

ヒト自家移植脾の免疫組織学的検討

福岡大学医学部第2外科, *同 放射線科, **同 第1病理

児玉 好史 前川 隆文 夏田 康則 蒲池 寿
秀島 輝 犬塚 貞光 宮内 貞一* 菊池 昌弘**

IMMUNOHISTOLOGIC STUDY ON AN AUTOTRANSPLANTED SPLEEN IN MAN —A CASE REPORT—

Yoshifumi KODAMA, Takafumi MAEKAWA, Yasunori NATSUDA
Hisashi KAMACHI, Teru HIDEHIMA, Sadamitsu INUTSUKA
Sadaichi MIYAUCHI* and Masahiro KIKUCHI**

Department of Surgery II, Radiology* and Pathology I**

Faculty of Medicine, Fukuoka University

索引用語：ヒト脾自家移植, リンパ球サブセット

はじめに

脾臓は生体防御機構の中で重要な役割を果しているとおもわれる。脾摘後に感染症, 特に overwhelming postsplenectomy sepsis と呼ばれる重篤な合併症の発生が欧米では多く報告されている¹⁾²⁾。したがって外傷性脾損傷に対して近年は可及的に脾縫合術や脾部分切除により脾の温存を計る努力がなされてきた³⁾。さらに修復不可能な脾破裂例に対しては脾組織片自家移植が行われるようになった^{4)~6)}。移植脾の運命については脾シンチグラフィや血小板, IgM の推移から間接的にその再生が確認されているが^{4)~6)}、人体例においては動物実験報告にみられるような⁷⁾⁸⁾脾臓組織構築の再生を直接確認した報告はみられない。われわれは胃癌例において胃全摘・脾合併切除後に脾組織片自家移植を施行しているが⁹⁾、術後1年後に再開腹の際移植脾の一部を摘出する機会を得たので、組織学的および免疫組織学的に検討した。

症 例

62歳, 男性。胃体上部大弯寄りに III+IIc 様病変がみとめられ術前進行癌を否定できなかったため胃全摘脾合併切除, R₂ 郭清を施行した(術後の組織学的検索では U₁ を伴う粘膜内癌, 印環細胞癌でリンパ節転移は陰性であった)。摘出脾臓実質を 10×10×5mm 程度

の小片に分割し, 横行結腸間膜後葉に5カ所のポケットをつくり1カ所当たり2~4個の脾組織片を移植した。移植量は約20gであった。

術後17日目ごろより最高38.2℃の発熱, 最高11,000/mm²の白血球増多が起り約10日間持続して消褪した。腹痛, 圧痛などの腹部症状はなかった。

術後3カ月後の^{99m}Tc-加熱処理赤血球脾シンチグラフィで肝下方左寄りに数個の結節状集積像がみとめられた(図1)。

術後の末梢血パラメーターの推移を図2に示した。血小板数は術前31万で術後2週で52万のピークに達し

図1 ^{99m}Tc-加熱処理赤血球脾シンチグラフィ(術後3カ月目)。肝下方左寄りに数個の結節状集積像がみとめられる。

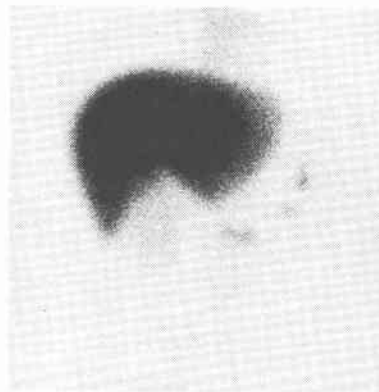
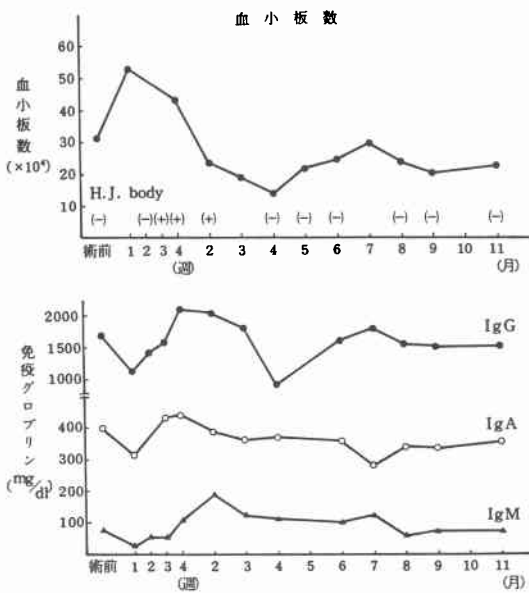


図2 末梢血パラメーターの術後推移.



