

# 岡山医学会雑誌

第74巻 4, 5, 6, 7 合併号 (第809, 810, 811, 812号)

昭和37年7月30日発行

## 各種スルフォンアミド剤の骨髓造血機能に及ぼす影響 — 骨髓組織培養による —

### 第 1 編

#### 家兎骨髓造白血球機能に及ぼす影響

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

副 手 高 田 超 爾

〔昭和37年4月30日受稿〕

### 内 容 目 次

- |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 緒 言</li><li>2. 実験材料並びに実験方法<ol style="list-style-type: none"><li>1. 実験材料</li><li>2. 実験方法</li><li>3. 観察方法</li></ol></li><li>3. 実験成績<ol style="list-style-type: none"><li>1) スルファニルアミド添加の場合</li></ol></li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>2) スルファピリディン添加の場合</li><li>3) スルファチアゾール添加の場合</li><li>4) スルフィソキサゾール添加の場合</li><li>5) スルフィソミディン添加の場合</li><li>6) カルブタミド (B Z 55) 添加の場合</li></ol> <ol style="list-style-type: none"><li>4. 総括並びに考按</li><li>5. 結 論</li></ol> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 1. 緒 言

1935年 Domagk<sup>18)</sup> によりプロントジールが連鎖球菌感染症に対して卓効を奏することが発表されて以来、化学療法剤の研究が盛んになり、新しいスルフォンアミド剤が相次いで発見され、細菌感染症の治療の一大変革がもたらされたことは周知の通りである。

しかしながらその後多数の研究により輝かしい治療効果の反面に種々の重大な副作用が漸次明らかにされてきた。今この中から血液及び造血器官に対する副作用に関する主要な文献を纏いてみると

貧血 (Harvey & Janeway<sup>28)</sup>, Wood<sup>84)</sup>, Koletsky<sup>36)</sup>,

Kohn<sup>35)</sup>, Long<sup>43)</sup>, Gsell<sup>27)</sup>, Moeschlin<sup>52)</sup>, Long & Bliss<sup>44)</sup>, Jennings & Southwell-Sander<sup>32)</sup>, Gavin<sup>22)</sup>, Lyons & Van Harn<sup>46)</sup>, Vilter & Blankenhorn<sup>80)</sup>, Latven & Welch<sup>41)</sup>, Richardson<sup>69)</sup>, Layne & Schemm<sup>42)</sup>, Long u. Kohn<sup>45)</sup>, Machella & Higgins<sup>47)</sup>, 長岐<sup>55)</sup>, 翁<sup>56)</sup>, 堺<sup>71)</sup>, 近藤<sup>37)</sup>, 佐々木<sup>72)</sup>, 加藤<sup>33)</sup>。

顆粒細胞減少症 (Harvey & Janeway<sup>28)</sup>, Borst<sup>11)</sup>, Young<sup>35)</sup>, Lyons & Van Harn<sup>46)</sup>, Vilter & Blankenhorn<sup>80)</sup>, Geever<sup>24)</sup>, Kato, Sherman & Cannon<sup>34)</sup>, Blue<sup>10)</sup>, Favorite, Reiner & London<sup>20)</sup>, Arrowsmith, Binkley & Moore<sup>6)</sup>, Grant<sup>26)</sup>, 日野<sup>30)</sup>, 長岐<sup>55)</sup>。

血小板減少症 (Machella & Higgins<sup>47)</sup>, Kracke & Townsend<sup>38)</sup>, Lyons & Van Harn<sup>46)</sup>, Plummer &

Wheeler<sup>68</sup>), Gorham, Propp, Schwind & Climenko<sup>65</sup>), 小山田<sup>64</sup>).

Sulfhämoglobin 血症 (Colebrook & Kenney<sup>15</sup>), Discombe<sup>17</sup>), 安宅<sup>3</sup>).

Methämoglobin 血症 (Paton & Eaton<sup>67</sup>), Colebrook & Purdie<sup>16</sup>), Campbell & Morgan<sup>13</sup>), Archer & Discombe<sup>5</sup>), 安宅<sup>21</sup>).

