

鉤虫症の鉄代謝に関する研究

第 1 編

鉤虫症の臓器非ヘミン鉄量に関する実験的研究

(本論文の要旨は第25回日本寄生虫学会総会に於て発表した)

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

専攻生 中 塚 銀 太

[昭和33年4月24日受稿]

内 容 目 次

第1章 緒 論
第2章 実験材料並びに実験方法
第3章 実験成績
第1節 正常犬
第2節 瀉血貧血犬

第3節 実験的鉤虫感染犬
第1項 高度感染群
第2項 軽度感染群
第4章 総括並びに考按
第5章 結 論

第1章 緒 論

鉤虫症を臨床面からみた場合、その最も目立つ症状は貧血で、他の諸症状も多くはこれに由来することは、広く知られている所である。本邦に於ては、臨床医が貧血患者而もその大部分を占める低色素性貧血をみた際、決して鉤虫症をゆるがせに出来ないのが現状である。近時優秀な駆虫薬の発達と、改良された鉄剤の普及とにより、本症の治療は比較的容易になった。然しながら、騒つて本症貧血の成因乃至本態に関しては、幾多先人の業績により漸次明かにされてきたとはいえ、尚若干の問題を有するものである。即ち失血説³⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾、栄養障礙説及び中毒説としての溶血説²⁹⁾と骨髓障礙説³⁰⁾⁶⁹⁾等が提唱された。北山前教授は出血による失血と、催貧血性物質の骨髓への影響を強調された。教室内藤⁵²⁾は催貧血性物質による骨髓内血球抑留 (Knochenmarkssperre) を認め、更に藤田¹²⁾は動脈系の収縮をもつてその機転とした。

以上の諸説の中で、溶血説には難点があるが、他は夫々主因となり或は副因となつて貧血が発生するといわれてきた。所で低色素性貧血に属する本症貧血は当然鉄代謝の面からも追究するべきであるが、本症に於ける血清鉄量については先づ坂倉⁶⁴⁾、河野³¹⁾、三浦⁴⁴⁾等によりその減少が報告された。次いで福島

千田等¹³⁾、中尾⁵²⁾、教室米谷⁴⁵⁾等は単なる出血を以てしては本症の血清鉄量低下、貧血発生を説明し難いことを述べて注目をひいた。福島等は結論として、鉤虫性貧血の本態は鉄欠乏にあり、鉄欠乏は出血、鉄吸収障礙及鉄動員障礙によつて招来されるとした。教室米谷⁴⁵⁾は更に一步をすすめて、催貧血性物質を含む本症血清は網内系機能健全な家兎に鉄動員障礙を起して血清鉄減少と貯蔵鉄増加とを来すことを実験的に証明し、鉄代謝に及ぼす影響も一種の中毒作用とみて、広義の中毒説の立場をとつている。福島等は鉄動員障礙を述べるも貯蔵鉄量の測定なく、米谷は家兎臓器について貯蔵鉄を染色法と比較定量法によつて観察している。そこで私は更に正確で、比較に便利な化学的定量法で先づ実験的鉤虫症そのものについて貯蔵鉄量の測定を行い、鉄動員障礙の根拠を明かにし、ひいては本症貧血の本態乃至成因の究明を試みようとした。元々非ヘミン鉄は1937年 Heilmeyer u. Ploetner¹⁸⁾の業績により長足の進歩を遂げた血清鉄を除いて生化学上の盲点とされていた。その測定法には染色による観察、結晶計算定による比較定量法及び免疫化学的方法があつた。最近中島⁵⁴⁾、米山・紺野⁷⁷⁾等本邦人による分割測定法が確立されたので私は此の方法を用いて実験した。

