

輸血副作用発現機序並びにその防止 に関する実験的研究

順天堂大学医学部第2外科学教室 (主任 田中憲二教授)

飯 田 文 雄

〔原稿受付 昭和36年2月18日〕

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE MECHANISM OF BLOODTRANSFUSION REACTION AND ITS PROPHYLAXIS

By

FUMIO IIDA

Second Surgical Department of Juntendo University School of Medicine, Tokyo
(Director : Prof. KENJI TANAKA)

Soon after the discovery of leukocyte agglutinins in humans, it was suggested that the presence of leukocyte agglutinins in a recipient might be a cause of transfusion reactions. And, many authors revealed the fact that a typical change of white cell count in the circulating blood occurred with the febrile transfusion during compatible blood transfusion; extreme leukopenia occurs immediately after the start of transfusion, and then a leukocytosis ensues. Such changes of leukocyte count during blood transfusion are not specific in recipients with febrile transfusion reactions, but are also recognized clinically in patients with incompatible blood transfusion or anaphylactic shock.

In these experiments, dogs and rabbits were used and blood or various kinds of blood components were transfused autologously, homologously or heterologously, and the changes of leukocyte count in the peripheral blood were estimated during first 2 hours after transfusion. The transfused materials were whole blood, red cell suspension, defibrinated blood, white cell suspension and plasma.

When the red cell suspension from dog was infused heterologously to rabbit, the characteristic change of leukocyte count was observed.

In case of defibrinated blood transfusion, reactions were most remarkable when the homologous defibrinated blood was infused to rabbit: The leukocyte count decreased to 20 to 30% in 2 to 5 minutes after transfusion, then recovered, gradually within half an hour and recovered completely two hours after transfusion. Blood pressure also descends promptly immediately after transfusion, but ascends gradually in parallel with the recovery of leukocyte count. Some of the experimental animals died of shock.

In case of homologous infusion of leukocyte suspension of rabbit the result was nearly the same with that of the homologous defibrinated blood transfusion but, in case of human plasma infusion to dogs, the reactions were not so serious compared with those after the infusion of leukocyte suspension.

In case of the heterologous transfusion of human blood to dogs, the fall of blood pressure was excessive and the systemic influence was severe. Some of the experimental animals died of shock. The leukoagglutination in the capillaries of the lung and the histologic finding of so-called bloodtransfusionkidney could be found occasionally.

In summary, the author emphasized that further investigation seemed to be necessary to illustrate the cause of some bloodtransfusion reactions besides the explanation offered by the idea of the existence of leukoagglutinin because of a typical change of leukocyte count after bloodtransfusion which might be found in various kinds of bloodtransfusion, especially in incompatible bloodtransfusion, heterologous bloodtransfusion or homologous or heterologous infusion of red cell suspension.

In the second series of experiments, the effect of various kinds of drugs which had been applied for prophylaxis of bloodtransfusion reactions were observed from the standpoint of the change of leukocyte count after heterologous bloodtransfusion, and, the point of interest was that the results obtained were nearly equal to their clinical effects.

(Author's Abstract)

目 次

第1章 緒 言

第2章 各種輸血時に於ける末梢血液成分特に白血球数の変動その他の変化に就いて

第1節 実験方法

第2節 実験成績

第1項 対照実験

A. 5%糖液注入時の白血球数の変動

B. 50%糖液注入時の白血球数の変動

第2項 本実験

A. 10%赤血球浮游液輸注時の影響

a) 自家赤血球浮游液輸注

b) 同種赤血球浮游液輸注

c) 異種赤血球浮游液輸注

B. 脱線維素血輸注時の影響

a) 自家脱線維素血輸注

b) 同種脱線維素血輸注 (犬)

c) 同種脱線維素血輸注 (家兎)

C. 白血球浮游液輸注時の影響

D. 犬に人血漿輸注時の影響

E. 犬に人血輸血時の影響

a) 無選択輸血

b) 抗人B凝集素犬に人血B型輸血

c) 抗人A、B凝集素犬に人血A B型輸血

d) 抗人A、B凝集素犬に人血B型輸血

e) 抗人A、B凝集素(-)犬に人O型輸血

f) 抗人A凝集素犬に人A型赤血球浮游液輸注

g) 抗人A、B凝集素(-)犬に人O型赤血球浮游液輸注

h) 反復輸血

第3章 輸血副作用防止剤或いは造血臓器刺激剤の使用後の白血球数変動に及ぼす影響に就いて

第1節 コーチゾン使用時の影響

第2節 プレドニゾン・アセテート使用時の影響

第3節 抗ヒスタミン剤使用時の影響

第4節 バスマパート使用時の影響

第5節 クロールプロマジン使用時の影響

第6節 シスチン使用時の影響

第7節 コバルトグリーンボール使用時の影響

第8節 ルチン使用時の影響

第4章 総 括

第5章 結 語

巻 末 参考文献

第1章 緒 言

近年、外科の進歩に伴い、輸血がその数量共に飛躍的に増加し、それに附随して輸血の副作用乃至は偶発事項もしばしば経験されている。かかる輸血副作用の発生機序に関しては今日まで種々論議されているが、最近 Moeschlin 等¹⁾²⁾ によつて人に於ける白血球凝集素が発見されて以来、Dausset 等³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ に依つて発熱物質、汚染、型等の問題以外の或る種の輸血副作用と、この白血球凝集素すなわち白血球凝集現象との関係が提唱されて来た。

一方、臼井¹⁰⁾ は不適合輸血の場合、末梢血流中の白血球数が極度に減少し、又これに関連して動物実験で異種輸血の際、同じく直後の白血球減少とそれに伴つて各臓器、特に肺毛細管中に白血球凝集が見られると報告している。余はこの両者の実験の追試から出発して、更に種々の血液成分の輸注、不適合、異種輸血の際には白血球が果して如何なる態度をとるかを検討し輸血副作用発現機序の一端を白血球変動の面から窺い、併せて、副作用防止の目的に使用されている各種薬剤の効果をかかる面から検討した。

第2章 各種輸血時に於ける末梢血液成分特に白血球数の変動その他の変化に就いて

第1節 実験方法

1. 実験には10kg前後の成犬及び 2.5kg 前後の成熟家兎を使用した。
2. 各種血液製剤及び人血液を注射し、注入直後より2時間までの末梢血液像特に白血球数の変動を調べた。血圧測定は家兎では頸動脈、犬では股動脈で行なつた。
3. 輸血副作用発現時の各種臓器の反応を組織学的に検索した。

第2節 実験成績

第1項 対照実験

A. 5%糖液注入時の白血球数の変動

5%グルコース50ccを犬に静注せる場合は、第1表及び第1図の如く白血球数は注入直後より2時間までの観察では殆んど変化を認めない。血圧及び赤血球数、血色素値には変動を認めなかつた。勿論、全身の影響は見られない。

B. 50%糖液注入時の白血球数の変動

50%グルコース50ccを犬に静注せる場合は、第2図

第 1 表

5%ブドウ糖注入時の白血球数の変動

	A	B	C	D
注 入 前	15,400	14,800	12,500	13,200
1 分 後	15,800	15,100	13,200	13,400
5 分 後	15,200	14,900	13,100	12,800
15 分 後	14,200	14,700	12,400	13,300
30 分 後	15,800	14,800	12,800	13,500
60 分 後	16,000	15,200	13,300	13,600
90 分 後	15,200	15,100	13,200	13,400
120 分 後	15,600	15,300	13,400	13,700

