

癌毒素の骨髓に及ぼす影響

第 2 編

肝臓及び脾臓の関与と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	1. 実験材料及び実験方法
II. 肝臓の関与	2. 実験成績
1. 実験材料及び実験方法	1) 胃癌組織液の脾臓灌流
2. 実験成績	2) 脾静脈血清の骨髓灌流
1) 胃癌組織液の肝臓灌流	3. 小 括
2) 肝静脈血清の骨髓灌流	IV. 総括と考按
3. 小 括	V. むすび
III. 脾臓の関与	

I. ま え が き

肝臓は人体最大の実質臓器として、脾臓と共に主要な血液貯蔵器であり、又体内血行に重要な関係をもっている。その血行は特異で、消化器並びに脾臓からの血液を集めた門脈から、毛細管を通じ全肝臓に分布した後、肝静脈から下大静脈に合流する。而して中枢神経支配下にその容積の増減により、血液の抑留或は放出を行い体内循環に影響を与え、一方には各種調節物質の生成により血球の増減に重大な役割を演ずる。

即ち迷走神経支配により血液を抑留し、内臓神経支配により血液を放出し、神経支配を除かれた肝臓は血行調節の機能を失うことは夙にBarcroft, Rein, Mautner-Pick, Bredow, 山口, 橋本, 光藤等の業績により明らかである。

血球調節神経は迷走神経及び内臓神経を介して大部分肝臓に分布しているが、調節神経の支配下に造られる小宮教授の所謂各種ポエチン、異物摂取促進物質、催貧血性物質の多くが、最も濃厚に肝静脈血に含まれていることは上野、小森の立証している処で、主として肝臓で生成されていることは察せられる。これは酸素消費量を測定し、肝浸出液、血清更

に赤血球浮遊液に血清を加えたものの夫々につき検査し、正常家兎の肝浸出液には赤血球の酸素消費を相乗的に増強する作用があり、正常家兎血清にはない点より勝間田も実験的に認めた。この場合瀉血貧血家兎では肝臓浸出液の該作用は減弱し血清にその作用が強くなると述べている。

瀉血家兎の血清中に造血促進物質の存在することは Carnot-Deflandre が既に述べている。

小森、宮村等は、朱汁墨汁を家兎に注射し、小森は鉤虫症の虫体乳剤注射の際夫々肝静脈血清に、家兎骨髓に血球抑留を起すことを立証した。

血球の増減は、血球生成の多少、貯蔵血液或は循環血液量の変化によることが考えられるが、中枢より直ちに造血組織に作用するものではなく、まず腹部臓器、就中肝臓及び脾臓によつて、諸種調節物質が生成され、これにより血球の変動が惹起される。

既に述べた如く胃癌毒素の骨髓灌流試験に際し、肝臓及び脾臓の関与は当然考えられ、又その作用機序の解明に大いに重要であるため以下の実験を行った。

II. 肝 臓 の 関 与

1. 実験材料及び実験方法

胃癌浸出液並びに家兎については第1編と同様で

ある。又実験方法の中で、肝臓の灌流法は、山崎に準じ家兎開腹後、右腎の高さで、下空大静脈と門脈が接近して平行に走っている部分で、門脈の注射、採血を行った。肝静脈の採血は、横隔膜に近く、肝静脈が下空大静脈に注いでいる部分で行った。肝静脈血の採取は、右肝葉下で下空大静脈を血管クレンメで挟み、数回血液を上方に押しやり、次で横隔膜下で下空大静脈を挟み両クレンメ間に充滿した肝静脈血を吸引した。骨髓灌流法は第1編と同様である。

2. 実験成績

1) 胃癌組織液の肝臓灌流 (第1表, 第1図)

