コバルトの貧血に及ぼす実験的ならびに臨床的研究 (第2報)

東京大学医学部分院内科 (主任 坂本秀夫教授)

長谷川 吉 康

CLINICAL AND EXPERIMENTAL EFFECT OF COBALT
ON VARIOUS TYPES OF ANEMIA (PART 2)

BY

Yoshiyasu Hasegawa

Medical Clinic of Prof. H. Sakamoto,
Branch Hospital of Tokyo University, School of Medicine.

Experiment was carried out to explain the mechanism of cobalt polycythemia by using the bone marrow cell culture of the rabbit at 37 degree C.

By adding cobaltous chloride to the bone marrow culture, no direct increase of the erythrocytes, reticulocytes, and hemoglobin concentration was observed, however by the formation of methemoglobin in the hemoglobin of the bone marrow cell, an action takes place to inactivate the hemoglobin. This action is due to interference of the enzymatic reduction system of the bone marrow cell, impeding the transport of oxygen, resulting in anoxia of the bone marrow.

Hematopoietic effect of cobalt is due chiefly to tissue anoxia of the organ. This was observed from its distribution in the body after administration of cobalt. On the other hand anoxia of the bone marrow cell and peripheral blood is also considered to be a contributive factor.

In vitro the methemoglobin formation of cobalt was observed as same as in rabbit in non-responsive patients to cobalt, however, clinically the cobalt had no effect to these patients due to the lack of hematopoietic ability.

1 緒 言

コバルトが正常の動物 および人体に赤血球増多症を起こし得ることは, Waltner & Waltner¹⁾の実験以来多数の研究者によつて確認されているが, その増血作用の機序についてはなお充分解明されていない。

たゞ古くから知られる反芻類の風土病としてのコバルト欠乏症は, 今日では飼料中のコバルト不

足による前胃中のビタミン B₁₂ の合成が阻害されるためであることが明らかとなつた。しかし, この場合のコバルトはビタミン B₁₂ の一構成元素として含まれるのであり, コバルト直接の作用ではないが, 金属コバルトそのものゝ増血作用も動物実験および臨床実験により明らかなことである。

このようなコバルトによる赤血球増多症は骨髓における赤血球生成の亢進によることが確かめら

れているが、この現象の原因には先づ高山赤血球増多症等のような血液ならびに組織の低酸素血症をコバルトが招来するのではないかと推定された。

しかし、従来この仮説には実験的裏付けが乏しく確証は得られていない。すなわち、Barron & Barron²⁾はコバルトを骨髓に *in vitro* で添加し未熟赤血球の呼吸機能が抑制されていることを認め、このため幼若細胞が成熟無呼吸細胞として骨髓から放出されて代償的に赤血球増加が起こるとした。

しかるに、Warren ら³⁾はこれを追試して硫酸コバルト $10^{-4} \sim 10^{-2}M$ の濃度では骨髓または網赤球の呼吸の障害は来さないと述べている。また、Bucciero & Orten⁴⁾の実験によればコバルト投与により赤血球過多症を起こした白鼠の血液には酸素容量の減少を見ず、また鉄の代りにコバルトの入ったメトヘモグロビンが出来るわけでもない結論しており、鈴木氏⁵⁾も酸素容量の低下は認められないとし、コバルト多血症が低酸素血症によるものとの実証は確かではなかつた。

この点について Weissbecker⁶⁾はコバルトが組織の還元過程において重要な働きをする物質に親和性が強く、 H^+ の運搬を阻害することにより組織呼吸の酵素系連鎖が中断され、いわゆる組織の“無還元”という状態となり代償的に赤血球増多が起こると説明した。

ところが最近上原氏⁷⁾らは正常家兎骨髓切片に毒性の少ないグルコン酸コバルトを添加して呼吸抑制作用を認め、却つて低濃度では酸素消費を高めることを報告して骨髓の呼吸値は各濃度の作用の強さと毒性の強さによつて変化すると述べている。また Shen & Ley⁸⁾は正常人末梢血に *in vitro* でコバルトを添加して 0.2% の濃度でメトヘモグロビンの形成を観察している。この場合骨髓にたいする作用については触れていない。

