

# 胃癌における鉄代謝の研究

## 第3編 鉄吸収並びに胆汁中鉄排泄に就いて

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 3. On iron absorption and excretion in the bile

Chuji Shimizu

Prof. Maruta's Surgical Clinic

Shinshu University

### 緒 言

著者は第1編<sup>①</sup>において胃癌の鉄代謝障害は単なる失血によるものではなく、癌病巣によ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推論し、更に第2編<sup>②</sup>においては鉄代謝障害は癌組織における鉄の異常分布によるものではないことを明らかにした。鉄代謝の様相を明らかにするためには更に鉄の吸収と排泄について検討を加える必要がある。鉄の吸収部位は小腸特に十二指腸上部といわれるが<sup>③</sup>、腸管より吸収された鉄は一旦肝臓に入ったのち、肝・脾における貯蔵、骨髄における造血及び諸臓器における利用に供され、最終的には腸管、腎等より排泄される。しかし Hernique u. Roland<sup>④</sup>、McCane<sup>⑤⑥</sup>等は腸管並びに腎よりの鉄排泄は極めて少ないと報告している。

著者は本編においては胃癌における鉄の吸収並びに胆汁中への排泄について追及して胃癌の鉄代謝障害を解明せんと試みた。

### I. 研究方法

#### A. 研究対象

本研究の対象は丸田外科に入院して診断の確定した胃癌25例、胃・十二指腸潰瘍25例で、これらはいずれも消化管の通過障害のないものである。

#### B. 測定方法

##### 1. 鉄吸収試験

鉄の吸収能を測定するには種々の方法があるが、これを大別すれば、投与量と排泄量との差により推測する平衡試験<sup>⑦</sup>、鉄負荷後の血清鉄の上昇により推測する方法<sup>⑧</sup>、放射性鉄投与後流血中の赤血球中に出現する放射性鉄量を測定する方法<sup>⑨</sup>及び全組織鉄量を測定する方法<sup>⑩</sup>等である。これらの方法にはそれぞれ優劣

があり、またこれらのいずれの方法を用いても鉄吸収の全貌を明らかにすることは困難であるが、臨床的には鉄負荷後の血清鉄の上昇によつて鉄吸収能を推測する方法が最も妥当とされている<sup>⑩⑪</sup>。鉄を経口的に投与すると、30分後には血清鉄は上昇しはじめ、2.5～5時間で最高となり、12～18時間後には正常値にもどるので<sup>⑩</sup>、著者は還元鉄投与前及び投与4時間後の血清鉄値を測定して両者の値を比較検討することとした。血清鉄値の測定は吉川・紺野法<sup>⑫</sup>によつた。

鉄の負荷方法は還元鉄 1.0g 投与群と 0.25g 投与群との2群に分けた。

#### 2. 胆汁中の鉄量の測定

開腹後速かに胆嚢穿刺を行なつて得た胆嚢胆汁 10 cc を Thorp 法<sup>⑬</sup>によつて 0.5 cc の濃硫酸と 5 cc の過塩素酸とを用いて湿性灰化し、*a-a'*dipyridyl 及び hydroxylamine · HCl を用いて発色、52m $\mu$  のフィルターを使用して比色定量した。

鉄の負荷方法は術前2日間にわたつて還元鉄1日量 1.0g を経口投与し、手術当日は開腹4時間前に 1.0g を投与した。

### II. 研究成績

#### A. 鉄吸収能

##### 1. 対照例(胃・十二指腸潰瘍)

##### a. 1.0g 投与群

胃・十二指腸潰瘍9例について還元鉄 1.0g を経口投与し、4時間後の血清鉄上昇率を測定した成績は表 1a、図 1 に示す如く、34～100%、平均 61.8% である。これらの値は図 2 に示す如く胃液酸度とは関係がない。

##### b. 0.25g 投与群

胃・十二指腸潰瘍6例について還元鉄 0.25g を投与

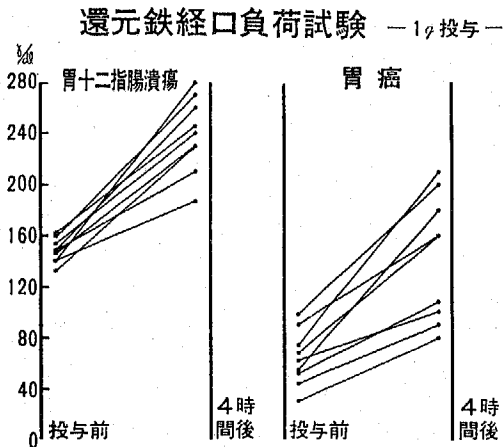
表 1. 鉄 吸 収 能  
-対照例(胃・十二指腸潰瘍)-  
a. 還元鉄 1.0g 投与群

