

- 8) Domagk ; Virchows Archiv 253, 544, 1915
- 9) 江崎幸明 ; 日本内分泌学雑誌 11, 483, 昭 10
- 10) P. Cannon ; J. of exp. med. 55, 121, 1932
- 11) H. Siegmund ; Klin. Wschr. 31, 2566, 1922
- 12) 養内照子 ; 日本内分泌学雑誌 6, 750, 昭 6
- 13) Arima ; Archiv of Hyg. 73, 265, 1911
- 14) Werigo ; J. immunol. 1, 119, 1916
- 15) Rosenthal ; Zschr. f. Immunitäts forsch. 31, 372, 1921
- 16) Wyssokowitsch ; Zschr. f. Hyg. 1, 3, 1886.
- 17) C. Bull ; J. exp. med. 24, 7, 1916,
- 18) 江崎幸明 ; 日本内分泌学雑誌 10, 955, 昭 10
- 19) 牟田久三 ; 長崎医学雑誌 9, 517, 昭 6
- 20) E. Rolly ; Dtsch. Arch. f. Klin. med. 94, 335, 1908.
- 21) Findlay G ; Lancet 1, 714, 1922
- 22) Pickell K ; Bul. J. Hopkins Hosp. 63, 238, 1938
- 23) Jägerroos B ; Skand. Arch. Physiol. 13, 375, 1902
- 24) 浜本英次 畑野栄一 重岡 守
- 25) 畑野栄一

骨髓の赤血球抑留並びに動員に関する実験的研究

第 一 編

鉤虫性催貧血物質並びに骨髓物質による正常家兎骨髓灌流試験

(本論文の要旨は第五回血液討議会席上に於て平木教授により報告された。)

岡山大学医学部平木内科 (主任 平木 潔教授)

助 手 藤 田 正 明

[昭和 28 年 2 月 16 日受稿]

緒 言

恩師北山教授^{1,2,3)}の指導の下に教室笠原^{4,5)}, 佐久間⁶⁾, 内藤⁷⁾, 岡 (説)⁸⁾が一連の実験的研究を行い, 鉤虫体毒素の中, 主としてアルコール可溶性の物質が宿主の血液に吸収され健康肝臓を通過し, 新な物質となり, 之が直接骨髓に作用して貧血を起すことを確め得た。此の様な鉤虫症患者血清中の催貧血性物質が直接骨髓に作用することは, 上記教室, 内藤⁷⁾の他, 山田⁹⁾, 高橋-阿南¹⁰⁾, 小森¹¹⁾, 宮崎¹²⁾も実験により証明し, 骨髓内に赤血球が抑留される (Knochenmarkssperre) 為であると意見の一致を見ている。又上野¹³⁾は墨汁注射に因つて起る貧血, 金¹⁴⁾は鉛貧血の発生機転に於て, 血清中に生成された催貧血性物質が骨髓から赤血球の游出を阻止して (Knochenmarkssperre) 貧血を起す事実を実験証明

している。Denecke¹⁵⁾は再生不能性貧血と認められ, 而も骨髓検査にて其れに相当すべき所見がなかつた患者の間脳にチアテルミーを照射して快癒せしめた例を報告し, 之は所謂 Knochenmarkssperre (彼の命名) の状態が骨髓に存在していたものが, 間脳チアテルミー照射に依つて取り除かれたものであらうと解している。然し乍ら斯る Knochenmarkssperre が如何なる機転にて起り, 或ひは除去されるかに付いては誰も究明していない。

他方, 小野¹⁶⁾は赤血球融解液を注射すれば, 所謂適当刺激量に於ては注射後 7 時間前後に於て, 第一次的に末梢血の赤血球増加が著しく, 其の後一旦正常数に接近し, 注射後数日より数日間乃至数週に亘つて第二次の赤血球数增多症を来すが, 骨髓以外の諸臓器組織自家融解液を以てしては第一次增多のみしか起さないことを証明した。更に大野¹⁷⁾は骨髓細

