

骨髄の呼吸解糖作用に関する研究

第 3 編

正常家兎骨髄の組織呼吸作用に及ぼす
各種抗白血病剤の影響

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

大学院医学研究科 真田 浩

〔昭和 34 年 8 月 8 日受稿〕

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	第 4 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす 6-Mercaptopurine 添加の影響
第 2 章 実験方法	第 5 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす Prednisolone 添加の影響
1) 実験動物並びに骨髄切片の調製	第 6 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす ACTH 添加の影響
2) 浮 游 液	第 7 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす Actinomycin C 添加の影響
3) 各種抗白血病剤液	第 8 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす Carzinophilin 添加の影響
4) 呼吸値測定方法	第 4 章 総括並びに考按
第 3 章 実験成績	第 5 章 結 論
第 1 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす Nitro-min 添加の影響	
第 2 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす Myleran 添加の影響	
第 3 節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす 8-Azaguanine 添加の影響	

第 1 章 緒 言

近年悪性腫瘍に対する関心が強まって来ると共に、悪性腫瘍に対する治療方法は著るしい進歩を遂げ、なかんずく化学療法による治療は目覚ましい発展をなしつつある。同時に造血臓器の悪性腫瘍とも見做されている白血病に対する治療もその様相を一変した。さて白血病の治療は先ず 1865 年 Lissaur¹¹⁾ によつて砒素剤が用いられたのに始まり、1900 年代にはレントゲン線照射による治療が広く行われ、特に慢性骨髄性白血病に対しては可成りの効果を収めた。1946 年に至り Paterson¹⁷⁾ 等は Urethane が有効であることを認め、以後陸続として抗白血病剤の出現を見るに至つた。即ち 1948 年 Farber 等⁸³⁾ により Aminopterin 等の葉酸拮抗物質が急性白血病に有効であることが認められ、1949 年から 1951 年にかけて Pearson¹¹⁸⁾, Farber⁸²⁾, Dameshek⁷⁶⁾, Rosen-

thal¹²⁵⁾ 等により急性白血病に ACTH, Cortisone 等の Hormone 剤が有効であることが報じられ、1951 年に石舘¹⁰²⁾ 及び吉田によりとりあげられた Nitrogen mustard-N-Oxide が慢性骨髄性白血病に対して著効を示すことが明らかになり広く用いられる様になつた。一方 Karnofsky¹⁰⁵⁾ (1951) により TEM が、Shay¹³¹⁾ (1952) により Thio-TEPA が慢性白血病に良効をもたらすことが報じられ、又 Hitchings⁹⁹⁾ (100), Elion 等⁸⁰⁾ により発見され、Burchenal (1953) 等⁶⁹⁾ により白血病に著効を示すことが認められた 6 MP も広く使用せられており、1953 年には Haddow 等⁹⁴⁾ により Myleran が顆粒白血球を特に抑制することが注目され、Galton⁸⁶⁾ 等により慢性骨髄性白血病に用いられる様になり、同年 Demecolcin が Bock 等⁸⁶⁾ により慢性骨髄性白血病に有効であることが報じられた。

これらに加うるに最近に至つては抗生物質も続々

と登場し Hackmann⁹³⁾ により Actinomyicin C の抗腫瘍性が観察され、Hodgkin 氏病等に使用されており、1954年秦⁹⁸⁾ は抗腫瘍性物質として Carzinophilin を発見し更に Ellion 等⁸¹⁾ により Azaserine が急性白血病に用いられ、その他にも数多くの抗生物質が試験されつつある。これ等の薬剤は悪性腫瘍に対して障害的に作用するが、生体に対しても毒性を有し、ただその程度に差が存するのみである。化学療法剤についての悪性腫瘍に対する作用に関しては、結節性腫瘍或いは腹水性腫瘍等を用いて形態的或いは機能的な観察がなされ、又骨髓に及ぼす影響についても形態学的検討がなされているが、機能的方面の研究は少なく特にエネルギー代謝に関する観察は永井³⁶⁾ によりウレタン、ナイトロミン投与家兎についての呼吸解糖値の検索が行われている他 Warren¹⁵³⁾ により亜硫酸カリについて家兎骨髓への添加実験が行われ、酸素消費量を低下させることが報じられているが、抗白血病剤についての広汎な研究は行われていない。著者は上記薬剤の中から現在最も屢々用いられているものとして Nitromin, Myleran, 6 MP, Prednisolone, ACTH, Carzinophilin を選び、これに Hodgkin 氏病に卓効を示す、Actinomyicin C と Purine 代謝拮抗物質である 8-Azaguanine を併せて、これら 8 種類の薬剤について、それ等を使用した場合における骨髓機能の変化をエネルギー代謝の面から窺うとともに、白血病骨髓に対する薬剤の効果を代謝面から観察する Screening test の場合の参考に供する為に War-

3) 各種抗白血病剤液

Nitromin	5×10 ⁻¹ g/dl	5×10 ⁻² g/dl	5×10 ⁻³ g/dl
Myleran	10 ⁻¹ g/dl	10 ⁻² g/dl	10 ⁻³ g/dl
8-Azaguanine	5×10 ⁻¹ g/dl	5×10 ⁻² g/dl	5×10 ⁻³ g/dl
6-MP	25×10 ⁻¹ g/dl	25×10 ⁻² g/dl	25×10 ⁻³ g/dl
Prednisolone	1 g/dl	10 ⁻¹ g/dl	10 ⁻² g/dl
ACTH	10 ³ unit/dl	10 ² unit/dl	10unit/dl
Actinomyicin C.	10 ⁻² g/dl	10 ⁻³ g/dl	10 ⁻⁴ g/dl
Carzinophilin	25×10 ⁴ unit/dl	25×10 ³ unit/dl	25×10 ² unit/dl

になる様に 9.0g/l 食塩水により溶液又は懸濁液として調製した。上記の各種添加液 0.3 cc を 1.2 cc の浮游液に添加することになるので添加後の終末濃度は上述の濃度の 1/5 となる。各種抗白血病剤液の終末濃度に於ける pH を SHIMADZU pH METER Gu-1 No. 8300 により測定した成績は表 1 に示す通りである、

btrg 検圧計を用いて正常家兎骨髓の呼吸作用に及ぼす影響について検索し知見を得たので報告する。

第2章 実験方法

1) 実験動物並びに骨髓切片の調製

体重 2 kg 内外の雄性白色家兎を 1 週間一定飼料にて飼育し、環境及び飼料に馴致せしめた後末梢血液を検査し正常であることを確かめた後使用した。家兎の頭頂部を強打し、速やかに両側頸部動静脈を切断、瀉血した後、股及び膝関節を離断して両側大腿骨を取り出し、上端は主栄養動静脈穿入部、下端は骨端線より 3 mm 上方で内骨膜を損傷せぬ程度に骨質に割を入れ、外面を清拭して両骨端を離断し予め用意してある重曹を含まないリンゲル液中に骨髓をとり出し、この円柱状骨髓は教室清水²²⁾ の方法によりグレーフェ氏線状刀を用いて厚さ 0.5 mm 以下の所謂限界切片厚内の切片を作製する。

2) 浮游液

各種抗白血病剤の添加の際に生ずる pH の変化を僅微にする為に次に示す如く食塩磷酸塩液を用いその pH は教室清水²²⁾ の成績より家兎骨髓呼吸値の最高値を示す pH=7.4 とした。Lison¹¹⁰⁾ に従い M/2 第 2 磷酸ソーダ 808 と M/2 第 1 磷酸カリ 192 の割合の緩衝液を調製し 9.0 g/l の食塩液 240.0cc と磷酸緩衝液 10.0 cc を混じり調製後 SHIMADZU pH METER MODEL Gu-1 No. 8300 により pH=7.4 であることを確認した。

4) 測定方法

検圧は藤田⁴⁸⁾ の著書に従い Warburg 直接法によつた。表 2 に示す如く浮游液、添加液、苛性カリ液、骨髓切片を充填した後検圧用円錐容器を検圧計に接続し、純酸素を通じた後 38°C 恒温槽中で毎分 120 回、振幅 5 cm の条件で振盪した。15 分間の予備振盪の後検圧計の読みを開始し 10 分毎に 30 分迄のガス

圧の変化を計測する。30分目の検圧直後に側室中の添加液を主室に移し側室内を2回主室内の液で洗った後振盪を続け、20分後より10分毎に60分迄計測する。検圧終了後対照容器内の内容を第1編に記載したと同様の方法により無脂肪乾燥重量として秤量し対照の呼吸値を Q_{O_2} として求めた。抗白血病剤を添加した場合の Q_{O_2} は添加前30分間の圧の変化と添加後の圧の変化と対照の Q_{O_2} から簡単に計算によつて求めることが出来、各容器についての無脂肪乾燥重量測定の煩雑を除き得ると共に、重量計測その他に伴う誤差を除外し得る利点を有する。 Q_{O_2} の算出は次式に従つた。