胃癌エキスを正常家兎に pro kg 0.5 cc 門脈内に極めて徐々に注射した。細心の注意にも拘わらず往々ショック死を遂げ、又実験に必要な期間途中で死

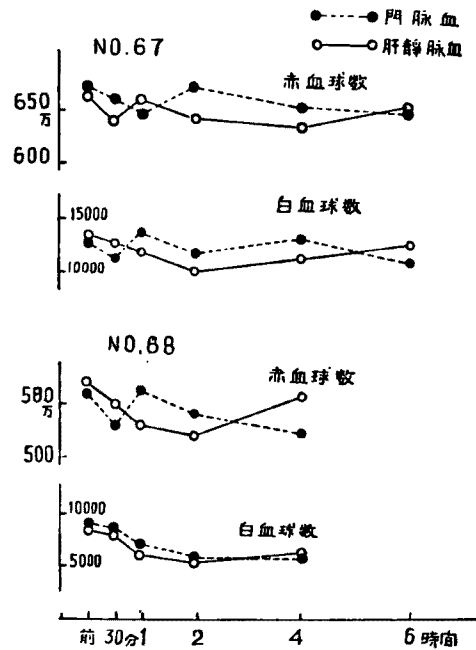
第1表 癌エキス肝臓灌流

		赤血球数		白血球数	
		門脈	肝静脈	門脈	肝静脈
No. 67	注射前	671	662	12500	13200
	30分後	657	638	10800	12400
	1時間後	643	658	13600	11600
	2 "	668	641	11500	9800
	4 "	651	632	12800	10800
	6 "	644	649	10200	12200
No. 68	注射前	558	571	9200	8700
	30分後	532	549	8700	8600
	1時間後	567	530	7200	6100
	2 "	541	520	5800	5600
	4 "	520	561	6400	5800
	5時間後	死亡			
No. 64	注射前	472	481	8400	9200
	30分後	453	454	7200	8100
	1時間後	437	460	6200	5800
	1時間30分後	死亡			

第2表 癌エキス門脈注射

		赤血球数		白血球数	
		門脈	肝静脈	門脈	肝静脈
No. 71	注射前	783	769	14300	14700
	2時間後	744	735	10400	11000
	採血				
No. 72	注射前	493	484	9200	9400
	2時間後	468	475	8600	8900
	採血				

第1図 癌エキス門脈注射



亡する例が多い。

結果：

赤血球数は、門脈、肝静脈血共にほぼ平行して動揺し、特別の差は認められない。

白血球数は、No. 67では2時間後に肝静脈血に一過性の減少をみるが、他は門脈、肝静脈共に減少の傾向をたどる。

即ち胃癌エキスは直接肝臓に作用させても特に顕著な血球の変動はみられず、特に血球抑留或は放出等の有意の変動は認められない。

2) 肝静脈血清の骨髓灌流 (第3表, 第2図)

正常家兎門脈内に胃癌エキスを注射後2時間目の肝静脈血を採取して、血清を分離、正常家兎の大腿骨栄養動脈に 0.4 cc 注射した。

結果：

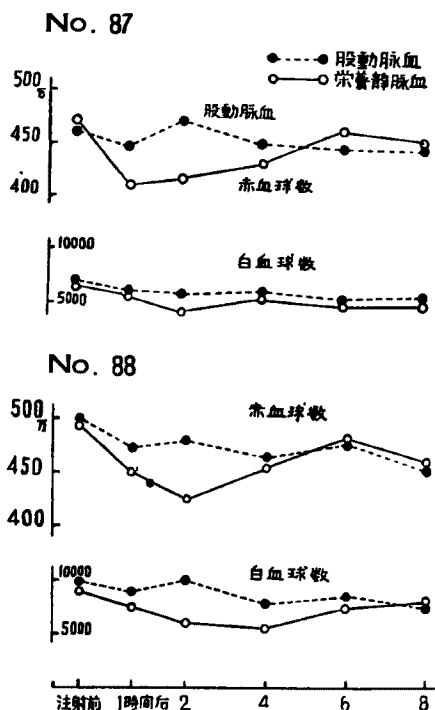
赤血球数は1時間後より栄養静脈に於て減少し、4時間後より夫々の股動脈血に応じ恢復する。即ちNo. 87は1時間後に-61万 (12.9%)、No. 88は-70万 (14.0%)、No. 90は-59万 (12.9%)と2時間目を最高として減少する。

