

放射線と白血病に関する実験的研究

第 1 編

X線照射の末梢血液像に及ぼす影響に関する
各種系統マウスの比較研究

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木潔教授）

池 尻 孝 治

〔昭和39年12月19日受稿〕

目 次

| | | | |
|--------------|-----------|----------------|----------|
| I 緒言 | | b) リンパ球 | c) 好中球 |
| II 実験方法 | | d) 単球 | e) 好酸球 |
| III 実験成績 | | ii) D103系マウス | a) 白血球総数 |
| 1. 赤血球系の変化 | | b) リンパ球 | c) 好中球 |
| i) Cb系マウス | a) 赤血球数 | d) 単球 | e) 好酸球 |
| | b) 血色素量 | iii) St. A系マウス | a) 白血球総数 |
| | c) 網状赤血球数 | b) リンパ球 | c) 好中球 |
| ii) D103系マウス | a) 赤血球数 | d) 単球 | e) 好酸球 |
| | b) 血色素量 | iv) Zb系マウス | a) 白血球総数 |
| | c) 網状赤血球数 | b) リンパ球 | c) 好中球 |
| iii) StA系マウス | a) 赤血球数 | d) 単球 | e) 好酸球 |
| | b) 血色素量 | v) 白血球系小括 | |
| | c) 網状赤血球数 | IV 総括 | |
| iv) Zb系マウス | a) 赤血球数 | V 考按 | |
| | b) 血色素量 | VI 結論 | |
| | c) 網状赤血球数 | | |
| v) 赤血球系小括 | | | |
| 2. 白血球系の変化 | | | |
| i) Cb系マウス | a) 白血球総数 | | |

I 緒 言

マウスの自然発生白血病については1878年 Eberth¹⁾の報告以来知られていたが、実験的に白血病を発生せしめる事は1928年 benzene による Lignac²⁾のマウス白血病誘発実験に始まり、以来種々な化学物質、ホルモン、ウイルス、放射線等によつて行なわれてきた。又実験的白血病の発生機転、発生条件等についても種々の考察が加えられている。

Kirschbaum (1940) ら³⁾は methylcholanthrene 塗布により F 及び C₃H 系マウスに骨髄性及びリンパ性白血病を起させマウスの年齢と発生率との関係について述べ、Kirschbaum⁴⁾ (1953) は X線及び methylcholanthrene によつて誘発される dba 系マウス白血病が女性ホルモンによつて増加する事、

White⁵⁾ (1941) は白血病発生率への cystine の影響について、馬場⁶⁾ (1957) は実験的白血病に及ぼす V. K の影響について述べている。20-methylcholanthrene 誘発 dba 系マウス白血病についてはその発生機構についての岡田⁷⁾の詳しい研究がある。

造血臓器が X線に対して極めて感受性の強い事はすでに1903年 Heineke⁸⁾により認められ、以来 X線の造血臓器に及ぼす影響については多くの報告^{9, 10, 11)}がある。放射線による白血病の発現、成立過程に関しては Kaplan¹²⁾の C57black 系マウスの X線照射により惹起せしめたリンパ性白血病の研究、渡辺¹³⁾の P³²による dd 系マウス白血病の研究、Furth, Upton¹⁴⁾, 入野^{14, 15)}, 宗田^{15, 16)}らの RF 系マウス X線照射による研究等がある。又1942年 McEndy ら¹⁷⁾は RF 系マウスに X線と methylcholanthrene を併用

して得たリンパ性白血病について、リンパ腺及び脾の組織学的変化を、Potter⁹⁾はC58系マウスの前白血病期におけるリンパ腺の変化について論じている。

放射線誘発白血病の発生機構に関する研究の最も重要なものの一つは、末梢血液像の変化の追求にあると考えられるが、上述の如き従来の諸家の研究はこの点については極めて断片的になされているにすぎない。入野^{14,19)}及び宗田¹⁶⁾はこの点に注目してRF系マウスにおいて350r 1回全身照射を行なうことによつて77.3%の高率に白血病を惹起させ、かかるマウスについて照射直後より白血病発生に到るまでの末梢血液像の変動に関する詳細な検索を行ない、極めて興味ある知見を得、また白血病発生に特異的とも考えられる2,3の特徴的所見のある事を報告している。

実験的白血病の研究において、マウスの系統によりその態度に極めて大きな相違のみられる事は周知の事実であるが、その機序については単に漫然と遺伝発生的なものとして片付けられており、その本態については何一つ明らかにされていない。X線照射により白血病の高率に惹起されるRF系マウスと、白血病の誘発されない他種系統のマウスとの間には、X線照射による末梢血液像の変動にいかなる相違がみられるかを追求する事は興味深い問題である。今回の実験は、放射線による白血病の発生機構解明の一つの手掛りを得ることを目的として、X線照射の末梢血液像に及ぼす影響についてRF系マウスと、X線により白血病の誘発をみないその他の各種系統マウスとの間に、何等かの相違があるのではないかとこの考えからその比較研究を行なつたものである。

II 実験方法

実験動物：白血病自然発生率の低い純系マウスであるCb系、D103系、StA系、Zb系を使用した。この純系マウスは1958年 Baylor University (Houston, U. S. A.) より分譲され、爾來本学マウスコロニーにて兄妹交配により繁殖飼育せるもので、白血病の自然発生は殆んどみられない所謂白血病嫌発系マウスである。

マウスは恒温純系マウス室にて室温は四季を通じて20~24°Cに保ち、飼料としてはオリエンタル製実験用固型飼料及び水を食するにまかせた。X線照射時期は各系統共に生後30~50日を選び雌雄はほぼ同数とした。

X線照射条件：200kvp, 15mA, 3mmAl濾過板を使用、照射距離84cm, 33.5r/分、照射時間10.45分とし、総照射量350rを1回全身照射した。