側室液添加前30分の圧の変化を対照例 h_1 、薬剤添加例 H_1 、側室液添加後の圧の変化を対照例 h_2 、薬剤添加例 H_2 、容器恒数を対照例 k 、薬剤添加例 K 、無脂肪乾燥重量を対照例 w 、薬剤添加例 W (未知) とすれば

$$\frac{h_1}{w} = \frac{H_1}{W}, \quad W = \frac{H_1 w}{h_1}$$

従つて

$$Q_{O_2} = \frac{KH_2}{W} = K \frac{h_1 \cdot H_2}{H_1 \cdot w}$$

となる。

表1 各抗白血病剤液の pH

薬 剤 名	濃 度 (g/dl)	pH
Nitromin	10 ⁻¹	7.1
	10 ⁻²	7.3
	10 ⁻³	7.4
Myleran	2×10 ⁻²	7.2
	2×10 ⁻³	7.4
	2×10 ⁻⁴	7.4
8-Azaguanine	10 ⁻¹	7.9
	10 ⁻²	7.4
	10 ⁻³	7.4
6-Mercaptopurine	5×10 ⁻¹	7.3
	5×10 ⁻²	7.3
	5×10 ⁻³	7.4
Prednisolone	2×10 ⁻¹	7.4
	2×10 ⁻²	7.4
	2×10 ⁻³	7.4
ACTH	2×10 ² unit/dl	7.3
	2×10 unit/dl	7.4
	2.0 unit/dl	7.4
Actinomycin C	2×10 ⁻³	7.5
	2×10 ⁻⁴	7.4
	2×10 ⁻⁵	7.4
Carzinophilin	5×10 ⁴ unit/dl	7.5
	5×10 ³ unit/dl	7.5
	5×10 ² unit/dl	7.5

表2 容器内容

容 器 室 内 容		温 度 気 圧 計	対 照 器 容	測 定 容 器		
				濃 度 A	濃 度 B	濃 度 C
主 室	浮 游 液	1.2cc	1.2cc	1.2cc	1.2cc	1.2cc
	骨 髄 切 片	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
副 室	10% KOH	0.3cc	0.3cc	0.3cc	0.3cc	0.3cc
側 室	添 加 液	食塩磷酸塩液 0.3cc	食塩磷酸塩液 0.3cc	濃度 A の抗 白血病剤液 0.3cc	濃度 B の抗 白血病剤液 0.3cc	濃度 C の抗 白血病剤液 0.3cc
充 填 ガ ス		O ₂	O ₂	O ₂	O ₂	O ₂

第3章 実験成績

第1節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす Nitromin 添加の影響

表3に示す如く 10⁻¹g/dl の濃度に於いて Q_{O_2} の平均値は対照に比し 35.9% の低下を示し、全例とも減少している。これを推計学的に検

討すると $F_s=20.85$ となり、2.5% 以下の危険率で Q_{O_2} の低下は有意と認められた。10⁻² g/dl の濃度では Q_{O_2} の平均値は対照に比し 5.0% の低下を示すが個々の例をみると減少を示すのは 3 例で推計学的にも $F_s=1.07$ で差は有意でない。10⁻³ g/dl の濃度では Q_{O_2} の平均値は 4.1% の低下がみられる

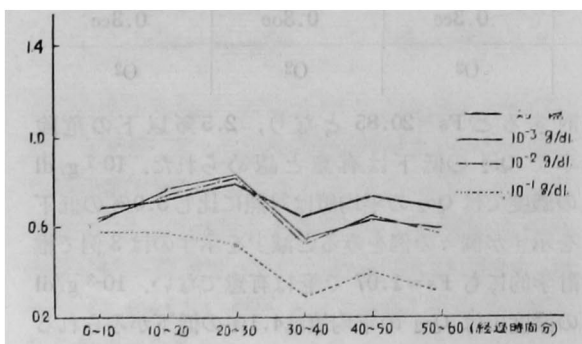
表3 Nitromin を添加した場合の正常家
兎骨髓の呼吸値

濃 度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対 照	1	0.64	1.27	2.10	2.67	3.12	3.69
	2	0.58	1.16	1.84	2.42	3.10	3.63
	3	0.81	1.89	2.76	3.57	4.52	5.18
	4	0.94	1.89	3.04	3.88	5.04	5.87
	5	0.47	0.90	1.38	1.77	2.20	2.54
	平均	0.69	1.42	2.22	2.86	3.60	4.18 ± 1.53
10-1 (g/dl)	1	0.46	0.92	1.61	1.73	1.90	2.01
	2	0.37	0.93	1.34	1.62	1.99	2.27
	3	0.70	1.68	2.11	2.60	3.16	3.51
	4	0.94	1.47	2.10	2.36	2.94	3.46
	5	0.42	0.75	1.22	1.55	1.87	2.16
	平均	0.58	1.15	1.68	1.97	2.37	2.68 ± 0.91
10-2 (g/dl)	1	0.52	1.11	2.44	2.88	3.25	3.69
	2	0.39	1.04	1.57	2.00	2.57	3.05
	3	0.81	1.93	2.68	3.49	4.30	4.99
	4	0.98	1.84	2.71	3.47	4.34	5.21
	5	0.51	0.97	1.59	1.93	2.50	2.90
	平均	0.64	1.38	2.20	2.74	3.39	3.97 ± 1.34
10-3 (g/dl)	1	0.49	1.11	2.28	2.58	2.83	3.20
	2	0.49	1.11	1.64	2.17	2.79	3.28
	3	0.74	1.82	2.70	3.44	4.39	5.12
	4	1.03	2.03	3.04	3.86	4.77	5.68
	5	0.40	0.95	1.49	1.84	2.34	2.79
	平均	0.63	1.40	2.23	2.78	3.42	4.01 ± 1.48

が個々の例では1例に増加をみるものがあり、Fs=1.74で有意の差を認めない。

毎10分酸素消費量の時間的経過は図1の如く添加後から漸次低下を示している。又 10-1g/dl の濃度に於いては最初から低下が認められ時間の経過とと

図1 Nitromin を添加した場合の毎10分
酸素消費量の時間的経過



もに漸次著明になつている。

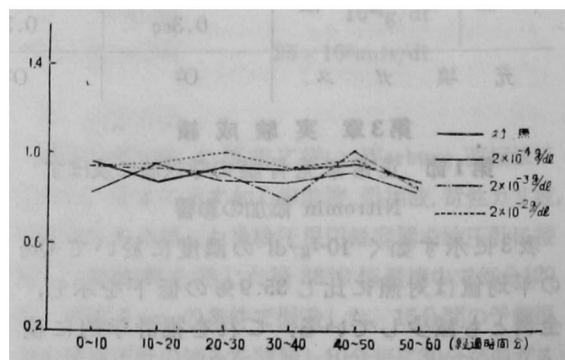
第2節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす
Myleran 添加の影響

表4に示す如く、 2×10^{-2} g/dl の濃度では Q_{O_2} の平均値は対照に比し2.9%の亢進を示しているが、

表4 Myleran を添加した場合の正常
家兎骨髓の呼吸値

濃 度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対 照	1	0.72	1.49	2.27	2.99	3.76	4.36
	2	0.80	1.72	2.64	3.62	4.60	5.34
	3	1.28	2.36	3.54	4.62	5.70	6.88
	4	1.01	1.71	2.62	3.52	4.63	5.43
	5	0.98	1.88	2.87	3.77	4.59	5.65
	平均	0.96	1.83	2.77	3.70	4.66	5.53 ± 1.14
2×10^{-2} (g/dl)	1	0.66	1.46	2.19	2.92	3.50	4.16
	2	0.95	1.83	2.78	3.87	4.82	5.62
	3	1.15	2.49	3.83	4.88	6.13	7.18
	4	0.68	1.69	2.59	3.49	4.51	5.30
	5	1.30	2.10	3.19	4.10	5.19	6.18
	平均	0.95	1.91	2.92	3.85	4.83	5.69 ± 1.36
2×10^{-3} (g/dl)	1	0.68	1.42	2.16	2.90	3.51	4.12
	2	0.97	1.87	2.70	3.67	4.57	5.32
	3	1.08	2.26	3.44	4.52	5.60	6.67
	4	0.81	1.81	2.62	3.52	4.43	5.23
	5	1.21	2.09	3.08	3.85	4.96	5.95
	平均	0.95	1.89	2.80	3.59	4.61	5.46 ± 1.15
2×10^{-4} (g/dl)	1	0.58	1.22	2.05	2.63	3.21	3.72
	2	1.00	1.86	2.71	3.78	4.64	5.43
	3	0.75	2.00	3.08	4.16	5.24	6.16
	4	0.76	1.84	2.60	3.47	4.55	5.42
	5	1.06	2.03	2.90	3.68	4.65	5.71
	平均	0.83	1.79	2.67	3.54	4.46	5.29 ± 1.13

図2 Myleran を添加した場合の毎10分
酸素消費量の時間的経過



個々の例については、2例に低下を示すものがあり、推計学的には、 $F_s=1.30$ で有意の差はない。2×10⁻³ g/dl の濃度でも対照との間に有意の差はなく、2×10⁻⁴g/dl の濃度ではQ_{o2}の平均値は4.3%の低下を示しているが、個々の例については、2例において上昇を認めており、推計学的には $F_s=1.85$ で差は有意ではない。毎10分酸素消費量の時間的経過は図2の如く、各群とも対照と大差を認めない。

