

腎 移 植

特に同種移植の成功障碍因子についての研究

三重県立大学医学部外科学教室第2講座（指導：藤野敏行教授）

佐々木 敬二

〔原稿受付 昭和34年7月16日〕

STUDIES ON THE OBSTACLE IN THE HOMOTRANSPLANTATION OF THE KIDNEY

by

KEIJI SASAKI

From the 2nd Surgical Division, Mie Prefectural University Medical School
(Director : Prof. Dr. TOSHIYUKI FUJINO)

Part I

The homotransplanted kidney usually stops secreting in a few days.

This anuria is mediated through an immunological reaction. But the ischemia of the kidney during the operation is also considered to be one cause of the anuria.

The effect of renal ischemia produced by occlusion of the renal vessels was studied in rabbits.

- 1) The bilateral occlusion of the renal vessels beyond the period of 1 hour resulted in death in all cases.
- 2) The unilateral occlusion of the renal vessels beyond the period of 2 hours revealed cortical tubular degeneration and necrosis. But 3 to 7 days later, degenerative and regenerative process are seen in the tubules at the same time.
- 3) After the occlusion of the renal artery for 1 hour, the tissue respiration of the kidney remained unchanged.

Part II

To discover the most suitable solution for perfusion in the homotransplantation, the effects of various kinds of tissue culture solution on the kidney were observed under various conditions in rabbits.

- 1) The G.F.R. (sodium thiosulfate clearance) is apt to increase with temperature and pressure in the perfusion of the kidney.
- 2) The mitochondria of the tubules were well preserved for 9 hours under 4°C in balanced salt solution.
- 3) From the results of the G. F. R. and the mitochondria, the balanced salt solution is considered to be most suitable for perfusion of kidneys in the homotransplantation.

Part III

The acceptance of homologous skin transplantation in the human of agammaglobulinemia is indicative of the importance of this protein.

It is generally accepted that most antibodies are found in the gammaglobulin fraction of the serum.

To elucidate this role of gamma-globulin, the changes in serum protein concentration were estimated in rabbits following skin transplantation.

The experiments were divided into 5 groups.

- 1) Autografts
- 2) Homografts
- 3) Second set homografts
- 4) Homografts and the administration of cortisone acetate 4mg/kg daily for 2 weeks.
- 5) Total body irradiation (250 r.) and homografts 24 hours later.

Results :

- a) For autografts there were 100% acceptance and viability.
- b) All homografts were dead by the 7th~15th day.
- c) Second set phenomenon were seen in half of the experiments.
- d) The administration of cortisone acetate and irradiation did not prolong the survival of the homografts.
- e) The relative concentration of albumin and alpha-globulin were decreased but in the beta-globulin fraction increased.
- f) The gamma-globulin fraction was not associated with the rejection or the acceptance of the skin grafts.

HARDIN (1958) reported in the experimental skin grafts in rabbits that there was an increase of the relative concentration of gamma-globulin which became more pronounced toward the end of the 21 day observation period.

The author's results are contradictory to the report of HARDIN.

第1編 腎血行停止についての研究

結 言

先に腎移植の研究第二報、同種移植の研究において血管吻合に要する時間が60分までの場合は4例中1例に術後無尿が見られ、90分までの場合は3例中術後無尿例が見られないのに反し、90分以上を要した場合は、4例全部に術直後の排尿が見られなかった。即ち血行遮断時間の長いもの程、術直後の排尿状態がわるい。勿論腎移植後の無尿、すなわち移植の失敗の原因については、この他に biological incompatibility の問題があり、また最も重大なる原因と考えられる免疫の問題がある。Egdahl は犬の同種腎移植実験において詳細な免疫学的研究を行っている。彼によると、1) 移

植腎が機能を停止した時期に受者 (host) の血漿や脾抽出液を供給者 (donor) の残存腎の動脈内に注入しても、腎に何等変化が見られない。2) 移植腎が、1) まだ機能をいとなんでいる間に、ロ) 機能を停止したあとで、ハ) 更にその移植腎を剔出したあとの各時期に、供給者と受者との間に交叉循環を行つて見ても、供給者の残存腎には変化が見られない。3) 移植前に約5分間交叉循環を行つた場合だけ免疫状態が発生し、移植腎は second set のような状態になり機能停止までの時間が短縮されるとのべ、腎移植の免疫という問題に一つの新知見を加えた。しかしこのような面からの検討は甚だ困難である。

一方 Dempster は、術後無尿の原因として細尿管の濾過機転が、長時間の乏血のため障碍される点をとのべ、血管吻合に要する時間は精々55分以内にとどめる

べきであるとのべている。

著者は腎移植失敗，すなわち術後無尿の一因として腎血行停止によつて生ずる腎組織障碍の面をとりあげ，之を検討して見た。

第1章 腎血行停止と生死

腎血行停止が，直接動物の生命にどのような影響を与えるか云う点を検討した。

a) 実験方法並びに実験材料

体重 1.5kg~2.5kg の成熟健康家兎を用いた。腹臥位で固定し，0.5% Xylocain で局麻し，後腹膜から，腎周囲を剝離して側副血行を防止し，腎動静脈を血管鉗子を用いて血行を停止し，更に絹糸で結紮した。

血行停止時間は 1) 片側30分， 2) 両側30分， 3) 両側60分， 4) 両側90分， 5) 両側2時間， 6) 両側3時間とした。

b) 結果 (第1表参照)

第 1 表

実 験 方 法	血 尿	生 死
30 分 片 側	(+)	生
30 分 両 側	(+)	生
30 分 両 側	(+)	死
1 時 間 両 側	(+)	死
1 時 間 30 分 両 側	(+)	死
1 時 間 30 分 両 側	(+)	死
2 時 間 両 側	(+)	死
3 時 間 両 側	(+)	死

両側30分以上の血行停止では全例に血尿が見られ，また両側1時間以上の場合，全例5日以内に死亡した。

第2章 組織学的検討

腎血行停止の，腎組織に及ぼす影響を形態学的な面から検討した。

a) 実験方法並びに実験材料

血行停止は一側だけについて行つた。停止時間は，1) 15分， 2) 30分， 3) 60分， 4) 2時間， 5) 3時間として，各時間毎に4例乃至5例宛実験を行つた。

血行停止解除後は，血流が再開している事を確めて創をとちた。各例は15分の場合を除いて夫々3日後，及び7日後剔出し，Hematoxylin-Eosin 染色を行つて鏡檢した。

b) 結果

1) 血行停止15分直後剔出

糸毬体：細胞の増殖は見られない。Bowman 囊腔への出血も見られない。

細尿管：上皮の崩壊，膨化は見られない。

間 質：細胞浸潤が見られない。

以上から正常所見と変りない。

2) 血行停止30分

i) 3日後剔出

糸毬体：出血は認められない。

細尿管：主部細尿管の刷毛縁が見られなく，細胞の辺縁不規則で管腔との境界が不鮮明になり，主部細尿管の顆粒消失し，混濁腫脹の像を示している。潤管及び Henle 氏係蹄は正常である。

併し標本によつては主部細尿管に殆んど変化なく，略正常所見を示しているものもある。

ii) 7日後剔出

糸毬体，細尿管，間質何れも殆んど正常である。

3) 血行停止1時間の場合

i) 直後剔出 (写真1)

糸毬体：殆んど正常で，腔内には出血なく蛋白液の貯溜を認めない。

細尿管：エオジンによく染まる蛋白液が主部細尿管から髓質の細尿管にかけて見られる。又細尿管上皮が剝離し，腔内に脱落しているのが認められる。残りの尿管上皮は背が低いが，膨化は認められない。主部細尿管の核の染色性は失われている。

皮質と髓質との境界部では細尿管の鬱血が見られる。

ii) 3日後剔出

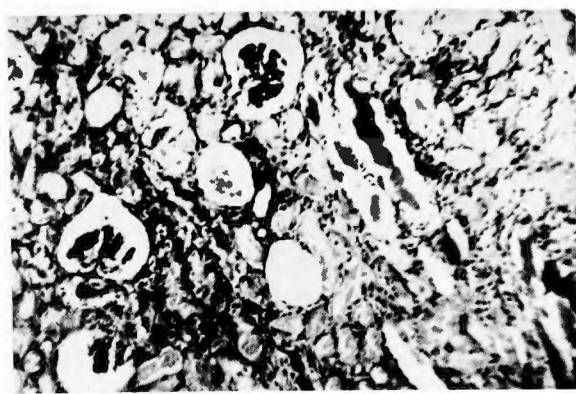
糸毬体：細胞数の増加が見られる以外に特記すべき変化は見られない。

細尿管：細尿管に蛋白液の貯溜は見られず，又上皮の剝離は見られないが，一般に混濁腫脹の像が認められる。

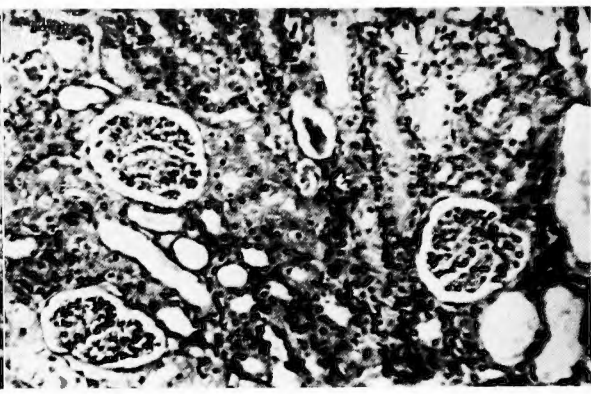
iii) 7日後剔出 (写真2)

糸毬体：Bowman 囊内に赤血球が見られ，細胞数の増加を来している。

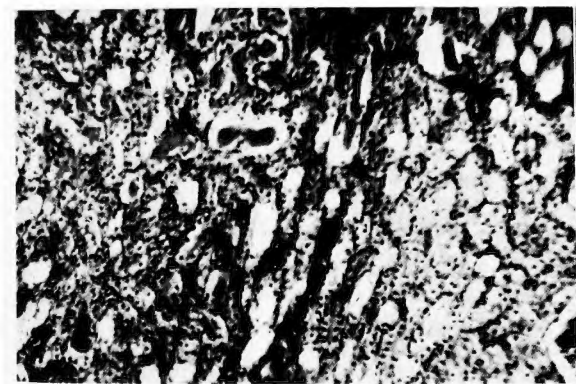
細尿管：主部細尿管は一部上皮が剝離している。又細胞の腫脹が見られ，境界不鮮明となり，核の染色性が失われている。しかしこのような退行性変化が見られるのに対して，標本によつては明るい核と明るい細胞質をもつた大型の細胞が内腔なしにならんでおり，また核分裂像の見られるものもあつて，再生がすすんでいる所見も見られる。このような再生像は他の



