

Sideroblast に関する実験的研究

第 3 編

家兎の Sideroblast と in vitro に於ける各種
血液疾患々者血清添加

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 ホジキン氏病患者血清添加
第2章 実験材料並に実験方法	第4節 癌患者血清添加
第3章 予備実験	第5節 再生不良性貧血患者血清添加
第1節 健康人血清添加	第6節 白血病患者血清添加
第2節 小 括	第7節 真性赤血球增多症患者血清添加
第4章 実験成績	第5章 総括並に考按
第1節 本態性低色素性貧血患者血清添加	第6章 結 論
第2節 パンチ氏病患者血清添加	(附 全編の総括)

第1章 緒 言

第1編, 第2編に於いて私は *in vitro* に於ける鉄及び V. B₁₂, コバルト添加実験を行い, 各種血液疾患患者及び各種実験貧血家兎骨髓をその血清を用いて培養し, Sideroblast の変動状態を検索することにより, 健康状態及び病的状態にある骨髓赤芽球を中心とした鉄代謝を追求した。

各種血液疾患患者血清中の催貧血因子についてはその存在が認められているものもあり, 然らざるものもある。又存在が認められていても, それが直接骨髓に作用して貧血を惹起するかどうかという点, 乃至如何なる作用機序を有するかと云う点については不明なことが多い。

先ず本態性低色素性貧血患者血清では説田, 池田⁹⁰⁾によりその存在が否定されている。パンチ氏病患者血清には友田¹⁰⁰⁾, 小林¹⁰¹⁾, 井上¹⁰²⁾, 岩崎³¹⁾等により催貧血因子の存在が明らかにされている。癌患者血清中には岡本¹⁰³⁾, 大藤¹⁰⁴⁾, 亘理¹⁰⁵⁾, 角南¹⁰⁶⁾により骨髓機能障害因子が認められている。再生不良性貧血患者血清では Frank¹⁰⁷⁾, 李¹⁰⁸⁾, 浜西¹⁰⁹⁾, 説田¹¹⁰⁾, 長谷川⁵⁰⁾, 岩崎³¹⁾等により催貧

血因子が認められており, 河北¹¹¹⁾, 井上¹⁰²⁾は否定している。白血病患者血清中の催貧血因子は説田¹¹⁰⁾, 浜西¹⁰⁹⁾, 阿南¹¹²⁾, 岩崎³¹⁾等により証明されているが, 一方宮崎¹¹³⁾, 井上¹⁰²⁾はそれを否定している。

又真性赤血球增多症患者血清中には造血促進因子^{53), 54), 55), 56), 57), 58)}の存在が認められているが, 尚不明な点が多い。以上の諸家の研究は人或は動物に血清を皮下又静脈内投与, もしくは経口の投与することにより, 末梢血, 又は骨髓塗抹標本の検索, 或は血清の灌流実験による方法にたよつたものであり, 骨髓培養による直接骨髓細胞機能の観察は大藤¹⁰⁴⁾, 亘理¹⁰⁵⁾, 角南¹⁰⁶⁾等教室諸氏により初めて試みられている。又岩崎³¹⁾は各種血液疾患患者血清添加による骨髓赤血球系細胞の増生, Hb 量測定, 骨髓有核細胞数算定より催貧血因子の存否を考察している。しかしながら, 造赤血球機能を反映する Sideroblast の変動状態より血清中の造血抑制或は促進因子を推定しているものはない。そこで本編では家兎骨髓の培養を実施することにより, 鉄と同時に各種血液疾患患者血清を添加して Sideroblast の変動状態を観察し, 且つ赤芽球の鉄代謝の面より血

清中の催貧血因子の存否を推定し、これに対し考察を加えた。

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き、血液像の正常範囲のものを選び、実験に使用した。

2. 慢性瀉血貧血家兎

第2編と同様に操作した貧血家兎を使用した。

実験方法

1. 骨髓細胞の摂取

前編と同様にして骨髓を取り出し、骨髓細胞を摂取する。而して同時に数枚の塗抹標本を作成しておく。

2. 鉄及び血清添加

前編と同様にして作製した骨髓細胞浮遊液をローラチューブ用特殊試験管中に 2 cc あて分注し、鉄をグルコン酸第2鉄の形で 40 γ 添加、同時に各種血液疾患患者血清を種々の割合に添加し、鉄単独添加例を対照とした。而して前編と同様の方法で培養を行い Sideroblast の検索を行った。

尚添加せる血清は早朝空腹時採血分離し、60°C30' 非働化せるものを使用した。

以上の全操作中は嚴重に注意して、無菌的にとりあつかうことは云うまでもない。

3. Sideroblast の検出

前編と同様の方法で作製した骨髓塗抹標本について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、又同時にギムザ染色による骨髓像と対比して観察した。而して培養直前の家兎の血清鉄量、血色素量（ザーリ氏法）、赤血球数及び網状赤血球の算定を行い参考とした。

第3章 予備実験

第1節 健康人血清添加

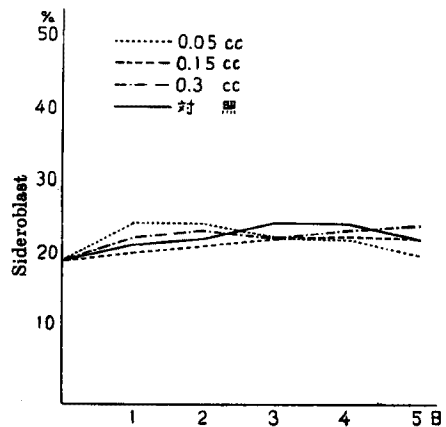
1) 正常家兎骨髓に血清のみ添加する場合（第1図）

正常家兎骨髓体外培養に於いて健康人血清を 60°C30' 非働化してその 0.3, 0.15, 0.05 cc 添加し、各々の Sideroblast の変動状態をみたが殆んど無添加例と有意の差を認めなかつた。

