Bock, Flenzel の實驗的脾性貧血に關する知見補遺

東大医学部美甘内科

長田 昌明, 小宮 正文

STUDIES ON THE EXPERIMENTAL ANEMIA PRODUCED BY THE
LIGATION OF THE SPLENIC VEIN IN DOGS.

By

Masaaki Nagata and Masafumi Komiya

Department of Internal Medicine, Tokyo University Medical School.

(Director: Prof. Y. Mikamo)

In 1938, Bock and Frenzel succeeded in producing pancytopenia by the ligation of the splenic vein in rabbits. The results of the experiment was interpreted as supporting evidence of the existence of splenic hormones with an inhibitory influence on hemato-poiesis. It was believed that the ligation of the splenic vein, blocking the splenic blood from the liver, resulted in the splenic hormones reaching the bone marrow in a higher concentration than normal, and that liver was capable of attenuating or otherwise an affecting these hormones.

Jombres and Nielsen carried out the similar experiment with simultaneous bone marrow studies and Jombres came to the view that the pancytopenia occurred as a result of an inhibited emission of the cells from the marrow with an accumulation of immature cell types, and Nielsen supposed the changes in the peripheral blood due to an increased destruction of blood cells in the congested spleen because of no changes in the bone marrow.

In the following we should give a brief accounts of the results of some experiments in dogs, in which we have repeated Bock and Frenzel's procedure with or without splenectomy following the ligation of the splenic vein.

1) The ligation of the splenic vein blocking venous return of the spleen to the liver resulted in normochromic and normocytic anemia with slight reticulocytopenia and initially moderate depressed erythropoiesis in bone marrow.

2) The congestion of the spleen improved quickly after the ligation of the splenic vein and the collateral communications of splenic vein to portal vessel were accomplished as early in the 2nd postoperative week.

3) The splenectomy after 4, 7, 14, and 28 postoperative days did not give remarkable influences on the course of the anemia.

It is suggested that the anemia produced by the ligation of the splenic vein is due to the initial and temporal depression of the erythropoiesis and that the rôle of the spleen on this anemia must not be evaluated so excessively and the data obtained give not definite information on the pathogenesis of the anemia.

脾臓機能と骨髓造血能との関連性に就いては様々な臆測が行はれているが、今日のところ本課題の解決は尙望み難い段階にある。この間にあつて、Bock 氏等の家兎脾静脈結紮による実験成績は脾臓の骨髓造血抑制作用の一端を証明し得たかに思われるが、Jombres, Nielsen 氏等の末梢血液及び骨髓像の詳細な追試によれば、同種実験によつて惹起される貧血と骨髓の病的変化像の間には一定の関連性は認め難く、狹義に於ける骨髓造血抑制に原因したものとは理解し難い成績を得て居る。

著者等は臨床に於ける造血器の疾患群と脾臓機能の関連性を追究するにあつて、Bock 氏等の実験に興味を持ち本貧血の病態の把握と摘脾の影響を検討する目的で次の如き実験を行い、いさゝか該実験成績の知見に補遺すべき所見を得た。

実験方法

実験動物は健康成犬を使用した。

脾静脈結紮法：ラボナール麻酔後、開腹、門脈を脾静脈に向つて周囲組織より剥離し、第1図に於ける A, B, C の3血管流合部を露出し、之等の

第1図 脾静脈結紮法

結紮の場所

血管 (A, B) を各図の如く結紮し、腹壁、皮膚を縫合して手術を終る。

摘脾：上と同様に開腹後、型の如く脾臓を周囲

組織より剥離、脾動静脈を結紮、切断して摘出した。

尙之等の手術に当つて、出血、細菌感染の防止に特に留意し、後者に対しては主としてペニシリン投与を行なつた。

対照例には左腎摘出、瀉血を行なつた。

血液検査は型の如く、赤血球数、血色素量、白血球数、栓球数及び網赤血球数の算定を行い、別に白血球百分比を算出した。骨髓穿刺は腸骨櫛を穿刺し、有核細胞数の算定及び骨髓像を検討した。尙骨髓像の検索に当つては、Reckers 氏等の論文を参照した。

