

心・肺・心肺移植における急性及び慢性
拒絶反応の非侵襲的な早期診断法の確立

課題番号 0740706

平成 7 年度～平成 10 年度科学研究費補助金（基盤研究(A)(2)）研究成果報告書

平成 11 年 3 月

研究代表者 小柳 仁
(東京女子医科大学
医学部・教授)

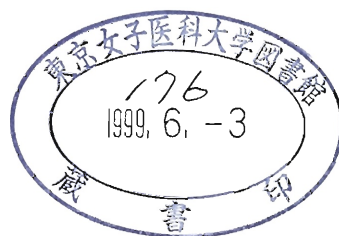


研究組織

研究代表者：小柳 仁	(東京女子医科大学医学部・教授)
研究分担者：遠藤真弘	(東京女子医科大学医学部・教授)
研究分担者：西田 博	(東京女子医科大学医学部・講師)
研究分担者：八田光弘	(東京女子医科大学医学部・講師)
研究分担者：青見茂之	(東京女子医科大学医学部・講師)
研究分担者：北村昌也	(東京女子医科大学医学部・講師)
研究分担者：椎川 彰	(東京女子医科大学医学部・助手)
研究分担者：野々山真樹	(東京女子医科大学医学部・助手)
研究分担者：新浪 博	(東京女子医科大学医学部・助手)

研究経費

平成 7 年度	12,700 千円
平成 8 年度	6,900 千円
平成 9 年度	6,100 千円
平成 10 年度	3,000 千円
計	28,700 千円



はしがき

最近の心臓移植、肺移植及び心肺同時移植後の国際登録による院内死亡率は、それぞれ8～10%、約10%、約15%であり、依然としていずれの移植もその死亡原因の約3分の1が急性拒絶反応に関連している。さらに遠隔期死亡の主要原因として、移植心冠動脈病変や移植肺細気管支炎などの慢性拒絶反応があげられている。現在、心・肺・心肺移植後の急性及び慢性拒絶反応の診断は、侵襲的な心・肺生検によって行われており、これに代わる非侵襲的な方法として、世界的に認められているものは未だない。長期間繰り返し行われる生検による移植心・肺の障害は諸外国で問題となっている。近い将来に再開が予想される我が国の心臓移植及び肺・心肺移植の臨床において、移植後の急性及び慢性拒絶反応の非侵襲的な早期診断法の研究・開発は最も重要な課題の一つである。

これまでに、異所性心臓移植モデル及び片肺移植の急性期モデルにおいて、急性心臓拒絶反応の電気生理学的な早期診断ならびに急性肺拒絶反応の気管内吸入を用いた放射線学的な早期診断の可能性を確認した。しかしながら、これらの早期診断法を臨床に応用するには、同所性の心・肺・心肺移植の慢性モデルにおいて、急性及び慢性拒絶反応の早期診断のsensitivityとspecificity、各種免疫抑制療法の影響並びに同時移植後の拒絶反応における心臓と

肺相互の影響などを検討すべきと思われる。

本研究の目的は、電気生理学的及び放射線学的方法を駆使して、臨床に則した心・肺・心肺移植における急性及び慢性拒絶反応の非侵襲的な早期診断法を確立することであった。そして本研究の結果から、心・肺・心肺移植の臨床における急性及び慢性拒絶反応において、刺激伝導系の有効不応期ならびに気管内吸入中のX線透過性を評価して拒絶反応を早期診断する可能性が示された。

現在、毎年数千例の心・肺・心肺移植の臨床を継続している諸外国においてさえ、移植後の急性及び慢性拒絶反応の非侵襲的な早期診断法は確立されていない。したがって、早期診断に基づく的確な移植後の管理は、特に移植患者の長期のquality of lifeの点から、移植医療の成功と定着の鍵となる最重要な緊急課題である。本研究により世界的に認められる拒絶反応の非侵襲的な早期診断法が確立されれば、その臨床への貢献は極めて大きいと思われる。

この小冊子は、本研究の流れに沿って発表・報告されたことをまとめたものであるが、その他の領域のものも一部包括されている。しかしながら、これらの中にも間接的に本研究の意義や成果を伝えたものがあり、一緒に収録することとした。合わせてご参照いただければ幸いである。

研究代表者 小柳 仁

研究発表

(1) 学会誌等

1) 八田光弘, 他 : 海外渡航心臓移植の実態に関する調査研究. J Cardiol 第27巻 1996.

