

Sideroblast に関する実験的研究

第 1 編

諸種血液疾患の Sideroblast と in vitro に
於ける鉄及び V. B12 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 2 日受稿】

内 容 目 次

第 1 章 緒 言	第 3 節 鉤虫症貧血
第 2 章 実験対象並に実験方法	第 4 節 パンチ氏病
第 3 章 予備実験	第 5 節 悪性腫瘍
第 1 節 鉄添加	第 6 節 再生不良性貧血
第 2 節 V. B12 添加	第 7 節 肝硬変症
第 3 節 小 括	第 8 節 白血病
第 4 章 実験成績	第 9 節 真性赤血球増多症
第 1 節 健康人	第 5 章 総括並びに考按
第 2 節 本態性低色素性貧血	第 6 章 結 論

第 1 章 緒 言

赤血球系の鉄代謝に関しては従来興味ある幾多の研究がある。先ず放射性鉄を使用したものとして Hahn¹⁾, Greenberg²⁾, Finch³⁾, Huff⁴⁾ 等による骨髓並びに赤血球に於ける鉄利用に関する業績がある。又色素の合成に関し骨髓及び末梢血体外培養を利用したものとして London⁵⁾, 小池⁶⁾, 紺野⁷⁾, 久米田⁸⁾, Jensen⁹⁾, 中尾¹⁰⁾ 等の研究がある。一方上代¹¹⁾ は N¹⁵, C¹⁴ を用いて, Thorell¹²⁾, 妹尾¹³⁾ は分光顕微鏡を用いて色素生成過程を明らかにしている。最近ラジオオートグラフィーをこの方面に応用し, Austoni¹⁴⁾, Lajtha¹⁵⁾, 木村¹⁶⁾, 中尾¹⁷⁾, 木村¹⁸⁾ 等は *in vivo* 或は *in vitro* の実験により赤芽球の鉄の動きを形態学的に検索し, その鉄摂取並に利用状態を追求している。赤芽球系の非ヘミン鉄の存在については 1934 年 Schultz¹⁹⁾ は赤血球中に non hemoglobin red cell iron の存在を知り, Barkan²⁰⁾, Legge²¹⁾ 等もその存在を確認している。又形態学的には Grüneberg²²⁾ の Siderocyte 中に見られる可染性鉄がある。即ち彼は flexed-tailed mice の出産時

にベルリン青反応を呈する青色顆粒をもつ赤血球を見出し, 之を Siderocyte と称した。彼はこの青色顆粒は Hemosiderin と異り, 而も正常な赤血球には見出されず, 従つて赤血球中に於ける Hb 破壊過程のものではなくて, 寧ろ生成過程のものであり, それ故鉄を容易に遊離する色素の前段階のものを含む赤血球が存在する事を示唆した。其の後 Kaplan²³⁾ は諸種小児血液疾患を対象としてその骨髓赤芽球に於けるベルリン青反応を呈する鉄顆粒を再検討し, 鉄顆粒を有する赤芽球を Sideroblast と名付け, 正常状態にも出現し, 血清鉄と関係があり, この鉄顆粒はヘム合成過程に存在する過剰の鉄であるとした。本邦に於いてもこの問題は注目され木村²⁴⁾, 千野²⁵⁾, 青木²⁶⁾, 小林²⁷⁾, 川²⁸⁾ 等の報告がある。

教室の木村²⁴⁾ は赤芽球内可染性鉄を中心として, 赤芽球に於ける鉄の動きを糺明した。即ち赤芽球鉄は血清鉄より造血への利用過程に存在し, 之等と密接な関係を有し, しかも赤芽球鉄は利用にのみ方向づけられた最も利用され易い鉄と解し, 赤芽球の鉄摂取機構は拡散に似た比較的単純なものと考

えられると述べ、而して赤芽球の成熟後半期に鉄の摂取、貯溜、利用の三段階の代謝過程が殆んど期を同じくして存在すること等を明らかにした。

しかしながら血清中にある鉄が赤芽球に取られる態度、赤芽球内での可溶性鉄の貯溜、利用に関してもなお不明な点が多い。そこで私はこの問題を解決するために *in vitro* の操作を応用して、鉄添加及びそれに関連した二、三の薬物添加実験を行い、その Sideroblast への影響を観察することにより、赤芽球に於ける非ヘミン鉄の態度、血清から赤芽球への鉄摂取、ヘム合成への非ヘミン鉄の動きについて興味ある新知見を得たので、三編の論文にまとめて詳述する。

先ず本編では健康人並に諸種血液疾患患者を対象として、その血清を用いて骨髓体外培養を行い、鉄及び V. B₁₂ を添加して Sideroblast の変動状態を調べ、更に赤芽球を中心とした鉄代謝について考察を加えた。

第2章 実験対象並びに実験方法

実験対象

取扱つた対象は健康人9例、本態性低色素性貧血3例、鉤虫症貧血3例、パンチ氏病3例、胃癌2例、ホジキン氏病1例、再生不良性貧血3例、肝硬変症2例、白血病5例、真性赤血球増多症2例である。

実験方法

骨髓塗抹標本及び *in vitro* の実験の後に骨髓細胞浮游液沈渣から作成した塗抹標本より Sideroblast の検出を行つた。又患者の血清鉄量の測定を同時に実施した。この外骨髓では有核細胞数を求め、又ギムザ染色による赤芽球の分類を行い、Sideroblast と対比して観察を行つた。

末梢血液では血色素量（ザリー氏法）、赤血球数及び網状赤血球の算定を行つた。

1 骨髓穿刺液採取

前記諸種対象について骨髓穿刺を行い、ヘパリンで充分湿めた注射筒を用いて強力に吸引して穿刺液 0.5~1.5 cc 採取し、同時に数枚の塗抹標本を作成して置く。

2 鶏胎児圧搾液の作製

發育促進物質として孵化9日目の鶏卵より鶏胎児を取り出して圧搾液を作り、3000回転15分間遠沈し、その上清を使用する。

3 骨髓細胞浮游液の作製

予め前記の対象から空腹時に採血して得た血清に

鶏胎児圧搾液を10%の割合に混じ、それに骨髓穿刺液を加え、充分振盪攪拌して均等な骨髓細胞浮游液を作る。

4 鉄及び V. B₁₂ 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、鉄はグルコン酸第2鉄、V. B₁₂ はチョコラ B₁₂ を使用し、無添加例を対照として各々種々の濃度に添加する。尚添加濃度については予備実験の項で詳述する。

5 培養方法

以上の処理を施した試験管をローラチューブ（廻転盤恒温器）に入れ、37°C で培養し、24時間おきに毛細管ピペットで少量あて取り出し、遠沈用スピツグラスに入れ1500回転3分間遠沈し、その上清を捨て Gey²⁰ 第1液を少量加え、攪拌して再び同様に遠沈し、以後3回同じ操作を行い、充分洗滌する。かくして得た沈渣より塗抹標本を作製する。同時に各ローラチューブ用試験管を充分振盪して骨髓細胞の沈澱を防ぎ、再び恒温器中に入れ、5日間培養を続ける。以上の全操作中は嚴重に注意して無菌的に行うのは当然である。

6 Sideroblast の検出

前述の方法で作製した骨髓塗抹標本について Kaplan²³ の染色を改良した木村²⁴ の方法により固定並に染色を実施した。即ち塗抹標本をホルマリン蒸気中に約1時間放置して固定し、次で2%塩酸及び2%黄血塩溶液の等量混合液に約2時間浸して（等量混合液は1時間目に新調のものと交換した）鉄染色を行い、水洗せる後フクシン稀釈液（塩基性フクシン 1 g を 10 cc の純エチルアルコールに溶解し、これに5%の石炭酸水 90 cc を加えたものを使用時に濾過し、この6 cc に蒸溜水 100 cc を加えて稀釈したもの）に約1分間浸して後染色を施し、再び水洗し、純エチルアルコールに数秒間浸した後、更に水洗を行い、過剰の染色を除去し、而して乾燥後鏡検した。

