

H3  
IB  
Koy

# 電気生理学的方法による 心移植後拒絶反応の超早期診断

(01480346)

平成3年度科学的研究費補助金（一般研究費B）

## 研究成果報告書



平成4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：橋本明政（同 医学部 教授）

遠藤真弘（同 医学部 教授）

八田光弘（同 医学部 助手）

北村昌也（同 医学部 助手）

平田欽也（同 医学部 助手）

野々山真樹（同 医学部 助手）

## 研究経費

平成元年度 4, 900千円

平成2年度 700千円

平成3年度 800千円

---

計 6, 400千円

## 研究発表

### 1) 学会誌等

- 1)八田光弘,他:Multiple Organ Procurement-その手技,保存方法,Viability. 日本外科学会雑誌 第92回 第2号 1989.
- 2)Masaya Kitamura,et al.:Electrophysiologic and Histopathologic Evaluation of the Transplanted Rat Heart.Transplantation proceedings, Vol.21, No.1, 1989.
- 3)Mitsuhiko Hachida,et al.:Lung function after prolonged lung preservation. THE JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, Vol. 97, No. 6, 1989.
- 4)北村昌也,他:心臓移植へのアリヤンスとしての補助人工心臓 適応症例に関する検討.日本胸部外科学会雑誌 第37巻 第7号 1989.
- 5)北村昌也,他:急性拒絶反応時のラット移植心の電気生理学的変化 病理組織学的所見との対応.今日の移植 第2巻 第6号 1989.
- 6)八田光弘,他:心肺同時移植後の心拒絶反応についての組織学的考察(I).日本胸部外科学会雑誌 第37巻 第11号 1989.
- 7)八田光弘,他:心肺同時移植後の心拒絶反応についての組織学的考察(II).日本胸部外科学会雑誌 第37巻 第11号 1989.
- 8)八田光弘,他:心臓手術と心筋Viability.呼吸と循環 第38巻 第3号 1990.
- 9)八田光弘,他:脳死下臓器移植としての心,心肺移植の問題点と展望.日本外科学会雑誌 第91回 第9号 1990.
- 10)八田光弘,他:肺保存後の虚血-再灌流障害(reperfusion injury)の肺胞系変化に関する研究.日本胸部外科学会雑誌 第38巻 第9号 1990.
- 11)Mitsuhiko Hachida,et al.:Significant immunosuppressive Effect of Ganglioside GM<sub>1</sub>, in Organ Transplantation.Transplantation Proceedings, Vol. 22, No. 4, 1990.
- 12)北村昌也,他:空気駆動型補助人工心臓の腹壁内植え込みに関する検討-特に単独左心補助による完全両心不全時の循環維持について-.人工臓器 第19巻 第1号 1990.

- 13)八田光弘,他:心肺同時移植後の癌細胞発育に関する実験的検討.移植 Vol. 25, No. 1, 1990.
- 14)北村昌也,他:右房大静脈洞切開・吻合法による<sup>14</sup>同所性心臓移植-洞結節及び右房組織全体の温存-.日本胸部外科学会雑誌 第39巻 第2号 1991.
- 15)北村昌也,他:<sup>14</sup>同所性心臓移植における傍食道左房吻合法-経食道心房<sup>14</sup>-シングによる電気生理学的検査の可能性-.胸部外科 第44巻 第4号 1991.
- 16)八田光弘,他:心肺同時移植の問題点と展望.「癌・免疫・栄養」誌 Vol. 5, No. 3, 1991.

