

交 叉 循 環 の 研 究

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部
(指導：教授 長石 忠三・助教授 寺松 孝)

宮 本 信 昭

〔第 1 篇〕 交叉循環における循環面，血液成分その他の変動

緒 言

近年，臓器移植に関する研究は著しい進歩をとげ，とくに腎移植については，臨床的にもその方式が次第に確立されつつある。

しかしながら，一卵生双生児などの特殊な場合を除いては，現在なお長期にわたる臓器移植の成功はほとんどみられていないが，これは“移植免疫”という言葉で表現される拒否現象への対策が今なお不完全であるからにほかならず，この方面の研究の必要な所以である。

著者は，臓器移植の研究を開始するに当って，大量抗原の投与により免疫学的麻痺ないしは寛容性の導入が可能な場合があるという諸家の成績^{17,23,24,70,74,115)}と，輸血は最も簡単に行ない得る臓器移植の方法であり，大量輸血に際してもたらされる種々の現象を追求することが移植免疫の解明への足掛りとなるという独自の考えとから，両者を併せて検討しうる方法として交叉循環を選んだ。

第 1 篇においては，まず交叉循環についての文献的考察を加え，次いで交叉循環の手技について検討を加えるとともに，交叉循環における循環面，血液成分その他の変動についても検討した。そして第 2 篇において，著者の真の目的である本法による免疫学的諸問題について，術後長期にわたり種々な観点から検討したのである。

術後管理その他の面から，著者は，実験動物

として家兎を選んだが，家兎を用いて交叉循環を行なった報告は少なく，人，犬あるいはラット等での方法を家兎に応用した場合には，術中・術後における死亡率が極めて高率であることを経験した。そこで，第 1 篇では，まず交叉循環についての文献的考察を歴史を中心に行ない，次いで，家兎に応用し得る交叉循環の手技について諸家のそれと比較検討し，それとともに第 2 篇の研究にも必要な交叉循環における循環面や血液成分の変化についても検討を加えた。

第 1 章 交叉循環の歴史

交叉循環は，1890年，Frederig³⁹⁾が呼吸生理の実験に犬を用いて行なったのを嚆矢とし，以後次々と生理学分野で研究された^{3,36,51)}。

1926年になると，Nyiri⁸⁰⁾が実験的尿毒症の治療に本法を用いて臨床応用への可能性を示し，その後，肝疾患，腎疾患，骨髄疾患などに対する治療を目的として基礎実験が，Salisbury^{90~93)}，Frank³⁸⁾，Joyeuse⁵⁹⁾，Stewart¹⁰¹⁾，Thalhimer¹⁰²⁾，Hollingsworth⁵³⁾，Thomas¹⁰³⁾等によって行なわれるようになった。

臨床的には，1936年，Prinzmethal⁸⁷⁾等が高血圧症の患者で昇圧因子の追求のために 4 例の交叉循環を“Cross Transfusion”という形で初めて行なった。

その後，1940年，Duncan²⁶⁾等は，尿毒症の

患者と正常腎機能者との間に3例の交叉循環を成功させ、そのうち2例は臨床的にも著効をみたと報告している。

それ以来、Vecchietti¹¹⁰⁾, Salisbury⁹⁴⁾, Bierman^{5~7)}等は、臨床上尿毒症、子癇、高血圧症、白血病等の治療方法として交叉循環を応用し、効果を収めたのみでなく、1954年には、Warden¹¹¹⁾等によって心臓手術時の“Cardiopulmonary Bypass”の作成の際にもポンプを用いた本法が応用されるに至っている^{99,67)}。

しかしながら、このようないわば黎明期における多くの人々の努力にもかかわらず、交叉循環は臨床上広く利用されるまでには至らなかった。

その理由としては、まず第1に技術上の困難性が挙げられる。すなわち、抗凝固剤の使用や循環調節のためのポンプの介入等は、長時間の交叉循環を持続することを不可能とし、出血、血球破壊等の種々の手技上の副作用を招き、やむなく中断しなければならぬ場合が多かったのである。

第2の理由としては、主として血清反応によると思われる直接的な合併症が挙げられる。発熱、じんましん、嘔吐等の出現のために、交叉循環の続行が不可能な場合も少なくなかったからである。

第3の理由としては、新たな疾病が媒介されることの危険性が挙げられる。交叉循環によってその目的とする原疾患の治療には効果を収めた場合でも、感染症等の新しい疾病がパートナーである健康者に媒介される恐れがあり、その他にも原因不明の合併症でパートナーが死亡した症例も報告されている⁹⁴⁾。

しかし、最近に至り、すぐれた抗凝固剤や抗生物質の発見等に伴ない、交叉循環についても再検討が行なわれるようになった。

1965年、Burnell¹⁶⁾, Eschbach^{31,32)}が抗凝固剤もポンプも用いずに数拾時間にわたる長時間の交叉循環に成功したが、それを契機としてもはや余命いくばくもない肝疾患、腎疾患、骨髄疾患、血液疾患、悪性腫瘍等の患者の間で、交叉循環を治療手段として応用し、成果を得たと

いう報告が次々となされるようになったのである³³⁾。

一方、免疫学の分野では、1956年、Egdahl^{28,29)}が犬の腎移植の前および後に移植免疫の抑制を目的として本法を動物実験に使用したのが最初である。それ以来、Hechtman^{49,50)}, Wheeler¹¹²⁾, Binhammer⁹⁾, Kekis^{62,63)}, Thomas¹⁰⁴⁾, Epstein³⁰⁾, Gago⁴³⁾, Cauchi¹⁸⁾等によって基礎的研究が試みられ、1965年、Burnell¹⁶⁾等は、臨床上交叉循環中の患者の間で腎移植及び皮膚移植を行なっているのである。

交叉循環はパラビオーゼの一型とも考えられるから、パラビオーゼの場合と同様に交叉循環においても免疫学的な諸問題が惹起されても不思議ではない。しかるに、このような免疫現象に関する研究は、殆んどが移植免疫抑制の手段という観点のみから行なわれており、その他の免疫現象自体に関する本格的な研究は、わずかにKekis^{62,63)}のそれがみられるのみである。臓器移植に際しては、移植された臓器にレシピエントの血液がまず遭遇し、この時から免疫学的な情報の交換が始まる。この意味から、交叉循環の際の諸現象について検討することにより臓器移植における免疫学的諸問題の解明への足掛りが得られる可能性があると思われる。

著者が、交叉循環はその臨床応用の以前に、このような免疫反応についても基礎的ならびに実験的に充分検討されるべきものとする所以である。

第2章 実験材料ならびに実験方法

第1節 実験動物

実験動物としては、実験前少なくとも1週間以上にわたり健康管理を行なった体重2~3kgの成熟家兎200余羽を使用した。

第2節 交叉循環の実施方法

予備実験の成績から、著者は交叉循環の方法としては、比較的小動物である家兎に適すると思われる“Controlled Crosscirculation”を採用した。

まず、体重のほぼ等しい家兎2羽を任意に選び、それぞれ赤血球に対してクロスマッチを行なって不適合因子のないことを確かめておく。

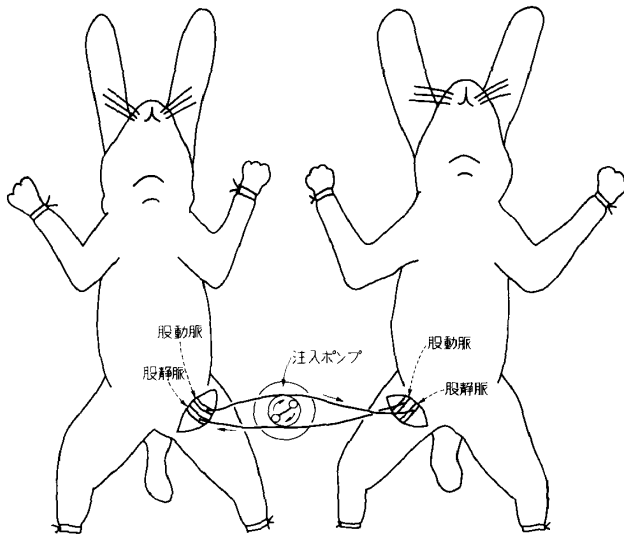


図1 写真1の模式図

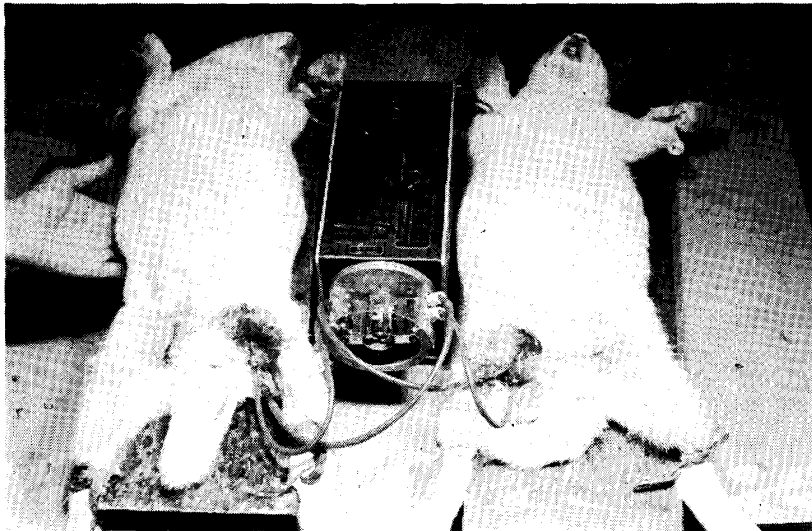


写真1

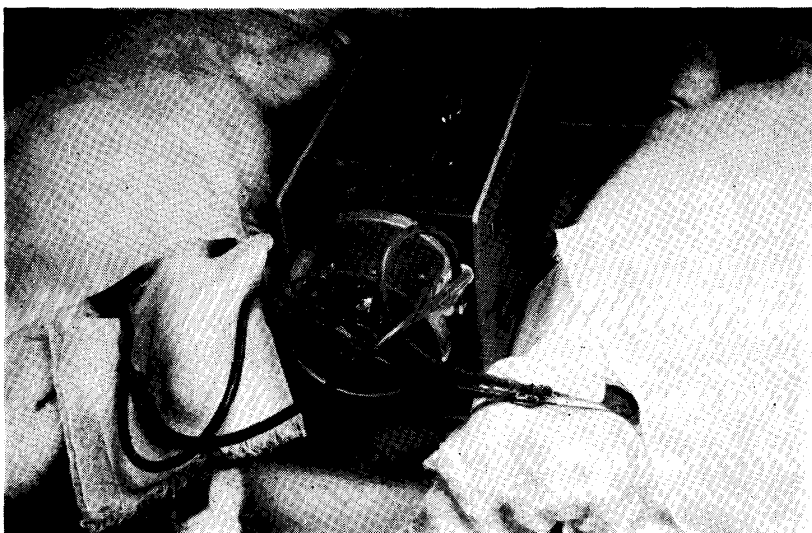


写真2 ポンプ 流量調節のために持続注入ポンプを使用する

ペアーとして選んだ家兎に、まず、ネブタール 15 mg/kg の静脈内麻酔を行なう。両者を仰臥位に固定し、それぞれの股動脈を露出、静脈にシリコン処理したカニユーレ（アトム静脈カニユーレ4～5号又はエラスト針4号）を留置し、点滴セットに接続、生理的食塩水で希釈したヘパリン液 2.5 mg/kg を注入する。次いで、動脈にカニユーレ（アトム静脈カニユーレ5～6号又はエラスト針5号）を留置する間にヘパリン化も完了しておく。

写真1 および図1のように、Aの動脈からBの静脈へ、Bの動脈からAの静脈へと約 40 cm のシリコンチューブ（NF 4号）を用いて動静脈瘻を作成し、次いで、流量を調節するために持続注入ポンプ（写真2）を回路内に装填する。

ポンプの作動により交叉循環を開始するが、その際

には、第3章の検討成績でも記述してあるように、相互の血液の混合状態から、多くの場合1分間約 2 ml の流量になるようなポンプの回転数を調節し、またその継続時間も1時間半ないし2時間とした。

術中は30分毎にネブタール 5 mg/kg およびヘパリン 1 mg/kg を追加する。

交叉循環を終了するに当たっては、動静脈間の結合を解離し、型のように血管および皮膚の縫合を行なうが、創内にはテラマイシン 25 mg/kg を注入するのを常とした。

第3節 検討方法

1) 交叉循環実施中の一般状態の観察
交叉循環実施中の家兎について、術中の脈搏、呼吸および体温などを測定し、一部のペアーでは、対側股動、静脈からそれぞれ動、静脈圧を測定した。

また、交叉循環後約1カ月にわたり、解離された家兎について健康管理を行ない、一般状態の観察を行なうとともに、以下の血液検査を行なった。

2) 末梢血液の混合率の測定

交叉循環予定のペアーの片方にかじめ ^{51}Cr 標識赤血球を注入しておき、交叉循環に際して術前、術中および術後経時的に採血し、その γ 線量の測定によって両者の血液混合率の推移を

みた。また、⁵¹Cr法による循環血液量の測定も行ない、混合率と循環血液量との関連性についても検討した。

3) 末梢血液の検査

術前、術中および術後約4週間にわたって末梢血を採取し、赤血球数、白血球数、栓球数、血色素量、血清蛋白量および血液像等についてその推移を追求した。

尚、対照として20~40 ml の新鮮血を輸血したものをづくり、その血液検査成績を交叉循環を行なったものの成績と比較検討した。

第3章 実験成績

第1節 交叉循環実施中の一般状態

可及的大量の血液を交換すべく、まず、1分間15 ml の流量の調節下に交叉循環を行なった。その成績は図2のように、6例中5例は術中、それも1時間以内に循環面のバランスを崩して死亡し、残りの1例も2時間以上の持続は不可能であった。

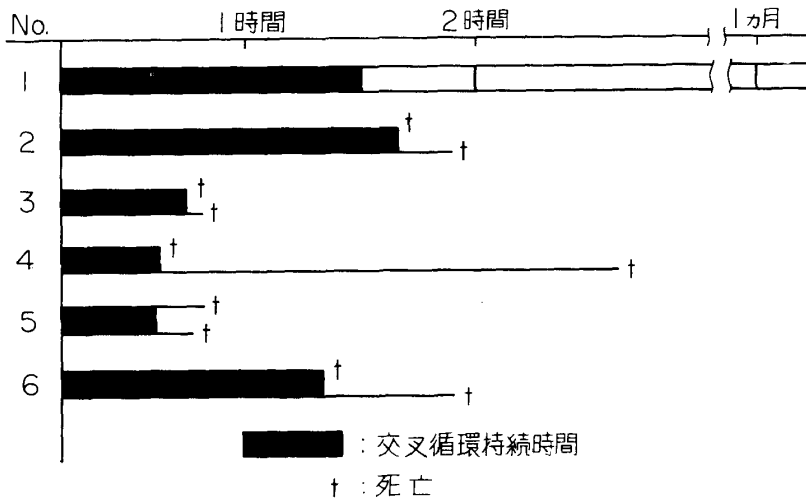


図2 調節下交叉循環(1) 流量：15 ml/min.

そこで、流量を少なくして1分間約2 ml に調節して行なうと、図3のように数時間の継続も可能となったので、以下の実験にはこの方法を用いることにした。

その際、呼吸、脈搏、体温等の測定により、一般状態を観察したが、それらには殆んど変化が認められず、対側股動、静脈で測定した動・静脈圧にも著しい変動は認められなかった。

稀に、チアノーゼを呈して不隠状態になるものが認められ、ペアーの片方にそれが出現するとパートナーにもそれがおよぶようである。この際には、O₂ 吸入によって直ちに消失するので、麻酔の影響と考えられる。

第2節 交叉循環における末梢血液成分の推移

1) 血液の混合率

⁵¹Cr 標識赤血球を指標として追求した血液の混合率をみると、図4に示すように、相互の血液は1分間約2 ml の流量に調節すると、交叉循環開始後約1時間半でほぼ均等に混合されている。交叉循環停止後24時間目の値をみると、⁵¹Cr 標識赤血球の絶対量は幾分減少するが、ペアー双方の混合血液の比率は変わらないようである。

また、その際 ⁵¹Cr 法により測定した循環血液量は、この体重2.5 kg の家兎においては、表1のように180 ml であり、体重との

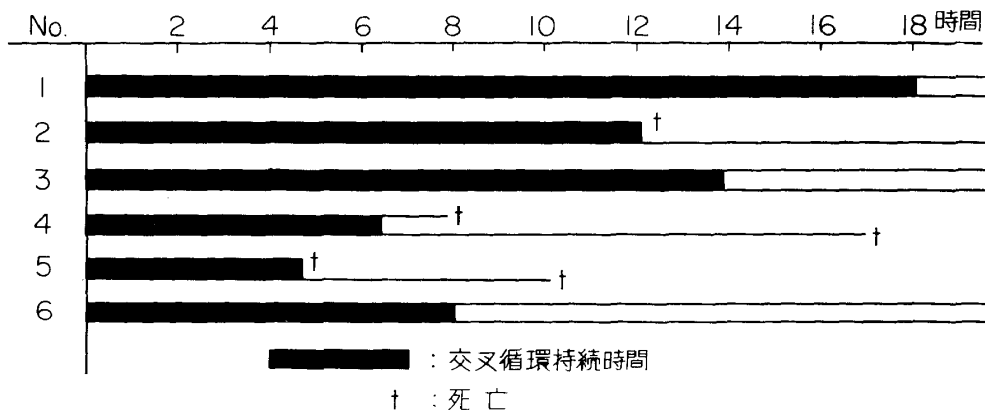


図3 調節下交叉循環(2) 流量：2 ml/min.

