

氏名	はがひろのり 羽賀博典
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	論医博第1853号
学位授与の日付	平成16年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Periportal Edema and Necrosis as Diagnostic Histological Features of Early Humoral Rejection in ABO-Incompatible Liver Transplantation (ABO血液型不適合肝移植における門脈域周辺の浮腫と壊死は早期液性拒絶反応の組織学的特徴として診断的価値を持つ)
論文調査委員	(主査) 教授 前川 平 教授 日合 弘 教授 田中 紘一

### 論 文 内 容 の 要 旨

末期肝不全の治療として行われる肝移植はABO血液型一致で行うことが原則であるが、日本国内においては脳死ドナーの不足からときにABO不適合の生体肝移植が選択されている。抗ドナー血液型A/B抗体によって引き起こされる液性拒絶反応はABO不適合肝移植を成功させるうえで最も重要な障害である。これまで液性拒絶反応では移植後早期に広範な肝壊死が発生すると報告されているが、虚血や敗血症など他の肝障害と鑑別する特異的な組織学的特徴についてはこれまで十分な報告がない。またABO不適合移植で高率に発生する胆管障害と液性拒絶反応との関係も明らかでない。

我々は液性拒絶反応における特徴的な組織像を明らかにするために、ABO不適合移植後一ヶ月以内に拒絶反応を疑って生検した41名の患者につき臨床病理学的検討を行った。術後の同種血球凝集(IgM抗体)が64倍以上を示した21名(51%、高力価群)と64倍未満であった20名(49%、低力価群)とに分けて検討を行った。

高力価群では術後 $5.7 \pm 4.1$ 日(範囲:1-17日)で抗体価が64倍以上を示し、低力価群と比較して高率に胆管炎の発生が見られ(90% vs. 30%,  $p < 0.0001$ )、グラフト肝の生存率も低かった(38% vs. 70%,  $p < 0.05$ )。高力価群のうち8人では、術後生検にて門脈域周囲の浮腫、出血、壊死(perportal edema and necrosis, PEN)を認めた。PENを示した生検は術後5日目から18日目に行われたが、いずれも抗体価上昇後2日以内ないし抗体価が最も高値を示した時点での生検であった。低力価群の生検においてはいずれもPENの像を認めなかった。高度の急性細胞性拒絶反応の特徴とされる中心静脈周囲の壊死炎症はPENを示した検体ではごく軽度であった。PENを示した患者のグラフト肝は最終的に広範な肝壊死ないし高度の胆管病変を発症した。

以上、ABO不適合肝移植においては術後の抗ドナーA/B抗体価と肝障害の発生率に相関が認められた。高力価群にのみ認められたPENの像は、高度の液性拒絶反応の早期の変化を組織学的に示していると見なすことができる。一方、抗体価上昇後1週間から数ヶ月以後に発生する胆管炎様変化は液性拒絶反応の活動期ではなく、門脈域の障害後の修復反応を見ている可能性が示唆された。抗ドナーA/B抗体の高値を示す群に対して、液性拒絶反応による肝障害を克服するためのさらなる治療と予防法の開発が望まれる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗ドナーA/B血液型抗体によって引き起こされる液性拒絶反応はABO不適合肝移植を成功させるうえで最も重要な障害である。しかし液性拒絶反応を虚血や敗血症など他の肝障害と鑑別する特異的な組織学的特徴についてはこれまで十分な報告がなく液性拒絶反応の診断基準も明らかでない。

本研究では液性拒絶反応における組織学的変化を明らかにするためABO不適合肝移植後一ヶ月以内に拒絶反応を疑って生検した患者につき臨床病理学的検討を行った。術後に抗ドナーA/B抗体が64倍以上を示した高力価群では低力価群と比較して高率に胆管炎の発生が見られグラフト肝の生存率も低かった。高力価群では、抗体価が64倍以上に上昇後2日以内

に行われた肝生検で門脈域周囲の浮腫，出血，壊死を認めた。一部の症例で血管内皮に免疫グロブリンや補体の沈着が証明された。門脈域の浮腫と壊死を示したグラフト肝では最終的に広範な肝壊死ないし高度の胆管病変を示した。

以上より ABO 不適合肝移植においては門脈域の浮腫と壊死が高度の液性拒絶反応の組織学的な早期変化であることが示された。以上の研究はこれまで明らかでなかった肝移植における液性拒絶反応の形態学的変化の解明に貢献し，今後の生体肝移植における拒絶反応の病理診断及び治療法の評価に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお，本学位授与申請者は平成16年2月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け，合格と認められたものである。