616.155.392：547.918.05

サポニン投与による実験的類白血病反応に関する研究

第 3 編

骨髄血管構造所見

岡山大学医学部平木内科（主任：平木潔教授）

大学院学生　佐藤　端

〔昭和38年2月19日受稿〕

内　容　目　次

第1章　緒　言
第2章　実験材料並びに実験方法
第3章　実験成績
　第1節　健康 C_{57} BL 純系マウス
　　第1項　大腿骨
　　第2項　下腿骨
　　第3項　上膊骨
　　第4項　椎骨，肩胛骨，臍骨
　第2節　サポニン中毒 C_{57} BL 純系マウス
　　第1項　大腿骨
　　第2項　下腿骨
　　第3項　上膊骨
　　第4項　椎骨，肩胛骨，臍骨
第4章　総括並びに考案
第5章　結　論
第6章　全編の総括

第1章　緒　言

骨髄の最重要な機能である実質の血球生成に関しては，古くより幾多の研究が行なわれたが，これと密接な関係を有する骨髄血管構造の研究は，1864年Robin[56]が骨髄内に特に内径の大なる静脈性毛細管が存在することを述べ，その特異性を発表したのに始る．この静脈性毛細管は後に Neumann[40][41]に依り静脈竇と名付けられた．爾来多くの研究者達が漸次その血管構造を解明せんと努力して来たが，平木教授[16][17][18][19]を始め教室の大藤[46][47]，大枝[43]，三由[35]，片山[23]等は生体内二重色素注入，スパルテホルツ[64]式透明標本を作製し，双眼顕微鏡によって骨髄の動脈並びに静脈系の構造を立体的に観察し，極めて有意義な結果を得るに到った．斯くして血管構造と骨髄造血機転との関係が問題となって来るわけであるが，大藤[46][47]等の研究により特に骨髄静脈系は内腔極めて広濶で壁薄く，その静脈竇の吻合分枝は骨髄全般に広く分布しており，骨髄静脈竇の特殊性が後述の如く骨髄造血機転乃至新生血球の遊出機転と密接な関係を有する事を推定し得た．

さて静脈竇に関しては，現在既に歴史的価値を有するに過ぎない Hoyer[20]等の無壁説は論外として，有壁説の中にも Van der Stricht[70]等の云う静脈竇壁篩孔説や，Neumann[40][41]等の云う内被細胞による完全閉塞説などがある．更に斯くの如き静脈竇壁の性状を基礎として骨髄内造血説は，Doan[5][6]等の血管内造血説と，Maximow[31][32]等の血管外造血説とに二大別される．又後者でも Venzlaff[71]等の如く骨髄実質部は静脈竇と常時交通を有し，実質において新生された血球は絶えず竇内に移行するとなす者，Maximow[31][32]等の如く実質における造血巣が或る程度増殖すると近接竇壁が一部破綻して，新生血球はその間隙から竇内へ進入すると云う者がある．然るに大藤[46][47]等は人及び動物の骨のスパルテホルツ式透明標本を駆使して，正常静脈竇壁の完全閉塞説を支持すると共に，連続切片染色標本をあわせ観察し血管外造血が正しい事を認めた．なお同時に赤血球は随時性竇壁破綻により，又白血球は壁を透過してそれぞれ竇内に進入する像を観察している．

一方類白血病反応発現の機構に関して，Seige[59]，渡辺[72][73]等は骨髄血管障碍の為，Hill and Duncan[15]，三宅[33][34]等は類洞内皮の破壊の為に骨髄から幼若

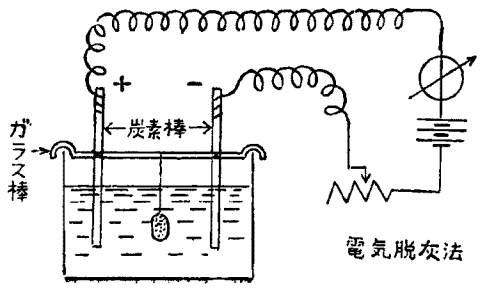
細胞が末梢へ遊出すると云う．特にサポニン中毒で類白血病反応を惹起せしめた動物の骨髄所見については，古く Bunting[4] により血管構造の破壊が認められ，以来 Isaac[21]，武藤[37]，富塚[69]，橋本[9][10][11]，大村[44][45]，中田[39] 等の記載があり，壊死，出血，静脈竇の破壊像をみているが，いずれも組織切片染色標本についての観察であり，特に中田[39] は墨汁注入法を用いながら切片標本についてのみ観察し，正常の場合にも竇壁からの墨粒溢出像を認めており，又サポニン中毒家兎と正常家兎の骨髄静脈竇の質的相違についても明解な説明が得られていない．

私は前述の如く既に当教室で確立せられた墨汁注入スパルテホルツ式[16][17][18][19][23][35][43][46][47][61][68] 透明標本を用いて，サポニン中毒マウスの骨髄血管構造を立体的に観察し類白血病反応の本態が奈辺にあるかを解明せんとした．

第2章 実験材料並びに実験方法

実験材料は第1編で用いたものと同一である．即ち健康並びにサポニン中毒マウスをエーテルにて深麻酔せしめ，直ちに開胸し心臓を露出する．一方硝子細管をガスバーナーで針状毛細管にしたものを5cc 注射器と細いゴム管をもって連結し，この注射器にあらかじめ墨汁（市販の上質墨を生理的食塩水ですったもの）を吸引して置く．前記露出心臓に硝子針状毛細管を突き立て急速に墨汁を注入する．注入後マウスその儘を10%ホルマリン水溶液中に浸し，充分固定した上で各部の骨を取り出し，電気脱灰器にて約6～12時間脱灰した．この際電源としては，電燈線に直結した電圧電流調整器を，又脱灰液としては5%の塩酸水を用い，且つ各部の骨をガーゼで包み両極炭素棒の間に懸垂した（図1）．更に脱灰後水洗し，上昇アルコールにて脱水して，最後にキシロールへ30分間透徹して冬緑油（サルチル酸メチル）中に保存した．斯くして得られた透明標本を冬緑油中に浸漬した儘双眼顕微鏡を用いて観察し，更に写真撮影は光学顕微鏡10×10の倍率で行ない，必要に応じて薄切細片として精査追求した．

