5 mg 宛毎日繰返し 15 日間続けて静注したものと, 1 回 10 mg を 1 週間置きに 2 回静注したものと 3 群に分けた.

鉄剤投与はフェ注射 7 日目から静脈内注入を初めた. 0.5 mg の連日投与は 15 日間続け, 10 mg を 1 週間の間隔をおいて 2 回投与した群と共に実験終了後断頭屠殺し, 肝のカタラーゼ活性を調べた.

カタラーゼ活性の測定は Bonichsen, Chance 及び Theorell 等³⁾による迅速法を少し変えて用いた. 即ち基質として 2 cc 0.25 モル H₂O₂ を 50 cc の 0.01 モル磷酸緩衝液 (pH. 7.0) に加えたものを用い, 上記各動物の肝 100 mg をトーションバランスで正確に秤量した後 5 cc の 0.01 モル磷酸緩衝液 (pH 7.0) と共にホモジネートし 0°C 3,000 回転 5 分後此の上清の 0.2 cc をカタラーゼ溶液として用いた. 之を上記の基質と混合, 反応開始直後, 1 分後, 2 分後及び 3 分後にその 2 cc を夫々ピペットにとり 2% H₂SO₄ 2 cc を入れたビーカーに移して反応を停止, 溶液中の残留 H₂O₂ 濃度を 0.01 N の KMnO₄ で滴定する. ここにカタラーゼ活性値 k は $k = \frac{1}{t} \log \frac{x_0}{x}$ で示される.

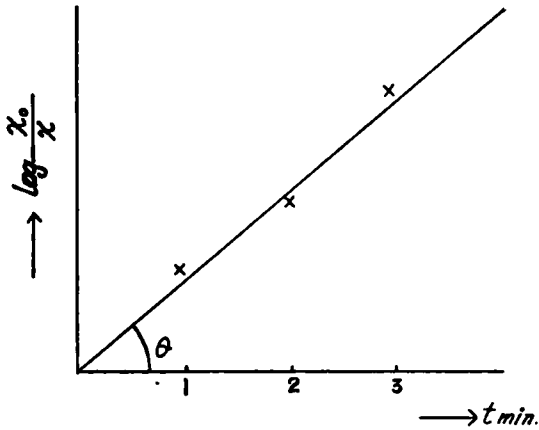
但し $\begin{cases} x_0: \text{反応開始直後の H}_2\text{O}_2 \text{ 濃度} \\ x: t \text{ 時間後の H}_2\text{O}_2 \text{ 濃度} \\ t: \text{反応時間} \end{cases}$

を示す. 縦軸に $\log \frac{x_0}{x}$ を, 横軸に t をとると測定値は図 1 に示される通りほぼ直線状になる. 此の三点を連ねる直線と横軸とのなす角を θ とすれば上の式より

$$\theta = \tan^{-1} k$$

なる関係式が成立する. 此の θ を以てカタラー

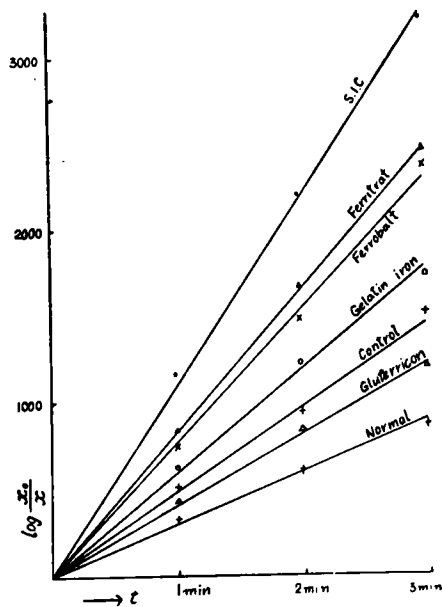
図 1



カタラーゼ活性計算法
 $\theta = \tan^{-1} k$
 θ : カタラーゼ活性指数
 k : カタラーゼ活性
 $k = \frac{1}{t} \log \frac{x_0}{x}$
 x_0 : 反応開始直後の H_2O_2 濃度
 x : t 時間の H_2O_2 濃度
 t : 反応時間
 ゼ活性値を示した。

実験結果

フェ貧血家兎に種々の鉄剤を比較的少量即ち 0.5 mg 宛連日静脈内注入し、15日後の肝カタラーゼ活性
 図2 フェ貧血家兎に対する各種鉄剤 0.5 mg 宛連日静注15日後屠殺による肝カタラーゼ活性。



