

# 骨髓に関する実験的研究

## 第一編

### 鉤虫性催貧血物質及骨髓物質による白血球の骨髓内 抑留竝に動員に就て

(本論文の要旨は第五回血液討論会に於て平木教授により報告された)

岡山大学医学部平木内科(主任 平木 深教授)

講師 副島哲郎

[昭和29年3月17日受稿]

## 内容目次

1 緒言	3) 骨髓エキス群
2 実験材料	4) メツラン群
3 実験方法	5) 網内系墨汁填塞家兎に就ての実験
4 実験成績	5) 総括並びに考按
1) 鉤虫症患者血清群	6) 結論
2) 健常人血清群	

## 1 緒言

鉤虫性貧血の原因には幾多の説があるが、その主役を演ずるものが患者血清中の鉤虫性毒素であり教室の北山前教授<sup>17)18)</sup>等は特にその催貧血性を重要視している事は宿題報告に明かである。即ち教室笠原<sup>16)</sup>、佐久間<sup>27)</sup>によれば鉤虫体毒素に2種(Ankyton A, B)あり、Aはアルコール、エーテル可溶性で催貧血性強く肝により賦活され、Bは之等に不溶性で催貧血性弱く、脾により賦活されて骨髓に作用するものであると云う。

扱、Morawitz u. Denecke<sup>65)</sup>は、末梢血に於ては再生不良性貧血の像を呈し、而も骨髓に於ては再生機能の旺盛なものある事を認め、斯る状態を Knochenmarkssperre と名付け、之がデアテルミーの間脳照射により快癒すると述べた。而して小森<sup>24)</sup>は鉤虫性催貧血物質が骨髓に作用して赤血球の一部を骨髓内に抑留するものと考えられると述べ、宮崎<sup>66)</sup>は鉤虫症患者血清を家兎に注射して骨髓内に

赤血球の抑留せられる事を認め、教室内藤<sup>34)</sup>も催貧血性物質を含む血清を家兎骨髓栄養血管に灌流して、栄養静脈に貧血の現れた際の骨髓像に著明な鬱血を認めた。即ち、鉤虫性貧血の発生を骨髓中心に眺める時、鉤虫毒素による Knochenmarkssperre が大きな役割を演じている事は意見の一一致を見ている様であるが、然らば Sperre は如何にして起るかに就ては何れも触れていない。又鉤虫症に於ける白血球に関しては、或は増加、或は減少、或は不定と一致した意見なく、鉤虫性催貧血物質に関する実験的研究に於ても、その白血球に及ぼす影響に就ては等閑視されている状態である。然るに一方に於て、鉤虫性貧血から再生不良性貧血に移行しつゝありと考えられる例に稀に遭遇することは教室上原<sup>81)</sup>により指摘された処であり、宮川<sup>51)</sup>、村田<sup>57)</sup>は実験的にも鉤虫性貧血の高度となるに及んで造血血球巣も侵されることを認めている。即ち鉤虫性催貧血物質は白血球に対しても無関係ではあり得ない筈であり、私は鉤虫症患者血

清の骨髓灌流によりこの点を認めんとしたのである。

他方骨髓物質療法が貧血殊に悪性貧血に対して用いられたのはかなり古く、Fraser<sup>71)</sup>(1894)は悪性貧血患者に牛骨髓を経口投与して有効であったと云い、次でMann<sup>80)</sup>, Drummond<sup>63)</sup>も有効なることを認めたが、Stockman<sup>87)</sup>, Hunt<sup>73)</sup>は無効であったと云う。

今世記に入り Leake and Leake<sup>78)</sup> (1923) は動物実験により骨髓食塩水エキスの静注及び骨髓粉末の経口投与が循環赤血球の増加を来すと云い、C. D. Leake<sup>76)77)</sup> は動物実験により骨髓、脾混合エキスが好中球の増加を伴う白血球増加を来すことを認め、又健康人に骨髓粉末を経口投与して赤白血球の増加を認め、Thalhimer<sup>88)</sup> は脾、骨髓混合粉末を臨床的に使用し続発性貧血に有効、悪性貧血には増悪を見たと云う。又本邦に於ては宮川<sup>52)53)54)</sup> のアウトホルモン説の一環として、小野<sup>11)</sup>は動物実験に於て赤血球融解液の注射により第一次及び第二次赤血球増加を認め、大野<sup>10)</sup>は骨髓自家融解液注射により好中球の増加を主とする白血球増加を認めた。岡<sup>9)</sup>、馬島<sup>19)</sup>は鴉血貧血家兎に骨髓成分を注射して恢復日数の短縮を見、下坂<sup>23)</sup>は骨髓粉末を家兎に経口投与して赤血球の増加を認めている。又、小林<sup>19)</sup>は骨髓粉末添加ブルトーゼ経口投与、同水エキス注射により赤白血球の増加を、平岡<sup>11)</sup>はメツラン静注により白血球増加を認めている。併し酒井のみは骨髓乳剤注射と、対照の腎乳剤注射の間に差を見なかつたと云う。教室に於ては平木他二名<sup>42)</sup>は赤色骨髓が幼若マウスの成長と造血機能に促進的に作用することを認め、又平木、大森<sup>13)</sup>は骨髓エキス注射が鴉血貧血の恢復を著明に促進する事実を見、更に平木、藤井<sup>44)</sup>は骨髓エキスの注射により赤白血球の二期性増加を認めている。然らば斯る血球増加は如何なる機転によるものであろうか。私は骨髓物質を直接栄養血管に灌流することによりこの点をも認めんとしたのである。

次に、網内系が骨髓機能に重大なる関係を

有することは多くの学者の業績に徴して明かである。永野<sup>35)</sup>はコラルゴール注射に於ける流血中への赤芽細胞の多数出現は、骨髓、肝、脾等の網内系細胞の機能障礙によると云い、小宮他二名<sup>23)</sup>はコラルゴール、墨汁注射による貧血は脾、肝、骨髓等諸臓器の網内系細胞の機能が封鎖され、鉄、血色素の新陳代謝に著しき障礙を与えるに因ると述べている。中村<sup>33)</sup>はコラルゴールを連続注射すると有核赤血球の出現する時期と、次で之の消失する時期があり、後者の場合家兎を剖検すれば脾、肝、骨髓に萎縮があり特に骨髓に著明であると云う。反之、上述の小宮他二名は墨汁、朱汁、硫酸バリムウ浮游液を非常に永く連続注射しても組織学的に萎縮なく、寧ろ細胞の増生があると述べている。馬島<sup>60)</sup>は実験的クリオゲニン貧血家兎の耳静脈に墨汁 5 cc を 1~2 回注射し貧血恢復日数の短縮を見たと云い、網内系に摂取貪食せらるべき物質の適當量を経口的又は非経口的に賦与すれば血液再生が促進され、連続注射の場合は再生能力は拘束されると云う。

教室佐久間<sup>27)</sup>は、乾燥鉤虫体乳剤注射及びアルコール抽出物乳剤注射が正常家兔、剔脾家兎共に著明な貧血を惹起せしめるが、網内系墨汁填塞家兎に鉤虫体乳剤、及び鉤虫症患者血清のアルコール、エーテル抽出物を注射した場合は何れにも貧血の起らない事實を認め、且必ずしも脾の在存が必要でない処から、脾以外の網内系の健存が貧血発現に不可欠の要件であるとし、同じく米谷<sup>48)</sup>も鉤虫症患者血清注射により起る血清鉄の減少が、網内系填塞動物では起らぬのをみている。又教室藤井<sup>41)46)</sup>は家兎腹腔内に同種赤色骨髓エキスを注射し、二期性の赤白血球増加を認めなかつたと云う。

斯様に骨髓機能に密接な関係を有する網内系を墨汁填塞してその機能を障礙した場合、骨髓内白血球の抑留動員機転に対し如何なる、変化を招來するかに就き実験を行つたのである。

## 2 実験材料

1) 鉤虫症患者血清；当科入院の鉤虫症患者（血色素量31%，赤血球数216万、色素係数0.72、白血球数5600）の血清を無菌的に分離して用いた。

2) 骨髄細胞自家融解液（骨髄エキスと略称）；生後2~3箇月の幼若家兎の赤色骨髄を可及的無菌的に採取、乳鉢にて磨潰し滅菌蒸溜水を加えて10倍浮遊液とし、7~9時間氷室に保存して、その上清を用いた。

