



## Significance of interstitial lesions as the early indicator for acute vascular rejection in human renal allografts

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 斎須, 和浩 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1092">http://hdl.handle.net/10271/1092</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 239号	学位授与年月日	平成10年 3月26日
氏名	齋 須 和 浩		
論文題目	Significance of interstitial lesions as the early indicator for acute vascular rejection in human renal allografts (ヒト同種腎移植後急性血管型拒絶反応の早期診断指標としての間質病変の意義)		

博士(医学) 斎 須 和 浩

論文題目

Significance of interstitial lesions as the early indicator for acute vascular rejection in human renal allografts  
(ヒト同種腎移植後急性血管型拒絶反応の早期診断指標としての間質病変の意義)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

免疫抑制療法の進歩により移植腎急性拒絶反応は軽症化し、臨床所見のみで診断することが困難な例も多く、的確な診断と治療を早期に行うために移植腎生検の果たす役割は大きい。移植腎病理組織学的に動脈内膜炎を伴う血管型急性拒絶反応が、最も重症度の高い急性拒絶反応として広く認められている。しかし針生検の場合得られる情報が不十分なことは稀でなく、急性拒絶反応における重症度診断精度の向上に寄与する指標が望まれる。現在、間質の好酸球、好中球、形質細胞浸潤および浮腫と急性拒絶反応の進展および重症度との関連が示唆されているが、それら間質病変と急性血管型拒絶反応との関連については不明である。そこで、移植腎急性血管型拒絶反応における間質に浸潤した形質細胞、好酸球、好中球、および間質浮腫の意義について検討した。

〔材料ならびに方法〕

1985年10月より1996年9月までに浜松医科大学泌尿器科で施行された移植後90日以内の移植腎針生検、60症例129生検（生体腎25症例48生検・死体腎35症例81生検）についてレトロスペクティブに検討した。急性拒絶反応の診断に不適切な（糸球体数4個以下または壊死により正常細胞成分のほとんど消失した標本）症例または拒絶反応以外による腎機能低下症例は除外した。対象は1例を除き、すべてシクロスポリン投与下の症例である。移植腎生検は急性拒絶反応が疑われた場合、患者の同意を得て行われた。

パラフィン包埋保存検体よりHE染色、PAS染色を各5切片、Masson-Trichrome染色、PAM染色を各3切片の連続切片標本を作製し、同一光学顕微鏡下で同一観察者1人が組織学的診断と間質浮腫の判定を行い、間質浸潤形質細胞、好酸球、好中球のそれぞれを計数した。組織学的診断では移植腎生検の国際的診断基準であるBanff分類に従い診断した後、拒絶反応なし、borderline、間質尿細管型拒絶反応(grade1およびgrade2a)、血管型拒絶反応(grade2bおよびgrade3)の4群に分類した。計数はHE染色標本200倍視野下で全皮質について行い、10視野あたりの細胞数を算出した。統計処理において危険率5%未満を有意とした。

〔結果〕

全129生検を生検時期により拒絶前、拒絶時、拒絶後の3群に分類した。1人の患者より得た生検のうち、最も重症度の高い診断をその患者の代表診断と定義し、拒絶時の群とした。代表診断以前の生検群を拒絶前の群、代表診断後の重症度のより軽い生検群を拒絶後の群と定義した。生検上拒絶反応を認めなかった患者の生検は拒絶前群に分類し、また代表診断としてのborderlineは拒絶反応として拒絶時群に分類した。

間質好酸球数は拒絶前(平均±標準誤差;  $0.6 \pm 0.3/10$ 視野)よりも拒絶時( $15.4 \pm 9.2$ )に有意に多かった( $p < 0.05$ )。

間質形質細胞数は急性血管型拒絶反応発症後の時間経過とともに増加する傾向が認められた。また、急性血管型拒絶反応群の形質細胞数 ( $4.3 \pm 1.1$ ) は、非血管型拒絶反応群 ( $1.3 \pm 0.4$ ) に比べ有意に多かった ( $p < 0.01$ )。

急性血管型拒絶反応出現前の間質好中球数 (中央値、 $16.7/10$  fields ; 範囲、 $5.0-20.0/10$  fields) は、拒絶反応なしおよびborderlineの患者 ( $2.2 ; 0.0-36.7$ ) と比較し有意に多かった ( $p < 0.01$ )。

