

骨髓組織培養による鉤虫症貧血の本態に関する研究

第 2 編

実験的鉤虫犬骨髓組織培養に就て

岡山大学医学部平木内科教室 (主任・平木 潔教授)

柚 本 賢

[昭和 33 年 6 月 7 日受稿]

目 次

第 I 章 緒 言	第 1 項 血液像
第 II 章 実験材料並に実験方法	第 2 項 肉眼的腸管剖見所見
第 1 節 実験材料	第 3 項 比較成長価及び細胞密度係数
第 2 節 実験方法	第 4 項 好中球遊走速度
第 III 章 実験成績	第 5 項 好酸球遊走速度
第 1 節 正常犬骨髓培養	第 6 項 好中球墨粒貪喰度
第 1 項 比較成長価及び細胞密度	第 7 項 好中球生体染色度
第 2 項 好中球遊走速度	第 8 項 骨髓液体培養
第 3 項 好中球墨粒貪喰度	1) 赤血球増加率
第 4 項 好中球生体染色度	2) 血色素増加量
第 5 項 赤血球増加率	第 IV 章 総括並に考按
第 6 項 血色素増加量	第 V 章 結 語
第 2 節 実験的鉤虫犬骨髓培養	

第 I 章 緒 言

前編に於て鉤虫症患者者骨髓造血機能並に骨髓血球機能を骨髓組織培養法により種々検討し報告したが、更に鉤虫症貧血の成因を実験的に究明せんと欲し、犬鉤虫仔虫を経口的に犬に感染せしめ、貧血の発生の経過を追つて各貧血群に於ける骨髓機能並に骨髓血球機能の推移を観察した。

さて人体寄生の鉤虫 *Anchylostoma duodenale* 及び *Necator americanaus* は少宿主性であつて、人以外の動物には感染させても成虫にまでは發育しない。犬鉤虫 *Anchylostoma caninum* は犬に普通みる種であつて人には寄生しないが、その鉤虫症の生物学的性状や病理学的所見が人鉤虫症に近似しているので屢々実験的鉤虫症の研究に用いられている。

即ち松浦⁴⁵⁾等は実験的鉤虫犬の研究に於て、その血液像所見より本貧血に対して出血説を主張し、宮川⁴⁶⁾⁴⁷⁾等は本虫感染の際造血臓器再生不能性病

変を認め、中毒による造血臓器の障碍作用を報告している。また実験的鉤虫犬に於ける血球機能については三好⁴⁹⁾⁵⁰⁾等が末梢血に於て遊走速度及び墨粒貪喰度につき報告しているのみで、骨髓造血機能及び骨髓血球機能を骨髓組織培養法により観察した報告は未だみない。

依而茲に教室考案の骨髓組織培養法により本実験を試みた次第であります。

第 II 章 実験材料並に実験方法

第 1 節 実験材料

1) 使用動物：生後 2～3 ヶ月の腸内に寄生虫を有しない健康犬を使用した。

2) 鉤虫感染方法：犬鉤虫卵を含有する糞便を 28°C で瓦培養し、栄養顆粒に富む完熟仔虫約 1000 隻を経口的に健康犬に感染せしめた。

3) 鉤虫犬：上記の方法で感染せしめた実験的鉤虫犬を貧血の程度に従ひ下記の如く大別した。

症 例	病 日	赤血球数×10 ⁴	血色素量 %	白血球数	好 酸 球
正 常 犬		482~432	78~64	15000~ 8000	3~1%
高 度 貧 血 群	18~22日	140~ 92	15~-10以下	28600~19600	3~0%
中 等 度 貧 血 群	13~15日	280~180	30~20	22000~15000	5~8%
初 期 軽 度 貧 血 群	7~ 9日	380~300	60~40	16000~10000	6~9%

4) 対照として糞便中虫卵を有しない健康犬(生後2~3ヶ月)を用いた。

第2節 実験方法

1) 血液像及び骨髓像: 第1編に述べた方法による。

2) 骨髓組織培養: 鈎虫犬を撲殺し、無菌的に大腿骨骨髓を取り出しグレーフェのメスにて1mm×1mmの小組織片を作り培養に供した。培地支持体には成熟健康犬へパリン加血漿を、発育促進物質には7~9日の鶏胎搾液を使用した。

a) 被覆培養: 教室亘理考案による培養術式に準じ、培養開始後3, 6, 12, 24時間の比較成長価及び24時間目の密度係数を測定した。好中球5ヶにつき2分間の遊走距離を測定し毎分平均遊走速度を算定した。

b) 墨粒貪喰度: 教室角南考案になる培養術式に準じ、杉山氏法の分類に従い細胞1ヶ当りの平均貪喰度を算定した。

c) 生体染色度: 教室田村の培養術式に準じて行い、細胞1ヶ当りの平均染色度を算定した。

d) 骨髓液体培養: 鈎虫犬大腿骨、脛骨、上膊骨骨髓を無菌的に取出し、Gey氏液に入れ低速にて1分間ホモゲナイズした後、久米田一岩崎氏法により培養し赤血球及び血色素量を測定した。

