

かつた地区では、驚くほど多くあることは第11表の如くであるが、同一地区で繰返し実施し漸次啓蒙が行われ保健婦、助産婦の活動が活発化する様になると表の如くこれら中毒症の漸減をみるものである。

農山村では、従来分娩は生理的であると云う考が支配的であり、苦痛が伴わないと受診しないから、妊婦自身に苦痛がなくとも重大な疾病の兆が存在することを妊婦検診によつて発見され、しかも妊婦検診によつて同時に大衆の啓蒙と妊婦に対する理解が深められれば妊婦の衛生状態も漸次改善せられるであろう。

結 び

長野県は母子衛生が漸次滲透し、妊婦の状態の改善

はみるべきものがあるが、筆者等の調査がこの活動の資料の一助となれば望外の喜びである。

追記 本論文の一部は小林が第7回農村医薬研究会で発表しその後のものを併せまとめたもの。

文 献

- ①小林：母性衛生とその指導。 ②米沢：第38回日婦学会總會目録 35。 ③一瀬：医事公論1538号，臨牀文化10巻6号21。 ④牧：勤労母性保護。 ⑤人口問題研究所：人口政策の乗 ⑥新しい母子衛生。 ⑦古屋：公衆衛生学。

人工放射性同位元素による温泉作用の研究

(5) 含銅緑礬泉の鉄吸収と鉄吸収に及ぼす銅の意義について

昭和30年2月10日 受付

信州大学医学部第二内科 (主任 大島良雄教授)

安 藤 鋼 之 助

Balneological Studies Using Radioactive Isotopes

(5) The Influence of Copper Containing Vitriol Water on Iron Absorption

Konosuke ANDO

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Y. Oshima)

Using radioactive iron (Fe^{59}), the author studied the effect of the internal use of copper containing vitriol water (YANAHARA) on the absorption of iron in mice.

Radioactive iron was dissolved in 1/100 normal solution of hydrochloric acid as ferric chloride. One tenth ml of this solution contained 4 microcuries of Fe^{59} . Two tenths ml of this solution was mixed with 0.2 ml of mineral water or test solution and then administered to the mice with stomach tube made by Vinylon. Mice was killed after ninety minutes and the digestive tract from esophagus to rectum was removed. All the remaining body was burnt to ashes at $600^{\circ}C$, then dissolved in hydrochloric acid. Iron was precipitated from an aliquot of this solution, then dried under infra-red lamp and its radioactivity was measured by Geiger-Müller counter.

Iron absorption proved significantly stronger after the ingestion of a copper containing natural vitriol water (YANAHARA) than after the intake of a synthetic mineral water which contained same quantities of iron (Fe^{++} , Fe^{+++}) and copper as the former. Addition of ascorbic acid into the mineral water markedly increased the iron absorption. Addition of copper to the solution of iron sulfate increased the iron absorption significantly. Even the sole addition of copper to the solution of the radioactive iron enhanced the iron absorption. Therefore it is concluded that the copper in the copper containing vitriol water promotes the absorption of iron and that effectiveness of the copper

containing natural vitriol water seems to depend not only on their iron and copper contents but also on the other factors.

緒 言

緑礬泉は含有副成分により細別されるが、^{①③} 我が国は含銅緑礬泉に最も恵まれている国である。^{③④} この含銅緑礬泉の飲用は鉄及び銅の協調作用により貧血に著効のある事を小谷、^⑤ 二階堂、^⑥ 外園、^⑦ 横山、^⑧ 杉山、佐藤^⑨等が報告しているが、果してこの際銅が鉄吸収を促進するものであるか、鉄の利用殊に血色素への合成を助長するものであるか、其の他如何なる機序で作用しているかは未だ明確を缺いている。

