

保存血の溶血と輸血副作用に関する臨床的 並に実験的研究

第三編 血色素に依つて起る病態生理

岡山大学医学部津田外科教室 (主任：津田誠次教授)

副 手 赤 井 功 一 郎

〔昭和 31 年 3 月 20 日受稿〕

目 次

1 緒 言	4 総 括
2 実験材料及び実験方法	5 結 論
3 実験結果並に考察	

1 緒 言

輸血副作用の中最も重篤な反応は溶血反応で、胸内苦悶、腰痛、嘔気、嘔吐と共に悪寒戦慄次いで発熱し、血圧は著明に下降し、血色素尿を見る。この早期症状から恢復しても、後に腎不全を来す危険があり、腎不全の半数は死の転帰をとる事は第一編及び第二編で述べた。

原因は赤血球の破壊に基く機序に依るもので、Hb が stress となつて起るショック症状と、これに続く腎不全である。勿論 stress に対して常に生物が反応する像をながめる時、Claude Bernard¹⁾ (1878) がいうように「生物体内のあらゆる mechanism はどんなに変化に富んでいようと、常に生体内部環境を恒定的に保とうとする一つの目的しかもたない」という概念にたちかえつて考える時、或は Cannon²⁾ に依れば有害な刺激に対して、生体が内部の平衡状態を維持するために、神経系統を含めた諸臓器の密接な協同による安定状態即ち homeostasis、さらに Selye³⁾ (1940) のとなえる alarm reaction などの概念にたちかえつて考える時、保存血の溶血度と溶血反応との間には決定的な関係がなく、むしろ患者状態と深い関係にあるということで、言葉を変えて言えば、上記生体反応の強弱に依つ

て溶血反応として臨床的に症状を発現するものもあり、又発現に迄至らずに経過するものもあるのである。

輸血副作用の腎機能の変化は、前編に於て述べた如く、基本機作 I 及び II を基本的因子とし、これに発熱による影響、humoral 因子、及び生体反応に依つて影響を受けていることを既に述べたが、特に溶血反応に於ては、もはや単なる基本機作 I 及び II と、それに影響すべき種々の因子のあらわれではなく、種々の程度のショックともいふべき異常状態の経過である。即ち第三編に於ては、この異常の経過を追求せんとして、犬を使用しヘモグロビン (以下 Hb と略す) を注射することに依つて起る生体内の病態生理を、実験的に追求し考察を加えんと試みるものである。

2 実験材料及び実験方法

1) 実験材料として成犬 34 頭を使用した。尿の pH が腎不全を或る程度左右すると云われている⁴⁾ から、アルカリ性尿、酸性尿の 2 群に分けて実験した。

2) ヘモグロビン作製法。Anson (1939) 氏のヘモグロビン作製法⁵⁾ に依つた。

3) 循環生理学的検査として、Evans blue⁶⁾ 法による血液循環諸量の測定。ピラセトンを使用し経腰的腹部大動脈穿刺による特に腎循

環を目標とした腹部動脈撮影法⁷⁾。動脈カテ
テリゼーションを行い肺動脈直接ピラセトン
注入による肺循環系撮影法。頸動脈穿刺によ
る脳血管撮影法を行つた。

4) 肝機能検査として高田氏反応, コバル
ト反応, チモール混濁反応, ミロン定量, ウ
ロビリノーゲン定量, 及びアルブミン・グロ
ブリン比測定を行つた。

5) 腎機能検査として第2編に述べた腎グ
リアランス法に依つた。尚非再吸収量比は次
式に依る。

$$\text{非再吸収量比} = \frac{\text{G. F. R.}}{\text{非再吸収量}}$$

6) Hb 測定は第1編に述べた方法によつ
た。

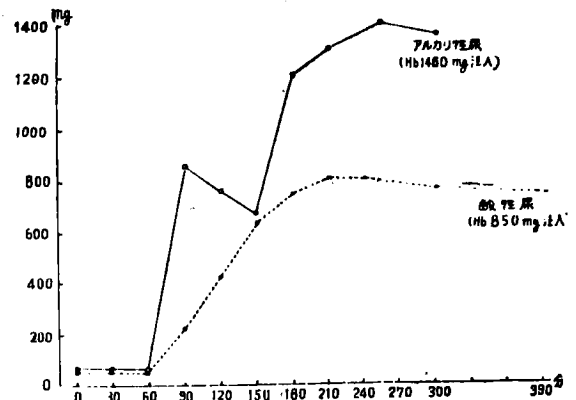
実験結果並に考察

1) Hb の血漿中濃度, 循環量とその尿中
排泄。

注入された Hb の血漿中濃度及び循環量は
第1図第2図に示される如く, 大本2時間半
乃至3時間で最高となり, 以後次第に減少する。
この場合酸性尿群ではアル
カリ性尿群に比して減少
曲線が緩徐である様である。
これに対し第2図の
様に尿中 Hb は尿が酸性
であるとより早期に現れ,
且つより早く減少する。

即ちアルカリ性尿, 酸性
尿何れにても Hb が尿中に現われるのは, 血
漿 Hb 量が 150mg/dl 以上に達してあり,
尿がアルカリ性であれば尿中 Hb 量と血漿中
Hb 量の減少曲線がほぼ平行するのに反して,
酸性尿の場合は減少曲線が平行しない。酸性
尿の場合はアルカリ性尿の場合より多量に
Hb が尿細管につまり, 機能的にも障害が強
いと云われている⁴⁾ 事と合せて考察するに,
アルカリ性尿の場合は腎の Hb 排泄機能が比
較的保たれているが, 酸性尿の場合は腎の
Hb 排泄機能が早期よりおかされるため, 上
記の様に血漿中 Hb 濃度の減少曲線がゆるや