第III章 実験成績

正常犬大腿骨骨髓は幼弱犬では赤色髓であるが年令と共にその中央部より脂肪変性を示し成熟犬では脂肪髓となる。

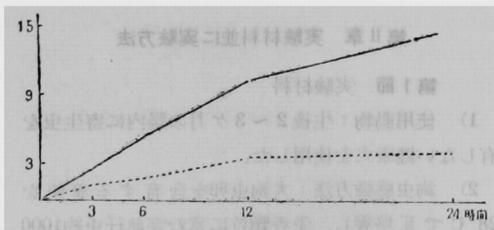
第1節 正常犬骨髓培養(表1, 図1)

第1表 健康犬骨髓組織培養

症 例	体 重 kg	3 時 間		6 "		12 "		24 "	
		G. R.	N. V.						
幼 弱 犬 生 後 3 ~ 6 ヶ 月	2.2	2.7	7.4	4.8	6.5	9.2	5.0	14.1	2.1
	2.3	2.8	7.1	5.2	6.1	10.8	4.6	15.4	1.8
	平均	2.8	7.3	5.0	6.3	10.0	4.8	14.7	2.0
成 熟 犬 生 後 2 ~ 3 年	4.5	1.4	3.9	1.8	3.4	3.0	0.9	3.7	0.2
	6.5	1.5	3.7	2.1	3.0	3.5	0.7	4.5	0.1
	平均	1.5	3.8	2.0	3.2	3.3	0.8	4.1	0.2

G. R. 比較成長価 N. V. 好中球平均遊走速度 (μ/m)

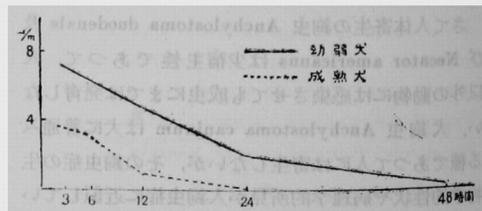
第1図 1. 比較成長価



第1項 比較成長価及び細胞密度

a) 幼弱犬(生後4ヶ月): 24時間で14.7, その時の細胞密度指数 d=26

2. 好中球平均遊走速度 (μ/m)



b) 成熟犬(生後3年): 24時間で4.1を示しd=14で幼弱犬に比し非常に劣る。

第2項 好中球遊走速度

a) 幼弱犬: 3時間で7.3 μ/m, 運動停止時間

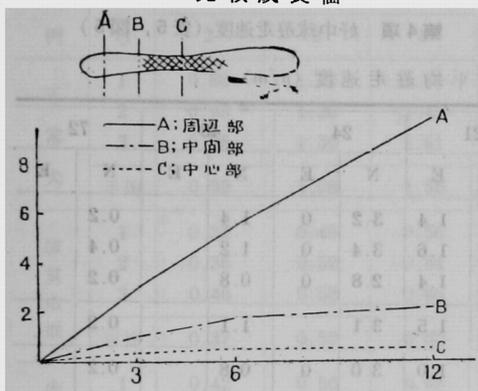
は72時間である。

b) 成熟犬・3時間で3.8 μ/m , 運動停止時間は24~48時間である。

次に幼弱犬大腿骨骨髓を中央部, 周辺部及びその中間部(第2図)に大別して比成長係及び好中球遊走速度を測定すると第2, 3表, 第2図の如し。以上より犬大腿骨骨髓に於て造血組織の最も豊富な両端に於て最高値を示し, 生理的脂肪変性を示す部分

第2図 幼弱犬骨髓組織培養
(生後4ヶ月)

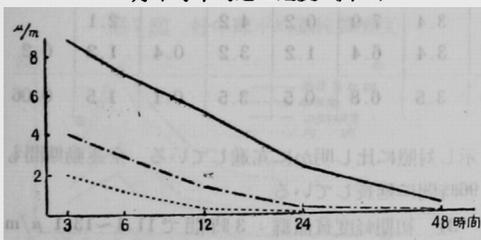
1. 比較成長係



第2表 比較成長係及び細胞密度指数

体重 2.3 kg	3		6		12	
	比	密	比	密	比	密
A	3.0	26	5.7	33	10.1	26
B	1.1	8	1.8	12	2.2	11
C	0.2	3	0.4	5	0.5	4

2. 好中球平均遊走速度 (μ/m)



第3表 好中球平均遊走速度 (μ/m)

体重 2.3kg	経過時間					0.6
	3	6	12	24	48	
A	8.4	7.2	5.4	2.4		
B	4.1	2.8	1.4	0.2		
C	2.0	1.1	0.3			

に於て, 殊にその中央部に於て最低を示す事より骨髓機能の一断面を組織培養により推定し得る確証を得た。以上より向後本実験の対象には全て幼弱犬大腿骨骨髓の周辺部を使用した。

