

所謂 Banti 氏病の本態に関する実験的研究

第 2 編

実験的脾腫家兎に於ける毒性因子の発生及び該因子が 鉄銅代謝に及ぼす影響

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

副 手 宮 井 紋 治 郎

[昭和 32 年 12 月 31 日受稿]

内 容 目 次

第 1 章 緒 言

第 2 章 実験方法

第 3 章 実験成績

第 1 節 実験的脾腫家兎に於ける毒性因子の 発生

第 2 節 実験的脾腫家兎に於ける毒性因子が 鉄, 銅代謝に及ぼす影響

第 4 章 総括考按

第 5 章 結 語

第 1 章 緒 言

私は第 1 編に於て脾腫, 貧血及び粒球減少を示す実験的脾機能亢進ともいわれるべき状態を作る事に成功した。而してその貧血の成因に関しては鉄代謝が大いに関与する事, 即ち脾に於て異常に産生された液性因子が貯蔵鉄動員に対する抑制作用がある事を示唆した。そこで本編に於ては Methylcellulose (以下 M と省略す), Polyvinylalcohol (以下 P と省略す) 及び Ovalbumin (以下 A と省略す) 注射家兎の血清中或は脾臓内に確実に毒性因子が存在するかどうかを明らかにすべく本編の実験を試みた。

現在までに患者血清又は脾エキスを家兎に注射する事により血球減少 (赤血球或は粒球) を招来する事を報じた実験は, Werlhof 氏病の粒球減少因子については Troland and Lee⁷²⁾, Otenasek⁵⁴⁾, Hobsan and Witt⁴⁵⁾, Dameschek²⁶⁾, Rose und Boyer⁶²⁾, Moolton⁵⁰⁾, Uihlein, Torioli and Puddu⁶⁹⁾, Schaff u. Schaff⁶⁷⁾, Stefanin⁶⁸⁾ 等によるものがあり, 又所謂 Banti 氏病の催貧血作用については友田, 井上及び教室小林等がある。而して Banti 氏病の場合, 友田は催貧血性因子は直接骨髓に作用するのであろうと述べ, 井上¹⁾及び教室小林⁵⁾は骨髓溜流実験により血球の流血中への遊出障碍 (Knochenmarkssperre) を招来すると述べ, 更に小林は本因

子が貯蔵鉄の動員に対して抑制的に作用する事が寧ろ主力をなすものであると主張している。

かかる意味に於て, 私も各注射家兎の血清及び脾エキスを他の家兎に注射し, その血液像について催貧血作用の有無を検討し, 加うるに血清及び臓器中の鉄の態度を知る事により毒性因子の作用方向を一層明らかにせんと企てた。

第 2 章 実験方法

2.5% M, 5% P 及び 2% A を夫々連続注射して実験脾腫家兎を惹起せしめ, 次で該家兎の頸静脈より血液を採取して血清を分離し各注射家兎脾はリンゲル氏液にて 5% 水浸液となして氷室に貯蔵した。血清及び脾水浸液のいずれも体重 pro kg 2 cc の割合にて他家兎に連続 7~10 日間の皮下注射を行い, 赤血球減少率, 骨髓像, 血清鉄及び銅, 臓器鉄量を測定した。実験方法は夫々第 1 編第 2 章に述べたと同様のものである。

第 3 章 実験成績

第 1 節 実験的脾腫家兎に於ける毒性因子 の発生

先ず対照実験として未処置正常家兎の血清及び脾 5% リンゲルエキス pro kg 2 cc を他の家兎へ皮下注射し, その赤血球数をみるに第 1 表の如く, 血清