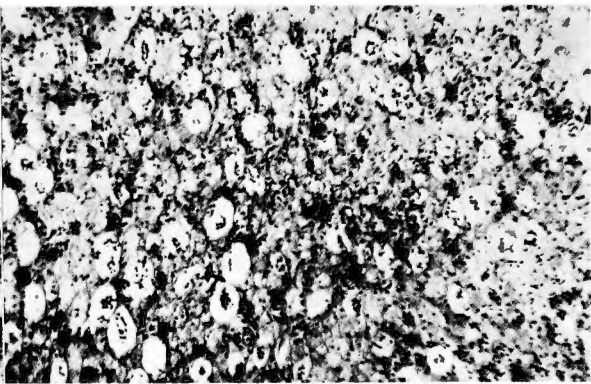
写 真 1



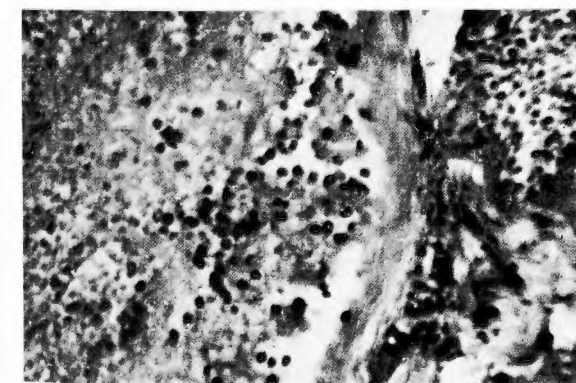
写 真 2



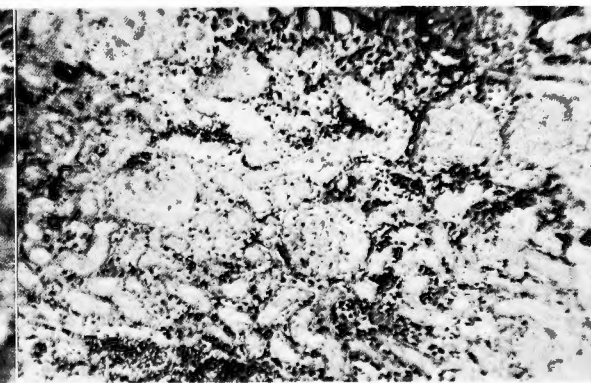
写 真 3



写 真 4



写 真 5



写 真 6

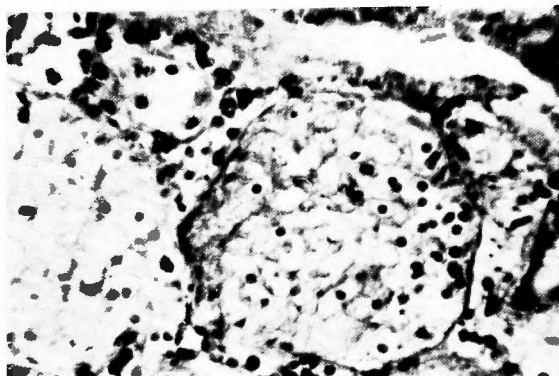


写真 7

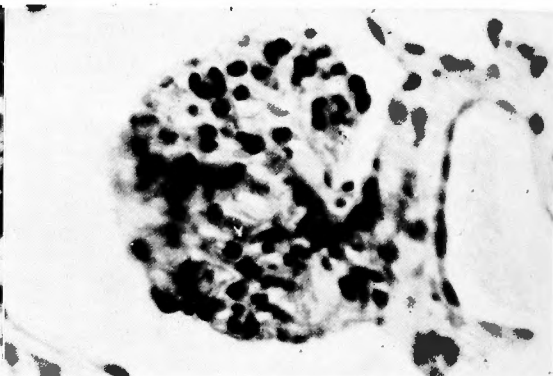


写真 8

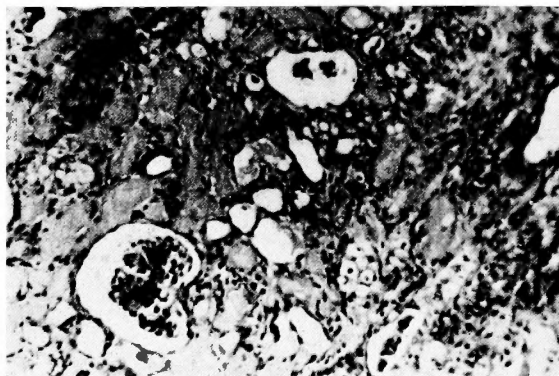


写真 9

細尿管においても見られる。

4) 血行停止 2 時間

i) 3 日後剔出

糸球体: Bowman 嚢は拡張し、核の増加が見られ、又赤血球が嚢腔へ遊出している。

細尿管: 上皮は腫脹し、細胞の辺縁不規則となり、管腔はしばしば消失して、核の染色性が低下している。

しかし標本によつては、主部細尿管の細胞は腫脹しているが、明るい細胞質を有し、核の染色性がよく保たれているのが見られる。内腔には蛋白液が皮質、髓質共多量見られる。(写真3)

間質: 細胞浸潤が見られる。

ii) 7 日後剔出

皮質: 糸球体の核も破壊され、主部細尿管、潤管共に核が消失しており、管腔は拡大して基底膜の核だけが見られる。

髓質: 集合管上皮の核も退行性変化を来しているが、比較的健常の部分の見られるところもある。この

様な高度の障害が見られるのに対し、標本によつては、3日後の場合と同じように、主部細尿管に核分裂が見られ、再生の所見を呈しているものもある。

5) 血行停止 3 時間

i) 3 日後剔出 (写真 4, 5, 6, 7)

糸球体: 毛細管係蹄は壊死となり、Bowman 嚢は消失し、エオジンでうすく染まる均等の物質だけが存在している。なお毛細管中に赤血球が存在しているものもある。

細尿管: 主部細尿管および潤管の上皮細胞は退行性変化のために認められず、核は消失している。

皮質: 他の細尿管には上皮の剝離が見られるが核は残っている。間質の被膜に近いところでは鬱血が見られる。壊死をおこした糸球体、細尿管のまわりには好中球の浸潤が軽度に見られる。中等大およびそれ以下の血管では壁に壊死が見られ、中に血球が充満している。

髓質: 間質に強い浮腫が見られる。

ii) 7 日後剔出

糸球体: 殆んど完全に消失している。ただ毛細血管の核、Bowman 嚢の核のパラバラになつたものや、濃縮におちつたものがピンク色の均等の物質の中に存在して、糸球体のあつた場所が想像されるのみである。

皮質: 細尿管の細胞成分は消失しており、均等な物質の中に基底膜および間質の核がかげらになつて樹枝状になつている。

髓質: 皮質と同じように均等な物質の中に核が砂をまいたようにちらばっている。

しかし標本によつては次のような所見を呈するものもある。即ち糸球体は大小不同で細胞数は減少しているが細胞質が大きくなり中に分裂像の見られるもの

ある。Bowman 嚢はうすい一層の紡錘形の細胞でかこまれている。細尿管の上皮は全くなく、一層の基底膜だけ残存しており、内腔にはエオジンで染まる均等の物質が充満しておつて、全く再生所見は認められない。ただ潤管部では細胞が大きくなり分裂像が見られた。(写真 8, 9)

小括：腎動静脈を血管鉗子及び絹糸で結紮して腎血行を停止すると15分迄の停止では何等正常と変らない。しかし30分停止、3日後では既に混濁腫脹の像が見られるが、標本によつては殆んど正常所見のものもある。30分7日後では正常所見と同様であつたが、之は始めの退行性変化も軽度であつたものと思われる。60分停止、3日後では退行性変性が強くなつていゝものが見られるが、7日後では一方では退行性変性、またあるものでは再生像が見られる。2時間停止、3日後では皮質は障害が高度で7日後には尚一層進行性になつてゆく反面、中には主部細尿管に再生像の見られるものもある。3時間停止、3日後では変生より高度で糸毬体も壊死になり、7日後では、糸毬体、細尿管のバラバラになつた核だけが樹枝状、あるいは砂状になつていゝ。細尿管の主部では再生像が全く見られないが、潤管部では分裂像が見られ、糸毬体の細胞質が大きくなつていゝ。各例すべて時間的に同一変化を示すとは限らない。すなわち一方では退行性変化が進行性のものもあり、またあるものでは3日後既に再生像が見られる。しかし一般には2時間以上停止すると皮質は高度に障害される。

第3章 血行停止と腎組織呼吸

緒 言

組織が O_2 を消費する事は、その組織が生きている証拠である。従つて O_2 の消費量の変化は組織活動の変化と考えられる。血管吻合に要する時間が長いもの程、術後移植腎からの排尿が悪い事は前にのべた。血行停止による Anoxia に対して、腎がいかなる態度を示すかという事は術後無尿の因子を追求する上からも必要であると考え、この点を検討した。

a) 実験方法並びに実験材料

- i) 実験材料：2kg 前後の成熟健康家兎の腎を用いた。
- ii) 手術方法：腎血管の血行停止までの操作は前章と全く同じである。血行停止時間は15分、30分、60分の各時間とし、時間終了と共に直ちに腎剔除を行い組織呼吸の測定を行つた。

- iii) 組織呼吸測定方法 (Warburg 氏検圧法旧法)：腎皮質の組織切片の厚さは 0.4mm 以下とした。検圧計は7本を用い、その中の1本は温度気圧計とした。各例につき3本乃至6本の検圧計を用いて組織呼吸を測定した。

円錐状容器主室には下記のような組成の液を浮遊液として、各々に 2cc 入れ組織切片を浮遊せしめた。

浮遊液の組成

$\frac{1}{2}m Na_2HPO_4$	8.5cc	→ 各 2.0cc を主室へ入れる
$\frac{1}{2}m KH_2PO_4$	1.5cc	
0.9% NaCl	244.0cc	

副室には 5% KOH を各 0.4cc 注入した後、検圧計 manometer に連結し、純酸素を封入し、37.5°C の恒温槽中に沈下、約20分前後で温度平衡の後、15分毎に manometer の変動をよみ、60分間観察した。

測定終了後、切片を洗滌したのち、濾紙にはさんで水分を吸収させ、120°C で1時間乾燥後乾燥重量を測定した。

組織呼吸値 Q_{O_2} は次式から算出した。

$$Q_{O_2} = (-) \frac{x^h \times K \times 60}{Wmg \times 60}$$

Wmg : 組織切片の乾燥重量

x^h : 消費した O_2 の量 (容積)

K : 検圧計の容器恒数

60: 観察時間 min.