2) 八田光弘, 他 : 第60回日本循環器学会パネルディスカッションII 再開後の心臓移植はどうあるべきか? 心臓移植再開後の臨床的課題と戦略. 循環器専門医 第4巻 第2号 1996.

3) Masaya Kitamura, et al. : Determinants of Clinical Results of Mechanical Circulatory Support for Ventricular Failure After Cardiomy. ASAIO JOURNAL, Vol. 42, No. 5, 1996.

4) Masaya Kitamura, et al. : Effect of Additional Intraaortic Ballon Support During Weaning From a Left Ventricular Assist System. ASAIO JOURNAL, Vol. 42, No. 5, 1996.

5) Hachida Mitsuhiro, et al. : Experience of patients with end-stage heart failure who underwent heart transplant at UCLA. Heart Vessels, Vol. 12, No. 12, 1997.

6) 小柳仁, 他 : 心臓外科の発展と人工心臓・心臓移植への道. 日医師会誌 第117巻 第3号 1997.

7) 八田光弘, 他 : 心臓移植研究における最前線. 今日の移植 第11巻 第6号 1998.

8) Naohito Taniyasu, et al. : Histologic findings and rejection therapies for acute rejection in Japanese patients receiving heart transplants overseas. Transplantation Proceedings, Vol. 1, 1998.

(2) 口頭発表

1) 盆子原幸宏, 他 : 原発性肺肺高血圧症、Eisenmenger 症候群の予後決定因子に関する検討。第31回日本移植学会 1995年9月

2) 八田光弘, 他 : 心臓移植後諸合併症に対する対策と管理方法についての考察。第26回日本心臓血管外科学会 1996年2月

3) 北村昌也, 他 : 肺高血圧に対する心片肺同時移植 : 術後右心不全予防の可能性(8. ワークショップ複数臓器移植)。第32回日本移植学会, 1996年10月

4) 小柳仁 : わが国における臓器移植の現状4. 心移植患者の術後管理 : 海外移植患者のケア。第32回日本移植学会教育セミナー 1996年10月

5) 小柳仁 : 心移植患者の術後管理 : 海外移植患者のケア。第32回日本移植学会, 1996年10月

6) 北村昌也, 他 : 肺高血圧下の移植心右心機能評価。第15回日本心臓移植研究会 1997年2月

7) 北村昌也, 他 : 高度な心肺不全に対する心片肺同

時移植の検討(シンポジウム44 移植成績向上に向けての
基礎的課題). 第33回日本移植学会, 1997年9月

8) 小柳仁, 他: Bridge heart transplantation; Japanese
experience (ファイアーサイドシンポジウム スペクタクル: 人工
臓器と臓器移植の接点).

第35回日本人工臓器学会 1997年9月

9) 小柳仁: 日本における心臓移植の現状と問題点(パ
ネルディスカッション I 心臓移植: 現状と問題点). 第
62回日本循環器学会 1998年3月

10) 小柳仁: 日本における心臓移植の再開: その理想
と実際(シンポジウム脳死移植法制定後の現状と展望). 第
11回脳死・脳蘇生研究会 1998年6月

11) 小柳仁, 他: 心筋症の予後と治療 小児心臓移植
渡航心臓移植の現状と課題(シンポジウム心筋症の予後と
治療). 日本小児循環器学会 1998年7月

12) 北村昌也, 他: 心片肺同時移植後の経皮的心臓ペ
ーシング法の検討(シンポジウム心移植1).
第34回日本移植学会 1998年11月

13) Masaki Nonoyama, et al.: Pre and postoperative management in patients
who underwent heart transplantation in United States(Symposium Current status of
heart transplantation: indication, pre-postoperative care).

