

## Sideroblast に関する実験的研究

## 第 2 編

実験貧血家兎の Sideroblast と in vitro に  
於ける鉄及びコバルト添加

岡山大学医学部平木内科 (主任: 平木 潔教授)

副手 山内 泰助

〔昭和 36 年 8 月 5 日受稿〕

## 内 容 目 次

第 1 章 緒 言	
第 2 章 実験材料並に実験方法	
第 3 章 予備実験	
第 1 節 コバルト添加	
第 2 節 小 括	
第 4 章 実験成績	
第 1 節 正常家兎	
第 2 節 ベンゾール貧血家兎	

第 3 節 コラルゴール貧血家兎	
第 4 節 X線照射家兎	
第 5 節 急性瀉血貧血家兎	
第 6 節 慢性瀉血貧血家兎	
第 7 節 フェニールヒドラジン貧血家兎	
第 5 章 総括並に考按	
第 6 章 結 論	

## 第 1 章 緒 言

最近赤芽球を中心とした鉄代謝に関して研究が進められ, Austoni<sup>14)</sup>, Lajtha<sup>15)</sup>, 木村<sup>16)</sup>, 中尾<sup>10)</sup>, 塩見<sup>67)</sup>, 久米田<sup>6)</sup>等の *in vivo*, *in vitro* に於ける検索は興味ある所である。ヘム合成に関して紺野は *in vitro* で  $Fe^{55}$  を用いた実験で、ヘム合成は骨髓細胞核に最も強く、且つ  $\gamma$ -globulin が之を助長しているという。更に紺野はプロトポルフィリンに鉄が入るためには嫌気性の方が入り易く、又シスチン、アスコルビン酸を加えると incorporation がよくなるという。一方塩見<sup>67)</sup>は長時間の嫌気性培養はヘム合成に関して細胞の物質代謝に阻害的に働き、二次的にヘム合成を抑制すると考え、Thomas<sup>68)</sup>は *in vitro* で 2-C-14 glycine の Hb 合成は完全に無酸素状態で停止すると云っている。

Jensen<sup>9)</sup>は鴨赤血球を  $Fe^{59}$  と共に培養し、赤血球内の non hemoglobin red cell iron にも  $Fe^{59}$  が入り、これは全く non enzymatic な拡散によるという、中尾<sup>10)</sup>も鳩赤血球にて同様に結論している。London<sup>69)</sup>は血色素合成と素材の細胞膜通過と

は別の機構であろうと推論し、塩見<sup>67)</sup>もこれを認めている。更に塩見<sup>67)</sup>は培養液の鉄濃度が大きである程鉄の摂取が著明であるが、ヘミン鉄はこれに伴って増加しないし、細胞内非ヘミン鉄が多量に蓄積するとむしろ減少して来るといい、骨髓には非ヘミン鉄を貯える余力が、Hb 合成の素材として必要なより以上ある点を指摘した。

赤芽球可染性鉄に関して Kaplan<sup>20)</sup>は血清鉄との関連を認め、*in vitro* に於いて鉄欠乏状態では鉄添加で Sideroblast が増加する点を指摘している。又動物の Sideroblast に関しては木村<sup>24)</sup>が各種実験貧血家兎について検索を行い、赤芽球鉄が血清鉄よりヘム合成への利用過程に存在し、赤芽球の鉄摂取は赤芽球自体の状態が主体であると結論している。後に小林<sup>27)</sup>も同じく家兎の Sideroblast を観察している。

本編に於いて、私は赤芽球に於ける可染性鉄の状態を更に詳しく追求すべく、諸種の状態変化を惹起した家兎骨髓をその血清を用いて第 1 編と同様に培養を行い、鉄及びコバルトを添加して Sideroblast の変動状態を観察し、而して種々の病的状態下の骨髓赤芽球の鉄代謝に関してその鉄摂取より利用に至

る間の非ヘミン鉄の態度を検討した。

## 第2章 実験材料並に実験方法

### 実験材料

#### 1. 正常家兎

体重 2 kg 前後の白色雄性家兎について血液像の正常範囲のものを選んだ。即ちこれらの家兎に於ける Hb 量は 80~90%, 赤血球数は 515~550 万, 網状赤血球は 9~19%, 血清鉄量は 141~184 % であつた。

#### 2. ベンゾール貧血家兎

ベンゾールを体重 pro kg 0.3 cc 宛 30 回背部皮下に毎日場所を変えて連続注射し, 貧血を招来せしめた。

#### 3. コラルゴール貧血家兎

1% コラルゴール生理的食塩水溶液を 60°C にて 1 時間滅菌し, 耳静脈より体重 pro kg 2 cc 宛 15 回毎日連続注射し, 貧血を招来せしめた。なお注射液は毎週新たに調製した。

#### 4. レントゲン照射家兎

X 線発生装置は東芝 KXC 17 型を使用, 照射条件は管電圧 180 K. V. P. 管電流 3 mA, 濾過板 0.5 mm Cu + 1.0 mm Al, 照射距離 40 cm, 分レントゲン 15 として 300 r. 全身照射を行つた。