$k = \frac{1}{t} \log \frac{x_0}{x}$
 x_0 : 反応開始直後の H_2O_2 濃度
 x : t 時間後の H_2O_2 濃度

ゼ活性を測定した結果は図2に示される通りであるが、此の関係を更に判りやすくする為 $\tan^{-1} k$ で示せば図3の様になる。即ち S.I.C., Ferritrat, Ferrobalt, Gelatin iron, Gluferricon, Control の順となる。更に多量即ち一度に 10 mg を1週間置きに2回注射した場合には肝カタラーゼ活性値は図4, 図5に示される様に各種鉄剤の間に著しい差異が認められなかつた。

図3 図2に於て得られたカタラーゼ活性を $\theta = \tan^{-1} k$ で活性値を比較したもの

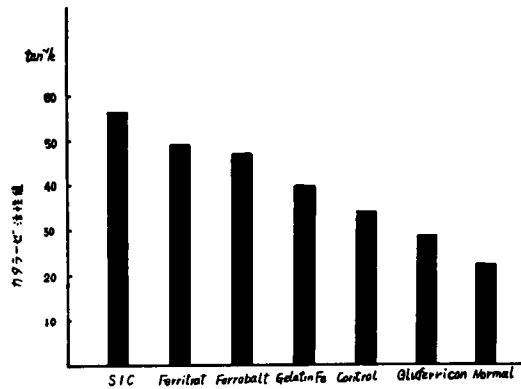
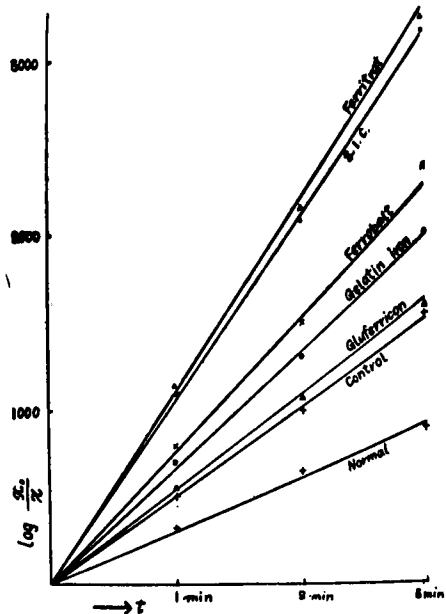
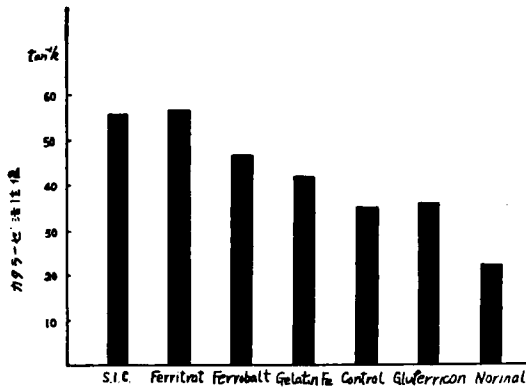


図4 フェ貧血家兎に対する各種鉄剤1週1回 10 mg 宛2回静脈内注入後屠殺による肝カタラーゼ活性



$k = \frac{1}{t} \log \frac{x_0}{x}$
 x_0 : 反応開始直後の H_2O_2 濃度
 x : t 時間後の H_2O_2 濃度

図5 図4に於て得られたカタラーゼ活性を $\theta = \tan^{-1}k$ で活性値を比較したもの



考 按

以上の実験結果よりフェ貧血家兎に種々の鉄剤を静注した場合その肝カタラーゼ活性に及ぼす影響はコロイドの形で投与されたものが一般に優れており、就中 S. I. C.、即ち同種血清蛋白を保護コロイドとして用いたコロイド鉄（平均300~400 Å）の場合最も著明なカタラーゼ活性の上昇を見た。かかる傾向は前編の hemosiderosis の恢復に及ぼす効果と略々一致する傾向であり、此の事から考えてカタラーゼ活性を以て一応鉄が代謝回転に導入される指標とする事が出来る様に思われる。此の様な効果は比較的少量の鉄を頻回静脈内に注入した場合に著明に認められるが多量を一時に静脈内注入した場合には同量以上の鉄を与えても遙かに効果は劣るものである。静注後鉄が一度網内系を通して処理される事即ち第1編²⁾に於て著者が述べた様に墨汁填塞例に於ては S. I. C. 注入後も網赤血球成熟は起らず、更に Fe⁵⁹を用いた実験⁴⁾に於ても Hb への移行が墨汁填塞例に遅延した事等から考えて多量の鉄剤を一時に静注する事はコロイド鉄で以て網内系を填塞する如き現象を生ずるものと解される。此の事は鉄の静脈内投与にあつてその製剤の質のみならず使用量に充