第34回日本移植学会 1998年11月

研究成果

1) 研究の背景

国際心肺移植学会登録の1995～1998年の報告によると、最近の心臓移植、肺移植（片側・両側）及び心肺同時移植後の院内死亡率は、それぞれ8～10%、約10%、約15%であり、依然としていずれの移植もその死亡原因の約3分の1が急性拒絶反応に関連している。さらに遠隔期死亡の主要原因として、移植心冠動脈病変や移植肺細気管支炎などの慢性拒絶反応があげられている。現在、心・肺・心肺移植後の急性及び慢性拒絶反応の診断は、侵襲的な心・肺生検によって行われており、これに代わる非侵襲的な方法として、世界的に認められているものは未だない。長期間繰り返し行われる生検による移植心・肺の障害は諸外国で問題となっている。近い将来に再開が予想される我が国の心臓移植及び肺・心肺移植の臨床において、移植後の急性及び慢性拒絶反応の非侵襲的な早期診断法の研究・開発は最も重要な課題の一つである。これまでに、異所性心臓移植モデル及び片肺移植の急性期モデルにおいて、急性心臓拒絶反応の電気生理学的な早期診断及び急性肺拒絶反応の気管内吸入を用いた放射線学的な早期診断の可能性を確認した。しかしながら、これらの早期診断法を臨床に応用するには、同所性の心・肺・心肺移植の慢性モデルにおいて、

急性及び慢性拒絶反応の早期診断の sensitivity と specificity、各種免疫抑制療法の影響並びに同時移植後の拒絶反応における心臓と肺相互の影響などを検討すべきと思われる。

2) 研究目的

本研究の目的は、電気生理学的及び放射線学的方法を駆使して、臨床に則した心・肺・心肺移植における急性及び慢性拒絶反応の非侵襲的な早期診断法を確立することである。平成7～10年度の4年間で、同所性心臓移植後の急性及び慢性拒絶反応の早期診断法、同所性肺移植（片側・両側）後の急性及び慢性拒絶反応の早期診断法、並びに同所性心肺同時移植後の急性及び慢性拒絶反応の早期診断法それぞれについて、各種免疫抑制療法の影響を検討した上で、電気生理学的及び放射線学的方法の各指標による診断の sensitivity、specificity 等を算定し、心・肺・心肺移植における臨床の実際に則した急性及び慢性拒絶反応の早期診断基準を設定する。

3) 研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

本研究の学術的な特色及び独創的な点として、移植心拒絶反応の電気生理学的早期診断は、全身臓器の中で唯一電

気現象を発する心臓本来の機能を評価しているため、急性及び慢性拒絶反応の極めて初期においてその機能変化を捕えている可能性が高い。したがって予想される結果と意義として、拒絶反応の早期診断法の中で本法のsensitivityが最も高いと予想され、臨床における心臓移植後の拒絶反応のモニターリングとして有用と考えられる。参考となる知見として、臨床の虚血性心疾患などにおいて電気生理学的機能検査はその感度が高いとされている。これまでの心臓移植後の非侵襲的診断法は、拒絶反応の際の器質的心筋障害による心臓の収縮・拡張の変化や心筋障害そのものの画像的描出、あるいは拒絶反応の際の免疫学的変化を追求していたために、器質的な心筋障害が起こる前の拒絶反応の早期診断、あるいは感染症との鑑別診断は困難であった。

移植肺拒絶反応の放射線学的早期診断は、気管内吸入を用いることにより画像診断でありながら肺本来のガス交換の機能評価を行うことが可能で、しかも両側肺を分けて評価できる。したがって予想される結果と意義として、肺移植後の早期拒絶反応においてその機能変化を捕える可能性が高く、臨床における肺移植後の拒絶反応のモニターリングとして有用と考えられる。これまでの肺移植後の非侵襲的診断法は、拒絶反応の際の器質的な肺障害による単純胸部X線写真や呼吸機能の変化、肺血流量の減少あるいは拒絶反応の際の免疫学的変化を追求していたために、器質的

な肺障害が起こる前の拒絶反応の早期診断、あるいは感染症との鑑別診断は困難であった。

4) 研究の位置づけ

現在、毎年数千例の心・肺・心肺移植の臨床を継続している諸外国においてさえ、移植後の急性及び慢性拒絶反応の非侵襲的な早期診断法は確立されておらず、そのような早期診断に基づく的確な移植後の管理は、特に移植患者の長期quality of lifeの点から、移植医療の成功と定着の鍵となる最も重要な緊急課題であり、本研究により世界的に認められる拒絶反応の非侵襲的な早期診断法が確立されれば、その臨床への貢献は極めて大きいと思われる。