3) 骨髄製剤メゾラン（第一製薬）

## 3 実験方法

1) 大腿骨々髄灌流方法；体重2kg前後の白色雄性家兎を用い、早朝空腹時に実験開始。

井上<sup>2)</sup>の方法に従い、家兎を仰臥位に固定、鼠蹊部を剪毛消毒の上、大腿中央部より鼠蹊靭帯の稍々上部迄切開、股動脈、大腿骨栄養動脈を露出し、上記材料を1/6注射針を以て0.4cc宛栄養動脈より注入し、注射前及び

注射後6時間に亘り栄養静脈白血球像を股動脈血のそれと比較した。

2) 家兎網内系塞塡操作；佐久間<sup>2)</sup>の方法に依り、上質の和墨を平滑な雨傘硯を用い、生理的食塩水を以て徐々に磨り、濃度は半紙に書いた字を透して、下に置いた印刷物の字が辛うじて見える程度とした。此の墨汁を冰室に貯え、用に臨んで濾過後60°C 30分加温滅菌し、家兎体重毎kg 5ccを1日1回10日間耳静脈内に注入した。

## 4 実験成績

### 1) 鉤虫症患者血清群（第1表、第1,2図）

本群に於て栄養静脈血の白血球数は注射後2~3時間を頂点とする著明な減少を示す。即ちNo.1に於ては、股動脈血の白血球の動搖は僅かであるが、栄養静脈血では注射後2時間に於て、注射前より1600(27%)の減少を見、4時間で旧値に接近し、6時間で全く復旧する。No.2では股動脈血の白血球数は注射前より寧ろ増加しているにも拘らず、栄養

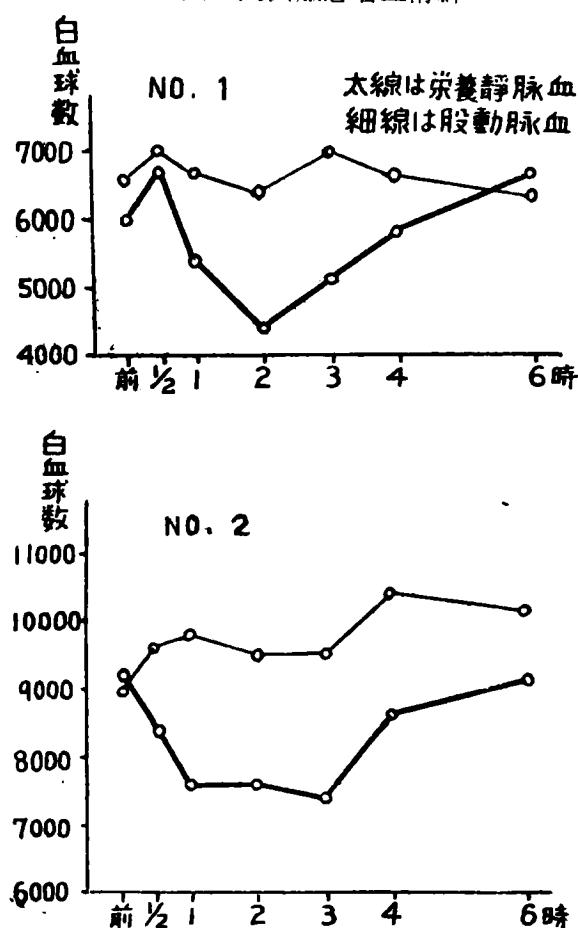
第1表 鉤虫症患者血清群

家兎番号	検査時間	大腿骨栄養静脈血								股動脈血					
		白血球数	B	E	N		L	M	白血球数	B	E	N		L	M
					St	Sg						St	Sg		
No.1	注射前	6000	0.4	0.4	3.6	64.0	28.4	3.2	6650	2.4	0	2.4	68.8	24.8	1.6
	30分後	6700	0.4	3.2	3.2	60.4	32.8	1.6	7050	0.4	1.6	3.6	66.4	27.2	0.8
	1時間後	5400	2.8	0	0.8	52.8	41.6	2.0	6700	0.4	0.4	1.6	48.4	48.0	1.2
	2 "	4400	2.4	0	4.4	46.0	46.0	1.2	6500	0	0	3.2	53.2	40.8	1.2
	3 "	5100	0.8	0	1.6	38.4	38.4	1.6	7000	2.4	0	1.6	55.6	38.4	2.0
	4 "	5850	3.2	0	4.0	59.6	59.6	1.6	6600	1.6	0	2.4	58.4	35.6	2.0
	6 "	6600	0.8	0	2.4	64.8	64.8	1.2	6350	1.6	0.8	1.6	61.6	33.6	0.8
No.2	注射前	9200	2.4	1.2	1.2	80.0	13.6	1.6	9000	2.8	0.8	4.0	77.6	13.2	1.6
	30分後	8400	2.4	0	2.0	78.0	17.2	0.4	9600	2.4	0	3.2	70.8	22.4	1.2
	1時間後	7600	2.0	2.0	2.5	58.5	34.0	1.0	9800	2.4	0.8	2.8	74.4	18.4	1.2
	2 "	7600	2.4	0.8	1.6	75.2	18.8	1.2	9000	2.8	0	2.8	80.0	12.0	2.4
	3 "	7400	2.4	0	0.8	70.8	24.4	1.6	9000	2.4	0.4	2.4	71.6	21.6	1.6
	4 "	8600	3.2	0	1.6	78.0	14.8	2.4	10400	2.0	0	2.8	77.6	16.4	1.2
	6 "	9100	0.8	0	2.4	82.8	13.6	0.4	10100	3.6	0	2.8	76.4	13.6	3.6

白血球型の欄は百分率を示す。以下同様

B 好塩基球 Sg 分節核好中球  
E 好酸球 L リンパ球  
St 棒核好中球 M 单球

第1図 鉤虫症患者血清群

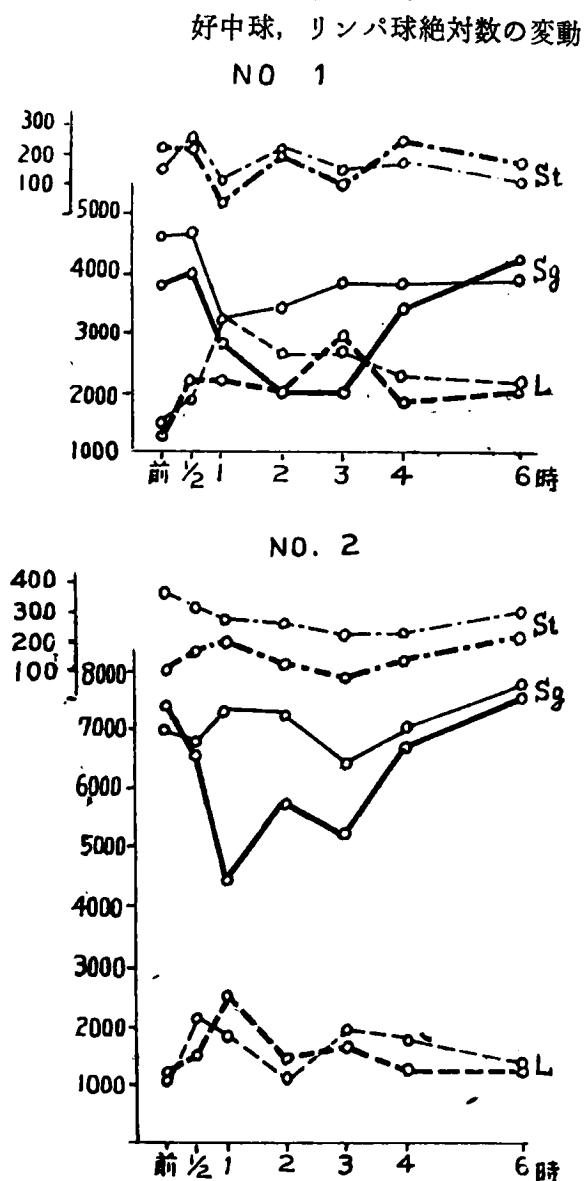


静脈血に於ては No. 1 に似た減少を示し、1 時間に注射前より 1600(17%), 3 時間で 1800 (20%) 減少、6 時間で略々旧値に復している。両例共此の白血球減少の主因となるものは分節核好中球の減少であり、桿核好中球も稍々之に関与する（第2図）。而して本実験に於て注目すべきは栄養血管の状態で、血清注射後間もなく動静脈共に縮小し、1~2 時間後の静脈よりの採血は困難を覚える程の出血減少を来たした。而して 4~6 時間目には再び注射前の状態に拡張するのを見た。

