

平成23年5月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591671

研究課題名（和文）人工心肺回路を応用した蘇生肺移植に関する研究

研究課題名（英文）Early effects of the *ex vivo* evaluation system on graft function after swine lung transplantation

研究代表者

大藤 剛宏（OTO TAKAHIRO）

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：40452578

研究成果の概要（和文）：

人工心肺回路を用いて移植前に肺を評価することが心臓死肺移植において有用とされているが、そのシステム自体の安全性は十分に研究されていない。今回我々は人工心肺回路を用いた肺グラフト評価システムが移植後に肺へ及ぼす影響について大動物実験で検討した。室温で放置することによる温虚血障害を有する肺と有しない肺いずれかを用いて心臓死肺移植することを想定した実験を行い、人工心肺回路を用いた肺評価システムは移植後に致命的な影響を与えることなく施行可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）：

Objectives: Ex vivo lung evaluation (*ex vivo*) has been developed as a useful method by which to assess lungs from donation after cardiac death (DCD) donors prior to transplant. However, the safety of the *ex vivo* circulation itself on grafts has not been fully investigated. The aim of this study is to evaluate the effects of the *ex vivo* circuit using a swine lung transplant model.

Methods: Lungs with or without 2-hour warm ischemia were used. To assess posttransplant graft function, the left lung was transplanted after 2-hour *ex vivo* or cold preservation; blood gas analysis of the left pulmonary vein (PO₂) was performed during the 6-hour posttransplant follow-up period. Data were compared between the *ex vivo* (+) and *ex vivo* (-) groups.

Results: PO₂/FiO₂ in the *ex vivo* (-) group was significantly greater than that in the *ex vivo* (+) group until 3 hours after transplant. The PO₂/FiO₂ levels in both groups then increased and became similar at 6 hours after transplant regardless of whether ischemic or nonischemic lungs ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively) were used.

Conclusions: Negative effects of the *ex vivo* system was limited and seen only immediate posttransplant period. Therefore, in DCD swine lung transplantation, the *ex vivo* system appears to be safe.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：肺移植，臓器保存，機械灌流

1. 研究開始当初の背景

終末期の呼吸器疾患に対する治療法である肺移植はドナー不足によりその施行機会を制限されてきた。従って、より多くのグラフトを手に入れる方法があれば、移植レシピエントとなる可能性がある患者にとって大きな福音となる。心臓死肺移植はそのような臓器不足を改善する可能性があり、実際に世界のいくつかの移植施設で行われてきている。しかしながら、心臓死ドナーの肺グラフトは潜在的な温虚血や肺疾患で障害されている可能性がある上に、心停止後のドナーにおいてグラフト評価は血ガス等の通常の検査では困難である。そこで何らかの肺グラフト評価システムが必要とされるが、その中の1つに人工心肺回路を用いたグラフト肺灌流システムがある。心臓死ドナーおよびその他のマージナルドナーにおける人工心肺回路を用いた肺グラフト評価システムに関する研究は数多くなされており、一部の施設では既に臨床応用されている。しかし、現在までに人工心肺回路を用いたシステム自体がグラフトへ及ぼす影響に焦点を当てた研究の報告はない。

2. 研究の目的

今回我々は、大動物実験モデルを用いて人工心肺回路を用いた肺グラフト評価システムが及ぼす肺グラフトへの影響について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 動物実験デザイン

心臓死肺移植を想定した、2時間温虚血による障害を受けたグラフトを使用した DCD (donation-after-cardiac death) シナリオと、脳死肺移植を想定した、温虚血による障害のない肺をグラフトとして使用した HB (heart-beating) シナリオの2つのシナリオで実験を行った。それぞれのシナリオで、2時間の人工心肺回路を用いた肺グラフト評価を行った群 (ex vivo(+)) 群：各 n=5) と 2時間の冷保存を行った群 (ex vivo(-)) 群：各 n=5 あるいは 4) で比較した。

(2) ドナー肺摘出

ランドレース種ブタを使用した。すべての群で全身へパリン化後に開胸することなく心臓への電気刺激により犠牲死させ、人工心肺回路の灌流用に 1000ml 脱血した。その後、DCD シナリオでは 2時間室温で放置してから開胸をして 1500ml の LPDG (low potassium dextran glucose) 液で肺をフラッシング後に心肺ブロックを摘出した。HB シナリオでは、犠牲死後に温虚血時間をおかずに開胸して LPDG 液によるフラッシングを行い、心肺ブロックを摘出した。両シナリオとも摘出した心肺ブロックは人工心肺を用いた肺グラフト評価、あるいは肺移植まで冷保存した。

