

## 婦人科領域における鉄代謝に関する研究

昭和41年11月30日 受付

(特別掲載)

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

大学院学生 太田 哲夫

## Studies on Iron Metabolism in Gynecology

Tetsuo Ōta

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. S. Iwai)

## 第1章 緒言

鉄は生体内の全ての細胞に含まれ、酸素輸送、細胞呼吸等多くの生理機能と密接な関連性を有する他、出血、貧血等とも重要な関係がみられ、既に今日迄に鉄の動態に関しては数多くの業績が発表されている。特に近年では放射性同位元素等新しい研究方法が鉄代謝の面にも導入され、興味ある成果があげられつつある。

成人体内の鉄量は3~5gといわれ、血漿中においては鉄結合性蛋白 specific iron binding  $\beta_1$ -globulin、既ち Transferrin (以下 Tr と略) と結合し血清鉄 (以下 SI と略) といわれている。従来は専らこの SI の変動について鉄代謝が各方面より論ぜられていたが、近年では SI と共に Tr ならびに Tr の鉄飽和度が生体内における鉄代謝の鋭敏な指標となる事が明らかにされている。

産婦人科領域においても、従来から出血および貧血は最も重要な臨床問題の一つとして重視されており、事実日常の外來診療時にもしばしば該当例に遭遇する事が多い。男性に比し特に婦人では、一見正常とみなされているものの中にも、相当に強い貧血状態を発見することが多く、系統的な対策の確立が必要と考えられる。然しながら我が領域における鉄代謝関係の報告は極めて少い状況である。

今回著者は、今日迄婦人科領域では殆んど検討されていない Tr を中心として、各種婦人科疾患の鉄代謝の変動に関する検討を実施すると共に、特に機能性出血例等に関しては内分泌状態と鉄代謝の関係についても少しく検討し、興味ある2~3の知見を得たので今日迄の成績について報告する。

## 第2章 実験方法ならびに実験対象

## 第1節 実験方法

## 第1項 鉄代謝に関する定量法

(1) 血色素量 (Hb): シアンメトヘモグロビン法ならびに Sahli 法により検討した。

(2) 血清鉄量 (SI): Ramsay 法の吉川・紺野変法<sup>⑤</sup>によつた。即ち血清2.0mlに酢酸、酢酸ナトリウム、塩酸ヒドロキシルアミン、O-フェナントロリンより作つた呈色試薬5.0mlを加え、加熱後、濾過し510 $\mu$ で比色定量した。

(3) 総鉄結合能 Total Iron Binding Capacity (TIBC): 血清 Tr は免疫化学的に測定しても、その鉄結合能力を測定しても同一の値が得られ、現在では血清 Tr の量を表わすのに TIBC という言葉が慣用されている。

TIBC は Rath & Finch の法<sup>⑥</sup>により測定した。即ち血清2.0mlをとり、0.9%食塩水3.0mlを加え混和、食塩水5mlを対照に525 $\mu$ で比色、これを起点に規準鉄液0.05mlを加える毎に透過率を測定し、透過率増加の停止する点より不飽和鉄結合能 Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) を求め、これに SI を加え TIBC の値とした。なお UIBC の上昇は一般に鉄欠乏傾向を示すものと解釈される。

(4) 飽和率 Saturated Percentage (Sat. %): Tr に対する鉄の飽和度で、

$$\frac{SI}{TIBC} \times 100 = \text{Sat. \%}$$

の計算式により求めたが、本値は鉄の吸収あるいは鉄の利用等の一応の目安となる事が知られている。

なお此等の関係は Hb はいうまでもなく貧血状況の一般の指標となるが、この Hb の値に変化の生ずる以前に SI の値に変動を生じ、また臨床的に同じ貧血症状を呈する場合でもこれを分析すると、UIBCの値の大なる場合と然らざる場合があり、UIBCの値の大なる

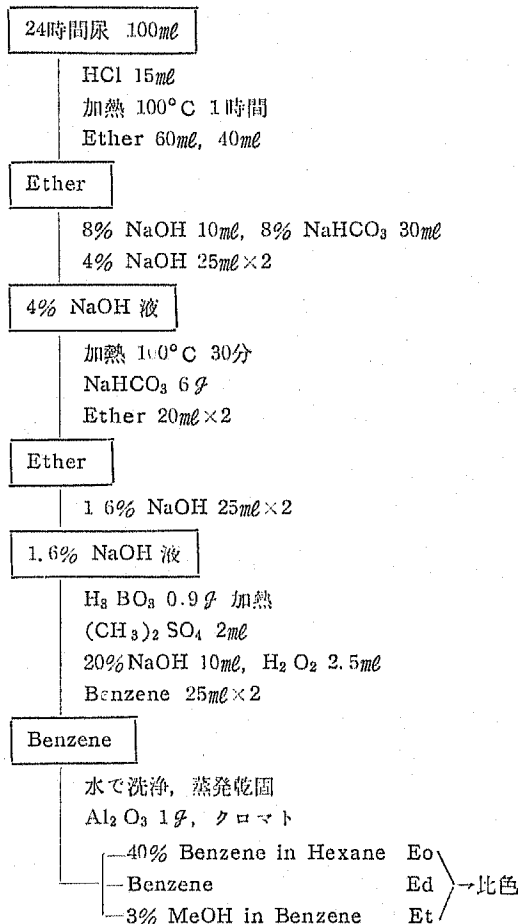
る場合には鉄剤によく反応する型の貧血である事が知られている。今日迄の成績では悪性腫瘍 炎症性疾患で一般に SI および TIBC の低下、出血性疾患では SI の低下と TIBC の増加、従つて Sat. % の低下が 肝機能障碍(急性期)時では SI および Sat. % の上昇がみられる事等が確認されている。

第2項 尿中 Estrogen (以下 Est と略)  
 ならびに尿中 17-Ketosteroid (以下 17-KS と略) 定量法

(1) 尿中 Est 定量法: Brown の神戸川変法<sup>23)</sup>(第1図) により Estrone (以下 Eo と略), Estradiol (以下 Ed と略), Estriol (以下 Et と略) に分離し、日立分光々度計 MODEL-101 により波長 480, 515, 550m $\mu$  で測定し Allen で補正し、

$$\text{1日 Est 量 } \gamma = \frac{\text{検体の補正吸光度}}{\text{Standard の補正吸光度}} \times \frac{\text{1日尿量}}{100} \times 0.95 \times \frac{100}{\text{回収率}}$$

第1図 尿中 Est 定量法 (神戸川)

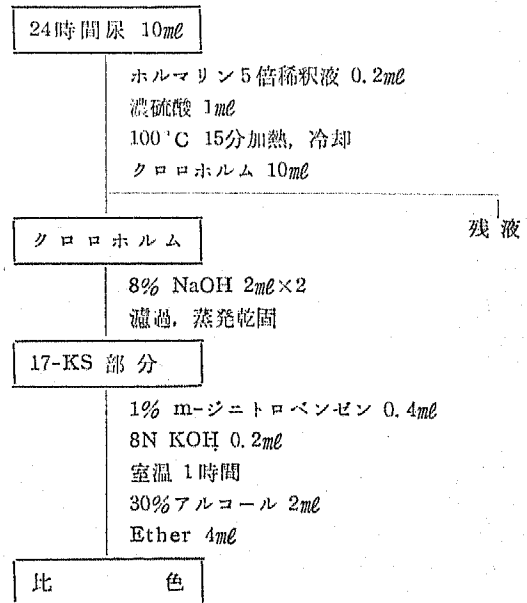


により計算した。なおクロマト予試験による溶出溶媒量は 0% Benzene in Hexane 17ml, Benzene 12ml 3% MeOH in Benzene 1ml であり、回収率は Eo 62%, Ed 57%, Et 52% であった。

(2) 尿中 17-KS 定量法: 神戸川法<sup>23)</sup>(第2図) により測定した。460, 520 580m $\mu$  で比色, Allen で補正し、次式により計算した。

$$\text{1日 17-KS 量 } mg = \frac{\text{検体補正值}}{\text{DHA } 0.05mg \text{ 補正值}} \times \frac{\text{1日尿量}}{10} \times 0.05 \times \frac{100}{\text{回収率}}$$

第2図 尿中 17-KS 定量法 (神戸川)



第2節 実験対象

当科外来に通院せる機能性出血患者45名と入院患者66名、計111名を疾患別に5群に分け、その鉄変動状況について検索すると共に、機能性出血ならびに子宮筋腫患者の一部については、内分泌学的検討をも併せ行い、また実際に鉄剤の投与を試行した。なお健康婦人10名を対照として同様に鉄変動について検討した。

第3章 健康婦人ならびに出血を主訴とする各種婦人科疾患時の鉄動態に関する検討

第1節 健康婦人の検索成績

まず対照として、健康婦人についてその鉄状況の検討を実施した。

月経周期の生理的変動に伴い、鉄代謝の状況も多少

異なることを考慮して月経期、月経後期、月経間期、月経前期の4期に区分して、各期について測定した。10名の結果は、第1表、第3、4、5図に示す如くである

Hb に関しては各期を通じて著変はみられないが、SI に関しては月経期に最も低く ( $76 \pm 12 r/dl$ )、月経間期に最も高い値 ( $121 \pm 12 r/dl$ ) を示した。月経前期には既に減少し ( $98 \pm 19 r/dl$ ) となり、月経間期を頂点とした一つの周期を画く事を認めた (第3図)。

これに対し、UIBC は SI とほぼ逆の傾向を示し、月経前期に最高で  $248 \pm 22 r/dl$ 、その後漸減し、月経期  $234 \pm 28 r/dl$ 、月経後期  $213 \pm 20 r/dl$ 、月経間期が最低で  $195 \pm 23 r/dl$  であつた。

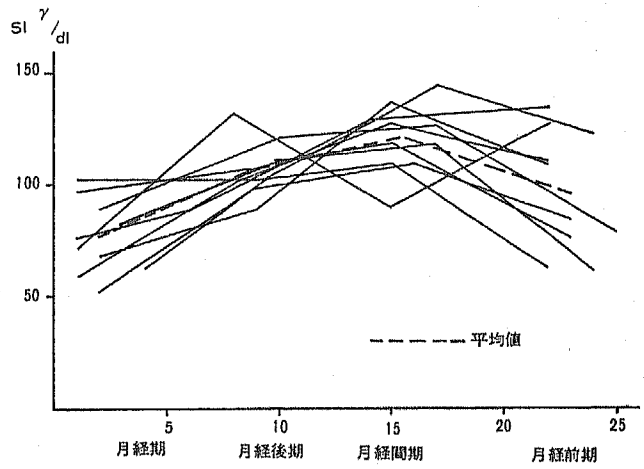
一方 TIBC はそれほど顕著な変動はみられないが、月経期より次第に増量し、月経前期に  $346 \pm 28 r/dl$  と最高値をとる傾向を認めた (第4図)。

また Sat. % は SI とほぼ同様な傾向を示し、月経期  $24.6 \pm 2.6$ 、月経間期が最高で  $36.5 \pm 3.4$ 、その後減少

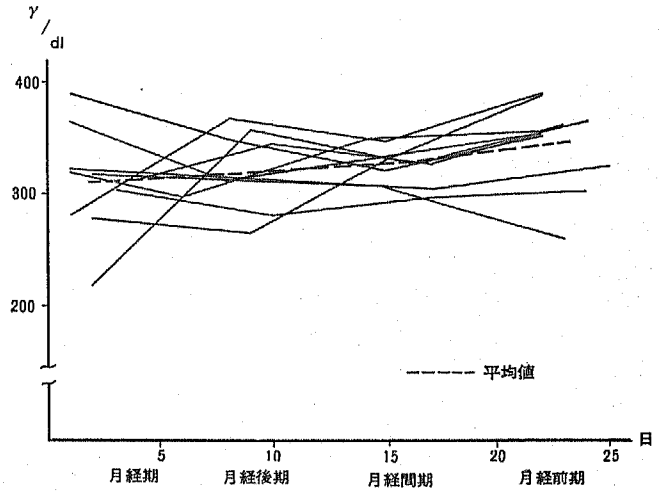
第1表 月経周期による Hb, SI, UIBC, TIBC, Sat.% の変動

