剔脾により治癒せる特發性栓球減少性紫斑病の3例 特に催栓球減少性因子と剔脾前後の巨核球の機能に就いて

岡山大學醫學部平木内科教室(主任 平木 潔教授)

小林 正, 角 南 宏, 栗井 弘 二

THREE CASES OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA CURED BY SPLENECTOMY—ESPECIALLY ON THE PLATELET REDUCING FACTOR AND FUNCTION OF THE MEGAKARYOCYTE BEFORE AND AFTER SPLENECTOMY

By

Tadashi Kobayashi, Hiroshi Sunami and Kôzi Awai

Department of Internal Medicine, Okayama University, School of Medicine

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

We have had recently three cases of the chronic type of idiopathic thrombocytopenic purpura. All of the cases showed remarkable increase of platelets by splenectomy. The genesis of this disease researched, the existence of platelet reducing factor was found in patients sera and extracts of the spleen. And yet it was made sure through bone marrow streaming examination for this factor to act directly upon the bone marrow.

This factor transferred into the cerebrospinal liquor and was secreted in the urine. Moreover, the function (movement and platelet production) of the Megakaryocyte was observed by tissue culture of patients bone marrow and taken microcinematograms in success. The number of the megakaryocytes decreased in two cases and increased in one case of the three compared with normal.

Most of them had neither motility nor tentacle-like filament in spite of their maturity, and thus showed a severe hypofunction. The number of the megakaryocytes after splenectomy in all cases recovered to the normal.

They stretched out many strange and complicated pseudopodia in all direction, and showed vigorous migration as well as striking formation of tentacle-like filament.

A phenomenon of platelet separation was sometimes observed at the top of their filament.

From above-mentioned findings, the followings could be considered; The splenectomy on the patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura resulted in disappearance of the splenogenic toxic substance and immediate recovery of both function and number of the megakaryocytes by elimination of the disturbance of their development and production.

It is concluded that the genesis of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura mainly exists in the hypofunction of the megakaryocytes.

緒 言

特發性栓球減少性紫斑病は1738年 Werlhof により初めて獨立疾患として記載せられ、1915年 Frank により Die essentielle Thrombopenie と命名された。Kaznelson(1916)は本症に脾臓が有効であり、特に慢性例に於いてはその効果は全く劇的であると報告した。本症の病因に就いては、今日尙、不明であるが、Kaznelson の脾臓に於ける栓球崩壊亢進説以外は骨髓巨核球よりの栓球生成障害にその原因を求めんとする Frank の考えが有力である。Troland and Lee (1938), Ungar (1945)等は脾臓に於いて骨髓巨核球の機能抑制物質が產生されると考えた。最近 Dameshek(1953)は免疫血液學の立場より、栓球凝集素が直接に末梢循環血中の栓球を破壊し、同時にそれが骨髓巨核球に作用して栓球生成を抑制するものであると主張した。

最近われわれは特發性栓球減少性紫斑病の慢性型3例を経験し、脾臓を中心としてその前後の臨床経過を観察する機会を得たので、その催栓球減少性因子を追求し、その直接骨髓に及ぼす作用をみるため家兎大腿骨骨髓灌流を試み、更に巨核球の機能を組織培養法にて研究し、初めてその偽足運動及び栓球分離像の映畫撮影に成功する等、いさゝか新知見を得たのでここに報告し諸賢の御批判を仰ぐ次第である。

臨 床 例

第1例 45才、女、會社員

發病：昭和24年、何等誘因と思われるものなく皮下出血を來たすも、その後輕快。昭和28年10月皮下出血斑再び現れ、同時に鼻・口腔内出血續き、12月5日蜘蛛膜下出血を來たして16日入院す。入院時血液像では出血性貧血あり、栓球數32,000に減少し、出血時間は高度に遲延し97分を示す。入院後はACTHを340mg使用し出血時間の短縮と栓球數の増加を認めたので、この機を握えて脾臓手術を行なつた。術後栓球數は第1圖の如く急速に増加し30日目で正常値に達した。骨髓像に於いて術前には殆ど認められなかつた骨髓巨核球が術後は0.2~0.3%出現し、術後40日目には

