

## 講 演

## 輸 血 と 血 液 型

金沢大学医学部外科学第一講座助教授

深 谷 月 泉

## 輸血と血液型の歴史

今日、輸血はいたる所で、安全に行なわれております。しかし、この輸血の知識は、幾多の人の生命と健康を犠牲として、かち取られたものといえましょう。

また輸血は外科手術の発達にも重要な役割を受持っております。すなわち血液循環、輸血、止血、およびショックについての知識が、たて糸となり、よこ糸となって、現代外科学を作り上げているのであります。今日、輸血が安全に行なわれていることには、自然科学の各分野における進歩に負う所が少なくありません。

輸血の物語りは、自然科学的方法それ自体の物語りともいえます。輸血の動物実験および人体実験がなされる以前に、血液循環という事実が予め発見されていなければなりません。

また、初めての輸血の実験から 250年後になって、免疫学、血液凝固学が発達して来るまでは、輸血は危険な治療法で、広く一般に行なわれるにはいたりませんでした。19世紀後半になると、麻酔の細菌学が進歩して、それに伴って現在の外科手術の基礎ができ上がりました。その頃は輸血が安全に行なわれなかったので、出血を止めること、出血させないことに細心の注意が払われました。

William Harvey の時代は、Galenus の学説が、そろそろ批判されてきはじめて時代でした。Galenus は血液は心臓の左右を隔てる壁の穴を通じて、動脈側と静脈側とへ、海の満ち引きのように、交互に流れていると考えました。そして動脈には空気と血液が混じり合っていると思っていました。2世紀から17世紀までは Galenus の説が一般に行なわれていたもので、Harvey の新説は反論の余地のない程、理路整然としたものでなければなりません。"血液は肝臓で造られて、心臓で仕上げを受ける"という

Galenus の学説は、Harvey によって徹底的に攻撃されました。

Harvey の発見の自然的な成り行きの一つとして、最初の輸血が Richard Lower (1665) によって犬で行なわれました。輸血が、出血による血液損失を補うのに、最も有効であると述べております。犬では交叉試験をすとか、血液型を決めるとか、といった手数を必要とせずに自由に輸血することができます。人間では、そのような訳にはゆかないことが、250年後になって、やっと解明されたのは不幸なことでありました。

犬では Lower が輝かしい成功を収めたのですが、人間への輸血では出発から惨たんたる結果となりました。

1667年6月、Paris の Denys は子羊の血液を人間に輸血しました。異種輸血ですから、当然、激しい副作用があったものと思われます。本人が記載しているよりも、実際は少量を輸血したものであろうと言われております。案の定、彼の第3番目の患者は定型的な不適合輸血の反応を起して、ショックとなって死亡しました。患者の妻が Denys を殺人罪で告訴しました。彼は最終的には無罪となりましたが、France の法廷は、Paris 大学医学部の承認がない限り、輸血を人体に試みることを禁止しました (1668)。

一方、1667年に London では、Lower が貪しい神学部の学生に、同様に子羊の血液を輸血しております。しかし動物血を輸血することには弊害が多かったものと見えて、その10年後には英国議会在が禁止の法律を制定し、それに引き続いて、ローマ法王および Italia 政府から輸血を禁止する布告が発せられました。

19世紀になると、人には人の血液を輸血するのが最も合理的であるに相違ないという考えが、Richter によって提唱されました。1818年彼は初めての人血輸血を注射器を用いて行ないました。1824年迄に6例行

ないましたが全例死亡しております。1829年に産後の出血の婦人に輸血して、始めて救うことができました。彼が輸血を行なった患者全体の半数は死亡しており、輸血に対する世間の関心呼び起しはしましたが、一般に輸血が採用される気運にはなりませんでした。

William Harvey が血液循環の知識を整理したと同様に、Karl Landsteiner (1900) は、輸血免疫学の領域で、輸血が成功したり失敗したりする理由を明らかにしました。彼は自分の研究所で働く人達の血液を研究して、その限られた少数の経験から、血液を3型にすなわちA、B、Oに分類しました。この発表の中で、彼は輸血をする前に、血液型を調べることの重要性を強調いたしております。その2年後には Decastello & Sturli が第4番目の最も頻度の少ない血液型AB型を追加しました。現在、国際的に用いられているA型、B型、O型、AB型の名称は、Landsteiner が決めたものです。それから後、研究生活40年の間に彼は、寒冷凝集素 (cold agglutinin)、MN型、Rh因子とその重要性、その他、稀な血液型や凝集の不規則性について発表しております。彼の研究の主題目およびその成果は、Harveyのそれと比べて、ほとんど損色がないと言えましょう。

ところで、Landsteinerの発見は、突如として起ったものではないのであります。1875年 France の Landois は、動物の赤血球が他の種類の血清によって凝集を起すことを発表しております。この現象は、細菌をそれに対応する免疫血清と混ぜたときに起る現象と、よく似ていることを確かめております。この、互に似通った性質は、赤血球の凝集が、細菌の場合と同様に、細胞表面の抗原が血清中の抗体と結合して起るものであろうと推定しました。このようにして、細菌免疫学の知識が、そのまま赤血球凝集反応の本質の理解に応用されたのであります。

