

特別講演

感染症の白血球増多及び減少症の成因に関する研究

東北大学医学部黒川内科

齋 藤 章

I. 緒 言

感染症において病原体が生体に作用する場合、生体防衛機構において最も迅速且つ敏感に反応するものは生体内自由細胞である白血球である。感染症において白血球の数及び其種類の変化は夫々の疾患に特異的であるから、末梢血液の白血球の変化によつて個々の疾患の概診を下し得る許りでなく、確診を下し得る場合も決して少なくない。

感染症を白血球の量的変化から分けると白血球増多症と減少症となる。白血球増多症を示す疾患には内科、小児科領域のみでなく、外科、産婦人科、耳鼻科、眼科、皮膚科等の各科領域の感染症又は化膿性疾患がある。即ち白血球増多症を示す疾患：各種肺炎及び気管枝肺炎、日本脳炎及び他の脳炎、コレラ、狂犬病、痘瘡、百日咳、丹毒、ジフテリア、発疹チフス及び発疹熱、猩紅熱、敗血症、梅毒、淋疾、扁桃炎、顎下腺炎、回帰熱、Weil 病、中耳炎、虫垂炎、肝膿瘍、産褥熱その他の感染症又は化膿性疾患があり、又白血球減少症を示す疾患：腸チフス、パラチフス A、K 及び B、麻疹、風疹、小児麻痺、インフルエンザ、恙虫病、エゾ熱、七島熱、突発性紅斑、Bang 病、malta 熱、カラアザール、流行性肝炎、デング熱、パバチ熱等がある。

なぜこのように感染症では白血球増多症や減少症を示すかという理由については諸説行われているが、よくわかっていない。今日最も広く行われている説は Naegeli 説で、Naegeli¹⁾ は白血球増多症を骨髓の機能亢進、白血球減少症を其機能不全と説明している。

私は昭和15年頃著明な白血球減少症を示した重症腸チフス患者で穿孔性腹膜炎を合併し、白血球

増多症を示して死亡した数例における観察から Naegeli 説に疑をもち、各種感染症の白血球増多及び減少症の成因について追及し^{2) 3)}、茲に其結論に到達したので報告する。

II. 実験方法

本実験における骨髓機能検査には各例 4～7 日毎に系統的連続的骨髓造血機能検査を試み、胸骨髓穿刺は第 II、III 肋間腔の高さで正中線より少々側方 (3～5 mm) を穿刺し、骨髓 0.1cc を採取し、骨髓有核細胞数を数え、骨髓塗抹標本は May-Giemsa 二重染色を試み、末梢血と比較した。

骨髓造血機能の本態を究明するためには骨髓有核細胞の質的变化と同様に量的変化をも重要視しなければならない。従つて骨髓有核細胞の絶対数を出来るだけ正確に計測する必要があるので、このため本学解剖、病理、法医各教室の解屍 700 例につき全身骨髓の解剖学的構造及び病理学的変化を検し、胸骨髓穿刺において骨髓採取不能の場合、又は良質の骨髓が採取されないのは次のような場合であることを知つた。すなわち、

- 1) 関節間板、2) 軟骨連合、3) 脂肪転化、4) 腫瘍転移、5) 広い骨髓洞、6) 空隙形成、7) 骨硬化症、8) 骨髓線維症
- 等が主である。

次に骨髓有核細胞の算定法は最も合理的な Rohrer⁴⁾ 法によつた。其理由とする処は、1) 骨髓内赤血球系細胞即ち赤芽球の分布は不平等で集積性高く、且つ骨髓内では白血球系有核細胞 100 に対し赤芽球は 30 の割に認められるが、末梢血液における有核細胞の大部分は白血球で、感染症における末梢血の赤芽球出現は精々 0.4% を越えないこと、2) 骨髓有核細胞の中、白血球系有核細胞だけで 100% をとると末梢白血球の 100% と鏡面像

第1表 健康人の骨髓像

系 別	細 胞 別		%		Rohr		
			最大～最小	平 均			
網 內 系	淋 巴 球 樣 細 網 球		4—1	2.5	6—1	8	
	形 質 球 性 細 網 球		4.4—0.8	2.5	2		
	大 噬 球		0.1—0	0.1—0	0		
赤 血 球 系	塩 基 性	赤 芽 球	5.2—1.2	3	5	30	
	多 染 性		32.1—13.8	20	9		
	正 染 性		8.1—1.5	4.4	16		
白 血 球 系	骨 髓 芽 球		2.5—1.0	2	1		
	好 中 球 系	未 熟	骨 髓 球	3.8—1.2	2.6	4	10
		半 熟		7.5—4.1	6.4	6	
		成 熟	骨 髓 球	1.3—8.9	11.2	7	16
	後			14.8—9.8	12.2	9	
	桿 核 球		39.1—27.3	32—1	41	58	
	分 核 球	22 —6.8	11.9	17			
	合 計			77.4			
	好 塩 基 球		0.5—0	0.2	1—0		
	好 酸 球		7.8—2.6	4.7	4		
	單 球		4 —1	2.8	2		
	淋 巴 球		20.3—9.2	14.3	11		
赤 血 球 系		分 核 (%)		43.1	42		
白 血 球 系				2.4	2.5		

として如実に対照することが出来、骨髓白血球生成機能、白血球の末梢への游出速度等が最も正確に投影されること、などである。骨髓有核細胞全体をもつて 100%とすると骨髓と末梢血液との間に20～30%の断層（又は歪）を加えることになって骨髓造血機能が正しく末梢血に投影されない。従つて Rohr⁴⁾法によれば骨髓造血機能を最もよく末梢血に比較対照出来る。

III. 実験成績

1. 骨髓像

1) 正常人の骨髓像

正常人（男6人、女4人）の骨髓像は Rohr⁴⁾の成績と大差ない。

2) 白血球增多症の骨髓像

発疹チフス、日脳、回帰熱、猩紅熱等で小野⁵⁾と共に検した。この中猩紅熱38例につき骨髓は7日毎、血液は連日採取した。骨髓像は第2表のように骨髓有核細胞数（以下平均値）は第1週15.2

万、第2週17.2万、第3週15.5万で末梢白血球数は第1週 1.5万、第2週 1.4万、第3週1.26万と次第に減少し、小児は成人より多かつた。次に骨髓赤血球系細胞では著変なく、白血球系において骨髓芽球は第2病日 1.8%を最高とし、其後 1～1.6 %の間にあつた。次に白血球数を支配する好中球系について見ると第1図の如く、未熟骨髓球は病初著しく増加し、第2病日 6.5%を示した後減少し、骨髓球は第2病日30.2%の相対的増加を示した後減少し、第6病日23.5%の高値を示した後減少し、後骨髓球は第8病日30.9%の最高値を示し、桿、分核球は病初末梢への動員によつて相対的減少著しく、桿核球は第11～14病日の間24～25%の山を作つて減少し、分核球の減少は11日以後略く正常に復した。

