宿主に対する同種血清アルブミンの不適合性に関する臨床的ならびに基礎的研究

京都大学結核研究所外科学部（指導：教授　長石忠三・助教授　寺松　孝）

加　藤　康　夫*

（受付　昭42年1月25日）

〔内　容　抄　録〕

ある程度以上の量の出血があると，それに見合った量の輸血が行なわれた場合でも，術後に一過性の低アルブミン血症が招来される。その原因については，種々の考え方があるが，寺松は，各種の実験結果から，輸血された血液中のアルブミンには宿主に対する不適合性，すなわち個体特異性ともいうべきものがあり，これが術後に低アルブミン血症を招来する主なる原因ではなかろうかと考えている。

著者は，この点を確かめる目的で，以下の臨床的ならびに基礎的実験を行なった。

第1篇では，臨床的に，術後に招来される一過性の低アルブミン血症の原因について，生化学的に，とくに血清アルブミンの細分画像の動態を中心として検討した。

また，第2篇では，螢光色素標識アルブミンを用い，これを元の動物および他の動物の静脈内にそれぞれ別個に注入し，静注されたアルブミンが宿主の体内でどのように処理されるかについて検討した。

以上の諸実験の成績について考察した結果，以下の結論をえた。

(1)　2000cc 以上の出血があると，適量輸血が行なわれた場合でも，大多数において一過性の低アルブミン血症が招来される。

すなわち，血清中のアルブミン量は術後1日目から8日目までは次第に減少し，その後1カ月以内に正常値に復帰する。

(2)　同時に行なった，ハイドロオキシルアパタイト・カラムクロマトグラフィーによる血清アルブミン細分画の成績では，燐酸緩衝液 0.07M，pH 6.8 で溶出される Fr. II は，術後8～15日目までは減少しつづけ，その後徐々に回復してほぼ1カ月で術前値に復帰する。

すなわち，血清アルブミン量の回復と血清アルブミン細分画像の回復との間には，時間的なずれが認められる。

(3)　つぎに，実験的に螢光色素 FITC 標識アルブミン液を静注した後，血清中からする FITC の消失過程をみると，他家アルブミン静注群の方が自家アルブミン静注群の場合に比べてより短期間に消褪する。

(4)　著者の作製した標識アルブミン液は Fr. I をより多く含んでおり，この関係から，静注後における宿主の血清アルブミンもまた Fr. I を多く含んでいる。時間の経過とともに，Fr. I は減少し，これに対応して Fr. II が増加する。

(5)　以上の諸成績から，少なくとも他家アルブミンの細分画中の Fr. I には宿主不適合性があると考えて差支えない。

(6)　主として Fr. I からなる標識アルブミンの血管内から組織中への流出状況について螢光顕微鏡を用いて組織学的に検討した結果では，標識アルブミンと思われる螢光物質は，血管内における生化学的な濃度に比例して、細血管内や組織液内に存在しており，他家アルブミンが異物としてとくに細胞に貪喰せられ，分解されているという証拠は認められない。また，組織の栄養蛋白として利用されているという所見も認められない。

(7)　以上の諸成績から，Fr. I は生化学的には比

* Yasuo KATO, Department of Surgery (Chairman Prof., Chuzo NAGAISHI), Tuberculosis Research Institute, Kyoto University

較的安定で，組織蛋白としても利用されがたいものであるが，Fr. II は生化学的にも不安定で，活性も高く，臓器の栄養蛋白として生体内で絶えず合成されるものと考えられる。

(8) 以上を，他家血輸血によってはアルブミン細分画中の Fr. II が補充され難いという第1篇の結論に併せ考察した結果，同種他家血清アルブミンの細分画では，宿主不適合性は，Fr. I よりも Fr. II の方に，はるかに高いことを知った。

〔第 1 篇〕 肺外科手術後にみられる一過性低アルブミン血症

〔目　次〕

緒　言
第1章　肺外科手術後における血清蛋白質分画像の変動
　第1節　検査対象および検査方法
　第2節　検査成績
第2章　肺外科手術後における血清アルブミン細分画像の変動
　第1節　検査対象および検査方法
　第2節　検査成績
第3章　考按ならびに総括
結　論

緒　　言

胸部外科では，大量出血の個体におよぼす影響について詳しく検討することが大切である。

出血が多量な場合，たとえ量的には適量以上の輸血が行なわれていても，術後に一過性の低蛋白血症，ことに低アルブミン血症がみられることは，すでにひろく認められている事実である。

その原因として，腎機能の低下による体外への蛋白質の漏出，肝機能の低下による蛋白質産生の低下および栄養補給の不足などがあげられる。

また，寺松らは[20,25]，その臨床的ならびに実験的研究の結果から，術後の一過性の低アルブミン血症の原因の一つとして，従来の報告とは相異なる因子があることを指摘している。

すなわち，寺松らは成犬を用いて，瀉血した血液をそのまま輸血する自家血輸血群，瀉血した他家犬の血液(すなわち他家血)を輸血する他家血輸血群，および瀉血した血液のうち自家血清アルブミンのみを他家血清アルブミンと入れ換え，これに自家血の成分として，血清グロブリンおよび血球成分を加えた組合わせの血液を輸血する群，計3群について輸血後の血清蛋白質量および血清アルブミン量などの変動を比較検討した。

これにより，寺松らは，(1)実験的に，単に瀉血を行ない，それに見合った量の他家血輸血を行なう最小の手術侵襲においても，一過性ではあるが，低アルブミン血症がみられる。(2)しかも，瀉血した血液を一定時間後にそのまま自家血輸血として与えた場合には，このような一過性の低アルブミン血症はみられない。(3)前述のような第3群（血清アルブミンのみを他家血成分と交換した血液を輸血した群）の場合には，同様の一過性低アルブミン血症がみられる，という3点を明らかにした。

これらの成績から，寺松らは，血清アルブミンの中には，他人の血清アルブミンとは組成の異なった，個体に特有な性状をもつアルブミン分画，換言すると，宿主にのみ適合性をもつアルブミン分画が存在するのではないかと考え，この分画が術後の他家血輸血によっては補充されがたいために，一過性の低アルブミン血症がみられるのであろうとしたのである。

しかしながら，それらの諸実験過程について再検討してみると，その当時ではやむを得なかったとはいえ，分画操作における若干の技術的難点と検査方法の不充分さが見出される。とくに，最大の欠点としては，輸血された血清アルブミンの宿主体内における追跡が行なわれていないことがあげられる。すなわち，血清アルブミンの減少の原因が，輸血によって自己の血清アルブミンが循環血中から追い出されて減少す

ることにあるのか，輸血された他家血清アルブミン自体が早急に分解され，または血管外へ追い出されて減少することにあるのかは判然としないのである。

そこで，著者は，まず第1篇において臨床例について，寺松らの実験を補足し，かつ寺松らのいう個体特異性アルブミン分画がアルブミン細分画法により分画し得るものか否かにかついて検討した。また第2篇では，第1篇において得た知見を基にして，実験的に家兎について螢光色素標識自家および他家アルブミンの静脈内注入後の変化について検討し，両者の間の差異から，個体特異性アルブミン分画の存在を明らかにしようとしたのである。

以下，第1篇では，臨床例について，術後にみられる一過性の低アルブミン血症の程度やその他の諸変化について，従来の血清蛋白質学的方法を用いて検討し，あわせて，その際における血清アルブミンの細分画像の動態について，A. Tiselius, S. Hjérten, H.A. Sober ら[14,39]のハイドロキシルアパタイト・カラムクロマトグラフィーを用いる方法により検討した。

これにより，どのような分画が血清アルブミンの減少の原因となり，また寺松らのいう個体特異性アルブミン分画に該当するものであるかを明らかにしたいと考えたのである。

すなわち，従来，血清アルブミンは均一な性状をもつ単一の蛋白質といわれて来たが，A. Tiselius は牛血清アルブミン(Cohn の Fraction V) を3分画に分け，3分画の間には，はっきりした差があり，かつそれらの各分画は沈降係数からみて均一の成分より構成されていると報告している。また Boman らは，ヒト血清アルブミン (Cohn の Fraction V) を Dowex-2 を用いてカラムクロマトグラフィーして4分画に分けている。

したがって，著者は，A. Tiselius らのアルブミン細分画法を利用し，前者については，血清アルブミンが減少する場合，各細分画が均等に減少するのか，あるいは，一細分画のみが減少し，他の分画は輸血前後を通じて不変であるのかということ，すなわち，輸血に伴なう血清アルブミン細分画成分の変動をみたいと考えたのである。また，後者については，個体特異性アルブミン分画が A. Tiselius らの分画方法により，容易に分画し得るものか，またはこれらの方法では分画し難いものかについて，まず検討することが大切であると考えたからである。

第1章　肺外科手術後における血清蛋白質分画像の変動

第1節　検査対象および検査方法

検査対象は，京都大学結核研究所附属病院およびその関係施設に入院した肺疾患患者で，手術時および術後の出血量により，少量出血群および大量出血群の2群に分けた。

検査方法は次の通りである。

採血は手術直前および直後に静脈より行なう。なお少量出血群は術前および術直後のみであるが，大量出血群では経時的に術後1カ月まで採血している。採血後血清を分離し，日立蛋白屈折計で蛋白質量を測定し，沪紙電気泳動法にて血清蛋白分画を行なう。沪紙は Wattman No. 1 を使用し，泳動にはベロナール緩衝液 (pH8.6, $\mu=0.1$) を用い，100V 0.1mA/cm の定電流にて12時間通電する。泳動後 Amidoblack 10B にて染色し，1%酢酸にて弁色し，流動パラフィンにて透明化後，東洋科学産業製デンシトロールII型にてデンシトメトリーを行ない，血清蛋白質の各分画値を算定する。

第2節　検査成績

検査した臨床例，少量出血群3例，大量出血群3例の血清蛋白質量および血清蛋白質分画像の変動は第1表および第2表に示す通りである。

第1表に示した少量出血群では，輸血が少量ですんだものが多く，中には輸血を全く行なっていない例すらも含まれている。したがって，血清蛋白質量の減少は10〜20%におよんでいるにもかかわらず，その血清蛋白質分画像の変動は余り著しくなく，各分画値も平均して低下しており，そのため A·G 比は余り変動していない。

一方，大量出血群では，出血量が多く，それに見合うだけの輸血が行なわれたため，大量の他家血液が宿主の循環系中に存在する状態となっている。したがって，重症肺結核のため A·G

表 1　少量出血例の血清蛋白分画像の変動

	手術名	出血量	輸血量		T.P. g/dl	相対値 %					A/G	絶対値 g/dl				
						Al	α_1	α_2	β	γ		Al	α_1	α_2	β	γ
T.K. 26才 ♂	右上切	180	0	前	8.1	51.6		8.7	10.8	24.4	1.07	4.18		0.70	0.87	1.98
				後	7.1	50.9		11.0	14.6	23.5	1.04	3.61		0.78	0.78	1.67
T.E. 30才 ♀	右補成	440	400	前	8.7	55.1		6.8	15.1	22.4	1.25	4.80		0.59	0.59	2.12
				後	7.9	55.0		7.8	10.8	26.4	1.22	4.35		0.62	0.62	2.08
S.M. 41才 ♂	右肺吸虫摘出術	56	0	前	8.5	51.2	3.6	6.9	13.5	24.8	1.05	4.35	0.31	0.59	0.59	2.11
				後	7.0	50.4	3.0	5.4	14.0	27.2	1.02	3.53	0.21	0.38	0.38	1.90

