

脾機能亢進症に関する実験的研究

第 2 編

脾静脈及び胃冠状静脈結紮による実験的脾性貧血に就いて

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

副 手 露 野 嘉 彦

〔昭和 38 年 5 月 28 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	第 4 節 臓器鉄量
第 2 章 実験材料並びに実験方法	第 5 節 Sideroblast
第 3 章 実験成績	第 6 節 実験的貧血家兎に於ける毒性因子の検 索
第 1 節 末梢血液像	第 4 章 総括並びに考按
第 2 節 骨髓像	第 5 章 結 語
第 3 節 血清鉄及び血清銅量	

第 1 章 緒 言

第 1 編に於いて私は腹部交感神経脾臓枝切断により、脾の神経支配に変調をおこさしめ、脾を病的状態に陥らしめた際に、末梢血液有形成分の減少、骨髓赤芽球系細胞の成熟障害を認め、これらは主として神経切断によつて生じた脾毒性因子による鉄代謝障害に起因することを述べた。

脾臓は正常な状態に於いても何らかの骨髓造血機能抑制物質を生産しているかどうか、又 Dameshek 等の主張によれば Hypersplenism とは血液有形成分の減少、骨髓の過形成像、脾腫の他に剔脾が有効な結果をもたらすものとしており、又脾腫があれば二次的に末梢血液中の諸成分の減少を招来するとしているが、この 2 つの意味に於いて私は Bock u Frenzel の実験に注目した。

脾静脈を単独に、又脾静脈と胃冠状静脈を同時に結紮し、うつ血による実験的脾腫を惹起せしめた際の血液有形成分の変化に就いては Bock u Frenzel を始めとし Krumbhaar, Muss r a. Peet, Romanenco, Jombres, Nielsen, 相賀, 吉岡, 三輪, 奥田, 野村, 星野, 小野田, 小宮, 平岡, 友田等多数の研究報告がなされている。Bock u Frenzel の報告によれば脾静脈及び胃冠状静脈結紮により、赤血球数、白血球数及び、栓球数は次第に減少し、この減少は術後

5 週目に極値に達し、以後次第に回復するが貧血は相当長期間に亘つて持続すると述べている。そして彼は結論として脾臓は正常な状態に於いても骨髓造血機能抑制因子を生産しているとし、普通は肝臓でその効力が減弱せしめられているが、血管結紮によりこの骨髓抑制物質が大循環系に入るため、これが直接骨髓に働き貧血が発現すると考えた。そして同じ意味に於いて脾静脈を下空静脈に吻合しても同様の結果が認められるとした。

しかし本実験の追試者は大体近似した実験成績は認めているが、必ずしも上述の見解には賛同しておらず、ここにもうつ血脾の持続時間の問題、血球破壊の亢進、血球の抑留等複雑多様な因子の存在が考えられる。友田等も本実験に於ける貧血を一応脾に生じた毒性因子によるものであろうと推定はしているが、彼の行なつた腹部交感神経脾臓枝切断によつて生ずる脾臓毒とは生物学的にその作用は異なるものと考えた。

私は先に腹部交感神経脾臓枝切断によつて生ずる脾臓毒が鉄代謝に影響を与えることを確認した。そこで本編に於いても脾静脈及び胃冠状静脈結紮によつて起る貧血と鉄代謝との関係を追求し、神経切断による貧血との比較検討を試みた。