第1圖 患者栓球數推移

血液像もすべて正常となり4月28日全治退院す。

第2例 39才、女、農業

發病：昭和24年、月經時に皮下出血斑を來たすと共に經血量もやゝ多く、その後もかゝる状態を續け、昭和29年3月頃より月經過多強度となり、月2回持續10~20日となる。昭和30年1月には齒齦出血と兩下肢に多數の出血斑を認む。4月15日月經終了後、全身に点狀出血斑を來たし、5月6日多量の性器出血あり入院す。入院時血液像では栓球數22,000に減少し、出血時間49分を示す他は異常なし。骨髓像では巨核球數0.8%と増加す。入院後輸血を繰返して行い、齒齦出血、皮下出血共に消失したので、月經休止期に脾臓を行う。術後4日目に栓球數は420,000に達し、後次第に正常値にかえる。巨核球數は術後0.1%以下となつた。7月27日全治退院す。

第3例 58才、女、農業

發病：昭和21年2月、誘因なく血便を來たし約1カ月の治療により治癒した。その後、時に輕度の鼻出血、齒齦出血をみるこゝとあり、昭和30年3月突然に吐血、血便あり。その後は大出血なきも齒齦出血と皮下出血斑引續き存するを以て7月2日入院す。入院時所見として肝3横指、脾3横指を觸れ、血液像では栓球數62,000に減少、出血時間17分を示す。8月6日脾臓手術を行うに、術後より栓球數は増加し2週後267,000に達した。その後出血傾向全くなく10月7日治癒退院す。

催栓球減少性因子の存在に就いて

本症患者血清及び脾浸出液中の毒性物質即ち粒球減少性因子の存在に就いては Toland and Lee, Harrington, Stefanini, 奥田, 平岡等の報告に見られる所であるが, われわれも本症患者血清, 脾リンゲル・アセトン浸出液更に脳脊髄液及び尿中にも本因子の存在を証明することが出来た。

實驗動物は2kg前後の白色雄性家兎を用い患者材料はすべて皮下注射した。粒球算定法は Fonio 氏法に準じ, 手技を一定にするため, Hb 測定用ピベットにて硫酸マグネシヤ液との比率を一定にし時計皿上にて混合し塗抹後, 速かに乾燥固定した。

イ) 患者血清注射の場合

剔脾前後の患者血清 pro kg 2cc注射するに第2圖に示す如く剔脾前血清注射の場合, 粒球の最

第2圖 剔脾前後患者血清注射による粒球數 (pro kg 2cc 皮下)

大減少率—67%で著明に減少し, 剔脾後血清注射に於いては—17%を示したに過ぎず生理的動揺範圍であつた。以上の事實より本症原因の一端が脾内に存することを窺いうる。同様に以下の實驗を試みた。

ロ) 脾5%リンゲル浸出液注射の場合

患者剔出脾5%リンゲル浸出液 pro kg 2cc家兎へ皮下注射するに第3圖の如く粒球減少率は—88%, —72%と著明なる低下を示した。尙, 對照には胃潰瘍, 日本腦炎剖檢例の脾臓を用いたが何れも10%前後の程度の減少を示したのみである。

ハ) 患者脳脊髄液及び尿にても同様の實驗を試

第3圖 5%脾リンゲル浸出液注射による粒球數 (Pro kg 2cc 皮下)

み, 本因子の脊髄液及び尿への移行, 排泄を認め得た。又 Troland の行なつた如く脾臓アセトン浸出液にても彼同様本因子を証明することが出来た。

ニ) 骨髓灌流實驗

1932年 Gerlach は本症の原因は粒球の動員機構の抑制であるとなし, 1946年 Dameshek and Miller は骨髓巨核球よりの粒球生成減少と同時に粒球の流血中への動員障害であるとなしているが, われわれの行なつた實驗結果も彼等の説を裏付ける如きものであつた。即ち患者血清 0.1ccにて家兎大腿骨榮養血管より骨髓灌流を行うに第4圖の如く榮養靜脈にて粒球數—87%の減少を來した。この事實より患者血清中に含まれる催粒球減少性因子は直接に骨髓に働き, 粒球の流血中への遊出を抑制するものと推定される。

