

〔特別掲載〕

臓器水解産物に関する研究

脾水解物の薬理

大沢実験治療学研究所 (所長 大沢 勝博士)

林 三 穂
ハヤシ ミホ

(受付 昭和34年9月2日)

I 緒 言

脾臓は胎生時においては主要な造血器として、生後も生理的にリンパ球を、病的状態では骨髓系細胞を生成し、また血液清浄器として老朽血球を破壊吸着するが、一方主な造血器官である骨髓に対しその機能を抑制、促進の相反する2作用をもつて造血機能の調節に参与していると考えられ、増血を必要とする場合に多くの研究者によつて脾臓自体もしくはその抽出物が用いられてきた。

Zih¹⁾ (1928)は脾臓物質を動物に経口投与してその少量投与の場合には一般に増血的に作用し、赤血球数の少ない場合に作用が著明に現われ、大量投与の場合には赤血球数を減少せしめ、赤血球数の多い場合に著しく現れると述べている。

Eddy²⁾ (1921)は脾臓製剤を動物に反復注射して著明な赤血球減少を起すが時日の経過とともに回復し、著明な赤血球数増多を呈したと報じ、脾は赤血球を破壊するが一方骨髓造血機能を鼓舞するものと推定した。

わが国における武藤³⁾一派、小宮⁴⁾門下及び友田⁵⁾一門の研究は脾が骨髓の赤血球新生に対する作用を観察したもので、白血球については報告が少くわずかに内山⁶⁾がウサギに、Trypaflavine注射と日光照射を行つて皮膚より血中に遊離せるHistamine様物質が脾細胞に働く時、短時間では白血球増多性ホルモンを、長時間反復作用する時は白血球減少性ホルモンをそれぞれ脾が分泌すると述べているくらいである。

そこで私は本研究所一連の臓器水解物(胃⁷⁾、腎⁸⁾、脳⁹⁾、睪¹⁰⁾、肺¹¹⁾、骨髓¹²⁾、肝¹³⁾)に関する研究の一部を担当して脾臓の水解物を作製し、本水解物もまた臓器特異的に脾に作用して血液像に変化をもたらし、ことに白血球数を増多せしめる事実を見、かつそれに関連して二、三の興味ある知見を得たので報告する。

更に生体を護るためにきわめて重要な抗体の産生も主として脾臓就中その網状内被系細胞において行われるのにかんがみ、若干の抗原抗体反応へ及ぼす影響についても実験を行つたのでその成績もあわせて報告する。

II 実験材料

新鮮な牛脾臓を細切し、2倍量の10%硫酸を加えて100°C 3時間加水分解した後濾過し、沈降炭酸カルシウムで中和し吸収濾過して得た褐色澄明な液を濃縮乾燥して粉末としたものを一定濃度に溶解してアンプルに封入し、加熱滅菌したものを実験に用いた。濃度はその標準を含有 Amino-N 量におき Sørensen の Formol 滴定法を用いて 210 mg/dl と規定した。

化学的性質 (第1表)

A) 呈色反応

Ninhydrin, Biuret, Millon Xanthoprotein 及び硫化鉛の各反応は陽性、Molisch, Cole の Aldehyde 及び坂口の各反応は陰性で Pauli 反応は橙色を呈した。

以上により Cystine (又は Cysteine), Tyrosine その他の Amino- 酸の存在が考えられる。

B) 沈澱反応

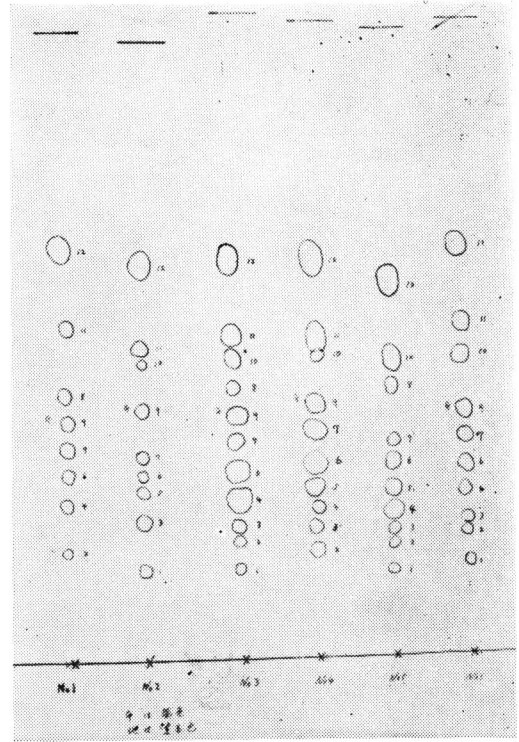
アルコール, 酢酸鉛, Picrin- 酸, Trichlor- 酢酸

第1表 化学的性質

反 応	判 定
Ninhydrin	+
Biuret	+
Millon	+
Xanthoprotein	+
硫 化 鉛	+
Molisch	-
Aldehyde	-
坂 口	-
Pauli	橙 色
Alcohol	+
酢 酸 鉛	+
Picrin- 酸	+
Tricholor- 酢酸	+
苛 性 ソ ー ダ	+
煮 沸	-
Sulfosalicyl- 酸	-
含有 Amino-N 量	210 mg/dl

及び苛性ソーダによりいずれも沈澱を生じたが、煮沸試験及び Sulfosalicyl- 酸では沈澱を生じなかつた。

以上により Polypeptide の存在が考えられるが糖質



第1図 ペーパークロマトグラム

第2表 含有 Amino- 酸 Rf 値

G : 黄 色
他は紫赤色

	標 品 Amino-酸 実験 Rf	水 解 液						平均	
		No. 1 実験 Rf	No. 2 "	No. 3 "	No. 4 "	No. 5 "	No. 6 "		
1	Cystine	0.13		0.15	0.14		0.13	0.14	0.14
2	Taurine	0.19	0.17		0.18	0.17	0.18	0.19	0.178
3	l-Lysine	0.23		0.23	0.20	0.21	0.20	0.21	0.21
4	Histidine	0.24	0.25		0.24	0.23	0.23	0.26	0.242
5	l-Asparagin-酸	0.28		0.27		0.27	0.27		0.27
6	Glycine	0.29	0.29	0.30	0.29	0.31	0.31	0.29	0.298
7	l-Glutamin- 酸	0.34	0.34	0.33	0.34	0.36	0.34	0.35	0.34
8	Alanine	0.40	0.42		0.42		0.44		0.426
9	l-Proline	G 0.39	G 0.38	G 0.41	G 0.38	G 0.40		G 0.38	G 0.39
10	l-Tyrosine	0.51		0.49	0.47	0.48	0.49	0.47	0.48
11	l-Valine	0.52	0.52	0.51	0.52	0.50		0.52	0.514
12	Phenylalanine	0.64	0.66	0.64	0.62	0.63	0.62	0.64	0.635

及び Histamine の存在は認められない。そこで更に含有 Amino- 酸の分析を企ててペーパークロマトグラフィーを試みた。

C) ペーパークロマトグラフィー¹⁴⁾

東洋汙紙 No. 51 (2 × 40 cm) を6枚用い各々その下端より 5 cm の位置に検体を毛細管ピペットで直径 2~3 mm の円形に点じ、乾燥後装置にかけて上昇法

によつて実施した。

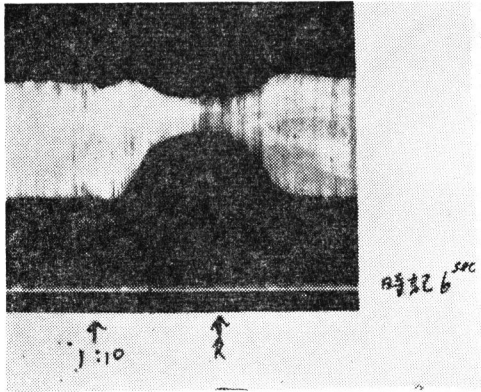
展開溶媒として n-Butanol : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 2 を用い、室温約 18° C 20 時間展開を行い、0.2 % Ninhydrin-Butanol 溶液をもつて発色させてはほぼ円形の紫赤色及び黄色の spot を得た (第1図)。同様に標品 Amino- 酸各種について展開発色させて得た spot 及び Rf 値に照し合せて含有 Amino- 酸を確認した。

すなわち Cystine, Taurine, Lysine, Histidine, Asparagin-酸, Glycine, Glutamin-酸, Alanine, Proline, Tyrosine, Valine 及び Phenylalanine がそれである。

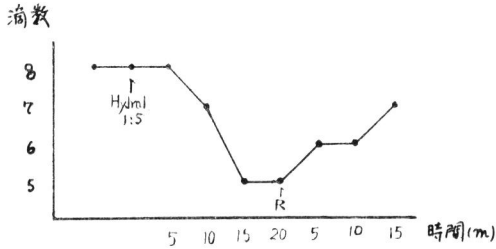
以上の一次元展開でよく分離し得たので二次元展開を行わなかった。

III 実験方法並びに成績

A 一般薬理作用



第2図 摘出ガマ心臓に対する作用



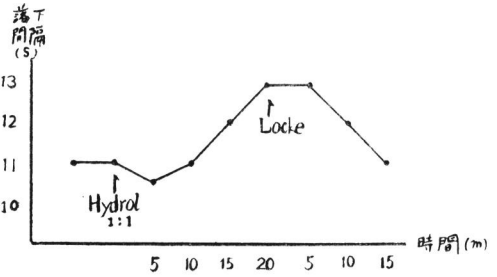
第3図 ガマ後肢血管に対する作用

1) 摘出ガマ心臓に対する作用 (第2図)

塩谷第3法により検するに10倍で心臓運動の抑制が明らかであつたが、20倍では軽度、50倍では変化がみられなかつた。

2) ガマ後肢血管に対する作用 (第3図)

Laewen-Trendelenburg 法により検すると、



第4図 摘出ウサギ脾臓血管に対する作用

5倍で軽度の収縮が認められたが、10倍では明らかでなかつた。

3) 摘出ウサギ脾臓血管に対する作用(第4図)

摘出脾臓血管灌流法により検するに、原液で軽度に収縮の傾向が認められた。

4) 摘出ウサギ脾臓運動に対する作用(第5図)

懸垂法により検すると、原液で緊張の上昇が認められた。

5) 摘出ウサギ腸管に対する作用 (第6図)

Magnus 法により検すると、5倍で緊張の低下及び振幅の縮小が顯著であつたが、10倍では軽度、20倍では変化がなかつた。

6) マウスに対する一般作用

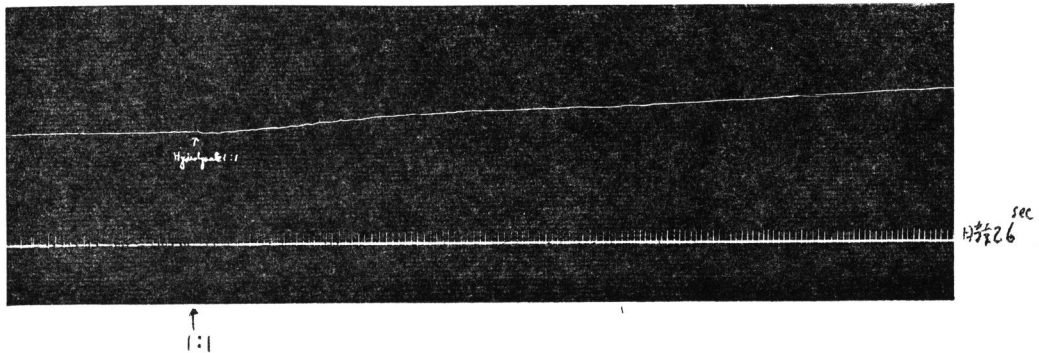
0.5 cc/10 g 10日間連続皮下注射を行つたが、一般状態に変化を認めなかつた。