Sideroblast は正染性及び多染性の段階と考えられる主として成熟後半期の赤芽球について観察を行い、不明瞭なものは除外した。而して胞体内に青色の鉄顆粒を有するものの百分率を求め、更に木村²⁴ の考案せる Sideroblast の細分類及びジエロプラスト比 Sideroblast ratio (S. r.) を採用した。

i) Sideroblast の分類

I 型 鉄顆粒 1~2ヶを有するもの

Ia 鉄顆粒 1ヶを有するもの

- Ib 鉄顆粒 2ヶを有するもの
- II型 鉄顆粒 3~5ヶを有するもの
- III型 鉄顆粒 6ヶ以上を有するもの
(0型……鉄顆粒を有しないもの)

$$S. r. = \frac{II型(\%) + III型(\%)}{I型(\%)}$$

7 血清鉄量の測定

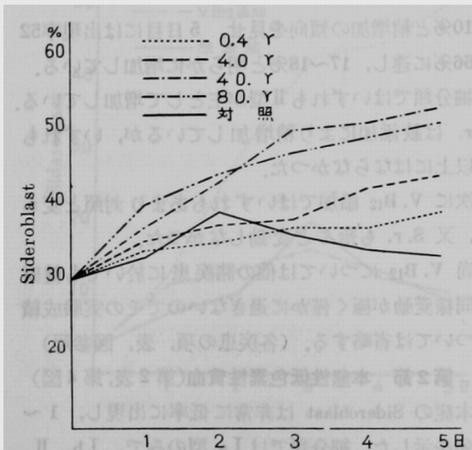
血清鉄量の測定は Barkan³⁰⁾ の方法に従い、O-phenanthroline による比色定量を行った。即ち早朝空腹時に患者の肘静脈より乾燥注射器にて約 5 cc 採血し、直ちに遠沈して得た血清 2 cc に 1.2% の塩酸 1 cc を加え、摂氏 38 度に 1 時間放置し次で之に 20% 三塩化醋酸 1 cc を加え、更に 1 時間室温放置後約 3000 回転 15 分間遠沈し、その上清 2 cc に醋酸曹達飽和溶液 0.5 cc を加え、次いで 1% に硫酸ヒドラジンを加えた醋酸曹達緩衝液 0.5 cc を加え、更に 0.1% O-phenanthroline 0.5 cc を追加し、24 時間室温に放置して呈色せしめ、QB-50 型島津分光光度計により波長 510 mμ で吸光度を求め、予め作製せる鉄標準液による標準グラフから血清鉄量を求めた。なお盲検には血清の代りに再蒸留水を用いた。

第3章 予備実験

第1節 鉄添加 (第1図)

健康人骨髓細胞浮游液中に鉄を 0.4, 4.0, 40, 80 γ 添加し、各々の濃度に於ける Sideroblast の変動状態を検索した。Sideroblast は培養前 30% の出現率を示し、培養 1 日目では対照に比しいずれも 10

第1図 各種濃度の鉄添加

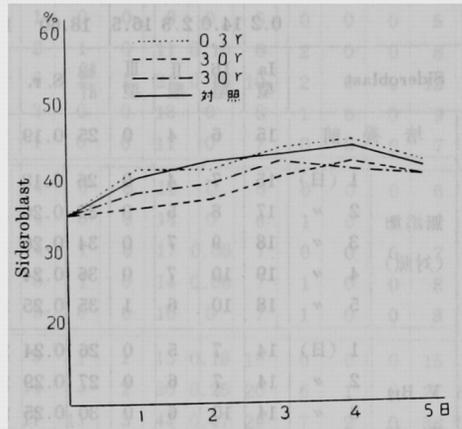


%以下の増加しか示さず、有意の差をみなかつた。3日目では 0.4, 4 γ 添加では殆んど変動せず、40 γ 添加では 14%, 80 γ 添加では 10% と増加傾向を見せ、更に培養 5 日目では 40 γ 以上の添加では明らかに増加している。

第2節 V.B₁₂ 添加 (第2図)

健康人骨髓細胞浮游液中に V. B₁₂ を 0.3, 3, 30 γ 添加し、各々 Sideroblast の変動状態を検索した結果、対照との間に有意の差を認めなかつた。然しながらその中で 3 γ 添加が最も Sideroblast の増加が少である様に見受けられた。

第2図 各種濃度の V. B₁₂ 添加



第3節 小括

中尾¹⁰⁾ は鳩赤血球による *in vitro* の鉄摂取実験を行い、外界の鉄濃度に応じて比較的少量の鉄を摂取することが出来ると云い、久米田¹¹⁾ もこれを認め、家兎骨髓組織培養を行い、無機 2 価、3 価、有機 3 価鉄を添加して増血効果を検討しているが、グルコン酸第 2 鉄が最も良好な成績を得ており、骨髓細胞浮游液 2 cc 中 1 mg のグルコン酸第 2 鉄添加で最も増量したと述べている。而して私の成績では培養液 2 cc 中鉄 40 γ 添加が最も有効と考えられる結果を得たので、以下の実験にこの濃度を用いた。

V. B₁₂ が赤血球系細胞の発育に関係があることは従来より諸家の研究で明らかにされている。岩崎³¹⁾ は考案せる液体培養法により V. B₁₂ 添加実験を行い、家兎骨髓細胞浮游液 1.8 cc 中に V. B₁₂ 0.15 γ 添加が最も赤血球系細胞増生を促進したといっている。私の場合予備実験の成績等より 3 γ 添加が一応 Sideroblast の増加が少く細胞増生に好影響を与えるものと考え、以下の実験に使用した。

第4章 実験成績

第1節 健康人(第1表, 第3図)

健康人の Sideroblast は25~42%であつた。細分

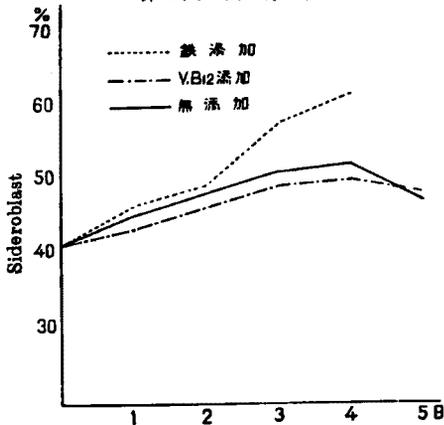
類ではI型が主で, II型は少く, III型は認めず S. r. はいずれも0.5以下であつた。

鉄添加では培養1日目は対照に比し, 1~4%と Sideroblast はあまり増加していない。3日目は5

第1表 健康人

氏名, 年齢, 性		迎林 23. ♂					渡辺 34. ♂					立古 17. ♂								
末梢血		Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)				
		98	512	0.96	12	88	94	492	0.96	13	98	88	506	0.87	5	94				
骨髄		赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)				
		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計					
		0.2	14.0	2.3	16.5	18.60	1.2	15.0	3.4	19.6	21.00	2.4	14.0	0.9	17.3	17.90				
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	
培養前		15	6	4	0	25	0.19	21	12	9	0	42	0.27	25	7	4	0	36	0.13	
シテロプラスト	無添加 (対照)	1 (日)	15	7	4	0	26	0.18	23	14	9	0	46	0.24	27	7	5	0	39	0.15
	2 "	17	8	5	0	30	0.20	23	15	10	1	49	0.29	27	8	5	1	41	0.17	
	3 "	18	9	7	0	34	0.26	24	16	10	2	52	0.30	27	8	7	1	43	0.23	
	4 "	19	10	7	0	36	0.24	24	15	11	3	53	0.36	27	8	6	1	42	0.20	
	5 "	18	10	6	1	35	0.25	21	16	10	1	48	0.30	26	7	6	1	40	0.21	
V. B12 添加	1 (日)	14	7	5	0	26	0.24	21	14	9	0	44	0.26	27	9	4	0	40	0.11	
	2 "	14	7	6	0	27	0.29	23	15	9	0	47	0.24	28	9	5	0	42	0.14	
	3 "	14	10	6	0	30	0.25	20	17	11	2	50	0.35	28	9	5	2	44	0.18	
	4 "	15	11	7	0	33	0.27	17	18	13	3	51	0.46	27	6	7	3	43	0.30	
	5 "	13	12	5	1	30	0.24	19	20	8	2	49	0.26	26	8	7	2	43	0.29	
鉄添加	1 (日)	16	6	7	1	30	0.36	20	15	11	1	47	0.34	26	12	4	1	43	0.13	
	2 "	17	7	10	0	34	0.42	19	16	14	1	50	0.43	27	11	8	2	48	0.26	
	3 "	15	10	14	0	39	0.56	19	20	18	2	59	0.51	28	10	10	5	53	0.39	
	4 "	14	13	20	0	47	0.74	17	19	24	3	63	0.75	30	7	12	7	56	0.50	
	5 "	13	17	21	1	52	0.73	20	17	25	4	66	0.78	29	4	15	10	58	0.76	