血液型学の方法と、その利用について

血液型について、現在非常に沢山の事実が判っております。この体系づけられた知識も、元をただせば単純な凝集試験の成績を積み重ねて、でき上がったものに外ならないのであります。

第1の場合として、すでに判っている抗体を持っている血清を、赤血球の食塩水浮遊液に加えます。もし、赤血球が抗体に対応する抗原を含んでおれば、凝集が起ります。もし、凝集反応が起らなければ、その赤血球には特定の抗原が存在しないと決定されます。

第2にその逆の場合として、すでに判っている抗原を持った赤血球を、調べようとしている血清に加える試験を、幾つか組み合わせると、血清に含まれている抗体を決定することができます。

第3に、抗体も抗原も判っていない場合であります。すでに判っている抗原が赤血球に存在していても、いなくてもよいのですが、特定の人達の赤血球を凝集する、人の血清が存在することが、たまたま発見され、それから逆に、新しい血液型抗原が発見されました。Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, etc.の血液型は、こうして発見されました。

また、MN および P は、新しい血液型を発見しようとする目的を持った研究から、明らかとなりました。すなわち、動物に人の血液を注射します。人の赤血球の表面にある、なんらかの未知の抗原があれば、動物の血清中に未知抗原に対する抗体を作るだろうと考えたのであります。人血液で免疫した動物の血清から、すでに判っている抗体を吸着させた後に、人の赤血球の凝集が起れば、それに対応する抗原を発見できる訳であります。Rh 抗原も、このようにして発見されました。

血液型抗体の中には、食塩水に浮遊した赤血球とは、凝集を起さない抗体があります。不完全抗体とか遮断抗体とか言われております。この不完全抗体は、食塩水中で凝集を起させる完全抗体と同様に、抗原に対して特殊性を持っております。凝集はしませんが、不完全抗体は赤血球に結合しております。この状態を、赤血球が感作 (sensitization) されていると申します。

表 1

| 9 大 血 液 型 |          |      |
|-----------|----------|------|
|           | 名 称      | 西 歴  |
| 1         | ABO      | 1900 |
| 2         | MNSs     | 1947 |
| 3         | P        | 1927 |
| 4         | Rh       | 1940 |
| 5         | Lutheran | 1945 |
| 6         | Kell     | 1946 |
| 7         | Lewis    | 1946 |
| 8         | Duffy    | 1950 |
| 9         | Kidd     | 1951 |

その性質としては、第1に、食塩水浮遊液に血清を加えると、赤血球の凝集を起してきます。第2に、不完全抗体の anti-X と結合した赤血球を、完全抗体の anti-X に混ぜても凝集しません。第3に、不完全抗体 anti-X にさらされた、抗原Xを持つ赤血球を食塩水で洗滌しても、赤血球との結合が離れません。この感作されている赤血球に、人間のグロブリンに対する兎の抗血清を加えると、凝集が起ってきます。

血液型抗体が、対応する抗原を持っている赤血球を破壊することがあり、それによってヘモグロビンが流れ出します。これが溶血であります。溶血は、血液型の研究方法としては、用いられておりません。すなわち、溶血は不規則であり、凝集反応の方が規則正しく起るからであります。また、溶血は、新鮮な血清にだけしか存在しない、補体 (complement) があってこそ起るのであります。したがって、普通の血液型の研究では、溶血が凝集を妨げるようなことはありません。

凝集した赤血球、あるいは不完全抗体によって感作されている赤血球を、食塩水に浮遊し、56°C に数分間置きますと、結合していた抗体が遊離してきます。この操作を抗体の誘出 (elution) と言います。誘出液 (elute) は特定の抗体だけを含んでいるものを作ることができるので、血液型の研究にしばしば用いられております。

新しい血液型を発見し、決定する研究方法について申しあげます。

Rh 因子の発見までは、動物に人の血液を注射して、その結果生ずる、動物の免疫血清を研究することによって発見されました。

それ以後は、輸血を受けた結果、免疫抗体を生じた人の血清を詳しく調べたり、流産や早産とか、新生児溶血性黄疸とかの原因を探求して、母体の免疫抗体を発見し、その免疫抗体の研究から決定されたものであります。

新しい血液型を決定するためには、第1に、発見された免疫抗体は、今まで知られていないものであること。同時に、それに対応する抗原Xが、他の人に存在することが証明される必要があります。第2に、抗原Xが、ほとんど常に Mendel の法則にしたがって、優性遺伝をすることが証明されなければなりません。

これには家系を詳細に調べねばならず、劣性遺伝であれば、遺伝することを証明することは、不可能に近

くなります。

血液型による個人鑑別について述べます。各種類の方式の血液型によって、人を分類すると、他の個人鑑別の系統 (例えば指紋) とは、全く相関々係のない個人鑑別の系統を作り上げることができます。少なく見積っても、100万種類以上の血液を分類できると言われております。このように多種類の分類があることと、血液型の抗原は遺伝によって決定されるもので、原則として一生変らないものであること。この2理由によって、個人鑑別、親子鑑別ができるはずであります。また、産科病棟で新生児が、まぎれた場合の鑑別に利用できます。

