

同時脾切除を伴える無胃性貧血に関する実験的研究

第 3 編

胃広汎切除及び同時脾切除後における貧血白鼠の、腸内細菌相、骨髓体外組織培養、及び治療効果について

岡山大学医学部津田外科教室 (主任 津田誠次教授)

専攻生 岩 佐 雄 三

[昭和 32 年 8 月 23 日受稿]

内 容 目 次

第 1 章 腸内細菌相について	第 4 節 実験成績
第 1 節 緒 言	第 5 節 総括並びに考按
第 2 節 実験動物及び飼育方法	第 6 節 結 論
第 3 節 実験方法	第 3 章 V-B ₁₂ , 葉酸, 鉄剤の療効果
第 4 節 実験成績	第 1 節 緒 言
第 5 節 総括並びに考按	第 2 節 実験成績
第 6 節 結 論	第 1 項 葉酸の効果
第 2 章 骨髓体外組織培養について	第 2 項 V-B ₁₂ の効果
第 1 節 緒 言	第 3 節 総括並びに考按
第 2 節 実験材料及び実験方法	第 4 節 結 論
第 3 節 観察方法	第 4 章 全編の総括

第 1 章 腸内細菌相について

第 1 節 緒 言

人体消化管内に細菌の常住する事は Loenkoch (1716) が報告したが、乳児の糞便より細菌の分離培養に成功して以来、之等腸内細菌は乳児の消化生理に重要な役割をもっている事が判明した。以来消化管内細菌に関する業績は多い。成人の小腸上部、殊に十二指腸に於いては殆んど無菌的であると云われるが、乳児の消化不良性中毒に於いては、小腸殊にその上部に大腸菌の増殖している事より、大腸菌が下部腸菌より上昇繁殖する事が病因と考えられ、Bessan¹⁾ は大腸菌が小腸へ上昇繁殖し、それによつて生じた低級脂肪酸が小腸の透過性を高め、毒物となる異常分解産物が吸収されるために中毒症が生ずると考えた。

これらの事は小腸では無害であつた菌が小腸へ繁殖する事に依るためである。然し一方に於いて Schottelius (1912)²⁾ は雑を無菌的に取り出し無菌的装置で無菌的飼料をもつて飼育すると、体重増加なく死亡するが、之に腸内より分離した大腸菌を与えると、衰弱が恢復し体重の増加を来たす事より、動物の生存上腸内菌の必要性を論じた。正常動物に於ける腸内細菌の種類、分布状態は一定の傾向があり、この状態に於いては何等障害のないものであるが、一度この平衡が破れると種々の障害を来たすものと考えられる。近時胃癌の根治手術に際して胃全摘出が行われる事が多くなつたが、胃機能の消失は消化生理、物質代謝方面からも障害を起す事は考えられる。胃液の殺菌作用についても多くの報告があるが、胃液酸度と胃内細菌数は平衡し、pH の

低下と共に細菌は数、種類共に少くなる様である。山菅³⁾も之を認めている。胃液のかくの如き作用を考える時胃脱落后における胃液の消失は、腸管内 pH の変化と共に、消化管内細菌叢に変化を及ぼしその結果起る種々の因子が、胃脱落后における障害の一因になりうると考えられる。私は胃広汎切除及び同時脾剔出時に於ける腸内細菌叢の変動、及び腸内水素イオン濃度の変化を観察し、之が生体に及ぼす影響について実験的研究を行つたので報告する。

第2節 実験動物及び飼育方法

1) 実験動物、胃広汎切除及び同時脾剔出白鼠で術後 120 日のものを使用した。

2) 食飼の種類、動物性蛋白質は腸内に於ける蛋白分解性の細菌が、含水炭素は醗酵性細菌が増殖する如く、食飼の種類が腸内細菌叢に与える影響が大きいため、なるべく一定食で且つ含水炭素と蛋白質との比は常に一定に保つ様に注意した。

第3節 実験方法

1) 腸内容の採取：食物摂取より実験迄の経過は楠⁹⁾に依ると差を認めないので、常に食後 4 時間に開腹し全小腸を 3ヶ所に於て結紮区分した。小腸上部、中部、下部に分け、上部は正常白鼠に於ては十二指腸、手術例では吻合部に相当し、下部に廻盲部とした。この 3ヶ所より無菌的に腸内容を採取した。

2) 菌数の算定：平板培養法に依つた。この場合 1 個の細菌から 1 個の集落を生じ、菌数はこの集落を計算した。菌の種類は数的に少ないものは除外した。実験操作については、腸内容の重量を測定し之を滅菌食塩水にて稀釈し、0.1 cc 中に 1 r の腸内容を含む様にした。稀釈したものをよく混和しこの中に öse を入れ、培地に播き öse の走つた線上の集落をこの動物体内の菌として計算した。

3) 培地の組成

1) 遠藤培地 (pH 7.4)

3%普通寒天	1000 cc
乳糖	15 g
フクミン	1.5 cc

ロ) 血液寒天 (pH 7.0)

3%中性寒天	100 cc
脱纖維家兎血液	5 cc

ハ) 酸性肝臓寒天 (pH 4.5)

牛肝汁を用いて作つた寒天	1000 cc
乳糖	10 g
葡萄糖	10 g

ニ) Zeissler 葡萄糖寒天

3%普通寒天	100 cc
葡萄糖	5 g
脱纖維人血	20 cc

4) 集落の鑑別 集落の性状より確実に鑑別出来るものを除き、可及的分離培養を試みた。集落の融合し判然とせぬものは除外した。

5) 腸内水素イオンの測定、東洋濾紙製の水素イオン濃度試験紙を使用した。

第4節 実験成績

人の上部小腸には細菌数少く、小腸中部に到ると多くなり大腸菌が増加し始め、下部になると更に増加し大腸菌が大半を占めるが、十二指腸に於ては殆んど無菌であると云われる。正常白鼠における腸内細菌叢の報告をみるに、小関⁵⁾、中井⁶⁾、阿久津⁷⁾は平板法で十二指腸、空腸では大腸菌を認めないか又は非常に少く、廻腸より増加し始め盲腸に最も多いとのべ、市橋⁸⁾は菌数の個体差は大きいが全例十二指腸に大腸菌及び腸球菌を証明し、村田⁹⁾も同様の成績であるが大腸菌は十二指腸に最も少く、廻盲部に最多で総菌数も盲腸に最も多く、十二指腸に最も少いと報告、中井⁶⁾は白鼠に於ける大腸菌は人類に比して低率である事をのべ、村田⁹⁾も大腸菌、腸球菌は割合少く全腸管において B-acidophilus が過半数を占める事をのべ、Acidophilus の割合については、全腸管について大体 55%、十二指腸は最も多く 65%を占める事を川面¹⁰⁾が報告している。以上総合するに、十二指腸の菌数は少いが大腸菌を認める如くであり、全腸管には Acidophilus が最も多い様である。秋の成績においては表 1 の如く、十二指腸には全例に於て大腸菌を証明した。小腸中部に於ても同様で、その数は全般に増加し、廻盲

表1 正常白鼠の腸内細菌相

番号	部位	大腸菌	グラム陽性球菌	乳酸桿菌	嫌気性菌
No. 1	十二指腸	1	3	14	2
	小腸中部	7	5	29	6
	廻盲部	12	25	97	28
No. 2	十二指腸	3	6	19	5
	小腸中部	15	13	70	10
	廻盲部	46	39	159	33
No. 3	十二指腸	4	5	27	4
	小腸中部	16	10	65	13
	廻盲部	43	69	145	14
No. 4	十二指腸	7	6	23	/
	小腸中部	13	17	52	/
	廻盲部	19	15	40	/
No. 5	十二指腸	5	4	21	/
	小腸中部	11	24	50	/
	廻盲部	20	51	118	/
No. 6	十二指腸	4	1	15	3
	小腸中部	10	29	97	25
	廻盲部	27	36	150	36

