

令和 5 年 10 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20951

研究課題名(和文) Uncontrolled 心停止ドナー肺の活用改善を可能とする新肺保護法の開発

研究課題名(英文) Uncontrolled Development of a new lung protection method that enables improved utilization of cardiac arrest donor lungs.

研究代表者

田中 真 (Tanaka, Shin)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：20831308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：現在まで行った実験において、組織学的評価および生理学的評価を行い、以下のような結果を得ている。細胞死数の比較(TUNEL testを使用)において、冷却拡張法群では拡張法群と比較して、細胞死数が有意に少ない。Lung Injury Scoreの組織評価において、冷却拡張法群では冷却法群・拡張法群と比較して、Scoreが低い(肺障害度が小さい)傾向にある。移植後の血中酸素分圧において、冷却拡張法群では冷却法群・拡張法群と比較して、酸素分圧が有意に高い。以上のような結果に基づき、冷却拡張法は冷却法・拡張法よりも優れた肺保護法となり得ると考えており、引き続き実験を行い比較検討していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦で肺移植のドナー不足は深刻な問題である。近年、心停止ドナー(DCD)からの肺移植が諸外国で行われるようになった。uncontrolled DCDは、脳死ドナー肺移植と比較して温虚血時間が長期になるため、肺保護が肺障害抑制において重要となる。現在、肺保護法として冷却法と拡張法が実施されているが、uDCD肺の使用率は10%と低く、より優れた新しい肺保護法が望まれる状況である。本研究の中間解析では冷却法群・拡張法群で保存効果の優位性を認めている。本研究結果に基づき、本法をuDCDドナーに適用することはuDCDの使用率を向上させ世界的なドナー不足の解決策の一助になる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The following results have been obtained from histological and physiological evaluations of the experiments performed to date. In the TUNEL test, the number of cell death was significantly lower in the cooled-expansion group than in the expansion group. In the partial pressure of oxygen in blood after transplantation, the partial pressure of oxygen was significantly higher in the cooled dilatation group than in the cooled or dilatation groups. Based on these results, we believe that the cooling-expansion method may be a better lung protection method than the cooling-expansion method, and we plan to continue experiments to compare the two methods.

研究分野：肺移植

キーワード：心停止肺移植 DCD uDCD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦で肺移植のドナー不足は深刻な問題である。近年、心停止ドナー(DCD)からの肺移植が諸外国で行われるようになった。uncontrolled DCD(院外で心停止し心肺蘇生後も蘇生せずに死亡した患者をドナーとする、uDCD)は、脳死ドナー肺移植と比較して温虚血時間が長期になるため、肺保護が肺障害抑制において重要となる。現在、肺保護法として冷却法と拡張法が実施されているが、uDCD 肺の使用率は 10%と低く、より優れた新しい肺保護法が望まれる状況である。

2. 研究の目的

本研究では、我々が考案した新しい肺保存法(冷却拡張法)と従来の冷却法および拡張法とを比較検討し、uDCD 肺の使用可能性を広げ、日本のドナー不足解消に寄与し肺移植医療に貢献することを目指す。

3. 研究の方法

ドナーとなるブタの肺を心停止後にそれぞれの方法で保護処置を加え、保護終了後の左全肺をレシピエントとなるブタに移植する実験であり、冷却拡張法群・冷却法群・拡張法群をそれぞれ 5 例ずつ行い、比較検討する。