子供が、夫以外の男の「たね」である場合も、血液型検査を多種類の血液型について行えば判明いたします。このような場合、性格がどのように遺伝するものかを研究する良い材料となります。

今日、個人鑑別の決め手として、指紋が広く世界中で実用されています。指紋と同じ程度の手軽さで、血液型を個人鑑別に使用することは、現在のところ、不可能に近いと言わざるをえません。

#### ABO方式血液型

血液型には多種類があり、今後もさらに、その類を増して行くのではないかと想像されます。ところで、実際的には、ABO方式だけで、大抵は間に合っている事実について、検討してみます。

われわれ人間の間では、完全に同じ組成を持った血液は、本人以外には存在しないと考えて良いと思えます。また、あらゆる方式の血液型が一致している、厳密な意味での適合輸血も、実際には有りえないと考えられます。

したがって、実際的な適合輸血と言われているものは、副作用が一応発生しなかつただけで、別の見方からすれば、血液の同種移植を行なったこととなります。血液型とは、同種移植を行なった時の抗原抗体反応に参加する抗原の中で、強力なものを表現していると言っても良いでしょう。

動物の間で、移植が行なわれると、原則として抗原抗体反応が起るはずであります。

この抗原抗体反応の一般的な性質として、極度に感度が高い (sensitive) こと、および極度に特異性 (specificity) が高いことの2特徴を持った、化学反応であることとあります。

抗原と抗体との相互の関係から、移植免疫を4種類

に分けて考えることができます。

1. 異種免疫: これは実験動物の間の種類が異なる場合であります。人と細菌, あるいは, 実験動物とウィールスなど, 従来多くの感染症の免疫学の材料として取扱われた場合をも含めます。

2. 同種免疫: 同一種類ではありますが, 系統の異なった動物の間の相互関係の場合, 同種免疫と言われます。純系でない動物同志, あるいは1卵生双生児でない人間同志の組合せであります。

3. 同系免疫: 1卵生双生児の間の組織移植がこれに相当します。注意深く交配された純系のネズミの間の組合せは, 代表的なものであり, 免疫遺伝学の研究には欠くべからざる組合せであります。また, 近年問題の多い自己免疫 (autoimmunity) の研究に際し, 自己免疫現象に最も似ている「モデル」をうることができます。

4. 同体免疫: 抗原あるいは donor としての組織と, 宿主 (host) が同一体内にある場合, その相互関係を免疫の立場からながめて, 同体免疫と申します。同一体内に本来有る抗原に対して, 抗体が生じないのが原則であって, このことを内容としている言葉であります。

移植された抗原が, 宿主に対する異質性の程度によって, 発生した抗体が体内のどの場所に存在するかについて, 一般的な通則があります。

抗原物質と宿主との間に異質性 (heterogeneity) が認められない場合—これが同体免疫ですが—抗体は体内に発生いたしません。

異質性の強い場合—移植免疫では異種移植 (xenograft) に相当します—発生した抗体は血清中に存在します。

これに対し, 抗原が宿主に対し, 異質ではあるが, その程度の弱い場合—移植実験では同種移植 (allograft) の場合—発生した抗体は, 一般的に宿主の体細胞に止まっており, 血清中には存在しないのが原則であります。勿論, 同種免疫の組合せの場合でも, 免疫化学的に抗原の構造が, 宿主に対して高度の異質性を示している場合があり, 人間のA B O血液型がその典型的な例であります。この場合, 抗原の異質性が強いために, 血清中に完全抗体が存在しうるのであります。

すなわち, A型物質およびB型物質の抗原性がとくに強いために, 丁度, 細菌免疫によって生じた抗体と同様に, 常に血清中に抗A抗B抗体が存在するのであります。

表 2

| A B O血液型の分布 (%)                                |       |       |      |      |
|--|-------|-------|------|------|
|  | O     | A     | B    | AB   |
| 日 本 人<br>524,864名<br>(小川, 1957)                | 30.6  | 38.3  | 21.7 | 9.4  |
| England, Ireland<br>190,177名<br>(Dobson, 1946) | 46.68 | 41.72 | 6.28 | 3.04 |

人間の血液型の抗体は, 抗Aおよび抗B抗体だけが, 正常に血清中に有るものであります。それ以外の血液型抗体は, 本来, 正常の人間の血清中には存在しないものであります。

Landsteiner は, A B O方式の4型の血液型を説明するのに, 抗原が2種類だけ有れば良いことを示しました。すなわち, A型抗原を持つA型, B型抗原を持つB型, その両方の抗原を持つA B型, いずれも持たないO型であります。

赤血球にある抗原と正反対の関係が, 血清中の抗体に見られることも, Landsteiner が確認した所あります。すなわち, 人の血清は自己の赤血球に存在している抗原に対する抗体を持っていません。もし, 自己の赤血球の抗原に対応する抗体が, 同時に存在しておれば, 溶血が起きて生存できなくなる訳であります。

A B O式血液型の頻度は, 人種によって差があります。日本人では, ヨーロッパ人種に比べて, O型がかなり少なく, B型が割合多く, A B型も相当多いと言えます。

現在知られている血液型の抗原は, Mendel の法則にしたがって優性遺伝をいたします。したがって人種により頻度の差がある訳であります。遺伝をすることから親子の鑑別とか, 一卵性双生児であることの証明に利用されるのであります。