私は先にコバルトの増血作用の臨床的応用の基礎として実験的ならびに臨床的貧血にコバルトが効果を示すことを報告したが⁹⁾、この増血作用の

本体が骨髓の低酸素血症ひいては呼吸障害にあるとすればそれはコバルトが骨髓細胞中のヘモグロビンを非活性化するためであろうと考え、コバルトを家兎骨髓液体培養および人胸骨穿刺液に添加して実験を行いつぎの結果を得たので報告する。

2 実験材料および実験方法

家兎の骨髓液体培養は骨髓細胞を Osgood-Brownlee 原法¹⁰⁾の小池氏改良法¹¹⁾によりつぎのように採取、培養を行なつた。

すなわち、家兎 1~2 匹の大腿骨、脛骨、上膊骨の骨髓を citrated balanced salt solution (Gay 第 1 液) 中に混じて乳鉢ですりつぶしガーゼで濾過する(このさい溶血はしない)。同液で数回洗滌後、同液で骨髓細胞量がヘマトクリット 10% になるように希釈して使用した。

このようにして得た骨髓希釈液に塩化コバルトあるいは他の薬物を一定濃度で添加し、Hb、赤血球数、網赤球数およびメトヘモグロビン(以下 MHb と略記)量を予め測定した後、37°C で培養し一定時間後に再び測定を行う。このさい骨髓は非常に個体差のある所であるから常に比較は同一家兎について行なつた。

Hb、MHb の測定は Evelyn & Malloy¹²⁾の方法により行い、そのさいの比色は日立分光光度計を用い測定した。この場合本法での MHb 量の測定誤差は 0.2gr/dl を超えない。

Hb 結晶の認整には家兎赤血球を脱線維し 2~3 回生理的食塩水で洗滌する。その後 2 倍量の蒸留水を加えて溶血し、更に 2/5 量のトルオールを加え 1 昼夜冷蔵庫内に放置する。つぎに 3,000 回転 30 分間遠心した後 Hb 溶液層を採取し、セロハン袋中で硫酸アルモン飽和溶液中に 4°C で 24 時間透析する。この最終溶液には顕微鏡下に Hb 結晶が見られる。

3 実験結果

- (1) コバルト添加による骨髓培養液中の赤血球数、網赤球数、Hb 量および MHb 量の増減

先づ前記の方法により 37°C に培養中の家兎骨

第1図 家兎骨髓培養のコバルト添加による赤血球 Hb の増減

髓細胞にたいするコバルトの直接の影響を見るために、塩化コバルトを最終濃度が 10^{-2}M , 10^{-3}M になるように加え、生理的食塩水添加を対照として観察を行なった。この場合の赤血球数、網赤球数の増減を時間を追って観察すると、第1図に示すように赤血球、網赤球共に対照に比して増加は見られず、むしろ減少する。Hb 総量も対照に比較して増加は示さず、却つて減少し、かゝる培養液中ではコバルトは直接赤血球数、Hb 量を増加させる作用は全く認められなかつた。

たゞこのさい Hb 中の酸素運搬体としての機能を欠く、いわゆる不活性 Hb の一つである MHb 量はコバルトの添加により漸次増加し、10 時間後

第1表 各種貧血治療剤添加による骨髓培養への影響

添加物質名	最終濃度	37°C		
		(2時間) Hb 増加	(4時間) 赤血球増加	(24時間) MHb 増加
ビタミン B ₁₂	10^{-6}M 10^{-7}M	—	+	3.8 % 2.1 %
葉酸	10^{-4}M 10^{-5}M	—	—	0 0
Citrovorum factor	10^{-4}M 10^{-5}M	—	—	0 0
グルコン酸オ 2 鉄	$5 \times 10^{-3}\text{M}$ $2 \times 10^{-3}\text{M}$	+	—	0 0
含糖酸化鉄	$5 \times 10^{-4}\text{M}$ $2 \times 10^{-4}\text{M}$	—	—	0 0
硫酸銅	10^{-3}M 10^{-4}M	—	—	1.6 % 1.8 %
塩化コバルト	10^{-3}M 10^{-4}M	—	—	6.4 % 12.8 %
塩化コバルト + グルコン酸オ 2 鉄	$\text{Co } 10^{-3}\text{M}$ $+\text{Fe } 5 \times 10^{-3}\text{M}$	+	—	2.8 %
チステイン	10^{-3}M $+\text{Co } 10^{-3}\text{M}$	—	—	0 0
A.T.P.	$5 \times 10^{-3}\text{M}$ $5 \times 10^{-4}\text{M}$	—	—	0 0
グルコース	$3 \times 10^{-3}\text{M}$	—	—	0
クエン酸ソーダ	$2 \times 10^{-3}\text{M}$	—	—	0

