

骨髓体外組織培養法によるアドレナリン、コーチゾン、 ACTH の白血球系特に好酸球に及ぼす影響に関する研究 —特に好酸球減少の機転を中心として—

第一編

家兎大腿骨骨髓培養に於けるアドレナリン、コーチゾン、ACTH の白血球系特に好酸球に及ぼす影響に就て

(本論文の要旨は第17回日本血液学会総会、第3回日本内分泌学会西日本地方会、第65回岡山医学会総会、第18回日本血液学会総会に於て発表した。)

岡山大学医学部平木内科（主任：平木潔教授）

副手山本伸郎

〔昭和31年3月28日受稿〕

目 次

第一章 緒 言	第二節 コーチゾン添加の場合
第二章 実験材料及び実験方法	第一項 増生面積及び細胞密度
第一節 培養術式	第二項 偽好酸球遊走速度
第二節 実験材料	第三項 好酸球遊走速度
第三節 実験方法	第四項 好酸球数
第四節 観察方法	第三節 ACTH 添加の場合
第三章 実験成績	第一項 増生面積及び細胞密度
第一節 アドレナリン添加の場合	第二項 偽好酸球遊走速度
第一項 増生面積及び細胞密度	第三項 好酸球遊走速度
第二項 偽好酸球遊走速度	第四項 好酸球数
第三項 好酸球遊走速度	第四章 総括並に考按
第四項 好酸球数	第五章 結 論

第一章 緒 言

生体防禦機序¹⁰²⁾と密接な関聯のある白血球、就中好酸球の反応性減少は何故起るか、そして又如何なる機転によるものかと云う事は古くから多くの学者により興味をもつて考えられ、注目せられて来た問題である。而しその本態は復雑な種々の要約を包蔵しているので、完全に之を説明し得る定説は今日と雖も未だ之を見ない。抑々生体防禦機序には Cannon(1935)⁹⁾ の sympathico adrenal-system によるアドレナリン(以下ア.)を重視する説

と、又 Selye (1936)¹⁰²⁾²⁵⁾ の pituitary adrenal-system による humoral な支配を説くと、更に Long (1945)⁶⁴⁾ のア.が下垂体 (ACTH) を介して副腎皮質ホルモンを分泌するとなす所説があり、之等は夫々の実験的根拠をもつてゐる。更に之等から Thorn (1948)¹¹⁶⁾ は副腎皮質機能検査法として好酸球の消長を示標とする所の ACTH-test¹¹⁶⁾²⁴⁾ を公表し、続いて Recant, Hume, Thorn (1950)⁹⁵⁾ 等によりア.も下垂体副腎皮質機能の健全性を示唆し得るとして、anterior pituitary-adrenocortical-integrity-test としてのア.

の価値を提唱し、之等は現時臨床上 screening-test として用いられている。然し此の A.-test に対しては近年臨床面より多くの疑義が提出され、教室須賀¹¹⁾を始め多くの追試を受けて、ACTH と A. とはその作用機転の異なる事が漸く明らかとなつたのである。然しひら ACTH, コーチゾン(以下コ.), A. の夫々による好酸球減少が如何なる機転により起るかに就ては、次第に解明の方向に導かれているとは云え尚不明の点が多く残されている。就中好酸球造成臓器である骨髄に於ける作用機転、更には好酸球自体に対する作用機転に関しては不詳の点が少くない。そこで私は被覆法による骨髄の体外組織培養法¹²⁾⁸²⁾⁵⁵⁾を用いる事により、之等の問題を究明せんと企てた。云う迄もなく組織培養は人工的に生命を存続させ得る最良の条件を以て、組織を一定時間生体外に生活、成育せしめるもので、Roux (1884)⁹⁹, Harrison (1907)³²⁾に始つて以来種々の方法論的研究がなされ、Carrel & Burrows (1910)¹²⁾により今日の固形培養法を確立されて後、Fisher²³, Osgood & Brownlee⁸⁷, Lewis⁶³, 木村⁵⁵等の本質的究明と共に現今その応用分野も急速な進展を見せつゝある。私は本法を用いてア., コ., ACTH 3 者の骨髄に及ぼす影響を細胞増生及び細胞機能の面より研究し、以て好酸球減少の骨髄内作用機転を確かめる一方、他の白血球の態度との関聯に就ても検討した。

第二章 実験材料及び実験方法

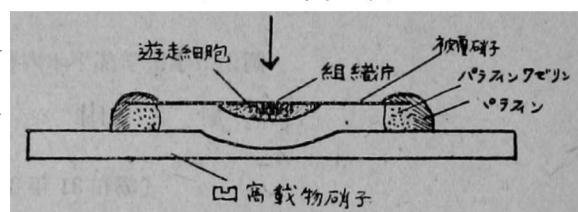
第一節 培養術式

単なる生理的食塩水のみでも体外に於て組織の生命を維持し得る事は、その端緒となつた Roux, Harrison の実験によつて明らかであるが、更にそのメデウムに改良を加えて組織の発育の段階に迄進歩したのである。即ち Burrows & Carrel (1910)¹²⁾は凝固メデウムを組織の支持体として用うる事を考案し、更に Carrel (1912)¹¹⁾はその上に発育促進物質として胎児エキスを添加する事を創めた。之が現在専ら用いられている固形培地で、之は

支持体と発育促進物質とから成り、前者は組織を固定し発育増殖の基盤となるもので、現在は同種の線維素即ち凝固血漿が最も良く用いられ、後者には鶏卵胎児圧搾液が好んで使用せられている。次に私の用いた被覆法に就き述べる。

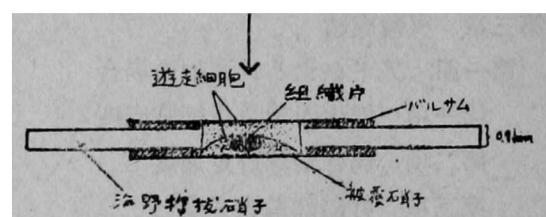
(1) 凹窩載物硝子式： 凹窩の内面に懸滴状に培養する方法で、被覆硝子面に血漿線維素網を形成し、その下面に培養組織があり、以下凹窓部は空間となる(第1(a)図)。

第1図 (a)



(2) 海野打抜載物硝子式： 之は(1)とメデウムの構成は同一であるが、打抜部の両面を被覆硝子(一方に培養組織)で蔽い、メデウムは上下の被覆硝子に密着するので空間はない。観察に際して圧搾液側の面から行う(第1(b)図)。

第1図 (b)



(1), (2) の優劣点。 (1) の方法では線維素形成層に沿つて増生する細胞増生帶は大きく、且つ長時間生存するため、増生面積、細胞密度、細胞遊走速度測定には好適である。(2) の方法では近接硝子面に密着せる個々の細胞を観察出来るので、細胞の運動形態学的観察及び内部構造の観察に適している。

第二節 実験材料

(1) 実験動物は体重 1.5kg 前後の健康雄性家兔を用い、特に寄生虫の有無に注意した。実験当日早朝、絶食せるものを瞬間的に撲殺して右大腿骨を採取し、消毒殺菌した後骨抜子をもつて割り、取出した骨髄を予め滅菌シ

ヤーレにリングル氏液を充せる中に取入れる。

(2) ヘパリン加血漿は実験当日必ず採取する事とし、前日より絶食せしめた家兎より当日早朝、予めヘパリンを吸引せる注射器に心臓穿刺により約 15cc の血液を採取せる後、3000 回転 15 分間の遠沈を行い、上清を滅菌試験管に採取する。

(3) 鶏胎児圧搾液は受精孵化鶏卵 9 日目のものを Fisher の圧搾器により圧搾し、得た粥状物を 3000 回転 15 分間遠沈してその上清を採取した。

以上操作はすべて可及的無菌的に行つた。

第三節 実験方法

すべての所要器具は乾熱滅菌器 (100°C) で 6 時間滅菌せるものを用い、以下操作は可及的無菌的に行つた。又培養方法は被覆法で第一節に示した (1), (2) 法を併用した。