血液銀行のように検査設備の整った所へ, 血液型の検査を依頼しますと, A型の場合, A<sub>2</sub>型であると判定してくれるのが普通であります。

A型を A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> の亜型 (subgroup) に分けることは, von Dungern & Hirsfeld によって提案されました (1911)。A型血液のうち, その1~2%が抗A

血清で、とくに強く凝集を起します。その血液を A<sub>1</sub> 型とし、他の大部分の A 型を A<sub>2</sub> 型とします。

血液型 A<sub>1</sub> の赤血球には、抗原 A と抗原 A<sub>1</sub> とがあり、血液型 A<sub>2</sub> の赤血球には、普通の抗原 A だけが存在していると考えるのであります。

A<sub>1</sub> と A<sub>2</sub> の血液型の違いは、凝集の量的差異にすぎない、とする説もありますが、質的に違うものであるとする主張に一応したがって説明いたします。血液型 A<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> の、おのおのの抗原 A<sub>1</sub>、抗原 A に対応する、質的に異なった抗体が、B 型および O 型の血液中存在することになります。A<sub>1</sub> 型、A<sub>2</sub> 型の血液中に抗 A<sub>1</sub>、抗 A の抗体と一緒に存在していないことは勿論であります。

A 型を A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> の 2 型に分類したように、AB 型をも、A<sub>1</sub>B 型と A<sub>2</sub>B 型とに分類できます。その頻度は、A<sub>1</sub>B : A<sub>2</sub>B = 26 : 100 であるという数字が英国で出ております。

日本では、A<sub>1</sub> 型は量的差異にすぎないとする学者の方が多くように思われます。

赤血球にある血液型抗原は、Mendel の法則にしたがって優性遺伝し、人間に本質的に存在するものであります。ところが、血清中の抗 A、抗 B 抗体は、遺伝するという証拠がありません。

新生児にも、血液型抗原に対する抗体 anti-A、anti-B があります。これは、母親の抗体が胎児に運搬されたもので、その抗体価は低いのであります。生後 3 カ月から 6 カ月にかけて、乳児の抗体産生が始まります。

5 歳から 10 歳の間に、血液型抗体すなわち凝集素の価が最高に達し、以後、年令とともに、血液型抗体の価がしだいに下ってくるものであると言われております。

それならば、どうして自然に、抗 A、抗 B の抗体が生じてくるのでしょうか。Wiener の説明によりますと、血液型の抗原 A および B に、化学的構造がよく似ている物質は、広く動物および植物に分布しております。また、細菌類にも広く分布しております。腸内細菌、とくに大腸菌の種類の中には、多量の A 型物質、B 型物質を作るものがあります。人間の赤血球にある血液型抗原と、全く同一ではないかも知れませんが、化学構造が非常によく似た物質が、腸管内から血液中へ吸収されて、人体内の免疫抗体を作る細胞群に異物として働き、抗 A および抗 B の抗体が産生されるものであろうと想像されております。

これを実証するためには、人間を無菌状態で育て

ば判るはずであります。鶏の白色レグホンが、人の B 型抗原に対する抗体を普通に持っております。この鶏を無菌状態で育てると、抗 B 抗体が出現してこないという事実があり、これから人間の場合を類推している訳であります。

要するに、抗 A、抗 B 抗体は遺伝しないが、抗 A、抗 B 抗体を後天的に産生する能力は、遺伝的に人間に備わっていると言へましょう。

なお、人の赤血球の表面にある血液型抗原は、A 型物質、B 型物質と呼ばれております。O 型血液の赤血球には、上記の 2 物質は存在しません。2 物質の化学構造も大体判明しております。“アミノ酸と強く結合した多糖類”で、その特異性は、多糖類の相違にあるとされております。A 型物質では、 $\alpha$ -D-N acetylgalactosamine であり、B 型物質では、 $\alpha$ -D-galactose と言われてい

A 型遺伝子は A 型物質の、B 型遺伝子は B 型物質の形成を調整するのですが、O 型遺伝子はいまいであります。すなわち、特定の赤血球の抗原を明細に決定するものではありません。しかし、ある種の動物の血清とか、特定の免疫血清とか、ある種の植物の蛋白によって、O 型赤血球が凝集します。明らかに抗原を持っている事が判ります。さらに、この抗原は、A および B 抗原がそうであるように、まれに O 型赤血球に欠如しています（最初に Bombay で発見された—1952）。この Bombay タイプの人は、O 型赤血球に特徴的な抗原に対して、高力価の抗体を産生することができます。自然発生的にも、O 型血液の注射によっても、この状態になります。O 型赤血球抗原は、人間ばかりでなく、他の動物にもあります。すなわち *heterogenic* なので、H 物質と呼びます。

しかし、この H 抗原は、O 型遺伝子が作ったものではありません。なぜならば、O 型遺伝子を欠いている A<sub>2</sub>B 型、あるいは A<sub>2</sub> 型といった人の赤血球においても、抗-H 血清によって検出されるからです。

H 物質に対応する H 遺伝子は、ABO 型遺伝子の染色体上の定位置とは関係のないものようです。そして H 物質は、A 型および B 型抗原群が附着している、巨大分子の前駆物質を準備するものようです。したがって、O 型の赤血球では、H 物質が露出していて、全面的に表現されると考えられます。