採血と血液像の検査：採血時期はX線照射前、X線照射後2日目、1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16週目に行ない尾静脈を尾端より約3mmの位置にて鋭利な刺刀で傷つけて採血した。Melangeur, Bürker-Türk氏計算盤はすべて日本血液学会検定のものを使用した。網状赤血球算定はPappenheim氏法、末梢血液塗抹標本はMay-Giemsa氏染色を行なつた。上記各時期に対照としてX線非照射マウス1匹を選び、X線照射マウスは各時期に3匹を選び検血した。

III 実験成績

1. 赤血球系の変化

i) Cb系マウス (図1)

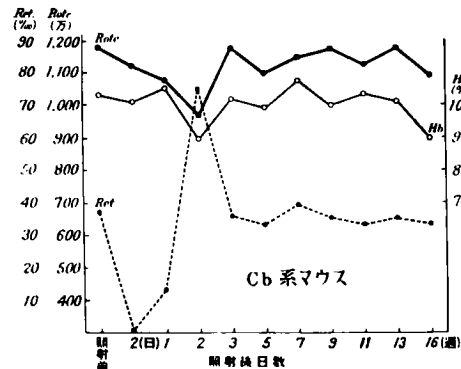


図1 Cb系マウスにおけるX線照射(350r, 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(赤血球系)

a) 赤血球数 X線照射前の平均値は 1180×10^4 で照射後2日目で 1120.8×10^4 、1週間目で 1074.2×10^4 、2週目が最も減少し 966.7×10^4 となり、以後はほぼ正常値に復し以後やや減少の傾向にあつた。

b) 血色素量 照射前平均値は103%であつたがX線照射後1週目にやや増加した後に2週目は89.3%と最も減少したが以後は旧に復し赤血球数と平行した曲線を描いて再び減少の傾向をたどつた。

c) 網状赤血球数 照射前の平均37%からX線照射後減少激しく2日目には1%、1週目には13.3%となり、2週目には急激に増加して75%にまで達し、3週以後はほぼ正常値の範囲内にあつた。

ii) D103系マウス (図2)

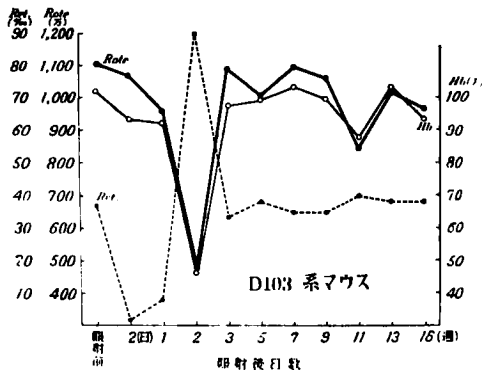


図2 D103系マウスにおけるX線照射(350r, 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(赤血球系)

a) 赤血球数 X線照射前の平均値は 1100×10^4 で照射後2日目、1週目と減少して行き2週目に到り著しく減少し 474.2×10^4 となり、肉眼的にも淡色を呈したが、3週目には急激に増加してほぼ正常値に復したが再び減少の傾向をたどった。11週目にも 848.3×10^4 と一過性のかんりの減少を認めた。

b) 血色素量 照射前の平均値は102%であったがX線照射直後より直ちに減少を開始し赤血球数と同様に2週目に46.7%までに激減し、3週目に到り急に回復し以後は赤血球数と平行して増減した。

c) 網状赤血球数 照射前の平均値は37%で、2日目には激減し2%となり、1週目からやや回復に向い照射後2週目には激増して89%と2倍以上に増加した後に正常値に復し、以後は16週に到るまであまり増減しなかつた。

iii) StA系マウス(図3)

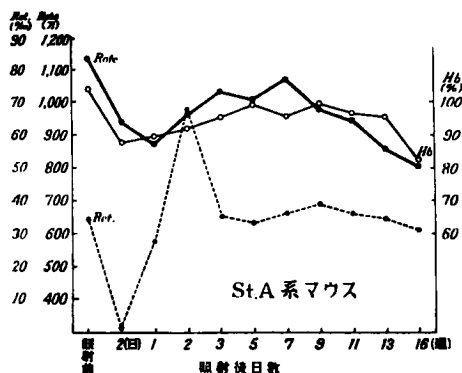


図3 StA系マウスにおけるX線照射(350r, 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(赤血球系)

a) 赤血球数 照射前の平均値 1130×10^4 から照射後2日目、1週目と減少し 875×10^4 となり、2週目から回復に向かい一たん正常値に復して後、9週目頃から減少しはじめ16週目には 810×10^4 程度となり減少の傾向が他の3系統マウスより大であった。又、他の3系統ではX線照射直後の減少が2週目に最大であったのに対し、1週目が最も減少し2週目ではすでに回復に向かっている事も注目される点であった。

b) 血色素量 照射前平均値は104%で、照射後より減少し2日目には88%となり、以後は次第に回復し、9週以後の減少は赤血球数減少より程度が軽く、X線照射後1週目と9週以後は高色素性貧血を呈した。

c) 網状赤血球数 照射前平均値は34%で照射後2日目に激減し10%となり、1週目には27.3%、2週目には最高値を示し67.5%となつた後は正常値に復し、9週以後はやや減少の傾向にあつた。

iv) Zb系マウス(図4)

