網内系機能に関する実験的研究

国立東京第二病院内科 (院長 西野忠次郎博士)

柴田 久雄

EXPERIMENTAL STUDY ON THE RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM

BY

Hisao Shibata

The 2nd Tokyo National Hospital

(Director: Dr. C. Nishino)

梗概 網内系の機能については従来より議論の多い所であるが、著者は Methylcellulose 脾腫 イエウサギについて組織学的、機能的、血清学的に検討を加えた。Methylcellulose 注入を長期間行なうことにより巨大な脾腫が得られた。このものは組織学的に赤色髄の変化が著しく、この部は全く構造を一変している。その他の網内系にもこの物質の攝取乃至攝取細胞の抑留によつて著しい変化が見られる。この病像は Gaucher 氏病等の蓄積症に相当し、4ヵ月目に出来る血球有形成分の減少とも相應する。組織学的変化に対応して Congo rot 系数の異常を示すことはこの法の意義を認め得る。この状態でも B.S.P. 正常範囲内であつた。血漿蛋白像では Albumin の減少、 β 及び γ Globulin の増加を認め、抗体産生能力の低下を認めた。シロネズミに同じ脾腫を起こし、これに実験的敗血症を起こさしめ、正常例と比較検討した。

緒 言

病態生理学の発達に伴ない、各臓器個々の機能については日々知見をまじつつある。しかし Aschoff, 清野等によつて一つの系統的単位として獨立された網内系機能に関しては、その当初食食能力という各細胞の共通機能に立つて分類されたにもかゝらず、未だ確定的なものは少ないと言つてよい。

網内系の研究方法として従来摘脾、填塞という方法がとられてきている。異物を生体に投与し、網内系を填塞することは古くより行なわれて来た方法であるが、1940年 Hueper はイエウサギ、イヌ、シロネズミを用いて、高分子化合物、Polyvinylalcohol を注射したが、この際各種末梢血液有形成分が減少すること及びこの際巨大な

脾腫を生ずる事を見出し、これを Macromolecular syndrome と命名したのである。その後1953年 Palmer 等²⁾ は同じく高分子化合物たる Methylcellulose を用い、シロネズミに比較的長期間投与することにより脾腫と腹水形成、並びに各種血液有形成分の減少を来たすことにより、実験的に Hypersplenism を生ぜしめることができると主張した。

著者は Palmer の方法をイエウサギに応用し、長期間 Methylcellulose を腹腔内に投与し、これによつて脾腫、あるものに腹水を生ぜしめ、これらについて血液有形成分、網内系機能検査、沈降反応等を行ない、併せて病理組織学的検索を施行し、かかる生体に無害とされている物質の長期間投与による網内系ブロックにより生ずる影響を

検討した。またシロネズミを用いて同様に Palmer の方法を用いて脾腫を生ぜしめ、この際の実験的敗血症に対する生体の抵抗性を併せて考察した。

網内系の研究にあたっては、代表的部分である脾臓が常に取上げられるが、この実験においても網内系、特に脾臓内網内系を中心とし、あわせて脾臓内リンパ系、血管系の態度をも考察した。

実験方法

1) 実験動物：本実験に用いられた動物は体重 2 ～ 2.5kg 内外の白色イエウサギで雌雄は選ばなかつた。またシロネズミはウイスター系 100g 内外のものを用い、これも雌雄を選ばなかつた。これら動物はいずれも健康でかつ一定期間、一定飼料で飼育した後、実験に供した。

2) 注入に用いた Methylcellulose：Methylcellulose は和光純薬製でその白色粉末状のもの 25g を秤量し、これを 1000cc の滅菌蒸留水を約 70°C に加温したものの中に徐々に溶解せしめる。しかし必ずしも一樣なる粘稠液は得られない。これを 70°C、30 分加熱をつづけ滅菌した後室温に放置冷却し、冷却後氷室に三昼夜保存、その間充分に攪拌して、一樣に粘稠な液を作成した。この際液は半透明を呈する。

3) 実験動物に対する注射方法：上述の Methylcellulose をイエウサギに対しては 10cc/kg、週 2 回、腹腔に投与した。注射部位は右下腹部を選び、時に左下腹部も用いた。注射局所は著しい反応は認められない。シロネズミに対しては 1 回 2 cc、週 2 回、下腹部より腹腔に注射した。

4) Congo rot 試験：Adler Reimann の方法に準じ、メルク製 Congo rot $C_{32}H_{22}O_6N_6S_{12}Na_2$ を用い、1% の滅菌蒸留水溶液とし耳静脈より注射し、他方光電比色計により標準コンゴロート溶液により吸収曲線を作成し、採取せる血清生理食塩水稀釈液につき比色定量した。

5) B.S.P.：ヘパトサルファレインを用い、10mg/kg を注射し、10 分の後採血、光電比色計を用いて定量した。

6) Cholinesterase 活性値：柴田、高橋氏法により 4pH をもって表示した。

7) 血漿蛋白分割：蛋白分割の測定はすべて Tiselius 電気泳動装置を用い、 $1/20$ モル磷酸緩衝液 pH 7.8 ～ 8.0 で 75 V、10 A 以下をもって泳動した。なおこの値より A/G 比を算出した。

8) 使用せる細菌：実験的敗血症をおこすに用いた菌は、Salmonella enteritidis Gärtner 11 型で慶応義塾大学医学部細菌学教室より分与をうけた。この 1 mg/cc 濃度を用い、予め実験的脾腫形成シロネズミに注射し、第二次敗血症を生ぜし