た後、徐々に下降し術後2カ月以降は20万前後と術前値より低い20万台に安定した。

Howell-Jolly bodyは術後3週目より2カ月までに出現したが、4カ月以降はみられなかった。IgG, IgA, IgMはいずれも術直後一過性に減少した後徐々に増加して術前値より高値となったが、6カ月以降にほぼ術前値に近いレベルになった。

術後1年目に腸閉塞を来し再入院した。入院時一般検査では、白血球9,700, Hb 14.2g/dl, 血小板 26.4×10^4 , 総蛋白6.9g/dl, GOT 39, GPT 15, Na 14.0, K 47, Cl 100など著変はみられなかった。保存的治療で症状の改善がみられないため入院後2日目に再開腹したが、小腸係蹄が上腹部正中切開創に癒着し屈曲捻転していた。癒着剥離により小腸捻転は容易に解除された。脾移植をした横行結腸間膜には腸癒着はなく触診にて移植片とおもわれる小指頭大の結節を数個みとめたのでうち1個を摘出した。

摘出移植片は薄い被膜を有する充実性腫瘍で $13 \times 7 \times 4$ mm大で、移植時の組織よりやや小さいようであった。剖面は脾髄様で中心部に白色の線維組織を混じていた。

組織学的には、ほぼ正常に近い組織構築を備えていた。すなわち被膜と脾梁を有しており、赤脾髄はよく発達し細胞成分に富んでいたが、脾洞はややうっ血性で、隔壁は線維性に肥厚していた。白脾髄は数が乏し

くやや小さく中心動脈はみとめ難かったが、細動脈の形成があり、また芽中心には硝子様物質の沈着を伴うものもあった。また白脾髄の形成不良とおもわれるリンパ球様細胞の集簇が、ところどころにみとめられた。剖面の中心部は弾性血管の凝固壊死を伴う線維組織であり、中心壊死に陥入った脾組織のうち主として脾梁が集まって癒着化したものとおもわれた。したがって脾の再生は移植片の周辺から起こったものと推定された(図3)。

新鮮摘出脾移植片の一部をOCT compoundに包埋して-70℃に凍結し、5μに薄切してリンパ球表面抗原に対する各種モノクローナル抗体(LeuおよびOKPTシリーズ)を用い、AB-complex 酵素抗体法で染色しリンパ球亜群の組織内局在を検討した。また初回手術時の摘出新鮮脾臓組織片も同様に染色して比較した。

B cell (Leu14陽性細胞)は白脾髄のろ胞に集積していた。赤脾髄には少数散在性にみとめたのみであった

図3 移植脾の組織像 HE染色×84.

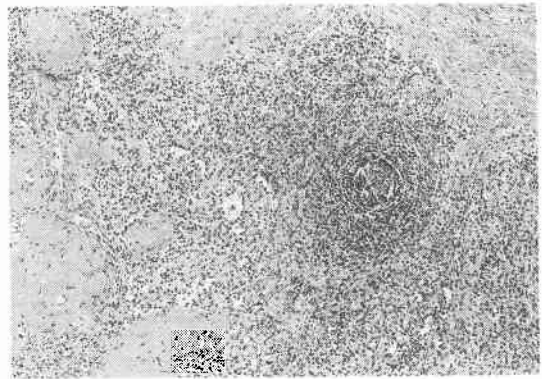
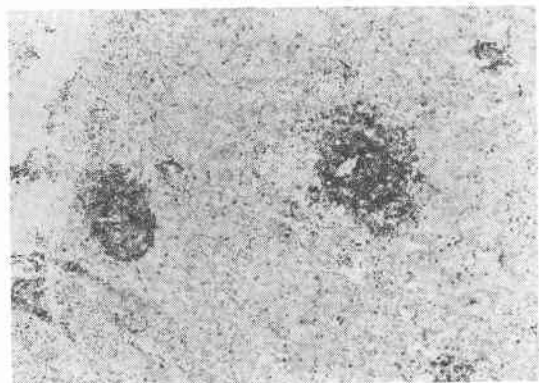


図4 B cell (Leu14陽性細胞), ×84, ろ胞に一致して集積している。赤脾髄には少数散在性にみられる。



(図4).

