

がれた。すでに導入されている細菌汚染防止策は、Persis Plus を用いた静脈穿刺前の皮膚の消毒（2004年）、初流血除去回路を用いた初流血 30 mL の除去（2006年）などである。

2008年、100%の赤血球及び血小板の白血球除去が実施された。これにより、繰り返し輸血が必要な患者における同種免疫の発現率が低減されると予測された。

2009年1月、血漿成分採血は、第14 CoE 指針に従って、650 mL（抗凝固剤を含む）から最大 750 mL（抗凝固剤を除く）に引き上げられた。安全性を高めるため、血漿計算図表（ノモグラム）が同時に導入され、性別、体重、身長に基づいた総血液量が推定される。

2010年1月、血漿成分輸血のドナーに対し、採血終了後、アフエレーシス装置を通して、500 mL の正規食塩水を輸注することが TGA から承認され、6か所の血漿成分採血施設において予備的試験が行われた。過去に有害事象の発現がなく総血液量の16%を献血したドナーは、当該血液量の献血が認められるが、初回のドナーやその他のドナーは各自の総血液量の13%を献血することとされた。ドナーは有害事象について調査を受け、予備的試験の最初の1か月間では重篤な血管迷走神経反応は報告されなかった。この結果に基づき、「血液サービス」は、2010年7月末までに、この方法を全ての血漿成分採血センターで展開した。

2009/2010年、正規食塩水 500 mL の輸注を併用して血漿 840 mL まで採血した場合の安全性及び有効性を検討する試験が行われた。ドナーを対象とし、下記3つの方法のいずれかで血漿成分採血が行われた。第1法では、食塩水は使用せず 750 mL を上限に血漿を採取した。第2法では、血漿 840 mL を採取し、生理食塩水 250 mL を採血途中と終了時にそれぞれ輸注した。第3法では、血漿 800 mL を採血し、終了時に生理食塩水 500 mL を輸注した。当該試験の成績について、現在解析が行われている。

オーストラリアにおける輸血による感染リスク：献血者単位で検査された血液の残存リスク

最先端技術による検査及び効果的なドナー選択の結果、オーストラリアにおける輸血感染症（TTI）の残存リスクは極めて低い。

#### ドナー選択基準の変革

2005年7月、献血者でマラリア発生国に居住した或いは旅行したことがある者のマラリア抗体検査を開始した。2006年11月には、マラリア感染のリスクがある献血者全てに検査を行ったが、マラリア抗体検査が陰性で、マラリア発生国への旅行後4か月以上経過している献血者からの血液は、分画用の血漿に制限した使用ではなく、臨床的に使用する

ことができるようになった。検査方法の著しい改善で、安全性に影響もなく、運用効率も改善された。毎年、65,000 単位以上の赤血球及び 7,000 単位の血小板が回収されるが、それらはそれぞれ、年間生産量の約 8%と 5%を占める。

2009 年 9 月、2 名のドナーがマラリア抗体検査で陰性であったが、後に遅発性マラリア（「再燃」と呼ばれる）と診断されたことから、その後、「血液サービス」はリスク軽減戦略として、パプアニューギニアに旅行した経験のある人の献血に新たな制限を設けた。パプアニューギニアに旅行した人の献血は、3 年間分画用に血漿のみを使用し、検査で陰性であっても適格性は回復されないこともある。

2009 年に TGA への申請が認められ、「血液サービス」は、70 歳以上の高齢者では全血献血、66 歳以上では成分献血の必要はないとし、それぞれの主治医の検診を毎年受けることとした。

2010 年 7 月、刺青、鍼療法、電気分解法及びボディーピアス経験者の献血先送り期間を 12 か月から 6 か月に短縮した。

2007 年から、新興・再興感染症及び既知感染症（EREEID）の脅威に対する管理フレームワークが正式に承認された。EREEID のリスクに対して血液供給を効果的に管理するには、厳格な監視、継続的なリスク評価、適切な防止策が必要である。規制省庁（TGA）及び関連するオーストラリア政府機関などの主要な利害関係者と協力して、「血液サービス」は EREEID 管理フレームワークの運用方針を開発し、記載した。重要なこととして、サーベイランスの構成・項目は、「血液サービス」が多数の国際企業と連携することによって、最適化されることである。正式なリスク評価は、定められたリスク境界点以上の状況時に、主要な利害関係者に報告される。当該フレームワークは、デング熱の地域的流行及び欧州における西ナイルウィルス流行拡大時の管理において有効性が既に証明された。

#### 医療現場での輸血及び血液成分製剤の使用法改善へ強まる注目

近年、臨床現場での輸血の実施および血液成分製剤の使用法の改善が、国家的に、ますます注目されている。

血液成分製剤の使用に関する現行のオーストラリアの実地医療ガイドラインは、2001 年に発行された。当該ガイドラインは、国立保健医療調査評議会（National Health and Medical Research Council: NHMRC）並びに当時のオーストラリア輸血学会（ASBT）が共同して、連邦保健老齢庁、王立オーストラリア外科学会、オーストラリア・ニュージーランド麻酔学会、その他の関連グループ等の協力を得て、開発され、現在、改訂が行われており、2012 年の完了予定である。この見直しは、オーストラリア・ニュージーランド輸血学会（ANZSBT）並びに NHMRC の後援を得て、全ての政府省庁を代表した国立血液機構（National Blood Authority）による資金提供及びプロジェクト運営により実施され

ている。

現行のガイドラインは「血液製剤の使用法」に焦点を置くが、改訂ガイドラインでは、「専門的治療分野（例えば、胃腸科、循環器科等）における血液管理」に焦点を置き、血液資源の保全及び輸血医療のための「集学的（多様式）手法」或いは「総合血液管理」を包含する。加えて、現行のガイドラインでは扱われていない産科や小児科などの医療分野をも取り上げ、臨床現場での出血時、不安定患者、慢性的に輸血を受ける患者（特に、血液疾患患者、癌患者など）の管理方法などが紹介されている。

改訂ガイドラインの第一部、即ち「重大な出血・大量輸血ガイドライン（Critical Bleeding/Massive Transfusion Guidelines）」は、2011年1月に発表される予定である。

血液の使用法及び輸血医療の改善に向けて強まる国際的動きに同調して、「血液関連医療の改善プログラム」が、多数の州及び準州内で設立されてきている。こうしたプログラムでは、血液の適正使用、臨床現場での統合管理（ガバナンス）、血液安全監視体制（ヘモヴィジランス）、医療従事者の継続的教育などを積極的に取り上げている。

