

氏名・(本籍)	江 尻 新太郎 (大阪府)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 (論) 第263号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成12年3月27日
学位論文題目	Protective Effect of OPC-6535, A Superoxide Anion Production Inhibitor, On Graft Liver Subjected to Warm Ischemia During Porcine Liver Transplantation (ブタ温虚血グラフト肝移植における活性酸素産生抑制剤 OPC-6535 投与の効果)

審査委員	主査 教授	岡 村 富 夫
	副査 教授	木 村 博
	副査 教授	小 玉 正 智

## 論文内容の要旨

### 【目 的】

Non-heart-beating donor (NHBD) からの肝移植では保存・再灌流による白血球の集積と著明な類洞内皮細胞障害により、グラフト機能不全に陥る。我々は、再灌流後における肝微小循環障害の早期指標として類洞内皮細胞の抗凝固因子である thrombomodulin (TM) が有用であり、移植前後に prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 誘導体である OP-41483 (OP) 投与によって、TM が保持されることによりグラフト機能不全が一過性に改善されることを報告した。今回、白血球に注目し、好中球の活性酸素産生抑制剤である OPC-6535 (OPC) を追加投与し、NHBD からの肝移植におけるグラフト機能不全改善効果を検討した。

### 【方 法】

30kg前後のブタを用いて以下の4群で肝移植を行い、採血、肝生検を術中～術後1、4、7日目に施行した。

Group 1 (n=10) ; donor を KCl (20 mEq) で心停止させ、30分間室温放置後に肝摘出し、冷生理食塩水 (生食水) でリンス後、Euro-Collins (EC) 液中に保存 (4～5時間) した。冷生食水にてリンス後、recipient にグラフト肝を移植した。

Group 2 (n=10) ; donor に OP (0.25  $\mu$ g/kg/min 10分間) を門脈内投与後、KCl で心停止させ、30分間放置後に肝摘出した。グラフト肝を OP (50  $\mu$ g/ $\ell$ ) 含有の冷生食水でリンス後、OP (200  $\mu$ g/ $\ell$ ) 含有の EC 液中に保存 (4～5時間) した。冷生食水にてリンス後、recipient にグラフト肝を移植、再灌流と同時に OP (0.025  $\mu$ g/kg/min) を門脈内投与 (120分間) した。

Group 3 (n= 4) ; group 2 と同様に OP 投与後心停止させ、30分間放置後に donor より肝摘出した。同様に OP、OPC (10 mg/ $\ell$ ) 含有の冷生食水でリンス後、OP 含有 EC 液中に保存した。グラフト肝を OPC (10 mg/ $\ell$ ) 含有の冷生食水でリンス後、recipient に移植、再灌流直前に OPC (60  $\mu$ g/kg/min) を全身投与 (15分間)、再灌流と同時に OP を門脈内投与 (120分間) した。

Group 4 (n= 5) ; donor より beating heart で肝摘出、灌流後、EC 液に保存した。グラフト肝をリンス後に移植した。

### 【結 果】

生存率：術後7日目の生存率は group 1～4でそれぞれ 2/10、3/10、3/4、4/5 であり group 4 は1に対し有意差 ( $p<0.05$ ) をもって良好であった。

TM 免疫組織化学染色：Group 4 において類洞内皮細胞の TM 陽性シグナルは術後7日目まで保持された。Group 1 において再灌流2時間後の TM 染色性は著明に低下、白血球の集積がみられた。Group 2 において術後1日目まで保持されていた TM 染色性は術後4日目で陰性化、著明な白血球の集積も認められ、術後7日目では Disse 腔の開大を伴う類洞破壊を認めた。Group 3 においてこ

れらの変化は軽減した。

Graft 機能：術後 1 日目の血清 total bilirubin (T. Bil) 値は各 group ともほぼ同値であった。術後 4 日目には group 1、2 が group 4 ( $0.28 \pm 0.05 \text{ mg/dl}$ ) に対し有意差 ( $p < 0.01$ ) をもって高値 ( $3.40 \pm 0.34 \text{ mg/dl}$ ,  $3.00 \pm 0.75 \text{ mg/dl}$ ) を示し、さらに術後 7 日目には group 4 ( $1.20 \pm 0.45 \text{ mg/dl}$ ) に対し有意差 ( $p < 0.05$ ) をもって著明な高値 ( $8.23 \pm 1.79 \text{ mg/dl}$ ,  $8.10 \pm 0.67 \text{ mg/dl}$ ) を示した。これに対し group 3 の術後 4 日目の T. Bil 値は  $2.65 \pm 0.95 \text{ mg/dl}$  と group 4 に対し有意差 ( $p < 0.05$ ) をもって高値を示したが、術後 7 日目では軽度の上昇 ( $4.17 \pm 1.24 \text{ mg/dl}$ ) にとどまり、上昇傾向は改善された。

#### 【考 察】

TM 免疫染色性から、術中の  $\text{PGI}_2$  投与は移植後早期（術後 1 日目）までの一過性効果と考えられた。一方、OPC 投与は血清 T. Bil 値、TM 免疫染色性及び生存率を改善したことから、移植後後期（術後 7 日目）までの持続的臓器保護作用があるものと考えられた。このことから好中球の活性酸素の放出が温虚血グラフト肝障害の重要な因子であると考えられた。

#### 【結 論】

TM 免疫染色はグラフト肝障害の早期指標として有用であり、NHBD からの肝移植において OP および OPC の併用投与は効果的であることから、臨床への応用により donor pool の拡大が可能なものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、心停止後の肝移植の成功率を上げる目的で、ブタ温虚血グラフト肝移植時に prostaglandin  $\text{I}_2$  誘導体である OP-41483 (OP) と活性酸素産生抑制剤である OPC-6535 (OPC) の効果を検討し、以下の点を明らかにした。

- 1) OP を投与すると、術後 7 日目の生存率およびグラフト機能の指標である血清総ビリルビン値の改善は認められなかったが、類洞内皮細胞の thrombomodulin (TM) 染色性は、無投与群より長く、術後 1 日目まで保持された。
- 2) OP と OPC を併用することにより、術後 7 日目の生存率が改善し、類洞内皮細胞の TM 染色性は OP 投与群よりもさらに長く、術後 7 日目まで保持され、血清総ビリルビン値の上昇も改善された。

以上の結果は、グラフト肝障害の早期指標としての TM 免疫組織化学染色の有用性と心臓死からの肝移植における OP と OPC の併用投与の有効性を示唆するものであり、博士（医学）の学位を授与するに値するものと判断される。

なお、本学位申請者は、平成12年2月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と判定されている。