骨髓、脾臓及び肝臓の組織学的検索は全採血に依つて死亡せしめた材料をホルマリン固定、ヘマトキシリン・エオジン染色で観察した。

実験成績

(I) 脾静脈結紮例の血液所見

(A) 末梢血液像

3例に就いて、凡そ10週間にわたり観察した成績は下の如くである。

赤血球数及び血色素量は術後漸次減少し、4~5週後その最低値、即ち術前の値に比して40~50%の減少率を示し、以後徐々に回復10週後には旧値に近似した値を示した。血色素量は赤血球数と略平行して減少し、従つて色素指数の著明な変動は認め得なかつた。経過中の赤血球形態の変化は顯著でなく、多染性赤血球、畸形赤血球の増多は認めず、大小不同も顯著でなく、赤血球平均直径の推移も顯著でない。網赤血球数は術後減少を示し貧血の回復期に稍増加するが20%を越えて増多した例は証明されなかつた。血清胆色素濃度は全経過中著変を示していない。(第2, 3図)

白血球数の変動は赤血球数の減少と類似の態度を示すもの、或は増減不規則な経過を示すもの等あつて、一定の傾向を把握し難く、百分比の上でも、好中球 リンパ球の変動はまちまちで、回復期単球及び好酸球の増多を認める他特記すべき所見を得なかつた。(第4図)

栓球数も白血球数の動搖と類似して実験例によ

第2図 脾静脈結紮例の赤血球の変化

第3図 赤血球平均直径の変動

	術前	貧血期	回復期
結紮単独例	7.9 μ	8.0 μ	8.0 μ
結紮後脾摘例直	7.6	7.8	7.7
4日後	8.0	7.9	7.9
7日後	7.6	7.6	7.5
14日後	8.1	8.0	8.2
28日後	7.9	8.1	8.1

つて相違した態度を示し、第2～4週に軽度の減少傾向を把握し得る程度で、形態学的にも著変を認め得ない(第5図)。

(B) 骨髓穿刺液所見

短期間及び長期間観察した10例延べ23回の骨髓穿刺液所見を概略すると第6図の如き成績を得た。

有核細胞数は術後1～2週にかなり著しい減少を示し、以後増加し旧値に復する徴を示した。

骨髓系細胞の百分比は術後より2週間にわたり増加の傾向を示し、質的には当初成熟型の増多(右傾)を認め、末梢血の好中球増多に並行した関係が証明され、1～2週幼若型の少々増加(左傾)した時期を経て、3週後は旧値に接近した。特に成熟障害を思わせる病的形態は実証し難い。

赤芽球系細胞は術後1週間かなり著明な減少を示し、赤芽球の大多数は多色性及び正色性の正赤芽球で幼若型は少ない。2～3週間後より一過性赤芽球増多が認められ、3～4週後に最も顯著で

第4図 脾静脈結紮例の白血球変動像

爾後旧値に接近している。赤芽球の増多期には各發育階梯の赤芽球が増多しているが、就中多色性及び正色性正赤芽球の百分比が高い様である。従つて、所謂幼若赤芽球の發育障害像を思わせる如き形態変化は実証されていない。

骨髓巨核球は4例の経過中の変動を追究して見たが、術後1～3週間減少の傾向が認められた。

(巨核球数は標本全視野の数から1cmm中の数を概算したものである) 質的には減少期の巨核球百分比は成熟型に傾き、3～5週の増加期に巨核芽球、前巨核球の百分比増多が認められた。

単球は2～5週末梢血液内の一過性増多期に略併行して増多し、リン球細網球は1～3週に相

対的な増加を示した。貪食細胞の赤血球貪食像は認められない。尙対照例には以上の如き変化は認められなかつた(表略)。

(C) 手術後脾より門脈への血管副行路形成の状況

脾臓は肉眼的に見て、手術直後よりその容積を増し、著明な腫脹を示すが、10日頃よりその容積は縮小し、旧の大いさに復歸する様である。脾動脈にエバンス青を注入して、色素の流れる方向を観察すると、手術直後にはエバンス青は脾臓及び胃、脾臓間の残置部に稽留した状態が血管を通して青く見られるが手術直後の経過と共に加ふる像は次第に不鮮明になつてくる状態がうかがわれる。

第5図 脾静脈結紮例の栓球数の変動

第6図 脾静脈結紮による骨髓像の変化

次に門脈幹にカテーテルを挿入し上と同様に一定量のエバンス青を脾動脈に注入，門脈血のエバンス青濃度を時間的に追究して見ると，第7図の如く手術直後ではエバンス濃度の門脈内出現は著しく遅延するが，術後10日では注入後25秒で最高濃度に達し，術後3週間では10秒以内に既に著しく高い濃度に達していることがわかる。