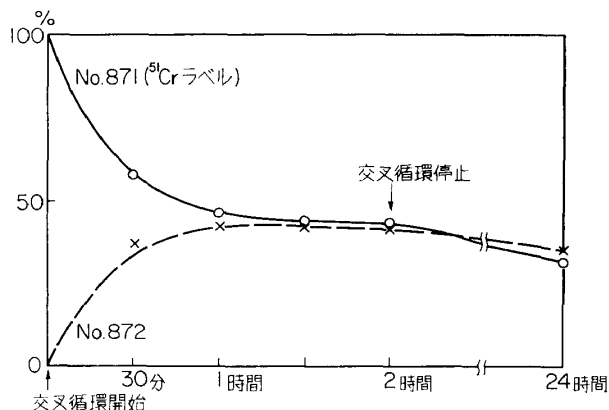


図4 交叉循環における血液混合率の推移 (51Cr 標識赤血球の追求による)

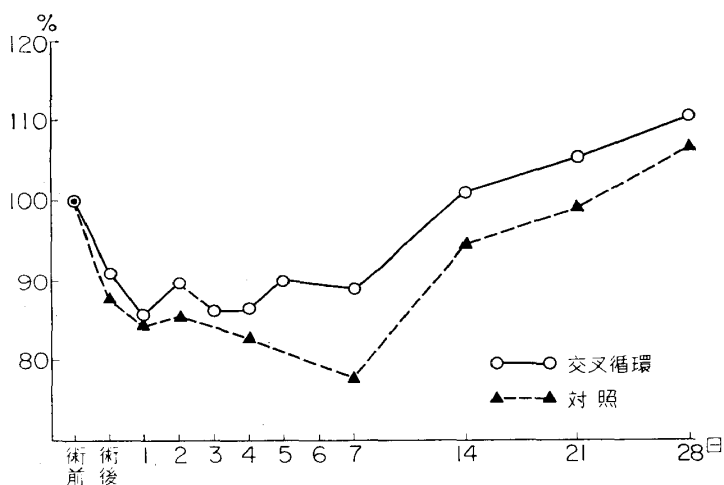


図5 赤血球数の推移 (術前値を100%として示す)

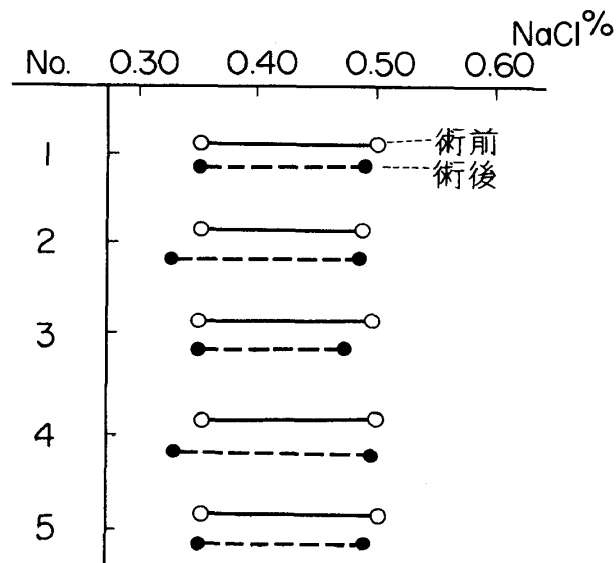


図6 赤血球抵抗の変化

比は、1:13であった。

2) 赤血球

赤血球数の推移をみると、図5のように、交叉循環直後から約1週間にわたり貧血がみられる。術後4~5日目に最低値をとるが、2週間ではほぼ回復する。

赤血球像では、貧血の極期には大小不同症を認めるものがあるが、その他の時期では特記すべき所見は認められない。

赤血球抵抗は、図6のように、術前と術後との間には差を認めない。

赤血球寿命を51Cr法により測定すると、その半減期は、輸血および自家赤血球のものと比較して、交叉循環を行なったものではかなり短縮している(図7)。

ヘマトクリット値も図8のように赤血球数と同様な経過を辿っているが、色素指数についてみると図9のように安定している。

3) 白血球

白血球においてはかなり特異的な変化がみられる。すなわち、図10のように、術直後一旦減少した白血球数は、1~2日目には著しく増加し、1週間を過ぎるとほぼ術前の正常値に戻るようになるが、その後再び軽度の白血球増多症が認められるようになるものが多い。

血液像をみると、術後一過性の白血球増多の際には好塩球および好酸球あるいは偽好酸球の増加が主となり、術後1週間以内にはこのような顆粒球の占める割合が増加し時間の経過とともに正常に復する。2週間以後では一定した傾向はみられず、リンパ球の比較的増多、あるいは好中球又は偽好酸球の増多を認めるものなどがある。なお、少数ではあるが、時期により大リンパ球様の単核細胞の増加がみられたものがあり、著者はこれらを便宜上大リンパ球として分類した。

4) 血小板

血小板数は、図11のように、術直後は白血球と同様に著明に減少し、1週間後には正常値と

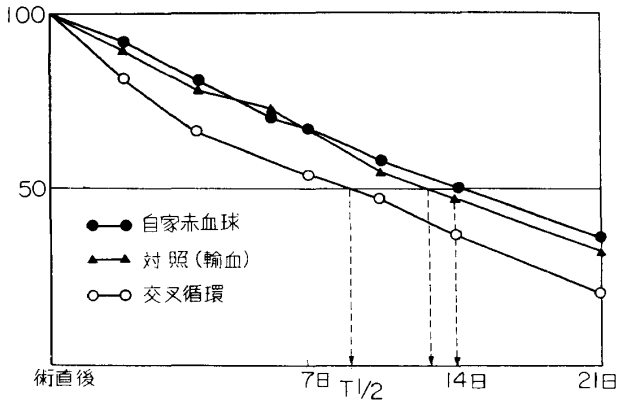


図7 赤血球寿命(⁵¹Cr 法による)

認められるものがあった。このような例は、術後1～3週目頃のものに認められている(図12および写真3)。

第4章 総括ならびに考按

家兎を用いた“Controlled Crosscirculation”においては、毎分約2mlの流量に調節することによりかなりの長時間にわたって本法を続行することが可能ではあるが、数時間以上の交叉循環後の生存率は必ずしも良好ではない。

しかしながら、1時間半～2時間までの交叉循環では、一般状態には何等の悪影響も与えることなく約1時間半後には両者の血液はほぼ均等に混ぜ合わされる。

その際、交叉循環をさらに長時間行ってもそれ以上の混合比は得られず、著者等が企図したようなペアー両者の血液の十分な混合比を得るには、1分間2mlで2時間にわたって本法

を行なうことにより、その目的はほぼ達成されるといえる。それ故、以降の実験においては、全て2時間にわたって本法を行なうことを原則とした。交叉循環の前後における末梢血液の諸所見をみると、ポンプによる機械的な破壊が原因と思われる諸変化のほかに、術直後の一過性白血球增多症、術後の相対的な白血球增多、アルブミンの減少、 α_2 グロブリンの増加等が認められる。

著者の得たこれ等の知見について、諸家の成績と比較しつつ考察を加えてみる。

1) 交叉循環の手技

交叉循環は、動脈や静脈を2個の生体間でそれぞれ結合し、その間で相互の血液を交換する方法であるが、ここでは交換する血流量を調節しながら行なう方法、すなわち“Controlled Crosscirculation”と、血管を単に連結するのみで血流量を調節しない方法、すなわち“Uncontrolled Crosscirculation”との2種類に分けて、それらの手技とその特質につ

なる。

5) 血清蛋白

一般に、総蛋白量の変動は少なく、A/G比にも著しい変化は認められていない。

濾紙電気泳動法による分画では、 γ グロブリンには大きな変動は認められないが、 α_2 グロブリンの分画の増加と、アルブミンの減少とが

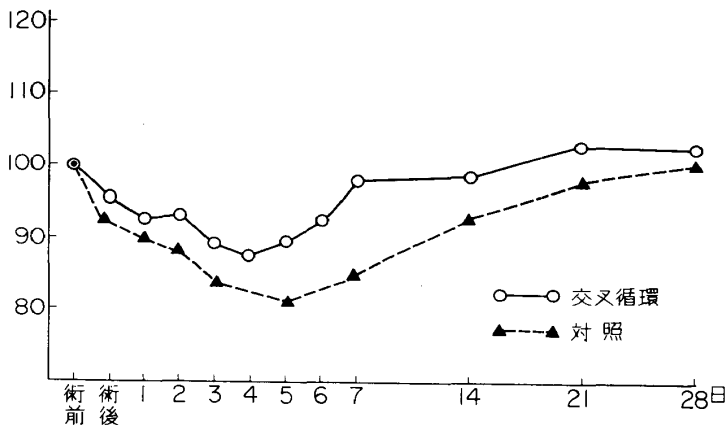


図8 ヘマトクサット値の推移(術前を100として示す)

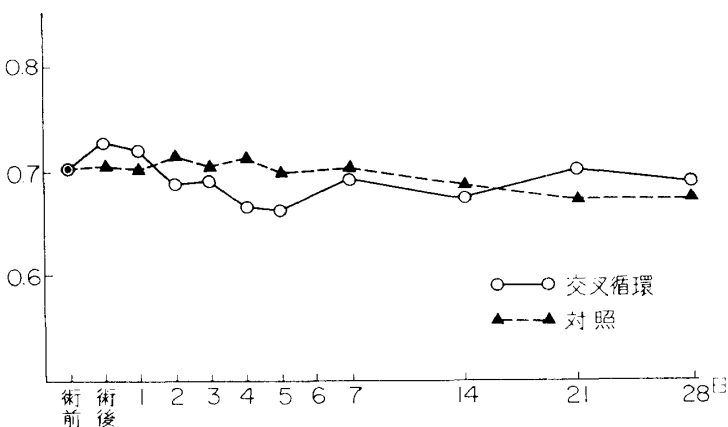


図9 色素指数(ザーリー%)の推移

いて記述してみる。

i) Controlled Crosscirculation (調節下交叉循環)

本法は、1925年、Anrep²⁾等によって犬で初めて試みられた方法であり、後記の“Uncontrolled Crosscirculation” にしばしばみられる

交換血における量的なアンバランスの招来を防止し、臨床に応用し得る方法として工夫されたものである。

すなわち、ペアー相互間の血管連結装置の中に、流量調節用の装置を入れて行なう方法がとられている。

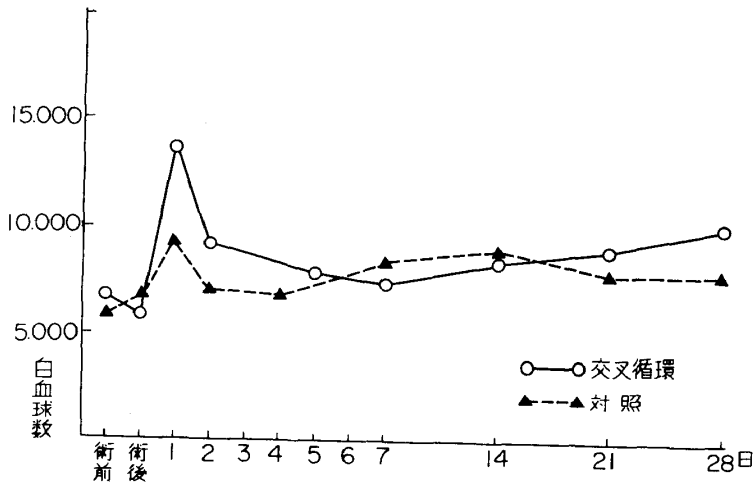


図10 白血球数の推移

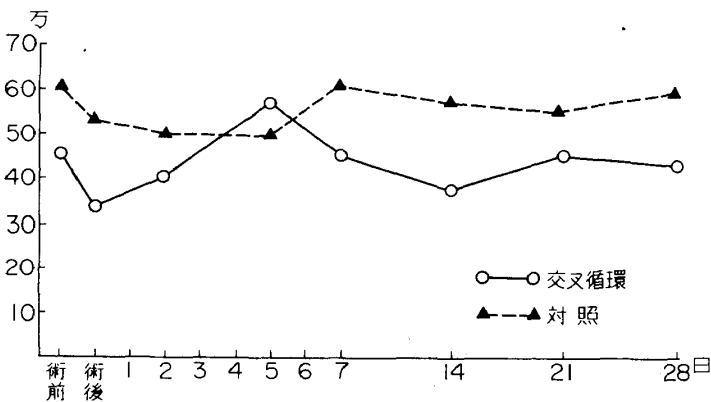


図11 血小板数の推移

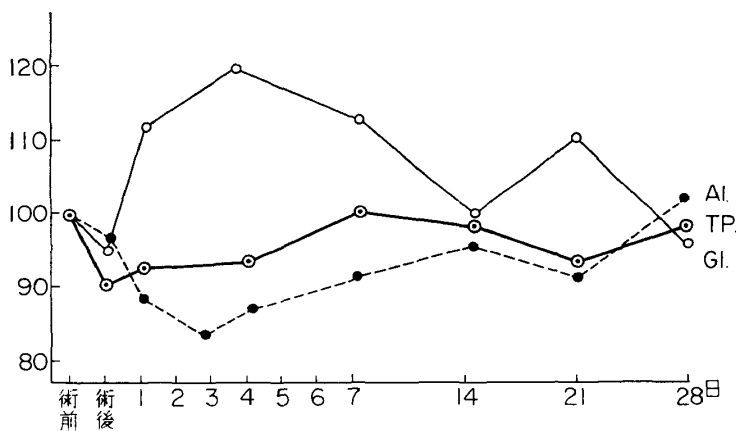


図12 血清蛋白の推移

本法は、最初は注射器、輸血瓶などを使用した“Crosstransfusion”という形で試みられ^{4,5,87,98,102)}、次第にワームポンプ (worm pump)^{90,110)}、ローラーポンプ (roller pump)^{67,99,109,111)}等を使用する方法に発展していった。

a) Crosstransfusion (輸血法) ; ペア一双方にヘパリン化を行なった後、**図13 a**のように、注射器あるいは点滴セットを用いて血液の交換を行なう方法である。一般にペアー各々の動静脈にカニューレをセットして採血し⁹⁾、使用器具はシリコン処理されたものを用いる。

この方法によれば、流量は確実に一定に調節され、小さな動物にも使用が可能であるという利点はあるが、血液が外界に晒されるために微生物混入による感染の危惧のあることおよび操作が煩雑でたえず人手を要すること等の欠点がある。それ故、この方法は長時間の交叉循環には不適當といえよう。

b) Controlled Crosscirculation (ポンプ法) ; 本法は、上記 Crosstransfusion (輸血法)の欠点を改良し、血管同志を直接チューブで連結して disposable としたものであり、流量の調節には主としてローラーポンプ等の調節装置が用いられる。ポンプには**図13c**のように Vecchietti¹¹⁰⁾、Salisbury⁹⁰⁾等によって特殊なワームポンプも考案されている。

使用する血管のルートは、普通は動脈から脱血してパートナーの静脈に入れる方法が行なわれているが^{5,109)}、一部では、静脈から静脈へのルートを使用した報告もある^{90,110)}。また、ポンプの調節によ

り流量が生理的な血流量よりもより少なくすることが必要であるといわれている。

この方法によれば、著者も行なったように、家兎程度の大きさの動物に応用した場合、かなり長時間の持続が可能である。しかし、前にも述べたように、ポンプ使用のための抗凝固剤の持続的投与および血球成分の物理学的変化等のために、半永久的に行なうことは不可能と思われる。

ii) Uncontrolled Crosscirculation (非調節下交叉循環)