鉄の吸収はその結合状態により著しい差異があり、Heuber は有機の形では殆ど吸収されず、生理的に吸収されるのは2価の無機鉄イオンに限る^⑩と述べ、Linzel も亦これを認めている。即ち食餌中の鉄は胃液の塩酸によりイオン化されビタミンCやSH基により還元されてフェロイオンとなり、小腸で吸収されると考えられる。亦更に微量の銅、^{⑥⑦⑩} コバルト、^{⑧⑫} ニッケル、^⑬ ガアナヂン^⑭等が協力して鉄代謝を促進すると云われているが、その作用機点についての詳細なる機構は現在尙不明確のまま残されている。

投与された鉄化合物の種類や投与量の他に生体の側に於て消化管内のPH、生体の貧血の有無等の種々なる因子が鉄吸収に関係して来る。鉄の吸収は腸粘膜細胞によつて生物学的に調節されていると考えたGranick^⑮の mucosal block 説から見て、正常時の鉄吸収は殆ど飽和状態にあり、極めて微量で、Hahn^⑯によると投与量に対する吸収比は貧血の時の約10%に対して正常時は僅かに0.15%に過ぎないと云う。

著者は正常時のマウスを使用し、含銅緑礬泉飲用の鉄吸収効果と鉄吸収に及ぼす銅の影響を明かにする目的で人工放射性同位元素 (Fe^{59}) を示標とし、正常幼若マウスに鉄溶液の経口投与実験を試み、天然含銅緑礬泉、含銅硫酸鉄溶液、硫酸鉄液、硫酸銅液の鉄吸収能を比較検討し、更に鉄泉にビタミンCを附加した場合の吸収能を検索した。

実験材料

実験に使用した緑礬泉は岡山県久米郡吉岡村大字久米柵原鉄業所の4番坑に湧出する柵原鉄泉で、大島及び岡大温研芦沢峻の調査分析によれば、湧出温度57°C、PH 0.5 の強酸性緑礬泉で軽度の酸味と苦みを有し、主成分は多量の硫酸鉄でアルミニウムを含有せず多量の銅を含有している。そのイオン含有量は表1に示す如くである。

著者が柵原鉄業所の好意により入手した泉水を分析した結果、PH 0.6、 Fe^{++} イオン 14.8g/l、 Fe^{+++} イオン 0.8g/l、 Cu^{++} イオン 0.42g/l、と云う含有し量を示

表 1

Vitriol Water YANAHARA	
柵原温泉分析表	
昭和25年10月	
岡山大学温泉研究所 芦沢峻	
PH: 0.5 (比色法)	比重: 1.05 (14°C)
泉水 1 立中	
H^+	0.36g
Fe^{++}	14.6 g
Fe^{+++}	0.8 g
$(Fe^{++} + Fe^{+++})$	15.4 g)
Cu^{++}	0.44g
SO_4^{--}	
ベンチデン反応 (+)	

た。この天然泉水との比較検討の為、第一硫酸鉄、第二硫酸鉄及び硫酸銅結晶を以て、 Fe^{++} イオン、 Fe^{+++} イオン、 Cu^{++} イオンをそれぞれ上記緑礬泉と同一濃度に関しPHをほぼ同じくした含銅硫酸鉄溶液、硫酸鉄溶液、硫酸銅溶液を調成して対照となし、ビタミンC含有天然含銅緑礬泉の作製には市販のビタミンC注射液を使用した。

実験方法

実験動物には幼若マウス体重12~15gのものを使用し、マウス1群5匹づつ6群に分け精麦、玉蜀黍、粟と水で同一期間飼育し実験前夜から絶食せしめ、胃内容を空虚にして試料を細口ビニール管にて注入した。人工放射性鉄はN/100塩酸溶液に溶解させたものを使用し、0.1ccに4 μ cを含有する如く稀釈した。マウスに対する試料の投与方法は次の如くである。(表2参照)

