

各種スルホ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 3 編

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

1. 緒 言

第 1 編, 第 2 編において私はスルホンアミド剤が骨髓造血機能就中白血球系に及ぼす影響について報告したが, 本編においては赤血球系に及ぼす影響に就いて報告する。

スルホンアミド剤の骨髓赤血球系に及ぼす影響に就いては多数の動物実験, 臨床例の報告がある。即ち, Harvey & Janeway²⁸⁾, Wood⁸⁴⁾, Koletsky³⁶⁾, Kohn³⁶⁾, Long⁴³⁾, Gsell²⁷⁾, Moeschlin⁵²⁾, Long & Bliss⁴⁴⁾, Jennings & Southwell-Sander³²⁾, Gavin²²⁾ 細原⁷⁰⁾, 他多数の研究者により貧血を惹起した臨床例が報告されており, 又堺⁷¹⁾, Machella & Higgins⁴⁷⁾, 小山田⁶⁵⁾, 佐々木⁷²⁾, 加藤³³⁾等は動物実験を行なつてその影響を観察し, 貧血を惹起する事を報告している。一方 Finkelstone-Sayliss & Paine²¹⁾, Chen & Marshall¹⁴⁾等は動物実験により赤血球系細胞には何ら影響を及ぼさないことを報告しており, 諸家の見解は一致していない。

さて, 私たちの教室においては岩崎³¹⁾, 久米田³⁹⁾が Osgood⁶³⁾の原法を改良して独自の骨髓体外培養法を考案し, この方法が薬剤の骨髓造血機能に対する直接影響を研究するのに優れていることを立証し

た。

私はこの液体培養法を用いてスルホンアミド剤の骨髓赤血球系に対する直接影響を研究したのでここに報告する。

2. 実験材料並びに実験方法

1. 実験材料

体重 1.5 kg 前後の健康な雄性白色家兎の大腿骨, 脛骨及び上腕骨骨髓を用いた。

2. 実験方法

教室の岩崎³¹⁾, 久米田³⁹⁾の方法による。即ち家兎大腿骨, 脛骨, 上腕骨骨髓を無菌的に取り出し, Gey 氏第 1 液に入れる。低速で約 1 分間ホモゲナイザーにかけ骨髓細胞の均等な浮游液を作る。次にこれをスピッツグラスにとり, 3000 回転で約 10 分間遠心沈澱を行なう。遠沈を終ると骨髓の脂肪分は表面に浮び上り, 骨髓細胞が底に沈澱する。上澄と共に脂肪分はすて, 再び Gey 氏第 1 液にて洗滌した後遠沈を行なう。

遠沈した骨髓細胞を葡萄糖を含めタイロード氏液の中に入れ, 一度滅菌ガーゼにて濾過して粗大骨髓片を除去した後, 均等に混和して細胞浮游液を作り, これをワールブルグ検圧計用の特殊な bottle

に 1.8cc 宛分注する。

これに各種濃度の各種スルホンアミド剤溶液を 0.2cc (対照には リンゲル氏液 0.2cc) 宛添加し、38°C のワールブルグ恒温槽で振盪培養を行なう。各種スルホンアミド剤溶液の作製は前編同様に行なつた。

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

赤血球数、網状赤血球、血色素量について培養直前及び培養後 3, 6, 9 時間目に観察を行なつた。

1) 赤血球の計算：滅菌した赤血球計算用メランジュールに細胞浮游液を吸い、ハイエム氏液に混じてビュルカー氏計算盤にて計算する。

2) 網状赤血球の計算：1%ブリリアントクレジル青で染色を行ない赤血球 2000 を数えて‰にて現わした。

3) 血色素量の測定：1/15モル第1磷酸カリ溶液を 22cc と 1/15 モル第2磷酸ソーダ 3cc を混和し、これを 4 倍稀釈したもの 6cc に血球浮游液 20mm を充分に混和溶血せしめた後、不溶解部を遠心除去し、次いで 20%フェリシアンカリ溶液 1 滴を加え、10分後に 5%シアンカリ 1 滴、更に 2 分後にアンモニア 1 滴をそれぞれ加えて、10分以内に分光光度計にて測定した。

3. 実験成績

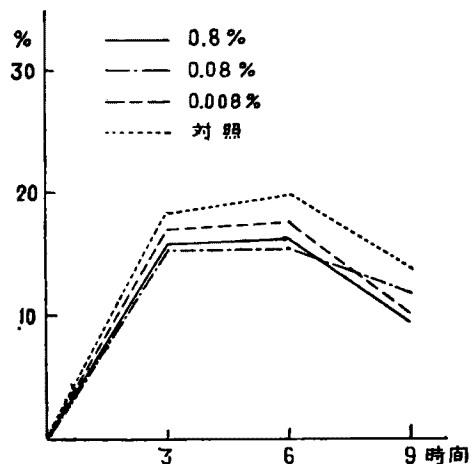
第1表 スルファニルアミド添加

	時 間	赤 血 球 数 ×10 ³	赤血球増加率 %
0.8% 液添 加	0	190	
	3	220	15.8
	6	221	16.3
	9	208	9.5
0.08% 液添 加	0	193	
	3	223	15.5
	6	223	15.5
	9	216	11.9
0.008% 液添 加	0	188	
	3	220	17.0
	6	221	17.6
	9	207	10.1
対 照	0	190	
	3	225	18.4
	6	228	20.0
	9	216	13.7

実験はいずれも 3 例について行ない、以下その平均例を記述する。

1) スルファニルアミド添加の場合 (第1表, 第1図, 第2表, 第2図, 第3表, 第3図)