次に末梢血液像は第3表のように後骨髓球は第8病日迄出現し、第2病日 1.5%、第5病日 2.3%、第7病日 0.5%に出現し、桿核球は第2病日

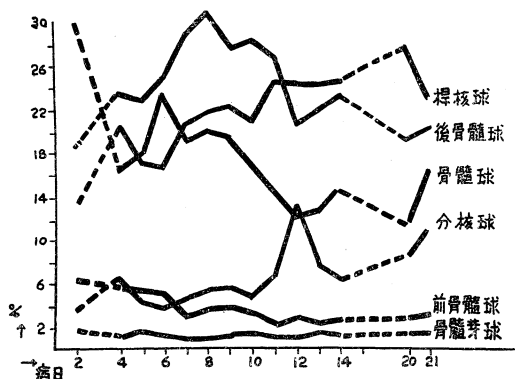
第2表 白血球增多症の骨髓像の病日別動き（猩紅熱）

病 日		2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	20	21	
例 数		1	7	6	9	5	3	2	2	4	2	1	1	2	1	
網内系	淋 巴 球 様	2.3	1.8	2.8	1.5	1.5	1.4	2.1	3.7	2.4	2.3	3.4	4.8	2.3	2.4	
	形 質 球 性	1.20	1.48	2.88	2.46	3.82	3.5	1.65	3.05	0.97	1.2	0.9	2.8	3.2	1.5	
	大 喰 球	0	0.04	0.06	0.04	0.06	0.03	0	0	0.02	0	0	0	0	0.1	
赤血球系	赤芽球	塩 基 性	1.0	1.9	2.2	2.52	1.4	2.5	2.4	3.2	2.2	1.9	1.7	2.0	1.1	2.2
		多 染 性	7.8	8.3	6.9	9.8	6.5	7.2	7.3	10.9	11.9	4.4	10.7	10.7	7.4	9.5
		正 染 性	1.2	1.4	1.5	1.6	1.2	1.4	1.2	1.3	1.5	0.9	1.0	1.8	0.6	0.8
巨 核 球		0	0.3	0	0.22	0	0.33	0	0	0.5	0	0	0	0	0	
白血球系	好中球	骨 髓 芽 球	1.8	1.2	1.5	1.2	1.2	1.1	1.5	1.5	1.2	1.1	1.3	1.4	1.6	1.4
		前骨髓球	6.5	5.6	5.2	4.8	3.0	3.7	3.8	3.3	3.5	2.4	2.6	2.3	2.9	3.2
		骨 髓 球	30.2	16.8	18.1	23.5	19.2	20	20	17.5	14.8	12.2	12.8	16.4	11.4	16.3
		後骨髓球	18.6	22.4	22.8	23.9	28.9	30.9	28	28.2	26.7	20.8	17.8	23.6	19.5	20.7
		桿 核 球	11.3	20.7	1.72	16.7	20.8	21.7	22.1	21	24.4	24.2	24.2	24.5	28.9	23
		分 核 球	3.8	6.4	4.3	3.8	4.4	4.4	5.6	4.9	6.6	12.9	7.4	6.2	8.4	12.5
		合 計	70.4	71.8	67.6	75.8	76.3	81.6	78.6	74.9	75	72.4	64.8	72.0	70.9	75.7
	好酸球系	好 酸 球	4.3	5.02	6.41	6.45	4.42	3.46	3.00	5.15	5.17	3.95	7.20	3.40	4.5	5.2
		好 塩 基 球	0	0.08	0.03	0.04	0.02	0.03	0	0.05	0.07	0.15	0.1	0	0	0.1
		単 球	1.8	1.88	1.00	1.84	1.4	1.8	1.65	1.3	1.9	1.45	0.9	1.00	2.35	0.9
		淋 巴 球	19.2	16.8	17.76	13.4	12.6	7.9	11.3	10.5	13.1	17	21.4	13.6	15.4	12.7
赤血球数(百万)		3.8	4.425	3.597	3.549	3.488	3.485	3.317	3.372	3.456	3.57	3.25	3.82	3.55	3.25	
血色素量 %		70	95	78	75.6	78.2	80.2	74.5	71.5	78.7	74.5	76	70	80.5	72	
色素係数		0.9	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.2	1.9	1.1	1.1	
有核細胞数(万)		34.56	4.91	12.49	15.30	18.48	23.37	27.05	10.48	11.49	24.99	12.60	9.58	5.90	19.84	

34%に出現し、第11病日迄末梢で増加した。

以上の好中球系細胞を総計すると、骨髓では病初著しく減少し、第6病日から増加し、第8病日80.6%の最高値を示した後次第に正常に復し、末梢血では病初著しく増加し、第6病日から減少に転じ、第13病日40%の最低値を示した後増加して正常に復した。これ等各種細胞の動きを見ると、病初先ず末梢の要求によつて動員可能な骨髓内右方細胞が末梢に游出してそこに症候的白血球增多症及び核左方推移を示すと共に、骨髓内の右方細胞の減少によつて相対的核左方推移を来す。其間骨髓は病原体又は其毒素の刺激によつて左方細胞の増加を見、細胞増加の波が骨髓内左→右に進行し、極期以後次第に細胞数減少して正常に復した。骨髓及び末梢血液の淋巴球は好中球の増加が著しい時期に相対的に減少した。発疹チフス、日脳、回帰熱でも同様であつた。

第1図 白血球增多症の骨髓白血球系の各種細胞の動き（好中球）



3) 白血球減少症の骨髓像

腸チフス、パラチフス A.K.B., 風疹、麻疹、インフルエンザ等について検したが、こゝでは下山⁶⁷⁾と共に検した腸チフス11例、66回の成績をの

第3表 白血球增多症の

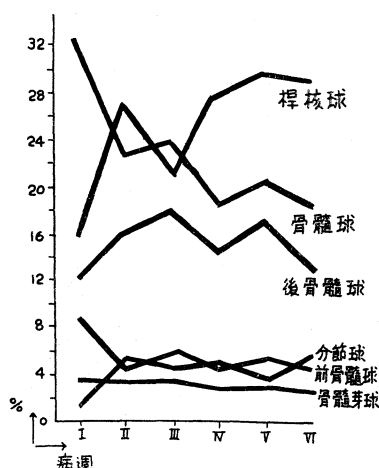
病日並に病週			2	4	5	6	7	8	9
例 数			1	7	6	9	5	3	2
赤血球数(百万)			3.90	4.45	4.31	4.22	4.22	4.37	4.37
血色素量%			82.0	86.1	85.5	81.8	75.8	87.3	86.5
色素指数			1.05	0.97	0.99	0.96	1.02	0.98	1.01
白血球数			16800	13785	15385	16522	13640	21400	14550
白血球系	好中性	後骨髓球	1.5	1.4	2.3	1.4	0.5	0.1	0
		桿核球	34.0	28.8	34.1	21.8	19.2	14.7	11.8
		分核球	40.5	43.2	36.3	37.8	41.7	45.2	45.0
		合計	76.0	72.6	72.7	61.0	61.4	59.8	56.8
	好酸球	桿核球	1.5	1.78	1.00	1.11	1.20	0.83	0.25
		分核球	6.5	4.92	4.00	6.50	5.1	5.33	2.75
		合計	8.00	6.70	5.00	7.61	6.30	6.16	3.00
	好塩基球		0	0	0	0	0	0	0
	単球		5.5	5.88	5.91	6.05	5.00	8.33	4.50
	淋巴球		10.0	14.5	15.3	23.0	26.0	24.5	35.3
	形質細胞		0.5	0.35	1.16	1.61	1.2	1.16	0.5

第4表 白血球減少症(腸チフス)の
熱期別骨髓像(%)

系	熱 期	上昇	稽留	熱期	下降	恢復期	
		熱期	前半	後半	熱期	前半	後半
細網系	例 数	1	9	8	9	9	9
	淋巴球様	2.4	2.2	3.1	1.0	0.9	1.0
	形質球様	2.4	3.2	5.1	2.6	2.0	1.6
	大 喰 球	0.1	0.1	0	0.1	0	0
赤血球系	計	4.8	5.4	8.2	3.6	2.9	2.6
	好塩基性	4.2	4.1	7.1	6.5	5.7	5.7
	多 染 性	7.6	11.6	23.4	25.6	21.4	19.5
	正 染 性	0.6	1.6	4.0	3.1	3.7	2.9
白血球系	計	12.4	17.3	34.5	35.2	30.8	28.1
	骨髓芽球	3.6	3.5	3.3	2.9	3.1	2.7
	未熟骨髓球	8.7	4.6	5.8	4.6	5.4	4.6
	半熟 "	18.4	10.3	11.2	7.6	7.8	5.9
	成熟 "	14.3	12.4	12.3	10.9	12.4	12.3
	後骨髓球	12.3	16.3	17.9	14.7	17.0	13.2
	桿核球	16.0	26.9	21.2	27.6	29.3	28.8
	分核球	1.3	5.1	4.7	5.0	3.6	5.6
	計	71.0	75.6	70.1	70.4	75.5	72.4
	好塩基球	0.2	0	0.2	0.2	0.4	0.2
	好酸球	5.1	4.6	3.1	2.5	3.9	5.5
	単球	0.6	1.1	1.9	1.1	0.9	1.4
摘要	淋巴球	19.5	15.2	19.5	22.8	16.1	20.0
	巨核球	—	—	—	—	—	—
	有核細胞数(万)	27.2	12.2	8.9	6.8	8.6	9.1
	分核率	44.2	40.4	43.7	38.4	39.0	40.4
	赤血球系 (%)	2.6	2.2	1.8	2.0	3.4	3.0
	白血球系						

べる。即ち骨髓は7日毎に血液は隔日採取して系統的連続検査を試みた。其成績は第4表のように上昇熱期, 稽留熱期, 下降熱期及び回復期の4期に分けて観察すると, 骨髓有核細胞数は病初から次第に減少するも極期前半迄大差なく, 極期前半12.2万であるが, 其後著しく減少し, 下降熱期6.8万の最低値を示した。

第2図 白血球減少症の骨髓内白血球系細胞の動き(好中球)



末梢白血球数は第5表の示すように病初症候的白血球增多症を示し, 上昇熱期 9,200, 極期前半 7,700 を示したが, 極期後半から減少著明とな

血液像の病日別動き

10	11	12	13	14	20	21	I 週	II	III
2	4	2	1	1	2	1	28	15	3
4.00	4.29	4.04	4.05	3.91	3.8	3.45	4.28	4.2	3.69
81.0	83.0	85.5	93.0	73.0	76.0	75.0	82.6	80.5	75.6
1.01	1.02	1.03	1.10	0.98	0.99	1.08	0.98	1.00	1.02
17250	10000	8200	8900	17700	13050	11800	15089	14040	12633
0	0.4	0	0	0	0	0	1.2	0.1	0
14.3	19.1	8.8	8.5	8.0	29.0	7.5	26.2	13.8	21.8
41.3	39.6	37.8	31.5	41.5	36.2	47.5	39.6	38.1	40.0
55.5	59.1	45.8	40.0	49.5	65.3	55	66.9	52.0	61.8
0.25	0.50	0.5	0.5	0	0.5	0	1.28	0.46	0.33
3.75	4.25	5.5	2.5	2.5	1.75	5.5	5.32	4.13	3.00
4.00	4.75	6.0	3.0	2.5	2.75	5.5	6.6	4.59	3.33
0	0.12	0	0	0	0	2.5	0	0.06	0.83
3.25	4.87	7.75	9.50	5.00	5.0	4.5	5.76	6.00	5.5
36.0	30.5	40.5	43.5	40.0	25.5	33.0	19.30	33.06	28.0
1.25	0.62	0	3.5	3.0	2.1	0	1.1	1.06	1.4

