

氏名	ばん どう とおる 板 東 徹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1834 号
学位授与の日付	平 成 9 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	Effects of newly developed solutions containing trehalose on twenty-hour canine lung preservation (20時間犬肺保存におけるトレハロースを含む新開発保存液の効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 岡 義 生 教 授 田 中 紘 一 教 授 人 見 滋 樹

論 文 内 容 の 要 旨

[背景]

Trehalose は、2分子の glucose が1-1 結合した形の非還元性二糖類で、ある種の植物、カビ、昆虫の体液などに含まれ、乾燥・凍結・高温などの種々のストレス状態で細胞膜構造の安定化ないし保護作用を有することが知られている。低温保存中の臓器は低温・虚血により細胞膜の障害を受けると考えられ、この障害に対し trehalose が有効である可能性がある。以前の12時間犬肺保存実験において trehalose の肺保存における有効性が明らかになり、さらに長時間の肺保存を可能にするため、trehalose を含んだ新しい肺保存液型組成液 (ET-Kyoto 液: ET-K) と細胞内液型組成液 (IT-Kyoto 液: IT-K) を開発した。本研究では、これらの新しい肺保存液の有効性を評価し、肺保存において、細胞内液型組成液と細胞外液型組成液のいずれが適しているかを明らかにするため、 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ 組成のみが異なる細胞外液型 ET-K 液および細胞内液型 IT-K 液と、さらに対照として Euro-Collins 液 (EC) を用いて、20時間の犬肺保存実験を行った。

[対象と方法]

体重 8.3 から 14.4kg の雑種犬38頭19組を無作為に ET-K 群、IT-K 群、EC 群の3群に分けた。各群とも、それぞれの保存液 (70ml/kg) で 50cm の高さから肺を flush した後、心肺ブロックを 4°C で浸漬保存した。細胞内液型組成液は flush 時に肺血管の攣縮を引き起こし、肺保存に悪影響を与えられているため、同型組成液である IT-K 群と EC 群では flush 前にプロスタグランジン E_1 (PGE_1 : 25 mg/kg) を投与し、肺血管攣縮を予防した。20時間保存後、同種左肺移植を行い再灌流後40, 70, 130分の時点で右肺動脈を5分間閉塞し移植肺機能を評価した後、犠牲死せしめた。移植肺の評価は動脈血酸素分圧、最高気道内圧、平均肺動脈圧、肺血管抵抗を測定し、犠牲死後、肺湿乾重量比を検討した。また、保存中の肺障害を形態学的に評価するため、20時間保存後の肺血管内皮所見を走査電顕を用いて検討した。

換気条件は実験を通して、吸入酸素濃度：50%，一回換気量：20ml/kg，換気回数：毎分15回，終末呼気圧：5cmH₂Oに維持した。統計学的検討はANOVA，およびScheffeの検定を用い，危険率5%以下をもって有意差とみなした。またデータの数値は平均値±標準誤差で表す。

[結果]

ドナーの術前値（保存時間，温阻血時間，flushに要した時間，動脈血酸素分圧，最高気道内圧，肺血管抵抗）において3群間に有意差を認められなかった。移植後の動脈血酸素分圧は，ET-K群では移植後130分まで術前と同等の良好な値を安定して示し（70分後：303.3±7.0mmHg，130分後：303.0±19.6mmHg），IT-K群（70分後：202.6±32.0mmHg， $p<0.05$ ：vs ET-K群，197.8±40.0mmHg， $p=0.054$ ：vs ET-K群），EC群（70分後：185.9±23.0mmHg， $p<0.01$ ：vs ET-K群，130分後：155.7±36.3mmHg， $p<0.05$ ：vs ET-K群）に比較し有意に高値を示した。最高気道内圧はET-K群，EC群に比較し，有意に低値を保った（ $p<0.05$ ）。平均肺動脈圧，肺血管抵抗には有意差は認められなかった。移植後130分に採取した肺の湿乾重量比では，ET-K群（5.72±0.21）は，IT-K群（6.52±0.17， $p<0.05$ ），EC群（7.00±0.26， $p<0.01$ ）に比較し有意に低値を示した。20時間保存後の保存肺血管内皮の走査電顕所見ではET-K群ではほぼ正常の構造が保持されていたのに対し，IT-K群では，内皮細胞に軽度の浮腫と内皮細胞間に間隙が認められ，EC群では内皮細胞の高度な浮腫と一部，細胞の破壊が認められた。

[結論]

ET-K液が優れた肺保存効果を有し，PGE₁を併用しなくても20時間の肺保存が可能であること，肺保存においては，細胞外液型保存液が細胞内液型保存液よりも適していることが示された。

論文審査の結果の要旨

肺保存には，Euro-Collins液（EC）をはじめとする高K⁺濃度の細胞内液型組成液が臨床使用されているが，その安全な保存限界は6時間程度と考えられている。しかし，高濃度のK⁺は肺血管の攣縮を引き起こし，肺グラフトに悪影響を及ぼすことが知られている。本研究ではK⁺濃度を低く抑えた細胞外液型のET-K液を開発し，このET-K液とNa⁺・K⁺組成のみが異なる高K⁺濃度の細胞内液型IT-K液の二つの新開発肺保存液を比較し，肺保存において細胞外液型所成が細胞内液型組成より適しているか否かを明らかにするため，20時間の犬肺保存実験を行った。さらに対照としてEC液を用いて，同様に20時間の犬肺保存を行った。

雑種成犬をET-K群，IT-K群，EC群の3群に分け，それぞれの保存液で肺を4°Cで20時間浸漬保存した。IT-K群とEC群では肺flush前にprostaglandin E₁（25μg/kg）を投与し肺血管攣縮を予防した。保存後，同種左肺移植を行い再灌流後130分まで移植肺機能を評価した。また，保存中の肺障害を形態学的に評価するため，20時間保存後の肺血管内皮所見を走査電顕を用いて検討した。

移植後の酸素化能，最高気道内圧，湿乾重量比において，ET-K群はIT-K群，EC群に比較し有意に

良好な値を示した ($p < 0.05$)。肺血管内皮の走査電顕所見でも ET-K 群は IT-K 群, EC 群に比べ良好な形態が保持されていた。

これらの結果より, 肺保存では, 細胞外液型保存液が細胞内液型保存液よりも適していることが推測された。

以上の研究は肺保存における電解質組成の重要性の解明に貢献し, 臓器保存法の改善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 9 年 1 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。