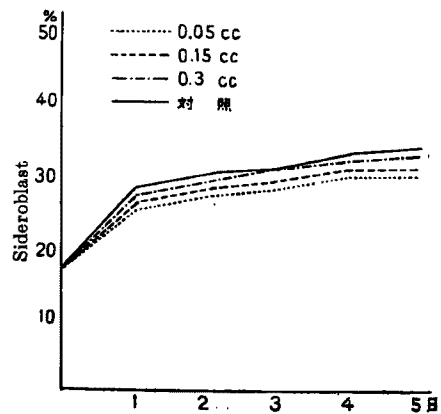
2) 正常家兎骨髓に鉄と血清を添加せる場合（第2図）

健康人血清及び鉄と同時に添加すればやや増加傾

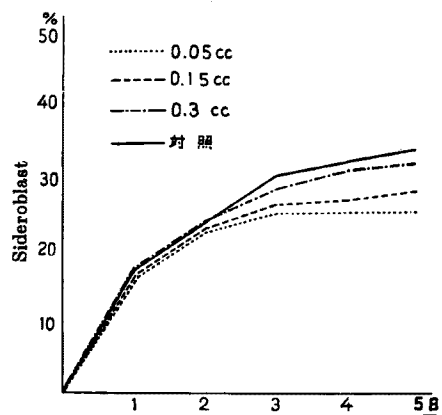
第1図 血清のみ添加せる場合



第2図 鉄+血清添加の場合



第3図 慢性瀉血家兎骨髓に鉄+血清を添加せる場合



向を示した。この場合鉄単独添加例はかなり増加したが、血清を同時に添加したものではそれよりやや増加が少く、そのうち 0.05 cc 添加が最も Siderob-

last の増加が少い様であつた。

3) 慢性瀉血家兎骨髓に鉄と血清を添加せる場合 (第3図)

更に Sideroblast の変動状態を明瞭にするために、鉄剤添加により最も Sideroblast の変動が著明である慢性瀉血貧血家兎骨髓を使用した所、やはり鉄単独添加例に比し、血清+鉄添加例が Sideroblast の増加が少く、この傾向は正常家兎に於けるよりも明らかとなり、而もそれは血清 0.05 cc 添加で最も著明であつた。

第2節 小 括

異種血清添加に関しては福光⁽¹⁴⁾ が鶏胎心、脾組織のデッキグラス法及び壺法による培養に於いて、異種血清はその濃度に比例して培養組織の發育を障碍し、而もその障碍作用は溶血素と極めて密接な関係があり、而して非働化した方が組織培養に於ける細胞の發育を障碍し難いと述べている。

私も骨髓細胞發育障碍を懸念して 60°C30' 非働化する血清を使用した。

第2編の成績により実験貧血家兎中、瀉血貧血家兎骨髓が最も鉄を摂取し易く、Sideroblast が容易

に増加し、鉄欠乏状態が高度になるにつれそれは一層著明となつている。従つて血清添加による Sideroblast の変動状態を見るためには慢性瀉血貧血家兎が最も適当と考え、今後の実験にはこれを使用し、且つ各種血液疾患患者血清 0.05 cc を添加することとした。

健康人血清添加ではわずかながら Sideroblast の増加が少い傾向を示した事は血清が赤芽球の鉄代謝に何らかの影響を与えていることが考えられる。即ち赤芽球鉄のへム合成への利用が促進されるため、対照である鉄単独添加例よりも赤芽球中可溶性鉄の貯溜が少く、従つて Sideroblast の増加が少くなつたと考えられる。このことは健康人血清中にはへム合成促進因子の存在の可能性が考えられる。

第4章 実験成績

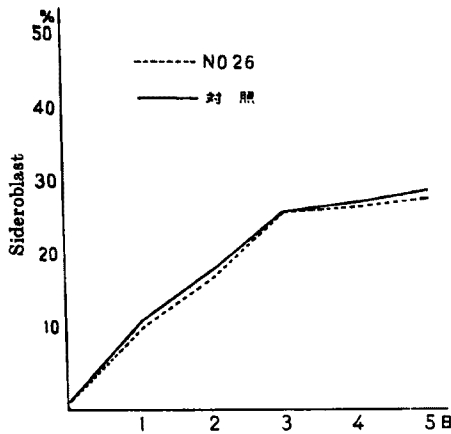
第1節 本態性低色素性貧血患者血清添加 (第4図, 第1表)

本患者血清添加により Sideroblast は対照とほぼ同様の変動状態を示し、いずれも有意の差を認めなかつた。

第1表 本態性低色素性貧血患者血清添加

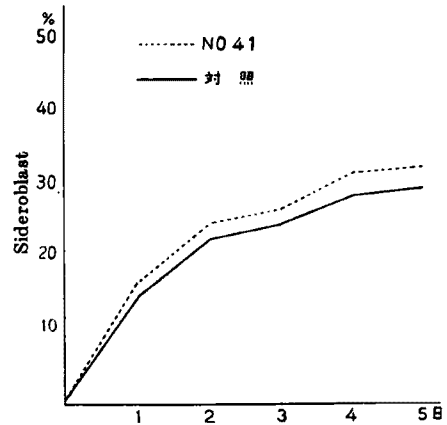
		血色素量 (%)	65			血色素量 (%)	62	
瀉血家兎末梢血液		赤血球数 (10 ⁴)	345	瀉血家兎末梢血液		赤血球数 (10 ⁴)	302	
		網状赤血球 (%)	152				網状赤血球 (%)	161
		血清鉄量 (γ%)	134				血清鉄量 (γ%)	111
実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)	実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)			
ジデロプラスト	No. 26	1 (日)	11	No. 28	1 (日)	12		
		2 "	18		2 "	19		
		3 "	27		3 "	23		
		4 "	28		4 "	23		
		5 "	29		5 "	25		
	No. 27	1 (日)	14	対 照	1 (日)	11		
		2 "	20		2 "	20		
		3 "	26		3 "	22		
		4 "	30		4 "	23		
		5 "	31		5 "	24		
対 照	1 (日)	12	培 養 前		1			
	2 "	19						
	3 "	27						
	4 "	28						
	5 "	30						
培 養 前		1						

