

鉤虫症貧血に関する実験的研究

(第三編)

貧血発生機転に於ける肝臓の意義に就いて

岡山大学医学部北山内科教室 (主任 北山教授)

医学士 佐久間昌章

[昭和29年4月22日受稿]

内容目次

第1章 緒論

第2章 実験方法

第3章 実験成績

第1節 肝障害家兎に虫体乳剤を注射せる場合

第2節 肝障害家兎に患者血清を注射せる場合

第3節 虫体乳剤を以て正常家兎肝臓を灌流せる後の肝静脈血々清を肝障害家兎に注射せる場合

第4章 総括並びに考按

第5章 結論

主要文献

第1章 緒論

曩に余は鉤虫症貧血の発生機転に於ける脾臓及び網内系の演ずる役割に就いて種々実験を行い聊か見るべき成績を得て報告した。即ち最近虫体内に成種の貧血毒素の存在が認められて来ているがこの毒素には少くとも二種類の物質があり、その一つは「アルコール」可溶性の類脂肪体に属すると考えられるものであり、之は脾の存在には無関係に家兎に貧血を惹起せしめ得るものであり、第二のものは「アルコール」不溶性の物質であり脾の健存によりて始めて家兎に貧血喚起作用を発現するものである。而して之等の内前者の方が後者よりも催貧血性が強度であることを認めた。最近鉤虫症患者血清中にも亦一種の催貧血性物質の存在が諸学者により認められているが、網内系の機能が封鎖されれば虫体内毒素も患者血清中の催貧血性物質も共に催貧血作用を現わさないことを知つた。元来脾は網内系の中で特に主要な地位を占める臓器であるが鉤虫症貧血の発生機転に於いては脾よりは寧ろ網内系全体の機能の健存と云ふこと

が重大な関係がある様に思われる。

然らば網内系に属する他の一つの大なる臓器であり胎生期に造血に関与した肝の意義はどうであろうか。文献に徴するに貧血発生機転に於ける肝の意義を追求したのは小森唯一人に過ぎない。即ち彼は家兎に虫体乳剤を注射して貧血の起れる時期の肝静脈血々清を他の家兎に注射すれば著明な貧血を起すもその時の耳静脈血々清には催貧血作用がなく、この肝静脈血々清が骨髓に作用して骨髓中に赤血球を抑留すると見做した。

斯くして肝の意義も漸く認められ始めたが、未だ不明の点多く之を解明することは貧血発生の本態を覗うに非常に重大な関係ありと信じ本実験を試み聊か見るべき成績を得たので此処に報告す

第2章 実験方法

1) 実験動物：体重2.0匁内外の白色家兎を使用せることは前回の実験に於けると同様である。

2) 乾燥虫体生理的食塩水乳剤（以下虫体乳剤と畧称す）の製法：前回の実験と同様で

ある。

3) 鉤虫症患者血清：次表に示す如き貧血高度の患者2名より早朝空腹時に採血して血清を得。

番号	患者名	性	年齢	赤血球数(万)	血色素量(%)
I	大 O	♀	37	154	25
II	O 田	♂	72	310	60

4) 家兎肝障害法：体重当蛭 0.5 蛭の四塩化炭素（日本薬局方のものに「オリーブ」油を等量加えた）を背部皮下に注射し24時間後に実験に供した。以上の処置により24時間後には肝は解剖学的変化並びに機能障害は著明であるが数日間生存する。

5) 虫体乳剤を以て肝を灌流せる後の肝静脈血々清採取法：家兎3頭を使用し実験当日は絶食せしむ。背位に固定した後腹部の毛を剪除し「アルコール」にて清拭消毒す。正中線に於いて剣状突起より下方に約10㎍の皮切

を加え腹腔に達す。肝右葉の直下に於いて下空静脈を露出結紮し、次いで横隔膜直下に於いて下空静脈を血管「クレンメ」にて挟めばその両結紮間の血液は肝静脈より流入する血液のみとなる。次いで上記虫体乳剤 1.0 蛭を門脈より徐々に注入し、10 分後より 30 分後に至る間数回に互り両結紮間の下空静脈より採血し血清を得。