症 例	年 令	性 別	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	胃液 酸度	血 清 鉄		上 昇 率 %
						投与 前値 r/dl	4時 間値 r/dl	
横山	57	♂	425	85	55	140	188	34
小幡	35	♂	452	75	85	148	210	41
滝沢	67	♂	410	92	70	164	245	51
上条	60	♂	434	86	75	154	240	55
橋爪	27	♂	431	95	49	145	230	58
大石	36	♂	400	90	60	160	270	68
百瀬	42	♂	420	85	100	132	230	74
滝沢	26	♂	450	110	95	148	260	75
福村	66	♂	459	90	45	140	280	100
平 均								61.8

b. 還元鉄 0.25g 投与群

症 例	年 令	性 別	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	胃液 酸度	血 清 鉄		上 昇 率 %
						投与 前値 r/dl	4時 間値 r/dl	
牛丸	64	♀	479	92	18	98	130	32
土橋	60	♀	370	90	32	130	190	46
藤森	52	♀	580	85	30	120	180	50
大槻	31	♂	370	85	70	126	200	58
赤池	33	♀	420	88	45	112	180	60
伊藤	68	♂	330	60	20	75	130	73
平 均								53.1

図 1.



し、4時間後の血清鉄上昇率を測定した成績は表1b、  
図3に示す如く、32~73%、平均53.1%である。たゞ

図 2.

還元鉄1g経口負荷後の血清鉄上昇率と胃液酸度

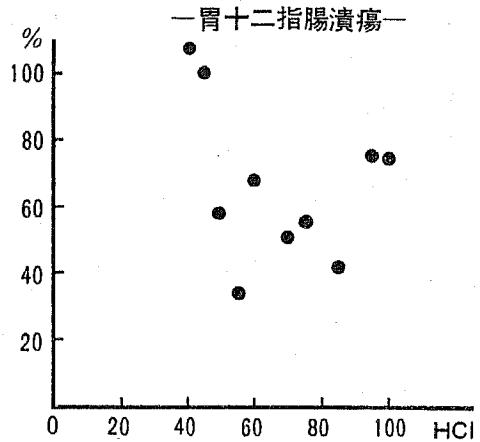


図 3.

還元鉄経口負荷試験 - 0.25g 投与 -

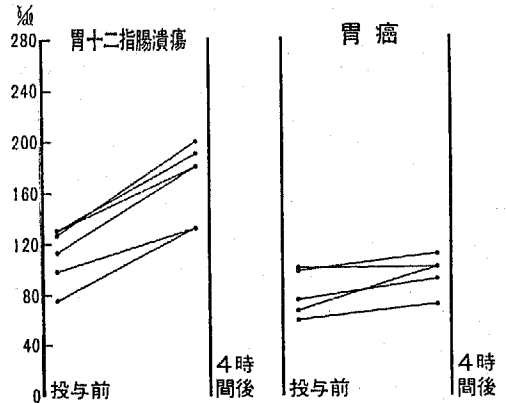
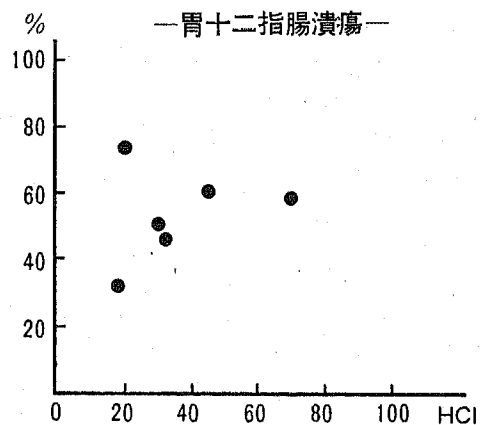


図 4.