これらのプログラムの例は、「南オーストラリア州における血液の安全性」、「ヴィクトリア州とタスマニア州における血液問題—より安全でより良い輸血計画」、「ニューサウスウェールズ州における血液監視プログラム」、「クィーンズランド州血液管理プログラム」、「西オーストラリア州患者血液管理プログラム」などである。全ての州及び準州で、適正輸血医療の促進を主な任務とする「輸血看護師」が任命されている。

#### 国家血液安全監視体制プログラムの設置

「国家血液機構」の支援の下、国家血液安全監視体制プログラムが設定された。これは、公立病院及び民間病院で発現した重篤な輸血関連有害事象を自発的に報告するプログラムである。

当該プログラムの一環で、「国家血液安全監視体制データ辞書」が開発され、最初の「オーストラリア血液安全監視体制レポート」が2008年2月に発表された。当該報告書は、過去3-5年間に多数の州及び準州で報告された輸血有害事象を記載している。

第2号レポートは2010年7月に発表され、2008年7月から2009年6月までに州及び準州の血液安全監視体制プログラムに報告された輸血有害事象が報告されている。

#### 輸血用血液及び血液製剤の安全性に関する国家規準の開発

輸血医療における医療現場での統合管理（ガバナンス）の重要性を認め、「医療の安全性と質の向上に関するオーストラリア委員会（Australian Commission on Safety and Quality in Health Care）」は、輸血用血液と血液製剤の安全性に特異的に照準を合わせた

「安全性と質の高い医療の国家基準（National Safety and Quality Health Service Standard）」を起草した。

この原案の基準は、新しく開発された 10 の国家基準のひとつで、他には、医療関連性感染症、薬物療法の安全性、患者の特定と治療の適合性、治療の引継ぎ、褥瘡の予防と管理、救急医療における臨床的悪化の認知及び対応、転倒防止と転倒による傷害などの基準が開発された。

国家基準の導入により、全てに医療機関に適用できる安全で質の高い医療手段が提供されることになるかと期待されている。当該基準は、オーストラリアの医療現場における患者ケアで期待される全般的な改善のレベルに関する指針となるであろう。

原案の当該「国家基準」は、保健省に提出され、2010 年 11 月に承認される予定である。承認されれば、2011 年中ごろに実施が始まる予定である。

#### 血液事業管理システムのアップグレード

オーストラリア赤十字社「血液サービス」は、先ごろ、MAK-System による PROGESA アプリケーションソフトに基づく国家血液事業管理システム（National Blood Management System: NBMS）を全国的に実施した。全国のドナーのデータベースが構築され、全国的統一・管理基準が大きく改善されたが、PROGESA アプリケーションは技術的に顕著な支障をきたし、作動性、拡張性（スケーラビリティ）、復元性、データの完全性には制約ができた。こうした問題から、「血液サービス」は、PROGESA アプリケーションをより進歩したアプリケーションソフトに入れ替えるため、スケーラビリティ及び高度な機能を持つ大企業で使用されるクラスのリレーショナル（関係型）データベースとハードウェアプラットフォームに基づき、投資対効果検討書（ビジネスケース）を作成した。

その結果、「血液サービス」は、NBMS を強化するため、MAK-System による eProgesa アプリケーションソフトを選択した。当該プロジェクトは、現在のところ「既存ベース（like-for-like）」の段階であり、移行の影響やリスクを最小に抑えるために現在の事業工程を維持しつつ、より進化したハードウェアとソフトウェアのプラットフォームを使用したシステムの運用の利点を得ている。

この段階は、2011 年中ごろに完了すると見通しである。近い将来、同時強化段階に入る予定で、ドナーとの関係の改善、インターネットによるドナー指名、在庫管理と配送の改善などを含む医療機関のニーズを充足する機能性並びにドナーの自己管理による問診の実施のためのプラットフォームの達成に照準が置かれる。

より詳しい情報が、オーストラリア赤十字「血液サービス」のホームページ [www.donateblood.com.au](http://www.donateblood.com.au) 並びに ANZSBT ホームページ [www.anzbt.org.au/publications](http://www.anzbt.org.au/publications) に掲載されている。

## 2010年までの進展

アジア地域の血液事業プログラムに関する赤十字・赤新月社シンポジウムにおける発表  
2010年11月24-25日

執行部理事長

Jennifer Williams

### 1. 成果

- ・生産に基づく資金供給
- ・全自動核酸増幅検査装置の導入
- ・新しい職員モデル
- ・高品質のサービスのための訓練プログラムの導入
- ・研究開発プログラム強化の継続
- ・建設中の新しい拠点施設（シドニー及びメルボルン）
- ・NextGen「国家血液事業管理システム（NBMS）」へグレードアップ
- ・オーストラリアの病院における在庫と供給の最適化を目指す国家プログラムが開始された。

### 2. 生産に基づく資金供給方式：開発と移行

- 情勢の変化—助成金交付から生産に基づく財政へ
  - ・世界の財政危機により、政府の不債が増大した。
  - ・政府の財政支出に対するプレッシャーが強まった。
  - ・経済が改善したとしても、政府の支出に対するプレッシャーは残る。
  - ・出資者は、「金額に見合う価値」を求める。
- 2008年オーストラリア政府は、第三者による「血液サービス」の検討に資金を拠出
  - ・助成金交付から生産に基づく資金供給を受ける機関への移行が勧告された。

### 3. 生産に基づく資金供給モデルの提言

- ・供給される資金は、合意価格で出荷された製品の数量に基づいて計上される。
- ・全ての製品に価格を設定する。
- ・次の年及びその先の年の価格指数を協定する。
- ・設備投資のために10%を加算する。
- ・供給計画について合意する。

- ・利点
- ・黒字分（余剰金）を留保できる。
- ・効率の改善への刺激になる。
- ・商業文化により照準が向けられる。
- ・出資者は、「金額に見合う価値」を得て、快適になる。

#### 4. 生産に基づく資金供給モデルの原則

##### ● 費用調達

- ・製品の価格に基づいて病院やその他の供給者に出荷された製品の数量に対してのみ資金を受ける。
- ・営業収入に10%の設備投資費を上乗せする。
- ・物価指数は、現在、年間4.1%で合意されている。
- ・政府の政策の変更、例外的費用或いはイベント等のための追加資金を、投資対効果検討書（ビジネスケース）を通じて、請求することができる。
- ・余剰金は、留保し、法的拘束力のある契約（Deed）や政府の政策に関連する自発的活動に使用することができる。

