

## ラット同種膵十二指腸移植における Cyclosporin, FK506投与による生着延長効果

大阪市立大学第1外科

山下 隆史 前田 敬文 森本 修 橋本 仁  
永井 裕司 中河 宏治 石川 哲郎 大平 雅一  
朴 利敦 矢田 克嗣 吉川 和彦 梅山 馨

### PROLONGATION OF ALLOPANCREATICODUODENAL GRAFT SURVIVAL IN RATS BY TREATMENT WITH CICLOSPORIN AND FK506

Takafumi YAMASHITA, Yoshifumi MAEDA, Osamu MORIMOTO,  
Hitoshi HASHIMOTO, Yuji NAGAI, Hiroji NAKAGAWA,  
Tetsuro ISHIKAWA, Masaichi OHIRA, Toshiatsu BOKU,  
Katsushi YADA, Kazuhiko YOSHIKAWA and Kaoru UMEYAMA  
The First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

膵移植の成績は他の臓器移植に比べ移植手技, 免疫抑制剤の問題もありなお不良である。

今回, 近交系ラットを用い十二指腸合併膵移植を行い, Cyclosporin (CsA), FK506 (FK) 投与による移植膵十二指腸の生着延長効果について検討した。CsA 5mg/kg 投与群 (8匹) では移植膵, 十二指腸とも2か月後 (5匹) はほぼ正常に近い組織構造が保たれていたが, 4か月 (3匹) ではいずれも拒絶される傾向がみられた。一方, FK 0.48mg/kg からの漸減投与 (6匹) では移植2か月, 4か月 (各3匹) のいずれも膵, 十二指腸とも良好な組織像を示し, 肝, 腎への形態学的変化がほとんどなかったことから, FK 漸減投与による十二指腸合併膵移植は今後臨床応用への期待が大きいと思われた。

索引用語: 膵移植, 十二指腸合併膵移植, Cyclosporin, FK506

#### 1. はじめに

免疫抑制剤として Cyclosporin (以下 CsA) が Calne らにより腎, 膵, 肝移植の臨床に應用されて以来, 生着率が飛躍的に向上してきた。しかし, 膵移植では生着率の向上はみられているものの, 他の臓器移植に比べなお不良である<sup>2)</sup>。その理由として膵管の処理法がまだ確立されていないこと, また, 他の臓器移植で生着延長効果のみられる CsA が膵移植では従来の免疫抑制剤と著明な差がみられないことなどによると思われる。

膵管処理法としては十二指腸合併膵移植が容易かつ確実な方法であり, しかも十二指腸は膵よりも早期に

拒絶されないことが著者の1人梅山ら<sup>3)</sup>, Lee ら<sup>4)</sup>により報告されている。そこで今回は, 近交系ラットを用いて十二指腸合併膵移植を行い, 免疫抑制剤として CsA ならびに藤沢薬品工業株式会社より供与をうけた新しい免疫抑制剤 FK506 (以下 FK) 投与による生着延長効果について比較検討し, 若干の知見が得られたので報告する。

#### 2. 実験動物ならびに実験方法

##### 1) 実験動物

実験動物はdonorとして200~300gのWKAH/Hkm (RT1<sup>VI</sup>) 雄性ラット, recipientとして300~400gのFischer 344/Nslc (RT1<sup>K</sup>) 雄性ラットを用いた (いずれのラットも静岡県実験動物農業協同組合より購入), なお, WKAH/Hkm と Fischer 344/Nslc とは RT1 抗原が異なり, リンパ球混合培養反応が高い反応を示す

といわれている。

2) 実験方法

a) 手術手技

Donor をエーテル麻酔下で腹部正中切開し、膵を周囲臓器より剝離した後、十二指腸を幽門近くと膵附着部の肛側で結紮切断し、脾摘除を行い胆管、肝動脈を肝門部近くで結紮切断した。次に腹部大動脈を十分剝離し、腹腔動脈1cm 上方で結紮切断し、末梢側は上腸間膜動脈直下で 4℃ヘパリン加生食約7ml で灌流した後結紮切断した。門脈は肝門部近くで切断し十二指腸を含む全膵の graft を摘出した。今回は移植膵十二指腸の生着延長効果を組織学的にみる目的のため、recipient の膵は摘出せずに移植を行った。移植手術手技は Lee らの方法に準じて手術用顕微鏡下で移植膵の大動脈、門脈を recipient の大動脈、下大静脈にそれぞれ吻合し、消化管吻合は移植十二指腸と recipient の空腸との吻合を行った (図1)。

b) 免疫抑制剤の作成ならびに投与方法

CsA 溶液は10%イントラリビッド (カビウイトラム社製) 9ml と96%エタノール1ml の混合液にCsA を溶かして作成した。FK は生食にて10%溶液とし、術当日よりCsA は腹腔内、FK は筋注にて投与した。

