

骨髓抽出多糖類物質の骨髓組織培養に及ぼす影響

第 3 編

コラルゴール貧血家兎，X線障害家兎並に再生不良性貧血患者骨髓組織培養に及ぼす影響

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

宮 下 謙 二

〔昭和33年7月3日受稿〕

内 容 目 次

1 緒 言

2 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料

(1) 実験動物

(2) 患者骨髓

2) 実験方法

3 実験成績

1) コラルゴール貧血家兎骨髓の場合

2) 急性レ線障害家兎骨髓の場合

3) 再生不良性貧血患者骨髓の場合

4 総括並びに考按

5 結 論

1. 緒 言

医学の進歩と共に貧血治療面も著しく進歩し、治療に応用される物質、その応用方法並びに該物質の貧血恢復作用機転に関する研究業績は夥しい数に上つて居り、現在鉄欠乏性貧血に対しては鉄剤投与が卓効を奏し、又悪性貧血に対しては従来の肝臓療法に代つて葉酸、VB₁₂の特効作用が発見されるに至つた。然るに、ひとり再生不良性貧血に対しては、古来種々の治療法が試みられて居るにも拘らず、尙未だ的確に奏効するものなく、患者の多くは不幸の転帰をとつて居る現状であり、我国に比較的多い本症の治療法確立こそは本邦血液学者に課せられた重大使命の一つである。先に教室高木⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾は骨髓抽出多糖類物質の静注は諸種実験貧血家兎の貧血恢復促進作用のあることを認め、更に5例の再生不良性貧血患者に使用し3例に著効を見たと報じ、又岡野⁽⁸⁾も同様本物質を用いて7例中5例迄に効果を認めたと報告し注目を浴びて居る。私は前編に於て骨髓抽出多糖類物質の骨髓機能允進作用は、本症血清中の催貧血性因子の骨髓障害作用に打ち勝つことを明らかにしたが、更に本物質の貧血恢復作用機転を明確にし且つ臨床応用の基礎を確立せんとし、実験的に再生不良性貧血類似状態を惹起せしめた家

兎並びに再生不良性貧血患者の骨髓組織培養に添加実験を行い種々検索した結果共に好影響を認め、本物質は病的骨髓に直接働きその造血機能の再生、促進作用のあることを知り得たので報告する。

2 . 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料

(1) 実験動物

体重2 kg 前後の白色健康雄性家兎を用い、一週間以上一定の場所に於て一定の食餌にて飼育し、貧血なきことを確かめた後下記方法により骨髓障害を惹起せしめ実験に供した。

コラルゴール貧血：ハイデン製コラルゴール1%生理的食塩水溶液を60°Cにて1時間滅菌し2 cc/kg を1日1回、15~20日間耳静脈内連続注射し貧血を惹起せしめた。尚注射液は毎週新らしく調製した。かく処置した家兎は培養時血色素25~30%、赤血球150~200万、白血球10000前後となり瀕死の状態を呈して居た。

急性レ線障害：電圧200 KV、電流25 mAで、Cu 0.5 + Al 0.5の濾過板を用い40 cmの距離より3分間300γの全身照射を3日間連続行つた。照射後家兎末梢血は血色素70~80%、赤血球350万前後、白血球1000内外である。

(2) 患者骨髄

当教室入院中の再生不良性貧血患者 6 例につき、小宮氏胸骨穿刺針を用い胸骨穿刺を行って得たる骨髄片を使用した。

2) 実験方法

培養方法並びに添加したる骨髄抽出多糖類物質(以下 P. S. と略す) 溶液は第 1 編に述べたと全く同様にして、被覆培養、液体培養を行い 0.25% P. S. 溶液添加例並に無添加例に於ける比較成長価、偽好酸球、好中球遊走速度、細胞密度、赤血球数及び血色素量を求め夫々比較検討した。尚患者骨髄培養のみは凹窩載物硝子の代りに海野氏打抜硝子を、又ヘパリン加血漿は患者と血液型を等しくする健康男子のものを用いた。

3. 実験成績

1) コラルゴール貧血家兎骨髄の場合(第 1 表, 第 1 図参照)

表に示す如く全例に於て組織増生、細胞遊走能の低下が見られ、12時間を過ぎると増生の度は次第に低下し、No. 73は24時間にして組織増生、細胞遊走停止した。P. S. 添加例に於ては増生、遊走共に亢進し、3時間目より既に対照に比し優れ、48時間の成長係数は夫々 1.44, 1.62, 1.43 を示し、又細胞遊

走速度の亢進、停止時間の延長及び細胞密度の増加が見られ骨髄機能の再生を示して居る。又液体培養に於ても赤血球数は No. 69, No. 72 共に6時間目に夫々 27.2%, 11.3% の減少を見たに對し、P. S. 添加例は僅かに 17%, 及び 2% の減少に止まつて居り、又血色素量も対照不変 (No. 69) 或は 100 mg/dl の低下 (No. 72) に對し P. S. 添加例は夫々 50 mg/dl の増加 (No. 69) 或は不変 (No. 72) を示して居り、かく赤血球系に對しても P. S. 添加に効果が認められた。No. 73 も極く軽度乍ら効果が見られた。

2) 急性レ線障家兎骨髄の場合(第 2 表, 第 2 図参照)

急性レ線障家兎骨髄には著るしい機能低下が見られた。即ち No. 65, No. 66 共に 24 時間に於ける比較成長価は僅かに 8.6 で 48 時間には増生停止し、又偽好酸球遊走速度も 24 時間には No. 65, 1.5 μ /m, No. 66 は最早遊走停止した。P. S. 添加例では 3 時間より対照より優位を示し以後 6, 12, 24 時間と常に対照より優れ、24 時間の比較成長価は No. 65 10.8, No. 66 12.0 で、成長係数は夫々 1.27, 1.38 となり、又細胞遊走速度、細胞密度にも亢進、増加が見られかなりの効果が窺われた。又赤血球数もレ線照射例にては表の如くなり、9 時間目には No. 65 19.6%, No. 66 19.9% の減少を、血色素量も夫々

