

〔特別掲載〕

(東女医大誌第30巻第11号)
(頁2396—2400昭和35年11月)瀉血貧血の回復過程に対する γ 線の影響

東京女子医科大学内科学教室 (主任 三神美和教授)

荒 木 律 子
アラ キ リツ コ

(受付 昭和 35 年 9 月 26 日)

緒 言

貧血のうち、低色素性貧血、すなわち鉄欠乏性貧血の治療には従来鉄剤投与が行なわれている¹⁾。その他造血作用に関係の深いといわれているビタミンC、B₁₂、B₆、B₁₂、葉酸のほかにヘモグロビンの原料たるべき必須アミノ酸等が投与されているが、これらのうちでは、貯蔵鉄の補足が最も有効と思われる²⁾。鉄を吸収させる最も良い方法としては、2価のイオン化しやすい形で経口的に投与するか、あるいは静脈内に注射可能な形であたえる方法である³⁾。消化管壁から吸収されて、血液中を輸送された鉄は、骨髄でヘモグロビン形成に利用される。ヘモグロビン中のプロトポルフィリンは骨髄中の赤芽球内で、アミノ酸や糖質などを原料として合成され、鉄をとり込みグロビンと結合して始めてヘモグロビンとなる⁴⁾。骨髄の造血機能に障害がおこれば、ヘモグロビン合成の過程に影響され、貧血の回復は障害される。骨髄に対してその造血機能を障害するように働くものとしては、種々の疾患や毒物の他に放射線が注目されている。放射線照射により、生体の骨髄の造血機能に障害がおこれば、貯蔵鉄が豊富に存在していても、貧血の回復は行なわれない。それは骨髄中のヘモグロビン形成能力が低下しているためである。著者はこのような生体代謝過程において、貯蔵鉄および γ 線の瀉血貧血回復に対する影響を検討せんとしして次のような実験を行ない、2、3の知見を得たので以下に報告する。

実 験 方 法

I 実験材料

実験動物：市販の家兔，体重2kg～2.5kgのものを購入の上，実験前7日ないし10日間にわたり，豆腐粕のみにて飼育したのち実験に供した。

II 採血方法

家兔の耳静脈から再蒸溜水にて2回洗い乾燥した5mlの注射器にて2ml採血し，2重シユウ酸塩を加えた小試験管にとり，(シユウ酸アンモン3gとシユウ酸カリウム2gを250mlの水にとかしてその0.25mlを小試験管に入れ，37°Cで乾燥させたもの)よく混合した。

III 瀉血および採血方法

右股静脈より体重1kgに対して20ml採血を行なつた。検体は耳静脈より採血を行なつた。

IV 鉄投与方法

ビニール管を食道上端迄注入し，デキストラン鉄200mgを含有する液を注射器にて直接食道におくりこんだ。

V 照射方法

家兔2匹を金網カゴ(縦30cm×横60cm×巾50cm)の中に入れ，上面の金網上からコバルト-60ニードル150ミリキューリーを用い，100レントゲンの線量にて全身照射を行なつた。線量は神戸工業製レントゲンメーターで測定した。

VI 実験方法：

1) 試薬(すべて特級品を使用)

- (1) 濃硫酸(日本理化学薬品株式会社，比重1.84)
- (2) 過塩素酸(関東化学株式会社，60%比重1.61)
- (3) 強アンモニア水(純正化学株式会社，28.0%)
- (4) 1%ニトロフェノール・アルコール溶液
- (5) 1N-H₂SO₄
- (6) 0.1%オルトフェナントロリン液(0.5M, pH4.7の酢酸緩衝液100mlにオルトフェナントロリン0.1gをとかす。この酢酸緩衝液は氷酢酸(100%)14gおよび結晶酢酸ナトリウムC₂H₃O₂Na・3H₂O36gを鉄不含再蒸溜水にとかして1lとし，pH4.7であることをたしかめたものを使用した。)
- (7) テオグリコール酸液(0.5M, pH4.7の酢酸緩

Rituko ARAKI (Mikami Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College)

The effect of γ -ray irradiation on the recovery from hemorrhagic anemia.