5) 研究方法

上述した目的に沿って本研究を行う場合、最も重要な点は、実際の臨床例と同様の免疫抑制療法下で繰り返し起こる急性拒絶反応とその治療後に発生する慢性拒絶反応の両モデルを得ることである。したがって、平成7年度は同所性心・肺・心肺移植の麻酔・手術・術後急性期管理の確立と免疫抑制療法下で繰り返し起こる急性拒絶反応モデルの評価を行い、平成8～9年度に同所性心・肺・心肺移植後の慢性拒絶反応モデルの評価を行って、平成10年度に不足部分の追加実験を続けながら、すべてのデータのコンピ

ユーザ解析を行う。

実験用動物：血液交差試験が陰性で血中ミクロフィラリアのいない非フィラリア処理犬(ドナー、レシピエント、交叉循環ドナー各1頭、1回の実験に計3頭)

手術方法：実際の臨床と同様に、ドナー、レシピエントの麻酔及び手術は同時に行い、交叉循環開始に合わせてドナー心・肺・心肺の停止・摘出を行う。レシピエントの心・肺・心肺を取り出した後に、移植臓器保護下に同所性心・肺・心肺移植を行う。心拍再開し循環動態・呼吸状態が安定した後に交叉循環から離脱する。移植心の心房に双極電極を装着し、その導線を後頸部に出しておく。さらに術後の心筋生検のために心尖部を固定し、対応する胸壁にマーカーをつける。

免疫抑制療法：手術直後はメチルプレドニゾロン 10 mg/kg を8時間毎に3回静脈内投与し、術後1～2日で経口摂取が可能となり次第、サイクロスポリンA 10 mg/kg/日とプレドニゾロン 1.0 mg/kg/日を投与し、術後14日過ぎからプレドニゾロンを漸減する。サイクロスポリンAは血中濃度を測定し、それにより適宜投与量を調節する。拒絶反応発生時にはプレドニゾロン 1.0 mg/kg/日・3日間のパルス療法を行う。

電気生理学的検査：術後週2～3回、心臓ステイミュレータを用いて、心房早期刺激法にて移植心の房室刺激伝導

系の有効不応期を測定する。

放射線学的検査：術後週1～2回、気管内吸入中・直後において胸部X線透視・撮影を行い、移植肺の透過度を半定量的に評価する。

病理組織学的検査：電気生理学的検査後同じ日に移植心の心尖部から心筋針生検を、放射線学的検査後同じ日に経気管支的にバイオトームによる肺生検を行い、採取した生検組織は、光学顕微鏡所見等により、国際心肺移植学会基準に基づいて移植心・肺の拒絶反応の病理組織学的重症度を判定する。

データ整理（主に平成10年度）：以上の心・肺機能検査と病理組織学的検査は、互いに独立してしかも情報交換を一切せずに検査の判定を行う。結果の評価は、心・肺機能検査の個々のデータをコンピューターに登録し、次いで拒絶反応の病理組織学的重症度を入力して、個々のパラメーターと拒絶反応の重症度の相関関係を解析し、さらに同時に移植された心・肺相互の拒絶反応に対する影響を心・肺単独移植の際のデータと比較して検討する。最終的には各指標による診断のsensitivity、specificity等を算定した上で、心・肺・心肺移植における臨床の実際に則した急性及び慢性拒絶反応の早期診断基準を設定する。

平成7～9年度は年間20回、平成10年度は年間10回の慢性の移植実験を行う。

6) 研究結果 1

細菌類、寄生虫などの汚染がない処理をしたクリーン犬（ノーサン交雑犬）を用いて、実際の臨床と同様に、ドナー、レシピエントの麻酔及び手術は同時に行い、交叉循環開始に合わせてドナー心・肺の停止・摘出を行った。レシピエントの心・肺を取り出した後に、移植臓器保護下に同所性心・肺移植を行った。心拍再開し循環動態・呼吸状態が安定した後に交叉循環から離脱した。移植心の心房に双極電極を装着し、その導線を後頸部に出して固定した。さらに術後の心筋生検のために心尖部を固定し、対応する胸壁にマーカーをつけた。術後の免疫抑制療法下で、週2～3回移植心の刺激伝導系の有効不応期を測定し、週1～2回気管内吸入下の移植肺のX線透過度を半定量的に評価した。電気生理学的検査後同じ日に移植心の心尖部から心筋針生検を、放射線学的検査後同じ日に経気管支的にバイオトームによる肺生検を行い、採取した生検組織は、光学顕微鏡所見等により、国際心肺移植学会基準に基づいて移植心・肺の拒絶反応の病理組織学的重症度を判定した。移植心の電気生理学的検査の結果、移植心の刺激伝導系の有効不応期は急性拒絶反応の進行にともなって延長し、拒絶反応のない時と比較して病理組織学的に中等度の急性拒絶反応の場合に40～50%延長した。移植肺の放射線学的検査