月経周期	症例	終結より の日数	Hb %	SI r/dl	UIBCr/dl	TIBCr/dl	Sat. %
月 経 期	1	1	90	76	242	318	23.9
	2	1	80	59	305	364	16.2
	3	1	93	103	287	390	26.4
	4	1	89	71	209	280	25.4
	5	1	91	97	225	322	30.1
	6	2	84	68	205	273	24.9
	7	2	96	52	166	218	23.8
	8	2	98	89	225	314	28.3
	9	3	97	82	222	304	27.0
	10	4	82	63	251	314	20.1
平均値			92 ± 5	76 ± 12	234 ± 28	310 ± 33	24.6 ± 2.6
月 経 後 期	1	6	90	89	208	297	30.0
	2	8	83	101	209	310	31.9
	3	8	95	102	296	348	29.3
	4	8	93	132	234	366	36.1
	5	9	90	107	205	312	34.3
	6	9	90	89	174	265	33.6
	7	9	95	99	257	356	27.8
	8	10	90	120	191	311	38.6
	9	10	90	110	172	282	39.0
	10	10	89	108	235	343	31.5
平均値			91 ± 3	106 ± 9	213 ± 20	319 ± 22	33.2 ± 2.4
月 経 間 期	1	14	95	130	217	347	37.5
	2	15	80	128	207	335	38.2
	3	15	96	110	211	321	34.4
	4	15	90	90	240	350	25.7
	5	15	98	119	186	305	39.0
	6	15	88	137	195	332	33.2
	7	16	101	110	215	325	33.8
	8	17	92	127	128	305	41.6
	9	17	93	118	178	296	39.9
	10	17	91	145	175	330	42.1
平均値			92 ± 4	121 ± 12	195 ± 23	325 ± 13	36.5 ± 3.4
月 経 前 期	1	22	96	135	220	355	38.0
	2	22	81	111	242	353	31.2
	3	22	95	62	290	352	17.6
	4	22	90	128	263	391	32.5
	5	23	88	76	185	261	29.1
	6	22	86	110	278	388	28.3
	7	23	93	84	278	362	23.2
	8	25	94	89	236	325	27.4
	9	24	92	62	241	303	20.5
	10	24	86	123	244	367	33.5
平均値			90 ± 3	98 ± 19	248 ± 22	346 ± 28	28.1 ± 4.4
健康婦人の平均値			91 ± 2	100 ± 8	222 ± 12	325 ± 12	30.6 ± 2.1

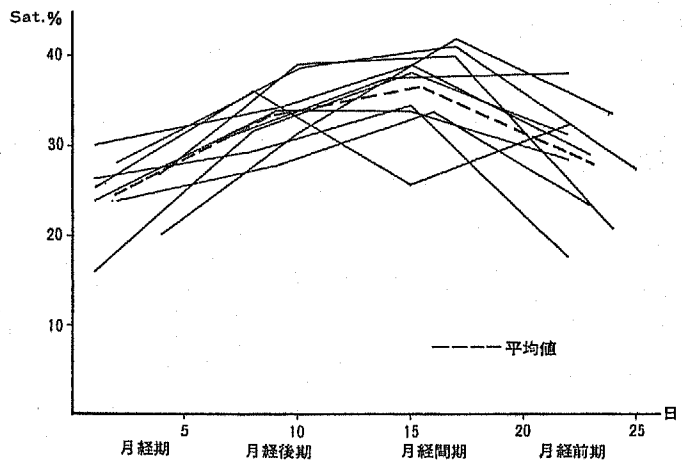
第3図 SI の月経周期による変動



第4図 TIBC の月経周期による変動



第5図 Sat. % の月経周期による変動



し月経前期には  $28.1 \pm 4.4$  であつた。

これらの成績はHb及びTIBCが全周期を通じて略同一の値を示しても、SI、UIBCでは各時期により微細な変動を示す事、即ち例えば月経期ではSIの低下とUIBCの増加、従つて鉄需要の増大している事が推測される。この様な月経周期に伴う変動は、月経時の出血の他に内分泌因子の関与をも当然考慮することが大切と考えられた。

また全期を通じての各平均値はSI  $100 \pm 8 r/dl$ , UIBC  $222 \pm 12 r/dl$ , TIBC  $325 \pm 12 r/dl$ , Sat. %  $30.6 \pm 2.1$  であり、月経期を100とした場合の各期におけるHbその他の値の変動について一括表示すると第2表の様になり、月経期並びに月経前期における鉄需要の増加していることが認められる。

第2表 月経期を標準とした一般変動状況

	Hb	SI	UIBC	TIBC	Sat. %
月 経 期	100	100	100	100	100
月 経 後 期	99	139	91	103	135
月 経 間 期	100	159	83	105	148
月 経 前 期	98	129	106	112	114

以上の正常婦人の状況を基にして、次に各種出血例について少しく検討を試みた。

第2節 急性出血例に関する検索

まず急性出血例として子宮外妊娠8例について検討した。なお子宮外妊娠では妊娠成立によるホルモンの変化状況をも一応考慮せねばならぬが、妊娠前半期、殊に妊娠初期では鉄代謝系には未だ顕著な影響を及ぼさない事が既に確認されている。

著者の検索結果は第3表に示す様に平均SI  $67 \pm 17 r/dl$ , TIBC  $264 \pm 29 r/dl$ , Sat. %  $26.8 \pm 5.2$  の値を得た。各症例間には腹腔内出血量あるいは全身状

況、中絶状況との間に、はつきりした相関を係はみられなかつたが、全体的にはHbの減少と共に、SI, UIBC, TIBC, Sat. % のかなりの低下がみられ、推計学的にはSI低下のみ有意の差があつた。

第3節 慢性持続性出血例における検索

次に慢性持続性出血例に関し良性疾患(機能性出血、子宮筋腫例)と悪性疾患の2群に大別して少しく検討した。

第1項 良性疾患例

第1目 機能性出血症例

まず機能性出血の鉄状況について一応検討を試みた。即ち診察所見ならびに組織診により確認し得た機能性出血44例について調査した一括成績は第4表の如くである。結果はSI  $91 \pm 9 r/dl$ , TIBC  $345 \pm 18 r/dl$ , Sat. %  $26.6 \pm 2.4$  で、SIは対照に比し殆んど変化はみられないが、TIBCの上昇、Sat. % の低下を求す事が比較的特徴的と考えられた。もちろん出血の期間、程度をはじめ、各種の複雑な因子の関与が考えられるが、症例4, 11, 13, 19, 32の様にSI, Sat. % の極端な低下例、ならびに症例16の様にSI  $87 r/dl$  と正常であるに拘わらずSat. %  $19.0$  と低下しているものは、TIBC即ちUIBCの増加のある事より特に鉄補給の面での配慮が必要と考えられる。なおSI, TIBC等の値と組織診断との間には一定の関係は見出せなかつた。

第2目 子宮筋腫症例

次に手術により確認した子宮筋腫34例についての検索成績を示すと異常出血自覚例は第5表、異常出血無自覚例は第6表の如くである。当然の事であるが、症例19, 20, 21, 22, 23の様に過多月経、頻発月経、不正出血の強い例ではSI, Sat. % の極端な低下がみられ、これら異常出血を伴う群の平均はSI  $66 \pm 10 r/dl$ 。

第3表 子宮外妊娠

症 例	Hb %	SI r/dl	UIBC r/dl	TIBC r/dl	Sat. %	腹 腔 内 血 出 量	型 式	シ ョ ッ ク
1	68	99	218	317	31.2	1,200	流 産	(-)
2	69	87	145	232	37.5	1,000	破 裂	(±)
3	58	65	220	285	22.8	1,300	破 裂	(+)
4	66	76	196	272	27.9	190	流 産	(-)
5	40	45	178	223	20.1	2,000	破 裂	(-)
6	61	45	205	250	18.0	120	流 産	(-)
7	55	46	253	299	25.0	100	流 産	(-)
8	65	74	156	230	32.2	500	破 裂	(-)
平均値	$63 \pm 8$	$67 \pm 17$	$196 \pm 28$	$264 \pm 29$	$26.8 \pm 5.2$			

第 4 表 機 能 性 出 血

症 例	Hb %	SI r/dℓ	UIBCr/dℓ	TIBCr/dℓ	Sat. %	組 織 診 断
1	98	78	190	268	29.1	增 殖 期
2	83	91	286	377	26.7	混 合 内 膜
3	86	160	290	450	35.5	"
4	84	45	212	257	17.5	"
5	96	78	325	403	19.3	萎 縮 内 膜
6	92	96	280	376	23.4	月 經
7	88	137	235	372	36.9	萎 縮 内 膜
8	84	83	155	238	34.8	分 泌 期
9	82	109	142	251	43.5	"
10	80	134	256	390	34.4	混 合 内 膜
11	65	30	283	343	9.5	内 膜 增 殖 症
12	97	108	303	411	26.3	分 泌 期
13	70	18	187	205	8.8	混 合 内 膜
14	92	77	238	315	24.4	萎 縮 内 膜
15	82	85	310	395	21.5	"
16	85	88	384	472	19.0	内 膜 增 殖 症
17	78	93	261	354	26.2	分 泌 期
18	83	76	217	293	25.9	萎 縮 内 膜
19	68	47	309	356	13.2	混 合 内 膜
20	91	121	253	374	32.3	"
21	86	105	289	394	26.6	分 泌 期
22	91	103	223	326	31.6	增 殖 期
23	83	82	216	298	27.5	"
24	86	112	208	320	35.0	月 經
25	82	96	251	347	27.6	萎 縮 内 膜
26	80	98	312	410	23.9	"
27	89	77	329	406	19.0	增 殖 期
28	81	75	318	393	18.9	萎 縮 内 膜
29	84	128	219	347	36.6	"
30	75	70	221	291	24.1	分 泌 期
31	84	118	200	318	37.2	内 膜 增 殖 症
32	70	33	292	325	10.2	月 經
33	78	102	313	415	25.6	增 殖 期
34	91	79	210	289	27.3	内 膜 增 殖 症
35	92	105	214	319	32.9	萎 縮 内 膜
36	73	93	282	381	24.4	月 經
37	98	133	243	376	35.5	增 殖 期
38	80	93	338	431	21.5	萎 縮 内 膜
39	101	86	232	318	27.0	增 殖 期
40	80	91	216	387	23.5	分 泌 期
41	77	70	215	285	24.6	萎 縮 内 膜
42	84	123	202	325	37.8	"
43	78	81	203	284	28.5	分 泌 期
44	85	102	188	300	34.0	萎 縮 内 膜
平均值	84 ± 2	91 ± 9	251 ± 16	345 ± 18	26.6 ± 2.4	

第5表 子宮筋腫  
(出血自覚例)