メチウム作成術式と順序：(1), (2) 法共に同様で、a) 被覆硝子 (22×27mm) 上にヘパリン加血漿をマントー注射器 (1cc) に吸引せるものを $\frac{1}{2}$ 針にて一滴滴下して、硝子中央に直径 1.5cm になる様に拡げ、b) 一定小組織片 (1mm^3 程度のもの) をその中央に置き、c) 次に鶏胎児圧搾液を滴下するのが通常であるが、薬物添加の場合は先に当該薬物を血漿同様 $\frac{1}{2}$ 針にて一滴滴下、d) 続いて鶏胎児圧搾液を同様 $\frac{1}{2}$ 針にて一滴滴下する。次に e) 凹窩載物硝子の凹窩の周囲にパラフィン対ワゼリン (冬は 5:5, 夏は 6:4) の混合物で栓を作り、裏返して先の被覆硝子に密着させる。f) そのまま 37°C の孵卵器中に入れ、一定時間 (10~20分) 経過し血漿の凝固を見届けてから裏返して、周囲をパラフィンで封入する。g) 再び孵卵器内に入れ、時間毎に取出して観察する。

海野打抜載物硝子式では上記の方法により 24×32mm の被覆硝子に組織を植え、次に予め 0.9mm の厚味の打抜硝子の穴の片面に被覆硝子をバルサムで貼り付けて滅菌しておき、残りの片面の穴の周囲にバルサムを付け、之を先の被覆硝子の上に密着せしめる。次にゆ

つくりと全体を傾ければ、本載物硝子の厚さ即ち培養室の厚さが小さいので、メチウムの片面が上面被覆硝子にも密着する。そのまま 37°C の孵卵器内に入れ、一定時間後に裏返して安置する。時間毎に取出し、その際孵卵器内で下面に相当せる面、即ち圧搾液側の面から観察し、再び圧搾液側面を下にして孵卵器内に入れる。

第四節 観察方法

観察はすべて培養後 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間目とした。

a) 増生面積の計測：37~38°C の保温箱内に顕微鏡を入れ、アツペの描画器を用いて新生組織を描画し、続いて増生の状態を遂時的に描画し、その面積をプランニメーターで計測した。次いで増生前後の差、即ち絶対成長値の原面積に対する比率を比較成長値とし、需められた比較成長値の対照実験の夫に対する比率を計算して成長係数とした。

b) 細胞密度の測定：接眼レンズ 5 倍、対物レンズ 100 倍にて、増生帯の周辺部、中間部、中心部の 3 部に就て夫々一視野の細胞数を計算し、その和を密度指数 (d) とした。亦好酸球に就ては偽好酸球 50 個に対する個数を以てその密度とした。

c) 遊走速度の測定：各細胞に就て 30 秒毎に形態を描画し、細胞中心点の移動距離を順次記録して 3 分間宛観察した。然る後曲線計で計測して 1 分値の平均値を算出した。

第三章 実験成績

以下各 5 例の平均値に就て述べる。

第一節 アドレナリン添加の場合

A. は 1,000 倍から 20,000 倍の間の各濃度に就て 1,000 倍、5,000 倍、10,000 倍、20,000 倍のものを撰び、夫々 0.01cc 宛添加し、(0.01mg~0.0005mg) 又対照には A. の溶媒である 0.1% 重亜硫酸ソーダ溶液 0.01cc を添加した。

第一項 増生面積及び細胞密度 (表 1, 図 2)

先づ比較成長値を算出して比較するに、

第1表 アドレナリン添加比較成長価

(a) No. VI

時間	3	6	12	24
対 照	11.1	12.9	29.0	39.0
0.01 mg	7.0	15.0	20.4	22.2
0.002	7.0	13.6	19.0	21.7
0.001	8.2	16.9	29.6	34.3
0.0005	10.7	18.9	29.6	32.3

(b) アドレナリン添加比較成長価平均

時間	3	6	12	24
対 照	16.6	26.6	37.5	43.1
0.01 mg	5.1	9.5	11.6	12.5
0.002	12.0	18.1	24.2	29.2
0.001	10.4	13.3	25.0	35.3
0.0005	11.3	21.8	25.1	36.2

(c) アドレナリン添加成長係数平均

時間	3	6	12	24
0.01 mg	0.3	0.4	0.3	0.3
0.002	0.7	0.7	0.6	0.7
0.001	0.6	0.5	0.7	0.8
0.0005	0.7	0.8	0.7	0.8

(d) アドレナリン添加細胞密度指数

添 加 量	d
対 照	71
0.01 mg	76
0.002	81
0.001	71
0.0005	64

アドレナリン添加(平均値)(2~5図)

第2図 比較成長価

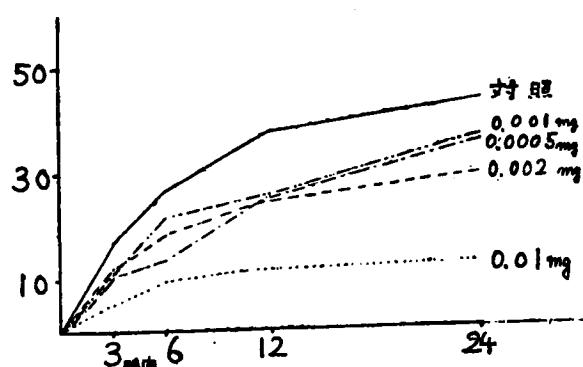


表1 図2に示す如く、0.01mgの如き高濃度では障礙をうけ、成長係数は表1(c)に示す如く0.3となるが、低濃度に於ては有意の差を見ない。全体として著明な障礙は認められない。細胞密度指数は表1(d)に示す如く全体として対照と大差がないが、対照と比べて培養早期に密度が稍々高くなる傾向にある。

第二項 偽好酸球遊走速度(表2, 図3)

表2, 図3に示す如く、0.01mg, 0.002mgでは対照に比し、稍々偽好酸球遊走速度の低下を見るが、0.001mg以下では殆ど対照と変らない。全体としてア.による偽好酸球遊走速度に対する影響は殆んどない。

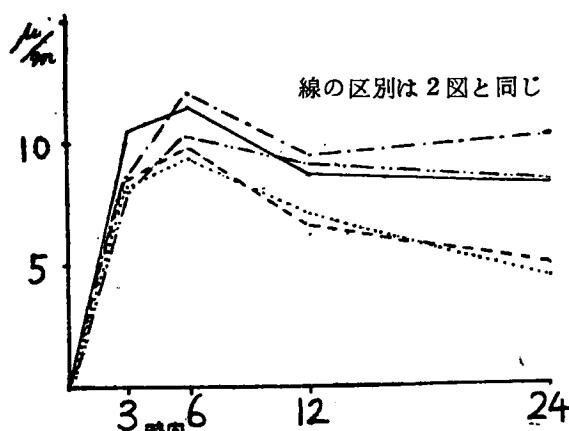
第2表 アドレナリン添加
No. III 偽好酸球遊走速度

時間	3	6	12	24
対 照	10.7 μ/m	18.2	8.8	11.7
0.01 mg	8.7	12.9	6.0	5.3
0.002	8.5	12.0	6.5	6.0
0.001	9.2	13.0	8.0	8.3
0.0005	8.5	13.6	14.2	10.4

アドレナリン添加偽好酸球遊走速度平均

時間	3	6	12	24
対 照	10.5 μ/m	11.4	8.6	8.2
0.01mg	8.2	9.3	7.0	4.4
0.002	8.4	9.8	6.4	4.9
0.001	8.0	10.2	9.0	8.3
0.0005	8.5	12.0	9.4	10.2

