

京都大学	博士（医学）	氏名	山田 徹
論文題目	Impact of the cardiac arrest mode on cardiac death donor lungs (心停止条件の違いによる心停止ドナー肺への影響)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>肺移植は慢性進行期の呼吸器疾患に対する救命的治療法の選択肢の一つとして確立されてきたが、肺移植を必要とする患者数に対してドナー臓器が不足していることが肺移植治療の制限となっている。このようなドナー臓器不足を解消するために、いわゆるマージナルドナー臓器や、心停止ドナー臓器の肺移植への活用が進められてきている。しかしながら、心停止ドナーでは臓器障害の程度や障害の機序は脳死ドナーと異なり、また心停止条件による臓器障害の違いが起こり得るのかは不明である。本研究では心停止ドナー肺における心停止条件による臓器障害の違いの有無、および臓器障害の起こる機序を解明することを目的とした。</p> <p>オスのラットを、心停止導入なしの Sham 群、心室細動により心停止導入する VF 群、呼吸停止により心停止導入する Asphyxia 群に分配した。Sham 群では心停止導入、温虚血時間なしで肺を Flush した。VF 群では開胸後、心臓に心室細動導入機を装着して心停止を導入した。Asphyxia 群では同じく開胸後、人工呼吸器を外して心停止を導入した。</p> <p>現在、臨床の肺移植で活用されている心停止ドナーのうち、病院外で心停止後に臓器摘出される Uncontrolled 心停止ドナーと、脳死判定基準は満たさないが不可逆な脳障害と判断され人工呼吸を中止する Controlled 心停止ドナーでの心停止条件を、それぞれ VF 群と Asphyxia 群に反映させた。</p> <p>実験 1 では各群に 5 匹ずつのラットを分配し、心停止群では心停止後 60 分間の温虚血時間の後、各群の肺の Flush を肺全体への均等性、および 20ml の Flush にかかる時間で評価した。</p> <p>実験 2 では各群に 8 匹ずつのラットを分配し、心停止群では 150 分に延長された温虚血時間の後に体外肺灌流装置で 75 分の換気と灌流を行い、肺のガス交換能、気道コンプライアンス、重量変化による肺水腫、肺血管抵抗等の肺の生理学的評価を行った。また、体外肺灌流装置での灌流評価後の肺組織を用いてサーファクタント蛋白、炎症性サイトカイン等の mRNA 発現量、組織学的所見、肺組織の高エネルギーリン酸含有量の評価を行った。</p> <p>実験 1 では Asphyxia 群、VF 群、Sham 群の順で、より不均一で長時間の Flush が観察され、心停止条件の違いにより、肺障害の程度が異なることが示された。</p> <p>実験 2 では体外肺灌流装置での肺の生理機能評価で、Asphyxia 群はガス交換能、気道コンプライアンス、肺水腫で最も重度な障害が観察された。一方で、肺血管抵抗は VF 群が最も上昇していた。</p> <p>灌流後肺組織の高エネルギーリン酸含有量は Asphyxia 群、VF 群、Sham 群の順で有意差を持って低く、Asphyxia 群では重度の肺組織障害が確認された。</p> <p>灌流後肺組織の RT-PCR では炎症性サイトカインの mRNA 発現量には有意差を認めなかったものの、サーファクタント蛋白の mRNA 発現量はサーファク</p>			

タント蛋白 C が Asphyxia 群で有意差を持って低値であった。

灌流後肺組織の組織学的所見では、Asphyxia 群で肺胞壁の肥厚、浮腫、VF 群では肺血管周囲の浮腫が認められた。また、組織免疫染色による評価でも Sham 群、VF 群、Asphyxia 群の順でサーファクタント蛋白 C 染色の有意な減少がみとめられた。

これらの結果から、小動物での実験的検討ではあるが、心停止ドナーでは心室細動または呼吸停止の心停止導入条件の違いにより、肺障害の程度が異なることが確認された。また心停止ドナーでの肺障害の機序としては、Asphyxia 群では肺胞壁への障害や肺組織でのサーファクタント蛋白の減少が主たる機序であり、VF 群では肺血管抵抗の上昇や肺血管周囲に顕著な肺水腫が特徴的であることが確認された。

心停止導入条件の違いにより、心停止ドナー肺は異なる機序で障害され、障害の程度も異なる。

(論文審査の結果の要旨)

肺移植におけるドナー臓器不足解消のため、心停止ドナー臓器の活用が進められている。心停止条件の違いが心停止ドナー肺に及ぼす影響について検討した。

オスのラットを、心停止導入なしの Sham 群、心室細動により心停止導入する VF 群、呼吸停止により心停止導入する Asphyxia 群に分配した。Uncontrolled 心停止ドナーと、Controlled 心停止ドナーでの心停止条件を、それぞれ VF 群と Asphyxia 群に反映させた。

肺血管順行性灌流の評価では、各群間で肺障害の程度が異なることが示された。次に、体外肺灌流装置で 75 分の換気と灌流を行い、肺の生理学的評価を行った。Asphyxia 群はガス交換能、気道コンプライアンス、肺重量変化で最も重度な障害が観察された。一方で、肺血管抵抗は VF 群が最も上昇していた。灌流後肺組織の高エネルギーリン酸含有量、サーファクタント蛋白 C の mRNA 発現は Asphyxia 群で最も低値であった。組織学的所見では、Asphyxia 群で肺胞壁の肥厚、浮腫、VF 群では肺血管周囲の浮腫が認められた。また、免疫組織染色による評価でも Asphyxia 群でサーファクタント蛋白 C 染色の有意な減少がみとめられた。

心停止条件の違いは心停止ドナー肺の臓器障害に影響する。Asphyxia 群では肺胞壁の障害、サーファクタント蛋白の減少が顕著であり、VF 群では肺血管抵抗の上昇、肺血管周囲の浮腫が特徴的であることが確認された。

以上の研究は心停止条件の違いが心停止ドナー肺に及ぼす影響の解明に貢献し、心停止ドナー肺を用いた肺移植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 27 年 6 月 19 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降