4. 研究成果

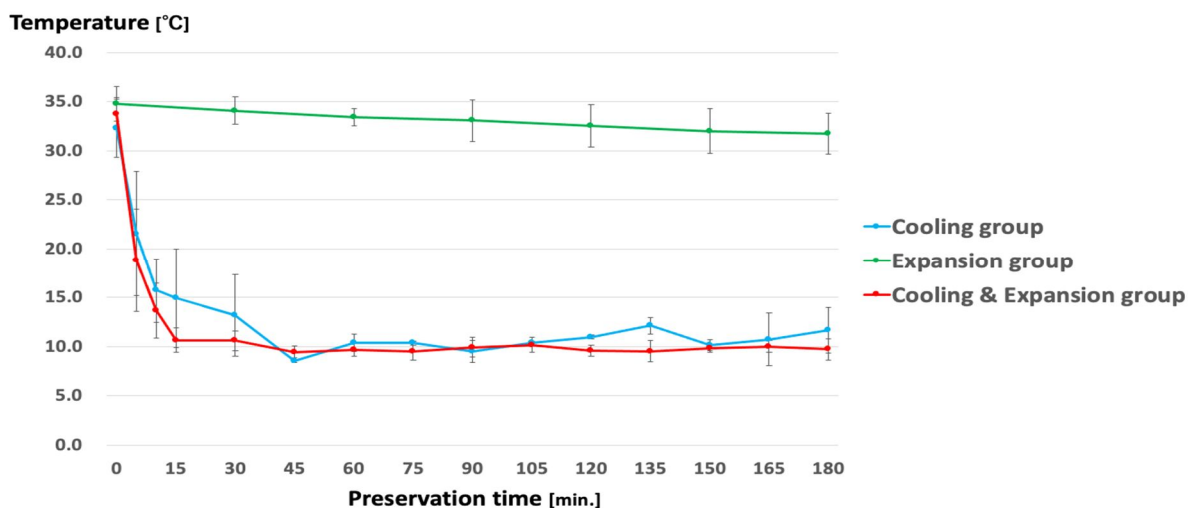
現時点で、冷却拡張法群 4 例・冷却法群 3 例・拡張法群 3 例の実験を完了している。

現在まで行った実験において、組織学的評価および生理学的評価を行い、以下のような結果を得ている。

細胞死数の比較(TUNEL test を使用)において、冷却拡張法群では拡張法群と比較して、細胞死数が有意に少ない。また、病理診断医による Lung Injury Score の組織評価において、冷却拡張法群では冷却法群・拡張法群と比較して、Score が低い(肺障害度が小さい)傾向にある。

移植後の血中酸素分圧において、冷却拡張法群では冷却法群・拡張法群と比較して、酸素分圧が有意に高い。以上のような結果に基づき、冷却拡張法は冷却法・拡張法よりも優れた肺保護法となり得ると考えており、引き続き実験を行い比較検討していく予定である。

図 1. 各群の胸腔内温度



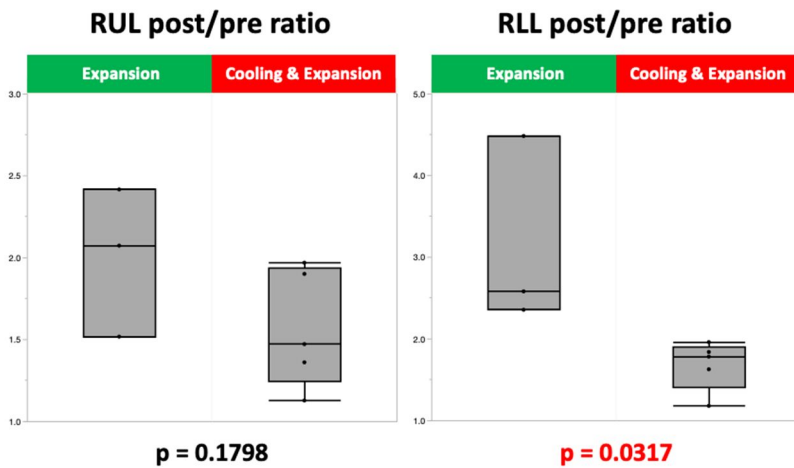
冷却生理食塩水を灌流して胸腔内を冷却する上で、胸腔内温度が 10 前後になるように灌流速度を調整した。

図 1 は、冷却群(Cooling group)・拡張群(Expansion group)・冷却拡張群(Cooling & Expansion group)での胸腔内温度を示している。拡張群では、冷却を行っていないため胸腔内温度は 30 台のまま低下せず維持されていた。冷却群および冷却拡張群では、保護時間(Preservation time)開始後 15 分の時点で 10 台まで低下しており、30 分の時点で 10 前後(目標温度)に達しており、その後も 180 分後まで 10 前後で維持できていることが

