

# 生存率 および 生着率

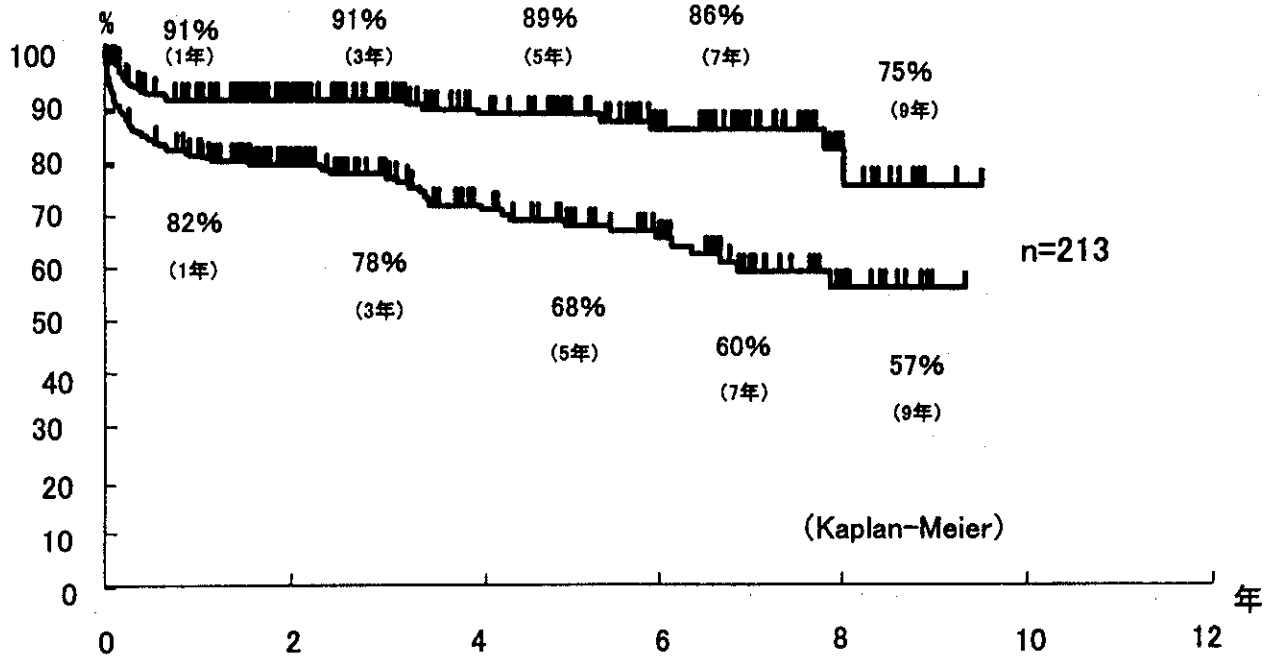


図 6.

# 生着率(レシピエント年齢別)

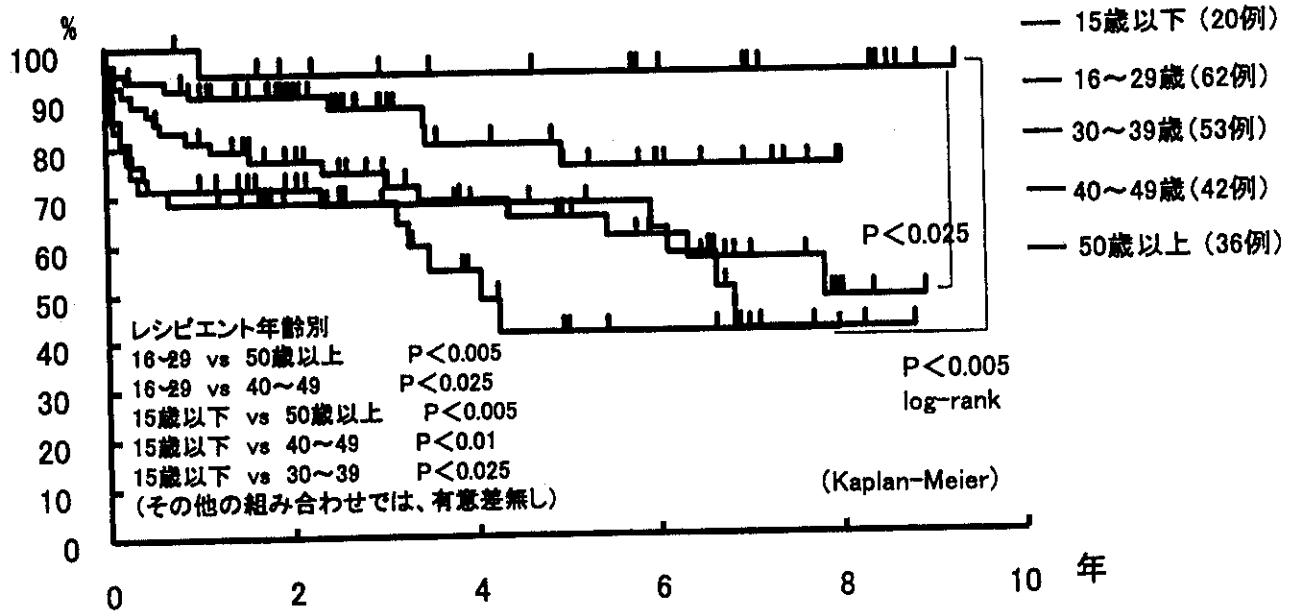


図7.

## レシピエント年齢別 (5群) 生着率の結果

	15歳 (n=20)	16~29歳 (n=62)	30~39歳 (n=53)	40~49歳 (n=42)	50歳以上 (n=36)
1年	100	90.24	81.05	71.43	68.63
2年	94.74	90.24	76.93	71.43	68.63
3年	94.74	87.66	74.53	68.03	68.63
4年	94.74	80.35	68.65	68.03	54.52
5年	94.74	75.63	65.38	68.03	41.54
6年	94.74	75.63	61.29	62.79	41.54
7年	94.74	75.63	56.58	41.97	41.54
8年	94.74	75.63	48.50	41.97	
9年	94.74				

表3.