胞自家融解液に於ても同様の事実を、又岡(正)¹⁸⁾は其の適当量にて瀉血貧血の恢復が促進することを証した。教室藤井^{19,20)}も骨髓細胞自家融解液によつて二期性赤血球増多の現象を見、肝及び脾臓に関係のないことを証明した。有山²¹⁾の述べた様に赤血球のストローマが造血促進作用に有意義であることは現今諸家の意見の一致を見ているが、中村²²⁾によれば脾並びに網内系の健全なるを要するとも言っている。

斯る諸氏の実験成績を前提として、私は鉤虫性催貧血物質、骨髓エキスを並びにメヅランを用いて家兎大腿骨の灌流試験を行い、之等物質による Knochensperre の生起並びに除去の機転を明らかにしようと試みた。

實 験 材 料

1) 鉤虫症患者血清：当科入院の鉤虫症患者(赤血球数 295 万、血色素量 25%，着色係数 0.43)の血清を無菌的に分離して用いた。

2) 骨髓細胞自家融解液(爾後骨髓エキスを略称する)：教室藤井¹⁹⁾と同様の方法で作製した。即ち生後 2-3 箇月の幼少家兎の赤色骨髓を可及的無菌的に採集し、消毒済乳鉢にて充分磨潰し、此れに滅菌蒸溜水を良く混和して 10 倍とし、その上清を用いた。

3) 骨髓製剤メヅラン：第一製薬の製造発売した注射液を用いた。

實 験 方 法

体重 2.0kg 内外の家兎を仰臥位に固定し、井上氏²³⁾に倣い、鼠蹊部を剪毛、アルコール消毒の上、大腿中央部より鼠蹊靱帯稍上方迄切開し、股動静脈及び大腿骨栄養動静脈を露出し、上記実験材料を大腿骨栄養動脈に $\frac{1}{6}$ 注射針を用いて 0.4cc. 宛注入し、注射前及注射後時間置き