第2章 実験材料並びに実験方法

1) 実験動物 体重 5~10 kg の健康犬を選び、3 回検便を行つて寄生虫卵なきものを使用した。

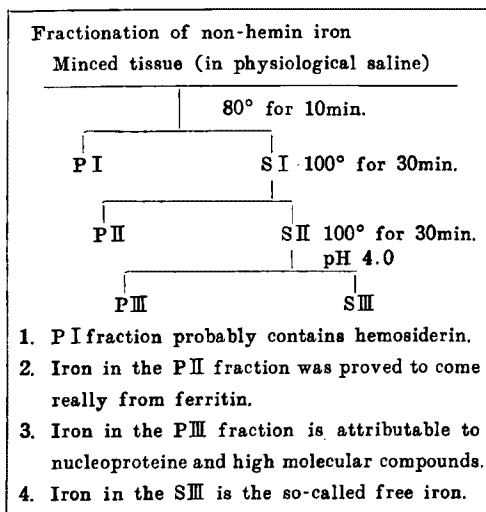
2) 鉤虫感染方法 犬鉤虫卵含有便を 28°C で瓦培養し、その培養水を軽く遠心沈澱し、沈渣 0.1 cc 宛を載物硝子皿にとつて仔虫数を算定し、同様の操作 10 回の平均値をもつて 0.1 cc 中の仔虫数とした。この仔虫を含む培養水を、経口感染に於ては絶食後少量の牛乳に混じて投与し、経皮感染に於ては数種平方に剃毛した肩胛間部にガーゼを当てて滴下し感染せしめた。

3) 血清鉄量測定法

比色定量法で発色は G. Barkan 法⁴⁾ に従つて O-Phenanthroline を使用し、比色には分光光度計を用いた。即ち溶血を起さないように分離採取した血清 2 cc (血清が 1 cc の時は再蒸留水を加えて 2 cc とす) に 1.2% 塩酸 1 cc を加え、37°C 1 時間以上孵卵器中に置き、室温に冷却後 20% 三塩化醋酸水溶液 1 cc を追加して充分混和し、室温に 1 時間放置した。次いで 3000 回転 15 分間遠心沈澱しその上清 2 cc に順次飽和醋酸ソーダ水溶液 0.5 cc、pH 4.7 の 1 mol 醋酸醋酸ソーダ緩衝液に硫酸ヒドラジンを濃度 1% になるように加えたもの 0.5 cc、0.1% O-Phenanthroline 水溶液 0.5 cc を加えて振盪した。室温に 24 時間放置して充分発色せしめ、QB-50 型島津分光光度計の波長 510 m μ に於て比色し吸光度を求めた。濃度既知の鉄標準液 (第一化学製) を用いて予め作成したグラフから鉄濃度を求めた。

4) 臓器非ヘミン鉄量測定法 (第 1 図)

第 1 図



米山・紺野氏非ヘミン鉄分劃法に従つた。臓器 0.5~2.0 瓦 (Wet weight) を充分破砕し、ホモジネートは生理的食塩水 5 cc で洗いながら遠心沈澱管に移した。次いで 80°C 10 分間加温し、放冷後遠心沈澱し沈渣 (PI) は生理的食塩水で 2 回洗い、夫々の上清 (SI) は一つの試験管に集めた。この上清 (SI) は更に 100°C 30 分間加温、放冷後遠心沈澱し、上清 (SII) は更に次の試験管に移した。上清 (SII) は醋酸醋酸ソーダ緩衝液で pH 4.0 にし、100°C 30 分間加温、放冷後遠心沈澱し上清を分離した。

以上の操作によつて得られた沈渣を順に PI, PII, PIII とし最後のの上清を SIII とす。各沈渣からの非ヘミン鉄の分離には hot pyrophosphate 法を用いた。即ち各沈渣に 4% ピロ磷酸ソーダ水溶液と 10% 三塩化醋酸水溶液との等量混合液 5 cc を加えて 100°C 30 分間加温、放冷後遠心沈澱し上清は 25 cc の目盛試験管に移した。この沈渣は上記等量混合液で 2 回洗い、上清は夫々の試験管に集めた。これで臓器非ヘミン鉄の分劃と分離抽出が行われたわけで、最後に比色定量をした。それにはフェノールフタレインを指示薬として 28% アンモニア水で中性とし、醋酸醋酸ソーダ緩衝液で pH 4.7 となし、チオグリコール酸 1 滴を加え、0.1% O-Phenanthroline 水溶液 1 cc をもつて発色した。更に沸騰水中で 3 分間加温して発色を最高に至らしめ、放冷後再蒸留水を加えて全量を 25 cc にし、Epo-A 型日立光電比色計でフィルター BG を使用して比色し吸光度を求めた。鉄標準液 (第一化学製) を使用して予め作成したグラフから濃度 ($\gamma/25cc$) を求め、使用臓器の単位重量当りの鉄含量 (γ/g) を算出した。

尚本実験に用いた試薬は成可く特級品を選び、水は全て再蒸留水を使用して鉄の混入を可及的最少限たらしめるように努めた。米山・紺野に従つて本法を図示し且つ各分劃鉄の所属を示せば第 1 図の通りである。

5) 瀉血貧血 0.3% 塩酸モルヒネ溶液を健康犬に体重毎 0.3 cc 皮下注射して麻酔し、犬固定器に固定して心臓又は下腿静脈より体重毎 20 cc 瀉血した。瀉血後 4 日目に実験に供した。

