

体外循環における末梢白血球に関する研究

岡山大学医学部砂田外科教室（主任：砂田輝武教授）

助 手 森 本 接 夫

〔昭和41年5月17日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒 言

第2章 体外循環の末梢白血球におよぼす影響

第1節 臨床的研究

第1項 検査事項ならびに検査方法

第2項 検査成績

第3項 小 括

第2節 実験的研究

第1項 検査事項ならびに実験方法

第2項 実験成績

第3項 小 括

第3章 体外循環後の抗白血球抗体産生について

第1節 検査対象ならびに検査方法

第2節 検査成績

第3節 小 括

第4章 体外循環後の末梢白血球の血液凝固におよぼす影響——主として線維素溶解現象について——

第1節 実験材料ならびに実験方法

第2節 実験成績

第3節 小 括

第5章 総括ならびに考按

第6章 結 語

第1章 緒 言

近年における心臓外科の目覚ましい発展は、その手術手技の研究向上もさることながら、一方における血液学的研究の成果に負うところ大である。事実、体外循環にともなう血液学的研究は、その動力学的研究をはじめとして、凝固因子、蛋白質、電解質、赤血球、あるいは血小板などについて各方面よりすでに多くの研究がなされてきた。しかし白血球に関する報告は比較的少なく、未解明の点が多い。白血球が手術による障害組織の修復や、術後感染症の予防ないし軽減に重要な役割を演ずることは論をまたないが、ことに心大血管手術での術後感染は直ちに予後に重大な結果をもたらす恐れがあるので、われわれ外科医は患者の術後経過を注意深く観察し、種々の症状を適確に判断して感染性合併症の有無を逸早く知らなければならない。そしてそのために最初に行なわれている検査に白血球数の検索があることは衆知の通りで、その重要性が推察されよう。体外循環における白血球の研究は Brown ら¹⁾、Kreel ら²⁾、Scherz ら³⁾、藤本ら⁴⁾、二之宮⁵⁾、秋元⁶⁾などの報告があるが、これらはほとんど白血球数および白血球像についてのみ検討しており、白血球機能におよ

ぼす影響については言及していない。体外循環により白血球が減少することはこれら研究者の皆等しく認めるところであり、多くはその原因を機械的破壊に帰しているが、体外循環により白血球は数のみならず機能の面でもかなりの影響をうけるものではないかと推察し、これを臨床的ならびに実験的に追求した。

また体外循環は換言すれば大量輸血であり、これは近年脚光をあびてきた抗白血球抗体産生の可能性を秘めている。抗白血球抗体は1952年 Moeschlin⁷⁾、Dausset⁸⁾らにより患者血清中に白血球凝集素を発見してより、その研究は急速に進歩した。そして自己免疫疾患ばかりでなく輸血、妊娠によつて同種抗白血球抗体が産生されることもわかり⁹⁾¹⁰⁾、さらにこれら抗白血球抗体が輸血副作用、習慣性流早産の原因となりうることが判明して¹¹⁾¹²⁾、外科臨床医の注目するところとなつた。近年外科領域において麻酔および手術手技の進歩により手術侵襲が拡大し、これに伴なつて大量の輸血が行なわれるようになったが、このような一時の大量輸血による抗白血球抗体の産生に注目したのは Warford¹³⁾である。彼は体外循環により大量の生存白血球が輸入されるとして術後の血清について抗体の有無を検索し、頻回輸

血例と同様に抗白血球抗体の産生を認めた。このように体外循環施行後の患者に抗白血球抗体が存在することは、その後の患者の輸血あるいは妊娠などによる副作用の発現を予想する上に、臨床的にも重要な問題を含んでいるといえよう。この意味から著者は体外循環施行例と一般手術輸血例における抗白血球抗体の発生状況を検討した。

ところで、体外循環にともなう副作用のうち、もつとも注目され、かつ研究されてきたものの1つに出血傾向がある。この出血傾向発現の原因については多くの議論がなされているが、そのうち主なものをあげてみると、(1) ヘパリンの中和不全および heparin rebound 現象¹⁴⁻¹⁷⁾、(2) 凝固因子の消失ないし抗凝固因子の活性化¹⁸⁾⁻²⁴⁾、(3) 線維素溶解現象の発現¹⁹⁾²¹⁾²²⁾²⁵⁾⁻³⁰⁾、(4) 血小板数の減少、血管障害、大量輸血¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²²⁾²⁴⁾³¹⁾³²⁾ などである。体外循環により破壊された白血球、あるいは術後増加してくる白血球がこれら種々の原因に何等かの形で影響を与える可能性も考えられる。何故なら、現今の進歩した血液凝固学説のもとにおいても白血球の凝固への関与について多くの報告がなされてい

るからである。すなわち Lenggenhagen³³⁾、菊池³⁴⁾らは白血球が凝固を促進するといひ、Martin ら³⁵⁾、鈴木³⁶⁾らは濃度により促進したり遅延したりするという。また線維素溶解現象についても畔柳³⁷⁾、Hörder ら³⁸⁾、鈴木³⁶⁾などはその可能性を指摘し、安部³⁹⁾はむしろ抑制的に働くという。体外循環後は線維素溶解酵素活性が上昇するので²¹⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾、著者は白血球と血液凝固の関連について、とくに線維素溶解現象におよぼす影響を実験的に解明すべく試み、以下のべるとき結果を得た。

第2章 体外循環の末梢白血球におよぼす影響

第1節 臨床的研究

第1項 検査事項ならびに検査方法

(1) 検査対象 岡山大学砂田外科に入院し、Kay-Anderson 型人工心肺を用いて開心術を施行した18例(第1表)で、対照としては非開心臓手術3例、肺疾患3例、開腹術3例の計9例(第2表)について検索した。人工心肺には前日夕刻血液 100 ml に対しヘパリン 5 mg、5%糖液 10 ml の割合で採血し約18時間保存したヘパリン血を充填し、患者には

第1表 体外循環臨床例

症例番号	氏名	性	年齢	体重(kg)	病名	術式	麻酔時間	手術時間	ポンプ 回転 回数	使用ヘ パリン 血 量	ポンプ 終了後 輸血量	退院ま での術 後日数
1	高○伸○	♂	7	19.5	A. S. D.	欠損孔閉鎖	4°55'	4°20'	32'	6000	400	19
2	藤○美○子	♀	15	45.0	A. S. D.	欠損孔閉鎖	4°15'	3°50'	23'	4800	300	23
3	石○昌○	♀	11	32.0	V. S. D.	欠損孔閉鎖	5°10'	4°15'	26'	5200	400	22
4	横○睦○	♂	23	50.0	A. S. D.	欠損孔閉鎖	7°30'	6°00'	59'	4800	1200	31
5	大○憲○	♂	20	51.0	T. O. F.	根治手術	9°20'	8°45'	3°56'	6000	—	—
6	神○悟○	♂	4	18.0	V. S. D.	欠損孔閉鎖	7°10'	5°55'	55'	4800	460	22
7	香○み○り	♀	6	19.0	V. S. D.	欠損孔閉鎖	6°00'	5°10'	51'	4800	800	17
8	衣○俊○	♂	11	30.0	V. S. D.	欠損孔閉鎖	6°25'	5°10'	51'	4800	1550	28
9	西○信○	♀	46	40.0	M. S. I.	(血栓摘除術 交連切開術)	7°55'	6°10'	43'	5200	1000	46
10	三○恵○	♀	7	18.0	P.F.O., P.D.A.	孔閉鎖・結紮術	6°30'	4°45'	54'	4800	500	25
11	綿○晴○	♂	41	46.5	A. S. D.	欠損孔閉鎖	5°20'	4°15'	23'	5600	1500	30
12	吉○多○子	♀	18	47.4	V. S. D.	欠損孔閉鎖	6°45'	5°20'	48'	4800	1600	25
13	中○茂○	♂	26	50.5	V. S. D.	欠損孔閉鎖	6°45'	5.25'	48'	5200	3200	76
14	大○俊○	♀	22	39.0	A. S. D., P. S.	欠損孔閉鎖 肺動脈弁切開	4°20'	3°35'	39'	4800	600	22
15	木○啓○	♀	14	22.0	左房粘液腫	摘出術	6°50'	4°50'	41'	5200	800	22
16	永○節○	♀	14	42.0	T. O. F.	根治手術	9°50'	8°00'	2°20'	4800	2500	37
17	平○時○	♀	19	52.5	V. S. D. 中隔動脈瘤破裂	欠損孔閉鎖	8°30'	7°10'	2°21'	4800	2000	21
18	井○由○	♀	5	20.0	A. S. D.	欠損孔閉鎖	4°20'	3°20'	31'	4800	200	16

第 2 表 非 体 外 循 環 対 照 例

症例 番号	氏 名	性	年齢	病 名	手 術 名	手術時間	輸血量	術後退 院まで の日数	麻酔時間
51	西 ○ 恵 ○	♀	16	PDAB	動脈管結紮術	2°00'	0	17日	3°05'
52	坂 ○ 隆 ○	♂	15	MS+PH	交 連 切 開 術	2°15'	100	26日	3°30'
53	井 ○ 美 ○ 江	♀	25	MS	交 連 切 開 術	2°45'	600	46日	3°50'
54	仁 ○ 腎 ○	♂	25	肺 結 核	右上葉切除術	4°40'	700	56日	5°55'
55	谷 ○ 茂	♂	35	肺 結 核	左上葉切除術	3°15'	0	69日	4°15'
56	前 ○ 功 ○	♂	22	肺 Bleb	右上葉区域切除	2°55'	600	52日	3°55'
57	中 ○ 猛	♂	34	十二指腸潰瘍	胃 部 分 切 除	2°15'	0	12日	2°55'
58	森 ○ 照 ○	♂	45	胃 潰 瘍	胃 部 分 切 除	2°18'	0	15日	3°15'
59	吉 ○ 輝 ○	♀	22	胆 石 症	胆 嚢 摘 出 術	2°20'	0	16日	2°50'

人工心肺回転前体重 kg 当り 3mg のヘパリンを投与して非凝固状態とし、終了後イプシロンアミノカプロン酸を体重 kg 当り 0.25 gr を与えた後²⁸⁾、ポリブレンまたは硫酸プロタミンにて中和した⁴⁰⁾⁴¹⁾。なお使用器具はすべて東芝製 TS 904 撥水シリコンによつて non-wettable とし、検査血液は静脈より採血した。

(2) 白血球数 検定済み白血球用メランジュールと Türk 液を使用し、Bürker-Türk 型計算板にて算定した。

(3) 白血球像 すべて May-Giemsa 二重染色をほどこし、小宮⁴²⁾の分類に従った。

(4) 白血球粘着能 Philipsborn⁴³⁾⁴⁴⁾ に準じつぎのごとく行なつた。採血直後血色素測定用メランジュールにて 0.02ml の血液をとり、清潔な載物ガラスに血滴としてのせ、湿つた濾紙を底にしいたシャーレに入れて 37°C の恒温槽内に水平に保つ。30分の後血滴の凝塊を水洗除去し、Giemsa 染色を施して検鏡し、載物ガラス上に残つた白血球数を対眼レンズ内に入れた一定の方形枠内で算え、その値と同時に測定した白血球数から白血球1000個当りの粘着白血球数を算出し粘着価とした。そして術前あるいは実験前の値を 100 としてその増減率により粘着能の変化を追求した。

(5) 好中球遊走能 杉山⁴⁵⁾の方法に従つた。すなわち血液の小滴をカバーグラスに採り、載物ガラスに伏せて血液の薄層を作る。直ちにカバーグラスの周囲をパラフィンにて封じ、エルマ光学器械製作所製顕微鏡加温装置内にて 37°C に保つた顕微鏡台におき、15分間静置した後好中球の運動を 3～5 分間、顕微鏡に装着した Abbe 氏大型描写器によつて紙上に投影させ、その軌跡をとつた。この遊走曲線をキ

ルビメーターによつて計測し、あらかじめ算定した倍率によつて実際の遊走距離を計算し、これより 1 分間の遊走速度を算出した。測定は 20 個の好中球について行ない、その平均値で示した。

(6) 好中球墨粒貪喰能 まずペリカン印墨汁を 0.1% アラビアゴム水溶液で適当に希釈し、載物ガラスに菲薄半透明な暗黒色膜を作つておき、これに検査血液の 1 滴をとり、カバーグラスを伏せて余分の血液を押し出し周囲をパラフィンにて封ずる。そして 37°C の恒温槽に 2 時間放置した後室温で検鏡し、好中球の墨粒貪喰度を杉山⁴⁵⁾の分類にしたがつて好中球 100 個について調べ平均墨粒貪喰度を算出した。

第 2 項 検査成績

(1) 白血球数 白血球数の変動は第 3 表、第 4 表の通りであるが、症例により術前値が異なるため術前を 100% としてその増減率を求め図に示した (第 1 図、第 2 図)。末梢白血球数は手術開始後手術時間の経過とともに漸増し 2 時間でほぼ 2.5 倍に達する。対照群ではその後も増加し術後 1 時間で最大値平均 342% に達するが、体外循環群ではヘパリン化と同時に減少し 10 分間でヘパリン注入前の 2/3 となる。これは人工心肺の回転によつてさらに減少し 10 分で術前値、20 分で術前の 87%、30 分で 73% にまで減少する。しかしその後はあまり変化せず、むしろ長時間回転の場合には増加の傾向を示す例さえある (症例 8、17—第 3 表、症例 16—第 7 表、症例 5—第 8 表)。人工心肺の回転を止めると白血球数は再び上昇しはじめるが、対照群が最高値を示す術後 1 時間でなお 144% であり、最高値となるのは対照に較べて 1 日遅れその値も 190% にとどまる。その後両群とも減少して約 3 週間で術前値に復するが、体

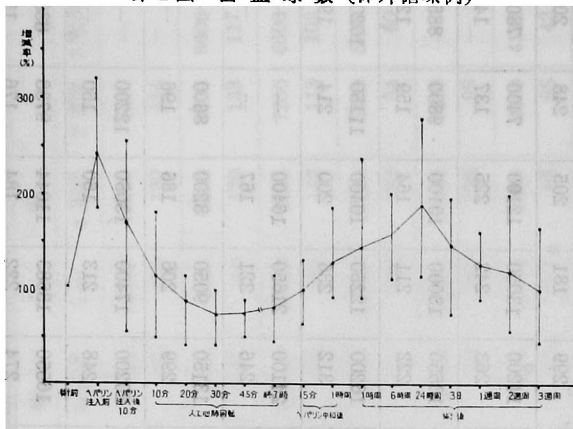
第3表 白血球数の変動(体外循環例)

症例 番号		術 前	ヘパリン		人 工 心 肺 回 転						ヘパリン中和後		術 後					
			注 入 前	注 入 後 10分	10分	20分	30分	45分	終了時	15分	1時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間		
1	白血球数	7200	15850	12000	8600	6200	4650	—	4650	5400	7100	8600	10900	14400	12250	10050	8200	—
	増減率(%)	100	220	167	119	86	65	—	65	75	99	119	151	200	170	139	114	—
2	白血球数	4800	13600	10850	5800	5200	—	—	5350	6300	6800	7650	8800	10600	9400	6250	6400	5600
	増減率(%)	100	283	226	121	108	—	—	111	131	142	159	184	221	196	130	133	117
3	白血球数	6350	15400	11200	7450	5600	—	—	5400	6050	7400	8600	10150	13200	10750	9150	7200	6600
	増減率(%)	100	242	176	117	88	—	—	85	95	117	135	158	208	169	142	113	102
4	白血球数	7300	21250	16400	12600	8250	6800	6000	6150	6600	8750	10000	10400	14400	10400	10100	5400	5850
	増減率(%)	100	291	224	173	113	93	82	84	90	120	137	142	197	142	138	54	80
7	白血球数	8350	18550	9450	9000	5200	4250	4150	3650	5600	10200	10450	11600	12450	10800	10450	8250	—
	増減率(%)	100	222	113	108	62	51	50	44	67	122	125	139	149	129	125	99	—
8	白血球数	9800	19600	16200	7050	7650	6000	7400	8300	11000	17150	19850	15350	12800	10400	8400	6400	4150
	増減率(%)	100	200	165	72	78	61	75	85	112	176	203	157	131	106	86	65	42
10	白血球数	6400	14200	10650	6800	5600	4650	4850	4600	6550	9800	9600	10450	15200	11850	7400	8200	6800
	増減率(%)	100	222	165	106	88	73	76	72	102	153	150	163	238	185	116	128	106
11	白血球数	6300	11800	3400	3050	2650	—	—	2950	4000	6450	7200	11800	9800	8800	10150	10400	5200
	増減率(%)	100	187	54	48	42	—	—	47	63	102	114	187	156	140	160	165	83
12	白血球数	5250	16850	13550	9400	5000	5200	4600	4600	6750	8400	12450	10500	9850	8000	7200	6600	5800
	増減率(%)	100	321	258	179	95	99	88	88	129	160	236	200	188	152	137	126	110
14	白血球数	5200	11450	9400	6250	5450	—	—	5150	6400	9600	9400	10400	14200	9350	6300	9550	4600
	増減率(%)	100	220	181	120	105	—	—	99	123	185	181	200	273	180	121	184	88
15	白血球数	8850	16400	10350	3750	3950	3650	—	4100	8400	10350	11400	10850	10000	6400	9400	6600	6850
	増減率(%)	100	185	117	42	45	41	—	46	95	117	129	124	113	72	106	75	77
16	白血球数	4750	14600	10200	6950	5150	3600	3750	5400	5150	5550	6350	7150	13250	6800	6450	9450	7750
	増減率(%)	100	307	215	146	108	76	79	114	108	117	134	151	279	143	136	199	163

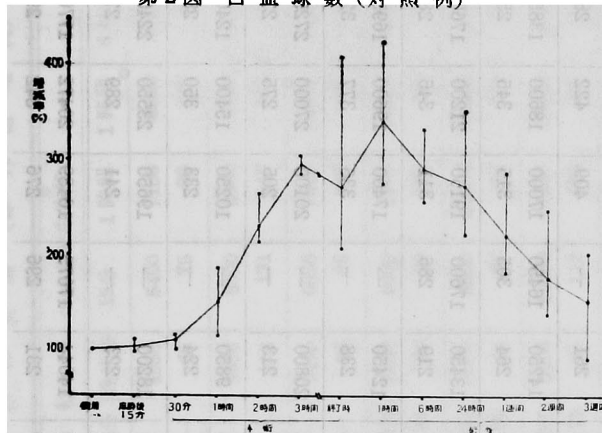
第4表 白血球数の変動(対照例)

第 4 表 白 血 球 数 の 変 動 (対 照 例)																			
症例 番号	術 前	麻酔後			手 術					術 後									
		15分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	終了時	1 時間	6 時間	24時間	3 日	1 週間	2 週間	3 週間					
17	白血球数 増減率(%)	7400 100	18750 253	12600 170	9800 132	7200 97	5550 75	5400 73	6250 84	6000 81	6700 91	6600 89	8200 111	11150 151	9200 124	8600 116	8600 116	7800 105	
18	白血球数 増減率(%)	6700 100	17200 257	11150 166	7000 104	6450 96	6200 93	—	6200 93	6850 102	6700 100	7200 107	9900 148	10400 155	8700 130	6400 96	5750 86	—	
平均	白血球数 増減率(%)	6761 100	16107 244	11243 171	7393 113	5882 87	5055 73	5164 75	5196 79.8	6504 98	8639 129	9664 144	10461 158	12264 190	9507 146	8307 125	7643 118	6091 90	
51	白血球数 増減率(%)	5200 100	5700 110	5800 112	5850 113	—	—	11000 212	—	—	11000 212	14450 278	15400 296	11800 227	10650 203	10000 192	7750 149	—	
52	白血球数 増減率(%)	6100 100	6000 98	7050 116	8600 141	—	—	13850 227	20400 334	21450 352	17600 288	9400 154	9200 151	5450 89					
53	白血球数 増減率(%)	4750 100	5000 105	5250 111	8850 186	—	—	19550 409	20050 422	13600 286	14200 299	8600 181	9750 205	11800 248	9600 202				
54	白血球数 増減率(%)	5400 100	5250 97	5400 100	9000 167	14250 264	16450 305	17000 315	18600 345	13850 256	14200 263	13050 242	12100 225	7400 137	7800 145				
55	白血球数 増減率(%)	6150 100	6100 99	6700 109	8650 141	13450 219	17600 286	19150 311	21200 345	17600 286	13650 222	13000 211	10100 164	9800 159	8850 128				
56	白血球数 増減率(%)	5200 100	—	5800 112	9600 185	12450 238	—	17400 335	19600 377	16950 326	16200 312	12250 236	10400 200	11150 214	10200 196				
57	白血球数 増減率(%)	9800 100	—	11050 113	13400 137	20800 213	—	20100 205	27000 275	27250 278	24100 246	21650 221	16400 167	—	—				
58	白血球数 増減率(%)	4400 100	—	5000 114	6200 141	9850 224	—	10250 233	15400 350	12400 282	13150 299	9050 206	8200 186	8600 196	—				
59	白血球数 増減率(%)	8150 100	—	8600 107	10850 133	18200 223	—	19650 241	23550 289	22400 275	20200 248	17400 213	13050 160	12200 150	—				
平均	白血球数 増減率(%)	6128 100	5610 102	6739 110	9000 149	14044 231	17075 296	16439 276	20472 342	17761 291	16550 274	13583 222	11044 184	9738 176	8380 152				

第1図 白血球数(体外循環例)



第2図 白血球数(対照例)



外循環群は対照群よりかなり少ない値で経過する。

(2) 白血球像 白血球像の変化については数例の症例をあげてみよう。まず対照群から症例53(第5

表)をみると、手術開始後30分にしてすでに桿球が増し好酸球が減少してくる。1時間目には急激に白血球数が増加するが、これにつれて好中球増多と左方移動は増々強くなり、リンパ球は減少し好酸球は消失する。手術時間がさらに進むと後骨髄球を主とする未熟細胞が出現し、多分葉核球は消失して極端な左方移動を示す。

このような変化は白血球数が最大値となる術後1時間目よりやや遅れてもつとも強くなり、その後次第に回復してくるが術後3週間でもなお好中球増多を保っている。一方体外循環例では第6表(症例8)、第7表(症例16)、第8表(症例5)、第9表(症例13)のごとく対照例とはほぼ同様の経過をたどるが、術中の変化は特異的である。すなわちヘパリン注入によつて好中球が減少し、リンパ球のしめる割合が増加するが、人工心肺を回転するとふたたびリンパ球がやや減少してくる。もつともこれらの変化はあくまで好中球増多、左方移動の範囲内でみられるものであり、白血球数減少の主体はあくまで好中球である。未熟細胞の出現は対照例より若干多く、単球、好酸球はもちろん減少あるいは消失する。両群の好中球、桿球、リンパ球の変化を平均値で示すと第3図(体外循環群10例)第4図(対照群5例)の通りで、双方相似た経過で術後6時間目にもつとも好中球増多、左方移動を示し、術後3週間でも軽度の好中球増多の状態にあることはさきにのべた通りである。

