

輸血の副作用時における血清蛋白分層の変動と、 その抑制に関する実験的並に臨牀的研究

第 3 編

異種属輸血時における血清蛋白分層の変動と、その抑制に 関する実験的研究

(本論文の要旨は第3回日本アレルギー総会、第55回日
本外科学会総会並に第65回岡山医学会総会に発表した。)

岡山大学医学部第一(陣内)外科教室(指導:陣内教授)

赤 松 斐 夫

〔昭和31年3月25日受稿〕

第1章 緒言並に文献

古くは異種血輸血の可能性を強調する学者もあつたが¹⁾⁻⁴⁾、L. Landois⁵⁾ (1875)により正常異種血液の凝集反応及び溶血反応が発見されるに及び、一般には異種輸血は危険視され現在に及んでいる。異種輸血による試獣の死因については血球凝集塊栓塞説、生体内溶血説、異種蛋白中毒説、生体内血液凝固説、膠質均等障碍説、過敏症説、さらに肺毛細管または気管支筋収縮説等諸説があり、未だ結論を見出し得ない状態である。

先きに教室の北山⁶⁾は肝臓障碍家兎に対する異種属血輸血に際し溶血によつて生ずる毒性物質(Adenosine-tri-phosphat)のために起る血圧下降をRavonal、或はAnergen(以下Ra、Anと略記する)によつて抑制することができるということを報告している。

私は第2編において同種不適合異型輸血の際に起る血圧下降には γ -Globulin(以下 γ -Globと略記する)が重要な役割を占めており、この変化はRa、或はAnによつて抑制し得るものであることを認めた。

これより類推して、異種輸血における重篤なる障碍も同様に γ -Globが関与しているであろうことは容易に考えられ得るところであり、これもRa、或はAnによつて抑制し得るものではないであろうかとの考えのもとに

本編の実験を試みることにした。ただ肝臓障碍の家兎では血清蛋白分層に変動があるので、私は正常健全家兎を用いることにした。

第2章 実験方法

1) 実験動物 白色成熟家兎の体重2kg前後のものを用いた。

2) 観察方法: 受血家兎の血球を大体注入量程度採血した後、受血家兎の偏側頸動脈にカヌーレを挿入し、Kymographion上に血圧曲線を描記しながら給血者の人全血をpro kg 5~12cc耳静脈より注入し、その際の血圧の変動を観察した。

3) 実験動物を対照群、Anergen使用群、Ravonal使用群の3群に分ち、第2編と同様な方法によつて血清蛋白各分層を比較した。

4) 各群において、輸血前、輸血後30分及び3時間目にネラトンカテーテルを用いて採尿し、尿中のHb量を検し、各群について比較した。

5) 血清蛋白分層の測定は第2編と同様に輸血前、輸血後30分及び3時間目に各群についておこない、比較した。

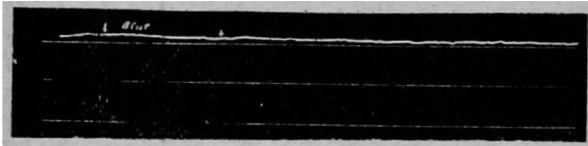
6) 電気泳動の検査は第1編同様、電気泳動研究会の規定に準拠しておこなつた。

第3章 実験成績

A) 人全血 pro kg 5cc の輸血では血清中

第1表 Pro kg 5cc の異種輸血

家兎 番号	体重 g	血 圧 下降度 mmHg	輸血量 cc	血清中溶血度 mg %		予 後
				輸血後 30分	輸血後 3時間	
95	2400	2	12	925	406	生
96	1900	5	9.5	736	350	生
97	2000	6	10	898	535	生
98	2400	2.5	12	902	393	生
99	1900	3	10	784	295	生
平均	2120	3.7	10.7	849	397	



第1図 Pro kg 5cc 異種輸血時の血圧(家兎)

の溶血度は第1表の如くであるが、第1図の如く血圧下降は認められない。

B) 入全血 pro kg 8~12cc を輸血した成績は第2, 3, 4表の如くであり、本表を通覧すれば明かなる如く、主要なる変動は γ -Glob及び血清中溶血度であつて、Alb, α -Glob 及

び β -Glob には大した変動がないので、以下血清 γ -Glob %, 血清中 A/G 及び血清中溶血度の3項目を中心に記述することとする。そうして便宜上、それぞれ3群につき各5例宛の平均値をとり、これをグラフとして示せば第5図 a, b, c の如くである。

(1) 血圧の変動:

対照群に異種輸血を行つた際の血圧を示せば第2図、第2表の如く、血圧降下度は最小



第2図 異種輸血(人全血) 対照例

38~最大 89mmHg の急激なる血圧下降を示し、5例中4例が死亡した。An 群においては第3図、第3表の如く、血圧降下度は最小10~最大 28mmHg で中等度の血圧下降をみ、5例中2例の死亡をみた。これに反し Ra 群では血圧下降は第4図、第4表の如く最小 2

第2表 異種輸血・対照群

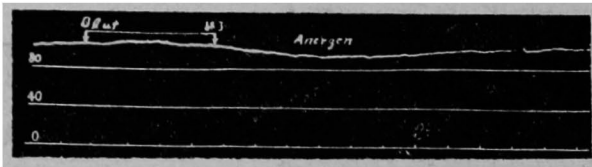
家兎 番号	体重 g	輸血量 cc	血 圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋 白量 g/dl	血清蛋白分屑 %				Alb. Glob.	相対的易動度				血清中 溶血度 mg %	尿		予 後
						Al	α -Gl	β -Gl	γ -Gl		Al	α -Gl	β -Gl	γ -Gl		量 cc	溶血度 mg %	
61	2000	20	72	輸血前	6.55	64.8	5.5	14.7	15.0	1.84	100	83	64	35	35	12	0	死
				輸血後30分	7.63	53.4	9.1	18.9	18.6	1.12	100	84	65	36	3450	0	0	
				輸血後3時間	7.20	67.2	6.7	17.6	8.5	2.04	100	82	64	35	3225	5	2950	
62	1900	19	46	輸血前	7.42	65.5	6.9	12.3	15.3	1.89	100	80	63	30	60	7	0	死
				輸血後30分	7.85	63.0	8.1	16.5	12.4	1.70	100	79	60	32	2312	0	0	
				輸血後3時間	7.42	67.1	5.8	15.9	11.2	2.03	100	80	61	31	1950	1	3820	
63	2300	23	89	輸血前	6.34	58.6	11.3	16.8	13.3	1.41	100	81	62	31	18	3	0	死
				輸血後30分	8.28	63.0	10.5	19.8	6.7	1.70	100	82	62	32	3865	0	0	
				輸血後3時間														
64	2000	20	55	輸血前	6.55	63.7	8.0	13.9	14.4	1.71	100	78	65	32	20	8	0	死
				輸血後30分	7.42	48.4	5.9	13.1	32.6	0.93	100	82	63	33	1515	0	0	
				輸血後3時間	6.98	65.9	7.1	17.0	10.0	1.93	100	82	64	33	2120	0	0	
65	2100	21	38	輸血前	6.77	58.2	8.4	15.9	17.5	1.39	100	83	62	34	30	15	0	生
				輸血後30分	7.85	58.7	6.8	18.4	16.1	1.42	100	83	63	35	1835	4	2700	
				輸血後3時間	7.20	60.7	7.9	16.1	15.3	1.50	100	84	62	35	1500	8	1530	
平均	2060	20.6	60	輸血前	6.73	62.1	8.0	14.7	15.1	1.65	100	81	63	32	33	9	0	/
				輸血後30分	7.80	57.3	8.1	17.3	17.3	1.37	100	82	62	33	2595	1	540	
				輸血後3時間	7.20	65.2	6.9	16.6	11.2	1.87	100	82	62	33	2198	3	2100	