第3章 実験成績

第1節 正常犬 (第 1 表, 第 2 表, 第 2 図, 第 3 図)

末梢血液像は平均値で、血球素量は 81% (Sahli),

第1表 正常犬

犬番号	体重 (kg)	血球素量 (%)	赤血球数 (万)	網赤血球数 (%)	血清鉄量 (γ%)
No. 1	7.0	83	569	6	132
No. 2	6.0	79	478	4	124
No. 3	6.0	80	504	2	116

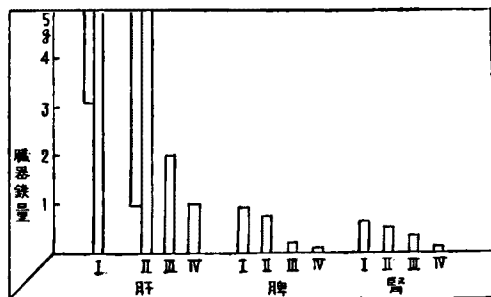
赤血球数は517万, 網赤血球数は4%を示し, 又血清鉄量は124γ%であつた。

各臓器非ヘミン鉄分劃量は臓器の単位重量当り I 分劃鉄 (Hemosiderin) は肝に於ける最高30γ/g (以下単にγと記す), 最低26γ, 平均28γであつた。脾では最高55γ, 最低38γ, 平均47γを示し, 腎の最高は20γ, 最低は13γ, 平均は18γであつた。骨

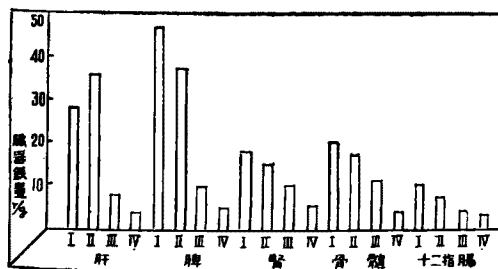
第2表 正常犬臓器分劃鉄量 (γ/g)

犬番号	肝				脾				腎				骨 髓				十二指腸						
	重量 (g)	分 劃				重量 (g)	分 劃				重量 (g)	分 劃				重量 (g)	分 劃						
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV			
No. 1	265	26	34	8	4	21	38	32	7	6	38	13	11	9	5	20	14	10	4	8	6	4	3
No. 2	240	30	36	6	3	18	55	35	9	5	33	21	18	11	6	23	16	13	5	12	10	5	5
No. 3	250	29	39	11	4	20	47	45	13	3	35	20	15	9	4	17	20	9	4	10	8	4	0
平均		28	36	8	4		47	37	10	5		18	15	10	5	20	17	11	4	10	8	4	3

第2図 正常犬臓器鉄分劃量 (単位重量当)



第3図 正常犬臓器分劃鉄量 (総量)



髓に於ては最高23γ, 最低17γ, 平均20γであり, 十二指腸の最高, 最低及び平均は夫々12γ, 8γ, 10γであつた。II分劃鉄 (Ferritin) は肝に於ては最高39γで最低34γ, 平均36γであり, 脾では最高45γ, 最低32γ, 平均値は37γを示した。腎に於ける値は最高18γ, 最低11γ, 平均15γで, 骨髄では夫々20γ, 14γ, 16γであつた。十二指腸では最高10γ, 最低6γ, 平均8γの値を得た。III分劃鉄は

肝に於ける最高, 最低及び平均値は夫々11γ, 6γ, 8γで脾のそれは13γ, 7γ, 10γであつた。腎では最高11γ, 最低9γ, 平均10γであり, 骨髄では最高13γ, 最低9γ, 平均11γであつた。十二指腸に於ては最高, 最低夫々5γ, 4γを示し平均は4γであつた。次にIV分劃鉄の各臓器に於ける最高, 最低及び平均値は夫々肝では4γ, 3γ, 4γ, 脾では6γ, 3γ, 5γであり, 腎に於ては6γ, 4γ, 5γ, 骨髄では5γ, 4γ, 4γを示し, 十二指腸では5γ, 0γ, 3γであつた。

次に肝, 脾及び腎について非ヘミン鉄分劃量の総量を, 臓器重量と単位重量当りの鉄量とより算出すると次の如くである。I分劃鉄は肝に於ては7056γ, 脾では940γ, 腎630γであつた。II分劃鉄は肝9072γ, 脾740γであり腎では525γであつた。III分劃鉄は肝, 脾及び腎に於て夫々2016γ, 200γ, 350γであり, IV分劃鉄は肝では1008γ, 脾では100γ, 腎に於ては175γであつた。