こゝに於いてわれわれは更に骨髓組織培養にて骨髓巨核球の機能を觀察した。

骨髓組織培養による巨核球の觀察所見

培養法: 胸骨骨髓穿刺によつて得られた組織片を海野氏載物硝子を用いて被覆培養を行い, 骨髓巨核球の運動能を中心として觀察した。尙, 同時に墨粒食喰試驗をも試みた。

第1例 ()

入院時胸骨骨髓組織培養では培養標本4枚中原組織に接近して2個の成熟巨核球を認めた。細胞はいずれも大形で顆粒少なく, 運動, 墨粒食喰, 粒

第4圖 榮養靜脈の栓球數

第6圖 健康人骨髓巨核球の運動形態(突起形成)

第5圖 健康人骨髓巨核球の運動形態(偽足運動)

第7圖 Werlhof 氏病患者骨髓巨核球

第8圖 Werlhof 氏病患者(剔脾術後)骨髓巨核球 第1症例

球形成を見ない(第7圖). 剔脾後50日目の組織培養では, 培養後4時間目にして1枚の標本に1~2個の巨核球出現し, 第8圖に示す如き偽足運動をなして原形を留めぬ迄の變形を認めた. 更に幅2~3 μ , 長さ60 μ に達する突起を1~2本出してコブラの頭の如くに速かに上下左右に振り動かすのを認めた. 此の突起の内部には顆粒の流動あり, 時としては2~3回捻れて結節形成を示すものもある. 墨粒貪喰能なく, 栓球分離像は直接認め得なかつた.

第2例 ()

剔脾前後におのおの3回宛, 計6回の胸骨穿刺を行い, 組織培養にて巨核球を観察した.

剔脾前; 25枚の培養標本を作り, その内12枚にはACTHのリンゲル稀釋液を添加した. 健康人骨髓組織培養では1標本中に遊出する巨核球数は大約1~5個であるが, 本例では1標本中に出現する巨核球数は平均13.2個の高値を示した. 運動を示すものは僅かに5.9%に過ぎず(健康人では30~80%), 大多數の巨核球は鮮鋭なる境界を有する殆ど正圓形の細胞として認められるのみで, 僅かに運動を示すものも第7圖に示す如き極めて緩慢な胞体の變形運動が最大限で, 通常僅かに橢圓形乃至不正圓形を示すに止まる. 健康人に見られる如き著明な偽足形成, 位置移動等は全く見られない.

ACTH添加により標本中に出現する巨核球数は平均9.8個となり, 前者に比して幾分減少するが, 運動形態を示しているものは10.2%と多少増加の傾向あり. 此の事實は術前患者にACTHを投與すると一過性乍ら顯著な栓球數増加が起こる事と何等かの關連を有するであろう.

剔脾後; 術後1週, 2週, 4週の計3回にわたり, 毎回約20枚の培養標本を作製し, 各回共にその標本の半數に患者自身より摘出した脾臓のリンゲル抽出液を添加して觀察した.

無添加標本に於いては1標本中に出現する巨核球数は第1回及び第2回培養に於いて術前のそれより遙に少なく, それぞれ6個, 4個となつてい

る. 又出現した巨核球のうち運動形態を示すものは, 3回の培養を通じて培養後10~15時間の平均値は最低14.3%, 最高26.3%で術前の5.9%に比し著しい差異が認められる. その運動は健康人巨核球で見られる偽足運動と同程度のもので, 更にわれわれは本例の巨核球が細長い突起形成をなし極端に活潑な運動を行うのを觀察した. 即ち剔脾後1週目の培養標本中に第9圖に示す如く幅1~2 μ , 長さ10~40 μ の細長い觸手状突起數本を有する巨核球を發見した. この突起の中, あるものは先端部乃至は中途の部分が膨大して球狀部を形成す. この球狀膨大部は一見栓球様で, この部と突起の移行部には強いくびれを生じて, 時に栓球分離像を認めることあり. かゝる突起形成は健康人巨核球では稀にしか見られないものである.