表 2　大量出血例の術後血清蛋白分画像の変動

	手術名	出血量	輸血量		T.P. g/dl	相対値 %					A/G	絶対値 g/dl				
						Al	α_1	α_2	β	γ		Al	α_1	α_2	β	γ
S.Y. 45才 ♂	右空切	術中 2754 術後 500以上	3800 0	前	7.7	39.0	9.8	10.6	19.4	21.2	0.64	3.00	0.75	0.87	1.94	1.63
				後	7.1	43.7	7.1	9.7	15.6	23.9	0.78	3.10	0.50	0.69	1.14	1.70
				2日	6.5	34.8	11.1	13.7	16.4	24.0	0.53	2.26	0.72	0.89	1.07	1.56
				4日	5.8	44.6	10.0	11.2	13.6	20.6	0.81	2.59	0.58	0.65	0.79	1.20
				8日	5.7	34.7	9.1	14.6	18.5	20.4	0.60	1.98	0.52	0.83	1.05	1.16
				15日	6.2	52.3	5.7	8.4	16.8	16.8	1.12	3.24	0.35	0.52	1.04	1.04
				30日	6.8	51.0	6.8	11.6	13.3	17.3	1.04	3.47	0.46	0.79	0.91	1.18
Y.T. 35才 ♂	右全剔	術中 1622 術後	2000 800	前	7.7	46.9	7.4	6.2	15.4	24.1	0.88	3.61	0.57	0.48	1.19	1.86
				後	7.4	59.7	6.2	4.0	11.9	18.1	1.48	4.42	0.46	0.30	0.88	1.35
				2日	6.8	45.2	11.1	9.3	15.3	19.1	0.83	3.08	0.75	0.63	1.04	1.40
				4日	6.5	41.0	10.9	12.1	14.2	21.8	0.70	2.67	0.71	0.79	0.92	1.42
				8日	6.8	41.6	10.3	12.6	13.8	21.7	0.71	2.83	0.70	0.86	0.94	1.48
				15日	7.0	45.2	7.6	17.9	14.2	16.5	0.82	3.16	0.53	1.23	1.00	1.15
				30日	8.6	46.5	5.3	13.7	14.4	20.1	0.87	4.00	0.45	1.18	1.24	1.73
Y.K. 28才 ♂	右上切	術中 1813 術後 910	2200 600	前	8.1	49.6	5.3	10.9	9.2	25.0	0.98	4.02	0.43	0.88	0.75	2.02
				後	8.0	46.6	4.5	14.8	9.7	24.4	0.87	3.72	0.36	1.18	0.78	1.95
				2日	6.9	49.1	2.8	8.9	9.8	29.4	0.96	3.39	0.19	0.61	0.68	2.03
				4日	6.0	41.4	4.0	12.1	14.5	28.0	0.71	2.48	0.24	0.73	0.87	1.68
				8日	6.9	41.7	11.1	18.6	9.8	18.2	0.72	2.88	0.77	1.28	0.68	1.25
				15日	7.6	41.5	5.7	11.4	15.3	26.1	0.71	3.15	0.43	0.87	1.16	1.98
				30日	7.7	46.6	4.6	8.5	14.3	26.0	0.87	3.59	0.35	0.65	1.10	2.00

比の低下している症例が，術直後にかえって好転している場合もあり，術直後の蛋白質分画像も術前のそれに比べて著しく変動している。この蛋白質分画像中，特にアルブミン分画は，充分な輸血が行なわれているために，術直後にはほとんど減少していないが，術後2日目にはすでに20％の減少を来たしている症例もみられた。平均して，術後翌日から減少し始め，術後4日目，重症例においては8日目に最低値（約30％の減少）をとり，以後血清蛋白質量の上昇とともに回復し，術後約1カ月にはほとんど術前値に戻っている。

第2章　肺外科手術後における血清アルブミン細分画像の変動

第1節　検査対象および検査方法

検査対象は第1章において検査した少量出血群3例

および大量出血群3例である。

検査方法は次の通りである。

血清アルブミンの分画[27]：分離して得た血清に対し半飽和の割合に結晶硫酸アンモニウム（試薬特級）を徐々に加え，マグネティック・スターラーにて一昼夜攪拌する。以上の操作は 4°C の恒温室中にて行なう。これを 21,000r.p.m.（ローター半径 8cm）で1時間，4°C の冷却高速遠沈器にて遠心分離し，上清をセロファンチューブ（Visking 36/32）に入れ，燐酸緩衝化生理的食塩水（0.85% NaCl, pH 6.8, 0.001M Na-phosphate Buffer）を外液として透析する。透析後の外液中のアンモニア基がネスラー試薬に対して全く反応しなくなるまで外液を何回も交換する。透析して得た液を血清アルブミン液（濃度は約 2g/dl である）とする。

アルブミン細分画法：A. Tiselius, S. Hjérten, H.A. Sober[14),39)] らが発表した，ハイドロキシル・アパタイトによるカラムクロマトグラフィーを用いて行なう。カラムは直径 15mm のガラス管に約 10cm の高さにハイドロキシルアパタイトをつめ，約 50cm の水圧にて溶出する。クロマトグラフィーの展開には，0.04M, 0.07M, 0.11 M および 0.40 M の燐酸緩衝液（pH6.8）を用い，段階的に溶出し，分離した分画をそれぞれ Fr. I, Fr. II, Fr. III および Fr. IV とする。各分画は東洋科学産業製角型フラクション・コレクターにて 10cc ずつ分画する。これらの操作はすべて 4°C の恒温室中にて行なう。

アルブミン量の測定：フラクション・コレクターにて分注された溶出液を島津分光光度計にて 280mμ で測定し，クロマトグラムを作成し，その値より各分画を相対的に比較する。

第2節　検査成績

人血清アルブミン細分画の術前値およびその平均値を示すと第3表の通りである。また，少量出血例および大量出血例のアルブミン細分画像の術後の変動を示すと第4表および第5表のようになる。

表3　人血清アルブミン細分画像

	相対値 %				絶対値 g/d				
	FI	FII	FIII	FIV	アルブミン	FI	FII	FIII	FIV
No. 1	0.6	71.2	13.8	14.4	3.00	.02	2.14	.41	.43
No. 2	5.4	55.1	15.1	24.4	4.80	.26	2.65	.73	1.17
No. 3	2.2	55.0	20.4	22.3	4.18	.09	2.30	.85	.93
No. 4	3.0	53.3	4.0	37.7	4.02	.12	2.15	.16	1.51
No. 5	3.9	48.3	22.2	26.6	3.61	.14	1.74	.80	.96
No. 6	12.2	39.8	10.0	38.0	4.35	.53	1.73	.44	1.65
平均	4.6	53.8	14.3	27.3	3.99	.19	2.12	.57	1.11

すなわち，人血清アルブミン細分画像の術前平均値は，Fr. I, Fr. II, Fr. III および Fr. IV がそれぞれ 4.6%(0.19g/dl), 53.8%(2.12g/dl), 14.3%(0.57g/dl), および 27.3%(1.11g/dl) である。

少量出血例においては，術中の出血量が少なく，したがって，術中および術後の輸血量も少ないか，または全く行なわれていない症例すらある。このためか，血清アルブミン細分画を行なっても，循環血中の血清アルブミンの組成に，術前術後を通じてほとんど変動はみられない。

しかし，これに反して，大量出血例では，手術直後では，大量の輸血が行なわれたためか，血清アルブミン細分画像に一時好転のみられるもの（第2例 Y.T.）もあるが，このような例も

表 4　少量出血例の術前，術後の血清アルブミン細分画像

		相対値 %				アルブミン量 g/dl	絶対値 g/dl			
		Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV		Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV
T.K.	前	2.2	55.0	20.4	22.3	4.18	0.09	2.30	0.85	0.93
	後	4.3	39.1	11.9	44.7	3.61	0.15	1.41	0.43	1.63
T.E.	前	5.4	55.1	15.1	24.4	4.80	0.26	2.65	0.73	1.17
	後	13.1	47.4	14.1	25.4	4.35	0.57	2.06	0.61	1.11
S.M.	前	12.2	39.8	10.0	38.0	4.35	0.53	1.73	0.44	1.65
	後	16.6	54.0	11.0	18.3	3.53	0.59	1.91	0.39	0.65

表 5 大量出血例の術後の血清アルブミン細分画像の変動

		相対値 %				アルブミン量 g/dl	絶対値 g/dl			
		Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV		Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV
S.Y.	前	0.6	71.2	13.8	14.4	3.00	0.02	2.14	0.41	0.43
	後	6.5	62.8	12.5	18.3	3.10	0.20	1.95	0.39	0.57
	2 日	11.7	47.5	11.2	23.5	2.26	0.26	1.07	0.25	0.53
	4 日	30.8	44.3	12.7	12.2	2.59	0.80	1.15	0.33	0.32
	8 日	13.0	48.0	18.2	20.8	1.98	0.26	0.95	0.36	0.41
	15 日	9.4	42.3	29.6	18.7	3.24	0.30	1.37	0.96	0.61
	30 日	4.8	60.0	17.5	17.7	3.47	0.17	2.08	0.61	0.61
Y.T.	前	3.9	48.3	22.2	26.6	3.61	0.14	1.74	0.80	0.96
	後	12.7	46.1	12.1	29.1	4.42	0.56	2.04	0.54	1.29
	2 日	5.6	33.3	33.8	27.9	3.08	0.17	1.03	1.04	0.86
	4 日	12.4	31.9	35.5	20.3	2.67	0.33	0.85	0.95	0.54
	8 日	13.0	32.9	26.8	20.9	2.83	0.37	1.11	0.76	0.59
	15 日	13.8	49.4	12.5	24.3	3.16	0.44	1.56	0.40	0.77
	30 日	8.3	45.0	25.8	20.9	4.00	0.33	1.80	1.06	0.84
Y.K.	前	3.0	53.3	4.0	37.7	4.02	0.12	2.15	0.16	1.51
	後	2.1	54.1	2.6	41.2	3.72	0.08	2.01	0.09	1.53
	2 日	16.8	53.5	3.2	26.5	3.39	0.57	1.81	0.11	0.90
	4 日	17.8	37.8	1.2	43.2	2.48	0.44	1.63	0.03	1.86
	8 日	7.4	40.9	10.6	41.2	2.88	0.21	1.18	0.30	1.19
	15 日	3.9	40.4	8.8	47.3	3.15	0.12	1.27	0.28	1.49
	30 日	3.4	63.5	4.9	28.0	3.59	0.12	2.28	0.18	1.00

含めて，全3例ともに Fr. II が術後から次第に減少し始め，4日目から8日目にかけて最低値(45〜55%が減少する)を示し，その後次第に増加し，約1カ月後には Fr. II を含めて各アルブミン細分画値は術前値に復する。

第3章 考按ならびに総括

著者の成績によると，肺外科手術において約2000cc 以上の出血があると，適量の輸血が行なわれているにもかかわらず，術後に一過性の低アルブミン血症がみられるが，その際には血清アルブミン値は術後1日目に減少し始め，4日目から8日目にかけて最低値(約30%の減少)をとり，術後1カ月目には術前値に復する。これは，小笠原[25]，鈴木[38]らの報告とよく一致する。

一方，血清アルブミン細分画像の変動についてみると，著者の行なったハイドロキシル・アパタイトを支持体とするカラムクロマトグラフィーによる細分画方法では，前述の 2000cc 以上の出血をみた肺手術患者においては，Fr. II (燐酸緩衝液 0.07 M, pH 6.8 にて溶出される細分画) が術後2日目に減少し始め，術後4日目から8日目にかけて最低値(45〜55%の減少)を示し，その後徐々に1カ月目までに復するが，興味あることには，この Fr. II を含むアルブミン細分画の変動の回復は，血清アルブミン量の回復に比べてやや遅れていることである。

さて，これらの成績を文献的にみると，鈴木[38]は，肺結核患者の術前の血清蛋白質分画像では，一般に α および γ グロブミンが多く，従って A·G 比が低いので，このような患者の手術後の血清蛋白量は，最低値を示す術後1週間目においても，A·G 比は術前に比べるとやや低下している程度にとどまると述べている。また，血清蛋白質量は2週間で回復するが，アルブミン量は3週間で最低値をとるとしている。そして，この血清蛋白質量と血清アルブミン量との開排現象は，大量の出血，二次的低蛋

白血症および手術のストレスによる肝性低アルブミン血症であると鈴木は考えているようである。

また，G.H. Wipple ら[41]，杉江[36]，坂本[33]らは，肝臓は蛋白合成の主器官であり，肝蛋白質と血清蛋白質との間には動的平衡があり，術後の低蛋白血症を補なうために，組織蛋白質ことに肝蛋白質が血中に動員されることにより，血清蛋白質は維持されていると述べている。

しかし，寺松らの実験では，アルブミンを他家血成分と入れ換えた自家血液の輸血によっても低アルブミン血症はみられる。

また，著者の成績では，少量出血群では，術後低アルブミン血症の程度も軽く，アルブミン細分画 Fr. II の減少も必発ではない。これに反して，大量出血群では，術直後に改善された A·G 比が術後 4 ～ 8 日後には低下し，それに伴なってアルブミン細分画 Fr. II も大幅に減少している。しかも，術後にアルブミン分画が減少する場合，各細分画成分が平均して減少するのではなく，Fr. II が特異的に減少している。

このことから考えると，術後の低アルブミン血症の一因として，鈴木，Wipple，杉江，坂本らのいうように，肝蛋白合成能の手術侵襲による低下も考えられるが，それだけでは判然と解明されない。

すなわち，鈴木の研究で大量出血に伴なうストレスであれば，瀉血に対する他家血輸血の実験(寺松らの実験)の場合の血清アルブミン量の減少はどのように解釈出来るのであろうか。しかも，その場合他家血の代りに自家血を輸血すれば低アルブミン血症は起らないのである。

