
心臓死肝移植をめざしたDBcAMPによるドナー肝procurementの試み

(06671176)

平成7年度科学研究費補助金〔一般研究(C)〕研究報告書

平成8年3月



研究代表者 澤 雅之
(旭川医科大学医学部助手)

はしがき

新しい免疫抑制剤であるサイクロスポリン・FK506の開発により、臓器移植の成績は飛躍的に向上し、成績向上に伴う臓器移植数の急激な増加は深刻なドナー臓器の不足をもたらしている。肝移植では、1人の肝臓を2つに分割して2人のレシピエントに移植する分割肝移植がドナー肝不足を克服するために試みられている。しかし、分割肝移植は高度な手術手技と厳密なレシピエント選択が要求され、限られた施設でしか行うことができない。また、わが国のような一部の国では脳死者からの臓器摘出はいまだに認められず、心臓死臓器移植の可能性が再検討されている。

初期の腎移植では、脳死者からの臓器摘出が認められていないことから通常心臓死者からの摘出腎が用いられた。しかし、心臓死者からの摘出腎は持続性の温阻血に曝され、急性尿細管壊死および初期機能不全の発生率が高かった。近年の深刻なドナー臓器不足により心臓死臓器移植の再評価が行われ、心臓死者からの摘出腎を用いた腎移植の成功が報告されるようになった。しかし、肝臓は阻血と再灌流障害に非常に感受性が高く、なんらかのprocurementが必要不可欠である。

血管内皮細胞におけるcyclicAMP濃度の減少およびadenylate cyclase活性の低下は、低酸素下の単層培養血管内皮細胞の膜透過性の増加をもたらす。したがって、cyclicAMPは脈管からの溶質の漏れ

を妨げる内皮細胞機能の維持に重要と考えられ、細胞内cyclicAMP濃度の変化は血管透過性の維持において重要な役割を果たしている。

DBcAMPは、高い膜透過性を有する外因性のcyclicAMPであり、我々はイヌ虚血性肝不全に対するDBcAMPの保護効果をすでに報告している。本研究の目的は、心臓死によって誘導された温阻血ドナー肝のprocurementにおけるDBcAMPの有用性を検討することである。

研究組織

研究代表者：澤 雅之（旭川医科大学医学部助手）

研究分担者：葛西真一（旭川医科大学医学部助教授）

山本 哲（旭川医科大学医学部講師）

研究経費

平成6年度 1、000千円

平成7年度 800千円

計 1、800千円

研究発表

7. 学会誌等

- (1) I. Tomita, M. Sawa, T. Munakata, Tanaka, S. Kasai:
Beneficial effect of DBcAMP on warm ischemic
injury of the liver induced by cardiac arrest.
Transplantation (in press)

1. 口頭発表

- (1) 富田一郎、澤 雅之、西田靖仙、真口昌介、棟方 隆、葛西眞一、
水戸廻郎、田中邦雄：DBcAMPを用いた心停止後肝donation
に関する実験的研究．第30回日本肝臓学会 平成6年7月
- (2) 富田一郎、澤 雅之、棟方 隆、葛西眞一、水戸廻郎、田中邦雄：
心停止後温阻血障害肝に対するDBcAMPの保護効果に関する実験
的研究．第30回日本移植学会 平成6年11月
- (3) 富田一郎、澤 雅之、棟方 隆、葛西眞一、水戸廻郎：心停止後
温阻血障害肝に対するDBcAMPの保護効果の実験的検討．
第31回日本移植学会 平成7年5月

研究成果

1. DBcAMP至適投与量および時期の検討

まずDBcAMPの至適投与量を検討するために、温阻血開始60分前のWistar系雄性ラット（体重250～300g）に種々の量（0.1、1、5、10、15、20あるいは30mg/kg B.W.）のDBcAMPを静注にて投与した。温阻血肝障害はヘパリン化（400 IU, i.V.）直後サイアミラール（50mg/kg B.W.）を静注することにより心停止させ、90分間室温（23-25℃）に放置することにより誘導した（図-1A）。

次にDBcAMP投与の至適時期を検討するため、温阻血前0、30、60、120または180分前に15mg/kgのDBcAMPを静注にて投与した。温阻血肝障害は同様にサイアミラールを静注することにより心停止させ、90分間室温に放置することにより誘導した（図-1B）。対象群にはDBcAMPのかわりに1mlの生理食塩水が静注投与された。温阻血終了後、50mlのKrebs-Henseleit溶液（37℃、pH 7.4）を5Frの門脈内留置カテーテル（ATOM、東京、日本）を通して門脈内に注入することにより肝臓から血液をフラッシュアウトし、腹腔内から摘出した。

2. DBcAMPによる温阻血障害保護効果の検討

温阻血肝障害に対するDBcAMPの保護効果を詳細に検討するため、心停止60分前に15mg/kg B.W.のDBcAMPを静注し、上述と同様の

方法で心停止後30、60、90、120または150分間室温に放置して温阻
血肝障害を誘導した（図-1C）。

Protocol

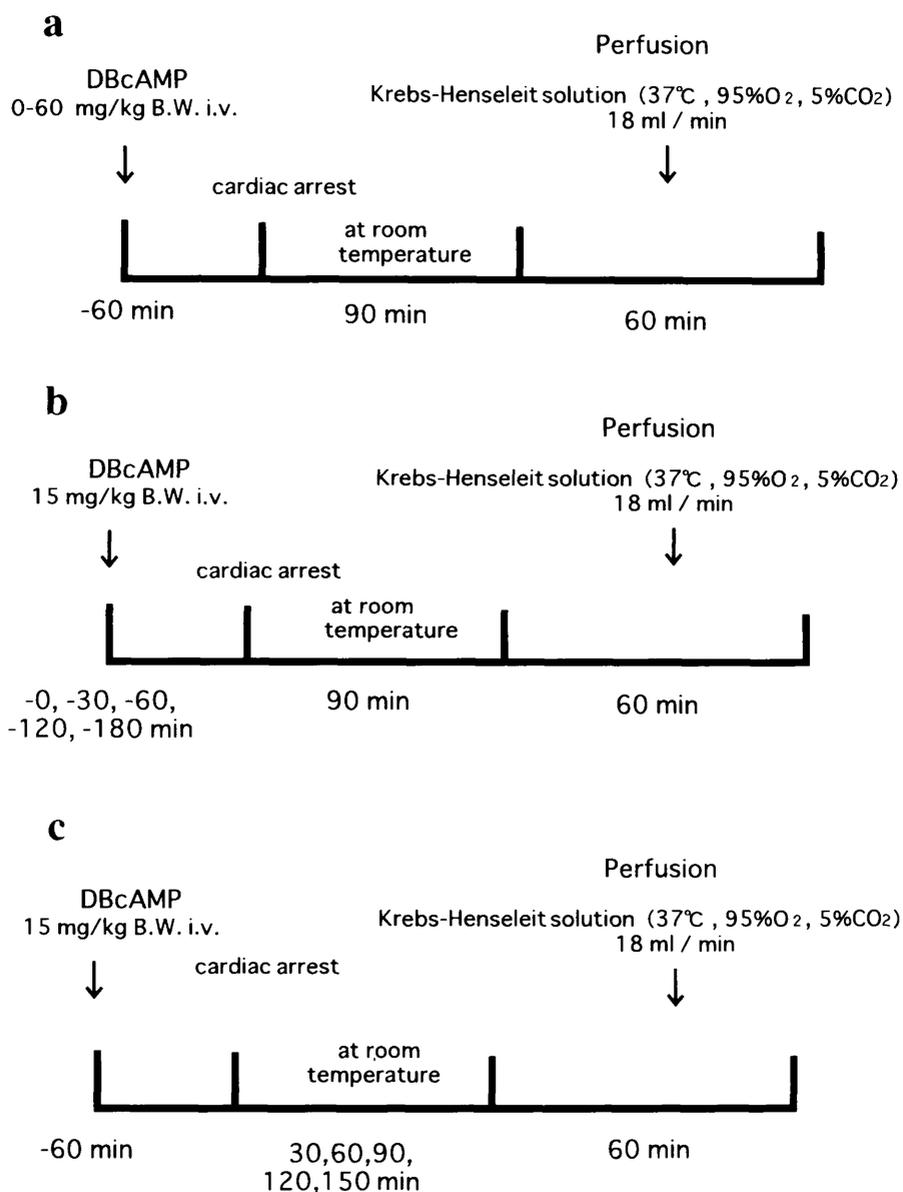


Fig. 1.: Experimental Protocol. a: Different doses of DBcAMP were given to rats at 60 min prior to warm ischemia to determine the optimal dose of DBcAMP pretreatment for livers subjected to 90 min of warm ischemia. b: 15 mg/kg B. W. of DBcAMP was given to rats at different timing prior to 90 min of warm ischemia to determine the optimal timing of DBcAMP pretreatment. c: 15 mg/kg B. W. of DBcAMP was given to rats at 60 min prior to different duration of warm ischemia