第3表 異種輸血：アネルゲン群

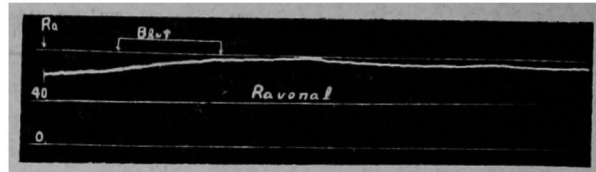
家兎 番号	体重 g	輸血量 cc	血圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋 白量 g/dl	血清蛋白分層 %				Alb. Glob.	相対的易動度				血清中 溶血度 mg %	尿		予 後
						Al	α-Gl	β-Gl	γ-Gl		Al	α-Gl	β-Gl	γ-Gl		量cc	溶血度 mg %	
66	1850	18.5	14	輸 血 前	7.20	66.3	4.6	11.5	17.6	1.96	100	85	63	35	35	2	0	生
				輸血後30分	7.85	56.9	3.0	11.3	18.8	1.32	100	87	64	36	2573	7	1200	
				輸血後3時間	7.83	69.2	4.1	13.5	13.2	2.24	100	86	65	35	1876	13	840	
67	2000	20	12	輸 血 前	6.98	65.5	3.9	12.3	18.3	1.89	100	86	65	37	25	4	0	死
				輸血後30分	7.63	59.7	5.8	12.6	21.9	1.48	100	85	68	36	2840	3	2340	
				輸血後3時間	7.20	63.4	5.6	13.5	17.5	1.72	100	85	67	38	1435	6	1250	
68	2100	21	23	輸 血 前	7.85	60.9	4.6	13.0	21.5	1.59	100	87	62	39	10	5	0	生
				輸血後30分	8.92	55.2	5.2	12.8	26.8	1.23	100	86	64	40	3055	2	4150	
				輸血後3時間	7.63	67.2	16.0	15.5	11.3	2.04	100	87	64	38	2450	8	1310	
69	2000	20	28	輸 血 前	5.47	68.4	5.7	10.2	15.7	2.16	100	84	63	36	64	10	0	死
				輸血後30分	8.49	63.4	7.2	12.5	16.9	1.73	100	83	64	35	3835	0	0	
				輸血後3時間	8.28	59.1	14.4	15.3	10.2	1.44	100	85	63	35	3920	4	3400	
70	2300	23	10	輸 血 前	6.77	60.8	8.9	13.6	16.7	1.55	100	82	68	30	20	6	0	生
				輸血後30分	7.63	59.3	10.3	15.4	15.0	1.45	100	80	69	31	2010	3	3620	
				輸血後3時間	7.20	60.2	9.3	17.0	13.5	1.51	100	81	67	30	1345	11	900	
平 均	2050	20.5	17	輸 血 前	6.85	64.3	5.6	12.1	17.0	1.82	100	85	64	35	31	5	0	/
				輸血後30分	8.10	58.9	6.3	12.9	18.9	1.44	100	84	66	35	2862	3	2262	
				輸血後3時間	7.61	63.8	9.8	14.9	13.4	1.79	100	85	65	35	2005	8	1540	

第4表 異種輸血：ラボナール群

家兎 番号	体重 g	輸血量 cc	血圧 下降度 mmHg	時 期	総蛋 白量 g/dl	血清蛋白分層 %				Alb. Glob.	相対的易動度				血清中 溶血度 mg %	尿		予 後
						Al	α-Gl	β-Gl	γ-Gl		Al	α-Gl	β-Gl	γ-Gl		量cc	溶血度 mg %	
71	2200	22	10	輸 血 前	7.63	66.7	4.1	12.6	16.4	2.00	100	87	63	36	43	10	0	生
				輸血後30分	9.14	64.5	6.7	13.2	15.6	1.81	100	86	64	37	2810	2	2570	
				輸血後3時間	8.46	60.8	5.9	13.1	20.2	1.55	100	84	62	35	1355	12	1120	
72	2000	20	16	輸 血 前	5.68	61.0	5.7	18.1	15.2	1.50	100	78	57	29	25	7	0	生
				輸血後30分	7.42	60.8	8.4	17.5	13.3	1.55	100	78	56	28	3075	5	4120	
				輸血後3時間	7.20	58.4	6.0	17.7	17.9	1.40	100	79	56	29	2210	15	985	
73	2100	21	13	輸 血 前	6.34	64.1	6.6	13.9	15.4	1.78	100	84	63	30	35	4	0	生
				輸血後30分	7.85	61.8	9.1	14.3	14.8	1.59	100	85	61	32	2210	0	0	
				輸血後3時間	6.55	58.6	10.1	12.3	19.0	1.41	100	86	62	31	1030	18	2615	
74	1950	19.5	5	輸 血 前	6.55	65.1	6.9	12.6	15.4	1.80	100	83	63	34	85	0	0	生
				輸血後30分	7.42	65.8	7.7	12.0	14.5	1.92	100	84	63	32	2124	2	3060	
				輸血後3時間	6.34	58.3	6.8	12.3	21.1	1.39	100	83	64	33	1285	10	1200	
75	2000	20	2	輸 血 前	6.98	60.3	10.2	14.0	14.7	1.52	100	80	62	31	10	5	0	生
				輸血後30分	8.06	59.3	11.5	13.9	15.3	1.45	100	81	60	30	1938	7	2500	
				輸血後3時間	7.63	55.8	12.4	15.0	16.8	1.26	100	81	61	30	850	12	1640	
平 均	2050	20.5	9	輸 血 前	6.63	63.4	6.7	14.2	15.4	1.72	100	84	61	32	38	5	0	/
				輸血後30分	7.97	62.4	8.6	14.1	14.7	1.66	100	85	60	32	2431	3	2450	
				輸血後3時間	7.23	58.2	8.2	14.1	19.0	1.40	100	84	61	32	1346	12	1512	