被検動物を固定してツベルクリン用注射筒に試料を吸引し針を之に接続してその尖端に長さ2.5cm、口径5mm位の細口ビニール管をつけマウスの口蓋に沿つて徐々に送入し約2cmの位置にて試料を送入した。注射筒内の試料を洗滌する目的で蒸溜水0.1ccを吸引し同一操作にて注入した。この折、マウスが強い衰弱及び嘔吐を示した場合はいづれも本実験から除外した。投与後体内吸収の最高値を示す迄の時間が約90分である事が予備実験により確かめられたので、90分後にクロ、ホルムによる全身麻酔を行い、直ちに開腹し、食道下端部から直腸部迄の全消化管を体外に取り出し、残りの屍体を磁性ルツボ内に移し、電気爐にて600°C、5~8時間焼き完全灰化した。灰化物は磁性ル

表 2

Group	Fe ⁵⁰	Vitriol Water 鉍 泉 水	Fe ⁺⁺ Fe ⁺⁺⁺ Cu ⁺⁺	Fe ⁺⁺ Fe ⁺⁺⁺	Cu ⁺⁺	Vitamin C (1 mg)	Ag. dest. 蒸 溜 水
第 1 群	0.2cc	0.2cc					
第 2 群	0.2cc	0.2cc				0.1cc	
第 3 群	0.2cc		0.2cc				
第 4 群	0.2cc			0.2cc			
第 5 群	0.2cc				0.2cc		
第 6 群	0.2cc						0.2cc

Fe⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, Cu⁺⁺ ノ量ハ合銅緑礬泉ト同一濃度量。

試料注入後蒸留水 0.1ccヲ以テビニール管ヲ洗滌注加シタ。

ツボ内で稀塩酸で溶解し、メチル赤を標示薬としてアンモニヤ溶液を滴下全量を 4cc なる様にした。試量の全量が測定出来ぬ為、ルツボ内容を良く混和してからその一部 2cc を測定用ステンレス皿に移し、赤外線ランプで乾燥直ちに科研ガイガーミュラー計数管で計測した。

実験成績

実験成績は表 3 に示した通りである。

合銅緑礬泉を用いた第 1 群 (平均 1643c/min) と第 2 群 (平均 2368 c/min) の両者では Vitamin C を添加

表 3 / 1

第 1 群	棚原鉍泉 Copper containing vitriol water
No. 1	1732 c/min
No. 2	1521 "
No. 3	2240 "
No. 4	1428 "
No. 5	1295 "
	平均 1643 "

表 3 / 2

第 2 群	棚原鉍泉加ビタミン C Copper containing vitriol water + vitamin C
No. 1	2139 c/min
No. 2	2293 "
No. 3	2080 "
No. 4	2205 "
No. 5	3122 "
	平均 2368 "

表 3 / 3

第 3 群	合銅硫酸鉄溶液 Cu ⁺⁺ Fe ⁺⁺ Fe ⁺⁺⁺ Copper containing iron sulfate solution
No. 1	984 c/min
No. 2	759 "
No. 3	803 "
No. 4	381 "
No. 5	605 "
	平均 706 "

表 3 / 4

第 4 群	硫酸鉄溶液 (銅ヲ含マズ) Fe ⁺⁺ Fe ⁺⁺⁺ iron sulfate solution (without copper)
No. 1	620 c/min
No. 2	412 "
No. 3	501 "
No. 4	384 "
No. 5	405 "
	平均 464 "

表 3 / 5

第 5 群	硫酸銅溶液 Cu ⁺⁺ Copper sulfate solution
No. 1	603 c/min
No. 2	613 "
No. 3	750 "
No. 4	684 "
	平均 662 "

No. 5 ハ高値ヲ示シ検定ニヨリ除外シタ

表 3ノ6

第6群	対照 Controltest	Ag. desti.
No. 1	6 1 0	c/min
No. 2	4 2 0	"
No. 3	2 2 6	"
No. 4	3 9 2	"
No. 5	5 3 1	"
	平均	4 3 6 "

した第2群に高い count が見られた。

含銅緑礬泉を用いた第一群 (平均1643 c/min) と同一組成から成る銅含硫酸鉄液の第3群 (平均706c/min) の両者では、含銅緑礬泉使用群に著明な count の増大を証明した。