図 1

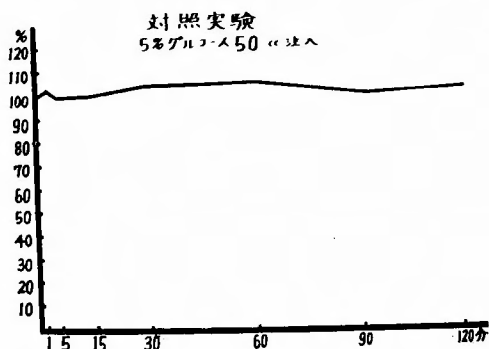
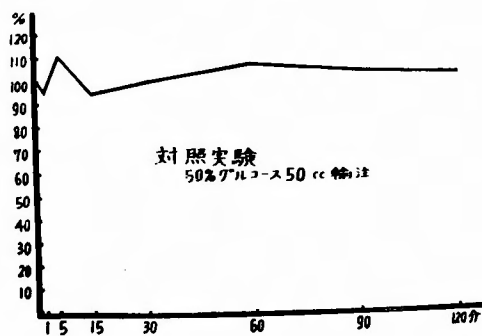


図 2



に示す如く、白血球数には著変を認めない。血圧にも変動なく、5%糖液注入時と同様の結果を得た。

第2項 本実験

次の如き各種血液製剤及び人血液を使用した。

A. 10%赤血球浮游液

- a) 自家赤血球浮游液
- b) 同種赤血球浮游液
- c) 異種赤血球浮游液

B. 脱線維素血

- a) 犬の自家脱線維素血輸注
- b) 犬の同種脱線維素血輸注
- c) 家兎の同種脱線維素血輸注

C. 家兎白血球浮游液

D. 人血漿

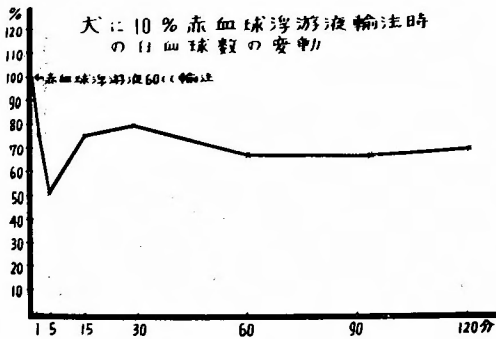
E. 人血液

A. 10%赤血球浮游液輸注時の影響

a) 自家赤血球浮游液輸注

犬に10%自家赤血球浮游液を50~100cc 静注せる場合は、静注後の全身的反応は殆んど認められない。末梢血液像の変化は、赤血球数には著変なく、注入後一時多少減少するものもあるが、時間の経過につれて次第に増加していく傾向がある。しかるに白血球数は静注直後より減少し、注入15~30分後には最低値を示し、それ以後は漸増し、2時間後には、大体旧値に復している。血圧には殆んど変動を認めない（第2表及び第3図）次頁参照。

図 3



第 2 表

犬に10%赤血球浮游液注入時の白血球数の変動

	E	F	G	H
注 入 前	16,000	14,600	13,400	15,200
1 分 後	12,500	10,000	6,500	8,400
5 分 後	8,400	12,800	7,400	9,200
15 分 後	12,400	11,200	8,200	10,400
30 分 後	12,900	11,200	9,300	11,500
60 分 後	10,600	14,400	11,000	10,900
90 分 後	10,700	12,200	10,800	10,700
120 分 後	11,000	13,000	10,200	11,200

b) 同種赤血球浮游液輸注

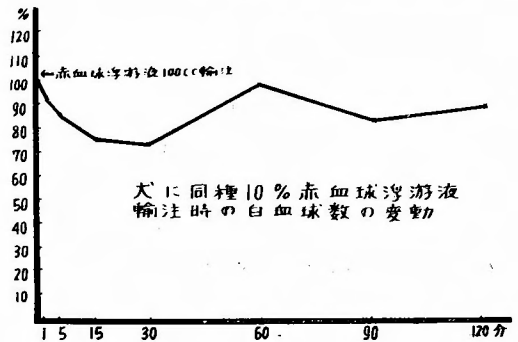
10%同種犬赤血球浮游液を犬に注入時の影響

10%同種犬赤血球浮游液を犬に50~100ccを静注せ

る場合には、注入直後犬は多少不穏状態を呈してくるも一過性である。白血球数は注入直後より減少し、1~5分後には注入直前の3分の1に減少する。

然し、それ以後は漸次増加し、2時間までには何れも大体旧値に復している。赤血球数及び血圧には著変を認めない。（第4図）

図 4

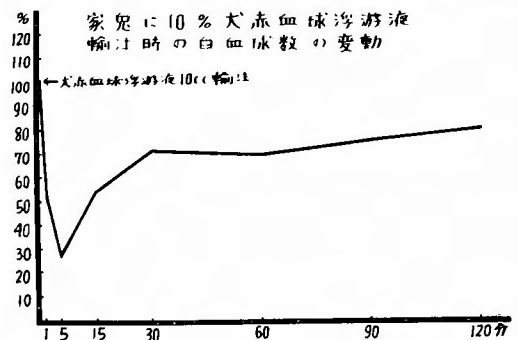


異種赤血球浮游液輸注

犬の10%赤血球浮游液を家兎に注入。

犬の10%赤血球浮游液10cc前後を家兎に静注せる場合は注入直後家兎は不穏状態を呈し、呼吸は促迫し、中には脱糞排尿を見るものもある。白血球数は注入5分後には激減しており、15~30分後より逐次回復し、2時間後には大体旧値に復している。（第5図）

図 5



B. 脱線維素血輸注時の影響

犬の下腿静脈より100cc採血し、20分間強く振盪し、脱線維素血を作る。使用せる硝子球は30個である。家兎の場合は、硝子球10個を使用し上記の如くして作製した。

a) 自家脱線維素血輸注

自家脱線維素血30ccを犬に静注せる場合は、注入直後一時的に白血球数は半減するが、5分後には漸次増

加し、全般的には著変を認めない。赤血球数は注入1～5分後には急激に増加しているが、それ以後は正常に復しており、脱線維素血注入による全身的影響は認められない。(第6図)

b) 同種脱線維素血輸注

犬に同種脱線維素血30ccを静注せる場合は、自家脱線維素血注入時に比して、注入直後、一時不穏状態を呈し、呼吸促進を来すも一過性である。白血球数は注入直後減少を来すも、漸次増加の傾向を示し、全般的には著変は認められない。(第3表及び第7図)

第 3 表

脱線維素血輸注時の白血球数の変動

	I	J	K	L
注 入 前	12,800	11,900	13,200	15,800
1 分 後	7,200	7,300	10,100	9,600
5 分 後	14,400	9,500	8,700	10,200
15 分 後	10,600	8,600	9,900	11,600
30 分 後	14,000	10,200	11,800	12,300
60 分 後	11,900	10,300	12,800	13,800
90 分 後	11,700	11,200	12,600	15,200
120 分 後	10,200	11,700	13,100	15,400

c) 家兎に同種脱線維素血輸注

家兎に同種脱線維素血 3.0cc 注入せる場合は、犬の場合と異なり注入直後よりショック状態となり血圧は急激に下降し、中には強直性痙攣を来し、死亡せる症例もある。白血球数は注入直後著明に減少するも漸次増加の傾向にあり、大体2時間後には旧に復している。(第8図)

C. 白血球浮游液輸注時の影響

白血球浮游液は Mudd の方法により作製した。実験

第 4 表

白血球浮游液輸注時の白血球数の変動

	M	N	O	P
注 入 前	11,400	15,200	13,600	12,900
1 分 後	7,200	6,800	7,300	6,700
5 分 後	7,800	6,600	7,200	5,300
15 分 後	5,300	5,900	6,800	8,700
30 分 後	9,500	8,900	10,400	9,200
60 分 後	11,200	12,500	13,200	2,100
90 分 後	11,300	11,800	13,400	12,400
120 分 後	11,300	15,100	13,400	12,600