表2 術後白鼠の腸内細菌相

番号	部位	大腸菌	グラム陽性球菌	乳酸桿菌	嫌気性菌
No. 27	吻合部	28	6	0	/
	小腸中部	70	23	12	/
	廻盲部	164	61	26	/
No. 30	吻合部	13	3	0	/
	小腸中部	62	22	8	/
	廻盲部	131	35	34	/
No. 31	吻合部	18	/	0	/
	小腸中部	35	/	0	/
	廻盲部	54	/	13	/
No. 32	吻合部	32	15	0	/
	小腸中部	160	16	0	/
	廻盲部	314	34	19	/
No. 33	吻合部	21	10	0	/
	小腸中部	45	21	0	/
	廻盲部	150	43	6	/
No. 34	吻合部	15	/	0	/
	小腸中部	64	/	17	/
	廻盲部	285	/	25	/

部に於ては全部の菌数が増加し最も細菌数の多い所である。嫌気性菌については2例がはつきりしなかつた。全体に Acidophilus が最も多数を占める事は諸家の成績と一致する。胃全摘出後の腸内細菌叢の変動については余り報告がなく、楠⁴⁾は犬に於て乳酸菌の全腸管よりの消失、及び大腸菌の上部腸管への上昇と増殖を認めているが、白鼠に於ける報告はなく、私の成績では表2の如く上部小腸への大腸菌の上昇が著明であり、又下部に於ても大腸菌数は増加している。しかし乳酸菌の変化は最も著明であり、全腸管の過半数を占めていたのが十二指腸では完全に消失し、小腸中部に於ても半数に認めるのみであり、その数に到つては廻盲部におけると同様著しく減少している。グラム陽性球菌に於ては著変なく、嫌気性菌についてははつきりしなかつた。

腸管内容の水素イオン濃度については多くの報告があるが、白鼠については川面¹⁰⁾が十二指腸 4.2~6.0 (5.3), 空腸 5.8~6.4 (5.8), 廻腸 5.8~6.6 (6.0), 村田⁹⁾は平均値, 5.67, 5.9, 6.1, 越田¹¹⁾は 5.6, 5.7, 5.7と何れも

酸性である。私の成績では表3の如く十二指腸 4.4~6.0 (5.2), 小腸中部 5.8~6.2 (5.94) 廻盲部 5.8~6.6 (6.12) であり全例に於て酸性である。手術例に於ては十二指腸 6.4~7.8 (6.96), 小腸中部 6.6~7.8 (7.20) で、この中にはアルカリ性のものもあり、廻盲部においては 6.6~7.8 (7.32) で弱アルカリ性である。すなわち正常白鼠に比して1.20~1.72の上昇を示しアルカリ性へ近くなつてゐる。

胃全摘後に於ける腸内細菌叢変化の原因について考えるに、第1に腸管内 pH の変化である。宮入¹²⁾に依ると、白鼠に於ける各種細菌の發育に対する至適 pH は、大腸菌が 6.0~8.2, 乳酸菌は 5.0~7.6 である。大体大腸菌はアルカリ性より中性にかけて最も好く、乳酸菌は主として酸性側にある。胃全摘出後に於ける腸管内 pH が弱アルカリ性に近づく事は大腸菌に好適であり増殖の原因となり、乳酸菌にとつては条件が悪く減少となる。市橋⁸⁾に依ると胃、十二指腸の細菌数は必ずしも pH と比例せず、pH が低くても食物停滞が長いと菌数は増加する傾向があるという。第2に考えられるのは胃液の殺菌作用である。

表 3 腸内水素イオン濃度

部 位		正 常 白 鼠										平均値
十 二 指 腸		4.8	4.4	5.8	5.8	6.0	5.2	5.4	4.6	4.8	5.2	5.20
小 腸 中 部		5.8	5.8	6.2	6.0	6.2	6.0	5.8	5.8	5.8	6.0	5.94
廻 盲 部		5.8	6.0	6.4	6.0	6.6	6.0	6.2	5.8	6.4	6.0	6.12
部 位		術 後 白 鼠										平均値
十 二 指 腸		6.4	6.6	7.4	7.0	6.8	7.8	6.6	7.0	7.2	6.8	6.96
小 腸 中 部		6.6	6.8	7.8	7.2	7.0	7.8	6.8	7.4	7.6	7.0	7.20
廻 盲 部		6.6	6.8	7.8	7.4	7.2	7.8	7.0	7.6	7.8	7.2	7.32

胃液に殺菌作用の有る事は認められており殊に大腸菌は速かに死滅すると云われる。又十二指腸液、腸液にも殺菌作用がある事を認め、成人小腸には常住する以外の細菌を殺す力があるという¹³⁾。又反対に腸液、脾液、胆汁等任何れも細菌に対する発育阻止力のない事をのべた報告もある¹⁴⁾。浜本教授¹⁵⁾は十二指腸液、胃、十二指腸粘膜の浸出液には大腸菌に対する殺菌力は認めないと報告し、又多種類の細菌が存在する場合、その各々は互に拮抗又は共棲を営んでおるが、白鼠に於いて乳酸菌が多数存在する事は、産生する乳酸が腸内容を酸性にして他の腐敗菌を抑制しているのであるが、乳酸菌の減少は腸管内水素イオン濃度の上昇を来たし、殊に大腸菌の発育に好適となり大腸菌の増殖を来たす事も又考えられる。Hertel¹⁶⁾は胃液分泌、及び胃の機械的機能の消失をあげている。之を綜合するに胃の脱落による胃のあらゆる機能の消失が、腸管内の変化を起しそれに依り腸管内細菌の変化を来たすものと思れる。

第5節 総括並びに考按

健康白鼠腸管内に於ける細菌はほぼ一定の状態に分布している。この事について村田⁹⁾は、種々の因子の総和として生体内では空腸の細菌発育を阻止する何等かの機転が存在するという。正常白鼠に於いて *Acidophilus* が絶対多数を占めるが、胃全摘後にはその分布状態が一変し *Acidophilus* は全腸管より殆んど消失し、大腸菌の上部小腸への上昇繁殖を来たしている。一般に糞類偏食に於いてはその醗酵に依り腸内水素イオン濃度の低下があ

り、酸性菌の発育を促進させ、蛋白質偏食に於いては蛋白腐敗性の大腸菌、腸球菌の増殖をうながすと云われ⁷⁾¹⁷⁾。大腸菌の増殖は腸内蛋白腐敗性を高め、この結果小腸の障害を生ぜしめて透過性を亢進させ、異常分解産物及び毒物の吸収が起る様になり、引いては二次的に肝機能障害を来たす事になる。Ficker¹⁸⁾は家兎、犬に於て飢餓、過勞等に依り腸管粘膜の透過性が亢進した場合、腸内細菌が腸管粘膜を通過して淋巴管、又は血行中に入り肝臓に達するという。村田⁹⁾正常白鼠の肝臓に大腸菌、腸球菌を証明しているが、栄養失調時白鼠に於いては空腸に大腸菌が増加し、肝臓よりの腸球菌、大腸菌の発見率が正常の場合に比して高くなつている。上部小腸への大腸菌の増加は、肝への侵入を容易ならしめる様であり、この事も肝障害を来たす一因と考えられる。Rongentzoff¹⁹⁾は家兎の飢餓時に大腸菌の増加を認め、増加せる大腸菌は腸内に於いてインドールを産生し、この結果尿中にインドールを証明した。インドール等の蛋白異常分解産物の毒性は肝機能障害を来たすものであり、大腸菌の増加に依るインドールの増量は肝機能障害を益々高度にするものと思われる。以上胃広汎切除及び同時脾剝出白鼠に於いては、乳酸菌の消失による大腸菌の上部腸管への上昇及び増殖があるが、これらの変化は小腸粘膜の透過性を高め、毒物の吸収を容易ならしめ、又肝への大腸菌の侵入を増加せしめ、且つインドールの毒性の増加を来たし、かくして二次的に肝障害を来たすものである。この事は胃広汎切除及び同時脾剝