含銅硫酸鉄液を用いた第3群 (平均706/min) と硫酸鉄液と用いた第4群 (平均464c/min), 及び硫酸銅液を用いた第5群 (平均662c/min) と対照群の第6群 (平均436 c/min) の間にも明かに有意の差 (危険率0.05) を証明し、鉄吸収に及ぼす銅の促進的影響を認めた。(表3参照)

考按及び総括

著者は含銅緑礬泉飲用に於ける鉄吸収と銅の意義を明にする為に、人工放射性鉄 (Fe^{59}) を示標として比較検討した。

近年、放射性鉄を用いて Hahn, Whipple等は鉄代謝に関する新しい知見を相次いで発表しているが、現在鉄吸収については Granick⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ の Mucosal block 説が最も有力で、腸粘膜細胞特に十二指腸粘膜細胞中の Ferritin 量と鉄の吸収量との間には逆相関の存する事を認め、 Fe^{++} が細胞内に入ると Apoferritin と結合して Ferritin を形成し、細胞内の Apoferritin を飽和して block を形成し続く吸収を阻止せしめる働きを見出した。又吸収部位については全消化管粘膜は同じ吸収能力を持つものと考えられる⁽¹⁶⁾が、消化管内の内容が異なる為に鉄が沈澱を起したり FeS 型で不溶性となつたりして吸収されずに排泄されると考えられ、⁽¹⁷⁾鉄のイオン化能の問題から腸管上部が吸収著明で、⁽¹⁸⁾多量の無機鉄の投与では鉄銹症を起して胃からも吸収される⁽¹⁹⁾といわれている。

かかる鉄代謝過程に対して問題となるのは生体の貧血の有無、血球及び血清蛋白の鉄結合能力と鉄飽和度、生体の自律神経緊張、消化管内の PH、鉄投与量投与された化合物の種類等である。貧血時の鉄代謝は正常に比して著しく促進されており、放射性鉄を用いた実験で Hahn⁽¹⁹⁾ は鉄總吸収量と投与量との割合は貧血群では対照群の約70倍にも増大する事を述べてい

る。又外園⁽⁷⁾は含銅緑礬泉を貧血患者に飲用せしめ赤血球、血色素の著明な増加を観察しており、含銅緑礬泉の鉄は大部分が吸収に容易なフェロイオンの形になつており、不溶解性の鉄剤を投与するよりも予め水に溶けた鉄イオンの形にある緑礬泉が有利であり、中でも2価の鉄イオンに富むものが有効で銅イオン含有の意義をも認めている。著者の実験は貧血なき正常マウスを使用して、含銅緑礬泉を使用した第1群及び第2群は、人工的に調成した含銅硫酸鉄溶液及び硫酸銅溶液に比して甚だしく高い吸収率を示し、含有成分が同一量含まれていても鉄の吸収率は天然含銅緑礬泉の方が極立つて高いことを明かにした。これは含銅緑礬泉が表1にかゝげた成分以外に更に多種類の副化学成分を含有する事や銅イオン化状態其他未知の多くの因子が関与して来る為と考えられる。杉山⁽⁸⁾等は鉄泉以外の泉質の温泉も極めて著明な増血効果を有する事を最近明かにしているが、かかる事実も温泉の鉄以外の因子が増血機能に関与している事を示すものであると思われる。

含銅緑礬泉に Vitamin C を加えた症例では含銅緑礬泉単独の場合に比し明確に有意の差を認めた。投与された鉄は胃の塩酸、Vitamin C、スルフィド基等により吸収され易いフェロイオンの形に変えられて吸収されられると考えられるから、投与に際して Vitamin C を添加する事は、特に3価の鉄の吸収機能に極めて有利に働くものと思われる。最近島田は Vitamin C 投与で血中の non-Hemin 鉄が増加するがこれは臓器鉄の遊出によるものではなく、直接吸収を促進するものであり、Granick 説の腸管細胞内 Ferritin の蓄積にも関係するものと考えられるから、Vitamin C は腸管内で単に吸収型であるフェロイオンの転換のみに役立つものではないと推定されると述べている。即ちVitamin C の添加は、吸収時及び吸収前後と広範囲に有利に作用するものと考えられる。