図 1



第3章 実 験 成 績

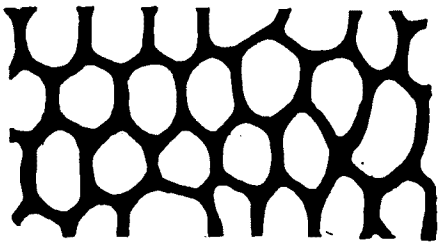
第1節 健康 C_{57} BL 純系マウス

骨髄は殆んど赤色髄がであるが．各骨の解剖学的差異によって内部の血管構造が相違するのは当然である．しかし本来骨髄血管装置はその機能と密接な関係にあるので，大綱は骨種により余り変化がない．就中大腿骨は赤色髄の最も発達せる長管状骨の代表として古来研究の対象とされているので，先ず大腿骨の所見を詳述し，次で他種の骨につき簡単にその特徴を述べる事とする．なお健康マウス血管構造に関する研究は既に教室の大藤[46][47]，大枝[43]，三由[35] 等によって解明されているが，私の実験もこれ等と大差はなかった．

第1項 大腿骨（写真1）

栄養血管進入の様式は動静脈が随伴して栄養孔より入るのであるが，動脈は常に静脈の下方に位置を占めている．栄養孔の位置は骨体部内側において内転筋群の附着前方，骨全体の略々上 1/4 の部位に存在する．進入せる動脈幹系統は小上行，大下行主幹動脈の2枝に分かれる．上行枝は2分しメタフィーゼの内側及び外側に到る．下行枝は骨髄中心部で2分し，その一は主幹静脈竇を越えて反対側に出る．爾後両側の下行動脈枝は長軸に平行に走り，漸次多数の平行動脈枝を出し，遠位側 1/3 の部で20本以上となっており，やがて遠位端に到る．動脈枝は殆んど迂曲をなさず，長軸に平行して真直に走行する一方，径の不規則性，大小不同性も見られず，分枝により次第に細くなる．さて動脈細部装置を仔細に観察するに細小動脈枝は平行動脈枝より垂直方向或は斜方向に発し，旺んに迂曲しつつ種々の方向に走り，次第に微細なる毛細管に移行する．動脈性毛細管は静脈竇に比し，その数が甚だ少く，管腔も極めて狭隘で細長い線状をなし，各静脈竇へ連絡している．なお径は一定であり，どの部分にも破綻は認められなかった．さて静脈幹系統の静脈細部装置について述べると，その主体は旺盛な分枝吻合を行ない良く発達した網状体を呈する静脈竇である．静脈竇網は図2の如く基本型の六角形を呈し相互に連絡して比較的整然と配列し網眼の大小不同性は少く，又静脈竇から網状織実質内への墨粒溢出像は全く認められなかった．これ等静脈竇が集合して集合竇となり，

図2　正常骨髄静脈竇（模式図）



多数の垂直分枝をなし，到るところで主幹静脈に注いでいる．この主幹静脈竇は上行，下行の2枝に分かれており，上行枝は近位端から下行枝は遠位端から走行し，骨髄内では極めて大なる内径を示しているが，栄養孔に到って急速に内径が縮小して骨の外部に出る．

第2項　下腿骨

下腿骨の下1/3は脛骨と腓骨とが互に癒合している．脛骨においては近位端側1/5の所に栄養孔があり，栄養血管はここより進入し上下行枝に分枝する．

この分枝様式は大体上記大腿骨に類似している．静脈竇網は脛骨上半部において可成り稠密でよく発達しているが，下半部特に癒合部以下では発達悪く，形も不規則異型を示す．腓骨にても脛骨の栄養孔に対応した部位から栄養血管が進入し，それ以後の分枝は脛骨の場合に準ずるが，骨髄腔が極めて狭く血管の発達は不良であった．一般に下腿骨では個体差が著明であり，又脛骨並びに腓骨の血管装置は両骨の遠位端迄完全に独立している．

第3項　上腕骨

主要栄養孔は上腕骨頸部内側にあり，これより栄養血管が進入し，前項と同様上下行枝に分かれ，更に以後の分枝も大体同じ経過を辿る．静脈竇は一般に広く網眼は規則正しく配列し，竇の破綻は認められなかった．

第4項　椎骨，肩胛骨，臍骨

椎骨における静脈竇は一般にやや細く，網眼は不整形を示すが，墨粒の溢出は認められない．又肩胛骨において主要栄養血管は関節部のやや下から侵入し，以後直線的血管分布像を示し，静脈竇はやや太く，扁平且つ規則正しい網眼配列を示した．臍骨の如く完全癒合せる骨においても骨髄血管は腸骨，坐骨，恥骨の三部に分かれて独立し，主要栄養孔は4箇認められた．即ち3箇の栄養孔は各骨に独立して股関節臼部の周りにあり，他の1箇は恥骨縫合部の近くに認められた．長管骨に比し不規則ながら平行動脈枝を出しており，他方静脈竇は前項と同様の形態を有している．

第2節　サポニン中毒 C_{57} BL マウス

第1項　大腿骨

C_{57} BL 326（サポニン投与13回，末梢白血球数224,000）．動脈幹の走行は健康マウスと同様であり，径の不規則，大小不同性なく，特に異常は認められなかった．動脈性毛細管にも著変は認められず，大体同径で破綻は示さなかったが，唯々屈曲性が健康マウスに比しやや強く見受けられた．さて静脈系の方では主幹静脈竇，集合静脈竇に異常を認めないが，静脈竇においては図3の如く大小不同，不整著明であり，狭小なる部分が多く，内容が閉塞したかに見える部分もあり，又散在性に拡大せる部分からは墨粒の溢出が認められた．さて網眼はこれに伴い，変形甚しく大小不同，不規則性で，一般に狭小なる形態を示した（写真2）．

図3　サポニン中毒マウス骨髄静脈竇

C_{57} BL 345（サポニン投与11回，末梢白血球数94,700）．動脈系，主幹静脈竇，集合静脈竇には異常を認めず，静脈竇にのみ変化が見られた．特に骨髄中央部の竇では一般に径が狭小であるばかりか不整不同を示し，網眼も大小不整であり，一部に軽度の墨粒溢出を散見し得た．骨端部の静脈竇は同様にやや狭小なるも，特に破壊像を認めるに到らず，全般的に見て C_{57} BL 326 の場合に比し変化はやや軽度であった（写真3）．

C_{57} BL 251（サポニン投与7回，末梢白血球数52,500）．栄養動脈は近位端1/4の栄養孔を通過し，以後健康マウスと同一の経過を辿る．この際動脈系への墨汁注入は充分行なわれているが，静脈竇への進入は不良であった．一般に網眼及び竇の太さは正常に近いが，しかし処々に破壊並びに墨粒溢出像が認められ，特に近遠両骨端に著明であった．主幹静脈竇は全く正常であったが，集合静脈竇はその径極めて細く，異常を示した（写真4）．