第5表 白血球像(対照例)(症例53)

			術 前	術 中			終了時	術 後						
				30分	1時間	2時間		1時間	6時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間
末 熟 細 胞			0	0	0	0.5	2.5	1.0	1.5	4.5	1.0	0	0	0
好 中 球	桿 球		8.5	16.0	24.5	34.0	33.0	37.5	40.0	58.0	21.5	15.0	10.5	5.5
	Ⅱ 核		28.0	33.0	48.0	42.5	50.5	41.0	48.0	29.5	56.0	52.5	43.5	42.0
	Ⅲ 核		21.0	20.0	15.5	16.5	5.5	5.0	4.0	1.5	4.0	16.5	30.0	31.0
	Ⅳ 核 <		3.5	0	1.0	0	0	0	0.5	0	1.0	1.0	2.5	3.0
好 酸 球			5.0	1.0	0	0	0	0	0	0	2.0	0	2.0	3.0
好 塩 球			0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単 球			5.5	2.5	2.0	1.0	3.5	4.5	2.0	2.0	1.5	1.0	2.5	2.0
リ ン パ 球			28.0	27.5	9.0	5.5	5.0	11.0	4.0	4.5	13.0	14.0	9.0	13.5
白 血 球 数			4750	5250	8850	12400	19550	20050	13600	14200	8600	9750	11800	9600

第 6 表 白血球像 (体外循環例)(病例 8)

	術前	ヘパリン 注入前	ヘパリン 注入後 10分	人工心肺回転			ヘパリン中和後		術 後							
				10分	30分	終了時	15分	1時間	1時間	6時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間	
末熟細胞	0	0.5	3.0	2.5	7.0	4.5	7.0	5.0	4.5	2.0	1.0	0	0	0	0	
好中球	桿 球	4.0	27.0	20.5	34.0	37.0	27.5	38.0	37.5	38.0	34.0	15.0	16.5	8.0	9.5	6.5
	Ⅱ 核	15.0	32.0	33.0	35.5	26.5	24.0	30.5	33.0	31.5	42.0	43.5	49.0	35.0	31.5	21.0
	Ⅲ 核	13.5	16.5	13.0	5.0	7.0	9.5	10.5	7.5	7.0	13.0	14.0	15.5	11.5	11.0	8.0
	Ⅳ核<	4.5	3.0	1.5	1.0	2.0	0	1.0	2.0	1.0	1.0	0	1.5	1.0	1.0	0
好酸球	3.5	2.0	1.0	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	1.0	3.0	
好塩球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0.5	0	
単 球	7.5	5.0	5.0	0	1.5	1.0	0	3.5	2.5	4.0	4.5	3.0	3.5	5.0	11.0	
リンパ球	52.0	14.0	23.0	22.0	19.0	33.0	13.0	11.5	15.5	4.0	22.0	14.0	41.0	40.5	50.5	
白血球数	9800	19600	16200	7050	6000	8300	11000	17150	19850	15350	12800	10400	8400	6400	4150	

第 7 表 白血球像 (体外循環例)(症例16)

	術前	ヘパリン 注入後 10分	人工心肺回転			ヘパリン中和後		術 後							
			1 時間	2 時間	終了時	15分	1 時間	1 時間	6 時間	24時間	3 日	1 週間	2 週間	3 週間	
末熟細胞	0	1.0	3.5	3.0	3.0	13.0	10.5	4.5	8.0	7.5	5.0	2.0	0	0	
好中球	桿 球	4.0	26.0	36.5	37.0	36.0	43.5	41.0	35.5	50.0	54.5	37.0	23.5	6.0	11.5
	Ⅱ 核	23.5	32.0	25.5	29.5	30.5	20.5	21.5	26.0	21.5	22.0	40.5	38.0	36.0	32.5
	Ⅲ 核	21.0	11.5	8.0	7.5	9.0	3.0	4.5	11.5	12.0	3.5	7.0	11.0	25.5	20.0
	Ⅳ核<	9.5	1.5	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0	4.5	4.0
好酸球	3.0	1.0	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0.5	5.0	0	2.0	
好塩球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
単 球	4.0	1.5	4.0	1.5	1.0	1.0	1.5	4.0	2.0	4.0	4.0	7.0	3.5	3.0	
リンパ球	35.0	25.5	21.0	21.5	20.0	19.0	21.0	18.5	6.5	8.5	6.0	13.5	24.5	27.0	
白血球数	4750	10200	6600	4800	5400	5150	5550	6350	7150	13250	6800	6450	9450	7750	

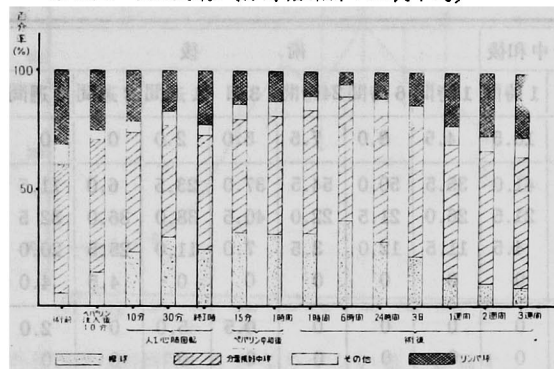
第 8 表 白血球像 (体外循環例)(症例 5)

	術 前	ヘパリン 注 入 前	ヘパリン 注 入 後 10分	人 工 心 肺 回 転					
				10 分	30 分	1 時間	2 時間	3 時間	終了時
末 熟 細 胞	0	0	0	4.5	5.0	8.5	4.5	6.0	5.5
好中球	桿 球	5.0	19.5	8.0	6.5	9.5	11.0	14.5	18.0
	Ⅱ 核	22.5	47.5	31.0	39.0	44.0	43.5	46.0	41.5
	Ⅲ 核	24.0	13.0	28.5	24.5	22.5	15.0	24.5	19.5
	Ⅳ 核 <	9.5	2.0	7.5	2.0	1.5	2.5	1.0	0.5
好 酸 球	4.0	0.5	2.5	3.0	1.0	1.0	0	0	0
好 塩 球	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単 球	6.0	1.5	2.0	2.5	2.0	2.5	1.0	0	0
リ ン パ 球	29.0	16.0	20.5	18.0	14.5	16.0	8.5	10.0	15.0
白 血 球 数	5200	13150	10200	7600	8050	6800	5250	4450	4800

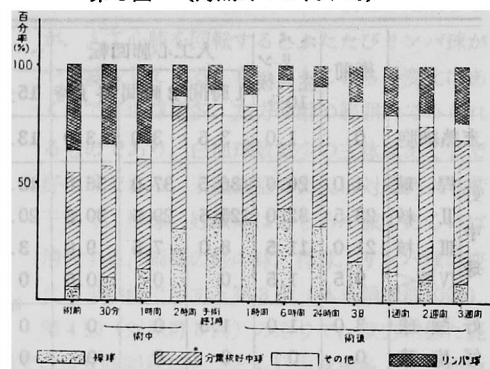
第9表 白血球像 (体外循環例)(症例13)

	術前	ヘパリン 注入前	ヘパリン注入後		人工心肺回転					イブシ ロン 注入後	ヘパリン中和後		術 後	
			5分	20分	10分	20分	30分	40分	終了時		15分	1時間	1時間	6時間
末熟細胞	0	0	0	0	2.0	3.5	3.0	4.0	3.5	3.0	5.5	5.0	3.0	2.0
好中球	6.0	18.0	10.0	11.0	20.5	33.0	31.5	21.5	24.0	21.5	28.0	25.5	24.0	41.0
II核	24.5	47.5	40.5	42.5	43.5	35.0	39.0	40.5	40.0	41.5	40.0	42.5	38.5	36.5
III核	27.0	25.5	33.5	22.0	17.5	16.0	16.0	21.0	18.5	24.0	18.0	20.5	23.0	12.0
IV核<	4.5	4.0	7.0	5.5	4.0	0	1.0	3.0	4.0	3.5	4.0	3.0	4.5	4.5
好酸球	4.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好塩球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単 球	4.0	0	2.5	0	1.5	1.0	1.0	2.5	1.0	0.5	1.5	1.0	1.0	1.5
リンパ球	29.5	5.0	6.5	19.0	11.0	11.5	8.5	7.5	9.0	6.0	3.0	2.5	6.0	2.5
白血球数	5300	15800	15000	12250	10200	9050	8000	7200	6200	7450	8400	8650	8500	9450

第3図 白血球像 (体外循環群: 10例平均)



第4図 (対照群: 5例平均)



(3) 白血球粘着能 まず対照例を見るに第10表、第5図のごとく手術によつて76%まで低下するが術後増強ははじめ6時間目には118%, 24時間目には最高値227%に達する。体外循環例では第11表、第5図に明らかなごとく、術中やや低下した粘着能はヘパリンの注入によつて10.9%と急激に減弱し、人工心肺回転でさらに4.4%にまで減少する。そして

ヘパリン中和後より増強し、同じく24時間で最高に達するが、その値は150%を示し対照例に及ばない。その後両群とも約3週間で術前値に復する(写真1)。

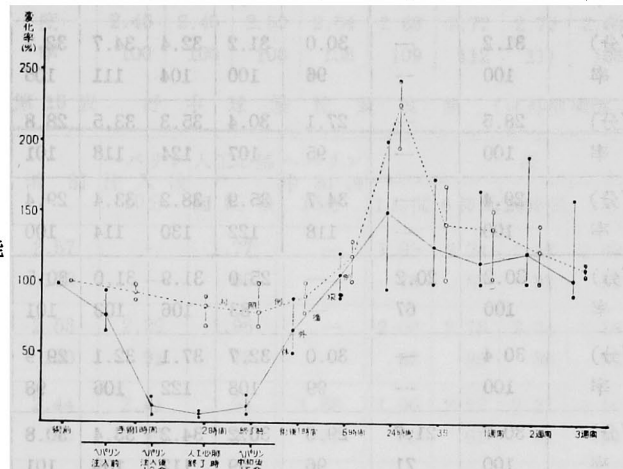
(4) 好中球遊走能 好中球遊走能は第12表、第13表、第6図のごとく対照群は術後1時間目に163%と促進するが、体外循環群では人工心肺回転により

第10表 白血球粘着能 (対照例)(%)

症例 番号	術 前	術 中			術 後						
		1時間	2時間	終了時	1時間	6時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間
51	100	97	69	69	90	118	228	170	151	142	—
52	100	96	68	69	99	129	238	156	150	129	108
53	100	88	79	77	87	101	196	102	103	101	113
54	100	90	89	98	97	117	229	136	138	121	110
57	100	90	75	73	77	126	243	144	151	—	—
平均	100	92	76	77	90	118	227	142	139	123	110

第11表 白血球粘着能(体外循環例)(%)

症例 番号	術前	ヘパリン 注入前	ヘパリン 注入後 10分	人工心 肺回転 終了時	ヘパリン 中和後 15分	術 後						
						1時間	6時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間
4	100	70	10	5	10	50	115	183	136	108	114	97
6	100	73	6	4	7	59	109	149	108	102	103	95
7	100	71	15	6	13	54	121	201	174	166	145	—
10	100	88	9	3	9	89	103	147	118	108	112	102
12	100	93	16	3	12	67	113	146	138	108	114	95
13	100	64	9	4	14	66	99	128	107	114	191	159
14	100	82	18	7	19	77	102	146	108	107	107	89
15	100	79	9	5	6	74	109	185	137	108	121	96
16	100	68	5	3	7	49	88	94	98	98	99	92
17	100	74	12	4	11	69	94	117	121	120	114	103
平均	100	76.2	10.9	4.4	10.8	65.4	105.3	149.6	124.5	113.9	122.0	102

第5図
白血球粘着能

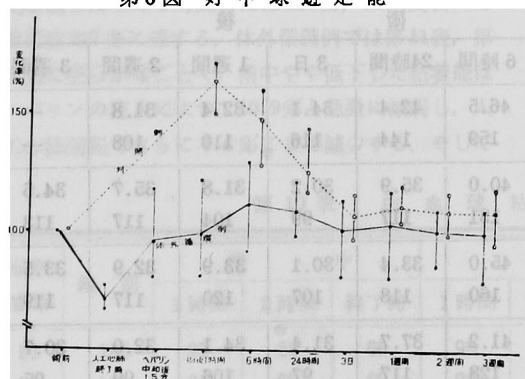
第12表 好中球遊走能(対照例)

症例 番号		術 前	術 後						
			1時間	6時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間
51	遊走速度(μ /分)	29.4	50.0	46.5	42.4	34.1	32.4	31.8	—
	変 化 率	100	170	159	144	116	110	108	—
52	遊走速度(μ /分)	30.6	46.8	40.0	35.9	30.2	31.8	35.7	34.5
	変 化 率	100	154	131	117	99	104	117	113
53	遊走速度(μ /分)	28.2	48.1	45.0	33.4	30.1	33.9	32.9	33.5
	変 化 率	100	171	160	118	107	120	117	119
55	遊走速度(μ /分)	32.3	48.6	41.2	37.7	31.4	34.1	32.0	30.7
	変 化 率	100	150	128	117	97	106	99	95
58	遊走速度(μ /分)	27.8	47.2	44.4	35.2	31.6	32.4	29.4	—
	変 化 率	100	170	159	127	114	117	106	—
平均	遊走速度(μ /分)	29.7	48.1	43.4	36.9	31.5	32.9	32.4	32.9
	変 化 率	100	163	147	125	107	111	109	109

第13表 好中球遊走能 (体外循環例)

症例 番号		術 前	人工心肺 回 転 後	ヘパリン 中 和 後 15分	術 後							
					1時間	6時間	24時間	3日	1週間	2週間	3週間	
4	遊走速度(μ/分)	27.4	19.0	—	22.3	25.1	29.3	28.8	29.6	29.0	28.2	
	変 化 率	100	69	—	81	92	107	105	108	106	103	
8	遊走速度(μ/分)	35.9	—	28.6	30.1	37.7	35.3	28.9	28.8	35.8	28.2	
	変 化 率	100	—	80	84	105	98	81	80	100	79	
9	遊走速度(μ/分)	30.0	21.2	—	33.6	35.8	31.9	34.1	31.8	32.9	32.9	
	変 化 率	100	71	—	112	119	106	114	106	110	110	
10	遊走速度(μ/分)	29.4	—	26.4	30.8	36.4	35.9	31.8	29.8	28.8	32.4	
	変 化 率	100	—	90	105	124	122	108	101	98	110	
11	遊走速度(μ/分)	34.4	26.5	—	30.3	32.4	36.5	32.9	37.7	29.4	28.7	
	変 化 率	100	77	—	88	94	106	96	110	85	83	
12	遊走速度(μ/分)	31.2	—	30.0	31.2	32.4	34.7	32.7	31.8	29.8	29.6	
	変 化 率	100	—	96	100	104	111	105	102	96	95	
14	遊走速度(μ/分)	28.5	—	27.1	30.4	35.3	33.5	28.8	33.5	31.1	30.6	
	変 化 率	100	—	95	107	124	118	101	118	109	107	
15	遊走速度(μ/分)	29.4	—	34.7	35.9	38.2	33.4	29.4	33.5	30.4	29.6	
	変 化 率	100	—	118	122	130	114	100	114	103	101	
16	遊走速度(μ/分)	30.2	20.2	—	25.0	31.9	31.0	30.5	28.7	30.2	32.5	
	変 化 率	100	67	—	83	106	103	101	95	100	108	
18	遊走速度(μ/分)	30.4	—	30.0	32.7	37.1	32.1	29.9	31.4	30.6	—	
	変 化 率	100	—	99	108	122	106	98	103	101	—	
平均	遊走速度(μ/分)	30.7	21.7	29.5	30.2	34.2	33.4	30.8	31.7	30.8	30.3	
	変 化 率	100	71	96	99	112	109	101	104	101	100	

第6図 好中球遊走能



71%に低下し、その後回復に向うも術後6時間での最高値が112%にとどまる。術前の状態に復するのは比較的早く、両群とも3日目には正常となる。

(5) 好中球顆粒貪喰能 対照群では執刀後2時間

目頃より徐々に増強し術後6時間で最高112%まで達するのに反し、体外循環群では人工心肺の回転によつて76%と低下し、その後の回復もゆるやかで術後2～3週間でもなお術前値を下まわる(第14表、第15表、第7図)。

第3項 小 括

体外循環施行例18例と対照として一般手術9例をえらび、末梢白血球数、白血球分類、白血球粘着能および好中球の遊走能、貪喰能について経時的に追求した。白血球数は手術によつて増加するが、体外循環例ではヘパリン化とともに減少し人工心肺回転によつてさらに少なくなる。その後はふたたび増加するが、対照群に較べて最大値となるのが1日遅れ、またその程度も低い。白血球像は好中球増多と比較的リンパ球減少をきたし、単球減少、好酸球消失をまねくとともに強い左方移動と未熟細胞の出現

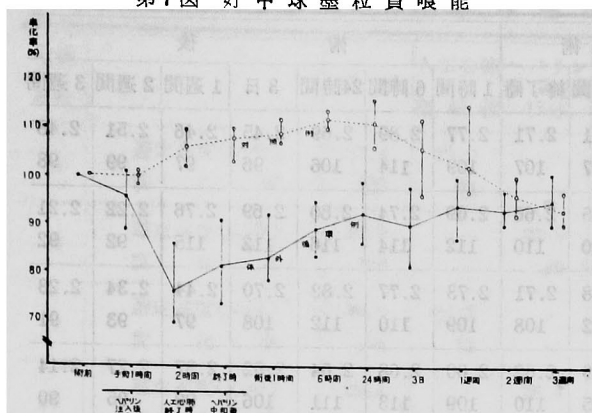
第 14 表 好 中 球 墨 粒 貧 喰 能 (対照例)

症例 番号		術前	手 術				術 後						
			1 時間	2 時間	終了時		1 時間	6 時間	24 時間	3 日	1 週間	2 週間	3 週間
52	貧 喰 度 変 化 率	2.54 100	2.53 100	2.71 107	2.71 107		2.77 109	2.89 114	2.69 106	2.45 96	2.46 97	2.51 99	2.48 98
53	貧 喰 度 変 化 率	2.41 100	2.36 98	2.65 110	2.66 110		2.69 112	2.74 114	2.80 116	2.69 112	2.76 115	2.22 92	2.21 92
54	貧 喰 度 変 化 率	2.52 100	2.51 100	2.58 102	2.71 108		2.73 109	2.77 110	2.82 112	2.70 108	2.44 97	2.34 93	2.28 91
56	貧 喰 度 変 化 率	2.38 100	2.40 101	2.49 105	2.62 110		2.60 109	2.68 113	2.64 111	2.52 106	2.37 99	2.27 95	2.14 90
59	貧 喰 度 変 化 率	2.44 100	2.46 101	2.53 104	2.51 103		2.62 107	2.72 111	2.66 109	2.63 108	2.51 103	2.43 100	— —
平均	貧 喰 度 変 化 率	2.46 100	2.45 100	2.59 106	2.64 108		2.68 109	2.72 112	2.72 111	2.60 106	2.51 102	2.35 96	2.28 93

第 15 表 好 中 球 墨 粒 貧 喰 能 (体外循環例)

症例 番号		術 前	へパリン 注 入 後 10分	人工心肺 回 転 後	へパリン 中 和 後 15分	術 後						
						1 時間	6 時間	24時間	3 日	1 週間	2 週間	3 週間
7	貧 喰 度 変 化 率	2.57 100	— —	1.77 69	— —	1.99 78	2.24 87	2.37 92	2.39 93	2.42 94	2.40 93	— —
8	貧 喰 度 変 化 率	2.53 100	2.29 91	1.96 77	— —	2.08 82	2.18 86	2.24 89	2.18 86	2.20 87	2.32 92	2.42 96
9	貧 喰 度 変 化 率	2.44 100	2.41 99	1.94 80	1.88 77	1.96 80	2.22 91	2.21 91	2.16 89	2.22 99	2.28 93	2.46 101
10	貧 喰 度 変 化 率	2.47 100	2.32 94	1.82 74	2.00 81	2.14 87	2.20 89	2.36 96	2.21 89	2.24 91	2.30 93	2.33 94
12	貧 喰 度 変 化 率	2.52 100	2.24 89	1.76 70	— —	1.98 79	2.26 90	2.25 89	2.27 90	2.32 92	2.27 90	2.28 90
14	貧 喰 度 変 化 率	2.46 100	2.47 100	2.12 86	2.08 85	2.21 90	2.33 95	2.43 99	2.41 98	2.36 96	2.36 96	2.39 97
15	貧 喰 度 変 化 率	2.49 100	2.48 100	1.89 76	1.81 73	1.96 79	2.09 84	2.13 86	2.02 81	2.26 91	2.28 92	2.24 90
16	貧 喰 度 変 化 率	2.51 100	2.54 101	2.08 83	2.29 91	2.30 92	2.31 92	2.37 94	2.20 88	2.52 100	2.37 94	2.48 99
17	貧 喰 度 変 化 率	2.36 100	2.18 92	1.65 70	— —	1.88 80	2.12 90	2.32 98	2.17 92	2.27 96	2.29 97	2.26 96
18	貧 喰 度 変 化 率	2.52 100	2.40 95	1.86 74	1.94 77	2.06 82	2.08 83	2.18 87	2.24 89	2.34 93	2.26 90	— —
平均	貧 喰 度 変 化 率	2.49 100	2.37 96	1.89 76	2.00 81	2.06 83	2.20 89	2.29 92	2.23 90	2.32 94	2.31 93	2.36 95

第7図 好中球墨粒貪喰能



を見る。これらの変化は両群の間に左程差異を認めない。白血球粘着能は対照群で増強が見られるのに反し、体外循環群ではヘパリンおよび人工心肺回転により極度に障害される。好中球遊走能は対照群の増強に対して、体外循環群では低下し、術後の増強も弱い。好中球墨粒貪喰能も対照群では軽度の増強をみるが、体外循環群では減弱し、その回復は徐々にある。以上のべた諸変化は両群ともほぼ2～3週間で術前の状態に復するが、要約すれば体外循環は末梢白血球に対して数的にも機能的にも障害的に働くと言える。

第2節 実験的研究

第1項 検査事項並びに実験方法

体外循環が末梢白血球におよぼす影響には種々の原因が考えられる。第1はヘパリン、第2は人工心肺の機械的作用、第3は大量輸血である。そこでこれらの因子について別々に実験を行なった。なお白血球数の算定、分類、粘着能、遊走能、墨粒貪喰能の測定方法は第1節、第1項でのべた通りである。

(1) ヘパリン静注時の末梢白血球数の変動 体重2.0kg 前後の成熟家兎にネブタールで静脈麻酔を行ない、ヘパリンを体重 kg 当り 10mg 静注した後、経時的に耳毛細血管を穿刺して白血球数を算定した。