# 生着率(レシピエント年齢別)

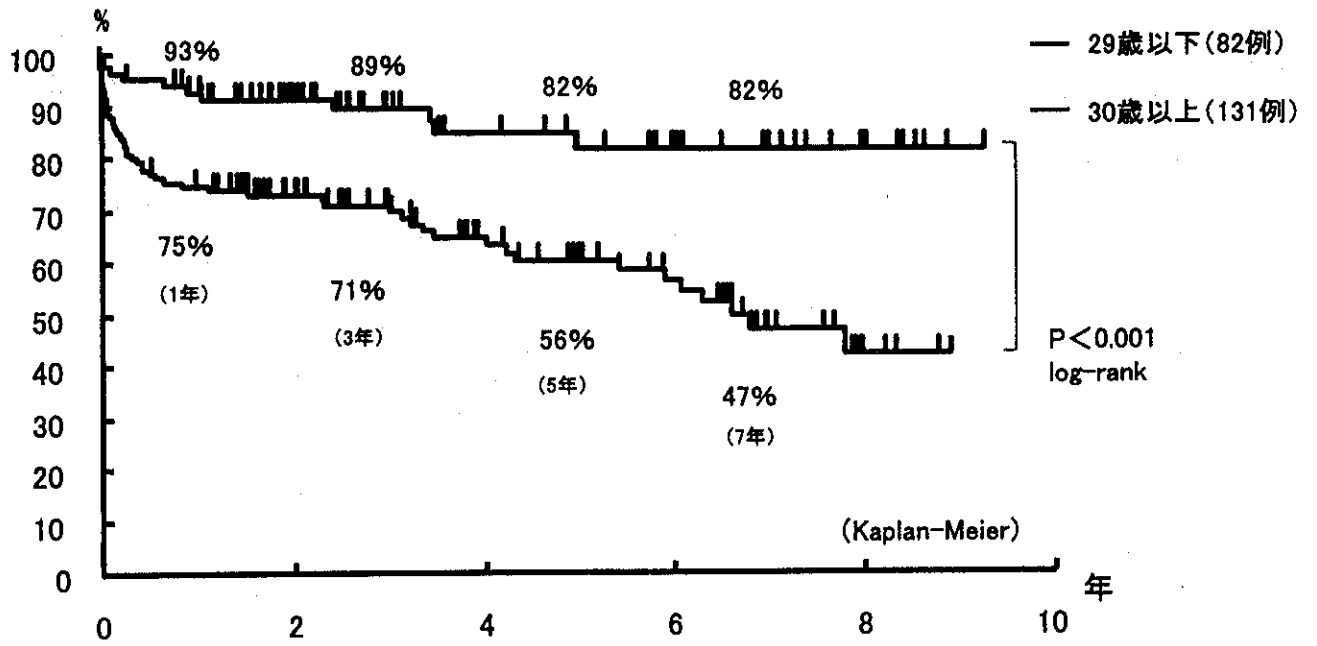


図 8.

# ドナー年齢別生着率 (5群の場合)

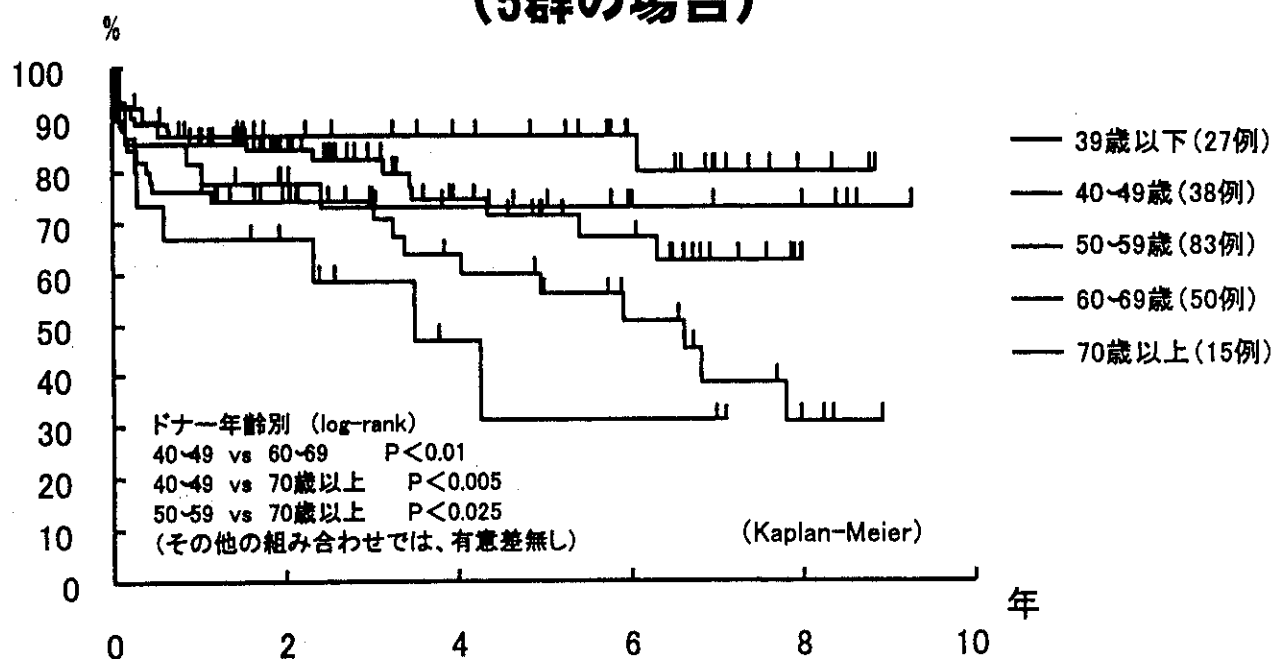


図9.

## ドナー年齢別生着率：ドナー年齢を5群に分けて解析した結果

ドナー年齢別生着率(%)

~39歳 (n=27)	40~49歳 (n=38)	50~59歳 (n=83)	60~69歳 (n=50)	70歳~ (n=15)
1年=81.48	1年=86.69	1年=85.48	1年=76.00	1年=66.67
2年=77.78	2年=86.69	2年=84.03	2年=73.95	2年=66.67
3年=72.92	3年=86.69	3年=82.16	3年=73.95	3年=58.33
4年=72.92	4年=86.69	4年=74.36	4年=63.53	4年=46.67
5年=72.92	5年=86.69	5年=71.26	5年=55.80	5年=31.11
6年=72.92	6年=86.69	6年=67.07	6年=50.73	6年=31.11
7年=72.92	7年=80.02	7年=62.60	7年=38.65	7年=31.11
8年=72.92	8年=80.02	8年=62.60	8年=30.92	8年=0
9年=72.92				

表4.