Bombay タイプの人では、H 物質が欠如しているので、A 型および B 型物質も存在しません。

H 物質の構造は、A 型および B 型物質とよく似てい

ます。その特異性は、L-fucose という多糖類によるものと言われています。

Bombay タイプの人が受血者となった場合、非常に危険な受血者となりうることは明らかです。

血液型は一生変るはずがないものであります。ところが、生体の内外の状況の変化によって血液型が変化した症例が、世界で数十例報告されています。一番多いのが、骨髄性白血の場合に、A型抗原が弱くなっていくことであります。1例だけ慢性淋巴细胞性白血病でA B型がA型になった報告があります。白血病の場合、血液型抗原が変化することがあると言えましょう。

大腸癌の症例で、腸内細菌の繁殖状況が変わって、腸内細菌が産生するB型物質が増して、A型の人が、弱いB型の抗原をも、赤血球に持つようになった症例の報告が数例あります。

そのほかの血液疾患で血液型の変化が起きた報告もあります。

血液型の後天的な変化に対する説明は、明白でないところが多く、今後の研究に待たなければならないと思われる。

そのほか 異なった型の赤血球が入り混じって、血液型の判定を困難にすることがあります。

1. 小児に治療の目的で、血液を筋肉内に注射した場合で、次の輸血と同様の関係になった時。

2. 普通のA型の人に、O型の血液を輸血すると、A型の反応が定型的でなくなります。

3. 胎児の血球が、母親の血液中を流れている場合、父に由来する抗原が、母の血液中にあることになり、あるはずのない弱いAや、弱いBが出ます。

4. 2卵性双生児で、おたがいに血液型が異なっていて、胎盤を通じて赤血球が入り混じる場合、免疫学的寛容という現象で、生後の血液型が2種類に出ることがあります。双生児キメラ(chimera)と言います。学問的興味があるだけで、実地上は非常に稀であります。骨髄移植の場合は、A B O血液型の同一の人の間で移植するので、普通の場合、A B O血液型に関する限り混乱を起しません。

多数ある、抗-Rh血液型免疫の中でも、頻度が多く、最も臨床的に問題を起すのは、抗-Rh抗体であります。

1939年、Levine & Stetson が、死亡した胎児を産んだ婦人の血清中に、新しい抗体があることを発見しました。その抗体に対応する抗原は、夫の赤血球に

存在していましたが、その婦人の赤血球にはありませんでした。

この婦人の血清を用いて、104名のO型赤血球を検査したところ、83名に凝集を起しました。これによって、胎児は父親から抗原を遺伝し、母親は胎盤を通して母親の血液に混ざった、胎児の赤血球によって免疫されたものと判明いたしました。

その翌年(1940)、Landsteiner と Wiener は、赤毛猿の赤血球で免疫した兎またはモルモットの血清に出現してきた抗体が、赤毛猿の赤血球を凝集するばかりでなく、白人の赤血球の85%を凝集せしめることを報告しました。彼らは赤毛猿の Rhesus の頭文字を取って、この抗原を Rh 因子と命名しました。

Wiener & Petro は、しばしば繰り返された輸血の後に起る副作用は、Rh 因子の不適合による場合が多いとして、副作用を起す患者の赤血球は、Rh- であり、Rh+の赤血球を持った血液を輸血されて、免疫抗体を生じ副作用を起すものであることを明らかにしました。

Rh 抗原のない赤血球を持つ人の頻度は、Landsteiner & Wiener が最初に報告した New York の白人では、15%でした。日本人では 京大、日赤 九大 などからの統計によれば、いずれも 0.6%になっております。日本人では Rh 陰性の人が非常に少ないので、普通はあまり気にしなくて良いと言えます。

赤血球に Rh 抗原を持たない人が、免疫を受けて抗-Rh 抗体を作って起る不都合の主なもの、第1に、Rh-の母親が胎児の Rh+ の赤血球によって免疫された場合であります。母親に出現した免疫抗体が胎児に移行して、胎児が死亡したり、新生児溶血性疾患を起します。これに対して、交換輸血という治療法があります。

第2に、Rh-の人が何回も輸血を受けると、抗-Rh 抗体ができてきて、その後 Rh+ の赤血球が輸血されると、A B O 不適合輸血ほどではありませんが、いろいろの程度の副作用を起し、時には、そのため死亡します。

Rh+ であるか、Rh- であるかを調べるには、抗-Rh 抗体を持つ血清で、赤血球が凝集するかどうかを検査すれば良い訳です。これは、どこでも行なえる検査ではないのですが、血液銀行などに依頼すれば検査してくれます。

実際問題としては、輸血に際して副作用が起らなければよいのです。そのためには、輸血を受ける人に抗-Rh 免疫抗体があるかどうかを調べればよい訳です。ところが、日本人では Rh- の人は 0.5%位し

かおらないので、いちいち調べる必要は原則としてありません。ただし、以前に死産や、新生児死亡のあった婦人、以前に輸血を受けたことのある人では、異常免疫抗体に対する検査を予め行なっておくことが望まれます。

