

Title	腎移植における線溶系の研究：尿FDPの質的分析からみた移植腎拒絶反応における線溶系の意義
Author(s)	秋山, 隆弘
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32340">https://hdl.handle.net/11094/32340</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 8 】

氏名・(本籍)	秋 山 隆 弘
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4 3 5 2 号
学位授与の日付	昭和 53 年 6 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	腎移植における線溶系の研究 —尿 FDP の質的分析からみた移植腎拒絶反応における線溶系の意義—
論文審査委員	(主査) 教授 園田 孝夫 (副査) 教授 山村 雄一 教授 神前 五郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

移植腎拒絶反応の際尿中に FDP が出現し拒絶反応の診断上有用な指標であることが知られているがその出現機序及び拒絶反応の病態との関連は明らかではない。拒絶反応腎に電顕、蛍光抗体法でフィブリン沈着がみられることと合わせ拒絶反応の病態に凝固線溶系の関与が強く示唆され尿 FDP の消長は拒絶反応の発症進展に関与することが想定された。

尿 FDP の出現機序として、糸球体内に沈着したフィブリンが局所二次線溶により分解され尿中に排泄される、血中 FDP が障害された糸球体基底膜より漏出する、糸球体より濾過されたフィブリノーゲンが尿路で尿線溶活性にて分解され FDP となる、等諸説が提唱され未だ一定の結論に至っていない。

本研究では臨床症例で尿 FDP の分画分析、Fg DP と FDP の鑑別を行い尿 FDP の由来を明らかにすることにより拒絶反応の病態における線溶系の意義を検討した。

〔方法ならびに成績〕

生体血縁腎による腎移植の 10 症例を対象とし、種々の時期の新鮮尿 300 ml を aprotinin を加え 4℃ 下で遠沈、透析後 10~100 倍に限外濾過で濃縮したものを検体とした。Fg DP, non cross-linked fibrin 由来の FDP (S-FDP と略す), cross-linked fibrin 由来の FDP (I-FDP と略す) の各 standard はプラスミン分解により作成した。検体及び standard のゲルクロマトグラフィーは Sephadex G-200 カラムにて aprotinin 加 Tris-HCl buffer (PH 7.4) を用いて行った。FDP 定量は赤血球凝集阻止反応 (HIT) にて、D 抗原、E 抗原定量は抗 D、抗 E 各血清を用いた一応免疫拡散法

(SRID)にて行った。各 standard の SDS-ゲル電気泳動は SDS 処理した後 polyacrylamide の 4~30% gradient gel にて行った。

- (1) 各段階の F<sub>g</sub> DP をゲル濾過し OD280 蛋白溶出曲線及び各 fraction の HIT 値曲線を作成し X, Y, D, E 各分画の溶出液量 V<sub>e</sub> を測定し分子量より求めた分配係数 K<sub>d</sub> と照合して確定した。
- (2) 移植後一週以内、急性・慢性拒絶反応の各時期の 16 検体につき同じ操作で HIT 値曲線を作成し各分画分布をみた所どの時期の尿 FDP 分画も HMWP が主を占め LMWP は少量かまたは欠如した。フィブリノーゲンは全例欠如した。慢性拒絶反応の一例のみ LMWP が主を占めた。
- (3) 各段階の F<sub>g</sub> DP, S-FDP, I-FDP standard の SDS-PAGE にて終末産物である D 分画を比較すると F<sub>g</sub> DP<sup>6°</sup>, S-FDP<sup>6°</sup> の D はほぼ単一の帯 (D monomer) を作成し、I-FDP<sup>24°</sup> の D は前二者の D と同一位置の帯以外に Y 分画やや上方に別個の帯を形成し二次線溶由来の D dimer の存在と考えられた。
- (4) 同一試料をゲル濾過した fraction を SRID で定量し D, E 抗原の溶出曲線を作成すると F<sub>g</sub> DP<sup>6°</sup>, S-FDP<sup>6°</sup> の D 抗原は K<sub>d</sub> 約 0.4 位置に D monomer の単一のピーク、I-FDP<sup>24°</sup> の D 抗原は K<sub>d</sub> 0.2 と 0.4 に D dimer と monomer の二相性のピークを各々形成し一次線溶由来の F<sub>g</sub> DP と二次線溶由来の I-FDP の本法での鑑別は可能と考えられた。E 抗原は三者共 K<sub>d</sub> 0.65 に単一のピークを形成し試料のプラスミン分解は完全と考えられた。
- (5) 各時期の 15 検体に適宜 5~40 CTAu. のプラスミンで 24 時間処理後ゲル濾過と SRID で D, E 抗原の溶出曲線を作成した結果、移植後一週以内の尿は大量の D dimer を有し、急性拒絶反応では軽症 (S-Cr. < 2.5 mg/dl) で可逆的な予後の良い例で D dimer 陽性、重篤で予後不良の例で陰性の傾向があり、慢性拒絶反応では D dimer が少量検出のものと陰性のものが相半ばした。

#### 〔総括〕

- (1) 腎移植後の尿 FDP 分画は HMWP が殆んどでフィブリノーゲンを欠き LMWP も少量のことから、尿 FDP の主たる由来が尿路でのフィブリノーゲンの分解である可能性は低い。
- (2) ゲル濾過と D, E 抗原の免疫学的定量法の併用で臨床検体に含まれる F<sub>g</sub> DP と I-FDP の鑑別が可能であった。
- (3) 尿 FDP の由来は病態により I-FDP と F<sub>g</sub> DP の両者が検出されることから糸球体内のフィブリン沈着の局所線溶、血中 FDP の糸球体よりの漏出の両機序共関与することが考えられた。
- (4) 移植直後や可逆的急性拒絶反応では糸球体内血液凝固につづく局所二次線溶が盛んで、重篤で非可逆的急性拒絶反応や慢性拒絶反応では局所線溶が欠如または微弱のことから、局所線溶はフィブリン沈着による糸球体障害に対する防御反応としての修復機転の意義を有すると理解できる。
- (5) 尿中の D dimer を測定することにより非観血的にフィブリン沈着、局所線溶の有無を知ることができ、また拒絶反応時にその予後を推測する補助的指標となりうる。

## 論文の審査結果の要旨

著者は尿中FDP (Fibrin/fibrinogen degradation products) の出現が腎移植における拒絶反応の早期診断の指標として有用であることを明らかとした。次いでFDPの分画分析およびD dimerの有無により一次・二次線溶の鑑別を行った結果、臨床的に可逆的な拒絶反応では糸球体内フィブリン沈着、即ち局所二次線溶が、また非可逆的拒絶反応では単なる血中FDPの尿中への漏出が起っていることを証明した。

この研究は、局所二次線溶が拒絶反応による血管内凝固に対する修復機転の存在を示唆する点を強調し、尿中D dimerの有無が拒絶反応の可逆性、即ち移植腎の予後を予知する為の良き指標となりうることを示したもので、価値があるものと考ええる。