第1図 スルファニルアミド添加
赤血球増加率



第2表 スルファニルアミド添加

	時 間	網状赤血球 %	網状赤血球 増加率 %
0.8% 液添 加	0	36	
	3	57	58.3
	6	54	50.0
	9	47	30.6
0.08% 液添 加	0	37	
	3	57	54.1
	6	59	59.5
	9	50	35.1
0.008% 液添 加	0	35	
	3	58	65.7
	6	55	57.2
	9	53	51.4
対 照	0	36	
	3	61	69.4
	6	59	63.8
	9	54	50.0

赤血球増加率は第1表, 第1図に示す如く 0.8%, 0.08%溶液においては軽度の低下を認めた。

網状赤血球増加率も第2表, 第2図に示す如く同様に 0.8%, 0.08%溶液添加において軽度の低下を

第3表 スルファニルアミド添加

	時間	Hb量 mg/dl	Hb 増加量 mg/dl
0.8% 液添 加	0	719	
	3	719	0
	6	617	-102
	9	502	-217
0.08% 液添 加	0	719	
	3	719	0
	6	657	-62
	9	539	-180
0.008% 液添 加	0	719	
	3	699	-20
	6	615	-104
	9	539	-180
対 照	0	720	
	3	699	-21
	6	636	-84
	9	558	-162

第4表 スルファピリジン添加

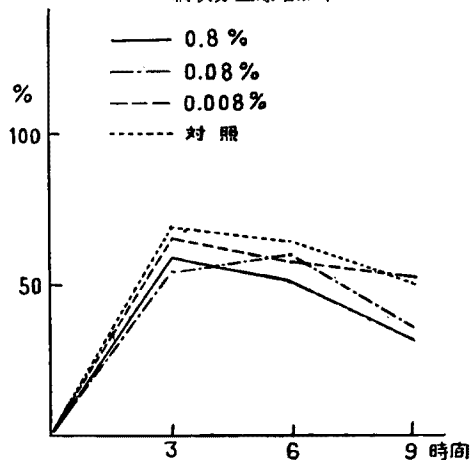
	時間	赤血球数 ×10 ³	赤血球増加率 %
0.03% 液添 加	0	167	
	3	196	17.4
	6	200	19.8
	9	187	12.0
0.003% 液添 加	0	165	
	3	195	18.2
	6	202	22.4
	9	180	9.1
0.0003% 液添 加	0	166	
	3	199	19.9
	6	205	23.5
	9	191	15.1
対 照	0	169	
	3	202	19.5
	6	209	23.7
	9	195	15.4

認めた。

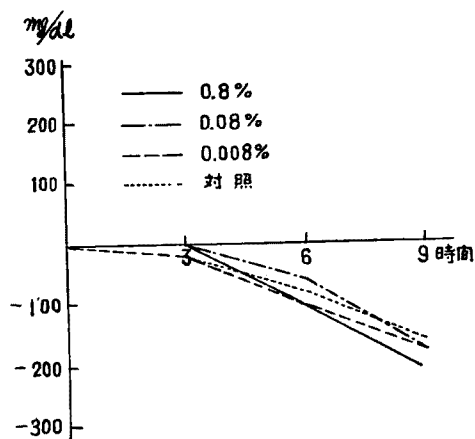
血色素量の増加は第3表、第3図に示す如く対照に比して有意の差を認めなかった。

2) スルファピリジン添加の場合(第4表、第4図、第5表、第5図、第6表、第6図)

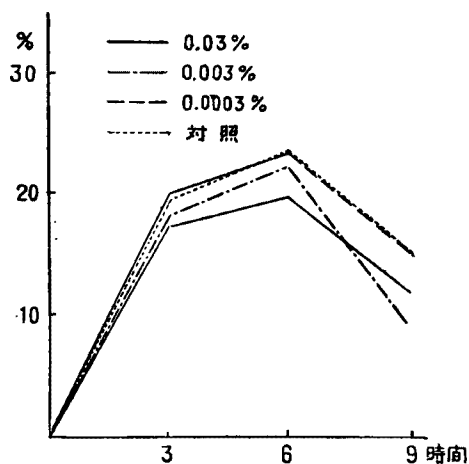
赤血球増加率は第4表、第4図に示す如く0.03%、

第2図 スルファニルアミド添加
網状赤血球増加率

第3図 スルファニルアミド添加 Hb 増加量



第4図 スルファピリジン添加 赤血球増加率



第5表 スルファピリジン添加

	時 間	網状赤血球 %	網状赤血球 増加率 %
0.03% 溶液添加	0	29	
	3	45	55.2
	6	41	41.4
	9	33	13.8
0.003% 溶液添加	0	28	
	3	42	50.0
	6	39	39.3
	9	30	7.1
0.0003% 溶液添加	0	28	
	3	42	50.0
	6	42	50.0
	9	30	7.1
対 照	0	32	
	3	52	62.5
	6	49	53.2
	9	39	21.9

