

細菌感染の骨髓造血機転に及ぼす影響に関する研究

—主として骨髓組織培養による—

第 1 編

各種化膿性球菌感染家兎骨髓の血球，血色素産生能の変化に就て

岡山大学医学部平木内科教室（指導：平木 潔 教授）

内 藤 孝 和

〔昭和34年6月22日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒 言	(2) 骨髓培養成績
第2章 実験材料及び実験方法	第2節 緑連菌死菌，溶連菌，黄葡菌及び白葡菌注射の場合
第1節 実験材料	(1) 身体及び末梢血液所見
第2節 実験方法	(2) 骨髓培養成績
第3節 観察方法	第4章 総括及び考按
第3章 実験成績	第5章 結 論
第1節 緑連菌連続注射の場合	
(1) 身体及び末梢血液所見	

第1章 緒 言

感染症が医学に於て占める地位は、近年に於ける各種抗生物質の相継ぐ出現に伴ない、特にその治療面に於ては、著るしい変貌を蒙るに至つてゐる事は衆知の事実であるが、その病態生理面、殊に感染症に於ける血液反応の成因に関しては、古くより多数の業績が重ねられてきているにも拘らず、今日尚ほ未解決にとどまつている点が少ない。

今、この点に関して従来業績をかえりみると、まず血液細胞中白血球の変化に就いては、1879年 Paul Ehrlich が白血球の分類を行つて以来、感染に際しての末梢白血球数特に好中球の増多或いは減少、白血球種別の量的変化及び核移動等の知見が認められ、更に骨髓像の検索をも加えて、之等一連の検査が今日臨床上必須且つ当然な検査事項となつてゐる事は衆知の如くである。之等の諸変化の詳細とその発現に関する病態生理的研究については、臨床面以外にも、特に実験的感染に際して認められる一過性の好中球減少症、及びその後一定の潜伏期をもつて惹起せられる好中球増多症をめぐる、多くの研究が為されておられ、Wallbach,⁷⁴⁾ 山田⁷⁸⁾、吉峰⁸⁴⁾、佐藤等⁸⁰⁾、林¹⁰⁾、村

上⁴²⁾、中馬等⁴⁷⁾何れも各種細菌又は死菌ワクチンによる感染動物の末梢血液変化を詳細に検索し、吉峰⁸⁴⁾、林¹⁰⁾、中馬等⁴⁷⁾は骨髓像をも併せ検討している。他方亘及び越智⁷⁵⁾、Rosenow⁵⁷⁾等により白血球調節中枢の存在が明らかにされると共に、武藤⁴³⁾、⁴⁴⁾ついで小宮等⁸⁰⁾により、チフスワクチン注射後の白血球増多期血清中に催好中球増多因子がある事が認められて、之が夫々 Neutrophilin, Neutropoetin と呼称され、その産生機転に中枢神経説が取られて、茲来この方面には主として神経切断実験を通じての詳細な研究が行われており、最近に至り小宮等⁸²⁾は該物質を家兎より結晶状に抽出した事を報告している。尙近年 Menkin⁸⁷⁾、⁸⁸⁾が家兎又は犬の胸腔内滲出液乃至急性炎症を有する動物の血清中に認めている Leucocytosis Promoting Factor なるものが注目されておりこのものと Neutrophilin との関係については吉田⁸²⁾、⁸⁸⁾、幡野¹⁷⁾が詳しく異同を論じている。尙又、井上²⁸⁾も多数の薬物による骨髓灌流実験を通じて、白血球増多の発生機転を検討している。しかしながら之等諸研究にあつては、動物の感染方法が一回注射のみをもつてするものが多く、且又観察対象も末梢白血球や、骨髓組織に就いても死後細胞をもつてす

るものが多く、感染時の骨髄を生態観察する事による検討はまことに乏しい。

次に、感染症にあつては臨床的にも貧血が重要な徴候として認められるが、この成因についても多くの説がある。まず溶血説に関しては Saifi & Vaughan,⁵⁸⁾ Cartwright⁷⁾、長谷川¹⁵⁾等により検討が行われており、又小宮³¹⁾の様に網内系への赤血球抑留説を挙げる者もある。更に赤血球系に対して最も重要な影響を及ぼすと考えられる鉄代謝の異常については、本症に於て認められる血清鉄銅の変化に就き、Heilmeyer,²⁰⁾ Cartwright,⁷⁾ 坂倉⁵⁹⁾、福島¹¹⁾、中尾⁴⁰⁾、長谷川¹⁴⁾等による幾多の業種が重ねられており、Heilmeyer²⁰⁾、妹尾⁶⁴⁾は網内系の機能異常によりここに鉄が固定されるとし、教室木村²⁰⁾もSide-*roblast*に関する研究の中で、本症の赤芽球中には血色素に利用さるべき鉄が欠乏している事を認めて、貧血の成因が、骨髄赤血球への鉄供給の不足を主因とする二次的な成熟抑制にあるとする説に同意している。この他、内分泌、ビタミン、糖代謝等各種の角度からの研究が行われつつあるが、本貧血に関しては、複雑な病態生理が窺はれると共に、その機序の解明は未だ完全に尽されたとはいえない現状にある。

近年平木教授²²⁾、⁵⁰⁾門下に於て、骨髄組織培養法を用いて、臨床的並びに実験的に多くの血液学上の新知見がもたらされているが、私は感染症の骨髄の態度の解明への本法の利用を考えて、各種化膿性球菌を家兎に連日注射して、その身体並びに末梢血液変化を詳細に検査すると共に、後述する諸方法による骨髄体外組織培養を行なつて、感染経過を追つて、一方では白血球増多症の根底を為す骨髄内での白血球産生の模様を生態のままに観察し、同時に骨髄内赤血球数、網赤血球数並びに血色素の定量を時間的推移を追つて観察し、之等を総合して感染症に於ける骨髄機能の一端を窺はんものと企図して実験を行い、聯かの新知見を得たので報告する。蓋しかかる研究は従来誰も試みたものはない。

第2章 実験材料及び実験分法

第1節 実験材料

(1) 実験動物：体重1.5kg 前後の健康家兎を選び、少くとも1週間以上、一定の場所及び飼育に馴致せしめた後使用した。

(2) 使用細菌及び感染方法：実験に供した細菌は1) 緑色連鎖状球菌(以下緑連菌)、2) 溶血性連鎖状球菌(溶連菌)、3) 黄色葡萄状球菌寺島株(黄葡萄

菌)及び4) 白色葡萄状球菌(白葡萄菌)の4種であり、いずれも本学細菌学教室より分与を受けたものである。いずれの菌も10%の割合で牛肝エキスを加えた肉水寒天培地を使用した家兎血液平板培地上に20時間培養した後、発育した集落を2mg白金耳で集めて、滅菌生理食塩水1cc中に1mgの割合で菌浮遊液を作り、すみやかに家兎耳静脈内に注入した。各菌の毒性に関しては、12g内外のマウスの尾静脈内に注射して4日以内に斃しうる菌量は、緑連菌4mg、溶連菌2mg、黄葡萄菌2mg、白葡萄菌4mgである。実験家兎への注射量は白葡萄菌(1.0mg/kg)の場合を除き、いずれも0.5mg/kgとした。尚、緑連菌の加熱死菌注射(0.5mg/kg)の場合には、60°Cの水浴中に於て40分間加熱滅菌したものを使用した。かかる菌量は文献に照らしても、且又実際に注射によつてすみやかに感染による血液反応が認められる事によつても適當と考えられた菌量である。注射間隔は24時間毎とし、注射期間は緑連菌では最高14回に及んだが、この間に1、4、7、14回注射の4群を設けて各々3例宛につき骨髄の体外組織培養を試み、他の細菌及び緑連菌死菌に就いては4回注射のみ各々3例宛について実験を行つた。尚、茲に連続注射を試みた理由は、一つには緒言に於ても触れた様に、連続注射による動物の検索は比較的乏しい故である。

(3) 培養組織：前記感染家兎を最終回注射の12~24時間後に於て瞬間的に撲殺して大腿骨を採取し、消毒滅菌した後、骨柑子で割り骨髄を取出した。その一部は予めリングル氏液を充した滅菌シャーレ中に入れ、他の大部分はGey氏第一液に入れた。

(4) ヘパリン加血漿：実験1時間前に採取して、培地の支持体として使用した。即ち、前日より絶食せしめた一定の健康家兎に、予めヘパリンを吸引した注射器をもつて心臓穿刺を行ない約13ccの血液を採取して、3000回転15分間の遠沈後、その上清を滅菌試験管に取る。

(5) 鶏胎圧搾液：受精孵化鶏卵9日目のものをFischerの圧搾器により圧搾し、得た漿状物を3000回転15分間遠沈し、その上清を採取して、発育促進物質として使用した。

第2節 実験方法

培養方法は、白血球系組織増生の検索にはCarrel & Burrows,^{4) 5)} Fischer⁶⁾の被覆培養法を、骨髄赤血球、網赤血球及び血色素の定量的検索にはOsgood & Brownlee⁵⁴⁾の原法を教室久米田³³⁾、岩崎²⁷⁾が改良した液体培養法を用いた。

(1) 被覆培養法：被覆硝子 (22×27mm) 上に、マントー注射器 (1 cc) に吸引したヘパリン加血漿を 1/2 針で 1 滴滴下し、硝子中央に直径 1.5cm になる様に拡げ、この中央に、滅菌シャーレに取出した骨髓より切り出した 1 mm² 程度の小組織片を置き、更に鶏胎圧搾液を 1/2 針で 1 滴滴下する。一方、凹窩載物硝子の凹窩の周囲にパラフィン対ワセリンの混合物で枠を作り、之を裏返して先の被覆硝子に密着させて、そのまま 37°C の孵卵器中に入れ、10~20 分後に血漿の凝固を見届けてから、裏返して周囲をパラフィンで封入して、再び孵卵器内に入れ培養する。尚、本法にあつては培地の条件を重視して、毎回、同一の血漿及び圧搾液による健康対照家兎の培養をも併せ行つた。

(2) 液体培養法：前記 Gey 氏 第 1 液に入れた骨髓を低速で約 1 分間ホモゲナイズして骨髓細胞の均等な浮遊液を作り、3000 回転 10 分間遠沈後上清は捨て、沈澱物を葡萄糖を含みぬタイロッド氏液に入れ細胞浮遊液を作り、之を一定容器に 2 cc 取り、Warburg 恒温槽 (38°C) 中で振盪培養する。対照としては、別に 5 例の健康家兎に就き同様に培養を行つた。

第 3 節 観 察 方 法

(1) 身体及び末梢血液の観察

いずれも各注射の 12~24 時間後 (白血球増多期) に検した。即ち a) 体温は直腸内にて測定。b) 赤、白血球算定は Hayem 及び Türk 液により稀釈して、Bürker 計算盤にて計算。c) 血色素量は Sahli 法、d) 網赤血球は Pappenheim 法。e) 白血球分類は Giemsa 染色標本で観察した。f) 血清鉄及び銅は、一部例でのみ測定したか、前者は Barkan³⁾ の方法に従い、o-phenanthroline による比色定量、後者は Cartwright⁴⁾ の方法に従い diethyldithiocarbamate による比色定量を行なつた。尚、健康家兎での値は、鉄 150~250%、銅 50~80% の間にあつた。g) 剖検は、大腿骨採取と同時に肉眼的に観察し