症例	Hb %	SIr/dl	UICr/dl	TIBC/dl	Sat. %	異常出血
1	64	109	218	327	33.3	(+)
2	76	117	262	379	30.8	"
3	64	87	208	295	29.5	"
4	81	96	261	357	26.8	"
5	63	65	178	243	26.7	"
6	61	92	284	376	24.4	"
7	68	90	267	357	22.4	"
8	76	77	292	369	20.8	"
9	57	49	197	246	20.6	"
10	77	71	264	335	20.5	"
11	62	70	277	347	20.2	"
12	71	63	238	301	20.1	"
13	55	61	243	304	20.0	"
14	65	63	270	333	18.6	"
15	69	52	242	294	17.7	"
16	82	53	259	312	17.0	"
17	60	51	275	326	15.6	"
18	69	44	258	302	14.6	"
19	49	40	278	318	12.6	(+)
20	59	54	397	451	12.0	"
21	45	42	336	378	11.2	"
22	45	30	263	293	10.2	"
23	40	32	369	401	8.0	"
平均値	63 ± 5	66 ± 10	267 ± 21	333 ± 19	19.7 ± 2.9	

第6表 子宮筋腫  
(出血無自覚例)

症例	Hb %	SIr/dl	UICr/dl	TIBC/dl	Sat. %	異常出血
1	88	132	219	351	37.5	(-)
2	85	126	237	363	34.7	"
3	81	116	221	337	34.4	"
4	82	128	263	391	32.7	"
5	68	98	210	308	31.8	"
6	80	103	226	329	31.3	"
7	81	95	237	332	28.6	"
8	80	110	275	385	28.5	"
9	77	78	212	290	26.9	"
10	81	94	258	352	26.7	"
11	93	61	201	262	23.5	"
平均値	81 ± 4	104 ± 14	233 ± 16	336 ± 25	30.6 ± 2.8	

Sat. % 19.7 ± 2.9 と然らざる群の SI 104 ± 14 r/dl, Sat. % 30.6 ± 2.6 に比し著明な低下が認められた。しかし TIBC は 333 ± 19 r/dl, 336 ± 25 r/dl と両者

の間に差異は認められなかつた。更に不正出血, 月経異常等の自覚症状がなく, 全く偶然に発見された 2, 3, 6, 8 の症例では何れも正常値を示している事は真

に興味深いものがあり、異常出血のない群では全く鉄変動に影響のない事を確認した。

子宮筋腫例全体の平均値としては、SI  $73 \pm 11 r/dl$ , TIBC  $334 \pm 19 r/dl$ , Sat. %  $23.2 \pm 2.6$  と機能性出血症例以上に UIBC の増加, Sat. % の低下が著明であり、鉄欠乏ならびに需要亢進の状況の存在を推測させるものがある。

第2項 悪性疾患例

悪性腫瘍における鉄代謝異常に関しては、他領域において興味ある報告が多数あり、出血のみでなく癌組織に由来するトキソホルモン等複雑な因子の関与が当然予想されるが、一応その鉄動態について検討した。

第1目 子宮頸癌(初発時)症例

まず子宮頸癌例の入院時に検討した成績は第7表の如くであり、SI  $76 \pm 10 r/dl$ , UIBC  $149 \pm 16 r/dl$ , TIBC  $222 \pm 23 r/dl$ , Sat. %  $34.1 \pm 2.7$  であつた。これらの成績からは機能性出血、子宮筋腫群と比べ、SI の低下と共に UIBC の低下, Sat. % の上昇の著明な事が注目される。なお頸癌の進行度との関係は、Ⅲ°群はⅠ°~Ⅱ°群に比し SI, TIBC の低下, Sat. % の上昇が認められ、頸癌の進行に伴い、貧血、鉄欠

乏と共に鉄利用の障碍等も著明になる事がその原因と推測された。

第2目 子宮頸癌再発症例

特殊な症例として、子宮頸癌再発5例について小検討を行つた。その状況は第8表の如くで、SI  $69 \pm 21 r/dl$ , TIBC  $166 \pm 12 r/dl$ , Sat. %  $41.6 \pm 5.2$  と初回入院例に比し、SI, TIBC の低下 Sat. % の上昇が一段と著明であり、より一層の貧血対策、殊に鉄利用障碍の改善対策の必要性が認められた。

第4節 小 括

以上、健康婦人ならびに婦人科各疾患群の Tr を中心とした鉄代謝について、2~3の検討を実施したが、その一括成績は第6, 7図に示す如くである。

まず正常婦人については、SI その他は従来報告と同様の成績を得た。また月経周期による変動についての検討成績では、2~3の興味ある所見を得、特に月経前期、月経期における鉄需要の増大傾向を確認した。

次に子宮外妊娠では、大量の全血が短時間に失われるために SI, UIBC, TIBC 共に減少するものと考えられ、更に出血補充のために、貯蔵鉄が動員枯渇す

第7表 子宮頸癌

症 例	Hb %	SI $r/dl$	UIBC $r/dl$	TIBC $r/dl$	Sat. %	進行度	
1	75	93	215	308	30.2	I°	
2	90	109	203	312	34.9	II°	
3	84	40	123	163	24.5	II°	
4	102	82	178	260	31.5	II°	
5	72	68	142	210	32.4	II°	
6	64	96	181	277	34.7	II°	
7	84	86	169	255	33.7	II°	
8	73	93	176	269	34.6	II°	
9	68	76	147	223	34.0	III°	
10	77	49	131	180	27.2	III°	
11	60	70	135	192	36.5	III°	
12	51	71	106	178	39.8	III°	
13	81	112	103	215	52.1	III°	
14	76	79	184	263	30.0	III°	
15	81	52	126	178	29.2	III°	
16	78	72	123	195	37.0	III°	
17	81	74	146	210	35.6	III°	
18	69	56	108	164	34.1	III°	
19	77	43	131	174	36.4	III°	
平均値	I°~II° (8例)	81±10	83±17	173±24	257±28	32.1±2.8	
	III° (11例)	73±7	69±13	131±20	197±19	35.6±4.4	
	全例	76±5	75±10	149±16	222±23	34.1±2.7	



ることにより Tr が増加して Sat. % も減少することが推測された。この様な状況の貧血時には一応鉄剤がよく反応するものと考えられる。

慢性持続性出血のうち機能性出血では、SI は比較

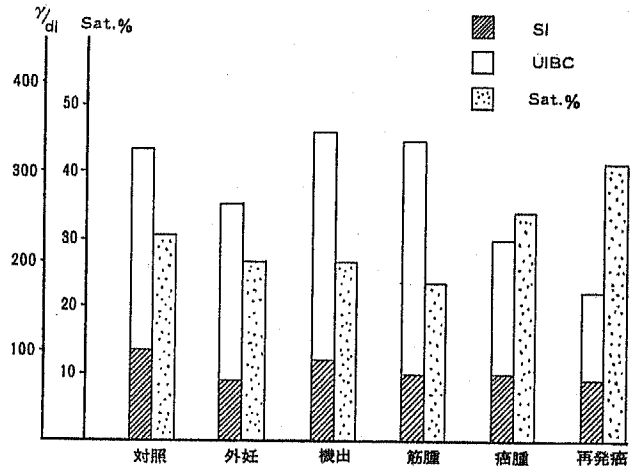
的よく保たれるが、対照に比し UIBC の増加および Sat. % の低下がみられ、かつ組織学的所見も不定であることの多い点等から、これは単なる出血のみの影響以外に内分泌因子など他の因子の関与を暗示するものがある。また子宮筋腫では、異常出血を伴わない群がほぼ正常値をとることより、筋腫自体に基因する鉄変動はないものと考えられる。但し、異常出血例では SI 減少、UIBC および TIBC の増加、Sat. % の低下の傾向が強く、しかも機能性出血よりもその変化は著しく、鉄需要の増加がみられ鉄剤補給の必要性が推測される。

子宮癌症例では対照に比し、SI、UIBC、TIBC の減少、Sat. % 上昇の傾向がみられた。SI、TIBC の減少は、既に他科悪性腫瘍でトキソホルモンに関する

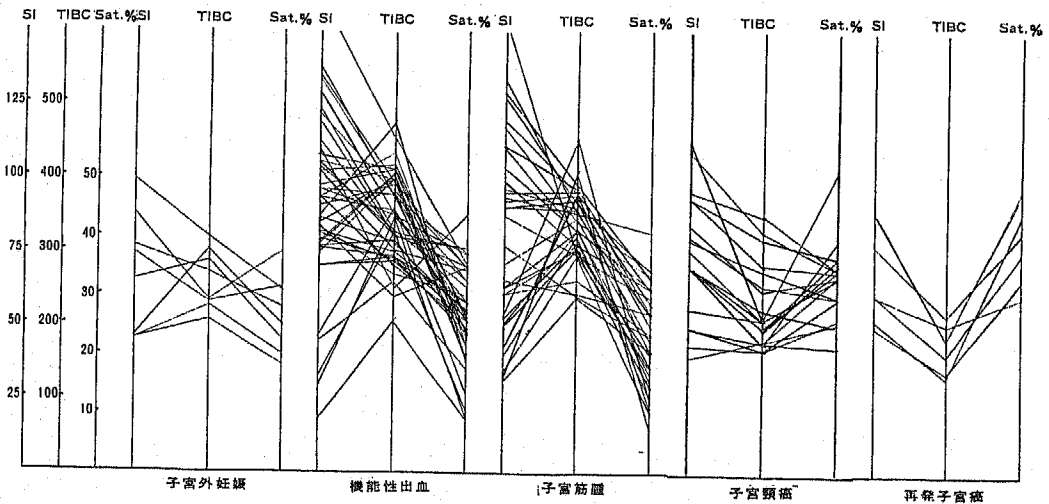
第8表 子宮頸癌再発例

症例	Hb%	SI r/dl	UIBC r/dl	TIBC r/dl	Sat. %
1	75	88	95	183	48.1
2	61	90	125	215	41.8
3	80	61	101	162	37.6
4	80	50	87	137	36.5
5	67	58	74	132	43.9
平均値	73 ± 8	69 ± 21	96 ± 22	166 ± 12	41.6 ± 5.2

第6図 婦人科疾患時の SI, UIBC, TIBC, Sat. %



第7図 疾患別、SI, TIBC, Sat. % の関係



現在までの研究成績からも証明されており、また SI 減少は、腫瘍または膵内系への鉄のとり込みの増加、更に TIBC の減少は蛋白質代謝異常の増加等の因子も関与するものと一般に推測されている。今回の成績では、他科悪性腫瘍における成績とほぼ同様であった。ただ UIBC に関しては、減少あるいは不変の両説があるが、子宮癌では減少していた。これは蛋白質代謝異常の他に出血等が関与しているためと推測される。癌の進行に伴い、これらの傾向は一層顕著となり、再発癌では特に著変がみられる事は当然と考えられる。更に Sat. % 上昇に関しては、悪液質による全身的な蛋白質代謝異常の増強等による鉄利用障碍も考えられ、従つてこの様な悪性腫瘍時は一般に鉄剤が種々反応し難い事が推測される。

#### 第4章 鉄変動と内分泌環境との 関連性についての検討

健康婦人の月経周期による SI, UIBC, TIBC, Sat. % の変動状況の観察からも、婦人の鉄代謝にはホルモン性因子の関与する事が推測される上、今日迄

の動物実験でも Est の大量投与により鉄代謝に興味ある変動を来す事が確認されている。かかる見地より、特にホルモン因子を強く有する機能性出血症例と子宮筋腫症例について鉄状況と内分泌状況との関連について少しく検討を実施した。

#### 第1節 実験対象ならびに実験方法

ホルモン療法を実施されていない機能性出血症例23例と子宮筋腫症例21例、計44例について、前記の方法に従い Hb, SI, UIBC, TIBC, Sat. %, 尿中 Est, 尿中 17-KS を測定し、その関連性について検討した。なお筋腫例では全て被検尿は卵胞期のものを使用した。