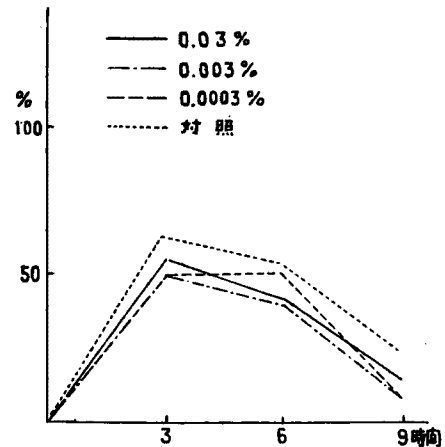
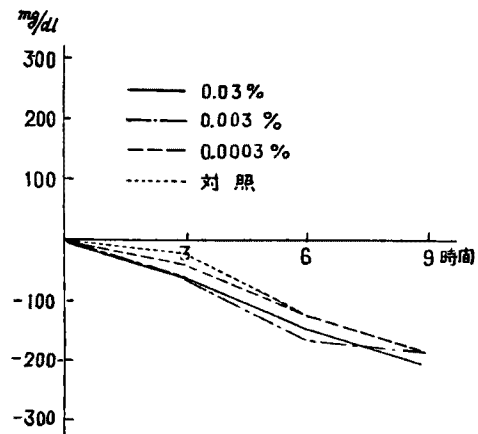
第6表 スルファピリジン添加

	時 間	Hb 量 mg/dl	Hb 増加量 mg/dl
0.03% 溶液添加	0	761	
	3	698	-63
	6	617	-144
	9	559	-202
0.003% 溶液添加	0	882	
	3	761	-61
	6	659	-163
	9	639	-183
0.0003% 溶液添加	0	801	
	3	761	-40
	6	678	-123
	9	619	-182
対 照	0	761	
	3	740	-21
	6	638	-123
	9	577	-184

0.003%溶液添加において軽度の低下を認めた。

網状赤血球増加率も第5表、第5図に示す如く0.03%、0.003%、0.0003%溶液において軽度の低下を認めた。

血色素量の増加は第6表、第6図に示す如く0.03

第5図 スルファピリジン添加
網状赤血球増加率第6図 スルファピリジン添加
Hb 増加量

%, 0.003%溶液においてやや低下を認めた。

3) スルファチアゾール添加の場合 (第7表、第7図、第8表、第8図、第9表、第9図)

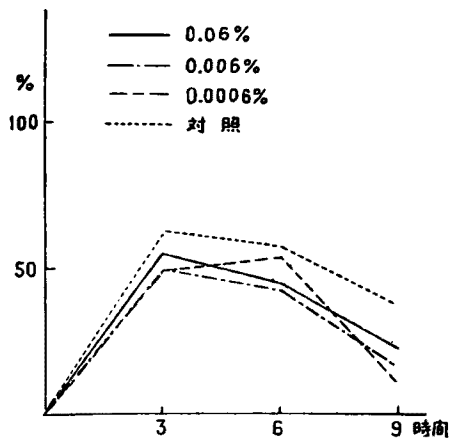
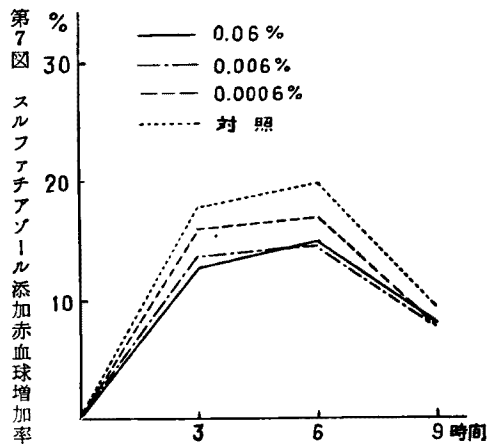
赤血球増加率は第7表、第7図に示す如く0.06%、0.006%、0.0006%溶液において軽度の低下を認めた。

網状赤血球増加率も第8表、第8図に示す如く同様に0.06%、0.006%、0.0006%溶液において軽度の低下を認めた。

血色素量の増加は第9表、第9図に示す如く0.06%、0.006%、0.0006%溶液添加において共にやや低下を認めた。

第7表 スルファチアゾール添加

	時 間	赤 血 球 数 ×10 ³	赤血球増加率 %
0.06% 添加液 添 加	0	186	
	3	210	12.9
	6	214	15.1
	9	201	8.1
0.006% 添加液 添 加	0	190	
	3	216	13.7
	6	218	14.7
	9	205	7.9
0.0006% 添加液 添 加	0	192	
	3	223	16.1
	6	225	17.2
	9	207	7.8
対 照	0	190	
	3	224	17.9
	6	228	20.0
	9	208	9.5



第8表 スルファチアゾール添加

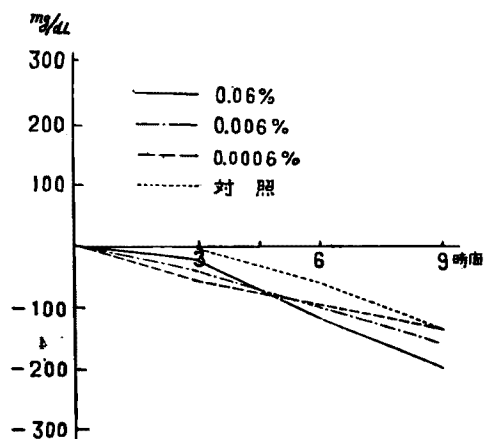
	時 間	網状赤血球 %	網状赤血球 増加率 %
0.06% 添加液 添 加	0	27	
	3	42	55.6
	6	39	44.4
	9	33	22.2
0.006% 添加液 添 加	0	26	
	3	39	50.0
	6	37	42.3
	9	30	15.4
0.0006% 添加液 添 加	0	26	
	3	39	50.0
	6	40	53.8
	9	29	11.5
対 照	0	30	
	3	49	63.3
	6	47	56.7
	9	41	36.7