C_{57} BL 317 は 0.02%サポニン 0.03cc 投与後，僅か24時間にてその血管構造を検した例で，末梢白血球数19,000であった．動脈系，主幹並びに集合静脈竇には全く異常を認めなかった．しかるに静脈竇は早くも軽度の乱れを示し，その一部から墨粒の溢出が認められた（写真5）．

第2項 下腿骨

C_{57} BL 326 は脛骨の近位端 1/5 辺りに栄養孔があり，ここより進入せる動脈管には異常を認めなかった．しかし静脈竇の網眼構成並びにその配列は可成りの乱れを示し，墨粒溢出が散見され，これ等は特に骨端部にて著明であった．他方集合静脈竇はやや狭小であったが，主幹静脈竇には異常が認められなかった．

C_{57} BL 345 においては動脈系は異常を示さなかったが，静脈竇の不整，径の狭小，網眼の不規則配列，竇壁破綻からの墨粒溢出等が認められた．

C_{57} BL 251 ではやはり動脈系は正常且つ墨汁進入も充分であったが，静脈竇への墨汁注入は不良で，やや観察が困難であった．しかし網眼の構成排列等より推して大体正常であると思われる．但し墨粒の溢出は認められ，これは骨幹部に比較的少く，近位骨端部で著明であった．なお集合静脈竇は前二者と同様狭小なる像を呈した．

C_{57} BL 317 は他骨と同様骨髄血管構造に殆んど変化を認めないが，唯極く僅かに静脈竇の破壊及び墨粒の溢出が認められた．

第3項 上膊骨

C_{57} BL 326 は大腿骨の場合と同様，動脈系，主管静脈竇に異常を認めず，唯静脈竇において，その径極めて細く，不整乱調を呈し，網眼も不規則な配列を示し，処々に竇の破壊及び墨粒溢出が認められた．なお竇の破綻は特に骨端部にて著明であった（写真6）．

C_{57} BL 345 は大体 C_{57} BL 326 の例と類似しているが，静脈竇の乱れ及び破壊等はより軽度であった．

C_{57} BL 251 の栄養血管は上膊骨頸部内側より進入し，正常な分枝，走行を示しているが，静脈竇は墨入れの状態が不充分であった．しかし大体正常に近い大きさ並びに網眼の配列を示し，散在性に墨粒溢出が認められた．集合静脈竇は特に不明瞭で極めて細くなっているが，主幹静脈竇には何等異常を認めなかった（写真7）．

C_{57} BL 317 では上行，下行動脈幹，平行動脈枝，細小動脈，動脈性毛細管，集合竇，主幹静脈竇等いずれも正常像を示し，網状体構成の静脈竇もほぼ正常で正六角形の基本配列を呈するが，極く少数の竇破壊が既に見受けられた．

第4項 椎骨，肩胛骨，臍骨

C_{27} BL 326 の椎骨（写真8）では静脈竇の径狭小，網眼不整で墨粒溢出が散見され，肩胛骨（写真9）でも静脈竇は全般的に細く，著明な竇破壊が認められた．臍骨（写真10，11）では不完全ながら平行動脈枝を認めるが，動脈管系にはやはり異常を認めず，静脈竇の不整，破壊が比較的多く認められた．

C_{57} BL 345 では椎骨の静脈竇は一般に極めて細く網眼不整なるも，竇壁の破壊は見られず，而るに肩胛骨（写真12）の静脈竇は C_{57} BL 326 と同様可成りの変化を示し，臍骨（写真13，14）においても竇の狭小，破壊，網眼不整が認められた．

C_{57} BL 251 の椎骨は余り変化がなく，やや静脈竇の狭細を認める程度であり，肩胛骨（写真15）は墨汁注入不充分なる為，静脈竇の構造不明瞭なるも，他骨と同様に墨粒の溢出を認めたが，これは特に末端周辺部において著明であった．臍骨（写真16）の動脈系には著変なく，静脈竇も大体正常を示し網眼整であったが，やはり墨粒溢出を臼部周辺及び遠位端に多く認めた．

C_{57} BL 317 において椎骨の血管構造は正常像を示し，肩胛骨の末端周辺部に既に僅かな静脈竇の破綻と墨粒溢出を認め，更に臍骨の静脈竇にも多少の墨粒溢出を認め得た．

以上の結果を一括して表1に示せば，上行・下行動脈管，平行動脈枝，主幹静脈竇には全く変化がなく，大腿骨の動脈性毛細管は類白血病反応極期において若干屈曲性が強く，又集合静脈竇にも若干の狭小化が見受けられた．しかし全般的に静脈竇の変化がもっとも著明であり，これ等の変化は類白血病反応の進行につれて増強を示した．

第4章 総括並びに考案

既に三宅[33)34)]が類白血病反応の病理で記載している様に，核左方移動と白血病との大体中間に存在する本反応は，平素流血中に現れない正常幼若血球の動員機構，即ちその流出路に極めて重要な問題があると考えられている．従って当然本反応の骨髄における血管構造の変化を追求する必要が生じて来るわけで，私は墨汁注入スパルテホルツ式透明標本を観察した結果，静脈竇は対照に比し大小不同性著明で狭小なる部多く，極端な所では内腔の閉鎖したか

表 1

骨髄血管構造																								
C57BL No.	326						345						251						317					
サポニン投与回数	13						11						7						1					
末梢血白血球数	224,000						94,700						52,500						19,000					
骨種	大腿骨	下腿骨	上膊骨	椎骨	肩胛骨	髖骨	大腿骨	下腿骨	上膊骨	椎骨	肩胛骨	髖骨	大腿骨	下腿骨	上膊骨	椎骨	肩胛骨	髖骨	大腿骨	下腿骨	上膊骨	椎骨	肩胛骨	髖骨
上行・下行動脈管	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
平行動脈枝	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
動脈性毛細管	±	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
静脈竇	卅	卄	卄	卄	卅	＋	卄	卄	卄	±	卅	卄	＋	±	±	±	＋	＋	±	±	±	－	±	±
集合静脈竇	－	±	±	－	－	－	－	－	±	－	－	－	±	±	±	－	－	－	－	－	－	－	－	－
主幹静脈竇	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

