

胃 癌 に お け る 鉄 代 謝 の 研 究

第2編 癌組織の Fe^{59} 摂取並びに
Non-Hemin 鉄に就いて

昭和37年3月16日受付

信州大学医学部丸田外科教室
清水 忠 治

Studies of iron metabolism on patients with gastric cancer

Part 2. On the Fe^{59} uptake and the concentration
of iron in cancer tissue

Chuji Shimizu

Prof. Maruta's Surgical Clinic
Shinshu University

緒 言

著者は第1編^①において、胃癌並びに門脈領域消化管癌における血清鉄値の低下及び肝貯蔵鉄量の減少を報告し、胃癌における血清鉄値の低下は単なる失血に起因するものではなく、癌病巣に由来するなんらかの因子が門脈を介して直接肝に作用するためであろうと述べた。Heilmeyer^②は担癌生体における血清鉄値の低下は腫瘍組織あるいは肝、脾の網内系に鉄が抑留されることに因ると述べ、Sandberg等^③も鉄が生体内の一部臓器、例えば肝、脾に抑留されるに因るものと報告し、Price^④、Greenfield^⑤等は担癌動物の腫瘍組織には赤血球由来の鉄が大量に蓄積されると報告している。最近 Yonehiro等^⑥は放射性鉄を用いて癌患者における鉄の生体内分布を研究し、癌組織の Fe^{59} 摂取量が周囲の健常組織に比べて増大していることを報告している。著者は既に第1編において、胃癌の血清鉄値は癌病巣の除去により上昇し、癌の再発とともに再び低下すると報告したが、胃癌における鉄代謝障害を究明するためには更に癌組織の鉄摂取能を検索して、血清鉄値低下の原因が果して癌組織の鉄摂取能と関連性があるか否かを追及する必要があると考えて本研究を行った。

I. 研究方法

A. 研究対象

本研究における対象は丸田外科に入院して診断の確定した胃癌19例及び胃・十二指腸潰瘍11例であつて、いずれも発熱、肝障害等の合併症のないものである。

B. 測定方法

1. Fe^{59} 摂取率の測定

Yonehiro等^⑥の方法に従つて、 Fe^{59} をクエン酸第

一鉄の形で25 μ cを静脈内に注射し、胃切除後癌組織及びこれに近接する胃正常粘膜より組織片を採取し、これに附着する血液等を十分に除去して wet weight 1g について scintillation counter にて count し、同時に肘静脈より採血したクエン酸塩加血液を遠心沈澱し、血清を捨て赤血球を生理的食塩水にて3回洗い、その1ccについて同様に scintillation counter にて count してそれぞれの放射能を求めた。なお癌組織の採取に当つては出血巣及び壊死部位を避けた。

2. 癌組織並びに胃粘膜の Non-Hemin 鉄量の測定

第1編で既に述べたと同様に、米山・紺野法^⑦により測定した。この際 P_I 分画はヘモジリン、 P_{II} はフェリチン、 P_{III} は核酸及び高分子鉄化合物に由来するものと考えられている。

II. 研究成績

A. 癌組織及びこれに近接する胃正常粘膜の
 Fe^{59} 摂取率

胃癌11例について、 Fe^{59} 注射後手術施行までの期間を1日より20日までの各群に分ち、癌組織、これに近接する胃正常粘膜各1g並びに赤血球1ccの Fe^{59} 摂取率を測定した成績は表1に示す如くである。 Fe^{59} 注射後1日群では癌組織と胃正常粘膜との count 数には差を認めがたく、なお3例中2例においては赤血球の count 数が組織のそれよりも小である。 Fe^{59} 注射後3日以後の各群においては、癌組織の count 数が胃正常粘膜のそれよりも多いものと少ないものがあるがそれらの差は僅少である。一方赤血球の count 数は組織のそれと比べると著しく大きいことは、 Fe^{59}

表 1. Fe^{50} 撮 取 率
— 胃 癌 —

症 例	年 令	性	Fe^{50} 注射 より手術 迄の日数	肉眼所見 (Borrmann)	組 織 所 見	赤血球 $\times 10^4$	血色素 %	Fe^{50} 撮取率 -c.p.m.-		
								赤血球 (1cc)	正常粘膜 (1g)	癌組織 (1g)
新井	63	♀	1	Ⅱ型	腺癌	315	72	3	0	0
平林	58	♂	1	Ⅲ型	腺癌	424	88	26	59	66
松本	58	♂	1	Ⅱ型	腺癌	365	82	14	83	69
花村	59	♀	3	Ⅱ型	腺癌	309	65	223	60	54
小松	57	♀	3	Ⅱ型	腺癌	374	80	279	30	59
島田	59	♀	6	Ⅱ型	腺癌	365	72	681	33	19
笠原	62	♀	6	Ⅱ型	単純癌	306	75	100	7	23
池田	65	♀	6	Ⅲ型	単純癌	373	75	114	26	24
百瀬	60	♂	10	Ⅰ型	腺癌	330	65	83	21	28
上条	66	♂	10	Ⅱ型	腺癌	380	75	394	52	54
黒岩	60	♀	20	Ⅱ型	腺癌	302	58	305	16	5

