

195.

615.361.36:611.53

肝製劑竝ニ生肝投與ノ血液像殊ニ 「エオジン嗜好」細胞ニ及ボス影響

(第 3 編)

生肝飼養ニヨリテ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ 發現セル海猿ニ就テノ 2, 3 ノ實驗

岡山醫科大學藥理學教室(主任奥島教授)

桑 原 玄

[昭和 17 年 6 月 1 日受稿]

緒 言

余ハ囊^{1), 2)} 正常竝ニ實驗的貧血海猿ニ肝製劑或ハ生肝ヲ投與セル場合ノ血液像ヲ檢シ, 「エオジン嗜好」細胞ノ消長ニ關シテハ何レノ場合モ生肝反覆投與ノ際ニノミ其ノ增多著明ナルコトヲ認メタリ。仍テ, 更ニ該增多ガ如何ナル機轉ニ因ルモノナルヤ, 從ツテ增多ノ著明ナラザリシ例ハ如何ナル理由ニ基キヤヲ追究セントセリ。然レドモ, 既報ノ如ク生肝飼養ニヨリテ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ觀ル迄ニハ少クトモ 1—2 週間ヲ要スルタメ, 動物ニ對シ種々所要ノ前處置ヲ施行シ置クコト困難ナル場合多カリシヲ以テ, 既ニ增多ノ發現セル海猿ニ就キ實驗ヲ行ヒ, 2, 3 ノ成績ヲ得, 以テ若干ノ考察ヲ試ミタリ。以下之ヲ記述セン。

實驗材料及ビ實驗方法ニ就テハ, 概ネ既報セル所ナルモ, 必要ナル事項ニ關シテハ便宜上各條下ニ附記スベシ。

尙ホ以下記載ノ藥物量ハ總テ海猿體重 100 g ニ就テノ量ナリ。

實驗成績

1. Eosinopoetin ニ就テ

那須³⁾ ハ海猿ニ人工太陽燈ヲ照射シテ「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現セル際, 其ノ血清ヲ他ノ正常海猿及ビ頸髓切斷海猿ニ注射スレバ, 注射後 10—30 分ニシテ「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現ヲ觀ルニ拘ラズ, 頸髓切斷海猿ニ照射ヲナスモ該細胞增多ヲ觀ズ, 且其ノ血清ハ之ヲ他ノ海猿ニ注射スルモ該細胞增多ヲ發現セシムル作用ナキコトヲ證シ, 之等ノ事實ハ太陽燈照射ノ際, 中樞神經支配ノ下ニ「エオジン嗜好」細胞ノ增多ヲ促進スル物質生ジ, 之ガ骨髓ヲ刺戟シテ該細胞ノ增多ヲ起スモノト解セリ。小宮⁴⁾ ハコノ物質ヲ Eosinopoetin ト命名セリ。而シテ之ニ相當スル事實ハ「チフスワクチン」注射等ニヨル中性嗜好細胞增多ニ就テモ認メラレ, 武藤⁵⁾ ハ此物質ヲ Neutrophilin ト命名セリ。尙ホ他ノ血球ニ就テモ之ニ相當スル催血球增多物質證明サレ, 小宮ハ之等ヲ統一シテ夫々次ノ如ク命名センコトヲ提唱セリ。即チ Neutropoetin, Eosinopoetin, Basopoetin, Monopoetin 及ビ Lymphopoetin ト言ヒ, 之等

ヲ總括シテ Leukopoetin ト稱シ、更ニ之ニ Erythropoetin 及ビ Thrombopoetin ヲ加ヘタルモノヲ Haemopoetin ト總稱スベシト言ヘリ。石原⁶⁾ノ證明セル Eosinotaktische Substanz モ亦 Eosinopoetin ト同様ノモノナラン。尙ホ之等物質ノ性狀ニ就キテハ未ダ不明ノ點多シ。

余ハ上記諸家ノ報告ニ鑑ミ、生肝食飼養ニヨリ

テ「エオジン嗜好」細胞ノ著明ニ増加セル海猿ヨリ、心臓穿刺ニヨリテ採血、遠心沈澱シテ血清ヲ分離シ、之ヲ他ノ正常海猿ニ對シ、0.1 cc (對體重 100 g) 靜脈内注射セルニ、注射後「エオジン嗜好」細胞數ハ甚ダ輕度ニ増加セルカ、或ハ注射前ト殆ド大差ナキカノ成績ヲ得タリ。1 例ヲ示セバ第 1 表ノ如シ。

第 1 表 正常海猿ニ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起セル海猿ノ血清ヲ注射セル場合ノ血液像

血清ヲトレル 24 號海猿ノ「エオジン嗜好」細胞ノ百分比 38.0% 絶對數 7182

血清 0.1/100 g 靜脈内注射

B 鹽基嗜好性白血球

Pl 「フラスマ」細胞

E 「エオジン嗜好性」白血球

M 「ミエロチーテン」

N 中性嗜好性白血球

J 「メタミエロチーテン」

L 淋巴球

St 桿狀核細胞

Mon 「モノチーテン」

S 分核細胞

検査日ノ項 2600 ハ皇紀

海 猿 番 號	檢 査 日	體 重 (g)	白 血 球 數	白 血 球 百 分 比									「エ オ ジ ン 嗜 好」 細胞 絶 對 數	備 考
				B	E	N				L	Mon	Pl		
	M	J	St			S								
	2600													
	6/Ⅸ 注射前	370	5400	—	0.5	—	—	—	41.0	52.5	6.0	—	27	
	8/Ⅸ 注射前	356	5600	0.5	0.5	—	—	—	43.0	50.0	6.0	—	28	
	血 清 注 射 施 行													
63	注射後 10 m		6500	—	—	—	—	—	47.0	50.5	2.5	—	0	
	20 m		4900	—	—	—	—	—	41.5	59.5	1.0	—	0	
	30 m		5000	—	0.5	—	—	—	54.0	43.0	2.5	—	25	
	1 h		8600	0.5	1.0	—	—	—	71.5	23.5	3.5	—	68	
	3 h		8300	—	—	—	—	—	75.5	17.0	7.5	—	0	