第3項 好中球墨粒貪喰度

4~5時間で最高貪喰度1.81~2.02を示す。

第4項 生体染色度

3時間で最高に染色し0.91~1.05を示す。

第5項 赤血球増加率

3時間で8~10%増加を示す。

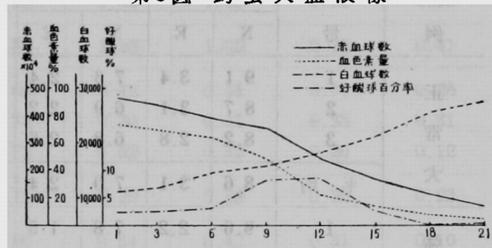
第6項 血色素増加量

時間的に増減を示さない, 9時間でやや低下する。

第2節 実験的鉤虫犬骨髓培養

第1項 血液像第3図に示すが如し。

第3図 鉤虫犬血液像



第2項 肉眼的腸管剖見所見

初期軽度貧血群では腸管内はカタル状を呈し, 僅かに米粒大の潰瘍及び廻腸部に出血を認む。中等度貧血群では腸管は貧血を呈し, 高度出血を認め, 1~2ヶの潰瘍形成を認めた。高度貧血群では多量の鮮血を臍した大なる潰瘍を認める。

第3項 比較成長係及び細胞密度係数(表4, 図4)

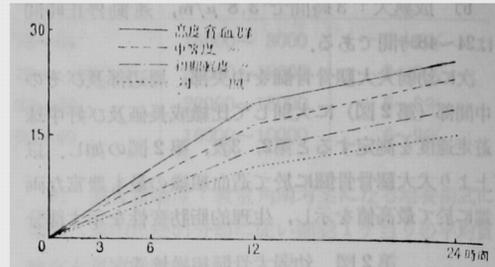
1) 高度貧血群: 24時間で24.4~26.8 (D=120)

第4表 比較成長係及び細胞密度係数

症例	番号	経過時間				24時間 密度係数
		3	6	12	24	
正常犬	1	2.5	5.2	10.8	14.7	
	2	2.8	5.3	9.6	14.9	
	3	2.9	5.1	11.2	15.7	
	平均	2.8	5.2	10.5	15.1	
強貧血群	1	5.2	10.4	18.6	26.8	120
	2	4.6	9.6	18.2	24.4	116
	3	5.1	10.3	21.4	26.3	120
	平均	4.9	10.1	19.1	25.8	

中等度貧血群	1	4.9	8.6	16.1	23.4	120
	2	4.6	7.4	15.8	24.8	118
	3	4.5	7.5	15.8	20.4	118
	平均	4.6	7.8	15.9	22.9	
弱貧血群	1	3.2	7.5	13.6	20.5	122
	2	2.9	6.8	12.1	17.6	126
	3	3.3	6.9	12.5	18.0	118
	平均	3.1	7.1	12.7	18.7	

第4図 鈎虫犬骨髓組織培養比較成長価



を示し対照の約2倍近く亢進している。

2) 中等度貧血群：24時間で20.4~24.8を示し対照に比し著しく亢進している。

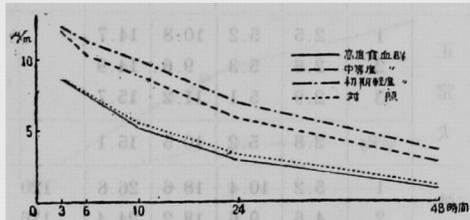
3) 初期軽度貧血群：24時間で17.6~20.5を示し亢進している。

第4項 好中球遊走速度 (表5, 図5)

第5表 好中球並に好酸球平均遊走速度 (μ/m)

症 例	番 号	3		6		21		24		48		72	
		N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E
正 常 犬	1	9.1	3.4	7.3	2.4	5.8	1.4	3.2	0	1.4		0.2	
	2	8.7	3.1	6.9	2.2	5.4	1.6	3.4	0	1.2		0.4	
	3	8.2	2.8	6.8	2.6	5.2	1.4	2.8	0	0.8		0.2	
	平均	8.6	3.1	7.0	2.4	5.4	1.5	3.1		1.1		0.2	
強 貧 血 群	1	9.6	2.2	7.8	1.5	5.6	1.0	3.0	0	0.8		0.2	
	2	8.8	1.9	6.6	1.4	4.8	1.2	2.4	0	1.2		0.4	
	3	8.2	1.9	6.4	1.4	5.1	0.8	3.1	0	0.6		0	
	平均	8.6	2.0	7.3	1.5	5.1	1.0	2.8		0.8		0.2	
中 等 度 貧 血 群	1	12.2	6.6	10.8	4.1	8.6	3.0	5.6	0.2	2.2		0.8	
	2	11.8	5.6	10.2	3.8	8.8	2.8	5.4	0.2	2.8		0.4	
	3	12.6	5.1	10.6	3.8	9.0	2.8	6.1	0.2	3.1	0.2	1.4	
	平均	12.0	5.7	10.5	3.9	8.8	2.9	5.7	0.2	2.7	0.06	0.7	
弱 貧 血 群	1	12.3	6.5	10.4	4.4	9.0	3.6	6.2	0.3	3.1		1.4	
	2	13.1	6.5	12.2	4.8	11.4	3.4	7.9	0.2	4.2		2.1	
	3	11.1	6.0	11.0	4.6	9.4	3.4	6.4	1.2	3.2	0.4	1.2	0.2
	平均	12.1	6.3	11.2	4.6	9.9	3.5	6.8	0.5	3.5	0.1	1.5	0.06

第5図 好中球平均遊走速度 (μ/m)



