

癌 毒 素 の 骨 髓 に 及 ぼ す 影 響

第 1 編

骨髓灌流試験による癌毒素の作用に関する実験的研究

岡山大学医学部津田外科教室（主任：津田誠次教授）

専攻生 塩 見 太 郎

〔昭和33年2月17日受稿〕

内 容 目 次

- I. まえがき
- II. 実験材料及び実験方法
- III. 実験成績
 - 1. 胃癌組織浸出液の骨髓灌流
 - 1) 1回灌流の場合

- 2) 連続灌流の場合
- 2. 胃癌患者血清の骨髓灌流
- 3. 貧血家兎血清の骨髓灌流
- IV. 総括と考按
- V. むすび

I. まえがき

悪性腫瘍の発生に伴う血液像の変化、なかでも癌患者に現われる主徴候の一つである貧血に関しては、古くから多数の学者によつて研究されてきた。然しその成因については甚だ複雑且つ多岐に亘つていて諸説相次ぎ幾多の変遷を経て今日に至り尚確論を得ない。

即ち、腫瘍毒素によるといふ Dieballa u. Entz, 腫瘍組織の破壊による潰瘍形成、出血或いは感染等を重視する Eisen, Hirschfeld, これを否定する Kabierske, その他新陳代謝の測定によつて説明しようとした Müller, Lewin, Braunstein 等或いは又、抗貧血因子の欠乏に帰因せしめようとした者、又は栄養障害によるといふ者、これを否定する Leyden, Bartsch 等々でまことに枚挙に遑がない様である。

なかでも Petry, Bergell 等は癌組織の化学的構成から特有の毒素を求めるようにし、Arneth は赤血球毒素により貧血が起るといい、Bara, Kelling, Richartz 等は癌患者血清中に、Griffith, Feltz, Ewald 等は患者尿中に癌貧血性物質を認めた。又小沢内科教室では胃癌患者の胃液中に癌貧血性物質を証明した。その他前田は癌腫から産出される一種の「チトリシン」によつて貧血を来すといい、小倉、高村等は夫々癌組織毒を認めこれによるとした。

先に当津田外科教室の原は癌組織毒の化学的性質を追求して癌組織浸出液中には動物に赤血球減少、白血球増加並びに減少或いは発熱等を惹起する夫々の因子の存在を立証し、癌患者に現われる諸徴候の発生原因解明の緒をひらいた。続いて山田は癌組織浸出液による癌性貧血は網内系の関与なく起り得ること及び骨髓機能にある影響を与えることを認めた。

斯様に癌組織毒の癌貧血作用については疑いのない事実であるが、如何なる機序により発生するかといふ点については未だ判然しない事柄が多い。

一方諸種貧血に際し生成された癌貧血性物質が直接骨髓に作用して、栄養静脈血液像に影響を与えることは、数多諸賢の業績によつて既に明らかである。山田(正)、高橋一阿南、小森、宮崎等は鉤虫症患者血清及び鉤虫々体組織毒による貧血発生の場合に、上野は墨汁注射による貧血の際に、金は鉛貧血の発生時に夫々癌貧血性物質が直接骨髓に作用し、骨髓内赤血球抑留 (Denecke の所謂 Knochenmarks-sperre) を起すことを認めている。しかし乍ら癌毒素の骨髓灌流試験による追求は私の寡聞かこれを知らない。

儲て血球を新生し送出する特異な機能をもつ臓器である骨髓に、癌毒素が直接どのように作用するかといふ点を究明することは、癌性貧血の発生機転の解明に重要な役割を演ずるものと信ずる。

一体骨髓の最も重要な機能である血球生成が実質

で行われることは異論はないが、これと密接な関係をもつものは骨髄の血管構造である。血管主幹系統に関しては、Robin, Neuman 等により静脈竇が造血現象上注目されて以来、岩男、橋本(美)等によつて次第にその全貌が明らかにされて来た。更に細部血管について多くの学者により研究され静脈竇並びに動脈性毛細管の構造及び両者の連絡方法についても次々と明らかにされた。Neumann, Askanazy, Bargman, 富塚、橋本等は動脈性毛細管は漏斗状に静脈竇に移行すると述べ、静脈竇は内被細胞により閉塞された管腔であることも Neumann, 岩男, Peabody, 橋本, 本多等の大多数の学者が認めてゐる。

而して本学平木教授、大藤助教授等によつて骨髄血管構造は一段と明確にされ更に諸種物質の骨髄灌流時の血液像の変化が明らかにされた。

即ち骨髄栄養静脈血々液像の変化の主要な原因是、骨髄血管構造の特異性—動脈性血管は極めて狭く末梢は毛細管となり静脈竇に連絡する。一方静脈性血管は容積甚だ広闊であることから、静脈系に於ける血流は非常に緩漫で実質との間に充分な代謝及び血球の進入が行われる—この特異性によつて骨髄動脈系の拡張、収縮次で血流の変化によつて静脈竇灌流血球の急激な放出、或いは沈滯の結果、栄養静脈血の変化が惹起される。

斯様な状態が続いたならば、二次的に骨髄機能に影響を与えることは当然考えられることである。

以上述べた幾多諸賢の業績を基として、全く新しい観点より、癌組織毒の直接骨髄に及ぼす影響を追求すべく次の如き実験を行つた。

II. 実験材料及び方法

実験材料は津田外科教室に於て手術により切除した胃癌組織を可及的速かに無菌的に磨碎し、当教室原の方法に従い生理的食塩水で10%に薄め冷室に約12時間放置し、更に遠心分離後に上澄を用いる。

試験動物は体重 2 kg 前後の成熟家兎を用いた。

実験方法は、斯様に作製した胃癌組織浸出液を1回 0.4 cc 栄養動脈に 1/6 針を以て注意深く、極めて徐々に注射した。即ち井上等の方法に倣い家兎を仰臥位に固定し鼠蹊部を剪毛、消毒し大腿中央部から鼠蹊韌帯の上方に及ぶ切開を加えて、股動脈及び靜脈を露出する。これから分岐し互に平行に走る栄養動脈を求める、常に下方に位置する栄養動脈に注射する。

以後必要に応じ栄養靜脈を穿刺して、流出する血液を検し、股動脈血即ち流入する血液を対照とした。

III. 実験成績

1. 胃癌組織浸出液の骨髄灌流

1) 1回注射の場合

a) 赤血球数及び血色素量(第1表、第1図)
結果：栄養静脈血及び股動脈血共に著明な動搖は認められない。即ち赤血球数は栄養静脈では、No. 12—30万、No. 13—28万、No. 15—20万；(3.3~6.3%)にすぎず、股動脈では、No. 12—23万、No. 13—31万、No. 15—20万；(4.5~7%)以内の範囲で増減するにとどまる。

b) 細赤血球(第2表、第2回)

