

臓器移植の研究

— 同種腎移植の実験的研究 —

金沢大学大学院医学研究科外科学第一講座(主任 卜部美代志教授)

高橋一郎

(昭和43年3月29日受付)

本論文の要旨は昭和40年10月第1回および昭和42年11月
第3回日本移植学会において報告された。

近時、臓器移植についての興味は欧米においてのみならず、わが国においても大きく、なかならず、腎移植は、慢性腎不全の治療法として積極的に臨床にとり入れられている。

腎はその解剖学および生理学的構造より心、肺、肝などに比して早くから臓器移植の対象としてとりあげられた。1902年 Ullmann¹⁾ が犬の腎を頸部へ自家移植したのをもち腎移植の嚆矢とする。Carrel²⁾ (1910) は自家移植、または、同種移植された腎は、外科的侵襲によるよりもむしろ recipient の生物学的反応によって障害されることを述べている。以後、Williamson³⁾ (1926) は移植腎の病理学的変化を詳細に記載しているが、腎移植に際して起る免疫反応は、極めて顕著であるとしている。1953年頃、Simonsen⁴⁾、Dempster⁵⁾ は同種腎移植の拒絶反応が免疫反応であることを明らかにした。その後、免疫反応抑制法の開発と移植手技の進歩により、腎移植は飛躍的な発展をとげるに至った。Hume⁶⁾ (1955) らは免疫抑制剤として steroid の有用性を報告し、Schwarz⁷⁾ ら (1958) は代謝拮抗剤の 6-MP が抗体産生能の抑制に有効なことを報告した。また、Elion⁸⁾ ら (1958) は 6-MP の imidazol 化合物である azathioprine (Imuran) を合成した。これら薬剤による induced tolerance をつくり出すことにより移植腎の生着が画期的に延長された。1936年 Voronoy⁹⁾ は臨床的同種腎移植を最初に報告した。その後、腎移植の臨床例は著るしく増加し、1967年7月までに Murray¹⁰⁾ のもとに登録された症例は 1,178例に達している。わが国においても臨床例の報告がかなりみられている。

一方、免疫反応抑制剤の開発、適切な腎提供者の選

択法、臓器保存などについての基礎的研究もなされている。著者は、犬による実験的同種腎移植の研究を試み、移植腎の機能の推移およびその病理組織学的変化を検索するとともに、各種免疫抑制剤の効果を検討した。また、異種抗リンパ球血清の免疫抑制の作用機序についても検討を加えた。実験に供した犬の donor と recipient の間の組織適合を定量的に知る方法についても検討を加え、いくつかの知見を得たので報告する。

実験材料および実験方法

I 実験動物

腎同種移植において、体重 8~17 kg の栄養良好な雑種成犬を雌雄をとわず、96頭使用した。術後4日間抗生物質を投与した。皮膚移植実験には、体重 1.5~2 kg の白色家兎を20羽使用し、さらに、異種抗リンパ球血清の作製にあたっては、体重 2~3 kg の家兎5羽を使用した。

II 腎移植の実験方法

1 犬の解剖学的事項

犬の右腎は左腎に比較して高位にあり、しかも、その腎動脈は左側のそれに比して短い。また、右側腎では大動脈より2本の腎動脈が分岐していることが多い。左側腎動脈が複数である例は少なく、著者の経験では13%に複数、あるいは、起始部まで2本に分岐しているのがみられた。左側腎静脈には精巣(卵巣)静脈が流入しているほかには血管異常が少ないので、主として、左腎を移植腎として利用した。腎動脈の吻合に際して31例において右腸骨動脈、4例において左腸骨動脈、11例において大腿動脈を利用した。また、静

Studies of Organtransplantation-Experimental Renal Homotransplantation. Ichiro Takahashi, Department of Surgery (Director: Prof. M. Urabe), School of Medicine, Kanazawa University.

脈吻合には、下肢よりの血液の還流障害を考慮して、内腸骨静脈分岐部より末梢側の静脈を主として利用した。吻合に使用した静脈は大腿静脈11例、総腸骨静脈15例、外腸骨静脈19例である。

2. 移植腎の摘出

腎提供犬は、pentothal 30 mg/kg 静脈麻酔の下に腹膜外に腎摘出をおこなった。一部の例では、腎の固有被膜も剥離されたが、実質よりの不愉快な出血を防ぐため、大多数の例では固有被膜を温存した。腎動脈および静脈は、腎門部より 1 cm 以上離れた部位より血管周囲の結合織の清掃をすすめ、大動脈および下大静脈起始部まで充分剥離された。腎動脈周囲の神経叢は切断され、左精巣（卵巣）静脈も結紮の上切断された。尿管は、栄養血管を損傷せぬよう約 6 cm にわたり充分長く剥離の上切断された。

3 摘出腎の灌流、洗滌

腎の摘出にさいして、あらかじめ用意された灌流液を図1のごとく腎動脈内へ挿入された外径 2.5mm の cannula より注入し、腎を内部より冷却するとともに血液成分の洗滌をおこない、腎内での血液凝固の防止をはかった。灌流液として、500 ml の Ringer 液、生理的食塩水、5%ブドウ糖液、低分子 dextran 液に各々 procaine 10ml, heparin を加えたものを用

意した。数例には常温で灌流したが、大多数例には、4~5°C の低温灌流がおこなわれた。灌流圧は 110~120 cm H₂O とし、灌流時間は30~60分とした。

4 recipient への腎移植

recipient 犬には pentothal の 30 mg/kg 静脈内麻酔がおこなわれた。移植腎が鼠径部におかれる場合には、大腿動静脈、あるいは、外腸骨動静脈を吻合に使用し、移植腎が腸骨窩におかれる場合には、傍腹直筋切開で経腹約に後腹膜に達し腸骨動静脈を露出した。総腸骨動静脈、あるいは、内外腸骨動静脈を周囲組織より 3~4 cm にわたり剥離し、動脈吻合にさいしては、血管外膜を充分除去した。吻合の場合まず静脈吻合をおこない、次いで動脈吻合をおこなった。血管の中枢側で Satinsky 鉗子を以て血流を遮断し、中山式細小血管吻合器により吻合がおこなわれた。動脈には内径 3 mm の、静脈には内径 4 mm の tantalium 製 ring を使用した。血管吻合の場合主として血管吻合器により端々吻合がおこなわれたが、静脈吻合で血管の内径に著しい差のある例には手縫いによって端側吻合がおこなわれた。吻合に必要な時間は平均 20分であった。静脈の捻転や屈曲による静脈血還流障害には充分留意した。

5 尿管の処理

尿管は、31例において皮膚尿管瘻として外部へ誘導され、17例において膀胱内へ植え込まれた。尿管断端

図1 摘出腎の灌流法

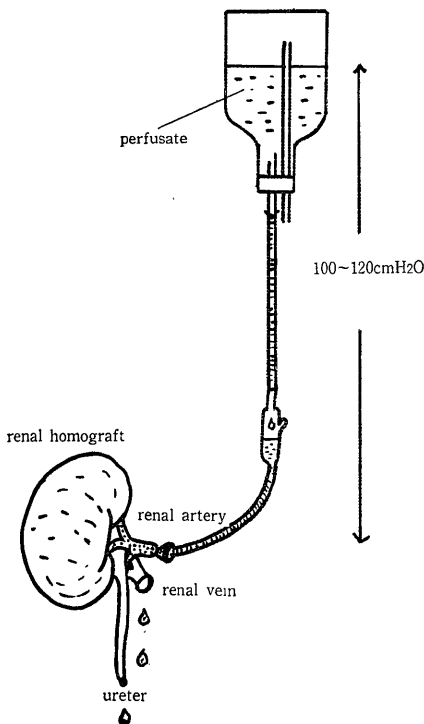
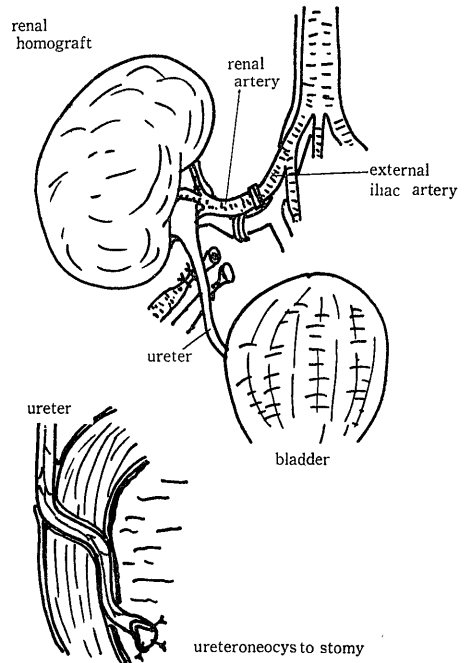


図2 腎移植法および尿管膀胱吻合法



は、血管をさけてその長軸方向に約 0.5 cm 切開される。尿漏出を防ぐため膀胱壁に鉗子をかけ、膀胱頂部にて血管をさけて粘膜に至る切開を加え図 2 のごとく別の部位より膀胱筋層に貫通孔をつくり、粘膜下をトンネル様にくぐらせここより尿管を捻れないように引き出す。尿管断端を 5-0 針付血管縫合糸にて 2~3 カ所膀胱内壁に固定し、膀胱の切開創は 3 層に縫合閉鎖した。また、尿管膀胱移行部は尿の洩漏なきよう漿膜縫合により補強された。

移植犬を免疫抑制方法により次の 4 群に分けて観察した。

- 1) 免疫抑制剤非投与群
- 2) 6-MP 投与群
- 3) azathioprine 投与群
- 4) 異種抗リンパ球血清 (ADLS と略す) 投与群

III 検査項目

1 血液検査

- 1) 赤血球数, 白血球数, 血色素, hematocrit 値
- 2) 血中尿素窒素 (BUN), 血中 creatinine, 血中尿酸
- 3) 血清蛋白分画
血清電解質
血清 transaminase 活性値

2 尿検査

- 1) 尿量, 比重, 尿沈渣
- 2) 尿濃縮試験

3 血管撮影

4 静脈性腎盂撮影

5 renography¹¹⁾

装置は日東電子工業製 γ 線 spectrometer (TR R-101) で probe は spectrometer recorder に連結し、心臓部と移植腎とにあて、¹³¹I-hippuran (DINABOTT 研究所製) 1 μ Ci/kg を大腿静脈より急速に静脈内注入し、20 分間記録した。

IV 異種抗リンパ球血清作製法とその性状の検査

静脈麻酔下に犬腸間膜リンパ節を摘出し、被膜を除き、赤血球をできるだけ洗滌除去したのち細断し、tyrode 液に浮遊させ、homogenize したのち、数枚の nylon gauze を通しリンパ球浮遊液を作製した。これを数回洗滌したのち、細胞数 5~10 \times 10⁷/ml 程度に稀釈し、その 2 ml を同量の complete Freund's adjuvant とともに emulsion 化し、家兔の足蹠皮下および背部筋肉内に注射した。第 1 回免疫より 1 週間おきに上記細胞浮遊液のみ、1 ml 背部筋肉内に 4 回

注射した。最終注射 1 週後に浮遊液の 1 ml を耳静脈に注射して booster とした。これより 1 週後、少量採血の上リンパ球凝集素価を測定し、つづいて必要量採血し、血清分離をおこなった。抗血清は、56°C 30 分間非働化されたのち、小試験管に分注し -20°C で保存された。

1 抗リンパ球血清の犬リンパ球凝集素価測定

Gray¹²⁾らの方法に従った。すなわち、抗血清を緩衝液 (1.3 g Na₂PHO₄, 1.5 g Na₂EDTA, 8.5 g NaCl/L) で倍数稀釈し、これに、緩衝液 (2.6 g Na₂PHO₄, 3.0 g Na₂EDTA, 8.5 g NaCl/L) の犬腸間膜リンパ節細胞浮遊液を加えた。4 時間後顕微鏡下で凝集の状況を判定した。

2 抗リンパ球血清の犬赤血球凝集素価測定

非働化した ADLS を、生理的食塩水で倍数稀釈し、これに、生理的食塩水により 3 回洗滌した犬赤血球を加え、37°C 4 時間後に顕微鏡下で凝集の有無を判定した。

3 抗リンパ球血清の犬赤血球による吸収

非働化した ADLS に、洗滌した犬赤血球を等量に加え、最初 4°C で 1 晩放置した後 1500 回/分 10 分遠心し、次にその上澄に再び等量の犬赤血球を加え 4 時間室温に放置したのち遠心し、さらにその上澄に犬赤血球を加えて 4 時間放置したのちに遠心し、その上澄を用いて犬赤血球凝集反応を調べた。