(D) 脾臓，肝臓及び骨髓の組織学的所見

脾臓は当初静脈洞の拡大，鬱血が著しく，10日頃よりその状態は軽減され，赤色髄内に円形核の細胞浸潤が認められ始め，赤血球貪食細胞の多数出現も認められる。かゝる細胞浸潤は5週後の標本でも顕著に認められ，リンパ濾胞も少々縮小の傾向を示した。

骨髓は当初顕著な鬱血を示し静脈洞は著しく拡張し，細胞増生域を圧迫した感を示し固有細胞の生成能は低下している。2週後の標本では固有細胞の占める領域が増大し鬱血は軽減，赤血球貪食細胞の多数出現が見られる。固有細胞では当初赤芽球の減少が認められ顆粒球がめだつが，2～3週の標本では多数の赤芽球が出現している。巨核

第7図 脾静脈結紮例に於ける脾動脈エバンス青注射後
門脈幹に出現するエバンス青の時間的濃度曲線

球は組織学的所見の上では1～5週的全経過にわたり数量的にも、亦質的にも著しい変化像を証明し得なかつた。肝臓には特記すべき所見を認めていないので省略する。

(Ⅱ) 脾摘出の貧血に及ぼす影響

上述の実験によつて惹起された貧血の経過が、脾摘出によつて影響されるか否かを追究する目的で脾静脈結紮後1時間、4日、7日、14日及び28日に夫々脾摘出を行い、爾後の貧血の経過を観察した。

結紮直後及び4日後に脾摘出を行なつた例では術前の10%～20%の赤血球減少率を示した貧血が

3～5週を極期として招来されており、質的に見て該貧血の状態は正色性、正血球性であり、網赤血球の減少を示している。白血球は脾摘出後一過性に増多を示すが、数日後には摘出前の値に復している。栓球数には著変を見ない。

脾静脈結紮後1週、2週、及び4週に摘脾を行なつた例では結紮手術後3～5週を極期とする貧血を招来し、赤血球の減少率は40～60%である。質的に見てその貧血の性状も正色性、正血球性で網赤血球数も減少し、回復期に於ける軽度の網赤血球増多の度は結紮単独例に比して大差が無い。白血球数は脾摘出後一過性増多を示し、漸次旧値

第8図 脾摘出の影響：赤血球数の変動

に低下している。栓球数には著変を認め得ない。

考案

動物に於ける脾静脈結紮によつて惹起されて来る貧血は脾内に産生される貧血性物質が、門脈を経由せずに（肝臓の調節作用を受けずに）食道を経て大静脈に流入し、骨髓に作用することによる原因が求められてきた。かかる貧血性物質或は骨髓造血に関連した何等かの物質が脾臓内において産生されている可能性は臨床的にも所謂脾臓機能亢進症に及ぼす脾摘の影響等からも充分考慮される事であり、従つて Bock 氏等の実験はこの可能性の一端を実証した点に意義がある様に思われる。而しながら此の際において、脾臓が骨髓造血に如何なる機転で参割しているかと云う点になると骨髓造血能を抑制すると見なすもの (Bock), 骨髓細胞の遊出障害として取扱つていもの (Jombres), 或は脾臓内に於ける血球破壊の亢進にその因を求めるもの (Nielsen) 等その解釈は区々である。

上述の著者等の成績を総合すると、貧血成因の追究に當つて次の 3 点を考慮に入れて考察しなければならぬと思はれる。

(1) 鬱血脾の持続期間の問題

本実験の主目的は脾静脈血を肝臓経由でなく直接大静脈に導入することにあるが、手術後どのくらいの期間かかる状態が持続するのか、疑問の存するところである。肉眼的或は組織学的に見て、脾臓の鬱血は術後 1 週間の経過で既に改善されて来るが、これは副血行路の新生によつて脾内の鬱血状態が軽くなつて来る事を実証しているものと解される。かかる血管の新生が脾静脈→大静脈に向つて盛んに営まれているばかりでなく、脾臓→門脈に向う新生も見逃し得ないことをエバンス青の実験成績が示している。従つて上述の目的は術後 1 週間も経過すると、その効果が著しく減少して行く事を考慮に入れなければならない。

(2) 骨髓穿刺液の変動

骨髓穿刺液の経過に於ける変動としては術後 1

週前後に亘る造血能の低下が注目される。組織標本に就いて認められた骨髓の鬱血状態が、その像の如くに起こっているものとすれば、穿刺によつて比較的末梢血を吸引し易い条件にあり、従つて穿刺液所見の分析もこの点考慮すべきであるが、赤芽球の低形成像はかゝる因子の影響のみでは説明し得るものでは無い様に思われる。本実験において、これまで観察されて来た骨髓像の変化は主として貧血の極期（3～5週）を中心としたもので、赤芽球増多等をその所見として述べて居るが、(1)の考察から見て、骨髓に何等かの変化を起こすとすれば、術後短期日の病変を追究する事が必要であつて、貧血極期の時期に認められる骨髓の赤芽球増多は正常へ向つて回復しつつある一連の変化像と解する事が出来る様に思う。