第9圖 Werlhöf氏病患者(剔脾術後)
骨髓巨核球 第2症例

脾抽出液を添加した標本では遊出巨核球数は一般に無添加標本群のそれより増加の傾向を示した. 更に運動能あるものは3回の培養を通じて, 培養後10~15時間の平均値で最低3.3%最高12.3%を示し, 明らかに無添加標本群のそれより減少している. 此の實驗の結果, 本症患者脾抽出液中には巨核球の運動能を減弱せしめ, 更にその巨核球數を増加する因子が存在するものと考えられる.

第3例 ()

剔脾前1回, 後2回計3回の胸骨骨髓穿刺により前2例と同様の方法にて約40枚の培養標本を作製して觀察した. 培養標本中に出現する巨核球數

は術前に於いては平均 1.1個で正常値に比し稍と減少を示すも、術後は 2.7個で正常化の傾向を示した。運動形態を示すものは術前に於いては皆無に近く、術後は平均51.4%の高率を示した。然しその運動は健康人巨核球と同程度で第2例の如き觸手状突起形成を認め得なかつた。

考 按

本症の成因として脾臓の病的機能により栓球減少を招来することは、本症に剔脾が有効な事から全く議論の餘地がない。然し栓球減少の發生機序に關しては諸説紛々として未だ一致を見ない。Frank(1915)は本症の成因を脾臓より產生せられる或る因子の作用により、巨核球の栓球形成障害を來たした爲と主張した。一方 Kaznelson(1916)は脾臓の異常な栓球崩壊作用にその原因を求めている。その後、數多くの研究者により Frank の説が支持された。最近 Stefanini, Dameshek 等(1953)は本症慢性型で剔脾無効例を報告し、その成因を免疫血液學の見地より、患者血清中に証明された栓球凝集素によつて直接末梢血中の破壊と、骨髓巨核球の栓球生成障害を來たしたものであらうと推定している。以下われわれの系統的に行なつた各種實驗成績より文献的考察を加え乍ら本症の成因を追求せんと試みるものである。

先ず本症骨髓像並びに骨髓組織培養に於ける巨核球數の増減を健康人のそれと比較するに第1例及び第3例は減少、第2例は増加を示した。現在迄の諸家の報告によれば、Seelinger(1924)より Pisciotta, Stefanini and Dameshek(1953)に至る迄、増加を認めたものが圧倒的に多い。然し正常乃至減少も少數例であるが、存在する(Lawrence and Knutti, 福井等)。われわれの例では1例は増加、2例は減少せるも剔脾後は3例ともに正常化の傾向を示した。

次に脾内に產生せられた催栓球減少性因子の問題であるが、Frankの説を裏付けるものとして、1938年 Troland and Lee に始まり Hobson(1940), Ostanasek(1941), Harrington et al(1951), さらに本邦に於いては奥田(1952), 平岡

(1953)等の報告が見られ、われわれの實驗に於いてもその毒性物質が確認された。更に一步進めて本因子の直接骨髓に及ぼす影響を知らんとして家兎大腿骨骨髓灌流實驗を行い、榮養靜脈に於ける栓球の著明な減少を認めた。然し乍ら、これ迄の實驗成績では、果して本物質が直接巨核球に作用するのか、それとも Gerlach(1932)の唱える栓球動員機構の障害を來たしたに過ぎないのか、決定し得ないので更に組織培養による巨核球の動態觀察を試みた。

本症に於ける骨髓巨核球の形態學的研究は Frank, Seelingerが初めてその異常なる事を報告して以來多くの研究者により報告されている。即ち栓球生成像の減少と共に深刻なる成熟障害を認める Rohr(1934), Heilmeyer(1951), Dameshek and Miller(1946), Pisciotta, Stefanini and Dameshek(1953)等の報告と、Willi(1935), Lawrence and Knutti(1934), Fuente(1949)等の如く成熟障害なくして、栓球生成像のみ減少すると主張するものがある。更に極端なものとしては Markoff(1938), Minot(1917)等の如く巨核球には全く變化を認めないと稱するものもある。

