

— 話 題 —

臓器移植：臓器保存法に関して

第二病院病理部 松本 光司

1998年10月に臓器移植法が制定され、堰を切ったように脳死臓器移植が始まるのではないかと思われたが、これまでに12例(2001年3月4日現在)と思いのほか行われていないのが現状である。移植施設の限定や生体臓器移植(特に生体肝移植)の定着あるいは脳死を人の死と認めたい本邦の国民性などが要因となって、移植が遅々として進まないのかも知れない。しかし、少しずつではあるが脳死臓器移植は行われる傾向にあり、移植の現場で働く医師は臓器移植の成績を向上させるために、これまで主流であった生体臓器移植とは異なった条件下での対応が迫られるものと思われる。

臓器移植では単にドナーから臓器を摘出しレシピエントに移植すると言うばかりではなく、成績向上のためにドナーから摘出した臓器をいかに良好な状態で移植することが出来るように保存しておくのが大きな問題の一つである。生体臓器移植であれば臓器摘出から移植までの時間を短縮するための調節が可能であるが、臓器の摘出と移植が異なった施設で行われる脳死臓器移植では困難である。外科手技の進歩や手術(医療)器具の向上により、移植に際する臓器摘出術や吻合手技は徐々に問題となくなってきたており、摘出した臓器をいかに良好に保存できるかが、移植手術後に臓器が良好に機能するか否かを決定する大きなポイントとなる。また、最近では、non-heart beating donor(NHBD)から摘出した臓器を良好に保存することにより、心臓死からの臓器移植をも可能にしようとする試みが動物を用いて実験的に行われている。

生体内の臓器は長時間血流が途絶えると壊死に陥る。臓器にもよるが、肝臓は常温状態で血流を遮断すると30~90分で不可逆的な変化が起こるとされている。臓器保存法には単純冷却法、持続灌流法、凍結法などがあるが、いずれも低温状態で行われる保存法である。現在最も臨床的に応用されているのは単純冷却法であるが、臓器摘出時に保存液で灌流し、摘出後に同様の冷却した保存液に浸漬する方法である。臓器を冷却することにより酸素消費量を抑制することが出来るが、冷却保存に際し細胞膜のNa-K pumpが破壊されるため、保存液には高カリウム/低ナトリウムの細胞内液と同様の組成のものが有利とされ用いられている。当初はCollins液、Euro-Collins液、Sachs液などが用いられていたが、現在ではBelzerらWisconsin大学外科のグループにより開発されたUniversity of Wisconsin(UW)液により飛躍的に保存時間が延長され、主としてこれが使用されるようになった¹。さらにUW液には保存障害に有効と考えられている種々の薬剤が添加され、臓器保存時間の延長および保存状態の改善が試みられている。また、保存終了後の血流再開時には、臓器に対して活性酸素、細胞外プロテアーゼおよびサイトカインなどによる障害性変化が

出現するため、これを抑制する目的で種々の薬剤を灌流液に添加する方法が提唱されているが、臨床的にはまだ十分普及されておらず、保存時間の延長および移植後の良好な機能発現を確保するためには今後さらに改善が要求される。われわれもnon-heart beating donor(NHBD)、つまり心臓死からの臓器移植を可能にすることを前提に、臓器障害に關与する炎症性サイトカインなどの因子を抑制するための薬剤添加により、臓器の保存状態を改善すべく研究(共同研究)を行っているのでその一部を紹介する。移植後の虚血再灌流障害は炎症性サイトカイン(特にIL-1 β やTNF α など)の放出により惹起されるが、肺移植では虚血(温粗血)再灌流後に呼吸機能ばかりでなく心機能も著しく低下する。われわれは、炎症性サイトカインの産生を抑制すべく、常温での肺血行遮断時にpyrazolotriazin誘導体薬剤による灌流を行い、RT-PCR法にて血中IL-1 β の抑制を確認すると同時に、良好な組織の保存および心拍出量の改善と生存率の延長を得た²。また、心臓移植では、一般に用いられる細胞内液に類似した組成のUW液に対して、近年開発された細胞外液タイプの保存液(Celsior液)による保存時間の延長と細胞内微細構築の良好な保存状態を確認し、さらに内因性nitric oxide(NO)分泌誘発剤(FK 409: [+ / -] - [E] 4-ethyl-2-[(E) -hydroximino] -5-nitro-3-hexamide)を投与し、NOによるvascular integrityの保持を計り、虚血再灌流障害の抑制を形態的に確認するとともに心拍出量の改善を認めた^{3,4}。

移植に供する臓器の保存状態が悪ければ、移植外科医の技術がいかに優れていても臓器は生着できない。したがって、臓器保存方法の確立および改善は、脳死臓器移植を行う上で非常に重要な課題である。また、さらに臓器移植法が施行され脳死者からの臓器摘出が容認されたが、心臓死を人の死とする死生観が根強い本邦ではドナーの出現は少なく、心停止後の臓器摘出および移植がこれからの課題の一つとなると考えられる。したがって臓器の保存および再灌流によって出現する組織障害を詳細に把握し、より良い保存方法を確立することは、臓器移植の可能性を拡大すると同時に移植臓器生着の確率を高めるためにも重要なことである。

文 献

1. Jamieson NV, Sundberg R, Lindel S et al: Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation* 1988; 46: 517-525.
2. 竹吉 泉, 松本光司, 森下靖雄ほか: 肺の虚血再灌流障害に対するFR 167653の有効性. *今日の移植* 1998; 11(2): 245-247.
3. Mohara J, Morishita Y, Takeyoshi I, Matsumoto K et al: A Comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions based on 12-hr preservation followed by transplantation in canine models. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 1202-1210.
4. Mohara J, Takeyoshi I, Matsumoto K, Morishita Y et al: FK 409 ameliorates ischemia-reperfusion injury in heart transplantation following 12-hour cold preservation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 694-700.

(受付: 2001年3月5日)

(受理: 2001年3月13日)

E-mail: koshi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)