には対照に比して明らかな増加を示した。

(2) 各種薬物添加による骨髓細胞への影響

本骨髓培養液にたいしてコバルト以外の各種貧血治療剤およびその他の薬物がどのような影響を与え、殊に MHb の形成を示すかどうかについて研索を行なった結果は第1表に示す通りである。

すなわち、培養液中に添加物質を各種濃度に加え、2 時、4 時間後の Hb、赤血球数の増減、および 24 時間後の MHb 形成の有無について測定したところ、ビタミン B₁₂ は 10^{-6}M および 10^{-7}M の濃度で赤血球の増加作用を、グルコン酸第二鉄を単独またはコバルトと同時に添加した場合には Hb 量の増加が見られた。

しかし、葉酸、citrovorum factor、含糖酸化鉄、硫酸銅、チステイン、A.T.P、グルコース、

クエン酸ソーダ等はいずれも Hb, 赤血球共に増加を示さなかつた。

つぎに MHb についてはコバルト添加が形成を示す外にはビタミン B₁₂, 硫酸銅を添加した場合にはそれぞれ少量ではあるが形成が見られたが, コバルトのそれに比較しては遙かに少ない。このさい, コバルトにチステインを加えるとコバルト MHb の形成が消失するのが知られた。

(3) コバルト無効の貧血患者の骨髓細胞にたいする添加実験

第2表は臨床的に貧血治療の目的でコバルトを

第2表 コバルト無効貧血患者の骨髓培養に
およぼすコバルトの効果

症 例	診 断 名	性 別	37℃ 24時間	有 核 細 胞 数		Hb 量 %		MHb 量 %	
				前	後	前	後	前	後
1	再生不良性貧血 (24時間投与) (CoCl ₂ 10 ⁻³ M) (NaCl 0.85%)	♂	CoCl ₂ 10 ⁻³ M	11,000	4,500	10.9	8.3	0	2.4
				0.85% NaCl	11,000	2,400	10.9	8.9	0
2	脾性中毒症 (24時間投与) (無効 5p)	♀	CoCl ₂ 10 ⁻³ M	18,500	7,400	4.4	2.6	0	8.4
				0.85% NaCl	18,500	7,600	4.4	2.5	0
3	毛細胞白血病 (24時間投与) (CoCl ₂ 10 ⁻³ M) (NaCl 0.85%)	♂	CoCl ₂ 10 ⁻³ M	16,300	8,100	5.3	3.2	0	11.2
				0.85% NaCl	16,300	8,900	5.3	3.0	0

塩化コバルトまたはコバルトグリーンボールの形で投与し, 全く効果のなかつた再生不良性貧血, 脾性中毒症 および亜急性白血球の3症例について胸骨骨髓穿刺液を採取し, 同液をそのまま前記の方法により 37°C で培養を行い, 之にコバルトを添加しその作用を見たものである。

すなわち, コバルト無効患者の骨髓穿刺液では24時間後生理的食塩水添加の対照に比較して Hb 量は1例がやや減少し, 2例は不変であつたが, MHb はいずれも対照に比して著明な増加が見られた。

(4) コバルトの添加濃度と MHb 形成との関係

つぎにこのようなコバルトの Hb 内 MHb 形成作用はいかなる機序によるかを解明するため以下の実験を行なつた。

第1にコバルトの添加濃度と MHb 形成との相関についてコバルトを各種濃度で添加して MHb

第2図 MHb 形成とコバルトの
添加濃度との関係

第3図 Hb 結晶における MHb 形成に
およぼすコバルトの影響

を測定したところ, 第2図に示すようにコバルトによる MHb の形成はあまり高濃度では却つて阻害され, また低濃度では形成が減少する。すなわち, MHb は培養液中の最終濃度 $10^{-2}\text{M} \sim 10^{-5}\text{M}$ において最もよく形成された。したがつて以下の実験ではすべて MHb が最もよく形成される 10^{-3}M を培養液中の最終濃度とした。