## 2)口頭発表

- 1)八田光弘,他:Multiple Organ Procurement-その手技、保存方法、Viability. 第7回日本心臓移植研究会 1986年6月10日
- 2)八田光弘,他:心肺移植後の心筋拒絶反応についての組織学的検討.第7回日本心臓移植研究会 1989年6月10日
- 3)北村昌也,他:同所性心臓移植における心房切開・吻合法-トナー心洞結節の位置と術後不整脈との関連-. 第7回日本心臓移植研究会 1989年6月10日
- 4)八田光弘,他:心臓肺同時移植後の癌細胞発育に関する実験的検討.第25回日本移植学会総会 1989年9月11~13日
- 5)北村昌也,他:In-111標識リソバ<sup>90</sup>球によるラット移植心における急性拒絶反応の早期診断.第25回日本移植学会総会(シンポジウム5) 1989年9月11~13日
- 6)八田光弘,他:肺保存における再灌流時障害(Reperfusion Injury)の病態解明に関する基礎的研究.第25回日本移植学会総会 1989年9月11~13日
- 7)北村昌也,他:空気圧駆動式補助心臓の腹壁内植え込みに関する検討.第27回日本人工臓器学会 1989年9月30日
- 8)八田光弘,他:UCLA溶液を使用した長時間肺保存(12時間)についての実験的検討.第42回日本胸部外科学会総会 1989年10月18日
- 9)Hachida Mitsuhiro, et al.:GANGLIOSIDE(GM3) AS A NEW IMMUNOSUPPRESSANT IN ORGAN TRANSPLANTATION. European Society for Organ Transplantation 1989.11.1~4.
- 10)Masaya Kitamura, et al.:Electrophysiologic Assessment to Detect Acute

Rejection in the Transplanted Rat Heart. 1st Congress of the Asian Transplantation 1989. 11. 22～24

11) 八田光弘, 他: わが国的心臓移植へのプロセスについての考察. 第26回日本移植学会総会 1990年10月31日～11月2日

12) 北村昌也, 他: 右房大静脈洞切開・吻合法によるノ同所性心臓移植. 第26回日本移植学会総会 1990年10月～11月2日

13) 野々山真樹, 他: アイセソンガ-症候群における心肺移植手術適応時期に関する検討. 第9回日本心臓移植研究会 1991年6月1日

14) Mitsuhiro Hachida, et al.: HEART AND LUNG PRESERVATION USING A NEW SOLUTION, UCLA FORMULA. 5th European Society For Organ Transplantation 1991. 10. 7～10.

15) 八田光弘, 他: 心臓移植後のQuality of Lifeについての考察. 第27回日本心臓移植学会総会 1991年9月26～28日

16) 八田光弘, 他: 心・心肺移植の再開に向けての現状と対策. 第27回日本心臓移植学会総会 1991年9月26～28日

17) 北村昌也, 他: 移植心拒絶反応における電気生理学的变化の機序とその評価. 1991年9月26～28日

18) 八田光弘, 他: ガンクリオサイト(GM3)の免疫抑制能に関する基礎的研究. 第27回日本移植学会総会 1991年9月26～28日

19) 野々山真樹, 他: 末期心不全患者に対する心肺機能評価法及び予後決定因子の検討. 第27回日本移植学会総会 1991年9月26～28日

20) 北村昌也, 他: サル移植拒絶反応における細胞表面抗原の発現様式. 第27回日本移植学会総会 1991年9月26～28日

21) Mitsuhiro Hachida, et al.: Heart and Lung Preservation Using a New Solution UCLA Formula. 3RD ASIAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION 1991. 11. 26～28.

### 3) 出版物

1) 小柳 仁, 八田光弘, 他: 心臓移植・肺移植-技術評価と生命倫理に関する総括レポート(日本胸部外科学会臓器移植問題特別委員会 編). 金芳堂 pp100～129, 1991年9月

2) M. Hachida, M. Endo, et al.: ARTIFICIAL HEART 3. Springer-Verlag pp269～274 1991.

