

148.

615.3:612.112.8

「ベンチールグアニジン」,「パラオキシベンチール
グアニジン」及ビ「グアニジン」ノ血液
有形成分ニ及ボス影響ニ就テ

第 3 報

之等物質ノ白血球ニ對スル作用ト脾臟及ビ甲狀腺トノ關係

岡山醫科大學藥理學教室 (主任奥島教授)

坂 本 寛

[昭和 8 年 1 月 12 日受稿]

Aus dem Pharmakologischen Institut der Okayama Med. Fakultät

(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima).

Über den Einfluss der Benzylguanidins, p-Oxybenzylguanidins und Guanidins
auf die geformten Bestandteile des Blutes.

III. Mitteilung.

Beziehungen der Milz und Thyreoidea zur Wirkung dieser Stoffe
auf die Leukocyten.

Von

Yutaka Sakamoto.

Eingegangen am 21. Januar 1933.

Wenn Benzylguanidin, p-Oxybenzylguanidin und Guanidin 48 Stunden nach der Milzexstirpation einem Kaninchen subkutan gegeben werden, so wird ihre die Leukozyten vermehrende Wirkung fast gar nicht beeinflusst. Wenn dagegen dem Kaninchen vorher die Thyreoidea exstirpiert wird, so tritt die genannte Wirkung nicht mehr auf, sondern es ist während einer kurzen Zeit nach der Injektion eine Verminderung der Leukozyten nachweisbar. Daraus ergibt sich, dass die Thyreoidea für das Zustandekommen der die Leukozytose erregenden Wirkung der Guanidinderivate notwendig ist,

während die Milz zu dieser Wirkung in keiner Beziehung steht. Auf Grund verschiedener Umstände wurden Schlüsse gezogen, dass diese Guanidinderivate nicht auf dem Wege über die Thyreoiden auf das Knochenmark wirken, sondern dass der Ausfall der Thyreoidenfunktion den Widerstand des Knochenmarks vermindert und somit die Erscheinung der normalen erregenden Wirkung dieser Stoffe verhindert, während ihre hemmende Wirkung, die sich normaler Weise bei noch grösseren Dosen geltend macht, dadurch befördert wird. (Kurze Inhaltsangabe.)

緒 言

曩ニ余ハ「ベンチールグアニジン」, 「バラオキシベンチールグアニジン」及ビ「グアニジン」ガ一定量ニ於テ正常家兎ノ血液有形成分ニ影響ヲ及ボシ, 就中白血球數ヲ著明ニ増加セシムルコトヲ證明シタリ。而シテ之ニ際シテハ骨髓機能ノ増進ガ重要ナル原因ヲナスベシト推定セリ。從來藥物投與ニ因ル血液像ノ變化ニ際シ, 之ト脾臟或ハ甲状腺トノ關係ヲ論ジタル報告尠カラズ。主ニ白血球ノ變化ニ關スル2,3ノ文獻ヲ顧ルニ,

夙ニHarvey¹⁾ハ「ピロカルピン」, 「バリウム」又ハ「ムスカン」ガ動物ノ淋巴球ヲ増加セシムルハ脾臟及ビ淋巴腺ノ滑平筋收縮ニ由來ストセリ。Frey²⁾モ「アドレナリン」, 「ヂウレチン」又ハ「ピロカルピン」ヲ用ヒテ實驗シ, 此說ニ賛同セリ。高折³⁾, Roth⁴⁾及ビSelesnejw⁵⁾等ハ夫々「ピロカルピン」, 「ヒニン」或ハ「アドレナリン」ニ因ル淋巴球ノ増加ノ原因ヲ脾臟ノ收縮ニ求メタリ。網島及ビ吉中⁶⁾ハ「アドレナリン」ニ因ル白血球ノ増加ニハ脾臟ノ存在重要ナリト稱セリ。又倉⁷⁾ハ「シノメニン」, 「バラシノメニン」及ビ「ヒニン」ガ白血球ヲ増加セシムルヲ觀, 其ノ原因ヲ骨髓刺戟ニ求メタルガ, 此場合ニテモ脾臟ノ存在ヲ必要トスト云ヘリ。然ルニ同氏ハ「チフス」菌ニ因ル白血球變化ニ對シテハ脾臟ハ何等關係ヲ有セズトセリ。長崎⁸⁾ハ大腸菌毒ニ就キ, 立柄及ビ三浦⁹⁾ハ「チフス」菌毒ノ影響ニ就テ實驗シタルニ, 其ノ場合ニハ脾臟ハ何等白血球ノ變化ニ關係ナシト云ヘリ。又中尾¹⁰⁾ハ脾臟ノ別出ハ「ヌクレイン」酸曹達ニ因ル白血球増加ニ變化ヲ及ボサズトシ, 併セテ甲状腺トノ關係ニ就テ實驗セル結果, 脾臟ハ骨髓ノ造血作用ヲ抑制スト云ヘリ。次ニ同氏ハ甲状腺及ビ胸腺ヲ除去セル動物ニテハ「ヌクレイン」酸曹達ノ注射ヲ行フモ白血球ノ増加ヲ來サズ又白血球像モ變化セズトシ, 長崎⁸⁾ハ甲状腺別出家兎ニテハ正常家兎ニ比シ大腸菌毒ニ因ル白血球増加ノ傾向弱シト云ヘリ。空地¹¹⁾ハ甲状腺機能亢進症ニ在リテハ「アドレナリン」ニ因ル血液像變化著シク, 低下症ニテハ之ニ反ストセリ。又若林¹²⁾ハ「インシュリン」ニ因ル白血球像變化ガ甲状腺末ヲ以テ飼養セル家兎ニテハ著明トナルニ反シ, 甲状腺別出家兎ニテハ微弱トナルヲ觀, 恐ラク是レ甲状腺ガ造血臟器殊ニ骨髓ヲ刺戟シテ其ノ機能ノ亢進ヲ來ス性質ヲ有スルニ因ルベシトセリ。