著者は，寺松らの実験および著者自身の検査成績から，他家(同種)血清アルブミン中には，宿主に対して自己と他家とをはっきり判別出来る因子があり，それが血管壁および腎に対して作用し，他家アルブミンの体外への処理および自家アルブミンの血管外アルブミン（組織間アルブミンで細胞内アルブミンとは異なる）への移行が起るのではないかと考えている。この因子は Homologous blood syndrome にみられる血漿中に存在する responsible initiating factor[26] と呼ばれるものと類似のものであるかも知れない。

つぎに，アルブミン細分画についてのべると，A. Tiselius[39] は血清アルブミンの各細分画の間には相互に判然とした差異があり，Fr. II は monomer のみであるが，Fr. III および Fr. IV は monomer と dimer が同じ比率で含まれているとしている。また，各細分画値の比は，Fr. I, Fr. II, Fr. III および Fr. IV がそれぞれ 18.0%，50.3%，19.8%および11.4%と報告されているが，これは著者の行なった成績と多少異なっている。これは，人種の差による血清アルブミンの相違および血清アルブミンの分画操作の差であろうと思われる。

また，木下ら[18]は家兎を用いて大量瀉血を行なった後に血清アルブミンの細分画を行ない，瀉血前の血清アルブミンの細分画像に比べて Fr. II が約10%減少していると述べている。

さらに，吉利[42]はアルブミン細分画の間に代謝活性の差があり，Fr. II はことに代謝活性の高いアルブミンであり，また生物学的にも不安定なアルブミンであろうと述べている。

以上のことから，著者は，木下らの実験成績で Fr. II が瀉血後で10%減少していることは，瀉血後血管外の血漿が血管内へ移行しても Fr. II が充分補なわれ得ないために起る現象であると解釈し，Fr. II は吉利のいうように代謝活性の高いアルブミンであり，かつ個体にとって他のアルブミン細分画以上に特異性の高いアルブミンであると考えている。

したがって，著者の検査成績が示すように，大量出血後いかに適量の輸血を行なっても惹起される低アルブミン血症は，輸血された他家血清アルブミンの Fr. II が宿主にとって適合しないために役立たず，分解され排泄されるために生ずるのであろうと解釈している。

以上の諸点から，アルブミン細分画のうち Fr. II が他家血輸血では完全に補充し得ない成分であり，輸血血液が宿主にとって不適合である血清アルブミン成分は Fr. II にあるといえよう。

また，寺松らのいう「個体特異性アルブミン

分画」が存在するとするならば，このFr.IIに含まれていることは充分に推定される。

結　　論

ある程度以上の出血があると，術後に一過性の低アルブミン血症がみられるので，著者は，肺外科手術患者について，臨床的にその程度および原因等を調べた結果，つぎの結論をえた。

(1) 大量出血を伴なう手術後には，たとえ適量の輸血が行なわれていても，低アルブミン血症が術後4日目から8日目にかけて著明にあらわれ，1カ月後に回復する。

(2) アルブミン細分画像では，Fr.IIの減少が著明で術後4日目から8日目にかけて最低値をとり，アルブミン量の回復よりやや遅れて回復して行き，1カ月後にはFr.IIも含めてアルブミン細分画像は術前値に復する。

これらの結論から，術後にみられる一過性の低蛋白血症の主原因は低アルブミン血症であり，特にアルブミンを細分画するとFr.IIの減少が原因であるといえる。

〔第2篇〕　静注後における螢光色素標識アルブミンの運命

〔目　次〕

緒　言
第1章　螢光色素標識アルブミンの血清内での消褪
　第1節　実験材料および実験方法
　第2節　実験成績
第2章　螢光色素標識アルブミンの臓器内での分布
　第1節　実験材料および実験方法
　第2節　実験成績
第3章　考按ならびに総括
結　論
全篇総括

緒　　言

ある程度以上の出血を伴なう手術の場合，たとえ適量の輸血が行なわれていても，術後数日から1週間後にかけて，一過性の低アルブミン血症がみられることは第1篇でのべた。

しかし，このアルブミンの減少が，輸血後に宿主の自己のアルブミンが減少するためのものか，あるいは輸血された他家血液のアルブミンが減少するためのものかはいまだ判っていない。

そこで，この点を明らかにする目的で，螢光色素FITC (Fluorescein isothiocyanate) 標識アルブミンを作成し，これを静注して，それらの生体内における運命について，生化学的ならびに病理組織学的に追求した。

すなわち，螢光色素標識自家ならびに他家アルブミンをそれぞれ別個の家兎に静注し，体内とくに血清中での動態や体外への排泄の程度などについて両者を比較しつつ検討した。

また，静注された螢光色素標識アルブミンが臓器や組織中にとりこまれた際に，自家アルブミンか他家アルブミンかによって，そのとりこみ方に差があるか否かについても組織学的に検討した。

第1章　蛍光色素標識アルブミンの血清内での消褪

第1節　実験材料および実験方法

体重約3kgの正常白色家兎の股動脈よりカニューレを通して約60ccの採血を行なった後，100cc程度の輸液を耳静脈より行なう。

採血後，家兎の血清蛋白質量は一時的には激減するが，第6表のように，1週間から10日後には血清蛋白質量はもちろん血清蛋白質分画像においてもほぼ瀉血前値にまで回復する。

採血した血液は，1昼夜放置し充分凝血した後，遠心沈殿法により血清を分離する。この血清に対して半飽和の割合に結晶硫酸アンモニア（試薬特級）を徐々に加え，4°Cの恒温室中で1昼夜攪拌する。このミルク様の混合物を21,000r.p.m.（ローター半径 8cm）で遠心沈殿し，上清をセルローズ・チューブ (Visking 37/32) に入れ，燐酸緩衝化生理的食塩水 (0.85% NaCl, pH 6.8 0.001M Na phosphate Buffer) にて

表 6　大量 (60cc) 採血後の血清蛋白質量および血清蛋白分画像の変化

	血清総蛋白質量 g/dl	相対値 %					A/G	絶対値 g/dl				
		Al	α_1	α_2	β	γ		Al	α_1	α_2	β	γ
採血前	6.8	62.5	4.6	8.6	12.5	11.8	1.67	4.25	0.31	0.58	0.85	0.80
1日後	6.4	64.4	5.6	9.2	12.8	8.0	1.80	4.12	0.36	0.89	0.82	0.51
2日後	6.8	59.3	8.1	9.8	13.0	9.8	1.46	3.97	0.55	0.67	0.88	0.67
3日後	6.7	59.0	9.1	7.6	13.6	10.6	1.44	3.96	0.61	0.51	0.91	0.71
7日後	8.0	51.6	8.2	11.5	16.4	12.3	1.07	4.13	0.66	0.92	1.31	0.98
採血前	6.4	65.2	3.3	7.4	14.9	9.1	1.88	4.18	0.21	0.47	0.95	0.58
1日後	6.1	66.0	4.5	10.7	9.8	8.9	1.95	4.03	0.27	0.65	0.60	0.54
2日後	6.3	55.5	8.2	14.6	12.7	10.0	1.24	3.50	0.52	0.92	0.80	0.63
3日後	6.4	61.1	5.6	10.0	13.3	10.0	1.57	3.90	0.36	0.64	0.85	0.64
7日後	7.6	54.5	7.8	7.8	17.0	12.8	1.20	4.14	0.59	0.59	1.29	0.97
採血前	6.7	60.3	7.7	10.3	8.6	12.9	1.52	4.04	0.52	0.69	0.58	0.87
1日後	6.3	61.5	7.4	9.8	9.8	11.5	1.60	3.87	0.47	0.62	0.62	0.72
2日後	6.8	52.3	8.4	11.2	15.9	12.1	1.10	3.56	0.57	0.76	1.08	0.82
3日後	6.3	56.1	3.7	12.2	15.9	12.2	1.28	3.47	0.23	0.77	1.00	0.77
7日後	6.6	51.9	7.0	6.2	20.1	14.7	1.08	3.42	0.46	0.41	1.32	0.97

透析し，透析外液中でアンモニア基がネスラー試薬に完全に反応しなくなるまで，透析外液を何回も交換する[27]。アンモニア基が残ると，螢光色素の結合に影響するからである[17]。

螢光色素標識方法：透析して得たアルブミン液に，約等量の炭酸重炭酸緩衝液（pH 9.0 0.5 M）を加え，更にpHが9.0に近くなるまで緩衝液を追加する。この溶液に FITC：アルブミンが重量比にして1：40になるように FITC を加え，泡が立たないように気をつけて8時間以上，4°C の恒温室中で攪拌する[11),37),40)]。

この溶液中には，不純物 U.F.M. (unreacted fluorescent material) が含まれているから，これを取り除くために，活性炭を加えて[28] 4°C の恒温室中で攪拌し，その後遠心沈殿分離して炭素を除き，上清を燐酸緩衝化生理的食塩水にて透析して FITC 標識アルブミン液を得る。

血清アルブミン液静注方法：60 cc の血液から得た FITC 標識血清アルブミン液は約 60cc(1.0～1.5g/dl) で，これを前に採血した家兎に，第7表に示したように，それぞれ別個に耳静脈より注入する。

10組の実験例において，FITC 標識アルブミン静注後，1時間後，6時間後，12時間後，1日後，2日後および3日後と経時的に採血し，その血清の総蛋白質量，血清蛋白質分画像，血清中色素濃度および血清アルブミン量に対する標識アルブミン量の比の変化をみる。また，4例において血清アルブミンの細分画を経時的にみる。

表7　血清アルブミン静注方法

螢光標識アルブミン (donar)		recipient	分類
家兎 A	→	家兎 A	自家アルブミン静注群
家兎 B	→	家兎 C	他家アルブミン静注群
家兎 C	→	家兎 D (非採血家兎)	対照群

血清蛋白質量：アタゴ屈折計により測定する。

血清蛋白質分画[24]：アセチルローズを用い，ベロナール緩衝液（pH 8.6 μ=0.07）で 100 V，0.6 mA/cm の定電流を50分間通電し，約 2.5 cm 泳動距離のものを，ポンソー 3R で染色，1％酢酸液で数回弁色後，流動パラフィンにて透明化し，東洋科学産業社製デンシトロールV型，萱垣社製ルミコンを用いて 515 mμ にて測定する。

血清中色素濃度：採血し分離した血清をコールマン社製ユニバーサル型の光電比色計を用い，495mμ にて測定する。

血清アルブミンに対する FITC 標識アルブミン量の比：血清アルブミンは 2 ml の血清を分域電気泳動法[7] にて分離し，生理的食塩水にて抽出後，フェノール試薬[10] を用いて発色させて 720 mμ で測定する。

FITC 標識アルブミン量は，抽出した液の 495mμ にて測定した色素濃度をもって代える。分域電気泳動には三田村社製の澱粉分域電気泳動装置（500mm × 50 mm×10mm）を用い，カナダ・コンノー社製の精製澱粉を支持体として，ベロナール緩衝液（pH 8.6 μ＝0.05）にて，220V 7mA の定電流を24時間通電する。

アルブミン細分画：試料の血清アルブミンは前記の分域電気泳動法にて分離したアルブミンを用いる。細分画法は，A. Tiselius[39]，S. Hjerten[14] の発表したハイドロキシルアパタイトによるカラムクロマトグラフィーを用いる。カラムは直径 15mm のガラス管に約 10 cm の高さにハイドロキシルアパタイトをつめる。約 100 mg のアルブミンをこのカラムに吸着させ，展開に先立ち 0.01M の燐酸緩衝液（pH 6.8）200 cc にて洗ったのち，0.04 M，0.07 M，0.11 M および 0.40 M の燐酸緩衝液（pH 6.8）を用いて段階状に溶出し，東洋科学産業社製角型フラクションコレクターにて 10cc ずつ分画し，島津製作所製ベックマン型分光光度計を用いて 280mμ にて測定し，細分画 Fr. I, Fr. II, Fr. III および Fr. IV を得る。

第2節　実験成績

第1項　血清蛋白質量の変化

アルブミン静注後の血清蛋白質量の変化を経時的にみると第8表および第1図のようになる。すなわち，宿主の血清蛋白質量は，低濃度のアルブミン静注直後に循環血液の稀釈により，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに一時的に激減するが，静注後3時間頃から回復する。しかし，アルブミン静注後の血清蛋白質量の減少の程度は自家アルブミン静注群の方が大である。