#### 5. 急性瀉血貧血家兎

耳静脈より体重 pro kg 20 cc 宛 1 回瀉血を実施し, 貧血を招来せしめ, 4 日後に実験に供した。

#### 6. 慢性瀉血性貧血家兎

耳静脈より毎日体重 pro kg 5 cc 宛 15 回連続瀉血を実施し, 後 5 日間放置し, 貧血を招来せしめた。

#### 7. フェニールヒドラジン貧血家兎

1% 塩酸フェニールヒドラジン水溶液を体重 pro kg 3 cc 宛 1 回背部皮下に注射し, 貧血を招来せしめ 5 日後に実験に供した。

### 実験方法

#### 1. 骨髓細胞の採取

前述せる家兎の頸動脈を切断して可及的大量出血させた後, 速かに上, 下腿骨, 上腕骨を摘出し, 無菌的に全骨髓を取り出し, リンゲル氏液中で軽く圧迫を加えてほぐし, ガーゼで濾過する。

濾液を 1500 回転 5 分間遠沈し, 上層及び管壁に附着した脂肪成分を捨て, 沈渣に再びリンゲル氏液を入れ, 攪拌して同様に遠沈し, 洗滌を行い, この操作を 2 回繰返す。かくして得た沈渣の一滴より塗抹標本を作製しておく。

#### 2. 骨髓細胞浮游液の作製

予め絶食させた家兎の骨髓採取直前に心臓穿刺を行つて採血し, 遠沈分離で得た血清を上記の沈渣(骨髓細胞)の量に応じて 6 cc~10 cc をとり, それに鶏胎児圧搾液を 10% の割合に混合し, 更に沈渣をこれに加え, 充分振盪攪拌して均等なる骨髓細胞浮游液を作る。

#### 3. 鉄及びコバルト添加

骨髓細胞浮游液をローラチューブ用特殊試験管に 2 cc あて分注し, 鉄は第 1 編に同じくグルコン酸第 2 鉄の形で 40 % 添加し, 鉄+コバルト添加にはコバルトは塩化コバルトを使用し, 鉄:コバルトの割合を種々に変えて添加し, 尚無添加例を対照とした。次に前編と同様の方法で培養を行い, 同じく塗抹標本を作製した。

以上の全操作は嚴重に注意して, 無菌的にする事は云うまでもない。

#### 4. Sideroblast の検出

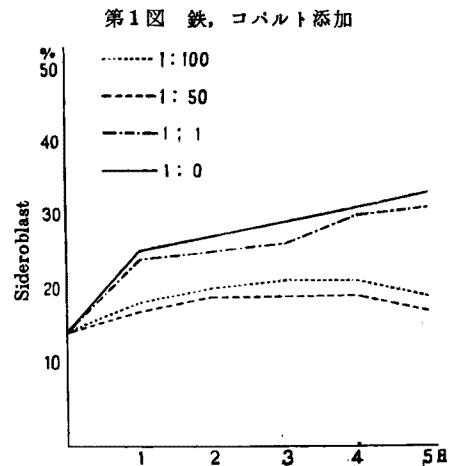
前述の方法で作製した骨髓塗抹標本について前編と同様に染色して, 赤芽球中の鉄顆粒を有するものの百分率を求めた。又同時にギムザ染色により骨髓像とも対比して観察した。

而して更に前編と同様に血清鉄量を測定し, 末梢血液についても血色素量(ザリー氏法), 赤血球数及び網状赤血球の算定を行つた。

## 第3章 予備実験

### 第1節 コバルト添加(第1図)

正常家兎骨髓をその血清を用いて回転培養し, 鉄単独添加例を対照として鉄:コバルトの比を 1:1, 1:50, 1:100 として添加し, Sideroblast の変動



状態を観察した。その結果、対照に比し鉄：コバルトの比が1：50が最も Sideroblast の増加が低い傾向が窺われた。

第2節 小 括

コバルトが造血作用を有することはかなり古くより諸家により指摘されている。大藤<sup>70)</sup>は鉄と同時に添加すると、鉄のヘムへの incorporation が増加するという。しかしこれには一定の比率が必要らしく、久米田<sup>6)</sup>はグルコン酸第2鉄：塩化コバルトが1：50、塩見<sup>7)</sup>は鉄20%でコバルト100倍の添加が最もヘム合成を促進させるという。私の成績では鉄：コバルトの比が1：50の場合が、コバルトの造血作用との関連に於いて最も有効と考えられるので、今後のコバルト添加にはこの割合を添加することとした。

尚コバルトの Sideroblast に及ぼす影響の詳細は後述する。

第4章 実験成績

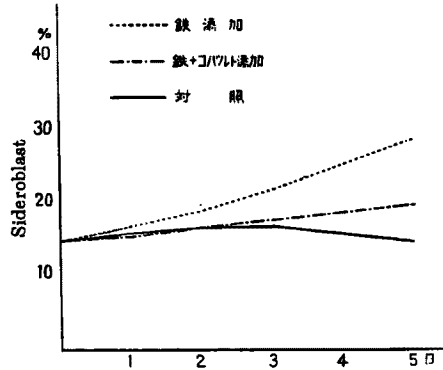
第1節 正常家兎 (第2図, 第1表)