等多数報告されているが貧血、顆粒細胞減少症、血小板減少症の発生機序に就いては、スルフォンアミド剤の直接骨髓障害作用とするもの、あるいは個体の過敏性乃至アレルギー説を唱えるもの等あるが現在なお不明な点が多い。

又一方その作用機序に関連して、スルフォンアミド剤と血液及び造血器官乃至生体防禦機構との関係は古くより注目されてきた所であり、その報告も多数にのぼっている。しかしその中にはスルフォンアミド剤が生体防禦機構に対して刺激を与えるもの (Finkelstone-Sayliss & Paine<sup>21</sup>), Welch, Wentworth & Mickle<sup>82</sup>), 天方<sup>4</sup>), 津田<sup>79</sup>), 松村<sup>49</sup>), 高橋<sup>75</sup>), 谷口<sup>78</sup>), ) あるいはそれを否定するものがあり、(近藤<sup>37</sup>), Bliss & Long<sup>9</sup>), Gay & Clark<sup>23</sup>), Whitby<sup>83</sup>), Mellon, Gross & Cooper<sup>51</sup>), Bürgers<sup>12</sup>), Mc. Kinney & Mellon<sup>50</sup>), Adolph & Lockwood<sup>1</sup>), ) 諸説紛々としてその一致をみていない。

翻つて、私たちの教室においては骨髓の研究手段として骨髓組織培養法が採りあげられ<sup>68</sup>), 各種ホルモン剤、各種アミノ酸、各種抗生物質、各種抗癌抗白血病剤等の骨髓に対する直接影響が研究され幾多の成果が挙げられている。

ここにおいて私はスルフォンアミド剤の骨髓に対する直接作用を解明するため、骨髓組織培養法を用いて研究した。

本編においては被覆法を用いスルフォンアミド剤の骨髓白血球系に及ぼす影響、就中骨髓組織増生並びに細胞密度に及ぼす影響について報告する。

## 2. 実験材料並びに実験方法

### 1. 実験材料

実験動物はすべて体重 1.5 kg 前後の健康な雄性白色家兎を使用した。屠殺して速やかに大腿骨骨髓を取り出し、リンゲル氏液中にて眼科用グレイフェ氏刀にて均一な約 1 mm<sup>3</sup> の細片を作製し培養材料とした。培地の支持体には実験の都度に調整した家兎へパリン加血漿を用い、発育促進物質には 9 日目孵化鶏卵より得た家鶏胎児圧搾液を用いた。

スルフォンアミド剤は初期のものより最近の高級なものまで 6 種類即ち、スルファニルアミド、スルファピリディン、スルファチアゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミディン、カルブタミド (B Z 55) を選んだ。

溶媒にはリンゲル氏液を用い、各薬剤の可溶最高濃度より順次 10 倍稀釈した溶液を作製した。即ちスルファニルアミドは 0.8%, スルファピリディンは 0.03%, スルファチアゾールは 0.06%, スルフィソキサゾールは 0.15%, スルフィソミディンは 0.25% より順次 10 倍稀釈した溶液を作製した。カルブタミドは易溶性のため 1% より順次 10 倍稀釈した溶液を作製した。なお添加時培地の pH は 7.5~7.7 であることを確認した。

### 2. 実験方法

被覆培養法 (懸滴法) により先ず被覆硝子上にへパリン加血漿 1 滴を 1.5 極大の円形に拡げ骨髓組織片を入れ、鶏胎圧搾液とスルフォンアミド剤溶液をそれぞれ 1 滴宛加え、硝子棒にてよく混じ、パラフィンで封入し 37~38°C の孵卵器中に入れる。対照にはスルフォンアミド剤溶液の代りにリンゲル氏液を同様の操作で添加した。

以上の操作はすべて厳重に無菌的に行なつた。

### 3. 観察方法

#### (1) 増生面積の計測

37~38°C の保温箱に顕微鏡を入れアツペの描画器を用い増生組織を描画し、その面積をプランメーターで測定した。次いで増生前後の差即ち絶対成長値の原面積に対する比率を比較成長値とした。

#### (2) 細胞密度の測定

倍率 500 倍で増生帯の周辺、中間、中心の 3 部でそれぞれ 1 視野の細胞数を計算しその和を密度指数とした。

観察は逐時的に培養後 3, 6, 12, 24, 48 の各時間毎に行なつた。

## 3. 実験成績

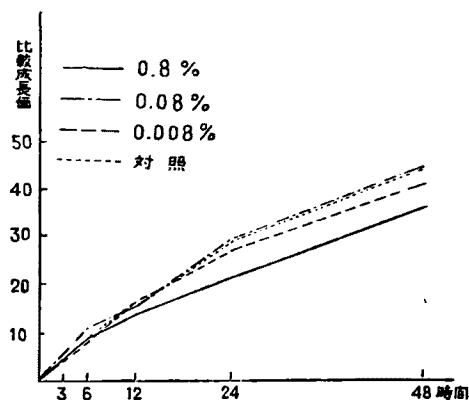
実験は各薬剤について 3 例づつ行なつた。

### 1) スルファニルアミド添加の場合 (第 1 表, 第 1 図)

比較成長値は第 1 表, 第 1 図に示す如く、0.8% 添加の場合、対照に比して軽度の低値を示し、特に培養後 24 時間、48 時間と時間を経過するにつれその差が増加した。0.08%, 0.008% 溶液添加の場合は共に対照に比し有意の差を認めなかつた。