又脾臟及ビ甲状腺兩臟器相互ノ關係ニ就テ顧ルニ, 此兩臟器ハ從來密接ナル關係アリトセラ

ル。

Ascher¹³⁾ 及ビ其ノ學徒ガ始メテ、兩臟器ガ拮抗的機能ヲ有スルコトヲ報告セシ以來、此關係ニ就テハ種々ノ方面ヨリ研究セラレ、夫等ノ拮抗機能ヲ證明シタルモノ頗ル多シ。近クハ綱島¹⁴⁾ノ Kottmann 氏反應、血小板分布又ハ赤血球沈降速度ニ關スルモノ、祝¹⁵⁾ノ血小板竝ニ赤血球滲透抵抗ニ關スルモノ、水口¹⁶⁾ノ血色素抵抗ニ於ケルモノ等詳細ナル實驗報告アリ。又殊ニ兩臟器ガ造血臟器タル骨髓ヲ介シテモ同様ナル關係アリトセラルルハ頗ル興味アル問題タリ。即チ Dubois¹⁷⁾ ハ「チアン」水素ヲ家兔ニ注射スルトキ骨髓ノ刺激現象トシテ現ハルル赤血球及ビ血色素ノ増加状態ヲ觀察シ、兩臟器ハ骨髓ノ造血球機能ニ對シ拮抗作用アリテ、甲狀腺ハ骨髓機能ニ對シ催進的ニ作用シ、脾臟ハ抑制的ニ作用ストセリ。上野¹⁸⁾ハ脾臟別出ヲ行ヘバ家兔ノ赤血球及ビ白血球増加ヲ來スガ此際更ニ甲狀腺別出ヲ行ヘバ之ヲ復舊乃至減少セシメ、甲狀腺物質試食ハ之ヲ遲延セシムトシテ兩臟器ノ拮抗作用ヲ報告セリ。又中尾¹⁰⁾ハ「ヌクレイン」酸曹達ヲ注射シテ起ル白血球増加ニ就テ觀察シタルニ、脾別出家兔ニテハ健康家兔ト同様ノ變化ヲ來スモ、甲狀腺及ビ胸腺別出家兔ニテハ血液像ハ何等變化ヲ來サズ、之等ヲ同時ニ別出セル家兔ニテハ本物質ニ因リ再ビ健康家兔ノ場合ト同様ノ變化ヲ來スヲ認メ、尙ホ本物質注射ニ因ル骨髓ノ組織的變化ニ就テモト同様ノ事實アルヲ認メ、之ニ據リテ骨髓ノ造血球機能が甲狀腺ニ因リ催進セラレ、脾臟ニ因リ抑制セラルルヲ指摘シタリ。然ルニ長崎⁸⁾ハ大腸菌毒ヲ用ヒテ中尾ト同様ニ甲狀腺或ハ脾臟別出家兔ニ於テ實驗ノ結果、甲狀腺ガ白血球増加ヲ促進スルコトハ認メラルルモ、之ガ骨髓機能促進ニ由來スルヤハ斷定セラレズトシ、又脾臟ガ骨髓ノ造血球機能ニ對シテ抑制的ニ作用スト云フ事實ハ認メラレズトナセリ。

斯クノ如クンバ余ノ實驗證明セシ「ベンチールグアニジン」, 「パラオキシベンチールグアニジン」及ビ「グアニジン」ニ因ル白血球變化、殊ニ之等物質ノ骨髓刺激ニ關スト推斷セシ此變化ガ脾臟及ビ甲狀腺ト如何ナル關係ヲ有スルヤ、之等2臟器ニヨリ果シテ紋上ノ如キ拮抗的影響ヲ蒙ルヤ否ヤハ興味アル問題タラズンバアラズ。茲ニ於テ余ハ脾又ハ甲狀腺ヲ別出セシ動物ニ之等物質ヲ注射シ、其ノ場合ノ血液像變化ヲ觀察シ、以テ夫等ノ關係ノ一端ヲ窺ハントセリ。

實驗方法

實驗動物トシテハ成熟雌性家兔ヲ用ヒ、實驗法ハ總テ第1報ニ記載セント同様ニシテ、白血球數ハ Neubauer 氏計算器ヲ用ヒ、白血球各種別ノ算定ハ Romanowsky-Giemsa 法ニ據リ染色シテ行ヘリ。

臟器別出手術ハ家兔ヲ仰臥位ニ固定シ、麻醉ヲ施スコトナク無菌的ニ行ヘリ。脾臟別出ハ從來上腹部ニ縱切開ヲ加ヘテ行ヘルモノ多クアルモ、縱切開ニ

テハ家兔ノ努責等ニヨリ腸管ノ脫出等起リ不便ヲ感ジタルヲ以テ、余ハ左季肋弓下部ニ於テコレニ沿ヒ2—3 cm 程ノ斜切開ヲ加ヘ、脾臟ヲ求メ、血管ヲ結紮シ、別出シタリ。甲狀腺別出ニハ頸部前面中央部ヲ3 cm 程切開シ、喉頭ノ兩側下端ニ跨ル甲狀腺ヲ注意深ク鈍性ニ剝離シ、一々血管ヲ結紮シテ切離シ、以テ全別出ヲ施セリ。

脾或ハ甲状腺ハ之ヲ剔出スルモ其ノ機能ガ比較 剔出後未ダ代償機ノ充分現レザル期間ニ行フ可ト
 的容易ニ他臟器ニ依リテ代償セラルルガ故ニ、斯ル セラルルヲ以テ、剔出後ノ實驗ハ先人ニ從ヒ余ハ剔
 臟器剔出ニヨリ其ノ機能缺落時ノ検査ヲ行フニハ、 出ノ48時間後ニ於テ施行シタリ。

實 驗 成 績

I. 脾臟又ハ甲状腺剔出ニ因ル家兎血液像ノ變化

前記ノ如ク後段ノ藥物投與實驗ハ臟器剔出後48時間ヲ經テ行ヒタルヲ以テ、茲ニ對照ノ目的
 ヲ以テ剔出ノ24時間及ビ48時間後、又藥物投與時ト同様ニ48時間以後時間的ニ採血検査ヲ行
 ヒ、血液像ノ動搖ヲ觀察シタリ。