図 6

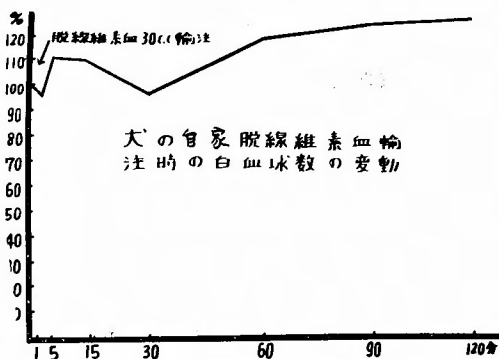


図 7

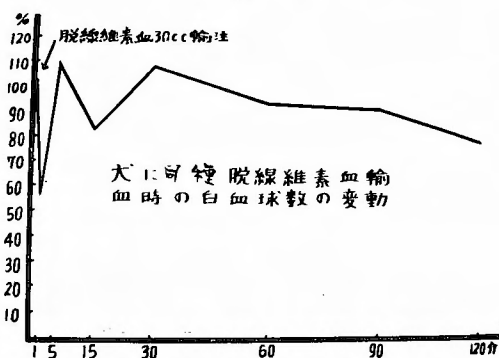
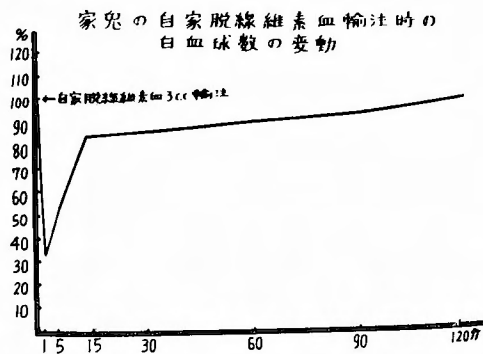


図 8



には家兎を使用した。即ち、家兎の腹腔内に生理的食塩水300ccを注入し、15時間後に再び生理的食塩水300ccを注入し、注入後4時間に腹水100ccを採取し、白血球浮游液を作製した。浮游液中の白血球数は50,000/ccを含有している。

かくの如くして作製した同種家兎白血球浮游液10ccを静注せる場合は、注入直後より白血球数は減少し、

注入15分後には最低値を示し、それ以後は漸増し、1時間後には旧値に復している。血圧の変動は認められない。(第4表及び第9図)次頁参照。

D. 犬に人血漿輸注時の影響

犬に人血漿30ccを静注せる場合は、一時軽度の不穩状態を呈するも一過性である。白血球数は注入直後約30%の減少を来すも、注入5分後より徐々に増加し、注入2時間後には旧値に復している。(第10図)

E. 犬に人血輸血時の影響

a) 無選択輸血

犬に人血液A B型40乃至50ccを輸血せる場合は輸血中、犬は不穩状態を呈し、盛んに首を動かし、呼吸は促進し、啼泣する。かかる際の白血球数は急激に減少している。中には死亡する犬もあり、輸血せる犬はすべてショック状態に陥っている。白血球数はショック状態にある期間中減少が著明であり、ショック状態より回復する30分前後より白血球数は逐次増加の傾向にある。大体輸血2時間後には、旧値に復している。血尿の見られる場合もある。血圧は輸血直後より急激に下降し、完全なるショック状態を示し、白血球数の増加と共に上昇しており、症候的には人に於ける不適合輸血に因るショックの場合に甚だ極似している。(第5表及び第11図及び第12図)

第 5 表

輸血時の白血球数の変動				
	Q	R	S	T
注 入 前	13,400	15,800	14,300	12,600
1 分 後	2,000	3,100	3,500	2,000
5 分 後	2,400	3,200	4,200	2,300
15 分 後	7,800	5,900	4,800	7,200
30 分 後	6,200	8,800	9,600	8,500
60 分 後	5,800	12,400	12,800	9,200
90 分 後	6,100	12,800	13,500	11,400
120 分 後	6,800	13,200	13,800	12,100

かかる際に於ける組織像は肝、脾に軽度の鬱血が見られ、肺に於ける毛細血管中の白血球の凝集(第13図)及びNarasquez³⁴⁾のいわゆる輸血腎の像が見られる。(第14図)即ち、糸球体は時に増殖性糸球体炎の像を認めるものも存在するが、一般に著しい変化なく、病変は主として潤管部及びヘンレの蹄係部に於ける(一部の主部尿管にも認められるが)上皮の変性と壊死であり、少数ながらミオグロビン円柱の存在も認められ

図 9

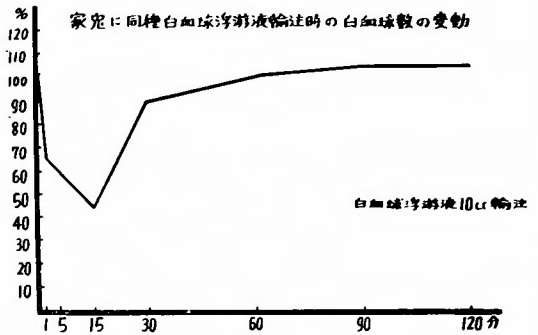


図 10

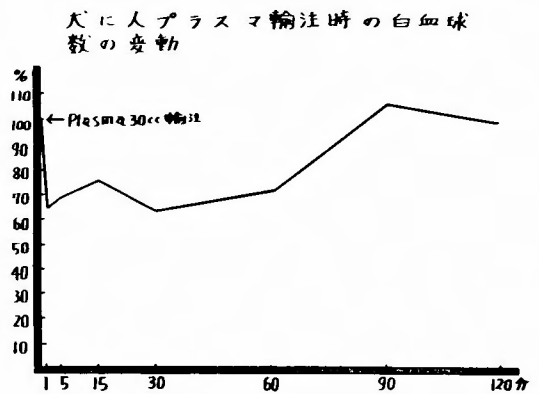


図 11

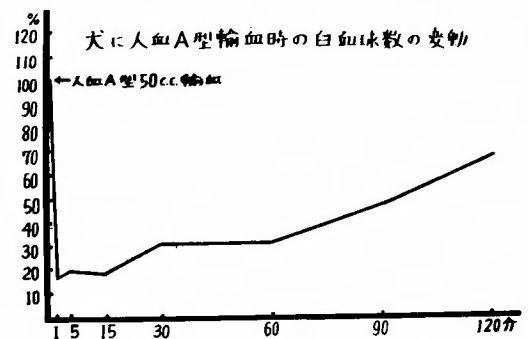


図 12

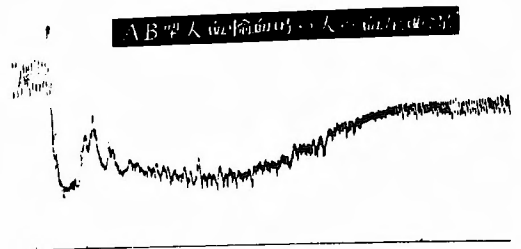


図 13



図 14

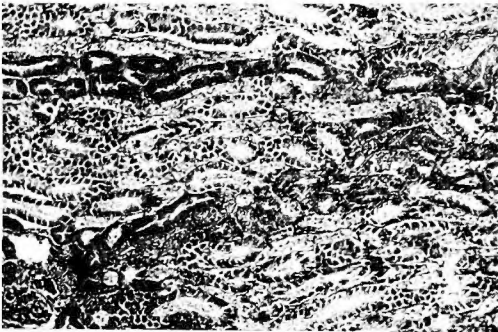
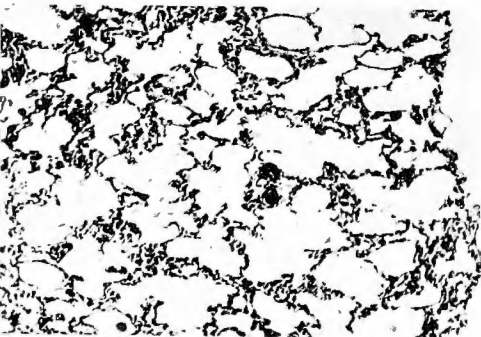


図 15



図 16



る。又一部に間質の細胞浸潤を認める。(第15図)