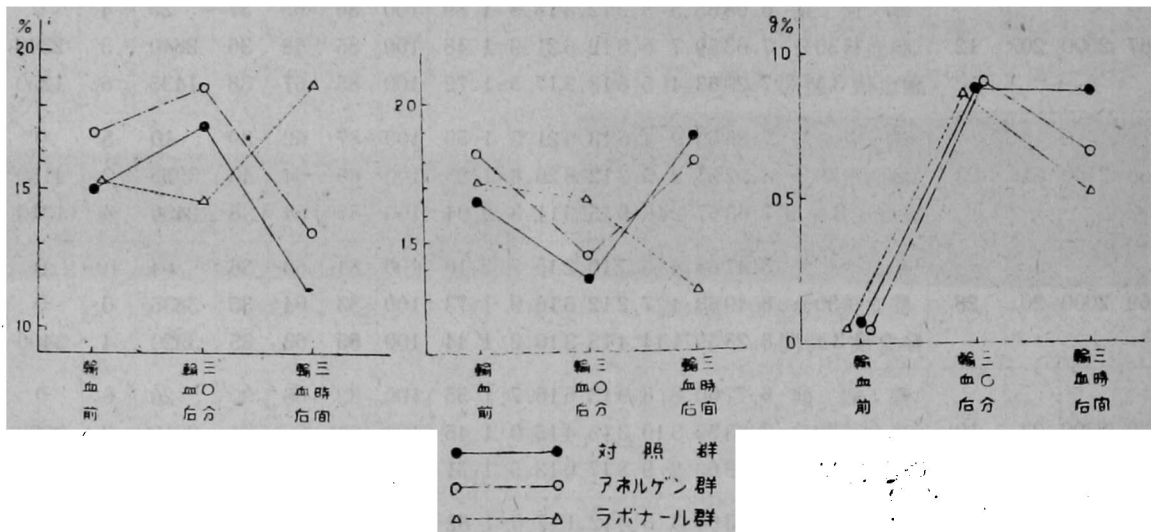
第3図 異種輸血(人全血) アネルゲン使用例



第4図 異種輸血(人全血) ラボナール使用例

第5図 異 種 輸 血

- a) 血清 γ -Glob 百分の変動 b) 血清中 Alb/Glob の変動 c) 血清中溶血度の変動



～最大 16mmHg でごく軽度であり、全く死亡例をみなかった。

(2) 血清 γ -Glob 百分の変動:

第5図 a に示す如く、対照群では30分後増加し、3時間目では著しく減少し、An 群においても対照群とほぼ同じような経過をとるが、程度がそれほど強くない。これに反し Ra 群では 30分後一時僅かに減少するが、3時間目では寧ろ輸血前より増加している。

(3) 血清中 A/G の変動

第5図 b に示す如く、3 群ともに輸血後 30 分では減少するが、その程度は対照群が最も著しく、次いで An 群、Ra 群の順である。

しかし対照群、An 群では輸血後 3 時間目では輸血前の値に近くまで増加する。これに反して Ra 群は 30 分後よりさらに減少している。

(4) 血清中溶血度の変動

第5図 c に示す如く、3 群ともに異種輸血後 30 分では 2500mg % 前後の溶血を示し、各群の間に大差はない。

しかし対照群では輸血後 3 時間目では僅かの減少を認めているにすぎぬが、An 群、Ra

群においては著しく減少している。それは Ra 群にとくに著明である。

(5) 排尿状態:

対照群では無尿 2 例、僅かに血尿をみたもの 2 例といった状態で、これらはすべて死亡している (第2表)。

An 群では全例に血尿をみるが、乏尿状態のものが多い (第3表)。

Ra 群では全例に血尿をみとめ、30 分以後の方が排尿量が多い (第4表)。

しかして、対照群では一般に無尿か、または殆ど無尿に近い乏尿を来すのに、An 群ではかなり、Ra 群では相当量の尿排泄をみる。

第4章 総括並に考按

本編では正常家兎に異種血として、人血を輸血した場合における血圧、溶血、血清蛋白分屑等を調べ、その際における Ra, An の呈する影響について観察した。さきに教室の北山⁶⁾は肝臓障碍家兎への異種輸血に対する Ra, 或は An の血圧下降の抑制作用を検し、これら薬物に明かに抑制効果のあることを認めている。人全血を輸注した場合、正常家兎にお