1. 脾臟剔出試驗

從來家兎ノ脾臟ヲ剔出セバ白血球ノ變化ヲ來スモノトセラル。例ヘバ綱島¹⁴⁾ハ剔出後數日間
 白血球増加ヲ來シ、後日ヲ經ルニ從ヒ減少ストシ、而シテ白血球増加ハ假性「エオジン」嗜好細
 胞ノ増加ニ因ストセリ。上野¹⁸⁾ハ尙ホ長時日ニ互ル白血球増加ヲ認メタリ。又倉⁷⁾ハ剔出後短
 時間内ニハ増減アルモ、48時間ヲ經レバ剔出前ト略ボ同様トナリ爾後白血球數ハ略ボ一定シ、
 血液像モ略ボ同様トナルト云ヘリ。其ノ他脾臟剔出後ノ白血球變化ニ就テハ多クノ文獻ノ存ス
 ル所ニシテ、多クハ剔出後一過性或ハ可ナリ長期間持續スル白血球増加ヲ認メ、而シテ剔出後
 短時日間ニテハ中性多核白血球ノ増加ニ因ル白血球増加ヲ觀、後ニハ淋巴球ノ増加ニ因ル白血
 球増加ヲ觀タルモノ多キガ如シ。

余ノ15例ニ就テノ成績ハ次ノ如シ。白血球數ハ剔出後24時間ニテハ區々ニシテ一定スルコ
 トナシ。48時間後ニ於テモ全クハ一致セル傾向ヲ現サズ、即チ6例ニテハ稍々増加シ、1例ニ
 テハ減少シ、8例ニテハ明ナル變動ヲ認メザリキ。而シテ其ノ増加時ニハ主ニ假性「エオジン」
 嗜好細胞ノ増加明ニシテ、減少時ニハ淋巴球ノ減少スルコト著明ナリキ。是ニ據レバ剔出後48
 時間ヲ經レバ多クハ大ナル變化ナキニ至ルカ、或ハ輕度ノ増加ヲ來スモノト認メラル。次ニ48
 時間ヲ經テ後述ノ藥物注射實驗時ト同様ニ其ノ後1—7時間ニ互リテ時間的ニ採血検査シタル
 ニ、此時間内ニハ大シテ時間的動搖ハ觀ラレザリキ(第1表參照)。

第 1 表 脾臟剔出家兎血液像

	採 血 時	白血球數	假「エ」細胞		淋 巴 球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
脾臟剔出	剔 出 前	7950	31.5	2504	67.0	5326	0.5	39	0.5	39	0.5	39
	剔出後 24h	9700	32.0	3104	65.5	6353	0		2.5	242	0	
	剔出後 48h	9000	41.5	3735	53.0	4770	0		1.5	135	4.0	360
	剔出後 48h 以後 1h	8300	42.5	3527	52.0	4316	0		3.5	290	2.0	166
	剔出後 48h 以後 2h	10600	41.5	4399	55.0	5830	1.0	106	0		2.5	265
	剔出後 48h 以後 3h	8700	32.0	2784	58.5	5089	1.5	130	5.0	435	3.0	261
	剔出後 48h 以後 5h	8600	36.5	3139	59.0	5074	0.5	43	2.0	172	2.0	172
	剔出後 48h 以後 7h	10600	43.0	4558	54.5	5777	0.5	53	0		2.0	212

2. 甲状腺剔出試験

甲状腺剔出後ノ血液像ニ就テハ、綱島¹⁴⁾ハ剔出後數日間内ニハ白血球數ハ増減一定セザルガ如キモ、一般ニハ増加ノ傾向多ク、各種白血球ノ%ニテハ假性「エオジン」嗜好細胞及ビ大單核細胞ノ増加スルコト多ク、淋巴球ハ初メ増加スモ後減少ストセリ。又 Schermann¹⁹⁾ハ白血球ハ剔出後短時日ニ於テハ夥シク増加ストシ、Dubois¹⁷⁾ハ白血球數ノ著明ナル變化ヲ觀ル能ハズト云ヘリ。又若林¹²⁾ハ剔出ノ數日後檢シテ白血球ノ増加セルモノト減少セルモノトアリト。其ノ他甲状腺剔出ノ結果ハ區々ニシテ一致ヲ缺クガ如シ。

余ノ12例ノ實驗成績ニ就テ觀ルニ、白血球數ハ24時間後及ビ48時間後ノ検査ニ於テハ共ニ其ノ變化區々ニシテ一定スルコトナカリキ。即チ48時間後ニ於テハ3例ニテハ増加シ、4例ニテハ減少シ又5例ニテハ大ナル變化ヲ觀ラレザリキ。併シ此増減ハ多クノ場合激甚ナルモノニハ非リキ。而シテ白血球ノ増加時ニハ主ニ假性「エオジン」嗜好細胞ノ増加著明ナリシモ、淋巴球モ亦増加シタルモノモアリ。白血球減少時ニハ此兩種細胞ノ減少ヲ明ニ認メタリ。

次ニ剔出ノ48時間以後前ノ場合ト同様ニ時間的ニ検査シタルニ、此場合モ1—7時間内ニハ白血球數ニ明ナル時間的變動ハ見ラレザリキ(第2表参照)。

第2表 甲状腺剔出家兔血液像

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋巴球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
甲状腺剔出	剔出前	8000	39.5	3160	55.5	4440	0		1.0	80	4.0	320
	剔出後 24h	6150	42.5	2613	53.5	3290	0		1.0	61	3.0	184
	◇ 48h	9100	42.0	3822	50.0	4550	0		1.0	91	7.0	637
	剔出後 48h 以後 1h	9850	44.0	4334	51.0	5023	0		0.5	49	4.5	443
	◇ 2h	8850	43.5	3849	52.5	4646	0		0.5	44	3.5	309
	◇ 3h	9300	47.5	4417	48.0	4464	0.5	46	0.5	46	3.5	325
	◇ 5h	8000	47.5	3800	46.5	3720	0		1.0	80	5.0	400
	◇ 7h	9800	54.5	5341	38.5	3773	0		0		7.0	686