(5) Hb 結晶にたいするコバルトの作用

つぎにコバルトのこのような作用が Hb 結晶そのものに直接働き, MHb を形成するかどうかについて家兎末梢血液から作成した Hb 結晶溶液に同様に塩化コバルトを添加して実験を行なつた。

結果は第3図に示すように Hb 結晶溶液中にはコバルト添加により 37°C で MHb が時間と共に増加するが, 生理的食塩水を用いた対照とは全く有意の差がない。すなわち, コバルトによる MHb の形成は Hb そのものにたいする直接作用ではなく, この反応には細胞成分の関与が不可欠であることが知られた。

(6) 骨髓細胞におけるコバルトの MHb 形成の時間的關係および末梢血との比較

さて正常の赤血球には Hb と MHb との間に動的平衡關係が存在する。すなわち、酸化 Hb は自己酸化作用により MHb となる。しかしこの MHb は血球中の還元酵素系によつて 1 時間 1.2gr/dl の割合で再び Hb に還元される。この還元作用は非常に強力であるので血液を 1 昼夜放置しても MHb はせいぜい全 Hb 量の約 1% 程度が増加するに過ぎない¹³⁾ と言われる。

コバルトは Hb のこのような平衡關係にたいしてどのような影響を与えるることによつて MHb を形成するのであるか、その間の事情を明らかにする目的で以下の実験を行なつた。

先づ Hb を直接酸化することによつて MHb を形成する薬物、パラアミノフェノールおよびフェニールヒドラジン (以下夫々 Pp., Ph. と略記) とコバルトを比較しながら MHb 形成の時間的關係を見た。すなわち、最終濃度が塩化コバルト $10^{-3}M$, Pp. $10^{-3}M$, Ph. $10^{-2}M$ となるように骨髓培養液に添加し、生理的食塩水添加を対照として $37^{\circ}C$ に培養し時間の経過を追つて MHb 量を測定した結果は第 4 図のように、直接酸化剤である Pp., Ph. は最初の 4 時間に速かに酸化が行われて MHb が増加するがコバルトは割合徐々に MHb を形成した。またこのさい対照は全く MHb の増加は見られなかつた。

つぎに骨髓培養と家兎末梢血との MHb 形成量

第 4 図 各種薬物の MHb 形成の時間的關係 (家兎骨髓培養)

第 3 表 コバルトによる家兎末梢血と骨髓細胞との MHb 形成の比較

添加物名	37°C	家兎末梢血				家兎骨髓培養							
		1		2		1		2		3		平均	
		全Hb%	MHb%	全Hb%	MHb%	全Hb%	MHb%	全Hb%	MHb%	全Hb%	MHb%	全Hb%	MHb%
塩化コバルト	前	10.5	0	13.3	0	0	3.2	0	3.9	0	3.3	0.1	0
	24時間後	6.8	5.8	6.9	23.2	14.5	2.4	15.2	2.6	6.4	2.5	12.8	11.5
パラアミノフェノール	前	10.5	0	13.3	0	0	3.2	0	3.9	0	3.3	0.1	0
	24時間後	7.2	21.3	9.4	44.2	32.8	2.2	14.6	2.5	4.1	2.4	51.8	37.5
対照 (生理的食塩水)	前	10.5	0	13.3	0	0	3.2	0	3.9	0	3.3	0.1	0
	24時間後	6.9	7.0	9.7	0.2	3.5	2.8	0.4	3.0	0	1.7	3.9	1.4

の比較では第 3 表に示すように程度はやゝ少ないようであつた。

(7) コバルトの作用におよぼす anerobic の還境の影響

つぎに anerobic の状態がコバルトおよび Pp., 両者の作用におよぼす影響について観察すると第 4 表に示すように、直接酸化剤である Pp. は酸素の存在下でよく MHb を形成するが、窒素下の anerobic の状態では形成が阻害される。これに反してコバルトは酸素の欠乏下の方が却つて形成が促進され、対照では両者に差が見られなかつた。すなわち、Pp. とコバルトの MHb 形成の機序が全く反する過程により行なわれることが知られた。