各時間について3例宛行い、対照として正常の腎皮質を3例測定した。

b) 結 果: (第2表参照)

第 2 表

	正 常	腎 血 行 停 止 時 間		
		15 分	30 分	60 分
Q_{O_2}	-18.3	-17.7	-18.0	-20.5
	-19.5	-17.5	-18.3	-18.8
	-20.5	-19.2	-18.6	-17.3
平 均	-19.4	-18.1	-18.3	-18.9

正常の3例の平均値は -19.4 で、この測定値は Warburg³⁾ の測定値と照し合せても妥当なものであると考える。

15分停止した場合の3例の平均値は -18.1 で、30分の場合は -18.3、60分の場合は -18.9 であつた。3者いづれも対照値とくらべて殆んど差が認められない。

小括：1時間迄の各種時間、腎血行停止を行い、組

織呼吸を測定したところ、各例の間に差が認められなかった。すなわち、1時間迄の Anoxia に対して、腎はよくたえうるものと思われる。

第4章 考 察

1) 腎血行停止の全身的影響

黒田⁴⁾は家兎で、両側腎動脈を2時間および4時間血行遮断した結果、何れも30時間ないし56時間後に死亡し、血中の残有窒素は遮断解除後24時間で100mg%に上つたとのべている。著者の実験では両側1時間以上の停止で全例死亡している。

Giuseffi⁵⁾は犬で右腎剔出後、腎動脈分岐の上で大動脈の血行停止を2時間ないし3時間おこない、4例生存し、1例は5日目に死亡したとのべている。また Burch⁶⁾は同様の実験で、矢張り1時間以上の腎血行停止は腎に高度の障害を来し、尿毒症をおこすという。このように実験者により、区々な成績が得られるのは、極く些細な操作の違いでも結果的には大きな差になって現れてくるためと考えられている。

また Moyer⁷⁾は犬で一侧の腎動脈を60分、90分、2時間、3時間の各時間遮断した実験では、G. F. R. は1時間の停止で対照の70%に、2時間では55%に、3時間では対照の8%に低下して腎は殆んど機能をもたないとのべている。著者は腎血行停止後の機能検査を行っていないので、この成績を批判出来ないが、この成績からでは両側1時間の血行停止は動物を死へみちびくとは思われぬ。

2) 腎血行停止による組織所見

Giuseffi⁵⁾の実験例で、2時間ないし3時間の血行遮断では、糸球体の核の増加、硝子様円柱の出現、集合管の空泡変性などを組織所見としてあげておるが、一定した変化は見られないとのべている。

著者の成績では、個々の変化と時間的關係は必しも一致しないものもあつたが、全体としては、2時間乃至3時間の血行停止で、皮質の高度の変性ないし壊死が見られ、停止時間の長い場合程、組織変化も高度であつた。しかし7日後の所見では、高度の変化が見られる一方、修復機転の行われている再生像が見られるものもあつた。このような成績は、同じ操作をうけながら、障害の程度の強いものは進行性的変化となり、不可逆性となつて壊死をおこすのであろうし、軽度のものは時日の経過と共に再生所見を呈したものである。Oliver⁸⁾はラットを用い、昇汞で腎を障害した場合に、2日～3日で分裂像が認められ、7日～10日

で細尿管上皮が異型的ながら見られ、12日～15日で本来の形の尿管上皮が見られ、15日になると alkali phosphatase 及び lipase が正常にかえるとのべている。

しかし一度退行性変生におちいつた腎組織が、どの程度の障害の場合まで再生能力を現すものであるかということは、同種移植が不成功に終る過程を知る上からも、尚検討の必要があるものと思われる。

3) 組織呼吸

腎は1時間までの阻血に対しては、正常と同様の組織呼吸をいとなみうるものであることを知つた。このことは先の同種移植の実験で、90分位までの腎血行停止の場合でも、術直後の排尿状態が良好であつたことを裏書きするものと思う。

近藤⁹⁾は電撃ショックの研究で、致死量通電の場合、肝の組織呼吸は、ショックの程度に応じて障害されるが、腎皮質組織呼吸はショック群においてのみ軽度低下するとのべ、腎が Anoxia に対し強い抵抗性をもつているという点に関し、著者と同様の結論をえている。

第5章 結 語

移植された腎は、たとえ一時的に尿分泌を行い得ても、数日のうちには無尿におち入り移植は失敗に終る。この原因追求の一端として、腎血管の血行停止実験を行い次の結論を得た。

1) 家兎の腎動脈血行を、両側において30分以上停止した場合、全例尿尿が見られた。

2) 両側腎血行を1時間以上停止した場合、家兎は全例死亡した。

3) 一侧腎血行を2時間以上停止すると、皮質には高度の障害が見られる。しかし同様の操作をうけても3日後に細尿管に再生像の見られるものもある。

4) 腎は1時間までの血行停止では、その組織呼吸は殆んど障害されない。即ち Anoxia に対し、腎は強い抵抗性をもっている。

第2編 腎灌流保存についての研究

緒 言

先に著者等は、移植時腎血流停止の為に、腎に機能障害が生じ、之がまた術後無尿に重大なる影響をもつことを経験したので、移植手術時、腎の血行停止を行わないで、血管吻合の出来る方法を考案した(第二報)。従つてその間、移植腎を灌流する液体が必要と

なる。そこでいかなるものが灌流液として最良か、また腎を灌流することにより、移植後の無尿を防げるかどうかを検討するために、剔出腎について灌流実験を行った。

第1章 実験方法ならびに実験材料

1) 実験材料は前編と同じである。

2) 実験方法

家兔を前編と同様に固定し、後腹膜より腎を剔出したのち、腎動脈へただちにビニール管を挿入し、ここから抗凝固剤をふくまない Tyrode 液を注入して、組織中の血液を駆逐し、腎が褪色するのを見てから、輸尿管にも同様ビニール管を挿入して採尿用試験管に尿をうけた。一方所定の灌流液をみためとして、一定の高さに固定してあるイルリガートルと腎動脈のビニール管とは注射針を介してゴム管で連結した。剔出腎は金網の容器あるいはシャーレ中に保存し、ビニール管の屈曲やもつれのために、排尿が停止しないよう留意した。尿は30分乃至1時間毎にあつめた。なお正常腎動脈圧は測定の結果 108cm H₂O であつたので之を正常灌流圧とした。

3) 腎機能検査法

剔出腎からの排尿状態を10例について平均したところ、剔出後1時間 6.3cc, 2時間目 4.3cc, 3時間目 4.5cc, 4時間目 3.8cc, 5時間目 2.7cc で時間と共に著明に減少することが分つた。腎機能検査として、チオ硫酸ソーダクリアランスによる糸球体濾過値 (G. F. R.) を測定して、腎機能測定の一つの示標とした。

イ) チオ硫酸ソーダ定量法は Claus Brun の方法によつた。

1) 尿を50倍に稀釈し、2) それを 3cc 試験管に入れ、3) 2 N. HCl 1cc を加え、4) 澱粉溶液 4 滴を加え、5) この混合液をゆつくりゆり動かしながら、6) N/1000 ヨード液で滴定した。7) ヨード液は N/400 チオ硫酸ソーダで毎回力価を測定した。8) もし 1cc の N/400 チオ硫酸ソーダがヨード液 a cc を消費し、3cc の被検液が b cc を消費したとすれば、尿中チオ硫酸ソーダは次式より算出される。

$$Uc = \frac{b \times 50 \times 158 \times 100}{a \times 3 \times 400} = \frac{b \times 658.3}{a} \text{ mg/dl}$$

Uc=尿中チオ硫酸ソーダ濃度 mg/dl

ロ) G. F. R. は次式より算出した。

$$C = \frac{Uc \times V}{Pc}$$

Pc=腎動脈灌流液中、チオ硫酸ソーダ濃度 mg/dl

Uc=尿中チオ硫酸ソーダ濃度 mg/dl

V=尿量 cc/hrs/kg

なお灌流液中のチオ硫酸ソーダ濃度は 30mg/dl になるよう混入した。灌流温度は 20°C をもつて正常とした。

第2章 生理学的検討

第1節 灌流液の種類と G. F. R. の関係

a) 灌流液の種類

次の7種類について実験した。即ち Tyrode (3例), 5%糖液 (1例), 生理的食塩水 (2例), Ringer 氏液 (3例), B. S. S. 液 (Balanced salt solution)+10%血清 (2例), Simms 液 (2例) である。なお B. S. S. 液および Simms 液の組成は次の通りである。

B. S. S. 液

- | | |
|--|-------|
| 1) NaCl | 20.0g |
| 2) KCl | 1.0g |
| 3) MgSO ₄ · 7H ₂ O | 0.2g |
| 4) MgCl ₂ · 6H ₂ O | 0.2g |
| 5) CaCl ₂ | 0.35g |
| 6) Na ₂ HPO ₄ | 0.15g |
| 7) KHPO ₄ | 0.15g |
| 8) d-C ₆ H ₁₂ O ₆ | 0.35g |
| 9) 1% Phenolred | 5.0cc |
| 10) 1)~4), 6)~9) を3回蒸留水に加えて 2500 cc とする。 | |
| 11) 1.4% NaHCO ₃ 62.5cc を加えて pH. 7.6 とする。 | |

12) 之に同種血清を10%の割に加える。

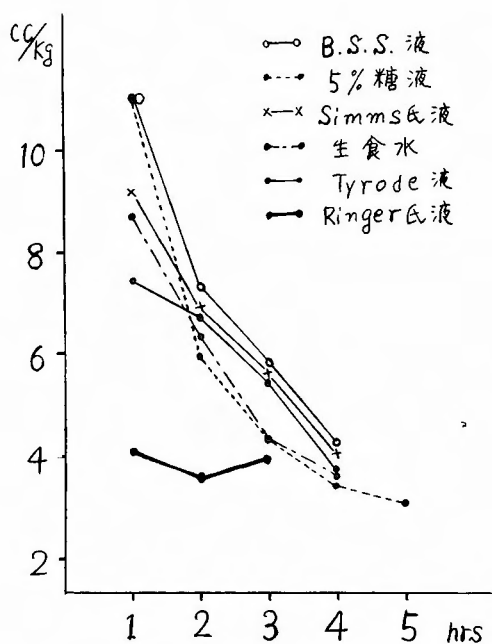
Simms 氏液

- | | |
|--|-----------|
| 1) NaCl | 8.0g |
| 2) KCl | 0.2g |
| 3) CaCl ₂ · 2H ₂ O | 0.147g |
| 4) MgCl ₂ · 6H ₂ O | 0.203g |
| 5) NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O | 0.213g |
| 6) d-C ₆ H ₁₂ O ₆ | 1.00g |
| 7) NaHCO ₃ | 1.01g |
| 8) Phenolred | 5.0g を加えて |

以上を 1l にとかす。

b) 結果 (第1図参照)

B. S. S. 液+10%血清で灌流保存した場合が最も成績がよい。その他は大差が認められない。また之等の差は時間の経過と共に減少してゆく傾向が見られる。



第1図 各種灌流液と G. F. R.

