

臓器エキス並に血液疾患々者血清の家兎 臓器核酸代謝に及ぼす影響

第 2 編

血液疾患々者血清の家兎臓器核酸量に及ぼす影響

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

難 波 達 治

[昭和 29 年 12 月 20 日受稿]

血液疾患, 特に或種貧血の原因に一種の毒性物質が想定されている。例えば再生不良性貧血, パンチ氏症候群及び鉤虫性貧血の催貧血性物質がそれである。又悪性腫瘍では催悪液質性物質が証明されており, 以上の場合所謂毒素が抽出されている例もある。これ等の実験に於ては何れも患者血清又は尿其他の体液及び臓器エキス, -抽出物を動物に投与し,

その際の血液変化などをみているが, 注射する血清や尿は決して単一の成分より成るものではなく種々複雑な成分より成っている。しかも造血器は諸種分泌臓器と並んで最も新陳代謝の盛な所であり, 注射によつて惹起される生体内変化は決して所謂毒素のみによる様な単一なものではなくて色々な変化が起され, 特に血清注射の際はその含有蛋白質の為蒙る

第1表 血液疾患々者例

病名	氏名	性	年令	血色素	赤血球	白血球	骨髓有核細胞	備考
再生不良性貧血	古屋野	♂	27	35	215	1600	4.2	汎骨髓癆型
	高尾	♂	24	62	209	1800	26.3	抑留型
	西川	♀	37	36	192	2600	3.7	再生障碍型
	菅谷	♂	17	46	185	3700	5.9	抑留型
	小林	♀	16	35	154	2400	2.7	混合型
	服部	♂	26	38	120	1720	1.2	汎骨髓癆型
白血病	吉田	♂	48	31	181	4700	15.1	単球
	山地	♂	24	68	319	142000	34.8	慢性骨髓性
	金堂	♀	34	24	66	21300	16.9	単球
	東光	♀	43	35	216	155600	47.3	慢性骨髓性
パンチ氏症候群	藤井(良)	♀	45	42	319	2930	21.1	
	藤井(雅)	♂	24	56	316	2300	22.6	
	佐藤(イ)	♀	43	48	322	2300	17.5	
	三好	♀	38	36	214	1200	7.1	
	佐藤(重)	♀	48	61	351	3100	10.6	
	塩崎	♀	58	57	351	5200	6.2	
鉤虫症	穂田	♀	54	62	342	6200		
	川淵	♂	38	34	233	4800		
	森安	♂	32	46	320	8200		
	二宮	♂	63	54	334	6200	11.0	

(続く)

(第1表)

本態性低色素性貧血	岩井	♀	24	32	298	4100	19.2
	直原	♀	18	36	268	5700	5.7
	佐藤	♂	19	37	280	4700	10.1
	池田	♂	39	52	285	5200	26.2
	平岡	♀	26	50	369	7700	23.1
	吉井	♀	30	41	256	7000	49.9
	藤原	♀	38	38	308	5600	11.3

変化は非常に多岐に互るものと想像される。しかるにこの際の物質代謝について研究したものはまことに寥々たるもので、断片的研究に見するに過ぎない。勿論核酸代謝について論及したものはない。私は前編に引続き血液疾患々々者血清注射の際の家兎臓器核酸代謝を検討したのでここに報告する。

§ 1. 実験材料並に実験方法

1. 実験材料

1) 実験動物 体重 2kg 前後の家兎を使用した。

2) 患者血清 (表1)・精密な検査により診断の確定した再生不良性貧血 6 例, 白血病 5 例, パンチ氏症候群 6 例, 鉤虫性貧血 4 例及び本態性低色素性貧血 7 例の計 23 例と, 実験的に高度の鉤虫性貧血を惹起した犬とから無菌的に得た血清を使用した。対照としては健康人 5 例の血清を用いた。

2. 実験方法

1) 注射法 早朝空腹時家兎耳静脈に, 血清を毎体重 kg 2cc 宛 1 日 1 回注射した。

2) 血球計算法並に核酸定量法 何れも前編に記したと同様。

§ 2. 実験成績

被検家兎は再生不良性貧血 10 例, 白血病 7 例, パンチ氏症候群 8 例, 鉤虫症 13 例 (犬血清 8 例, 人血清 5 例), 本態性低色素性貧血 9 例, 健康人 5 例, 計 52 例である。

1. 赤血球数 (図1)

健康人血清の際に殆ど変動がみられない他はすべて減少の傾向にある。即ち本態性低色素性貧血は増減区々であるが減少の傾向があり, 鉤虫症及び再生不良性貧血之に次ぎ, 白