正常家兎の Sideroblast は11~15%であり、健康

第1表 正常家兎

家 兎 番 号		No. 3	No. 4	No. 5	
体 重 (g)		1700	2000	1900	
血色素量 (%)		91	94	80	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		520	515	550	
網状赤血球 (%)		19	11	9	
血清鉄量 (γ%)		184	174	141	
ジ デ ロ ブ ラ ス ト (%)	培 養 前	11	15	12	
	無 添 加 (対 照)	1 (日)	11	16	13
		2 "	12	17	13
		3 "	13	17	14
		4 "	12	16	17
		5 "	11	15	15
	鉄 + コバルト 添 加	1 (日)	11	16	14
		2 "	13	17	15
		3 "	14	18	16
		4 "	16	19	18
		5 "	15	20	17
	鉄 添 加	1 (日)	12	17	16
		2 "	14	19	20
		3 "	17	22	23
		4 "	20	25	30
5 "		20	29	35	

第2図 正常家兎



人よりも稍低値を示し、又健康人よりも鉄顆粒が小且つ淡染の傾向があつた。

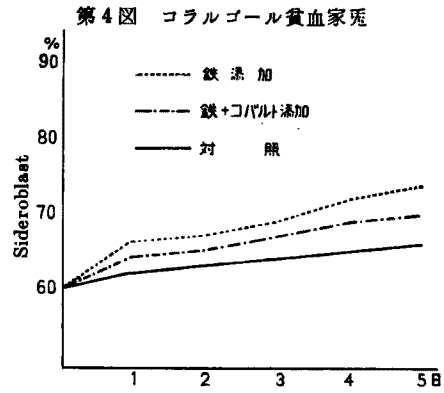
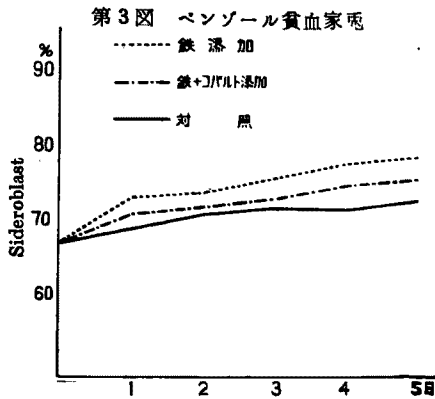
鉄添加により漸次 Sideroblast は増加し、対照に比し培養1日目1~3%, 3日目4~9%, 5日目9~20%と増加し、出現率20~35%となつた。鉄+コバルト添加に於いては極く軽度に増加したが鉄単独添加に比しその増加は少であつた。

第2節 ベンゾール貧血家兎 (第3図, 第2表)

本操作を行つた家兎は Hb 量57~77%, 赤血球

第2表 ベンゾール貧血家兎

家 兎 番 号		No. 19	No. 20	No. 21	
体 重 (g)		1900	2000	1700	
血色素量 (%)		77	57	64	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		375	330	398	
網状赤血球 (%)		12	9	5	
血清鉄量 (γ%)		150	258	166	
ジ デ ロ ブ ラ ス ト (%)	培 養 前	52	68	60	
	無 添 加 (対 照)	1 (日)	55	70	61
		2 "	56	72	68
		3 "	57	73	68
		4 "	57	73	68
		5 "	56	74	67
	鉄 + コバルト 添 加	1 (日)	54	72	62
		2 "	57	73	63
		3 "	58	74	65
		4 "	59	76	67
		5 "	60	77	69
	鉄 添 加	1 (日)	60	74	64
		2 "	61	75	71
		3 "	62	77	72
		4 "	63	79	73
5 "		63	80	73	



数 330~398万，網状赤血球 5~12%，血清鉄量 150~258.7%であつた。

本貧血家兎の Sideroblast は52~68%で高率に出現し，可溶性鉄顆粒は濃染且大であつた。鉄添加により Sideroblast は極く軽度の増加を認めた。

鉄+コバルト添加については僅かの増加傾向を示すのみで対照と大差なく，Sideroblast の増加は殆んど認められなかつた。

第3節 コラルブルー貧血家兎(第4図，第3表)

本操作を行つた家兎は Hb 量60~62%，赤血球

数 289~342万，網状赤血球 2~3%，血清鉄 181~298.7%であつた。Sideroblast は54~70%で高率に出現し，顆粒は濃染し且大であり，ベンゾールの場合と同じく鉄顆粒の多数存在する赤芽球がかなり見出された。

鉄添加では Sideroblast の変動は小で，ベンゾールの場合と同様極く軽度の増加を認めた。鉄+コバルト添加に関してもベンゾールの場合と同じく，対照と大差を認めず殆んど変動しなかつた。

第4節 X線照射家兎(第5図，第4表)

X線 300 r. 照射により家兎の Hb 量81~88%，

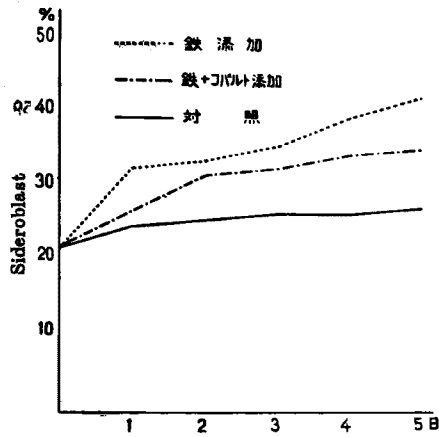
第3表 コラルブルー貧血家兎

家兎番号		No. 22	No. 23	No. 24	
体重 (g)		2400	2000	2100	
血色素量 (%)		61	62	60	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		335	342	289	
網状赤血球 (%)		3	2	3	
血清鉄量 (%)		184	181	298	
シ テ ロ ブ ラ ス ト (%)	培養前	61	70	54	
	無添加 (対照)	1(日)	63	71	55
		2 "	64	72	55
		3 "	64	73	58
		4 "	66	74	60
		5 "	67	73	59
	鉄+ コバルト 添加	1(日)	65	73	59
		2 "	66	74	60
		3 "	68	75	61
		4 "	70	76	62
		5 "	71	74	62
	鉄添加	1(日)	67	74	61
		2 "	68	75	63
		3 "	70	76	65
		4 "	73	78	66
5 "		75	80	67	