第5表 白血球減少症（腸チフス）の
熱期別末梢血液像（%）

熱 期		上昇 熱期	極 期	下降 熱期	恢復期
		前半	後半	前半	後半
例 数		1	9	8	9
白 血 球	成熟骨髓球	0.1	0.1	0	0
	後 骨 髓 球	4.4	2.3	0.8	0
	桿 核 球	63.6	47.5	39.2	29.9
	分 核 球	16.0	21.2	18.7	14.6
	好 塩 基 球	0	0.1	0.1	0.4
	好 酸 球	0	0.1	0.2	1.4
	単 球	2.0	3.5	3.2	5.1
	淋 巴 球	14.0	23.9	36.0	46.6
	形 質 球	0	1.0	1.5	0.6
	白 血 球 数(千)	9.2	7.7	5.0	4.9
赤 血 球	赤 血 球 数(万)	401	422	393	397
	血 色 素 量 (%)	78.0	78.0	70.9	66.7
	色 素 指 数	0.77	0.92	0.89	0.84

り、下降熱期 4,300の最低値を示した後徐々に正常値に近接した。

次に骨髓内赤血球系において赤芽球は第4表の如く、極期後半から下降熱期にかけて末梢血液の貧血著明となつた時期に増加著しく、極期後半34.5%、下降熱期35.2%の最高値を示した後次第に減少して正常に復した。

さらに骨髓白血球系において、先ず発病と共に末梢の要求によつて骨髓内右方の予備細胞が末梢

に游出し、そのため骨髓内核左方推移を来すことは白血球增多症の場合と同様である。骨髓芽球は全経過を通じて相対的增加著しく、第1週 3.6%、第2週 3.5%を示した後次第に減少した。好中球系においては第2図の如く未熟、半熟、成熟及び後骨髓球は病初から相対的增加著しく、特に極期後半著明であつた。これに反し、桿、分核球は病初から減少し、極期後半には25.9%の最低値を示し、殊に分核球の減少高度であつた。

次に末梢血液像は第5表のように、幼若細胞の末梢出現は、成熟骨髓球は極期前半迄、後骨髓球は極期後半迄、桿核球の末梢血増加も極期後半迄認められた。すなわち末梢血液において好中球の減少と核左方推移著しく、殊に桿、分核球の減少高度で、分核球は回復期前半には11%の最低値を示した。

以上のように白血球減少症の骨髓においては好中球系細胞の減少著しく、骨髓白血球系の70.4～75.6%の間にあり、かつ下降熱期には骨髓有核細胞数は病初の $\frac{1}{2} \sim \frac{2}{5}$ に減少した極めて細胞に乏しい骨髓であることを考え合わせると好中球系細胞、殊に桿、分核球の減少高度であることが分る。好中球の減少した下降熱期から回復期にかけて骨髓及び血液において比較的淋巴球增多症を示した。パラチフス A.K.B. 其他においてもまた同

第6表 健康人細胞別 Mitose Index

種 類	赤 血 球 系			骨 髄 芽 球	白 血 球 系			好 酸 球
	好塩基性	多 染 性	正 染 性		未 熟 型	半 熟 型	成 熟 型	
總 数	1,660	7,710	5,460	670	1,560	2,990	4,740	2,450
Mitose 数	155	304	162	2	13	55	33	7
M I (%)	93.3	39.3	29.2	2.99	8.33	18.39	6.98	2.86

第7表 健康人の Mitose の頻度 (括弧内は平均値)

M I (%)	赤 血 球 系			M I (%)	骨髄芽球 (%)	白 血 球 系			好酸球 (%)
	好塩基性 (%)	多 染 性 (%)	正 染 性 (%)			未 熟 型	半 熟 型	成 熟 型	
38.5—46.3 (41.84)	18.6—33.2 (24.04)	42.1—53.9 (48.44)	12.9—39.3 (27.52)	2.2—2.7 (2.4)	0—4.3 (1.6)	4.6—16.6 (10.80)	39.2—58.2 (45.74)	25.0—54.6 (36.08)	0—13.1 (5.78)

第8表 健康人の Mitose の各期における出現頻度

分 裂 期	赤 血 球 数				白 血 球 系			
	前 期	中 期	後 期	末 期	前 期	中 期	後 期	末 期
百 分 率 %	46.6—67.6	8.8—22.9	9.1—14.3	11.8—18.2	48.2—66.6	12.5—25.8	4.6—14.8	8.4—18.2
平 均 値	54.42	18.66	12.12	14.80	55.12	20.66	10.68	13.52

様であつた。

なお白血球減少症の骨髓白血球系細胞の Mitose 有糸核分裂の低下することから白血球増多および減少症の差異は骨髓内有糸核分裂の態度にあることを知り次の実験を試みた。

2. 骨髓有核細胞の核分裂

宮本⁸⁾と共に日脳4例、猩紅熱1例の白血球増多症とチフス3例、パラチフスA2例の白血球減少症について追及し、健康人5例を対照として比較した。又有糸核分裂(M)の算定法は Rohr 法に従い、白血球系1万を数えその有糸核分裂指数(M.I.)を求め、又その間数えた赤血球系、網内系有核細胞数とM数からその M.I. を算定した。

1) 正常人の骨髓内核分裂

正常人の骨髓内 M.I. は第6表の如く、赤血球系41.8‰、白血球系 2.4‰で、細胞別の M.I. は赤血球系では好塩基性赤芽球の93.3‰、白血球系では半熟骨髓球の18.4‰が最も高い。然しMの頻度を百分率で示すと第7表の如く赤血球系では多

染性赤芽球の48.4‰、白血球系では半熟骨髓球の45.7‰が最も高い。又網内系の M.I. は1‰であつた。なお網内系細胞の核分裂は有糸核分裂か無糸核分裂か議論の吾地あるか一応有糸核分裂として算定した。

次にMの4期の出現頻度は第8表のように赤血球系及び白血球系において前期の54.2～55.1‰最も高く、中期、末期及び後期の順に低下した。

2) 白血球増多症の骨髓内核分裂

赤血球系の M.I. は第9表の如く、41.5～42.5‰の間にあり、略々正常値に近く、末梢赤血球数も 452～478 万の略々正常値を示し、又各病期の細胞別 M.I. も第10表のよに極期に多染性の52.7‰が最も高い値を示した外は正常の如く塩基性赤芽球が最も高かつたが、細胞別Mの出現頻度は第11表各病期を通じ多染性の58.7～49.4‰が最高の頻度を示した。

次に白血球系の M.I. は第12表のように、極期 3.28‰で正常値2.40‰より著しく高く、下降熱期

第9表 白血球増多症に於ける赤血球の病期別
Mitose Index と末梢赤血球数との関係

病 期	極 期	下降熱期	恢復期
M I (%)	38.7~47.0	40.2~44.2	38.2~47.2
平均値(%)	41.46	42.45	42.20
赤血球数(万)	353~544	388~539	400~531
平均値(万)	452.00	459.29	477.83

第10表 白血球増多症に於ける赤血球の各病期
の細胞別 Mitose Index

病 期	種 別	好 塩 基 性	多染性	正染性
極 期	総 数	1187	3770	3602
	Mitose数	62	199	90
	M I (%)	52.3	52.7	24.9
下 降 熱 期	総 数	578	2294	1238
	Mitose数	34	102	38
	M I (%)	59.0	47.2	30.8
恢復期	総 数	1374	3396	4310
	Mitose数	79	187	113
	M I (%)	57.4	55.2	26.2

第11表 白血球増多症に於ける赤血球系の各病
期の細胞別 Mitose の出現率(%)

病 期	種 類	好 塩 基 性	多染性	正染性
極 期		17.8	56.6	25.6
下 降 熱 期		19.5	58.7	21.8
恢 復 期		20.8	49.4	29.8

第12表 白血球増多症に於ける白血球系の
各病期の Mitose Index と白血球
数との関係

病 期	極 期	下降熱期	恢復期
M I (%)	2.6~4.3	1.8~3.2	1.8~3.3
平均値	3.28	2.30	2.58
白血球数	9,400 ~13,300	7,400 ~12,000	7,000 ~9,700
平均値	11,440	9,400	8,360

2.30‰と正常値以下となり、回復期に2.58‰と次第に正常に復した。末梢白血球数は極期11,400、下降熱期 9,400、回復期 8,360と次第に減少して正常に戻った。

次に細胞別 M.I. は第13表のようにMの上昇が極期骨髓内最右方に達し、下降熱期以後Mの中心右方から左方に復する姿が見られ、更に各病期

第13表 白血球増多症に於ける白血球系の
細胞別 Mitose Index

病 期	種 類	骨 芽 髓 球	骨 髓 球			好 酸 球
			未熟型	半熟型	成熟型	
極 期	総 数	607	1,175	2,152	4,227	2,602
	Mitose数	9	23	58	71	4
	M I (%)	14.8	19.6	26.9	16.9	1.5
下 降 熱 期	総 数	378	914	1,690	2,478	1,592
	Mitose数	2	14	32	30	12
	M I (%)	5.4	15.2	19.0	12.2	7.6
恢 復 期	総 数	773	1,215	2,294	4,079	6,111
	Mitose数	5	25	59	43	25
	M I (%)	6.5	20.5	25.8	10.5	4.1

第14表 白血球増多症に於ける白血球系の各病期
の細胞別 Mitose の出現(%)

種 類	骨髓 芽球	骨 髓 球			後骨髓 球及び 桿狀核 球	好酸 球
		未熟 型	半熟 型	成熟 型		
極 期	5.4	14.0	35.2	43.0	0	2.4
下降熱期	2.2	15.6	35.6	33.3	0	13.3
恢 復 期	3.9	15.9	37.6	27.4	0	15.9