分かる。

以上より、冷却群と冷却拡張群において、胸腔内温度はほぼ同程度に管理できていると言える。

図 2 . TUNEL test (Expansion group vs Cooling & Expansion group)



心停止後、肺組織は細胞死を起こすため、肺保護前(pre-preservation)と肺保護後(post-preservation)でそれぞれ採取した組織中の細胞死割合を TUNEL test を用いて比較した。

図 2 は、拡張群と冷却拡張群との TUNEL test の結果を比較している。(保護後の細胞死割合)/(保護前の細胞死割合)での前後比を示しており、この値が低いと保護前と比べて保護後での細胞死の増加が小さいということになる。左図は右肺上葉(RUL)、右図は右肺下葉(RLL)から採取した組織での結果である。

拡張群と比較して、冷却拡張群では保護前後比が低い傾向にあった。特に右肺下葉(一般的に右肺上葉と比べて肺障害が強い傾向にある)では、両群間で保護前後比に有意な差を認めた。

図 3 . TUNEL test (Cooling group vs Cooling & Expansion group)

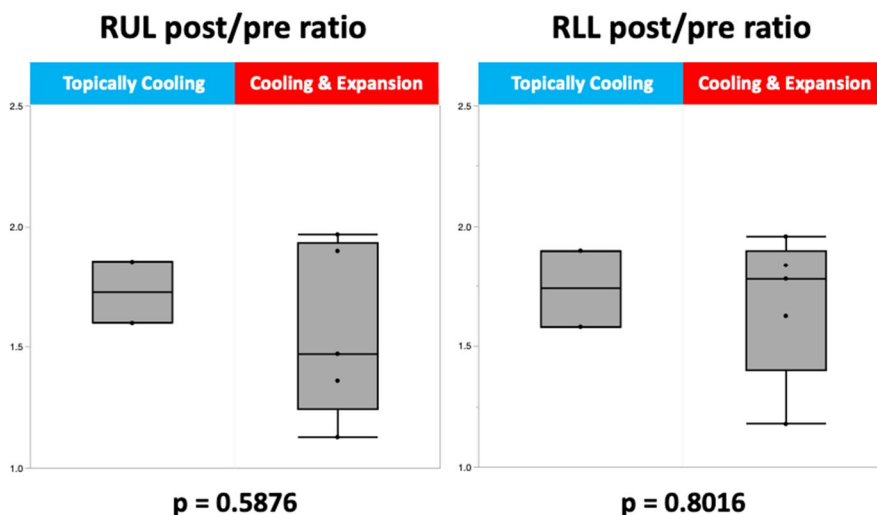


図 3 は、冷却群と冷却拡張群との TUNEL test の結果を比較している。評価方法は図 2 と同様である。

冷却群と冷却拡張群との間で、細胞死割合の保護前後比に有意な差は認めなかった。

図 2・図 3 の結果より、肺を冷却することで細胞死の進行を抑制できる可能性が示唆された。

図 4 . Lung Injury Score (Expansion group vs Cooling & Expansion group)