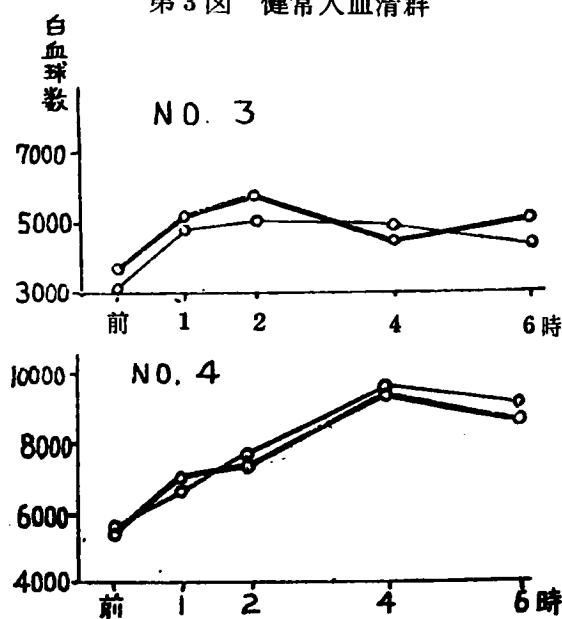
## 2) 健常人血清群（第2表、第3、4図）

本群に於て栄養静脈血の白血球数は注射前後を通じて股動脈の夫れと僅かな差を保つゝ略々平行し、鉤虫症患者血清群に於ける如き減少は認められない。絶対数に於て桿核好中球は No. 3, No. 4 共寧ろ僅かに増加を示し、分節核好中球は 2 例共時間の経過と共に増加を示すが、No. 3 に於ては股動脈血の夫れと殆ど差なく平行し、No. 4 にては股動脈血よ

第2図 鉤虫症患者血清群

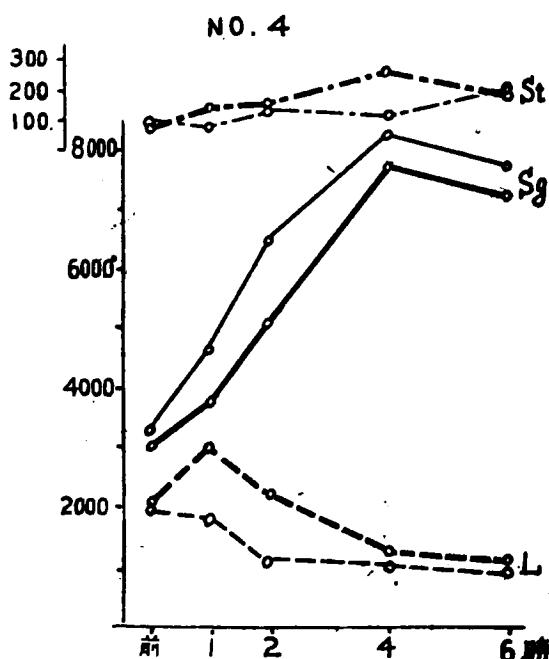
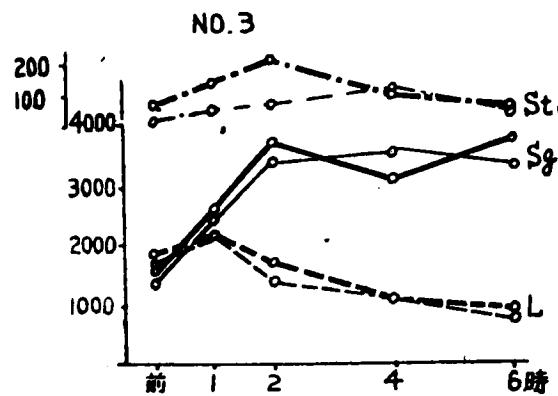


第3図 健常人血清群



第2表 健常人血清群

家兔番号	検査時間	大腿骨栄養靜脈血							股動脈血						
		白血球数	B	E	N		L	M	白血球数	B	E	N		L	M
					St	Sg						St	Sg		
No. 3	注射前	3700	0.4	0	2.0	44.0	53.2	0.4	3200	0.4	0	0.8	43.2	54.8	0.8
	1時間後	5100	0.8	0	2.8	52.8	43.6	0	4800	0	0	1.2	52.8	46.0	0
	2 "	5700	1.2	0	4.0	65.2	29.6	0	5050	1.2	0	1.6	68.8	28.0	0.4
	4 "	4400	0.8	0	2.4	70.8	25.2	0.8	4800	1.2	0	2.4	73.2	23.2	0
	6 "	4900	1.6	0	1.2	77.2	19.6	0.4	4200	0.4	0	1.2	78.8	19.6	0
No. 4	注射前	5400	1.6	0	1.6	56.8	39.2	0.8	5500	1.6	0	1.6	60.0	36.0	0.8
	1時間後	7100	1.2	0	2.0	54.0	42.4	0.4	6700	0.8	0	1.2	70.0	27.6	0.4
	2 "	7400	0.5	0	2.0	67.0	30.0	0.5	7900	0.4	0.4	1.6	82.4	14.8	0.4
	4 "	9400	0	0	2.8	82.8	13.6	0.8	9600	0.8	0	1.2	86.0	11.2	0.8
	6 "	8700	0.8	0	2.0	83.2	13.2	0.8	9100	1.2	0	2.0	85.2	10.8	0.8

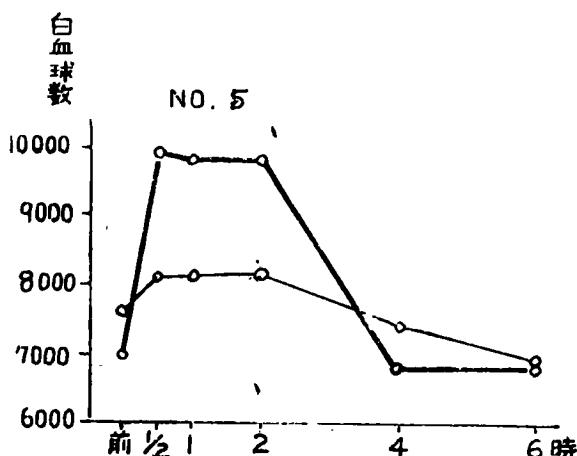
第4図 健康人血清群  
好中球、リンパ球絶対数の変動

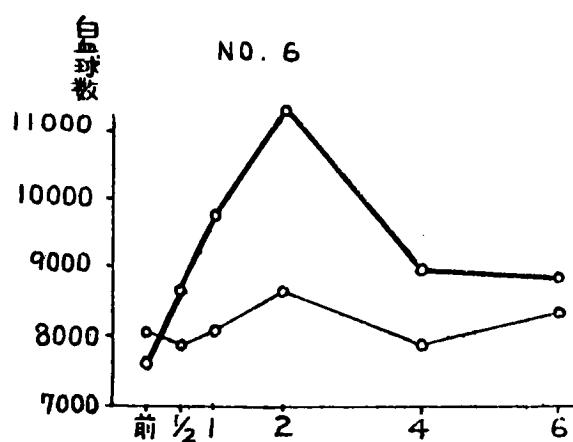
り僅か低値を示すが之も平行して推移する。リンパ球は両例共時間と共に減少するが、之も股動脈血と平行する。即ち之等は実験による全身的な変動と認められ、血清注射によるものとは思われない。而して此の場合の栄養血管には認むべき収縮拡張は見られなかつた。

### 3) 骨髄エキス群(第3表、第5、6図)

本群の栄養静脈血白血球は注射後1~2時間を頂点とする著明な増加を示す。No. 5は注射後30分に於て注射前より2850(40%)の増加を示し、2時間迄略々夫れに近い値を保つて、4時間後に復旧している。No. 6に於ては注射後30分より次第に増加し2時間(注射前に比し3700、即ち33%の増加)を頂点