卅 強度の変化，　卄 中等度の変化，　＋ 軽度の変化，　± 微弱変化，　－ 無変化．

に見える部があり，又拡大せる部も混じ，更に静脈竇壁の破壊及び墨粒溢出を認めた．なお網眼の配列は非常に不規則であり且つ変形著明で基本構造とは著しく異っていた．よってこの様な静脈竇壁の破壊から骨髄性細胞が末梢血中に溢脱する事は充分考えられる．Drinker[8] 等は種々の動物にサポニン注射を試み竇は内被細胞をもって閉塞されるも，その機能盛なる時には，一時的に所々その壁を破壊し実質と交通すると解し，サポニン注射は特にこの破壊性を高めると云う．更に尾曽越[54]は家兎へ一度に大量のサポニンを静注し骨髄の静脈竇を一過性に破壊し，その形態的変化と修復状況を追求しているが，対照例では静脈竇の輪郭は鮮明で，網眼は規則正しく，墨粒の血管外溢出を稀に認め，一方サポニン投与群では投与後12時間から72時間で注入した墨粒は骨髄実質に瀰漫性に拡がり，静脈竇の輪郭は全く不明瞭となり，又骨髄実質有核細胞は著減し，実質は氾濫した赤血球によって置換されると云う．中田[39] もサポニン衝撃家兎の骨髄に墨汁を注入し組織切片標本で観察して，静脈竇内へ未熟血球の大量放出と同時に竇外へ大量の墨粒溢出像を認めているが，唯彼も尾曽越[54] と同様正常家兎の静脈竇において微量な墨粒が逸脱すると述べており，教室の大藤[46][47] 或いは富塚[69] 等の説と相反する．私も健康マウスの静脈竇に墨粒の溢出を全く認めず，よって健康マウス骨髄静脈竇は完全閉鎖性であると信ずる．Rohr[57] は如何なる刺戟が加っても骨髄実質から未熟血球が血行路に放出される事はないと云うが，他方 Orsos[55] は病的状態で竇壁は開放性になると云い，私を始め多くのサポニン投与実験から後者の説がより妥当であると考える．なお教室の角南[65]，加原[22] は MY 肉腫移植マウス骨髄の静脈竇の不整・破綻を認めている．又富塚[69]は病的状態では増殖，排出，休止期により竇は変形し，増殖期，休止期では毛細管構造をとり，排出期には拡大し内被細胞は扁平になると述べているが，私の実験では証明出来なかった．

なお教室の野村[42]は実験的白血病マウスの骨髄静脈竇で僅かな破壊を認めているが，一般にサポニン中毒の際より変化は軽微であると云う．この事に就いて渡辺[72] は骨髄内での白血病性細胞が高度且つ無限の産生により，正常赤血球が髄腔から静脈竇へ出現する機転と同様に，竇壁の間隙から血流中に機械的に圧出せられ，従って竇壁の破

壊は著明でないと云い，他方天野[1]は白血病性細胞の増殖に基く静脈竇壁の破壊に重点を置いている．又北村[24)25)26)27)]等は人の白血病の骨髄静脈竇は狭小となり，類白血病反応では逆に竇は拡張し，多数の赤芽球によって充満されていると云う．

さてここで極めて興味ある所見として C_{57} BL 317 の例を考察するに，本例では僅か1回のサポニン投与で，而も投与後24時間にて既に骨髄静脈竇の破壊並びに墨粒溢出像を認めたが，又同時に行なった脾の組織培養では健康マウスの場合と変らず，組織学的検索と合わせ考えると未だ髄外造血に到っていない事が判明した．即ち骨髄静脈竇の破壊と脾の髄外造血との時間的ずれは，竇の破壊部から骨髄性細胞が末梢血中に逸脱し，血流を経て肝脾へ集積固着して，ここに髄外造血巣を形成すると云う説に，より具現性を与えるものである．類白血病反応の際常に問題となるのがこの髄外造血巣の組織発生機転であり，緒方[49]も云う様に髄外造血の扱い方は或る見方からすれば，白血病の本質論の核心に触れるものであろう．古来より髄外造血の発生機転として転移説[3)29)]と局所発生説[14)28)58)74)75)76)]とに二大別されて諸家の論争の場となっているが，更に転移説にも転移性幼若骨髄性細胞説（Ziegler[79)80)]，Helly[13)]），転移性淋巴球説（Maximow[31)32)]）があり，又局所発生説にも血管内被細胞説（Malyschaw[30)]，Oeller[48)]），網内系説（Siegmund[62)63)]），未分化性メゼンヒーム細胞説（Naegeli[38)]），局所性淋巴球説（Dominici[7)]，Selling[60)]）等々がある．我国でも小野[50)]，武藤[37)]，橋本[9)10)11)12)]及び山本[77)78)]等は局所発生説を唱え，尾曽越[51)52)53)54)]，大村[44)45)]，三宅[33)34)]等は転移説を強調している．一般に欧米の学者達は胎生期以後においても成熟した間葉細胞から骨髄性化生が起る潜在能力があると云う考えであるが，三宅[33)34)]は寧ろ血液細胞の特性として白血病性細胞は勿論正常の幼若細胞も転移した場所において増殖する可能性を重視し，又分化した間葉細胞が血球に化生する可能性は否定している．小野[50)]や山本[77)78)]は実験的サポニン中毒家兎の肝組織標本にて，星芒細胞が一方には漸次変形して淋巴球様細胞の形態となり，又一方にはその儘増大して骨髄巨態細胞を形成すると云い，脾においても濾胞周囲の網状織細胞が腫脹増殖して多数の骨髄性細胞及び骨髄巨態細胞の各種移行型を認めている．又橋本[9)10)11)]は家兎に先ず墨汁を注射して網内系を填塞し，次でサポニンを静注した場合髄外造血が起らない所から，骨髄外における骨髄性細胞は局所の網内系に属する細胞から発生するのであろうと報告している．高森[66)67)]によれば松岡は脾の内部に骨髄組織を移植して，脾殊に副脾にも造血組織を発生せしめたと云う．他方尾曽越，大村[44)45)]等はサポニン衝撃家兎の肝において，星芒細胞が腫脹し幼若血球に類似するものがあるが，この様な星芒細胞の出現部位と幼若血球の出現部位とは明かに異り両者の移行像も認めていない．私は脾組織培養のサポニン添加実験により脾の造血機能の低下を認め，脾の髄外造血がサポニンの直接刺戟によって惹起されるのではないと推定した．（第2編参照）