#### 5. 生産に基づく資金供給モデルの原則

一部の要素には別に資金供給される。（助成金交付）

- ・調査、開発費用は助成金による
- ・輸血医療は、製品価格、助成金交付、医療費の3層で資金がまかなわれる（2011・2012年から）。
- ・CSL（中核基準ラボラトリー）からの分画製剤の供給コストは、1製品単位で計上される。
- ・組織内取引に関する給付は、MOPの支出から除外され、別に資金が供給される。
- ・拠点施設の増分費用は、借り入れ期間中は助成金交付によって賄われる。
- ・小額の賃貸料は、給付サイクルの期間、助成金でまかなわれ、その後製品価格に組み入られる。

#### 6. 設備及び工程のグレードアップ

##### ● 拠点施設

- ・2010-2011年、シドニー及びメルボルンの拠点施設建設に進展がある。
- ・「血液サービス」及びKPMGは、適切な動作性の改善方法とベンチマークを確認した。

##### ● ドナーとの関係の管理をも配慮したNextGenシステムの実施

● 生産効率向上のための工程の「むだ分析」

国際的血液事業は次の活動に積極的に取り組んでいる。

- ・経費節減方針に基づき、外注或いは内部職員のスキルアップを行う。
- ・全ての活動の評価及び「効率的なシステム」の再評価（英国と他の EBA）。
- ・既存の製造施設及び検査施設の統合(英国・カナダ・アジア太平洋血液ネットワーク)。

## 7. 設備及び工程のグレードアップ

● 国立検査室情報管理システム (LIMS)

- ・「血液サービス」執行委員会は、新しい国立検査室情報管理システム (LIMS) の血液製剤化部分に対応するグレードアップを行うため、資金の自己調達を計画している。
- ・2011年12月から開始するための総額約 \$ 550 万のグレードアップコストは、ベースの資金に加えて、以前に計画された政府からの資金でまかなわれる。

● 血液サンプルの保管

- ・「国立血液サンプル保管庫」の開発に関する追加コストを自己調達する計画。
- ・管轄血液委員会 (Jurisdictional Blood Committee) は、基本的規制要件を満たす「血液サンプル保管庫」を設置するための資金の支出に同意した。
- ・上記の保管庫の容量及び運用の改善に関連するコストは、「血液サービス」がまかなう計画である。

## 8. 重要な問題：2009年2月のヴィクトリア州森林火災

ヴィクトリア州森林火災に対する人々の対応に加え、2009年の「献血年」の活動の結果

- ・赤血球の在庫が増えた。
- ・赤血球の有効期間が延びた（内部及び外部で）

## 9. 重要な供給の問題：2009-2010年

需給調整のための我々の戦略の概要：

- ・短期戦略（2009 - 2010年）
- ・Rh+AB型及びRh+B型は、「後入れ先出し法」で出荷して、赤血球の保存期間を改善する（それぞれ、10日間及び6日間—2009年1月）。
- ・21日以上貯蔵されたRh+O型及びRh+A型を排除して、より新鮮な赤血球を保存する。
- ・赤血球の充足、過剰、不足について定義付けをした。

## 10. 中期戦略（2010 - 2011年）

- ・統括された需給計画。
- ・国家在庫管理フレームワーク

- ・サプライチェーン血液成分効率

### 1 1. 長期戦略（3・5年間）

- ・患者の需要に合う採血を重視し、血液型によって異なる献血間隔を導入する。
- ・将来の血液型別在庫状況を予測し、供給を需要に合わせるように特異的ドナーを対象に、献血予定を管理する。
- ・献血者関係管理システムの導入。

### 1 2. より良い在庫管理：2010-2011年

種類別在庫管理による充足

- 赤血球在庫の上限と下限もしくはバンドを、適時供給と廃棄削減の二重の目的で、導入した。
- サプライチェーン方式を用いて、95%の確率で供給が確保される必要最小の在庫を決定した。

「安全在庫」の計算式を用いて、次の最小在庫数を算定した。

- ・血液型別
- ・配送地点別（各血液型について）

- KPI（重要業績評価指標）の目標を血液型別に設定し、モニターした。

### 1 3. 2010-2011年

献血者との関係及び再来回数の改善

- 献血者の再来回数は、どのタイプの献血グループでも、比較的一定であった。
- 血小板成分献血及び血漿成分献血に切り替える努力により、成分献血者の数が増加したが、再来回数にはややマイナスの影響があった。
- しかし、全てのグループで再来回数の増加が見られた。
- 献血者確保・維持、再来回数の改善に向けた活動。
  - ・サービス改良のための職員訓練プログラム
  - ・照準を定めた宣伝、より良い顧客サービス
  - ・献血者維持、献血者の再来率について、どの献血グループ（全血、血漿成分、血小板成分輸血）でも、年間2%の増加を目標とする。

### 1 4. 全血献血件数：2005-2010年

2009年は、2008年と比較して、森林火災への対応の影響もあり、全血献血件数が増加した。



## 15. 血漿成分輸血の人口動態：2005-2010年

戦略の効果により、血漿成分輸血者は増加した。

## 16. オーストラリアにおける静注免疫グロブリン製剤（IVIg）の使用規準

- ・ 広範囲な臨床学的協議及び文献の系統的調査の後、2007年12月、静注免疫グロブリン製剤の臨床使用に関する規準が「管轄血液委員会」及び「オーストラリア保健大臣評議会」によって承認された。
- ・ 2008年3月から施行された。
- ・ 治療期間は、特に既存の患者では、6か月間とする。
- ・ 要請は、各州の「血液サービス輸血医療チーム」によって、検討され、承認される。
- ・ 規準に合った患者はIVIgを受取り、その費用は「国家血液手配（National Blood Arrangements）」に基づいて支給される。
  - ・ Intragam P
  - ・ Flebogamma（元、Octagam）
- ・ 規準に合致しない患者は、「管轄直接オーダー（Jurisdictional Direct Order: JDO）」に基づく選択肢を利用できる。

## 17. 静注免疫グロブリン（IVIg）製剤の輸入

- ・ 2004年、オーストラリア血液機構（National Blood Authority: NBA）は、海外の確実な代替製造業者から競争力のある価格でIVIgの供給を受けるため、常時オファー（Standing Offer）を設定した。
- ・ この手配は、オーストラリア政府の血液部門の次の主要政策目的に一致している。
  - ・ オーストラリアにおいて、十分且つ安全な血液製剤、血液関連製品及び血液関連医療を手頃な価格で確実に供給すること。
  - ・ オーストラリアにおいて、血液製剤、血液関連製品及び血液関連医療について安全且つ高品質の管理及び使用を促進する。
- ・ ボランティアによる無償の全血・血漿献血への依存並びに国内自給自足の推進は、政府政策の二次的目標である。