(2) ヘパリンおよびヘパリン血保存の影響 健康人の肘静脈より血液 100ml に対しヘパリン 5mg の割合にて採血し、その直後および 4℃ 保存2時間、24時間の3回白血球数、分類、粘着能、好中球遊走能、貪喰能を測定した。対照としてはヘパリンにて採血する前に抗凝固剤を使用しないで採血した血液について上記項目の測定を行なった。

(3) 人工心肺装置のみ回転せる場合の影響 互に

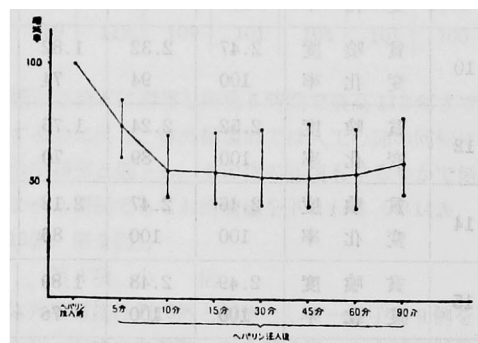
交差試験済みの成雑犬2～3匹より血液 100ml 当りヘパリン 5mg, 5%糖液 10ml の割合で採血し、直ちに Kay-Cross 型人工心肺およびシグマモーターポンプによつて2時間回転し、経時的に白血球数、分類、粘着能、好中球遊走能について検索した。

(4) ヘパリン血および保存血輸血時の変化 体重 8～10kg の雑犬を用い、ラボナール静脈麻酔のもとに両側股動脈、股静脈を露出し、あらかじめ交差試験済みの犬より血液 100ml 当りヘパリン 5mg, 5%糖液 10ml の割合にて採血したヘパリン血を、体重 kg 当り 80ml 宛1時間かけて一側の股静脈より点滴輸血し、他側の股動脈より輸血量に等しい脱血を行ないながら股静脈から血液を採取して検査した。保存血は血液 100ml に ACD-A 液 25ml の割合で採血し、4℃ にて2～3週間保存したもので、もちろん交差試験に合格した血液をヘパリン血輸血と同様の方法で輸血した。検査項目は白血球数、粘着能および好中球遊走能である。

第2項 実験成績

(1) ヘパリン静注時の末梢白血球数の変動 家兎にヘパリンを静注すると5分後には28%, 10分後には約46%の減少を示し、1時間目頃より回復の徴をみせる(第16表、第8図)。

第8図 ヘパリン静注時の家兎末梢白血球数



(2) ヘパリンおよびヘパリン血保存の影響 白血球数はヘパリンによる採血ではほとんど影響うけないが、24時間保存では約16%減少する。白血球像もヘパリンの影響はないが、24時間保存では分葉核の減少傾向があり、とくに4核以上は3例とも全く消失している。粘着能はヘパリンによる採血のみで15%に低下し、24時間保存でさらに半分になる。好中球の遊走能、墨粒貪喰能もともにヘパリンに影響さ

第 16 表 ヘパリン静注時の家兎末梢白血球数

実験 番号		ヘパリン 注入前	ヘパリン注入後						
			5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分
1	白血球数	10350	7600	5100	4950	4800	4100	5050	5500
	増減率	100	73	49	48	46	40	49	53
2	白血球数	9400	5650	4050	3900	3750	3800	3700	4250
	増減率	100	60	43	42	40	40	39	45
3	白血球数	9550	8100	6650	6750	6700	7150	7000	7450
	増減率	100	85	70	71	70	75	73	78
平均	白血球数	9767	7050	5267	5200	5083	5017	5250	5733
	増減率	100	73	54	54	52	52	54	59

れないが、24時間保存ではそれぞれ75.7%, 82%と低下する(第17表, 第18表, 第9図)。

(3) 人工心肺装置のみ回転せる場合の影響 白血球数は回転時間とともに減少し30分で83%, 1時間で74%, 2時間では67%にまで低下する。白血球像は次第に好中球のしめる割合が上昇し, 好酸球, リ

ンパ球などは減少する。しかし白血球数の減少率から計算すれば絶対数では好中球の減少がもつとも多い。粘着能は人工心肺回転前を100%とすれば, 回転によつて30分で60%, 1時間で45%, 2時間で41%と影響をうける。好中球遊走能も人工心肺回転で72%にまで低下する(第19表, 第20表, 第10図)。

第 17 表 ヘパリンおよび保存の影響 — I

白血球数					
実験番号		前	ヘパリン採血直後	2時間	24時間
4	白血球数	5650	5200	4950	4450
	増減率	100	92	88	79
5	白血球数	7000	6500	6650	6400
	増減率	100	93	95	91
6	白血球数	6350	6150	5900	5250
	増減率	100	97	93	83
平均	増減率	100	94	92	84.3

貧 喰 能					
実験番号		前	ヘパリン採血直後	2時間	24時間
4	貧喰度	2.43	2.33	2.12	1.96
	変化率	100	96	87	81
5	貧喰度	2.54	2.74	2.49	2.28
	変化率	100	108	98	90
6	貧喰度	2.51	2.13	1.97	1.89
	変化率	100	85	78	75
平均	変化率	100	96	88	82

遊 走 能 (μ/m)					
実験番号		前	ヘパリン採血直後	2時間	24時間
4	遊走速度	39.9	42.6	42.9	34.5
	変化率	100	107	108	86
5	遊走速度	31.8	31.8	27.7	21.7
	変化率	100	100	87	68
6	遊走速度	37.4	38.6	37.1	27.2
	変化率	100	103	98	73
平均	変化率	100	103.3	97.7	75.7

粘 着 能 (%)					
実験番号		前	ヘパリン採血直後	2時間	24時間
4		100	14	21	11
		100	16	27	4
6		100	16	16	5
		100	15	21	7
平均		100	15	21	7

第18表 ヘパリンおよび保存の影響——II

実験4 白血球像

		前	ヘパリン 採血直後	保 存 2 時間	保 存 24時間
好 中 球	桿 球	5.0	5.0	6.5	9.5
	Ⅱ 核	28.5	26.0	29.0	31.0
	Ⅲ 核	17.0	15.5	20.0	16.5
	Ⅳ核<	2.5	2.0	1.0	0
好 酸 球		1.0	3.5	3.0	4.0
好 塩 球		0	0	0	0
単 球		3.0	3.5	3.5	2.0
リンパ球		43.0	44.5	37.0	37.0

実験5 白血球像

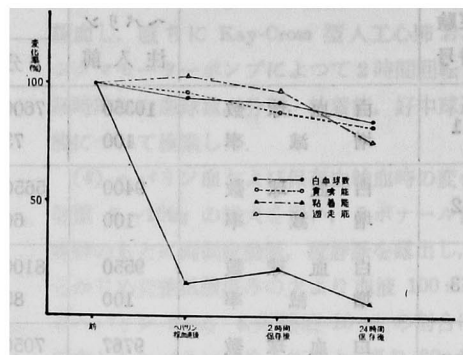
		前	ヘパリン 採血直後	2 時間	24時間
好 中 球	桿 球	4.5	7.5	9.0	6.0
	Ⅱ 核	18.5	23.5	20.5	22.0
	Ⅲ 核	15.5	19.0	14.5	18.5
	Ⅳ核<	4.0	6.5	1.0	0
好 酸 球		1.5	2.0	0	0
好 塩 球		0	0	0	0
単 球		7.0	5.0	3.5	2.5
リンパ球		49.0	36.5	51.5	51.0

実験6 白血球像

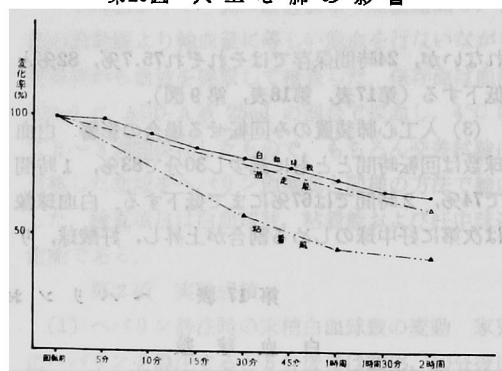
		前	ヘパリン 採血直後	2 時間	24時間
好 中 球	桿 球	5.5	4.0	5.0	5.5
	Ⅱ 核	25.0	37.0	32.5	30.0
	Ⅲ 核	16.5	19.5	17.0	15.5
	Ⅳ核<	4.0	4.5	2.0	0
好 酸 球		7.0	8.5	3.0	3.5
好 塩 球		0.5	0.5	0	0
単 球		4.5	3.0	2.0	4.0
リンパ球		37.0	23.0	38.5	41.5

(4) ヘパリン血および保存血輸血の影響 ヘパリン血を輸血すると白血球数は30分で50%と急激に減少するが、その後はゆつくり低下し輸血終了後増加して1時間で59%, 6時間で127%を示す。一方保存血輸血ではヘパリン血輸血に較べて減少率が低く、輸血後の回復が早く1時間で術前値に復し、6時間では157%を示した。その後は両群とも漸減し3日目に正常値となる。粘着能はヘパリン血輸血で30

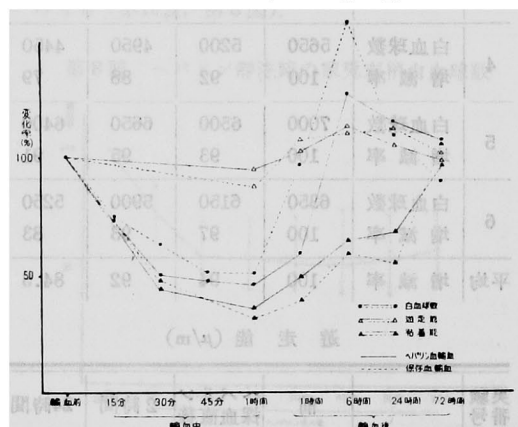
第9図 ヘパリンおよび保存の影響



第10図 人工心肺の影響



第11図 輸血の影響



分44%, 終了時36%にまで下つたのち徐々に回復して3日目には術前値に復する。保存血輸血でも同様の経過をとり、ACD液にも粘着能を抑制する作用がある。好中球遊走能はヘパリン血輸血ではほとんど影響うけず、保存血では85%とやや低下するが、輸血後はすみやかに回復して逆に軽度の上昇を見る(第21表, 第11図)。

第 19 表 人 工 心 肺 の 影 響 — I

白 血 球 数

実験 番号		前	5 分	10分	15分	30分	45分	1 時間	1 時間 30分	2 時間
7	白 血 球 数	16200	15900	14150	13050	12800	12150	11600	11300	10850
	増 減 率	100	98	87	81	79	75	72	70	67
8	白 血 球 数	14950	14800	14050	13200	12600	11900	11350	10150	9700
	増 減 率	100	99	94	88	84	80	76	68	65
9	白 血 球 数	11300	11150	10950	10500	9750	9100	8400	7800	7850
	増 減 率	100	99	97	93	86	81	74	69	69
平均	増 減 率	100	99	93	87	83	79	74	69	67

遊 走 能 (μ/m)

実験 番号		前	2 時間
7	遊 走 速 度	41.2	31.3
	変 化 率	100	76
8	遊 走 速 度	43.5	30.2
	変 化 率	100	69
9	遊 走 速 度	38.1	27.4
	変 化 率	100	72
平均	変 化 率	100	72

粘 着 能 (%)

実験 番号	前	30 分	1 時間	2 時間
7	100	61	39	48
8	100	57	46	32
9	100	59	51	44
平均	100	59	45	41

第 20 表 人 工 心 肺 の 影 響 — II

実験 7 白 血 球 像

		前	10分	30分	1 時間	2 時間
好中球	桿 球	4.5	3.5	3.0	3.5	4.0
	分葉核	64.5	66.5	69.0	73.5	80.0
好酸球		3.0	4.0	3.5	1.0	1.0
好塩球		0	0	0	0.5	0.5
単 球		3.5	4.0	4.0	3.0	1.5
リンパ球		24.5	22.0	20.5	18.5	13.0

実験 8 白 血 球 像

		前	10分	30分	1 時間	2 時間
好中球	桿 球	6.0	5.0	5.0	4.5	6.5
	分葉核	56	58.5	65.5	69.0	68.0
好酸球		5.5	3.5	2.5	1.0	1.5
好塩球		0	0	0	0	0
単 球		4.5	3.5	3.0	3.0	3.5
リンパ球		28.0	29.5	24.0	22.5	20.5

第 21 表 輸 血 の 影 響
 白血球数

実験 番号			前	輸 血				輸 血 後			
				15分	30分	45分	1時間	1時間	6時間	24時間	72時間
10	ヘパリン 血	白血球数	9700	7150	4600	5050	4900	6100	12450	12350	10800
		増 減 率	100	74	47	52	51	63	128	126	111
11	ヘパリン 血	白血球数	15700	11250	8350	6800	6650	8700	19650	16300	16200
		増 減 率	100	72	53	43	42	55	125	104	103
12	保 存 血	白血球数	16800	12250	11600	8900	7950				
		増 減 率	100	73	69	53	47				
13	保 存 血	白血球数	15200	11600	8850	7650	8350	14800	23950	16600	13750
		増 減 率	100	76	58	50	55	97	157	109	90

遊 走 能 (μ/m)

実験番号			前	輸血後	1時間	6時間	24時間	3 日
10	ヘパリン血	遊 走 速 度	43.82	41.5	47.1	49.1	46.3	44.4
		変 化 率	100	94.7	107	112	106	101
11	ヘパリン血	遊 走 速 度	42.7	40.6	41.8	48.8	44.3	41.2
		変 化 率	100	95.0	98	114	104	96
12	保 存 血	遊 走 速 度	41.4	33.1				
		変 化 率	100	80				
13	保 存 血	遊 走 速 度	43.44	36.9	46.9	47.6	48.8	43.7
		変 化 率	100	85	108	110	112	101

粘 着 能 (%)

実験番号		前	輸血開始後 30分	輸血後	1時間	6時間	24時間	3 日
10	ヘパリン血	100	44	39	57	74	62	95
11	ヘパリン血	100	44	33	42	55	75	100
12	保 存 血	100	50	35				
13	保 存 血	100	47	28	39	59	55	107

第 3 項 小 括

体外循環の白血球におよぼす影響について、ヘパリンおよび保存、人工心肺、大量輸血に分けてそれぞれ実験を行なった。ヘパリンは生体内で末梢の循環白血球数を減少させるが試験管内では影響を与えない。またヘパリンは白血球粘着能を低下させるが、好中球の貪喰能、遊走能には無関係である。ヘパリン血を 4°C に 24 時間保存すると、白血球数、粘着能、遊走能、貪喰能が低下し、多核球が減少する傾向を示す。人工心肺回転による機械的刺激は白血球

数を減少させるが、粘着能、遊走能にも影響を与える。白血球像では好中球のしめる割合がやや増加するが、絶対数では好中球の消失が多い。大量輸血ではヘパリン血、ACD 保存血とも白血球が減少してくるが、輸血後の回復はヘパリン血輸血例がやや遅れる。粘着能は両群とも低下するが、遊走能にはほとんど影響ない。以上の結果から体外循環の白血球におよぼす影響は各種因子の総合作用であつて、人工心肺装置の機械的作用のみでは無いことが判明した。

第3章 体外循環後の抗白血球抗体産生について

第1節 検査対象ならびに検査方法

第1項 検査対象

検査対象は岡山大学砂田外科に入院し、体外循環を行なつて開心術を施行した3才より34才までの心疾患患者30例と、対照としてその他の一般手術患者で輸血を行なつたもの20例について経時的に完全抗体および不完全抗体の検索を施行した。体外循環はKay-Anderson型人工心肺装置を用い、血液100mlにヘパリン5mg、5%糖液10mlの割合にて24時間以内に採血したヘパリン血を3600mlないし

5600ml充填し人工心肺を回転した。終了後はほぼ循環血液量のバランスをとつてヘパリンの中和を行ない、その後は出血量に応じて適宜新鮮血あるいは保存血輸血を行なつた。各症例における使用ヘパリン血量および輸血量は第22表に示す通りであるが、術後の輸血は症例113を除いてすべて手術当日、一部翌日にかけての2日間である。対照例の輸血血液の種類ならびに量は第23表の如く最低200mlから最高13,150mlにおよんでいるが、輸血時期は症例211以外はほとんど術中あるいは術後手術当日に行なつたものである。検査は原則として完全抗体は術後3週間目に、不完全抗体は体外循環例では1週

第22表 抗白血球抗体の産生(体外循環群)

No.	氏名	性	年齢	病名	使用ヘパリン 血量(ml)	人工心肺終了後 輸血量(ml)		凝集 反応	クームス消費試験		
						新鮮血	保存血		1週目	2週目	3週目
101	黒○圭○	♂	3	VSD	4400	500	0	(-)	(-)	(-)	(+)
102	坂○宏	♂	4	VSD	4800	200	0	(-)	(-)	(-)	(-)
103	齊○義○	♂	4	VSD	4200	150	100	(-)	(-)	(-)	(-)
104	徳○典○	♀	5	VSD	4800	700	100	(-)	(-)	(-)	(+)
105	井○由○	♀	5	ASD・PS	4800	400	0	(-)	(-)	(-)	(-)
106	田○ち○さ	♀	6	VSD	4800	350	570	(-)	(-)	(-)	(-)
107	片○真○美	♀	8	VSD	4800	310	800	(-)	(-)	(-)	(-)
108	石○輝○	♀	8	VSD	4000	0	1300	(+)	(-)	(-)	(-)
109	今○敬○	♀	9	VSD	4800	1000	0	(-)	(-)	(-)	(-)
110	豊○信○	♂	9	ASD	4800	400	0	(-)	(-)	(-)	(-)
111	金○美○	♀	10	ASD・PS	4400	800	200	(-)	(+)	(+)	(+)
112	北○信○	♂	11	PS・VSD	4400	700	220	(-)	(-)	(+)	(+)
113	長○玉○	♀	12	VSD・PDA	4800	4500	5600	(-)	(-)	(-)	(-)
114	板○里○	♀	12	ASD	4800	1050	600	(-)	(-)	(-)	(-)
115	桃○正○	♂	13	A-V canal	4800	1300	200	(-)	(-)	(+)	(+)
116	石○百○子	♀	15	VSD	4800	0	400	(-)	(-)	(-)	(-)
117	狩○弘○	♂	16	VSD	4400	800	1000	(-)	(-)	(-)	(-)
118	平○時○	♀	19	VSD	4800	2000	0	(-)	(-)	(-)	(+)
119	妹○良○	♀	19	ASD	4800	800	600	(-)	(+)	(+)	(+)
120	植○美○子	♀	20	ASD	4800	1400	0	(-)	(-)	(-)	(-)
121	石○登○好	♂	22	ASD	1200	1900	0	/	(-)	(-)	/
122	丸○須○子	♀	22	MS	5600	1600	400	(-)	(+)	(+)	(-)
123	小○多○世	♀	24	PS・ASD	4800	1000	1600	(-)	(-)	(-)	(-)
124	山○修○	♂	25	VSD	4800	400	1600	(-)	(+)	(+)	(+)
125	岡○美○子	♀	26	VSD	4800	1070	1200	(-)	(-)	(-)	(-)
126	藤○進	♂	26	VSD	3600	1300	2600	(-)	(+)	(-)	(-)
127	寺○祥○	♀	28	ASD	5000	4700	0	(-)	(-)	(-)	(-)
128	橋○伝○	♂	30	バルサルバ洞動脈瘤破裂	5200	1400	600	/	(+)	(-)	/
129	大○文○	♂	32	ASD	5200	1400	560	(-)	(-)	(-)	(-)
130	大○満○	♀	34	MS	4800	1400	1800	(-)	(-)	(-)	(-)

第 23 表 抗白血球抗体の産生 (対照群)

No.	氏 名	性	年令	病 名	輸血量 (ml)		凝 集 反 応	クームス 消費試験
					新鮮血	保存血		
201	仁 ○ 賢 ○	♂	25	肺 結 核	300	0	(-)	(-)
202	久 ○ 進	♂	39	僧 帽 弁 狭 窄	0	600	(-)	(-)
203	富 ○ タ ○ 子	♀	24	肺 動 脈 弁 狭 窄	2200	10950	(-)	(+)
204	小 ○ 久 ○	♂	65	噴 門 癌	0	1000	(-)	(-)
205	大 ○ シ ○	♀	49	直 腸 癌	0	1200	(-)	(-)
206	千 ○ 静 ○	♂	45	肺 癌	0	600	(-)	(-)
207	山 ○ 新 ○	♂	50	フエーター乳頭癌	500	3600	(-)	(-)
208	谷 ○ 茂	♂	35	肺 結 核	200	3400	(-)	(-)
209	佐 ○ 浜 ○	♂	74	胃 癌	0	1800	(-)	(-)
210	前 ○ 功 ○	♂	22	肺 嚢 腫	0	200	(-)	(-)
211	坂 ○ ウ ○	♀	58	食 道 癌	0	5800	(-)	(+)
212	古 ○ 順 ○	♂	79	直 腸 癌	0	800	(-)	(-)
213	谷 ○ 朝 ○	♀	13	エプスタイン病	700	0	(-)	(-)
214	山 ○ 敏 ○	♂	16	褐色細胞腫	0	1200	(-)	(-)
215	長 ○ 満 ○	♀	64	乳 癌	0	400	(-)	(-)
216	中 ○ ハ ○ ヨ	♀	69	直 腸 癌	0	1200	(-)	(-)
217	渡 ○ 君 ○	♀	48	乳 癌	0	200	(-)	(-)
218	藤 ○ ハ ○ エ	♀	67	食 道 癌	0	1920	(-)	(-)
219	青 ○ 竹 ○	♂	53	胃 癌	0	600	(-)	(-)
220	松 ○ 大 ○	♂	68	胃 癌	200	11000	(-)	(-)

目、2週目、3週目の3回、対照例では3週目のみに行なつた。検査材料は無菌的に血清を分離したのち、検査まで -30°C に凍結保存し、同一症例の検査は同一白血球で行なつた。なお検査にあつては輸血の既往歴のあるものは除き、また婦人では術前の血清についても検索し陰性であることを確かめた。

第2項 検査に用いる白血球分離法

5% EDTA-2Na (Ethylenediaminetetraacetic acid Disodium salt)・生食水溶液 1 容に血液 9 容の割合で採血し、これに 6%高分子量デキストラン (名糖産業製分子量 204,000~244,000) 生食水溶液を1/5容加えて試験管に分注し、 $45^{\circ}\sim 60^{\circ}$ の傾斜で40分、垂直に20分静置する。赤血球は凝集して急速に沈下するため上清には比較的多数の白血球を含むようになる。凝集反応にはこの上清をそのまま使用するが、間接抗人グロブリン抗体消費試験にはさらに 800 rpm 10分間の遠沈にて6回洗滌し、蛋白質と血小板を除く。しかし赤血球はなお多数含まれるので、赤血球を同程度含む赤血球対照をおく。