第1表 スルファニルアミド添加

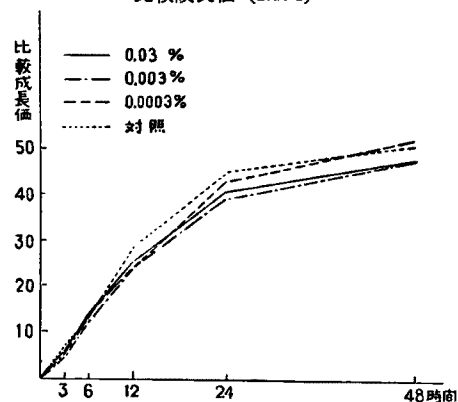
| 時間 | Nr. 1        | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 2        | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 3        | 比較成長価 | 密度指数 |
|----|--------------|-------|------|--------------|-------|------|--------------|-------|------|
| 3  | 0.8 % 溶液添加   | 4.1   | 51   | 0.8 % 溶液添加   | 2.0   | 54   | 0.8 % 溶液添加   | 3.8   | 45   |
| 6  |              | 8.9   | 54   |              | 6.0   | 34   |              | 11.3  | 38   |
| 12 |              | 14.1  | 48   |              | 16.3  | 32   |              | 24.6  | 24   |
| 24 |              | 21.9  | 47   |              | 28.4  | 31   |              | 38.0  | 21   |
| 48 |              | 36.6  | 30   |              | 34.6  | 25   |              | 40.0  | 20   |
| 3  | 0.08 % 溶液添加  | 5.1   | 48   | 0.08 % 溶液添加  | 2.5   | 51   | 0.08 % 溶液添加  | 4.0   | 58   |
| 6  |              | 10.8  | 46   |              | 6.7   | 38   |              | 11.3  | 40   |
| 12 |              | 15.4  | 39   |              | 18.4  | 31   |              | 29.0  | 40   |
| 24 |              | 29.6  | 30   |              | 31.2  | 26   |              | 37.6  | 36   |
| 48 |              | 45.0  | 24   |              | 38.0  | 21   |              | 41.1  | 29   |
| 3  | 0.008 % 溶液添加 | 4.0   | 43   | 0.008 % 溶液添加 | 2.5   | 51   | 0.008 % 溶液添加 | 4.9   | 47   |
| 6  |              | 8.1   | 51   |              | 6.2   | 52   |              | 10.2  | 48   |
| 12 |              | 16.4  | 44   |              | 15.2  | 33   |              | 28.0  | 31   |
| 24 |              | 27.3  | 38   |              | 28.5  | 24   |              | 40.4  | 28   |
| 48 |              | 41.6  | 32   |              | 33.9  | 21   |              | 44.2  | 25   |
| 3  | 対 照          | 4.8   | 53   | 対 照          | 2.5   | 54   | 対 照          | 5.0   | 50   |
| 6  |              | 8.8   | 48   |              | 7.3   | 46   |              | 7.9   | 51   |
| 12 |              | 16.4  | 49   |              | 20.5  | 35   |              | 22.6  | 37   |
| 24 |              | 29.3  | 38   |              | 38.5  | 37   |              | 37.6  | 38   |
| 48 |              | 44.8  | 30   |              | 46.2  | 24   |              | 41.5  | 30   |

第1図 スルファニルアミド添加  
比較成長価 (Nr. 1)

密度指数は第1表に示す如く 0.8 %, 0.08 %, 0.008 % 溶液添加の場合, 共に対照に比して有意の差を認めなかつた。

2) スルファピリジン添加の場合 (第2表, 第2図)

比較成長価は第2表, 第2図に示す如く 0.03 %, 0.003 %, 0.0003 % 溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかつた。

第2図 スルファピリジン添加  
比較成長価 (Nr. 4)

密度指数も第2表に示す如く 0.03 %, 0.003 %, 0.0003 % 溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかつた。

3) スルファチアゾール添加の場合 (第3表, 第3図)

比較成長価は第3表, 第3図に示す如く 0.06 %, 0.006 %, 0.0006 % 溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかつた。