第9表 スルファチアゾール添加

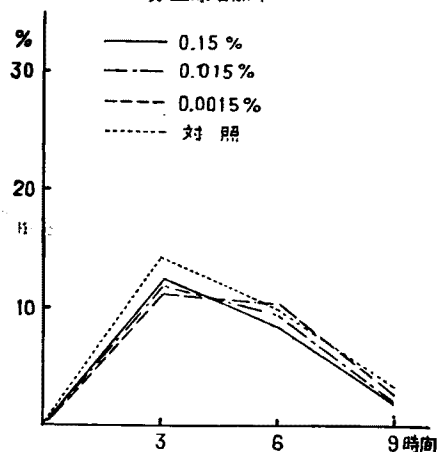
	時 間	Hb 量 mg/dl	Hb 増加量 mg/dl
0.06% 添加液 添 加	0	678	
	3	657	- 21
	6	558	-120
	9	483	-195
0.006% 添加液 添 加	0	678	
	3	638	- 40
	6	579	- 99
	9	521	-157
0.0006% 添加液 添 加	0	678	
	3	624	- 54
	6	579	- 99
	9	561	-138
対 照	0	699	
	3	699	0
	6	638	- 61
	9	561	-138

←第8図 スルファチアゾール添加
網状赤血球増加率

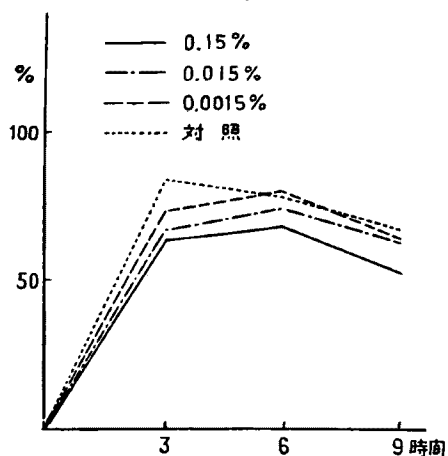
第9図 スルファチアゾール添加 Hb 増加量



第10図 スルフィソキサゾール添加 赤血球増加率



第11図 スルフィソキサゾール添加 網状赤血球増加率



4) スルフィソキサゾール添加の場合(第10表, 第10図, 第11表, 第11図, 第12表, 第12図)

赤血球増加率, 網状赤血球増加率は第10表, 第10図, 第11表, 第11図に示す如く共に0.15%溶液において軽度の低下を認めた. 0.015%, 0.0015%溶液においては3時間後軽度の低下を認めたが6時

第10表 スルフィソキサゾール添加

	時 間	赤 血 球 ×10 ³	赤血球増加率 %
0.15% 液添加	0	157	
	3	176	12.1
	6	170	8.3
	9	160	1.9
0.015% 液添加	0	159	
	3	178	11.9
	6	174	9.4
	9	162	1.9
0.0015% 液添加	0	156	
	3	174	11.5
	6	172	10.3
	9	160	2.6
対 照	0	153	
	3	175	14.4
	6	168	9.8
	9	158	3.3

第11表 スルフィソキサゾール添加

	時 間	網状赤血球 %	網状赤血球 増加率 %
0.15% 液添加	0	25	
	3	41	64.0
	6	42	68.0
	9	38	52.0
0.015% 液添加	0	27	
	3	45	66.7
	6	47	74.2
	9	44	63.0
0.0015% 液添加	0	25	
	3	46	74.0
	6	45	80.0
	9	41	64.0
対 照	0	27	
	3	50	85.2
	6	48	77.8
	9	45	66.7

間、9時間後には対照に比して有意の差を認めなかった。

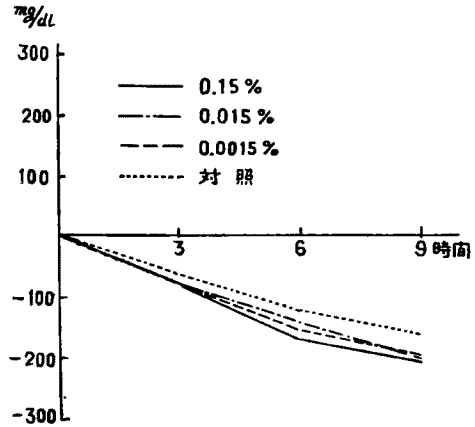
血色素量の増加は第12表、第12図に示す如く0.15%、0.015%、0.0015%溶液共にやや低下を認めた。

第12表 スルフィソキサゾール添加

	時間	Hb量 mg/dl	Hb増加量 mg/dl
0.15% 溶液添加	0	889	
	3	820	-79
	6	729	-170
	9	690	-209
0.015% 溶液添加	0	921	
	3	841	-80
	6	778	-143
	9	718	-203
0.0015% 溶液添加	0	919	
	3	841	-78
	6	760	-159
	9	719	-200
対照	0	902	
	3	841	-61
	6	780	-122
	9	740	-162

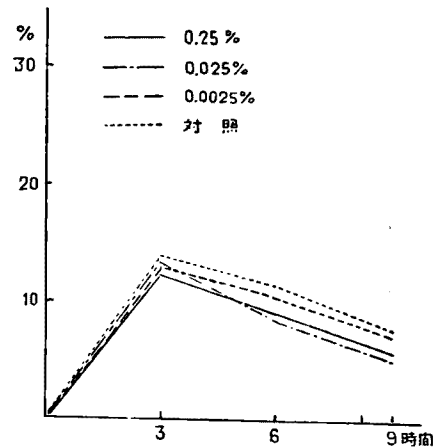
第13表 スルフィソミディン添加

	時間	赤血球数 $\times 10^3$	赤血球増加率 %
0.25% 溶液添加	0	155	
	3	174	12.3
	6	169	9.0
	9	164	5.8
0.025% 溶液添加	0	157	
	3	178	13.4
	6	170	8.3
	9	165	5.1
0.0025% 溶液添加	0	154	
	3	174	13.0
	6	170	10.4
	9	165	7.1
対照	0	158	
	3	180	13.9
	6	176	11.4
	9	170	7.6