肺に於ける所見としては、全般的に肺胞壁は肥厚し肺胞壁血管乃至小血管内に多数の白血球の充填が認められる。肺胞内には変化は殆んど認められない。(第16図)

(血管充填のよくわかるのは写真第16図と第17図の中心部の血管、肺胞壁肥厚は写真第17図)

肝臓には著変はないが、充血と Kupper 氏星細胞の若干の増殖を認める(一部に小細胞浸潤がある)。(第18図)

白血像の変化は第6表の如く、淋巴球の減少が著明

図 17

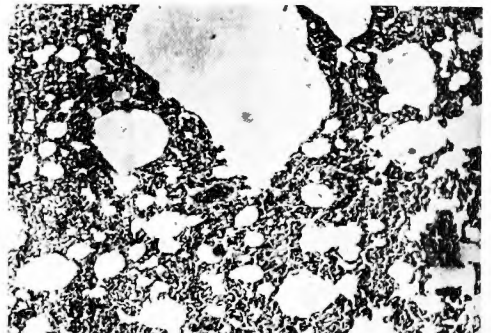


図 18

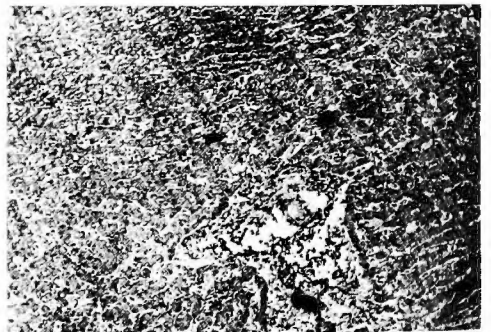
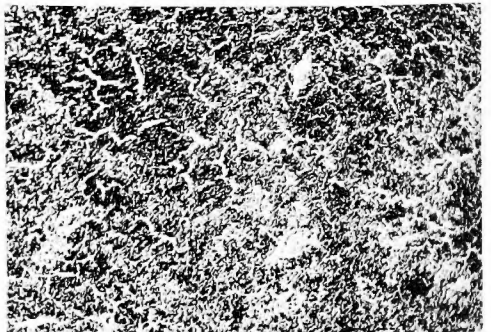


図 19



で、これは白血球数の減少と共に減少するが、その回復は白血球数の回復と平行しない。それ故中好球の著しい比較的及び絶対的増加が目立っている。その他の血液細胞の変化は殆ど認められない。

脾臓には、鬱血のみで特徴的所見は認められない。
(第19図)

次に、著者は犬の血液型を人のABC型にならつ

て、下記の如き方法で分類し実験を行なつた。

血液型分類方法

56℃30分間、非動化された犬の正常血清を0.85%生理的食塩水で倍数稀釈を行なつた。その方法は、試験管を1列10本並べ、各試験管に生理的食塩水0.25ccを入れ、第1管には犬血清0.25ccを入れてよく稀釈し、2倍連続稀釈を行なつた。

第 6 表

	注 入 前	1 分 後	15 分 後	30 分 後	60 分 後	90 分 後	120分 後
第 1 例	リン巴球：60%	リン巴球：14%	リン巴球：38%	リン巴球：40%	リン巴球：25%	リン巴球：11%	リン巴球：18%
	中好球	中好球	中好球	中好球	中好球	中好球	中好球
	桿状球：35%	桿状球：24%	桿状球：51%	桿状球：50%	桿状球：67%	桿状球：55%	桿状球：56%
	<分葉球：4%	<分葉球：52%	<分葉球：18%	<分葉球：10%	<分葉球：6%	<分葉球：31%	<分葉球：24%
	単 球：1%		単 球：3%		単 球：2%	単 球：3%	単 球：2%
第 2 例	リン巴球：62%	リン巴球：19%	リン巴球：36%	リン巴球：38%	リン巴球：27%	リン巴球：13%	リン巴球：17%
	中好球	中好球	中好球	中好球	中好球	中好球	中好球
	桿状球：35%	桿状球：52%	桿状球：56%	桿状球：53%	桿状球：65%	桿状球：57%	桿状球：58%
	<分葉球：3%	<分葉球：29%	<分葉球：8%	<分葉球：9%	<分葉球：6%	<分葉球：28%	<分葉球：24%
					単 球：2%	単 球：2%	単 球：1%

判定用抗原としては、新鮮なA型、B型、O型各3例ずつの人の赤血球をそれぞれ型別に混合し、生理的食塩水で3回洗い、分回速度2,000~3,000で5分間遠心沈澱して赤血球層をつくつた。この赤血球層を用いて生理的食塩水で10%赤血球浮游液をつくつた。ホールグラス法によりO型、A型、B型人赤血球浮游液を犬の血清に混合して犬血清の正常凝集価を調べた。

O型、A型、B型人血球を置いた時、何れの血球にも犬血清が反応しない場合、及びO型人血球で正常犬血清を吸収して、人血球に対する異種血球凝集を除去したのち、A型及びB型人血球のいずれにも反応しない場合これを $\alpha'(-)\beta'(-)$ とした。次にO型人血球で吸収した犬血清がA型人血球にのみ反応し、B型人血球に反応しない場合を $\alpha'(+) \beta'(-)$ とした。またO型人血球で吸収した犬血清の上清がB型人血球とのみ反応し、A型人血球と反応しない場合を $\beta'(+) \alpha'(-)$ とし、A型及びB型人血球に反応する場合を $\alpha'(+) \beta'(+) \alpha'(-) \beta'(-)$ とした。即ち、抗人A凝集素、抗人B凝集素を有するものと有せざるものに分類した。かくの如く分類した犬に人血液を輸血し、その影響を観察し次の如き成績を得た。

b) 抗人B凝集素犬に人血B型輸血

抗人B凝集素を有する犬に人血液B型50ccを輸血する場合は、輸血中に犬は啼泣し、甚だしく不穏状態を呈し、輸血終了後10分前後で虚脱状態となる。白血球

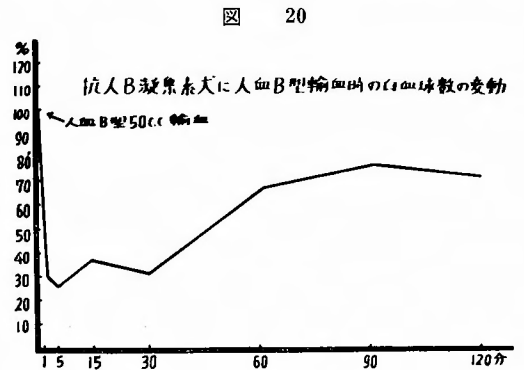
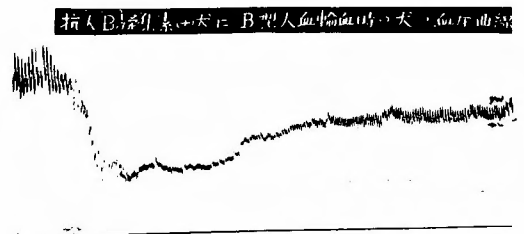


図 21



数は注入直後より激減し3分の1以下になる。注入30分前後より漸次増加の傾向にあるが、完全なる回復は望み得なかつた。かかる輸血の際に於ける血圧の変動は、輸血と同時に血圧は著明なる下降を来し、白血球数の変動に併行して回復している。(第20図、第21図)