衝液 100 ml にチオグリコール酸 0.2 ml をとくす。

(8) 鉄規準液 (1 mg/ml) 第一化学の規準液を使用した。

2) 定量方法: 血液鉄定量法 (吉川)⁹⁾ の方法に準じて行ない、いくらか変更して次のようにした。(なお水はすべて再蒸留水を使用した。)

家兎の耳静脈より、再蒸留水にて2回洗い乾燥した 5 ml の注射器にて 2 ml 採血、2重シユウ酸塩を加えた小試験管内にてよく混合して凝固を防止した血液の 1 ml をオストワルドのピペットにて 10 ml のメスフラスコに移し、再蒸留水にて 10 ml とし、溶血させたものの 0.5 ml をホールピペットにて、5本のマイクロキエルダールフラスコにとり、1 ml の濃硫酸と 1 ml の過塩素酸を加えて、電気炉にて熱し、水を駆逐しさらに加熱すると、炭化して、褐色の液状となるが、さらに無色透明になるまで強く熱して残留する過塩素酸を除き、あとに液量 1 ml が残存するようにする。冷却後 2 ml の強アンモニア水を加え、1 滴の 1% ニ・ロフエノール・アルコール溶液を滴下し、さらにアンモニア水を滴下して黄色になつたならば、1 N・H₂SO₄ を滴加して黄色の消えたところで、この内容を 20 ml の劃線付ガラス栓付試験管に水で洗いこむ。別に鉄規準液 (1 mg Fe/ml) 1 ml を正確に 100 ml にうすめ、(10γ Fe/ml) 3本の 20 ml 劃線付ガラス栓付試験管に 1 ml, 2 ml, 3 ml とり、水を加えて 10 ml としておく。1 ml のフェナントロリン試薬と 0.5 ml のチオグリコール酸試薬をすべての試験管に加え、水を加えて全量 20 ml とし、振盪混和し、24時間室温に放置後、東京光電の II 型光電比色計により、S₅₀ の透光板を用いて比色した。値はすべて 5本の平均値を求めた。

$$\text{計算} \quad \frac{A}{B} \times 40000 = \text{Fe mg/dl}$$

A = 被検液の吸光度

B = 規準液の吸光度

3) ヘマトクリットは Wintrobe 管を用い 3,000RPM 30分の遠心を行なつた。

実験家兎は I・II・III群に分けた。

第I群

股静脈からの採血後、耳静脈からの採血を行ない、全血鉄とヘマトクリット値を定量し、貧血の回復の経過をみた。

第II群

股静脈から採血後、鉄をあたえたのち経過を追つて全血鉄とヘマトクリット値を定量した。

第III群

股静脈から採血後、鉄をあたえ、γ線を全身照射したのち、経過を追つて全血鉄とヘマトクリット値を定量した。この第III群はさらに a, b, c, にわけた。

a)

γ線 100 レントゲン照射を行ない、股静脈からの採血

も行なわず、鉄もあたえなかつた。

b)

γ線の照射を行い、鉄をあたえたが、股静脈からの採血を行なわなかつた。

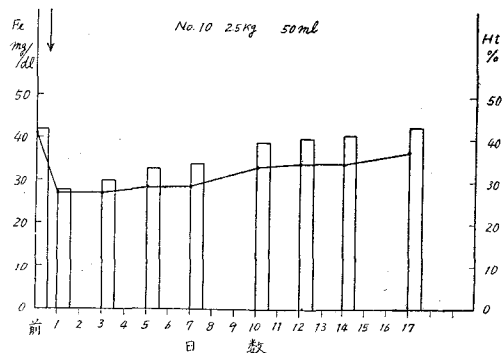
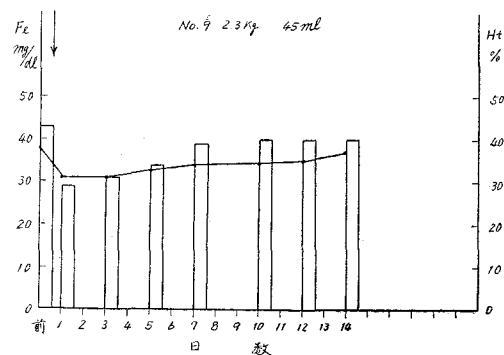
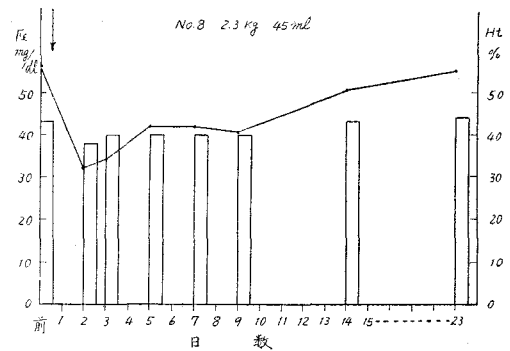
c)