た。

(2) 被覆培養での観察

観察はすべて培養後 3, 6, 12, 24 時間目とした。

a) 増生面積の計測：37~38°C の保温箱内に顕微鏡を入れて Abbe の描画器を用いて増生の状態を逐時的に描画し、その面積を Planimeter で計測した。次に増生前後の差、即ち絶対成長値の原面積に対する比率を比較成長値とした。

b) 細胞密度の測定：接眼レンズ 5 倍、対物レンズ 100 倍にて増生帯の周辺部、中間部及び中心部の 3 部に就き夫々視野の細胞数を計算して、その和を密度指数とした。

(3) 液体培養での観察

観察は培養開始前及び開始後 3, 6, 9 時間に行なつた。

a) 赤血球数：滅菌ピペットで少量の細胞浮遊液を時計皿に取り、赤血球用メランジュールを用いて Hayem 液にて稀釈し、Bürker 計算盤で計算する。

b) 網赤血球：Pappenheim 法にて観察。

c) 血色素の定量：1/15 モル 第 1 磷酸カリ溶液 22cc と第 2 磷酸ソーダ 3 cc を混和し、之を 4 倍に稀釈したものの 6 cc に細胞浮遊液 20mm³ を充分混和する。次に 20% フェリシアンカリ溶液 1 滴を加え、10 分後に 5% シアンカリ 1 滴、更に 2 分後にアンモニア 1 滴を加えて 10 分以内に比色定量した。

第 3 章 実 験 成 績

第 1 節 緑連菌連続注射の場合

(1) 身体及び末梢血液所見

緑連菌 1 回注射の後に致死培養を行つた家兎の身体及び末梢血液所見を第 1 表に示した。同様に 4, 7, 14 回注射後に培養を行つた家兎のものを夫々第 2, 3, 4 表に示した。之等の変化を、観察項目別に一括して述べる事とする。

第 1 表 緑連菌 1 回注射家兎末梢血液像

家兎	注射回数	体重 (g)	直腸温 (°C)	白血球数	赤血球数 (万)	血色素量 (%)	網赤血球 (%)	白血球百分率										備 考
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL	KL		
第 1 家兎	注射前 1	1640	38.2	6700	551	80	23	3	20	11	3	0	2	0	2	59	肺に出血性栓塞 脾 1.6 g	
		1600	39.8	11800	487	76	18	9	29	19	2	0	1	1	6	33		
第 2 家兎	注射前 1	1600	38.4	8200	598	78	10	6	23	4	2	0	2	0	7	56	脾 1.8 g	
		1570	40.4	11000	474	71	16	6	39	11	2	0	0	1	2	39		
第 3 家兎	注射前 1	1480	38.6	9200	496	75	5	5	30	16	5	1	5	0	3	35	血清鉄 168% 銅 94% 脾 1.1 g	
		1460	40.2	13400	466	68	5	7	50	14	2	1	5	1	2	18		

第2表 緑連菌4回注射家兎末梢血液像

家兎	注射回数	体重(g)	直腸温(°C)	白血球数	赤血球数(万)	血色素量(%)	網赤血球(%)	白血球百分率										備考
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL	KL		
第1家兎	注射前	1520	38.4	8700	533	71	12	1	6	2	1	0	0	5	2	83	血清鉄 82γ% 銅 275γ% 肺に出血性栓塞 脾 2.5g	
	1	1500	39.8	13800	502	66	8	12	23	6	0	0	0	3	2	54		
	2	1480	39.7	23400	493	64	10	8	20	6	0	0	0	5	1	60		
	3	1430	39.6	11500	457	59	13	10	18	7	1	0	0	4	3	57		
	4	1400	39.6	13200	428	55	9	14	13	5	0	0	0	4	2	62		
第2家兎	注射前	1480	38.2	8300	630	88	8	1	21	5	0	1	3	1	3	65	脾 2.5g	
	1	1470	39.8	16600	577	82	14	14	56	8	0	1	0	2	1	18		
	2	1450	40.5	16000	513	76	15	14	28	9	0	1	0	7	3	38		
	3	1430	39.8	11400	466	70	10	12	30	8	0	0	2	8	5	35		
	4	1410	41.5	12300	431	67	14	11	32	9	0	0	1	9	5	33		
第3家兎	注射前	1750	38.6	7600	552	80	10	3	15	17	2	0	3	6	1	53	肺に出血性栓塞 脾 2.7g	
	1	1740	39.9	10200	491	68	15	13	32	20	1	0	1	4	1	28		
	2	1680	39.7	11600	432	65	15	11	38	9	1	1	1	8	7	24		
	3	1670	39.5	19400	413	59	17	13	27	11	1	0	0	16	4	28		
	4	1650	39.3	14200	386	56	17	11	29	10	2	0	0	10	3	35		

第3表 緑連菌7回注射家兎末梢血液像

家兎	注射回数	体重(g)	直腸温(°C)	白血球数	赤血球数(万)	血色素量(%)	網赤血球(%)	白血球百分率										備考
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL	KL		
第1家兎	注射前	1540	38.2	7800	548	85	8	2	22	18	2	0	0	2	0	54	血清鉄 62γ% 銅 283γ% 脾 2.6g	
	1	1520	40.2	14600	504	75	16	7	27	23	5	0	0	4	1	33		
	2	1500	40.5	16000	490	70	8	12	28	14	8	0	1	9	0	28		
	3	1500	40.2	10900	464	64	18	2	14	22	2	0	0	20	2	38		
	4	1480	40.0	8600	472	63	25	7	22	9	1	0	2	10	1	48		
	5	1440	39.2	11200	451	58	28	8	25	18	0	0	0	15	2	32		
	6	1400	39.4	13800	465	58	29	7	21	20	1	0	0	8	4	39		
	7	1380	40.1	14600	443	57	47	10	11	3	0	0	2	23	1	50		
第2家兎	注射前	1440	38.4	7400	562	78	16	2	12	9	4	0	2	4	0	67	脾 2.1g	
	1	1430	40.1	12300	545	76	6	11	25	18	3	0	0	3	1	34		
	2	1420	39.5	10800	521	73	12	8	22	11	2	0	0	5	4	48		
	3	1420	39.4	13700	498	73	7	6	21	7	2	0	0	4	0	60		
	4	1400	39.6	12600	493	70	18	8	25	9	3	0	0	5	6	44		
	5	1400	40.8	15000	491	69	20	4	14	10	3	0	0	7	5	57		
	6	1410	39.8	13800	475	67	44	12	23	8	1	0	1	3	2	50		
	7	1400	40.4	19000	487	67	39	12	24	15	0	0	0	9	0	40		
第3家兎	注射前	1840	38.5	8900	739	91	10	3	15	13	4	0	2	3	4	56	肺に出血性栓塞 脾 2.7g	
	1	1800	40.2	10800	680	79	8	16	34	6	0	0	0	2	1	41		
	2	1780	39.8	12400	564	66	12	21	40	9	0	0	0	3	2	25		
	3	1750	39.6	11500	505	66	20	9	23	15	3	0	0	24	1	25		
	4	1720	39.6	8800	494	66	25	12	22	13	2	0	3	10	3	35		
	5	1720	39.8	12400	508	64	56	15	37	11	0	0	0	10	1	26		
	6	1680	40.1	16600	497	59	40	10	34	12	2	0	0	12	3	27		
	7	1660	40.4	11600	463	60	46	12	26	7	1	0	0	15	7	32		

第 4 表 緑 連 菌 14 回 注 射 家 兎 末 梢 血 液 像

家 兎	注 射 回 数	体 重 (g)	直 腸 温 (°C)	白 血 球 数	赤 血 球 数 (万)	血 色 素 量 (%)	網 赤 血 球 (%)	白 血 球 百 分 率										備 考
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL	KL		
第 1 家 兎	注射前	1600	38.4	6200	583	73	4	3	12	15	4	0	2	4	1	59	血清鉄 120γ% 銅 105γ% 脾 2.2g	
	2	1530	40.1	12300	546	69	3	12	25	18	0	0	0	3	2	40		
	4	1480	39.8	9100	505	65	14	6	15	9	0	0	0	7	1	62		
	6	1410	40.2	13200	442	60	57	12	21	8	0	0	0	5	2	52		
	8	1390	39.5	10400	439	61	66	6	14	13	9	0	0	9	2	47		
	10	1480	39.6	12000	489	60	60	3	28	19	0	0	0	9	4	37		
	12	1500	39.7	13400	496	61	31	11	26	20	5	0	1	3	1	33		
14	1500	40.3	12200	520	65	22	6	24	14	6	0	2	1	2	45			
第 2 家 兎	注射前	1800	38.5	6800	533	74	14	1	22	18	4	0	4	3	1	47	肺に出血性栓塞 脾 2.2g	
	2	1760	39.5	14600	446	65	18	5	24	29	7	0	3	2	2	28		
	4	1720	40.2	9500	390	52	19	2	26	28	9	0	2	11	4	18		
	6	1640	39.5	12000	368	52	20	3	10	21	16	0	3	21	0	26		
	8	1560	39.7	10000	342	41	35	14	31	17	1	0	0	11	3	23		
	10	1360	40.0	8400	300	37	49	2	19	14	7	0	1	11	3	43		
	12	1320	39.7	11000	307	35	69	12	22	8	1	0	2	6	1	48		
14	1340	39.6	13400	380	40	50	10	23	17	2	0	2	8	4	34			
第 3 家 兎	注射前	1560	38.6	8800	675	83	9	5	19	13	2	0	1	3	6	51	血清鉄 202γ% 銅 184γ% 脾 3.1g	
	2	1500	39.6	11200	564	71	16	29	33	9	0	0	3	2	2	22		
	4	1480	40.1	12400	477	65	25	11	21	4	1	0	2	16	2	43		
	6	1430	39.7	13000	473	57	19	8	19	19	1	0	2	10	4	37		
	8	1380	39.4	16500	492	60	12	10	27	9	0	0	0	12	3	39		
	10	1350	39.5	21800	520	59	14	9	19	6	1	0	0	22	2	41		
	12	1300	39.3	20600	519	60	16	8	22	8	4	0	0	25	1	32		
14	1260	39.5	15400	571	68	10	9	13	15	4	0	0	12	2	45			

a) 全身状態 : 初回注射後より家兎は活気を失ない、食慾不振強く、発熱は持続するが毎回注射直後に著るしい。注射回数が増すにつれて全身衰弱もより著明となり、注射 7 回頃迄に最も著るしくなるが、その後は徐々に軽快の傾向を示し、体重も減少を止め更には増加する。

b) 白血球数 : 各回注射の直後では、通常著明に減少しているが、12~24 時間後には回復増多を来し、之を反復する。

c) 赤血球数及び血色素量 : 日毎に貧血が進行して、7 回前後に於て最も著明となるが、その後は徐々に回復の傾向を示す。因みに、1 回注射のみで家兎を放置すると、矢張り貧血が起るがその程度が軽く、回復も早い。尚又、1 回の注射菌量を増やすと貧血の回復が遅延する。色素係数は感染により増加、不変或いは減少を示す等各様であつた。

d) 網赤血球 : 4~7 回注射の間に著明な増加を見るに至り、持続する。

e) 白血球百分率 : 注射直後偽好酸球は減少し核左方移動強く、ついで増加する。注射反覆により著明な単球増加を来す例が多い。

f) 血清鉄及び銅 : 4 回注射に至ると著明な鉄減少及び銅増加を認め、14 回注射例では著るしい回復を認める。

g) 剖検 : 貧血の進行した例では心肥大を認めるものがあるが、心内膜には異常は認め得なかつた。若干例では肺に出血性の栓塞が認められるものがあつた。肝腎には著変を認めなかつたが、脾は 1 回注射後既に肥大を認め (健康家兎では約 1.0g) 4~7 回後では著明な脾腫を来した。