局所発生説の論拠として，第1に骨髄外造血が胎生期造血器管に発生し易いと云うが，骨髄未熟血球が選択的器管乃至組織親和性に基き肝，脾に集積したと見做して差支えない．第2に流血中に幼若血球を全く欠く場合でも髄外造血巣が発現すると云うが，尾曽越[51)52)53)]，大村[44)45)]等の実験で極めて大量の骨髄組織細胞を血行内に注入しても，末梢血中には出現していない．第3は骨髄未熟血球の血行路への放出が困難であると云い，これは Rohr[57)]の如何なる状態でも静脈竇は完全閉鎖していると云う説に基くものであるが，前述した様にサポニン中毒マウスの骨髄静脈竇は可成りの破壊を示しており，又他の多くの研究者達も Rohr[57)]の説は誤りであると述べている．私の実験で脾の髄外造血より静脈竇の破綻の方が先行する事実も転移説を裏付けるものであろう．更にサポニン中毒マウスの骨髄・脾の巨核球培養において骨髄では巨核球の出現が減少し，脾では増加を示す事は，骨髄から脾への巨核球の移動を意味するもので，サポニンが同一生体内で脾では網内系から巨核球の化生を促進し，骨髄では逆に抑制すると云う考え方は不自然である（第2編参照）．第4の骨髄実質が全く荒廃していても髄外造血巣が出現すると云う論拠に関しては，私の実験からは反論出来ないが，しかし髄外造血と骨髄実質の荒廃との時間的関係を詳細に追求する必要があると思う．第5の血管外造血巣の発生については髄外造血巣での血管外遊出機序として尾曽越[51)]は Cohnheim 型，Zimmermann・天野型，並びに尾曽越型の諸説を掲げ，転移した細胞が血管外に遊出し血管外造血巣を形成する可能性を報告している．第6の淋巴性白血病においても脾及び淋巴腺に骨髄様化生を見ると云う説に対しては，天野[2)]の白血病二重造血説を基定として，更に Moeschlin und Rohr[36)]の云う白血病においても異型的な白血病細胞の他に，類白血病反応と

しての正常な形態を示す幼若細胞の出現が見られるが，この際必ずしも白血病と同種血球系統の反応のみでなく，他種血球系統の類白血病反応も当然考えられる．従って脾の骨髄様化生を骨髄からの転移とも考えてよい訳である．

以上の根拠からも私は尾曽越[51][52][53]等と同様転移説を支持するものである．

第5章　結　　論

サポニン投与により実験的類白血病反応を惹起せる C_{57} BL マウスの骨髄血管構造につき，スパルテホルツ式透明標本により観察を行ない，次の結果を得た．

1）健康マウス骨髄の血管構造，特に静脈竇においては旺盛な分枝吻合を行ない，良く発達した網状体を形成し，大体基本型の六角形を示し，整然と排列しており，網眼の大小不同性は少く，静脈竇から網状織実質内への墨粒溢出像は全く認められず，完全閉塞性を示した．

2）類白血病反応マウス骨髄の血管構造において静脈竇は大小不同性が著明で基本型は乱れ，狭小なる部が多く，極端な箇所では内腔が閉鎖したかに見え，又所々拡大せる部もあり，更に竇壁は各所にて破綻を来たし，その部に墨粒溢出が認められた．静脈竇以外には動脈性毛細管，集合静脈竇に僅かな変化を認めたが，上行・下行動脈管，平行動脈枝，主幹静脈竇には何等変化を示さなかった．

第6章　全編の総括

以上サポニン投与による C_{57} BL マウスの実験的類白血病反応に関して第1編では類白血病反応の発生過程を，第2編では臨床組織培養法による白血病と類白血病反応との鑑別を，更に第3編では骨髄血管構造を中心に類白血病反応の本質をそれぞれ述べたわけであるが，これを今少し詳述する．

C_{57} BL マウスにサポニンを漸増投与した結果末梢白血球数は極めて増加し，且つ好中球増多症と前骨髄球を始めとして幼若血球の出現を伴う核左方推移を認め，実験的に骨髄性類白血病反応を惹起せしめ得た．一方肝脾の組織像では幼若並びに成熟好中球の細胞浸潤，赤芽球の出現等を認め，特に脾では巨核球の著明な増加を示し，肝脾において髄外造血の像を呈した．骨髄，脾の臨床組織培養により類白血病反応の場合は対照と同じく増生様式は中心部やや稠密，周辺に行くに従って次第に粗となり，白血病に見られる様な周辺を鋭利に区劃された像は示さなかった．又生体染色による微細構造では類白血病反応の際見られる幼若細胞は全く正常細胞に属し，白血病細胞の如き異型性は認められなかった．更に脾では好中球系の増加，巨核球の出現等により組織培養の面からも髄外造血を認め得た．又類白血病反応の際骨髄では巨核球の組織培養増生帯への出現が減少し，脾では逆に増加を示した．これ等の事実から巨核球が脾の細網細胞より化生して生じたのではなく，血管構造とあわせ考えるに骨髄からの遊出転移と看做すのがより妥当であろうと思われる．又サポニン添加実験により骨髄，脾の造血機能の低下を認めたが，これは類白血病反応が骨髄の機能亢進によって惹起されたものではなく，且つ脾の髄外造血がサポニンの直接刺戟によって生じたのでもない事を推察せしめると考えてよかろう．螢光培養法では増生帯の螢光色調より骨髄・脾共に類白血病反応と白血病とが明瞭に鑑別された．骨髄血管構造に関して，類白血病反応では静脈竇は大小不同性が著明となり，狭小なる部分が多く，又竇壁が到る所で破壊し，墨粒が網状織実質内に流出している像を認めた．更にサポニン1回投与後24時間で既に静脈竇の破壊が見られ，これは脾の髄外造血巣形成よりも時間的に可成り早く起っており，髄外造血発生機序の転移説を支持する一論拠ともなると考える．

擱筆するにあたり終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師平木教授並びに角南講師に心から感謝致します．

本論文の要旨は昭和34年秋季日本血液学会における平木教授の特別講演及び第22回日本血液学会総会（昭和35年）にて発表した．

参　考　文　献

1）Amano, S.: Statistisch Pathologish-anatomische sowie haematologische Untersuchnngen über das Wesen der Leukämie. (1. Hauptteil der Pathologie der Leukämie). Jap. J. of Med. Sci. V. 331, 1940.

2）天野重安：血液学の基礎（上巻）．東京丸善，

昭23.

3) Askanazy, M.: Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Histolog. (Henke, F. u. Lubarsch, O.) 1. Abt., 2: 775, 1927.