血病並にパンチ氏症候群は甚だしい減少を示す。

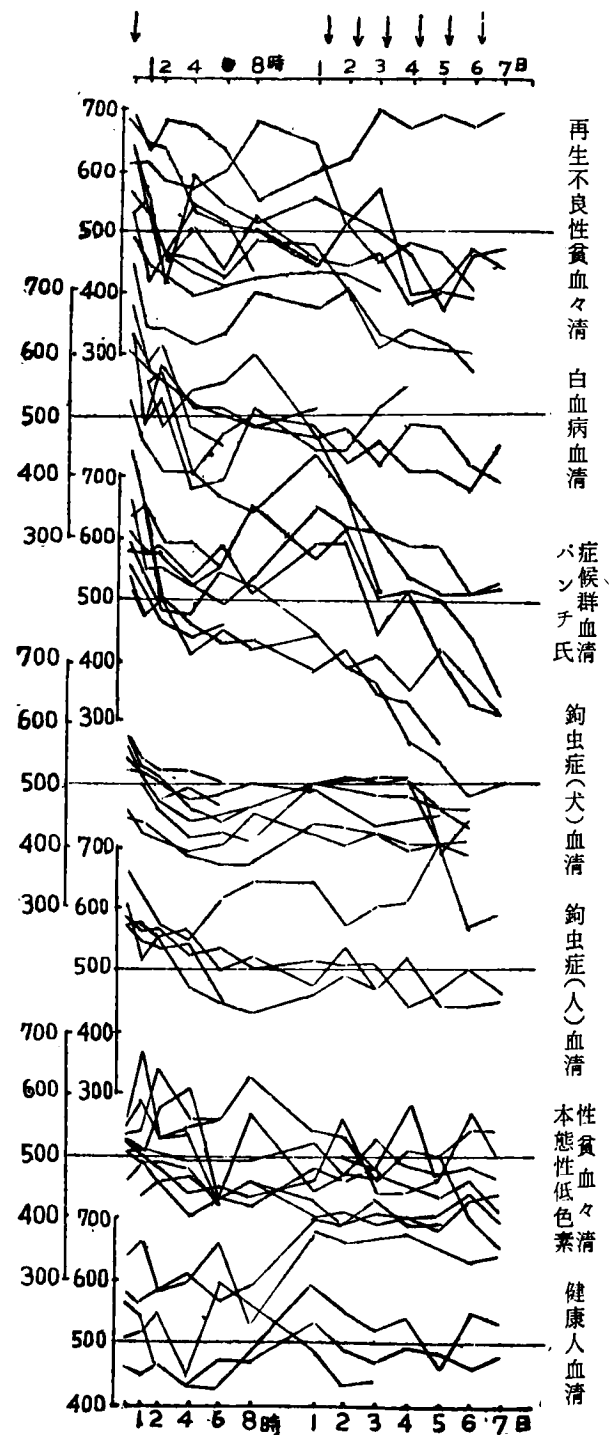


図1. 血清注射による家兎赤血球数の変動。

2. 核酸量 (表2~8, 図2)

測定した核酸量は表2~8に表示し, その平均値を図2に挙げた. 数値の単位は前編に用いたと同様である. 血清注射の際は臓器エ

キスに比べて増減が著明である.

1) 骨髓核酸

骨髓核酸には変化が多い. 鉤虫症(人)群で軽度のDNAの増加とRNAの減少とをみ

第2表 再生不良性貧血々清投与家兎臓器核酸量

家兎番号		0601	0602	0603	0604	0605	0606	0607	0608	0609	0610
患者氏名		古屋野	高尾	古屋野	西川	西川	菅谷	小林	小林	高尾	服部
注射回数		1	1	6	6	6	6	7	7	7	14
操作期間		1	1	6	6	6	6	7	7	7	14
赤血球最大増減率		-21.3	-18.3	-49.4	-30.7	-40.3	-34.5	-30.9	-20.3	-43.0	-20.7
骨髓核酸	DNA	118.4	37.4	101.0	100.8	106.4	57.8	131.8	60.7	58.4	76.4
	RNA	60.8	31.2	74.8	60.7	74.4	49.3	70.7	27.5	60.4	44.5
	NA	161.8	68.6	193.2	161.5	180.8	107.1	202.5	88.2	118.0	120.9
	R/D	0.60	0.83	0.63	0.60	0.70	0.85	0.54	0.45	1.03	0.58
肝核酸	DNA	48.6	15.1	77.0	51.7	41.0	33.6	31.8	24.2	23.2	22.3
	RNA	68.9	56.3	107.6	61.7	93.2	105.9	153.1	88.0	52.9	102.0
	NA	117.5	71.4	184.6	113.4	134.2	139.5	184.9	112.2	76.1	124.3
	R/D	1.42	3.73	1.40	1.19	2.27	3.15	4.82	3.64	2.28	4.57
脾核酸	DNA	61.5	76.0	114.1	84.9	76.8	64.0	142.0	85.5	73.9	93.1
	RNA	66.4	60.4	83.5	68.9	61.2	57.5	82.2	61.7	76.6	79.1
	NA	127.9	136.4	197.6	153.8	138.0	121.5	224.2	147.2	150.5	172.2
	R/D	1.08	0.79	0.73	0.81	0.80	0.90	0.58	0.72	1.04	0.85
腎核酸	DNA	50.4	35.2	56.5	64.9	42.0	42.4	45.1	39.3	25.2	29.0
	RNA	47.4	52.8	63.2	33.3	54.1	52.9	52.7	48.6	63.4	63.3
	NA	97.8	88.0	119.7	98.2	96.1	95.3	97.8	87.9	88.6	92.3
	R/D	0.94	1.50	1.12	0.51	1.29	1.25	1.17	1.24	2.52	2.18

第3表 白血病血清投与家兎臓器核酸量

家兎番号		0701	0702	0703	0704	0705	0706	0707
患者氏名		吉田	山地	山地	吉田	金堂	東	森光
注射回数		1	2	3	4	7	7	7
操作期間		6時	2日	3	4	7	7	7
赤血球最大増減率		-33.5	-24.0	-66.1	-38.3	-65.9	-40.5	-27.8
骨髓核酸	DNA	54.4	41.7	53.8	75.2	62.6	52.7	106.4
	RNA	32.8	12.2	46.3	36.7	43.9	39.2	69.7
	NA	87.2	53.9	100.1	111.9	106.5	91.9	176.1
	R/D	0.60	0.30	0.81	0.49	0.70	0.74	0.65
肝核酸	DNA	39.8	15.6	20.8	33.7	65.6	45.7	13.9
	RNA	78.1	64.1	77.0	75.4	98.9	95.0	98.4
	NA	117.9	79.7	97.8	109.1	164.5	140.7	112.3
	R/D	1.97	4.11	3.70	2.24	1.51	2.08	7.07

(続く)

(第3表)

脾 核 酸	DNA	96.5	83.4	105.3	97.0	110.5	84.4	84.0
	RNA	50.2	85.0	53.6	72.1	72.0	68.1	82.7
	NA	146.7	168.4	158.9	169.1	182.5	152.5	176.7
	R/D	0.52	1.02	0.51	0.74	0.65	0.81	0.98
腎 核 酸	DNA	52.5	29.9	19.6	42.1	36.7	40.0	32.7
	RNA	44.5	57.0	32.8	46.7	54.7	50.2	66.8
	NA	97.0	86.9	52.4	88.8	91.4	90.2	99.5
	R/D	0.85	1.91	1.67	1.11	1.49	1.25	2.04