從來、巨核球の機能に關しては栓球生成と貪食能のみが論じられて、而もそれ等は單に切片又は塗抹標本による靜態觀察よりの推測の域を脱しないもので、動態觀察を全く欠いている。栓球生成像と云われるものに就いても、既に Schilling(1928), Undritz(1946)が指摘した如く、巨核球周圍に附着せる栓球塊は穿刺血液中の栓球が凝集して出來た人工産物に過ぎないと云い得るもので確實な機能の表現とはならないで、われわれの行なつた巨核球の運動能の觀察こそは巨核球の機能検査法として最も確實なものと信ずる。前述の如くわれわれの3例は剔脾前に於いてすべて極度の運動能低下を示していたが剔脾後は直ちに巨核球の運動能は正常に復歸し、就中第1例、第2例の如きは健康人巨核球では稀にしか認められない著明な突起形成を示した。この突起形成は明かに栓球

分離と關係あり、巨核球の機能亢進を示すものと考えるべきであり、突起の太さが兩側の間で差があるのは剔脾後の経過日数の差によるものであらうと推測する。即ち術後早期に行なつた第2例では極度の機能亢進あるものと考えられる。此の際、更に巨核球の運動能低下と栓球形成障害との關係を明かにするには Wright (1906) の説が参考となる。即ち巨核球は洞内皮の間隙を通して、その突起を出して血流中に栓球を分離すると考えられるが、その時、洞内皮まで巨核球を運ぶものは、その遊走能である。従つて運動能低下は栓球生成の減少を來たすものであらう。さてかように剔脾前後に明瞭な巨核球機能の差を認めたのに加えて、患者脾臓抽出液添加によりその巨核球の運動能低下を示したことは、本症患者の脾臓中に直接巨核球に働く催栓球減少性因子のあることを確定するに充分と信ずる。而して脾臓に於いて產生されたかゝる毒性物質の作用は

- 1) 巨核球形成障害
- 2) 巨核球成熟障害
- 3) 巨核球機能障害 (運動並びに栓球分離)
- 4) 栓球の動員機構の抑制 (Gerlach)

の4方面に分けられる。勿論これ等障害が常に同程度に在るものではなく、個体によりそれぞれ特に強く障害される部位を異にするのは當然であり従つて又同じ本症であり乍ら、ある者は骨髓巨核球の増加を見、ある者では逆に減少を見るものであらう。それはともかく本症發生機轉の主軸をなすものは骨髓巨核球の機能の減弱にある事には間違いない。

結 語

- 1) われわれは特發性栓球減少性紫斑病の慢性型3例を経験し、剔脾により全例治癒せしめ得た。
- 2) 本症の成因を追求し、患者血清及び脾抽出液中に催栓球減少性因子の存在を認め、次いで骨髓灌流實驗により本因子は直接骨髓に作用することを確めた。
- 3) なおかゝる因子は腦脊髄液中に移行し、ま

た尿中にも排泄される事を認めた。

4) 更に本症患者骨髓の体外組織培養を行い、剔脾前後の巨核球の機能を運動能を中心として觀察し、本症脾内產生の催栓球減少性因子は直接巨核球に働き、その機能 (運動及び栓球分離) 低下を來たす事實を確認した。

