



Title	Microvascular Permeability of the Non-Heart-Beating Rabbit Lung After Warm Ischemia and Reperfusion : Role of Neutrophil Elastase
Author(s)	貴島, 弘樹
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43062
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

氏 名	貴 島 弘 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 9 8 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 10 月 29 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	Microvascular Permeability of the Non-Heart-Beating Rabbit Lung After Warm Ischemia and Reperfusion: Role of Neutrophil Elastase (心停止後摘出兎肺の温虚血再灌流による毛細血管膜透過性について：好中球エラスターゼの役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 暉 (副査) 教 授 白倉 良太 教 授 真下 節

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

脳死からの臓器摘出の条件がきびしい本邦においては、肺移植のためのドナー肺を得る機会が制限されることから、心停止後摘出肺の活用が必要となると思われる。しかし、肺移植後早期の重要な死亡原因の一つに虚血再灌流障害に起因する permeability lung edema があり、心停止後摘出肺はその発生の可能性がさらに高くなると推測される。そこで、肺毛細血管膜の透過性を正確に定量的に評価するために兎肺の isolated perfused lung model を用いて種々の条件下で再灌流して濾過係数を測定し、安全温虚血時間と、その時間を延長する方法として白血球除去血による灌流および好中球エラスターゼ阻害剤の有用性を検討した。

[方法]

1. 実験群：家兎を筋弛緩剤静注により呼吸停止状態とし anoxic cardiac arrest 後、室温下に肺を虚脱させた状態で 30、50、60分 (II群：n=4、III群：n=4、IV群：n=5) 放置後、心肺ブロックを摘出し灌流実験を行った。IV群に対し、白血球除去血で再灌流した群 (V群：n=4) と、再灌流血液中に特異的好中球エラスターゼ阻害剤 (ONO-5046) を投与した群 (VI群：n=4) を追加した。また、心拍動下に心肺ブロックを摘出し直ちに再灌流した群 (I群：n=4) を対照群とした。
2. 灌流回路：灌流実験は room air で換気しながら、同種血を、deoxygenator としての膜型人工肺を経て肺動脈に流し、脈静脈血をリザーバーに戻す回路を用いて流量 120 ml/min. で灌流した。肺動脈圧、左房圧、心肺ブロックの重量変化を経時的に測定した。
3. 摘出灌流肺の機能評価：1時間の定流量灌流後に摘出肺の機能評価を行った。
 - a. 肺内シャント率 (Q_s/Q_t)：灌流肺の流入側 (静脈血) と流出側 (動脈血) の血液ガス測定を行い、肺内シャント率を算出した。
 - b. 濾過係数 (Kf)：濾過係数の測定は流出側のリザーバーの高さを調節し、肺静脈圧を漸次増加させた時の重量変化から求める Ehrhart ら (1984年) の constant weight gain technique 法で行った。すなわち肺湿重量 100 g あた

りの重量増加速度と Hakim ら (1979年) の肺静脈閉塞法で算出した毛細血管圧 (Ppc) をプロットし、その傾きを肺毛細血管膜の濾過係数 (Kf) とした。

- c. 組織学的検討：各群で、Kf を測定せずに組織採取する実験を追加した。左肺のすべての肺葉から組織を採取し、ホルマリン固定後 H-E 染色標本を作製し、組織学的な検討を行った。

[結果]