第2章 実験材料並びに実験方法

第1節 実験動物

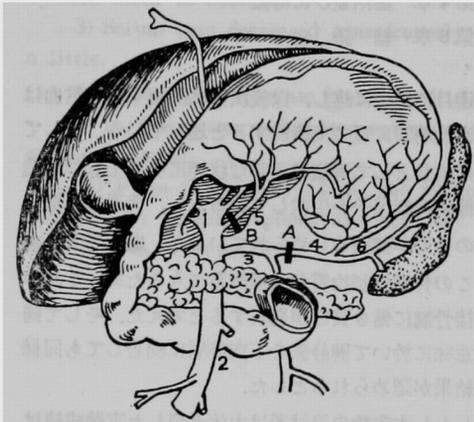
前編と同様の健康な成熟白色雄性家兎を使用した。

第2節 脾静脈及び胃冠状静脈結紮法

Bock u. Frenzel の方法に従い行なつた。即ち当日絶食させた家兎を背位固定し、劔状突起下より正中切開を加えて開腹、胃及び肝臓を上方に、腸管を側方に圧排し、門脈及びこれに注ぐ諸静脈を露出する。局所の解剖学的位置は大体第1図に示す如くで、脾静脈及び胃冠状静脈をA及びBの位置で結紮する。血管結紮により脾臓が著明なうつ血状態になり腫大するのを確認した後腹腔を閉鎖した。

本手術は無菌的操作のもとに極力出血を避けつつ行なつたことは勿論である。

図 1



A及びB 結紮箇所

- 1 Vena portae
- 2 Vena mesenterica superior
- 3 Vena mesenterica inferior
- 4 Vena lienalis
- 5 Vena coronaria ventriculi
- 6 Vena gastroepiploica sinistra

(Bock u. Frenzel による)

第3節 対照実験

前編と同様単純開腹家兎及び健康無処置家兎を使用した。

第3章 実験成績

第1節 末梢血液像

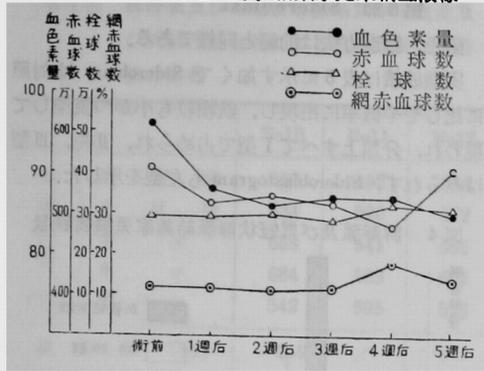
測定方法は前編と同様である。成績は表1に示す

第1表 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兎末梢血液像

		No 1	No 2	No 3	No 4	No 5	No 6
血色素量 (%)	術前	88	105	90	102	101	89
	1週前	90	100	70	98	86	85
	2 "	85	82	85	90	80	95
	3 "	78	94	75	95	85	97
	4 "	80	94				
	5 "		85				
赤血球数 (万)	術前	475	593	490	603	622	560
	1週後	506	508	473	531	535	561
	2 "	472	529	468	580	534	552
	3 "	462	497	476	534	515	621
	4 "	455	514				
	5 "		557				
	減少率	-4	-17	-4	-12	-17	-2
白血球数 (千)	術前	4.7	5.9	7.9	12.3	8.1	9.0
	1週後	6.9	6.1	8.2	4.9	11.7	6.6
	2 "	5.3	5.7	7.0	6.8	13.3	21.0
	3 "	9.5	6.7	5.4	4.0	11.6	9.8
	4 "	4.4	5.1				
	5 "		5.3				
栓球数 (万)	術前	28.7	37.0	16.3	27.4	36.5	30.4
	1週後	35.0	32.4	22.1	25.5	32.0	28.7
	2 "	33.8	44.5	18.1	26.1	38.2	24.7
	3 "	31.6	34.9	24.5	20.9	34.2	27.6
	4 "	35.6	31.0				
	5 "		30.8				
網赤血球数 (%)	術後	17	9	15	7	17	5
	1週後	15	17	9	14	7	8
	2 "	11	15	11	8	19	4
	3 "	18	18	7	4	14	10
	4 "	13	23				
	5 "		14				