第15表 白血球増多症に於ける骨髓内網状
内皮系の病期別 Mitose Index

病 期	極 期	下 降 熱 期	恢復期
M I (%)	0~4.5	0~3.2	0~3.5
平均値	2.16	1.32	1.45

第16表 白血球増多症の赤血球系 Mitose の
各 Phase の出現頻度(%)

病 期	種 類	Pro.	Meta.	Ana.	Telo.
極 期		39.2	19.1	13.5	28.2
下 降 熱 期		41.6	25.3	12.6	20.5
恢 復 期		39.1	20.3	14.0	26.6

第17表 白血球増多症の白血球系 Mitose の
各 Phase の出現頻度(%)

病 期	種 類	Pro.	Meta.	Ana.	Telo.
極 期		57.6	17.0	17.5	7.9
下 降 熱 期		55.5	6.7	6.7	17.8
恢 復 期		51.7	15.3	15.3	8.9

における細胞別Mの出現頻度を百分率で示すと第14表の如くである。即ち極期Mは成熟骨髓球の43%が最も多く、下降熱期には半熟骨髓球の35.6%

が最も高く、回復期には更に左方に移動する傾向を示した後正常の如く半熟骨髓球にMの中心が落付いた。

又網内系のMは第15表のように極期2.16‰で正常値より著しく高く、全経過を通じ正常値の1‰より高かった。又赤血球系をよび白血球系のMの各期出現頻度は第16および第17表のように正常Mと大差なかった。

3) 白血球減少症の骨髓内核分裂

白血球減少症の骨髓内赤血球系MにおいてM.I.は第18表のように極期42.3‰、下降熱期42.7‰、回復期45.9‰と次第に上昇する傾向を示した。この際末梢赤血球数は極期335万、下降熱期385万、回復期433万で、末梢血に著明な貧血が見られ、これと共にM.I.は経過と共に著しく上昇した。

第18表 白血球減少症に於ける赤血球系の病期別 Mitose Index と末梢赤血球数との関係

病 期	極 期	下降熱期	回復期
M I (‰)	35.9~48.4	35.5~50.5	38.6~58.1
平均値(‰)	42.28	42.74	45.88
赤血球数(万)	264~415	298~448	366~472
平均値(万)	335.40	385.00	432.80

第19表 白血球減少症に於ける赤血球系の各病期の細胞別 Mitose Index

病 期	種 別	好塩基性	多染性	正染性
極 期	総 数	1036	2740	5108
	Mitose数	93	137	130
	M I (‰)	89.7	50.0	25.6
下降熱期	総 数	1456	3710	4912
	Mitose数	108	192	144
	M I (‰)	74.1	54.4	29.3
恢 復 期	総 数	1139	3740	4368
	Mitose数	92	214	136
	(%)	80.7	57.2	31.0

第20表 白血球減少症に於ける赤血球系の各病期の細胞別 Mitose の出現率(%)

病期	種 類	好 塩 基 性	多 染 性	正 染 性
極 期		25.8	38.1	36.1
下 降 熱 期		24.4	43.4	32.2
恢 復 期		20.8	48.5	30.7

次に赤血球系の各病期における細胞別 M.I. は第19表のように、好塩基性赤芽球に最も高く、正常と同様の傾向を示し、又各病期の細胞別Mの出現頻度も第20表に見るように多染性赤芽球に最も高く正常と同一傾向を示した。

白血球系のMにおいてはこれに反し、第21表の示すようにMの著しい低下が見られる。即ちM.I. 極期1.94‰の最低値を示し、末梢白血球数

第21表 白血球減少症に於ける白血球系の各病期の Mitose Index との白血球数との関係

病 期	極 期	下 降 熱 期	回復期
M I (‰)	1.6~2.4	1.7~3.8	2.1~2.4
平均値(‰)	1.94	2.52	2.26
白血球数	2,600 ~7,000	2,500 ~6,300	3,300 ~6,800
平 均 値	4,400	4,840	5,540

第22表 白血球減少症の各病期に於ける白血球系の細胞別 Mitose Index

病 期	種 類	骨髓芽球	骨 髓 球			好酸球
			未熟型	半熟型	成熟型	
極 期	総 数	580	853	1,697	4,118	1,389
	Mitose数	5	17	35	37	4
	M I (‰)	8.6	19.9	20.6	9.1	2.8
下 降 熱 期	総 数	428	1,242	1,708	3,978	992
	Mitose数	6	20	50	44	4
	M I (‰)	14.0	16.0	29.2	11.0	4.0
恢 復 期	総 数	446	932	1,636	3,526	1,266
	Mitose数	4	30	50	40	4
	M I (‰)	9.0	32.2	30.6	12.6	3.2

も4,400の最低値を示した。下降熱期にM.I.は2.52‰で正常値より高く、末梢白血球数4,840となり、回復期にはM.I.は2.26‰で、末梢白血球5,540と次第に正常値に近ずいた。

次に白血球減少症の各病期の細胞別 M.I. を見ると第22表のように極期には半熟及び成熟骨髓球のM.I.の低下著しく、経過と共に半熟及び成熟骨髓球のM.I.が次第に回復し、又その回復は骨髓内左方から次第に右方に進行する姿が数字に現われている。更にこれを各病期において細胞別にMの百分率をとると、第23表の如くMの回復が骨

第23表 白血球減少症に於ける白血球の各病期の細胞別 Mitose の出現率(%)

種 類	骨髄芽球	骨 髄 球			後骨髄球及び桿状核球	好酸球
		未熟型	半熟型	成熟型		
極 期	5.6	17.4	35.8	37.8	0	3.5
下降熱期	4.8	16.2	40.3	35.4	0	3.3
恢 復 期	1.7	23.2	39.3	32.2	0	3.6

第24表 白血球減少症に於ける骨髄内網状内皮系の病期別 Mitose Index

病 期	極 期	下 降 熱 期	恢 復 期
M I (%)	0~2.0	0~2.9	0~2.4
平均値	1.08	0.98	1.24

第25表 白血球減少症の赤血球系 Mitose の各期の出現頻度(%)

種 類	Pro.	Meta.	Ana.	Telo.
病期				
極 期	37.7	23.9	14.3	24.1
下 降 熱 期	44.6	25.2	12.6	17.6
恢 復 期	44.4	21.2	14.5	19.9

第26表 白血球減少症の白血球系 Mitose の各期の出現頻度(%)

種 類	Pro.	Meta.	Ana.	Telo.
病期				
極 期	22.5	42.8	27.6	7.1
下 降 熱 期	38.7	33.9	16.2	11.2
恢 復 期	57.2	25.0	14.3	3.5

髄内左方から次第に回復する姿が見られるが、回復期第2週でも尙半熟及び成熟骨髄球のMは正常値に達していない。この事実は白血球減少症の回復期において末梢白血球数が正常に復した後も可成長期に亘って好中球減少が認められる理由ともなっている。

次に網内系のM Iは第24表0.98—1.24%の間にあり正常と大差なかつた。

又白血球減少症のMの4期の出現頻度は赤血球系及び白血球系で第25および26表の如く、赤血球系では正常と大差なく、白血球系では極期中期の42.8%最も多く、その後前期が次第に多く、前期中期、後期及び末期の順であつた。

4) 骨髄内核分裂の末梢血液に投影され時間的差ズレについて

骨髄内Mの上昇又は低下による骨髄内有核細胞の増加又は減少は第27表のように、4~7日おかれて末梢血液に投影された。即ち末梢白血球数を2,001~6,000, 6,001~9,000, 9,001の3段に分けて夫々白血球減少値, 正常値, 増多値とすれ

第27表 Mitose Index (%) の末梢白血球数に投影される時間的ズレ

白血球数	その時のM I (%)	経過日数	その後の白血球数
2,500	2.2	8	3,200
2,600	2.0	10	2,300
3,200	1.6	6	2,800
3,300	2.2	7	5,400
4,400	1.8	7	5,200
4,800	2.8	7	5,400
5,200	2.0	5	5,800
5,400	1.7	6	5,200
5,600	2.1	7	7,000
5,800	2.3	7	6,800
6,200	2.3	4	6,200
6,300	2.1	4	6,500
6,800	2.4	4	8,900
7,000	2.4	7	6,800
7,000	2.4	7	8,800
7,400	1.8	7	7,000
8,800	2.5	5	9,000
9,000	3.2	6	9,600
9,200	1.9	7	9,000
10,100	4.3	4	10,600
12,200	2.9	8	9,200
12,200	2.6	4	9,000
13,300	2.7	7	9,200

ば、第28表のように M.I. は減少値2.17%, 正常値 2.5%, 増多値 3.2%で骨髄内 M.I. と末梢白血球数は感染症においては略々平行する。

5) 骨髄内核分裂から見た白血球増多症及び減少症の差異について

白血球増多症及び減少症の差異を骨髄内Mから観察すると、赤血球系においては全く同一の傾向を示し、両者において重症で経過が長く、従つて貧血の著明なもの程 M.I. は上昇した。即ち7日前後の高熱で解熱する日脳では著変ないが、1カ月以上に亘る重症チフスでは M.I. は著しく上

第28表 白血球数と Mitose Indexとの関係
(括弧内は平均値)

白血球数	2,001 ~6,000	6,000 ~9,000	9,000 ~13,000
種 類	白血球 減少症	正 常	白血球 増多症
M I (%)	1.90~2.38 (2.17)	2.20~3.10 (2.50)	2.60~4.30 (3.20)