第 1 表ニ就キテ述ベンニ、血清ヲ採レル海猿 (第 24 號) ハ生肝食飼養 12 週間、採血直前「エオジン嗜好」細胞百分比 38.0%、絶對數 7182 ヲ示セリ。該血清ヲ注射セシ海猿 (第 63 號) ノ血液像ヲ白血球數及ヒ其ノ百分比ニ就キ、注射前 2 日及ビ直前並ニ注射後 10 分、20 分、30 分、1 時間及ビ 3 時間ニ於テ検査セルニ、表示ノ如ク「エオジン嗜好」細胞ハ注射前百分比 0.5% (絶對數 27, 28) ニシテ、注射後 30 分及ビ 1 時間ニ於テ夫々 0.5 (絶對數 25) 及ビ 1.0% (絶對數 86) ヲ示セルノミ。即チ本例ニ觀ルモ「エオジン嗜好」細胞ノ増加甚ダ輕度ナリ。

據之、生肝食飼養ノ場合ニ於ケル如ク、徐々ニ發現シ來レル「エオジン嗜好」細胞增多ニ於テハ Eosinopoetin ノ產生モ亦輕度ナルモノノ如シ。

2. 「アトロピン」トノ關係

「アトロピン」投與ノ「エオジン嗜好」細胞數ニ對スル影響ニ就キテハ、先人ノ業績ニ徴スルニ本藥物ハ多クノ場合該細胞ヲ減少セシムルモノノ如シ。余モ亦、正常海猿數例ニ 0.5 mg ノ硫酸「アトロピン」ヲ皮下注射セルニ 2—3 時間後何レモ著明ナル「エオジン嗜好」細胞及ビ淋巴球ノ百分比並ニ絶對數減少ヲ認メタリ。

仍テ、余ハ生肝飼養ニヨリテ「エオジン嗜好」細胞

胞增多ヲ起セル海猿ニ就キ、「硫酸アトロビン」ノ前記量(0.5% 溶液 0.1 cc)ヲ皮下注射シ、白血球數及ビ其ノ百分比ヲ檢セルニ、其ノ成績ハ第2表

ニ例示ノ如ク、注射後 10 分ニシテ既ニ瞳孔散大セルモ「エオジン嗜好」細胞ハ未ダ著シキ減少ヲ示サズ、注射後 2—3 時間ニシテ著明ニ減少セリ。

第 2 表 生肝ニヨリテ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起セル海猿ニ「アトロビン」ヲ注射セル場合ノ血液像

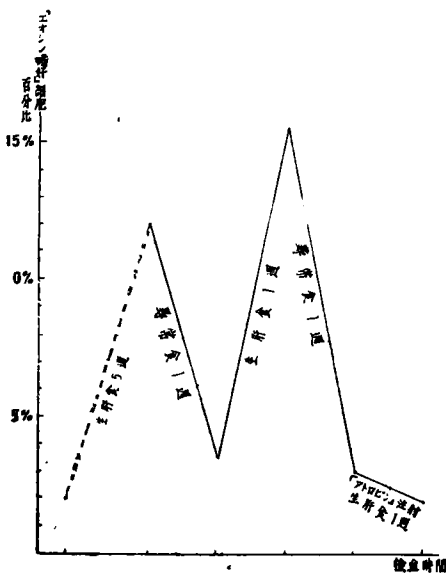
0.5%「硫酸アトロビン」0.1 cc/100 g 皮下注射(1 回)

海 猿 番 號	檢 査 時 日	體 重 (g)	白 血 球 數	白 血 球 百 分 比											「エ オ ジ ン 嗜 好」 細胞 絕對 好數	備 考	
				B	E				N				L	Mon			Pl
					M	J	St	S	M	J	St	S					
	2600																
23/Ⅱ	注射直前 午前11時	510	13100	—	—	—	0.5	11.5	—	—	—	34.0	52.5	1.5	—	1572	瞳孔正常
	「アトロビン」注射																
52	注 射 後 10 m		11900	0.5	—	—	0.5	11.5	—	—	—	25.0	61.0	1.5	—	1428	瞳孔散大 對光反應鈍
	20 m		10500	—	—	—	—	10.5	—	—	—	29.5	59.5	0.5	—	1103	瞳孔散大 對光反應無シ
	30 m		13700	—	—	—	—	10.5	—	—	—	32.5	56.5	0.5	—	1439	同 上
	1 h		10500	—	—	—	—	9.5	—	—	0.5	51.5	37.5	1.0	—	998	同 上
	2 h		17900	—	—	—	—	3.0	—	—	—	73.0	23.5	0.5	—	537	同 上
	3 h		15900	—	—	—	—	5.0	—	—	—	73.5	20.0	1.5	—	795	瞳孔散大 對光反應鈍
24/Ⅱ	24 h		12000	0.5	—	—	—	9.0	—	—	—	25.0	65.0	0.5	—	1080	瞳孔正常

次ニ、余ハ原因不明(外觀上異常ナク、糞便中蟲卵陰性)ナルモ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多(百分比 10.0—12.0%)ヲ呈シ居レル海猿ニ對