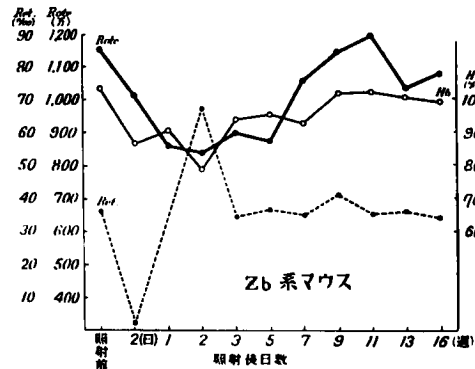


図4 Zb系マウスにおけるX線照射(350r, 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(赤血球系)

a) 赤血球数 X線照射前の平均値は 1150×10^4 で照射後2週目に 838.9×10^4 と最も減少したが、照射後1~5週までは減少したままで増減は少く、7週目から急激に回復をみた。

b) 血色素量 照射前の平均値103%から直ちに減少し、2週目に最大の減少を示した後に増加し、9週以後は正常値に復した。

c) 網状赤血球数 照射前平均値36%から照射後直ちに著減して2日目には2.5%となつた後に急増し2週目には67%に達した後は正常値に復した。

v) 赤血球系小括

Cb, D103, StA, Zb の4系統マウスについてX線照射後の赤血球数の変動を観察するに、Cb, D103, Zb系ではいずれもX線照射後2週目に最も減少しており、StA系では1週後に最も減少した。減少の程度はCb, StA系が約 900×10^4 でほぼ同程度、Zb系は約 800×10^4 であったがD103系のみは極めて著明に減少し、照射前の1/2以下にまで達した。又赤血球数の回復はD103系が最も急激でありCb系がこれに次ぎ、StA系は緩徐で、Zb系は照射後5週まで減少したままに止まった。

血色素量はいずれの系統においても赤血球数の変動とほぼ平行したが、X線照射後1週目では血色素量よりも赤血球数の減少が大でStA, Zb系では高色素性貧血となった。又X線照射後一たん回復した後、やや減少の傾向にあるが、これもStA系では赤血球数の減少が大きく、9週以後は高色素性貧血を示した。

網状赤血球数は4系統共に照射後2日目に2~4%にまで激減している。1週目にはかなり回復しているがその程度はD103, Cb, StA, Zb系の順に悪い。4系統共に2週目に著明な増加をみているが1週目と逆にD103系の増加が最も大きくCb系がこれに次いでいる。3週以後はほぼ正常値に帰つたがいずれも網状赤血球数の変動は赤血球数の変動に先行していた。

以上の4系統マウスの赤血球系の変化とRF系マウスのそれを比較した場合、時期的な差、絶対値の大小の差はあるが、いずれも互いに相類似した曲線を示し、これを図示すれば図5の如くである。

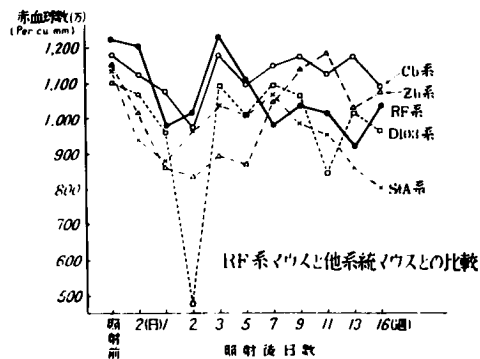


図5 各種系統マウスにおけるX線照射(350r. 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(赤血球数)—RF系マウスと他系統マウスの比較—

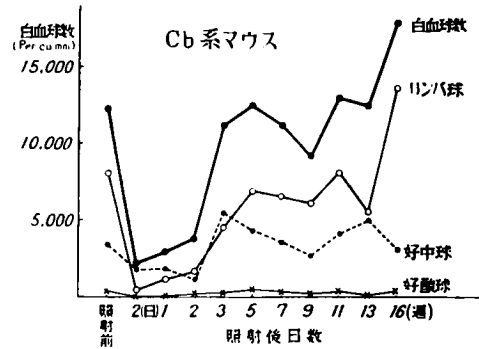


図6 Cb系マウスにおけるX線照射(350r. 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(白血球系)

2. 白血球系の変化

i) Cb系マウス(図6)

a) 白血球総数 X線照射前の平均値12,300から照射後2日目に2,339と減少し、1,2週で軽度回復した後、3週目に到り、10,912とほぼ正常値に復したが9週目に8,982とやや減少した後再び正常値に復し、13週目には17,958とかなりの増加を示した。

b) リンパ球 リンパ球数の変動は白血球総数の変動と極めて平行した関係にあつた。特に照射後2日目の減少が著明で11.3%, 264/cmmにまで減少した。13週目に一過性減少をみ、16週目に著明な増加をみた。大リンパ球は照射後2日目にはほとんど消失し、3週目で11.3%, 5, 7週目で9.3%と比較的増加をみている。

c) 好中球 好中球数は照射後直ちに減少を開始するがその程度はリンパ球よりも少なく、2週目に最も減少するが回復は3週目で完全に行なわれるため、比較的好中球増多となつているが、以後は白血球総数と同様な曲線を描き、13週目の増加、16週目の減少がやや目立つた。

桿状核と分葉核の比で目立つことは、桿状核の11週目の増加、16週目の減少であり、2週目に減少、3週目に増加が軽度が軽度に認められた。

d) 単球 X線照射後2日目に消失、2, 3, 5, 16週目に百分率の増加が認められた。

e) 好酸球 照射直後は消失し以後は多少の増減があつたが5週目が最も増加し425/cmmであつた。

ii) D103系マウス(図7)

a) 白血球総数 X線照射前の平均値は11,500で照射後2日目が最も減少し2286となり、2週目も

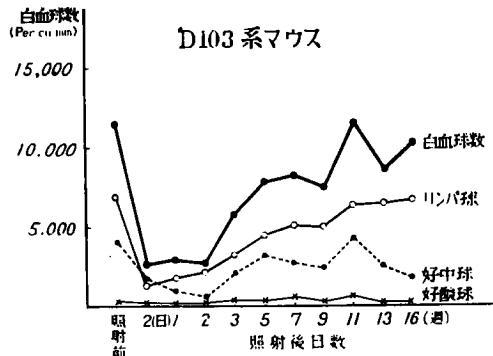


図7 D103系マウスにおけるX線照射(350r. 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(白血球系)