第 1 表 コラルゴール貧血家兎骨髄への添加

a) 比較成長価

家兎番号		培養時間						48時間の成長係数	48時間の密度指数
		3	6	12	24	48			
No. 69	P. S.	2.5	7.5	13.4	25.0	28.5	—	33	
		2.9	9.4	18.3	32.2	41.0	1.44	49	
No. 72	P. S.	2.7	5.2	9.5	17.6	19.2	—	29	
		3.5	9.4	17.4	29.9	31.0	1.62	48	
No. 73	P. S.	3.3	8.6	19.6	29.2	29.2	—	31	
		4.8	10.7	25.0	37.9	41.9	1.43	52	

b) 偽好酸球遊走速度 (μ /m)

家兎番号		培養時間				
		3	6	12	24	48
No. 69	P. S.	9.30	10.66	7.26	3.55	0
		12.06	12.00	10.86	6.00	1.06
No. 72	P. S.	8.33	6.27	4.66	2.06	0
		9.63	9.99	6.36	4.30	1.52
No. 73	P. S.	9.30	6.66	3.26	0	0
		9.22	10.12	6.66	3.11	0

c) 赤血球数並にヘモグロビン量

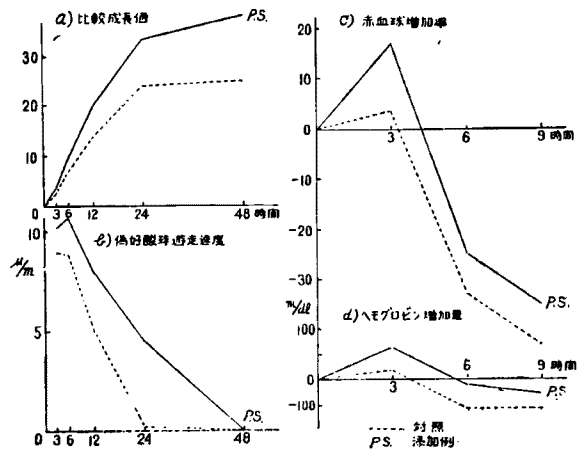
家兎番号	培養時間	赤血球数 (×10 ³)				ヘモグロビン量 (mg/dl)			
		0	3	6	9	0	3	6	9
No. 69		59	75 (+27.2)	43 (-27.2)	39 (-33.9)	90	140 (+50)	90 (±0)	90 (±0)
	P.S.	56	85 (+51.8)	46 (-17.9)	38 (-32.1)	90	190 (+100)	140 (+50)	90 (±0)
No. 72		106	114 (+7.5)	95 (-11.3)	75 (-28.7)	190	190 (±0)	90 (-100)	90 (-100)
	P.S.	94	121 (+29.8)	91 (-2.0)	80 (-14.9)	190	290 (+100)	190 (±0)	190 (±0)
No. 73		41	31 (-24.4)	16 (-61.0)	13 (-68.3)	90	90 (±0)	0 (-90)	0 (-90)
	P.S.	36	25 (-30.6)	16 (-55.6)	15 (-58.3)	90	90 (±0)	0 (-90)	0 (-90)

P.S. : 骨髓抽出多糖類物質添加例 () 内は赤血球増加率及びヘモグロビン増加量

105 mg/dl, 及び 100 mg/dl の減少が見られたに対し, P.S. 添加例では赤血球数は No. 65 は殆んど不変, No. 66 僅かに 2.9% の減少に止まり, 色素量も又 No. 65 不変 No. 66 50 mg/dl の減少を見たにすぎず, 全経過を通じていづれも P.S. 添加例に好影響が見られた. 12時間目にして組織増生停止し, 細胞遊走 24 時間で停止し, 赤血球数, 色素量共に 3 時間目より減少の傾向を示した No. 68 に於ては P.S. 添加するも有意の差は見られなかつた.

- 3) 再生不良性貧血患者骨髓の場合 (第 3 表, 第 3 図参照)
- 6 例の再生不良性貧血患者骨髓につき

第 1 図 コラルゴール貧血家兎骨髓への添加 (3 例平均)



第 2 表 急性レ線障害家兎骨髓への添加

a) 比較成長係

家兎番号	培養時間	3	6	12	24	48	48時間の成長係数	48時間の密度指数
		No. 65	P.S.	2.6	4.2	7.0	8.6	8.6
		3.5	5.3	8.7	10.8	10.8	1.27	36
No. 66	P.S.	1.4	3.1	5.4	8.6	8.6	—	21
		2.6	5.4	7.8	12.0	12.0	1.38	37
No. 68	P.S.	1.7	3.2	6.7	6.7	6.7	—	11
		2.3	3.3	7.2	7.2	7.2	1.08	13

b) 偽好酸球遊走速度 (μ/m)