C. 抗人A、B凝集素犬に人血AB型輸血

抗人A B凝集素を有する犬に人血液AB型50ccを輸血せる場合は、前回同様の症状を呈し、白血球数は注入直後より著明な減少を来し、10%以下になる。然し時間の経過と共に増加し、2時間後には大体旧値に復している。然し、輸血中死亡せる症例にも可成り遭遇している。血圧の変動は注入直後より著減し、白血球数の変動に平行した血圧曲線を示し、第23図は血圧の回復を望み得なかつた症例で完全なるショック状態であつた。

d) 抗人A、B凝集素犬に人血B型輸血

抗人A、B凝集素を有する犬に人血液B型を輸血せる場合は前回同様の所見を呈している。白血球数及び血圧の変動は第24図、第25図の如くである。

図 22

抗人A B凝集素犬に人血A B型
輸血時の白血球数の変動

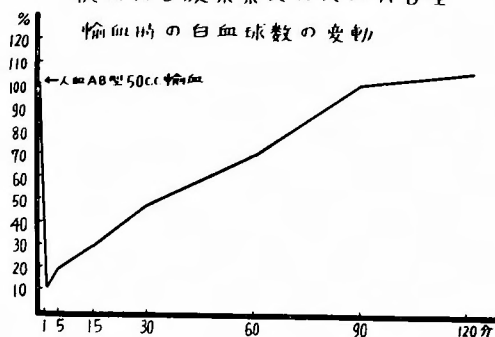
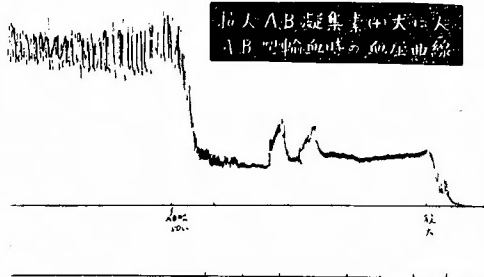


図 23

抗人A B凝集素(+)犬に人
A B型輸血時の血圧曲線



e) 抗人A、B凝集素(-)犬に人O型輸血

抗人A、B凝集素を有しない犬に、人のO型血液輸血時の場合は、大体A B型輸血時の場合と同様の傾向を示している。

f) 抗人A凝集素犬に人A型赤血球浮游液輸注

抗人A凝集素を有する犬に人のA型10%赤血球浮游液50ccを輸注せる場合は人血液輸血時と同様、犬は不

図 24

抗人A、B凝集素犬に人血B型輸
血時の白血球数の変動

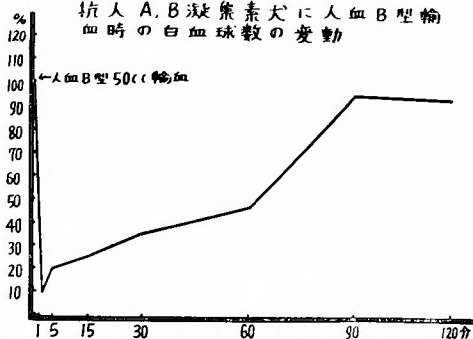


図 25

抗人A、B凝集素(+)犬に人B型輸血時の血圧曲線

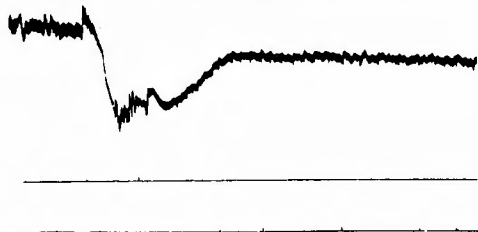


図 26

抗人A凝集素犬に人A型赤血球
浮游液輸注時の白血球数の変動

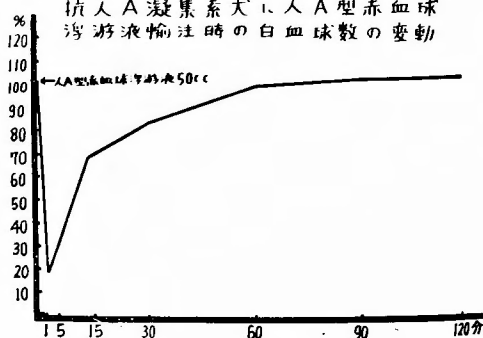


図 27

抗人A凝集素(+)犬に人A型赤血球
浮游液を輸注せる場合の血圧曲線



穏状態を呈するも一過性である。白血球数も注入直後著明に減少するも、注入5分後より漸次増加し、1時間後には大体旧値に復している。血圧の変動は注入直

後、下降を来すも白血球数の増加と共に血圧の回復も著明である。(第26, 27図)

g) 抗人A、B凝集素(+)犬に人O型赤血球浮游液輸注

抗人A、B凝集素を有しない犬に、人のO型10%赤血球浮游液50ccを注入するに、A型赤血球浮游液輸注時と大体同様の経過をとつている。白血球数は注入直後著明に減少するが、注入15分後より漸次増加し60分後よりは注入前値を上回る値を示している。血圧は注入直後下降するも、10分後には完全に注入前値に回復している。即ち、人血輸血時に比して可成り白血球数及び血圧曲線はその趣を異にしている所見を呈してい

図 28

抗人A、B凝集素(+)犬に人O型赤血球浮游液輸注時の白血球数の変動

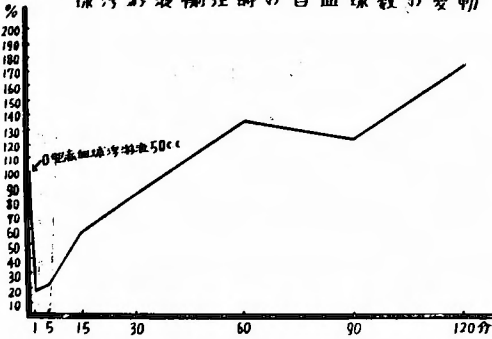
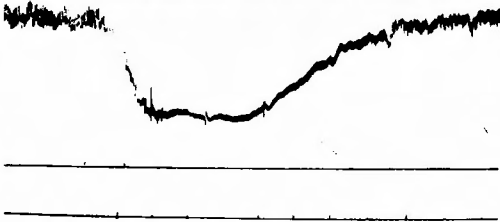


図 29

抗人A、B凝集素(+)犬に人O型赤血球浮游液輸注時の血圧変動



る。

h) 反復輸血

抗人A凝集素を有しない家兎に人血液A型 2.0cc を1週間ごとに反復輸血し、その影響を観察した。初回輸血時には家兎は不穏状態を呈し、呼吸は促迫し、排尿或いは脱糞を見るものあり、白血球数は輸血直後著明に減少する。2週、3週目には白血球数の減少率は初回時に比して軽度になつていくのがわかつた。然し、家兎は漸次衰弱し、死亡するに至り、4週目の観

察は殆んど不可能であつた。

第3章 輸血副作用防止剤或いは造血臓器刺激剤の使用後の白血球数変動に及ぼす影響に就いて

次に著者は輸血副作用防止の研究の一端として脱感作或いは白血球増多を来すと考えられる各種薬剤を使用し、輸血時に於ける末梢血液中の白血球数の変動の面よりその効果を検討した。実験にはすべて成熟家兎を使用した。

使用薬剤は次の如し、

コーチゾン
プレドニゾン・アセテート
抗ヒスタミン剤
バスマート
クロールプロマジン
シスチン
コバルトクロロフィリン
ルチン

第1節 コーチゾン使用時の影響

コーチゾン 5mg宛5〜7日間皮下注射して、その後、人血液A型 2.5ccを静注するに注入直後の白血球数は対照に比して、その減少率は軽度であり、かつ白血球減少後の増加曲線は余り顕著でない。輸血時に見られる家兎の不穏状態及び呼吸促迫等の症状は認められない。