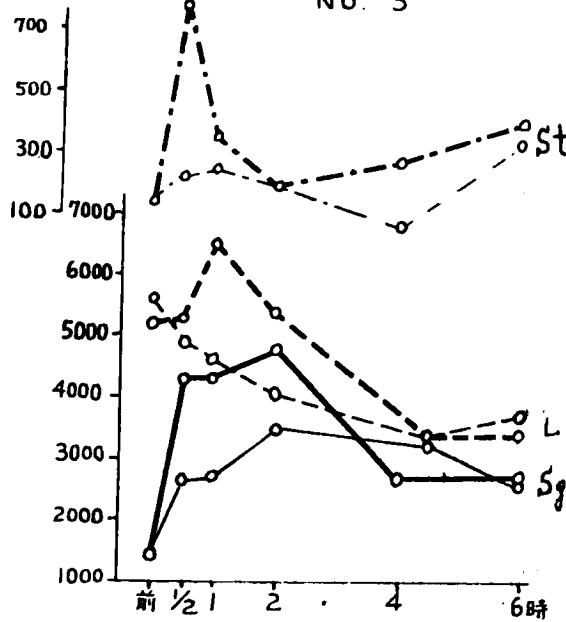
第5図 骨髄エキス群



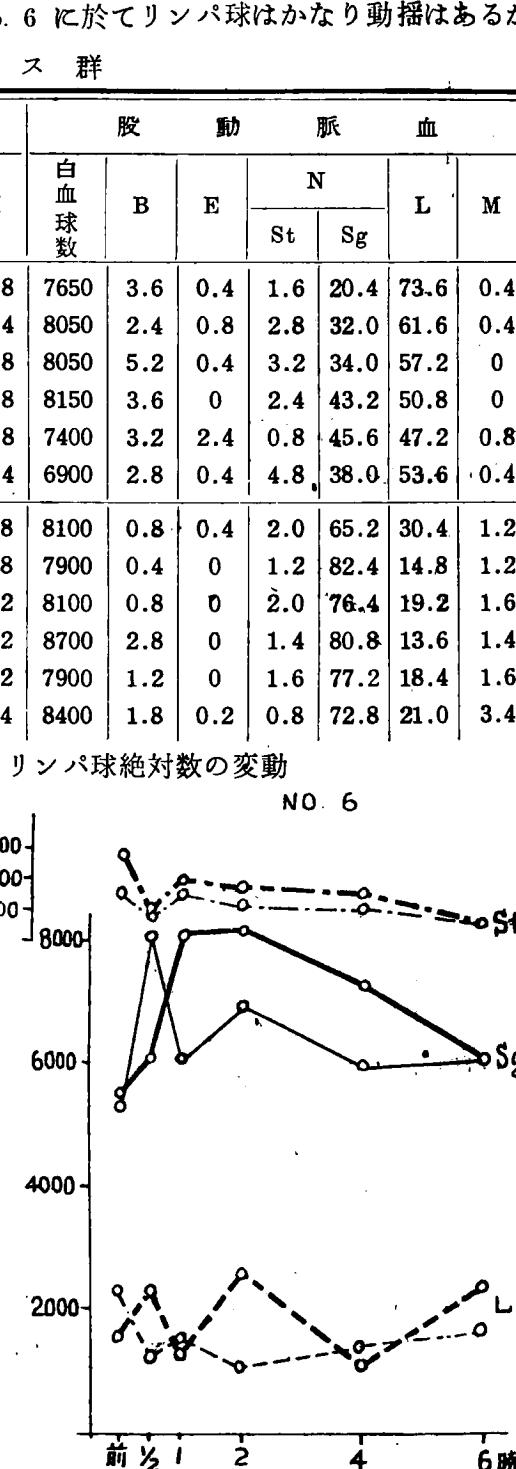


第3表 骨 髓 エ キ ス 群

家兔番号	検査時間	大腿骨栄養靜脈血						股動脈血											
		白血球数	B		E		N		L	M	白血球数	B		E		N		L	M
			St	Sg	St	Sg	St	Sg				St	Sg	St	Sg	St	Sg		
No. 5	注射前	7000	3.6	0	2.0	19.6	74.0	0.8	7650	3.6	0.4	1.6	20.4	73.6	0.4				
	30分後	9850	2.0	0.4	8.0	34.4	54.8	0.4	8050	2.4	0.8	2.8	32.0	61.6	0.4				
	1時間後	9800	4.8	0.4	3.6	46.0	44.4	0.8	8050	5.2	0.4	3.2	34.0	57.2	0				
	2 "	9800	2.0	0	2.0	39.0	56.0	0.8	8150	3.6	0	2.4	43.2	50.8	0				
	4 "	6800	4.0	0	4.0	39.6	51.0	0.8	7400	3.2	2.4	0.8	45.6	47.2	0.8				
	6 "	6800	6.4	0.4	6.0	40.4	46.4	0.4	6900	2.8	0.4	4.8	38.0	53.6	0.4				
No. 6	注射前	7600	0.6	0.2	3.8	72.8	20.8	1.8	8100	0.8	0.4	2.0	65.2	30.4	1.2				
	30分後	8700	0.4	0	1.2	70.4	27.2	0.8	7900	0.4	0	1.2	82.4	14.8	1.2				
	1時間後	9800	0	0	2.0	82.8	14.0	1.2	8100	0.8	0	2.0	76.4	19.2	1.6				
	2 "	11300	1.2	0	1.6	72.4	23.6	1.2	8700	2.8	0	1.4	80.8	13.6	1.4				
	4 "	9000	1.2	0	1.8	82.0	12.8	2.2	7900	1.2	0	1.6	77.2	18.4	1.6				
	6 "	8900	1.8	0	0.8	68.6	27.4	1.4	8400	1.8	0.2	0.8	72.8	21.0	3.4				

第6図 骨髓エキス群 好中球、リンパ球絶対数の変動  
NO. 5

として4時間目にかなり減少するが、6時間に至るも全く旧値には復しない。股動脈血の白血球は No. 5, No. 6 共に栄養静脈血に比し実験時間内の動搖は僅かである。好中球及びリンパ球絶対数の経過を観るに、該白血球増加の主因をなすものは両例共分節核好中球である。リンパ球は No. 5 に於ては1時間を頂点とし2時間迄増加し、以後減少の途を辿り4時間で股動脈血の夫れと差が無くなる。No. 6 に於てリンパ球はかなり動搖はあるが、



股動脈血に比し優位を保つてゐる。桿核好中球は No. 5 に於てかなり著明の増加を示し、No. 6 にては明かな増加は認められないが、僅か乍ら股動脈血の上位を占めている。血管の状態は注射直後より栄養動脈怒張し始め、15~20分頃最大となり搏動著明、静脈も怒張鮮紅色を帶び採血時の出血多く、3~4時間頃

より略々注射前の状態に復した。

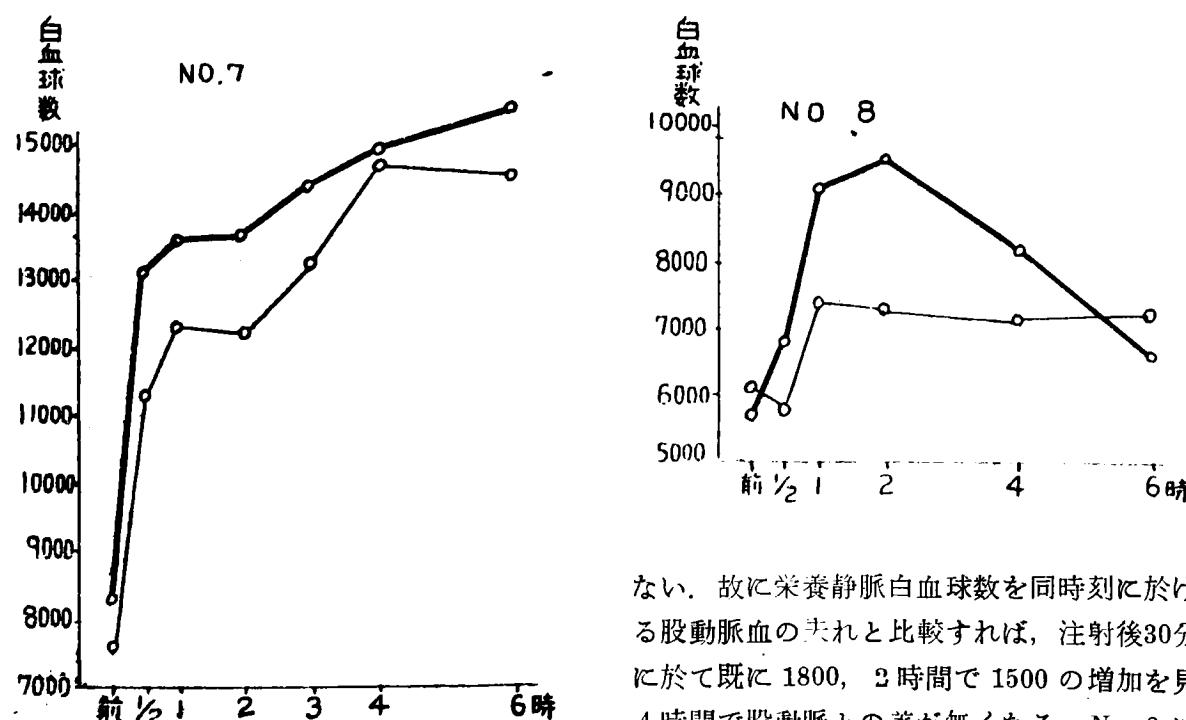
#### 4) メツラン群(第4表、第7、8図)