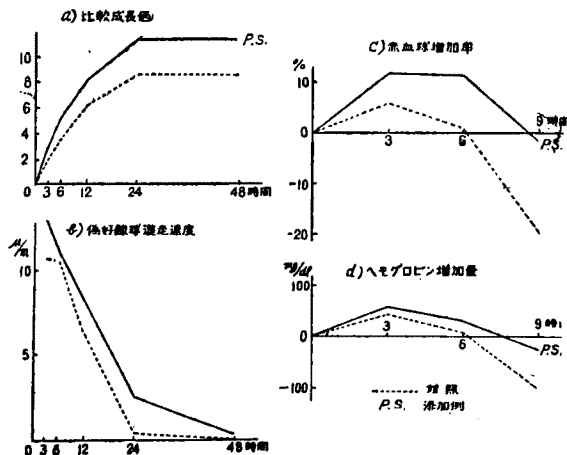
家兎番号		培養時間				
		3	6	12	24	48
No. 65	P. S.	10.06	10.46	5.63	1.50	0
		12.30	10.86	6.66	2.43	0.5
No. 66	P. S.	11.53	12.06	7.06	0	0
		13.33	10.46	9.46	2.31	0
No. 68	P. S.	8.59	8.86	4.20	0	0
		11.26	13.73	5.06	0.15	0

c) 赤血球数並にヘモグロビン量

家兎番号		赤血球数 ($\times 10^3$)				ヘモグロビン量 (mg/dl)			
		0	3	6	9	0	3	6	9
No. 65	P. S.	320	356 (+11.5)	300 (-6.2)	263 (-19.6)	500	615 (+115)	615 (+115)	395 (-105)
		310	371 (+19.7)	345 (+11.3)	308 (-1.0)	500	615 (+115)	615 (+115)	500 (± 0)
No. 66	P. S.	322	323 (± 0)	349 (+8.4)	258 (-19.9)	290	260 (-30)	190 (-100)	190 (-100)
		378	392 (+3.7)	422 (+11.6)	367 (-2.9)	290	290 (± 0)	240 (-50)	240 (-50)
No. 68	P. S.	386	318 (-17.6)	255 (-33.9)	193 (-50.0)	500	500 (± 0)	395 (-105)	395 (-105)
		382	336 (-12.0)	305 (-20.2)	210 (-45.0)	500	500 (± 0)	500 (± 0)	395 (-105)

P. S. : 骨髓抽出多糖類物質添加例 () 内は赤血球増加率及びヘモグロビン増加量

第2図 急性レ線障害家兎への添加 (2例平均)



添加を試みるに結果は第3表, 第3図の如くである。患者骨髓は全例に於て組織増生, 細胞遊走速度極度に劣り, 健康人骨髓培養に関する教室巨理⁸⁷⁾の報告に徴しても明らかな如く著しい骨髓機能の低下が見られ, 培養骨髄片は脂肪球多く, 増生帯の辺縁は不明瞭となり細胞密度も粗にして教室宇治¹²⁰⁾の成績によく一致する。然るに之に P. S. 添加した場合, 河上, 渡辺, 藤原, 横田の4例に於ては組織増生, 細胞遊走共に亢進を認め, 48時間の成長係数は夫々1.36, 1.75, 1.52, 2.20 で好中球遊走速度の亢進及び遊走停止時間の延長も見られ, 又細胞

密度の軽度増加が認められた。又赤血球数は上記4例に於て、河上例は3時間目より減少、藤原、横田例は6時間目より減少の傾向を示し、9時間に至れば全例に於て16~30%の減少を見たに対し、P.S.添加例では3、6時間すべて無添加例に比し10~15%の増加を示し、9時間に至るも2~10%の減少を見たに止まり、又色素量も患者例が6時間目不変或は100 mg/dl 近くの減少を来したのに対し、P.S.添加例では却つて100 mg/dl の増加を示す例もあり減少を来したものはなく、被覆培養、液体培養共に

P.S. に著るしい骨髓機能亢進作用のあることを確認した。又汎骨髓癆型の重症患者川上、石川の2例に於ては12時間に於ける比較成長値は夫々0.26、0.37と極度に増生低下し、以後増生停止し、好中球遊走能も12時間で0となり、赤血球数は共に20、30、60%の減少、色素量も100、200 mg/dl と逐時的に減少の一途を辿り極度の骨髓機能荒廃を示したが、この2例に於てはP.S. 添加するもその効果は殆んど認められなかつた。

第3表 再生不良性貧血患者骨髓への添加

a) 比較成長値

型	培養時間 症 例		培養時間					48時間の 成長係数	48時間の 密度指数
			3	6	12	24	48		
I ~ IV	河 上	P.S.	1.5	2.0	2.8	2.8	2.8	—	12
			1.8	2.3	3.8	3.8	3.8	1.36	24
	渡 辺	P.S.	0.8	1.3	1.5	2.0	2.0	—	11
			1.8	2.5	3.0	3.5	3.5	1.75	18
藤 原	P.S.	1.0	1.6	2.0	2.5	2.5	—	23	
		1.6	2.6	3.0	3.8	3.8	1.52	29	
横 田	P.S.	0.5	1.0	1.3	1.5	1.5	—	16	
		1.2	2.3	2.8	3.3	3.3	2.20	26	
V	川 上	P.S.	0.20	0.25	0.26	0.26	0.26	—	6
			0.22	0.24	0.27	0.27	0.27	1.04	7
石 川	P.S.	0.30	0.33	0.37	0.37	0.37	—	11	
		0.34	0.36	0.39	0.39	0.39	1.05	12	

b) 好中球遊走速度 (μ/m)