7) ウサギ体温に及ぼす影響

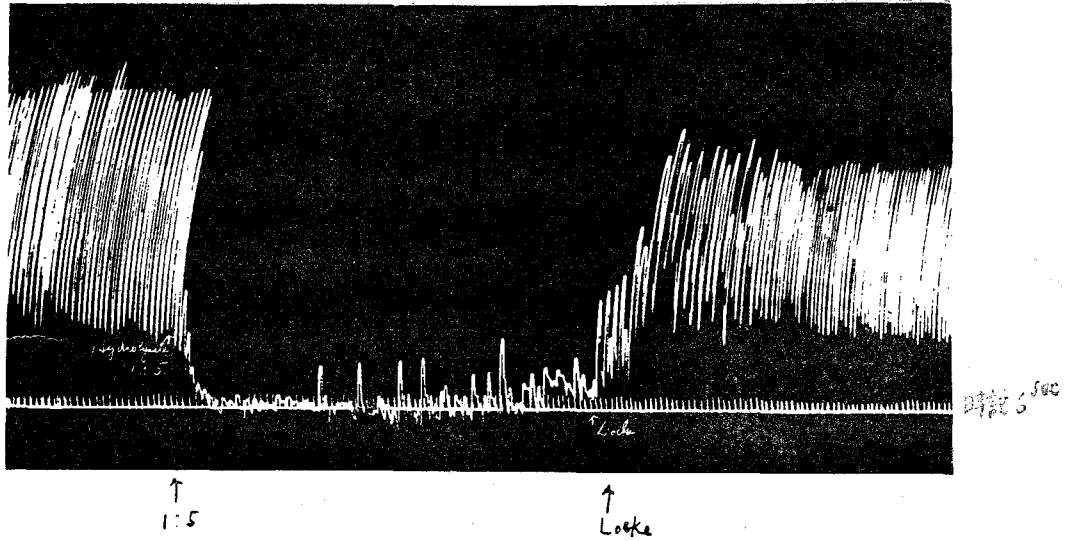
2cc/kg 耳静脈内注射して30分毎に検温したが、直腸温は注射前値とほとんど差がなかつた。また発熱の原因となる細菌の有無を Natrium-thioglycolate 培地で検したが陰性であつた。

8) ウサギ血圧及び呼吸に対する作用(第7図)

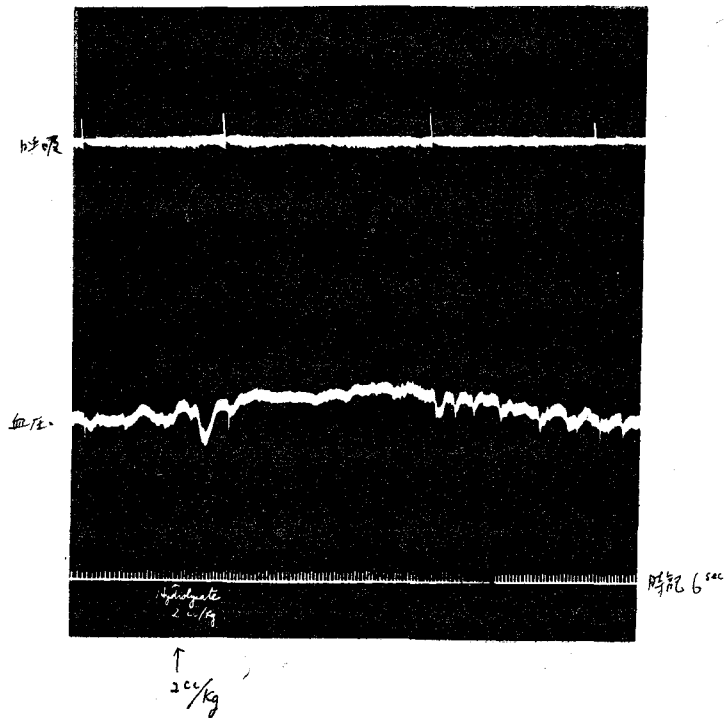
体重 2.5kg 前後の健常ウサギに25% Urethane 4cc/kg 麻酔をほどこし、型のごとく観血的に頸動脈圧及び呼吸に対する作用を検すると 2 cc/kg



第5図 摘出ウサギ脾臓運動に対する作用



第6図 摘出ウサギ腸管に対する作用



第7図 ウサギ血圧及び呼吸に対する作用

で一過性に血圧の上昇と呼吸の抑制傾向が認められた。

9) ウサギ血液像に及ぼす作用

健康雄性ウサギを前夜より絶食せしめ、翌朝採血し、血色素は Sahli 法、網状赤血球数は Pappenheim 法、血小板数は Fonio 法変法により算

定した。

a) 静脈注射の場合 (第3表)

健康ウサギの耳静脈内に検体 2 cc/kg 注射して血液像を観察した。

i) 血色素量及び赤血球数

両者共注射による変動はほとんど認められなか

第3表 血液像に及ぼす影響

時間	血色素量 (%)	赤血球数 (万)	白血球数	白血球分類 (%)								網血球赤数 (%)	血小板数	
				B	E	P			E		Ly			M
						J	St	Seg	計					
前	84	533	8,700	0	1.0	0	1.0	32.0	33.0	65.0	1.0	10	277,160	
静注後	1	82	490	14,400	0	0	0	3.5	40.0	43.5	54.5	2.0	20	303,800
	2	82	528	19,700	0	0	0	6.0	60.0	66.0	34.0	0	29	348,480
	3	83	565	19,500	0	0	0	7.0	53.5	60.5	38.0	1.5	36	282,500
	4	83	525	12,700	0	1.0	0	5.5	53.0	58.5	39.5	2.0	34	315,000
	6	83	556	10,000	0	0	0	3.0	48.0	51.0	48.0	1.0	35	289,120
	8	81	507	9,100	0	0	0	3.5	41.0	43.5	56.5	0	30	309,270
	24	81	488	8,900	0	0	0	2.0	38.0	40.0	60.0	0	41	248,880

第4表 正常ウサギ血液像

日数	体重 (g)	血色素量 (%)	赤血球数 (万)	白血球数	白血球分類 (%)								網血球赤数 (%)	血小板数	
					B	E	P			E		Ly			M
							J	St	Seg	計					
前	2,250	73	520	6,500	0	1.0		2.0	17.0	19.0	78.0	2.0	9	265,200	
皮下注射	1		73	460	8,000	0.5	1.0		3.0	19.0	22.0	76.5	0	8	276,000
	2	2,280	70	425	10,900	0	0		4.5	23.0	27.5	71.5	1.0	9	259,200
	3		75	460	10,800	0.5	0		4.0	26.5	31.0	68.5	0.5	11	294,400
	4		70	410	13,800	0	0		7.5	32.0	39.5	59.0	1.5	11	274,700
	5	2,300	66	370	12,800	0	0.5		5.5	32.0	37.5	62.0	0	12	247,900
	6		66	400	12,600	0	0		8.0	33.0	41.0	57.0	2.0	9	276,000
	7		65	470	13,000	0	0		6.0	32.5	38.5	60.0	1.5	10	291,400
	8		62	440	13,800	0	0		3.0	29.0	32.0	68.0	0	18	356,400
	9		62	410	13,100	0	0		5.0	31.0	36.0	64.0	0	22	303,400
	10	2,270	63	450	12,600	0	0		6.5	29.0	35.5	63.5	1.0	26	319,500
	11		62	440	12,200	0	0		9.0	28.0	37.5	62.0	0.5	21	347,600
	12		62	450	15,900	0	0		6.0	20.0	26.0	73.0	1.0	15	378,000
	13		60	510	15,600	0	0		7.0	21.5	28.5	70.5	1.0	19	367,200
	14		59	530	16,200	0	0		2.0	15.0	17.0	82.0	1.0	28	378,000
15	2,310	58	470	16,300	0	0		2.0	14.0	16.0	83.0	1.0	24	380,700	
16		57	460	13,800	0	0		4.0	26.0	30.0	69.5	0.5	16	354,200	
17		62	480	12,200	0	0		5.0	19.5	24.5	73.5	2.0	13	384,000	
18		60	450	12,800	0	0.5		3.5	25.0	28.5	70.0	1.5	20	306,000	
19	2,300	62	510	11,000	0	0		6.0	25.0	31.0	68.0	1.0	10	372,300	
20		62	500	9,800	0	0		4.5	23.0	27.5	71.5	1.0	13	380,000	
21		61	495	10,400	0	0.5		3.0	20.0	23.0	76.0	0.5	22	341,550	
22	2,350	63	505	9,900	0	0		3.5	23.0	26.5	72.5	1.0	14	252,500	

つた。

ii) 白血球数は注射1時間後から増加し始め、2~3時間で最高値(2.2倍以上)を示し、4時間で減少し始め、8~24時間後に大体注射前値に復した。

白血球の百分比の変移をみると偽好酸球の著しい増多がみられ、淋巴球は百分比においては減少するが絶対数は5,000~7,000の間に止まり、白血球総数の増多には与らなかつた。

iii) 網状赤血球数は1時間から増加し始め、3時間後で3.6倍に達し、24時間を経てもなお4倍を持続した。

iv) 血小板数は2時間後で最高26%増となり、これは友田⁵⁾の血小板増減の判定規準19%を上回る軽度の増加を呈し、多少の動揺を示しながら24時間後に注射前値に復した。

b) 連続皮下注射の場合(第4表)

健常ウサギに4 cc/kg ずつ毎日1回連続2週間皮下注射した。

i) 赤血球数は注射翌日から減少し始め、注射後5日目で最低値(29%減)となり、友田⁵⁾の増減判定規準13%を越えて明らかな減少を示し、以後次第に増加して13日目で注射前値に一旦復したが、注射終了後再び13%減少して後、旧に復した。

ii) 血色素量は赤血球数と平行して次第に減少し、注射終了後22%も減じ、後次第に回復の傾向を示した。

iii) 白血球数は注射2日目から増加し始め、第4日目に2.1倍となり、なおも増多を持続して2週間の注射終了時には最高2.5倍に達し、その後次第に旧値に戻る様子を示した。そのうち偽好酸球の絶対数は注射前半期に増加して4倍強にもなるが後半増勢止み、多くとも2倍止りであるのに、淋巴球の絶対数は前半50%増の程度なのが後半2.6倍にも増多した。

iv) 網状赤血球数は次第に増加し、ことに1週以後は2倍~3倍に達し、注射終了後も2倍強を示した。

v) 血小板数も注射1週間で14~34%増、2週間で44%増を示した。

c) 摘脾ウサギにおける所見

脾臓の機能に関して従来の見解によれば、その大部分は脾独得のものでなく、一般R.E.S.の管

み得るものであつて、ただ脾において著明であるというにすぎないから脾を摘出して健康保全上大体において著しい障害を招来しないし、ある期間を経れば他の臓器によつて代償されることは臨床的にも肯定された事実のようである。しかし近時^{1)~6)}種々の薬物や物質によつて発現する貧血または増血作用が脾の関与によりはじめて現われることが明らかとなり、ことに脾水解物は臓器特異的に作用すると考えられるので、脾を除外した場合いかなる影響をウサギ血液像に及ぼすかをみるために摘脾手術を行つた。

実験方法¹⁵⁾

ウサギを横臥位にし、上腹部を剃毛消毒し、0.5% Novocaine 局所麻酔のもとに左季肋部弓中央から正中線に平行して約3 cm 切開して腹腔を開けば容易に脾を捕え、腹腔外に引出し、それに出入する血管を二重に結紮して脾を摘出し、腹膜、筋、皮膚と三重縫合して終る。動物は翌日は元気を回復し、運動、食事など正常と変りはない。

摘脾ウサギの血液像を通覧すると、術後性白血球増多症が著明にみられ、これは核型左方推移を示す偽好酸球の増多を伴つており、一兩日で旧に復した。

赤血球数は一時増加後軽度に減少した。血色素量は軽度の減少を示した。血小板数は術後2日目より著明に増加するが1週後にはほぼ正常値に復した。

かかる血液像の変化は宮崎¹⁶⁾及び藤井¹⁷⁾によれば術後7日ではほぼ正常値に回復するといひ、脾の造血関与機能は術後20日で代償されて淋巴球の増多をきたすと報じているにかんがみ、脾水解液4 cc/kg の皮下注射を術後12日に開始して血液像を追及した。(第5表)

赤血球数は+21%と-14%の間を増減動揺し、血色素量は+9%と-6%との間を動揺し、白血球数は注射期間中著しい増多を示さず、わずかに偽好酸球の軽度の増多をみるのみで淋巴球の増多はなかつた。網状赤血球数は増加の傾向を示すが、血小板数はかなりの増減動揺を呈した。

10) 血液凝固時間に及ぼす影響(第6表)

a) 正常ウサギの場合(第6表a)

Fonio-Sahli 法により検するに2 cc/kg 静脈注射2時間後で開始は $\frac{1}{2}$ 、完結は $\frac{2}{3}$ になり、4時間