第3節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす

8-Azaguanine 添加の影響

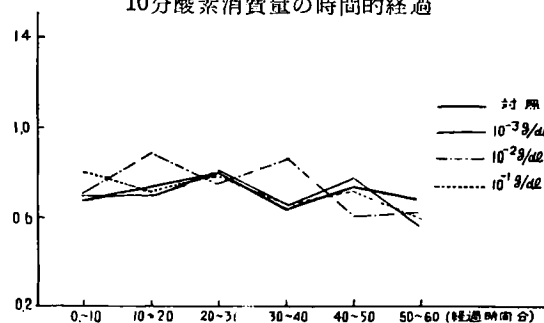
表5に示す如く 10⁻¹g/dl の濃度では Q_{o2} の平均値は2.4%の増加を示しているが、個々の例では1例に低下を認めており、推計学的にみると $F_s=0.10$ で有意の差は存在せず、又 10⁻²g/dl の濃度でも Q_{o2} の平均値は 6.0% の亢進を示しているが、個々の例では2例に低下を認め推計学的には $F_s=1.38$ で差

表5 8 Azaguanine を添加した場合の正常家兎骨髓の呼吸値

濃度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対照	1	0.64	1.27	2.10	2.67	3.12	3.69
	2	0.58	1.16	1.84	2.42	3.10	3.63
	3	0.81	1.89	2.76	3.57	4.52	5.18
	4	0.94	1.89	3.04	3.88	5.04	5.87
	5	0.47	0.90	1.38	1.77	2.20	2.54
	平均	0.69	1.42	2.22	2.86	3.60	4.18 ± 1.53
10 ⁻¹ (g/dl)	1	0.34	0.82	1.50	1.84	2.06	2.36
	2	0.66	1.37	1.98	2.64	3.40	3.95
	3	0.89	2.13	3.10	4.06	5.08	5.92
	4	1.12	2.24	3.37	4.16	5.28	6.18
	5	0.58	1.06	1.59	2.08	2.56	2.99
	平均	0.80	1.52	2.31	2.96	3.68	4.28 ± 2.13
10 ⁻² (g/dl)	1	0.43	1.11	2.09	2.52	2.83	3.32
	2	0.56	1.62	1.76	2.32	3.01	3.61
	3	0.88	1.89	2.76	3.71	4.78	5.66
	4	1.21	2.30	3.39	4.36	5.57	6.15
	5	0.49	1.04	1.71	2.20	2.88	3.43
	平均	0.71	1.59	2.34	3.20	3.81	4.43 ± 1.68
10 ⁻³ (g/dl)	1	0.51	0.95	2.29	2.86	3.18	3.56
	2	0.46	1.11	1.57	2.13	2.84	3.38
	3	0.81	1.68	2.36	3.17	4.18	4.72
	4	1.24	2.24	3.14	3.94	5.17	6.07
	5	0.47	0.98	1.59	2.06	2.62	3.09
	平均	0.70	1.39	2.19	2.83	3.60	4.16 ± 1.53

は有意ではない。10⁻³g/dl の濃度では対照と略々同じ値を示し勿論推計学的にも $F_s=0.013$ で有意の差はない。毎10分酸素消費量の時間的経過は図3の如く対照との間に差を認めなかつた。

図3 8-Azaguanine を添加した場合の毎10分酸素消費量の時間的経過



第4節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす 6-Mercaptopurine 添加の影響

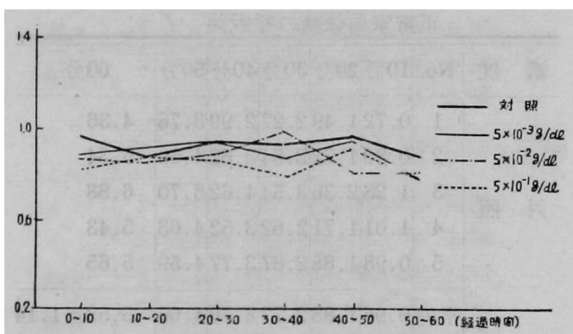
表6に示す如く 5×10⁻¹g/dl の濃度に於いては

表6 6 Mercaptopurine を添加した場合の正常家兎骨髓の呼吸値

濃度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対照	1	0.72	1.49	2.27	2.99	3.76	4.36
	2	0.80	1.72	2.64	3.62	4.60	5.34
	3	1.28	2.36	3.54	4.62	5.70	6.88
	4	1.01	1.71	2.62	3.52	4.63	5.43
	5	0.98	1.88	2.87	3.77	4.59	5.65
	平均	0.96	1.83	2.77	3.70	4.66	5.53 ± 1.14
5×10 ⁻¹ (g/dl)	1	0.67	1.47	2.20	2.82	3.43	4.04
	2	0.64	1.50	2.35	3.35	4.21	4.85
	3	1.05	2.30	3.35	4.21	5.27	6.23
	4	0.73	1.36	2.00	2.82	3.73	4.55
	5	1.03	1.82	2.85	3.53	4.56	5.36
	平均	0.82	1.69	2.55	3.33	4.24	5.01 ± 1.00
5×10 ⁻² (g/dl)	1	0.73	1.47	2.14	2.82	3.49	4.04
	2	0.84	1.67	2.58	3.62	4.46	5.29
	3	0.94	2.21	3.23	4.34	5.45	6.29
	4	0.76	1.41	2.17	3.03	4.01	4.88
	5	1.01	1.85	2.86	3.62	4.54	5.46
	平均	0.86	1.72	2.60	3.59	4.39	5.19 ± 1.06
5×10 ⁻³ (g/dl)	1	0.66	1.31	1.97	2.63	3.29	3.95
	2	0.93	1.78	2.64	3.64	4.57	5.13
	3	1.16	2.44	3.71	4.87	6.03	7.08
	4	0.52	1.36	2.30	3.03	3.97	4.80
	5	1.15	2.04	3.02	3.82	4.88	5.76
	平均	0.88	1.79	2.73	3.60	4.55	5.32 ± 2.21

Q_{o2} の平均値は対照に比し9.4%の低下を示しており個々の例に於いても全例とも減少している。これを推計学的に検討すると F_s=8.22となり、5%以下の危険率で Q_{o2} の低下は有意と認められる。5×10⁻²g/dl の濃度に於いては Q_{o2} の平均値は対照に比し6.1%の低下を示し、個々の例に於いても全例に低下を認め、推計学的にみると、F_s=10.97で5%以下の危険率で Q_{o2} の低下は有意と判定される。5×10⁻³g/dl の濃度に於いては Q_{o2} の平均値は3.8%の低下を示しているが、個々の例では Q_{o2} の亢進を示すものが2例であり、推計学的には F_s=1.51で有意の差は認められない。毎10分酸素消費量の時間的経過は図4に示す如く、高濃度の群が低いが時間の経過による著明な変動はみられない。

図4 6 NP を添加した場合の毎10分酸素消費量の時間的経過



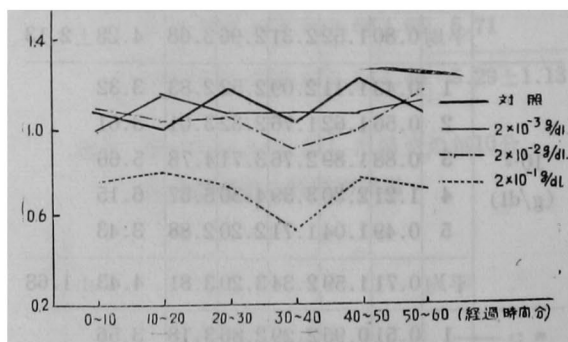
第5節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす Prednisolone 添加の影響

表7に示す如く 2×10⁻¹g/dl の濃度では Q_{o2} の平均値は対照に比し34.4%の低下を示し個々の例についても全例に於いて低下を認める。推計学的にみれば、F_s=60.60で1%以下の危険率に於いて Q_{o2} の低下は有意である。2×10⁻²g/dl の濃度では Q_{o2} の平均値は5.6%の低下を示し、個々の例では1例に於いて対照よりもやや高値を示したが推計学的にみると F_s=27.08で Q_{o2} の低下は危険率1%以下で有意と認められる。2×10⁻³g/dl の濃度では Q_{o2} の低下は少く2.0%であり、2例では増加が認められており、推計学的には F_s=0.16で有意の差はない。毎10分酸素消費量の時間的経過は図5に示す如く 2×10⁻¹g/dl の群で全般に著明に低下し他の例では余り著明でなく、添加の初期と後期とでは殆んど差を生じていない。

表7 Prednisolone を添加した場合の正常家兎骨髓の呼吸値

濃 度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対 照	1	0.44	1.24	1.86	2.61	3.29	4.10
	2	0.82	1.94	3.16	3.98	5.10	6.23
	3	1.39	2.58	3.76	4.84	6.12	7.52
	4	1.59	2.58	4.17	5.37	7.35	8.74
	5	1.02	1.88	3.05	4.20	5.23	6.25
	平均	1.07	2.07	3.25	4.27	5.50	6.57±2.13
2×10 ⁻¹ (g/dl)	1	0.35	0.87	1.33	1.80	2.15	2.50
	2	0.88	1.91	2.50	2.80	3.39	3.98
	3	0.87	1.87	2.62	3.24	4.11	5.12
	4	0.96	1.68	2.89	3.36	4.57	5.77
	5	0.81	1.45	2.10	2.91	3.72	4.20
	平均	0.76	1.56	2.29	2.82	3.59	4.31±1.43
2×10 ⁻² (g/dl)	1	0.37	1.07	1.65	2.40	2.93	3.51
	2	1.16	2.65	3.81	4.81	5.63	6.96
	3	1.23	2.46	3.59	4.41	5.65	6.88
	4	1.46	2.38	3.84	4.76	6.22	7.68
	5	1.14	1.93	2.82	3.87	4.76	5.95
	平均	1.07	2.10	3.14	4.05	5.04	6.20±1.92
2×10 ⁻³ (g/dl)	1	0.32	1.07	1.37	2.19	2.77	3.41
	2	1.19	2.78	3.84	5.17	5.83	7.16
	3	1.01	2.36	3.60	4.73	5.85	7.09
	4	1.30	2.45	4.08	4.89	6.52	7.99
	5	1.14	2.08	3.12	4.32	5.65	6.55
	平均	0.99	2.15	3.20	4.26	5.32	6.44±2.20