1) 高度貧血群：3時間で8.2~9.6 μ/m を示す。運動停止時間は72時間である。即ち対照に近い。

2) 中等度貧血群：3時間で11.8~12.6 μ/m を

示し対照に比し明かに亢進している。全運動期間も96時間に延長している。

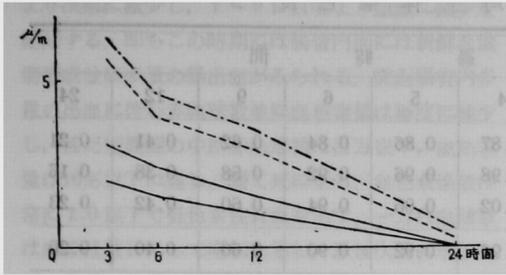
3) 初期軽度貧血群：3時間で11.1~13.1 μ/m を示し対照に比し亢進している。全運動期間も96~120時間に延長している。

第5項 好酸球遊走速度 (表5, 図6)

1) 強貧血群：3時間で1.9~2.2 μ/m を示し、24時間で運動は停止する。

2) 中等度貧血群：3時間で5.6~6.1 μ/m を示し対照に比し約2倍亢進を示す。運動停止時間は

第6図 好酸球平均遊走速度 (μ/m)



48時間で対照に比し延長している。

3) 初期軽度貧血群：3時間で6.0~6.5 μ/m を示す。全症例群に於て最も亢進を示す。運動停止時間も48~72時間に延長している。

第6項 好中球墨粒貪喰度 (表6, 図7)

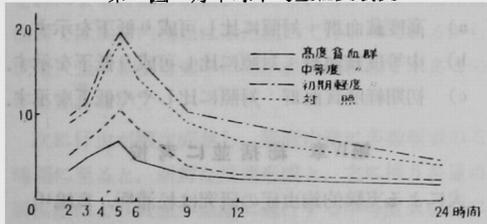
1) 高度貧血群：5時間で0.64~0.7を示し対照に比し明かに低下している。貪喰度曲線は対照と平行している。

2) 中等度貧血群：5時間で0.86~1.21を示し対

第6表 好中球平均墨粒貪喰度

症例	番号	経過時間							
		2	3	4	5	6	9	12	24
正常犬	1	0.86	1.02	1.60	1.81	1.62	1.21	0.78	0.43
	2	0.93	1.20	1.46	1.82	1.41	0.94	0.78	0.42
	3	0.96	1.30	1.61	2.02	1.40	1.00	0.62	0.38
	平均	0.92	1.08	1.56	1.88	1.48	1.05	0.73	0.41
強貧血群	1	0.32	0.46	0.56	0.64	0.42	0.41	0.31	0.26
	2	0.36	0.52	0.64	0.74	0.56	0.41	0.33	0.31
	3	0.46	0.58	0.66	0.72	0.52	0.32	0.26	0.12
	平均	0.37	0.52	0.62	0.70	0.50	0.38	0.30	0.23
中等度貧血群	1	0.42	0.56	0.68	0.86	0.64	0.42	0.31	0.10
	2	0.61	0.81	0.96	1.21	0.92	0.61	0.26	0.20
	3	0.56	0.82	1.01	1.12	0.92	0.62	0.26	0.22
	平均	0.53	0.73	0.88	1.06	0.83	0.55	0.28	0.17
弱貧血群	1	0.92	1.06	1.62	1.92	1.71	1.19	0.92	0.52
	2	1.01	1.24	1.74	2.01	1.72	1.32	0.98	0.43
	3	1.02	1.22	1.72	2.03	1.58	1.31	0.91	0.41
	平均	0.98	1.17	1.69	1.98	1.67	1.27	0.93	0.45

第7図 好中球平均墨粒貪喰度



照に比しやや低下を示す。

3) 初期軽度貧血群：5時間で1.92~2.03を示し対照の上界かやや亢進を示す。

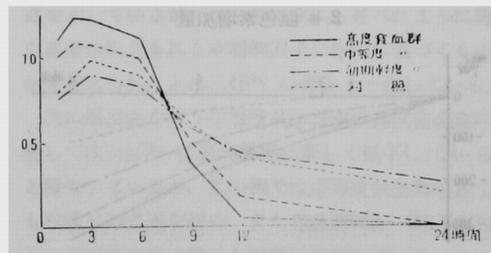
第7項 好中球生体染色度 (表7, 図8)