犬の赤血球体内生存日数は人血球と略同様に120日前後であると云われている（Hawkins）。従つて短時日の間に急激に進展して来る貧血は大量の出血か溶血を考慮することが出来るが、本実験において惹起される貧血は術後から3～5週に亘つて漸次進展して居る。この事は、初期に見られる骨髓造血能の低下と結び付けて考えても、その赤血球生存期間を考慮して説明し得る事柄である。仮りに溶血が原因であるとすればかゝる病的な機転は貧血の極期に最も強力でなければならぬわけで、(1)の考察から見て無理があり、血清胆色素濃度の上昇しない事や著明な網赤血球増多を認めない事等からも説明し難い様に思われる。出血に就いては貧血極期の頃に出血性素因は証明されず、亦大量の出血を起こした状態は惹起されていない。

(3) 脾摘出の影響

脾静脈結紮後、直後、4日、1週間、2週間、4週間に摘脾した成績では、何れも結紮単独例と貧血の起こり方及び貧血の性状等類似した貧血を認めた。直後及び4日後の脾摘出例ではその貧血の度合の上で結紮単独例に比して少々軽度であり、(1)及び(2)の考察から推察しても脾摘の貧血への好影響を望む可能性が存在するが、単に脾臓を摘出

しただけでも10～50%の赤血球減少率を示す貧血が平均4週後を中心として起こるという報告もある（Krumbhaar）。従つて本実験において、貧血の直接的な原因を除く意味での脾摘の効果を判定する事は慎重を要し、影響の認め難い事を考察すべきであるかも知れないが例数の少ない点確言する事は出来ない。1週以後の摘脾例では、貧血の発生に殆ど影響は無い様である。

以上を総括すると、本実験によつて惹起される貧血は骨髓の一過性の造血能低下を主要因として招来される事が考察されるが、その病的機転として脾臓の骨髓造血抑制のみを挙げる事は無理な点があり、等しく脾臓機能を仮定するとしても血液量の変動に対する調節機構等尙検討を要する未解決の問題が多く含まれている様に思われる。

結 語

Bock-Frenzel の実験を追試し、下記の所見を得た。

(1) 術後4～5週を極期とする貧血の惹起する事を認めその貧血の性状は赤血球の形態、再生像の微弱性及び骨髓造血の低下等から一過性再生不良性貧血の可能性を考えしめる。

(2) 本実験に於ける脾静脈血流を肝臓から遮断する目的は術直後には達せられるが、その期間は短かく、10日後には相当量の脾静脈血が肝臓を経由して大静脈へ流入する可能性が実証された。

(3) 本実験に於ける貧血は摘脾による影響が乏しく、従つて脾臓の骨髓造血抑制能のみを考慮する事は慎重を要すると思われる。

(4) 本実験において、白血球及び粒球の病変は一定の傾向として把握し得なかつた。

本実験は「再生不良性貧血の治療」班の援助によつた事を附記し謝意を表する。

参 考 文 献

- (1) Bock, H. E. und Frenzel, H.: Klin. Wschr. 1938 II, 1315.
- (2) Jombres, P.: Zeitschr. f. d. ges; exp. Med. 106: 457, 1939.
- (3) Nielsen, F. K.: Proceeding of the Third

- International congress of the International Society of Hematology; 102~108, 1950.
- (4) Rekers, P. E., and Coulter, M.: *Am. J. Med. Sci.* 216; 643, 1948.
- (5) Meyer, L. M., and Bloom, F.: *Am. J. Med. Sci.* 206; 637, 1943.
- (6) 木本誠二, 杉江三郎: 第7回血液討議会報告 87~98 (1954).
- (7) Krumbhaar, E. B.: *Am. J. Med. Sci.* 184; 215, 1932.
- (8) Singer, K.: *Am. J. Med. Sci.* 210; 301. より引用.
- (9) Lauda, E.: *Erg. inn. Med.* 34, 1.
- (10) 美甘義夫, 小林太刀夫: 第7回血液討議会報告, 155~172, 1954.

〔受稿・昭和30年11月11日〕