

| | |
|---------|--|
| 氏名(本籍) | 段 貴 新 (中国) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与番号 | 甲第 542 号 |
| 学位授与日付 | 平成 15 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 学位論文題目 | 心停止ドナー心のviability予測に関する実験的研究 ：組織誘電特性と硬度計を用いた評価法 |
| 審査委員 | (主査) 教授 廣 瀬 一 (副査) 教授 森 田 啓 之 教授 出 口 隆 |

論文内容の要旨

はじめに

心停止ドナーからの摘出心を移植心として用いるには、そのviabilityを適切に評価出来なければならない。一方、心筋は虚血侵襲においてその硬度を増し、一般に「stone heart」といわれる状態に陥ることが知られている。従来われわれの教室で用いてきた組織誘電特性に加え、硬度計を用いて心筋硬度を測定し、心停止ドナー心の移植後viabilityの評価に資し、また、臓器保護効果を有するとされるprostaglandin E1 (PGE1)を投与することにより、その硬度、誘電特性に及ぼす影響を検討することを目的とした。

研究方法

実験には雑種豚12頭(16±3 kg)を用いた。静脈麻酔下に胸骨正中切開を行い、心臓に到達した。Group A: 対照群 (n=6) 呼吸停止15分前から生理食塩液を1ml/minにて15分間投与を行った。Group B: PGE1投与群(n=6) 1μg/kgのPGE1を生理食塩液にて全量15mlとし1ml/minにて15分間で投与を行なった。その後両Groupとも人工呼吸器を停止させ、脈圧が5mmHg以下となった時点于心筋温虚血時間の開始点とした。温虚血20分後、4℃のUW液50 mlで心臓を灌流した後、摘出し、4℃のUW液にて60分間単純浸漬保存を行なった。温虚血20分間と冷保存60分間に心筋誘電特性と硬度の測定を行なった。誘電特性の測定はインピーダンスアナライザ (HP-4194A, YHP社製) を用いて同軸電極を左室自由壁に密着させ、電気伝導度(G)と電気容量(C)を測定した。 $\tan \delta [= G/\omega C = G/(2\pi f \cdot C)]$ を算出し、測定周波数域内10⁷付近のtan δの極大値をtan δ_mとした。温虚血および冷保存中のtan δ_m値とそれぞれの群の温虚血開始時のtan δ_m値の差をΔtan δ_mとした。心筋硬度の測定にはtactile measurement system (AXIOM社製) を用い、プローブ先端の振動素子に連続するチップを左心室心尖部に15gの圧力で接触させた状態で測定を行った。その際の共振周波数(F_x)の振動素子の固有振動数F₀からの変化量をΔF (=F_x-F₀)とした。温虚血および冷保存中のそれぞれの群のΔF値と温虚血開始時のΔFの差をdelta ΔFとした。また、viabilityの検討として誘電特性との相関について評価を行なった。

統計手法：Group間の比較には反復測定一分散分析法を用いた。相関係数の検定にはピアソンの相関係数検定を用いた。P値は0.05以下を有意とした。

研究結果

組織誘電特性：Group Aでは温虚血時間とともにΔtan δ_mは徐々に低下した。一方Group Bでは温虚血7分をピークとする一過性の増加を認めたものの後に低下した。温虚血を終了し冷保存を開始した時点で誘電特性が上昇し、その後冷保存時間とともに緩やかに低下した。両Group間の数値の推移に有意差を認めた (p<0.001)。

心筋硬度：両Groupとも温虚血時間中のdelta ΔFは徐々に増加したがその増加はGroup Aでやや大きい傾向

であった。冷保存を開始した後はGroup A, Group Bともその増加はほぼ停止し、約30分間不変であった。冷保存30分後よりGroup Aにおいてその値は増加した。その推移に2Group間で有意差を認めた ($p < 0.001$)。

両Groupの別なく $\Delta \tan \delta m$ と ΔF の間の相関をみたところ、両値間で相関係数は0.285と小さいものの $P < 0.001$ と有意な負の相関を認めた。

考察

心停止ドナー臓器の移植への臨床応用は確実にドナープールの拡大につながる。このような marginal donor ではその viability を移植前に確実に評価する必要がある。今回われわれは、呼吸停止から心停止をきたす臨床的に再も遭遇する可能性のある条件を設定し、冷却保存が施行されるまでの温虚血時間を20分に設定してその心臓の状態を検討することとした。実験的に誘電特性が冷保存心のATPおよび再灌流後心機能と有意に相関すると Ishikawa および坂東らは心臓を用いた研究にて報告している。

一方心停止後の蘇生心においては一般的に「stone heart」と呼ばれる心筋硬化を伴う心筋拡張能障害が大きな問題となる。実験的には心室細動誘導後、閉胸式心マッサージ中の心臓の変化を観察した報告があり、これによれば心肺蘇生中の時間経過とともに徐々に心臓の拡張障害が生じ、1回拍出量が減少すると同時に左室自由壁厚も増加する。その結果広範な心筋虚血の際に引き起こされる心筋の拘縮性変化の際に起こる進行性の左心室コンプライアンスの損失とよく似た所見が認められると報告されている。また、心停止ドナーからの摘出心を用いた検討において、PGE1の投与がその温存に有用であったとの報告がされており、その作用機序として虚血再灌流障害防止作用が指摘されている。本実験のGroup Aでは、その $\Delta \tan \delta m$ の低下がGroup Bに比して大きく、有意差を認めた。一方で、心筋硬度はPGE1を投与したGroup Bでその上昇が低値であり、有意差を認めた。

結語

心筋保護に有用であるとされるPGE1の投与により $\Delta \tan \delta m$ の低下も抑制され、心筋の硬化が抑制されたことが考えられる。硬度と誘電特性の相関を認め、硬度計による心筋硬度測定が停止心の viability 予測に有用である可能性およびPGE1が停止心の viability を改善させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 段貴新は、組織誘電特性と硬度計を用いた心筋 viability の評価法および心筋保護効果を有するとされるPGE1の投与が、その硬度、誘電特性に及ぼす影響を検討した。その結果、硬度と誘電特性による viability 評価の可能性およびPGE1投与による心筋の viability 向上の可能性を明らかにした。

本研究は、心停止ドナー心の viability の予測可能性を示唆し、心移植に際し、その臓器保存限界を知る上で、少なからず貢献するものと認められる。

[主論文公表誌]

心停止ドナー心の viability 予測に関する実験的研究：組織誘電特性と硬度計を用いた評価法

岐阜大医紀 2003 ; 51 : 163~167