第3図 偽好酸球遊走速度



第三項 好酸球遊走速度（表3、図4）

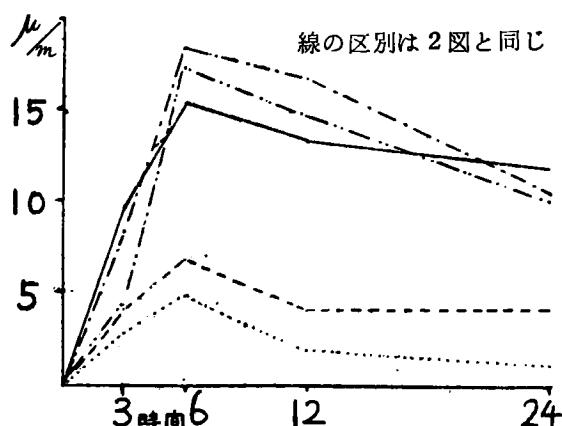
ア. 添加で最も特徴ある結果は好酸球に対してである。表3、図4に示す如く高濃度の0.01mgでは、6時間値が対照 $15.4\mu/m$ に対して $4.9\mu/m$ であり、0.002mgでは $6.9\mu/m$ であり、著明に細胞機能が障害されている。0.001mg以下では対照と有意の差を見ないが、只3時間値に於て対照 $9.7\mu/m$ に対して $4.3\mu/m$ で稍々劣っている。即ち前節の偽好酸球に比して遊走速度低下の著しい事が注目される。

第3表 アドレナリン添加
No. VII 好酸球遊走速度

時間	3	6	12	24
対 照	$10.2\mu/m$	10.6	15.2	9.0
0.01 mg	1.1	4.3	0.4	0.2
0.002	3.6	5.7	5.0	3.5
0.001	4.0	16.5	20.0	10.6
0.0005	8.7	20.0	17.6	11.3

アドレナリン添加好酸球遊走速度平均				
時間	3	6	12	24
対 照	$9.7\mu/m$	15.4	13.4	12.0
0.01 mg	2.9	4.9	2.0	1.2
0.002	4.2	6.9	4.1	4.2
0.001	4.3	17.5	14.8	10.1
0.0005	8.3	18.5	16.8	10.5

第4図 好酸球遊走速度



第四項 好酸球数（表4、図5）

前節で述べた様に、好酸球遊走速度は著明に低下するのに反し、好酸球数はさしたる変

化を認めない。即ち24時間値に於て対照3.7に対して0.01mgでは2.5と稍々低下しているが、0.001mgでは4.0であり、個々の例で多少変動はあるても全体として有意の差を認め難い。

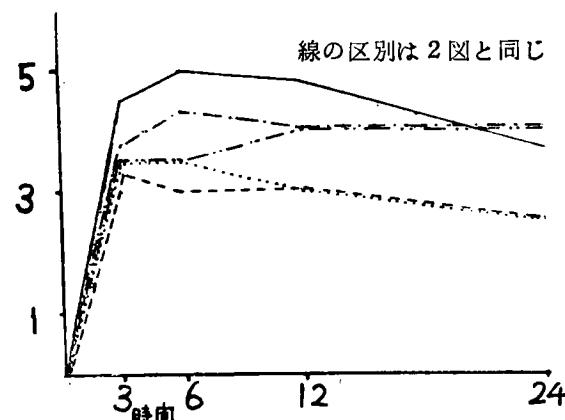
第4表
No. VIII アドレナリン添加好酸球数
(対・偽好酸球50)

時間	3	6	12	24
対 照	4.0	4.0	4.5	3.0
0.01 mg	3.0	3.0	2.5	2.5
0.002	3.5	3.0	2.5	2.5
0.001	4.0	3.0	3.5	3.0
0.0005	3.5	4.5	4.0	3.5

アドレナリン添加好酸球数平均
(対・偽好酸球50)

時間	3	6	12	24
対 照	4.5	5.0	4.8	3.7
0.01 mg	3.5	3.5	3.0	2.5
0.002	3.3	3.0	3.0	2.5
0.001	3.5	3.5	4.0	4.0
0.0005	3.8	4.3	4.0	4.0

第5図 好酸球数(対・偽好酸球50)



以上要するに高濃度の場合、増生面積は対照に比し低下するが、細胞密度、好酸球数には著しい差を認めない。細胞密度は逆に増加の傾向を示すものもある。即ちア.は高濃度で骨髄組織増生の抑制作用を多少認めるが、好酸球に対しては特に顕著ではない。遊走速度では一般に高濃度で速度の低下が見られる

が、偽好酸球に比し好酸球の低下が特に顕著であり、又偽好酸球遊走速度の低下が認められない濃度に於ても好酸球遊走速度のみ低下している。

第二節 コーチゾン添加の場合

コ.は 25mg per cc から 0.2mg per cc 迄の各濃度のものを 0.01cc 宛 (0.25~0.002 mg) を添加し、対照にはコ.の溶媒に使用せる薬剤を超音波により振盪混和して使用した。

第一項 増生面積及び細胞密度 (表 5,

図 6)

第 5 表 コーチゾン添加比較成長値
(a) No. III

時間	3	6	12	24
対 照	21.0	28.5	39.9	46.6
0.25 mg	2.0	3.0	3.4	3.3
0.05	6.1	7.7	8.6	9.0
0.01	16.0	29.0	32.6	39.0
0.002	25.1	32.5	38.7	45.1

(b) コーチゾン添加比較成長値平均

時間	3	6	12	24
対 照	27.4	35.2	39.9	47.6
0.25 mg	2.1	3.2	3.4	3.3
0.05	12.0	15.8	18.0	18.9
0.01	27.3	34.2	37.6	48.4
0.002	23.0	28.4	38.7	40.1

(c) コーチゾン添加成長係数平均

時間	3	6	12	24
0.25 mg	0.08	0.09	0.08	0.07
0.05	0.4	0.4	0.4	0.4
0.01	1.0	1.0	0.9	1.0
0.002	0.8	0.9	1.0	0.8

(d) コーチゾン添加細胞密度指数

添 加 量	d
対 照	73
0.25 mg	15
0.05	81
0.01	74
0.002	75

コーチゾン添加 (平均値) (6~9 図)

第 6 図 比較成長値

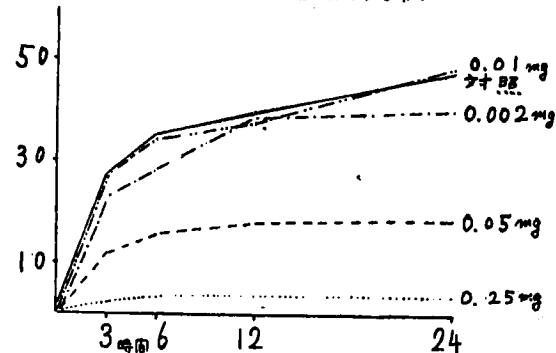


表 5, 図 6 に示す如く、高濃度のコ. 即ち 0.25mg では著明に増生は障礙され殆んど増生しない。即ち成長係数は表 5(c) に示す如く 0.1 以下となる。0.05mg では成長係数 0.4 で対照の約半分の増生であるが、0.01mg では増生は対照と殆ど変らず、24時間値の成長係数 1.0 である。全体として特に高濃度の場合は増生が著明に障碍されるが、一定量以下の濃度では障碍されない。細胞密度は表 5(d) に示す如く対照との間に大差はないが、ア. の場合に見られたと同様に培養早期に密度が上昇する傾向があり、又 0.05mg では密度が対照に比べ稍々高くなっているが、0.25mg では対照の 1/4 以下に低下している。即ち特に高濃度では増生の主体をなす偽好酸球に対しても障碍を与えるわけである。然し適当な濃度ではかえつて増生が刺戟されるわけである。

第二項 偽好酸球遊走速度 (表 6, 図 7)

表 6, 図 7 に示す如く、高濃度の 0.25 mg では 3 時間値で対照 9.3 μ/m に対して 3.8 μ/m と著明に低下している。0.05 mg では対照と同様で、0.01mg ではかえつて対照を上回る

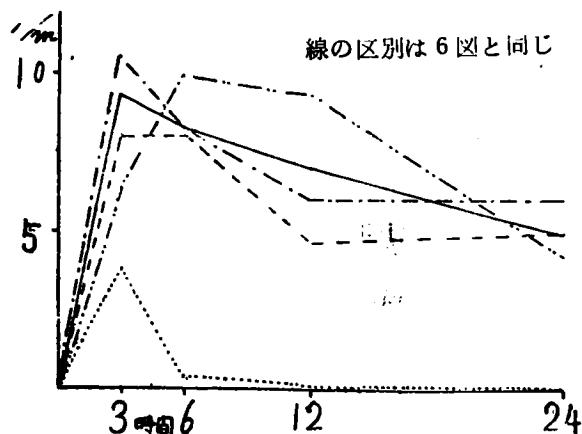
第 6 表 コーチゾン 添加
No. III 偽好酸球遊走速度

時間	3	6	12	24
対 照	7.5 μ/m	6.8	7.2	4.6
0.25 mg	4.0	0.5	0.05	0.02
0.05	4.8	7.8	5.2	4.8
0.01	4.8	10.5	8.0	4.5
0.002	9.5	7.8	5.7	4.5

