

骨髓体外組織培養による単球性白血病の研究

第 1 編

細胞増生帯所見及びその構成細胞の生態

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

専攻生 川 野 嘉 彦

〔昭和 33 年 6 月 18 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	第 2 節 単球系細胞と他種細胞との比較, 特 に好塩基球及び細網細胞との鑑別に 就て
第 2 章 実験材料並に実験方法	第 6 章 総括並に考按
第 3 章 細胞増生帯所見	第 7 章 結 論
第 4 章 細胞増生帯の細胞密度と比較成長価	
第 5 章 細胞増生帯に出現する細胞の生態	
第 1 節 単球系細胞の生態	

第 1 章 緒 言

周知の如く, 単球性白血病は 1913 年 Reschad u, Schilling⁶⁸⁾ により Übergangsformenleukämie od. Splenozytenleukämie なる名の下に網内系の白血病として発表され, 続いて 1916 年 Fleischmann¹⁵⁾ によつて始めて Monozytenleukämie なる名称が付されて以来, その本態及び帰属に関しては実に枚挙に遑がない程の説が唱えられて来た。

即ち単球は網内系に由来するとなし, 単球性白血病も網内系の白血病であると主張する Schilling 以来の網内系説に対し, Naegeli⁵⁵⁾ は Paramyelo-blastenleukämie なる名の下に, 単球性白血病を骨髓性白血病の中に包含せしめた。

此の間にあつて Dwney¹²⁾ は 1938 年, 一種の妥協論を提唱し, 白血病細胞の Oxydase 反応陰性で網内系の増殖を認めるものを Monozytenleukämie Typ. Schilling, Oxydase 反応陽性で網内系の増殖なく骨髓性白血病同様の变化を呈するものを Monozytenleukämie Typ. Naegeli とした。

これらに対し, Sabin⁷¹⁾ や天野¹²⁾ は夫々の立場から単球系は網内系に由来するものではなく又骨髓系からも全く独立した一系統をなすとし, 単球性白血病の独立性を強く主張した。

かくの如く単球性白血病論は既に約半世紀間種々論議されて来たが, 現在尚その本態は論争の的となり混沌とした有様を呼して居る。

私は従来の血球死後染色を主とする研究方法も勿論重要な基礎的事項として尊重しなければならぬが, 最早それらのみによる論議は大きな限界に達した様に思う。

そこで私は新しい手段として教室考案の骨髓体外組織培養²⁷⁾²⁸⁾³⁰⁾を応用し, 白血病細胞の成熟, 運動, その他の諸機能を具さに検討した結果, 単球性白血病が他種白血病から全く独立した白血病である事を確認し得たので, 此処にその結果を順を追つて報告し, 諸賢の御批判を仰がんとするものである。

第 2 章 実験材料並に実験方法

実験材料

1) 骨髓組織片 単球性白血病患者の胸骨骨髓穿刺を行い, それによつて得たる組織片を用いた。穿刺針は小宮のものを用い, これに 2 cc の注射器を接続し, 最大の陰圧をかけて大なる組織片を得る様にし, かくして得られたる組織片をリングル氏液にて充分洗滌し, 末梢血を除去して使用した。

2) 組織支持体 健康人血漿を用いた。採取方法は 20 cc の注射器の筒内を 0.05% のヘパリンにて充分潤おし, 早朝空腹時の健康人静脈血を 10 cc 程取り,

1 分間 3000 回転で 30 分遠沈し上層の血漿を分離した。

3) 发育促進物質 孵化 9 日目の鶏卵の鈍端の卵殻を破つて胎児を取り出し、適當数を集めて Fischer の压榨器で粥状にし、3000 回転にて 30 分遠沈し、その鶏胎压榨液上澄をリンゲル氏液にて 2 倍に稀釈したものを用いた。以上の操作は何れも無菌的に行う事は勿論である。

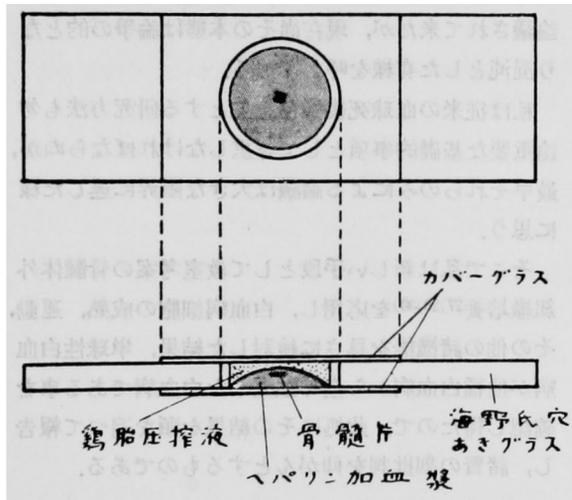
実験方法

凹窩載物硝子による被覆培養方法は、白血病患者骨髓組織培養には種々なる欠陥があるので、海野考案⁶⁾の穴あきガラスを使用した。

即ち厚さ 0.9 mm、中央に直径 2 cm の穴を有する載物硝子を用い、使用前に穴の片面をカバー・ガラスでふさぎ（バルサムで貼りつける）乾熱滅菌したものを用意する。

此の穴あきガラスの穴の中で、カバー・ガラス上にヘパリン加血漿 1 滴（ $1/2$ 針使用）を滴下し、直径 1.5 cm の円形に拡げ、その中央に充分洗滌した

海野の穴あきガラスを使用せる培養方法



る骨髓組織小片（約 1 mm^2 ）を置き、その上にリンゲル氏液にて 2 倍に稀釈せる鶏胎压榨液 2 滴（ $1/2$ 針使用）を滴下して組織小片が大体真中に来る様にし、培地は混和しない。