## 18. オーストラリアにおける静注免疫グロブリン（IVIg）製剤供給の傾向

IVIgの需要の伸びと供給元

### ● 血漿採取の目標

- ・ IIVIgの需要の伸びに基づき、495トンの血漿をCSL（中核基準ラボラトリー）に配送

することが計画されている。

- ・オーストラリアにおける IVIg の国内自給率は、83%になった。

- 血漿採血の効率

- ・「血液サービス」は、果敢にも、2010-2011 年の血漿献血人口の 12%増加を目標にしている。

## 19. 2011 年の計画-2010 年からの進展

追加の重点プログラム

- 主要顧客及び利害関係者の支援

- ・「血液サービス」による輸血医療（TMS）提供に向けた国家的フレームワークの開発に関する NBA 及び管轄省庁との共同作業
- ・輸血医療の、国家、州及び準州を主体とした手配との統合—より良い統合

- 継続可能な労働計画

- ・労働人員計画の改革を更に追及して、2011 年には年間 360 万ドルの person 費削減を目標にしている。

- 調査及び商業開発プログラム（Research and Business Development Program）への投資

- 患者の血液管理

- 法的拘束力のある新しい契約の交渉

## 20. 輸血医療の実施及び血液使用の改善

- 国家輸血医療ガイドラインの改訂

- ・6つのエビデンスに基づく患者重視の包括的血液管理ガイドラインの開発
- ・そのうちの最初のガイドライン、「重大な出血・大量輸血に関するガイドライン」は 2011 年 1 月に発表が予定されている。

- 実地医療改善の先導

- 国家ヘモヴィジランス（血液安全性監視体制）プログラムの設定

- ・「オーストラリア血液機構（NBA）」の後援により、国家ヘモヴィジランスプログラムが設定された。

- ・当該プログラムは、公立及び民間病院で見られた重篤な輸血関連有害事象の発現を自発的に報告する制度である。
- ・第1回オーストラリアヘモヴィジランスレポートは、2008年2月に発表され、過去3-5年間に多数の州及び準州で報告された有害な輸血関連事象を報告している。
- ・第2回レポートは2010年7月に発表され、2008年7月から2009年6月までに州及び準州のヘモヴィジランスプログラムに報告された有害な輸血関連事象を記載している。

## 2 1. 輸血医療の実施及び血液使用の改善(続き)

### ●血液及び血液製剤の安全性に関する国家基準の開発

- ・「医療の安全性及び品質向上に関するオーストラリア委員会 (Australian Commission on Safety and Quality in Health Care)」は、輸血用血液と血液製剤の安全性に特異的に焦点をおいた「安全性と質の高い医療の国家基準 (National Safety and Quality Health Service Standard)」を起草した。
- ・輸血医療における医療現場での統合管理 (ガバナンス) の重要性の認識
- ・この原案の基準は、新しく開発された10の国家基準の1つで、他には、「医療関連性感染症」、「薬物療法の安全性」、「患者の特定と治療の適合性」、「治療の引継ぎ」、「褥瘡の予防と管理」、「救急医療における臨床的悪化の認知及び対応」、「転倒防止と転倒による傷害」などの基準が開発された。

### ●製品の供給を監視するため、血液成分廃棄に関する国家報告システムの実施

- ・「血液サービス」は、「電子リターン情報捕捉: Electric Return Information Capture (ERIC)」と呼ばれる血液成分の廃棄に関するインターネット報告システムを開発し、実施している。
- ・当該システムを用いて、参加機関 (病院及び病理検査室) は、自発的に、血液成分の損失及びその理由を報告することが可能で、需要数量の傾向を監視することができる。
- ・「血液サービス」が供給する総血液成分の約70-80%は、ERICプログラムの現在の参加者に届けられている。

# 治療的価値を有する分画への血液の分離\*

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE  
VOLUME 26 MARCH, 1947 NUMBER 3

EDWIN J. COHN ポストン、マサチューセッツ州

\*米国内科学会 (American College of Physicians) の第 27 回年次大会における John Phillips Memorial Medalist Presentation 1946 年 5 月 14 日、ペンシルバニア州、フィラデルフィア。

本研究は元来ロックフェラー財団の寄付金及びハーバード大学の基金の支援を受けている。これは Committee on Medicine of the National Research Council の助成金により 1941 年始めに援助を受けたが、これには American College of Physicians の助成金も含まれていた。本研究は、Committee on Medical Research の助言により Office of Scientific Research and Development とハーバード大学間の研究委託契約のもとで、1941 年 8 月以降実施されてきた。

本論文は、米国赤十字により採集された血液から Department of Physical Chemistry により開発された製品に関するハーバード大学医学部 (マサチューセッツ州、ポストン) の「Studies on Plasma Proteins (血漿蛋白質に関する研究)」シリーズの第 51 番目の論文である。血液に関する我々の知識は何世紀にもわたって蓄積されてきたことから、言及した各論点に関して十分なだけの参考文献はこの短い小論よりも多くのスペースをとるであろう。Mayow からの引用は T. S. Patterson の論文 (Isis, 1931, xv, 504) からのものである。Mulder からの引用は p.101 から、Liebig からの引用は Liebig, J の p.38~39、Animal Chemistry, or Organic Chemistry in Its Application to Physiology and Pathology (John Owen, ケンブリッジ, 1843) から得ている。Mulder の蛋白分子量の初期の推定値についての、及び Denis から Liebig への言及は、the Bulletin of New York Academy of Medicine (1939, xv, 639) の中の Proteins as Chemical Substances and as Biological Components に関する論文に記載されている。血液及び血液派生物に関する文献目録の一部は、Science in Progress (Yale University Press, 第 4 シリーズ, p.319-23, 1945) に載っている。血漿蛋白質の分離及び精製の初期の化学的方法は、Chemical Reviews (1941, Xxviii, 395) において考察がなされ、調整した pH、イオン強度及び温度のエタノール-水混合液中での血漿分画のより新しい方法は、the Journal of the American Chemical Society (1940, lxii, 3396 及び 1946, lxviii, 459) に報告された。臨床使用に至った分離血漿成分に関する最近の研究は以下に報告されている: the Journal of Clinical Investigation (1944, xxiii, 417-606; 1945, xxiv, 657, 662, 671, 698, 704, 793, 802, 及び 1946, xxv, 304) ; 及び同雑誌にまもなく発表される論文; the Journal of the American Medical Association, 1944, cxxiv, 976; 1944, cxxvi, 469, 674, 680, 944; 1945, cxxvii, 144; 1945, cxxviii, 1062, 1088; 及び 1945, cxxix, 270; the Bulletin of the New York Academy

of Medicine, 第 2 シリーズ, 1945, xxi, 202; Surgery, 1945, xviii, 347; the American Journal of the Medical Sciences, 1945, ccx, 661.