(2) 骨髓培養成績

実験方法の所で触れた様に、被覆培養では毎回対照

実験を同時に併せ行つたが、液体培養では別に健康家兎5例に就き実験を行つて、骨髓赤血球及び網赤血球の増加率、血色素増加量を求めて平均し、対照群平均値とした。(第5及び6表)

第5表 健康家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎番号	時間	0	3	6	9
1	赤血球数 (増加率)	285000	318000 (+11.6%)	327000 (+14.8%)	312000 (+9.5%)
	網赤血球(%) (増加率)	153	165 (+7.8%)	188 (+22.8%)	154 (+0.7%)
	赤血球数 (増加率)	338000	387000 (+14.5%)	401000 (+18.6%)	346000 (+0.3%)
2	赤血球数 (増加率)	338000	387000 (+14.5%)	401000 (+18.6%)	346000 (+0.3%)
	網赤血球(%) (増加率)	175	200 (+14.3%)	204 (+16.6%)	185 (+5.7%)
	赤血球数 (増加率)	296000	339000 (+14.5%)	351000 (+18.6%)	326000 (+10.0%)
3	赤血球数 (増加率)	296000	339000 (+14.5%)	351000 (+18.6%)	326000 (+10.0%)
	網赤血球(%) (増加率)	184	212 (+15.4%)	219 (+18.8%)	207 (+12.3%)
	赤血球数 (増加率)	254000	299000 (+17.7%)	310000 (+22.0%)	295000 (+16.1%)
4	赤血球数 (増加率)	254000	299000 (+17.7%)	310000 (+22.0%)	295000 (+16.1%)
	網赤血球(%) (増加率)	105	123 (+17.2%)	138 (+31.4%)	126 (+20%)
	赤血球数 (増加率)	312000	366000 (+17.3%)	368000 (+18.1%)	358000 (+14.6%)
5	赤血球数 (増加率)	312000	366000 (+17.3%)	368000 (+18.1%)	358000 (+14.6%)
	網赤血球(%) (増加率)	195	222 (+13.6%)	239 (+22.5%)	217 (+11.2%)
	赤血球数 (増加率)	297000	342000 (+15.2%)	352000 (+18.5%)	327000 (+10.1%)
平均	赤血球数 (増加率)	297000	342000 (+15.2%)	352000 (+18.5%)	327000 (+10.1%)
	網赤血球(%) (増加率)	162	184 (+13.6%)	198 (+22.2%)	178 (+9.9%)

第6表 健康家兎骨髓液体培養：血色素量の変動 (mg/dl)

時間	家兎	0	3	6	9
	1	715	728	703	581
	2	803	790	753	690
	3	1052	1076	1028	980
	4	728	740	690	653
	5	900	900	828	778
平均値 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

a) 1回注射後家兎

i) 被覆培養：末梢血液では既に第1表に表示した様に白血球増多が認められるが、骨髓の比較成長価は第7表、第1図に示す様に、3例共に対照に比して増加を示しており、その平均値は48時間では対照の1.6倍である。密度指数は第8表に示す様に、対照との間に殆んど差が認められない。

第7表 緑連菌1回注射後家兎骨髓比較成長価

時間	家兎	3	6	12	24	48
第1家兎	対照	7.56	12.45	22.50	46.43	63.65
	対照	6.50	11.70	24.72	35.00	49.00
第2家兎	対照	7.80	16.90	41.30	75.70	93.10
	対照	5.67	12.00	21.78	39.11	54.23
第3家兎	対照	7.70	16.70	31.00	51.00	64.40
	対照	4.33	10.00	19.56	28.78	36.56
注射例平均		7.69	15.34	32.34	57.71	73.72
対照平均		5.50	11.23	24.32	34.29	46.59

第1図 緑連菌1回注射後家兎骨髓比較成長価

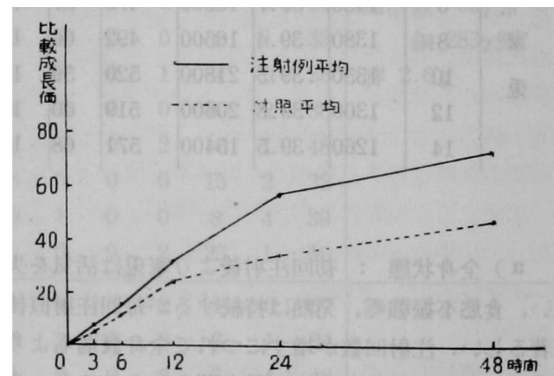


表8表 緑連菌1回注射後細胞密度指数

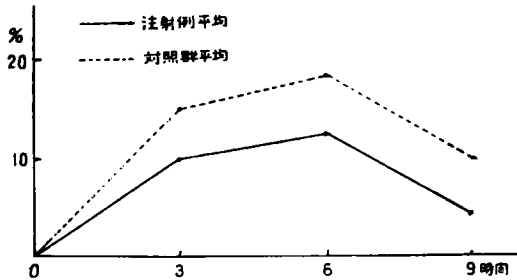
家兎	細胞密度指数
第1家兎	24
対照	22
第2家兎	25
対照	23
第3家兎	28
対照	28
注射例平均	25.6
対照平均	24.6

ii) 液体培養：末梢血液では貧血が認められ、骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第9表、第2図に示す様に、3例共に対照群に比べて軽度の低下を示し、骨髓血色素量も第10表に示す様に、対照に比して少々減少した。

第9表 緑連菌1回注射後家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎	時間	0	3	6	9
第1	赤血球数 (増加率)	316000	354000 (+8.9%)	356000 (+9.5%)	334000 (+5.7%)
	網赤血球(%) (増加率)	190	203 (+6.8%)	200 (+5.3%)	195 (+0.3%)
第2	赤血球数 (増加率)	358000	388000 (+8.4%)	400000 (+11.0%)	367000 (+2.5%)
	網赤血球(%) (増加率)	195	209 (+7.3%)	215 (+10.5%)	196 (+0.7%)
第3	赤血球数 (増加率)	278000	304000 (+9.5%)	315000 (+13.4%)	296000 (+6.3%)
	網赤血球(%) (増加率)	142	153 (+7.7%)	158 (+11.2%)	145 (+2.1%)
注射例平均	赤血球数 (増加率)	317000	349000 (+10.1%)	357000 (+12.7%)	332000 (+4.4%)
	網赤血球(%) (増加率)	176	189 (+7.4%)	191 (+8.5%)	179 (+1.7%)
対照群平均	赤血球数 (増加率)	297000	342000 (+15.2%)	352000 (+18.5%)	327000 (+10.1%)
	網赤血球(%) (増加率)	162	184 (+13.6%)	198 (+22.2%)	178 (+9.9%)

第2図 緑連菌1回注射後家兎骨髓液体培養赤血球増加率



b) 4回注射後家兎

i) 被覆培養：末梢血液では白血球增多症があり、骨髓の比較成長価は第11表、第3図に示す様に、1回注射例のものに比べ更に増大し、48時間目の平均値は対照のその2.4倍を示した。密度指数は第12表に示す様に、対照との間に殆んど差が認められない。

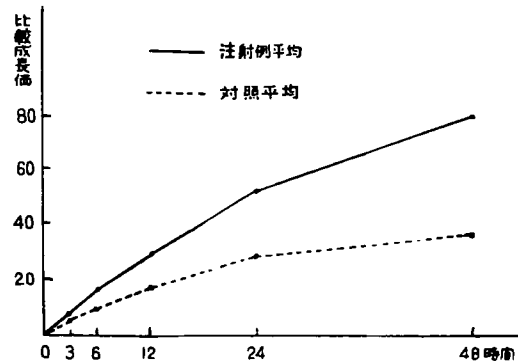
第10表 緑連菌1回注射後家兎骨髓液体培養：血色素量の変動 (mg/dl)

家兎	0	3	6	9
第1家兎	840	803	715	615
第2家兎	828	790	740	640
第3家兎	803	778	703	604
注射例平均 (平均変動量)	824	790 (-37)	719 (-108)	620 (-227)
対照群平均 (平均変動量)	840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

第11表 緑連菌4回注射後家兎骨髓比較成長価

家兎	3	6	12	24	48
第1家兎	5.00	12.36	22.45	37.18	57.27
対照	3.70	7.00	14.80	21.30	32.00
第2家兎	7.53	21.07	39.00	74.33	103.33
対照	5.27	12.57	21.71	36.71	41.14
第3家兎	8.11	14.67	25.44	48.33	82.64
対照	5.40	9.50	17.00	23.50	39.80
注射例平均	6.88	16.03	28.96	53.28	81.08
対照平均	4.79	9.69	17.46	23.84	37.65

第3図 緑連菌4回注射後家兎骨髓比較成長価



第12表 緑連菌4回注射後細胞密度指数

家兎	細胞密度指数
第1家兎	25
対照	24
第2家兎	27
対照	26
第3家兎	26
対照	26
注射例平均	26.0
対照平均	25.3

ii) 液体培養：末梢血液では著明な貧血の進行があるが、網赤血球は略々不変であり、血清鉄の減少、銅の増加が著明で、骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第13表、第4図に示す様に、対照群に比べ可成り低下し、骨髓色素量も第14表に示す様に、対照群に比し可成り減少した。

c) 7回注射後家兎

i) 被覆培養：末梢血液には白血球增多症が認められ、骨髓の比較成長価は第15表、第5図に示す様に、実験例を通じて最も著しく増大し、48時間目の平均値は対照のその3.3倍に達した。密度指数は第16表に示す様に、対照より僅かに増加している。

第14表 緑連菌4回注射後家兎骨髓液体培養：色素量の変動 (mg/dl)

