

氏名(生年月日) ハチ ^ヅ 田 ^{ミツ} 光 ^{ヒロ} 弘
 本 籍
 学位の種類 医学博士
 学位授与の番号 乙第979号
 学位授与の日付 昭和63年12月10日
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 **The protection of ischemic lung with verapamil and hydralazine**
(Verapamil, hydralazine を用いた虚血肺の保護効果に関する実験的研究)
 論文審査委員 (主査) 教授 小柳 仁
 (副査) 教授 新田 澄郎, 教授 福山 幸夫

論 文 内 容 の 要 旨

目的

肺及び心肺同時移植において、移植肺の虚血及び再灌流後の組織傷害 (ischemic and reperfusion injury) に対する適切な保護方法は未だ確立されていない。本研究では、虚血肺の薬剤による保護効果の検討を目的としてカルシウム拮抗剤である verapamil、血管拡張作用を有する hydralazine を使用し、独自に考案したモデルを用いて実験的検討を行った。

方法

24頭の雑種成犬(体重20~25kg)を用い、左開胸施行後、肺動脈、左房、主気管枝を露出した。左肺動脈にカテーテルを挿入し、血管用遮断鉗子により左肺動脈、左房、左気管支を起始部で遮断した後、A群では肺動脈に挿入したカテーテルよりコリンズーサックス(CS液)200ml、B群では hydralazine (20mg/l) を添加したCS液、C群では verapamil (10mg/l) を添加したCS液にて左肺を灌流した。その後左肺を常温虚血の状態とし各群1~5時間放置した。その後遮断鉗子を除去し左側肺循環を再開し、右肺機能の影響を除外するために右肺を40cmH₂Oで加圧した後右気管支を結紮した。結紮後、各群の術後生存率、肺血管抵抗、動脈血中酸素分圧、組織学的所見について比較検討を行った。

結果

A群では虚血1時間でのみ1頭の生存(生存率12.5%)を得られたにとどまった。B群では虚血1時間と3時間にそれぞれ1頭ずつ生存(同25.0%)が得

られた。一方C群では虚血4時間まで連続的に6頭の生存(同75.0%)を得た。肺血管抵抗の測定ではA群で極めて高値を示したがB、C群においては正常範囲に保たれていた。右気管支結紮後の動脈血酸素分圧の測定ではC群で有意に高値を示し、虚血時間との間に有意な相関関係を示した。さらに虚血3時間後の組織学的所見をB群とC群で比較検討したところ、B群では著明な肺胞上皮の浮腫、細胞内滲出液の貯溜を認めただのに対して、C群では肺胞構築、血管周囲組織ともよく保たれており異常な所見を認めなかった。

考 察

今回の実験モデルを用いることにより従来の移植実験で問題とされていた支配神経および気管支動脈の切断、反対側の肺機能の影響を受けることなしに虚血肺の機能が判定可能であった。さらに、結紮した側の肺は加圧されているため虚血側(非結紮側)より血管抵抗が高く、その結果、正常では血流はより虚血側に灌流する。しかし、虚血肺が障害され血管抵抗が上昇すれば相対的な血管抵抗差の逆転に伴い結紮側に血流が流れることになり、この結果動脈血酸素分圧は低下する。このように虚血肺のガス交換能及び肺血管抵抗が極めて鋭敏に動脈血酸素分圧に反映されることとなるため、本実験モデルは肺機能の保存効果を検討する上で有用であった。また、血管拡張作用を有する hydralazine とカルシウム拮抗作用を有する verapamil との比較検討では両者ともに虚血側の肺血管抵抗の上昇は抑制された。しかし、verapamil 群において高い生存率

と術後動脈酸素分圧を示したことにより verapamil の有するカルシウム拮抗作用が虚血肺の ischemic-reperfusion injury を抑制し、肺機能保持に極めて有効であることが示唆された。

結論

片肺及び心肺同時移植のための肺保存には verapamil によるカルシウム拮抗作用が極めて有効であることが示唆された。

論文審査の要旨

本研究は、独創的な実験モデルを考案し、血管拡張剤である hydralazine, カルシウム拮抗剤である verapamil の肺保存作用を鮮明に浮き上がらせたもので、従来困難とされてきた肺保存、心肺保存の革新につながる価値ある研究である。

主論文公表誌

The protection of ischemic lung with verapamil and hydralazine (Verapamil, hydralazine を用いた虚血肺の保護効果に関する実験的研究)

Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery Vol. 95 No. 2 178~183頁 (1988年2月1日発行)

副論文公表誌

- 1) 大動脈弁上狭窄症術後、縦隔洞炎、菌血症を合併し、再手術を要した1治験例
日胸外会誌 30 (10) 124~129 (1982)
- 2) 心室中隔欠損術後17年目に発症した細菌性心内膜炎に対する手術治験—三尖弁広範囲切除後弁形成術の1考察—
日胸外会誌 30 (12) 108~113 (1982)

- 3) マルフアン症候群に合併した感染性心内膜炎の2治験例
日胸外会誌 32 (10) 128~135 (1984)
- 4) Bronchial anastomosis with a tissue adhesive (組織接着剤を用いた気管支吻合法)
J Thorac Cardiovasc Surg 93 (3) 344~349 (1987)
- 5) A comparison of solution for lung preservation using pulmonary alveolar type II cell viability (肺胞上皮細胞を用いた肺保存液の比較検討)
Ann Thorac Surg 45 (6) 643~646 (1988)
- 6) 三尖弁閉鎖不全症における弁輪拡大の定量的評価と臨床的意義
日胸外会誌 34 (1) 77~84 (1987)
- 7) モノクローン抗体を利用した癌の治療
蛋白質核酸酵素 31 (14) 1501~1510 (1986)