第4表 X線照射家兎

家兎番号		No. 16	No. 17	No. 18	
体重 (g)		2000	2000	1700	
血色素量 (%)		81	88	86	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		498	449	482	
網状赤血球 (%)		13	20	11	
血清鉄量 (%)		264	210	181	
シ テ ロ ブ ラ ス ト (%)	培養前	22	16	20	
	無添加 (対照)	1(日)	25	19	22
		2 "	26	21	22
		3 "	27	22	23
		4 "	27	24	23
		5 "	28	24	23
	鉄+ コバルト 添加	1(日)	27	26	—
		2 "	32	33	—
		3 "	33	39	—
		4 "	35	41	—
		5 "	36	43	—
	鉄添加	1(日)	33	30	25
		2 "	34	37	27
		3 "	36	47	28
		4 "	40	48	29
5 "		43	49	33	

第5図 X線照射家兎



赤血球数449~498万，網状赤血球11~20%，血清鉄181~264 7 百分となつた。

Sideroblast は16~22%と健康家兎より稍高値をとる傾向が窺われ，赤芽球中の可溶性鉄は正常家兎よりも稍濃染を示した。

鉄添加により Sideroblast は対照に比し培養1日目3~11%，3日目5~25%，5日目10~25%と増加し，出現率33~49%に達した。

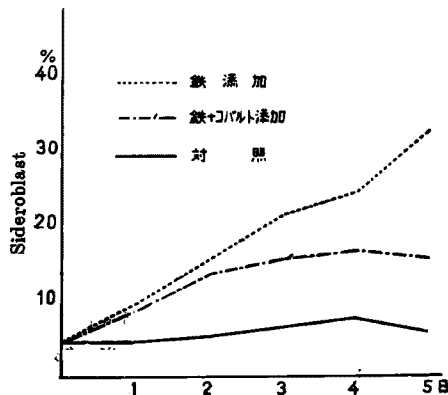
鉄+コバルト添加では Sideroblast は軽度増加したが，鉄単独添加例よりはその増加が軽度であつた。

第5節 急性瀉血家兎 (第6図，第5表)

急性瀉血家兎では Hb 量57~64%，赤血球数335~365万，網状赤血球は53~192%となり，血清鉄は減少し112~128 7 百分となつた。

本貧血の Sideroblast は3~5%となり，正常家兎に比し明らかに低値となつている。赤芽球鉄顆粒は小且淡色であつた。

第6図 急性瀉血家兎



第5表 急性瀉血家兎

家兎番号		No. 6	No. 7	No. 8	
体重 (g)		2000	1800	1900	
血色素量 (%)		62	64	57	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		335	365	345	
網状赤血球 (%)		192	53	152	
血清鉄量 (7%)		112	128	126	
培養前		5	4	3	
シ デ ロ ブ ラ ス ト (%)	無添加 (対照)	1(日)	5	5	5
		2 "	6	10	7
		3 "	7	14	7
		4 "	8	10	8
		5 "	6	10	6
	鉄 + コバルト 添加	1(日)	9	9	11
		2 "	14	14	15
		3 "	16	17	17
		4 "	17	19	19
		5 "	16	17	20
鉄添加	1(日)	10	7	22	
	2 "	16	16	27	
	3 "	22	20	33	
	4 "	25	25	39	
	5 "	33	27	37	

鉄添加によりかなり Sideroblast は増加し，対照に比し培養1日目2~17%，3日目6~26%，5日目17~31%と増え，出現率27~37%に達した。而して鉄添加により赤芽球には濃い大きな顆粒が認められる様になつた。

鉄+コバルト添加でも Sideroblast は増加し，対照に比し培養1日目4~6%，3日目3~10%，5日目7~14%と増加したが，鉄単独添加例に比しその増加は軽度であつた。

第6節 慢性瀉血家兎 (第7図，第6表)

慢性瀉血家兎では Hb 量44~52%，赤血球数242~305万，網状赤血球は150~218%となり血清鉄は74~100 7 百分と実験貧血家兎中最低値を示した。本貧血の Sideroblast は0~2%と非常に低値を示し，赤芽球中の可溶性鉄顆粒は淡色，小で発見し難く，骨髓全赤芽球中に可溶性鉄顆粒を全く含まない例も存在した。

鉄添加により Sideroblast は著明に増加し，対照に比し培養1日目4~14%，3日目21~27%，5日目36~44%と増加し，出現率は40~48%に達した。