の結果、呼吸生理学的な胸部X線撮影において、中等度以上の急性拒絶反応の場合に移植肺のX線透過性の低下が認められた。

7) 研究結果 2

平成8年度は特に、胸腔内移植対象患者の中で最も重篤で末期的な心肺不全に適応され、術後の両臓器の拒絶反応の診断・管理がその成功の鍵とされる心肺同時移植における急性拒絶反応の早期診断について検討した。非フィラリア小犬を用いて、胸腔内の心肺同時移植(working心肺モデル)を行い、移植心の心房に双極電極を装着した。術後、維持量の免疫抑制療法を行い、毎週1～2回の心・肺生検と、同日に電気生理学的検査を中心とした心機能評価並びに放射線学的検査を中心とした肺機能評価を行った。採取した生検組織は、光学顕微鏡所見等により、国際心肺移植学会基準に基づいて移植心・肺の拒絶反応の病理組織学的重症度を判定した。移植心5例における刺激伝導系の有効不応期は術後経過中に約40～50%延長し、心筋生検組織でIb～IIIbの拒絶反応がみられた。移植肺5例では、吸入療法中のX線透視検査により、術後経過中に対側肺に比べてX線透過性が低下し、肺生検組織でIIa～IVcの拒絶反応が認められた。以上の結果をコンピューターで解析したところ、心臓電気生理学的検査および肺機能検査のデー

夕は、拒絶反応の病理組織学的重症度との間に相関関係を認められた。

8) 研究結果 3

平成9年度は心肺同時移植における拒絶反応の早期診断についての検討を継続し、胸腔内working移植心モデルにおける慢性期の拒絶反応における刺激伝導系の有効不応期の変化を検討した。非フィラリア小犬を用いて、胸腔内の心肺同時移植(working心肺モデル)を行い、移植心の心房に双極電極を装着した。術後1~2か月の間、維持量の免疫抑制療法を行い、その後ステロイドを減量・中止しながら毎週1~2回の心・肺生検と、同日に電気生理学的検査を中心とした心機能評価並びに放射線学的検査を中心とした肺機能評価を行った。採取した生検組織は、光学顕微鏡所見等により、国際心肺移植学会基準に基づいて移植心・肺の拒絶反応の病理組織学的重症度を判定した。移植心7例における刺激伝導系の有効不応期はステロイドを減量・中止により約30~40%延長し、心筋生検組織でIb~IIIaの拒絶反応がみられた。移植肺7例では、吸入療法中のX線透視検査により、ステロイドを減量・中止により対側肺に比べてX線透過性が低下し、肺生検組織でIIa~IVcの拒絶反応が認められた。胸腔内working移植心における刺激伝導系の有効不応期は、慢性期の拒絶反応の重

症度に応じて変化することが示唆された。したがって、心臓移植の臨床における慢性期の拒絶反応においても、刺激伝導系の有効不応期を測定し拒絶反応を早期診断する可能性が示された。

9) 研究結果 4

平成10年度は心肺移植における慢性期拒絶反応の早期診断についての検討を行い、胸腔内 working 移植心肺モデルの慢性拒絶反応における刺激伝導系の有効不応期ならびに吸入療法中のX線透過性の変化を検討した。非フィリア犬を用いて、胸腔内の心肺移植 (working 心肺モデル) を行い、移植心の心房に双極電極を装着した。術後3か月の間、維持量の免疫抑制療法を行い、その後ステロイドを減量・中止しながら毎週1～2回の心・肺生検と、同日に電気生理学的検査を中心とした心機能評価並びに放射線学的検査を中心とした肺機能評価を行った。採取した生検組織は、光学顕微鏡所見等により、国際心肺移植学会基準に基づいて移植心・肺の拒絶反応の病理組織学的重症度を判定した。移植心4例における刺激伝導系の有効不応期はステロイドを減量・中止により約30%延長し、心筋生検組織で慢性期拒絶反応がみられた。移植肺4例では、吸入療法中のX線透視検査により、ステロイドを減量・中止により対側肺に比べて移植肺のX線透過性が低下し、肺生

