

特発性栓球減少性紫斑病の本態に関する 臨床的並びに実験的研究

第 3 編

骨髓巨核球機能に及ぼす実験的栓球減少症 海狸脾の影響に就いて

岡山大学医学部平木内科（主任：平木 潔教授）

本 多 正 憲

〔昭和 34 年 3 月 2 日受稿〕

内 容 目 次

| | |
|----------------------|----------------------|
| 第 1 章 緒 言 | B) 抗栓球血清注射による海狸血液像 |
| 第 2 章 実験材料並びに実験方法 | C) 培養成績 |
| A) 実験材料 | 1) 健常海狸の骨髓と脾を並置した場合 |
| B) 実験方法 | 2) 健常海狸の骨髓と抗栓球血清注射海狸 |
| C) 観察方法 | の脾を並置した場合 |
| 第 3 章 実験成績 | 第 4 章 総括並びに考按 |
| A) 抗栓球血清注射による海狸の全身症状 | 第 5 章 結 論 |

第 1 章 緒 言

人の特発性栓球減少性紫斑病の本態に関しては、従来より多くの研究が発表されているが、その主徴である栓球減少の成因に関しては、未だ定説を得ない。現今多く信ぜられているのは、Frank²⁾(1915)の骨髓巨核球成熟障害に基く流血中の栓球減少説である。私は、先に骨髓培養法を用いて、本症患者の血清中に存在する骨髓巨核球機能減弱因子を証明した。然るに、剔脾によつて流血中の栓球増多、出血素因の軽減を見る事は、Kaznelson³⁾(1916)以来多くの人に確認されており、本症の栓球減少と脾との相関関係は決して否定出来ない。

一方臨床像の酷似した実験的栓球減少症動物を通じて、本症の本態を極めようとする試みも古くよりかなり屢々行なわれている。私は、先に、海狸に実験的栓球減少症を発現せしめ、その血清中に、人の場合と同様、骨髓巨核球に直接作用して、その機能を減弱せしめる因子の存在する事を、骨髓培養法によつて証明した。しかし乍ら、人の場合と同様、実験的栓球減少症海狸に於いても、その脾の持つ役割

を無視する事は出来ない。事実、桂⁵⁷⁾(1923)は、剔脾海狸に抗栓球血清を注射する際、その栓球減少の発現、出血性素因の発現の軽度である事を見ており、教室岸⁷²⁾(1958)は、骨髓培養法を用いて、剔脾海狸に抗栓球血清注射の場合、剔脾をしなかつた海狸に注射した場合より、その骨髓巨核球機能減弱の程度が軽い事を見ている。

以上、人、実験動物を問わず、栓球減少と、脾の間には、不即不離の因果関係のある事は確かである。私は、脾の直接骨髓の栓球産生に及ぼす影響を検索する目的で、教室考案の簡易骨髓組織培養法を用いて、海狸骨髓に健常海狸及び実験的栓球減少症海狸の脾を並置培養し、その際の、巨核球機能を観察する事によつて、この目的の一端を果す事が出来たので、茲に報告し、諸賢の御批判を仰ぎたいと思う。

第 2 章 実験材料並びに実験方法

A) 実験材料

- 1) 体重 300 瓦前後の健常海狸
- 2) 抗栓球血清注射により実験的栓球減少症を来した海狸

B) 実験方法

1) 抗栓球血清の作製

己に前編に於いて述べた如く、海猿の栓球を分離し、之を1週1回家兎耳静脈に注射すると家兎血清は、抗海猿栓球血清としての性質を持つに到る。

2) 抗栓球血清の注射

前記抗栓球血清を、予め血液像を検査した300瓦前後の健常海猿の皮下に1回0.7~1.0 cc注射した。これを1乃至2回反復すると、海猿は、著明な出血性素因を発現し、多くは斃死する。

3) 血清採取、脾の剔出及び骨髓の採取

体重300瓦前後の健常海猿の心臓穿刺によつて無菌的に採血し、血清を分離した。同じ海猿を殺し、大腿骨骨髓を無菌的に取出し、予め乾熱滅菌したシャーレに入れ、リンゲル氏液を加えてよく洗い、実験に用いた。更に開腹して脾を無菌的に切り出し、骨髓同様に処置して実験に供した。

実験的栓球減少症海猿を開腹し、肉眼的に、又ルーペを用いて皮膚、皮下組織、腹部臓器を観察した後、多くは黒褐色に腫大した脾を無菌的に切り出し、前二者同様に処置して実験に供した。