第2節 プレドニゾン・アセテート使用時の影響

プレドニゾン・アセテート 2.5mgを家兎の胃内にTubeを通して5〜7日間注入し、その後人血A型 2.5cc静注するに、一般状態はコーチゾン使用例と同様の

図 30

コーチゾン使用例

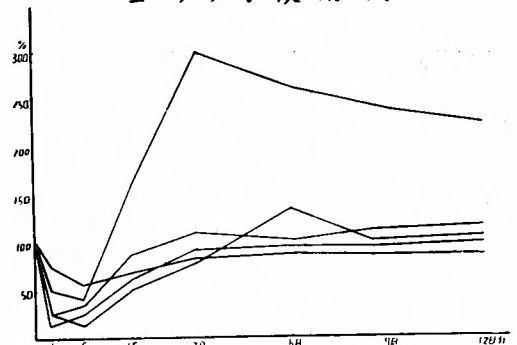
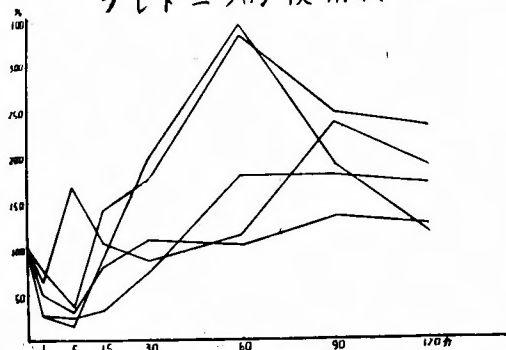


図 31

プレドニゾン 使用例



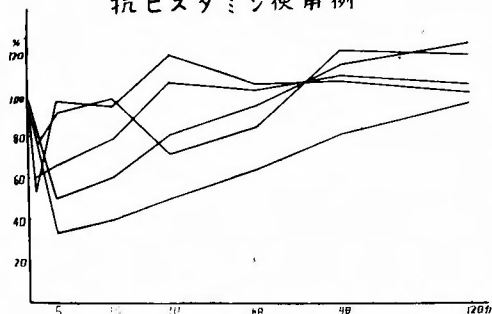
経過をとり、白血球数は注入直後すべて減少するも、注入5分後より漸増し、30分後には旧値に復し、全体的には30~40%の増加を来した。

第3節 抗ヒスタミン剤使用時の影響

レスタミン10~20mg宛5~7日間皮下注射し、脱感作後、人血液A型2.5ccを静注するに、輸血施行時に見られる症状は殆んど認められない。輸血施行後に見られる白血球数減少も無処置群に比して甚だ軽度であり、注入5~10分後より漸増し、旧値に復しているが増加率は著明でない。

図 32

抗ヒスタミン使用例



第4節 バスパート使用時の影響

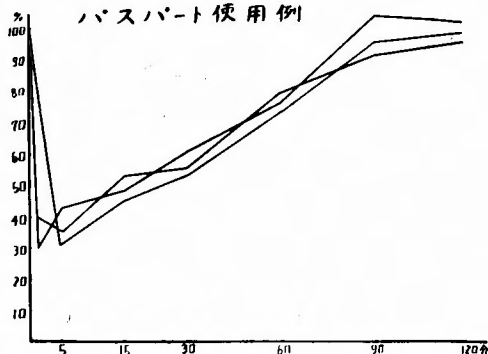
バスパートは多価抗原と脳下垂体後葉ホルモンを混合した製剤で、気管支喘息等に脱感作の目的で使用される薬剤である。

バスパート0.2ccを5~7日間皮下注射し、脱感作後、人血液A型2.5ccを静注するに一部家兎では注入直後、不穏状態、脱糞排尿を示し、ショック状態に陥るものもある。白血球数は注入直後より減少するも漸次増加の傾向にあり、注入2時間後には旧値に復して

おり、大体、無処置群と大差のない成績である。

図 33

バスパート 使用例



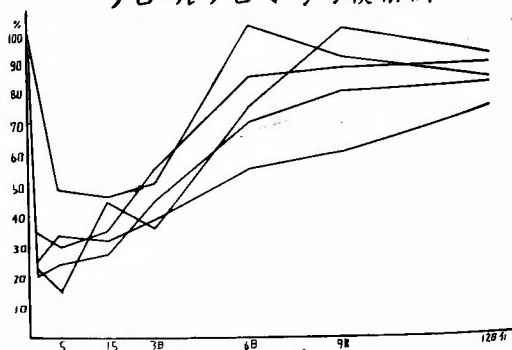
第5節 クロールプロマジン使用時の影響

クロールプロマジン2.5mgを家兎に静注し、その後人血液A型2.5ccを輸血するに、輸血1~5分後には著明な白血球減少を来したが、注入30~60分後より漸次増加の傾向にあるが、本剤は白血球数増加には余り敏感でない。次に本剤の同量を筋注せる場合も大体同様の経過をとっている。これは白血球減少に対する白血球貯蔵臓器の反応、即ち白血球の動員能が抑制されているからであると考えられる。

次に著者は輸血後の白血球の変動に対して、いわゆる造血臓器刺激剤が如何なる影響を及ぼすかを検討した。

図 34

クロールプロマジン 使用例



第6節 シスチン使用時の影響

家兎にパニールチン20mgを5日間静注或いは皮下注射し、その後人血液A型2.5ccを輸血した。輸血5分後には対照と同じように白血球数は3分の1以下に減少し、30分後より漸次増加し、1時間後には旧値に復

している。然しながら少なくとも3時間以内の検査では、輸血直後の白血球減少に対する白血球貯蔵臓器の反応の刺激されているような印象は認められない。

第7節 コバルトグリーンボール使用時の影響

コバルトグリーンボール 5mg を5～6日間皮下注射後人血液A型 2.5cc を輸血するに、注入直後の白血球数は減少するが比較的減少率は軽度で、減少後の白血球増加の傾向は早く、且つ短時間で増加している。

第8節 ルチン使用時の影響

ルチン 2.5mg を家兎に5～7日間皮下注射し、その後、人血液A型 2.5cc を輸血するに、白血球数は注入直後減少を来すも、5～10分後には漸増し、2時間後には大体旧値に復しているが、対照群と余り大差なき成績である。

第4章 総 括

生体に対する種々の刺激に対する一反応として現われるところの末梢血流中の白血球数の変動に関して Rohrer¹¹⁾ は、これを anaphylactic, toxic 及び post-radiatic の3型に分類している。これ等のうち、後二者の発生機序に関しては骨髓に対する破壊か又は中毒に因る抑制であろうという事は容易に考え得るところであるが、anaphylactic type の白血球減少に関しては今日なお種々論議されている。1952年 Moeschlin はピラミドン過敏症の患者に0.3gのピラミドンを投与、3時間後に30.0ccの血液を採取、これを血型同型の他の患者に輸血すると20分以内に白血球は激減し、2時間では術前値にもどり、その後増加する事実を発見した。この場合、ピラミドン過敏性の患者のピラミドン投与後の血液の代りに正常の同型血液を輸血してもかかる反応は示さない。多少の変動を示すのみである。Moeschlin はこの白血球減少の原因をかかると、生体内及び試験管内に於て白血球凝集塊の認められる事からして白血球凝集素の存在を提唱した。

今日、臨床上認められる種々の輸血副作用の内、最も多いものは発熱である¹²⁾。この発熱の原因は以前には細菌性発熱物質、赤血球に対する isosensitization 及び血漿要素などに帰されていた。その後、輸血の知識及び技術が発達するにつれて、かかる副作用も次第に減少しているが、これは一つには副作用のうちでも軽度のものは問題にされない事や、或いはかかる副作用の防止に抗ヒスタミン剤等が広く用いられている事などを考え合せると、かかる副作用は依然としてかなり多く発生しているものと考えなければならない。勿