第3図 健康人



~10%と増加の傾向を見せ, 5日目には出現率52~66%に達し, 17~18%と明らかに増加している。又細分類ではいずれもII型が主として増加している。S. r. は鉄添加により増加しているが, いずれも1以上にはならなかつた。

次に V. B12 添加ではいずれもあまり対照と変わらず, 又 S. r. も殆んど変動しなかつた。

尚 V. B12 については他の諸疾患に於いても健康人同様変動が極く僅かに過ぎないのでその実験成績については省略する。(各疾患の項, 表, 図参照)

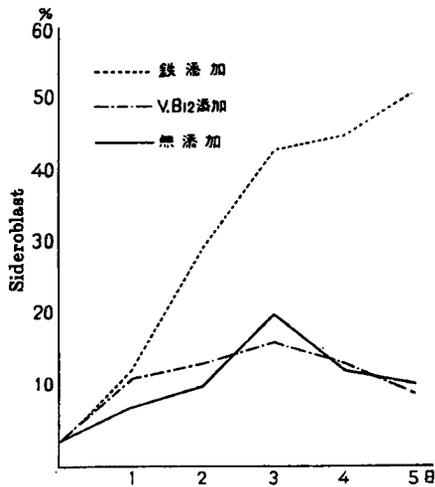
第2節 本態性低色素性貧血(第2表, 第4図)

本症の Sideroblast は非常に低率に出現し, 1~3%を示した。細分類ではIa型のみで, Ib, II,

第2表 本態性低色素性貧血

氏名, 年齢, 性		伊 沢 26. ♀					岡 野 24. ♀					備 前 43. ♀																	
末梢血	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I	Ret (%)	血清鉄量 (7%)														
																60	459	0.65	2	26	49	390	0.63	11	18	40	335	0.60	4
骨 髄	赤芽球 (%)					有核細胞数 (10 ⁴)					赤芽球 (%)					有核細胞数 (10 ⁴)													
	U. B		P	O	計	U. B		P	O	計	U. B		P	O	計	U. B		P	O	計									
	5.2		11.4	5.2	21.8	24.50					7.1		20.1	4.1	31.3	23.40					4.2		18.4	1.0	23.6	13.74			
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.										
培養前		1	0	0	0	1	0	3	0	0	0	3	0	2	0	0	0	2	0										
シ デ ロ ブ ラ ス ト	無添加 (対照)	1 (日)	7	1	0	0	8	0	7	1	0	0	8	0	5	0	0	0	5	0									
		2 "	11	3	0	0	14	0	8	2	1	0	11	0.10	6	2	0	0	8	0									
		3 "	12	3	1	0	16	0.07	12	6	2	1	21	0.16	10	2	0	0	12	0									
		4 "	14	4	1	0	19	0.06	10	3	0	0	13	0	8	1	0	0	9	0									
		5 "	12	3	0	0	15	0	10	1	0	0	11	0	7	0	0	0	7	0									
シ デ ロ ブ ラ ス ト	V. B ₁₂ 添加	1 (日)	4	0	0	0	4	0	8	4	0	0	12	0	6	0	0	0	6	0									
		2 "	7	3	0	0	10	0	10	4	0	0	14	0	6	1	0	0	7	0									
		3 "	10	5	2	0	17	0.13	12	4	1	0	17	0.06	7	0	0	0	7	0									
		4 "	11	4	2	0	17	0.13	10	3	1	0	14	0.06	7	1	0	0	8	0									
		5 "	10	5	1	0	16	0.06	7	3	0	0	10	0	7	1	0	0	8	0									
シ デ ロ ブ ラ ス ト	鉄添加	1 (日)	20	8	2	0	20	0.11	6	5	1	1	13	0.18	15	0	0	0	15	0									
		2 "	13	16	2	0	31	0.07	10	14	4	2	30	0.25	20	6	1	0	27	0.04									
		3 "	14	16	10	0	40	0.33	13	17	11	3	44	0.47	29	7	2	0	38	0.06									
		4 "	20	15	12	1	48	0.37	14	18	11	3	46	0.44	37	6	2	0	45	0.05									
		5 "	20	17	12	0	49	0.32	17	17	14	4	52	0.53	36	6	5	1	48	0.14									

第4図 本態性低色素性貧血



III型は認められず, S. r. はいずれも0であつた。

鉄添加では培養1日目は対照に比し, 5~12%とすでに増加傾向を示し, 以後急激な増加を示し, 3日目23~26%, 5日目34~41%と増加し, 出現率48~52%に達した。細分類ではI型が最も増加し, 培養前全く出現していなかつたII, III型も出現し, 又S. r. は稍増加したが1以下を示し, 健康人の場合よりも低かつた。

第3節 鉤虫症貧血 (第3表, 第5図)

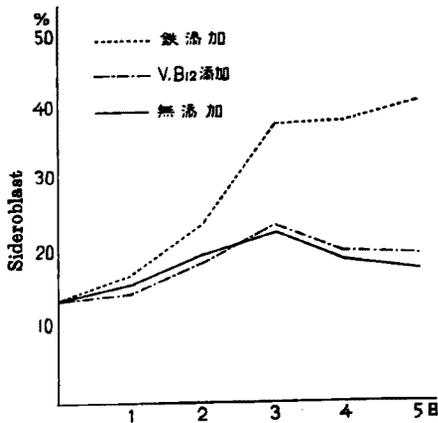
本症の Sideroblast は低率に出現し, 9~18%であつた。細分類ではI型が主で, III型は認められず, S. r. は0か0に近い値を示した。

鉄添加では Sideroblast は対照に比し, 培養1日目1~6%と殆んど増加していないが, 3日目15~24%, 5日目23~33%の増加を示し, 出現率40~54%に達した。細分類ではI型が最も多く増加しており, II, III型も少数出現した。S. r. も稍増加した

第3表 鉤虫症貧血

氏名, 年齢, 性		青野 43. ♂					遠藤 16. ♂					金 26. ♂								
末梢血	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)					
		29	216	0.67	17	10	75	418	0.89	41	48	60	417	0.72	7	42				
骨髓	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)					
	U. B	P	O	計		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計						
	6.0	42.6	0.2	48.8	52.64	3.0	26.5	5.1	34.6	55.84	5.2	11.2	2.3	18.7	14.70					
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	
培養前		8	1	0	0	9	0	9	4	1	0	14	0.08	12	5	1	0	18	0.06	
シテロ ブラス ト	無添加 (対照)	1 (日)	9	1	0	0	10	0	10	5	1	0	16	0.07	13	6	1	0	20	0.05
		2 "	9	2	0	0	11	0	10	6	4	0	20	0.25	13	7	3	0	23	0.15
		3 "	14	4	1	0	19	0.06	14	6	3	0	23	0.15	12	8	3	0	23	0.15
		4 "	13	3	0	0	16	0	14	4	2	0	20	0.12	10	8	3	0	21	0.17
		5 "	12	3	0	0	15	0	11	5	3	0	18	0.20	9	8	4	0	21	0.24
シテロ ブラス ト	V. B12 添加	1 (日)	9	2	0	0	11	0	9	4	1	1	15	0.15	12	5	2	0	19	0.12
		2 "	12	3	0	0	15	0	10	8	1	0	19	0.06	10	8	3	0	21	0.16
		3 "	10	4	1	0	15	0.07	11	10	3	0	24	0.15	9	9	3	0	21	0.16
		4 "	10	3	1	0	14	0.08	13	6	2	0	21	0.11	10	9	3	0	22	0.16
		5 "	10	3	0	0	13	0	12	6	2	0	20	0.11	8	8	2	0	18	0.13
シテロ ブラス ト	鉄添加	1 (日)	10	3	0	0	13	0	13	3	1	0	17	0.06	18	7	1	0	26	0.04
		2 "	16	5	0	0	21	0	18	4	2	0	24	0.09	23	10	5	0	38	0.15
		3 "	25	10	1	0	36	0.03	22	9	6	1	38	0.25	30	11	6	0	47	0.15
		4 "	26	14	8	1	49	0.23	23	9	6	1	39	0.23	29	12	10	0	51	0.24
		5 "	21	10	8	1	40	0.26	21	10	8	2	41	0.32	31	12	11	0	54	0.24