結果：股動脈血、栄養静脈血両者の細赤血球は、%及び絶対数において、共に一定の変動は認め難い。

c) 白血球(第3表、第3図)

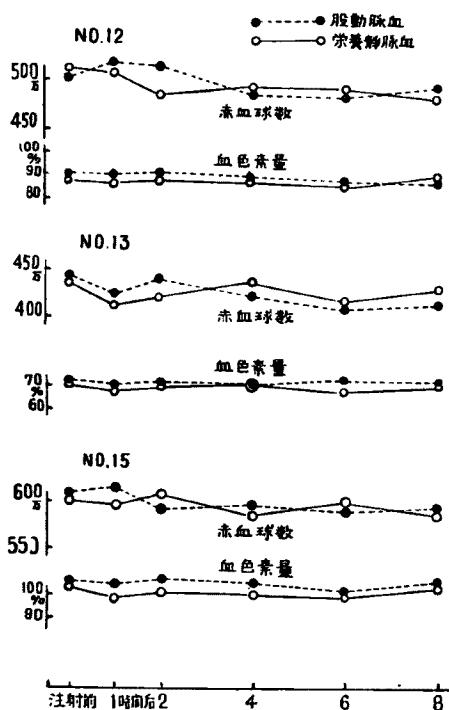
結果：白血球数はかなりの動搖をみるが、全般的には意義ある一定の変化は認められぬ。

即ち No. 34 は2時間値は、栄養静脈血に於て-22.6%の減少をみるが、股動脈血も-15.7%と減少し両者はほぼ平行して動搖を示している。

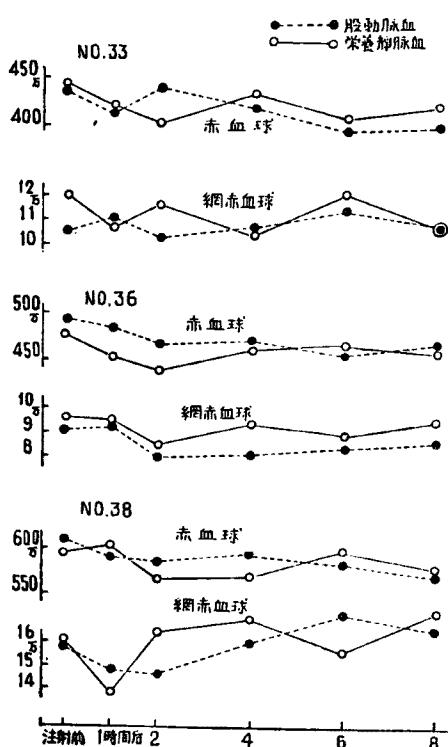
第1表 癌エキス骨髄灌流

| | | 赤血球数 | | 血色素量 | |
|--------|------|------|-------|------|------|
| | | 股動脈血 | 栄養静脈血 | 股動脈 | 栄養静脈 |
| No. 12 | 注射前 | 503 | 514 | 90 | 88 |
| | 1時間後 | 520 | 507 | 89 | 86 |
| | 2 " | 516 | 485 | 90 | 87 |
| | 4 " | 488 | 492 | 88 | 87 |
| | 6 " | 480 | 493 | 87 | 86 |
| | 8 " | 494 | 484 | 86 | 87 |
| | 注射前 | 437 | 441 | 72 | 70 |
| | 1時間後 | 412 | 423 | 70 | 68 |
| No. 13 | 2 " | 441 | 421 | 71 | 69 |
| | 4 " | 420 | 436 | 70 | 70 |
| | 6 " | 406 | 413 | 72 | 67 |
| | 8 " | 411 | 428 | 71 | 70 |
| | 注射前 | 609 | 602 | 106 | 105 |
| No. 15 | 1時間後 | 616 | 597 | 105 | 99 |
| | 2 " | 593 | 608 | 107 | 103 |
| | 4 " | 596 | 582 | 106 | 104 |
| | 6 " | 589 | 592 | 103 | 100 |
| | 8 " | 593 | 587 | 107 | 105 |

第1図 癌エキス骨髓灌流



第2図 癌エキス骨髓灌流, 網赤血球



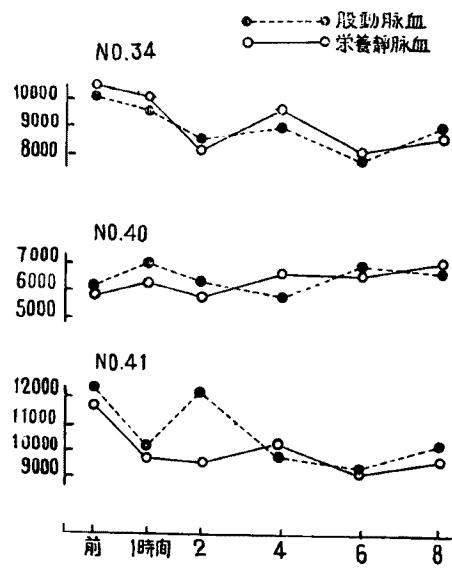
第2表 癌エキス骨髓灌流

| | | 赤血球数 | | 網赤血球数 | |
|-----|------|------|------|-------|---------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| | | | | | |
| No. | 注射前 | 437 | 445 | 26 | 103,620 |
| | 1時間後 | 412 | 423 | 27 | 111,240 |
| | 2 | 441 | 402 | 23 | 101,430 |
| | 4 | 420 | 436 | 25 | 105,000 |
| | 6 | 396 | 411 | 29 | 114,840 |
| | 8 | 401 | 427 | 27 | 108,270 |
| No. | 注射前 | 493 | 479 | 18 | 88,740 |
| | 1時間後 | 485 | 453 | 19 | 92,150 |
| | 2 | 467 | 440 | 17 | 79,390 |
| | 4 | 471 | 463 | 17 | 80,070 |
| | 6 | 458 | 468 | 18 | 82,440 |
| | 8 | 469 | 461 | 18 | 84,420 |
| No. | 注射前 | 610 | 595 | 26 | 158,600 |
| | 1時間後 | 593 | 604 | 25 | 148,250 |
| | 2 | 585 | 566 | 27 | 146,950 |
| | 4 | 596 | 571 | 27 | 160,920 |
| | 5 | 584 | 599 | 30 | 175,200 |
| | 8 | 574 | 580 | 29 | 166,460 |