II. 「ベンチールグアニジン」, 「パラオキシベンチールグアニジン」

及ビ「グアニジン」ニ因ル脾臟又ハ甲状腺剔出家兔ノ血液像變化

先ヅ正常家兔ニ之等3物質ヲ夫々注射シ、1—7時間ニ互リ時間的ニ其ノ血液像變化ヲ檢シ、其ノ1—2週間ノ後脾臟又ハ甲状腺ヲ剔出シ、其ノ48時間後ニ於テ夫々3物質ヲ注射シ、因ツテ起ル血液像變化ヲ同一家兔ノ正常時ノ變化ト比較セリ。正常家兔ニ於ケル夫等3物質ニヨル血液像變化ハ第1報ニ詳記セシテ以テ、記載ヲ省略シ、此處ニハ剔出ノ場合ニ就テ夫レニ對スル比較ノ結果ノミヲ記述スベシ。

1. 脾臓別出家兎ノ場合

1) 「ベンチールグアニジン」

本物質ノ對 kg 5 mg 又ハ 10 mg ヲ 4 匹ノ脾臓別出家兎ニ注射シタルニ、白血球數ハ 2 例ニ於テハ注射後 1—7 時間ニ於テ著明ニ増加シ、其ノ度ハ正常家兎ノ場合ト殆ト同様ナリキ。他ノ 2 例ニ於テモ増加ヲ呈シタレドモ、其ノ度ハ正常時ヨリモ稍々減弱セル如シ。其ノ増加ニ際シテハ假性「エोजン」嗜好細胞ハ著明ニ増加シ、又淋巴球モ増加シタル場合アルモ常ニ明ニハ非ザリキ。其ノ他ノ肥胖細胞及ビ單核細胞モ増加ノ傾ヲ示セリ(第 3 表參照)。

第 3 表 體重 1.9 kg 脾臓別出家兎ニ「ベンチールグアニジン」對 kg 10 mg 注射例

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋巴球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
脾臓別出 「ベンチールグ アニジン」注射	別出前	6900	22.0	1518	76.0	5244	0		0.5	34	1.5	103
	別出後 48h	7100	25.5	1810	74.0	5254	0		0		0.5	35
	注射後 1h	12350	36.5	4507	60.0	7410	0		1.5	185	2.0	217
	◇ 2h	9500	46.0	4393	49.0	4674	0.5	47	1.5	143	3.0	286
	◇ 3h	16650	45.7	7609	50.1	8341	0		1.9	316	2.3	382
	◇ 5h	10750	57.0	6127	36.0	3870	0		4.5	483	2.5	268
	◇ 7h	7800	31.5	2457	63.5	4953	0		2.5	195	2.5	195

2) 「バラオキシベンチールグアニジン」

本物質ノ對 kg 30 mg ヲ 3 匹ノ脾臓別出家兎ニ注射シタルニ、何レモ明ナル白血球増加ヲ現シ其ノ度ハ正常家兎ニ於ケル増加ト大差ヲ認メザリキ。此増加時ニハ主ニ假性「エोजン」嗜好細胞ノ増加ヲ來シ、又淋巴球モ輕度ノ増加ヲ來シタリ。其ノ他單核細胞及ビ肥胖細胞モ時ニ増加ノ傾向ヲ示セリ(第 4 表參照)。

第 4 表 體重 2.2 kg 脾臓別出家兎ニ「バラオキシベンチールグアニジン」對 kg 30 mg 注射例

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋巴球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
脾臓別出 「バラオキシベ ンチールグア ニジン」注射	別出前	11650	33.5	3902	65.0	7572	0		0		1.5	174
	別出後 48h	12000	39.0	4680	58.0	6960	0		0.5	60	2.5	300
	注射後 1h	25100	51.5	12926	42.5	10667	0.5	125	1.5	37	4.0	1004
	◇ 2h	16600	36.5	6059	51.0	8466	0		4.0	664	8.5	1411
	◇ 3h	10800	41.5	4482	54.0	5832	0.5	51	1.5	162	2.5	270
	◇ 5h	14650	47.0	6885	51.5	7544	0		0.5	73	1.0	146
	◇ 7h	14300	35.0	5005	58.5	8365	0		2.0	286	4.5	643

3) 「グアニジン」

本物質ノ對 kg 30 mg 又ハ 50 mg ヲ 3 匹ノ脾臓別出家兔ニ注射シタルニ、何レモ白血球増加ハ現レタルモ、其ノ中 2 例ニテハ正常時ヨリモ増加ノ度劣ルガ如ク、又 1 例ニテハ初メ 1 及ビ 2 時間後増加シタルノミニシテ、後ニハ増加ヲ認メザリキ。此増加ニ伴ヒテ白血球中一般ニハ假性「エオジン」嗜好細胞最モ明ニ増加シ、淋巴球其ノ他單核細胞及ビ肥胖細胞モ輕度ニ増加ヲ示セリ(第 5 表參照)。

第 5 表 體重 1.8 kg 脾臓別出家兔ニ「グアニジン」對 kg 50 mg 注射例

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋巴球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
脾臓別出家兔 「グアニジン」 注射	剔出前	7500	55.5	4162	42.5	3187	0		0		2.0	150
	剔出後 48h	8150	60.5	4930	36.0	2932	0		1.0	81	2.5	203
	注射後 1h	9950	63.5	6318	33.0	3283	0		1.0	99	2.5	248
	〃 2h	8400	65.0	5460	28.0	2352	0		4.0	336	3.0	252
	〃 3h	9750	52.0	5070	38.5	3753	0		4.5	438	5.0	487
	〃 5h	9300	59.0	5487	32.5	3022	0		6.0	558	2.5	232
	〃 7h	10950	52.5	5748	42.5	4653	1.0	109	1.5	164	2.5	273