家兎	時間	0	3	6	9
第1家兎		778	703	690	558
第2家兎		765	715	615	469
第3家兎		753	713	615	479
注射例平均 (平均変動量)		765	710 (-55)	640 (-125)	501 (-264)
対照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

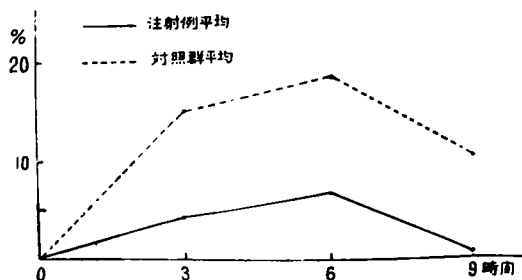
第13表 緑連菌4回注射後家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎	時間	0	3	6	9
第1	赤血球数 (増加率)	332000	349000 (+5.1%)	363000 (+9.3%)	343000 (+3.3%)
	網赤血球(%) (増加率)	231	245 (+6.7%)	249 (+7.8%)	245 (+6.7%)
第2	赤血球数 (増加率)	246000	255000 (+3.7%)	258000 (+4.9%)	242000 (-1.6%)
	網赤血球(%) (増加率)	240	248 (+3.3%)	253 (+5.4%)	231 (-3.9%)
第3	赤血球数 (増加率)	273000	284000 (+4.0%)	287000 (+5.1%)	269000 (-1.5%)
	網赤血球(%) (増加率)	169	176 (+4.1%)	177 (+4.8%)	165 (-2.4%)
注射例平均	赤血球数 (増加率)	284000	296000 (+4.2%)	303000 (+6.7%)	285000 (+0.4%)
	網赤血球(%) (増加率)	213	223 (+4.7%)	226 (+6.1%)	214 (+0.5%)
対照群平均	赤血球数 (増加率)	297000	342000 (+15.2%)	352000 (+18.5%)	327000 (+10.1%)
	網赤血球(%) (増加率)	162	184 (+13.6%)	198 (+22.2%)	178 (+9.9%)

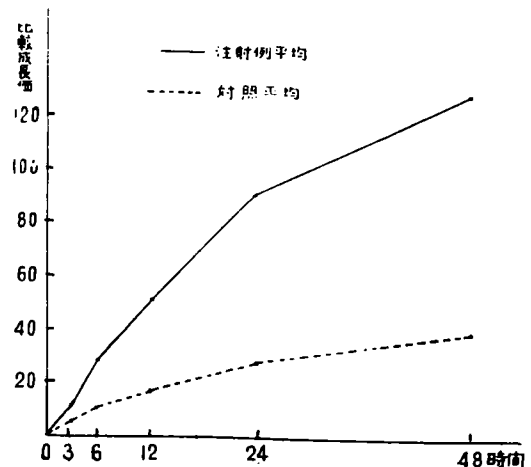
第15表 緑連菌7回注射後家兎骨髓比較成長価

家兎	時間	3	6	12	24	48
第1家兎		8.78	19.78	44.78	79.67	103.44
対照		5.27	10.17	20.00	33.17	47.43
第2家兎		9.78	23.00	38.67	82.89	136.78
対照		4.00	8.78	11.88	23.13	35.00
第3家兎		15.20	42.00	71.00	112.40	148.20
対照		4.50	11.80	19.00	27.20	36.40
注射例平均		11.25	28.26	51.48	91.32	129.47
対照平均		4.59	10.25	16.96	27.83	39.61

第4図 緑連菌4回注射後家兎骨髓液体培養赤血球増加率



第5図 緑連菌7回注射後家兎骨髓比較成長価



第16表 緑連菌7回注射後細胞密度指数

家兔	細胞密度指数
第1家兔	27
対照	22
第2家兔	36
対照	34
第3家兔	23
対照	20
注射例平均	28.6
対照平均	25.3

ii) 液体培養：末梢血液では著明な貧血があるがその進行は緩かとなるか、又は停止しており、網赤血球が増加してくるが血清鉄は未だ低く、銅も高い。骨髓赤血球及び網赤血の増加率は第17表、第6図に示す様に、対照群に比べ低下しているが4回注射例に比べると僅かに高い。網赤血球比率は対照より増えている。骨髓血色素量も第18表に示す様に、対照群に比べ減少した。

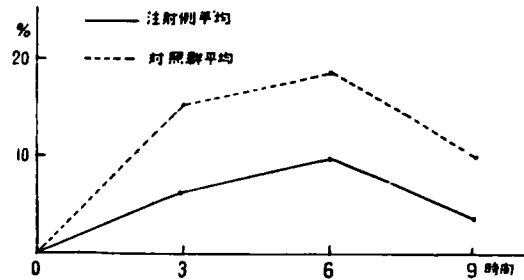
d) 14回注射後家兔

i) 被覆培養：末梢血液では依然白血球増多症があり、骨髓の比較成長価は第19表、第7図に示す様に、対照に比べ増大したが7回注射例に比べると低下し、48時間目の平均値は対照のそのの1.7倍を示した。密度指数は第20表に示す様に、対照より僅かに増加している。

第17表 緑連菌7回注射後家兔骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兔	時間	0	3	6	9
第1	赤血球数 (増加率)	240000	254000 (+5.8%)	261000 (+8.7%)	245000 (+2.0%)
	網赤血球(%) (増加率)	150	167 (+11.3%)	175 (+16.6%)	161 (+7.3%)
第2	赤血球数 (増加率)	279000	300000 (+7.5%)	310000 (+11.7%)	293000 (+5.0%)
	網赤血球(%) (増加率)	221	245 (+10.9%)	249 (+12.7%)	228 (+3.2%)
第3	赤血球数 (増加率)	298000	313000 (+5.0%)	326000 (+9.4%)	308000 (+3.4%)
	網赤血球(%) (増加率)	212	225 (+6.1%)	230 (+8.5%)	217 (+2.3%)
注射例平均	赤血球数 (増加率)	272000	289000 (+6.3%)	299000 (+9.9%)	282000 (+3.7%)
	網赤血球(%) (増加率)	194	212 (+9.3%)	215 (+10.8%)	202 (+4.1%)
対照群平均	赤血球数 (増加率)	297000	342000 (+15.2%)	352000 (+18.5%)	327000 (+10.1%)
	網赤血球(%) (増加率)	162	184 (+13.6%)	198 (+22.2%)	178 (+9.9%)

第6図 緑連菌7回注射後家兔骨髓液体培養赤血球増加率



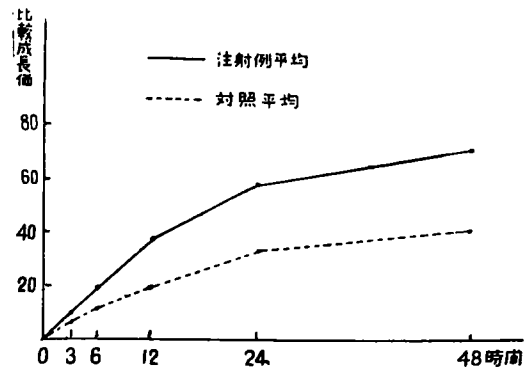
第18表 緑連菌7回注射後家兔骨髓液体培養：血色素量の変動 (mg/dl)

家兔	時間	0	3	6	9
第1家兔		790	778	690	592
第2家兔		865	828	765	678
第3家兔		790	765	715	640
注射例平均 (平均変動量)		815	790 (-25)	723 (-92)	637 (-178)
対照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

第19表 緑連菌14回注射後家兔骨髓比較成長価

家兔	時間	3	6	12	24	48
第1家兔	対照	7.22	17.44	38.11	70.66	88.55
	注射	5.89	11.13	19.56	35.32	45.73
第2家兔	対照	12.63	24.25	42.13	62.75	69.50
	注射	6.80	12.70	19.80	31.50	34.40
第3家兔	対照	8.86	15.39	29.57	41.74	56.76
	注射	6.62	12.00	17.62	32.50	42.25
注射例平均		9.57	19.03	36.60	58.38	71.60
	対照平均	6.44	11.94	18.99	33.11	40.70

第7図 緑連菌14回注射後家兔骨髓比較成長価



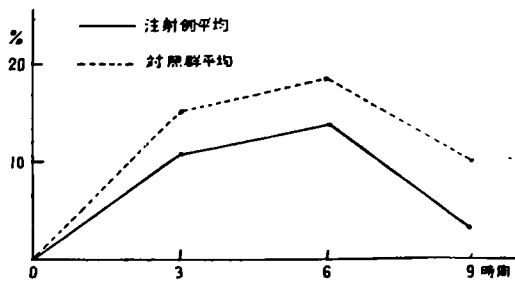
第20表 緑連菌14回注射後
細胞密度指数

家 兔	細胞密度 指 数
第 1 家 兔	28
对 照	28
第 2 家 兔	30
对 照	29
第 3 家 兔	29
对 照	20
注射例平均	29.0
对照平均	25.7

第21表 緑連菌14回注射後家兔骨髓液体培養：
赤血球及び網赤血球の変動

家 兔	時 間	時 間			
		0	3	6	9
第 1	赤血球数	331000	366000	379000	337000
	(増加率)		(+10.6%)	(+14.5%)	(+1.8%)
	網赤血球 (%)	178	201	205	189
第 2	赤血球数	282000	321000	313000	298000
	(増加率)		(+13.8%)	(+11.7%)	(+5.7%)
	網赤血球 (%)	268	295	295	281
第 3	赤血球数	245000	271000	277000	251000
	(増加率)		(+10.6%)	(+13.1%)	(+4.5%)
	網赤血球 (%)	215	239	246	223
注射例平均	赤血球数	286000	317000	326000	295000
	(増加率)		(+10.8%)	(+13.9%)	(+3.1%)
	網赤血球 (%)	220	245	249	231
对照群平均	赤血球数	297000	342000	352000	327000
	(増加率)		(+15.2%)	(+18.5%)	(+10.1%)
	網赤血球 (%)	162	184	198	178

第 8 図 緑連菌14回注射後家兔骨髓
液体培養赤血球増加率



第22表 緑連菌14回注射後家兔骨髓液体培養：
血色素量の変動 (mg/dl)

家 兔	時 間	時 間			
		0	3	6	9
第 1 家 兔		853	828	815	703
第 2 家 兔		828	803	765	655
第 3 家 兔		803	765	715	615
注射例平均 (平均変動量)		828	799 (-29)	765 (-63)	658 (-170)
对照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

ii) 液体培養：末梢血液では貧血が存するが徐々に回復に向っており、網赤血球は増加しており、血清鉄、銅は著るしく正常化している。骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第21表、第8図に示す様に、对照群

より僅かに低下を認めるが、4～7回注射例に比べると著るしく回復している。骨髓血色素量も第22表に示す様に、对照群に比べ幾分減少した。

第2節 緑連菌死菌、溶連菌、黄葡萄菌及び白葡萄菌
注射の場合

(1) 身体及び末梢血液所見

緑連菌死菌注射の場合(第23表)では一般に前節で述べた様な諸変化が生菌注射と比べて軽微に止つた。

溶連菌(第24表)、黄葡萄菌(第25表)、白葡萄菌(第26表)では緑連菌注射の場合と略々同様の経過をとつた。但し、溶連菌、黄葡萄菌の場合は、可成り早期から著明な単球増多が認められた。