第5表 摘 脾 ウ サ ギ 血 液 像

	体 重 (g)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	白 血 球 数	白 血 球 分 類 (%)							網 血 球 赤 数 (%)	血 小 板 数		
					B	E	P		E		Ly			M	
							J	St	Seg	計					
前	2,200	63	465	6,700		0.5		1.5	19.0	20.5	78.0	1.0	8	246,450	
前	2,340	65	487	6,100		1.0		2.0	19.5	21.5	76.5	1.0	9	248,370	
摘 脾															
	1	2,220	67	570	13,600		0.5		4.5	37.0	41.5	57.5	0.5	13	267,900
	2		65	530	5,800		0.5		3.0	33.5	36.5	62.0	1.0	11	238,500
	3	2,180	63	579	7,800		0.5		2.0	29.5	31.5	66.5	1.5	14	364,770
	4		58	508	5,900		1.0		1.5	22.5	24.0	74.0	1.0	16	340,360
	5		58	460	6,200									10	331,120
	6	2,200	60	477	6,500		0		1.5	19.0	20.5	79.0	0.5	9	214,650
	7		58	457	5,700									8	269,630
	8		62	551	5,700		0.5		2.0	20.0	22.0	77.0	0.5	12	236,930
	9	2,220	73	500	6,400									14	205,000
	10	2,260	65	495	7,300		0		1.0	18.5	19.5	79.0	1.0	11	183,150
	11		64	490	7,000		0		1.5	30.5	22.0	77.5	0.5	9	205,800
皮 下 注 射	12	2,310	65	486	7,000		0.5		1.5	21.0	22.5	76.0	1.0	13	213,840
	13		67	495	7,600		0.5		2.5	38.0	40.5	58.0	1.0	12	232,650
	14		69	460	7,700									15	197,800
	15	2,370	70	554	7,800		0		1.0	18.0	19.0	80.0	1.0	20	254,840
	16	2,380	68	527	8,900									24	258,230
	17	2,330	70	597	7,000		0		2.0	27.5	29.5	70.0	0.5	21	268,650
	18	2,410	60	486	7,600									19	199,260
	19		62	578	7,200									24	242,760
	20		70	577	10,000		0.5		3.5	37.5	41.0	58.0	0.5	28	276,960
	21	2,400	67	420	7,600									22	180,600
	22		70	485	7,000		0		3.0	33.5	36.5	62.5	1.0	17	213,400
	23		68	472	7,900									9	221,840
	24	2,420	70	503	7,800		0		2.5	29.0	31.5	68.0	0.5	13	231,380
	25		70	511	7,300		0		2.0	28.5	30.5	69.0	0.5	10	209,510

後には開始は $\frac{1}{3}$ 、完結は $\frac{1}{2}$ に短縮し、8時間後には更に開始は $\frac{1}{3}$ 、完結は $\frac{1}{2}$ となり最も短縮され、24時間で旧値に復した。

b) 摘脾ウサギの場合(第6表b)

摘脾後6日を経て食欲盛んなウサギについて同様の実験を行った。

静注1時間で開始は $\frac{1}{3}$ 、完結は $\frac{1}{2}$ となり、2時間後では開始、完結共に $\frac{1}{2}$ に短縮したが4時間後には完結が $\frac{1}{3}$ となり、6時間では開始完結共に注射前値より延長された。

小考：

以上により正常ウサギの血液凝固時間を短縮す

ることが明らかとなつたがその出現は注射後4～8時間で最も短縮した。

摘脾ウサギの場合は術後間もなく凝固時間の延長をきたすといわれている(乾¹⁸⁾、柚木¹⁹⁾)が本実験においてもその傾向が認められた。また早期に凝固時間を短縮したが一過性であつた。

11) ウサギ白血球貪食能に対する作用(第7表) 杉山²⁰⁾、森²¹⁾法によつて白血球墨粒貪食試験を行うと、2cc/kg 静注2時間後の貪食度は2.10で注射前値1.73の21%増、4時間後は2.40(+39%)、6時間後は1.88(+9%)、8時間以降において旧値に復した。

第6表 ウサギ血液凝固時間に対する作用

a 正常ウサギ b 摘脾ウサギ

時間	凝固時間		時間	凝固時間		
	開始	完結		開始	完結	
前	m 5	m s 12.30	前	m s 6.15	m 14	
静注	1	2.45	9.45	1	4.	7.15
	2	2.30	8.	2	3.30	6.30
	4	1.45	6.15	4	3.50	9.
	6	1.30	5.30	6	7.30	15.30
後	8	1.	5.	8	7.	14.30
	24	4.	11.			

(注) m:分, s:秒

第7表 ウサギ白血球数と貪食度

時間	白血球数	貪食度	判定	
前	8,600	1.73		
静注	2	10,800	2.10	+ 21 %
	4	18,200	2.40	+ 39 %
後	6	12,000	1.88	+ 9 %
	8	8,400	1.84	+ 6 %
24	8,200	1.61	- 7 %	

小考

この試験は貪食度20%以上の差に意義があるの

であつて、本成績は同時に算定した白血球数の増多に平行して貪食度の亢進するのを示した。

12) ウサギ網状織内皮系 (R.E.S.) 機能に及ぼす作用

前実験は生体防衛の主役をつとめる白血球の実験であるが、同様に異物その他の有形物質を摂取貪食する細胞系統である R. E. S. に対して脾水解物がいかなる作用を呈するかを観察するため Adler-Reimann²²⁾ の Congo red 法によつて検した。

実験方法²³⁾

検査時までの約10時間絶食させた体重2kg 前後のウサギに1% Congo red 溶液を1cc/kg 耳静脈内に注射し、注射終了後4分及び60分後の2回、反対側の耳静脈から採血した。(2cc 血洗用注射器に5% Na citricum 0.2cc を入れ耳静脈血を1.8cc 採血した。) その直後遠心沈澱により血漿を分離し、Ostwald 型ピペットで正確に1cc ずつ採り、(便宜上5倍に稀釈し) Leitz 光電光度計 (フィルターは No. 520 緑色) を用いて標準液 (1万倍 Congo red 血漿) と比色して着色濃度 (mg/dl) を求め、4分後の血漿着色濃度に対する60分後の濃度の比の百分率を係数とした。そして正常範囲といわれる係数40~60のものを実験に供した。

a) 正常ウサギの場合 (第8a表, 第8a図)

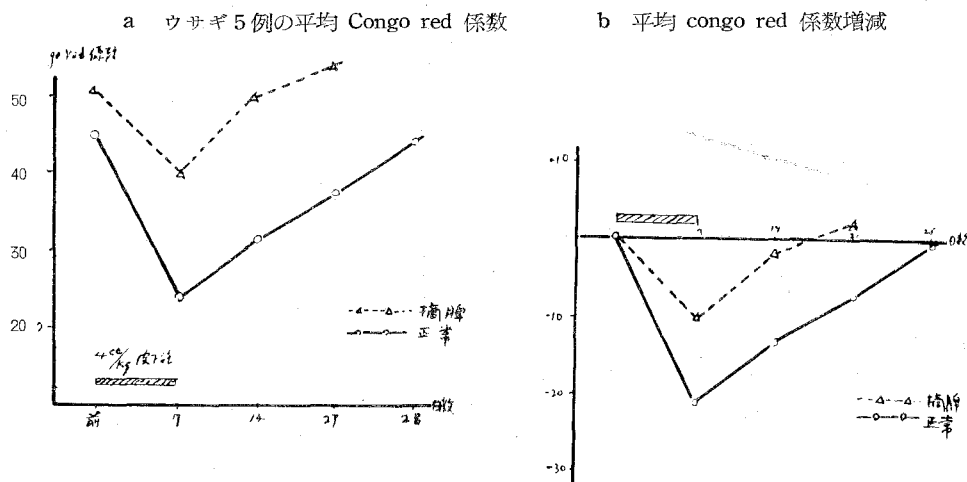
体重2~2.4kg の健常ウサギ5頭に4cc/kg 7日間検体を皮下注射して、注射前の5頭平均 Cong red 係数44.9を対照として、比較すると第8a表, 第8a図に示すごとく7日間注射直後の平均 Congo red 係数

第8表 a ウサギ R.E.S. 機能に及ぼす作用

月日	11月 30日			12月 6日			13日			20日			27日				
ウサギ	前			7日間皮下注射後			無処置後			14日後			21日後				
♀	♂	体重g	4分後の濃度mg/dl	60分後の濃度mg/dl	Congo red 係数	4分後の濃度mg/dl	60分後の濃度mg/dl	Congo red 係数	4分後の濃度mg/dl	60分後の濃度mg/dl	Congo red 係数	4分後の濃度mg/dl	60分後の濃度mg/dl	Congo red 係数	4分後の濃度mg/dl	60分後の濃度mg/dl	Congo red 係数
31	♂	2130	25.00	10.55	42.2	66.5	11.90	17.9	50.00	11.90	23.8	25.00	7.55	30.2	29.40	12.05	41.0
35	♂	2300	30.30	15.85	52.3	29.40	10.00	34.0	45.45	14.25	31.3	20.80	10.40	50.0	22.20	10.85	48.9
36	♂	2400	26.30	12.65	48.1	35.70	7.20	20.1	21.75	7.45	34.3	27.00	11.45	42.4	21.75	11.10	51.0
37	♂	2000	27.00	11.25	41.7	33.35	7.00	21.0	13.85	5.25	37.9	27.75	7.75	27.9	23.80	9.80	41.2
39	♂	1950	23.80	9.60	40.3	31.25	7.75	24.8	16.65	5.05	30.3	20.00	7.45	37.3	27.00	11.10	41.5
平均					44.9			23.6			31.5			37.6			44.6
増減								-21.3			-13.4			-7.3			-0.3

第8表 b 摘脾ウサギ R.E.S. 機能に及ぼす作用

4月22日摘脾			4月 28 日			5月 4 日			11 日			18 日		
ウサギ			前			7日間皮下注射直後			無処置7日後			14日後		
No.	性	体重 g	4分後 の濃度 mg/dl	60分後 の濃度 mg/dl	Congo red 係 数	4分後 の濃度 mg/dl	60分後 の濃度 mg/dl	Congo red 係 数	4分後 の濃度 mg/dl	60分後 の濃度 mg/dl	Congo red 係 数	4分後 の濃度 mg/dl	60分後 の濃度 mg/dl	Congo red 係 数
T.1	♂	2150	25.00	11.10	44.4	21.75	7.45	34.3	32.80	9.60	40.3	27.00	12.50	46.2
72	♂	2360	29.40	15.40	52.4	25.00	11.45	45.8	21.30	10.85	50.9	22.20	11.90	53.6
73	♂	2180	23.80	13.35	56.1	34.50	14.30	41.4	27.00	15.40	57.0	26.30	15.65	59.5
平均					51.0			40.5			49.4			53.1
増 減								-10.5			-1.6			+2.1



第8図 ウサギ R.E.S. 機能に及ぼす作用

は23.6で21.3の減, その後無処置7日後のそれは31.5で13.4の減, 2週後においてもなお7.3の減で, 3週後に注射前値に復した。

b) 摘脾ウサギの場合 (第8b表, 第8a図)

摘脾後7日を経たウサギ3頭につき, a)と同様にCongo red法により検するに第8b表, 第8a図に示すごとく対照の平均Congo red係数51.0に比し, 検体4cc/kg7日間皮下注射直後の平均Congo red係数は40.5で10.5の減, 無処置7日後の係数は平均49.4で1.6の減, 14日後では注射前値に戻った。

小考

以上のCongo red法のみによつてR.E.S.機能全体を説明するのは必ずしも当を得ないが, 一応はうかがい知れると一般にいわれているところである²⁴⁾。

本実験により, 脾水解物はウサギR.E.S.機能を著しく亢進かつ持続し, 摘脾ウサギにおいてはやはり亢進するが持続しなかつた。

13) ウサギ肝機能に対する作用

脾臓と肝臓とはその主要部とともにR.E.S.細胞を有して両者密接な関係にあることは周知の事である。そこでいかなる肝臓障害にも鋭敏に反応するBromsulphalein法(BSP-test)をもつて脾水解物の健常ウサギ肝臓に対する作用を観察した。

実験方法及び成績

邦製Hepatosulphaleinを用いその5%溶液0.2cc/kg(すなわち10mg/kg)を耳静脈内に注射し, 注射15分後に対側耳静脈より採血して得た

る血清を標準液と比色して一致する標準液の%を値とした。

検体 4 cc/kg 連続 10 日皮下注射の前、注射 5 日、終了翌日の値は 3 頭ともいずれも 5%以下であつて、換言すれば健肝に対して障害と認められるような悪影響を及ぼさなかつた。

次に機能障害のある肝臓に対する作用を見るためにマウスに実験的に肝障害を起させてみた。

14) マウス実験的肝障害に対する作用

肝硬変症にはほとんど脾の変化を随伴し、また脾腫、貧血を前駆としついに肝硬変を起す Banti 氏病などの関係から肝硬変症と脾臓との間には因果関係の潜在すると想像される。かかる点に着目して田中屋²⁵⁾はウサギに四塩化炭素による肝障害(肝硬変症)を起さしめ、予め授与した脾エキスが肝に対して保護作用を有することを報告して以

来、佐多²⁶⁾は牛脾臓成分と l-Tyrosine 並びに l-Methionine の併用が、酒井²⁷⁾は更にこれらに加うるに塩化-Choline をもつてマウスの四塩化炭素肝障害に対してそれぞれ抑制作用を示すことを明らかにし、その作用機序は R.E.S. の賦活作用が主な一つの因子であろうと報じている。そこで私はこのような場合における脾水解物の作用を観察しようとの実験を企てた。