CsA は5mg/kg 連日投与するI群、10mg/kg 連日投与するII群各10匹、FK は0.1mg/kg 連日投与するIII群4匹、0.32mg/kg 連日投与するIV群6匹、0.32mg/kg 2週間、0.2mg/kg 2週間、以後維持量として0.1mg/kg 連日投与するV群4匹、0.48mg/kg 1週間、0.32mg/kg 1週間、0.2mg/kg 2週間、以後維持量として0.1mg/kg を連日投与するVI群6匹を作成した。

c) 組織学的検討

移植2か月、4か月後に犠牲死させ、直ちに移植膵十二指腸を摘出して、ブアン液あるいはホルマリン液にて固定後パラフィン包埋切片を作成した。HE染色、

PAS 反応による組織学的検索ならびにラ島の検索はCsA 投与ラットでは aldehyde-fuchsin 染色、FK 投与ラットでは抗インスリン抗体、抗グルカゴン抗体、抗ソマトスタチン抗体 (いずれも DAKO 社製) を用いた免疫組織染色法で行った。

3. 結 果

1) 生存日数

CsA 投与群では食欲不振、脱毛、体重減少がみられ、CsA 5mg/kg 投与のI群では10匹中2匹が2か月以内に死亡した。CsA 10mg/kg 投与のII群は全身衰弱が強く10匹中7匹が移植4~5日以内に死亡した。FK 投与のIII, IV, V, VI群ではいずれの群でも食欲は全く変わらず、脱毛もなく、移植1か月後より体重も増加しはじめ全例移植2か月、4か月後に犠牲死させるまで生存した。

2) 組織学的検討

CsA 10mg/kg 投与のII群は移植後数日以内の死亡例が多く、組織学的検索が十分できなかった。組織学的検討はCsA 5mg/kg 投与のI群 (8匹) ならびにFK 投与のIII, IV, V, VI群 (各4, 6, 4, 6匹) について行った。なお、I群では2か月後5匹、4か月

図1 十二指腸合併膵移植の術式

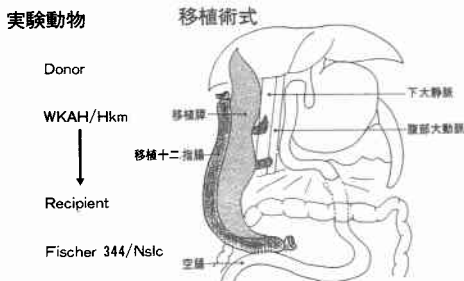


図2 CsA 5mg/kg (I) 群の膵外分泌組織所見 (HE 染色, ×100)

a: 移植2か月後, b: 移植4か月後

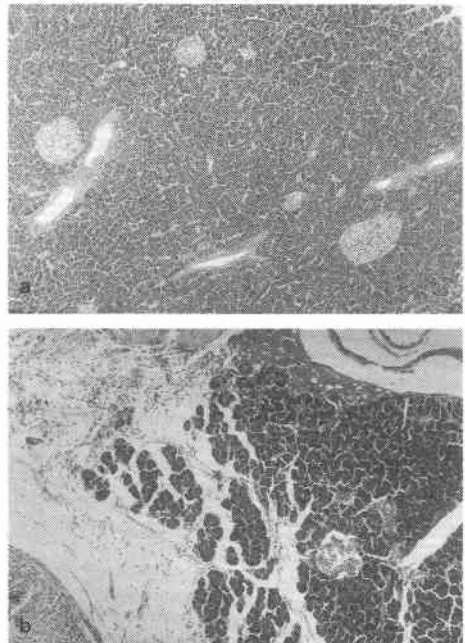
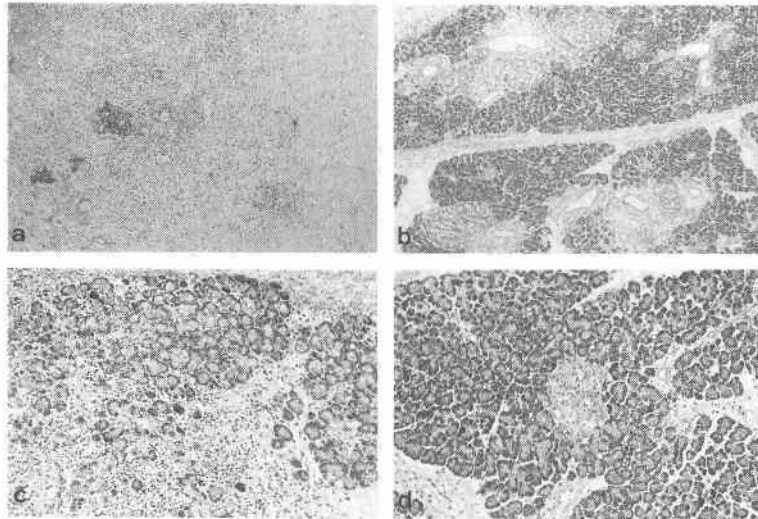