いては pro kg 8~12cc で副作用を惹起し得ることは宇野⁷⁾、三木⁸⁾、出馬⁹⁾等の報告と一致するところである。北山は肝臓障害家兎に pro kg 5~7cc の異種輸血で血圧下降を認めている。正常家兎では前述量の人全血注入により著明の血圧下降を示し、3~20分で急性死するか、或は1~4時間後亜急性死に陥り、稀には2~18日後に遷延死をきたすものである。Ra、或はAnを使用したもので24時間以内に死亡しなかつたものは、人全血 pro kg 5cc 注入した場合と同様、すべて30日後なお生存した。

輸血後の血清は高度の溶血を示している。従つて電気泳動像は第2編の第1図の如く明瞭な変形を示すことは第2編で述べた通りである。血清蛋白分層では γ -Glob に著明な影響を認めることは同種不適合異型輸血の場合と同様であるが、異種輸血においてとくに顕著であつた。第2表の如く対照群では30分後一時 γ -Glob %の軽度増加をみるが、3時間後では著明な減少をみている。急性死をした例(No. 63)においては γ -Glob %の激減をみた。An群ではこの変化が軽度であり、Ra群では一時 γ -Glob %の減少をみるが、3時間目では著しい増加をみた。このことは同種不適合異型輸血の場合にも認められたことで、組織中の γ -Glob が流血中へ遊離したものと考えられる。

溶血度については、異種輸血の場合には pro kg 8~12cc の輸血で各群ともに30分では2300mg %前後であるが、同種不適合異型輸血の場合は pro kg 13~15cc の輸血で880mg %程度にすぎなかつた。これは丁度 pro kg 5cc の異種輸血時の溶血度とほぼ同じである。すなわち、等しく850mg %前後の溶血度であるにもかかわらず同種不適合異型輸血の場合には血圧下降を認めるが、異種輸血の場合には血圧下降を認めないことを知つた。

なお異種輸血により相当量の総蛋白量増加を認めるが、これは溶血により赤血球が崩壊して流血中にアルブミン様物質が混在するためではないかとも考えられる。赤血球蛋白の

中の大部分はアルブミンとほぼ同様な性質を有するグロビンであるので、本実験のように高度の溶血が起ると流血中にグロビンが流入し、それが血清蛋白分層にも影響を与え、Alb %が増加するのではなからうか。すなわち、溶血現象のため各群とも血清の総蛋白量は増加し、溶血度の減少とともに低くなつて

いる。生体内溶血の最も盛んな時期は三木⁸⁾等の

いう如く輸血後30分乃至60分のものである。Petroff 及び Bogomolova¹⁰⁾ は溶血性ショックなるものは溶血現象、栓塞、血色素の毒作用等によるのではなく、不適合なる血液の対向作用によつて物理的、化学的に血液蛋白が変化し、その毒素が毛細管小動静脈に作用して血圧下降をきたすといつており、教室の北山⁶⁾はその毒性物質たる血圧下降物質として Adenosine-tri-phosphate をあげている。私の実験から考えると、溶血性ショックの場合にも血清蛋白分層中で最も重要な役割をしているのは γ -Glob である。不適合輸血の研究で鈴木¹¹⁾等は犬に異種輸血を行つた結果、血清中 Hb 濃度の上昇と補体価の激減を認めている。

血色素尿は生体内溶血の結果であることはいうまでもないが、その濃度により血管内容血程度をほぼ推知しうることは棚橋¹²⁾、三木⁸⁾も述べているところである。しかし血色素尿と試獣の死とは必ずしも平行しない。従つて溶血が強度であつても必ずしも斃死し易くはない。これは Ra、或は An が溶血現象を全く抑制しないにもかかわらず試獣の斃死を抑制していることでも容易に理解できることと思う。

対照群では殆ど急性死、或は亜急性死を来しているが、何れも無尿或は高度の乏尿を来しており、従つて腎よりの血色素尿排泄は殆ど認められない。しかるに An、Ra を用いたものにおいては無尿のものはなく、一部に軽度の一時的乏尿を認めるが、多くは相当量の排泄を認め血色素はよく尿中に排泄されてくる。その血色素尿は時間の経過とともに次第