に 6-8 時間迄、栄養静脈並びに对照として股動脈より採血し、赤血球数及び網赤血球数を計算した。

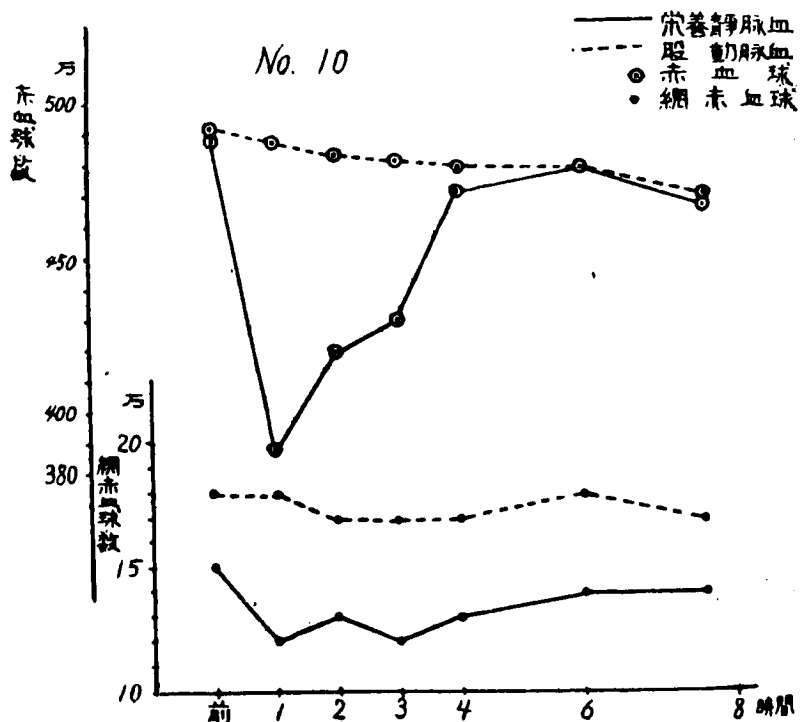
實 験 成 績

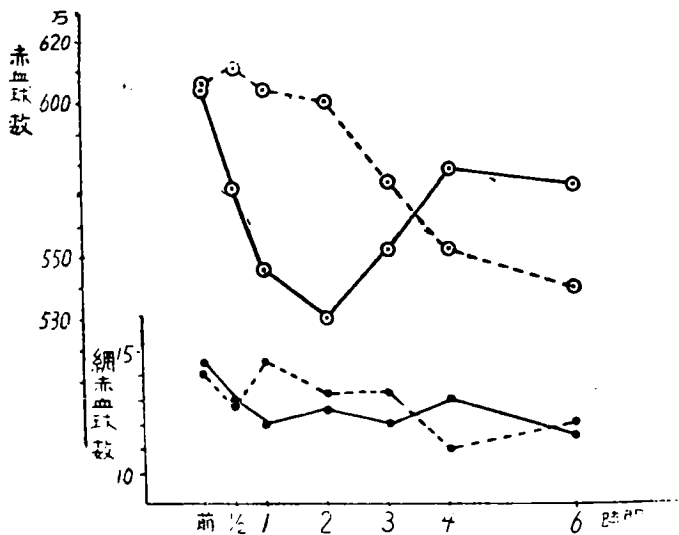
1) 鉤虫症患者血清群(第一表、第一図)

第一表 鉤虫症患者血清群(正常家兎)

家兎番号	検査時間	赤血球数(万)		網赤血球			
		大腿骨栄養静脈血	股動脈血	大腿骨栄養静脈		股動脈	
				%	絶対数	%	絶対数
No. 10	注射前	491	489	31	152210	38	181820
	後1時間	388	487	32	124160	38	184060
	2 "	419	484	33	138270	36	174240
	3 "	430	481	29	124700	36	173160
	4 "	477	479	29	138330	38	178720
	6 "	479	480	30	143700	38	182400
	8 "	468	471	32	149760	36	170160
No. 11	注射前	505	607	24	145200	23	139610
	後30分	571	610	23	131330	21	128100
	1時間	547	605	22	120340	24	145200
	2 "	529	599	24	126960	22	131780
	3 "	552	574	22	121440	23	132020
	4 "	578	551	23	132940	21	115710
	6 "	571	540	20	114200	24	129600

第一図 鉤虫症患者血清群(正常家兎)





本群の栄養静脈血に於て、股動脈血に較べ、1—2 時間に赤血球数の著明な減少が見られる。股動脈血は No. 10 では全経過を通じて殆んど増減なく、No. 11 では 3 時間以後減少を見るも手術による影響と考えられ 1—2 時間では著変はない。然し栄養静脈血では、No. 10 は 1 時間後に 103 万 (20.9%)、No. 11 では 30 分後に 24 万、2 時間後 76 万 (12.5%) 減少し、各例共に 4 時間後に股動脈血の赤血球数に応じて恢復している。網赤血球は股動脈血、栄養静脈血共に % の変動は殆んどないが実数に於ては栄養静脈血に於てかなりの減少を見ている。即ち No. 10 にては動脈血に於て 3 時間後 8660 の減少、静脈血では 1 及び

3 時間後 2 万 7—8 千以上の減少を見ている。No. 11 では静脈血にて 1, 3 時間、24860, 23760 減少するに対し、動脈血では 30 分後 11510 減少するも以後旧に復し 4 時間以後は赤血球数に順応している。而して特異なことは、栄養血管の状態であつて注射後間もなく栄養動静脈共に縮少し、出血減少し、1—2 時間後にては静脈よりの採血困難を覚えることもあつた。特に No. 9 は

其の爲に採血不能となり実験を中止した。然るに 6—8 時間後に到れば血管は拡大し、全く恢復する迄には到らなかつたが採血は容易となつた。

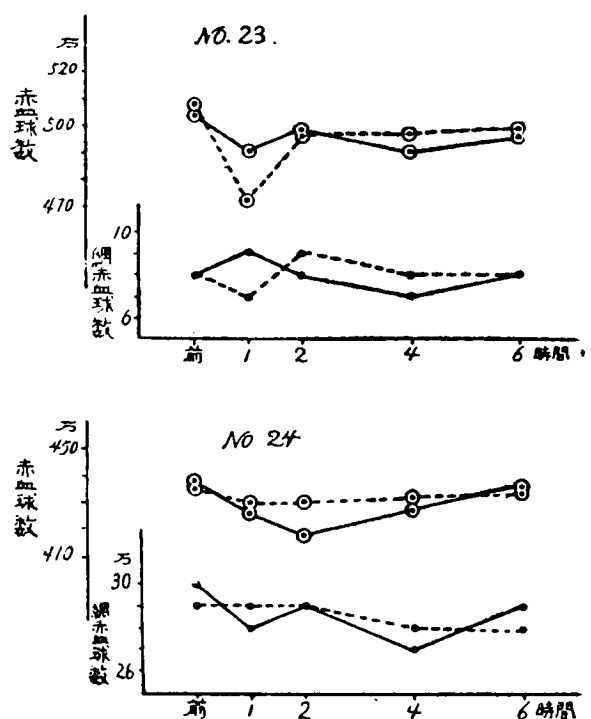
2) 健康人血清群(対照)(第二表, 第二図)