4 抗リンパ球血清投与犬の循環血中リンパ球の変動

ADLS の 4~5 ml を 1 回皮下、あるいは、腹腔内に投与し、経時的に、4, 12, 24 時間目の末梢血液液を調べた。

5 抗リンパ球血清の免疫電気泳動¹³⁾

萱垣理化学器機製作所製電気泳動装置を利用した。緩衝液として veronal 緩衝液 (pH 8.6) を用いた。上記緩衝液を稀釈し、これに 1% の割合に精製寒天 (Agarose, Behringerwerke 製) を溶解して寒天板を作製した。object 台 1 個 (寒天板 4 枚) につき 200 V, 15 mA で 45 分間泳動した。染色には amidoblack 10B を用いた。泳動資料は犬血清である。抗血清として、家兔抗犬血清抗血清、および、前記のごときリンパ球凝集素価をもち、非働化した 3 種類の抗犬リンパ球血清 ADLS₁, ADLS₂, ADLS₃ を用いた。

V 白血球混合培養法

Bain, Lowenstein の方法¹⁴⁾¹⁵⁾に準じて、donor および recipient より heparin 加末梢静脈血約 15 ml 採血し、これを遠心管に入れ室温に 30~60 分放置し赤血球を沈降させる。こののち、500 回/分 5 分間遠

心し、上澄の plasma および buffy coat cell layer を別の遠心管に移し、再び 500~800 回/分で 5 分間遠心する。この上澄を培養角瓶に入れ、平面を下にして 37°C 60 分放置して有核白血球を平面に付着させる。再度懸濁するとリンパ球が plasma 中の大部分を占める。白血球浮遊液を penicillin および streptomycin を加えた TC-199 medium (Difco 製) で細胞数 1,000~2,000/mm³ に稀釈する。最終 plasma 濃度は 10% 程度になるよう同種 plasma を加えた。稀釈された白血球浮遊液は、用意した 4 本の硬質ガラス培養管に入れる。2 本は donor および recipient 単独のものであり、他の 2 本は donor, recipient の白血球浮遊液各々 2 ml あて混合したものである。各操作はすべて無菌的におこなった。

37°C 5 日間培養ののち、1,500 回/分 15 分間遠心し、その沈渣で塗末標本を作製し、Giemsa 染色をおこなった。また、一部の例では、培養最終日に各試験管に ³H-thymidine (第一化学薬品製 spe. act. 5Ci/mmol) を 1 μCi/ml になるように加え、1 時間 incubate したのち遠心してその沈渣による塗抹標本を作製した。methanol 固定ののち、dipping 法による autoradiograph をおこなった。autoradiograph 用乳剤はさくら autoradiograph 用乳剤 NR-M2 を使用した。2~3 週間暗所で露出したのち現象し、Giemsa 染色した。以上のごとく用意された塗抹標本につき出現した塩基好性の大型幼若細胞あるいは labelled cell の比率を調べた。混合白血球培養にさいしてできるだけ manipulation をさけるようにし

図 3 家兎の皮膚移植法第 (3 者皮膚移植法)

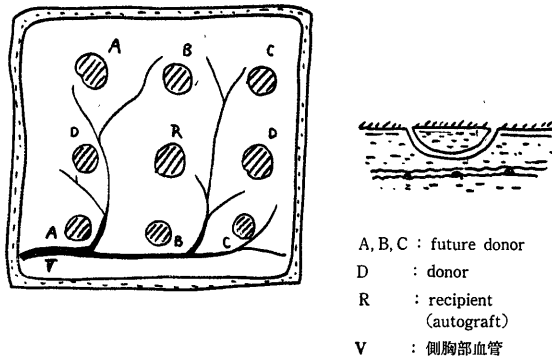
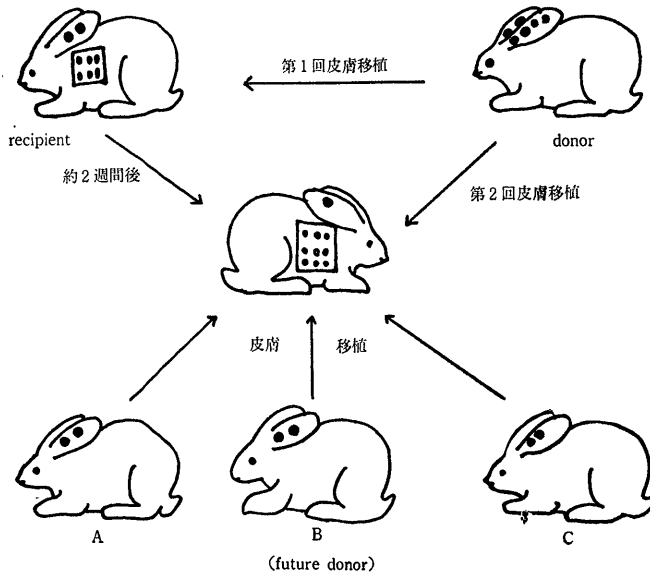


図 4 家兎による第 3 者皮膚移植法による組織適合性テスト法



た。

VI ウサギ皮膚移植法 (第3者皮膚移植法)¹⁶⁾

白色家兎を使用し、皮膚移植は自家移植と同種移植とを同時におこない、移植片の変色、結痂形成、脱落までの日数をもって生着日数とした。皮膚移植は Medawar¹⁷⁾の方法に従った。donorの耳介皮膚より suprapannicular に直径 0.8 cm 程度の円形皮膚片を採取した。第1回皮膚移植は同種皮膚片4個と自家皮膚片2個を pinch graft として recipient の側胸部の移植床に移植した。移植床は 5×6 cm の広さで suprapannicular に皮膚切除して用意した。毛細血管よりの出血は天然の接着剤となった。移植床は sofra-tulle gauze で被覆したのちバンソウ膏と包帯とで固定した。移植片の生着状況は1週目より連日観察した。同種移植片の脱落后2週目に別の donor 予定家兎3羽よりそれぞれ2個の皮膚を採取し、第1回目の donor より2個、自家皮膚片1個と合計9個の皮膚片を recipient の対側の側胸部移植床へ図3、4のごとく移植してその生着状況をみた。

VII ウサギにおける正常リンパ球移入テスト

Gray, Russell¹⁸⁾の方法に準じて、第1回目の皮膚片の donor となった家兎より心臓穿刺により採血し、脱線維素後 3.5% PVP 液 (polyvinyl pyrrolidone 分子量 12,500) を加え充分攪拌し、室温に30分放置し、その上澄を1,500回/分10分間遠心し、その沈渣を上澄の 1.0 ml に懸濁しこれを800回/分5分間遠心した。上澄中のリンパ球を算定の上リンパ球移入テストに利用した。対照として PVP 液のみを用い、donor 予定家兎3羽の背部皮内に 0.1 ml あて注射し、24、48時間後にその発赤の程度により反応性を判定した。

実験結果

1 移植腎の状態

腎移植実験は48例に施行した。免疫抑制処置をしたもの、しないものを通じて10日以内に rejection されたもの20例、30日以内に rejection されたもの16例で長期生着したものの4例であった。

donorの腎動脈結紮より血管吻合により腎への血行が再開されるまでの阻血時間は平均48分であった。一部の例では、血管吻合終了後静脈に屈曲や捻転がみられたが、これらに対しては速かに再吻合を試みた。静脈内径が著しく大きい場合には、吻合で静脈狭窄をきたし、移植腎全体が鬱血状態におちいったものもあった。移植腎への血行再開と同時に、尿管の蠕動がみられ、ひきつづき清澄な尿の排出をみた、尿排出は43例において術中、あるいは、術後2日以内にみられ、5例において2～3日の無尿がつづいた。術後、早期死亡は6例である。侵襲過大や麻酔量の過量が原因と考えられ、上記の無尿例はすべて早期死亡例であった。鼠径部へ移植腎を固定した例では、犬の歩行にともなって移植腎の圧迫、捻転の可能性があり、皮膚尿管嚢よりの逆行性感染もみられた。また、尿管開口部は、浮腫により容易に狭窄をきたし、尿の鬱滞の原因となった。

移植腎を摘除するさいに吻合部を肉眼的に確認し、その開存の有無を確かめた。その結果、動脈は31例において開存し、9例において吻合部を中心とした腎動脈の血栓がみられた。また、静脈は28例において開存し、12例において血栓形成みられた。うち10例では鼠径部で吻合がおこなわれたものであり、周囲組織により圧迫、あるいは、静脈の捻れ、屈曲が原因であった。経腹的に移植された2例は静脈の内径が広く、吻

表1 灌流液の種類と移植腎機能

灌 流 液	例 数	尿 排 出				
		術 中 後	1 日 目	2 日 目	排尿(-)	20日以上 生着例数
生 理 的 食 塩 水	16	4	9	3	0	2
5 % ブ ド ー 糖 液	4	1	1	0	(2)	0
リ ン ゲ ル 液	15	4	6	4	1	2
プ ラ ス ゲ ン	9	1	3	5	0	3
レ オ マ ク ロ デ ッ ク ス	4	4	0	0	0	1
計	48	14	19	12	3	8

合部における狭窄が静脈血の鬱帯を起しこれが血栓形成の原因と思われる。

2 灌流液の種類と腎機能

灌流液として Ringer 液によるもの 15例, 生理的食塩水によるもの 16例, rheo-macrodex によるもの 4例, 5%ブドウ糖液によるもの 4例, plasgen によるもの 9例である。大多数において heparin およ

び procaine 液を灌流液に加え, また 4~6°C に冷却した。術中, 術後より尿の排出をみた症例では, 手術侵襲や実験犬の全身状態により相違はあるが, 灌流液の種類には関係なく94%において術後2日以内に排尿をみた。また, 50日以上生着した犬は, 生理的食塩水, Ringer 液, plasgen を使って灌流した群にそれぞれ 1例ずつ得られた(表1)。用意された各種灌流液

図5 BUN と移植腎生着

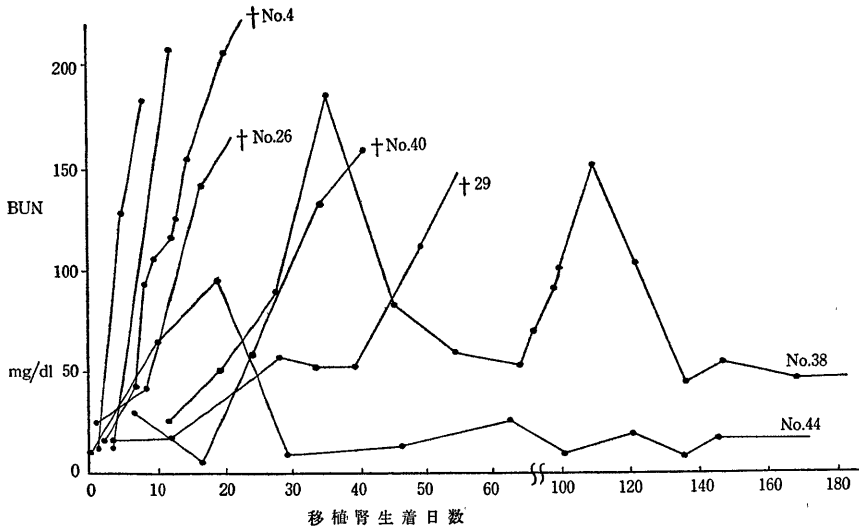
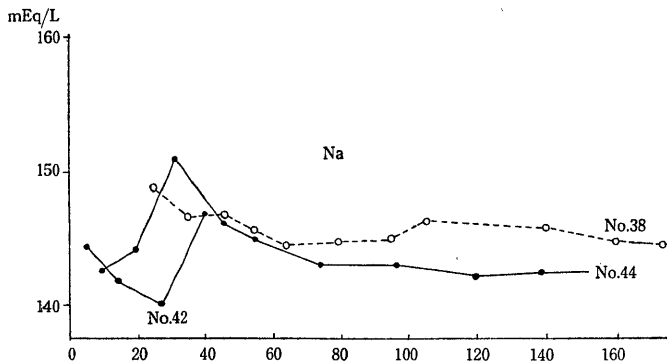
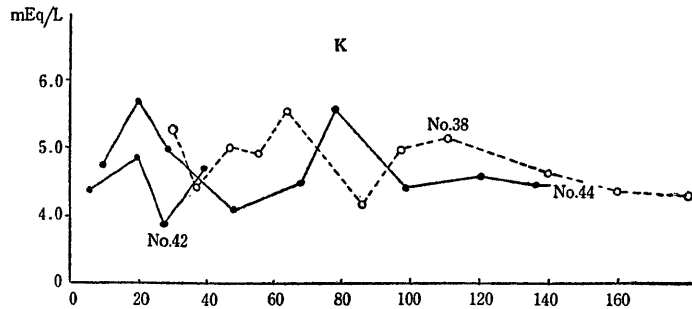