以上ノ成績ニ據ルニ、脾臓別出家兔ニ 3 物質ヲ夫々注射セバ白血球ノ増加ヲ來シ、「ベンチールグアニジン」ニテハ其ノ増加ノ度ハ正常家兔ニ於ケルト同様ナル場合ト稍々減弱セルノ感アル場合トアリ、「パラオキシベンチールグアニジン」ニテハ殆ド正常家兔ニ於ケルト同程度ニ増加ヲ來シ、又「グアニジン」ニテハ其ノ度稍々劣ルガ如シ。而シテ此白血球増加ニ際シテハ何レモ假性「エオジン」嗜好細胞ハ明ニ増加シ、淋巴球モ輕度ニ増加シ、單核及ビ肥胖細胞等モ増加ノ傾向ヲ現スコトアリ。斯クノ如ク此場合白血球ノ變化ハ正常家兔ニ於ケルモノニ比シ稍々劣レルガ如ク思ハルルコトモアルモ、3 物質ヲ通ジ大體ニ於テ正常時ト大ナル差異ハナキヲ以テ、脾臓ヲ剔出シタルガ爲メニ、之等 3 物質ノ作用ガ特ニ變化スルモノトハ認メラズ。

Dubois¹⁷⁾ハ脾臓別出家兔ニ「チアン」水素ヲ注射シタルニ赤血球及ビ血色素ノ増加状態ハ正常家兔ニ於ケルト同様カ或ハソレ以上ナリトシ、中尾¹⁰⁾ハ「ヌクレイン」酸曹達ニ因ル白血球増加ハ變化セズト云ヘリ。又立柄及ビ三浦⁹⁾モ「チフス」菌毒ニ因ル白血球變化ガ正常家兔ノ場合ト同様ナルテ認メタリ。余ノ成績モ以上ノ如クニシテ略ボ之等ト一致スル所ナリ。併シ綱島及ビ吉中⁶⁾ハ剔脾家兔ニテハ「アドレナリン」ニ因ル白血球増加ハ起ラズトシ、又「シノメニン」、「バラシノメニン」及ビ「ヒニン」ハ脾臓別出家兔ニテハ正常家兔ニ於ケルガ如キ白血球増加ヲ來サズトセル倉⁷⁾ノ實驗事實トハ趣ヲ異ニス。之等ニ由リテ觀レバ藥物投與ニ因ル血液像殊ニ白血球數ノ變化ト脾臓トノ關係ハ藥物ノ種類ニヨリ異ルモノト觀ルベキカ、

2. 甲状腺別出家兔ノ場合

1) 「ベンチールグアニジン」

本物質ノ對 kg 5 mg 又ハ 10 mg ヲ 4 匹ノ 甲状腺別出家兔ニ注射シタルニ、正常家兔ニ於ケルトハ異リ、何レノ例ニテモ初メ注射ノ 1 時間後ニ於テハ明ニ白血球ハ減少ヲ來シ、其ノ後 1 例ニテハ稍々増加ヲ來シタルモ、正常時ニ比シ其ノ度劣リ、1 例ニテハ注射前ト大差ナク、他ノ 2 例ニテハ減少ノ傾向ヲ示シタリ。此白血球減少ニ際シテハ假性「エオジン」嗜好細胞竝ニ淋巴球ハ共ニ減少ヲ示シ、軽度ノ増加ニ際シテ此兩細胞ノ軽度ノ増加ヲ觀タリ。其ノ他ノ細胞ニ就テハ明ナル變動ハ認メラザレリキ。

即チ此場合假性「エオジン」嗜好細胞ノ著明ナル増加ヲ來サズ、從ツテ白血球數ノ顯著ナル増加ヲ招來スルコトナク、却ツテ減少ニ傾ケルハ正常家兔ニ於ケルト異ル主ナル點ナリ（第 6 表参照）。

第 6 表 體重 2.3 kg 甲状腺別出家兔ニ「ベンチールグアニジン」對 kg 5 mg 注射例

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋巴球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
甲状腺別出家兔 「ベンチールグアニジン」注射	剔出前	9350	44.0	4114	52.0	4862	0		0.5	46	3.5	327
	剔出後 48h	12600	32.5	4095	66.0	8316	0		1.0	126	0.5	63
	注射後 1h	10050	27.5	2763	71.5	7185	0.5	50	0		0.5	50
	〃 2h	11900	48.0	5712	49.5	5890	0		2.0	238	0.5	59
	〃 3h	11050	29.5	3259	68.0	7514	0		2.0	221	0.5	55
	〃 5h	10150	33.5	3400	65.5	6648	0		0.5	50	0.5	50
	〃 7h	13000	28.5	3705	70.0	9100	0		1.5	195	0	

2) 「バラオキシベンチールグアニジン」

本物質ノ對 kg 30 mg ヲ 3 匹ノ 甲状腺別出家兔ニ注射シタルニ此場合モ正常家兔トハ異リ前物質ニ於ケルト同様ニ、注射ノ 1 時間後何レノ例ニテモ明ニ白血球ハ減少シ、其ノ後 1 例ニ於テハ正常家兔ト殆ド同様ニ増加ヲ來シタルモ、1 例ニテハ増減不定ニシテ正常時ノ如キ明ナル増加ヲ來サズ、他ノ 1 例ニテハ寧ろ減少ノ傾向ヲ示セリ。此場合ノ白血球減少時ニハ假性「エオジン」嗜好細胞ト淋巴球トガ、主ニ明ニ減少ヲ示セリ。又後白血球ノ増加シタル例ニテハ假性「エオジン」嗜好細胞ガ主ニ増加シタリ（第 7 表参照）。