4) 骨髓と脾の並置培養

教室考案の簡易骨髓組織培養法に従い、予め清拭乾熱滅菌した薄手スライドガラス上に、約2.5 cmの間隔で、市販の張符貼紙(10×20 mm)を3枚宛重ねて貼付し、約600 μ の土手を作る。その中央部に健常海猿血清を1滴滴下し、硝子棒で直径1.5 cmの円形に拡げる。この上に先に用意した健常海猿骨髓の一片を置き、更に先に切り出した健常海猿脾より、鋭利な小刀にて0.5 mm²程度の脾組織片を切り取り、先の骨髓組織片と約1~1.5 mmの間隔にて並置した。ビタミンB₁₂(1cc中100 γ 含有)注射液を1滴その上から滴下し、予め清拭乾熱滅菌した薄手カバーガラス(24×32 mm)で静かに掩い、周囲をパラフィンにて封じ、孵卵器(37°C)内に静置した。次いで、健常海猿血清中に健常海猿骨髓片と、実験的栓球減少症海猿の脾の1片を上と同様に並置培養した。

血清及びビタミンB₁₂液は1/2針をつけたツベルクリン注射器より滴下せしめて量比を一定にした。

以上の諸操作は無菌的且つ可及的迅速に行なわねばならぬ。

C) 観察方法

培養後12, 24, 36時間の3回に亘つて、之を取り出し、37°Cに保つた保温箱内で顕微鏡を用いて観察

した。

骨髓組織片のみ培養した時と同様に、脾を並置した標本群にても、骨髓よりの組織増生、及び並置した脾よりの各種細胞の遊出が見られる。この内、骨髓組織周囲の増生帯に出現せる巨核球を求め、その数、及び運動形態並びに、好中球の遊走速度を観察した。

巨核球の運動形態は、前編で述べた分類に従つてA. B. C. 3型に分つた。

好中球遊走速度は、アツベ氏描画器を用いて描画測定した。

第3章 実験成績

1) 抗栓球血清注射による海猿の全身症状

己に前編に於いて述べた如く、注射海猿には殆んど一樣に出血性素因の発現が見られた。

2) 抗栓球血清注射による海猿血液像

己に前編に於いて述べた如く、注射海猿には一樣に栓球の著明な減少(約1/2~1/10)があり、出血に伴う二次的貧血、網状赤血球増多、軽度の白血球増多、出血時間の延長が認められた。

3) 培養成績

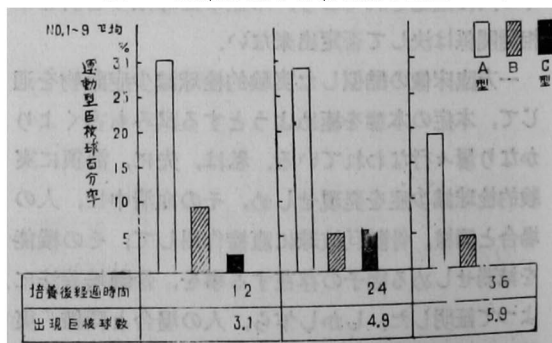
i) 健常海猿の骨髓と脾とを並置した場合

単に骨髓片のみを培養した時と、ほぼ同程度に組織増生が見られ、又並置した脾組織片よりも12乃至24時間後頃まで、各種細胞の遊出及びその運動が見られ、36時間後になると、線維芽細胞の出現が著明となつた。骨髓組織増生は、並置脾片に対する側も反対側も殆んど差異が見られぬ。

次に巨核球を検索するに、単に骨髓片のみの培養の場合と同様、培養12時間後頃より増生帯にその出現を見、ほぼ36時間後頃まで観察可能であつた。

巨核球の出現個数、運動形態を観察すると、図I. 表I (No. 1~9)に見る如く、出現個数は、培養12

図I 健常海猿の骨髓と脾の並置



時間後0.8~6.0, 平均3.1個, 同24時間後1.3~10.2, 平均4.9個, 同36時間後1.8~11.0, 平均5.5個であった。出現巨核球の運動形態について見れば, 運動活潑で, 栓球分離の旺盛なC型巨核球の全出現巨核

球の内占める割合は, 培養12時間後2.5%, 24時間後5.6%, 36時間後0.1%であつた。培養後の経過時間と各型巨核球の割合は図I.表I(No.1~9)の如くである。即ち, 培養12時間後A型14.5~45.0%,

表I 健康海狼の骨髓と脾の並置培養

No. 1

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 0.8 | 1.3 | 1.8 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 33.3 | 20.0 | 10.0 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 33.3 | 20.0 | 10.0 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | / | / | / |

No. 2

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|----|------|------|
| 出現巨核球数 | | / | 5.6 | 6.0 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | / | 21.4 | 19.0 |
| | B 型 % | / | 7.1 | 7.1 |
| | C 型 % | / | 14.3 | 0 |
| | 合計 % | / | 42.8 | 26.2 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | / | 2.47 | / |