第4表 パンチ氏症候群血清投与家兎臓器核酸量

家兎番号	0801	0802	0803	0804	0805	0806	0807	0808	
患者氏名	藤井(良)	藤井(雅)	藤井(雅)	藤井(良)	佐藤	三好	佐藤	塩崎	
注射回数	1	1	5	7	7	7	7	7	
操作期間	1日	1	5	7	7	7	7	7	
赤血球最大増減率	-19.3	-55.3	-58.5	-69.6	-41.1	-46.0	-26.4	-43.5	
骨 髄 核 酸	DNA	67.3	79.2	116.8	143.1	101.2	131.0	61.0	65.5
	RNA	42.5	32.1	81.1	97.2	59.1	87.3	50.7	54.6
	NA	109.8	111.3	197.9	240.3	160.3	218.3	111.7	120.1
	R/D	0.63	0.41	0.70	0.68	0.58	0.62	0.83	0.83
肝 核 酸	DNA	40.1	16.2	27.9	35.7	25.6	29.5	23.4	43.4
	RNA	109.1	65.5	106.4	104.9	102.6	96.3	56.5	76.3
	NA	149.2	81.7	134.3	140.6	128.2	125.8	79.9	119.7
	R/D	2.72	4.04	3.82	2.94	4.01	3.06	2.42	1.76
脾 核 酸	DNA	76.3	93.7	74.7	87.7	94.4	127.5	95.4	66.7
	RNA	47.3	47.4	70.0	74.0	68.2	77.2	76.0	76.4
	NA	123.6	141.1	144.7	161.7	162.6	204.7	171.4	143.1
	R/D	0.62	0.51	0.94	0.84	0.72	0.61	0.80	1.14
腎 核 酸	DNA	31.9	41.7	38.7	23.9	32.5	40.6	39.5	38.9
	RNA	58.6	56.3	44.4	62.9	48.4	51.6	53.1	62.6
	NA	90.8	98.0	83.1	86.4	80.9	92.2	93.0	101.5
	R/D	1.85	1.35	1.15	2.61	1.49	1.27	1.33	1.61

第5表 鉤虫症(犬)血清投与家兎臓器核酸量

家兎番号	0901	0902	0903	0904	0905	0906	0907	0908	
注射回数	1	1	5	6	6	6	6	6	
操作期間	6時	6	5日	6	6	6	6	6	
赤血球最大増減率	-13.4	-14.6	-14.4	-16.7	-31.3	-19.4	-16.8	-24.0	
骨 髄 核 酸	DNA	78.5	94.1	106.8	70.1	38.9	53.9	74.1	71.9
	RNA	40.0	39.6	41.8	37.9	18.9	33.8	59.8	42.0
	NA	118.5	133.7	148.6	108.0	57.8	87.7	133.9	113.9
	R/D	0.51	0.42	0.39	0.54	0.49	0.63	0.81	0.59

(続く)

(第5表)

肝 核 酸	DNA	59.4	19.5	51.0	49.5	37.5	25.9	19.9	26.3
	RNA	60.0	102.8	89.0	61.9	96.3	125.8	93.2	78.7
	NA	119.4	122.3	140.0	111.4	133.8	151.7	113.1	105.0
	R/D	1.01	5.27	1.75	1.25	2.57	4.86	4.68	2.90
脾 核 酸	DNA	94.4	100.5	142.7	108.8	126.3	129.6	102.7	119.7
	RNA	63.8	71.8	118.7	106.9	74.0	95.2	88.6	88.3
	NA	158.2	172.3	261.4	215.7	200.3	224.8	191.3	208.0
	R/D	0.68	0.71	0.83	0.98	0.59	0.73	0.95	0.74
腎 核 酸	DNA	31.0	38.6	40.9	32.9	21.8	28.9	45.0	63.9
	RNA	55.6	62.5	58.4	32.0	57.4	53.7	53.7	40.2
	NA	86.6	101.1	99.3	64.9	79.2	82.6	98.1	104.1
	R/D	1.80	1.62	1.43	1.00	2.63	1.86	1.19	0.63

第6表 鉤虫症(人)血清投与
家兎臓器核酸量

家兎番号	1001	1002	1003	1004	1005	
患者氏名	穉田	川淵	穉田	森安	二宮	
注射期間	1	3	7	7	7	
操作期間	6時	3	7	7	7	
赤血球最大増減率	-28.0	-17.1	-23.9	-14.6	-6.9	
骨 髓 核 酸	DNA	71.6	93.5	81.9	57.9	88.4
	RNA	33.8	47.2	45.9	38.3	45.2
	NA	105.4	140.7	127.8	96.2	133.6
	R/D	0.47	0.51	0.56	0.66	0.51
肝 核 酸	DNA	31.1	35.1	28.1	32.4	23.7
	RNA	96.4	77.9	130.7	86.2	113.4
	NA	127.5	113.0	158.8	118.6	137.1
	R/D	3.10	2.22	4.65	2.66	4.79
脾 核 酸	DNA	76.4	119.5	111.4	117.9	89.7
	RNA	53.4	69.6	92.0	94.3	87.7
	NA	129.8	189.1	203.4	212.2	177.4
	R/D	0.70	0.58	0.83	0.80	0.98
腎 核 酸	DNA	37.7	37.0	24.4	37.8	41.0
	RNA	53.8	50.3	51.6	60.4	59.6
	NA	91.5	87.3	76.0	98.2	100.6
	R/D	1.43	1.36	2.10	1.60	1.45

る以外は、何れも DNA と RNA とは歩調を一にしている。パンチ氏症候群の増加は非常に著明であるが、再生不良性貧血及び本態性低色素性貧血でも相当量の増加があるのに、白血病群は減少する。しかも健康人群でも白血病群と殆ど同程度に減少を見る故、白血病

以外はすべて増加するものと考えられる。

2) 肝核酸

DNA はパンチ氏症候群、鉤虫症(人)、健康人の各群で減少する他、一般に減少の傾向がある。RNA は鉤虫症(人)、本態性低色素性貧血及び健康人の各群で増加している。健康人群を基準としてみるときは、DNA は再生不良性貧血及び鉤虫症(犬)の各群に増加、RNA は再生不良性貧血、白血病、パンチ氏症候群及び鉤虫症(犬)の各群に増加する。

