

生物肺を利用した人工肺開発に関する研究

(課題番号09671375)

平成9-11年度科学研究費補助金（基盤研究C）研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 平成9年度 藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 助手）
平成10年度 藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 講師）

生物肺を利用した人工肺開発に関する研究

(課題番号09671375)

平成9年度科学研究費補助金（基盤研究C）研究成果報告書

滋賀医科大学附属図書館



1998024680

平成11年3月

研究代表者 平成9年度 藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 助手）
平成10年度 藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 講師）

はじめに	1
研究組織	3
研究経費	3
研究発表	
学会誌等	4
口頭発表	5
研究成果	
移植肺の機能	
1.Carbohydrate Selectin Inhibitor CY-1503 Reduces Neutrophil Migration and Reperfusion Injury in Canine Pulmonary Allografts	
	藤野昇三 7
2.Vasoactive Intestinal Peptide Ameliorates Reperfusion Injury in Rat Lung Transplantation	
	藤野昇三 16
3.Delayed Administration of Low-Dosa NPC18915 Ameliorates Lung Ischemia-Reperfusion Injury	
	藤野昇三 21
固定肺の機能	
固定肺のガス交換機能について	
1.体外灌流モデルを用いて	
	藤野昇三 29
2.生体内灌流実験	
	藤野昇三 35

はじめに

I.いとぐち

現在一般に用いられる人工肺は、すべて人工材料を使用したものであって、近年かなり改良されたとはいえ、未だに血栓形成や容血などの問題は十分には解消されていない。生物肺はその血行力学的に極めて合理的な構造や広大なガス交換膜面積など人工物では到底得られない長所を持っている。実際、体外循環の酸素化装置として研究も行われてきたが、早期に出現する肺浮腫、肺鬱血のために灌流時間は極めて短いものであった。

本研究は、生物肺の長所を活かし、しかも耐久性に富み、かつ抗原性の低い人工肺を開発することを最終の目的としており、これまでにこれに必要な基礎研究を行ってきた。

II.これまでの研究結果

1. 肺の構造と機能

肺の保存状態の良否や、肺組織の変化を判定・検出するためには、まず前段階として肺の構造と機能を知る必要がある。血管造影・光学顕微鏡・電子顕微鏡などの手法を用いて研究を行った。その詳細は平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書（課題番号06671336）「生物肺を利用した人工肺開発に関する研究」で報告した。

2. 保存肺の機能

ウサギ保存肺の機能評価を¹H-MRI(roton Magnetic Resonance Imaging)を用いて行った。冷却浸漬保存した状態で、組織内水分量、分布状況の評価が可能であり、非侵襲的な保存肺の評価方法として有用であった。その詳細も平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書（課題番号06671336）「生物肺を利用した人工肺開発に関する研究」で報告した。

3. 移植肺の機能

雑種成犬左肺移植モデルを用い、右肺結紮後6時間までの肺機能、循環動態を評価した。このモデルのコントロール群は1時間前後で著しい肺水腫に陥るが、potent Nitric Oxide donorであるNitroprusside (NP)やNicorandil (Nic)あるいはNitric Oxide (NO)そのものが、肺移植後虚血再灌流障害を十分に抑制することが判明し、固定肺作成の際に応用可能と考えられた。その詳細も平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書（課題番号06671336）「生物肺を利用した人工肺開発に関する研究」で報告した。

III.移植肺の機能

同様の雑種成犬左肺移植モデルを用い、右肺結紮後6時間までの肺機能、循環動態を評価した。本期間中にはCarbohydrate Selectin Inhibitor CY-1503, NPC18915, Vasoactive Intestinal Peptideが肺移植後虚血再灌流障害に対してどの程度の抑制効果を持つかを検討した。これらの薬剤でも十分な効果が得られることが判明し、固定肺作成の際に応用可能と考えられた。

V.固定肺の機能

平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書（課題番号06671336）「生物肺を利用した人工肺開発に関する研究」で報告した二種類の方法により灌流固定肺の肺機能を評価した。固定液としては、4%パラホルムアルデハイド、0.325%グルタルアルデハイド混合液を使用した。

1)mechanical oxygenatorをdeoxygenatorとして組み込んだ回路による生体外灌流実験：家兎摘出肺を用いてmechanical oxygenatorをdeoxygenatorとして組み込んだ回路による生体外灌流実験を行った。摘出の際にNitroprusside (NP)を使用することによる機能の改善を検討した。安定した成績は得られなかったが、無処置の摘出固定肺と比較すると良好なガス交換能が得られ、今後のさらなる機能改善の可能性が示唆された。