シ、前記量ノ「硫酸アトロビン」ヲ毎朝飼料投與前ニ皮下注射スルコト7日ノ翌朝、檢血ニヨリテ「エオジン嗜好」細胞增多ノ殆ド舊値ニ復セルコトヲ確メタリ。

第 1 圖 生肝投與ト「エオジン嗜好」細胞ノ消長



更ニ一方、第 1 圖ニ例示ノ如ク、生肝食飼養ニヨリテ著明ニ增多セル「エオジン嗜好」細胞(百分比 12.0%)ガ尋常食 7 日ニシテ著シク減少シ(3.5%), 再生肝食 7 日ニシテ前回同様以上ニ增多(15.5%)ヲ招來セル海猿ニ對シテ、尋常食ヲ 7 日間與ヘテ再び該細胞ヲ減少セシメ(3.0%), 次デ毎朝飼料投與前ニ「硫酸アトロビン」ノ前記量ヲ皮下注射シツツ、生肝食ヲ與フルコト 7 日ノ翌朝檢血セルニ、「エオジン嗜好」細胞增多ヲ認メ得ザリキ(2.0%)。

以上ノ成績ニ據レバ、生肝食飼養ニヨリテ惹起セラルル「エオジン嗜好」細胞增多ハ「アトロビン」ノ注射ニヨリテ抑制サルヲ觀ル。

然レドモ、此際「アトロビン」注射ニヨリテ海猿ハ著シク食慾減退シ、充分ナル飼料ヲ攝ラズ、時

ニ然ラザルコトアルモ、消化管ノ運動、吸收其ノ他ノ狀態障礙サルベキ故、斯カル成績ヲ以テ直チニ「アトロピン」ノ副交感神經末端麻痺作用ガ生肝ニヨル「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現ヲ一次的ニ抑制セルモノト斷ズルハ早計ナルヤモ知レズ。

3. 肝臓及ヒ骨髓ノ組織標本ニ就テ

余ハ長期（19—24 週）ニ互リ生牛肝ヲ投與セルコトニヨリテ著明ナル「エオン嗜好」細胞增多（該白血球百分比 15.0—35.5%）ヲ發現シ居レル海猿ヲ剖檢シ、其ノ肝臓ノ肉眼的ニモ灰黄白色ノ調アルヲ見、之ヨリ型ノ如ク「ホルマリン」固定、「パラフィン」包埋、「ヘマトキシリン・エオジン」重染色ニヨル組織標本ヲ作成シ、別ニ「ズダン III」染色ヲモ試ミ、之ヲ檢鏡シテ其ノ著明ナル中心性脂肪化ヲ呈セルヲ認メタリ（寫眞 I 参照）。

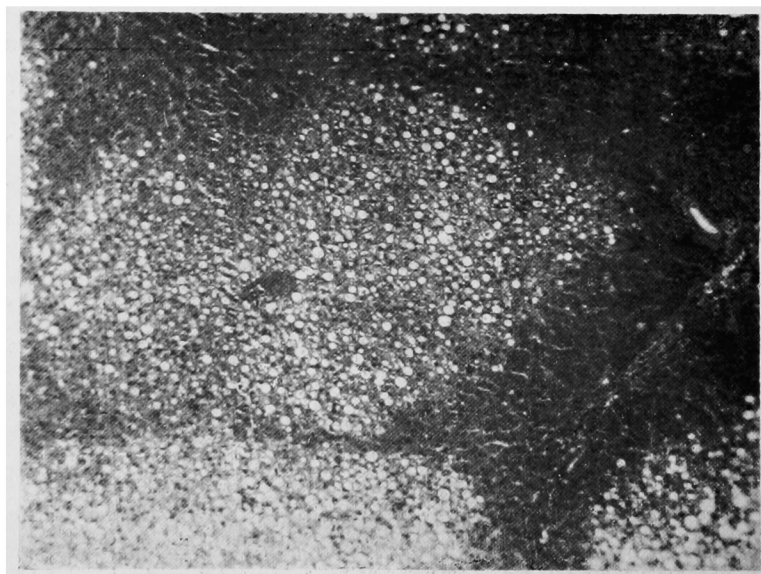
又後述ノ、上記ト同様長期ニ互リ生肝ヲ投與セルモ「エオジン嗜好」細胞增多ノ著明ナラザリシ海

猿ニ於テモ其ノ肝臓ニ同様ノ病變ヲ證明セリ。

一方肝製劑「ナルビン」ヲ 6—8 週ニ互リ反覆注射セルモ「エオジン嗜好」細胞增多ノ著明ナラザリシ海猿（「エオジン嗜好」細胞百分比 3.0—4.0%）ノ肝臓ニ就キ、剖檢ノ上、前記ト同様標本ヲ作成シ鏡檢セルモ、之等ニハ殆ド何等ノ著變無キコトヲモ認メタリ（寫眞 II 参照）。