第 7 表 體重 2.1 kg 甲状腺別出家兔ニ「パラオキシベンチール
グアニジン」對 kg 30 mg 注射例

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋 巴 球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
甲状腺別出 「パラオキシベ ンチールグア ニジン」注射	剔出前	12050	30.0	3615	68.0	8194	0		0.5	60	1.5	180
	剔出後 48h	10350	14.0	1449	84.0	8694	0		1.5	155	0.5	51
	注射後 1h	7350	11.5	845	85.5	6284	0		1.5	110	1.5	110
	2h	11150	20.0	2230	72.0	8028	0.2	22	2.8	312	5.0	557
	3h	8650	18.6	1608	75.8	6556	0		1.4	121	4.1	354
	5h	9100	24.5	2245	69.0	6279	0		2.0	182	4.5	409
	7h	10900	33.5	3651	62.0	6758	0.5	54	3.0	327	1.0	109

3) 「グアニジン」

本物質ノ對 kg 30 mg 又ハ 50 mg ナ 4 匹ノ甲状腺別出家兔ニ注射シタルニ、此場合モ亦正常家兔ニ於ケルト異リ、白血球ハ注射ノ 1 時間後ニハ減少ヲ來シ、其ノ後 2 例ニ於テハ輕度ニ増加ノ傾向ヲ示シタルモ、他ノ 2 例ニテハ注射前ト大差ヲ示サザリキ。此際ノ白血球ノ減少ニ際シテハ一般ニ淋巴细胞ガ主ニ減少ヲ示シ、輕度ノ増加ニ際シテハ假性「エオジン」嗜好細胞及ビ淋巴细胞ガ輕度ニ増加セリ(第 8 表参照)。

第 8 表 體重 2.5 kg 甲状腺別出家兔ニ「グアニジン」對 kg 50 注射例

	採血時	白血球數	假「エ」細胞		淋 巴 球		「エ」細胞		大單核及ビ移行型		肥胖細胞	
			%	數	%	數	%	數	%	數	%	數
甲状腺別出 「グアニジン」 注射	剔出前	12100	24.5	2964	73.5	8893	0		1.0	121	1.0	121
	剔出後 48h	10550	20.0	2110	78.5	8281	0.5	52	0.5	52	0.5	52
	注射後 1h	8000	32.0	2560	65.0	5200	0		2.0	160	0.5	40
	2h	12200	32.5	3965	63.5	7747	0.5	61	3.5	427	0	
	3h	10500	33.0	3465	58.6	6153	0.4	42	7.0	735	0.8	84
	5h	9500	32.0	3040	61.0	5795	0.5	47	4.0	380	2.5	337
7h	8350	28.5	2212	68.5	5719	0.5	41	4.5	375	0		

即チ以上ノ成績ニ據リテ觀ルニ、甲状腺別出家兔ニ上記ノ 3 物質ヲ夫々注射セバ、其ノ際白血球變化ハ正常家兔ニ於ケルトハ趣ヲ異ニシ、其ノ場合ノ如ク明ナル白血球増加ヲ來サズ、却ツテ注射ノ 1 時間後ニハ何レニ於テモ減少ヲ來シ、其ノ後ハ多クハ注射前ト著變ナキカ、或ハ減少ノ傾向ヲ現ス。是レ之等物質ノ注射ニヨリ主ニ假性「エオジン」嗜好細胞ガ正常家兔ノ場合ノ如ク著明ナル増加ヲ來サザルカ、或ハ却ツテ減少ヲ來スガ故ナリ。

Dubois¹⁷⁾ハ甲状腺別出家兎ニ「チアン」水素ヲ注射スルニ、殆ド其ノ白血球及ビ血色素増加作用ヲ見ズト云ヘリ。中尾¹⁰⁾ハ「スクレイン」酸曹達ノ注射ヲ行フモ正常家兎ニ見ルガ如キ白血球ノ變化ヲ來サズトシ、又長崎⁸⁾ハ大腸菌毒ニ就テ、若林¹²⁾ハ「インシュリン」ニ就テ實驗シ、甲状腺別出家兎ニテハ其ノ白血球増加ノ傾向ハ正常家兎ノ場合ヨリモ減弱スト云ヘリ。余ノ上記ノ成績モ之等ノ事實ト略ボ相似タルモノナリ。

考 察

余ハ前記ノ實驗成績ニ據リ脾臓ヲ剔出セル家兎ニ於テハ「ベンチールグアニデン」、[バラオキシベンチールグアニデン]及ビ「グアニデン」ニ因ル白血球増加ハ一般ヲ通ジ大體正常家兎ニ於ケル場合ト大ナル差異ヲ來サズ、又白血球像ノ所見モ大同小異ナルヲ知レリ。是ニ由リテ觀レバ、緒言ニ於テ述ベタルガ如ク、藥物投與時ノ白血球變化ガ脾臓ト何等關係ナシトセシ人モアリ、又 Harvey, Frey 以下脾臓ノ收縮又ハ此骨髓ノ造血機能ニ對スル抑制能力ニ因リテ藥物投與時ノ白血球變化ニ影響ヲ及ボスコトヲ認メタル人多クアレドモ、余ノ場合ノ「グアニデン」誘導體ノ白血球増加機轉ニ關シテハ脾臓ハ何等關與スル所ナキモノト認メラル。

又余ハ甲状腺別出家兎ニテハ正常家兎ニ於ケルトハ異リ多クハ之等物質ニ因リテ白血球増加ヲ來サズ、白血球像ノ變化モ正常家兎ノ場合トハ異ルヲ觀タリ。即チ其ノ主ナル差異ハ之等物質ノ注射ヲ行フモ假性「エオジン」嗜好細胞ノ顯著ナル増加ヲ來サズ、從ツテ正常家兎ノ如キ白血球増加ヲ來サザルノ點ナリ。是ニ由リテ觀レバ、甲状腺ハ之等物質ニヨル白血球増加ニハ其ノ存在ヲ必要トスルモノト考ヘラル。