第1図 環循血漿遊離ヘモグロビン

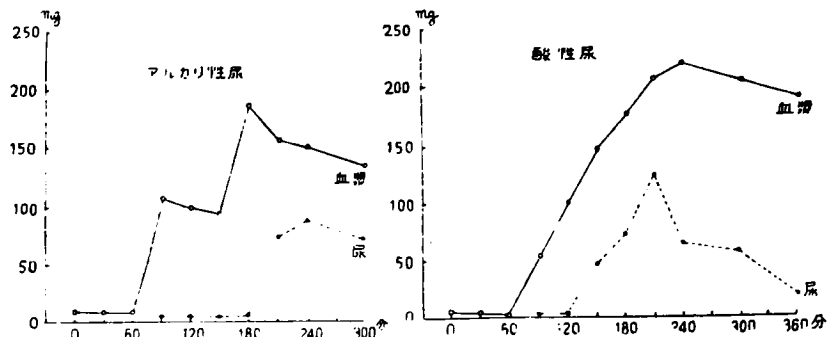


かになるものと思われる。

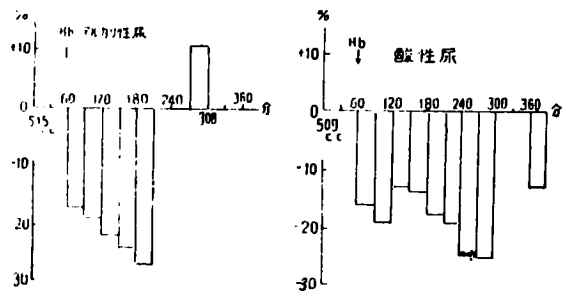
2) 循環血液諸量の変動

此の様な血漿中 Hb, 尿中 Hb の状態に対
して循環生理学的に如何なる変化が起るか
を検討するに, 循環血漿量は早期より減少
し, しかも酸性尿の場合は特に著明であつ
て, その減少時間も長い。第3図は Hb 注
入前の平均循環血漿量を0%とし, 時間の
経過と共に何%増減するかを図示したも
のである。以下本項の図表は平均循環諸量

第2図 血漿遊離ヘモグロビンと尿中ヘモグロビン



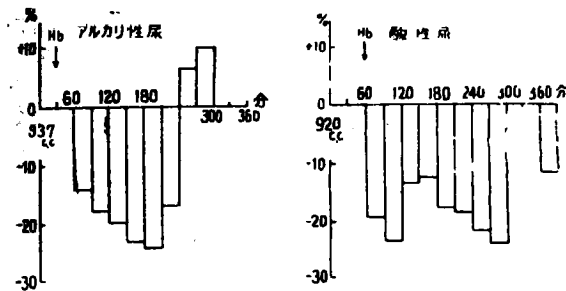
第3図 循環血漿量の変動



を同様に図示したものである。これよりみ
ると, アルカリ性尿では4時間で既に注入
前の値に復し, 5時間で一時注入前の値よ

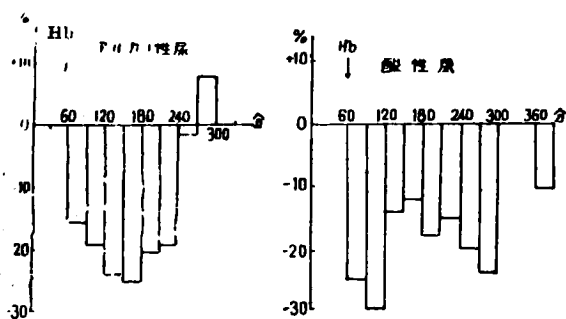
りも増加しているのに反して、酸性尿では6時間後もなお12%の減少を示している。この時全血比重は異常に高く、1045より1056に急上昇し、従つて第4図にみられる様に循環血漿量に比して、循環血液量の変化はやゝ少く、血液濃縮の状態を示している。しかし血

第4図 循環血液量の変動



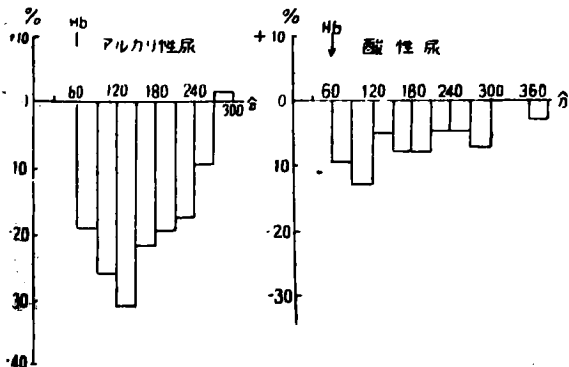
球量は第5図の様に明かに減少し、全体としては著明な循環血液量の減少があることを示している。翻つて血清成分の変動を見ると、

第5図 循環血球量の変動



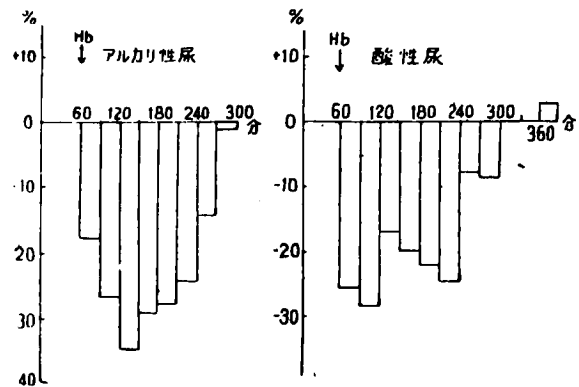
第6図の様に循環血清蛋白量も又減少し、此の変化はアルカリ性尿の場合に著明である。此の様に循環血液諸量の変動が Eppinger⁸⁾の所謂 Proteinuria ins Gewebe の形で起るものでない事は此の場合血清比重も又増加し、血液濃縮が単なる Ht 上昇のみでなく血清濃