# ドナー年齢別 生着率 (50歳で分割した場合)

ドナー年齢別生着率(%)

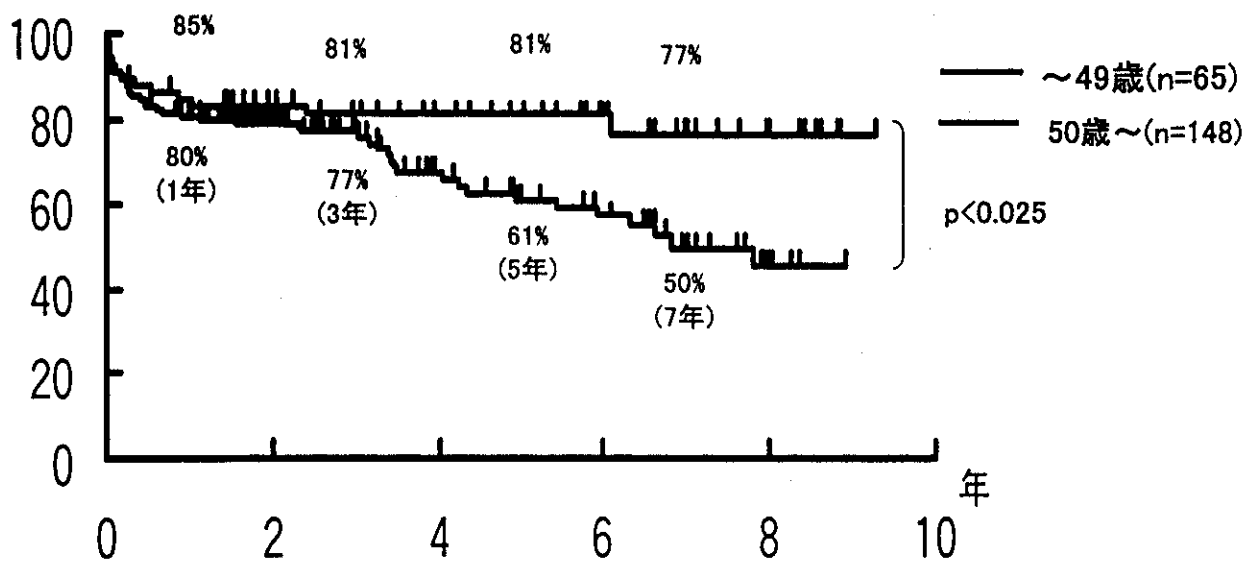


図 10.

## ドナー年齢別生着率：50歳で分割した場合

ドナー年齢別生着率(%)

~49歳 (n=65)	50歳 (n=148)
1年 = 84.51	1年 = 80.38
2年 = 82.91	2年 = 78.87
3年 = 80.94	3年 = 76.88
4年 = 80.94	4年 = 67.58
5年 = 80.94	5年 = 61.35
6年 = 80.94	6年 = 57.38
7年 = 76.68	7年 = 49.97
8年 = 76.68	8年 = 45.42
9年 = 76.68	

表 5.

# ドナー年齢別 生着率 (60歳で分割した場合)

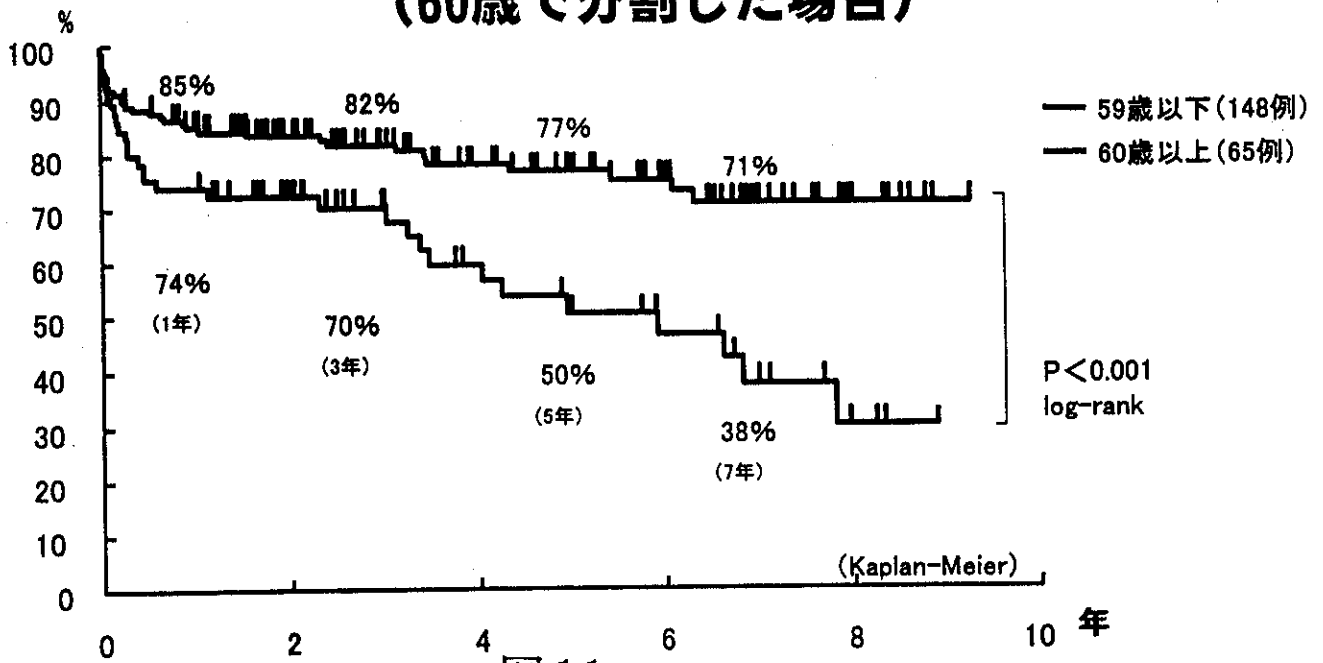


図 11.

## ドナー年齢別生着率：60歳で分割した場合

ドナー年齢別生着率(%)

~59歳 (n=148)	60歳~ (n=65)
1年 = 85.06	1年 = 73.85
2年 = 83.56	2年 = 72.27
3年 = 81.64	3年 = 70.15
4年 = 78.09	4年 = 59.44
5年 = 76.72	5年 = 50.35
6年 = 74.97	6年 = 46.48
7年 = 70.56	7年 = 37.56
8年 = 70.56	8年 = 30.05
9年 = 70.56	

表 6.