抗-Rh (免疫) 抗体に限らず、免疫抗体と言われるものを検出する方法に、クームズ・テスト (Coombs' test) があります。

生体に生れつき存在していない、抗原となりうる物質を注射すると、免疫抗体が発生してきます。赤血球に対する免疫抗体は、非定型抗体、不完全抗体、1価抗体などと呼ばれております。この抗体の性質のうち、とくに強調したい特徴を表わすために、異なった名称がつけられています。本態は同一のものと考えられます。

免疫抗体を、その原因となった免疫を一応考えずに、その現象として現われる性質について述べます。抗原が赤血球であるとか、細菌であるとかのように、かなり大きな粒子の場合には、抗原に対応する抗体が、各種類存在していても不思議とは言えないでしょう。そのうち、生理食塩水の中では、抗原と結合はするが、凝集を起さない抗体があります。生理食塩水の代わりに、血清を用いれば凝集を起してきます。また、20~30%の牛血清アルブミン溶液の中でも凝集します。抗-Rh 抗体も免疫抗体ですからクームズ・テストに陽性に反応します。

免疫抗体と結合した赤血球は、食塩水中では凝集しません。ところで、免疫抗体が血清グロブリンであることを利用して、人のグロブリンで免疫した兎の血清を採取し、さらに、それが正常の赤血球に働く抗体を取り除いた血清とします。これを免疫抗体と結合している赤血球の食塩水浮遊液に加えると、免疫抗体が引き寄せられて、2次的に凝集を起します。これがクームズ・テストの仕組みであります。このテストには、赤血球、血小板などの有形抗原に非定型抗体が結合しているかどうかを検査する直接試験 (direct Coombs' test) と、患者血清中に非定型抗体が産生されているかどうかを検査する間接試験 (indirect Coombs' test) があります。普通は後者を実施します。

輸血は、ABO式血液型の同一血液型内で行なうのが原則です。また、抗 Rh 抗体を持つ人が非常に少ないので、ABOの同一血液型であれば、現実にはほとんど副作用がありません。

一方、ABO型抗原よりも弱いけれども、各種の抗

原が赤血球にあります。ABO適合ではあるが、その他の免疫抗体ができていないかどうかを調べるのが交叉試験であります。毎日輸血が行なわれている大病院では、ABO血液型と同時に、交叉試験を行なうべきであります。この交叉試験によって、非定型的抗体のほとんどが検出されると言われております。

同一血液型内の不適合を検査するために、検査室で最も普通に行なわれている方法は、血清に血球を浮遊して交叉試験をする方法—血清法であります。その方法は：

1. 受血者と供血者の血液を遠心して血清と血球に分離する。
  2. 2本の小試験管に受血者、供血者の血清を別々に2滴ずつ入れる。
  3. 供血者と受血者の血球を、おのおのの血清で約2%になるように浮遊させる。
- 受血者血清を入れた試験管には供血者血球浮遊液を(主試験)、  
 供血者血清を入れた試験管には受血者血球浮遊液を(副試験)、  
 それぞれ1滴ずつ加えて、よく振って混ぜる。37°Cの水浴に5分間おく。
4. 1,000回転、2~3分速心。
  5. 軽く振って判定する。主試験に凝集があってはいけない。副試験の凝集が強いときはやめる。

ABO血液型の判定は容易な場合が多いのですが、時おり紛らわしいものがあります。毎日のように血液型を検査している医師でも800回に1回くらいは間違った判定を下していると言われます。頻回に輸血を行なっている病院では、血液型判定と交叉試験を行なう技術員を置いて、医師が行なった血液型判定を、もう一度検査する必要があります。しかし、A型をO型と間違えたり、AB型をA型と見誤ったりすることが多く、また、輸血を実施する際の副作用を早く発見して、輸血を中止して血液型を再検査したりするので、大きな事故になることは少ないものと想像されます。

血液型の判定を誤る原因としては、第1に、判定用血清の品質不良があります。過去においては判定に困難を来すような標準血清がりましたが、現在ではこのような不良品はありません。第2に、判定技術に問題がある場合で、手技そのものが不適當であったり、暗い所や寒い所で判定したり、または非常に急いで判定したときです。第3に、血液型の判定は正しかったのですが、これを間違えて病歴に書き込んだり、連絡の時に間違えたり、A型の患者に入れる血液を、間違

えてB型の患者の所へ運んで来たりする、不注意による間違いがあります。実際には、最後の不注意による間違いが一番多いのであります。人間の不注意が原因ですから、輸血事故を100%に防止する事は不可能に近いでしょう。設備のじゅうぶんな一流病院でも、1:1,000の割合で不適合輸血が起ることは避けられないと言われております。したがって、輸血を行なうときに、血液型を確かめ合うことのほかに、輸血を始めてからしばらくは、副作用が出てこないかと、患者の観察を怠らないようにします。

A B O不適合が非常に重大な副作用を起します。ほかの免疫抗体による副作用は、急激にショックになることは、普通ありません。A B O不適合輸血を行なうと、10~20 mlを入れただけで、即座に激しい症状が出てきます。抗体が強力で、急激に激しい抗原抗体反応が起ります。最初に現われるのは、いわゆるアナフィラキシー・ショックと同一であります。人間では、前駆症状としての不安感、不快感がごく短時間(数分間)あって、急激に胸内苦悶、顔面潮紅、チアノーゼが現われます。多くは、次に腰痛、四肢痛、腹痛、下痢が現われ、やがて体温が上昇します。血圧は著明に下降してきます。