急性血管型拒絶反応出現前の間質浮腫の出現頻度 (55.6%) は、拒絶反応なしおよびborderlineの患者 (8.0%) よりも有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

#### 〔結論〕

急性血管型拒絶反応は、形質細胞、好酸球、好中球浸潤および浮腫の間質病変との関連があると考えられ、これらの間質病変は急性血管型拒絶反応の指標となる可能性が示唆された。この研究結果は、移植腎急性血管型拒絶反応の組織学的診断精度向上に寄与するとともに、サンプリング・エラーによる過少診断の防止に役立つものと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

腎移植における急性拒絶反応は、移植腎の予後を決定する重要な因子の一つである。特に急性拒絶反応の中で最も重症度の高い急性血管型拒絶反応を早期かつ的確に診断することは、移植腎生着率の向上に大きく寄与するものと考えられる。急性血管型拒絶反応は組織学的に動脈内膜炎を伴う急性拒絶反応として定義される。しかし、移植腎生検によって常に血管病変部を把らえられるとは限らず、血管病変以外の急性血管型拒絶反応に特徴的な組織学的診断指標が望まれる。

申請者は、ヒト移植腎生検組織において間質に浸潤した形質細胞数、好酸球数、好中球数の計数および間質浮腫の判定を行い、これら間質病変の急性血管型拒絶反応における意義を、過去11年間の生検検体を用いて検討した。

1985年10月より1996年9月までに浜松医科大学泌尿器科で施行された移植後90日以内の移植腎生検 (60症例129生検) を対象とした。パラフィン包埋保存検体より連続切片標本作製し、移植腎拒絶反応の国際的診断基準であるBanff分類に従って診断した。さらにそれぞれの生検標本を急性拒絶反応なし、borderline (境界型)、急性間質尿細管型拒絶反応、急性血管型拒絶反応の4群に分類した。間質浮腫の判定後、間質に浸潤した形質細胞数、好酸球数、好中球数の計数をHE染色標本200倍視野下で全皮質について行い、10視野あたりの細胞数を算出した。

本研究において、まず間質における細胞浸潤の種類と拒絶反応の時間的経過を検討すると、急性血管型拒絶反応における形質細胞数は非血管型拒絶反応よりも有意に多く、その数は時間経過とともに増加し、特に拒絶反応の発症より14日目以降の生検組織に最も多数認められることがわかった。好酸球は急性血管型拒絶反応時に多く認められ、その前後では少ない傾向が認められた。このことは、好酸球浸潤の目立つ組織像は活動性の急性血管型拒絶反応を疑わせる所見となりうることを示唆している。一方、好中球は生体腎移植症例において急性血管型拒絶反応と診断される以前の組織像に多く認められた。また、間質浮腫も急性血管型拒絶反応と診断される以前の生検標本に認められる頻度が高かった。したがって、間質浮腫あるいは生体腎移植における顕著な好中球浸潤は生検組織上に血管病変を認めなくても、急性血管型拒絶反応を予期する所見となりうると考えられた。

移植腎生検組織において間質に浸潤している細胞は大部分が単核球であり、不均等な分布をしている

こともあり、従来その浸潤の程度を急性拒絶反応の重症度の指標とすることは難しいとされてきた。しかし、本研究に示されたように、間質に浸潤した形質細胞、好酸球、好中球、さらに間質浮腫を半定量的に評価すれば拒絶反応の予測がある程度可能になりうるという興味ある知見が得られ、審査委員会では高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) 本研究で用いている“移植腎急性拒絶反応”の定義
- 2) 対象症例における移植腎生検の適応
- 3) 移植後90日以内の生検標本を対象にした理由
- 4) 対象症例における急性拒絶反応の治療について
- 5) 本研究で対象とした症例における単核球浸潤について
- 6) 形質細胞の同定法
- 7) 生検で得られる検体の量
- 8) 細胞計数時の観察視野数
- 9) 計数値の再現性と客観性について
- 10) 拒絶反応後の好酸球減少と拒絶反応の治療との関連について

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 梶 村 春 彦

副査 教授 山 下 昭 副査 助教授 菱 田 明