然る後、更にカバー・ガラスをかぶせて穴を覆い、バルサムにて封じ、そのまま穴あきガラス全体を僅かに傾けて、液状成分が上のカバー・ガラスに附着する様にする。

そしてそのまま 37°C の保温器に入れ、培地が固まり流動しなくなるのを待つ。

その時間はヘパリンの加え方により一定せぬが、

大体 10 分から 30 分の間に固まるのが適當である。

そして培地が固まつた瞬間を促えて標本を裏返し、そのまま保温し、観察時には又元の位置に戻し、液状成分の側から観察する。

操作途中にて血漿と压榨液を混和しないのは次の理由による。

即ち混和した場合は混和しない場合に比し、細胞が早く死滅する傾向がある。

これは混和した場合は培地全体が均一なる固形成分となり、骨髓小片の組織呼吸によるガス交換が不充分なる為、細胞は早く死滅するに對し、混和せぬ場合のガス交換は液状成分（つまり稀釈鶏胎压榨液）を通して充分行われる為、細胞は比較的長生きするのではなからうかと想像される。

しかし標本を裏返す時期を失すれば、組織小片は血漿内に閉じこめられたまゝ固まり、发育促進物質たる鶏胎压榨液に触れず且つ組織呼吸も不充分なる為細胞は早期に死滅する。

かと言つて培地が固まらない中に標本を裏返すならば血漿は上下のカバー・ガラスに附着して柱状となり、鶏胎压榨液はその周囲に排除される。

故に培地が流動しなくなつた瞬間を促えて標本を裏返す事が肝腎で、そうすれば組織小片は未だ完全に固まり切らぬ血漿の中を、重力によつて液状成分との境界面に迄下降し来たり、その位置で培地は完全に固まり、組織は固定されて充分に发育促進物質に触れ、且つ又組織呼吸によるガス交換も充分に行われる訳である。

第 3 章 細胞増生帯所見

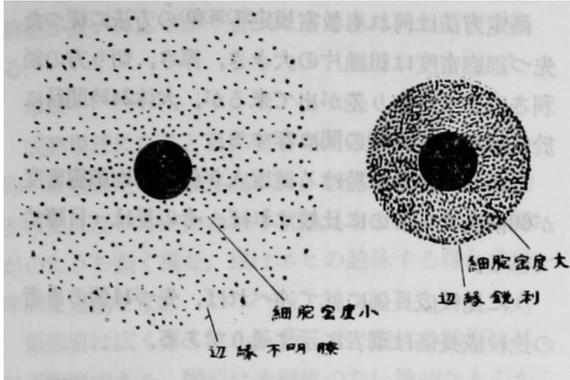
先づ弱拡大による細胞増生帯の概観に就て述べる。一般に白血病骨髓は組織培養上、非常に顕著な所見を呈するもので、培養後数時間迄の観察で一見して直ちに白血病の診断を付し得ると共に、更に増生帯に出現する細胞種類の鑑別により如何なる白血病種であるか診断し得るのである。

即ち白血病骨髓ではもとより白血球の過剰生産が行われるが、それらの細胞は遊走性を欠く幼若型が多く、又成熟細胞にしても機能低下の為、遊走速度も健康人成熟細胞に比し劣り、従つて細胞増生帯の細胞密度は必然的に大となり増生帯辺縁も鋭利に区劃されて来る。

之に反し、健康人骨髓には遊走能の大なる成熟細胞が多いので、増生帯は比較成長価大、細胞密度は白血病に比し遙かに小、辺縁は極めて不明瞭である。

細胞増生帯の比較

健康人骨髓 白血病患者骨髓



此の白血病増生帯所見は甚だ特異であり、他の如何なる疾患でもかかる所見を呈する事はなく、一見して白血病であるとの診断がつく。

以上は単に単球性白血病ばかりでなく他の白血病にも共通した弱拡大の増生帯所見であるが、以下強拡大による単球性白血病の増生帯所見に就て述べよう。

先づ細胞増生帯を中心部と周辺部に分ければ、一般には中心部に単芽球、前単球等の幼若球が密集し、周辺部に単球及び他種成熟球の遊走して居るのが普通である。

そして増生帯をどの程度幼若球が占め、どの程度成熟球が占めるかは個々の症例の急性度によつて異なる。

即ち臨床的に急激に発病し、又末梢血、骨髓共に幼若型が多数出現して居る様な症例では、やはり培養に於ても増生帯周辺部に迄、単芽球、前単球が充滿し、その外周に僅かに単球その他の成熟細胞が遊走して居るのみである。

骨髓培養によるといへども、幼若細胞相互の鑑別はかなりの熟練を要し、かかる状態で果して単球性白血病か否かの判定は容易には下し得ぬが、しかし培養時間を経るに従い、単芽球、前単球は次第に成熟し来たり、胞体は変形し更に偽足を出し、培養後12時間にもなると成熟単球は激増して特有なる運動を盛んに行い、始めて単球性白血病と確定し得る。

然るに之とは反対に割合徐々に発病し、幼若細胞出現も左程著しからざる症例では、やはり培養に於ても幼若球は増生帯中心部に僅かに（と言つても健康人に比すれば遙かに多いが）密集して存在し、増生帯の大部分が成熟単球によつて占められ、培養後3時間で見ても単球性白血病であるとの診断を下し得る。