還元鉄0.25g経口負荷後の血清鉄上昇率と胃液酸度



しこれらの値は図4に示す如く、胃液酸度とは関係がない。

2. 胃 癌

a. 1.0g 投与群

胃癌9例について還元鉄 1.0g を経口投与し、4時間後の血清鉄上昇率を測定した成績は表2a、図1に示す如く、61~227%、平均128.1%であつて、対照例と比較すると上昇率は明らかに大である。

b. 0.25g 投与群

胃癌5例について還元鉄 0.25g を投与し、4時間後の血清鉄上昇率を測定した成績は表2b、図3に示す如く、0~54%、平均21.2%であつて、対照例と比較すると明らかに減少している。

表2. 鉄 吸 収 能  
-胃 癌-

a. 還元鉄 1.0g 投与群

症 例	年 令	性	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	胃液 酸度	血 清 鉄		
						投与 前値 r/dl	4時 間値 r/dl	上 昇 率 %
上 条	66	♂	380	75	0	62	100	61
倉 島	67	♂	320	50	0	90	160	77
山 口	56	♂	371	70	0	45	90	100
松 本	58	♂	365	82	0	54	108	100
平 林	58	♂	400	88	0	98	200	104
黒 岩	60	♀	302	58	0	68	160	135
平 林	40	♂	377	70	0	30	80	166
市 岡	59	♂	402	84	0	74	210	183
百 瀬	60	♂	380	65	0	55	180	227
平 均								128.1

b. 還元鉄 0.25g 投与群

症 例	年 令	性	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	胃液 酸度	血 清 鉄		
						投与 前値 r/dl	4時 間値 r/dl	上 昇 率 %
三 村	70	♂	316	57	0	100	100	0
中 沢	62	♀	319	65	0	98	110	12
風 間	61	♀	382	68	0	58	70	20
中 村	69	♂	370	80	0	75	90	20
矢満田	63	♂	328	77	40	65	100	54
平 均								21.2

3. 小 括

胃癌の還元鉄 1.0g 投与群の血清鉄上昇率は対照例と比較して明らかに大であるが、還元鉄 0.25g 投与群の血清鉄上昇率は対照例と比較して小である。従つて

胃癌においては還元鉄の少量投与の場合には鉄吸収はやゝ劣るが、大量投与の場合には鉄吸収障害は全くないことが確認された。なお対照例について鉄吸収能と胃液酸度との関係をみたが、両者間には一定の関係はない。

B. 胆汁中鉄量

1. 対照例(胃・十二指腸潰瘍)

a. 鉄非負荷群

胃・十二指腸潰瘍7例について胆汁中鉄量を測定した成績は、表3a、図5に示す如く、40~122r/dl、平均 86.3r/dl である。

b. 鉄負荷群

還元鉄 1日1.0g、3日間経口投与の後に胆汁中鉄量を測定した3例の成績は表3b、図5に示す如く、180~240r/dl、平均216.7r/dl であつて、非負荷群の平均値 86.3r/dl と比較すると151%の増加が認められる。

表3. 胆 汁 中 鉄 量  
-対照例(胃・十二指腸潰瘍)-  
a. 還元鉄非負荷群

症 例	年 令	性	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	肝 障 害	血清鉄 r/dl		胆汁 中鉄 量 r/dl
						前	後	
鳥 羽	60	♀	357	85	(-)	144		40
瀬 尾	69	♀	307	67	(-)	82		70
滝 沢	42	♂	415	95	(-)	144		76
土 橋	60	♀	370	90	(-)	130		82
小岩井	52	♀	372	65	(-)	150		94
橋 爪	27	♂	431	95	(-)	145		120
福 島	21	♂	475	98	(-)	160		122
平 均						136.4		86.3

b. 還元鉄 3.0g 負荷群

症 例	年 令	性	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	肝 障 害	血清鉄 r/dl		胆汁 中鉄 量 r/dl
						負 荷 前	負 荷 後	
牛 丸	64	♀	479	92	(-)	98	160	180
伊 藤	68	♂	330	60	(-)	75	180	230
大 槻	31	♂	370	85	(-)	126	280	240
平 均						99.9	206.6	216.7

2. 胃 癌

a. 鉄非負荷群

胃癌6例について胆汁中鉄量を測定した成績は表4a、図5に示す如く、26~66r/dl、平均 38.0r/dl で、対照例の鉄非負荷群の平均値 86.3r/dl に比べると低値を示している。

図 5.