図5 Prednisolone を添加した場合の毎10分酸素消費量の時間的経過



第6節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす ACTH 添加の影響

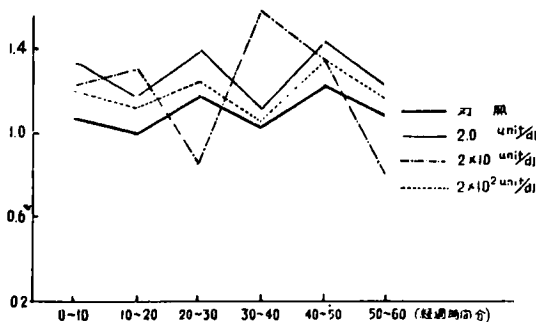
表8に示す如く 2×10²unit/dl の濃度では Q_{o2} の平均値は対照に比し8.5%の亢進を示し、個々の例では全例に於いて上昇し、推計学的にみると F_s=

表8 ACTH を添加した場合の正常家兎骨髄の呼吸値

濃度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対照	1	0.44	1.24	1.86	2.61	3.29	4.10
	2	0.82	1.94	3.16	3.98	5.10	6.23
	3	1.39	2.58	3.76	4.84	6.12	7.52
	4	1.59	2.58	4.17	5.37	7.35	8.74
	5	1.02	1.88	3.05	4.20	5.23	6.25
	平均	1.07	2.07	3.25	4.27	5.50	6.57±2.13
2×10 ² (unit/dl)	1	0.49	1.30	2.07	2.88	3.64	4.35
	2	1.33	2.52	4.11	5.04	5.98	7.43
	3	1.46	2.70	3.94	5.18	6.76	8.11
	4	1.41	2.81	4.40	5.63	7.74	9.14
	5	1.33	2.39	3.32	4.38	5.71	6.63
	平均	1.20	2.32	3.57	4.62	5.97	7.13±2.25
2×10 (unit/dl)	1	0.44	1.36	2.17	3.05	3.81	4.67
	2	1.28	2.69	4.10	5.26	6.28	7.70
	3	1.43	2.97	4.29	5.61	7.25	8.68
	4	1.52	3.05	4.76	6.10	8.00	9.53
	5	1.43	2.57	3.57	4.72	6.15	6.86
	平均	1.22	2.53	3.38	4.95	6.30	7.09±2.17
2.0 (unit/dl)	1	0.47	1.42	2.25	3.08	3.79	4.68
	2	1.87	2.92	4.33	5.38	6.44	7.02
	3	1.30	2.95	4.73	5.92	7.80	9.85
	4	1.44	3.12	4.81	6.02	8.17	9.85
	5	1.64	2.14	3.43	4.72	6.00	6.86
	平均	1.34	2.51	3.91	5.02	6.44	7.65±2.73

11.26で5%以下の危険率で Q_{o2} の亢進は有意である。2×10unit/dl の濃度でも Q_{o2} の平均値は対照に比し、7.9%高くなつており、全例に於いて亢進しており推計学的にも F_s=71.85 で危険率1%以下で有意の差が認められた。2unit/dl の濃度に於いて

図6 ACTH を添加した場合の毎10分酸素消費量の時間的経過



ても Q_{o2} の平均値は16.4%増加しており、全例とも増加が認められている。これを推計学的にみると F_s=270.11で1%以下の危険率で差は有意である。毎10分酸素消費量の時間的経過は図6に示す如くどの群もかなりの変動を示しているが、経過時間による差異は認められない。

第7節 正常家兎骨髄の呼吸値に及ぼす Actinomycin C 添加の影響

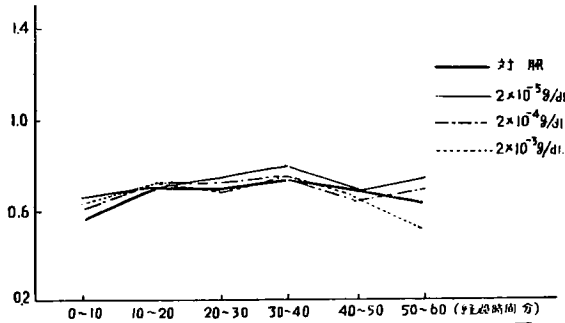
表9に示す如く Q_{o2} の平均値は 2×10⁻³g/dl の濃度では1.7%低下し 2×10⁻⁴g/dl の濃度では2.0%亢進を示しているが個々の例では増加するものや減少するものがあり、推計学的にはそれぞれ F_s=0.29及び F_s=0.22で有意の差は認め得ない。2×10⁻⁵g/dl の濃度に於いては Q_{o2} の平均値は6.7%の増加を示し、個々の例に於いても減少を示したものは1例のみで、推計学的にみると F_s=16.76で

表9 Actinomycin C を添加した場合の正常家兎骨髄の呼吸値

濃度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対照	1	0.41	0.88	1.36	1.83	2.31	2.79
	2	0.63	1.37	2.00	2.67	3.25	3.88
	3	0.57	1.35	2.13	2.98	3.69	4.33
	4	0.73	1.45	2.11	2.90	3.56	4.22
	5	0.50	1.28	2.27	3.16	4.15	4.95
	平均	0.57	1.27	1.97	2.71	3.39	4.03±1.17
2×10 ⁻³ (g/dl)	1	0.46	0.98	1.50	1.96	2.41	2.87
	2	0.59	1.23	1.73	2.28	2.73	3.28
	3	0.57	1.35	1.99	2.77	3.48	4.12
	4	0.66	1.38	2.17	2.84	3.50	4.15
	5	0.88	1.75	2.74	4.05	5.04	5.30
	平均	0.63	1.34	2.03	2.78	3.43	3.94±1.15
2×10 ⁻⁴ (g/dl)	1	0.39	0.78	1.30	1.76	2.22	2.67
	2	0.65	1.35	1.95	2.55	3.11	3.76
	3	0.64	1.64	2.28	3.19	3.92	4.65
	4	0.56	1.25	2.00	2.62	3.31	3.93
	5	0.79	1.58	2.67	3.76	4.55	5.54
	平均	0.61	1.32	2.04	2.78	3.42	4.11±1.32
2×10 ⁻⁵ (g/dl)	1	0.54	1.09	1.71	2.17	2.72	3.26
	2	0.75	1.47	2.10	2.70	3.26	3.96
	3	0.58	1.48	2.06	3.05	3.79	4.54
	4	0.70	1.26	2.30	3.07	3.77	4.46
	5	0.74	1.49	2.32	3.44	4.28	5.30
	平均	0.66	1.36	2.10	2.89	3.56	4.30±0.97

2.5%以下の危険率で Q_{O_2} の増加は有意である。毎10分酸素消費量の時間的経過は図7に示す如く $2 \times 10^{-3}g/dl$ の濃度では経過時間とともにやや減少の傾向が認められるが低濃度のものにあつては対照と略々平行している。

図7 Actinomycin C を添加した場合の毎10分酸素消費量の時間的経過



第8節 正常家兎骨髓の呼吸値に及ぼす Carzinophilin 添加の影響

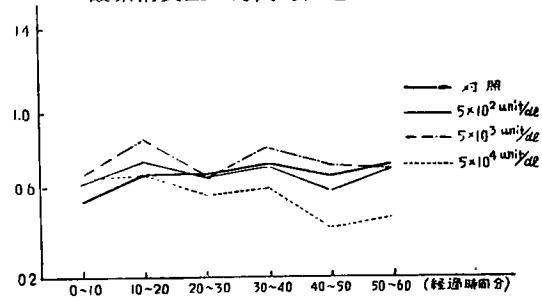
表10に示す如く $5 \times 10^{-4}unit/dl$ の濃度では Q_{O_2} の平均値は対照に比し12.2%の低下を示すが個々の例については1例に増加を認めるものがあり、推計学的には $F_s=1.13$ で有意といえない、 $5 \times 10^3unit/dl$ の濃度では Q_{O_2} の平均値は11.7%の亢進を示しているが、推計学的には $F_s=4.00$ でその差は有意とは認められない、 $5 \times 10^2 unit/dl$ の濃度では対照と殆んど差はなく勿論推計学的にも $F_s=0.19$ で有意の差はない。毎10分酸素消費量の時間的経過は図8に示す如く、高濃度では時間の経過とともに Q_{O_2}