昇した。これは赤血球の生命に比べ日脳の有熱期間は甚だ短いから M.I. は正常と大差ないが有熱期間長期に互る場合は貧血次第に著明となり、貧血の程度と平行して M.I. 上昇した。白血球系ではこれに反し、白血球増多症ではM上昇し、減少症ではM低下し、経過と共にその進行方向を異にし、著しい差異を示した。

3. 白血球増多症及び減少症の成因について

1) 造血機能

造血機能は増殖と成熟の2機能に分けられる。

A) 増殖機能(第3~4図)

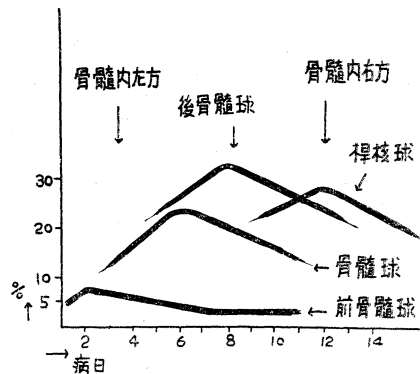
第3図 骨髓有核細胞に対する刺激の伝達方向



白血球増多症において病原体又はその毒素が作用した場合、先ず末梢の白血球が活躍を始め病初末梢の要求によって骨髓内右方の予備細胞が動員され、末梢に症候的白血球増多症を来し核左方推移を示し、其結果骨髓は成熟細胞の減少著しく相対的核左方推移著明となった。次に骨髓は第3図の如く病原体又はその毒素の刺激に対して興奮し、これ等の刺激に対する興奮は骨髓内左方細胞から右方細胞に伝達され、Mの上昇とこれによって起る細胞の増加が波状の山として左方から右方に移動した。

すなわち骨髓内細胞増加の山は第4図のように左方から右方に移動した。このように白血球増多症の骨髓においてはMの上昇によって細胞数増加し、殊に極期には M.I. は3.28%の最高値を示し、Mの中心最右方に達し、その結果骨髓内右方

第4図 骨髓内好中球増加の進行方向

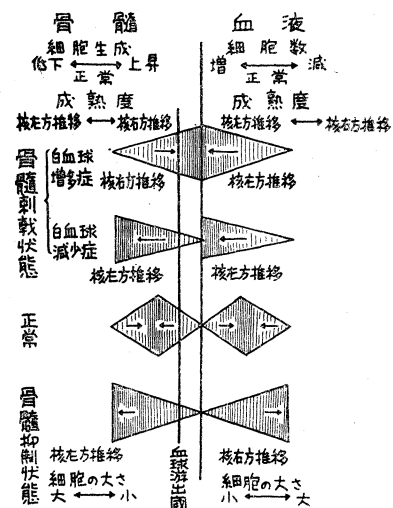


の成熟細胞の増加著しく、末梢の消費、崩壊を補充して余りあり、末梢に白血球増多症を示すと共に骨髓に多数の成熟した予備細胞を擁して末梢の要求に応じている。下熱期に入れば骨髓内のMも次第に低下し、細胞数も減少に向うが、M.I. は2.30%で正常値より低い。この理由は、

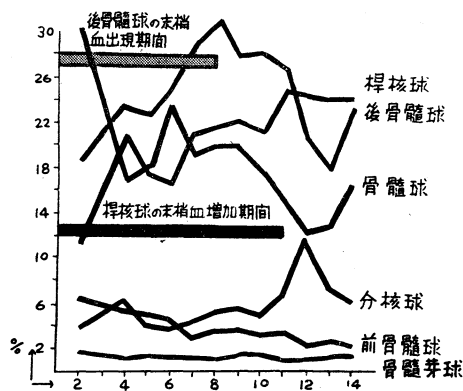
$$M.I. = \frac{M \text{ 数}}{\text{骨髓内の有核細胞数}} \times 1000$$

の M.I. の式において下熱期以後M数は次第に低下するが正常より大であるにかゝらず、Mの低下は骨髓内有核細胞数の減少に先行するから、M.I. は下降熱期においては正常値より低く現われる。回復期以後は末梢の消費、要求次第に低下

第5図 細胞生成と其調節機構



第6図 白血球增多症の骨髓内好中球系細胞の動きと其游出機能



し、M及び M.I. も次第に正常に復した。回復期以後は第5図に示すように、骨髓は刺戟の状態から抑制の状態に入り、骨髓内核左方推移、末梢の右方推移を来し、所謂鏡面像の関係を示し、骨髓及び末梢血液に屢々過熱球が見られた。

次に白血球減少症において、病初末梢の要求により骨髓内右方の成熟した予備細胞が動員され、骨髓では右方細胞減少による相対的核左方推移を来し、末梢血では症候的白血球增多症及び核左方推移が現われる。

次に骨髓は病原因子の刺戟によつてMの低下とこれに伴う細胞の減少が先ず骨髓内左方の未分化細胞に起り、次第に右方に推移し右方細胞の減少を来すと共に末梢の消費、要求も経過と共に増大し、末梢に動員されるから骨髓は末梢の要求を充し得ず、末梢の白血球減少症次第に高度となる。従つて極期には M.I. は1.94%に低下し、骨髓は右方細胞の末梢動員とMの低下とによつて鉄状の有核細胞の減少を来し、殊に骨髓及び末梢血の桿、分核球の減少著しく、上昇熱期には Barta¹⁰⁾の後骨髓球性骨髓となり、極期には骨髓球性骨髓或は Henning¹¹⁾の強度左方転移性骨髓となり、Storti & Filippi¹²⁾の乏細胞性骨髓となり、骨髓有核細胞の減少、比較的淋巴球增多症著明に現われた。この姿は末梢血にも投影され、極期から下降熱期にかけて顕著な白血球減少症を示し、屢々1,000~2,000 となり、高度の核左方推移と比較

的淋巴球增多症を来した。

次に下降熱期には M.I. は2.52%で正常値より高い。この理由は增多症の場合と反対に、Mの上昇は骨髓有核細胞数の増加に先行するからM数は正常より減少しているにかゝらず、M.I. は正常値より高い。更に回復期には M.I. は2.26%と次第に正常値に復した。

このように、白血球減少症においては極期にMの低下著しく、下降熱期以後Mは骨髓内左方から次第に右方に向つて回復した。白血球減少症の末梢血液において注目されることは白血球数が正常値に復した回復期においても好中球、殊に分核球の減少著しく、核左方推移長期に亘り、且つ過熱球の出現を見ないことで、これ等の理由は上述の事実による。パラチフスはチフスより早期に正常に回復した。

B) 成熟機能

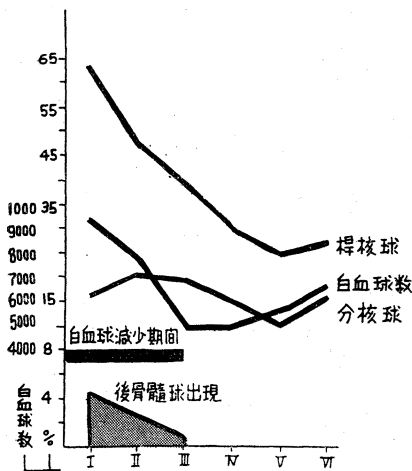
白血球減少症の成因として骨髓内細胞の成熟障害を挙げ、赤血球系の塩基性斑点、大小不同症、白血球系の中毒性顆粒等の出現が挙げられているが、これ等の所見は白血球增多の出現及び減少症の両方に見られ、特に白血球減少症に高度であるとは認められない。

2) 游出機能

白血球減少症の成因として骨髓から末梢への游出障害を挙げる見解がある。この游出機能は骨髓と末梢間の潜在的落差に関係し、この游出能の大小によつて白血球の骨髓から末梢への游出速度が大又は小となる。この落差は骨髓が調節するのではなく、一方は骨髓のM機能の亢進又は低下により、又他方は末梢の消費、要求の増減によつて大又は小となる。この落差が大なる程若い細胞が多く末梢に游出するから、末梢血に核左方推移が強く現われる。即ち白血球增多及び減少症を通じて発病が急激で且つ重症な程末梢の消費、要求大で、落差大となるから幼若な細胞が末梢に游出し、病初症候的白血球增多症、核左方推移著明となり、骨髓では成熟細胞の減少と核左方推移を示す。

この幼若細胞の末梢出現は必ずしも骨髓内の該細胞数の大小に関係しない。即ち白血球增多症に

第7図 白血球減少症の末梢血の好中球系細胞の動きと其游出機軸



においては第6図の如く、骨髓において該細胞が増加の過程にある間だけ末梢に出現した。即ち後骨髓球は第8病日迄末梢に出現し、又桿核球は第11病日迄末梢で増加している。又白血球減少症では第7図の如く、骨髓球は第2週迄、後骨髓球は第3病週迄末梢に出現し、桿核球は第3病週迄末梢血に増加した。すなわち白血球減少症においては末梢白血球数が減少の過程にある間だけ幼若細胞が末梢に出現した。そしてこの骨髓、末梢間の落差は極期以後次第に小となり、徐々に正常に復した。

Galinowski¹³⁾ 及び藤森¹⁴⁾は白血球減少の成因を血球動員障害に帰したが、白血球減少症の骨髓は細胞、殊に分、桿核球の減少高度で末梢の要求に応じ得る細胞少く、これを以つて動員障害と見做すことは出来ない。