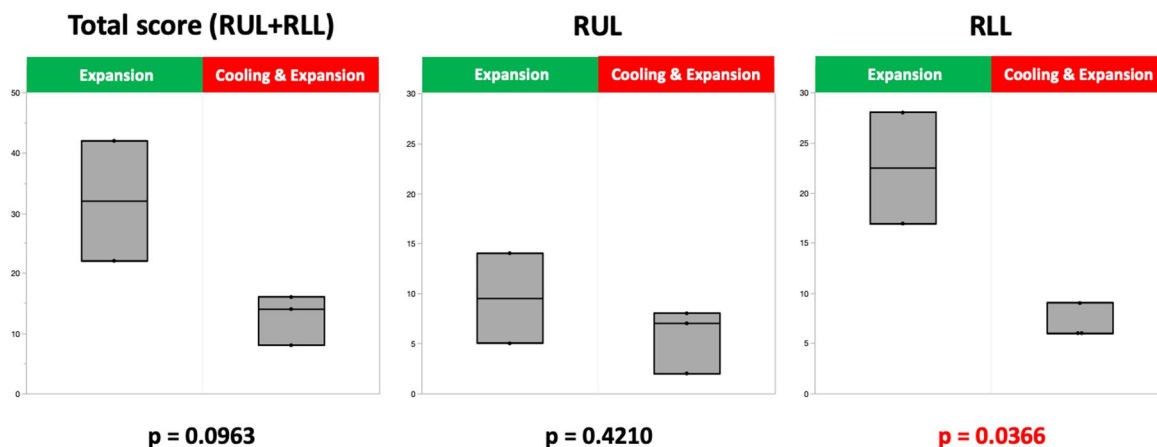


図 4 は、病理診断医 2 名により肺組織障害度をスコアリングした Lung Injury Score の結果である。拡張群と冷却拡張群との比較を示している。

Lung Injury Score は 5 項目(Neutrophil infiltration or aggregation, Airway epithelial, Interstitial edema, Hyaline membrane formation, Hemorrhage)をそれぞれ 5 段階(0~4)で病理学的に評価することで肺組織障害度をスコアリングしており、スコアが高いと肺障害度が高いことになる。

肺組織障害度を総合的に評価するために、肺保護後の肺組織を右肺上葉(RUL)の 4 箇所(肺尖部・腹側・背側・中枢)、右肺下葉(RLL)の 4 箇所(肺底部・腹側・背側・中枢)を採取し、それぞれ 4 箇所の組織の合計スコアを用いて比較した。

図 4 の左図・中央図・右図は、それぞれ右肺上葉 4 箇所+右肺下葉 4 箇所の合計スコア・右肺上葉 4 箇所の合計スコア・右肺下葉 4 箇所の合計スコアを示している。

拡張群と比較して、冷却拡張群はスコアが低い傾向にあり、特に右肺下葉では有意差を認めた。

図 5 . P/F ratio (Expansion group vs Cooling & Expansion group)