図3 FK 投与群の移植4か月後の膵外分泌組織所見 (a, b, c, d: HE 染色,  $\times 100$ )  
 a: FK 0.1mg/kg 連日投与 (III群), b: FK 0.32mg/kg 連日投与 (IV群), c: FK  
 0.32mg/kg からの漸減投与 (V群), d: FK 0.48mg/kg からの漸減投与 (VI群)



月後3匹, III, IV, V, VI群では2か月後, 4か月後にいずれも各2, 3, 2, 3匹を犠牲死させ検討した。

#### a) 移植膵外分泌細胞の組織所見

CsA 投与のI群では膵外分泌細胞は移植2か月後ではほぼ正常に近い構造が保たれ, 4か月後では一部拒絶傾向もみられたがなお温存されていた(図2)。

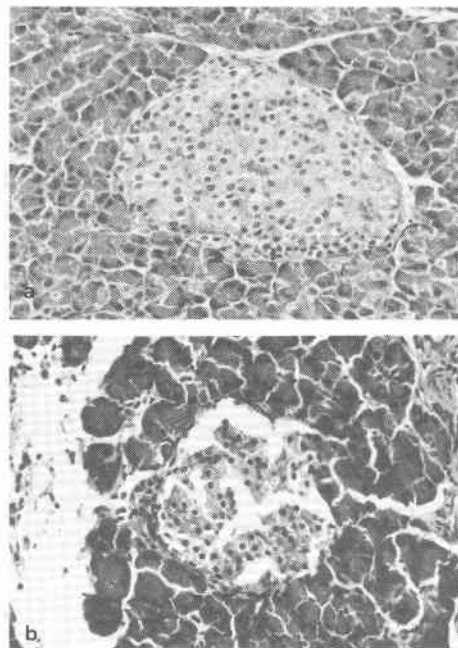
FK 投与のIII群では移植2か月後, 膵外分泌細胞は拒絶される傾向にあり, 4か月後ではほぼ結合組織に置き換えられていた。IV群では移植2か月後では移植膵の一部に結合組織の増生がみられたが, 膵組織は比較的良好に保たれていた。移植4か月後では拒絶される部分もみられたが膵外分泌細胞の多くは温存されていた。V群では移植2か月後はIV群と同様, 良好に温存されていたが, 4か月後ではIV群に比較して細胞浸潤が強く, 拒絶される傾向にあった。VI群では移植2か月後膵は肉眼的に正常膵とほとんど変わらず, 形態学的にも腺房細胞の構造はきわめて良好に保たれ, 小円形細胞浸潤もほとんどみられなかった。移植4か月後でも膵組織の動脈周囲にわずかに結合組織の増生を認めただけで組織構造は良好に温存されていた(図3)。

#### b) 移植膵ラ島の組織所見

I群のラ島は移植2か月後ではほぼ正常構造が保たれていたが, 4か月後では変性する傾向にあった(図4)。III群では移植2か月後ラ島は消失あるいは萎縮傾向にあり, 4か月後では完全に消失していた。V群で

図4 CsA 5mg/kg 投与 (I群) の膵ラ島組織所見 (HE 染色,  $\times 400$ )