図6 腎移植犬の血清電解質の変動



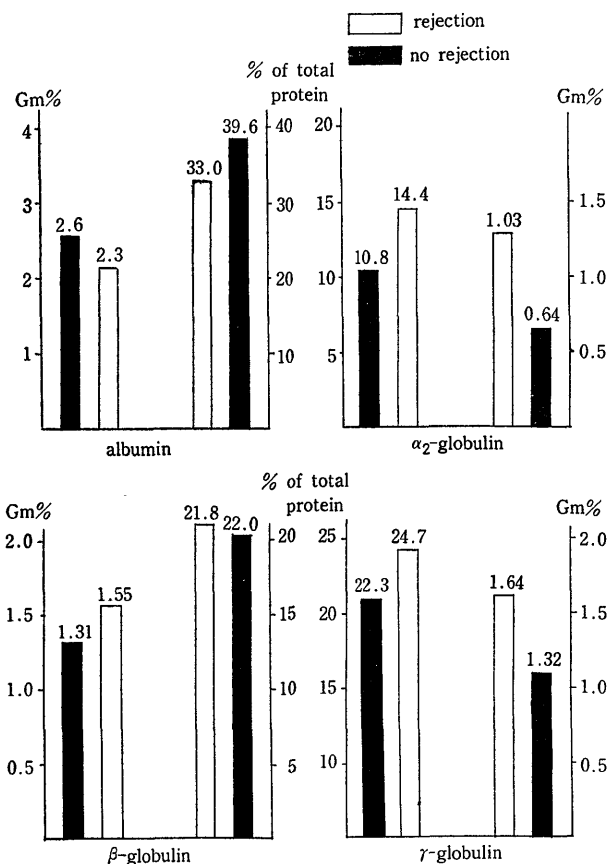
により同一条件で腎の灌流実験をおこない、腎組織よりの血液成分、主として赤血球、の洗滌と組織内の赤血球残存および腎組織の変化を検討した。その結果、灌流開始5分以内に腎内の赤血球がほとんど wash out され、10分後には静脈側よりほとんど透明な灌流液が流出した。灌流前後における腎重量の変化は軽度であった。生理的食塩水、Ringer 液の使用された例ではやや重量の増加がみられた。組織学的にも腎糸球体および尿細管の変化はほとんどみられず、末梢血管内に赤血球の残存もみられなかった。

3 移植腎の機能および検査成績

移植後早期に rejection され、腎機能の荒廃のみられた例では、BUN の急速な上昇がみられた。長期生存犬 No. 38 においては2回にわたり、BUN の著明な上昇があったがその寛解がみられた。また、No. 44 では終始良好な腎機能を示し BUN は130日目にも全く正常である。血中 creatinine および尿酸の変化は移植腎の機能とよく平行し、その上昇は rejection の

発生を示唆した。血清電解質として Na は変化を示さなかったが K は長期生存犬では 6.5, 5.6 mEq/L となつてかなり高値を示した。尿沈渣中のリンパ球出現については、多くの例で感染による白血球出現のため rejection との関係は不明であった。BUN 100以上を示し、食思不振、嘔気、嘔吐、尿量減少などを訴えて、いわゆる、rejection crisis を示すときと非 rejection のときにおける濾紙電気泳動による血清蛋白分画の変動をみた。albumin は rejection のときに33%を示し、非 rejection のときに39%を示し、前者の場合に低かった。一方、 α_2 -globulin は rejection のときに14.4%を示し、非 rejection 時に10.8%を示すのに対して高値であった。 γ -globulin は、rejection のときに24.7%を示し、非 rejection のときに22.3%を示した。 α_1 および β -globulin は有意の変化を示さなかった。長期生存犬 No. 38 と No. 44 につき、術後の免疫抑制剤投与の影響とその副作用としての肝機能障害をみる 目的で血清 transaminase

図7 腎移植犬の血清蛋白分画の変動



活性値を調べた。No. 38 では術後30日および80日頃 rejection の発生がみられ、大量の免疫抑制剤が投与された。GOT, GPT はこの時期に一致して著しい上昇をみたが、rejection の危険の寛解とともに正常値に復した。一方、No.44 では終始正常値を示した。

移植腎の血管撮影の結果、生着例では腎動脈の開存を示し、腎の血管は末梢に至るまで造影された。rejection 発生時には、移植腎の腫大と腎皮質血管の不明瞭化と造影剤の排泄遅延がみられた。写真1は移植後10日目の血管撮影であり、写真2は静脈性腎盂撮影でNo.44 の移植後30日目のものである。

4 移植腎の病理組織学的検索

免疫抑制処置の効果を考慮することなく、犬の死亡時、あるいは、機能廃絶が明らかになったときに摘出した腎の hematoxylin-eosin 染色標本につき組織学的検索を加えた。生着日数により4群に分けて移植腎の組織像を比較観察した。その結果は表2のごとくである。

糸球体の円形細胞浸潤、あるいは、細胞性増加は、主として、20日以内に機能を失った例にみられ、それは全例の68%にあたった。糸球体係蹄の膨化、浮腫は生着期間の長い例に多くみられ、それは全例の32%にあたった。糸球体の変性は28%にみられ、20日以内に機能を失った例において主としてみられた。Bowman 氏嚢内への出血、浸出液貯溜、半月形成などは40%に

みられ、これも20日以内に機能を失った例に主としてみられた。

尿管上皮の変性は88%にみられ、この変化は各群に共通してみられ、主として近位尿管に著明にみられた。また、尿管管腔の円柱形成は72%にみられ、早期に機能を失ったものに主としてみられた。

動脈、とくに、小葉間動脈より弓状動脈にみられる特徴的变化は、血管壁の fibrinoid 変性、fibrin、あるいは、血栓形成による血管内腔の狭窄、血管周囲への円形細胞細胞浸潤などである。fibrinoid 変性は全例の24%にみられ、30日生着腎ではその半数にみられた。また、内腔狭窄、あるいは、閉塞は、主として、血小板による血栓形成と単核細胞浸潤によるものであったが、これは長期生着例の全例にみられた。小葉間動脈周囲への強い細胞浸潤はリンパ球様細胞、形質細胞、組織球よりなり、これは早期に rejection された腎に顕著にみられた所見である(写真5)。

間質への円形細胞浸潤は全例において中高度にみられた。しかも、その細胞浸潤が糸球体周囲に強くみられる例と、小葉間動脈周囲に強くみられる例とがあった。間質の出血は腎鬱血の強い例にみられ、21~30日生着群に共通した所見であった。間質の線維化は32%に、浮腫は44%にみられ、20~30日生着例によくみられた。

5 免疫抑制処置の生着への効果

表2 移植腎の組織所見と生着日数

		生 着 日 数					
		平 均	I 3~10日	II 11~20日	III 21~30日	IV 30日~	
糸 球 体	細胞増加	68.0%	88.9%	66.7%	0%	50.0%	
	膨化、浮腫	32.0	33.3	25.0	50.0	50.0	
	出血、充血	32.0	33.3	33.3	50.0	0	
	変性、萎縮 浸出液、半月形成	28.0 40.0	22.2 44.4	41.0 50.0	0 0	0 0	
尿 細 管	上皮変性	88.0	88.9	91.7	50.0	0	
	萎縮	20.0	22.2	25.0	0	0	
	円柱形成	72.0	77.8	75.0	50.0	50.0	
動 脈	内膜の変化	20.0	11.1	25.0	0	50.0	
	外膜の変化	8.0	0	16.6	0	0	
	フィブリノイド変性	24.0	22.2	25.0	50.0	0	
間 質	細胞浸潤	94.0	77.8	100.0	100.0	100.0	
	血管周囲	76.0	66.8	75.0	100.0	100.0	
	糸球体周囲	28.0	33.3	25.0	50.0	0	
	線維化	32.0	0	50.0	50.0	50.0	
	浮腫 出血	44.0 60.0	22.2 66.7	66.7 58.3	50.0 100.0	0 0	

移植片の生着,あるいは, rejection に対しては移植免疫が主役を演じている。そこで,臓器移植を成功させるためには免疫抑制の処置が講じられなければならない。著者は種々な免疫抑制方法を試み,移植腎の生着に対する効果を観察した。その場合,抑制の方法によって4群の実験群に分けた(表3)。

i) 免疫抑制剤非投与群

この群は20例よりなり,平均生着日数は 8.4 ± 4.95 日であった。術後4~5日で急に尿排出が停止し,移植腎が著しく腫大して早期 rejection を示した例は7例である。10日以後に rejection の発生をみた例は6例であった。免疫抑制処置を何ら施すことなく18~21

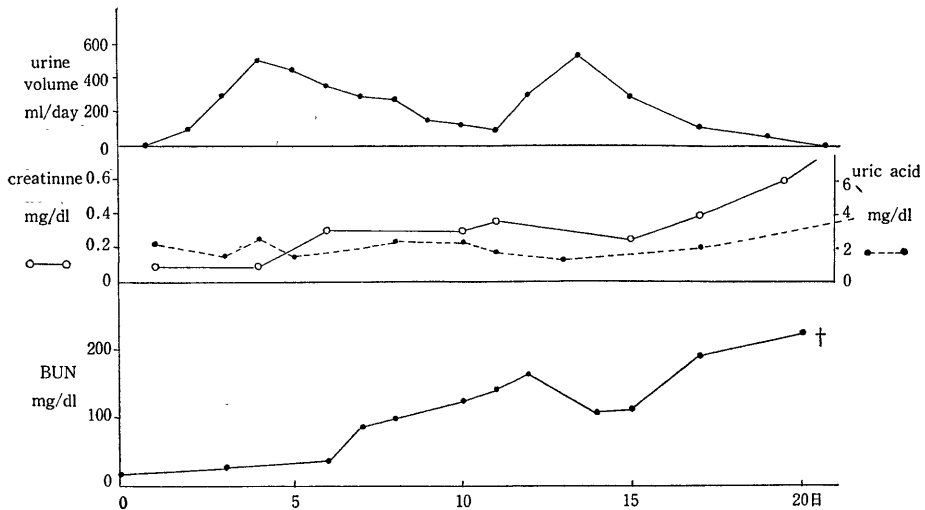
日間生着した例が2例ある。その間,終始良好な尿排出をみた。21日間生着した実験犬 No. 4 の移植後の経過は図8のごとくである。すなわち, No. 4 は免疫抑制剤非投与犬のうち最長期間生着したものである。腎の阻血時間は35分間で,術中より尿排出がみられた。尿量は,術後400 ml におよんだが,7日目より徐々に減少した。この頃より BUN, 血中 creatinine, 尿酸の増加がみられ rejection crisis が想像された。10日目より尿量が増え, BUN, creatinine, 尿酸などの量も一時低下する傾向を示したが,15日目より再び尿量が減少し, BUN は 234 mg/dl に達し,術後21日目に尿毒症で死亡した。剖検では,移植腎の著しい

表3 Immunosuppressive Drugs and Renal Homografts Survival

drugs	dosis	numbers	mean survival	survival day
no		20	8.4 ± 4.95	3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 7, 7, 7, 8, 8, 9, 11, 11, 14, 15, 18, 21
6 - MP	5 ~ 6 mg/kg per os	3	11.3 ± 3.21	9, 10, 15
azathioprine	4 ~ 5 mg/kg per os	10	40.7	9, 10, 14, 14, 17, 20, 10, 52, 210<
ADLS	4 ml/day i. p. or s. c.	6	10.8 ± 3.10	6, 9, 12, 13, 15
ADLS azathioprine	4 ml/day i. p. or s. c. 4 ~ 5 mg/kg per os	4	71.5	9, 15, 40, 222

図8 腎移植犬の経過

Dog No. 4 ♂ 12 kg (Donor ♂ 13 kg)



腫大と皮質髓質移行部に肉眼的出血がみられた。動静脈の吻合部は開存していた。その組織像は写真3に示すごとくで、間質の著しい細胞浸潤、とくに、血管周囲、糸球体周囲の円形細胞浸潤が著しくみられた。糸球体は比較的正常像を保っていた。

ii) 6-MP 投与群

術後2日目より6-MP投与を開始した。移植腎の平均生着期間は 11.3 ± 3.21 日であり、最長生着期間は15日間であった。副作用として全例に食欲不振、白血球減少がみられた。

iii) azathioprine 投与群

この群は10例よりなる。この群の例の平均生着期間は40.7日であった、azathioprineは5mg/kg投与され、rejectionの発生が予想される場合にはprednisone, glycyrrhizinが併合投与された。No. 29は52日間、No. 44は210日間(現在なお生存中)の生着を示した。実験犬No. 29の術後の経過は図9に示すごとくである。これは、移植腎を右腸骨窩の後腹膜に