第4図 本態性低色素性貧血患者血清添加



に比しやや増加傾向を示したが、有意の差を認める程とはいえない。

第5図 パンチ氏病患者血清添加



第2節 パンチ氏病患者血清添加 (第5図, 第2表)

本患者血清添加ではいずれも Sideroblast は対照

第2表 パンチ氏病患者血清添加

実験番号	培養日数	シデロプラスト (%)	実験番号	培養日数	シデロプラスト (%)
シ デ ロ ブ ラ ス ト	No. 41	1 (日)	No. 42	1 (日)	9
		2 "		25	
		3 "		27	
		4 "		32	
		5 "		33	
対 照	対 照	1 (日)	対 照	1 (日)	6
		2 "		23	
		3 "		25	
		4 "		29	
		5 "		30	
培 養 前		1	培 養 前		0

第3節 ホジキン氏病患者血清添加 (第6図, 第3表)

本患者血清添加による Sideroblast の変動はいずれも対照と有意の差を認めなかつた。

第4節 癌患者血清添加 (第7図, 第4, 5表)

本患者血清では Sideroblast の増減に殆んど影響しなかつたものから、かなり増加傾向を示したのまで種々存在した。

第5節 再生不良性貧血患者血清添加 (第8図, 第6表)

本患者血清添加で Sideroblast は対照に比し著明な変動を示し、いずれも増加状態を認めた。

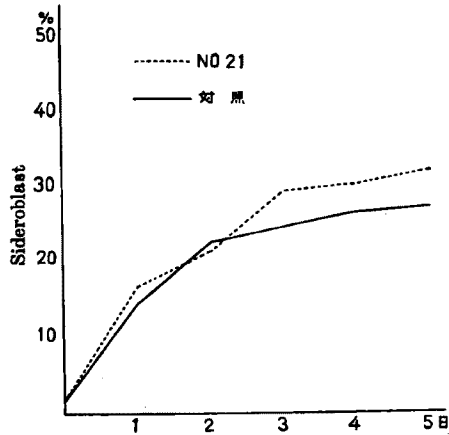
第6節 白血病患者血清添加 (第9図, 第10図, 第7表, 第8表)

本患者血清を添加してみると単球性白血病では対照に比し Sideroblast は増加傾向を示したが、骨髄性白血病、急性淋巴球性白血病では対照と大差なく

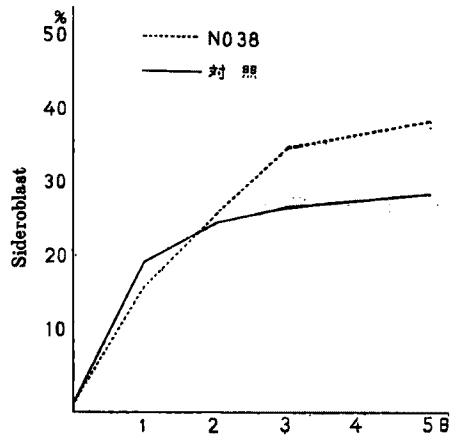
第3表 ホチキン氏病患者血清添加

瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	45	瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	52
	赤血球数 (10 ⁴)	302		赤血球数 (10 ⁴)	297
	網状赤血球 (%)	195		網状赤血球 (%)	176
	血清鉄量 (γ%)	96		血清鉄量 (γ%)	101
実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)	実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)
ジ デ ル ブ ラ ス ト	No. 21	1(日)	No. 23	1(日)	12
		2 "		22	
		3 "		26	
		4 "		31	
		5 "		33	
	No. 22	1(日)	対 照	1(日)	10
		2 "		20	
		3 "		24	
		4 "		27	
		5 "		28	
対 照	1(日)	培 養 前		1	
	2 "		15		
	3 "		23		
	4 "		25		
	5 "		27		
	培 養 前	2			

第6図 ホチキン氏病患者血清添加



第7図 癌患者血清添加



第4表 癌患者血清添加

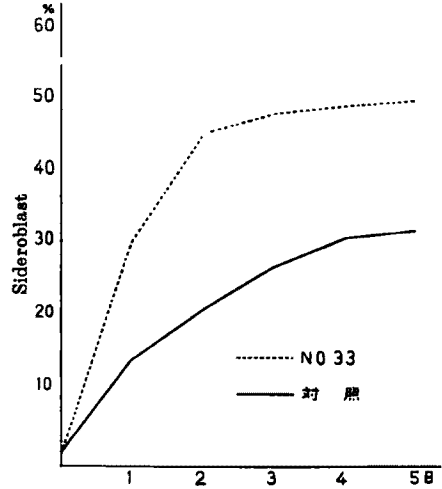
瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	61	瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	50
	赤血球数 (10 ⁴)	310		赤血球数 (10 ⁴)	300
	網状赤血球 (%)	152		網状赤血球 (%)	174
	血清鉄量 (γ%)	100		血清鉄量 (γ%)	101
実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)	実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)

ジ デ ロ ブ ラ ス ト	No. 38	1(日)	17	No. 40	1(日)	16
		2 "	27		2 "	26
		3 "	36		3 "	36
		4 "	38		4 "	39
		5 "	40		5 "	40
	No. 39	1(日)	15	対 照	1(日)	17
		2 "	24		2 "	24
		3 "	37		3 "	26
		4 "	40		4 "	28
		5 "	42		5 "	29
	対 照	1(日)	20	培 養 前	1	
		2 "	26			
		3 "	28			
		4 "	29			
		5 "	30			
培 養 前			1			

