

氏 名	ふじ 藤 田 士 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1716 号
学位授与の日付	平 成 12 年 5 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	Significance of preformed anti-donor antibodies in liver transplantation (肝臓移植における既存抗ドナー抗体の意義について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 伊 藤 和 彦 教 授 山 岡 義 生 教 授 田 中 紘 一

論 文 内 容 の 要 旨

腎臓移植においては、術前クロスマッチ陽性は超急性拒絶反応を引き起こすため移植手術の禁忌とされているが、肝臓移植における術前クロスマッチ陽性の意義に関しては、最近の相反する報告にみられるように、未だに議論のあるところである。195例の同所性脳死肝臓移植において、T cellもしくはB cellに対する術前のクロスマッチの結果が手術成績に及ぼす影響について、特にドナーT cellに対する既存IgG抗体価の高い症例の手術成績に注目して検討を行った。(患者および方法) 1990年2月より1995年12月までにフロリダ大学シャンズ病院で行われたすべての同所性脳死肝臓移植症例195例を対象とした。術後の免疫抑制療法はサイクロスポリン(静注2日、以後経口)、アザチオプリン、およびステロイド(メチルプレドニゾン静注2日、以後経口プレドニゾン)の3者併用療法であった。予防的抗リンパ球抗体は使用しなかった。初期の75症例においてはCDC法(補体依存性細胞障害法)をもちいてクロスマッチ(XM)を行い陽性例においてはフローサイトメトリー(FCM)を用いて再確認した。その後の症例ではすべての症例においてFCMを用いてXMを行った。FCMはドナーのリンパ節もしくは脾臓の細胞を用い、Becton Dickinson社のFACSscanにより行った。データプロセッシングは同じくBecton Dickinson社のLysis II softwareを用いた。Fluorescence ratio (FR) > 2.0の時、抗ドナーT cell抗体陽性とし、同じくFR > 3.0の時、抗ドナーB cell抗体陽性とした。(結果) XM陽性症例を強抗ドナーT cell抗体症例(FB > 7.0)、弱抗ドナーT cell抗体症例(FR 2-5)、抗ドナーB cell抗体症例の3グループに分類した。(抗ドナーT cell抗体FRが5-7の症例は個別に判断)。XM陽性/陰性とグラフト廃絶の間に関連はみられなかった。47例のグラフト廃絶の約半数27例は免疫学的機序が関係すると考えられたが、その中に強抗ドナーT cell抗体患者はなかった。強抗ドナーT cell抗体症例10例中、1例が免疫学的理由ではない原因により、術後早期に死亡した。残り9例は術後3か月から3年で生存中である。強抗ドナーT cell抗体患者10例中1例は顕著な肝細胞壊死と抗体起因性の障害を示し、早期のグラフト機能障害を生じた。2例では抗体起因性の可能性を示唆する、白血球の浸潤と肝細胞の膨化を示した。しかし、これらの病変は可逆性であり、とくに問題なく回復した。急性拒絶反応の頻度、肝生検の回数は、クロスマッチ陽性患者と陰性患者の間で有意差を認めなかった。(考察) このように、術前の既存抗ドナーT cell抗体は一過性のグラフトの障害を引き起こす可能性をもつが、グラフト生存率、拒絶反応の頻度等において、抗体陰性症例と有意差はなく、抗体陰性症例と同様、同所性脳死肝臓移植においては良好な手術成績が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝臓移植において、既存抗ドナー抗体が拒絶反応やグラフトロス等の悪影響を及ぼすか否かについては未だに議論のあるところである。

脳死肝臓移植において、T細胞もしくはB細胞に対する術前のクロスマッチの結果が手術成績に及ぼす影響について検討を行った。

フロリダ大学シャンズ病院で行われた195例の同所性脳死肝臓移植症例を対象とし、初期の75症例においては補体依存性

細胞障害法によるクロスマッチを、残りの症例ではフローサイトメトリークロスマッチを行った。

抗ドナーT細胞抗体強陽性、抗ドナーT細胞抗体弱陽性、抗ドナーB細胞抗体陽性の3グループに分類した。クロスマッチ陽性/陰性とグラフト廃絶の間に関連はみられなかった。グラフト廃絶の約半数は免疫学的機序が関係すると考えられたが、その中に抗ドナーT細胞抗体強陽性患者はいなかった。抗ドナーT細胞抗体強陽性症例10例中1例が非免疫学的理由で術後早期に死亡した。抗ドナーT cell 抗体強陽性症例10例中3例で抗体起因性を示唆する病理像を示したが、病変は可逆性であり、問題なく回復した。急性拒絶反応の頻度、肝生検の回数は、クロスマッチ陽性患者と陰性患者の間で有意差を認めなかった。

このように、術前の既存抗ドナーT細胞抗体は一過性のグラフトの障害を引き起こす可能性をもつが、グラフト生存率、拒絶反応の頻度等において、抗体陰性症例と有意差はなく、良好な手術成績が期待された。以上の研究は肝臓移植における既存抗ドナー抗体の意義の解明に貢献し、肝臓移植成績の向上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12年3月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。