#### 第2節 実験成績

##### 第1項 機能性出血症例

##### 第1目 各測定値の状況

まず機能性出血症例の測定成績を一括表示すると第9表の如くである。

即ち鉄代謝関係の測定平均値は SI 93 r/dl, TIBC 343 r/dl, Sat. % 27.6 となり、前記第4表とほぼ同様な結果を得た。

第9表 機能性出血

症例	SIr/dl	TIBCr/dl	Sat. %	Eor/day	Edr/day	Etr/day	T.Er/day	17KS mg/day	1000× Et/17KS
1	103	326	31.6	15.75	7.03	16.51	39.33	3.69	4.47
2	82	298	27.5	4.56	2.11	5.06	11.73	4.60	1.10
3	112	320	35.0	6.99	3.26	7.53	17.78	7.29	1.03
4	96	347	27.6	6.16	2.91	5.97	15.04	3.49	1.72
5	98	410	23.9	6.82	3.42	7.70	17.94	7.44	1.03
6	77	406	19.0	5.50	0.5	4.07	10.07	5.52	0.74
7	75	393	18.9	2.21	0.5	4.36	7.07	8.36	0.52
8	128	347	36.6	5.80	2.27	7.85	15.92	6.98	1.12
9	70	291	24.1	13.33	4.37	8.91	26.61	3.97	2.23
10	118	318	37.2	10.25	4.43	18.12	32.80	3.46	5.27
11	33	325	10.2	10.06	4.86	11.58	26.50	3.86	3.00
12	102	415	25.6	2.38	3.59	21.00	31.97	2.91	7.22
13	79	289	27.3	4.76	2.05	6.65	13.46	6.18	1.08
14	105	319	32.9	11.10	4.16	12.09	27.35	3.51	3.44
15	93	381	24.4	6.87	2.99	7.14	17.00	4.53	1.58
16	133	376	35.5	7.21	3.40	10.76	21.37	3.41	3.16
17	93	431	21.5	12.67	2.66	12.02	27.35	6.59	1.84
18	86	318	27.0	11.61	3.10	10.81	25.52	4.69	2.30
19	91	387	23.5	2.18	1.75	3.87	7.80	8.57	0.45
20	70	285	24.6	7.09	3.64	9.13	19.86	7.75	1.18
21	123	325	37.8	7.84	3.32	11.16	22.32	4.02	2.77
22	81	284	28.5	6.20	2.87	4.83	13.90	6.59	0.73
23	102	300	34.0	5.28	2.56	7.39	15.23	6.18	1.19
平均値	93	343	27.6	7.72	3.12	9.37	20.17	5.37	2.14

次に尿中 Est の測定では、Est 総量 (以下 TE と略) は最低 7.07, 最高 39.33, 平均 20.17 r/day であり、分画値はそれぞれ Eo 最低 2.18, 最高 15.79, 平均 7.72 r/day, Ed 最低 0.5, 最高 7.03, 平均 3.12 r/day, Et 最低 4.07, 最高 18.12, 平均 9.37 r/day であった。

また 17-KS では最低 2.91, 最高 8.57, 平均 5.37 mg/day で、Et と 17-KS の比率 (1000×Et/17KS) は最低 0.45, 最高 5.27, 平均 2.14 であった。

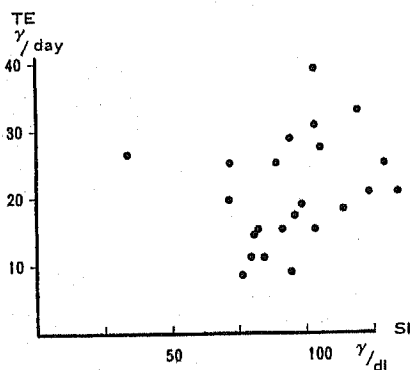
第 2 目 各測定値相互の関係

次にここで検索した鉄代謝と尿中 Est, 17-KS の各値の相互関係について少しく検討した。

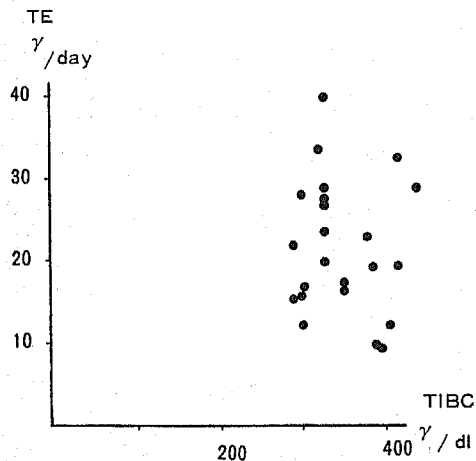
最も代表的な TE との関係を図示すると、第 8, 9, 10 図の様になり、何れの成績でも特に一定の相関関係は認められなかった。

また 17-KS と SI (第 11 図), TIBC (第 12 図), Sat. % (第 13 図) との間にも同様に相関関係は認めら

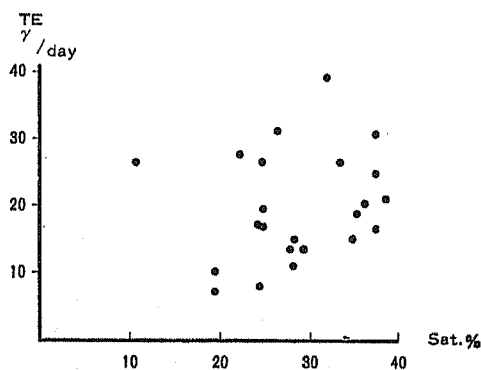
第 8 図 TE と SI の関係



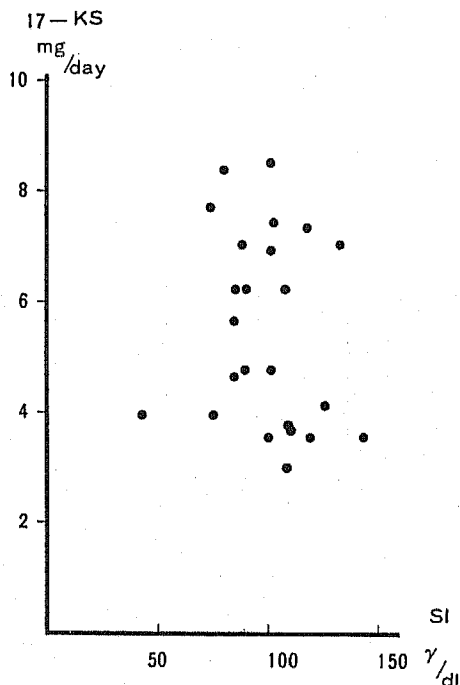
第 9 図 TE と TIBC の関係



第 10 図 TE と Sat % の関係



第 11 図 17-KS と SI の関係



れなかった。

第 2 項 子宮筋腫症例

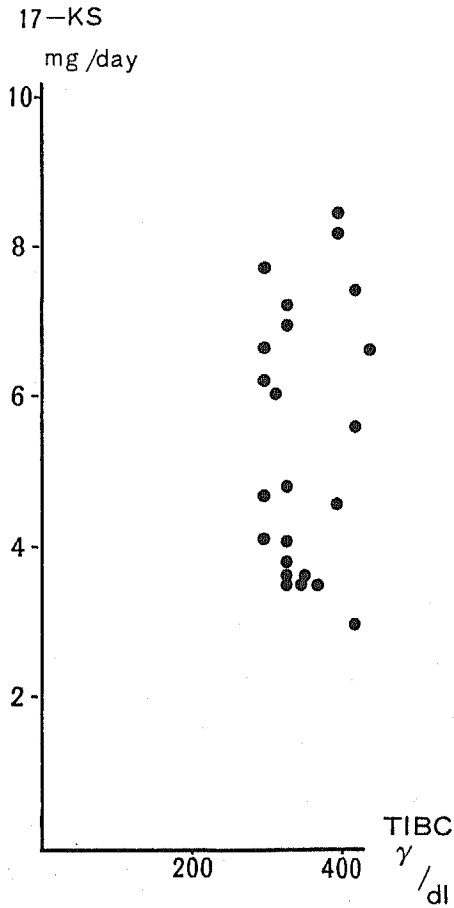
次に機能性出血との対比の意味もあり、子宮筋腫例について少しく検討を行った。

第 1 目 各測定値の状況

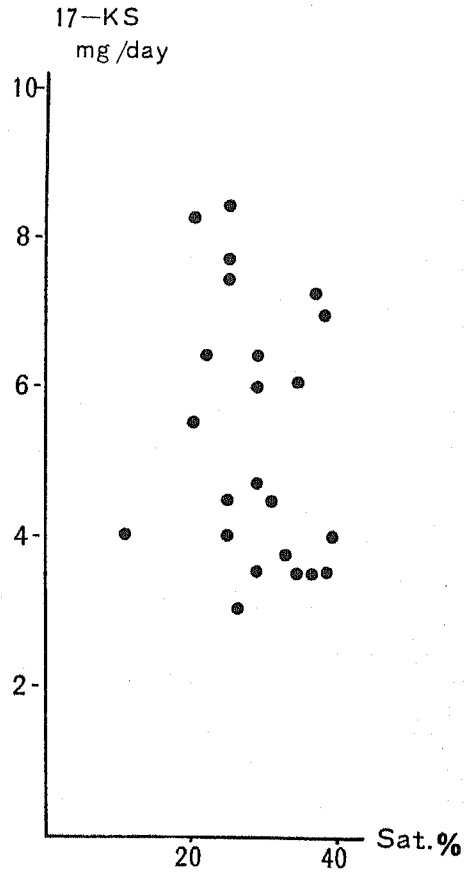
一括成績は第 10 表の様である。即ち鉄代謝では平均 SI 80 r/dl, TIBC 330 r/dl, Sat. % 22.7 であり、第 5, 6 表と同じ傾向を示した。

また Est の尿中排泄量は、TE 最低 6.37, 最高 40.43, 平均 17.81 r/day であり、分画値では Eo が最低 2.48, 最高 11.24, 平均 6.93 r/day, Ed 最低