注射後3日以後においては Fe^{50} は大部分赤血球中に移行することを示すものである。なお癌の肉眼所見或いは組織所見による Fe^{50} 撮取能の差は認められない。

B. 癌組織及びこれに近接する胃正常粘膜の Non-Hemin 鉄

1. 対照例(胃・十二指腸潰瘍)

胃・十二指腸潰瘍11例について胃切除後潰瘍に近接する胃正常粘膜の Non-Hemin 鉄量を測定した成績は表2に示す如く、 P_I は $14\sim 25r/g$ 、平均 ($M \pm m$) $18.5 \pm 0.8r/g$ 、 P_{II} は $3\sim 14r/g$ 、平均 $7.2 \pm 0.8r/g$ 、 P_{III} は $3\sim 11r/g$ 、平均 $8.0 \pm 0.7r/g$ で、総量 ($P_I +$

$P_{II} + P_{III}$) は $27\sim 44r/g$ 、平均 $33.7 \pm 1.6r/g$ である。

2. 胃 癌

胃癌8例について癌組織並びにこれに近接する胃正常粘膜の Non-Hemin 鉄量を測定した成績は表3に示す如く、胃正常粘膜の P_I は $10\sim 16r/g$ 、平均 ($M \pm m$) $13.2 \pm 0.6r/g$ 、 P_{II} は $4\sim 8r/g$ 、平均 $6.7 \pm 0.5r/g$ 、 P_{III} は $4\sim 15r/g$ 、平均 $8.6 \pm 1.1r/g$ で、総量は $22\sim 35r/g$ 、平均 $28.5 \pm 0.5r/g$ である。Non-Hemin 鉄総量を対照例と比較すると、図1に示す如く、胃癌の胃正常粘膜においては y 低値を示している。癌組織の Non-Hemin 鉄は、 P_I は $10\sim 20r/g$ 、平均 ($M \pm$

表 2. Non-Hemin 鉄

— 胃・十二指腸潰瘍 —

症 例	年 例	性	赤血球 $\times 10^4$	血色素 %	血清鉄 r/dl	胃正常粘膜 Non-Hemin 鉄 r/g			
						P_I	P_{II}	P_{III}	総 量
大石	36	♂	400	90	160	17	7	3	27
大隅	31	♂	450	93	144	14	9	6	29
瀬尾	69	♀	407	87	82	15	3	11	29
滝沢	26	♂	458	110	148	18	6	6	30
百瀬	42	♂	450	85	132	18	3	9	30
滝沢	67	♂	410	92	162	20	6	5	31
小幡	35	♂	452	75	148	18	7	9	34
花村	47	♂	375	82	145	22	7	7	36
上条	60	♂	434	86	154	18	9	11	38
福村	66	♂	450	90	140	25	8	10	43
横山	57	♂	425	85	140	19	14	11	44
平 均						18.5 ± 0.8	7.2 ± 0.8	8.0 ± 0.7	33.7 ± 1.6

表 3.

Non-Hemin 鉄

— 胃 癌 —

症 例	年 令	性	赤血球 ×10 ⁴	血色素 %	血清鉄 r/dl	胃正常粘膜 Non-Hemin 鉄 r/g				癌組織 Non Hemin 鉄 r/g			
						P _I	P _{II}	P _{III}	総量	P _I	P _{II}	P _{III}	総量
平林	58	♂	428	88	98	11	5	6	22	11	4	3	18
倉島	67	♂	320	50	90	13	7	4	24	14	6	7	27
百瀬	60	♂	330	65	55	10	7	6	23	18	3	7	28
吉池	47	♀	328	65	54	14	7	10	31	10	9	11	30
小口	56	♂	371	70	45	14	8	9	31	19	5	9	33
上条	66	♂	380	75	62	14	8	10	32	17	8	9	34
松本	58	♂	340	68	54	14	7	9	30	20	9	7	35
黒岩	60	♀	302	58	68	16	4	15	35	15	12	10	37
平 均						13.2±0.6	6.7±0.5	8.6±1.1	28.5±0.5	15.5±1.2	7.0±1.0	7.8±0.7	30.3±2.0

図 1.