第12図 スルフィソキサゾール添加
Hb増加量

5) スルフィソミディン添加の場合(第13表、第13図、第14表、第14図、第15表、第15図)

赤血球増加率は第13表、第13図に示す如く0.25%、

第13図 スルフィソミディン添加
赤血球増加率

0.025%、0.0025%溶液においてやや低下を認めた。

網状赤血球増加率は第14表、第14図に示す如く0.25%、0.025%、0.0025%溶液において軽度の低下を認めた。

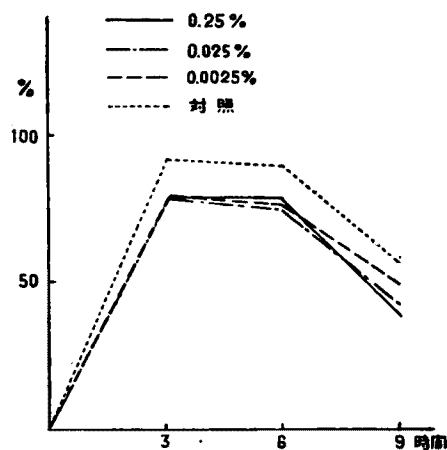
血色素量の増加は第15表、第15図に示す如く0.25%、0.025%溶液においてやや低下を認めたが0.0025%溶液においては対照と有意の差を認めなかった。

第14表 スルフィソミディン添加

	時 間	網状赤血球 %	網状赤血球 増加率 %
0.25% 添加 溶液	0	38	
	3	68	78.9
	6	68	78.9
	9	53	39.5
0.025% 添加 溶液	0	38	
	3	68	78.9
	6	67	76.3
	9	54	42.1
0.0025% 添加 溶液	0	40	
	3	72	80.0
	6	71	77.5
	9	60	50.0
対 照	0	38	
	3	73	92.2
	6	72	89.5
	9	60	57.8

第14図 フルフィソミディン添加

網状赤血球増加率



6) カルブタミド (BZ55) 添加の場合 (第16表, 第16図, 第17表, 第17図, 第18表, 第18図)

赤血球増加率は第16表, 第16図に示す如く1%, 0.1%溶液において軽度の低下を認めたが0.01%溶液においては対照と有意の差を認めなかった。

網状赤血球増加率は第17表, 第17図に示す如く1%溶液において軽度の低下を認めたが, 0.1, 0.01%溶液においてはやや低下を認めたに過ぎなかった。

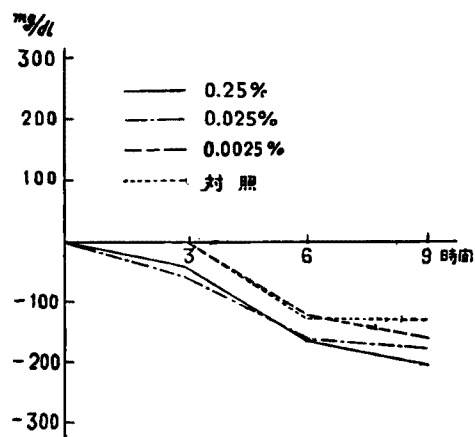
血色素量の増加は第18表, 第18図に示す如く1%溶液において軽度の低下を認めたが0.1%, 0.01%

第15表 スルフィソミディン添加

	時 間	Hb 量 mg/dl	Hb 増加量 mg/dl
0.25% 添加 溶液	0	782	
	3	740	-42
	6	618	-164
	9	577	-205
0.025% 添加 溶液	0	779	
	3	719	-60
	6	618	-161
	9	599	-180
0.0025% 添加 溶液	0	740	
	3	740	0
	6	618	-122
	9	580	-160
対 照	0	707	
	3	707	0
	6	577	-130
	9	577	-130

第15図 スルフィソミディン添加

Hb 増加量



溶液においては対照と有意の差を認めなかった。

4. 総括並びに考按

スルフォンアミド剤の骨髓赤血球系に及ぼす影響について, Machella & Higgins⁴⁷⁾ は鼠にスルファニルアミドを経口投与して貧血が起ることを認め, 貧血の程度が投与量の増加につれて増大し, 又網状赤血球増加, 赤血球大小不同症を来すことを報告している。Moeschlin⁵²⁾ はスルファピリディン投与患者中 Heinz 小体を見た5例を報告し, その出現と

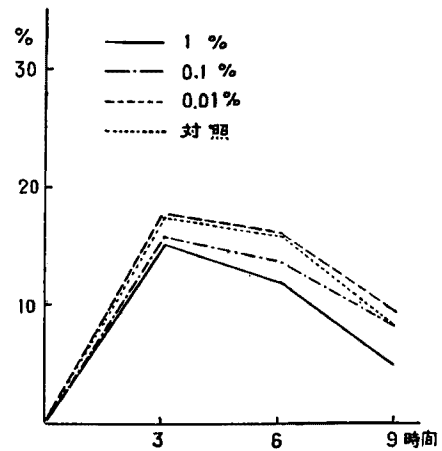
第16表 カルブタミド添加

	時 間	赤 血 球 数 ×10 ³	赤血球増加率 %
1 % 溶液添加	0	181	
	3	209	15.5
	6	203	12.2
	9	190	5.0
0.1 % 溶液添加	0	181	
	3	210	16.0
	6	206	13.8
	9	196	8.3
0.01% 溶液添加	0	178	
	3	210	18.0
	6	207	16.3
	9	195	9.6
対 照	0	180	
	3	212	17.8
	6	209	16.1
	9	195	8.3