第23表 緑連菌死菌4回注射家兎末梢血液像

家兎	注射回数	体重(g)	直腸温(°C)	白血球数	赤血球数(万)	血色素量(%)	網赤血球(%)	白血球百分率										備考
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL	KL		
第1家兎	注射前	1480	38.6	7600	612	71	18	5	28	17	7	0	1	6	4	32	脾1.4g	
	1	1490	38.6	15600	616	70	23	12	29	16	9	0	0	8	4	22		
	2	1520	39.6	16600	595	71	26	14	31	22	6	0	0	7	4	16		
	3	1550	39.2	9000	579	69	16	3	24	18	2	0	0	17	2	34		
	4	1580	38.9	9900	546	64	9	12	23	11	1	0	1	18	3	31		
第2家兎	注射前	1420	38.6	9300	569	80	8	3	21	14	6	0	1	4	2	49	脾1.5g	
	1	1420	39.6	11600	531	78	10	12	25	12	4	0	0	4	1	42		
	2	1440	39.7	12000	518	76	8	9	28	2	0	0	0	4	2	55		
	3	1450	39.4	9200	479	72	18	11	32	8	1	0	0	6	1	41		
	4	1480	39.6	11500	528	78	20	15	40	12	2	0	0	5	2	24		
第3家兎	注射前	1440	38.4	8900	496	74	16	7	22	13	2	1	0	3	4	48	脾1.5g	
	1	1440	39.6	10800	456	74	11	12	25	13	0	0	0	6	3	41		
	2	1450	38.9	11000	453	71	19	10	19	6	0	0	1	11	1	52		
	3	1450	39.1	15200	455	70	18	9	20	1	0	0	0	8	9	53		
	4	1460	39.5	12300	446	68	11	8	21	4	0	0	0	9	4	54		

第24表 溶連菌4回注射家兎末梢血液像

家兎	注射回数	体重(g)	直腸温(°C)	白血球数	赤血球数(万)	血色素量(%)	網赤血球(%)	白血球百分率										備考
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL	KL		
第1家兎	注射前	1700	38.2	7600	628	75	4	2	11	8	2	0	0	2	1	74	脾2.4g	
	1	1680	39.7	10200	569	72	7	34	31	5	0	0	0	0	1	29		
	2	1660	39.2	10000	534	67	10	19	19	3	0	0	0	7	1	51		
	3	1650	39.5	38000	457	60	10	31	20	2	0	0	0	25	5	17		
	4	1630	39.7	20000	391	59	6	17	19	0	0	0	0	47	0	17		
第2家兎	注射前	1520	38.6	6800	575	84	18	5	26	18	5	0	0	4	1	41	脾2.1g	
	1	1520	39.4	11700	527	70	15	14	32	17	0	0	0	8	3	26		
	2	1520	39.9	16900	470	69	20	15	28	17	1	0	0	6	2	31		
	3	1500	39.1	13900	399	67	22	21	30	15	1	0	1	18	0	13		
	4	1480	39.6	12000	378	60	34	8	32	18	2	0	0	21	0	19		
第3家兎	注射前	1560	38.8	7200	599	75	8	4	19	14	1	0	2	3	3	54	脾2.0g	
	1	1540	39.3	13400	551	65	6	14	29	13	0	0	0	10	1	33		
	2	1520	39.6	10500	560	66	7	10	17	13	1	0	0	13	1	45		
	3	1480	40.3	14600	540	63	12	13	15	6	2	0	0	17	5	42		
	4	1430	39.2	12400	482	62	18	18	24	15	0	0	0	20	3	20		

第25表 黄 葡 菌 4 回 注 射 家 兔 末 梢 血 液 像

家兔	注射回数	体重(g)	直腸温(°C)	白血球数	赤血球数(万)	血色素量(%)	網赤血球(%)	白血球百分率								備考	
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL		KL
第1家兔	注射前	1400	38.4	6500	571	77	18	2	18	17	6	0	3	2	6	46	脾2.6g
	1	1360	40.3	10200	524	65	5	13	38	19	0	0	0	6	2	22	
	2	1320	40.2	12400	498	64	14	5	25	7	1	0	1	24	3	34	
	3	1280	39.8	19600	489	63	20	4	27	8	1	0	2	20	6	32	
	4	1270	39.8	14100	463	58	24	8	27	9	2	0	2	18	4	30	
第2家兔	注射前	1420	38.5	6600	595	78	12	2	14	13	8	0	3	8	6	46	脾2.0g
	1	1380	39.8	11400	576	75	10	5	18	19	1	0	3	3	5	46	
	2	1360	39.8	12600	495	62	8	5	31	16	3	0	2	13	3	27	
	3	1340	39.6	22600	490	60	16	11	18	6	1	0	1	28	4	31	
	4	1300	40.0	10400	428	59	18	12	25	17	2	0	4	28	1	11	
第3家兔	注射前	1900	38.7	8200	541	76	12	3	24	13	1	0	0	3	2	54	脾2.5g
	1	1860	39.8	10800	519	74	16	18	35	11	1	0	0	4	6	25	
	2	1840	39.6	9700	465	65	10	13	28	12	1	0	0	6	4	36	
	3	1800	39.8	11800	428	58	16	9	31	11	1	0	0	10	4	34	
	4	1750	40.2	11500	417	53	20	10	33	5	0	0	0	16	6	30	

第26表 白 葡 菌 4 回 注 射 家 兔 末 梢 血 液 像

家兔	注射回数	体重(g)	直腸温(°C)	白血球数	赤血球数(万)	血色素量(%)	網赤血球(%)	白血球百分率								備考	
								St	II	III	IV~	E	B	M	GL		KL
第1家兔	注射前	1420	38.4	7800	539	75	10	5	18	14	6	0	3	4	2	48	肺の一葉に 小出血斑 脾1.8g
	1	1400	39.0	10700	535	65	16	19	29	8	0	0	0	2	4	38	
	2	1380	38.8	10000	510	63	12	15	22	12	1	1	1	2	4	42	
	3	1340	39.4	11400	466	63	18	9	23	10	0	0	0	5	4	49	
	4	1300	39.6	12000	436	57	22	11	27	11	1	0	0	8	6	36	
第2家兔	注射前	1960	38.7	6600	611	69	20	1	13	20	8	0	3	2	3	50	脾1.6g
	1	1940	39.5	12800	604	67	16	3	15	13	8	0	1	3	8	49	
	2	1930	39.8	12000	592	67	22	4	14	16	7	0	0	3	4	52	
	3	1920	39.4	9200	574	63	23	2	21	18	3	0	2	9	8	37	
	4	1900	39.8	20000	569	63	48	5	22	15	4	0	1	12	7	34	
第3家兔	注射前	1520	38.8	8000	593	82	20	3	18	15	4	0	1	3	2	54	脾2.1g
	1	1500	40.1	10800	586	79	18	15	31	12	2	0	0	4	1	35	
	2	1490	39.8	12800	562	73	22	12	29	9	1	0	0	3	2	44	
	3	1480	39.8	8900	511	66	20	9	23	6	0	0	0	6	3	53	
	4	1460	39.3	11200	442	58	35	10	25	7	1	0	0	8	3	46	

(2) 骨髓培養成績

a) 緑連菌死菌4回注射後家兔

i) 被覆培養：末梢血液では白血球増多症があり、
骨髓の比較成長価は第27表、第9図に示す様に、対照

より僅かに増加し、48時間目の平均値は対照のその
1.3倍を示した。密度指数は第28表に示す様に、対照
との間には殆んど差が認められない。

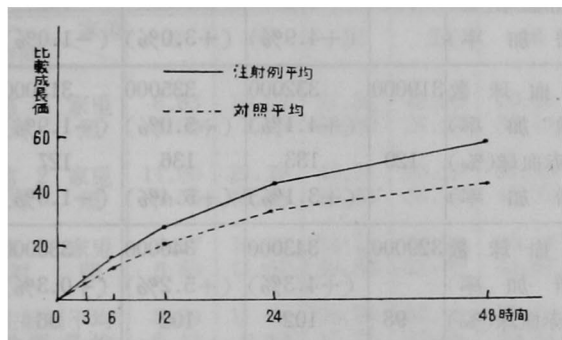
第27表 緑連菌死菌4回注射後家兎骨髓比較成長価

家兎	時間	3	6	12	24	48
第1家兎対	家兎	7.06	15.56	25.43	42.25	57.14
	对照	5.64	12.50	22.00	34.75	42.13
第2家兎対	家兎	7.43	17.13	29.13	48.59	60.00
	对照	6.14	13.00	23.16	34.28	44.00
第3家兎対	家兎	5.63	13.24	24.86	37.65	58.03
	对照	5.00	9.50	17.67	27.50	43.15
注射例平均対	平均	6.77	15.31	26.57	42.83	58.39
	对照平均	5.59	11.67	20.94	32.14	43.10

第29表 緑連菌死菌4回注射後家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎	時間	0	3	6	9
第1	赤血球数	323000	356000	370000	351000
	(増加率)		(+10.2%)	(+14.3%)	(+8.7%)
	網赤血球(%)	172	186	193	179
	(増加率)		(+8.1%)	(+12.2%)	(+4.1%)
第2	赤血球数	289000	313000	318000	301000
	(増加率)		(+8.3%)	(+10.0%)	(+4.2%)
	網赤血球(%)	210	226	229	221
	(増加率)		(7.6%)	(+9.0%)	(+5.2%)
第3	赤血球数	341000	373000	386000	369000
	(増加率)		(+9.4%)	(+13.2%)	(8.2%)
	網赤血球(%)	205	224	228	219
	(増加率)		(+9.2%)	(+11.2%)	(+6.8%)
注射例平均	赤血球数	318000	347000	358000	340000
	(増加率)		(+9.1%)	(+12.6%)	(+6.9%)
	網赤血球(%)	196	212	217	206
	(増加率)		(+8.1%)	(+10.7%)	(+5.1%)
对照群平均	赤血球数	297000	342000	352000	327000
	(増加率)		(+15.2%)	(+18.5%)	(+10.1%)
	網赤血球(%)	162	184	198	178
	(増加率)		(+13.6%)	(+22.2%)	(+9.9%)

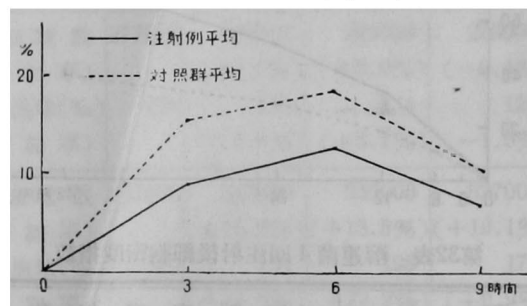
第9図 緑連菌死菌4回注射後家兎骨髓比較成長価



第28表 緑連菌死菌4回注射後細胞密度指数

家兎	細胞密度指数	
第1家兎対	家兎	26
	对照	25
第2家兎対	家兎	24
	对照	22
第3家兎対	家兎	23
	对照	22
注射例平均対	平均	24.3
	对照平均	23.0