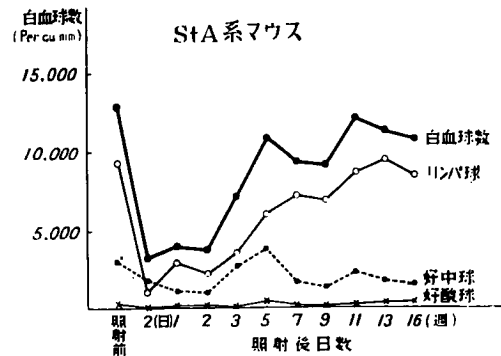


図8 StA系マウスにおけるX線照射(350r. 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(白血球系)

2625と減少したままであるが、3週目から回復に向い11週目で完全に回復したが13週目に軽度の減少を一過性に認めた。

b) リンパ球 照射後2日目に1,100と著減し以後は次第に回復に向かった。又大小リンパ球の比では照射後1週間目に大リンパ球が増加し13.3%となったのが目立つ。

c) 好中球 照射直後の減少はリンパ球より少なく、2日目ではリンパ球より多数をしめたが1,2週と続けて減少していき、2週目には360/cmmにまでなつた。以後は多少の増減をくり返すのみであつた。桿状核白血球は照射後2日目で8%, 3週目で5.3%となつた他はあまり変化がなかつた。

d) 単球 多少の増減はあつたが百分率に大きな変化は認められなかつた。

e) 好酸球 X線照射後2日目、1週間目には消失し、以後は多少の増減はあつたが最も増加したのは11週目の2.7%, 313/cmmで13, 16週目には再び消失している。

iii) StA系マウス(図8)

a) 白血球総数 X線照射前の平均値12,800から照射後2日目には2,715に減少し、2週目まで3,500程度であつたが5週目で10,777とほぼ正常値に復し、7, 9週目に軽度減少をみた後に完全に正常化した。

b) リンパ球 照射後2日目に1,000程度に激減し、以後は多少の増減をくり返しながら回復した。大リンパ球は2日目に1.7%に減少、1週目に9.3%と最も増加し、以後は多少の増減に止まつた。

c) 好中球 照射後2日目にリンパ球数より多数を占めた後1, 2週目に最小値をとり、3, 5週と回復した後やや減少傾向にあつた。桿状核好中球は3

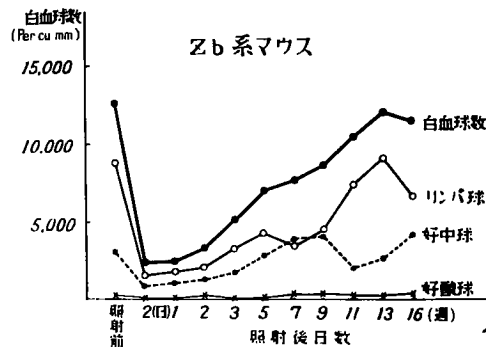


図9 Zb系マウスにおけるX線照射(350r. 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(白血球系)

～7週に軽度の増加を認めた。

b) 単球 照射後2日目に著減したが以後は変化がなかつた。

e) 好酸球 2日目には消失、以後は照射後5週目に247/cmmと最高値を示し軽度の増加傾向を認められた。

iv) Zb系マウス(図9)

a) 白血球総数 X線照射前の平均値は12,500で照射後2日目に激減して2321と最低値を示した後徐々に回復に向い緩やかな増加の一途をたどり、11週目で10,250, 13週目で12,000と正常値に復している。他の3系統マウスに比較して曲線は単純であり回復が遅かつた。

b) リンパ球 照射後2日目に1,392に減少、以後は白血球総数と平行して緩慢に増加し、13週で完全に回復した後、16週目にやや減少した。大リンパ球の百分率は照射後2週までは0～4%程度、3週

には8%と増加し以後は軽度の増減に止まつた。

c) 好中球 照射後2日目に713に減少した後徐々に回復に向い、5~7週は旧に復し、7週目はリンパ球より多数をしめた。11週目に一過性の減少をみた後正常値に復した。比較的好中球増多の状態を示す事が多く、桿状核好中球は2日目から7週にかけて軽度の増加が認められた。

d) 単球 軽度の増減は特に意義あるものとは考えられなかつた。

e) 好酸球 X線照射後5週まではほとんど消失し、以後軽度増加の傾向が認められた。

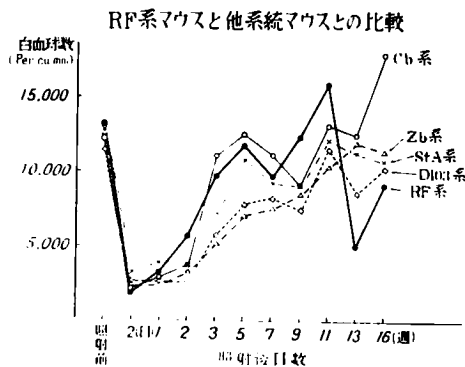


図10 各種系統マウスにおけるX線照射(350r. 1回全身照射)の末梢血液像に及ぼす影響(白血球数)—RF系マウスと他系統マウスの比較—

v) 白血球系小括(図10)

以上 Cb, D103, StA, Zb 各系統マウスの X線照射後の白血球総数の変化について観察するに、4系統共に照射直後激減して2日目に最大の減少を示し、時日の経過と共に正常値に復しているが、2日目の減少は Cb 系マウスにおいて最も著しく、回復においても Cb 系が最も早く3週間であつた。白血球数10,000以上への回復は Cb 系に次いで StA 系マウスの5週、Zb, D103 系マウスは11週を要した。又一たん10,000以上に回復した後、一過性に減少する傾向が Cb, D103, StA 系で認められたが Zb 系はむしろ緩慢な増加の一途をたどつたのみであつた。極端に言えば白血球数の変動は Cb 系で W 型、Zb 系は V 型、StA, D103 系は両者の中間型といえる。一方 RF 系では X線照射後13週目に一過性の高度の白血球減少を認めており、VVV 型ともいえる変動を示すが、Cb, D103 系における13週目の白血球数減少はほとんど問題とならぬほど軽度であり、StA, Zb 系