しかし単球性白血病なら単球系細胞が他種細胞系を抑えて出現するのは当然であるが、しかし次の様な場合も時に存在するので注意を要する。

即ち単球性白血病であっても、尚骨髓系の細胞増殖能が保存されて居る様な症例では、培養後3時間程度では増生帯に出現する遊走細胞は殆んど好中球のみで、此の時間では単球性白血病を否定し急性骨髄性白血病と診断される恐れがある。

しかし培養後6時間を過ぎる頃から漸やく単球が遊出し来り、12時間後に至りやつと好中球を圧倒し単球性白血病本来の姿を呈する。

これは第2編に於て述べるが如く、単球の遊走速度が培養早期に於ては好中球の夫より劣る事も勿論一因ではあろうが、或は単球系の成熟が好中系の成熟に比し、より多くの時間を要する為ではなからうかと私は想像する。

又本症末期に於て骨髓の荒廃を来して Aplasie の状態となり、有核細胞数も相当に低下した1例に遭遇し、次の如き所見を経験した。

即ち細胞増生は極端に障碍され、細胞は原組織の周囲に極めて疎らに遊出するにとどまる。之は再生不良性貧血の増生様式に似て居るが、脂肪細胞の多寡、臨床所見、血液像を参考にすれば診断は必ずしも困難ではない。

以上を要約すれば単球性白血病の増生様式は次の如く分類される。

I. 単球系細胞が他種細胞系を圧倒して出現する場合。

1) 幼若細胞出現が高度である場合。

増生帯辺縁近くに迄単芽球、前単球が充滿し、単球その他の成熟球遊出少なく、培養早期に於ては診断困難であるが、培養時間の経過と共にこれら幼若球の成熟が行われ、次第に成熟単球が出現し来り診断が確定する。

2) 幼若細胞出現が高度でない場合

単芽球、前単球は増生帯中心部のみに存し、成熟単球が増生帯の主体を占め、従つて培養早期から診断は容易に確定する。

II. 骨髓系細胞増殖能が尚保存され、好中球が増生帯に割合高度に出現する場合。

此の場合は先づ骨髓系の成熟が先行し、最初は好中球がより多く出現するが、培養時間を経るに従い、単球系の成熟が盛んとなり遂には好中球を圧倒して単球が優勢とな

り、診断される。

Ⅲ. 骨髓が Aplasia におちいつた場合.

此の場合は恰かも再生不良性貧血の如き増生様式を示す。

以上私は単球性白血病の骨髓体外組織培養に於ける細胞増生帯所見の概要を述べ、その増生様式の分類を試みた。

第4章 細胞増生帯の細胞密度と比較成長価

前章に於て細胞増生帯所見に就き略述したのであるが、本章に於ては特に細胞密度と比較成長価に就

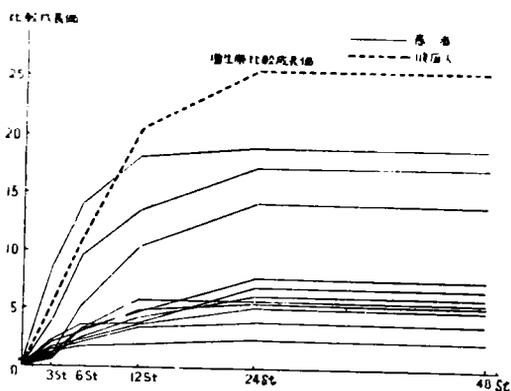
て述べ、特異なる白血病増生帯所見の数値的な裏付けとなしたい。

測定方法は何れも教室規定²⁷⁾²⁸⁾⁶⁰⁾の方法に従った。先づ細胞密度は組織片の大きさ、厚さ、切り方の鋭利さによりかなり差が出て来るが、大体24時間目に於ては300から500の間に存する。

しかし24時目に於ける健康人5例の平均細胞密度が60前後であるのに比較すれば、その差は一目瞭然である。

次に比較成長価に就て述べれば、先づ11例の患者の比較成長価は別表に示す通りである。

患者	患者											健康人 (5例 平均)
	江○ 55j♂	正○ 68j♂	中○ 17j♀	青○ 40j♂	長○ 11j♂	大○ 62j♀	蒲生 39j♀	増○ 28j♀	山○ 66j♂	石○ 25j♂	木○ 42j♂	
経過時間												
3 時 間	1.45	0.95	0.68	1.09	8.60	3.96	2.03	2.20	0.96	1.59	0.81	5.92
6 " "	2.05	3.14	3.19	1.73	14.00	9.63	3.10	3.51	5.17	2.33	2.39	11.29
12 " "	3.55	5.82	4.87	2.03	18.21	13.60	4.90	3.80	10.45	3.78	4.23	20.71
24 " "	4.02	5.93	7.80	2.49	19.02	17.30	5.72	7.03	14.29	5.25	6.27	25.53



此の中、最高の増生を示した症例では3時間目8.60、6時間目14.00、12時間目18.21、24時間目19.02であつたが、最低例では3時間目1.09、6時間目1.73、12時間目2.03、24時間目2.49に過ぎなかつた。

全例の平均値は3時間目2.21、6時間目4.57、12時間目6.84、24時間目8.65となり、之を健康人5例の平均値である3時間目5.92、6時間目11.29、12時間目20.71、24時間目25.53に比較すれば、その差は歴然である。