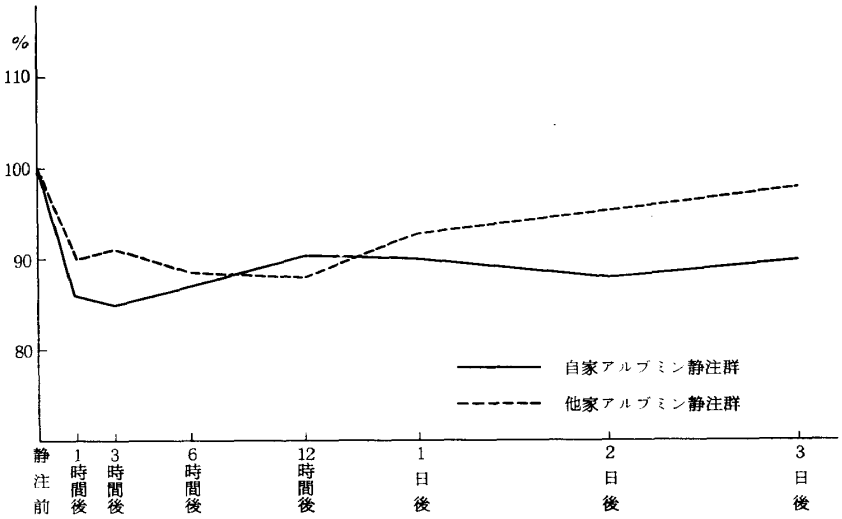


図 1　血清アルブミン静注後の血清蛋白質量の変化（静注前値を 100 とする）

表 8　血清アルブミン静注後の血清蛋白質量の変化

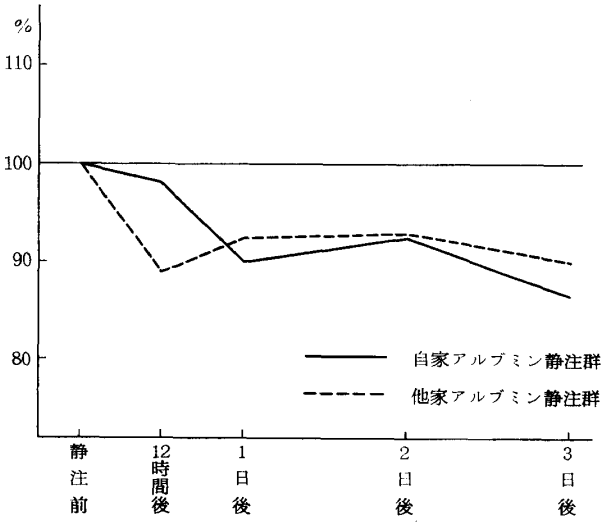
	自家アルブミン静注群						他家アルブミン静注群					
	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 9	平均	No .4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 9	平均
静注前	6.6	8.0	6.8	6.5	5.8	6.74	7.2	6.6	6.3	5.7	5.6	6.28
1時間後		6.3	5.7	6.4	4.8	5.80		5.9	5.7	5.6	5.4	5.65
3時間後	5.8	6.1	5.8	6.3	4.6	5.72	5.8	5.8	5.9	5.5	5.7	5.74
6時間後	6.0	6.1	6.2	6.2	4.8	5.86	5.4	6.1	5.4	5.5	5.4	5.56
12時間後	7.0	6.0	6.2	6.2	5.2	6.12	5.6	6.0	5.7	5.4	5.0	5.54
1日後	6.1	5.9	6.8	6.0	5.6	6.08	5.8	6.0	6.1	6.0	5.1	5.80
2日後	5.8	6.7	5.8	5.7	5.8	5.96	6.1	6.2	5.8	5.7	6.0	5.96
3日後	6.5	6.0	死亡	屠殺	5.8	6.10	5.9	6.0	6.1	屠殺	6.6	6.15

数値は g/dl

表 9　血清アルブミン静注後の血清アルブミン量の変化

	自家アルブミン静注群						他家アルブミン静注群					
	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 9	平均	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 9	平均
静注前	54.3 3.59	51.6 4.13	72.5 4.93	65.4 4.25	60.2 3.50	60.8 4.08	49.5 3.56	51.9 3.42	59.8 3.77	67.0 3.82	51.0 2.86	55.8 3.81
1時間後		64.4 4.05	77.2 4.40	69.0 4.42	68.6 3.29	69.8 4.04		59.5 3.51	64.0 3.64	59.2 3.23	54.8 2.96	59.4 3.34
3時間後	63.1 3.66	60.4 3.68	72.5 4.20	68.5 4.31	66.8 3.07	66.3 3.78	66.7 3.87	60.3 3.50	60.3 3.56	62.7 3.46	56.3 3.21	61.3 3.52
6時間後	62.3 3.74	61.0 3.72	73.3 4.54	68.2 4.29	65.8 3.16	66.1 3.89	68.8 3.72	60.0 3.66	62.0 3.35	61.5 3.38	58.9 3.16	62.2 3.45
12時間後	54.1 3.79	67.6 4.05	70.5 4.37	68.5 4.25	66.6 3.42	65.7 3.98	66.3 3.72	61.9 3.71	54.5 3.11	61.6 3.34	60.6 3.04	61.0 3.38
1日後	55.4 3.48	65.4 3.86	66.9 4.54	56.9 3.42	54.7 3.03	59.9 3.67	69.0 4.00	63.2 3.79	54.7 3.33	59.3 3.56	57.9 2.93	60.8 3.52
2日後	64.4 3.73	68.2 4.57	71.3 4.14	61.1 3.48	50.9 2.96	63.2 3.78	61.4 3.74	63.5 4.00	56.7 3.29	60.6 3.46	54.3 3.26	59.3 3.55
3日後	55.5 3.61	64.5 3.88	死亡	屠殺	53.1 3.08	57.7 3.52	62.5 3.10	56.9 3.41	57.6 3.52	屠殺	56.0 3.70	58.3 3.43

数値は電気泳動法により分画した%　(上段)
g/dl (下段)



第2図　螢光色素標識血清アルブミン静注後の recipient の血清アルブミン量(絶対値)の変動(静注前を100%とする)

第2項　血清アルブミン量の変化

そこで，この宿主の血清蛋白質量の変化を血清蛋白質分画を行なって，アルブミンの変化との関係においてみると，第9表および第2図のようになる。

電気泳動法による血清蛋白質分画で各宿主のアルブミン分画(分画による相対値%)は第9表の上段の数値で，この表から判るように，アルブミン静注後，宿主の血清蛋白質の構成は大きく変化し，A·G 比は増加する。その増加の程度は，アルブミン静注直後では自家アルブミン静注群に著しく，3時間後には，自家アルブミン静注群および他家アルブミン静注群もともに同じ程度の増加となっている。

しかし，この血清アルブミンの変化を，血清蛋白質量より算定したアルブミン絶対量(g/dl)の変化でみると，第9表下段の数値となり，第2図はこれを図示したものである。血清蛋白質構成上，相対的な増加をみせた血清アルブミンもその濃度 (g/dl) では，アルブミン静注直後では当然のことながら，循環血液の稀釈のため減少している。その減少過程において，自家アルブミン静注群は緩徐であり，静注後3時間で

表 10　FITC 標識アルブミンの血中よりのクリアランス

	自家アルブミン静注群					他家アルブミン静注群				
	No. 5	No. 6	No. 7	No. 9	平均*	No. 5	No. 6	No. 7	No. 9	平均*
注入アルブミン液 60cc	930	925	1120	1500		970	885	1170	1700	
1 時間後		680	840	910	100.0		675	830	845	100.0
3 時間後	655	630	775	870	90.2	590	440	670	810	83.3
6 時間後	655	530	715	820	83.7	445	340	500	615	60.5
12 時間後	505	415	650	730	70.8	325	180	275	545	41.2
24 時間後	475	240	480	575	54.5	140	60	110	385	20.2
2 日後	380	140	390	450	41.6	120	30	50	320	14.6
3 日後	260	死亡	屠殺	375	36.7	75	55	屠殺	220	13.4

数値は 495mμ にて測定した読み，* は平均値と 1 時間値と 100 として算出したもの

回復に向い，12時間後には静注前の値に戻っている。これに反して，他家アルブミン静注群では，静注後宿主の血清アルブミン量の減少が長い間続き，12時間後にやっと回復の傾向を示す。1日以後には両群の間には差がほとんどなく，同じ経過をとっている。

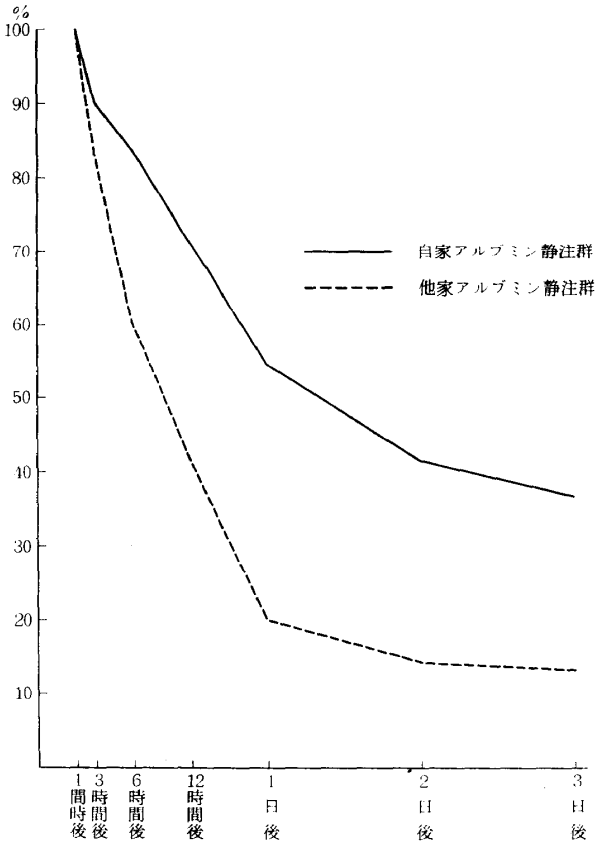


図 3　FITC 標識アルブミンのクリアランス

第 3 項　FITC 標識アルブミンの血中よりのクリアランス

FITC 標識アルブミン静注後，経時的に採血した宿主の FITC 血清中の色素含量（495 mμ にて測定）を調べてみると，第10表および第 3 図のようになっている。遊離の FITC は 1 時間中にほとんど血中から消失するから[20]，血清が 495mμ の波長で吸収される分光度の値は蛋白質と結合した FITC とみて差支えないであろう。

その FITC 標識アルブミンの宿主の血中よりのクリアランスは，自家アルブミン静注群と他家アルブミン静注群との間には予想外に大きな差があり，どの測定時においても，他家アルブミン静注群では自家アルブミン静注群に比べて約 2 倍の FITC 標識アルブミンが循環血中より消失している。しかし，静注 1 日後には，両群

表11　螢光色素標識アルブミン液静注後排泄される尿中の色素濃度

	自家アルブミン静注例			他家アルブミン静注例		
	色素濃度*	量	比重	色素濃度*	量	比重
アルブミン液静注後より 6 時間後まで	55	60cc	1.002	50	70cc	1.010
6 時間後～12時間後	120	40cc	1.022	295	30cc	1.016

* 色素濃度は 495mμ にて測定したもの
蛋白質は通常の検査方法にては陰性である。

の減少曲線は平行線となり，1日後の減少率には差がないようである。

このFITC色素標識アルブミンの減少を，尿中への色素排泄についてみると，第11表のようになる。通常の検査方法では尿中に蛋白を検出し得なかったので，尿中の色素は蛋白から遊離し腎で濾過されて排泄されたFITCと思われる。これはNo. 9の実験例であり，静注後6時間までは両群の間に差がないが，静注後6～12時間にかけて他家アルブミン静注群の色素排泄量は自家アルブミン静注群のそれの2倍となっている。それ以後は持続的導尿が困難であったので追求していない。

第4項　血清中アルブミン量とFITC標識アルブミン量との比の変化

FITC標識アルブミンのクリアランスを血清アルブミンとの関係でみるため，次のような係数を作った。すなわち

$$係数=\frac{FITC\ 標識アルブミン量}{血清中アルブミン量}$$

$$=\frac{FITC\ 色素量}{ホリンチオカルトウ法によるアルブミン量}\times C$$

$$=\frac{アルブミン抽出液の\ 495m\mu\ の読み}{ホリンチオカルトウ法による720m\mu の読み}\times C'$$

である。この係数を算出したものが第12表および第4図である。

自家アルブミン静注群が，アルブミン静注後6時間以後一定の減少傾向を示すのに比べて，他家アルブミン静注群では6時間後と12時間後との間では変化がなく，この間におけるFITC標識アルブミンのクリアランスと自己在来のアルブミンのクリアランスとがほぼ同率であることを示している。しかし，12時間以後から1日後にかけて激減しており，自家アルブミン静注群をはるかに下廻ってその係数は自家アルブミン静注群のそれの約1/2になっている。