5) 本症剔脾後の骨髓巨核球の運動は正常人のそれ以上に活潑で、偽足の他に著明な突起形成栓球分離像を認め映畫撮影に成功した。

文 献

- 1) Dameshek, W. and Miller, E.B.: The megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura, a form of Hypersplenism. *Blood*, 1, 27, 1946. — 2) Frank, E.: Die essentielle Thrombopenie, (Konstitutionelle Purpura Pseudo-Hämophilie) I. Klinisches Bild. *Berl. klin. Wschr.* 52, 454, 1915. II. Pathogenese. *Ibid* 52, 490, 1915. — 3) 福井正男: 骨髓巨核球の數量測定法並びに健康者及び諸種血液疾患に於けるその數量, *日本内科學會雜誌*, 43, 291, 1954. — 4) de la Fuente, V.: Megakaryocytes in normal and in thrombocytopenic individuals, with introduction to a new system for differential count for megakaryocytes. *Blood* 4, 614, 1949. — 5) Gerlach, W.: Zur Frage der Panmyelophthiose. *Münch. Med. Wschr.* 79, 1101, 1932. — 6) Harrington, W.J., Minnich, V., Hollingsworth, J. W., and Moore, C. V.: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Lab. and Clin. Med.* 38, 1, 1951. — 7) Heilmeyer, L.: Blut u. Blutkrankheiten. *Handbuch der inneren Medizin*, 1951. — 8) 平岡佳郎: 特發性栓球減少性紫斑病患者脾内に於ける催栓球減少性因子に就いて, *日本血液學會雜誌*, 16, 397, 1953. — 9) Kaznelson, P.: Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Fall von "essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzexstirpation. *Splenogene thrombolytische Purpura*. *Wien. klin. Wchnschr.* 29, 1451, 1916. — 10) Lawrence, J.S. and Knutti, R. E.: The bone marrow in idiopathic thrombopenic purpura. *Am. J.M. Sc.* 188, 37, 1934. — 11) Minot, G. R.: Riminished blood platelets and marrow insufficiency. A classification and differential diagnosis of purpura hemorrhagica, aplastic anemia, and allied conditions. *Arch. Int. Med.* 19, 1062, 1917. — 12) 奥田邦雄, 新庄幸平: 特發性血小板減少性紫斑病, 特に Hypersp-

lenism との相關に關する考察 (2) 實驗的研究, 醫療, 6, 580, 1952. — 13) Pisciotto, A.V., Stefanini, M., and Dameshek W.: Studies on platelets. X. Morphologic characteristics of megakaryocytes by phase contrast microscopy in normals and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood, 8, 703, 1953. — 14) Rohr K.: Das menschliche Knochenmark. 1949. — 15) Seelinger, S.: Ueber Organbefund und ihre Bedeutung für die Pathogenese bei essentieller Thrombopenie und Aleukie. Klin. Wchnschr. 3, 731, 1924. — 16) Stefanini, M., Dameshek, W., Chatterjea, J. B., Adelson, E. and Mednicoff, I.: Studies on platelets. IX. Observations on the properties and mechanisms of action of a potent plateletagglutinin detected in the serum of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura

(With a note on the pathogenesis of the disease) Blood, 8, 26, 1953. — 17) Troland, C.E. and Lee, F.C.: Thrombocytopen. A substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of blood platelets. J.A.M.A. 111, 221, 1938. — 18) Undritz, E.: Die nicht zur Blutbildung gehörenden Zellen intravitaler Knochenmarkspunktate usw. Schweiz. Med. Wchnschr. 76, 333, 1946. — 19) Willi, H.: Ueber den Bau und die Funktion der Megakaryocyten und ihre Beziehungen zur thrombopenischen Purpura. Folia haemat. 53, 426, 1935. — 20) Wright, J. H.: Die Entstehung der Blutplättchen. Virchow's Archiv. 186, 55, 1906.

[受稿・昭和30年12月9日]

胃癌胃液の諸酵素に及ぼす影響について

第3編 胃癌胃液の肝アルギナーゼに及ぼす影響

和歌山医科大学岩鶴内科

玉 置 治 彦

ON THE INFLUENCE OF CANCEROUS GASTRIC JUICE UPON THE LIVER ARGINASE.

By

Haruhiko Tamaki

(1st Medical Clinic, Wakayama Medical College)

(Prof. R. Iwatsuru)

In the previous reports, I dealt with the influence of the cancerous gastric juice on the liver catalase and also on the phosphatase. The liver arginase is the subject of the present paper. The results obtained were as follows;

1. The liver arginase activity of normal rats ranged from 24.3 to 38.4, and the average value was 31.2.
2. The activity of the enzyme was depressed by injection of the cancerous gastric juice, indicating 17.5-25.5, average 21.4.
3. No remarkable change of arginase activity was observed when injected non cancerous gastric juice as control experiment.
4. The precipitate of cancerous gastric juice by trichloroacetic acid proved arginase depressing effect, but the supernatant fluid had no effect on the enzyme.