図 35

パニールテン 使用例

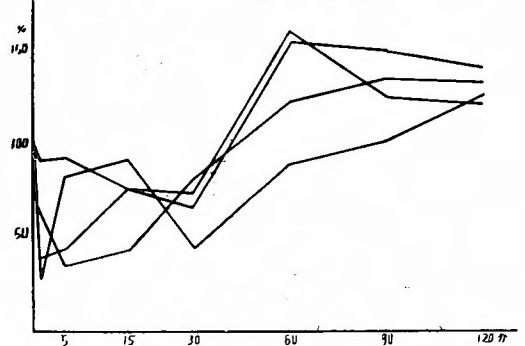


図 36

コバルトグリーンボール 使用例

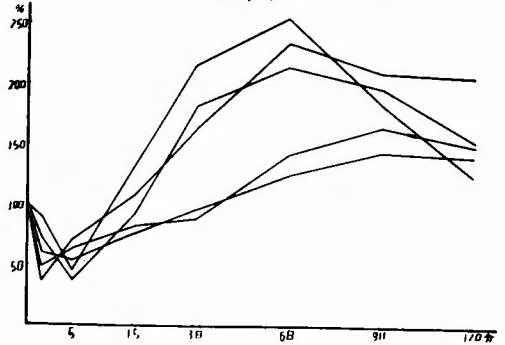
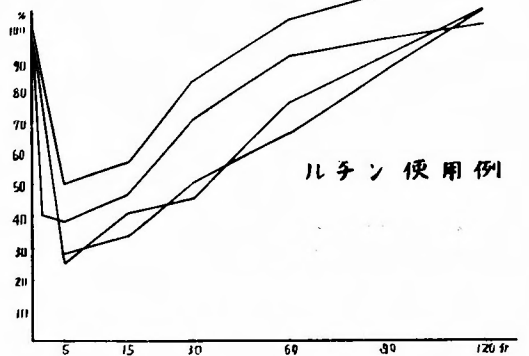


図 37

ルチン 使用例



論、汚染、不適合輸血等の如く原因の容易に説明のつく場合もあるが、なかには今日までの輸血学の知識をもつてしては依然として説明のつかない場合もある。かかる点に関して、Dausset等は前述の Moeschlin の提唱せる白血球凝集現象を以て或る種の輸血副作用の発生原因と看做し、この説は今日多くの支持を受けているところである。即ち氏は102名の白血球減少症を

有する患者中19名の血清中に白血球凝集素を発見している。又、Kilmann¹³⁾は白血球凝集素を有する3例の患者に33回に亘つて輸血を行ない、毎回多かれ少なかれ発熱が見られ、この原因を白血球凝集現象に起因するものであると説明している。

然しながら、輸血副作用発現時におけるかかる白血球数の一時的変動は特殊なものではない。かかる現象はアナフィラキシーショック等の際にも見られる現象である。先にWeisberger¹⁴⁾は家兎の実験で白血球浮游液或いは白血球を破壊したその上清を輸注すると、数分以内に白血球数の激減を来し、後2時間後回復し、その後は白血球増加を来すと記述し且つ白血球の毒性に就て強調している。又、Barsoun¹⁵⁾は家兎の血液中的ヒスタミンはその大部分が白血球中に含まれており、白血球の毒性はこのヒスタミンに因るものであると説明している。Code¹⁶⁾¹⁷⁾もまた、犬のアナフィラキシーショックの場合、流血中の白血球は減少し、且つ血漿中に白血球崩壊物が混入しており、また、血液中的ヒスタミンの大部分は血漿中に見出されたと報告している。矢林等¹⁸⁾はペニシリンショックの発現機序に関する研究でショック時に白血球溶解現象を認め、同時に血漿中ヒスタミン量の増加を来したと発表している。以上の如く白血球自体の毒性という点に関しては、可なり以前から注目されていたところであるが、若林¹⁹⁾及び大隅²⁰⁾等は、同種白血球浮游液の静注に依り3分～1時間後に白血球数が減少しその後増加する事を報告している。その他かかる種の論文は可なり認められるが、いずれも現象を事実として報告しているに止まり、その発現機序に関して殆んど触れていない。

本実験に於て余の主眼とした点是不適合輸血の際の直後の白血球数の変動が上述の如く諸家の報告せる如き白血球凝集の場合と全く相似している点からして白血球凝集素の存在を二義的のものとして、如何なる場合にかかる特有なる白血球の変動を来し、且つそれが如何なる意義を有するかを検討したのであるが、各種血液製剤或いは不適合乃至異種血液輸注後の白血球の変動は大体に於て同じような傾向を示し、即ち白血球凝集素の存在に拘泥する必要もないと考えられる。家兎に同種白血球浮游液を静注せる場合にはWeisbergerの観察と同様の結果が見られたが、犬に於ける異種赤白血球浮游液の静注でも多少の差こそあれ同じような結果が得られ、また犬に脱線維素血及び人血液を注入せる場合は、白血球減少の程度及び時間的推移は

白血球浮游液を注入せる場合と全く類似している。なお、同種脱線維素血を家兎に静注するとショックで斃死する事もあるが、この場合も白血球は一時的に減少し、のち増多を来す事が報告されている²¹⁾。同じ脱線維素血輸注でも犬の場合と家兎の場合では著しくその趣を異にし、前者では後者の場合ほど毒性を示さないようである。

犬で人A及びB型赤白血球浮游液を用いて、抗人A凝集素を有するもの及び抗人B凝集素を有するものを区分し、その各々に人A、B或いはO型血液を輸血せる場合は多くの場合、人に於ける不適合輸血の場合と同じようなショック症状を呈し、且つ上述の如き分類に依る犬の血型とはあまり関係がないようである。

即ち、この場合は種属特異型が大いに関与していると考えられる。この際、起り得る主なる反応としては白血球減少及び血圧下降で、これ等は大体2時間以内に回復しており、その他、血尿の見られる事もある。その他、アナフィラキシーの場合は白血球以外に栓球が急速に破壊され、その際、セロトニン、A.T.P.等が遊離される。その内、セロトニンが最も活性に化学反射を惹起するものと考えられている²²⁾。然るにこの際の栓球の急激なる減少とその回復の状況は白血球数の変化と殆んど同様である²³⁾。即ちセロトニン注射で惹起し得た直後の栓球の激減とその後の回復状況と、ヒスタミンで惹起した白血球数の変化とは大体同じである。この点も更に検討を要するところである。

白血球増多を来す原因には種々あるが、その一つとして白血球減少が刺激となる事が考えられている。Craddock²⁴⁾は犬に於けるLeukopoiesisの研究で、白血球を取り除いた自家血液を輸血すると極度の白血球減少を来し、その後逐次回復して数時間後には著明な白血球増多を来し、且つこれを数回反復する事によつて、遂には白血球増多を来さなくなる事を報告している。白血球は他の血球と異り、遊動性のあるもので、且つ血流中には全白血球の1/40～1/400位しか存在しないといわれている。Bierman²⁵⁾によると白血球は流血中以外は大量に肺中にあるという。然しAllen²⁶⁾によると開胸時には肺動脈血中ばかりでなく末梢血でも白血球増多が見られるが、これは開胸がストレスとして作用したためで、その原因としてはストレスによるACTHの増加の影響及び開胸による肺が、Reservoirとしての機能を生ずるからであると述べている。それが上述の種々の原因によつて末梢血行中の白血球が減少する事によつて貯蔵白血球が逐次動員されるからで

ある²⁷⁾という。

白血球減少の場合の白血球の運命に関しては、上田²⁸⁾は注入せる白血球と共にアイソトープに依り追跡し、凝集塊の小なる場合は肝に多く、また凝集塊の大なるものは主として肺に集積されると報告している。Moeschlin もモルモットの腹腔内より得たる白血球浮游液を家兎に反復注射して抗白血球凝集素血清を作製し、これをモルモットの心内に注入した場合に悪感及び白血球減少を伴うショック状態を観察し、且つこの時期に於ては肝、腎等の毛細血管には白血球が殆んど消失しているのに反して、肺毛細管には白血球栓塞が見られたと述べている。かかる所見は犬に人血液を輸血した場合に得られた我々の所見と全く一致しているところである。

これは要するに、各種血液製剤或いは人血液を犬及び家兎に静注する場合、直後に多かれ少なかれ必ず白血球減少が見られ、時には血圧下降その他のショック症状を伴う点からして、これを単に白血球或いは脱線維素血の毒性のみに帰し得るものであるか、或いは血清学的に白血球凝集のみに依つて説明し得るものであるかは、今後の検討を待つ必要があろう。