No. 3

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 1.8 | 3.5 | 4.5 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 14.5 | 28.6 | 21.4 |
| | B 型 % | 29.0 | 7.1 | 7.1 |
| | C 型 % | 14.5 | 21.5 | 6.6 |
| | 合計 % | 57.0 | 57.0 | 35.1 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 4.44 | 2.28 | / |

No. 4

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 1.5 | 3.8 | 4.0 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 45.0 | 46.7 | 33.0 |
| | B 型 % | 14.5 | 6.6 | 2.2 |
| | C 型 % | 0 | 13.3 | 1.0 |
| | 合計 % | 59.5 | 66.7 | 35.5 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 5.88 | 1.92 | / |

No. 5

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 4.6 | 10.2 | 11.0 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 34.7 | 27.4 | 14.7 |
| | B 型 % | 4.3 | 7.8 | 5.2 |
| | C 型 % | 0 | 1.9 | 0 |
| | 合計 % | 39.1 | 37.2 | 19.9 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 5.32 | 2.12 | / |

No. 6

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|-----|
| 出現巨核球数 | | 1.3 | 1.3 | 2.5 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 25.0 | 20.0 | 0 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 25.0 | 20.0 | 0 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 3.48 | 1.92 | / |

No. 7

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 6.0 | 8.5 | 9.2 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 38.8 | 32.0 | 28.5 |
| | B 型 % | 11.1 | 8.0 | 7.5 |
| | C 型 % | 5.5 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 55.5 | 40.0 | 36.0 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 3.29 | 1.47 | / |

No. 8

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 4.6 | 4.2 | 5.2 |
| 運球 動百分 型分率 巨率核 | A 型 % | 17.4 | 19.0 | 12.8 |
| | B 型 % | 4.4 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 21.7 | 19.0 | 12.8 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 4.20 | 2.30 | / |

No. 9

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|-----------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 4.5 | 5.5 | 5.5 |
| 運球 動百分 型分率 巨率 核 | A 型 % | 33.3 | 44.4 | 33.3 |
| | B 型 % | 11.1 | 11.1 | 11.1 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 44.4 | 55.5 | 44.4 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | / | / | / |

表 I' No. 1~9 平均

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|-----------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 3.1 | 4.9 | 5.5 |
| 運球 動百分 型分率 巨率 核 | A 型 % | 30.3 | 28.8 | 19.2 |
| | B 型 % | 9.3 | 5.3 | 4.5 |
| | C 型 % | 2.5 | 5.6 | 0.1 |
| | 合計 % | 42.1 | 39.8 | 23.8 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 4.44 | 2.07 | / |

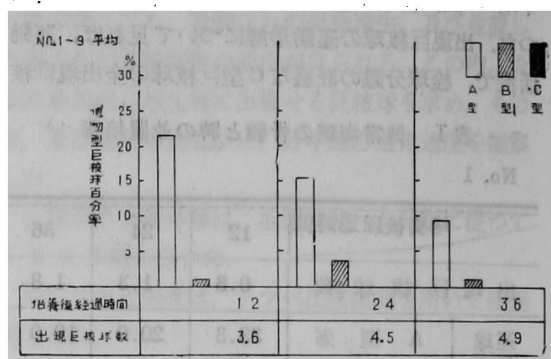
平均30.3%, B型0~29.0%, 平均9.3%, C型前述の如く0~25.0%, 平均2.5%, 合計平均42.1%が運動形態を示した。同24時間後A型11.1~46.7%, 平均28.8%, B型0~11.1%, 平均5.3%, C型0~21.5%, 平均5.6%で合計平均39.8%, 同36時間後では, A型0~33.3%, 平均19.2%, B型0~11.1%, 平均4.5%, C型0~6.6%, 平均0.1%, 合計平均23.8%であつた。

一方増生帯に出現した好中球の遊走速度は, 12時間後 3.29~5.88 μ/min , 平均 4.44 μ/min , 24時間後では, 1.47~2.47 μ/min , 平均 2.07 μ/min であつた(図Ⅲ.表I)。

ii) 健康海猿骨髓と, 抗栓球血清注射海猿の脾とを並置した場合

骨髓組織増生, 脾組織片よりの各種細胞の遊出が見られる事は, i) の場合と同様であり, 巨核球の出現も亦然りである。図Ⅱ.表Ⅱ(No.1~9)に示す如く, 増生帯に出現する巨核数は, 培養12時間後 1.6~8.3, 平均3.6個, 同24時間後 2.5~9.5, 平均4.5個, 36時間後 2.9~10.0, 平均4.9個であつて, i) の場合と有意の差はなかつた。出現巨核球の運動形態を見るに, 図Ⅱ.表Ⅱ(No.1~9)に見る如く, 培養12時間後A型11.1~30.7%, 平均21.5%, B型0~7.7%, 平均0.9%, C型は, 全く見られず合計平均22.5%が, 運動形態を示した。24時間後A型0