コーチゾン添加偽好酸球遊走速度平均

時間	3	6	12	24
対 照	9.3 μ/m	8.3	7.0	5.0
0.25mg	3.8	0.4	0.04	0.01
0.05	8.1	8.1	4.6	5.0
0.01	6.4	9.9	9.3	4.2
0.002	10.5	8.3	6.0	6.0

第7図 傷好酸球遊走速度



傾向にある。全般に偽好酸球に対しては特に高濃度の場合を除き、障礙的な影響を有しない。

第三項 好酸球遊走速度(表7, 図8)

コ.の添加に際して最も特徴のあるのは好酸球に対する作用である。表7, 図8に示す様に、好酸球遊走速度は0.25mgは勿論の事、

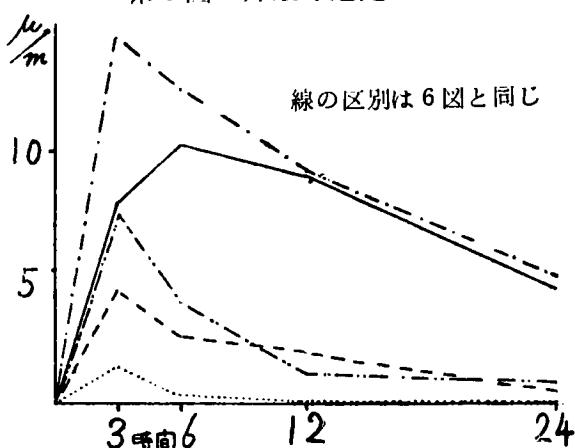
第7表 コーチゾン添加
No. IX 好酸球遊走速度

時間	3	6	12	24
対 照	9.1 μ/m	11.4	7.6	3.7
0.25 mg	1.7	0.6	0.3	0.1
0.05	3.7	2.4	0.9	1.0
0.01	6.9	4.3	2.7	1.2
0.002	15.2	11.5	8.2	4.1

コーチゾン添加好酸球遊走速度平均

時間	3	6	12	24
対 照	8.0 μ/m	10.2	9.0	4.5
0.25 mg	1.4	0.3	0.1	0
0.05	4.5	2.7	2.0	0.5
0.01	7.5	4.0	1.2	0.8
0.002	14.5	12.5	9.2	5.0

第8図 好酸球遊走速度



0.05mgでも対照の $1/5$ から $1/3$ 程度に低下している。尚之を遂時的に検討して見れば、好酸球機能の最も旺盛なと思われる6時間値に於て対照との差が最も著しい。即ち対照は6時間値 $10.2 \mu/m$ に対し、0.25mgでは $0.3 \mu/m$ 、0.05mgでは $2.7 \mu/m$ と著明に低下し、0.01mgでも $4.0 \mu/m$ で対照の $1/2$ 以下である。前節の偽好酸球遊走速度と比較し、好酸球機能障碍の顕著な事が明らかである。

第四項 好酸球数(表8, 図9)

表8, 図9に見られる様に、全般に対照に比べ好酸球数の低下を来している。特に0.25mg, 0.05mgでは著明に減少している。6時間値

第8表

No. VI コーチゾン添加好酸球数
(対・偽好酸球50)

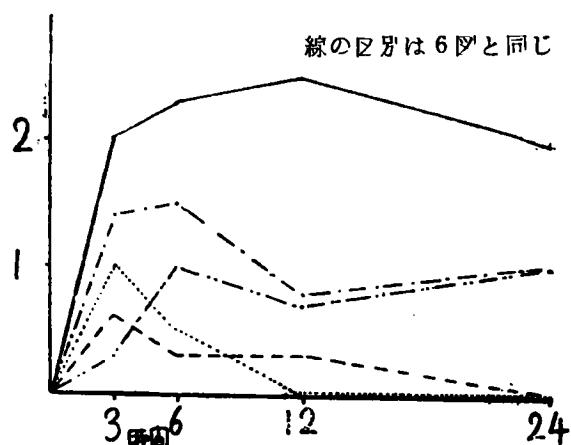
時間	3	6	12	24
対 照	2.0	2.5	2.0	2.0
0.25 mg	1.0	0	0	0
0.05	1.0	1.0	1.0	1.0
0.01	1.0	2.0	1.0	1.0
0.002	1.5	1.5	1.0	1.0

コーチゾン添加好酸球数平均

(対・偽好酸球50)

時間	3	6	12	24
対 照	2.0	2.3	2.5	2.0
0.25 mg	1.0	0.5	0	0
0.05	0.6	0.3	0.3	0
0.01	0.3	1.0	0.7	1.0
0.002	1.4	1.5	0.8	1.0

第9図 好酸球数（対・偽好酸球50）



対照 2.3 に対して 0.25mg では 0.5, 0.05mg では 0.3, 0.01mg では 1.0 とすべて低下している。即ち原組織（培養骨髄組織）中で既にコの影響をうけて遊出、又は分裂して来ないのである。

以上要するに コ. は高濃度では全般的に骨髓実質に対して障害的に働き、好酸球に対しては低濃度でも分裂を或程度抑制し、機能を低下せしめる。

第三節 ACTH 添加の場合

ACTH は 10 I.U. per cc から 1.7 I.U. per cc 迄の各濃度のものを 0.01cc 宛 (0.1 I.U. ~ 0.017 I.U.) 添加し、対照には生理的食塩水を 0.01cc 宛添加した。

第一項 増生面積及び細胞密度（表9、図10）

表9図、10に示す如く比較成長値平均は逐時的に追求して対照と殆ど差を認めず、各濃度共に増生の障害は認められない。細胞密度指数も表9(d)に見られる様に対照と略々同程度で有意の差を認めない。

第9表 ACTH 添加比較成長値

(a) No. VII

時間	3	6	12	24
対 照	2.1	9.0	13.3	16.0
0.1 I.U.	3.6	6.8	7.6	14.8
0.05	3.4	7.2	8.4	12.9
0.025	3.3	8.0	10.0	15.0
0.017	4.1	6.2	8.8	12.0

(b) ACTH 添加比較成長値平均

時間	3	6	12	24
対 照	3.3	6.5	10.2	11.0
0.1 I.U.	3.5	6.7	7.5	13.1
0.05	3.2	5.4	7.4	10.0
0.025	2.1	6.1	7.7	11.7
0.017	4.4	6.3	8.6	13.0

(c) ACTH 添加成長係数平均

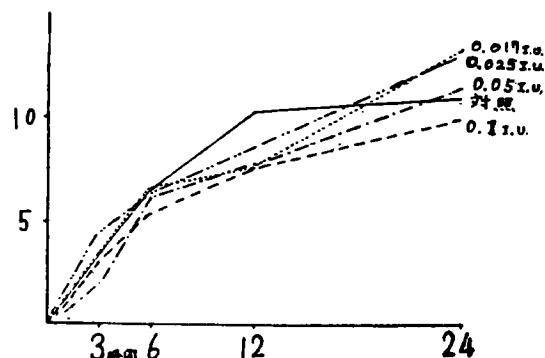
時間	3	6	12	24
0.1 I.U.	1.1	1.0	0.7	1.2
0.05	1.0	0.8	0.7	0.9
0.025	0.6	0.9	0.8	1.1
0.017	1.3	1.0	0.8	1.2

(d) ACTH 添加細胞密度指数

添 加 量	d
対 照	7.0
0.1 I.U.	6.6
0.05	7.2
0.025	6.8
0.017	7.3

ACTH 添加（平均値）(10~13図)