第3表 癌エキス骨髓灌流, 白血球数

| | | 赤血球数 | | 白血球数 | |
|-----|------|------|------|--------|--------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| | | | | | |
| No. | 注射前 | 602 | 603 | 10,200 | 10,600 |
| | 1時間後 | 597 | 572 | 9,700 | 10,200 |
| | 2 | 573 | 585 | 8,600 | 8,200 |
| | 4 | 585 | 568 | 9,100 | 9,800 |
| | 6 | 592 | 578 | 7,900 | 8,100 |
| | 8 | 577 | 584 | 9,200 | 8,800 |
| No. | 注射前 | 432 | 403 | 6,200 | 5,900 |
| | 1時間後 | 416 | 391 | 7,100 | 6,200 |
| | 2 | 425 | 421 | 6,400 | 5,800 |
| | 4 | 419 | 397 | 5,800 | 6,700 |
| | 6 | 397 | 401 | 7,100 | 6,600 |
| | 8 | 414 | 394 | 6,900 | 7,100 |
| No. | 注射前 | 610 | 623 | 12,500 | 11,800 |
| | 1時間後 | 613 | 597 | 10,100 | 9,800 |
| | 2 | 605 | 615 | 12,200 | 9,700 |
| | 4 | 591 | 587 | 9,900 | 10,300 |
| | 6 | 623 | 609 | 9,500 | 9,400 |
| | 8 | 583 | 575 | 10,300 | 9,800 |

第3図 癌エキス骨髄灌流、白血球数



No. 40も大体同様の傾向を示している。

d) 白血球分類像 (第4表)

同一家兔で赤血球、血色素、白血球等を同時に時間的経過を追つて検査することは手術及び採血時の影響が大きいため、なるべく他条件の介入をさけるため各時間毎に血管を切断して採血した。

結果：動靜脈共に偽好酸球の増加及び淋巴球の減少を示す。この傾向は経過時間に従いやや著しく、偽好酸球の増加は栄養靜脈血に於てやや多い。而し出現する細胞は全般として正常末梢血中にみられる範囲のものにとどまる。

2) 1日量 0.4 cc 宛、3日連続注射の場合

(第5表)

結果 赤血球の著しい減少をみる。

即ち No. 25 は栄養靜脈血で -146 万 (30.4%), No. 30 は -178 万 (27.0%) の減少を示す。一方股動脈血は No. 25 -66 万 (13.9%), No. 30 -81 万 (12.0%) にとどまる。

第4表 癌エキス骨髄灌流 白血球分類像 太字……股動脈血
細字……栄養靜脈血

| | 検査時間 | 赤血球 (万) | 血色素 (%) | 白血球 | 白血球分類像 | | | | | | | | 淋球 | 单球 |
|------|--------|--------------------|------------|----------------|------------|------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|
| | | | | | 好塩基球 | 好酸球 | 偽好酸球 | | 後骨髓球 | 桿球 | 分節核 | 計 | | |
| 1時間後 | No. 16 | 注前前 706 712 | 107 103 | 13100 12400 | 2.0 3.0 | 2.5 2.0 | 0 0 | 5.5 7.0 | 31.0 34.0 | 36.5 41.5 | 55.0 51.0 | 4.0 3.0 | 4.0 3.0 | 3.0 3.0 |
| | | 1時間後 719 705 | 102 99 | 9100 8200 | 3.5 1.0 | 3.0 2.5 | 0 0 | 7.5 8.0 | 33.5 40.0 | 43.0 48.0 | 43.0 45.0 | 2.5 3.0 | | |
| 2時間後 | No. 19 | 注射前 572 561 | 86 85 | 9300 8900 | 1.0 1.0 | 1.5 1.0 | 0 0 | 8.5 6.0 | 40.5 35.5 | 49.0 41.5 | 45.5 53.0 | 3.0 4.5 | 3.0 4.5 | 4.5 5.0 |
| | | 1時間後 565 573 | 87 85 | 8700 8500 | 1.5 0.5 | 2.0 2.5 | 0 0 | 9.5 5.5 | 48.0 50.0 | 57.5 55.5 | 34.5 36.5 | 4.5 5.0 | | |
| 4時間後 | No. 18 | 注射前 492 482 | 87 85 | 8600 8400 | 1.5 2.5 | 1.0 0.5 | 0 0 | 4.0 5.5 | 29.0 32.0 | 33.0 37.0 | 61.0 54.5 | 3.0 5.0 | 3.0 5.0 | 5.0 6.0 |
| | | 2時間後 486 480 | 87 86 | 8000 7100 | 3.0 2.0 | 0 1.5 | 0 0 | 9.5 8.5 | 30.0 41.0 | 39.5 49.5 | 54.5 41.0 | 3.0 6.0 | | |
| | No. 21 | 注射前 590 487 | 89 88 | 9400 10600 | 0.5 1.5 | 3.0 2.0 | 0 0 | 10.5 7.5 | 46.0 39.5 | 56.5 47.0 | 35.0 44.0 | 5.0 6.0 | 5.0 4.0 | 4.0 3.0 |
| | | 2時間後 581 480 | 88 87 | 8000 9400 | 1.0 2.0 | 1.0 2.5 | 0 0 | 19.5 11.0 | 30.0 50.0 | 65.5 61.0 | 30.5 32.5 | 4.0 3.0 | | |
| 4時間後 | No. 23 | 注射前 397 387 | 80 81 | 8500 8200 | 0 0.5 | 4.0 5.5 | 0 0 | 3.0 2.0 | 39.0 41.0 | 42.0 43.0 | 51.5 46.5 | 2.0 4.5 | 2.0 3.0 | 4.5 5.5 |
| | | 2時間後 389 390 | 78 79 | 6600 4800 | 0 0 | 6.0 3.0 | 0 0.5 | 6.5 8.0 | 41.5 48.5 | 48.0 51.5 | 43.0 40.0 | 3.0 5.5 | | |
| | No. 33 | 注射前 467 473 | 82 81 | 6500 6200 | 0 0 | 0 0.5 | 0 0 | 5.5 6.0 | 51.0 59.0 | 56.5 65.5 | 41.5 30.0 | 2.0 4.0 | 2.0 4.0 | 3.0 6.0 |
| | | 2時間後 459 454 | 82 80 | 7600 5900 | 0 0 | 0 0.5 | 0 0 | 3.0 5.0 | 56.0 65.5 | 59.0 70.5 | 37.5 23.0 | 3.0 6.0 | | |