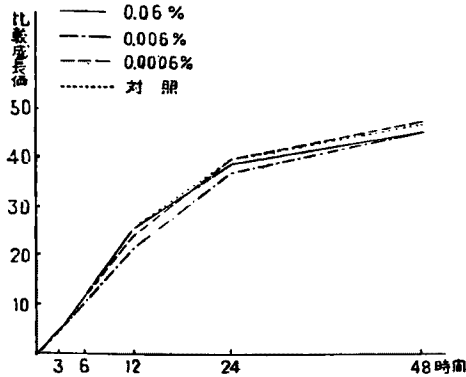
第2表 スルファビリディン添加

| 時間 | Nr. 4       | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 5       | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 6       | 比較成長価 | 密度指数 |
|----|-------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|-------|------|
| 3  | 0.03%溶液添加   | 5.9   | 53   | 0.03%溶液添加   | 5.4   | 48   | 0.03%溶液添加   | 5.6   | 51   |
| 6  |             | 12.5  | 57   |             | 10.2  | 45   |             | 9.6   | 46   |
| 12 |             | 25.5  | 42   |             | 20.6  | 36   |             | 20.8  | 35   |
| 24 |             | 40.2  | 38   |             | 36.9  | 29   |             | 35.8  | 37   |
| 48 |             | 46.5  | 38   |             | 42.2  | 27   |             | 41.1  | 28   |
| 3  | 0.003%溶液添加  | 4.7   | 45   | 0.003%溶液添加  | 4.6   | 47   | 0.003%溶液添加  | 4.9   | 46   |
| 6  |             | 11.8  | 41   |             | 11.1  | 46   |             | 10.3  | 46   |
| 12 |             | 24.2  | 40   |             | 21.2  | 36   |             | 21.5  | 36   |
| 24 |             | 38.9  | 35   |             | 36.9  | 30   |             | 36.5  | 32   |
| 48 |             | 46.3  | 36   |             | 41.5  | 28   |             | 40.0  | 31   |
| 3  | 0.0003%溶液添加 | 5.7   | 50   | 0.0003%溶液添加 | 3.8   | 48   | 0.0003%溶液添加 | 5.0   | 50   |
| 6  |             | 13.3  | 41   |             | 8.8   | 45   |             | 9.8   | 46   |
| 12 |             | 24.1  | 43   |             | 18.8  | 35   |             | 22.2  | 36   |
| 24 |             | 42.8  | 40   |             | 35.5  | 29   |             | 37.0  | 35   |
| 48 |             | 51.2  | 35   |             | 41.7  | 28   |             | 41.8  | 30   |
| 3  | 対 照         | 6.5   | 49   | 対 照         | 4.1   | 46   | 対 照         | 5.3   | 51   |
| 6  |             | 12.3  | 39   |             | 11.4  | 46   |             | 10.9  | 46   |
| 12 |             | 28.3  | 34   |             | 22.2  | 33   |             | 22.3  | 36   |
| 24 |             | 44.7  | 35   |             | 34.8  | 30   |             | 38.0  | 35   |
| 48 |             | 49.7  | 30   |             | 39.6  | 31   |             | 42.1  | 31   |

第3表 スルファチアゾール添加

| 時間 | Nr. 7       | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 8       | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 9       | 比較成長価 | 密度指数 |
|----|-------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|-------|------|
| 3  | 0.06%溶液添加   | 5.8   | 52   | 0.06%溶液添加   | 4.9   | 56   | 0.06%溶液添加   | 5.1   | 52   |
| 6  |             | 12.1  | 45   |             | 11.1  | 49   |             | 9.6   | 41   |
| 12 |             | 25.8  | 38   |             | 21.3  | 43   |             | 19.9  | 36   |
| 24 |             | 39.2  | 36   |             | 39.0  | 36   |             | 34.5  | 37   |
| 48 |             | 46.7  | 32   |             | 42.5  | 35   |             | 43.5  | 29   |
| 3  | 0.006%溶液添加  | 5.1   | 48   | 0.006%溶液添加  | 4.6   | 54   | 0.006%溶液添加  | 4.9   | 48   |
| 6  |             | 10.6  | 47   |             | 11.3  | 46   |             | 11.0  | 42   |
| 12 |             | 21.8  | 45   |             | 21.4  | 49   |             | 20.4  | 38   |
| 24 |             | 37.3  | 36   |             | 35.8  | 40   |             | 35.3  | 36   |
| 48 |             | 46.5  | 30   |             | 43.2  | 35   |             | 42.5  | 28   |
| 3  | 0.0006%溶液添加 | 5.0   | 49   | 0.0006%溶液添加 | 4.0   | 58   | 0.0006%溶液添加 | 5.1   | 46   |
| 6  |             | 12.2  | 46   |             | 9.3   | 48   |             | 11.1  | 40   |
| 12 |             | 24.3  | 44   |             | 19.1  | 40   |             | 22.3  | 35   |
| 24 |             | 40.4  | 38   |             | 35.4  | 38   |             | 31.5  | 35   |
| 48 |             | 48.5  | 32   |             | 42.8  | 33   |             | 43.9  | 30   |
| 3  | 対 照         | 5.8   | 51   | 対 照         | 4.4   | 55   | 対 照         | 5.3   | 45   |
| 6  |             | 12.0  | 45   |             | 11.6  | 52   |             | 11.2  | 40   |
| 12 |             | 25.9  | 43   |             | 22.4  | 48   |             | 22.6  | 36   |
| 24 |             | 40.1  | 34   |             | 35.2  | 38   |             | 37.4  | 35   |
| 48 |             | 48.0  | 34   |             | 41.8  | 30   |             | 44.0  | 32   |