第10図 緑連菌死菌4回注射後家兎骨髓液体培養赤血球増加率



ii) 液体培養：末梢血液では極く軽度の貧血が存在するが、骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第29表、第10図に示す様に、对照群に比べ幾分低下し、骨髓色素量も第30表に示す様に、对照群に比べ幾分低下した。

b) 溶連菌4回注射後家兎

i) 被覆培養：末梢血液には、中等度の白血球増多症が存在し、骨髓の比較成長価は第31表、第11図に示す様に、对照に比べて増大し、48時間目の平均値は对照のその1.8倍に及んだが、緑連菌4回注射の場合より僅かに低かつた。密度指数は第32表に示す様に、对照に比べ可成り増大していた。

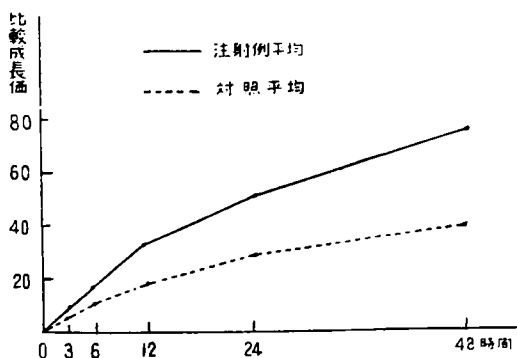
第30表 緑連菌死菌4回注射後家兎骨髓液体培養：血色素量の変動(mg/dl)

家兎	時間	0	3	6	9
第1家兎		878	890	828	740
第2家兎		765	740	705	615
第3家兎		946	946	885	803
注射例平均 (平均変動量)		863	859 (-4)	805 (-58)	719 (-144)
対照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

第31表 溶連菌4回注射後家兎骨髓比較成長価

家兎	時間	3	6	12	24	48
第1家兎		7.00	13.80	26.80	45.80	59.70
対照		5.13	10.00	20.00	28.38	38.50
第2家兎		9.00	19.33	32.33	56.78	81.67
対照		5.67	12.56	20.00	31.89	42.33
第3家兎		9.71	17.29	31.89	51.44	70.11
対照		4.86	9.00	15.43	27.71	38.53
注射例平均		8.57	16.87	30.34	51.34	70.49
対照平均		5.22	10.52	18.48	29.33	39.79

第11図 溶連菌4回注射後家兎骨髓比較成長価



第32表 溶連菌4回注射後細胞密度指数

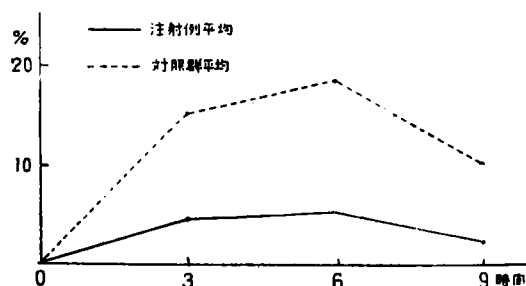
家兎	細胞密度指数
第1家兎	34
対照	20
第2家兎	36
対照	31
第3家兎	38
対照	32
注射例平均	36.0
対照平均	27.7

ii) 液体培養：末梢血液では強い貧血が存するが、第2, 3家兎では幾分網赤血球増加の徴が見える。骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第33表, 第12図に示す様に, 対照群に比べ可成り低下し, 骨髓血色素量も第34表に示す様に, 対照群に比し強く減少した。即ち, 緑連菌4回注射の場合と略々一致する成績である。

第33表 溶連菌4回注射後家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎	時間	0	3	6	9
第1	赤血球数	287000	302000	299000	272000
	(増加率)		(+5.3%)	(+4.2%)	(-5.2%)
	網赤血球(%)	164	172	169	162
第2	赤血球数	319000	332000	335000	313000
	(増加率)		(+4.1%)	(+5.0%)	(-1.9%)
	網赤血球(%)	129	133	136	127
第3	赤血球数	329000	343000	346000	330000
	(増加率)		(+4.3%)	(+5.2%)	(+0.3%)
	網赤血球(%)	98	102	102	96
注射例平均	赤血球数	312000	326000	327000	305000
	(増加率)		(+4.5%)	(+4.8%)	(+2.2%)
	網赤血球(%)	130	136	136	128
対照群平均	赤血球数	297000	342000	352000	327000
	(増加率)		(+15.2%)	(+18.5%)	(+10.1%)
	網赤血球(%)	162	184	198	178

第12図 溶連菌4回注射後家兎骨髓液体培養赤血球増加率



第34表 溶連菌4回注射後家兎骨髓液体培養：血色素量の変動 (mg/dl)

時間	家兎	0	3	6	9
第1家兎		740	690	638	479
第2家兎		890	840	765	605
第3家兎		865	803	740	604
注射例平均 (平均変動量)		832	778 (-54)	714 (-118)	583 (-249)
対照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

第36表 黄葡萄菌4回注射後細胞密度指数

家兎	細胞密度指数
第1家兎	48
対照	37
第2家兎	39
対照	35
第3家兎	44
対照	28
注射例平均	43.7
対照平均	33.3

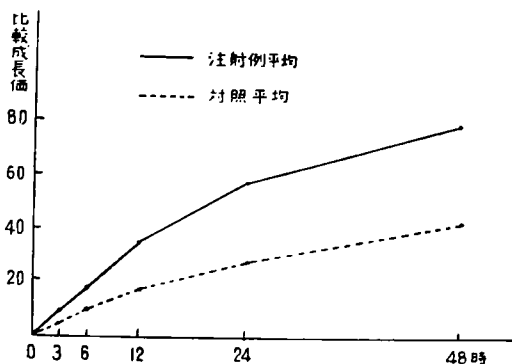
第35表 黄葡萄菌4回注射後家兎骨髓比較成長価

時間	家兎	3	6	12	24	48
第1家兎		6.83	13.33	27.33	45.00	70.00
対照		4.00	7.29	15.00	21.43	36.14
第2家兎		11.00	21.29	43.71	68.29	87.29
対照		5.56	10.44	18.44	30.13	43.22
第3家兎		8.57	18.00	34.13	58.29	80.14
対照		5.83	11.67	19.88	31.50	41.67
注射例平均		8.80	17.54	35.06	57.19	79.14
対照平均		5.13	9.80	17.77	27.69	40.34

第37表 黄葡萄菌4回注射後家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎	時間	0	3	6	9
第1	赤血球数	297000	307000	312000	296000
	(増加率)		(+3.4%)	(+5.1%)	(-0.4%)
	網赤血球(%)	138	142	139	135
	(増加率)		(+3.9%)	(+0.8%)	(-2.1%)
第2	赤血球数	253000	264000	265000	250000
	(増加率)		(+4.3%)	(+4.7%)	(-1.2%)
	網赤血球(%)	154	161	160	152
	(増加率)		(+4.5%)	(+3.9%)	(-1.3%)
第3	赤血球数	282000	293000	296000	283000
	(増加率)		(+3.9%)	(+4.9%)	(+0.4%)
	網赤血球(%)	98	102	103	97
	(増加率)		(+4.1%)	(+5.1%)	(-1.0%)
注射例平均	赤血球数	277000	288000	291000	276000
	(増加率)		(+4.0%)	(+5.0%)	(-0.4%)
	網赤血球(%)	130	135	134	128
	(増加率)		(+3.8%)	(+3.1%)	(-1.5%)
対照群平均	赤血球数	297000	342000	352000	327000
	(増加率)		(+15.2%)	(+18.5%)	(+10.1%)
	網赤血球(%)	162	184	198	178
	(増加率)		(+13.6%)	(+22.2%)	(+9.9%)

第13図 黄葡萄菌4回注射後家兎骨髓比較成長価

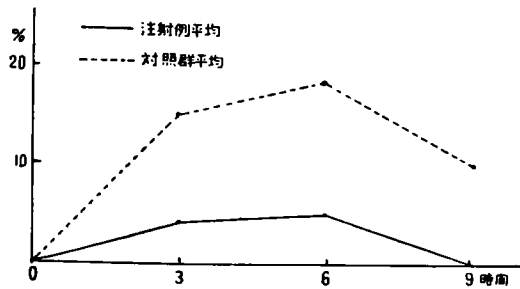


c) 黄葡萄菌4回注射後家兎

i) 被覆培養：末梢血液には中等度の白血球増多症が存し、骨髓の比較成長価は第35表、第13図に示す様に、対照に比べて増大し、48時間目の平均値は対照のそのの1.9倍に及び緑連菌4回注射の場合より僅かに低く溶連菌の場合と略々一致した。密度指数は第36表に示す様に、対照に比べ可成り増大していた。

ii) 液体培養：末梢血液では貧血が進行しているが、網赤血球には変りがない。骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第37表、第14図に示す様に、対照群に比べ可成り低下し、骨髓血色素量も第38図に示す様に対照群に比し強く減少した。即ち緑連菌、溶連菌等の4回注射の場合と略々一致する成績である。

第14図 黄葡菌 4 回注射後家兎骨髓液体培養赤血球増加率



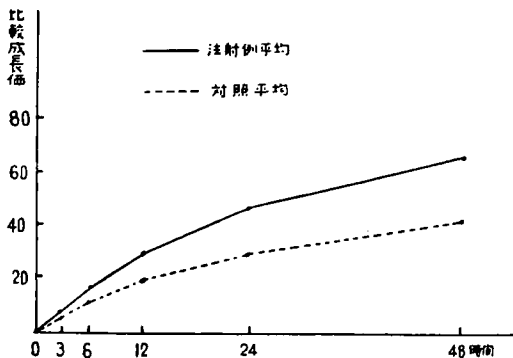
第38表 黄葡菌 4 回注射後家兎骨髓液体培養：血色素量の変動 (mg/dl)

家兎	時間	0	3	6	9
第 1 家兎	対 照	815	753	715	546
第 2 家兎	対 照	715	661	581	440
第 3 家兎	対 照	740	690	640	500
注射例平均 (平均変動量)		757	721 (-36)	653 (-104)	495 (-262)
対照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

第39表 白葡菌 4 回注射後家兎骨髓比較成長価

家兎	時間	3	6	12	24	48
第 1 家兎	対 照	6.63	15.13	27.75	40.88	58.63
第 2 家兎	対 照	7.63	16.88	30.88	47.25	72.13
第 3 家兎	対 照	6.62	16.74	28.29	51.16	64.93
注射例平均		6.96	16.25	28.97	46.43	65.23
対照群平均		5.79	11.64	19.92	29.81	42.42

