

氏 名 (本籍) おか 岡 もと 本 みち 道 たか 孝

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 9 5 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 外 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 保 存 腎 の 実 験 病 理 学 的 検 討
— 組 織 計 測 法 に よ る 定 量 的 解 析 —

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 葛 西 森 夫 教 授 高 橋 徹

教 授 折 笠 精 一

論 文 内 容 要 旨

〔はじめに〕死体腎移植においては、移植腎が viable か否か、すなわち移植後機能が発現するか否かは、極めて重要な問題である。

本研究では、犬を用いた動物実験を行ない、近位尿細管の変性の程度と間質の量的変動を指標として、阻血による腎の組織障害について定量的解析を試み、移植腎の viability の判定が組織学的に可能か否かを検討した。

〔対象と方法〕雑種成犬55頭を用い、冷阻血を12時間から120時間まで変化させる冷阻血群(23頭)、および全阻血時間24時間と一定にして温阻血を15分から120分まで変化させる温阻血群(32頭)の二群に分けた。初期灌流液および浸漬保存液としてコリンズM液を用いてそれぞれ自家腎移植を行ない、術中1時間後(1 hour biopsy)、2週後および3週後と経時的に腎生検を施行した。

対側健腎は2週後に摘出し、その後の移植腎機能を血液生化学的検査により評価し、生着し得たか否かを判定した。

〔解析方法〕近位尿細管については、上皮細胞の核数、細胞面積および平均直径をそれぞれ定義し、また間質については、皮質中間層において糸球体と一定の距離内とする測定部位を設定した。近位尿細管にはPAS染色、また間質についてはAzan-Mallory染色標本を用いて、Nikon-V-16型顕微投影装置にて500倍に拡大して、基底膜、刷子縁の輪郭、細胞核、あるいは間質をそれぞれ忠実にトレースした。次いでこれを、Kontron社MOP 20型画像解析装置にて計測した。

〔結果〕①1 hour biopsy：近位尿細管上皮細胞の核数は、冷阻血あるいは温阻血時間の延長にしたがって、有意の直線的減少を示した。細胞面積については、48時間までの冷阻血あるいは60分までの温阻血の場合、上皮細胞が水腫様変性を呈するため、正常値よりむしろ増加する例もみられた。しかし阻血がさらに高度になると、細胞質の減少および細胞脱落が著明となり、細胞面積はしだいに減少した。したがって細胞面積についても、全体的にみると、阻血の程度にしたがって有意の直線的減少がみられた。間質は、1 hour biopsy においては全般的に浮腫状を呈しており、冷阻血あるいは温阻血の程度とのはっきりした関連は見出せなかった。

②経時的生検：移植後2～3週までの生検標本が得られ、かつ移植腎の機能を判定し得た冷阻血群18頭、温阻血群20頭について検討した。核数、細胞面積および平均直径は、それぞれ生着例の方がより高値を示し、生着例よりも非生着例で、また冷阻血群よりも温阻血群で、より経時的変化が大であった。間質については、両群とも移植後2週で浮腫性病変の出現がみられたが、生

着例ではその後病変が縮小してくるのに対し、非生着例ではさらに増強し、硬化性病変に移行する像もみられた。

③ Viability の判定：1 hour biopsy においては組織学的に差が生じないため viability の判定は困難であったが、温阻血のない場合に限ると、核数値を指標とすることにより多くは判定可能であった。

次に、viability に関して境界領域ともいえる11頭について検討し、移植後2週および3週後の生検では、生着例、非生着例間に判然とした組織学的な差が生じることから、viability の判定がほぼ可能と考えられた。

〔考察〕肝、心移植などでは、移植直後よりの機能発現が必要不可欠であるのに対し、腎移植においては、血液透析などにより腎機能が発現するまで待つことが可能である。したがって腎移植の場合、腎保存中における viability の判定は不可能であっても、移植後の無尿あるいは乏尿期における viability の判定ができるだけ早期に可能となれば、必要以上の免疫抑制剤の投与を回避できるなど、その意義は極めて大きいと考えられる。

そこで本研究では、自家腎移植実験により、経時的な移植腎生検を施行して、阻血によってもたらされる viability 低下の判定が組織学的に可能か否かについて検討した。

1 hour biopsy で生着例、非生着例間に組織学的な差が生じてこない理由としては、阻血による障害とともに、血流再開に伴っておこるとされる障害が、血流再開後1時間ではまだ組織学的変化としてとらえられないためと考えられる。しかし、経時的生検の対照としての重要性、あるいは提供腎の病変の検索といった有用性などから、著者らは1 hour biopsy が必要不可欠であると考えている。また、移植後の経時的生検も、viability の判定のみならず移植腎の状態を把握する上からも、極めて有意義であると考えられる。

また、阻血による近位尿管の変化および間質の浮腫性病変は、回復までに2～3ヶ月を要することから、臨床において生検標本を観察する場合には、阻血による病変が背景にひそんでいることを十分に考慮する必要がある。

審 査 結 果 の 要 旨

腎移植は広く行われるようになってきたが、術後に起こる急性尿細管壊死は、その予後を決める上で大きな問題である。とくに、死体腎移植においては、急性尿細管壊死が透析により回復しない、いわゆる viable のない場合が少なくない。すなわち、移植後機能が発現するか否か、臨床向きわめて重要な問題となっている。

本研究では、犬を用いた動物実験を行ない、近位尿細管の変性の程度と間質の量的変動を指標として、阻血による腎の障害について定量的解析を試み、移植腎の viability の判定が組織学的に可能か否かを検討している。

すなわち、冷阻血を12時間から120時間まで変化させる冷阻血群と、全阻血時間を24時間として一定とさせ、温阻血時間を15分から120分まで変化させる温阻血群とに大別して、浸漬保存液としてコリンズM液を用いて自家腎移植を行い、経時的に腎生検を行い、近位尿細管の上皮細胞の核数、細胞面積および平均直径をそれぞれ計測するとともに皮質中間層において糸球体と一定の距離内の間質面積を測定している。

その結果、1 hour biopsy において、近位尿細管上皮細胞の核数が、冷阻血あるいは温阻血時間の延長にしたがって、有意の直線的減少を示すことを明らかにし、細胞面積についても阻血の程度にしたがって有意の直線的減少がみられることを明らかにし、従来いわれていた間質の浮腫状変化は、むしろ定量的に見ることの困難性を指摘した。

また、術後の経時的生検から、核数、細胞面積および平均直径は、それぞれ生着例の方が高値を示し、冷阻血群よりも温阻血群での変化がより大きいことから、提供腎の温阻血を少なくすることの意義を述べている。また間質病変は術後2週間で硬化性病変に移行する場合、非生着となることを指摘し、臨床腎移植において機能発現に至るまでの血液透析中の管理に関して示唆に富む指針を与えている。

以上が本研究の主たる骨子であるが、本研究では、1 hour biopsy とそれに続く経時的生検について、viability 判定だけでなく移植腎の状態を把握する意味からも、その重要性を、とくに定量的に解析をすることで必要だとしている。

これは新しい免疫抑制法等が導入され、飛躍的成績向上がもたらされた現状の移植学において、さらに、100%の成績に近づけるための基本的な研究方法とその意味について論じている点極めて重要な研究であり、学位授与に与するものである。