出後に生ずる障害の一因であると考えられる。

第6節 結論

胃広汎切除及び同時脾剔除白鼠6例、対照として正常白鼠6例について、腸内細菌相の変化、並びに腸内水素イオン濃度の変化を比較検討した。

- 1) 正常白鼠に於ては、全例十二指腸に大腸菌を認めたが、一般に上部小腸は大腸菌、グラム陽性球菌は少く、全体に於いて乳酸桿菌が多数をしめている。
- 2) 術後白鼠においては全く反対となり、乳酸桿菌は上部小腸より消失、全体の数も少くなり、上部小腸へ大腸菌の上昇繁殖が強く、腐敗性傾向がある。
- 3) 腸内水素イオン濃度は、術後アルカリ側へと偏位し、大腸菌の繁殖に好都合な環境となつている。
- 4) これらの細菌叢の変化は、二次的に肝障害を惹起するものと考えられる。

第2章 骨髓体外組織培養について

第1章 緒言

体外組織培養の研究は、1907年 Harrison²⁰⁾ が蛙胎児の神経管を同種淋巴液中に培養したことに依つて創められたが、その後長足の進歩をとげた。そして現在に於いては温血、冷血動物のほとんどすべての組織が培養可能であり、造血臓器に関しても脾臓、淋巴腺の研究と共に骨髓に関しても多数の業績が見られている。当初の目的は細胞の生態観察を行うにあつたが、応用範囲も次第に広くなり、細胞の増殖、運動、食喰、変性等を始め、組織の代謝、細菌毒素の影響、腫瘍細胞の培養等に及んでいる。本邦においても木村教授²¹⁾²²⁾ の細菌免疫学的方面の研究があるが、大藤²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾ は骨髓の生理及び病態生理の研究に対して本法を応用して、骨髓白血球の運動性、骨髓組織の増生等を始め種々の業績をあげている。私は胃広汎切除及び同時脾剔除貧血白鼠の骨髓体外培養を行い、骨髓組織増生の経過及び骨髓遊走細胞(白血球系)速度を観察した。

第2節 実験材料及び実験方法

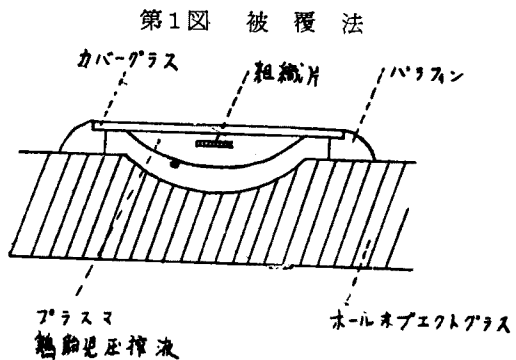
培養組織：表4の如く実験的貧血白鼠及び対照として健康白鼠を使用し、之等の大腿骨髓を無菌的に取出して用いた。

表4 実験時末梢血液像

	対照	対照	対照	No.	No.	No.	No.	No.
	1	2	3	1	2	3	4	5
術後日数				150	150	150	150	120
体重(g)	150	160	150	205	215	180	175	195
赤血球数(万)	794	815	797	392	363	313	445	472
血色素量(%)	81	84	82	17	15	13	16	21

培養基材料：固形培地を用いた。培地の支持体として現在最も使用されているのは凝固血漿であるが、本法に於ても健康白鼠の心臓より採血した「ヘパリン」加血漿を用い、発育促進物質には孵化9日目の鶏胎圧搾液を使用した。之は鶏胎数個を Fischer の圧搾器にて圧出し、得たる粥状物を3,000回転15分間遠心沈澱してその上清を使用した。

培養法：種々あるが第1図の如く被覆法を用いた。



即ち、カバーガラスにヘパリン加血漿1滴を直径1.5cm大の円形に拡げ、1mm²の骨髓をこの中央に位置せしめ、更に鶏胎圧搾液1滴を加え、凹窩載物硝子の凹窩の周囲に滅菌ワゼリン、パラフィン混合物を盛り、培養を終つた被覆硝子の上に逆に置き、円形培地が凹窩中央に位する様にして、血漿の凝固後両ガラス片の間をパラフィンで封入する。次いで37°Cの孵卵器の中に入れる。なお顕微鏡観察は同温の保温箱の中で行つた。

第3節 観察方法

1) 細胞増生の観察

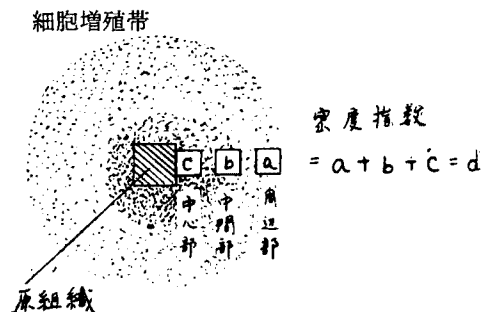
培養後一定時間を経過すると細胞分裂が盛んになり、原組織の周囲に新生増生帯が現われて増大する。

a) 増生面積の計算：前述の如く保温箱の中に顕微鏡を入れ、Abbe氏描画器を用いて新生組織を描画し、その面積をプランメータで測定して実面積に換算した。全体の面積(B)から培養時の原面積(A)を減じたものが組織の絶対成長価であり、この数を最初の原面積の数で割つたものが比較成長価である。

$$B-A = \text{絶対成長価} \quad \frac{B-A}{A} = \text{比較成長価}$$

b) 細胞密度：特定の培地、組織条件の場合、細胞密度の増加が主体となる事があるので、密度測定も必要である。接眼レンズ5倍、対物レンズ100倍で増殖帯の周辺部、中間部、中心部の3部について夫々視野の細胞数を計算しその和を密度指数とした(第2図)。

第2図 細胞密度の測定



2) 遊走速度測定

同様にAbbe氏描画器にて細胞の中心点の軌跡を画き、之をキユルピメータで計算しその増率から換算して実数値を求めた。

第4節 実験成績

成績1

a) 増生面積の時間的推移

培養後の組織増生の経過は、12時間迄、48時間迄、それ以後の3期に分け之を夫々初期、中期、末期と称している。表5の如く面積の増生は対照、貧血例共に72時間に及んでいる。然し72時間における比較成長価は対照1、2

表5 増生面積(成績1)

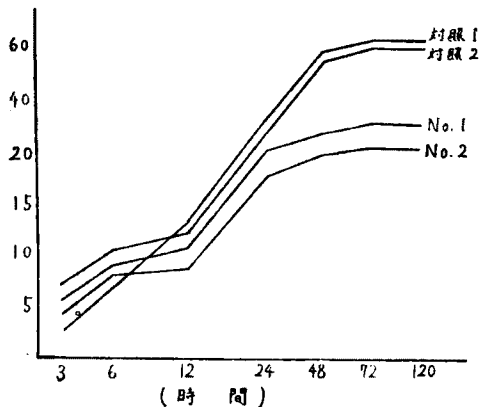
	白鼠 番号	投影 面積 (cm^2)	実面積 (mm^2)	絶 対 成長 価	比 較 成長 価	細胞 密度	脂肪 細胞
直 後	対照1	11.7	0.83				
	対照2	14.3	1.02				
	No. 1	12.6	0.90				
	No. 2	14.2	1.01				
3 時間	対照1	42.0	3.00	2.17	2.6	82	12
	対照2	103.0	8.07	7.05	6.9	86	13
	No. 1	74.9	5.35	4.45	4.9	74	5
	No. 2	91.3	6.52	5.51	5.4	58	2
6 時間	対照1	88.4	6.31	5.48	6.6	101	21
	対照2	159.9	11.42	10.40	10.1	67	14
	No. 1	103.7	8.12	7.22	8.0	56	3
	No. 2	129.4	9.24	8.23	8.1	54	1
12時間	対照1	158.2	11.30	10.47	12.6	89	18
	対照2	214.2	15.31	14.29	12.0	78	15
	No. 1	131.0	9.35	8.45	9.3	51	2
	No. 2	164.5	11.75	10.74	10.6	50	0
24時間	対照1	392.0	28.00	27.17	32.7	74	24
	対照2	456.2	32.58	31.56	30.9	65	15
	No. 1	276.3	19.73	18.83	20.9	48	3
	No. 2	262.8	18.77	17.76	17.5	46	0
48時間	対照1	704.0	49.45	48.62	58.5	48	14
	対照2	823.0	58.78	57.76	56.5	68	14
	No. 1	348.1	24.86	23.96	26.6	37	6
	No. 2	290.3	20.73	19.72	19.5	37	0
72時間	対照1	755.0	53.08	52.25	62.9	30	22
	対照2	899.2	63.51	62.49	61.2	55	23
	No. 1	379.8	27.13	26.23	30.1	37	0
	No. 2	309.7	22.12	21.11	20.9	37	0
120時間	対照1	755.0	53.08	52.25	62.9	33	16
	対照2	899.2	63.51	62.49	61.2	42	15
	No. 1	379.8	27.13	26.23	30.1	23	0
	No. 2	309.7	22.12	21.11	20.9	28	0