Table 1. Organ Weight

No.	Month	Spleen Wt. g	Body Wt. kg	Spleen Wt. / Body Wt. x 100
1	6	10.0	3.0	0.333
2	6	24.0	3.1	0.774
3	6	3.2	2.4	0.133
4	6	4.0	3.1	0.129
5	6	10.0	2.8	0.357
6	8	13.0	2.5	0.520
7	10	4.0	2.2	0.182
8	11	2.2	2.6	0.085
Mean	-	8.80	2.71	0.3141
9	4	3.5	2.25	0.156
10	4	3.4	2.65	0.128
11	4	10.0	2.5	0.400
12	4	3.5	2.5	0.140
13	4	2.6	2.1	0.133
14	4	3.0	2.2	0.144
15	4	1.9	2.6	0.073
Mean	-	4.01	2.40	0.1677
16	2	5.3	3.0	0.176
17	2	14.7	3.0	0.490
18	2	3.2	2.5	0.128
19	2	1.0	2.4	0.042
20	2	3.3	2.4	0.138
21	2	3.2	2.4	0.133
22	2	1.9	2.2	0.086
23	2	2.3	2.0	0.115
24	2	3.7	2.2	0.168
25	2	3.1	2.5	0.124
26	2	2.8	2.5	0.112
Mean	-	4.05	2.46	0.1556
Mean of Total	-	5.50	2.56	0.2125
Control 2-11	-	1.51	2.84	0.053

Fig. 1. The large spleens were removed from rabbits given methylcellulose injections repeated for 6-11 months. The small spleen on the left was removed from control rabbit.

Fig. 2. The histopathologic alteration of the spleen from rabbit given methylcellulose injections for 6 months.

むるに必要な濃度を求めた。その結果により $1/2 \times 10^{-1}\text{mg}$, $1/2 \times 10^{-2}\text{mg}$, $1/2 \times 10^{-3}\text{mg}$ の諸量を尾静脈より注射した。

9) 病理組織学的検索： 実験に供したイエウ

サギは空気栓塞により屠殺し、また死亡せるシロネズミは通常の如くホルマリン固定を行ない、染色後検索に供した。

10) 沈降反応： 抗原として卵白アルブミン

1.5 g /dlの濃度のものを使用し、隔日2 cc宛2週間静注し、終了後2週間目に採血して沈降反応を行なった。抗原は $1:1000 \times 2^n$ に、また抗体は $1:2 \times 2^n$ に稀釈し、毛細管重層法により重層し、37°C、2時間放置後判定した。判定は明らかな白線状の白濁を認めたものを(+)とし、この(+)を呈する範囲を求めた。

実験結果

1) イエウサギにMethylcelluloseを注入した場合の脾腫、網内系の変化並びにその他の検査所見。

a) 6～11カ月投与群について

実験方法で述べた方法により、8羽のイエウサギに2.5% Methylcelluloseを週2回10cc/kg、6～11カ月の長期にわたって腹腔内に投与した。注射当初で回数の少ない時には何等外見上変化を認めないが、注射を繰返して行くうち、4カ月頃より腹部膨隆し、波動を呈し、穿刺により腹水を証明する様になる。腹水大量なるものは腹壁の弛緩は著しい。

6～11カ月後諸検査を行ない、空気栓塞にて屠殺し、剖検したところ、表1に示すごとき脾腫を全例にわたって認めた(図1)。その体重比は0.3141%で、健康家兎の脾の体重比0.053%に比し著しく大きい。なかんずく24gという巨大な脾

腫はイエウサギにおいて未だ例を見ない。

病理組織学的所見

脾臓は多少とも被膜様のものに被われているが(図2, 3)、これは腹膜内食細胞の集合と考えられる(図3下部)。脾の内部構造を見ると赤色髄は全くMethylcelluloseを摂取した細網細胞によりおきかえられており、正常の構造は全く見られない。この明るい細胞群は上述の固有細網細胞の他、他より遊走して来た食細胞の定着ということも或程度迄考えられる。いずれにせよ脾臓の赤色髄という像は全く考えられない様な変化であり、このことが脾腫の原因であることは疑いない。これらの変化に対しリンパ濾胞は一部に萎縮を示すものもあるが、大体正常構造を示している。血管系の異常はあまり認められない。これを要するに脾臓は選擇的に赤色髄の構造を一変された像を示している。

肝臓(図4)は一部のものは脾臓の場合と同じく、表面は被膜様のものに被われている。このものは脾臓の場合において述べたと同じ原因で生じたものと考えられる。

肝実質細胞はほぼ正常の構造を保っており、細胞索の亂れ、細胞浸潤等の所見は見られない。特有なことはKupffer星細胞がMethylcelluloseを摂取して著しく膨化せる状態が見られる。結合組織の増殖は、通常のヘマトキシリンエオジン染

Fig. 3. Spleen from rabbit given methylcellulose injection. Lymphfollicle on the upper left capsule on the lower right.

Fig. 4. Liver from rabbit continued methylcellulose injection for 6 months.

Fig. 5. Kidney from rabbit continued methyl-cellulose injection for 6 months.

