

氏名(本籍) 田 口 喜 雄

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 博 第 5 2 6 号

学位授与年月日 昭 和 4 3 年 3 月 2 6 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程 東北大学大学院医学研究科
(博士課程)外科学専攻

学位論文題目 Study on Canine Renal Allografting
Treated with Deacetyl Thiocolchicine
Tartrate as an immunosuppressive
Drug.
(抗免疫薬剤としてデアセチール・サイオコ
ルヒチン・タートレートを使用した犬腎同種
移殖の実験的研究)

(主 査)

論文審査委員 教授 葛 西 森 夫 教授 榎 哲 夫

教授 穴 戸 仙 太 郎

論 文 内 容 要 旨

同種移植片を長く生着させるためには、何らかの方法で宿主に起こる免疫反応を抑制する必要がある。この面での研究はすでに多く発表されているが、臨床に應用できるものはきわめて限られている。従来より東北大学第二外科学教室ではトロポロン系薬剤の制癌作用を研究してきた。この経験に基づき、コルヒチン誘導体デアセチール・サイオコルヒチン・タートレート（以下サイオコルヒチンと略）を使用して犬腎同種移植を行い、この薬剤の抗免疫剤としての効果を検討した。

実 験 方 法

雑種成犬を使用。腎提供犬より摘出した腎をただちにヘパリン加低分子デキストランで落差灌流し、腹腔内もしくは腹腔外に腎動脈と内腸胃動脈とを端々に器械吻合、腎静脈と外腸骨静脈とを端々に器械吻合あるいは端側に手縫いの吻合を行い、尿管は膀胱内に移植した後、移植腎を腹腔内腸骨窩あるいは腹腔外皮下に固定、経腰的に両側固有腎を摘出して術を終える。

術後は、1) コントロール群として無処置のもの、2) 6MPまたはイムランを投与した群、3) サイオコルヒチン（原則として $0.25 \sim 0.5 \text{ mg/kg/day}$ ）を投与した群と三大別して結果をみた。結果の判定は生存日数で行い、途中経過、死亡時組織変化を判定の補助とした。

結 果

1) コントロール群（11頭）は3～9日の生存で、その平均生存日数は5.1日であつた。死因の多くは拒否現象に起因する尿毒症であつた。2) 6MP・イムラン使用群（11頭）の生存は5～14日で、その平均生存日数は8.3日であり、5日目死亡例（即ち無処置群平均以下）を除く平均生存11日で、死因は拒否現象と薬物中毒であつた。3) サイオコルヒチン使用群（11頭）は、9～24日の生存で、その平均生存日数は16.4日であつた。

組織学的にサイオコルヒチン使用移植腎の変化程度を軽度、中等度、高度と三大別した。

腎移植を行わないでサイオコルヒチンのみ投与した腎では、その変化はほとんどなかつた。

1) 軽度変化を示したものは9～17日の生存で死因の全ては拒否現象以外の原因で、組織学的に糸球体変化はほとんどなく、細尿管上皮の変性軽度、動脈壁の変化はほとんどなく、間質の軽い細胞浸潤を伴つたものである。2) 中等度変化をきたしたものは21～24日の生存、全例 0.5 mg/kg/day 投与で、途中、重篤な食思不振を伴つて薬剤投与を中止している。死因は薬

物中毒と拒否現象で、組織学的に糸球体の膨化、変性があり、細尿管上皮は著明に脱落、動脈壁の肥厚、フィブリノイド変性を伴い、間質の細胞浸潤とくにプラズマ細胞の浸潤を認めるものである。

3) 高度変化をきたしたものは、12~18日の生存で、術后何らかの原因で血栓形成をきたした例で、いわゆる腎壊死をきたしたものであつた。

結 語

コルヒチン誘導体であるデアセチール・サイオコルヒチン・タートレートに抗免疫薬剤として使用し、犬腎同種移植を行つた。その結果、

1) デアセチール・サイオコルヒチン・タートレート使用群の平均生存日数は16.4日で、コントロール群(最長生存9日)と比較して、あきらかに良い結果を得た。

2) 組織学的に移植腎の変化は、他の免疫抑制剤6MP、イムランを使用したものと比較して同等ないしより軽度であつた。

3) この薬剤使用経過中一部に重篤な食思不振、脱毛を認めたほか、視力減退を推察した例を認めた。

4) この薬剤の投与量、投与回数を少くしたものでは、20日以上生存はなかつたが、何らかの原因で血栓形成をきたしたものを除いて、全例その組織学的変化は軽微で、副作用は少なかつた。

