

氏名・(本籍)	安田雄司(京都府)
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第62号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学位論文題目	ラット移植肺の末梢肺野にみられる急性拒絶反応に関する形態学的研究

審査委員	主査 教授	服部 隆 則
	副査 教授	森 渥 視
	副査 教授	瀬 戸 昭

論文内容要旨

〔目的〕

近交系ラットを用いて同所性左肺移植を行い、移植後急性期の移植肺肺胞領域にみられる経時的变化を光顕的ならびに電顕的に観察する。これにより、急性反応において占めるいわゆる reimplantation response とよばれる肺水腫様変化を呈する反応と免疫反応との両者の関係について解析を試みた。

〔対象・方法〕

第1群：レシピエントにWKA系、ドナーにFischer-344系ラット(F344→WKA)を用いた異系同所性左肺移植群で、移植後1～6日目まで連日各3例犠牲死させた。第2群：同系(F344→F344)ラットによる同所性左肺移植群。第3群：第1群と同様の組合せの肺移植に、免疫抑制剤のサイクロスポリンA 10mg/Kgを毎日筋肉内注射した群。第4群：第1群と同様の組合せの肺移植に、免疫抑制剤のFK506 1mg/Kgを筋肉内注射した群。以上の第2、3ないし4群は移植後1～6日までは毎日各2例犠牲死させ、コントロール群とした。また、第5群：移植肺の肺水腫様変化と通常の透過性肺水腫との形態学的な比較を行うために、1-(1-Naphtyl)-2-thiourea (ANTU) 30mg/Kgを腹腔内に注入して作製した透過性肺水腫ラット群で、注入後1～5時間目に毎時2例犠牲死させた。各群の標本とも2.5%グルタルアルデヒドで灌流固定後、エボン包埋し、電顕を用いて観察した。また、一部はパラフィン包埋し、光顕で観察した。

〔結果〕

第1群：移植後2日目になると、最初に気管支随伴リンパ組織（BAL T）が増大し、その辺縁部では周囲の間質に向かうリンパ球の増殖がみられ、特に high endothelial venule (HEV) 周辺は細胞の活性化がみられ、細胞質内に粗面小胞体の発達したリンパ球が頻繁に見いだされた。移植後3～4日目になると、移植肺の血管および気管支周囲の結合組織内には単核細胞の浸潤が増し、特に、肺動脈周囲では細胞浸潤に間質浮腫も伴い、血管内腔は圧迫されて狭小化した。肺胞中隔内の細胞が顕著に増加し、これらの細胞質内では粗面小胞体、ライソゾーム、ミトコンドリアなどの小器管も増加した。これに反して、肺胞毛細血管の内腔は極度に狭小化し、しかも分布は顕著に疎となった。BAL T はさらに増大し、リンパ球は増殖と活性化が進み、免疫芽球や形質細胞への分化を示す細胞が過半数を占めるようになった。移植後5日目になると、移植肺の肺胞腔や肺胞間質には漏出液が生じ、肺胞中隔の開大がみられた。一方、血管周囲の細胞浸潤はより高度となり、これにともなって血管の内腔はさらに狭小化し、特に末梢部の小血管では内腔の閉塞が頻繁にみられた。移植後6日目には、細胞浸潤が肺胞領域に波及し、水腫様変化に伴って肺胞中隔の膨化、肺胞中隔の輪郭の消化、さらにはフィブリンの析出や脱落細胞の肺胞腔内への貯留などの多彩な病像がみられた。I型肺胞上皮細胞は脱落する傾向がみられるが、II型肺胞上皮細胞や肺胞毛細血管内皮細胞は若干の変性はみられるもののほぼ健常を維持している。また、一部には肺胞壁が完全に壊死に陥った部位もみられ弾性線維や肺胞上皮の基底膜が辛うじて残存するのみであった。健側肺には移植後6日目を通じて全く変化はみられなかった。第2、3ないし4群：移植後3日目には、肺動脈周囲に若干量の浮腫がみられ、さらに5ないし6日目になって肺胞中隔や肺胞腔に少量の漏出液がみられたが、細胞浸潤および血管の狭小化などはなく、ほぼ健常を保っていた。第5群：ANTU 注入2時間後から気管支および血管周囲の結合組織、さらには肺胞腔や間質に至るまで水腫液の貯留がみられ、3時間目には肺胞腔内の液が充満し完全に肺水腫に陥った。肺胞毛細血管内皮細胞に顕著な変性を来し、その細胞質内に pinocytotic vesicle や subendothelial bleb などの形成が各所にみられた。