副作用の発生直後に注入を中止すると、たいていは軽快してきます。麻酔中であつたり、意識が明確でない場合は、発見が遅れて大事に至ります。不適合輸血の後に溶血が起るので、溶血性ショックと言はれております。しかし、溶血がショックの原因であるとする証拠に乏しく、生体内の抗原抗体反応に補体が参加して、溶血とかショックを引き起こすと考えられます。

生体の血清中には補体があり、この補体が抗原抗体結合体となった赤血球表面に作用して溶血を起こします。物質としての補体は、まだ抽出精製されていませんが、一群の蛋白質で、抗体の変動に影響を受けない別個のものと言われます。

血管内で溶血が起ると、ヘモグロビンが血液内に遊離します。やがて腎臓から排出されてヘモグロビン尿を出します。実験的に腹痛を起させるためには、大量のヘモグロビンを静注しなければなりません。不適合輸血のときは遙かに少量のヘモグロビンで症状が発生するので、ヘモグロビンの役割は脇役にすぎないと思われれます。

急激な抗原抗体反応が起ると、アナフィラキシーが起る訳であります。動物によって成績が異なるのですが、その際に肥満細胞からヒスタミン、セロトニンが放出されます。これには補体が参加すると言われてお

ります。ヒスタミンにせよ、セロトニンにしても、強力な末梢血管拡張作用があり、末梢血管麻痺のため急性循環不全となるものと推定されます。

ショックの時期がすぎると、ヘモグロビン尿、乏尿、無尿が起ります。低血圧のため腎血流量が減少した状態が続いた結果、急性腎不全となり乏尿、無尿を起こしたものと考える方が妥当であると思ひます。また、血色素を静脈内注射しても、同様の腎臓の変化が起らないことが判っております。

次に不適合輸血ではない場合の副作用であります。輸血を繰り返しながら、数週間になると、どうしても、なんらかの副作用が伴ってくるようになります。輸血の度に起る発熱は、白血球に対する免疫抗体ができて起る場合が多く、この場合は、血液を遠心して上層にある白血球の層を取り除くと、副作用をなくすることができます。アレルギー性の皮膚の発疹は、以前は血漿蛋白の不適合によるものとされていましたが、生体内でなんらかの抗原抗体反応が起こった結果と考えてよいと思われれます。この副作用は抗ヒスタミン剤の注射で比較的容易に治療し、また予防しうるのであります。副腎皮質ホルモンも確実な効果を示します。

輸血後に徐々に起こってくる溶血性副作用は、第1に、受血者の免疫抗体によって、供血者血球が溶血する場合：第2に、供血者血清に含まれている抗体が、受血者血球に作用して溶血を起こす場合：第3に、輸血液がすでに溶血しているか、保存期間が長くなって、溶血しやすい血球になっている場合：などがあります。

すでに溶血している血液を輸血しても、普通はただ、血色素尿が出たり、黄疸を生ずる程度で、いわゆる、溶血性ショックを起こさないものであります。

発熱の副作用は、細菌により汚染された保存血の輸血によっても起こります。また、輸血に使用する道具を繰り返して使用する場合、内腔を完全に清掃しなければ、細菌の培地を提供することになります。細菌の代謝産物としての発熱物質は、高圧滅菌をしても不活性化できません。

これらの副作用があれば、一応輸血を中止してその原因を追求する必要があります。

血液型の知識が発表された後、1908年に、Epstein & Ottenberg は、不適合輸血をあらかじめ知る目的で、ガラス板の上で、供血者と受血者の、おのおのの赤血球と血清を、互いに混ぜてみることを推奨しまし

た。これが交叉試験の始まりであります。輸血を受ける患者に適当な供血者を選択するために、血液型と交叉試験を大規模に採用したのは **Ottenberg (1913)** です。彼は 128名の患者に輸血して 3名の死亡しなく、その3名では交叉試験の判定の誤りがあったことを報告しました。彼は供血者の赤血球が、患者の血清によって凝集することが、その逆よりも、さらに重大な避けるべきことであると述べました。O型を万能供血者 (universal donor) と言い、A B型を万能受血者 (universal recipient) と言いだしたのも彼であります。

血液型と交叉試験のほか、輸血を実施するのに必要な知識は、血液凝固阻止剤のそれであります。Ca イオンが血液凝固に際して果たす役割が解明されていなければならなかったのです。Arthrus & Pages (1890) は試験管内の血液に、クエン酸ナトリウムを混ぜて血液凝固を阻止しました。彼らは、血液中の Ca イオンが沈澱させられて、凝固しなくなると説明しました。

Schmidt (1895) は、血液にクエン酸ナトリウムを加えると、血液中の Ca 濃度に変化が起らずに凝固阻止作用があることを観察し、Arthrus & Pages の考えに反対しました。