T cell (OKT 11陽性細胞)は、白脾髄の PALS (periarteriolar lymphoid sheath) に相当する部位に集積し、また芽中心、赤脾髄に散在性にも多数みられた。

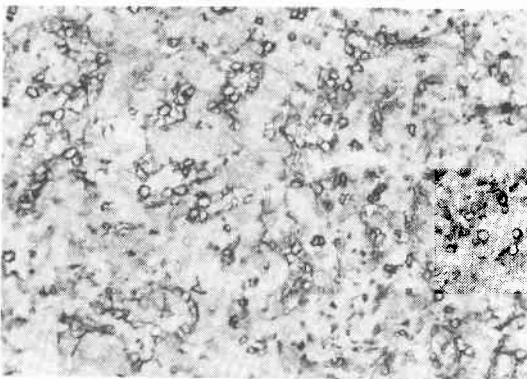
helper/inducer 細胞 (Leu3a+b 陽性細胞)は主として白脾髄の PALS に集積していた。その他、芽中心、赤脾髄にも散在性にみられた (図5)。

suppressor/cytotoxic 細胞 (OKT8陽性細胞)は主として赤脾髄や脾洞に多数散在しており、その数は helper/inducer 細胞より明らかに優勢であった。白脾髄の PALS にも集積していたが、helper/inducer cell より数が少なく、また芽中心にはほとんどみられなかった (図6)。

図5 helper/inducer cell (Leu 3a+b 陽性細胞)×105。白脾髄の PALS, 芽中心に集積しており、赤脾髄では散在性にみとめられる。



図6 suppressor/cytotoxic cell (OKT8陽性細胞)×347。赤脾髄、脾洞に多数散在性にみとめられる。



LGL (large granular lymphocyte) または NK/K 細胞 (Leu7, Leu11a 陽性細胞)は赤脾髄に散在性に広くみとめられた。Monocyte (OKM3陽性細胞)も赤脾髄に散在性にみられた。

このような移植脾におけるリンパ球サブセットの分布は初回手術時の摘出脾臓におけるそれとほとんど同じであった。ただし、末発達な白脾髄と考えられるリンパ球様細胞が集簇した部分では B cell と T cell が混在してみられた。

なお患者の再手術後経過は順調で術後14日に退院し、初回手術後1年8カ月の現在、健在で社会復帰している。

考 察

脾移植片の運命について Perla は²⁾成熟白色ラットを用い経時的に詳細な組織学的検索を行った。脾を15個の小片に分割し皮下に移植すると、24時間以内に移植片は壊死に陥るが移植片辺縁に生き残った細網細胞は3～4日のうちに著しく増殖し、そのころからリンパ球様細胞が次第に増殖して脾洞や脾索を形成し始める。被膜や脾梁を備えた完全な脾組織構築は12日ないし21日で完成したという。Perla は成熟動物でも脾の細網細胞が、脾再生の幹細胞であると結論している。Tavassoli ら⁸⁾は脾移植片量と再生脾量の関係を調べ、100mg までは両者はほぼ1:1の関係を保つが、脾移植量が100mg を越えても再生脾量は100mg 以上にはならなかったと述べ、脾再生力に限界があることを指摘した。

人体例についての脾移植片の形態学的観察は偶然の機会は恵まれるほかはない。脾外傷で脾摘が行われた後に発生する splenosis については多くの報告があり、被膜は平滑筋と弾力線維を欠いており、脾髄は正常だが、しばしば芽中心の数の減少がみられたといわれて¹⁰⁾。人為的に行われた脾移植例について Kusminsky ら⁶⁾は出血性食道静脈瘤患者の食道離断・傍食道噴門血行郭清・脾摘術後に脾スライス片約50g を大網内に分割移植し(術後6日目に肝不全のために死亡した例においては、組織学的検索により脾組織片は生着しており、脾組織片の辺縁にすでに新生血管の増生をみとめたという。しかしながら、脾組織片が変性も壊死もなくそのまま長期間生存することは考え難い。本症例にみられた術後14日から約10日間持続した発熱と白血球増多は、脾移植片の変性壊死に対する生体反応と推察された。^{99m}Tc-加熱処理赤血球による脾シンチグラフィが術後3カ月後に陽性を示したこと、ま