に淡くなり、3日目には消失してしまいが、とくに Ra 群においてはその血色素尿の消失が早く認められた。すなわち、Ra, An によつて溶血毒によるショックという危期を脱し得た試獣の腎機能はよく保持され、比較的速かに溶血毒を尿中に排泄し、早く回復するものとする。

要するに、同種不適合異型輸血にしろ、異種輸血の場合にしろ、溶血性ショックの本態は溶血の結果生ずる ATP 様の毒性物質が個体に作用を及ぼす結果招来されるものであつて、これに対する An, Ra 等の抑制作用は溶血そのものを抑制するものでなく、溶血毒の個体へ及ぼす作用を抑制し、速かにこれを排泄せしめるものと考えられる。

第6章 結 論

家兎に異種輸血（人全血）を行つた際における Ra, 或は An の抑制効果を観察し、次の結論を得た。

- 1) 正常家兎に pro kg 5 cc の異種輸血を行つと、血清中明かに溶血が認められ、この際の溶血度は同種不適合異型輸血の際ならば充分血圧下降を来す程度であるにかかわらず異種輸血の場合には血圧下降は認められない。
- 2) 正常家兎に pro kg 8~12 cc 異種輸血を行つてはじめて著明な血圧下降が認められ

た。

3) 異種輸血の際に現われる家兎の血圧下降は予め Ra, 或は An を注射しておくことによつて抑制することができ、とくに Ra 深麻酔において著しい。

4) 異種輸血時の血清蛋白分層で最も変動するのは γ -Glob である。すなわち30分目では一時増加するが、3時間目では著明に減少する。これは Ra, 或いは An を予め用いておくことによつて、この γ -Glob 9%の減少は抑制し得るものであり、その効果は Ra 使用例においてとくに顕著である。

5) 異種輸血によつて起る溶血現象は Ra, An を用いても全く抑制されない。しかしながら Ra, An の使用は時間の経過とともに血清中溶血度を明かに減少せしめる。その作用は Ra 使用例において最も著しい。

6) 対照群では無尿例が多いが Ra, An 群では血尿をみる。

7) Ra, An の使用によつて溶血現象は抑制されないが、溶血毒による血圧下降は防止せられ腎機能はよく保持せられ、比較的速かに溶血毒を尿中に排泄して救助されるものとする。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導、御校閲を賜りたる恩師陣内教授並に御教示を頂いた衛生学教室緒方講師に謹んで感謝の意を表す。

文 献

- 1) Sequard 京都府立医科大学雑誌, 19; 1431 (1937) より引用
- 2) Crusset: La transfusion du sang de a. L'homme, Paris. (1927)
- 3) Ore: 京東府立医科大学雑誌, 19; 1431 (1937) より引用
- 4) Schulz: Journ. of Pharm. a. exp. Therap, 2; 201 (1911)
- 5) L. Landois. Die Transfusion des Blutes. Leipzig (1875)
- 6) 北山: 岡山医学会雑誌, 65, 1502 (1953)
- 7) 宇野: 日本医事週報, 2080; 9 (1936)
- 8) 三木: 京都府立医科大学雑誌, 19; 1431 (1936)
- 9) 出馬: 大阪日赤医学, 3; 104 (1939)
- 10) Petroff & Bogomolova. Arch. Klein Chir., 184; 522 (1936)
- 11) 鈴木: 日本外科学会雑誌, 56; 772 (1955)
- 12) 棚橋: 日本外科学会雑誌, 37; 983 (1934)

First Dept. of Surgery, Okayama University Medical School
(Director : Prof. Dr. D. Jinnai)

**Experimental and clinical studies on the changes and their
inhibition of the serum protein fractions as the
by-effects by blood transfusion,**

**Part III. Experimental studies on the changes and their inhibition of
the serum protein fractions by heterogenous blood transfusion.**

By

Ayao Akamatsu

Human whole blood was injected to the normal rabbits at the rate of 8—12cc per kg, thus the by-effects were caused.

In the contrast group, a severe shock resulted: some died directly after the transfusion and others died within several hours with anuria or oliguria. In the groups with Ravonal or Anergén, however, these symptoms were inhibited, especially in the group with Ravonal.

The hemolysis was similar in all of these groups, but it decreased in the groups with Anergén or with Ravonal with the lapse of time, especially in the latter.

The γ -globulin increased temporarily in the contrast group and the group with Anergén, then decreased markedly with the lapse of time, thus the severe symptom or death resulted. In the groups with Ravonal, however, the γ -globulin slightly decreased temporarily and then rather increased after 3 hours.