6) 血液諸検査法：前回の実験に於けると全く同様である。

第3章 実験成績

第1節 肝障害家兎に虫体乳剤を注射せる場合

肝障害家兎3頭を使用し之に体重当蛭 0.5 蛭の虫体乳剤を耳翼静脈内に注射した後時間的経過を追って血液諸検査を行つた。其の成績を第1表に示す。

第1表 肝障害家兎に虫体乳剤を注射せる場合

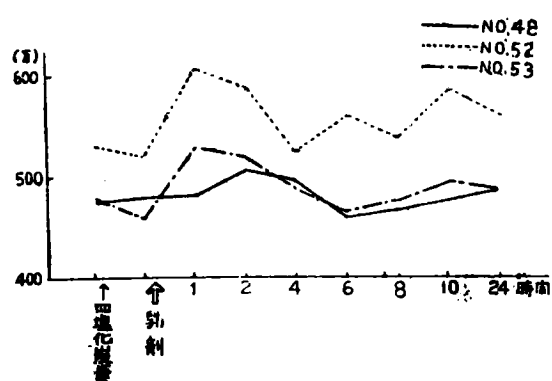
家兎番号 体重 性		四塩化炭素	乳 剤	乳剤注射後						
		注射前	注射前	1 時間	2 "	4 "	6 "	8 "	10 "	24 "
No. 48 2100 g ♂	赤血球数(万)	475	480	481	501	495	460	466	477	485
	血色素量(%)	91	93	92	92	92	92	91	92	93
	著色係数	0.96	0.97	0.96	0.91	0.93	1.00	0.98	0.97	0.96
	網状赤血球(%)	5	7	4	6	9	6	8	7	8
	同 実数	23,750	33,600	19,240	30,300	44,550	27,600	37,280	33,390	38,800
No. 52 2500 g ♀	赤血球数	531	520	606	589	523	560	538	585	561
	血色素量	96	101	103	103	99	101	101	103	102
	著色係数	0.91	0.97	0.85	0.87	0.94	0.90	0.94	0.88	0.91
	網状赤血球	15	10	17	8	8	10	13	9	12
	同 実数	79,650	52,000	103,020	47,120	41,840	56,000	69,940	52,650	67,320
No. 53 2350 g ♀	赤血球数	478	458	529	518	487	464	475	495	484
	血色素量	81	86	92	91	87	85	87	89	90
	著色係数	0.84	0.93	0.87	0.88	0.10	0.91	0.92	0.90	0.94
	網状赤血球	16	21	19	13	18	20	11	18	19
	同 実数	76,480	96,180	100,510	67,340	87,660	92,800	52,250	89,100	91,960

1) 赤血球数 (第1図)

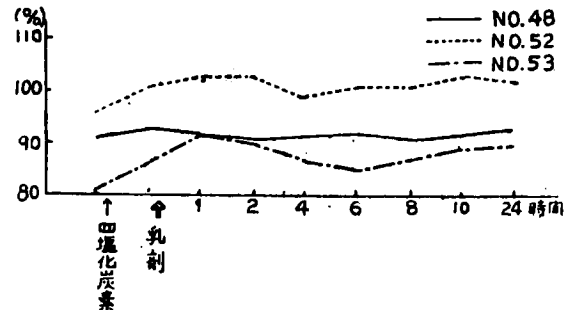
No. 48 は乳剤注射後 1, 2, 4 時間目に於いては注射前より僅かながら増加し 6 時間目に於いて稍減少を示すもその減少度は僅に 20 万に過ぎず、その後は漸次軽度の増加を示して

10~24 時間目には略元値に復帰す。No. 52, No. 53 は 1~2 時間目に於いては注射前に比して相当増加し 4~6 時間目に於いては稍減少傾向を現わすも而もその最低値は尚注射前の値と略同じでありそれ以後の動揺は軽度で

第1図 肝障害家兎に虫体乳剤を注射せる場合(赤血球数)



第2図 肝障害家兎に虫体乳剤を注射せる場合(血色素量)



ある。

2) 血色素量(第2図)