如くで血色素量、赤血球数は術後軽度ながらも減少の傾向を示し、大体術後2週間目頃に最低値に達し以後次第に回復する。各々の最大減少率は血色素量は-5%乃至-22%, 平均-14%であり、赤血球数は-2%乃至-17%, 平均-9%で減少率は比較的低下であつたが殆んど全例に於いて減少が認められた。これに反し対照例では一般にむしろ増加の傾向がみられた。栓球数は6例中4例に軽度減少が認められたが、白血球数、及び網赤血球数には一定の傾向はみられなかつた。

図2 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兔末梢血液像



第2節 骨髓像

表2に示す如く赤芽球系細胞の百分率は全例とも対照に比しかなり増加しており、その増加率は+18.8%乃至+37.6%平均+30.6%で内容に於いては塩基性、多染性赤芽球の増加が目された。顆粒球系は相対的に減少しているが、その百分率に於いては特異的な変化は認められなかつた。

第2表 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兔骨髓像

	対照	血管結紮群					
		平均	No 3	No 4	No 5	平均	
赤血球系細胞	Ur. Ebl.	0.1	0.4	0	0	0.1	
	Mak.	B.	2.3	8.2	5.8	3.6	5.9
		P.	4.7	6.2	6.6	8.4	7.1
		O.	0.1	0	0.2	0	0.1
	Norm.	B.	1.5	5.2	2.0	5.6	4.3
		P.	23.3	22.6	30.0	20.4	24.3
		O.	1.8	4.2	1.2	2.4	2.6
	Mitose %	0.2	0	0	0	0	
		34.0	46.8	45.8	40.4	44.4	
	白血球系細胞	Mbl.	1.5	3.2	0.4	1.2	1.6
N.		Pro.	3.7	5.4	3.0	3.2	3.9
		M.	5.5	4.0	11.2	7.4	7.5
		Mt.	11.9	10.2	9.6	5.2	8.3
		St.	10.4	6.6	4.8	10.6	7.3
Seg.		7.7	8.2	13.2	14.8	12.1	
Eo.		0.1	0	0.2	0	0.1	
Ba.		0.5	0.2	0	0.2	0.1	
Mo.		0.7	0.4	0.4	0.2	0.3	
L.		kl.	23.5	15.8	19.8	14.2	14.8
		gr.		1.2	0	2.4	
其他		0.1	0	0.6	0.2	0.3	
Mitose		0	0	0	0	0	

第3節 血清鉄及び血清銅量

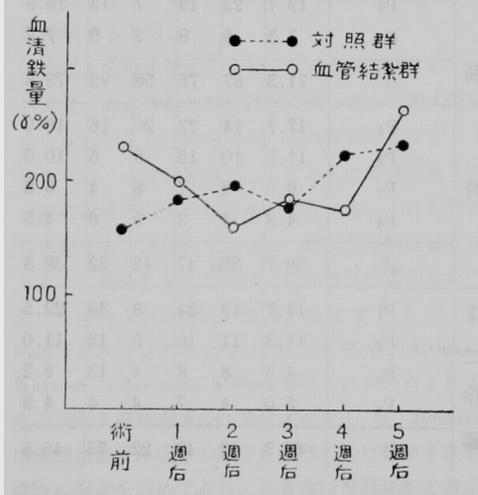
測定法は前編と同様である。

血清鉄量の変動は表3に示す如くで、全例とも術後著明な減少の傾向を示し、大体術後3週間目頃に最大減少率-43.5%乃至-70.0%、平均-53.5%と最低値に達し、以後急速に回復するのが認められた。なおこの血清鉄値の増減は赤血球数の増減と大体同じ時期に現われ、赤血球数があまり著明な変化を示さない例に於いても可成り高度の減少が認められた。血清銅量は術後増加せるもの1例、最初増加し後に減少せるもの4例、最初減少し、後に増加せるもの

第3表 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兔血清鉄及び銅量

		No 1	No 2	No 3	No 4	No 5	No 6
血清鉄量 (γ%)	術前	202	326	216	190	306	144
	1週後	200	336	64	123	322	154
	2週後	216	240	72	108	240	92
	3週後	78	174	388	214	126	118
	4週後	164	192				
	5週後		264				
最高減少率 (%)		-61	-43	-70	-43	-59	-45
血清銅量 (γ%)	術前	117	91	127	68	39	78
	1週後	107	133	130	197	66	11.1
	2週後	127	85	130	108	149	124
	3週後	62	65	47	107	123	62
	4週後	76	80				
	5週後		95				