色，線維染色にて認められない。また脂肪染色でも中性脂肪の増加はない。

腎臓（図5）は糸球体に同じく大きな Methyl-cellulose を摂取せる細胞を認める。これは流血中に遊出した細胞が糸球体に抑止されたものと考えられる。尿細管は著しい変化は見られず，細胞浸潤の像も全く見られない。

Table 2. Ascitic Fluid

No.	Quantity cc	Appearance	Rivalta R.	Total Protein g/dl	Bacteria by Culture
1.	0	-	-	-	-
2.	100	clear	[-]	1.2	aseptic
3.	480	slight cloudy	[+]	3.0	aseptic
4.	0	-	-	-	-
5.	0	-	-	-	-
6.	250	clear	[-]	1.0	aseptic
7.	430	clear	[-]	1.0	aseptic
8.	430	clear	[-]	2.4	aseptic

腹水の性状（表2）

実験中に認められた腹水の性状は表2の通りである。即ち多数に腹水を証明し，あるものはその量 480ccに及び，腹壁の波動著明の原因となった。これらは Rivalta 反応陰性の漏出液であり，蛋白含有量少なく，これが炎症性のものではないことを示している。このことは培養にて何等細菌を証明しなかつたことによつてもうかわれる。細胞成分は比較的少なく，その割合を見ても食細胞性の細胞が多数をしめ，本症発生の第一段階における過程を示している。腹水の量と脾腫の程度とは，直接の相関はない。

血液

実験前及び脾腫形成後における，即ち6～11カ月後において測定した結果は表3の如くである。赤血球数，血色素量（ザリーリ），白血球数等はいずれも著明な減少の傾向はない。血小板の減少は著しい。白血球百分比においても特に変化なく，網状赤血球数も特に増加を認めない。

肝機能

血漿蛋白分割。後に一括して記載する。

小括。8～11カ月の最長投与群においては巨大な脾腫の発生を含め，一般に脾腫を来とし，脾の構造は一変するが，肝臓に変化少なく貧血も比較的軽度である。

2) 4カ月投与群の成績

同様にイエウエギ7羽を用い，4カ月間における結果を見た。4カ月の期間内では外部より明瞭

Table 3. Hematologic Data 1.

No.	Erythrocyte $\times 10^6$ before	Erythrocyte $\times 10^6$ after	Hemoglobin % before	Hemoglobin % after	Color before	Color after	Leucocyte before	Leucocyte after	Platelet $\times 10^6$ before	Platelet $\times 10^6$ after	Reticulocyte % before	Reticulocyte % after
1.	548	566	66	80	0.60	0.71	7600	8300	47.1	26.6	12	3
2.	490	351	71	60	0.72	0.85	7200	7200	29.4	18.8	16	18
3.	445	402	62	73	0.70	0.91	7200	8200	52.8	39.8	13	4
4.	545	520	70	70	0.68	0.81	12900	9200	72.6	17.8	8	4
5.	574	400	77	65	0.53	0.51	7700	6400	16.8	18.2	8	16
6.	547	427	57	57	0.53	0.67	5400	5700	39.8	11.0	17	7
7.	504	474	75	67	0.74	0.71	9400	10400	56.4	20.2	31	5
8.	593	594	75	72	0.63	0.61	8000	7700	38.0	18.2	27	7
Mean	531	467	67.8	68.0	0.641	0.723	8175	7888	44.11	21.33	16.5	8.0
Control	554	566	72.0	73.0	0.650	0.645	12100	7750	43.60	39.30	5.0	9.5

Fig. 6. The spleens were removed from rabbits continued methylcellulose injection for 4 months. The control spleen on the upper left.

に腹水を証明することは出来なかつた。従つて一般に外見上の変化は少ない。少数例において Methylcellulose を含む腹水を証明したが、大多数は剖検しても測定出来ない程度のものであつた。脾臓は前にのべたと同じく、被膜様のもので被われ、その重量 1.9g より 10g に及んでいるが、前の群の 24g という様な巨大なものではなかつた (図 6)。

病理組織学的所見

脾臓(図7)は、前群と同じく赤色髄を中心として Methylcellulose 摂取細胞によりしめられ、健康な部分は非常に少なく、かつ圧迫を受けている。これに反してリンパ濾泡には一般に殆ど変化

Fig. 7. Spleen from rabbit continued methylcellulose injection for 4 months.

Fig. 8. Liver from rabbit continued methylcellulose for 4 months.

Fig. 9. Kidney from rabbit continued methylcellulose injection for 4 months.

Fig. 10. Bone marrow from rabbit continued methylcellulose injection for 4 months.

Table 4. Hematologic Data 2

No.	Erythrocyte $\times 10^6$			Hemoglobin %			Color Index			Leucocyte			Platelet $\times 10^3$		Polymorphn. Cell		Nonnuclear Cell	
	before	2m. after	before	2m. after	before	2m. after	before	2m. after	before	2m. after	before	2m. after	before	after	before	after	before	after
9.	610	437	363	65	70	61	0.53	0.80	0.84	7600	7400	3600	26.4	31.2	34.58	1450	4142	2150
10.	610	462	430	76	70	62	0.62	0.76	0.72	7800	8300	4200	38.6	38.2	2886	2604	4914	1596
11.	541	424	355	72	58	57	0.67	0.68	0.80	8600	6300	6700	34.6	24.6	5467	5775	3133	925
12.	639	386	446	72	65	60	0.56	0.84	0.67	9700	6400	4100	36.2	16.8	4462	2538	5238	1562
13.	594	501	342	73	77	55	0.61	0.77	0.80	10100	8200	5900	24.6	22.6	5707	3953	4392	1947
14.	643	358	380	85	63	55	0.66	0.87	0.72	5000	3600	4200	41.8	14.2	3175	2541	1825	1659
15.	680	470	433	75	74	55	0.55	0.79	0.65	7400	7100	4600	40.6	10.0	4721	2737	2679	1863
Mean	619	434	393	74.0	68.1	58.0	0.60	0.78	0.74	8029	6743	4757	34.69	21.09	4268	3092	3761	1672
Control	510	-	548	68.0	-	65.0	0.667	-	0.593	6400	-	8000	28.80	29.04	3904	4240	2496	3760