表10 Carzinophilin を添加した場合の正常家兎骨髓の呼吸値

濃 度	No.	10分	20分	30分	40分	50分	60分
対 照	1	0.41	0.88	1.36	1.83	2.31	2.79
	2	0.63	1.37	2.00	2.67	3.25	3.88
	3	0.57	1.35	2.13	2.98	3.69	4.33
	4	0.73	1.45	2.11	2.90	3.56	4.22
	5	0.50	1.28	2.27	3.16	4.15	4.95
	平均		0.57	1.27	1.97	2.71	3.39
5×10^4 (unit/dl)	1	0.44	1.07	1.63	2.00	2.38	2.70
	2	0.85	1.60	2.10	2.70	3.16	3.66
	3	0.82	1.94	2.65	3.57	4.29	5.00
	4	0.79	1.28	1.95	2.62	3.04	3.47
	5	0.50	0.99	1.58	2.18	2.37	2.87
	平均		0.68	1.38	1.98	2.61	3.05

5×10^3 (unit/dl)	1	0.37	0.96	1.48	2.15	2.59	3.11
	2	0.74	1.63	2.16	2.79	3.37	3.95
	3	0.59	1.67	2.26	3.24	4.12	5.00
	4	0.66	1.32	2.11	2.80	3.56	4.22
	5	1.09	2.18	3.16	4.25	5.24	6.22
	平均		0.69	1.55	2.23	3.05	3.78
5×10^2 (unit/dl)	1	0.35	0.71	1.35	1.77	2.06	2.48
	2	0.73	1.49	2.00	2.56	3.03	3.67
	3	0.48	1.52	2.07	2.87	3.67	4.39
	4	0.59	1.38	2.04	2.77	3.43	4.09
	5	1.12	1.94	3.06	4.19	5.01	6.13
	平均		0.65	1.41	2.10	2.83	3.44

図8 Carzinophilin を添加した場合の毎10分酸素消費量の時間的経過



は漸次低下しているが、低濃度では添加直後やや増加し添加してから20分以後は対照と差を認めない。

第4章 総括並びに考按

(1) Nitromin に就いて

Nitromin は石鎧¹⁰²⁾、吉田によつてとりあげられ、悪性腫瘍の化学療法剤として広く用いられているが、正常の組織に対して角本等²⁶⁾は家兎について睪丸、脾、肝、腎、大脳皮質等の呼吸を抑制することを報じ、島内²⁰⁾等は骨髓顆粒球の減少と骨髓細胞の Mitochondria 減少と Q_{O_2} の低下を観察し、永井³⁶⁾は Nitromin 投与家兎の白血球及び骨髓顆粒球の減少と呼吸の軽度の増加を認めている。山家等⁴⁹⁾は正常人血液酸素消費量が減少するといひ赤沢¹⁾は正常人血液血糖値が低下すると述べた。又姫野⁴⁴⁾等及び内田⁷⁾も赤血球の減少と骨髓細胞の減少を認めている。更に小松¹⁶⁾は顆粒白血球の貪喰能の低下を観察し、教室角南²³⁾は濃度に比例した墨粒貪喰能の低下を認めている。以上の如く Nitromin は骨髓をはじめ生体組織細胞に対して障害的に作用することが認められているが、その作用機序に関しては細胞の増生に関

与する蛋白及び酵素, 特に SH 系酵素阻害及び核酸代謝の障害が観察されており, 清水¹³³⁾ は二十日鼠肝で Nitromin によるコリン酸化酵素の阻害とコハク酸酸化酵素の軽度の抑制を認めており, 又 DNA の粘度を著明に低下させることが, Gjessing⁸⁷⁾, Butler⁷¹⁾, Goldacar⁸⁹⁾, Ross¹²⁶⁾, Biesle⁶⁴⁾, 原田⁹⁶⁾, Alexander⁵⁵⁾ 等によつて報告せられ, 石籠³⁾ によつて有糸分裂抑制作用を有することが認められている. 著者の成績に於いても $10^{-1}g/dl$ の濃度で骨髄の Q_{O_2} の低下が認められ, 且つ時間の経過と共に Q_{O_2} の低下は著明となつており, Nitromin が呼吸酵素を阻害することを示している. 教室佐藤¹⁸⁾ 等は健康人骨髄に Nitromin を添加して比較成長価を求め $0.5g/dl$ では著明な低下を $0.05g/dl$ では中等度の $0.005g/dl$ では軽度の低下をみており著者の成績と略々平行しており Nitromin は直接骨髄に作用して代謝を抑制し造血機能を低下せしめるものである.

(2) Myleran に就いて

Sulfonic ester 基を反応基として有する Alkylating agent である本剤は Haddow 等⁹⁴⁾ により顆粒球を特に抑制することが述べられ, Galton⁸⁶⁾ により慢性骨髄性白血病に卓効を奏することが報じられたが, その作用は, Nitromin と略々同様であるとされている. しかしその作用は極めて緩徐であり副作用も一般に基だしい. Myleran の正常骨髄に及ぼす影響については佐藤¹⁸⁾ 等が人骨髄に添加して組織培養を行い比較成長価を算出し $2 \times 10^{-1}g/dl$ 及び $2 \times 10^{-2}g/dl$ で軽度の抑制を示し $2 \times 10^{-3}g/dl$ では差がないと述べているが, 他に報告は見当らない. 正常家兎骨髄 Q_{O_2} に対しては Myleran 添加は $2 \times 10^{-2}g/dl \sim 2 \times 10^{-4}g/dl$ で有意の差は認められず, これは添加後観察時間の短かいことにもよるであろうが骨髄に対する作用が温和であることを示すものであるといえよう.

(3) 8-Azaguanine に就いて

本剤は Purine 代謝の強力な阻害物質であり, 核酸代謝において必須代謝物質である Guanine の拮抗体である. Kidder 等¹⁰⁸⁾ は Tetrahymena を用いて发育阻止実験を行い, 8-Azaguanine が Guanine とよく拮抗し, 核蛋白代謝を阻害することが明らかにせられ, 又哺乳動物の正常細胞では Guanine と核酸の結合能力は僅かであり, 正常細胞の代謝を障害せず, 一方腫瘍細胞に於いては Guanine 代謝能力を有するものとして実験を行ない腫瘍の发育抑制を認めている. 長谷川等⁴¹⁾ は吉田肉腫細胞を用い 8-Azaguanine を

添加して酸素消費量の低下を認めており, 山元⁵²⁾ は実験的にも又臨床的にも腫瘍の发育抑制を認めているが造血臓器に及ぼす影響についてはふれておらず, 田坂³²⁾¹⁸⁾等は血液像に著変を認めないと報じている. 上述の如く正常細胞の Guanine 代謝能力が極めて僅かであることを考えれば正常骨髄に対する影響は余りないものと予想されるが, 小松¹⁵⁾ は家兎顆粒球貪食能の低下と平均核数の軽度の低下を認めている. 併し骨髄に対する影響は佐藤等¹⁸⁾ が健康人骨髄に添加して比較成長価を測定し, $3.5 \times 10^{-1}g/dl$ では著明な抑制を認め $3.5 \times 10^{-2}g/dl$ でもかなりの抑制を認めているが, エネルギー代謝については観察されていない. 著者の成績によれば $10^{-1}g/dl \sim 10^{-3}g/dl$ の各濃度に於いて Q_{O_2} は対照と有意の差を示さず直接骨髄の呼吸作用に影響を与えないものと認められたが Guanine 代謝を抑制する本剤は造血臓器に対する影響は大きくないものと考えられる.

(4) 6-Mercaptopurine に就いて

Adenine 代謝を阻害する 6-Mercaptopurine は Burchenal 等⁶⁹⁾ により急性白血病に対する効果が認められたが, 以後広く白血病の治療剤として用いられており, 副作用として造血機能の抑制が認められているが, 佐藤等¹⁸⁾ は正常人骨髄の組織培養に 6-MP 添加を行ない比較成長価を求め $5 \times 10g/dl$ 及び $5g/dl$ で著明に抑制を認め $5 \times 10^{-1}g/dl$ では殆んど差を認めていない. 一方永井³⁷⁾ は 6-MP 投与家兎について TCA 阻害物質と同様に骨髄の Mitochondria 酸化が抑制され $P \cdot O$ 比が低下することを報告し, 核酸代謝を阻害する本剤はエネルギー産生系と密接な関係を有することを認めているが著者は骨髄に直接添加した場合の呼吸作用について観察し, $5 \times 10^{-1}g/dl$ 及び $5 \times 10^{-2}g/dl$ の濃度に於いて Q_{O_2} の低下を認め, 骨髄造血機能が抑制されることを確認した.