## 分担研究報告

研究課題：肝移植レシピエントの管理に関する研究

分担研究者	小俣 政男	(東京大学大学院医学系研究科消化器内科教授)
研究協力者	白鳥 康史	(東京大学大学院医学系研究科消化器内科講師)
	加藤 直也	(東京大学大学院医学系研究科消化器内科助手)
	S. K. Ono-Nita	(東京大学大学院医学系研究科消化器内科)

研究要旨 肝移植の良い適応症例の決定のために原発性胆汁性肝硬変の予後、急性肝炎重症化の予測モデルを作成し、多施設による prospective study を行った。また肝移植時の B 型肝炎ウイルス再感染防止対策において重大な問題となる lamivudine 耐性 B 型肝炎ウイルスに対し、新たな逆転写酵素阻害剤である adefovir, lobucavir, compound A が有効であることを明らかとした。

### A. 研究目的

欧米では肝移植は進行した肝疾患の治療法として定着しており、その治療成績も良好である。我が国では 1989 年より生体部分肝移植が行われているが、死体肝移植については始まったばかりである。肝移植にあたり内科医が積極的にかかわっていかねばならぬこととして肝移植レシピエントの管理があげられる。特に我が国は肝移植適応となる疾患の約 8 割がウイルス性であるという特異な状況にあり、欧米とは大きく事情が異なる。今後、我が国で肝移植を確立した治療法として普及させるためには、我が国の医療事情、特に深刻なドナー不足をふまえ肝移植の適応を決定することが必要である。また肝移植後に起こりうる合併症に対する治療対策を確立することは肝移植成績の向上につながる。治療対策としては重篤な合併症となりうる肝炎ウイルス再感染の防止対策を中心に分子生物学的解析手法も用いながら行う。

まず肝移植の良い適応を決定する。肝移植の適応は多岐にわたるが、我が国では今後とも深刻なドナー不足が予想される。従って、移植後の予後不良が予測される患者

は移植対象から外される傾向にある。肝移植の適応、すなわちレシピエントの適切な選択を行うことは臓器の無駄使いを避けるために必要である。

また、肝移植合併症の治療対策を確立する。移植肝の有効活用のためにもレシピエントの予後を良好にする必要がある。特に我が国では深刻なドナー不足のため、重篤な合併症が起こった場合でも再移植が難しい。そのため、我が国においては肝移植の対象となりうる疾患の約 8 割が肝炎ウイルス感染症であるという特殊事情を考慮し、肝炎ウイルス再感染の予防法の確立が必要である。

### B. 研究方法

肝移植の良い適応を決定するに当たり、まず原発性胆汁性肝硬変及び劇症肝炎をその候補と考えている。そこで肝移植適応症例の決定のために原発性胆汁性肝硬変の予後予測モデルを作成し、多施設による予後に関する prospective study を行っている。原発性胆汁性肝硬変の予後が予測されることにより肝移植の適応となりうる病態、肝移植時期を明確にすることが可能である。

また、劇症肝炎についても急性肝炎重症型の劇症化を予測するための prospective study を推し進めている。この study により、肝移植を必要とする疾患、適切な移植時期を明確にできることが期待される。

また肝炎ウイルスの再感染防止の観点から、まず PCR 法を用いた B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルスの超高感度検出法および定量法を確立した。肝炎ウイルス再感染のリスクをレシピエントの肝炎ウイルスの状態から推測できるようになると期待される。また PCR 法を応用し、血中 HBV 遺伝子全長を増幅、cloning し、肝細胞株に対してこの全長 HBV DNA を transfection することによる *in vitro* 複製系を確立した。この *in vitro* 複製系を用いて HBV の複製能力、またラミブジンなど抗ウイルス薬に対する薬剤感受性が検討可能となる。ラミブジン投与が HBV の再感染予防に有用であると期待されているが、耐性ウイルスの出現が報告されており、*in vitro* 複製系を用いて、ウイルス変異と薬剤耐性に対する検討を行う。すなわち、ラミブジン耐性 HBV の遺伝子解析により、その変異を明らかにし、ラミブジン耐性機序の検討を行う。加えて、ラミブジン耐性 HBV に対する抗ウイルス療法を *in vitro* 複製系を用いて検討、確立する。

### C. 研究結果

肝移植の良い適応症例の決定のために多施設による原発性胆汁性肝硬変の予後、急性肝炎重症型の劇症化の予測モデルを作成し、prospective study を行った。原発性胆汁性肝硬変の予後予測には総ビリルビン値が最も重要な因子であった。また、急性肝炎重症型の劇症化の予測には、総ビリルビン、プロトロンビン時間、年齢が重要な

因子であった。

また、HBV 遺伝子全長 3.2kb の増幅 PCR 法を用いて可能とし、得られた全長 HBV DNA を肝癌細胞 (Huh7) に transfection することにより複製、増殖する *in vitro* 複製系を確立した。この *in vitro* 複製系を用いて HBV の抗ウイルス薬に対する薬剤感受性が検討可能となった。

HBV 感染肝移植レシピエントに対して逆転写酵素阻害剤であるラミブジン投与がウイルス再感染予防に有用であることが報告されているが、ラミブジン耐性ウイルスの出現が問題となっている。そこでこの *in vitro* 複製系を用いて、ラミブジン耐性 HBV に対する新たな逆転写酵素阻害剤の検討を行った。実際には、HBV DNA polymerase の reverse transcriptase 活性中心の C domain にある Tyr, Met, Asp, Asp motif (YMDD motif) に PCR-mediated mutagenesis により mutation を導入することで Met を Ile, Val に置換したラミブジン耐性 HBV M552I および M552V 変異株を作成した。また、M552V 変異株には、DNA polymerase の B domain にある Leu が Met に置換した L528M/M552V 変異株も作成した。これら 4 種の HBV (野生株, M552I, M552V, L528M/M552V 変異株) にラミブジンを作用させたところ野生株以外の変異株はラミブジン耐性であることが確認された。

そこで、ラミブジン耐性 HBV に対する抗ウイルス療法を *in vitro* 感染系を用いて検討、確立するためにラミブジン耐性株に新たな逆転写酵素阻害剤 18 種を作用させ、その感受性を検討した。nucleoside あるいは nucleotide analogue を 17 種、また non-nucleoside analogue を 1 種、合計 18 種の逆転写酵素阻害剤に対する HBV 野生株およ



びラミブジン耐性株の感受性を検討した。野生株に有効な逆転写酵素阻害剤 15 種を見出した。そのうち、M552V ラミブジン耐性株に有効な逆転写酵素阻害剤を 8 種見出したが、3 種すべてのラミブジン耐性株に有効な逆転写酵素阻害剤は adefovir, lobucavir, compound A の 3 種のみであった。ラミブジン耐性株は adefovir, lobucavir, compound A により治療しうる可能性が示された。また、これら薬剤の単独あるいはラミブジンとの併用療法により、ラミブジン耐性株の出現を阻止しうる可能性がある。しかしながら、ラミブジン耐性株は他の多くの逆転写酵素阻害剤に対しても交差耐性を有していることが明らかとなり、これら薬剤を臨床応用する上での問題が提起された。一方、野生株に対し有効な 15 種の逆転写酵素阻害剤が見出され、ラミブジン耐性の問題を回避しうる可能性がある。