第2節 瀉血貧血 (第3表, 第4表, 第4図)

瀉血後4日目に血球素量の減少率は夫々16.7%, 18.9%, 20.4%で, 赤血球数は79万, 89万及び92万の減少を示した。網赤血球数は夫々3倍, 10.5倍, 3.3倍に増加し, 又血清鉄量は72γ%, 62γ%, 51γ%の減少で夫々の減少率は53.3%, 55.3%及び40.4%であつた。

各臓器非ヘミン鉄分劃量は臓器単位重量についての平均値で示すと, I分劃鉄は肝18γ, 脾36γ, 腎

第3表 瀉血貧血犬

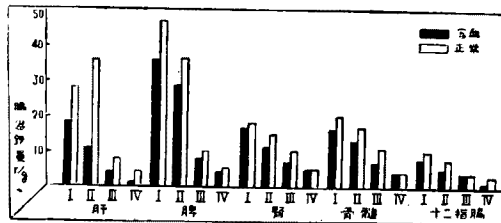
犬番号	体重(kg)	経過日数	血球素量(%)	赤血球数(万)	網赤血球数(%)	血清鉄量(%)
No. 4	8	前	90	651	6	135
		4	75	572	18	63
No. 5	7	前	87	570	2	112
		4	70	481	21	50
No. 6	7	前	88	602	7	126
		4	70	510	23	75

17γ, 骨髓17γ, 十二指腸8γであつた。これは対照とした正常犬に比較して絶対量では夫々10γ, 11γ, 1γ, 4γ及び2γの減少で、その減少率は35.7%, 23.4%, 5.5%, 20%及び20%であつた。II分割鉄は肝36γ, 脾37γ, 腎11γ, 骨髓13γ, 十二指腸5γで、正常犬との比較では夫々25γ, 8γ, 4γ, 4γ, 3γの減少を示し、夫々の減少率は69.4%, 21.6%, 26.6%, 23.5%, 37.5%であつた。III分割鉄は肝4γ, 脾8γ, 腎7γ, 骨髓7γ, 十二指腸4γで、正常犬と比較して夫々4γ, 2γ, 3γ, 4γの

第4表 瀉血貧血犬臓器鉄分割量(γ/g)

犬番号	肝				脾				腎				骨 髓				十二指腸						
	重量(g)	分 割				重量(g)	分 割				重量(g)	分 割				重量(g)	分 割						
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV			
No. 4	280	18	11	5	0	25	36	30	9	6	40	16	10	7	3	15	13	7	5	7	5	3	0
No. 5	265	20	13	4	3	20	38	32	9	3	35	20	13	9	6	19	16	9	4	19	7	4	3
No. 6	220	16	10	4	0	17	33	25	5	3	29	15	11	5	5	13	10	6	3	6	4	4	0
平均		18	11	4	1		36	29	8	4		17	11	7	5	16	13	7	4	8	5	4	1

第4図 瀉血貧血犬臓器鉄分割量



減少で十二指腸のみは増減なかつた。肝, 脾, 腎及び骨髓の減少率は夫々50%, 20%, 30%, 36.3%であつた。IV分割鉄は肝1γ, 脾4γ, 腎5γ, 骨髓4γ, 十二指腸1γで、正常犬に比較して腎, 骨髓はともに増減なく、肝, 脾, 十二指腸は夫々3γ, 1γ, 2γの減少を示した。減少率は肝75%, 脾20%, 十二指腸66.6%であつた。

第3節 実験的犬鉤虫症

第1項 高度感染群(第5表, 第6表, 第5図)

仔虫感染後1乃至2週で糞便是黒褐色から黒赤色に変じ、遂には肉眼的に明かな血液を排泄するに至つた。3週に入ると斃死する犬もあつた。貧血は速かに発現するとともに短時日で極めて高度に達し、感染後20乃至21日目には血球素量(Sahli)は夫々23%, 19%, 20%に減少し、赤血球数も感染前に比較

して408万, 365万及び335万の減少をみた。血清鉄量も亦48%, 35%, 31%と著しい低下を示し、その減少率は夫々66.8%, 64.2%, 74.1%であつた。