本群に於ても骨髄エキスの場合と同様栄養静脈血に著明な白血球の増加が見られた。No. 7 では全身血(即ち股動脈血)白血球数の変動が著しい為、栄養静脈血に於ても注射前の値を基準としての増減を論ずる事は適當で

第4表 メツラン群

家兔番号	検査時間	大腿骨栄養靜脈血						股動脈血							
		白血球数	B	E	N		L	M	白血球数	B	E	N			
					St	Sg						St	Sg		
No. 7	注射前	8300	2.8	0	0.8	58.4	36.4	1.6	7600	1.6	0.4	1.6	64.8	30.8	0.8
	30分後	13100	2.4	0	2.0	78.8	15.6	1.2	11300	1.2	0	1.6	82.4	14.8	0
	1時間後	13600	2.0	0	0.8	78.0	16.4	2.8	12300	2.8	0	2.0	84.4	9.6	1.2
	2 "	13700	1.2	0	1.2	79.2	16.0	2.4	12200	1.2	0	1.2	82.4	10.8	4.4
	3 "	14400	2.4	0	1.2	84.0	10.8	1.6	13200	2.0	0	1.6	79.2	11.2	6.0
	4 "	14900	1.6	0	1.2	82.4	12.8	2.0	14700	1.2	0	2.4	82.0	8.2	6.0
	6 "	15500	0.4	0	2.0	78.4	17.6	1.6	15000	2.4	0	2.0	77.2	12.8	5.6
No. 8	注射前	5700	2.0	1.2	1.2	29.6	64.4	1.6	6100	2.8	0.8	3.2	33.2	59.6	0.4
	30分後	6800	4.8	0.4	2.0	36.8	54.4	1.6	5800	3.2	0.4	2.8	23.6	68.4	1.6
	1時間後	9100	4.4	0	4.4	50.4	38.0	2.8	7400	3.6	0	5.6	44.8	44.0	2.0
	2 "	9500	2.4	0	3.6	52.4	36.8	0.8	7300	2.0	0.4	4.0	42.8	46.4	0.8
	4 "	8200	3.6	0.4	4.0	60.8	34.4	0.4	7000	4.0	1.2	2.2	51.0	41.2	0.4
	6 "	6600	2.0	0.8	4.8	56.0	35.6	0.8	7300	3.6	0	3.2	52.8	39.6	0.8

第7図 メツラン群



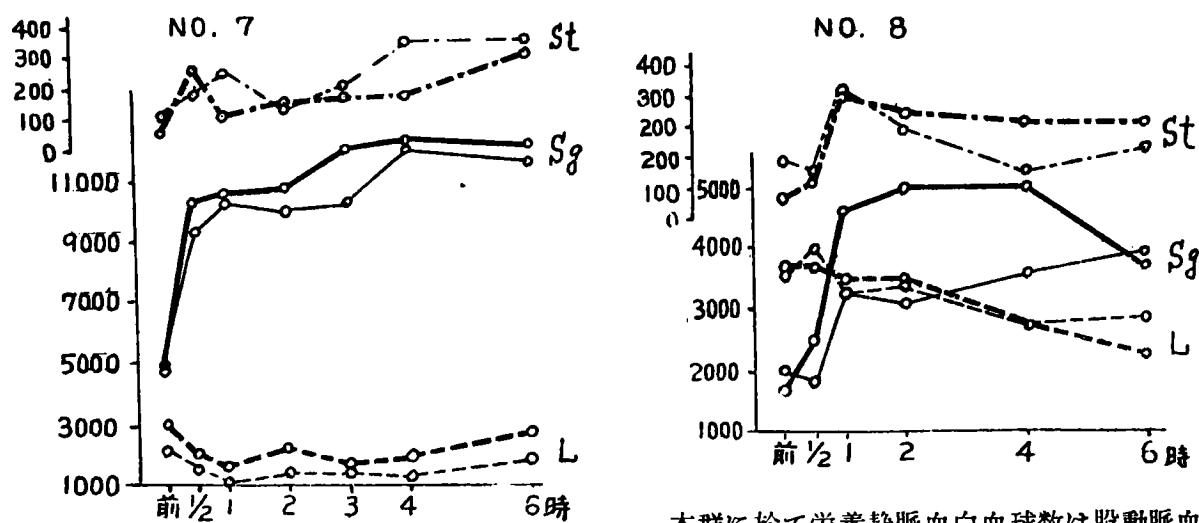
ない。故に栄養静脈白血球数を同時刻に於ける股動脈血のそれと比較すれば、注射後30分に於て既に 1800、2 時間で 1500 の増加を見、4 時間で股動脈との差が無くなる。No. 8 に

於て栄養静脈白血球は注射前に比し1時間後に3400(37%), 2時間後に3800(41%)の増加を頂点として4時間にはかなり減少し、6時間では殆ど注射前の値に復する。

一方股動脈血も増加するが、1時間後には注射前より1300(17%)増加しその後は殆ど変化なく経過する。同時刻に於ける動静脈の差は30分後1000, 2時間後2200で最大、4時間後1200となり、6時間後には栄養静脈血が股動脈血以下となる。本群の白血球増加が主

として分節核好中球によるものである事は第8図に見られる通りである。桿核好中球はNo. 7に於ては増加の傾向にある様に見えるが股動脈血の夫れと比すれば低値であり、眞の増加ではない。No. 8にては動静脈血共1時間を頂点とする殆ど等しい増加を示すが、その後の経過に於て静脈血が優位を占めている。リンパ球はNo. 7に於て静脈血が若干優位を占めつゝ坦かな途を辿り、No. 8に於ては動静脈共殆ど等しい値で減少の傾向を示す。

第8図 メツラン群 好中球、リンパ球絶対数の変動



## 5) 綱内系墨汁填塞家兎に就ての実験

## (a) 鉤虫症患者血清群(第5表第9, 10図)

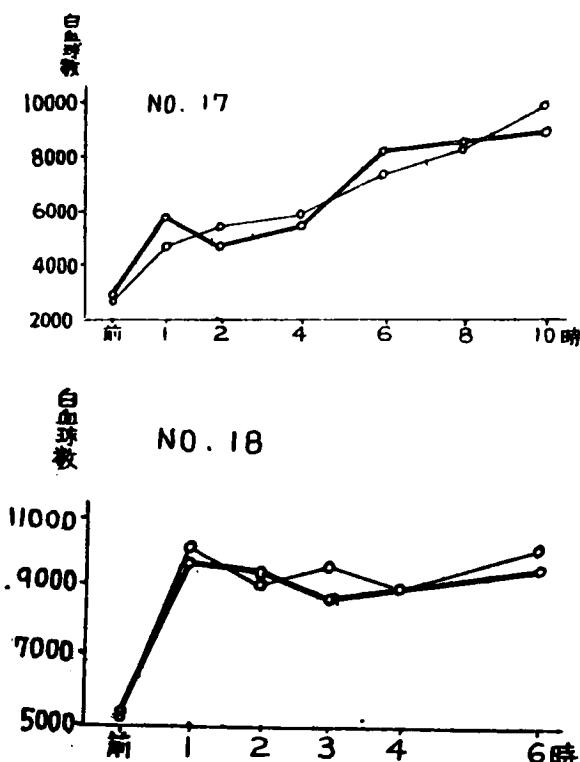
本群に於て栄養静脈血白血球数は股動脈血の夫れと大差なく、正常家兎に於ける如き著明な白血球減少は認められない。即ち、No. 17