固定し、皮膚尿管囊としたものである。術後より尿排出が充分にあり、catheterで採尿の結果、1日量500ml以上あることがわかった。30日目頃より食欲不振、体重減少、貧血と顆粒球の減少、血色素の低下がみられた。薬剤の副作用と考え35日目よりazathioprineの投与を中止し、prednisone, glycyrrhizinを投与した。BUNはこの頃より徐々に上昇し、一方、白血球数は500~900/mm³を示して減少した。尿量は40日目より徐々に減少し、尿沈渣に白血球が多数みられ、逆行性の尿路感染が疑われた。52日目、死亡時の剖検では、移植腎は正常な大きさを示し、動静脈吻合部は開存していた。組織像では、糸球体の細胞浸潤、間質の著しい円形細胞浸潤、近位尿細管の変性、萎縮、血管内腔の狭窄をみとめた。

iv) 異種抗リンパ球血清投与群

異種抗リンパ球血清は生体に作用して、そのリンパ球の減少、リンパ様組織の破壊をもたらして、免疫抑制の方向に働くものと考えられる。そこで著者は、こ

図9 腎移植犬の経過

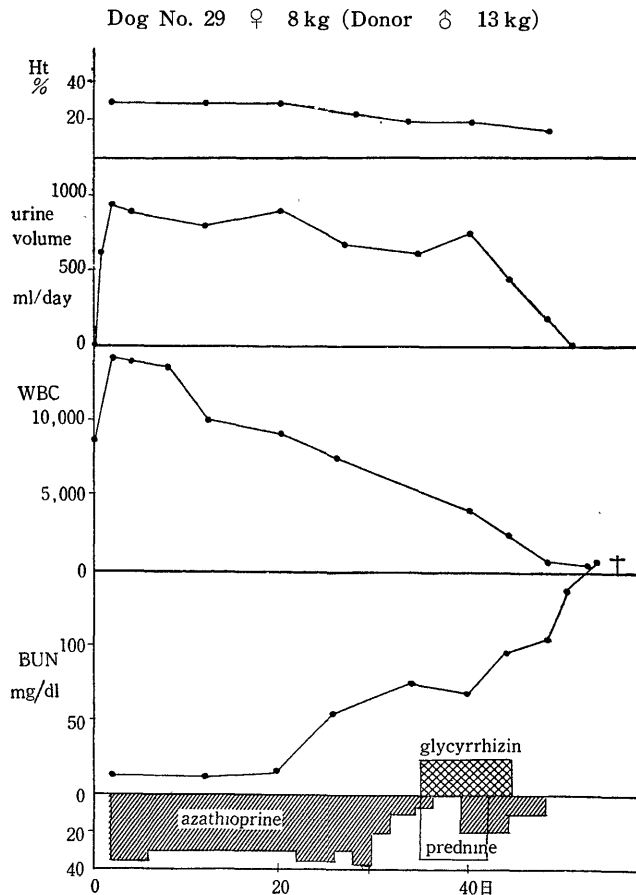


表4 抗リンパ球血清 (ADLS) 投与法と移植腎生着日数

	Dog NO.	ADLS		survival (day)	死 因
		1 回 量	投与回数		
ADLS single	19	3 ml	4	15	rejection
	20	4	3	9	"
	22	4	4	13	"
	40	3	4	10	"
	41	4	4	12	"
	45	4	3	6	"
ADLS azathioprine	36	3	4	15	rejection
	37	3	4	9	"
	38	4	7	222	pyelitis
	42	3	3	40	rejection

の血清を用いて移植腎の生着に対する効果を検した (表4)。

ADLS 単独投与例は6例であり、ADLS 投与後 azathioprine 投与をしたものが4例ある。単独投与5例の平均生着期間は 10.8 ± 3.10 日であった。投与方法として腎移植前後を通じて4~5回 ADLS の3~4 ml を皮下、あるいは、腹腔内に注射し、それ以後何ら免疫抑制処置を加えなかった。短期少量投与例において生着の最長期間は15日であり、これは6-MP 投与例あるいは薬剤非投与例との間に著しい差異を示さなかった。

一方、ADLS を腎移植の前後を通じて投与しており、術後3~4日して動物が経口摂取可能となると azathioprine にきりかえたものでは生着期間が9, 15, 40, 220 (現在なお生存中) 日であった。No. 38 は ADLS を術前4日より投与し、術後もひきつづき3日間投与した。術後200日以上経過した現在もなお良好な腎機能を有し、正常な生活を営んでいる。その術後の経過の概略は図10のごとくである。

実験犬 No. 38 では、術後2日目に自排尿があり、以後1日 600~800 ml の清澄な尿排出をみた。ADLS の投与による副作用はみられない。肝機能も正常であった。術後30日目に尿濃縮テストをおこなうと、1026を示し充分濃縮力のあることが知られた。しかし、尿蛋白が陽性であり、沈渣には赤血球、白血球の出現をみた。BUN は術後30日目より上昇し、35日目には 189 mg/dl に達した。尿量は1日 700 ml 程度であったがその比重は1008であって低い。このときの renogram は図11のごとくであり、腎血流量は充分あるが排泄相の遅延がみられた。BUN は45日目に 71 mg/dl であり、63日目に 59 mg/dl であって、徐々

に低下した。68日目の renogram は図12のごとくである。第1回の rejection は azathioprine の増量で克服されたが、100日目より2回目の rejection の徴が示され、BUN は106日目に 153 mg/dl に達した。しかし、この際にも尿量は低下しなかった。azathioprine の増量と steroid および glycyrrhizin の投与により症状の寛解をみた。BUN は120日目に 114 mg/dl となり、150日目に 59 mg/dl となって正常値近くに回復した現在 (220日目) azathioprine 40 mg を間歇的に週2回投与しているが、貧血、白血球減少などの副作用はみられない。

6 移植免疫抑制物質としての異種抗リンパ球血清の性状

同じ操作により犬リンパ球で家兎を免疫して得た ADLS₁, ADLS₂, ADLS₃ の犬リンパ球凝集反応価は 1: 64, ないし、1: 128 であった。また、ADLS の犬赤血球凝集素価は 1: 64 であった。犬赤血球による吸収をおこなうと凝集素価は 1: 2 となり著しく低下した。しかし、犬赤血球で吸収してもリンパ球凝集反応価はほとんど変らなかった。犬に ADLS を投与した後4, 12, 24時間目の循環血中リンパ球の変動をみると図13のごとくであり、4時間目にリンパ球の著しい減少と顆粒球の相対的増加とがみられた。12時間目になおその変化がつづき、24時間目に徐々に回復していた。

家兎の抗犬リンパ球血清 ADLS₁, ADLS₂, ADLS₃, の中にリンパ球と共に混入された血清に対する抗体、すなわち、抗犬血清蛋白抗体が如何に含まれているかを免疫電気泳動法で調べた。ADLS₁ の中には犬血清蛋白のうち、albumin, α_2 -macroglobulin, および, γ -globulin に対する抗体が証明された。ま

図10 腎移植犬の経過
Dog No. 38 ♂ 12 kg (Donor ♂ 15 kg)

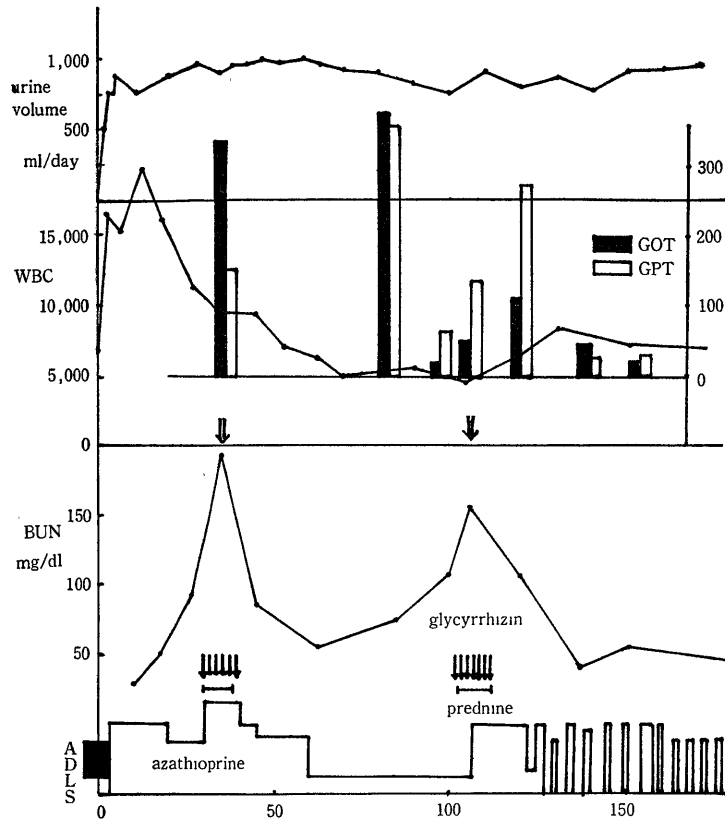
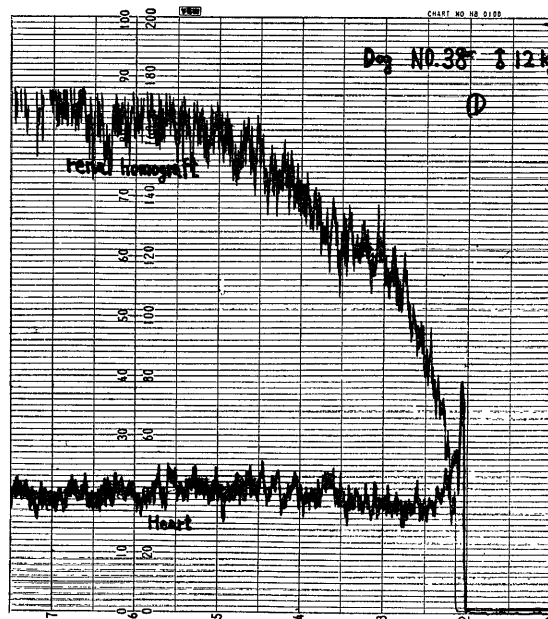


図11 腎移植犬において第1回 rejection の徴候発現時の renogram (35日目)
Dog No. 38 ♂ 12 kg ①



た、ADLS₂の中には犬血清蛋白のうち、albumin, α₂-macroglobulin に対する抗体がわずかに証明された。次に ADLS を以って処置した犬の血清を資料として泳動したのであるが、腎移植前後にわたり7回 ADLS で処置し、azathioprine を以後投与した No. 38 の移植後130日目の血清の泳動像では albumin, α₂-macroglobulin, γ-globulin に対する抗体がなお証明された。ADLS で5回処置した犬血清の7日、

30日目の泳動像では処置前および処置後にその血清蛋白の pattern に変化を示さなかった。

7 組織適合性の検討

移植片の生着、あるいは、rejection の成立においては組織適合性が大きな因子となっている。そこで、著者は腎移植におけるこの問題について検討を加えた。

- 1) 白血球混合培養による犬腎移植における組織適

図12 腎移植犬において rejection 回復 の renogram (移植後68日目)

Dog No. 38 ♂ 12 kg ②

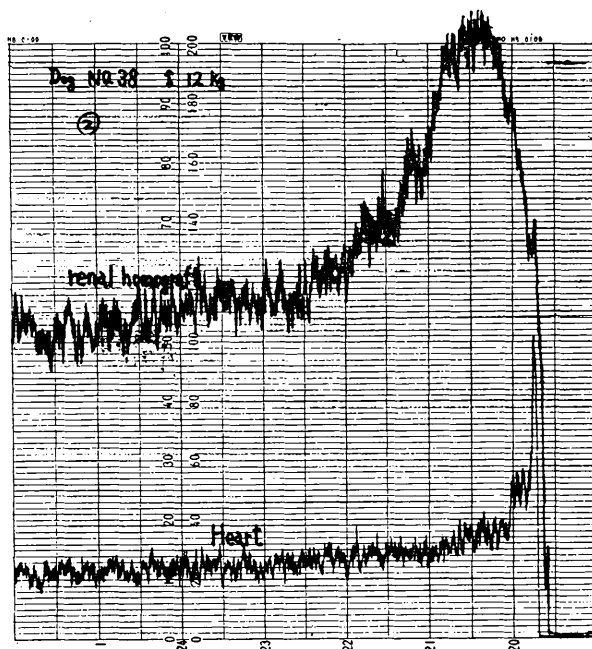
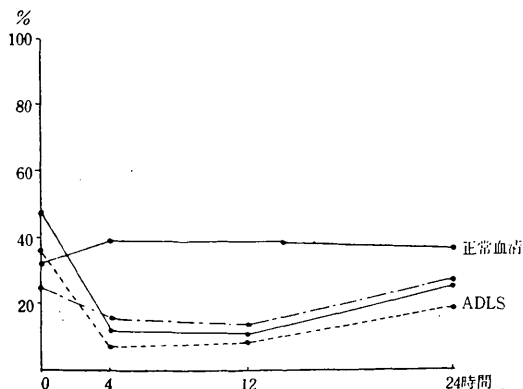