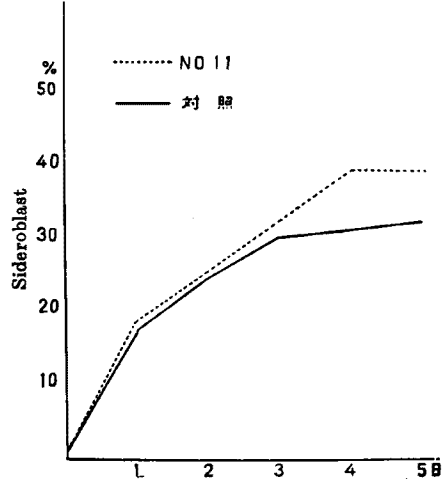
第5表 癌患者血清添加

実験番号	培 養 日 数	ジデロプラスト (%)
No. 36 (肝癌)	1(日)	12
	2 "	22
	3 "	28
	4 "	31
	5 "	35
No. 37 (喉頭痛)	1(日)	10
	2 "	24
	3 "	34
	4 "	35
	5 "	37
対 照	1(日)	11
	2 "	20
	3 "	27
	4 "	28
	5 "	30
培 養 前		0

第8図 再生不良性貧血患者血清添加



第9図 白血病患者血清添加



第6表 再生不良性貧血患者血清添加

実験番号	培養日数	シデロプラスト (%)	実験番号	培養日数	シデロプラスト (%)	
瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	49	瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	60	
	赤血球数 (10 ⁴)	300		赤血球数 (10 ⁴)	312	
	網状赤血球 (‰)	230		網状赤血球 (‰)	172	
	血清鉄量 (γ%)	69		血清鉄量 (γ%)	104	
シ デ ロ ブ ラ ス ト	No. 31	1(日)	No. 33	1(日)	シ デ ロ ブ ラ ス ト	1(日)
		2 "		2 "		2 "
		3 "		3 "		3 "
		4 "		4 "		4 "
		5 "		5 "		5 "
	No. 32	1(日)	No. 34	1(日)	シ デ ロ ブ ラ ス ト	1(日)
		2 "		2 "		2 "
		3 "		3 "		3 "
		4 "		4 "		4 "
		5 "		5 "		5 "
	対 照	1(日)	対 照	1(日)	シ デ ロ ブ ラ ス ト	1(日)
		2 "		2 "		2 "
		3 "		3 "		3 "
		4 "		4 "		4 "
		5 "		5 "		5 "
培 養 前		1	培 養 前		2	

第7表 白血病(単球性)患者血清添加

実験番号	培養日数	シデロプラスト (%)	実験番号	培養日数	シデロプラスト (%)	
瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	46	瀉血家兎末梢血液	血色素量 (%)	54	
	赤血球数 (10 ⁴)	244		赤血球数 (10 ⁴)	310	
	網状赤血球 (‰)	202		網状赤血球 (‰)	163	
	血清鉄量 (γ%)	52		血清鉄量 (γ%)	118	
シ デ ロ ブ ラ ス ト	No. 11	1(日)	No. 13	1(日)	シ デ ロ ブ ラ ス ト	1(日)
		2 "		2 "		2 "
		3 "		3 "		3 "
		4 "		4 "		4 "
		5 "		5 "		5 "
	No. 12	1(日)	対 照	1(日)	シ デ ロ ブ ラ ス ト	1(日)
		2 "		2 "		2 "
		3 "		3 "		3 "
		4 "		4 "		4 "
		5 "		5 "		5 "
	対 照	1(日)	対 照	1(日)	シ デ ロ ブ ラ ス ト	1(日)
		2 "		2 "		2 "
		3 "		3 "		3 "
		4 "		4 "		4 "
		5 "		5 "		5 "
培 養 前		1	培 養 前		0	

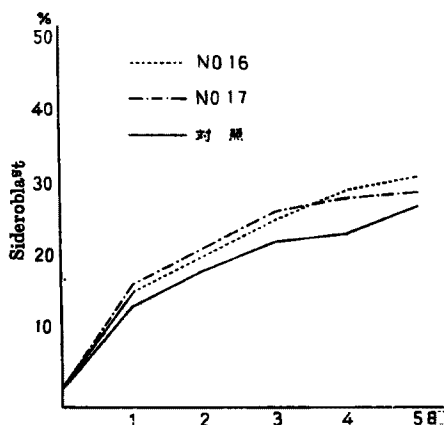
第 8 表 白血病 (単球性以外) 患者血清添加

瀉血家兎末梢血液		血色素量 (%)	60	瀉血家兎末梢血液		血色素量 (%)	52
		赤血球数 (10 ⁴)	330			赤血球数 (10 ⁴)	287
		網状赤血球 (%)	161			網状赤血球 (%)	145
		血清鉄量 (γ%)	99			血清鉄量 (γ%)	99
実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)		実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)	
ジ デ ロ ブ ラ ス ト	No. 14 (慢骨白)	1(日)	14	No. 16 (慢骨白)	1(日)	16	
		2 "	19		2 "	21	
		3 "	23		3 "	26	
		4 "	27		4 "	30	
		5 "	29		5 "	32	
	No. 15 (急リ白)	1(日)	11	No. 17 (急骨白)	1(日)	17	
		2 "	21		2 "	22	
		3 "	25		3 "	27	
		4 "	25		4 "	29	
		5 "	24		5 "	30	
対 照	1(日)	12	対 照	1(日)	14		
	2 "	20		2 "	19		
	3 "	25		3 "	23		
	4 "	26		4 "	24		
	5 "	26		5 "	28		
培 養 前		2	培 養 前		3		