No. 48に於ては当初より最後迄殆ど増減を示さず、他の2例に於ては赤血球数の増減に略並行して動揺するも著明な減少は認め得ない。

3) 網状赤血球数。

全例に於ては著明な増減を示さない。

要之この場合に於ては虫体乳剤注射により貧血発来は毫も認められない。

第2節 肝障害家兎に患者血清を注射せる場合

肝障害家兎2頭を使用し、之に前述の鉤虫症患者血清を体重当り2.0g耳翼静脈内に注射す。この成績は第2表に示す。

第2表 肝障害家兎に患者血清を注射せる場合

家兎番号 体重性		四塩化炭素 注射前	血清 注射前	血清 注射後 1時間						
					2 "	4 "	6 "	8 "	10 "	24 "
No. 49 1900 g ♀	赤血球数(万)	588	768	643	580	612	692	710	727	709
	血色素量(%)	92	103	97	91	93	95	100	105	100
	著色係数	0.89	0.63	0.76	0.78	0.76	0.69	0.70	0.72	0.70
	網状赤血球(%)	19	7	31	16	19	15	15	16	13
	同、実数	111,720	53,760	199,330	92,800	116,280	103,800	106,500	116,320	92,170
No. 51 2160 g ♀	赤血球数	493	547	412	421	333	436	446	450	472
	血色素量	88	93	84	87	82	87	90	91	93
	著色係数	0.90	0.85	1.02	1.04	1.24	1.00	1.01	1.01	0.99
	網状赤血球	14	13	19	9	9	15	14	13	14
	同、実数	69,020	71,110	78,280	37,890	29,970	65,400	62,240	58,500	66,080

1) 赤血球数(第3図)

四塩化炭素注射後24時間目には2例共著明な増加を示しているが、之に血清を注射すると急激に減少し、No. 49は2時間目に188万、No. 51は4時間目に214万の減少を示した後漸次増加するも24時間後にも尚注射前の値迄は恢復しない。

2) 血色素量(第4図)

赤血球数の増減に略並行して増減しその最高減少度はNo. 49は2時間目に12%、No. 51

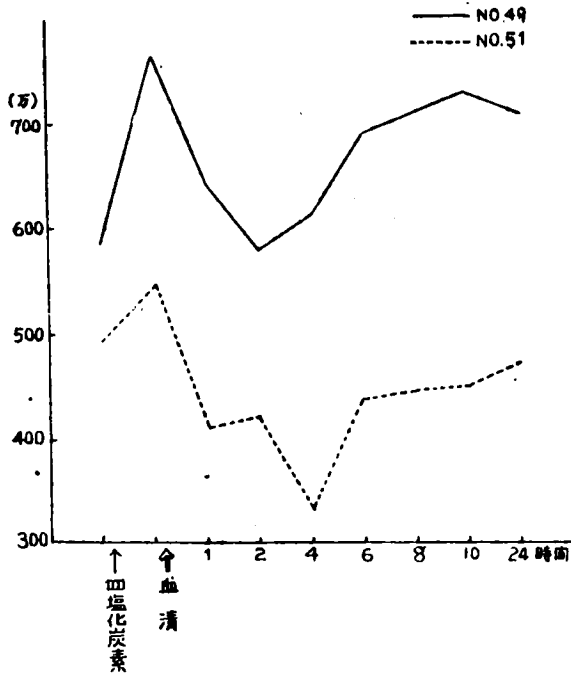
は4時間目に11%に達している。

3) 網状赤血球数

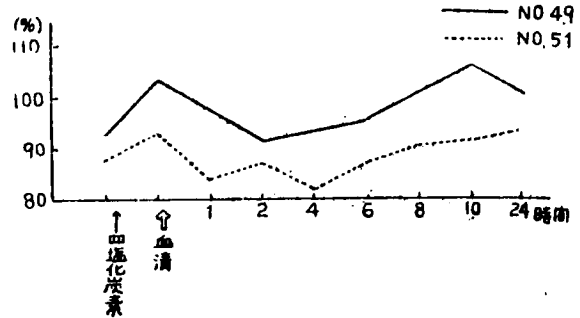
No. 49は血清注射後1時間目には著明に増加するも以後の変化は著明でない。No. 51は貧血最高度の4時間目には著明な減少を示しているが、その他は大なる変化はなく、両者に於て一定の傾向は認められない。

