

氏 名（本籍）	おお 大	うら 浦	ひろ 裕	ゆき 之
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 第 2746 号			
学位授与年月日	平成 7 年 3 月 8 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最終学 歴	昭和 63 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	ニホンザル24時間保存移植肺の機能評価に関する 実験的研究			

（主 査）

論文審査委員 教授 藤 村 重 文 教授 森 昌 造

教授 田 林 眺 一

# 論文内容要旨

## 【目 的】

肺保存においては、現在 Euro-Collins'solution などの細胞内液類似組成液 (ICF solution) がもっとも有用であるとされ、臨床的に主として使用されている。しかし、この ICF solution による肺保存に於ても移植肺の虚血時間は 5 - 6 時間が限界とされ、保存肺の長距離輸送に際して障害となっているのが現状である。その一方で、最近、細胞外液類似組成液 (ECF solution) を使用した長時間の肺保存が可能であるとの報告も多くなされてきている。本研究では、当教室にて考案した肺保存液である Ep4 solution の臨床応用の可能性を追求する目的で、ヒトに近いモデルとして霊長類を用いた Ep4 solution による 24 時間保存肺移植実験モデルを作成し、これまでの研究を一步進めて、保存移植肺と非保存移植肺とを生理学的および病理組織学的見地から比較検討し、長時間保存による移植肺機能及び組織形態の変化を検証した。また、気管支吻合部合併症は、肺移植後の管理上非常に重要な問題であるが、これまでに長時間保存肺を移植した際の気管支吻合部の創傷治癒過程を検討した報告はない。本研究では、保存移植肺の気管支吻合部の創傷治癒過程を、気管支鏡を用いた肉眼的観察結果と長期生存後の病理組織学的側面から評価し、Ep4 solution による保存の影響を検証した。

## 【方 法】

体重 7.5kg から 12.0kg のニホンザル (*Macaca fuscata*) 27 頭を用い、計 11 回の同種同所性左肺移植実験を行なった。実験群を以下の 3 group とした。Group I は保存せず、ドナー左肺摘出後直ちに同所性に移植した移植コントロール群である非保存群 (n=5)、Group II は 24 時間肺保存ののち移植した保存群 (n=6) とした。Group III は、移植を施行せず、開胸して左正常肺生理機能評価のみを行なうコントロール群とした (n=5)。

移植後の免疫抑制は Group I, II ともに cyclosporine (10-20mg/kg) 及び azathiopurine (2mg/kg) の連日併用投与にて行なった。また、両 group に対して、移植直後及び 1 週後に右肺動脈閉塞試験 (100%O<sub>2</sub>, 10 分間) を施行し、動脈血酸素分圧、肺動脈圧、心拍出量、全肺血管抵抗及び動肺コンプライアンスを測定して移植肺単独の機能評価を行なった。両 group とともに、移植後は経時的に気管支鏡検査を行ない、吻合部の創傷治癒状態を観察すると共に、移植後 1, 2 及び 4 週目に開胸肺生検による移植肺の病理組織学的検索を行なった。

## 【結 果】

全例が術後 14 日以上生存した。移植後 4 週の観察期間を通じた移植肺透過性の持続日数は、Group I では  $19 \pm 10.5$  日 (Mean  $\pm$  SD), Group II では  $19.2 \pm 10.4$  日と、保存の有無による有意な差は認められなかった (t-test,  $p > 0.05$ )。また、右肺動脈閉塞試験における動脈血酸素分圧 (Torr) の値は Control 群 (Group III) :  $454.0 \pm 63.2$ , Group I :  $480.4 \pm 53.2$ ;  $420.4 \pm 65.5$ , Group II :  $466.3 \pm 83.4$ ;  $392.8 \pm 35.0$  (それぞれ移植直後および 1 週間) と 3 group 間で有意差を認めなかった。また、平均動脈圧、全肺血管抵抗及び動肺コンプライアンスにおいて Group I と Group II の間に有意差を認めなかった。さらに、拒絶反応の良好なコントロールが可能であった Group I および Group II の生検標本間での比較では、全期間を通じて保存の有無による組織学的所見の差異は特に認められなかった。また移植 4 週間においても、Group II の 4 頭中 2 頭においてほぼ正常な肺組織像が示されたことから、24 時間保存肺グラフトが正常な組織形態を長期にわたり維持していることが示された。