Sabbatani (1903) は、この一見、矛盾した現象を説明しました。クエン酸の作用は、Ca イオンを強くクエン酸に結合させることにあって、Ca イオンを沈澱させることではないことを示しました。クエン酸と結合した Ca イオンは、血液凝固の過程に参加することができないので、凝固が阻止されます。

Ottenberg は不適合輸血の副作用は、供血者の赤血球が、受血者の血中で溶血することによると考えました。また、輸血された供血者血清中の抗Aや抗B抗体が、受血者赤血球に及ぼす作用は、無視してもさしつかえないことに気づきました。受血者血中の抗体によって凝集されないO型血液は、いかなる場合にも輸血できるとしました。これは現在でも、たいていの場合事実です。

ところが、ときに、特定のO型の人の血液を輸血されると、副作用が起ることが判ってきました。また、大量のO型血液を輸血された場合とか、患者が大量出血していたときとか、小児で総血液量が少ないとか、または輸血したO型血液中の抗Aまたは抗Bの定型抗体価が非常に高い場合に、溶血性副作用が起りやすということが知られてきました。

定型抗体価が高いO型血液を、異型輸血に用いない

ほうが良いと考えられるようになりました。現在O型保存血には、高力価と低力価の表示があるのは、このためであります。

1941年に水溶性のA型物質およびB型物質を加えると、O型血液の凝集素価が非常に低くなることが発見されました。水溶性型物質で処置した血液は、中和されたO型血液あるいは調節されたO型血液として、第2次世界大戦の連合軍側で、おおいに活用されました。

その後、低力価O型血液を使用しても、調節されたO型血液を使用しても、ときどき溶血性副作用が起ることが判ってきました。1948年には、抗Rh抗体に以て、抗A抗体が発見され、このものは、水溶性A型およびB型物質で中和されず、水溶性A型物質が存在するときは、補体を結合する性質があることが報告されました。そして、抗A免疫抗体と名づけられました。その後の多数の研究の結果、O型血液を異型輸血して起こった溶血性副作用は、この免疫抗体に本当の原因があることが明らかにされました。この免疫抗体は抗B抗体は非常に少なく、ほとんど全部が抗A抗体であります。この免疫抗体が体内で形成される原因としては、第1に、A B O型の不適合輸血：第2に、A B O型の異型血液の筋肉内注射：第3に、水溶性型物質を加えたO型血液または血漿の輸血：第4に、妊娠婦人に不適合の血液型を持った胎児がある場合：第5に、ジフテリア、破傷風などの抗毒素接種または治療血清の使用：第6に、A型物質を含む動物性薬品の注射：第7に、化学的にAまたはB型抗原に似た抗原を作る細菌の感染：第8に、組織の同種移植：などがあります。

異型輸血をすれば、免疫抗体が発生してくる可能性があり、なるべく同型輸血をすることが望ましいのであります。しかし、早急に同型の血液を集められないこともあります。この場合、免疫抗体を産生する可能性が少ないことが、経験的に知られている血液型を用いざるをえません。免疫抗体のうち、副作用を起こしやすいのは、抗A免疫抗体であります。その点から、抗A抗体に凝集するA型およびA B型にはA型血液を輸血し、抗A抗体に凝集しないO型およびB型にはO型血液を輸血すれば、抗A免疫抗体の発生がないはずで

それでは、O型血液を万能的に使用することは、実用性がないのでしょうか、朝鮮戦争で、アメリカ軍は万能血液型として、低力価のO型血液を使用し、ほとんど副作用を起しておりません。救急の場合で、

正確な血液型検査や交叉試験の行なえないときに、低力価O型血液を使用するのは正しいと言えます。

輸血の副作用のほとんどが、免疫抗体によることが判っておるので、高力価O型でもかまわない訳であります。しかし、高力価O型の人には低力価O型の人よりも、免疫抗体を作る能力が強いものと考えられておるので、低力価O型を使用したほうが良いと言われております。

救急の場合、O型を異型輸血するほうが事故が少ないことが確実ですから、人手のない所で救急に輸血するときは、むしろO型を使用したほうが安全と言えます。

その後に、同型血液を輸血するときは、改めて交叉試験を行なった後に、同型血液を輸血するようにします。

### 結 び の 言 葉

輸血は血液の同種組織移植と言えます。また、すべての人の血液の組成は、多少ともすべて異なっているはずで、厳密な意味での適合輸血はありえず、同一

血液型の輸血でも繰り返しているうちには、何らかの免疫抗体が発生します。溶血性副作用を伴わない異型輸血を行なえば、さらに免疫抗体発生機会が多くなり、副作用もさらに複雑となります。しかしたがって、輸血よらなければ回復が望めない場合に限り輸血を行なうべきです。成人では500ml以下の量を1回限り輸血することは、原則として避けるべきです。この場合は代用血漿を輸液して循環血漿量を確保しておけば、たいいてい切り抜けられます。

それと同時に、人手と設備のないときの救急の目的には、思いきってO型血液を使用するほうが、事故が少なく安全であることも確実であると思います。

### 参 考 文 献

- 1) Allen, J. G. : Surgery (ed. by Harkins, Moyer, Roads & Allen), 2nd ed., p. 126, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1961.
- 2) Race, R. R. & Sanger, R. : Blood Groups in man, 4th ed., Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962.