

氏 名	よし だ ひろ し 吉 田 浩 士
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2586 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Comparison of the Effectiveness of ET-Kyoto with Euro-Collins and University of Wisconsin Solutions in Cold Renal Storage ET-Kyoto 液の腎冷保存効果に関する研究 (Euro-Collins 液および University of Wisconsin 液との比較)
論文調査委員	(主 査) 教授 田中 紘一 教授 清水 慶彦 教授 小川 修

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】腎移植領域では、免疫抑制剤の開発などの様々な観点から改良が加えられ、生着率の上昇に寄与している。一方、保存液の改良・開発についてはあまり着目されておらず、Euro-Collins (EC) 液や University of Wisconsin (UW) 液が開発後10年以上経つ今もなお使用されており、組成が複雑、化学的に不安定でコストも高い点などの問題を抱えつつも UW 液がゴールドスタンダードとされているのが現状である。ET-Kyoto (ETK) 液は当大学呼吸器外科学講座において開発された臓器保存液で、トレハロース、グルコン酸を含む高ナトリウム、低カリウム組成の液である。組成がシンプルなこの液は化学的に安定しており、3年の室温保管に相当する条件でも組成の変化が無いことが確認されている。肺保存領域においてはラット、イヌの実験において UW 液と同等以上の保存効果を得ており、2002年に臨床応用も開始された。また切断指保存についても臨床応用されている。

【目的】腎移植における ETK 液の有用性を ①腎の初期 flush 効果および ②腎の保存効果の 2 点について検討した。

【方法】EC 液、UW 液および ETK 液を検討対象とし雄性 Wistar rat を使用した。①各保存液にて腎を腎動脈より 100mmHg で 5 分間初期 flush し抵抗値を測定した。さらに色素を加えた保存液で同様に flush し、切片の色素分布率を測定した。②腎を Krebs-Henseleit (K-H) 液で一旦 preflush したのちに各保存液で flush し 4°C で 24 時間保存した。その後腎を、ex vivo 腎機能評価系である単離腎灌流モデルを用い 2 時間再灌流し、生理学的および組織学的な評価を行った。

【結果】① ETK 群は初期 flush 抵抗値が EC 群、UW 群に比べ有意に低かった。また ETK 群は色素分布率がほぼ 100% であったのに対し、EC 群、UW 群は分布率が共に 50% 前後であった。② K-H 液での preflush を施行すると、その後の EC 液、UW 液、ETK 液のフラッシュは同等となり、各液の分布率はほぼ 100% になった。保存後の腎を再灌流すると、ETK 群、UW 群は灌流初期の no reflow area が EC 群に比べ有意に少なく、腎機能は ETK 群と UW 群はほぼ同等で、EC 群に比べクレアチニンクリアランス、ナトリウム再吸収率、灌流抵抗、湿乾重量比すべてで有意に良好な値を示した。組織学的にも ETK 群、UW 群は EC 群に比べ、尿管障害、間質浮腫、糸球体虚脱が少なく組織障害が軽度であった。

【考察】ETK 液は EC 液、UW 液と異なり低カリウム組成であり、初期 flush 効果の違いは、カリウム濃度が関与しているものと考えられた。また、ETK 液内のトレハロースの細胞膜安定化作用、および細胞膜非透過性陰イオンであるグルコン酸による細胞浮腫防止作用が UW 液と同レベルの保存効果を発揮したものと考えられた。

【まとめ】ETK 液は腎初期 flush 効果において EC 液、UW 液よりも優れており、腎保存効果についても EC 液より優れ、UW 液と同等であった。実際の臨床腎移植において保存液は初期 flush 液としても使われていることが多く、両局面において優れた効果を示す ETK 液は有用な腎保存液であると考えられた。さらに化学的に安定で長期保管が可能であり、臨床上下コストで簡便に使用できるメリットは大きい。肺移植での臨床応用にて液の安全性は確認されており、腎移植領域での臨床応用について現在検討中である。

論文審査の結果の要旨

腎移植領域においては、Euro-Collins (EC) 液や University of Wisconsin (UW) 液が開発後10年以上経つ今も問題点を抱えつつも保存液として主に使用されている。ET-Kyoto (ETK) 液は当大学呼吸器外科学講座において開発され動物肺保存実験において UW 液と同等以上の保存効果を得ており、臨床応用も開始された。この液はトレハロース、グルコン酸を含む高ナトリウム、低カリウム液で、組成が単純で化学的に安定しており、室温長期保管が可能で低コスト化に結びつくのが特徴である。

腎保存における ETK 液の有用性を腎の初期 flush 効果および腎保存効果の2点について EC 液、UW 液と比較検討した。まず、各保存液にてラット腎を腎動脈より flush し抵抗値および保存液の分布率を評価した。ETK 群は、EC 群、UW 群に比べ良好な初期 flush 効果を得た。ついで、ラット腎を Krebs-Henseleit (K-H) 液で一旦 preflush することで、各保存液での flush 状態を同等とし、各保存液で24時間冷保存した後、*ex vivo* 腎機能評価系である単離腎灌流モデルを用い生理学および組織学的な評価を行った。各パラメーターにおいて、ETK 群と UW 群はほぼ同等で、EC 群より良好な結果を得た。臨床腎移植において保存液は初期 flush 液としても使われていることが多く、両局面において優れた効果を示す ETK 液は有用な腎保存液であると考えられた。

以上の研究は、ETK 液の腎移植臨床応用に向けての評価として価値あるものと考えられ、今後の移植医療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)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年2月12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。