第2節 灌流圧と G. F. R. の関係

a) 灌流圧を正常の 108cm H₂O のほかに、高圧として 135cm H₂O, 低圧として 80cm H₂O, 60cm H₂O の各種類を実験した。灌流液には Tyrode 液を用い、20°C で行つた。なおこの際 50cm H₂O 以下の灌流圧では排尿が見られなかった。何れの場合も灌流4時間後、正常圧にもどしてその時の差異を検討した。

b) 結果: (第2図, 第3図参照)

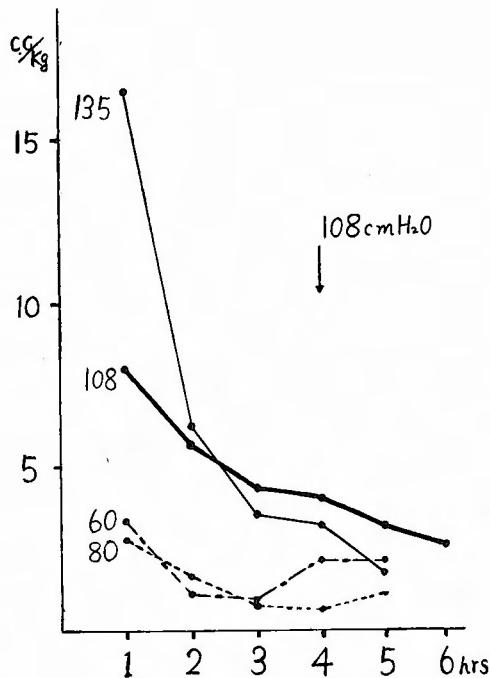
一般に灌流圧の高い程、排尿量の増加が見られる。しかし之を4時間後正常圧にもどした場合は、異常圧の方が正常圧の場合より尿量が少い。

G. F. R. と灌流圧との関係については、一般に圧が高い程 G. F. R. は高値をしめす傾向が見られる。しかし高圧で灌流すると細尿管上皮の剝離が見られることがあり、腎に障害を与える。

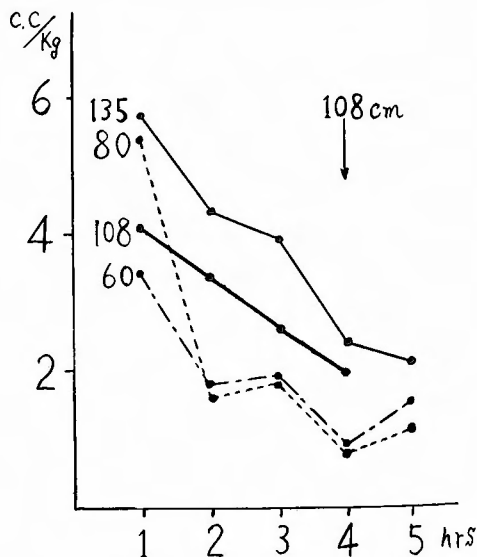
第3節 灌流温度と G. F. R. の関係

a) 灌流温度を 37°C, 28°C, 20°C, 10°C, 4°C の各種とした。

なおこの際は、家兎腎を剔出後、之を恒温装置、および攪拌装置を有する水槽中に固定してある金網の中に保存する。イルリガートルからの灌流液は、連結してある長いゴム管が恒温槽の中を通過する間に所定の温度になるようにした。灌流液には Tyrode 液を使用した。



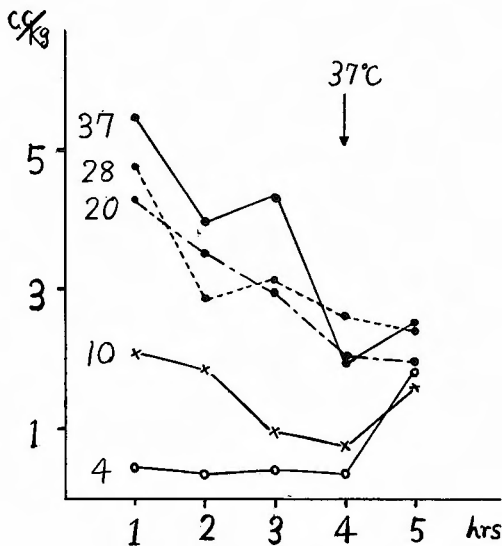
第2図 灌流圧と尿量



第3図 灌流圧と G. F. R.

b) 結果 (第4図参照)

G. F. R. は温度の下降につれて減少の傾向が見られ、腎機能は低下するようと思われる。しかし4時間後 37°C にもどした場合には、各々の G. F. R. には



第4図 灌流温度と G. F. R.

大差が見られなかった。

なお尿量は温度の高い場合程多くなる。

小括：灌流液としては B. S. S. 液+10%血清の場合が、実験を行つた灌流液の中では最も成績がよかった。之は血清を加えるなどの操作により一種の栄養電解質と考えられているからと思われる。灌流圧は高圧になると、尿管上皮細胞の剝離が見られて、腎に障害を与える。37°C から 4°C までの灌流温度で灌流した際、4時間後に 37°C にもどすと、何れの場合にも大差が認められない。

第3章 灌流保存腎の糸粒体について

緒 言

糸粒体の本態については、現在迄種々の議論がなされてをり Kiesel¹²⁾ の如く 1 個の独立の細胞器管とさえ考えているものもあり、その意義を非常に重視しているものも多い。例えば Kingsburg¹³⁾ は細胞の酸化作用に関係があるとのべている。また Marston¹⁴⁾ や Horning¹⁵⁾ u. Petrie¹⁶⁾ 等は酵素形成の中心であるとしている。しかし Löwischin¹⁶⁾ の如く、蛋白溶液より油様体が遊離する時の特殊な形 (Myelinform) であると考えたり、A. Meye の如く単に細胞の貯蔵物質であると考えたり、その他生命に直接関係がないというものもある。

しかしながら現在一般には、細胞が壊死におちいる時、その糸粒体は変形消失する事実、および細胞の再生時には糸粒体が再び元の形に還元出来る現象から、糸粒体の消長は生命自身の消長と何等かの関係がある

ものと見られている。Oliver⁸⁾ もラットの昇汞中毒の実験において、再生像と共に糸粒体がよく染まつて出現することを認めている。

このような事実にもとづいて、剔出後灌流保存した腎について、細胞の生命を、糸粒体の消長からうかがうことにした。

糸粒体の染色には、Orth 氏液固定後、Altman-Schridde 氏法を用いた。

すなわち 1) 腎を Orth 氏液で24時間固定、2) 24時間水洗、3) 薄片を1%オスミウム酸液に24時間、暗所で浸漬、4) 水洗後酒精で脱水、パラフィン包埋切片を作成し、5) 85%酒精で洗い、次に Altman 氏のアニリン水・酸性フクシン液中に2時間~24時間染色する。6) ピクリン酸飽和酒精液1に20%酒精7とを混合した液で切片が帯黄紅色になるまで脱色する。7) 酒精で脱水、Xylol で透明にし、中性 Balsam に封入する。糸粒体は紅染して見られる。

第1節 各種組織培養液による腎糸粒体の変化

2, 3 の組織培養液を用いて腎を灌流保存した場合に、腎の糸粒体にどんな差が見られるかを検討した。

a) 実験方法

灌流液としては Simms 氏液、Tyrode 液、および Ringer 氏液である。20°C、108cm H₂O で灌流し、3時間、6時間、12時間、24時間毎に糸粒体の変化を追求めた。

b) 結果 (第3表参照)

第3表 各種組織培養液と腎糸粒体(20°C)

保存 時間	Simms 氏液		Tyrode 氏液		Ringer 氏液	
	正 常 糸 粒 体	変 性 糸 粒 体	正 常 糸 粒 体	変 性 糸 粒 体	正 常 糸 粒 体	変 性 糸 粒 体
3 時	+	+	+	+	+	+
6 時	+	+	+	+	+	+
12時	+	+	-	+	-	+
24時	-	+	-	+	-	+

正常に見られる細い糸状の糸粒体を正常糸粒体とし、それ以外の棒状、桿状、顆粒状等の形のものを変性糸粒体として記載した。第3表のように、3時間後では、各液共同様に正常糸粒体が多く見られる(+)。しかし6時間後では、Simms 氏液が3時間と同様(+)であるのに反し、Ringer 氏液では減少して来て(-), Tyrode では(+)の状態となる。正常糸粒体が減少につれて変性糸粒体が多くなることは各液共同様である。すなわちこの3者の中では Simms 氏液がすぐ

れており、6時間位までは大した変化が認められない。

第2節 灌流温度の相異と糸粒体の変化

a) 実験方法

正常圧の下に Tyrode 液を用いて灌流し、糸粒体の変化を時間的に追求した。温度は 37°C、20°C、4°C の3種類とした。

b) 結果 (第4表参照)

第4表 各種温度と糸粒体

時間	37°C			20°C			4°C		
	正糸粒体	常糸粒体	変性糸粒体	正糸粒体	常糸粒体	変性糸粒体	正糸粒体	常糸粒体	変性糸粒体
3	—	卍	卍	+	卍	卍	卍	卍	卍
6	—	卍	卍	—	卍	卍	卍	卍	卍
8	—	卍	卍	—	卍	卍	卍	卍	卍
12	—	卍	卍	—	卍	卍	+	卍	卍
24	—	卍	卍	—	卍	卍	—	卍	卍

イ) 37°C の場合

すでに3時間において正常の糸粒体は細尿管各部に認められない。6時間後では主部細尿管、潤管において桿状のものが多く見られ(卍)、Henle 氏係蹄では、桿状のものが之より稍々すくない(+)。円柱状のものは各部共略同程度に多数(卍)見られる。12時間後においては円柱状のものが主部及び潤管部に(卍~卍)の程度に認められるにすぎない。24時間の場合も12時間の場合と略同様で主部に粗大門柱状のものが見られる。

ロ) 20°C の場合

3時間後では、正常型のものが主部に見られ(+)、また潤管部にも認められる(+)。しかし6時間以降になると正常型は全く失われ、変性糸粒体为主部(卍)、潤管(卍)及び Henle 氏係蹄(+)と集合管(+)にも見られる。

ハ) 4°C の場合

この場合はイ)ロ)の場合にくらべ、6時間後まで正常型が多く見られ(卍~卍)、之以降になると次第に変性糸粒体が増加してくるのが見られた。

以上を1括したのか第4表である。すなわち 37°C の場合は、すでに3時間後に正常の型のものが全く見られないのに反して、4°C では9時間後においても糸状型のものが残存しているのが認められた。

この事より、細胞の生命力の消長として糸粒体を見た場合、低温ほど糸粒体の状態は良好で、4°C の場合は最良の様に思われる。

今 4°C で灌流保存した場合の、腎組織各部の糸粒体の状態を詳細に検討すると第5表のようになる。すなわち最も早く変性が現れるのが主部細尿管で、次に Henle 氏係蹄であり、集合管は変性が最もおそいようである。

第5表 4°C 灌流保存 (Tyrode 液 108cm H₂O)

時 間	糸粒体		主部	潤管	Henle 細部	Henle 厚部	集合管	
	性状							
3 時間	{	糸 状	卍	+	卍	卍	+	
		桿 状	+	+	+	+	+	
		円 型	+	卍	+	—	+	
6 時間	{	糸 状	卍	+	+	+	+	
		桿 状	粗大	卍	微細	卍	+	+
		円 型	卍	卍	微細	+	+	卍
9 時間	{	糸 状	+	+	—	+	+	
		桿 状	粗大	+	+	+	+	粗大
		円 型	卍	粗大	+	粗大	+	微細
24時間	{	糸 状	—	—	—	—	+	+
		桿 状	粗大	粗大	+	粗大	+	粗大
		円 型	+	粗大	卍	粗大	+	粗大

第4章 灌流圧と糸粒体

a) 実験方法

Tyrode 液を用い、20°C で灌流圧を 60cm H₂O、80cm H₂O、108cm H₂O、135cm H₂O の各種とし、之に灌流せずに組織の血液を、Tyrode 液の注入によつて駆逐するのにとどめたものを加えた。3時間後において糸粒体を観察した。

b) 結果 (第6表参照)