ポンプを使用せず血管を直接カニューレで接続し、一種のパラビオーゼの状態にして放置する方法である。

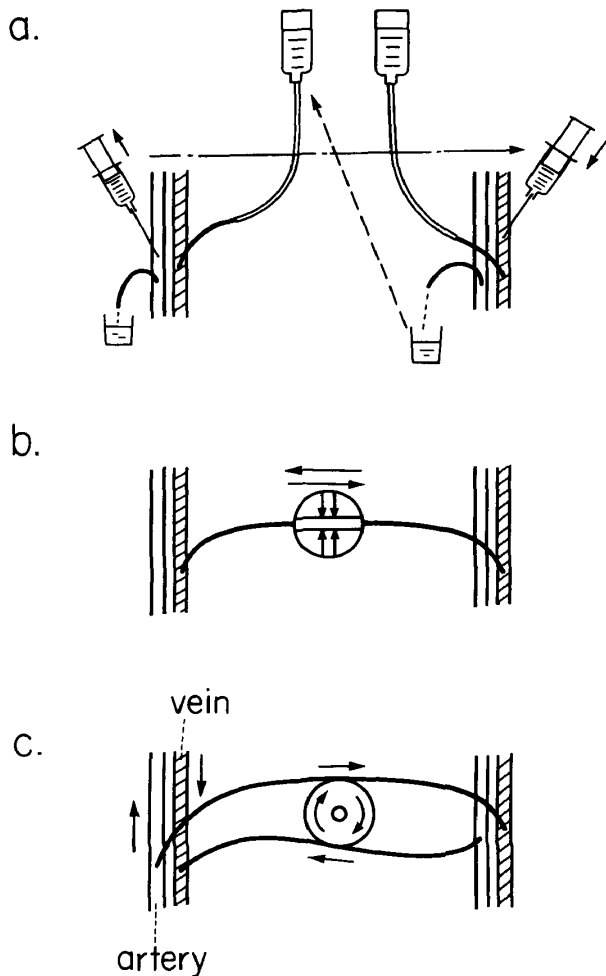


図13 Controlled crosscirculation

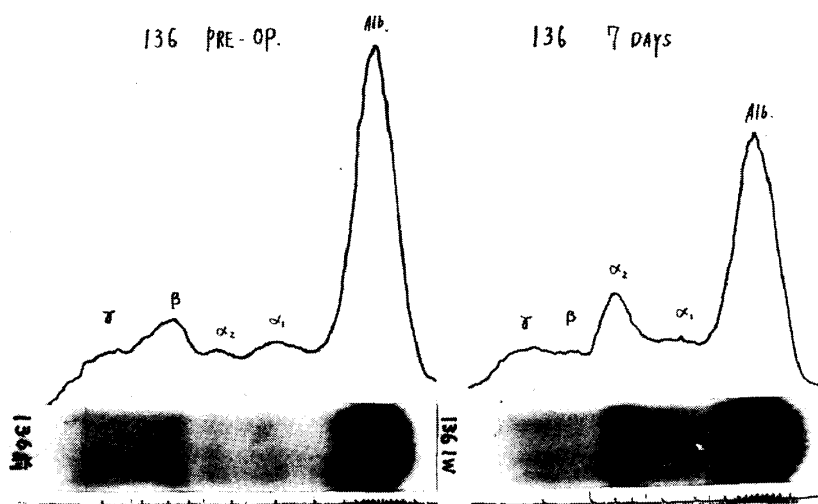


写真3 α_2 グロブリンの分画の増加がみられ、アルブミン分画は減少している。

本法は、1890年、Frederig³⁹⁾が初めて交叉循環を行なった際に、相互の頸動脈を直接ガラス管で連結して行なって以来、**図14**のように、多くの研究者によって種々の改良が加えられた。

すなわち、頸動・静脈あるいは股動・静脈を用いて、動脈の中極端をパートナーの動脈の末梢端へ交互に連結する方法^{35,51)}、動脈同志を直接に側々吻合を行なって接続する方法^{62,63)}、動脈から静脈への動静脈瘻を作成する方法^{27,80)}等が行なわれ、血管の連結方法には、血管縫合によって直結する方法やチューブを介して連結する方法がとられている。

しかし、いずれの場合も、長時間持続して行なうには、連結部の血栓形式、抗凝固剤の持続的投与による出血等の副作用および後述の循環面のアンバランス等のために、適当な方法とは考えられなかった。

1965年、Eschbach 等^{16,31,32)}は、血管連結の際に、シリコン処理を施したテフロンチューブを使用することにより、抗凝固剤を用いずに長時間の非調節下交叉循環に成功し、ここに本法は完成されたのである。

このように、交叉循環はその目的によって種々改良が加えられ、時代の流れとともに種々な変遷をみている。

著者は、血液という抗原を同じドナーから大

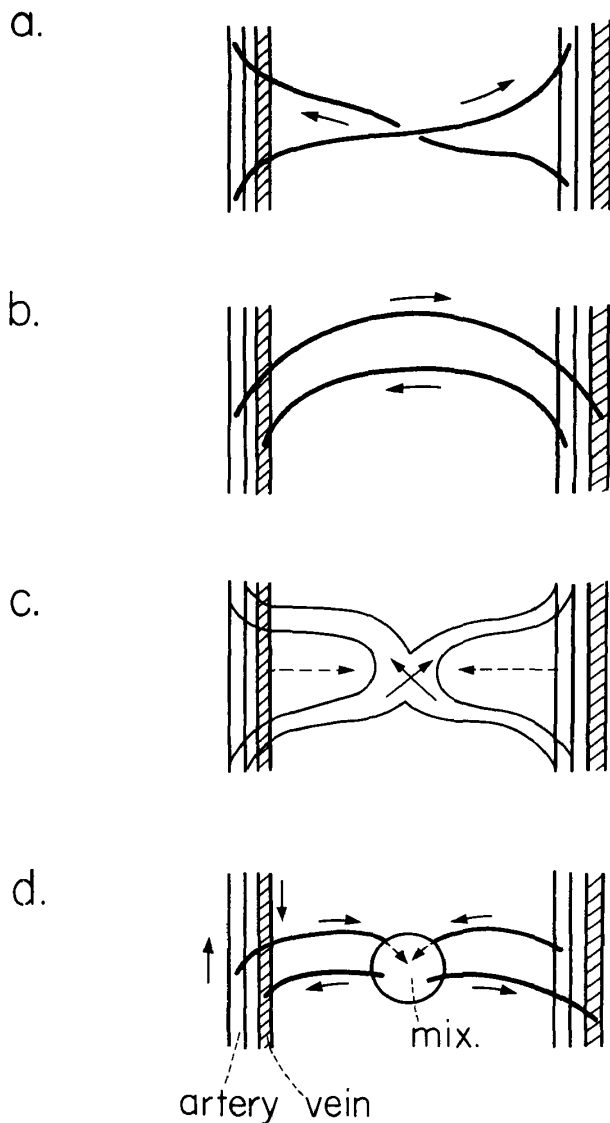


図14 Uncontrolled crosscirculation

量に同一のレシピエントに与える手段の1つとして交叉循環を選んだのであるが、その際、可及的長時間にわたり本法を行なうことを目標としていたので、調節下および非調節下におけるいろいろな方法について検討を加えた。

それ等の結果から、著者は、第2章第2節で報告した方法以外は短時間のうちに循環面でのアンバランスを生じ、中止せざるを得ないものが殆んどであることを知ったのである。

これは著者の実験に使用した動物が比較的小さい動物である家兎であり、また、著者の目標を得るには他の方法による交叉循環では余りにも大きすぎる侵襲となるためと考えられる。

すなわち、諸家の報告にもいわれているよう

に²⁹⁾、小動物では低流量での調節下交叉循環の方がよい成績が得られるようで、著者の成績によると、家兎では1分間約2ml前後の低流量が適当と思われるのである。

この程度の低流量では、著者の経験によると10数時間にわたる交叉循環の維持も可能であり、循環面での変化も殆んどみられていない。しかし、当然のことながら、体外循環である以上、機械的影響による血球成分の若干の破壊が招来されるのは止むを得ない処である。

2) 術中および術後にみられる循環面、血液成分その他の変化

循環面、血液成分その他に及ぼす交叉循環の直接的影響に関する研究としては、初期においては、Frederig 以来、呼吸器系あるいは代謝系の生理学分野のものが多い^{3,36,5139)}。彼等は、前記のように非調節下交叉循環を主として犬を用いて行なったが、一般に施術時間は短かく、術中にペアーの一方のみに化学物質の投与や神経刺激を行ない、これ等がペアーの他方に現われる反応を観察しているに過ぎない。

1926年、Nyiri⁸⁰⁾は、犬で実験的尿毒症を作り、正常犬との間で、頸動脈から頸静脈への回路を用いた3時間の非調節下交叉循環を行ない、BUNが246mgから127mgに低下したと報告し、新しい試みとして注目された。

彼の実験に端を発し、交叉循環を臨床的に応用して重篤な疾病の有力な治療手段としようとする試みが相次ぐようになった。

1936年、Prinzmetal⁸⁷⁾等が、“Crosstransfusion”という形で高血圧因子の追求を臨床的に行なっているが、治療手段として本法が行なわれたのは、1940年、Duncan 等²⁶⁾の3例の尿毒症患者についての試みである。Duncan 等は、その1例では、26,700mlにもものぼる“Cross-transfusion”に成功し、臨床的にも好結果を得たと報告している。

それ以来、Slagle⁹⁸⁾、Vecchietti¹¹⁰⁾、Salisbury⁹⁴⁾、Bierman⁷⁾等によって、特殊なポンプが考案せられ、おびただしい数の臨床報告がなされ、非感染性の中毒性疾患の治療として本法が応用されるに至った。

それ等の術式は、すでに **図13** に示したように、それぞれ独自の工夫がなされているが、多くは、交換輸血といった方が妥当と思われるものである。しかし、いずれも循環面でのバランスを保ちながら確実に大量の血液を交換することに注意が払われているにもかかわらず、出血、溶血等の副作用あるいは合併症等のために、長期間の応用には耐えられなかった。

1964年、Eschbach³¹⁾等は、シリコン処理を行なったテフロンチューブを用いることによって、ポンプもヘパリンも使用することなく、長期間の交叉循環を成功させ、これまでの殆んど全ての問題を一挙に解決したとしている。彼等はまた、臨床症状の程度によって、交叉循環の中止、続行を繰り返す“Repeated Crosscirculation”を試みることで、2カ月半にわたる長期間の症例を報告している³²⁾。

それ以来、尿毒症、肝疾患、骨髄疾患、血液疾患などの治療法として、交叉循環は再び関心を集めるようになったのである^{16,104)}。

このように、血中の有毒物質の除去や代謝のための交叉循環という観点からの検討は数多いが、交叉循環の循環動態その他に及ぼす影響についての検討はそれ程多くない。

Hedon⁵¹⁾、Firor³⁶⁾、太田⁸⁴⁾等は、犬を用いて、頸動脈と頸静脈、あるいは股動脈と股静脈との間で、動静脈瘻の作成による非調節下交叉循環を行なった場合、開始直後に血圧の急激な下降を来した後、しばらくして術前の血圧に回復するが、その後は一方は高く他方は低くなるというように交互に血圧の動揺をくり返した後に安定すると報告し、Egdahl²⁷⁾は、このような変化は、両者同時に起る場合もあると述べている。

このような現象は、いずれにせよ、血液の生理的な循環のバランスが交叉循環の開始によって突然崩され、大量の血液が一度に静脈側に集中して右心負荷の状態となり、さらにこれが回復に向う間に種々な変動が現われるものと思われる。この際の循環動態の回復には30分以上の時間を要する場合もあると報告されている⁸⁴⁾。

このような交叉循環では、ペアー両者の血液は、混合率の推移からみて5～10分の間に均等

に混ぜ合わされるといわれる。すなわち、太田等⁸⁴⁾は、⁵¹Cr法によって調べているが、それによると10分以内に50%ずつの混合比を得ている。この場合、犬の循環血液量は体重約10kgの犬で約1ℓと考えられ、1分間の血流量は150～220mlと推定されるから^{27,82)}、ペアー両者の血液は5～10分の間に均等化することが理解され得る。

しかしながら、中には、調節不能となり、中止せざるを得なくなる例も少なくなく、このような例では術後48時間以内の早期死亡例が多いと報告されている^{62,84)}。

臨床的には、Burnell等¹⁶⁾が、比較的末梢と考えられる撓骨動脈と前腕の静脈との間で非調節下交叉循環を行なったが、その場合もやはり、循環面のバランスが崩れ易く、この調整には連結チューブをクランプして行なっている。すでに述べたように、彼等が1回の交叉循環時間を短かくし、“Repeated Crosscirculation”を用いるようになった理由は、このような循環面でのアンバランスを最少限に止めるためである。

血圧の動揺に伴なって、呼吸、脈膊等も当然変化するが、このように“Uncontrolled Crosscirculation”の方法では、ペアー両者の心肺機能に著しく大きな負担をかけているといえよう。

著者も1分間15mlの流量で行なった調節下交叉循環が不成功であったことから、諸家の報告にあるような循環面でのアンバランスが交叉循環中のペアー相互に術中術後を通じて悪影響を及ぼすことを知った。

そこで、著者は単位時間の流量を実験に必要な最少限に調節する方法を試みたのである。

そのために、まず、家兎の循環血液量を測定して、交叉循環によってペアー両者の血液が1対1の混合比となるにはどれだけの交換血液量を必要とするかについて検討した。

⁵¹Cr法により測定した場合、家兎の循環血液量は体重の約1/13、すなわち、2.5kgのもので約200mlである(表1)。

また、交叉循環時の血液混合比の変化について

表1 循環血液量の測定

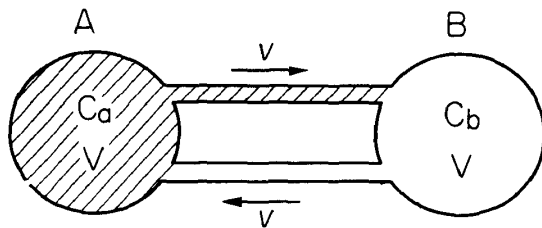
家兎より 10 ml の血液を採取し, ACD 液 2 ml を加える. ^{51}Cr (ラクロメート) $100 \mu\text{C}$ を加えて30分間インキュベートする.

次に, ビタミンC 200 mg を添加して遊離クロームを非活性化した後, 10 ml をもとの家兎に返入し, 残りはスタンダード液として保存する.

15分後, 2 ml を採血, スタンダード液とともに γ 線量を測定し, その稀釈比から循環血液量を算出する. なおヘマトクリット値によってその値を補正する.

家兎の循環血液量		
No.	体重	循環血液量
876	2.6	200 ml
871	2.5	180 ml
828	3.0	250 ml

表2 交叉循環中の血液混合比



循環血液量(V)の等しいA・B 2羽のウサギの間で単位時間にvの流量で交叉循環を行なうとき, t秒後のAの濃度(C_1)は,

$$VdC_1 = C_2vdt - C_1vdt$$

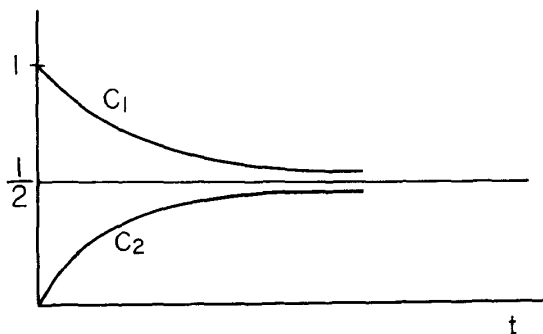
$$C_1 + C_2 = 1$$

より

$$C_1 = \frac{1}{2} e^{-\frac{2v}{V}t} + \frac{1}{2}$$

が得られる.

すなわち, 両者の混合比は, 次のグラフのように, $\frac{1}{2}$ を漸近線とした双曲線となる.