## 1. 緒言

医学は、より良いコントロールを行うために体のすべての構成要素及びその機能についての理解に努めている。解剖学及び生理学は、組織学、細菌学及び免疫学と同じくこの理解に寄与してきた。錬金術は薬物学及び化学のいずれにも貢献してきており、化学の進歩により、最初に元素に関する知識、次いで有機分子中の元素同士の関係、次には分子間の反応に関する知識が得られた。いつの時代も、知識の水準は、医科学に加えて自然科学に関する新しい知識が反映されてきた。

**大気中の気体の発見** 16 世紀及び 17 世紀の血液に関係した化学は、Boyle、Hooke 及び Newton らの元素の性質、特に大気中の気体に対する関心を通じてのものであり、生命における空気の必要性が認識された。Hooke は、肺の動きは体内に空気を運ぶための単なる機械的装置であることに着目し、フイゴを用いて動物に空気を送り込み、機械的方法で空気を逃してやると肺の運動なしに動物を生かしておけることを実験により証明した。これらの人工換気に関する早期の素晴らしい実験は、同時代の Mayow による「動物は空気から生命を司るある種の粒子を抜き取る、……呼吸という動作により、生命に絶対不可欠である空気中のある成分が血液中に入る」という観察により補足された。生命を司る成分とはもちろん酸素であった。Mayow はこのように空気中の酸素の呼吸における役割に気づき、Hooke は肺の役割、Harvey は心臓、Malpighi は毛細血管の役割に注目し、Leeuwenhoek は血流中の赤血球に注目した。このように、1700 年までのイタリア及び英国における解剖学及び物理学の進歩により、呼吸過程の機械的原理に対するおおよその理解が可能となった。

**有機化学の発達** 18 世紀に Lavoisier によりこれらの自然哲学者らの観察は評価されて定量的な知識体系へと組織化され、19 世紀前半に Liebig や Berzelius により再び自然界 (natural system) のより複雑な有機分子の探求へと拡大された。1828 年、Wöhler は利用可能となりつつあった新しい手段を用いて尿素を合成した。これらの手段は Emil Fischer と彼の一派により採用されてアミノ酸からペプチドの合成に成功したが、ペプチド結合したアミノ酸から成るより大きく複雑な蛋白分子の合成は一世紀以上後も成功しなかった。体を構成する天然物及び自然界から一時的に注意がそれたものの、その間に有機合成化学には大変革がもたらされた。コールタール蒸留の副産物の探求や Hofmann、Perkin、Baeyer 及び Ehrlich による単純な有機分子の合成に用いられたこれらの手段を利用することに、人々は心を奪われた。非天然物やアスピリン、フェナセチン、サルバルサン、及び、我々の時代ではサルファ剤及び DDT に関する薬物学の発展に伴い、Paracelsus の伝統が再びよみがえってきた。

**記述的蛋白質化学の発展** これらの目覚ましい成功により、人体の天然物質についての観察は一時的に光彩を失った。発見されるに至った最初のアミノ酸は、1810 年に Wollaston により記載されたシスチン結石のシスチンであった。しかしながら、シスチンが蛋白質の構成成分であるとは 80 年後まで認識されなかった。そうではあるが、1865 年

までに3つのアミノ酸が蛋白質から単離されており、1819年には Proust によりロイシンが、1820年には Braconnot によりグリシンが、1846年には Liebig によりチロシンが単離されている。Liebig は 1826年に Giessen 大学の化学の教授となり、医学部は彼に博士号を贈り栄誉を讃えた。Liebig の研究室では優れた大勢の蛋白質化学者が関心を集中させていた。1837年に Liebig は「Introduction to the Analysis of Organic Bodies (有機体分析概論)」を刊行した。Mulder は元素組成を基に大きな蛋白質の値を概算し、彼が「これらはすべて血液から生じることから、動物の他のすべての組織の始まりであり、出発点であると考えた」ものに対し、「最高位を占める」という意味のギリシャ語から、最初に「蛋白質 (protein)」という名称を与えた。

1840年に British Association は Liebig の「Chemistry in Its Application to Agriculture and Physiology (化学とその農業及び生理学への応用)」に関する報告を賞賛した。そしてそれは 1842年の Association への第2の報告では拡大され、彼の熱烈に支持する同時代の William Gregory (キングス・カレッジ Aberdeen) と John Webster (ハーバード(大学)) により「Animal Chemistry or Organic Chemistry in Its Application to Physiology and Pathology (動物化学もしくは有機化学の生理学及び病理学への応用) として翻訳・発行された。その中で Liebig は以下のように述べている。

“血中の主成分として特に考慮を要するのは、2種類の物質である。これらのうち1つは循環血中から抜き取ると直ちに血液と分離する。この場合血液は凝固し、黄色味を帯びた液体である血清と、凝固中の血液を素早く攪拌した際に棒に付着する柔らかく弾力のある線維性のゼラチン様塊とに分離する。これは血液中のフィブリンであり、その性質はすべての異物を除去し精製した筋線維とすべての点で等しい。

第2に重要な血液成分は血清中に含まれ、この液体に卵白の性質すべてを付与するものであり、このものと卵白とは同一である。加熱すると白色の弾性の塊へと凝固し、この凝固物質は albumen と呼ばれる。

フィブリンと albumen は血液の主な成分であり、全部で7つの化学元素が含まれるが、その中には窒素、リン及びイオウが認められている。この中には、骨の土類も含まれる。血清はその液中に海塩と他のカリウム及びナトリウム塩を保持し、その中の酸は炭酸、リン酸及び硫酸である。血液の小滴中にはフィブリンと albumen と共に赤い色素が含まれているが、色素中には鉄元素が一定して存在する。血液にはこれらの他にある種の脂肪体が少量含まれるが、これらはいくつかの点で通常の脂肪とは性質が異なる。”

この間、Bence-Jones は蛋白質に関する研究を一部 Liebig と共に行い、フランスの医師である Denis は、中性塩溶液に可溶性の、現在我々がグロブリンと呼んでいる血液蛋白質に関する彼の観察結果を Liebig に伝えた。後に Denis は観察結果を発展させて Academie des Sciences に「Mémoire sur le Sang Considéré quand il est Fluide, pendant qu'il se Coagule et lorsqu'il est Coagulé (液状態、凝固過程および凝固態における血液に関する考察)」として発表した。