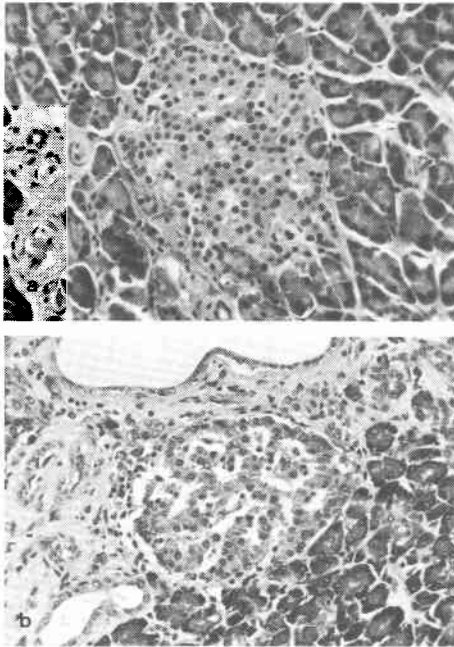
a: 移植2か月後, b: 移植4か月後



はラ島は移植2か月後は良好に温存されていたが, 4か月後では変性傾向にあった(図5)。IV, VI群では4

図5 FK 0.32mg/kg 連日投与 (V群) の膵ラ島組織所見 (HE 染色, ×400)

a: 移植2か月後, b: 移植4か月後



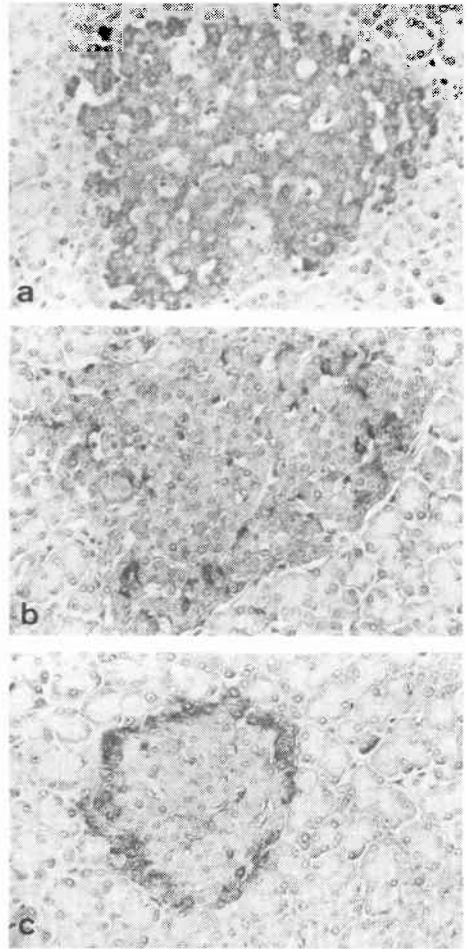
か月後でもラ島は温存されていたが, 抗インスリン抗体, 抗グルカゴン抗体, 抗ソマトスタチン抗体により免疫組織染色を行うとVI群での染色性が最も良好であった (図6)。

#### c) 移植十二指腸の組織所見

I群の十二指腸は2か月後細胞浸潤もほとんど認められなかったが, 4か月後では腺上皮がわずかにみられる程度で線維の増生が著明であった (図7)。III群では移植2か月後十二指腸粘膜は脱落傾向にあり, 4か月後では完全に線維組織に置換されていた。IV群では移植2か月, 4か月後のいずれにおいても粘膜構造は比較的良好に保たれ, 小円形細胞の浸潤もほとんどみられず, PAS 反応陽性物質が多量にみられ染色性は良好であった。なお4か月後では十二指腸の筋層は正常に比べてやや肥厚しているように思われた。V群は移植2か月後ではIV群と同様その構造は温存されていたが, 4か月後では粘膜下の間質に小円形細胞浸潤が比較的強くみられた。VI群の移植2か月後では粘膜構造は保たれ, 粘膜下の小円形細胞浸潤もほとんどみられなかった。移植4か月後でも十二指腸粘膜上皮はPAS 反応陽性物質が多量に認められ, 正常に近い構造が保

図6 FK 0.48mg/kg からの漸減投与 (VI群) の移植4か月後のラ島の免疫組織染色所見 (×400)

a: インスリン, b: グルカゴン, c: ソマトスタチン



たれていた (図8)。

#### d) recipient の胸腺, 脾臓の組織学的所見

胸腺, 脾臓の変化はCsA, FK のいずれの群でもほぼ同程度で胸腺髄質の萎縮, 皮髄境界の不明瞭化, 脾では白脾髄の動脈周囲のT細胞領域 (PALS) の萎縮がみられた (図9)。

