血粉中の増血物質について

第7報全編の總括と結論

The Blood Increasing Substance in the Powdered Blood Report 7. Conclusion and Summary

高岡竹夫 Takeo TAKAOKA*

貧血の治療に血液が有効であると言う考えは既に有史以前にあつた。しかしこれは単に口伝にすぎないことで医学的にこれが確立されたのは19世紀の後半になつてからのことで Pan-am¹⁾, Ponfick²⁾, Landois³⁾ 等の功績である。それ以來貧血に対する治療と増血作用のある物質の研究は活発となり、その研究対象も極めて広汎に涉り報告もまた枚挙にいとまがないがその本体と作用機序に関しては今日尙充分闡明されてない。

血液に増血作用があることは既に衆知のことではあるが、それが血液の如何なる部分から由來し、またその性状に就てはいろいろな説があつて決定的なものはない。その報告の大要をあげると、増血作用は全血液、赤血球或はこれ等を溶血したものにあり、また血清、血漿、ストローマ、血色素、ヘミン、ヘマチン、ヘマトポルフィリンにあると云うもの、一方これ等の点を否定する者等があつて明らかにされてない。赤血球中の増血物質は主としてストローマから由來するリポイドにありと云うもの、このリポイド説を否定⁵⁾⁷⁾し、蛋白系或は多糖類様の物質と報告するもの⁵⁾⁷⁾がある。

また赤血球の如何なる部分から由來したかの追究はしていないがステリン様の物質とその附着物⁸⁾⁹⁾或はケプアリン様¹⁰⁾のものであると報告する者もある。

乾燥血粉に関する研究はごく最近のことである。報告も少く木口¹¹⁾、中村¹²⁾等によれば人血粉そのものを注入することによつて増血効果があり、渡辺¹³⁾等は牛血粉を経口的に与えて有効としている。牛血粉中の増血物質は久崎¹⁴⁾によればエーテル、アセトン、塩酸酒精、生理的食塩

水及び石油ベンゼンで浸出したエキスにある。

私は既に血粉中の増血物質に就て報告¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾を行つたが茲に第7報として全実験の経過とその結論に就て報告をする。以下のべる中で()内のアラビア数字は報告番号を、算用数字は表の番号を意味する。

実 験

被検物製造の基本的操作法は第1報¹⁵⁾でのべたが、血粉にアセトンを加え沸点で3時間加熱して得たエキスを蒸溜水(以下水と呼ぶ)を加え更らに加熱して溶剤を除きその濾液を用いた時は単にアセトン加温濾液部と略称し他の溶剤で同じ操作をしたものはその溶剤の名をつけ○加温濾液部と呼んだ。尙被検物にはこの外前述の濾液部に対して残渣の部分、また加温法に対して全行程を冷温で行つたものを使つたがその基本操作は凡て同じである。被検物の投与法は家兎では靜脈内注入と経口的に、人体では靜脈内、皮下及び筋肉内へ注入した。投与回数家兎では1回限り、諸種貧血家兎の場合はその処置の直後に、人体ではその都度回数を表現した。

被検物の効果判定は実験的貧血家兎、健康家兎及び患者に用いてその前後に於ける所要の数値を比較判定した。実験的貧血家兎の無処置の場合の自然恢復所要日数は次の通りである。

Pro, kg 20cc 頸動脈から瀉血した場合は 赤血球 24 日、血色素 32 日 (I~2)。以下同様 1% 塩酸フェニールヒドラジン Pro, kg 1.5cc を 1 回皮下へ注入すると 赤血球 22 日、血色素 23 日、10% 墨汁 Pro, kg 5cc を 5 日間靜注しその翌日 Pro, kg 20cc を頸動脈から瀉血した赤血球 30 日、血色素 39 日、0.5% 四塩化炭素 Pro, kg 0.5cc を 5 日間筋注して翌日 Pro, kg 20cc を頸動脈から瀉血した赤血球 31 日、血色素 36 日。

*順天堂大学医学部小兒科学教室(岩川教授)

(以上Ⅳ～2)であつた。

I. 血粉中の有効物質に就て

1. 牛血粉中の増血物質は前記の如く久崎によればエーテルその他の溶剤で冷温浸出したエキスにあると云うが、私はこの際加温浸出の方がより強力(I～20)なものが得られ、しかも浸出したエキスの中で水に移行する所謂加温濾液部に強力(I～19)な増血作用があつて、この際水に移行しない残渣にはないことがわかつた(I～18)。