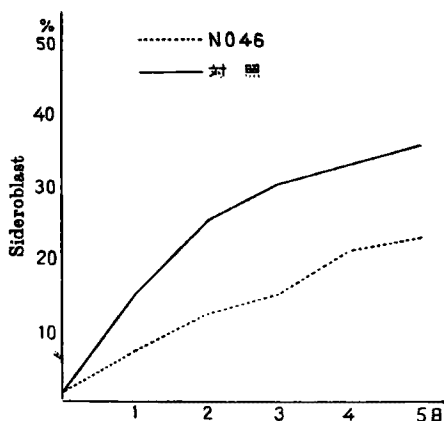
第 9 表 真性赤血球增多症患者血清添加

瀉血家兎末梢血液		血色素量 (%)	50	瀉血家兎末梢血液		血色素量 (%)	52
		赤血球数 (10 ⁴)	292			赤血球数 (10 ⁴)	298
		網状赤血球 (%)	193			網状赤血球 (%)	198
		血清鉄量 (γ%)	59			血清鉄量 (γ%)	67
実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)		実験番号	培養日数	ジデロプラスト (%)	
ジ デ ロ ブ ラ ス ト	No. 46	1(日)	7	No. 47	1(日)	8	
		2 "	12		2 "	15	
		3 "	15		3 "	20	
		4 "	21		4 "	23	
		5 "	23		5 "	25	
	対 照	1(日)	15	対 照	1(日)	16	
		2 "	25		2 "	25	
		3 "	30		3 "	33	
		4 "	33		4 "	35	
		5 "	36		5 "	36	
培 養 前		1	培 養 前		0		

第10図 白血病患者血清添加



第11図 真性赤血球增多症患者血清添加



有意の差を認め得なかつた。

第7節 真性赤血球增多症患者血清添加 (第11図, 第9表)

本患者血清添加はいずれも対照に比し Sideroblast の増加が少く, 健康人血清添加の場合よりも更に Sideroblast の増加状態が低調であつた。

第5章 総括並に考按

1) 本態性低色素性貧血患者血清添加

本貧血患者血清中には説田¹¹⁰⁾, 池田¹¹⁶⁾, 亙理¹⁰⁵⁾, 角南¹⁰⁶⁾ 等により催貧血因子の存在しない事が認められている。一方大藤¹⁰⁴⁾ は本血清を使用した骨髓培養より骨髓機能低下を認め, 岩崎⁹¹⁾ は軽度の骨髓抑制傾向をみている。

私の成績では本血清添加で Sideroblast の変動に殆んど影響の見られないことより, 本貧血血清中には赤芽球系の鉄代謝に影響する因子がないと考えら

れ, 赤芽球の発育, ヘム合成への鉄の利用等骨髓造血機能の抑制因子は殆んどないものと思われる。即ち本症の貧血の成因に関しては腸管吸収障害等による鉄欠乏が一応重要な因子とされており, 血清催貧血因子による骨髓障害はないものと思われる。

2) マンチ氏病

本患者血清中には友田¹⁰⁰⁾, 小林¹⁰¹⁾, 説田¹¹⁰⁾, 井上¹⁰²⁾, 大藤¹⁰⁴⁾, 亙理¹⁰⁵⁾, 角南¹⁰⁶⁾, 岩崎⁹¹⁾ 等により催貧血因子乃至は骨髓細胞機能障害作用が認められているが, 私の成績では血清添加で Sideroblast の変動しない事より, 本貧血血清中には骨髓造血機能に対する直接抑制因子は殆んどなく, 従つて赤芽球の発育障害及び赤芽球鉄のヘム合成への利用抑制等の作用のないことが示された。即ち本貧血では脾を中心とした鉄の網内系抑留, 又はその吸収障害等によつて惹起された鉄欠乏が主因をなすものであろう。

3) ホジキン氏病

本症に貧血の附随することは屢々経験されているが, 本疾患血清中の骨髓造血障害因子の有無に関しては, 本症が悪性腫瘍性疾患である所よりかかる因子の存在の可能性が推定される。しかるに私の実験では本患者血清添加による Sideroblast の増加状態に殆んど変動がない事より, 本血清中には赤芽球の鉄代謝に及ぼす因子の無い事が示された。即ち赤芽球発育障害, 鉄のヘム合成への利用抑制等の造血障害作用は先ず存在しないという結果を得た。従つて本貧血は腫瘍組織及び網内系の鉄の抑留による鉄欠乏が主因であり, 血清中には骨髓直接抑制因子は存在しないと思われる。

4) 癌

説田¹¹⁰⁾ は胃癌患者血清中に催貧血因子の存在を認めており, 奥田¹¹⁶⁾ は本血清中で組織培養を行うと発育が障害されると云う。

本症の血清添加による Sideroblast の変動は胃癌に於いてやや増加傾向を示し, 他の癌では余り Sideroblast の増加状態に変動がなかつた。この事は癌の種類或は本貧血の程度に関連して異なるものであり, 胃癌患者は比較的末期に血液を採取し, 貧血もかなり高度のものが多かつたためではないかと考えられる。

本貧血は癌組織及び網内系に於ける抑留による鉄欠乏が主因とみなされているが, その外一次性骨髓障害も存在している様である。而してこの作用は癌の進行状態により程度の差があり, 骨髓がかなり障害されている様な患者血清を添加した場合には造血