各臓器非ヘミン鉄分割量は臓器の単位重量当りを平均値で示すとI分割鉄は肝20γ, 脾35γ, 腎16γ, 骨髓16γ, 十二指腸11γであつた。これは正常犬に比較して肝28.5%, 脾25.5%, 腎11.1%, 骨髓20%の減少率を示し、十二指腸のみは10%の増加であつた。II分割鉄は肝12γ, 脾28γ, 腎10γ, 骨髓11γ, 十二指腸4γで正常犬より何れも減少し、その減少率は夫々66.6%, 24.3%, 33.3%, 35.2%, 50%であつた。III分割鉄は肝4γ, 脾8γ, 腎6γ, 骨髓4γ, 十二指腸3γで正常犬に比較し肝50%, 脾20%, 腎40%, 骨髓63.6%, 十二指腸25%の減少率であるが、

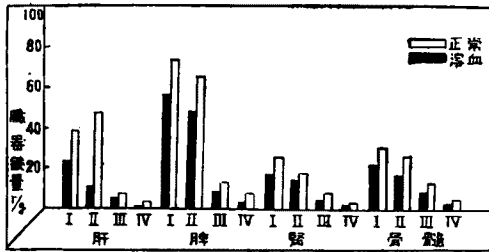
第5表 鉤虫感染犬(高度感染例)

犬番号	体重(kg)	経過日数	血球素量(%)	赤血球数(万)	網赤血球数(%)	血清鉄量(%)
No. 7	6	前	80	553	2	145
		21	23	145	8	48
No. 8	5.5	前	80	495	2	98
		21	19	130	10	35
No. 9	4.8	前	78	488	3	120
		20	20	153	7	31

第 6 表 鉤虫感染犬臓器鉄分劃量 (γ/g) (高度感染例)

犬 番 号	肝				脾				腎				骨 髓				十二指腸						
	重 量 (g)	分 劃				重 量 (g)	分 劃				重 量 (g)	分 劃				重 量 (g)	分 劃						
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV			
No. 7	220	20	15	5	0	23	40	29	11	3	38	12	12	8	4	20	13	5	3	11	4	3	3
No. 8	195	18	11	4	0	19	35	31	9	4	25	21	9	5	3	16	11	4	4	13	5	3	0
No. 9	170	21	10	3	3	16	30	23	4	3	25	13	10	6	3	12	10	4	3	9	3	3	0
平均		20	12	4	1		35	28	8	3		16	10	6	3	16	11	4	3	11	4	3	1

第 5 図 鉤虫感染犬臓器鉄分劃量 (高度感染例)



元素微量の分劃であるため絶対量では夫々4γ, 2γ, 4γ, 7γ, 1γの減少であつた。又IV分劃鉄は肝1γ, 脾3γ, 腎3γ, 骨髓3γ, 十二指腸1γと何れも正常犬より減量を示し, 減少率は夫々75%, 40%, 40%, 25%, 66%であるが絶対量では3γ, 2γ, 2γ, 1γ, 2γの減少であることはⅢ分劃鉄の場合と同様であつた。

次に瀉血貧血犬との比較を臓器別にみると, 肝ではI分劃鉄は2γ, II分劃鉄は1γ何れも多く, III及びIV分劃鉄は等量であつた。脾に於てはI, II分劃鉄ともに1γ少く, III分劃鉄は等量, IV分劃鉄は1γ少かつた。腎ではI, II及びIII分劃鉄何れも1γ, IV分劃鉄は2γ少く, 骨髓ではI分劃鉄は等量, II, III, IV分劃鉄は夫々2γ, 3γ, 1γ少かつた。十二指腸はI分劃鉄は3γ多く, II, III分劃鉄は1γ少く, IV分劃鉄は等量であつた。

高度感染群に於ては臓器非ヘミン鉄量は正常犬より著明に減少し, 瀉血貧血犬との比較に於ては絶対

量で最大3γの差を認めるのみで大差はなかつた。

第 2 項 軽度感染群 (第 7 表, 第 8 表, 第 6 図)

仔虫感染後10乃至15日位で糞便に褐色の度が強くなり, 潜血反応陽性になつた。濃厚感染と違つて, 肉眼的に明かな血便は認め得なかつた。貧血の発生も緩徐で感染後2ヶ月で赤血球数の減少は145万, 187万, 157万であつて, 高度感染群の3週で300乃至400万の減少をみたのとは可成の差があつた。血色素量は感染2ヶ月後に56%, 53%, 43%で夫々29%, 23%, 32% (Sahli) を減少した。又血清鉄量は夫々39.6%, 40%, 42.1%の減少率を示した。