では全くこの変化は認められなかつた。なお16週以後の白血球数は12,000~16,000程度を上下するのみであつた。

リンパ球はマウス末梢血において白血球の大部分をしめているので、その変動が白血球数変動の最も大きい原因となる。4系統共 X線照射後著減して2,000以下となるが Cb 系の減少が最も著しい。以後は多少の波があるがほぼ白血球数の変動と平行し、Cb 系が最も速かに回復し、StA, D103, Zb 系がこれに続く。大リンパ球は照射後2日目に減少し、以後やや増加しているのが目立つた。

好中球数は Cb, D103, StA 系では X線照射後2週目、Zb 系では2日目に最も減少し3~5週で旧値に復している。Cb 系では2日目、1週目、D103 系では2日目、StA 系では2日目とそれぞれ好中球数の方がリンパ球数より多い。即ち X線照射後の減少はリンパ球に著明で、好中球数の減少は軽度であり又時期的にやや遅れ、しかも回復はリンパ球より好中球の方が速かであるので4系統マウス共に比較的好中球増多を示す事が多かつた。又、桿状核好中球は Cb 系で3週目、11週目、D103 系で2日目、3週目、StA 系で3週目、Zb 系では2日目から7週にかけてそれぞれ百分率の増加をみた。即ち好中球が増加に向う場合に増加を示している。

単球は X線照射後2日で Zb 系以外はほとんど消失し、以後多少の増減はあるが特に意義ある変化は認められなかつた。

好酸球は X線照射後2日目、1週目でほとんど消失した。入野ら^{14,19}、宗田¹⁶)によれば RF 系マウスにおいて白血病発症前1ヶ月頃に6~8%に及ぶ好酸球増多を認めているが前記4系統マウス共3%程度の好酸球増多は認めたが RF 系マウスの如き高度の増加はなかつた。

IV 総 括

- 1) RF 系において最も白血病発生率の高い350r. 1回全身照射において Cb, D103, StA, Zb の4系統マウスには白血病発生を認めなかつた。
- 2) 赤血球系の変化は4系統共に類似した変化を示し、赤血球数は X線照射後2週目に最も減少し一たん回復後やや減少傾向にあつた。
- 3) 血色素量の変化は赤血球数と平行した。
- 4) 血色素量、赤血球数の減少は Cb 系マウスにおいて特に著明であつた。
- 5) 網状赤血球数は照射直後に急激に減少し、2

週目には約2倍にまで激増した後正常値に復した。

6) 白血球数はX線照射後2日目に2,000程度にまで減少し、以後数週をついやして回復したが、RF系マウスにおいてみられた13週後の高度の一過性減少は認められなかつた。

7) リンパ球減少の方が好中球減少より大であるためにX線照射後数週にわたり比較的好中球増多症を示した。

8) 好酸球増加を認めたが、その程度はRF系マウスより軽度であつた。

V 考 按

X線照射の造血臓器に及ぼす影響に関してはHeineke⁸⁾の研究以来Hulse⁹⁾, Jacobson¹⁰⁾ら, Kahn & Furth¹¹⁾等数多くの研究報告がある。教室の入野^{14, 19)}, 宗田¹⁶⁾らのRF系マウスにおける350r 1回全身照射後のマウス末梢血液像は赤血球数, 色素量は照射後2週目に最低値を示し、一たん回復後や減少傾向にある事を認め、白血球数はX線照射直後に激減し、以後約1ヶ月で回復した後13週目に到り一過性に激減し、再び増加し以後にリンパ性白血病の発生をみている。又白血病発生約1ヶ月前に好酸球の増加を認めている。しかるに今回の実験においてはCb, D103, StA, Zb系マウスはいずれもX線照射に対し赤血球系, 白血球系共に時期的な多少のずれ, 絶対値の大小はあるがRF系マウスと相似た変動を示したが、ただRF系マウスにみられた13週目の一過性減少は認められず、16週以後の白血病発生も認められなかつた。又好酸球増多もRF系マウスの如き著明な増加はなかつた。

白血病の発生以前に末梢血液像に何らかの変化が存在するかどうかということは臨床的にも重要な問題であり、これに関する報告も少くない。既に1941年 Stodtmeister および Buchman^{20a)}は再生不良性貧血で死亡した症例を精査して、しばしばその骨髓内に白血病細胞の島嶼状集団が見出されると述べ、1944~45年 Dustin^{20b)}は末期において急性白血病様 Crise を起こした小児の Myélose aplasique の1例について報告し、1944年 Marchal²¹⁾は化学療法によつて起つた顆粒球減少症が徐々に急性リンパ性白血病に変化した事を報告している。1949年 Hamilton-Paterson²²⁾は preleukemic anemia について述べ、同年 Mallarmé²³⁾は急性白血病の3症例における前白血病状態において末梢血変化としては貧血, 白血球, 好中球の減少, 粒球数減少を、骨髓の変化

として低形成, 成熟障碍, 網内系細胞の増加を挙げこれを myélose aplastique préleucémique と名付けている。又1953年 Block²⁴⁾は12例の骨髓性白血病の preleukemic phase について述べ、喜多島ら²⁵⁾は再生不良性貧血の状態を呈した前白血病期を把握した白血病の2症例について報告している。Moloney & Lange²⁶⁾は慢性骨髓性白血病前期において白血球増加, 粒球数増加, 好塩基球増加をあげ、一方急性白血病では前白血病期が極めて短く殆んど認める事ができない場合があると述べた。Nielsen²⁷⁾, Henschaw²⁸⁾等もX線による白血病の発生に関して臨床的にも実験的にもその発生を予知する事はできめとしたが、入野^{14, 19)}, 宗田¹⁶⁾らはRF系マウスにおいてはX線照射直後の白血球の減少とは別に、13週目頃に一過性に白血球数の激減する事と、好酸球増多の起こる事を認めた。