第10図 比較成長値



第二項 偽好酸球遊走速度（表10、図11）

表10、図11に示す如く対照と比べて著明の差を認めないが、全般に対照を上廻る傾向にあり、特に培養後 6 時間以後に於てその差が幾分明瞭となり、稍々細胞機能亢進の状態を示している。即ち 6 時間値で対照は $5.1 \mu/m$ に対して 0.1 I.U. では $9.1 \mu/m$, 0.05 I.U. では $8.8 \mu/m$, 0.025 I.U. では $8.9 \mu/m$ と大々対照を上廻っている。

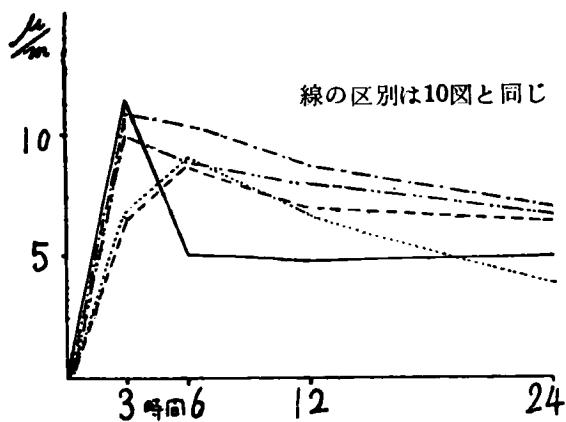
第10表 ACTH 添加
No. II 偽好酸球遊走速度

時間	3	6	12	24
対 照	9.5 μ/m	5.1	4.5	4.5
0.1 I.U.	6.6	8.1	5.0	3.2
0.05	7.1	9.0	5.2	5.0
0.025	8.4	8.7	7.4	6.0
0.017	9.0	10.4	9.0	5.5

ACTH 添加 偽好酸球遊走速度平均

時間	3	6	12	24
対 照	11.4 μ/m	5.1	4.7	5.0
0.1 I.U.	7.0	9.1	6.7	3.9
0.05	6.8	8.8	6.9	6.3
0.025	10.0	8.9	7.9	6.6
0.017	10.9	10.4	8.7	6.8

第11図 偽好酸球遊走速度



第三項 好酸球遊走速度（表11, 図12）

好酸球は表11, 図12に示す如く、前節の偽好酸球と同様の傾向が見られるが、特に好酸球に於て著明に細胞運動機能亢進が見られる。最も高濃度の 0.1 I.U. の場合でも対照の 3 時間値 $4.2 \mu/m$ に対して $9 \mu/m$ となる様に、培養早期に既に著明な運動機能の亢進を認め、0.025 I.U. では 6 時間値位迄は対照と大差はないが、12時間値では対照 $3.2 \mu/m$ に対して $11.3 \mu/m$ と著明に亢進している。即ち対照の生食水添加では 6 時間以後次第に運動減退するのに反し、ACTH の場合は 6 時間以後も尚運動旺盛である。ACTH は好酸球の運動機能を亢進するのみならず、その持続に於ても増大する点が注目される。

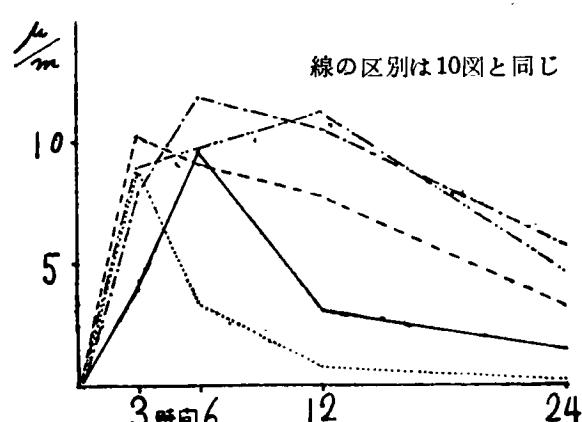
第11表 ACTH 添加
No. VI 好酸球遊走速度

時間	3	6	12	24
対 照	6.8 μ/m	11.3	4.7	1.5
0.1 I.U.	10.5	6.3	1.0	0.5
0.05	9.1	10.1	6.5	3.8
0.025	10.3	9.4	12.2	5.5
0.017	9.0	12.9	7.2	4.0

ACTH 添加好酸球遊走速度平均

時間	3	6	12	24
対 照	4.2 μ/m	9.8	3.2	1.6
0.1 I.U.	9.0	3.5	0.9	0.3
0.05	10.2	9.2	7.8	3.2
0.025	9.0	9.7	11.3	4.7
0.017	7.9	11.8	10.6	5.6

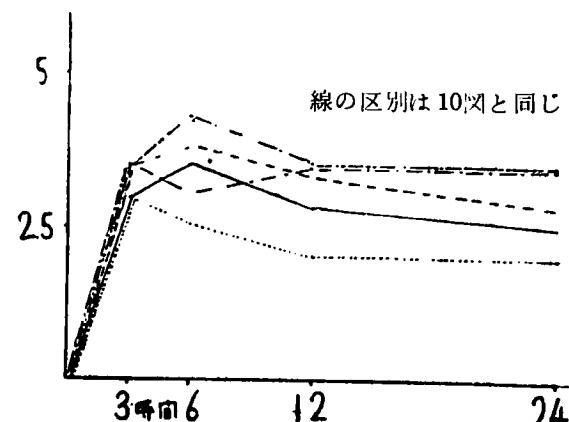
第12図 好酸球遊走速度



第四項 好酸球数（表12, 図13）

表12, 図13に示す如く、対照との間に著明な差はなく、特に 0.1 I.U. の如き高濃度でも

第13図 好酸球数（対・偽好酸球 50）



第12表 ACTH 添加
No. VII 好酸球数(対・偽好酸球50)

時間	3	6	12	24
対 照	3.5	3.5	3.0	2.0
0.1 I. U.	3.0	2.0	2.0	2.0
0.05	3.0	3.5	3.0	3.0
0.025	3.5	3.5	3.5	3.0
0.017	2.5	3.0	3.5	3.5

ACTH 添加
好酸球数平均(対・偽好酸球50)

時間	3	6	12	24
対 照	3.0	3.5	2.8	2.5
0.1 I. U.	3.0	2.5	2.0	2.0
0.05	3.5	3.8	3.3	2.8
0.025	3.5	4.3	3.5	3.5
0.017	3.5	3.0	3.5	3.5

尚増生を抑制する如き結果は見られない。又 0.05 mg 以下の濃度では対照より稍々多くなる傾向にある。

以上要するに ACTH は偽好酸球は軽度に、好酸球に対しては著明にその運動機能を亢進させる。特に好酸球に於ては運動機能の持続も増大する。増生面積、細胞密度には著しい差を認めない。

第五章 総括並びに考按

好酸球減少機序を構成する要因としては、間脳、下垂体前葉(ACTH)の分泌機構⁸⁴⁾及び副腎皮質ホルモン分泌機構⁸⁴⁾との関係、更に好酸球造成臓器(骨髄)への作用機序、及び末梢的好酸球自体への作用等種々の要約が挙げられる。然して之等のすべての条件に就て吟味を加える必要があるのであつて、その一部をも除外する事は出来ない。所が現在迄に、上位中枢の分泌機構及び副腎皮質ホルモンの分泌機構との関係に就ては種々の理論体系が形成せられているが、最も重要と思われる最終的作用段階としての骨髄に於ける作用機転、更に好酸球及び好中球の反応の相異の機転等に関しては今尚不明の点が多くあるのである。