第3図 スルファチアゾール添加  
比較成長価 (Nr. 7)



密度指数も第3表に示す如く 0.06%, 0.006%, 0.0006%溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかった。

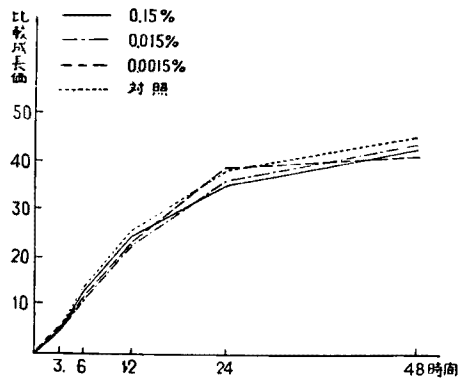
4) スルフィソキサゾール添加の場合 (第4表, 第4図)

比較成長価は第4表, 第4図に示す如く 0.15%,

0.015%, 0.0015%溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかった。

密度指数も第4表に示す如く 0.15%, 0.015%, 0.0015%溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかった。

第4図 スルフィソキサゾール添加  
比較成長価 (Nr. 10)



第4表 スルフィソキサゾール添加

| 時間 | Nr. 10      | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 11      | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 12      | 比較成長価 | 密度指数 |
|----|-------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|-------|------|
| 3  | 0.15%溶液添加   | 4.4   | 46   | 0.15%溶液添加   | 4.4   | 51   | 0.15%溶液添加   | 4.4   | 48   |
| 6  |             | 12.5  | 43   |             | 10.6  | 47   |             | 9.9   | 50   |
| 12 |             | 24.0  | 32   |             | 23.4  | 35   |             | 21.8  | 39   |
| 24 |             | 35.0  | 28   |             | 36.8  | 36   |             | 34.4  | 33   |
| 48 |             | 43.2  | 26   |             | 42.3  | 30   |             | 42.3  | 30   |
| 3  | 0.015%溶液添加  | 4.6   | 45   | 0.015%溶液添加  | 4.6   | 49   | 0.015%溶液添加  | 4.5   | 47   |
| 6  |             | 10.9  | 43   |             | 12.8  | 45   |             | 9.9   | 45   |
| 12 |             | 23.4  | 31   |             | 24.5  | 38   |             | 22.4  | 38   |
| 24 |             | 36.0  | 27   |             | 35.4  | 33   |             | 34.6  | 30   |
| 48 |             | 44.0  | 27   |             | 42.5  | 32   |             | 44.0  | 28   |
| 3  | 0.0015%溶液添加 | 4.8   | 46   | 0.0015%溶液添加 | 4.9   | 48   | 0.0015%溶液添加 | 5.0   | 50   |
| 6  |             | 11.5  | 44   |             | 10.3  | 43   |             | 13.5  | 46   |
| 12 |             | 23.5  | 32   |             | 23.2  | 34   |             | 25.0  | 37   |
| 24 |             | 38.8  | 28   |             | 36.0  | 33   |             | 37.5  | 32   |
| 48 |             | 41.3  | 26   |             | 44.5  | 30   |             | 46.0  | 30   |
| 3  | 対照          | 4.9   | 45   | 対照          | 5.0   | 50   | 対照          | 4.4   | 49   |
| 6  |             | 13.0  | 43   |             | 10.3  | 45   |             | 12.0  | 46   |
| 12 |             | 24.8  | 30   |             | 24.4  | 36   |             | 24.9  | 38   |
| 24 |             | 38.3  | 28   |             | 37.0  | 34   |             | 37.2  | 30   |
| 48 |             | 45.8  | 28   |             | 44.7  | 34   |             | 45.7  | 31   |

5) スルフィソミディン添加の場合 (第5表, 第5図)