Table 5. B.S.P. Retention

No.	Month	before	after
		10 m, %	10 m, %
6	8	0	2.0
7	10	2.0	0
8	11	4.5	2.0
9	4	5.0	7.0
10	4	10.0	15.0
11	4	2.0	4.0
12	4	6.0	16.0
13	4	2.0	8.0
14	4	11.0	8.0
15	4	8.0	30.5
16	2	2.0	5.0
17	2	14.0	4.0
18	2	6.0	3.5
19	2	7.5	3.0
20	2	5.0	0
22	2	4.0	2.0
24	2	7.0	4.0
25	2	8.0	3.0
26	2	5.0	5.0
mean	-	5.74	6.42
control	2-11	3.75	5.25

Table 6. Miscellaneous Liverfunction

No.	Month	Cholinesterase activity		Cobalt Reaction	
		before	after	before	after
9.	4	0.3	0.5	R 4	R 5
10.	4	0.6	0.5	R 3	R 5
11.	4	0.3	0.5	R 3	R 5
12.	4	0.4	0.6	R 5	R 5
13.	4	0.5	0.5	R 3	R 5
14.	4	0.5	0.5	R 3	R 4
15.	4	0.55	0.3	R 4	R 4
Mean	-	0.450	0.486	R3.9	R4.7
Control	4	0.35	0.40	R3.5	R5.0

摂取細胞が抑止されているが、その数は非常に少ない。尿管は変化が全く見られない。

骨髓 (図10)

一般に Hyperplasia の像が見られている。また細網細胞は Methylcellulose を摂取して、他の場合と同じく膨大しているが、脾臓程ではない。骨髓内各種細胞は一樣に増加の傾向にある。

腹水は、1例のみに明らかに腹水の貯留をみたが、Rivalta (±), 総蛋白 2.0 g/dl で殆ど無色な外観を呈し、細菌は証明されなかつた。

なお腹膜上層は脾臓の項で述べたと同様組織学的に腹腔内食細胞の集積が認められた。

血液

本実験群においては表4に示したごとく、2カ月頃より貧血始まり、4カ月には白血球数の減少をも示し、全血液有形成分の減少が見られる。網状赤血球はこれに反し、4カ月にて増加を示している。

肝機能 (表5)

を見られていない。

肝臓 (図8) は前群の場合と本質的に変化はなく、Kupffer 星細胞の膨化像が見られるが、程度はやゝ弱く、肝実質細胞の変化は少ない。勿論結合組織増生、細胞浸潤は全くない。

腎臓 (図9) はこれも糸球体に Methylcellulose

Table 7. Plasmaprotein Fraction

No.	Month	Albumin		α Globulin		β Globulin		γ Globulin		ϕ		A/G ratio	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1.	6	55.0	55.4	10.1	5.8	8.3	12.6	9.3	18.4	7.3	7.8	1.46	1.16
2.	6	49.5	47.4	12.6	8.2	9.5	12.4	18.9	21.4	9.5	10.3	1.21	1.12
3.	6	50.7	54.0	13.9	6.0	15.2	14.0	10.1	20.0	10.1	6.0	1.27	1.35
4.	6	55.6	50.5	14.6	12.1	8.3	14.3	13.2	13.2	8.3	9.9	1.54	1.27
8.	11	51.2	48.2	10.4	12.8	7.0	5.1	23.3	23.1	8.1	10.3	1.26	1.16
Mean	-	52.40	51.10	12.31	13.48	9.66	11.68	15.16	19.22	8.66	8.86	1.35	1.19
10.	4	47.6	46.2	10.6	10.3	7.8	13.8	22.0	21.4	12.0	8.3	1.18	1.02
11.	4	59.0	52.5	9.8	11.9	8.2	10.2	18.1	16.9	4.9	8.5	1.63	1.35
12.	4	56.8	48.8	10.8	13.5	10.8	12.8	14.7	19.6	6.9	5.3	1.59	1.06
13.	4	55.3	44.6	11.5	9.9	9.2	16.8	18.3	22.8	5.7	5.9	1.42	1.13
14.	4	54.0	50.0	12.2	8.6	8.6	17.2	17.2	21.4	8.0	8.2	1.16	1.20
15.	4	47.3	46.6	12.5	13.3	17.0	14.3	14.3	16.2	8.9	9.6	1.08	1.06
Mean	-	53.67	48.11	11.23	11.25	10.27	14.18	17.43	19.71	7.73	7.63	1.35	1.12
16.	2	60.7	55.7	9.8	5.8	5.9	7.7	11.8	25.0	11.8	5.8	2.21	1.45
17.	2	61.0	54.7	9.8	10.3	6.7	8.2	17.3	14.4	5.2	12.4	1.80	1.66
22.	2	66.6	59.7	9.3	5.6	5.6	9.7	12.9	17.5	5.6	7.5	2.39	1.82
23.	2	59.8	48.7	10.3	7.7	9.3	12.4	14.4	23.1	6.2	7.7	1.76	1.11
24.	2	59.4	56.8	7.4	6.8	6.8	6.8	19.0	20.7	7.4	8.9	1.79	1.66
26.	2	66.6	60.8	14.3	8.7	4.8	10.9	10.1	13.6	4.2	6.0	2.28	1.81
Mean	-	62.35	56.07	10.15	6.48	6.51	9.28	14.25	19.05	6.73	8.05	2.04	1.59
Control 2-11	-	55.73	58.60	7.93	10.77	11.53	10.40	18.33	13.27	6.47	6.97	1.47	1.70

B.S.P. この実験例では実験前値平均は 5.74% を示した。4 カ月後において 1 例は異常値を示したが、その他はすべて正常範囲内にある。前の実験群及び後述する 2 カ月投与群に比して相違している所はない。