(8) コバルトの作用にたいする各種 MHb 形成阻害物質の影響

第 5 表は MHb にたいして還元触媒作用を有するメチレンブラウと、直接に MHb を Hb へ還元する作用を持つアスコルビン酸を、夫々 Pp. およびコバルトと同時に添加して MHb 形成の阻害作

第 4 表 anerobic の環境におよぼす MHb 形成の増減

添加物名	O ₂ ガス中 37°C, 24 時 MHb %				N ₂ ガス中 37°C, 24 時 MHb %			
	1	2	3	平均	1	2	3	平均
塩化コバルト	12.3	11.8	13.2	12.4	29.7	32.9	26.5	29.9
パラアミノフェノール	16.8	36.6	29.1	27.5	9.4	6.0	10.3	8.6
対照 (生理的食塩水)	0.23	0.52		0.38	0	0.71		0.36

第5表 コバルトの作用におよぼす MHb
形成阻害物質の影響

添加物名 37°C, 24時	1	2	3	4	MHb % 平均
塩化コバルト $10^{-4}M$ 生食水	8.5	11.8	17.4		12.6
塩化コバルト $10^{-4}M$ + メチレンブラウ $3 \times 10^{-4}M$	17.0	5.5	26.0	4.0	13.1
塩化コバルト $10^{-4}M$ + アスコルビン酸 $0.1M$	3.9	3.4	1.7	2.5	2.9
パラアミノフェニール $10^{-4}M$ 生食水	46.8	35.0	24.1		35.3
パラアミノフェニール $10^{-4}M$ + メチレンブラウ $3 \times 10^{-4}M$	10.2	14.2	18.3	17.0	14.9
パラアミノフェニール $10^{-4}M$ + アスコルビン酸 $0.1M$	11.3	7.6	15.5	12.2	11.7
生理的食塩水	0	0.7	0.8	0.5	0.5

用を観察したものである。

メチレンブラウを同時に添加したさいには骨髓細胞にたいする Pp. の酸化過程はメチレンブラウの還元作用を受けて MHb の形成が著明に減少するが、コバルトの方は殆ど影響を受けない。

またアスコルビン酸を同時に添加した場合には Pp. およびコバルトの双方に還元的に働き著明に阻害効果を表わして MHb 形成は減少が見られた。

小括： こゝでコバルトが $Hb \rightleftharpoons MHb$ の動的平衡関係に与える影響を (5)~(8) の実験からまとめて見ることにする。

先づコバルトの MHb 形成作用は Hb にたいする直接作用ではなく、細胞成分恐らくはその中の酵素系の存在を必要とする反応であることが明らかである。また Pp. のような Hb の酸化作用によるものとはその作用形成が異なり、時間的には極めて徐々に MHb を形成するがこの反応には酸素の存在を必要とせず、却つて *anerobic* の方がよく形成される。

更にアスコルビン酸による MHb の Hb への直接還元作用は阻止出来ないが、細胞の還元酵素系の作用を促進することによつて MHb を還元するメチレンブラウの作用には阻止を示した。換言すればコバルトの $Hb \rightleftharpoons MHb$ の動的関係への作用点はメチレンブラウと同じく還元酵素系にたいしてであつて、その作用はメチレンブラウとは逆にこの酵素系の作用を阻害するものと言えよう。すなわち、コバルトの MHb 形成は Hb を酸化する

のではなく、Hb の自己酸化による MHb 形成を還元する酵素系を阻害することによつて行なわれると言える。

4 総括ならびに考按

以上の実験の結果、家兎骨髓培養液中にコバルトを各種濃度で添加した場合には赤血球、網赤球は対照に比較して増加せず Hb 総量も対照に比して増加しない。この事実は既に大藤ら¹⁴⁾の実験にも見られており、コバルトは鉄と異なり直接の赤血球および Hb 増加作用はない。しかし、Hb 中の MHb 量は明らかに増加しており、37°C, 24 時間で平均 Hb 総量の 11.5% に達するのが知られた。