緒言ニ於テ述ベシガ如ク中尾¹⁰⁾ハ「スクレイン」酸曹達ニ就テノ實驗ノ結果、骨髓ノ造血球機能ハ甲状腺ニ依リテ促進セララルヲ指摘シ、若林¹²⁾モ亦「インシュリン」ニ因ル白血球變化ガ甲状腺末ヲ以テ飼養セル家兎ニテハ著明トナリ、甲状腺別出家兎ニテハ微弱トナルヲ觀テ、其ノ原因ハ甲状腺ガ骨髓ヲ刺激シテ機能亢進ヲ來サシムル性ヲ有スルコトニ歸セリ。

斯クノ如ク從來甲状腺ハ骨髓ノ造血機能ヲ鼓舞スル性質アリトセラレタルガ、余ノ成績ニ就テ考察スルニ、甲状腺別出ノ場合ニ於テハ「グアニデン」誘導體ノ注射ヲ行フモ白血球増加ヲ來サザルガ故ニ、之等ニ因ル白血球増加ニハ甲状腺ノ存在ヲ必要トスルコトハ認メテ可ナリ。然ラバ之等「グアニデン」誘導體ノ作用ニ當リ甲状腺ガ如何ナル役目ヲナスヤヲ考フルニ、本臓器ガ骨髓機能ニ促進的ニ作用ストノ說ヲ前提トスレバ次ノ二様ニ考フルコトヲ得。即チ之等物質ノ作用ノ際ニ之等物質ガ甲状腺ニ原發的ニ作用シ、續發的ニ骨髓機能ヲ促進シ以テ白血球増加ヲ來スニ非ザルヤ。或ハ之等物質ガ直接骨髓機能ニ作用スルモノニシテ、甲状腺ノ剔出ニヨリ常ニ骨髓機能ニ對シテ存スル促進的作用ノ缺如ガ之等物質ノ作用ニ拮抗的影響ヲ及ボスニ非ザルヤノ點ナリ。更ニ他方ニ於テ凡ソ動物ノ抵抗カガ弱小ナルカ或ハ動物ニ毒素ガ打勝チタル場合ニハ白血球増加ヲ起シ得ル物質ニテモ其ノ増加ノ起ラザルコトハ先人ノ證明セシ所ナルガ、

余ノ諸物質ノ場合ニ於テモ第1報ニ所報ノ如ク, 夏季ニ於ケル實驗又ハ之等物質ノ過量ノ場合ニ於テ此事實ヲ認ムルコトヲ得. 而シテ甲狀腺ノ剔出ハ藥物ノ種類ニヨリテハ之ニ對スル動物ノ抵抗力ヲ減退セシムルコトハ石橋²⁰⁾又ハ三宅²¹⁾ノ研究ニヨリテモ認メ得ラルル所ナリ. 仍ツテ甲狀腺剔出家兎ニ於テ之等物質注射ニヨリ白血球増加ヲ來サザルハ唯單ニ甲狀腺ノ催進作用ノ缺落ニ基因スルヤ, 或ハ甲狀腺剔出ニヨリテ骨髓其ノ他家兎個體ノ抵抗力ヲ減退ヲ來セルニ因ルモノニ非ザルヤノ點ニ就テモ考慮セザルベカラズ. 然リ, 余ハ以上種々ノ事情ヨリ綜合考察シテ, 之等「グアニジン」誘導體ノ作用ト甲狀腺トノ關係ハ寧ロ次ノ如ク考ヘント欲ス. 即チ甲狀腺剔出家兎ニ於テ之等物質ニヨリ白血球増加ノ起ラザルハ, 動物體又ハ骨髓ノ之ニ對スル抵抗力ヲ減退シ, 之等藥物ニ對シテ正常ノ反應ヲ呈スルコト能ハザルニ至レルニ因ルトナスヲ妥當トスベシ. 此見解ニ依レバ之等ノ物質ハ甲狀腺ヲ介シテ骨髓ニ作用スルニ非ズシテ原發的ニ骨髓ニ作用スルモノノ如シ.

從ツテ又此見地ヨリ, 余ノ實驗成績ヲ根據トシテハ, 甲狀腺ガ此際骨髓機能ニ對シテ催進的影響ヲ與フト云フ問題ハ判斷困難ナリト云ハザルベカラズ. 然リト雖モ甲狀腺ノ存在スル場合ニハ「グアニジン」誘導體ノ骨髓催進作用ガ著明ニ發現シ, 甲狀腺ヲ剔出セバ之ガ發現セザルノミナラス屢々抑制作用ノ發現スルヲ以テ觀レバ, 甲狀腺ガ特異ノモノカ否カハ別問題トスルモ, 之ガ骨髓ノ機能遂行上好影響ヲ及ボスコトハ否ムベカラズト思惟ス. 又甲狀腺ガ斯クノ如キ影響ヲ有スル一方, 脾臟ハ骨髓ノ機能ニ對シテ抑制的ニ作用シ, 以テ兩者ハ骨髓ノ機能ニ對シテ拮抗的影響ヲ與フルモノナリト主張スルモノアリ, 又之ヲ非認スルモノモアレドモ, 余ノ實驗ニテハ脾臟ノ斯クノ如キ抑制的影響ヲ確認シ得ベキ事實ヲ認ムルコト能ハズ.

總 括

1) 家兎ニ於テ脾臟ヲ剔出スルトキハ, 24時間後ニ於テハ白血球數ハ増減區々ニシテ一定スルコトナク, 48時間後ニ於テハ増加ヲ來ス場合ト, 剔出前ト大ナル變化ナキ場合トアリ. 而シテ48時間後ヨリ1—7時間内ニ於テハ其ノ間明ナル移動ナシ. 其ノ増加スル場合ニハ淋巴球モ増加スルコトアルモ, 主トシテ明ニ假性「エオジン」嗜好細胞ノ増加ヲ認ム.

2) 家兎ニ於テ甲狀腺ヲ剔出スルトキハ, 24時間後及ビ48時間後共ニ白血球ノ變化區々ニシテ一定セズ. 併シ其ノ48時間後ヨリ1—7時間内ニ於テハ其ノ間大ナル變動ナシ. 而シテ白血球ガ増加スル場合ハ主ニ假性「エオジン」嗜好細胞ノ増加ガ著明ニ認メラレ, 減少スル場合ニハ此細胞竝ニ淋巴球ノ減少ヲ觀ル.