第3項 凝集反応術式

被検血清は 56°C 30分加温して非動化したのち、

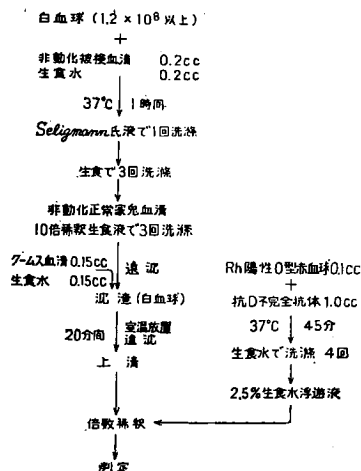
原液および4倍、16倍の生食水稀釈列を作る。この血清2滴に同型あるいはO型の血液より分離した白血球浮游血漿を1滴加え、 37°C に1時間置いたのち、1%醋酸1滴を落して赤血球を溶解する。ついで非特異的凝集を解離させる目的で試験管を約20回よく振つてから載物ガラス上にうつし凝集の有無を検鏡する。なお対照として陰性血清および生食水を使用した。

第4項 間接抗人グロブリン抗体消費試験術式

原理は白血球に被検血清を加えて不完全抗体を附着させ、これに一定量の抗人グロブリン抗体を加える。もし不完全抗体があればこれに抗人グロブリン抗体が吸着され消費される。そこで残った抗人グロブリン抗体の量を定量して間接的に不完全抗体の有無を知ろうとするものである。洗滌した白血球 1.2×10^8 以上に、あらかじめ非動化した被検血清 0.2 ml を添加し、 37°C に1時間保温したのち、Seligmann 液、生食水および非動化正常家兎血清の10倍稀釈生食水を用いて洗滌を繰返す。この白血球に抗人グロブリン抗体 0.15ml 加え、室温に20分間放置後遠沈し、上清の血清をとり出し倍数稀釈する。こ

の1滴と、抗D不完全抗体(米国デイド・リエジェント社製)で感作したRh陽性O型赤血球生食水浮游液の1滴を混じ、直ちに1,000rpm 2分間遠沈して肉眼にて凝集の有無を判定する。対照として被検血清のかわりに生食を、また白血球に混入する赤血球の影響をみるために赤血球のみを用いて同様の検査を行なった。判定は稀釈列の試験管の本数にして、赤血球に2本以上の消費がなく、白血球の方に2本以上の消費があつた場合に陽性とし、その患者血清中に抗白血球不完全抗体が存在するものとする(第12図)。

第12図 抗人グロブリン抗体吸収試験術式



第2節 検査成績

検査成績をのべるに先だち、不完全抗体の表示方法を説明する目的で症例をあげてみよう。第24表は

症例115であるが、術後1週間目の血清については、白血球に吸着させたのちの残存抗人グロブリン抗体の稀釈列において16倍までは(+++), 32倍は(++), 64倍は(+)の抗D感作赤血球に対する凝集力を有している。この場合凝集価を64とする。同様に赤血球で吸収した際も64倍まで、生食水対照も64倍まで凝集力を有しており、この間に凝集価の差がなくしたがつて抗体の存在は否定される。ところが術後2週間目の血清で感作した白血球では、残存抗人グロブリン抗体の凝集価が4であるのに、赤血球では32、生食水対照では64である。すなわち生食水対照に較べて赤血球対照が1本の消費を示すのに対し白血球の場合4本の消費があつて、明らかに抗人グロブリン抗体が減少している。同じく3週目の血清についても白血球の場合凝集価が8に対し、赤血球および生食水対照はいずれも64で抗白血球抗体の存在を示している。各症例の残存抗人グロブリン抗体の凝集価を一覧表にしたのが第25表、第26表、第27表で、抗白血球抗体の有無をまとめたのが第22表、第23表である。

凝集反応陽性例は少なく、体外循環群で症例108の1例(3.3%)のみで対照群には認められなかつた。しかも症例108でも2種の白血球のうち1種を凝集したに過ぎず、その力価も弱くて4倍稀釈まで凝集が見られた程度であつた。これに対して不完全抗体の出現は比較的多く、体外循環例では術後1週目より陽性を示したのが3例、2週目より陽性になつたのが2例、3週目に陽性になったもの3例の計8例(26.7%)がある。ほかにははじめ陽性であつたものがのちに陰性化したものが3例認められた。対照群では3週目に2例(10%)が陽性を示した。なお

第24表 抗人グロブリン抗体消費試験(症例115)

	残存クームス血清 稀 釈 倍 数	1	2	4	8	16	32	64	128	凝集価	判 定
一週間目	白血球にて吸収	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(+)	(-)	64	(一)
	赤血球にて吸収	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(-)	64	
	生食対照	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(-)	64	
二週間目	白血球にて吸収	(+++)	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	4	(十)
	赤血球にて吸収	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(+)	(-)	(-)	32	
	生食対照	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+)	(-)	64	
三週間目	白血球にて吸収	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)	8	(十)
	赤血球にて吸収	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+)	(-)	64	
	生食対照	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(++)	(-)	64	

第25表 抗人グロブリン抗体消費試験

残存抗体力価一覧——I (体外循環群)

症例 番号	検査 時期 (術後)	凝 集 価			判 定
		白血球 にて吸収	赤血球 にて吸収	生食対照	
101	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	16	64	64	(+)
102	1週	64	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
103	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
104	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	32	64	(-)
	3週	8	32	64	(+)
105	1週	64	64	64	(-)
	2週	64	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
106	1週	32	32	64	(-)
	2週	64	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
107	1週	16	32	128	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
108	1週	32	64	64	(-)
	2週	64	64	64	(-)
	3週	64	64	64	(-)
109	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
110	1週	8	16	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
111	1週	8	64	128	(+)
	2週	16	64	64	(+)
	3週	8	32	64	(+)
112	1週	32	32	64	(-)
	2週	8	32	64	(+)
	3週	4	32	64	(+)

113	1週	64	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
	4週	32	32	64	(-)
114	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	32	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
115	1週	64	64	64	(-)
	2週	4	32	64	(+)
	3週	8	64	64	(+)
116	1週	32	64	64	(-)
	2週	64	64	64	(-)
	3週	64	64	64	(-)

第26表 抗人グロブリン抗体消費試験

残存抗体力価一覧——II (体外循環群)

症例 番号	検査 時期 (術後)	凝 集 価			判 定
		白血球 にて吸収	赤血球 にて吸収	生食対照	
117	1週	64	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
118	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	64	128	(-)
	3週	8	32	64	(+)
119	1週	16	64	64	(+)
	2週	8	64	64	(+)
	3週	8	32	64	(+)
120	1週	32	32	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
121	1週	32	32	64	(-)
	2週	32	32	128	(-)
122	術前	32	32	64	(-)
	1週	16	64	64	(+)
	2週	8	64	128	(+)
	3週	32	64	64	(-)
123	術前	32	64	64	(-)
	1週	32	32	64	(-)
	2週	32	32	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)

124	1週	4	32	64	(+)
	2週	16	64	64	(+)
	3週	8	64	64	(+)
125	術前	32	32	64	(-)
	1週	16	32	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
126	1週	16	64	128	(+)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	64	64	64	(-)
	4週	32	64	64	(-)
	5週	32	32	64	(-)
127	術前	32	64	64	(-)
	1週	32	32	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
128	1週	16	64	64	(+)
	2週	64	32	64	(-)
129	1週	16	32	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
130	術前	32	64	128	(-)
	1週	32	32	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	64	64	64	(-)

第27表 抗人グロブリン抗体消費試験

残存抗体力価一覧——Ⅲ（対照群）

症例 番号	検査 時期 (術後)	凝 集 価			判 定
		白 血 球 にて吸収	赤 血 球 にて吸収	生食対照	
201	2週	64	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
202	1週	32	32	128	(-)
	2週	64	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
203	術前	16	32	64	(-)
	1週	16	32	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	8	64	128	(+)
204	1週	64	64	64	(-)
	2週	64	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)

205	術前	32	64	64	(-)
	1週	16	8	64	(-)
	2週	64	64	128 ^h	(-)
	3週	32	64	64	(-)
206	1週	32	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
207	1週	32	64	64	(-)
	2週	32	64	64	(-)
	3週	16	32	64	(-)
208	3週	32	64	64	(-)
209	3週	64	64	64	(-)
210	2週	32	64	64	(-)
	3週	32	32	64	(-)
211	術前	32	64	64	(-)
	3週	16	64	64	(+)
212	3週	32	64	64	(-)
213	3週	64	64	64	(-)
214	3週	16	32	64	(-)
215	術前	32	64	64	(-)
	3週	64	64	64	(-)
216	術前	32	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
217	術前	64	64	64	(-)
	3週	32	64	64	(-)
218	術前	64	64	64	(-)
	3週	64	64	64	(-)
219	3週	64	64	64	(-)
220	3週	32	64	64	(-)

輸血副作用については、抗体陽性例で術後輸血を行なった例がなく検索し得なかつた。

第3節 小 括

体外循環施行例30例、非直視下心臓手術、一般手術輸血例20例を対象に、抗白血球完全抗体および不完全抗体の検索を行なった。完全抗体は凝集反応、不完全抗体は抗人グロブリン抗体消費試験を用い、体外循環群で完全抗体1例（3.3%）、不完全抗体8例（26.7%）を認め、対照群では完全抗体を発見せず、不完全抗体2例（10%）を認めた。

第4章 体外循環後の末梢白血球の血液凝固におよぼす影響—主として線維素溶解現象について—

第1節 実験材料ならびに実験方法

第1項 材料の調整

(1) 白血球の分離 白血球の凝固因子の検索のためには、そのほかの有形成分が混入しては実験結果に影響があるため赤血球溶血法を用いた。すなわち高分子量デキストランで分離した多白血球血漿をとり、800 rpm 10分間遠沈して生食水で3回洗滌し、沈渣に蒸溜水 12 ml を加えてよく振り、25 秒後に 3.4 % 緩衝食塩水 4 ml を用いて生食水にもどす。赤血球が残れば同様操作を繰返したのち、生食水にて4回洗滌する。これより適当な濃度の生食水浮游液を作るが、さらにこの浮游液を冷却しつつ日本精機製ホモゲナイザーに約10分間作用せしめて白血球を破壊し、これを 2000 rpm 10分間遠沈してその上清の白色乳濁液を得、白血球均質液とした。

(2) 赤血球の調整 白血球分離の際沈下した赤血球をとり 500 rpm 7分遠沈して4回生食水であらひ生食水に再浮游せしめた。

(3) 血小板の調整 白血球分離後の血漿を 2000 rpm 10分間遠沈して残存赤血球、白血球を除き、上清を更に 3000 rpm 30分間遠沈してその沈渣を同様に3回洗滌する。血小板は塊を形成するため数是不確実となる。

第2項 実験方法

(1) Thrombelastogram (以下 TEG と略す) による研究 ドイツ Hellige 社製 Thrombelastograph Hartert C Type を用いた。r (reaction time) は振巾 a (amplitude) が 1 mm に達するまでの時間で凝固開始までの時間を現わす。k (clot formation time) は a が 20 mm に達するまでの時間で凝固時間をあらわしている。ma (maximal amplitude) は振巾の最大値を示す。これは血餅退縮力を示すといわれ、血小板機能、数の変動を現わす。線溶時間 (lysis time) は a が 1 mm になった時より ma を経て再び 1 mm になるまでの時間である⁴⁶⁾。

(2) フィブリン平板法による研究 Fibrinogen 末 (Armour Fraction I) を凝固蛋白が 0.15 % になるように borate saline buffer (pH 7.8) に溶かし、4.5 cm 径のシャーレに 3.5 ml 宛分注する。これに 1 ml 当り 20 単位のトロニン液 (持田製薬) 0.15 ml を添加しフィブリン平板を作る⁴⁷⁾。これを 85°C

30分間加温して加熱フィブリン平板とする⁴⁸⁾。このフィブリン平板の中央に 0.03 ml の検体をのせ、37°C にて 18~20 時間放置後その溶解程度を直角に交わる直径 (単位は mm) を掛け合わせた数値で示した。なお (±) はフィブリン平板の表面のみわずかに溶解し、計測不能の程度を示す。

(3) カゼイン分解法 Hammersten casein powder を精製して 4 % casein solution (pH 7.4) を作る。この 1 ml と検体 1 ml を混合し 37°C 30分振盪して反応させた後、10 % トリクロール醋酸 3 ml を加えて冷蔵庫に一夜置く。blank は同様の操作を行なうが、加温反応させないで使用する。双方とも東洋濾紙 No. 6 にて上清を得、Beckmann 光電比色計にて 280 mμ における吸光度を測定すると、カゼインの分解産物であるチロジンの量より線維素溶解現象の程度を推測することが出来る⁴⁹⁾。

(4) カルシウム再加凝固時間 蔞酸血漿 0.1 ml に被検物質を浮游または添加させ、1/40 M 塩化カルシウム 0.1 ml を加えて 37°C の恒温槽中に保ち、フィブリン膜の現われるまでの時間を測定する⁵⁰⁾。

(5) プロトロビン時間 Quick 一段法変法に従い、検体を浮游、添加せるクエン酸血漿にトロノキナーゼ Geigy を用いて測定した。

(6) トロンボプラスチン形成試験 Biggs and Douglas 変法⁵¹⁾⁵²⁾ によつた。

第2節 実験成績

第1項 TEG による研究

(1) 白血球浮游または添加の影響 体外循環後の血漿に、同血液より分離した白血球を浮游させ、その 0.3 ml に 1.29 % 塩化カルシウム水溶液 0.06 ml を添加すると、第28表の I (写真2の I) のごとく r および k が短縮する。この例では白血球数 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ないし $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ の濃度で r は 1/4 から 1/5, k は $1/2 \sim 1/3$ の短縮を示しているが、他の 1 例 (第28表の II) のように 1/2 程度の短縮をみるものが多い。なお ma は I ではやや拡大の傾向があるが、多くは II のごとく変化を与えない。健康人の血液を用いて同様の実験を行なうと、やはり r と k は 1/2 程度に短縮するが、ma は一定の傾向を示さない (第29表の I, II)。また血漿 0.2 ml に白血球生食水浮游液を 0.1 ml 添加した場合も、生食水添加対照と較べて r および k が短縮する (第29表の III)。以上のべた変化は白血球数が多い程強くなる傾向が見られるが、比例関係はないようである。

第 28 表 白血球の TEG におよぼす影響 (体外循環例)

I			白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r (分)	k (分)	ma (mm)
	a	対 照	0.8	14.5	12.0	44
	b	白血球浮游	103.4	2.5	5.0	47
	c	白血球浮游	51.0	3.0	3.5	56
II			白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
	a	対 照	1.6	11.5	8.0	54
	b	白血球浮游	56.0	5.0	5.0	58
	c	白血球浮游	34.0	5.5	5.5	52
	d	白血球浮游	17.0	5.0	5.5	53
	e	白血球浮游	10.0	6.5	5.5	52
	f	対 照	1.2	10.5	7.4	50

第 29 表 白血球の TEG におよぼす影響 (正常例)

I		血漿内容	白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
	a	対 照	1.6	10	11.5	57
	b	白血球浮游	43.4	6	5.5	64
II		血漿内容	白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
	a	対 照	3.2	14.0	12.5	64
	b	白血球浮游	52.4	7.0	4.5	57
	c	白血球浮游	31.6	6.5	4.5	76
	d	白血球浮游	19.4	10.0	5.5	61
	e	白血球浮游	12.6	9.0	4.5	70
	f	白血球浮游	7.2	10.5	9.0	62
III		血漿内容	白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
	a	対 照 (生食添加)	2.0	8.0	8.0	43
	b	白血球添加	48.4	3.5	6.5	46

(2) 赤血球の影響 赤血球にも白血球と同じく r のごとく赤血球の場合の短縮率が10~15%であるの
 および k の短縮をきたす性質があるが (第30表の I, 写真2のII), 同じ血漿にはほぼ同数の赤血球と
 白血球を添加してみると, 第30表のII, 写真2のIII に対し, 白血球の短縮率は50%と明らかに強力である。

(3) 白血球均質液の影響 体外循環後の血漿

第 30 表 赤血球の TEG におよぼす影響

I		血漿内容	赤血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
	a	対 照	2.6	8.5	10.0	43
	b	赤血球浮游	108.2	5.0	6.5	50
	c	赤血球浮游	53.3	7.0	7.5	53
II		血漿内容	血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
	a	生食添加対照		7.0	13.0	30
	b	白血球添加	30.0	3.0	7.5	37
	c	赤血球添加	30.0	6.0	12.0	32

0.2ml に白血球均質液 0.1 ml を添加した TEG は、生食水添加対照に較べて第31表のⅠのごとく k の延長, ma の縮少をきたす場合、第31表のⅡ、写真3のⅠのごとく r および k が短縮し ma が不変の場合、あるいは第31表のⅢ、写真3のⅡのごとく r, k, ma ともに小さくなる場合などがあつてその傾向は一定でない、同じ血漿に白血球浮游液と、それから作製した白血球均質液を添加してみると、第31表のⅣ、写真3のⅢに見るごとく、 r については対照が12.0分に対して白血球添加は4.5分、白血球均質液添加では7.5分、 k についてはそれぞれ12分、5.5分、11.5分と白血球自体の方が短縮作用が強力であり、一方 ma は白血球では拡大し、白血球均質液では縮少した。また正常血漿に白血球均質液を添加した場合にも、 r のみ短縮するとき（第32表のⅠ）、 $r, k,$

ma のすべてが小さくなるときがあり、まったく一定の傾向を示さない。しかし数多くの実験では r と k を短縮し、 ma を縮少する場合が多い。ここで興味あるのは、白血球均質液を添加した場合時に階段現象 (Stufenphenomenon) が現られることである (写真3のⅡ、Ⅲ)。

(4) ストレプトキナーゼとの関係 ストレプトキナーゼ (以下 SK と略す) の添加によつて人工的に線維素溶解現象を惹起し、その際の白血球および白血球均質液の影響を観察した。すなわち De Nicola⁴⁶⁾ の方法を利用し、あらかじめ 0.1M 蓼酸ソーダ 1 容に血液 9 容の割合で採血した正常蓼酸血漿に、白血球数約 10 万の白血球生食水浮游液およびその均質液をおのおの 1/2 容加え、これに SK (Lederle 社製 Varidase 使用) 750 u/ml を含む生食水溶液を

第 31 表 白血球均質液の TEG におよぼす影響 (体外循環例)

		血 漿 内 容	白 血 球 数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
Ⅰ	a	生 食 添 加 対 照		7.5	6.0	58
	b	白 血 球 均 質 液 添 加	150.0	8.0	12.5	38
	c	白 血 球 均 質 液 添 加	100.0	7.5	13.0	40
		血 漿 内 容	白 血 球 数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
Ⅱ	a	生 食 添 加 対 照		8.5	44.5	30
	b	白 血 球 均 質 液 添 加	30.0	3.5	13.5	33
	c	白 血 球 均 質 液 添 加	30.0	3.5	16.0	33
		血 漿 内 容	白 血 球 数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
Ⅲ	a	対 照		9.0	12.5	34
	b	生 食 添 加 対 照		7.5	14.0	30
	c	白 血 球 均 質 液 添 加	100.0	4.5	10.5	22
		血 漿 内 容	白 血 球 数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
Ⅳ	a	生 食 対 照		12.0	12.0	58
	b	白 血 球 添 加	150.0	4.5	5.5	71
	c	白 血 球 均 質 液 添 加	150.0	7.5	11.5	40

第 32 表 白血球均質液の TEG におよぼす影響 (正常例)

		血 漿 内 容	白 血 球 数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
Ⅰ	a	生 食 添 加 対 照		5	12	52
	b	白 血 球 均 質 液 添 加	150.0	2.5	12	51
		血 漿 内 容	白 血 球 数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma
Ⅱ	a	生 食 添 加 対 照		7.0	9.5	48
	b	白 血 球 均 質 液 添 加	200.0	2.5	5.5	30
	c	白 血 球 均 質 液 添 加	200.0	3.0	6.0	29

10%, 30%の割合に添加し、この血漿 0.25 ml に 1.29%塩化カルシウム溶液 0.1 ml を入れて TEG で検討した。SK 10%添加の場合は最終濃度 75u/ml, 30%添加では同じく 225u/ml となるが、これらの TEG 像は第33表の I, II, 写真4の A, B である。これで見ると白血球、白血球均質液とも同程度に r および k を短縮し、 ma を拡大するが、この作用は SK の濃度が高い方が強い。又溶解時間は SK 10%添加では対照の 140.5 分に対して白血球添加では 129.0 分、均質液添加では 74.5 分であり、SK 30%添加ではそれぞれ 22.0 分、20.5 分、17.0 分といずれの場合も短縮するが、とくに白血球均質液添加群の溶解時間短縮が著しく、線維素溶解現象を助長することが考えられる。

第2項 フィブリン平板法による研究

(1) 各種血球およびその破壊産物のフィブリン平板溶解能 白血球と赤血球をほぼ $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血小板を約 $300 \times 10^4/\text{mm}^3$ 含む生食水浮游液およびそれらの均質液を作製してフィブリン平板上にのせると、第34表の I, II のごとく白血球均質液のみフィ

ブリンを溶解する。この溶解は標準平板の方が加熱平板よりも約30%多く、かつ白血球濃度にほぼ比例する(第34表の III, 写真5)。

(2) 白血球均質液のフィブリン平板溶解能に対する抗プラスミン剤の効果 白血球均質液に E-aminocaproic acid (以下 EACA と略す) を各種濃度に添加してみると、標準平板でのフィブリン溶解は比較的低濃度で10~20%の抑制をみるが、加熱平板では影響をうけない(第35表の I, II)。最近開発された trans-4-aminomethylcyclohexane carboxylic acid (以下 AMCHA と略す) でも同様の傾向を示す(第35表の III, IV, 写真6)。

(3) SK の影響 線維素溶解系を活性化する SK も蛋白融解酵素であるため高濃度ではフィブリン平板を溶解する(第36表の I)。この SK を白血球均質液に添加すると、SK のみではフィブリンを溶解し得ない少量の添加の場合にも標準平板の溶解面積が拡大する。しかしこの際の拡大率は必ずしも SK の量に比例しない。一方加熱平板の溶解面積は SK の添加によつてもほとんど変化しない(第36表の II,

第33表 線維素溶解現象におよぼす白血球の影響

		血漿内容	白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma	溶解時間(分)
I	a	生食対照		4.5	2.0	61	140.5
	b	白血球添加	100.0	3.0	1.5	64	129.0
	c	白血球均質液	100.0	2.7	1.5	67	74.5
		血漿内容	白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	r	k	ma	溶解時間
II	a	生食対照		5.0	5.0	26	22.0
	b	白血球添加	100.0	2.5	1.7	41	20.5
	c	白血球均質液	100.0	2.5	2.0	40	17.0