実験方法

体重 15 g 内外の雄性マウスを 15 頭ずつの 2 群に分ち、同一飼育箱に入れて押麦(大麦)、野菜(小松菜)及び少量の煮干(いわし)をもつて少くとも 1 週間同一条件にて飼育した後実験に供した。

肝障害を起さしめる四塩化炭素の注射を隔 2 日毎 0.05 cc/10g ずつ 8 回背部皮下に行い、最終回注射終了 3 日後に断頭放血して肝臓を摘出し 10 倍 Formalin 液にて固定し、一部はパラフィン包埋を経て Hemat-

第9表 マウス実験的肝障害に対する作用

K:石灰沈着

マウス番号	血管系統			結合織増殖		円形細胞浸潤		肝細胞					備考		
	充血	出血	クマ細胞肥大	被膜	グリソン鞘	グリソン鞘	実質	配列不良	顆粒状濁濁	脂肪変性	空胞変性	壊死(変性)	核の変性	体重増減 g	転帰
対照	1	-	-	-	+	±	+	+	+	-	+	±	±	+6	断頭
	2	-	-	±	+	+	+	+	+	+	±	±(K)	±	+4.5	〃
	3	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+2	〃
	5	-	-	±	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+6.5	〃
	6	-	-	-	+	+	+	+	+	±	-	±	±	+5.5	〃
	8	-	-	±	+	+	+	+	+	-	±	+(K!)	+	+9.5	〃
	10	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	±	±	+5.5	〃
	11	-	-	-	+	±	±	+	+	+	±	-	+	+8	〃
脾水解液	13	-	-	-	+	±	±	+	+	-	±	-	-	+6.9	〃
	14	-	-	-	+	+	+	+	+	-	±	±	-	+5.5	〃
	15	-	-	±	+	+	+	+	+	±	±	±	±	+5	〃
	16	-	-	-	+	+	+	+	+	+	±	-	±	+2	
	17	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	±	±	+6	〃
	18	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+2.5	〃
	19	-	-	±	+	+	+	+	+	±	-	±	±	+4.5	〃
	20	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+5	〃
21	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	±	-	+9.5	〃	
23	-	-	-	+	±	±	+	+	+	±	-	±	+3	〃	
24	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	±(K)	±	+5.5	〃	
26	+	-	±	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+2.5	〃	
30	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+6.5	〃	

oxylin-Eosin 重複染色並びに Mallory 染色 (Azan 染色) を、一部は凍結切片を作製して Sudan III 脂肪染色を行った。処置注射としては全期間にわたり脾水解液 0.3 cc/10 g を毎日 1 回計 24 回皮下注射し、対照には等量の生理食塩液をもつてした。

実験成績

a) 一般所見

体重は両群とも増加し、対照群平均体重は注射開始日の 13.55 g より致死時 19.84 g (+46%) に、検体投与群のそれは 14.3 g より 19.5 g (+36%) となった。

背部四塩化炭素注射部位に生じた潰瘍は対照群に多く、投与群に少く、浸潤硬結は全例に認められた。

死亡率は対照群 $\frac{4}{15} = 27\%$ 、投与群は $\frac{5}{15} = 33\%$ であった。

摘出肝臓の内眼的所見は対照例には表面粗造で灰褐～灰白褐色を呈し、投与群では表面平滑もしくは粗造で灰褐～褐色を呈するものが多かった。

b) 肝臓の病理組織学的所見 (第 9 表)

両群ともに傷害の極期をすぎた状況を呈して結合織が被膜及び Glisson 鞘はもとより小葉実質内に増殖して傷害細胞にとつて代りつつあり、その程度はむしろ投与群に強い。また円形細胞浸潤は軽度ながら両群とも存する。

肝細胞の配列は両群とも全般的に不良で、中心静脈を中心として車軸状をなしている部分は少く顆粒状濁濁を示し、中心帯から中間帯へかけて壊死及びそれに至る過程が散在性に見られ、その中に石灰沈着の認められるのが対照群に多く、また脂肪変性、空胞変性は投与例にやや多く見受けら

れ、またそれに相応した核の軽度の変性は両群ともに認められた。

毛細管の拡張並びに充実はほとんど認められず、かつ出血もなく、Kupffer 星芒細胞はほとんど変化がなかった。

小括

これは要するに四塩化炭素による肝実質障害を起させた本実験は 24 日間の長期にわたつたため、肝細胞の傷害程度が極期を過ぎて結合織増殖による修復期にはいつている状態なので両群の間には有意の差を認め得なかつた。

15) ウサギ血清蛋白分層に対する作用

血液の化学的成分は蛋白質 (Albumin, Globulin, Fibrinogen, Hemoglobin など)、脂質、糖質、残余窒素、無機成分その他であつてそれぞれ諸種疾患に際して変動する。就中蛋白質の各組成の変動を知ることは疾病の種類並びに程度をうかがい得て臨床上重要視されてきた。

蛋白質のうち Globulin は R.E.S. で生成され、このうち β -Globulin は中に酵素蛋白体 Prothrombin を含んでいて血液凝固に関与し、 γ -Globulin はその大部分が免疫抗体よりなり臨床上特に重要視されている。

そこで私は本水解物がさきにウサギの血液凝固時間を短縮し、その機能を充進したことから、臨床的適用への裏付けを企図して血清蛋白各分層に対する作用を検討した。

実験方法及び成績 (第 10 表)

吉川・斎藤法²⁸⁾による亜硫酸ソーダ塩析法に従つて血清蛋白各分層を測定した。

検体 4 cc/kg ずつ 1 日 1 回連続 4 週間皮下注射

第 10 表 ウ サ ギ 血 清 蛋 白 質 分 層

		週						数	
		注 射 前	注 射 中				注 射 後		
			1	2	3	4	1	2	
血清比重		1023	1023	1023	1022.5	1022.5	1023	1023	
血清蛋白質分層	A	48.15	49.85	49.30	45.05	42.15	41.1	43.55	
	G	α	46.75	43.25	42.90	40.05	42.75	43.30	42.95
		β	1.1	4.1	4.5	7.6	7.1	7.5	6.3
		γ	4.0	2.8	3.3	7.3	8.0	8.1	7.2
		計	51.85	50.15	50.70	54.95	57.85	58.90	56.45

したウサギより1週毎に採血して得たる血清につき光電比色計を用いて測定したところ、第10表に示す通り Albumin は第1・2週わずかの増加後漸減したが、 β -Globulin は注射中著しく増加し、注射終了後2週に至るもなお高い値(%)を示した。また γ -Globulin は初め一旦減少後第3週より著増し注射終了2週後もなお高い値を示した。

小括

脾水解物はその投与により Prothrombin を含むといわれる β -Globulin を増加せしめたので、血液凝固時間を著しく短縮したわけが了解される。また γ -Globulin をも増加せしめたが、これは先述のごとく大部分が抗体なので次に述べる抗原抗体反応を増強するのであることは想像に難くない。

かつ γ -Globulin の重要な臨床的応用が麻疹などに対する受動免疫の効果であることに想いを致せば、本水解物の持つ臨床的意義の一端を示唆するものと考えられる。

B 抗原抗体反応に対する作用

脾水解物は先の実験において抗体産生に關与する R.E.S. 機能を亢進せしめ、かつ多くの抗体の担い手である γ -Globulin の増加するのをみたので、実際に抗原抗体反応のうち、まず凝集・沈降の両反応²⁹⁾について本水解物の作用を検討した。

1) 凝集反応に対する作用

免疫方法

北里研究所において分離培養して R 型を除いた Kauffmann の標準株 *Escherichia coli* O₆ 菌浮遊液 (2 mg/cc) を 100°C 2 時間加熱して得た O-抗原を用いて健常ウサギに初回 0.5 cc (死菌 1 mg) を皮下注射し、以後 1 週間隔で 2 回 0.5 cc 及び 0.8 cc を耳静脈内に注射し毎週 1 回採血して免疫血清を得た。

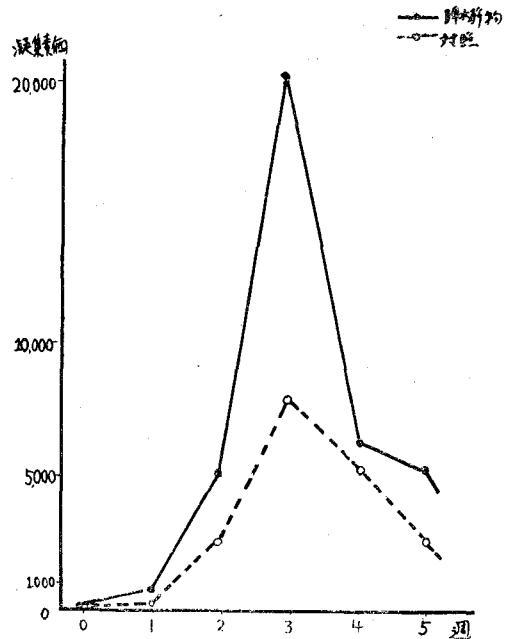
凝集反応の方法

前記の方法で得た免疫血清を 56°C の湯槽に 30 分加熱して非働化し、生理食塩液で 10 倍に希釈し、以下倍数希釈した液を 0.5 cc ずつ作り、これらに前記 O-抗原の 2 倍希釈液 (1 mg/cc) を 0.5 cc ずつ加えて振盪混和し、37°C 2 時間保つた後室温に一昼夜放置して肉眼で判定した。

凝集素価 (第 9 図)

体重 2.2 kg 内外の健常雄性ウサギ 5 頭に脾水解液 4 cc/kg ずつ毎日 1 回の皮下注射を免疫注射

と同時に開始し 3 週間に及ぶと、



第 9 図 凝集反応に対する作用

第 1 週後に平均 1 : 853 の凝集素価 (対照は 1 : 120) を示し、これは対照の 7 倍値である。第 2 週後は 1 : 20480 で対照の 2.7 倍であつて、第 5 週後に至るもなお 1 : 5120 で対照の 2 倍値を示した。

小括

脾水解物の影響は凝集反応の初期に現われ、対照に比し立上りが強められた。

2) 沈降反応に対する作用

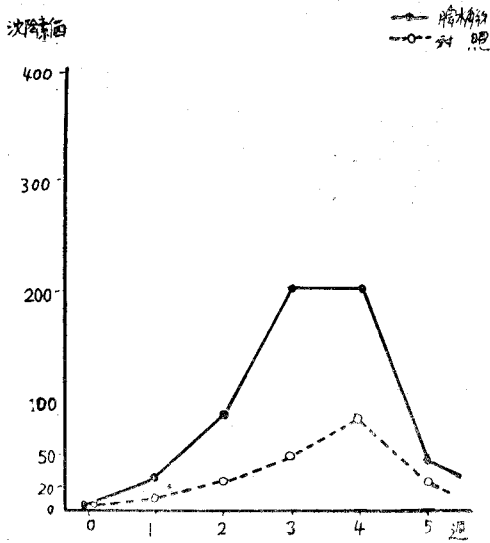
沈降反応の方法 (重層法)

先の非働化した免疫血清を 1% アラビアゴム溶液をもつて 2 倍に希釈し、以下倍数希釈してそれぞれ内径 4 mm 長さ 7 cm の沈降管に移し、これに重層する抗原としては、先の菌浮遊液を 100°C 1 時間加熱後遠心沈澱し、菌体を除いた澄明上清液を用い 37°C 2 時間で判定した。

沈降素価 (第 10 図)

検体注射群は第 1 週後平均 1 : 32 (対照は 1 : 12) で対照の 2.7 倍、第 2 週後は平均 1 : 85 で対照の 2.7 倍、第 3 週後は最高の 1 : 213 で対照の 4 倍に達し更に 1 週間持続したのに比し、対照はようやく第 4 週後に最高が 1 : 80 に達したにすぎず、第 5 週後はそれぞれ 1 : 43, 1 : 24 であつた。

小括



第 10 図 沈降反応に対する作用

やはり第 1 週から対照よりは促進的で、第 3 週に至つて明らかな差を生じた。

緒方³⁰⁾によれば以上の二つの反応は身体中の液体ことに血清中で典型的な反応として認められるもので液体反応と呼称し、これに対し身体組織における反応の加つたものが次に述べる組織反応である。その中で有名なのが Arthus 現象及びアナフィラキシーである。

3) Arthus 現象に対する作用

本現象は液性の抗原に対して起る局所の組織反応で、沈降反応と平行するといわれているものである。

実験方法³⁰⁾

体重 2 kg 以上の健常雄性ウサギ 10 頭にウマ血清を 3 日毎に 2 cc ずつ 6 回、耳静脈より注射し、沈降反応によつて抗体価の高まるのを確認して最終感作の 5 日後、背部脱毛部にウマ血清 0.25 cc を皮内注射し 24 時間後の結果をみて判定した。局所の変化を次の四種に分けた。