#### D. 考察

今後も原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎の予後に関する prospective study を続けていくことにより、より正確な予後判定が可能となり、肝移植の良い適応が明確に設定されることが期待される。また、HBV の *in vitro* 複製系を用いることにより個々の患者に応じた最適な抗ウイルス薬療法が可能になると期待される。

#### E. 結論

1. 肝移植の良い適応症例の決定のために原発性胆汁性肝硬変の予後、急性肝炎重症化の予測モデルを作成し、多施設による prospective study を行った。
2. HBV DNA polymerase の YMDD motif における 1 アミノ酸置換により

ラミブジン耐性となることが明らかとなった。

3. ラミブジン耐性 HBV に対し、新たな逆転写酵素阻害剤である adefovir, lobucavir, compound A が有効であることを明らかとし、肝移植後 HBV 再感染予防に臨床応用しうると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan K-H, Carrilho FJ, Omata M. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: a study by *in vitro* full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 29: 939-945, 1999.
- 2) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Lan K-H, Yoshida H, Carrilho FJ, Omata M. Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Invest* 103: 1635-1640, 1999.

##### 2. 学会発表

Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Yoshida H, Kato J, Schinazi RF, Omata M. Screening of new antivirals for lamivudine-resistant hepatitis B virus. 50th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Dallas, TX, USA). 1999.

分担研究者 堀 正二 (大阪大学医学部 教授)

研究協力者 高島 成二 (大阪大学医学部附属病院 医師)

研究要旨 心移植の適応を検討された重症心不全患者において移植の適応判定と登録時点での患者データの解析及び予後調査をおこなった。重症心不全患者にけるβ遮断剤の有用性とその作用が抗不整脈作用を介すること、導入の可、不可により生命予後が異なること等が明らかとなった。

#### A. 研究目的

平成11年2月に臓器移植法に基づき日本で初めての脳死心臓移植が行われ、その後行われた2例も含めて順調に経過している。社会的にも臓器移植が受け入れられ、今後症例数も増加することが予想される。一方海外に比し未だ深刻なドナー不足があり、我が国においてはより公正で確かな心移植適応判定と長期にわたる重症心不全患者管理が必須である。本研究は特に関西地区における重症心不全患者の症例データを集積し脳死心臓移植の適応決定を行い心不全の治療法の一つとしての脳死心臓移植の普及と、精密な予後調査による適切な心不全患者管理を確立することを目的としてきた。

#### B. 研究方法

大阪大学心臓移植適応検討会は平成2年8月発足以来現在に至るまで131例の重症心不全患者の移植適応審査、レシピエントデータシート作製による患者情報の集積及び予後検討を行ってきた。検討症例は移植適応と考えられるA判定、近い将来移植適応に移行すると思われるB判定、現時点では移植適応とはならないと思われるC判定の3群に分け、それぞれの群での予後規定因子や投与薬剤の影響を検討した。本研究班では、特に重症心不全患者におけるβ遮断剤の効果に焦点をあてその予後に与える影響、抗不整脈効果について検討をおこなった。(倫理面への配慮)適応検討会にかける際には事前に患者に心移植の可能性等について主治医より十分な説明等を行った。検討会は複数の世話人で行うが、事務担当者以外には氏名、住所等は公開せず、適応判定に必須の検査項

目に関しては主治医による十分な説明と患者の同意と理解(インフォームドコンセント)のもとで検査をとりおこなった。

#### C. 研究結果

昨年12月までに検討会にて移植適応(A判定)とされた重症心不全患者の1年生存率は47%(n=50)で海外で心移植を受けた症例の1年生存率の92%(n=39)と比し有意に低く移植後のQOLの著しい改善を考慮すると日本人においても心移植の必要性が強く示唆された。今回の検討ではB群からA群に移行した症例(BA群)は最初からA群とされた(AA群)に比しても生命予後は極めて不良であったBA群とB群にとどまったBB群と比較するとBA群ではBB群に比し左室拡張末期圧が有意に高くまたβ遮断薬導入困難な症例が多く含まれていることが明らかになった。これらの所見は心不全が軽症の段階での生命予後を予測する上で重要と考えられた。この結果を踏まえ平成10年度以降はこのようなハイリスクの症例に対して移植適応外であっても3カ月ごとの頻回の心機能、経過評価を行なった結果、予後の有意な改善を見た。また初回検討時での各群での投薬状況と心室頻拍の有無の解析により重症心不全症例においては抗不整脈薬の投与よりむしろβ遮断薬の投与が心室頻拍の出現を抑制し生命予後を改善していることが示唆された。さらにA群とB群に限った検討では登録時に心房細動を有する症例は生命予後が悪く、また心房細動がない症例、心室頻拍がある症例がβ遮断剤による予後改善効果が顕著であったことよりこのような症例にはより積極的にβ遮断剤導入をおこなうことが予後改善につながることを示唆され

た。

#### D. 考察

多数の重症心不全患者のデータ収集、心移植適応検討により適切なレシピエントを選択し昨年2月の脳死心臓移植を成功させた。摘出された患者心は高度の線維化と錯綜配列を呈し術前評価の結果と矛盾しないもので適応評価の信頼性が確認された。また予後調査によりハイリスク症例の選別が可能になり患者予後の改善、適切な薬剤選択が可能になった。我が国ではドナー数が少なく移植適応と考えられる患者を海外に比し、長期に管理する必要性があるためその予後調査、治療効果の判定を多くの症例で検討した報告は少なく学術的国際的に意義があるとおもわれる。また困難と考えられた脳死移植医療の確立に貢献したことは社会的に意義深い。我が国最初の脳死移植以来社会的関心もたかまりレシピエント・ドナーとも登録数は増加傾向にある。今後はさらに患者の適応評価、管理が重要性を増すと思われる。

心移植待機患者を含む慢性心不全患者において、 $\beta$ 遮断薬はその生命予後を改善することが、過去の大規模臨床試験から明らかとなっている。しかし、生命予後を改善する機序は未だ不明確である。一方、心不全患者の心事故による死亡において、重症不整脈発作の頻度が高いことが知られている。今回の検討によって、抗不整脈の投与よりむしろ $\beta$ 遮断薬の投与がVTの出現を抑制している可能性があること、そしてVTの既往のあった群に対しては、抗不整脈単独の投与はむしろ生命予後に逆効果で、 $\beta$ 遮断薬の投与が生命予後を改善していることが示された。