検組織で慢性期拒絶反応が認められた。胸腔内 working 移植心肺における刺激伝導系の有効不応期ならびに X 線透過性は、慢性期拒絶反応の重症度に応じて変化することが示唆された。したがって、心肺移植の臨床における慢性期拒絶反応においても、刺激伝導系の有効不応期ならびに X 線透過性を評価して拒絶反応を早期診断する可能性が示された。

10) 関連研究成果 1

working heart allograft における急性拒絶反応の電気生理学的評価

緒 言

本研究の目的は、電気生理学的な方法により、臨床に則した胸腔内心臓・心肺移植における急性心臓拒絶反応の非侵襲的早期診断法を確立することである。まず最初に胸腔内 working 移植心モデルにおける急性拒絶反応時の刺激伝導系の有効不応期の変化を検討した。

方 法

雑種犬を用いて、全身麻酔下で胸腔内異所性心臓移植を行い、移植心の心房に双極電極を装着した。移植手術は、左第 4 肋間開胸で左心バイパスによる胸腔内の異所性 working 心臓移植を行った。手術手技は大動脈間、肺動脈間の吻合後に血流を再開し、左房間吻合は心拍が安定し

た後にクランプを解除してworking状態とした。術後の免疫抑制剤として、cyclosporine 10 mg/kg/dayを経口投与し、最初の1週間はprednisolone 1.0 mg/kg/dayの筋肉内注射を併用した。術後に週1～2回の電気生理学的検査を行い、心房早期刺激法（基礎周期長400 msec）にて刺激伝導系の有効不応期を測定し、移植心の生理学的な機能変化を評価した。電気生理学的検査後、同じ日にツールカッタスピレーション針による心筋生検を行った。採取した生検組織は、光学顕微鏡所見により、国際心肺移植学会の基準に基づいて移植心拒絶反応の病理組織学的な重症度を判定した。結果の解析は、個々に対応する刺激伝導系の有効不応期と拒絶反応の病理組織学的な重症度をコンピューターに登録し、両者の相関について検討するとともに、以前に収集したnon-working移植心モデルのデータと比較検討した。

結 果

手術は全例移植心の虚血時間が1時間以内で特に問題なかった。working移植心4例における刺激伝導系の有効不応期は、急性拒絶反応がみられない時の平均で116 msecであり、術後経過中に40～50%延長し、心筋生検組織でIb～IIIbの急性拒絶反応がみられた。working移植心における刺激伝導系の有効不応期と病理組織学的な拒絶反応の重症度の関係を、以前に行ったnon-working移植

心の結果とともに評価すると、急性拒絶反応の進行に伴いほぼ同じ程度に延長する傾向が認められた。

考 察

これまでイヌ、ラットおよびサルを用いた腹腔内心臓移植モデルにおいて、急性拒絶反応の電気生理学的な早期診断が可能であること、心臓の興奮性、伝導性および不応性の三要素のうちで不応性が最も感度が高いこと、特に刺激伝導系の有効不応期が感受性、特異性および再現性において最も優れていること、刺激伝導系と心室中隔右室側（心内膜心筋生検の採取部位）の急性拒絶反応の程度が病理組織学的に一致することなどを確認し、報告してきた。

本研究の最終目標は、胸腔内working移植心モデルにおける急性拒絶反応時の刺激伝導系の有効不応期の変化が、腹腔内non-working移植心モデルにおける変化と同等の感受性、特異性および再現性を示すことを確認し、臨床に則した胸腔内心臓・心肺移植における急性心臓拒絶反応の非侵襲的早期診断法を確立することである。本年度の研究結果から、検査の感度（感受性）としては同等であることが示唆された。

結 論

胸腔内working移植心における刺激伝導系の有効不応期は、急性拒絶反応の重症度に応じてnon-working移植心の有効不応期と同等に延長することが示唆された。した

がって、心臓移植の臨床において、少なくとも心内膜心筋生検の至適な施行時期を決定するスクリーニングとして、刺激伝導系の有効不応期を測定をするという急性拒絶反応の早期診断法の可能性が示された。

参考文献

- 1) Masaya Kitamura, et al.: Electrophysiologic assessment of the transplanted canine heart. J Heart Transplant 7(3):213-222, 1988
- 2) Masaya Kitamura, et al.: Electrophysiologic and histopathologic evaluation of the transplanted rat heart. Transplant Proc 21(1):2544-2546, 1989
- 3) Masaya Kitamura, et al.: Assessment of cardiac allograft rejection with electrophysiology of the conduction system and histopathology of the ventricle. J Heart Lung Transplant 11(3):280-288, 1992