第5表 癌エキス連続注射

| | | 赤 血 球 | | 白 血 球 | |
|--------|----------|-------|------|-------|------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| No. 25 | 第1日0.4cc | 472 | 480 | 8100 | 8000 |
| | 第2日 " | 464 | 475 | 8500 | 8200 |
| | 第3日 " | | | | |
| | 第4日 | 406 | 334 | 7600 | 4200 |
| No. 30 | 第1日0.4cc | 679 | 658 | 8400 | 8700 |
| | 第2日 " | | | | |
| | 第3日 " | 598 | 480 | 12800 | 9300 |
| | 第4日 | | | | |
| No. 28 | 第1日0.4cc | 510 | 502 | 8400 | 8800 |
| | 第2日 " | 497 | 485 | 6800 | 6500 |
| | 第3日 | 462 | 404 | 6200 | 4800 |
| No. 29 | 第1日0.4cc | 488 | 480 | 7500 | 7600 |
| | 第2日 " | 480 | 472 | 6200 | 6400 |
| | 中止 | | | | |
| No. 26 | 第1日0.4cc | 495 | 491 | 7800 | 7200 |
| | 第2日 " | 487 | 479 | 6900 | 6800 |
| | 死亡 | | | | |

この連続注射は充分習熟してもなお癒着、血管栓塞等により結果に影響を及ぼすおそれがあるので第4日目以降は中止した。

即ち No. 29 は第3日に血管損傷のため、No. 23は第2日に注射後採血困難、No. 26 は第2日夜死亡した。他の5例は第2日に既に血管損傷、栓塞、癒着等のため何れも中止した。

以上連続注射の結果を要約すると、第2日目には赤血球数の変動は認められないが、第3日目には減少し、第4日目には動靜脈共に減少を認めるが特に栄養靜脈に著明である。

白血球数は、No. 25 では動靜脈共に減少し栄養靜脈に著しいが、No. 30 は逆に増加の傾向を示し一定の関係を得ない。

小括と考按：

癌組織浸出液の家兎骨髄灌流実験に於て、栄養靜脈、股動脈両者間の血液像の変動は短時間では有意の差は認められない。しかるに連日灌流例では著明な赤血球減少を認めた。この際、股動脈血に貧血を示したことは、長期間の骨髄内の鬱血を避けるため栄養靜脈の結紮を行わず、そのために前記骨髄内血管の特異性に従い直接濃厚な癌エキスが骨髄内に作用後、栄養靜脈より排泄され体内循環を行つた結果

と考えられる。これは当教室の原、山田等により癌エキスの耳靜脈注入例—注射後36時間目より赤血球減少を来す一の結果に符合する。

しかし注目すべきことは、栄養靜脈血における減少の甚だ顕著な事実である。一方諸種貧血時即ち、鉤虫症、墨汁注射時、鉛貧血等の骨髄灌流試験は何れも1回のみで比較すべき手段はないが、この股動脈と栄養靜脈の両者間の差異は癌エキスの長時間作用する際に所謂、骨髄内赤血球抑留作用を発現することを示唆する。

2. 胃癌患者血清の骨髄灌流

高度の貧血を呈する胃癌患者のなかで、特に鉤虫症を合併していないものをえらび、無菌的に血清を分離して用いた。

既に鉤虫症の患者血清の催貧血作用については夙に諸学者によつて認められている故、これを除外するため特にこの点を注意し除外した。

なおこれらの症例は何れも後に手術によつて胃癌の確診をえたもので、手術を行わないものは除いた。

因みにわが津田外科教室の入院患者中、胃癌に鉤虫症の合併を認めたものは第6表の如く胃癌患者

第6表 鉤虫症の合併（昭和21年～25年）

| | | |
|-------|-------|-------------|
| 胃 癌 | 248人中 | 46人 (18.5%) |
| 胃 潰 瘍 | 258人中 | 23人 (8.9%) |
| 平 均 | 赤血球数 | 血色素量(ザーリー) |
| 胃 癌 | 370万 | 66.3% |
| 胃 潰 瘍 | 320万 | 62.0% |

248名中46名 (18.5%) である。

この血清 0.4 cc を前記灌流方法により家兎骨髄灌流試験を行い股動脈と栄養靜脈の血液について、夫々時間的経過を追つて検した。

a) 赤血球数及び白血球数（第7表）

結果： 赤血球は栄養靜脈血において、対照たる股動脈血に比較して、2時間目を中心著明な減少をみる。

即ち、No. 37は-79万 (12.6%)、No. 40は-94万 (21.1%)、No. 44は-91万 (17.5%) と減少を示す。股動脈血は殆んど増減なく、栄養靜脈血の赤血球減少も6時間後には夫々術前値に応じて復元している。

一方白血球も赤血球の減少に併行して減少する傾向がみられる。即ちNo. 37は4時間後に-6900 (42.0%)、No. 40は2時間後に-3100 (33.7%)、No. 44は-2500 (41.6%)、No. 64は4時間後に-8700 (62.1%) と夫々減少を示す。股動脈血では、

第7表 胃癌患者血清

| | | 赤血球 | | 白血球 | |
|--------|------|-----|------|-------|-------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| No. 37 | 注射前 | 643 | 627 | 17800 | 16400 |
| | 1時間後 | 625 | 595 | 15600 | 13200 |
| | 2 " | 637 | 548 | 14800 | 9800 |
| | 5 " | 651 | 570 | 16000 | 9500 |
| | 6 " | 629 | 602 | 14200 | 11800 |
| | 8 " | 613 | 621 | 15000 | 13400 |
| | 注射前 | 456 | 445 | 9000 | 9200 |
| | 1時間後 | 431 | 379 | 9200 | 8400 |
| No. 40 | 2 " | 423 | 351 | 8500 | 6100 |
| | 4 " | 406 | 401 | 9300 | 6800 |
| | 6 " | 430 | 412 | 8700 | 7800 |
| | 8 " | 439 | 432 | 8200 | 8400 |
| | 注射前 | 528 | 531 | 7600 | 6900 |
| No. 44 | 1時間後 | 513 | 478 | 6200 | 5400 |
| | 2 " | 502 | 442 | 5200 | 3500 |
| | 4 " | 526 | 467 | 4800 | 4100 |
| | 6 " | 505 | 497 | 6400 | 5800 |
| | 8 " | 489 | 472 | 5300 | 4600 |
| | 注射前 | 534 | 519 | 12800 | 14000 |
| No. 64 | 1時間後 | 525 | 464 | 10600 | 9700 |
| | 2 " | 509 | 428 | 11400 | 7400 |
| | 4 " | 487 | 459 | 9800 | 5300 |
| | 6 " | 498 | 480 | 12400 | 7900 |
| | 8 " | 492 | 471 | 9500 | 8100 |