#### E. 結語

大阪大学心臓移植適応検討会に提出された重症心不全患者、131例について予後調査、心移植適応判定をおこないハイリスク症例(BA群)の早期発見と厳格な管理による予後改善が得られた。また心室頻拍を有する心不全患者には $\beta$ 遮断剤が予後改善効果のあることが示唆された。

#### F. 研究発表

#### 論文発表

- ・堀 正二他 内科医のための心臓移植ハンドブック 大阪大学出版会 1999年
- ・Hori M. et al. Applausive Launch of Cardiac Transplantation in Japan. Japanese Circulation Journal Submitted 2000
- ・松田暉、堀 正二他 臓器移植法制定後初めて行われた脳死からの臓器移植心臓移植症例報告 日本医事新報 No.3926 p20 1999年
- ・Koretune Y. Hori M. et al. Natural history of patients referred to the Osaka University Cardiac Transplant Program in relation to their medication. Transplant Proc 1998 Feb;30(1):94-95

## 分担研究報告

### 臓器移植の基盤整備に関する臨床的研究

#### －腎移植レシピエントの術前管理と長期予後改善に関する臨床病理解析について－

分担研究者	長澤俊彦	杏林大学学長・第1内科教授
研究協力者	打田和治	名古屋第二赤十字病院移植外科部長
	東間 紘	東京女子医科大学腎臓病総合医療センター教授
	長谷川昭	東邦大学医学部腎臓学教授
	両角國男	名古屋市立大学人工透析部助教授
	山口 裕	東京慈恵医科大学柏病院病理科助教授

#### 研究要旨

献腎移植の増加に繋がる安全で優れた移植システムに必要な腎移植レシピエントの管理に関する最終年度の研究を行った。献腎移植希望者手帳を、従来の調査にて指摘された内容に従い改良し、さらに移植後危険因子を明確に示した。一方、慢性移植腎機能喪失原因を明確にし、長期予後改善に役立つ病理学的研究を行った。特に血管系に注目した結果、傍尿細管毛細血管多重化変化により、免疫学的な慢性拒絶反応を的確に診断可能で、この指標は糸球体基底膜病変より早期に出現し、予後判定に有用なことを示した。また、この病変の成立には繰り返す不顕性の尿細管間質型拒絶反応が関与することを示した。この指標により狭義の慢性拒絶反応の早期診断・治療が可能となり、長期予後改善に寄与すると考える。また、シクロスポリン使用前後の長期生着腎の病理学的解析より、移植腎の細動脈脆弱性が長期生着を阻む因子で、多数の危険因子が関与することを示した。今後、各血管傷害因子の除去と傷害阻止機序の研究が重要である。

#### A. 研究目的

良好な移植成績を保証し安全で高いQOLを提供する献腎移植に有用なレシピエントの管理、特に移植手術前待機期間中の管理についての研究と、移植腎の長期生着成績を向上させるのに必要な臨床病理解析的研究を行い、我が国の良質な腎移植推進に反映させるための研究を行った。

#### B. 方法

1) 昨年までの研究にて「移植希望者手帳」を試作し、有用性と改良すべき内容について調査研究を行ってきた。その解析結果に基づき、重要情報の比重を高め、使用しやすさに留意し、さらに移植後危険因子を明確にした改訂版「腎移植希望者手帳」を作成する。

2) 移植腎長期生着成績向上に貢献する臨床病理解析的研究として、2-a)移植後7ヶ月以降

の127件の電頭で慢性拒絶反応診断基準としての傍尿細管基底膜多重化・網状化病変(MLPTC)の意義についての研究と、2-b)長期予後改善に重要な情報を提供する移植後10年以上経過し、腎機能低下や尿所見で生検された22例(コンベンショナル(非CYA群)が7例で、CYA群15例)の臨床病理解析的研究、等を行った。

#### C. 研究結果

1) 移植コーディネーター、移植医、透析療法担当医からの移植待機者手帳の評価を集計した結果より、手帳を所持する移植希望登録者の立場で、理解しやすく生じた疑問に解答の見つかるように配慮した。また、透析療法担当医の立場より記載しやすく経時的なデータ蓄積できるようにした。さらに、移植コーディネーター・移植医に不可欠な基礎情報を網羅し、移植手

術に伴う危険を回避できるhigh risk患者抽出に有用となるよう、献腎移植後の危険度により極めて危険の高いRank A (表1) と、Aより危険度は低いが極めて慎重な評価の後に手術を行うべきRank B (表2) を明確にした。この献腎移植希望者手帳を日本臓器移植ネットワークにて使用するための調整も行っている。

2-a) 表3に、MLPTCの研究対象とした127例の内訳と背景因子を示す。高度MLPTC群はびまん性に出現し、糸球体基底膜病変を伴っていた(表4)。(+ )MLPTC群は、慢性・急性拒絶反応の光顕所見を有する例に大部分が出現し(図1, 表5)、移植後比較的早期から出現する例から10年以上に出現まで広く分布し、高率に急性拒絶反応の病理変化を合併していた(表5)。また、(+ )MLPTC群では、MLPTC変化は巣状に分布していた(図2)。さらに、MLPTCは、慢性拒絶反応診断指標として糸球体基底膜病変より早期に出現していた(図3)。MLPTC(-)群は、慢性拒絶反応の光顕所見には乏しく、慢性シクロスポリン血管毒性などが占めていた(表6, 図4)。表7に示すように、臨床的には予後良好と考えられる症例中でMLPTC陽性例は移植腎機能喪失する危険が高く(表7)、予後推定に有用であった。

2-b)非CYA群3例に病理学的慢性拒絶反応があり、中位動脈の動脈硬化が目立ち、分節状糸球体硬化・球状硬化を認めた。一方、CYA群13例にCYA細動脈病変を認め、慢性拒絶反応は1例のみで、IgA腎症が5例に合併した。長期生着腎での慢性拒絶反応例は少なく、非CYA、CYA群ともに中位、細動脈の動脈硬化が目立ち、特に末梢腎動脈系での脆弱性と慢性CYA障害の合併が問題で、糸球体硬化出現率も高かった。以上より古典的免疫学的慢性拒絶反応と異なった免疫機序と非免疫

学的因子の長期予後に与える影響の重要性が示唆され、今後はその対策が重要である。

#### D. 考察

献腎移植希望者手帳が整備されることにより、ネットワークの登録後、待機期間中に対処すべき合併症の早期治療が可能となり、より安全な献腎移植が行われることが期待できる。改訂版献腎移植希望者手帳の評価は、できるだけ多くの希望者に実際に使用し、長期移植成績向上につながるかを判断する前向き研究が今後重要である。