以上白血病発症においては末梢血液中に貧血, 白血球減少等の hypoplastic な状態が認められ、造血機能の低形成が白血病発生の前提となることを示唆する報告が多い。さて今回の実験でCb, D103, StA, Zb系の4系統マウスにおいては350r 1回全身照射直後の末梢血球成分の減少はRF系マウスのそれと同様であるが、一たん血球数が回復した後はRF系マウスの如き前白血病期における一過性の白血球数の再減少は認められず、又リンパ性白血病の発生も認められなかつた点から考え、RF系マウスにおいてはX線照射後13週目頃にみられた白血球の再減少は前白血病期に特徴的な末梢血液像上の低形成期と考えてよいように思われる。X線照射直後はRF系マウスのみならず他系統マウス(Cb, D103, StA, Zb)においても造血臓器は強く障害作用を受けるが、その回復の過程において他系統マウスでは正常な造血機能の回復が行なわれ、流血中に幼若細胞の出現をみないのに反し、RF系マウスでは前白血病期においてすでに造血臓器の異常増生、即ち白血病細胞の増生があり、しかも流血中への排出がまだ行なわれず、一方正常な造血作用も抑制せられた状態にあり末梢血液中の白血球数の一過性減少が起こると考えられる。この解釈は宗田¹⁶⁾のX線照射をうけたRF系マウスについての組織学的研究と、第2編で述べるX線照射をうけたその他の系統のマウスについての組織学的所見についての私の研究からも推定される。

1951年 AKR マウスの自然発生リンパ性白血病の無細胞濾液を用いて移植に成功した Gross^{29, 30)}の画

期的実験以来、マウス白血病の発生におけるウイルスの関与が次第に広く認められて来ている。X線誘発白血病に関しても Gross^{31,32)} は C₃H マウスにおいて、Kaplan³³⁾ は C57 black マウスにおいて、X線照射により惹起せしめた白血病の無細胞濾液による移植に成功し、Parsons ら³⁴⁾ は X線照射により RF 系マウスに惹起せしめた骨髄性白血病について、平木ら³⁵⁾、入野ら^{36,37)} は X線誘発 RF 系マウスリンパ性白血病についてそれぞれその無細胞濾液の移植と、白血病組織における電子顕微鏡によるウイルス粒子の証明に成功し、X線照射によるマウス白血病の発生は、それによる潜在性ウイルスの活性化に起因するものであろうと述べている。

他方 bacteriophage は正常な状態では prophage³⁸⁻⁴⁰⁾ として無害な状態で潜在しており、X線⁴¹⁾ によつて活性化されて病原性を帯びる事が知られているが、X線誘発マウス白血病がウイルスによるものとすれば、C₃H, C57 brown, C57 black, RF 系マウスの如き白血病嫌発系純系マウスは白血病誘発因子即ちウイルスを prophage の如き不活性型でもつており、X線照射はこの不活性因子を活性化するものと考えられる。又正常状態では何らかの因子がウイルスの作用発現を抑えており、X線照射はこの因子をとり除く作用をもつとも考えられる。Cb, D103, StA, Zb 及び RF 系マウスはいずれも自然発生白血病の発生率の低い純系マウスであるが、RF 系マウスが 350r 1 回全身照射により高率にリンパ性白血病を発生するのに対し、他の 4 系統マウスでは全く発生をみないことは provirus ともいふべき不活性因子或はマスクされた因子を持たぬか、或は 350r 1 回照射射のみによつては活性化され得ないためと考えられる。

X線による白血病発生においてX線量、照射条件、栄養、マウスの年齢等発生率に影響を及ぼす条件は種々挙げられており、さらに Berenblum⁴²⁻⁴⁴⁾ によつて提唱され、Rous⁴⁵⁾、Mottram⁴⁶⁾、Rush & Kline⁴⁷⁻⁴⁹⁾ 等によつて支持されている発癌における二段階説の考え等から、これら 4 系統の純系マウスにおいても 350r 1 回全身照射のみならず他に何らかの要因が加われば、正常状態では不活性な provirus 或はマスクされた因子が証明されないとみかぎらないであろう。

VI 結 論

1) 生後30~50日目の Cb, D103, StA, Zb 系マウ

スに350r 1 回全身照射を行ない末梢血液像の変化を経時的に追求したところ、赤血球数、血色素量共に X線照射後 2 週目くらいで最も減少し、一たん回復した後再び減少傾向を認めたが、かかる傾向は RF 系マウスと全く同一の変化であり、網状赤血球の変動も又 RF 系マウスのそれと軌を一にしており、結局は X線照射により白血病の誘発される RF 系マウスと、白血病の発生をみない他系統マウスとの間には、赤血球系の変動については大きな差異は認められない。

2) 白血球数は X線照射直後に 3,000 程度にまで激減した。即ち X線照射に対しては赤血球よりも白血球系の造血作用の方が感受性が強い。

3) リンパ球減少より好中球減少の方が程度が軽く、X線照射後数週間にわたり比較的好中球増多の状態が続くが、これは骨髄性造血作用よりリンパ性造血の方が X線照射に対して敏感であることを示す。

4) 白血球数は Cb, D103, StA, Zb 系マウスでは各系統共に一たん回復した後は RF 系マウスの如く照射後13週目頃、即ち前白血病期の一過性再減少を示さず、又リンパ性白血病の発生も認めなかつた。これは白血病ウイルス説の立場から考えると、X線照射により白血病の発生をみない Cb, D103, StA, Zb 系マウスには遺伝的に白血病誘発因子を欠くか、又は 350r 1 回全身照射のみでは誘発因子の活性化が行なわれず、従つて低形成期に続く白血病発症も起らないと考えられる。又、好酸球増加の意義については不明であるが、RF 系マウスの如く高度の好酸球増加は起らなかつた。