胆汁中鉄量 —Thorp 法—

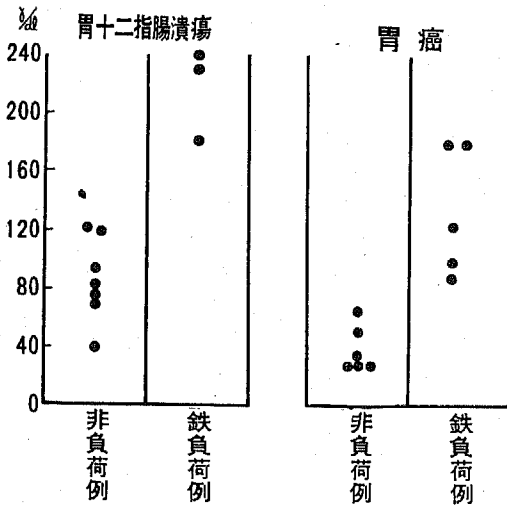


表 4. 胆汁中鉄量 —胃 癌—

a. 還元鉄非負荷群

症例	年令	性	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	肝障害	血清鉄 r/dl	胆汁中鉄量 r/dl
倉島	67	♂	320	50	(-)	90	26
松本	58	♂	365	82	(-)	54	26
石原	63	♂	400	85	(-)	88	28
平林	58	♂	428	88	(-)	98	32
黒岩	60	♀	302	58	(-)	68	50
上条	66	♂	380	75	(-)	62	66
平 均						76.6	38.0

b. 還元鉄 3.0g 負荷群

症例	年令	性	赤血球 ×10 <sup>4</sup>	血色素 %	肝障害	血清鉄 r/dl		胆汁中鉄量 r/dl
						負荷前	負荷後	
中村	69	♂	370	80	(-)	75	100	88
矢満田	63	♂	328	77	(-)	65	110	98
風間	61	♀	382	68	(-)	58	75	123
中沢	62	♀	319	65	(-)	98	110	180
三村	70	♂	316	57	(-)	100	140	180
平 均						79.2	107.0	133.8

b. 鉄負荷群

還元鉄 1日1.0g, 3日間経口投与の後に胆汁中鉄量を測定した5例の成績は, 表 4b, 図 5 に示す如く,

88~180r/dl, 平均 133.8r/dl で, これは非負荷群の平均値 38.0r/dl と比較すると252%の増加であつて, 対照例の鉄負荷群の上昇率よりも遙かに大である。

3. 小 括

胃癌の胆汁中鉄量は対照例のそれと比較すると減少しているが, 還元鉄負荷後の胆汁中鉄量は 252%の上昇率を示し, これは対照例の還元鉄負荷群の上昇率 151%に比べて遙かに大であつて, この成績は胃癌においては肝の鉄貯蔵能が低下していることを示すものである。

Ⅲ 考 按

生体が失う鉄は胃及び十二指腸からの吸収によつて補われ<sup>⑬</sup>, 余剰は貯蔵鉄として蓄積される。日常摂取する鉄は通常有機化合物の状態にあるが, 鉄はこのまゝでは消化管を通過せず, まずイオン化され, 2価の鉄に還元されてはじめて吸収されるもので, この際胃液中の塩酸は重要な役割を果している。一方鉄の排泄については McCane 等<sup>⑭</sup>によると腸管からの排泄は微量であるといふ, Wehner 等<sup>⑮</sup>は糞便中排泄量は 1日 7~8mg, 尿中排泄量は 1日 1mgと述べている。また Hahn<sup>⑯</sup>は腸管, 腎等より排泄される鉄量が僅少なる点から, 腸管は鉄の過剰吸収を防禦する機構をもつていたと考えた。これが即ち mucosal block mechanism 粘膜遮断説である。この学説は Granick<sup>⑰</sup>によつて更に理論づけられた。即ち小腸, 特に十二指腸から鉄が吸収される時, 鉄は細胞内においてアポフェリチンと可逆的に結合してフェリチンを成形し, このフェリチンが粘膜細胞中で一定の濃度に達するとそれ以上の鉄をとり入れなくなる, 即ち腸粘膜には鉄補充に必要な最少量を吸収する機構があるといふのである。