各臓器非ヘミン鉄分劃量は臓器単位重量につき平均値でI分劃鉄は肝35γ, 脾54γ, 腎25γ, 骨髓25γ, 十二指腸13γで正常犬に比較して夫々25%, 14.8%,

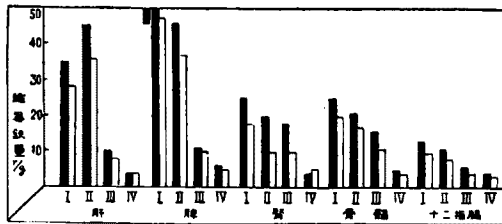
第 7 表 鉤虫感染犬 (軽度感染例)

犬番号	体重 (kg)	経過日数	血球素量 (%)	赤血球数 (万)	網赤血球 (%)	血清鉄量 (γ%)
No. 10	6	前	85	503	5	111
		60	56	358	9	67
No. 11	5	前	78	488	2	130
		60	53	301	7	78
No. 12	5	前	75	470	8	95
		60	43	313	13	55

第 8 表 鉤虫感染犬臓器鉄分劃量 (γ/g) (軽度感染例)

犬 番 号	肝				脾				腎				骨 髓				十二指腸						
	重 量 (g)	分 劃				重 量 (g)	分 劃				重 量 (g)	分 劃				重 量 (g)	分 劃						
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV			
No. 10	215	38	53	11	4	23	57	55	10	5	36	25	20	18	5	31	26	20	8	13	10	5	4
No. 11	180	26	35	8	3	20	45	39	13	8	28	20	16	13	3	19	15	10	4	9	7	4	3
No. 12	185	41	48	10	5	19	60	45	8	4	26	29	23	22	4	26	22	17	4	17	15	8	6
平均		35	45	10	4		54	46	11	6		25	20	18	4	25	21	19	5	13	11	6	4

第6図 鉤虫感染犬臓器鉄分割量 (軽度感染例)



38.8%, 25%, 30%の増加率を示した。然し11号犬のみについてみると肝, 脾ともに2γ, 骨髓, 十二指腸は何れも1γの夫々減少となつている。II分割鉄は肝45γ, 脾46γ, 腎20γ, 骨髓21γ, 十二指腸11γで夫々25%, 24.3%, 33.3%, 23.5%, 30%の増加率をみた。11号犬は肝1γ, 骨髓2γ, 十二指腸1γと僅かながら減少していた。III分割鉄は肝10γ, 脾6γ, 腎4γ, 骨髓5γ, 十二指腸4γで夫々2γ, 1γ, 8γ, 5γ, 2γの増加を認めた。此の分割も平均値では正常犬との比較に於て何れも増加しているが肝は11号犬では等量, 脾は10号犬が等量で, 12号犬が2γの減少を示し, 骨髓は11号犬が1γ減少しており, 十二指腸は11号犬が等量であつた。IV分割鉄は肝4γ, 脾6γ, 腎4γ, 骨髓5γ, 十二指腸4γで正常犬との比較に於て増減ともに1γの範囲を出なかつた。

第4章 総括並びに考按

実験成績を総括し, 特に臓器非ヘミン鉄量の変動を観察すると次の如くである。

正常犬

米山・紺野⁷⁷⁾による非ヘミン鉄分割法では, I分割鉄は80°Cで沈澱する蛋白と結合したもので恐らく Hemosiderin であり, II分割鉄は免疫化学的方法による測定とよく一致して明かに ferritin である。III分割鉄は, pH 4.0, 100°Cで沈澱する核酸等の高分子物に含まれている非ヘミン鉄である。IV分割鉄は以上の三者と異り, 蛋白体と結合しない所の所謂遊離の鉄である。肝では ferritin が最も多く hemosiderin これにつき, 他の臓器では hemosiderin, ferritin の順序である。III, IV分割鉄はI, II分割鉄に比べて少量にすぎず, 殊にIV分割鉄は微量である。各臓器の非ヘミン鉄含有量は, 単位重量当りでは脾, 肝次いで骨髓, 腎に多く, 十二指腸は最も少量である。然し重量測定容易な肝, 脾及び腎について非ヘミン鉄の総量を算出すると, 肝は他の数倍以上の量を含有しており鉄貯蔵庫としての役割が大なることを思わせた。

瀉血貧血

大量1回瀉血後4日目に赤血球数減少は100万以内であつたが, 血清鉄量は約半減した。臓器非ヘミン鉄量は測定した各臓器, 各分割鉄何れも減少したが, その程度は肝に於て著明で而も ferritin は減少率69%に及び1/3量以下に減少した。