第5図 鉤虫症貧血



が1以上にはならなかつた。

第4節 パンチ氏病 (第4表, 第6図)

本症の Sideroblast は低率に出現し, 6~8%を示した。細分類ではI型のみでII, III型は認めず,

S. r. はいずれも0であつた。

鉄添加により Sideroblast はかなり増加し, 対照に比して培養1日目4~6%, 3日目16~18%, 5日目21~23%と増加し, 出現率36~37%に達した。細分類ではI型が主として増加し, II型及び少数のIII型が出現し, S. r. も増加傾向をみせるが0.5以上とはならなかつた。

第5節 悪性腫瘍 (第5表, 第7図)

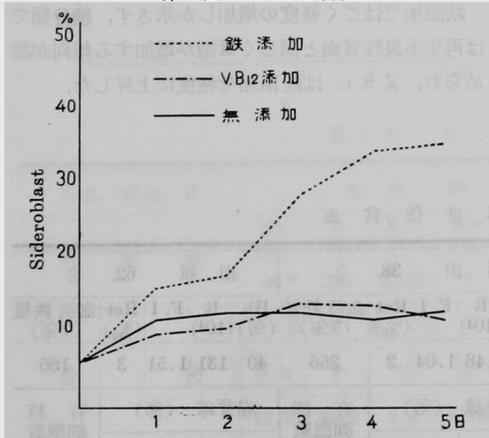
悪性腫瘍患者では胃癌, ホジキン氏病共に Sideroblast は19~23%で稍低値をとり, 細分類ではI型が主であり, S. r. はいずれも0.5以下であつた。

鉄添加では健康人の場合と同程度乃至は稍増加傾向を見せ, 細分類ではI~II型が主として増加する。而してIII型の出現をみたものもあり, S. r. は鉄添加で稍増加するが, いずれも1以上の値は示さなかつた。

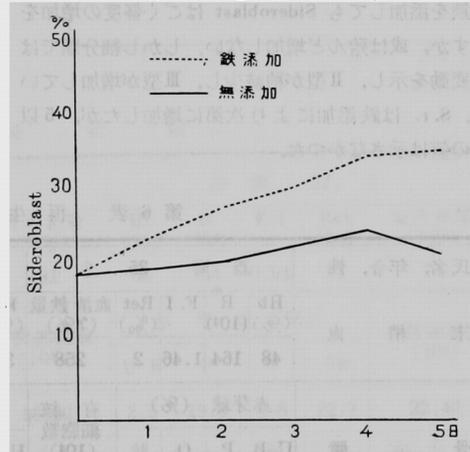
第4表 パンチ氏病

氏名, 年齢, 性		丸山 49. ♀					小寺 40. ♀					佐藤 16. ♂								
末梢血	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)					
		57	354	0.80	23	27	54	294	0.92	10	30	48	325	0.74	3	51				
骨髓	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)					
	U. B	P	O	計		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計						
	12.2	42.4	4.2	58.8	10.30	3.4	9.6	12.4	25.4	9.90	3.4	18.5	5.1	27.0	31.00					
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	
培養前		6	1	0	0	7	0	6	2	0	0	8	0	5	1	0	0	6	0	
シ テ ロ ブ ラ ス ト	無添加 (対照)	1 (日)	10	4	0	0	14	0	8	2	0	0	10	0	8	2	2	0	12	0.20
		2 "	11	4	0	0	15	0	10	2	0	0	12	0	10	2	1	0	13	0.08
		3 "	10	4	0	0	14	0	9	3	0	0	12	0	9	2	2	0	13	0.18
		4 "	11	3	0	0	14	0	8	4	0	0	12	0	9	3	0	0	12	0
		5 "	10	4	0	0	14	0	10	5	0	0	15	0	8	4	1	0	13	0.08
	V ₁₂ 添加	1 (日)	10	1	0	0	11	0	9	3	0	0	12	0	7	2	1	0	10	0.11
		2 "	10	2	0	0	12	0	8	3	0	0	11	0	8	2	1	0	11	0.10
		3 "	11	2	0	0	13	0	9	2	0	0	11	0	8	4	2	0	14	0.17
		4 "	10	3	0	0	13	0	8	4	1	0	13	0.08	8	3	3	0	14	0.27
		5 "	9	2	0	0	11	0	9	4	0	0	13	0	7	3	2	0	12	0.20
	鉄添加	1 (日)	11	8	1	0	20	0.05	10	5	0	0	15	0	10	4	2	0	16	0.15
		2 "	20	4	1	0	25	0.04	16	1	1	0	18	0.06	10	5	3	0	18	0.20
		3 "	21	8	3	0	32	0.10	17	8	3	0	28	0.12	18	5	6	0	29	0.26
		4 "	23	9	4	0	36	0.12	20	9	4	1	34	0.17	20	7	7	1	35	0.30
		5 "	20	11	5	1	37	0.19	20	8	7	1	36	0.28	19	8	7	2	36	0.33

第6図 パンチ氏病



第7図 悪性腫瘍(胃癌)



第 5 表 悪 性 腫 瘍

氏名, 年齢, 性		長 塩 37. ♀					林 53. ♂					山 中 43. ♂								
疾 患 名		胃 癌					胃 癌					ホチキン氏病								
末 梢 血		Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)				
		42	338	0.60	12	22	62	306	1.02	7	12	74	407	0.90	2	96				
骨 髄		赤芽球 (%)				有 核 細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有 核 細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有 核 細胞数 (10 ⁴)				
		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計					
		7.2	8.1	0.5	15.8	5.70	5.7	8.3	0.5	14.5	19.20	2.6	14.4	1.2	18.2	3.20				
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	
培養前		17	2	0	0	19	0	22	1	0	0	23	0	14	3	2	0	19	0.12	
シ テ ロ ブ ラ ス ト	無添加 (対照)	1 (日)	17	3	0	0	20	0	22	2	0	0	24	0	15	3	2	0	20	0.11
		2 "	18	3	0	0	21	0	22	1	1	0	24	0.04	15	3	3	0	21	0.26
		3 "	18	5	0	0	23	0	24	2	0	0	26	0	16	3	3	0	32	0.16
		4 "	18	5	2	0	25	0.09	23	2	2	0	27	0.08	15	4	4	0	22	0.21
		5 "	18	3	1	0	22	0.05	23	1	1	0	25	0.04	13	5	3	0	21	0.16
	鉄添加	1 (日)	20	4	0	0	24	0	23	1	5	0	29	0.20	20	5	1	0	26	0.04
		2 "	22	5	1	0	28	0.04	25	3	4	0	32	0.14	20	4	3	0	27	0.13
		3 "	25	4	2	0	31	0.07	26	4	7	0	37	0.23	21	5	2	0	28	0.08
		4 "	30	3	2	0	35	0.06	26	6	10	0	42	0.31	22	5	3	0	30	0.11
		5 "	24	6	5	1	36	0.20	25	7	10	2	44	0.37	21	6	2	2	31	0.15

第 6 節 再生不良性貧血 (第 6 表, 第 8 図)

本症の Sideroblast は非常に高率に出現し, 84~91%の出現率を示した。鉄顆粒は大きく明瞭に検出された。細分類では II 型が最も多く, I 型, III 型もかなり出現し, S. r. はいずれも 1 以上であつた。

鉄を添加しても Sideroblast はごく軽度の増加を示すか, 或は殆んど増加しない。しかし細分類では稍変動を示し, II 型が稍減少し, III 型が増加している。S. r. は鉄添加により次第に増加したが, 5 以上の値は示さなかつた。

第 7 節 肝硬変症 (第 7 表, 第 9 図)

本症の Sideroblast は高度の出現率を示し, 鉄顆粒は大きく明瞭に認められた。細分類では再生不良性貧血の場合と同じく II 型が多く, I, III 型もかなり出現し, S. r. は 1 以上であつた。