てみると, これは, 表2のように, $1/2$ を漸近線とした時間と単位流量との函数で表わされる。これによると, 循環血液量が同じく 200ml の家兎2羽の間では, 交叉循環量が1時間 100ml の流量すなわち1分間約 2 ml の流量の場合, 少なくとも2時間でほぼ1対1の混合比が得られる。この間に流れた血液は 200 ml であるから, 循環血液量と同量の交換血液量によって均等に混合する。このことはまた, これ以上の長時間にわたって交叉循環を行なっても, 血液の混合比なる観点からは無意味であることを示す。これは, ^{51}Cr 標識赤血球を指標とした混合比の推移の測定成績からも裏書きされている。さらに, このような流量で2時間程度の交叉循環を行なった場合, 術中の血圧, 呼吸, 脈膊等にはほとんど変化がみられず, 家兎本来の循環生理に及ぼす影響は極めて少ないといえる。

一方, 交叉循環中に認められる副作用についてみると, 著者の家兎の場合は, 腸管の運動亢進によって下痢を来たすものが約20%に認められ, Hechtman の犬では^{49,50}, 約20%に発疹が認められているが, これは人の輸血時の副作用と同じ原因によるものと思われる。

このことは, Vecchietti¹¹⁰, Salisbury⁹³, Burnell^{16,32}等が, その膨大な臨床例のうちに, 手技上の出血以外の副作用として, 発疹, 悪心, 嘔吐, 頭痛, 腰痛, 発熱, 寒心, 全身倦怠, 不快感などを約20%の頻度に認めたと報告していることからいえるようである。

次に, 交叉循環中および術後における血液成分の変化をみると, 白血球におけるそれが著明である。

外科手術の際の大量輸血あるいは体外循環においては, 術直後には白血球の減少が著明であるが, 1~2日後にはとくに感染の症状が認められないにもかかわらず, 一過性の異常な白血球増多症を来たすことが知られている^{1,21,44}。

交叉循環においても, 同様な傾向が Salisbury 等の臨床データのうちに同われ⁹⁴, 著者の場合も諸家の報告と同様であった。

このような一過性の白血球増多症は, 輸血等

によって骨髓などの造血器および網内系が刺激され賦活されるためと考えられる^{1,21,62)}。

末梢血液像における変化として、体外循環、交叉循環等の臨床例では、顆粒球増多が術後約1週間認められるという報告が多いが、正常の白血球像を呈するというもの^{1,21,49,64)}、あるいは比較的リンパ球増多を示したという実験例もある^{1,62)}。

著者の成績では、一過性の白血球増多を認めた時期には好塩球及び好酸球あるいは偽好酸球の増多が主となり、術後1週間はこのような顆粒球の占める割合が増し、経過とともに術前値に復する傾向が認められた。しかし、2週間を過ぎたもののうちには、好中球または偽好酸球の増加を来たすものと、リンパ球の増加を来たすものとが認められた。

Kekis⁶²⁾は、約1週間にわたり長期交叉循環を犬で行ない、術後リンパ球の比較的増多を伴った白血球増多を認めている。この場合は、パラビオーゼと殆んど同じ状態が続けられた後であるから当然であるといえるが、著者の場合のように、短時間の交叉循環によってもリンパ球増多を来たすものがあるという事実は、長期、短期を問わず、交叉循環の術後にはパラビオーゼに類する免疫現象が生ずる可能性があることを推定せしめる。

赤血球についてみると、Firor³⁶⁾は、犬で交叉循環を24時間以上継続して行なった際、術後赤血球数の減少を認めたが、それ以外に、形態学的にも赤血球抵抗にも変化を認めていない。Kekis⁶²⁾もまた、短期間の交叉循環で術後1週間は全例に中等度の貧血を認めているが、血色素症、血清ビリルビンの上昇、尿中ウロビリノーゲンの増加等は認めていない。

大量輸血、体外循環においても、術後著明な貧血が認められ、1週間後に最低値をとり、約2週間で回復する^{1,14,21)}。

著者の成績でもほぼ同様であったが、貧血の極期には塗沫標本で大小不同症の認められるものがあり、色素指数および赤血球抵抗には異常を示さなかったが、⁵¹Cr法による赤血球寿命では T1/2 の短縮が認められている。

Cohen は^{19,114)}、家兎における赤血球型の存在を指摘し、そのうちにはかなり強い反応を示す組合せのあることを主張している。著者は、単に術前におけるクロスマッチを入念に行なうのみであったが、そのような反応を示す組合せは認められず、術後においても、赤血球抵抗、血清中の血色素の上昇等の溶血現象の認められたものはなく、赤血球寿命の短縮が認められたのみであった。それ故、このような赤血球寿命の短縮は、赤血球型によるよりもむしろ交叉循環そのものによると考えている。

血清蛋白については、Kekis⁶²⁾によると、術中、術後を通じて低アルブミン血症と過グロブリン血症とが認められ、とくに α_2 グロブリン分画の著しい増加が認められたという。このグロブリンの増加は、ラッセをパラビオーゼで結合した際に認められるのと同じ現象であると報告されており、 α_2 分画の増加およびアルブミンの減少は同種移植の際に移植片が“reject”される場合にもみられるので、このようなグロブリンの増加は、交叉循環によって網内系が刺激された結果生じたものであろう。

著者の場合も、一部に術後1～3週目に α_2 グロブリンの分画の増加が認められるものがあったが、A/G 比その他に著しい変化の認められるものはなかった。しかしながら、Kekis⁶²⁾の指摘するような α_2 グロブリンの増加が認められたことと、リンパ球増多を認める例の存在することとを併せ考えるならば、単に総量約200 ml の交叉循環を2時間にわたって行なうのみでも同種移植病におけるそれと同じような現象が招来される場合のあることを指摘し得るのである。

結 論

本篇において著者は、家兎を用いた調節交叉循環の手技について検討を加えたが、その際、まず、手技に関する検討を行ない、次いで、著者の選んだ方法で、交叉循環の循環面や血液成分等に及ぼす直接的影響について検討し、次のような結論を得た。

(1) 1分間約2 ml、2時間にわたる調節下交

又循環をローラーポンプを用いて行なうことにより、家兎生来の循環動態に何等悪影響を及ぼすことなく、ペアーのそれぞれの血液を均等に混合し得る。

この際、循環血液量と等しいだけの量を交叉循環すれば、停止後も少なくとも24時間はほぼ均等な混合率が保たれている。

(2) 交叉循環による血球成分の減少等の直接的な変化は、術後10日間でほぼ消失し、血液成分諸値は術前値にまで回復する。

(3) 白血球は、術後1～2日目において著明

な一過性の増多症を示すが直ちに回復する。術後、全般的に軽度の白血球増多症が認められ、2～3週頃にリンパ球増多を示すものも認められる。

(4) 術後1～3週頃に、 α_2 グロブリンの増加およびアルブミンの減少を認めるものがある。

(5) これ等の成績から、何等かの免疫学的現象が交叉循環により招来される可能性が推察された。(参考文献は第2篇の末尾に掲載する)

〔第2篇〕 交叉循環における免疫学的諸問題

緒 言

第1篇においては、交叉循環が循環面や血液成分に及ぼす直接的影響について検討し、家兎を用いる場合には、微流量の調節下交叉循環によるのが適当であることを知った。

また一方では、術後の血液所見から、交叉循環においても臓器移植の際に認められるような免疫現象の招来されることを推察した。

交叉循環は、血管を直接連結することによって作成されたパラビオーゼとも考えられるから、パラビオーゼの場合と同様に、交叉循環においても免疫学的諸問題が惹起されても不思議ではない。

そこで本篇では、主として交叉循環の間接的影響ともいふべきこの種の免疫現象について検討を加えた。すなわち、術後長期間の観察の間に認められた“Wasting Syndrome”の発来状況、“Wasting Syndrome”を来たした際の血液所見ならびに病理学的所見および生存ペアー間の皮膚移植の成績等について検討したのである。

第1章 交叉循環後の生存率を中心とした長期観察成績

第1節 検討材料ならびに検討方法

第1篇において、1分間約2mlの調節下交叉循環


を2時間にわたって行なったもののうち、その経過を最短10日間、最長2カ年にわたって観察し得た100羽50ペアーの家兎を対象とした。

交叉循環終了後、解離された家兎は2～3日で術前の健康状態までに回復するが、その直接的影響が過ぎ去ったと考えられる10日以後に、下痢、るいそう等の“Wasting Syndrome”を来たして死亡するものが認められた。

ここではこれ等の家兎について、術後1カ月、3カ月および6カ月の3つの期間に分けてその生存率を中心に検討する。

第2節 検討成績

第1項 交叉循環家兎の術後経過

交叉循環後のペアーの経過は、15の通りである。

交叉循環後の家兎は、ほとんどは2～3日で術前の健康に回復するが、術後10日を過ぎるころから食思不振に陥り、下痢、るいそう、立毛等の症状を特徴とする“Wasting Syndrome”を来たして死亡するものが認められるようになる。

しかしながら、このような“Wasting Syndrome”が認められない家兎は、長期にわたって元気に生きのびる。

第2項 “Wasting Syndrome”の発来状況

下痢、るいそう、立毛、脱毛等の症状を呈して“Wasting Syndrome”に陥った家兎は、比

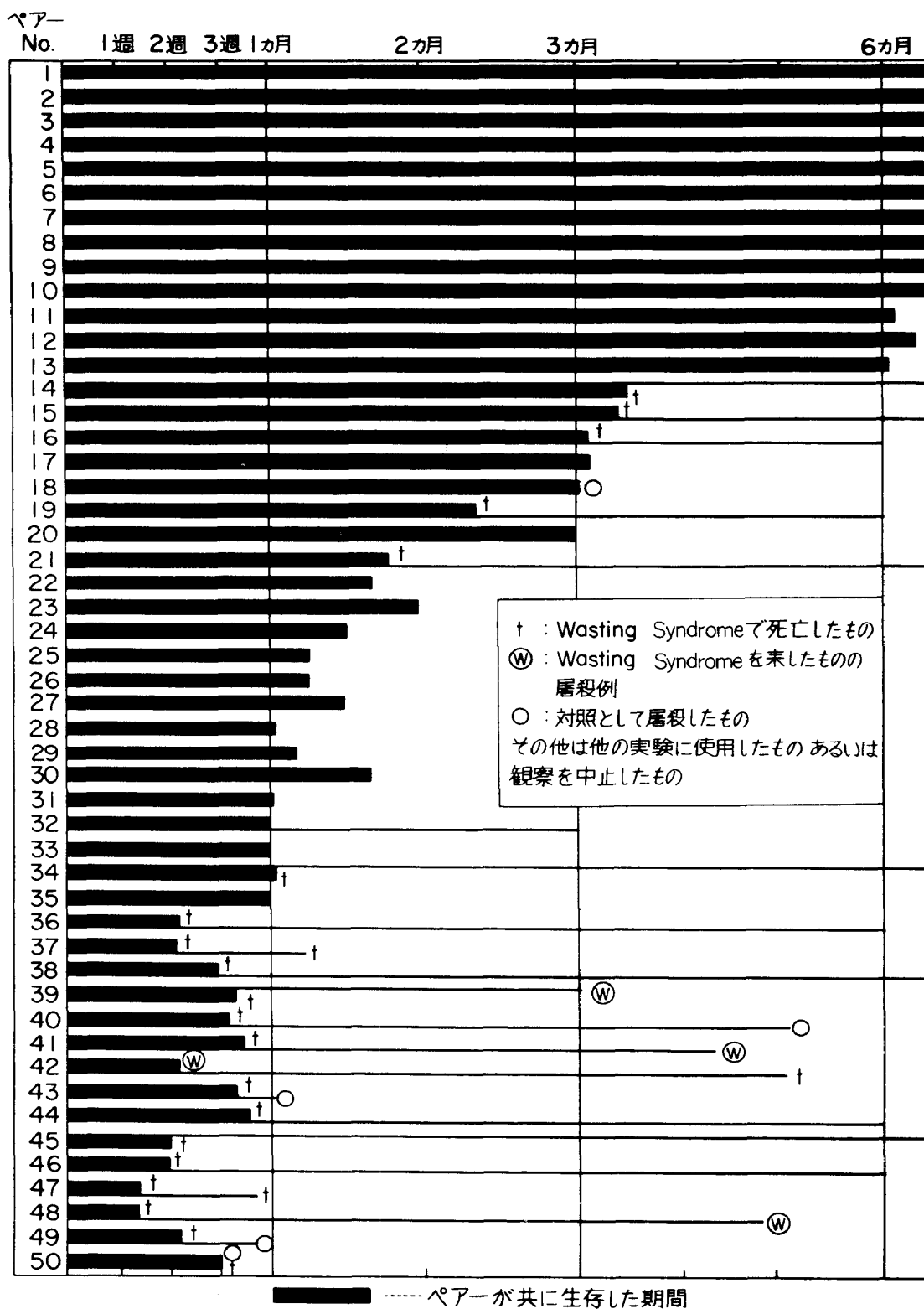


図 15 交叉循環家兔の術後経過

較的急性の経過を辿り、2～3日間で死亡するものが多く、慢性の経過をとるのは少ないようである。このような家兎は、術後2～3週頃に多く認められるが、術後長期を経たもののなかにも認められる(図16)。

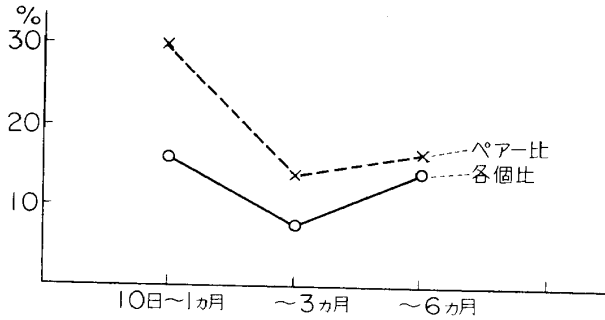


図16 Wasting Syndrome 発生率

“Wasting Syndrome”の招来されるのは、ペアーのうちの一方のパートナーのみの場合が多く、両者が同じ時期に死亡するものは稀である。

このような“Wasting Syndrome”は、発来時期や症状からみて、いわゆる同種移植病のそれと類似している。

第3項 交叉循環家兎の生存率

このような“Wasting Syndrome”を招来していない家兎の経過についての術後1ヵ月、3ヵ月および6ヵ月の各時期における生存率は、表3の通りである。これから、術後長期を経た後に死亡するものは少ないことが判ると思う。

第3節 小 括

1分間約2mlの流量で2時間の交叉循環を行なった後、それ等の家兎について可及的長期

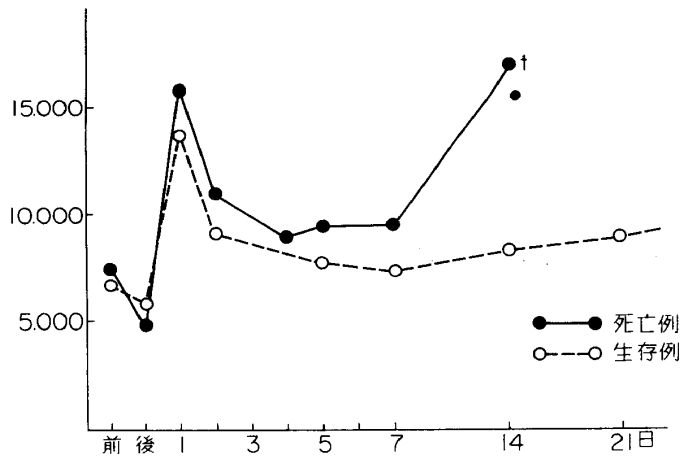


図17 白血球数の変化

表3 交叉循環家兎の生存率

	羽(%)	ペアー数(%)
10日～1ヵ月	84/100(84%)	35/50(70%)
1ヵ月～3ヵ月	52/56(77%)	19/22(57%)
3ヵ月～6ヵ月	38/45(62%)	13/16(39%)

注 {分子はその期間中の生存数}
 {分母はその期間の対象数}
 ()は%の累計

間の観察を行なったところ、下痢、るいそう、立毛等の症状を特徴とする“Wasting Syndrome”が術後2～3週をピークとして招来される。

この症状は、ペアーのうちいずれか一方のパートナーのみに招来され、2～3日のうちに死亡するものが多い。

輸液、栄養補給、抗生物質投与等を行なってもこのような症状は改善されない。

“Wasting Syndrome”を来さなかったものは、長期にわたって生存する。

第2章 交叉循環後の“Wasting Syndrome”

第1節 検討材料ならびに検討方法

前章において認められた“Wasting Syndrome”によって死亡した家兎について、術直後から死亡するまでの血液所見の推移をパートナーのそれと比較検討し、死亡後数時間以内に剖検し得たものについては、その病理解剖学的ならびに病理組織学的所見についても検討した。

第2節 検討成績

第1項 末梢血液所見

白血球では、“Wasting Syndrome”の招来された家兎のほとんどに、図17のように白血球増多が認められている。

抗生物質の投与を行なってもこの白血球増多は改善されない。

血液像では、1ヵ月以内に発病し死亡したものすなわち早期死亡例にリンパ球増多が認められ、3ヵ月以後のものすなわち晩期死亡例には好中球増多を示すものが認められる傾向があった(表4)。

赤血球についてみると、“Wasting Syndrome”の時期に軽度の赤血球増多が認められる(図18)。

表 4 白血球像の推移

		術前	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	3ヵ月後
生存例 A	B	0%	14	0	2	0	1	0
	E	2	0	3	0	0	2	0
	N St S	14	14	20	10	7	11	8
		32	30	43	46	33	40	42
	L	52	38	19	32	58	41	43
M	10	4	15	10	2	5	7	
生存例 B	B	1	11	2	1	1	0	0
	E	0	8	5	1	0	0	0
	N St S	12	10	13	10	11	11	15
		16	25	28	32	33	16	9
	L	68	40	50	51	60	71	72
M	3	16	2	5	5	2	4	
死亡例 C	B	0	8	0	1			
	E	1	7	0	2			
	N St S	11	18	15	18	†		
		15	28	30	32			
	L	60	28	44	37			
M	13	11	11	10				
死亡例 D	B	1	12	5	1	0		
	E	1	5	1	2	1		
	N St S	15	13	11	7	10	†	
		25	30	10	9	6		
	L	53	35	63	76	78		
M	5	5	10	5	5			

(偽好酸球は好中球(N)として算定した)

