The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Single lung transplantation in rats with chemically-induced pulmonary hypertension |
| Author(s) | 川口, 章 |
| Citation | 大阪大学, 1991, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37767 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【31】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 川口　章（かわぐち　あきら） |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第　9850　号 |
| 学位授与の日付 | 平成3年6月29日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位論文名 | Single lung transplantation in rats with chemically-induced pulmonary hypertension<br>(肺高血圧症に対する一側肺移植の効果—モノクロタリン誘導性ラット肺高血圧症における実験的検討) |
| 論文審査委員 | (主査)<br>教授　松田　暉<br>(副査)<br>教授　岡田　正　　教授　吉矢　生人 |

## 論文内容の要旨

〔目　的〕

肺高血圧症に対する外科的治療法として一側肺移植の可能性は古くから指摘されているが，進行性の肺高血圧症を来す適当な動物モデルがないことおよび免疫抑制下での慢性実験が困難であることから，一側肺移植の肺高血圧症に対する生理学的効果については十分な検討がなされていない。そこで，本研究ではモノクロタリン誘導性肺高血圧ラットモデルを用い，これに同所性一側肺移植（アイソグラフト）を行い，術後の耐運動能，酸素消費量および循環動態を長期間観察することで，肺高血圧症に対する一側肺移植の効果と妥当性を明かにすることを目的とした。

〔方　法〕

近交系ラット（Lewis）にモノクロタリン（MCT 40mg/kg）を腹腔内に一回投与し，2週間後に同系の正常ラットから同所性に左肺移植を行った（移植群：n＝6）。肺移植には教室で開発したカフ法を用いた。MCT投与のみの投薬群（n＝11），無投薬・無処置の正常群（n＝9）を対照群とした。投薬前および投薬後，毎週，呼気ガス測定機能付きのラット用トレッドミルを用いた段階的運動負荷プロトコールにより，安静時酸素消費量（R-$VO_2$：ml/kg/min），耐運動能（最大走行速度SPD：m/min），運動負荷時の最大酸素消費量（M-$VO_2$：ml/kg/min）を計測した。すべてのラットについて投薬後6週間（肺移植後4週間）観察した後，麻酔・人工呼吸下に，頸動静脈から採血し動静脈血液ガス分析を行った。引き続き開胸し，肺動脈対大動脈平均圧比（PA/AO）を求めた後，直径25ミクロンのマイクロスフェアーを静注して心肺を一塊として摘出した。この摘出肺を左右別々に水

酸化ナトリウムに溶解し含有されるマイクロスフェアーの比を左右肺血流量比（L/R）とした。また、右室をその他の心室筋から切離して右左心室重量比（RV/LV）を求め，右室の後負荷の指標とした。肺の病理組織像から，肺細動脈の内腔の開存度（血管内腔面積/血管横断面積）を求め，管腔率（%）とした。

〔成　績〕

耐運動能と$M-VO_2$は正常群に較べMCT投与ラット（移植群および投薬群）において低下した。これらの指標は，移植群では術後2週目から改善し，術後3週以後は正常群に準じるまでに回復したのに対し，投薬群ではさらに進行性に低下し6週目には軽度の労作も不可能となった。投薬後6週（移植後4週）の開胸時の測定値および群間の比較を表に示す。肺動脈対大動脈圧比（PA/AO），心室重量比（RV/LV）は投薬群で有意に高値であったのに対し，移植群は正常群と変わらず低値に留まった。肺血流量比（L/R）は投薬群では正常群と差がなかったが，移植群ではこの比が逆転していた。中膜肥厚による肺細動脈の内腔の狭少化はMCT投与ラットに著明であったが，正常群および移植肺には見られなかった。動静脈血ガスには3群間に有意な差を見なかった。

| | MCT | 移植 | n | PA/AO | RV/LV | L/R | SPD | $R-VO_2$ | $M-VO_2$ | 管腔率 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | mmHg | | | m/min | ml/kg/min | | 右% | 左% |
| 移植群 | + | + | 6 | 0.33 | 0.45 | 2.27 | 37 | 27 | 73 | 11.7 | 49.1 |
| 投薬群 | + | − | 11 | 0.89 | 0.95 | 0.66 | 17 | 22 | 35 | 17.7 | 12.5 |
| 正常群 | − | − | 9 | 0.22 | 0.33 | 0.59 | 46 | 24 | 83 | 42.8 | 43.3 |
| 移植群 | 対 | 投薬群 | | p<.01 | <.001 | <.001 | <.01 | NS | <.001 | NS | <.001 |
| 移植群 | 対 | 正常群 | | NS | <.01 | <.01 | NS | NS | NS | <.001 | NS |
| 投薬群 | 対 | 正常群 | | p<.001 | <.001 | NS | <.001 | NS | <.001 | <.001 | <.001 |

〔総　括〕

1）ラットにMCT誘導性肺高血圧症を作成して左肺移植を行い，MCT投薬群，正常群を対照として，耐運動能，最大酸素消費量を経時的に比較検討した。

2）投薬6週間（肺移植4週間）後に開胸し，動静脈血ガス，肺動脈圧，右左心筋重量比，左右肺血流量比を計測し，肺組織標本を採取した。

3）MCT投与のみの投薬群では，著明な肺細動脈内腔の狭少化，肺高血圧，右室肥大，耐運動能および最大酸素消費量の低下がみられた。

4）移植群では，非移植肺（右肺）の細動脈内腔狭少化，移植肺（左肺）への肺血流分布の移動および右室肥大が見られた。耐運動能および最大酸素消費量は正常群と有意差のない程度に保たれた。

5）MCT誘導性肺高血圧ラットにおける一側肺移植は，肺血流を移植肺へシフトさせて肺高血圧ひいては過大な右室負荷を防ぎ，その結果，耐運動能および最大酸素消費量を正常対照群に準ずる程度に保存するものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は実験的肺高血圧動物を用いて，これに対する一側肺移植術について検討したものである。即ち，ラットでモノクロタリン誘導性肺高血圧症を作成し，これに一側肺移植を行うと，肺血流分布は移植肺へシフトし肺高血圧ひいては過大な右室負荷を防ぎ，その結果，耐運動能および最大酸素消費量を正常対照群と遜色のない程度に維持しうることを明かにしている。この研究は，純系小動物ラットの特徴を生かして，今まで大型雑種動物における実験では明かでなかった肺高血圧症における肺移植の生理学的な効果を証明し，肺高血圧症に対する外科的治療法として一側肺移植が有効であることを示唆した実験的研究として高く評価される。