3) 脾核酸

DNA は再生不良性貧血、パンチ氏症候群及び健康人の各群で減少し、其他も減少の傾向があるのに、鉤虫症群のみ増加する。更に鉤虫症群では RNA が著明に増加しており他群と著しい相違をみる。其他の RNA は再生不良性貧血、パンチ氏症候群及び健康人の各群に軽度の減少がある。健康人群を基準とすれば DNA は白血病及び鉤虫症(犬、人)の各群に増加をみるが、RNA は鉤虫症に増加、白血病及び本態性低色素性貧血の各群に軽度の減少がある。

4) 腎核酸

腎核酸は比較的变化が少く、再生不良性貧血で DNA の増加、白血病及び鉤虫症(犬)群で RNA の減少をみる。健康人群を基準としてみれば、更に再生不良性貧血及びパンチ氏症候群の各群の RNA が減少している。

第7表 本態性低色素性貧血々清投与家兎臓器核酸量

家 兎 番 号		1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109
患 者 氏 名		岩 井	池 田	岩 井	直 原	直 原	佐 藤	平 岡	吉 井	藤 原
注 射 回 数		1	5	7	7	7	7	7	7	7
操 作 期 間		1	5	7	7	7	7	7	7	7
赤 血 球 最 大 増 減 率		-18.6	-16.1	-27.0	-25.4	-14.1	+19.8	-34.8	-17.7	-22.5
骨 髄 核 酸	DNA	69.3	142.1	109.4	126.2	69.1	103.0	56.8	42.4	55.2
	RNA	39.2	69.1	67.8	67.8	39.5	55.4	48.2	38.3	54.3
	NA	108.5	211.2	177.2	194.0	108.6	158.4	105.0	80.7	109.5
	R/D	0.57	0.49	0.62	0.54	0.57	0.54	0.85	0.91	0.98
肝 核 酸	DNA	33.9	37.2	44.1	28.5	21.8	35.7	41.4	28.2	40.3
	RNA	107.5	83.4	92.0	112.6	132.1	114.0	55.4	117.7	88.0
	NA	141.4	120.6	136.1	141.1	153.9	149.7	96.8	145.9	128.3
	R/D	3.17	4.46	2.08	3.95	6.06	3.14	1.34	4.17	2.18
脾 核 酸	DNA	69.4	104.7	105.9	104.4	136.0	98.9	45.7	67.8	92.8
	RNA	63.1	71.5	80.8	75.2	73.3	93.7	32.6	62.2	88.0
	NA	132.5	176.2	186.7	179.6	209.3	192.6	78.3	130.0	180.8
	R/D	0.91	0.68	0.76	0.75	0.54	0.95	0.71	0.92	0.95
腎 核 酸	DNA	40.2	21.3	37.4	37.0	39.6	41.1	36.9	34.8	29.4
	RNA	59.0	65.9	54.5	69.5	40.4	65.8	45.4	57.0	63.8
	NA	99.2	87.2	91.9	106.5	80.0	106.9	82.3	91.8	93.2
	R/D	1.47	3.23	1.47	1.88	1.02	1.60	1.23	1.64	2.17

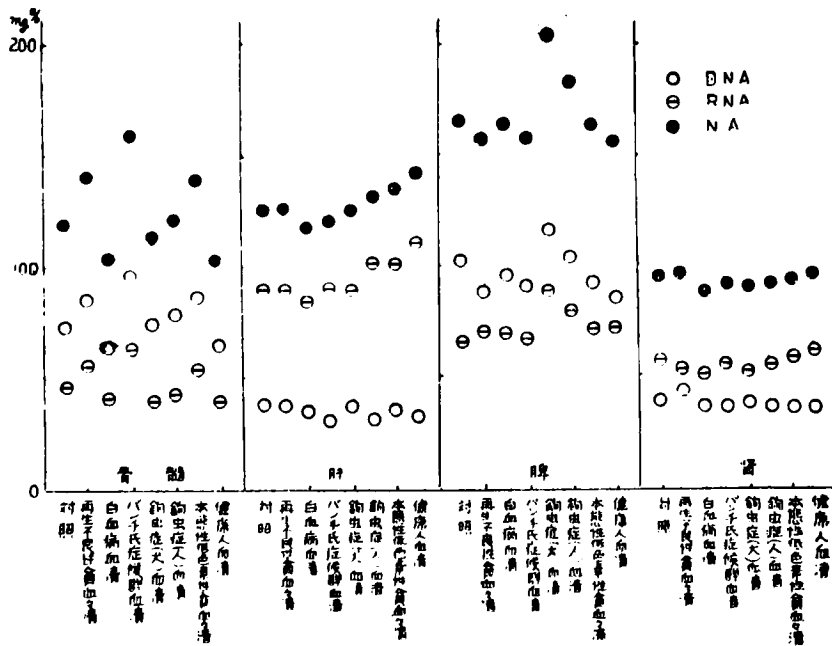


図 2. 血清投与家兎の臓器核酸量 (平均値)

§ 3. 総括並に考按

Hippocrates 時代に発生した体液病理学説

は Virchow の細胞病理学説に取つて代られたが、其後進展をみせている内分泌学に体液病理学思想が再興した感がある。ここに示した諸疾患について血清の影響を検することは、或意味で体液病理学的の検討とも云えよう。しかしながらこの血清物質はそれによつて疾病を惹起するものとも、或は疾病による代謝異常産物とも、更には単に疾病による産物ではあるが、疾病の一部の病態或は症