第5項　血清アルブミン細分画の変化

自家アルブミンおよび他家アルブミン静注後の宿主の血清アルブミンの変化を，カラムクロ

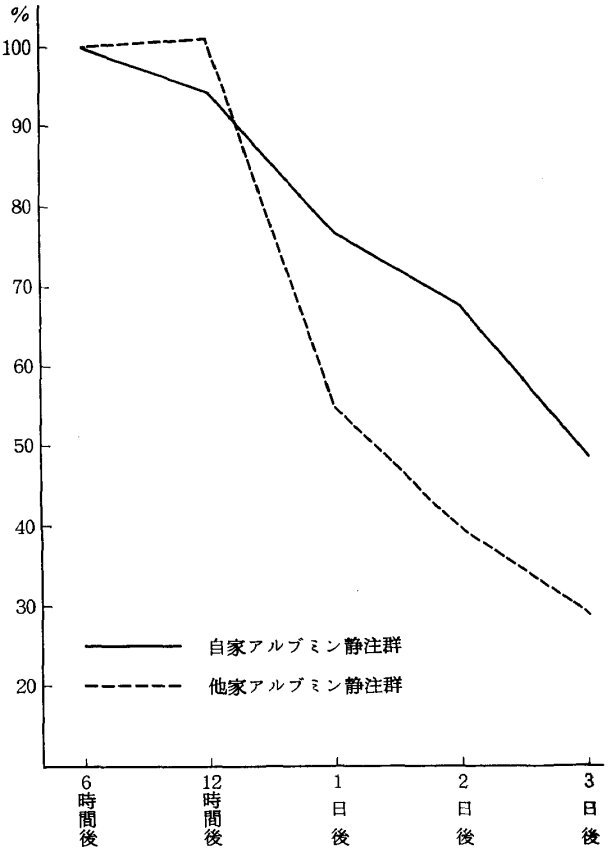


図4　血清中，アルブミン量とFITC標識アルブミン量との比の変化

表 12　血清中アルブミン量とFITC標識アルブミン量との比の変化

	自家アルブミン静注群				他家アルブミン静注群			
	No. 5	No. 7	No. 9	平均*	No. 5	No. 7	No. 9	平均*
6時間後	23.0%	27.8	61.2	100.0	16.5%	19.0	38.1	100.0
12時間後	21.6	26.2	57.7	94.1	15.6	18.6	45.3	100.8
1日後	14.5	23.2	44.5	76.6	8.1	6.2	26.2	55.0
2日後	16.1	17.2	34.2	67.5	4.8	3.6	20.8	39.7
3日後			24.7	48.5			18.0	29.2

数値は澱粉電気泳動にて分離したアルブミン液の $\frac{FITC\ 標識アルブミン量\ (495m\mu)}{ホリンチオカルトウ法によるアルブミン値(720m\mu)}$

* 6時間後の値を100として平均値を算出したもの

表 13 アルブミン静注後 recipient の血清アルブミン細分画像の変化

		相対値 %				絶対値 g/dl				
		Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV	アルブミン	Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV
自家アルブミン静注群	静注液	55.0	29.0	10.0	5.9	3.89	2.14	1.13	0.39	0.23
	静注前	46.0	27.9	14.9	11.2	3.22	1.48	0.90	0.48	0.36
	6時間後	64.0	13.3	12.4	10.3	3.31	2.12	0.44	0.41	0.34
	12時間後	78.2	7.2	6.3	8.4	3.34	2.61	0.24	0.21	0.28
	1日後	61.6	15.0	11.8	11.5	3.12	1.92	0.47	0.37	0.36
	2日後	52.1	30.9	9.5	7.5	3.60	1.87	1.11	0.34	0.28
	3日後	47.4	35.6	8.2	8.8	3.40	1.61	1.21	0.28	0.30
	5日後	45.5	42.4	5.7	6.3	3.21	1.46	1.36	0.19	0.20
他家アルブミン静注群	静注液	53.3	27.8	14.2	4.7	3.60	1.92	1.00	0.51	0.17
	静注前	53.2	23.2	11.8	11.8	2.97	1.58	0.69	0.35	0.35
	6時間後	62.2	19.0	9.2	9.5	3.36	2.09	0.64	0.31	0.32
	12時間後	61.6	22.6	7.6	8.2	3.28	2.02	0.74	0.25	0.27
	1日後	68.5	17.1	5.8	8.7	3.10	2.12	0.53	0.18	0.27
	2日後	53.4	31.0	8.7	6.9	3.45	1.84	1.07	0.30	0.24
	3日後	51.8	31.2	9.6	7.5	3.75	1.94	1.17	0.36	0.28
	5日後	35.1	51.3	7.8	5.8	3.08	1.08	1.58	0.24	0.18

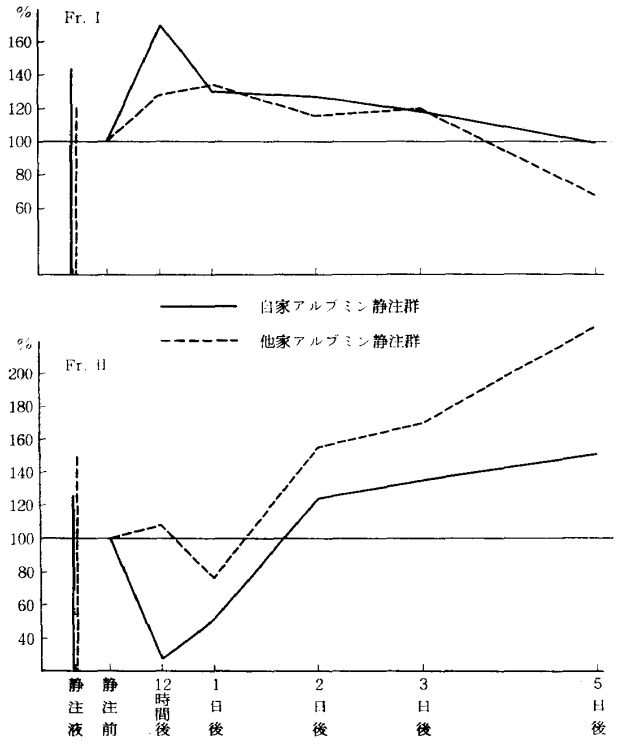


図5 アルブミン静注後 recipient の血清アルブミン細分画値の変化（静注前値を100とする）

マトグラフィーによるアルブミン細分画で調べてみると，第13表のようになる。これを図示したものが第5図である。

静注した FITC 標識アルブミンを細分画すると，第14表のようになり Fr. I が相対的に多く，Fr. II, Fr. III および Fr. IV が少なくなっている。これはアルブミン分画過程，FITC 標識過程において不安定な分画が分解され，さらに標

表14 無標識アルブミンおよび FITC 標識アルブミンの細分画像

	Fr .I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV
無標識アルブミン	26.4	53.7	14.9	5.0
	42.2	44.7	9.7	3.4
	31.8	44.6	16.6	7.0
	44.3	40.2	7.8	7.6
	40.4	41.7	11.6	6.3
平均	37.0	45.0	12.1	5.9
FITC 標識アルブミン	75.1	15.4	5.3	4.1
	69.3	19.6	6.5	4.6
	51.0	33.3	9.5	6.3
	45.7	40.9	8.3	5.1
	56.2	40.5	0.7	2.4
	43.1	43.1	11.3	2.5
	79.8	17.3	1.6	1.4
	64.3	28.9	4.1	2.6
	47.4	33.2	12.8	6.4
平均	59.1	30.2	6.7	3.9

表15　大量採血（約 60cc）後7日の家兎血清アルブミン細分画像

	Fr. I	Fr. II	Fr. III	Fr. IV
無処置家兎	26.4	53.7	14.9	5.0
	42.4	44.7	9.7	3.4
	31.8	44.6	16.6	7.0
	44.3	40.2	7.8	7.6
	40.4	41.7	11.6	6.3
平　均	37.0	45.0	12.1	5.9
採血7日後	41.0	29.6	16.4	13.0
	40.0	33.5	14.3	12.2
	66.4	12.9	9.3	11.4
	51.0	26.2	13.4	9.4
平　均	49.6	25.6	13.4	11.5

識アルブミン精製過程において吸着されるなどの人工的な変化と思われる。

また，前述のように，採血後7日目には血清蛋白質量および蛋白分画構成もほぼ正常に戻ったと思われたが，アルブミン液静注前（すなわち，採血後7日後）に採取した血清をアルブミン細分画すると第15表のようになり，Fr .I が多く，Fr. II が少ない傾向にある。

この家兎に正常よりも Fr. I が遙かに多い構成を示すアルブミン液を静注すると，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに当然のことながら，他の細分画に比べて Fr. I が急激に増加する。

しかし，血清蛋白質量および血清アルブミン量の変化などと同じく，アルブミン細分画の変化においても静注後6～12時間後までの値には変動が大きく，一定した傾向をつかみがたい。これは血管外へのアルブミンの流出，循環血液の稀釈等で宿主各個体により差があるためと思われる。この変動もおよそ静注後12時間後にはおさまり，その時循環血中の Fr. I が最高となっている。

ここで両群の変化を比較すると，第5図のように，自家アルブミン静注群では静注後1日以後から Fr. I が減少し始め，静注前値よりも低い値を示す。これに反して他家アルブミン静注群では矢張り静注後12時間で Fr. I は最高となるが，その後の減少は自家アルブミン静注群に比して緩徐であり，静注後3日までは余り変化せず続き，5日目には自家アルブミン静注群と同様に減少して静注前値よりも低い値をとる。

また，Fr. II の変化は，第5図に示すように，自家アルブミン静注群では，静注後1日後に急激に増加し，以後余り変化せず，5日後になって再び急激に増加している。一方，他家アルブミン静注群では，静注後 Fr. II は減少したままで余り変化せず，低い値を示し続けるが，5日後に到って激増して自家アルブミン静注群と等しくなる。

Fr. III および Fr. IV には一定した傾向を示す変化がないようである。

第2章　蛍光色素標識アルブミンの臓器内での分布

第1節　実験材料および実験方法

第1章において，静注された FITC 標識アルブミンの循環器外への貯蔵が推定されたが，実際にどの臓器に多く貯えられているのか，また，自家アルブミンおよび他家アルブミン静注後に現われる循環血中 FITC 標識アルブミンの差との間にどのような関係があるかをみるために，組織学的検索を行なった。

実験材料は，第1章でのべた10組の家兎である。すなわち，FITC 標識アルブミンを静注した家兎から経時的に血液を生化学的に追求するが，3日後または5日後に全採血を行なって，家兎を屠殺し，その諸臓器を採取する。採取する臓器は，心臓，肺臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，胸腺，腸（小腸），膝窩リンパ節および骨髄である。

これらの諸臓器を浜島ら[10]の実験方法に準じて採取後直ちに 1～2mm の厚さの細片とし，1％氷醋酸加95％エタノールにて固定する。この組織細片を 4°C の上記の液の中で24時間固定した後，型の如く脱水，洗滌し，Sainte-Marie 法[38]に順じて包埋する。包埋した組織片を常温にてミクロトームで 5μ の厚さの薄片とし，温水の上にて伸展し，接着剤を使用せず，無螢光のスライドグラスにマウントする。この標本を 37°C の孵卵器中にて15～30分間乾燥し，型のごとく，キシレンで脱パラフィンして，95％，80％，60％および45％のエタノール槽を通してから，最後に緩衝化生理的食塩水（0.85％ NaCl，0.05M Na phosphate Buffer pH7.0）で洗って，無螢光のカバーグラスで覆う。

作製した標本を暗室内で，日本光学社製の螢光顕微

鏡にて暗視野で鏡検した。

第2節　実験成績

第16表は実験成績をまとめたものである。臓器別に逐次記述すると，つぎのようになる。

心臓では，筋層間に群がって局在する FITC 独特の緑色に光る螢光物質が認められたが，これは自家アルブミン静注群の標本のみで認められ，他家アルブミン静注群の標本には特に認められる所見はなかった。

肺臓では，肺胞壁に沿って FITC の螢光が認められるが，肺胞壁内のものか肺胞壁外のものかは，はっきりしない。自家アルブミン静注群では，全視野の肺胞壁が螢光を帯びているのに対し，他家アルブミン静注群では，螢光を帯びた肺胞壁は局在するのみである。肺動脈および肺静脈中に FITC の螢光が多量にみられる所見は，両群を通じて同様であるが，矢張り自家アルブミン静注群でより豊富に認められる。

肝臓では，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに，肝細胞は全然螢光を発しない。このことから肝細胞中には合成されたアルブミンが含まれていることは周知の処であるが，その細胞より放出されたアルブミンは再び細胞膜を通って肝細胞の中には入り得ないものと思われる。

