

氏 名（本籍） ^{おか}岡 ^だ田 ^{よし}克 ^{のり}典

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 0 2 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 10 年 3 月 4 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 卒 業

学 位 論 文 題 目 肺の阻血・再灌流傷害における移植肺血管床への
血小板沈着の意義

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 藤 村 重 文 教 授 田 林 晁 一

教 授 里 見 進

論文内容要旨

研究目的

本研究においては、肺の阻血・再灌流傷害における移植肺血管床への血小板沈着の意義について検討した。ラット肺保存・移植モデルを用い、1. 肺移植後急性期における移植肺血管床への血小板沈着の程度は肺傷害の程度と相関するか、2. 強力な抗血小板作用を持つPGI₂ analogであるベラプロストナトリウムのレシピエントへの投与は肺の阻血・再灌流傷害の程度を軽減するか、の2点を明らかにすることを具体的な目的とした。

研究結果

【研究方法】 ドナーラットの肺をEuro-Collins液によりフラッシュした後、4℃で0、6または24時間保存した。保存終了後、左肺同系移植を行い、1時間再灌流した後、移植肺傷害の程度を表す指標として、移植肺への血流比、移植肺の増加重量を測定した。また、病理学的検索を行い、肺胞内浮腫、肺胞内出血、肺胞毛細管うっ血の3つの病理所見について、それぞれの程度を0から4までにスコア化して評価した。移植肺血管床への血小板沈着の程度は、移植肺組織を抗ラット血小板抗体を用いて免疫染色し、染色の程度を0から4までにスコア化して評価した。上述の方法で測定した肺傷害の程度を表すそれぞれの指標の値と、血小板沈着の程度を表すスコアとの相関を統計学的に解析した。次に、ベラプロストナトリウムの効果を、6時間保存実験ならびに24時間保存実験でそれぞれ検討した。各保存実験において、レシピエントラットを、肺移植直前にベラプロストナトリウム0.3mg/kgの経口投与を受けたベラプロスト群と、本薬剤の投与を受けなかった対照群との2群にそれぞれ分類した。移植後の肺傷害の程度ならびに血小板沈着の程度の評価は、前述の方法で行った。

【研究結果】 移植肺血管床への血小板沈着の程度は、保存時間が長くなるに従って増加する傾向を示した。血小板沈着の程度と移植肺への血流比との間には有意な負の相関 ($p < 0.001$) が、血小板沈着の程度と移植肺増加重量との間には有意な正の相関 ($p < 0.001$) がみられた。また、血小板沈着の程度は、肺胞内出血 ($p < 0.05$)、肺胞毛細管うっ血 ($p < 0.001$) の程度と有意に相関した。

一方、ベラプロストナトリウムのレシピエントへの投与により、6時間保存後に移植、再灌流したラット肺血管床への血小板沈着の程度は、対照群に比べ有意に抑制され ($p < 0.01$)、これに伴って移植肺への血流比は対照群に比べ有意に増加し ($p < 0.01$)、移植肺増加重量は有意に軽減した ($p < 0.01$)。病理所見のスコアには、2群間に統計学的な有意差はみられなかった。24

時間保存実験においては、ベラプロストナトリウム投与によって血小板沈着の程度、肺傷害の程度は共に改善されなかった。

【結論】 移植肺血管床への血小板沈着の程度と移植後の肺傷害の程度との間には強い相関がみられたことから、移植肺への血小板の沈着が肺の阻血・再灌流傷害に関与している可能性が示唆された。また、移植肺への血小板の沈着を抑制することで肺傷害を軽減することができる可能性が示され、ベラプロストナトリウムが肺の阻血・再灌流傷害に対し効果の期待できる薬剤の一つであることが示唆された。

研究の意義・独創的な点

本研究は、移植肺への血小板沈着が肺の阻血・再灌流傷害に関与している可能性、また、移植肺への血小板沈着を抑制することで肺傷害を軽減することができる可能性を、肺移植モデルを用いた研究としては初めて示した点で、意義のあるものとする。

審査結果の要旨

肺移植後に発生する阻血・再灌流傷害は、移植後急性期の死因の多くを占める“primary graft failure”の主な原因と考えられ、肺移植臨床上解決すべき重要な課題となっている。近年、肝移植後の臓器傷害における血小板の関与を示唆する報告が散見され、移植臓器への血小板の沈着が阻血・再灌流傷害に関与する因子として注目されつつあるものの、肺移植に関してこれを検討した報告はない。

本研究は、肺移植後の阻血・再灌流傷害における移植肺血管床への血小板沈着の意義をラット肺保存・移植モデルを用い検討したものである。まず、肺移植後急性期における移植肺血管床への血小板沈着の程度が、肺傷害の程度と相関するかどうか、次いで、強力な抗血小板作用を持つPGI₂ analogであるベラプロストナトリウムのレシピエントへの投与が肺の阻血・再灌流傷害の程度を軽減するかどうかを検討された。

本研究においては、拒絶反応の関与を除外するためにラット同系肺移植モデルが用いられた。また、実験モデルをできる限り臨床の肺移植に近づけるため、肺保存ならびに肺移植は、現在臨床で用いられている方法と全く同様の方法で行われた。肺傷害の程度は、移植肺への血流比、移植肺の増加重量といった生理学的指標ならびに、肺胞内浮腫、肺胞内出血、肺胞毛細管うっ血の病理所見をそれぞれスコア化するという病理学的指標によって評価されている。また、移植肺への血小板沈着の程度は、移植肺を抗ラット血小板を用いて染色し、染色の程度をスコア化する方法により評価された。

本研究の結果から、移植肺血管床への血小板沈着の程度は、保存時間が長くなるに従って増加する傾向を示すこと、また、血小板沈着の程度と肺傷害の程度と間には強い相関がみられることが明らかになった。このことから、移植肺血管床への血小板の沈着が肺の阻血・再灌流傷害に関与している可能性が示された。次いで、ベラプロストナトリウムのレシピエントへの投与により、6時間保存後に移植、再灌流したラット肺血管床への血小板沈着の程度は有意に抑制され、これに伴って肺傷害の程度が著しく軽減されることが明らかになった。このことから、移植肺への血小板沈着を抑制することで肺傷害を軽減することができる可能性が示され、ベラプロストナトリウムが肺の阻血・再灌流傷害に対し、効果の期待できる薬剤の一つであることが示唆された。

本研究は、肺移植において、移植肺への血小板沈着が阻血・再灌流傷害に関与している可能性、また、移植肺への血小板沈着を抑制することで肺傷害を軽減することができる可能性を初めて明らかにした点で意義のあるものと考えられる。以上から、本論文は学位に値するものと評価される。