胃癌 Non-Hemin鉄(総量)

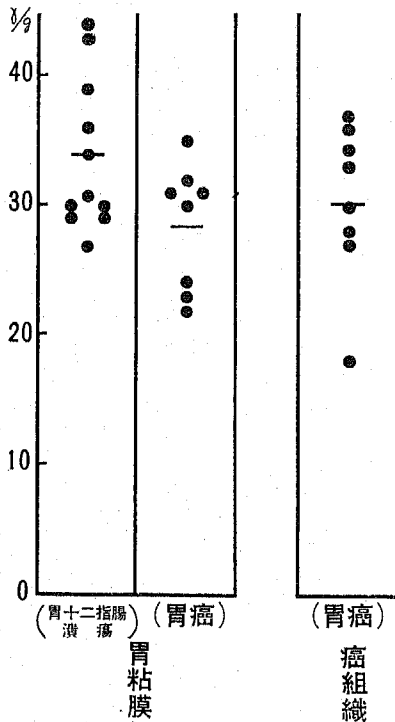
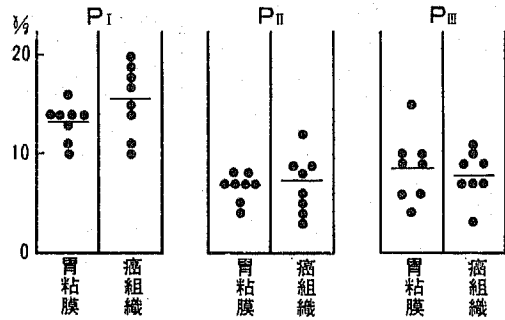


図 2.

胃癌 Non-Hemin鉄(分画)



Ⅲ 考 按

Price & Greenfield^{④⑤}は担癌ラットに Fe⁵⁹ で標識した赤血球を注射すると、腫瘍組織に肝の鉄量をはるかに上廻る Fe⁵⁹ の集積を認め、かかる腫瘍内の鉄は循環血液に由来すると報告している。川俣等^⑥、有賀^⑦等も動物実験において腫瘍部に Fe⁵⁹ の集積を認めている。即ち担癌マウスに Fe⁵⁹ を注射すると、これはまず肝、脾に分布し、肝・脾の鉄含有量の減少に伴って次第に腫瘍に移行する傾向を認め、腫瘍におけるかかる鉄異常分布こそ担癌主体における鉄代謝失調の要因であると推論している。山口等^⑧も実験的に腫瘍を移植すると腫瘍の発育に伴って Fe⁵⁹ が腫瘍組織に集積することを認め、この際臓器鉄量の減少が腫瘍への鉄集積量よりも遙かに大であるから、腫瘍に鉄が集積することのみでは鉄代謝異常の機構を説明することは出来ないとしている。以上はいずれも動物実験の成績であるが、最近 Yonehiro等^⑨は、食道癌、胃癌、結腸癌、乳癌等の各種癌患者合計20例に

m) 15.5±1.2r/g, P_{II} は 3~12r/g, 平均 7.0±1.0 r/g, P_{III} は 3~11r/g, 平均 7.8±0.7r/g で、総量は 18~37r/g, 平均 30.3±2.0r/g である。これらの値を胃癌の胃正常粘膜の Non-Hemin 鉄の値と比較すると、図 1, 2 に示す如く、両者の間に差異はなく、また対照例の値と比較しても特に差はない。

Fe⁵⁰ を静脈内に注射して、注射後2日乃至30日後に手術を行ない、腫瘍部と周囲の正常組織との Fe⁵⁰ 摂取率を比較したところ、腫瘍部の Fe⁵⁰ 摂取率は18例において正常組織のそれより25%以上の増加を示し、しかもそのうち14例は100%以上の増加を示したと報告している。著者は Yonehiro 等の研究を追試したが、癌組織の Fe⁵⁰ の count 数は胃正常粘膜に比べて特に増加しているという事実はなく、しかも Fe⁵⁰ は投与3日以後には大部分が赤血球内に移行し、その値は癌組織或いは胃正常粘膜の値の数倍以上となり、Yonehiro 等の主張を承認する成績は得られなかつた。

Finch 等^⑩, Rath 等^⑪によれば Fe⁵⁰ の tracer dose を静脈内に注射すると、10分後にはその1/3~1/4は流血中より組織に移行し、1時間後にはその1/2が血清中より消失するという。Granick & Hahn^⑫は Fe⁵⁰ を犬の静脈内に注射すると、2時間後には肝にフェリチンの形で61%集積するが、5時間後にはそれは40%に減少すると報告している。Finch 等^⑩によれば貯蔵鉄として組織に移行した Fe⁵⁰ も注射量の1/2は平均2.2日で骨髄に移行してヘモグロビン合成に参加するという。また Finch 等^⑩, Dubach 等^⑬によれば Fe⁵⁰ がヘモグロビンに結合して流血中に現われるのは注射後24時間以内にはじまり、2~3週で最高に達するという。従つて腫瘍組織の鉄摂取が増加しているか否かを Fe⁵⁰ を用いて推定するためには、腫瘍組織の血管乃至血液成分の多寡並びに腫瘍の代謝自体に関連して鉄摂取が増加しているか否かという2点を考慮しなければならない。