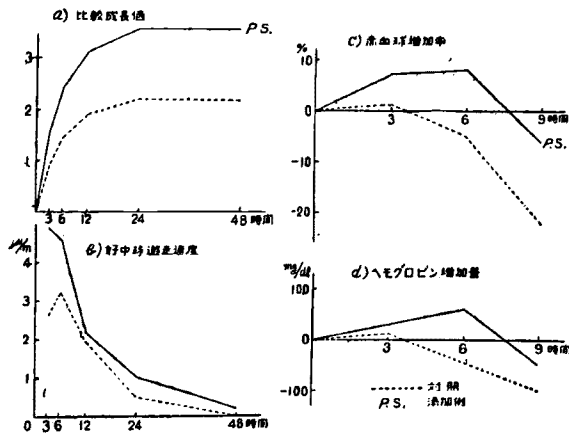
型	培養時間 症 例		培養時間				
			3	6	12	24	48
I ~ IV	河 上	P.S.	2.5	3.2	1.7	0	—
			4.4	3.6	2.0	0.5	0.1
	渡 辺	P.S.	3.0	4.0	2.1	1.0	0.1
			4.8	4.8	2.4	1.1	0.2
藤 原	P.S.	2.2	2.6	1.7	1.0	0	
		3.8	2.9	2.0	1.2	0	
横 田	P.S.	2.5	3.2	2.0	0.5	0	
		2.9	3.5	2.4	1.6	0.6	
V	川 上	P.S.	0.8	0.5	0	—	—
			1.0	0.4	0	—	—
石 川	P.S.	1.2	0.6	0	—	—	
		1.2	0.7	0	—	—	

c) 赤血球数並にヘモグロビン量

型	症 例	培養時間	赤 血 球 数 (×10 ³)				ヘモグロビン量 (mg/dl)				
			0	3	6	9	0	3	6	9	
I ~ IV	河 上		284	256 (- 9.9)	238 (-16.2)	216 (-23.9)	395	395 (± 0)	290 (-105)	190 (-205)	
		P. S.	286	291 (+ 1.7)	287 (± 0)	257 (-10.0)	395	395 (± 0)	395 (± 0)	290 (-105)	
	渡 辺		324	340 (+ 4.9)	347 (+ 7.1)	272 (-16.0)	500	500 (± 0)	500 (± 0)	395 (-105)	
		P. S.	314	345 (+ 9.9)	367 (+16.9)	308 (- 1.9)	500	500 (± 0)	615 (+115)	500 (± 0)	
	藤 原		320	326 (+ 1.9)	285 (-10.9)	224 (-30.0)	500	500 (± 0)	395 (-105)	395 (-105)	
		P. S.	323	346 (+ 7.1)	342 (+ 5.8)	291 (- 9.9)	500	500 (± 0)	500 (± 0)	395 (-105)	
	横 田		324	350 (+ 8.0)	323 (± 0)	259 (-20.1)	500	550 (+ 50)	500 (± 0)	395 (-105)	
		P. S.	335	372 (+11.0)	365 (+ 9.0)	325 (- 3.0)	500	615 (+115)	615 (+115)	500 (± 0)	
	V	川 上		177	142 (-19.8)	124 (-29.9)	65 (-63.3)	290	190 (-100)	190 (-100)	90 (-200)
			P. S.	186	157 (-15.6)	136 (-26.3)	76 (-59.1)	290	190 (-100)	190 (-100)	140 (-150)
		石 川		230	189 (-17.8)	150 (-34.8)	101 (-56.1)	395	290 (-105)	240 (-155)	190 (-205)
			P. S.	225	191 (-15.1)	158 (-29.8)	97 (-56.9)	395	290 (-105)	190 (-205)	190 (-205)

P. S. : 骨髓抽出多糖類物質添加例 () 内は赤血球増加率及びヘモグロビン増加量

第3図 再生不良性貧血患者骨髓への添加 (I~IV型平均)



4. 総括並びに考按

以上の実験成績を総括するに実験的に骨髓障碍を惹起せし家兎骨髓並びに再生不良性貧血患者胸骨骨髓の培養に於て、P. S. 添加はいづれも組織増生、細胞遊走速度、色素量、赤血球数の増加に好影響が認められた。以下各例につき考察する。

コラルゴール貧血家兎骨髓：先に小宮等⁵⁰⁾はコラルゴールを連続注射すると無形成貧血を惹起せしめ、その貧血発生は骨髓の障碍即ち骨髓に於ける萎縮、

出血並びに網内系の封鎖の3主因によるものなりと発表し、その後愛甲¹⁾、船曳²⁾、長島⁷⁾等が之を追試確認している。私の行つたコラルゴール貧血家兎に於ても、その骨髄は暗褐色を呈し脆弱にして、又培養所見に於ても48時間の比較成長価20~30、同時に細胞遊走停止し、血色素量、赤血球数共に培養6時間目より減少を示し著しい骨髄機能障害が認められた。然るにP.S.添加し、培養するに48時間の比較成長価は30~40で、依然細胞遊走能は保持され、又血色素、赤血球の減少も軽度に止まり骨髄機能の亢進が認められた。

急性レ線障害家兎骨髄：レ線の血液像に及ぼす影響に関してはHeinecke³⁵⁾がレ線照射により脾にHaemosiderinの増加することより赤血球の崩壊を来たせることを報告して以来、その骨髄障害に関する実験的研究はBloom⁵⁾、中尾⁷⁶⁾、西川⁷⁸⁾等の幾多の研究の報告があり枚挙に遑なく、いづれもレ線大量照射は骨髄の荒廃を来すを見ている。又山田¹²³⁾、宮川⁶⁹⁾、村田⁷³⁾は体外白血球遊走速度に及ぼすレ線の影響を観察し、山田¹²³⁾は50~100 γ 照射では遊走亢進し、200 γ では最初亢進後減退、300~600 γ では最初から抑制されると云い、宮川⁶⁹⁾は照射直後より運動停止までを測定し、レ線照射量の大なる程遊走速度の減退を見ている。更に教室大藤助教⁹²⁾はレ線照射骨髄の態度を初めて骨髄組織培養により究明し、300 γ 連続照射900 γ 照射家兎骨髄に於ては比較成長価は極めて悪く、細胞遊走も3~6時間で停止し、細胞増生能の極度の低下を認め、3000 γ 照射ではもはや骨髄細胞の増生殆んど見られなかつたと報告している。私も之に倣い200 γ 連続照射計900 γ 照射の家兎骨髄を培養するに、培養骨髄片は暗褐色を呈し24時間の比較成長価は6.7~8.6で以後組織増生停止し、細胞遊走も殆んど停止し、又赤血球、血色素も培養6時間目より減少の傾向を示し骨髄機能の著しい荒廃が認められた。かかる骨髄にP.S.を添加し培養するに3例中2例に比較成長価の増大、細胞遊走速度の亢進、停止時間の延長、細胞密度の増加、赤血球数、血色素量の増量を来し、かなりの骨髄機能回復が認められた。