心臓・心肺移植は、心不全治療体系の一つとして、欧米諸国間で臨床的に、飛躍的な進歩を遂げた。近年、1年生存率は80%、5年生存率は70%と向上したものの、術後急性拒絶反応による死亡は、依然、最も多い死因を示している。現在、心移植後の急性拒絶反応の診断には、心内膜生検法が用いられているが、侵襲的検査の為、経時的に心筋の詳細な変化を診断することは難しく、検査合併症や、患者の精神的負担も大きい。したがって、より精度の高い非侵襲的な拒絶反応の診断法の開発は、急性期、慢性期の拒絶反応治療の上で、最も重要な課題と考えられる。

### 1. 電気生理学的方法による心移植後拒絶反応の超早期診断

我々は、電気生理学的方法を用いて、心筋拒絶反応をより早期に診断する事により、移植術後生存成績を向上を計るべく研究を行った。

初期研究では、ラット心移植モデルを用いて、異所性心移植を施行し、その後、心筋電極を植え込み、体外よりペーシング可能とし、それぞれ不応期の延長を測定した。この変化は、移植後拒絶反応発生と同時に有意な延長を示し、移植後2日目の $84 \pm 6$  msecから7日目 $108 \pm 10$  msecまで延長を認めた。これを組織学的に検討した結果、移植後7日目においては、リハ<sup>o</sup>球の刺激伝導系に対する著明な浸潤を認め、これによる不応期延長を示すものである事が判明した。また、術後7日目よりステロイド、シクロスホリンの投与を開始し、拒絶反応が緩解した群では、88msecまで不応期の改善を認め、組織学的にもこれを示唆する所見が得られた。

この結果より、ERP-AVCSは、拒絶反応のモニタリングとして有用であると考えられた。また、本法の臨床応用に主眼をおき、免疫抑制剤療法下の急性拒絶反応の早期診断にも有効である事が判明した。一方、この方法は、心房ペーシングが必須であり、術後4~6週間は、術中に装着した導線により非侵襲的に繰り返し行い得るが、導線が抜管された退院後の拒絶患者には、臨床的に用いる事は出来ない。そこで、トナー心の左心耳を、レシピエントの左房後壁の切開部に吻合する新しい左房手術“傍食道左房吻合法”の有用性について実験的に、これを証明した。

## 2. 交叉体外循環を用いた同所性心移植犬の作成と拒絶反応の早期診断

非フィラリア処理雑種犬を用い、交叉体外循環下に同所性心移植6例を施行した。ドナーよりレシピエントには体重6～7kgの小犬を用い、交叉体外循環のSupport犬には、16～24kgの成犬を用いた。同所性心臓移植手技のうち右心房については、大静脈洞の後方切開を行い、sinus node lateral positioningにより吻合した。免疫抑制剤は、サイクロスホリゾン6mg/kg/day、ステロイド（フルドニゾロン）0.2mg/kg/dayを術後投与した。術後7日目、14日目、21日目の心筋生検所見では、病理学的に有意な拒絶反応を認めず、早期刺激法による有効不応期の延長も認めなかった。一方、免疫抑制剤投与を中止した群については、房室伝導の有効不応期は $128 \pm 45\text{ msec}$ から $263 \pm 42\text{ msec}$ に延長し、病理組織学的にも急性拒絶反応の所見が得られ、電気生理学的検討の有用性が示唆された。

## 3. 心肺移植における肺再灌流障害の病態に関する研究

本研究では、肺保存後に再灌流障害の肺胞系変化について検討した。常温にて肺を3時間虚血状態におき、再灌流障害を誘導したところ、肺胞内蛋白質量、サフタクトン量ともに著明な増加を認め、これに伴い、肺コンプライアンスの低下を認める事が判明した。すなわち、虚血肺の再灌流障害は、病態的により、肺胞血管単位のバリアーである肺胞上皮細胞の障害が主たる原因であると考えられた。

## 4. UCLA溶液を用いた多臓器摘出法(multi organ procurement)の検討

心肺移植を確立するためには、心肺保存法の改良が不可欠である。本研究では、我々の開発したUCLA溶液を用い、急速フラッシュ法にて、保存を試みた。今回の実験モデルでは平均虚血時間は心臓4.3時間、肺7.5時間、肝臓6時間の保存がそれぞれ可能となり、術後良好な臓器機能の再現が認められ、UCLA溶液の有用性が示唆された。