候を惹起するものとも考えられる。現在までの研究に於てこの区別が必ずしも判明しているとは思われない。従つて本研究もその何れ

第8表 健康人血清投与家兎臓器核酸量

家兎番号		1201	1202	1203	1204	1205
氏名		山田	難波	田村	山村	田中
注射回数		4	7	7	7	7
操作期間		4日	7	7	7	7
赤血球最大増減率		-16.1	-24.4	+13.8	+20.1	-15.8
骨髄核酸	DNA	79.2	68.4	71.3	47.3	53.4
	RNA	53.0	48.1	41.9	21.8	29.6
	NA	132.2	116.5	113.2	69.1	83.0
	R/D	0.67	0.70	0.59	0.46	0.56
肝核酸	DNA	37.0	28.8	39.3	28.6	24.6
	RNA	95.8	126.8	106.8	121.4	100.4
	N/A	132.8	155.6	146.1	150.0	125.0
	RD	3.86	4.40	3.68	4.25	4.09
脾核酸	DNA	82.3	91.0	81.2	75.4	96.2
	RNA	72.9	68.8	52.0	67.1	94.8
	NA	155.2	159.8	133.2	142.5	191.0
	R/D	0.88	0.76	0.64	0.89	0.99
腎核酸	DNA	26.8	36.4	34.6	41.7	37.9
	RNA	59.4	69.9	58.6	63.3	53.5
	NA	86.2	106.3	93.2	105.0	91.4
	R/D	2.22	1.92	1.62	1.52	1.41

を検討しているかは不明のまま行つたものである。

諸種血液疾患の胸骨穿刺液の核酸量を Davidson¹⁶²⁾, 菊池³⁷⁾³⁹⁾ が計測しているが, 本研究の家兎臓器核酸量は勿論それとは異なる観点から眺められなければならない。

1. 再生不良性貧血々清

再生不良性貧血は貧血の中でも不治として取残された最大の城廓で, しかも比較的我国に多いところからその研究は近年甚だ盛んである。成因については各種の症候性のものもあるが原因不明のものもある。しかも本症の定義にもある通り予後は多くは不良で「総ゆる治療に反応せず」不幸の転帰を取るものが大部分である。

本症の血清物質を検索したものに Francke¹⁷⁶⁾ の Leucotoxin 説があり, それに次で Abel¹²¹⁾ 等, 我国で李¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾, 宮崎¹⁰⁷⁾, 菊池³⁶⁾³⁸⁾, 長谷川⁷⁷⁾⁷⁸⁾, 河北¹³²⁾ 等の研究があ

るが, 最近教室の平木, 池田⁹⁰⁾が詳細に研究したところによつて約言するならば, 患者血清には家兎に貧血を起させる因子があり, アルコール, エーテル溶性でその作用には網内系の健全なことを要すると云うのである。更に教室の骨髓培養への添加実験²⁰⁾⁹¹⁾によると血清中の催貧血因子は直接骨髓に作用して赤, 白両血球系の増生を抑制し, 細胞機能も低下せしめる。菊池³⁸⁾等も *in vitro* で正常血液細胞の形態機能に障害作用を及ぼす中毒性物質の存在を想定している。

さて私の得た成績を眺めると骨髓に於ては両核酸分割ともに増加する。しかも対照たる健康人の場合には減少しているのを考慮すれば, この場合の増加は著明である。この成績は一見甚だ矛盾するものである。即ち本症は始めて定義づけた Ehrlich から, 骨髓組織の荒廃を以て特徴としており, 核酸についての研究は比較的少いがそれでも菊池³⁷⁾³⁹⁾の化学的定量, 上村³⁰⁾の細胞化学的定量の何れからみても骨髓両核酸成分の減少を証明している。又上原¹³⁾¹⁴⁾等によれば呼吸解糖作用が著しく低下していると云うのであるから, 再生不良性貧血患者骨髓に於ては代謝機能の低下があることを裏書きし, 勿論細胞増殖が障碍されていることは想像出来る。以上の事項は私の成績と全く相反するものであつて, しかも家兎に貧血を起すので貧血発生機転は患者の場合と全く異なるものとも考えられる。しかし再生不良性貧血は決して単一な疾病ではない。Bock の模型図によるまでもなく本症と顆粒球減少症及び血小板減少症との総ゆる移行型が存在するのであり, 更に本症のみも Roads and Miller²²¹⁾, 森田¹¹¹⁾等により種々の病型に分けられている。平木教授⁸⁹⁾⁹³⁾による最新の分類を茲に挙げると, 骨髓障碍状態より i) 骨髓内血球抑留型, ii) 成熟抑制型, iii) 生成障碍型, iv) 混合型及び v) 汎骨髓癆型に分けられ, 私の症例でも表1に病型を附記している。即ち再生不良性貧血でも必ずしも骨髓の荒廃の状態を示すものではなく, 抑留型や成熟抑制型では骨髓細胞数も正常値

を示すものあり、呼吸解糖能も正常に近い値を取るものである。実験例では核酸の増加をみる故細胞増殖などもありそうなものであるのに貧血を起している。このことから私は骨髓に於て血球抑留及び成熟抑制を起しているものと想像する。抑留作用により細胞が充満していれば、その含有核酸量は増加する筈であるし、或は代謝又は新生機能も充進しているかも知れない。ただその新生細胞が抑留され、或は代謝が病的に行われて成熟が不十分で dysfunction の状態にあるとも考え得る。比較的長期間注射を行つた 0610 例では骨髓核酸は大体正常値となつており、このことから本症では毒性物質により骨髓に血球抑留→成熟障碍→生成不全の順に障碍が起り、遂には荒廃して汎骨髓癆の状態に至ると仮定されるわけである。Heilmeyer u. Plöttner¹⁸³⁾ 其他の研究より、本症では高度の貧血にも拘わらず血清鉄の増加することは定説となつており、鉄利用又は動員障碍が考えられるが、同様に核酸の利用不全も考えられよう。

肝臓核酸量は大体正常であるが、健康人血清注射の際と対比すれば DNA の増加、RNA の減少をみる。再生不良性貧血の際の肝機能は Rhoads, 長谷川^{77, 78)} 等によれば障碍されるものもあるが決定的断を下し得ない様である。しかし私の成績から血清物質が肝機能に変調を起していることは間違ないであろう。

脾核酸は増減があるが健康人血清の場合と同様であつて、脾は大した影響はないものであろう。平木、池田の実験でも本毒素は脾と関係のないことになつている。

腎は DNA の増加と RNA の減少とをみ、之は他の血清注射の場合に比べて最も著明な変化である。この関係は前記肝の場合と同様であつて、本毒素は実質細胞に影響を与えるものと考えられる。