の62.9, 61.2に比してNo. 1, No. 2は夫々30.1, 20.9であり低下している。時間的推移は第3図の如く24時間迄は余り差がないが、之を境として48時間迄は対照の著しい増加に対してNo. 1, No. 2の貧血例は共に面積の増生が低下し、従つて比較成長価も低い。

b) 細胞密度指数

対照1のみが12時間迄増加しており、就中6時間が最も密度指数は大であるが、他の3

第3図 比較成長価(成績1)



例は3時間が最も多い。即ち3時間の82, 86, 74, 58に比して12時間は89, 78, 51, 50であり対照1を除き時間の経過と共に減少している。

c) 細胞活動の推移

対照1に於いては24時間で繊維芽細胞の出現があり、且つ中毒顆粒を認めた。対照2においても24時間で繊維芽細胞をみており、No.1では同様に24時間で出現しているが、同時に中毒顆粒を認めた。No.2においては48時間において出現し、脂肪細胞は殆んど認めなかつた。

d) 好中球遊走速度の時間的経過

第6表及び第4図の如く、最大遊走速度は対照1, 2, No.2に於ては3時間後であり夫々11.7 μ /m, 11.1 μ /m, 7.8 μ /m, No.1は6時間後であり6.1 μ /mであり、貧血例は対照に比しかなり劣っている。細胞遊走停止時間は各例共に120時間である。更に培養全経過に於ける好中球の遊走速度は対照に比してかなり低下がみられ、実験例の好中球運動

第4図 遊走速度(成績1)

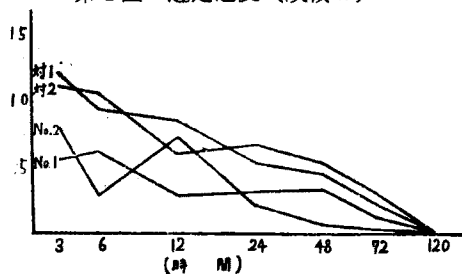


表6 遊走速度(成績1)

	白鼠番号	遊走速度(μ /m)
3 時間	対照 1	11.7
	対照 2	11.1
	No. 1	5.6
	No. 2	7.8
6 時間	対照 1	9.5
	対照 2	10.5
	No. 1	6.1
	No. 2	2.8
12 時間	対照 1	8.4
	対照 2	6.1
	No. 1	2.9
	No. 2	7.2
24 時間	対照 1	5.4
	対照 2	6.7
	No. 1	2.8
	No. 2	2.2
48 時間	対照 1	4.5
	対照 2	4.5
	No. 1	3.3
	No. 2	0.7
72 時間	対照 1	2.6
	対照 2	2.8
	No. 1	1.1
	No. 2	0.3
120 時間	対照 1	0
	対照 2	0
	No. 1	0
	No. 2	0

機能が劣っている事を示している。

成績2

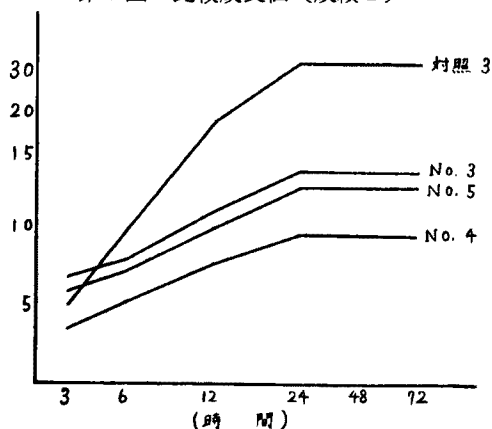
a) 増生面積の時間的推移

面積の増生は対照、貧血例共に24時間に及んでいる。然し貧血例は対照に比してやはり比較成長価は低下している。各例とも24時間より48時間にする間は面積の増生が停止しているが、No.3は48時間目融解し、No.5は48時間目に縮小、No.4は72時間目に縮小している。対照においては72時間においても縮小は認めない。以上第7表の如くであるが、比較成長価においても第5図の如く3時間においては殆んど差を認めないが、24時間に到

表7 増生面積 (成績2)

	白鼠 番号	投影 面積 (cm ²)	実面積 (mm ²)	絶 対 成長値	比 較 成長 値	細胞 密度	脂肪 細胞
直 後	対照 3	14.5	1.03				
	No. 3	16.7	1.12				
	No. 4	17.6	1.25				
	No. 5	17.7	1.26				
3 時間	対照 3	91.4	6.53	5.50	5.3	98	5
	No. 3	105.2	7.51	6.39	5.6	40	4
	No. 4	79.6	5.68	4.43	3.6	61	3
	No. 5	123.8	8.84	7.58	6.0	64	5
6 時間	対照 3	162.7	11.62	10.59	10.2	83	17
	No. 3	137.0	9.71	8.59	7.7	56	5
	No. 4	114.5	8.17	6.92	5.6	58	4
	No. 5	155.0	11.07	9.81	7.7	62	7
12 時間	対照 3	289.7	20.68	19.65	19.0	63	18
	No. 3	196.1	14.07	12.95	11.5	51	3
	No. 4	159.7	11.40	10.15	8.0	67	6
	No. 5	201.9	14.42	13.16	10.4	64	9
24 時間	対照 3	453.6	32.40	31.37	30.4	58	12
	No. 3	236.6	16.90	15.78	14.0	46	4
	No. 4	192.1	13.72	12.47	9.9	40	5
	No. 5	252.5	18.03	16.77	13.2	55	6
48 時間	対照 3	453.6	32.40	31.37	30.4	51	9
	No. 3	融 解	16.90	15.78	14.0		
	No. 4	192.1	13.72	12.47	9.9	35	
	No. 5	縮 小	18.03	16.77	13.2	51	
72 時間	対照 3	453.6	32.40	31.37	30.4	54	3
	No. 3		16.90	15.78	14.0		
	No. 4	縮 小	13.72	12.47	9.9	37	
	No. 5		18.03	16.77	13.2	34	

第5図 比較成長値 (成績2)



つては 30.4, 14.0, 9.9, 13.2, と明らかに低い。

b) 細胞密度指数

対照例は3時間に最も多く以後減少している。然し貧血例においてはこのような時間的経過はみられず, 12時間迄は増減がある。24時間よりは各例とも減少している。

c) 細胞活動の推移

No. 4, No. 5 においては12時間で中毒顆粒を認めたが, 対照 3, No. 3 では 24 時間で認めた。

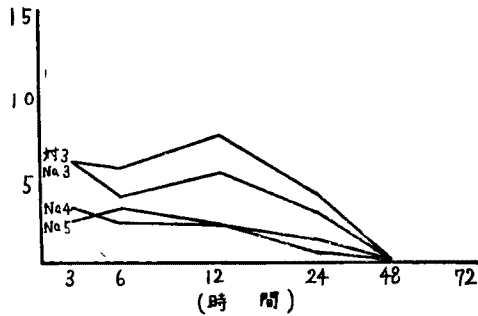
d) 好中球遊走速度の時間的経過

第8表, 第6図の如く遊走停止時間は各例とも24時間であり, 最高遊走速度は No. 3, No. 4 は3時間で夫々 6.1 μ /m, 3.3 μ /m, No. 5 は6時間で 3.3 μ /m, 対照 3 は12時間 7.7 μ /m であり No. 3 を除きいずれも低下を