1) 高度貧血群：対照に比し早期かつ高度に染色した比較的早期に褪色を示す。即ち2時間で最高

染色度1.19~1.26を示し6~9時間で急に低下してゆく。

2) 中等度貧血群：本例に於ても比較的早期かつ高度に染色し又早期に褪色を示す。即ち2時間で1.06~1.12を示す。又12時間では0.13~0.20を示

第8図 好中球平均生体染色度



第7表 好中球平均生体染色度

症 例	番 号	経 過 時 間								
		1	2	3	4	5	6	9	12	24
正 常 犬	1	0.78	0.82	0.91	0.87	0.86	0.84	0.62	0.41	0.21
	2	0.82	0.92	1.01	0.98	0.96	0.92	0.58	0.38	0.16
	3	0.80	0.94	1.05	1.02	0.96	0.94	0.60	0.42	0.23
	平 均	0.80	0.89	0.99	0.96	0.92	0.90	0.60	0.40	0.20
強 貧 血 群	1	1.12	1.24	1.22	1.19	1.16	1.12	0.24	0	0
	2	1.08	1.19	1.17	1.15	1.13	1.11	0.35	0.04	0
	3	1.14	1.26	1.25	1.23	1.15	1.11	0.42	0.06	0
	平 均	1.17	1.23	1.21	1.19	1.14	1.12	0.37	0.03	0
中 等 度 貧 血 群	1	1.02	1.12	1.10	1.06	1.03	1.00	0.58	0.14	0
	2	0.99	1.06	1.04	1.03	1.00	0.96	0.42	0.20	0
	3	1.03	1.07	1.10	0.96	0.92	0.94	0.48	0.13	0
	平 均	1.01	1.08	1.08	1.01	0.98	0.97	0.47	0.16	0
弱 貧 血 群	1	0.77	0.81	0.92	0.90	0.86	0.82	0.61	0.42	0.21
	2	0.76	0.84	0.88	0.86	0.85	0.85	0.57	0.44	0.23
	3	0.77	0.85	0.91	0.90	0.86	0.82	0.64	0.40	0.25
	平 均	0.77	0.85	0.90	0.88	0.86	0.83	0.61	0.42	0.23

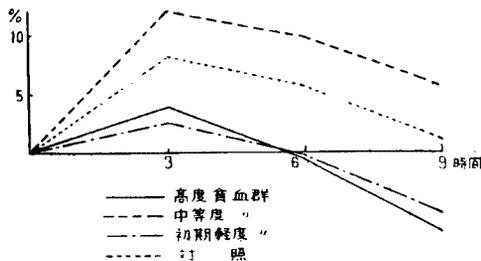
す。

3) 初期軽度貧血群：対照に比し余り有意の変化はみられないが軽度に最高平均染色度は低下している。即ち好中球機能の亢進が覆われる。

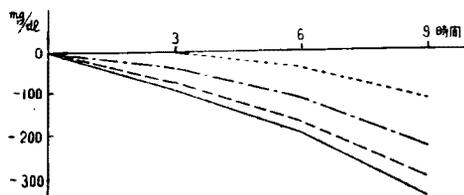
第8項 骨髓液体培養 (図9, 10)

第9図 鉤虫犬骨髓液体培養

1. 赤血球増加率



2. 色素増加量



1) 赤血球増加率

a) 高度貧血群：3時間で3～5%を示し対照に比し可成り低下を示す。

b) 中等度貧血群：3時間で11～14%を示す。即ち対照に比しやや亢進を示す。この頃より腸管内に多量の出血を認める。依而出血による反射的赤血球形成機能亢進を来すと見做される。

c) 初期軽度貧血群：3時間で2～3%を示し対照に比し可成り低下を示す。

2) 色素増加率

a) 高度貧血群：対照に比し可成り低下を示す。

b) 中等度貧血群 対照に比し可成り低下を示す。

c) 初期軽度貧血群：対照に比しやや低下を示す。

第IV章 総括並に考按

犬による実験的鉤虫症の研究は松浦⁴⁵⁾、真嶋⁴⁴⁾、宮川⁴⁶⁾⁴⁷⁾等によつて詳細に報告されてきたが、私は更に骨髓組織培養法を応用し実験的鉤虫犬の骨髓並に骨髓白血球機能を種々検討した。

実験的鉤虫犬に於ける血液像に関しては松浦⁴⁵⁾等によつて報告された所見とはほぼ一致している。即ち1000隻という大量の鉤虫を経口感染せしめた私の実験では赤血球数並に色素量は感染後3日目頃

より次第に減少し、7～9日目頃より急激に減少を開始する。即ちこの時期には腸管内面には新鮮な潰瘍形成並に多量の腸出血がみられる。從而腸管内多量の出血に伴い赤血球数並に血色素量は極度に減少し、甚だ短期間の中に赤血球数は百万以下、血色素量は10%以下に達し、臆て死に至る。血色素係数は常に1.0以下で低色素性貧血を示す。一方白血球数は感染後数日にして増加を示し、以後次第に増加し死亡直前には屢々30,000以上にも達する。好酸球百分率は感染後6～7日に軽度に増加し、時には8～9%を示すが貧血が極度に進行し全身状態が重篤なる時期には却つて減少を示している。

以上鉤虫仔虫大量感染後経過を追つて血液像を検索したのであるが、之を腸管内出血の前及び後期に分ち前者を初期軽度貧血群、後者を中等度貧血群に大別し更に後者の中、類死の状態にあるものを高度貧血群として夫々骨髄組織培養法を応用し骨髄機能を検討した。

初期軽度貧血群に於ては赤血球数、血色素量は軽度に減少し、白血球数は軽度に増加を示し好酸球百分率も軽度に増加している。被覆培養に於ては比較成長価は対照に比しやや亢進を示し細胞密度係数は1.0より大である事から骨髄増生機能（白血球系）は軽度に亢進している事が窺われる。