コバルト反応 (表 6). 実験前の平均値は, $R_{3.9}$ であるが, 実験後も大きな変化はなく, 組織学的所見で結合組織増生の点と一致している。

コリンエステラーゼ活性値 (表 6). 実験前値の平均は表の如くで, 実験後も大きな変動は見られない。

A/G 比 (表 7). これは実験後 1.35 より 1.12 に低下を示している。しかしこれのみで肝機能低下を示すとは勿論いえない。

小括. 4 カ月投与群においては前群と同様の組織構造を呈する脾腫を生ずるが, その重量は前群に比し少なく, 組織学的変化の程度もやや軽い。血液は 4 カ月に到つて貧血が現われ, 白血球を初

めとし, 各種血液有形成分の減少が見られるが, 肝機能に著変は見られない。

3) 2 カ月投与群の成績。

同じくイエウサギ 11 羽を用い, 2 カ月間 Methylcellulose を投与した。投与中, 特に認むべ

Fig. 11. The spleens were removed from rabbits made methylcellulose injection continued for 2 months. The control spleen on the upper left.

Fig. 12. The histopathologic alteration of the spleen from rabbit made methylcellulose injection continued for 2 months.

Fig. 13. Liver from rabbit made methylcellulose injection continued for 2 months.

き変化なく、腹水を外部より証明したものはなく、また剖検でも証明し得るに足るだけの貯留を見たものもない。この群においても表1、図11の如く、脾腫を示しているが、その平均体重比は前群等より少ない。

病理組織学的所見

脾臓（図12）。前群と本質的な相違はないが、たゞ Methylcellulose 抑制の程度は前群程著しくない。ほかの炎症性細胞の増殖は認められない。

肝臓（図13）。前群とほぼ同じく、肝実質細胞に軽度の空胞変性を認めるものもあるが、大体において異常が少なく、一方、Kupffer 星細胞には

Fig. 14. Bone marrow from rabbit made methylcellulose injection continued for 2 months.

Methylcellulose 摂取による膨化が認められる。しかし最初の群程高度ではない。

骨髓（図14）には Methylcellulose を摂取せる細網細胞を同じく認めるが、Hyperplasia はない。

腎臓。前群と大きな相異は認められない。

血液

2カ月投与群中あるものは赤血球、血色素量の減少が著しいが、白血球数の減少は判然と現われていない（表8）。この時期において網状赤血球の増加も見られていない。

肝機能、B.S.P. は前群と同じく全例正常範囲内にある。

小括。2カ月投与群においては、同じく脾腫を生ずるが、程度はより軽く、血液では血球成分の減少するものもあるが、白血球数の減少は著明でない。肝機能は異常がない。

4) Congo rot 試験.

4カ月群及び2カ月群につき Congo rot による網内系機能検査を行なった（表9）。イエウサギの Congo rot 係数については松葉等の報告があるが、著者の得た値は平均 41.25%及び 42.96%である。Methylcellulose 投与後の値は表の如く、平均値はおおの 62.51%、60.09%で明らかな機能低下を示す。即ち Methylcellulose は

Table 8. Hematologic Data 3.

No.	Erythrocyte $\times 10^6$		Hemoglobin %		Color Index		Leucocyte		Reticulocyte %	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
16.	574	459	67	65	0.58	0.71	11000	16800	18	14
17.	594	484	89	69	0.75	0.71	8300	5400	16	18
18.	558	417	78	61	0.70	0.73	7700	9200	9	15
19.	558	449	80	58	0.72	0.65	7800	6300	6	6
20.	530	537	80	70	0.69	0.60	13600	8400	11	28
21.	560	397	85	57	0.75	0.72	6500	7800	7	16
22.	514	379	85	65	0.81	0.87	9500	7600	8	22
23.	524	507	81	78	0.77	0.77	14400	7500	8	11
24.	534	444	78	65	0.73	0.73	14000	6400	2	5
25.	566	415	70	60	0.62	0.72	10000	9800	10	19
26.	575	520	70	65	0.63	0.52	9500	10100	8	10
Mean	554	455	78.6	64.8	0.705	0.703	10200	8630	9.4	14.9
Control	558	536	75.5	70.0	0.677	0.653	6900	8800	23.0	10.5

Table 9. Congored Index

N o.	Month	before	after
9.	4	33.3	56.5
10.	4	33.7	64.0
11.	4	40.0	59.4
12.	4	34.2	58.6
13.	4	45.4	77.6
14.	4	57.1	60.5
15.	4	45.1	61.0
Mean	-	41.25	62.51
16.	2	40.0	50.0
17.	2	46.4	79.2
18.	2	38.2	72.2
29.	2	40.0	76.9
21.	2	44.5	51.4
22.	2	45.4	33.8
23.	2	42.3	34.5
24.	2	42.0	88.0
25.	2	47.4	47.3
26.	2	43.4	67.1
Mean	-	42.96	60.09
Control	2-4	42.5	38.4

体内に注入されると肝臓内の Kupffer 星細胞を初めとし、網内系細胞により摂取されるが、これらの病理組織学的所見と Congo rot 係数の異常とは一致した変化を示す。

この状態における生体の抗体産生能を知るため次の実験を行なった。

5) 沈降反応の場の測定.

2カ月群を用い、Methylcellulose 投与終了後において卵白アルブミンによる沈降反応を検索した。対照として6羽の健康イエウサギを用い、9羽につき行なった。結果は表10のごとくで、対照群との間に著しい差が見られる。

6) 血漿蛋白分割.