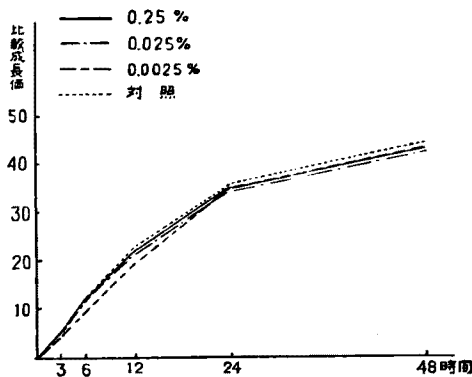
比較成長価は第5表, 第5図に示す如く 0.25%,

0.025%, 0.0025%溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかった。

密度指数も第5表に示す如く 0.25%, 0.025%,

第5表 スルフィソミディン添加

| 時間 | Nr. 13      | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 14      | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 15      | 比較成長価 | 密度指数 |
|----|-------------|-------|------|-------------|-------|------|-------------|-------|------|
| 3  | 0.25%溶液添加   | 5.0   | 52   | 0.25%溶液添加   | 5.5   | 49   | 0.25%溶液添加   | 4.9   | 52   |
| 6  |             | 12.0  | 49   |             | 12.2  | 44   |             | 9.5   | 44   |
| 12 |             | 21.9  | 42   |             | 25.9  | 35   |             | 19.1  | 35   |
| 24 |             | 35.0  | 35   |             | 38.2  | 32   |             | 32.3  | 37   |
| 48 |             | 43.4  | 33   |             | 47.0  | 29   |             | 45.8  | 30   |
| 3  | 0.025%溶液添加  | 4.7   | 51   | 0.025%溶液添加  | 5.4   | 46   | 0.025%溶液添加  | 5.0   | 49   |
| 6  |             | 11.5  | 46   |             | 11.5  | 45   |             | 11.6  | 44   |
| 12 |             | 21.6  | 43   |             | 23.8  | 38   |             | 22.8  | 38   |
| 24 |             | 34.7  | 35   |             | 37.8  | 31   |             | 34.2  | 35   |
| 48 |             | 42.7  | 32   |             | 46.8  | 28   |             | 45.1  | 30   |
| 3  | 0.0025%溶液添加 | 4.1   | 54   | 0.0025%溶液添加 | 5.6   | 45   | 0.0025%溶液添加 | 5.3   | 47   |
| 6  |             | 9.7   | 47   |             | 12.0  | 45   |             | 11.9  | 42   |
| 12 |             | 19.5  | 39   |             | 24.6  | 32   |             | 22.0  | 35   |
| 24 |             | 34.7  | 35   |             | 38.1  | 32   |             | 36.5  | 34   |
| 48 |             | 43.4  | 32   |             | 45.8  | 29   |             | 46.3  | 30   |
| 3  | 対 照         | 4.7   | 52   | 対 照         | 5.5   | 48   | 対 照         | 5.1   | 48   |
| 6  |             | 11.9  | 49   |             | 11.7  | 44   |             | 11.7  | 43   |
| 12 |             | 22.7  | 43   |             | 23.5  | 36   |             | 23.0  | 36   |
| 24 |             | 35.7  | 34   |             | 37.0  | 31   |             | 36.3  | 35   |
| 48 |             | 44.3  | 31   |             | 46.3  | 31   |             | 45.8  | 33   |

第5図 スルフィソミディン添加  
比較成長価 (Nr. 13)

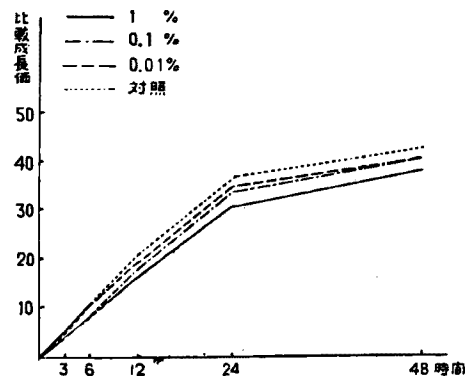
0.0025%溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかった。

#### 6) カルブタミド(BZ55)添加の場合 (第6表, 第6図)

比較成長価は第6表, 第6図に示す如く1%溶液添加の場合, 対照に比して軽度の低値を示し, 特に培養後24時間, 48時間と時間を経過するにつれてそ

の差が増加した。0.1%, 0.01%溶液添加の場合は共に対照に比して有意の差を認めなかった。

密度指数は第6表に示す如く1%, 0.1%, 0.01%溶液添加の場合共に対照に比して有意の差を認めなかった。

第6図 カルブタミド添加  
比較成長価 (Nr. 16)