第1表 正常家兎血清及び脾エキス注射による血液像

	血色素 (%)	赤血球 (万)	白血球	網赤 血球 (%)	粒球 (万)	赤血球 減少率	
血清群	注射前	88	449	4900	11	38.3	
	1時間	84	454	16950	11	38.6	
	2" "	90	494	12600	23	41.0	
	3" "	84	480	10700	11	44.2	
	6" "	75	600	9650	12	31.5	+11.1%
	平均	2日目	85	600	9650	12	37.1
	3" "	84	549	11850	12	35.8	
	5" "	85	459	9600	18	32.3	
	7" "	85	517	1400	15	35.6	
脾エキス	注射前	70	523	25750	9	41.6	
	1時間	75	493	11800	8	40.2	
	2" "	65	442	24450	11	39.0	
	3" "	72	494	15400	10	38.0	
	6" "	80	448	18950	15	35.4	
	平均	2日目	72	435	16100	13	33.0
	3" "	72	446	14450	14	35.7	
	4" "	75	465	15650	12	31.1	
	5" "	70	438	11350	13	31.0	
	6" "	75	444	14050	15	37.0	
	7" "	100	483	7300	12	39.8	

注射では1回注射，連続注射共全く減少を認めず，3例の平均減少率は1回注射-14.4%，連続注射にては-16.3%の減少を認めるも，先ず正常範囲を余り出ていないとい得る。

2) M注射家兎の血清及び脾エキス注射の場合

Mを100日間注射した家兎の血清を注射するに，第1回注射にて赤血球最大減少率は-17.5%，-18.0%，-19.5%で第2表に示す如く平均-18.4%であり，連続注射にては各例の最大減少率は-24.1%，-25.3%，-28.5%を示し平均-25.8%であつた。脾エキス注射群では第2表の如く1回注射にては-20.3%，-21.8%，-22.5%の減少を示し平均-21.6%であり，連続注射にては最大減少率は-25.5%，-28.0%，-29.0%で平均-27.5%を示した。

3) P注射家兎の血清及び脾エキス注射の場合

P50日間注射した家兎の血清を pro kg 2 cc 皮下に注射するに，先ず1回注射にては赤血球最大減少率は-18.1%，-21.8%，-30.0%であり，第3表に示す如く平均-23.3%であつた。連続注射にては各例の最大減少率は-29.9%，-36.0%，-38.5%

第2表 M注射家兎の血清及び脾エキス注射による末梢血液像

	血色素 (%)	赤血球 (万)	白血球	網赤 血球 (%)	粒球 (万)	赤血球 減少率	
血清	注射前	109	497	8000	14	32	
	后1時間	90	456	4850			
	2" "	80	465	7850	11		
	4" "	78	406	3450	16	28	-18.4
	6" "	78	416	8750	18	29	
	10" "	75	412	8550	21	18	
注射	2日目	70	409	6450	21	21	
	3" "	70	403	5450	26	17	
	4" "	65	381	10975	35	18	
	5" "	70	429	8100	45	8	
	6" "	68	369	7550	16	18	-25.8
	7" "	68	385	6550	48	17	
	10" "	68	385	6550	48	17	
脾エキス注射	注射前	82	445	5800	15	28	
	後1時間	70	409	8000	13	22	
	2" "	65	349	6000	12	18	-21.6
	3" "	88	394	3850	15	15	
	4" "	65	361	4500	11	11	
	6" "	70	407	3350	19	13	
	10" "	75	415	4700	22	14	
	2日目	65	465	2850	27	22	
	3" "	65	371	6250	35	6	
	4" "	65	358	5750	32	5	
	5" "	65	336	8600	48	17	
7" "	60	356	8350				
10" "	58	323	7100	42	10	-27.5	

第3表 P注射家兎の血清及び脾エキス注射による末梢血液像

	血色素 (%)	赤血球 (万)	白血球	網赤 血球 (%)	粒球 (万)	赤血球 減少率	
血清	注射前	80	412	8400	18	25	
	1時間	65	446	7900	15	28	
	3" "	62	332	8400	25	21	
	6" "	60	315	6750	29	18	-23.3%
	2日目	40	351	4800	25	21	
	3" "	35	269	5100	25	15	-34.8%
注射	4" "	35	316	8500	36	17	
	5" "	40	259	5950	45	8	
	6" "	40	310	6550	35	5	
	7" "	45	363	17500	48	7	
	8" "	40	295	5750	43	9	
	9" "	45	310	5950	39	11	