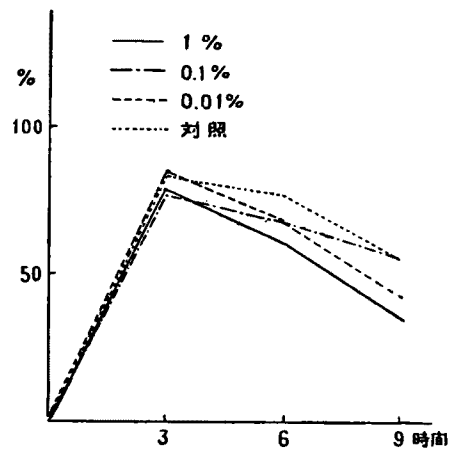
第17表 カルブタミド添加

	時 間	網状赤血球 %	網状赤血球 増加率 %
1 % 溶液添加	0	28	
	3	50	78.7
	6	45	60.7
	9	48	35.7
0.1 % 溶液添加	0	27	
	3	48	77.8
	6	45	66.7
	9	42	55.6
0.01% 溶液添加	0	28	
	3	52	85.7
	6	47	67.8
	9	40	42.8
対 照	0	31	
	3	57	83.8
	6	55	77.4
	9	48	54.8

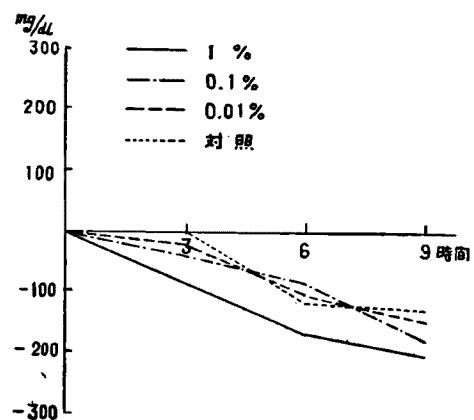
第16図 カルブタミド添加 赤血球増加率



第17図 カルブタミド添加 網状赤血球増加率



第18図 カルブタミド添加 Hb 増加量



第18表 カルプタミド添加

	時 間	Hb 量 mg/dl	Hb 増加量 mg/dl
1 % 液添 加溶	0	824	
	3	740	- 84
	6	657	-164
	9	624	-200
0.1 % 液添 加溶	0	802	
	3	761	- 43
	6	719	- 85
	9	624	-180
0.01 % 液添 加溶	0	761	
	3	740	- 21
	6	657	-104
	9	615	-146
対 照	0	761	
	3	761	0
	6	644	-117
	9	636	-125

同時に赤血球、血色素量の急激な減少及び強度の赤血球大小不同症を認めている。塚⁷¹⁾は家兎にゲリゾンを経口投与して血液像並びに組織的検索を行ない、3～13日で Hcinz 小体が出現し、それと同時に赤血球、血色素量、ヘマトクリット値が著明に減少し、大赤血球性貧血が起ること及びその際赤血球抵抗が減弱することを報告している。小山田⁶⁴⁾は家兎に種々の Azo 色素剤及びスルフォンアミド剤を20日間連続投与して血液像を追求し、赤血球、白血球、血小板共に次第に増加し、1週間後に最大となり、その後次第に減少する、又血色素量は3～5日間やや高値を示した後、次第に減少し2週間前後に最低となることを報告している。佐々木⁷²⁾はスルファニルアミドを家兎に経口投与し、赤血球数が始め増加した後減少することを観察し、又組織的検索によつて骨髓母細胞、骨髓細胞、赤血球母細胞の増加を認め、これを以つて骨髓形成機能の亢進と考えている。加藤³³⁾は天竺鼠に25日間各種スルフォンアミド剤を経口投与して実験を行ない、スルファニルアミド、スルファピリジンでは赤血球、血色素量の減少を認めるがスルファグアニジンでは減少を認めていない。又組織的検索で骨髓の荒廃を認め、実質が膠様物質で置きかえられていること及び脾臓の濾胞が萎縮し血鉄症が起つていることを報告している。

しかしながら、Finkelstone-Sayliss, Paine²¹⁾は家兎にスルファニルアミドを1ヶ月間静脈注射しても

赤血球数、白血球数、血色素量、白血球分類に変化を認めていない。Marshall¹⁴⁾も同様に影響を認めなかつたことを報告している。松田⁴⁸⁾も家兎にドミアンを1ヶ月間経口投与して、赤血球、白血球、血色素量、網状赤血球に著変を認めず、組織的にも著変を認めていない。

これらの実験成績を検討してみると、あるいはスルフォンアミド剤が赤血球系造血機能を亢進するとするもの、あるいは減退するとするもの、あるいは影響を及ぼさないとするものがあり、諸家の見解は一致をみていない。これは諸家の実験方法、観察方法がそれぞれ異なり、又動物の個体の条件が異なつていたためと考えられる。ここにおいて、私は従来の研究方法与全然異なつた骨髓体外液体培養法³¹⁾³⁹⁾を用いてこの問題を解明せんとした、即ち6種類のスルフォンアミド剤を各種濃度にして培養液に添加し、3時間毎に赤血球増加率、網状赤血球増加率、血色素増加量の消長を観察した。

