

論文の内容の要旨

論文題目 同種大動脈移植後石灰化の抑制法に関する研究

指導教員 小野 稔 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 18 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 木下 修

序文

同種心臓弁・血管は抗感染性・抗血栓性において人工弁・人工血管より優れ、心臓血管外科領域においては重症感染性心内膜炎・感染性大動脈瘤、人工弁感染症・人工血管感染症、および一部の先天性心疾患で最後の切り札的な使われ方をしている。肝臓外科領域では生体肝移植における静脈系の再建に同種静脈が用いられ、適切な大きさ・形状の静脈片を用いて迅速に再建できることで移植片のうっ血を回避し、また、生体ドナー手術の安全性を高めるのにも貢献している。これら同種心臓弁・血管は心停止後のドナーより提供・摘出され、抗菌処理・トリミングを行った後、液体窒素の気相下で凍結保存して必要時に SHIPPING される。

東京大学医学部附属病院（以下、東大病院）では、1998 年より心臓外科・呼吸器外科お

よび肝胆膵外科・人工臓器移植外科により心臓弁・血管の組織バンクを設立し運営しており、日本国内最大の心臓弁・血管の組織バンクとなっている。専任の組織移植コーディネーターがおり、ドナー情報が入ると心臓血管外科医・肝臓外科医よりなる摘出チームを編成して提供病院へ向かい、ドナーの心停止後に大動脈弁・僧帽弁・上行弓部大動脈、肺動脈弁・肺動脈、下行大動脈、上大静脈、下大静脈、門脈、腸骨静脈、大腿静脈を摘出する。心停止から摘出までの温阻血時間は6時間以内が目標となっており、摘出した組織は直ちに抗生剤入りのメディウムに浸漬し冷蔵保存される。抗生剤入りメディウムに24～48時間浸漬した後、クリーンベンチ内でトリミングを行い、組織ごとに保存液とともに2重に包装して、プログラムフリーザーでマイナス80℃まで冷却して凍結する。凍結したグラフトは液体窒素の気相（マイナス180℃）で保存し、使用期限は5年としている。

東大病院組織バンクでは1998年から2009年9月までに160名のドナーより組織の提供を頂いた。心臓弁・血管の組織バンクとしては日本国内最大の東大病院組織バンクでもドナー数に限りがあるため、同種心臓弁・血管の SHIPPING は適応を厳格にしているが、心臓血管外科領域で最も多く適応とされているのは、大動脈弁位の重症感染性心内膜炎および人工弁感染症である。この病態は非常に重篤で致死的なもので、外科治療を要する場合、人工弁や人工血管などの人工物を用いた治療では感染を制御することができない可能性も高く、同種組織を用いた外科治療なくして救命できなかったと考えられるものも少なくない。

私の研究は、まず第1章で、東大病院組織バンクより SHIPPING された同種大動脈弁を用いて大動脈弁位の重症感染性心内膜炎または人工弁感染症に対して大動脈基部置換術を

行った症例についてまとめた。術前状態・術後成績を明らかにし、中遠隔期に移植片の機能不全にて再手術となった場合についても検討した。第2章では、移植後中遠隔期に問題となってくる同種大動脈の石灰化に関して、その抑制方法をラットによる動物実験で検討し、今後の臨床応用の可能性について考察を加えた。

第1章

重症感染性心内膜炎・人工弁感染症に対する凍結保存同種大動脈弁を用いた大動脈基部置換術 —東大病院組織バンクからの SHIPPING 症例の検討—

【目的】

弁輪膿瘍を伴う感染性心内膜炎や人工弁感染症は重篤で致死的な病態とされ、人工弁・人工血管を用いた手術治療では感染が制御困難な場合もあり、同種大動脈弁を用いた大動脈基部置換術の良い適応とされている。東大病院組織バンクより同種大動脈弁が SHIPPING されて感染性疾患に対して大動脈基部置換術が行われた症例について検討し、術前状態・治療成績を明らかにした。

【対象と方法】

1998年12月から2008年12月までに東大病院組織バンクより SHIPPING された同種大動脈弁を用いて大動脈弁位の感染性疾患に対して大動脈基部置換術が行われた52患者・54手術を対象とし、術前状態・術後経過を調査した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出した。

【結果】

平均年齢 53.4 歳。男性 44 例。観察期間は 4 日～122 カ月（中央値 23.9 ヶ月）。

手術時の大動脈弁種類は自己弁 11 例、機械弁 33 例、生体弁 7 例、同種大動脈弁 2 例、自己肺動脈弁（Ross 手術後）1 例。41 例で弁輪膿瘍を認め、自己弁の 11 例は全て弁輪膿瘍を伴うものであった。

30 日死亡が 5 例（9%）で、入院死亡は 9 例（17%）。入院死亡 9 例の死因は、出血が 3 例、制御不能な感染（縦隔炎または敗血症）が 5 例、心機能低下から多臓器不全が 1 例であった。遠隔死亡は 7 例（13%）。感染再燃による敗血症が 1 例、弁逆流による心不全が 1 例、その他 5 例は他病死。3 年生存率 72%、5 年生存率 60%であった。