No. 23, 24 共、股動脈血と大腿骨栄養静脈血との間に赤血球数及び網赤血球数の著明な差異は認められない。その動搖の範圍は赤血球数が股動脈血では No. 23 は 36 万、No. 24 は 5 万以内、栄養静脈血では No. 23 は 15 万、No. 24 は 19 万以内、夫々注射前の値に較べ

第二表 健康人血清群 (正常家兎)

家兎番号	検査時間	赤血球数 (万)		網赤血球			
		大腿骨栄養静脈血	股動脈血	大腿骨栄養静脈		股動脈	
				%	絶対数	%	絶対数
No. 23	注射前	554	558	15	83100	15	83700
	後1時間	539	522	18	97020	15	78300
	2 "	547	545	15	82050	17	92650
	4 "	541	546	14	75940	16	87360
	6 "	546	547	16	87360	15	82050
No. 24	注射前	437	435	69	301530	67	291450
	後1時間	426	430	68	281680	68	292400
	2 "	418	430	71	296780	69	296700
	4 "	427	431	64	273280	67	288770
	6 "	435	434	67	291150	66	286440

第二図 健康人血清群(正常家兎)



1.1~6.4%の間にあり、実験誤差と見做される。血管の状態も明らかな収縮は見られない。

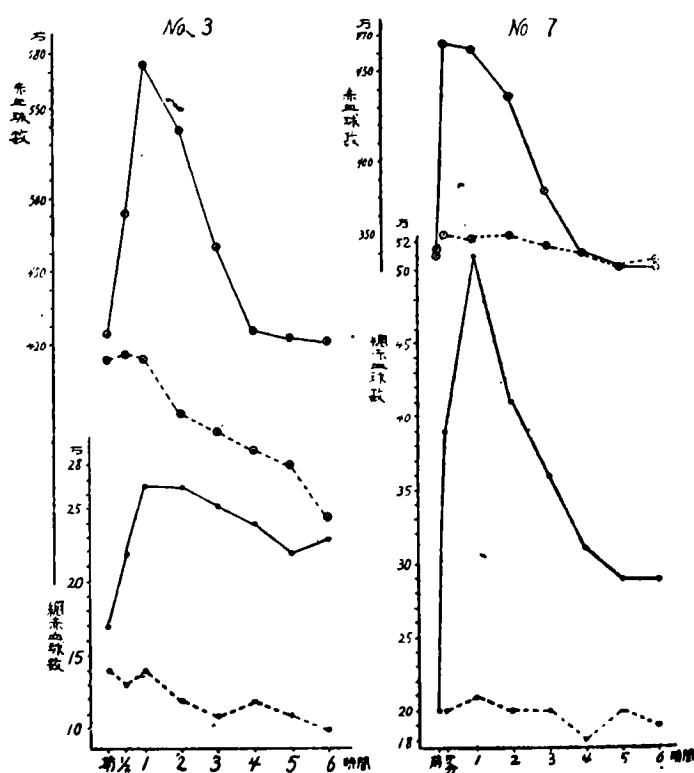
3) 骨髓エキス群 (第三表, 第三図)

第三表 骨髓エキス群 (正常家兎)