Küpffer 細胞は，自家アルブミン静注群の標本で所々で FITC の螢光を発するが，他家アルブミン静注群の標本では殆んど螢光を発しない。その頻度の差は，1視野に肝細胞が20個位見られるように無作意に顕微鏡写真を撮り，引き伸して観察したところでは，自家アルブミン静注群では10視野に27個の Küpffer 細胞が螢光を発するのに対し，他家アルブミン静注群では僅か6個が螢光を発するのみである。また，対照とした無脱血の家兎に他家アルブミンを静注した場合でも，僅か8個の Küpffer 細胞が螢光を発するのみである。

Sinuoid については，矢張り自家アルブミン静注群の標本では，所々の Sinuoid が FITC 螢光を発するが，他家アルブミン静注群では，それに比べて遙かに僅かである。

腎臓は，肺臓と並んで最も所見の多い臓器である。

表16　FITC 標識アルブミン静注後5日目の recipient の各臓器の病理組織学的所見（螢光顕微鏡による）

	自家アルブミン静注群	他家アルブミン静注群
心	筋層間に螢光物質が群状に散在する。	特に認められるものなし
肺	肺胞壁に沿って螢光物質が標本全野にある。血管中には特に多い。	肺胞壁に沿って螢光物質が認められるが局在している。
肝	肝細胞は螢光を発せず Küpffer 細胞が所々で光る Sinusoid に螢光物質が多い	肝細胞は螢光を発せず Küpffer 細胞は殆んど光らず Sinusoid の螢光物質も自家アルブミン群の標本に比べて少ない
腎	糸球体が全体的に螢光物質を豊富に含んでいる。尿細管にも部分的に螢光物質を多く含んでいる。	螢光物質を含む糸球体は前者に比べて少ない。尿細管は殆んど螢光物質を含まない。
脾	血管が螢光物質を含み Folikel の周囲にも散在する。	間質中に螢光物質が僅かに散在する。
副腎	副腎を包む Kapsel はよく光る。皮質の細胞間に僅かに光る。	皮質の細胞間に僅かな螢光物質が散在する。
胸腺	間質中に螢光物がある。髄細胞間にも僅かにある。	間質中にのみ僅かに螢光物質がある。
腸	基底膜に沿って螢光物質が多く存在する。	筋層内にのみ僅かに螢光物質が存在する。
リンパ節	間質中に螢光物質が存在する。	殆んど光らず。

ある。

すなわち，まず糸球体の所見についてのべると，自家アルブミン静注群の標本では，糸球体全体が FITC の螢光を豊富に示しており，このような糸球体が標本全野の糸球体の約半数を占めている。これに反して，他家アルブミン静注群の標本では，糸球体全体が FITC 螢光を帯びているものもあるが，中には糸球体の尿細管側にのみ螢光を含んでいるものもあり，全体として糸球体が螢光を発している度合は，自家アルブミン静注群の標本の場合の約1/3以下である。

つぎに，尿細管は，自家アルブミン静注群の標本で所々で螢光を発しているのに対して，他家アルブミン静注群の標本では殆んど螢光を発していない。

脾臓では，自家アルブミン静注群の標本で血管内に FITC 螢光が多く認められ，濾胞の周囲にも FITC 螢光が散在しているのがみられる。

他家アルブミン静注群の標本では脾臓の間質に僅かのFITC螢光が認められるのみである。

副腎では，自家アルブミン静注群の標本で副腎の外嚢が螢光をよく発しており，また皮質の細胞間にも螢光が認められる。他家アルブミン静注群の標本では，皮質の細胞間に僅かに螢光が認められるのみである。

胸腺では，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群の何れにおいても間質中に僅かな螢光が認められる。さらに，自家アルブミン静注群の標本では髄細胞間にも，僅かではあるが，螢光が認められる。

腸(小腸)では，自家アルブミン静注群の標本で，基底膜に沿ってFITC螢光が豊富に認められ，また心臓と同様に筋層間にも所々に螢光が認められる。これに対して，他家アルブミン静注群の標本では，筋層間にのみ僅かの螢光が認められる。

リンパ節では，自家アルブミン静注群の標本で，間質中に螢光が所々に存在するのに対して，他家アルブミン静注群では螢光物質はほとんど認められない。

骨髄については，両群ともに特別な所見が認められない。

以上をまとめてみると，肺臓および腎臓を除いては螢光物質を多く含む臓器はない。自家アルブミン静注群と他家アルブミン静注群の循環血液中のFITC標識アルブミン濃度の差が，そのまま諸臓器の血管内のFITC螢光の分布に一致しているのは当然である。さらに，両者の血中標識アルブミンの濃度の差は臓器内の筋および間質中のFITC螢光を発している所見となって現われている。肝臓にみられる螢光を発するKüpffer細胞も血中のFITC標識アルブミンを貪喰したものと考えればよいのであろう[18]。

腎臓におけるFITC標識アルブミンの動態でも，前掲の第11表にみられるように，標識アルブミンが静注されたのち，FITC色素は尿中に経時的に排泄されており，それが糸球体および尿細管中にみられるだけで，その頻度は矢張り血中標識アルブミンの濃度と比例している。それが自家アルブミン静注群と他家アルブミン静注群の標本上の所見の差となって現われたのであろう。

第3章　考按ならびに総括

第1篇で述べたように，術後にみられる一過性の低アルブミン血症の主たる原因は，出血に対応して輸血された血液中のアルブミンが他家アルブミンであることにある。

しかしながら，そのさいの低アルブミン血症の原因が，輸血された他家血液中のアルブミンが減少するためのものか，在来の自家アルブミンが減少するためのものかは，従来の成績からは決定し難い。

そこで，第2篇では，実験的にFITCで標識した家兎の自家および他家血清アルブミンをそれぞれ別個に静注し，それらの宿主の血清ならびに臓器内での動態について追求した。これにより，前記の低アルブミン血症の原因が両者のうちの何れにあるかを知ろうとしたのである。

血清アルブミン液を静注した直後では，輸液に伴なって循環血液が稀釈されるために，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに濃度としての血清蛋白質量 (g/dl) は減少する。そのさいの減少の程度は前者の方が著しい。

しかし，この血清蛋白質の変化をアルブミンを中心に電気泳動法を用いて追求すると，A·G比は当然増大するが，そのさい，血清アルブミン量(相対値)は自家アルブミン静注群の方が他家アルブミン静注群よりも，より著明な比較的増加を示す。しかし，3時間後には両群とも同じ程度の増加量となり，1日以後では両群の間には殆んど差がなくなる。

さらに，アルブミン細分画像の変化について検討してみると，静注液のアルブミン中にはFr. Iが相対的に多いために，両群ともに静注後一過性にFr. Iが高値を示すことは避け難い。しかし，このFr. Iの相対値は静注後12時間～1日後において最高値となるが，以後は暫減し，5日後には静注前値に復するか，あるいはそれよりもやや低値を示す。その減少の過程において，自家アルブミン静注群に比べて他家

アルブミン静注群の方が，減少の程度が大で，かつ急である。一方，Fr. II は，自家アルブミン静注群では，静注後から12時間～1日後にかけて激減し，2日後に静注前値に達し，以後同じ速度で増加する。他家アルブミン静注群では，Fr. II は静注後やや減少するが，1日以降では加速的に増加し，5日後には静注前値をはるかに上廻る。しかしながら，細分画像の変動に関する限り，両群間にみられる差異は僅かで，かつ量的なものであり，本質的なものはないといってよい。

つぎに，FITC 標識アルブミンの血中からのクリアランスをみると，自家アルブミンは他家アルブミンよりも何れの測定時においても2倍の量が血中に残っていることが判る。

一方，循環血液中のアルブミン量と標識アルブミン量との比の変化をみると，自家アルブミン静注群ではその比が一定の割合で減少しているのに反して，他家アルブミン静注群では，6時間後から12時間後までの間ではほとんど変化がなく，それ以後では激減している。

つぎに，このような血清中の標識アルブミンの変化に比例して，標識アルブミンの体内分布状況を組織標本でみると，静注後3日ないし5日後には，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに，肺臓および腎臓に大量の螢光物質を含み，それらの組織間液中の螢光物質の量は，それぞれの群の循環血液中の FITC 標識アルブミンの濃度と平行している。しかし，臓器細胞内に標識アルブミンがとりこまれた形跡はみられないことは注目すべき点であると思われる。

以下，以上をそれぞれ文献と比較しつつ考察する。

蛋白代謝の追跡用標識としては放射性同位元素および色素があり，前者は後者よりも1500倍も鋭敏であるとされているが[21),29)]，組織標本上での追求には長時間を要するなどの難点がある。そこで，著者は，組織学的にも追求する目的もあったために FITC を用いたが，この色素は血清蛋白[2)]，とくにアルブミンに対して特異的に結合する[19)]ことが知られている。

また，螢光色素標識アルブミンの性状として，螢光色素標識蛋白は静注された場合，網内皮系，とくに肝臓の Küpffer 細胞に局在するが，この吸着性を除けば，非標識蛋白と全く同様の行動をとると報告されている[23)]。B.S.A. (bovine serum albumin) の場合，螢光標識アルブミンはアルブミン分子1個につき，平均 FITC 分子1.6個が結合しており，ために電気泳動法によっても，元の B.S.A. よりも幾分異質的な動きを示すとされている[28)]。

つぎに，標識アルブミン静注後の宿主の血清蛋白質量の変化であるが，静注液のアルブミンは総量が 1.5g とかなりの大量ではあるが，その濃度は 1.0～1.5g/dl と低値であるために，輸液に伴なって循環血液の稀釈が招来せられ，ために，静注後ではアルブミン静注の影響は極めて複雑な形相を帯びてくる。さらに，自家アルブミンと他家アルブミンとの間に存在する宿主に対する質的な差のために循環動態の変化が起り，血清蛋白質量の変化をさらに不可解なものにするようである。

著者の実験では，血液採取が頻回になる関係から循環血液量は測定していない。しかし，血清蛋白質量についてみると，静注後3～6時間後までは，低濃度のアルブミン静注による循環血液の稀釈のために，自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに静注直後には減少しているが，この場合にも他家アルブミン静注群の減少率がより小となっている。静注後12時間以後になると，血清蛋白質量は自家アルブミン静注群では殆んど変化しないのに対して，他家アルブミン静注群ではむしろ増加している。

この成績はすでに報告されている研究者達の意見とよく一致している。

すなわち，Guyton 等[12)]は，犬を用いて大量の他家血漿を静注した時，著明な循環血漿量の減少が招来せられるが，その原因は静注された血漿が血管に負担をかけ，静脈圧および毛細管圧が上昇することにあると報告している。

また，Remington 等[30)]は，正常動物に他家血液や他家血漿を静注した場合，最終的には血漿の代償的な減少を来たすが，自家血液の場合

には直ちには招来されず，循環血液量はむしろ増加していると報告している。また，大量の他家血を輸血した犬の中には死亡したものもあり，その死因は剖検によっても不明であると結んでいる。

さらに，Bliss 等[1]は自家血清または自家全血を静注した場合，静注前ヘマトクリット値に関係なく循環血液量が増加するが，他家血清または他家全血を静注した場合には，循環血液量の減少がしばしば招来されたことを認めている。

その他にも，Hutchison 等[15]は，人の場合について報告し，自家血漿を静注する場合には循環血液量は増加するが，他家血漿を静注した場合には，約半数において循環血液量の減少を来すと述べている。

すなわち，彼等は，

$$\text{Plasma volume index} = \frac{\text{最終循環血液量} - \text{静注前循環血液量}}{\text{静注血漿量} - \text{採取血漿量}} \times 100$$

なる式を作成し，自家血漿静注群の場合には，その係数は＋123〜＋50の間に分布し，平均値は＋83であるのに対して，他家血漿静注群の場合は，その係数は＋101〜－260の間に分布し，平均値は僅かに＋14に過ぎないと報告している。また，そのさいの血漿蛋白質量は自家血漿静注群では，静注後やや減少するかまたは不変で，その平均値は静注前 6.48g/dl から静注後 6.46g/dl となっている。これに反し，他家血漿静注群では，循環血液量の減少のために静注後ほとんど全例において血漿蛋白質量は増加し，その平均値は静注前 6.29g/dl から静注後 7.05 g/dl と増加している。

また，著者の実験では，低濃度のアルブミンの静注のために循環血液量は一時的にある時間まではおのずと増加するが，その後は代償的に減少するということも当然考えられる処である。

著者の実験成績で，静注後6〜12時間後までは蛋白質量やアルブミン量にかなりのばらつきがみられるが，これは，以上のような循環血液量の不安定さが原因となっているのであろう。それであるから，著者の実験方法では，静注後12時間以後の変化について主として検討した方がより確実な知見が得られると思われたのである。