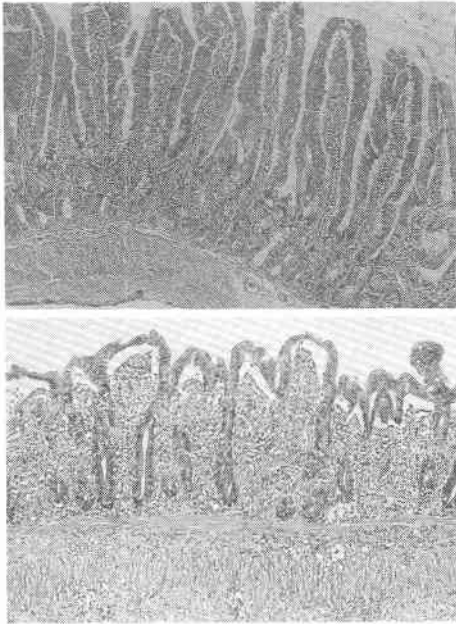
#### e) 肝, 腎の組織学的変化

Recipient の肝の変化はIV群で肝機能には異常を認めなかったものの移植4か月後で軽度ではあるが肝の一部に空胞変性がみられた (図10)。なお, I, III, V, VI群ではほとんど変化がみられなかった。

腎もIV群の4か月後で一部の糸球体のメサンギウム細胞の軽度の増生がみられた。しかし, 多くの糸球体

図7 CsA 5mg/kg 投与 (I群) の移植十二指腸の変化

a: 移植2か月後, b: 移植4か月後



はほぼ正常に近く BUN, クレアチニンに異常は認められなかった(図10). I, III, V, VI群では肝と同様

ほとんど変化はみられなかった.

#### 4. 考 察

免疫抑制剤として CsA が種々の臓器移植に用いられるようになり, 心, 肝, 腎移植では1年生着率が90%前後と飛躍的に向上してきた. 膵移植でも神経障害あるいは視力障害などを伴う糖尿病 I 型に膵移植が行われ, 糖尿病性腎障害を伴っている場合には膵, 腎同時移植も行われている. しかし, その成績は必ずしも良好といえず, Sollinger, Land, Groth ら, Sutherland らは1年生着率が64~86%と報告しているが, 一般的には40%程度である<sup>2)</sup>. その理由として, 膵移植では移植手技としての膵外分泌液の処理法が確立されていないことと, 免疫抑制剤として使われている CsA による膵障害の問題がある.

膵外分泌液処理法としては従来から膵外分泌組織を荒廃させる方法と温存させる方法が行われている.

膵外分泌組織を荒廃させるには膵管結紮や高分子モノマーによる膵管充填法があるが, かかる方法は膵外分泌組織の荒廃以外にラ島細胞も障害される可能性が高い<sup>5)~8)</sup>.

膵外分泌細胞を温存する方法としては膵管の腹腔内開放<sup>9)</sup>, 膵管腸吻合<sup>10)</sup>, 膵管膀胱吻合<sup>11)</sup>, 十二指腸合併膵移植<sup>2)4)</sup>などがある. 膵管の腹腔内開放は非生理的であり, しかも長期観察では膵管が閉塞し膵の線維化を

図8 FK 投与群の移植4か月後の十二指腸組織所見 (a, c: HE 染色, ×100, b: PAS 反応, ×200, d: PAS 反応, ×100)

a: FK 0.1mg/kg 連日投与 (III群), b: FK 0.32mg/kg 連日投与 (IV群), c: FK 0.32mg/kg からの漸減投与 (V群), d: FK 0.48mg/kg からの漸減投与 (VI群)

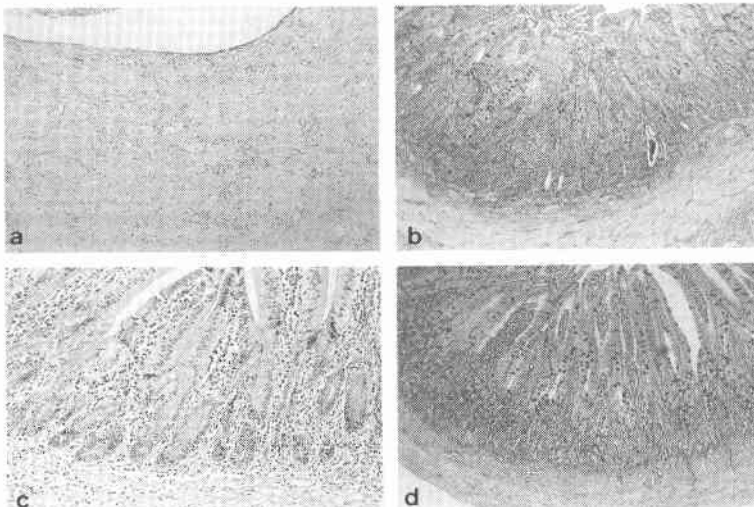


図9 FK 0.32mg/kg 連日投与 (IV群) の4か月後の  
胸腺, 脾臓 (HE 染色, ×200)