脾	注射前	90	460	7900	15	28	-65.2%
	1 時間	75	420	7950	17	22	
	3 " "	60	354	6450	16	27	
	6 " "	60	442	6650	18	18	
エ キ ス	2 日目	55	361	5750	34	12	-33.7%
	3 " "	60	310	6200	28	15	
	4 " "	55	318	6150	27	11	
	5 " "	55	305	5850	25	11	
	6 " "	55	309	5950	28	12	
	7 " "	60	385	5600	32	9	
	8 " "	60	392	5850	41	8	
	9 " "	60	315	6100	35	12	

で平均-34.8%を示した。次に脾エキス注射群をみるに、1回注射にては赤血球最大減少率は-60.9%、-66.5%、-68.2%と極めて著明であり、平均-65.2

第4表 A注射家兎の血清及び脾エキス注射の末梢血液像

	血色素(%)	赤血球(万)	白血球	網赤血球(%)	粒球(万)	赤血球減少中			
血 清	注射前	95	476	11800	8	27	-15.1%		
	1 時間	85	425	9500	9	18			
	2 " "	75	405	8650	9	17			
	3 " "	75	457	8700	11	17			
	4 " "	78	405	6400	11	16			
	6 " "	72	405	7550	12	18			
	注 射	2 日目	70	365	7000	8		18	-23.6%
		3 " "	68	379	19150	9		19	
		4 " "	65	376	15550	18		24	
5 " "		70	351	12100	36	13			
6 " "		70	321	11500	32	15			
7 " "		75	411	11259	36	15			
8 " "		75	395	9500	38	11			
脾 エ キ ス		注射前	85	504	10100	7	27	-35.8%	
	1 時間	65	391	13200	21	18			
	2 " "	60	364	6800	29	16			
	3 " "	65	374	10150	17	16			
	4 " "	72	324	19400	18	19			
	6 " "	68	371	10750	25	22			
	注 射	2 日目	65	346	6200	18	18		-39.7%
		3 " "	75	352	16500	24	21		
		4 " "	80	356	9150	21	23		
		5 " "	70	349	9440	25	25		
		6 " "	70	351	8200	18	29		
		7 " "	70	304	9500	32	12		
		8 " "	75	343	9200	40	16		

%を示した。次に連続注射に於ては減少率は夫々-29.0%、-33.7%、-38.4%であり平均-33.7%の減少を認めた。

4) A注射家兎の血清及び脾エキス注射の場合

Aを50日間注射した家兎の血清 pro kg 2 cc を他の家兎に皮下注射した場合赤血球最大減少率は、先ず1回注射の場合-11.9%、-16.0%、-17.4%で第4表に示す如く平均-15.1%を示し、連続注射の場合は-21.1%、-22.5%、-27.5%、平均-23.6%の減少率を示した。次に脾エキス注射群 (pro kg 2 cc 皮下) では1回注射の場合-32.0%、-40.2%、-46.2%、平均-35.8%の減少率を示し、連続注射の場合は-37.0%、-40.8%、-41.3%、平均-39.7%の赤血球減少率を示した。

以上の成績よりM、P及びA群共にその血清及び脾エキス中に毒性因子の存在する事が実証され、脾エキスの催貧血力の方が大であつた事は本因子が脾に起因する事を物語つているものと考えてよからう。