第6表 カルプタミド添加

| 時間 | Nr. 16  | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 17  | 比較成長価 | 密度指数 | Nr. 18  | 比較成長価 | 密度指数 |
|----|---------|-------|------|---------|-------|------|---------|-------|------|
| 3  | 加       | 3.9   | 49   | 加       | 4.4   | 50   | 加       | 4.0   | 50   |
| 6  | 添液      | 8.0   | 47   | 添液      | 9.9   | 45   | 添液      | 11.8  | 53   |
| 12 | 添液      | 15.9  | 43   | 添液      | 20.7  | 36   | 添液      | 23.1  | 48   |
| 24 | 1%添液    | 31.4  | 30   | 1%添液    | 27.2  | 38   | 1%添液    | 33.1  | 33   |
| 48 | 1%添液    | 39.1  | 27   | 1%添液    | 34.2  | 27   | 1%添液    | 41.5  | 29   |
| 3  | 加       | 4.1   | 49   | 加       | 3.5   | 50   | 加       | 4.0   | 55   |
| 6  | 添液      | 8.0   | 50   | 添液      | 9.3   | 47   | 添液      | 10.5  | 50   |
| 12 | 添液      | 18.0  | 40   | 添液      | 19.9  | 41   | 添液      | 22.2  | 46   |
| 24 | 0.1%添液  | 34.7  | 33   | 0.1%添液  | 33.2  | 32   | 0.1%添液  | 36.4  | 38   |
| 48 | 0.1%添液  | 42.0  | 29   | 0.1%添液  | 38.6  | 29   | 0.1%添液  | 44.6  | 31   |
| 3  | 加       | 4.7   | 51   | 加       | 3.8   | 54   | 加       | 3.9   | 54   |
| 6  | 添液      | 9.9   | 47   | 添液      | 11.2  | 49   | 添液      | 11.4  | 51   |
| 12 | 添液      | 19.2  | 37   | 添液      | 23.0  | 38   | 添液      | 23.8  | 43   |
| 24 | 0.01%添液 | 35.4  | 29   | 0.01%添液 | 34.5  | 36   | 0.01%添液 | 40.0  | 36   |
| 48 | 0.01%添液 | 42.0  | 31   | 0.01%添液 | 41.6  | 31   | 0.01%添液 | 42.8  | 29   |
| 3  | 照       | 4.6   | 50   | 照       | 4.5   | 53   | 照       | 4.3   | 56   |
| 6  | 対       | 10.1  | 48   | 対       | 10.5  | 47   | 対       | 12.4  | 49   |
| 12 | 対       | 20.9  | 36   | 対       | 21.3  | 36   | 対       | 25.2  | 45   |
| 24 | 対       | 37.5  | 32   | 対       | 33.7  | 35   | 対       | 40.1  | 39   |
| 48 | 対       | 44.2  | 33   | 対       | 42.9  | 28   | 対       | 44.6  | 36   |

## 4. 総括並びに考按

スルホンアミド剤の白血球に及ぼす影響について Bigler, Clifton & Werner<sup>8)</sup>, Bethell<sup>7)</sup>, Harvey & Janeway<sup>28)</sup>, Borst<sup>11)</sup>, Young<sup>85)</sup>, Lyons & Van Harn<sup>46)</sup>, Vilter & Blankenhorn<sup>80)</sup>, Geever<sup>24)</sup>, Kato, Scherman & London<sup>34)</sup>, Arrowsmith, Binkley & Moore<sup>6)</sup>, Grant<sup>26)</sup>, 日野<sup>30)</sup>, 長岐<sup>55)</sup>, Dowrie & Abramson<sup>19)</sup>, Plummer<sup>58)</sup>, Park<sup>66)</sup> 等は臨床的に白血球減少症あるいは顆粒球減少症を観察しこれを報告している。

小山田<sup>64)</sup>は家兎にスルホンアミド剤を投与して動物実験を行ない、末梢血白血球が最初増加した後減少することを観察しており、恐らく最初はスルホンアミド剤が造血臓器に刺激的に作用して造血機能を亢進させ、後には刺激の連続のため、次第に造血機能が衰退するものであろうと述べている。加藤<sup>33)</sup>は天竺鼠にスルファニルアミド、スルファピリジン、スルファグアニジンを経口投与して実験を行ない、末梢血白血球数には有意の変動を認めていないが、骨髓実質組織の膠様変化を認め、血球産生が赤血球系、白血球系共に減退し、白血球系では成

熟細胞が減り、多くは骨髓細胞あるいは骨髓芽細胞の状態で成熟を停止していることを認め、所謂無顆粒細胞症の骨髓に近似した変化と考えられると述べている。

しかしながら一方 Machella & Higgins<sup>47)</sup> は白鼠にスルホンアミド剤を投与して動物実験を行ない、白血球が増多することを報告している。佐々木<sup>72)</sup>は家兎にスルホンアミド剤を大量投与して白血球増多、顆粒球増多を来したことを報告している。Finkelstone-Sayliss<sup>21)</sup> は家兎にスルホンアミド剤を投与して骨髓の多核白血球生成促進を認めている。大橋<sup>57)</sup>もスルファニルアミドを臨床的に投与中、急性黄色肝萎縮を来した症例に白血球増多症を認めたことを報告している。また Kracke<sup>38)</sup> は時に骨髓を刺戟して白血球様反応を来すこともあると述べている。