第5表 鉤虫症患者血清群(綱内系填塞家兎)

家兎番号	検査時間	大腿骨栄養静脈血						股動脈血					
		白血球数	B	E	N		L	M	白血球数	B	E	N	
					St	Sg						St	Sg
No. 17	注射前	2900	0	0	1.6	34.4	64.0	0	2700	0	0.4	0.8	30.0
	1時間後	5800	0.4	0	2.8	71.6	24.8	0.4	4700	0	0.4	1.2	56.4
	2 "	4700	0.4	0	0.8	66.0	32.0	0.8	5450	0.4	0	1.2	71.8
	4 "	5500	0.4	0	1.6	75.6	21.2	1.2	5900	0.8	0	1.2	73.6
	6 "	8300	0.4	0	0.8	85.2	12.0	1.6	7400	0.4	0	0.8	80.8
	8 "	8850	2.4	0	2.0	81.0	14.0	0.4	8400	0	0.4	1.2	68.8
	10 "	9050	0.4	0	2.4	81.2	15.2	0.8	10000	0	0.4	1.6	82.0
No. 18	注射前	5200	0.4	0	1.6	57.6	40.0	0.4	5300	0	0	2.0	51.6
	1時間後	9700	0	0	1.6	82.4	15.2	0.8	10900	0	0	1.2	84.0
	2 "	9400	0	0	1.2	82.8	16.0	0	9100	0	0	1.2	80.4
	3 "	8700	0	0	1.6	76.8	20.8	0.8	9600	0	0	1.6	82.8
	4 "	9000	0	0	1.2	79.6	19.2	0	9000	0.4	0	1.6	84.8
	6 "	9600	0	0	1.6	87.6	10.8	0	10200	0.4	0	0.4	85.6

18共に栄養静脈血白血球は股動脈血の夫れと僅な差を以て互に上下し、正常家兎の場合著明な減少を見た注射後2~3時間に於て、両者間の差はNo.17にて750、No.18にて900に過ぎない。更にNo.17に於ては10時間後迄観察したが白血球減少の発現する傾向は遂に認められなかつた。

第9図 鉤虫症患者血清群(網内系填塞家兎)

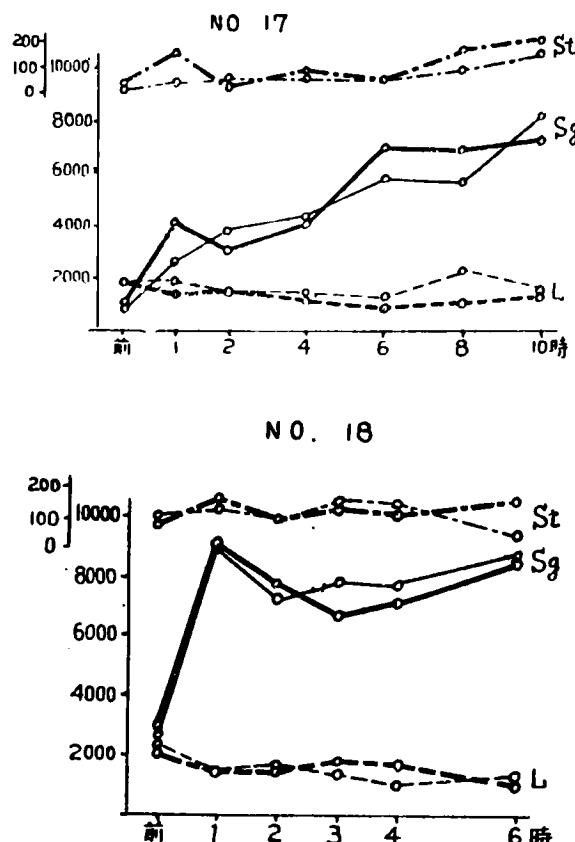


又好中球、リンパ球絶対数の変動を見るに、桿核好中球、リンパ球は殆ど変化なく、分節核好中球の時間的経過をみれば増加の形をとるが、股動脈血の夫れと僅な差を以て互に上下しつゝ並行しており、之は全身的な原因による変化であつて骨髓自体に於ける変化ではないと思われる。

栄養動脈の状態は注射前から正常家兎に比しかなりの拡張を見、血清注射後の収縮は全く現れず、採血は容易且止血の遅延する傾向を認めた。

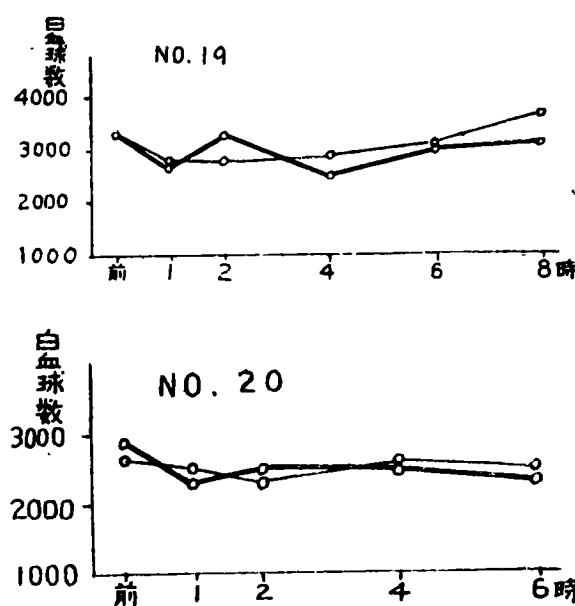
## (b) 骨髓エキス群(第6表、第11, 12図)

本群に於ても白血球数は変化なく、No.19、No.20共に栄養静脈血、股動脈血何れも注射前の値と大差なく経過する。動静脈血間の白血球数の差は注射後2時間に於て僅か450

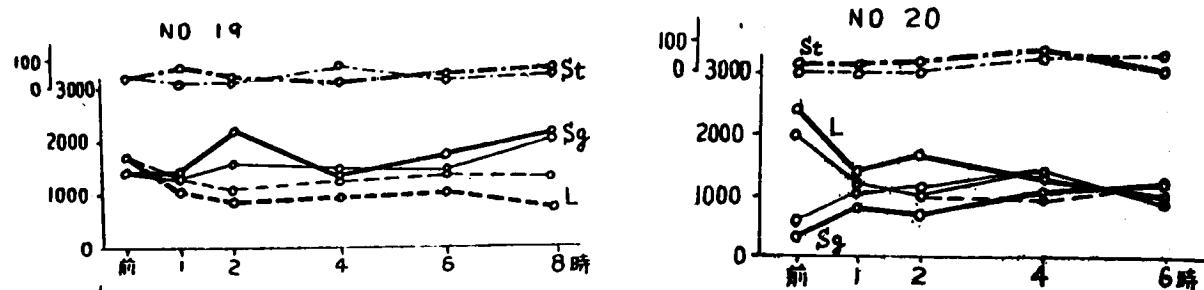
第10図 鉤虫症患者血清群(網内系填塞家兎)  
好中球、リンパ球絶対数の変動

(No.19)及び200 (No.20)で、正常家兎に於ける如き著明な白血球増加は認められず、又その経過に於ても増加の傾向は認められない。桿核及び分節核好中球、リンパ球の絶対数の変動に就ても何れも著明な変化は認めら

第11図 骨髓エキス群(網内系填塞家兎)



第12図 骨髄エキス群(網内系填塞家兎)好中球、リンパ球絶対数の変動



-第6表 骨髄エキス群(網内系填塞家兎)