股静脈からの採血量を体重 1 kg に対して、10 ml, 15 ml, 20 ml の3段階に分けた。鉄をあたえ、γ線照射を行なつた。

実験成績

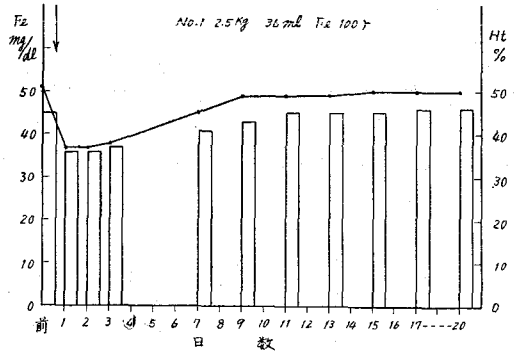
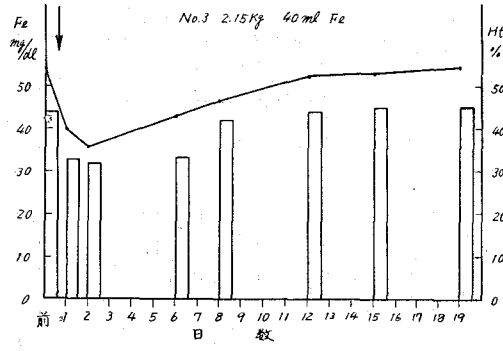
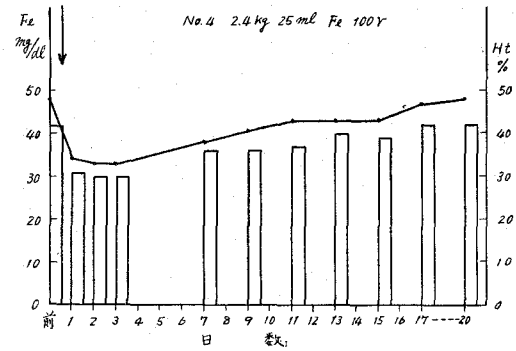
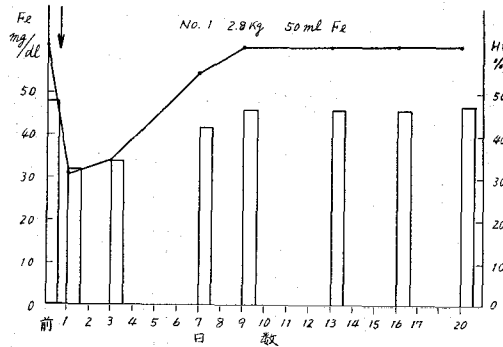
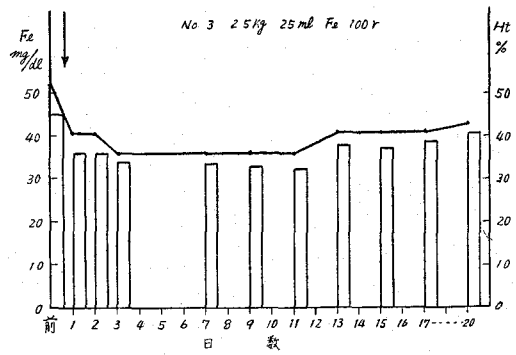
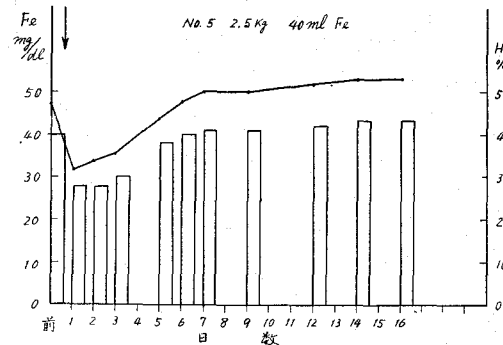
第I群

家兎 (2.3 kg~2.5 kg) の耳静脈から採血し、その全血鉄およびヘマトクリット値を定量し、次に股静脈から体重 1 kg に対して 20 ml の採血を行ない、貧血の回復を全血鉄およびヘマトクリット値を定量することにより追求めた。その結果は、第I図のごとく、瀉血後 21 日後で、全血鉄 (線グラフにて示す) およびヘマトクリット値 (棒グラフにて示す) とともに術前に回復する。