鉤虫感染時に於ける骨髄白血球形成機能に関しては松浦⁴⁵、真嶋⁴⁴等多数の学者が実験的鉤虫犬に於て白血球増多を伴う事を報告してきた。之は鉤虫毒素中に或骨髄刺激因子が存在し之が骨髄組織を刺激する結果であるといわれているが、骨髄機能（白血球系）が亢進している事は以上の培養所見からも明かとなつた。この場合、腸管内に大出血があれば、それによる骨髄の刺激が考えられるが、この初期貧血群では腸管内出血は未だ起つてないのであるから或は矢張り鉤虫毒素中に何か骨髄刺激因子があるのかも知れない。

次に仔虫が順次成熟し、腸管内壁に多数咬着のる時期に至ると、新鮮な潰瘍形成と、之に伴う多量の腸出血により貧血が急激に進行する中等度貧血群に於ては赤血球数、血色素量は高度に減少を示すが、一方白血球数は可成り増加している。又好酸球百分率は一般に増加している。被覆培養に於て比較成長価は初期貧血群に於けるそれよりも更に増大し、細胞密度係数もまた1.0より大である事より骨髄機能（白血球系）の亢進している事が明かである。実験的瀉血時に於て骨髄白血球形成機能の亢進を示す事

はLyor⁴²、井戸、鈴木²¹等によつて報告されて来たが、更に教室中村⁵⁴及び沼本⁵⁶は瀉血貧血家兎骨髄培養により骨髄機能（白血球系）の亢進を来す事を明にしている。翻つて実験的鉤虫犬に於ける腸管内出血に関しては梁⁷⁰、西⁵⁷、Wells⁸³等の巧妙なる装置により鉤虫1隻当りの出血量測定に関する実験的報告があるが、氏等の報告を引用するならば、仮りに鉤虫1隻に対し出血量を0.3 ccとする時、私の実験的鉤虫犬の剖見所見に於ける鉤虫136～462隻に換算すると、実に40～138 cc/日の血液体外損失が窺われる。即ち大量の仔虫を感染せしめた実験的鉤虫犬に於ける貧血発生に関しては鉤虫毒素の作用よりも寧ろ出血が多量に關与する事は松浦、真嶋等が述べたように容易に肯定されるのみならず、腸出血が骨髄機能に対し亢進的に大きな影響を及ぼすであろう事も考えられる。

次に腸管内に多数の潰瘍形成があり、多量の腸出血が継続する時、赤血球数並に血色素量は極度に減少し臆て死に至る。斯る高度貧血群に於てもなお白血球増多を伴い、屢々30,000以上にも達する事は従来幾多報告されてきたが、被覆培養所見に於ても比較成長価は増大し、時に対照の2倍近くにも達し、かつまた密度係数も1.0より大なる事から骨髄機能（白血球系）は著明に亢進している事が明かである。斯る高度貧血群に於て骨髄白血球形成機能の亢進している事は、松浦、真嶋等によつて報告されているが、私は更に骨髄培養法により同じ所見を見る事が出来た。

次に犬好中球遊走速度に関しては末梢血に於て三好⁵⁰、谷⁹⁰等の報告があるが骨髄好中球に関しては、独り教室山本⁹⁵、末永⁷⁹の報告があるのみである。

さて、三好⁵⁰等は自然鉤虫感染犬並に実験的鉤虫犬に於て末梢血好中球遊走速度を測定し報告しているが、私は更に骨髄培養法により実験的鉤虫犬骨髄好中球遊走速度を測定した。

即ち初期軽度貧血群に於ては遊走機能は可成り亢進を示しているが、この事は前にも述べたように鉤虫毒素中に含まれる或刺激因子の作用に基づくものかと考えられ、之は三好⁵⁰の報告と一致している。

次に腸出血を伴う中等度貧血群並に高度貧血群に於ては三好⁵⁰は遊走機能は著しく低下していると報告しているが、私の例では中等度貧血群に於ても可成りの亢進を認め、また赤血球963、Hb1%以下の高度貧血群に於ても対照に近似している。この

ように出血を伴う高度貧血群に於て、遊走機能の亢進を認める事は教室中村、沼本による実験的瀉血貧血家兎に於ける報告に一致する所で、骨髓好中球遊走機能に関しても、出血による影響が関与している事が考えられると共に、上記三好との間に斯る著明な相違を来した事は、私の行つた測定方法が従来の報告と異り、培養により可及的体内と同一条件に於て測定した結果生じたものであろう。

鉤虫犬に於ける好酸球遊走機能に関しては上記三好⁵⁰⁾等の報告があるが、これ等は全て末梢血に於ける報告で骨髓好酸球に関しては未だ報告をみない。

即ち鉤虫犬骨髓好酸球遊走機能は好酸球増多を示す初期並びに中等度貧血群に於ては、何れも亢進し、時に対照の2倍以上にも達する事がある。然し貧血が高度に進行し、全身状態が重篤なる高度貧血群に於ては、却つて低下し、時には対照以下にも達する。