第6表 灌流圧と糸粒体

灌流圧 cm H ₂ O	主部細尿管健全糸粒体
0	卍
60	+
80	+
108	+
135	— (一部組織崩壊)

正常糸粒体を主部細尿管において比較検討すると、何等灌流しない例は(卍)に見られ 60cm H₂O、80cm

H₂O, 108cm H₂O はいずれも略同程度で(+)に見られ, 135cm H₂O では(+)の状態の一部に組織の崩壊が見られた。

以上から, 腎は剔出後, 灌流しないで, 組織中の血液を駆逐するにとどめた場合が, 糸粒体の面から見ると最良であることが分つた。

第5章 B. S. S. 液と Tyrode 液との比較

(第7表参照)

第7表 主部細尿管糸粒体 (4°C, 灌流圧 0cm H₂O)

保存時間	B. S. S. 液		Tyrode 液	
	正 常 糸粒体	変 性 糸粒体	正 常 糸粒体	変 性 糸粒体
3 時 間	卅	—	卅	—
6 〃	卅	—	卅	+
9 〃	卅	—	卅	卅
12 〃	卅	卅	+	卅
16 〃	卅	卅	—	—
20 〃	+	卅	—	—
24 〃	—	卅	+	卅

先に灌流実験の結果から, 腎機能の面からは B. S. S. 液がもつともすぐれていることを知つたので, 糸粒体の面から B. S. S. 液と Tyrode 液とを比較検討して見た。4°C, 灌流圧 0cm H₂O である。

主部細尿管の糸粒体の状態を見ると, Tyrode 液では6時間後まで正常型のものが多く見られ(卅~卅), 12時間頃より次第に減少する傾向が見られるのに対し, B. S. S. 液の場合は9時間頃まで正常型のものが圧倒的に多く(卅), 12時間頃より減少の傾向が見られた(卅)。このことから糸粒体の面からも矢張り B. S. S. 液がすぐれていて9時間位までは, 糸粒体に変化が見られなかつた。

小括: Ringer 液, Tyrode 液, Simms 氏液の各々で腎を灌流して, 腎の糸粒体を検討したところ, この3者の中では Simms 氏液が秀れていた。灌流温度は低温ほど, 糸粒体は健常の型が多く見られ, 4°C で灌流した場合は, 9時間後においても正常のものが多数見られた。灌流圧の点では, 腎剔出後, 組織中の血液を駆逐するだけで, 何等灌流を行わなかつた例に正常型の糸粒体が多く見られた。また G. F. R. 測定の際と同様, 糸粒体の面からも灌流保存液としては B. S. S.+10%血清がすぐれていた。

第6章 考 察

1) 灌流保存液

B. S. S. 液は Gross¹¹⁾ 等が血管外科を研究の際, 血管保存用として発表したものである。著者は之を他の組織培養液と比較検討してみたところ, 腎の灌流保存液としてもまたすぐれているという結果がえられた。この理由としては, 10%に同種血清を加えることにより栄養的な面で, 他の灌流液にまさっているためであろうと思う。

2) 灌流方法

135cm H₂O で灌流した場合には一部細尿管上皮の剝離が見られた。一方5時間位の観察では一般に圧の高い方が G. F. R. が大きい。したがって腎機能を出るだけ生理的に維持するという考え方からすれば, 高圧でない方が適当と考えられる。Murray¹⁷⁾ は自家腎移植において, ヘパリン及び抗生物質を含んだ生理的食塩水で灌流した際は, 人為的の圧力により腎組織が障碍されるとのべている。

3) 糸粒体

一般に糸粒体の膜の表面には TCA cycle に関する種々の酵素や, 酸化酵素がならんでいると考えられてをり, エネルギーの源と考えられている。著者の成績では 4°C, B. S. S. 液中では, 9時間位まで正常型の糸状のものが多く見られた。笠松は腎細胞(主部細尿管)の糸粒体は, Tyrode 液中で室温に保存する時は早くも1~2時間で変化が現れるが, -2°C で保存する時は8時間までは直後と変らない状態が見られたとのべている。

Billingham¹⁹⁾ は皮膚を -1°C~+7°C の間にグリセリンを加えて保存する時は, 3週間保存後でも, 新鮮な皮膚を移植した時と変らないこと自家移植で行っている。しかし腎臓のように複雑な機能を有するものが, 一定時間保存後, まだ糸粒体に正常型が多く見られる時期に自家移植して, 果して新鮮なる場合の自家移植のように機能が発現出来るものかどうかは将来の問題であると思う。

第7章 結 語

家兎腎を剔出後, 灌流保存実験を行つて次の結論を得た。

1) 灌流温度 (37°C, 28°C, 20°C, 10°C, 4°C) は高い場合程 G. F. R. が大きい。しかし4時間後, 各例共 37°C にすると, G. F. R. はその何れの間にも差が見られない。

2) 灌流圧 (135cm H₂O, 108cm H₂O, 80cm H₂O,

60cm H₂O) は高い場合程 G. F. R. が大きい。ただし 135cm H₂O では細尿管上皮の剝離を生ずる。

3) G. F. R. の面からも、糸粒体の面からも灌流保存液として、B. S. S. 液がすぐれている。

4) 糸粒体の面から見ると、灌流温度は低い程良好で、4°C が最良である。

5) B. S. S. 液中に 4°C で保存した場合、9 時間位まで正常の糸粒体が多く見られる。

第 3 編 同種移植の免疫学的研究

緒 言

先に著者等は同種腎移植の実験において、術後17日間排尿の見られたものを最良の成績として、その他の場合は何れも数日中に尿の分泌が停止して、移植がすべて不成功に終わったことを経験した。最近 Murray²⁰⁾は一卵性双生児において4例同種腎移植が成功したことを報じているが、之も極言すれば自家移植にすぎない。自家移植については既に第一報において報告したところである。臨床例においても一定期間後、移植腎の機能廃絶のため無尿におちいるが、ただ動物実験の場合よりその時間がやや長いにすぎない。このように同種移植が何れも不成功に終る原因については acquired immune state (Medawar) という概念がなされており、この時におこる反応は免疫反応にもつとも類似していると考えられている。すなわち 1) 同一の供給者から同一の受者への2回目の皮膚移植においては、1回目の皮膚移植の場合にくらべて皮片の壊死脱落までの期間が短い(いわゆる二次植皮現象, second set phenomenon)。2) 大きな皮片は小さな皮片に較べて脱落が早い。という事などは免疫反応説を裏づけるものと考えられている。しかしこの際受者の血中に抗体を証明する事の出来ない点が普通の抗原抗体反応とは異²¹⁾つている。Varco は先天性無 γ -Globulin 血症の子供において同種皮膚移植が成功した2例を報じた。 γ -Globulin は抗体形成蛋白であるので、免疫反応においては一般に増加する。そこで著者は同種移植において、受者血中の γ -Globulin はいかなる態度を示すものであろうか。もしなんらかの方法で γ -Globulin を減少させることが出来たら、脱落までの期間を延長出来るものであろうか。この点を、もつとも単純な臓器と考えられる皮膚移植実験によつて検討した。

第1章 実験方法

a) 実験材料

2~3kg の健康成熟家兎を用いた(無選択)。飼料はおから1日約 400g に野菜少々を与えた。

b) 手術方法

i) 同種移植

家兎を腹臥位で固定し、背部を剃毛、マーズンで手術野を消毒する。左右背部から約 3cm×3cm の全層皮膚を各1個採取し、植皮床の止血を十分行い、相手方の背部に移植、絹糸で結節縫合を行つた。この上をさらに滅菌ガーゼ数枚を重ねて圧迫し、更にこの上を絆創膏でおおい、皮膚に縫着した。

ii) 自家移植

i) と同様にして左右背部より採取した皮片を、そのままの場所で 180° 回転し結節縫合した。

c) コーチゾン投与

同種移植を行い、翌日より体重 1kg 当り 4mg の酢酸コーチゾンを、術後2週間にわたつて筋注した。コーチゾン投与により体重の減少が見られたので、2~3日毎に体重を測定して量を決めた。なおこの際は抵抗力減退による感染を防止するため抗生物質をも時々投与した。

d) X 線照射

X 線照射は手術の前日行つた。条件は Dempster²²⁾の方法に準拠した。すなわち Toshiba Type KXC-18型、管球電圧は 190KVP, 15mA, filter=0.7Cu+0.5Al, 焦点と皮膚の距離 60cm, 廻転照射を行い全量 250r の全身照射を行つた。家兎は金属製の籠に入れ、自由に動かぬよう柵をした。

何れの場合にも手術当日、マイシリンを投与して皮膚手術創の感染の防止につとめた。なお採血は約1週間毎に耳静脈より採血した。

e) 蛋白分層測定

日立 HT-A 型電気泳動装置を用い、電気泳動学会の規定にしたがつて実施した。

第2章 経過の観察

a) 同種移植 (9 例) (No 1, No 2, No 3, No 4, No 5, No 6, No 7, No 8, No 9) (第8表参照)

5日目頃では浮腫、発赤が見られ、7日目より乾燥し始めるもの多く、壊死の開始は早い例では、9日目頃より開始するが、10日過ぎ頃から始まるものが多い。脱落は術後17日目頃から20日目頃までの場合が多数をしめ、おそくとも術後1ヵ月以内には全例脱落した。

第8表 壊死脱落までの期間(同種移植)

	I 回目 皮膚移植 壊死 脱落	I ~ II 期間	II 回目 皮膚移植 壊死 脱落	二次 植皮 現象
(No 1 No 2)	12日~19日 15日~28日	41日	9日~15日 7日~16日	+
(No 3 No 4)	11日~24日 9日~22日	28日	10日~18日 8日~19日	± ±
(No 5 No 6)	10日~24日 7日~17日	90日	9日~17日 15日~21日	± -
(No 7 No 8)	15日~30日 8日~16日	43日	12日~17日 13日~21日	+
平 均	12.5日~22.3日			-

b) 二次移植(8例)(No 1', No 2', No 3', No 4', No 5', No 6', No 7', No 8')

a) の9例の中8例, 4組について行つた。1回目の植皮から2回目の植皮までの期間は41日, 28日, 43日, 90日である。この際2回目の植皮に際しては, 一回目の場合より早く脱落するいわゆる second set phenomenon は, No 1, No 2, No 7 の3例に見られた。

しかし1回目の手術と2回目の手術との間の期間と second set phenomenon との間には何等相関関係が見られなかった。

c) 自家移植(5例)(No 10, No 11, No 12, No 13, No 14)

術後数日間には一般に稍々浮腫状を呈している。1週間目頃になると, 皮膚はピンク色をおびてくる。この頃では浮腫は減退してをり, また乾燥も見られない。10日目頃では移植皮片の周囲に黒褐色の痂皮の存在が見られ, 一部それが剥離して肉芽組織の見られるものもある。20日目頃ではもとの皮膚と全く変らず, 27日目頃より毛髪の新が見られる。

d) コーチゾン投与(3例)(No 15, No 16, No 17)

投与期間中: 始め7日~10日位までは植皮片にごく軽度の浮腫と, 淡いピンク色の着色を見る以外には母地の皮膚と殆んど変らない。13日目頃になると浮腫は減退して皮片は次第に乾燥の傾向が見られ, 辺縁は収縮してくるのが見られる。

