肺移植時の虚血再灌流傷害に関する実験的研究

大 谷 嘉 己

群馬大学医学部第二外科学教室

(平成10年12月2日 受付)

は じ め に

ヒトにおける肺移植は1963年にHardyが第一例目を行って以来、1997年には片肺移植は年間625例、両側肺移植は年間595例が施行されており、既に広く受け入れられている治療法である。術後成績は6年生存率が約40%、50%生存期間が3.7年と報告されている¹⁾。死亡原因は、移植後1年以上の症例では拒絶反応が最も多いが、移植後1年未満では、感染症や虚血再灌流傷害等によるグラフト機能不全が多い。この結果は術後管理の困難さを示すものであり、肺移植後の成績向上を目指したより一層の基礎的な研究が必要とされている。

虚血再灌流傷害

摘出されたドナー肺は、移植して血流が再開されるまでは虚血状態にあり、その後の再灌流により微小血管の内皮細胞傷害が引き起こされる。そのメカニズムの一つに、活性化されたT-cellリンパ球がマクロファージからのTNF- α やIL-1といったサイトカインの分泌を促す。これらサイトカインによりその他の炎症性サイトカインの産生を誘導し²⁾、また活性化された好中球が遊走および肺血管内皮細胞への接着により内皮細胞が傷害を受けると言われている^{3,4)}。サイトカインネットワークの核として、TNF- α とIL-1は重要な役割を担っている^{5,6)}。それ故、虚血再灌流傷害時におけるサイトカインのコントロールは、早期のグラフト機能を改善する可能性がある。

我々は、IL-1とTNF- α の産生阻害剤であるFR167653^{7,8)}の虚血再灌流傷害に対する効果をラットの温阻血肺モデルを使って検討した。以下にその実験の概要を述べる。

実験モデル

雄のWistarラットを全身麻酔下に人工呼吸器に装着し、左開胸、全身ヘパリン化後、左気管支、肺動脈、肺静脈をそれぞれ1時間遮断し、再灌流後に閉胸した。薬剤(FR167653 : 0.1mg/kg/hr)または溶媒(生食)を、虚血30

分前から再灌流2時間後まで持続注入した。FR167653が肺の再灌流傷害を抑制することを確認した後、0.1mg/kg/hrの投与量に新たに0.05mg/kg/hrおよび0.025mg/kg/hrの濃度追加実験をして、至適投与濃度を求めた。更に薬剤投与開始時期を新たに再灌流5分前および再灌流5分後を追加することで、至適投与開始時期をも併せ検討した。また、FR167653の作用機序を解明するために、サイトカインの転写および翻訳を調節するとされている⁹⁾ p38 MAP kinase 蛋白の発現を調べた。

結果は、0.1mg/kg/hrの濃度で虚血30分前より投与開始したFR167653群が、溶媒を投与したコントロール群に較べて、1週間生存率、再灌流2時間後の血液ガス(PaO₂およびSaO₂)、サイトカイン(IL-1 β)の抑制および組織学的な肺損傷の抑制^{10,11)} 更にはp38 MAP kinase 蛋白発現の抑制に対しても優れていた¹²⁾。生存率は濃度依存性に良好で¹²⁾、FR167653を早期に投与を開始するほど良好であった¹³⁾。本実験系で、p38 MAP kinase 蛋白の発現が抑制されたことから、サイトカインの転写抑制により、サイトカインそのものが直接的にその産生を抑制されることが示唆された。

本薬剤はイヌの肺¹⁴⁾、肝臓¹⁵⁾、心臓¹⁶⁾、小腸を用いた実験でもその有用性が確認されている。FR167653の作用

の詳細は未だ明らかではないが、今回の実験結果を含めてこれらの実験結果により肺の虚血再灌流傷害に有用であることが示唆された。

結 論

FR167653は肺虚血再灌流傷害を改善し、p38 MAP kinase 蛋白の発現抑制により炎症性サイトカインの産生を阻害する。

今 後 の 展 望

この実験結果から、FR167653 はレシピエントの予後を決定する重要な因子である虚血再灌流傷害を抑制することが判明し、将来肺移植後の治療成績に大きく寄与するものと考えられる。更に、日常の診療で遭遇する虚血再灌流傷害（梗塞、腸管膜動脈閉塞症、myonephropathic metabolic syndrome 等）においても、充分臨床応用が可能であると考えている。

謝 辞

今回、第2回北関東医学会奨励賞を戴きました。これまで御指導していただいた群馬大学第2外科学教室の森下靖雄教授に深謝いたしますと共に、本研究に対して御指導御協力をしていただいた第2外科学教室員の皆様に感謝をいたします。また、この実験においてFR167653の御提供および御指導を戴いた藤沢薬品工業(株)に深謝いたします。

文 献

- 1) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation : fifteenth official report-1998. J Heart Lung Transplant 1998 ; 17 : 656-668.
- 2) Haefner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, et al. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1989 ; 98 : 1100-1106.
- 3) Serrick C, Adoumie R, Giaid A, et al. The early release of interleukin-2, tumor necrosis factor- α and interferon- γ after ischemia reperfusion injury in the lung allograft. Transplantation 1994 ; 58 : 1158-1162.
- 4) Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1993 ; 106 : 1008-1016.
- 5) Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. Ann Thorac Surg 1993 ; 56 : S92-96.
- 6) Seekamp A, Warren JS, Remick DG, et al. Requirements for tumor necrosis factor- α and interleukin-1 in limb ischemia/reperfusion injury and associated lung injury. Am J Pathol 1993 ; 143 : 453-463.
- 7) Yamamoto N, Sakai F, Yamazaki H, et al. Effect of FR167653, a cytokine suppressive agent, on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. Eur J Pharmacol 1996 ; 314 : 137-142.
- 8) Yamamoto N, Sakai F, Yamazaki H, et al. FR167653, a dual inhibitor of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α , ameliorates endotoxin-induced shock. Eur J Pharmacol 1997 ; 327 : 169-175.
- 9) Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, et al. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. Nature 1994 ; 372 : 739-746.
- 10) 大谷嘉己, 竹吉 泉, 飯野佑一ら. ラットにおける肺虚血再灌流障害に対するFR167653の効果 (第1報). 日外会誌 1997 ; 98 : 898.
- 11) Otani Y, Takeyoshi I, Yokoe T, et al. Effects of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in rats : A preliminary study. Transplant P 1998 ; 30 : 3368-3369.
- 12) Otani Y, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. The effect of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in rats. J Heart Lung Transplant (in press).
- 13) Otani Y, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. FR167653 ameliorates pulmonary ischemia-reperfusion injury. Transplant P (in press).
- 14) Kamoshita N, Takeyoshi I, Ohwada S, et al. The effects of FR167653 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. J Heart Lung Transplant 1997 ; 16 : 1062-1072.
- 15) Kobayashi J, Takeyoshi I, Ohwada S, et al. The effects of FR167653 in extended liver resection with ischemia in dogs. Hepatology 1998 ; 28 : 459-465.
- 16) Koyano T, Takeyoshi I, Takahashi T, et al. Effects of FR167653 on ischemia-reperfusion injury : evaluation through preservation and transplantation in canine hearts. J Heart Lung Transplant (in press).