比較成長価は此の様に健康人の約1/3に低下して居るが之は遊走能低下によるものであり、細胞密度は極めて高く、結局細胞増殖能は異常に亢進して居る事が把握し得る。

第5章 細胞増生帯に出現する細胞の生態

第1節 単球系細胞の生態

前章迄に私は細胞増生帯の概観に就て種々述べて来たが、本章に於てはその増生帯に出現する個々の細胞の生態に就て述べてみたい。

先づ本節に於ては単球系細胞の生態に就て、単芽球、前単球、単球の順に触れて行く。

単芽球：

原形質に固有顆粒を認めず、胞体も他の芽球に比しやゝ広い。核は骨髓芽球に比し軟かい感じで陥凹の傾向を持ち、境界もやゝ不鮮明である。核仁は2~3個で骨髓芽球に比し大小不揃いの感あり、且つぼんやり霞んだ様で核質の中にくつきり浮び上つては見えない。

位置移動は行わず、時に震顫運動、軽度なる変形を行うにとどまる。

前単球：

前単球になると更に小さな舌状偽足を出し、変形も単芽球より著明で軽度乍ら位置移動も行う様になる。之は前骨髓球では未だ見られぬ重要な所見である。

原形質には光輝性のない微細な顆粒を僅かに有し、核は骨髓球に比し軟かい感じで輪廓不明瞭、嚙入も単芽球より更に著明となる。

核小体も単芽球より更に見え難い。

之等幼若球は他種細胞系の幼若球に比し、軽度ではあるが運動能を有するので、増生帯中心部に於て細胞が互いにぶつかり合つて居る様に見える事がある。

単球：

成熟単球になると更に特有なる運動をなすに至る。即ち教室規定のD型運動にて、細胞全周より旗状乃至は風になびくが如き触手状偽足を出し、恰かも蛸がのたうち動く様な、或はエヒの遊泳する様な非能率的な運動をなす。

原形質は広く薄く軟かい感じで、胞体の輪廓は誠に不明瞭であり、顆粒は光輝性のない微細なものが多数存在するが、培養時間を経るに従い光輝性のない大きな顆粒を生ずる。

核は腎形、楕円形、更に複雑なる多様形を示し、その境界は全く不明瞭で見え難い。

運動時の核は中心部乃至は先進部に位置し、前記の如く容易に変形する。

以上細胞増生帯に出現する単球系細胞の生態に就て略述した。

第2節 単球系細胞と他種細胞との比較、特に好塩基球及び細網細胞との鑑別に就て。

私は前節に於て、細胞増生帯に出現する単球系細胞の生態に就て述べ、その特異性を略述したが、本節に於ては他の細胞系との鑑別を一括して一覧表となし、更に単球と誤まり易い細胞に就てその鑑別の要点を述べる。

他種細胞系との鑑別は別表に図示する通りであるが幼若球の鑑別、即ち単芽球、前単球を骨髓系と淋巴系の幼若型から区別する事は、前節に述べた要点を熟知して居ても、尚相当の熟練を要し必ずしも容易な業とは言えない。

しかし位相差顕微鏡を使用するならば、細胞内微細構造の特徴は明瞭に観察されるので、細胞鑑別は遙かに容易となるが、此の点に就ては教室嘉村³⁰⁾の詳細な研究があるので詳述は略す。次に特に単球と誤まり易い細胞を挙げ、その鑑別点を略述する。

好塩基球：

割合屢々遭遇し、最も単球と誤まり易いのが好塩基球であるが、しかし一見して細胞の大きさが単球よりやや小さい。そして原形質も薄く拡がつて見えるが単球程軟かい感じはしない。又好塩基球も単球によく似た触手状偽足を出す。単球と異なる所はその偽足を進行方向のみに出す事で、単球の様に四

方向に向つて出すと言う事はない。核は単球よりは硬い感じで境界も比較的鮮明、従つて見え易い。

形は桿状の事が多く運動時には大低の場合先進し、単球の様に變形しない。

原形質は光輝性のない微細な顆粒を多く含むが、染色時に見られる本細胞特有の顆粒は位相差顕微鏡でなければ見られない。

細網細胞：

古来単球性白血病は網内系に由来するとなす説は Schilling 以来多数あり、特に 1923 年 Ewald¹⁴⁾ が単球性白血病を leukämische Reticuloendotheliose と名付けて以来、単球性白血病と此の細網内皮症との間は極めて曖昧となり、時には全く同義語として扱われて来た傾向がある。

しかし後述する様に之に対する反対論も次第に多くなり、単球性白血病と細網内皮症は何等特殊の関係はなく、全く分離して考えるべきだと説く者も居る。

私は先年、末梢血中に単球に似て非なる細胞を多数認め、死後剖検によつて骨髓に広汎なる細網内皮症を証明された 1 症例¹⁷⁾の骨髓培養を生前に行い、前記末梢血中の不明細胞が単球とは明らかに区別される細網細胞である事を確認し、以て骨髓に於ける細網内皮症と単球性白血病とは判然と分離されねばならぬ事を確認したので、以下その鑑別に就て述べておく。

細胞増生帯の弱拡大所見は何等白血病と変わらないが、その増生帯の大部分を占める細胞は以下述べる細網細胞で、先づ大いさは大小不同にて平均すれば単球よりやや大きい程度である。運動に際し前進方向にのみ触手状偽足を出す。単球の様に細胞全周から四方に向けて出さない事、及び硬い樹枝状を呈し単球の偽足の様に軟かいヒラヒラした感じは全く異なる。尾部は丸い事もあるが長い尾を引いて居る事が多く、その長さは時に胞体の長径以上に達す。そしてその尾は多くは一本であるが時に短かい房状を呈する。

