



Title	Humoral immunity is involved in the development of pericentral fibrosis after pediatric live donor liver transplantation
Author(s)	山田, 寛之
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59699
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

氏 名	やま だ ひろ ゆき 山 田 寛 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 7 0 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 10 月 16 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Humoral immunity is involved in the development of pericentral fibrosis after pediatric live donor liver transplantation (小児生体肝移植後遠隔期の中心静脈周囲線維化には液性免疫が関与している)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大 菌 恵一 (副査) 教 授 竹 原 徹 郎 教 授 森 井 英 一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕
小児生体肝移植後遠隔期にみられる中心静脈周囲線維化の病態を解明する

〔方法〕
1998年9月から2008年11月の間に当院で施行された小児生体肝移植症例のうち、移植後1年以上生存・経過した28例の遠隔期経皮経肝的肝生検106検体のHE染色を用いて、急性細胞性拒絶 (acute cellular rejection; ACR)、中心静脈周囲炎 (central perivenulitis; CP)、中心静脈周囲線維化 (pericentral fibrosis; PCF) の発症と各組織障害との関連を調べた。また、抗CD3 (T細胞)、CD20 (B細胞)、HLA-DR (MHC class II)、C4d (補体) 抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、PCF症例と非PCR症例における各抗体の染色性を調べた。

〔成績〕
ACRは28症例中15例 (53.6%)、CPは13例 (46.4%)、PCFは13例 (46.4%) に認めた。PCF症例は13例中11例でACRの既往があり (84.6%)、非PCR症例より有意に高率であった。また、PCF症例はCPの既往も11例 (84.6%) であり、非PCF症例より有意に高率であった。CPとACRの間には有意差は認めなかった。

免疫組織化学染色では、門脈域において、PCF症例と非PCF症例とを比較すると、CD3・CD20・HLA-DR抗体の染色性に有意差はなかったが、C4d抗体はPCF症例で有意に陽性率が高かった ($p < 0.02$)。中心静脈域では、PCF症例は非PCF症例と比較すると各抗体とも有意に陽性率が高かった (それぞれ $p < 0.01$)。特にCD20とC4dは、非PCF症例においてほぼ全ての検体で陰性であった。

〔総 括〕
肝移植は小児の末期肝疾患に対する治療として広く行われているが、遠隔期に中心静脈周囲線維化 (PCF) を来す症例がある。PCFは進行すれば肝硬変・肝不全に至る可能性があり、移植後の人生が長い小児肝移植患者にとって、適切な評価・治療を行うことは重

要であると考えられる。

PCF症例は、ACR、CPの既往が有意に高く、門脈域や中心静脈域の炎症が関与していることが示唆された。免疫組織化学染色では、中心静脈域において非PCF症例と比較すると各抗体とも陽性率が有意に高かった。特にCD20とC4dでは非PCF症例ではほぼ全て陰性であった。これは、PCF発症にはB細胞の浸潤や補体の活性化といった液性免疫が関与していることを示している。肝移植後遠隔期には、細胞性免疫抑制剤であるカルシニューリンインヒビター単独投与で管理されていることが多いが、PCF発症を防ぐためには液性免疫抑制も必要であると考えられた。

また、肝移植後遠隔期の肝生検では、HE染色に加え、抗CD3、CD20、HLA-DR、C4d抗体を用いた免疫組織化学染色を行い、その染色性により免疫抑制薬の適切な使用を行えると考えられた。

論文審査の結果の要旨

肝移植は小児の末期肝疾患に対する治療として広く行われているが、移植後の人生が長い小児肝移植患者にとって、移植肝の適切な評価・維持を行うことは重要であると考えられる。移植後の肝組織障害の評価は主に門脈域に注目されることが多いが、本論文では中心静脈域に着目した点が斬新である。その中でも、中心静脈周囲線維化という、進行すれば肝硬変・肝不全に至る可能性のある病態に対し、免疫組織化学染色という古典的な手法で、その成因には細胞性免疫と液性免疫の双方が関与していることを明らかにしている。移植後遠隔期には細胞性免疫抑制薬であるカルシニューリンインヒビター単剤で管理されることが多いことを考えれば、今後の肝移植患者の管理に影響を与えることとなりうる。また、肝生検時の組織障害の評価のみならず、将来の中心静脈周囲線維化が起こるか否かの予測ができる可能性があり、かつ、移植後の免疫抑制薬の選択にも有用な情報が得られるという点が学位に値すると思える。