胃癌患者の鉄吸収に関しては, 吸収障害があると主張するもの<sup>⑱⑲</sup>と, 吸収障害はないというもの<sup>⑳</sup>があつて, 今日でもなお定説はない。著者は還元鉄 1.0g を投与した場合には胃癌においても鉄吸収障害は全くなく, 0.25g の少量を投与した場合には吸収がやゝ劣るという成績を得ている。Brock 等<sup>㉑</sup>は, 生体に mucosal block mechanism があるとはいへ, 大量の鉄を経口投与するときは過剰の鉄も吸収されると報告しているが, 著者の成績においても同様の事実が認められている。鉄吸収試験における還元鉄の投与量については Heilmeyer<sup>㉒</sup>をはじめ多くの学者は 1.0g を用いているが, 福島等<sup>⑩</sup>は健康人において 0.3g では血清鉄値, 赤血球数及び血色素量に著変なく, 1.0g 投与によつて初めて増加する, 但し 2.0g を投与して

も特に著しい増加を認めないと述べている。生体の1日の鉄必要量は10~15mg<sup>⑩</sup>であるから、1.0gという量はかなり大量である。著者は出来るだけ少量で血清鉄の変動を把握しようと考えて0.25gを投与したところ、福島等<sup>⑨</sup>の報告に反して対照例の血清鉄は平均53.1%上昇したが、胃癌の血清鉄上昇率は平均21.2%に止まつたので、胃癌において少量の鉄を負荷した場合にはその鉄吸収は対照例に比べてやゝ劣つていると考えられる。

鉄の吸収は、生体の鉄必要度、鉄化合物から鉄が遊離することの難易の程度並びに遊離した鉄の状態等によつて左右され、又鉄は可溶性でイオン化し得て2価の鉄でなければならない。食物中の鉄結合物は錯塩を除けば主として蛋白質との結合体で、その蛋白質の等電点よりも酸性側において鉄の遊離がおこるものと考えられている<sup>④</sup>。遊離した鉄は胃液の塩酸によつて $\text{FeCl}_3$ となり、次いで $\text{FeCl}_3 \rightarrow \text{FeCl}_2$ の還元作用も酸性側が好ましく、また2価鉄として存在するにも酸性側が好都合であるから、胃液の塩酸の多少は鉄吸収と密接な関係があるとされている<sup>④</sup>。しかしながら著者の成績では、胃癌並びに胃・十二指腸潰瘍の血清鉄値<sup>④</sup>或いはその上昇率と胃液酸度との間には一定の関係はない。この点について大島<sup>⑫</sup>も同様の成績を発表している。

既に述べた様に、鉄は主として糞便中に、又わずかに尿中に排泄されるが、糞便中への排泄は腸粘膜より直接排泄される場合と、胆汁等の消化液中に排泄される場合とがある。鉄代謝の中心となる臓器は肝であるから、鉄を排泄する消化液としては胆汁が重要な位置を占めている。Wehner等<sup>⑬</sup>は胆石症等の手術後T-Drainを使用した14例について胆汁中の鉄量を測定してその値は40~45r/dlと述べている。又Dominici<sup>⑭</sup>は胆嚢胆汁の鉄量を60~380r/dlと報告している。著者の成績によると対照例の胆嚢胆汁中鉄量の平均値は86.3r/dlである。胆汁排泄量は800~1000cc/dayというから、胆汁中に排泄される鉄量は、著者の成績を基礎として換算すれば約0.69~0.86mg/dayとなり、これは糞便中に排泄される1日の鉄量の10分の1にすぎない。従つて胆汁中鉄排泄量をもつて直ちに生体の鉄排泄の全貌をうかがうことは困難であるが、鉄負荷後の胆汁中鉄量の増減は、鉄の吸収状態を或程度反映するもので、又胆汁中の鉄は肝を通じての排泄であるからこれによつて肝における鉄処理の動態をうかがうことも出来ると考えられる。Wehner等<sup>⑬</sup>によると鉄負荷後の胆汁中鉄量は、投与4時間後で最高値を示すというので、著者は手術2日前より毎日1.0gの鉄を

投与し、手術当日鉄負荷4時間後の値を測定して胆汁中鉄排泄量の変動を追及した。鉄非負荷胃癌の胆汁中鉄量は平均38.0r/dlで、対照例の86.3r/dlに比べて低値を示しているが、鉄負荷胃癌では平均133.8r/dl(上昇率252%)と上昇し、これは対照例の鉄負荷後の値216.7r/dlと比較すればなお低値ではあるが、その上昇率151%と比較すれば明らかに増加している。即ち胃癌においては鉄吸収能には特に障害はないが、肝における鉄貯蔵能が低下しているため大部分が胆汁中に排泄されるものと推定される。