第12図 17-KS と TIBC の関係



第13図 17 KS と Sat.% の関係



第10表 子宮筋腫

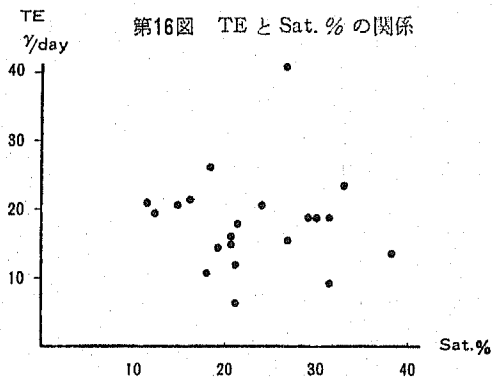
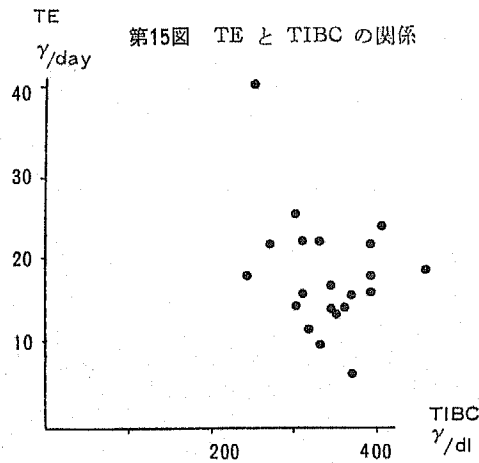
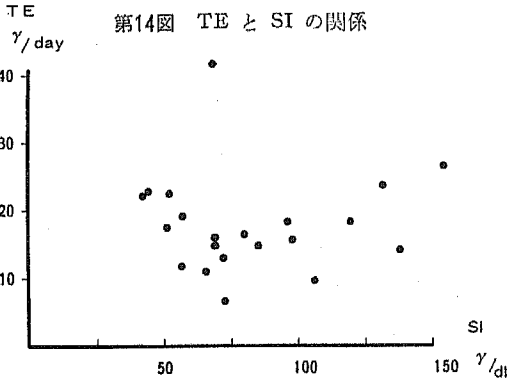
症例	SIr/dl	TIBCr/dl	Sat. %	Eor/day	Edr/day	Etr/day	T.Er/day	17KS mg/day	1000 × Et/17KS
1	77	369	20.8	8.30	3.91	4.13	16.34	7.61	0.54
2	96	357	26.8	6.11	3.08	6.23	15.42	6.38	0.98
3	71	345	20.5	3.52	0.5	8.33	12.35	9.15	0.91
4	42	378	11.2	8.21	4.12	9.52	21.94	7.54	1.26
5	132	351	37.5	5.00	3.34	5.37	13.71	8.43	0.64
6	61	262	23.5	7.23	3.74	10.75	21.72	5.12	2.10
7	53	312	17.0	5.67	2.52	3.17	11.36	9.53	0.33
8	128	391	32.7	7.47	3.64	12.63	23.74	7.42	1.70
9	51	326	15.6	8.62	5.10	8.35	22.07	6.14	1.36
10	44	302	14.6	8.40	4.14	10.04	22.58	5.40	1.99
11	117	379	30.8	6.57	2.00	9.24	17.81	8.50	1.09
12	49	238	20.6	7.63	2.87	6.78	17.28	8.31	0.82
13	87	295	29.5	5.84	2.02	6.32	14.18	5.63	1.20
14	95	332	28.6	7.56	3.63	7.09	18.28	5.26	1.35
15	103	329	31.3	3.03	1.81	4.58	9.42	4.72	0.97
16	70	347	20.2	2.18	0.5	3.39	6.37	8.98	0.37
17	63	301	20.1	6.55	2.97	6.14	15.66	6.79	0.90
18	152	294	17.7	11.24	2.46	12.27	25.97	5.21	0.47
19	65	243	26.7	15.81	3.60	21.02	40.43	4.69	0.45
20	54	451	12.0	7.52	1.57	10.00	19.09	6.23	1.61
21	63	333	18.6	4.97	2.33	6.58	13.88	8.32	0.79
平均値	80	330	22.7	6.93	2.81	8.07	17.81	6.95	1.03

0.5, 最高5.10, 平均2.81 r/day, Et 最低3.39, 最高21.02, 平均8.07 r/day であつた。

更に尿中17-KSは最低4.69, 最高9.53, 平均6.95 mg/day であり, Et との比率は最低0.45, 最高7.22, 平均2.14であつた。

第2目 測定値相互の関係

鉄代謝各値とTEとの関係は第14, 15, 16図に示し



たが, これも特別な相関々係を見出すことはできず, また17-KSとも一定の関係はみられなかつた。

第3節 機能性出血と子宮筋腫との比較

まず鉄代謝については前述の如く, 両群共に健康婦人に比較すれば SI は低く, 特に筋腫群の方が一層著明である。UIBC は共に高いがこれ又筋腫群で著明であり, それだけ TIBC の増加となつて現われている。従つて Sat. % が筋腫群においては機能性出血群より低くなり, これは筋腫例では一般に機能性出血に比し, 鉄の欠乏, 需要の増大をより強く示すものといえよう。

また一方, その他の尿中ホルモン値の対比成績は第11表の如くである。即ち両者の比較では Est が機能性出血においてやや高く, しかも Et が主であるとも考えられるが, 両者の Et/Eo+Ed を調べると機能性出血群で0.86, 筋腫群で0.83となり, その比は1:0.97で両者の間に著明な差異を認めることはできなかつた。

更に17-KSは筋腫群の方が高く, Et/17-KS その他の面からの検討より, 機能性出血群の方が筋腫群に比べ, 17-KS に対して Est 優位, 就中, Et 優位といふことができると考えられた。

この様に鉄代謝, ホルモン状況に関しては, それぞれやや異なる面を有するが, 鉄代謝と尿中 Est, 尿中17-KS との関係については, 今回の成績からは, 機能性出血, 子宮筋腫それぞれの場合は勿論, 両者間には全く意義のある差異は見出すことができなかつた(第11表)。

第11表 機能性出血と子宮筋腫の比較

	機能性出血	子宮筋腫	機:筋腫
SI	93 r/dl	80 r/dl	1:0.86
UIBC	250 r/dl	250 r/dl	1:1.00
TIBC	343 r/dl	330 r/dl	1:0.96
Sat. %	27.6	22.7	1:0.82
Eo	7.72 r/day	6.93 r/day	1:0.82
Ed	3.12 r/day	2.81 r/day	1:0.90
Et	9.37 r/day	8.07 r/day	1:0.85
T-E	20.17 r/day	17.81 r/day	1:0.88
Et/Eo+Ed	0.86	0.83	1:0.97
17-KS	5.37 mg/day	6.95 mg/day	1:1.29
1000×Et/17-KS	2.14	1.03	1:0.48
1000×TE/17-KS	3.76	2.58	1:0.69

第4節 小 括

尿中 Est および尿中 17-KS では機能性出血が筋腫群に比較して、17-KS に対して Est 優位、特に Et 優位という従来からの報告と同様の成績を得たが、鉄代謝と尿中 Est および 17-KS の間には、機能性出血群、筋腫群共に相関々係は認められなかつた。

第5章 機能性出血症例に対する  
鉄剤試用成績

機能性出血の原因に関しては、今日なお幾多の問題点が残されている事は周知の所であり、治療に関してもホルモン療法が主流をなしてはいるが、疑問点が少ない。即ち V.B<sub>1</sub> を注射しても Placebo を与えても、かなりの止血効果のある事は実際臨床によく経験される所である。

最近 Taymor により、鉄剤投与による機能性出血の著明な改善成績が報告されているが、著者の今回の鉄動態に関する実験成績からも、機能性出血症例の中には SI, Sat % の極端な低下例、或いは SI が正常であるに拘わらず Sat. % の低下している症例があり、かかる症例に対しては鉄剤の投与により、或いは治療効果のあげうる症例のあることが推測されたので、以下機能性出血症例に鉄剤を投与し、主としてその止血効果について少しく検討を試みた。

第1節 投与方法ならびに効果判定

当科外来患者のうち機能性出血と診断された患者26名に対し、8例に乾燥硫酸鉄または硫酸第一鉄の経口投与(総量600mg以上)、残り21名にはデキストラン鉄または含糖酸化鉄の静脈内投与(総量150~450mg)を行い、止血効果ならびに一部症例については、鉄代謝の変動、子宮内臓組織像の変化の有無等について検索した。なお治療効果判定に関しては、止血し且つ以後二周期以内に再発をみない症例を一応有効とした。

第2節 実験成績

第1項 鉄剤投与前後の鉄変動

現在市販の鉄剤として、注射剤と内服剤があり、一応それらの投与による鉄変動の差異について先ず検討した。

経口投与(乾燥硫酸鉄 300mg, 7~14日) 5例, 静脈内投与(デキストラン鉄 50mg, 4~6日) 4例, 計9例について投与前後の鉄変動状況について検索した。その一括成績は第12, 13表ならびに第17図に示す如くである。

即ち投与総量により多少の差はあるが、SIの上昇, UIBCの低下, Sat. %の上昇は静脈内投与において

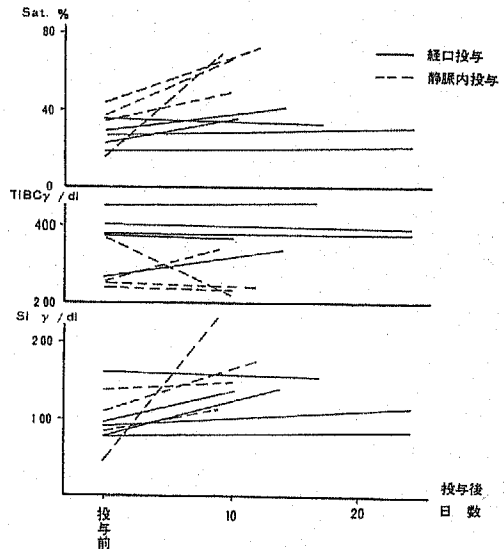
第12表 経口投与前後の変動状況

症例	Hb %		SI r/dl		UIBC r/dl		TIBC r/dl		Sat. %	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	98	95	78	140	180	197	268	337	29.1	41.5
2	83	83	91	116	286	270	377	376	26.7	31.4
3	86	91	160	152	290	306	450	456	35.5	33.3
4	96	98	78	83	325	308	403	391	19.3	21.2
5	82	83	96	137	280	224	376	361	23.4	37.9
平均値	89	90	101	122	272	261	375	384	26.8	33.1

第13表 静脈内投与前後の変動状況

症例	Hb %		SI r/dl		UIBC r/dl		TIBC r/dl		Sat. %	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	84	86	45	227	212	108	257	335	17.5	67.8
2	84	87	83	114	155	116	238	230	34.8	49.5
3	88	98	137	148	235	74	372	222	36.9	66.7
4	82	92	109	173	142	68	251	241	43.5	71.8
平均値	85	91	94	166	186	92	280	257	33.2	64.0

第17図 投与前後の SI, TIBC, Sat. % の変化



は特に著明かつ急速な傾向がみられたが、TIBCは両者とも殆んど変化のない例が多いことを認めた。

第2項 治療成績

次に26例に対し鉄剤投与を試行し、その臨床成績について検索した。

第1目 止血効果

まず止血効果に関しては第14表に一括表示した通りであり、内服群は8例中7例、静注群は17例中13例、全体としては26例中20例(76.9%)に止血効果を認められた。

第14表 止血効果

	例数	有効	無効	成績(%)
内服群	8	7	1	85.7
静注群	17	13	4	72.2
内服+静注	1	0	1	0
計	26	20	6	76.9

しかし、有効群のSI, TIBC, Sat. %の値(第15表)と無効群のそれ(第16表)との間には有意差はみられず、また有効、無効群の夫々の投与方法ならびに投与量等(第17, 18表)についての検討を行つても、両者間に全く差異は認められなかった。

第15表 有効群

症例	SIr/dℓ	UICr/dℓ	TIBCr/dℓ	Sat. %
1	109	142	251	43.5
2	78	190	268	29.1
3	96	280	376	23.4
4	91	286	377	26.7
5	45	212	257	17.5
6	78	325	403	19.3
7	137	235	372	36.9
8	123	202	325	37.8
9	75	318	393	18.9
10	91	296	387	23.5
11	102	198	300	34.0
12	93	338	431	21.5
13	102	313	415	25.6
14	133	243	376	35.5
15	88	384	472	19.0
16	85	310	395	21.5
17	93	226	319	32.9
18	134	256	390	34.4
19	77	238	315	24.4
20	70	221	291	24.1
平均値	95	260	356	27.5

第2目 組織学的検索

更に一部症例について、鉄剤投与前後の内膜組織像の変化を検索したが、8例についての一括成績は第19

第16表 無効群

症例	SIr/dℓ	UICr/dℓ	TIBCr/dℓ	Sat. %
1	160	290	450	35.5
2	105	214	319	32.9
3	128	219	347	36.6
4	83	155	238	34.8
5	77	329	406	19.0
6	30	313	343	9.5
平均値	97	253	351	28.1

第17表 有効群の投与方法ならびに投与量

症例	投与方法	投与量
1	内服	210mg × 28
2	"	90mg × 7
3	"	90mg × 7
4	"	90mg × 7
5	"	90mg × 14
6	"	90mg × 14
7	"	90mg × 21
8	静注	40mg × 6
9	"	40mg × 7
10	"	40mg × 7
11	"	40mg × 7
12	"	40mg × 8
13	"	40mg × 10
14	"	40mg × 10
15	"	50mg × 3
16	"	50mg × 4
17	"	50mg × 6
18	"	50mg × 7
19	"	50mg × 8
20	"	50mg × 9
平均投与量	内服 静注	1.740mg 312mg