第6図 循環血清蛋白量の変動

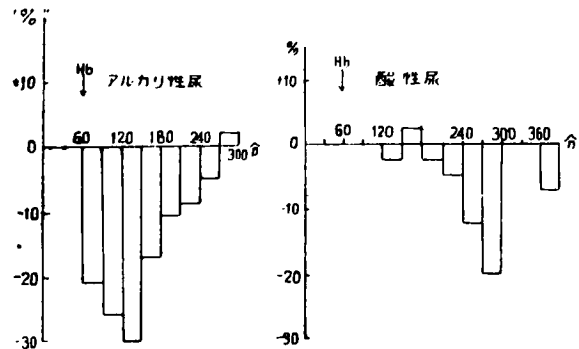


縮も加つていることによつても明かであろう。従つてこの様な循環血液諸量の変動は、その原因を主に水分変動という点に置くものであらうと予想され、此の事については後述する。蛋白分割成分の変化は第7図及び第8図の様であつて、アルブミン及びグロブリン量は初期より減少を示し、特に酸性尿の場合は初期のグロブリン量の減少が少い事がアルカリ性尿の場合と異つている。後述の様な血清のアルブミン及びグロブリン分割の変化は、肝機能の低下と全く一致していることは注目し得る点である。

第7図 循環アルブミン量の変動



第8図 循環グロブリン量の変動



以上の様な循環血液諸量の変動は結局次の様に考えるのが妥当であると思ふ。上述の様に個々の循環血液諸量の変動は著るしいが、概括して主要な傾向は、血液血清濃縮という形で現われると云えるので、結局水分の循環外脱落が主現象である。この機序を考察するに、第二編に於て記述した様に Hb 注入又は溶血血液注入によつて、これが stress となつて働きホルモン系の異常が成立し、特に副腎皮質の機能亢進が認められるのであるから、

従つて血液電解質の代謝異常が成立する。即ち血漿ナトリウム、クロームが減少して、カリウムが増加する傾向にあるものと考えられる。この際その機序として水分を伴つてナトリウムが循環外に脱落することは当然であろう。此の様な循環血液諸量の変動をこゝにショックと同じ意味に於て血液成分再編成と名づけ得ると思う。

3) 血管床の変化

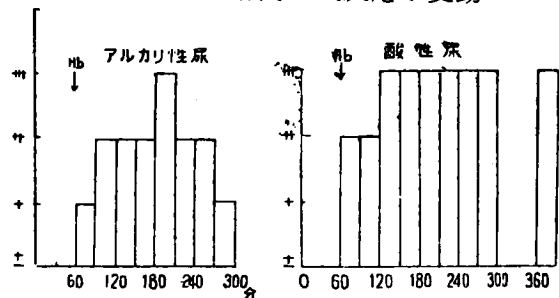
この様な血液成分再編成に対し血管床即ち血管収縮状態を動脈撮影法⁷⁾に依つて検討すると、写真Iは何等 stress を加えない正常犬の動脈撮影である。Hb 注入直後の血管収縮状態は、写真IIに見られる様に、初期に於て既に A. renalis が著るしく収縮し、A. coeliaca 殊にその根部が多少収縮しているが、A. mesenterica はむしろ拡張の傾向を示している。次いで Hb 注入後 30 分では、写真IIIの如く、A. renalis は極度に又他の全腹部内臓血管も著るしく収縮する。此の収縮状態は Primary shock と類似の意味で hemoglobinemia に反射的に起るものでなく、流血成分再編成に代償的に起るものであることは、時間的に見て既に流血成分再編成が著るしい時期でも、血管床は A. renalis 或は coeliaca の収縮のみが起つているに過ぎないことでも明かである(写真IV)。此の最も収縮の著るしい時期でも、肺心等の生命臓器は肉眼的に腹部臓器程蒼白でないし、又中枢臓器の動脈撮影は殆んど対照と異らないので、中枢臓器への血液再分布の状態と云つて差し支えないと思われる。この状態は全く交感神経緊張状態と一致するものであつて、前述の副腎皮質ホルモンの分泌亢進と同時に、髄質よりアドレナリン分泌が急に高まるためであろう。脱水、外傷、手術等に依つて血中アドレナリン量は増加¹¹⁾し、更に血中アドレナリン量の増加が、脳下垂体前葉ホルモンの分泌を刺戟し、これが cortin, cortin 様物質等の副腎皮質ホルモンの分泌に影響すると云われているが、実際第二編に於て、輸血後 Pissemski の家兎耳殻血管灌流法¹²⁾によつてアドレナリン様物

質を定量して、可成りの亢進を認めているが、これと同意義に於て Hb 注入という stress によるアドレナリン分泌亢進と解釈すべきである。ともかく此の腹部内臓特に腎臓肝臓の血液減少が、その臓器の機能に変化をもたらす事は当然想像されるところである。