健康イエウサギの血漿蛋白分割の平均値は3羽について測定したが、表7のごとくである。Methylcellulose 脾腫イエウサギにあつては表に示すごとく、Albumin の減少、 β -globulin、 γ -globulin の増加が見られる。このうち Albumin、 γ -globulin は全群を通じて変化が認められるが、 β -globulin は4及び2カ月群に著明であり、7～11月群では減少している例もあり著しくない。

7) Methylcellulose 投与シロネズミにおける実験的敗血症。

Table 10. Pattern of Precipitation

Experimental 1 : 1000x2 ^{1/2}										Group	Control										Group									
0123456	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
0123456	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
0123456	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
0123456	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Table 11. Survivaltime after Bacterial Injection

Experimental group	No	Dose	Survival time (days)																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Experimental group	1	1/2 x																				
	2	10 ⁻¹ mg																				
	3																					
	4																					
	5																					
	6	1/2 x																				
	7	10 ⁻¹ mg																				
	8																					
	9																					
	10																					
Control group	11	1/2 x																				
	12	10 ⁻¹ mg																				
	13																					
	14																					
	15																					
	16	1/2 x																				
	17	10 ⁻¹ mg																				
	18																					
	19																					
	20																					

シロネズミに Palmer の方法により Methylcellulose を腹腔に注射すると脾腫を生ずる。この脾腫を生じた時期において実験的敗血症を生ぜしめ、これに対する抵抗度、組織の反応について検索した。各濃度の *Salmonella enteritidis* Gärtner を投与した場合の第二次敗血症による死亡日、生存日数は表11のごとくである。その

LD₅₀ は10^{-3.0}mgで対照の10^{-1.8}mgに対し感染防禦能力の一般的低下することを示した。死亡せるものは剖検時心臓内血液、腹腔中よりの培養、また凝集反応により同型菌による敗血症であることを確認した。

病理組織学的所見

脾臓 (図15). Methylcellulose 投与群ではイエウサギの場合と同様 Methylcellulose 摂取細胞による置換が見られるが、赤色髄を中心とする出血、粟粒状壊死が見られ、細網細胞の増殖、洞内皮

Fig. 15. The histopathologic alteration of the spleen from rat made bacterial inoculation with methylcellulose injection.

Fig. 16. The histopathologic alteration of the spleen from rat made bacterial inoculation without methylcellulose injection.

Fig. 17. Liver from rat made bacterial inoculation without methylcellulose injection.

Fig. 18. Liver from rat made bacterial inoculation with methylcellulose injection.

Fig. 19. The spleen in Gaucher's disease.

の腫大が著しい。しかしこの変化は Methylcellulose を投与しない群に比べると一般に程度は弱く、出血、壊死の数、程度は弱い (図16)。一方リンパ濾胞にも反応性の細網細胞の増殖が見られるが、これも単獨菌投与群の方が著しい。即ち全体を総括する所見は勿論敗血症の所見であるが、Methylcellulose 投与群の方が菌に対する反応が弱く現われている。

肝臓. Methylcellulose を投与しない単獨菌接種群では Kupffer 星細胞の腫大、実質細胞の水腫変化、ビマン性の白血球浸潤、グリソン氏鞘への細胞浸潤等が著明に見られるが (図17)、Methylcellulose 投与菌接種群では前群のごとき急性の細胞浸潤の像はあまり見られていない (図18)。ただ Methylcellulose を摂取したという所見が現われ、食食細胞が多いが、骨髓、心臓、肝臓等の爾余臓器については両者間の相違は著しくない。

考 案

網内系機能の研究は従来より種々の方法、手段を用いてなされて来た。即ち摘脾を初めとして脾の抽出物注射、血管結紮、神経切除、臓器、薬品投与、Allergy 性脾腫等があげられる。異物注入による実験も古くから行なわれて来た所である。即ち網内系を填塞する目的で墨汁、各種色素類、金属類等がこの目的の為に用いられ、それに関する研究は枚挙に暇がない程である。他方これとは

別の意味で従来アカシア、ゲラチン、ペクチン等の高分子化合物が種々の研究に用いられて来た。Hueper は1936年頃より当時漸く発達して来た高分子化学の発展とあいまち、各方面に利用されて来た Polyvinylalcohol を用いて実験的 Macromolecular syndromeをおこすときの脾臓の変化を記載した。続いて我国においても最近沖田³⁾、山本⁴⁾、緒方⁵⁾、宮崎⁶⁾、田中⁷⁾ 等がこの物質を用いて研究を行なっている。Polyvinylalcohol は $(CH_2CHOH)_n$ なる構造を有し、生体に入つても代謝に加わらず、肝、脾、腎に貯蔵されることが知られている。下つて1942年 Hueper⁸⁾⁹⁾ は同じく高分子化合物たる Methylcellulose を用いて実験的に Atheromatosis の作成を試み、同時にその際の血液所見を記載している。

Palmer は1953年この物質をシロネズミに用いて15週間後各種血液有形成分の減少、脾腫を証明し、予め摘脾したシロネズミではこれが起こらないことより、脾臓がこの役割を果し、かつ溶血が主役をなすと推論した。Methylcellulose は上述の如く高分子化合物で、その構造は $(C_6H_{10}O_5)_n$ の Methylester, 分子量は約 50000である。白色無臭の粉末で、これを生体に経口投与しても吸収せず、また非経口投与でも物質代謝は関与せず、組織に沈着乃至尿中より排泄されることが知られ、以後飢餓の研究用、レントゲン透視用の添加剤として用いられて来たものである。1956年 Giblett¹⁰⁾ は再びこれを犬に用い ^{51}Cr による赤血球寿命測定を併せ行ない、この際の貧血は脾臓内へ赤血球が抑止されることによりおこる溶血性のものであると述べている。また我国においても柳本¹¹⁾ は病理学的な立場から Palmer の方法を追試し、Methylcellulose はまず Kupffer 星細胞を障害し、後に肝細胞に変化が及び、ついには肝硬変症に到るとのべているが、この実験は比較的短期であり、肝硬変症になった例はつきりあげていない。