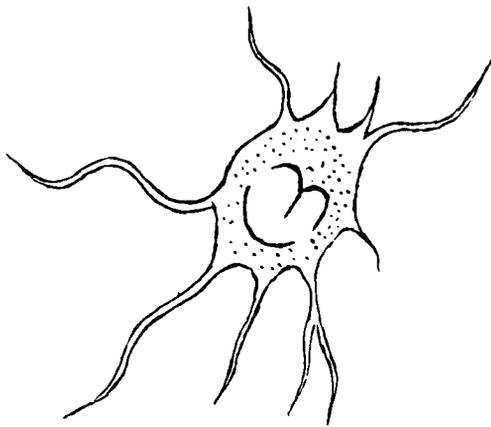
静止時には細胞全体が丸くなり全周から短かい樹枝状偽足を出し、ゆるやかに動かす。

核は円形乃至は楕円形であるが、腎形、分節形を示すものもあり、その大きさも大小不同で静止時には殆んど細胞全体を占めるものもある。

核膜は極めて明瞭で、核内は核小体 2~3 個を有する以外は全く homogen に輝やいた様に見える。従つて核は細胞内に鏡をはめこんだ様に明瞭である。

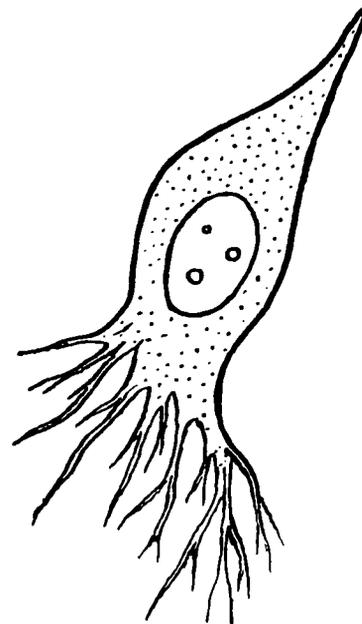
細 胞 鑑 別 一 覧

	核	胞 体	運 動 性
骨 髓 芽 球	円形, 境界鮮明にして硬い感あり, 変形せず, 核仁あり.	胞体僅少, 辺縁明瞭にして硬い感あり, 顆粒なし.	な し
好 中 系	前 骨 髓 球	円形, 境界明瞭, 核仁あり, 変形せず.	少数なる顆粒現わるも流動せず.
	骨 髓 球	円形, 境界明瞭, 核仁見え難く, しかも小さい.	光輝性なき中等大の顆粒散在し, 軽度なる流動あり, 胞体の巾広し.
	後 骨 髓 球	腎形, 境界やや不明瞭にして見にくい, 軽度なる変形行ない, 核仁なし.	軟かい感じとなる, 顆粒豊富にして, 流動も盛んとなる, 胞体更に巾を増す.
	好 中 球	桿状, 分葉状にして変形す, 境界不明瞭にして見えにくい.	更に軟かく薄い感じとなる, 多様に変形す, 顆粒流動最も盛ん.
好 酸 球	2核多し, 核比較的明瞭, 変形も行なう.	特有の光輝性を有する大なる顆粒ありて, 流動盛ん.	偽足運動活潑.
好 塩 基	桿状乃至2核, 境界比較的明瞭, 変形し難い.	薄く拡つているが単球よりは硬い感あり, 微細顆粒あり.	偽足運動活潑, 偽足は一見単球に似るも進行方向のみにしか出ぬ.
淋 巴 芽 球	円形, 時に深い切れこみあり, 境界鮮明にして硬い感あり, 核仁あり, 切れこみあるものはその両側に1個づつ.	胞体の巾は他の芽球より狭く, 細胞全体も他の芽球より小さい, 顆粒なし, 辺縁明瞭.	な し
淋 巴 球	円形, 核先進して楕円形に変形す, 境界比較的鮮明にて見易し.	小型, 顆粒なく明徹性あり, 境界も比較的明瞭.	手鏡様運動なす, 原形質の流れ見にくく, 顆粒もない為運動は静かな感あり.
単 芽 球	骨髄芽球より軟かい感じて陥凹の傾向あり, 境界もやや不鮮明, 核仁あり, 変形せず.	他の芽球より胞体の巾広き感あり, 顆粒なく辺縁明瞭.	時に振顫運動.
前 単 球	陥凹, 湾入の傾向更に増す, 核仁見えにくし.	光輝性なき微細顆粒少数出現, 辺縁やや不明瞭.	振顫運動, 胞体軽度変形, 時に舌状偽足出して僅かに位置移動も行なう.
単 球	腎形, 楕円形, 更に複雑なる多様形, 境界不明瞭で見えにくい, 容易に変形し核仁見えず.	薄く拡がり, 軟かい感じ, 胞体の辺縁不明瞭, 光輝性なき微細な顆粒ありて流動す.	特異なる偽足を四方に出す蛸状運動をなす, ヒラヒラ風になびくが如き感あり.
細 網 細 胞	円形, 楕円形, 境界極めて明瞭硬い感あり, 恰かも鏡をはめこんだ様な感じ, 核仁あり.	辺縁明瞭, 光輝性なき微細顆粒は砂を撒いた様に胞体内に充満す.	進行方向に硬い感じの樹枝状偽足を出して, 極めて緩慢に運動す.