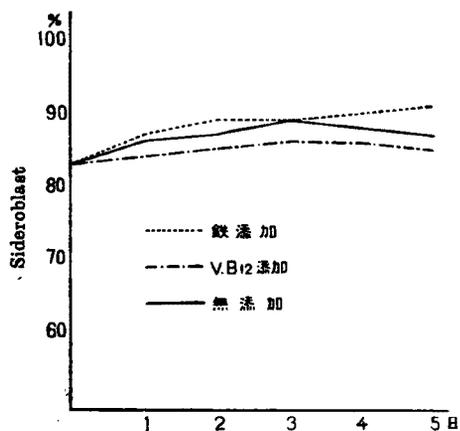
鉄添加ではごく軽度の増加しか示さず, 細分類では再生不良性貧血と同じく III 型が増加する傾向が認められ, 又 S. r. は鉄添加で軽度に上昇した。

第 6 表 再 生 不 良 性 貧 血

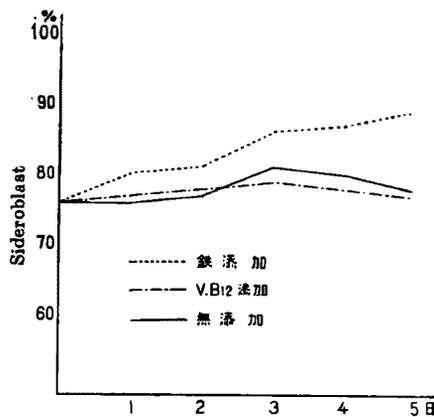
氏名, 年齢, 性		森 野 35. ♂					新 田 38. ♂					相 原 62. ♂				
末 梢 血		Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F.I (%)	Ret (%)	血清鉄量 (7%)
		48	164	1.46	2	258	31	148	1.04	2	256	40	131	1.51	3	186
骨 髄		赤芽球 (%)				有 核 細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有 核 細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有 核 細胞数 (10 ⁴)
		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計	
		1.8	12.6	1.4	15.8	13.70	8.0	30.0	1.8	39.8	19.20	1.2	12.3	8.7	22.2	8.54

Sideroblast		Ia型	Ib型	II型	III型	総計	S. r.	Ia型	Ib型	II型	III型	総計	S. r.	Ia型	Ib型	II型	III型	総計	S. r.	
シロロ	培養前	10	13	40	22	85	2.69	11	14	48	11	84	2.36	14	16	52	9	91	2.03	
	無添加 (対照)	1(日)	10	15	35	24	84	2.36	12	12	50	13	87	2.63	15	15	53	9	92	2.07
		2 "	15	19	30	25	89	1.61	11	15	49	13	88	2.35	15	15	53	10	93	2.10
		3 "	10	15	38	26	89	2.56	14	14	46	16	90	2.22	15	16	52	10	93	2.00
		4 "	9	17	34	27	87	2.35	11	14	44	20	89	2.56	15	16	53	10	94	3.00
		5 "	10	20	30	25	85	1.80	11	14	42	21	88	2.51	15	15	53	9	92	2.67
	V. B12 添加	1(日)	14	16	34	24	88	1.93	13	8	47	17	85	3.05	16	15	52	10	93	2.00
		2 "	18	12	38	24	92	2.19	12	10	48	16	86	2.91	16	15	52	11	94	2.03
		3 "	16	16	30	26	88	1.75	8	12	49	18	87	3.35	16	16	51	11	94	2.00
		4 "	14	8	36	28	86	2.91	10	10	49	18	87	3.35	14	17	52	12	95	2.06
		5 "	14	10	36	24	84	2.50	8	10	48	20	86	3.76	15	17	50	12	94	2.00
	鉄添加	1(日)	5	13	40	24	82	3.55	12	15	45	16	88	2.26	16	16	53	10	95	1.94
		2 "	6	18	34	32	90	2.76	11	16	44	19	90	2.33	14	17	53	11	95	2.06
		3 "	8	10	38	38	94	4.22	11	16	45	18	90	2.33	14	18	51	13	96	2.00
		4 "	6	10	38	41	95	4.19	10	12	42	27	91	3.14	14	18	50	15	97	2.03
5 "		7	11	34	42	94	4.22	10	10	43	29	92	3.60	13	18	50	17	98	2.16	

第8図 再生不良性貧血



第9図 肝硬変症



第7表 肝硬変症

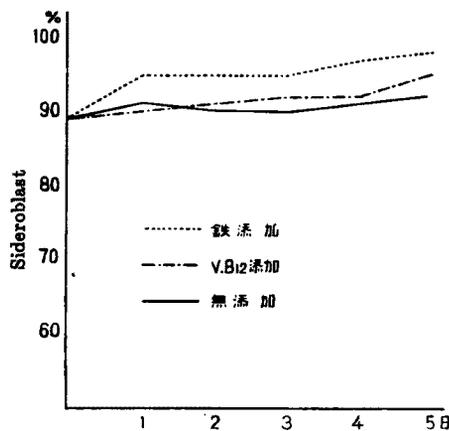
氏名, 年齢, 性	亀井 38. ♂					井殿 57. ♂						
	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)		
末梢血	48	235	1.02	3	181	68	364	0.94	11	74		
骨髓	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)		
	U. B	P	O	計		U. B	P	O	計			
	13.2	42.2	0.6	55.8	18.60	2.5	19.4	0.8	22.7	22.40		
Sideroblast	Ia型	Ib型	II型	III型	総計	S. r.	Ia型	Ib型	II型	III型	総計	S. r.

第8節 白血病 (第8, 9表, 第10, 11図) ち多くは高値を示した。細分類では一般にII, III型
 本症の Sideroblast は16~92%に出現し, そのう が多く, 出現率の少い鉄欠乏型ではI型が主であつ

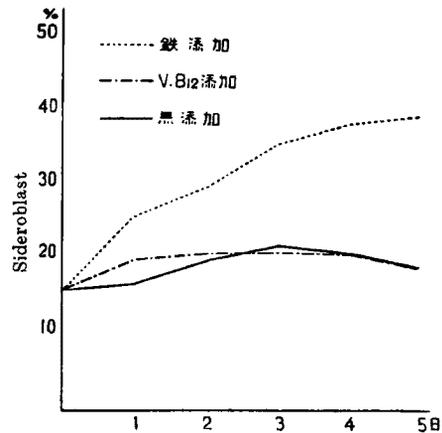
第9表 白血白血病 (慢性骨髓性白血病)

氏名, 年令, 性		揚 枝 47. ♀						木 村 20. ♂						
病 型		慢性骨髓性白血病						慢性骨髓性白血病						
末 梢 血		Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	E. I	Ret (%)	血清鉄量 (γ%)			
		49	235	1.04	32	57	101	496	1.01	1	100			
骨 髄	赤 芽 球 (%)				有核細胞 (10 ⁴)	赤 芽 球 (%)				有核細胞 (10 ⁴)				
	U. B	P	O	計		U. B	P	O	計					
	0	1.0	0	1.0		31.46	1.2	0.2	0		1.4	74.56		
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	II 型	III 型	総計	S. r.	
シ テ ロ ブ ラ イ ス ト	培 養 前	14	2	0	0	16	0	10	18	32	10	70	1.50	
	無添加 (対照)	1(日)	15	2	0	0	17	0	11	19	32	9	72	1.37
		2 "	16	3	1	0	20	0.05	9	24	34	12	79	1.39
		3 "	18	3	1	0	22	0.04	10	18	34	12	74	1.64
		4 "	17	2	2	0	21	0.10	11	17	34	11	73	1.64
		5 "	17	1	1	0	19	0.06	11	19	31	10	72	1.37
	V. B ₁₂ 添 加	1(日)	18	2	0	0	20	0	—	—	—	—	—	—
		2 "	18	3	0	0	21	0	—	—	—	—	—	—
		3 "	17	4	0	0	21	0	—	—	—	—	—	—
		4 "	16	4	1	0	21	0.05	—	—	—	—	—	—
		5 "	15	4	0	0	19	0	—	—	—	—	—	—
	鉄添加	1(日)	20	5	1	0	26	0.04	12	20	32	10	74	1.31
		2 "	21	4	5	0	30	0.20	12	20	33	9	74	1.31
		3 "	25	5	6	0	36	0.20	11	15	34	18	77	2.00
		4 "	24	4	9	1	39	0.34	10	15	33	20	78	2.12
5 "		24	7	7	2	40	0.29	10	13	34	22	79	2.43	

第10図 白血病 (単球性白血病)