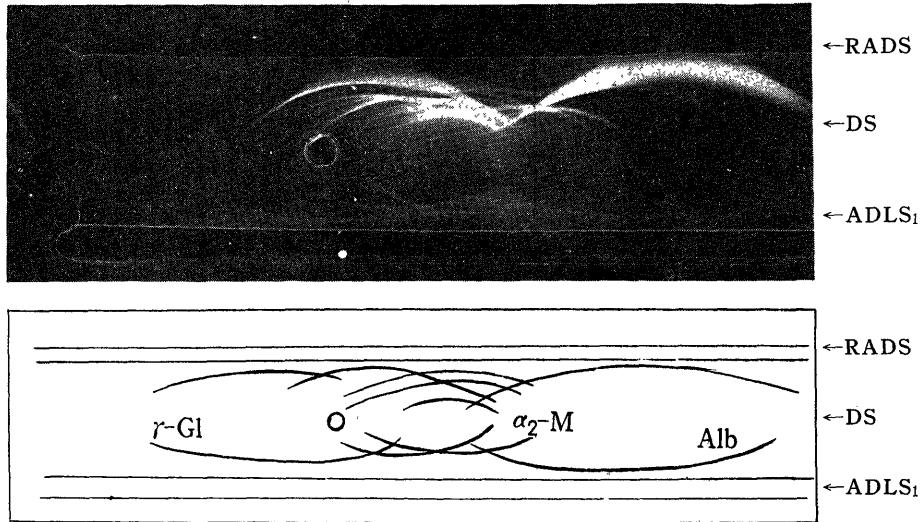
図13 抗犬リンパ球血清 (ADLS) 投与後の犬末梢血中リンパ球の経時的変動



適合性の検討

donor および recipient の白血球を混合培養した後、塗抹標本に出現する細胞は、直径 20 μ 以上の大型細胞であり、巨大な核と塩基好性の細胞質を示した (写真7)。autoradiogram によると、核に一致して grain が証明され (写真8)、これらの幼若細胞が DNA 合成を営み、その際 ³H-thymidine を前駆物質として取り込んだものと考えられる。培養中に混入した顆粒球は、培養5日目には空胞変性を示した。また、autoradiogram において標識された細胞と塗抹標本中に出現する幼若細胞との関係を見ると、大型幼若細胞の大多数が label されることが判明した。抗原性を著しく異にする donor-recipient の白血球の混合培養をした場合には blastoid transformation が高度に現われることが知られているので、ここにみ

図14 異種抗リンパ球血清の免疫電気泳動



RADS: 家兔抗血清, DS: 正常犬血清, ADLS₁: 家兔抗犬リンパ球血清
 抗リンパ球血清 (ADLS₁) には犬血清蛋白のうち Albumin, α_2 -Macroglobulin,
 γ -Globulin と反応する抗体の存在を示す。

表5 Mixed Leucocyte Culture and Graft Survival

immunosuppressive drugs	graft survival days		cells transformed /1000	
	mean	range	mean	range
non (7-pairs) (uremia)	10.0 (7.8)	5~18 (5~18)	11.6 (8.2)	5~30 (5~10)
azathioprine (9-pairs)	27.5	14~52 (210<)	20.0	10~30
ADLS single (6-pairs)	12.0	9~15	19.2	15~25
ADLS combination with azathioprine (4-pairs)	43.5	9~40 (222)	20.0	15~20

られた塗抹標本のリンパ球の transformation 率は donor-recipient の抗原の差異を定量的に示すものと考えることができる。

原則として腎移植当日に donor 犬と recipient 犬とより採血の上, 末梢血中白血球の混合培養を試みたが, 例によって移植前, あるいは, 移植後にも同じ donor-recipient 犬につき混合培養を試み, 薬剤投与の効果と transformation (変形) 率とを検討した。以下各実験につき blastoid transformation と移植腎の生着状況を述べる (表5)。一般的にいて変形率の低い場合, 組織適合性があるといえるようである。

免疫抑制剤非投与群: この群は7対よりなり, 変形

率の平均は11.6%である。移植腎生着日数の平均は10日であった。変形率が30%のように高い例では9日目に rejection されている。ところが変形率が8%のように比較的低い例では生着期間が延長し15日となっている。また, 無処置の例で, 腎移植前に両側腎摘出をおこない, 血中尿素窒素が 150 mg/dl 以上に達し, 尿毒症の状態に陥っている例について任意の donor との間で混合培養を試みた結果では変形率はいずれも低値を示し, 移植腎の生着期間も延長した。この際, 尿毒症作製前におこなった混合培養では変形率が移植時のそれより高く, 尿毒症がリンパ球の blastoid transformation を抑制することが示唆された。

azathioprine 投与群: この群は9対よりなり, 変

形率の平均は20.0%であり腎生着日数の平均は27.5日であった。実験犬 No. 29 では変形率10%であって比較的low値であり、生着日数は52日におよんだ。また、No. 44 では変形率20%のように高値を示したが170日を経た現在もおお正常状態で生存している。変形率が28~30%に達するような例でも azathioprine 処置により生着日数が延長され14~20日に達している。

ADLS 投与犬: この群は10対よりなっている。そのうち、ADLS 単独投与例では変形率は 19.2%であり、腎生着は平均 12.0 日である。これは免疫抑制剤非投与群のそれとの間に有意の差がなかった。次に ADLS に azathioprine を併用したものでは、変形率が20%であっても腎の生着は有意の延長を示した。No.42 犬では40日目に rejection された。No. 38 犬では腎移植を受ける4日前より ADLS 投与を与えられたものであるが、投与前の末梢白血球混合培養の結果変形率が28%と高値を示した。移植当日の変形率は25%であって donor と recipient との間には抗原性の違いが示唆された。移植後3日間 ADLS が投与され、以後、azathioprine の 4~5 mg/kg が継続投与された。術後10日、20日目に再び同じ donor との間で混合培養を試みると変形率は12%、10%となり前回よりlow値を示した。この実験犬は術後200日以上経た現在でも全く正常状態で生存している。

2) 家兎による第3者皮膚移植よりみた組織適合性

の検討

組織適合性を知る手段として、家兎の皮膚移植を応用し第3者皮膚移植をおこなった。その結果は表6のごとくである。recipient (I, II, III, IV, V) おおのに 1st set graft を移植し、その脱落后に第2回目の皮膚移植として、第1回目の donor および別の donor 予定家兎3羽の皮膚を同時に recipient に移植した。しかる後、第2回目の移植皮膚片の脱落状況より、第1回の皮膚 donor と第2回目の donor 予定家兎3羽との間の組織適合性を検した。第1回目の移植皮膚片は12~16日間生着した。第2回目の移植片のうち、第1回の donor 由来の移植片はいずれも 2nd set graft として acceralated rejection を示し10日以内に脱落した。別の donor 予定家兎よりの皮膚移植片はそれぞれ 1st set graft として生着したが、第1回目の donor と抗原性の類似しているものはこれと同じ早さで 2nd set graft として rejection されることがわかった。すなわち、I では D₅, II では D₆, III では D₁, D₃, IV では D₃, V では D₄, D₆ が他より早く 2nd set graft と同様に脱落した。すなわち、それらと第1回目 donor との間には組織適合性があるといえるのである。

3) 正常リンパ球移入試験 (N. L. T.) による組織適合性の検定

第1回目皮膚 donor の末梢血リンパ球を分離し、

表6 家兎における第3者皮膚移植法と N. L. T. 試験

recipient	first set graft		second skin graft		N. L. T.	
	donor	survival days	donor	survival days	lymphocyte donor	reaction
I	4H	16	4H D ₅ D ₆ D ₇	7 8 10 8	4H	± ± ±
II	6H	16	6H D ₅ D ₆ D ₇	8 12 8 12	6H	± ± +
III	8H	12	8H D ₁ D ₂ D ₃	11 10 18 10	8H	+ ± +
IV	10H	16	10H D ₁ D ₂ D ₃	9 18 12 10	10H	+ ± +
V	12H	12	12H D ₄ D ₆ D ₇	7 9 9 12	12H	± + +

第2回目の donor 予定家兎3羽の背部皮内に注射した N. L. T. 試験の結果は表6のごとくである。48時間目に判定した皮膚発赤の程度よりみると、IではD₅, D₇, IIではD₆, IIIではD₃, IVではD₂, VではD₄が反応性が弱く、第3者皮膚移植法で移植皮膚片が2nd set graftとして反応し早期に rejection された donor 予定家兎とはほぼ一致した。すなわち、正常リンパ球移入による皮膚反応が弱い場合は組織適合性があるといえる。

考 察

腎移植は、すでに臨床的におこなわれ、移植手技もほぼ確立している。実験的同種腎移植は臓器移植に際して起る rejection の機作の解明とその防止対策との研究に恰好の対象となり得る。

そこで、著者は、実験的同種腎移植をおこない移植腎の示す生活反応を観察し、次いで、移植免疫の抑制、および、donor, recipient 間の組織適合性について検討を加えた。

まず、移植された腎の機能について考察を加える。血中尿素窒素, creatinine, 尿酸などの値は直接腎機能そのものを示すのではない。著者は主として、尿量, 尿比重, 尿濃縮力, 静脈性腎盂撮影および renogram をもって移植腎の機能を推定した。

renogram は腎内血流, 腎実質, 尿管腔, 腎盂内の尿および collimator 立体角体内に入る腎周囲組織, 血液の放射能の時間的動態を trace したものである¹¹⁾。現在 renogram は移植腎機能を知るために, routine におこなわれ, その変化が rejection と一致することは Mobley¹⁹⁾らにより詳しく報告されている。しかし, 犬の移植腎は腸骨窩へ移植されたとき, 位置的に膀胱に近く, 膀胱内に蓄積した isotope の contamination が起り, 排泄相の平坦化と遅延が起り判読が困難になる。そこで, 著者は P max に至る時間を判定に利用した。その結果, 移植腎に起る rejection とその回復の判定に有用であった。

腎移植を受けた犬の血清蛋白分画が rejection に際して変動することは Coppolla²⁰⁾, Hume²¹⁾らにより指摘された。彼らによれば rejection 時に血清の γ -globulin が上昇した。著者は rejection 時に犬血清蛋白分画で α_2 -globulin と r-globulin との上昇をみた。West²²⁾らは, 濾紙電気泳動および免疫電気泳動を応用し詳細に検討を加えた結果, α_2 -globulin の上昇は rejection された臓器における非特異的炎症反応の結果であろうと結論している。

移植に先だって冷却灌流液により腎を灌流洗滌する

ことは腎を内部より急速冷却して組織酸素消費量を減少させ, 阻血中の代謝産物や有害物質を洗滌し²³⁾, 赤血球の sludging の防止などに役立つ。血球が低温により粘稠性が増す²⁴⁾ので, 灌流液として低分子 dextran 溶液を使用するのが合目的で, かつ血管外に浸出しにくい利点がある²⁵⁾。また, 灌流圧を 100 mm Hg 以下にして腎実質の破壊を防ぐ²⁶⁾ことも留意すべきである。著者も種々な灌流液につき検討したが, 液の種類と移植腎の機能との間には一定の関係をみなかった。灌流開始より10分以内に血液成分が除去され, 組織学的にも赤血球の残存が少ないことより灌流液として生理的食塩水または Ringer 液を使用するのが妥当と考えた。

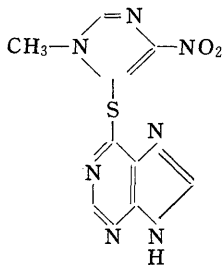
次いで, 移植腎の病理組織学的検討を加える。犬腎移植の病理学的研究は, Porter⁴⁷⁾により200頭につき極めて詳細に報告されている。それによれば, 糸球体の変化は短期生存例にはあまりみられず, 40日以上長期生存例において, 糸球体係蹄の肥大, 毛細管基底膜の肥厚, 糸球体周囲の線維化がみられている。著者は20日以内に rejection された腎にその半数において糸球体の変性, 膨化, 細胞増加, Bowman 氏嚢内浸出液貯溜, 半月形成をみた。一方, 長期間生着例においては変化が軽く, 糸球体係蹄の膨化, 浮腫をみたのみであった。尿管上皮の変性壊死および円柱形成は, 20日以内短期生着例の80%以上にみられた。Porter は近位細尿管の壊死は19%に, その萎縮は長期間生着例の70%以上にみている。間質の細胞浸潤はいずれの移植腎にも中, 高度にみられた。Porter は間質の浮腫を10~30日間生着例の30%にみたが, 著者も10~30日間生着例の50%にこれをみている。間質の線維化は30日間以上の比較的長期間生着例の50%にみられ, これは Porter の知見と同様である。動脈, とくに, 小葉間動脈より弓状動脈に至る中膜, 内膜の fibrinoid 変性は15~20日間生着例の半数にみられた。これら血管壊死のみられる例では尿管上皮変性, 間質の著しい円形細胞浸潤を伴っており, 激しい免疫反応が起っていることが想像される。