以上コラルゴール注射、レ線照射により機能低下せる骨髄の培養に於てP.S.を添加すると、かなりの好影響が見られたが、これはP.S.は機能減退せる病的骨髄に対しても、その本来の造血機能が完全に荒廃しつくされざる限りには直接骨髄を刺激し、その機能を恢復再生せしむる作用を有すること

を示すもので、レ線障害家兎の無効だつた1例は骨髄障害が強度にすぎ、もはやP.S.の再生作用も及び得なかつたものと推定される。

再生不良性貧血患者骨髄：平木教授³⁸⁾は再生不良性貧血を(I)骨髄内血球扣留型、(II)成熟抑制型、(III)生成障害型、(IV)混合型、(V)汎骨髄癆型に分つている。さて上記の如くP.S.が骨髄機能障害家兎骨髄に対して機能再生作用のあることに鑑み、当然本症患者骨髄にも効果あるものと想像出来る。かかる推定のもとに本症患者骨髄へのP.S.添加培養を試みたる所、6例中4例に有効、他2例は無効なりとの結果を得たが、無効だつた2例は汎骨髄癆型の重症患者にして、骨髄機能も培養結果より見ても明らかな如く全く荒廃しつくされたものであり、本実験により再生不良性貧血患者骨髄に対しても、骨髄に再生能の保たれて居る限りP.S.は骨髄機能再生作用のあることが確認された。

翻つて再生不良性貧血に関しては、その予後が極めて不良なる疾患だけに1883年Ehrlich¹²⁾の報告以来、その原因の究明、治療の確立に多くの努力が払われ、現在迄に幾多の治療法が試みられて来たがその主なるものに輸血、薬物療法、剔脾等がある。輸血により輸入された血液が生体内に於て直ちに赤血球の不足を補うは当然なるも、多くは輸血により一時貧血回復も見られるが、之を中止すれば早晚貧血は再び増悪し、結局死の転機をとるものが殆んどである。一方薬物療法としては、葉酸、VB₁₂、ACTH、コーチゾン、肝臓製剤、更にはパロチン、アセチルヒョリン等各種薬剤が使用され、その報告例も数多いが、確実に奏効する薬物はなく、たまたま或る症例に有効だつた薬物も、他の症例に対しては無効であることが殆んどである。剩る輸血、剔脾などとの合併療法が多く、単独治療効果として結論的なことは云い得ない。又剔脾の治療効果に関して、河北等⁴⁹⁾は著効を認めたと報告しているが、氏の症例以外の剔脾例に就いて見ればその効果は甚だ少なく、剔脾の治療効果も賛否両論で決定的なものではない。即ち現在迄に試みられて来た数多くの治療法も、卓効ある的確なものは未だ見出されて居ない現状である。所で骨髄物質の再生不良性貧血治療への応用は、1930年Tydyka¹¹⁹⁾が52才の男子に新鮮仔牛赤血髄を食べさせ著効あつたと報告したのが最初である。その後肝臓療法の見聞により、骨髄物質の応用はあまり省られず、今日に至るまで本症に用いた例は少なく、本邦に於ては勝沼⁴⁸⁾が牛及び

家鶏骨髓を経口投与し効果を見て居り、長谷川²⁰⁾は健康人骨髓穿刺液を患者骨髓内に注入し貧血恢復を認めたと報じ、又井上⁴³⁾は骨髓製剤メズランを一応本症に試みるべきであると述べて居る位のものである。最近教室岡野⁸⁴⁾は本症患者に幼若家兎骨髓埋没並びに高木¹¹¹⁾の抽出せる骨髓多糖類物質を静注し著るしい効果を認めたと報告している。即ち氏はその中で、骨髓抽出多糖類物質の静注は7例中5例に効果を認め、2例には無効だったが無効例は悉く重症例で、骨髓像も汎骨髓癆型を呈していたものだったと述べている。私の行つた P. S. 添加培養実験に於ても6例中4例迄に効果が見られ、無効だった2例では組織増生を殆んど示さず、液体培養に於ても3, 6, 9時間と逐時的に減少の一途を辿り、骨髓機能の著るしい荒廃を示して居り、結局この2例は汎骨髓癆型に属する重症患者骨髓であつたわけで、従つてこの培養結果は岡野⁸⁴⁾の報告とよく一致している。茲に於て按ずるに P. S. は全く機能の荒廃しつくした骨髓には無効なるも、なお多少なりとも機能を保持している骨髓に対しては、直接骨髓に働らき、その造血機能を再生、恢復せしむる作用を有することが明らかであり、岡野⁸⁴⁾の報告に於ける有効例の場合は静注された P. S. が骨髓を刺戟し、その再生作用を発揮し、或いは血球成熟促進を惹起し、抑留血球の骨髓外放出作用と相俟つて貧血恢復に効果あつたものと考えられ、一方汎骨髓癆型には静注するも無効だったのは、培養結果より徹して明らかなる如く、骨髓機能全く廃絶の域に達し、P. S. の機能再生作用に対しても早や反応し得なかつた為と考えられる。

以上骨髓抽出多糖類物質が再生不良性貧血患者に増血をもたらす作用は、萎縮した骨髓実質を直接刺戟し、その造血機能を再生し、血球成熟、生成を促進せしめ、この増生された血球は、更に教室高木¹¹¹⁾の証明した所の本物質の骨髓内血管拡張並びに血流促進作用により流血中に積極的に放出されることに基因するものと考えられる。