正常家兎の肝静脈血清を、他の正常家兎の骨髓に灌流しても、股動脈及び栄養静脈の血液像に変動は認められない。

第3表 肝静脈血清骨髄灌流

		赤血球数		白血球数	
		股動脈	栄養静脈	股動脈	栄養静脈
No. 87	注射前	459	470	7200	6900
	1時間後	447	409	6100	5600
	2 "	473	415	5800	4200
	4 "	450	431	6200	5400
	6 "	445	463	5400	4800
	8 "	443	451	5600	5000
No. 88	注射前	501	497	9800	9100
	1時間後	474	452	8900	7500
	2 "	482	427	10100	6200
	4 "	465	455	7800	5700
	6 "	479	483	8500	7500
	8 "	453	464	7700	8200
No. 90	注射前	461	457	6200	5900
	1時間後	474	422	5800	4500
	2 "	452	398	6000	5200
	4 "	479	416	6800	6100
	6 "	438	421	5600	4800
	8 "	449		6500	

第2図 肝静脈血清骨髄灌流



第4表 正常家兎肝静脈血清骨髄灌流

		赤血球数(万)		白血球数	
		股動脈	栄養静脈	股動脈	栄養静脈
No. 95	注射前	532	541	9300	9500
	30分後	502	522	8600	9100
	1時間後	510	503	8500	8200
	2 "	501	497	9000	8800
	4 "	515	504	8200	9000
	6 "	508	524	9200	9300
No. 96	注射前	452	439	6600	6800
	30分後	431	422	6100	5800
	1時間後	428	431	5900	6100
	2 "	447	426	6200	6400
	4 "	429	435	6300	7000
	6 "	440	433	6000	6600

3. 小括

胃癌組織浸出液を家兎の肝臓に灌流した場合に、短時間では貧血等血球数の有意の変動は認められない。しかし乍ら、癌エキス注射後2時間目の肝臓静脈血をとり、血清を分離して他の正常家兎の骨髄灌流を行つると骨髄内赤血球抑留を惹起する。勿論癌エキスを注射していない家兎肝静脈血清には斯様な作用は無い。

Ⅲ. 脾臓の関与

1. 実験材料及び実験方法

使用家兎及び胃癌エキスは既に述べたものと同じである。脾臓の灌流方法は、家兎上腹部に正中切開を加え、脾静脈をほぼ中央で結紮し、胃部へ分岐している動静脈も結紮する。脾動脈内への癌エキス注射は脾静脈を穿刺し鬱滞した血液を流出させて後に行つた。即ち山崎氏に準じ実験中、脾臓内の鬱血を避けるため絶えず脾静脈を穿刺した。

採血は、脾静脈を門脈に注ぐ手前で結紮し、井上に準じ脾動脈より胃部に分岐する動脈並に脾静脈に注ぐ静脈をすべて「クレメン」で挟み、胃癌「エキス」を脾動脈に注射して、数分後に「クレメン」をはずし、脾静脈に「ガラスカニューレ」を挿入して、胃及び脾静脈より流出滴下する血液を「エキス」注射後1時間絶えず血液を体外に排除後、再び胃部に至る動静脈を「クレメン」で挟み「カニューレ」から滴下する脾臓血のみを、注射後1時間から2時間目まで採血して血清を分離した。

2. 実験成績

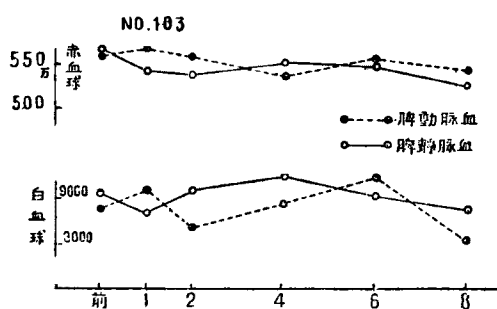
1) 胃癌組織液の脾臓灌流 (第5表, 第3図)

