

氏 名	ふじ なが たく じ 藤 永 卓 司
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論医博第 1922 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Isoflurane inhalation after circulatory arrest protects against warm ischemia reperfusion injury of the lungs. (循環停止後 isoflurane 吸入は温虚血再灌流傷害から肺を保護する)
論文調査委員	(主 査) 教授 福田 和 彦 教授 三 嶋 理 晃 教授 米 田 正 始

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】臓器移植術は末期臓器機能不全に対する外科的治療法として確立しているが、一方で深刻な臓器ドナー不足が問題としてある。近年、心停止後臓器提供 (non-heart beating donor: NHBD) が、深刻な臓器ドナー不足を改善する解決策の一つとして期待されている。しかし、NHBD では心停止から保存液による冷保存までの間、温虚血時間が存在し、この間に臓器が傷害される可能性があるため NHBD の利用にはこの温虚血の制御が鍵となる。これまで虚血前処置による肺温虚血再灌流傷害抑制に関する報告は多くあるが、実際に温虚血による傷害を防ぐために心停止前に薬物投与を行うことには倫理的問題がある。また心停止後、血流のない状態で薬物を血管内投与しても不確実である。そこで心停止後の経気道的薬剤投与による肺保護効果を検討した。これまで吸入麻酔薬 isoflurane については、虚血前投与により肝、心、肺の再灌流傷害を抑制することが報告されている。これまで NHBD を想定して温虚血開始後から isoflurane を投与し効果を検討した報告はなく、肺保護効果は不明であった。

【目的】ラット肺体外灌流装置を用いて温虚血開始後からの isoflurane 吸入が、肺温虚血再灌流傷害を抑制するか否かを検討した。また、温虚血後肺組織 viability について検討した。

【方法】ラット肺体外血液灌流装置を用いた。実験肺は体外灌流装置で一定時間灌流後、灌流を停止させて温虚血 (37°C, 50分) とした。実験群は no ischemia 群 (虚血なし, 60分間灌流), ischemia-1MAC (minimum alveolar concentration) 群 (虚血中 1.38% isoflurane + 室内気で換気後, 再灌流60分間), ischemia-3MAC 群 (虚血中 4.2% isoflurane + 室内気で換気後, 再灌流60分間), ischemia-no treatment 群 (虚血中, 室内気のみで換気後, 再灌流60分間) の 4 群とした。実験 1 では再灌流は60分間行い、生理データ (肺血管抵抗, 気道抵抗, 肺コンプライアンス, 肺重量増加, 血液ガス分析) を集積、解析した。実験 2 では no ischemia 群, ischemia-1MAC 群, ischemia-no treatment 群で温虚血後肺組織を用いてミトコンドリア傷害 (呼吸能とシトクローム-c 放出) とアポトーシス (caspase 活性) を評価し、組織の viability を検討した。

【結果】実験 1 : ischemia-1MAC 群で有意に肺生理機能が良好であった。しかし、1MAC と 3MAC 間で濃度依存性の効果は認められなかった。実験 2 では ischemia-no treatment 群と比較して ischemia-1MAC 群のミトコンドリア呼吸能は有意に良好で、また、cytochrome-c の放出と caspase-9 の活性化有意に抑制された。ミトコンドリアの温存が示唆された。

【結論】isoflurane 吸入は、温虚血再灌流傷害を減弱する。以上の結果より循環停止後の isoflurane 吸入は肺温虚血に対する簡便で有効な方法となりうると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳死臓器移植におけるドナー不足の解決策の一つとして心停止後臓器提供がある。本研究は心停止後におこる温虚血から肺を保護する方法に関するものである。ドナー臓器保護のために心停止前に薬物投与を行うことには倫理的問題があり、心停止後は薬物の血管内投与が不確実であるため呼吸器系の特性を生かした心停止後経気道的薬剤投与による肺保護方法について検討した。

ラット肺 ex vivo 灌流装置を用いて50分間の温虚血（循環停止）と60分間の再灌流を行った。温虚血中大気だけで換気を行った群では温虚血灌流傷害を来したが，一方，循環停止後より isoflurane を50分間吸入させた群では有意に温虚血再灌流傷害を抑制することに成功した。また温虚血後肺組織においてミトコンドリアが傷害され，既に再灌流前にアポトーシス経路の活性化が生じていることと isoflurane 吸入がこれらの傷害を抑制することを明らかにした。

これまで虚血前 isoflurane 投与が肺の再灌流傷害を抑制することの報告はあるが，心停止後臓器提供を想定し温虚血開始後からの isoflurane 吸入の効果を証明した報告はなく，これが最初の論文である。

以上の研究は肺温虚血再灌流傷害の機序の解明に貢献し，現在展開しつつある心停止後臓器提供に関する研究の発展に寄与するところが多い。したがって本論文は博士（医学）の学位論文としての価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成19年3月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け，合格と認められたものである。