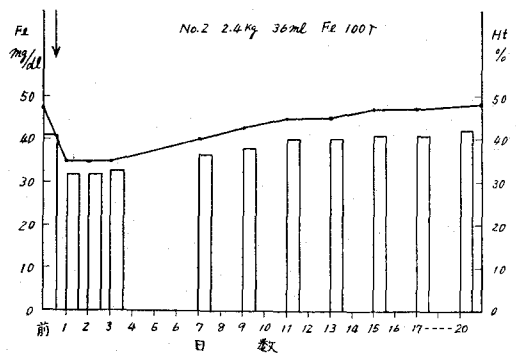
第II群

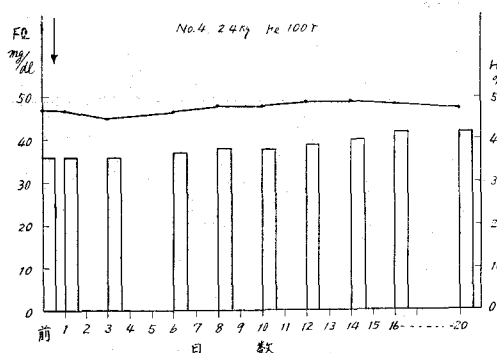
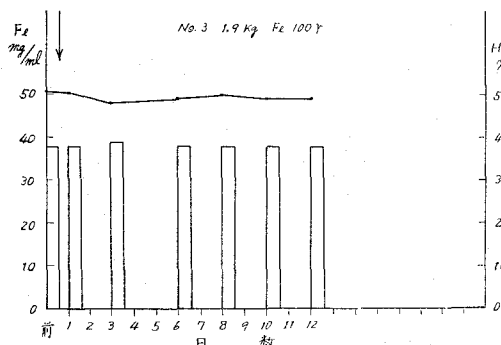
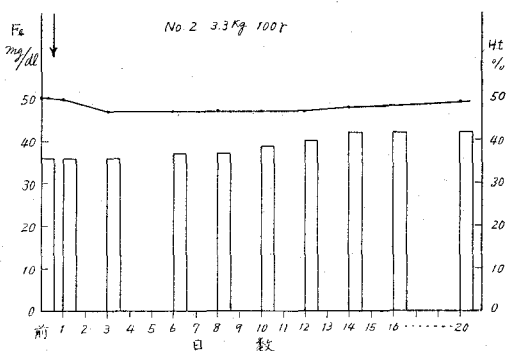
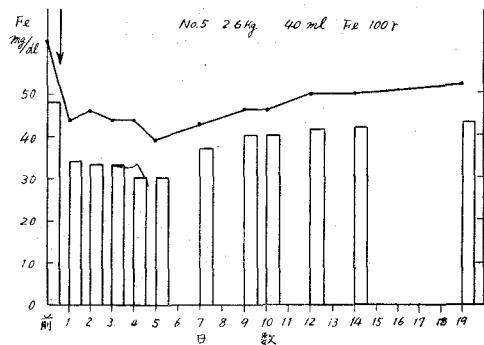
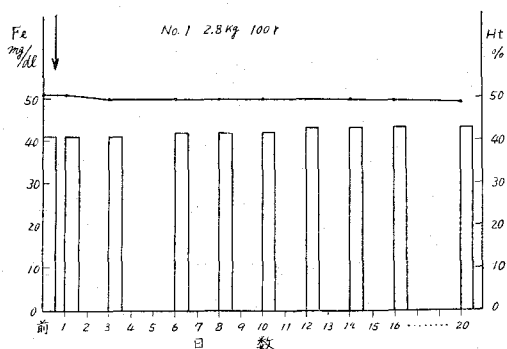
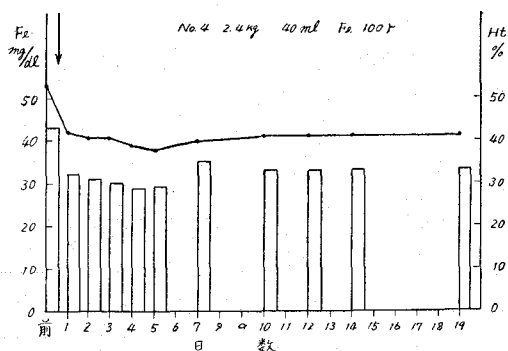
股静脈から採血後、鉄をあたえたのち、全血鉄およびヘマトクリット値を定量した。その結果は、第II図のごとく、瀉血後7~9日後で、全血鉄およびヘマトクリット値ともに術前の値に回復する。