又急性瀉血の場合と同じく鉄添加により赤芽球可

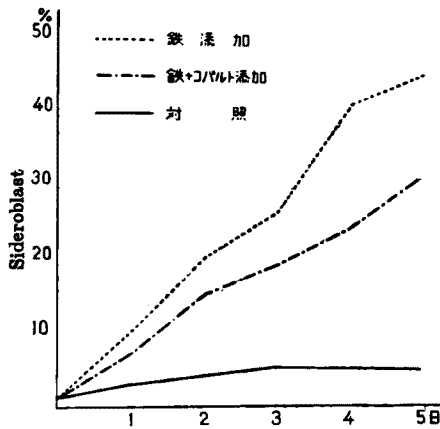
第6表 慢性滴血家兎

家兎番号 体重 (g)		No. 9 1700	No. 10 1800	No. 11 1700	
血色素量 (%)		52	52	44	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		300	242	305	
網状赤血球 (%)		218	150	152	
血清鉄量 (γ%)		74	100	96	
培養前		1	0	2	
シ テ ロ ブ ラ ス ト (%)	無添加 (対照)	1(日)	3	2	3
		2 "	4	3	4
		3 "	5	5	5
		4 "	5	5	5
		5 "	5	4	4
鉄 + コバルト 添加	鉄 + コバルト 添加	1(日)	7	5	4
		2 "	15	10	9
		3 "	19	15	21
		4 "	24	19	27
		5 "	31	20	30
鉄添加	鉄添加	1(日)	10	16	7
		2 "	20	22	14
		3 "	26	30	32
		4 "	41	38	43
		5 "	45	40	48

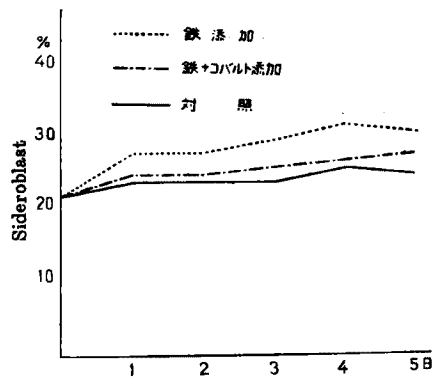
第7表 フェニールヒドラジン貧血家兎

家兎番号 体重 (g)		No. 12 2000	No. 13 1900	No. 14 2300	
血色素量 (%)		48	58	59	
赤血球数 (10 <sup>4</sup> )		262	305	335	
網状赤血球 (%)		421	298	486	
血清鉄量 (γ%)		172	144	152	
培養前		24	22	10	
シ テ ロ ブ ラ ス ト (%)	無添加 (対照)	1(日)	25	24	12
		2 "	27	24	15
		3 "	26	24	15
		4 "	27	26	16
		5 "	28	25	17
鉄 + コバルト 添加	鉄 + コバルト 添加	1(日)	26	25	14
		2 "	28	25	21
		3 "	29	26	24
		4 "	29	27	26
		5 "	31	28	27
鉄添加	鉄添加	1(日)	28	28	18
		2 "	30	28	25
		3 "	31	30	27
		4 "	32	32	30
		5 "	33	31	32

第7図 慢性滴血家兎



第8図 フェニールヒドラジン貧血家兎



染性鉄は濃染し、見出し易い傾向となつた。

鉄+コバルト添加については対照より培養1日目1~4%, 3日目10~16%, 5日目16~26%と増加しているが、鉄単独添加例に比しその増加は低い。

第7節 フェニールヒドラジン貧血家兎  
(第8図, 第7表)

本操作により家兎は Hb 量48~59%, 赤血球数

262~335万となり、網状赤血球は298~486%と著明な増加を見せ、血清鉄は144~172 γ%であつた。

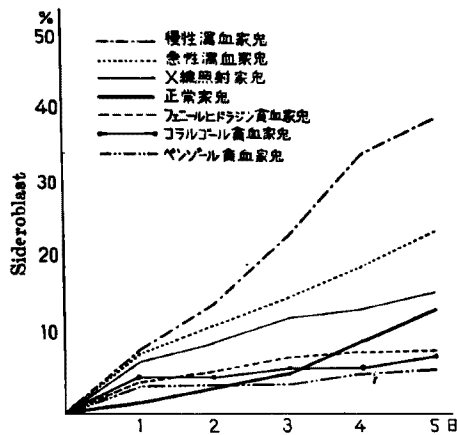
本貧血の Sideroblast は10~24%と正常家兎とはほぼ同様の値を示した。

鉄添加により Sideroblast は余り増加せず、対照に比し培養1日目3~6%, 3日目5~12%, 5日目5~15%と軽度増加し、出現率は31~33%を示した。鉄+コバルト添加については極く軽度の増加

傾向を示したが、鉄単独添加例よりも増加が少い傾向が窺われた。

以上の鉄添加実験で各種貧血家兎骨髓の Sideroblast の変動状態を比較すると第9図の如くなる。即ち慢性瀉血家兎が最もよく増加し、次で急性瀉血家兎となり、X線照射家兎 (300 r.)、正常家兎は中等度に増加し、フェニールヒドラジン、コラルゴール、ベンゾール貧血家兎は殆んど増加しない。

第9図 鉄添加による Sideroblast の変動状態の比較



## 第5章 総括並に考按

### 鉄添加と Sideroblast

#### 1) 正常家兎

家兎でも正常状態に於て Sideroblast が存在する事は木村<sup>24)</sup>により指摘されており、小林<sup>27)</sup>も正常家兎の Sideroblast を検討している。私の成績でも全例に Sideroblast が証明され、健康人よりもやや低値を示し、鉄顆粒は小さく而も淡色の傾向が認められた。