家兎番号	検査時間	赤血球数 (万)		網赤血球			
		大腿骨栄養静脈血	股動脈血	大腿骨栄養静脈		股動脈	
				%	絶対数	%	絶対数
No. 3	注射前	428	413	40	171200	34	140420
	後30分	492	414	46	226320	32	132480
	1時間	574	412	49	281260	36	148320
	2 "	537	381	53	284610	34	129140
	3 "	474	372	59	279660	31	115320
	4 "	427	361	58	247380	36	129960
	5 "	423	354	54	228420	32	113280
	6 "	422	326	56	236320	32	104320
No. 7	注射前	348	351	58	201840	58	203580
	後5分	465	359	86	393900	56	201040
	1時間	461	358	111	511710	57	211060
	2 "	435	360	96	417600	56	201600
	3 "	386	354	94	362840	59	208860
	4 "	349	350	90	314100	52	182000
	5 "	341	342	87	296670	61	208620
	6 "	341	345	86	293260	58	200100

本群に於ては大腿骨栄養静脈血の赤血球数並びに網赤血球数の著明な一過性増多が見られる。股動脈血にては各例共問題とする程の増多は殆んど見られない。一方栄養静脈血では赤血球が No. 3 にて30分後より増多を見、1時間後146万 (34.1%) の増加、又 No. 7 では5分-1時間後にて117-113万 (約33%) の増加を見、各例共4時間後に元に戻る。網赤血球数は赤血球数の消長と略々並行し、No. 3 では1-2時間後に11万余り (73% 余)、No. 7 は1時間後に31万 (155%) 増加し、以後減少するが、千分率を見ると No. 3 は40%より3時間後に59%、No. 7 は58%より1時間後111%と上昇して後回復に移っているが、赤血球程復旧せず尙ほ多少増多の儘である。血管の状態を見るに、注射直後より栄養静脈は緊張し始め15分頃最大となり、静脈も鮮紅色を帯び、搏動が動脈にて著明なのは勿論、静脈にも多少見られるに至り、静脈よりの採血後止血稍困難となる場合もあつたが、3-4時間後よりは収縮、回復し初め出血量も減り遂には反つて最初より稍細く思われるものもあつた。

第三図 骨髓エキス群 (正常家兎)



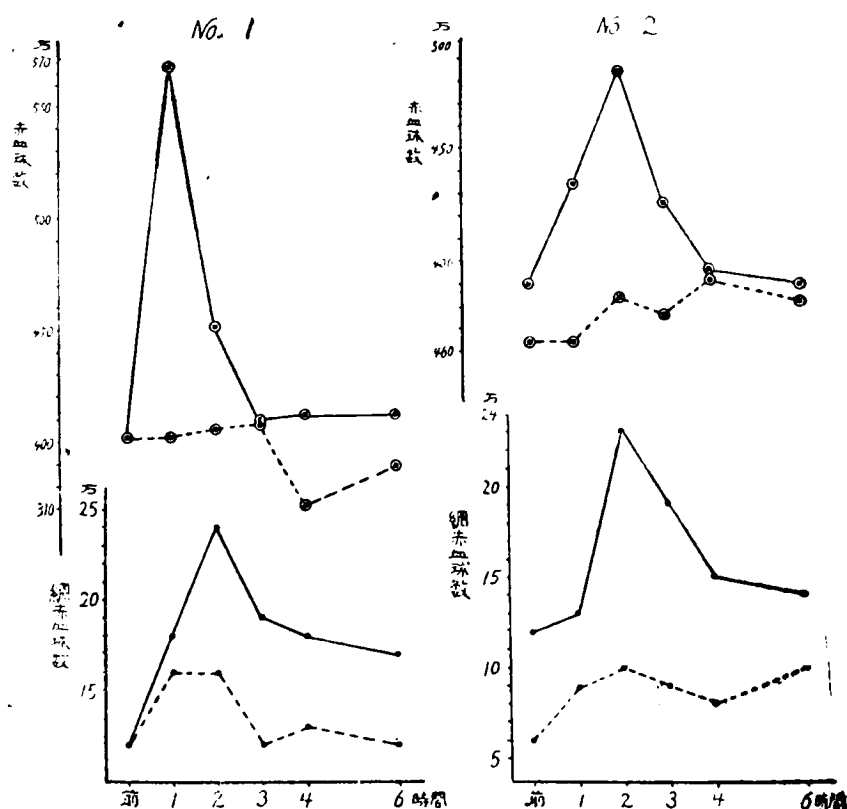
4) メツラン群 (第四表, 第四図)

