OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Increased nitric oxide levels in exhaled air of rat lung allografts
Author(s)	水田, 隆俊
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41003
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 90 】

氏名	水田 隆俊（みずた たかとし）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 13586 号
学位授与年月日	平成10年3月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Increased nitric oxide levels in exhaled air of rat lung allografts （移植肺拒絶と呼気一酸化窒素（NO）の定量）
論文審査委員	（主査） 教授 松田 暉 （副査） 教授 白倉 良太　教授 谷口 直之

論文内容の要旨

〈目的〉

移植臓器片の急性拒絶反応進行時において移植片よりNOが産生され，レシピエントの血清あるいは尿中にNOの安定代謝産物であるNO_2^-・NO_3^-が増加する事が報告されており，血中或いは尿中のNO_2^-・NO_3^-の定量が臓器拒絶の指標となる可能性が示唆されている。肺移植においても拒絶の進行と共に血清中のNO_2^-・NO_3^-の増加が報告されている。本研究ではガス交換能を有する肺の臓器特性から，移植片拒絶の進行とともに移植肺よりNOガスの排出が起こり呼気中NOが増加し，呼気中NOの定量が移植肺拒絶の指標となり得ると仮定した。我々が開発したラット右片肺移植モデルを用い異系移植群，異系移植サイクロスポリン投与群，同系移植群の3群における呼気中NOを経日的に定量し，胸部レントゲン像および移植片組織と比較する事を目的とし拒絶診断の指標となる可能性について検討した。

〈方法〉

250-350 gの近交系雄性ラットBrown-Norway (RT1^n)，Lewis (RT1^l) を用い，肺動脈と肺静脈にそれぞれカフを用いた血管吻合法による同所性右片肺移植を13例に行った。グループ分けはI群(n=4)：異系移植群(BN → LEW)，II群(n=5)：異系移植サイクロスポリン投与群(第3，4日25 mg/kg筋注)，III群(n=4)：同系移植群(LEW → LEW)の3群とした。急性拒絶の観察期間は予備実験にてレントゲン上I群が7日目までに拒絶され呼気中NOは5日目に最高値であったため術後2日目より5日目までとした。

呼気中NOの定量：経日的にエンフルレン吸入による経口挿管後10 mlシリンジ室内気5 mlで10回の強制換気を行い最終呼気5 mlを採取した。NOガスの定量は化学発光法によるNO analyzer (測定範囲：5−5×10^5ppb) を用い，呼気5 ml中1 mlを検体とし連続3回測定後測定値の平均を呼気中NO値とした。術後5日目，脱血による循環停止後30分の両側及び左右別呼気ガスのNOを定量した。

胸部レントゲン：呼気中NO測定前に撮影し含気面積 (0-3) と透過度 (0-3) の和で表すPropらのventilation score（0：完全虚脱-6：正常）を用い評価した。

組織診断：術後3日目，呼気採取後再開胸し上葉を組織標本とすべく切除した。術後5日目，犠牲死後縦隔葉を組織標本とし，それぞれ組織標本はH.E.染色後international working formulationに従いrejection grade 0-4の5段階に診断した。(0：normal-4：severe)

NO_2^-・NO_3^-の定量：5日目脱血した動脈血1.5 mlをグリース反応により血清NO_2^-・NO_3^-を測定した

〈結果〉

呼気中NOの定量：術後5日目I群の呼気中NO値(63.9±39.2ppb)は術後2日(6.5±0.4ppb)，3日(11.5±5.3ppb)，4日目(17.1±9.2ppb)に比し有意に増加し($p=0.0095$)，更に術後5日目のII群(9.1±1.6ppb；$p=0.0085$)，III群(6.9±0.5ppb；$p=0.0068$)に比し有意に高値であった。循環停止30分後I群において両側呼気中NO値は227.8±154.8ppbと停止前(63.5±39.2ppb)に比し増加し($p=0.06$)，左右肺別の呼気中NOにおいてI群：右826.5±416.1ppb左11.2±2.6ppb($p=0.0118$)，II群：右27.9±10.6ppb左10.7±2.9ppb($p=0.0199$)と有意に移植肺が高値であった。

胸部レントゲン：I群は術後5日目よりventilation scoreの低下を認めII群に比し有意に低値であった。しかしながらI，II群の呼気中NO値とventilation scoreの間には有意な相関を認めなかった。

組織診断：rejection gradeはI群において5日目(2.5±0.5)は3日目(1.2±0.4)に比し有意に高値をとり($p=0.01$)，さらにI，II群の呼気中NO値とrejection gradeの間には有意な相関を認めた。($P=0.0001$)

NO_2^-・NO_3^-の定量：I群33.4±8.2 μmol/l，II群45.5±14 μmol/l，III群25.4±6.2 μmol/lと3群に有意差を認めなかった。

〈総括〉

1) ラット片肺移植に於て拒絶反応の進行にともない呼気中NO値は有意に増加し免疫抑制剤の投与でNOの増加は抑制された。

2) 肺への血流を遮断することにより呼気中NO値は増加しさらに左右別呼気中NO値は移植肺が対側肺より有意に高値を示した。

3) 呼気中NO値は拒絶反応の組織学的進行度と有意に相関した。

4) 以上より肺移植において急性拒絶反応とともに移植肺よりNOが呼気中に排出され，呼気中NOの定量が非侵襲的な拒絶反応の診断の指標となる可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

肺移植において急性拒絶反応は予後を規定する主要因子の一つであり，その早期診断と適切な治療は重要な課題である。現在急性拒絶反応の診断方法として臨床症状と胸部レントゲンを主体とする画像診断がなされ，確定診断のためには侵襲的ではあるが気管支鏡下肺生検或いは小児においては開胸肺生検が施行されている。拒絶反応の進行を非侵襲的に反復して診断するには移植臓器より生理的に排出される材料を用いることが望ましく，肺移植においては呼気ガスの分析が理想的である。しかしながら現在まで呼気ガスを拒絶診断の材料にした報告はない。本研究はラットの右片肺移植モデルにおいて，拒絶反応の進行と共に移植肺より呼気中に一酸化窒素(NO)が排出され，その増加が免疫抑制剤の投与により抑制されることを示した。また移植肺の拒絶の指標である組織像と比較し呼気中NOが拒絶反応の進行度と有意に相関することを示した。

これらの知見により肺移植において呼気中NOの定量が非侵襲的かつ反復して施行し得る拒絶反応の診断の手段となる可能性を示すものであり，本論文は学位に値するものと認める。