2)灌流固定肺による生体内灌流実験：成犬左肺の肺動脈、肺静脈に送血、脱血管を各々挿入し、NPを含んだ保存液で血液をflush outした後に左肺の灌流固定を行った。引き続き、十分量の肺保存液を灌流し固定液の洗い出しを行った。両肺換気時、右肺門結紮時のガス交換機能、循環動態について検討を加えた。長時間の評価は困難であったが、無処置の灌流固定肺と比較すると良好なガス交換能が得られ、今後のさらなる機能改善の可能性が示唆された。

VI.まとめと今後の課題

今回の検討で固定液による遊離固定肺でも一定のガス交換機能が得られ、前処置の工夫によってさらなる機能改善の可能性があると示唆されたが、その機能は保存・移植肺と比較して十分なものではなかった。今後、前処置、固定法などもふくめさらに検討を重ねることが必要である。肺機能の評価方法については、ex vivoの方法とin vivoの方法を並行して使用する予定である。

研究組織

平成9年度

研究代表者：藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 講師）
研究分担者：手塚則明（滋賀医科大学 医学部 助手）
研究分担者：井上修平（滋賀医科大学 医学部 助手）
研究分担者：森 渥視（滋賀医科大学 医学部 教授）

平成10年度

研究代表者：藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 講師）
研究分担者：手塚則明（滋賀医科大学 医学部 助手）
研究分担者：井上修平（滋賀医科大学 医学部 助手）
研究分担者：森 渥視（滋賀医科大学 医学部 教授）

研究経費

平成9年度	2,000千円
平成10年度	1,100千円
計	3,100千円

研究発表

学会誌等

1. S. Fujino, I. Nagahiro, M. Yamashita, M. Yano, Ralph A. S., J. D. Cooper, G. A. Patterson : Preharvest Nitroprusside Flush Improves Post-Transplant Lung Function, J Heart Lung Transplant 16, 1073-1080, 1997
2. S. Fujino, I. Nagahiro, A. N. Triantafillou, Carlos H. B., M. Yano, J.D. Cooper, G. A. Patterson : Inhaled Nitric Oxide at the Time of Harvest Improves Early Lung Allograft Function, Ann Thorac Surg 63,1383-1390,1997
3. R. A. Schmid, M. Yamashita, C. H. Boasquevisque, K. Ando, S. Fujino, L. Phillips, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Carbohydrate Selectin Inhibitor CY-1503 Reduces Neutrophil Migration and Reperfusion Injury in Canine Pulmonary Allografts, J Heart Lung Transplant 16, 1054-1061, 1997
4. I. Nagahiro, M. Yanoin, C. H. Boasquevisque, S. Fujino, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Vasoactive Intestinal Peptide Ameliorates Reperfusion Injury Rat Lung Transplantation J Heart Lung Transplant 17, 617-621, 1998
5. M. Yano, K. Ando, S. Fujino, D. Y. Liu, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Delayed Administration of Low-Dosa NPC18915 Ameliorates Lung Ischemia-Reperfusion Injury, J Heart Lung Transplant 17, 622-628, 1998

口頭発表

1. S. Fujino, I. Nagahiro, A. N. Triantafillou, Carlos H. B., M. Yano, J. Cooper, G. A. Patterson : Inhaled Nitric Oxide at the Time of Harvest Improves Early Lung Allograft Function, The 33rd Society of Thoracic Surgeons, 1997(San Diego)
2. S. Fujino, I. Nagahiro, M. Yamashita, M. Yano, Ralph A. S., J. D. Cooper, G. A. Patterson : Preharvest Nitroprusside Flush Improves Post-Transplant Lung Function, The 17th International Society of Heart and Lung Transplantation, 1997(London)
3. M. Yano, K. Ando, C. H. Boasquevisque, I. Nagahiro, S. Fujino, D. Y. Liu, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Delayed administration of NPC18915 ameliorates lung ischemia-reperfusion injury even at low dosages, The 17th International Society of Heart Lung Transplant, 1997(London)
4. 藤野昇三, 山下素弘, 永広 至, R. A. Schmid, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Nitroprussideの肺移植後虚血再灌流障害に対する抑制効果, 第97回日本外科学会総会, 1997(京都)
5. 藤野昇三, 永広 至, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Donor肺摘出時のNitric Oxide吸入が肺保存および移植後肺機能にもたらす効果について, 第33回日本移植学会総会, 1997(大阪)
6. 藤野昇三, 山下素弘, 永広 至, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Nitroprussideの肺移植後虚血再灌流障害に対する抑制効果, 第14回日本肺及び心肺移植研究会, 1998(東京)