表8 遊走速度 (成績2)

	白鼠番号	遊走速度(μ /m)
3 時間	対 照 3	6.1
	No. 3	6.1
	No. 4	3.3
	No. 5	2.8
6 時間	対 照 3	5.7
	No. 3	3.9
	No. 4	2.8
	No. 5	3.3
12 時間	対 照 3	7.7
	No. 3	5.5
	No. 4	2.2
	No. 5	2.2
24 時間	対 照 3	3.9
	No. 3	3.5
	No. 4	0.6
	No. 5	1.0
48 時間	対 照 3	0
	No. 3	0
	No. 4	0
	No. 5	0
72 時間	対 照 3	0
	No. 3	0
	No. 4	0
	No. 5	0

第6図 遊走速度 (成績2)



認めている。又培養全経過における好中球の遊走速度はやはり対照に比して低下しており、運動機能も劣っている事が分る。

第5節 総括並びに考按

培養後の組織増生の経過は Grossmann²⁸⁾、原²⁹⁾、河島³⁰⁾等に依り人、家兎、海猿等で実験されているが、大体同様の成績である。大藤の正常人及び家兎に於ける成績では、初期は細胞分裂の最も盛んな時期であり、中期においては面積の増大は停止し周辺部の細胞運動はやや不活潑である。中期の終りから末期にかけて繊維芽細胞が次第に増加し、之に反して白血球は遊走速度次第に低下し、変性顆粒、空胞、胞体膨化等が現われ核が消失して遂には運動停止するという。私の成績2においては対照及び貧血例共に初期に増大し、中期に停止、末期には増大が認められない。然し成績1では対照及び貧血例共に初期より中期にかけて最も旺盛であり、末期においては僅かに増大している。何れの成績も比較成長価は貧血例が対照に比して低下しているが、面積の増生及び停止の時間的経過は対照と全く同じ傾向であり、対照に比して早期に増生が停止した例はない。繊維芽細胞の出現時期については大藤によると人、家兎では48時間、Bermann³¹⁾は海猿で48時間、河島は鶏で24時間において夫々その出現を認めている。成績1においては対照1、対照2、及びNo.1が24時間で認め、No.2は48時間で認めた。骨髓機能著明に低下せるものでは繊維芽細胞の出現時間遅く、遂には出現を認めない様になるが、私の例では出現時間が対照に比して遅

い例はあるが、出現を見ない例はなかつた。細胞密度は各例共中心部に最も多く、次いで中間部、周辺部の順であり時間の経過と共に粗になつている。次に変性顆粒出現時期は大藤の正常人、家兎の成績においては72~96時間である。

私の成績1では対照1及び2は48時間、No.1、No.2は24時間で認め、成績2では対照3、No.3は24時間、No.4、No.5は12時間で認めている。一般に白鼠は早期に出現する傾向がある様であり、貧血例は対照に比して早期にあらわれているがその程度は高度ではなかつた。好中球遊走速度では成績1及び2共に対照に比して低下しているが、遊走速度停止時間は対照及び貧血例共に同時間であつた。以上綜合するに増生面積に於いては比較成長価が対照に比して低下しているが、対照に比して早期に増生の停止を認めず、全く同時間増大を認めておる。遊走速度についても同様であり、その程度は対照に比して劣つているが遊走時間は全く同じで、早期の停止を認めない。再生不良性貧血の如く高度な骨髓機能の低下を認めるものでは、比較成長価極度に悪く、細胞増殖帯も粗で早期に増生停止を認め、細胞遊走速度も劣りその停止時間も早期に来るものである。私の成績ではこの様なことはなく、実験時においては少くとも再生不良性貧血の様な所見はなかつた。又本態性低色素性貧血の如き鉄欠乏性貧血にては細胞増殖帯に異常なく、細胞機能に若干の低下を認める様である。一般に骨髓機能は増生面積、細胞密度指数、細胞運動停止時間をもつて判定する事が出来ると考えられる。私の成績では第2編で述べた如く鉄欠乏に依る貧血を惹起し、之が次第に高度となり且つ長く続いた結果骨髓機能が次第に低下して来たものと思われ、その程度は対照と比較して高度ではなく中等度のものと思はせられる。

第6節 結論

胃広汎切除及び同時脾剔除白鼠の術後貧血を惹起せる例の骨髓体外組織培養を、正常白鼠を対照として施行し次の如き結果を得た。

- 1) 比較成長価, 好中球遊走速度は対照に比して劣っている。
- 2) 然しながら面積の増生及び細胞の遊走が早期に停止する事はなかつた。
- 3) すなわち実験時再生下良性貧血の如く高度な骨髓機能の低下はなく, その程度は中等度のものと思考される。
- 4) 之は鉄欠乏による貧血が高度であり, 且つ永く継続せる結果と考えられる。

第3章 V-B₁₂, 葉酸, 鉄剤の治療効果

第1節 緒 言

葉酸, V-B₁₂ の発見以来その臨床的応用は, West³²⁾, Ungley³³⁾ 等により1948年以来多くの報告があり, 本邦においても井上³⁴⁾等に依り1950年来系統的に発表されて来た。然し最も効果が現われるのは悪性貧血に対してであつた。又之等の物質は肝機能障害に対しても有効である事が認められ, 肝機能と血液所見の改善は平行的である。即ち葉酸, V-B₁₂ は高色素性大球性貧血に用いて効果があり, 骨髓造血器障害を改善して赤血球の生成を刺戟

し, 造血を促進さすものである。低色素性貧血は一般に鉄欠乏性貧血であり, この治療に鉄が使用され且つよく改善されるのは当然の事である。有吉³⁵⁾は無胃性患者における低乃至正色性貧血に対して鉄剤を使用して容易に恢復せしめたが, 無胃性悪性貧血に対しては鉄剤が好影響を与えはするが, 本質的奏功を示すものではなく葉酸, V-B₁₂ が著効を示したと報告した。治療に際し葉酸, V-B₁₂, 鉄剤を経口的に与えると胃液の消失に依る内因子の欠如等に依り, 腸管内吸収が著しく悪いのですべて注射を行つている。私は広汎切除及び同時脾切除貧血白鼠に対して之等の抗貧血物質を注射に依り治療を行つた。

第2節 実験成績

第1項 葉酸の効果

葉酸注射には武田製薬のフォリアミンを使用した。例数は3匹であり毎日1mgの皮下注射に依り総量20mgを使用した。

成績は表9の如く, 一般状態, 末梢血液像共に全く改善されず, 貧血は益々高度となり無効であつた。

表 9 術後貧血鼠に対する葉酸の効果

No.	注射前	体重 (g)	Hb量 (%)	赤球血数 (万)	色指数	平均直均径 (μ)	網状赤血球数 (%)						白球血数 (百)	白血球百分率 (%)						
							I型	II型	III型	IV型	F型	計		Bas.	St.	Seg.	J.	Lym.	Mo.	Eo.
1	注射前	145	20	375	0.42	5.92	10	22	59	26	89	206	196	0	5	24	3	61	5	5
	注射5回	150	20	369	0.42	5.79	10	25	45	33	97	210	184	0	4	20	2	65	6	5
	10回	150	17	342	0.39	5.74	13	36	51	38	119	258	186	0	4	21	0	67	4	4
	20回	150	15	326	0.37	5.72	16	38	64	45	128	291	172	0	2	19	0	70	4	5
2	注射前	160	23	418	0.44	5.90	6	20	47	25	87	185	218	0	4	22	3	64	4	3
	注射5回	165	22	402	0.47	5.84	9	26	46	23	93	197	209	0	3	19	1	69	4	4
	10回	165	20	391	0.40	5.82	13	32	51	36	116	248	192	0	3	22	0	67	3	5
	20回	165	18	375	0.38	5.75	12	37	55	34	124	262	201	0	2	21	0	71	2	4
3	注射前	130	21	413	0.40	5.98	6	27	43	28	94	198	238	0	4	25	2	62	4	3
	注射5回	130	18	395	0.36	5.96	9	31	57	30	105	232	226	0	4	20	1	67	3	5
	10回	135	16	382	0.36	5.81	7	29	66	35	103	240	204	0	3	26	0	65	2	4
	20回	135	16	391	0.32	5.80	13	34	75	41	118	281	196	0	4	21	0	69	2	4