ヘマトクリットにおいても同様な傾向がみられる(図19)。

血色素は、図20のように色素指数の低下が認められ、低色素性の貧血を呈している。

赤血球寿命は、死亡例と生存例との間に差は

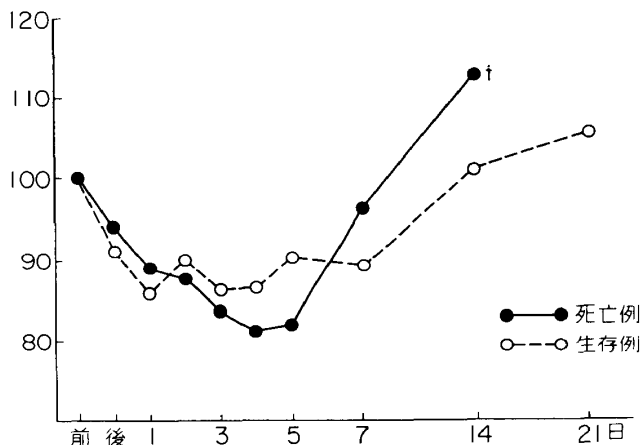


図18 赤血球数の変化

認められなかった。

第2項 病理学的所見

1. 病理解剖学的所見

“Wasting Syndrome”を呈した家兎においては、立毛、顕著なるいそうおよび下痢による汚染等が認められる。

各臓器についてみると次のようになる。

脾臓：腫大したものと、萎縮したものと2群があり、前者は早期死亡例、後者は晩期死亡例に多く認められる。

胸腺：概して萎縮している。

リンパ腺：肉眼的には正常なものが多い。

肺臓：一般に特記すべき所見はないが、晩期死亡例には鮮紅色を呈するものがあり、肺炎を疑い得る。

2. 病理組織学的所見

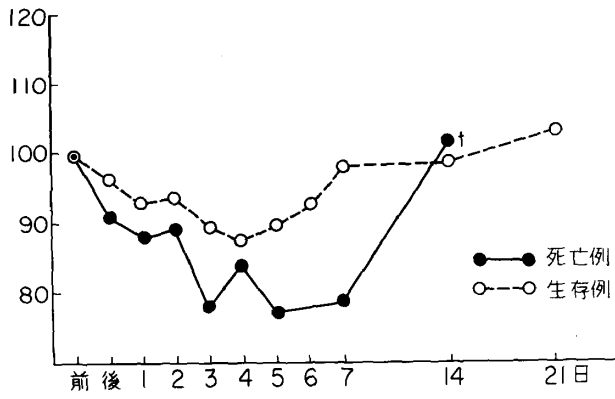


図19 ヘマトクリットの変化

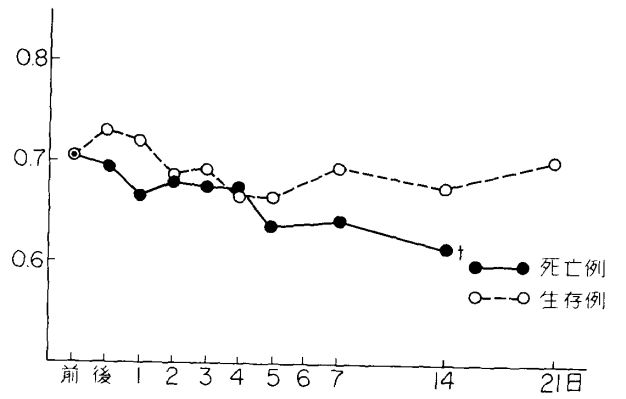


図20 色素指数の変化

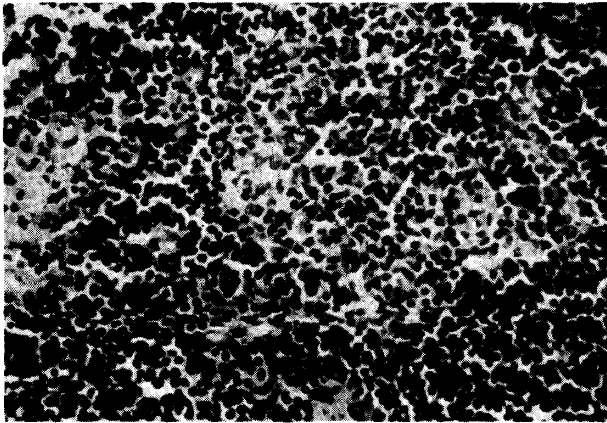


写真4 胸腺(×200)

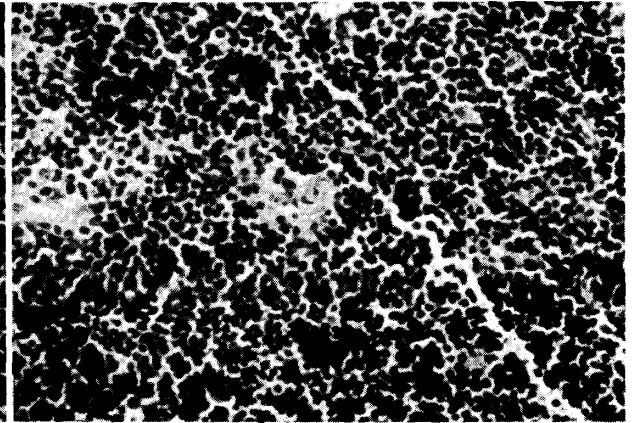


写真5 胸腺(×200)

胸腺細胞および、細網細胞の増殖，形質細胞の浸潤などが認められる
 (交叉循環後3週目発病)
 この時期のものでは萎縮性変化は著明でない。

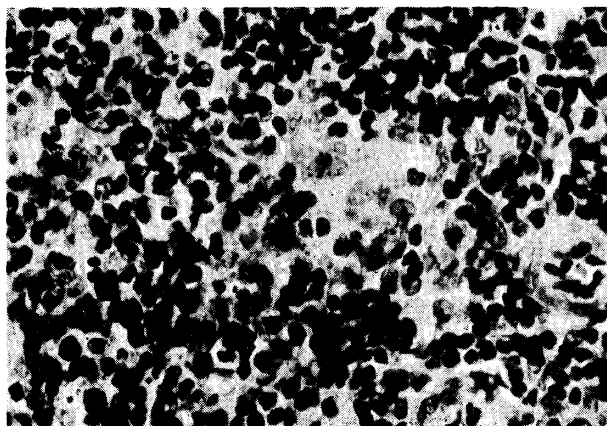


写真6 脾臓(×400)

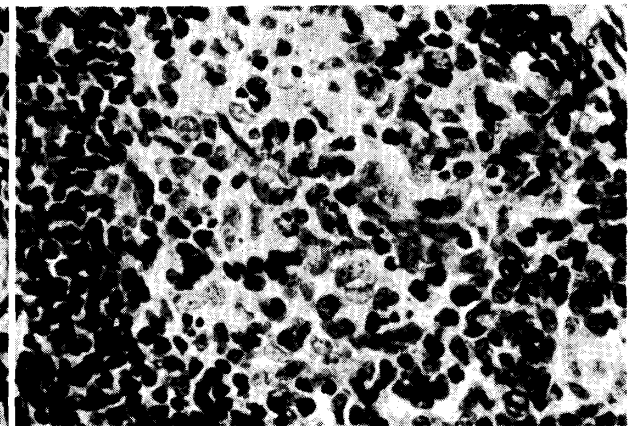


写真7 脾臓(×400)

細網細胞の増殖が著明に認められ，形質細胞も多数認められる。
 (交叉循環後3週目発病)

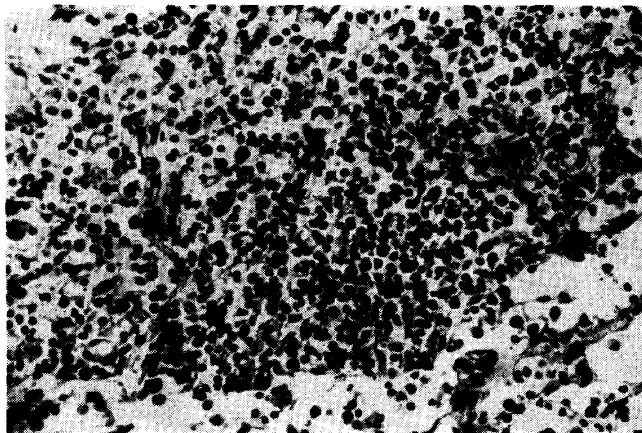


写真8 リンパ腺(×100)

リンパ濾胞は破壊されつつある
(交叉循環後2週目発病)

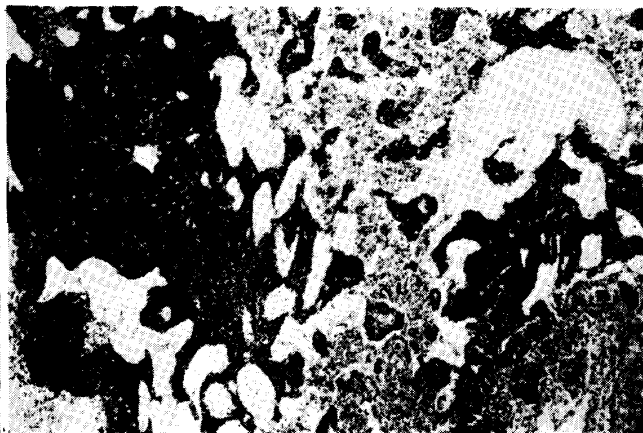


写真9 リンパ腺(×200)

リンパ濾胞の萎縮・荒廃および細網細胞の増殖
がみられ、形質細胞の浸潤も著明である
(交叉循環後3カ月目発病)

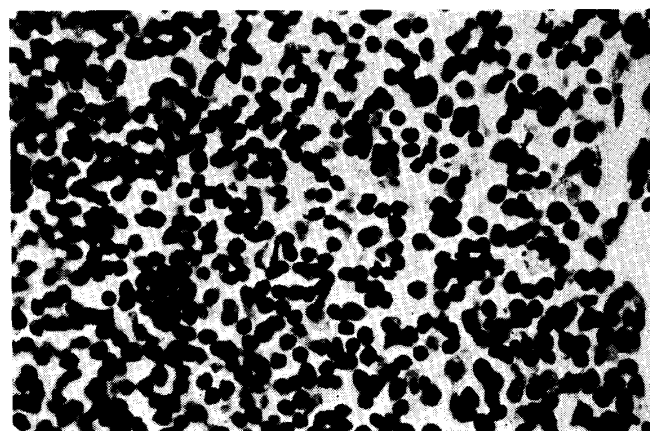


写真10 リンパ腺(×400)

写真6の強拡大、形質細胞の浸潤が認められる

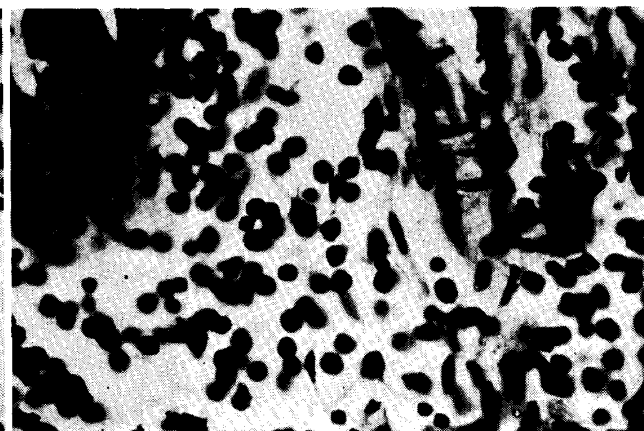


写真11 リンパ腺(×400)

腸間膜小血管周囲において著明な形質細胞の
浸潤が認められる
(交叉循環後2カ月目死亡)

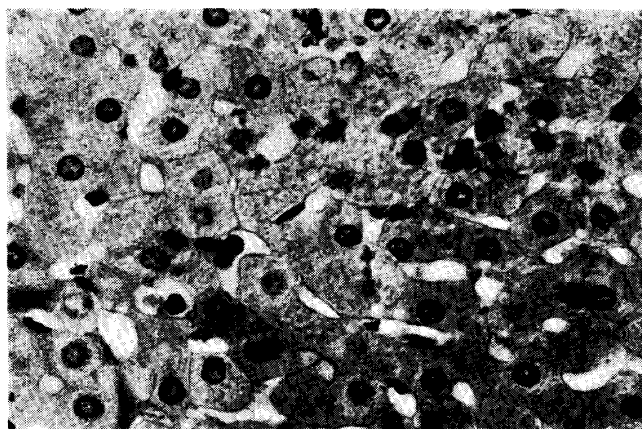


写真12 肝臓(×400)

好酸球の浸潤も認められる
(交叉循環後3週目発病)

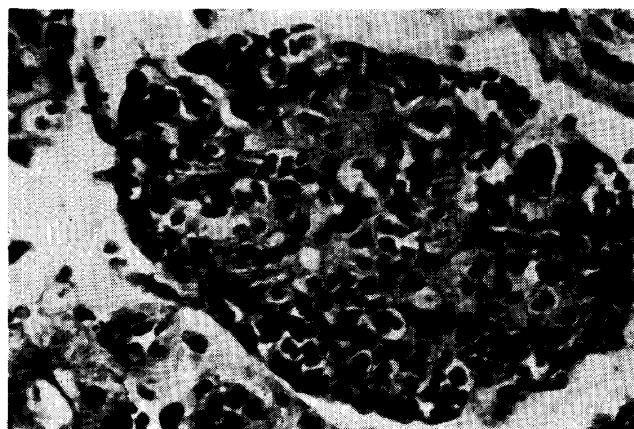


写真13 腎臓(×400)

糸球体のうっ血およびメサンギウム細胞の浮腫性
変化が認められる。
(交叉循環後3カ月目発病)

胸腺；概して著明な変化は認められないが、形質細胞の浸潤、胸腺細胞の増殖性変化等が認められている（写真4, 5）。

脾臓：ヘモジデリンの沈着が認められるものが多い。細網細胞の増殖が著明で、形質細胞の反応も強い（写真6, 7）。濾胞の萎縮あるいは壊死を来たしたものも認められる。

一般に、早期死亡例においては、細網細胞を主とする増殖性の変化が著明に認められ、晩期死亡例においては、濾胞の萎縮、壊死等の変化が認められる傾向にある。

リンパ腺：濾胞の萎縮、荒廃した所見が認められ（写真8, 9）、形質細胞の浸潤も認められる（写真10, 11）。

肝臓：実質細胞内にヘモジデリンの沈着が認められる。星細胞の発育はさほど著明ではないが、結合織の増殖しているものもあり、好酸球の浸潤が認められるものもある（写真12）。

腎臓：著明な変化は認められないが、一部に糸球体のうっ血およびメサンギウム細胞の浮腫状変化の認められるものがあった（写真13）。

総じて、交叉循環後長期間を経て発病した家兎では、慢性の感染症の所見が認められるものが多く、感染に対する抵抗力の減退を思わせる。

第3節 小 括

“Wasting Syndrome”で死亡した家兎の血液所見からは、白血球増多症が発病時に顕著であり、術後1カ月以内の早期死亡例ではリンパ球増多、術後3カ月以後の晩期死亡例では好中球増多を示す傾向が認められた。また、死亡家兎ではいずれも色素指数が低下するいわゆる低色素性貧血症が認められた。

病理組織所見からは、一般に各臓器のヘモジデリン沈着が認められる。

胸腺は、おおむね、萎縮しており、これは術後長期間を経たものにおいてより著明である。

脾臓は、早期死亡例では腫大し、組織像からは細網細胞の増殖、形質細胞の出現などが認められるが、晩期死亡例では、脾臓全体の萎縮とともに濾胞の萎縮が著明である。

リンパ節においても同様であり、萎縮・荒廃

とともに形質細胞の浸潤も認められる。

これ等の所見は、ラント病あるいはパラピオーゼ中毒におけるものと酷似しており、この“Wasting Syndrome”は同種移植病の部類に属するものと考えられる。

第3章 交叉循環の皮膚移植に及ぼす免疫抑制効果

第1節 検討材料ならびに検討方法

第1章において観察した家兎のうち、ペアーがともに生存しているものを材料とし、ペアー相互の間で皮膚移植を行なって両者の間に特異的な免疫学的無反応状態がもたらされているか否かについて検討した。

すなわち、まず、対照として無処置の家兎の間で皮膚移植を行ない、これを第I群とし、次いで、1回の交叉循環後のペアー同志の間で皮膚移植を行なったものを第II群、くり返して交叉循環を行なったペアーの間で皮膚移植を行なったものを第III群とし、これ等3つの実験群の間で平均生着日数、皮膚移植の時期と生着日数との関連性、1次移植と2次移植とにおける生着日数の相違等について比較検討を行なったのである。

なお、ここに皮膚移植を行なったのは、同種移植を行なう臓器のうちで皮膚は最も鋭敏に反応するグラフトであり、極く小さな抗原の差があっても簡単に拒否されてしまうとされているために、免疫学的寛容性の確認方法として最もしばしば用いられているからである。

また、皮膚移植の手段については⁴¹⁾、著者は次のように行なった。

皮膚移植の方法

術前処置：移植前2～4日に移植予定部位の脱毛を行なう。すなわち、背部を15×15cm²にわたって毛刈りした後、剃毛を行なった。これによって、後の消毒、移植操作、術後の拒否反応の判定等が容易となる。

消毒：マーゾニアルコール液を用いて、脱毛直後および術直前に消毒し、使用器具は全て滅菌処理したものを使用して無菌的操作に留意した。

麻酔：術中はネブタール15mg/kgの静脈注射によって全身麻酔を施した。

移植部位ならびに移植片の性状：移植部位は前記のように背部を選び、左右から2個ずつの直径2.0cmの円形の全層皮膚片を10cm以上の間隔をおいて採取し、2個を“Allograft”として相手に移植し、残りの2個は“Autograft”として自家移植を行なった。

移植片の固定ならびに保護：血管縫合系 2~3 号によって縫合固定し、その上にソフラチュールを塗布した後、弾性包帯で保護し、家兎の運動等の外力によって移植片が離脱するのを防止した。