つぎに，静注された螢光色素標識アルブミンのクリアランスについてみると，著者の実験成績で，静注後急激な消褪相があり，これに1日以後の緩徐相が続いており，半減期は約5日である。

Chadwick 等[3]によれば，RB 200 標識家兎血清アルブミンが家兎に静注された場合，その消褪過程では，最初の48時間に血中よりの急速な消褪がみられ，続いて緩徐相があり，その標識アルブミンの血中よりの半減期は約5日であると報告されている。さらに，螢光標識 B.S.A. がラットに静注された場合その半減期は5.3日となっている[34]。一方，Cohen 等[4]は放射性同位元素 ^{14}C, ^{131}I で標識した同種血清アルブミンの半減期は6.6〜6.9日であると述べている。

一般に，初期にみられる螢光色素標識アルブミンの急速な減少は，組織中への流出によるものであり，続く緩徐相はアルブミン代謝であると考えられているが，Nairn[18]によると，初期の急速な減少過程は蛋白と結合していない色素の混入によるところが多く，彼が行なった活性炭吸着による精製 FITC 標識アルブミンを用いた実験では，初期の消褪相は余り急速でないと述べられている。

著者は，この点を除外する目的で活性炭を用いた場合もあるが，活性炭処理を行なわなかった場合と初期の消褪速度において著明な差を認めていない。とくに非結合色素をほぼ完全に取り除いてある標識アルブミンを静注しても，12時間後までにかなりの量の FITC が尿中に排泄されることから，過負荷となった静注アルブミンが体内で分解せられ，遊離した色素が尿中に排泄されたと考えられる。これが標識蛋白の初期の急激な減少を実際よりもより一層大きくしているものと思われる。

とくに，静注後12時間までの FITC 標識アルブミンの急激な減少は他家アルブミン静注群の場合に著しく，このことから，初期の急激な消褪相は，静注した標識アルブミンが宿主にとっ

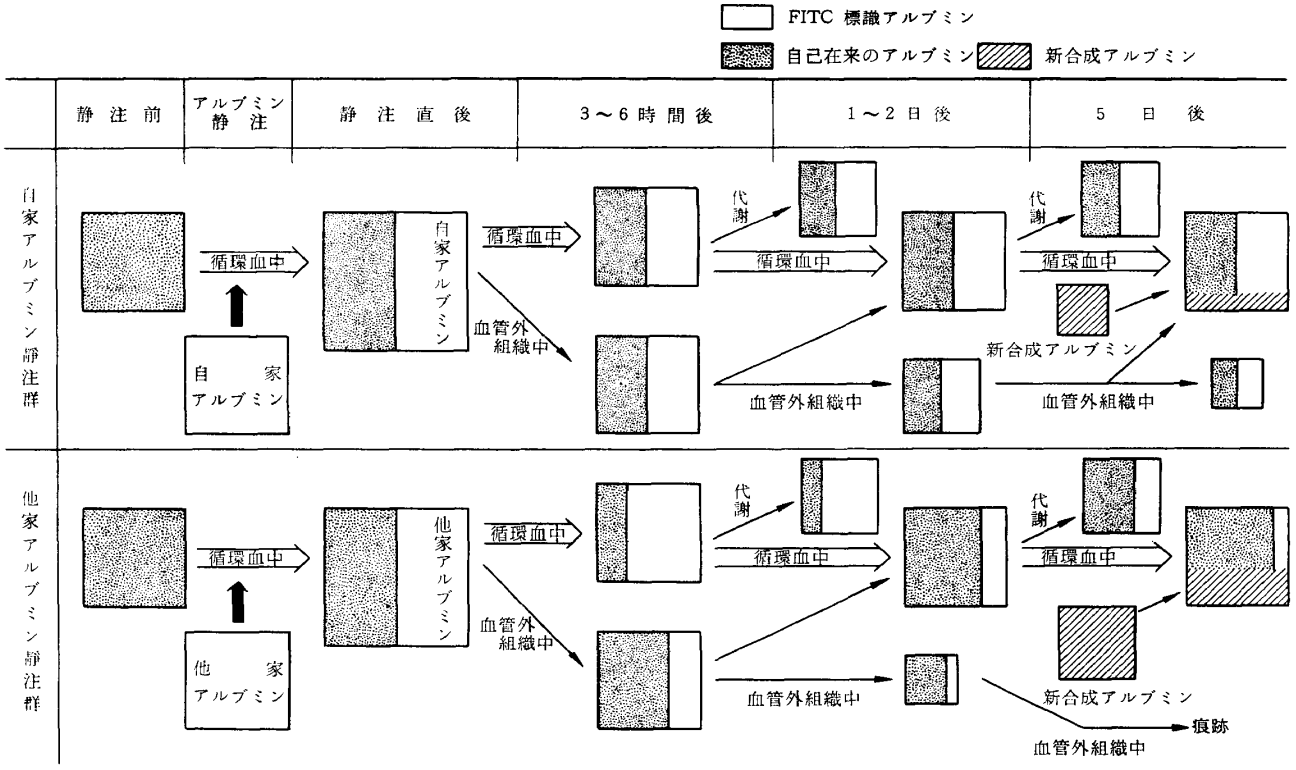


図 6 静注後アルブミン代謝の模式図

て自己のものであるか否かということの方がより大きな原因となって招来されるといい得るようであり，この意味で Nairn の考え方には全面的な同意を表し難い。

標識アルブミンのクリアランスならびに血清中アルブミン量に対する標識アルブミン量の比の経時的変化などから，自家および他家アルブミンの体内での消長について私見をまとめてみると，つぎのようになる。

すなわち，第6図のように，自家アルブミン静注群では，自家アルブミンが静注されたため，循環血液中のアルブミンが過量となり，その状態のままで暫らくは循環系中に留まるが，次第に血管外に出て extra plasma として組織間に貯えられる。この現象が完了し，静注前の血清蛋白質量に近く戻るのが6～12時間後となるのであろう。この血清アルブミンが血管外へ出て extra plasma として組織中に貯えられる場合，FITC 標識自家アルブミンは在来の自己アルブミンと殆んど同様の態度をとり，循環血液中にも血管外にも両者は同様の条件で移動すると思われる。すなわち，静注された自家アルブミンを宿主には在来のアルブミンと全く区別することなく扱うといい得るのである。その後，徐々に標識アルブミンも在来のアルブミンとともに組織中から循環系中に再び流出し，腎その他で分解され，遊離した標識色素は尿中へ排泄されるようになる。

これに対して，他家アルブミン静注群の場合には，まず，アルブミン静注のために，循環血液中のアルブミンは過量となる。このさい，宿主はこれを自己のアルブミンと識別し，在来の自己アルブミンの組織間液中への移行は自由に許すが，他家アルブミンの組織間液中への移行は殆んど許さず，大部分はそのまま循環系中に残り，経時的に分解されて，1日後にはその80%が血液中から消失している。この過程で，在来の自己アルブミンが組織間液中に流出する割合と循環血中の FITC 標識他家アルブミンが分解されて血中から消失する割合とが，静注後6～12時間の間ではほぼ同率であるために，第4項での係数の一致がみられるのであろう。しかし，静注後6～12時間以降では在来の自己アルブミンはすでに組織中への移行を完了し，再度血中に流入するのに対して，循環血液中に留まった FITC 標識他家アルブミンは一定の速度で

表 17　家兎の諸臓器の重量，血液残量，全含水量および血管外水分
（平均 3kg の体重の家兎を脱血後測定したもの）

臓器＼平均値	Wet wt. g/kg body wt.	Water content, g/100g wet organ wt.	Residual blood, ml/kg body wt.	Extravacular. water, g/100g net organ wt.
心	2.06	76.72	.2378	75.86
肺	4.46	76.45	.5661	74.87
肝	27.75	70.18	3.2991	68.38
腎	6.39	79.04	1.2496	78.01
脾	.62	77.67	.0989	76.61
胸　腺	1.17	55.86	.0464	46.97
小　腸	15.10	78.29	.3008	78.18

Net organ wt. = Wet organ wt.−wt. of trapped blood

〔Proc Soc Exp Biol Med 112, 547, 1963, より転載
E.L. Regoeczi: Amount of residual blood in rabbit organs after acute lethal hemorrhage〕

分解せられ，血中より消失し続けるために，その係数は1日後にはより急速に減少しているのであろう。

つぎに，宿主の血清アルブミンの細分画像についてみると，第6表および第17表のように，静注前，すなわち，静注液の調製のために採血してより7日を経過した家兎では，見かけ上，血清蛋白質量および血清蛋白質分画は正常に復しているが，アルブミン細分画像からみると，いまだ回復の途上にあり，正常値に比べて Fr. I が多く，Fr. II が少なくなっている。これは脱血のためであり，木下等[18]の報告とも一致している。このように採血後7日目では，いまだ Fr. II が回復増加する途上にあると思われ，アルブミン細分画の面からみると正常状態にあるとはいい難いようである。しかし，標識アルブミンの変性を考えて，採血後7日目には実験を再開せざるを得なかった。

また，アルブミン静注後12時間までは種々の条件が加わるために，アルブミン細分画値の変動も大きく，一定の傾向を見出し難いので，この場合もまたアルブミン量の場合と同様に，矢張り12時間以後の変化について検討した方がより確実な知見が得られるようである。

さて，アルブミン静注後，Fr. I は比較的長い間血中に留まり，3日以後に減少するが，自家アルブミン静注群に比べて他家アルブミン静注群の方が減少の程度がやや大である。

この傾向は標識アルブミンのクリアランスとよく一致する。

Fr. II は，自家アルブミン静注群では，静注後激減するが，2日後には静注前値に戻り，以後同じ割合で増加している。これに対し，他家アルブミン静注群では，Fr. II は静注後著明には減少せず，1日後から加速的に増加し，5日後には静注前値を遙かに上廻る。

このことと標識アルブミンのクリアランス過程とを合わせて考えると，つぎの仮説が成立すると思われる。

すなわち採血により血清アルブミン細分画像にかなりの影響がみられ，採血後1週間ではいまだ回復の途上にある。この回復過程にある宿主に，FITC 標識アルブミン液を静注すると，Fr. I が血中に多くなるために，Fr. II は血中から一時的に追い出されて血中濃度が減少するが，標識アルブミンがクリアランスされるに応じて，1日後から次第に回復する。この場合，他家アルブミン静注群では，静注された Fr. I のために一時的に Fr. I の血中濃度が高くなるが，これの分解が早期に進行するために，Fr. II の合成とその血中への移行が促進されると考えたいのである。

第1篇においてのべたように，Fr. II は代謝活性の高いアルブミンであり，生化学的にも不安定である[42]。

著者は，アルブミン代謝で主役を演ずるもの

は Fr. II であるが，これの生合成は他家アルブミンを静注した場合，二次的に促進されると考えている。すなわち，他家アルブミン静注群では，他家アルブミンが分解されて血中より消失し始めると，その刺戟により比較的早期から Fr. II の合成が進むが，自家アルブミン静注群では Fr. I の血中濃度が高い間でも，Fr. II は組織間液中に充分にありその合成は抑制されると考えているのである。

最後に，第2章において述べた臓器組織内における螢光標識アルブミンの分布について考察する。

色素の貯留は主として肺臓および腎臓に認められたが，これは第17表にみられるように脱血し採取した家兎の諸臓器内には，まだ血液残量および血管外水分が相当にあり，臓器の血液残量を臓器の重量単位でみると，腎臓に最も多く，脾臓および肺臓がこれに続き，心臓および肝臓には少なく，さらに胸腺および小腸には極端に少なくなっている。一方，重量単位の血管外水分含量は胸腺を除いて，他の諸臓器でほぼ一定である。

また，Deavers 等[6]の報告によれば，体重の10～15%の大量輸血をした場合，各臓器中には赤血球量の他に血清量も増加している。すなわち，成犬の全血の 17 %が組織間液 (extra plasma) であるが，輸血後には23%と増加している（約117cc の extra plasma が 282 cc と増加している)。すなわち，肝臓，心臓および胃では著明な増加はみられないが，腎臓(7.2cc→32.5cc)，肺臓(2.8→18.1)，小腸(23.8→46.9)，筋(16.9→67.8)，および皮膚 (16.8→47.2) では著明に増加している。

以上のことどもから考えると，著者の行なった実験では，過量の標識アルブミンを静注したために，自家アルブミン静注群では臓器内の組織間液が増加し，その後は徐々に循環血中に再び流入するために組織間液は減少するが，静注後3～5日後でも，なおかなりの量が残っている。これとは反対に，他家アルブミン静注群では，前述のように，静注された標識アルブミンは組織間液として流出し難く，主として循環系中に留まるため，組織標本上で，肺臓および腎臓で脱血後の血液残量として螢光物質がみられ，組織間には余りみられないのであろう。一方，自家アルブミン静注群の組織標本では，血中濃度に比例して，他家アルブミン静注群よりも豊富に，血液残量の多い肺臓および腎臓に螢光物質が認められ，また組織間液としても螢光物質が臓器の所々に認められた。