葉酸はフォリアミン 1mg を毎日皮下注射。

第2項 V-B₁₂ の効果

V-B₁₂ 注射には武田製薬のフレスミンを使用した。例数は同様3匹であり毎日2γの皮

下の注射を行い, 総量40γを使用した。

成績は表10の如く, 葉酸と同様全く無効であつた。

表 10 術後貧血鼠に対す VB₁₂ の効果

No.	注射前 注射 5 回 10 回 20 回	体重 (g)	Hb 量 (%)	赤球 血数 (万)	色指 素数	平直 均径 (μ)	網状赤血球数 (%)					白球 血数 (百)	白血球百分率 (%)							
							I 型	II 型	III 型	IV 型	F 型		計	Bas.	Eo.	St.	Seg.	J.	Lym.	Mo.
No. 1	注射前	150	24	416	0.46	5.97	8	23	41	35	82	189	212	0	4	3	21	2	68	4
	注射 5 回	155	21	403	0.41	5.91	7	29	47	38	95	216	201	0	4	5	23	1	65	3
	10 回	155	18	386	0.37	5.78	10	25	46	42	107	230	198	0	3	3	20	0	71	3
	20 回	155	17	387	0.39	5.70	12	31	56	48	116	263	192	0	5	3	15	0	73	4
No. 2	注射前	170	25	431	0.46	5.91	5	21	40	36	80	182	232	0	4	3	25	3	65	3
	注射 5 回	170	23	407	0.45	5.90	8	29	46	35	91	209	216	0	5	4	20	1	68	3
	10 回	175	19	364	0.41	5.85	7	30	57	41	103	238	198	0	3	4	24	0	67	2
	20 回	175	19	353	0.43	5.79	10	32	54	43	119	248	190	0	5	4	18	0	70	3
No. 3	注射前	180	22	436	0.40	5.76	8	21	45	29	75	178	258	0	3	4	21	2	66	6
	注射 5 回	180	22	441	0.39	5.72	6	35	42	25	87	195	244	0	4	4	21	2	65	5
	10 回	180	20	403	0.39	5.65	9	39	54	24	105	231	216	0	4	3	20	0	69	4
	20 回	180	19	386	0.39	5.56	7	38	62	33	107	249	204	0	5	2	16	0	72	5

VB₁₂ はフレスミン 2 ヲを毎日皮下注射.

第 3 項 鉄剤の効果

鉄剤の注射には大日本臓器研究所のグルフェリコン(5 cc 中グルコン酸の第二鉄塩 50 mg, 鉄約 10 mg を含有)を使用した. 3 例に毎

日 1 mg を皮下注射し, 総量は No. 1 は 25 mg, No. 2, No. 3 は 30 mg 使用した. 成績は表 11, 12 の如く一般状態に於ては体重の増加, 運動の活潑化, 球結膜の赤色化, 体毛の光沢

表 11 術後貧血鼠に対する鉄剤の効果 (1)

No.	注射前 注射 5 回 10 回 15 回 20 回 25 回 中止後 5 日 10 日 20 日	体重 (g)	Hb 量 (%)	赤球 血数 (万)	色指 素数	網状赤血球数 (%)					白球 血数 (百)	白血球百分率 (%)							
						I 型	II 型	III 型	IV 型	F 型		計	Bas.	Eo.	St.	Seg.	J.	Lym.	Mo.
No. 1	注射前	125	16	344	0.37	10	23	73	47	89	242	216	0	4	3	21	0	69	3
	注射 5 回	140	57	408	1.13	8	19	53	21	12	113	142	0	4	4	18	1	70	3
	10 回	145	66	493	1.07	3	11	42	15	17	88	210	0	3	3	21	1	67	5
	15 回	155	71	607	0.93	6	9	19	8	0	42	154	0	2	5	23	3	65	4
	20 回	160	76	685	0.88	4	5	10	18	0	37	116	0	3	5	24	2	60	6
	25 回	165	85	729	0.93	3	6	11	7	0	27	108	0	3	6	21	4	60	6
	中止後 5 日	165	81	721	0.89	4	8	9	8	0	29	114	0	4	5	21	3	62	6
	10 日	165	73	651	0.89	6	13	21	15	0	55	158	0	4	4	22	3	64	3
	20 日	160	52	487	0.85	7	18	31	21	0	77	308	0	3	4	21	2	67	3
No. 2	注射前	103	21	472	0.35	5	24	61	43	116	249	186	0	5	4	23	0	64	4
	注射 5 回	110	58	536	0.86	6	20	41	18	42	127	164	0	4	5	21	1	65	4
	10 回	120	73	624	0.93	4	8	27	14	0	63	158	0	4	5	24	1	60	6
	15 回	125	78	687	0.92	3	5	24	12	0	43	132	0	3	5	23	2	62	5
	20 回	135	86	735	0.93	5	5	19	8	0	37	146	0	4	4	22	2	61	7
	25 回	140	90	761	0.94	4	3	14	6	0	30	122	0	3	5	24	3	59	6
	30 回	145	89	753	0.94	2	4	20	9	0	35	120	0	2	3	23	3	61	7
	中止後 10 日	145	87	742	0.93	3	4	22	7	0	36	128	0	3	6	20	2	64	5
	20 日	145	84	729	0.92	5	6	20	8	0	39	148	0	3	4	25	1	63	4
	30 日	140	75	658	0.91	6	9	25	11	0	51	154	0	4	3	22	1	67	3
40 日	130	54	516	0.83	8	12	31	18	0	69	168	0	4	4	20	1	68	3	

No. 3	注 射 前	170	14	373	0.30	16	27	66	37	125	271	320	0	5	3	18	1	69	4
	注 射 5 回	170	48	433	0.88	12	19	43	25	77	178	206	0	2	4	21	1	67	5
	10回	175	75	653	0.91	4	18	35	20	0	77	196	0	2	5	23	1	64	5
	15回	180	84	719	0.93	5	9	20	16	0	50	180	0	4	5	19	2	64	6
	20回	180	90	853	0.84	4	7	18	10	0	45	144	0	2	5	22	3	62	6
	25回	180	80	805	0.79	3	7	20	13	0	43	204	0	2	6	25	2	60	5
	30回	185	82	701	0.93	4	8	25	15	0	52	224	0	2	5	24	2	63	4
	中止後10日	175	65	668	0.88	6	10	29	21	0	66	220	0	1	4	21	1	69	4