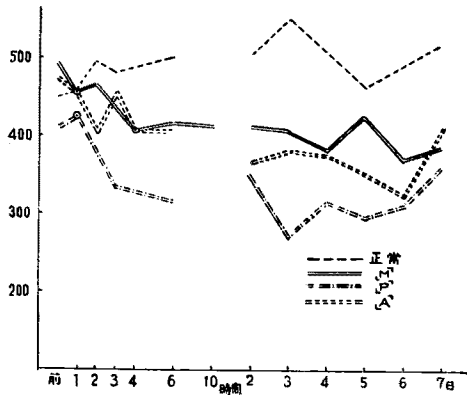
友田、教室小林等は所謂 Banti 氏病の特徴の一つとして血清及び脾エキス中に催貧血作用のある事を述べ、1回注射にて-10%、-13%以上減少せる場合は陽性であるといつている。私の実験成績によると第5表に示す如く血清1回注射の場合M群で-18.4%、P群-23.2%、A群-15.1%を示しいずれも-13.0%以上であり、催貧血性物質の存在陽性といえる。脾エキス1回注射の場合対照で-14.4%の限界を示したが、各群共その約2倍乃至それ以上の減少率を認めた。連続注射にても対照の0%、-16.3%に比しすべて一層高度の減少を示し、血

第5表 各群平均減少率

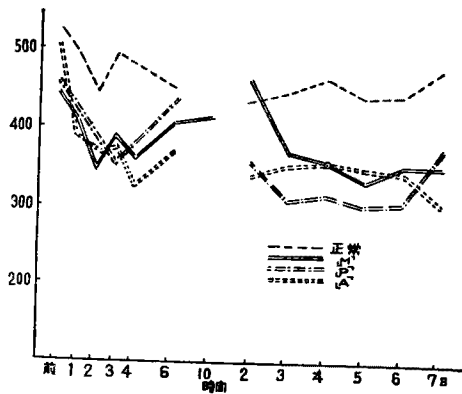
		赤血球最大減少率	
		1回注射	連続注射
正 常	血 清	0	0
	脾 エ キ ス	-14.4	-16.3
「M」	血 清	-18.4	-25.8
	脾 エ キ ス	-21.6	-27.5
「P」	血 清	-23.2	-34.8
	脾 エ キ ス	-65.2	-33.7
「A」	血 清	-15.1	-23.6
	脾 エ キ ス	-35.8	-39.7

清く脾エキスであり、又1回注射<連続注射であつた。血清注射群、脾エキス注射群の場合を夫々図示すれば第1、第2図の如くである。

第1図 「M」, 「P」, 「A」注射家兔の血清注射による赤血球の推移



第2図 「M」, 「P」, 「A」注射家兔の脾エキス注射による赤血球の推移



以上各群血清及び脾エキス中に催貧血作用のある因子を認めた事は、第1編に於て報じた所の実験的脾機能亢進症の脾腫中に骨髓造血機能抑制物質が存在するであろうという考察に確固たる根拠を与えたものといひ得る。

第2節 実験的脾腫家兔に於ける毒性因子が鉄、銅代謝に及ぼす影響

前章に於て一連の nonphysiologic macromolecular polymers を注射する事により発生せしめた実験的脾腫内に催貧血作用因子の存在する事及び該因子が血清中にも認められた事を述べた。即ち hematologic macromolecular syndrome (Hueper) として報告せられている貧血が本因子に起因する事が解つた

のである。第1編に於て骨髓に対する抑制作用は本実験貧血の一因となり得るが、血清鉄の著明な減少があるにも拘わらず貯蔵鉄の減少を認めない点より、鉄動員に対し何等かの抑制作用が脾にあるものと推論したのである。従つて毒性因子の認められた各群血清と脾エキスの連続注射を行つた場合に血清鉄及び臓器鉄が如何なる態度をとるかは甚だ興味ある事といひ得る。

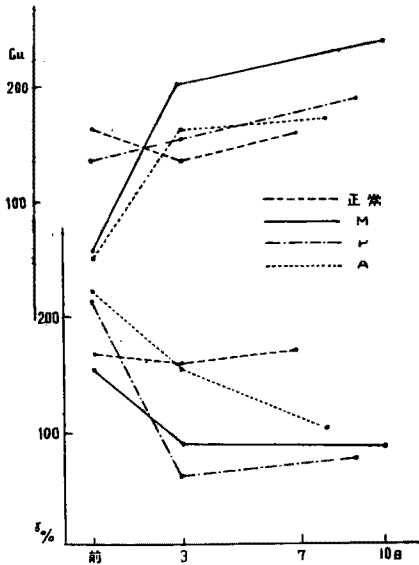
さてM, P, Aによる実験的脾腫家兔群の血清及び脾エキスを夫々他の健康家兔に注射し、注射前、注射後7日目の血清鉄、銅量を測定すると第6表、第3、4図に示す如くであり、正常家兔血清及び脾エキス注射の場合には共に血清鉄及び銅量の変動がみられなかつた。M群血清にては平均して注射前212γ%, 3日目65γ%, 7日目58γ%であり、最大減少率-72%を示した。脾エキスにては注射前152γ%,