著者は第1編<sup>①</sup>及び第2編<sup>②</sup>において胃癌における鉄代謝障害は癌病巣の肝に及ぼす影響に因るところが大で、鉄が癌病巣に特に集積することによるものではないと述べたが、本編においては更に胃癌における鉄代謝障害の要因は主として肝の代謝障害に在ることを明らかにした。

### 結 論

胃癌における鉄の吸収並びに胆汁中への排泄について追及して次の結論を得た。

1. 胃癌の還元鉄1.0g投与群においては鉄吸収障害は認められないが、還元鉄0.25g投与群においては鉄吸収は対照例に比してやゝ劣つている。
2. 胃癌の胆汁中鉄排泄量は対照例に比べて明らかに減少しているが、鉄負荷後の胆汁中鉄排泄量の上昇率は対照例と比較して著しく大である。
3. 即ち以上の成績は、胃癌における鉄吸収能には特に障害はないが、肝の鉄貯蔵能が低下していることを示すものである。

(本論文の要旨は第47回日本消化機病学会総会並びに第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。
- ②清水：信州医学雑誌，11：62，昭37。
- ③島田：日本医科大学雑誌，19：845，1952。
- ④Hernique, V. und H. Roland: Biochem. Z., 201: 479, 1928.
- ⑤McCane, R. A. et al: J. Physiol., 94: 148, 1938.
- ⑥McCane, R. A. et al: Lancet, 2: 680, 1937.
- ⑦Darby, W. J.: J. Exp. Med., 67: 443, 1938.
- ⑧中尾：最新医学，7: 62, 1952.
- ⑨Balfour, W. M.: J. Exp. Med., 76: 15, 1942.
- ⑩福島・千田：血液学討議会報告第2輯，1，1949.
- ⑪Schulten, H.: Dtsch. Med. Wschr., 78: 117, 1953.
- ⑫中尾：血液学討議会報告第2輯，27，1949。

- ⑨吉川・紺野：綜合医学，10：804，1953。  
 ⑩Thorp, R. H.: Biochem. J., 35: 672, 1941.  
 ⑪妹尾：日血会誌., 10: 65, 1947.      ⑫Wehner,  
 W. und H. Wolff: Zbl. Chir., 85: 1197, 1960.  
 ⑬Hahn, P. F.: J. Exp. Med., 87: 169, 1943.  
 ⑭Granick, S.: J. Biol. Chem., 164: 737, 1946.  
 ⑮Granick, S.: Physiol. Rev., 31: 489, 1951.  
 ⑯広田：日血会誌., 18: 332, 1955.      ⑰大島：日  
 外会誌., 60: 30, 1959.      ⑱有賀：日外会誌., 61:  
 64, 1960.      ⑲Brock, J. F. et al.: Quart. J.  
 Med. n. s. 6: 5, 1937.      ⑳より引用.      ㉑Heil-  
 meyer, L. u. Ploetner, K.: Das Serumeisen u.  
 die Eisenmangelkrankheit. Gustav Fischer,  
 Jena, 1937.      ㉒Dominici, G.: Arch. Sci.  
 Med., Torino. 53: 390, 1929.      ㉓より引用.

#### ABSTRACT

In previous studies on iron metabolism in patients with gastric cancer, low serum iron level and decreased liver storage iron were revealed and there was no accumulation of iron in cancer tissue.

The present study was undertaken to estimate absorption and excretion of iron in the bile in gastric cancer. The state of iron absor-

ption was evaluated from peroral loading test by use of reduced iron and estimation of iron concentration in the bile was performed about the gallbladder bile which was obtained by puncture at laparotomy, Some of the results obtained were summarized as follows.

From the peroral loading test by use of I. Og reduced iron there is no disturbance of iron absorption in gastric cancer, but by use of 0.25g reduced iron the state of iron absorption in gastric cancer is poor compared with patients with peptic ulcer.

In gastric cancer iron excretion in the bile is extremely decreased compared with peptic ulcer, whereas the rate of increase of iron concentration after peroral loading of reduced iron is remarkably high compared with patients with peptic ulcer.

As the results of experiments mentioned above, it is assumed that the ability of iron absorption in gastric cancer is not disturbed and the impairment of iron metabolism in gastric cancer is caused mainly by decreased ability of iron storage in the liver.