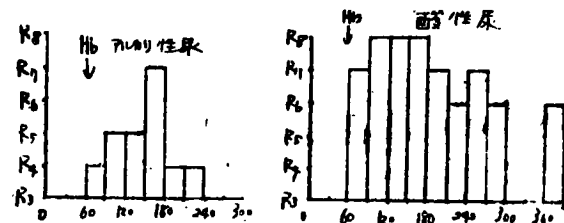
4) 肝機能の変化

肝機能は第9, 10, 11 図の如く、血清高田氏反応、チモール反応、コバルト反応をみても、相当高度の障害を物語つていて、一般に酸性

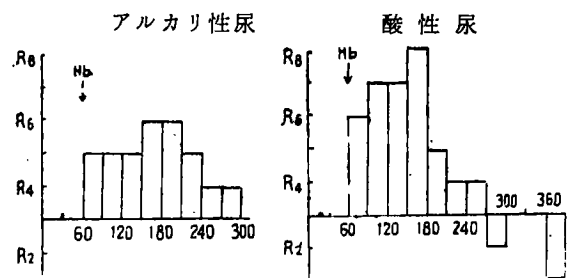
第9図 血清高田氏反応の変動



第10図 チモール反応の変動



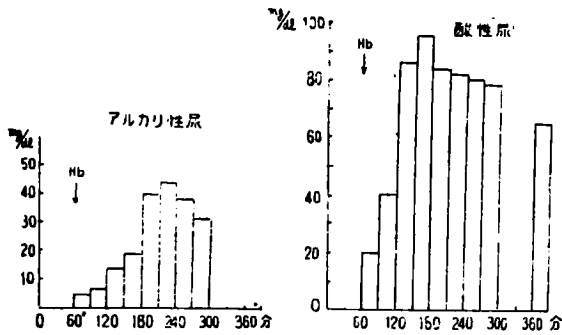
第11図 血清コバルト反応の変動



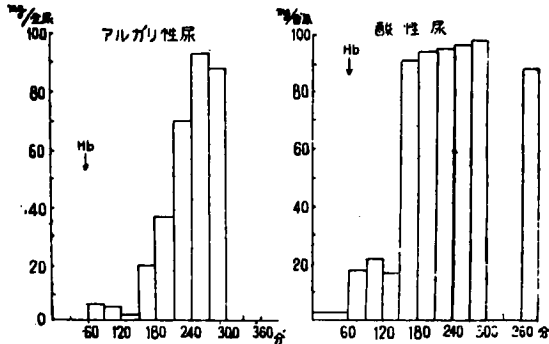
尿の方が障害が強い。なお酸性尿のコバルト反応が左側反応を示しているが、これは既に nephrose が現れ、そのため当然右側反応であるべき反応が cover され、左側反応を示すものと思われる。尿中ミロン定量値、ウロビリノーゲン量も第12, 13 図の如く同様に障害されている。又血清アミノ酸曲線は、第14図の如く、アミノ基に富むアルギニンが強く減

少し、イミド基をもつヒスチチンが増加し、又チロチン、トリプトファンも比較的増加している。即ちこの現象は生体の酸化機転の減弱を示すもので、アミノ酸の代謝に主としてあづかるのは肝臓であるから、この事はとりもなおさず肝臓の酸化機転の低下、即ち肝臓の anoxia が極く初期より既にみられることを示している。

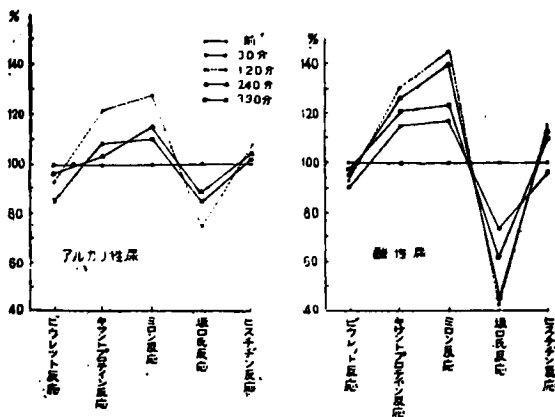
第12図 尿中ミロン定量値の変動



第13図 尿中ウロビリノーゲン量の変動



第14図 血清アミノ酸曲線

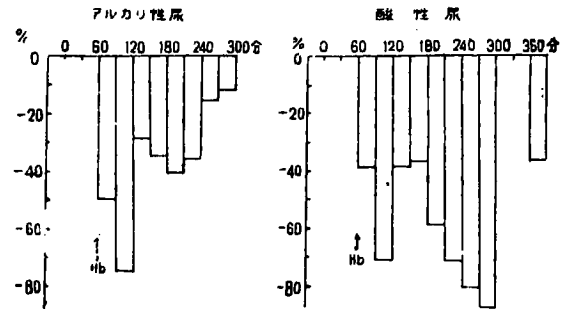


5) 腎機能の変化

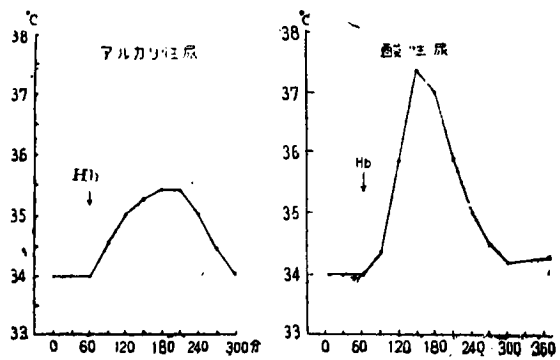
次に腎機能であるが、近時術後等に於て尿量と発熱とはほぼ反比例の関係があり、その原因は血中組織蛋白濃度の上昇によるものと

されている¹³⁾が、第二編に於て副作用のない輸血に於ても抗利尿ホルモン、電解質ホルモンを介する生体反応があることを述べたが、この場合の腎機能の変化も、かゝる生体反応の亢進に外ならない。本実験の結果でも第16, 17図の如く、尿流量のより少ない酸性尿の場合の方が発熱は著るしく、大体一連関係がある