“Rejection”の判定：移植片の変化すなわち出血斑、浮腫、壊死の総和が、面積の50%以上に達した時期を“Rejection Time”とした。また、同一個体2個の同種移植片の間に、生着日数に差が生じた場合は、長く生着した方を採用した。

第2節 検討成績

第1項 皮膚移植片の生着日数

各群それぞれの移植片の生着日数は図21の通りである。移植実験中に“Wasting Syndrome”の招来されたものが一部に認められたが、これ等は集計の際には“Wasting Syndrome”群として別個に検討した。

これ等各群における平均生着日数は、“Wasting Syndrome”を来たしたものは18.2日で最

も長く、以下、くり返して交叉循環を行なった群、13.6日、1回のみ交叉循環群10.4日となり、いずれも対照群6.7日に比べて延長している(表5)。

表5 各群における平均生着日数

I群:対照群	6.7日
II群:交叉循環1回群	10.4
III群:交叉循環をくり返した	13.6
交叉循環直後群	18.0
Wasting Syndromeを来たした群	18.2

しかしながら、個々の生着日数についてみると、“Wasting Syndrome”群以外では最短5日、最長35日とばらつきが多い。

また、“Wasting Syndrome”群では、移植片をつけたまま死亡するものを認めた。

なお、同時に行なった自家移植の移植片は全て生着し、“Rejection”のような変化を示すものは認められなかった。

第2項 皮膚移植の時期と生着日数との関係
前節の3つの実験群について、交叉循環終了から皮膚移植を行なうまでの期間と、移植された皮膚片の生着日数との関連性をみると図22のようになる。

各時期における平均値をたどると、図22の実線で示すように、II群およびIII群では、交叉循環後2~3週目頃の移植片の生着日数を最低値とした放物線様の曲線が得られた。すなわち、交叉循環直後に移植した移植片は、無処置の対照群に比べて著しく生着延長するが、交叉循環から皮膚移植までの期間が長くなるに伴って生着日数は短縮し、2~3週目のものでは、対照群よりも生着日数が短かくなっているものがII群に認められる。しかし、その時期を過ぎると交叉循環後の期間が長くなるに伴って生着日数も延長するようになり、術後5週以後のものでは、はっきりと生着延長を示している。

III群では、いずれの時期においてもII群よりも生着日数は延長する傾向が認められ、最低値の2~3週目のものでも対照群よりも早期に脱落するものは認められない。

交叉循環家兎における皮膚移植

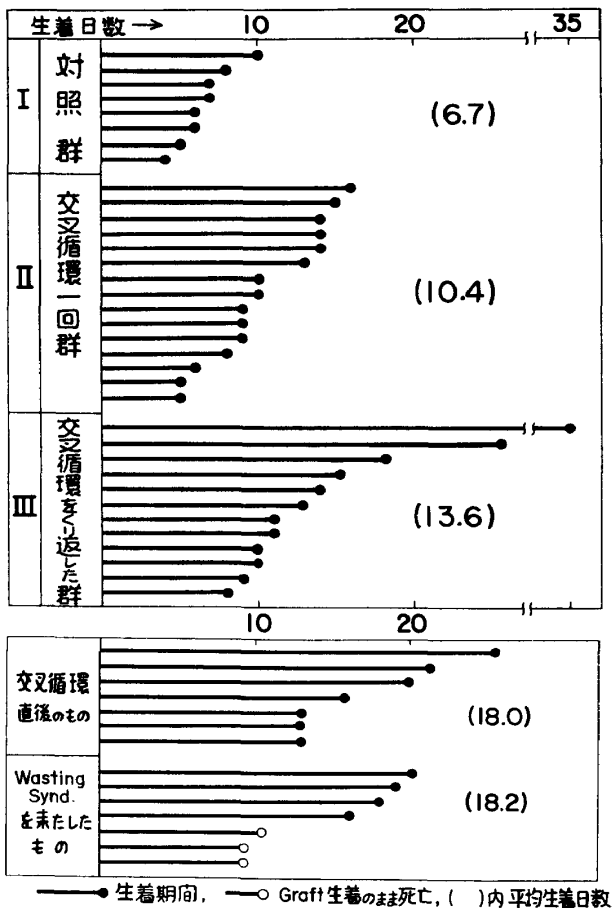


図21 交叉循環家兎における皮膚移植

皮膚移植の時期と生着日数との関係

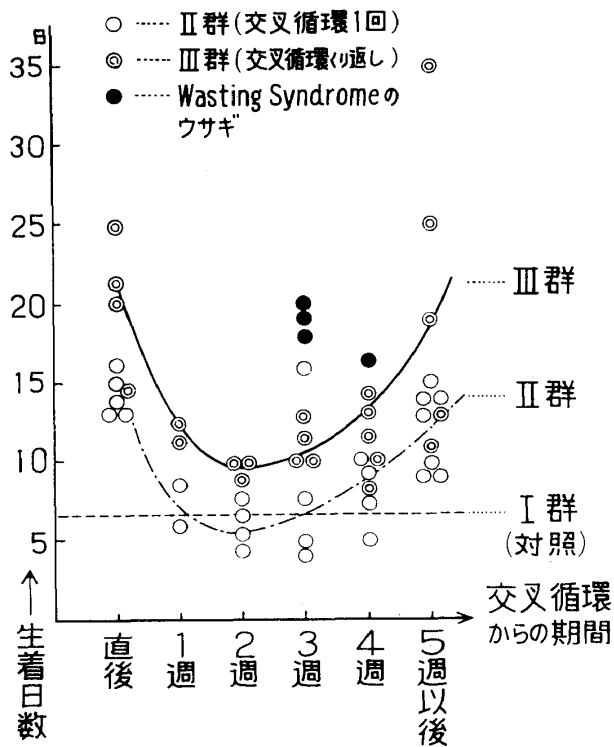


図22 皮膚移植の時期と生着日数との関係

一次移植と二次移植における生着日数の比較

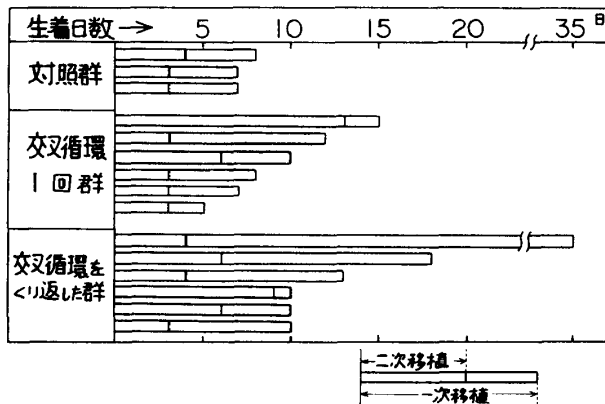


図23 一次移植と二次移植における生着日数の比較

第3項 一次移植と二次移植における生着日数の比較

移植皮膚片の脱落后1～3カ月の間に2次移植を行ない、その生着日数を1次移植のそれと比較した。

2次移植においては、図23のように、いずれも1次移植片よりも長く生着したものは認められない。ただ一部に、2次移植片の生着日数が

1次移植片のそれに比べてあまり短縮されていないものが認められたが、総じて通常の2次反応の形をとるようである。

第3節 小 括

交叉循環後の家兎相互の間で皮膚移植を行なうと、一般に生着日数は延長するが、交叉循環終了から皮膚移植までの時期の如何によっては、却って生着日数は短縮するものがある。

この現象は、いわゆる“Enhancement”の現象として解釈される。

しかしながら、2次反応は一般に通常の形で惹起される。

一方、“Wasting Syndrome”の招来されたものは、そのパートナーからの皮膚片を排除し難いようであり、多くは“移植片”をつけたまま死亡している。

交叉循環をくり返して行なった後に皮膚移植を行なうと、“移植片”の生着日数は、交叉循環を1回のみ行なった後に皮膚移植を行なったものの場合よりも、一層延長する傾向が認められる。

第4章 総括ならびに考按

著者は、家兎を用いて交叉循環を行ない、主として免疫学的観点から、その術後経過を長期間にわたって観察したが、その結果、“Wasting Syndrome”を来たして死亡するものを認めたが、その反面、このような症状を招来することなく、長期にわたって生存するものもあることを知った。

“Wasting Syndrome”によって死亡する家兎は、下痢、るいそう、立毛などの症状を特徴とする。その発来状況をみると、ペアのうち片方のみ招来され、比較的急性の経過で短時日のうちに死亡するものが多い。

発生頻度は、術後2～3週をピークとし、1カ月目には16%、3カ月目には24%、6カ月目には38%の家兎に招来され、その後は時日の経過とともに減少する(図16)。

これ等の“Wasting Syndrome”で死亡した家兎の血液所見からは、低色素性貧血と、リンパ球増多を主とする白血球増多が早期死亡例

に、好中球増多を主とするものが晩期死亡例に多くみられている。

病理解剖学的ならびに病理組織学的所見からは、臓器全般にわたるヘモジデリンの沈着、胸腺の萎縮、脾臓、リンパ腺の早期における増殖性変化と晩期における萎縮性変化とが認められ、形質細胞の浸潤も著明であった。

このような所見は、パラビオーゼ中毒あるいはラント病の際にみられるものとほぼ一致する。

一方、“Wasting Syndrome”を来たさずに生存している交叉循環の家兎で、そのペアー同志の間で皮膚移植を行なうと、総じて生着日数は延長されているが、交叉循環後皮膚移植までの時期の如何によって生着日数は却って短縮されるものもあり、交叉循環によって“Enhancement”の現象もたらされるようである。

“Wasting Syndrome”の家兎においては、移植片は拒否され難い傾向を示す。

2次反応は、通常の形でもたらされる。

以上のような知見をもとに、以下、諸家の成績と比較しつつ考察を加えることにする。

ハツカネズミ等の新生児に他系の成熟ハツカネズミからとった脾細胞を注入すると、新生児は、普通1週間は正常に発育するが、それ以後は成長が止り、数週ないし数カ月のうちに、下痢、脱毛、皮膚炎などとともに体重減少がおこり、“Wasting Syndrome”を来たして2～3日の経過の後に死亡する。この現象は、ラント病(Runt Disease)といわれ、注入された脾細胞が宿主に対してひきおこした反応(Graft versus Host Reaction)の結果であるとされている⁸⁾。

このような“Graft versus Host Reaction”は、組織適合性の異なった免疫学的活性細胞を注入されたレシピエントが、その細胞を拒否反応により排除し得ないときに招来され、新生児あるいは胎児等のようにレシピエントが極めて幼若で、抗体産生機構が未だ十分に発育していない場合にみられるのが普通である⁶⁹⁾。

成熟動物においては、致死量のX線照射が行なわれた後に造血臓器が置換された宿主に同様な現象がみられ、骨髓細胞の注入後3～10週の

間に発現するといわれる。この場合は、“Secondary Disease”、“Homologous Disease”、“Bone-marrow Disease”、“Wasting Syndrome”等のように種々な名称でよばれている。

また、遺伝的にみて、第1代雑種のレシピエントにその親からのグラフトを移植した場合にも同様な反応が起るといわれている。すなわち、遺伝子構成がAAという型とBBという型の間に出来たF₁(AB)に、AAからの組織を移植する場合、グラフト中にある抗原Aに対しては抗体はつくらないが、宿主ABの中のBに対しては、グラフトには共通抗原がないので抗体を産生することになるのである。

このように“Graft versus Host Reaction”は、成熟動物においては、普通は、レシピエントが免疫抑制の処置をうけた際とか、遺伝学的に特殊な関係の場合にのみ起るとされているのであるが、無処置の成熟動物においても大量の免疫活性細胞を繰返して注入した場合に、同様な反応が招来される可能性があるといわれている^{96,97)}。

Cole および Garver²⁰⁾は、全血液を大量にくり返して輸血した際、“Homologous Disease”を招来したと報告し、その場合、末梢血中のリンパ球様細胞が主役を演じたのであろうと述べている。

“Graft versus Host Reaction”の際に主役となる細胞、すなわち、免疫学的活性をもった細胞には、リンパ節細胞、脾細胞、胸腺細胞等のほかにも末梢血中のリンパ球様細胞も含まれるとされている。

Kekis⁶²⁾は、無処置の犬同志で1週間にわたる長期間の交叉循環を行なった際、術後1週以内に全例が“Wasting Syndrome”を招来して死亡したと報告し、剖検所見等からパラビオーゼ中毒と同じような現象であろうと述べている。

パラビオーゼは、成熟動物で免疫学的寛容性を導入する方法としてよく用いられるのであるが^{35,65)}、両者の組織適合性が違った場合には、パラビオーゼ中毒が起るといわれている⁸⁾。

パラビオーゼ中毒の特徴³⁵⁾は、“RedとWhite”

として知られているように、パラビオントの片方が次第に多血症となり、他方は反対に貧血症となることである。普通、後者は徐々にいろいろを来たし3～4週間で死亡するが、前者はその後元気に生きのびるといわれている。

パラビオントに貧血症あるいは多血症が招来されるのは、1つにはパラビオーゼ開始後は2～3日で毛細血管の吻合が完成して交叉循環が行なわれるようになるが、組織適合性の相違のために、一旦開通した毛細血管がその吻合部で片方のみ閉塞され、血流が一方交通になるからである³⁷⁾。また今1つは、貧血症を来たして死亡した例の病理組織所見で、脾臓の萎縮、骨髄の変性・線維化、副腎の増殖性変化、胸腺の著しい萎縮等が認められることから、免疫反応によるリンパ性器官の荒廃がその原因と考えられている^{35,52,65)}。

一方、Hechtman⁴⁹⁾は、レシピエントの犬にX線照射、メソトレキセート投与等で免疫抑制処置を施し、これと正常犬との間で交叉循環を行なった場合は、免疫抑制を行なった犬に“Wasting Syndrome”が招来されるが、ともに免疫抑制処置を受けた2頭の犬およびともに処置を受けていない2頭の正常犬の間で交叉循環を行なった場合には“Wasting Syndrome”は起らなかったと報告している。彼はこの成績から、この際の“Wasting Syndrome”は、X線照射を受けた動物に骨髄移植を行なった場合にみられるのと同様な“Graft versus Host Reaction”であり、ラント病に属するものであろうと結論している。

ラント病の特徴は、前記のような“Wasting Syndrome”のほかに、病理解剖学的に、肝臓および脾臓の腫大とリンパ節・胸腺・パイエル板等の萎縮とがあり、病理組織学的にも、リンパ濾胞は早期には正常リンパ球の消失と形質細胞の増殖、次いでリンパ組織の萎縮と線維化とがみられることである。脾臓の腫大は、この最初の増殖性変化の時期に出現するといわれている。

Wheeler¹¹²⁾および太田⁸⁴⁾等は、正常犬の間で3時間にわたる“Uncontrolled Crosscircula-

tion”を行なった際、術後2～3週以後にも“Wasting Syndrome”をペアーの片方に認めており、その際の病理組織学的検討を詳細に行なっている。彼らはその中で、リンパ節および脾臓においてリンパ濾胞の萎縮および細網細胞の増殖、形質細胞の浸潤が特徴的であったと報告している。

著者の場合においても、術後3カ月以内に、約45%のペアーに“Wasting Syndrome”が招来されるのを認めたが、これを諸家の報告^{84,112,94)}と比較した場合、交換する血液量ははるかに少ないにもかかわらず、“Wasting Syndrome”の発生率はかなり高率であった。しかしながら、交換される血液の中に含まれる免疫活性細胞は、著者の場合、 5×10^8 個と推定され、抗原量としては充分であるから、このような“Graft versus Host Reaction”によって“Wasting Syndrome”が招来されたとしても不思議ではない。

“Wasting Syndrome”の発病状況をみると、いずれの時期においても、ペアーの片方のみならず招来されるのが特徴的である。この現象は、パラビオーゼ中毒の際に片方のみならず招来される点において相似しており、その背景にある免疫現象も相通するものがあると考えられる^{35,52)}。

末梢血液所見から低色素性貧血が認められたが、これは、病理組織学的所見において各臓器にヘモジデリンの沈着が認められたことと関係があるようである。

病理学的には、胸腺はおおむね萎縮し、脾臓は早期には腫大し、この時期の組織像として、細網細胞の増殖、形質細胞の出現等が認められ、脾臓の萎縮が著明となってくる。リンパ節においても同様の傾向が認められ、これ等の所見はラント病と酷似している。

また、このようなリンパ系組織における早期の増殖性変化および晩期の萎縮性変化は、末梢血での白血球増多が、早期のものではリンパ球増多、晩期のものでは好中球の増多の傾向を示す点と関連性をもっているようである。

このような早期死亡例では、抗生物質投与、栄養補給等の処置は無効であり、このことから、

その死因は感染症ではなく、明らかに純粋な免疫反応であると推定される。

しかしながら、晩期の死亡例においては、抗生物質投与等の処置が有効な場合もあり、病理学的にも慢性の感染症を認めるものがあることから、交叉循環によってもたらされたリンパ装置の荒廃が感染症に対する抵抗力の減退した原因と解すべきであろう。

以上のように、著者の交叉循環家兎においては、かなりの頻度で“Wasting Syndrome”が認められ、ラント病、あるいはパラビオーゼ中毒と共通した特徴をもった病理組織学的所見を得ている。