物理化学の進歩 19世紀後期まで、同じ勢いと才能による蛋白質化学への取り組みが

再開されることはなかった。自然界を司る法則に関する知識は、物質の性質に関する知識よりも速く進歩した。フランスの医師の Poiseuille は、体の毛細血管に対する関心から粘性流の法則を推論した。Pfeffer と de Vries の 2 人の植物学者は、樹木や細胞中の水の移動を支配する力に興味を抱いた結果、浸透圧に関する我々の理解の基礎を築いた。これらの観察から等張性の概念が導かれ、Hedin 及び Hamburger により赤血球内外への水分の移動へと拡大された。これらすべての観察は物理化学の進歩に重要な役割を果たしている。この進歩は Van't Hoff が気体の法則を液体にあてはめた 1878 年に始まり、翌年 Arrhenius により塩の矛盾する挙動は塩のイオンへの電離によるものとの説明がなされている。このような物理化学の進歩により、最初は無機イオンの水溶液中の挙動についての理解、そしてついには蛋白質のような複雑な有機イオンについての理解までも可能となった。

蛋白質物理化学の進歩 他の人々の中でも Claude Bernard、Hoppe-Seyler 及び Hofmeister は蛋白質の挙動に関心を持ち、蛋白質精製技術に貢献したが、蛋白質化学の理論及び実地の両者に関する現在の豊かな発展の基礎は主に William Hardy 卿により 19 世紀末に築かれた。1899 年に Hardy 卿は、以前の観察を補足して、電場における蛋白質の動きを電解質としての解離によるものと正しく解釈した。さらに彼は蛋白質の電気泳動移動度が量だけでなく方向も変化することを示して、蛋白質が両性電解質であることを明らかにした。

もし蛋白質が電解質であるならば、蛋白イオンは当然、体内の他のイオンと平衡状態になるはずである。もし蛋白質が両性電解質であるならば、酸性溶液中では正の電荷を持ち、中性及びアルカリ溶液中では負の電荷を持つが、正負どちらの電荷も過剰にならない帯域があるはずであり、従って、そこでは蛋白質は等電状態にあるということになるであろう。それ以降、蛋白質を電気泳動移動度と等電点から特性評価する方法は、Pauli と Michaelis により、又、Sørensen と Tiselius により改善がなされてきた。血液及び他の組織の蛋白質と同じく酵素及びホルモンもこの観点から検討されてきた。大部分の蛋白質は等電点が pH4.5~7.5 の間であり、中性の等電状態ではイオン化した状態よりもはるかに溶けにくくなることを見いだされている。

Hardy の観察は等電状態の蛋白質と塩との相互作用にまで拡大された。1905 年、British Journal of Physiology に、1 つは Hardy による、もう 1 つは Mellanby による血清蛋白質に関する 2 つの偉大な論文が発表された。蛋白質と塩との相互作用が厳密に検討され、半世紀以上前の血清蛋白質のクラス、つまりグロブリン（塩溶液には溶けるが水には溶けない）についての Denis の観察は、塩の濃度とイオンの原子価で定量的に式で表された。

この現象をさらに解釈するためには、共に 1923 年に生じた物理化学における 2 つの進歩を待たねばならなかった。この年に Bjerrum はアミノ酸及び蛋白質は以前考えられていたように中性の状態では電荷を持たない分子ではなく、両性イオン、即ち、正の電荷と負の電荷を同数有するとの見方についての証拠を示した。1923 年に Debye がイオン同士だけでなくイオンと有機分子の相互作用を説明する電気化学的理論を展開するまで、イオン、両性イオン及び電荷をもたない分子の溶液に関して我々の理解に役立つ満足すべき研究方法がなかった。静電力についてみると、塩のグロブリンに対する溶媒作用は蛋白質上の電荷の数だけでなく蛋白質表面の空間的分布にも依存する。蛋白質がそれぞれ酸及び塩基と

して両性に解離した結果生じた正と負の電荷がすべて対称性であった場合、即ち、正の電荷が負の電荷に囲まれており、負の電荷が正の電荷に囲まれていた場合、無機イオンとの相互作用は小さい。しかしながら、もし電氣的対称性が低く、その結果平均すると分子の一方の側に正の電荷が多く、他方の側に負の電荷が多い場合、分子は電気モーメントをもつ。中性分子は電場で移動できないが、そこで配向するため、溶液の誘電率が増加する。中性塩溶液中でのグロブリンの溶解という現象をもたらす蛋白質と電解質の相互作用は、塩の濃度及び原子価の作用と蛋白質の電気モーメントの作用である。

電解質とこのような相互作用をする蛋白質はグロブリンだけではなく、アルブミンもそうである。しかしながら、アルブミンは水にきわめて溶けやすいため、塩との相互作用は溶解度以外の測定方法又は他の環境条件においてのみ観察される。前世紀に Hoppe-Seyler と Hofmeister により導入され、今世紀に Frederick Gowland Hopkins 卿と S. P. L. Sørensen により完成された濃縮塩溶液中でのアルブミンの精製及び結晶化の方法は、蛋白質だけでなく気体、有機分子及び他の電解質にも適用される「塩析」の非特異的な質量効果 (mass effect) が重なることにより、これらの関係がわかりにくくなる。

蛋白質は「塩析」だけでなく、アルコール、アセトン又はその他の水と混和する有機溶媒をその溶液に加えることによっても沈殿することがある。常温でこれらを加えると、通常蛋白質に変性をきたす。しかしながら、もし温度が十分に低い状態が維持された場合、不安定な蛋白質分子の不可逆的変化は一般に最小限にすることができる。William Hardy 卿はこの現象を第一次世界大戦中に認めたが、この時彼の注意は食物の保存条件に向けられていた。温度は 0°C では十分でなく、0°C より下で溶液の凝固点よりは上の温度は、アルコール又はアセトンと水との混合液において容易に実現された。蛋白質の溶解度が低い条件下でアルブミンと中性塩の相互作用を検討するために、この観察結果が利用された。1932 年に私の同僚である R.M. Ferry と共同で始めた卵白アルブミンの溶解度に関する検討は -5°C、25% エタノール中で行われたが、この条件下では変性は最小限であった。実際のところ、変性しやすい蛋白質である卵白アルブミンは、もし温度が上昇する前にエタノールが除去されるならば、-5°C で 25% エタノール中に 1 ヶ月間放置後再結晶化が可能であった。理論上の見地からさらに重要なことに、この条件下で中性塩はアルブミンの溶解度を増加させたが、これは中性塩による水中のグロブリンの溶解度の増加よりもはるかに大きかった。

## II. pH、イオン強度、温度を調整したアルコール-水混合液中における蛋白質の溶解度

この 0°C 未満でのエタノール-水混合液中の蛋白質と塩との相互作用の研究は、電気モーメント及び非極性基が様々な、従って溶解度も異なるアミノ酸及び構造が既知のペプチドに関する同様の検討を補完するために実施され、本大戦中に推進されてきた血漿蛋白質の分離の基礎を築いた。