中止後: 2週間でコーチゾンの投与を中止すると, その後は次第に乾燥の度合がつよくなつて, No 15 は術後27日目に, 又 No 16 は術後4週間目に, No 17 は術後30日目に完全に壊死におちいつた。

e) X線照射(2例)(No 18, No 19)

No 18 は8日目において浮腫は軽度ながら, すでに黒色壊死の状態が始つてをり, 術後22日目に脱落し

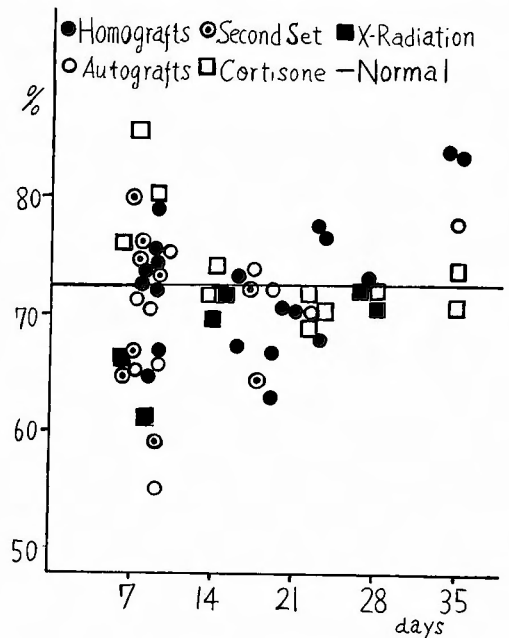
た。

No 19 は7日目に既に強い浮腫が見られ暗赤色となつており, 上皮は一部剥離されていた。その後次第に乾燥, ミイラ化し, 25日目に脱落した。

小括: 以上 a) から e) までの成績を要約すると同種移植では第1回の植皮の際の壊死の開始は平均12.5日て, 脱落の平均は22.3日であつた。2回目の植皮ではその約半数においていわゆる二次植皮現象が認められた。なお第2回目の手術までの期間が90日であつた例にはこのような現象が見られなかつた。コーチゾン投与例では移植皮膚の延命効果を殆んど認めることが出来なかつた。また術後X線照射を行つた例では, 予期に反して壊死の開始が他の場合より早く, しかもその程度が強く現れるのが見られた。

第3章 血漿蛋白分屑への影響

a) Albumin の変化(第9表及び第5図参照)



第5図 ALBUMIN

i) 同種移植

10日前後では術前値より増加するものが多く見られる。しかし20日前後になると, 反対に術前値より減少を示しているものが見られた。

ii) 二次移植

7日から10日頃にかけて, 一般に第一回目の場合より低値を示しているものも多く, 術前の平均値よりも

第 9 表 ALBUMIN (%)

実 験 方 法	実験 番 号	術 後 日 数																																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35日		
同種移植	1	74.0										72.1									66.8																		
〃	2	69.0										67.3									63.0																		
〃	3	72.5										74.7													77.0														
〃	4	79.0										75.4													68.0														
〃	5	66.0								73.0								73.2							77.4													84.3	
〃	6	74.0										79.0						67.4																				84.4	
〃	7	71.0																					70.6																
〃	8	71.6										73.9									70.8																		
〃	9	69.1								65.3																					73.0								
二次移植	1'											65.2																											
〃	2'											59.0																											
〃	3'									80.0									72.1																				
〃	4'											73.4																											
〃	5'											74.0																											
〃	6'											76.0																											
〃	7'									67.0																													
〃	8'									65.0											64.7																		
自家移植	10	75.9								70.9									73.8																			78.0	
〃	11	68.0										66.1																											
〃	12	65.6										55.1																											
〃	13	70.5										75.6																											
〃	14	73.6										71.4									72.6				69.7														
同種+コ ーチゾン	15	77.0								76.0									71.4																			70.5	
〃	16	82.7								85.6									74.0						69.0														
〃	17	66.5										80.0												70.1		71.9													
X線照射 +同種	18	75.0									61.0																												
〃	19	68.1								66.0																													
術前平均		72.5																																					

減少しているのが見られる。

iii) 自家移植

10日前後では矢張り術前値より低下しているものが多い。3週間より4週間にかけては、このような減少の傾向が尚強くなるのが見られる。

iv) コーチゾン投与

1週目頃では術前値よりやや増加しているのが見られるが、コーチゾン投与終了時には術前より減少の傾向が見られる。3週目も略同様であるが以後次第に回復の傾向が見られる。

v) X線照射

1週目（壊死の始まりかけた頃）では術前よりも低値を示しているが、以後次第に回復の傾向が見られる。しかし全経過を通じて平均値よりも下方に分布している。

小括：経過をおつて Albumin の変化を検討して見た。同種移植が脱落する20日前後に一つの線を想定して見ると、この頃では術前の平均値よりも低値をしめているものが多く、以後は平均値の上下に略等しい割合で分布する傾向が見られる。特に実験条件の相異から来ると思われる差異は見られなかつた。

b) α -Globulin の変化 (第10表, 第6図参照)

i) 同種移植

全経過を通じて一般に術前値よりも低値をしめすものが圧倒的に多い。

ii) 二次移植

i) と略同様の傾向が見られる。

iii) 自家移植

術前の平均値よりも増加しているものが多く見られる。

iv) コーチゾン投与

本群は術前において、平均値より低値のものが多い関係上、全経過を通じて何れも全部平均より低い値をしめているが、個々の例について見ると、コーチゾン終了の2週間目頃では術前よりやや増加が見られる以外には、不定の増減をしめている。

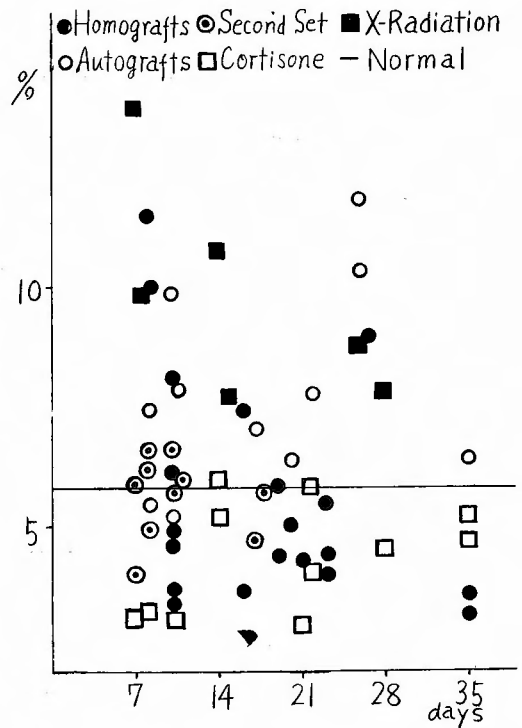
v) X線照射

1週間目頃には術前値より増加が見られるが以後次第に減少してゆく。しかし術前値が平均値より上に分布している関係上、減少した値でも他に較べると高値をしめている。

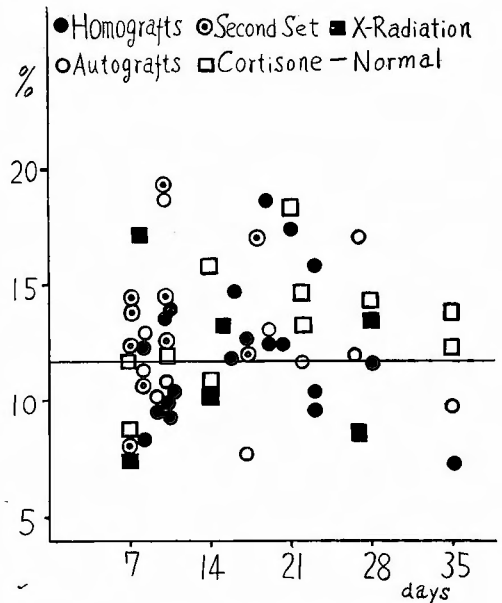
小括：20日頃までは、何れの場合でも術前より減少の傾向が見られた。

c) β -Globulin の変化 (第11表, 第7図参照)

第6図 α -GLOBULIN



第6図 α -GLOBULIN



第7図 β -GLOBULIN

第 10 表 α -GLOBULIN (%)

実 験 方 法	実験 番号	術 後 日 数																																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35日		
同種移植	1	5.8									3.4										4.3																		
〃	2	9.6									8.1										5.8																		
〃	3	5.3									6.2														5.5														
〃	4	4.5									3.7														4.5														
〃	5	8.4							11.5								7.3								4.1													3.2	
〃	6	5.9									4.8						3.6																					3.6	
〃	7	5.4																					4.3																
〃	8	4.9									4.7											5.1																	
〃	9	6.6							9.9																						8.9								
二次移植	1'										6.6																												
〃	2'										6.0																												
〃	3'							4.0											4.7																				
〃	4'										5.7																												
〃	5'									6.2																													
〃	6'									4.9																													
〃	7'							5.8																															
〃	8'							6.6												5.7																			
自家移植	10	5.6								7.7									7.0																			6.4	
〃	11	8.0									9.9																		11.8										
〃	12	9.0									8.0																		10.4										
〃	13	6.3									5.2														7.8														
〃	14	5.9								5.5											6.3																		
同種+コ ーチゾン	15	3.6						3.0							5.8										4.1													5.2	
〃	16	3.0						3.2							5.2										5.7														
〃	17	8.3									3.2												2.8																
X線照射 + 同 種	18	5.7							9.8							7.6																							
〃	19	3.2						13.7							10.6																								
術前平均		6.6																																					

第 11 表 β -GLOBULIN (%)

実 験 方 法	実験 番号	術 後 日 数																																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35日	
同種移植	1	11.1									13.8										18.6																	
〃	2	8.2									10.1										12.7																	
〃	3	11.8									10.0														9.6													
〃	4	7.0									9.5														15.7													
〃	5	15.9							8.3								11.8								10.4												7.4	
〃	6	11.4									9.5						14.8																					
〃	7	16.1																				17.2															7.8	
〃	8	14.6									13.6										12.6																	
〃	9	7.7								12.4																				11.8								
二次移植	1'										14.3																											
〃	2'										19.0																											
〃	3'								8.0										12.4																			
〃	4'										12.6																											
〃	5'										12.3																											
〃	6'										10.9																											
〃	7'									13.8																												
〃	8'									14.2										17.0																		
自家移植	10	10.8									11.3								7.9																		9.8	
〃	11	14.7										10.6																	12.0									
〃	12	14.1										18.9																	17.0									
〃	13	13.0										10.1																										
〃	14	11.9									12.7										13.2				11.7													
同種+コ ーチゾン	15	9.7								11.8							15.7																				12.3	
〃	16	9.3								8.2							10.7								14.6													
〃	17	14.8										12.2									18.1				13.2												13.8	
X線照射 + 同 種	18	11.1								17.0							13.3													14.3								
〃	19	9.6								7.9							10.5												8.6									
術前平均		11.7																																				