以上の所見は病型により特異な変化はなく、従つて前記の各病型の移行性もこの辺からも無理なく説明し得る。

2. 白血病血清

本症の際には極く稀に赤血球増多症を起す例はあるが、殆んど例は早晚貧血に陥る。この貧血は白血球系造血装置により赤血球系造血装置が圧迫されて起るものと解せられているが、血球破壊機能の促進も考えられており、更に進んでは貧血があつても赤血病の様相を呈するもの、再生不良性貧血病像を呈するもの等種々であつて、その間には移行型もある。是の如くみれば白血病と貧血諸疾患との関係は紙一重とも云える。

白血病の本態に関しては古来多くの説があるが、現在では Ribbert²¹⁹⁾, Banti¹²⁸⁾, 緒方^{25, 26)} 等によつて唱えられた腫瘍説が大勢を制している。本症を悪性腫瘍と見做すならば肉腫及び癌は同系列に属するものであるが、肉腫については岡²⁴⁾, 長谷川⁷⁶⁾ の毒素証明あり、癌毒素は癌悪液質、特に貧血を起す要因として v. Leyden²⁰¹⁾, Marchand²⁰⁵⁾ 等により初めて唱えられ其後多数の支持者を得ている。最近中川⁷³⁾ 等は癌毒素の精製を行い RNA に属するものとしているのは興味深い。

さて本症血清中の毒素については李¹²⁰⁾ が赤血球数減少、白血球数増加の因子を証明しており、最近宮崎¹⁰⁷⁾, 長谷川⁷⁸⁾ も血清について検しているが、古く海外では Wearn²³⁹⁾, Hirschmann¹⁸⁷⁾, Miller²⁰⁸⁾, Heinle¹⁸⁵⁾, Turner and Miller²³⁶⁾, Erf¹⁷⁰⁾, Foster and Miller¹⁷⁵⁾, Loenhartsberger²⁰²⁾, Oliva²¹⁵⁾, 栗城⁴³⁾, 伊東¹⁰⁾ 等は尿中に骨髓化生を起す因子を証明しているが、新井田⁷³⁾ も血清中にこの因子を証明している。

骨髓核酸量は減少しているが、健康人血清注射例に比べると大差はない。しかも血球計算には先の再生不良性貧血々血清注射例にも増して強度の貧血を起している。本症の骨髓核酸について Davidson, 菊池等によれば、総核酸量、特に DNA の増加を認めているが、骨髓有核細胞数の増加がある以上当然であろう。本血清注射で健康人血清注射の際よりも一層赤血球の減少していることより、その代謝も dysfunction の形を取つているものと思われる。

肝は両核酸とも減少するが対照健康人に比べると DNA 増加, RNA 減少となつて前記再生不良性貧血の場合と同様であり, 肝代謝異常を想像する。

脾では健康人血清注射の場合に比べて RNA は殆んど変動なく, DNA が増加する。本脾内では濾胞内の細胞新生が盛な為であろう。

腎核酸は健康人対照に比べて RNA が減少する。実質障碍の為と考える。

白血病の種類による区別は症例が少いためか確認出来なかつた。

3. バンチ氏症候群血清

バンチ氏症候群は脾疾患中代表的なものであるが, 脾臓機能が全く解明されていないと共に本症の輪廓は明でない。Banti¹²⁷⁾が1894年始めて Splenomegalie mit Lebercirrhose として発表してから本症候群に対する議論は甚だ盛んであるが, 近年は我国に於て友田⁷¹⁾一門が脾性中毒症として広汎な研究を進めていると共に, 鈴木等の抗原抗体反応説に更に hypersplenism の概念及び門脈圧亢進等の各種学説が錯綜している。

本症が中毒性に発生することは既に Banti も想像していたところであつて, 其後飯塚⁵⁾, 阿南³⁾, 安川¹¹²⁾等が体液中の催貧血性物質を追求しているが, 友田門下でも古森¹⁹⁾, 陳⁶⁸⁾, 宮腰¹⁰⁵⁾等が血清中催貧血物質につき証明し毒素を抽出している。清⁶¹⁾等は本症脾より $MgHPO_4$ や $CaHPO_4$ の様な簡単な物質を抽出し, 之が本症毒素であると云う。

血清注射によつて家兎に起る貧血は白血病群と共に最も著しく, 催貧血性物質の存在を肯定せしめるが, 骨髓核酸は非常に増加しており, 平木⁹¹⁾, 大藤²⁰⁾等が培養骨髓に本症血清を添加した場合, 即ち毒素の直接作用によると細胞増生並にその機能を高度に障碍することを認め, 上村³⁰⁾が患者骨髓穿刺液で DNA の減少, RNA の増加を観察したのとはいささか趣を異にする。杉野⁵⁸⁾, 宮腰¹⁰⁶⁾, 辻村⁶⁹⁾⁷⁰⁾も本症脾臓毒投与の場合骨髓造血機能の抑制, 殊に赤血球の増生並に成熟障碍が

ありビタミン C 及びグルタチオン量が低下することよりも骨髓機能が低下すると云う。従つてこの場合の核酸の態度は再生不良性貧血に於て述べた様に, 一種の dysfunction で説明されると考える。

肝は両核酸ともに減少する。本症に於ては肝障碍から肝硬変を起すものであり, 毒素によつても肝硬変類似の病変を起し得ることが古森, 永野⁵⁰⁾によつて証明されている。肝障碍によつて含有核酸量の減少することは周知のところであつて, 本実験の場合も機能障碍の一面を示すものであろう。

脾性毒があるとすれば肝と並んで脾の態度も考慮に入れるべきであるが, 脾性毒の脾に対する影響は杉野⁵⁸⁾によれば充血及び線維の増加である。核酸量は DNA の増加及び RNA の減少が軽度にみられるのみで, 意外に変化は少い。