著者の成績によると、Fe⁵⁰ 摂取率を同一重量の赤血球と組織片について比較すると、赤血球の Fe⁵⁰ 摂取率は Fe⁵⁰ 注射後3日以後では組織片の数倍以上となるから、組織の Fe⁵⁰ 摂取率は、組織中の赤血球の多少によつて大きく左右されることがわかる。従つて著者はこの点に特に注意を払い、組織片より血液を充分に除去して実験を行なつた結果前述の成績を得た。著者は更に癌組織と粘膜組織の Non-Hemin 鉄量を化学的に測定して比較検討したが、Fe⁵⁰ による実験成績と同様に、癌組織の鉄含有量は胃正常粘膜に比べて特に多いという事実は認められなかつた。

即ち著者の成績によれば、胃癌において鉄が癌組織に偏在するという事実は認め難く、従つて鉄代謝障害は鉄の異常分布に起因して生ずるという見解には賛意を表し得ない。

結 論

胃癌の癌組織及びこれに近接する胃正常粘膜の Fe⁵⁰ 摂取率並びに Non-Hemin 鉄を測定して次の結論を得た。

1. 癌組織とこれに近接する胃正常粘膜の間には Fe⁵⁰ 摂取率に差異はなく、Fe⁵⁰ は注射後3日以降においては大部分が赤血球中に移行する。
2. 癌組織とこれに近接する胃正常粘膜の間には Non-Hemin 鉄量にも差異はない。
3. 即ち鉄が癌組織に特に集積するという事実はないから、胃癌における鉄代謝障害は鉄の異常分布に起因するという説は承認しがたい。

(本論文の要旨は第47回日本消化機病学会総会及び第61回日本外科学会総会において発表した。)

文 献

- ①清水：信州医学雑誌，11：47，昭37。
- ②Heilmeyer, L.: Handbuch d. Inn. Med. IV Auflage, II Band, P230, 1951.
- ③Sandberg, M., Gross, H. & Holly, M.: Arch. Path., 33: 834, 1942.
- ④Price, V. E. and Greenfield, R. E.: Anemia in cancer, in advances in cancer research, New York Academic Press Inc., Vols. P119, 1958.
- ⑤より引用
- ⑥Greenfield, R. E. and Price, V. E.: Proc. Am. A. Cancer Res. 2: 111, 1955.
- ⑦Yonehiro, E. G., Perry, Jr., J. F., Shanon, D., Marvin, J. F. and Wangenstein, O. H.: Surg., 47: 195, 1960.
- ⑧Yoneyama, M. and Konno, K.: J. Biochem., 40: 377, 1953.
- ⑨川俣等：日消誌., 54: 881, 昭32.
- ⑩川俣等：癌の臨床, 4: 196, 昭32.
- ⑪有賀：日外会誌., 61: 64, 昭35.
- ⑫山口等・癌, 49: Suppl., 111, 1958.
- ⑬Finch, C. A., Gibson J., Peacock, W. C. and Fluharty, R. G.: Blood, 4: 905, 1949.
- ⑭Rath, C. E. and Finch, C. A.: J. Clin. Invest., 28: 79, 1949.
- ⑮Granick, S. and Hahn, P. F.: J. Biol. Chem., 155: 661, 1944.
- ⑯Dubach, R., Moore, C. V. and Minnich, V.: J. Lab. & Clin. Med., 31: 1201, 1946.

ABSTRACT

In order to investigate cachexia due to human cancer, iron metabolism in patients with gastric cancer was studied. The present study was undertaken to determine if selective incorporation of radioiron occurs in cancer tissue and to estimate chemically non-hemin iron in cancer tissue. Following results were obtained.

The radioactivity of cancer tissue in patients following the intravenous injection of radioactive ferrous citrate is not different from normal adjacent tissue. After 3 days most of

the injected Fe^{59} incorporate into red blood cells and the radioactivity of red blood cells is over 5 times as much as that of cancer tissue or normal adjacent tissue.

There is no significant difference of non-hemin iron level estimated chemically between cancer tissue and normal control tissue.

As the results of experiments mentioned above, it is not sustained that the impairment of iron metabolism is caused mainly by accumulation of iron in cancer tissue.