図3 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兔血清鉄量



1例で、大体血清鉄量の増減と逆比の関係を示すようである。

第4節 臓器鉄量

測定法は前編と同様である。

各臓器 Non-hemin 鉄量は表4に示す如くで、平均値では肝は+13.1%、脾は+40.0%と著明な増量が認められた。なおこの増量は各分割全般に亘つてみられたが特に第I及び第II分割に於いて著明であった。骨髓、腎臓、12指腸に於いては特に顕著な貯蔵鉄量の変化はみられなかつた。

又術後3週間目の脾は血管結紮当初のうつ血は既に消褪しており、被膜の肥厚による軽度の腫脹が認

第4表 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兎臓器鉄量

		対照群		血管結紮群				平均
		平均	No 3	No 4	No 5	No 6		
肝	重量 (g)		75	82	41	68		
	P ₁	31.3	35	64	48	46	48.2	
	P ₂	31.3	20	38	17	29	26.0	
	P ₃	17.3	16	9	5	18	12.0	
	P ₄	4.3	10	9	7	10	9.0	
	計	84.3	81	120	77	103	95.2	
脾	重量		1.2	2.2	1.9	3.0		
	P ₁	62.7	92	86	70	75	80.7	
	P ₂	52.0	63	102	59	79	75.7	
	P ₃	23.7	71	43	10	33	39.3	
	P ₄	8.0	8	5	12	16	10.3	
	計	146.3	234	236	151	203	206.0	
骨	P ₁	23.3	24	38	35	39	34.0	
	P ₂	30.7	12	10	13	32	16.7	
	P ₃	13.7	23	19	7	13	15.5	
	P ₄	3.3	8	9	3	9	7.2	
		計	71.3	67	76	58	93	73.5
腎	P ₁	17.7	14	22	20	16	18.0	
	P ₂	11.7	10	15	9	6	10.0	
	P ₃	6.0	8	7	8	4	6.8	
	P ₄	4.3	4	3	5	6	4.5	
		計	39.7	36	47	42	32	39.3
十二指腸	P ₁	13.7	19	24	9	38	22.5	
	P ₂	11.3	11	10	5	18	11.0	
	P ₃	4.3	8	8	4	13	8.2	
	P ₄	5.0	4	7	4	4	4.8	
		計	34.3	42	49	22	73	46.5

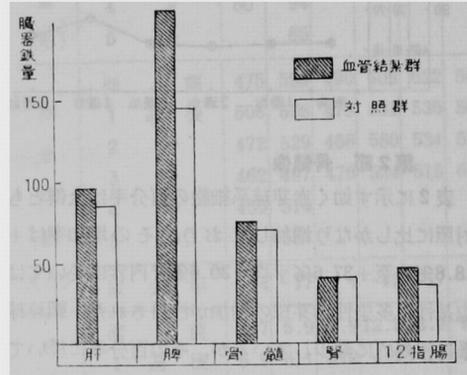
められるに過ぎなかつた。

第5節 Sideroblast

染色、観察方法は前編と同様である。

実験成績は表5に示す如くで Sideroblast は対照に比しやや低率に出現し、鉄顆粒も小かつ淡染して現われ、分類上すべてI型で占められ、II型、III型はみられず、Sideroblastogram も左型を示した。

図4 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兎臓器鉄量



第5表 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兎 Sideroblast

	Sideroblast (%)			
	I 型	II 型	III 型	計
対照群(平均)	8.7	0.3	0	9.0
血管結紮群	No	9	0	9
	No	12	0	12
	No	5	0	5
	No	8	0	8