第6表 血清及び脾エキス注射による血清鉄及び銅の変動

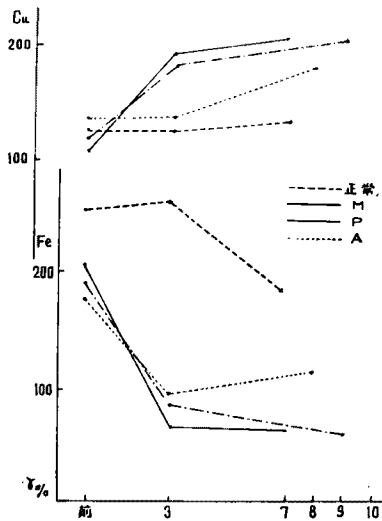
			血色素 (%)	赤血球 (万)	血清鉄 (γ%)	血清銅 (γ%)
正常家兔	血清注射	注射前	88	449	258	125
		3日目	84	549	262	128
		7日目	85	517	238	132
正常家兔	脾エキス	注射前	70	523	168	160
		3日目	72	446	158	135
		7日目	100	483	170	154
メチルセルロース	血清	注射前	100	497	212	105
		3日目	70	403	65	195
		7日目	66	385	58	206
	脾エキス	注射前	82	445	152	80
		3日目	65	371	90	202
		7日目	58	323	86	235
ポアリルピロニール	血清	注射前	80	412	195	115
		3日目	35	269	85	180
		9日目	45	310	55	195
	脾エキス	注射前	90	460	215	135
		3日目	60	310	60	155
		9日目	60	315	75	185
卵白アルブミン	血清	注射前	95	476	184	130
		3日目	68	379	90	135
		8日目	75	395	115	180
	脾エキス	注射前	85	504	224	78
		3日目	75	352	158	162
		8日目	75	343	101	170

3日目 90 γ %, 7日目 86 γ %を示し, 最大減少率は-43.4%であつた。血清銅は反つて増加を示した。P群血清にては注射前 195 γ %, 3日目 85 γ %, 7日目 55 γ %で最大減少率は-71.8%を示した。脾エキスにては注射前 215 γ %, 3日目 60 γ %, 7日目 75 γ %で最大減少率を示した。血清銅は血清及び脾エキス共増加を示した。

第3図 血清注射による各群血清鉄及び銅量の変動



第4図 脾エキス注射による各群血清鉄、銅の変動



次にA群血清にては注射前184 γ %, 3日目 90 γ %, 7日目 115 γ %で最大減少率-51.2%を示した。脾エキスにては注射前 224 γ %, 3日目 158 γ %, 7日目 101 γ %であり最大減少率-55.0%を示した。血清銅は血清及び脾エキス注射共に増加を示した。

第7表 血清及び脾エキス注射による血清鉄及び銅の最大減少率

	血 清	脾 エ キ ス
正常家兔	-7.8%	-6.0%
M 群	-72.2%	-43.4%
P 群	-71.8%	-72.2%
A 群	-51.2%	-55.0%

各注射群血清及び脾エキス連続7~10日目の臓器 non-hemin 鉄量を測定するにその平均値は第8表に示す通りであり, 各注射群共正常群に比し各分割の著明なる増減は認められず正常範囲であつた。