- I 水腫
- II 充血
- III 出血
- IV 壊死 (長径 10 mm 以下 (+), 11~20 mm (++) , 20 mm 以上 (+++))

処置注射としては半数の 5 頭に検体 4 cc/kg ずつ連日 2 週間皮下注射を行い、他の半数は無処置対照とした。

実験成績 (第 11 表)

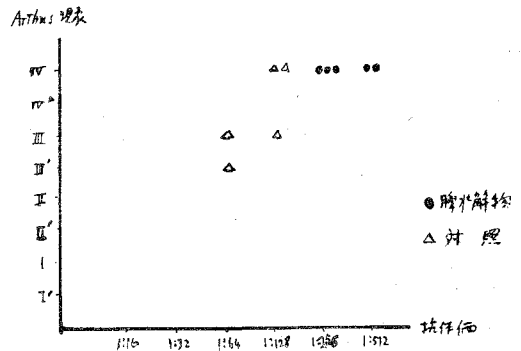
対照群は出血ないし軽度の壊死 (+) であつた

が、検体群はすべて (+) ~ (++) の壊死を示した。これと抗体価との関係を図示したのが第 11 図である。

第 11 表 Arthus 現象に対する作用

- IV 壊死
- III 出血
- II 充血
- I 水腫

	番号	体重 g	抗体価	Arthus 現象		
				壊死の大きさ mm	判定	
対	AK1	2180	1; 64	III'		
	" 2	2200	1; 128	III		
	" 3	2050	1; 128	IV	8 × 7	+
	" 4	2120	1; 128	IV	7 × 7	+
	" 5	2070	1; 64	III		
脾水 解液 注射	AM1	2340	1; 512	IV	10 × 6	+
	" 2	2290	1; 256	IV	8 × 9	+
	" 3	2410	1; 256	IV	13 × 13	++
	" 4	2270	1; 256	IV	11 × 9	++
	" 5	2060	1; 512	IV	10 × 13	++



第 11 図 Arthus 現象と抗体価

小考

沈降反応と組織反応との関係は、緒方・石田³⁰⁾によつて少くともウサギにおける実験では流血中の沈降素の発生と共に組織反応である Arthus 現象が発現し始め、沈降素の量の増すに従つてその強さを増し、流血中の消失とほとんど時を同じうして陰性となり、両者はその消長を全くともに行っていると証明されている。私の実験によつて本水解物はこの両者を平行的に増強した。

4) モルモット実験的アナフィラキシーに及ぼす影響

試験管内で沈降反応として認められる反応系が生体内で起つた時に、平滑筋の収縮を来たして致

命的な全身症状を呈するのがアナフィラキシー衝撃である。

実験方法²⁹⁾

本反応が起るためには流血中の抗体が余り多量でないことを要するので感作抗原は Arthus 現象の際の 1 回量の $\frac{1}{500}$ だけ 1 回限りである。すなわち体重 250 ~ 350 g の雄性モルセットに感作処置としてウマ血清の 250 倍希釈液 1 cc を皮下注射しておき、2 週間後にウマ血清 0.05 cc (経験的に割出した) を後肢静脈内に注射してアナフィラキシーを誘発させ、判定は Haag³¹⁾ の法に準じ、まずショックの度合すなわちショック度を次の 6 種に分類し、算用数字をもつて強さを表わしてショック係数を算出して行なつた。

- 0 ……無症状
- 1 ……不安、やや呼吸促進
- 2 ……搔鼻、立毛、呼吸促進
- 3 ……喘息、クシャミ、シャックリ、排尿便
- 4 ……重篤なショック症状、痙攣、呼吸困難、横臥、麻痺
- 5 ……定型的なショック死

処置注射として誘発注射前 7 日間にわたり毎日 1 回 0.5 cc/100 g 及び 1 cc/100 g をそれぞれ 5 頭ずつの 2 群に皮下注射した。

第 12 表 モルセットの実験的アナフィラキシーに対する作用

	シ ョ ッ ク 度						シ ョ ッ ク 係 数
	5	4	3	2	1	0	
脾水解液注射 0.5cc/100g 7 日	● ● ●	● ●					4.6
同 上 1 cc/100g 7 日	● ● ●	●					4.7
対 照	○ ○	○ ○					4.0

実験成績 (第 12 表)

0.5 cc/100g 注射群のショック係数は 4.6, 1 cc/100g 注射群のそれは 4.7, 無処置対照群のそれは 4.0 であつた。

斃死獣の剖検所見はいわゆる Auer-Lewis 現象を呈していずれも肺に著変あり、表面蒼白・貧血様かつ出血斑を認め、気腫状ないし水腫状に容積増大して弾力性軟であつた。なお肝、腎に鬱血を呈した。

小括

アナフィラキシー衝撃はモルセットの場合には、小気管支周囲によく発達している輪状筋が抗原抗体反応によつて強く収縮するために気管支がくびれ、呼吸困難ないし窒息死に至るのである。

脾水解物は抗原抗体反応を助長するのでアナフィラキシーを抑制できないのは当然である。

次に抗原抗体反応ではないが、ある変調を受けている組織に次いで惹起される特殊の型の出血現象である Schwartzman 現象について、本現象を抗原抗体反応も起し得るし (緒方³²⁾ のいわゆる Schwartzman 型組織反応)、かつその局所組織像が抗原抗体反応である Arthus 現象ときわめて似ているので、続いて述べることにする。

5) Schwartzman 現象に対する作用

腸チフス菌培養液をウサギの皮内に注射し、24 時間後同じ液を静脈内に注射すると、前の皮内注射の箇所に強い出血壊死が起るとというのがその原型であるが、武田及び花新発³³⁾ (1952) によつて腸チフス菌液の代りに赤痢菌体内毒素のアルカリ分解産物をもつてすれば、これが Schwartzman 液中の活性物質に相当し、しかも定量的に計測し得るといふことが確められた。

実験方法

武田・花新発に倣い Schwartzman 液の代りに伝染病研究所第 3 研究部から分与された *Shigella flexneri* 6 Type (Mita) の菌体から分離精製した内毒素を用いた。これを 0.25 cc 中にそれぞれ 50 γ , 25 γ , 10 γ , 5 γ 及び 2 γ を含むように生理食塩液で希釈してウサギの脱毛背・側腹部の皮内各所に 10 cm の間隔をおいて準備注射をして、その 24 時間後に惹起注射として同じ内毒素 300 γ を静注して 6 時間後に成績を判定した。

強さの判定は次の標準によつた。

- 0 ……陰性
- I ……浮腫のみ著明
- II ……出血性変化に止まる
- III ……出血ないし軽度の点状壊死
- IV ……強い典型的出血性壊死

特に 50 γ の箇所の壊死についてはその縦横径を計り、長径 10 mm 以下を (+), 11 ~ 20 mm までを (++)、それ以上を (+++) で表わした。

実験成績 (第 13 表)

体重 2.3 kg 内外の健常雄性ウサギ 5 頭に毎日 1 回 4cc/kg 連続 10 日間検体を皮下注射した場合には第 13 表に示すごとく 25 γ , 10 γ , 5 γ のとこ

第 13 表 Shwartzman 現象に対する作用

- IV 強い典型的出血性壊死
 III 出血～軽度の点状壊死
 II 出血性変化に止まる
 I 浮腫のみ著明
 0 陰性

	番 号	体重 g	判 定					縦 横 径		判 定
			2γ	5γ	10γ	25γ	50γ	mm		
脾水 解液 注射 10日 4cc/kg	M 1	2280	II	III	III	IV	IV	(25×24)		++
	” 2	2320	II	II	III	IV	IV	(20×21)		++
	” 3	2430	II	II	III	IV	IV	(14×11)		++
	” 4	2410	III	IV	IV	IV	IV	(27×20)		++
	” 5	2380	0	0	II	III	III			
対 照	K 1	2270	0	II	IV	IV	IV	(22×18)		++
	” 2	2350	0	I	II	IV	IV	(18×17)		++
	” 3	2120	0	0	0	II	II			
	” 4	2320	0	I	III	IV	IV	(15×16)		++
	” 5	2050	0	0	II	III	IV	(7×9)		+

ろに壊死または軽度の点状壊死，2γ のところにも出血性変化が認められたが，無処置対照群（5頭）では25γ，10γの箇所には壊死，5γではごく軽い点状出血ないし浮腫を呈し，2γでは陰性であった。50γの壊死の縦横径も表に示すごとく注射群（Ⅲ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅲ），対照群（Ⅲ，Ⅳ，Ⅳ，+）で対照に比し強度に現われている。

小考

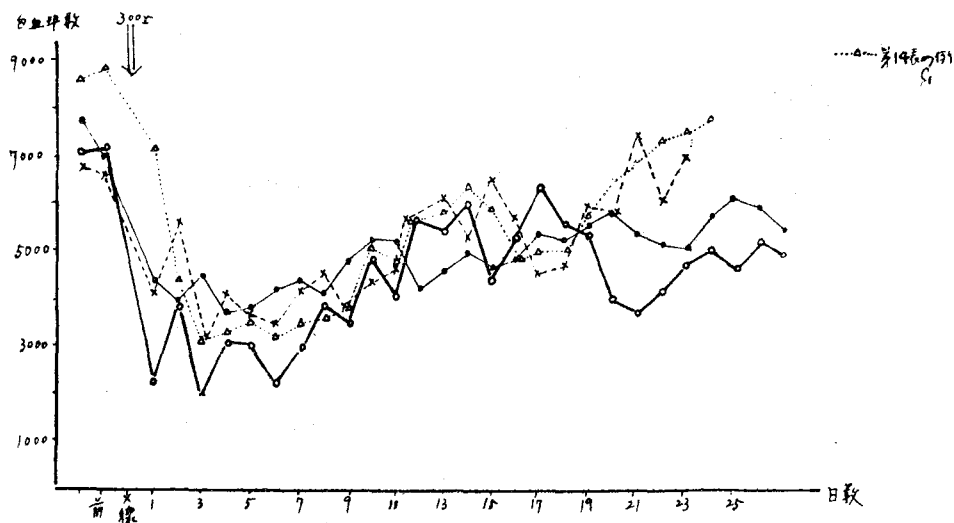
脾水分解物の前処置により本反応は促進された。

C X-線照射障害に対する作用

先の実験によつて脾水分解物が健常ウサギの白血球数ことに偽好酸球を著増させたのを見たので，今度は白血球減少したウサギに対しても白血球増多作用を呈するかどうかを検討しようとして，X線照射によつて招来された白血球減少症について観察した。

実験方法

Heinecke³⁴⁾ (1903) 以来ウサギのX-線照射障害に



第 12 図 X線照射—基礎実験 (対照群 [c] 白血球数)

関する多くの発表があるが、近年に至り Jacobson⁵⁵⁾ (1946) 及び Behrens⁵⁶⁾ (1953) はウサギに関する研究から 25 r をもつて血液像に対する X-線の影響を明らかに認めうる最小量としている。

一方 Rust⁵⁷⁾ によればウサギの LD_{50/30} は 825 r ということであり、またレントゲン療法として諸疾患に常用されている 1 回照射線量は 8~10 r の少量から 600 r ぐらいであるので、私は常用量のうち 300 r あたりがウサギにとつて急性障害として白血球減少症を来たすが造血再生機能の全く破壊されない程度の線量と考へて、まず基礎実験を行なつた。

基礎実験 (第 12 図)

X-線発生装置は東芝 TX-200 型〔定格: 200 K.V.P. 20 mA, 連続自己整流方式〕を使用した。

X-線照射条件は管電圧 180 K.V.P. 管電流 15 mA 透過板 0.8 mm Cu + 0.5 mm Al, 皮膚焦点距離 40cm, 36.6 r/min の出量であつた。

体重 2 kg 以上の健常雄性ウサギ 4 頭に 300 r 単一全身照射すると、第 12 図に示すごとくいづれも照射翌日より白血球数は著明に減少し 1~4 日で最低 3,000 台 (1 例は 2,000 台) になり約 1 週間その状態を持続して後次第に増加しながら、3 頭は 21 日及び 25 日に照射前値に近くまで回復した。他の 1 頭は 17 日に一旦前値に近づいたが再び減少し 26 日でようやく 5,000 台 (高々前値の 73%) に回復し、かつ一般症状として鼻出血を伴つた。

