

(42)

氏名(生年月日)	ヤ 八	ギ 木	サワ 沢	ツカシ 隆
本籍				
学位の種類	医学博士			
学位授与の番号	乙第968号			
学位授与の日付	昭和63年11月18日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	シクロスポリン使用腎移植症例の臨床病理学的検討			
	第1報 長期生着症例の検討			
	第2報 移植腎生検180例の検討			
論文審査委員	(主査) 教授 太田 和夫			
	(副査) 教授 杉野 信博, 教授 小山 生子			

論文内容の要旨

目的

免疫抑制剤としてシクロスポリン(CYA)を用いた移植腎長期生着例の腎機能の推移を調べ、また、腎機能低下時に実施した移植腎生検を臨床病理学的に解析し、拒絶反応ならびにCYAの腎毒性について検討を加えた。

対象と方法

第1報においては腎移植後、本剤を継続使用し、3年以上の生着がえられている62例を対象に血清クレアチニン(S-Cr.)値を追跡し、それに及ぼす免疫抑制法ならびに背景因子の影響について検討した。また、第2報では臨床的に診断困難な腎機能低下がみられた際に実施した180回の移植腎生検の成績をまとめ、腎機能低下の原因を臨床病理学的に検討した。

成績

1. 腎機能の推移

対象の62例は移植後、本剤(12mg/kg/day)およびメチルプレドニゾロンの2剤で免疫抑制を行ったが、3年にわたる経過中、おもに腎毒性などの副作用を低減する目的で本剤を減量し、さらに生体腎の82%、死体腎の92%には他剤を併用している。この減量にもかかわらず、3年目のS-Cr.値は従来のアザチオプリンを中心とした症例(AZ群)にくらべて高値を示し、とくに生体腎ではAZ群の $1.52 \pm 0.47 \text{mg/dl}$ に対して、CYA群は $2.13 \pm 0.78 \text{mg/dl}$ と有意差もみられた($p < 0.001$)。また、 2.0mg/dl 以下の値を示した症例はAZ

群では89%であるのに対し、CYA群では58%であった。

2. 組織所見と腎毒性

1) CYAの腎毒性を示す所見が移植後4年までにえられた全標本の30%にみられ、そのうち、tubulopathyを中心とする急性毒性はすべて4か月以内の標本に認められていた。その際のCYA血清trough濃度は $244 \pm 86 \text{ng/ml}$ と高値を示した。一方、arteriolopathyを中心とする慢性毒性は7か月以降の標本にみられ、とくに、2年以降は全標本の55%に認められた。その際のCYA血清trough濃度は $94 \pm 37 \text{ng/ml}$ と低値を示したが、これらの症例の89%は移植後3か月以内に 200ng/ml 以上の高濃度が1週間以上、持続していた。

2) 移植後3年目のS-Cr.値が高値を示す症例ほど、腎毒性、急性拒絶反応のどちらか一方、ないしは両者が高率に認められた。とくに慢性毒性が確認された症例のS-Cr.値は $2.85 \pm 0.58 \text{mg/dl}$ とこれを認めていない症例の $2.04 \pm 0.84 \text{mg/dl}$ にくらべ、有意に高値を示した($p < 0.05$)。

結論

1. CYAの使用によって、生存率・生着率は向上したが、S-Cr.値は従来のAZ群と比較して有意に高く、CYAの腎毒性がその大きな原因となっていた。とくに慢性毒性を合併した症例のS-Cr.値は高値を示した。

2. 慢性毒性の出現と移植後3ヵ月以内のCYA高濃度の持続には密接な関連性のあることが認められた。
3. 長期間、腎機能を良好に維持するためには急性拒

絶反応の予防と同時にCYAの慢性毒性を回避することが重要であり、そのためには早期からCYA投与量を少量として血清濃度を低値に保ち、他剤を併用する免疫抑制法が望ましいと考えられた。

論文審査の要旨

本論文はシクロスポリン投与腎移植症例の長期成績ならびに生検所見について検討し、本剤の腎毒性発現に関与する因子として移植後早期の血中濃度と拒絶反応発生の頻度が重要であることを示したもので学術上、臨床価値あるものと認める。

主論文公表誌

シクロスポリン使用腎移植症例の臨床病理学的検討

第1報 長期生着症例の検討

日本腎臓学会誌 第30巻 第7号

865～873頁（昭和63年7月25日発行）

第2報 移植腎生検180例の検討

日本腎臓学会誌 第30巻 第7号

875～884頁（昭和63年7月25日発行）

副論文公表誌

- 1) イヌ腎移植における graft pretreatment—抗イヌリンパ球グロブリンでの検討—
低温医学 10 (2) 28～36 (1984)
- 2) Cyclosporine と腎移植後感染症
移植 19 (6) 447～454 (1984)
- 3) 救命救急の実際：急性腎不全
診断と治療 73 (3) 617～623 (1985)
- 4) 移植腎生検後に発生した腎動脈瘤に対する1手術治療例
移植 20 (6) 702～707 (1985)

5) Mizoribine

腎と透析 19 (3) 404～405 (1985)

6) 術前・術後の輸液計画：腎不全

消化器外科 9 (7) 1107～1113 (1986)

7) Cyclosporine tissue levels and morphological and functional changes in organs of cyclosporine treated rats (シクロスポリン投与ラットにおけるシクロスポリンの各臓器組織内濃度と形態学的、機能的変化)

Transplant Proc 18 (5) 1272～1277 (1986)

8) Deterioration in glucose metabolism in cyclosporine treated kidney transplant recipients and rats (シクロスポリン投与腎移植患者およびラットにおける糖代謝異常)

Transplant Proc 18 (6) 1548～1551 (1986)

9) 腎移植後の病態と代謝：腎移植後の肝機能の変化

臨床透析 3 (4) 479～485 (1987)

10) 移植腎の機能低下

腎と透析 24 (4) 625～630 (1988)