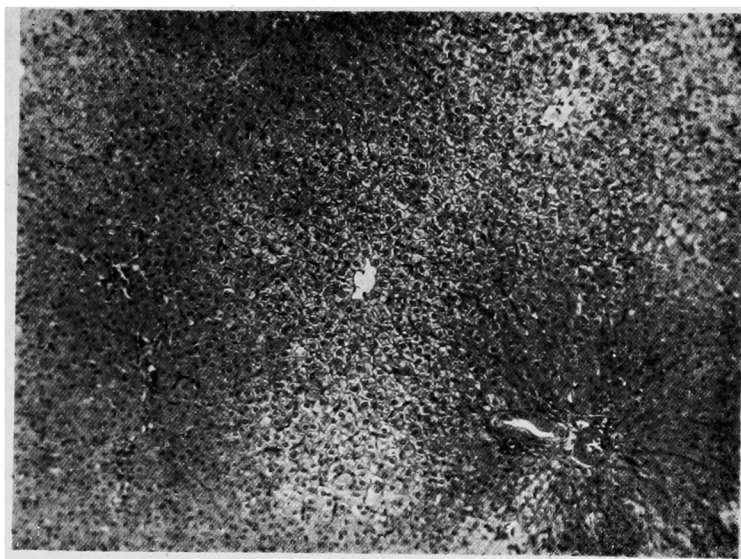
次ニ大腿骨々髓ニ就キ同様標本ヲ作り、之ヲ鏡檢セルニ、生肝飼養ニヨリ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ發現セル海猿ノ骨髓ニ於テハ「エオジン嗜好」骨髓細胞、「エオジン嗜好」白血球等、「エオジン嗜好」細胞ノ正常骨髓ニ比シ甚ダ増加セルヲ認ムルモ、肝製劑「ナルビン」ヲ反覆注射セルモ「エオジン嗜好」細胞ノ增多著明ナラザリシ海猿ノ骨髓ニ於テハ該細胞ノ著明ナル増加無クシテ輕度ノ充血アルニ過ギザラ認メタリ（寫眞 III 及ビ IV 参照）。

I



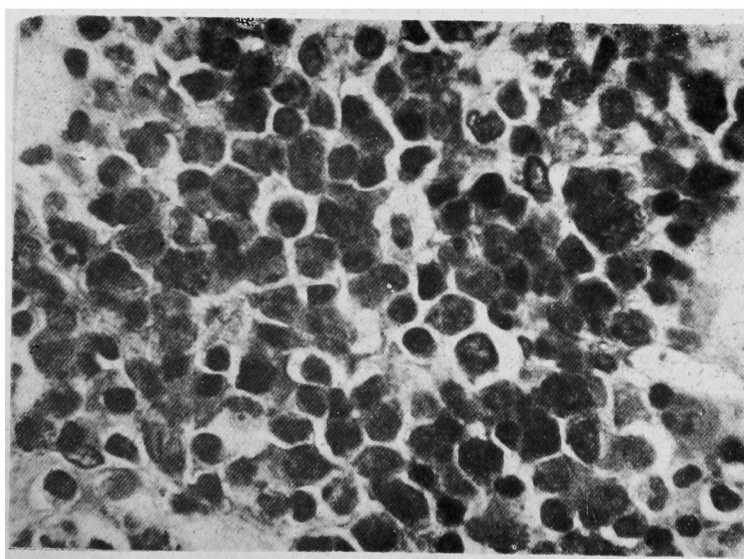
I 第 25 號海猿（生肝飼養 24 週、剖檢前「エオジン嗜好」細胞百分比 35.5%）ノ肝臓。
「ヘマトキシリン・エオジン」重染色、弱擴大。

II



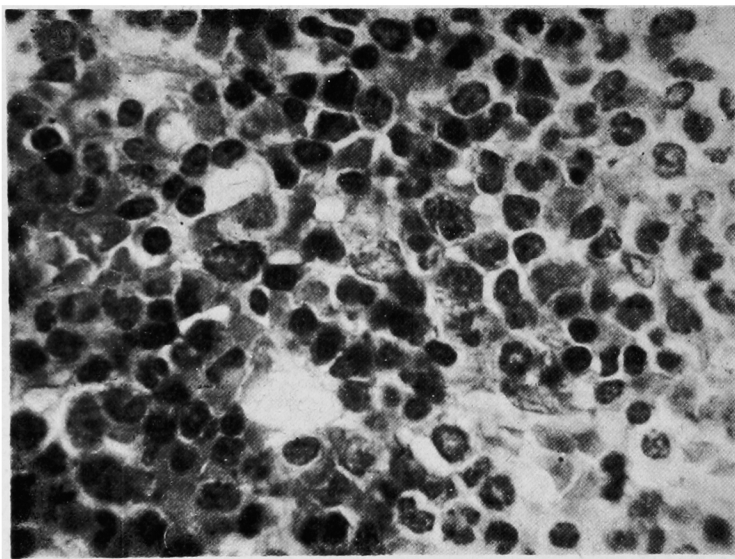
II 第7號海猿(「ナルピン」0.2 cc/100 g 隔日皮下注射8週, 剖檢前「エオジン嗜好」細胞百分比3.0%)ノ肝臓.
「ヘマトキシリン・エオジン」重染色, 弱擴大.

III



III 第25號海猿ノ大腿骨々髓.
「ヘマトキシリン・エオジン」重染色, 強擴大.

IV



IV 第7號海猿ノ大腿骨々髓。
「ヘマトキシリン・エオジン」重染色，強擴大。

4. 生肝飼養海猿＝肝製劑ヲ注射セル場合 ノ「エオジン嗜好」細胞數ノ變動

上記ノ如ク生肝ノ長期ニ亘ル投與ニヨリテ海猿
＝脂肪肝ヲ生ゼシメ得ルモ，斯カル病變肝臟ヲ有
スル海猿ノ全部ガ著明ナル「エオジン嗜好」細胞増
多ヲ呈スルニ非ズシテ，其ノ内ノ或ルモノハ該細胞
增多必ズシモ著明ナラザルコト竝ニ肝製劑「ナ
ルビン」ハ之ヲ正常若クハ貧血海猿ニ反覆注射ス
ルモ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ發現セシ
メズ，又肝臟ニ認ムベキ病變ヲ惹起セザルモ，臨
牀上反覆適用セル場合ニ於テ時ニ該細胞ノ著明ナル
增多ヲ觀ルコトアルヲ想起シ，斯カル病變肝臟
ヲ有スル海猿ニ肝製劑「ナルビン」ヲ注射セバ或ハ
著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ呈スルコト
アルニ非ラザルカト考ヘ，下記ノ如キ實驗ヲ試ミ
タリ。