I : SK 濃度 75u/ml

II : SK 濃度 225u/ml

第34表 各種血球の線維素溶解能(単位 mm^2)

	血球の種類	白血球	白血球均質液	赤血球	赤血球均質液	血小板	血小板均質液
I	標準平板	0	144	0	0	0	0
	加熱平板	0	110	0	0	($\pm$)	($\pm$)
	血球の種類	白血球	白血球均質液	赤血球	赤血球均質液	血小板	血小板均質液
II	標準平板	0	136	0	0	0	0
	加熱平板	0	100	0	0	($\pm$)	($\pm$)
III	白血球数	15×10^4		10×10^4		5×10^4	
	標準平板	144		132		81	
	加熱平板	121		100		80	

第 35 表 白血球均質液の線溶に対する抗プラスミン剤の効果 (単位 mm²)

I	EACA 量 (mg/cc)	生食添加対照	200 mg	10 mg	6.7 mg	4 mg
	標準平板	110	112	100	110	90
	加熱平板	90	90	92	86	88
II	EACA 量 (mg/cc)	生食添加対照	100 mg	25 mg	6.25 mg	
	標準平板	81	74	55	63	
	加熱平板	49	60	54	56	
III	AMCHA 量 (mg/cc)	生食添加対照	25 mg	6.25 mg	1.6 mg	
	標準平板	81	67	74	72	
	加熱平板	49	54	49	58	
IV	AMCHA 量 (mg/cc)	生食添加対照	50 mg	3.1 mg	0.4 mg	
	標準平板	438	364	342	441	
	加熱平板	202	164	181	210	

第 36 表 SK 添加の影響 (単位 mm²)

I	S K の 量 (u/cc)	100	250	500	750	1000	1500	3000	5000
	標 準 平 板 加 熱 平 板	0 0	0 0	(±) 0	(±) 0	(±) 0	(±) 0	144 0	357 196
II	添加SK量 (u/cc)	生食対照	500	750	1000	1500	3000		
	標 準 平 板 加 熱 平 板	131 81	196 86	203 68	221 72	210 81	225 81		
III	添加SK量 (u/cc)	生 食 対 照	100	250	500				
	標 準 平 板 加 熱 平 板	72 49	117 56	105 53	110 56				
IV	添 加 物	SK対照 (1000)	白 血 球 生食対照	白血球均質 液生食対照	白 血 球 SK 添 加	白血球均質 液 SK 添加			
	標 準 平 板 加 熱 平 板	(±) 0	0 0	116 77	85 100	138 121			

III, 第37表の I, II, III) またそれ自体単独ではフィブリンを溶解し得ない白血球と SK を混合すると、フィブリンの溶解を示すようになる (第36表の IV, 写真7)。

(4) SK と抗プラスミン剤との関係 白血球均質液の標準平板溶解面積は SK の添加で拡大するが、これに抗プラスミン剤を併用すると拡大が阻止される。この現象は EACA では SK の量と無関係に 3.1~12.5mg/ml の濃度でもつとも強く (第37表の I, II), AMCHA では 0.4~1.6 mg/ml の濃度で著明に見られる (第37表の II, III, 写真8)。この実験で興味あるのは、加熱平板の溶解面積がSK を添加

した場合抗プラスミン剤で20%程度抑制されることである (第37表 I, II, III)。

(5) 白血球均質液のフィブリン溶解能に対する血清の阻止効果 白血球均質液のフィブリン溶解は血清中の阻止物質によつて阻止される。この能力は正常血清で8倍~16倍まで認められるが、人工心肺回転後の血清ではその力価が約1/4に低下している (第38表の I, II)。血漿についても同様である (第38表の III)。これらの表で気付くことは、血清を稀釈して行くとまず加熱平板が溶けて標準平板がとけない状態の段階がある点である。これについては後にのべる (写真9)。

第 37 表 SK と抗プラスミン剤の影響 (単位 mm², SK 単位 u/ml)

I		生食对照 (生食2倍)	SK(100) 生食	SK(100) EACA(200mg/cc)	SK(100) EACA(12.5mg/cc)	SK(100) EACA(3.1mg/cc)		
	標準平板 加熱平板	370 189	415 188	378 145	289 169	344 159		
II		生食对照 (生食2倍)	SK(1000) 生食	SK(1000) EACA (200mg/cc)	SK(1000) EACA (12.5mg/cc)	SK(1000) EACA (3.1mg/cc)	SK(1000) EACA (1.6mg/cc)	
	標準平板 加熱平板	370 189	430 193	397 189	357 154	360 108	366 163	
III		生食对照 (生食2倍)	SK(1000) 生食	SK(1000) AMCHA (50mg/cc)	SK(1000) AMCHA (3.1mg/cc)	SK(1000) AMCHA (0.8mg/cc)	SK(1000) AMCHA (0.4mg/cc)	
	標準平板 加熱平板	370 189	397 189	369 142	374 128	358 130	337 180	
IV		生食对照 (生食2倍)	SK(250) 生食	SK(250) AMCHA (25mg/cc)	SK(250) AMCHA (6.25mg/cc)	SK(250) AMCHA (3.1mg/cc)	SK(250) AMCHA (1.6mg/cc)	SK(250) AMCHA (0.8mg/cc)
	標準平板 加熱平板	72 49	100 80	90 64	82 56	76 64	72 64	90 58

第 38 表 血清・血漿の阻止能力 (単位 mm²)

I	血清稀釈倍数		対 照	1	2	4	8	16	32	64	128
	人工心肺回転前 血 清	標準平板	144	0	0	0	0	0	56	112	143
		加熱平板	74	0	0	0	(±)	24	70	68	60
	人工心肺回転後 血 清	標準平板	144	0	0	0	64	82	88	100	121
II	人工心肺回転前 血 清	標準平板	228	0	0	0	0	48	100	178	225
		加熱平板	100	0	0	0	16	54	88	94	108
	人工心肺回転後 血 清	標準平板	228	0	(±)	49	132	169	225	225	256
		加熱平板	100	(±)	36	56	90	100	121	121	128
III	血漿稀釈倍数		対 照	1	2	4	8	16	32	64	128
	人工心肺回転前 血 漿	標準平板	110	0	0	0	0	20	80	81	88
		加熱平板	66	0	0	0	(±)	36	40	49	71
	人工心肺回転後 血 漿	標準平板	110	0	0	0	0	56	115	96	120
	加熱平板		66	0	(±)	(±)	20	49	69	72	61

(6) 加熱処理の影響 血清中の抗線維素溶解物質は 65.5°C 10 分の加温で破壊される³⁹⁾。そこで血清を 66°C 10 分間加温して白血球均質液に添加したところ、加熱平板の溶解は起るが標準平板の溶解はなお阻止されている。この現象は血清を稀釈した際に見られたものと同じである。また白血球均質液を 66°C 10 分間加温すると標準加熱両平板の溶解面積

が等しくなる。さらに白血球均質液を 85°C 30 分加温するとフィブリン溶解能は消失する (第 39 表の I, II, 写真 10)。

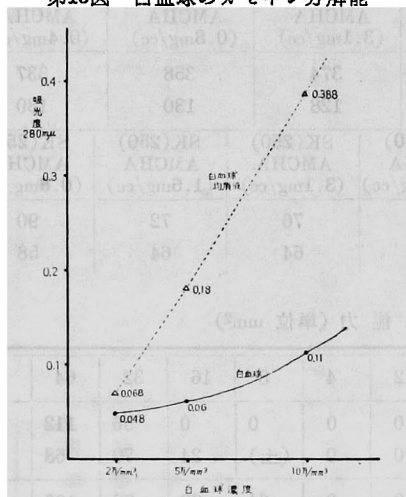
第 3 項 カゼイン分解法による研究

白血球、白血球均質液ともカゼインを分解するが、その作用は均質液の方がはるかに強力である。またその強さは白血球の濃度にほぼ比例する (第 13

第 39 表 熱 処 理 の 影 響 (単位 mm²)

I		生 食 対 照	66°C 10 分 加 温 血 清 添 加	85°C 30 分 加 温 白 血 球 均 質 液
	標 準 平 板 加 熱 平 板	110 90	0 144	0 0
II		生 食 対 照	66°C 10 分 加 温 白 血 球 均 質 液	正常血清 白 血 球 均 質 液 に 66°C 10 分 加 温 血 清 添 加
	標 準 平 板 加 熱 平 板	100 81	110 110	0 (±) 77

第13図 白血球のカゼイン分解能



第14図 白血球のカゼイン分解能に対する抗プラスミン剤の影響

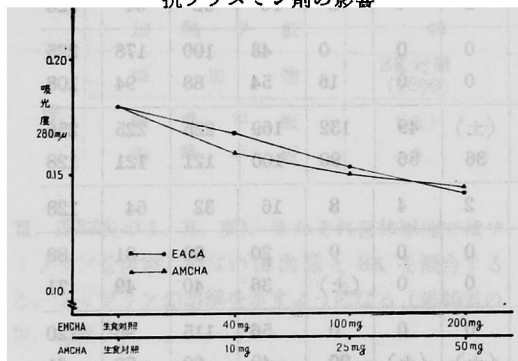
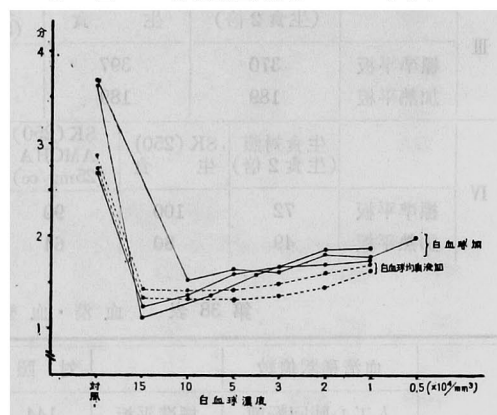


図). なおこれらのカゼイン分解能も EACA, AMCHA でわずかに抑制される (第14図).

第4項 カルシウム再加凝固時間におよぼす影響

白血球および白血球均質液を各種の濃度に添加してカルシウム再加凝固時間を測定すると、生食水添加対照の平均3分に対して両群とも1分30秒前後に短縮し、TEG でみられた r および k の短縮に一

第15図 Ca 再加凝固時間におよぼす影響



致する (第15図).

第5項 プロトロンビン時間におよぼす影響

プロトロンビン一段法では第16図のごとく、血漿0.1ml に各種濃度の白血球浮游液 0.1 ml を添加しても生食水対照と著変はないが、白血球均質液を添加すると濃度に比例してプロトロンビン時間が変化し、白血球濃度が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上では平均27秒に及ぶ。

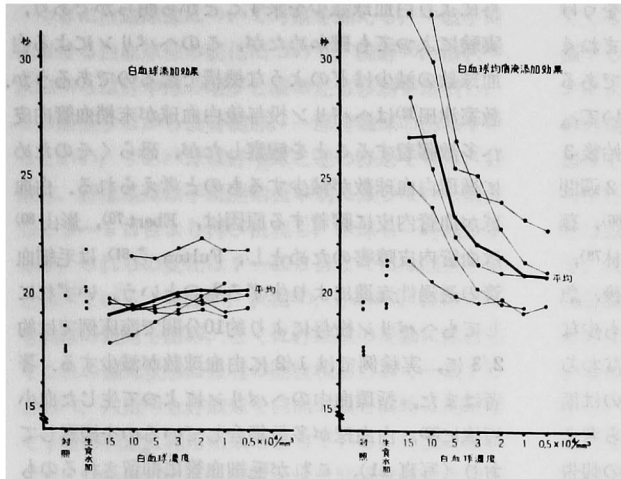
第6項 トロンボプラスチン形成試験におよぼす影響

正常血清、吸着血漿と白血球浮游液を置換してもこれらの代用効果は認められないが、血小板と置換した場合のみ、ある程度トロンボプラスチンが形成される。しかし完全な代用効果はない (第17図)。すべての試材が正常な混合物に白血球、白血球均質液を添加すると、第18図のごとく生成時間の延長が認められた。

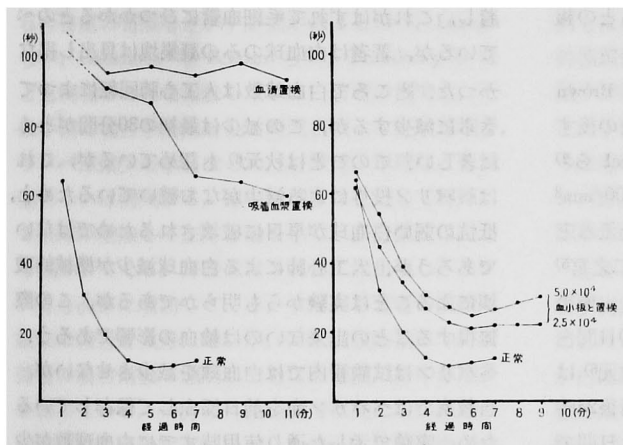
第3節 小 括

体外循環後の白血球を使用し、白血球、白血球均質液の血液凝固、線維素溶解現象におよぼす影響について検索した。TEG でみると、白血球、白血球均質液はともに r , k を短縮するが、 ma は一定

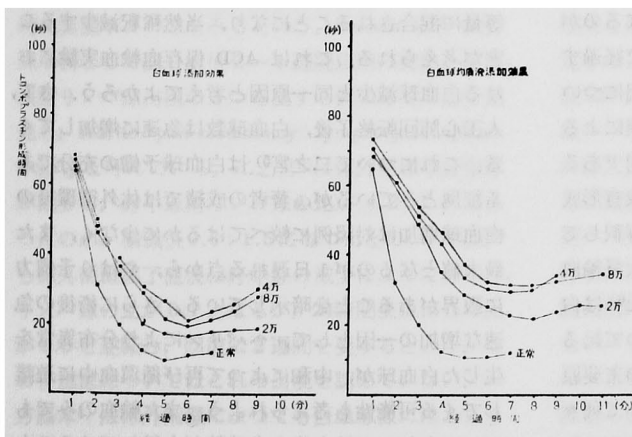
第16図 プロトロンビン時間におよぼす影響



第17図 トロンボプラスチン形成試験 (各因子の代用効果)



第18図 トロンボプラスチン形成におよぼす影響



の傾向を示さない。人為的に SK で線溶を起し、これに白血球、白血球均質液を添加すると、溶解時間が短縮するが、その作用は白血球均質液を添加した場合の方が強い。フィブリン平板法でみると、白血球はフィブリンを溶解しないが、白血球均質液は標準、加熱両平板とも溶解する。しかしこの溶解は EACA, AMCHA では阻止し得ない。少量の SK を白血球に添加すると、それぞれ単独ではフィブリンの溶解が見られないのに標準加熱とも溶解を示すようになる。白血球均質液に SK を添加すると、標準平板の溶解面積が拡大する。しかし加熱平板では変化しない。この SK による溶解面積の拡大は抗プラスミン剤で抑制される。白血球均質液のフィブリン溶解は血清中の阻止物質によつて阻止されるが、この能力は正常血清で 8~16 倍稀釈まで認められ、体外循環後は低下する。この血清の阻止能力は稀釈によりまず加熱平板の溶解阻止力から失つて行く。この現象は 66°C 10 分間加温した血清でも認められる。白血球均質液は白血球とともにカルシウム再加凝固時間を短縮するが、プロトロンビン時間を延長させる。トロンボプラスチン形成試験では血小板の代用効果が軽度に見られるが、全体としては白血球、白血球均質液とも抑制的に働くことを認めた。

第5章 総括ならびに考按

手術侵襲時の白血球動態に関する研究は、Selye⁵³⁾ が生体は Stress に対して一様に反応し、血液像については好中球が増し好酸球、リンパ球が減少することを指摘し、その主役が脳下垂体-副腎皮質系ホルモンであることを述べてより急速に高まつてきた。それより前、Mc Iver⁵⁴⁾, Sevitt⁵⁵⁾ らは熱傷患者の白血球が受傷後数時間で増加するが、それは好中球であつて好酸球、リンパ球は減少し、これは副腎皮質の活性が高まつていることを示す指標で、死亡する程の重症では副腎皮質機能は高まつたままであること

を報告している。Stress となるのは手術のみでなく、麻酔、出血、輸血、体温の変化のほか、手術をうけるという患者の精神的緊張でも同様の変化をまねくことは、すでに多くの学者の一致した見解である⁵⁰⁾⁻⁷⁴⁾。手術時における白血球数の変動について、浅野⁷⁵⁾、塩沢⁷⁶⁾、Brandesky⁷⁷⁾らは手術開始後3～5時間で最高に達し、その後漸減して1～2週間では術前値に戻るといい、齊藤⁶⁵⁾、水口⁶²⁾⁶⁶⁾、藤本⁷⁴⁾らは3～7日で回復するという。また小林⁷⁸⁾、沢田⁷⁹⁾らは執刀後6時間目頃最高値となつた後、急速に減少して3～5日目には逆に正常値よりも少なくなるという。著者の検索では、一般手術すなわち対照群をみると白血球数のもつとも多くなるのは術後1時間目であり、2～4時間の手術時間から考えて執刀後3～5時間となり、この点では諸家の報告と一致するが、術後の回復はゆるやかで、術後3週間目でも尚平均150%を保ち、1週間前後で術前値に復した例はなく、まして術前値を下まわるとの報告は理解し難い。

ところで体外循環時の白血球については、Brown^ら¹⁾は循環によつて中等度に減少するが、その後すみやかに回復しさらに増加するといひ、Kreel^ら²⁾は体外循環手術終了後48時間以内に最高27000/mm³となり、4日間持続して2週間で術前値にかえるという。本邦でも藤本⁴⁾が同様の傾向を認め、二之宮⁵⁾も体外循環を行なうと白血球の減少が著しく、術後は増多をきたすが、症例の半数は術後3～10日間白血球減少を示したと報告している。さらに秋元⁶⁾は体外循環によつて白血球数は全例減少し、術後24時間以内に最高値に達するも、この現象は約1日間で、やがて急速に正常範囲にもどるとのべている。著者の例でも人工心肺回転によつて白血球数は減少し術後増多を示すが、対照群に比して最高値となるのが1日遅れ、またその値も低く平均2/3程度で経過する。体外循環における白血球数の減少の原因については定説がなく、Brown^ら¹⁾は機械的破壊によるものか、脾臓によつて吸収されるものか不明であるといひ、二之宮⁵⁾は体外循環にともなう血液有形成分の変動はいつに機械的損傷のあらわれと解釈しているが、同時に併用する低体温法あるいは大量輸血の影響もあり複雑であるとのべている。秋元⁶⁾は白血球数の著明な減少は機械的破壊のみによつて起るのではなく、回路内壁への白血球附着がその主要原因であろうとしている。著者はこの点について種々実験を行なつた結果、その原因の第1はヘパリンに

あることが判明した。これは臨床例でもヘパリン投与により白血球減少を来すことから明らかであり、実験によつても確かめたが、このヘパリンによる白血球数の減少はどのような機構で起るのであろうか。教室津田³²⁾はヘパリン投与後白血球が末梢血管内皮へ多数膠着することを観察したが、恐らくそのために循環白血球数が減少するものと考えられる。白血球が血管内皮に膠着する原因は、Ebert⁷⁹⁾、影山⁸⁰⁾は血管内皮障害のためとし、Fulton^ら⁸¹⁾は毛細血管の透過性亢進により生ずるものという。いずれにしてもヘパリン投与により約10分間で臨床例では約2/3に、実験例では1/2に白血球数が減少する。著者はまた、循環血中のヘパリンによつて生じた血小板塊に³²⁾、白血球が多数集合しているのを観察しており(写真11)、これが毛細血管に抑留されるのも白血球数減少の1因と考えている。Swank^ら⁸²⁾もスクリーン型人工心肺では血小板、白血球が凝集附着し、これがはずれて毛細血管にひつかかるとのべているが、著者は白血球のみの凝集塊は見出し得なかつた。ところで白血球数は人工心肺回転によつてさらに減少するが、この減少は最初の30分間がとくに著しい。このことは秋元⁶⁾も認めているが、これはヘパリン投与による減少がなお続いているためと、抵抗の弱い白血球が早目に破壊されるためではないであろうか。人工心肺による白血球減少が機械的破壊によることは実験からも明らかであるが、この際無視することの出来ないのは輸血の影響であろう。ヘパリンは試験管内では白血球を減少させないが、当教室ではヘパリン血を前日採血して保存しているため、実験で示した通り使用時すでに白血球数が少なくなっている。したがつて白血球数の減少したヘパリン血と、手術によつて増加した患者血とがほぼ等量に混合されることになり、当然稀釈減少することが考えられる。これはACD保存血輸血実験における白血球減少と同一原因と考えてよからう。さて、人工心肺回転終了後、白血球数は急速に増加してくる。これについて二之宮⁵⁾は白血球予備の充分である証拠とみているが、著者の成績では体外循環後の白血球増加は対照例に較べてはるかに少なく、また最大値となるのが1日遅れる点から、やはり予備力に限界があることを暗示している。さらに術後の急速な増加の一因として、ヘパリンにより分布異常を生じた白血球が、中和によつて再び循環血中に遊離してくる可能性も考えられよう。また輸血のみでもstressとなり、輸血後白血球数が上昇してくること

は実験に示された通りである。

つぎに白血球像について考察を加える。一般手術における白血球像の変化について、浅野⁷⁶⁾、塩沢⁷⁶⁾、水口⁶⁶⁾らは好中球の増多と核の左方移動を指摘し、この際僅少ながら後骨髄球、一部骨髄球の出現をみるといい、リンパ球は好中球と逆の経過をとり、好酸球、好塩基球は手術開始後早期に減少ないし消失して3～5日目より再び出現し、単球も一時減少するが、これらの変化は7～10日目までには回復するとのべている。斉藤⁶⁵⁾、沢田⁶⁷⁾、小林⁷⁸⁾、江本⁶⁹⁾らも同様の傾向を認め、とくに好酸球の変動に注目してこれの復元状態は患者の回復状態とよく一致するとのべ、八田⁷²⁾も好酸球を白血球数と同時に測定して予後の判定に利用出来るとしている。外国においても、Ducuing⁷¹⁾は手術直後より好酸球減少と幼若球を中心とする好中球増多をきたすが、これらの回復は通常すみやかで、もしこの回復が遅れるようなら合併症の有無をさがす必要があるとのべ、Laragh⁵⁶⁾、Gabrilove⁵⁸⁾、Schoen⁵⁴⁾、Brandesky⁷⁷⁾なども同様のことを報告している。著者の例でも、一般手術の場合手術開始後1時間目頃より好中球増多、リンパ球減少を示しはじめ、好酸球、単球なども減少あるいは消失する。好中球増多は主として桿球、2核球が増加して左方移動を示し、多分葉核はむしろ減少してくる。好酸球は3日目には出現し、リンパ球も次第に増加してくる。すなわち著者の成績も諸家の報告と大差はないが、ただ回復時期について著者の場合術後3週間目でもなお軽度の好中球増多を保っている。一方体外循環例では先にのべた通り白血球数の変動が著しいが、Brown¹⁾は循環中の白血球減少の主体は顆粒球であるとのべ、Kreel²⁾は白血球数が最高となる際に軽度の左方移動を示し時に異型リンパ球をみるという。Seaman⁸³⁾は特殊な例として開心術後2～4週間以内に発熱、脾腫、異型リンパ球出現の3つを呈する例のあることを発見し、febrile post-cardiotomy lymphocytic splenomegalyと呼んでいる。二之宮⁵⁾は体外循環中好中球が減少し、好中球対リンパ球の比が4.2:1.3であったのが、循環後0.6:1.5になつたとのべ、秋元⁶⁾も体外循環終了直後は好中球の減少によつて好中球、リンパ球の比が0.7となるが、24時間後にはこの比が8.8と逆転し、回復に2週間を要するという。なお骨髄球についてはこれの出現を認めていない。一方藤本⁴⁾は体外循環によつても白血球像にはあまり変化はないとしている。著者もこの変化については