第18表 無効群の投与方法ならびに投与量

症例	投与方法	投与量
1	内服	90mg × 14
2	静注	40mg × 7
3	"	40mg × 9
4	"	50mg × 6
5	"	50mg × 8
6	内服+静注	90mg × 14 + 50mg × 5
平均投与量	内服 静注 内服+静注	1.260mg 335mg 1.260mg + 250mg

表の如くである。症例1~3は投与前正常像で投与後も正常像を示したもので、4~6は投与前病的像で投与後も病的像であったもの、また7, 8は投与前病的像で投与後に正常像に復したものである。尚これら3群の間には、投与前の鉄状況では特に差違はみられなかった。

鉄剤投与後に、病的内膜像から正常に復した症例7, 8について少しく記述すると、まず症例7の投与前(第18図)は月経開始後11日目の内膜であるに拘わ

らず、腺管は月経直後にみられる管状を呈し、間質には出血が著明で、特に毛細血管部には小出血巣死巣が各所に認められ、全体的に層的構成が菲薄で萎縮性を示している。

鉄剤40mg×7日間、静脈内投与し、次周期20日目の内膜を検索したが、その組織像は第19図の如くである。即ち内膜の肥厚、腺上皮における核空胞形成等がみられ、間質の修復状態も良好で、排卵後数日をへた分泌期中期に相当する全く正常な子宮内膜組織であることを確認した。

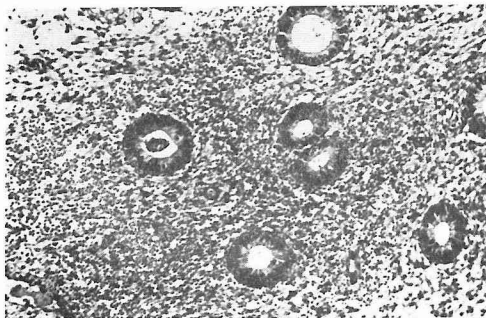
また第20図は症例8の投与前(終経より15日目)の内膜像で、全体的に萎縮傾向が強く、腺管は一般に長管状を呈し、更に部分的には破壊された所もみられる。更に間質には浮腫があり小出血巣が認められた。

鉄剤40mgを7日間静脈内投与した後には検索した子宮内膜(終経後13日、基礎体温高温相第1日目)は第21図の如くで、ほとんど正常に改善され、分泌期に移行した所謂定型的な中間期像である。即ち内膜の肥厚傾向、腺上皮の基底分泌像等が認められ、腺腔の形態も全く正常である。ただ間質では僅かに浮腫および充血、出血巣がみられるが、これは採取時の人工的变化

第19表 鉄剤投与前後の内膜像と鉄動態

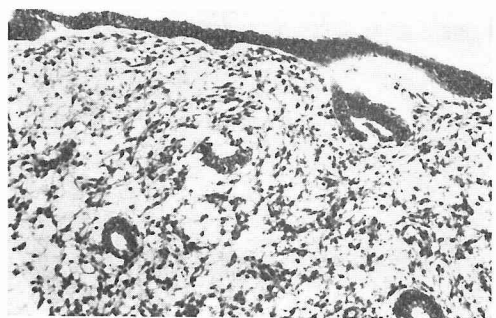
症例	前	後	SI r/dl	TIBC r/dl	Sat. %
1	増殖期	月経期	77	406	19.0
2	増殖期	増殖期	102	415	25.6
3	増殖期	増殖期	133	376	35.5
4	萎縮内膜	萎縮内膜	75	393	18.9
5	萎縮内膜	萎縮内膜	93	431	21.5
6	萎縮内膜	萎縮内膜	128	347	36.6
7	萎縮内膜	分泌期	105	319	32.9
8	萎縮内膜	中間期	123	325	37.8

第18図 治療前子宮内膜所見 (症例7)



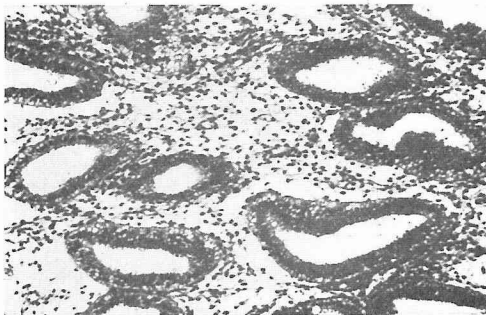
内膜の萎縮傾向著明 (×400)

第20図 治療前子宮内膜所見 (症例8)



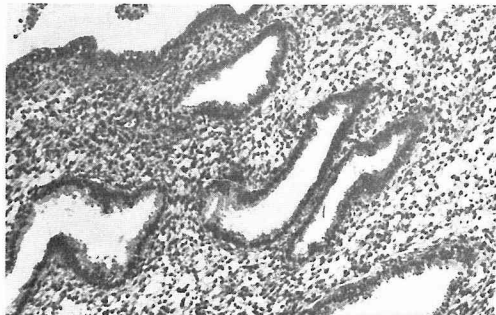
萎縮性で、腺管に管状、間質に浮腫あり (×400)

第19図 治療後子宮内膜所見 (症例7)



内膜は分泌期像を呈している (×400)

第21図 治療後子宮内膜所見 (症例8)



定型的な中間期内膜像 (×400)



としていいものと考えられた。

第3項 代表的症例

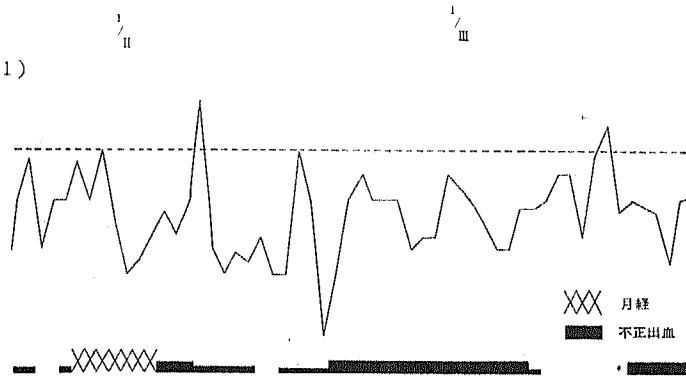
以下代表的症例の1~2について少しく詳細に記述する。

第1目 有効例

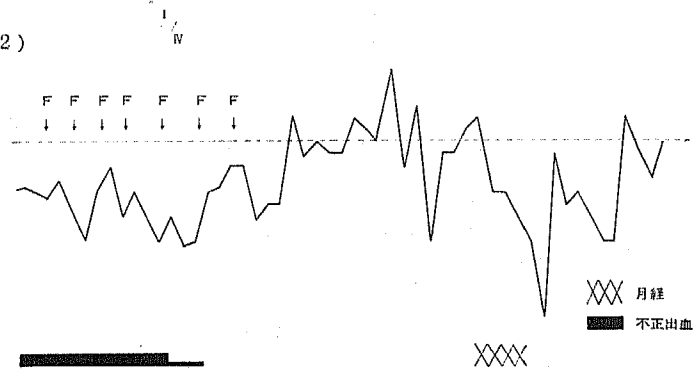
§ 症例 1: 27才, 未妊婦, 月経不順ならびに不正性器出血を主訴に来院。月経は15~35日と極めて不順, 持続は5~7日間で中等量, 経時障害なし。内診所見でも器質的異常はなく, 組織学的にも機能性出血を確

認した。本症例は来院時まで黄体ホルモン剤, 男女混合ホルモン剤等の投与をうけているが, 止血せず, 試みに鉄剤の投与を実施した。当時の検査所見は Hb 88%, SI 139 r/dl, UIBC 273 r/dl, Sat. % 33.7 と何れも正常域にあつたが, フェロバルト50mg (第23図のF) を1~2日間隔で投与した。5本目頃より出血は漸減し, 7本 (総計350mg) で投与を中止, 一応経過を観察する事とした。以後基礎体温も二相性となり, 月経周期も正常化し, 1年3ヵ月後に男児を出産

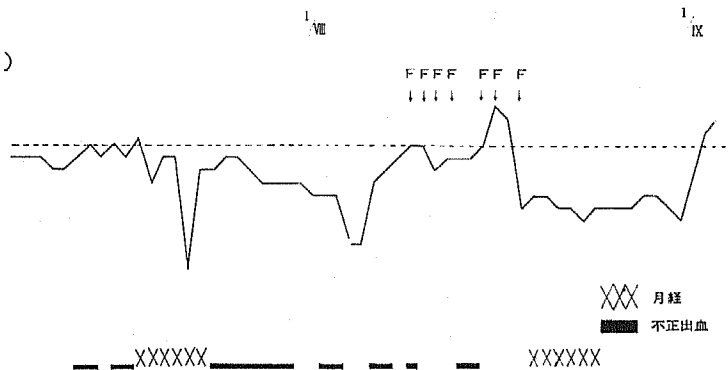
第22図 基礎体温表 (症例1の1)



第23図 基礎体温表 (症例1の2)



第24図 基礎体温表 (症例2)



し、今日に至っている。

§ 症例 2: 42才, 未産婦, 既往に結核性腹膜炎あり。月経歴は17才より27日型で順, 6日間で中等量。黒褐色の不正出血が断続するとのことで受診(第24図)。内診所見および内膜所見で機能性出血と診断。血液所見では Hb 81%, SI 75 r/dl, UIBC 318 r/dl, TIBC 393 r/dl, Sat. % 18.9 で, UIBC の増加, Sat. % の低下が著明であつた。図の様にフェジソン(図中F)を投与して4本目で止血, 7本投与(総量280mg)して中止したが, 以後不正出血もなく, 月経, 基礎体温とも正常で現在まで4カ月を経るが再発をみない。

#### 第2目 無効例

§ 症例 1: 37才, 2回経産婦, 月経歴は12の時より不順傾向, 15~30日型で, 7日間, やや量多く障碍なし。数カ月前からの不正出血を主訴に来院。検査成績では SI 105 r/dl, UIBC 214 r/dl, TIBC 319 r/dl, Sat. % 32.9 で正常, 内膜組織診では萎縮内膜像が認められた。これに対し鉄剤を経口投与(300mg × 7日間)し, 5日目で止血, 次回経血量も減少したが, 基礎体温表は依然として一相性で, 二周期目より中間期出血の形で再発した。その後, 鉄剤の反覆投与に拘わらず完全に止血をみるに至っていない。

§ 症例 2: 50才, 3回経産婦, 月経は16才より28日型, 持続5日間で順調であつたが, 約半年前より頻発および過多月経を認めている。内診所見に異常なく, 組織所見では内膜増殖症であつた。当時の検査所見は SI 30 r/dl, UIBC 283 r/dl, TIBC 343 r/dl, Sat. % 9.5 と SI, Sat. % の低下ならびに UIBC の増加が著明であつたため, 鉄剤内服 300mg × 14日に併用して, 静脈内に50mg × 5日投与した。静注後に全身倦怠感, 心悸亢進等の症状は全快し, また止血もしたが, 次周期に再発をみ, 以後も投与前と同様の状況が観察されている。

#### 第3節 小 括

機能性出血患者26名に鉄剤の経口投与, あるいは静脈内投与を行い, 主として止血効果等について検討した。

26例中, 20例(76.9%)に一応止血効果は認められたが, この有効率からは他の薬剤による治療成績に比較して, 特に優れているとは断定できない。しかし, 各種ホルモン剤にも拮抗する頑症型では時には著効を呈する場合があります, この様な症例には一応試みても良い方法と思われた。