(5) Prednisolone に就いて

Pearson¹¹⁸⁾, Farber⁸²⁾, Dameshek⁷⁶⁾, Rosenthal¹²⁵⁾ 等により急性白血病に ACTH, Cortisone が用いられて以来これら Hormone 剤は益々盛んに用いられるようになり, 更に効力のすぐれた副腎皮質 Hormone が多数出現した. この中 Prednisolone は広く用いられており, 著効をおさめているが, その作用機序に関しては, 細胞の蛋白質代謝及び核酸代謝に及ぼす影響が考えられ, 又呼吸解糖代謝に対する影響も観察されている. Kit¹⁰⁹⁾, Skipper¹³⁴⁾, Kass¹⁰⁶⁾, は淋巴球の核酸代謝が副腎皮質 Hormone により阻害されることを認め, Cavallero⁷²⁾ 等は家

胎児の RNA 量を減少させることを認めている。これに対し赤血球系に対しては Cortisone は機能亢進的に作用し副腎皮質不全はその機能を低下させるとの報告が Gordon 等⁹⁰⁾, Bermann⁶³⁾ 等及び野手⁴⁰⁾ によつてなされている。一方末梢血顆粒球の貪喰能は Cortisone 投与により低下することが小松¹⁴⁾ により認められており、又佐藤等¹⁸⁾ により健康人骨髓組織培養に於いて Prednisolone は 10-1g/dl で中等度の低下を認めているが、根岸³⁹⁾ は、胸腺、淋巴腺、脾臓の呼吸作用について Cortisone の影響を検討し呼吸値の低下を見ているが、これに対し Gordon⁹¹⁾ は副腎摘出動物では骨髓の解糖作用は増大し副腎皮質 Hormone を投与すると正常値に復し、正常動物に投与すると解糖値は低下することを認めている。一方副腎皮質 Hormone は酸化代謝に関与する諸酵素に対しては、動物の副腎を剔出するとコハク酸脱水素酵素及び、 α ケトグルタル酸、フマル酸、クエン酸等の酸化酵素の活性が低下することが Tipton¹³⁸⁾¹³⁹⁾, Russel¹²⁷⁾ 等、Bourne 等⁶⁸⁾, Umbreit¹⁴²⁾ によつて認められこの低下が Cortisone の投与により回復することが Mustakallio¹¹⁴⁾ 等 Umbreit¹⁴²⁾ によつて認められているが、Stucki¹³⁷⁾ 等 Bergen⁶²⁾ 等はこれと逆の結果を得ている。又 Sourkes and Henage¹³⁶⁾ は Cortisone 投与によりクエン酸回路の代謝物質の酸化が著しく低下することを報じている。更に Cortisone は副腎剔出によつて Cytochrom C, Cytochrom 酸化酵素 DPN の減少が起ることが Tipton¹⁴⁰⁾, Drabkin⁷⁹⁾, Tipton¹⁴¹⁾ 等 Ringer and Leonard¹²²⁾ によつて認められ、Cortisone で DPN が回復することも認められている。この様に副腎皮質 Hormone は酸化酵素及び助酵素の産生を増し代謝を亢進せしめる如く作用する報告が多いが一部これに反する報告もありその作用機序に関しては充分明らかにされていない。既述の如く組織細胞に直接副腎皮質 Hormone を添加抑制作用を認めた報告はあるが、骨髓の呼吸作用に対する影響については未だ検索せられていない。著者の成績では Prednisolone は 2×10^{-1} g/dl の濃度では著明に Q_{O_2} を低下せしめ 2×10^{-2} g/dl の濃度においても軽度の抑制を示しており、小松¹⁴⁾, Gordon⁹¹⁾, 根岸³⁹⁾, 佐藤¹⁸⁾ 等の成績と同様の傾向を認めた。即ち Prednisolone は高濃度乃至中等濃度では直接骨髓に作用して呼吸値を減少せしめる作用を有することが判明した。しかしこれが如何なる機序によるものであるかは、ただ酵素活性その他に

影響を与えることによるものであろうことを予想し得るのみで詳細に関しては全く不明である。

(6) ACTH に就いて

脳下垂体を摘出すると貧血を来すことはよく知られ、Van Dyke¹⁴⁴⁾¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾ 等は下垂体前葉に赤血球系の造血を刺戟する Hormone の存在を認めたと、ACTH とは別に造血刺戟 Hormone が存することが Van Dyke¹⁴³⁾ により明らかにされており ACTH はその骨髓赤血球系に対する直接作用はないと考えられつつある。これに対し ACTH の白血球系に対する作用は、大藤助教授⁹⁾ は直接骨髓に添加して骨髓の成熟細胞の機能を亢進せしめる結果を得ており教室小林等¹³⁾ は顆粒球減少症骨髓に添加して組織増生を著明ならしめることを明らかにし、野手⁴⁰⁾ は家兎に ACTH を投与して30分後より偽好酸球増加が起り24時間で正常値にかえり再び増加することを認め、初期の増加は、遊出、成熟の促進によるものであり、後期の増加は増殖、成熟、遊出の偽好酸球造血全般にわたる刺戟の結果であるとしている。更に教室角南²⁴⁾ 等は健康人及び特発性粒球減少症患者の骨髓に ACTH を添加して巨核球の機能亢進を認めている。この様に ACTH は好中球及び巨核球機能を亢進せしめることが認められているが、淋巴組織に対しては抑制的に作用し、根岸³⁹⁾ 等は白鼠の胸腺淋巴腺、脾の組織呼吸を低下させることを報告している。ACTH の組織呼吸作用に及ぼす影響についてはこの他吉田⁶³⁾ が試験管内で大副腎皮質切片の酸素消費量を増加せしめることを認めており、解糖作用については竹下³⁰⁾³¹⁾ が正常家兎血液について亢進を認めている。しかし骨髓に直接添加して呼吸作用に及ぼす影響を検索した報告はない。著者の成績によれば、 2×10^2 unit/dl 乃至 2 unit/dl の濃度において何れも酸素消費量を増大せしめ、特に 2 unit/dl では増加は著明である。即ち ACTH は直接骨髓に作用して呼吸作用を亢進せしめ、このことは、上述の成績ともよく符合している。

(7) Actinomycin C に就いて

Hodgkin 氏病に対して使用せられている Actinomycin の骨髓に対する影響については山崎等⁵⁰⁾, 芝等¹⁹⁾ によつて報告せられ、骨髓の低形成乃至骨髓芽球、前赤芽球、細網細胞の一過性の減少が認められている。芝¹³²⁾ は Actinomycin が肝、脾、淋巴腺、骨髓等の細網内皮系に強く吸着されることを実験的に明らかにしており、骨髓に対する抑制作用は充分考えられる所である。教室谷³⁴⁾, 佐藤等¹⁸⁾

は正常家兎骨髄培養に及ぼす Actinomycin の影響を観察し、 $5 \times 10^{-3} \text{g/dl}$ で軽度の抑制を認めている。然して骨髄の呼吸作用に対しては $5 \times 10^{-3} \text{g/dl}$ 及び $5 \times 10^{-4} \text{g/dl}$ の濃度では対照との間に差を示さず、 $5 \times 10^{-5} \text{g/dl}$ の如き低濃度では却つて僅か乍ら亢進が認められた。即ち呼吸代謝の面からは Actinomycin C は直接骨髄に障害的に作用するものではないと云える。

(8) Carzinophilin に就いて

Carzinophilin は秦等⁹⁸)が Streptomyces Sahachiroi の培養濾液から抽出した抗腫瘍性物質で、鎌田等¹⁰⁴)により吉田肉腫に抑制的に作用することが知られ、板垣¹⁰³)は吉田肉腫細胞の有糸分裂を抑制することを認め、島田等²¹)により臨床的に用いられ、その際末梢白血球数の減少を来することが屢々あることが報じられた。武石²⁸⁾²⁹)、島田等²¹)は Carzinophilin 使用前後の骨髄像を検索し有核細胞数、幼若細胞及び、成熟顆粒球の著明な減少が起り、休業により回復することを明らかにした。又大久保等¹¹⁵)は1回大量投与で家兎骨髄赤芽球核分割指数を著明に低下させることを報告している。更に教室谷³⁴)は、正常家兎骨髄組織培養に及ぼす影響を観察し、比較成長価、遊走速度、墨粒貪喰能は、 10^4unit/dl 以上の高濃度では明らかに抑制され、 10^3unit/dl 以下の低濃度では軽度抑制の傾向を認めている。Carzinophilin の骨髄呼吸作用に及ぼす影響については報告に接しないが、武石²⁸⁾²⁹)、島田等²¹)の成績からは、呼吸作用の低下が予想される。しかし著者の実験では $5 \times 10^4 \text{unit/dl}$ 乃至 $5 \times 10^2 \text{unit/dl}$ の各濃度において対照と有意の差が認められず、直接骨髄の呼吸代謝に対する障害的作用は極めて少ないものと考えられる。

第5章 結 論

正常家兎大腿骨髄に、Nitromin, Myleran,

8-Azaguanine, 6-Mercaptopurine, Prednisolone, ACTH, Actinomycin C, Carzinophilin を直接添加し呼吸作用に及ぼす影響を Warburg 検圧計により観察した結果次の如き成績を得た。

1) Nitromin は 10^{-1}g/dl の濃度に於いて骨髄の呼吸作用を低下せしめ、毎10分酸素消費量は時間の経過と共に漸次減少することが認められた。

2) Myleran は骨髄の呼吸作用に影響を及ぼさない。

3) 8-Azaguanine は骨髄の呼吸作用に影響を及ぼさない。

4) 6-Mercaptopurine は $5 \times 10^{-1} \text{g/dl}$ 及び $5 \times 10^{-2} \text{g/dl}$ の濃度に於いて骨髄の呼吸作用を抑制することが認められた。

5) Prednisolone は $2 \times 10^{-1} \text{g/dl}$ 及び $2 \times 10^{-2} \text{g/dl}$ の濃度に於いて骨髄の呼吸作用を抑制するものと認められた。

6) ACTH は $2 \times 10^2 \text{unit/dl}$, $2 \times 10 \text{unit/dl}$ 及び 2unit/dl の各濃度に於いて、骨髄の呼吸作用を亢進せしめるものと認められた。