5. 結 論

骨髓抽出多糖類物質の貧血恢復作用機転を明確にせんとし、実験的骨髓障導家兎並びに再生不良性貧血患者骨髓の骨髓組織培養に添加実験を試み次の結論を得た。

1. コラルゴール貧血家兎骨髓組織培養に於て、骨髓抽出多糖類物質添加は骨髓機能を亢進せしむる。

2. 急性レ線障導家兎骨髓組織培養に於ても、骨髓抽出多糖類物質を添加する時は好影響を及ぼす。

3. 再生不良性貧血患者骨髓組織培養に於ても、骨髓抽出多糖類物質添加は組織の増生、細胞遊走速度を亢進せしめ血色素、赤血球の増加を招来する。

4. 但し以上の実験に於て、骨髓機能の廃絶高度の場合には本物質の機能再生作用は認められない。

5. 即ち骨髓抽出多糖類物質は機能障導骨髓に対して、多少とも再生能の保存せらるる時には直接骨髓を刺戟し、造血機能の再生、恢復を促がす作用を有するが、機能廃絶高度の場合には恢復作用を示さない。

全 編 の 総 括

骨髓抽出多糖類物質の骨髓造血作用に及ぼす影響を被覆培養法並びに液体培養法による骨髓組織培養により検討した結果、先づ正常家兎骨髓被覆培養に於ては、本物質1滴添加を行うに10%溶液では組織の増生、細胞遊走速度共に抑制し、1%溶液では有意の差なく、0.5%、0.25%、0.1%各溶液添加では共に促進が見られ、就中0.25%溶液の場合、その効果は著明であり、0.01%溶液では有意の差が見られない。又液体培養に於ても0.5%溶液5滴添加では却つて赤血球数、血色素量の減少を招来し、0.5%溶液3滴、0.25%溶液5滴、3滴、0.1%溶液5滴添加では対照より優れ、特に0.25%溶液5滴添加は赤血球数、血色素量共に著るしい増加が見られ、0.1%溶液3滴添加では有意の差が認められない。即ち添加せる骨髓抽出多糖類物質は骨髓実質に直接作用し、その過量なる時は抑制的に作用し、その適量は被覆培養、液体培養共に好影響を及ぼし、その量少なる時は有意の影響を及ぼさないことを知り得た。これは宮川^{70,71)}のアウトホルモン説によく合致する。次いで再生不良性貧血、パンチ氏病、及び慢性骨髓性白血病患者各血清と本物質の適量を併用添加するに、本物質の同時存在は之等貧血患者血清単独添加に見られる組織増生、細胞遊走速度の低下並びに赤血球数、血色素量の減少を著るしく改善せしめ、骨髓抽出多糖類物質の骨髓機能賦活作用は上記患者血清中の催貧血性因子の骨髓抑制作用に拮抗することが明らかとなつた。又カルチノフィリン、ナイトロミン等の骨髓抑制物質との併用添加培養に於ても、本物質の骨髓機能賦活作用が或る程度抗骨髓抑制的に働らすが、その作用は貧血患者血清に対するそれよりも僅少である。更に病的骨髓組織培養に及ぼす影

響を検するに、コラルゴール貧血家兎及び急性レ線障家兎骨髄組織培養に本物質の適量添加を行つた所、之等骨髄障家兎骨髄の培養では組織増生、細胞遊走速度、赤血球数、血色素量すべて正常家兎骨髄に比して劣り骨髄機能の低下が見られたが、骨髄抽出多糖類物質を添加することにより、組織増生、細胞遊走速度の亢進、赤血球数、血色素量の増加が見られ、機能障家兎骨髄に対しても、本物質は直接骨髄に働かし、低下せる骨髄機能を鼓舞しその造血能を再生せしむる作用を有することが認められた。ここに於てI~V型迄の6例の再生不良性貧血患者骨髄組織培養に本物質を添加するに、重症なるV型を除く他の4例にはすべてかなりの好影響が見られ骨髄機能再生が窺われた。即ち全編を通じて、骨髄抽出多糖類物質の適量は骨髄組織培養に好影響を及ぼし、正常骨髄に対してはその造血機能促進作用を

有し、骨髄抑制因子の存在下に於ける病的状態にある骨髄に対しては、その骨髄機能を賦活し以つて抑制因子の作用を消滅乃至減弱せしめる結果をもたらす。機能低下せる病的骨髄に対してはその機能再生の形となつてその作用を発現するものである。以上の事実よりして、教室高木¹¹⁾により明らかにされた骨髄抽出多糖類物質の増血並びに貧血恢復促進作用の本態は実に之の本物質の直接骨髄実質機能亢進作用に基く面が大である事が明確になつた。

擧げするに臨み終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師平木教授並びに大藤助教授に深甚なる謝意を表す。

(本論文の要旨は日本血液学会第19回総会に於いて発表した。)

引用

- 1) 愛甲文造：熊本医学会雑誌，6，95，昭5。
- 2) 阿南光義：京城医専紀要，8，317，昭13。
- 3) Barris, A. G.: Brit. Med. Journ., 1, 358, 1895.
- 4) Billings cit. nach Hunt³⁰⁾
- 5) Bloom, H.: Zsch. f. Exp. Pathol. u. Therap., 13, 367, 1913.
- 6) Borhardt, W.: Deutsch. Med. Wochenschr., 1, 521, 1930.
- 7) Brunton, J.: Lancet, 1, 87, 1905.
- 8) Carrel, A., M. T. Burrows. J. A. M. A., 55, 1379, 1910.
- 9) Carrel, A., M. T. Burrows: J. Exp. Med., 13, 387, 1911.
- 10) Dame forth. cit nach Hunt³⁰⁾.
- 11) Drummond, W. B.: Brit. Med. Jour., 1, 1085, 1895.
- 12) Ehrlich, P.: Charite. Ann., 13, 300, 1888.
- 13) Erdmann, R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 15, 96, 1917.
- 14) Erdmann, R.: Am. J. Anat., 22, 73, 1917.
- 15) Fischer, A.: J. Exp. Med., 34, 447, 1921.
- 16) Foot, M. D.: Beitr. zur. Path. Anat. u. zur Allg. Path., 53, 446, 1912.
- 17) Foot, M. D.: J. Exp. Med., 17, 43, 1913.
- 18) Franke, E.: Zeitschr. f. ges exp. Med., 104, 406, 1939.