グルフェリコン 0.5 cc (鉄 1 mg 含有) 毎日皮下注射注射量 No. 1 25 mg, No. 2 30 mg, No. 3 30 mg

表 12 術後貧血鼠に対する鉄剤の効果 (2) 赤血球直径

		大きさ (μ)											最大	最小	偏差	平均値	
		4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0					
No. 1	注 射 前	3	3	11	16	28	23	13	3					7.5	4.0	3.5	5.89
	注 射 5 回				2	8	16	30	36	6	2			8.5	5.5	3.0	7.18
	10 回			2	4	5	14	20	34	10	9	2		9.0	5.0	4.0	7.23
	15 回				1	3	11	21	36	14	10	4		9.0	5.5	3.5	7.47
	20 回				1	4	9	14	46	12	11	3		9.0	5.5	3.5	8.39
	25 回					2	20	25	38	13	2			8.5	6.0	2.5	7.34
	中止後 5 日					4	17	26	35	14	4			8.5	6.0	2.5	7.16
	10 日				2	4	23	32	26	9	4			8.5	5.5	3.0	7.09
20 日		2	5	9	22	34	18	7	3				8.0	4.5	3.5	6.41	
No. 2	注 射 前	2	4	14	27	29	16	7	1					7.5	4.0	3.5	5.79
	注 射 5 回			2	7	13	19	23	30	4	2			8.5	5.0	3.5	6.85
	10 回				1	3	8	16	41	16	12	3		9.0	5.5	3.5	7.52
	15 回				1	3	6	27	32	18	11	2		9.0	5.5	3.5	7.48
	20 回				2	7	23	29	34	5				8.0	5.5	2.5	6.90
	25 回				3	9	26	28	31	3				8.0	5.5	2.5	6.10
	30 回				2	6	31	34	25	2				8.0	5.5	2.5	7.08
	中止後 10 日				1	8	29	37	21	4				8.0	5.5	2.5	6.90
	20 日				4	9	34	35	16	2				8.0	5.5	2.5	6.78
30 日				8	17	41	21	12	1				8.0	5.5	2.5	6.57	
40 日			2	12	16	35	20	5					7.5	5.0	2.5	6.37	
No. 3	注 射 前	2	6	20	24	25	16	7						7.0	4.0	3.0	5.70
	注 射 5 回			2	9	13	17	17	28	6	8			8.5	5.0	3.5	6.43
	10 回				1	3	9	14	44	15	10	4		9.0	5.5	3.5	7.51
	15 回		1	1	3	8	22	27	37	1				8.0	4.5	3.5	6.91
	20 回				1	9	25	28	33	4				8.0	5.5	2.5	7.27
	25 回				1	8	30	35	24	2				8.0	5.5	2.5	6.34
	30 回				4	12	37	28	16	3				8.0	5.5	2.5	6.74
	中止後 10 日			4	16	25	33	18	4					7.5	5.0	2.5	6.28

増加, 食慾の増進を認め改善された。末梢血液像も全く好転しすべてに好影響を及ぼし著効を示した。

1) Hb 値: 著明な上昇を示した。上昇率と注射量とは必ずしも平行せず, Hb 値 80% に達するのに No. 1 は 25 mg, No. 2 は 20 mg,

No. 3 は 15 mg を要しいる。注射中止後に於いては直ちに低下を始める。但し No. 2 に於ては 20 mg に於いてすでに 86% であつたが、更に 10 mg 続けて注射をすると、中止後直ちに Hb 値は低下せず、中止後 30 日に於て始めて 70% 台となつた。此の事は治療にあつて

Hb が正常となつても直ちに中止せずに、なお血清鉄の正常となる迄続ける必要がある事を示している。

2) 赤血球数：Hb 値と同様恢復した。然し Hb 値程急激でなく、又大体 700 万台であつた。正常白鼠 774 万 (平均値) と比較するにはほぼその値に達しているが、Hb 値の量の上昇率と比較してやゝ増加率は少い様である。

3) 色素指数：Hb 値の増加に比して赤血球数の増加の少い場合では上昇したが (No. 1)、大体低色素性であつた。

4) 網状赤血球数：Hb 値、赤血球数の増加に先だつて著明に減少した。各型に於ては III 型がやゝ著明に減少しているが、F 型が最も著明であり、注射前 100% 前後のものが 10 mg 前後の注射に於てすでに消失した。中止後 Hb 値の低下と共に網状赤血球は再び増加の傾向あり、即ち網状赤血球は最も鉄によく反応して消失した。

5) 赤血球直径 直径も増大した。注射前平均 5.89 μ を示したが、注射後に於いては最大 9.0 μ が出現し、平均直径も増大した。Price-Jones 氏曲線は右方に移動し、頂点は注射前の 6.0 μ より移行し、初期には 7.5 μ 、次いで 7.0 μ へと移動した。この移動は図 7 で示している。

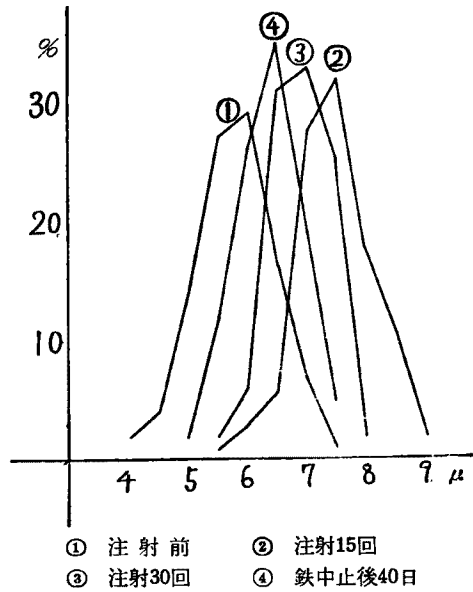
6) 白血球系殆んど著変を認めなかつた。

以上の末梢血液像の変化を图示すると図 8 の如くである。但し No. 2 の変化である。

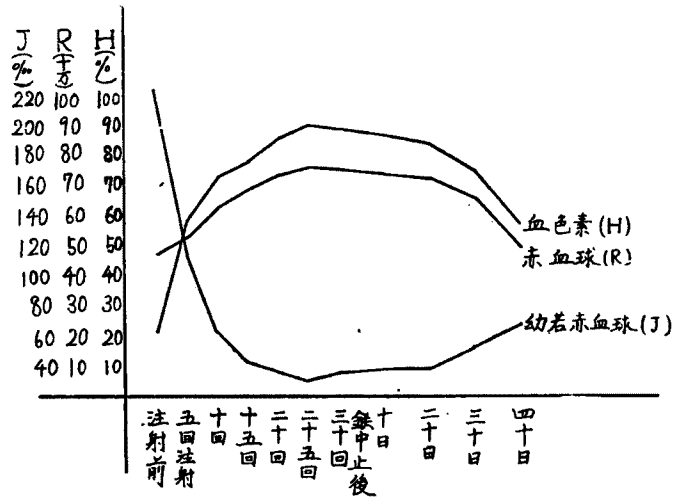
第 3 節 総括並びに考按

貧血を治療面より分けると低色素性及び高色素性貧血に分類する事が出来る。前者には鉄剤、後者には葉酸及び V-B₁₂ の効果を認める。V-B₁₂ は核酸乃至核蛋白の代謝過程に於ける作用物質であり、血球の成熟を正常ならしめるのに必要である。葉酸は人体に於いては赤芽球及び顆粒系細胞の成熟障害を除去

第 7 図 鉄投与及び中止後の Price-Jones 氏曲線 (No. 2 による)



第 8 図 鉄投与及び中止後における末梢血液象 (No. 2 による)



する作用がある。即ち骨髓の血球成熟に必要であり、又再生機能にも関与している。肝機能とも密接な関係が有り、葉酸及び V-B₁₂ は共に人体障害肝の機能を補強する。要するに両物質は特に赤芽球系に作用し貧血しかも巨ないし大球性貧血に著効ありて、之が欠乏は末梢血球の減少、骨髓造血障害等を生じ、之を投与すると骨髓の赤血球生成を刺戟して成熟を促進するのである。鉄剤は鉄欠乏性貧血

即ち低色素性貧血に用いられ、且つ好く反応して恢復するものであり、その効果は一般に認められておる。私の実験的白鼠は明らかに低色素性小球性貧血であり、骨髓に於ける赤芽球系の成熟障害も明らかに鉄欠乏性である。この治療に際しては葉酸及び V-B₁₂ の無効である事は成績が示す如く判然としている。教室松本³⁶⁾の実験的無胃性貧血白鼠に於いては、鉄剤のみが効果のあつた事を報告している。私の成績に於ても全く驚くべき効果を現したが、この事に依つても本貧血が鉄欠乏性である事を示している。

第4節 結 論

- 1) 同時脾切除を行つた無胃性貧血に対しては、V-B₁₂、葉酸共に全く無効であつた。しかし
- 2) 鉄剤はよく反応し、一般状態は勿論末梢血液像も驚く程改善され、術前値に復したが、特に色素は著明に増量した。
- 3) しかし鉄剤を中止すれば直ちに又貧血状態へ移行する。この場合正常値に恢復してからなお鉄剤を与えると、鉄剤中止後も可成り長期間正常値にある。故に鉄剤投与に際しては、正常に恢復しても直ちに中止せず、血清鉄が正常となつてから中止するのが最も好い。