7) Actinomycin C は $2 \times 10^{-5} \text{g/dl}$ の濃度で骨髄の呼吸作用を軽度に亢進せしめるものと認め、その他の濃度では、対照と差がなく骨髄の呼吸作用を抑制しない。

8) Carzinophilin は骨髄の呼吸作用を殆んど抑制しないが $5 \times 10^4 \text{unit/dl}$ の濃度に於いては毎10分酸素消費量は時間の経過と共にやや低下の傾向を示した。

要するに Nitromin, 6-Mercaptopurine, Prednisolone は一定の濃度に於いて骨髄に直接作用して代謝を抑制し造血機能に影響を与えるものと考えられ、ACTH は直接骨髄の代謝を亢進せしめ、造血機能の促進へ導くものと考えられる。

全 編 の 総 括

第1編及び第2編に於いては白血病の本態を代謝機能の面から究明しようと試み、骨髄体外組織培養により診断が確定せられた各種白血病患者に就いて胸骨穿刺液の呼吸作用、好気性解糖作用並びに嫌気性解糖作用を Warburg 検圧計を用いて測定し、末梢赤血球の呼吸作用をも併わせ観察し、白血病では正常と異つた所見を呈すると共に病型によつても差

異のあることを明らかにした。

胸骨穿刺液 0.2cc 当り1時間の酸素消費量並びに嫌気性解糖値は健康人に比して増加しており、特に嫌気性解糖値は呼吸値に比し著明に亢進している。その程度は病型により相違があり、呼吸値と嫌気性解糖値の増加は平行的でなく、呼吸値は慢性骨髄性白血病に於いても急性白血病と略々同程度に亢進し

ているが、嫌気性解糖値の増加は急性白血病に比べて可成り低い。

無脂肪乾燥重量 (mg) 当りの1時間の骨髄呼吸値並びに嫌気性解糖値も白血病に於いては増加しており、呼吸値を高いものから挙げると単球性白血病、急性骨髄性白血病、急性淋巴球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性淋巴球性白血病の順となるが、嫌気性解糖値では急性淋巴球性白血病が最も高く、急性骨髄性白血病、単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性淋巴球性白血病の順になつており呼吸値と解糖値とは心ずしも平行していない。呼吸値と嫌気性解糖値の比を見ると Q_{N_2}/Q_{O_2} は急性淋巴球性白血病及び急性骨髄性白血病では健康人の約2倍に増加しているが、慢性骨髄性白血病では健康人よりやや大きい程度に止まり、単球性白血病では急性と慢性の中間にあり、本症の臨床症状、血液所見、骨髄体外組織培養所見が急性と慢性の中間的性格を有しているのとよく符合している。

単位細胞当りの呼吸値並びに嫌気性解糖値は病型による差が著しく、急性骨髄性白血病に於いて最も高く、単球性白血病がこれに次ぎ、慢性骨髄性白血病では正常値に近く、淋巴球性白血病では急性、慢性ともに正常値に比し著しく低い。

呼吸値及び嫌気性解糖値は骨髄有核細胞数、幼若細胞百分率と或程度の平行関係を有しており、又幼若細胞百分率の増加とともに単位細胞当りの嫌気性解糖値は亢進を示している。慢性骨髄性白血病では治療による寛解時には呼吸値、嫌気性解糖値とも低下し、増悪時には亢進するが、この際にも嫌気性解糖値の方が変動が大きい。要するに白血病では特に嫌気性解糖値の亢進が著明であるが、病型により程度の差があり単球性白血病では急性と慢性の中間的

性格を有していることが代謝面からも明らかになつた。更に白血病全体に就いては嫌気性解糖値の亢進は悪性腫瘍に於ける程著明でなく、正常と悪性腫瘍の中間的性格を有しているといえる。

好気性解糖値は白血病以外の疾患にあつては呼吸値の約80%に当たり白血病では多少の変化は認められるが、その差は著明でなく白血病に特異な所見はなく代謝異常の指標とならない。白血病に於ける末梢赤血球の呼吸値は慢性骨髄性白血病に於いて正常範囲を示した他は健康人に比し軽度で低下しており骨髄造赤血球機能が障害されていることを示している。

第3編に於いては各種抗白血病剤の正常骨髄に対する直接効果を呼吸作用の面から検討し、Nitromin は 10-1g/dl の濃度で強く呼吸作用を低下せしめ、時間の経過とともに抑制効果は増強することを認めている。6-Mercaptopuine は 5×10⁻¹g/dl 及び 5×10⁻²g/dl の濃度で、Prednisolone は 2×10⁻¹g/dl, 2×10⁻²g/dl の濃度で呼吸作用を抑制することが明らかになつた。Myleran, 8-Azaguanine, Actinomycin C, Carzinophilin は骨髄の呼吸作用に対して殆んど抑制的に作用しないことを認めた。ACTH は何れの濃度に於いても骨髄の呼吸作用を亢進せしめることが認められた。

閣筆するに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲の労を賜つた恩師平木教授に衷心より感謝の誠を捧げると共に御教示御援助を頂いた上原講師並びに国延博士に深甚の謝意を表す。

本論文の要旨は、第20回日本血液学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 赤沢 日本血液学会雑誌, 19, 197, 昭31.
- 2) 尼子: 医事新聞, 1142, 649, 大13.
- 3) 石館: 癌の化学療法, 55, 昭32.
- 4) 石橋: 岡山医学会雑誌, 69, 740, 昭32.
- 5) 猪野: 日本血液学会雑誌, 17, 30, 昭29.
- 6) 上原, 国延: 総合医学, 13, 802, 昭31.
- 7) 内田 日本血液学会雑誌, 18, 248, 昭30.
- 8) 大藤 日本内科学会雑誌, 43, 925, 昭30.
- 9) 大藤 最新医学, 11, 652, 昭31.
- 10) 勝沼: 日本内科学会雑誌, 23, 1, 昭10.
- 11) 喜多島他: 東京医事新誌, 75, 609, 昭33.
- 12) 国延・岡山医学会雑誌, 67, 59, 昭30.
- 13) 小林他: 総合臨床, 4, 1350, 昭30.
- 14) 小松: 神戸医科大学紀要, 9, 491, 昭32.
- 15) 小松: 神戸医科大学紀要, 9, 498, 昭32.
- 16) 小宮 日本内科学会雑誌, 23, 201, 昭10.
- 17) 小宮 総合臨床, 2, 237, 昭10.
- 18) 佐藤他: 東京医事新誌, 75, 679, 昭33.
- 19) 芝他 日本化学療法学会雑誌, 5, 6, 昭32.
- 20) 島内 日本血液学会雑誌, 16, 270, 昭28.
- 21) 島田他: 癌の化学療法, 347, 昭32.
- 22) 清水: 岡山医学会雑誌, 70, 2885, 昭33.

- 23) 角南：岡山医学会雑誌，68，1169，昭31.
- 24) 角南他：東京医事新誌，75，79，昭33.
- 25) 角本：京都府立医科大学雑誌，8，299，昭8.
- 26) 角本他：医療，7，15，昭28.
- 27) 田口：臨床小児医学，4，43，昭31.
- 28) 武石：日本化学療法学会雑誌，3，285，昭30.
- 29) 武石：日本化学療法学会雑誌，4，252，昭31.
- 30) 竹下：生化学，25，45，昭28.
- 31) 竹下：東京医科大学雑誌，12，92，昭29.
- 32) 田坂：癌の化学療法，308，昭32.
- 33) 館石：呼吸と循環，3，532，昭30.
- 34) 谷：岡山医学会雑誌，71，717，昭34.
- 35) 津田：内科宝函，2，18，昭30.
- 36) 永井：日本内科学会雑誌，43，822，昭30.
- 37) 永井：日本血液学会雑誌，21，393，昭33.
- 38) 西内：岡山医学会雑誌，70，9，昭33.
- 39) 根岸：北関東医学，3，229，昭29.
- 40) 野手：日本臨床，15，1257，昭32.
- 41) 長谷川他：日本血液学会雑誌，20，247，昭32.
- 42) 服部：臨床病理，2，276，昭30.
- 43) 林：日本血液学会雑誌，2，351，昭13.
- 44) 姫野他：日本血液学会雑誌，18，248，昭30.
- 45) 平木：日本血液学会雑誌，19，406，昭31.
- 46) 平木：日本血液学会雑誌，2，286，昭33.
- 47) 平木他：岡山医学会雑誌，70，別巻，1，昭33.
- 48) 藤田：医学生物学領域に於ける検圧法とその応用，昭7.
- 49) 山家他：日本血液学会雑誌，19，196，昭31.
- 50) 山崎他：熊本医学会雑誌，30，892，昭31.
- 51) 山本：熊本医学会雑誌，12，1477，昭11.
- 52) 山元：癌の化学療法，162，昭32.
- 53) 吉田：内分泌，2，546，昭30.
- 54) Allegri, Ferrata：Haematologica，33，317，1949.
- 55) Alexander：Nature，169，572，1952.
- 56) Arieff：Fol. Haemat.，45，55，1931.
- 57) Arinkin：Fol. Haemat.，38，233，1929.
- 58) Bakker：Klin. Wschr.，1，252，1927.
- 59) Barron, Harrop：J. exp. Med.，48，207，1928.
- 60) Barron, Harrop：J. Biol. Chem.，84，89，1929.
- 61) Beck, Valentine：Cancer Res.，12，818，1952.
- 62) Bergen et al.：Am. J. Physiol.，171，624，1952.
- 63) Bermann et al.：Endocrinology，59，656，1956.
- 64) Biesle：Nature，166，1112，1950.
- 65) Bird et al.：Cancer，4，1009，1951.
- 66) Bock et al.：Klin. Wschr.，31，816，1953.
- 67) Bock, Felix：Z. exper. Med.，106，235，1940.
- 68) Bourne et al.：J. Physiol. 122，178，1953.
- 69) Burchenal et al.：Blood，8，965，1953.
- 70) Bürger：Z. ges. exp. Med.，31，1，1923.
- 71) Butler et al.：Canadian J. Res.，27，927，1949.
- 72) Cavallero：Proc. Soc. Exper. Biol. Med.，81，619，1952.
- 73) Daland, Glover, Schmitz：Arch. int. Med.，46，46，1930.
- 74) Daland, Isaacs：J. Exp. Med.，46，53，1927.
- 75) Damble：Z. exper. Med.，86，595，1933.
- 76) Dameshek et al.：Bull. New Engl. Med. Center，12，11，1950.
- 77) Denecke：Z. exper. Med.，36，179，1923.
- 78) Deutsch, Wagenfeld：Dtsch. Arch. Kl. Med.，171，73，1931.
- 79) Drabkin：J. Biol. Chem.，182，335，1950.
- 80) Elion et al.：J. Biol. Chem.，192，505，1951.
- 81) Ellion et al.：Cancer，7，801，1954.
- 82) Farber：Proc. Clin. ACTH Conf.，1，328，1949.
- 83) Farber et al.：New Engl. J. Med.，238，787，1948.
- 84) Fleischman, Kubowitz：Biochem. Ztschr.，181，395，1927.
- 85) Fujita：Klin. Wschr.，1，761，1927.
- 86) Galton：Lancet，264，208，1953.
- 87) Gjessing et al.：Cancer Res.，27，599，1946.
- 88) Glover et al.：Arch. int. Med.，45，46，1930.
- 89) Goldacar：Nature，163，667，1949.
- 90) Gordon et al.：Endocrinology，49，497，1951.
- 91) Gordon et al.：Recent Progress in Hormone Research，10，339，1954.
- 92) Grafe：Dtsch. Arch. f. Kl. Med.，102，406，1911.
- 93) Hackmann：Z. f. Krebsforsch.，58，607，