2. 血粉から有効物質を浸出する際の溶剤の種類と効果: 被検物を瀉血家兎に用いた場合無処置時の赤血球24日恢復に対して溶剤がアセトンの場合6日、酒精8日、エーテル13日、水12日(以上I～19, 20)で、アセトンが最も強力、次いで酒精である。従つて以下アセトン加温濾液部を主として被検材料とした。

3. 血粉の種類と効果: 赤血球をそのまゝ乾燥した場合よりストローマを除いた血粉の方が遙かに強力(I～18, 19)である。その乾燥方法(Ⅳ～1)と動物の種類(I～牛, Ⅳ～人, Ⅴ～馬, Ⅶ～豚)に関係がない。

4. 注入量と効果: 瀉血家兎では Pro, kg 1.0～20.0cc (I～12, 13), 健康家兎では Pro, kg 0.1～0.5ccの間では効果に差がなく、人間に於ては大人1回 50cc, 小人1回 25cc(Ⅱ～5, Ⅳ～5以下)で効果をあげている。

5. 注入回数と効果: 兎の場合は効果が望める時は1回で充分であつたが、患者の場合は数回注射して良かった場合もある(以上Ⅱ～5, Ⅳ～10)。

6. 投与方法と効果: 静脈内(兎は全例, 人はⅣ), 筋肉及び皮下(人はⅡ, Ⅳ)或は経口的(兎はⅣ～1)に与えても効果はあるがその作用は記載の順に強力である。

7. 実験的貧血家兎に対する効果: 赤血球の恢復所要日数は次の通りで全例とも効果があつた。各日数に続く()内の数字は無処置の場合の日数である。瀉血貧血6日(24日)(I～20), 塩酸フェニールヒドラジン貧血13日(22日), 墨汁貧血19日(31日), 四塩化炭素貧血

22日(31日)である(以上Ⅳ～3)。

8. 健康家兎に対する増血効果: 15例中4例を除いては注入後急速に赤血球数は増加し(58～141万)30日後に於ても尙59～135万の増加(Ⅱ～1, 2)を維持している。

9. 人体に対する効果: 12例中効果のあつたものは11例で、注入後赤血球は50～70万増加したものが1例, 70～100万が2例, 100万以上が8例(以上Ⅱ～5, 6)である。

10. 疾病の種類と効果: 10例の患者に用いて著明な効果をあげたものは敗血症, 肺浸潤, 胃潰瘍, 慢性白血病, 感染症後の貧血, 出血性素質で、効果のなかつたものは急性白血病, ネフローゼ, 悪性貧血, 原因不明の慢性貧血である(以上Ⅳ)。

11. 血液凝固時間と出血時間に対する効果: 兎(Ⅱ～3, 4, Ⅳ～4)と人間(Ⅳ～5, 7, 9)に用いて著明な短縮促進作用を認めた。

12. 其他: 瀉血家兎に用いて体温(I～16)と体重(I～17)には何等影響を与えない。白血球に対しては生理的変動の範囲以上の変化を与えない(I～15, Ⅳ～4)。網状赤血球(Ⅳ～4)と血色素量(I～3, 11, 18, 19, 21, Ⅳ～3～8)の増減は赤血球のそれに平行している。注入後の一般状態及び病理解剖並びに組織学的には変化を(I, Ⅱ, Ⅳ, Ⅵ)認めない。注入後の流血中にメトヘモグロビンを認めない(Ⅳ)。有効物質は120°C 30分の加熱と零下70°C 数時間の操作では何等効力に変化を來たさない(I, Ⅳ, Ⅵ)。

Ⅱ. 有効物質は血液の如何なる部分から由來するか

1. 血清, ストローマ, 血色素の何れから由來するか: この三者の乾燥物からアセトン加温濾液部を作つて瀉血家兎に注入すると、貧血は無処置の24日恢復に対して、血色素部7日(Ⅲ～2), 血清部13日(Ⅲ～1), ストローマ部23日(Ⅲ～3)で恢復し、増血作用は血色素部から主として由來し、血清部にも多少作用はあるが、ストローマには関係のないことがわかつた。岡²⁴⁾によれば血清の水浸物は有効であるがエー

テルでは浸出できない。(茲で云う 血色素部とは純粹の血色素ではなく赤血球からストローマを除いた赤血球内漿のことである)

2. 血色素からヘミン、グロビン、ヘマトポルフイリンを細分した時に何れに増血作用があるか：何れも効果がなかつた(Ⅲ~4)。文献的にはヘミン²²⁾、ヘマチン²³⁾、ヘマトポルフイリン²²⁾に増血作用があると云うもと否定する者がある。