以下にその実験成績を経括すれば各種スルフォンアミド剤は共に高濃度においては赤血球増加率、網状赤血球増加率、血色素増加量に対して軽度の抑制作用を認めた。しかしながら常用量投与時の血中濃度に相当する濃度においては、赤血球増加率、網状赤血球増加率に対して軽度の抑制作用を認めるが、血色素増加量に対しては殆んど影響を及ぼさない。而して各薬剤の特殊性は認められず、又逐時的な観察においても作用の特異な変化は認めなかつた。即ちスルフォンアミド剤はすべて軽度ながらも骨髓赤血球系造血機能に対して抑制作用を示すことを確認した。

5. 結 論

家兎骨髓液体培養法を用いて、各種スルフォンアミド剤を直接添加して赤血球系骨髓造血機能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、スルファピリジン、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、カルプタミド)は常用量投与時の血中濃度に相当する濃度において赤血球系骨髓造血機能を軽度に抑制する。

2) 各種スルフォンアミド剤は高濃度では赤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。

欄筆するに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜わつた恩師平木教授、角南講師に深謝致します。

(尚本稿の要旨は第20回日本血液学会総会において発表した。)

附 全 編 の 総 括

各種スルホンアミド剤の骨髓造血機能に及ぼす影響を究明するために、家兎骨髓組織に各種スルホンアミド剤を直接添加し、骨髓白血球系は被覆法により増生面積、密度及び偽好酸球機能、即ち遊走速度、墨粒貪喰能について観察し、更に骨髓赤血球系は液体培養法により赤血球数、網状赤血球数及び血色素量の増減について観察した。その成績を総括すれば以下の如くである。

1) 各種スルホンアミド剤(スルファニルアミド、スルファピリジン、スルファチアゾール、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、カルブ

タミド)は共に常用量投与時の血中の濃度に相当する濃度においては骨髓細胞増生に対して見るべき影響を与えず、偽好酸球機能に対して軽度の抑制作用を示し、赤血球造血機能に対して軽度の抑制作用を示す。

2) 各種スルホンアミド剤は共に高濃度においては骨髓赤、白血球系造血機能に対して抑制的作用するが低濃度になるに従い抑制作用は減少する。

3) 各種スルホンアミド剤の間に作用の特異性を認めない。

全 編 の 参 考 文 献

- 1) Adolph P. E. & Lockwood J. S.: Arch. Otolaryng., 27, 535, 1936.
- 2) 安宅辰之助: グレンツゲビート, 11, 1401, 昭12.
- 3) 安宅辰之助: グレンツゲビート, 13, 193, 昭14.
- 4) 天方卓郎: 新興医学, 2, 13, 昭14.
- 5) Archer H. E. & Discombe G.: Lancet II, 432, 1937.
- 6) Arrowsmith W. R., Binkley B. & Moore C. V.: Ann. Int. Med., 21, 323, 1944.
- 7) Bethell F. H.: Arch. Int. Med., 76, 380, 1945.
- 8) Bigler J. A., Clifton W. H. & Werner M.: J. A. M. A., 110, 343, 1938.
- 9) Bliss E. S. & Long P. H.: J. A. M. A., 109, 1524, 1937.
- 10) Blue J. A.: A. J. M. S., 207, 453, 1944.
- 11) Borst J. G. G.: Lancet I, 1519, 1937.
- 12) Bürgers D. M. W., 117, 672, 1937.
- 13) Campbell D. & Morgan T. N.: Lancet II, 123, 1939.
- 14) Chen & Marshall: J. A. M. A., 110, 252, 1935.
- 15) Colebrook L. & Kenney M.: Lancet I, 1276, 1936.
- 16) Colebrook L. & Purdie A. W.: Lancet II, 1237, 1937.
- 17) Discombe G.: Lancet I, 626, 1937.
- 18) Domagk G.: D. M. W., 61, 250, 1935.
- 19) Dowrie J. O. & Abramson M. H.: J. Pediat., 24, 176, 1944.
- 20) Favorite G. O., Reiner L. & London R.: J. Lab. & Clin. Med., 29, 899, 1944.
- 21) Finkelstone-Sayliss H., & Paine C. G.: Lancet II, 792, 1937.
- 22) Gavin C. F.: J. A. M. A., 113, 288, 1939.
- 23) Gay F. P. & Clark R. A. J.: J. Exp. Med., 66, 535, 1937.
- 24) Geever E. F.: A. J. M. S., 207, 331, 1944.
- 25) Gorham L. W., Propp S., Schwind J. L. & Climenko D. R.: A. J. M. S., 205, 246, 1943.
- 26) Grant A.: Brit. M. J., 1, 557, 1944.
- 27) Gsell: Schw. Med. Wschr., 70, 342, 1940.
- 28) Harvey A. H. & Janeway C. A.: J. A. M. A., 109, 12, 1937.
- 29) 長谷川秀治: 日本伝染病学会雑誌, 16, 867, 昭17.
- 30) 日野志郎: 診断と治療, 29, 620, 昭17.
- 31) 岩崎一郎: 岡山医学会誌, 68, 1215, 1337, 1361, 昭31.
- 32) Jennings G. H. & Southwell-Sander G.: Lancet II, 898, 1937.
- 33) 加藤四郎: 日大医誌, 10, 470, 昭26.
- 34) Kato K., Scherman M. S. & Cannon P. R.: J. Pediat., 22, 432, 1943.