以上の事実より実験的脾腫家兔の脾及び血清中に認められる毒性因子は鉄動員に対し抑制的に作用し,

第8表 血清及び脾エキス注射による臓器鉄量 (γ/g) の平均

群別	臓器別	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₁₊₂₊₃₊₄
正常家兔	肝	25.1	35.5	7.6	7.9	76.1
	脾	70.1	85.3	20.1	10.4	186.8
	骨 髓	20.1	20.5	19.8	9.8	70.2
	腎	17.1	12.7	4.8	7.4	42.0
	十二指腸	9.1	6.5	6.5	6.8	28.8
M 群	肝	29.6	31.3	8.4	8.2	77.5
	脾	56.3	58.4	23.2	12.0	169.4
	骨 髓	30.5	22.9	18.5	10.6	82.5
	腎	20.8	12.8	5.4	6.2	45.2
	十二指腸	9.1	7.6	7.8	7.2	32.3
P 群	肝	27.5	29.8	9.3	7.4	74.0
	脾	78.5	69.4	23.4	11.4	183.2
	骨 髓	32.8	23.6	24.5	12.3	93.2
	腎	26.1	13.2	11.2	5.4	55.9
	十二指腸	7.5	7.8	6.5	8.2	30.0
A 群	肝	24.3	28.1	9.4	6.8	68.6
	脾	69.8	91.5	20.3	13.2	194.8
	骨 髓	27.9	19.4	18.4	11.2	76.9
	腎	19.8	13.2	6.8	4.4	44.2
	十二指腸	10.3	5.8	4.3	6.8	27.2

血清鉄不足を生ずるがために骨髓赤芽球系の成熟抑制がおり貧血を招来するものといひ得る。

第4章 総括考按

M, P及びAにより実験的に著明な貧血を起すがその原因としては鉄代謝が大いに関与し、貯蔵鉄の動員障壁による骨髓赤芽球の成熟抑制が起ると考えられる事は第1編に述べた所である。而して各注射群に脾腫を認め、その組織像に於て網状織細胞の増殖、時に Fibroadenie の像を認めた点より、本実験貧血が所謂 Banti 氏病に類似しており、従つて所謂 Banti 氏病に催貧血性物質が存在する如く本実験的脾腫に於ても毒性因子の存在が充分考えられた所である。

そこで本編に於ては一連の nonphysiologic macromolecular polymers の連続的注射を行つた実験的脾腫家兎の血清及び脾エキスを他健康家兎の皮下に pro kg 2 cc 宛1回注射を試みた所第5表に示す如く、1回注射、連続注射共に血清及び脾エキスに可成りの著明な催貧血作用を認めた。即ち催貧血試験陽性であつた。換言すれば本実験的脾腫内にも毒性因子が発生しており、これが血清中へも移行している事が解つた。

さて以上述べた如く nonphysiologic macromolecular polymers を用いての実験的脾腫、血球減少については Hueper et al.²⁹⁾, Palmer et al.⁵⁸⁾ 及び鈴木⁷⁾等の記載があるが、脾及び血清内の毒性因子の存在については未だその報告に接しない。

私は私の作り得た実験的脾機能亢進症ともいふべき状態が所謂 Banti 氏病に非常に類似しているので、更に本貧血に於て毒性因子が証明出来れば実験的 Banti 氏病といつても過言ではないと考えて本実験を試みた所、上述の如く毒性因子の存在を確認し得た。

臨床的には脾機能亢進症に関する研究は多く、殊に血球減少性紫斑病について多くの報告がみられ Eppinger²⁸⁾, Naegeli⁵²⁾, Hirschfeld³⁷⁾, Frank 等により脾性骨髓抑制なる言葉が用いられている。最も活発になつたのは近年 Dameschek²⁶⁾, Doan²³⁾²⁴⁾, Wright 及び Wisemann²⁵⁾等の研究によつてであり、彼等も脾に何等かの液性因子がある事を想定しており、この液性因子に関しては Troland and Lee⁷²⁾, Otenasek⁵⁴⁾, Hobson and Witt⁴³⁾, Dameschek²⁶⁾, Rose and Boyer⁶²⁾, Uihlein⁷³⁾, Moolton⁵⁰⁾, Jorioli u. Puddu⁷⁰⁾, Schaff u. Schaff⁶⁷⁾等の報告がある。