蛋白質の沈殿剤としてアルコールを使用することにより、蛋白質-塩の相互作用が最大となる低い塩濃度での蛋白質の分画が可能となった。理論上のこの利点は、きわめて性質の近い蛋白質の分離を可能とする実際的価値が大きいことが立証された。さらに、蛋白質を体内に注射できるようにするためにはその前に、蛋白質の沈殿物と共に分離された塩を除



去しなければならないが、塩が少量の場合、「塩析」により調製された蛋白質では大量の塩を除去するために必要な長時間の透析が不要となる。この低温下でのアルコール-水混合液中における分画という新しい条件は、本質的に静菌性である。この条件の下では細菌の増殖が抑えられることにより、随伴する発熱反応の危険性が低下した。

pH は沈殿させる蛋白質の等電点に近い値、従って、その溶解度が最小に近い値を選択することにより、高濃度でのアルコールの使用が不要となった。このため、等電点が中性にあるグロブリンの沈殿には中性の pH で 25%のエタノールの使用で十分であり、より酸性のグロブリン及びアルブミンについてはこれらの等電点に近い pH 域で 40%のエタノールの使用で十分であった。

温度は、アルコール濃度が 15%（容積百分率）未満の場合、アルコール-水混合液の凝固点に近い温度に維持された。アルコールが上記濃度及びより高濃度では、分離する蛋白質溶液の不安定性及び熱に応じて -5°C 又は -10°C の温度が選ばれた。

イオン強度は、最初の蛋白質分画の沈殿後、希望するどのような値にまでも低下させた。真性グロブリンは定義上、塩がない場合は水に溶けないため、アルコール-水混合液からの低温での最初の沈殿の後、適切な pH では十分に低いイオン強度で容易に分離された。

リポ蛋白質は分子の大きさ、物理的及び化学的特性、及び等電点が異なり、それぞれ 35% 及び 75% の脂質を含むが、これらはこの方法で調製されてきており、血流の水溶液中におけるリポ蛋白質と塩との相互作用の性質、及び蛋白質と共同して脂質を保持し輸送する相互作用の性質について研究されてきた。

等電点と同じ蛋白質間では、アルコール含量と温度がたとえ同じであっても蛋白質の溶解度に及ぼす塩の影響が異なり、この相違が分離を成功させる最も有効な手段となる。イオンは溶解作用又は沈殿作用のいずれかを有するが、イオン強度に起因するこれらの作用以外のイオンとの特異的相互作用が、この多変数系の枠組み内では有用であることが判明した。軍のためにおよそ 250 万人のドナーによりアメリカ赤十字へ提供された血液を用いて血漿蛋白質の分画が大規模に実施されたが、この分画においては 5 つの変数系で十分であり、その範囲は以下のものであった。

Variable	Limits* Employed		
pH	4.4	to	7.4
$\Gamma/2$	0.001	to	0.16
Ethanol concn., mole fraction	0	to	0.163
Ethanol concn., vol. % at 25°	0	to	40
Protein concn., g./liter	0.2	to	66
Temperature, °C.	0	to	-10

pH とイオン強度の調節は酢酸塩と炭酸塩の緩衝系を使用することにより、又、蒸留により容易に除去されるためにエタノールを沈殿剤として用いることにより、これらの条件は達成され、変数は一定に保たれた。これらの試薬は、生体系の処理に便利で、かつ、蛋白質及び脂質製剤の大部分が静脈内投与に使用される予定であったとしても、その調製に使用するのには安全である。

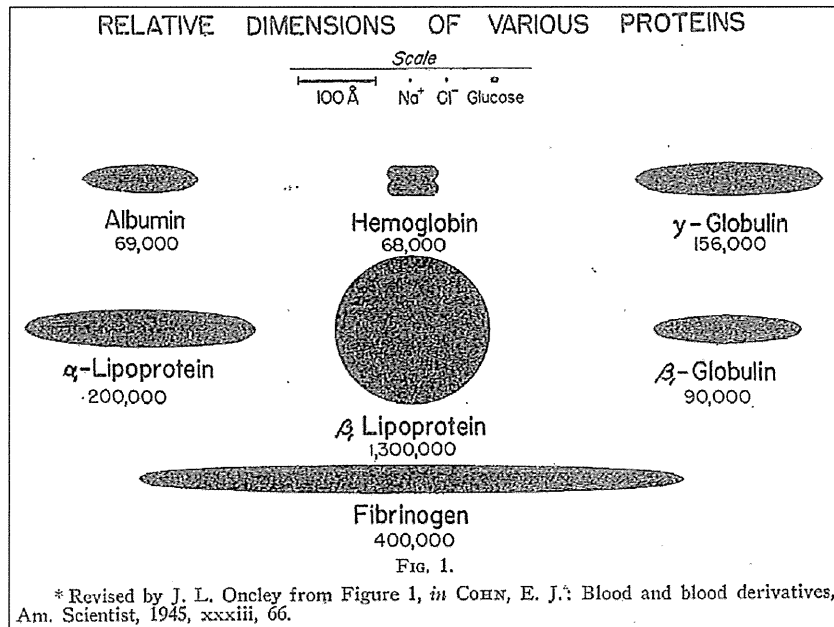
### III. 血漿分画への分離

蛋白質及びリポ蛋白質の分画のために開発されてきた方法は全く一般的なものであり、どの生体組織にも応用できるが、本発表においてはヒト血液に限定して考察する。血漿からの血液細胞成分の分離は、顕微鏡により明らかに見えるものとなり、遠心分離機により容易なものとなった。さらに、密度の違いから白血球と赤血球を分離することができる。従って、種々の細胞成分及び血漿を最初は機械的手段により、次いで化学的手段により徹底的に分けることがこの複雑な組織を詳細に分析する最初の段階である。

赤血球は呼吸のための蛋白質であるヘモグロビンを含んでいる。赤血球の酸素結合能はしばしば取り扱われてきたが、完全には Bancroft、Haldane、Henderson 及び後の研究者らによってであった。赤血球は複雑な系であり、ヘモグロビンだけでなく、ホスファターゼ、ハイパーテンシナーゼ、コリンエステラーゼ、カタラーゼ、カルボニックアンヒドラーゼなどの数多くの蛋白酵素も中に含まれている。実際にはこれらの蛋白質が濃縮されている細胞の中から分離した際の治療的価値に関しては満足すべき証拠が得られていないものの、各蛋白質についての研究から、少なくとも、それらの化学的性質、相互作用及び機能に関してさらに知識が得られるはずである。