1 1) 関連研究成果 2

working heart allograftにおける急性拒絶反応の免疫抑制剤増量による回復過程の検討

緒 言

本研究の目的は、胸腔内working移植心モデルにおける急性拒絶反応時の刺激伝導系の有効不応期の変化のうち、特に免疫抑制剤増量による回復過程を検討した。

方 法

雑種犬を用いて、全身麻酔下で胸腔内心臓移植を行い、移植心の心房に双極電極を装着した。移植手術は、左第4

肋間開胸で左心バイパスによる異所性 working 心臓移植を行った。手術手技は大動脈間、肺動脈間の吻合後に血流を再開し、左房間吻合は心拍が安定した後にクランプを解除して working 状態とした。術後の免疫抑制剤として、cyclosporine 10 mg/kg/日を経口投与し、最初の1週間はprednisolone 1.0 mg/kg/日の筋肉内注射を併用した。その後移植心拒絶反応が出現した場合にprednisolone 1.0 mg/kg/日の筋肉内注射を追加投与して、拒絶反応を治療した。術後に週1～2回の電気生理学的検査を行い、心房早期刺激法（基礎周期長 400 msec）にて刺激伝導系の有効不応期を測定し、移植心の生理学的な機能変化を評価した。電気生理学的検査後、同じ日に心筋生検を行った。採取した生検組織は、国際心肺移植学会の基準に基づいて移植心拒絶反応の病理組織学的な重症度を判定した。結果の解析は、個々の刺激伝導系の有効不応期と拒絶反応の病理組織学的な重症度をコンピューターに登録し、両者の相関について検討するとともに、以前に収集したnon-working移植心モデルのデータと比較検討した。

結 果

手術は全例移植心の虚血時間が1時間以内で特に問題なかった。working移植心8例における刺激伝導系の有効不応期は、急性拒絶反応の出現時に40～50%延長し、心

筋生検組織でIb～IIIbの急性拒絶反応がみられた。この拒絶反応に対してprednisolone 1.0 mg/kg/日を投与したところ、全例で有効不応期の短縮がみられ、病理組織学的所見は改善した。working移植心における刺激伝導系の有効不応期と病理組織学的な拒絶反応の重症度の関係を、以前に行ったnon-working移植心の結果とともに評価すると、急性拒絶反応の回復過程においてもほぼ同様に短縮する傾向が認められた。

考 察

これまでイヌ、ラットおよびサルを用いた腹腔内心臓移植モデルにおいて、急性拒絶反応の電気生理学的な早期診断が可能であること、心臓の興奮性、伝導性および不応性の三要素のうちで不応性が最も感度が高いこと、特に刺激伝導系の有効不応期が感受性、特異性および再現性において最も優れていること、刺激伝導系と心室中隔右室側（心内膜心筋生検の採取部位）の急性拒絶反応の程度が病理組織学的に一致することなどを確認し、報告してきた。本研究の最終目標は、胸腔内working移植心モデルにおける急性拒絶反応時の刺激伝導系の有効不応期の変化が、腹腔内non-working移植心モデルにおける変化と同等の感受性、特異性および再現性を示すことを確認し、臨床に則した胸腔内心臓・心肺移植における急性心臓拒絶反応の非侵襲的早期診断法を確立することである。本年度の研究結果

から、特に回復過程の再現性としては同等であることが示めされた。

結 論

胸腔内 working 移植心における刺激伝導系の有効不応期は、急性拒絶反応の重症度に応じて non-working 移植心の有効不応期と同等に変化することが示唆された。したがって、心臓移植の臨床における急性拒絶反応の回復過程においても、刺激伝導系の有効不応期を測定し免疫抑制剤の効果を判定する可能性が示された。

参考文献

- 1) Masaya Kitamura, et al.: Electrophysiologic assessment of the transplanted canine heart. J Heart Transplant 7(3):213-222, 1988
- 2) Masaya Kitamura, et al.: Electrophysiologic and histopathologic evaluation of the transplanted rat heart. Transplant Proc 21(1):2544-2546, 1989
- 3) Masaya Kitamura, et al.: Assessment of cardiac allograft rejection with electrophysiology of the conduction system and histopathology of the ventricle. J Heart Lung Transplant 11(3):280-288, 1992