家兎番号	検査時間	大腿骨栄養靜脈血						股動脈血					
		白血球数	B	E	N		L	M	白血球数	B	E	N	
					St	Sg						St	Sg
No. 19	注射前	3300	0.8	0	1.2	44.4	52.4	1.2	3300	0.8	0	1.2	43.2
	1時間後	2700	1.6	0	2.8	53.2	42.4	0	2750	0.4	0	0.8	50.0
	2 "	3250	0.8	0	1.2	68.4	28.8	0.8	2800	0	0	1.2	59.2
	4 "	2500	1.2	0	1.2	55.2	41.6	0.8	2900	0.4	0	3.2	52.4
	6 "	3000	1.2	0	1.6	62.4	38.8	0	3050	0.4	0	1.2	49.6
	8 "	3100	0.4	0	2.4	71.2	25.2	0.8	3700	0.4	0	2.0	57.6
No. 20	注射前	2900	0	0	0.8	15.6	83.6	0	2700	0	0	0.8	25.2
	1時間後	2300	0.8	0	0.8	37.2	60.4	0.8	2500	2.0	0	0.8	43.6
	2 "	2500	0.4	0	1.2	29.6	67.6	1.2	2300	0.4	0	0.4	49.6
	4 "	2500	0.8	0	2.8	42.0	53.6	0.8	2600	0.8	0	2.4	54.8
	6 "	2300	0.8	0	0.4	54.0	42.8	2.0	2500	0.4	0	2.4	41.6

れない。栄養血管は注射前既に稍々拡張の像があり、注射後も同様の状態で、更に著明な拡張を来すことはなかった。

### 5 総括並びに考按

本実験成績を総括すると次の通りである。

(1) 鉤虫症患者血清を家兎大腿骨々髄に灌流するに、栄養静脈血に注射後2~3時間で頂点とし4~6時間後に恢復する一過性の、著明な白血球減少が起る。然るに健常人血清を以てしては斯る白血球減少は起らない。

(2) 骨髄エキス灌流試験に於ては、栄養静脈血に注射後30分~2時間に最高に達し4~6時間後に復旧する一過性の白血球増加が招來され、又骨髄製剤たるメツランの灌流によつても骨髄エキスと同様の一過性白血球増加が起る。

(3) 好中球及びリンパ球絶対数の推移を観

るに、上述の白血球減少及び増加の主因となるものは分節核好中球の減少及び増加であり、桿核好中球も若干之に関与するが、リンパ球の関与は骨髄エキスの場合を除き明らかには認められない。又白血球増加の場合にも異常に幼若な白血球の出現は見られなかつた。

(4) 栄養血管の状態は、健常人血清灌流の際は明かな收縮拡張は認められないに反し、鉤虫症患者血清灌流の場合には、白血球減少の発現と略々時を同じくして明瞭な栄養血管の收縮及び静脈よりの出血の減少を認めた。一方骨髄エキス群、メツラン群に於ては白血球増加と並んで栄養血管の著明な拡張と出血の増加を認め、白血球数の復元と共に血管状態も既に復した。

(5) 網内系填塞家兎に於ては、鉤虫症患者血清灌流の場合も骨髄エキス灌流の場合も、共に正常家兎に於けると異り、栄養静脈血白

血球数に著明な変化なく、又好中球、リンパ球絶対数にも認むべき変化を来さない。

緒言にも述べた如く、鉤虫性貧血の一つの原因として Knochenmarkssperre を挙げるべきである事には多くの賛成者があるが、それが如何なる機転に依るものであるかに関しては触れたる者なく、又白血球の増減は数多の要因によつて影響されるにより、全身的な観察にては一定した結果が得られない事は寧ろ当然と云うべきであろう。

又最初悪性貧血治療の目的を以て使用され始めた骨髓物質の作用に就て、Fraser<sup>71)</sup>以下 Mann<sup>80)</sup>, Drummond<sup>63)</sup>, Stockman<sup>87)</sup>, Hunt<sup>73)</sup> 等の臨床実験では専ら赤血球に対する作用にのみ注意が向けられ、白血球への影響に就ての観察が少いのはやむを得ない。小野<sup>11)</sup>は赤血球融解液を家兎に筋注し、第一次並に第二次赤血球增多を認めたが、白血球の変化には特異性は全く認められずと云い、大野<sup>10)</sup>は骨髓エキス家兎腹腔内注射により、30分～1時間に一時白血球減少を来し、次で5時間を頂点とする核左方推移を伴う白血球増加を認め、対照たる腎皮質乳剤注射に於ても稍々軽度乍ら同様の増加を認めている。岡<sup>9)</sup>は鷦鷯家兎の自然的恢復を観察し、白血球数の変化は動搖極めて著しきも、鷦鷯後急速に増加し数日後急速に減少、再び増加し再度減少して徐々に正常値に達すると云い、之に骨髓エキスを注入した場合は第一次増加極めて著明且長期に亘り、又第一次及び第二次減少を起さないと云う。馬島<sup>10)</sup>は鷦鷯貧血家兎に骨髓エキス pro kg 0.05g 腹腔内注射すれば1～3日後に軽度の白血球増加あり、一旦正常に戻り8日頃再び軽度の増加を来す。而して百分率にては好中球は減少し、リンパ球が著明なる増加を来し、又 pro kg 0.5g 注入の場合は2～4日後軽度の白血球増加あり直ちに正常に復し、好中球増加、リンパ球減少の傾向ありと云う。酒井<sup>20)</sup>は骨髓乳剤家兎腹腔内注射の場合の白血球の変動は、対照たる腎乳剤注射との間に大差なしと述べている。

斯様に上述諸家の成績が区々であるのは、

何れも他の因子の介入し易い全身血液像観察である為と思われるが、私の行つた灌流実験は他からの影響を除外し、更に対照を股動脈血に採る事により一層正確に骨髓に対する直接作用を観察し得たと信ずる。

扱、大藤<sup>12)</sup>によれば骨髓内の静脈系は動脈系に比し甚だ広大なる容積を有し、恰も他方に放出口を行する静脈性の溜池に流入する動脈性の川にも譬えられ、従つて骨髓内静脈血流は極めて緩慢と思われる。又栄養動脈は一般動脈と同様三層の壁を有し、收縮拡張を行うに反し、静脈系は单層内皮細胞の壁を有するのみで主動的に收縮拡張は行わない。従つて栄養動脈が收縮する場合に於ては緩慢なる静脈血流は益々緩慢となり、比重の重い血球は静脈竇内に沈滞し、栄養静脈より出る血球は減少するであろう。

反之、栄養動脈が拡張し血流が旺盛となれば静脈血流も受動的に旺盛となり、竇内に存する血球は流し出されて栄養静脈へ放出されるに至るであろう。

私の実験に於て、栄養血管の拡張收縮に伴つて好中球の増減を主体とする白血球数の増減を示し、而も増加の場合に異常に幼若な細胞の出現を見なかつた事は、此の増加減少が血球生成の増減に非ずして、主として血管作用によるものである事を物語るものと云わざるを得ない。

教室藤田<sup>17)</sup>は鉤虫症患者血清、骨髓エキス、及びメソランを栄養動脈に灌流し、栄養静脈血と股動脈血の赤血球数及び網赤血球絶対数の変化を観察し、本実験と略々平行する結果を得ているが、之は此の考え方を有力に裏付けるものである。更に平木、塩月<sup>45)</sup>は栄養動脈より 5% 葡萄糖を注入し時間的に栄養静脈血中の糖量を測定して之を曲線に書き、10～15分を頂点とする山を得、又 1% サイアシンを以て同様の結果を得て骨髓内血流の緩慢なることを立証している。次で藤井<sup>46)</sup>は鉤虫症患者血清灌流の際は曲線の頂点が右に寄り、骨髓エキス灌流の際は左に寄る事により、骨髓内血流状態が緩慢化或は活潑化する事を認

めている。之亦本実験の重要な裏付となるものである。

斯様にして骨髄内循環状態が長期に亘つて緩慢化或は活潑化すれば、骨髄実質の物質代謝もそれに応じた影響を受け延いては造血機能が減衰或は亢進する事は当然考えられる所である。事実平木、藤井<sup>41)</sup>は家兎腹腔内に同種骨髄エキスを注射して、注射後3~5時間に亘り赤白血球の著しい増加を認め、其後一時正常に復して3~4日後に再び増加して来る事実を認め、連続注射の場合は同様の二期性増加があるが、網赤血球の増加は前者に比して著しいと述べている。即ち、第一次増加は血管拡張により一時的に静脈竇内血球が放出されたものであり、第二次増加は、骨髄エキス中に直接骨髄実質の造血機能促進因子が存するか否かは別の問題として、旺盛化した骨髄内血流による造血機能亢進が一部関与しているものと考えて間違いなかろう。