消化管内の PH は、Hahn,⁽¹⁶⁾Stewart,⁽²⁰⁾妹尾,⁽¹⁸⁾等の実験成績から鉄吸収に対して有利な条件を維持し、吸収に必要な環境を形成する要因であると考えられる。著者の実験に使用した柵原鉄泉含銅緑礬泉は強酸性 (PH 0.5) であり、容易に吸収され易いフェロイオンを多量に含んでいる事、更に遊離硫酸が鉄分の沈澱を防止し、飲用に伴ふ胃腸障害の招来を一層少くする作用を持つ⁽²¹⁾事等が鉄吸収に有利に働いたものと考えられる。尙人工調成の含銅硫酸鉄溶液、硫酸鉄溶液、硫酸銅溶液もいずれも強酸性 (PH 0.9~PH 2.0) を示したが、之等に比して天然含銅緑礬泉が著しく高い吸収率を示した点から鉄吸収には上述の如く PH や銅以外の温泉作用が働いている事が推察される。鉄療法に際して協力的に作用すると考えられる銅イオンに関し

ては古くから研究が進められ、貧血時の実験が多い。貧血時に銅が鉄代謝に及ぼす影響は、1929年 Hart²⁴により取り上げられ、銅の重要性に関する論争は Keil Nelson 等により展開され Lewis (1931) により確定された観がある。²⁴この銅の量に関しては Elvehjem²⁵は銅1に対して鉄25の割合に併合投与して有効であつたと云い、諸家により数値は様々であるが、最近 Gubler, Cartwright²⁶等は人工放射性鉄を使用しての実験で銅の投与量にも或る限界値のある事を述べ、35g~50gのラッテを銅缺乏性の牛乳で飼育した場合と銅を与えた場合とにつき鉄吸収能を検査した成績から、銅の投与量について1日量が0.25~0.50mgの場合に鉄吸収が著明に上昇する事を観察して、銅の投与量にも限界値がある事を述べている。銅の影響を否定した Elvehjem²⁵ Cunningham²⁷等の実験は、血清鉄、肝臓鉄、血球内鉄量等の扱い方に多分の不明の問題を残している。之の点に関しては Hahn, Balfour²⁸等は血清鉄量よりも赤血球内鉄量を以て吸収量を検査すべきであると主張しているが、絶対的な吸収量は解剖して全組織の分而状態を更に追求しなければならぬ。著者は消化管内に吸収されずに残っている鉄及び排泄せられた鉄を除外する目的で、消化管を除去したマウスの全体の組織の灰化を行い、その放射能を測定して吸収された鉄量を推定したが除去した消化管壁の鉄量にも各動物による個体差があるかもしれない。

著者の実験で含銅硫酸鉄液を使用した第3群とそれより銅を除いた硫酸鉄液を使用した第4群との間に有意の差(危険率0.05)を証明し、又鉄を含みぬ硫酸銅のみを用いた第5群と対照群との間にも有意の差(危険率0.05)を認めた事は、銅が鉄吸収機能に関して促進的に作用する事を明にしたと思われる。併しこの実験では銅が吸収された鉄の血色素合成を有利にしたか否かは未だ明かにされていない。

以上から鉄剤の経口投与の折に微量の銅を添加する事は、鉄剤の吸収機能に促進的の効果を及ぼすものであり、又同一量の銅並に鉄を水溶液にして投与するよりも天然含銅緑礬泉飲用は鉄吸収を更に促進せしめる点からみて、より一層勝れた治効を来し得ると云う根拠が明かになつた。

結 語

著者は岡山県久米郡岡村大守久米柵原鉱業所に湧出する含銅緑礬泉を使用して、含銅緑礬泉の鉄吸収能と鉄吸収に及ぼす銅の影響につき人工放射性鉄(Fe^{59})を示標としてマウスにつき動物実験を行った。