第16図 分時尿流量の変動

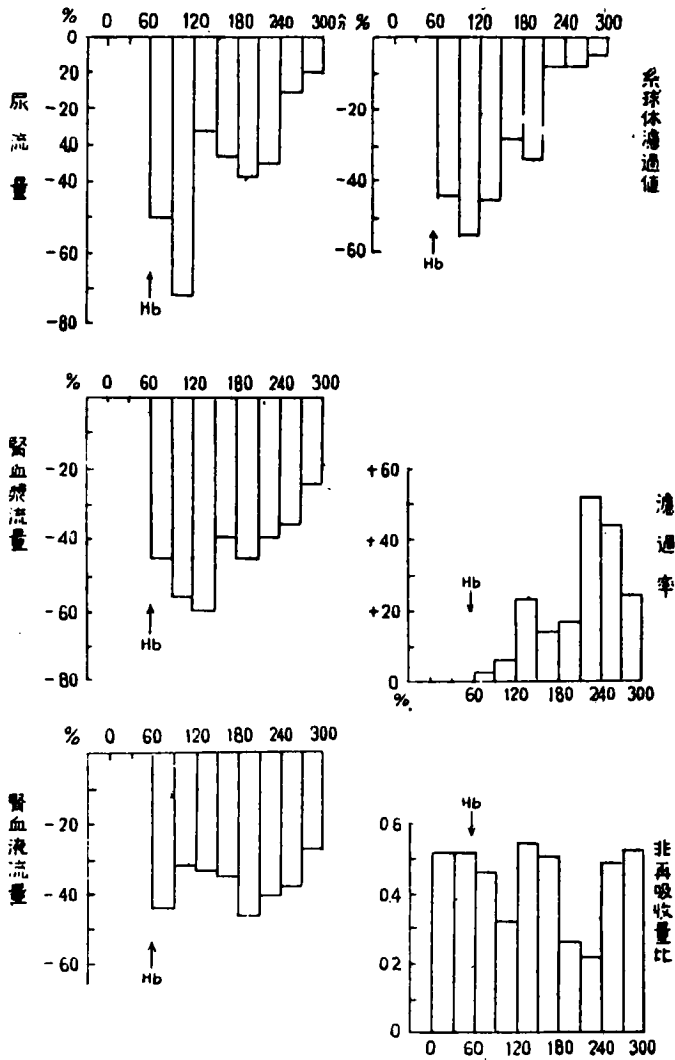


第17図 発熱曲線



と思われる。既に述べた如くアドレナリンの分泌は、ごく初期より亢進するため、糸球体尿管は収縮し尿量は血圧の降下の度合よりづつと減少する。又抗利尿ホルモンも多量に出て尿量を減らしている。斯くの如く糸球体の血流供給がわるくなると血圧を高める働きのあるレニン様物質が出る。レニン様物質は昇圧効果の範囲に於て糸球体輸出尿管を収縮させるから、腎の血流量をへらす。糸球体濾過率は高くなるものと予想される。以上のことはクリアランス法による腎機能の測定によつて実際に第18, 19図の様に実証出来る。即ち腎血流量、糸球体濾過値は低下し、濾過率は亢進している。濾過率の亢進が酸性尿で余り著るしくないのは、輸血尿管に次ぐ輸入尿管の収縮がより早期にかつ著るしく現れるこ

第18図 腎機能の変化 (アルカリ性尿)

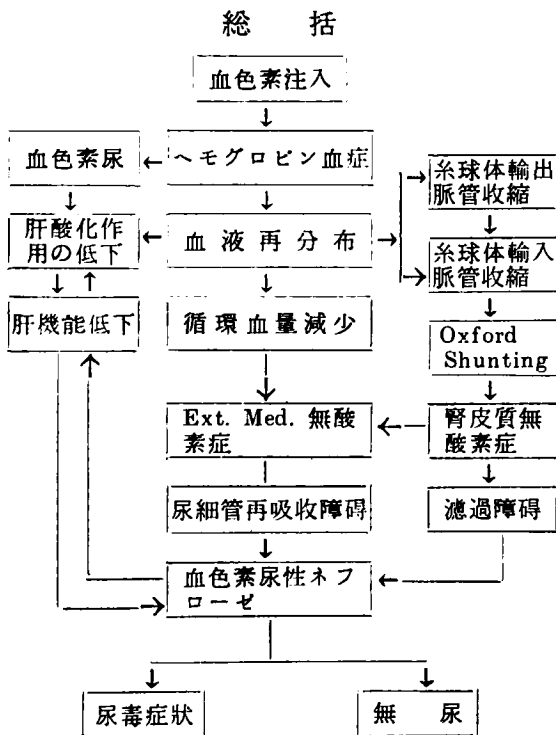


とを意味し、これらは前述の内臓血管の収縮と一連の関係にある。次に非再吸収量比であるが、異常に低下している、再吸収機能の著るしい低下を意味し、単なる neurogenic な交感神経緊張でなく、抗利尿ホルモンという humoral な因子の介在を雄弁に物語っている。翻つて腎機能の面より腎血流の関係を見ると、血管床の項で示した写真の様に、明かに Hb 注入について写真 II → III → IV と腎皮質血管が排除しているのであつて、腎皮質血管の短絡即ち所謂 Oxford shunting¹⁴⁾¹⁵⁾ が見られ、上述の様な腎機能の変化は又斯る Oxford shunting によつて修飾されていることは疑いのない所である。