実験的犬鉤虫症

肉眼的に明かな血便を認める高度感染群に於ては貧血速かに発現し而も高度に達し, 血清鉄量も亦感染前の約1/3に低下した。臓器非ヘミン鉄量は各臓器とも減少し, ferritin の減少率が hemosiderin のそれより大であつた。これは瀉血貧血の成績と傾向に於て一致した。

次に糞便の性状は変化しても, 腸からの出血が潜出血にとどまる軽度感染群に於ては, 貧血の発生は緩徐で, 感染後2ヶ月ではその程度は比較的軽度であつた。血清鉄量は約40%の減少率を示した。然し臓器非ヘミン鉄量は, 2例に於てI, II及びIII分割鉄が稍々増加した。IV分割鉄は殆ど不変であつた。1例は各臓器, 各分割鉄とも正常犬に比較して大差ないが, 僅かに減少した分割もあつた。

扱て以上の実験的犬鉤虫症に於ける非ヘミン鉄量を, 正常犬及び瀉血貧血犬のそれらと比較対照し, 且つ文献にみられる諸業績を参考にしながら, 鉤虫症に於ける鉄代謝を考察してみよう。

鉤虫性貧血の成因に関しては古くから多くの報告がみられ失血説³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁶²⁾, 栄養障説⁶³⁾, 溶血説²⁹⁾, 及び骨髓障説³⁰⁾⁶⁹⁾が唱えられた。その後焦点は失血が主因か又は骨髓障が主因かが問題になつた。失血説としては, Leichtenstern³⁹⁾が吸血, Loeb-Smith等⁴⁰⁾, Liefmann⁴¹⁾等は咬傷部からの出血による貧血を提唱した。その後 Huart-Fülleborn²⁰⁾, 松浦⁴⁶⁾, Wells⁷⁴⁾, Foster-Landsberg等¹¹⁾, 西⁵¹⁾, 山田・井上⁸¹⁾, 梁⁶²⁾等は鉤虫感染犬に於て出血或は吸血を実験的に観察した。梁は犬鉤虫1隻の吸血量と咬傷部からの出血を合せて1日量約0.38ccになるとして, 純粋な失血説を主張した。又教室柴田⁶⁶⁾は鉤虫症患者の92.8%に糞便の潜血反応が陽性で, 30隻以上寄生するものではその率は100%になると述べている。即ち糞便中への失血があることは疑うべからざる事実である。骨髓障説では鉤虫毒素の作用機序が問題であり, 又障が一次的なものか或は二次的なものかに焦点があつた。此の点に関して教室では北山前教授以来の業績⁵²⁾⁵⁹⁾⁶⁵⁾³⁷⁾¹²⁾³⁰⁾により, 鉤虫性催貧血性物質が健康肝を経た後賦活

された形で骨髓に対して催貧血性に作用すること、又直接骨髓動脈系に収縮を来して静脈竇内へ血球の抑留が起ることが明かにされている。

ところで鉤虫性貧血は小赤血球性低色素性で血清鉄量の減少が坂倉⁶⁴⁾、河野³¹⁾、三浦⁴⁴⁾等によつて報告されたが、貧血の原因ではなく結果と考えられてきた。然し福島・千田¹³⁾、教室米谷⁴⁵⁾は単に血清鉄量の減少を認めただけでなく、駆虫実験を行つて鉄動員障害説を提唱した。即ち駆虫後血清鉄量が先ず恢復の兆をみせることから、何等かの因子が鉄貯蔵庫に働いて貯蔵鉄から血清鉄への移動を障碍しており、駆虫によつてこの因子が除かれるものと考へた。