移植した大動脈基部組織に対して再手術を要したのは 10 例（19%）。うち 5 例は死亡。再手術の原因は仮性瘤が 9 例（うち 2 例は出血、2 例は高度弁逆流）、弁尖の異常による高度弁逆流が 1 例であった。

【考察】

重症感染性心内膜炎や人工弁感染症に対する外科治療において、東大病院組織バンクの治療成績は、諸外国からの報告と比べ、30 日死亡・5 年生存率ともに、人工弁を用いた治療より概ね良好で、同種組織を用いた治療では遜色ないものであった。一方で術後に仮性瘤などの問題から再手術を要する例も少なくなく、慎重な経過観察が必要であるとともに、移植片機能不全の原因や再手術の際に支障となるものを制御していく治療法の開発が必要である。

第2章

リン酸バインダーを用いた同種大動脈移植後石灰化の抑制に関する検討

【目的】

第1章で述べた如く、大動脈弁位の重症感染性心内膜炎および人工弁感染症に対する同種大動脈弁を用いた外科治療は概ね妥当な治療成績であった。しかし再手術を要する例も少なくなく、東大病院組織バンクではその原因として仮性瘤が最多であった。同種大動脈移植後、移植片の石灰化が問題となることも多い。この同種大動脈移植後石灰化は若年患者において、より高頻度に、より早期に生じてくることが臨床的に知られているが、若年患者の生理的高リン血症がその一因であるとの報告がある。リン代謝は腸管からの吸収と尿中への排泄が大きな割合を占めるが、尿中へのリン排泄が不十分となる慢性腎不全患者で高リン血症が問題となることが多く、腸管からのリン吸収抑制を目的としたリン酸バインダーが用いられている。

リン酸バインダーが同種大動脈移植後石灰化を抑制するとの仮説を立て、ラットを用いた動物実験にて検討した。リン酸バインダーは、近年臨床使用開始された炭酸ランタンと、古くから使用されている炭酸カルシウムを用いた。

【方法】

4週齢 BN ラットの動脈を摘出し、直ちに4週齢 LEW ラットの腹部皮下に移植した。移植後に与える餌が、通常の餌 (ND)、3%の割合で炭酸ランタンを混じた餌 (3%La)、3%の割合で炭酸カルシウムを混じた餌 (3%Ca)、の3群に分け各群9匹とし、移植14日後に

犠牲死として移植片と血清を採取した。移植片の一部はホルマリン固定後、HE 染色、EVG 染色、Von-Kossa 染色を行って病理組織学的に評価した。石灰化の主成分であるリン酸カルシウムを黒染する Von-Kossa 染色において、石灰化の程度を 4 段階の Calcification Score (0 : 石灰化なし～3 : 半周以上石灰化あり) を定めて半定量的に比較検討した。石灰化の定量的評価法として、摘出した移植片を過酸化水素水と硝酸で完全に溶解し、原子吸光度分析法によってカルシウム含有量を測定した。また、血清中のリン代謝に関わる諸因子を測定した。数値データは平均±標準誤差で表し、群間の比較には t 検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

病理組織学的には、HE 染色および EVG 染色において、ND 群の多くで中膜弾性板の破壊が見られ、同部位では Von-Kossa 染色で強い石灰化が見られた。一方、リン酸バインダー投与群である 3%La 群と 3%Ca 群ではそのような中膜構造の破壊は軽度であった。

Von-Kossa 染色において定めた Calcification Score は ND 群 : 2.6 ± 0.2 、3%La 群 : 1.2 ± 0.4 、3%Ca 群 : 0.8 ± 0.4 で、リン酸バインダー投与群で有意に低値であった。移植片の乾燥重量あたりのカルシウム含有量 (mg/dry · g) は、ND 群 : 48.9 ± 8.7 、3%La 群 : 15.8 ± 3.4 、3%Ca 群 : 8.9 ± 3.4 で、これも有意にリン酸バインダー投与群で低値であり、リン酸バインダー投与による石灰化の抑制が示唆された。血清 P 濃度 (mg/dl) と血清 Ca 濃度 (mg/dl) は、ND 群 / 3%La 群 / 3%Ca 群でそれぞれ、 $15.4 \pm 0.3 / 12.5 \pm 0.5 / 11.7 \pm 0.4$ 、 $11.5 \pm 0.3 / 12.2 \pm 0.2 / 13.5 \pm 0.4$ であり、ND 群と比べ 3%La 群と 3%Ca 群では同等の血清 P 濃度低下がみられ、3%Ca 群は ND 群および 3%La 群と比べ有意に血清 Ca 濃度が高値であった。

【考察】

ラット同種異型大動脈皮下移植モデルにおいて、リン酸バインダーである炭酸ランタンおよび炭酸カルシウムは同種大動脈移植後石灰化を抑制した。炭酸カルシウム投与群では有意な血清 Ca 濃度の上昇があり、高 Ca 血症による有害事象が危惧され、炭酸ランタンの方が安全に使用できる可能性がある。