このような作用は他の各種貧血治療剤ではビタミン B₁₂、硫酸銅の添加の場合に少量見られたが葉酸、Citrovorum factor、鉄剤、その他では全く見られなかつた。このさいコバルトにチステインを同時に投与すると MHb 形成が消失するのは、コバルトがチステインの SH 基と親和性があり結合することによつて作用が中和されるためである。

つぎに臨床的にコバルト無効の患者骨髓穿刺液についてコバルトを添加した場合には正常家兎の骨髓におけると同様に MHb の形成が認められるので、コバルトによる造血作用が見られないのはこのような刺激に反応する更に高位の造血中枢または骨髓の造血能力の欠除がその原因であると思われる。

またコバルトの骨髓細胞における MHb の形成は第4図のように割合緩徐に進行するが、24 時間後の比較ではその程度は末梢血よりやや少ない。そしてこのようなコバルトの MHb 形成は Hb そのものにたいする直接の酸化作用ではなく、細胞膜成分の存在を必要とし、 $Hb \rightleftharpoons MHb$ の動的平衡関係において還元酵素系の作用を阻害することによつて MHb を形成するのが知られた。

以上の結果から Barron & Barron²⁾、上原⁷⁾らの言うように、コバルトを作用させた骨髓におい

て酸素容量の低下, 呼吸抑制作用があるとすれば, それらの原因にはコバルトによる Hb 中 MHb 形成による Hb の非活性化が大きな影響を与えているものと思ふ。

さて正常人体における血中コバルト濃度は約 10^{-9}M であり¹⁵⁾, コバルト多血症を惹起した動物の血清中の濃度は 10^{-5}M ¹⁶⁾ またはそれ以下であることが知られている。また大島氏¹⁷⁾ らによると, 塩化コバルト 10mg 飲用後 1~4 時間で最高 0.3 γ /cc の血中コバルトが見られるというが, これらの成績から見てコバルトの作用は血中濃度 10^{-5} ~ 10^{-9}M の間で生体に働くべきである。

しかして私の実験の結果はコバルトの骨髓細胞における MHb 形成作用は第 2 図のように 10^{-2}M ~ 10^{-5}M の間で最もよく形成され, 10^{-7}M 以下では殆ど作用しない。したがってコバルトの MHb 形成作用は生体に投与数時間後血中に高濃度に出現し, 消失するに至る間は末梢ならびに骨髓細胞にたいして行われると思われる。このさい, 骨髓における低酸素状態は極めて短時間でも有効な造血刺激になりうることはつぎの実験から明らかである。すなわち, Grant¹⁸⁾ によると犬において 1/3 単回瀉血後に造血が刺激されている状態で, 骨髓穿刺液の酸素飽和度と分圧は瀉血後 3~5 時間のみ低下し, その後は急速に正常に回復して赤血球再生期間中そのまま続いた。この場合瀉血後には骨髓の酸素飽和度が正常に復帰しても造血にたいする著しい刺激が永続すると結論し, 知り得る骨髓の変化は極めて短時間で終ることを記載している。

終りに近來放射性コバルトを使用してのコバルトの生体内代謝の研究によると¹⁹⁾, Co^{60} は経口的ならびに非経口的投与によりその大部分は糞便ないしは尿中に排出され, 体内には主に腺臓器殊に脾, 肝, 脾, 腎等に多く集まるといふ。血中には少なくそれも殆ど赤血球中には証明されず, 全部血漿中であつて骨髓中の Co^{60} は血漿のそれより低く骨髓の細胞が積極的に Co^{60} を攝取する傾向は認められないという。

したがってコバルトの造血作用は先づその分布上高濃度を示す腺臓器, 殊に肝 および脾等の造血臓器において強力に行われ, 血液と同様にかゝる臓器の還元酵素系の阻害によつていわゆる Weissbecker の無還元という状態を来し, これらの組織の呼吸を阻害することが主体となり, 他方骨髓ならびに末梢血にたいしては投与後一時的に有効濃度が維持される間に MHb 形成作用による呼吸の阻害を来し, 両者相俟つて代償的な赤血球増多をもたらすものであろう。