文献

- 19) Fraser, T. R.: Brit. Med. J., 1, 1172, 1894.
- 20) 藤井昌富：岡山医学会雑誌，67，1，昭30。
- 21) 船曳 曉：大阪医事新誌，8，1004，昭12。
- 22) Gaillard, P. J., G. A. Overbeck, T. H. Yam: Ach. internat. Pharmacody Therap., 64, 33, 1940.
- 23) Haller, C.: Zschr. f. ges. exp. Med., 76, 577, 1931.
- 24) 浜西寿三郎他：日血誌，15，264，昭27。
- 25) Hamilton: Zentbl. f. inn. Med., 16, 600, 1895.
- 26) 原和一郎：解剖会誌，18，257，昭16。
- 27) 原和一郎：解剖会誌，19，250，昭17。
- 28) Harrison, R. G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 4, 140, 1907.
- 29) 長谷川弥人：再生不良性貧血の治療研究，(昭和28年度成績概要)
- 30) 長谷川弥人：血液学討議会報告，7，248，昭29。
- 31) 長谷川弥人：最新医学，9，546，昭29。
- 32) Hata, T., et al. J. antibiotics Ser. A., 7, 107, 1954.
- 33) 林和雄：投稿中。
- 34) 林江次他：最新医学，9，1004，昭29。
- 35) Heinecke, H.: Münch. Med. Wschr., 18, 785, 1904.
- 36) 平木 潔，佐久間昌章，兒子卓：岡山医学会雑誌

- 誌, 60, 106, 昭23.
- 37) 平木 潔, 大森早苗: 岡山医学会雑誌, 63, (別巻) 14, 昭26.
- 38) 平木 潔: 診断と治療, 43, 1, 昭31.
- 39) Hunt, G. B.: Lancet, 1, 282, 1896.
- 40) 飯塚直彦: 京都医学雑誌, 19, 24, 129, 大11.
- 41) 池田隆: 岡山医学会雑誌, 67, 43, 昭30.
- 42) Ingebrigtsen, R.: J. Exp. Med., 15, 397, 1912.
- 43) 井上重利: 治療, 34, 237, 377, 昭27.
- 44) 井上重利: 日血誌, 8, 141, 昭19.
- 45) 伊藤貞次: ビタミン, 5, 94, 452, 昭27.
- 46) 岩崎一郎: 岡山医学会雑誌, 68, 1315, 昭31.
- 47) 片岡良司: 投稿中.
- 48) 勝沼精造: Cit. nacl Inoue⁴³⁾.
- 49) 河北靖夫: 内科最近の進歩, II集, 57, 昭31.
- 50) 河北靖夫 第14回日本医学会総会特別講演, 昭30.
- 51) 河島勇 日血誌, 4, 71, 昭15.
- 52) 木村廉: 組織培養, 南条書店, 昭22.
- 53) 木村廉: 京都医学雑誌, 25, 665, 昭3.
- 54) 喜多島康一 未発表.
- 55) 小林喜久雄 実験消化器病学会雑誌, 7, 1077, 昭7.
- 56) 小林正: 岡山医学会雑誌, 68, 1471, 昭31.
- 57) 小池五郎: 血液学討議会報告, 5, 71, 昭28.
- 58) 小松周治: 日微病会誌, 25, 337, 昭6.
- 59) 小宮悦造他 熊本医学会雑誌, 4, 121, 昭3.
- 60) 紺野邦夫: 生化学, 26, 260, 昭29~30.
- 61) 倉重芳嗣 実験医学雑誌, 14, 1268, 昭5.
- 62) Lasfagiuses, E. Y. L., D. R. A. Whartom, J. C. D.: Fine: Cancer Research, 7, 425, 1947.
- 63) Leake, C. D.: J. Pharm. exp. Therp., 22, 109, 401, 1923.
- 64) Leake, C. D., J. S. Evans. Wisconsin Med. Journ., 22, 294, 1923.
- 65) Leake, C. D., E. W. Leake: J. Pharm. exp. Therp., 22, 75, 1923.
- 66) Mann, D.: Lancet, 599, 1894.
- 67) 馬島親人: 好生館医事研究会雑誌, 37, 33, 昭6.
- 68) Minot, G. R., W. P. Murphy J. A. M. A., 87, 470, 1926.
- 69) 宮川正澄: 名古屋医学会雑誌, 47, 1165, 昭13.
- 70) 宮川米次: 治療及処方, 17, 1, 74, 昭11.
- 71) 宮川米次: 実験医学雑誌, 7, 51, 大12.
- 72) 溝手専一: 岡山医学会雑誌, 66, 2601, 昭29.
- 73) 村田 清: 日血誌, 14, 162, 昭26.
- 74) 長井 潔, 小西靖人: 実験消化器病学, 11, 208, 978, 昭11.
- 75) 長島 勳: 熊本医学会雑誌, 9, 208, 240, 昭8.
- 76) 中尾喜久他: 日血誌, 11, 97, 昭23.
- 77) 西林新平: 臨床病理血液学雑誌, 5, 1057, 昭11.
- 78) 西川元造: 日血誌, 11, 95, 昭23.
- 79) 西村栄喜: 日血誌, 16, 167, 昭28.
- 80) Norris, E. R., J. J. Majnarich: Am. J. Physiol., 152, 652, 1948.
- 81) Norris, E. R., J. J. Majnarich: Am. J. Physiol., 153, 483, 1948.
- 82) 岡 正: 実験医学雑誌, 15, 1151, 昭6.
- 83) 岡 正 実験医学雑誌, 16, 121, 昭7.
- 84) 岡野卓也: 岡山医学会雑誌, 67, 115, 昭31.
- 85) 黄 演煥: 日本薬物学雑誌, 18, 80, 昭9.
- 86) 大藤 真, 互理善治: 東京医事新誌, 71, 454, 昭29.
- 87) 大藤 真, 互理善治 日血誌, 17, 214, 昭29.
- 88) 大藤 真, 田村 甫, 角南 宏: 東京医事新誌, 71, 517, 昭29.
- 89) 大藤 真, 津島 允: 東京医事新誌, 72, 407, 昭30.
- 90) 大藤 真, 久米田克也, 岩崎一郎他: 東京医事新誌, 72, 511, 昭30.
- 91) 大藤 真: 最新医学, 10, 2642, 昭30.
- 92) 大藤 真: 最新医学, 11, 433, 652, 昭31.
- 93) 大野敏之: 実験医学雑誌, 11, 1201, 昭2.
- 94) 大野敏之: 実験医学雑誌, 12, 113, 昭3.
- 95) Osgood, E. E., I. Brownlee J. A. M. A., 107, 123, 1936.
- 96) Osgood, E. E., I. Brownlee: J. A. M. A., 108, 1793, 1937.
- 97) Rachmi lewitz, M., A. Rosin: Amer. J. Med., Sciens, 208, 193, 1944.
- 98) 李 敏然 未発表.
- 99) 李 東沂 日血誌, 4, 429, 昭15.
- 100) 李東沂: 日血誌, 5, 572, 昭16.
- 101) Roux, V. W.: cit. nach Okuda (日微会誌, 19, 966, 大14)
- 102) 酒井博夫 児科雑誌, 430, 389, 昭11.
- 103) 島田信勝: 日本医師会雑誌, 33, 263, 昭31.
- 104) 島内俊雄他: 日血誌, 16, 270, 昭28.

