

氏名・(本籍)	山下直己(京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士 第143号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成5年3月23日
学位論文題目	Functional Assessment of Preserved Lung and Warm Ischemic Injury in Isolated Rabbit Lung with a New Perfusion System. (新しい灌流システムを用いた家兎摘出肺における保存肺および温阻血障害の機能的評価)
	審査委員 主査教授 木之下 正彦 副査教授 戸田 昇 副査教授 森 渥視

論文内容要旨

[目的]

家兎の摘出肺を用いて遊離肺の生理学的機能を経時的に評価するのに好適な灌流装置の開発と、このモデルの有用性、摘出肺保存に好適な条件および温阻血傷害について検討した。

[実験材料および方法]

家兎を全身麻酔し、全身ヘパリン化の後、気管切開を行い、人口呼吸器に接続した。胸骨正中切開後に、肺動脈、左房にそれぞれチューブを挿入留置した。右肺は肺門にて結紮、離段し、左肺のみを評価対象とした。肺保存液(藤村液:EP₃液)を肺動脈より灌流し、肺内血液を洗い流した後、心肺をen blocとして摘出した。摘出心肺ブロックをEP₃液を用い、4℃にて単純浸漬保存および温阻血とした。実験は以下の8群に分けて行った。I群:0時間(摘出直後)、II群:24時間、III群:48時間、IV群:72時間、V群:24℃1時間、VI群:24℃時間、VII群:37℃1時間、VIII群:37℃時間とした。

[評価方法]

各群の心肺ブロックをアクリルボックス内に懸下し、前述の人口呼吸器を用いて、室内空気にて1回換気量15ml、換気回数毎分20回、PEEP 0.5cmH₂Oとした。25%に希釈した家兎静脈血を流速40ml/minで肺動脈より送血した。左房圧を0とし、閉鎖回路で持続灌流し、測定時は、三方活栓を切り換え、静脈血を間歇的に送血し、各時点における実験肺の機能を評価した。この灌流システムを用いて肺動脈血、肺静脈血の血液ガス分析、肺動脈圧、気道内圧を5時間まで経時的に測定した。

[結果]

PO₂: III群は4、5時間後、I群に比して有意に低値を示した。IV群は、灌流開始時I、II、III群に比し低値を示し、3時間以降は肺水腫のため酸素化能はみられなかった。V群は、全経過を通じて、低下は軽度であり、VI、VII群は経時的に低下した。VIII群は灌流後1時間で著しく低値を示し、全経過を通じてV、VI、VII群に比し有意に低値を示した。PCO₂: IV群は、3時間後低下し、以降はI、II、III群に比し有意に低値を示した。灌流後5時間でVIII群はV群に比し有意に低値を示した。肺動脈圧: IV群は2時間後上昇し、以降はI、II、III群に比し有意に高値を示した。VIII群は、灌流開始時高値を示し、全経過を通じて有意に高値を示した。気道内圧: IV群は3時間後上昇し、以降はI、II、III群

に比し有意に高値を示した。Ⅷ群は灌流後2時間以降で高値を示したが、有意差はみられなかった。

[考 察]

保存肺の良否や温阻血傷害を判定する実験的方法としては保存肺を移植して、検討する方法があるが、手術手技や術後管理などの複雑な要素が関与し、判定に日数を要し、移植肺の肺機能が低下した場合にも体側肺によって補われ、正確な評価が行い得ない。

今回の実験では、遊離肺を用いて管流実験を行った。この方法は、非生理的ではあるが、手技が簡便で、評価対象を同一条件にそろえることが容易である。しかし、循環回路を閉鎖回路で行った場合、肺動脈圧や気道内圧を経時的に観察することは可能であるが、血液酸素分圧は、一定の値に達し、ガス交換能は評価し得ない。静脈血を用いて自然脱血にすると、ガス交換能も測定し得るが、長時間観察するためには、相当量の血液が必要となる。著者は、これらの点を補うため閉鎖回路で血液循環を行い、間歇的に静脈血を灌流し、その間に測定することにより長時間ガス交換能をも評価する灌流モデルを開発した。

冷却浸漬保存において、24時間保存では灌流中、ガス交換能、肺動脈圧、気道内圧の変化はみられなかった。48時間保存では、4時間以上の灌流でガス交換能が低下した。72時間保存では、灌流直後から肺水腫が生じ、肺機能低下がみられた。

温阻血傷害の検討では、24℃1時間温阻血のみが、摘出直後の肺機能と差がみられず、摘出肺は室温下で1時間は耐え得ると考える。また、温度と時間との関係では、24℃2時間に比し37℃1時間がPO₂が良好であったという結果からこの両者の温度では、阻血時間の長短が、再灌流傷害を反映すると考えられる。

以上から著者の遊離肺を用いた灌流モデルは、簡便で、異なった条件下の肺を容易に同一条件下で比較し得るものであり、保存肺の肺機能や温阻血傷害の検討に有用であると考えられる。

[結 論]

摘出肺の肺機能を経時的に測定、評価できるシステムを開発した。この評価システムは、同種血液で肺灌流し、間歇的に静脈血を灌流することにより、ガス交換能、肺動脈圧、気道内圧を同時に、長時間観察し得るものであり、従来の評価方法と比較して、遊離肺の肺機能を簡便に評価し得る極めて有用な評価モデルである。この評価モデルを用いた研究により、家兎摘出肺の冷却単純浸漬保存では、保存時間の限界は24時間前後で、家兎摘出肺が耐え得る温阻血時間は、室温で1時間であることが判明した。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、肺移植に必須の肺保存方法の的確な評価方法を確立するために、遊離肺の生理学的機能を経時的に評価するのに好適な灌流装置を開発し、このモデルの保存肺機能評価システムとしての有用性について検討したものである。さらにこの方法を用いて、肺保存に好適な条件、および室温(24℃)ないし体温(37℃)下で一定時間の循環停止を行った際の傷害(温阻血傷害)についても検討を加えている。

本実験では、家兎の摘出直後の肺および保存液(2%デキストラン加細胞外液類似組織液)に一定時間浸漬した肺を用いて、閉鎖回路で持続的に血液灌流を行い、間歇的に静脈血を灌流し、ガス交換能、肺動脈圧、気道内圧等を同時に、長時間、経時的に観察した。

家兎摘出肺を上記保存液に4℃で24時間浸漬保存しても、摘出直後の肺と同等の肺機能（ガス交換能、肺動脈圧、気道内圧）が保持された。しかし、48時間浸漬保存した肺ではガス交換能が低下し、72時間浸漬保存した肺では肺水腫が生じて肺機能の低下を認めた。このことから、冷却浸漬保存の限界は24時間前後であることが示唆される。

温阻血障害に関する検討において、24℃のアクリルボックス内に1時間留置した肺ではその機能はよく保持されたが、2時間留置した肺では機能の低下をみた。摘出肺機能を保持し得る温阻血時間は、室温では1時間までと考えられる。24℃で2時間留置した肺に比べて、37℃で1時間留置した肺のガス交換能が良好であったことから、温度の高さよりも阻血時間の長さの方が、再灌流障害の発生により大きく関与していることが示唆される。

本実験に用いられたシステムは、遊離保存肺の機能を簡便に評価し得る新しい方法であり、この方法の開発は肺保存の至適条件を適格に定めることを可能にした。したがって、本研究は今後の肺移植手術の発展に貢献するものであり、博士（医学）の学位論文に値するものと判断された。