a: 胸腺, b: 脾臓

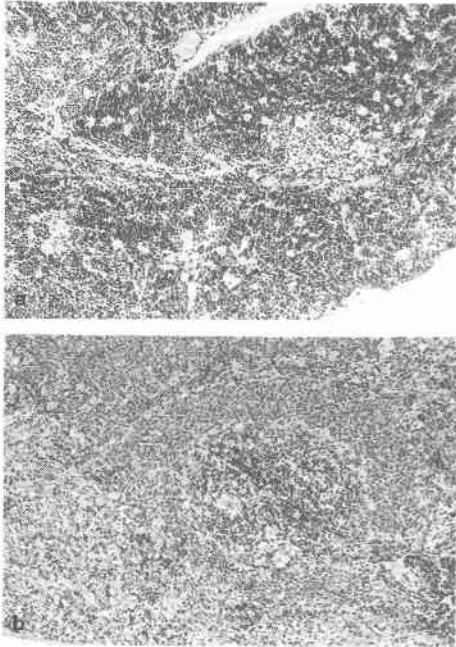
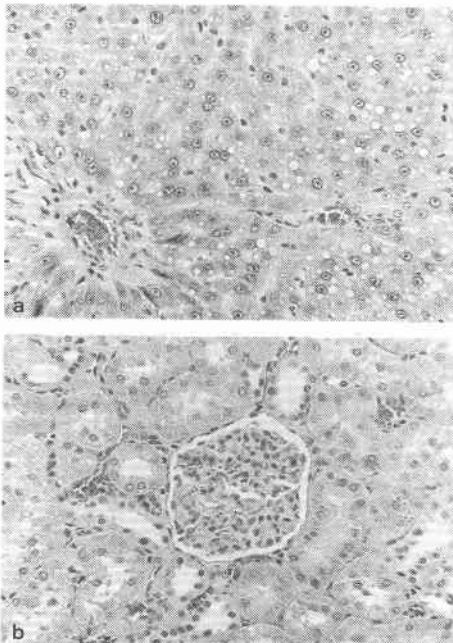


図10 FK 0.32mg/kg 連日投与 (IV群) の4か月後の  
肝, 腎組織所見 (HE 染色, ×200)

a: 肝臓, b: 腎臓



来すといわれ膵外分泌細胞が温存されにくい、膵管腸吻合、膵管膀胱吻合はいずれも膵管が温存される利点があるが、膵管腸吻合では縫合不全などによる重篤な合併症がみられることがある。膵管膀胱吻合は縫合不全が生じても限局しやすく重篤な合併症が少ないといわれ、また、拒絶反応の早期の指標といわれる膵外分泌酵素の尿中での測定が可能なことから最近注目されているが、やはり非生理的な方法であり、膵液の尿中喪失により代謝性アシドーシスが生ずる可能性もある。

十二指腸合併膵移植は膵管処理法として容易かつ確実な方法と思われるが、十二指腸の穿孔が報告された<sup>12)</sup>。しかし、イヌを用いた十二指腸合併膵移植では必ずしも十二指腸が膵より早期に拒絶されないことを報告した<sup>3)</sup>が、今回のラットを用いた成績でも同様であった。また、Leeらもラットによる十二指腸合併膵移植で十二指腸の拒絶は膵よりも軽度であった<sup>4)</sup>と述べており、本法は膵移植法として臨床的にも有用であると思われる。

免疫抑制剤であるCsAには強い免疫抑制作用があり、移植成績が飛躍的に向上したが、副作用として肝、腎障害のあることが報告され、また、最近ではラ島障害、ことにB細胞障害があるといわれている<sup>13)14)</sup>。

一方、最近、筑波で発見された放線菌 *Streptomyces tukubaensis* No. 9993株の培養上清液中から発見されたマクロライド系の抗生物質FK506<sup>15)</sup>はIL-2、キラーT細胞の産生あるいはIL-2レセプターの発現、リンパ球混合培養反応などが抑制されるといわれ、筋注でCsAの1/100、経口で1/10の投与量でCsAと同程度の免疫抑制作用があるといわれている<sup>16)</sup>。実験的にも皮膚、心、腎移植で生着延長効果があることが確認されているが、膵移植での免疫抑制効果あるいは投与量、投与方法などについてはいまだ十分検討されていない。