気管支吻合部の病的肉芽による有意な狭窄もしくは縫合不全などの重篤な合併症は、両移植 group において術後 2 週以上経た時期より認められたものの、移植時から合併症の発生までの期間及び合併症の頻度において、保存の有無による差を特に認めなかった (t-test,  $p > 0.05$ )。また、Group I の 5 頭中 2 頭及び Group II の 6 頭中 3 頭は、術後 4 週の観察期間を通じて十分な気管支吻合部の開存を示した。さらに気管支吻合部の組織学的検索では、Group I の 1 頭及び Group II の 2 頭に吻合部周囲の気管支上皮の連続性を認め、保存肺グラフトの良好な viability が示唆された。

## 【結 論】

保存移植肺は非保存移植肺とほぼ同等の生理学的機能と組織学的構造を保持していることが明らかとなり、Ep4 液を用いた 24 時間肺保存法の臨床応用の可能性が確認された。

また、本肺保存法は気管支吻合部の治癒過程にほとんど影響を与えていないことが示唆された。

## 審査結果の要旨

本論文は、ニホンザルを用いて肺保存液である Ep4 solution による 24 時間保存肺移植実験を行い、長時間保存の移植肺機能、肺組織形態および気管支吻合部治癒過程への影響を評価した上で、本肺保存法の臨床応用の可能性について検討したものである。

ニホンザル 27 頭を用い、計 11 回の同種同所性左肺移植実験を行なった。実験群を Group I : 非保存移植群, Group II : 24 時間肺保存ののち移植した保存移植群, Group III : コントロール群の計 3 群とした。移植群である Group I, II に対して、移植直後及び 1 週後に右肺動脈閉塞試験 (RPAO, 100% O<sub>2</sub>, 10 分間) を施行し、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>), 肺動脈圧 (PAP), 心拍出量, 全肺血管抵抗 (TPVR) 及び動肺コンプライアンス (C<sub>dyn</sub>) を測定して移植肺の機能評価を行なった。移植後は経時的に内視鏡検査を行ない、気管支吻合部の創傷治癒状態を観察すると共に、移植後 1, 2 及び 4 週目に開胸肺生検による移植肺の組織検索を行なった。また、剖検時に気管支吻合部の創傷治癒状態を詳細に検索した。

移植成績では、全レシピエントが術後 14 日以上生存した。移植後 4 週の観察期間を通じた移植肺透過性の維持日数は、Group I では 19±10.5 日 (Mean±SD), Group II では 19.2±10.4 日と、保存の有無による有意な差は認められなかった。RPAO における PaO<sub>2</sub> (Torr) の値は Control 群 (Group III) : 454.0±63.2, Group I : 480.4±53.2 ; 420.4±65.5, Group II : 466.3±83.4 ; 392.8±35.0 (それぞれ移植直後, 1 週後) と 3 群間で両評価時期ともに有意差を認めなかった。また、PAP, TPVR 及び C<sub>dyn</sub> においても Group I と Group II の間で両時期ともに有意差を認めなかった。さらに、拒絶反応の良好なコントロールが可能であった Group I および Group II の生検標本間での比較では、全実験期間を通じて保存の有無による組織学的所見の差異は特に認められなかった。また、気管支吻合部の合併症の発生までの期間及び頻度において、保存の有無による差を特に認めなかった。さらに、Group II の 5 頭中 2 頭及び Group II の 6 頭中 3 頭は、術後 4 週の観察期間を通じて十分な気管支吻合部の開存を示した。このうち、Group II の 2 頭に吻合部周囲の気管支上皮の連続性を認め、保存グラフトの良好な viability が示唆された。

以上の研究により保存移植肺は、非保存移植肺とほぼ同等の生理学的機能と組織学的構造を保持していることが明らかとなり、また、保存移植肺の気管支吻合部の創傷治癒過程が、保存の影響をほとんど受けないことが判明した。この結果より、Ep4 solution を用いた本 24 時間肺保存法の臨床応用の可能性が確認された。本研究において、近い将来、本肺保存法の臨床応用を目指す上で、ヒトに近い存在である霊長類のモデルにて有効性が確認できたことは意義あるものと考えられる。

以上のことから提出された論文は学位論文に値するものと評価される。