第 14 表 X 線照射—基礎実験

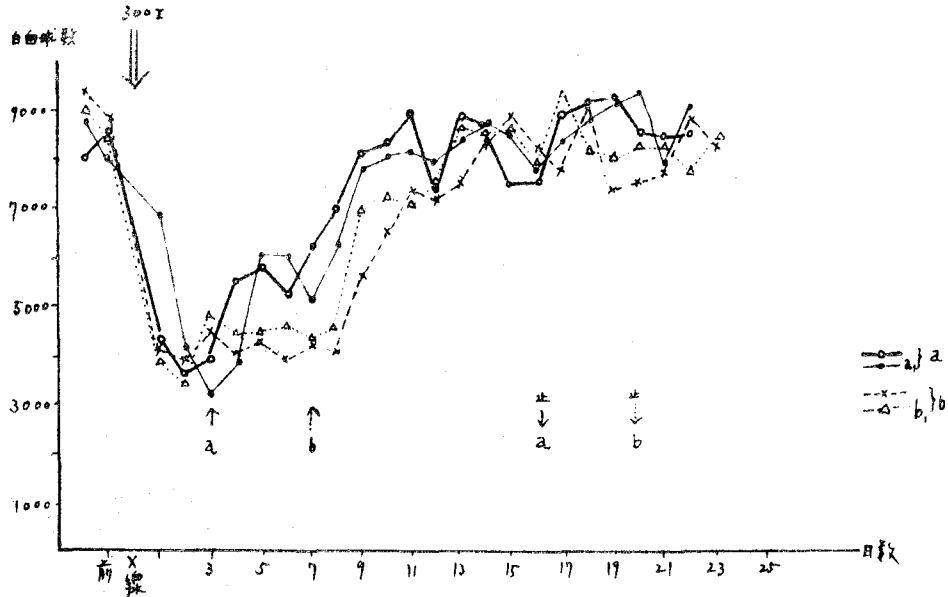
C₁: 対 照 ウ サ ギ

	体 重 (g)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	白 血 球 数	白 血 球 分 類 (%)								網 血 球 状 球 赤 数 (%)	血 小 板 数
					B	E	P		E		Ly	M		
							J	St	Seg	計				
前	2,250	85	606	8,700	0	0.5		4.5	17.5	22.0	76.5	1.0	11	345,420
前		85	598	8,900	0.5	0		3.0	15.5	18.5	81.0	0	14	322,920
X 線 300 r 全 身 照 射														
1	2,230	80	540	7,200	0	0		24.5	60.0	84.5	15.5	0	12	383,400
2		81	557	4,400	1.0	0		12.0	52.0	64.0	35.0	0	10	289,640
3		78	455	3,100	0	0		10.0	53.0	63.0	36.0	1.0	17	345,800
4		81	529	3,300	0	0		17.0	37.0	54.0	45.5	0.5	8	354,430
5		80	511	3,500	1.0	0		8.0	35.0	43.0	56.0	0	13	373,030
6	2,300	81	560	3,200	0	0	0.5	9.5	41.5	51.5	47.5	1.0	13	380,800
7		79	518	3,500	1.0	0		9.5	50.5	60.0	38.0	1.0	13	290,080
8		80	545	3,600	0.5	0		12.0	50.0	62.0	37.0	0.5	11	179,850
9		83	555	3,800	0	0		12.0	48.0	60.0	40.0	0	10	111,000
10	2,380	80	520	5,100	0	0		10.5	36.0	46.5	53.5	0	14	270,400
11		81	544	4,800	0.5	0		9.0	33.5	42.5	57.0	0	21	223,040
12		82	550	5,600	0.5	0		8.0	36.5	44.5	55.0	0	20	264,000
13			561	5,800	0	0		9.5	34.5	44.0	56.0	0	15	370,260
14	2,400	80	538	6,400	0	0		12.5	45.5	58.0	41.5	0.5	14	182,920
15		80	497	5,900	0	0		8.0	39.5	47.5	52.5	0	22	288,260
16		82	554	4,900	0	0.5		16.0	44.0	60.0	39.0	0.5	24	337,940
17		80	528	5,000	0	0		12.0	37.0	49.0	50.5	0.5	19	248,160
18		81	538	5,000	0	0		10.0	42.5	52.5	47.0	0.5	17	193,680
19	2,470	82	541	5,800	0	0		12.0	36.0	48.0	51.5	0.5	21	210,990
20		84	603	6,500	0.5	0		13.0	49.5	62.5	36.5	0.5	22	283,410
21		81	538	6,900	0	0		10.5	42.5	53.0	46.0	1.0	18	338,940
22		80	542	7,400	0	1.0		10.0	43.0	53.0	46.0	0	23	243,900
23		81	538	7,500	0	0		19.5	40.0	59.5	40.0	0.5	20	419,640
24	2,520	80	529	7,800	0	0.5		18.5	36.5	55.0	44.5	0	16	365,010

なおこの際の白血球分類を第14表の例についてみると、照射によりリンパ球の絶対数は著減して前値の $\frac{1}{7}$ にもなり、後きわめて緩慢な足取りで3週を経てようやく前値の $\frac{1}{2}$ に回復したにすぎなかつた。

一方偽好酸球の絶対数は照射によりほとんど減少せず14日で2倍に増加し白血球総数の増多に寄与した。

本実験の(1)(第13図)



第13図 X線照射——本実験(1)(投与群〔a〕白血球数)

健康雄性ウサギ4頭に300r単一全身照射して、1両日後白血球数3,000台に減少した時期に脾水解液4cc/kg毎日1回注射開始したa群(2頭)と、照射後7日目より注射開始したb群(2頭)とに分けて観察した。

2週間にわたる注射期間中、a群は注射開始3~4日目白血球総数は著明に増加し始め、ほぼ1週間(すなわち照射後10日前後)で照射前値に復し、またb群も注射開始3日目より白血球総数急増し、1週間後(すなわち照射後約2週間)で前値にまで回復するのをみた。すなわちa、b両群ともに基礎実験における無処置対照群とは照射後の早期において明らかな差を示した。(第12、13図参照)

今それらの白血球分類を顧みると、やはりいずれもX線照射によるリンパ球数の著減が目立ち、その絶対数が照射前の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{5}$ にも減少しa群の

1例a₁(第15a表)は照射後19日で前値にまで回復し、b群の1例b₁(第15b表)は照射後17日で前値の $\frac{3}{4}$ になり3週以後に至つて回復した。

偽好酸球は照射によつては絶対数ほとんど減少せず、a₁(第15b表)は注射8日目(照射後10日目)に2倍、b₁(第15b表)は注射2日目(照射後8日目)で2倍、3日目(照射後9日目)で3倍に増加して白血球総数の増加回復に寄与して

いるのが認められた。

なお附言すれば対照、注射両群ともに赤血球数及び血色素量はこのX線量では照射による影響は認められず、網状赤血球数は照射により一時軽度減少の後ほぼ2倍値に増加した。血小板数も照射後9日頃までに一旦減少($\frac{1}{2} \sim \frac{1}{3}$ に)し、白血球総数の回復につれて一進一退しながらも次第に増加して、照射後3週頃に回復して、対照・注射両群の間に著しい差を認められなかつた。

本実験の(2)(第14図)

摘脾を行つて、手術による影響の消失し、しかもまだ代償されないと考えられる摘脾後7日目に300r単一全身照射すると、翌日白血球数は3,000台になつたので照射後2日目に検体4cc/kg皮下注射し始め、無処置対照と比較したところ、対照の1例Tc₁(第16表)は照射後1週で一旦5,000台になるが2週目には再び4,000台に減じ

第15表 a X線照射—本実験(1)

a₁: 検体注射ウサギ

日数	体重(g)	血色素量(%)	赤血球数(万)	白血球数	白血球分類(%)								網球状球赤数(%)	血小板数	
					B	E	P			Ly	M				
							J	St	Seg			計			
前	2,480	67	625	8,800	0	0.5	0	1.5	18.0	19.5	80.0	0	17	281,250	
前	2,500	65	620	8,000	0	0.5	0	1.0	20.5	21.5	77.5	0.5	14	258,300	
X線300r全身照射															
	1		72	620	6,800	0	0	0	24.5	50.5	75.0	24.5	0.5	8	155,000
	2		73	624	4,100	0	0	0	23.0	43.0	66.0	33.0	1.0		131,040
皮下注射	3	2,500	73	560	3,200	0	0	1.0	16.5	38.0	55.5	42.5	2.0	6	106,400
	4		72	570	3,900	0	0	0	11.0	41.0	52.0	46.0	2.0		114,000
	5		76	667	6,000	0	0	2.0	5.0	33.0	40.0	58.0	2.0	12	180,090
	6		80	627	6,000	0	0	0	8.0	37.5	45.5	53.5	1.0		156,750
	7	2,480	73	572	5,100	0	0	0	4.0	35.0	39.0	61.0	0	16	177,320
	8		74	537	6,200	0	0	0	7.5	32.5	40.0	59.5	0.5		198,690
	9		80	650	7,700	0	0	0	8.0	27.0	35.0	65.0	0	13	227,500
	10		74	602	8,000	0	0	0	14.0	29.5	43.5	56.5	0		192,640
	11	2,520	75	516	8,100	0	0	0	8.5	31.5	40.0	60.0	0	23	149,640
	12		80	515	7,900	0	0	0	7.0	27.0	34.0	66.0	0		169,950
13		73	540	8,300	0	0	0	17.5	28.0	45.5	54.5	0	18	243,000	
14		78	535	8,600	0	0	1.0	21.0	22.5	44.5	53.0	2.5		203,700	
15	2,550	78	643	8,500	0	0	0	9.0	26.0	35.0	63.0	2.0	22	295,780	
16		69	546	7,700	0	0	1.5	14.5	24.5	40.5	56.0	3.5		196,560	
17		75	586	8,300	0	0	1.0	13.0	26.0	40.0	59.0	1.0	37	257,840	
18		69	592	8,800	0	0	0.5	4.5	26.5	31.5	66.5	2.0		296,000	
19	2,600	77	585	9,100	0	0	0	8.0	20.0	28.0	70.0	2.0	19	274,950	
20		78	589	9,300	0	0	0	7.5	24.0	31.5	68.5	0		306,280	
21		75	502	7,800	0	0	0	6.5	22.5	29.0	71.0	0	16	220,880	
22	2,580	76	564	8,800	0	0.5	0	4.0	20.0	24.0	75.0	0.5		251,800	

3週で再び5,000台にまで回復した。

一方注射群の1例Ta₁(第17表)は照射後4日目に5,000~6,000台になり、注射中は5,000~6,000台を維持するが17日間の注射終了後には再び軽度ながら減少の傾向を示し両群の間には有意の差は認められなかつた。(第14図)

白血球中、照射により淋巴球の絶対数の著減するのは同様であつて、偽好酸球の絶対数は減少はしないが増多が著しくないため白血球総数の回復がはかばしくなかつた。

赤血球数及び血色素量はともに有脾の場合と異なり両群とも不定の動揺を呈した。

網状赤血球は有脾の場合と同様、照射後一旦減少してから軽度増加の傾向を認めた。

血小板数は照射により一旦減少し、その後の回復には両群ともに不定の増減を反復した。

小括

以上の実験によりX-線照射によりもたらされた白血球減少症に対して、脾水解物がその回復を促進することを確め得た。

また摘脾ウサギにおいてはその作用が顕著でなかつたことは注目に値する。

D 非特異的抗炎症作用

これまでの実験によつて脾水解物の作用をいろいろの面から観察して来たが、本物質が生体に対し強力な白血球増多作用並びにR.E.S.機能亢進作用を有しているのにかんがみて、皮膚に物理的損傷を与えて生体反応として炎症を起させ、これ