腎 移 植

2861

i) 同種移植

全経過を通じて、全く不定の値をしめしている。

ii) 二次移植

術前の平均値よりも高位をしめているものが多く見られる。

iii) 自家移植

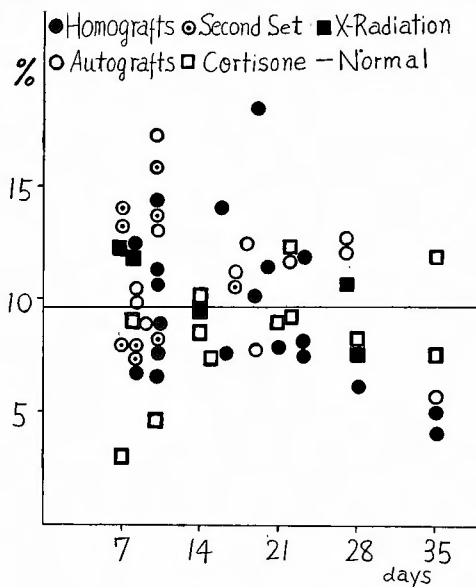
全経過を通じて不定の成績が得られた。

iv) コーチゾン投与

10日乃至20日前後において各例共一つの山を作り、以後次第に下降する。全体としては術前平均値より上位に存在するものが多く見られる。

v) X線照射

全経過を通じて一定した傾向は見られなかった。

d) γ -Globulin の変化 (第12表, 第8図参照)

第8図 γ -GLOBULIN

本研究の目的は γ -Globulin の変化を追求することにあるので、少しく詳細に記述することにする。

i) 同種移植

術後10日前後における8例の平均は10.4で術前値の総平均よりはやや増加している。2週より3週にかけての9例の平均を見ると、10.3となり、10日頃のそれと殆んど変わらない。術後3週間ではすでに半数近く脱落している時期であるが、その状態と γ -Globulin との間に相関関係を思わせる変化は見られなかった。

ii) 二次移植

いわゆる二次植皮現象は抗元抗体反応の強く発現し

た場合と考えられる。No 1, No 2, No 7 は本現象陽性例で7日~10日頃の γ -Globulin は夫々 13.9, 16.0, 13.4 (平均14.1) となり、他の No 3, No 4, No 5, No 6, No 8 は夫々 8.0, 8.3, 7.5, 8.0, 14.2 (平均9.8) で一見前者の群が後者より高値をしめしておるように見える。しかし第1回目の植皮の時の最後の測定値を考慮に入ると、二次現象陽性例が特に高値をしめしていると考えるのは困難のようである。

iii) 自家移植

7日~10日目にかけて術前値より増加しているのが見られるが、その後は一定した変化は認められない。

iv) コーチゾン投与

1週より2週目前後に (コーチゾン投与期間中)、各例共術前より低値をしめし、全経過を通じて一つの谷を形成している。なおこの頃の移植皮片は他の場合に比し生き生きとしていた。3週目頃には一つの頂点が見られる。この時期は移植皮片が完全に壊死に落ちついている状態の時期である。その後は下降してゆく傾向が見られた。

v) X線照射

1週頃に各例とも術前より高値をしめした。丁度之はコーチゾン投与の場合と反対の様相である。この頃は前にのべたように壊死が強く始つた時期でもある。しかし2週頃においては一時下向する。之をすぎると術前値へ向つてゆくような傾向が見られた。

vi) 推計学的検討

実験条件の相異によつて γ -Globulin に差が見られるかどうかを推計学的に検討して見たところ、同種移植と自家移植との間には有意の差は見られなかった。また同種移植と之にコーチゾンを投与した場合の間にも同様に有意の差が見られず、X線照射後同種移植を行つた場合と単なる同種移植との間においても同様であり、また同種移植と二次移植との間においても有意の差は見られなかった。($\alpha < 0.05$) すなわち移植皮膚が脱落する場合でも生着する場合でも、あるいはまた壊死の開始が多少おくれた場合でも、早くなつた場合でも、それらと γ -Globulin とは平行関係を保つてはいないという結果がえられた。

小括: 自家移植を除いては移植皮片はすべて脱落した。しかし一般に抗体蛋白と考えられている γ -Globulin は移植皮片の生着、壊死、脱落とは全く無関係な態度をしめした。

第 12 表 γ -GLOBULIN (%)

実 験 方 法	実験 番号	術 後 日 数																																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35日	
同種移植	1	9.1									10.7										10.3																	
〃	2	13.2									14.5										18.5																	
〃	3	10.4									9.1														7.9													
〃	4	9.5									11.4														11.8													
〃	5	9.7							7.2								7.7								8.1												5.1	
〃	6	8.7									6.7						14.2																					
〃	7	7.5																					7.9														4.2	
〃	8	8.9									7.8											11.5																
〃	9	16.6							12.4																					6.3								
二次移植	1'										13.9																											
〃	2'										16.0																											
〃	3'							8.0										10.8																				
〃	4'										8.3																											
〃	5'									7.5																												
〃	6'									8.0																												
〃	7'							13.4																														
〃	8'							14.2												12.6																		
自家移植	10	7.7							10.1									11.3																			5.8	
〃	11	9.3									13.4																											
〃	12	11.3									17.4																											
〃	13	10.2									9.1																											
〃	14	8.6							10.4												7.9					11.8												
同種+コ ーチゾン	15	9.7							9.2							8.7																						
〃	16	5.0							3.0							10.1									12.3												12.0	
〃	17	10.4									4.6													9.0														
X線照射 + 同 種	18	8.2							12.2								7.6													8.2							7.6	
〃	19	9.1							12.4							9.7														8.0								
術前平均		9.6																											10.9									

1) 同種移植における免疫の問題

何故同種移植が成功しないかという理由については現在 active acquired immunity という考え方²⁵⁾が支持されていることは前にのべた。Allgöwer 等は acquired immunity のメカニズムを解明しようとして、家兎の皮膚移植を行い second set phenomenon を確認している。しかし同種動物の皮膚抽出液を抗原として被検動物を感作しておき、被検動物の血清がもとの動物の皮膚に対して細胞毒作用をもっているかどうかを組織培養を用いて実験したが、このような作用は認められず、その後皮膚移植を行つても特に変化は見られなかつたとのべている。すなわちかかる方法によつて donor の皮膚に対する抗体を証明しようという試みは失敗した。

Billingham 等は passive transfer の問題をマウスの皮膚移植によつて追求し、primary host の脾と皮膚移植を行つた部位と同側の所属リンパ腺切片を腹腔に接種した場合だけ、接種をうけた secondary host に passive transfer が可能で、第二回目の受者は第一回目の受者に対して donor と同一 strain のマウスに対して、宛かも second set の様な態度をしめすとのべている。

また Murray²⁵⁾ は正常犬において腎移植を行いその時の補体価の変動を見ているが、自家移植では術後変化が見られない。之に対し同種移植では術後一日だけ著明な減少が見られるが、その後は著明な増加が見られ、臨床上見られる腎炎、あるいは実験的腎炎とは異なることをしめしており、この面からの免疫反応の解決もまた容易でないことをしめしている。

2) 移植皮膚脱落までの期間

移植皮膚片が同種移植においていつ頃に壊死が始まるかという観察は、観察者の主観が入りやすい欠点がある。倉田²⁶⁾は皮膚移植に P₃₂ を応用して客観的、数量的に観察を行つておる。彼によると自家移植では4日目以後急速に血行が恢復し、7日目には正常皮膚と同じ量になり、21日目には正常皮膚以下になるという。之に対し同種移植では4日目に血行は再開するが自家の場合ほどでなく、6日目でも正常の半分以下で以後急速に減少して9日目には全く血行が杜絶するという。従つてこの頃より壊死が始まるものと思われる。

著者の実験例では壊死の開始の平均が12.5日であつた。

3) いわゆる second set phenomenon

一般に免疫反応として認められている現象である。

しかし第一回目の植皮により発生した免疫抗体がいつまで継続されているかについては現在明かでない。著者の実験例では、壊死の開始が3日以上短縮した場合を本現象陽性例として見ると3例において、すなわち実験例の約半数において之が見られた。二次植皮までの期間は夫々41日、43日の場合である。90日の場合はこの現象が見られなかつた。Felix²⁷⁾ も80日以上期間が第一回目の植皮と第二回目との間にある時は、このようなことは認められないとのべているので、一旦出来た抗体は三ヶ月以前に既に消滅してしまうのではないかと考えられる。

4) 移植皮片(臓器)延命の試み

著者の腎移植の実験および皮膚移植の実験例も含めて同種移植はすべて不成功に終つている。唯一卵性双生児と無 γ -グロブリン血症の場合の例外があるだけである。しかし移植臓器の生存をいくらかでも延長させようとする種々の試みが行われている。

イ) コーチゾン

一般に副腎皮質系のホルモンは抗アレルギー作用を有しているので臨床的にはしばしば用いられる。コーチゾンを皮膚移植実験に用いて皮片の延命を企図したものは少くない。Medawar 等は酢酸コーチゾンを1日10mg 皮下注射を行つている。コーチゾンは局所的にも作用するがまた全身的にも作用するので5mg の酢酸コーチゾンの懸濁液を移植皮片に3日目毎に塗抹するだけで対照の2倍延長出来たという(Medawar)。Hydrocortisone も同様な効果を有する。しかし desoxycorticosterone, progesterone, androgen, estrogen にはこんな作用が認められないという(Krohn)。又 ACTH も延命効果が認められないという(Krohn)。

著者は体重1kg 当り4mg という量を長時間投与する時は実験動物に感染の機会を多く与えるという事を考慮に入れ、また一般に同種移植では2週間前後に壊死が始まることをも考へて、2週間だけ投与した場合にどんな延命効果があるかを観察した。既にのべた通り殆んど延命効果は得られなかつた。しかし一般にコーチゾンに関しては延命効果のあるとするもの、認められないとするものと区々である。

なお Krohn³¹⁾ 等は妊娠22日目の家兎へ同種移植を行つと皮片が50%以上延命するとのべ、之はコーチゾン様のステロイドホルモンの分泌に由るものであるとのべている。

ロ) X線照射

Dempster³²⁾ 等は16例の家兎に手術前日250rの全身

照射を行い、すべての例で皮片の延命を認めたとのべている。著者も彼の方法に準じて実験を行つて見た。僅か2例であるが皮片の壊死の開始が同種移植だけの場合にくらべて却つて早いのが認められ、少くとも延命効果は認められなかつたことを記すにとどめる。しかしこのような事は、始めにX線の抗体産生の抑制作用ということを期待しておつただけに意外であつた。

ハ) その他抗ヒスタミン剤を使用した須崎³²⁾の例、同種移植における壊死は血栓形成が組織接着部に生ずる²⁶⁾ためと考へて抗凝固剤デイクマロールを使用した倉田の報告やまた抗体形成に脾臓が関与するとの考へ方からマウスの皮膚移植実験で剔脾を行つた Werder³²⁾の報告など、何れの場合も夫々移植皮片の延命効果をみている。

ニ) VB₆欠乏症³⁴⁾

最近 Bernhard³⁴⁾等は Wister 系のラットを用い、皮片の供給者と受者の両方をVB₆欠乏飼料で飼育して同種移植を行つて見たらその90%に成功を見たとのべ、従来の延命効果を企図した方法は何れも実地応用から遠い位置にあるのにくらべ、之は臨床応用へ一歩近づけたものであるとのべている。