第11図 白血病 (慢性骨髓性白血病)



た。従つて S. r. は 0 に近いものから 5 以上を示すものまで種々存在した。

鉄添加により Sideroblast はあまり増加しないが、細分類では稍変動を示し、Ⅲ型が主として増加した。然しこのうち鉄欠乏型をとるものでは

Sideroblast はかなり増加した。S. r. は鉄添加により可成り増加するものも認められたが、一般に不定で鉄欠乏型を示すものではあまり増加しなかつた。

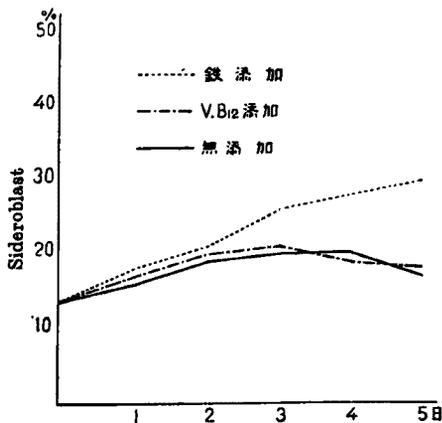
第9節 真性赤血球增多症 (第10表, 第12図)

本症の Sideroblast は 2 例とも 14% の出現率を示

第10表 真性赤血球增多症

氏名, 年齢, 性		定本 38. 8					兼信 72. 8							
末梢血		Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I	Ret (%)	血清鉄量 (7%)	Hb (%)	R (10 ⁴)	F. I	Ret (%)	血清鉄量 (7%)			
		93	675	1.38	11	42	155	735	1.05	4	53			
骨 髄		赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)	赤芽球 (%)				有核細胞数 (10 ⁴)			
		U. B	P	O	計		U. B	P	O	計				
		7.2	12.8	0.2	20.2	33.68	2.4	11.2	(+)	13.6	5.05			
Sideroblast		Ia 型	Ib 型	Ⅱ型	Ⅲ型	総計	S. r.	Ia 型	Ib 型	Ⅱ型	Ⅲ型	総計	S. r.	
培養前		9	3	2	0	14	0.17	11	2	1	0	14	0.08	
シ テ ロ ブ ラ ス ト	無添加 (対照)	1 (日)	11	5	2	0	18	0.13	10	4	2	0	16	0.15
		2 "	13	6	3	0	22	0.16	10	4	4	1	19	0.35
		3 "	11	10	2	1	24	0.14	9	6	4	1	20	0.33
		4 "	10	11	6	0	27	0.29	8	5	5	2	20	0.54
		5 "	10	7	4	0	21	0.24	10	3	4	0	17	0.31
シ テ ロ ブ ラ ス ト	V. B ₁₂ 添加	1 (日)	10	5	1	0	16	0.09	11	5	1	0	17	0.06
		2 "	15	4	1	0	20	0.05	9	9	2	0	20	0.11
		3 "	14	8	2	0	24	0.09	10	7	4	0	21	0.24
		4 "	11	11	3	0	25	0.14	8	4	6	1	19	0.58
		5 "	7	12	2	0	21	0.11	10	3	5	0	18	0.38
シ テ ロ ブ ラ ス ト	鉄添加	1 (日)	10	6	3	0	19	0.19	9	4	4	1	18	0.38
		2 "	11	8	4	0	23	0.21	10	5	5	1	21	0.40
		3 "	13	11	5	0	29	0.15	12	6	5	3	26	0.44
		4 "	15	11	7	0	33	0.27	10	7	8	3	28	0.65
		5 "	12	13	8	2	35	0.40	9	7	10	4	30	0.86

第12図 真性赤血球增多症

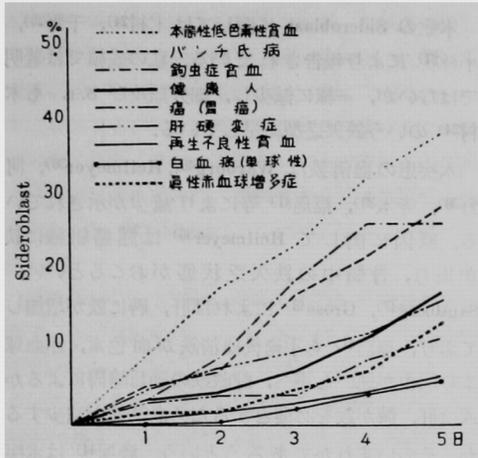


し、健康人に比し稍低率に出現し、細分類では I 型が主である。鉄顆粒は 2 例とも淡青色で小さく、S. r. はいずれも 0 に近い値を示した。

鉄添加で Sideroblast は対照に比し培養 1 日目 1~2%, 3 日目 5~6%, 5 日目 13~14% と軽度に増加しているが、健康人の場合より稍増加程度に低い傾向が示された。細分類にも変動を示し、I, II 型が主として増加、III 型も出現しており、又 S. r. も増加したが、1 以上の値は示していない。

以上健康人並に諸種血液疾患患者骨髓に鉄を添加した場合の Sideroblast の増加状態を比較してみると、第13図の如くである。即ち本慢性低色素性貧血

第13図 鉄添加による Sideroblast の変動
状態の比較



に最も著明な増加がみられ、次いで鉤虫症貧血、パンチ氏病に可成り増加し、悪性腫瘍、健康人に中等度の増加を認め、眞性赤血球增多症、肝硬変症、再生不良性貧血の順に増加が僅少となる。

第5章 総括並に考按

鉄添加と Sideroblast

1) 健康人

私の成績では Sideroblast は全例に出現し、中等度の出現率を示した。このことは Sideroblast が正常状態に出現し、ヘム合成過程にあると云う Kaplan²³⁾、木村²⁴⁾ の意見に一致している。又細分類及び S. r. も木村²⁴⁾ とほぼ同様の成績を得た。其の外健康人の Sideroblast は青木²⁶⁾、千野²⁵⁾、小林²⁷⁾ により検出され、各々同様の傾向が示されている。

鉄添加を行うと、軽度に Sideroblast が増加することより、正常状態の成熟後半期の赤芽球は一般に或程度摂取能に余力のあることが推定される。而して、加えた鉄がそのまま赤芽球に摂取されるか否かについては明らかでないが、血清中の蛋白と結合して細胞内に入るものであることはほぼ推定される。この鉄の摂取機構に関して Granick³²⁾ は種々考察を加えている。赤芽球内可染性鉄が利用に対して易動性の鉄であろうと云う事は木村²⁴⁾ の述べる所で、又かかる赤芽球中の非ヘミン鉄についても放射性鉄により塩見、木村³³⁾ は易動性であることを推定している。私の鉄添加による赤芽球中の可染性鉄顆粒数の変動が、主としてⅡ型の増加である点は興味ある事実であり、而して一投にⅠ→Ⅱ→Ⅲ型へと鉄が

その細胞の鉄摂取能力に応じて赤芽球に摂取されていることが想像される。

培養では時間の経過と共に Sideroblast の増加が顕著となるが、ここで考えねばならぬことは添加せる鉄が赤芽球膜に附着し、果して赤芽球内に摂取されたものかどうかと云う点、及び Hb 分解により遊離せる鉄が非ヘミン鉄として赤芽球に出現するものではないかと云う2つの問題である。前者に関して Austoni¹⁴⁾、Lajtha¹⁵⁾ 等の実験より Fe⁵⁹ は赤芽球膜には決して多く存在していないで、細胞質中に存在することが明らかにされている事、及び過剰の鉄が赤芽球膜に附着するのを恐れ、私の実験では再三 Gey²⁸⁾ 氏液にて洗滌している点、又附着した鉄顆粒と Sideroblast の可染性鉄顆粒では充分の熟練を得れば見分がつく点等より考えて、まず添加せる鉄の大部分は赤芽球膜に附着していないものとする。後者については重要な問題であるが、然しながら、無添加で殆んど増加せず、鉄添加との間に明らかな差を有し、又疾患別に増加状態に著変がある点から先ず問題とはならない。

2) 本態性低色素性貧血

本症の Sideroblast は非常に低率を示した。Kaplan²³⁾ は小児の低色素性貧血で Sideroblast の減少していることを指摘し、又本症についても木村²⁴⁾、青木²⁶⁾、小林²⁷⁾ は同様に低値を示したと述べている。又細分類及び S. r. も木村²⁴⁾ とほぼ同様であつた。