Dempster⁴⁸⁾は8例の臨床例で rejection の発生機序に関して詳しく検討した。短期間生着例では腎実質の細胞浸潤が強く cellular rejection を示すのに反して, 移植後1カ月以上生着したものでは細胞浸潤よりむしろ血管系の変化がつよく vascular rejection の像を示すと報告している。また, 2つの rejection の病像を一元的に説明せんと試みた。循環血中の plasma cell precursor が尿管周囲の毛細管内皮細胞を破壊するとき cellular rejection の型をと

り、糸球体より中枢側の血管内膜が破壊されると **vascular rejection** の病変を呈すると考えた。すなわち、遊走する形質細胞により血管壁の受ける変化の速度により病変が変ってくるという。短期間に **rejection** された腎における尿細管の変性壊死と強度の細胞浸潤は尿細管周囲の毛細血管内皮細胞の破壊による乏血に由来し、長期間生着腎でみられる間質の線維化と尿細管萎縮は慢性に起る循環障害により徐々に進行したものと考えれば移植腎の組織像を理解することができる。

移植腎の生着はかかって移植免疫の発現の程度にあるという観点に立って、腎移植における免疫抑制の意義について検討を加えた。まず、免疫抑制剤と移植腎の生着との関係につき考察すると、免疫抑制処置をしない腎移植犬の平均生存は 7.5日といわれ²⁷⁾、著者のその成績も平均 8.4日となり、諸家の成績とほぼ一致した。Schwarz⁷⁾²⁸⁾ によれば、6-MPは抗体産生の抑制効果があり、これを犬腎移植に應用してCalne²⁹⁾ ³⁰⁾らは平均22日、Zukoski³¹⁾ らは平均 23.7日の生着期間をあげ、延長をみとめた。しかし、著者が6-MPを使用した場合の移植腎の生着期間は11.3日であって、比較的短期間であった。実験犬はすべて薬剤の副作用と思われる食思不振、白血球減少により死亡した。

一方、Elion³²⁾ 一派により合成された azathioprine (B.W.57-322) は 6-MP の誘導体であり、その作用機序は代謝拮抗剤として核酸の生合成の阻害にあり、Schwarz²⁸⁾、Stenzel³³⁾ によれば免疫反応弓へ移植抗原が導入され、抗体が出現するまでの **inductive phase**、あるいは **effluent arch** に作用するといわれる。Calne³⁴⁾ は犬腎移植に azathioprine を単独に使用して生着期間平均25日をあげた。最長164



azathioprine

日の長期生着をみた。また、Murray³⁵⁾ らは実験犬の50%において100日間以上の生着をみている。著者は、azathioprine 単独使用によって平均 40.7日間の移植腎の生着をみとめ、そのうち、1頭において52日

間、他の1頭において210日(現在生存中)間の長期間の生着をみている。投与方法については Starzl³⁶⁾ は術前30~7日より投与してよい結果をえている。また、投与量についても、白血球減少が起らぬ程度に使用することが勧められ³⁶⁾³⁷⁾、Calne³⁸⁾ らは白血球数 5,000/mm³ 以下になったら減量することとしている。Kisken³⁹⁾ らは 4,000~6,000/mm³ になるように投与量を調節している。著者は原則として、術後2~3日して 5 mg/kg を経口的に投与した。白血球数が 4,000/mm³ 以下に減少し、食欲不振、嘔気、嘔吐、脱毛、貧血のみられたときに 2~3 mg/kg に減量した。52日間生着した例では、azathioprine の副作用として白血球減少、とくに、顆粒状白血球の著しい減少と貧血とがみられた。他の短期生存犬においても、その原因が薬剤の副作用によるとみなされるものが少なくなかった。しかし、210日間以上生着し現在なお生存中の No. 44 犬では、5 mg/kg の連続投与にもかかわらず、白血球の減少が軽く、数回にわたる肝機能検査で血清 **transaminase** 活性値は正常範囲である。azathioprine は肝臓毒であり、少量投与によっても急性の肝障害を起したり³⁷⁾、長期使用により骨髓機能の抑制をきたす⁴⁰⁾。手術侵襲の上に術前投与による副作用の障害が加重されることを考えれば術前長期にわたり投与することは控えねばならない。実際、Zukoski⁴¹⁾ は術後1~2日して投与しても、術当日投与しても移植腎の生着に有意の差をみなかったとも報告している。

steroid の免疫反応抑制作用は、抗原抗体反応そのものの阻害、抗体合成阻害、細胞の血管外遊出阻止、抗体産生組織中での細胞、とくに、リンパ球の減少などにある。Mitchell⁴²⁾ らは合成 steroid を羊の腎移植に用いて36~38日間の生着をえた。また、prednisolone 単独使用により2年におよぶ長期間生着犬をえた例もある⁴³⁾。使用方法に関して、Marchioro³⁷⁾、Starzl³⁶⁾ らは移植前2~3日より投与している。これは移植後早期に起る抗原抗体反応を弱めることを目的としたものであるが、術後の感染、胃腸管よりの出血などの副作用および脱 steroid 法の困難さを考えるとき、使用時期については今後さらに検討を要する。著者は、主として、**rejection** の徴候がみられたとき比較的大量投与する方法をとっている。

glycyrrhizin が免疫抑制剤として、最近、甲状腺移植や犬腎移植⁴⁴⁾、腎移植の臨床例⁴⁵⁾に應用され、その有用性がみとめられつつある。著者も4例に **rejection** の徴候の現われた際に 140 mg の大量投与を試みた。そのうち1例 No. 38 犬においては2回にわた

る rejection を克服し、また、免疫抑制剤の副作用と思われる食欲不振、白血球減少に対して7日間 140 mg連続投与して完全に回復せしめた。glycyrrhizin は、その抗 allergy 作用と副腎皮質 hormone の効果増強作用⁴⁶⁾を移植免疫抑制に応用するために将来さらに検討されるべき薬剤であろう。

Lawrence⁴⁹⁾は動物実験で、ADLS が循環血中リンパ球を減少させることを報告し、Woodruff⁵⁰⁾、Monaco⁵¹⁾はそれぞれダイコクネズミ、ハツカネズミを用いて ADLS の同種皮膚移植免疫反応の抑制効果をもとめた。ADLS を犬腎移植に用いる試みは、Mitchell⁵²⁾、Abaza⁵³⁾、Monaco⁵⁴⁾らにより1964年頃より始められた。著者も犬腸間膜リンパ節細胞を用いて家兎を免疫し ADLS を作製した。その ADLS の犬リンパ球凝集素価は 1:64、ないし、1:128であって、Monaco⁵⁴⁾、Starzl⁵⁵⁾、Abaza⁵³⁾らの抗血清に比較して力価は低かった。投与方法は比較的少量を短期間腹腔内、あるいは、皮下に注射する方法をとった。Lowson⁵⁶⁾は、リンパ球凝集素価 1:256を示す比較的低い力価の ADLS を家兎で作製し、この0.25 ml/kg/day、少量投与して最長100日の移植腎生着をえた。Monaco は 1:1024 の高い力価の ADLS (馬血清)を移植前より 10~20 ml の大量投与して平均37日間の移植腎生着を得、Abaza は 1:768 の力価の抗血清を 3 ml/kg 静注して平均50日間の移植腎生着をえた。著者も 1 回量 4~5 ml を移植後 4~5 回投与する方法を用いた結果、ADLS の単独使用の場合、最長15日間の移植腎の生着をえたのであった。しかし、ADLS を移植前後に使用し、続いて azathioprine を追加した場合には40日、220日(生存中)間の生着をみるよい成績がえられた。これは、免疫抑制処置が適切であったため recipient の免疫活性細胞の抗原認識能が移植時に ADLS により抑制された状態にあり、続いて azathioprine によっても抑制状態が維持され、移植腎がいわゆる免疫学的寛容の状態におかれているものと解釈したい。

著者の用いた ADLS は比較的低い凝集素価を持つにもかかわらず、その少量 1 回投与で循環血中リンパ球が選択的に著しい減少をきたしたと、ADLS 投与犬では脾、リンパ節のリンパ濾胞や芽中心が著しい減少をきたし、リンパ球も著しく減少していることなどからみて、ADLS の作用はリンパ球凝集素価のみによって左右されるものではないようである。Gray⁵⁷⁾らは血清中の cytotoxic antibody による作用機序を強調し、Levey, Medawar^{58)~60)}は ADLS による antibody coating を強調した。すなわち、後者

の場合 cytotoxic に作用しない程度の ADLS でも免疫現象を抑制できるのは、投与された ADLS がリンパ球の表面を被覆し抗原結合部位を塞ぎ、リンパ球の抗原認識能を失わしめる、いわゆる blind folding によるものと説明した。また、ADLS の免疫抑制効果は、リンパ球の分裂を刺激し、その分裂を免疫学的に不活性化方法に向ける、いわゆる sterile activation にあると仮定した。著者の用いた ADLS は犬赤血球により吸収をおこなっていない血清であり、長期間大量投与すれば副作用が出ると思われる。ADLS を免疫電気泳動法で調べると免疫する際に犬血清の contamination があつたと考えられ、犬血清と反応する沈降線が出た。Lowson⁵⁶⁾、藤本⁶¹⁾らは gel-diffusion 法で ADLS と各種臓器抽出液との間に沈降反応をみたが、リンパ系臓器に特異的とはいえなかった。ADLS のもつ副作用⁶²⁾をできるだけ除く目的で、その有効成分として globulin 分画を抽出、精製して腎移植に応用する⁵⁵⁾ことも考えられ、抗リンパ球血清のもつ potency についてはさらに詳しい研究が進められつつある。

次に、移植片生着の成否に影響する因子として組織適合性の問題がある。

組織適合性試験については、組織適合性抗原を利用した方法と、免疫活性細胞 (immunologically competent cell) による反応を応用した方法とが報告されている。

末梢血中リンパ球を異なる個体から採取して in vitro で混合培養するとリンパ球が塩基好性の大型細胞に変化 (transformation) して分裂を起すことは Bain¹⁴⁾¹⁵⁾⁶³⁾、Bach⁶⁴⁾、Rubin⁶⁵⁾、Berman⁶⁶⁾らにより報告されている。また、これらの細胞は盛んな DNA 合成を営むことは ³H-thymidine を使った autoradiogram⁶³⁾⁶⁷⁾、あるいは liquid scintillation counter で証明された。この大型幼若細胞の出現は混合培養に用いた 2 種類のリンパ球の抗原の違いをあらわすことは、1 男性双生児間の培養ではその変形率が低く、全く無関係な 2 者の混合培養では出現率が高くなることより証明された¹⁴⁾。著者は donor, recipient 犬の末梢血中リンパ球を混合培養し、幼若型細胞の出現率と移植腎の生着との関係をみた。例によっては移植前、移植後に同様の操作をくり返して移植腎の生着状況と幼若細胞出現率の関係をみた。その結果、移植当日施行した混合培養で幼若細胞出現率の高い例では移植腎機能の荒廃が早く現われて生着期間が短かく、幼若型出現率の低いものでは移植腎の長期生着をみた。また、免疫抑制剤による処置との関係を調べた結

果、混合培養で幼若型出現率が高い場合にも移植後適切な免疫抑制処置が施されると移植腎の生着期間が延長されることがわかった。長期生着犬 No. 38 では幼若型出現率が高かったが、術前より ADLS を投与し、その後、azathioprine を与えた結果、移植後の混合培養では幼若型の出現率が低くなっている。

phytohemagglutinin (PHA, *phaseolus vulgaris* の抽出物) が非特異的に培養リンパ球の blastoid transformation を惹起することは Holland⁶⁸⁾, Hirschhorn⁶⁹⁾, Caron⁷⁰⁾, Epstein⁷¹⁾ らにより報告されている。Rubin⁶⁵⁾ らは PHA をもちいて腎移植時の免疫抑制状況とリンパ球培養時の大型幼若細胞の出現率との関係を調べ、PHA に対する反応力の低下と免疫抑制効果とが相関することを報告している。これは非特異抗原として PHA を利用したのであるが、著者は抗原として直接 donor の末梢リンパ球を利用した。その結果、recipient の免疫抑制処置が有効であれば幼若型細胞の出現率が低いことがわかった。しかし、尿毒症の際には、培養白血球の反応性が低下し⁷²⁾、皮膚遅延型過敏反応が低下し⁷³⁾、皮膚移植片の生着が延長する⁷⁴⁾ことが知られ、腎移植後発生する尿毒症のため混合培養による組織適合性決定に基づく donor 選択や、免疫抑制効果の判定がむずかしくなるのである。