要之患者血清注射は肝障害家兎に於いても著明な貧血を惹起せしめ得る。

第3図 肝障害家兎に患者血清を注射せる場合（赤血球数）



第4図 肝障害家兎に患者血清を注射せる場合（血色素量）



第3節 虫体乳剤を以て正常家兎肝臓を灌流せる後の肝静脈血々清を肝障害家兎に注射せる場合

正常家兎3頭を使用し前記の方法により虫体乳剤を以て肝臓を灌流した後の肝静脈血々清を他の肝障害家兎3頭に体重当り1.0g宛夫々耳翼静脈内に注射す。その成績を第3表に示す。

第3表 正常家兎肝臓を虫体乳剤を以て灌流せる後の肝静脈血々清を肝障害家兎に注射せる場合

家兎番号 体重 性		四塩化炭素 注射前	血清 注射前	血清 注射後 1時間	2 "	4 "	6 "	8 "	10 "	24 "
No. 55 2400 g ♂	赤血球数(万)	535	576	504	526	440	571	510	516	553
	血色素量(%)	86	99	96	96	83	96	95	97	98
	著色係数	0.80	0.86	0.95	0.91	0.94	0.84	0.93	0.94	0.89
	網状赤血球(%)	11	12	14	19	12	19	17	21	23
	同実数	58,850	69,120	70,560	99,940	52,800	108,490	86,700	108,360	127,190
No. 57 2100 g ♀	赤血球数	417	439	416	335	395	416	454	427	428
	血色素量	78	80	79	70	78	79	84	84	86
	著色係数	0.93	0.91	0.95	1.04	0.99	0.95	0.92	0.98	1.00
	網状赤血球	18	21	28	31	19	20	40	40	45
	同実数	75,060	92,190	116,480	103,850	75,050	83,200	181,600	170,800	192,600
No. 59 2500 g ♂	赤血球数	552	660	626	570	568	669	643	631	657
	血色素量	95	103	100	98	94	100	102	102	103
	著色係数	0.86	0.78	0.80	0.86	0.83	0.75	0.80	0.81	0.78
	網状赤血球	5	4	5	3	5	6	3	9	10
	同実数	27,600	26,400	31,300	17,100	28,400	40,140	19,290	56,790	65,700

1) 赤血球数(第5図)

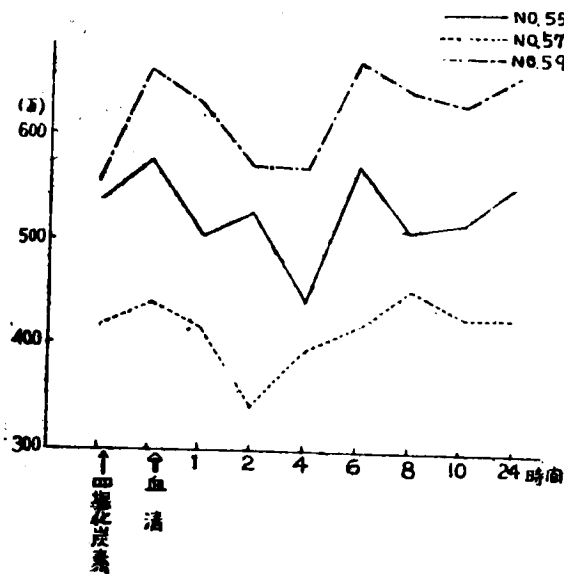
3例共四塩化炭素注射後は20~100万の増加を示すも血清注射後は急激に減少傾向を現わし、最低値を示すのはNo. 55は4時間目に135万、No. 57は2時間目に104万、No. 59