3) 末梢の消費、崩壊

白血球減少症の成因として末梢の消費、崩壊の増加を挙げる説がある。Faludi¹⁵⁾は白血球減少症は血管内の化膿現象であるとし、血管内で大量の白血球が崩壊して起ると云う。もしこの説が真ならば、

$$M.I. = \frac{M \text{ 数}}{\text{骨髓有核細胞数}} \times 1000$$

において分母(骨髓有核細胞数)が上述のように高度に減少しているから、Mが正常値である場

合でも M.I. は正常値より大でなければならない。しかし白血球減少症の極期の M.I. は1.94%で正常値の2.4%より小であるから、この Faludi の見解は承認されない。

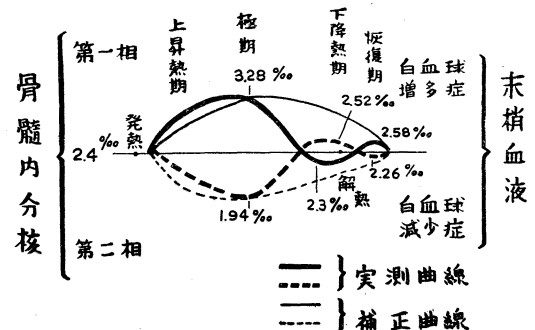
感染症における消費、崩壊は経過と共に増大し、重症で且つ経過の長いもの程大であるが、白血球増多及び減少症の間に何等差異を認めることは出来ない。又核及び原形質の崩壊、空胞形成等々の変性像においても特に減少症に著明であつたとは認められない。

IV. 感染症の骨髓内核分裂の2相性

1. 骨髓内核分裂の2相性の理論

白血球増多及び減少症の成因は骨髓内Mの上昇又は低下に由来することを知つた。こゝに白血球増多症及び減少症の各病期の骨髓の白血球系 M.I. の実測値を正確にグラフで示すと第8図の如くである。即ち正常骨髓の白血球系 M.I. 2.4%を横軸とし、病期別に増多症の M.I. 即ち極期3.28%、下降熱期2.30%、回復期2.58%、減少症の

第8図 骨髓内核分裂と経過との関係(グラフ)



M.I., 即ち極期1.94%, 下降熱期2.52%, 回復期2.26%を夫々座標にとり、これを結べば第8図のような曲線として示される。このグラフで増多症の極期の膨らみは減少症に比べ稍々大であるが、大体正常値2.4%の軸を基準線とした対称的な曲線として示され。

この際病初骨髓は末梢の要求により潜在的落差が急激に大となり、細胞游出が急速に起り、骨髓内有核細胞が著しく減少するから、このため M.I.

は白血球増多及び減少症の両者において実際の値より高く現われる。又極期以後は骨髓有核細胞は増多症では著しく増加し、減少症では著しく減少しているから、其結果、前述の M.I. の式において増多症では分母が著しく大となり、減少症では反対に著しく小となっている。其結果 M.I. は増多症では実際のMの低下より著しく小となり、減少症では実際のMの上昇より著しく大に現われる。従つて上述のM数と有核細胞数の変化から第8図の曲線を補正すると1対の緩かな曲線として示される。

次に骨髓Mの上昇する相を第1相、低下する相を第2相とし、これを生起させる因子を夫々第1相因子及び第2相因子とすればこれ等の病原因子は夫々の特異性をもっている。

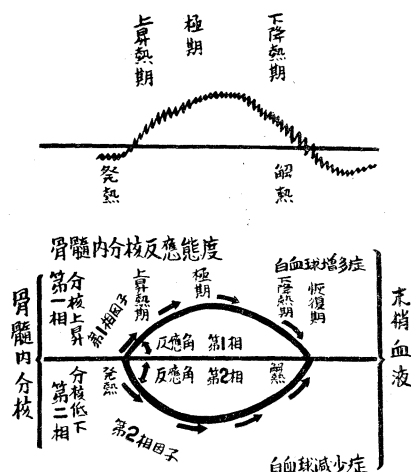
感染症において病初Mに変化ない時期に骨髓内右方細胞の動員によつて一過性に骨髓核左方推移を来し、その後は病原因子の刺戟が骨髓内未分化の左方細胞から右方細胞に伝達され、第1相因子によつてMの上昇を来し、左方から右方に向う細胞増殖の山として移動した。この結果骨髓では核左方推移から右方推移に移行した。次に第2相因子によりMの低下が骨髓内左方細胞に現われ、次第に右方に推移し、右方細胞の減少著しく、核左方推移著明となつた。

このように骨髓は第1相及び第2相因子に刺戟されて興奮し、夫々の因子の特異性に応じて生理的に反応しているのであつて、細胞数の増加又は減少を以つて骨髓の機能亢進又は機能不全と見做すことは当然ない。

次に病原因子の刺戟に対する骨髓の興奮と骨髓内核分裂の反応態度を図示すると第9図の如くである。

即ち骨髓は刺戟に対し発熱に稍々おきて興奮し、上昇熱期から極期に亘つて最高に達し、下降熱期以後興奮は次第に低下して平常に復し、其興奮状況は発熱に平行する。この興奮は第1相ではMの上昇、第2相ではMの低下として現われ、極期に前者では最高値を、後者では最低値を示した後正常に復した。この正常値復帰は症状の軽重、

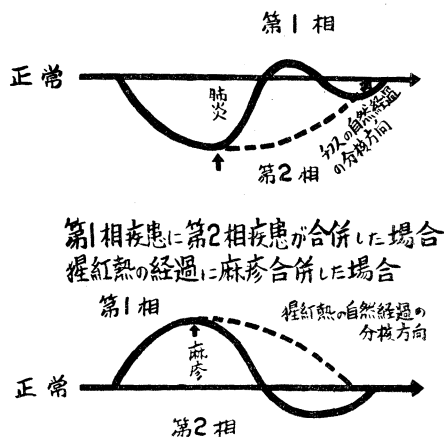
第9図 刺戟に対する骨髓の興奮



経過の長短に関係し、重症で経過の長い程おくれる。

次にMの上昇又は低下の進行方向と横軸とのなす偏角を反応角とすれば、反応角の大なる程骨髓内有核細胞の増加又は減少は大となる。そして第1相及び第2相において夫々の反応角を第1相反応角及び第2相反応角とすれば、これ等反応角の大きさは之を生起させる因子の特異性、量的並びに質的差及び個体差によつて異なる。しかして第1相反応を起す因子を第1相因子、第2相反応を起

第10図 核分裂進行方向の転換
第2相疾患に第1相疾患が合併した場合、チフスの経過に肺炎又は腸穿孔を合併した場合



す因子を第2相因子とすれば、前者には白血球増多症を示す病原毒素が属し、後者には白血球減少症を示す病原毒素が属している。

これ等の因子が2つ以上骨髓に作用した場合は夫々の相互関係を示し、同相因子が2つ以上加わった場合は其和の示す強さにおいて加重した形で同相に強く現われ、異相因子が2つ以上加わった場合は第10図の示すように両相因子の差の示す相に於てその差の示す強さにおいてMの進行方向が転換される。例えばチフスの白血球減少症に肺炎又は腸穿孔を合併した場合、第1相因子が第2相因子より大であるならば、Mの進行方向は第2相から第1相の方向に転換され、末梢にはその因子の刺戟の差に応じて白血球増多症の方向に転換した。又猩紅熱患児に麻疹を合併した場合も同様であつた(第10図)。

2. 2相因子の特異性

第29表 CMのチフス、パラチフス菌発育阻止力
(CM:分子量(M)=323.14 M¹⁰⁻=323γ)

種 別	濃 度 時間	M10 ⁻³	M10 ⁻⁴	M10 ⁻⁵	M10 ⁻⁶	M10 ⁻⁷	対 照
チ フ ス	24	—	—	—	+	+	卅
	48	—	—	—	++	++	卅
	72	—	—	+	++	卅	卅
パラチフス A	24	+	++	++	++	卅	卅
	48	+	++	++	++	卅	卅
	72	+	++	卅	卅	卅	卅
パラチフス B	24	++	卅	卅	卅	卅	卅
	48	++	卅	卅	卅	卅	卅
	72	++	卅	卅	卅	卅	卅

第30表 前抗生剤期のチフス性
疾患の致命率(6,386例)

種 別	T. A	P. A	P. B
例 数	5243	103	1040
死亡率	430	0	6
致命率%	8.39	0	0.58

PA, PBの順に軽くなり、② 有熱期間はTAは29日で最も長く、PAこれに次ぎ、PBは14.2日でTAの半分の経過である。③ 赤沈反応、④ Diazo-反応、蛋白尿、脾腫等においてもまた、

こゝに重要なことは2相因子の特異性で、同相因子間でも夫々生物学的並びに臨床症状において特異性を示し、整然とした順序が認められる。例えば第2相に属するチフス性疾患にはTA, PA, PK, PBがあり、これ等病原体の間には次のような整然とした順序が認められる。

1) 生物学的性状

① 培養上集落はTAが最もうすく、PK, PA, PBの順で、PBは大腸菌に近い。② 糖分解能はTAは最も弱く、PK, PA, PBの順に著明となる。③ 抗体産生はTAが最も高い凝集価を示すこと多く、④ 抗生物質に対する感受性はクロラムフェニコール(CM)に対して最も敏感で、チフス性病原体の中でもTAが最も高く、PK, PA, PBの順に感受性低下する(第29表)。