3. 解析

a. MRS分析

摘出された肝臓の β -ATPレベルは、Krebs-Henseleit溶液（37℃、pH 7.4）を用いて60分間灌流（18ml/min）する間に、 ^{31}P -MRSを用いて測定した。肝臓の β -ATPピークは灌流の終わりに記録され、正常肝の値で除した%ATPであらわし比較検討した。

b. 肝組織内cyclicAMP濃度の測定

肝臓のcyclicAMP濃度は、EIAキット（Cayman Chemical社、MI、USA）を使用して測定した。摘出肝をKrebs-Henseleit溶液（37℃、pH 7.4）にて60分間灌流（18ml/min）後、-80℃で凍結した。TCA1mlを各サンプル（1g）に加えホモジナイズした後、10分間1,500gで遠心分離された。TCA1mlを沈殿物に加え10分間1,500gでふたたび遠心分離した。その後、TCAを除去するためにジエチルエーテルおよび純水の混合液を沈殿物に加え、すべてのサンプルを分光光度計（Labsystems、フィンランド）を用いて414 nmにおける吸光度を測定した。

c. 灌流液中へのトランスアミナーゼ放出

肝実質細胞のviabilityを評価するため、60分間の灌流中10分毎に灌流液1mlをサンプリングし、LDHレベルをLDH-Iキット（Serotec、

札幌、日本) を用いて分光光度計にて測定した。

d. 灌流液中endothelin-1濃度の測定

Endothelin-1(ET-1)は、障害時に内皮細胞から分泌されるため内皮細胞のviability判定に有用とされている。灌流液中のET-1レベルは、microtitre endothelin EIAキット (Yamasa、東京、日本) を使用して分光光度計 (Labsystems、フィンランド) をにて測定した。

e. 組織学的観察

肝臓の組織学的検討は、Krebs-Henseleit液による60分間の灌流前後の摘出肝を10%ホルムアルデヒドで固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行って光学顕微鏡下で観察して行った。また、2.5% glutaraldehydeを含んだリン酸緩衝液 (pH 7.4) で肝臓を1ml/g肝組織の流速でin situ灌流して固定し、左葉および右葉から1mm²の大きさの肝組織片を採取し、電顕による微細構造の観察に供した。細切した組織片を4酸化オスミウムによって後固定し、アルコール系列の中で脱水してEpon 812に包埋した。超薄切片を酢酸ウラニルで染色し、電子顕微鏡 (JEM-ASID-4D; JEOL、東京、日本) を用いて微細構造を観察した。

f. トリパンブルー核陽性率

内皮細胞および肝実質細胞のviabilityを判定するために、Bradfordらの方法に従って肝臓をトリパンブルー液で灌流し、トリパンブルー色素排除テストを行った。肝臓を5分間かけて0.5から1.0ml/g肝組織/分の流速でKrebs-Henseleit溶液(37℃、pH 7.4)を用いて灌流し、次の5分間は2.0ml/g/minで灌流した。さらに200 μ Mのトリパンブルーを加えた灌流液で5分間灌流後、2%パラホルムアルデヒドおよび2%グルタルアルデヒドを加えて灌流固定した。標本は水溶性グリコールメタクリレートパラフィンに包埋され、トリパンブルー陽性である死細胞の核を同定するためにエオジンで染色された。トリパンブルー陽性核は、無作為に選択された6ヶ所の門脈域と中心静脈域を光学顕微鏡(400倍)下に観察して数えた。全細胞核数はHE染色標本において同様に数えられ、トリパンブルー核陽性率は陽性核数を全細胞核数で除して算出した。

g. 統計学的解析

測定値はmean \pm SDで表され、有意差検定はStudent's t 検定によって行われ、P < 0.05を有意差有りと判定した。

4. 成績

図-2は様々な量のDBcAMPを90分間の温阻血開始60分前に投与し

4. 成績

図-2は様々な量のDBcAMPを90分間の温阻血開始60分前に投与した場合の肝%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度の測定結果を示したものである。DBcAMP非投与群の肝%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度はそれぞれ $42.9 \pm 4.6\%$ および $345.0 \pm 66.4 \text{ pmol/g}$ 肝湿重量であった。DBcAMP投与群の%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度は投与量に依存した上昇傾向を示し、 15 mg/kg B.W. のDBcAMP投与はそれぞれ $67.9 \pm 6.1\%$ 、 $607.8 \pm 56.7 \text{ pmol/g}$ 肝湿重量の肝%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度と最大値を示した。 15 mg/kg B.W. 以上のDBcAMP投与では肝%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度の改善はみられず、 15 mg/kg B.W. がDBcAMPの最適投与量であることが判明した。

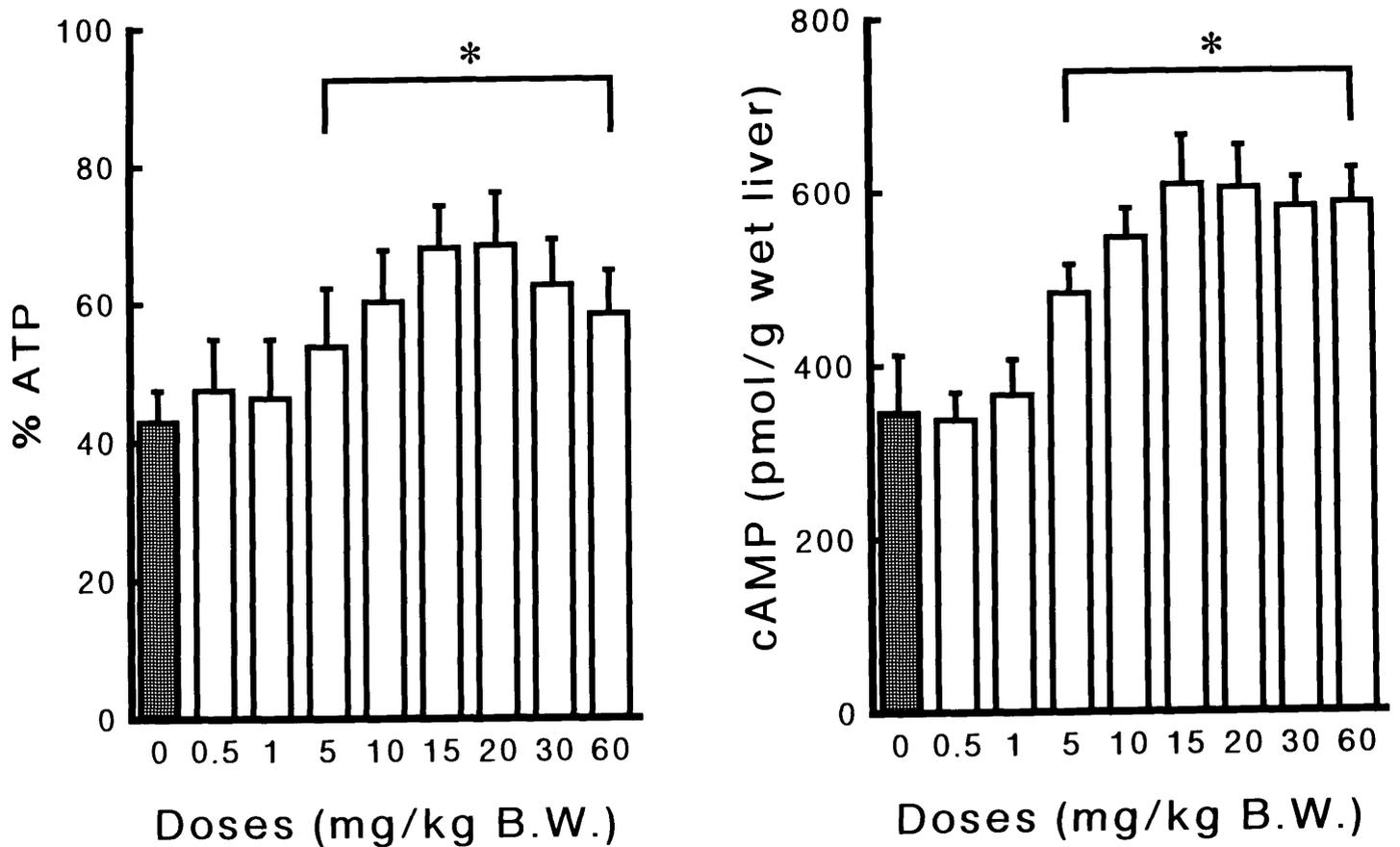


Fig.2.: The % ATP and the hepatic cAMP concentration after pretreatment with different doses of DBcAMP at 60 min prior to 90 min of warm ischemia. * P < 0.01 (vs. untreated livers)

