The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Arteriolopathy in non-episode biopsies of renal transplant allograft
Author(s)	土岐, 清秀
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42620
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【103】

氏　　名	土　岐　清　秀（とき きよひで）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16110　号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Arteriolopathy in non-episode biopsies of renal transplant allograft （移植腎 non-episode biopsy における細動脈病変の検討）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　宮坂　昌之　　教　授　青笹　克之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

シクロスポリンやタクロリムスの登場により、移植腎生着成績は向上したが、これらの薬剤は同様な副作用を有しており、そのうち最も重要なものに、慢性薬剤性腎障害がある。この薬剤性腎障害は病理組織学的に、中膜平滑筋へのヒアリン沈着といった細動脈病変およびそれに伴う虚血性病変が特徴的であると言われている。しかしながら、この細動脈病変は慢性薬剤性腎障害に特異的ではなく、高血圧や糖尿病などの際にも認められる病変である。そこで、腎機能の安定した長期生着移植腎に見られる細動脈病変についてこれらの2薬剤およびその他の因子との関連を病理組織学的に検討した。

【方法ならびに成績】

1994年以降、移植後少なくとも6か月以上経過した長期生着腎に対し施行した腎生検181例中、血清クレアチニン値2.0mg／dl以下で安定しており、尿蛋白所見を認めない71症例を“non-episode biopsy”と定義し、これらの症例について病理組織学的に検討した。

また細動脈病変については、Banff分類のahスコアに準じて、ah 1からah 3の3段階のgradeに分類し、薬剤投与量、薬剤濃度、生検時期、移植腎年齢、血圧、脂質値などとの相関について検討した。

Non-episode biopsy 71例中、ほぼ正常所見を示したものは、22症例にすぎなかった。約45%にあたる32例に細動脈病変を認めた。このうち19例がシクロスポリン（CsA）症例であり、13例がタクロリムス（TAC）症例であった。また、21例（CsA10例、TAC11例）がBanff分類におけるah 1であり、11例（CsA 9例、TAC 2例）がah 2であったが、ah 3症例は認められなかった。

細動脈病変とCsAあるいはTAC投与量に関しては、その頻度およびgradeともに相関を認めなかった。またCsAあるいはTAC血中濃度に関しても、細動脈病変の頻度、grade双方と相関を認めなかった。また、細動脈病変と血清クレアチニン値にも全く相関を認めず、各gradeにおいて血清クレアチニン値に差を認めなかった。

続いて、細動脈病変と移植後日数に関して検討した結果、明らかな相関を認め（$P<0.0001$）、また移植腎年齢と細動脈病変にも相関を認めた（$P<0.005$）。

血圧との相関については、生検時の血圧をもとに各症例を以下のように2群に分け、細動脈病変との相関を検討した。1）血圧コントロール良好群：収縮期血圧≦140mmHgかつ拡張期血圧≦90mmHg、2）血圧コントロール不

良群：収縮期血圧≧140mmHg または拡張期血圧≧90mmHg。これらの 2 群間に、細動脈病変の頻度に関して明らかな有意差を認めたが、細動脈病変の grade に関しては有意差には至らなかった。

脂質値に関しては、血清総コレステロール値と中性脂肪値と細動脈病変との相関について検討した。総コレステロール値および中性脂肪値ともに、細動脈病変の grade に伴って高値となる傾向にあったが、有意差には至らなかった。

【総括】

我々の結果では、non-episode biopsy における細動脈病変は、CsA あるいは TAC の投与量、濃度ともに相関を認めなかった。しかしながら、移植後の日数と細動脈病変とは明らかな相関を認めており、CsA および TAC の投与期間が細動脈病変に関与している可能性が考えられ、必ずしも CsA および TAC が細動脈病変と無関係であるとは結論づけることはできない。

また、移植腎年齢が細動脈病変のリスクファクターであることは明らかであり、ドナー年齢が移植腎生着に重要であると考えられる。我々の施設では、生体腎移植がほとんどであるため、ドナーは高齢者が多く、細動脈病変がドナーからの持ち込み病変である可能性も考えられる。今回の全症例に対して移植直後に 1 時間生検を施行しているわけではないため、現在施行中の protocol biopsy での検討が必要である。

我々の結果より、高血圧は明らかに細動脈病変に関与しており、また血清脂質値も細動脈病変との関与が示唆された。このことより、細動脈病変を予防するために、血圧および血清脂質値の厳密なコントロールが重要であると考えられた。

Non-episode biopsy において細動脈病変を有した症例が、今後腎機能を悪化させるかどうかについては明らかではなく、今後の検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

移植腎生着成績はシクロスポリンやタクロリムスの登場により飛躍的に向上したが、長期生着腎喪失は未だ避けられない事実である。しかしながら、長期生着腎に対する病理組織学的検討は、欧米ではインフォームドコンセントの問題から実施できないのが現状である。この長期生着移植腎71例に対し non-episode biopsy を施行し病理組織学的に検討した。長期生着腎喪失の一つの原因として慢性薬剤性腎障害があげられる。移植腎における細動脈の硝子化はこの薬剤性腎障害の特徴的な所見といわれているが、高血圧や糖尿病などでも認められ、必ずしも特異的な病変ではない。この細動脈病変は non-episode biopsy71症例において、最も多く認められる病理所見であり、32例に認めた。次に、この細動脈病変を Banff 分類に準じて ah 1 から ah 3 の 3 段階に分類した。Ah 1 を21例、ah 2 を11例に認めたが、ah 3 は認めなかった。この分類をもとに細動脈病変と薬剤投与量および血中濃度との関連を検討したが、相関を認めなかった。しかしながら、移植後日数に関しては、細動脈病変の grade と有意に相関を認め、薬剤の総投与量が細動脈病変に影響しているものと考えられた。移植腎年令に関しても、細動脈病変の頻度と明らかに相関を認め、ドナー年令が細動脈病変のリスクファクターであると考えられた。また血圧に関しても、細動脈病変の頻度に有意差を認めており、明らかなリスクファクターであった。血清脂質値に関しては、細動脈病変との間に有意差は認めないものの、影響はあるものと示唆された。これらより、移植腎生着に対する血圧・血清脂質値の厳密なコントロールの重要性を示した。以上の研究は、欧米では困難な長期生着移植腎に対する病理組織学的検討を施行した貴重な研究であり、移植腎の長期生着に対する重要な指標を示したものである。したがって本研究は学位に値するものと認める。