

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	濱 川 博 司
論文題目	Dynamic Instability of Central Airways and Peripheral Airspace in Rat Lungs Perfused with Cold Preservation Solutions (冷臓器保存液灌流ラット肺の中樞気道と末梢気腔の動的不安定性)		
(論文内容の要旨)			
【背景】近年、臓器保存液や保存方法の改良は、移植可能な時間を延ばし、Primary graft dysfunction (PGD) 発生率を低減した。しかし、肺移植患者の10-25%はPGDに陥り、集中的な呼吸管理が必要となる。また、PGDは術後早期の死亡率だけでなく、慢性期の移植片拒絶にも影響し、いまだ深刻な合併症である。肺移植片の灌流保存のために、細胞内液型もしくは細胞外液型臓器保存液が使用され、それぞれ代表的なものにEuro-Collins Solution (EC) と Low Potassium Dextran Glucose Solution (LPDG) がある。これまで多くの動物実験で、生化学的、形態計測学的そして生理学的に、様々なタイプの臓器保存液について比較検討されているが、臨床肺移植症例では、術後早期の移植片酸素化能に有意差を認めるものの、遠隔期成績には有意差は示されていない。効率よくガス交換を行うために、肺は、その発生段階から物理学的に最も効率の良い構造構築が為されており、臓器そのものが周期的に変形しながら機能するという点で、実質性臓器とは異なる。それ故、肺実質細胞外マトリックス、肺胞内面液、肺胞内ガスそれぞれの相互関係における動的首尾一貫性は、効率的酸素化において極めて重要である。従って、本研究では、冷保存肺において機械的特性変化は、冷保存の間に既に始まっており、異なる溶液を用いて灌流された肺では、これら力学的特徴も異なると仮定し、冷保存肺の動的機械特性について比較検討した。 【方法】Wistar Rat (各群 n = 6) を用い、EC 群と LPDG 群を比較。臓器保存液灌流後のラット肺インピーダンス(Z_L)を、0 または 9 時間冷保存(4℃)後に測定。定常一回換気量(10ml/kg of body weight)の振幅 30%の強制換気(0.25 - 19.625 Hz)を 16 秒間負荷し、Z_Lを測定し、実数部(R_L)と虚数部(E_L)に分別し周波数特性を評価。高い周波数域の R_L (R_{high} (R_L at 19.625 Hz)) は、中樞気道抵抗を反映する。末梢気道不均一性の評価は、E_{het} (E_{max} (E_L の最高値) - E_{low} (E_L at 0.25 Hz)) により推定。さらに、中樞気道の動的不安定性を推定するため、% ΔR_{high} [(リクルートメント操作 60 秒後の R_{high} - 10 秒後の R_{high})/(10 秒後の R_{high})]を計測した。 【結果】EC 群では、R_{higt} と% ΔR_{high} は、灌流直後より既に高く(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$)、E_L に関しては、冷保存後でより高く($p < 0.001$)また不均一($p < 0.001$)であった。対照的に LPDG 群では、それらのパラメータは、冷保存に関わらず安定していた。 【考察】動的機械特性の安定性は、肺移植片の取扱いを容易にすると考えられ、再還流後の有害な周期的換気ストレスを和らげるかもしれない。すなわち、このような換気不均一性は再灌流時早期の酸素化能に、影響を及ぼす可能性がある。この結果は、EC を用いた肺移植術後早期の肺酸素化能の相対的低下の報告とも一致する。このように、インピーダンス周波数特性は、肺保存状態を調査する上で、新しい情報を提供する。			

(論文審査の結果の要旨) 本研究は、臓器保存液灌流肺移植片における機械的特性変化を捉えるため、「血液再灌流&換気再開することで測定される肺移植片の生理学的現象は、再灌流前に既に始まっている」という仮説に基づき、デザインされたものである。 細胞内液型臓器保存液として Euro-Collins 液、細胞外液型臓器保存液としては Low-potassium dextran glucose 液を用いラット肺を灌流。灌流直後または9 時間の冷保存後に肺の機械的特性を比較検討している。 細胞内液型保存液灌流後の摘出肺は、灌流直後に中樞気道抵抗が高く不安定で、9 時間冷保存後には換気不均一性が増大している。これに対し細胞外液型保存液を用い灌流した肺では、灌流直後および9 時間冷保存後ともに特性変化は無く、機械的特性は安定している事が確認された。 細胞外液型保存液使用群では、冷保存後も機械的特性が安定しており、この様な動的に安定した特性は、グラフト肺取り扱いの容易さに貢献していると考えられる。ここで確認された現象は、実際の肺移植症例でこれまで経験してきた事例にも即した結果である。 以上の研究は、摘出肺の機械的特性変化の解明に貢献し、移植肺グラフトの状態確認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23年8月30日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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			