た血小板数や Howell Jolly 小体が約 2 カ月後に安定したことなどから、人体においては脾再生と脾機能の回復には 2～3 カ月を要するものとおもわれた。ラットに比べヒトでは脾組織の変性壊死、それに引続く再生の過程はより穏やかでより長期間を要するようである。

本症例のごとく脾自家移植後約 1 年目に摘出された移植片は正常の脾組織構築を備えており、かつリンパ球 subsets が正常脾臓と同じ局在を示したことは脾が質的にはほぼ完全に再生することを証明したものである。脾におけるリンパ球 subset の局在については、Hsu ら¹¹⁾Grogen ら¹²⁾の報告と一致していた。また、摘出移植片中心部には、脾梁の凝固壊死とおもわれる部分があり再生脾実質は周辺部に存在しており、再生が移植片の周辺から起ったことを示唆した。これらは Perla⁷⁾の動物実験の所見と一致するとおもわれた。このことは脾シンチや血小板の推移から考えられるように移植脾が網内系臓器として機能しているのみならず、免疫学的にも活動性であることを示すものといえよう。

Livingston ら¹³⁾はラットの脾自家移植実験において、移植部位としては皮下よりも腸間膜の方が、感染抵抗性において優れており、それは再生脾中における T, B cell 数がより多いためと述べている¹⁴⁾。

本症例の検討からヒトにおける脾移植片は形態学的にみてほぼ完全に再生するとおもわれた。再生脾が十分な生理的機能を営むたでの量的な問題、すなわち適切な移植部位と移植量、移植片の大きさなどが今後十分に検討されなければならない。

結 語

人体例において脾移植片が形態学的、免疫細胞学的にはほぼ完全に再生したことを確認した。このことは脾移植術の臨床的有用性を意義づけたものと評価される。

本研究は文部省科学研究費一般研究 C (59570588) の助成をうけた。本論文の要旨は第 26 回日本消化器外科学会総会 (昭和 60 年 7 月札幌) で発表された。

文 献

- 1) King H, Schumacker HB: Splenic studies. I Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 136 : 239—242, 1952
- 2) Singer DB: Postsplenectomy sepsis. In perspectives in pediatric pathology. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1973, p285—305
- 3) Buntain WL, Lynn HB: Splenorrhaphy: Changing concepts for the traumatized spleen. *Surgery* 86 : 748—760, 1979
- 4) Patel J, Williams JS, Shmigel B et al: Preservation of splenic function by autotransplantation of traumatized spleen in man. *Surgery* 90 : 683—688, 1981
- 5) Millikan JS, Moore EE, Moore GE et al: Alternative to splenectomy in adults after trauma. Repair, partial resection, and reimplantation of splenic tissue. *Am J Surg* 144 : 711—716, 1982
- 6) Kusminsky RE, Chang HH, Hossino H et al: An omental implantatin technique for salvage of the spleen. *Surg Gyencol Obstet* 155 : 407—408, 1982
- 7) Perla D: The regeneration of autoplasic splenic transplant. *Am J Pathol* 12 : 665—679, 1936
- 8) Tavassoli M, Ratzan RJ, Crosby WH: Studies on regeneration of heterotopic splenic autotransplants. *Blood* 41 : 701—709, 1973
- 9) 児玉好史, 夏田康則, 土器 潔ほか: 胃癌手術における脾合併切除後脾組織片自家移植の検討. *日消外会誌* 18 : 2088—2097, 1985
- 10) Widmann WD, Laubcher FA: Splenosis. A disease or a beneficial condition?. *Arch Surg* 102 : 152—158, 1971
- 11) Hsu SM, Cossman J, Jaffe ES: Lymphocyte subsets in normal human lymphoid tissues. *Am J Clin Pathol* 80 : 21—30, 1983
- 12) Grogan TM, Jolley CS, Rangel CS: Immunearchitecture of the human spleen. *Lymphology* 16 : 72—82, 1983
- 13) Livingston CD, Levins BA, LSirinek KR: Site of splenic autotransplantation affects protection from sepsis. *Am J Surg* 146 : 734—737, 1983
- 14) Livingston CD, Moyer MP, Levine BA et al: Transplant site affects splenic T-and B-cell survival and function. *Arch Surg* 120 : 89—92, 1985

- 1) King H, Schumacker HB: Splenic studies. I Susceptibility to infection after splenectomy