2) 臨床症状

① 臨床症状は第30表の如くTAは最も重く、

⑤ 貧血等においてもTAが最も顕著で、PA, PK, PBの順でPBは最も軽微であり、⑥ 抗生剤の効果は第31表のように、チフス性病原体はCMに対し最も敏感であるが、その中でもTAは最も敏感でPA, PK, PBの順に効果が低下する。

以上の生物学的並びに臨床的所見においてTAは最も著明な反応態度を示し、PK, PA, PBの順に軽微となり、この第2相因子を反応角から見ると、TA>PK>PA>PBの順で白血球減

第31表 CMに対するT A, P A, P Bの感受性

	T. A		P. A		P. B	
	使用後下熱の傾向を示す迄の日数	同完全下熱迄の日数	使用後下熱の傾向を示す迄の日数	同完全下熱迄の日数	使用後下熱の傾向を示す迄の日数	同完全下熱迄の日数
1	4		1			
2	9	2	2		(1)	
3	3	5	5	1		(1)
4		5	1	3		
5		4	1	1		
6				1		
7				1		
8						
9			1			
10						
11						
12				1		
13				2		
14						
15				1		
不変			4	4		
計	16	16	15	15	(1)	(1)

第32表 感染症における骨髓像の変化

		白血球増多症	白血球減少症
I	病初	核分裂機能亢進せず。細胞動員による骨髓内症候的核左方推移末梢の症候的白血球増多症。核左方推移	核分裂低下を見ず。細胞動員による骨髓内症候的核左方推移。末梢の症候的白血球減少症。核左方推移
II	上昇熱期	骨髓内左方細胞の核分裂の上昇。左方細胞の増加。核左方推移。末梢の白血球増多	骨髓内左方細胞の核分裂の低下。骨髓有核細胞減少右方細胞の動員によつて核左方推移。白血球の減少
III	極期	核分裂の上昇高度殊に核分裂の中心右方細胞に移行し骨髓内右方推移。有核細胞の増加高度末梢の核左方推移。白血球増多。骨髓及び末梢の淋巴球の比較的減少	核分裂の低下最も強く殊に骨髓内右方細胞の核分裂低下著し核左方推移有核細胞の減少高度。末梢の核左方推移白血球減少。骨髓および末梢の比較的淋巴球増多
IV	下降熱期	核分裂次第に低下し細胞数減少し。核右一左方推移。末梢白血球数減少。核右方推移に移る。過熱球の出現	核分裂次第に上昇し細胞数増加。核左一右方推移に移る。末梢白血球数の増加。核左方推移強し
V	恢復期	刺戟の後に来る抑制状態。後伝染性好酸球好塩基球増多症。正常復帰	骨髓および末梢血の白血球の増加が起る。後伝染性好酸球および好塩基球増多症。徐々に正常に復す

少症はT Aが最も強く、且つ長く、P Bは最も軽く短期間に正常に復帰する。

次に私は小泉¹⁶⁾と共にT Aの菌体成分をムコイド、蛋白、多糖類分屑に分けて観察したがムコイド分屑が最も強い生物学的性状を示した。同様の関係は第1相因子にも認められた。

3. 病原因子と自律神経との関係

次に病原因子と自律神経との関係については第1相因子は交感神経を刺戟してMの上昇を来し、第2相因子は副交感神経を刺戟してMの低下を来すものと考えられる。

以上の成績から感染症において末梢白血球の数及び其種類を知れば第1表の正常人の骨髓像、第32表の各病期の骨髓像の変化、第28表の骨髓内M

と末梢白血球数との関係から骨髓穿刺を行わなくとも感染症の骨髓機能の変化を窺い知ることが出来る。

V Naegeli 説への疑義について

白血球増多及び減少症の成因に関しては諸説行われ、Markoff¹⁷⁾ はチフスにおいて其毒素によつて骨髓は変性を起すといひ、Schur & Löwy¹⁸⁾ は骨髓機能不全となし、Klima¹⁹⁾ はチフスでは骨髓造血機能抑制を来すといひ、Barta¹⁰⁾ は骨髓機能障害説を認めると共に白血球動員過程の亢進をあげ、Arneth²⁰⁾ は末梢顆粒球の過剰消費を重要視し、Faludi²¹⁾ は白血球の血管内崩壊説を述べ、Frank²²⁾ は脾臓、淋巴装置に新生した細胞から骨髓の顆粒球及び栓球の新生を阻止する物質が生産され、それによつて白血球減少症を来すと報じ、Baumann²³⁾ は食物中に白血球増多因子ありとなし、チフスでは胃腸障害によつて該因子の吸収が悪く其ため白血球減少症を起すといひ、藤森¹⁴⁾ は骨髓内成熟障害並びに動員障害を以つて白血球減少症の成因としている。

以上のように白血球増多及び減少症の成因に関しては諸説あるがまだよく分っていない。今日一般に行われている説は Naegeli 説である。Naegeli は白血球増多症を骨髓の機能亢進、減少症を其機能不全となし、チフスの白血球減少症はその毒素によつて骨髓機能不全を来すと云っている。即ち Naegeli は感染症又は中毒の際の白血球数の変化は症状の軽重に応じて白血球増多し、この反応が微弱であるか又は反応のない場合は機能不全であつて、機能不全は症状が極めて軽い場合か、極めて重い場合に起ると説明している。この Naegeli 説は1900年チフスの末梢血液所見から論ぜられた説で、骨髓の生検を欠き確実な根拠を示していない。このNaegeli説に対し Schottmüller²⁴⁾ は臨床的立場から一考の余地ありとのべ、Heilmeyer²⁵⁾ も Naegeli 説は信じ難いとのべている。

私は上述の成績から Naegeli 説を認めることは出来ない。Naegeli 説の理解し難い点を述べると次の如くである。

1) 白血球減少症の減少因子には特異性がある

こと。

Naegeli は白血球減少症としてチフスだけを論じているが、チフスにも軽重に差あり、重症チフスは Naegeli の如く骨髓の機能不全と見做し得ても軽症チフスやパラチフスの白血球減少症はこれによつて説明されない。

2) 白血球増多症又は減少症に異相因子が加わればその因子の量的、質的差に応じて減少又は増加の方向に転換すること。

例えば白血球減少症著明な重症チフスに穿孔性腹膜炎、肺炎、腸出血其他の合併症加わり白血球増多症に転じた場合、Naegeli 説によれば骨髓は機能不全から一転、亢進状態になつたことになるが、これ等の合併症によつて予後不良となつたのに独り骨髓だけ機能亢進したとは認められない。

3) 感染症の白血球減少症と本来増多症に属する肺炎、盲腸周囲炎、敗血症等の重症例の眞の骨髓機能不全による白血球減少症とを同一視することは出来ないこと。

Naegeli は感染症における白血球減少症を重症肺炎、盲腸周囲炎、敗血症等が二次的に白血球減少を来した場合又は汎骨髓癆、無顆粒球症等と一緒にして骨髓機能不全としたが、前者は刺戟に対し敏感に反応し得る状態にあり、後者は反応し得ないか、又は機能を失つているから両者を同一視することは出来ない。

4) 白血球増多症と減少症を一相的に考えることは出来ないということ。

Naegeli は白血球増多症の成因を骨髓の反応の強弱だけに止つて一相的に説明し、骨髓機能の強度の反応が白血球増多症を来し、反応が微弱であるか、又はこれを缺く場合に白血球減少症を示し、後者は症状極めて軽微であるか又は極めて重い場合に起ると説明しているが、白血球増多症及び減少症の夫々において極めて重い例から死亡例に至る迄種々の移行型あり、又白血球増多及び減少症の夫々において増多又は減少の程度に整然とした順序があるが、これ等の順序は一相的には説明されない。

5) Naegeli は白血球増多症及び減少症の成因

を一方的に宿主の骨髓機能の強弱だけに止つて寄生している病原体、即ち発症因子にふれていないこと。

宿主である患者の骨髓と寄生病原体である発症因子との関係は畑と種子の関係にあり、作物の収穫高は畑の地力にあるが、作物の品種、種類は種子の特性にあると同様に発症因子の特異性は極めて重要であつて、発症因子にふれないで骨髓白血球生成機能を論ずることは出来ない。

感染症における発症因子は極めて特異的で熱型、脈、呼吸、発疹、脳及び神経症状その他種々の生体反応においても発症因子の特異性を無視して論ずることは出来ない。従つて発症因子を無視した骨髓機能の見解は物の反面を論じているに過ぎない。臨床上白血球の変化が重要視される理由はその変化によつて発症因子が推定又は確定され、診断又は予後判定の根拠となる所にある。

以上の点から感染症の白血球増多及び減少症の成因に関する Naegeli 説は根本的に改められなければならない。

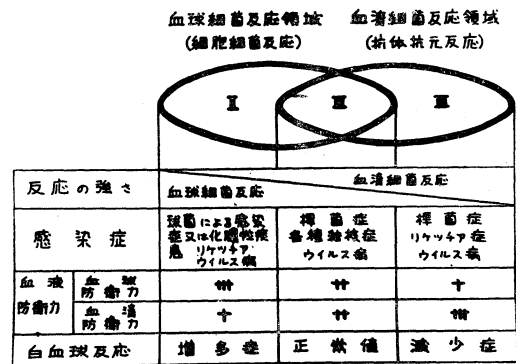
VI 骨髓造血機能から見た感染症の白血球増多及び減少症の意義

以上のように骨髓において赤血球は1相性核分裂により、白血球は2相性核分裂によつて生成されることを知つた。茲に感染症の防衛機構における白血球の任務から白血球増多症は容易に理解されるが、白血球減少症は一見矛盾したように考えられる。即ち白血球の減少は病原菌に対する防衛力の低下を意味するからである。