図-3は90分間温阻血開始前の異なる時期に15 mg / kg B.W. の DBcAMPを投与した場合の肝%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度の測定結果を示したものである。心停止時にDBcAMPを投与された群の肝%ATPおよび肝組織内cyclicAMP濃度はそれぞれ $42.3 \pm 7.5\%$ および 360.2 ± 62.5 pmol / g 肝湿重量であり、いずれも非投与群の測定値との間に有意差を認めず、心停止同時投与は無効であった。心停止60分前にDBcAMPを投与された群の肝%ATPおよび肝組織内

cyclicAMP濃度はそれぞれ $67.9 \pm 6.1\%$ および 607.8 ± 56.7 pmol/g肝湿重量であった。心停止60分以上以前にDBcAMPを投与された群では、肝組織内cyclicAMP濃度の有意な減少が認められ、DBcAMP投与の至適時期は心停止60分前あることが判明した。したがって以降の実験では、温阻血開始（心停止）60分前にDBcAMP 15mg/kgB.W.を静注投与し、温阻血肝障害に対するDBcAMPの保護効果を検討した。

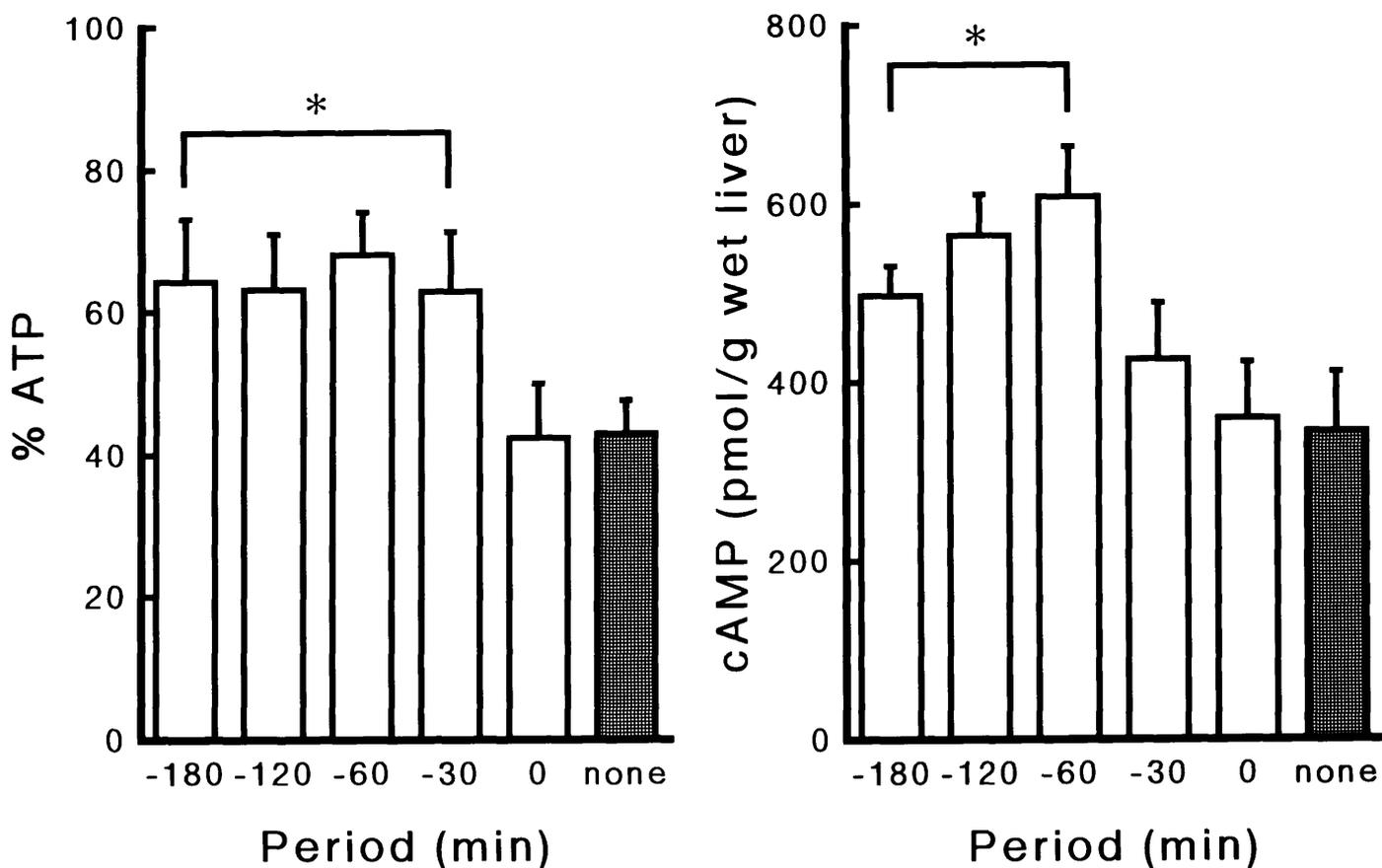


Fig.3.: The % ATP and the hepatic cAMP concentrations after pretreatment with 15 mg/kg of DBcAMP at different periods prior to 90 min of warm ischemia.* P < 0.01 (vs. untreated livers)

図-4に示されるように、30、60、90、120および150分間の温阻血障害を受けたDBcAMP非投与群の肝%ATPはそれぞれ 72.9 ± 4.1 、 53.6 ± 5.8 、 42.9 ± 4.6 、 26.3 ± 7.2 および $22.1 \pm 6.3\%$ であった。一方、30、60、90、120および150分間の温阻血障害に曝されたDBcAMP投与群の肝%ATPはそれぞれ 94.1 ± 4.8 、 74.1 ± 6.9 、 67.9 ± 6.1 、 45.9 ± 6.4 、 $41.7 \pm 5.3\%$ であり、DBcAMP投与群の肝臓は非投与群の肝臓より有意に高い%ATPを示した。