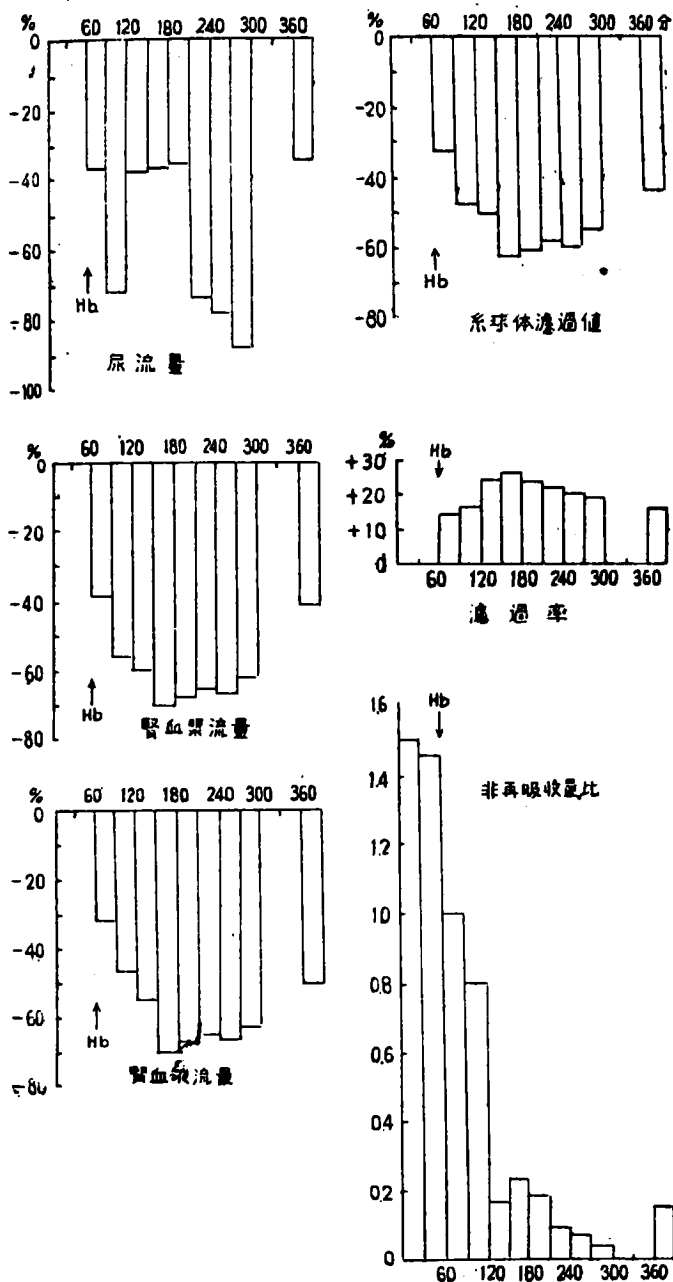
4 総 括

以上を総括してみると第20図の様に結論できると思う、即ち hemoglobin の生体に及ぼす病態生理は hemoglobin 注入によつて起る hemoglobin 血症に端を発し、血液再分布が初期の病態に主役を演ずるものである。血液再分布とは生体が hemoglobin 血症という

stress に対して中枢臓器への血流を維持しようとする反応に外ならない。更に同時に起る血液成分再編成は、循環血液成分の環外脱落を中心に、血液再分布と相乗的に働いて、更に両者の程度を増悪せしめるものであろう。こし両者が一方では肝臓の anoxia 即ち肝機能の低下及び酸化作用の低下を招来すると共に、他方腎臓に対しては、糸球体輸出脈管収縮、次いで輸入脈管を収縮せしめ、遂には皮質血管を短絡し Oxford shunting を成立せしめ、此の結果図に示した様な色々の腎機能の病態即ち濾過障碍とか尿細管再吸収障碍を示すのであつて、此の様な過程は当然 neurogenic な因子と humoral の因子の介在があることは上述の様である。同時に Hb の血漿中濃度、尿中排泄の項で述べた Hb そのも



第19図 腎機能の変化(酸性尿)



の、機械的な障碍も見逃し得ない所であろう。以上の様な病態生理のうち、特に長期にわたって存在する腎機能の変化は遂には血色素尿性ネフローゼとなり、臨床的には尿毒症状、無尿となつて現われるのであるが、以上の様な複雑な病態生理がその過程に存在するのであつて、単に hemoglobin 注入の際には血色素尿性ネフローゼを招来するという様な簡単なものでない。

5 結 論

Hemoglobin 注入の病態生理を実験的に研究した結果、決して簡単なものでなく血液成分再編成、血液再分布、肝 anoxia、腎に於ける Oxford shunting 等の複雑な過程が neurogenic な因子や humoral な因子によつて招来され、更にこれと hemoglobin の機械的な障碍作用も加つていることを明かにし得たと信ずる。従つて hemoglobin 注入即ち、血色素尿性ネフローゼと考えるのは妥当でないと思う。

稿を終るに臨み終始御懇切なる御指導御校閲を賜つた恩師津田教授並びに砂田助教授に深謝し、又種々御教示御協力をいただいた田口講師に感謝す。

本論文の要旨は第2回輸血学会並に第63回岡山医学会総会に於て発表した。

本研究は文部省科学研究助成補助金を受けたので謝意を表す

文 献

- 1) Claude Bernard · 実験医学序説. 1865.
- 2) Cannon, W. The Wisdom of the Body, W. W. Norton, New York, 1932.
- 3) Delye, H: The Alarm Reaction and the Disease of Adaptation, Ann. of Internal Med. 29, 403, 1948.
- 4) Charles L. Yulle, Michael A. Gold and Ewart G Hinds: Hemoglobin precipitation in renal tubules J. Exp. Med, 82, 361, 1945.
- 5) Anson, M. L. and Mirsky, A. E: J. Gen. Physiol. 16, 59, 1932.
- 6) Gibson, J. G. and Evans, W. A: J. Clin. Invest. 16, 301, 1936.
- 7) Smith, P. G., Rush, J. W. and Evans, A. T The Technique of Tranlumbar Arteriography. 148 255, 1952.
- 8) Eppinger, H: Die Serosé Entzündung, 1935.
- 9) Delye, H Annual Report on Stress, Acta Inc. Medical Publishers, Montreol, Canada, 1951.
- 10) 医学のあゆみ. Vol. 15, No. 3, 129, 1953.
- 11) Freeman, N. E: Shock, Published in Modern