は4時間目に92万の減少を示しその後は各例共増加して24時間目には殆ど血清注射前の値に迄恢復している。

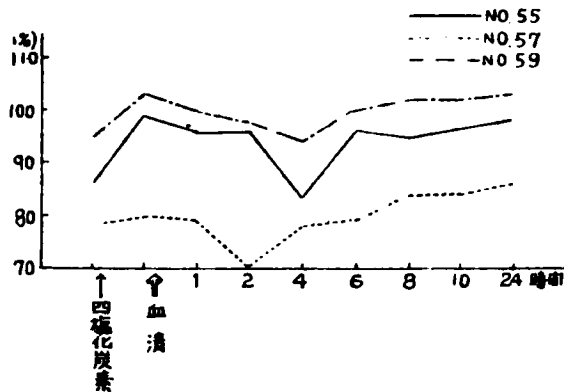
2) 血色素量(第6図)

各例共赤血球数の減少に晝並行して減少を

第5図 正常家兎肝臓を虫体乳剤を以て灌流せる後の肝静脈血々清を肝障害家兎に注射せる場合(赤血球数)



第6図 正常家兎肝臓を虫体乳剤を以て灌流せる後の肝静脈血々清を肝障害家兎に注射せる場合(血色素量)



示し、No. 55 は 4 時間目に 14%，No. 57 は 2 時間目に 10%，No. 59 は 4 時間目に 9% の減少を認めている。

3) 網状赤血球数.

貧血発来の際に増加を示すものもあり、又逆に減少を示すものもあり、貧血恢復期に増加するものもあれば又不変のものもあり、要するに一定の傾向は認められない。

要之肝静脈血々清注射は肝障害家兎に於いても著明な貧血を惹起せしめ得る。

第4章 総括並びに考按

以上の実験成績を取纏め簡単に考按を試み

る。

1) 虫体乳剤注射は肝障害家兎に於ては貧血を惹起せしめ得ない。

2) 患者血清注射は肝障害家兎に於いても著明な貧血を惹起せしめ得る。

3) 虫体乳剤を以て正常家兎の肝臓を灌流したる後の肝静脈血々清を更に他の肝障害家兎に注射すれば著明な貧血を惹起せしめ得る。

虫体乳剤注射は正常家兎に於ては著明な貧血を惹起せしめるも、肝障害家兎には貧血を惹起せしめない点より観れば虫体内貧血毒素の貧血発生機転に於いては肝機能の健存が不可欠の要件となる。之に反し鉤虫症患者血清注射は肝障害家兎に於いても正常家兎に於けると略同程度の著明な貧血を惹起せしめ得ることよりこの場合の貧血発現には肝臓は関与しないことになる。この二つの結果よりすれば虫体内貧血毒素と患者血清中の催貧血性物質とは少なくとも同一物でないこと、換言すればそれ等二つは何れも類脂肪体に属すると考えられる性状の非常によく似た物質であるが、患者血清中の催貧血性物質は虫体内毒素が単に患者腸管より吸収されたまゝのものでないことは明かである。之について教室内藤は虫体乳剤及び患者血清を用いて家兎大腿骨々髓灌流試験を行いたるところ、前者は直接骨髄には作用せず、後者は直接骨髄に作用して赤血球を骨髄内に抑留することを明かにして両者の間の差異を認めたのと一致する。

然らばこの両者の間の差異は如何なる処より生ずるや、惟うに患者血清中の催貧血性物質は諸学者の認める如く駆虫前の血清中には存在するも、駆虫後の血清中には存在しない点より鉤虫寄在のために虫体より分泌する或る物質一之は虫体内に含有せられる物質であるか、或はそれが幾分変化して虫体外に出たものであるか判明しないが一が腸管より吸収せられ血中に入り門脈を経て肝臓に達し更に全身を循環しているものである。一方虫体内貧血毒素はそれが生理的狀態に於いて虫体より排泄される物質とは別個のものであるかも知れないが、全然肝臓の影響はうけていない