(3) 人工心肺回路を用いた肺グラフト評価システム

手技は Lund グループの方法に従った。体外循環回路にはリザーバーと遠心ポンプに加えて、灌流液の脱酸素化のための人工肺と炎

症反応を抑えるための白血球除去フィルターを組み込んだ。心肺ブロックの肺動脈に挿入した送血管と左房に挿入した脱血管をそれぞれ回路に接続した。灌流液は肺体外循環用に開発された Steen solution 750ml にドナー血を入れてヘマトクリット 12-15%に調整し、ヘパリン、インスリン、抗生剤を加えたものを使用した。灌流液にステロイドやプロスタグランディンは使用しなかった。送血管での血液ガスは、静脈血ガスの値に近似させるため二酸化炭素分圧が 35-45 mmHg となるように人工肺での酸素と二酸化炭素、窒素の混合量を調節した。肺動脈圧と左房圧、気道内圧をモニタリングしながら灌流液の温度と流量を徐々に上昇させ、灌流液が 32°C を越えてから FiO₂ 0.4 で肺の換気を開始し、10ml/kg×10 回/分まで換気量を増量した。肺動脈圧が 20mmHg を越えないように流量を調節しながら灌流液が 37°C に達した以降の最大流量を 1L/分で維持した。左房圧は 1-5 mmHg で管理した。2 時間の肺体外循環後、1500ml の LPDG 液で肺をフラッシングして肺移植まで冷保存した。

(4) レシピエント手術

左肺全摘後に上記のグラフトを用いて左片肺移植を行った。移植後は両肺を FiO₂ 1.0、10ml/kg×20 回/分で換気した。

(5) 移植後グラフト評価

①移植後グラフト機能

左肺静脈吻合部直下に 5F のカテーテルを留置し、移植後 30 分と 1 時間おきの 6 時間まで血液ガスを測定した。

②病理学的評価

移植後 6 時間のグラフトを採取し、H-E 染色の検体で肺胞間の間質の厚さを測定した。測定は各検体につき 10 か所の肺胞間の間質で

行った。

③肺乾湿重量比

肺移植前 (2 時間の肺体外循環後あるいは 2 時間の冷保存後) および肺移植 6 時間後の検体を採取し、肺乾湿比を測定した。

④MPO(myeloperoxidase)活性

移植後 6 時間のグラフトを採取し MPO 活性を測定した。

4. 研究成果

移植後 2 時間までの早期の移植後グラフト機能は、人工心肺回路を用いた肺グラフト評価システムを使用した群で低下を認めるが、移植後 3 時間以降で回復した。DCD シナリオにおいて ex vivo(+)群で ex vivo(-)群と比較して有意な肺胞間の間質肥厚を認めたが、肺乾湿重量比、MPO 活性では両群に有意差は認めなかった。

海外で行われているシステムと同様の心臓死肺移植における人工心肺回路を用いた肺グラフト評価はグラフトに致命的な障害を与えることなく施行可能であった。国内においても同様のシステムを用いた心臓死肺移植を行うことで、障害された可能性のある肺、特に心臓死ドナーからのドナープールの拡大が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

①大谷真二、大藤剛宏、柿下大一ほか、

Early effects of the *ex vivo* evaluation system on graft function after swine lung transplantation、

European Journal of Cardio-thoracic Surgery (掲載確定)、

〔学会発表〕（計 2 件）

①大谷真二、大藤剛宏、三好新一郎ほか、
Effects of ex-vivo lung evaluation system on
post-transplant graft function in swine
donation after cardiac death (DCD) lung
transplantation、
The 6th Lung Transplant Conference、
平成 22 年 5 月 4 日 仙台

②大谷真二、大藤剛宏、三好新一郎ほか、
Does the ex-vivo lung evaluation system affect
post-transplant graft function in swine donation
after cardiac death (DCD) lung transplantation?、
30th Annual Meeting and Scientific
Sessions of International Society for
Heart-Lung Transplantation Society、
平成 22 年 4 月 12 日 Chicago

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大藤 剛宏 (OTO TAKAHIRO)
岡山大学・岡山大学病院・講師
研究者番号：40452578