第15表 b X線照射——本実験(1)

b₁:検体注射ウサギ

日 数	体 重 (g)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	白 血 球 数	白 血 球 分 類 (%)								網 血 球 赤 数 (%)	血 小 板 数	
					B	E	P			E	Ly	M			
							J	St	Seg						計
前	2,300	85	578	8,900	0	0.5	0	0.5	24.0	24.5	73.0	2.0	21	219,640	
前	2,350	83	573	8,400	0	0.5	0	3.0	10.5	13.5	86.0	0	24	234,920	
X 線 300r 全 身 照 射															
	1	2,000	85	623	3,900	0	0	0	16.0	29.0	55.0	45.0	0	13	155,750
	2		83	597	3,400	0	0	0.5	10.5	19.5	30.5	69.5	0		149,520
	3		84	603	4,800	1.0	0	0	8.0	23.0	31.0	68.0	0	5	180,900
	4		83	579	4,400	1.5	0	0	13.0	22.0	35.0	63.5	0		150,540
	5	2,500	82	566	4,400	2.0	0	0	11.0	30.0	41.0	57.0	0	11	113,200
	6		84	579	4,500	1.5	0	1.0	10.0	27.0	38.0	60.5	0		196,860
皮 下 注 射	7		84	569	4,300	1.0	0	0	15.0	29.0	44.0	55.0	0	10	193,460
	8		84	571	4,500	0	0	0	24.0	27.0	51.0	48.0	1.0		125,620
	9	2,620	80	529	6,900	0	0	0	28.0	29.0	57.0	42.0	1.0	11	84,640
	10		81	565	7,200	0	0	0	22.0	30.0	52.0	47.0	1.0		146,900
	11		77	496	7,000	0.5	0	0	30.0	27.0	57.0	42.5	0	16	118,040
	12		76	453	7,400	0	0	0	19.0	29.0	48.0	52.0	0		79,540
	13	2,650	78	494	8,600	0.5	0	0	24.0	30.0	54.0	45.5	0	15	153,140
	14		74	460	8,500	0	0.5	0	23.5	24.0	47.5	52.0	0		230,000
	15		76	521	8,600	0	0	0	25.0	26.0	51.0	48.0	1.0	25	140,670
	16		75	507	7,800	1.0	0	0	24.0	24.5	48.5	50.5	0		141,960
	17	2,580	79	539	9,300	0	0	0	19.0	24.0	43.0	57.0	0	27	188,650
	18		78	542	8,100	0	0	0	18.5	31.0	49.5	50.5	0		140,920
	19		79	554	8,000	0	0	0	12.0	29.5	41.5	58.5	0	18	171,740
	20	2,600	79	547	8,200	0	0	0	16.0	16.0	32.0	68.0	0		218,800
	21		75	506	8,200	0	0	0	16.0	29.0	45.0	55.0	0	18	187,220
	22		75	484	7,700	0	0	0	17.0	27.0	44.0	56.0	0		242,000
	23	2,620	76	517	8,300	0.5	0	0	9.5	27.5	37.0	62.5	0	17	237,820

に対する治癒の効果を検討するため、マウス皮膚に造設した創傷について実験した。

マウス実験的創傷治癒に及ぼす作用

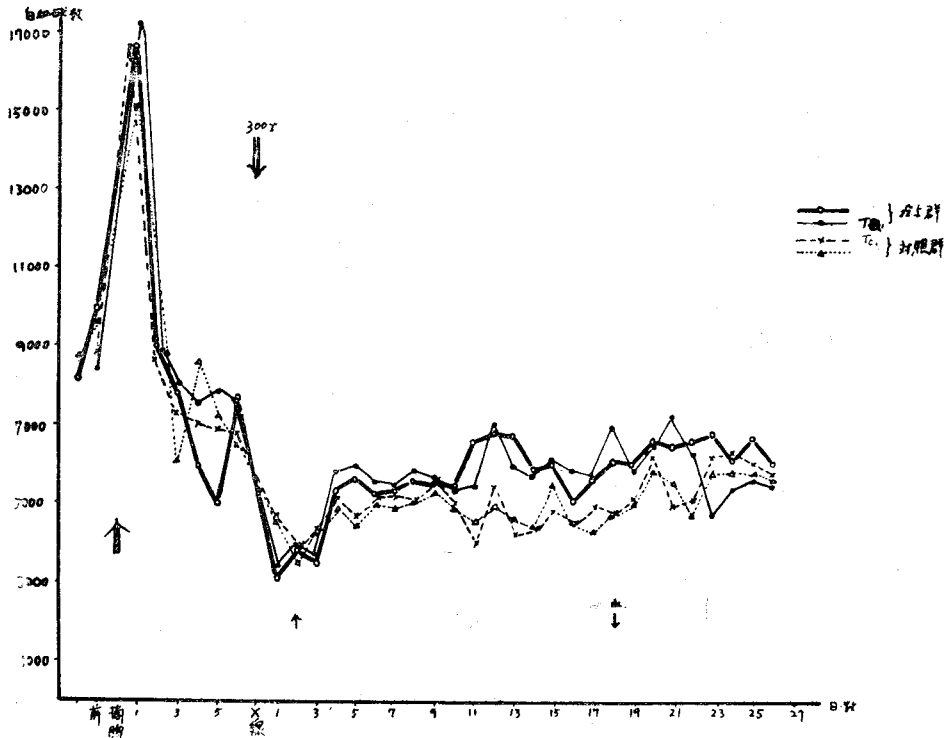
実験方法及び成績

a) 軟膏塗布法

米局方XIVの親水ワセリンを基剤とし、脾水解物(粉末) 4g、蒸留水4gに先の基剤を加えて全量40gとした10%乳剤性軟膏(油中水型)を作り、対照には蒸留水のみを加えた乳剤性軟膏をもつてした。

体重20g前後の12頭の雄性マウスを2群に分け、背部中央に直径13mmの大きさに皮膚を切りとり約120mm²の組織欠損創を作り、局所を

むき出しのまま翌日を第1塗布日として毎日1回前記の軟膏をそれぞれ薄く塗布し、毎日塗布直前に仮性被膜ないし痂皮を剝離して創面の変化を観察すると、炎症性変化は作創数時間後から始まり充血を来たして発赤し、白血球は盛んに遊出して滲出層を形成し、いわゆる仮性被膜として創表面を被い翌日になると修復過程として結合織の増殖が始まり、赤い軟かい肉芽組織(諸細胞のほかにとくに偽好酸球多数を含む)が辺縁より生じて次第に広がり、対照群では平均3日で、投与群では2日で全創面に達し、一方欠損した上皮は対照では4.5日、投与群では3日で薄く新生し始め、それぞれ13.5日、9日で肉芽全面を被うに至ると、肉



第 14 図 X線照射——本実験 (2) (摘脾ウサギ [T_a] 白血球数)

芽組織は退行的過程として収縮をきたし線維性となつて対照では平均 21 日、投与群では 17 日で癩痕治癒した。(第 18 表 a)

またこの場合の創面積の変化を図示したのが第 15 図 a であつて、作創当初 120 mm² ぐらいの創面積が縮小して癩痕組織 5 mm² 以下になつた日をもつて治癒とすると明らかに対照との間に有意の差が認められた。

b) 皮下注射法

塗布によらずに脾水解液 0.5 cc/10 g ずつ毎日 1 回腹部皮下に注射し、対照には等量の生理食塩液をもつてしたところ、肉芽組織の全面形成は対照の平均 5 日、投与群の 4 日、また新生上皮の全面形成はそれぞれ 15.5 日、9 日であつて、癩痕組織面積が 5 mm² 以下になつて治癒したのはそれぞれ 23 日、18 日であつた。(第 18 表 b, 第 15 図 b)

小括

本験のごとく皮膚に物理的損傷を与えると、そこに破壊された組織成分を除き、失われたものを補充するために生体反応として炎症を起すが、この初期急性期に食食作用や酵素作用をもつて活

躍する顆粒細胞 (主として偽好酸球) や R.E.S. 細胞の増多を本水解物をもたらすので当然対照よりも治癒促進的であることは了解される。

また塗布法と注射法とを比較してほとんど差が認められないのは、元来肉芽面は薬物の吸収がよく局所適用がその治療にかなつていのに、脾水解物の偽好酸球増多作用並びに R.E.S. 機能亢進が顕著なため、注射という全身療法だけでも同等の治療効果をあげたものと考えられるからである。

IV 総括及び考按

脾水解物の化学的性質についてはすでに実験した通り、Cystine ほか 11 種の Amino- 酸及び Polypeptide を有する点で他の多くの臓器水解物と著しい差異は認められなかつた。

また摘出諸臓器に対する種々なる実験の成績を見ると特異な作用の存するのを認め難い。

さらに in vivo においてもマウスの一般状態に対し著変を招来しない。ウサギ血圧及び呼吸に対する促進あるいは抑制作用も一過性で軽度である。

ウサギ血液像に対し皮下・静脈内注射いずれの

第 16 表 X 線 照 射 —— 本 実 験 (2)

Tc₁: 対 照 摘 脾 ウ サ ギ

日 数	体 重 (g)	血 色 素 量 (%)	赤 血 球 数 (万)	白 血 球 数	白 血 球 分 類 (%)								網 血 球 赤 数 (%)	血 小 板 数	
					B	E	P			Ly	M				
							J	St	Seg			計			
前	2,080	90	628	8,800	0	0.5		0.5	19.0	19.5	79.5	0.5	14	288,880	
摘 脾															
摘 脾 後	1	2,120		635	16,600									260,350	
	2	2,050	88	640	8,600	0.5	0.5		2.5	39.0	41.5	57.0	0.5	15	371,200
	6	2,020	86	500	6,800	0	0.5		1.5	19.0	20.5	78.5	0.5	12	245,000
X 線 300r 全 身 照 射															
	1	1,910	89	520	4,600	0	0.5		4.0	44.0	48.0	50.0	1.5	10	197,600
	2				3,800										
	3	2,000	80	537	4,300	0.5	0		2.5	48.0	50.5	47.5	1.5	15	143,510
	4				5,200										
	5	2,020	70	540	4,700	0	0		4.0	28.0	32.0	68.0	0	8	118,800
	6				5,200										
	7	2,000	75	480	5,200	0	0		4.0	36.0	40.0	60.0	0	13	120,000
	8				5,100										
	9	2,010	74	571	5,500	0	0		3.0	38.5	41.5	58.0	0.5	13	171,300
	10				5,000										
	11	1,980	78	470	4,000	0	0		3.5	30.0	33.5	65.5	1.0	11	89,300
	12				5,400										
	13	2,000	85	605	4,200										205,700
	14	1,980	78	531	4,400	0	1.0		2.0	22.0	24.0	74.0	1.0	14	127,440
	15				4,800										
	16	2,020	70	576	4,500	0	0		3.0	21.5	24.5	73.5	2.0	21	144,000
	17				4,900										
	18	1,950	80	608	4,700	0	0		2.5	27.5	30.0	68.5	1.5	15	182,400
	19				5,100										
	20	1,950	74	558	6,200	0	0		3.0	28.0	31.0	67.0	2.0	22	195,300
	21				4,900										
	22	1,960	70	553	5,100	0	0		2.0	31.5	33.5	66.5	0	19	154,800
	23				6,200										
	24	1,910	70	560	6,300	0	0		2.5	26.5	29.0	70.0	1.0	18	212,800
	25				6,000										
	26	1,900	65	534	5,800	0	0		1.5	23.0	24.5	75.0	0.5	16	197,580

場合にも偽好酸球数の急増を伴った白血球総数の増多作用が顕著であつたことは特筆に値する。この際核形左方推移を呈するので造血器に貯蔵せられる成熟型の動員に止まらず幼若型までが出動したわけである。すなわち貯血・造血器にとつて本水解物はかなり強い刺激となつたといえる。

また網状赤血球を増多させ、血小板数を増加させるので赤血球再生及び血液凝固促進性あること

が想像されるので凝固時間を測定したところ、著しく短縮した。しかしこれらの現象は摘脾ウサギでは顕著でなかつたことから、脾水解物は脾を介して造血器に作用するものと考えられる。

白血球に関しては偽好酸球を増多させると同時にその墨粒貪食能を亢進させたことは石川³⁸⁾も脾エキスをを用いて観察しているが、生体の細菌に対する武器である白血球を賦活することであつて全

第17表 X線照射—本実験(2)

Ta₁:検体注射摘脾ウサギ

日数	体重(g)	血色素量(%)	赤血球数(万)	白血球数	白血球分類(%)								網球状球赤数(%)	血小板数		
					B	E	P		E		Ly	M				
							J	St	Seg	計						
前	1,930	94	754	8,400	0	0.5	0	1.0	21.5	22.5	76.5	0.5	11	301,600		
摘脾																
摘脾後	1	1,970		17,200												
	2	1,950	95	600	8,800	0	0.5	1.0	2.0	33.5	36.5	62.5	0.5	14	456,000	
	6		86	622	7,600	0	0.5	0	0.5	21.5	22.0	76.5	1.5	10	317,220	
X線 300r 全身照射																
	1	1,800	70	646	3,300	0.5	0	0	6.0	47.5	53.5	46.0	0	9	251,940	
皮下注射	2				3,900											
	3	1,900	63	422	3,600	0	0	0	3.5	38.0	41.5	58.5	0	15	139,260	
	4				5,800											
	5	1,750	70	539	5,900	0	0	0	2.0	35.5	37.5	61.5	1.0	18	204,820	
	6				5,500											
	7	1,950	90	610	5,400	0	1.0	0	3.0	48.0	51.0	47.5	0.5	16	250,100	
	8				5,800											
	9			74	563	5,600	0	0	0	4.0	33.5	37.5	61.0	1.5	13	191,420
	10	1,930			5,300											
	11			75	525	5,400	0	0	0	2.0	50.0	52.5	46.5	1.0	20	189,000
	12				7,000											
	13	1,900	90	684	5,900	0	0	0	2.0	20.0	22.0	75.0	3.0	17	266,760	
	14				5,700											
	15	1,970	82	574	6,000	0	0	0	2.5	30.5	33.0	66.5	0.5	22	235,340	
	16			72	599	5,800										
	17				5,700											
	18	1,920	75	501	6,900	0	2.0	0	2.0	21.0	23.0	74.0	1.0	16	180,360	
	19				5,800											
20	1,980	72	574	6,400	0	0	0	2.0	24.0	26.0	74.0	0	14	252,560		
21				7,200												
22	1,950	80	532	6,200	0	0	0	2.5	25.5	28.0	71.5	0.5	11	186,200		
23				4,600												
24	1,940		551	5,300	0	0	0	1.5	21.0	22.5	77.5	0	13	220,400		
25				5,600												
26	1,930	83	535	5,400	0	0	0	2.0	27.5	29.5	70.0	0.5	8	155,150		

