

岩本 勲 (長崎県) 昭和15年12月10日生
 授与年月日 平成2年5月31日
 主論文 Evaluation of transplanted lung function and immunosuppressive effect of Cyclosporin A

論文内容の要旨

緒言

肺移植の臨床例は1963年に Hardy によって第1例がなされて以来、未だ50例に満たない。最近、Cyclosporin A (Cy A) の出現により肺移植の臨床面に大きな希望の燈が灯され、1年以上の健在例が報告されるようになった。しかし、今なお肺の同種移植には基礎的な問題が残されている。本研究は同種肺移植の臨床応用を目指して、犬の左肺の自家・同種移植を行ない、移植肺の機能を対側肺動脈閉塞試験を用いて評果するとともに、同種肺移植後の Azathioprine (Aza) と CyA の免疫抑制効果について検討した。

実験方法

〈対象〉雑種成犬 (9~24kg) を用い、左肺の自家移植26頭と同種移植41頭を作成し、同種移植には免疫抑制剤として Aza を26頭に CyA を15頭に投与したものを対象とした。

〈方法〉1. 左肺移植手技：麻酔剤ペントバルビタール25mg/kgを静注後、気管内挿管し右側臥位、第5肋間で開胸した。まず左肺動脈周囲を剝離、左主気管支

後面に入る気管支動脈、リンパ管、迷走神経の分枝を結紮切離した後に、それぞれを離断し、最後に左肺静脈は心膜を切開し左房起始部にて切離した。Donor 肺にはヘパリン5000単位を灌流し deflation の状態で即時移植を行ない、左肺静脈、左肺動脈、右主気管支の順に5-0プロリン糸を、気管支は4-0ナイロン糸で連続縫合にて吻合した。

2. 免疫抑制剤の投与方法：同種移植犬に対し移植当日より屠殺の前日迄 Aza 5 mg/kg/day を26頭に、CyA 20mg/kg/day を15頭にそれぞれ単独に投与した。

3. 対側肺動脈閉塞試験：移植当日、7日、14日目に100%O₂投与下、Harvard Ventilator の呼吸数を15~20回/分に、1回換気量を20~30ml/kgにてX線透視下に外頸静脈または股静脈より Swan-Ganz flow directed ballon-tripped catheter を2本挿入した。1本は右肺動脈の閉塞に、他の1本は日本光電社製ポリグラフ (型式 RM-6200) に接続し、閉塞前、閉塞後10分、閉塞解除後5分の平均肺動脈圧 (m-PAP)、左肺楔入圧 (LPWP) を測定した。心拍出量 (CO) の測定は Edward laboratories 社製 Cardiac Output Computer model 9520 を使用し、屠殺時の右肺動脈の閉塞は鉗子を用いた。

4. 肺内シャトン率 (Qs/Qt)、肺血管抵抗 (PVR)：対側肺動脈閉塞試験時の肺動脈血と末梢動脈血の血液ガスを IL-MICRO 13 を用いて測定し、 $Qs/Qt = CcO_2 - CaO_2 / CcO_2 - CvO_2$ 、 $PVR = (m-PAP - LPWP) / C.I (心指数) \times 80 \text{ dyne. sec/cm}^5$ の式より求めた。

5. 移植肺の病理所見と血液ガス・m-PAP との関係：閉塞試験の遂行可能であった移植犬を屠殺し、自家移植は主として肺炎合併率を、同種移植群は拒絶反応の兆候の一つである Perivascular cuffing (PC) について組織学的検索を行ない、PC と PaCO₂、m-PAP の変動について比較検討した。

結果と考察

1. 移植成績：移植7日以内の自家移植犬の死亡率は31%、Aza 投与犬は35%であったが、CyA 投与犬は20%と他の2群に比べ死亡率は低かった。

2. 右肺動脈閉塞試験遂行率：移植当日の遂行率は自家・同種移植群ともに38~53%と不良であったが、7日、14日目には向上し、なかでも CyA 投与群は80~87%と良好であった。

3. 対側肺動脈閉塞試験時の PaCO₂：Aza・CyA 投与群の PaCO₂ は自家移植群に比べ移植当日・7日目に、有意に上昇した (Aza : p<0.05, CyA : p<0.01)。

PaO₂：同種移植群の PaO₂ は自家移植群に比べ低下傾向を示し (p<0.01)、14日目には逆に自家移植群が有意に低下した (Aza : p<0.05, CyA : p<0.01)。m

-PAP: CyA 投与群は自家移植群・Aza 投与群に比べ移植当日より14日目迄は低い傾向がみられた。PVR: 自家・同種移植群ともに移植7日目は低下したが14日目には再び上昇し, denervation による vasospasm と術後の肺動脈狭窄が示唆された。CyA 投与群は低値を示し有意の差がみられた ($p < 0.01$)。肺内シャント率: 自家移植群は7日目は上昇, 14日目は低下した。Aza 投与群は14日目は高値を示したが ($p < 0.05$), CyA 投与群は低値であった。