従来コバルト赤血球増多症を惹起した動物には血中の MHb の上昇が極めて少なく, 有意な程度に認められないことは, コバルトの作用する有効濃度の持続時間が短いことと, 生体内に存在する MHb の直接還元作用を持つ物質 (例えばアスコルビン酸, グルタチオン, チトクローム等) の阻害からであると思われるが, 以上の実験から *in vitro* において MHb の形成が明らかに証明出来た。

したがってコバルト赤血球増多症におけるかゝる骨髓細胞および末梢血の変化が僅少であるため, general anoxia は多くは否定され臓器組織のみの tissue anoxia がその原因とされたが, 以上の実験結果から主体は勿論コバルト濃度の高い臓器組織の無還元であろうが, その他にコバルト投与後血中濃度上昇時一過性に血液自体の変化が存在し関与していることが暗示される。

5 結 語

1. コバルトの赤血球増多作用の機序を解明するため実験を行い, 家兎骨髓細胞培養中にコバルトを添加することによりコバルトは直接赤血球数, 網赤球数および Hb 量を増加させる作用はないが, 骨髓細胞の Hb 中に MHb を形成することにより Hb を非活性化するのが認められた。

2. このコバルトの MHb 形成作用は骨髓細胞の還元酵素系の阻害によるものであつて, 酸素の運搬を阻害するので骨髓の低酸素血症を招来する原因となる。また, コバルトの生体における造血効

果はその投与後の体内分布から見て臓器における組織の anoxia がその全体であるが、他方コバルト投与後一過性に血中濃度が MHb 形成の有効濃度に達するので骨髓細胞および末梢血の低酸素血症も関与するものと考える。

3. 臨床的にコバルト無効な貧血でも、骨髓穿刺液にたいするコバルトの MHb 形成作用は同様であるので、かゝる無効例ではこのような造血刺激に応ずる中枢または骨髓の造血能力が欠除するため無効に終るものである。

(本論文の要旨は昭和 31 年 5 月第 18 回日本血液学会総会にて発表した。)

参考文献

- 1) Waltner, K. & Waltner, K.: *Klin. Wschr.*, 8: 313, 1929. —2) Barron, A.G. & Barron, E.S. G.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 35: 407, 1936. —3) Warren, C.O., Schubmehl, Q.D. and Wood, I.R.: *Am. J. Physiol.*, 142: 173, 1944.
- 4) Bucciero, M.C. & Orten, J.M.: *Blood*, 4, 395, 1949. —5) Suzuki, T.: *The Tohoku J. of Exp. Med.*, 53: 359, 1953. —6) Weissbecker, L.: (Cited by Wolf, H.: *Die Pharmazie*, 7, 206, 1956. 医学のあゆみ 14, 301, 昭 27 年による). —7) 上原偉男・他: *最新医学*, 11, 2013, 昭 31. —8) Shen, S.C. & Ley, A.B.: *J. Clin. Invest.*, 33: 1560, 1954. —9) 長谷川吉康: *日本内科学会雑誌*, 44, 534, 昭 30. —10) Osgood, E.E. & Brownlee, I.E.: *J.A.M.A.*, 109: 433, 1937. —11) 小池五郎: *血液討議会報告*, 第 5 輯, 71 頁, 昭 28. —12) Evelyn, K.A. & Malloy, H.T.: *J. Bio. Chem.*, 126, 655, 1938. —13) 河内虎男: *血液学討議会報告*, 第 6 輯, 336 頁, 昭 28. —14) 大藤真: *最近医学*, 11, 153, 昭 31. —15) Wolff, H.: *Klin. Wschr.*, 28: 279, 1951. —16) Stare, F.J. & Elevehjem, C.A.J.: *J. Bio. Chem.*, 99: 473, 1932 ~33. —17) 大島良雄, 今野修: *日本内科学会雑誌*, 44, 377, 昭 30. —18) Grant, W.C.: *Am. J. Physiol.*, 153: 521, 1948. —19) 菊池武彦・他: *綜合臨牀*, 5, 347, 昭 31. —20) 紺野邦夫: *生化学*, 26, 260, 昭 29.