先ずア.好酸球減少に関しては Long 一派の提唱せる「ア.が下垂体(ACTH)を介して好酸球減少を来すものである」との所説があり、Fortier (1951)²⁵⁾, McDermott (1950)⁷⁰⁾, Hechter (1949)³⁵⁾ 等も同様の事実を認めている。之に就ては其の後幾多の追試検討が行なわれ、DeFossey (1950)¹⁷⁾ が副腎全摘白鼠にア.投与を行い、著明な好酸球減少を認めたのを始めとして、Gordon (1950)²⁹⁾, Nasmuth (1951)⁷⁶⁾ 等の同様の見解があり、更に副腎の神経切断¹²¹⁾、全交感神経系の剥出⁹³⁾等もア.投与時の好酸球減少に何等著しい影響を及ぼさぬ事が立証された結果、Long の説は次第に懷疑せられ始めた。然し Speirs (1949)¹⁰⁹⁾ は副腎完全除去マウスはア.注射に対して決して好酸球の減少を示さず、ア.の好酸球減少作用は皮質ホルモンを介して現われるものであると云つている。又一方臨床面でも Kark (1952)⁵²⁾, Bergenstal (1953)⁷¹⁾ は副腎全摘患者にア.-test 陽性なるを認め、更に Lohmeyer (1953)⁶⁵⁾ は臨床的に副腎不全症状あるに拘らずア.-test 陽性、又正常人にア-test 陰性のものを多数認めている。又松浦 (1953)⁶⁸⁾, 山田 (1953)¹²⁹⁾ 等も同様の例を発表している。又此のア.と副腎皮質との関係を尿中ステロイドに就て見るに、Forsham²⁴⁾ は Cushing 症候群患者にア.投与の結果尿中ステロイドの上昇を認めたが、之に対して Jefferies (1952)⁴⁹⁾ は 100 名の健康人に ACTH 及びア.-test を行つて 17-Ketosteroid の定量を行つた結果、ACTH ではすべてに上昇を認めるのに反し、ア.では 1 名のみにその増加を見たに過ぎず、又既に Thorn (1953)¹¹⁶⁾ はア.投与時の尿中ステロイド、尿酸クレアチニン比等が好酸球減少に比べて有意の変動を示さない事を述べている。又臨床面で Dresner (1950)¹⁸⁾, Martin (1953)⁶⁶⁾ 等が ACTH では 17-Ketosteroid, 11-Oxysteroid 等の増加を示すが、ア.では増加しない事、及びア.によつては関節リウマチ患者の症状好転を来し難い事実から指摘している如く、ア.では好酸球減少以外には ACTH, コ. と同様の成績

は得られないであつて、現今臨床治療学上 ACTH の代用にア. が用いられていない事は此の間の消息を雄辯に物語つている。

次に ア. が下垂体を介する事なく直接副腎に作用するとする説もある。石橋 (1955)⁴⁷⁾ は下垂体剔出犬に於ける少量の ア. 投与が副腎静脈血中 chemocorticoid の増加を来し得る事を見て、ア. は直接副腎皮質に作用し得る事を指摘し、又 Speirs (1948)¹⁰⁸⁾ は下垂体剔出白鼠にア. 投与し約 50 % の好酸球減少を見ている。其の他田坂 (1953)¹¹⁵⁾ も同様の見解にある。尚沖中³⁴⁾、井林は皮質ホルモン分泌の内臓神経直接的支配機構を確認すると共に、此の際内臓神経刺戟により遊出するア. が Long 説の如き間接的機序によらず、皮質に直接作用して皮質ホルモン分泌を促す様な直接的機構を推定しており、下垂体剔出犬に於ても同様の結果を見ている。

以上の様に Long の説には副腎及び下垂体との関係から反対を唱える者が多いが、更に又 ア. が下垂体も副腎皮質も介さなくとも好酸球減少を来し得る事は教室須賀 (1954)¹¹¹⁾ の成績 (後述) により明らかにせられている。しかしその発生機転に関しては未解決の点が多く、現在迄に考えられている機転の主なものは次の 3 つである。即ち 1) 骨髄への作用、2) 末梢臓器への抑留、3) 末梢に於ける好酸球の破壊等である。

1) に関しては教室の須賀¹¹¹⁾ は、ア. の骨髄灌流実験の結果から、ア. は直接骨髄に作用して好酸球の骨髄内抑留を起す事を明らかにし、更に組織像に於ても之を確認した。又 Ruppel (1951)¹⁰⁰⁾ はア. 皮下投与に際し、骨髄像で骨髄機能亢進像及び好酸球産生増加を認めて、ア. 好酸球減少は好酸球生産障礙に基くものでない事を提唱している。

2) に関してはその有力なものとしては肺への抑留説がある。肺に関しては古くからヒスタミン含有量の高い臓器である事、又好酸球がヒスタミン含有量の多い事等からその関係が注目せられている。Bierman (1952)⁶⁾ は肺循環に於て白血球及び血小板が ア. 投与時

肺に貯留されると云い、Schneider (1953)¹⁰¹⁾ も之に同意し、Kark (1952, 1953)⁵²⁾ は副腎全摘患者のア. -test 陽性時に心カテーテルによつて得た肺静脈血中好酸球が著減するのを見て、ア. による好酸球の肺への抑留亢進を強調した。

又脾に就て Solomon (1951)¹⁰⁵⁾ は脾動、静脈好酸球差を ACTH、ア. その他の stress に就て検討し、脾は寧ろ好酸球の流出を促すと云つて脾の好酸球抑留には否定的見解を表明し、Dury (1950)¹⁹⁾、Best (1953)⁵⁾ も脾摘前後のア. -test の結果より同様否定的立場をもつてゐる。尚肝に就ては Janovics (1953)⁴⁸⁾ は好酸球抑留を否定している。

3) に関して Padawer (1952)⁸⁹⁾ は肋腹膜腔内大喰細胞系の好酸球摂取作用が、ア. 投与時亢進して好酸球を貪喰破壊すると云い、之に対して Wesley (1953)¹²⁵⁾ は網内系と好酸球の関係を認めんとして、トリパン青で網内系を填塞せるラッテにア. を投与した結果、欠張り好酸球減少を認めたので、ア. 好酸球減少は網内系填塞では障礙されないと述べてゐる。又一方 Fruhman (1953)²⁶⁾ は好酸球減少時に於ける好酸球の淋巴腺内崩壊説を説いてゐる。然し乍ら之等の直接破壊説は Forsham²⁴⁾、Best^{5, 74)} 等により in vitro で否定されており、私の実験からも直接破壊と考えられる像は認められず、亦須賀¹¹⁰⁾ が試験管内で行つた脱線維素血液にア. を添加した場合にも好酸球並に他の白血球に何等の変化も認められていない。

さて以上の文献に対比しつゝ私の成績を検討してみる。私は教室須賀の成績に鑑み、ア. 好酸球減少の骨髄に於ける機転を再確認せんため、家兎骨髄培養に対するア. の直接添加を試みた。その結果、好酸球数の変動即ち好酸球の遊出及び分裂に対しては、特に高濃度の場合を除き著明な影響を見ず (低濃度ではかえつて増える場合もあり) 特に好酸球増生に対しては障礙的であると思われない。之に反して細胞機能即ち好酸球遊走速度は著明に低下減退し、明らかな細胞機能の障礙作用

を認める。従つてア. 添加の場合は対照に比べて早く変性死亡する。然し一方偽好酸球に対する対照との間に有意の差を認め難い。

之を要するにア. は骨髓内好酸球に対して選択性的に作用し、特に細胞個々の運動機能障害を招来し、その結果後編で詳述する如き運動形態を示し、胞体は次第に原形（丸い形）に近付いて来るのであつて、斯の如き変化が共同的に作用する事により好酸球の骨髓内抑留を促進するものと考えられる。即ち白血球は自己の運動性により骨髓静脈竇内の静脈竇壁内被細胞間より侵入するのであるから、細胞の運動性が減退し更に丸くなつてしまえば、静脈竇内への遊出が減退乃至停止されるのは当然である。所が一方偽好酸球はその機能を障害されず、充分静脈竇内遊出は行われてよいものと推察される。従つてア-好酸球減少の骨髓に於ける作用機転は（骨髓内好酸球の態度）、好酸球の機能低下による骨髓静脈竇への遊出の抑制であり、好酸球の骨髓内抑留である。然して好酸球の直接破壊、変性又は産生障礙等は認められない。