詳細に検討した。手術開始後好中球は次第に増加してくるが、ヘパリン注入によつて好中球の百分率は低下し、リンパ球が増加してくる。すなわちヘパリンによる白血球減少は好中球が主体をなす。しかし体外循環を開始するとむしろ好中球増多、リンパ球減少を示すようになり、30分間以上回転していると再び好中球が減つてリンパ球が増してくる。このことは臨床的(第3図)にも実験的にも明らかであつて、人工心肺回転によつてまず抵抗の弱いリンパ球が破壊されることを推察させる。ここで注意を要するのは、人工心肺回転中白血球数は急激に減少しているのであつて、白血球が減少する割合と、好中球、リンパ球のしめる割合が変化する程度とを勘案すれば、その絶対数においてはリンパ球よりも好中球の方がより多く破壊されていることになる。従来の報告は、ヘパリンと人工心肺の影響を同一視していたものであろう。術後の変化は体外循環例も一般手術例もほとんど変りないが、ただ未熟細胞の出現が体外循環例にやや多い。これは体外循環例で白血球の減少が著しく、未熟細胞の動員を余儀なくしたためと、手術に際し胸骨を切断するので人為的に多くなつたものと考えられる。また著者もしばしば異形リンパ球、形質細胞、中毒性顆粒球の現られるのを認めた。

ところで白血球がアメーバ様運動を行なうに際し、まず物に附着してはじめて運動を行ない得るということはかなり前から知られており、白血球の粘着能が白血球運動にきわめて重要な因子であることは想像に難くない。Ponder (1908)、Downey (1910)、Fenn (1921)、Bond (1924)、栗原 (1938)らはガラス面に粘着した白血球を観察したが⁸⁴⁾、これを量的に測定したのは phillipsborn⁴³⁾⁴⁴⁾が最初であり、以来この方法が広く用いられてきた。この方法で測定すると、対照群では術中やや低下するが術後は最高227%にまで上昇する。これに反し体外循環例ではヘパリン注入によつて11%と極度に障害され、これは人工心肺回転によつてさらに半減する。このことは実験によつても確かめられた。すなわち、血液をヘパリンで採血するのみで15%に低下し、1日保存すればさらに下るが、一方人工心肺回転のみでも回転前に較べて2時間で41%となり、輸血によつてもヘパリン血は勿論保存血でも減弱は著しい。後にのべるとく、遊走能、貪食能はヘパリンによつてほとんど影響をうけないことから、もし先にのべた通り粘着が白血球運動に先行するものならば、この

測定法に問題があるといえよう。藤原⁸⁴⁾はこの測定法に満足せず、自ずから特殊装置を考案して個々の白血球粘着能を測定したが、抗凝固剤を使用している点で問題がないとはいえない。いずれにしても Phillipsborn の方法による測定では、体外循環例は高度の障害をうけ、術後の増強も対照に比して軽度にとどまる。

好中球の遊走能については、その測定が手技的な面から頻回の検査が困難なため、術中の変化は追求しにくい。対照例では術後1時間目に最高値163%を示すのに対し、体外循環例では人工心肺回転により71%に低下し、術後の増強も112%にとどまりかなり影響をうけることが伺われる。実験によれば、ヘパリン投与でほとんど変らず、1日保存で75.9%まで下り、人工心肺回転でも2時間で72%にまで低下する。なお輸血の影響はそれ程著明でない。

白血球のもつとも重要な機能は貪喰能である。これも検査方法すなわち貪喰物質によつて多少差が出ることは衆知の通りであるが、著者は墨粒貪喰能を検討した。小林⁷⁸⁾は手術によつて墨粒貪喰能は低下し、術後6時間目に最低となるが、その後は急速に回復して3日目には正常値となり、以後やや高い値で経過するとのべている。著者の対照例での検索では手術開始当初は低下の傾向があり、その後はむしろ増強するが、その変動範囲は10%以内にとどまる。これに反し、体外循環例ではヘパリン注入によつて影響をうけず、人工心肺回転により76%まで下り、その後徐々に回復するが、術後3週目でもなお完全には術前値に復さない。実験的にもヘパリンでは変化なく、輸血によつても大きな影響はないようであるが、1日保存することによつて82%と低下するため、このヘパリン血との混合と、人工心肺による低下で臨床例の低下が説明出来る。

以上総合的に考えてみると、体外循環によつて白血球はかなりの障害をうけることが解る。すなわち対照例に較べて白血球数が減少し、粘着能、遊走能、貪喰能ともに低くなつて、これが術中のみならず術後まで持続することは、体外循環施行患者では白血球機能が総体的に低下し、術後感染症に対する抵抗力が一般手術患者よりおとつてゐることを暗示している。

さて抗白血球抗体に関してはすでに1898年 Met-schnikoff によつて記載され、その後しばらくは実験的研究がなされてきたが⁸⁵⁾、臨床的には1926年

Doan⁸⁶⁾ がはじめて個体間の白血球不適合性を報告した。1951年 Evans⁸⁷⁾ は後天性溶血性貧血に合併する白血球減少が抗原抗体反応によることを推定し、翌年 Moeschlin⁷⁾、Dausset⁸⁾ らにより実際に白血球減少症の患者血清中に白血球凝集素を発見してより、免疫血液学は白血球系においても急速の進歩をとげた。この間、白血球凝集素が多くの血液疾患、ことに自己免疫疾患に見出され⁸⁸⁾⁻⁹¹⁾ たことから、白血球が生体から取り出し得る唯一の単独生存細胞として自己免疫機構の解明に利用されるようになってきた⁹²⁾。また抗白血球抗体が頻回輸血、妊娠などによつて他動的に作られ、輸血副作用、習慣性流産の原因となりうる事が明らかになり、さらに白血球の抗原としての多原性を利用した移植免疫における免疫耐性の可能性⁹³⁾⁻⁹⁴⁾を知るに至つて、われわれ外科医の注目するところとなつたことは先にのべた通りである。

抗白血球抗体の検出法には多くの種類があり(第40表)、その長所短所について種々論議がかわされているが、現在もつとも多く用いられているのは、凝集反応および抗人グロブリン抗体消費試験である。一方これに使用する白血球の分離法についても議論が多い。すなわち血液凝固阻止剤の種類によつて免疫反応に異なつた態度を示すといわれ、その評価も研究者によつてまちまちであつて定説はないが、比較的影響が少ないのは EDTA-2Na とされている⁹⁵⁾。また白血球と赤血球の分離にも PVP⁹⁶⁾⁻⁹⁷⁾、高分子量デキストラン⁹⁸⁾⁻⁹⁹⁾⁻¹⁰⁰⁾、植物凝集素¹⁰¹⁾、あるいはそれらの混合法¹⁰²⁾⁻¹⁰³⁾などある。著者も各種試みたが、高分子量デキストランを使用したときが白血球

第40表 白血球抗体の検出に用いられる
免疫血液学的診断法

- (1) 白血球凝集反応
- (2) 抗人グロブリン抗体消費試験
- (3) 白血球溶解反応
- (4) 白血球沈降反応
- (5) 白血球補体結合反応
- (6) 白血球貪喰能抑制現象
- (7) 白血球オプソニン検出法
- (8) 抗原被覆赤血球の凝集反応
- (9) 白血球アメーバ運動に及ぼす特異抗体の影響
- (10) 特異的吸着による抗白血球抗体の検出
- (11) 抗白血球抗体の生体内証明法
- (12) 螢光抗体法

の収穫にすぐれ、しかも容易に行ないうることからこの方法を採用した。

抗白血球抗体には異種抗体、同種抗体、自己抗体とあり、臨床的には勿論後2者が問題となる。自己抗体の成因については、Dameshek, Landsteiner, Burnetなどが種々の説を發表しているが⁹²⁾¹⁰⁴⁾、同種抗体が輸血、妊娠によつて作られることは現在異論がない¹⁰⁵⁾。輸血患者にはじめて抗白血球抗体を見出したのは1954年 Dausset⁹⁾で、彼は白血球凝集素の見られた60例について調査したところ、その90%に輸血の既往があつたといひ、これより輸血によつて抗白血球抗体の産生が見られるとのべている。Payne¹⁰⁾、Killmann¹⁰⁶⁾らも同様の結果を得て、白血球凝集素と輸血との間に関係があることを明らかにしており、Brittingham¹⁰⁷⁾は実験的に全血輸血によつて抗白血球抗体を作り得た。また輸血の回数が増すに従つて抗体の産生率が上昇するとの報告も多く、Dausset¹⁰⁸⁾は輸血回数の明白な641例の患者を分析し、輸血回数1～3回では7.27%、4～20回では15.75%、21～50回で40.35%、51～100回で50%、101～200回で57.89%、200回以上では60%となつていたといひ、Killmann¹⁰⁹⁾ Anderら¹¹⁰⁾、Van Loghem¹¹¹⁾らもそれぞれ数字をあげてこの関係を論じ、Payne¹⁰⁾ 112)は8回以上で急速に産生してくるとのべ、Brittingham¹⁰⁷⁾は25回以上の輸血ではその半数に抗体を認めるという。

ところで Van Loghem¹¹³⁾により開発された抗人グロブリン抗体消費試験は不完全抗体の検出を容易ならしめた。彼はこの方法を用いて、頻回輸血患者で完全抗体の認められなかつた16例について検索したところ、5例に不完全抗体を発見したという。さらに血液疾患で輸血副作用があつたか、または輸血回数の多いもの98例を調べると、不完全抗体32例、完全抗体10例を認め、その発生頻度は3:1であるとのべている。Engelfrietら¹⁰⁰⁾も350例を検査し、不完全抗体89例、完全抗体31例を証明し、やはり出現頻度は3:1であつたとしている。そして抗体の出現時期では、不完全抗体の出現が先行することを推定している。

妊娠による抗白血球抗体の産生についても1957年 Payne¹⁰⁾が輸血の既往のない妊婦の血清中に抗白血球抗体を発見して以来多くの研究報告があるが¹¹⁾ 100)106)114)115)、これらのうちとくにわれわれに興味深いのは Van Roodら¹¹⁸⁾の報告である。彼によれば、妊娠の回数が増加すると抗白血球抗体の発生率

がましてくるが、これと輸血歴との関係をしらべてみると、妊娠歴のあるものは無いものに較べて輸血回数が少ないうちに抗白血球抗体を証明するに至るという。

さて本邦における抗白血球抗体の研究は、1955年衣笠¹¹⁷⁾によつて紹介されて以来徐々に発展してきたが、その例数は未だ少ない。村上¹¹⁸⁾は凝集反応および補体結合反応を用いて検索し、前者では198例中4例に、後者では174例中4例に陽性を認めた。土岐ら¹¹⁹⁾は凝集反応と抗人グロブリン抗体消費試験で21例をしらべ、凝集反応の抗体検出率が消費試験のそれに比して著しく劣るとのべている。日比野¹²⁰⁾らは凝集反応によつて健康人238例中1例に陽性を認めたが、輸血症例では417例中19例が陽性であつたという。そして輸血回数との関係では1～3回で0.51%、4～10回で1.28%、11～20回で10%、21～30回で25%、31～50回で54%、51回以上では75%となつてゐる。一方抗人グロブリン抗体消費試験では、被検66例中18例27.2%において陽性を示した。しかしこの場合は輸血回数との密接な関係を示さず、5回以内の輸血群に28例中10例の陽性がみられたという。また抗体陽性例を輸血量との関係において検討し、輸血総量4000mlを越えるも、20回以下の輸血回数にあつては陽性症例を認めないが、21回以上の輸血群においては25例中11例と高い発生率を示した。すなわち抗白血球抗体の産生は輸血総量とは関係薄きことを示唆するとのべている。

ところで外科領域における1回大量輸血時の抗白血球抗体については、第1章でのべた通り Warford¹³⁾の論文をみるに過ぎない。彼は10～18単位のヘパリン血を用いて体外循環を行なつた10例を対象に、術後3回凝集反応および抗人グロブリン抗体消費試験を施行した結果、凝集反応は1人に認められ、そのほか疑がわしい反応は4人の血清にも見られた。また不完全抗体は3人が強く消費され、それ以外にも疑がわしいのが多数あつたという。著者の場合も体外循環施行例30例中、凝集反応陽性例1例に対し、不完全抗体は3週目に8例認められ、Warfordの例と類似した発生率を示している。これより一時の大量輸血によつて抗白血球抗体が産生されること、しかもその際不完全抗体の発生が多いことを確認した。

体外循環における抗白血球抗体産生の特異性について Warfordは、一回大量輸血でも抗体産生が見られること、受血者が心臓の構造上の疾患のみで免

疫学的に正常人であること、輸入される白血球が生存白血球であることの3点をあげている。そして生存白血球の輸入は死亡白血球による単なる異種蛋白免疫という考えでなく、移植免疫の立場から考慮されるべきであるとのべているのは注目に値する。しかし彼も一回大量輸血よりは少量宛回輸血の方が抗白血球抗体の産生を強くうながすことを認めており、これは時間の因子と免疫刺激の抗原構造の因子によるものとしている。著者は抗白血球抗体の産生に白血球の生死は無関係なのではないかと考える。なぜなら著者の検査例では体外循環による発生率が完全不完全両抗体を含めて30%であるのに対し、対照例のうち体外循環と対比し得る3000ml以上の大量保存血輸血例のみとつてみると、4例中1例(症例211は類回輸血)で25%となり、両者の間に有意の差がないからである。では輸血量が多いほど高い発生率を示すであろうか。ちなみに、体外循環の場合人工心肺に充填するヘパリン血の量がほぼ一定しているため、体重の少ない患者程比較的多量の輸血が行なわれることになるので、30の症例を年齢順に並べてみたが(第22表)、各年齢層における発生率には差は無かつた。また対照例の中にも症例220のごとく輸血量11200mlでなお抗体の証明されないものもあり、このことはKillmann¹⁰⁵⁾が類回輸血でも抗体産生をみない例がある点について、抗体検索法の問題と白血球の個体間の適合性によるものとのべているのと同様に解釈されよう。

ところで著者の症例で検討を要するものに術後一時不完全抗体を証明しながら、まもなく陰性化した3例がある。このうち症例126は術後急性腎炎を併発したので、そのため何等かの原因で偽陽性反応を呈したとも考えられるが、他の2例については判然としない。輸血によつて抗体が急速に産生され、それがすみやかに減退したものか、あるいは輸血供血者に抗体保有者がいて、輸入後まもなく消失したためか、検査技術上の問題なのか今後さらに研究の余地があると思われる。

以上のべたように一回大量輸血により抗白血球抗体が産生されることは確実であり、このような患者に再輸血する場合には副作用の点を充分考慮して行なう必要がある。輸血副作用と抗白血球抗体との関係については、Van Loghem¹²⁾が最初に指摘し、その後Brittingham¹⁰⁷⁾、Payne¹¹⁾、¹¹²⁾、Van Roodら¹¹⁶⁾、Bargerら¹²¹⁾の報告が相次ぎ、現在は皆等しく認めるところである。Braunsteinerら⁸⁵⁾、Payne¹²²⁾らは

白血球抗体による輸血副作用は、悪感、発熱、血圧下降、心悸亢進、発汗、頭痛、嘔気、嘔吐、胸痛などをきたすといひ、Wood¹²³⁾によれば純粋な白血球系の反応では蕁麻疹はないという。なお完全抗体と不完全抗体の間に副作用の点では変りないという¹⁰¹⁾。著者は抗白血球抗体を証明した患者に術後輸血を行なつた例をもたず輸血副作用は経験していない。一方これら抗白血球抗体による輸血副作用の予防ないし治療についても種々試みがなされている。すなわちBrittinghamら¹²⁴⁾、Dausset¹²⁵⁾、Van Loghem¹²⁾、Cassellら¹²⁶⁾などが行なつた白血球数の少ない血液を輸血する方法、Braunsteiner⁸⁵⁾の薬物による方法、およびLalezariら¹²⁷⁾の脱感作法である。これらの問題は今後増々重要な課題となるであらう。

さてつぎに、血液凝固に関する研究は近年著しい進歩を遂げ、1904年に発表されたMorawitz¹²⁸⁾の当時としては画期的な凝固学説もすでに古典の名を冠せられ、凝固機構がさらに詳しく判明した現今においても白血球の凝固因子については数多くの報告がある。すなわち古典的凝固学説以前においてはSchmidt(1875)の白血球崩壊によるzymoplastische Substanz放出説が主流をなし、Hoffmann(1881)、Samson-Himmelstierna(1882)、Heyle(1882)、Ranschenbach(1883)、Wooldridge(1888)らによつて支持されてきたが¹²⁹⁾、さらにFuld¹³⁰⁾、Morawitz¹³¹⁾らも白血球は血管外で破壊してそれぞれCytosym、Thrombokinasを放出して凝固を促進する能力があるとした。Lenggenhagen³³⁾は破壊された白血球は正常血漿の凝固時間を短縮するとしたが、Stübel¹³²⁾は暗視野検査では白血球およびその破壊産物は血漿の凝固を促進する像を示さないという。菊池ら³⁴⁾は実験的に血漿中に白血球を混在せしめると、白血球が多いほどフィブリン形成時間は促進され、かつその形態は細密になるという。またMartinら³⁵⁾は健康人白血球は $50 \times 10^4/\text{mm}^3$ まではプロトロンビン時間およびカルシウム再加凝固時間を短縮し、それより高濃度では延長効果を示すという。Eisemann¹³³⁾も白血病の白血球によるトロンボプラスチン活性を調べ、単球系細胞にもつとも活性が強く顆粒球諸細胞がこれにつぎ、リンパ球、好酸球は活性がないことを見出した。さらにO'Brien¹³⁴⁾は血液細胞は無処置のままでは凝固に対して不活性であるが、破壊されるとその細胞膜に特殊物質(活性cephalin分子様)を有し、血小板類脂質類似的活性を示すと報

告し, Sinowara¹³⁵⁾¹³⁶⁾ は血液細胞の凝固過程における役割について, thromboplastic cell component と命名し組織トロンボプラスチン活性と同一活性を示すことを報告している。また鈴木³⁶⁾は健康人および各種白血病患者の白血球を用いて白血球均質液を作り, 各濃度における凝固に与える影響について検索した結果, 高濃度ではカルシウム再加凝固時間を延長せしめるが, 低濃度では逆に短縮効果を与えることを見出し, TEG では ma の拡大傾向を認め, 血餅退縮効果を確認した。

著者は体外循環後の白血球を用いて検索したが, 各種濃度の白血球はカルシウム再加凝固時間を短縮し, TEG でも r および k の短縮をきたす。この作用を赤血球と比較すると赤白血球より白血球の方が著明である。Gollub¹³⁷⁾ も血球のカルシウム再加凝固時間促進効果を検し, 同一血球数により比較すると白血球>血小板>赤血球の順に活性が大であるとしている。一方破壊された白血球もカルシウム再加凝固時間および TEG における r , k を短縮するが, ma は縮少する。これは後にのべる白血球均質液のフィブリン溶解能のためか, あるいは血小板の血餅退縮因子に拮抗する作用によるものであろうが, いずれにしてもこの点に関しては鈴木³⁶⁾の報告と逆の結果を得た。凝固第2相におよぼす影響はプロトロンビン時間でみたが, 白血球そのままでは全く影響を与えないのに反し, 白血球均質液はプロトロンビン時間を著しく延長する。すなわち白血球均質液は明らかにプロトロンビンのトロンビンへの転化を阻害するといえる。またトロンボプラスチン形成試験でみると, 白血球はわずかに血小板第3因子様活性を有するのみで, 血清因子, 吸着血漿因子の代用効果は認められず, 全過程への影響は阻害的であつてとくに白血球均質液にこの作用が強い。すなわち Fuld, Morawitz, Eisemann, Sinowara らのいうトロンボプラスチン活性は認め得なかつた。以上を総合すると, 破壊された白血球は凝固第1相, 第2相には拮抗的に働くのに全体の経過では促進作用をもっている。これは白血球がとくに凝固第3相に促進的に作用するとも考えられるが, 恐らく実際は各因子, 各相入り乱れて進行するため, その機構はなお複雑であり, 今後の研究課題といえよう。いずれにしても体外循環施行に当つて増減する白血球, あるいは人工心肺による破壊白血球が, 何等かの形で血液凝固に関与することが推察される。

ところで線維素溶解現象はすでに18世紀の昔より

認められ, かつ研究されてきたが, 1937年 Mc Farlane¹³⁸⁾ が術後の患者血液が, 一旦凝固したのち溶解するのを発見してより臨床的ににわかに注目をあびてきた。その後多くの学者の研究, とくにその活性測定法の進歩により, 外科領域においては手術のほかに麻酔, 輸血, 外傷あるいは不安感などで線溶系の活性が起こることが判明し, ことに手術の中では心, 肺, 脾, 子宮, 前立腺などの手術でその発現が比較的多く, これが術後の出血傾向と密接な関係にあることが明らかとなつてきた²⁸⁾¹³⁹⁾¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。体外循環における線溶の発生頻度はとくに高く, 教室重本²⁸⁾は予防的処置を行なわないと開心術29例中7例に発生することを報告し, これらは明らかに術後の出血量が多かつたとのべ, Anderson ら²⁹⁾ は28例中15例に, Winkelmann ら³⁰⁾ は40例中80%に活性の増大を認めている。体外循環での線溶がヘパリン中和剤によつて惹起されることは Von Kaulla²¹⁾, 重本²⁸⁾らがのべているが, 著者は体外循環によつて破壊された白血球が, この線溶に対してどのような態度をとるのかについて検討した。白血球の線溶能について畔柳³⁷⁾ はリンパ球の崩壊によつて Cytolysokinase が血液中に放出されて線溶が起ると推定しており, Hörder ら³⁸⁾ は慢性骨髄性白血病の白血球が TEG 上階段現象を与えることを見出し, その原因を線維素溶解現象と解した。また鈴木³⁶⁾も白血球の線溶能について, 正常白血球均質液には活性を認めなかつたが, 白血病の白血球均質液には明らかに線溶能を認めたといひ, TEG でも階段現象を思わせる ma の減少傾向を示し, 線溶活性効果と判断している。一方安部³⁹⁾は白血球が血小板, 赤血球とともに抗線溶活性を有するとしている。