5) 血漿蛋白分層の変化について

著者が本実験の途中、略同様の実験を行つている Hardin の報告に接した。彼は家兎の皮膚移植においては、自家の場合でも同種の場合でも、Albumin は正常値より減少を示し、 γ -Globulin は全般的に正常値より増加し、殊に術後21日頃に最も著明な増加が見られたとのべている。また α -Globulin, β -Globulin は正常値とかかわらなかつたとのべている。

著者の成績では、Albumin については術後全例の平均値は70.9%で術前全例の平均(正常値)の72.5%にくらべやや減少が見られた。また γ -Globulin については、術前の全例の平均は9.6であり、同種移植の場合は10日前後のものの平均は10.0、20日前後の9例の平均は10.9であり、また自家移植の場合は全経過を通じての平均11.1である。二次移植では全経過を通じての平均が11.9であり、コーチゾン投与中の平均は7.1であり、3週以降壊死脱落してしまつた頃を含めて9.8となり、またX線照射をした場合の始めの2週間では10.5後半は9.5となつてゐる。術後の総平均値10.4を術前の9.6とくらべても著明な増加では決してない。之は平均値からの検討であるが、之を更に推計学的に検討した結果では、各種実験条件の差によつて γ -Globulin 値に有意の差が見られなかつたことはすでにのべた。

Werder³⁵⁾は CFW 系のマウスに4mgの酢酸コーチゾンを用いて、50%以上 γ -Globulin の減少が見られ、また300rのX線全身照射では60%以上 γ -Globulin の減少が見られたとのべている。之は実験的には興味があるが、このような量をコーチゾンにしても、X線照射にしても、人体にそのままあてはめて与えることは困難である。

先天性の無 γ -グロブリン血症の子供では同種移植が成功する事実はあるが、著者の実験成績からは同種皮膚移植における生体反応の変化を受者血漿中の γ -Globulin の消長からうかがうことは困難である。すなわち同種移植の免疫という問題の中で γ -Globulin は主要な立場をしめていゝとは考えられないという結果を得た。

しかし明かに抗体価が上昇していても、何等 γ -Globulin に変化が見られないということは動物実験上よく見られるところであると考えられているので、他のより精密な方法によるならば、移植が生着する時と壊死におちいる時の抗体価の変化を把握出来るかも知れない。

6) 同種移植と蛋白融解酵素

同種移植不成功の原因を acquired immunity に求めるのが現在の一般的な考え方であることはくり返しのべた。之に対して Hardin³⁶⁾等は、抗元抗体反応の結果蛋白融解酵素の活性化がおこり、そのために移植臓器が障碍され、壊死がおこるという考え方をのべている。すなわち彼は CFW マウスの皮膚を用いて自家移植、同種移植、X線300r全身照射、X線照射300r+翌日同種移植、同種皮膚抽出液0.25cc注射+7日後同種移植、および10%同種皮膚抽出液0.25cc注射の各群について抗トリプシン値(A.T.)を測定した結果、正常ではA.T.は150~175。自家移植では125~162、同種移植では8日目に急激に上昇し、14日目に最高450、以後正常にかへつた。X線照射では8日目~12日目にA.T.減少。又X線照射+同種移植では始め2週間上昇し18日目には400、以後正常にかへつた。皮膚抽出液注射群は除々に上昇してくるが、200まで、それ以上には上昇せず、皮膚抽出液+同種移植では始め24時間下降し、以後12日で250となりその後は正常になつたという。すなわち皮膚抽出液を注射して同種移植を行つた時だけA.T.が低下し、A.T.値の上昇と皮膚の壊死脱落とは平行するとのべた。アレルギーにおける抗体を蛋白分解素と結びつける酵素説はすでに Godlowski³⁷⁾によりなされてゐるところであるが、

抗体価の上昇を A. T. の上昇として之を皮膚移植に行った Hardin 等の業績は、同種移植と自家移植との相異を客観的に捉えることに成功した点、高く評価されてよいものと思う。

7) 移植の将来

一つの臓器の機能が廃絶した場合、健康な他の臓器を移植することにより生命を延長出来るとしたら之は人類にとって大きな幸福であるにちがいない。現在まで多くの研究業績が見られるがその何れも、抗元抗体反応の壁をつき破りうる可能性を示す報告は見当らない。しかしこの障碍因子の究明につとめることもまた無駄なことではないと思う。

第5章 結 語

同種移植の成功を障碍する因子追求の一端として、家兎において皮膚移植を行い、受者血中の γ -Globulin 分層を経過を追って観察して次の結論をえた。

- 1) 自家移植はすべて生着した。
- 2) 同種移植は壊死の開始 12.5 日で、脱落の平均は 22.3 日であつた。
- 3) second set phenomenon は半数において認められた。
- 4) 自家移植、同種移植、二次移植、同種移植+コーチゾン 4mg/kg 2 週間投与、X 線 250r 全身照射+同種移植の各群について、 γ -Globulin を比較したが、推計学的に有意の差は認められなかつた ($\alpha < 0.05$)。
- 5) 家兎皮膚移植において、皮片に対する受者の生体反応の変化を、血中 γ -Globulin の消長からうかがうことは困難である。

稿を終るにのぞみ御指導いただいた藤野敏行教授、直接御鞭撻下さった現国立姫路病院外科医長、島本忠明博士に感謝いたします

本論文中、第 1 編、第 2 編の要旨は第 53 回日本外科学会総会において、また第 3 編の要旨は第 85 回近畿外科学会において発表した。

(附記 第 1 編、第 2 編の研究に対しては昭和 27 年度文部省科学研究助成補助金の交付をうけた)

文 献

- 1) Egadhl, R. H. et al: Immunologic Studies in Renal Homotransplantation. Surg. Gyn. Obst., **102**, 450, 1956.
- 2) Dempster, W. J.: Acta. med. Scand., **91**, 148, 1954. (Surg. Gyne. Obstet., **99**, 486, 1954. Int. Abst. Surg.) より。
- 3) Warburg et al: Bioch. Z. **152**, 309, 1924.
- 4) 黒田 孝: 急性腎機能障害の実験的研究. 第 I 編, 組織所見より見たる成因についての考察, 日泌会誌. **45**, 452, 1954.
- 5) Giuseffi et al. Experiments on Occlusion of the Abdominal Aorta in Normothermic Dogs. Surg. Gyn. Obstet., **105**, 427, 1957.
- 6) Burch, B. H. et al: Temporary Aortic Occlusion in Abdominal Surgery. Surgery, **35**, 684, 1954.
- 7) Moyer J. H. et al: Renal Failure: II The Effect of Complete Renal Occlusion for Variable Periods of Time as Compared to Exposure to Sub-filtration Arterial Pressures Below 30mg for Similar Periods. Ann. Surg., **145**, 41, 1957.
- 8) Oliver.: The Structural and Functional Aspects of Recovery from Acute Renal Failure. A Ciba Foundation Symposium Arranged Jointly with the Renal Association on Kidney. London. 1954.
- 9) 近藤 修: ショック時の肝腎組織呼吸と自律神経遮断の影響. 日外会誌, **59**, 126, 1958.
- 10) Simms, H. S. et al: Use of Serum Ultrafiltrate in Tissue Cultures for Studying of Fat and for Propagation of Viruses. Arch. Path., **23**, 619, 1942.
- 11) Gross. R. E. et al; Methods for Preservation and Transplantation of Preserved Arterial Grafts. Surg. Gyn. Obstet., **88**, 689, 1949.
- 12) Kiesel, A.: Chemie d. Protoplasma. S. 64, 1931. Berlin.
- 13) Kingsburg, B. F.: Anat. Rec., **6**, 39, 1912.
- 14) Marston, H. R.: Bioch. Journ., **17**, 851, 1923.
- 15) Horuing et al: Wshy. Für Berlin. **45**, 265, 1928.
- 16) Löwschin, A. M.: Bs. d. D. Lot. Ges., **31**, 203, 1913.
- 17) Murray J. E.: Prolonged Functional Survival of Renal Auto-transplants in the Dog. Surg. Gyne. Obstet., **103**, 15, 1956.
- 18) 笠松 茂: 臓器保存に関する研究. 臨床外科, **6**, 10, 1951.
- 19) Billingham R. E.: The Storage of Skin: A Ciba Foundation Symposium. Preservation and Transplantation of Normal Tissues. London, 1954.
- 20) Murray J. E. et al: Kidney Transplantation between Seven Pairs of Identical Twins. Ann. Surg., **148**, 343, 1958.
- 21) Varco R. L. et al: Agammaglobulinemia, An Approach to Homovital Transplantation. Ann. Surg. **142**, 334, 1958.
- 22) Dempster et al: Prolongation of Surgival of Skin Homo-Transplants in the Rabbits by Irradiation of the Host. Brit. J. exp. Path., **31**, 670, 1950.

- 23) Allgöwer et al: Some Immunological Aspects of Auto and Homografts in Rabbits, tested by in Vivo and in Vitro Techniques. *Plast & Reconst. Surg.*, **9**, 1, 1952.
- 24) Billingham et al: Quantative Studies on Tissue Transplantation Immunity. The Origin Strength and Destruction of Actively and Adaptively Acquired Immunity. *Proc. Roy. Soc.*, **143**, 58, 1954.
- 25) Murray J. E. et al: Serum Complement Levels in Dogs. Undergoing Kidney Homotransplantation. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* **83**, 352, 1953.
- 26) 倉田喜一郎: 同種植皮についての実験的研究. *日皮会誌*, **68**, 549, 1958.
- 27) Felix T. et al: The immune Response to Multipleset Skin Homografts. *Ann. Surg.*, **147**, 273, 1958.
- 28) Marrangoni A. G.: Effects of ACTH and Cortisone on Refrigerated Homografts in the Experimental Animal. *Amer. J. Surg.*, **84**, 192, 1952,
- 29) Morgan J. A.: The Influence of Cortisone on the Survival of Homografts of Skin in the Rabbit., *Surg.*, **30**, 506, 1951.
- 30) Medawar: A Ciba Foundation Symposium. Preservation and Transplantation of Normal Tissues. London 1954.
- 31) Krohn: A Ciba Foundation Symposium. Preservation and Transplantation of Normal Tissues. London 1956.
- 32) 須崎 巖: 同種皮膚移植に関する研究. *日外会誌*, **56**, 1522, 1956.
- 33) Werder A. A. et al: The Effect of Splenectomy on the Survival Rate of Homologous Skin Grafts in C. F. W. Mice. *Surg.* **35**, 405, 1954.
- 34) Bernhard. et al: The Favorable Effects of Pyridoxine Deficiency on Skin Homograft Survival. *Surg.*, **44**, 149, 1958.
- 35) Werder A.A. et al: The Experimental Effect of X-radiation and Cortisone on Serum Proteins. *Rad. Res.*, **7**, 500, 1957.
- 36) Hardin G. A. et al: The Theory of Protease Activation and its Role in the Rejection of Homotransplants. *Surg.*, **41**, 755, 1957.
- 37) Z. Z. Godlowski (白石正雄訳): アナフィラクシー・アレルギーの酵素学説. 医歯薬出版株式会社. 東京.