第6節 実験的貧血家兎に於ける毒性因子の検索

以上脾静脈及び胃冠状静脈結紮により所謂 Hypersplenism といわれる状態を実験的につくることに成功した。次に私は前編と同様本貧血家兎にも亦催貧血作用を有する因子が存在するや否やを検索するため、その脾抽出液及び血清を健康家兎に注射し末梢血液像及び血清鉄の変動を観察した。

実験方法は前編で述べたと同様である。

実験成績は表6に示す如くで、血清注射群に於いて軽度の血清鉄値の減少を認めた例もあるが赤血球数には特に変化なく、又脾抽出液注射群は赤血球数、血清鉄量ともむしろ増加の傾がみられ対照に比し特

第6表 脾静脈及び胃冠状静脈結紮家兎血清及び脾抽出液注射による赤血球及び血清鉄の変動

		No10	No11	No12
赤血球数 (万)	注射前	550	495	546
	2日後	534	520	572
	4 "	558	541	566
	8 "	584	533	602
	12 "	542	595	578
減少率 (%)		-2.9	/	/
血清鉄量 (%)	注射前	210	174	320
	2日後			
	4 "	254	145	314
	8 "			
	12 "	278	190	288
減少率 (%)		/	-16.7	-10.0

		No13	No14	No15
赤血球数 (万)	注射前	510	555	613
	2日後	498	572	593
	4 "	544	574	620
	6 "	580	548	642
	8 "	532	563	626
減少率 (%)		-2.3	-1.2	-3.2
血清鉄量 (%)	注射前	160	248	191
	2日後			
	4 "			
	6 "	261	227	258
	8 "			
減少率 (%)		/	-8.4	/

に有意な相違は認められなかつた。即ち脾静脈及び胃冠状静脈結紮による貧血家兎の血清及び脾抽出液にはこの方法では催貧血性因子の存在を認めることは出来なかつた。

第4章 総括並びに考按

正常の脾臓の剔出を行なつた際一時的に血液有形成分の増加を来すことは衆知のことであり、又所謂 Hypersplenism と称せられる疾患に剔脾が有効であることは既に我々がしばしば経験する所である。そしてこれらの点より脾は骨髓造血を抑制する何らかの Hormon 様物質を生産しており、何らかの機転

により脾機能に変調を来すと脾臓は腫大し、同時にこの Hormon 物質の過剰分泌が一層骨髓細胞の成熟を抑制し二次的に末梢血液成分の減少を招来するであろうことは容易に想像される。

前編で述べた如く脾臓はその神経支配その他の因子により正常状態に於いても或程度の骨髓造血抑制物質を生産しており、この物質は通常肝臓にて破壊されるか又はその効力を減弱せしめられているという考え、及び上述の脾腫がおこると二次的に骨髓造血抑制物質の分泌が増加するという考えのもとに私は Bock u. Frenzel の実験に注目した。即ち脾静脈及び胃冠状静脈を結紮することにより脾静脈血を肝臓を経ずして大循環系に送り直接骨髓に作用せしめた際に生ずる血液像の変化及びその原因の追求を試みた。

Bock u. Frenzel を始め本実験の際におこる末梢血液像及び骨髓像の変化、脾臓及び骨髓の病理組織学的変化を追求した学者は多数みられる。即ち Krumbhaar は脾静脈結紮により、血色素量、赤血球数の著明な減少を認めているが、その成因に就いては肝臓内に一定量の脾静脈血が流入しないためか、骨髓造血に作用する脾性 Hormon に起因するものか決定困難であると報告している。Romanenco も血管結紮2週目頃には白血球数を除き血色素量、赤血球数の減少を認めており、相賀は脾静脈結紮により血色素量赤血球数の減少と同時に栓球数も減ると報告している。而して Bock u. Frenzel は1938年、脾静脈及び胃冠状静脈を同時に結紮し、術後3週間目を頂点として赤血球数35%、白血球数、栓球数50%の減少をみており、この貧血は10乃至30週の長期間持続すると報じた。