前述の胃癌エキスを正常家兎の脾動脈に pro kg 0.5 cc 宛, 極く徐々に注入し脾静脈血を検した。
結果:
赤血球, 白血球共に正常動揺範囲にとどまる。

第5表 癌エキス脾臓灌流

		赤血球数(万)		白血球数		
		脾動脈	脾静脈	脾動脈	脾静脈	
No. 103	注射前	558	567	8800	9100	
	1時間後	571	542	9200	8700	
	2 "	560	539	8400	9200	
	4 "	542	554	8900	9500	
	6 "	557	548	9500	9100	
	8 "	549	530	8100	8800	
	No. 106	注射前	585	589	7800	7900
		1時間後	593	580	8100	8400
		2 "	570	558	8300	8200
4 "		561	573	7600	7200	
6 "		575	580	8200	7800	
8 "		553	545	8600	8100	

第3図 癌エキス脾動脈注射



即ち, No. 103 では2時間後に, 脾静脈で-28万 (4.8%), No. 105では-24万 (2.4%) にすぎず, 白血球においても, 有意の変動は全くみられない。

2) 脾静脈血清の骨髓灌流 (第6表, 第4図)

脾動脈より胃癌エキスを家兎 pro kg 0.5 cc の割合で注射した後, 約2時間目を中心にして前述のように採取した血液から血清を分離して, 他の正常家兎の骨髓灌流を行った。

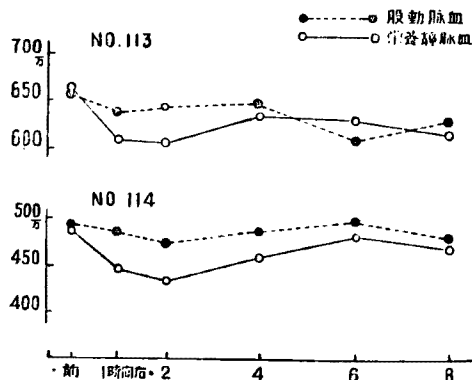
結果:

栄養静脈血において, No. 113 は1時間後に-46

第6表 脾静脈血清骨髓灌流

		赤血球数		白血球数	
		股動脈	栄養静脈	股動脈	栄養静脈
No. 113	注射前	657	664	13200	12800
	1時間後	639	618	11200	12400
	2 "	643	625	10600	10700
	4 "	645	633	9800	10400
	6 "	602	627	12800	11600
No. 114	注射前	492	487	8200	8400
	1時間後	487	449	7600	8100
	2 "	474	436	7200	7800
	4 "	487	459	8500	8200
	6 "	498	483	8100	8400
No. 114	8 "	478	465	8300	7900

第4図 脾静脈血清骨髓灌流



万 (6.9%) 減少し, No. 114 は2時間後に-51万 (10.4%) の減少をみる。白血球数には有意の変動は認めない。

正常家兎の脾静脈血清を他の正常家兎の骨髓に灌流しても, 股動脈及び栄養静脈の血液像に変動は認められない(第7表)。

3. 小 括

胃癌エキスを家兎の脾臓に灌流するに, 短時間では血球数の変動は認められない。しかし癌エキス注射後1時間から2時間後までの間採血した脾静脈血清を他の正常家兎の骨髓に灌流すると約1~2時間後に赤血球の抑留を認める。正常家兎脾静脈の血清には斯様な変動は全くみられない。

第7表 正常家兎脾静脈血清灌流

		赤血球数		白血球数	
		股動脈	栄養静脈	股動脈	栄養静脈
No. 115	注射前	763	771	10400	11000
	1時間後	783	753	11200	10600
	2 "	759	768	11400	11500
	4 "	735	730	10200	10200
	6 "	758	741	12200	10800
	8 "	744	736	11500	10100
No. 117	注射前	404	412	9800	9600
	30分後	424	401	10200	9400
	1時間後	432	417	8900	9200
	2 "	398	409	9600	9600
	4 "	413	387	9500	8800
	6 "	394	365	10700	9200

IV. 総括と考按

癌毒素が骨髄に作用する際、特に所謂骨髄内血球抑制作用の発生に、肝臓及び脾臓が重要な役割を演ずることは容易に肯んじられることである。この作用機構を解明するため行つた家兎肝臓並びに脾臓灌流試験の結果をまとめると次の如くである。