鉤虫症に於て好酸球遊走機能の亢進する事は前編にも述べたように、教室井上²²⁾の報告より理解出来るが、更には教室笠原²⁷⁾の述べた本虫の好酸球陽性タキシスを有する蛋白体の直接作用も与つて力あるものであろう。また一方甚だ高度貧血を示し、重症状態にある高度貧血群に、斯る機能の低下をみた事は、杉山教授によつて指摘されているように好酸球は好中球に比して、種々の刺激に対し感受性が非常に強い事を示すものであつて、重症時に好酸球百分率の著明に低下する事も Howard¹⁶⁾、Boycott²⁾、Liebmann⁴¹⁾、勝沼²⁹⁾、酒井⁷³⁾、松浦⁴⁵⁾等の認める所であり、又 Schilling⁸⁴⁾も実験的に感染の強度なる場合本細胞の増加不可能な事を増告している。

実験的鉤虫犬に於ける好中球墨粒貪喰能に関しては三好⁵⁰⁾等が末梢血に於て観察報告している。私は骨髓好中球墨粒貪喰能を各貧血群に於て測定した所、初期貧血群に於てはやや亢進しているが、腸内出血を伴う中等度並に高度貧血群に於ては却つて低下を示し、特に高度貧血群に於て著明である。

従来の末梢血好中球墨粒貪喰能に関する報告を見るに、三好⁵⁰⁾は感染後4~7日頃に於て、一時的に亢進を示し、以後は貧血が進行するに伴い、貪喰能は低下すると述べているが、之の事は私の骨髓好中球の場合とはほぼ軌を一としている。またこの初期軽度貧血群に於ける貪喰能の一時的亢進も、前述の如く毒素の刺激作用に基くものであろう。次に多量の出血を伴う高度貧血群に於て墨粒貪喰能の低下を示す事は、教室沼本⁵⁹⁾による瀉血貧血時に於ける骨髓好中球墨粒貪喰能の報告に一致する所で、墨粒

貪喰能に関しても出血による影響が大なる事が窺われる。

次に鉤虫犬骨髓好中球生体染色度を測定した所、初期高度貧血群では著明な変化がみられないが、貧血が亢進するに伴い早期かつ高度に染色し、また褪色も比較的早期にみられる。之に関して、教室沼本⁵⁹⁾は実験的瀉血家兎骨髓培養に於て瀉血時に形成される好中球は病的乱造細胞にして、斯る好中球に於ては塩基性色素の細胞膜透過性の亢進と、好塩基顆粒の機能の低下による反撥力低下に基づき早期かつ高度に染色し、また斯る顆粒は早期に破壊する結果早期褪色が起ると述べているが、私の場合中等度並に高度貧血群が多量の腸出血に主として基づくものである事を併せ考える時、このような結果を示す事は容易に理解される。

以上大量の鉤虫感染による実験的鉤虫犬の骨髓好中球機能を遊走、貪喰並に生体染色により種々検索したのであるが、之を要するに腸内出血を未だみない初期軽度貧血群に於ては鉤虫毒素中に含まれる或刺激因子により機能は一時的亢進を示す。然るに腸管内壁に潰瘍の形成並に多量の出血を伴う高度貧血群に於ては、遊走機能は亢進を示す反面、墨粒貪喰能及び生体染色性に於て機能低下の所見が見られる。即ち之は教室沼本⁵⁹⁾の述べた出血時に於ける好中球機能解離の所見を示すもので、大量の鉤虫犬に於ては出血性因子が骨髓機能に大きな関係を有している事を明確に示すものである。

次に実験的鉤虫犬に於ける骨髓赤血球形成機能に関して宮川⁴⁶⁾等は高度貧血例に於て再生不能の像を認めたが、一方真嶋⁴⁴⁾等によると造血機能亢進が報告され、Hurt²⁰⁾及び Fülleborn⁹⁾等は多数寄生の場合に見る急性貧血の病理解剖的变化は高度の腸出血に帰すべきであるとしている。大場⁶⁴⁾もまた血液像所見に於て単純性出血との差違は唯エオジン嗜好細胞の増加をみる事のみであると述べている。

私は茲に於て液体培養法を応用し、骨髓赤血球並に血色素形成機能を測定した所、初期軽度貧血群では共に対照に比し低下を示した。即ち本貧血群では腸内出血による貧血発生を否定し得る事を考える時、之は教室米谷⁴³⁾が述べた如く鉤虫毒素による鉄の網内系抑留の結果、骨髓造血組織に対する鉄供給不足を来し、この結果赤血球並に血色素形成不全を来した事が推察される。然るに多量の出血を伴い中等度の貧血を起した時期の群に於ては赤血球増加率は寧ろ対照に比し増加し、一方血色素増加量は更に低

下している。即ち出血による反射的骨髄赤血球形成機能の亢進を示すと共に、同時に出血による鉄の体外損失による血色素増加量の低下を来したものと考えられる。之に関し教室沼本は瀉血貧血家兎骨髄液体培養に於て同一の所見を得ているが、更には教室中塚⁵⁶⁾が斯る大量感染による実験的鉤虫犬に於て臓器鉄は少量感染による慢性鉤虫犬の場合と異り、出血による多量の鉄体外放出の結果、寧ろ減少していると述べている事からも私の場合血色素増加量の低下する事は当然と考えられる。