図Ⅱ 健康海猿骨髓と, 抗栓球血清海猿の脾の並置培養



表Ⅱ 健康海猿骨髓と抗栓球血清海猿の脾の並置培養

No. 1

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|-----------------------------|-------|------|------|-----|
| 出現巨核球数 | | 1.6 | 2.7 | 3.2 |
| 運球 動百分 型分率 巨率 核 | A 型 % | 27.2 | 10.5 | 7.6 |
| | B 型 % | 0 | 5.2 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 27.2 | 15.8 | 7.6 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | / | / | / |

No. 2

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|-----------------------------|-------|----|------|-----|
| 出現巨核球数 | | / | 4.8 | 5.2 |
| 運球 動百分 型分率 巨率 核 | A 型 % | / | 12.5 | 9.1 |
| | B 型 % | / | 8.3 | 0.4 |
| | C 型 % | / | 0 | 0 |
| | 合計 % | / | 20.8 | 9.5 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | / | 2.24 | / |

No. 3

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|-----------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 1.8 | 2.5 | 3.0 |
| 運球 動百分 型分率 巨率 核 | A 型 % | 14.5 | 20.0 | 18.3 |
| | B 型 % | 0 | 10.0 | 6.3 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 14.5 | 30.0 | 24.6 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 4.54 | 2.11 | / |

~28.9%, 平均15.3%, B型0~10.0%, 平均3.6%, C型0, 合計平均18.9%, に運動形態を認め, 36時間後では, A型0~19.2%, 平均9.3%, B型0~6.3%, C型は, 見る事が出来ず, 合計平均10.1%が, 運動形態を示したに過ぎない. しかもこ

No. 4

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 3.3 | 2.8 | 3.4 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 30.7 | 27.2 | 19.2 |
| | B 型 % | 7.7 | 9.1 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 38.4 | 36.3 | 19.2 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 6.32 | 2.81 | / |

No. 5

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|-----|
| 出現巨核球数 | | 4.0 | 6.0 | 6.0 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 15.0 | 20.0 | 8.3 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 15.0 | 20.0 | 8.3 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 4.82 | 1.98 | / |

No. 6

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|-----|
| 出現巨核球数 | | 1.6 | 2.7 | 2.9 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 27.0 | 5.2 | 4.1 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 27.0 | 5.2 | 4.1 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 3.76 | 2.05 | / |

No. 7

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 8.3 | 9.5 | 10.0 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 26.5 | 28.9 | 12.5 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 26.5 | 28.9 | 12.5 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 3.92 | 1.53 | / |

No. 8

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|-----|
| 出現巨核球数 | | 4.0 | 4.4 | 5.0 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 20.0 | 13.6 | 5.0 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 20.0 | 13.6 | 5.0 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 3.29 | 1.67 | / |

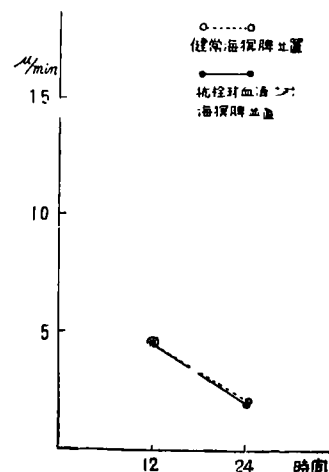
No. 9

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|-----|-----|
| 出現巨核球数 | | 4.5 | 5.0 | 5.5 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 11.1 | 0 | 0 |
| | B 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 11.1 | 0 | 0 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | / | / | / |

表 II' No. 1~9 平均

| 培養後経過時間 | | 12 | 24 | 36 |
|--------------------------|-------|------|------|------|
| 出現巨核球数 | | 3.6 | 4.5 | 4.9 |
| 運動百分率 巨核核 | A 型 % | 21.5 | 15.3 | 9.3 |
| | B 型 % | 0.9 | 3.6 | 0.7 |
| | C 型 % | 0 | 0 | 0 |
| | 合計 % | 22.5 | 18.9 | 10.1 |
| 好中球遊走速度 μ/min | | 4.44 | 2.06 | / |

図 III 好中球遊走速度 (海狸骨髓・脾並置培養)



の際出現巨核球の多くは、著明な変性像を呈した。

同時に観察した好中球遊走速度は図Ⅲ、表Ⅱ(No. 1~9)に見る如く、培養12時間後 $3.29 \sim 6.32 \mu/\text{min}$ 平均 $4.44 \mu/\text{min}$ 、24時間後 $1.53 \sim 2.81 \mu/\text{min}$ 、平均 $2.06 \mu/\text{min}$ 。であつて i) の場合と差が見られなかつた。