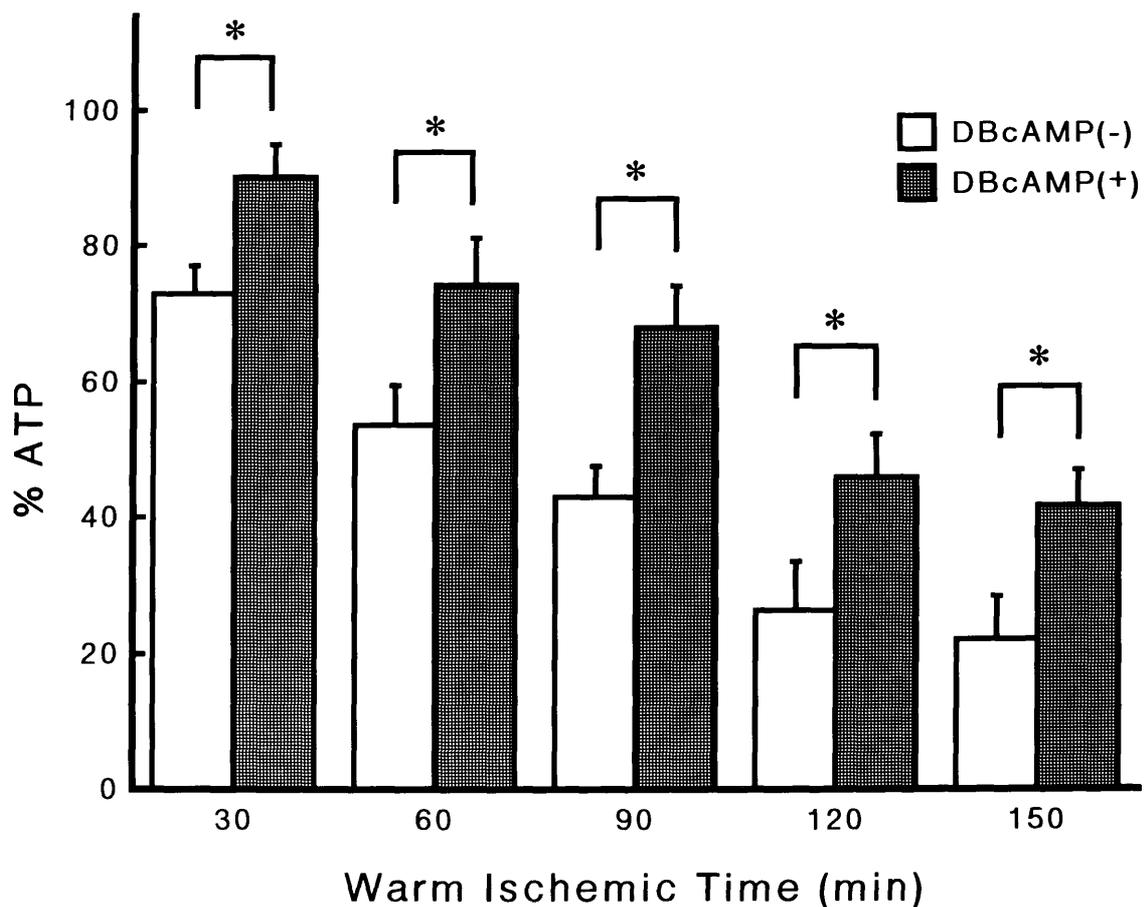


Fig. 4.: The %ATP level of livers subjected to 30, 60, 90, 120, and 150 min of warm ischemia. * $P < 0.01$ (untreated vs. DBcAMP-pretreated livers)

図-5は30、60、90、120および150分間の温阻血障害を受けたDBcAMP非投与群の肝組織内cyclicAMP濃度を示す。正常肝の組織内cyclicAMP濃度は 1372.5 ± 123.7 pmol/g肝湿重量であった。30、60、90、120あるいは150分の温阻血障害に曝された肝臓の組織内cyclicAMP濃度はそれぞれ 816.6 ± 66.3 、 502.7 ± 70.8 、 345.5 ± 66.4 、 256.5 ± 48.9 、 226.5 ± 45.4 pmol/g肝湿重量と温阻血時間の延長に伴い低下した。一方、DBcAMP投与群の肝組織内cyclicAMP濃度はそれぞれ 1191.4 ± 125.3 、 806.3 ± 84.7 、 567.8 ± 56.7 、 395.7 ± 52.4 、 309.9 ± 45.8 pmol/g肝湿重量と温阻血時間の延長に伴う低下を示していたが、非投与群に比べてその低下は有意に抑制されていた。

肝実質細胞のviabilityを検討する目的で、Krebs-Henseleit液で灌流中に逸脱したLDH値を測定した結果が図-6に示されている。90分間の温阻血障害を受けたDBcAMP非投与群の肝臓は、60分間の灌流中に 2097.8 ± 183.4 IU/dlのLDHを逸脱させた。一方DBcAMP投与群の肝臓のLDH逸脱量は非投与群に比して有意に低く 1164.0 ± 218.2 IU/dlであった。150分温阻血障害肝のLDH逸脱量は非投与群で 2829.0 ± 448.9 IU/dl投与群では 1769.2 ± 225.5 IU/dlであり、DBcAMPによる肝細胞障害抑制効果が示唆された。30ないし60

分間の短時間温阻血では、投与群と非投与群の間にLDH逸脱量の有意差を認めなかった。

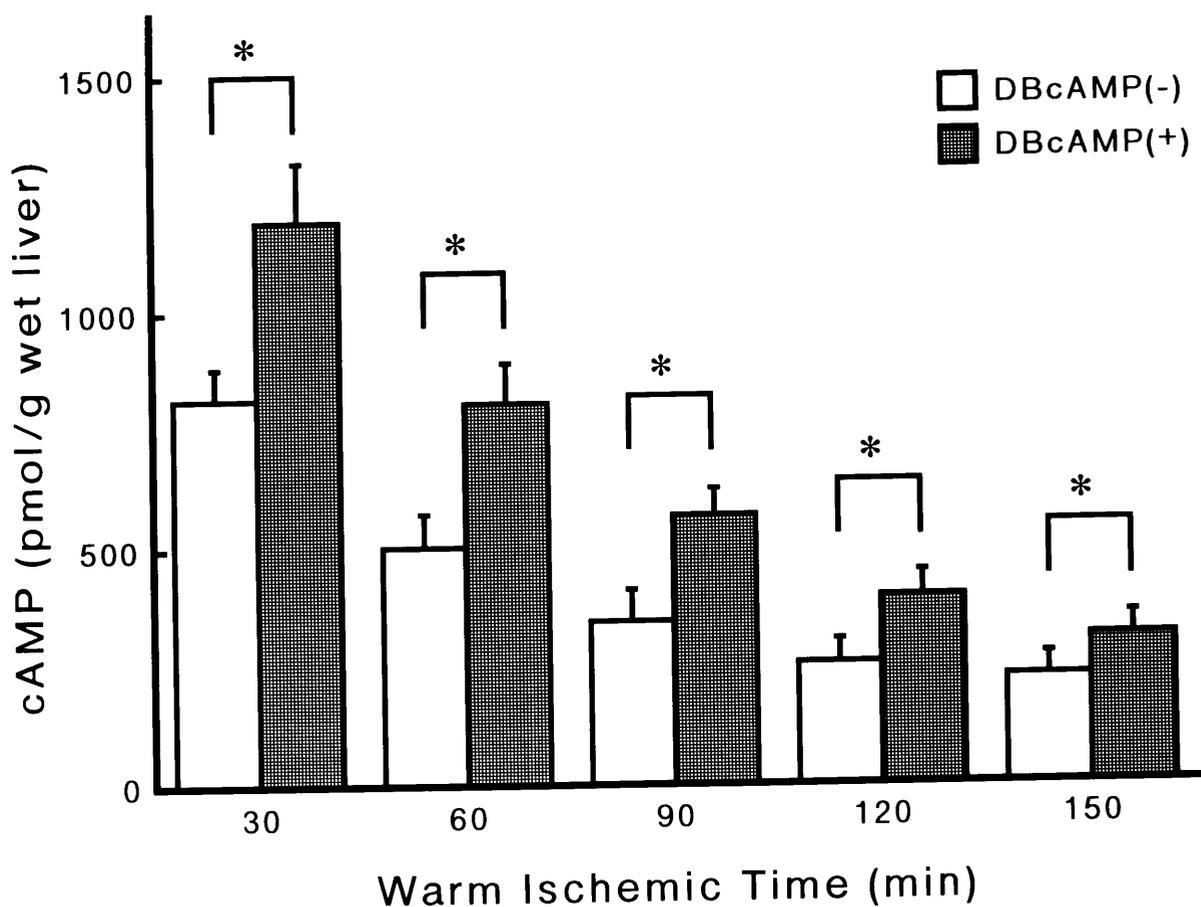


Fig. 5.: The hepatic cAMP concentration subjected to 30, 60, 90, 120, and 150 min of warm ischemia. *P < 0.01 (Untreated vs. DBcAMP-pretreated livers)

表1は、肝実質細胞および内皮細胞それぞれのviabilityをトリパンブルー灌流染色を行ってトリパンブルー核陽性率を算出した結果を示したものである。30分の温阻血肝障害肝の肝実質細胞トリパンブルー核陽性率は正常肝のそれと有意差を認めず、30分の温阻血では肝実質細胞障害が起こっていないことが示された。しかし、内皮細胞のトリパンブルー核陽性率は $9.9 \pm 3.8\%$ と軽度上昇し、すでに軽度の内皮細胞障