No. 44の4時間後に-2800(31.8%)を最高として他に著しい変動は認められない。

b) 白血球分類像

結果：

白血球の種類は、全般として正常末梢血のなかにみられる範囲のもので、偽好酸球は時には後骨髓球まで出現する。

なお灌流後時間の経過と共に桿状核は多くなり、淋巴球の減少を認めるが、他に好酸球或いは单球に格別著明な増減はみられない。

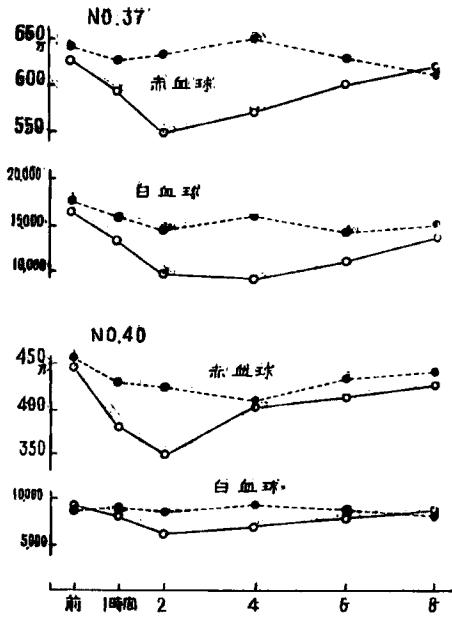
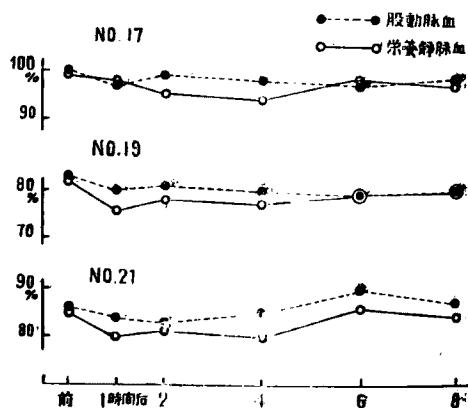
この偽好酸球(主として桿状核)の増加及び淋巴球の減少は動静脈共にみられ、又時間的にも大差はないが、栄養静脈血において、2時間後にやや著しい傾向を示している。

c) 血色素量及び網赤血球(第9表、第5図)

結果：

血色素量も栄養静脈血において、灌流後2時間値

第4図 胃癌患者血清骨髓灌流

第5図 癌患者血清骨髓灌流
血色素量

を中心にして、幾分減少する傾向をみる。

しかし赤血球数の変動に比較すると左程に顕著ではない。もとより対照である股動脈血の動搖も一定の変動は認められない。

網赤血球は、%はあまり著しい動搖は認められないが、絶対数において赤血球数の減少に比例して1~2時間値に栄養静脈血に軽度の減少をみる。そして6~8時間後にはほぼ恢復する。しかし股動脈血では斯様な変動はみられない。

d) 健康者血清の骨髓灌流(第11, 12表; 第6図)

健康者血清を同様の方法で正常家兔の骨髓灌流を行つた。津田外科教室勤務の健康者で巣に虫卵(鉤

第8表 胃癌患者血清骨髓灌流 白血球分類像
太字……股動脈血、細字……栄養靜脈血

| | | 検査時間 | 赤血球 (万) | 血色素 (%) | 白血球 | 白血球分類像 | | | | | | | 淋球 | 单球 |
|------|--------|------|------------|------------|-------|--------|-----|------|------|------|------|------|-----|----|
| | | | | | | 好塩基球 | 好酸球 | 偽好酸球 | | | 淋球 | 单球 | | |
| 1時間後 | No. 46 | 注射前 | 461 | 92 | 9300 | 3.0 | 1.5 | 0 | 4.5 | 33.0 | 37.5 | 55.0 | 3.0 | |
| | | 1時間後 | 454 | 91 | 9500 | 2.5 | 2.0 | 0 | 6.0 | 32.0 | 38.0 | 54.5 | 3.5 | |
| | No. 47 | 注射前 | 453 | 90 | 9400 | 3.5 | 2.5 | 0 | 7.0 | 35.5 | 42.0 | 47.5 | 4.0 | |
| | | 1時間後 | 416 | 89 | 8700 | 4.0 | 1.5 | 0 | 11.5 | 37.5 | 49.0 | 39.5 | 5.0 | |
| 2時間後 | No. 48 | 注射前 | 564 | 87 | 11200 | 1.5 | 2.0 | 0 | 8.5 | 28.5 | 36.5 | 56.0 | 4.0 | |
| | | 2時間後 | 587 | 100 | 12800 | 0.5 | 1.5 | 0 | 7.0 | 26.0 | 33.0 | 63.5 | 1.5 | |
| | No. 49 | 注射前 | 611 | 99 | 11600 | 2.0 | 2.0 | 0 | 6.5 | 28.0 | 34.0 | 59.5 | 2.5 | |
| | | 2時間後 | 503 | 95 | 9200 | 3.0 | 1.5 | 0.5 | 13.5 | 31.5 | 45.5 | 48.0 | 2.0 | |
| 4時間後 | No. 50 | 注射前 | 513 | 87 | 9800 | 1.5 | 2.0 | 0 | 7.0 | 41.0 | 48.0 | 47.0 | 1.5 | |
| | | 4時間後 | 497 | 86 | 9200 | 2.0 | 1.5 | 0 | 5.5 | 42.0 | 48.0 | 48.0 | 0.5 | |
| | No. 52 | 注射前 | 485 | 88 | 7600 | 2.5 | 0.5 | 0 | 6.5 | 43.0 | 49.5 | 45.5 | 2.0 | |
| | | 4時間後 | 402 | 84 | 6100 | 4.5 | 1.5 | 0 | 10.5 | 49.5 | 60.0 | 32.5 | 1.5 | |

第9表 癌患者血清骨髓灌流

| | | 赤血球数(万) | | 血色素量(%) | |
|--------|------|---------|------|---------|------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| No. 17 | 注射前 | 643 | 617 | 100 | 99 |
| | 1時間後 | 625 | 605 | 97 | 98 |
| | 2 " | 651 | 570 | 99 | 95 |
| | 4 " | 637 | 547 | 98 | 94 |
| | 6 " | 619 | 578 | 97 | 98 |
| | 8 " | 623 | 602 | 98 | 97 |
| No. 19 | 注射前 | 456 | 445 | 83 | 82 |
| | 1時間後 | 431 | 379 | 80 | 76 |
| | 2 " | 423 | 351 | 81 | 78 |
| | 4 " | 466 | 401 | 80 | 77 |
| | 6 " | 430 | 412 | 79 | 79 |
| | 8 " | 439 | 402 | 80 | 80 |

| | | | | | |
|-----|------|-----|-----|----|----|
| | 注射前 | 528 | 521 | 86 | 85 |
| | 1時間後 | 513 | 487 | 84 | 80 |
| No. | 2 " | 502 | 422 | 83 | 81 |
| | 4 " | 526 | 447 | 85 | 80 |
| | 6 " | 515 | 492 | 90 | 86 |
| | 8 " | 501 | 487 | 87 | 84 |