また Chen & Marschall<sup>14)</sup>, 松田<sup>48)</sup>等は動物実験により血液に対してスルホンアミド剤は何ら影響を及ぼさないと報告している。

これら諸家の報告をみると、あるいはスルホンアミド剤が骨髓を刺激するものがあり、あるいは抑制するものがあり、その一致をみてい

ない。これは恐らく使用薬剤、実験動物、薬剤の投与方法等の実験方法がそれぞれ相違しているために生じたものと考えられる。特に臨床報告例においてそうであるが、生体の感染症の有無がその成績に大きな差異をもたらすということは当然のことであり、これらの成績を吟味する場合注意しなければならない点である。

ここにおいて私は従来の研究方法に代つて骨髓組織培養法を用いてスルフォンアミド剤の骨髓に対する影響を研究した。この方法によれば、完全に無菌的に操作することが可能であり、各種薬剤を色々異なる濃度においてその直接影響を観察することが出来、また対照を厳密に選ぶことが可能であり、しかも逐時的に観察出来る利点がある。

Osgood<sup>(59)(60)(61)(62)</sup>は1938年以来液体培養法を用いて骨髓細胞を培養して、これに細菌及び各種濃度のスルフォンアミド剤を加えてスルフォンアミド剤の薬効を判定しているが、スルフォンアミド剤単独の骨髓に対する直接影響を研究したものは未だかつてない。

私は本実験において、被覆培養法を用いて増生面積及び密度を測定し、白血球系骨髓造血機能に及ぼす影響を観察した。その結果スルフォンアミド剤は高濃度においてはすべて骨髓細胞増生に対して可成りの抑制作用を及ぼすことを観察した。しかしながら濃度が減少するに従つてその抑制作用は減少し、常用量投与時の血中濃度に相当する濃度においては殆んど抑制作用を認めなかつた。また各種スルフォンアミド剤の間に作用の特異性を認めず、また逐時的に観察したが特異な点を認めなかつた。

以上より推論すれば、スルフォンアミド剤はすべて骨髓細胞増生に対して殆んど影響を及ぼさないも

のと考えられる。従来スルフォンアミド剤は直ちに白血球減少症、また顆粒球減少症と結びつけて考えられてきた。これは第一には初期の実験が主として感染症について行なわれ、炎症の鎮圧によつて白血球数の減少を認めたことと、第二には時に相遇する無顆粒球症のためと考えられる。しかしながらこれを以つて直ちにスルフォンアミド剤の白血球造血機能抑制とすることは不当であらう。

## 5. 結 論

家兎骨髓組織培養法を用いて骨髓組織に直接各種スルフォンアミド剤を添加し、骨髓増生面積及び細胞密度を測定し、骨髓造血機能特に白血球系に及ぼす影響を観察した。

1) 各種スルフォンアミド剤(スルファニルアミド、スルファピリディン、スルファチアゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミディン、カルブタミド)は常用量投与時の血中濃度に相当する濃度において白血球系骨髓造血機能に対して見るべき影響を及ぼさない。

2) 各種スルフォンアミド剤は高濃度では白血球系骨髓造血機能に対して抑制作用が大であり、低濃度になるに従い減少する。

3) 各種スルフォンアミド剤の間に作用の特異性を認めない。

擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師平木教授、角南講師に深謝致します。(なお本稿の要旨は第20回日本血液学会総会に於いて発表した)。

(文 献 後 掲)

Effect of Sulfonamides on the Hematopoiesis of Bone Marrow  
- by means of the bone marrow tissue culture-

Part I. Effect of Sulfonamides on the Leucopoietic function  
of the Rabbit Bone Marrow

By

Chōji Takata

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

With the purpose of studying the influences of sulfonamides on the leucopoietic function of bone marrow, the bone marrow tissue culture (cover-slip method) of the rabbit was conducted.

Sulfonamides were added to the tissue culture medium at various concentrations, and the effects of these drugs on the tissue growth were observed; and the following results were obtained.

1. Sulfonamides such as sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazole, sulfisoxazole, sulfisomidine and carbutamide, at the concentration equivalent to the therapeutic blood level (1—20 mg/dl), exerted no appreciable effect on the tissue growth of bone marrow.

2. These sulfonamides showed slight inhibitory action on the tissue growth of bone marrow at the higher concentration than 20 mg/dl.

---