第4章 総括並びに考按

人に於ける特発性栓球減少性紫斑病が流血中の栓球数の著減、出血傾向の発現を主徴とする疾患である事は、Frank 以来周知の事実であり、その成因である栓球減少の機転に関しても多く論じられている。之を大別すれば、栓球減少の原因を脾以外のものに求めるものと、脾に求めるものとに要約される。前者には平井³⁵⁾(1919) Harrington et al²⁶⁾(1951), Stefanini³⁸⁾(1952), Hirsh⁴⁰⁾(1951) 等の報告に見られる如く、患者血清中の、栓球を破壊、乃至その産生を障碍する因子の存在を指摘している。又本症患者血清中に、骨髓巨核球の栓球産生能を障碍し、栓球減少を惹起せしめる因子の存在する事は、Stefanini³⁸⁾(1952), 石上・阿部⁴¹⁾(1951), 三輪・奥田⁴²⁾(1952), 森田³²⁾(1952) 等の報告に見られる如くであり、私も独自の方法で之を確認し、報告した。

一方、Frank²⁾(1915) が Essentielle Thrombopenie の名の下に本症を報告した際、その栓球減少の成因を脾より産生されるある種の因子による骨髓巨核球成熟障碍に由来するものとして以来、本症と脾との関係は、不即不離のものとなつた。Kaznelson³⁾(1916) は、本症患者に脾腫のある事、剔脾によつて、栓球数の増加、出血性素因の消失を来す事を見、その剔出脾を観察して、その栓球抑留、破壊作用の亢進を唱えた。Doan¹⁹⁾(1940), Bell²⁰⁾(1951) も之に同調した業績を発表している。更に脾内のある種の物質の過剰産生が、骨髓巨核球機能を障碍する結果、栓球減少を来すとするものがある。即ち、Frank²⁾(1915), Limarzi & Schleicher²¹⁾(1940) Dameshek & Miller²²⁾(1946) 等であり、実験的に之を証明せんとしたものに Torrioli & Puddii²³⁾(1938), Troland & Lee²⁴⁾(1938), 奥田²⁷⁾(1952), 平岡²⁸⁾(1953), 栗井²⁹⁾(1958) 等がある。

翻つて、実験的に動物に栓球減少症を発現せしめてその栓球減少の原因を追及し、人間のそれと比較せんとする試みも古くから行なわれ、Ledingham⁵⁴⁾(1914) に始まり、Ledingham & Bedson⁵⁹⁾(1915) 綿引⁶⁵⁾(1917), Bedson⁶⁰⁾(1922) を経て、桂⁵⁷⁾(1923) は、海狸に実験的栓球減少症を発現せ

しめ、仔細に、血清学的組織学的にその出血機転を追及した。即ちその出血機転は、『抗栓球血清の血管細胞への親和作用と、栓球破壊に因する毒素遊離の相乗作用によつて血管壁内皮細胞が障碍される為に起る出血』であり、栓球減少に基く血液性状の変化が、これを助長すると述べている。更に氏は、脾の出血性素因に及ぼす影響を詳かにする為、健常海狸と、剔脾海狸とに抗栓球血清を注射する時、注射部位に於ける出血は、常に剔脾海狸に於いて軽微であり、他部位の出血も一般に軽度である事、又栓球減少の程度も、常に、剔脾海狸では軽度である事を確認している。最近、沢田⁶⁶⁾(1952) は、剔脾家兎に抗栓球海狸血清を注射すると、その栓球減少の回復が対照より早く、巨核球に栓球形成像の少々多い事を観察し、脾には栓球形成抑制作用が存在すると報告している。

以上の如く、人の特発性栓球減少性紫斑病患者の脾、動物の実験的栓球減少症の脾を問わず、何れも催栓球減少性作用を有する事は否定出来ないが、従来より行なわれた研究の多くが、患者脾抽出液の動物への注射、患者血清の剔脾動物への注射、剔脾等の方法を用いて、栓球の増減、塗沫染色標本上での、巨核球の静態観察程度にしか及ばず、栓球減少の最も重要な要素である巨核球機能に及ぼす脾の直接影響に言及したものは僅かである。即ち、Torrioli & Puddii⁵³⁾(1938) は、動物巨核球を培養し、之に患者の脾抽出液を加えて観察し、網内系を有する組織の抽出液中に存在するある種の因子の多寡によつて、巨核球機能を増減せしめ、且つ本症患者脾内のこの因子が正常のそれより強い事、更に脾動脈中の本因子⁵³⁾と比較し、本症患者には、本因子が過剰に存在する事等を確認した。最近教室の考案になる骨髓組織培養法の成功により、比較的簡単に、且つ長時間に亘つて、骨髓組織増生、遊出細胞の鑑別、動態観察が可能となり、広く応用せられるに到つた。就中、巨核球に関しては、己に発表された如く、従来の定説を覆えす新発見が見出され、その機能を追求する事が可能となつた。己に述べた如く、角南・栗井等は、本骨髓組織培養法を用いて、健康人並びに特発性栓球減少性紫斑病患者の骨髓を培養し、その巨核球機能減弱のある事を報告した。更に本症患者の脾抽出液を添加培養して、その巨核球機能を抑制する因子の存在する事実を、又、剔脾患者では、巨核球機能が剔脾前に比し著明に亢進する事実を報告している。私は、教室考案になる簡易骨髓組織培養