この問題は血液学的立場を離れ、細菌免疫学的立場から眺めて見る必要がある。即ち同じ白血球増多症の中でも球菌感染と桿菌感染とでは差があり、白血球の増加は球菌感染症に高く、桿菌感染症に低いが、血清中の免疫体は反対に前者に低く、後者に高くなつてゐる。即ち第11図の如く、一般に白血球減少症を示す疾患では免疫の発生の強いことが注目される。このことは生体防衛機構における血液の防衛力は血球防衛力と血清防衛力とから成り、血液の防衛力即ち血清防衛力と血球防衛力との和は白血球増多症と減少症とで略々同

一で、血球防衛力と血清防衛力とは反比例していることを意味している。しかしてこの2つの防衛

第11図 血液の防衛反応



力の働く場、即ち白血球防衛力の働く血球細菌反応（細胞細菌反応）の場と血清細菌反応（抗体抗原反応）の場とは本質的に異つてゐる。生体の病原体防衛戦においてこの2つの反応の場の中何れが主戦場に選ばれるかは病原体の特異性によるもので、第1相因子が作用した場合、主力戦は血球細菌反応領域において行われ、末梢に白血球増多症を示し、第2相因子が働いた場合は主戦場は血清細菌反応領域に起り、末梢に白血球減少症が現われる。又この2つの領域に跨る図のIIの分野では白血球数は略々正常値を示すわけで、諸種結核感染症が略々正常白血球数を示す理由が容易に理解される。

次に白血球減少症としてチフスの血液の防衛反応を見ると、先ず免疫の発生しない病初には細菌細胞反応領域で防衛反応が行われるから、末梢の白血球の要求として骨髓から右方の成熟した予備細胞が末梢に動員され、其結果白血球減少症においても増多症と同じく、末梢に症候的白血球増多症を示し、第11図のIの分野で働いているが、経過と共に免疫体産生が次第に上昇し、IIの分野で反応し、白血球数も略々正常値範囲に移行し、更に免疫体産生が上昇するとIIIの分野で反応し白血球数も減少値を示し、第3—5週即ち極期後半から回復期前半にかけて白血球数最低値を示す。しかして免疫体産生と白血球数は反比例し、免疫

産生状況を凝集素について見ると、白血球減少症最も高度な第3～6病週にかけて最高凝集価を示している。

このような事実から白血球減少症は骨髓機能不全でも、防衛態勢の低下を意味するものでもないことは明瞭である。

人体防衛機構において骨髓はこの細菌細胞反応と抗体抗原反応の何れにも応じ得る態勢として、骨髓内白血球系の核分裂の2相性が必要にして不可欠の要件となるのである。

生体の環境に対する適応は巧緻を極め、限りない系統発生並びに個体発生を繰返している間に生体の形態並びに機能が合理化され、環境に適合した進化を示すに至ることは虫垂を想起すれば容易に理解される。又生体の病原体に対する防衛反応においても幅の広い防衛反応を示すことは生存上有利かつ必要な条件で、細胞細菌反応から抗体抗原反応に及ぶ幅の広い防衛網によつて自己を安全に防衛している。この幅の広い防衛反応の姿を白血球の側から眺めた場合白血球増多及び減少症として認められる。換言すれば、感染症の生体防衛反応は細胞細菌反応領域と抗体抗原反応領域の2つの場で行われることが骨髓内白血球系核分裂の2相性と表裏一体をなしているのである。

これに反し赤血球の反応は O_2 を吸収し CO_2 を放出するガス代謝で、赤血球以外にガス代謝を行うものはないから、赤血球は其機能遂行のため常に正常値を維持しようとし、貧血が起れば CO_2 濃度の上昇が刺激となつて作用し核分裂が上昇する。このように赤血球の反応の場は唯1つしかないから骨髓内赤血球系の核分裂は1相性でなければならない。

従つて感染症において本来白血球増多症に属する疾患で増多し、減少する疾患で減少することは極端でない限り経過としては順調であり、予後良好であることが分る。これに反し感染症の白血球増多症で減少し、減少症で増多することは経過としては非定型であり、特に軽症でない限り多くは合併症又は骨髓機能不全を意味し重症か、予後不良であつた。従つて感染症における骨髓造血機能の白血球生成は第33表の如くに示される。

第33表 感染症に於ける骨髓機能

骨髓造血機能	1.機能完全(興奮)	1.分枝上昇……第1相……白血球増多症 2.分枝低下……第2相……白血球減少症
	2.機能不全(麻痺)	機能性 器質性 1.白血球増多症の極めて重症にして白血球減少する場合 敗血症 肺炎 盲腸周囲炎 2.白血球減少症が極めて重症で極端に減少し増加の傾向も示さない場合又は合併症としても増加しない場合

以上述べたように骨髓造血機能において、赤血球は1相性核分裂によつて生成され、白血球系は2相性核分裂によつて生成される。従つて赤血球の生成過程は古くから知られているが、白血球生成過程は不明の点多く、1940年 Rohrによつて白血球生成機転が発見され、Rohrの白血球生成論として広く世に認めるに至つた。これによつて白血球生成過程が可成り判然としたが、尙不明の点は少くない。

それは Rohr もまた Naegeli と同じく白血球生成機能における相と血液防衛反応の場との概念に想到しなかつたためである。そして Rohr の発見した白血球生成機転は実は白血球増多症の発生機転で、私の骨髓白血球系核分裂の2相性の第1相反応を指している。そして白血球減少症の発生機転は謎のベールに包まれて、今日迄一切不明のまゝに埋もれていた。

私はこの埋もれている白血球減少症の発生機転に重点をおき、人体骨髓の血球生成機能を究明しようとし、其結果骨髓内核の赤血球系の1相性、白血球系の2相性の理論に到達し、これを実験的に数的に証明して骨髓造血機能の本態を明らかにしたと信じている。

VII. 結 論

私は1940年、昭和15年以来18年に互り感染症の骨髓造血機能の系統的連続検査を試み、特に白血球増多症及び減少症の成因に関する研究を試み、感染症の白血球増多及び減少症の成因における本質的差異は骨髓内核分裂の2相性にあり、骨髓は核分裂の上昇及び低下の相異なる特異性を有する2相因子の刺激に依りて興奮し、反応し、その機

能完全の姿が末梢に投影されて白血球増多及び減少症を示すと云う原則的な事実を知った。またこの骨髓造血機能の相は血液反応の場に協調し、環境に適応している姿である

感染症における骨髓造血機能は、正常骨髓が病原因子に刺戟された場合に示す生理的造血機能と見做され、更に広く病原菌以外の物理的、化学的刺戟因子が骨髓に作用した場合にも骨髓が正常で機能完全である限り、原則的には骨髓内核分裂は赤血球系の1相性、白血球系の2相性の原則に従うもので、Naegeli 説は根本的に修正されなければならない。

謝 辭

本講演を終るに当り、特別講演の光栄ある機会を賜りました、日本伝染病学会中沢房吉会長並びに会員各位に深く感謝申し上げます。

また本研究につきまして御指導を賜りました、恩師本学長 黒川教授に深甚なる謝意を捧げます。更に労苦を共にした協同研究者小野常治、下山賢次、宮本篤次の諸君に厚く御禮申し上げます。

文 献

1) Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, 5 Aufl, 236, 253, 589, 594, 1931. — 2) 齊藤, 小

野, 下山, 宮本: 日本内科学会誌, 第45巻, 8号, 902, 昭31年. — 3) 齊藤, 小野, 下山, 宮本: 日血誌, 第20巻, 補冊, 279, 昭和32年. — 4) Rohr: Das Menschliche Knochenmark, Georg thieme, Leipzig, 261, 1940. — 5) 小野: 日血誌, 第15巻, 137, 昭和27年. — 6) 下山, 齊藤: 日血誌, 第14巻, 4号, 200, 昭和26年. — 7) 下山: 日血誌, 第20巻, 1号, 13, 昭和32年. — 8) 宮本, 齊藤: 日血誌, 第18巻, 4号, 246, 昭和30年. — 9) 宮本: 日血誌, 第18巻, 7号, 647, 昭和30年. — 10) Barta: Folia Haemat., 50, 287, 1933. — 11) Henning: Dtsch. med. Wschr., 1543, 1935. — 12) Storti & Philippi: Sang, 11, 440, 1937. — 13) Galinowski: Folia Haemat., 60, 381, 1938. — 14) 藤森: 北海道医学雑誌, 第16巻, 897, 昭和13年. — 15) Faludi: Folia Haemat., 59, 357, 1938. — 16) 小泉, 齊藤: 東北医誌, 第31巻, 597, 昭和17年. — 17) Markoff: Dtsch. Arch. Kl. Med., 113, 179, 1937. — 18) Schur & Löwy: Z. Kl. Med., 40, 1900. — 19) Klima: Stenmalpunktion u. Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten, 1938. — 20) Arneth: Die qualitative Blutlehre, 28, 1920. — 21) Faludi: Folia Haemat., 59, 357, 1938. — 22) Frank: Handb. inn. Med., 2 Ed., 2, 1938. — 23) Bauman: Kl. Wschr., 18, 14, 1939. — 24) Schottmüller: Handb. inn. Med., 2 Ed., 2, 1938. — 25) Heilmeyer u. Begemann: Handb. inn. Med., 2 Bd. Blut u. Blutkrankheiten, Springer Berlin, 535, 1951.