大野<sup>10)</sup>は骨髄エキスを家兎腹腔内に注射して、1時間にして赤血球数の急速なる上昇を見、この現象は血管運動神経の作用に依つて、血漿が一時的に組織に移行するものと見るのが至当であろうと云い、血管作用の存在を推論しているが、之を実験的に確めてはいない。

又 Leake and Leake<sup>78)</sup>、及び C. D. Leake<sup>76)77)</sup>は骨髄エキスを家兎耳静脈に注射し短時間内に流血中の血球増加を認め、又脾及び骨髄混合食塩水エキスを家兎及び犬に経口投与し、好中球増加を主とする白血球増加を認め、之等血球の増加は最初流血中への血球放出を促進し、二次的に造血巣の活動性を増大せしめるに依るのであろうと予想を述べているが、私の実験はこれに左袒する有力な一証左となる。

茲に於て一考を要することは小宮一門の云うポエチンの問題である。即ち、林田<sup>40)</sup>によれば家兎にチフスワクチンを注射して好中球增多の起る時期に、その血清を他の健康家兎及び頸髄切断家兎に注射すれば好中球增多が起る。併し頸髄切断家兎にチフスワクチンを注射しても好中球增多は起らず、又その血清

を他の家兎に注射しても好中球增多を来さないと言ふ。而して此の事実は細菌毒素の注射による脳中枢の興奮が直接骨髄に伝達されるのではなく、或る中間組織（特に肝、及び脾）に於て、中枢神経支配により催血球增多物質が産生され、之が骨髄を刺戟して血球增多が惹起せられる事を示唆すると云い、小宮<sup>20)21)22)</sup>は斯る催血球增多物質をポエチンと名付け、上記林田のノイトロポエチンの他、リンフォエチン、モノポエチン、エオジノポエチン、更にバゾポエチンも証明され、之等白血球增多物質をロイコポエチンと云い、赤血球に対するエリトロポエチン、栓球に対するトロンボポエチンに対せしめ、之等全部を総称してヘモポエチンと命名している。而して井上<sup>23)</sup>は骨髄灌流試験により、チフスワクチンを注入せる場合は白血球增多が起らず、ノイトロポエチンを含有する血清を灌流すれば好中球增多を主とする白血球增多を認め、又モノポエチン及びリンフォポエチン灌流に於て前者は単球增多及び中等度の好中球增多が起り、後者はリンパ球增多は起らずして同程度の好中球增多の起ることを認めている。又以上の実験に於て特記すべき事実として、正常家兎血清、生理的食塩水、及びチフスワクチンを灌流せる場合は骨髄栄養血管の大きは何等変化を呈しないに拘らず、ノイトロポエチン、モノポエチン、及びリンフォポエチンを灌流せる場合は栄養血管は著しく怒張し、血液が盛に湧出することを述べている。

之等小宮門下に於けるポエチンに関する研究成績と私の骨髄物質灌流の成績を鑑合するに、私の実験に於て骨髄物質は肝、脾その他諸臓器とは無関係に骨髄に直接灌流したのであるから、動物体内に於て新にポエチンが生成され二次的に白血球増加を来たのではないことは明かである。然し乍ら各種ポエチンが、夫々の血球に対する特殊性はさておき、骨髄エキス同様血管拡張作用と、好中球增多を惹起する作用を有する事実は、ポエチンが一般的な造血促進に重大な影響を有するであ

らうことを示唆するものである。井上<sup>15)</sup>は之に就て「ポエチンは一過性の白血球遊出を来たし得る点で動員刺戟であると云えるが、かゝる刺戟を持続的に作用せしめた場合直ちに之が造血刺戟となり得るや否やは疑わしい。然し乍ら血管作用並にその中に含有される有効物質により少くともその一役を演ずるであろうことは想像に難くない。」と云つている。

一方小森<sup>24)</sup>は鉤虫乳剤を家兎に注射すれば著明な貧血の起る事を認め、貧血発生の原因として、乳剤注射後肝静脈血々清中に含有される催貧血性物質が骨髓に作用して、赤血球の一部を骨髓内に抑留するものと考えられて述べているが、抑留の起る機転に就ては何等の意見もなく、又白血球の変化に就ては触れていない。宮崎<sup>25)</sup>は鉤虫貧血患者血清を家兎大腿骨栄養動脈内に注射し、静脈血に一過性の貧血の起る事を認め、又皮下に1週間連続注射して貧血の起る時期に骨髓の組織学的検査にて、全例に毛細管拡張充盈像を認めているが、白血球に就ては観察せず、又斯る抑留の起る機転に就ては何等触れていない。又教室内藤<sup>26)</sup>も骨髓灌流試験により栄養静脈血に貧血の惹起せられる際の骨髓組織に著明な鬱血を認めている。

而して斯る血球抑留が長期に亘つて存する場合は如何と云うに、村田は組織学的検査により鉤虫犬に於て、又鉤虫犬全血並びに血漿を正常犬に頻回注射せる場合に於て、何れも骨髓実質細胞の減少著しく、赤血球生成機能が高度に侵害せられると同時に、白血球簇の造血機能も亦衰退せる像を認めている。即ち、鉤虫性催貧血性物質の骨髓実質に対する直接作用は暫くおき、その血管收縮作用によつて惹起された *Knochenmarkssperre* が長期に亘つて持続的に存した為に物質代謝が障害され、延いては造血機能の低下を来たしたことも重要な因子と考えられる。

次に、私は網内系墨汁填塞家兎を用いて鉤虫症患者血清及び骨髓エキスの骨髓灌流実験を行つたが何れの場合に於ても白血球数の変化及び栄養血管の收縮拡張を認めなかつた。

教室藤田<sup>17)</sup>は私と同様の実験を行い赤血球、網赤血球も網内系填塞家兎に於ては増減を来さないことを認めている。

教室佐久間<sup>27)</sup>は乾燥鉤虫体乳剤又は同アルコール抽出物を正常家兎耳静脈内に注射すれば注射後2~6時間に著明な赤血球減少を來し、剔脾家兎に於ても正常家兎に於けると略々同様の経過を以て同程度の貧血を來すことを認めたが、更に佐久間は網内系墨汁填塞家兎に鉤虫体乳剤或は鉤虫症患者血清のアルコール、エーテル抽出物を注射するも貧血は全く発生しない処から、かゝる貧血発現には脾以外の網内系の健存が不可欠の要件であると述べ、又網内系の如何なる部分が重大な役割を演ずるかに就ては更に研究を要する処であると云つている。

又教室藤井<sup>44)46)</sup>は家兎に同種赤色骨髓エキスを適量腹腔内注射し、注射後3~5時間に起る赤白血球の第一次増加と、3~4日後に起る第二次増加を認め、更に剔脾家兎、四塩化炭素による肝障害家兎、剔脾後更に肝障害を起さしめたる家兎の三者に就き、何れも正常家兎同様の二期性増加の起る事を認めた。然るに網内系墨汁填塞家兎では斯る血球増加は起らず、之等の所見から骨髓物質による造血機能促進作用には、肝、脾は無関係であり、網内系の健全なることを前提条件として恐らく骨髓に直接作用するものであろうと考えられると述べている。

私は正常家兎の骨髓灌流実験により鉤虫症患者血清、骨髓物質が直接骨髓に作用する事を確認したが、網内系墨汁填塞家兎を用いての実験により佐久間、藤井の云う脾以外の網内系の内、特に骨髓の網内系の健存が血球の抑留動員に不可欠の要件であることを知つた。

## 6 結 論

私は鉤虫症患者血清、及び骨髓物質を以て正常家兎及び網内系墨汁填塞家兎大腿骨々髄の灌流試験を行い次の結果を得た。

- 1) 正常家兎に於て鉤虫症患者血清は直接

骨髄栄養動脈系を收縮せしめ白血球を静脈竇内に抑留せしめる。

2) 正常家兎に於て骨髄エキス及びメゾランは直接骨髄栄養動脈系を拡張せしめ、静脈竇より白血球を放出せしめる。

3) 網内系墨汁填塞家兎に於ては之等物質

による骨髄栄養血管の收縮拡張及び骨髄内白血球の抑留、動員は起らない。

摺筆に臨み終始懇篤なる御指導御校閲を賜わりし恩師平木教授に深甚の謝意を表す。

(文献後掲)