体外循環後の白血球はもちろん病的白血球ではないが, 健康人に較べて好中球が多く, また幼若なものが多い点でややおもむきを異にする。この白血球は時に TEG で階段現象をみ, また SK で人為的に線溶を起こした血漿に添加すると, 白血球, とくに白血球均質液は線溶を著明に助長する。この場合白血球の線溶助長作用は, SK によつて白血球が崩壊したためと考えられるが, このことはカゼイン分解法でもいえることであつて, 次ののべるフィブリン平板法による実験で確認された。すなわち, 白血球はフィブリン平板を溶解しないが, これに少量のそれ自体ではフィブリン溶解を示さない程度の SK を加えるとフィブリンを溶解するようになるのである。一方白血球均質液はフィブリン平板を溶解するが,

この溶解は標準平板の方が加熱平板より著明である。これは標準平板内の線溶系が白血球崩壊物によつて活性化されるためであろう。ところで白血球均質液のフィブリン溶解は抗プラスミン剤では阻止し得ず、ただ標準平板においてのみわずかな抑制効果を認めるに過ぎない。このことは白血球均質液のフィブリン溶解が、フィブリンにとくに親和性の強いといわれるプラスミンによるものでなく、その他の蛋白融解酵素によるものと考えてよい。また白血球均質液に少量のSKを添加すると、標準平板のみ溶解面積が拡大し、加熱平板は変化を示さない。そしてこのSKによる標準平板の拡大は抗プラスミン剤で抑制し得るのである。以上の結果を総合すると、白血球にはプラスミン、プラスミノゲンは存在しないが、活性化物質の存在は否定出来ない。しかしこの活性化物質がアクチベーターおよびプロアクチベーターなのか、または単なるSK類似作用をもつ物質か、あるいはその双方共存在するのか不明である。すなわち白血球均質液をフィブリン平板にのせると、蛋白融解酵素によつて両平板とも溶解するが、標準平板では白血球内のアクチベーターまたはSK類似作用を有する物質が平板内のプラスミン系に働いて溶解面積が拡大する。そして抗プラスミン剤はこの反応のみを抑制する。またSKを添加した場合に標準平板の溶解面積が拡大するのは、SKによつて白血球内のプロアクチベーターが活性化されたとも考えられるし、白血球内のSK類似物質との共同作用で直接標準平板内のプラスミン系に働いたとも考えられる。その何れであるかを明らかにするのは更に詳細な検討を要するが、ともかく著者の実験成績から、何等かの原因で一度線維素溶解現象が惹起されると、白血球を介してさらに強力な線溶へと進んで行く可能性が伺われる。

さて白血球均質液のフィブリン溶解能は血清中の阻止物質によつて阻止されるが、この阻止能力が体外循環後に減弱している事実は興味深い。この現象が直接間接に体外循環による線溶発現に影響をおよぼすことは容易に想像できる。ここで不可解なのは血清すなわち阻止物質を希釈してゆくと、標準平板は溶解しないで加熱平板のみ溶けるという現象が現われることである。この現象は血清を66°C 10分間加温しても見られるが、これはいかに解釈されるであろうか。この現象を直視すれば、同じ物質を加えて一方は阻止物質が働き、他方は働き得ない状態にあるわけで、原因は平板の側にあるといえよう。安

部¹⁴²⁾は線溶阻止物質にも種々あつて、希釈あるいは加温によつてその能力を失うものと、なお残しているものがあるのではなからうか。そしてその残存阻止物質が標準平板内の阻止物質と協同して標準平板の溶解のみ阻止したものと考えた。しかしそれでは、それ程の阻止物質が標準平板内にあるのに何故さらに希釈した血清を添加した場合標準平板の方がより多く溶解するようになるのか疑問となる。それは溶解系と阻止系のバランスの問題であろうが、全く逆の方面から考えると、血清の中の阻止物質がある程度その前段階の状態に残つていて、加熱平板内では働きえないが標準平板内では、その中のある物質によつて活性化され、標準平板の溶解を阻止したとも考えられる。この点に関してはなお今後に残された問題といえよう。以上のことから、体外循環によつて破壊された白血球は、血清中の阻止物質の減弱と相まつて線維素溶解現象を助長することが考えられるので、あらかじめ起らないよう充分注意すべきであろう。

第6章 結 語

体外循環にともなう末梢白血球の諸問題について種々検索し以下の結論を得た。

1) 体外循環は末梢白血球に対して量的にも質的にもかなりの影響を与える。すなわち末梢白血球数は手術開始後次第に増加するが、体外循環後は激減し、術後の回復増加も一般手術に較べてほぼ24時間おくれ、かつその数もより少ない値で経過する。白血球像は好中球増多と強い左方移動を示し、未熟細胞の出現を見る。また好酸球は一時消失し、リンパ球、単球は減少する。なお人工心肺回転前後では特に有意の変化は見られない。白血球粘着能は一般手術では増強されるが体外循環では極度に障害され、術後の増強も軽度である。好中球遊走能、好中球墨粒貪喰能とともに減弱し、術後の増強はごくわずかであつて一般手術と好対照をなす。これらの変化は1~3週間の間に徐々に回復する。

2) 体外循環の白血球に与える影響にはヘパリン、人工心肺および大量輸血の3つの因子がある。白血球数の減少にはヘパリンが主役をはたし、人工心肺による機械的破壊、大量輸血による希釈も関与している。白血球像の変化ではヘパリンによつて好中球が減少するが、人工心肺回転ではいずれの白血球もほぼ平等に破壊される。白血球粘着能はヘパリンによつて極度に減弱し、人工心肺でも半減するが、好

中球遊走能, 貪喰能はヘパリンでは影響うけず, 人工心肺および大量輸血で減弱する。

3) 体外循環臨床例30例, 一般手術保存血輸血例20例につき, 凝集反応と抗人グロブリン抗体消費試験により抗白血球抗体を検索した。完全抗体は体外循環例に1例(3.3%)のみであるが, 不完全抗体は体外循環例で8例(26.7%), 一般手術例で2例(10%)の産生を認めた。すなわち1回大量輸血でも頻回輸血例と同じく抗白血球抗体が産生されるが, 白血球の生死, 換言すれば新鮮血, 保存血の間には差はないものと考えられた。

4) 体外循環によつて増減あるいは破壊される白血球の血液凝固におよぼす影響について実験を行なった。白血球は凝固第1相に, 白血球破壊均質液は第1相第2相に対して抑制的に働き, またこれらは線維素溶解現象を助長する。白血球均質液はそれ自体でフィブリン平板を溶解するが, この作用は抗プラスミン剤では阻止し得ず, 一般の蛋白融解酵素の

働きと考えられる。すなわち白血球内にはプラスミン系は含まれておらず, SK 様物質あるいはアクチベーター系物質の存在が推察された。なお正常血清の中に白血球均質液のフィブリン平板溶解阻止物質が含まれており, この物質は体外循環によつて減弱する。

本論文の要旨は第8回中国四国輸血学会, 日本輸血学会第12回総会, 第26回日本血液学会, ならびに第4回中国四国血液同好会において発表した。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜つた恩師砂田輝武教授に深甚の謝意を捧げるとともに, 直接御指導御教示を載いた志水浩博士に衷心より感謝の意を表します。また終始御援助をいただいた河合進, 重本弘定, 津田弘純, 尾崎光泰, 大野致, 中矢良一, 大本武千代の諸氏, ならびに寺本滋博士をはじめ心臓研究班の諸兄に厚く感謝の意を表します。(本論文は文部省科学研究費の援助によつた)。

文

献

- 1) Brown, I. W., Smith, W. W. : Hematologic problems associated with the use of extracorporeal circulation for cardiovascular surgery, *Ann. Internal Med.*, 49: 1035, 1958.
- 2) Kreel, I., Zaroff, L. I., Canter, J. W., Krausna, I., Baronofsky, I. D. : A syndrome following total body perfusion, *Surg. Gynec. & Obst.*, 111: 317, 1960.
- 3) Scherz, R. G., Montgomery, R. C. : Survival of transfused donor mononuclear leukocytes during open-heart surgery, *New Engl. J. Med.*, 269: 1236, 1963.
- 4) 藤本淳, 高折益彦, : 人工心肺装置応用時の血液像の変化, 血液と輸血, 4: 337, 1957.
- 5) 二之宮景光: 体外循環における大量輸血に関する研究, 第2編 体外循環, 大量輸血の血液像に及ぼす影響について, 日輸血会誌, 5: 324, 1959.
- 6) 秋元駿一: 拍動流体外循環に関する研究, 特に血液有形成分に対する影響, 日胸外会誌, 13: 867, 1965.
- 7) Moeschlin, S., Wagner, K.: Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyte-agglutinins, *Acta Hemat.*, 8: 29, 1952.
- 8) Dausset, J., Nenna, A., Tseverenis, H., Bernard, J. : Leuco-agglutinines : IV. La pancytopenie chronique idiopathique avec leuco-agglutinine sérique, *Rev. Hémat.*, 8: 316, 1953.
- 9) Dausset, J. : Leuco-agglutinines IV. Leuco-agglutinines and blood transfusion, *Vox Sang.*, 4: 190, 1954.
- 10) Payne, R. : Leukocyte agglutinins in human sera, *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 99: 587, 1957.
- 11) Payne, R., Rolfs, Mary, R. : Fetomaternal leukocyte incompatibility, *J. Clin. Invest.*, 37: 1756, 1958.
- 12) Van Loghem, J. J. Jr., Engelbriet, P. C., Van der Hart, M. : Leukocyten-Antikörper als Ursache von Transfusionszwischenfällen, *Bibl. Haemat.*, 9: 64, 1959.
- 13) Walford, R. L., Anderson, R. E., Doyle, P. : Leukocyte antibodies following single massive transfusion of living leukocytes at cardiac surgery, *Vox Sang.*, 6: 80, 1961.
- 14) 竹内新治: 人工心肺の研究, 特に術後出血の原因と対策について, 日外会誌, 60: 944, 1959.

- 15) Perkins, H. A., Osburn, J. J., Geborde, F.: The management of abnormal bleeding following extracorporeal circulation, *Ann. Int. Med.*, 51: 659, 1959.
- 16) Rothnie N. G., Kinmonth, T. B.: Bleeding after perfusion for open heart surgery. Importance of unneutralized heparin and its proper correction, *Brit. Med. J.*, 1: 73, 1960.
- 17) Winckelmann, G., Overbeck, W.: Blutgerinnungsprobleme beim extrakorporalen Kreislauf, *Klin. Wochr.*, 39: 333, 1961.
- 18) Ellis, R. R., Kleinsasser, L. J., Speer, R. J.: Changes in coagulation occurring in dogs during hypothermia and cardiac surgery, *Surgery*, 41: 198, 1957.
- 19) Wurzel, H. A., Kirby, C. K., Molthan, M.: Variations in coagulation factors associated with extracorporeal circulation, *Proc. 7th Congr. Int. Soc. Blood Transf.*, p 32, 1958. (文献 28より引用)
- 20) Hougie, C., Garrard, M. E., Warren, W. D., Dammann, F., Muller, W. H.: Coagulation problems relating to the use of the extracorporeal circulation in man, *Proc. 7th Congr. Int. Soc. Blood Trans.*, p28, 1958. (文献 32より引用)
- 21) Von Kaulla, K. N.: Clotting deviations in man during cardiac bypass. Fibrinolysis and circulating anticoagulant, *J. Thoracic Surg.*, 36: 519, 1958.
- 22) 水野明, 二之宮豊光, 野口輝彦, 中条俊夫, 大田喜義, 三枝正裕: 回転円板型人工心肺に於ける輸血について, *日輪会誌*, 9: 70, 1962.
- 23) Bloom, A. L.: Activation of coagulation and fibrinogen loss after using an extracorporeal circulation, *J. Clin. Path.*, 16: 558, 1963.
- 24) De Gabriele, G.: Some aspects of haemostasis after open-heart surgery, *J. Clin. Path.*, 16: 569, 1963.
- 25) Nilsson, I. M., Swedberg, J.: Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a bubble oxygenator, *Acta Chir. Scandinav.*, 117: 47, 1959.
- 26) Gans, H., Lillehei, C. W., Krivit, W.: Problems in hemostasis during open-heart surgery: I. On the release of plasminogen activator. *Ann. Surg.*, 154: 915, 1961.
- 27) Gans, H., Krivit, W.: Problems in hemostasis during open-heart surgery: III. Epsilon amino caproic acid as an inhibitor of plasminogen activator activity, *Ann. Surg.*, 155: 268, 1962.
- 28) 重本弘定: 外科領域に於ける線維素溶解現象—主として Thrombelastogram による研究, *岡山医誌*, 74: 612, 1962.
- 29) Andersen, M. N., Mendelow, M.: Fibrinolysis during and after extracorporeal circulation. It's occurrence and significance, *Arch. Surg.*, 86: 649, 1963.
- 30) Winckelmann, G., Hiemeyer, V.: Fibrinolyse beim extrakorporalen Kreislauf, *Thoraxchirurgie*, 10: 580, 1963.
- 31) Matzke, J., Tensen, R. S., Rygg, I. H.: Blood clotting problems in extracorporeal circulation, *Acta Chir. Scandinav.*, 122: 208, 1961.
- 32) 津田弘純: 体外循環にともなう出血傾向, とくに血管因子障害に関する臨床的実験的研究, *岡山医誌*, 75: 1037, 1963.
- 33) Lenggenhagen, K.: Weitere Fortschritte in der Blutgerinnungslehre, *Ge Thieme stuttgart*, 1949. (文献36より引用)
- 34) 菊池武彦, 脇坂行一: 血小板の形態と機能検査並びに之を中心として観たる出血性素質の臨床, *血液学討議会報告*, 第4輯: 144, 1951.
- 35) Martin, H., Roka, L.: Beeinflussung der Blutgerinnung durch Leukocyten, *Klin. Wochr.*, 29: 510, 1951.
- 36) 鈴木光治: 白血球に関する凝血学的研究, *名古屋医学*, 80: 166, 1959.
- 37) 畔柳武雄: 線維素溶解酵素, *医学書院*, 1954.
- 38) Hörder, M. H., Pileggi, T.: Beeinflussung der Haftfähigkeit des Thrombus durch Leukocyten der chronisch leukämischen Myelose, *Acta Hemat.*, 17: 111, 1957.
- 39) 安部英: 線維素溶解現象, *日本医師会雑誌*, 46: 435, 1961.
- 40) Perkins, H. A., Osborn, J. J., Hurt, R., Geborde, F.: Neutralization of heparin in vivo with protamin; A simple method of estimating the required dose. *J. Lab. & Clin. Med.*, 48: 223, 1956.

- 41) 志水浩, 吉田茂, 北村齊, 河合進, 重本弘定, 津田弘純, 森本接夫, 大野致: Polybrene のヘパリン中和作用について—実験的, 臨床的検討—臨床外科, 17: 97, 1962.
- 42) 小宮正文: 図説血球の見方, 南山堂, 1962.
- 43) Philipabown, E. v.: Untersuchungen über der Klebrigkeit der lebenden Leukozyten gesunder und kranker Menschen, Folia Haemat., 41: 31, 1930.
- 44) Bayer, F. W., Philipsborn, E. V.: Die Untersuchung der Klebrigkeit der lebenden Leukozyten als bioklimatische Arbeitsmethode, Folia Haemat., 60: 69, 1938.
- 45) 杉山肇: 血液の新研究とその方法, 南山堂, 1941.
- 46) De Nicola: Thrombelastography, Charles C Thomas Publisher U. S. A.
- 47) Astrup, T., Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity Arch. Biochem. Biophys., 40: 346, 1952.
- 48) Lassen, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method, Acta Physiol. Scandinaue., 27: 371, 1952.
- 49) Normann, P. S.: Studies of the plasmin system I. Measurement of human and animal plasminogen measurement of an activator in human serum, J. Exp. Med., 106: 423, 1957.
- 50) 福武勝博, 菅野浩和: 血液凝固検査法, 克誠堂, 1957.
- 51) Biggs, R., Douglas, A. S.: The thromboplastic generation test, J. Clin. Path., 6: 23, 1953.
- 52) 志水浩: 保存血大量輸血に伴う血液凝固障害に関する研究, 岡山医誌, 72: 763, 1960.
- 53) Selye, H.: Stress and general adaptation syndrome, Brit. Med. J., 17: 1383, 1950.
- 54) Mc Iver, M. A.: A Study in extensive cutaneous burns, Ann. Surg., 97: 670, 1933.
- 55) Sevit, S.: Adrenocortical function in burned patient, Brit. Med. J., 1: 541, 1954.
- 56) Laragh, J. H., Almy, T. P.: Changes in circulating eosinophils in man following epinephrine, insulin and surgical operations, Proc. Soc. Experi. Biol. & Med., 69: 499, 1948.
- 57) Coppinger, W. R., Goldner, M. G.: Surgery, 28: 75, 1950. (文献74より引用)
- 58) Gabrilova, J. L.: The level of the circulating eosinophils following trauma, J. Clin. Endocrinol., 10: 637, 1950.
- 59) Hardy, J. D.: The role of the adrenal cortex in the postoperative retention of salt and water, Ann. Surg., 132: 189, 1950.
- 60) Johnson, H. T., Conn, J. W., Lab, V., Collier, F. A.: Postoperative salt retention and its relation to increased adrenal cortical function, Ann. Surg., 132: 374, 1950.
- 61) Sevit, S.: Eosinophil and other leucocyte changes in burned patients, Brit. Med. J., 1: 976, 1951.
- 62) 水口一徳: 末梢血液中好酸球の手術に依り蒙る影響に就いて (第2報) 日血会誌, 15: 222, 1952.
- 63) Hayes, M. A., Arbor, A.: Adrenocortical function during surgical procedures, Surgery, 32: 811, 1952.
- 64) Schoen, I., Strauss, L., Bay, M. W.: An evaluation of the eosinophil count in patients undergoing major Surgery, Surg. Gynec. & Obst., 96: 403, 1953.
- 65) 齊藤忠: 外科手術時に於ける副腎皮質機能に関する臨床研究, 日外会誌, 54: 24, 1953.
- 66) 水口一徳: 外科的侵襲と血液好塩基球との関係について, 日血会誌, 17: 103, 1954.
- 67) 沢田芳男, 松元実光, 緒方肇, 馬場豪, 別府道徳, 田代哲郎: 下垂体—腎上腺皮質系に関する研究, 第3報 手術侵襲と末梢白血球の変動について, 体質医研報告, 4: 431, 1954.
- 68) Hays, M. A.: Shock and the adrenocortex, Surgery, 35: 174, 1954.
- 69) 江本修治, 三木龍昭, 矢野喜郎: 外科臨床と好酸球, 四国医誌, 5: 147, 1955.
- 70) Zwick, M.: Schock und Kollaps, Zbl. Chir., 81: 1791, 1956.
- 71) Ducuing, J., Miletzky, O., Rieunau, J., Espagno, G.: Bemerkungen über die Veränderlichkeit der Leukozytenwerte, insbesondere über die Eosinophilie als prognostischer test bei chirurgischen Eingriffen, Zbl. Chir., 81: 1798, 1956.
- 72) 八田秋: 外科的侵襲後の血中好酸球ならびに白血球の推移, ホルモンと臨床, 6: 1113, 1958.

- 73) 植草実, 菊池順一郎, 堀充, 藤本哲朗, 野上典則, 山岸孝男, 石山和夫, 船崎喬一, 鷹栖昭治, 鈴木寧: 手術と副腎皮質反応, 外科診療, 1: 299, 1959.
- 74) 藤本哲郎: 手術侵襲と末梢白血球変動に関する臨床的並びに実験的研究, 日外会誌, 65: 1124, 1964.
- 75) 浅野友次郎: 肺切除の血液諸性状におよぼす影響について, 胸部外科, 2: 163, 1949.
- 76) 塩沢正俊: 肺結核症に対する外科療法の侵襲とその対策, 最新医学, 6: 271, 1951.
- 77) Brandesky, G.: Veränderungen des weissen Blutbildes nach thoraxchirurgischen Eingriff, Thoraxchirurgie, 9: 624, 1962.
- 78) 小林節昭: 外科手術による末梢白血球の動きについて, 熊本医誌, 28, 別号: 180, 1954.
- 79) Ebert, R. H., Wissler, R. W.: In vivo observation of the vascular reactions to the large doses of horse serum using the rabbit ear chamber technique, J. Lab. Clin. Med., 38: 511, 1951.
- 80) 影山圭三: 微小循環障害に関する動態, 病理学的観察, 最新医学, 18: 1448, 1963.
- 81) Fulton, G. P., Akers, R. P., Lutz, B. R.: White thromboembolism and vascular fragility in the hamster cheek pouch after anticoagulant, Blood, 8: 140, 1953.
- 82) Swank, R. L., Hirsch, H., Breuer, M., Hissen, W.: Effect of glass wool filtration on blood during extracorporeal circulation, Surg. Gynec. & Obst., 117: 547, 1963.
- 83) Seaman, A. J., Starr, A.: Febrile post-cardiotomy lymphocytic splenomegaly. A new entity, Clin. Research, 10: 104, 1962.
- 84) 藤原二郎: 白血球の粘着能に関する研究, 大阪医雑誌, 11: 1265, 1959.
- 85) Braunsteiner, H., Zucker-Franklin, D.: The physiology and pathology of leukocytes, Grune & Stratton, 1962.
- 86) Doan C. A.: The recognition of a biologic differentiation in the white blood cells with especial reference to blood transfusion, J. A. M. A., 86: 1593, 1926.
- 87) Evans, R. S., Takahashi, K., Duane, R. T., Payne, R., Liu, C.: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia, Arch. Int. Med., 87: 48, 1951.
- 88) Müller, W.: Immunhämatologische Untersuchungen bei Leukopenischen und Agranulocytosen, Klin. Wschr., 34: 1057, 1956.
- 89) Selligmann, P. M.: Leuco-précipitines II. Mise en évidence d'une réaction de précipitation entre des extraits leucocytaires et le sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé, Vox Sang., 2: 270, 1957.
- 90) Milgrom, F., Palestiner, M.: Woźniczko, G., Dudziak, Z.: Complement-fixing leucocyte antibodies, Vox Sang., 2: 263, 1957.
- 91) Dausset, J., Colombani, J., Colombani, M.: Study of leukopenias and thrombocytopenias by the direct antiglobulin consumption test on leukocytes and/or platelets, Blood, 17: 672, 1962.
- 92) Damshek, W., Schwartz, R., Oliner, H.: Current concepts of autoimmunization. An interpretive review, Blood, 17: 775, 1962.
- 93) Billingham, R. E., Brent, L.: A simple method of inducing tolerance of skin homografts in mice, Transpl. Bull., 4: 67, 1957.
- 94) Dausset, J.: Leucocytes, platelets and human-homografts, Vox Sang., 7: 257, 1962.
- 95) 脇坂行一, 安永幸二郎, 蔵本淳: 免疫血液学の進歩と診断法——白血球系——日本臨床, 18: 2673, 1960.
- 96) Walford, R. L.: Leukocyte antigens and antibodies, Grune & Stratton, New York, 1960. (文献110より引用)
- 97) Gold, P. Cole, M.: Simple method for leukocyte separation, J. Lab. Clin. Med. 26: 310, 1960.
- 98) Miller, R. R., Ackermann, G. A.: A simple method for the differential separation of the leucocyte from normal blood, Am. J. Clin. Path., 32: 100, 1959.
- 99) Wilson, H. E., Rheins, M. S., Naegell, Susan, A., George, W.: Leukocyte agglutinins I. Methods of detection and clinical observations, J. Lab. Clin. Med., 53: 854, 1959.
- 100) Engelfriet, C. P., Van Loghem, J. J. Jr.: Studies on leucocyte iso and auto antibodies, Brit. J. Haemat., 7: 223, 1961.