扱てここで私の実験成績をみると高度感染群では血清鉄量、臓器非ヘミン鉄量ともに減少して瀉血貧血と異なる所がない。即ち貯蔵鉄は動員利用された事を物語つている。然しながら軽度感染群に於ては血清鉄量減少しているに拘らず、臓器貯蔵鉄量は正常乃至増加の傾向を示している。Moore⁴³⁾、Finch⁹⁾、Granick¹⁵⁾¹⁶⁾、島田⁶⁷⁾、中尾⁵⁶⁾等の研究によれば血清鉄と貯蔵鉄の間には互に交流があり、貯蔵鉄は血清鉄量を調整するためのプールの役目を果すものである。血清鉄量減少し、臓器に貯蔵鉄があれば当然血清鉄へ移動し骨髓に供給されるのである。即ち鉄の動員である。この関係は瀉血貧血の成績が示す如く失血によつて体外へ失われるのと、骨髓の造赤血球機能亢進のため鉄に対する需要が高まつて、貯蔵鉄である臓器非ヘミン鉄が動員利用されることによつて鉄量の著しい減少がある点から明かである。なお鉄の体外損失は失血が最も大きく、排泄はBalfour³⁾、Hahn²¹⁾、Whipple⁷⁵⁾、Copp⁸⁾等によれば極めて微量で殆ど無視し得る程度である。鉤虫症の如く血清鉄量と貯蔵鉄量の増減が相反することはやはり或因子が鉄貯蔵器に働いて鉄の動員を抑制していると考えられる。腰塚・飯島³²⁾は癌性疾患殊に転移を伴う場合に血清鉄量低下と肝、脾の非ヘミン鉄量の増加をみとめ、血清鉄量低下は貯蔵庫の鉄欠乏に基くものでなく貯蔵庫から血液中に動員されないためであると結論を下している。鉤虫や癌腫の代謝産物にかかる状態をひき起す毒性因子の存在することが想像される。実験的犬鉤虫症に於ては濃厚感染させた場合激しい血便を排泄して斃死する。臓器非ヘミン鉄量からみてこの場合の貧血の成因は大量出血が主たるものと考えられる。然し人鉤虫症に

於ては糞便潜血反応の陽性率は高い⁶¹⁾が激しく多量の血便を排泄することはない。従つて実験的犬鉤虫症の軽度感染群の成績から人鉤虫症を推定するのに臓器非ヘミン鉄量は減少していないで、従つて血清鉄と貯蔵鉄が量的關係に於て恰も「解離」ともいふべき状態にあるものと思われる。失血と鉄動員障碍は血清鉄量の低下を来し、造血系への鉄供給は不足する。鉤虫症患者の骨髓像の検索については小宮³³⁾、古庄・河北・森山等¹⁴⁾、岩田²⁸⁾、森田⁴⁷⁾、唐井³⁶⁾、宮崎・島等⁴⁸⁾及び中島⁵³⁾の諸報告がある。各報告とも赤芽球と好酸球の増加を認めているが、その意義に関する考察には相違がある。即ち古庄等は骨髓障碍を重視したが、岩田は骨髓再生機能亢進像と解し、宮崎等も同様な見解をもつて所謂 hyperregeneratorisches Mark としている。中島は成熟障碍による骨髓内増生像であるといつた。

扱て赤芽球の成熟にはその内容たる heme の一定量を必要とし、鉄欠乏により heme 合成が低下した場合は小赤血球性となつて、内容が一定量以上に満たされて成熟するものであり、私は以上の諸実験から、失血と鉄動員障碍による血清鉄量の減少という事実を明かにし得た。即ちその結果骨髓造血系への鉄供給不足が招来され、従つて赤芽球は或段階をもつて成熟が停止に近い状態になり貧血が進行するものであろう。

第5章 結 論

実験的犬鉤虫症について血清鉄量と臓器非ヘミン鉄量を測定し、かつ正常犬及び瀉血貧血犬とを対照として比較し次の結論を得た。

- 1) 高度感染群に於ては鉄量は減少し、瀉血貧血と同様な傾向を認めた。
 - 2) 軽度感染群に於ては血清鉄量は減少しても、臓器非ヘミン鉄量は正常値乃至増加の傾向を認めた。
- 以上の結果から鉤虫症貧血には、その重要因子として鉄動員障碍と失血による鉄欠乏性貧血が加つていることを明かにした。

御懇篤なる御指導と御校閲を賜りし恩師平木教授に深甚の謝意を表すとともに大藤助教の御校閲に深謝す。

(文献は巻尾に一括記載す)

Iron Metabolism in Hookworm Disease

Part 1. Experimental Studies on Non-Hemin Iron Content
in the Viscera of Hookworm Disease

By

Ginta Nakatsuka

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

By estimating serum iron and non-hemin iron of viscera in dogs with experimental hookworm disease, and comparing them with those in normal and blood-depleted anemic dogs used as the control; the following results were obtained:

1. In the highly infected group (macroscopically those showing bloody feces) both serum iron content and non-hemin iron in viscera proved to have decreased, demonstrating a similar tendency as in blood-depleted anemia.
 2. In slightly infected group (with intestinal bleeding to the degree of occult bleeding) serum iron content decreases but non-hemin iron content in viscera tends to show the normal or over the normal value.
 3. From these data iron deficiency anemia due to disturbance in iron mobilization and bleeding may be pointed out as important factors for hookworm disease.
-