しかし今回の著者の成績では, 一括成績ならびに代表症例でもみられる様に, 治療効果発現と投与前の鉄

代謝状況との間には関係はなく, また鉄剤の投与方法, 投与量とも関係は全く認められなかつた。

更に投与前後における内膜組織像で8例中2例には萎縮内膜から正常内膜への転換が認められたが, 他の症例では全く著変はみられなかつた。

以上の成績より, 機能性出血に対する鉄剤投与による治療は今後なお多くの基礎的問題点を有することを認めた。

#### 第6章 総括ならびに考按

近年, 鉄代謝に関する研究は蛋白化学の進展, 放射線化学の導入により急速な進歩をとげ, 臨床的にも大なる貢献がみられつつある。即ち  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{125}\text{I}$  標識 Tr 等の実験により, 血漿鉄消失時間, 流血中の赤血球への利用率, 血漿鉄交替率など造血能に関連する諸数値が Ferrokintics<sup>①②</sup>より解析され, また体表から諸臓器に出入する量を測定する事により貯蔵鉄, 造血能, 溶血状態についても内科領域では新しい知見が続々と得られつつある<sup>③④</sup>。

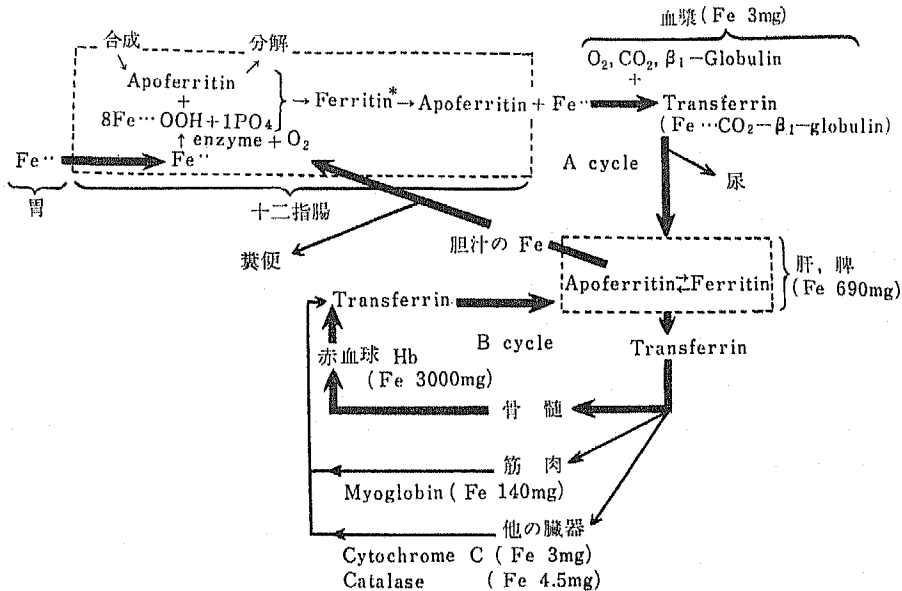
然るに我が領域では, 漸く産科における妊娠貧血に関しての再検討が進められつつある現状で, 婦人科関係における最近の業績は極めて少なく, 僅かに小川等の一連の研究が目されるにすぎない。

正常人血清の鉄結合能が Holmberg 等<sup>⑤</sup>により測定されて以来, 特に Tr 像については今日迄多数の報告がみられている。その生物学的機能について Laurell<sup>⑥</sup>は, 1) 鉄の輸送, 2) 鉄イオンに対する緩衝作用, 3) 菌発育抑制作用であると要約している。

なお鉄代謝の概略<sup>⑦</sup>は第25図に示す如くである。即ち胃および十二指腸から  $\text{Fe}^{2+}$  の形で吸収され, 腸管上皮細胞内にある Apoferritin と結合して Ferritin となり, この細胞を離れて門脈血液に移行する時に再び  $\text{Fe}^{2+}$  に変じ, Tr と結びつき肝臓に運ばれ, そこに Ferritin として貯えられる。Ferritin は要に応じて血清鉄として動員され, 骨髄に達し Hb 合成に使用されるが, 鉄の吸収は腸管粘膜細胞の鉄飽和如何により左右されるといわれている (mucosal block)。

本邦健康婦人の SI の平均値に関しては後藤<sup>⑧</sup> 93.2 ± 4.5 r/dl, 樹屋<sup>⑨</sup> 98 r/dl, 長谷川<sup>⑩</sup> 106 ± 11.2 r/dl 等の報告があり, 概ね80~150 r/dlとされている。また性周期に伴う SI の変動に関しては, 長谷川<sup>⑩</sup>は月経前期または月経開始期において著しい減少傾向を認めている。しかし Tr の性周期による変動に関する詳細な報告は未だみられず, 僅かに女性の一般的な平均値として山根<sup>⑪</sup>は TIBC 292.8 r/dl, Sat. % 34.7, Shade 等<sup>⑫</sup>は Sat. % 33.3 の値を報告している。著

第 25 図 鉄 代 謝 模 型 図 (紺 野)



者は今回 Tr についてもその変動を検討したが、SI に関しては概ね従来と同様の成績を得た。また Tr の変動については TIBC は月経前期に、Sat. % は月経中期に最高値を示す事を認めた。尚かかる鉄代謝の変動は生体内の水分の貯留、ひいては Est の変動との関連を非常に考慮すべきと考える。即ち従来からも Thorn<sup>48</sup>、Heilig<sup>49</sup>、沢崎<sup>41</sup>、松田<sup>20</sup>等をはじめ多くの人が月経前期に明らかな水分貯留の傾向を認めており、Röttger<sup>40</sup>は 600cc、時には 1,500cc の間質における水分の貯留を、又 Morton<sup>10,11</sup>等も体重の増加、尿量の減少の著しいことを観察している。Est の中では、Ed が最も水分貯留に関与することを Thorn<sup>10</sup>は実験的に証明しているが、この様な Est の状況は鉄代謝とも関連して注目すべきものがある。

一方 Est 自体と貧血との直接的関係についても多くの動物実験があり、Et が鉄吸収を促進するという古谷<sup>10</sup>の成績なども真に興味深いものがあるが、勿論このほか下垂体後葉からの抗利尿物質の関係や、月経時の出血による直接的鉄喪失という面も鉄変動に関与することは見逃がす事のできない点であろう。

次に各種出血性疾患の際には、殆んどの場合 SI の減少が認められるが、これは生体内における鉄の欠乏、造血臓器における鉄消費量の増大、血管中に流入した組織液による血液の稀釈等に起因するといわれている<sup>40</sup>。しかし出血様式によりかなりその様相は異なる様であり、後藤<sup>4</sup>は急性性出血の場合では組織液によ

る稀釈よりも、骨髄における Hb 合成のための鉄消費量の増大を重視している。著者の今回の子宮外妊娠 8 例についての成績では、その半数に SI の低値を認めたが、小川<sup>40</sup>の 5 例に関する成績では全く低下がみられていない。子宮外妊娠時には腹腔内出血が多く、しかもその一部が再利用されることが知られており、この差異は再利用状況の相違に基くものではないかと考えられた。一方 Tr の減少が急性出血時に著明である事は、出血により Tr が失われるため当然の事と考えられるが、今回の検査では出血量との間に特に関係はみられず、再利用の面も含めて、今後更に例数を増加し検討すべき問題点と考えられた。

機能性出血、子宮筋腫については後述するが、悪性腫瘍における鉄代謝異常に関しても、極めて多数の報告と諸説がだされている。即ち、Heilmeyer 等<sup>11</sup>は低血清鉄症の出現を、また福島<sup>10</sup>等は Hb の低下に先立ち SI の減少が認められる事を報告している。一方、慢性出血のない癌患者でも SI の低下の認められる事<sup>44</sup>から、癌組織には低血清鉄症を惹起する物質の存在する事が以前から推測されており、Blumenthal<sup>2</sup> Greenstein<sup>7</sup>等の肝カタラーゼに関する検討を初め、中原・福岡<sup>42</sup>、Greenfield 等<sup>43</sup>のトキソホルモン説など興味深いものが多い。就中、トキソホルモンによる SI の低下は Kampschmidt 等<sup>45</sup>により証明され、小野<sup>46</sup>も血中からの <sup>59</sup>Fe の消失速度の急激な増加と、肝臓、脾臓、骨髄への停滞を確認し、血流中でのク

リアランスの増加により SI 低下を来すと報じている。また Kampfshmidt 等<sup>22)</sup>はトキソホルモンで TIBC の著明な低下と UIBC の不変を認めているが、UIBC については内科領域で減少すると成績も報告されており<sup>23)</sup>、今回の著者の子宮癌患者の測定では、UIBC にも減少傾向を認めた。これは蛋白質代謝異常の他に出血がかなり関与しているためと考えられる。

その他、悪性腫瘍における鉄代謝異常の原因に関しては Heilmeyer<sup>24)</sup>、Keiderlig 等<sup>25)</sup>は網内系組織の鉄捕捉の変化を重視しているが、腫瘍組織中には循環血液中の鉄量では説明し得ない程の多量の鉄が含まれていることが Price<sup>26)</sup>、Greenfield 等<sup>27)</sup>によつても証明されており、宿主の貧血と腫瘍中の鉄量との間には密接な関連性のあることを見出している。その他 Brown<sup>28)</sup>、Hyman<sup>29)</sup>等は網内系での赤血球破壊機能の亢進による赤血球寿命の短縮に注目している。しかし癌体の代謝相は当然その担癌時期により様相が異なり、漆崎<sup>30)</sup>は内科領域の悪性腫瘍について、初期では網内系に鉄が捕捉され、赤血球寿命の短縮があり、造血能は保たれているが internal iron deficiency の状態にあるとし、末期に近づくにつれ網内系機能の低下、腫瘍への鉄のとり込み、出血、鉄吸収障害が加わり、宿主が鉄欠乏状態になり、更にトキソホルモンに代表される鉄利用障害が加わるといつている。その他、石上<sup>31)</sup>等の赤血球への鉄利用自体の障害説等もあるが、然しながら悪性腫瘍の鉄代謝異常に関しては、現在もなお一元的に説明し得る明確なものはなく、今後の検討にまつ所大である。

子宮癌に関しては、鉄負荷試験に関する小川<sup>32)</sup>の報告では SI の低下および鉄需要の増大をあげている。著者の今回の成績では、SI  $75 \pm 10 r/dl$  と低下している他、TIBC も  $222 \pm 23 r/dl$  と低下し、之に対し Sat. %  $34.1 \pm 2.7$  と上昇傾向を認め、鉄の利用障害のある事も推測された。

また、機能性出血ならびに子宮筋腫の様な良性慢性出血性疾患でも、当然体内貯蔵鉄の欠乏、即ち SI の減少、Tr の増大、従つて Sat. % の低下が一応予想されるが、今回の検討でも予想通りの成績が認められた。然し異常出血を伴わない筋腫群に於ては全く対照と同様の正常値であり、筋腫という腫瘍自体の鉄変動に対する影響は全くない事を確認した。また機能性出血と筋腫群の間には鉄代謝面で多少の差異が認められたが、これは出血量、出血期間、内分泌状況等の差異によるものと推定された。