3) 脾臟ヲ剔出シテ48時間ヲ經タル家兎ニ「ベンチールグアニジン」, 「バラオキシベンチールグアニジン」及ビ「グアニジン」ヲ夫々注射スルトキハ, 白血球ハ其ノ後1—7時間内ニ「ベンチールグアニジン」ニテハ正常時ト同様ニ増加ヲ來ス場合ト, 増加ノ度稍々劣レル場合トアリ. 「バラオキシベンチールグアニジン」ニテハ正常時ト殆ド同様ニ増加ヲ來シ, 「グアニジン」ニテ

ハ其ノ増加ノ度ハ稍々正常時ヨリモ劣レルガ如シト雖モ、一般ヲ通ジ正常家兔ノ場合ト大ナル差異ハナシ。而シテ白血球ノ増加時ノ各種細胞ノ所見モ主ニ假性「エオジン」嗜好細胞ノ増加ヲ示シ、大體正常家兔ニ於ケルト近似ス。

4) 甲状腺ヲ剔出シテ 48 時間ヲ經タル家兔ニ之等 3 物質ヲ注射スルトキハ何レノ場合モ正常家兔ニ於ケルトハ異リ、白血球ハ注射ノ短時間後ニハ明ニ減少ヲ來シ、其ノ後稀ニハ増加スルモノモアルモ、一般ニ注射前ト大差ナキカ、或ハ却ツテ減少ノ傾向ヲ示ス。即チ之等 3 物質ノ白血球増加作用ハ甲状腺剔出後ハ發現セズ。斯ク正常家兔ノ場合ト異ルハ主トシテ假性「エオジン」嗜好細胞ノ増加ヲ來サズ、或ハ却ツテ減少スルガ故ナリ。

結 論

家兔ニ於テ脾臟剔出ト甲状腺剔出トハ「ベンチールグアニヂン」、「パラオキシベンチールグアニヂン」及ビ「グアニヂン」ノ白血球增多作用ニ對スル影響ヲ異ニス。即チ前者ノ場合ニハ該作用ハ殆ド變化ヲ受クルコトナケレドモ、後者ノ場合ニハ著シキ影響ヲ蒙リ正常家兔ニ於ケルガ如キ假性「エオジン」嗜好細胞ノ顯著ナル増加ハ現レズシテ、白血球ハ増加ヲ來サズ却ツテ屢々減少ヲ來ス。之等ノ事實ヨリ觀レバ之等ノ物質ニ因ル家兔白血球増加ニハ脾臟ハ殆ド關與スル所ナキガ如シ。之ニ反シ甲状腺ハ之等物質ノ白血球増加作用發現上其ノ存在ヲ必要トス。而シテ諸種ノ事情ヨリ考察スルニ、是レ之等物質ガ甲状腺ヲ介シテ骨髓ノ機能亢進ヲ惹起スルガ爲メト考フルヨリモ、寧ロ之等物質ハ骨髓刺戟ニヨリ作用ヲ現シ、甲状腺ハ此際ノ骨髓機能遂行上好影響ヲ與フルモノニシテ、其ノ缺如ハ骨髓及ビ動物體ノ抵抗力ヲ減少シ、之等物質ノ正常ノ作用ノ發現ヲ不可能ナラシメ、進ミテ之等物質ノ本來有スル抑制作用ヲ容易ニ發揮セシムルニ至ルモノト考フルガ妥當ナルガ如シ。

文 獻

- 1) *Harvey*, Journ. of. Physiol. Vol. 35, p. 115, 1906.
- 2) *Frey*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 2, S. 38, 1914.
- 3) 高折, 京都醫學雜誌, 20 卷, 329 頁, 大正 12 年及ビ中外醫事新報, 1019—1026 號, 大正 11 年.
- 4) *Roth*, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap., Vol. 4, p. 157, 1912.
- 5) *Selesnjew*, Klin. Wochenschr., Jg. 10, Nr. 10, S. 456, 1931.
- 6) 網島及吉中, 岡醫雜, 第 480 號, 1 頁, 昭和 5 年.
- 7) 倉, 日本藥物學雜誌, 第 13 卷, 第 3 號, 301 頁, 昭和 7 年.
- 8) 長崎, 千葉醫學雜誌, 第 5 卷, 第 5 號, 140 頁, 昭和 2 年.
- 9) 立柄及三浦, 東京帝國大學紀要, 第 17 冊, 539 頁, 大正 6 年.
- 10) 中尾, 日本外科學會雜誌, 第 27 回, 1 號, 大正 15 年及ビ, *Biochem. zeitschr.*, Bd. 163, 1925.
- 11) 空地, 日本內科學會雜誌, 第 11 卷, 第 7 號.
- 12) 若林, 內分泌學雜誌, 第 1 卷, 534 頁, 大正 14 年.
- 13) *Ascher*, *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 82, S. 274, 1918.
- 14) 網島, 岡醫雜, 453 號, 1607 頁, 昭和 2 年及ビ第 456 號, 157 頁, 昭和 3 年, 岡醫雜, 468 號, 21 頁, 昭和 4 年.
- 15) 祝, 日本內分泌學雜誌, 第 4 卷, 2 號, 216 頁, 昭和 3 年.
- 16) 水口, 日本內分泌學雜誌, 第 7 卷, 1149 頁, 昭和 7 年.
- 17) *Dubois*, *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 82, S. 141, 1917.
- 18) 上野, 日本內分泌學雜誌, 第 4 卷, 7 號, 1301 頁, 昭和 3 年.
- 19) *Schermann*, *Folia haematolog.*, Bd. 41, S. 445, 1930.
- 20) 石橋, 京都醫學雜誌, 22 卷, 8 號, 1164 頁, 大正 14 年.
- 21) 三宅, 內分泌學雜誌, 6 卷, 122 頁, 昭和 5 年.