以上によつて私は先に須賀が提唱した所の、ア. の骨髓内好酸球抑留説を別の観点から確認すると共に、更にその根拠を追求し得たものと確信する。

次にコ. の好酸球減少機構に就て文献を展望するに、コ. の好酸球減少度並びに持続はその投与方法、投与からの時間、投与量が重大な関係を有する事は疑い得ない¹¹⁶⁾⁷⁷⁾。即ち投与形式の相異に就てはコ. の経口投与と静脈内投与とは同様迅速に好酸球減少を起すが¹¹⁶⁾、筋肉内注射時は局所不活性化のためより大量を必要とする事が見られており、又長期間のコ. 投与では長期に亘る好酸球減少が見られている。又 Kowalski⁵⁹⁾等はコ. 筋注時に経口投与時より著明な好中球增多を認め、経口投与時に筋注時より著明な好酸球減少を認めている。尚コ. は生体に常時分泌されている副腎皮質ステロイドの一種であるが、stress によりその血中濃度が一時的に上昇し、その量的閾値を超えた場合にのみ好酸球減少

として表われるものと解される（Thorn 等は好酸球減少度と血中ステロイド濃度が比例すると言えている）¹¹⁶⁾。

現在考えられているコ. 好酸球減少機構は次の3つである。1) 骨髓内好酸球の產生乃至遊出の抑制効果、2) 諸臓器への抑留又は貯留、3) 末梢に於ける直接破壊作用等である。

1) に関して Gordon²⁹⁾は大量のコ. 投与は白鼠骨髓内好酸球の著減を見る点より、コ. による好酸球產生障礙を主張し、之と同様の見解にあるものに Goldmann²⁸⁾等がある。又 Essellier (1954)²¹⁾は大量の ACTH を全量 (200~450 mg) 筋注し、流血中の好酸球が3日間に亘つて消失したにも拘らず、骨髓中の生成には促進も減退も起らなかつた事を述べ、更に好酸球增多のある人間でも正常好酸球レベルの人間に用うる量よりも大量のホルモンを長期に亘り投与すれば、流血中好酸球の完全消失を起し得るのを認め、之は骨髓での好酸球生成に変化のない以上、骨髓からの好酸球放出速度が抑制される為であると云つている。

然し乍ら之等の骨髓抑制機序に対して否定的な見解のものも多く、 Rosenthal (1950)⁹⁷⁾ は非血液疾患々者7例に ACTH、コ. を投与して末梢血好酸球減少を認めた際、同時に亘つた骨髓像の検索で好酸球系細胞数の増加及び幼若型の増加を認めて、少くとも骨髓の障礙像を認めず、又 Root (1953)⁹⁶⁾は ACTH 筋注及び静注せる患者骨髓に於ける好酸球生成に影響を見出さず、Hudson (1953)⁴³⁾は ACTH 投与によりかえつて骨髓性白血球の生成を促進すると述べている。又一方 Solomon (1951)¹⁰⁵⁾ 等は、コ. による末梢血好酸球減少期及び增多復元期に好酸球の質的変動を認め難い事から、血管運動神経性の分布異常を重視している。

2) に関して Spain (1951)¹⁰⁸⁾ はコ. 25mg 投与マウスの脾臓内好酸球增多を記載し、一方コ. は末梢血好酸球の Zusammenballung を促進すると想定し、R. E. S. への抑留や、前

毛細管壁（静脈）への密着が関与するとも述べている。然し脾の抑留に就ては現在一般には否定されており、Thorn, Speirs¹⁰⁹, Essellier²¹ 等は脾摘前後の ACTH-test に於ける好酸球減少に差を見ない事を指摘し、一方 Solomon¹⁰⁵ 等によると脾の動、静脈中の好酸球は糖質コルチコイド投与時に相異を見ないと云つている。又 Dury (1954)¹⁹ 等も脾の抑留に就ては否定している。

肺の抑留に就ては松岡、西川等 (1955)⁶⁷ は ACTH 投与時及び手術時の犬に於ける好酸球減少が肝、脾等の静脈で見られず、肺循環後肺動脈血で著明に現われるのを認めて、肺循環は好酸球を選択的に減少せしむるものと推定した。又 Lauman (1950)⁶² は末梢血好酸球数が肺循環後著減するのを認め、又別の観点から Vaughn (1953)¹²¹ は肺と好酸球の関係を重視している。又一方 Essellier (1954)²¹ は実験的・Laeffler 氏症候群に就て ACTH の影響を観察した結果、糖質コルチコイドは肺内に好酸球を集めようとする刺戟を抑制する働きはあるが、好酸球の組織への侵入を促す働きはなく、従つて糖質コルチコイドによつて起る好酸球減少は組織への侵入によつて起るとは考えられないと説明している。

3) に関しては Padawer (1952)⁸⁹ はコ. 投与白鼠の血中及び肋腹膜腔内好酸球の退行変性を認め、且つ肋腹膜腔内大喰細胞系の特異的に好酸球を捕捉する機能を主張した。又網内系機能に対するコ. の影響として、Essellier 等 (1954)²¹ はモルモットにコ. を 0.625 mg/100 gm 経口投与すると好酸球減少を見るが、予め R.E.S. を填塞しておけばコ. の投与によつて有意の好酸球減少を示さず、更に大量のコ. 即ち 2.5 mg/100 gm を投与すると填塞群にも強く好酸球減少を見たと云う。此の結果からコ. - 好酸球減少の一因は網内系の機能亢進に基く喰作用の旺盛化によるものであろうと結論している。之に反して梅原 (1952)¹²⁰ は鶏血球の家兔血流中よりの消失時間を示標として、各種ホルモンの網内系作用に対する影響を調べ、DOCA で機能亢進、

コ. では機能抑制と反対の結果を出している。

以上より網内系に関する検討すべき余地をのこしている。

次に体外に於けるコ. の作用に就て、Muehrecke (1952)⁷⁴ は末梢血好酸球に高濃度のコ. を加え 4 時間孵卵器内に保持した所、対照の食塩水添加に比べて著明な好酸球減少を見、此の際ア. の追加でコ. の作用は増強されない事を確認した。更に Godlowski (1951)²⁷ はコ. は流血中でも体外でも白血球に破壊的に作用し、好酸球、淋巴球、好中球の順に抵抗が弱いと述べている。而し一方之等の好酸球直接破壊説に対して、Essellier (1954)²¹ は血液をコ., コ. アルデハイド, DOCA, Compound F 等と共に 24 時間孵卵器内に入れても好酸球の変化を見なかつたといい、Cape^{10, 90} も同様の見解を発表している。又 Osada (1954)⁸⁶ は ACTH 注射後 1, 2, 4 時間を経過した人の夫々の血液をとり、その血漿のみを無処置の人の血漿と交換して孵卵器内に保持したが、何れにも好酸球の著変は見られなかつたと云つている。此の様に此の問題に就ては甲論乙駁の状態であるが、どちらかと言えば直接破壊の否定論に左袒するものが多い様である。

以上の文献から見られた成績と私の実験結果とを照合して考察を加える。先ず骨髓体外組織培養に対するコ. の影響を見るに、高濃度では全般的に骨髓実質に対して障害的に働き、好酸球に対しては低濃度でも分裂を或程度抑制し、機能を著明に低下せしめた。従つてコ. - 好酸球減少の骨髓に対する作用機転としては、好酸球の静脈管への遊出障礙の他に、実質障礙の面も或程度考えなければならない事を確認したのである。Muehrecke⁷⁴ が大量のコ. と共に末梢血を孵卵器に入れ著明な好酸球の減少を見ているが、之は非常に高濃度であるための抑制効果であると考えられる。即ち前述須賀¹¹¹ の実験に於ても試験管内で好酸球のみならず好中球の破壊をも認めていた如く、私の場合でも非常に高濃度のコ. を添加すれば好酸球のみならず偽好酸球も障礙され、増