第III群

この結果は第III図のごとく、a) では20日間の経過において、全血鉄およびヘマトクリット値に著変をみとめなかつた。b) でも全血鉄およびヘマトクリット値に著変をみとめなかつた。c) では、採血量体重1kgに対して20 mlのものは、20日間の経過において、全血鉄およびヘマトクリット値の術前値までの回復がみられず、採血量体重1kgに対して、15 ml, 10mlのものでは20日間の経過で、全血鉄およびヘマトクリット値はほぼ術前値に回復している。





考 按

貧血の回復は、血液のヘモグロビン量の回復がその判定の一つの要素となるが、ヘモグロビンが生体内で合成せられるためには、瀉血貧血については、体内の貯蔵鉄を満すことが有効であるとともに、造血臓器の機能に異常のないことが必要である。

門山 (1959)⁶⁾は鉄欠乏性貧血の究極の治療目的は、血

液ヘモグロビン量の正常化と、貯蔵鉄を充すにあるとのべ、心臓より隔日に約 7 ml 宛10回以上の瀉血を行い、血色素量50%前後とならしめた瀉血貧血モルモットにおいて、瀉血の前後および鉄剤投与終了後 2 週間にてしらべた結果、血色素、赤血球数、ヘマトクリット値等ほぼ正常にもどつたとのべている。

宮田 (1960)⁷⁾は同一家兔において、50, 100, 200, 400 および 800 レントゲンの各線量につき、X線全身照射後の血清鉄の変化を追求し、50および100レントゲンの照射では著明な変化がみとめられず、200, 400, および800レントゲン照射群ではいずれもX線照射後血清鉄値の増加を来し、照射後1週間で照射前の値にかえつた。この血清鉄値の増加は、X線線量が大となる程著明であり、かかる血清鉄値の増加はX線照射により造血阻害がおき、鉄の利用が低下したことに基くとつてのべている。

花岡 (1958)⁸⁾はわが国では中性子を主体とする放射線照射動物殊にマウスでの造血臓器の組織学的変化を報告した例は非常に少ないとのべ、放射線特に中性子及至γ線で強く生体を照射すると、血液内赤血球あるいは血漿蛋白質、さらに組織内蛋白質その他にまず変性、分解等がおこり、これらの分解生成物が血流の停滞により過酸化物と共に再び血球を障害し、持続的な2次的崩壊を来し、その高度な場合には、造血臓器の無形成にとみちびくものと考えうるとのべている。そして、末梢血の赤血球数は著しい貧血を示すことはないとのべ、それは血球の崩壊過程が1次および2次崩壊という2段階をとつて行なわれること、すなわち赤芽球、リンパ球は1次崩壊

で、その他の白血球および巨核球は2次崩壊で、前者は直接放射線による障害、後者は血流の停滞によつて生ずるとのべている。

平松 (1951)⁹⁾は赤血球はX線の600レントゲン以上の照射ではじめて減少することをみとめ、それ以下の線量では減少せず、少量の照射では著変をみとめないか、あるいは増加の傾向があるといっている。

Kahn (1952)¹⁰⁾は家兎において著明な貧血をおこさせるにはほとんど致死量の放射線の照射を必要とするといひ、また致死量の線量の照射をうけた家兎の赤血球の破壊の程度は急激であるに反し、致死量に達しない線量の照射では赤血球の破壊の程度は少ないといっている。

Jacobson, Marks and Lorenz (1949)¹¹⁾は、500および800レントゲンを全身照射したときの家兎の末梢血液中のヘモグロビン量および赤血球数は、照射量の多いもの程低下がはげしいとのべ、800レントゲンでは両者とも14日に最低値を示し、23日後に回復したといひ、また100レントゲン以下の照射では、造血機能の障害を意味する網赤血球の減少はほとんどみとめられないとのべている。なお、フェニールヒドラゼンあるいは瀉血等により生じせしめた貧血家兎はそのまま放置した場合は14日間にて回復したが、これに反し、同様の方法で貧血を生じせしめた家兎に800レントゲン照射を行なつた場合は、照射後貧血の程度は前者に比して強く、回復に23日を要したとのべている。

