

	さいとう まさゆき
氏 名	齊 藤 正 幸
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第191号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Ultrafiltration attenuates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury in a canine model of single-lung transplantation (犬片肺移植における人工心肺使用による急性肺障害と血液濾過併用によるグラフト機能改善効果の検討)
論文審査委員	主査 教授 相 澤 義 房 副査 教授 林 純 一 副査 教授 下 條 文 武

博士論文の要旨

【目的】人工心肺の使用は炎症性サイトカインの誘導、肺への好中球集積を介して肺障害を惹起することが知られている。肺移植手術においても人工心肺が必要な場合があるが、移植肺にどのような影響があるかは明らかでなく議論が分かれている。肺移植の際、人工心肺によって活性化された血液によって移植肺の再還流障害がより増強される可能性がある一方、人工心肺を用いることで肺動脈圧をコントロールしながら移植肺の再還流を行うことによって移植肺を保護する可能性がある。また、血液濾過は重症急性呼吸器症候群 (SARS) の際にサイトカインを制御し肺の酸素化を改善する可能性が示唆されている。今回、我々は犬の左片肺移植モデルにおいて人工心肺使用下で肺移植を行うことによる移植肺への影響を明らかにするとともに人工心肺下での移植に血液濾過を併用することでグラフト機能が改善するか否かを検討した。【方法】15頭の交雑犬に左片肺移植を行った。実験群は人工心肺を用いない左肺移植群 (group 1)、人工心肺下での左肺移植群 (group 2)、人工心肺下での左肺移植に血液濾過を行った群 (group 3)の3群である。ドナー/レシピエント体重比は1.2以上となるよう設定した。ドナー犬左肺をEuro-Collins液 (50ml/kg) で灌流後に摘出し、20時間冷所保存後にレシピエント犬左胸腔内に同所性に移植した。人工心肺は右房脱血、大動脈送血とし、2時間の体外循環時間中に左肺移植を行った。還流量は100ml/kg、再環流は人工心肺終了10分前より開始し人工心肺の流量を徐々に下げ、グラフトへの肺血流量をコントロールして離脱した。血液濾過はキャピオックスヘモコンセントレータを用い、再灌流の20分前より200ml/分で開始し人工心肺離脱までの間持続、2000mlの生理食塩水を追加し同量の除水を行った。各群とも再還流30分後にレシピエントの右肺動脈・主気管支を遮断し、6時間にわたり血行動態、心拍出量、動脈血液ガス、肺血管抵抗を経時的に測定した。6時間時点で気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った後に移植肺を摘出した。BALは細胞数、BALF中蛋白濃度を測定した。また、移植肺への好中球浸潤

程度を組織学的に比較し、湿乾燥重量比とミエロペルオキシダーゼ活性についても比較した。【結果】実験群 3 group のドナー/レシピエント体重比、冷疎血時間、温疎血時間、ヘパリン使用量等の背景に違いは見られなかった。PaO₂ は人工心肺を用いないで肺移植を行った群 (group1) では6時間の観察中良好な値を維持していたが、人工心肺を用いて肺移植を行う群 (group2) で有意に悪化した。しかし、PaO₂ は人工心肺を用いて肺移植を行い血液濾過を併用する (group3) ことでグラフの酸素化能が有意に改善した。A-aDo₂ についても人工心肺を用いて肺移植を行うことで人工心肺を用いないで肺移植を行った群より有意に悪化した。血行動態については、平均肺動脈圧が人工心肺を用いて肺移植を行い血液濾過を併用する群で人工心肺を用いないで肺移植を行った群より有意に低下していた。肺血管抵抗は group3 の4時間、6時間時点での値が group1 より有意に低かった。組織学的評価では group2 において肺胞内および間質への好中球浸潤が有意に観察され、血液濾過を併用することによってこれらの所見は軽減されていた。採取した移植肺のミエロペルオキシダーゼ活性については人工心肺を用いることで活性化されるが血液濾過を併用することによって活性化が有意に抑制されていた。質乾燥重量比については3群間に違いは認めなかった。気管支肺胞洗浄液中の細胞数は3群間に違いは認めなかったが、タンパク質の濃度については group3 が group2 より有意に低値であった。【まとめ】犬左片肺移植において人工心肺の使用は移植肺への好中球浸潤、タンパク質の漏出を増強し酸素化能を低下させた。人工心肺下での左肺移植に血液濾過を併用することで移植肺の酸素化能が改善し、平均肺動脈圧を低下させ、好中球浸潤、タンパク質の漏出を軽減した。

(論文審査の要旨)

人工心肺を用いた肺移植に於ける肺グラフトへの影響を明らかにするとともに、血液濾過による肺障害軽減効果の有無を、イヌ左片肺移植モデルにて検討した。〈方法〉15頭の交雑犬に左片肺移植を施行した。実験群は単純移植群、人工心肺下移植群、人工心肺下移植+濾過群とした。各群とも肺移植再灌流後30分で右肺動脈と右主気管支を遮断し、6時間に亘り血行動態・酸素化能等の測定を行い、6時間で移植肺を摘出し病理組織学的検討を行った。〈結果〉単純移植群と比べ人工心肺下移植群では、平均肺動脈圧は有意に低く推移したものの、ガス交換能は有意に不良 (PaO₂ は低く、A-aDO₂ は拡大) で推移した。また人工心肺下移植では、肺胞・間質への好中球浸潤が著明で、ミエロペルオキシダーゼ活性も亢進していた。人工心肺下移植+濾過群では、人工心肺下移植群と比べ、ガス交換能が有意に改善、また好中球浸潤やミエロペルオキシダーゼ活性は有意に抑制されていた。〈まとめ〉人工心肺を用いた肺移植に於ける術後肺障害は炎症性サイトカイン・好中球浸潤によるところが大きく、血液濾過の併用は肺血流動態の改善、炎症反応の抑制を通じて肺酸素化能を改善することを明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。