それ故にこの“Wasting Syndrome”は、いわゆる同種移植病 (Homologous Disease) と呼ばれている疾患の範疇に属すると考えられ、著者はこれを交叉循環病 (Crosscirculation Disease) と呼ぶことにした。

一方、免疫学的寛容性の導入は、胎生期あるいは生後間もない幼若動物においては比較的容易であり、液性抗原あるいは細胞性抗原のいずれに対しても可能とされている^{8,69)}、その理由としては、1つには、抗体産生機構が不十分で自己と非自己とを識別し得ないためであり、今1つは、抗体産生細胞、すなわち免疫学的活性細胞の絶対量が少ないために、多量の外来の抗原を処理し得ないためといわれている⁵⁷⁾。

それであるから、すでに莫大な量の免疫活性細胞を有し、抗体産生機構が完備された成熟動物における寛容性の導入は大量の抗原を投与する方法では困難であるとされている。

しかし、Dixon²⁴⁾ は、成熟家兎にウシ血清アルブミン (BSA) を、毎日 500 mg/kg の大量を37日間の長期間にわたって投与した場合、以後6カ月間にわたって BSA に対する抗体は作られなかったと報告している。これによって成熟動物においても、まず、蛋白抗原である液性抗原に対しては免疫学的寛容性ないし免疫学的麻痺の状態が招来され得る場合があることが明らかとなった。しかしながら、この場合にも、BSA を投与された家兎の組織中に BSA が証明されなくなると、再び抗体を作るようになると

も報告され^{23,76)}、免疫学的寛容性の成立には抗原の存在が必須条件であるとされている¹¹⁵⁾。

一方、Martinez^{70,71)}、Rubin⁸⁹⁾、Jensen⁵⁸⁾ 等は、成熟動物の細胞性抗原に対する寛容性を導入する目的で、組織適合性の近いもの同志でパラビオーゼを行なって両者を結合することにより成功し、Mariani⁶⁹⁾、Shapiro⁹⁷⁾ は、生きた脾細胞を大量1回の静注法あるいは静脈内又は腹腔内に反復して注入する方法により成功している。これ等の成績から細胞性抗原に対する寛容性の成立には注入する細胞数が問題となることが明らかとなったといわれている⁷³⁾。

Shapiro⁹⁷⁾ は H-2点の異なった系統の成熟ハツカネズミの間でも、15億個の脾細胞を7週間連続投与するという強烈な手段によって寛容性を成立させることに成功し、極めて大量の免疫活性細胞を投与すれば、組織適合性にかなりの差があっても寛容性の獲得は可能であるとした。

Brent と Gowland¹³⁾ は、A系のハツカネズミに CBA 系と A 系との第1代雑種 F₁ からとった大量の脾細胞を数日おきに静注し、寛容性の成立の有無を F₁ からの皮膚移植によって判定しているが、その中で、注入回数が少ないと宿主を感作した状態となって皮膚片は早く拒否されるが、注入回数を次第に増加して2週間以上の注射を行なえば著明な生着延長をみたと報告している。

このように、成熟動物においては、寛容の成立には注入される抗原の量および回数が多いほど成功率は高く、抗原の量および回数が少なければ宿主は感作されることが多いと考えられる。

著者は、寛容性の状態を得る方法として交叉循環という特殊な方法を用いたが、本法の抗原投与方法としての利点は、とくに家兎などの純系の得られない動物で同じドナーから細胞性抗原の持続投与を行ない得ることである。

家兎の場合、大量の脾細胞、リンパ節細胞等を同一のドナーからくり返し採取することは、技術的にみて容易ではなく、また、パラビオーゼを行なうには家兎は不適當な大きさであり実

用性にも乏しい。この意味で、交叉循環は、末梢血を抗原の源泉とし、抗原量としても末梢血中の免疫活性細胞のみで充分であり、また必要に応じてくり返し行なうことも可能である。

著者の方法での抗原量は、末梢白血球数および血液像から算出すると、1回の交叉循環で 5×10^8 のリンパ球様細胞が交換されたことになり、諸家の報告^{4,53,93,104}のそれと匹敵するだけの細胞数が移行したと考えられ、さらにこれをくり返すことにより、より大量の抗原が投与されることになる。

しかしながら、1回の交叉循環のみで終わった場合は、その後に行なった皮膚移植の成績からみると、ある時期においてはむしろ感作された状態となることが明らかとなった。これは、抗原量が不十分なためと思われるので、著者はくり返して交叉循環を行なうことをも試みたのである。

Puza と Gombs⁸⁶は、仔犬を用いて全血量の2～4倍の交換輸血を行ない、その後血液と同じドナーから皮膚移植を行なうとグラフトは著明に生着延長したが、成犬を用いて同様な実験を行なったものでは生着延長をみたものはなかったと述べ、Egdahl は、成犬で腎移植に及ぼす非調節下交叉循環の影響を追求した際、短時間（約5分）の交叉循環はグラフトの拒否を阻止するとした²⁸。しかし、家兎で2次移植を行なった後、毎日1～3時間の交叉循環を続けても2次反応を阻止することは出来ないことも述べている²⁹。

Gago⁴³も、肺移植を犬で行なった際、交叉循環の継続中はグラフトは生着するが、パラビオーゼ中毒等のために交叉循環を中止して解離すると数日後に拒否されるという興味ある報告をしている。

また Wheeler¹¹²は、腎移植の前に毎日1時間の交叉循環を9日間行なうと、部分的な寛容を得るものから逆に免疫を活撥にするものまで種々の形態がみられると述べている。

このように、交叉循環を移植免疫抑制の手段として用いる場合、前処置としてはその効果は不確実であるが、これを移植後も継続して行な

う際には、いいかえるとパラビオーゼの状態にして維持するならば、かなりの効果が期待し得るものといわれている。

パラビオーゼの観察時、その解離後に片方の動物の脾細胞を同系の新生児に注射すると、他方の動物の組織抗原に対して寛容になることが知られ^{57,71}、パラビオーゼの後も細胞キメラの状態が成立している時期があると思われる。

一方、交叉循環、とりわけ長期にわたる“Uncontrolled Crosscirculation”はパラビオーゼの一型といってもよく、パラビオーゼと同様なキメラの現象がもたらされてもよい筈である。しかし、交叉循環を中止すると移植片は2～3日以内に拒否されるものの多いことから考えると、解離後長期にわたってキメラの状態が成立しているとはいえない。

免疫学的寛容性の成立の条件として抗原の存在が必要なことは前にも述べたが^{57,115}、交叉循環中止後短時日のうちにグラフトが拒否されることは、交叉循環によって移入された免疫活性細胞は極く早期にレシピエントの体内で処理されるということにもなる。

このように2つの相反する報告がみられるのは、使用した動物が純系でないために組織適合性が一定せず、その結果生じたものと考えられる。いいかえると、交叉循環解離後、短時日でグラフトが拒否されるのは組織適合性がより不良であったためであり、交叉循環後でもなお長期にわたってレシピエントの体内にドナー系の免疫活性細胞が存在する場合は組織適合性が良好なものであったと考えられる。

Hechtman^{49,50}、Epstein³⁰等は、交叉循環と他の免疫抑制剤との併用によってその免疫抑制効果は増強され、移植片の生着は一般に延長するが、その生着期間は一定せず、殆んど延長しないものから数カ月間生着したもの等、種々であったと述べ、組織適合性の相違からこのような成績が得られたのであらうと述べている。

著者は、家兎で短時間の交叉循環を行なった後で、皮膚移植の時期を変えながらグラフトの生着日数を比較したが、前記のように、生着日数は術後2～3週目を最低値とする放物線上に

あることを知り得た。交叉循環直後にみられる生着延長は、ドナーの生きたリンパ球などの免疫活性細胞が大量に交換された状態であるからそのリンパ球の存在する限り生着が延長するのは当然である。しかしながら、交叉循環後2～3週目頃にはむしろ宿主は感作された状態であり、移植片は無処置の対照群よりも早期に脱落している。一方、その時期を過ぎたものでは、交叉循環後の日数が多くなるに伴って生着延長の傾向が認められている。

Kaliss^{60,61)} および Feldman³⁴⁾ は、同種移植された腫瘍細胞が“Rejection”された後、5～14日以内に移植された第2回目の同一腫瘍細胞の拒否は促進されるが、2回目の移植時期が遅れるに伴って移植片の生着は延長するようになると報告している。この現象は、“Enhancement”と称されているが、著者の皮膚移植の実験でも交叉循環解離後の時期の如何により同様な拒否の促進と生着の延長とが認められることから、著者の観察した現象を同じく“Enhancement”によるものと解してよいであろう。

Halasz と Orloff^{46,47)} は、まえもってドナーの血液をレシピエントの皮下に注入しておけば、犬の同種移植腎の生着を延長できると述べ、Stark¹⁰⁰⁾等も血液の中のある成分、とりわけ赤血球膜成分およびヘモグロビンでレシピエントを処置すれば、家兎の同種移植皮膚片の生着の延長に効果的であるとしており、血液成分による“Enhancement”はかなり以前から注目されていたようである。

“Enhancement”とは、元来純系マウスを使用した“Allograft”としての腫瘍の移植実験で発見されたもので、通常ならば当然拒否される系統の組合わせを選んで腫瘍組織を移植した場合に、宿主をまえもって凍結乾燥によって殺した腫瘍組織で免疫しておけば、移植腫瘍は拒否されることなく一定期間は成長を続けるという現象を指し^{34,60,61,79)}、抗体過剰が原因となって免疫反応が生じ難いためと解されている。

この現象は、少なくともマウスにおいては、腫瘍組織に限らず正常組織についてもみられる処で、一般的に言えば、最初の免疫に用いたも

のが死んだ組織であれば、その後注入した組織に対しては拒否反応よりもむしろ“Enhancement”が起り易いとされている。

一方、最初に生きている腫瘍を移植した場合には、前記の Kaliss^{60,61)} 等の報告のように、その腫瘍組織に対する感作と“Enhancement”の両方が認められることがあるといわれている。著者の場合の“Enhancement”は、前処置として行なった交叉循環によって移入された生きた細胞、すなわちリンパ球様の細胞が宿主に反応して抗体を大量に産生せしめ、続いて行なわれた皮膚移植片に対して“Enhancement”の現象をもたらしたと考えられる。

2次移植にみられる反応については、Kaliss⁶¹⁾その他の研究者の報告にみられるように、通常の形で2次反応の拒否現象がみられ、このようなことは“Enhancement”の際にしばしば遭遇するといわれている。しかしながら、現在なお“Enhancement”の機序に関しての定説はなく、著者としては、本実験の“Enhancement”の際に、2次反応が通常の形で出現したという報告に止めておきたいと思う。

以上、交叉循環によってもたらされる免疫学的諸問題のうちいくつかは明らかにし得たと思う。交叉循環は、すでに多くの人々によって臨床にも応用され、その直接的効果による治療成績はすぐれたものであることが明らかにされている。しかし、術後にこのような免疫学的疾患すなわち交叉循環病が招来されることを考えると、本法の臨床応用には慎重であるべきである。

それであるから、著者等は、本法を臨床に応用するに先立って、これ等の免疫現象は十分に検討されるべきであると考えている。

しかしながら、本法は、これを実験的に行なってその間接的影響である免疫現象を究明し、移植免疫に関する諸問題を検討するにはすぐれた手段であるといえる。すなわち、本法は、パラピオーゼの変法として免疫学的無反応状態の導入に有用なばかりでなく、血液という臓器の移植によって生じる反応を解明する方法にもなり、ひいては交叉循環後の長期生存ペアーの

うちから組織適合性因子を解決する足掛りを得られることにもなると考えられるのである。

結 論

交叉循環後の家兎を可及的長期間観察することにより、次のようなことを知った。

(1) 1分間 2 ml という微量の交叉循環を2時間にわたって行なうことにより、かなりの高率に“Wasting Syndrome”が招来される。

(2) “Wasting Syndrome”は、術後いずれの時期においても招来されるが、2～3週目に最も多くみられ、時間の経過とともに発生頻度は減少する。しかし、その発生率は通算すると6カ月以内に約40%に達する。

(3) この症状の特徴は、ペアーのうちいずれか一方に立毛、下痢、るいそう等が招来されることで、いわゆる同種移植病にみられる際のものと同様である。

(4) 血液所見では、低色素性の貧血および白血球増多症を来している。

(5) 早期死亡例においては、脾臓の腫大とリンパ球の増多が認められ、晚期死亡例においては、脾臓の萎縮と好中球の増多の傾向が認められる。

(6) 病理組織学的所見からは、ヘモジデリンの各臓器への沈着および胸腺、脾臓、リンパ腺等のリンパ装置の荒廃、細網細胞の増殖、形質細胞の出現等が認められ、これ等の所見はラント病、パラビオーゼ中毒等の同種移植病と類似

点が多い。

(7) この“Wasting Syndrome”を、交叉循環後に招来される新しい疾患という意味から、交叉循環病 (Cross circulation Disease) と呼ぶことにしたい。

(8) 交叉循環によって、急性の重症黄疸、尿毒症等の特定臓器の失調に伴なう生体の一過性危機は克服し得ることは勿論であるが、後になって交叉循環病が招来される可能性があり、本法の臨床応用には、なお慎重でなければならない。

(9) 交叉循環を皮膚移植前にドナーとレシピエントとの間で行なうと、移植片の生着日数はおおむね延長する。

(10) 交叉循環後の時期によって移植皮膚片の生着日数に差があり、直後および5週以後では著明に延長するが、2～3週頃では却って短縮するものが多い。

(11) 血液中には皮膚と組織抗原を共通にするものがあるので、上記の現象は移入された血液中の生きた細胞によって宿主が感作され、次いで行なわれた移植片に対して“Enhancement”を来したものと考えられる。

(12) “Wasting Syndrome”の家兎は、そのペアーからの移植片を拒否し難くなっており、グラフトをつけたまま死亡するものが少ない。

(13) 交叉循環をくり返した群では、交叉循環1回よりも移植皮膚片の生着日数は延長する。

〔全 篇 結 論〕

著者は、2羽を1組とした家兎の100ペアーについて交叉循環を行ない、その直接的ならびに間接的影響について検討し、次の結論を得た。

(1) 家兎を用いる交叉循環においては、1分間約 2 ml の流量で約2時間にわたってローラーポンプを使用する調節下交叉循環を行なう方法が最も応用し易い。

(2) この方法によると、家兎の循環動態に何

等の悪影響をも及ぼすことなく、ペアーのそれぞれの血液は均等に混合され得る。

(3) 交叉循環終了後、両者を解離し、以後最長1カ年間にわたり術後経過を観察した処、ペアーのうちには、そのいずれか一方のみに“Wasting Syndrome”が招来されるものがあることを知った。

(4) 著者等は、この交叉循環後に招来される

“Wasting Syndrome”を“Crosscirculation Disease”と呼称したいと考えている。

(5) 本症の発生頻度は、交叉循環終了後、2～3週をピークとし、以後漸減するが、合計してみると6カ月以内に約40%にも達する。

(6) 早期に本症を発生したものでは、脾臓やリンパ節の腫大と血中リンパ球の増多がみられ、晚期に本症を発生したものでは、脾臓の萎縮と血中好中球の増多がみられるのが特徴である。

このような所見は、病理組織学的にも裏付けられており、本症はパラビオーゼ中毒とその発生機序を一にする同種移植病であると思われる。

(7) それであるから、欧米の一部の学者の提唱したような、交叉循環を急性の重症黄疸や尿毒症等の治療に応用することは免疫学的見地よりして賛意を表し難い。

(8) 一方、交叉循環終了後もなお長期にわたり、ペアーの双方とも元気に生存するものもかなりあり、このようなペアーを用いて相互に皮膚移植を行ない、ペアー相互の間に免疫学的麻痺ないし寛容性が成立したか否かについて検討した。その成績をみると、移植片の生着はおおむね延長しており、このことから、交叉循環の施行に伴ない、若干の免疫学的麻痺ないしは寛容性が招来されたと考えられる。

(9) しかしながら、交叉循環後の経過日数により移植片の生着日数に差があり、直後および5週以後に皮膚移植を行なったものでは著明に延長するが、2～3週目に行なったものでは却って短縮するものが多い。