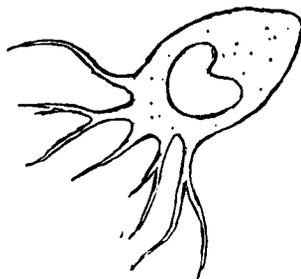
単球

四方に向つて柔かい偽足。核、胞体の輪廓不明瞭。細胞全体が薄くて柔かい感じ。光輝性なき微細な顆粒。核 変形し易し。



細網細胞

進行方向に樹枝状の硬い偽足。核、胞体の輪廓極めて明瞭。細胞全体も硬くてゴツゴツした感じ。核は変形せず、核小体有す。光輝性なき微細な顆粒が、砂を撒いた様に胞体内に充満。運動極めて緩慢。



好塩基球

進行方向にのみ偽足。核も比較的明瞭で見え易く、変形しない。細胞全体も単球よりは硬い感じで、単球より小。光輝性なき微細な顆粒。

運動時に核は中心部乃至は先進部寄りにあり、胞体内には微細な顆粒が砂を撒いた様に充満するが光輝性はない。

以上の所見から単球を線が細いと表現するならば細網細胞は如何にも線が太く、ゴツゴツした様な感を受け、診断はむしろ容易である。

以上私は単球系と他種細胞系の鑑別を一括して図示し、特に単球と誤まり易い好塩基球と細網細胞に就て説明した。

第6章 総括並に考按

単球性白血病の本態は既に約半世紀に亘つて種々論ぜられて来た。正に諸説入り乱れ、列挙すれば限界がない程である。

そしてその代表的なものを挙げれば Schilling⁶⁸⁾ 以来の網内系説、Naegeli⁵⁵⁾ による骨髓系説、天

野¹²⁾ や Sabin⁷¹⁾ の唱える独立説、Downey¹²⁾ 等によつて説かれる妥協論等々である。

血液学史上、単球性白血病がその存在を確認せられたのは、1913年 Reschad u. Schilling⁶⁸⁾ が 33 j の男子に於て Ehrlich 氏移行型細胞の多数出現を伴つた急性白血病を Übergangsformenleukämie 又は Splenocytenleukämie の名の下に網内系の白血病であるとし、骨髓系、淋巴系に並び立つべき第三の白血病であると提唱したのに始まる。

次で 1916 年 Fleischmann¹⁵⁾ によつて始めて Monozytenleukämie なる名称が付されたが、単球性白血病の網内系説は以後続々と現われ、1923 年 Ewald¹⁴⁾ は本症の網内系説を力説し、且つ病理解剖学的に網内系の高度増殖を根拠として leukämische Reticuloendotheliose なる名称を提案した。

それ以後、単球性白血病と細網内皮症との区別は

極めて曖昧になり、時には全く両者を同義語として使用した学者も数多く出現した。

然し近年、永野等⁵⁶⁾は本白血病細胞は網内系に由来せずとし、特に小島⁴⁸⁾は単球系と網内系は何等特殊な関係を持つものではなく、単球性白血病と網内皮症とは全く別個のもので、同義語とみなす事は誤りであると主張して居る。

又、木島、久保、赤井等⁴⁵⁾は単球性白血病時、網内系の特別な増殖を認めず Peroxydose 反応、貪喰能から考えても単球系と網内系は区別さるべきであると述べ、鏡山、池田³⁸⁾も本症に於ける網内系の発達は認められるが、両者の移行は考えられないと述べて居る。

此の網内系説に対し、Naegeli は NADI 反応を利用し Myeloblasten の性格を決定づけ、淋巴系との混同を完全に防止したが、その際、単球は骨髓系に由来する細胞であるとし、単球性白血病を Paramyeloblastenleukämie なる名の下に骨髓性白血病の中に包含せしめた。

之等に対し、Cunningham, Sabin, Doan 等¹⁰⁾は Neutralrot-Janusgrün による超生体染色法を用いて、以上の網内系説、骨髓系説を否定し単球系の独立を主張したが、更に Thaddea⁹⁰⁾に至つては単球の母細胞は Monoblasten であり、且つ従来 Myeloblasten と呼ばれたものは実は Monoblasten に外ならずとすら極言した。

此の外、Osgood⁶³⁾, Schultz u. Krüger⁷⁵⁾等は夫々の立場から単球性白血病の独立説を唱えたが、此の間にあつて Downey¹²⁾は一種の妥協論を唱え、単球性白血病を Schilling 型と Naegeli 型とに分類した。

我が国でも天野¹²²⁾は Neutralrot-Janusgrün をもつてする超生体染色所見、墨粒貪喰能、核の性状等、広汎な見地から単球系と他系の幼若型は明らかに区別出来るとし、単球系を一個の独立した細胞系と見做した。そして単球性白血病は終始単球性白血病であり、Naegeli⁵⁵⁾の Paramyeloblastenleukämie も多くは単芽球白血病に外ならず、更に leukämische Reticuloendotheliose も細胞学的には単球性白血病に過ぎずとし、本症の独立性を強く主張した。

現今、此の単球系独立説に賛意を表する学者は次第に多くなつて来たが、一方尚 Naegeli 説、Schilling 説を遵守する学者もあり、単球性白血病の本態は尙未知の分野に属して居ると言わざるを得ない状態にある。