病理組織所見: 屠殺犬の肺動脈吻合部は20~30%の狭窄がみられ, 血栓の形成はなかった。[自家移植群] 軽度な肺炎像が移植7日, 14日目の屠殺犬に50%みられ, denervation による喀痰排困難が示唆された。

[Aza 投与群] 血管周囲への細胞浸潤 (PC) は移植7日目62% (5/8), 14日目43% (3/7) と高率であった。[CyA 投与群] 移植7日目の PC は37% (3/8), 14日目は0% (0/7) と, Aza 投与群に比べ PC の発生頻度は少なく, 細胞浸潤の程度は軽度であった。PC と $\text{PaCO}_2 \cdot \text{PaO}_2 \cdot \text{m-PAP}$ との関係: 同種移植群の PC (+) 群は (-) 群に比べ右肺動脈閉塞後の PaCO_2 は上昇し PaO_2 は低下の傾向を示し, m-PAP は移植7日目に有意に上昇した (Aza: $p < 0.05$, CyA: $p < 0.01$)。

結 論

1. 自家移植群の移植肺の m-PAP・PVR は高値を示したが, denervation による vasospasm および, 術後に発生した PA 狭窄が関与していた。

2. 自家移植群の移植肺に肺炎像が多く認められたが, denervation による喀痰排出困難が主因と思われた。

3. CyA 投与群の $\text{PaCO}_2 \cdot \text{PaO}_2$ には著変なく m-PAP・PVR・肺内シャント率は Aza 投与群に比し明らかに低値であり, CyA 投与群の移植後の肺機能は良好であった。

4. CyA 投与群は Aza 投与群に比べ血管周囲の細胞浸潤は軽度であり, 肺機能も良好であった事より移植肺の機能からみても免疫抑制効果は良好であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

岩本勲は昭和46年3月鹿児島大学医学部を卒業後, 長崎大学医学部附属病院第1外科で研修医として外科学の修練を重ね, その後鹿児島大学医学部第2外科, 国立大村病院, 長崎県離島医療圏組合センター, 宮崎医科大学第2外科での外科治療の経験を重ねた。その間胸部外科に興味を持ち, とくに肺移植の研究に情熱を傾注し研究活動を続けた。

昭和62年5月主論文, Evaluation of transplanted lung function and immunosuppressive effect of cyclosporin A を完成し, 参考論文59篇を附して長崎

大学医学部研究科委員会に医学博士の学位を申請した。

長崎大学医学部研究科委員会はこれを平成2年3月7日の定例委員会で付議し, 論文内容の要旨を検討し, 研究歴を審議した結果受理して差し支えないものと認めたので, 上記の通り審査委員を選定した。委員は主査を中心として慎重審査の上平成2年5月23日の定例委員会でその結果を報告した。

主論文は肺移植の成績向上に Cyclosporin A (CyA) の開発による抗免疫抑制作用の効果によるところが大きいと思われるが, CyA の役割について免疫抑制剤として Azathioprine (Aza) を用いた場合と対比して CyA の効果を明らかにすることを目的とした。

雑種成犬 (9~24kg) を用いて左肺の自家移植群, 同種移植後免疫抑制剤として Aza 5mg/kg/day 及び CyA20mg/kg/day 投与群に分けて対側肺動脈閉塞後の肺動脈圧 (m-PAP) 及び左楔入圧 (LPWP) の変動, 心拍出量, 肺内シャント率, 肺血管抵抗 (PVR) を算出して主として移植肺の機能を客観的に評価するため循環動態の変動を中心に比較検討した。また, 病理所見と血液ガス所見 (PaO_2) を対比した。

その結果, 自家肺移植群では mPAP, PVR は高値を示し denervation による vasospasm 及び術後 PA に発生する縫合部の狭窄が関連することを明らかにした。

CyA 投与群では血液ガス著変なく mPAP, PVR, 肺シャント率は Aza 投与群に比し明らかに低値であり, CyA 投与群の移植後の肺機能は良好であった。

CyA 投与群は Aza 投与群に比し, 血管周囲の細胞浸潤は軽度で肺機能も良好であったことから CyA は免疫抑制効果は良好で肺機能保持の点からもすぐれた免疫抑制剤であることが示唆された。

以上の研究結果は肺移植早期の移植肺の機能保持が投与される免疫抑制剤に影響される事実を1側肺動脈閉塞試験を併用して検討したもので従来報告にみられない詳細な検討であり, 肺移植成績向上に貢献する知見を示したもので学位に値するものと考え合格と判定した。

審査担当者	主査	教授	富田 正雄
	副査	教授	釘宮 敏定
	副査	教授	土屋 涼一