第15図 白葡菌 4 回注射後家兎骨髓比較成長価



第40表 白葡菌 4 回注射後細胞密度指数

家兎	細胞密度指数
第 1 家兎	45
第 2 家兎	35
第 3 家兎	25
注射例平均	35.0
対照群平均	30.0

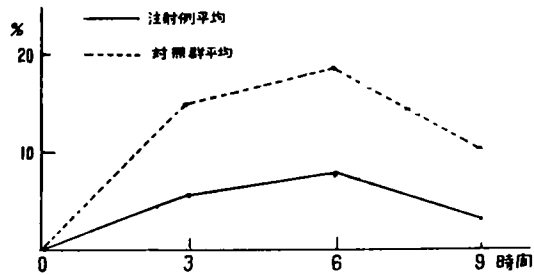
d) 白葡菌 4 回注射家兎

i) 被覆培養：末梢血液には白血球増多症が存し、骨髓の比較成長価は第39表、第15図に示す様に、対照に比べて増大し、48時間目の平均値は対照のそのの1.5倍であり、他の生菌注射の場合より幾分軽度である。密度指数は第40表に示す様に、対照に比べ幾分増加した。

第41表 白葡菌 4 回注射後家兎骨髓液体培養：赤血球及び網赤血球の変動

家兎	時間	0	3	6	9
第 1	赤血球数	335000	349000	354000	342000
	(増加率)		(+4.1%)	(+5.7%)	(+2.1%)
1	網赤血球(%)	148	154	157	150
	(増加率)		(+4.0%)	(+6.1%)	(+1.4%)
第 2	赤血球数	287000	312000	321000	299000
	(増加率)		(+8.7%)	(+11.8%)	(+4.2%)
2	網赤血球(%)	145	157	161	152
	(増加率)		(+8.3%)	(+11.0%)	(+4.8%)
第 3	赤血球数	272000	285000	289000	281000
	(増加率)		(+4.8%)	(+6.2%)	(+3.3%)
3	網赤血球(%)	112	117	118	109
	(増加率)		(+4.4%)	(+5.4%)	(-2.7%)
注射例平均	赤血球数	298000	315000	321000	307000
	(増加率)		(+5.7%)	(+7.7%)	(+3.1%)
対照群平均	網赤血球(%)	135	143	145	137
	(増加率)		(+5.9%)	(+7.4%)	(+1.5%)
対照群平均	赤血球数	297000	342000	352000	327000
	(増加率)		(+15.2%)	(+18.5%)	(+10.1%)
対照群平均	網赤血球(%)	162	184	198	178
	(増加率)		(+13.6%)	(+22.2%)	(+9.9%)

第16図 白葡菌4回注射後家兎骨髓液体培養赤血球増加率



第42表 白葡菌4回注射後家兎骨髓液体培養：色素量の変動 (mg/dl)

家兎	時間	0	3	6	9
第1家兎		865	803	740	615
第2家兎		803	778	715	617
第3家兎		815	765	703	604
注射例平均 (平均変動量)		828	782 (-46)	719 (-109)	612 (-216)
対照群平均 (平均変動量)		840	847 (+7)	800 (-40)	736 (-104)

ii) 液体培養：末梢血液には貧血が存するが、網赤血球は既に増加の傾向を見せている。骨髓赤血球及び網赤血球の増加率は第41表、第16図に示す様に、対照群に比べ減少したが、之等の変化は他の生菌注射例と比べると幾分軽度に止まった。

附記：被覆培養に於ける増生帯辺縁の性状は感染家兎全例共、健康家兎のそれと全く同様であった。

第4章 総括及び考按

細菌感染に於ける末梢血液及び骨髓の変化に関しては、従来より種々の角度から多くの研究が為されているが、以下私の成績を諸家のそれと比較検討しながら考察を進める事とする。

まず末梢白血球の変化に就いては、私の緑連菌連続注射実験に於いて、白血球は注射直後には減少し、特に偽好酸球が核左方移動を伴って強く減少するが、12~24時間後には尙核左方移動は存するが偽好酸球が増加して白血球増多症が起り、実験経過中注射の度に之が繰返された。又、注射反復により屢々強い単球増加が起つた。緑連菌死菌、溶連菌、黄葡菌並びに白葡菌についても略々同様の成績を得た。実験の感染に際して認められるこの様な一過性の好中球(又は偽好酸球)減少症と、ひき続き一定の潜伏期間をおいて惹起され

る好中球増多症に関しては、前者は白血球減少症の、後者は増多症の発生機転の解明とも関連して多くの実験的研究が行われている。即ち山田⁷⁸⁾は大腸菌生菌及び死菌、葡萄状及び連鎖状球菌生菌、腸チフス菌死菌等を用いて家兎に1回静脈注射を行い、かかる白血球の減増、核移動、白血球種類の変動等を記載している。Wallbach⁷⁴⁾、佐藤等⁶⁰⁾、林¹⁹⁾の成績も同様である。勿論この所謂 Kernverschiebung 並びに Haemogramm に関しては Arneht,²⁾ Schilling⁶¹⁾ 以来広範な業績の存する事は衆知の所である。感染症での単球増加に就いては、多くの成書にも記載されているが、中馬等⁴⁷⁾が溶連菌及び黄葡菌を用いての長期感染実験で好中球及び単球に類白血病反応を認めている事と照らし合せて興味深い。次に連続注射実験としては村上⁴²⁾が腸チフス菌死菌の連日注射を犬に試みて、白血球は注射の度にいつも型通りに減少と増多を繰返す事を認めているが、私の化膿球菌における成績は全く之に一致する。即ち、かかる白血球の減増変化は何れの菌でもその一定量を静脈内に注入すれば大差なく現われるものである。従つて、この点、腸チフス菌死菌静脈注射後の白血球減少期の変化のみをとらえて、直ちに腸チフスでの白血球減少症の総てを説明しようとするが如き²⁸⁾は早計に過ぎるといわねばならない。因みに腸チフスに於ける白血球減少機転に関しては、Naegeli⁴⁵⁾以来の骨髓機能不全説、橋本¹⁰⁾の如く更に流血中での白血球破壊を重視する説、藤森¹⁰⁾の白血球成熟不全及び動員障碍説、木村²⁸⁾の網内系抑留説等様々であるが、最近教室本倉⁴¹⁾は骨髓組織培養への腸チフス菌体毒素の添加実験に基き、毒素が骨髓への直接障碍作用を有する事を認めて、Naegeli⁴⁵⁾の説の一つの根拠を与えている。私の実験では化膿球菌を取扱つたので、白血球増多症に主眼を置き検索した。この様な細菌感染により惹起せられる白血球増多の発生機転に関しては、中枢性白血球増多説が有名である。即ち、亘及び越智⁷⁵⁾、Rosenow⁵⁷⁾が夫々別個に白血球調節中枢の存在を明らかにしたのに端を発して、武藤⁴³⁾、44) について小宮教授³⁰⁾門下に於て、チフスワクチン注射後の白血球増多期血清中の催好中球増多因子が夫々 Neutrophilin, Neutropoetin と呼称され、この物質がワクチン注射による刺激により中枢神経支配の下に肝臓に於て産生せられ、之が骨髓に作用して白血球増多を来すとするものである。而して最近に至り小宮等³²⁾は該物質を家兎より結晶状に抽出したと報告している。一方 Menkin³⁷⁾、38) が家兎又は犬の胸腔内滲出液乃至急性炎症を有する動物の

血清中に認められた Leucocytosis Promoting Factor に就いては、吉田⁸²⁾ 83) 幡野¹⁷⁾ が Neutrophilin (Neutropoetin) と同一物質であると結論している。

しかしながら之等諸研究にあつては、末梢白血球の追求が主体をなしており、造血臓器である骨髓自体における変化については検討が不十分であるとの感をまぬかれず、この点は武藤⁴⁴⁾ も「骨髓内に於ける機転は幾分推想し得るも詳細は今後の研究に待たねばならぬ」と述べている。その後、この検索は末梢白血球像と骨髓像の同時検討により行われており、吉峰⁸⁴⁾ はチフスワクチン1回注射、林¹⁹⁾ は連鎖状球菌7回連日注射を家兎に行つて白血球増多期の骨髓像を検して、注射直後には骨髓よりの偽好酸球の遊出が亢進し、その後比較的急速に骨髓内に於て盛んな偽好酸性細胞の増生が起る事を推測している。末梢と同じ変化が直ちに骨髓に並行的に存在するとは限らない事は衆知の事実であつて、従つてあらゆる血液疾患に於いてその骨髓の検索が重要な意味を持つ事は論を俟たないが、従来よりの骨髓研究が、骨髓像にせよ骨髓組織像にせよ、総て死滅した細胞を対象としていたものである事は骨髓機能の解明上充分なものとは云い難いものと思せられる。この意味に於いて、近年骨髓の体外組織培養による生態観察が取りあげられて、既に教室平木²²⁾ 大藤⁵⁰⁾ が詳細な発表を行つている。而して本法を用いての私の成績に就き考察すると、被覆培養では、緑連菌連続注射の場合、1回注射後(12~24時間後)既に骨髓増生面積は増大し、4回注射後には更に増大して、7回注射後には最大に達しており、14回注射後には幾分正常にもどらうとする様であつた。緑連菌死菌、溶連菌、黄葡菌、白葡菌等の4回注射後でも同様の増生面積の増加を認めた。之は、先に教室の服部¹⁸⁾ が培養組織の切片染色による細胞学的研究で、培養組織中での血球の分裂、成熟及び増生帯への白血球遊出等を観察している事によつても、先述の如き骨髓像等からの推測に止まつていた感染動物骨髓での偽好酸球増生及び遊出の増大に対して確証を与えて、末梢血液に於ける白血球増多症を裏付ける骨髓所見を得たものと云える。而して、感染経過につれての培養所見の変動に関しては、注射1回の後ではその後に比べて未だ増生増大が著るしくないのは、この時期には未だ組織の反能態勢が不十分で、この時期での増多白血球には、身体各所に貯蔵されていたものが動員されている事が思考され、注射反復と共に骨髓での白血球増生が強く進展し、且つ7回注射の頃には貧血の進行も停るに至ると共に組織反応が最も活潑となり、引き続い