以上、移植腎のあきらかな生着延長、移植腎の組織学的変化が他の免疫抑制剤を使用した移植腎と比較して、同等ないし軽微なところから、この薬剤使用中認められた副作用を軽減する手段を構じ、投与方法をより研究することによつて、デアセチール・サイオコルヒチン・タートレートは抗免疫剤として使用できる可能性であると考えられる。

審査結果の要旨

臓器移植は 6MP, イムランなどの出現によつて急激に進歩し、腎移植は即ち臨床応用の段階に入つた。しかしこれらの薬剤も移植免疫抑制剤として常に満足すべき効果を示すものではなく他により効果的な免疫抑制剤の探究が必要である。本研究では免疫抑制剤の多くが抗痛作用を有して居り、他方不飽和七員環化合物であるコルヒチンが抗痛作用を有することから、トロポロン誘導体の移植免疫作用を、犬に於ける腎移植で検討したものである。

Deacetyl thiocolchicine tartrate (DTC), colchicine, trimethyl colchicine acid methyl ether-d-tartrate などについての予備実験から、最も副作用の少ない点で DTC を選んだ。成犬腎を剔出後直ちに低分子デキストラン、ブドウ糖、ペパリンを夫々 10%, 5%, 1 単位/ml の割合に含んだ液で灌流洗滌し、他の犬の腸骨窩に移植した。動静脈の吻合には中山式血管吻合器で移植したが、移植腎の虚血時間は 1~2 の例外を除き 20 分以内であつた。尿管は穴戸の方法で膀胱に吻合し、最後に受容犬の両脚腎は剔除している。

移植後は抗生剤投与と共に、DTC を $0.5 \text{ m\text{g}/\text{kg}}$ 毎日又は $0.25 \text{ m\text{g}/\text{kg}}$ を週 2 回投与したが、動物により投与量には若干の過不足があつた。このほか免疫抑制を全く行わない対照群と、6MP 又はイムラン処置を行つた群の移植実験も行つて、DTC 投与群と比較している。

その結果、免疫抑制を行わぬ 10 頭では、平均生存日数 5.3 ± 1.55 日で全例が 10 日以内に rejection のために死亡、6MP 又はイムラン群 (6 例) では 11.0 ± 2.16 日の生存で大半が rejection で死亡したのに対して、DTC 群では 16.4 ± 4.34 日で、1 例を除き 10 日以上生存であつた。DTC 群 11 頭中毎日 $0.5 \text{ m\text{g}/\text{kg}}$ 投与例はいずれも副作用の為に 7~11 日で DTC 投与を中止し、結局 12~24 日に rejection のために死亡したが、 $0.25 \text{ m\text{g}/\text{kg}}$ 週 2 回投与群では 9~18 日の生存であつたが、死亡原因は rejection 以外の合併症によるものであつた。腎の組織学的所見でも、DTC 中止後 rejection で死亡したものは高度の変化が認められたが、他の例は、血栓形成による移植腎壊死例を除き、その変化は軽度で、6MP 又はイムラン群に匹敵するものであつた。以上の結果から、deacetyl thiocolchicine tartrate は犬腎移植に免疫抑制作用を不することは明かであり、投与量では $0.25 \text{ m\text{g}/\text{kg}}$ 週 2~3 回が適当であらうとしている。本研究では DTC にイムランより優れた免疫抑制作用を証明するまでには到らなかつたが、Toropolone 誘導体が臓器移植に於ける免疫抑制剤として用い得る可能性を示した点は重要で、今後の此の方面の研究の進歩に寄与することが大きい。

よつて学位授与に値するものと認める。