鉄添加により Sideroblast が軽度ながら増加することは、健康人に於ける鉄添加の場合と同様、赤芽球がある程度鉄を摂取する余力を有する可能性を示すものであり、赤芽球鉄のヘムへの鉄の利用が対照と差がないとすれば、新たに入った鉄は赤芽球内で過剰となり、非ヘミン鉄として貯溜されるものと考えられる。この事は木村<sup>24)</sup>のいう赤芽球鉄の利用経路に於ける中間の代謝物質であるという事を更に裏づけるものである。而して塩見<sup>27)</sup>のいう如く、骨髓細胞内には正常時に存在する非ヘミン鉄より相当多量の非ヘミン鉄を貯える余力があるらしい事を

認めるものである。即ちヘム合成の素材として必要なより以上に多量の鉄を貯える余力があると思われる。

#### 2) ベンゾール貧血家兎

本貧血の Sideroblast は木村<sup>24)</sup>によれば高率に出現し、又血清鉄はやや高値を示したと述べている。私の成績ではやはり高率に出現し、可溶性鉄顆粒は濃染且大であつた。

ベンゾールはかなり古くより白血球毒として認められており、赤血球等に対する障碍も Selling<sup>71)</sup>以来諸家により報告されている。即ち骨髓は再生不良性貧血に似た荒廃状態を呈し、骨髓像では森田<sup>72)</sup>、上村<sup>73)</sup>によると赤血球の減少があり、更に上村<sup>73)</sup>は幼若型の比較的増加を認めている。本貧血を鉄代謝の面より見れば井村<sup>74)</sup>は臓器の退行変性と共に肝、脾に鉄沈着著明なることを認め、更に米谷、水田、中塚<sup>75)</sup>は本貧血の臓器鉄量を米山、紺野<sup>76)</sup>法で分割測定し、肝では正常かやや減少し、脾、骨髓に  $Pr$ ,  $F_{III}$  (特に  $P_{III}$ ) の増加があり、本貧血に非ヘミン鉄の変動があるのを指摘している。

木村<sup>24)</sup>によれば Sideroblast が本貧血で高率出現するのは再生不良性貧血様の骨髓造血障碍により赤芽球の成熟過程と平行して取行われる血色素の生成が障碍され円滑を欠くために、鉄の利用不全を惹起し、赤芽球内に非ヘミン鉄が滞留するものと考え、且つ Sideroblast と骨髓  $P_{III}$  の間には密接な関係があるという。

鉄添加により Sideroblast の増加を認めない事は造血障碍のため Hb 合成への鉄利用が行われず、再生不良性貧血の場合と同様に、血清鉄と赤芽球非ヘミン鉄とが過飽和の状態にあり、ために更に鉄を添加しても赤芽球では鉄の摂取が行われないと考えられる。

#### 3) コラルゴール貧血

本貧血では木村<sup>24)</sup>は血清鉄量は増減不定で Sideroblast は著明に増加したと報告している。

私の成績では諸種実験貧血家兎中最も高率出現を来した。

コラルゴールが骨髓機能を低下し、更に進めば骨髓の再生不良状態を惹起することは小宮<sup>77)</sup>、前田<sup>78)</sup>、光藤<sup>79)</sup>等により認められている。

小宮<sup>77)</sup>によれば骨髓の萎縮、出血、網内系細胞の封鎖をその主因としており、赤血球系に於ける造血が極度に障碍されていることは、私の成績でも容易に窺われる。血清鉄では Thoenes u. Aschaff-

burg<sup>80</sup>、三浦<sup>81</sup>)は共に減少傾向を指摘している。

又この点について更に三浦<sup>81</sup>)は貧血途上は減少し、貧血が著明となると減少を認めなくなるといい、木村<sup>24</sup>)もほぼ同様の成績を得ている。私の成績では極期に於て血清鉄量は正常か或はやや増加していた。

米谷、水田、中塚<sup>75</sup>)は本貧血の臓器鉄分劃測定を試み、肝ではやや減少せるも、脾、骨髓では  $P_{III}$  がやや増加していることを指摘している。

木村<sup>24</sup>)によると Sideroblast の著明な増加は骨髓造血機能障害により惹起された鉄利用不全のためと考え、しかも血清鉄が変動しないのは根底に網内系異常があるためという。而して鉄添加により Sideroblast の変動が少い事は、骨髓造血機能障害によるへムへの鉄の利用不全のため、鉄が非へミン鉄として過剰に存在し、従つて更に鉄を添加しても赤血球の鉄摂取が殆んど行われないためと考えられる。