然るに翻つて従来の破究方法を見るに、Giemsa 染色や酵素反応等により死細胞を染色して細胞鑑別を行つたり、又超生体染色法の様に頻死の状態に細胞を追い込んで観察して居るのであつて、細胞を生きさせた生活状態に於て観察したものは殆んど無く、従来研究方法を固守する限り、血液学の細胞鑑別に關する道は大きな障壁に遮られて居るとも言うべく、此の意味に於て教室考案の骨髓体外組織培養法は斯界に新しい突破口を提供したと言つても決して過言ではなからう。

抑々、組織培養法は Roux⁷⁰⁾, Harrison²²⁾, Carrel⁶⁾等の先達によつて創始發展されて来たのであるが、骨髓の組織培養を試みた学者も Carrel & Burrows⁷⁾, Osgood & Brownlee⁶⁵⁾⁶⁶⁾を始めとして十指に余るものがある。

しかし何れも断片的であつたり、或は不完全であつたり、白血病特に単球性白血病に關し、総合的な骨髓体外組織培養による研究を行つた者は従来全く見られない。

例えば Israëls は Osgood の原法を改良せる一種の液体培養を考案して各種白血病の骨髓培養を行い、24時間おきにその一部を取り出して塗沫標本を作成し、各細胞系の成熟過程、分裂像、貪喰能を観察したと言つて居る。

特に単球性白血病に就ては7日目に単芽球が激減した事を述べ、之を成熟による減少と説明して居るが、単芽球の減少と同時に他の細胞全体の数的減少と細胞変性度の増加を自から述べて居る。

つまり単芽球の減少は、それ等が成熟して単球になつた為ではなく、細胞の変性破壊によつて起つたものと推察され、又仮にそれを成熟現象と仮定しても、成熟に要した日数が7日間である事は勿論実験方法の相違にもよろうが、私の経験から見れば余りにも長過ぎる様に思われ、結論として彼の実験は真の意味の骨髓体外組織培養とは言い難いと考へざるを得ない。

私は教室の骨髓体外組織培養に関する研究の一環として単球性白血病を取り上げ、此処にその成果を略述し、既に半世紀に及ぼんとする単球性白血病の本態解明に些かでも寄与し得たと信ずる。

即ち第三章に於て述べたる如く、単球性白血病の骨髓体外組織培養に於ける細胞増生帯はその病的細胞の機能低下により、比較成長価は健康人の $1/3$ 程度に低下し、而も過剰なる細胞増殖により細胞密度は極度に大となり、又増生帯辺縁は鋭利に区劃され一

見して白血病であるとの診断はつくのである。

かかる所見は他の如何なる疾患時にも見られぬ白血病独自のものであるが、唯単に単球性白血病のみでなく他の白血病にも共通した所見である。然らば単球性白血病を如何にして他の白血病から鑑別するかは、その増生帯に於て単球系細胞が系統的に而も他種細胞系を抑えて優位に出現する事により確定される。

単球系細胞の生態は第5章に於て述べたが幼若型、特に前単球に於て軽度乍ら運動能を有する事実、又他種幼若細胞との形態的差異、更に成熟単球の特異なる運動形態に注目すれば、その培養診断は従来の血球死後染色による方法より違かに容易であり又確實である。

然し、同じ単球性白血病と言つても個々の症例によりその増生様式には夫々差があり、大別すれば大体三つの型式に類別される。

第一は単球系細胞が他種細胞系を圧倒して出現する場合であり、幼若球の出現率は発病時の急性度によつて左右される。

第二は骨髄系細胞の増殖能が尚かなり保存されて居る場合で、その際には先づ好中球が先行して出現し、培養早期には診断を誤る恐れもあるが、経過と共に次第に単球系の成熟が行われ、培養後12時間ともなれば単球は好中球を抜いて優位を示し、診断は確定するが、之は夫々の細胞系の成熟に要する時間、夫々の細胞遊走速度が関係するであろう事は第3章に於て述べた通りである。

第三は1例を経験したのみであるが、本症末期に於て骨髄荒廃におちいつた場合は再生不良性貧血に似た所見を呈する。しかしかかる症例は滅多になく、第3章に述べた事項を参考にすれば診断は困難ではない。

以上の所見から、私は先づ白血病の診断を確定し、更に幼若型に於ける他種細胞系との差異、幼若型から成熟型へと変化して行く成熟過程、特異なる単球の運動形態から単球性白血病の独立性を確認し、本症が淋巴系はもとより、骨髄系、網内系の何れからも切り離して考えらるべきである事を此処に強調する次第である。

第7章 結 論

私は教室考案の骨髄体外組織培養を応用し、単球性白血病に関して次の如き新知見を得た。

1. 細胞増生帯の比較成長価は健康人の $1/3$ 程度に低下するが、細胞密度は極度に高まり、増生帯辺縁は鋭利に区劃され、本症の細胞増殖能は異常に亢進して居る事を物語る。

2. 細胞増生帯に出現する単球系細胞の特有なる生態所見、その成熟過程及び他種細胞系に対する数的優位により、単球性白血病であると言う白血病種類診断は容易確實であり、その増生様式は三大別出来る。

3. 単球系の幼若型は特有な生態観察所見により、他種幼若型と鑑別可能であり、以て単球性白血病の独立性を確認出来る。

4. 従来より異論のある単球性白血病と細網内皮症とは全く別個のものであり、両者は明確に区別して考えらるべきである。

擧筆するに当り、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師平木教授並に大藤助教に深甚なる謝意を表す。

(本論文の要旨は、昭和32年、第66回岡山医学会総会及び第19回日本血液学会総会に於て発表した。)

(文 献 後 載)