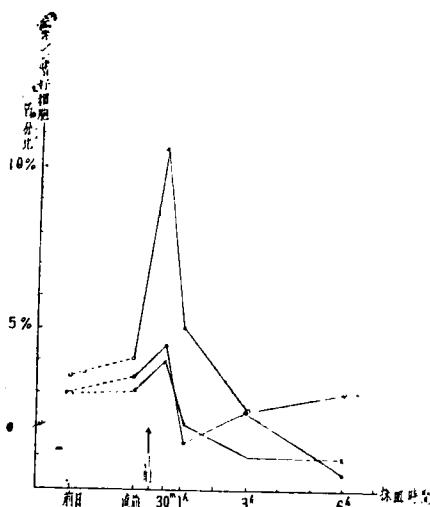
即チ，長期(19—20週)ニ亘リ生肝ヲ投與セル
モ「エオジン嗜好」細胞增多ノ著明ナラザリシ海猿

(該細胞百分比3.5—5.0%)ニ對シ，肝製劑「ナルビ
ン」0.2ccノ皮下注射ヲ行ヒテ短時間後ニ於ケル
血液像(白血球數及ビ百分比)ノ變化ヲ觀察セル
ニ，正常海猿若クハ肝製劑注射反覆施行ノ海猿ニ
注射セル場合ニ比シ著明ナル「エオジン嗜好」細胞
增多ヲ認メタリ。

(第2圖，次頁參照)

第2圖ハ其ノ1例ニシテ，生肝食飼養20週ニ
及ベル海猿，尋常食飼養ノ海猿及ビ尋常食ニテ飼
養シ「ナルビン」0.2cc宛隔日6週間皮下注射施行
ノ海猿ニ就キ，夫々「ナルビン」0.2ccノ皮下注射
ヲナシ，其ノ血液像ヲ觀タルニ，「エオジン嗜好」
細胞百分比注射前夫々4.0，3.5及ビ3.0%ニシテ
大差ナカリシモノ，注射後30分ニシテ該細胞百分
比ハ夫々10.5，4.5及ビ4.0%トナリ顯著ナル差異
ヲ呈スルニ至ルヲ認ム。尙ホ該細胞絕對數ニ就テ
モ同様明カナル差異ヲ觀タリ。

第2圖 肝製劑注射ニヨリ「エオジン嗜好」細胞增多ノ比較
「ナルピン」0.2 cc/100 g 皮下注射



- 生肝食ニヨリ 20 週飼養セル海猿ノ場合
- 尋常食ニヨリ飼養セル海猿ノ場合
- ×— 尋常食ニヨリ飼養シ「ナルピン」隔日6週皮下注射セル海猿ノ場合

總括竝ニ考按

本實驗ノ成績ヲ總括スレバ次ノ如シ。

1. 長期生牛肝ヲ以テ飼養シ「エオジン嗜好」細胞著明ニ增多セル海猿ヨリ得タル血清ヲ他ノ海猿ニ注射スルニ、僅ニ輕度ノ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起スカ、又ハ無作用ナリ。

2. 生肝飼養ニヨリ惹起セラルベキ、又ハセラレタル「エオジン嗜好」細胞增多ハ「アトロピン」ニヨリ防止又ハ消失セシメラル。

3. 生肝飼養ヲ行ヘル海猿ニテハ著シキ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起スト否トニ拘ラズ、肝臟ヲ檢スルニ、肉眼的ニ灰黄白色ノ調ヲ見、顯微鏡ニ中心性脂肪化ノ像ヲ認ム。之ニ反シ肝製劑ヲ反覆注射スルモ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起サザル海猿ノ肝ニ於テハ以上ノ如キ變化ヲ認メズ。

4. 大腿骨々髓ヲ組織學的ニ檢スルニ、生肝飼養ニヨリ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起セル動物ニ於テハ「エオジン嗜好」骨髓細胞、「エオジン嗜好」

白血球ノ増加セルヲ認ムルモ、肝製劑ヲ反覆注射セル動物ニ於テハカカル變化ナク、唯輕度ノ充血ヲ見ルノミ。

5. 生肝飼養ヲ行フモ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起サザリシ例ニ肝製劑ヲ1回注射スル時ハ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起ス。

以上ノ事實ヨリ考察スルニ、生肝ヲ經口投與スルトキハ、上記ノ如キ肝臟ノ病變ヲ招來スル物質ト、「エオジン嗜好」細胞增多ヲ惹起スル物質トヲ生ジ、前者ハ毎常生ズルモ後者ハ時ニ生ゼザルコトアルガ如シ。肝製劑ノ注射ハ正常又ハ人工的貧血動物ニテハ「エオジン嗜好」細胞增多ニ關シテ殆ド無効ナルモ、上記ノ如キ病變ヲ起セル肝臟ヲ通ジテハ該細胞增多ヲ生ズルモノナラン。又該物質ノ作用ハ副交感神經ノ機能ト一定ノ關係ヲ有スルモノト推定セラル。

之ヲ要スルニ肝臟ヲ害スル物質ト「エオジン嗜好」細胞增多ヲ惹起スル物質トノ異同ハ不明ナルモ、「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現ニ關シテハ肝機能如何ガ重大ナル役割ヲ有スルコト想像ニ難カラザルナリ。

仍テ余ハ、余ノ茲ニ得タル成績及ビ第1及ビ第2編ニ述ベタル成績竝ニ之ニ關スル先人諸家ノ業績ヲ參照シ、「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現機轉ニ關シキカ考按ヲ試ミントス。