MLPTC病変での補体活性化の有無を調べた結果、液性免疫機序の関与は乏しく、臨床的にも移植後初期急性拒絶反応には直接関連が無く、長期不顕性の尿細管間質型拒絶反応集積により出現していた。このMLPTCは、慢性拒絶反応に特異的性が高く、特にシクロスポリン時代に診断的価値が高い。非特異的病変との鑑別が困難で広く慢性拒絶反応と呼ばれる中より、免疫学的に惹起された狭義の慢性拒絶反応を的確に診断することは、現在の腎移植最大の課題である長期生着成績向上には不可欠であり、MLPTC診断の意義は大きい。

#### E. 結論

良質な献腎移植を安全に行い、長期に生着させるには、移植以前のレシピエント管理を十分に行い、危険を回避し、偶発症や合併症などを治癒させてから行うことが必要である。日本全国を対象とするネットワークにおいてこうした目的で献腎移植希望者手帳を整備し活用することは極めて重要である。また、移植腎長期生着成績向上には、正しく移植腎障害機序を把握したうえで、直接原因への対策を講ずることが原則である。そのためには、臨床病理学的研究は極めて重要で、今後は分子生物学的手法を積極的に取り込んだ研究が

大きく貢献するものと期待される。

#### F. 研究業績

##### 1. 論文発表

Oda A, Morozumi K, Uchida K.:

Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal graft function and outcome in cadaveric renal allografts. *Clinical Transplantation* 13(Suppl 1)6-12, 1999

Saisu K, Morozumi K, Suzuki K, Fujita K. :  
Significance of interstitial lesions as the early indicator for acute vascular rejection in human renal allografts. *Clinical Transplantation* 13(Suppl 1)17-23, 1999

Oikawa T, Morozumi K, Koyama K,  
Takeuchi O, Takeda A, Uchida K, Fujinami T. :  
Electron microscopic peritubular capillary lesions: a new criterion for chronic rejection. *Clinical Transplantation* 13(Suppl 1)24-32, 1999

Tekeuchi O, Oikawa T, Koyama K, Usami T,  
Shimano Y, Ito A, Katoh M, Otsuka Y,  
Takeda A, Haba T, Uchida K, Morozumi K. :  
Multilayering of peritubular capillary is a specific criterion for immunologic chronic rejection: does humoral factor contribute to the pathogenesis of peritubular capillary lesions in chronic rejection? *Transplant Proc.* 32 (in press)

両角國男、武田朝美、打田和治、免疫抑制薬による腎障害 *腎と透析* 47 (3) : 357-364, 1999

両角國男、及川理、竹内意、武田朝美、

打田和治、慢性拒絶反応の病態と治療戦略  
*腎と透析* 47 (4) : 487-493, 1999

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1 High Risk Rank (A)

1. 担癌者、悪性腫瘍術後5年以内
2. 肝硬変
3. 心筋梗塞後1年以内
4. 脳出血（梗塞）後1年以内
5. ASO（肢趾切断術）後1年以内
6. 心機能低下（EF30%以下）
7. HIV
8. 免疫抑制療法継続の自己管理不能者
9. Oxalosis
10. 難治性下肢潰瘍

表 2 High Risk Rank (B)

11. %肺活量70以下
12. 糖尿病性腎症
13. 下部尿路疾患
14. FGS
15. 虚血性心臓病（1年以上継続した）
16. 脳血管障害（1年以上継続した）
17. ASO（1年以上継続した）
18. 繰り返す胃・十二指腸潰瘍
19. HBV・HCV陽性（10年以上経過した）
20. 感染症治療中
21. 既移植者

表 3 対象127例の内訳

MLPTC	n	Age	Biopsy Date po-day	s-Cr mg/dl	u-prot g/day	Frequency of clinical acute rejection						outcome graft loss	
						0	1	2	3	4	?		
(++)	10	38±5.7	2431±1343 (1071-4992)	2.7±1.0 (1.6-4.5)	1.06±1.0 (0-2.6)	5	2	2	0	1		4 (40%)	
(+)	44	37±8.8	1452±1203 (77-5256)	2.48±1.2 (0.68-5.6)	1.85±3.1 (0-6.7)	13	16	7	2	4	3	25 (44%)	
(±/-)	73	34.7±10.1	1578±1215 (74-4689)	2.5±1.1 (0.89-6.0)	1.96±2.4 (0-13.3)	40	14	11	4	2	2	36 (49%)	
			127	1357±1270	2.5±1.1	1.8±2.6							

(n.s.)

表 4 MLPTC (++) Group n=10

Main Dx	n	po-day	% affected PTC	s-Cr (mg%)	U-Prot (g/day)	TPG-GBM	outcome
AR on CR	3	1293	100%	4.5	1.0	++	
		2453	100%	1.75	1.1	+	
		3073	100%	1.94	0.6	+	loss
C. Rej.	3	1056	100%	2.94	2.6	++	
		1071	100%	3.98	0	aglo	loss
		1243	100%	2.89	1.5	+	
CAA (IV)	1	2322	66.7%	1.7	2.6	+	loss
		1*	3001	75%	2.3	1.2	++
Aged Graft	2	4007	100%	1.6	0	+	
		4992	100%	3.2	0	n.a.	loss
(2451 ± 1343)						(* = with CR)	

表 5 MLPTC (+) Group n= 44

Main Dx	n	po-day	acute PTC lesion	Graft loss
A. Rej	7	77-252	7/7(100%)	5/7(71%)
AR on CR	10	286-3343	3/10(30%)	7/10(70%)
C.Rej	12	398-2810	3/12(25%)	8/12(67%)
CAA	11			
isolated	5	633-4188	2/5(40%)	1/5(20%)
with CR	6	996-5256	0/6( 0%)	3/6(50%)
Others	4	1076-3149	1/4(25%)	1/4(25%)
		Acute PTC (+)	Acute PTC (-)	
AR+ AR on CR	10	7		
CR	3	9	(p =0.07)	
			MLPTC(+)	MLPTC (-)
			Rejection	36
			C.A.A	5
				9
				45 (p< 0.001)



**表 6 MLPTC (-/±) Group n= 73**

Main Light Microscopic Diagnosis

Acute rejection	n =20 (27.4 %)	(with mild C. Rej n=10)
Chronic Rejection	n = 9 (12.3 %)	(with very mild transplant glomerulopathy n=3)
CsA associated arteriolopathy (CAA)	n =37 (50.7 %)	
	CAA Grade IV	n= 11 (with mild C. Rej n= 6)
	Grade III	n= 18 (with mild C. Rej n= 5)
	Grade II	n= 5
GN / FGS	n = 4 (5.5 %)	
Atherosclerosis	n = 1 (1.4 %)	
No special diagnosis	n = 2 (2.7 %)	

