

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861120

研究課題名(和文) 移植ドナー肺における常温生体外肺還流中のストレス負荷による新しい肺評価法の探求

研究課題名(英文) Evaluation of Donor Lung Function using High-flow Perfusion Model during Ex Vivo Lung Perfusion

研究代表者

小池 輝元 (Terumoto, Koike)

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号：90635723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、肺移植ドナーで使用されている常温生体外肺還流において、安定維持還流条件では軽度の障害が還流液中の酸素分圧に反映されにくい問題があるため、還流量を増加したストレス負荷条件を作成し、酸素分圧の低下が得られるかを確認するための研究である。通常、予測心拍出量の40%で還流されているが、同条件で4時間還流後に還流量を100%(維持還流量の250%)に増加したが、還流液中の酸素分圧は高値を維持した。その後、還流量を200-400%程度に増加し同様の評価を試みる予定であったが、同回路のセッティングでは、チューブ径や白血球除去フィルターの抵抗などにより同条件の還流量を得ることができなかった。

研究成果の概要(英文)：We tried to evaluate the Po₂ level in the perfusate during the Ex vivo Lung Perfusion of the high perfusion flow to detect donor lung injury more precisely compared to the standard protective setting of the low perfusion flow. At the high flow of 100% (250% of the standard setting) of the estimated cardiac output, the Po₂ level was not decreased. Because of the setting of the perfusion circuit, we could not get the high flow of >200%.

研究分野：肺移植

キーワード：肺移植 生体外肺還流

1. 研究開始当初の背景

(1) 臨床肺移植は重篤な呼吸不全を呈する末期の肺疾患の最終的な治療として欧米を中心に広く行われ、その有効性が報告されている。本邦でもその手技、周術期管理などの技術が習熟し年々肺移植患者数は増加しているが、全世界的に肺移植適応患者に比し提供ドナー肺は大きく不足している。したがって、肺移植待機患者の長期にわたる待機期間や、その間の原病の悪化による死亡など、可能な限り早期に解決すべき課題と考えられている。限られた脳死ドナーにおいて今まで使用できなかったマージナルな肺を活用したり、また、脳死ドナーより条件が悪い心臓死ドナーからの肺を移植に使用することにより、臨床肺移植に使用できるドナー肺を増やし、より多くの臨床肺移植を行うことが望まれている。

(2) 臨床肺移植ドナー肺不足の大きな原因のひとつが、脳死ドナーにおける長期のICU管理などに伴う肺障害に起因する、移植ドナー肺として使用できない廃棄肺の増加、そして、それに伴うドナーにおける肺の低い臨床肺移植での使用率である。障害を伴う肺を改善し、肺移植ドナーを増加するためにたくさん試みが行われているが、そのひとつが近年開発された生体外肺還流である。生体外肺還流ではドナーから摘出した肺を生体外で専用の還流液で常温還流し、還流中に経時的に肺機能を評価、また、肺水腫を改善するなどの効果により、以前には移植に使用できなかった障害肺を改善し、肺移植に使用効果が期待されている。現在では実臨床でも生体外肺還流が使用され、その障害肺での肺改善効果とそれに伴う臨床ドナー肺増加に関連した有用性が報告されている。

(3) しかしながら、生体外肺還流中は肺保護目的のために、維持安定還流中は予測心拍出量の約40%と低還流量に設定されており、仮に障害肺において酸素化能が低下したとしてもその軽微な肺機能低下は還流液中の酸素分圧の低下としては反映されにくいという課題がある。生体外肺還流は、還流中の肺機能評価、還流による肺障害の改善と共に、還流中の高濃度での薬剤投与や遺伝子導入など、各種介入によるドナー肺改善のためのプラットフォームとしての役割も期待されており、より軽度の肺障害評価、また、還流中のより詳細なドナー肺評価が望まれている。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、現時点での移植ドナー肺

の常温生体外肺還流の課題のひとつである還流中の還流液中酸素分圧による肺機能評価に関して、その精度の向上を目的とする。生体外肺還流中に肺保護目的の維持安定還流条件である低還流の設定から、一時的に還流量を増加するストレス負荷条件を作成し、その条件下で軽度な肺機能低下が還流液中の酸素分圧などの各種パラメーターの変化として検出できるか否かを検討する。

(2) 具体的にはブタから摘出した肺を冷虚血保存し障害肺を作成後、常温生体外肺還流を施行、数時間の通常の安定維持還流条件で明らかな肺機能低下がないことを確認後、一時的に還流量を増加することによりストレス負荷状態を作成し、生理学的評価パラメーターの変化、特に還流液中の酸素分圧の低下としてドナー肺の障害が反映されるかどうかを確認する。これが可能であれば、ドナー肺機能、酸素化能を還流中に経時的に、また迅速で詳細に評価することが可能となり、障害肺機能改善の評価に基づく生体外還流時間の設定、また、生体外肺還流中の各種肺機能改善目的の介入モデルにおいてもその介入効果の評価が容易になると考えられ、今後の生体外肺還流における基礎研究、臨床使用において貢献することができると思われる。