抑私も実験成績に示す如く末梢血液像に於いて血色素量、赤血球数及び栓球数の減少という先人諸家と大体近似した成績を得た。白血球数は減少とするもの、一定の傾向なしとするもの等諸説あるが、一般に家兎の白血球数はその変動が著しく私も特に有意な変化は認めなかつた。網赤血球数は減少するという報告もあるが私は一定の傾向は認めなかつた。その他赤血球抵抗が減弱とするもの、赤血球寿命が短縮とするものもあり、Altman, Watman, u Salomon, Nielsen 等はこれらの点より本症の成因を血球破壊の亢進に求めている。Jombres は末梢血液有形成分の減少と骨髓に於ける赤芽球系細胞の増加を認めており、本貧血は骨髓細胞の遊出

障碍によるものであり、厳密な意味での骨髓造血機能抑制とは考えられないとしている。又教室森谷も同様の成績、特に骨髓赤芽球成熟細胞の増加をみており、同時に骨髓の呼吸解糖値を測定した結果、骨髓酸素消費能の増加を認め、本貧血の成因を骨髓内赤血球の抑留及び遊出障碍に求めている。小宮も本実験を追試し、骨髓赤芽球は術後一時減少するが2乃至3週目頃より増加し、1カ月頃より再び減少して旧値にもどるとしている。私も手術後3週間に於ける骨髓像で赤芽球の増加を認めたが、その内容に於いて成熟型細胞の増加もあるが、むしろ幼若型の顕著な増加が目された。

前編に於いて私は腹部交感神経脾臓枝切断によつて起る貧血の成因に鉄代謝が重要な役割を占めていることを報告したが、本編に於いても血管結紮によつて起る貧血と鉄代謝との関係を追求した所、実験成績に示す如き血清鉄値の著明な減少があるにも拘わらず、臓器貯蔵鉄量は正常又は軽度ながらも増加という興味ある成績を得た。

脾臓と鉄代謝との関係に就いては先に述べた教室小林、宮井、岡田の他、Asher 以来 Schmidt, Vannotti, Heilmyer, 中尾等多数の研究報告があり、脾臓は肝臓、骨髓等の網内系の一環として所謂 metabolic iron pool を形成し、鉄貯蔵特に溶血に際して生ずる遊離鉄を貯蔵し、必要に応じて骨髓に之を供給するとしている。Lawrence は Hypersplenism の際には脾に著明な鉄沈着が起るが、これは高度の溶血によるものであろうと述べている。しかしながら本症に於ける鉄代謝の異常を先に述べた末梢血液像、及び骨髓像と併せ考えるに、血管結紮による貧血の成因は脾臓より分泌される Hormon 様物質が直接骨髓に作用し血球の抑留乃至遊出障碍を来す他、鉄代謝の面にも働らき、貯蔵鉄の網内系への抑留を来すため血清鉄は減少し、この血清鉄不足は必然的に骨髓赤芽球分化過程に於いて血色素合成障碍を起すため塩基性、多染性赤芽球が増加すると考えれば容易に理解される。

即ち血清鉄不足による赤血球造血抑制とも云える訳である。

その他脾の病理組織の面よりの検討として Bock u. Frenzel はうつ血及び鉄の貪喰像をみたと報告しているが、小宮は血管結紮当初は著明な静脈洞のうつ血拡大が認められるが、術後10日目頃には既にこのうつ血は減退し、円形核細胞の浸潤、赤血球貪喰細胞が出現し、リンパ濾胞の縮小傾向が認められ