本疾患が生体に於ける鉄の絶対量の欠乏が原因となつていることは Rath & Finch³⁴⁾ の作製せる骨髓標本によつても容易に窺い得る所であり、従つて血清鉄も低値をとり、このことは Moore³⁵⁾、Heilmeyer³⁶⁾、坂倉³⁸⁾、河野³⁸⁾、寺本³⁹⁾、三浦⁴⁰⁾、福島⁴¹⁾、中尾⁴²⁾ 等により明らかにされている。又本症では赤血球の内容物質に変化があり、Thorell¹²⁾ によつて血色素の減少が認められている。更に Sideroblast の低値を示すことから骨髓赤芽球にも鉄欠乏状態が存在し、これが赤芽球の鉄摂取量の増大となつて現れるものと考えられる。鉄添加により過剰に摂取された鉄は一時赤芽球内に貯留され、漸次ヘムへ利用される訳であるが、時間の経過と共に Sideroblast の増加が高度となり減少しないことは、摂取された鉄が細胞外に失われる可能性の少いことを示している。而してⅠ型が主として増加することは興味ある事実であり、赤芽球の Hb 減少の状態と関連して、貯えられた鉄のヘムへの incorporation

の増加が考慮される必要がある。

3) 鉤虫症貧血

本症の Sideroblast に関しては木村²⁴⁾、川²⁸⁾の報告があり、いずれも健康人より低値をとる様である。私の成績でも低値を示し、細分類に於いても鉄欠乏型の様相を呈し、S. r. も 0 か 0 に近い値で、木村²⁴⁾の成績とはほぼ同様の傾向であつた。

本疾患の原因については福島⁴¹⁾、中尾⁴²⁾は鉄の吸収、動員障害、及び出血による鉄欠乏のためといひ、米谷⁴³⁾は本症血清が更に網内系の鉄動員も抑制するためであるという。いずれにしても骨髄の鉄欠乏状態のため造血への鉄供給不足があることが考えられ、赤芽球中の鉄も当然減少してることが推定される。又本症血清鉄の減少は坂倉³⁷⁾、河野³⁸⁾、三浦⁴⁰⁾、福島⁴¹⁾、中尾⁴²⁾、米谷⁴³⁾により証明されている。

鉄添加により、Sideroblast は可成り増加するが、本態性低色素性貧血ほどの増加を示さないのは、赤芽球中の鉄の欠乏が本態性低色素性貧血ほど著明でないためと考えられる。

而して細分類では I 型が主として増加する傾向があり、S. r. も増加するが、これも本態性低色素性貧血の場合と同じく 1 以上となつていない。

4) パンチ氏病

本症の Sideroblast に関しては木村²⁴⁾、千野²⁵⁾、小林²⁷⁾により報告されており、いずれも低値を示している。私の成績でも低率出現を示し、細分類では I 型のみで、S. r. はいずれも 0 であつた。

本疾患に血清鉄の減少していることは Moore³⁵⁾、寺本³⁸⁾、中尾⁴²⁾等により指摘されている所である。本症の原因に関しては中尾⁴²⁾、腰塚⁴⁴⁾、上野⁴⁵⁾等の考えを総括すると脾を中心とした網内系の鉄の抑留、鉄の吸収障害等によるものと思われる。骨髄造血障害の有無に関しては、本症の骨髄像及び鉄刹に反応することよりかかる障害が無いことが推定され、赤芽球成熟障害は鉄欠乏によるものが主であることは明白である。私の成績によれば、鉄添加により Sideroblast がかなり増加していることは、本症に於ける造血障害が鉄欠乏による二次的のものであることを裏づけるものと云える。従つて本症血清中に催貧血因子が存在していても赤芽球の鉄代謝に対しては殆んど影響がなく、専ら網内系に作用して鉄を抑留せしめ、二次的に貧血を招来するものと思われる。而して Sideroblast の増加と共に細分類でも変動し、主として I 型が増加し、S. r. もやや増加し

たが 1 以上は示していない。

5) 悪性腫瘍(胃癌、ホジキン氏病)

本症の Sideroblast に関しては木村²⁴⁾、千野²⁵⁾、小林²⁷⁾により報告されている。私の成績では著明ではないが、一様に減少し、細分類及び S. r. も木村²⁴⁾のいう鉄欠乏型を呈している。

本疾患の血清鉄は Warburg⁴⁶⁾、Heilmeyer³⁶⁾、河野³⁸⁾、寺本³⁸⁾、福島⁴¹⁾等により減少が示されている。原因に関して Heilmeyer³⁶⁾は腫瘍組織に鉄が集り、骨髄中の鉄欠乏状態がおけるといひ、Sandberg⁴⁷⁾、Gross⁴⁸⁾によれば肝、脾に鉄が増加しており、福島⁴¹⁾も手術後血清鉄が血色素、赤血球より回復が速いと述べ、貯蔵鉄の動員障害によるか、或は肝、脾が鉄を必要とするため血清鉄が減少するか、そのいずれかであろうという。腰塚⁴⁴⁾は本疾患には何か毒作用を有する物質があり、Feritin の合成過程並に Feritin からの鉄解離過程にも障害があると考えている。妹尾⁴⁹⁾は毒素による網内系の機能障害により、鉄が網内系に固定されるためと見做している。又本疾患の骨髄造赤血球機能にさほどの障害がない事は血清鉄、Sideroblast の態度から推定される所である。従つて Sideroblast が低値を示し、且つ鉄添加でかなり増加するのは、かかる網内系などの異常により惹起された鉄欠乏状態により骨髄赤芽球に鉄が減少しているためと考えられる。又 Sideroblast の増加が本態性低色素性貧血ほど著明でないのは、本症の赤芽球鉄欠乏状態が前者ほど著明でなかつたためと考えられる。

以上鉄欠乏性疾患の鉄添加による Sideroblast の検索を試みたが、一般に血清鉄も低く、Sideroblast も低値をとる様な鉄欠乏を示す疾患では鉄添加による Sideroblast の増加様式はほぼ一定の型をとり、その増加の程度は赤芽球可溶性鉄と密接な関係がある様に思われる。

6) 再生不良性貧血

本症の Sideroblast に関しては Kaplan²³⁾により観察されており、木村²⁴⁾、千野²⁵⁾、青木²⁶⁾、小林²⁷⁾により高値をとるといわれている。私の成績も高値をとり、細分類及び S. r. に関しても木村²⁴⁾の云う特異な型を呈した。

本疾患には骨髄の形成不全があり、赤血球系にも著明な造血障害が存在する。血清鉄量は Moore³⁵⁾、Heilmeyer³⁶⁾、坂倉³⁷⁾、長谷川⁵⁰⁾等により増加が認められている。Moore³⁵⁾、Heilmeyer³⁶⁾によれば

骨髓に於ける鉄利用障害のため血清鉄は増加すると云う。更に Heilmeyer³⁶⁾ は出血、発熱によつても血清鉄は減少しない点を指摘したが、この点に関して同じく木村²⁴⁾ は血清鉄、Sideroblast に決定的な影響を与えていない事を指摘し、本症で Sideroblast が高率を示すのは造血障害により赤芽球に入った鉄が利用され難く非ヘミン鉄としてその胞体内に滞留するためと考へており、骨髓造血機能の判定には血清鉄よりも Sideroblast の方が確実であると述べている。

鉄を添加しても Sideroblast が殆んど増加しないのは、赤芽球の鉄がヘム合成に利用されず過飽和の状態を示し、従つて更に鉄を摂取し得ないためと考へられる。かかる骨髓造血機能障害時に鉄添加で Sideroblast は増加せず、細分類でⅢ型が稍増加傾向を示す点は興味があり、赤芽球に於けるヘム合成障害及び血色素の増量に起因していると思われる。

7) 肝硬変症

本症の Sideroblast に関しては木村²⁴⁾、千野²⁵⁾、小林²⁷⁾ の報告があり、私の成績では高率に出現し、細分類及び S. r. もほぼ木村²⁴⁾ と同様の結果を得た。

本貧血の原因には骨髓機能の低下、赤芽球の成熟障害が関連し、鉄の貯蔵機構の不全等も加わるものと考えられる。従つて赤芽球内にも鉄がかなり存在し、更に鉄を添加しても殆んど摂取し得ない状態にあり、結果的には再生不良性貧血の場合と同じく、赤芽球鉄が利用されず非ヘミン鉄として貯溜するためと考へられる。