これらの実験はいずれもイヌ、イエネズミを用いたものが多く、Hueper はイエウサギに Me-

thylcellulose を用いたが、2羽は早期に死亡し、1羽のみ90日生存しただけで、一般に期間も比較的短い。Giblett は先の論文で、イエウサギにも注射したが、Palmer がイエネズミで得た様な結果は得られなかつたとのべている。このことにイエウサギの脾臓がいわゆる Speichersmilz でないとされていることとも関係していると思われるが、著者の成績は長期間投与を続けることにより、脾臓赤色髄の完全な改変を伴う脾腫、もしくは各種血球成分の減少を来たすことを示している。Methylcellulose 脾腫について問題となる点は次の諸点があげられる。

- 1) いかにして脾、肝、その他の組織 Methylcellulose が侵入するか、
- 2) Hypersplenism の問題、
- 3) 蓄積症との関連、
- 4) 填塞の問題、即ち果して Methylcellulose は網内系のみを選択的に障害するか、
- 5) その場合の生体の抗体産生、血漿蛋白の問題、等である。

腹腔内に投与された Methylcellulose はまず腹腔内食細胞により食食され、これが腹腔上皮より血管内に侵入して各臓器に到ることは腹膜表面の食細胞の集積より考えられる所である。

このほか直接に血管内に侵入する経路が併せ考えられる。従つて例えば脾臓赤色髄の Methylcellulose 摂取細胞は流血中より流れて、こゝに抑止した細胞と Methylcellulose をここで取つた網内系細胞の二つにより変化がおこつたと考えられる。

Palmer は15週にしてシロネズミに、Hypersplenism を生ぜしめたが、イエウサギにおける実験としては宮崎¹²⁾¹³⁾ が Polyvinilalcohol、もしくは類似高分子化合物たる Polystirol を用いて2週間でごく軽い貧血を得たが、白血球数の減少は見えていない。著者のイエウサギにおいては2カ月後に貧血、脾腫がおこり始める。しかし全血球成分の減少は示さず、骨髓も Hyperplasia が著しくない。4カ月に到つて初めて著明な脾腫、

白血球を含めた血球成分減少, Reticulocytosis, 骨髓の Hyperplasia を生じてくる。一方長期間投与群では却って貧血も軽度である。即ち Dameshek の当初主張した Hypersplenism の概念に相当するのは4カ月における病像にほぼ一致する。これが長期投与群になると再び減少が著しくないということは、網内系の徹底的な填塞によつてその機能が失われる。つまり体内にありながら摘脾と同じ結果を来たすものと考えられる。一体網内系は再生能力が大きいものであり、填塞は再生をおこしてしまうことがある。しかし長期比較的大量の物質で填塞を行なうことにより上述の状態をひきおこし、貧血、この場合は Giblett が ^{51}Cr を用いて推定したと同様に溶血が主体をなすが、これが網内系の疲弊により行なわれなくなるものと考えられる。

3) 蓄積症との関係

細網内皮系の増殖を伴う疾患中、Gaucher 病, Niemann Pick 氏病, Hand-schüller-Christian 氏病, Letterer-Siwe 氏病, Eosinophilic Granuloma 等が知られている。このうち前三者は増殖せる網内系に物質の沈着がおこり、これが病像の主体をなしている。

この際肝脾腫、血球有形成分の減少を伴うことが知られている。本邦では Hypersplenism を呈せる Gaucher 氏病の1例という報告もある¹⁴⁾。Gaucher 氏病の脾臓の組織は Kerasin を貪食せる細胞によつてしめられており、その所見は図19に示した如く、前にかゝげたイエウサギの実験例と非常に類似している。波多野等¹⁵⁾は Polyvinylalcohol をイエウサギに静注した群で Gaucher, Niemann Pick に類似した病変を得たとのべている。

しかし Methylcellulose を用いた今回の例の方が図に示す如く(19図)、より酷似した像を示す。即ち本症も Methylcellulose によつて、これら蓄積症と物質の差こそあれ本質的に同一原因による疾患であると考えられる。そしてこの事が実験における血球減少と臨床所見としての血球減少という

一致した関連性が存在することになるのである。

4) 填塞の問題。網内系を填塞し研究を進めることは古くから行なわれたものであり、その方法として墨汁、トリパン青、銀エレクトロイド、人工有機色素、重金属、その他種々の方法が用いられて来た。Methylcellulose 投与においても細胞に入つて運ばれる他、直接血流中に入つて填塞される。柳本によればこの際まず肝では第一に肝星細胞にとらえられ、ついでこれが障害されて初めて肝に入るという。そして予め墨汁をもつて填塞しておくこと細胞内に仲々出現しないといつている。

Kupffer 氏星細胞が肝においまず働くということも、Grossmann 等がのべている所である。この場合常に問題になるのは網内系の填塞によつて他の器官に影響が及ぶのではないかという懸念である。確かにこれらのあるものでは他器官に侵襲を与えないといえないものもある。墨汁は比較的他の器官を侵さないというが、全然障害がないといえないとも報告されている。しかし山本によれば、Polyvinylalcohol を用いた場合、病理学的見地より見れば他の器官への影響はあまりないといつてよいとのべている。Methylcellulose は Polyvinylalcohol と同じく高分子の重合体であり、生体に対して inert の物質である。