4) Bunting, C. H.: Experimental anemias in the rabbit. J. of exp. Med., 8: 625, 1906.

5) Doan, C. A. et al.: Circulation of bone marrow. Contrib. to Embriolog., 14: 29, 1922.

6) Doan. C. A. et al.: Experimental studies on the origin and maturation of avian and mammalian blood cells. Contrib. to Embriolog., 16: 163, 1925.

7) Dominici, M.; Sur le plan de structure du systeme hematopoiétique des mammiféres. Arch. de méd. exp. Tome, 13: 473, 1901.

8) Drinker, C. et al.: The circulation in the mammalian bone marrow. Am. J. of Phys., 62: 1, 1922.

9) 橋本美智雄：サポトキシン中毒による骨髄外骨髄性細胞生成と網状織内皮細胞系填塞．東京医事新誌，3017: 282，昭12.

10) 橋本美智雄：サポトキシン中毒による骨髄外骨髄性細胞生成と網状織内皮細胞系統填塞．東京医事新誌，3125: 631，昭14.

11) 橋本美智雄：サポトキシン中毒による骨髄外骨髄性細胞生成と網状織内皮細胞系統填塞．東京医事新誌，3126: 707，昭14.

12) 橋本美智雄：骨髄の組織学的構造．血液討議会報告，5輯: 114，昭26.

13) Helly, K.: Die hämatopoetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Nothangels Spez. Path. u. Therap. II Afl. 8 Abt., I. 1906.

14) Hertz, R.: Zur Frage der experimentellen myeloischen Milzmetaplasie. Ztsch. f. klin. Med., 17: 435, 1910.

15) Hill, J. M. and Duncan, C. N.: Leukemoid reactions. Amer. J. Med. Sci., 201: 847, 1941.

16) 平木 潔：血管構造を中心とせる骨髄．血液学討議会報告，5 輯: 8，昭26.

17) 平木 潔：類白血病反応．臨床の立場から．日血会誌，22巻補冊 2: 711，昭34.

18) 平木 潔：類白血病反応．B. 診断．日本血液学全書，5. 白血病: 18，東京丸善，昭 37.

19) 平木 潔：骨髄の血管構造．日本血液学全書，1. 形態: 711，東京丸善，昭38.

20) Hoyer, H.: Ein Beitrag zur Histologie bindegewebiger Gebilde. Arch. f. Anat. u. Physiol. u. wisch. Med. S. 204, 1865. 〔Cit. in Sabin, F. R.: Bone marrow. Physiolog. Rev., 8: 191, 1928.〕

21) Isaac, S. u. Möckel, K.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Saponins auf die haematopoetischen Organe. Ztschr. f. klin. Med., 72: 231, 1911.

22) 加原雅教：未刊．

23) 片山茂樹：各種動物長管骨々髄の血管構造．岡山医学会誌，66: 727，昭29.

24) 北村四郎，3 名：わが国における類白血病性反応の統計的観察．日血会誌，21: 1008，昭33.

25) 北村四郎，他 3 名：わが国における類白血病性反応の統計的観察．日血会誌，22: 278，昭34.

26) 北村四郎：類白血病性反応の病理，殊にその本態について．日血会誌，22: 740，昭34.

27) 北村四郎：類白血病反応．C. 病理．日本血液学全書，5. 白血病: 55，東京丸善，昭37.

28) Lang, F. J.: Myeloid metaplasie. Downey's Hdb. of Hemat. III. Sect 27, 2103, 1938.

29) Livadas, K.: Untersuchuchungen über Blutregeneration. Fol. haemat., 49: 365, 1933.

30) Malyschaw, B.: Über die Rolle der Kupferschen Zellen bei aseptischer Entzündung der Leber. Beitr. path. Anat., 78: 1, 1927.

31) Maximow, A: Experimentelle Untersuchungen zur postfötalen Histogenese des myeloischen Gewebes. Zieglers Beitr. path. Anat., 41: 122, 1907.

32) Maximow, A.: Möllendorff's Hdb. der mikr. Anat. des Menschen. II: 232, 1927.

33) 三宅 仁：類白血病性反応の病理．日血会誌 14 巻補冊，白血病論文集: 310，昭26.

34) 三宅 仁：類白血病性反応の病理．総合臨牀，7: 1290，昭31.

35) 三由智四郎：骨髄に関する実験的研究．岡山医学会雑誌，66: 1037，昭29.

36) Moeschlin, S. und Rohr, K.: Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma. Erg. inn. Med., 57: 723, 1939.

37) 武藤多作：サポトキシン中毒症の実験的研究（下），サポトキシン注射の際に於ける造血臓器

の病理組織学的所見．日新医学，20(下)：1736，昭 6.

38) Naegeli, O.: Blutkrankheiten. Blutdiagnostik. V. Afl., Berlin, 1931.

39) 中田勝次：正常家兎及びサポニン衝撃家兎の骨髄所見．日血会誌，14：191，昭26.

40) Neumann, E.: Über der Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Zbl. f. d. med. Wiss., 6：589, 1868.

41) Neumann, E.: Das Gesetz der Verbreitung des gelben und roten Knochenmarks. Zbl. f. d. med. Wiss., 20：321, 1882.

42) 野村迪夫：近刊.

43) 大枝 亘：骨髄血管の発生学的研究．岡山医学会誌，66：545，昭29.

44) 大村幸助：サポニン衝撃による骨髄未熟血球の血行路への放出について．山口医誌，1：45，昭24.

45) 大村幸助：サポニン衝撃による骨髄未熟血球の血行路への放出と肺，肝，脾及びその他の臓器への集積に附いて．日血会誌，13：284，昭25.

46) 大藤 真：骨髄血管構造の研究（1）血管幹系統の研究（マウス，家兎）．日新医学，40：14，昭28.

47) 大藤 真：骨髄血管構造の研究（2）細部血管装置の研究（マウス，家兎，人）．日新医学，40：79，昭28.

48) Oeller, H.: Experimentelle Studien zur pathologischen Physioiogie des Mesenchyms usw. Krankheitsforschung, 1：28, 1925.

49) 緒方知三郎，所 安夫：白血病病理の変遷と回顧．日血誌，14巻補冊，白血病論文集：1，昭 26.

50) 小野興作，藤永 栄：実験的サポトキシン中毒症における血液像及び造血組織の変化に就て．日病誌，16：460，1926.

51) 尾曾越文亮：骨髄細胞の血行内移植実験（第一報）正常家兎に於ける骨髄外造血竈の実験的生成．日病誌，33：279，昭19.