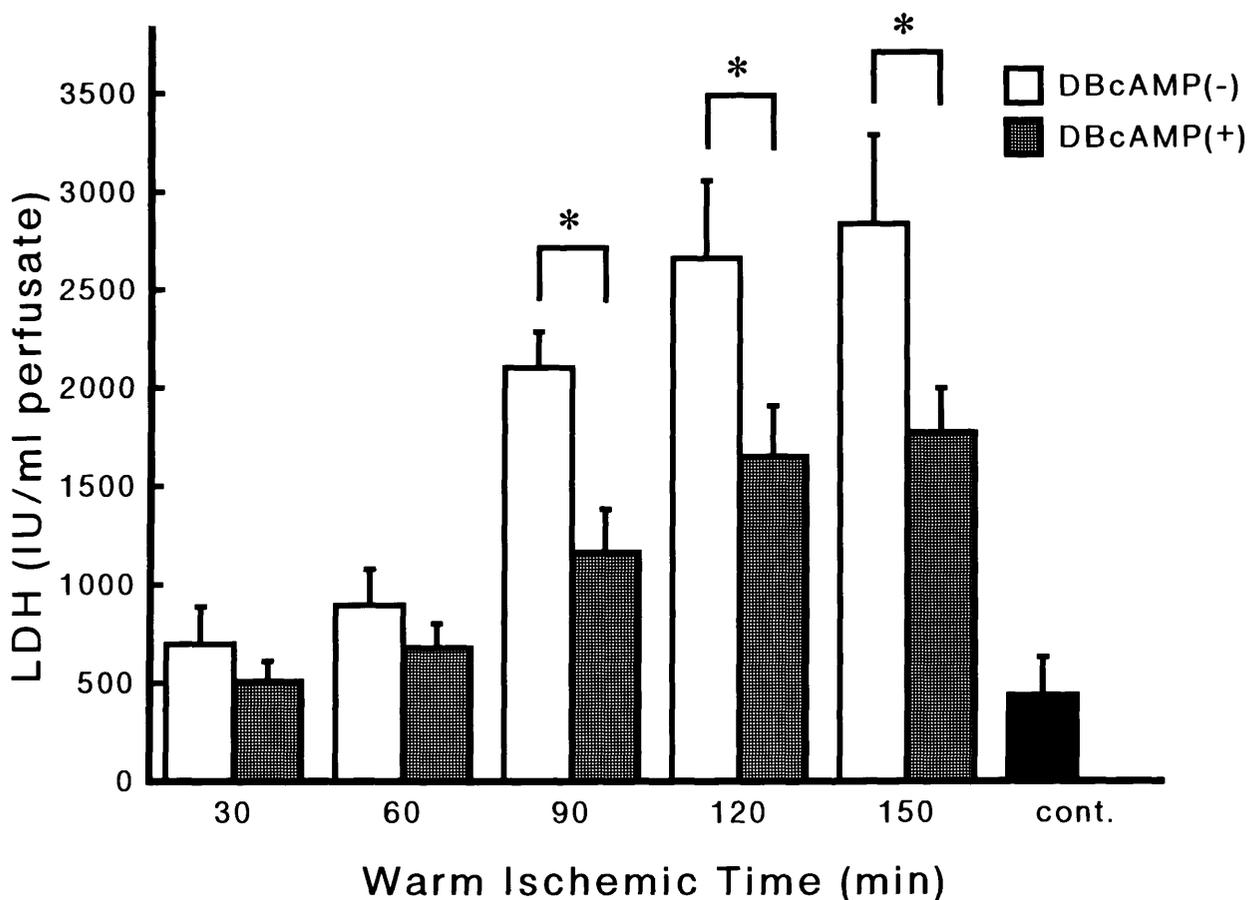


Fig. 6.: LDH levels into the perfusate subjected to 30, 60, 90, 120, and 150 min of warm ischemia. * $P < 0.01$ (untreated vs. DBcAMP-pretreated livers)

害が起こっていることが示唆された。一方、DBcAMP投与群の肝臓では内皮細胞のトリパンプルー核陽性率の増加がみられず、DBcAMP投与により内皮細胞障害が防止されたことが示された。60および90分間の温阻血に曝されたDBcAMP投与群の肝臓では、非投与群に比して有意に低い内皮細胞および肝実質細胞トリパンプルー核陽性率を示し、DBcAMP投与による内皮細胞および肝実質細胞障害の著明な軽減が示唆された。120ないし150分温阻血障害肝の内皮細胞はDBcAMP投与

群においても高いトリパンブルー核陽性率を示したが、DBcAMP投与群の肝実質細胞核陽性率は非投与群に比べて有意に低い値を示した(70.4 ± 11.2 vs. 39.3 ± 11.3%)。

Table-1. Trypan blue positive nuclei ratio

	nontreated %	DBcAMP pretreated %
Endothelial cells		
30 min	9.9 ± 3.8	3.7 ± 2.0 ^a
60 min	26.7 ± 6.2	12.7 ± 3.9 ^a
90 min	33.2 ± 6.9	18.5 ± 2.6 ^a
120 min	65.2 ± 13.4	42.9 ± 8.5
150 min	47.6 ± 9.9	46.7 ± 7.5
Hepatocytes		
30 min	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.5
60 min	5.9 ± 1.8	0.8 ± 0.4
90 min	41.5 ± 5.6	17.3 ± 5.1 ^a
120 min	58.2 ± 15.9	28.6 ± 13.7 ^a
150 min	70.4 ± 11.2	39.3 ± 11.3 ^a

% = Trypan blue positive nuclei (eosin stained) / Total nuclei (H-E stained)
^a : P < 0.01 (vs. nontreated)

図-7は温阻血肝障害に伴い60分間の灌流中に内皮細胞から灌流液に分泌されたET-1濃度の測定結果である。30、60、90、120または150分の温阻血障害を受けた非投与群の摘出肝60分間灌流後の灌流液

中のET-1濃度はそれぞれ 109.8 ± 34.8 、 139.5 ± 40.5 、 134.9 ± 48.3 、 183.7 ± 49.9 、 242.7 ± 44.2 pg/mlで、正常肝の 32.2 ± 7.0 pg/mlに比べて有意に高かった。DBcAMP投与は30および60分温阻血肝障害を有意に抑制したが（ 40.5 ± 17.6 vs. 109.8 ± 40.5 、 78.5 ± 22.5 vs. 139.5 ± 40.5 pg/ml）、90、120ないし150分の温阻血障害に対しては効果を発現せず非投与群と有意差を認めなかった。