Biopsied within po-day 365 n = 14 (A. Rej = 11, C. Rej = 3)

**表 7 Graft outcome vs. MLPTC**

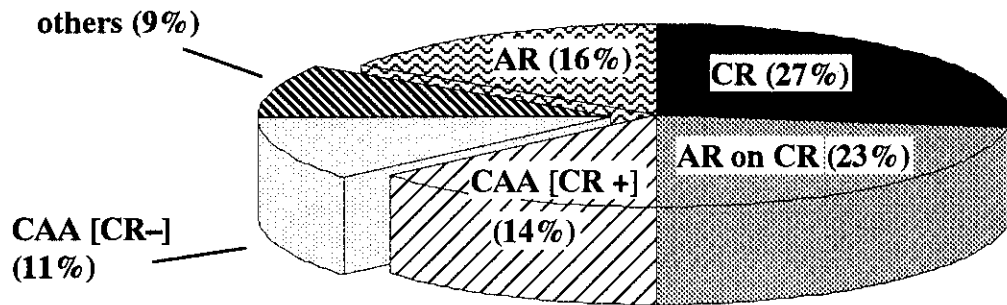
MLPTC (+) (n=44)	MLPTC (-) (n=73)
up 1.85 ± 3.13 g/day	up 1.83 ± 2.38 g/day
Cre 2.49 ± 1.16 mg/dl	Cre 2.56 ± 1.07 mg/dl

	MLPTC (+)	MLPTC (-)	
graft loss	25	36	
graft survive	19	37	n.s.

s-Cr < 2.0 & up < 1.0 : promising good prognosis group

	MLPTC (+)	MLPTC (-)	
graft loss	6	2	
graft survive	2	10	p < 0.05

図1 MLPTC (+) 群における光顕主診断



AR; acute rejection  
 CR; chronic rejection  
 CAA; CsA associated arteriolopathy

図2 各症例における多層化病変を呈するPTCの占める割合

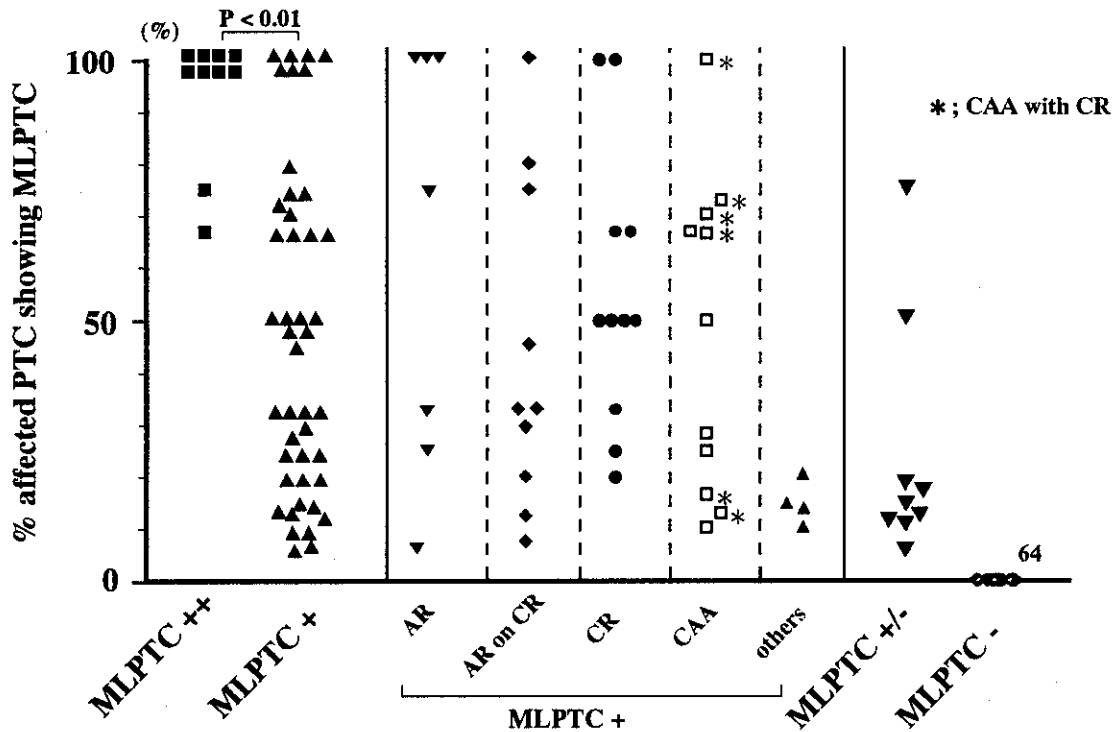


図3 MLPTC (+) 群における % affected PTC  
TPG (+) 症例と TPG (-) 症例との比較

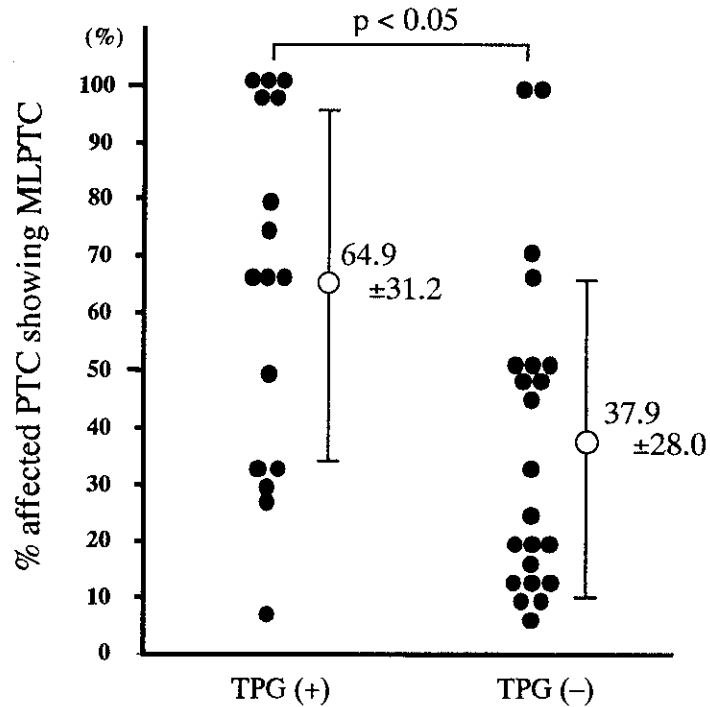


図4 MLPTC (-/±) 群における光顕主診断