52) 尾曾越文亮：造血組織の血行内移植．血液討議会報告，2 輯：189，昭24.

53) 尾曾越文亮，大村幸助：骨髄組織細胞の血行内移植，1. 正常家兎に於ける実験，特に骨髄外造血の組織発生について．日血誌，13：113，昭25.

54) 尾曾越文亮：骨髄の微循環系（microcirculatory system）に関する研究，1. サポニンによる類洞（Sinusoids）の傷害とその修復．日血会誌，25：497，昭37.

55) Orsos, F.: Das Bindegewebsgerüst des Knochenmarks in normalen und pathologischen Zustand. Zieglers Beitr. path. Anat., 76：36, 1927.

56) Robin〔Cit. in Askanazy. Knochenmark, Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. (Henke u. Lubarsch) I/2, 775, 1927.〕

57) Rohr, K.: Blut-und Knochenmarksmorphologie der Agranulocytosen (Ergebnisse fortlaufender Sternalmarkuntersuchungen) Folia haemat., 55：305, 1936.

58) Schiller, W.: Local myelopoiesis in myeloid leukemia. Am. J. Path., 19：809, 1943.

59) Seige, K. und Janssen, W.: Zur Klinik und Morphologie myeloischer Reaktionen. Dtsch. Arch. klin. Med., 202：446, 1955.

60) Selling, L.: Benzol als Leukotoxin. Zieglers Beitr., 5：576, 1911.

61) 品川晃二，他 4 名：実験的類白血病反応および白血病マウスにおける骨髄血管構造に関する研究．綜合医学，17：671，1960.

62) Siegmund, H.: Untersuchungen über Immunität und Entzündungen. Verh. d. dtsch. pathol. Ges. (Göttingen), 18：114, 1923.

63) Siegmund, H.: Über einige Reaktion der Gefäβ-wände und des Endocards bei experimentelle und menschlichen allgemein Infektionen. Verh. d. dtsch. pathol. Ges. (Göttingen), 20：260, 1925.

64) Spalteholz, W.: Über das Durchsichtigmachen von menschlichen und tierischen Präparaten. Leipzig, S. Hirzel, 1911.

65) 角南 宏，他 2 名：サポニン投与並びに MY 肉腫移植による実験的類白血病反応に関する研究．綜合臨牀，10：440，昭36.

66) 高森時雄：ネーゲリー氏「ミエロブラステン」の形態学的研究，並諸種化学的血液毒注射に因る骨髄外造血組織の発生に就て．京都医誌，18：1407，大 10.

67) 高森時雄：ネーゲリー氏「ミエロブラステン」の形態学的研究，並諸種化学的血液毒注射に因る骨髄外造血組織の発生に就て(承前)．京都医誌，19：170，大 11.

68) 竹本 昭：骨髄穿刺に関する基礎的研究．岡山医会誌，68：1，昭31.

69) 富塚八十一：骨髄組織殊に其の實の生理的並に

病的状態に於ける構造に就ての知見補遺．千葉医会誌，12：518，昭 9.

70) Van der Stricht, O.: Arch. de Biol., 12: 199, 1892.〔16) 平木潔に由る〕

71) Venzlaff, W.: Über Genesis und Morphologie der roten Blutkörperchen der Vögel. Arch. f. mikrosk. Anat., 77: 377, 1911.

72) 渡辺 漸：白血病性細胞の増殖型式に就いて．日病会誌，32：235，昭17.

73) 渡辺 漸：骨髄性白血病の病理．日血誌，14 巻補冊，白血病論文集：24，昭 26.

74) Wienbeck, J.: Das Knochenmark bei Myelophthisen. Virch. Arch., 303: 60, 1939.

75) Wienbeck, J.: Anatomische Befunde bei menschlicher Leukämie.
II. Das Knochenmarksbild bei Lymphadenose. Folia haemat., 63: 354, 1940.

76) Wienbeck, J.: Die menschlichen Leukämie (Leukose) und die leukämoiden Veränderungen, Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1942.

77) 山本 司：実験的ザポトキシン中毒症の肝臓に於ける血球発生機転に就て．日本病理学会会誌，45：475，昭 31.

78) 山本 司：実験的ザポトキシン中毒症の肝臓に於ける骨髄外造血発生機転に就て．九血会誌，8：229，昭 33.

79) Ziegler, K: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Gustav Fischer, Jena, 1906.

80) Ziegler, K.: Über die Morphologie der Blutbereitung bei perniziöser Anaemie. Dtsch. Arch. f. klin, Med. 99: 431, 1909.

Experimental Leukemoid Reaction in the Mouse Induced by Saponin

Part 3. Studies on the vascular structure of the bone marrow

By

Tadashi Sato

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

The detailed vascular structure of the bone marrow of saponin-treated mice was studied with clarified bone specimens (Spalteholz's method), because the technic appeared encouraging in elucidating the problems of the mechanism of both granulocytic liberation into the peripheral circulation and development of the extramedullary hematopoiesis.

The results obtained were as follows.

1. In the normal control, unit sinuses were connected with each other, and a unit sinus net was primarily composed of 6 unit sinuses in a hexagon form, and many of these sinus nets were mutually connected to make up the complex network.

The sinus wall was composed of a single layer of endothelial cells. The vascular system of the bone marrow was a completely closed system, no fenestrated vessel-walls being demonstrable in normal mice.

2. In saponin-treated mice the sinus network was disordered.

There was enlargement or narrowing of the sinuses with destruction of their wall. These alterations were seen already at 24 hours after an injection of saponin to mice. At this stage, no extramedullary hematopoiesis was yet seen in spleen tissue culture or in histologic specimens of the spleen.

It was considered, therefore, that saponin acted upon sinuses causing destruction of their thin walls. This was followed by the liberation of blood cells into the peripheral cirulation from the destructed sinuses. Finally, these blood cells were transported and multiplied in the organs such as the spleen and liver.

The author believe that this is the mechanism of the extramedullary hematopoiesis (colonization theory). The simultaneous finding that megakaryocytes increased in number in the spleen, while their number decreased in the bone marrow gave support to this view.