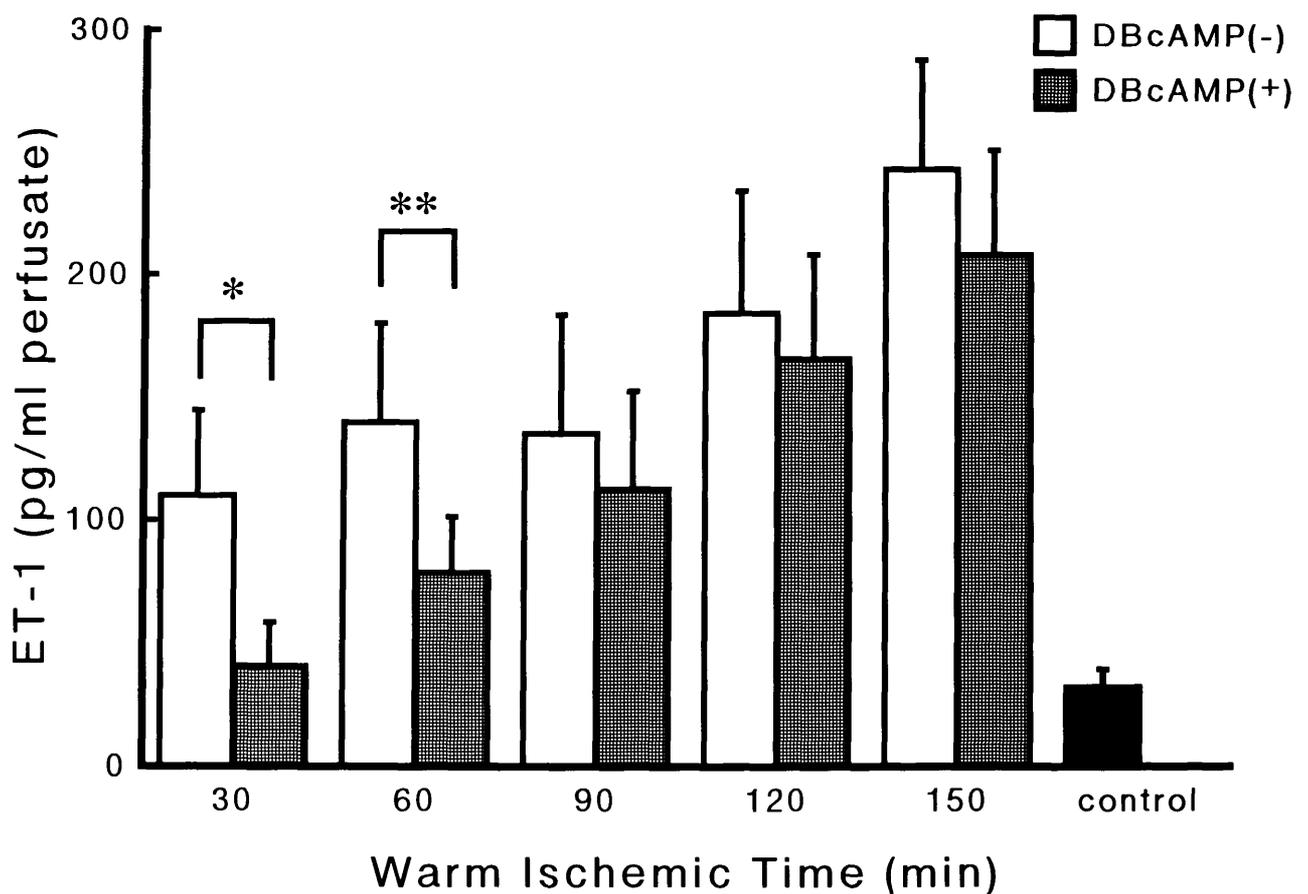


Fig. 7.: ET-1 releases into the perfusate from livers subjected to 30, 60, 90, 120, and 150 min of warm ischemia (ET-1: endothelin-1, perfusate: Krebs-Henseleit solution). * $P < 0.01$ (Untreated vs. DBcAMP-pretreated livers). ** $P < 0.05$ (Untreated vs. DBcAMP-pretreated livers)

光学顕微鏡による90分温阻血障害肝の60分間灌流後の形態学的観察では、肝実質細胞の腫大・空胞化および巣状壊死を認めた（図-8a）。一方DBcAMP投与群の肝臓では、内皮細胞および肝実質細胞の形態ならびに小葉構造は良好に維持されていた（図-8b）。

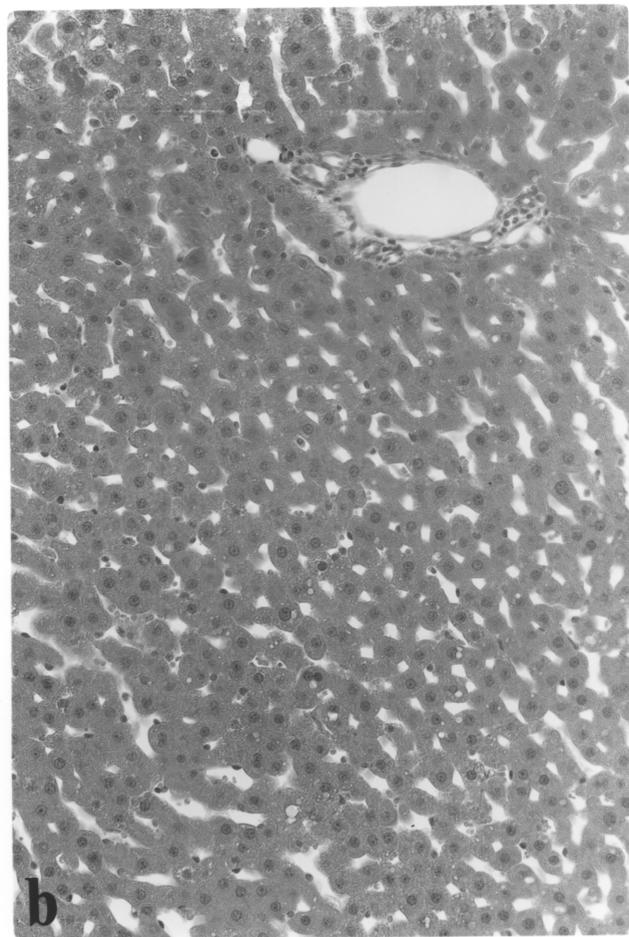
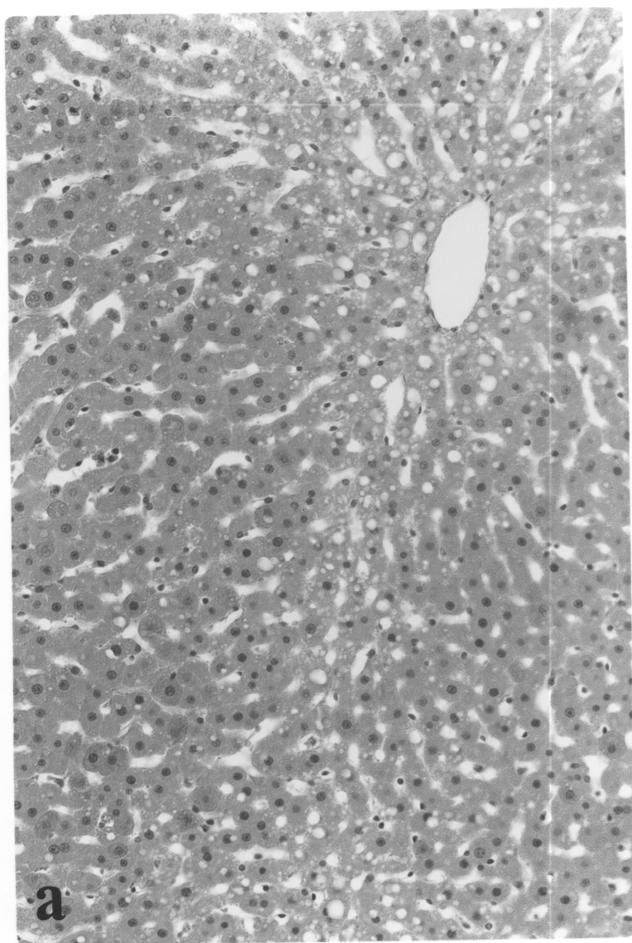


Fig. 8.: Photomicrographs of the liver after 90 min of warm ischemia (200 x, H-E stain).
a: Untreated liver subjected to 90 min of warm ischemia. b: DBcAMP-pretreated liver subjected to 90 min of warm ischemia.

150分間温阻血障害肝の60分間灌流後の形態学的観察では、核の凝縮像の著明な肝細胞の広汎壊死および類洞構造の消失が認められる（図-9a）。一方DBcAMP投与群の肝臓では、軽度の巣状壊死像がみられるのみである（図-9b）。