(10) 著者は、この現象を“Enhancement”と考えている。

(11) このように、交叉循環は、種々な興味ある免疫学的反応を招来せしめる方法であり、移植免疫の研究にも価値あるものと思われる。

参 考 文 献

1) 秋元駿一：拍動流体外循環に関する研究 特に血流通有成分に対する影響，日本胸部外科学会誌，13：867，1965。

- 2) Anrep, G.V. et al.: A new method for crossed circulation, Proc. Roy. Soc. Lond., 97 : 444, 1925.
- 3) Bazett, H.C. et al.: A new method for cross-circulation experiments with some observations on the nature of pressor reflex, Quat. J. Exp. Physiol., 12: 199, 1919.
- 4) Bierman, H.R. et al.: Disappearance of leukemic cell in non leukemic recipients during transfusion and cross circulation studies, Am. J. Med., 8: 522, 1950.
- 5) Bierman, H.R. et al.: Studies on cross circulation in man. I. Method and clinical changes, Blood, 6: 478, 1951.
- 6) Bierman, H.R. et al.: The behavior of leukemic cells during continuous cross transfusion between patients with leukemia and other neoplastic disease, Cancer Res., 11: 236, 1951.
- 7) Bierman, H.R. et al.: Leukemic cross transfusion in man, Am. J. Med., 10: 239, 1951.
- 8) Billingham, R.E. et al.: Studies on the reaction of injected homologous lymphoid tissue cells against the host, Ann. N.Y. Acad. Sci., 73: 782, 1958.
- 9) Binhammer, R.T. et al.: Cross circulation in normal and intoxicated parabionts, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111: 134, 1962.
- 10) Binhammer, R.T. et al.: Studies in rats of the “early disease” of parabiosis intoxication, Transplantation, 5: 580, 1967.
- 11) Bloom, A.L. et al.: Changes in blood after using an extracorporeal circulation, British Med. J., 2: 16, 1961.
- 12) Blum, L. et al.: Exclusion of the dog heart by parabiosis, J. Mt. Sinai. Hospt., 17: 38, 1950.
- 13) Brent, L. et al.: Induction of tolerance of skin homografts in immunologically competent mice, Nature, 196: 1298, 1962.
- 14) Brown, I.W. et al.: Hematologic problems associated with the use of extracorporeal circulation for cardiovascular surgery, Ann. Int. Med., 49: 1039, 1958.
- 15) Burke, M.F. et al.: Survival of red blood cells in dogs following total body perfusion,

- Surgical Forum., 10: 578, 1960.
- 16) Burnell, J.M. et al.: Observation on cross circulation in man, *Am. J. Med.*, 38: 1832, 1965.
 - 17) Burnet, F.M. et al.: The clonal selection theory of acquired Immunity, Cambridge University Press, London & New York, 1959.
 - 18) Cauchi, M.N. et al.: Fixation of parental strain lymphocytes in F₁ hybrid rats during cross-circulation, *Nature*, 209: 817, 1966.
 - 19) Cohen, C. et al.: Blood group in rabbit. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 97: 26, 1957.
 - 20) Cole & Garver.: *Am. J. Physiol.*, 200: 147, 1961.
 - 21) Crafoord, C. et al.: Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine, *Acta chir. Scand.*, 112: 220, 1957.
 - 22) DeWall, R. A. et al.: Certain blood changes in patients undergoing extracorporeal circulation, *Surg. Gynec. Obstet.*, 104: 699, 1957.
 - 23) Dietrich, P.M. et al.: Inducing of tolerance to heterologous protein and their catabolism in C 57 BL/6 mice, *J. exp. Med.*, 117: 621, 1963.
 - 24) Dixon, F.J. et al.: Immunologic unresponsiveness induced by protein antigens, *J. exp. Med.*, 101: 245, 1955.
 - 25) Dornes, W. et al.: Tier experimentelle Untersuchungen zur Frage der Austauschtransfusion bei urämischen Zuständen, *Arch. f. klin. Chin.*, 269: 471, 1951.
 - 26) Duncan, G. C. et al.: Application in man of a method for continuous reciprocal transfusion of blood, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 44: 196, 1940.
 - 27) Egdahl, R.H. et al.: Physiological basis of uncontrolled crosscirculation in dogs, *Am. J. Physiol.*, 182: 454, 1955.
 - 28) Egdahl, R.H. et al.: Immunologic studies in renal homotransplantation, *Surg. Gynec. Obstet.*, 102: 450, 1956.
 - 29) Egdahl, R. H. et al.: Studies on crosscirculation in rabbits with second-set skin homografts, *Plast. Reconst. Surg. Transpl. Bull.*, 24: 108, 1959.
 - 30) Epstein, R.B. et al.: Prolongation of skin graft survival by methotrexate and cross-circulation, *Transplantation*, 3: 484, 1965.
 - 31) Eschbach, J.W. et al.: A technique for repetitive and long-term human cross circulation, *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organ.*, 10: 280, 1964.
 - 32) Eschbach, J. W. et al.: Physiological observation in human cross circulation, *New Eng. J. Med.*, 373: 997, 1965.
 - 33) Evonuk, E. et al.: Cardiovascular effects in normothermic dogs crosscirculated with hypothermic dogs, *Am. J. Physiol.*, 211: 38, 1966.
 - 34) Feldman, M. et al.: Studies on mechanism of immunological enhancement of tumor grafts, *J. Nat. Cancer Inst.*, 25: 631, 1960.
 - 35) Finerty, J. C. et al.: Parabiosis in physiological studies, *Physiol. Rev.*, 32: 277, 1952.
 - 36) Firor, W.M. et al.: Experiments in cross circulation, *Am. J. Physiol.*, 96: 146, 1931.
 - 37) Fleming, D. G. et al.: Determination of rate of crosscirculation in parabiotic rate with P³²-labelled erythrocytes, *Am. J. Physiol.*, 196: 753, 1959.
 - 38) Frank, H. A. et al.: Traumatic shock XIII. The prevention of irreversibility in hemorrhagic shock by viviperfusion of the liver, *J. Clin. Invest.*, 25: 22, 1946.
 - 39) Frederiq, L. et al.: Sur la circulation cephalique croisée, ou échange de sang carotidien eutredeux animaux, *Arch. Biol.*, 10: 127, 1890.
 - 40) Freireich, E. et al.: Response to repeated platelet transfusion from same donor, *Ann. Int. Med.*, 59: 277, 1963.
 - 41) 藤井源七郎: 皮膚移植の手技と成績判定, *移植*, 1: 43, 1966.
 - 42) 船津武志他: 臓器移植に関する基礎的研究(第5報) —交叉循環後 Wasting Syndrom を来して死亡した家兔の病理学的ならびに病理組織学的研究—, 第4回日本移植学会総会一般演題11(誌上発表), 昭和43年11月22・23日, 東京。
 - 43) Gago, O. et al.: Canine pulmonary homografts with uncontrolled cross circulation, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 50: 775, 1965.
 - 44) Gravel, J.A. et al.: Some blood changes during extracorporeal circulation in the dog,

- Canadian Med. ass. J., 80: 700, 1957.
- 45) Green, H.D. et al.: Evidence from cross transfusion experiments that no toxic factor is present in ischemic compression shock capable of inducing a shock state in normal dogs, *Am. J. Physiol.*, 149: 112, 1947.
 - 46) Halasz, N. A. et al.: Enhancement of kidney homografts, *S. Forum.*, 14: 206, 1963.
 - 47) Halasz, N. A. et al.: Enhancement of skin homografts in dogs, *J.S. Research*, 3: 503, 1963.
 - 48) Hardin, G.A. et al.: Acquired tolerance by repeated parabiosis, *Surgery*, 51: 370, 1962.
 - 49) Hechtman, H.B. et al.: Organ transplant in dogs after crosscirculation, chemotherapy, and radiation, *Surgery*, 52: 810, 1962.
 - 50) Hechtman, H.B. et al.: The survival of renal homotransplantation dogs treated by chemotherapy, radiation and crosscirculation, *Ann. Surg.*, 1964.
 - 51) Hedon, E. et al.: Transfusion carotidiene croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux, *Compl. rend. Soc. Biol.*, 67: 792, 1909.
 - 52) Hilgard, H.R.: Immune mechanisms in parabiosis intoxication., 1964.
 - 53) Hollingsworth, J.W. et al.: Study of leucocyte dynamics by means of crosscirculation between normal and leucopenic rats, *Blood*, 11: 665, 1956.
 - 54) 人見滋樹他：交叉循環による被動性感作効果の異常な延長現象について，第16回日本輸血学会総会，一般演題13。昭和43年4月8日，金沢。
 - 55) 人見滋樹他：臓器移植に関する基礎的研究（第6報）交叉循環に際しての白血球成分の被動性感作効果について—第4回日本移植学会総会，一般演題8。昭和43年11月23日，東京。
 - 56) 石井昌生他：臓器移植に関する基礎的研究（第4報）一家兔におよぼす交叉循環の影響（とくに胸腺を中心とした病理組織学的検討）—第3回日本移植学会総会，一般演題99。Jap. J. Transplant., 3: 120, 1967.
 - 57) 石橋幸雄：免疫学的寛容について，移植，1: 16, 1966.
 - 58) Jensen, E. et al.: Induced tolerance after parabiosis: apparent facilitation of tolerance by simultaneous graft-versus-host reaction, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 99: 657, 1962.
 - 59) Joyeuse, R. et al.: The treatment of experimental hepatic coma by parabiotic cross circulation, *Surg. Gynec. Obst.*, 117: 129, 1963.
 - 60) Kaliss, N. et al.: Immunological enhancement of tumor homografts in mice: review, *Cancer Research*, 18: 992, 1958.
 - 61) Kaliss, N. et al.: Elements of immunologic enhancement; consideration of mechanisms, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 101: 64, 1962.
 - 62) Kekis, B. P. et al.: Parabiosis with cross circulation in adult-mongrel dogs, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 120: 367, 1964.
 - 63) Kekis, B.P. et al.: Hemodynamic aspect of uncontrolled cross-circulation in dogs, *J. Surg. Res.*, 4: 495, 1964.
 - 64) 加藤康夫他：Cross circulation disease における6MPの免疫抑制効果について，第4回日本移植学会総会，一般演題24（誌上発表）昭和43年11月23日，東京。
 - 65) 北村幸彦：パラビオーゼ その移植への応用，移植，8: 340, 1968.
 - 66) Langdell, R.D. et al.: Prothrombin hemostasis in crosscirculation normal and dicumarol-treated dogs, *Am. J. Physiol.*, 205: 803, 1963.
 - 67) Lillehei, W. et al.: The result of direct vision closure of VSD in 8 patients by means of controlled crosscirculation, *Surg. Gynec. Obst.*, 101: 447, 1955.
 - 68) Little, J.M. et al.: Evidence from cross transfusion experiments that the diminished urine flow accompanying ischemic compression shock is not due to humoral factors, *Am. J. Physiol.*, 151: 554, 1947.
 - 69) Mariani, T. et al.: Induction of immunological tolerance to male skin isografts in female mice subsequent to neonatal period, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 101: 596, 1959.
 - 70) Martinez, C. et al.: Essential duration of parabiosis and development of tolerance to skin homograft in mice, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 104: 256, 1960.
 - 71) Martinez, C. et al.: Transfer of tolerance induced by parabiosis to isologous newborn mice, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 107: 553, 1961.

- 72) McBride, R.A. et al.: Rate of cross-circulation in parabiosis: its significance, relationship to genetic disparity, and experimental modification, *Transpl.*, 5: 569, 1967.
- 73) McKhann, C.F. et al.: Transplantation studies of strong and weak histocompatibility barriers in mice. II. Tolerance, *Transplantation*, 2: 620, 1964.
- 74) Medawer, P.B. et al.: Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits, *J. Anat.*, 78: 176, 1944.
- 75) Melrose, D. G. et al.: Experimental physiology of a heart-lung machine in parallel with normal circulation, *British Med. J.*, 2: 62, 1953.
- 76) Mitchison, N.A. et al.: Recovery from immunological paralysis in relation to age and residual antigen, *Immunology*, 9: 129, 1965.
- 77) 松倉迪雄: 組織適合性テスト, 移植, 4: 26, 1967.
- 78) 宮本信昭他: 臓器移植の基礎的研究(第3報) — 皮膚移植に及ぼす交叉循環の影響を中心として —, 第3回日本移植学会総会, 一般演題98. 昭和42年11月21日, 大阪。 *Jap. J. Transplantation*, 3: 119, 1967.
- 79) Nelson, D. S. et al.: Immunological enhancement of skin homografts in Guinea-pigs, *Brit. J. Exper. Path.*, 111, 1, 1962.
- 80) Nyiri, W. et al.: Experimentelle Untersuchungen über gekreuzte Bluttransfusion bei Urämie, *Arch. exper. Path. u. Phamakol.*, 116: 117, 1926.
- 81) 中塩兼雄: 交叉循環, 医学のあゆみ, 56: 459, 1966.
- 82) 永野俊介: 犬の交叉循環に関する研究, 第3回日本移植学会総会, 一般演題100の追加発言, 昭和42年11月21日, 大阪。 *Jap. J. Transplant.*, 3, 121, 1967.
- 83) 太田博造他: 犬の交叉循環に関する研究, 第3回日本移植学会総会, 一般演題100, 昭和42年11月21日, 大阪。 *Jap. J. Transplant.*, 3, 120, 1967.
- 84) Osborn, J. J. et al.: Cause and prevention of hemorrhage following extracorporeal circulation, *Surg. Forum.*, 6: 96, 1956.
- 85) Penick, G.D. et al.: The hemorrhagic syndrome complicating extracorporeal shunting of blood, *Thromb. Diathesis. Haemorrhagica*, 2: 218, 1958.
- 86) Puza & Gombs.: 49) Hechtman: *Surg.* 52: 810, 1962. より引用。
- 87) Prinzmethal, M. et al.: Nature of peripheral resistance in arterial hypertension, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 34: 545, 1936.
- 88) Robertson, W.J. et al.: Cardiovascular hemodynamics consequence to cross circulation in the dog, *Am. J. Physiol.*, 192: 343, 1958.
- 89) Rubin, B.A. et al.: Tolerance to skin homografts of adult mice after parabiosis, *Nature*, 184: 205, 1952.
- 90) Salisbury, P.F. et al.: Apparatus for cross-transfusion, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 71: 604, 1949.
- 91) Salisbury, P.F. et al.: Cross transfusion II. Therapeutic effects in acute mercury nephrosis, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74: 16, 1950.
- 92) Salisbury, P.F. et al.: Effect of early cross-transfusion on X-irradiation disease, *Science*, 113: 6, 1951.
- 93) Salisbury, P.F. et al.: Present status of artificial homeostasis, *Ann. West. Med. Surg.*, 5: 261, 1951.
- 94) Salisbury, P.F. et al.: Cross circulation III. Clinical experience with 6 cases, *Am. J. Med. Sci.*, 233: 51, 1952.
- 95) Schaechtelin, G. et al.: Bio-assay of circulating renin-like pressor material by isovolemic cross circulation, *Am. J. Physiol.*, 205: 303, 1963.
- 96) Shapiro, F. et al.: Homologous skin transplantation from F₁ hybrid mice to parent strains, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 101: 94, 1959.
- 97) Shapiro, F. et al.: Tolerance of skin homografts induced in adult mice by multiple injection of homologous spleen cells, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 106: 472, 1961.
- 98) Slagle, T. D. et al.: Reciprocal transfusion of blood in anuria, *J. Urology*, 50: 503, 1943.

- 99) Southworth, J.L. et al.: Cross circulation for intracardiac surgery, *Arch. Surg.*, 64: 58, 1952.
- 100) Stark, R.B. et al.: The enhancement of homografts of skin in the adult rabbit using elements of homologous whole blood, *Surgery*, 46: 277, 1959.
- 101) Stewart, J. D. et al.: Effect of cross circulation on metabolism following hepatectomy, *Snn. Surg.*, 158: 82, 1963.
- 102) Thalheimer, W. et al.: Experimental exchange transfusion using purified heparin, *Lancet*, 235: 554, 1938.
- 103) Thomas, E.D. et al.: Leucokinetics in dogs given supralethal irradiation with or without a graft of marrow, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 113: 1020, 1964.
- 104) Thomas, E.D. et al.: Leucocyte kinetics in the dog studied by cross circulation, *J. Lab. Clin. Med.*, 66: 64, 1965.
- 105) 田中早苗他: キメラの概念, *移植*, 3: 282, 1966.
- 106) 寺松孝他: 臓器移植に関する基礎的研究, 交叉循環の影響, 第1回日本移植学会総会, 一般演題17, 昭和40年10月1日, 京都。Jap. J. Transplant., 1: 31, 1965.
- 107) 寺松孝他: 臓器移植に関する基礎的研究, 交叉循環の影響 (第2報) 第2回日本移植学会総会, 一般演題23, 昭和40年11月2日, 東京。Jap. J. Transplant., 2: 19, 1966.
- 108) 寺松孝他: 交叉循環, *医薬の門*, 69: 398, 1966.
- 109) Teramatsu, T. et al.: A syndrom resemble homologous disease after short-term cross-circulation in rabbits, *Acta Tuberc. Jap.*, 16: 39, 1966.
- 110) Vecchiatti, G. et al.: Therapeutic possibilities cross transfusion, *Obst & Gynec.*, 1: 403, 1953.
- 111) Warden, H. E. et al.: Controlled crosscirculation for open intracardiac surgery. Physiologic studies and result of creation and closure of ventricular septal defects, *J. Thorac. Surg.*, 23: 331, 1954.
- 112) Wheeler, H. B. et al.: Cross circulation on kidney homograft rejection in dogs, *Surg. From*, 13: 557, .
- 113) Wiegink, H. G. et al.: Tier experimentelle Untersuchungen zur Frage einer Blutaustausch, *Therapie der akuten Urämie.*, *Deutsch. Med. Wschr.*, 75: 360, 1950.
- 114) 山本正生: 免疫学的機序に関する貧血の実験的研究, *アレルギー*, 14: 565, 1965.
- 115) Zaalberg, O.B. et al.: Continued immunological tolerance in mice. independent of antigen excss, *Transplantation*, 4: 274, 1966.