

生物膜を利用した人工肺開発に関する研究

(課題番号06671336)

平成7年度科学研究費補助金(一般研究C)研究成績報告書

平成9年3月

研究代表者 平成7年度 佐野昇三 滋賀医科大学 医学部(助手)
平成8年度 藤 温規 滋賀医科大学 医学部(特任)

滋賀医科大学附属図書館

はじめに	1
研究組織	4
研究経費	4
研究発表	
学会誌等	5
口頭発表	6
研究成果	
肺の構造と機能	
1.臨床の場からみた気管支血管系の構造と機能	
	藤野昇三 8
2.肺循環の超微形態学	
	岡田慶夫 17
保存肺の機能	
1.Evaluation of Viability of Preserved Lung by Proton Magnetic Resonance Imaging	
	森 渥視 25
移植肺の機能	
1.Inhaled Nitric Oxide at the Time of Harvest Improves Early Lung Allograft Function	
	藤野昇三 29
2.Preharvest Nitroprusside Flush Improves Post-Transplant Lung Function	
	藤野昇三 38
3.Nicorandil, a potent adenosine triphosphate-sensitive potassium-channel opener, ameliorates lung allograft reperfusion injury	
	藤野昇三 46
固定肺の機能	
1.固定肺のガス交換機能について	
－体外灌流モデルを用いて－	
	藤野昇三 54
2.固定肺のガス交換機能について	
－生体内灌流実験－	
	森 渥視 59

滋賀医科大学附属図書館



1997023620

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、未だに血栓形成や溶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、これに必要な基礎研究を行ってきた。すなわち、肺の構造と機能、保存肺・移植肺の機能、そして固定液による固定肺の機能である。

II.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。藤野は「臨床の場からみた気管支血管系の構造と機能」にみられるように以前より気管支・肺血管系の検討を行ってきたが、さらに微細な構造を知るために電子顕微鏡を用いて検討した。それらの成果は「肺循環の超微形態学」で概説した。

III.保存肺の機能

ラット移植肺の拒絶反応を¹H-MRI(roton Magnetic Resonance Imaging)で判定し得た経験から、ウサギ保存肺の機能評価を¹H-MRIを用いて行った。すなわち、各群の保存肺を対象とし、冷却浸漬保存下にactive shielded gradient coil:ACUSTAR S-150を装備した実験用NMR装置：2T CSI OMEGA SYSTEM(GE社製)を用いてshort TE spine echo法により¹H-MRIを得た。測定項目として肺野の信号強度Signal Intensityを蒸留水を1とした比で表し、さらにエコー時間(TE) 4msで繰返し時間(TR)を400ms～4000msまで変化させT₁値を、TR 2000msでTEを4ms～14msまで変化させT₂値を算出した。¹H-MRIにおける信号強度、T₁、T₂は組織内の水分量、分布状態を反映するとされており、保存時間に伴うこれら三者の増加は、肺内水分量の増加を示すものと考えられ、本法は、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と考えられた。

IV.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。我々のこれまでの検討により、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ことが判明している。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に対してどの程度の抑制効果を持つかを検討した。NPやNOをdonorに使用しただけでも十分な効果が有ることが判明し、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

以下の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、昨年度までの検討で最も良好なガス交換能が得られた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。しかし、mechanical oxygenatorの容量の問題や血栓形成のコントロールが困難で、安定した成績が得られなかった。少数例ながら数時間に渡り十分なガス交換能が得られたことは注目に値すると思われた。。

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、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が、長時間の評価は困難であった。

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ることは判明したが、その機能は保存・移植肺と比較しても十分なものではなかった。今後は他の固定液を試すと同時に、ホルマリンガスによるガス固定、乾燥固定なども検討対象とすることが必要である。

一方、肺機能の評価方法については、固定肺の機能評価に用いたex vivoの方法よりも、移植肺の機能評価に用いたin vivoの方法が優れている。今後は、犬左肺移植モデルを固定肺の機能評価に応用する予定である。

研究組織

平成6年度

研究代表者：藤野昇三（滋賀医科大学 医学部 助手）

研究分担者：朝倉庄志（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）

研究分担者：岡田慶夫（滋賀医科大学 学長）

平成7年度

研究代表者：森 渥視（滋賀医科大学 医学部 教授）

研究分担者：手塚則明（滋賀医科大学 医学部 医員）

研究分担者：岡田慶夫（滋賀医科大学 学長）

研究経費

平成6年度 1,700千円

平成7年度 700千円

計 2,400千円

研究発表

学会誌等

1. S. Fujino, Naoki Yamashita, T. Enokibori, S. Morikawa, T. Inubushi, A. Katsura, S. Asakura, H. Kato, A. Mori : Evaluation of Viability of Preserved Lung by Proton Magnetic Resonance Imaging, Transplantation Proceedings, 27, 783-785, 1995
2. M. Yamashita, Ralph A. Schmid, S. Fujino, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Nicorandil, a potent adenosine triphosphate-sensitive potassium-channel opener, ameliorates lung allograft reperfusion injury, J Thorac Cardiovasc Surg, 112, 1307-1314, 1996
3. 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, 1997 in press
4. 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, 1997 in press

口頭発表

1. S. Fujino, N. Yamashita, T. Enokibori, A. Katsura, S. Asakura, H. Kato, A. Mori, S. Morikawa, T. Inubushi : Evaluation of Viability of Preserved Lung by Proton Magnetic Resonance Imaging, The 15th World Congress of the Transplantation Society, 1994(Kyoto)
2. T. Enokibori, A. Katsura, S. Fujino, S. Asakura, H. Kato, A. Mori, S. Morikawa, T. Inubushi : Reimplantation Response and Acute Rejection Response of Transplanted Lungs in Rats Assesed by Proton Magnetic Resonance Imaging, The 15th World Congress of the Transplantation Society, 1994(Kyoto)
3. 朝倉庄志, 加藤弘文, 藤野昇三, 小西孝明, 浅田佳邦, 手塚則明, 森 渥視 : ラット肺移植後の慢性拒絶反応モデルの作製とその形態学的研究について、第95回日本外科学会総会、1995
4. 榎堀 徹, 山下直己, 藤野昇三, 朝倉庄志, 加藤弘文, 森 渥視, 森川茂広, 犬伏俊郎 : 肺移植における定量的画像診断、第95回日本外科学会総会、1995
5. 朝倉庄志, 浅田佳邦, 加藤弘文, 藤野昇三, 小西孝明, 手塚則明, 澤井 聡, 森 渥視 : 肺移植後慢性拒絶反応モデルの作製の試みとPDGFの発現に関して、第48回日本胸部外科学会総会、1995
6. M. Yamashita, Ralph A. Schmid, S. Fujino, J. D. Cooper, G. A. Patterson : Nicorandil, a potent adenosine triphosphate-sensitive potassium-channel opener, ameliorates lung allograft reperfusion injury, The 76th American Association for Thoracic Surgery, 1996(San Diego)
7. 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)

8. 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)