身的に好影響のあることと思う。

またR.E.S.細胞の機能を亢進し、かつ持続させたが、本系統が蛋白質の新陳代謝に関係して抗体の担い手である γ -Globulinを生成するといわれているので一層生体防御に貢献するものといえよう。

事実、私の実験においても脾水解液投与中血清 β -及び γ -Globulinの増加がみられた。

したがって抗原抗体反応に対しても本水解物は明らかに反応亢進性であつた。そのうちのArthus現象には緒方³²⁾によれば次のごとき生物学的意義を附せられている。すなわち局所に入れられた抗原物質をその局所に抑留し、生じた壊死部とともに他の健康組織から分離し、次いで分離除外する反応であつて、脾水解物はこのいわば局所を犠牲にして個体全体の維持をはかるといふ目的にかな

第 18 表 マウス創傷治癒過程

a. 軟膏塗布法

	肉芽組織		上 皮		癒痕組織	治癒
	辺縁	全面	辺縁	全面		
対 照	1 日	3 日	4.5 日	13.5 日		21 日
脾水解物	1	2	3	9		17

b. 皮下注射法

	肉芽組織		上 皮		癒痕組織	治癒
	辺縁	全面	辺縁	全面		
対 照	1 日	5 日	6 日	15.5 日		23 日
脾水解液	1	4	5	9		18

つた反応を助長するので意味があると思う。

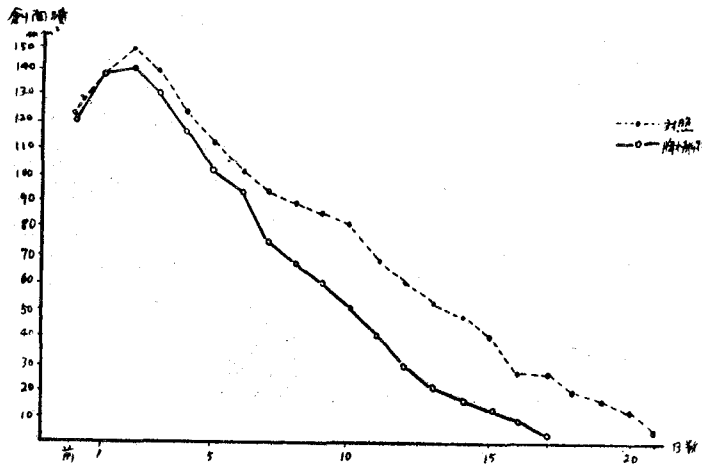
元来抗体形成ということは生体を護るためであるが、反射的・無選択性のため常にその動物にとって有益であるとは限らぬ場合がある。

このような現象の代表的なものがアナフィラキシーであるが、脾水解物は抗体形成を促進するのであるからこのアナフィラキシーを抑制できないのは当然である。

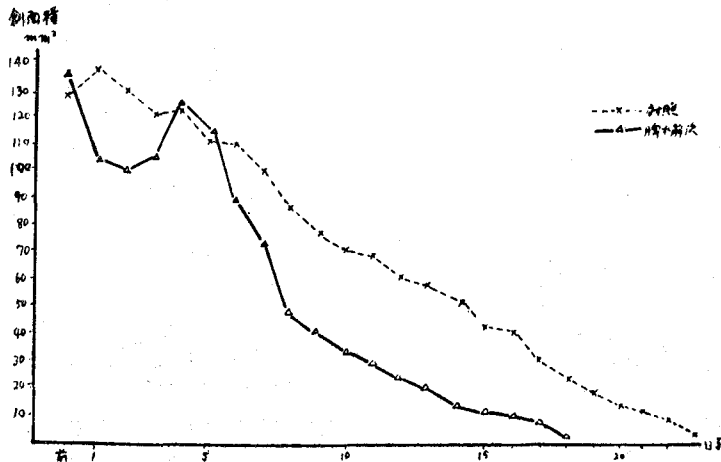
なお抗原抗体反応ではない特殊の型の出血現象である Schwartzman 現象に対してもこれを増強したが、先に R.E.S. 機能を高めたことをみているので Schwartzman 現象の出現と R.E.S. 機能とは平行するという楠原⁵⁹⁾の実験成績と軌を一にしていると思われる。

白血球減少症を招来するものうち、日常遭遇する最も卑近な場合として X-線照射障害をとり

a 軟膏塗却法



b 皮下注射法



第 15 図 マウス実験的創傷治癒に及ぼす作用

あげたが、脾水解物は減少せる白血球数の回復を促進した。また対照群には鼻出血を起したのもあつたが、注射群にはこのようなものはみられなかつた。

以上の事から X-線障害の予防ないし治療上に応用できるのではないかと思考される。

最近放射線障害に対して新鮮な臓器(脾・骨髄)を使用して効果のあるのを認めたという報告が多くなり、Cole⁴⁰⁾らは冷却下に作った幼若マウスの脾乳剤(Homogenate)が照射後に用いて治療効果ありと記し、矢追⁴¹⁾らはこれを追試して確めている。

なお摘脾動物の場合に回復現象が顕著でないことから本水解物が脾を介して造血器に作用し、幼若型の比較的多い偽好酸球数を増多せしめるものと考えられる。

最後に非特異的作用として、マウスの炎症性創傷に対し抗炎症作用を呈してその治癒を促進したが、これもつまるところ白血球増多作用並びに R.E.S. 機能亢進の結果といえる。

以上の脾水解物の諸作用を通覧してその作用機序を考按するに、本物質は直接脾に作用してその諸機能を亢進させ、さらに造血、食食及び抗体産生を助長して生命の維持、延長に与るものと考えられる。

V 結 論

1) 脾水解物は Cystine ほか 11 種の Amino-酸及び Polypeptide を含み、Histamine を含有しない。

2) 摘出臓器標本に対して顕著な作用はない。

3) *in vivo* においても毒性を認めない。

4) ウサギ血液像に対し偽好酸球数の急増を伴う著しい白血球総数増多を来す。また網状赤血球数及び血小板数を増多せしめる。

5) ウサギ血液凝固時間を著しく短縮する。

6) ウサギ白血球食食能を亢進する。

7) ウサギ R.E.S. 機能を著しく亢進する。

8) ウサギ血清蛋白分層中 β -及び γ -Globulin を増加させる。

9) 抗原抗体反応に対し

a) 凝集素価を高め

b) 沈降素価を高め

c) Arthus 現象を増強し

d) モルモット実験的アナフィラキシーを抑

制しない。

なお Shwartzman 現象を促進せしめる。

10) X-線照射障害である白血球減少症の回復を促進する。

11) マウス実験的創傷の治癒を促進する。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った所長大沢 勝博士に深甚の謝意を捧げるとともに実験の遂行に当り御協力下さった所員大沢京子博士の御好意に厚く感謝致します。また病理組織学的検索に関して御教示を頂いた北里研究所病理部長岡本良三博士に謝意を表します。

本論文の要旨は昭和 30 年 7 月 3 日第 12 回日本薬理学会関東部会、同年 10 月 23 日第 13 回日本薬理学会関東部会、昭和 31 年 4 月 6 日第 29 回日本薬理学会、同年 11 月 17 日第 15 回日本薬理学会関東部会及び昭和 32 年 6 月 23 日第 16 回日本薬理学会関東部会において発表した。

文 献

- 1) Zih, A.: Arch. für ges. Physiol d. Mensch u d. Tiere (Pflüger), **218** 736 (1928)
- 2) Eddy, N.B.: Endocrinology, **5** 461 (1921)
- 3) 武藤忠次: 日医及健保 No. 3223 585 (1941)
- 4) 小宮悦造: 臨床血液学 東京 克誠堂 (1950)
- 5) 友田正信: 脾臓の病態生理と臨床 東京 南山堂 (1957)
- 6) 内山一夫: 朝鮮医会誌 **30** 205 (1940)
- 7) 鎗木嘯応: 日薬理誌 **50** 457 (1954)
- 8) 端野正治: 同誌 **47** 117 (1951)
- 9) 佐藤光光: 同誌 **53** 1009 (1957)
- 10) 佐藤光光・林 修一: 順天堂医学誌 **2** 152 (1956)
- 11) 林 修一: 千葉医会誌 **35** 943 (1959)
- 12) 林 三穂・林 修一: 日薬理誌 **55** (5) (1959)
- 13) 瀬戸陽一: 同誌 **54** 7 (1958)
- 14) 佐竹一夫: クロマトグラフィー「共立全書」改訂版 東京 共立出版社 (1955)
- 15) 大村幸助: 日血会誌 **6** 113 (1953)
- 16) 宮崎秀夫: 同誌 **13** 145 (1950)
- 17) 藤井昌富: 岡山医会誌 **67** 1 (1956)
- 18) 乾 義太郎: 京府医大誌 **18** 1031 (1936)
- 19) 柚木祥三郎: 近畿婦会誌 **10** 355 (1927)
- 20) 杉山繁輝: 血液及組織の新研究と其方法 東京 南江堂 (1952)
- 21) 森 喜久男: 十全会誌 **33** 639 (1928)
- 22) Adler, H. u Reimann, F.: Ztschr. ges. exp. Med., **47** 617 (1925)

- 23) 武石輝夫：日本化学療法会誌 **4** 339 (1956)
- 24) 山形徹一：細菌内皮系と肝機能 東京 医学書院 (1954)
- 25) 田中屋清人：岡山医学会誌 **44** 2567 (1932)
- 26) 佐多祐策：昭医学会誌 **12** 23 (1952)
- 27) 酒井 朗：日薬理誌 **51** 476 (1955)
- 28) 金井 泉：臨床検査法提要 改訂15版(Ⅶ~20) 東京 金原出版社 (1954)
- 29) 伝研学友会：細菌学実習提要 改訂版 東京 丸善 (1951)
- 30) 緒方富雄・石田栄次郎：血清免疫誌 **2** 453 (1941)
- 31) Haag, F.E. : Klin. Wschr., 12Jg. 1091(1933)
- 32) 緒方富雄：血清学の領域から 東京 河出書房 (1950)
- 33) Takeda, T. & Kashiba, M. : Jap. J. Exp. M., **22** 9 (1952)
- 34) Heinecke, H. : Münch. med. Wschr., 50 Jg. 2090 (1903)
- 35) Jacobson, L.O. et al. : Biological Effect of External X & γ -Radiation 273 (1946)
- 36) Behrens, C.F. : Atomic medicine, 2 ed. 119 Baltimore, Wilkins (1953)
- 37) Rust, J.H. et al. : Am. J. Roentg., **74** 135 (1955)
- 38) 石川浩逸：東北医学会誌 **50** 502 (1954)
- 39) 楠原久司：阪女医大誌 **4** (3) 12 (1952)
- 40) Cole, L.J., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **80** 112 (1952)
- 41) 矢追秀武・木村康夫：日医事新報 No. 1568 2020 (1954)

The repeated administration of the spleen hydrolysate causes the leucocytosis depended on the remarkable increasing of pseudoeosinophil cells in rabbits. In this case, the left shifting of the cell nucleus can be observed, too. It seems true that this action of the spleen hydrolysate is due to the stimulant effect on the blood storing and hematopoietic organs. At the same time, the increasing of reticulocytes and blood platelets as well as the shortening of blood clotting time have been seen. In the splenectomized rabbits, however, these actions can be scarcely appeared. Therefore, it is suggestive that the role of the said hydrolysate depends on the spleen.

The intensifying of the phagocytosis of leucocytes, the promoting of the R.E.S. function and the increasing of γ -globulin in serum have been observed.

The antigen-antibody reaction has been accelerated; the acceleration of Arthus phenomenon, the zooming of agglutinin and precipitin titers. Schwartzman phenomenon is accelerated, too.

The leucopenia of rabbit caused by the exposure to 300 r of X-ray on whole body of animal, has been remarkably improved by the treatment of the spleen hydrolysate. In the splenectomized animal this improving effect can not be recognized.

Futhermore, the wound healing effect of the hydrolysate has been experimentally proved in mice.