本脾機能亢進症の範疇に属する所謂 Banti 氏病に關しては友田⁹⁾¹⁰⁾, 井上¹⁾及び教室小林⁵⁾等がその催貧血性因子の存在についての報告を行つているが、実験的脾機能亢進症に於ける毒性因子の存在についての報告は私の報告を以つて嚆矢と信ずる。

扱つて1回注射に於ての赤血球減少については如何なる解釈を下すべきであろうか。もとより短時間の間の鉄代謝障壁のための貧血とは考えられず、この点については更めて実験は行わなかつたけれども、所謂 Banti 氏病血清及び脾エキスの家兎大腿骨々髓灌流実験により骨髓スペレを招来するという井上¹⁾, 教室小林⁵⁾等の考えでもつて解釈出来るものと思う。次に連続注射による所の貧血の発生機序については毒性因子が如何なる方向に作用するかという事にかかわつており、1回注射の場合に認められた Knochenmarks-sperre が連続するための二次的骨髓実質障壁も考えられない事はないが、第1編にも述べた如く寧ろ鉄代謝障壁の方が主因かと想定されるので本編に於て既に述べた如く、第1編と同じ方法にて血清鉄及び臓器鉄の測定を行つた所、やはり第1編同様臓器鉄が正常であるのに血清鉄は著明な減少を示す事を知つたのである。この事実より毒性因子は貯蔵鉄動員に対して抑制的に作用する事が窺われ、従つて骨髓赤芽球系の最も鉄を必要とする塩基性及び多染性の段階に於て成熟が抑制される事が本実験的脾腫発生の主因といへると思う。

第5章 結 語

1) Methylcellulose, Polyvinylalkohol 及び Ovalbumin 注射家兎の脾及び血清中に毒性因子が存在する事を認めた。

2) 毒性因子の作用方向について主として鉄代謝の面より検討し、臓器鉄量が正常であるにも拘わらず血清鉄量が著明な減少を来した事より、本因子は貯蔵鉄量の動員に対し抑制的に作用し、その結果骨髓の赤芽球系の成熟障壁を来し貧血を招来するものと考えられる。なお本因子は血清銅に対しては血清鉄の減少と反対に軽度の増量を示した。

拙筆するに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りたる恩師平木教授に深甚なる謝意を表す。

(本論文要旨は昭和32年9月21日第475回岡山医学会例会に於て発表した)

(文献は一括して第3編の末尾に記載した)

Studies on the Pathogenesis of So-Called Banti's Disease

Part II.

The Pathogenesis of Toxic Factor and its Influences upon
the Iron and Copper Metabolisms in the Rabbits
with Experimental Splenomegaly

By

Monjiso MIYAI

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

Author's Abstract

By injecting to normal rabbits the spleen extracts and sera of the rabbits with experimental splenomegaly, the author examined whether or not the toxic factor exists in such extracts and sera, and studied influences of the toxic factor upon the iron and copper metabolisms. The experimental results are described below.

1) A toxic factor was recognized to exist in the spleen and serum of the rabbits receiving the injections of methylcellulose, polyvinylalcohol and ovalbumin.

2) By the injection of the substances containing such a toxic factor to the normal rabbits, the value of serum iron became lower while that of copper higher. In studying the direction of action of the toxic factor mainly from the standpoint of the iron metabolism it has been found that despite the normal amount of depot iron, the serum iron decreased markedly. From this fact it is concluded that the anemia is caused by the inhibitory action of the toxic factor on the mobilization of depot iron with resultant interference with the erythropoiesis in the bone marrow.

3) As mentioned above, the author believes beyond doubt to have confirmed for the first time the existence of a toxic factor in the spleen and serum in the rabbits with experimental hypersplenism and to have clarified the active mechanism of the toxic factor.