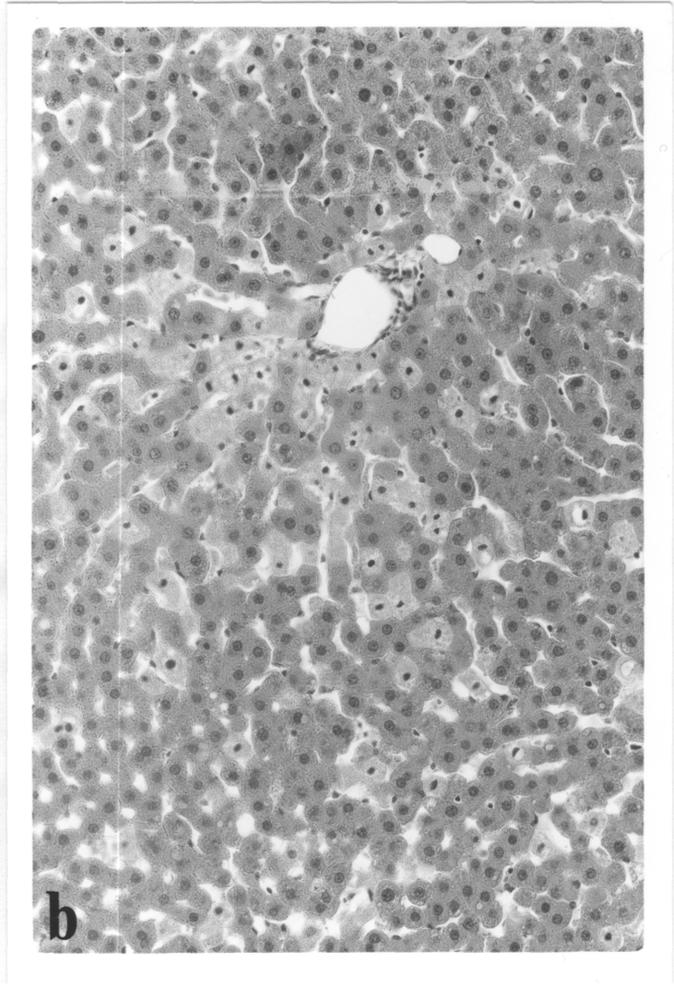
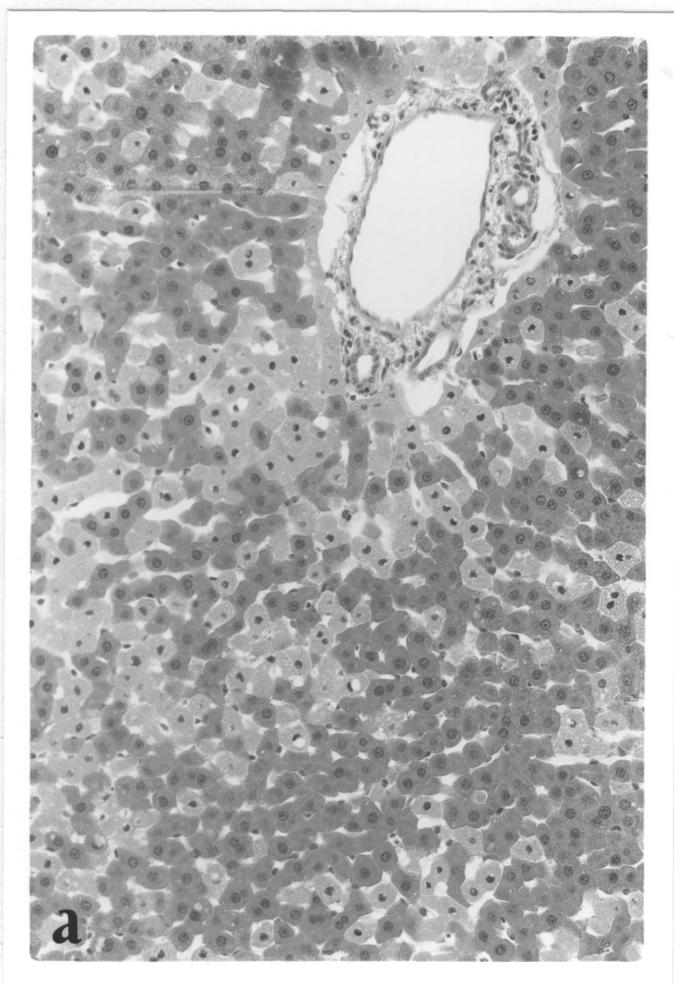


Fig. 9.: Photomicrographs of the liver after 150 min of warm ischemia (200 x, H-E stain).
a: Untreated liver subjected to 150 min of warm ischemia. b: DBcAMP- pretreated liver subjected to 150 min of warm ischemia.

非投与群の90分温阻血障害肝の電顕的検索では、肝細胞核の濃縮・ミ
トコンドリアの腫張・多数の空胞形成・微絨毛の消失を認め(図-10a)、内
皮細胞においても核の濃縮・Disse腔の拡大・ミトコンドリアの膨化
などが認められた(図-10b)。DBcAMP投与群の肝臓では、肝実質
細胞・内皮細胞ともにその微細構造は良く保たれ、肝実質細胞から
Disse腔に向けて多数の正常な微絨毛が伸びていることが観察された
(図-11c、d)。

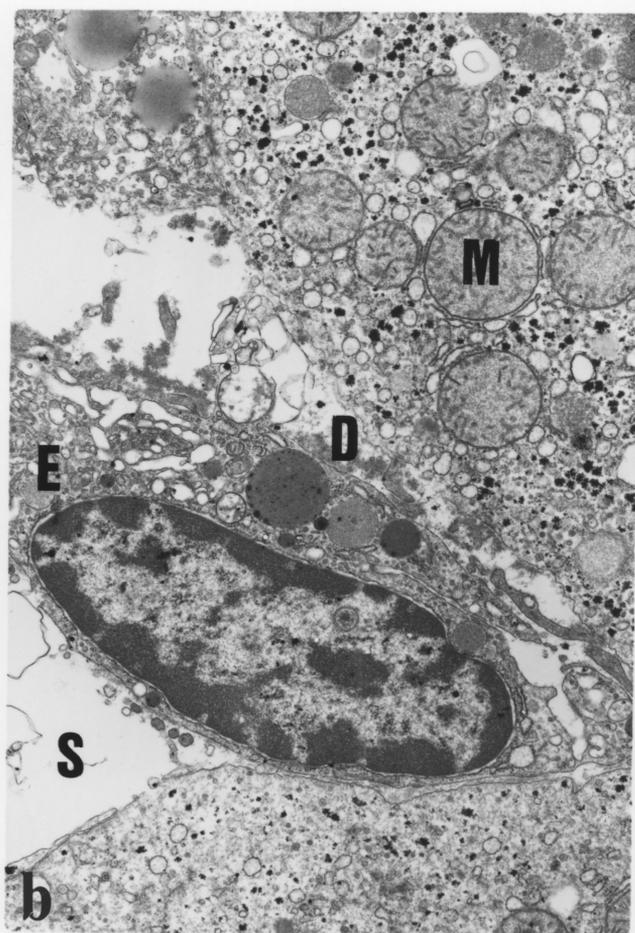
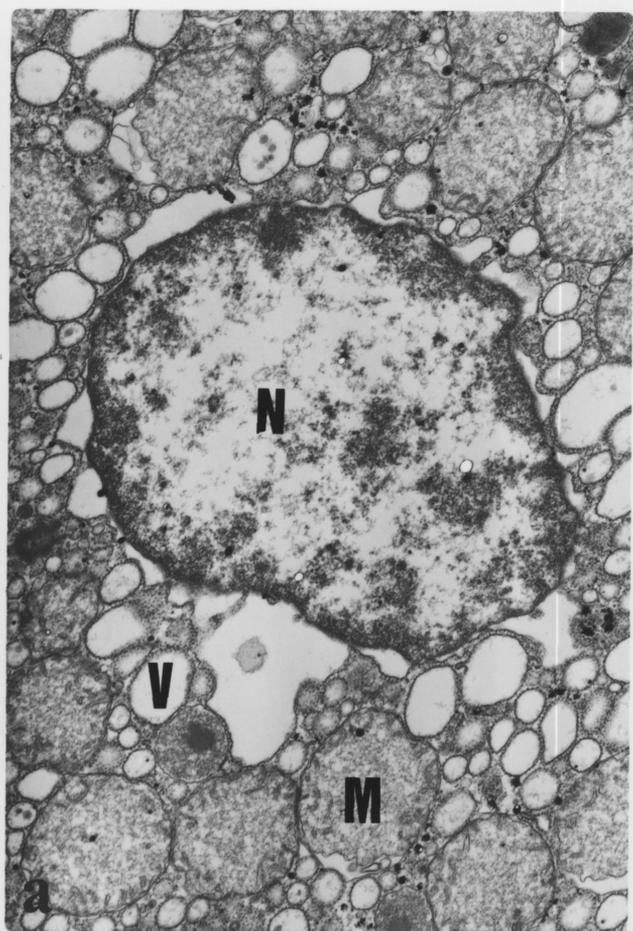


Fig.10.: a, b: Electron micrographs of untreated liver after 90 min of warm ischemia (6,000 x, 16,000 x). Nucleus (N), vacuoles (V), mitochondria (M), endothelial cell (E), the space of Disse (D), and the sinusoid (S).