3. 増血物質は赤血球内漿の如何なる部分にあるか：i) 市販及び自家製の略々純粹の血色素から得たアセトン加温濾液部には効果がなく、従つて純血色素には作用物質がない(V~1)。ii) 酒精法で純血色素を沈澱させる時の酒精濃度は20%であるが、その濃度をかえてみると20%の時には濾液部に増血作用があつて、沈澱部(血色素)にはなく、50、70%の時には沈澱部から浸出できた、これは50%以上では有効物質が純血色素と一所に沈澱するものと思はれる(以上V~1)。

この結果作用物質は血色素以外の部分にあることがはつきりした。iii) 透析法で純血色素を作つた時に作用物質は濾膜を通過する透析外液にあつて、血色素である内液にはなかつた(V~3)。iv) 赤血球内漿から血色素成分を分離する際に有効成分は何れの部分にあるか：前述(2)の項で血色素成分のヘミン、グロビン、ヘマトポルフイリン個々からは作用物質が得られなかつたが、こゝではこの行程中に有効成分がどんな行動をとるか調べてみた。即赤血球からストローマを除いたものを塩酸アセトンで処理すると、沈澱する塩酸グロビンからの抽出物には効果がなく、鉄を含む濾液部にはあつた(V~4)、この部分から更に鉄を分離すると作用物質は鉄を含まない濾液の方にあつた(V~5)。

以上のことから私の方法では有効物質は赤血球からストローマと純血色素を除いた残りの部分から主として由來し、純血色素またはその分解産物からは得られないことがわかつた。

図1 乾燥有効物質の分割抽出

III. 有効物質の本体に就て

A. アセトン加温濾液部の性状

この部分の定性、定量試験の結果、蛋白、糖、アミシ酸及び鉄の呈色、沈澱、還元及びカタラーゼ反応は陰性で、磷は陽性を示し、窒素は極く微量検出された。以下この濾液に就て本体の追求を試みた。

1. アセトン加温濾液部を凍結乾燥して再び溶剤で浸出するとどうなるか：i) 第6報で説明したように図1の第1分割階層までをアセトン及びエーテル酒精(等量混合)で区分してみると増血物質は再び有様溶剤に移行する部分と不溶の部分に分れてくる。これを瀉血家兎に注入すると増血作用はこの両者にあることがわかつた(VI~1)、但し両者の効力の差は溶剤がアセトンの場合は略々同じであるが、エーテル酒精では不溶部の方が強力である。ii) 血液凝固促進作用：前述の再びアセトンで処理した両者を健康家兎に注入すると作用物質は明らかにアセトンに不溶の部分にあつた(VI~2)。

2. 乾燥有効物質を分割抽出した場合

前項の結果から有効物質が脂質に関係のあることがわかつたので、第6報図1のようにアセトン加温濾液部を凍結乾燥したものを分割抽出すると、増血作用はコレステリン、レシチン、プロタゴンの各劃分に効力も略々等しく含まれていたがケフアリン劃分にはその作用がなかつた(VI~3)。然かしコレステリン、レシチン及び

プロタゴンそのものに増血作用がないことは既に⁸⁾²⁾明らかなことで私が血粉から得た有効物質も有機溶剤で浸出したエキスの中で水に移行する部分 (I~19) にあること、また血粉から有機溶剤ではなく水 (I~10) を使つても加温抽出できること或はストローマを除いた赤血球をセロファンで透析した場合にその濾膜を通過する (V~3) こと等は先輩が純コレステリンレシチン等の脂質に増血作用がないことを証明したことを併せ考えるとその本体が純粹の脂質でないことを思はせ、従つて分割法によつて上記の各劃分から増血物質が抽出できたのは各脂質劃分と行動を共にした夾雑物から由來したものと思はれる。

3. アセトン加温濾液部を焼いた場合

ルツボで焼いて瀉血家兎に注入すると大量を必要とするがこの灰分にも一応増血作用をみとめた (VI~4)。この灰化物は K, Mg, P の及応は陽性であるが、Fe, Cl の反応は陰性であつた²⁰⁾。

B 増血物質に関する知見補遺

血粉から求めたと同じ操作法で他の臓器からも増血物質が得られるかどうか実験を試みた。その結果人の新鮮血液及び豚の肝、腎、骨髓からは作用物質が得られたが脳、脾、筋肉にはなかつた (以上 VII~5)。また血粉、ストローマ及び森⁸⁾の物質 (赤血球のエーテル浸出物) を焼いた場合に三者とも弱いが一応増血作用を認めた (VII~6)。

結 論

1. 血粉中の増血物質はアセトン、アルコール、エーテル、水を溶剤として浸出したエキスを水を加えこれから有機溶剤を除いて得た濾液にある。但し水が溶剤の時はそのエキスの。