- 35) Kohn: J. A. M. A., 109, 1005, 1937.
- 36) Koletsky S.: J. A. M. A., 113, 291, 1939.
- 37) 近藤誠: 東京医事新誌, 183, 956, 1940.
- 38) Kracke R. R., & Townsend E. W.:
J. A. M. A., 122, 168, 1939.
- 39) 久米田克哉: 岡山医学会誌, 70, 2191, 昭33.
- 40) 畔柳武雄: 日新医学, 34, 214, 昭22.
日新医学, 36, 60, 昭24.
- 41) Latven A. R. & Welch A. D.: J. Pharmacol.
& Exper. Therap., 81, 301, 1944.
- 42) Layne J. A. & Schemm F. R.: J. Lab. &
Clin. Med., 29, 347, 1944.
- 43) Long P. H.: J. A. M. A., 115, 364, 1940.
- 44) Long P. H., Bliss E. A. & Feinstone W. H.:
J. A. M. A., 112, 115, 1939.
- 45) Long u. Kohn: J. A. M. A., 109, 12, 1937.
- 46) Lyons R. H. & Van Harn R. S.: J. Oral.
Surg., 2, 118, 1944.
- 47) Machella & Higgins: A. J. M. S., 198, 804,
1939.
- 48) 松田 清, 山田光雄, 大江 宰, 岡宮勝美, 五十
嵐哲也: 日血会誌, 17, 4~5, 37, 昭29.
- 49) 松村正澄: 日本微生物病理学雑誌, 35, 482,
1941.
- 50) Mc. Kinney R. A. & Mellon R. R.: Proc. Soc.
Exp. Biol. & Med., 37, 333, 1937.
- 51) Mellon R. R., Gross P. & Cooper E. B.: J.
A. M. A., 108, 1858, 1937.
- 52) Moeschlin: Schw. Med. Wschr., 70, 786,
1940. Schw. Med. Wschr., 70, 972, 1940.
- 53) 森喜久男: 十全会誌, 33, 762, 1518, 昭3.
- 54) 鍋島三郎: 岡山医学会誌, 73, 427, 441, 455, 昭36.
- 55) 長岐佐太郎: 実験医報, 28, 1043, 昭17.
- 56) 翁 延後: 日血会誌, 7, 113, 昭18.
- 57) 大橋成一: 臨床内科小児科, 3, 335, 昭23.
- 58) 大藤 真: 最新医学, 10, 2642, 昭30.
最新医学, 11, 433, 昭31.
- 59) Osgood E. E.: J. A. M. A., 110, 349, 1938.
- 60) Osgood E. E.: J. Lab. & Clin. Med., 24, 954,
1939.
- 61) Osgood E. E.: Arch. Int. Med., 62, 181, 1939.
- 62) Osgood E. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.,
42, 795, 1939.
- 63) Osgood E. E. & I. Brownlee: J. A. M. A.,
108, 1793, 1937.
- 64) 小山田敬雄: 北大医誌, 18, 1341, 昭15.
- 65) 小山田敬雄: 児科雑誌, 46, 923, 昭15.
- 66) Park P. G.: Lancet I, 401, 1944.
- 67) Paton J. P. T. & Eaton J. C.: Lancet I, 1159,
1937.
- 68) Plummer N. & Wheeler C.: A. J. M. S., 207,
175, 1944.
- 69) Richardson A. P.: J. Pharmacol. & Exper.
Therap., 72, 99, 1941.
- 70) 細原伊三夫: 児科雑誌, 52, 4, 昭23.
- 71) 堺 進: 北大医誌, 22, 351, 昭19.
- 72) 佐々木徳雄: 東北医誌, 27, 613, 昭15.
- 73) 佐藤四郎: 岡山医学会誌, 73, 399, 409, 417, 昭36.
- 74) 角南 宏: 岡山医学会誌, 68, 1169, 1179, 1191,
昭31.
- 75) 高橋欽市: 京都医誌, 39, 960, 1941.
- 76) 谷 藤藏: 十全会雑誌, 41, 3514, 昭11.
- 77) 谷 和芳: 岡山医学会誌, 71, 717, 727, 739, 昭34.
- 78) 谷口 正: 児科雑誌, 47, 1194, 1941.
- 79) 津田良昌: 医学研究, 14, 1873, 1940.
- 80) Vilter C. F. & Blankenhorn M. A.: J. A. M. A.,
126, 691, 1944.
- 81) 亘理善治: 岡山医学会誌, 71, 5955, 昭34.
- 82) Welch H, Wentworth J. A. & Mickle F. L.:
J. A. M. A., 111, 226, 1938.
- 83) Whitby L. E. H.: Lancet I, 1210, 1938.
- 84) Wood W. B.: J. A. M. A., 111, 1916, 1938.
- 85) Young C. J.: Brit. M. J., 2, 105, 1937.

Effect of Sulfonamides on the Hematopoiesis of Bone Marrow

- by means of the bone-marrow tissue culture -

Part III. Effect of Sulfonamides on the Erythropoietic 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 erythropoietic function of bone marrow, the cell suspension culture of the rabbit bone marrow was conducted.

Sulfonamides were added previously to the fluid medium of the bone-marrow tissue culture at various concentrations, and the effects of these drugs on the increasing rate of hemoglobin, erythrocytes and reticulocytes were studied; 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 a slight inhibitory action on the increasing rate of erythrocytes and reticulocytes but almost no effect on the increase of hemoglobin.

2. These sulfonamides, at the higher concentration than 20 mg/dl in the medium, slightly suppressed the increase of hemoglobin.