扱、一般ニ非經口ニ投與サレタル異種蛋白ノ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ招來シ得ルコトハ既ニ第1編緒言ニ述ベタル所ニシテ、又異種蛋白ノ腸管ヨリ血中移行ノ事實ニ就テハ經口免疫若クハ過敏症ニ關聯シ既ニ諸家ノ認ムル所ナレバ、生牛肝飼養ニヨル海猿ノ「エオジン嗜好」細胞增多ニ就キテモ、經口投與サレタル生牛肝中ニハ數多ノ物質含有サルベキモ、就中海猿ニトリテ異種ナル蛋白ニツキ最モ注目スベキニハアラザルカ。

而シテ、Nekudow 及ビ Nekudowa²⁾ ハ海猿ニ對シ經口ニ卵白其ノ他ノ異種蛋白ヲ用ヒテノ實驗ニ於テ、其ノ經口投與ヲ數日ニ互リ重ヌルト

キハ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ觀、而モ夫レガ後ニ發來スル過敏症「ショック」ノ場合ニ於ケル增多ニ比シ著シキコトヲ認メタリ。

然ラバ何故ニ異種蛋白ヲ頻回ニ互リ經口投與スルトキ「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現スルヤニ就キテハ氏等ノ説ク所無キモ、余ハコノ點ニ關シ肝臓ノ機能ガ重大ナル關係ヲ有スルニ非ザルカト考フルモノナリ。即チ余ハ上記ノ如ク、長期ニ互リ生肝飼養ヲナシテ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ發現セル海獺ノ肝臓ニ高度ノ中心性脂肪化ヲ認メタルナリ。而シテ生肝飼養ニヨリテ肝臓ニ斯カル變化ヲ認メタルモノ獨リ余ノミナラズ、Blatherwick⁸⁾、Beeston⁹⁾等モ亦白鼠ニ於テ脂肪肝ノ發生ヲ證セリ。從ツテ肝臓ハ斯カル著明ナル變化ヲ惹起セバ勿論、尙ホ之ニ至ラザル途中ニ於テモ必ズヤ其ノ機能ニ重大ナル障礙ヲ生ズベキハ疑ヲ入レザル所ニシテ、斯カル脂肪肝ノ發生ニ對シテ生肝中ノ如何ナル物質ガ最重要ナル原因ヲナスカハ猶ホ未ダ分明ナラザルモ、而モ尙ホ生肝中ノ異種蛋白ガ肝機能ニ對シ無害タリ得ザルハ考ヘ得ル所ニシテ、之ニ對シ有力ナル根據ヲ考フルモノハ荒木¹⁰⁾ノ綿羊血清注射ニヨル海獺過敏症ノ實驗ニシテ、氏ハ肝臓ノ機能ヲ其ノ「ペプトン」灌流液ノ殘餘窒素量ニヨリテ檢シ、感作後肝機能が次第ニ衰ヘ、其ノ最モ甚ダシキ時ガ最モ過敏症ヲ起シ易キ時期ナルコトヲ證シ、以テ過敏症ノ潜伏期ヲ説明セントセルナリ。

・ 氏ノ實驗ハ非經口ノニ單ニ1回ノミ投與サレタル異種蛋白ガ如何ニ肝機能ヲ障礙スルカラ證シタルモノナレドモ、經口ノニ頻回投與サレ血中ニ移行セル異種蛋白ノ場合ニ於テモ、同様或ハ夫レ以上ニ肝機能ノ障礙サルベキハ想像シ得ル所ナリ。

若シ肝機能が「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現ニ對シシカク重大ナル役割ヲ演ズルモノトセバ、正常又ハ實驗ノ貧血海獺ニ對シテノ注射ニヨリ唯輕度ニノミシテ著シクハ「エオジン嗜好」細胞增多

ヲ惹起セシメ得ザリシ肝製劑モ、其ノ中ニ含有サルル如何ナル物質ノ作用スルカハ暫ク措キ、肝機能ノ障礙セラレアルベシト認メラルル生肝飼養海獺ニ注射セバ著明ニ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ發現セシムルコトアリ得ベキナリ。余ノ實驗第3編第4項ハ即チ之ヲ證シ得タルモノト信ズ。尙ホ又「サルヴアルサン黃疸」ニヨル貧血患者ニ肝製劑「ナルビン」ヲ使用シテ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ觀タル岩田、岡部ノ症例(第1編緒言參照)モ肝機能ノ意義ヲ物語ルモノト考ヘラル。

然ラバ何ノ故ニ頻回反覆注射若クハ經口投與サレタル肝製劑ガ著明ナル「エオジン嗜好」細胞增多ヲ惹起セザリシヤ、或ハ惹起スルニ充分ナル程ニ肝機能ヲ障礙セザリシヤ、之ニ就キテハ夫等肝製劑ト經口投與サレタル生牛肝トノ間ニ肝機能ヲ害スベキ物質ノ量及ビ種類ニ差異アリト觀ルベキカ、或ハ他ニ尙ホ理由ノ存スルカ、今俄ニ斷ジ難キモ、上記セル如ク肝製劑ヲ比較ノ長期ニ互リ頻回注射ヲ反覆セル海獺ノ肝臓組織標本ニ著變ヲ認ムル能ハザリシハ、コノ問題ノ解決ニ對シ一面ノ示唆ヲ與フルモノト解セラル。