- 105) 下方清治: ビタミン, **6**, 36, 昭28.
 106) 下坂藤次郎: 日本内分泌学会雑誌, **17**, 102, 昭16.
 107) Stockmann, R.: Brit. Med. Journ., **1**, 965, 1025, 1083, 1895.
 108) 角南 宏: 岡山医学会雑誌, **68**, 1179, 昭31.
 109) 鈴木芳夫: 日病会誌, **14**, 451, 大3.
 110) 高木良二: 日血誌, **17**, 281, 昭29.
 111) 高木良二: 岡山医学会雑誌, **67**, 777, 昭30.
 112) 玉置健英他: 日血誌, **15**, 296, 昭27.
 113) 谷和芳: 投稿中.
 114) Thalheimer, W.: Journ. Lab. & Clin Med., **10**, 129, 1925.
 115) 友田正信他: 治療, **36**, 413, 昭29.
 116) 説田 武: 日血誌, **15**, 264, 昭27.
 117) 説田 武: 内科最近の進歩, 第II集, 557, 昭31.
 118) 説田武他: 日血誌, **16**, 209, 昭28.
 119) Tudyka, J.: Klin. Wschr., **9**, 696, 1930.
 120) 宇治鉄也: 投稿中.
 121) Wipple, G. H., F. S. Robscheit. Robbins Journ. physiol., **80**, 391, 1927.
 122) 山田肇: 日本薬物学雑誌, **24**, 1, 昭12.
 123) 山田正彦: 日血誌, **4**, 482, 昭15.
 124) 柳沢文正: 新潟医学会雑誌, **60**, 253, 昭21.

The Effect of Polysaccharides Extracted from the Calf Bone Marrow on the Bone-Marrow Tissue Culture

Part 3. The Effect of Polysaccharides on the Bone-Marrow Tissue Culture of Rabbits with Experimental Bone-Marrow Dysfunction induced by kolargol injection and X-ray irradiation and of Patients with Aplastic Anemia

By

Kenji MIYASHITA

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

With the purpose to elucidate the mechanism of recuperating power of polysaccharides extracted from the bone marrow acting on anemia, the author conducted a series of bone-marrow tissue culture of rabbits with experimental bone-marrow dysfunction and of patients with aplastic anemia, adding the polysaccharides to the culture medium; and obtained the following results:

1. In the bone-marrow tissue culture of rabbits with kolargol-anemia the addition of the polysaccharides accelerates the bone marrow function.
2. In the bone-marrow tissue culture of rabbits with acute bone-marrow dysfunction by X-ray irradiation the addition of such polysaccharides gives beneficial effects on the bone marrow function.
3. In the case of bone-marrow tissue culture of patients with aplastic anemia the addition of such polysaccharides promotes the tissue growth, the wandering velocity of cells, and induces an increase in the hemoglobin content and erythrocyte count.
4. However, in the above-mentioned experiments if the bone marrow function is extremely disturbed, the addition of these substances can not reactivate the lost function.
5. In other words, polysaccharides extracted from the bone marrow act directly as to

stimulate the disturbed bone marrow so as to reactivate the hematopoietic function so long as the degree of the dysfunction still retains some possibility of recovery, but these substances can not reactivate the function of the bone marrow in the case where the function is so highly disturbed as to be completely obliterated.