法によつて、本症患者血清中に巨核球機能を抑制する因子の存在する事を指摘し、又実験的に栓球減少症を発現せしめた動物血清中にも同様因子の存在する事を明らかにした。斯かる血清中催栓球減少性因子とは別個に、本症の多くに脾摘の有効なる事、将又実験的にも脾摘動物には実験的栓球減少症の発現程度の軽度なる事は、己に桂⁶⁷⁾、沢田⁶⁸⁾の報告に見られる如くであり、又骨髓組織培養に於いても、巨核球機能低下の軽度なる事が知られている。即ち教室岸⁷²⁾は、無処置海狼に抗栓球血清を注射して栓球減少症を惹起せしめ、その骨髓を培養して巨核球機能を観察し、健常海狼のそれに比し、約20~30%の運動機能の低下を認め、就中栓球産生の旺盛なる巨核球は殆んど見られなかつたという。これに比し、脾摘海狼に対する抗栓球血清注射では、栓球減少の程度が軽微なるばかりか、その骨髓巨核球の運動形態を示すものは、脾摘後1, 2, 3, 4週間目のもので平均50.1%, 54.7%, 49.4%, 44.3%であつて、健常海狼に注射した場合の12時間後42.7%, 24時間後40.8%に比し、巨核球機能低下の程度が、少々軽度であつた事から、脾の巨核球に対する抑制作用の関与を推測している。

脾の巨核球に及ぼす直接的影響を検索せんとする時、従来多く行なわれた如く、脾抽出液を用いんとすれば、その無菌処理、濃度の決定、他種因子の混入等の操作上の困難のある事は当然である。よつて、私は簡易骨髓組織培養法に於いて、脾そのものを並置する方法に拠つた。臓器を並置培養する試みは、己に高島によつてなされ、その組織増生が単独培養に比し、やや抑制されると報告されてはいるが、細胞個々の動態観察までには到っていない。私は、健常海狼の脾を並置培養して巨核球の出現個数を見るに、培養後12, 24, 36時間で夫々、平均3.1, 4.9, 5.5個であつて、骨髓単独培養の際の5.5, 5.7, 5.8個に比し、少々低値を示した。その運動形態を見ると、脾の並置培養の際は、培養12時間後合計平均42.1%, 24時間後39.8%, 36時間後23.8%であつて、骨髓単独培養の際の55.3%, 39.8%, 28.4%に比し、24時間後の値が同値なる他は、5~13%の低下を見た。この内、栓球産生の旺盛なる触手状突起形成巨核球の示す比率は、並置の場合、各時間後平均2.5%, 5.6%, 0.1%であつて、単独の場合の平均8.3%, 5.8%, 2.9%に比してやはり低下を示した。

教室岸⁷¹⁾⁷²⁾は、脾摘海狼の骨髓培養では、その巨核機能の亢進を見なかつたと述べているが、これ

は脾の剔出によつて起るべき巨核球機能の亢進が、Vulpis⁷⁰⁾の如き、他の網内系の代償作用により、掩い隠された為であろう。脾を直接並置培養すれば、かかる因子が無視出来、脾の巨核球に対する直接的影響を知り得ると思われる。

次いで、抗栓球血清を注射した海狼の脾を、健常海狼の骨髓と並置培養すると、巨核球の出現個数は12, 24, 36時間後に於いて、夫々、平均3.6, 4.5, 4.9個であつて、健常海狼の脾の並置の際と、殆んど差異がなかつた。然るに、その運動形態を見るに、運動形態を示すものは、培養12時間後合計平均22.5%, 24時間後18.9%, 36時間後10.1%であつて、健常海狼脾並置の場合に比し、約1/2に減少した。就中触手状突起を形成し、栓球を分離する如き巨核球は、全然出現しなかつた。即ち、実験的栓球減少症海狼の脾は、巨核球に対して、その栓球産生能を著しく阻害する事は明らかである。この事は、脾抽出液の注射、脾摘等によつて、従来より確かめられて来た事実と符号し、又、岸の行なつた脾摘海狼に対する抗栓球血清注射後の骨髓培養の結果ともよく符号している。