腎には両核酸成分の減少を認め, 肝と同様実質障碍を現わすものと考えられる。

4. 鉤虫性貧血々清

鉤虫症の最も著明な症状は貧血であるが, その成因に関しては未だ定説がなく, 主な説としては次の三つが挙げられる。即ち虫体の咬着による出血を主因とする失血性貧血説, 虫体寄生による腸管機能障碍の起す栄養障碍性貧血説及び虫体或はその新陳代謝産物中毒による中毒性貧血説がそれである。現在のところ本症に関する教室北山, 平木両教授及びその門下の広汎且精密な追究により, 中毒説が学会の大勢を制している。本血清中の催貧血性物質については溶血毒説は暫く措き, 骨髓障碍物質を証明したものに山田¹¹⁴⁾, 村田¹⁰⁹⁾, 小森⁴⁸⁾, 浅越²⁾, 宮崎¹⁰⁷⁾及び教室笠原²⁸⁾があり更に佐久間⁵⁴⁾, 平木⁸⁸⁾⁹²⁾, 米谷⁹⁶⁾の研究を併せて北山, 平木の綜括したところによれば, 本催貧血性物質は虫体に含まれる Ankylon A, B の両者があり, 前者はアルコール, エーテル不溶で後者は可溶性である。A は作用弱く之が催貧血的に働く為には脾の作用を必要とし, B は肝で賦活されて Ankylon C となり, 之が血清中を流れている

もので、かくなつて始めて骨髓に作用する様になる。而して両者とも網内系が健全であつて始めてその作用を発揮する。更に本虫毒素は鉄貯蔵臓器からの鉄動員を強力に阻害し、この事が又本症貧血発生の強力な因子になるという。実験では鉤虫患者及び鉤虫犬何れの血清でも大体同様の貧血を起すが、比較的その程度は弱い。

骨髓核酸は健康人血清注射に比べてDNAが増加し、RNAは比較的に変動が少い。即ちRNAからは比較的新陳代謝が少く、DNA増加は細胞増加により招来したものと考えられる。翻つて教室藤田⁹⁵⁾、副島⁶²⁾は骨髓灌流実験より、血清毒素は直接骨髓に作用して動脈系を収縮し、血球を骨髓中広大な容積を有する静脈洞に抑留することを明にし、更に藤井⁸⁶⁾はその際骨髓内血流が遅延することを証明している。他方大藤²⁰⁾は培養骨髓に本症血清を添加しても、健康人血清添加の際と差異のないことを証明しており、彼是考え併せると本症の Ankylon C により骨髓内血流の遅延、血球抑留の状態が長時間持続する為に、骨髓實質に二次的に造血障害が来ると思われる。即ち新陳代謝の減退並に血球の蓄積が核酸に反映したものであろう。

鉤虫寄生により肝機能の障害されることは多くの先人の業蹟¹¹⁾⁵¹⁾⁵⁶⁾⁶⁶⁾に徴しても明である。しかも肝は催貧血性物質の賦活に貧血発生活上重要な役割をするのであるが、本実験の場合注射した血清中に含まれるものは主として Ankylon C であり、肝はこの場合大した役割を持たないとも考えられる。定量の成績によれば DNA は増減不定、RNA は減少している。この変化は恐らく毒性物質による肝障害の反映であらう。

脾では両核酸成分ともに著明な増加をみる。これは臓器エキス及び血清注射を通じて脾に及ぼす影響としては最も著明である。本症貧血は一種の鉄欠乏性貧血であることは諸家³⁴⁾⁵²⁾⁷²⁾⁹⁴⁾¹⁰²⁾によつて認められているが、その発生機転について米谷⁹⁶⁾は催貧血性物質によつて鉄が鉄貯蔵庫である骨髓、肝及び脾

の網内系に貪喰、抑留され、その為に鉄の利用障害の来ることを証明しているが、臓器非ヘミン鉄第Ⅲ分劃は現在のところ核酸に附着していると云われているので、この核酸増量と鉄代謝変調との関係は甚だ興味ある問題と思われる。

腎の核酸量は DNA 少々増加の傾向あり、RNA は減少する。本症に於ては浮腫病の名の通り浮腫を示すものがあるが、その成因には循環器系、血清蛋白及び無機塩の変調とともに組織性障害が挙げられ、腎の態度が重要な因子となつている⁴¹⁾。この核酸変動も實質性、間質性障害を反映するものであろう。

5. 本態性低色素性貧血々清

本態性低色素性貧血には特発性の鉄欠乏性貧血である萎黄病、胃液欠乏性萎黄貧血及び後者に属する Plummer-Vinson's syndrome が含まれる。本症に鉄が有効なことは古くから知られていたが、Schur²²⁶⁾、Heilmeyer¹⁸³⁾、Moore²¹¹⁾等により血清鉄量の減少が発見され本症が鉄欠乏により起ることは明白となつた。而るに鉄欠乏の原因は未だに解明されていない。本症と胃所見との関係が注目され胃液酸度¹⁴¹⁾¹⁸¹⁾、胃排泄時間²³³⁾、胃粘膜の状態¹⁵⁷⁾²¹³⁾との関係が検討されているが、最近中尾⁷²⁾も本症成因に胃腸粘膜の病変による鉄吸収障害を述べている。古く Kaznelson¹⁹²⁾等は腸管内毒素を想定していたが、学会の大勢は催貧血性物質を認めず、大藤²⁰⁾は血清中に骨髓に対して直接作用を及ぼすものはないと云う。

血清を家兎に注射したところでは図1の様の大勢としては貧血を来す方向にあるが増減の変動が激しく、対照に比べて貧血を起すとは決定し難い。

測定した核酸量は絶対的にも又健康人血清例に比べても決して無変動ではない。図2に見られる様に腎は先ず変動がないが、肝及び脾は軽度ながら増減が認められ、この両者は鉄代謝との関係から影響があるかとも考えられる。しかし最も変化のあるのは骨髓であつて、両核酸の増加はパンチ氏症候群及び再生不良性貧血々清投与の場合に次ぐものである。