のである。この肝臓の影響の有無に因つて両者の作用機転に差異を生ずるのではあるまいか。この観点よりすれば虫体乳剤注射は肝機能の健全な正常家兎に於いては貧血を惹起せしめ得るも肝障害家兎に於いては貧血を惹起せしめ得ないのは実にその作用機転中に肝臓が関与するか否かに係っている。之を裏書きする事実は第三節の実験成績である。即ち虫体乳剤を以て一旦健全な肝臓を灌流した後の肝静脈血々清を更に他の肝障害家兎に注射すれば著明な貧血を惹起せしめ得ることである。虫体乳剤は一度健全な肝臓を通過すれば家兎に貧血を惹起させるために再びは肝機能の健存を必要としない。つまりこの場合の肝臓は乳剤の影響に因つて、貧血発生のために直接作用するのではなくて、その途中の段階に於いて乳剤に催貧血性を賦与するか或は乳剤中の毒素の刺戟に因つて新たに異つた催貧血性物質を生ずるのであろう。然しながら虫体内毒素と患者血清中の催貧血性物質とは性状が非常によく似ているものであるから肝臓より新たに異つた物質が出るよるはむしろ虫体内毒素が肝臓に於いて賦活されると考える方が妥当の様である。この点に関し内藤は余の実験に用いた肝静脈血々清を用いて家兎大腿骨々髓灌流試験を行い著明な貧血の起るを認め、この肝静脈血々清が直接骨髄

に作用して赤血球を骨髓内に抑留することを明かにした。

第5章 結 論

余は鉤虫症貧血の発生機転に於ける肝臓の意義を明かにせんとして種々実験を行い次の如き結論を得た。

- 1) 虫体乳剤注射は肝障害家兎には貧血を発現せしめ得ない。
- 2) 患者血清注射は肝障害家兎に於いても著明な貧血を惹起せしめ得る。
- 3) 虫体乳剤を以て健全肝臓を灌流した後の肝静脈血々清を更に他の肝障害家兎に注射すれば高度の貧血を発現す。
- 4) 以上の何れの場合に於いても網状赤血球数の増減に関しては一定の傾向は認められない。

以上の事実より当然結論されることは、

- 1) 虫体内貧血毒素と患者血清中の催貧血性物質とは少くとも同一物ではない。
- 2) 虫体内貧血毒素は健全なる肝臓を通過することにより始めて催貧血性を獲得するか、或は肝臓を刺戟して新たに異つた催貧血性物質を生じ之が骨髓に作用して貧血を発現せしめるのである。

摺筆するに当り始終御懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた恩師北山教授に満腔の感謝を捧ぐ。

主 要

- 1) 細根三造：「アンキロリヂン」に就いて、日本微生物学会雑誌，17巻，2号，173頁，大正12年。
- 2) 成田夫介：十二指腸虫症貧血の本態に関する生化学的研究，朝鮮医学会雑誌，47号，99頁，大正15年。
- 3) 林 俊三：十二指腸虫病貧血症の本態に関する生物化学的研究，愛知医学会雑誌，31巻，247頁，大正13年。
- 4) 岡 元一：「ウロビリソ」尿に就いて，岡山医学会雑誌，428号，962頁，大正14年。
- 5) 植村吉雄：十二指腸虫病患者の血清「ビリルビン」量に就いて，岡山医学会雑誌，438号，803頁，大正15年。
- 6) 脾田憲太郎：十二指腸虫病時に於ける貧血の本

文 献

- 態論に就いて，臨床医学，15年，7号，859頁，昭和2年。
- 7) 上野 直：十二指腸虫症貧血の臨床及び実験的研究及び之が貧血の本態に就いて，日本内分泌学会雑誌，4巻，2号，331頁，昭和3年。
 - 8) 三輪不二雄：十二指腸虫の溶血性に就いて，軍医団雑誌，201号，309頁，昭和5年。
 - 9) 松浦鎮式：十二指腸虫症の実験的研究，病理学紀要，7巻，5号，829頁，昭和6年。
 - 10) 西 雅憲：鉤虫症貧血の成因に関する実験的研究，軍医団雑誌，243号，1152頁，昭和8年。
 - 11) 宮川米次，石井信太郎，清水重夫：十二指腸虫症の貧血に関する実験的研究，第1—2報，血液学的組織学的研究，実験医学雑誌，17巻，