故に本貧血には鉄の貯蔵障害の外に、骨髓造血機能障害も加わっていることはほぼ明らかである。以下より鉄添加による Sideroblast の増加が少く、

細分類で、Ⅲ型が増加するが如き Sideroblast の変動様式に於いては骨髓造血機能の低下が想像される訳である。

8) 白血病

本症の Sideroblast に関しては木村²⁴⁾、千野²⁵⁾、青木²⁶⁾、小林²⁷⁾ の報告があり、私の成績では広範囲の出現率を示し、鉄欠乏状態を示す様な低値のものから非常に高率を示すものまで種々存在したが、一般に高率を示すものが多く、木村²⁴⁾ のいう広範囲出現が特徴であることを確認した。本疾患にしばしば貧血が認められることは周知の事であり、血清鉄に関しては Warburg⁴⁶⁾、Moore³⁵⁾、Heilmeyer³⁶⁾、Stodtmeister⁵¹⁾、河野³⁸⁾、寺本³⁹⁾、福島⁴¹⁾、長谷川⁵⁰⁾ 等により示される所であり、木村²⁴⁾ は血清鉄

の増加している場合 Sideroblast は増加を示すが Sideroblast の高率出現時必ずしも高血清値を伴っていない事を指摘している。本症に於ける造血機能障害の著しい場合は高 Sideroblast 値と高血清鉄値を示し、再生不良性貧血の場合と同じく鉄添加実験でも Sideroblast の増加が殆んどない事が考へられ、事実私はそれを裏づける成績を得ている。一方長谷川⁵⁰⁾ は血清鉄値が再生不良性貧血程高値をとらず、又逆に低値をとることがあると述べ、一方 Sideroblast に於いても同じく低率出現するものがあるのは興味ある点であり、本疾患の鉄代謝が骨髓造血機能減退のみでは説明し難いことを示している。Heilmeyer³⁶⁾ は血清鉄の減少は本症と直接関係のない鉄欠乏状態に合併するためと考へ、Stodtmeister⁵¹⁾ は慢性の場合殆んど血清鉄減少があり、感染時の鉄欠乏状態に似た点があることを指摘しており、更に長谷川⁵⁰⁾ は本症に感染が合併すると血清鉄が減少することを指摘している。日比野⁵²⁾ は本症の鉄代謝が感染、又は腫瘍時の貧血に類似する点を示唆している。従つて本症に見られる鉄欠乏に関しては本症が悪性腫瘍類似の疾患である点から出血感染等よりも本質的に悪性腫瘍による鉄の網内系抑制現象がその根底に存在するものと考えられ、而して本症に Sideroblast 及び血清鉄値の低い鉄欠乏型が存在し、従つて本症の鉄添加実験で Sideroblast がかなり増加するものがあることは当然と考へられる。故に鉄添加による Sideroblast の変動の差異は本疾患に於ける鉄代謝が複雑な条件に支配されている点を考へ合せれば当然理解し得ることである。

9) 真性赤血球增多症

本症の Sideroblast に関しては報告がない。私の成績では健康人より稍低率出現し、鉄顆粒は淡染し、且つ小であり、而もⅠ型が主であつた。

本症の原因に関して血清中のホルモン様因子⁵³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾ が重要な関係がある事が明らかにされているが、現在尚不明な点が多い。

本症の血清鉄に関して Moore³⁵⁾、Dameshek⁵⁹⁾ は低値をとると述べている。Huff⁴⁾ は血清鉄の著明な代謝交替率増大があるという。所で Wintrobe⁶⁰⁾、吉田⁶¹⁾ は本症に骨髓機能亢進を認めており、London⁶²⁾ は骨髓細胞の増加と血色素産生の増加を証明している。

本症の Sideroblast が健康人よりも稍低値をとり、血清鉄も低いことから鉄欠乏性疾患の如き感をもつが、鉄添加で Sideroblast が健康人より稍低い増加

しか示さないことより、赤芽球に於いては鉄欠乏がない様に思われる。同時に又骨髓機能亢進のため鉄のヘム合成への利用速度の亢進が著明であることが窺われるが、*in vitro* では赤芽球に摂取された鉄のヘム合成面への進行がそれ程促進しているかどうかについては疑点がある。即ち鉄のヘムへの利用亢進は認めるが同時にそれにもまして本症の赤芽球の血色素量及び鉄量が鉄欠乏性貧血症不足してない事が *Sideroblast* の増加が低調であることの原因をなしている様に思われる。

以上諸種血液疾患々々骨髄培養による鉄添加実験で、*Sideroblast* の増加状態より赤芽球の鉄代謝に考按を加えた。

V. B₁₂ 添加と *Sideroblast*

健康人及び本態性低色素性貧血、鉤虫症貧血、パンチ氏病、白血病、再生不良性貧血、肝硬変症患者骨髄培養で V. B₁₂ を添加して *Sideroblast* の増加状態を検索したが、いずれも対照である無添加の場合と大差がないことより、V. B₁₂ が赤芽球の鉄代謝には殆んど影響せず、牧野⁶³⁾、菊地⁶⁴⁾、久米田⁶⁵⁾、岩崎⁸¹⁾ 等の述べている V. B₁₂ の骨髓造血作用は妹尾⁶⁶⁾ のいう如く赤芽球成熟前半期に作用するものであろう。

第6章 結 論

健康人及び各種血液疾患の骨髄培養に鉄及び V. B₁₂ を添加し、*Sideroblast* の変動状態を観察し、

赤芽球の鉄代謝に考按を加えた。

1. 健康人では鉄添加により *Sideroblast* は軽度増加する。
2. 本態性低色素性貧血、鉤虫症貧血、パンチ氏病、悪性腫瘍ではその鉄欠乏状態に応じて鉄添加で *Sideroblast* はかなり増加する。
3. 再生不良性貧血及び肝硬変症では鉄添加で *Sideroblast* は殆んど増加しないか、ごく軽度増加する。
4. 白血病では鉄添加で *Sideroblast* は殆んど増加しないものから、かなり増加するものまで種々存在する。
5. 真性赤血球增多症では *Sideroblast* は低率に出現するにも拘らず、鉄添加により差程増加しない。
6. 以上鉄添加による *Sideroblast* の変動には赤芽球可染性鉄が重要な関係を有する。
7. V. B₁₂ は *Sideroblast* の変動には影響せず、従つて赤芽球鉄代謝には殆んど作用しない。

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, 21回日本血液学会総会に於いて発表した)

Experimental Studies on *Sideroblasts*

Part 1 Effects of Addition of Iron or Vitamin B₁₂ on *Sideroblasts* In Vitro of Patients with Various Blood Diseases

By

Taisuke Yamauchi

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

The author describes the results obtained in the series of tissue culture in fluid medium using the bone marrow from normal persons and patients with various blood diseases as materials supplemented with iron or vitamin B₁₂, in order to observe the alteration in the number of *sideroblasts*, and discusses about the iron metabolism of erythroblasts.

- 1 In the bone marrow tissue culture of normal persons the iron addition to the culture

slightly increases the number of sideroblasts.

2. In the cases of bone-marrow tissue culture of idiopathic hypochromic anemia, hook worm anemia, Banti's disease and malignant tumor, sideroblasts are increased considerably in proportion to the degree of iron deficiency state in these diseases by the iron addition.

3. In the cases of hypoplastic anemia and liver cirrhosis, sideroblasts are hardly or only slightly increased.

4. In the cases of leukemias the increase in the number of sideroblasts in vitro by the addition of iron differs widely from a considerable increase to a very small increase.

5. Despite the fact that polycythemia vera shows a low rate of sideroblast appearance, there can be recognized no appreciable increase in the number of sideroblasts by the addition of iron.

6. In the cases of iron deficiency and the lowered or accelerated functions of bone-marrow, each of them reveals certain different patterns of alteration in the number of sideroblasts and to this phenomenon stainable iron of erythroblasts before addition plays an important role.

7. However, in the cases of the bone-marrow tissue culture supplemented with vitamin B₁₂ sideroblasts are hardly affected, and therefore, vitamin B₁₂ has almost no effect on the iron metabolism of erythroblasts.