本群でも骨髓エキス群の様に栄養静脈血に於て1-2時間に最高に達する赤血球並びに網赤血球数の増多が見られる。即ち赤血球が No. 1 にては1時間後に164万 (40.6%)、No. 2 は2時間後に94万 (24.1%)、網赤血球数は No. 1 は2時間後12万 (100%)、No. 2 も2時間後に12万弱 (97.6%) 夫々増加して最高となつている。赤血球は各例3-4時間後復元するが、網赤血球では3-4時間後に回復するものも千分率に於て軽度の増多の傾向を残し、骨髓エキス群と同傾向を示している。股動脈血に於ては赤血球数、網赤血球数共急激な変化は見られない。血管の状態も、骨髓エキス群と同様に拡張を示した。

第四表 メヅラン群 (正常家兎)

家兎番号	検査時間	赤血球数 (万)		網赤血球			
		大腿骨栄養静脈血	股動脈血	大腿骨栄養静脈		股動脈	
				%	絶対数	%	絶対数
No. 1	注射前	403	404	32	128960	31	125240
	後1時間	567	403	32	181440	42	169260
	2 "	453	406	56	247680	41	166460
	3 "	410	409	47	192700	31	126790
	4 "	412	376	44	181280	38	137880
	6 "	411	379	43	176730	34	128860
No. 2	注射前	390	364	31	120900	19	69160
	後1時間	434	364	32	138880	25	91000
	2 "	484	385	49	237160	26	100100
	3 "	427	374	45	192150	25	93500
	4 "	397	391	38	150860	23	89930
	6 "	390	382	36	140400	28	106960

第四図 メヅラン群 (正常家兎)



総括並びに考察

本実験成績を総括すると下記の様である。

1. 鉤虫症患者血清を以て家兎大腿骨々髓に灌流試験を行うと、大腿骨栄養静脈血に於てのみ1-2時間後に最高(20-12%の減少)

に達し、略々4時間後に恢復する一過性の貧血を起す。然るに健康人血清によつて斯る貧血は認め得なかつた。

2. 骨髓エキシによる骨髓灌流試験にては栄養静脈血に5分-1時間後に最高(33-34%の増加)に達し、略々4時間後にて復旧する一過性の赤血球増多が見られた。又骨髓製剤たるメヅランの骨髓灌流試験に於ても1-2時後に最高(24-40%の増加)に達し3-4時後に恢復する一過性の赤血球増多が見られた。

3. 栄養静脈血の網赤血球の状態を絶対数に於て股動脈血に對照して見る時、健康人血清群に於ては變動を見ないが、鉤虫症患者血清群にては赤血球数の減少に一致してかなりの減少を認める。他方骨髓エキシ群及びメヅ

ラン群に於ては、赤血球増多と略並行して網赤血球も著増し、前者は73-155%,後者にては97.6-100%の増多を見、且つ復旧後も干分率に於てなほ多少増多の傾向を残していた。

4. 諸種物質灌流時の栄養血管の状態を観察するに赤血球の増減なき健康人血清群に於ては、栄養動静脈共に明らかな收縮拡張は見得られないに反して、栄養静脈血に著明な貧血を惹起した鉤虫症患者血清群にては、貧血発來の時期に大略一致して明瞭に血管收縮を見、栄養静脈よりの出血は減少した。然るに赤血球増多を起した骨髓エキシとメヅラン群にては血管が著明に拡張し、出血も亦増加し、血管の恢復と並行して赤血球数も復原した。

要之、栄養血管の收縮を招來したもの(鉤虫症患者血清)は栄養静脈血に赤血球減少を、

拡張させたもの（骨髓エキス、メヅラン）は赤血球増多を起させ、血管に収縮、拡張の影響のなかつたもの（健康人血清）では栄養静脈血中の赤血球数に変化を現わさなかつた。且つ之等栄養静脈血中の赤血球数の増減に並行して網赤血球も亦増減したのである。但し貧血時の網赤血球減少度に対して、赤血球増加時の増加度が顕著であつた点が注目をひく。