参 考 文 献

1) 小河博之：静脈内に導入された鉄の代謝に関する研究，第2編。Phenylhydrazin 貧血家兎に於ける各種鉄剤静脈内注入後貧血恢復効果，並びに hemosiderosis に対する影響について。岡山医学会雑誌。印刷中。
 2) 小河博之：静脈内に導入された鉄の代謝に関する研究，第1編。三価鉄静脈内注入後の網赤血

分の注意が払われねばならない事を示している。即ち一度に多量を与えても鉄はそれ程効果的に利用されるものではない。又本実験の結果から考えて hemosiderosis の恢復（即ち hemosiderin の減少）が S. I. C. 又は Ferritrat の静注によつて惹起され、それと共に臓器の Ferritin 鉄の増加及びカタラーゼ活性の恢復、Hb の増加が認められる事は組織内に沈着して殆ど利用されなくなつた hemosiderin が三価の容易に Fe⁺⁺⁺ を分離する鉄の導入によつて新しく生理的な代謝過程へ向つて動員され酵素系への移行を誘起する効果をもつものである事がほぼ確定的に証明せられたものと考えられる。

結 論

フェ貧血家兎に種々の鉄剤を連日 0.5 mg 宛15日間静注した後肝カタラーゼ活性を比較した結果では S. I. C. に最も著明な活性の亢進を認め、Ferritrat、Ferrobalt 之につき Gelatin iron では僅かに亢進が認められ Gluferricon では全く此の様な作用のない事が明かにされた。然し1回 10 mg の Fe を1週置きに2回注射したものでは著しく減弱する。之等の結果を前編の hemosiderosis の恢復状態と比較し又 S. I. C. その他の Hb 合成促進作用と比較して著者は Fe⁺⁺⁺ を容易に分離するコロイドの形で少量宛連日投与を行う時は hemosiderin は徐々に正常の鉄代謝回転に入り酵素活性、Hb 量の増量と共に、hemosiderosis を恢復せしめる可能性のある事を示唆した。

本研究の一部は第47回日本病理学会総会に於て報告した。

稿を終るに臨み終始御懇切なる御指導と御校閲を賜つた恩師妹尾左知丸教授に深謝し、又実験に當つて種々御教示御尽力戴いた小田琢三助教授、栗井通泰講師に厚く感謝の意を表したい。

球の生体内に於ける成熟現象について、特に瀉血貧血に於ける serum iron colloid の作用。岡山医学会雑誌。71巻、9号の1。
 3) Bonnichsen, R. K., Chance, B., Theorell, H. : Acta Chem. Scand. 1, 42, 1947.
 4) 小林淳一：生体に於ける鉄の利用に関する実験的研究，第4報。岡山医学会雑誌，71巻，2の

2号, 昭34.

5) Awai, M. : Pathophysiological studies on fer-

ric iron. Part 4. Act. Med. Okayama Vol.

12, No. 4, 1958.

Studies on the Metabolism of Ferric Iron Instilled into Vein
Part 3. The Liver Catalase Activities under the Influences
of Various Iron Compounds instilled into the vein of
Phenylhydrazin Anemic Rabbits

By

Hiroyuki OGO

Department of Pathology Okayama University School
(Director : Prof. Satimaru Seno)

The estimation for the catalase activity has been carried out in the liver of the anemic rabbits mentioned in Part 2. The purpose of the present study is to see whether or not any changes are brought about by the iron instillation in the iron containing enzymes other than Hb. As the result, in the animals given a daily injection of 0.5 mg of such compounds, it has been found that serum iron colloid (S. I. C.) accelerates the activity of the liver catalase most markedly, and the grades of the rise in the catalase activity grow poorer in the descending order of ferrobalt, gelatin iron, and gluferricon. However, when a large dose is injected at one time, irrespective of which compound is used, no change occurs in the catalase activity of the liver, in a strange contrast to the control. This fact indicates that Fe^{+++} , when instilled into vein in a certain fixed form in a small dose at a time, readily enters into the normal metabolic cycle, but it will have hardly any enhancing effect when the same is administered in a large dose at one time, i. e. in the excess of the optimal amount