- Concepts of Cardiovascular Disease, New York, 1942, Vol. I. II.
- 12) Pissemski · Handbuch biol. Arbeitsmethod, Abt. IV, T. 7, Lfg. 98, 1027, 1923.
- 13) Goldring, W. and Chasis, H · Hypertension and Hypertensive disease, New York, 1944.
- 14) Trueta, J . Lancet, 2, 237, 1946.
- 15) Trueta, J · Rev. Physiol. 12, 369, 1950.

The Department of Surgery, Okayama University Medical School.
(Director; Prof. Dr. Seiji Tsuda)

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON THE
HEMOLYSIS AND THE UNTOWARD REACTIONS
OF PRESERVED BLOOD TRANSFUSION.

PART III. ON THE PATHO-PHYSIOLOGICAL PATTERN OF
EXPERIMENTAL HEMOGLOBINEMIA.

By

Koichiro AKAI

The most severe untoward reaction due to blood transfusion is hemolytic reaction which is more often seen in preserved blood transfusion. The cause of this reaction is hemoglobinemia which is resulted by the destruction of red cell. The most important clinical signs of this reaction are the early shock syndrome and late renal failure. To know the patho-physiological pattern of this reaction, the author studied on the experimental hemoglobinemia in dogs.

1. In the experimental hemoglobinemia in dogs, the hemoglobin is excreted in urine when the concentration of hemoglobin in blood plasma is over 150 mg/dl. In the group of alkali-urine There is found the parallel relation between the concentrations in blood plasma and in urine. On the contrary, in the group of acid-urine there is no parallel relation in both.

2. The changes in circulatory volumes ; In the early stadium of experimental hemoglobinemia, the circulatory plasma volume decreases markedly, especially in the group of acid-urine. The circulatory blood volume decreases in relative smaller grade than that of plasma volume. This means the concentration of blood. The decreasing of circulatory red cell volume is seen.

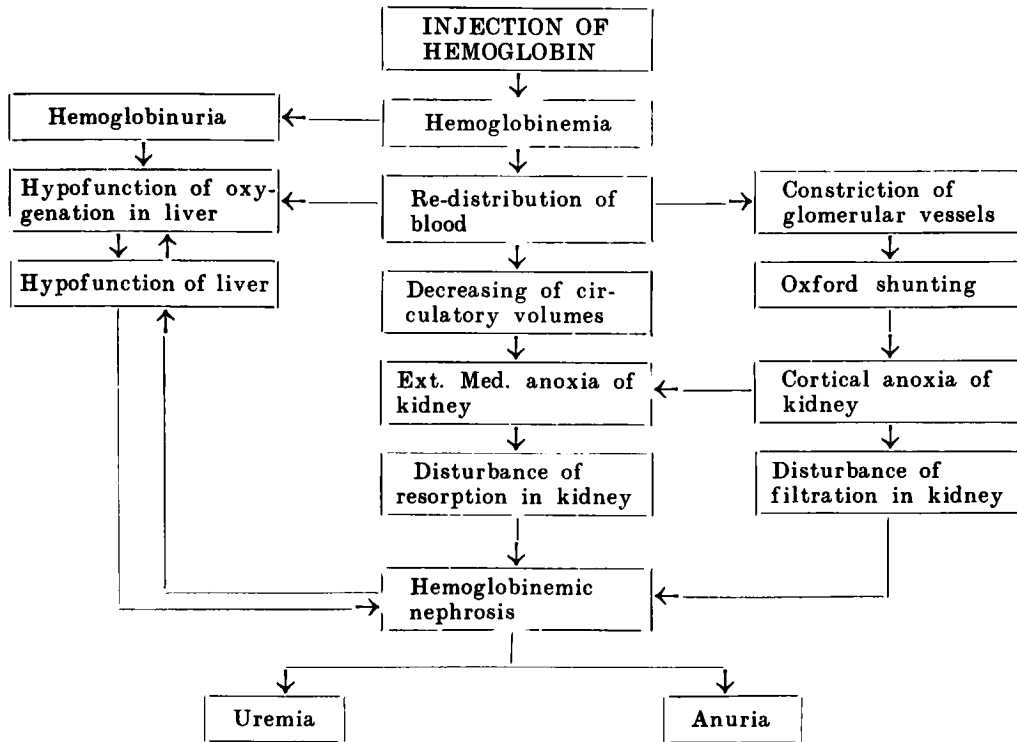
3. The constrictin of blood vessels in experimental hemoglobinemia : This change was studied by angiography by 70% jod-pyraceton. In the just after stadium there are shown the marked constriction of A. renalis and relative constriction of A. coeliaca or relative dilatation of A. mesenterica. After 30 minutes there are shwon most marked constriction of all abdominal vessels, especially of A. renalis. The over mentioned constriction of vessels die to experimental hemoglobinemia identify to the marked sympaticotonic state and may be said as re-distribution mechanism of blood to central organs. The cortical shunting of renal circulation is also shown.