#### 4) X線照射家兎

本操作家兎の Sideroblast は軽度の増加状態を示すことは木村<sup>24</sup>)により指摘されているが、私の成績でもほぼ同様の傾向を有した。

レントゲン線の造血に及ぼす影響に関しては白、赤血球共に障害されるが、赤血球系が比較的抵抗が大であることが明らかとされており、その障害にはやや大量の照射を要する。

赤芽球系の障害に関しては西川<sup>82</sup>)、中尾<sup>83</sup>)によると1回大量照射ではまず幼弱型が侵かされ、上村<sup>73</sup>)によると中等量頻回照射では幼弱型からの成熟抑制が考えられるという。鉄代謝に及ぼす影響に関しては Huff<sup>84</sup>)、Chanutin<sup>85</sup>)は白鼠にX線を照射して血清鉄上昇を認め、Ludewig<sup>86</sup>)は肝、脾、腎の貯蔵鉄が増加することを指摘している。米谷、水田、中塚<sup>75</sup>)は臓器鉄分劃を行い、脾、骨髓に  $P_{III}$  の増加を確認している。Henneay<sup>87</sup>)は白鼠をX線照射後  $Fe^{59}$  を投与し、少量のX線ですでにHb合成への鉄の利用障害を認めている。又 Salomon、Richmond は 2-C-14 glycine を用い、血色素合成過程のX線照射による影響を調べている<sup>88</sup>)。本操作により認められる高 Sideroblast 値は骨髓造血機能障害による鉄の利用不全のためと考えられる。私の成績では、鉄の添加を行つても Sideroblast が可成り増加しており、これは骨髓造血障害が再生不良性貧血症著明でなく、従つて赤芽球内非へミン鉄もそれ程増加していないため、赤芽球の鉄摂取がかなり行われていることによると考えられる。

従つてもしX線照射量を増し、骨髓を再生不良性状態に來した場合 Sideroblast は高率出現し、更に鉄を添加しても Sideroblast は殆んど増加しなくなると思われる。

#### 5) 瀉血貧血家兎

本操作家兎の Sideroblast は關しては木村<sup>24</sup>)、小林<sup>27</sup>)により検索が行われている。私の成績では Sideroblast は著明で、全赤芽球中に可溶性鉄顆粒の認めない例も存在した。

本貧血には造赤血球機能亢進があることは既に諸家の研究により明らかとされており、赤芽球特にその成熟型の増加が指摘されている。

又 Fontes et Thivolle<sup>89</sup>)、Warburg u. Krebs<sup>46</sup>)、Thoenes u. Aschaffenburg<sup>90</sup>)、Lock<sup>90</sup>)、河野<sup>92</sup>)、三浦<sup>81</sup>)等により血清鉄の減少が指摘されている。本貧血の原因として Fontes et Thivolle<sup>89</sup>)、Heilmeyer<sup>86</sup>)のいう骨髓機能亢進のため鉄消費の増加が最も考えられるが、他に Heilmeyer<sup>86</sup>)は失血による鉄欠乏、組織液流入による鉄濃度の稀釈及び血球崩壊の減少等を挙げている。而して造血機能亢進による鉄消費の増加は急性瀉血の場合、又失血による鉄欠乏は慢性の場合貧血の最有力因子となると考えられる。更に臓器鉄量では Fontes et Thivolle<sup>89</sup>)、山下<sup>92</sup>)、米谷、水田、中塚<sup>75</sup>)等は減少を認めている。

本貧血の Sideroblast の減少は急性瀉血では造血機能亢進により赤芽球増生著しく、同時にへム合成への利用が亢進するため、鉄の利用が血清からの補給に勝っているためであり、その減少程度が軽度なことは供給源としての臓器鉄の減少が高度でないためである。慢性瀉血で減少が高度なのは造血機能亢進がある外に造血に対する鉄供給不足が著明なためと考えられる。赤芽球内非へミン鉄が少なれば鉄が摂取されやすい事は木村<sup>24</sup>)の成績によつて推定される。而して鉄添加により著明に Sideroblast が増加し、又その程度は鉄欠乏状態の高度な慢性瀉血の方がより著明である。この事は赤芽球が鉄欠乏状態にあるためと考えられ、又急性瀉血に於ける増加の軽度なことは、鉄欠乏状態の軽度なことと同時に骨髓機能亢進の関与も考えられる。然し *in vitro* に於ける Sideroblast の増加に関しては、鉄の利用が *in vivo* に於ける如く亢進しているかどうか一応考慮される必要がある。従つて鉄摂取は赤芽球の鉄欠乏の程度の強い慢性の場合程著明になると考えられ、赤芽球内に一時過剰の鉄として存在するものと思われる。



## 6) フェニールヒドラジン貧血家兎

本貧血家兎の Sideroblast に関しては木村<sup>24)</sup>は極期では正常範囲で、回復期に著明に増加する事及び血清鉄はそれと逆の増減状態を示すことを指摘している。一方小林<sup>27)</sup>は貧血が高度になると高血清鉄値、及び Sideroblast の高率出現をみており、貧血の回復と共に正常値にかえることを指摘している。私の成績ではフェニールヒドラジン貧血の最極期と思われる時期の Sideroblast は正常家兎とほぼ同率の出現率を示した。

フェニールヒドラジンに強力なる赤血球破壊作用があり、本貧血が溶血に基くものであることは周知の事であり、Morawitz<sup>28)</sup>、Steele<sup>29)</sup>、飯田<sup>30)</sup>、上村<sup>73)</sup>等により著明な貧血と旺盛な骨髓再生機能が認められている。骨髓像は Steele<sup>29)</sup>、上村<sup>73)</sup>により赤芽球殊に正赤芽球の増加が認められている。

鉄代謝は溶血及びこれに伴う赤血球の変化に従つて著明な変動を見せ、血清鉄量に関して既に Heilmeyer<sup>36)</sup>、河野<sup>91)</sup>、三浦<sup>81)</sup>により増加が認められている。然しながら一般には溶血による増加及び骨髓に於ける鉄消費の増大による減少という二因子に左右されるものと考えられる。