虫卵保有)を精査した。

結果:

股動脈、栄養靜脈両者間において、血液像の有意の変化は全く認められない。

即ち赤血球、白血球及び血色素量を検するに、股動脈血並に栄養靜脈血共に大略同様の状態を示し、著しい動搖は全く認めがたい。

小括と考按

癌組織毒が絶えず内体循環に影響している状態、即ち胃癌患者血清を正常家兎骨髓に直接注入一骨髓灌流試験一を行うと、栄養靜脈血に一過性の著明な

第10表 癌患者血清骨髓灌流

| | | 赤血球数 | | 網赤血球数 | | | |
|-----|------|------|------|-------|---------|-------|---------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈血 | | 栄養靜脈血 | |
| | | | | % | 絶対数 | % | 絶対数 |
| No. | 注射前 | 534 | 519 | 19 | 101,460 | 20 | 103,800 |
| | 1時間後 | 524 | 464 | 18 | 94,500 | 21 | 97,440 |
| | 2 " | 509 | 418 | 20 | 101,800 | 18 | 75,240 |
| | 4 " | 487 | 459 | 23 | 111,010 | 22 | 100,980 |
| | 6 " | 468 | 470 | 18 | 84,240 | 21 | 98,700 |
| | 8 " | 492 | 484 | 20 | 94,800 | 20 | 96,800 |
| No. | 注射前 | 460 | 468 | 21 | 96,600 | 22 | 102,960 |
| | 1時間後 | 474 | 420 | 23 | 109,020 | 21 | 88,200 |
| | 2 " | 459 | 384 | 21 | 96,390 | 23 | 88,320 |
| | 4 " | 441 | 404 | 20 | 88,200 | 21 | 84,840 |
| | 6 " | 428 | 434 | 23 | 108,440 | 22 | 95,480 |
| | 8 " | 448 | 429 | 24 | 107,500 | 25 | 107,250 |

第11表 健康者血清骨髓灌流
(赤血球、白血球)

| | | 赤血球数(万) | | 白血球数 | |
|-----|------|---------|------|------|------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| | | | | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| No. | 注射前 | 703 | 712 | 8200 | 8500 |
| | 1時間後 | 696 | 707 | 9100 | 8200 |
| | 2 " | 681 | 686 | 8700 | 8800 |
| | 4 " | 678 | 672 | 9700 | 9500 |
| | 6 " | 689 | 668 | 8700 | 9200 |
| | 8 " | 661 | 670 | 8900 | 8700 |
| No. | 注射前 | 480 | 471 | 9300 | 9500 |
| | 1時間後 | 468 | 501 | 9000 | 8700 |
| | 2 " | 476 | 473 | 8200 | 8600 |
| | 4 " | 459 | 472 | 7200 | 7600 |
| | 6 " | 463 | 450 | 8600 | 7800 |
| | 8 " | 478 | 471 | 9400 | 8200 |

赤血球減少を惹起する。

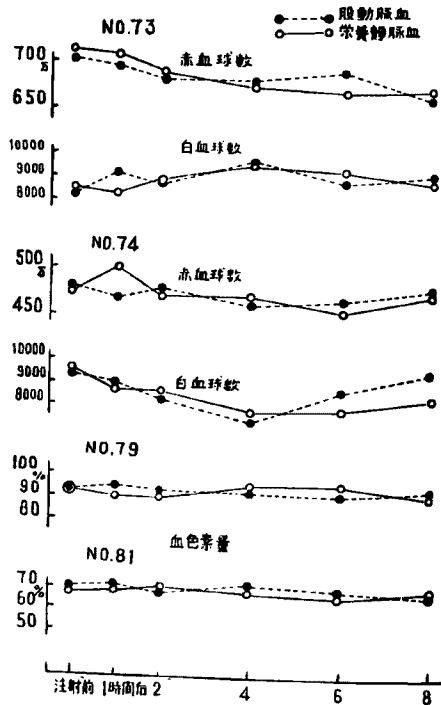
赤血球は注射後1時間値において既に減少を示し、2時間値で12.6~17.5%の最高値を認め4時間後から、夫々の股動脈血の赤血球数に応じて恢復し始め、6~8時間で概ね復元する。

白血球数もほぼ同様の変動を示すが、最高減少は2~4時間値で、赤血球数の如く画然たる曲線は画かない。白血球分類像に於ては、僅かに偽好酸球、特に桿状核増加と共に淋巴球の減少傾向をみる。一方血色素量及び網赤血球数も特に著しい変動はなか

第12表 健康者血清骨髓灌流(血色素量)

| | | 赤血球数(万) | | 血色素量(%) | |
|-----|------|---------|------|---------|------|
| | | 股動脈 | 栄養靜脈 | 股動脈 | 栄養靜脈 |
| | | | | 絶対数 | 絶対数 |
| No. | 注射前 | 505 | 497 | 92 | 92 |
| | 1時間後 | 482 | 496 | 93 | 91 |
| | 2 " | 514 | 486 | 92 | 90 |
| | 4 " | 475 | 492 | 91 | 93 |
| | 6 " | 509 | 472 | 90 | 94 |
| | 8 " | 476 | 490 | 92 | 90 |
| No. | 注射前 | 447 | 428 | 69 | 68 |
| | 1時間後 | 419 | 432 | 70 | 69 |
| | 2 " | 437 | 402 | 68 | 69 |
| | 4 " | 451 | 416 | 71 | 68 |
| | 6 " | 405 | 425 | 69 | 67 |
| | 8 " | 387 | 396 | 67 | 68 |

第6図 健康者血清骨髓灌流



つた。

なお健康者血清を同様に正常家兔骨髓に灌流試験を行つたが、股動脈及び栄養靜脈共にその血液像に著変は認められなかつた。

以上の結果、胃癌患者血清中に催貧血性物質があり、家兔骨髓灌流に際し、一過性に骨髓内赤血球の抑留を招來し、爲に栄養靜脈血に赤血球減少を発現

したものと考えられる。

3. 貧血家兎血清の骨髓灌流

胃癌組織浸出液による実験的貧血家兎の血清が直接正常家兎骨髓にどのように影響を及ぼすかを実験した。

既に述べた如く癌組織毒を正常家兎の耳静脈内注射或は皮下注射を連日行うと、高度の貧血を惹起することは、当教室原、山田等により立証された。この実験的癌性貧血家兎とも称すべき家兎の血清を用い骨髓灌流によりその作用を追求した。

即ち前述の如く作製した胃癌浸出液を正常家兎の耳静脈から1日量0.6cc、2回分割注射更に皮下に10cc宛連日7日間行い、貧血発生高度の血清を無菌的に分離して用いた。