從ツテ、「エオジン嗜好」細胞增多發現ニ關シテハ、一般異種蛋白ニセヨ、或ハ生肝又ハ肝製劑ニセヨ、之等物質ノ「エオジン嗜好」細胞產生母地タル骨髓ニ對シテノ作用云々ヲ考フル前ニ、其ノ間ニ肝機能ノ役割ノ存スルヲ思ヒ、之等物質ガ肝臓ニ對シテ如何ナル關係ニアルヤヲ考フル必要アル如ク思惟セラル。

更ニ「エオジン嗜好」細胞ヲ増加セシムル物質(詳シクハ、Eosinopoetinヲ生ゼシムベキ物質、以下之ニ準ズ)ト赤血球、血色素量ヲ増加セシムル物質トノ異同ニ就テハ、「エオジン嗜好」細胞ノ増減ト赤血球、血色素量ノ夫レトガ必ズシモ常ニ平行セズ、網狀赤血球トモ一定ノ關係ヲ見出シ得ザルヲ以テ、兩物質ガ必ズシモ同一トハ限ラザル如シ。而シテ、若シ網狀赤血球ノ増減ヲ以テ骨髓(造血)機能ノ昂進又ハ減退ヲ推シ得ルモノトセ

ベ、屢次上述セル如ク網狀赤血球ノ増加ニモ拘ラズ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ認メラザルコトアリ、又其ノ減少ニモ拘ラズ該細胞增多ノ著明ナルコトアリテ、「エオジン嗜好」細胞ノ増減必ズシモ常ニ骨髓機能ノ消長ヲ物語ルモノニ非ラザルベク、從ツテ「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現ニ對シテハ、後述ノ如ク骨髓機能ノ著シキ減退無キコト勿論必要ナルベキモ、單ニ之ノミナラズ更ニ他ノ重要ナル要約ノ存スベキハ又想像ニ難カラザル所ナリ。

尙ホ又、生肝並ニ肝製劑ノ反覆投與ニヨリテ血色素量、赤血球ノ初期ハ増加スルモ續イテノ投與ニヨリ後却ツテ減少スルガ如キ傾向アルハ、是等物質ノ投與ニヨリ骨髓ガ刺激サレ、初メハ其ノ造血機能ノ昂進ヲ來スモ後ニハ刺激ノ過大ナルタメ却ツテ該機能ノ減退ヲ招來スルモノナルベク、之等物質ノ藥效果モ亦適量ヲ必要トスルコト一般藥物ト同轍ナルヲ思ハシム。

抑モ、「エオジン嗜好」細胞ノ機能ニ關シテハ、今日猶ホ未ダ甚ダ不明ナルモ、先人諸家ノ説ク所ニ從ヘバ、生體ニ齎ラサレタル異種蛋白若クハ或種病的產生物ヲ解毒スルニアリト稱セラル。若シ果シテ然ラバ、余ハ下ノ如ク假說セント欲スルモノナリ。

即チ、血中ニ齎ラサレタル異種蛋白(或ハ廣ク異種物質トモ稱スベキカ)若クハ或種病的產生物ハ其ノ毒力ノ或ル程度ニ達スル迄ハ肝臟等ニ於テ之ヲ解毒シ得ルモ、一定限度ヲ超ユルトキハ解毒不完全トナリ、異常物質ガ血中ニ送ラレ、コノモノハ骨髓ヲ刺激シテ「エオジン嗜好」細胞ノ生成ヲ促シ、骨髓ノ反應能力正常ナルトキハ此處ニ始メテ該細胞ノ增多ヲ發現セシムルモノニシテ、若シ毒力ノ過大ナルカ、或ハ又他ノ原因ニヨリテ骨髓造血機能若クハ反應能力減退セルトキハ必ズシモ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ發現シ得ルトハ限ラザルベク、又若シ何等カ肝機能ニ障礙アルトキハ從ヒテ「エオジン嗜好」細胞增多ノ發現モ亦ヨリ容易

ナルベシト考フルモノナリ。

而シテコノ間、中樞或ハ末梢神經性及ビ内分泌性ノ調節アルベキハ論ヲ待タザル所ニシテ、骨髓ヲ刺激シテ「エオジン嗜好」細胞ノ增多ヲ促ス物質(所謂 Eosinopoetin)發生ニ至ル過程ニ於テハ、中樞ト稱セラルル間腦ヲ介シテノ調節モ存スベク、又該 Poetin ノ刺激ニヨリ骨髓中ニ生成増加セル「エオジン嗜好」細胞ノ血中移行ニ關シテハ、第1編緒言ニ記述セル Krasso ノ所説ノ如ク、交感神經ノ抑制的、副交感神經ノ催進的ナル調節モ想像シ得ル所ニシテ、生肝ニヨル「エオジン嗜好」細胞增多ニ關シテモ、該增多ガ生肝中ニ含有サル一定物質ニヨリ副交感神經末端ガ刺激サレ、以テ「エオジン嗜好」細胞ノ骨髓ヨリ血中ヘノ移行ヲ催進スルコトモアリ得ベク、黑須¹⁾ハ「肝エキス」中ニ副交感神經ノ末端ヲ刺激スル物質ノ存在ヲ證シ、又余ノ實驗(本編第2項)セル如ク、生肝ニヨル「エオジン嗜好」細胞增多ガ「アトロピン」注射後一過性ニ消褪シ、或ハ生肝投與ニヨル該增多ノ發現ガ「アトロピン」ノ注射ニヨリ抑制セラルヲ觀バ、該現象ガ直チニ「アトロピン」ノ副交感神經末端麻痺作用ニ一次的原因セリトハ斷ジ難キモ、而モ尙ホ、生肝ニヨル「エオジン嗜好」細胞增多モ亦副交感神經末端トノ間ニ何等カ密接ナル關係ヲ有シ得ベキハ首肯セラルル所ナリ。然レドモ之等ニ關シテハ更ニ詳細ノ實驗ヲ待ツベク、尙ホ又生肝ニ因ル「エオジン嗜好」細胞增多ノ内分泌學の考察ニ關シテハ該方面ノ知見未ダ淺クシテ更ニ一層詳細廣汎ナル實驗ヲ必要トスベシ。