白血球に関しては、組織学及び細菌学の観点から研究がなされてきた。しかしながら、白血球成分の化学に関しては大部分が未だ検討されないままである。Agner により、ベルドペルオキシダーゼという 1 つの酵素が約 1% 存在することが示されている。白血球とトロンボプラスチン活性及び血友病との関係は示唆されてきたが、これら及びその他の機能に関わる最も確実な化学的産物はこれまでのところ単離されていない。

血漿には、Liebig によるとフィブリノゲンとアルブミンが含まれていた。Denis は塩溶性のグロブリンに注目した。この現象又は「塩析」の手段を用いてさらにグロブリンを分ける努力が多くの研究者、中で最も批判的には Sørensen により試みられたが、個々の化学物質は得られていない。グロブリンの分子サイズの観点からの特性評価は、Svedberg により開発された超遠心分離機により可能となった。スウェーデン、英国、及び米国の様々な研究所において超遠心分離機及び他の物理化学的手段、特に拡散、粘度、流動複屈折を用いて行われた検討から、アルブミンと直径が同じで長さが倍の蛋白質、即ち、より長いグロブリンと球状の真性グロブリンが明らかにされた。すべてアルブミンより大きく、フィブリノゲンよりも非対称性が低い (図 1)。



中性又はアルカリ性溶液における電気泳動移動度の観点からの検討によりグロブリンの分類が導かれ、Tiseliusによると $\alpha$ -、 $\beta$ -、又は $\gamma$ -グロブリンに分類された。より最近の観察では、移動度が幾分異なる蛋白質が各クラスに認められ、これらは $\alpha_1$ -と $\alpha_2$ -、 $\beta_1$ -と $\beta_2$ -グロブリンと名付けられている。この分類は有用ではあるが血漿の多様な成分を特徴付けるには不十分でもあり、又、各成分の濃度は特異的な身体機能の維持におそらくきわめて重要と考えられる。我々は、現在の知識状況においてさえ、その他の化学的又は物理化学的性質の観点から数種類の $\alpha_1$ -グロブリンと少なくとも4種類の $\beta_1$ -グロブリンを確認している。

血漿はきわめて多くの成分から構成されていることが認識されているため、その分画のための化学的方法には、分子サイズ及び電荷の違いが反映される溶解度、極性側鎖、又は異なる等電点と電気モーメントをもたらす解離した極性基などの違いを利用するような方法が考案された。大規模処理のために、血漿はまずできるだけ小数の主要分画に分けた。次いで、沈殿させた各分画は、化学成分をさらに分離及び単離するために最も効果的であることが明らかになった条件下で細分画された。この工程はこの大戦の間に開発され、すべての蛋白質及びリポ蛋白質成分ができる限り天然に近い状態で分離できるよう時折改良されてきた。この工程により、主要な6種類の分画が得られる。

分画 I には大部分のフィブリノゲンと抗血友病グロブリンが含まれる。

分画 II は II+III の細分画により得られ、この分画には麻疹予防に対する価値が証明され、又、おそらく感染性肝炎の予防にも価値があると考えられる $\gamma$ -グロブリン抗体が含まれる。

分画 III-1 には腸チフス 0\* に対する抗体などの、その他の抗体が含まれる。血液型の判定に価値のある抗 Rh 抗体などの同種凝集素もこの分画に集まっている。

\*動物では、この分画中に多くの抗毒素が見いだされ、それらの中には肺炎球菌及びペストに対する抗毒素もある。

分画 III-2 にはプロトロンビンと補体成分の中の 1 つが含まれる。トロンボプラスチンによりトロンビンに変換されるプロトロンビンは、線維素泡又は他の外科用綿ざん糸と共に用いて止血剤として、又、フィブリノゲンと共に用いて血餅、硬膜代用フィルム及び他の外科用チューブの形成に価値を有することが証明されている。

分画 III-3 にはプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンが含まれ、これはしばしば線維素溶解酵素と呼ばれる。

分画 III-0 はいわゆる McFarlane の X-蛋白質などのリポ蛋白質に富んでおり、このリポ蛋白質は血漿中で分子量が濃度と共に変化することを示唆するような相互作用をする。この分画及び次の分画に挙げたリポ蛋白質はコレステロールやカロテン、及びエストリオールやビタミン A のようなステロイドの担体である。

分画 IV-1 が事実上のリポ蛋白質である。電気泳動の点からみると、IV-1 中のリポ蛋白質は  $\alpha_1$ -グロブリンであり、分画 III-0 のリポ蛋白質は  $\beta_1$ -グロブリンである。サイズ (図 1 を参照) については、分画 IV-1 は分子量 20 万以下、分画 III-0 は 100 万以上と概算されている。従って、これらのリポ蛋白質は、おそらくその構造に関係した異なる機能を果たす全く異なる化学物質である。

分画 IV-4 には、ハイパーテンシノーゲンや甲状腺刺激ホルモンなどの種々の酵素及びホルモンが含まれる。最近この分画は細分画され、血清エステラーゼ、炭水化物に富む  $\alpha$ -グロブリン及びおそらく血漿中の鉄の輸送に関与する鉄結合蛋白質が得られている。

分画 V には血清アルブミンが含まれている。アルブミンはショック、低蛋白血症及び浮腫治療用として軍によりきわめて大量に利用されてきた。現在は流通に解放されているので、G. Scatchard、L. E. Strong 及び W. L. Hughes, Jr. により詳述されている条件下ではこの分画には塩が少なく、非極性アニオンが共存する際にはきわめて安定である (この目的のために、主に J. M. Luck により開発された) ため、最終容器内で 10 時間、60° C で加熱される。これらの条件は感染性肝炎ウイルスを破壊するのに十分であることが、J. Stokes, Jr. により実証されている。

分画 VI は大量の塩 (特にクエン酸塩) 及び種々の沈殿物を除去した後の母液中に残された少量の蛋白質から成る。この分画には、いずれかの血漿蛋白質との特異的力による結合がなされなかった小有機分子も含まれているはずである。しかしながら、検査が実施された小分子の大部分は、沈殿した分画のいずれかに認められている。それにもかかわらず、分画 VI は、治療的価値が証明された分画と同様、さらなる探求に値する。

種々の血漿成分のこれらの分画への分布を図 2 にグラフで示したが、これは各分画に分離された蛋白質の割合を正確に表している。又、この図から各分画のこれまでに見いだされた用途についても示唆される。

この分布については、各分画の蛋白質の物理化学的性質という観点からも考察し得るが、体内での機能にこの物理化学的性質が影響することは容易に理解されるであろう。よって、分画 I は非対称性のフィブリノゲンが含まれていることにより粘度に対する影響がきわめて大きいのに対し、アルブミンに富む分画 V は、液体を血流中に引き込み、そこに留めておく原因となる浸透圧活性に大きい影響を与えるのに比べ粘度に与える影響は小さい。事