



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 尿細胞診による移植腎急性拒絶反応とシクロスポリン腎障害の鑑別診断                                                                                                                |
| Author(s)    | 京, 昌弘                                                                                                                                           |
| Citation     | 大阪大学, 1991, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37426">https://hdl.handle.net/11094/37426</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |                                      |         |         |
|---------|--------------------------------------|---------|---------|
| 氏名・（本籍） | きょう<br>京                             | まさ<br>昌 | ひろ<br>弘 |
| 学位の種類   | 医                                    | 学       | 博 士     |
| 学位記番号   | 第                                    | 9 5 8 9 | 号       |
| 学位授与の日付 | 平成 3 年 3 月 14 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  | 尿細胞診による移植腎急性拒絶反応とシクロスポリン腎障害の<br>鑑別診断 |         |         |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 園田 孝夫                    |         |         |
|         | (副査)<br>教 授 鎌田 武信    教 授 森    武貞     |         |         |

## 論文内容の要旨

### （目 的）

免疫抑制剤シクロスポリン（CS）の導入により，移植腎の生着率は飛躍的に向上したが，その副作用である腎障害は，拒絶反応の診断をより困難にしている。拒絶反応，CS腎障害は，腎生検による病理組織学的診断により確定されるが，移植腎を日常的にコントロールするためには，非侵襲的で容易な方法が望ましい。本研究は，移植腎の急性拒絶反応，CS腎障害時の尿中細胞を形態学的，免疫細胞化学的に解析し，その結果をもとにして，これらを日常的，非侵襲的に鑑別し得る診断法を開発することを目的とした。

### （方 法）

対象：腎移植44症例の尿を経時的に採取し，これらの患者に発症し，病理組織学的，あるいは臨床的に診断された17例の急性拒絶反応，20例のCS腎障害例につき，検討を行った。

Papanicolaou 染色：採取されたすべての尿検体について，Papanicolaou 染色を行い，リンパ球，単球，尿細管細胞，集合管細胞の単核細胞数を定量し，尿 1 mlあたりの細胞数を計算した。

免疫細胞化学染色：細胞数が2,000/ml以上に増加した時は，alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase（APAAP）法を用いた免疫細胞化学染色も行った。使用したモノクローナル抗体は，CD 2，CD 4，CD 8，CD 25，cytokeratin，HLA-DRで，2次抗体としてrabbit anti-mouse globulinを用い，その後APAAP-complexと反応させ，New-Fuchsinで発色させた後，Hemalaun液にて対比染色を行い封入，検鏡した。陽性細胞を観察し，尿 1 mlあたりの値を計算した。

診断との比較：Papanicolaou 染色では，急性拒絶反応，CS腎障害時の尿中単核細胞数および単核

細胞中に占める近位尿細管細胞の割合について検討を行った。免疫細胞化学染色では、各陽性細胞数、およびHLA-DR/cytokeratin陽性細胞比につき、平均値、標準偏差値、中央値75%値を求め、急性拒絶反応、CS腎障害時の値を、全症例による値と比較検討した。また、75%値を正常値の上限として、各抗原陽性細胞の急性拒絶反応診断に対する sensitivity, specificity を求めた。

#### (結 果)

1. 急性拒絶反応、CS腎障害症例では、ほとんどが臨床的診断時には尿中単核細胞数の増加を示し、その傾向は急性拒絶反応の方が大きかった。
2. 近位尿細管細胞の尿中単核細胞中に占める割合の高いことが、CS腎障害を示す特徴的な所見であった。
3. 急性拒絶反応時には、CD2, CD4, CD8, CD25 ( $P<0.005$ ), HLA-DR ( $P<0.025$ ) 陽性細胞, HLA-DR/cytokeratin 陽性細胞比 ( $P<0.05$ ) が、優位の差をもって全症例群より高値を示した。

一方、CS腎障害症例においては、全症例群と比較してどの抗原陽性細胞に対しても、優位の差は認めなかった。

4. 急性拒絶反応の診断に関しては、尿中のCD25抗原に対する陽性細胞数が、すべての抗原の中で最も良好な sensitivity, specificity を示し、HLA-DR/cytokeratin 陽性細胞比, CD8, CD2 陽性細胞数が次いで良好な成績を示した。

#### (結 論)

Papanicolaou 染色および免疫細胞化学染色を用いて尿中細胞を経時的に解析することにより、急性拒絶反応とシクロスポリン腎障害を、非侵襲的、早期に鑑別し得る尿細胞診法を得た。

### 論文審査の結果の要旨

腎移植後の急性拒絶反応とシクロスポリン (CS) 腎障害の鑑別診断を目的として、Papanicolaou 染色、および免疫細胞化学染色による尿中細胞の解析を行った。

急性拒絶反応時には、Papanicolaou 染色で尿中のリンパ球、単球、尿細管細胞等の尿中単核細胞の増加が認められ、CS腎障害時は近位尿細管細胞の優位性が特徴的だった。免疫細胞化学染色による検討では、急性拒絶反応時に、CD25, CD8, CD2 陽性細胞の増加、およびHLA-DR/cytokeratin 陽性細胞比の増加が著明であった。

この尿細胞診法は、急性拒絶反応およびシクロスポリン腎障害を日常的に且つ非侵襲的に鑑別する上で非常に有効であり、学位論文に値する。