第4章 全編の結論

生常脾切除に依る脾機能の消失は、他臓器殊に肝に依り代償されるものであり、その代償作用の程度はむしろ脾機能以上のものがある。然しこの代償作用はあくまで肝機能が健全な場合に可能なのである。即ち正常脾切除は個体に何等障害を与えぬものである。之に反して胃広汎切除及び同時脾切除においては、術後著明なる貧血を惹起し、この貧血は低色素性小球性貧血であつた。胃切除後の貧血に二種類ありその一つは高色素性大球性貧血であり、他の一つは低色素性小球性貧血である。前者は所謂 Castle の内因子欠乏に依る V-B₁₂、葉酸の減少が主因であり、後者は胃液欠乏に依る鉄吸収障害であるといわれる。人間の胃全摘出後においては術後悪性貧血に移行して

行く事は先にのべた如くであり、動物においてはかゝる傾向はなく主に低色素性小球性貧血である。私の成績においては血清鉄、肝内 Non-hemin 鉄の減少が著明であり、V-B₁₂、葉酸の減少も認めた。本貧血は赤血球生成に關係する物質即ち鉄、各種ビタミン、葉酸等の欠乏に依るものと思われる。然しながら貧血の治療効果で述べた如く鉄剤のみが有効に作用した点より鉄欠乏が主因である事は疑う余地がないところである。この鉄欠乏の主因は胃液消失に依つて起る腸内水素イオン濃度の上昇に基く鉄吸収障害に依ると考えられる。更に術後腸内細菌殊に大腸菌の腸管上部への上昇があり、この結果腸内において腐敗性傾向が強くなり、腸粘膜を刺戟して毒物の吸収を容易にし、更に蛋白異常分解産物の吸収等に依り二次的に腸—肝障害を起して肝の鉄利用に対する機能不全を來たし、加うるに脾機能の代償が全く不能になるのである。骨髓体外組織培養においては骨髓機能の中等度の低下をみとめたが、貧血白鼠の骨髓像においては悪性貧血の如き像なく、成熟障害の所見を呈している点より考えて、骨髓機能の低下は一次的のものでなく、貧血が高度で永く継続するために生ずる二次的なものである。この事は鉄剤を与えるとよく反応し貧血が恢復する事よりして明らかである。又骨髓機能不全においては鉄剤を与えても之を利用する事が出来ず、血清鉄の増加を認め且つ貧血の改善も見られない。私の例に於ては血清鉄の減少を著明に認めている点よりも骨髓にはなお鉄利用能力が存している事を示し、機能低下は鉄欠乏に依る二次的なものであると思う。

以上要約するに本貧血は胃脱落に依る鉄吸収障害を主因とし、且つ種々の原因に依り二次的に肝障害を來たして、肝の鉄利用能力は低下減少し、鉄代謝を益々障害せしめる。更に貧血が高度且つ永続せるために二次的に骨髓機能が低下したものと考えられる。

稿を終るにのぞみ、終始、御指導、御鞭撻を賜り、御校閲を給つた恩師津田教授、骨髓体外組織培養に關し、御指導、御校閲を給つた平木教授に深く感謝

の意を捧げます。

本論文の要旨は、昭和31年7月7日第31回中四

国外科学会、及び昭和32年4月1日第57回日本外科学会総会において発表した。

考 参 文 献

- 1) Bessan: Jb. K. H. K., **89**, 213, 1912.
- 2) Schottelius: Arch. Hyg., **67**, 177, 1908.
- 3) 山管: 日. 細. 誌, **9**, 801, 1954.
- 4) 楠: 医学研究, **24**, 77, 1954.
- 5) 小関: 千葉医学会雑誌, **16**, 1800, 1938.
- 6) 中井: 千葉医学会雑誌, **16**, 131, 1938.
- 7) 阿久津: 千葉医学会雑誌, **13**, 1689, 1935.
- 8) 村田: 日. 小. 誌, **58**, 298, 1954.
- 9) 市橋: 日. 小. 誌, **58**, 267, 1954.
- 10) 川面: 日. 小. 誌, **58**, 91, 1954.
- 11) 越田: 千葉医学会雑誌, **14**, 1793, 1936.
- 12) 宮入: 千葉医学会雑誌, **13**, 2141, 1935.
- 13) Ganter u. Van den Reis: Deut. Arch. Klin. Med., **137**, 348, 1910.
- 14) Rolly: Ibid., **84**, 413, 1905.
- 15) 浜本: 日. 小. 誌, **57**, 98, 1953.
- 16) Hertel: Arch. Klin. Chir., **176**, 197, 1933.
- 17) Cannon: J. Inf. Dis., **32**, 175, 1923.
- 18) Ficker: Arch. Hyg., **54**, 354, 1905, **57**, 56, 1906.
- 19) Rougentzoff: 湯浅: 千葉医学会雑誌, **16**, 908, 1938より引用.
- 20) Harrison: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **4**, 140, 1907.
- 21) 木村: 京都医学会雑誌, **25**, 665, 1928.
- 22) 木村: 組織培養, 南条書店, 1947.
- 23) 大藤: 最新医学, **10**, 2642, 1955, **11**, 433, 1956, **11**, 652, 1956.
- 24) 大藤: 日内誌, **43**, 925, 1955.
- 25) 大藤: 東京医事新誌, **72**, 407, 1955.
- 26) 大藤: 東京医事新誌, **71**, 517, 1954.
- 27) 大藤: 東京医事新誌, **71**, 454, 1954.
- 28) Grossmann: 23) より引用.
- 29) 原: 解剖会誌, **18**, 257, 1941.
- 30) 河島: 日血誌, **4**, 71, 1940.
- 31) Bermann: Arch. Exp. Zellforsch., **1**, 392, 1925.
- 32) West: Science, **107**, 398, 1948.
- 33) Ungley: Brit. Med. J., **2**, 154, 1948.
- 34) 井上: ビタミン, **3**, 103, 1950, **3**, 236, 1950, **3**, 238, 1950, **3**, 310, 1950.
- 35) 有吉: 医学研究, **24**, 24, 1954.
- 36) 松本: 岡山医学会雑誌, **68**, 2039, 1956.

Experimental Study on the Agastric Anemia with Concomitant Splenectomy

Part III.

On the Fluctuation of Intestinal Microorganisms in the Anemic Rats after Operation, Tissue Culture of the Bone Marrow and Therapeutic Effect of the Antianemic Preparates

By

Yuzo IWASA, M. D.

Tsuda Surgical Dept. Okayama University Medical School
(Director: Prof. Seiji TSUDA, M. D.)

It has been reported that the absence of hydrochloric acid after total gastrectomy caused a change in H-iron concentration in the digestive canal; inversion of acid into alkali. It

resulted ascending and proliferation of coli bacilli into the proximal portion of small intestine.

The author has studied the above-described facts, and also performed the tissue culture of the bone marrow of femur to see the function in anemic rats, and observed the therapeutic effect of antianemic substances on the anemic rats.

1) Intestinal Microorganisms

In the normal rats every case showed coli bacilli in the duodenum but they were less in number and mostly lactic bacilli have occupied over 1/2 of the bacilli in the whole intestinal canal. In accordance with the inversion of acid into alkali in the intestinal canal after operation the coli bacilli have ascended and proliferated into the upper part of intestinal canal. Lactic bacilli, on the contrary, have disappeared in the proximal intestinal canal and become markedly less in number in the whole intestinal canal.

2) Tissue Culture of Bone Marrow

It was observed that the comparative growth index and cellmigration velocity diminished, but the enlarging of growth area and cell-migration were not observed to stop at an early stage as in the control group; It did not show marked but moderate dysfunction.

3) Efficacies of V-B₁₂, Folic Acid and Iron Preparates

V-B₁₂ and folic acid were noneffective but iron preparates reacted well to the anemia and restored the blood picture as that in the rats before operation, especially the restoration of hemoglobin level.

The general condition was improved completely corresponding its restoration.