て貧血の回復傾向等と共に白血球増生も幾分正常化を見るに至るものと思される。死菌注射では生菌に比べて組織反応増生が弱かつた事は容易に理解出来る所であり、又菌種別により特に大きな差異が認められなかつた事は、臨床的にも亜急性細菌性心内膜炎の如き敗血症疾患にあつて、化膿性球菌の種別により臨床症状や血液変化等に特異的な差は見出し難い事実等とも符合し、末梢白血球の変化の所に於いても述べた様に、かかる変化は何れの菌によつても大差なく起る生体反応の一つと理解される。尚、先に触れた中枢性白血球増多説⁸⁰⁾ 81) 48) 44) に於いては細菌毒素が直接骨髓に作用するのでなく中枢神経に働くものとしているが、この点少しく化膿性球菌の毒素に関して触れてみる事とする。今葡萄状球菌を例にとると、その産生物質としては haemolysin, lethal toxin, dermonecrotic toxin, coagulase, fibrinolysin, leucocidin, hyaluronidase 等が報告されているが、最初の三者は最近においては同一物質であらうと考えられて α -toxin と呼称されている。武田等⁶⁸⁾ はこの α -toxin が感染巣に於ける血管透過性の亢進を来して、炎症作用発来に重要な役割を果している事を観察し、又 Forssman⁹⁾ は家兎に大量の葡萄状球菌を静脈注射してその分布を調べ感染初期には肝、脾及び骨髓の網内系に大量に捕えられている事を述べており、先述教室本倉⁴¹⁾ の腸チフス菌体毒素ではあるがその骨髓への直接影響作用を有する事を認めているのとも照し合せて、血流中の或いは又骨髓内細菌により産生せられる毒素が、直接骨髓に影響を与え得るであろう事は当然考えられる所であり Smith⁶⁵⁾ が葡萄状球菌の静脈内注入に対する家兎の抵抗力は血清中の α -antitoxin の量に関係すると述べている事を考えると、更にこの毒素が全身の抵抗力をも変動せしめる事を通じて骨髓の反応力にも影響を与え得る事も考えられよう。白血球本来の使命が外敵の捕捉殲滅にある事を考えるならば、私が本実験で認めた様な細菌注射に伴なう急激な発熱と白血球減少、ひき続く白血球増多という現象の中には、細菌自体乃至はその産生毒素が直接、白血球或いはその一大集積地である骨髓に強い影響を与える事も又併せ考慮されねばならぬ事が感じられる。

次に末梢赤血球及び血色素等の変化に就いては、私の緑連菌連続注射実験に於いては、最初貧血が急速に進行したが、同一菌量の注射を以てしては、7回注射を過ぎる頃から網状赤血球の急激な増加の先行と共に回復の傾向を示し、又、血清鉄減少、銅増加等の変化はこの貧血の推移と併行した。尚、剖検上脾臓は既

に1回注射の後には肥大を示していた。感染に際して貧血を認める事は屢々臨床的にも経験せられる所であり、その貧血の性状は低色素、正色素、高色素性等様々に云われているが、私の実験でも色素係数は低下、不変、上昇する等様々であつた。今この貧血の成因を論ずるに当り、液体培養所見を総括するならば、末梢血液に於ける貧血の進行と併行して、1回注射の後から骨髓赤血球、網赤血球の増加率は幾分低下し、骨髓血色素量も対照に比し稍々減弱した。4回注射後ではかかる変化が最も著しく、7回更に14回注射後に至るにつれ少しずつ正常への復帰が現われた。即ち液体培養により末梢貧血変化を裏付ける所見を得た。扱、本症に於ける貧血の成因に関する最も有力な説は溶血説、骨髓機能抑制説並びに鉄代謝異常説である。溶血説に関しては、山田⁷⁸⁾山内⁷⁹⁾は細菌注入後に於ける赤血球数及び血色素量の変化は細菌毒素による赤血球崩壊の亢進の結果と考へており、中馬等⁴⁷⁾は溶連菌及び黄葡萄菌を用いての長期感染実験で初期に網赤血球増加を伴う高色素性貧血を認めて之を溶血性貧血と考へ、長谷川¹⁵⁾も亜急性細菌性心内膜炎患者の貧血には一部溶血が関与していると述べているが、本編での末梢血液所見には之等の溶血説に与する所見があるようである。勿論この網赤血球の増加は妹尾⁶³⁾によれば網内系が障碍されて鉄欠乏状態が促進されている為とも解釈し得るのであり、又 Saifi & Vaughan,⁵⁸⁾ Cartwright⁷⁾ の様に感染症貧血の血清ビリルビン量は略々正常であるとし、又 Vaughan & Saifi⁷³⁾によれば尿中ウロビリノゲン排出も正常範囲にあるとしている学者もあるので、溶血丈をもつて本貧血の主因と考へるのは困難であるようである。私の液体培養所見に於て、赤血球産生及び血色素合成の減少が認められる事も之を物語っている。尚、本編に於けるが如き急性敗血症による貧血の成因が、慢性感染症に於けるそれと規を一にするか否かは問題点と云わねばならないが、Wintrobe⁷⁷⁾はこの点、前者は後者の変化が誇大化されて表われたものとして考へており、この点は第3編で触れる。骨髓機能抑制説に関しては中馬等⁴⁷⁾はその長期感染実験に於て末期には進行性の骨髓機能不全による貧血が発生すると云い、長谷川¹⁵⁾は本貧血が正色素正球性か高色素大球性で再生不良性貧血と似ていると述べている。更に赤血球系に対して最も重要な影響を及ぼすと考へられる鉄(及び銅)代謝の異常については、血清鉄の下降と銅の上昇を来す事は既に衆知に属し、Heilmeyer,²⁰⁾ Cartwright⁷⁾、本邦では坂倉⁵⁰⁾、福島¹¹⁾、中尾⁴⁰⁾、長谷川¹⁵⁾等による多数

の研究が重ねられており、又 Wintrobe⁷⁷⁾はこの血清鉄減少は感染後48時間以内にも起り得ると述べている。而してこの血清鉄の減少機転に関しては、Heilmeyer²⁰⁾は感染症に於ては網内系機能の亢進があり、細胞の新陳代謝を遂行する為の触媒として鉄の需要が増大するので血清中から鉄を取るとし、妹尾⁶⁴⁾も細菌毒素による網内系の機能障碍の為に、鉄が網内系に固定されると述べている。本貧血に於ては、経口鉄負荷試験により血清鉄、銅の変動の無い事が知られているが、この事からも鉄の網内系への摂取が強く考へられる。

更に鉄の腸管よりの吸収障碍も考へられねばならない事は論を俟たない。教室木村(郁)²⁰⁾は Sideroblast に関する研究の中で、本症の赤芽球中には血色素に利用さるべき鉄の欠乏が存する事を認めて、貧血の主因は骨髓赤血球への鉄供給不足に基因する成熟抑制にあると考へているが、尙この際白血球系の場合と同様に細菌毒素が直接骨髓にも障碍的に作用するであろう事は、私の死菌による実験に於て末梢、骨髓共に変化が軽かつた事とも照し合せて否定は出来ないであろう。私の液体培養所見では、いずれの生菌の場合にも略々同様の成績を得たが、その所見は教室宇治⁷²⁾が再生不良性貧血に於て認めている様な高度且つ広範な造血障碍とは自ら異なる所があり、本症貧血は溶血を加味する一方、鉄代謝障碍に基づく二次的な骨髓障碍が主因をなし、治療により容易に回復し得る性質のものであると考へられる。尙、この他小宮³¹⁾の様に網内系への赤血球抑留を説ける学者もあり、又内分泌、ビタミン、糖代謝等種々の角度からの研究が行われており、今後の研究発展が期待される所である。

以上私は感染症に於ける骨髓の態度を被覆並びに液体培養を通じて検討したが、組織培養による感染症骨髓の検索を行つたものは私以外に未だなく、之によつて末梢血液所見を裏付ける骨髓の変化を感染経過を追つて動的に把握し得たものとして考へられる。

第5章 結 論

私は上述の実験成績を総括考按して次の結論を得た。

1) 緑連菌(0.5mg/kg)を4群の家兎に夫々1, 4, 7, 14回連日静脈注射を行うに、末梢白血球(特に偽好酸球)は注射直後には減少するが、12~24時間後には増加して、之が注射毎に反復される。又、貧血が進行して7回注射前後で最も著明となるが、その後は漸次回復にむかう。白血球増多期に骨髓組織培養を行

うと、被覆培養では比較成長価は次第に増加して7回注射後には最高に達し、14回後では少々正常に復帰し、又、細胞密度指数は正常乃至軽度増加を示して骨髓における白血球系組織増生の増大が確認された。液体培養では骨髓赤血球、網赤血球、血色素等の増加率は低下し、その程度は略々末梢血に於ける貧血と並行して変動した。

2) 緑連菌加熱死菌(0.5mg/kg)の4回連続注射では、かかる血液所見及び骨髓培養所見の変化が軽く、溶連菌(0.5mg/kg)、黄葡萄菌(0.5mg/kg)、並びに白葡萄菌(1.0mg/kg)の各4回注射では緑連菌4回

注射の場合と同様の血液所見及び骨髓培養所見を得、菌種による特異的な差異は認められなかつた。

以上骨髓組織培養により、末梢血液変化を裏付ける所見を得た。

欄筆に当り、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師平木教授に、又細菌学方面に於て終始適切な御助言と御援助を賜つた細菌学教室の村上教授並びに荒木女史に深甚な謝意を表す。

(本論文の要旨は昭和33年度20回日本血液学会総会に於て発表した。) (文献後掲)

Studies on the Influences of the Bacterial Infection upon
the Hematopoietic Mechanism in Bone Marrow chiefly
by means of Bone-Marrow Tissue Culture

Part 1. Changes in the Production of Blood
Cells and Hemoglobin of the Bone Marrow in
Rabbits infected with Various Pyogenic Bacteria

By

Takakazu Naito

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School

(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

In the study of changes in the production of blood cells and hemoglobin of the bone marrow in rabbits infected with various pyogenic bacteria, the author obtained the following results :

1. In giving the intravenous daily injection of *Streptococcus viridans* (0.5mg/kg) to four groups of rabbits for consecutive days, one, four, seven and 14 times each respectively, taking daily blood counts of each group, and conducting bone-marrow tissue culture after respective injection, it has been found that peripheral leucocytes (especially pseudo-eosinophils) decrease in number immediately after the injection, but the number increases after 12 to 24 hours; and this process is repeated at each injection. Moreover, anemia, gradually progressing, becomes most pronounced around the seventh injection, and thereafter it turns to recover by degree. When the bone marrow tissue is cultured at the stage where leucocytes are on the increase; in the case of cover-slip method the relative growth rate increases, reaching the maximum after the seventh injection and tends to return to the normal level after the fourteenth injection, and the cell-density index remains at the normal level or is increased slightly, indicating an increase in the leucocyte series of the bone marrow. In the fluid medium cultures performed at the same time as mentioned above, the increasing rate of erythrocytes, reticulocytes, and hemoglobin of the bone marrow falls, and the degree of such a change more or less coincides with the changes in the anemic conditions of the peripheral blood.

2. When heat killed *Streptococcus viridans* (a daily dosage of 0.5mg/kg) is injected four consecutive days, such changes in blood and bone-marrow tissue cultures as mentioned above are slight; and when *Streptococcus haemolyticus* (0.5mg/kg), *Staphylococcus aureus* (0.5mg/kg) or *Staphylococcus albus* (1.0mg/kg) is injected four consecutive days, similar blood- and bone-marrow tissue culture findings can be obtained as in the case of four consecutive injections of living *Streptococcus viridans*, showing not any significant difference by strains of bacteria.

Thus the author obtained the findings in bone marrow that amply endorse the changes in the peripheral blood under pyogenic infection by bone-marrow tissue culture.