Sauerbier (1958)¹²⁾は家兎における正常な赤血球の生存期間を、 Cr^{51} と Fe^{59} による検査の結果65日から68日間であるとし、家兎においても赤血球はだいたいその最高の生存期間に到達したあとではじめて崩壊することが示された。また全身照射を行われた家兎における赤血球の生存期間を研究した結果550レントゲンで全身照射を行なつた場合は末梢の赤血球の生存期間の変化は直接にはみとめられず、貧血は照射のための造血臓器に対する障害によるものとした。

またSauerbier (1959)¹³⁾は短い時間の家兎における赤血球の崩壊が研究された場合、550レントゲンの全身照射ののちには、通例末梢の血液の赤血球の高度の崩壊は生じなかつたとのべ、末梢の赤血球に対する直接の影響は、550レントゲンの照射量ではおこらなかつた。つまり、550レントゲンの全身照射のあとで生じた貧血は通例骨髓の造血機能の低下および不能により生じたとのべている。

このように正常家兎の末梢血液の赤血球に対して変化をあたえる程度のX線の全身照射は550レントゲン以上であるといわれているのに対し、著者は正常家兎にコバルト-60の γ 線100レントゲンの照射を行なつたところ、鉄量およびヘマトクリット値からは貧血をみとめなかつた。 γ 線照射の以前に大量瀉血、即ち貯蔵鉄の大量の

消失を生じしめておくと、その貧血は20日間の経過においても、貯蔵鉄の不足を瀉血後ただちに経口的に鉄をあたえて、十分に補足していると考えられるのにかかわらず、術前値迄の全血鉄およびヘマトクリット値の回復をみなかつた。これは、放射線の照射によつて、赤血球の崩壊はさほど急激には生じないし、そのための赤血球数の減少も急にはおこらないが、放射線の照射によつて、生体の造血臓器の機能障害がおこり、そのために貯蔵鉄が血液中を輸送されて、骨髓におくられても鉄がヘモグロビン合成に利用され得ず、貧血の回復をみないものと考えられる。しかもはじめに大量の瀉血を行なつた場合は、瀉血量の少ない例よりも影響される程度が大なるものと思われる。

結 論

家兎において、体重1kgに対して20mlの瀉血を行つた場合は、その全血鉄およびヘマトクリット値は術前値迄の回復には21日間を要した。同じ瀉血方法を行なつた家兎に、瀉血直後に鉄を大量にあたえた場合は、全血鉄およびヘマトクリット値は7~9日間にて術前値まで回復した。

家兎に γ 線の照射を行つた場合、あらかじめ瀉血を行なわなかつた場合は、その全血鉄およびヘマトクリット値に著変をみとめなかつたが、はじめに体重1kgに対して20mlの瀉血を行なつたのち大量の鉄をあたえて、これに γ 線の照射を行なつた場合、その全血鉄およびヘマトクリット値の回復は21日間の経過においても術前値迄に至らなかつた。これは放射線の照射によつて、骨髓のヘモグロビン形成能力が障害されるためと思われる。

終りに臨み、御指導御校閲を賜つた三神教授、松村義寛教授並に種々御助言をいただきました松村剛講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 説田 武・他：内科の領域 4 503 (1956)
- 2) 河北 靖夫：綜合臨床 8 953 (1959)
- 3) 妹尾左知丸：最新医学 10 209 (1955)
- 4) 渡辺 巖一・他日医事新報 No. 1664 (1956)
- 5) 吉川 春寿：臨牀医化学 第4版 協同医書出版 東京 (1955) 319頁
- 6) 門山 栄昇：日医大誌 26 1095 (1959)
- 7) 宮田 市雄：日医放射線会誌 19 2126 (1960)
- 8) 花岡 正男・他：日血会誌 21 1 (1958)
- 9) 平松 博：日医事新報 No. 1431 (1951)
- 10) Kahn, J. B. and Furth, J.: Blood: 7 404 (1952)
- 11) Jacobson, L. O., Marks, E. K. and Lorenz, E.: Radiology: 52 371 (1949)
- 12) Sauerbier, W.: Strahlentherapie 107 3 (1958)
- 13) Sauerbier, W.: Strahlentherapie 108 1 (1959)