胃癌エキスによる肝臓灌流では、門脈血と肝静脈血の両者間に有意の血球数量の変動は全く認められない。

しかし癌エキス門脈内注射後の肝静脈血より採取した血清は、他の正常家兎大腿骨々髄にスベレを惹起する。即ち血清灌流後に1~2時間値の栄養静脈血赤血球数は、12.9~14.0%の著明な減少を示す。一方脾臓灌流の場合にも甚だ極似し、癌エキス灌流に際して、脾動脈血と脾静脈血は殆んど平行に動揺し、経過時間中に両者間に著しい差異は全く認められない。しかし乍ら癌エキス注射後の脾静脈血清を以て、他の正常家兎の骨髄灌流を行うと、1~2時間後に於て6.9~10.4%の減少をみる。もとより正常家兎の肝静脈血、脾静脈血の血清は斯様な作用は全然認めることは出来ない。

これを按ずるに、肝臓内に於て癌毒素の影響により所謂骨髄内スベレを惹起する催貧血性物質が生成

されることを如実に物語っている。

又一方、脾臓に於ても程度の差はあるが、催貧血作用を発現する事実より、該物質が生成され癌性貧血の発生に一役を演ずるものと考えられる。

因みに諸種貧血の発生に際してその生成機転に関する諸家の業績を要点のみ略述すると、上野は墨汁注射貧血は、その家兎の肝静脈血々清中に存在する催貧血性物質の発生に起因するとし、該血清の骨髄灌流により栄養静脈に赤血球減少を認めた。小森は十二指腸虫剤で実験し、生成された催貧血性物質は肝静脈血に多量であり、脾臓に乳剤を注入した後の脾静脈血々清が他の家兎の骨髄灌流に際し栄養静脈に貧血の起ることを認めている。又竹下は朱汁注射について述べているが、何れも内臓神経支配下に血清中に骨髄内赤血球抑制を来す物質の生成を認めている。

その他、脾臓に関しては多少の異論を唱えるものもあり、又一方肝、脾臓自体の血球抑制或は放出を唱えるものもある。

前記、上野は貧血発生は肝臓のみで脾臓は無関係といい、武藤、高橋は脾臓を重視し、小森、宮村は催貧血性物質は肝臓に大量に、脾臓にては少量、しかも各独立に産生され、骨髄のみならず肝、脾臓も赤血球を抑制するという。

これを要するに催貧血性物質の主要生産地が肝臓であることは異論はない。

従来全く触れられていなかった癌毒素による骨髄内赤血球抑制の発生機転は、肝臓が主として催貧血性物質を生産し、脾臓も同様の傾向を有し、骨髄スベレを発生するに至つた機転を解明したものと考えられる。

V. むすび

癌毒素の骨髄に対する作用、特に赤血球の抑制を惹起するに至るには、肝臓が主として催貧血清性物質を生産し、脾臓も同様の傾向のあることを立証した。

(文献は第3編末尾に記載した)

Influence of Cancer Toxin on the Bone Marrow

Part II

Experimental Study on Participation of the Liver and the Spleen
to Action of Cancer Toxin

By

Taro SHIOMI, M. D.

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

It has been confirmed by many authorities that the liver and spleen play an important role on production of anemic-factor in development of anemia by various agents. However, no studies are found regarding cancer toxin.

To disclose the anemia-producing action of cancer toxin an experiment irrigating the liver and spleen by extract of cancerous tissue obtained from stomach cancer has been performed. No significant fluctuations between the blood pictures of portal and hepatic veins following irrigation of cancer extract into the portal vein of rabbit is noticeable.

Serum of hepatic venous blood obtained during liver irrigation by cancer extract produces decrease of red cells (12.9%—14%) in nutritional vein by one to two hours irrigation into femur marrow of normal rabbit. The same result is obtained in the case of spleen irrigation, too.

It will be believed, after all, that the liver and the spleen form anemia-producing substances by influence of cancer toxin and they play significant roles on development of anemia in cancer patients.