5) 以上の所見より白血病嫌発系マウスにおいて RF 系マウスの如き X線により白血病の誘発されるマウスと、Cb, D103, StA, Zb 系マウスの如き X線による白血病の発生をみないマウスとの間には、350r 1 回全身照射により照射直後の末梢血液像の変動には大差はみられなかつたが、その後の経時的観察において末梢血白血球系の変動に 2, 3 の明な差異のある事を確かめた。

擲筆するにあたり、御指導と御校閲を賜つた恩師平木教授及び入野講師に深謝します。

なお本稿の要旨は昭和37年10月、第4回日本放射線影響学会で発表した。

参 考 文 献

- 1) Eberth, C. J.: Leukämie der Maus. Arch. Path. Anat. 72, 108—109, 1878.
- 2) Lignac, G. O. E.: Blastomartige Erkrankung der weissen Maus durch chronische Benzolvergiftung und ihre Bezilung zur Leukämie. Krankheitsforschung. 6, 97—130, 1928.
- 3) Kirschbaum, A., Strong, L. C. and Gardner, W. V.: Influence of methylcholanthrene on age incidence of leukemia in several strains of mice. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 45, 287—289, 1940.
- 4) Kirschbaum, A., Shapiro, J. R., and Mixer, H. W.: Synergistic action of leukemogenic agents. Cancer Res. 13, 262—268, 1953.
- 5) White, J. & G. B. Mider: The effect of dietary cystine on the reaction of dilute brown mice to methylcholanthrene. J. Nat. Cancer Inst. 2, 95—97, 1941—42.
- 6) 馬場英明: 実験マウス白血病に及ぼす Vitamin K の影響について. 九州血液研究同好会誌, 7, 89—95, 1957.
- 7) 岡田耕一: 20—methylcholanthrene によるハツカネズミリンパ性腫瘍の研究. 岡山医学会雑誌, 72, 1133—1195, 1960.
- 8) Heineke, H.: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. Münch. Med. Wschr. 50, 2090—2092, 1903.
- 9) Hulae, E. V.: Quantitative studies on the depletion of the erythropoietic cells in the bone marrow of the irradiated rat. Brit. J. Haemat., 3, 348—358, 1957.
- 10) Jacobson, L. O., Marks, E. K., and Lorenz, E.: The hematological effect of ionizing radiations. Radiology, 52, 371—394, 1949.
- 11) Kahn, J. B. and Furth, J.: The pathogenesis of postirradiation anemia. Blood, 7, 404—416, 1952.
- 12) Kaplan, H. S.: On etiology and pathogenesis of leukemias: A review. Cancer Res., 14, 535—548, 1954.
- 13) 渡辺漸: 放射性同位元素 (P^{32} , Sr^{89} 及び Ce^{144}) の内部照射による廿日鼠の実験的白血病について. 岡山地方癌研究会会報, 1, 53—66, 1957.
- 14) 入野昭三, 小塚堯, 宗田範: X線照射により惹起せしめた RF 系マウス白血病に関する研究. 第1報. 日本血液学会雑誌. 24, 283—284, 1961.
- 15) 宗田範, 入野昭三: X線照射により惹起せしめた RF 系マウス白血病に関する研究. 第2報. 日本血液学会雑誌, 24, 284, 1961.
- 16) 宗田範: X線照射によるマウス白血病の発生機構に関する研究. 第1編 前白血病状態の変化について. 岡山医学会雑誌. 77, 1—23, 1965.
- 17) McEndy, D. P., Boon, M. C. and Furth, J.: Indication of leukemia in mice by methylcholanthrene and X-rays. J. Nat. Cancer Inst., 3, 227—247, 1942.
- 18) Potter, J. S., Victor, J. and Ward, M. A.: Histological changes preceding spontaneous lymphatic leukemia in mice. Am. J. Path. 19, 239—253, 1943.
- 19) Hiraki, K., Irino, S., and Sata, S.: Studies on cytogenesis of RF mouse leukemia induced by X-ray irradiation. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat., 347, 1962.
- 20a) Stodtmeister, R. and Buchmann, P.: Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. 60, 367, 1941.
- 20b) Dustin, P. JR.: Myélose aplasique récidivante chez un enfant. Crise leucémoïde aiguë terminale. Sang, 16, 394—399, 1944—45.
- 21) Marchal, G., Deprez, V. and Blanc, G.: Syndrome agranulocyttaire par chimiothérapie, transformé en cryptoleucémie aiguë à évolution lente. Sang, 16, 133—138, 1944.
- 22) Hamilton-Patersou, J. L.: Preleukaemic anaemia. Acta haematol., 2, 309—316, 1494.
- 23) Mallarmé, J.: Les débuts hématologiques des leucoses malignes. Sang, 20, 420—433, 1949.
- 24) Block, M., Jacobson, L. O. and Bethard, W. F.: Preleukemic acute human leukemia. J. A. M. A., 152, 1018—1028, 1953.
- 25) 喜多島康一, 品川晃二, 島崎孝一, 林信広: 前白血病状態を把握しえた2症例, とくにその骨髓培養所見の推移について. 内科, 8, 1173—1180, 1961.
- 26) Moloney, W. C. & Lange, R. D.: Leukemia in