免疫活性細胞の反応性を応用した組織適合性試験のその一つに delayed type の皮膚反応を応用したリンパ球移入試験¹⁸⁾⁷⁵⁾⁷⁶⁾がある。著者は家兎を用いて第3者皮膚移植法と N.L.T. との関係を見た。一つの家兎に donor から皮膚片をとって 1st set graft として移植して、これが rejection された。この家兎に他の3羽の donor 予定家兎の皮膚片を移植した。第2回目の皮膚片のうち 2nd set graft として rejection されたもののうち最も早く reject された家兎に対しては 1st set graft 提供家兎と抗原性が近似していることが示唆される。しかし、N.L.T. 試験では移入細胞数により反応性に差が出る⁷⁷⁾、非特異的炎症により干渉されることが¹⁸⁾⁷⁵⁾あり、また、尿毒症のリンパ球が反応性の低下を示す⁷⁷⁾⁷⁸⁾ことなど問題点がある。

組織適合試験として選択と除外を目的とし、将来の donor を感作せず、また、屍体 donor にも応用できる新しい方法の開発が望まれる。

結 論

雑種成犬48頭に実験的同種腎移植を試み、移植腎の機能の推移、移植腎の病理組織学的所見につき検討を

加えた。また、移植腎生着の成否を支配する移植免疫抑制方法 および donor-recipient の組織適合性に関する検索もおこない次のような知見を得た。

1) 48回にわたる同種腎移植で、移植腎の阻血時間は平均48分であった。術後排尿は43例にみられ、移植腎の冷却灌流を実施すれば、阻血時間はかなり延長しても腎機能が回復する。移植後2日以内の早期死亡は6例で、他の42頭は移植後3日より52日(そのうち、2頭はそれぞれ210日、220日以上で現在もなお生存中)の生存をえた。

2) 移植すべき腎の灌流液として生理的食塩水、Ringer 液、plasgen を用いて灌流して移植した際にそれぞれ1例の長期生存犬をえた。

3) 腎移植後の血清尿素窒素、creatinine 尿酸の変化は移植腎の rejection と平行した。移植腎の rejection に際して、recipient の血清蛋白分画のうち α_2 -globulin が増加した。

4) 血管撮影によると移植腎の血管構築を明らかにすることができる。移植腎の rejection 時の血管撮影をした結果、腫大した移植腎と腎皮質の血管像の不明瞭化、造影剤の排泄遅延とをみとめた。移植腎の renogram をとることはその時間的血管動態を知るために有効な方法である。犬の鼠径部に移植されると膀胱が近接するので、貯溜した isotope のため排泄相が不明確であった。移植後早期に rejection された移植腎では、糸球体の変性、Bowman 氏嚢内浸出液貯溜、半月形成、尿管上皮の変性、壊死、円柱形成がみとめられた。20日間以上生着した移植腎では糸球体の変化は軽く、小葉間動脈より弓状動脈にいたる血管壁の fibrinoid 変性、内腔狭窄、間質の線維化が主な所見であった。間質の細胞浸潤はいずれの例においても中等度ないし高度にみられた。

5) 免疫抑制剤非投与犬における移植腎の平均生着期間は8.4日であり、その最長期間は21日であった。6-MP 投与犬における腎移植の平均生着期間は10日であり、その場合薬剤の副作用が著明にみとめられた。azathioprine 単独投与犬における腎移植の平均生着期間は40.7日となり、著明に延長された。移植腎の rejection の徴の現われた場合 steroid, glycyrrhizin の併用はその阻止に有効であった。

6) 著者の作製した家兎抗犬リンパ球血清 (ADLS) は犬リンパ球凝集素価として 1:64、ないし、1:128 を示し、犬赤血球凝集素価として 1:64 を示した。その免疫電気泳動によると犬血清蛋白の contamination に由来すると考えられる抗体が含有されていた。ADLS を少量短期投与した結果では犬血清蛋白

白の pattern に変化をきたさなかつた。

7) 異種抗リンパ球血清 (ADLS) 単独投与犬に腎移植を行なった場合その生着期間は10日であった。しかし、ADLS に azathioprine を併用するときは、drug induced tolerance の状態をつくり出すことができ、このようなものにおいては移植後 220日間以上生着し、なお生存中の 1頭をえた。抗リンパ球血清の使用にあたっては免疫抑制効果をあげ、副作用をさけるためにも単独投与よりも移植前後に集中的に投与し、かつ、azathioprine などとの併用するのが有効である。

8) donor, recipient 犬の末梢血中白血球を混合培養した。その結果、DNA 合成を営み、核分裂像を示す塩基好性の大型幼若細胞が出現した。この大型幼若細胞の出現率は donor-recipient の組織適合性を示し、出現率の低い場合には移植腎の生着期間が延長される傾向を示した。また、本法は免疫抑制剤の効果判定の手段となった。

9) 組織適合状況を知る他の方法として皮膚移植法を用い、1st set graft の rejection 後第2回目移植に異なる donor からの皮膚移植を試みた。original donor と抗原性が類似していると考えられる donor の皮膚移植片は original donor からとった 2nd set graft と同じ期間を以って早期に rejection された。また、この donor において正常リンパ球移入試験 (N.L.T.) が最も弱いことがわかった。

10) 尿毒症のリンパ球は反応性が弱い。従って、この場合白血球混合培養、N.L.T. 試験以外の方法による donor 選択が必要である。

終りに臨み、本研究を私に課し、終始御懇篤なる御指導と本論文の御校閲を忝うした恩師卜部教授に深謝の意を捧げると共に御協力、御援助をいただいた山本憲一講師、麻酔科村上誠一助教授、協力を惜まなかつた協同研究者山田紀彦学士中川正昭学士および教室員一同に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ullman, E. : Wien, Klin. Wschr., 15, 281 (1902).
- 2) Carrel, A. : J. Exper. Med., 10, 98 (1910).
- 3) Williamson, C. S. : J. Urol., 16, 231 (1926).
- 4) Simonsen, M., Buemann, J., Gammeltoft, A., Jensen, F. & Jørgensen, K. : Acta Path. Microbiol. Scand., 32, 1 (1953).
- 5) Dempster, W. J. : Brit. J. Surg., 40, 447 (1953).
- 6) Hume, D. M., Merrill, J. P., Miller, B. F. & Thorn, G. W. : J.

- Clin. Invest., 34, 327 (1955).
- 7) Schwarz, R., Stack, J. & Dameshek, W. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 99, 164 (1958).
- 8) Elion, G. B. & Hitchings, G. H. : Fed. Proc., 18, 221 (1959).
- 9) Voronoy : quoted by Hume et al
- 10) Murray, J. E., Barnes, B. A., Atkinson, J. : Transplantation, 5, 4, (1), 752 (1967).
- 11) 久田欣一・川西 弘・戸部邦夫 : 最新医学, 19, 3366 (1964).
- 12) Gray, J. G., Monaco, A. P. & Russell, P. S. : Surg. Forum, 15, 142 (1964).
- 13) 松橋 直 : 移植, 1, (2), 54 (1966).
- 14) Bain, B., Vas, M. R. & Lowenstein, L. : Blood, 23, 1, 108 (1964).
- 15) Bain, B., Lowenstein, L. & MacLean, L. D. : Histocompatibility Testing, Nat. Acad. Sci. p121, 1964.
- 16) Matsukura, M., Merry, A. M., Amiel, J. L. & Mathe, G. : Transplantation, 1, 61 (1963).
- 17) Medawar, P. B. : J. Anat., 78, 177 (1944).
- 18) Gray, J. G. & Russell, P. S. : Lancet 2, 863 (1963).
- 19) Mobley, J. E. & Schlegel, J. U. : Surgery, 58, 5, 815 (1965).
- 20) Coppola, E. D. & Thomas, W. H. : Surgery, 59, 782 (1966).
- 21) Hume, D. M., Magee, J. H., Kauffman, H. M. Jr., Rittenburg, M. S. & Prout, G. R. Jr. : Ann. Surg., 158, 608 (1963).
- 22) West, C. D., Fowler, R. & Nathan, P. : Ann. N. Y. Acad. Sc., 87, 522 (1960).
- 23) Manax, W. G., Block, J. H., Largiader, F., Lyons, G. W., Eyal, Z. & Lillehei, R. C. : Surgery, 57, 528 (1965).
- 24) Donald, D. E. : J. Surg. Res., 4, 243 (1964).
- 25) Ernst, C. B. : Surg. Gyn. & Obster., 119, 1243 (1964).
- 26) Murray, G. & Holden, R. : Am. J. Surg., 89, 508 (1954).
- 27) Zukoski, C. F., Lee, H. M. & Hume, D. M. : Surg. Gyn. & Obster., 112, 787 (1961).
- 28) Schwarz, R. & Dameshek, W. : Nature, 183, 1692 (1959).
- 29) Cale, R. Y. : Lancet, 1, 417 (1960).
- 30) Calne, R. Y., Alexandre, G. P. J. & Murray, J. E. : Ann. N. Y. Acad. Sc., 99, 743 (1962).

- 31) Zukoski, C. F., Lee, H. M. & Hume, D. M. : *Surg. Forum*, 11, 470 (1960). 32) Elion, G. B., Bieber, S. & Hichings, G. H. : *Cancer Chemoth. Reports.*, 8, 36 (1960).
- 33) Stenzel, J. : *Nature*, 185, 256 (1960).
- 34) Calne, R. Y. & Murray, J. E. : *Surg. Forum*, 12, 118 (1961). 35) Murray, J. E., Shell, A. G., Moseley, R., Knight, P., Dickinson, J., McGavic, & Damin, G. J. : *Ann. Surg.*, 160, 3, 449 (1964).
- 36) Starzl, T. E. : *Experience in Renal Transplantation* p 133, Saunders, 1964.
- 37) Marchioro, T. E., Axtell, H. K., LaVia, M. F., Waddell, W. R. & Starzl, T. E. : *Surgery*, 55, 412 (1964). 38) Calne, R. Y. : *Nature*, 199, 388 (1963). 39) Kiskan, W. A. : *Arch. Surg.*, 92, 386 (1966). 40) Alexandre, G. P. J., Murray, J. E., Dammin, G. J. & Nolan, B. : *Transplantation*, 1, 432 (1963). 41) Zukoski, C. F. : *J. Amer. Med. Ass.*, 191, 1017 (1965). 42) Mitchell, R. M., Stevens, B. G., Budtz-Olseu, D. E. & Langley, N. : *Lancet*, 2, 982 (1963). 43) Zukoski, C. F., Callaway, C. F. & Rhea, W. G. : *Transplantation*, 3, 380 (1965). 44) 内田久則・藤本吉秀・三浦健・太田和夫・稲生綱政 : *Minophagen Medical Review*, 12, 4, 16 (1967). 45) 佐藤博・岩崎洋治・小高通夫 : *Minophagen Medical Review*, 12, 4, 19 (1967). 46) 畔柳武雄 : *Minophagen Medical Review*, 12, 1, 29 (1967). 47) Porter, K. A., Calne, R. Y. & Zukoski, C. F. : *Laborat. Invest.*, 13, 809 (1964).
- 48) Dempster, W. J., Harrison, C. V. & Sackman, R. : *Brit. Med. J.*, 2, 969 (1964).
- 49) Chew, W. B. & Lawrence, J. S. : *J. Immunol.*, 33, 271 (1937). 50) Woodruff, M. F. A. & Anderson, N. A. : *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 120, 119 (1964). 51) Monaco, P. A., Wood, M. L., Gray, J. G. & Russell, P. S. : *J. Immunol.*, 96, 229 (1966).
- 52) Mitchell, R. M., Shell, A. G. R., Slafsky, S. F. & Murray, J. E. : *Transplantation*, 4, 323 (1966). 53) Abaza, H. M., Nolan, B., Watt, J. G. & Woodruff, M. F. A. : *Transplantation*, 4, 618 (1966).
- 54) Monaco, A. P., Abott, W. M., Othersen, H. B., Simmons, R. L., Wood, M. L., Flax, M. H. & Russell, P. S. : *Science*, 153, 1264 (1966). 55) Iwasaki, Y., Porter, K. A., Amed, J. R., Marchioro, T. L., Zühle, V. & Starzl, T. E. : *Surg. Gyn. & Obster.*, 124, 1, 1 (1967). 56) Lawson, R. K., Ellis, L. R., Kirchheim, D. & Hodges, C. V. : *Transplantation*, 5, 169 (1967).
- 57) Gray, J. G., Monaco, A. P., Wood, M. L. & Russell, P. S. : *J. Immunol.*, 96, 217 (1966). 58) Levey, R. H. & Medawar, P. B. : *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 56, 1130 (1966b). 59) Levey, R. H. & Medawar, P. B. : *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 129, 164 (1966). 60) Levey, R. H. & Medawar, R. B. : *Surg. Forum*, 17, 247 (1966).
- 61) 藤本吉秀・三浦健・太田和夫・内田久則・稲生綱政 : *移植*, 2, 2, 55 (1967). 62) Huntley, P. T., Taylor, P. D., Iwasaki, Y., Marchioro, T. L., Jeejeebhoy, H., Porter, K. A. & Starzl, T. E. : *Surg. Forum*, 17, 230 (1966). 63) Bain, B., MacLean, L. D., Lowenstein, L. & Briers, S. : *Surg. Forum*, 15, 151 (1964). 64) Bach, F. & Hirshhorn, K. : *Science*, 143, 813 (1964).
- 65) Rubin, A. L., Stenzel, K. H., Hirshhorn, K. & Bach, F. : *Science*, 143, 815 (1964).
- 66) Berman, L. & Stulberg, C. S. : *Laborat. Invest.*, 11, 1322 (1962). 67) MacKinney, A. A., Stohlman, F. Jr. & Brecher, G. : *Blood*, 19, 3, 349 (1962).
- 68) Holland, P. & Mauer, A. M. : *Lancet*, 2, 1368 (1964). 69) Hirschhorn, K., Bach, F. & Kolodny, R. L. : *Science*, 142, 1185 (1963). 70) Caron, G. A., Sarkany, I., Williams, H. S., Todd, A. P. & Gell, H. M. C. : *Lancet*, 2, 1266 (1965). 71) Epstein, L. B. & Stohlman, F. Jr. : *Blood*, 24, 69 (1964). 72) Kasakura, S. & Lowenstein, L. : *Transplantation*, 5, 2, 283 (1967). 73) Kirkpatrick, C. H., Wilson, W. E. C. & Talmage, D. W. : *J. Exper. Med.*, 119, 727 (1964). 74) Dammin, G. J., Couch, N. P. & Murray, J.