今回RT1抗原の異なる同種ラット間で十二指腸合併膵移植を行いCsAとFKによる生着延長効果について比較検討した。その結果、CsA投与の副作用ではCsA 5mg/kg、10mg/kgの連日腹腔内投与群(I、II群)のいずれの群も食欲不振、脱毛、体重減少が強くみられた。CsA 5mg/kgの投与のI群では2か月以内の死亡が10匹中2匹のみであったのに対し、CsA 10mg/kg投与のII群では4~5日以内に全身衰弱により10匹中7匹が死亡し、残りの3匹も食欲不振が強く、2か月以上の長期生存例の組織学的検索が十分でな



かった。一方、FK 投与群(III, IV, V, VI群)は副作用がほとんどなく、いずれの群でも食欲良好で術後の体重は一過性に軽度低下したものの、術後1カ月目ごろより体重増加がみられ死亡例はなく、移植後2~4か月後に犠牲死させるまで経過観察でき、今回用いた投与量では全身状態にはほとんど影響はみられなかった。

移植脾十二指腸の組織学的検討はCsA 10mg/kg 投与のII群を除き検討した結果、免疫抑制剤を全く投与しないと移植7~10日後には完全に拒絶されるが、CsA 投与のI群は移植2か月後、脾、十二指腸ともに細胞浸潤もなくほぼ正常に近い構造が保たれ、良好な生着延長効果がみられた。しかし、4か月後では脾外分泌細胞はなお温存されている部分が多かったが、一部拒絶され線維化に陥っている部分もあった。ラ島の構造は慢性拒絶により破壊される傾向がみられたが、残存ラ島には空胞変性もなく、aldehyde-fuchsin 染色による染色性はなお保たれていた。一方、移植十二指腸は十二指腸穿孔はみられなかったが、腺上皮がわずかにみられるものの、腺上皮の構造はなく、筋層は完全に線維組織に置き換えられ、慢性拒絶傾向が強くみられ、CsA 5mg/kg の連日投与では4か月以上の長期生着は望めないように思われた。

一方、FK 投与群のうち、FK 0.1mg/kg 連日投与(III群)では移植2か月後で、脾、十二指腸とも拒絶される傾向にあり、4か月後では完全に線維組織に置換され、0.1mg/kg の投与では免疫抑制効果は不十分であった。しかし、FK 0.32mg/kg 連日投与(IV群)では移植2か月後は小円形細胞浸潤もほとんどなく脾、十二指腸とも組織構造は保たれ、4か月後でも十二指腸はその構造が温存されていたが、脾は一部に拒絶所見がみられた。また、肝機能、腎機能には全く異常は認めなかったが、組織学的に肝の一部にはグリソン鞘域を中心に空胞変性が、腎の糸球体の一部にメサンギウム細胞の増生がみられた。かかる肝、腎の組織変化の軽減をはかるためFK 0.32mg/kg 漸減投与(V群)を行った結果、移植2か月後では良好な生着がえられ、肝、腎にも変化はなかったが、移植4か月後には拒絶される傾向がみられた。そこで、初期投与量を増やしFK 0.48mg/kg からの漸減投与方法(VI群)を行ったところ移植4か月後でも脾はほぼ正常に近い形態が保たれ、ラ島の免疫組織染色による染色性も良好であった。十二指腸もやや筋層の肥厚がみられるものもあったが、粘膜構造も保たれ、PAS 反応陽性物質の産生も正

常に近く、肝、腎にも全く変化を認めなかった。

このようにFK 0.48mg/kg からの漸減投与方法はCsA あるいはFK 投与群のなかで最も良好な生着延長効果がえられ、肝、腎への影響もなかったことから、さらに長期の観察、大動物での検討が必要であろうが、臨床応用が十分期待される。しかし、漸減投与による免疫抑制効果の機序は明らかでなく、今後解明されねばならない。