- 1155 頁, 昭和 8 年.
- 12) 梁 宰: 十二指腸虫病貧血に関する研究: 満州医学雑誌, **27** 卷, 3 号, 269 頁, 昭和 12 年.
 - 13) 高橋 盛, 阿南光義: 十二指腸虫による貧血の脾性発生に関する学驗的研究, 京城医学専門学校紀要, **8** 卷, 6 号, 235 頁, 昭和 13 年.
 - 14) 山田正徳: 十二指腸虫貧血患者血液中に於ける催貧血性物質の存在, 同上 **8** 卷, 11 号, 391 頁, 昭和 13 年.
 - 15) 石原 露: 十二指腸虫々体乳劑注射後の「エオチノフィリー」, 朝鮮医学会雑誌, **29** 卷, 2 号, 222 頁, 昭和 14 年.
 - 16) 吳 正国: 十二指腸虫毒の理化学的性状, 京城医学専門学校紀要, **9** 卷, 11 号, 297 頁, 昭和 14 年.
 - 17) 真島啓治: 実験的鉤虫(十二指腸虫)症の貧血に関する研究, 大阪高等医学専門学校雑誌, **7** 卷, 3 号, 233 頁, 昭和 15 年.
 - 18) 小森芳雄: 十二指腸虫乳劑注射による貧血の発生機転に就いて, 日本血液学会雑誌, **7** 卷, 35 頁, 昭和 18 年.
 - 19) 村田恭三: 十二指腸虫症の貧血発生機転に関する実験的研究, 実験医学雑誌, **27** 卷, 6 号, 519 頁, 昭和 18 年.
 - 20) 小宮悦造, 中村真一, 村上 隆: 「コラルゴール」及び墨汁注射と血液像特にその貧血に就いて, 熊本医学会雑誌, **4** 卷, 2 号, 121 頁, 昭和 3 年.
 - 21) 宮崎 実: 催貧血性物質より觸たる十二指腸虫貧血の成因に就いて, 日本血液学会雑誌, **12** 卷, 45 号, 62 頁, 昭和 24 年.
 - 22) 浅越嘉威, 松本安博, 渡辺道郎: 鉤虫貧血の催貧血性物質, 日本内科学会雑誌, **38** 卷, 45 号, 109 頁, 昭和 24 年.
 - 23) 小宮悦造: 造血に関する新知見, 血球の中樞神経性調節, 特に催貧血性物質より觸たる臨床貧血に就いて, 診断と治療, **37** 卷, 7 号, 305 頁, 昭和 24 年.
 - 24) Leichtenstern: Zur Ankylostomaanämie, Deutsch. Med. Wschr., 1899, 25.
 - 25) Whippel: The presence of a weak haemolysin in the hook-worm and its relation to the anemia of Ucinariasis, Zentbl. f. inn. Med., **42**, 1033, 1902.
 - 26) Loeb u. Smith: Über eine die Blutgerinnung hemmende Substanz in Ankylostoma caninum, Zentbl. f. Bakt. Orig., **37**, 93, 1904.
 - 27) Preti: Hämolytische Wirkung von Ankylostoma duodeuale, Münch. Med. Wschr., **436**, 1908.
 - 28) Loos: Einige Betrachtungen über die Infektion mit Ankylostomum duodeuale von der Haut aus, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. LVIII. S. **41**, 1905.
 - 29) Liefmann: Beiträge zum Stadium der Ankylostomiasis über den Infektionsmodus u. die vermutliche Giftwirkung der Würmer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekts. Krht., **50**, 349, 1905.
 - 30) Blasi: Über den Beweis der hämolytischen Eigenschaft des Bluteserums von Ankylostomakranken, Zentbl. f. Bakt. ref., **1**, 43, 1911.
 - 31) Romani: Agglutinierende hämolytische Wirkung des Bluteserums bei Ankylostomümanemie, Deutsch. med. Wschr., Nr. **51**, 1904.
 - 32) Wells: Observation on the blood sucking activities of the bookworm. Anchylostoma caninum, the journal of parasitology, vol. **XV II**, 1931.
 - 33) 笠原 忠: 未発表.
 - 34) 岡 説也: 未発表.
 - 35) 内藤博士: 未発表.