- atomic bomb survivors; observations on early phases of leukemia. *Blood*, **9**, 663—685, 1954.
- 27) Nielsen, J.: Chronic occupational ray poisoning; discussion based on case of leucemia in radium worker. *Acta Radiol.*, **13**, 385—394, 1932.
- 28) Henschaw, P. S.: Leukemia in mice following exposure to x-rays. *Radiology*, **43**, 279—289, 1944.
- 29) Gross, L.: "Spontaneous, leukemia developing in C₃H mice following inoculation, in infancy, with AK-leukemia extracts on AK-embryo. *Proc. Soc. Exp. Bio. & Med.*, **76**, 27—32, 1951.
- 30) Gross, L.: Neck tumors, or leukemia, developing in adult C₃H mice following inoculation in early infancy, with filtered (Berkeferd N), or centrifugated (144,000 ×g), AK-leukemic extracts. *Cancer Res.*, **6**, 948—957, 1953.
- 31) Gross, L.: Attempt to recover filtrable agent from X-ray-induced leukemia. *Acta Haemat.*, **19**, 353—361, 1958.
- 32) Gross, L.: Serial cell-free passage of a radiation-activated mouse leukemia agent. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **100**, 102—105, 1959.
- 33) Lieberman, M. & Kaplan, H. S.: Leukemogenic activity of filtrates from radiation-induced lymphoid tumors of mice. *Science*, **130**, 387—388, 1959.
- 34) Parsons, D. F., Upton, A. C., Bender, E. S. and Jacobson, R. R.: Electron microscopic observations on primary and serially passaged radiation-induced myeloid leukemias of RF mouse. *Cancer Res.*, **22**, 728—736, 1962.
- 35) 平木潔, 入野昭三, 宗田範, 池尻孝治: X線照射により惹起せしめたRF系マウス白血病の無細胞濾液移植に関する研究. *日本血液学会雑誌*, **25**, 816—821, 1962.
- 36) 入野昭三, 宗田範: X線誘発RF系マウス白血病の無細胞濾液による継代移植について. *癌の臨床*, **9**, 578—584, 1963.
- 37) 入野昭三, 太田善介, 宗田範: X線誘発RF系ハツカネズミ白血病におけるウイルスの電子顕微鏡による証明とその無細胞濾液移植実験. *医学と生物学*, **67**, 162—168, 1963.
- 38) Lwoff, A. Simonowitch, L. and Kjeldgard, N.: Induction de la production de bacteriophages chez une bactérie lysogène. *Ann. Inst. Pasteur*, **79**, 815—859, 1950.
- 39) Lwoff, A.: Le bactériophage: L' induction. *Ann. Inst. Pasteur*, **84**, 225—241, 1953.
- 40) Lwoff, A.: Lysogeny. *Bacteriol. Rev.*, **17**, 269—237, 1953.
- 41) Latarjet, R.: Induction, par les rayons X, de la production d'un bactériophage chez *B. Megatherium* lysogène. *Ann. Inst. Pasteur*, **81**, 389—393, 1951.
- 42) Berenblum, I.: The mechanism of carcinogenesis, A study of the significance of carcinogenic action and related phenomena. *Cancer Res.*, **1**, 807—814, 1941.
- 43) Berenblum, I.: Carcinogenesis and tumor pathogenesis. *Advances in Cancer Res.*, **2**, 129—175, 1954.
- 44) Berenblum, I., and Haran, N.: The significance of the sequence of initiating and promoting actions in the process of skin carcinogenesis in the mouse. *Brit. J. Cancer*, **9**, 208—271, 1955.
- 45) Rous, P. and Kidd, J. G.: Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic state: A study of the tar tumors of rabbits. *J. Exp. Med.*, **73**, 365—390, 1941.
- 46) Mottram, J. C.: A developing factor in experimental blastogenesis. *J. Path. & Bact.*, **56**, 181—187, 1944.
- 47) Klein, B. E. and Rusch, H. P.: Some factors that influence the growth of neoplastic cells. *Cancer Res.*, **4**, 762—769, 1944.
- 48) Rusch, H. P. and Klein, B. E.: Further evidence for successive stages in the formation of neoplasms. *Arch. Path.*, **42**, 445—454, 1946.
- 49) Rusch, H. P. and Klein, B. E.: Influence of interrupted carcinogenic treatment on tumor formation. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **69**, 90—95, 1948.
- 50) Upton, A. C. & Furth, J.: Factors influencing induction of myeloid leukemia in RF mice by irradiation, in *Etiology and Treatment of Leukemia* (Ed. W. J. Burdette). p. 59. C. V. Mosby Co., St. Louis. 1958.

Experimental Studies on X-ray and Leukemia

Part 1. A. Comparative Study of the Effect of X-Irradiation on the Peripheral Blood Picture in Various Strains of Mice

Koji Ikejiri

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

As one of the series of studies on radiation leukemogenesis, changes in the peripheral blood picture occurring with lapse of time were pursued with the Cb, D103, StA, and Zb strains of mice (30—50 days old) after a single whole body X-irradiation of 350 r. The results are summarized as follows.

1. Both erythrocyte counts and hemoglobin contents showed the minimum values 2 weeks after the irradiation, and after recovering once they tended to decrease again. Reticulocytes decreased to about 2—4% immediately after the irradiation but by the second week they increased to about twice the number in normal condition, and thereafter they returned to the normal count. This change was most marked in the D103 strain, but ultimately the changes in the erythrocyte series presented similar curves in all the four strains mentioned above, and these changes did not differ from those observed in RF strain.

2. The number of leukocytes decreased rapidly to as low as 2,000 immediately after the X-irradiation. The susceptibility to X-ray irradiation was higher in the leukocyte series than in the erythrocyte series.

3. Lymphopoiesis was more sensitive to X-irradiation than myelogenous hematopoiesis, and the decrease of lymphocytes was greater than that of neutrophils, showing a relative neutrophilia for several weeks after the irradiation.

4. After once recovering, the leukocyte counts in the Cb, D103, StA, and Zb strains of mice all did not show such a transient decrease as observed in the preleukemic stage of RF strain about 13 weeks after the irradiation. In addition, lymphocytic leukemia did not develop.

5. In the Cb, D103, StA, and Zb strains irradiated with X-ray there could be recognized no severe eosinophilia such as observed in the RF strain that received X-irradiation.

From these findings it has been confirmed that there can be recognized no marked differences in the peripheral blood picture immediately after a single whole body X-irradiation of 350 r between the RF strain of mice that develop leukemia by X-ray, and the Cb, D103, StA, and Zb strains that do not develop leukemia by X-irradiation, but in the observations conducted thereafter along with lapse of time there can be seen several distinct differences in the changes of the leukocyte series between them.