しかし，他家アルブミンが特異的に宿主の細胞に貪喰されている所見もみられない。また，標識アルブミンが栄養蛋白として利用されているという所見も組織標本からは得られない。

しかし，肺胞壁および小腸の基底膜への螢光物質の分布は特異的であり，この理由については著者はいまだ解明し得ていない。

以上成績ならびに考察から，以下の結論が得られる。

(1) 静注された FITC 標識アルブミンは，他家アルブミンの場合，自家アルブミンの場合よりも早く分解されて血中から消失する。何れの測定時においても後者は前者の2倍の量が血中に残されている。

(2) 主として Fr. I からなる標識アルブミンが静注されたとき，宿主の Fr. I は増加するが，経時的に減少する。減少の程度は，他家アルブミンの方が早い。

(3) 脱血を行なうと，1週間後でもなお Fr. II の減少がみられる。

(4) アルブミン細分画像の回復は，血清蛋白質量および血清蛋白分画像の回復よりややおくれる。

(5) 宿主の Fr. I が減少したとき，Fr. II が増加してくる。Fr. II の増加は，他家アルブミン静注群の方が早期からみられ，かつ加速的である。すなわち，静注された Fr. I を多く含む他家アルブミンは，宿主内で処理されるのが早いため，血中のアルブミン量の減少を来たし，結果として Fr. II の合成を二次的に促進する。

(6) この変化を螢光顕微鏡を用いて組織標本上で追求すると，螢光物質は，脱血後の血液残量の多い肺臓および腎臓の細血管内や組織間液に多く，その分布濃度は循環血中の色素濃度に比

例している。また，自家アルブミン静注群の方が，他家アルブミン静注群に比べて，組織間液中に螢光物質が多く含まれている。

(7) 組織標本上で，螢光標識アルブミンが組織の栄養蛋白として利用されているという所見はない。また，他家アルブミンが異物として特に細胞に貪喰されている所見もみられない。

(8) これらの成績から，Fr. I は生化学的に比較的安定であるが，Fr. II は生化学的にも不安定で，かつ活性も高く，生体内で絶えず合成される必要のあるアルブミン細分画である。

以上の結論から，静注された同種他家血清アルブミンの宿主不適合性は，アルブミン細分画中の Fr. I にも若干みられるが，主として Fr. II にあるといえよう。

〔全　篇　総　括〕

宿主に対する同種血清アルブミンの不適合性に関する臨床的ならびに基礎的研究はつぎのように綜括される。

およそ 2000cc 以上の大量出血を伴なう手術後には，たとえ適量の同種血液の輸血が行なわれていても，一過性の低アルブミン血症がみられるが，それは術後1日目から始まり，4～8日目にかけて最低値(約30%の減少)をとるが，術後約1カ月後には術前値に復帰する。

この血清アルブミンの変化を，ハイドロキシルアパタイト・カラムクロマトグラフィーによるアルブミン細分画について追求すると，0.07 M 燐酸緩衝液 (pH 6.8) にて溶出される Fr. II が術後2日目に減少し始め，術後4～8日目にかけて最低値(45～55%の減少)をとり，その後徐々に増加し，約1カ月後までに術前値に復帰することが判る。

家兎を用いて標識アルブミンを静注した成績によると，血清アルブミン液 (1.0～1.5 g/dl の濃度で全量で約 1.5g) の静注後は，循環血液の稀釈のため，宿主の血清蛋白質量が減少する。しかし，減少の程度は自家アルブミン静注群においてより著明である。

しかし，このとき血清蛋白質構成上では，A·G 比は自家アルブミン静注群において，静注後3時間まで著明に増加しているが，その後減少して1日以後には他家アルブミン静注群との間に殆んど差を認め難くなる。

静注された標識アルブミンの血中からのクリアランスでは，自家アルブミンは他家アルブミンよりも何れの測定時においても2倍の量が血中に残されている。

さらに，アルブミン細分画を行なうと，著者の作製した標識アルブミン液は Fr. I が正常よりも多く，ために静注直後，宿主の Fr. I が増加することは避けられないが，その増加した Fr. I はそのまま3日後まで不変で，以後漸減する。その減少の程度は他家アルブミン静注群においてやや大である。Fr. II は，自家アルブミン静注群では12時間後に激減し，2日後には静注前値に復帰し，以後同じ割合で増加するが，他家アルブミン静注群では静注後殆んど減少せず1日後から加速的に増加する。

この標識アルブミンの変化を組織標本上で追求すると，5日後には自家アルブミン静注群，他家アルブミン静注群ともに，肺臓および腎臓の細血管内および間質液中に螢光物質を多く含み，両群の間の量的な差は，循環血液中の FITC 標識アルブミンの濃度と平行している。

臨床的に術後にみられる低アルブミン血症は輸血血液が他家血であることに原因があり，他家血輸血によっては，出血により失なったアルブミン細分画 Fr. II が充分補ない得ないからである。

また，家兎を用いての実験でも，脱血後7日目では血清蛋白質量および血清蛋白質分画は正常に戻っているが，アルブミン細分画を行なうと Fr. II の回復がおくれている。

このことは，第1篇での臨床例でアルブミン細分画像の回復が，血清蛋白質量および血清蛋白質分画の回復から7～10日おくれていることとよく一致している。

このアルブミン細分画で回復の途上にある宿主に，Fr. I を主体とするアルブミン液を静注すると，そのアルブミンが自己のものであるか否かにより，宿主の血清アルブミンの動態に差がある。

すなわち，自家アルブミン静注群の場合，アルブミン静注により宿主の血中の Fr. I が増加するに応じて，静注後12時間後に Fr. II が激減しているが，これは血中の Fr. I の濃度が高くなるため，血中の Fr. II が主として間質間に追い出されるためと思われる。そして，クリアランスの面からも判るように，自家標識アルブミンは宿主が自己のものとして扱うため，他家アルブミンに比べて血中に長く残り，Fr. II の血中濃度の回復をおくらせる。クリアランスの面で静注された標識アルブミンの80%が血中から消失するとき，すなわち，血清アルブミンを細分画すると，Fr. I が静注前値に戻る2日目には，Fr. II は増加してくる。

これに対して，他家アルブミン静注群では，アルブミン静注により宿主の血中の Fr. I が一過性に増加するが，他家アルブミンであるため宿主に異質として認識され早急に分解処理せられ，結果として血中アルブミンの減少を来たし，低アルブミン血症に近い状態となるため，二次的に Fr. II の合成が促進される。

このように，Fr. I においても，宿主は自他を認識することが出来，この点からすると，他家血清アルブミン中の Fr. I に宿主不適合性があることは否定出来ない。

さらに，Fr. II の合成が，他家アルブミンの静注により，二次的に促進されることから，Fr. II は代謝活性が高く，かつ生化学的にも不安定で，生体にとって必須のものであり，Fr. I よりも強い宿主に対する適合性をもっていると思われる。

宿主に対する同種血清アルブミンの不適合性に関する臨床的ならびに基礎的研究は，つぎのように結論できる。

(1) 脱血を行なうと，血清アルブミン細分画中，主として Fr. II が減少する。

(2) 術後にみられる低アルブミン血症の原因は，出血による自己アルブミンの Fr. II の喪失である。

(3) この Fr. II は他家血輸血では補ない得ない。

(4) アルブミン細分画像の回復は血清蛋白質量および血清蛋白質分画像の回復よりややおくれる。

(5) 静注された他家血清アルブミンは，自家血清アルブミンに比べて血中からより早く消失する。

(6) 著者の作製した標識アルブミンは Fr. I を多く含んでおり，そのため静注後，宿主の血清アルブミンもまた Fr. I を多く含んでいる。しかし，時間の経過とともに Fr. I が減少し，Fr. II の増加がそれに対応してみられる。

(7) 自家アルブミンに比べて，他家アルブミンの Fr. I の減少はやや早く，かつ大であり，Fr. II の増加も早期から加速的にみられる。すなわち，他家アルブミンの静注は，二次的に宿主の Fr. II の合成を促進する。

(8) これらの成績から，少なくとも他家血清アルブミン細分画中の Fr. I には宿主不適合性があるといえる。

(9) 主として Fr. I からなる標識アルブミンの血管内から組織中への移行状況について，螢光顕微鏡を用いて組織学的に検討した結果では，標識アルブミンと思われる螢光物質は，宿主の血管内の生化学的な濃度に比例して，組織の細血管および間質間に存在しており，他家アルブミンが異物として宿主の細胞に貪喰され分解されている証拠はない。また，標識アルブミンが宿主の組織栄養蛋白として利用されているという所見もみられない。

(10) これらの成績から，Fr. I は生化学的には比較的安定で組織蛋白としても利用され難いものであるが，Fr. II は生化学的にも不安定で，かつ活性も高く，臓器の栄養蛋白として生体内で絶えず合成される必要があるものと考えられ

る。

以上により，輸血された同種血清アルブミンの細分画では，宿主に対する不適合性は，Fr. I よりも，Fr. II の方にはるかに高いことを知った。

文　　献

1) Bliss, J.Q. et al Circulation Res. 7, 79, 1959.
2) A. G. Cairns-Smith, A. G. Biochem J. 78, 449, 1961.
3) Chadwick, C.S., et al Immunology 1, 315, 1958.
4) Cohen, S., et al Biochem J. 62, 143, 1956.
5) Coons, A.H., & Kaplan, M.H., J. Exp.Med. 91, 1, 1950.
6) Deavers, S. et al Am J. Physiol 191, 159, 1957.
7) 電気泳動学会編　電気泳動実験法（文光堂）191.
8) Elpers, M.H. & Selkurt, E.E. Am J. Physiol 205, 153, 1963.
9) Friedberg, W. Am. J. Physiol 204, 501, 1963.
10) Folin Ciocaltau J. Biochem 73, 627, 1927.
11) Griffin, C.W. J. Bact 82, 534, 1961.
12) Guyton, A.C. et al Am. J. Physiol 163, 529, 1950.
13) Hamashima. Y., et al J. Cell Biol 20, 271, 1964.
14) Hjerten, S. Biochem Biophys Acta 31, 216, 1959.
15) Hutchison, J.L. J. Lab. & Clin Med. 56, 734, 1960.
16) 石川創二　日本胸部外科学会雑誌　9, 220, 1961.
17) Kaufman, L., et al J. Immunol 87, 72, 1961.
18) 木下修二郎他　日本胸部外科学会雑誌　10, 433, 1962.
19) Laurence, D.J.R. Biochem J. 51, 168, 1952.
20) 馬渡誠　結核研究所紀要　9, 37, 1959.
21) Nairn, R. C. Fluorescein Protein Tracing 88, 1964, (E. & S. Living stone)
22) Nairn, R.C. Fluorescein Protein Tracing 90.
23) Nairn, R.C. Fluorescein Protein Tracing 91.
24) 小川恕人　日本臨床　21, 2419, 1963.
25) 小笠原久三　結核研究所紀要　8, 1, 1958.
26) Paton, B.C., & Rosen Krautz, J. Disease of the Chest 48, 311, 1965.
27) Petersen, E.A. Arch. Biochem Biophys 93, 428, 1961.
28) Porath, J., et al Nature (Lond) 183, 1657, 1959.
29) Pressman, D., et al Int. Arch. Allergy 12, 125, 1958.
30) Remington J.W. & Baker C.H., Am. J. Physiol 197, 193, 1959.
31) Ruys, J.W., & van Geldesen, H.H. J. Pediat 61, 413, 1962.
32) Sainte-Marie J. Histochem Cytochem 10, 250, 1962.
33) 坂本馬城　日本外科学会雑誌　54, 2, 1953.
34) Schillar, A.A., et al J. gen physiol 36, 489, 1953.
35) Schneider, K.W., & Pippig, L. Deutsch Med Waschr 87, 1291, 1962.
36) 杉江三郎　日本外科学会雑誌　51, 3, 1950.
37) 鈴江懐，浜島義博　螢光抗体法（医学書院）
38) 鈴木裕八郎　日本胸部外科学会雑誌　10, 113, 1962.
39) Tiselius, A., et al Arch. Biochem Biophys 65, 132, 1956.
40) Tokumaru, T. J. Immunol 89, 195, 1962.
41) Wipple, G.H., et al Am. J. Med. Sci. 203, 477, 1942.
42) 吉利和　内科　15, 1038, 1965.