教室内藤⁷⁾は鉤虫症患者血清を家兎耳静脈内に注入し耳静脈血、大腿骨栄養静脈血に大略注射後4時間を最盛とし8時間に恢復する一過性の貧血が起り、又同血清を骨髓に灌流して、栄養静脈血に貧血が起つた時期即ち注入後2時間目の骨髓組織標本を検査し、静脈系に著明な鬱血が起つているのを確め、かゝる Knochenmarkssperre が鉤虫性貧血の一起因であると主張している。小森¹¹⁾は正常家兎に鉤虫乳剤注射後貧血の起つた時期の肝静脈血々清を以て骨髓灌流試験を施行し、栄養静脈血に一過性の貧血、即ち注射後30分乃至1時間目に起る赤血球数減少を見た。上記内藤⁷⁾も同様実験を施行し栄養静脈血の一過性貧血を証明している。宮崎¹²⁾は鉤虫症患者血清を用いて骨髓灌流試験を試み、1乃至2時間目に最高となり、4-6時間目に恢復する一過性の貧血が栄養静脈血に起る、即ち余の成績と同様な結果を得ている。尙ほ、更に該血清を正常家兎の皮下に連続注射し、対照の健康人血清では赤血球数の動搖殆んどなく、又失血性貧血では却つて増加するに対し、著明なる赤血球の減少が起り、その際の骨髓組織像に、骨髓毛細血管の拡張充盈、更に強度のものでは血海状の組織像又は出血、血管周囲組織への漿液滲出と云う著明な鬱血像を観察し、Knochenmarkssperre によるものであり、これが貧血の成因であると云つている。余の鉤虫症患者血清による骨髓灌流試験に於ても前述諸家と同様に、一過性の貧血を栄養静脈血に認めた。

而して此の貧血は赤血球が骨髓に抑留されるに因ることは上述諸氏の他北山^{1,2,3)}、小宮²⁴⁾、山田⁹⁾、高橋-阿南¹⁰⁾等の間にも、意

見の一致を見、組織学的に実証された所である。勝沼²⁵⁾は骨髓血液像と末梢血液像との間に、所見の相異があることを報じ、造血 (Haematopoese) に対する刺激と、動員送出 (Ausschwemmung, Mobilisation) に対する統制との二様が合体して働く場合と、この二者に解離 (Dissoziation) が生じて居る場合とに分けて考えねばならぬと思うと述べている。

この考えは上述 Knochenmarkssperre の機転を考えるに参考となる。然し乍ら前述の如く Knochenmarkssperre の事実を述べたものはあつても、その発生機転に言及したものは未だ見当たらない。

又一方に於て、骨髓より赤血球が一時に放出されると見るべき事実も存する。

緒言中に述べた如く教室藤井^{19,20)}は幼少家兎の骨髓エキスを正常家兎の腹腔内に注入して注射後3乃至5時間に亘り、赤及び白血球数の著しい増加を認め、其の後何れも正常値に一旦復帰して後、3-4日後に再び血球数の増加を認めた。即ち骨髓エキスによる血球の二期性増加を観察したのである。而も、肝臓障害家兎に於ても、又別脾家兎に於ても正常家兎同様の斯る現象を認め得るものであると云つている。余は該エキスをを用いて骨髓灌流試験を行い、栄養静脈血に於ける一過性の著明な赤血球増加を見、骨髓エキスが直接骨髓に作用して、かゝる増血現象を惹起することを明確にした。小野¹³⁾は赤血球新生機能に関する実験的研究に於て赤血球融解液を注射する時は、第一次的、第二次的赤血球増多症を招来させるも、腎皮質、筋肉組織、淋巴腺の組織融解液では第一次的増多のみ起り、第二次的増多は起さないこと、又第一次的増多には白血球増多も伴い、第二次的増多には白血球は赤血球に無関係な経過をとることを認めている。而して、第二次的赤血球増多を以て、宮川²⁶⁾の直接反応、即ち組織及び臓器細胞成分は之を非経口的に生体内に注入する時は、夫れと同種の組織又は臓器細胞に作用すると云ふ学説を裏付ける事実なりとしているが、第一次的増多の成因には言及していない。大

野¹⁷⁾は骨髓エキスにより、同様二期性赤血球増多を見て、第一次的増多は血管運動神経の作用に依つて、血漿が一時的に組織に移行するものと推断しているが実験的に確証はしていない。