4. Liver function; There are seen relative severe disturbance of liver functions (Takada's reaction, Thymol reaction, CaCl₂ reaction etc). The amino-acid curves of blood plasma show the hypofunction of oxygenation in liver, namely anoxia of liver.

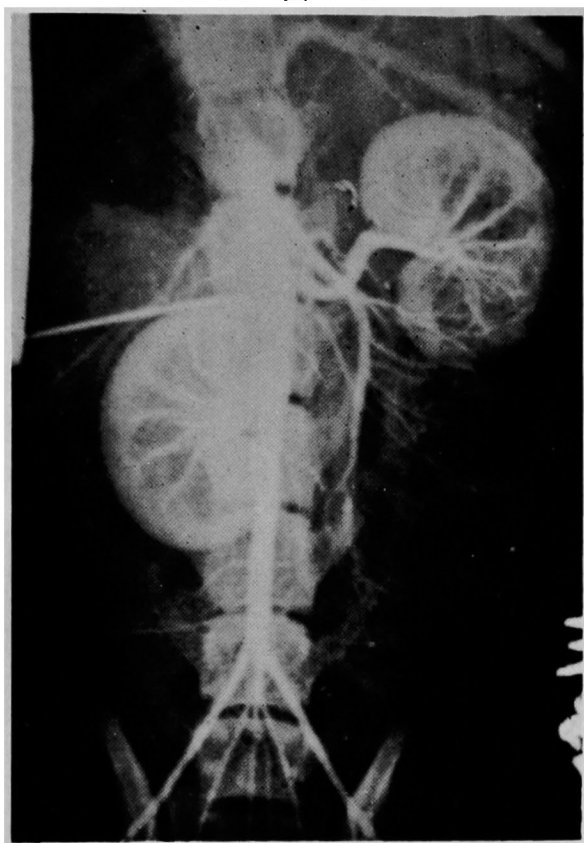
5. Renal functions; The renal blood flow and glcmerular filtration ratio decrease, but F. F. increases. The non-resorption tatio increases markedly and this means the marked

increasing of resorption function.

The author concluded these patho-physiological pattern of experimental hemoglobinemia as the following schema.

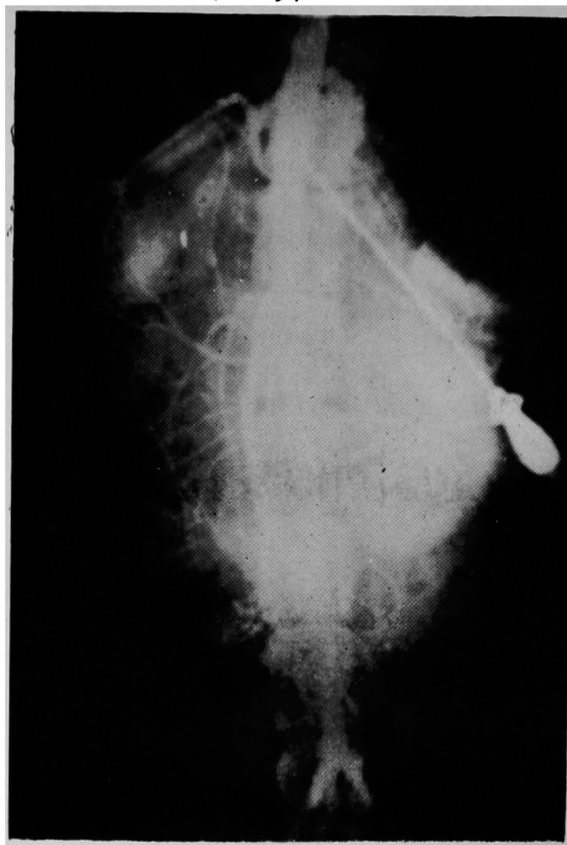


写 真 1



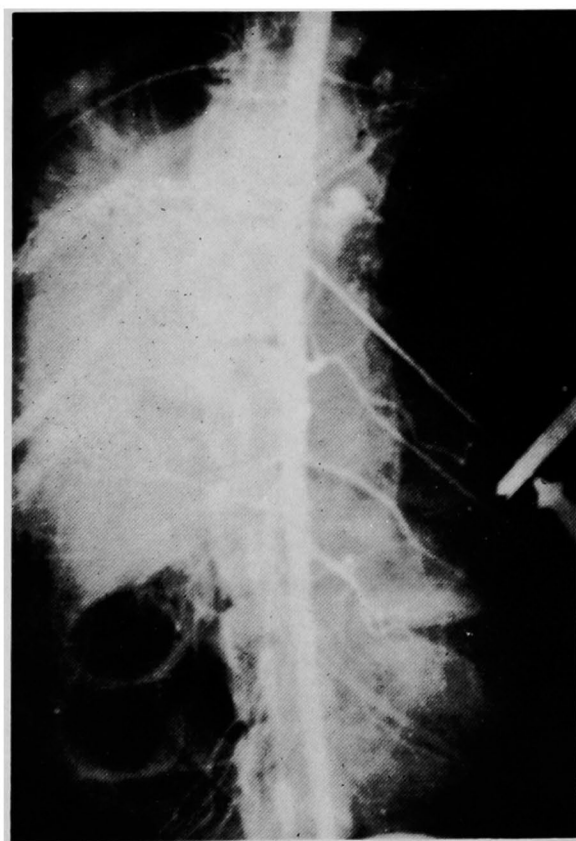
Hb 注 入 前

写 真 2



直 後

写 真 3



Hb 注 入 後 30 分

写 真 4



Hb 注 入 後 70 分