なおCsA, FK のいずれの群でも胸腺髄質の萎縮、皮髄境界の不明瞭化、脾臓の白脾髄ことにPALS 領域の萎縮がみられた。胸腺、脾臓のTリンパ球領域の変化については、著者の1人である永井がCsA 投与ラットについて詳細に免疫組織学的に検討し、胸腺、脾臓のいずれにおいてもhelper T cell の著明な減少がみられたとしている<sup>17)</sup>。FK 投与では胸腺、脾臓の免疫組織染色は行っていないが、胸腺髄質の萎縮、皮髄境界の不明瞭化、脾臓のPALS 領域の萎縮など、CsA 投与とほぼ同様の所見が得られることから、同様の機序による免疫抑制効果が発現したものと推測される。

## 5. まとめ

RT1抗原の異なるラット間で十二指腸合併脾移植を行い、CsA, FK506投与による生着延長効果について検討した。

CsA の連日腹腔内投与群のうち、10mg/kg 連日投与は副作用が強く、全身衰弱による死亡例が多かったが、5mg/kg 投与群では副作用が少なかった。FK 投与群では副作用は全くなく食欲も良好で体重増加もみられた。

CsA 5mg/kg 投与群の移植脾、十二指腸の組織所見は2か月後はほぼ正常に近い組織構造が温存されていたが、4か月後では脾、十二指腸ともに拒絶される傾向がみられた。一方、FK 投与群ではFK 0.3mg/kg の連日投与群あるいは0.48mg/kg からの漸減投与群が移植4か月後でも良好な組織像を示し、生着延長効果が著明にみられた。ことに0.48mg/kg からの漸減投与方法は肝、腎への形態学的変化がほとんどみられなかったことからFK 漸減投与方法による十二指腸合併脾移植は今後臨床応用への期待が大きいと思われた。

なお、本論文の要旨は昭和63年度第31回日本消化器外科学会総会において報告した。

## 文 献

- 1) Calne RY, Rollers K, White DJG et al: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32

- kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 2 : 1033-1036, 1979
- 2) 出月康夫, 高見 実: 膵移植の現況. *医のあゆみ* 144 : 519-521, 1988
  - 3) 梅山 馨, 小池誠雄, 松下正夫ほか: 膵十二指腸同種移植に関する実験的研究(II) - 病理組織像を中心として. *移植* 3 : 41-49, 1968
  - 4) Lee S, Tung KSK, Koopmans H et al: Pancreaticoduodenal transplantation in the rat. *Transplantation* 13 : 421-452, 1972
  - 5) Idezuki Y, Goets FC, Lillehei RC: Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell function. *Am J Surg* 117 : 33-39, 1967
  - 6) Grambort DE, Lee S, Stork LG et al: Pancreatic duct ligation and long-term endocrine function of pancreas transplantaion. *Surg Forum* 24 : 299-302, 1973
  - 7) Gooszen HG, van Schllfgaarde R, Froelich M et al: The effects of duct obliteration and of autotransplantation on the endocrine function of canine pancreatic segments. *Diabetes* 34 : 1008-1013, 1985
  - 8) Ingram NP, Nolan MS, Lindseg NJ et al: Advantage of exocrine drainage on long-term endocrine function in the transplanted rat pancreas. *Transplant Proc* 16 : 747-748, 1984
  - 9) Sutherland DER, Goets FC, Najarian JS: Intraperitoneal transplantation of immediately vascularized segmental pancreatic grafts without duct ligation. *Transplantation* 28 : 485-491, 1979
  - 10) Dubernard JM, Traeger J, Neyra P et al: A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dogs and in man. *Surgery* 84 : 633-639, 1978
  - 11) Sollinger HW, Cook K, Kamps D et al: Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 16 : 749-751, 1984
  - 12) Lillehei RC, Najarian JS: Pancreaticoduodenal allotrasplantation: Experimental and clinical experience. *Ann Surg* 172 : 405-436, 1970
  - 13) Hahn HJ, Laube F, Lucke S et al: Toxic effect of cyclosporine on the endocrine pancreas of wister rats. *Transplantation* 41 : 44-47, 1986
  - 14) Yale JF, Roy RD, Grose M et al: Effect of cyclosporine on glucose tolerance in the rats. *Diabetes* 34 : 1309-1313, 1985
  - 15) Kino T, Hatanaka H, Miyata S et al: FK-506, a novel immunosuppresant isolated from a streptomycetes. *J Antibiotics* 40 : 1256-1265, 1987
  - 16) Ochiai T, Nakajima K, Nagata M et al: Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506 on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc* 19 : 1284-1286, 1987
  - 17) 永井裕司: シクロスポリンの胸腺並びに脾臓に及ぼす影響に関する実験的研究. *日外会誌* 21 : 2019-2042, 1988
-