障碍作用が出て来るものと思われる。

5) 再生不良性貧血患者血清添加

本患者血清中の骨髓障碍因子 の存在に関しては Frank¹⁰⁷⁾ が Leukotoxin の存在を認め、李¹⁰⁸⁾、浜西¹⁰⁹⁾、説田¹¹⁰⁾、長谷川⁵⁰⁾、池田¹¹⁵⁾、岩崎³¹⁾ 等により血清中に催貧血因子の存在が認められている。一方血清中のかかる因子の存在を否定しているものに河北¹¹¹⁾、井上¹⁰²⁾ 等がある。然しながら大藤¹⁰⁴⁾、亙理¹⁰⁵⁾、角南¹⁰⁶⁾ により本血清中には組織増生、細胞機能を共に障碍する因子のあることが明らかとされている。

私の成績に於ける Sideroblast の著明な増加はこれを赤芽球を中心とした鉄代謝の面より考えれば、ヘム合成への鉄の利用が悪く、赤芽球中に鉄が過剰に貯溜するために惹起された現象と思われる。従つてかかる現象は本症血清による骨髓障碍作用を裏付けるものということが出来よう。

前記の諸家の研究成績とも考え合せ、本血清中には造血機能抑制因子の存在することは明らかであり、ヘム合成障碍因子も含まれるものと思われる。

6) 白血病

本患者血清中に催貧血因子があることは浜西¹⁰⁹⁾、池田¹¹⁵⁾、説田¹¹⁰⁾ 等により認められており、更に岩崎³¹⁾ は種類により骨髓造血障碍の程度に差があり、特に単球性白血病に再生不良性貧血様の因子の存在を認めている。一方長井¹¹⁷⁾、小西¹¹⁸⁾ は本患者血清を使用した培養に於ける骨髓細胞の発育は良好であつたと述べ、これに対し大藤¹⁰⁴⁾、亙理¹⁰⁵⁾、角南¹⁰⁶⁾ は骨髓細胞機能の低下を認めている。私の成績によれば、骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病では血清添加により Sideroblast はあまり増加傾向をみせず、殆んど対照と同様の変動状態を示した。これは本血清中に前記の催貧血因子の存在は否定出来ないとしても、少なくとも再生不良性貧血程の催貧血因子はなく、赤芽球を中心とした鉄代謝に影響を及ぼす因子は殆んどないものと思われる。即ち赤芽球発育障碍乃至は赤芽球鉄の利用障碍はあつても極く軽度のものであろう。しかしながら、単球性白血病に於いて再生不良性貧血程ではないが軽度の増

加傾向を示している事は、岩崎³¹⁾ のいう本症に於ける造血機能抑制因子の存在と関連していると考えられる。

7) 真性赤血球增多症患者血清添加

Borsock⁵⁶⁾、Junea⁵⁸⁾、Grant⁵⁵⁾、Erslev⁵⁷⁾、Allen¹¹⁹⁾ 等は本症の血清中に造血促進物質を発見している。

一方 Dameshek⁵⁹⁾ は輸血しても何等影響を認めないことからこれを否定している。然しながら、これらは赤血球系の増生因子についての研究のみで、本症の赤芽球の鉄代謝に関しては未だ不明の点が多く、わずかに Huff⁴⁾ が血清鉄の著明な代謝交替率増大を認め、Moore³⁵⁾、吉田⁶¹⁾ によれば血清鉄は正常かやや減少傾向を示しているという。私の成績では Sideroblast の増加状態が対照に比し著明に少いことより、両者の間の鉄摂取の面ではさほどの差がないとすれば、これは赤芽球鉄の貯溜時間が短縮されヘム合成へと利用が促進されるためであり、赤芽球鉄代謝の面よりも代謝の亢進が認められる。このことより本血清中には前記の造血促進物質の存在が推定され、これは赤芽球系の発育促進乃至は赤芽球鉄の利用亢進作用を有するものと考えられる。

第6章 結 論

家兎骨髓に鉄と同時に各種血液疾患患者血清を添加し、Sideroblast への影響を観察することより、血清の骨髓直接作用の有無を赤芽球の鉄代謝の面より考按した。

1. 本態性低色素性貧血、パンチ氏病、ホジキン氏病及び白血病の一部(骨髓性白血病、急性淋巴球性白血病)患者血清には赤芽球鉄代謝に影響を及ぼす因子はなく、骨髓直接抑制作用は殆んどないものとする。
2. 再生不良性貧血患者血清には明らかに骨髓造血障碍因子がある。
3. 癌及び白血病の一部(単球性白血病)患者血清中には軽度の骨髓造血障碍因子がある。
4. 真性赤血球增多症患者血清中には明らかに骨髓造血促進因子が存在する。

附 全 編 の 総 括

私は骨髓細胞の *in vitro* に於ける鉄及び V. B₁₂、コバルト、血清の添加実験で Sideroblast の検索を行い、赤芽球の鉄代謝について考按を加えた。

先ず第1編では健康人及び各種血液疾患患者骨髓に鉄及び V. B₁₂ を添加し、Sideroblast の変動状態を観察した。次で第二編では赤芽球に於ける可染性

鉄の態度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に鉄及びコバルトを添加して Sideroblast の変動状態を観察した、以上の実験より次の結論が得られた。

- 1) 正常状態では Sideroblast は中等度に存在し、鉄添加により軽度増加する。
- 2) 造血機能低下状態では Sideroblast は高率に出現し、鉄添加で殆んど増加しない。
- 3) 造血機能亢進状態では Sideroblast は低率に出現するにも拘らず、鉄添加であまり増加しない。
- 4) 鉄欠乏状態では Sideroblast は低率に出現し、鉄添加で著明に増加する。
- 5) 以上鉄添加による Sideroblast の変動より赤芽球の鉄摂取には赤芽球可溶性鉄が重要な役割を有する。
- 6) V. B₁₂ 添加は Sideroblast の変動には影響せず、従つて赤芽球鉄代謝に殆んど作用しない。
- 7) 鉄+コバルト添加例は鉄単独添加例よりも Sideroblast の増加が軽度であつた。