生面積、偽好酸球遊走速度、好酸球遊走速度、好酸球数等すべてが低下し、Gordon の説く如き骨髄内好酸球の生成抑制を考えしめる結果となる。然しそは前述の如く、コ₁の投与量によつて左右されるものである事は私の実験からも明確である。又 Godlowski²⁷⁾がコ₁に対しても好酸球、淋巴球、好中球の順に抵抗が弱いと云つているが、私の成績も或程度之に一致する。次いでコ₁を順次稀釈し適当な濃度を撰べば、偽好酸球には無影響で好酸球のみに強く作用する量がある。此の場合、偽好酸球遊走速度は対照と差を認めないので反し、好酸球では著明な機能減退を認め、又密度に於ても偽好酸球は対照と大差なくかえつて増加する場合もあるのに反して、好酸球数は著しい低下を見るのであつて、明らかな細胞分裂の障礙が表われている。然し更に稀釈を続けるならば偽好酸球遊走速度は対照より上昇し、好酸球機能も対照に近付いて来る。即ちコ₁の中毒量（高濃度）から有効量（適当な濃度）、更に刺戟量（非常に低濃度）の段階を認める事が出来、此の段階に伴つて好酸球の障礙度も異なるわけである。若し之が生体内で行われるとすれば、好酸球が減少する程度とその後の恢復の遅速に関連があると考えられる。即ち多くの人が認めている所のコ₁の大量投与に際しては好酸球減少度は強く^{9, 21)}、又恢復は遅いが、少量の場合は好酸球減少度は少く、又恢復も速いと云う事に一致する。然し私の実験の体外組織培養に於ては、コ₁の添加によつて起る好酸球の反応の観察はなし得るとしても、更にその恢復に至る迄の経過は、培地条件の変動、又対照に於ても見られる様な組織及び細胞の時間的経過に伴う変性等の条件が加わるため、当然窺う事は出来ない。

以上を総合して云い得る事はコ₁の適量（有効量）の場合に於てコ₁独特の作用を表わし、好酸球のみを特異的に障礙して、偽好酸球には殆ど影響を与えない事が明確となつたのである。即ち Stressor によるコ₁の適量の分泌によつて、生体防禦機構の一環としての好酸球減少を見るものであつて、生体内に常時分

泌されているコ₁が何故末梢血好酸球を減少せしめないかとの疑問を或程度解決し得るものである。

次に ACTH は周知の如く下垂体前葉の向副腎皮質性ホルモンで^{8, 14)}、之により副腎皮質からは種々のコルチコイドを分泌する^{8, 14)}。従つて通常 ACTH の作用は副腎皮質を介した作用であり、好酸球に関しても当然糖質コルチコイドを介しての作用であると考えられている。然るに近年 A. による Thorn's test に対して前述の如く臨床面より多くの疑義が提出され、ACTH の作用機転と A. の作用機転の異なる事が明らかとなり、一方 ACTH とコ₁に就ても、竹田¹⁴⁾の 89 例の患者実験から ACTH の好酸球減少作用の方が強い事実が挙げられており、両者の作用機序の相異が漸く注目されつゝある。

さて茲に ACTH の副腎皮質を介しない生理作用も問題にならなければならぬが、之に就ては須賀¹¹⁾が脱線維素血液に ACTH を試験管内で添加し、好酸球及び他の白血球に数的、質的に全く変化のない事を認め、又 Cape (1952)¹⁰⁾ が一連の実験の中で末梢血液に ACTH を加えて好酸球の形態に変化が見られなかつた事を報じている程度に過ぎない。茲に於て私は直接骨髄組織培養に ACTH を添加した結果、前章に述べた如くコ₁の場合に見られた様な好酸球細胞機能障礙作用を全く見ず、偽好酸球にも勿論障礙作用を認めなかつた。更に好酸球では著明な遊走機能の亢進を招來し、従つて遊走速度は増大し、且つ後編で示す如く好酸球運動形態に就ても特異的な細胞機能亢進像を認めた。又好酸球数に就ては多少その密度の上昇が見られるが、之は著明な好酸球機能亢進の結果、原組織内好酸球の遊出を促進したものと思われる。尚偽好酸球に就ても平均遊走速度の上昇を見るが好酸球程ではなく、その密度も対照と大差がない。

以上要するに ACTH は直接白血球に作用した場合、特に好酸球に対して細胞機能促進的に働く事が判つたのである。此の様にコ₁

の好酸球障害作用と比較して正に反対の結果を見る事は興味ある事であり、全く想像もつかなかつた事である。然しそが生体内に於て行われた場合、即ち ACTH を注射した場合の好酸球に対する作用機序は、もとより副腎皮質を介して分泌された27種に及ぶ皮質ステロイド中の糖質コルチコイドによる作用が主体であり、又最も強力ではあろうが、今述べた培養基内での ACTH の直接作用も又一部に含まれている事を見逃すわけにはゆくまい。然し乍ら生体に ACTH を投与した場合、ACTH によつて分泌される糖質コルチコイドと ACTH の直接効果とを比較すれば、ACTH の方は非常に微弱であるため糖質コルチコイドの作用に掩われてしまうものと思われ、亦一面には ACTH の直接作用発現迄に或程度の時間を要するため、その作用が及ぶ以前に糖質コルチコイドの作用が強大に行われるものと考えられる。

現在一般に ACTH、コ. と呼び馴れて、ACTH 即ちコ. の作用であると考えられる傾向もあるが、之は一応生体内機転としては首肯し得る事実ではあつても、一方先述の培養基内の直接作用及び第四編に述べる如き病的骨髄培養に対する ACTH の直接効果、更に又臨床的にコ. で効果のみられなかつた Agranulozytose¹⁸⁾¹¹⁷⁾⁵⁶⁾、又 Hypoplasticche anämie³⁴⁾¹⁰⁷⁾に ACTH を使用して軽快又は治癒せる例（吾々も報告した）を経験し得る点等から見ても、ACTH に於てはコ. を介する作用以外にその骨髄に対する直接作用がある事も忘れるわけにはゆくまい。又以上述べた様に ACTH は好酸球機能を亢進せしめる作

用があるにも拘らず、生体に ACTH を投与した場合、好酸球に障害的に作用するコ. 以上に強く好酸球減少を来す事実から考えて、ACTH-好酸球減少はコ. 単独によるのではなく他の compound の協力が必要であろうと考えられるのであり、此の点に就ては次編に詳述する。

第六章 結 論

以上私は骨髄体外組織培養法を用いて、ア、コ.、ACTH 好酸球減少の骨髄に於ける発生機転に就て追求し、次の如き結論を得た。

(1) アドレナリン-好酸球減少の骨髄に於ける機転は、好酸球の機能低下による骨髄静脈竇への遊出障害又は抑制に基き、骨髄内好酸球の產生抑制には基かない。

(2) コーキゾン-好酸球減少の場合は好酸球の機能低下に基く面と、骨髄実質障害に基く面とがある。

(3) アドレナリン、コーキゾン共、好酸球減少作用に対してはその量的関係が重要である。

(4) ACTH の骨髄直接作用としては特異な好酸球機能亢進作用あり、好酸球細胞分裂には影響がない。

(5) 偽好酸球はアドレナリン、コーキゾン、ACTH の孰れにても障害作用を受けないが、只アドレナリン、コーキゾンの非常に高濃度の場合に於て障害され、特にコーキゾンにて強く障害される。

擱筆するに当り終始御懇意なる御指導及び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。

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

Studies on the Effect of Adrenalin, Cortisone and ACTH on the White Blood Cell especially on the Eosinophilic Leukocyte by the Tissue Culture of the Bone Marrow
— mainly on the mechanism of eosinopenia —

Part (I)

A Study on direct influences of adrenalin, cortisone and ACTH on the white blood cell especially on the eosinophilic leucocyte in rabbit bone marrow culture

By

Shinro YAMAMOTO

Using the tissue culture of the bone marrow, I have studied the mechanisms of adrenalin cortisone and ACTH eosinopenia in the bone marrow. The results are as follows:

- (1) For the mechanism in the bone marrow, adrenalin eosinopenia is based on checking or migratory impossibility of the eosinophil to the bone marrow sinus, and not on the reduced production of the bone marrow.
- (2) Cortisone eosinopenia is caused from the hypofunction of the eosinophil or from developmental disturbance of the bone marrow parenchyma.
- (3) Adrenalin or cortisone eosinopenia greatly depends upon its quantitative proportion in the medium.
- (4) For the direct effect on the bone marrow, ACTH causes the hyperfunction of the eosinophil in a particular manner but has no influence upon the cell division of the eosinophil.
- (5) The pseudoeosinophil is free from hypofunctional action and developmental disturbance of adrenalin, cortisone, or ACTH, except the case of high concentration of adrenalin as well as cortisone.