即ち実験動物を、天然含銅緑礬泉投与群、Vitamin C 添加含銅緑礬泉投与群、含銅硫酸鉄溶液投与群、硫酸鉄溶液投与群、硫酸銅溶液投与群、対照蒸溜水投与群の6群に分ち、被験液投与後消化管を除く全組織の灰

化物につきその放射能を測定して鉄吸収度を比較し次の如き成績を得た。

- 1) 含銅緑礬泉に Vitamin C を添加した場合は含銅緑礬泉単独投与の場合に比して鉄吸収が明かに増大した。
- 2) 天然含銅緑礬泉は同一濃度の含銅硫酸鉄溶液に比して格段に高い鉄吸収を示した。
- 3) 銅含硫酸鉄溶液群と硫酸鉄溶液群、硫酸銅溶液群と対照蒸溜水群の各々の間に有意の差を認め、銅の鉄吸収促進作用を証明した。

(綱筆に際し、終始御懇篤なる御教示と、御指導を頂いた。恩師大島教授に衷心より感謝の念を捧げる。)

文 献

- ①三沢敬義：日本温泉大鑑：昭和16年。
- ②大島良雄：温泉療法：昭和26年。
- ③厚生省東京衛生試験所編：日本鉄分分析表：昭和17年。
- ④厚生省大臣官房国立公園部編：日本鉄分誌：昭和29年。
- ⑤小谷徳郎：酸性泉=関スル研究。日本温泉気候学会雑誌。4巻1号：昭和13年。
- ⑥二階堂惣四郎：貧血症ノ温泉療法=関スル研究。日本温泉気候学会雑誌。12巻。2号：昭和21年。
- ⑦外關正純：中國地方ノ緑礬泉=関スル研究(9)。日本温泉気候学会雑誌。16巻。3号：昭和27年。
- ⑧横山三郎：貧血症ノ鉄分飲用療法=関スル研究。日本温泉気候学会雑誌。18巻。7号：昭和29年。
- ⑨杉山、佐藤：温泉と貧血。東京医学会報告：昭和29年。
- ⑩山本清：臨床生理学(貧血)中山書院：昭和26年。
- ⑪福島寛四、千田信行：鉄及び銅代謝。血液討論会報告。第2輯：1949。
- ⑫佐野保：第12、13回日本温泉気候学会總會発表ヨリ引用：昭和22年：昭和23年。
- ⑬小谷徳郎：性泉=関スル研究。8巻。2~3号：昭和17年。
- ⑭Granick, Hahn: Ferritin, J. Biol. chem., 150. 407: 1943。
- ⑮Hahn, P. F. et al: Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract. J. Exp. Med. 78. 169: 1943。
- ⑯Hahn, P. F., Whipple, G. H.: Radioactive iron & its metabolism in anemia. J. Exp. Med. 69. 739: 1939。
- ⑰島田敏夫：第40回日本消化器病学会特別講演。
- ⑱妹尾左知丸：日本血液病学会討論会報告。1: 1948。
- ⑲杉山：第19回日本温泉気候学会口演：昭和29年、第7回温泉科学会口演：昭和29年。
- ⑳島田敏夫：鉄ノ代謝。綜合医学。11. 13: 1954。
- ㉑Stewart, W. B., Yuile, B. C., Claiborne, H. A., Whipple, G. H.: J. Exp. Med. 92. 375: 1950ヨリ引用。
- ㉒三沢敬義：温泉療法。昭和22年。
- ㉓Hart: Poultry sci. 9. 92. ㉔ヨリ引用。
- ㉕Macclum: The new knowledge of Nutrition: 1939。
- ㉖Elvehjem: J. Biol. chem. 93. 309: 1932。
- ㉗Gubler, C. T., Cartwright, G. E.: Studies on copper metabolism. IV. The influence of copper on the absorption of iron. J. Biochem. 199. 757: 1952。
- ㉘Cuningham, Z. T.: J. Biochem. 25. 1267: 1931。
- ㉙Balfour, W. M., Hahn, P. F. et al: Radioactive iron absorption in clinical condition. J. Exp. Med. 76. 15: 1942。