前述の如く Sideroblast の変動が骨髓造血機能を反映するので、第3編では血清添加による Sideroblast への影響を観察することにより、各種血液疾患患者血清中の骨髓直接作用因子の有無を推定し、次の結論を得た。

- 1) 再生不良性貧血患者血清中には明らかに骨髓造血障害因子がある。
- 2) 癌及び白血病の一部(単球性白血病)患者血清中には軽度の骨髓造血障害因子がある。
- 3) 真性赤血球增多症患者血清中には明らかに骨髓造血促進因子がある。

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)

主 要 文 献

- 1) Hahn, P. F. et al. : J. Am. Med. Assoc., 111, 2285, 1938.
- 2) Greenberg, G. R. & Wintrobe, M. M. : J. Biol. Chem., 165, 1946.
- 3) Finch, C. A. et al. : Blood, 4, 905, 1945.
- 4) Hnff, R. L. et al. : J. Clin. Investig., 29, 1041, 1950.
- 5) London, I. M. et al. Fed. Proc., 11, 250, 1952.
- 6) 小 池 : 血液学討議会報告, 5, 71, 1953.
- 7) 紺 野 : 生化学, 26, 260, 1954.
- 8) 久米田 : 岡医会誌, 70, 2191, 1958.
- 9) Jensen, W. N. et al. : J. Labor. Clin. Med., 42, 833, 1953.
- 10) 中 尾 : 最新医学, 11, 129, 1956.
- 11) 上 代 : 最新医学, 10, 74, 1955.
- 12) Thorell, B. : Acta. Med. Scandinav., 129, Suppl. 200, 1947.
- 13) 妹 尾 : 日血会誌, 21, 351, 1958.
- 14) Austoni, M. E. : Proc. Exper. Biol. Med., 85, 48, 1954.
- 15) Lajtha, L. G. & Suit, H. D. : Brit. J. Haematol., 1, 55, 1955.
- 16) 木村, 福井 : 日血会誌, 19, 358, 1956.
- 17) 中尾, 湯浅他 : 日血会誌, 19, 296, 1956.
- 18) 木村他 : 日内会誌, 48, 1283, 1959.
- 19) Schultz, M. O. & Elvehjem, C. A. : J. Biol. Chem., 105, 253, 1934.
- 20) Barkan, G. u. Schales, O. : Zeitschr. f. physiol. Chem., 248, 96, 1937.
- 21) Legge, J. W. & Lemberg, R. : Biochem. J., 35, 353, 1941.
- 22) Grüneberg, H. : Nature, 148, 114, 1941.
- 23) Kaplan, E. et al. : Blood, 9, 203, 1954.
- 24) 木 村 : 岡医会誌, 69, 1173, 1957.
- 25) 千 野 : 日血会誌, 18, 354, 1955. 19, 298, 1956.
- 26) 青木, 日野 : 日血会誌, 19, 298, 1956.
- 27) 小 林 : 日血会誌, 20, 372, 1957.
- 28) 川 : 日血会誌, 20, 360, 1957.
- 29) Gey, G. O., M. K. Gey : Am. J. Cancer., 27, 45, 1936.
- 30) Barkan, G. & Walker, B. S. : J. Biol. Chem., 135, 37, 1940.
- 31) 岩 崎 : 岡医会誌, 68, 1315, 1956.
- 32) Granick, S. : J. Biol. Chem., 164, 737, 1946.
- 33) 塩見, 木村 : 日血会誌, 19, 295, 1956.
- 34) Rath, C. E. & Finch, C. A. : J. Labor. Clin. Med., 33, 81, 1948.