- E. : Ann. N. Y. Acad. Sc., 64, 967 (1957).
 75) Brent, L. & Medawar, P. B. : Brit. Med. J., 2, 269 (1963).
 76) Brent, L. & Medawar, P. B. : Nature, 204, 90 (1964).
 77) Nelson, S. D., Bridges, J. M. & McGeown, M. G. : Lancet, 2, 1359 (1959).
 78) Bridges, J. M., Nelson, S. D. & McGeown, M. G. : Lancet, 1, 581 (1964).

Abstract

A series of experimental renal homotransplantations were performed on 48 pairs of mongrel dogs. Functions and histological evidences of renal homografts were observed. The effect of immunosuppressive agents on prolonging homograft survival was discussed. Histocompatibility between the donor and the recipient was investigated by the in vitro mixed leucocyte culture and lymphocyte transfer test.

1) Prolonged survival was obtained in three cases, when homografts were perfused with cold electrolyte solutions and low molecular weight dextran solutions containing heparin and procaine.

2) As to the histologic changes in short-surviving renal transplants, increased glomerular cellularity, exsudation in Bowman's capsule, crescent-formation of glomerulus and wide-spread tubular degeneration were impressive. The relatively long-surviving renal transplants were characterized by interstitial edema and tubular atrophy with moderate glomerular changes.

3) Mean survival time of 8.4 days was obtained in dogs of renal transplantation without immuno-suppressive drugs. Prolonged survival was not obtained by administration of 6-MP mostly because of its toxicity and the longest survival time was 15 days on this occasion. Azathioprine was administered in 10 cases and the functional survival time of renal homografts ranged from 9 to 170 days. Prednine and glycyrrhizin were employed mostly at the time of rejection crises and seemed to be effective in the recovery from homograft rejection.

4) The rabbit anti-dog lymphocyte serum (ADLS) contained agglutinating antibody against dog lymphocyte (with titre 1:64 or 1:128) and dog erythrocyte agglutination with titre of 1:64. Intraperitoneal or subcutaneous administration of ADLS produced a marked depression of peripheral lymphocyte and lymphoid depletion in the spleen and the lymph node. The immunoelectrophoretic method revealed that the ADLS contained antibodies against dog serum, which might result from contamination of dog serum for immunization of the rabbit. Combined treatment of ADLS and azathioprine had a sufficient immuno-suppressive effect demonstrating a satisfactory result in "take" of the renal homograft, the longest survivor being alive for more than 200 days.

5) When peripheral blood leucocytes from the donor and the recipient were mixed and cultured in vitro, large blast-like cells appeared, which synthesized DNA and underwent mitosis. The appearance of blastoid cells seemed to be correlated with the survival of renal homografts and this might suggest an antigenic difference between two dogs. Blastoid transformation had been depressed by immuno-suppressive treatment in spite of the initial high transformation rate.

6) Histocompatibility might also be known by means of the third party test and lymphocyte transfer test. The skin graft on a third rabbit exhibited an accelerated rejection as second set graft and the lymphocytes from the first donor revealed the weakest reactivity on such a skin donor.

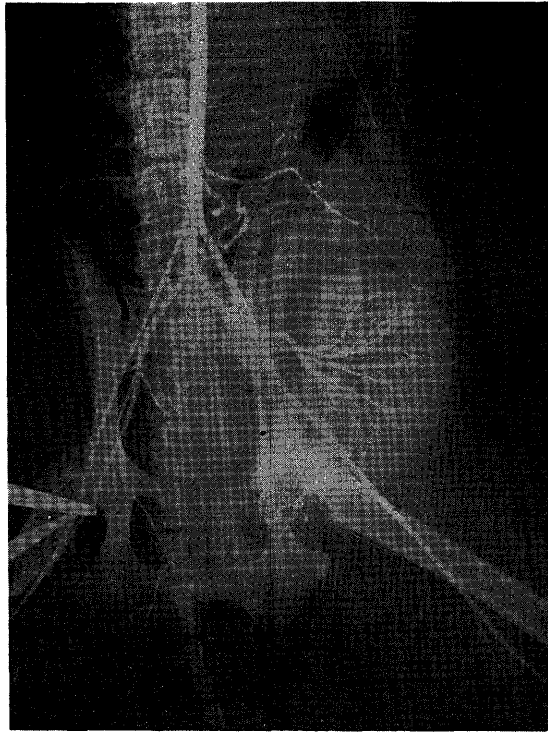


写真 1

No. 24 犬の移植後10日目の血管撮影。腎動脈吻合部は開存し、腎皮質の血行も良好である。(76%ウログラフィン)



写真 2

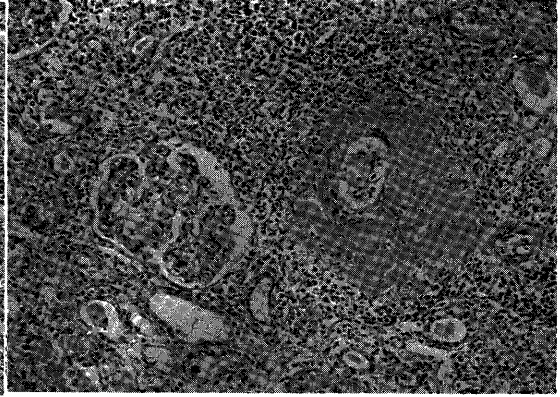
No. 44 犬の移植後30日目の静脈性腎盂撮影。移植腎は経腹的に右腸骨窩へ移植された。76%ウログラフィン静注後10分で腎盂像が鮮明に造影されている。



写 真 3

移植腎を左鼠径部に移植し、免疫抑制剤を投与しない No. 4 犬の21日目死亡時の組織像。糸球体の変化は軽く、糸球体周囲および血管周囲の著明な細胞浸潤がみられる。尿細管の変化は軽度である。

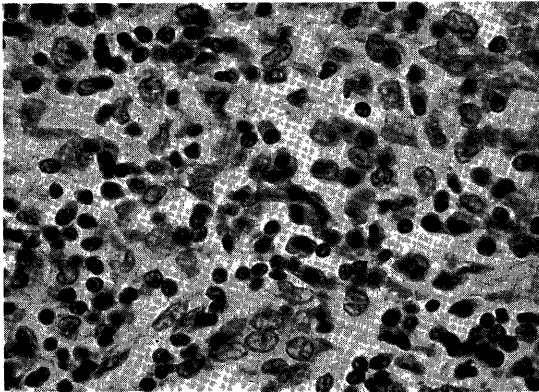
(H.E. ×100)



写 真 4

免疫抑制剤非投与犬 No. 16 の死亡時の移植腎組織像。小葉間動脈の fibrinoid 変性、尿細管上皮の変性が著しい。間質の浮腫と細胞浸潤もみられる。

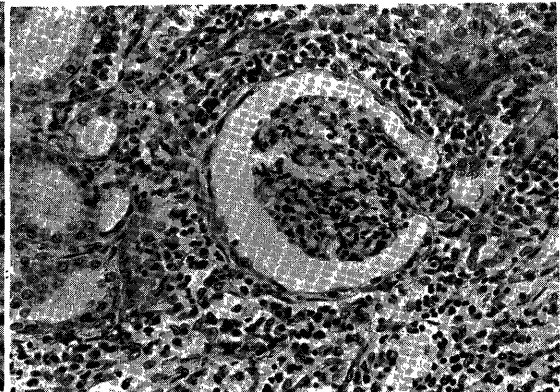
(H.E. ×150)



写 真 5

右腸骨窩に移植腎をおき、azathioprine 投与を行なった No. 29 犬の移植後52日目、死亡時の移植腎組織像。間質の浸潤細胞としてリンパ球様細胞、形質細胞、組織球がみられる。

(H.E. ×690)



写 真 6

No. 29 犬の移植後52日目の移植腎組織像。

(H.E. ×300)

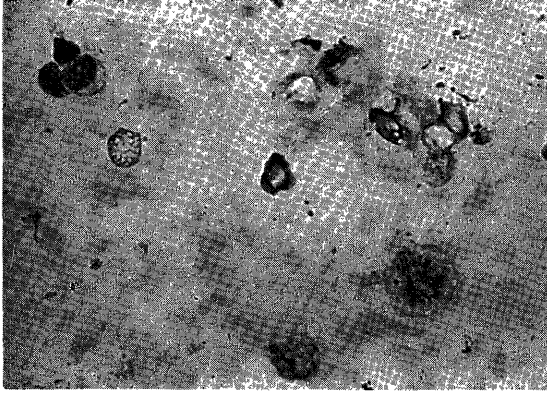


写真 7

MLC-30 donor-recipient 犬の末梢血中白血球混合培養 5 日目に出現した大型細胞には核の分裂像を示すものもある。
(Giemsa, ×690)

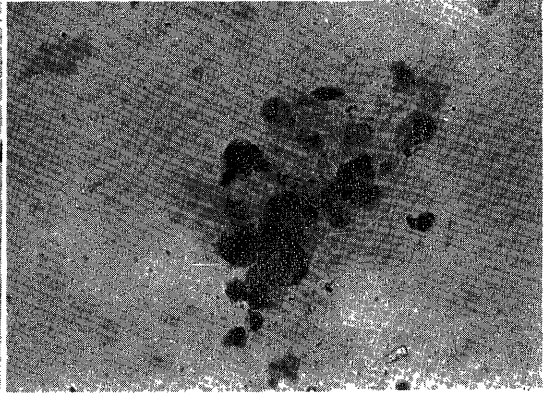


写真 8

MLC-28 donor-recipient 犬の末梢血中白血球混合培養 5 日目, ³H-thymidine による autoradiogram. 核に一致した grain がみられる。
(Giemsa, ×690)



写真 9

抗リンパ球血清処置, 腎移植犬 No. 42 の40日目死亡時の脾組織像。脾組織の萎縮とリンパ濾胞の減少, リンパ球の減少が著明。
(H.E., ×50)

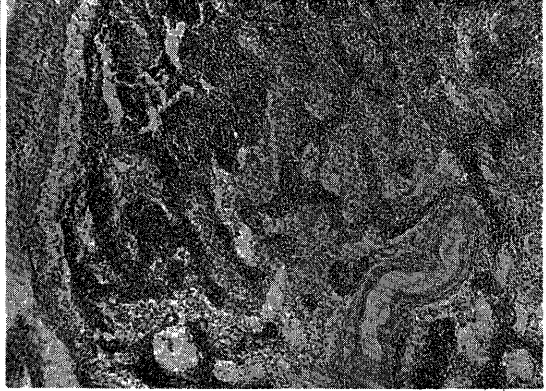


写真 10

抗リンパ球血清処置, 腎移植犬 No. 42 の40日目の組織像。リンパ節の萎縮と胚中心の減少, リンパ球の減少が著しい。
(H.E., ×100)