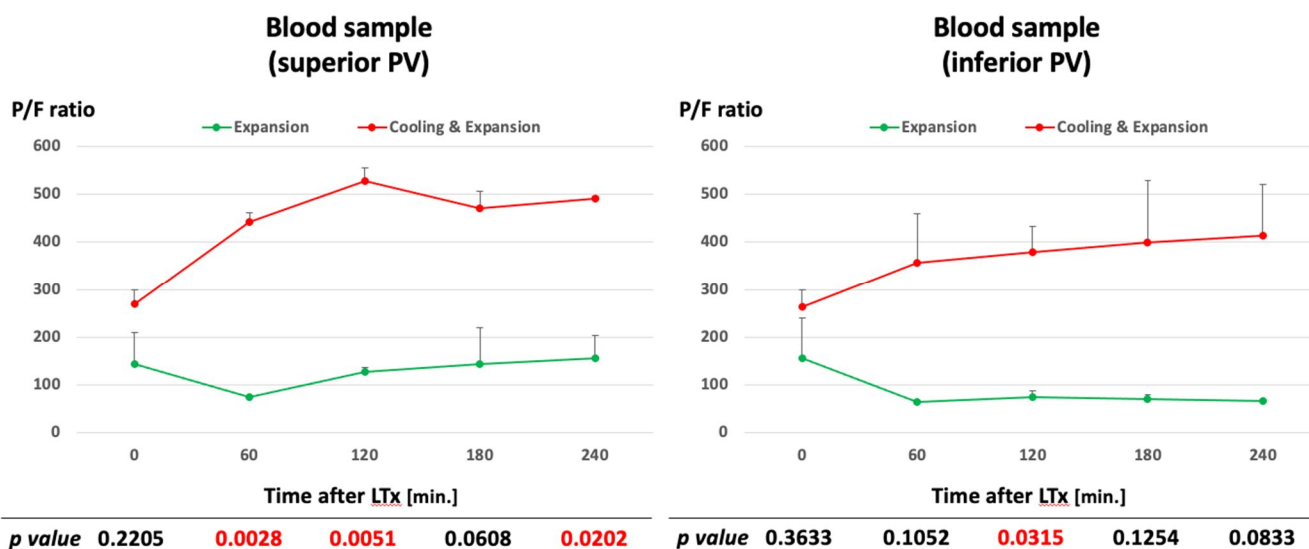


図 5 では、肺移植後の肺静脈から採取した血液を用いて移植肺の酸素化能を評価した。

P/F ratio は PaO₂(血中酸素分圧)/FiO₂(吸入酸素濃度)を示しており, 400 を健常人の正常値とし, P/F ratio が低いと酸素化能が低いことになる。

左図は上肺静脈(superior PV: 左肺上葉より還流)から採取した血液を用いたデータで, 右図は下肺静脈(inferior PV: 左肺下葉より還流)から採取した血液を用いたデータである。

拡張群と比較して, 冷却拡張群で P/F ratio が高い傾向にあった。

図 6 . P/F ratio (Cooling group vs Cooling & Expansion group)

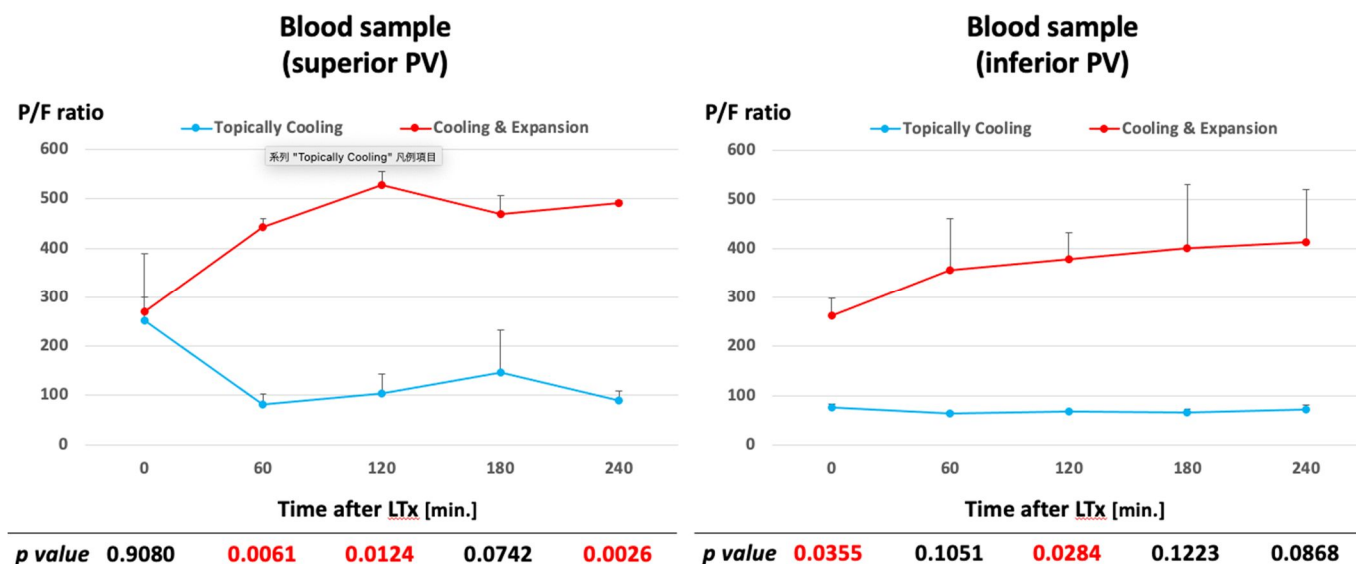


図 6 は, 冷却群と冷却拡張群の移植後肺の P/F ratio を比較している。

冷却群と比較して, 冷却拡張群で P/F ratio が高い傾向にあった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

本研究は実験前の仮説通りの結果を認めている。2024年4月の国際心肺移植研究会で発表予定であり、同時に論文をすすめている状況である。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------