佐藤論文附図

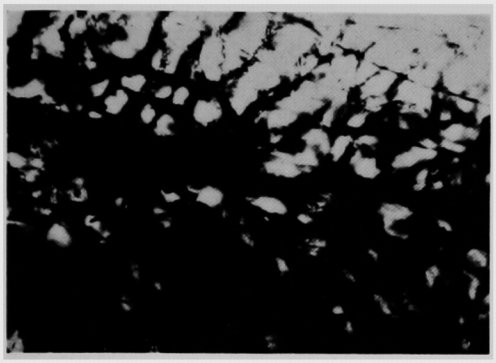


写真 1. 健康マウス大腿骨々髄 (10×10)

写真 2. サポニン中毒 C_{57}BL326 大腿骨々髄 (10×10)

写真 3. サポニン中毒 C_{57}BL345 大腿骨々髄 (10×10)

写真 4. サポニン中毒 C_{57}BL251 大腿骨々髄 (10×10)

写真 5. サポニン中毒 C_{57}BL317 大腿骨々髄 (10×10)

佐藤論文附図

写真 6. サポニン中毒 C_{57}BL326 上膊骨々髄
(10×10)

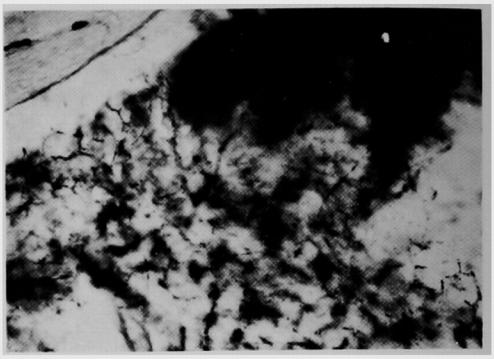


写真 7. サポニン中毒 C_{57}BL251 上膊骨々髄
(10×10)

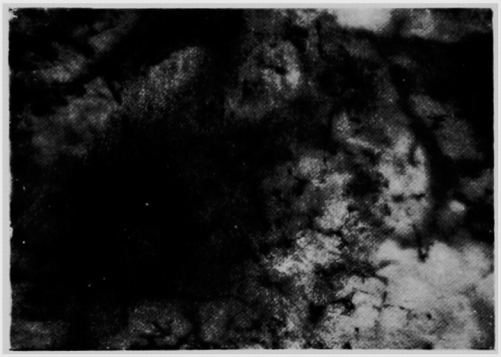


写真 8. サポニン中毒 C_{57}BL326 椎骨々髄
(10×10)

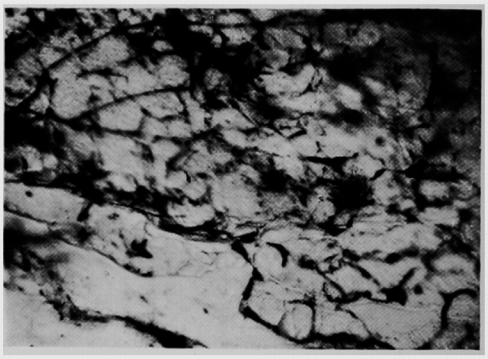


写真 9. サポニン中毒 C_{57}BL326 肩胛骨々髄
(10×10)

写真 10. サポニン中毒 C_{57}BL326 腸骨々髄
(10×10)

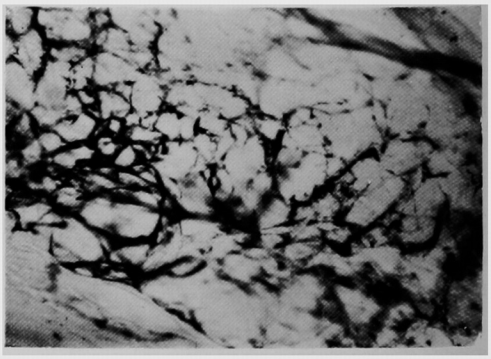


写真 11. サポニン中毒 C_{57}BL326 恥骨々髄
(10×10)

佐藤論文附図

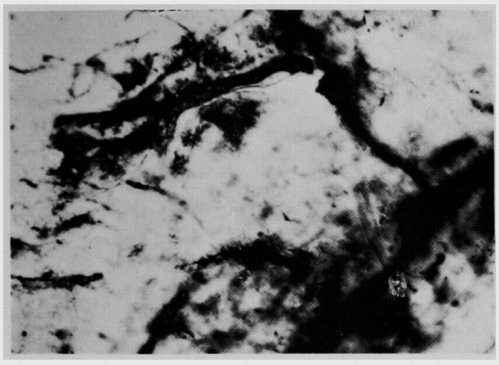


写真 12. サポニン中毒 C_{57}BL345 肩胛骨々髄
(10×10)

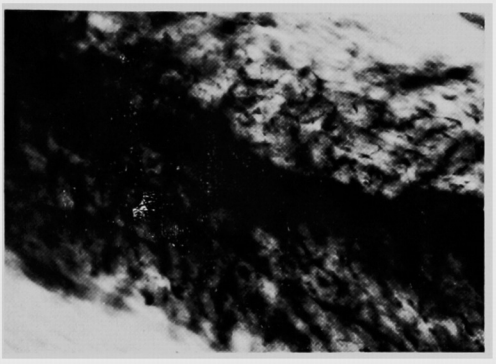


写真 13. サポニン中毒 C_{57}BL345 腸骨々髄
(10×10)

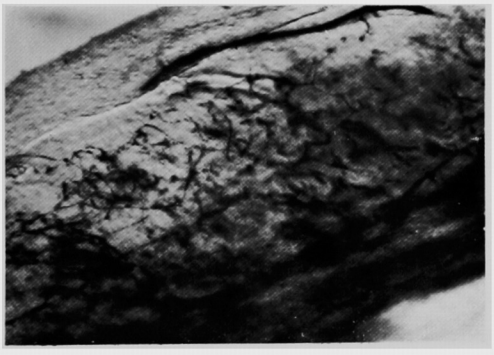


写真 14. サポニン中毒 C_{57}BL345 恥骨々髄
(10×10)

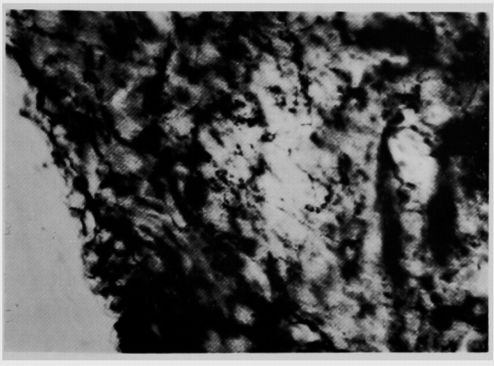


写真 15. サポニン中毒 C_{57}BL251 肩胛骨々髄
(10×10)

写真 16. サポニン中毒 C_{57}BL251 腸骨々髄
(10×10)