第13表に示す如く注射後第2日(48時間後)より

第 13 表

| | 注前 | 注射量 | 赤血球 | Hb量 | 白血球 |
|--------|-----|--------------|-----|-----|-------|
| No. 49 | 注射前 | 耳静脈0.6cc | 504 | 87 | 7200 |
| | 第1日 | 2回分割注射 | 495 | 88 | 6700 |
| | 第2日 | 皮下 10cc | 448 | 83 | 5800 |
| | 第3日 | 以上1日量 7日間 | 436 | 79 | 4100 |
| | 第4日 | | 412 | 75 | 7800 |
| | 第5日 | | 385 | 76 | 11000 |
| | 第6日 | | 356 | 73 | 14200 |
| No. 61 | 第7日 | (採 血) | 345 | 72 | 13100 |
| | 注射前 | 耳静脈 0.6cc | 497 | 87 | 8400 |
| | 第1日 | 皮下 10cc | | | |
| | 第2日 | | | | |
| | 第3日 | | | | |
| | 第4日 | | | | |
| | 第5日 | | | | |
| | 第6日 | | 412 | 80 | 26400 |
| | 第7日 | (採 血) | 397 | 79 | 28100 |

赤血球減少を認め、採血時にはNo. 49-159万(31.3%)、No. 61-100万(20.1%)と著しい減少を示す。

a) 赤血球及び白血球(第14表、第7図)

結果：

栄養静脈血において、赤血球数は1時間後から減少して、2時間値を最高に4時間後より恢復して6時間以後は殆んど復元する。

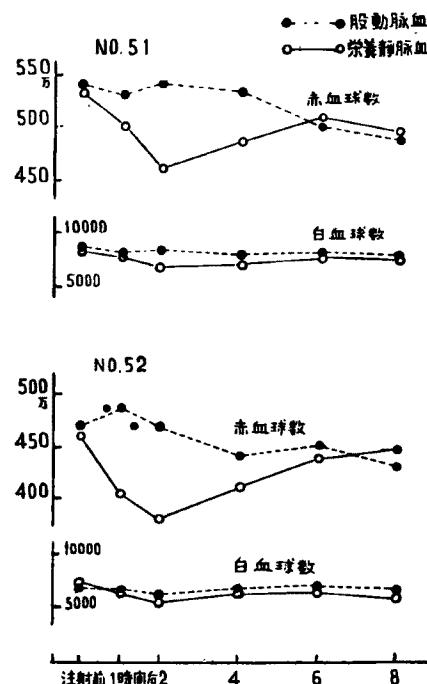
即ちNo. 51では-70万(13.2%)、No. 52では-77万(16.8%)の減少を来す。しかし対照とした股動脈血では著しい変動は認められない。即ち栄養静脈に一過性の貧血を起したものと認めざるを得ない。

第14表 貧血家兎血清の骨髓灌流

No. 49 血清使用

| | | 赤血球数 | | 白血球数 | |
|--------|-------|------|------|------|------|
| | | 股動脈 | 栄養静脈 | 股動脈 | 栄養静脈 |
| No. 51 | 注射前 | 541 | 532 | 8500 | 8400 |
| | 1時間後 | 530 | 502 | 8100 | 7900 |
| | 2 " " | 542 | 462 | 8400 | 6800 |
| | 4 " " | 534 | 487 | 8000 | 7100 |
| | 6 " " | 504 | 511 | 8200 | 7800 |
| | 8 " " | 491 | 498 | 8100 | 7800 |
| | 注射前 | 472 | 459 | 6700 | 6800 |
| | 1時間後 | 486 | 405 | 6400 | 6100 |
| No. 52 | 2 " " | 469 | 382 | 6100 | 5400 |
| | 4 " " | 441 | 413 | 6500 | 6100 |
| | 6 " " | 453 | 439 | 6800 | 6400 |
| | 8 " " | 430 | 448 | 6600 | 5800 |

第7図 貧血家兎血清の骨髓灌流



一方白血球も大略同様の傾向を示す。

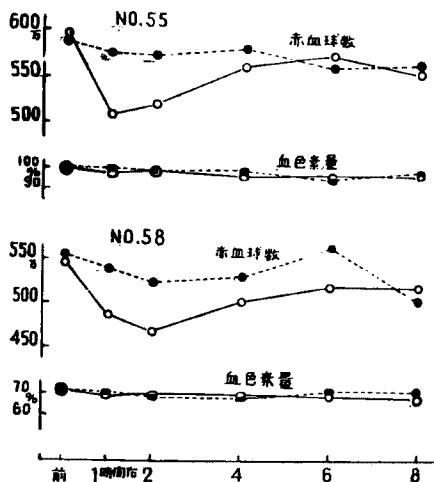
b) 血色素量及び網赤血球(第15表、第8図)

血色素量は股動脈、栄養静脈共に著しい変動は認められない。即ち両者共に注射後時間的経過に従つてやや減少の傾向はみられるが、その動搖は不定で有意の変動と認められない。

第15表 貧血家兔血清の骨髓灌流

| | | 赤血球及血色素量(ザーリー) | | | | 網赤血球 | | | |
|-----|------|----------------|--------|-------|--------|------|---------|-------|---------|
| | | 股動脈血 | | 栄養靜脈血 | | 股動脈血 | | 栄養靜脈血 | |
| | | (万) | Hb (%) | (万) | Hb (%) | % | 絶対数 | % | 絶対数 |
| No. | 注射前 | 590 | 101 | 598 | 101 | 37 | 218,300 | 36 | 215,380 |
| | 1時間後 | 584 | 100 | 514 | 99 | 38 | 221,920 | 35 | 179,900 |
| | 2 " | 579 | 98 | 520 | 98 | 39 | 235,810 | 38 | 197,600 |
| | 4 " | 582 | 96 | 562 | 97 | 40 | 232,800 | 38 | 213,560 |
| | 6 " | 571 | 97 | 578 | 96 | 42 | 239,820 | 37 | 213,860 |
| | 8 " | 570 | 96 | 560 | 97 | 38 | 216,600 | 40 | 224,000 |
| No. | 注射前 | 554 | 72 | 549 | 72 | 29 | 160,660 | 28 | 153,720 |
| | 1時間後 | 540 | 71 | 486 | 70 | 30 | 162,000 | 29 | 140,940 |
| | 2 " | 525 | 70 | 470 | 71 | 31 | 162,750 | 30 | 141,000 |
| | 4 " | 533 | 69 | 505 | 70 | 28 | 149,240 | 32 | 161,600 |
| | 6 " | 567 | 71 | 520 | 69 | 26 | 147,420 | 30 | 156,000 |
| | 8 " | 503 | 70 | 518 | 68 | 32 | 160,960 | 28 | 145,040 |