以上の事より梁⁷⁰⁾、松浦⁴⁵⁾、Wells⁹³⁾等が述べたる如く本症貧血発生に関しては出血による影響もまた一つの重要な因子をなすであろう事は明かである。

腸出血が甚だ高度に而も長期に続き貧血が高度に進行した場合、即ち赤血球は百万以下、血色素量は10%以下に達した高度貧血群に於ては赤血球増加率は再び低下し、血色素増加量は高度に低下を示す。之は中等度貧血群に於て見られた骨髄赤血球形成機能の一時的亢進状態も、出血が高度に持続する時は、雖ては疲労困憊に陥入り、かつまた多量の体外出血による鉄の損失の結果、臓器並びに血清鉄の極度の減少を招来し、赤血球並に血色素形成機能の低下をみるようになるのであろう。而して斯る赤血球系骨髄造血機能の低下が長期に亘り持続する時は、かつ鉤虫毒素による骨髄内血球抑制作用による二次的影響も加わり、やがては二次的に白血球系骨髄機能の低下を来し、遂には再生不良性貧血への移行を来すであろう事が推察される。

第V章 結 語

健康幼弱犬に鉤虫仔虫約1000隻を経口的に感染せしめて実験的鉤虫犬を作り、骨髄組織培養法により骨髄増生並に白血球機能を測定し、更に液体培養法により骨髄赤血球増加率並に血色素増加量を測定し

た。

1) 初期軽度貧血群では骨髄増生機能は亢進し、又骨髄好中球機能(遊走、墨粒貪喰、生体染色)も亢進を示した。又骨髄赤血球増加率並に血色素増加量は対照に比し低下した。

2) 中等度貧血群では骨髄増生機能は更に亢進を示すが、骨髄好中球機能に於ては遊走機能の亢進と、墨粒貪喰能及び生体染色性に於ける機能低下、即ち出血性貧血時に見られる機能解離が見られた。又骨髄赤血球増加率は対照に比し亢進を示すも、血色素増加量は更に低下を示した。

3) 高度貧血群では骨髄増生機能は最も亢進を示すが、骨髄好中球機能に於ては遊走機能の軽度低下及び墨粒貪喰能、生体染色性に於ける高度の機能低下が見られた。骨髄赤血球増加率及び血色素増加量は共に著明に低下した。

4) 骨髄好酸球機能は著明に亢進を示すも、重症状態にある強貧血群では却つて低下を示した。

以上の事より斯る大量の仔虫感染による急性実験的鉤虫犬に於ては、初期軽度貧血群では鉤虫毒素の刺戟作用による骨髄機能及び骨髄好中球機能の亢進、更には網内系鉄抑制作用に基づく骨髄赤血球並に血色素形成機能低下が見られる。然るに高度の出血を伴う中等度並に高度貧血群に於ては多量の出血に基づく骨髄造血機能並に骨髄血球機能の変化が見られ事より、斯る時期の貧血群に於ては出血もまた貧血発生に対し、重要な役割を演じている事が窺われた。

摺筆に臨み終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜わりし恩師平木教授並びに大藤助教授に深甚の謝意を表す。

(本論文の要旨は昭和33年日本血液学会第20回総会に於て発表した)

Studies on Anemia in Anchylostomiasis by means of Bone Marrow Tissue Culture

Part 2.

Bone Marrow Tissue Culture of Dogs with Anchylostomiasis

By

Masaru Yumoto

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Author's Abstract

By means of bone marrow tissue culture, the author has investigated the hematopoietic activity and blood cell function in the bone marrow of the dogs experimentally infected with ca. 1000 hook worm larvae, which were classified into 3 groups of initial slight, moderate and severe anemia according to the level of anemia.

1) In a group of initial slight anemia, the growth rate was increased and the function of the neutrophils was accelerated in wandering velocity, phagocytosis of carbon particles and vital staining of neutral red. Wandering velocity of the eosinophils in the bone marrow was markedly accelerated. Increasing rate of the red blood cell count and hemoglobin content in fluid culture was slightly lowered.

2) In a group of moderate anemia with profuse intestinal bleeding, the growth rate was further increased, and wandering velocity was still kept in a high degree, but their function on phagocytosis of carbon particles and vital staining of neutral red was fairly lowered. Namely dissociation of the functions of neutrophils was observed in this group. Wandering velocity of the eosinophils was still elevated. Increasing rate of the red blood cell count was slightly elevated in comparison with that of the control one, but that of hemoglobin content being fairly lowered.

3) In a group of severe anemia with profuse intestinal bleeding and serious symptoms, the growth rate was most increased, wandering velocity being still kept nearly in the same level as that of the control one. But their function on phagocytosis of carbon particles and vital staining of neutral red was remarkably lowered. Wandering velocity of the eosinophils was reversely lowered in proportion to the decrease of the eosinophils in peripheral blood. Increasing rate both of the red blood cell count and hemoglobin content was most lowered.

4) According to the above mentioned results, the author has confirmed that anemia in a group of initial slight anemia without intestinal bleeding was caused from blood cell arrest in the sinusoid of the bone marrow and disturbance of iron mobilization by hook worm toxin, but in groups of moderate and severe anemia with profuse intestinal bleeding, influences due to bleeding took a great role for the development of anemia besides the above mentioned mechanism.