このことから血清中に所謂催貧血性物質は存在しないかも知れないが何等かの異常物質があり、それが骨髓に作用することは想像に難くない。同じく骨髓核酸の増加するパンチ氏症候群は鉄欠乏性で本症に通ずるところがあるが、再生不良性貧血は然らず、共通するとは云い難い。何れにしても他の原因と呼応して鉄代謝変調の原因となるものか、或は代謝変調産物であるかは判明しないが、或種の物質の存在を認めて差支えないと考える。

6. 健康人血清

本例は対照実験として行つたのであるが、臓器核酸量は無処置対照に比べて相当の変動がある。実験に使用した血清量は人間に換算すれば相当多量であり、含まれる蛋白質其他の成分による影響から相当の変動の起り得ることは当然予測される。更に異種血清注射はアレルギー性反応をも惹起せしめ得るのでこの変化を生じたものであろう。

骨髓の核酸はすべて減少している。これが蛋白代謝の減退、細胞分裂の減衰の現われとすれば輸液上考慮を要することであろう。すべての貧血を通じて万能的で最も有効な方法として輸血が盛に用いられているが、その際の血清又は血漿は骨髓障害性の面があるのではないかと思われる。事実外科的方面で盛に用いられる血漿補給は、貧血に対して全然用いられていない様である。

尤も輸液上蛋白質補給の面は血液生成礎材補給の意味で意義のあることで、肝 RNA の増加も之を裏書しているから一概に障害面のみがあるとは云えない。肝 RNA の増加は他に比べて最も著明であつて、この差から病的血清中には代謝変調を起す毒性物質を含むことも考えられる。肝 DNA は減少するが之はすべてを通じて見られることである。

脾はリンパ球生成と血球処理を行う他に血液成分の貯蔵、放出を行う故、その構成々分は非常に不安定であつて一概には核酸の増減を論じられないと考える。肉眼的にみても血清注射の際は脾はすべて増大し、特に鉤虫犬血清注射例のものは著明であつた。健康人血

清例の DNA は他に比べ最も減少し、RNA は増加しているが他に比べて程度は少い。

腎の核酸は一般に変動が少いが、すべて減少の傾向にある。代謝終産物の処理場として検討したわけであるが、やはり血液関係臓器でないところから変動は少い。

以上種々血清注入に際しての核酸の態度を論じたが、前編に述べた定量上の誤差以外に、之は毒素のみの注入実験ではなく、あくまで血清注入の際の成績であるので、他成分、殊に血清蛋白質等の影響も考慮に入れなければならないし、又核酸量の増減の生物学的意義についても現在の段階ではやつと序の口に入つたばかりであり、何れにしても本研究は現在まで全く未知の領域に足を踏入れたもので、血清作用、血液学、血清毒の研究考察のみならず、逆に核酸の持つ生物学的意義についても基礎的資料となり得ると考える。

§ 4. 結 論

各種血液疾患々者血清及び対照健康人血清を家兎に静注し、その骨髓、肝、脾及び腎核酸量を測定検討したところ、次の成績を得た。

1) 健康人血清注射の際は骨髓核酸及び肝、脾、腎の DNA は減少し、脾、腎の RNA は軽度に、肝の RNA は相当に増加する。

各種血液疾患々者血清注射の際の成績を健康人血清注射の際と比較すれば、

2) 再生不良性貧血々清注射では骨髓核酸の両成分は著明に、肝及び腎の DNA は相当増加し、肝及び腎の RNA は相当減少する。脾核酸は大した変動がない。

3) 白血病血清注射の際は肝及び脾の DNA は軽度増加、肝及び腎の RNA は中等度減少するが、其他は大した変化がない。

4) パンチ氏症候群血清注射では骨髓核酸の増加は最も著明であり、脾 DNA は軽度増加するが、肝核酸、脾及び腎の RNA は何れも軽度減少する。

5) 鉤虫症血清注射の際は脾核酸の増加は最も著明であり、骨髓 DNA も相当増加する

が、肝及び腎の RNA は何れも減少する。

6) 本態性低色素性貧血々清注射に際しては骨髄核酸両成分の著明な増加があるが、其他は変動少く、軽度に肝及び脾 DNA の増加と、肝 RNA の減少とをみるのみである。

拙筆に臨み御指導御校閲をいただいた恩師平木教授に衷心より感謝の意を表す。

本論文の要旨は昭和30年4月第17回日本血液学会総会に於て発表した。

(文 献 後 掲)

Dept. of Internal Medicine, Okayama University Medical School.
(Director Prof. Dr. K. Hiraki)

Influences of Organ Extracts as well as Serum of Blood Disease Patient on the Nucleic Acid Metabolism of a Rabbit.

2nd Report : Influences of Serum of Patients of Blood Disease on the Nucleic Acid Quantity of Rabbit's Organs

By

Tatsuji NAMBA

By intravenous injection of serum of patients of blood disorder as well as control serum of healthy men, observed the nucleic acid appearing in its bone-marrow, liver, spleen, and kidney, which proved as:

1) In case healthy men's serum has been injected, bone-marrow nucleic acid and DNA in, liver, spleen, and kidney indicate a decrease; while RNA both in spleen and kidney increases slightly; and that of liver does so pretty much.

If those results obtained will be put under comparison with those obtained under the use of healthy men's serum:

2) Under the administration of serum of hypoplastic anemia, bone-marrow nucleic acid increases in a marked degree, liver as well as kidney DNA do so in a moderate degree; RNA of liver and kidney decrease rather. As to spleen nucleic acid, no marked change occurs.

3) If the serum of leukemia is injected, a slight increase takes place to liver and spleen DNA, while liver and kidney RNA show an abatement quite; but as to the rest, no great changes appear.

4) When serum of Banti's syndrome has been injected, the increase of both the bone-marrow nucleic acid prove most candid; though the spleen DNA increases, liver nucleic acid as well as RNA of spleen and kidney show a slight decrease respectively.

5) On occasion serum of hookworm anemia has been injected, spleen nucleic acid proves a marked increase; bone-marrow DNA increases greatly, but RNA in liver and kidney decreases.

6) When serum of essential hypochromic anemia is injected, a remarkable increase in the bone-marrow nucleic acid happens; but as to the rest, small change occurs, only a slight increase of liver and spleen DNA, along with a decrease of liver RNA.