Studies on Monocytic Leukemia by Means of Bone-Marrow
Tissue Culture

Part 1. Findings on the Growth Area of Cells and
Morphology of Living Cells

By

Yoshihiko Kawano

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

In the study of monocytic leukemia by means of bone marrow tissue culture, the author has obtained the following results:

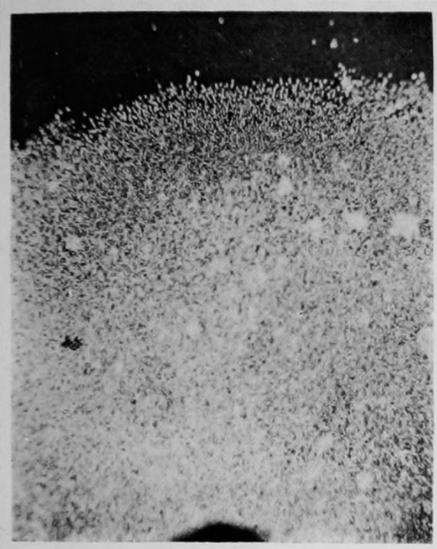
1. The rate of relative increase of the growth area fell down approximately to one third that of the control, but the cellular density in the growth area increased remarkably; and the boundary of the growth area was sharply defined from the surrounding area, indicating a marked acceleration of the cellular proliferative activity in this disease.

2. From the very characteristics of morphological findings, process of maturation, and superiority in numbers over other cellular series, in monocytic series appearing in the growth area, it is easy to make differential diagnosis of monocytic leukemia from other leukemias.

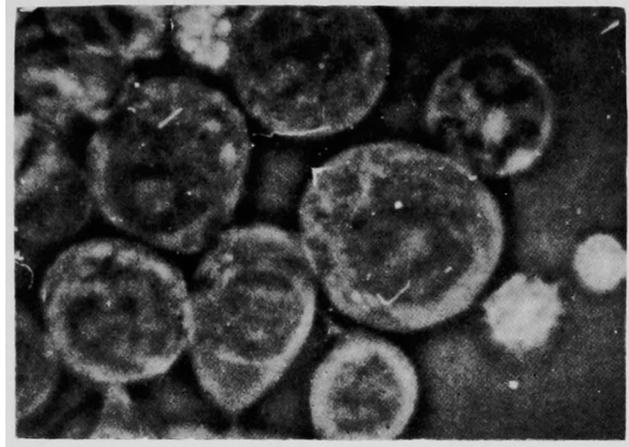
3. The juvenile type of the cells in monocytic series makes it possible to differentiate from other juvenile cells by the characteristic findings in morphology, thus enabling us to distinguish monocytic leukemia from other leukemias.

4. Monocytic leukemia and reticuloendotheliosis that have been commonly believed for a long time to be the same are really two entirely different diseases.

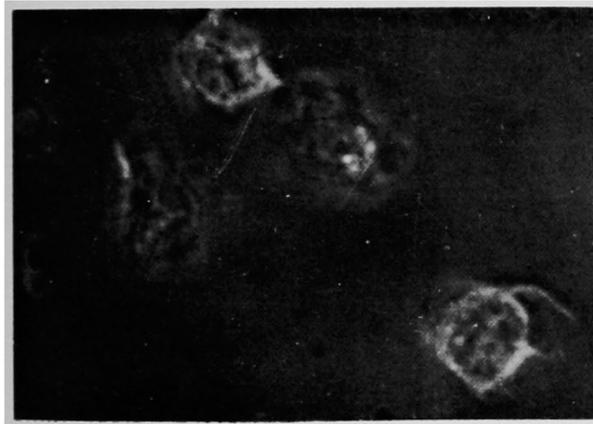
1



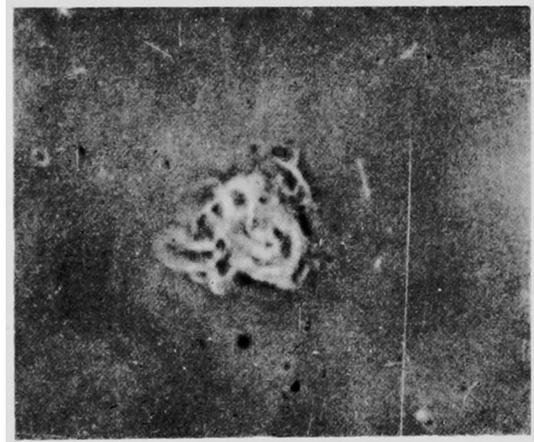
2



3



4



5

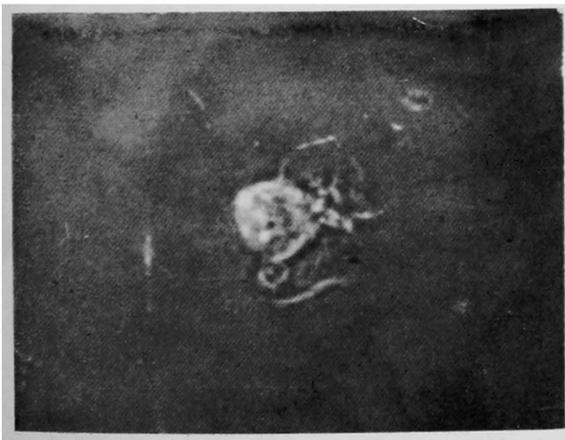


写真 1

単球性白血病の増生帯。細胞密度大、
辺縁鋭利。下部中央の黒い部分は原組織。

写真 2

前単球。胞体変形し僅かに運動す。

写真 3～5

単球の運動形態。