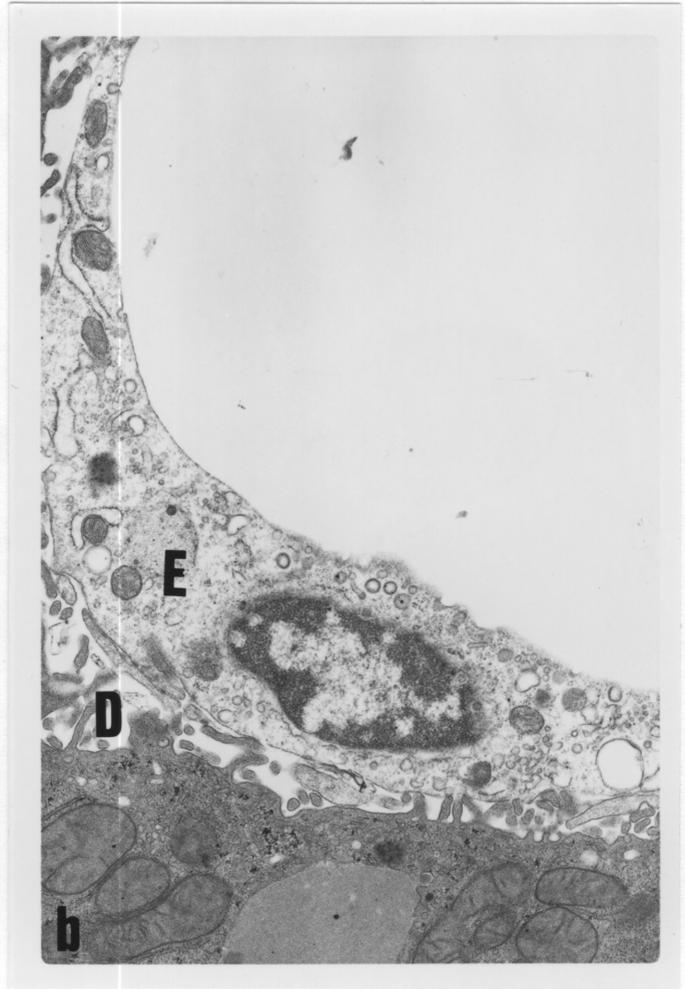
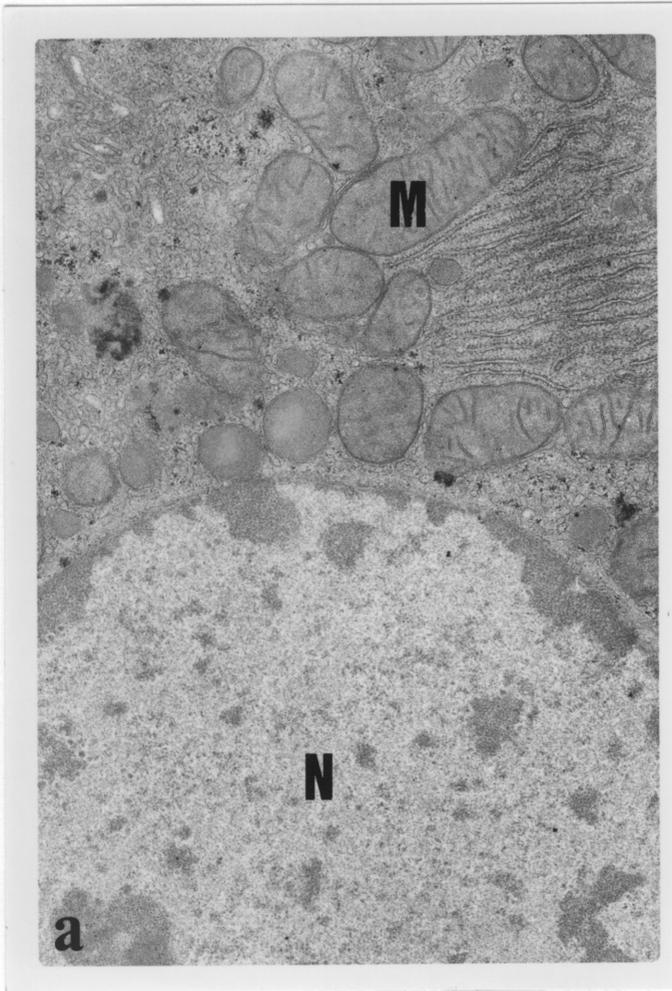


Fig.11.: a, b: Electron micrographs of pretreated liver after 90 min of warm ischemia(6,000 x, 16,000 x). Nucleus (N), mitochondria (M), endothelial cell (E), the space of Disse (D).

5. 考察と今後の展望

臓器移植の急速な増加は、近年深刻なドナー臓器不足を引き起こし、この問題を克服するひとつの方法として心臓死臓器移植が再度試みられている。腎移植では、すでに心臓死者からの摘出腎を用いた移植が行われ良好なグラフト機能ならびにレシピエント生存率が報告されている。心臓死者からの摘出臓器は長い温阻血に曝されることになり、まず機能障害につながる生化学的変化が起こり、次に構造上の変化が起こり、最終的には細胞死に至る。

近年、superoxide dismutase、prostaglandins またはカルシウム拮抗剤を使用することによってドナー臓器の阻血および再灌流障害を軽減する試みが盛んに行われている。cyclic AMP は心筋収縮力を増大し血管拡張作用を有するため、臓器に十分な血流を維持することができる。しかし、cyclic AMP は細胞膜を透過することができないため、外因性の投与は不可能である。DBcAMP は cyclic AMP の誘導体で細胞膜透過性を有する cyclic AMP であり、細胞内で cyclic AMP に脱アセチル化される。また cyclic AMP を分解するホスホジエステラーゼ活性に抵抗性を有する。

本研究で誘導した温阻血肝障害は、血流の遮断、うっ血、体温の低下など臨床での心臓死に近い状況を惹起し、温阻血肝障害に対する

DBcAMPの有用性を検討した。

DBcAMPは静注後10～20分間後からその薬理学的作用を表し、その持続期間は60～120分間である、また、放射性同位元素で標識されたDBcAMPは、肝臓において極めて高い集積を示し、静注60分後には血中の88倍の集積を示すとされている。本研究においても、心停止60分前投与が、最も高い肝組織内cyclicAMP濃度を示した。

非投与群の30分間の温阻血障害では、正常肝に比して肝組織内cyclicAMP濃度および%ATPは低く、高い内皮細胞トリパンプルー核陽性率とET-1放出を示した。しかし、LDH放出および肝細胞のトリパンプルー核陽性率は、正常肝と有意差を認めなかった。90分間の温阻血は、正常肝に比して著明に低い肝組織内cyclicAMP濃度および%ATP、著明に高いLDHおよびET-1放出を、さらに肝実質細胞ならびに内皮細胞のトリパンプルー核陽性率も高値であった。これらの結果は、温阻血障害はまず内皮細胞のみに障害を引き起こし、ET-1などの放出により微小循環障害が発生し肝実質細胞障害に至ることを示唆した。

DBcAMP前投与により肝内のcyclicAMPレベルおよび%ATPがあらかじめ増加し、温阻血時のcyclicAMPレベルおよび%ATPの低下を抑制している。内皮細胞トリパンプルー核陽性率が低いことから、DBcAMP前投与は温阻血による内皮細胞障害を軽減しET-1などの障

害惹起因子の放出を抑制した。

120ないし150分の温阻血では、肝機能および形態の障害が強く、内皮細胞のトリパンプルー核陽性率ならびにET-1放出の検討では非投与群との間に有意差を認めなかった。しかし、DBcAMP前投与によって肝実質細胞障害の指標であるLDH放出およびトリパンプルー核陽性率は非投与群に比べて有意に減少していた。これらの結果は、DBcAMP前投与が肝実質細胞に直接保護効果を示したことを示唆する。

予備実験における心臓死ラットからの肝臓摘出では、ヘパリン化が不十分である場合、DBcAMP前投与にもかかわらず多くの血球成分の残留が原因と考えられる肝viabilityの著明な低下がみられた。したがって、心臓死臓器移植において、organ procurementのみではなく、臓器viabilityの低下を防ぐために適切なヘパリン化および冷却も重要な因子であると考えられる。現在、心停止直後よりのヘパリン化および全身冷却による心臓死肝臓および腎臓移植で試みられている。しかし、肝臓における温阻血の限界は37分であり、摘出された肝臓の40%はviabilityが低いため破棄され、移植された症例の50%でinitial nonfunctioningが発生し、1年生着率はわずか17%と報告されている。本研究の結果に示されたように、30分の温阻血においても肝実質細胞は正常に保たれていてもすでに内皮細胞障害が発生しており、これ

が移植後のグラフト機能不全につながると考えられる。DBcAMP前投与は、温阻血の初期で内皮細胞障害を軽減し、その後に発生する微小循環障害および肝実質細胞障害への発展を抑制する可能性がある。

以上より、温阻血障害を軽減するDBcAMP前投与は、脳死および心臓死者から得られた肝臓のviabilityを改善し、さらにはドナー肝不足の克服に寄与する可能性があるものと考えられる。