今回の実験において、病理組織学的に見て、腎、糸球体中の Methylcellulose 摂取細胞の抑止以外は著変がなく、肝においても実質細胞は変化少なく、線維の増殖もない。これらは各種検査にも現われている。柳本はシロネズミで Methylcellulose にて肝硬変症への移行が推論されるとのべているが、その実験によれば肝は毛細血管の縮小、星細胞の腫大、空胞の存在をあげているのみであり、線維の増殖をあげた例はない。即ち大局的に見て、網内系以外の部位における侵襲は非常に少ないと見てよいと思われる。

次に考えられるのは填塞の程度である。通常の墨汁等による填塞はその物質自体の性質もあり、又期間にもよるが、Methylcellulose の如き巨大な脾腫を来たすことは少ない。この様な状態、即

ち脾臓赤色髄の Umbau の状態において網内系の機能は如何程低下するであろうか。網内系機能検査としては1925年 Adler Reimann が発表した Congo rot 法をはじめ、墨汁食能による法、標識赤血球を用いる法、含糖鉄を用いる法、鶏赤血球法、更に Congo rot 変法等種々考案されている。これらの種々の方法の存在は、網内系機能検査として適当なものがあまり見当たらないことを示している。Congo rot 法については武田¹⁶⁾等は肝の排泄が関係があり、肝臓毒投与により Congo rot 排泄が遅延すること、又松葉等は輸胆管結紮により同じく遅延することにより肝機能が大いに関係するため、網内系機能検査として不適当であるとのべている。しかし一方山形¹⁷⁾、山田等は Congo rot の網内系機能検査としての有用性を再認識している。本実験のイエウサギにおいては肝排泄障害は認められず、実質障害もないのでこの値の上昇は機能低下を示すものと考えられる。

この様な状態において抗体産生、血漿蛋白生成も影響をうけることが考えられる。従来 γ -globulin の生成部位については抗体産生部位との密接な関連から種々の議論がなされて来た。即ち網内系説、リンパ球説、形質細胞説の三つがあり、近年我国を初めとして形質細胞説が臨床的観察の支持を得て有力となつている。填塞による研究は古く Cannon⁸⁾ によつて行なわれ、これが充分行なわれれば抗体価は抑制されるとし、小山¹⁹⁾も墨汁注射により抗体価、 γ -globulin 共に抑制されとしているが、小笠原²⁰⁾は同じく墨汁の大量注射によつても免疫抗体及び γ -globulin 増加は対照に比しなかつたといつている。本実験において沈降反応をもつて現わした抗体産生能力は明らかに低下しているが、 γ -globulin は増加しているものが多い。この不一致は γ -globulin の増加が必ずしも抗体価の上昇と一致しない事実、また γ -globulin が一様なものでなく各種成分の混合であることを考える時、この上昇が何か他の因子によるものと考えざるを得ない。仁木等も墨汁による填塞により γ -globulin の増加を見ているのも

同様であると考えられる。即ち Methylcellulose の投与の場合には墨汁等の場合と異なり、網内系の填塞及び圧迫による障害が高度であり、これに対しリンパ濾胞に変化を示していない。この場合に抗体産生が抑制されているという事実は網内系の抗体産生に何らかの関連がある様に思われる。

結 論

Methylcellulose をイエウサギに長短各期間投与することにより、次の結果を得た。

1) Methylcellulose 投与により、巨大な脾腫を生ぜしめることが出来る。2) この脾腫の組織学的所見として赤色髄の Methylcellulose 摂取による構造の極度の改変が見られる。これは Gaucher 氏病等のいわゆる蓄積症と酷似する。3) 末梢血球成分の減少は4カ月投与においてこれを見る。これに反し骨髓は過形成の像を示す。4) Congo rot 法による網内系機能は低下を示し、Congo rot 法の網内系機能検査としての意義を認め得る。5) 血漿蛋白分離にて γ -, β -globulin 増加 Albumin 減少をおこす。6) 沈降反応の場の広さより見て実験群に抗体産生能力低下を明らかに認め得る。7) 感染に対する抵抗は一般に減弱し、反応能力は低下する。

(本論文の要旨は第20回、第21回血液学会及び第13回国立病院療養所総合医学会において発表した)。

文 献

- 1) Hueper, W.C.: J. Pharm. Exp. Ther. 70: 201, 1940. — 2) Palmer, J.G.: Blood 8: 72, 1953. — 3) 沖田秀晃: 日病理会誌, 43: 総会号, 218, 1954. — 4) 山本孫一郎: 日体質誌, 21: 337, 1956. — 5) 緒方喜久昭: 四国医誌, 8: 175, 1956. — 6) 宮崎吉平: 日病理会誌, 43, 地方会号, 198, 1954. — 7) 田中晃: 神戸医大紀要, 9: 92, 1956. — 8) Hueper, W.C.: A.M.A. Arch. Pathol. 33: 1, 1942. — 9) Hueper, W.C.: A.M.A. Arch. Pathol. 33: 267, 1942. — 10) Giblett, E.R.: Blood 11: 1118, 1956. — 11) 柳本和雄: 日本組織学記録, 12: 201, 1956. — 12) 宮崎吉平: 神戸医大紀要, 13: 323, 1957. — 13) 宮崎吉平: 神戸医大紀要, 13: 326, 1957. — 14) 諸橋健雄: 小児科診療, 16: 886, 1953. — 15) 波多野輔久: 日病理会誌, 44: 204, 1955. — 16) 武田徳晴: 実験医学雑誌, 14: 617, 1925. — 17) 山形敬一: 最新医学, 7, 1295, 1952. — 18) Cannon, P.R.: J. Immunol. 17: 441, 1929. — 19) 小山誠五郎: 十全会雑誌, 55: 1118, 1953. — 20) 小笠原道夫: 日内会誌, 48: 51, 1959.