第8図 貧血家兔血清の骨髓灌流



網赤血球は股動脈、栄養靜脈に於て%の変動は殆んどみられない。しかし乍ら絶対数においては栄養靜脈血の夫れは1~2時間後に減少する。即ちNo. 55では-3万5千~1万3千、No. 58では-1万2千と減少し6~8時間後には夫々復元する。股動脈血においては、むしろ極く軽度ではあるが増加の傾向さえみられた。なおNo. 58では4~6時間値が僅か減少しているが、何れも数量及び経過時間よりみて有意の一定曲線は画かない。

小括：

胃癌エキスによる実験的貧血家兔の血清の作用を追求した。

該血清を正常家兔の骨髓に灌流すると、1~2時間後に栄養靜脈血に明らかに赤血球の減少を一過性に惹起する。この際白血球も大略同様の変動を示し、経過時間に従つて恢復するが赤血球の画く曲線に比べ顕著でない。血色素量も著明な変化はない。網赤血球は赤血球の動搖にはば一致して変動する傾向をみた。

一方対照たる股動脈血の血液像は、数量及び時間的に著変は認められない。

以上の結果、胃癌エキス連続注射による実験的癌性貧血に際し、その血清は正常家兔骨髓に所謂「スペレ」を惹起する。即ち、催貧血性因子の発現を実験的に証しえた。

III. 総括と考按

骨髓灌流試験を通じ癌毒素の作用、特に貧血に関する影響を究明しようとして種々実験を行い次の結果を得た。

1. 新鮮胃癌エキスで家兔骨髓灌流試験を行い、栄養靜脈血液像を股動脈血のそれに対比すると、注射後短時間では赤血球数、Hb量、白血球数、網赤血球等に有意義な一定関係は認められない。又白血球分類像においても、通常末梢血にみられる範囲を出ない。

2. 連日癌エキスを灌流すると、第4日目に栄養靜脈血において赤血球数の激減をみた。

即ち27~30%に及んだが、一方股動脈血において

も12~13%の赤血球の減少をみた。

白血球数の変動は一定しない。

3. 胃癌患者血清を灌流すると1~2時間後を頂点として栄養静脈に著しい赤血球の減少、即ち12.6~17.5%を示す。概ね6~8時間後には夫々の股動脈血に比例して復元する。而して所謂、赤血球の骨髄内抑留を惹起した。

白血球も注射後2時間値を最高とし6時間以後復元し大略赤血球の変動と同様の曲線を画く。白血球の種類については分類像において偽好酸球特に桿状核球の比率が大きくなり、一方淋巴球の減少をみると癌エキスの場合に比較して特に著しい差はない。

健康人血清では斯様な変動は全く認められない。

4. 癌エキス連続注射による実験的貧血家兎血清で、正常家兎骨髄灌流を行うと、栄養静脈血において血清灌流後1~2時間を最高とする赤血球減少(13.2~16.8%)を来す。対照たる股動脈血では斯様な変動はない。

以上を要約すると、直接骨髄に癌エキスを作用しても、短時間では血液像に有意の変動を現わさない。即ち所謂骨髄内の血球抑留又は放出は起らない。しかし乍ら連日癌エキスを灌流すると、第3日目から著明な赤血球の減少を惹起する。この場合、股動脈血にも赤血球の減少をみたが、これは1回注射の場合と異つて連日に及ぶため栄養静脈の結紮を行つてない、従つて骨髄に注入された癌エキスは恰も貯水池の如き静脈竇を経て栄養静脈から流し出体内を循環するため、結果的に家兎体内諸臓器に作用する。従つて原、山田等の耳静脈或は皮下注射の貧血発生の場合と同じく、末梢血と見做すべき股動脈血に赤血球減少を招來したことは自から首肯される。

この際似て非なることは、静脈或は皮下注射の場合は、癌エキスは体内を循環して遙かに薄められた状態で、しかも各臓器をめぐつて後、骨髄に作用することである。

この結果注目すべきことは、股動脈血(12.0~13.9%)の赤血球減少に比べて、栄養静脈血(27.0~30.4%)の方が著しく高度の減少を示したことである。これは従来全く触れられていない新事実である。この事実は、癌毒素が長時間体内に作用すると、骨髄内「スペレ」を惹起すること—即ち体内循環の際に肝臓及び脾臓等に於て、催貧血性物質が生成されるか、或は同時に骨髄実質自体を障害されたものか—を示唆する。

続く胃癌患者血清による骨髄灌流実験により、骨髄内「スペレ」を起すことを立証したことにより、催貧血性物質の骨髄に対する作用が判明した。更に実験的に癌性貧血を惹起した家兎血清も同じく骨髄内「スペレ」を起した事実により催貧血性作用の発生を実験的に立証した。

V. む す び

胃癌エキスを家兎骨髄内に作用さすと短時間では栄養静脈血液像に有意の変動は認められない。

しかし乍ら3日以上連日灌流すると栄養静脈血に著明な赤血球減少を来す。

胃癌患者血清は直接家兎骨髄に所謂骨髄スペレを来す。

胃癌エキスによる貧血家兎において、その血清は骨髄スペレを来す。

(文献は第3編末尾に記載した)

Influence of Cancer Toxin on the Bone Marrow

Part I

Experimental Study on the Effect of Cancer Toxin by Bone
Marrow Irrigation Test

By

Taro SHIOMI, M. D.

from the II Surgical Dept., Okayama University Medical School
(Director : Prof. Seiji TSUDA, M. D.)

Comparison was made between the blood pictures of nutritional vein in the femur and of femoral artery following irrigation of fresh extract of cancerous tissue obtained from stomach cancer. Although, no significant fluctuations were encountered between them in short period after irrigation, it was observed that a marked decrease (27%—30%) of red blood cells in the nutritional vein after more than three succeeding irrigations daily. In the other hand, a slight decrease (12%—13%) of red blood cells was observed in femoral artery blood.

The fact shows that the cancer toxin directly affected bone marrow gains anemia-producing action after circulating the body, which is followed by so-called blood cell "Sperre" in bone marrow. Red cells decrease noticeably in nutritional vein of bone marrow by irrigation with sera obtained from stomach cancer patients, showing a peak of decrease one to two hours and restores to preexperimental level after six to eight hours.

The same result is noticeable regarding to the leucocytes but its Schilling differentiation is not significantly changed.

Serum of healthy man does not produce above-described effects on bone marrow by irrigation.

Serum of anemic rabbit produced experimentally by successive injection of cancer extract decreases red cells in the nutritional vein following irrigation into normal rabbit marrow.