臓器鉄については井村<sup>74)</sup>、米谷、水田、中塚<sup>75)</sup>はその増加を認め、骨髓の鉄移動の盛んな極期に骨髓 P<sub>III</sub> の増加があることを証明している。

本貧血の Sideroblast が極期に著変を示さないのは溶血による血清鉄量の増加と同時に骨髓に於ける造血亢進があり、従つて鉄の供給の増加と消費の増大とが共存するためと考えられる。

鉄添加で Sideroblast が増加しないことは、極期の血清鉄の増加並に Sideroblast が不変であることと関連して、赤芽球は左程鉄欠乏状態に置かれておらず、いわば正常状態に似ているためと考えられる。又一方では更に溶血による赤血球細胞自体の機能の変化をも考慮する必要がある。

## コバルト添加と Sideroblast

コバルトの造血作用はかなり古くより指摘されており、Barron<sup>86)</sup>は *in vitro* でコバルトを骨髓細胞に添加し、未熟赤血球の呼吸機能が抑制される事を認め、呼吸機能を失うと幼弱細胞は成熟無呼吸細胞として血液中に投入され、骨髓は新細胞で置き換えられて赤血球増多が起るとした。一方 Warren<sup>97)</sup>はこの場合骨髓の呼吸阻害はないといい、コバルトが肝に働き、赤血球生成に必要な物質代謝先駆要素生成を促すという。塩見<sup>97)</sup>も家兎にコバルトを投

与していくと造血機能が亢進し、二次的に瀉血家兎に似た鉄の動員が起るが、何等かの機序で肝のみ外来鉄摂取が著明に亢進しているという。又菊地<sup>98)</sup>は骨髓中のコバルトは血漿中のそれより少く、骨髓細胞が積極的にコバルトを摂取する傾向は認めないという。赤芽球系の鉄代謝に関しては久米田<sup>9)</sup>はコバルト単独添加では赤血球増多を認めるが、Hb 量はかえつて減少する 경우가多く、鉄を同時に添加すると Hb 量も著明な増加をみせたことより、コバルトは鉄のヘム核への導入を強く支持することを指摘し、塩見<sup>97)</sup>もこれを認めている。

而して私の実験ではコバルトを鉄と同時に添加してみると、いずれも鉄単独添加例よりも Sideroblast の増加が少い。この事は赤芽球の鉄摂取では両者間に差がないとすれば、コバルトを添加した方が鉄単独添加より赤芽球中の鉄の貯溜が少いと考えられ、従つてコバルトに鉄をヘム合成へと進行させる作用のあることが窺える。

## 第6章 結 論

正常家兎及び各種実験貧血家兎骨髓に鉄及びコバルトを添加して培養し Sideroblast の変動状態より赤芽球鉄代謝に考按を加えた。

1. 正常家兎では鉄添加で Sideroblast は軽度に増加する。
2. ベンゾール、コラルゴール貧血家兎では鉄添加で Sideroblast は殆んど増加しない。
3. X線 (300 r.) 照射家兎では鉄添加で Sideroblast はかなり増加する。
4. 瀉血貧血家兎では鉄欠乏状態が高度に成るにつれ、鉄添加で Sideroblast は著明に増加する。
5. フェニールヒドラジン貧血家兎では鉄添加で Sideroblast は殆んど増加しない。
6. 以上鉄添加による Sideroblast の変動状態より赤芽球の鉄摂取には赤芽球内非ヘミン鉄が重要な役割を有すると考えられる。
7. 鉄+コバルト添加の例では鉄単独添加の例よりも Sideroblast の増加が軽度であつた。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りたる恩師平木教授に深甚の謝意を表すると共に木村博士の御援助を深謝する。

(本論文要旨は第20回、21回日本血液学会総会に於いて発表した)

## Experimental Studies on Sideroblasts

Part 2 Effects of Iron and Cobalt on Sideroblasts In Vitro in  
Experimental Anemia

By

Taisuke Yamauchi

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

By adding iron or cobalt to the tissue culture in fluid medium of bone marrow from normal and various experimental anemic rabbits the author has observed the alteration in the number of sideroblasts and studied the iron metabolism of erythroblasts. The following are the results.

1. In the case of the bone-marrow tissue culture of normal rabbit supplemented with iron sideroblasts are slightly increased in number.
  2. In the case of bensol or collargol anemia hardly any increase can be recognized in sideroblasts by the iron addition.
  3. In the case of the rabbit irradiated with 300 r. the addition of iron increases sideroblasts in number considerably.
  4. In the case of hemorrhagic anemia the addition of iron markedly increases the number of sideroblasts as the iron deficiency state advances in its degree.
  5. Hardly any increase in the sideroblast number can be observed in the case of phenylhydrazine anemia supplemented with iron.
  6. From these alterations in sideroblasts by the effect of iron addition, it is assumed that non-hemoglobin iron in erythroblasts has an important bearing on the iron uptake of erythroblasts.
  7. Cobalt has an action as to direct the iron in erythroblasts towards the heme synthesis because in the case supplemented with iron plus cobalt the increase in the number of sideroblasts is smaller than that supplemented with iron alone.
-