- 1952.
- 94) Haddow et al. . *Lancet*, 264, 207, 1953.
- 95) Hall, Furth *Cancer Res.* 2, 411, 1942.
- 96) Harada . *Nagoya J. Med. Sci.*, 14, 206, 1951.
- 97) Harrop . *Arch. exp. Path. Pharm.*, 66, 71, 1911.
- 98) Hata et al. : *J. Antibiotics Ser. A* 7, 107, 1954.
- 99) Hitchings et al. : *J. Biol. Chem.* 183, 1, 1950.
- 100) Hitchings et al. · *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 52, 1318, 1950.
- 101) Huff . *J. Clin. Invest.*, 29, 104, 1950.
- 102) Ishidate et al. . *Proc. Jap. Acad.* 27, 493, 1951.
- 103) Itagaki · *J. Antibiotics Ser. B*, 10, 18, 1957.
- 104) Kamada et al. : *J. Antibiotics Ser. A*, 8, 189, 1955.
- 105) Karnofsky · *Arch. Int. Med.*, 87, 477, 1951.
- 106) Kass : *Fed. Proc.*, 11, 472, 1952.
- 107) Kempner . *J. Clin. Invest.* 18, 291, 1939.
- 108) Kidder et al. : *Science*, 109, 511, 1949.
- 109) Kit et al. : *Endocrinology*, 52, 1, 1953.
- 110) Lison · *Histochemie et cytochimie animales*, 1953.
- 111) Lissaur : *Klin. Wschr.*, 2, 403, 1865.
- 112) Mac Lean, Weir . *Biochem. J.*, 9, 412, 1915.
- 113) Morawitz, Itami : *Dtsch. Arch. Kl. Med.*, 100, 191, 1910.
- 114) Mustakallio : *Ann. Med. Exper. Biol. Fenniae*, 32, 297, 1954.
- 115) Okubo et al. : *J. Antibiotics Ser. B*, 9, 250, 1956.
- 116) Orr. Stickland *Biochem. J.*, 32, 567, 1938.
- 117) Paterson et al. : *Lancet*, 1, 677, 1946.
- 118) Pearson et al. . *Bull. N.Y. Acad.*, 26, 235, 1950.
- 119) Pflüger *Pflüger's Archiv*, 10, 251, 1875.
- 120) Pirwitz · *Arch. exp. Path. Pharm.*, 207, 594, 1949.
- 121) Remmele : *Acta haemat.*, 13, 103, 1955.
- 122) Ringer, Leonard . *Endocrinology*, 55, 363, 1954.
- 123) Roessingh : *Dtsch. Arch. Kl. Med.*, 138, 367, 1922.
- 124) Rona, Aranheim : *Biochem. Ztschr.*, 48, 35, 1913.
- 125) Rosenthal et al. : *Blood*, 6, 804, 1951.
- 126) Ross *Nature*, 165, 808, 1950.
- 127) Russel et al. : *J. Biol. Chem.*, 137, 713, 1941.
- 128) Schlossmann · *Biochem. Z.*, 219, 463, 1930.
- 129) Schmitz, Glover : *J. Biol. Chem.*, 74, 761, 1927.
- 130) Schretzenmayr, Bröcheler : *Klin. Wschr.*, 15, 998, 1936.
- 131) Shay et al. *Arch. Int. Med.*, 92, 628, 1953.
- 132) Shiba *Med. J. Osaka Univ.*, 7, 941, 1957.
- 133) Shimizu *Nagoya J. Med. Sci.*, 15, 159, 1952.
- 134) Skipper et al. : *Cancer Res.*, 11, 145, 1951.
- 135) Soffer, Wintrobe *J. Clin. Invest.*, 11, 661, 1932.
- 136) Sourkes, Henage : *Endocrinology*, 49, 601, 1951.
- 137) Stucki et al. : *J. Cell. Comp. Physiol.*, 40, 169, 1952.
- 138) Tipton *Proc. Soc. Exper. Biol. Med'*, 45, 596, 1940.
- 139) Tipton : *Am. J. Physiol.*, 132, 74, 1941.
- 140) Tipton . *Endocrinology*, 34, 181, 1944.
- 141) Tipton et al. : *Am. J. Physiol.*, 145, 693, 1945.
- 142) Umbreit · *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 54, 569, 1951.
- 143) Van Dyke . *Blood*, 12, 539, 1957.
- 144) Van Dyke et al. . *Blood*, 7, 1017, 1952.
- 145) Van Dyke et al. . *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 81, 574, 1952.
- 146) Van Dyke et al. : *Acta haemat.*, 11, 204, 1954.
- 147) Victor, Potter . *Brit. J. Exper. Path.*, 19, 227, 1938.
- 148) Warburg : *Z. physik. Chem.*, 59, 112, 1909.
- 149) Warburg . *Science*, 123, 309, 1956.

- 150) Warren : Am. J. Physiol., 110, 61, 1934. 152) Warren : Am. J. Physiol., 131, 176, 1940.
151) Warren : Am. J. Physiol., 128, 455, 1940. 153) Warren : Am. J. Physiol., 139, 719, 1943.
-

Studies on the Oxygen Consumption and Glycolysis of Bone Marrow

Part 3. The Effects of Antileukemic Agents on the Oxygen Consumption of Rabbit Bone Marrow

By

Hiroshi Sanada

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

With Warburg's apparatus the author studied the effects of the addition of various antileukemic agents such as nitromin, myleran, 8-azaguanine, 6-mercaptopurine, prednisolone, ACTH, actinomycin C, and carzinophilin directly to the bone marrow of the femur of normal rabbits, and obtained the following results.

1. Nitromin at the concentration of 10^{-1} g/dl seems to inhibit the respiration of the bone marrow, and the oxygen consumption every 10 minutes decreases along with laps of the time.
2. Myleran has no effect on the respiration of the bone marrow.
3. 8-azaguanine has likewise no effect on the respiration of the bone marrow.
4. 6-mercaptopurine at the concentrations of 5×10^{-1} g/dl and 5×10^{-2} g/dl seems to inhibit the respiration of the bone marrow.
5. Prednisolone at the concentrations of 2×10^{-1} g/dl and 2×10^{-2} g/dl seems to inhibit the respiration of the bone marrow.
6. ACTH at the concentrations of 2×10^{-2} unit/dl, 2×10 unit/dl and 2 unit/dl seems to accelerate the respiration of the bone marrow.
7. Actinomycin C at the concentration of 2×10^{-5} g/dl accelerates the respiration of the bone marrow slightly, but in any other concentration it does not differ from that of the control, suggesting that it does not inhibit the respiration of the bone marrow.
8. Carzinophilin hardly inhibits the respiration of the bone marrow, but at the concentration of 5×10^{-4} unit/dl every ten minutes the oxygen consumption somewhat tends to decrease along with lapse of the time.

From these it is assumed that nitromin, 6-mercaptopurine and prednisolone at a specific concentration act directly on the bone marrow and inhibit its respiration, but ACTH directly accelerates the respiration of the bone marrow and thus enhances the hematopoietic function.