一方、かかる輸血副作用の発現防止に関しては今日まで数多くの報告¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾がなされているが、白血球の面からすると前述のDausset²⁹⁾は白血球除去血液を調整して白血球凝集素を証明せる一患者に反復輸血を行なつて何等の反応も見なかつたと述べている。

そこで、余は前述の実験に関連してルチン、チステイン、コバルトグリーンボールの如き造血機能促進物質、抗ヒスタミン剤、クロールプロマジン系の薬剤或いは副腎皮質ホルモン等を用いて、これ等薬剤の輸血時に於ける白血球数に対する影響を観察したのであるが、いわゆる造血機能促進剤では見るべき変化は認められなかつたが、これに反し、抗ヒスタミン剤、クロールプロマジンでは、不適合乃至異種輸血後の白血球数の変動が可なり抑制されており、これ等薬剤が輸血副作用発現防止に効果的であるという臨床的研究と一致している。これに反し、コバルトグリーンボールの如きは放射線或いは制癌剤使用後の白血球減少症に対してばかりでなく、その他の輸血副作用発現防止にも可なり有効であると報告³⁰⁾されているが、白血球数の面からの観察に関する限り可なり一致した結果が得られている。勿論、白血球の変動と副作用と必ずしも平行するとは言えないが、前章の余の実験から徴して、その一端を窺う事はできると思う。クロールプロマジン

は視丘下部の交感神経中枢に作用する他、下垂体副腎系の機能が抑制されるために、副作用発現の原因となるべく種々の刺激に對して反応し難い状態になるのであつて³¹⁾、抗ヒスタミン作用は殆んどないので、抗ヒスタミン剤の如く、ヒスタミン乃至ヒスタミン様物質を中和或いは無毒化する³²⁾³³⁾のではないと言われている。何れにしても、今日一般に輸血副作用防止に用いられている種々の薬剤の有効度が、その際の白血球の変動によつて或る程度窺ひ知る事ができるという事は興味ある点であらう。

第5章 結 語

犬及び家兎に自家、同種、異種血液成分或いは血液を輸注して、直後より2時間以内の白血球数の変動を見るに、自家輸血の場合以外は多くの場合に直後1～5分で白血球数は20～30%まで減少し、その後逐次増加して、大体2時間で旧値に復し、その後は白血球増多を来す。これは白血球浮游液輸注、脱線維素血輸注、異種輸血の場合に最も著明で、かかる際は多くの場合、血圧下降、輸血腎、肺毛細管中の白血球凝集見られる。白血球凝集により白血球数減少を来し、それが刺激となつて骨髓等より白血球が動員され後白血球増多を来すものと考えられる。

白血球凝集は輸血副作用発現時にのみに現われる特殊なものではない。

更に輸血副作用防止の目的で今日用いられている種々の薬剤の効果を上述の白血球数変動の面から検討して見たが、クロールプロマジン、抗ヒスタミン剤等は白血球減少、或いはその後の増多が抑制され、これ等の薬剤の臨床的效果と可なり一致を見た。

参 考 文 献

- 1) Moeschlin, S. und Wagner, K.; Leukocytenagglutinine als Ursache von Agranulocytosen (Pyramido u. s. w.) Schweiz. med. Wochenschr., 82, 1104, 1952
- 2) Moeschlin, S. and Wagner, K.; Agranulocytosis due to the Occurrence of Leukocyteagglutinins (Pyramidon and Cold Agglutinins.) Acta haemat., 8, 29, 1952
- 3) Brittingham, T. E.; Immunologic Studies on Leukocytes. Vox Sang., 2, 242, 1957
- 4) Dausset, J.; Elimination de certains chocs transfusionnels par l'utilisation de sang

- appauvri en leucocytes. *Vox Sang.*, **2**, 248, 1957
- 5) Dausett, J. ; Leukoagglutinins. *Blood*, **9**, 696, 1954
- 6) Killmann, S. -A. ; Leukocyte-auto-Agglutinin in a case of acute monocytic Leukemia. *Acta haemat.*, **17**, 360, 1957
- 7) Loghem, J. J. van ; The Occurrence of Complete and Incomplete White Cell Antibodies. *Vox Sang.*, **2**, 257, 1957
- 8) Payne, R. ; Leukocyte Agglutinins in Human Sera. *Arch. Int. Med.*, **99**, 587, 1957
- 9) Rayne, R. ; The Association of Febrile Transfusion Reactions with Leuko-Agglutinins. *Vox Sang.*, **2**, 232, 1957
- 10) 白井卓朗他：異形不適合輸血後白血球に興味ある変化の見られた2例血液と輸血 **2**, 58, 1958.
- 11) Rohr, K. ; Blut und Knochenmarksmorphologie der Agranulocytosen. *Folia haemat.*, **55**, 305, 1936
- 12) De Gowin ; Bloodtransfusion, W.B. Saunders Co. Phyladelphia, 1949
- 13) Killmann, S. -A. ; Febrile Transfusion Reactions in Patients with Leukocyte Agglutinins. *Danish Med. Bulletin*, **5**, 178, 1958
- 14) Weisberger, A. S. ; Transfusion of Leukocytes and Products of Disintegrated Leukocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **70**, 749, 1949
- 15) Barsoum, G. S. and Gaddum, J. H. ; The pharmacological Estimation of Adenosine and Histamine in Blood. *J. Physiol.*, **85**, 1, 1935
- 16) Code, C. F. ; The Quantitative Estimation of Histamine in the Blood. *J. Physiol.*, **89**, 257, 1937
- 17) Code, C. F. ; The Histamine Content of the Blood of Guinea pigs and Dogs during Anaphylactic Shock. *Am. J. Physiol.*, **127**, 78, 1937
- 18) 矢林卓三他：白血球溶解現象. 総合臨床, 6巻下 1981, 昭32.
- 19) 若林俊剛：白血球成分の生体血液像に及ぼす影響. 京都府立医大誌, **56**, 663, 昭29.
- 20) 大隅喜志夫：同種白血球の静脈注入に関する実験的研究. 京都府立医大誌, **34**, 719, 昭17.
- 21) 鶴田正敏：脱線維素血輸血後ショックに就て. 日血誌, **20**, 430, 昭32.
- 22) 渋谷喜守雄：ショック. 医学書院, 78, 昭34.
- 23) 岡宮勝美：栓球輸血の基礎的実験及び臨床. 日血誌, **20**, 351, 1957.
- 24) Craddock, C. G. ; Studies of Leukopoiesis. *J. Lab. and Clinic. Med.*, **45**, 881, 1955
- 25) Bierman, H. R. ; The haematologic Role of the Lung in Man. *Am. J. Surg.*, **89**, 130, 1955
- 26) Allen, A. R. ; Effect of Thoracotomy on White Blood Count *Arch. Surg.*, **77**, 689, 1958
- 27) Osgood, E. E. ; Number and Distribution of Human Hemic Cells. *Blood*, **9**, 1141, 1954
- 28) 上田幸夫他：輸血した白血球の運命に就いて. 日血誌, **20**, 278, 昭32.
- 29) Dausett, J. ; Technique de préparation et de transfusion de Sang appauvri en leucocytes. *Le Sang*, **29**(I) : a78, 1958
- 30) 小出来一博他：輸血副作用防止に対するコバルトグリーンボール使用の検討. 新薬と臨床, **9** (5), 393, 1960.
- 31) 湯浅峻治他：輸血副作用防止剤フラボン誘導体ルチンの効果に就て. 血液と輸血, **2** (2), 55, 1955.
- 32) 長田博之他：輸血の副作用に関する統計的考察. 血液と輸血, **2**, (2), 185, 1957.
- 33) 碩本力他：輸血副作用に於けるメトナミンの使用経験. 血液と輸血, **4** (4), 155, 1958.
- 34) Novasquez, S. D. ; The Excretion of Hemoglobin with special reference to the transfusion Kidney. *J. Path. & Bact.*, **51**, 413, 1940