一方無処置海狼、抗栓球血清注射海狼、何れの脾を並置した際も、増生帯に出現した好中球の遊走速度には差異が認められなかつた。

以上の実験成績から、栓球減少症の発症の有無を問わず、脾から巨核球に作用してその栓球産生機能を減弱せしめる因子が流出されているという事が考えられ、抗栓球血清の注射は、脾内のかかる巨核球機能減弱因子の過剰の産生乃至は、この因子の流出を一層促進せしめるものと推測される。

人の急性特発性栓球減少性紫斑病の症状と酷似した実験的栓球減少症の栓球減少の成因としては、諸家の述べられる如く、抗栓球血清注射によつて起る末梢流血中の栓球の破壊の他に、その脾より産生されて血清中に移行する巨核球機能減弱因子がある事を確認した。尚この際に、好中球遊走速度には、さしたる影響を見ない事より、この因子が巨核球のみ直接作用するという事は疑いない。

第5章 結 論

実験的栓球減少症の巨核球機能と脾との関係を追求する目的で、健常海狼の骨髓と、健常海狼の脾を、又健常海狼の骨髓と抗栓球血清注射海狼の脾を、夫々、簡易骨髓組織培養法にて並置培養して、増生帯に出現する巨核球の数、運動形態、及び好中球の遊走速度を観察した。

1) 健常海狸の脾を並置した場合、骨髓単独の場合と比較して、出現する巨核球数は、少々減少した。その運動形態を示すものは、相当の減少を見、就中、偽足形成乃至触手状突起形成巨核球の減少が著明であつた。好中球遊走速度には有意の差がなかつた。

2) 抗栓球血清注射海狸の脾を並置した場合は、健常海狸の脾を並置した場合に比し、出現する巨核球数には有意の差を認めなかつたが、その運動形態を示すものは、著明な減少を示し、就中触手状突起形成巨核球の出現は、全く之を認め得なかつた。好中球遊走速度は、両者の間に全く差異を認めなかつた。

以上より抗栓球血清注射海狸の脾には、健康海狸骨髓巨核球に直接作用して、その栓球産生を抑制する因子の存在する事を知つた。

擧筆するにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師平木教授並びに角南講師に深甚なる謝意を表する。

(本論文の要旨は第19回日本血液学会総会に於いて発表した)。

全 編 の 参 考 文 献

- 1) Denys : Centralblatt f. allg. Path. u. path. A., 174, 1894.
- 2) Fank, E. : Berl. klin. Wschr., 52; 454~490, 1915.
- 3) Kaznelson, R. : Wien klin. Wschr., 29; 1451, 1916.
- 4) 藤巻, 他. : 臨床内科小児科, 12; 79.
- 5) Stefanini, M. et al. : J. A. M. A., 149; 647, 1952.
- 6) Panel Discussion : Brit. Med. J., 1; 1261, 1951.
- 7) Robert, L. et al. : Act. hemat., 6; 174, 1951.
- 8) N.G. Hävermerk a. N.G. Nordenson; Act. hemat., 9; 107, 1953.
- 9) G. Izak & D. Nelken : Blood, 12; 520, 1957.
- 10) N.G. Hävermerk a. N.G. Nordenson : Act. hemat., 9; 227, 1953.
- 11) 平木 : 総合臨床, 5; 1335, 1956.
- 12) 平木 : 東京医事新誌, 74; 261, 1957.
- 13) Hiraki et al. : Act. med. Okayama., 10; 107, 1956.
- 14) Hiraki et al. : Act. med. Okayama., 10; 57, 1956.
- 15) Ebaugh, F.C. a Bird, R.M. : Blood, 6; 75, 1951.
- 16) 森田 : 血液学討議会報告, 5; 298, 1953.
- 17) 森田 : 日本内科学会誌, 46; 815, 1957.
- 18) 大河原 : 未刊.
- 19) Doan C.A., et al. : J. A. M. A., 115; 8, 1940.
- 20) Bell, W.N., H.G. Alton : Act hemat., 13; 1, 1955.
- 21) Limarzi, L.R. a. Schleicher, E.M. : J. A. M. A., 114; 12~18, 1940.
- 22) Dameshek, W. a. Miller, E.B. : Blood., 1; 27, 1946.
- 23) Torrioli, M. Puddi, V. : J. A. M. A., 111; 1455, 1938.
- 24) Troland, C.E. Lee, F.C. : J. A. M. A., 111; 221, 1938.
- 25) Hobson : Brit. Med. J., 1; 50, 1950.
- 26) Harrington et al. : J. Lab. & Clin. Med., 38; 1, 1951.
- 27) 奥田 : 日血会誌, 15; 237, 1952.
- 28) 平岡 : 日血会誌, 16; 397, 1953.
- 29) 小林・角南・栗井 : 日本内科学会誌, 45; 7, 1956.
- 30) Stefanini, M. & Dameshek, W. : Blood, 8; 26, 1953.
- 31) Lozner, E.L. : Quart. Rev. Med. 9; 65, 1952.
- 32) 森田 : 診断と治療, 40; 430, 1952.
- 33) Bedson, S.P. : J. Path. & Bact., 24; 469, 1921.
- 34) Tidy, H.L. : Brit. Med. J., 1; 583, 1928.
- 35) 平井 : 日本内科学会誌, 第6巻, 第8号.
- 36) 平井 : 日本内科学会誌, 第8巻, 第1号.
- 37) Kissmyer-Nielsen : Act. hemat., 9; 337, 1953.
- 38) Stefanini, M. et al. : Blood, 7; 53, 1952.
- 39) 友田 : 脾臓の病態生理と臨床, P. 140, 1957.
- 40) Hirsch, E.O. & Gardner, F.H. : J. Clin. Investig. 30; 649, 1951.
- 41) 石上・阿部 : 日血会誌, 14; 213, 1951.
- 42) 三輪・奥田 : 医療, 6; 580, 1952.