然し乍ら以上の諸氏は全身血液像に就いてのみ観察しているのであるが、余の骨髓滯流試験は他の器管、組織よりの影響を除外して、骨髓に対する直接の作用を具さに観察し得たと信ずる。此処に於て、上記実験成績より、骨髓エキス、及びメツランによる一過性赤血球増多は肝、脾に関係なく、直接骨髓が反応して、赤血球を一般血行中に放出する結果と考えざるを得ない。又上述の第一次的赤血球増多はこの骨髓よりの赤血球放出が原因であると考えらる。

教室大藤²⁷⁾の骨髓血管構造の研究に拠ると、長管状骨々髓静脈系は管腔頗る広濶で、主幹静脈竇、集合竇、静脈竇の三部よりなり、骨髓中広大な容積を占め、且つ静脈竇内には時に弁様隔壁が認められると言う。又骨髓動脈は静脈に比し内径極めて狭少($\frac{1}{4} \sim \frac{1}{6}$)で、且つ其の数並びに分枝も静脈系程発達せず僅少である。従つて竇内血流は極端に緩徐であつて、骨髓静脈系を一種の血液貯溜槽たらしめるものと考察している。又骨髓静脈竇は有壁にして、単層内被細胞によつてのみ実質と境されているに反し、動脈系は毛細管部を除き尋常の三層管壁を保有することを観察している。依之、動脈系は収縮拡張の機能を保有し静脈系は自らかゝる作用をなさないものと解される。従つて骨髓は、例えば溝或は川が一方より注込み、他方に出口を有する大きな貯水池とも考え得られる。而して教室塩月²⁸⁾は家兎大腿骨々髓を5%葡萄糖、又は1% Thiasin によつて滯流試験を行い、注射後10~15分に於て最高濃度となつて静脈側に出て来ることを見、骨髓内血流の状態を曲線として示すと共にその極めて緩徐なることを証明した。同様な方法によつて教室藤井^{19,20)}は骨髓エキス滯流後1時間にして、著しく骨髓内血流が促進されており、又鉤虫症患者血清滯

流後は、著明に遅延することを示した。余の実験に依るに、催赤血球増多物質(骨髓エキス、メツラン)が骨髓栄養血管を拡張せしめ同時に赤血球増多を来すことを述べた。此の時期に一致して骨髓内血流の促進された事実と、上述大藤²⁷⁾の骨髓血管構造より勘合すれば、骨髓エキス、及びメツランの注入により、骨髓動脈系が拡大して、静脈竇内に流入する血流旺盛となり、其処に充満渾濁されていた赤白血球が栄養静脈側に放出され、為に該静脈は受動的に拡張され、同時に其の中の血中赤血球並びに網赤血球が増加すると考えざるを得ない。同様考察により、鉤虫症患者血清は動脈系を放縮せしめて、静脈竇内に流入する血流を弱め血漿に比し比重の重い血球は益々竇内に停滞渾濁されて、栄養静脈中の赤血球を減少せしめ、尙少量ずつとは言え絶えず動脈側より静脈竇内に血球の流入を見るものなれば血球の鬱滞益々加わるに到るものと考えられるのである。教室副島^{29,30)}に依れば上述の赤血球増多並びに減少時には、白血球も亦赤血球に略々平行して増減すると言う。即ち余の斯る考察を一層有力化するものと言えよう。

結 論

余は鉤虫症患者血清、骨髓エキス及び骨髓製剤メツランを以て正常家兎大腿骨々髓に滯流試験を行い、次の結果を得た。

1. 鉤虫症患者血清は骨髓に直接作用して、動脈系を収縮せしめて、赤血球を静脈竇内に抑留(Knochenmarkssperre)せしめる。
2. 骨髓エキス、骨髓製剤メツランは骨髓に直接作用して、骨髓動脈系を拡張せしめて、骨髓静脈竇より赤血球を放出せしめて一過性の赤血球増多(Anschwemmung, Mobilisation)を起さしめる。
3. 以上より、骨髓赤血球の抑留又は放出の機転には、骨髓動脈系の放縮、拡張による作用が重大因子と考えられる。

拙筆に臨み御指導と御校閲を賜わりし恩師平木教授に深謝す。

引用文献(巻尾に一括掲載の予定)