

論 文 内 容 要 旨

近年、欧米における肺移植症例の増加はめざましいものがあり、それにともないドナー不足が深刻な問題として浮上してきた。現在までドナーは脳死者に限定されてきたが、これは心停止後の肺が“ショック肺”に陥っており、移植に用いるには適さないと考えられてきたためである。しかし心停止後の肺が移植に用いられればドナー不足の解消や日本における移植医療の定着に寄与できると考え、脳死後心停止したドナー肺を用いての移植の可能性をイヌを用いて実験的に検討した。

実験方法は、全身麻酔下にてドナー犬の頭骸骨に小孔を開け、硬膜外腔にフォーレ・カテーテルを挿入し、バルーンを拡張し脳圧を亢進させて脳死状態の作成を行った。判定基準を満たした段階で脳死と認定し、同状態を6時間維持し、ヘパリンとステロイドの投与を行った後人工呼吸器を外し心停止に至らしめた。この経過中、ドナー犬の3頭で、血圧と肺動脈圧を経時的に観察した。また5頭で、ADH、Noradrenalin、Adrenalinの変化を測定した。

心停止確認後20分間放置した後左肺摘出を開始した。左第5肋間で開胸し、肺門および左心房後壁を剥離した後、肺動脈、気管支および左心房カフとした肺静脈にそれぞれ鉗子をかけて切断し左肺を摘出した。細胞外液組成であるEp4液250mlで摘出肺内の血液を洗いだし、直ちにレシピエントに同所性に同種移植した。吻合は肺静脈、気管支、肺動脈の順に行った。移植直後に、肺動脈周囲の剥離を行い左開胸下で右肺動脈を鉗子を用いて遮断し、動脈血酸素分圧と心係数、平均肺動脈圧、全肺血管抵抗などの肺循環動態を測定し、移植肺の機能を評価した。また1週間後には、移植肺を損傷しないように右開胸下で右肺動脈を主幹を結紮し、同項目について測定し移植肺の機能を評価した。測定終了後に犠牲死させ、移植肺の組織所見について検討した。

対照として、移植を受けず開胸操作のみを行った正常肺の群と、脳死や心停止という負荷をかけない心拍動下のドナーから得た肺を移植した群の2群を作成し、比較検討した。

ドナーの経過では、脳圧亢進時より脳死と認定できる状態に至るまで平均で37分を要し、また人工呼吸器を外してから心停止に至るまで10～15分を要した。脳圧亢進時には、血圧と肺動脈圧が相関して急上昇し、約10分でもとのレベルまで回復するが、その後血圧を維持できないものも認められた。一方、ADHは脳圧亢進時には高値をとるが、脳圧亢進後は低値をとった。カテコラミンには特に傾向を認めなかった。

脳死後心停止したドナーから取り出した肺を移植した犬は全例移植直後の右肺動脈遮断には耐え、また8頭中7頭が1週間以上生存した。このうち2頭に気管支吻合部の縫合不全が発症し、1週後の右肺動脈遮断には耐えなかった。これ以外の5頭が1週後の右肺動脈遮断にも耐えたが、

後の組織学的検討で2頭にstageⅡに相当する拒絶反応を認めた。一方、心拍動下のドナーから摘出した肺を移植した群は5頭中2頭に肺炎の合併を認めた。

移植直後の右肺動脈遮断で心停止後の肺を移植した群では、動脈血酸素分圧はFiO₂1.0で480.7±65.1Torr, 平均肺動脈圧は37.7±8.1mmHg, 心係数は2.85±0.93 l・min⁻¹・m², 全肺血管抵抗は1240.8±298.5 dyne・sec・cm⁻⁵であり, 対照とした2群と有意差のない良好な値を示した。また, 1週後の右肺動脈遮断においても心停止後の肺を移植した群では, 動脈血酸素分圧はFiO₂1.0で399.1±135.4Torr, 平均肺動脈圧は25.8±10.0mmHg, 心係数は2.61±0.80 l・min⁻¹・m², 全肺血管抵抗は876.9±218.2 dyne・sec・cm⁻⁵であり, やはり対照とした2群と有意差のない良好な値を示しており, 移植肺が十分な機能を有していることが示された。

以上のことから, 1) 脳死後心停止したドナー肺は同種移植後, 心拍動下に摘出して移植した肺と同等の機能を有しており, 2) ADHやカテコラミンの変動は移植肺の機能を推定する指標とはならず, 3) 脳死後の心停止という負荷によって, 合併症の発生率は増加しない, という3つの結論を得た。

これらのことから, 脳死後心停止したドナー肺を移植に供しえる可能性が示された。

審査結果の要旨

近年、欧米における肺移植症例の増加はめざましいものがあり、それにともないドナー不足が深刻な問題として浮上してきた。一方、本邦においては、肺における臓器移植は未だ再開のめどは立っていないのが現状である。

現在まで肺移植におけるドナーは脳死者に限定されてきたが、これは心停止後の肺が“ショック肺”に陥っており、移植に用いるには適さないと考えられてきたためである。しかしながら、この定説について詳細な検討を行った研究はほとんど無い。

もし定説に反し、心停止後の肺が移植に用いられればドナー不足の解消や、本邦における移植医療の定着に寄与できると考えた。

本論文では実際の臨床応用を考えた一モデルとして、脳死後心停止したドナー肺を用いての移植の可能性をイヌを用いて実験的に検討した。特に、移植肺の機能、死戦期におけるホルモン動態と移植後の肺機能の関係、死戦期における負荷と移植後合併症の発生頻度について比較検討し、以下の結論を得た。

- (1) 脳死後心停止したドナー肺は同種移植後、心拍動下に摘出して移植した肺と同等の機能を有していた。
- (2) ADHやカテコラミンの変動は移植肺の機能を推定しうる指標にはならなかった。
- (3) 脳死後の心停止という負荷によって、合併症の発生率は増加しなかった。

これらのことから、脳死後心停止したドナー肺でも移植に供しえる可能性が示唆された。また、死戦期における肺障害が不可逆になるまでにはある程度の時間的余裕があること、術後合併症が増加するほどの肺障害は単に心停止したというだけでは生じないことなどが示唆された。

本研究は、以上のことより臓器移植におけるドナー不足の解消の一助になると考えられ、また日本人の死生観を考えると本邦における今後の移植医療の定着に大きく寄与できると考えられる。それに加え、今日までの肺移植における定説を覆す極めて重要な研究と考えられる。

よって本論文は、学位授与に値すると認められる。