機能性出血の発生機序に関しては、今日なお不明

の点が少なくないが、原発性、続発性の間脳一下垂体一卵巣系の異常が最も重視されている。しかし中山等も指摘している様に、本症例に対し性ホルモン以外の薬剤、時には Placebo を与えてもかなりの止血効果の認められる事、また頑症例に対しては各種の治療法を行つてもその効果が認められず、容易に再発すること等は実際臨床に際してその対策に苦しむ点である。最近 Taymor 等<sup>33)</sup>は本症と鉄欠乏性貧血との間に関連性ありと報じ、特に低血清鉄症に鉄剤療法を実施したところ、器質的疾患例以外では何れも著効を奏すること(83例中74例, 89.1%の効果)を報じている。1941年に岸も既に貧血との関係を一応重視しているが、貧血に関してはむしろ原因と考えるよりも結果と考えるのが妥当との見解が多い。しかし月経周期により鉄動態にもかなりの変化のみられる事、また従来からも Est と貧血との関連性について興味ある諸実験のある事より、鉄代謝と内分泌との間に何等かの一連の関係のあることが推測される。

即ち Tyslowitz 等<sup>34)</sup>は犬に多量の Est を投与して骨髓無形成の状態を作り、田中等<sup>35)</sup>も Est 投与後に骨髓の赤芽球比率の低下、赤血球の <sup>59</sup>Fe 摂取率の低下、<sup>51</sup>Cr 標識赤血球注入時の half time 減少等がみられることを報告している。更に藤井等<sup>36)</sup>は家兎の墨汁注射時にみられる網内系組織梗塞に伴う貧血が、Est 同時投与群では促進されることを確認して、Est が網内系組織の喰食能を亢進するためと推論している。Est と網内系との関係については、Haendel<sup>37)</sup>、Nicol<sup>38)</sup>、Heller<sup>39)</sup>等の動物実験でも同様の成績が認められており、網内系の介在はあるにせよ Est と鉄代謝との間にはかなりの関連性があると考えられる。この様な点から、著者も内分泌状況と最も密接な関連性を有する機能性出血例について、尿中 Est およびその拮抗ホルモンである尿中 17-KS を測定し、鉄状況との関係について少しく検討した。しかし今回の成績からは両者の間に何等の相関々係も見出すことは出来なかつた。

同時に対比の意味で子宮筋腫例についても同様の検査を試みたが、これも一定の関連性は認められなかつた。

この様に機能性出血と Est との間には一定の関連性はみられなかつたが、機能性出血例では鉄代謝の異常がみられること、及び Taymor<sup>33)</sup>等の成績等から実際臨床例に鉄剤を投与し、その止血効果について検討したが、その止血成績は76.9%であり、Taymor<sup>33)</sup>の成績には及ばなかつた。Taymor<sup>33)</sup>は更に21名の鉄剤投与群と28例の偽薬投与群と比較して、それぞれ

75%, 39%の効果があることから有意の差を認めて、鉄剤に止血効果のあるというのが、他の薬剤による治療成績と比較して著効があるとはいえない。

一般に鉄欠乏時には、筋肉機能等と密接な関連を有するチトクロームCの変動が認められており<sup>①</sup>, Taymor<sup>④⑦</sup>もチトクロームCの減少に基づく内膜血管の異常状況の発生を重視しているが、荏原<sup>⑩</sup>は機能性出血内膜では逆にその活性値が上昇していることを報告している。著者の今回の治療例の内膜組織検索例でも著変を認めぬものが多く、かかる点機能性出血における鉄剤の止血機構への関与はなお不明の点が多く、たとえ臨床的に止血効果がみられても、その作用機構については今後なお慎重な検討を要する問題と考えられる。従つて機能性出血に対する鉄剤投与による治療は、現段階では大きな期待をかけることはできず、補助療法としての域を脱しないものと考えられた。

以上、鉄代謝ならびに鉄剤療法に関しては今日なお不明の点が多い状況である。然し他の代謝過程の究明と共に、その本態を更に明らかにして、産婦人科領域においても系統的な臨床処置の一環としての鉄の生体内における意義と必要性について、今後も多くの努力が払われるべきである事を痛感した。

## 第7章 結 論

著者は今回、産婦人科領域の鉄代謝に関し、健康婦人ならびに各種婦人科疾患についてTrを中心として2~3の検索を実施した。また特に内分泌因子との関連の強い機能性出血および子宮筋腫については、鉄代謝と尿中Est, 尿中17-KS等との関連性を検討し、更に機能性出血患者に対し鉄剤による治療を試行し、以下の如き成績を得た。

1) まず健康婦人10例についての検討成績より、SIは $100 \pm 8 r/dl$ , TIBCは $325 \pm 12 r/dl$ , Sat.%は $30.6 \pm 2.1$ の平均値を得、これら各値は月経周期により多少変動することを確認した。

2) 次に短時間内に全血が急速に失われる子宮外妊娠8例の成績では、SI  $67 \pm 17 r/dl$ , TIBC  $264 \pm 29 r/dl$ , Sat.%  $26.8 \pm 5.2$ と全て対照に比し著明な低下を示す事を認めた。

3) 次に慢性持続性出血例として、まず機能性出血44例につき検討したが、各平均値はSI  $91 \pm 9 r/dl$ , TIBC  $345 \pm 18 r/dl$ , Sat.%  $26.6 \pm 2.4$ であつた。対照に比しTIBCの増加が顕著であり、これは鉄需要の増大している事を確認した。

4) 更に子宮筋腫34例ではSI  $73 \pm 11 r/dl$ , TIBC  $334 \pm 19 r/dl$ , Sat.%  $23.2 \pm 2.6$ であり、一般的に

はSIの減少、UIBCの増加、およびSat.%の低下が機能性出血より、より一層顕著であつた。しかし出血を伴わない筋腫例では、殆んど例が正常範囲内にあることから、筋腫自体による鉄変動はないものと推定された。

5) これに対し、悪性腫瘍である子宮癌19例ではSI  $75 \pm 10 r/dl$ , TIBC  $222 \pm 23 r/dl$ , Sat.%  $34.1 \pm 2.7$ でUIBCの減少とSat.%の上昇が特徴的であり、前者は蛋白代謝異常と出血、後者は鉄利用の障害をうかがわせるものがある。このような傾向は進行期別の検討、再発例の状況より推測された。

6) これらの鉄異常を来す諸疾患についての鉄代謝像の検討成績からは子宮外妊娠、機能性出血、子宮筋腫に対しては鉄の治療効果を期待し得るが、一方子宮癌では鉄の治療効果の不良な事が推測された。

7) 各種疾患群中、特に内分泌状況との関連を考慮される機能性出血および子宮筋腫例に関して、SI等と同時に尿中Estおよび尿中17-KS等を測定し、両者の関係の有無について検討したが、今回の成績では全く有意の関係は認められなかつた。

8) 更に機能性出血に対する鉄剤療法の意味について小検討を実施した。26例中20例(76.9%)に一応止血効果を認めたと、投与前の鉄代謝像、投与方法ならびにその量、内膜組織像等と効果の間には一定の関係はみられなかつた。従つて現段階では、あく迄も頑症に対する一つの補助療法にすぎないものと考えられる。

以上、今回の一連の検討成績からは、婦人科各種疾患における鉄代謝像、ならびに鉄剤療法に関してなお幾多の問題点のある事を認め、今後より一層の基礎的検討の必要性のある事を確認した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をたまわつた恩師岩井教授に深い感謝の意を表すると共に、たえず御教示いただいた福田助教授、御助言いただいた石井講師、塩沢博士に深謝し、御協力いただいた教室員各位に感謝いたします。なおホルモン定量に際し、御指導、御便宜をいただいた帝國臓器神戸川博士に謝意を表します。

## 参考文献

- ①Beutler, E.: Am. J. Med. Scie., 234: 517, 1957  
 ②Blumenthal, F. et al.: Ztschr. Krebsforsch., 8: 436, 1910  
 ③Brown, G. M.: Can. Med. Assoc. J., 62: 472, 1950  
 ④後藤 宏: 内科宝函, 3: 308, 1956  
 ⑤Greenfield, R. E. et al.: J. Biol. Chem., 209: 363, 1954  
 ⑥Greenfield, R. E. et al.: J. Nat. Cancer Inst., 21: 641, 1958

- ⑦Greenstein, J. P.: J. Nat. Cancer Inst., 2:345, 1942 ⑧Haendel, M. et al.: Virchow Arch., 273: 116, 1929 ⑨長谷川弥人・他: 臨床病理, 3: 195, 1965 ⑩Heilig, R.: Klin. Wsch., 3: 1117, 1924 ⑪Heilmeyer, L. et al.: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit, Gustav Fischer, Jena, 1937 ⑫Heilmeyer, L. et al.: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen, Gustav Fischer, Jena, 1941 ⑬Heller, J. H.: Endocrinol., 56: 80, 1955 ⑭Holmberg, C. G.: Acta Physiol. Scand., 10: 307, 1945 ⑮Huff, R. L. et al.: J. Clin. Invest., 29: 1041, 1950 ⑯藤井高明・他: 第1回網内系学会講演, 1941, 最新医学, 17: 1082, 1962より引用 ⑰福島寛四・他: 血液討議会報告, 第2輯, 永井書店, 1949 ⑱吉谷 博: 第17回日産婦総会宿題報告, 1965 ⑲Hyman, G. A.: Blood, 9: 911, 1954 ⑳石上重行: 綜合臨床, 9: 911, 1960 ㉑Kampfschmidt, R. F. et al.: Cancer Reserch, 19: 236, 1959 ㉒神戸川明: 昭和医学会雑誌, 20: 608, 1960 ㉓神戸川明・他: 内分泌と代謝, 3: 213, 1962 ㉔唐沢陽介・他: 臨婦産, 15: 589, 1961 ㉕紺野邦夫: 日新医学, 39: 636, 1952 ㉖Keiderling, W. C. et al.: Eisenstoffwechsel, Berlin, 1959 ㉗Laurell, C. B.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 17: 111, 1961 ㉘榎屋富一: 日本臨床, 21: 2519, 1963 ㉙松田正二: 日産婦誌, 11: 547, 1959 ㉚Morton, J. H.: Am J. Obst. & Gynec., 60: 343, 1950 ㉛Morton, J. H.: Am. J. Obst. & Gynec., 65: 1182, 1953 ㉜Nakahara, W. et al.: Gann, 40: 45, 1949 ㉝中尾喜久: 日本臨床, 19: 222, 1961 ㉞Nicol, T. et al.: Brit. Med. J., 1: 133, 1953 ㉟小川仙一: 日産婦誌, 11: 2119, 1959 ㊱Ono, T. et al.: Gann, 51: 213, 1959 ㊲Pollycove, M. et al.: J. Clin. Invest., 40: 753, 1961 ㊳Price, V. E. et al.: Advances in Cancer Res., Vol. 5, Academic Press Inc., Publishers, New York, N. Y. 1958 ㊴Rath, C. E. et al.: J. Clin. Invest., 28: 79, 1949 ㊵Röttger, H.: Arch. Gynec., 185: 324, 1954 ㊶沢崎千秋: 日産婦誌, 5: 545, 1953 ㊷Shade, A. L. et al.: Science, 104, 340, 1946 ㊸津原周而: 産婦の世界, 13: 2083, 1961 ㊹田淵幸博: 阪大医誌, 24: 314, 1961 ㊺田中 暎・他: 日血会誌, 24: 314, 1961 ㊻Taymor, M. L. et al.: Obst. & Gynec., 16: 571, 1960 ㊼Taymor, M. L. et al.: J. A. M. A., 187: 323, 1964 ㊽Thorn, G. W. et al.: Endocrinol., 22: 155, 1938 ㊾Tyslowitz, R. et al.: Endocrinol., 29: 87, 1941 ㊿漆崎一朗・他: 綜合臨床, 14: 1018, 1960 ㊱山榎恒久: 内科室函, 4: 447, 1952 ㊲吉川春寿・他: 綜合医学, 10: 239, 1953 ㊳脇坂行一・他: 最新医学, 17: 1086, 1962