- 43) 栗井：未刊行。
- 44) Röhr, K. : Das menschliche Knochenmark, 1949.
- 45) Heilmeyer, L. : Handbuch d. inn. Medizin, 1951.
- 46) Pisciotto, A. V. et al : Blood, 8; 703, 1953.
- 47) Willi, H. : Folia haemat., 53; 426, 1935.
- 48) Lawrence, J. S. & Knutti, R. E. : Am. J. M. Sc., 188; 37, 1934.
- 49) de la Fuente, V. : Blood, 4; 614, 1949.
- 50) Minot, G. R. : Arch. Int. Med., 19; 1062, 1917.
- 51) Stefanini, M. et al. : Blood, 7; 289, 1952.
- 52) 角南・栗井：日血会誌, 19; 81, 1956.
- 53) 小野：未刊行。
- 54) Ledingham, J. C. G. : The Lancet, 1673, 1914.
- 55) Watabiki・Kitasato archi. of Exp. Med., 1; 195, 1917.
- 56) 川野：日血会誌, 14; 26, 1951.
- 57) 桂：大阪医学会誌, 22; 273, 716, 816, 1923.
- 58) 森田 総合臨床, 5; 1125, 1956.
- 59) Ledingham, J.C.G & Bedson, S.P. : The Lancet, 311, 1915.
- 60) Bedson, S. P. : J. path. & Bact., 25; 94, 1922.
- 61) Bedson, S. P. : The Lancet, 207; 1117, 1924.
- 62) Bedson, S. P. : J. path. & Bact., 28; 101, 1925.
- 63) 川野：日血会誌, 15; 238, 1952.
- 64) 川野：日血会誌, 15; 385, 1952.
- 65) 沢田 日血会誌, 14; 213, 1951.
- 66) 沢田・日血会誌, 15; 238, 1952.
- 67) 高村：日血会誌, 14; 214, 1951.
- 68) Spaet, T. H. : Blood, 641, 1952.
- 69) Dameshek, W. : Arch. Int. Med., 50; 579, 1932.
- 70) Vulpis, N. : Act. haemat., 14; 72, 1955.
- 71) 岸・他：日血会誌, 20; (補) 231, 1957.
- 72) 岸：未刊行

Clinical and Experimental Studies on the Characteristics of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Part 3. The Influence of the Spleen in the Guinea Pig with Experimental Thrombocytopenia on Megakaryocytes

By

Seiken Honda

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

In an attempt to study the relationship between the megakaryocyte function and the spleen in experimental thrombocytopenia, the author performed the tissue culture of the bone marrow and the spleen of normal guinea pigs and also the bone-marrow tissue culture of normal guinea pigs side by side along with the spleen of the guinea pigs injected with anti-platelet serum on the same slide glass, each by a simple culture method; and observed the number and functions of megakaryocytes appearing in the growth area and the wandering velocity of neutrophils.

1. In the case of the bone-marrow tissue of normal guinea pigs cultured side by side with normal spleen on the same slide, megakaryocytes appearing in the growth area was somewhat less in number and their functions were also lower than in the case of the bone-marrow tissue culture alone. However, there was no significant difference in the wandering

velocity of neutrophils.

2. When the spleen of normal guinea pigs given anti-platelet serum was cultured side by side with bone marrow of normal guinea pigs, no significant difference in number of megakaryocytes appearing could be recognized as compared with the case with the normal spleen, but the functions were markedly decreased.

The wandering velocity of neutrophils in both of these cultures was identically the same.

From these findings it has been found that in the spleen of the guinea pigs injected with anti-platelet serum there exists a factor which acts directly on megakaryocytes of the normal guinea pigs as to inhibit their platelet production.