3. 研究の方法

(1) ミニブタに気管切開による気管内挿管、全身麻酔導入後に、胸骨正中切開経路で開胸し、上大静脈、下大静脈、上行大動脈、肺動脈をそれぞれ剥離、露出し、テーピングを行う。肺動脈に巾着縫合を置き、全身はヘパリン下後に肺動脈にカニューレション、その後、上、下大静脈をそれぞれ結紮、上行大動脈をクランプし心停止を確立する。肺動脈よりプロスタグランディンを含む還流液を注入し肺をフラッシュ、その後、左心房を切離、開放とする。還流液を十分量注入後、心肺ブロックを摘出し、4で18時間保存、冷虚血障害肺モデルを作成する。

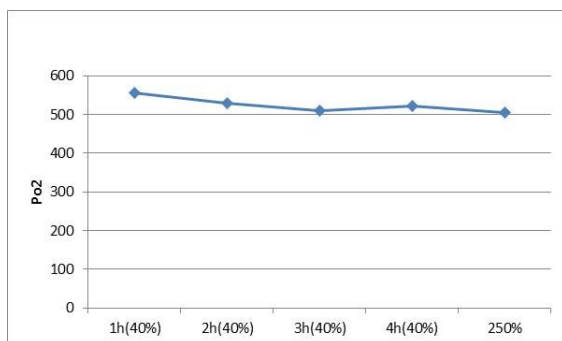
(2) 肺動脈、左房にそれぞれ生体外肺還流専用のカニューレを縫合、装着する。リザーバー、遠心ポンプ、人工肺、熱交換器、白血球除去フィルターからなる回路を作成し、専用の細胞成分を含まない還流液で肺を還流する。初めは通常の安定維持還流条件の低還流量で還流、維持還流を4時間行った後に、還流液中の酸素分圧が低下していないことを確認し、ストレス負荷条件を作成に移行する。維持安定還流時は予測心拍出量の40%で還流を行い、ストレス負荷作成時は還流量を100%(維持安定還流量の250%)、200%、300%、400%と増加し、生理学的パラメーター、特に、

還流液中の酸素分圧の変化を測定する。各ストレス条件の還流条件で還流後は還流量を安定維持還流量と同じ心拍出量の40%に戻し、仮にストレス負荷条件設定時には還流液中の酸素分圧が低下したとしても還流液中の酸素分圧が正常に戻り、ドナー肺障害が可逆性であることも合わせて確認する。

4. 研究成果

(1) 冷虚血保存障害肺を生体外肺還流回路に接続し還流を開始、1時間をかけて徐々に還流量を増加、還流液温度を上昇、人工呼吸器による換気を開始し、予測心拍出量の40%の維持安定還流を確立した。その後、3時間維持安定還流を行ったが、その維持還流中、還流液中の酸素分圧は高値を維持し、同冷虚障害肺における肺機能は、同安定維持還流条件ではドナー肺の酸素化能の低下としては検出されなかった。

(2) 続いて、ストレス負荷状態作成のため還流量を予測心拍出量の100%(維持安定還流量の250%)に増加、10分間の還流後、還流液中の酸素分圧を測定した。還流液中酸素分圧は安定維持還流条件での還流時と同等の高値を維持しており、同条件下では、同冷虚血障害肺機能は、酸素化能の低下としては反映されなかった。さらに引き続いて還流量を予測心拍出量の200%(維持安定還流量の500%)に増加を試みるも、設定条件の左房圧に設定できず、また、還流量を同量まで増加することができず、同設定での還流液中の酸素分圧評価は不可能であった。



(3) 本研究において、通常の維持安定還流量の250%の還流量に設定し、ストレス負荷条件を作成するも還流液中の酸素分圧の低下は得られず、また、引き続いて維持安定還流量の500%の還流量を設定しストレス負荷条件作成を試みるも同条件の還流量を得ることができなかった。酸素分圧低下が得られ

る程度の還流量の増加に達することができず、ストレス負荷条件を設定できなかった理由としては、本研究に使用した生体外還流回路の設定に問題があると考えられる。本研究に使用した還流回路のチューブのサイズ、特に白血球除去フィルターの抵抗が還流量の増加の妨げになったと思われる。今後、計画にあったストレス負荷条件に達する還流量を得ることにより、さらなるストレス負荷条件を作成し障害肺の評価を行うためにはチューブサイズをより太いものへの変更や、還流量増加しストレス負荷条件を作成する際には一時的に白血球除去フィルターをバイパスしスキップするような回路を組むことが必要である。今後は、回路のセッティングを変更、改善することにより、さらなる生体外肺還流中の還流量増加によるストレス負荷条件下でのドナー肺酸素化能評価の研究を継続する予定である。

<引用文献>

Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, Sato M, Harwood S, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Liu M, Keshavjee S. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Dec;27(12):1319-25.

Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, Sato M, Laratta J, Azad S, Madonik M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Singer LG, Slutsky AS, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1431-40.

Yeung JC, Cypel M, Machuca TN, Koike T, Cook DJ, Bonato R, Chen M, Sato M, Waddell TK, Liu M, Slutsky AS, Keshavjee S. Physiologic assessment of the ex vivo donor lung for transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Oct;31(10):1120-6.

5. 主な発表論文等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

小池 輝元 (KOIKE, Terumoto)

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号： 90635723