- 101) Li, J. G., Osgood, E. E. : A method for the rapid separation of leukocytes and nucleated erythrocytes from blood or marrow with a phyto-hemagglutinin from red beans (*Phaseolus vulgaris*), *Blood*, 4 : 670, 1949.
- 102) Chen, H. P., Palmer, G. K. : A method for isolating leucocytes, *Am. J. Clin. Path.*, 30 : 567, 1958.
- 103) Christlieb, A. R., Sbarra, A. J., Bardawil, W. A. : Isolation of highly purified, viable leukocytes from blood, *Am. J. Clin. Path.*, 37 : 257, 1962.
- 104) Moeschlin, S., Moreno, R. : Pyramidon Aggranulocytose mit Agglutinine für artogene und artfremde Leukozyten, *Klin. Wochenschr.*, 32 : 799, 1954.
- 105) Killmann, S.-Å. : Leukocyte agglutinins, Properties occurrence and significance, Charles C Thomas Publisher, 1960.
- 106) Killmann, S.-Å. : *Acta Med. Scandinav.*, 163 : 449, 1959. (文献105より引用)
- 107) Brittingham, T. E. : Immunologic studies on leukocytes, *Vox Sang.*, 2 : 242, 1957.
- 108) Dausset, J. : Iso-anticorps et antigenes de leucocytes et de plaquettes independants de ceux des erythrocytes, *Sang.*, 30 : 634, 1959.
- 109) Killmann, S.-Å. : Paper read at the 25th Scandinnav. Copenhagen June 24-27 1956. (文献110より引用)
- 110) 村川省三, 徳永栄一 : 輸血の実際, 中外医学社, 1962. より引用.
- 111) Van Loghem, J. J. Jr., Van der Hart, M., Borstel, H. : The occurrence of complete and incomplete white cell antibodies, *Vox Sang.*, 2 : 257, 1957.
- 112) Payne, R. : The association of febrile transfusion reactions with leucoagglutinins, *Vox Sang.*, 2 : 233, 1957.
- 113) Van Loghem, J. J. Jr., Van der Hart, M., Hijmanns, W., Schnit, H. R. E. : The incidence and significance of complete and incomplete white cell antibodies with special reference to the use of the Combs consumption test, *Vox Sang.*, 3 : 203, 1958.
- 114) Jensen, K. G. : Leucocyte antibodies in serums of pregnancy women, *Vox Sang.*, 7 : 454, 1962.
- 115) 村上省三, 藤原ムチ, 中川たき子, 田淵 昭, 村上英子 : 妊婦の抗白血球抗体について, *日輪会誌*, 10 : 83, 1964.
- 116) Van Rood, J. J., Van Leewen, A., Ernisse, J. G. : Leucocyte antibodies in sera of pregnant women, *Vox Sang.*, 4 : 427, 1959.
- 117) 衣笠恵士 : 白血球の凝集について, *血液と輸血*, 2 : (2), 4, 1955.
- 118) 村上省三 : 抗白血球抗体と輸血副作用, *日輪会誌*, 8 : 124, 1961.
- 119) 土岐謹治, 水野明, 塚田一郎, 松橋 直, 臼井美津子, 吉村博子 : 輸血における白血球, 血小板抗体の検出, *日輪会誌*, 8 : 200, 1961.
- 120) 日比野進, 山田一正 : 輸血における抗白血球抗体の二, 三の問題, *日輪会誌*, 10 : 1, 1963.
- 121) Barger, J. P., Childers, P. M. : A routine method for the study of leucoagglutinins, *Am. J. Clin. Path.*, 36 : 182, 1961.
- 122) Payne, R. : The significance of leucoagglutinins in transfusion practice, *Bull. A. A. B. B.*, 11 : 364, 1958.
- 123) Wood, W. B. Jr. : The role of endogenous pyrogen in the genesis of fever, *Lancet* ii, 53, 1958.
- 124) Brittingham, T. E., Chaplin, H. Jr. : Febrile transfusion reaction caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets, *J. A. M. A.*, 165 : 819, 1957.
- 125) Dausset, J., Fonseca, A., Brexy, H. : Elimination de certains chocs transfusionelles par l'utilisation de sang appauvri en leucocytes, *Vox Sang.*, 2 : 248, 1957.
- 126) Cassell, M., Phillips, D. R., Chaplin, H. Jr. : Transfusion of buffy coat-poor red cell suspension prepared by dextran sedimentation : description of newly designed equipment and evaluation of its use, *Transfusion*, 2 : 216, 1962.
- 127) Lalezari, P., Spaet, T. H. : Studies on the genetics of leucocyte antigens, *Blood*, 14 : 748, 1959.
- 128) Morawitz, P. : Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, *Deutsch Arch. Klin. Med.*, 79 : 215, 1904.

- 129) Morawitz, P.: Blood coagulation, Thomas C. C. Publ. Springfield Illinois U. S. A. (文献36より引用)
- 130) Fuld, E.: Zbl. Physiol., 17 : 529, 1903. (文献34より引用)
- 131) Morawitz, P.: Die Chemie der Blutgerinnung, Ergebn. der Physiol., 4 : 307, 1905.
- 132) Stübel H.: Ultramikroskopische Studien über Blutgerinnung und Thrombocyte, Pflüger Arch., 156 : 361, 1914.
- 133) Eiseman, G., Stefanini, M.: Thromboplastic activity of leukemic white cell, Pros. Exp. Biol. Med., 86 : 763, 1954.
- 134) O'Brien, T. R.: Some effects on blood coagulation of erythrocytes and other cells, J. Clin. Path., 12 : 45, 1959.
- 135) Schinowara, G. Y.: J. Lab. Clin. Med., 38 : 11, 1951. (文献36より引用)
- 136) Schinowara, G. Y.: Am. J. Med. Techn., 19 : 6, 1953. (文献36より引用)
- 137) Gollub, S.: Action of thromboplastinase on human blood thromboplastin, J. Appl. Physiol., 7 : 409, 1955.
- 138) Mc Farlane, R. G.: Fibrinolysis following operation, Lancet, i: 10, 1937.
- 139) Mc Farlane, R. G., Biggs, R.: Fibrinolysis-its mechanism and significance, Blood, 3 : 1167, 1948.
- 140) 小野晶美: 保存血大量輸血に伴う出血傾向に対する線維素溶解現象の発現とその対策, 岡山医誌, 72 : 1227, 1960.
- 141) Innes, D., Sevvitt, S.: Coagulation and fibrinolysis in injured patients, J. Clin. Path., 17 : 1, 1964.
- 142) 安部英: 学会討論, 第4回中国四国血液同好者のつどい, 於米予, Febr. 28, 1965.

Studies On Peripheral White Blood Cell During Extracorporeal Circulation

By

Setsuo Morimoto

The 2nd Department of Surgery, Okayama University Medical School.
(Director : Prof. Dr Terutake Sunada, M. D.)

The both qualitative and quantitative changes of leucocytes were seen during extracorporeal circulation. White blood cell count gradually decreased on starting the extracorporeal circulation. Hemogram showed the neutrophilia with the nuclear shift to the left, and appearance of the immature bone marrow cell in peripheral blood. Adhesive property of leucocyte markedly disturbed, ameboid motility and phagocytic property of neutrophiles were impaired, also.

Considering the effect to leucocyte during the extracorporeal circulation, there are three factors, that is heparin, mechanical acting of heart-lung machine and massive transfusion. Heparin made peripheral leucocyte count decreased and adhesive property impaired. Heart-lung machine destroyed the leucocyte. Massive transfusion decrease the white blood cell count by means of dilution. And both impaired adhesive property, phagocytic property and ameboid motility.

Clinically, using agglutination test and antihumanglobulin consumption test, leucocyte antibody were examined in 30 cases performed extracorporeal circulation and 20 cases with preserved blood transfusion in general surgery. Complete antibody was seen in one case (3.3%), incomplete antibody was in 8 cases (26.7%) with extracorporeal circulation. In 2 cases with

preserved blood transfusion (10%) incomplete antibody was also seen. Those revealed one massive transfusion might produce the leucocyte antibody.

The effect to blood coagulation of white blood cell or homogenized white blood cell, which were separated after extracorporeal circulation, were experimentally studied. White blood cell depressed the 1st phase of blood coagulation, and homogenized cell depressed the 1st and 2nd phase. Both two promoted the fibrinolysis. Homogenized white blood cell dissolved the fibrin plate, that were not inhibited with antiplasmin agent. These suggest any proteolytic enzyme except plasmin are acting in concert with activator and / or streptokinase-like substance. Inhibitory property of blood serum to fibrinolytic activity of leucocyte was reduced after extracorporeal circulation.

森 本 論 文 附 図

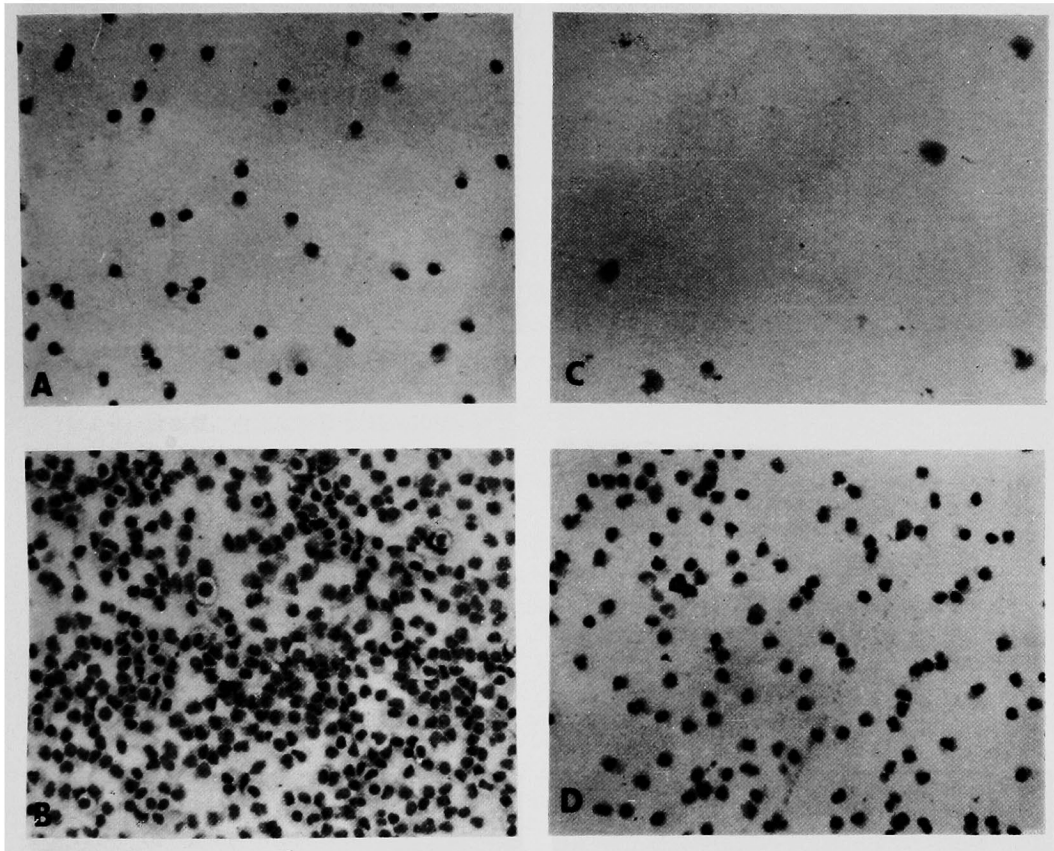


写真1 白血球粘着能

- (A) 術前の白血球がガラス面に粘着したもの
- (B) 一般手術後一日目の白血球
- (C) 体外循環終了時の白血球
- (D) 体外循環手術後一日目の白血球

森 本 論 文 附 図

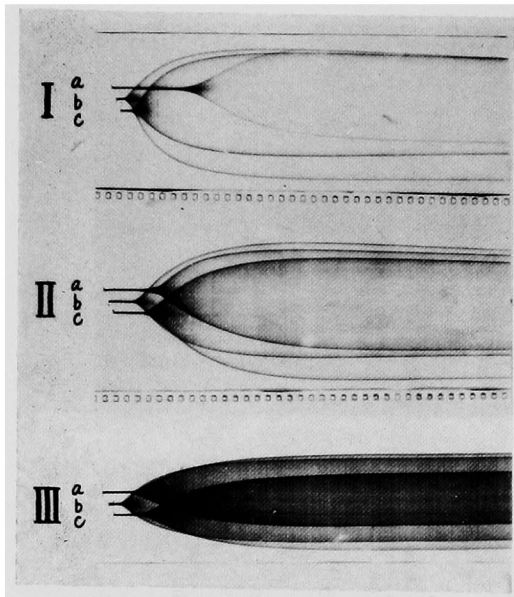


写真2 白血球の血液凝固への関与

- I a 正常対照
bc 白血球浮游
II a 正常対照
bc 赤血球浮游
III a 生食添加対照
b 白血球添加
c 赤白血添加

血球は r, k を短縮し ma の拡大傾向を示すが、これらの作用は白血球が赤血球より強力である。

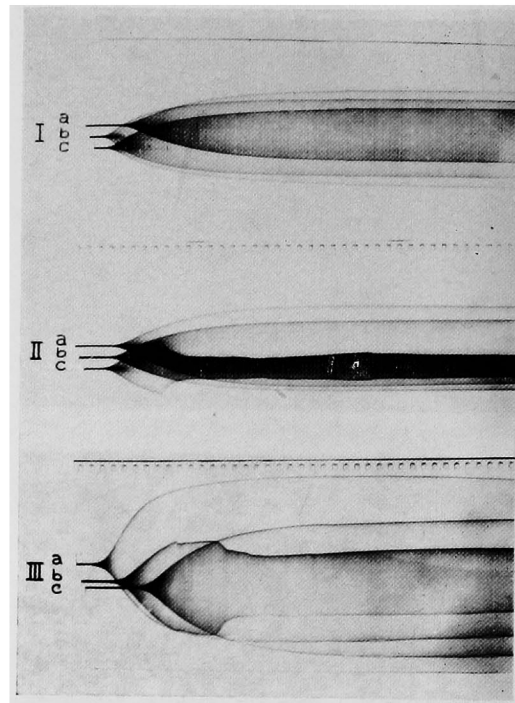


写真3 白血球均質液の血液凝固への関与

- I a 生食添加対照
bc 白血球均質液添加
II a 生食添加対照
bc 白血球均質液添加
III a 白血球浮游液添加
b 白血球均質液添加
c 生食添加対照

白血球均質液は r を短縮するが k, ma は一定しない。また時に階段現象を生ずる (II-c, III-b)。

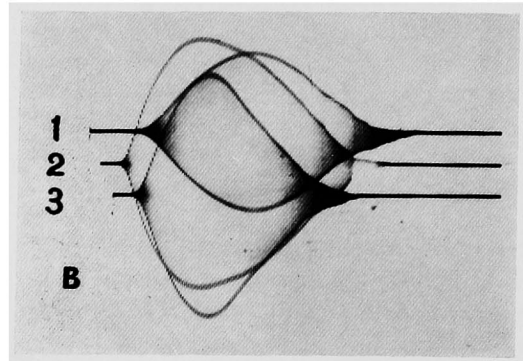
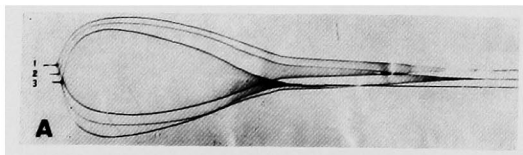


写真4 線維素溶解現象への白血球, 白血球均質液の関与

- A. S. K. 75u/cc 含む
B. S. K. 225u/cc 含む

- 1 : 生食添加対照
2 : 白血球浮游液添加
3 : 白血球均質液添加

白血球均質液は溶解時間を短縮し線維素溶解現象を助長する。

森 本 論 文 附 図

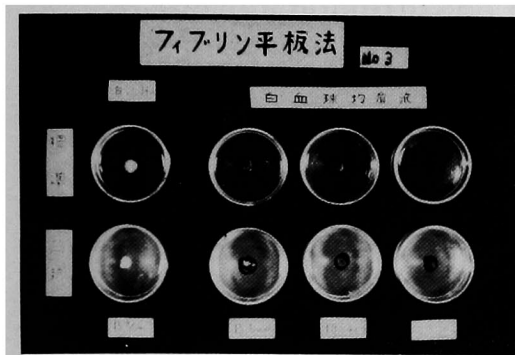
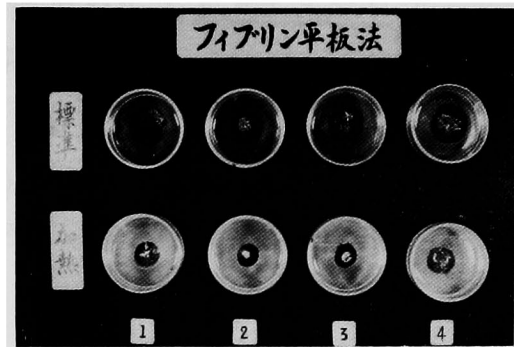


写真5 白血球均質液の線溶能

左より, 白血球, 白血球均質液 $15 \times 10^4/\text{mm}^3$
 白血球均質液 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球
 均質液 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$, で均質液のみ
 線溶を示し濃度に比例する.

写真6 白血球均質液の線溶に対する
AMCHA の効果

- (1) 生食対照
- (2) AMCHA 50 mg/cc
- (3) AMCHA 3.1 mg/cc
- (4) AMCHA 0.4 mg/cc

白血球均質液の線溶能に対して AMCHA は
 軽度の抑制効果しか見られない.

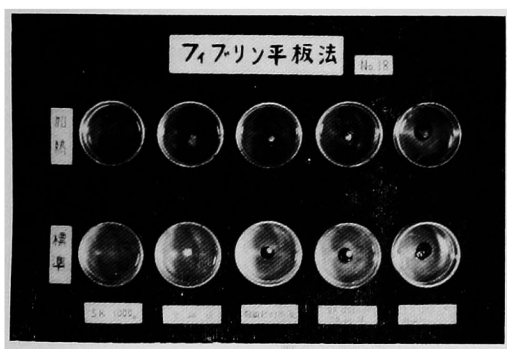
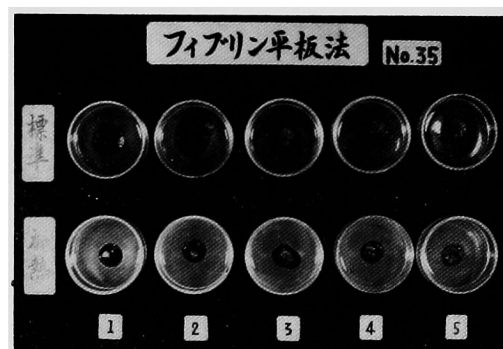


写真7 白血球・白血球均質液と SK の効果

左より, SK (1000 u/cc), 白血球, 白血球均
 質液, 白血球+SK (250 u/cc) 白血
 球均質液+SK (250 u/cc)
 白血球に SK を加えてみると線溶を起す.
 白血球均質液は SK によつて線溶面積が拡大
 する.

写真8 白血球均質液の線溶能に対する SK.
AMCHA の効果

- (1) 生食対照
- (2) SK (1000 u/cc) 添加
- (3) SK (1000 u/cc) + AMCHA (3.1 mg/cc)
- (4) SK (1000 u/cc) + AMCHA (0.8 mg/cc)
- (5) SK (1000 u/cc) + AMCHA (0.4 mg/cc)

SK によつて拡大した白血球均質液の線溶面
 積は AMCHA で縮少する.

森 本 論 文 附 図



写真9 白血球均質液の線溶に対する血清の阻止効果

- (1) 生食添加対照
- (2) 人工心肺回転後血清添加
- (3) 同上血清4倍希釈
- (4) 同16倍希釈
- (5) 同128倍希釈

血清の阻止能力は正常血清で8~16倍希釈までみられるが体外循環後の血清は阻止能力が低下している。

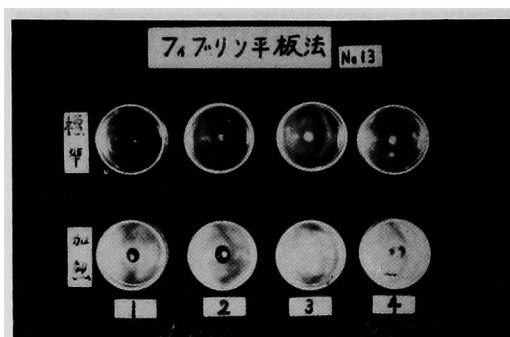


写真10 熱処理の影響

- (1) 生食添加対照
- (2) (1)の生食添加白血球均質液を66°C 10分加熱
- (3) 白血球均質液に正常血清添加
- (4) 白血球均質液に66°C 10分加温せる血清を添加

白血球均質液の線溶能は66°C 10分加温で標準加温両平板の溶解面積が等しくなる。また66°C 10分加温した血清は標準平板の溶解は阻止するが、加温平板の溶解は阻止し得ない。

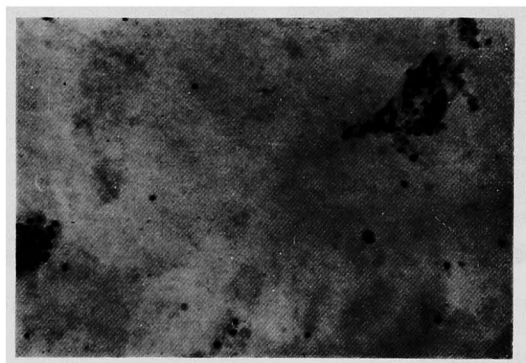


写真11 ヘパリン血中の白血球

白血球は大きな血小板塊に集まっている。
白血球のみの凝集は見られない。(Türk氏液にて赤血球を溶解したもの。)