1. 肺内シャント率 (Qs/Qt)：I、II、III、IV群の Qs/Qt (%) は、それぞれ 6.5 ± 2.5 、 3.8 ± 3.3 、 11.0 ± 8.4 、 40.2 ± 20.4 で IV 群の Qs/Qt は他の 3 群に比し有意 ($P < 0.005$) に亢進した。また、V、VI群の Qs/Qt はそれぞれ 5.2 ± 2.7 、 2.1 ± 1.1 で、IV 群と比較して有意 ($P < 0.005$) に低値を示した。
2. 濾過係数 (Kf)：I、II、III、IV群の Kf ($\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \text{ wet lung}$) はそれぞれ 0.13 ± 0.03 、 0.18 ± 0.08 、 0.14 ± 0.09 、 0.68 ± 0.20 で IV 群の Kf 値は他の 3 群に比し有意 ($P < 0.005$) な亢進を認めた。また、V、VI群の Kf 値はそれぞれ 0.23 ± 0.07 、 0.21 ± 0.08 で、IV 群と比し有意 ($P < 0.005$) に低値を示した。
3. 組織学的検討：H-E 染色による病理組織所見は IV 群では肺胞間質に浮腫を認め、血管内、肺胞壁に著明に好中球の浸潤を認めたが、V 群および VI 群では好中球の浸潤は軽度であった。

[総括]

- 1) 心停止後摘出肺において、濾過係数 (Kf) を用いて虚血再灌流障害による肺毛細血管膜透過性を定量的に評価した。
- 2) 心停止後室温下放置 50 分までは肺毛細血管膜透過性が保たれたが、60 分では亢進を示した。
- 3) 心停止後温虚血時間 60 分群において、白血球除去血による再灌流および好中球エラスターゼ阻害剤の再灌流時の投与は、それぞれが肺毛細血管膜透過性を正常に保持した。
- 4) 白血球除去血による再灌流および好中球エラスターゼ阻害剤の再灌流時の投与は、心停止後ドナー肺としての温虚血時間を延長する方法として有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

肺移植は末期的肺疾患の治療手段としてほぼ確立してきたが現在ドナー不足が深刻であり、ドナープール拡大のためには心停止後摘出肺の活用が重要な問題である。肺移植においては移植後早後の重大な死亡原因の一つに虚血再灌流障害に起因する permeability lung edema があり、心停止後摘出肺はその発生の可能性がさらに高くなると推測される。そこで、肺毛細血管膜の透過性を正確に定量的に評価するために兎肺の isolated perfused lung model を用いて種々の条件下で再灌流して濾過係数を測定し、安全温虚血時間と、その時間を延長する方法として白血球除去血による灌流ならびに好中球エラスターゼ阻害剤の有用性を検討した。

その結果、肺内シャント率 (%) は、対照群、室温下放置 30 分群、室温下放置 50 分群ではそれぞれ 6.5 ± 2.5 、 3.8 ± 3.3 、 11.0 ± 8.4 で、室温下放置 60 分群 (40.2 ± 20.4) において他の 3 群に比し有意 ($P < 0.005$) に亢進を示した。また白血球除去群と好中球エラスターゼ阻害剤使用群ではそれぞれ 5.2 ± 2.7 、 2.1 ± 1.1 で、室温下放置 60 分群に比べ有意 ($P < 0.005$) に低値を示した。濾過係数 Kf ($\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \text{ wet lung}$) は対照群、室温下放置 30 分群、室温下放置 50 分群ではそれぞれ 0.13 ± 0.03 、 0.18 ± 0.08 、 0.14 ± 0.09 で室温下放置 60 分群 (0.68 ± 0.20) において他の 3 群に比し有意 ($P < 0.005$) な亢進を認めた。また、白血球除去群と好中球エラスターゼ阻害剤使用群ではそれぞれ 0.23 ± 0.07 、 0.21 ± 0.08 で、室温下放置 60 分群に比べ有意 ($P < 0.005$) に低値を示した。H-E 染色による病理組織所見では室温下放置 60 分群では肺胞間質に浮腫を認め、血管内、肺胞壁に著明に好中球の浸潤を認めたが、白血球除去群または好中球エラスターゼ阻害剤使用群では好中球の浸潤は軽度であった。

以上より、白血球除去血による再灌流または好中球エラスターゼ阻害剤の再灌流時の投与は心停止後ドナーにおける肺の安全温虚血時間を延長するものと考えられる。この方法は臨床肺移植の諸問題ならびにドナー不足についての解決につながる可能性があり学位論文に値する。