2. その効力は抽出の際冷温振盪するよりも各溶剤の沸点で加熱した方が遙かに強力である。溶剤としてはアセトンが最も良かつた。材料の血粉はストローマさえ除けば動物の種類と乾燥方法の如何を問はない。

3. 以上のアセトン加温濾液法によつて得られた増血物質は赤血球からストローマと血色素を除いた残りの部分から主として由來する。この部分を焼いた無機分にも多少増血作用はあるが弱い。

4. アセトン加温濾液部を凍結乾燥して通常の有機溶剤による脂質分割法を行うと、コレステリン、レシチン、プロタゴン劃分に増血作用があるが、前述の如く脂質そのものが私の有効物質の本体ではなく、これ等の劃分と行動を共にする一種の夾雑物と思われる。従つてこの夾雑物を追究することによつて血粉中の有効物質の本体が明らかになるであろう。

5. 血粉から得たアセトン加温濾液部を注入すると著明な血液凝固時間と出血時間を短縮する作用がある。

稿を終えるに當つて現学長有山 登先生並に小兒科学教授岩川克信先生に懇切丁寧な御指導と御校閲を賜つたことに対して心からなる御礼と敬意を捧げます。

昭和 17 年からはじめたこの研究は非常に多くの先輩や友人の御世話になりました、就中現日本大学農獣医学部の大森智堪、小堀進両先生、本学の柿原辰雄、関根隆光両先生はじめ小兒科学教室諸先生には深謝申し上げます。しかし万事苦しかつた戦争中特に兎の飼料探しに万難を排して早朝から街のゴミ箱をあさつてくれた和田英治、菊地庸介、今は遠い韓国の金炯珠の諸君その他当時の私の教室員諸君や本学にあつて兎の飼養管理に當つた吉田政治氏等は忘れられない人達であります。

また研究費の面に於て戦時中心ゆくばかりの御援助を戴いた田中芳郎氏に対して深甚なる謝意を表すると共に文部省科学試験研究費及び順天堂大学々内研究費によつたことを記して御礼申し上げます。

文 献

- 1) Panum: Virchows. Arch. **27**, 240 (1863)
- 2) Ponfick: Virchows. Arch. **62**, 273 (1875)
- 3) Landois: Munch. med. Wschr. **50**, 869 (1891)
- 4) Kepinow: Biochem. Z. **30**, 160 (1911)
- 5) 小野: 実験医誌. **10**, 629 (1926)
- 6) 太田: 北越医会誌. **50**, 194 (1943)

- 7) 柳沢：新潟医学会誌. **6**, 253 (1947)
- 8) 森：愛知医学会誌. **36**, 407 (1929)
- 9) 林：名古屋医学会誌. **4**, 35 (1929)
- 10) 浅尾：愛知医学会誌. **39**, 1485 (1932)
- 11) 木口：日外会誌. **41**, 1459 (1941)
- 12) 中村，藤井，船越：日外会誌. **41**, 692 (1940)
- 13) 渡辺，片野：日内会誌. **21**, 418 (1933)
- 14) 久崎：好生医研誌. **41**, 27 (1935)
- 15) 高岡：東医大誌. **11**, 212 (1953) 第1報
- 16) "： " **11**, 223 (1953) " 2 "
- 17) "： " **11**, 228 (1953) " 3 "
- 18) "： " **11**, 336 (1953) " 4 "
- 19) "： " **12**, 107 (1954) " 5 "
- 20) 高岡：順天堂医学雑誌. **1**, 25 (1955) 第6報
- 21) 岡：京城医専紀要, **12**, 229 (1942)
- 22) Hess u. Saxl: Dtsch. Arch. Klin. Med. **108**, 180 (1912)
- 23) Verzzaru. Zih: Biochem Z. **205**, 388, (1929)
- 24) 松尾：福岡医大誌. **25**, 1637 (1932)
- 25) 加藤：血液学研究法. 南山堂. 東京. (1950)
- 26) 片野：熊本医学. **10**, 1023 (1936)

Summary

A substance or substances which have hemopoietic and blood coagulation accelerating activities can be extracted from the blood powder with acetone, alcohol, ether and water. The extraction is more effective at a higher temperature, and the activities are the highest in the acetone extract. The active substance can be re-extracted from the concentrated extracts with water. The substance is contained in the residual part of the blood powder freed from strumata and hemoglobin.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Juntendo University (Prof. Yoshinobu IWAGAWA)

各種印刷圖書出版

特に欧文の印刷は

株式会社 研修舎

新潟市東堀通り4番町

電話 4314番