るとした。野村も血管結紮直後は脾は腫大し、静脈洞の拡大、赤血球充満、髓索の狭小化、リンパ濾胞の圧迫萎縮を来すが、これらの像は短期間で消褪し、その後は脾臓は正常に近くなり、組織学的にも髓索の肥厚、網状織細胞の肥大増殖、被膜脾材の線維組織の増殖を認めるようになると述べている。小野田も被膜の肥厚、脾髄の線維化をみるが、血管結紮による機械的脾腫の長期間持続は困難で、うつ血が脾性貧血の一因子ではあろうがこれのみでは説明出来ないと Thompson の脾腫の機械的うつ血説に批判を加えている。私の実験に於いても術後3週間の脾臓は被膜の肥厚、表面の白色膜様物質等により軽度の腫脹を残すのみで、血管結紮時の著明なうつ血は既に消褪しており、慢性うつ血への移行は認められなかつた。

次に私は血管結紮による貧血家兎に催貧血性因子の存在を検索するため、前編と同様健康家兎に貧血家兎の血清及び脾抽出液の注射を行なつたが実験成績に示す如く、腹部交感神経脾臓枝切断の場合と異なり、赤血球数血清鉄量の減少はみられず、催貧血性因子の存在は認められなかつた。友田も本実験を追試した結果、血管結紮により実験的に所謂脾性貧血を起すことは出来るが、この際に生ずる催貧血性因子は腹部交感神経脾臓枝切断による脾臓毒及び彼の提唱する脾性中毒性の脾臓毒とは生物学的にその作用が異なるものと考えた。しかしながらこの血管結紮による貧血の発生、作用機序にはうつ血脾の持続時間、副枝の発生、肝臓での解毒等の問題もあり、本貧血因子も鉄代謝の障碍をおこすことより、必ずしも生物学的作用が異なるとは断言出来ないように思う。

以上総括すれば脾静脈及び胃冠状静脈結紮により生ずる貧血の成因も単一なものではなく、血管結紮当初はうつ血の影響、脾臓Hormon の直接骨髓への作用等より、血球破壊の亢進及び血球の骨髓内抑留乃至遊出障碍も考えられるが、脾臓のうつ血は短時間で消褪するものであり、その後も貧血は持続することを先に述べた骨髓像所見及び鉄代謝の異常と併せ考えるに、本貧血の成因には血管結紮による脾毒性因子の鉄代謝に及ぼす影響が重要な一因を占めるものと考ええる。

第5章 結 語

1) 脾静脈及び胃冠状静脈結紮により家兎末梢血に於いて一過性の赤血球数、血色素量、及び粒球数

の軽度減少を認めた。

2) 同家兎骨髓像に於いて、赤芽球系細胞の増加とその成熟抑制像を認めた。

3) 同家兎血清鉄量は著明な減少が認められた。これに反し貯蔵鉄量は正常或いは軽度増量の傾向を示した。

4) 同家兎 Sideroblast は軽度減少が認められた。

5) 同家兎の血清及び脾抽出液中には催貧血作用

を有する毒性因子は発見出来なかつた。

6) 以上より脾静脈及び胃冠状静脈結紮による貧血の成因に鉄代謝障害が重要な一因を占めるものと考えらる。

欄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に深甚なる謝意を表する。

(本論文要旨は第22血液学会に於いて発表した)

Experimental Studies on Hypersplenism

Part 2 Experimental Splenic Anemia by Ligating Splenic Veins and Coronary Veins of the Stomach.

By

Yoshihiko TSUYUNO

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

After ligating splenic and coronary veins of the Stomach in normal rabbits, the author studied the blood and bone marrow pictures and iron metabolism, and obtained the following results.

1) In the peripheral blood picture a transient little decrease in the erythrocyte count, hemoglobin content and platelet count could be observed.

2) In the bone marrow picture an increase and inhibition of maturation in the erythroid system could be observed.

3) Serum iron decreased conspicuously. However, the depot iron increased a little.

4) In the bone marrow picture a decrease of Sideroblast could be observed.

5) In the serum and spleen extracts, the existence of anemia producing toxic factor could be recognized.

6) From these observation, the author concluded that the principal cause of this anemia produced by the abdominal sympathectomy of splenic branches lay in the inhibition of maturation of the erythroblast as result of the inhibitory action of the toxic factor on the mobilization of depot iron.