- 35) Moore, C. V. et al. : J. Clin. Investig., 16, 627, 1937.
- 36) Heilmeyer, L. u. Ploetner, K. : Das Serum Eisen u. die Eisenmangelkrankheit, Jena, 1937.
- 37) 坂倉 : 東医学会誌, 54, 225, 1940. 56, 889, 903, 1942.
- 38) 河野 : 十全会誌, 47, 1906, 1942.
- 39) 寺本 : 日血会誌, 6, 49, 1942.
- 40) 三浦 : 日血会誌, 11, 49, 1948.
- 41) 福島, 千田 : 血液学討議会報告, 2, 1, 149.
- 42) 中尾 : 血液学討議会報告, 2, 27, 1947.
- 43) 米谷 : 岡医学会誌, 16, 365, 195.
- 44) 腰塚 : 総合医学, 10, 187, 1953.
- 45) 上野 : 日内会誌, 42, 9, 1953.
- 46) Warburg, O. u. Krebs, H. A. : Biochem. Zeitschr., 190, 143, 1927.
- 47) Sandberg, M. et al. : Arch. Path., 33, 834, 1942.
- 48) Groß, H. et al. : Am. J. Med. Sci., 204, 201, 1942.
- 49) 妹尾 : 最新医学, 10, 209, 1955.
- 50) 長谷川 : 血液学討議会報告, 7, 248, 1954.
- 51) Stodtmeister, R. u. Büchmann, P. : Klin. Waschr., 18, 1365, 1939.
- 52) 日比野 : 日血会誌, 18, 442, 1955.
- 53) Gibelli, G. : Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol., 65, 284, 1911.
- 54) Förster, J. and Kiss, F. : Biochem. Ztscher., 160, 442, 1925.
- 55) Grant, W. C. and Poot, W. S. : Physiol. Rev., 32, 449, 1952.
- 56) Borsock, H. et al. : Blood, 9, 734, 1954.
- 57) Erslev, A. J. : Blood, 10, 954, 1955.
- 58) Janes, W. L. and Frank, H. B. : Blood, 11, 310, 1956.
- 59) Dameshek, W. : Blood, 10, 655, 1955.
- 60) Wintrobe, M. M. : Clin. Hematol., 3, 707, 1951.
- 61) 吉田 : 内科最近の進歩, 第2集 P. 106.
- 62) Huff, R. L. et al. : J. Clin. Investig., 29, 1041, 1950. より
- 63) 牧野 : ビタミン, 3, 43, 1950, 4, 450, 1951.
- 64) 菊地 : 総合臨床, 13, 100, 1954.
- 65) 久米田 : 日血会誌, 18, 362, 1955.
- 66) 妹尾 : 細胞化学シンポジウム, 1, 55, 1953.
- 67) 塩見 : 岡医学会誌, 70, 2369, 1959.
- 68) Thomas, E. D. : Blood, 10, 600, 1955.
- 69) Londn, I. M. et al. : Fed. Proc., 11, 250, 1952.
- 70) 大藤, 久米田 : 日血会誌, 18, 330, 1955.
- 71) Selling, L. : Ziegler, Beitr., 51, 576, 1911.
- 72) 森田 : 日血会誌, 11, 178, 1948.
- 73) 上村 : 岡医学会誌, 66, 643, 1954.
- 74) 井村 : 十全会誌, 40, 33, 36, 1935.
- 75) 米谷, 水田, 中塚 : 日血会誌, 18, 331, 1955.
- 76) 米山, 組野 : J. Biochem., 40, 377, 1953.
- 77) 小宮他 : 熊医学会誌, 4, 121, 1928.
- 78) 前田 : 熊医学会誌, 12, 1805, 1936.
- 79) 光藤 : 日血会誌, 1, 335, 1937.
- 80) Thoenes, F. u. Aschaffenburg, R. : Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus, Berlin, 1934.
- 81) 三浦 : 日血会誌, 12, 91, 1949.
- 82) 西川 : 日血会誌, 11, 95, 1948.
- 83) 中尾 : 日血会誌, 11, 97, 1948.
- 84) Huff, R. L. et al. : J. Labor. Clin. Med., 36, 40, 1950.
- 85) Chanutin, A. & Ludewig, S. : Am. J. Physiol., 166, 380, 1951.
- 86) Ludewig, S. & Chanutin, A. : Am. J. Physiol., 166, 1951.
- 87) Hennessy, T. G. & Huff, R. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 436, 1950.
- 88) Sacks, J. : Isotopic Tracers in Biochemistry and Physiology, Mc Graw-Hill Book Company, Inc., New York, 1953.
- 89) Fontes, G. et Thivolle, L. : Compt. Rend. Soc. Biol., 93, 687, 1925.
- 90) Lock, A. et al. : J. Clin. Investig., 11, 527, 1932.
- 91) 河野 : 十全会誌, 48, 1028, 1943.
- 92) 山下 : 日大医誌, 20, 1059, 1953.
- 93) Morawitz, P. : Ergeb. inn. Med., 11, 277, 1913.
- 94) Steele, B. F. : J. Exper. Med., 57, 881, 1933.
- 95) 飯田 : 京城医専紀要, 72, 207, 1937.
- 96) Barron, A. G. & Barron, E. S. G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 35, 407, 1936.
- 97) Warren, C. A. et al. : Am. J. Physiol., 142, 173, 1944.

- 98) 菊地他：綜合臨床, 5, 347, 1956.
 99) 池田, 説田：日血会誌, 17, 280, 1954.
 100) 友田：治療, 38, 413, 1954.
 101) 小林：日血会誌, 18, 321, 1955.
 102) 井上：西海医報, 40, 4, 1951.
 103) 岡本：日消会誌, 40, 253, 1941.
 104) 大藤：日内会誌, 43, 925, 1955.
 105) 亘理：岡医会誌, 71, 5955, 1959.
 106) 角南：岡医会誌, 68, 1169, 1956.
 107) Frank, E. : Zeitschr f. gesam. exp. Med.,
 104, 406, 1939.
 108) 李 : 日血会誌, 4, 429, 1940.
 109) 浜西：日血会誌, 15, 264, 1952.
 110) 説田：日血会誌, 16, 209, 1953. 17, 279,
 1954.
 111) 河北：14回日医学会報告特別講演, 1955.
 112) 阿南：京城医專紀要, 8, 317, 1930.
 113) 宮崎：日血会誌, 13, 92, 1950.
 114) 福光：日微病会誌, 24, 295, 1930.
 115) 池田：日血会誌, 17, 280, 1954.
 116) 奥田：医療, 6, 301, 508, 1952.
 117) 長井：実験消化器病学, 11, 2018, 1936.
 118) 小西, 長井：実験消化器病学, 11, 978, 1936.
 119) Allen, J. et al. : Blood, 9, 1050, 1954.

Experimental Studies on Sideroblasts

Part 3 Influences of Sera from Patients with Various Blood Diseases on the Sideroblasts of Rabbit In Vitro.

By

Taisuke Yamauchi

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

By adding sera of the patients with various blood diseases along with iron to the bone-marrow tissue culture in fluid medium the author has observed direct influences of the sera on the erythrocyte series in bone marrow and studied their action from the standpoint of the iron metabolism in erythroblasts, and obtained the following results.

1. In the cases of the bone-marrow tissue culture supplemented with sera from idiopathic hypochromic anemia, Banti's disease, Hodgkin's disease and a portion of leukemias (myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia) along with iron, there can be recognized no factor that affects the iron metabolism of erythroblasts and hence these sera seem to have no direct action to inhibit the bone-marrow function.

2. It has been found that there is a factor that disturbs the bonemarrow erythropoiesis in the serum of hypoplastic anemia.

3. In the sera of cancer and monocytic leukemia patients likewise there is a factor that suppresses the erythropoiesis of bone marrow.

4. It is obvious that the serum of polycythemia vera contains a factor that accelerates the erythropoiesis of bone marrow.