〔考察〕

肺移植後早期の reimplantation response とよばれる肺水腫様変化は虚血後再灌流に際しての再灌流障害が最も大きな誘因と考えられるが、第1群でみられる肺胞間質および肺胞腔内への漏出液の量が他の群のそれより明らかに多くみられることから、拒絶反応が reimplantation response の増強に関与していることも否定できない。移植後最も早期に BAL T の増大化がみられ、特にその辺縁部の HEV を介してのリンパ球の交流が活発化していることから、拒絶反応の初期において BAL T がその引金もしくはその中心的役割を演じていることは疑いない。血管および気管支周囲の間質に単核細胞の浸潤ないし浮腫が生じ、これらの圧迫により血管の内腔は極度に狭小化し、肺末梢への血流が著しく傷害される。ひいては肺小血管は閉塞が招来され、肺胞の破壊に至るが、その血流障害の速度に応じて肺胞の病像は変化する。したがって、この時期

に入ると移植肺は不可逆性変化に陥る。しかし、肺泡毛細血管内皮細胞は、IおよびII型肺胞上皮細胞は肺胞の破壊までは顕著な変性を示さないことから、拒絶反応にはほとんど直接に関与しないものと考えられる。一方、免疫抑制剤使用群ではいずれも以上の抑制効果がみられたが、FK506の方がより優れていると考える。

〔結 論〕

肺移植の急性拒絶反応は、細血管周囲の細胞浸潤と水腫様変化に伴って生じた肺末梢への血流障害が主たる原因となり肺胞の破壊が招来されるものと考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

肺移植を困難にしているのは移植直後の急性拒絶反応である。本研究は、急性期に肺野領域にみられる形態学的変化を経時的に観察し、拒絶反応の進行機序を、reimplantation response と呼ばれる肺の水腫性変化と免疫組織反応との関係について、解析したものである。

著者は、1) WKA系と Fischer 系ラットを用いた異系同所性左肺移植群、2) Fischer系を用いた同系同所性左肺移植群、また、3) 前出の異系同所性左肺移植に免疫抑制剤(サイクロスポリンAとFK506)を投与した群、さらにコントロールとして、4) 無処置ラットに1-Naphtyl-2-thiourea を腹腔内投与し肺に透過性肺水腫を作製した群で、比較検討している。1) 群では急性拒絶反応がみられたが、肺移植後2~3日目の特徴的な変化は、気管支随伴リンパ組織(BALT)の増大化と血管周囲の細胞浸潤、それに続く血管周囲性浮腫と肺胞腔内水腫であった。BALTではリンパ球系の増殖と形質細胞の分化を認め、これらの細胞が肺胞血管周囲に浸潤していく像を観察している。移植後5~6日目には、細胞浸潤が強い部分に高度な浮腫性変化が生じ、血管が周囲から圧迫されることで内腔の狭小化をきたし、血管が閉塞され肺末梢への血流が障害され、移植肺が壊死、崩壊することが明らかにされた。2) 及び3) 群では顕著な変化を認めず、4) 群では、肺胞血管内皮細胞の超微形態変化が水腫発生の前段階に起こっていたが、1) 群では循環障害が成立してから内皮細胞に変化がみられた。

従来、reimplantation response と呼ばれる肺水腫性変化は、移植肺の虚血後再灌流に際しての再灌流障害が最も大きな要因と考えられてきた。しかし、本研究では、その発生に、BALTを中心とした免疫応答に伴う細胞浸潤と浮腫性変化が関連していることが明らかにされた。また、reimplantation response に対しても免疫抑制剤が効果を示すことが証明された。

これらの所見は、今後行われるであろう肺移植の初期病変の理解やその予防法の確立に大いに参考になると考えられ、本論文は医学博士の学位論文に値するものと認められる。