1 2) 関連研究成果 3

Half-working 心片肺移植モデルにおける移植心拒絶反応の電気生理学的検討

緒 言

本研究の目的は、胸腔内 half-working 心片肺移植モデ

ルにおける急性拒絶反応時の刺激伝導系の有効不応期の変化から電気生理学的な早期診断の可能性を検討した。

方 法

雑種犬を用いて、全身麻酔下で胸腔内心片肺移植を行い、移植心の心房に双極電極を装着した。移植手術は、右第4肋間開胸で上大静脈—上行大動脈バイパスによる異所性 half-working 心右肺移植を行った。手術手技は右気管支間、上行大動脈間、上大静脈間の吻合後に血流を再開し、心拍が安定した後に上大静脈吻合の自己心上大静脈近位部を結紮して half-working 状態とした。術後の免疫抑制剤として、cyclosporine 10 mg/kg/日を経口投与し、最初の1週間はprednisolone 1.0 mg/kg/日の筋肉内注射を併用した。術後に週1～2回の電気生理学的検査を行い、心房早期刺激法（基礎周期長 400 msec）にて刺激伝導系の有効不応期を測定し、移植心の生理学的な機能変化を評価した。電気生理学的検査後、同じ日に心筋生検を行った。採取した生検組織は、国際心肺移植学会の基準に基づいて移植心拒絶反応の病理組織学的な重症度を判定した。結果の解析は、個々の刺激伝導系の有効不応期と拒絶反応の病理組織学的な重症度をコンピューターに登録し、両者の相関について検討するとともに、以前に収集した working 移植心モデルのデータと比較検討した。

結 果

手術は移植心肺の虚血時間が全例 1 時間以内で特に問題なかった。half-working 移植心 6 例における刺激伝導系の有効不応期は、急性拒絶反応の出現・進行にともなって延長した。病理組織学的な急性拒絶反応の重症度と電気生理学的検査結果の関係をみると、心筋生検組織で Ib~II の急性拒絶反応がみられた時に刺激伝導系の有効不応期は 35~40% 延長し、IIIa~IIIb の急性拒絶反応の際に 40~45% 延長した。half-working 心片肺移植における刺激伝導系の有効不応期の延長と病理組織学的な急性拒絶反応の重症度はよく相関し、その拒絶反応は心臓単独移植より比較的軽度であった。

考 察

これまでイヌ、ラットおよびサルを用いた腹腔内心臓移植モデルにおいて、急性拒絶反応の電気生理学的な早期診断が可能であること、心臓の興奮性、伝導性および不応性の三要素のうちで不応性が最も感度が高いこと、特に刺激伝導系の有効不応期が感受性、特異性および再現性において最も優れていること、刺激伝導系と心室中隔右室側（心内膜心筋生検の採取部位）の急性拒絶反応の程度が病理組織学的に一致することなどを確認し、報告してきた。本研究の最終目標は、胸腔内 working 移植心モデルにおける急性拒絶反応時の刺激伝導系の有効不応期の変化が、腹腔内 non-working 移植心モデルにおける変化と同等の感受

性、特異性および再現性を示すことを確認し、臨床に則した胸腔内心臓・心肺移植における急性心臓拒絶反応の非侵襲的早期診断法を確立することである。本年度の研究結果から、胸腔内心肺移植において同等の感受性を示すことが明らかとなった。

結 論

胸腔内 working 移植心肺における刺激伝導系の有効不応期は、急性拒絶反応の重症度に応じて working 移植心の有効不応期と同様に変化することが示唆された。したがって、心肺移植の臨床における刺激伝導系の有効不応期測定による急性拒絶反応の早期診断の可能性が示された。

参考文献

- 1) Masaya Kitamura, et al.: Electrophysiologic assessment of the transplanted canine heart. J Heart Transplant 7(3):213-222, 1988
- 2) Masaya Kitamura, et al.: Electrophysiologic and histopathologic evaluation of the transplanted rat heart. Transplant Proc 21(1):2544-2546, 1989
- 3) Masaya Kitamura, et al.: Assessment of cardiac allograft rejection with electrophysiology of the conduction system and histopathology of the ventricle. J Heart Lung Transplant 11(3):280-288, 1992