結 論

1. 生牛肝若クハ肝製劑ヲ正常或ハ實驗的貧血海狗ニ反覆經口の又ハ皮下ニ投與スルトキハ、赤血球及ビ血色素量ハ、強弱遲速ノ差コソアレ、殆ド毎常、初メ増加スルモ、更ニ引續キテノ投與ニヨリ、増加ノ儘ニ留マラズシテ、寧ロ却ツテ次第ニ減少スルノ傾向ヲ示ス。

2. 正常或ハ實驗的貧血海狼ニ生牛肝ヲ經口的ニ反覆投與スルトキハ、多數例ニ於テ2乃至數週ニシテ著明ナル血中「エオジン嗜好」細胞增多發現ス。

3. 生肝飼養ヲ施セル海狼ニ於テハ「エオジン嗜好」細胞增多ノ有無ニ拘ラズ、其ノ肝臓ニ於テ中心性脂肪化ヲ認ム。生肝飼養ニヨリ「エオジン嗜好」細胞增多ヲ起サザル海狼ニ肝製劑ヲ注射ス

ル時ハ同細胞增多ヲ起ス。之ニ據レバ該增多ノ發現ニハ肝機能ノ一定ノ障礙ガ重大ナル關係ヲ有スルガ如シ。

4. 海狼ニ於ケル該「エオジン嗜好」細胞增多ハ「アトロビン」ニヨリ著明ニ抑制セラルルコトヨリ、該現象ハ副交感神經ノ機能トモ密接ナル關係アルモノト察セラル。

引 用 書 目

1) 桑原, 岡醫雜, 第53年, 第10號, 2121頁, 昭和16年. 2) 桑原, 岡醫雜, 第54年, 第4號, 629頁, 昭和17年. 3) 那須, 熊本醫學會雜誌, 第13卷, 第8號, 1419頁, 昭和12年. 4) 小宮, 日本消化機病學會雜誌, 第37卷, 第7號, 443頁, 昭和13年. 5) 武藤及比高橋, 京城醫學專門學校紀要, 第5卷, 第7號, 275頁, 昭和10年. 6) 石原, 朝鮮醫學會雜誌, 第27卷, 第12號, 1699頁, 昭和12年., 第29卷, 第2號, 222

頁., 第3號, 292頁., 第4號, 507頁, 昭和14年. 7) Nekudow u. Nekudowa, Virchows Arch., 280, S. 374, 1931. 8) Blatherwick, J, Biol. Chem. Vol. 97, xxxiii, 1932., Vol. 100, xviii, 1933., Vol. 103, 93, 1933. 9) Beeston, Biochem. J., Vol, 30, S. 121, 1936. 10) 荒木, 社會醫學雜誌, 第537號, 651頁, 昭和6年. 11) 黒須, 第14回日本藥理學會記事, 99, 昭和15年.

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Medizinischen Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).*

Über den Einfluss der Verabreichung des Leberpräparates und der Rohleber auf das Blutbild, besonders auf die eosinophilen Leukozyten.

(III. Mitteilung.)

Einige Experimente beim Meerschweinchen, dessen Eosinophilie
durch Rohleberfütterung hervorgerufen ist.

Von

Gen Kuwahara.

Eingegangen am 1. Juni 1942.

Zufolge dieser Mitteilung wurde der Mechanismus der Entstehung der durch Leberzufuhr hervorgerufenen Eosinophilie untersucht.

Die Resultate lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

1) Nach Injektion des Serums von Meerschweinchen, deren hochgradige Eosinophilie durch langdauernde Rohrindleberfütterung hervorgerufen war, zeigte das gesunde Meerschweinchen nur geringfügige oder keine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten.

2) Nach Atropininjektion verschwand die durch Rohleberfütterung hervorgerufene Eosinophilie vorübergehend und die Vermehrung der eosinophilen Leukozyten, welche durch Rohleberfütterung sonst hervorzurufen ist, wurde durch Atropinverabreichung gehemmt.

3) Beim andauernd mit Rohleber gefütterten Meerschweinchen wurde, unabhängig vom Vorhandensein der Eosinophilie, histologisch eine zentrale Verfettung der Leber beobachtet, während die Leber des Meerschweinchens, das trotz wiederholter Injektionen des Leberpräparates keine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten zeigte, fast normal blieb.

4) Beim Knochenmark der Femur des Meerschweinchens, das mit Rohleber gefüttert wurde und hochgradige Eosinophilie zeigte, wurde histologisch die Vermehrung der eosinophilen Myelo- und Leukozyten beobachtet, während beim Knochenmark des Tieres, welches trotz wiederholter Injektionen des Leberpräparates keine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten zeigte, nur leichtgradige Hyperämie nachgewiesen wurde.

5) Auch beim Meerschweinchen, das lange mit Rohleber gefüttert wurde und doch keine Eosinophilie zeigte, beobachtete der Verfasser, dass das Tier nach einmaliger subkutaner Injektion des Leberpräparates deutliche Vermehrung der eosinophilen Leukozyten zeigte.

Aus oben erwähnten Tatsachen schloss der Verf., dass die Funktionsstörung der Leber des Meerschweinchens bei Entstehung der Eosinophilie eine grosse Rolle spielt und zu dieser Vermehrung der eosinophilen Leukozyten das parasymphatische Nervensystem auch in enger Beziehung steht. (Autoreferat)