

令和 6 年 6 月 6 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：2022～2023

課題番号：22K20939

研究課題名（和文）肺移植後primary graft dysfunctionに対する新回路Combined VA-VPA ECMO法の開発

研究課題名（英文）Combined VA-VPA ECMO for prompt recovery from primary graft dysfunction after lung transplantation

研究代表者

松原 慧（Matsubara, Kei）

岡山大学・医歯薬学総合研究科・非常勤研究員

研究者番号：00947947

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：中動物（ブタ）を1頭用いて予備実験を実施した。開胸方法やECMO回路構成。ECMO導入の手技、手順に関して再確認した。本研究を施行する上で最も重要となる回路の至適流量を推定するに至った。また、左肺クランプモデルで再灌流後のPGDを模擬的に再現し、その後ECMO（Combined-VA-VPA回路）を導入し、肺保護戦略として設定した実験条件を達成、維持できることを確認した。しかし肺へのダメージが強すぎた影響もあり、ECMO離脱後1時間以内にブタが死亡し、ECMO離脱後の観察は十分出来なかったため、実験条件の微調整が必要と考えている。次の段階としてはブタ肺移植モデルでの、治療効果判定を考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡大基準ドナーからの臓器活用の観点では、摘出肺を移植する前に体外で人工呼吸器と独立肺循環回路につなぎ管理するEx vivo lung perfusion (EVLP)法が世界的に認められ、臨床応用に至っている。一方で移植術後のPGD発症をゼロにすることはできず、体内に移植されてしまったグラフト肺に対する治療手段には別の検討が求められるが、本研究はまさに術後治療戦略の観点に立った研究計画である。今後、本法の有用性が示され、PGDの新規治療戦略となり得れば、これまで使用を断念していた臓器の使用数増加や移植術後早期死亡の減少に寄与できるより強力な治療手段となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We used an experimental swine, and reconfirmed the process of thoracotomy, ECMO circuit introduction and formation. We determined suitable flow rate of combined-VA-VPA ECMO circuit. Then, we established an experimental swine PGD model by clamping left hilum of lung and reperfusion. We confirmed the availability of combined-VA-VPA ECMO circuit also in this PGD model. However, the PGD damage was too severe for experiment. Swine died after the end of ECMO treatment, so we couldn't assess the effectiveness of combined-VA-VPA ECMO. We need a little adjustment of experimental method. After that, the next plan is evaluation of combined-VA-VPA ECMO using an experimental swine lung transplantation model.

研究分野：肺移植

キーワード：肺移植 早期移植肺機能不全

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において、脳死ドナーの不足は長らく議論されてきた未だに解決困難な問題である。特に肺は、移植プロセスにおいて虚血障害を受けやすい臓器であるため、国際的な臓器使用率は 40-70% と低く、ドナー提供されてもレシピエントに使用できない症例が数多くある。上記の理由から、現在の肺または心肺同時移植者の平均待機期間は約 2 年以上であり、バイタル臓器である肺の移植希望者に長期の待機期間を強いることとなっている。そのためドナー不足の打開策として、国際的に設けられている適応基準を逸脱した拡大基準ドナーからの臓器活用を可能とする新たな技術開発が望まれている。拡大基準ドナーからの臓器活用には、障害肺の移植術直後に生じ、肺移植患者の予後に影響を与える早期移植肺機能不全 ( primary graft dysfunction: PGD ) 発症の予防・治療戦略の確立が必要となる。しかし、PGD 治療の現状は、人工呼吸器設定や循環動態の適正化を行い、重度のものに対しては体外式膜型人工肺 ( extracorporeal membranous oxygenation: ECMO ) によってガス交換の機能を代替しながら、障害肺の自然回復を待つ保存的加療が基本となっている。

そこで、新たな治療手段として、移植肺再還流直後に治療介入する『 Combined VA-VPA ECMO 法』を考案しその有効性を検討することとした。これは体外式膜型人工肺 ( ECMO ) の技術を応用し、従来の VA ECMO と VV ECMO の「良いところ取り」をした『新規治療回路』である。ECMO 技術を応用したより積極的な PGD 治療戦略を開発し、拡大基準ドナーの安全な臓器活用によって、提供されたドナー肺を一例たりとも無駄にせず、肺移植の恩恵を受ける患者数が最大化されることを目指した。

## 2. 研究の目的

本研究では、侵襲が加わったグラフト肺の術後 PGD に対する積極的な新治療戦略として、Combined VA-VPA ECMO 法の開発、検討を目的とする。本回路は開胸下 VA ECMO を基本とし、送血管を 2 本に分岐させ主肺動脈にも送血する点が特徴である。具体的には、肺移植手術中、肺再還流後に右房に脱血管を挿入し、送血管は上行大動脈、主肺動脈に挿入する。右房-上行大動脈 ( VA ) 回路では、VA ECMO と同様の作用を期待し、右房-主肺動脈 ( VPA ) 回路では、肺胞腔の静水圧を積極的に下げる作用を期待する。PGD からの回復を確認後、VA, VPA それぞれのバイパス流量を厳密に制御しながら減量し、ドナー肺の再灌流障害を考える上で重要な「緩徐な再還流コントロール」を行いながら ECMO を離脱する。

## 3. 研究の方法

本研究では、中動物 ( ブタ ) を使用し、虚血障害が加わったドナー肺を使用してレシピエントに同所性左肺移植術を施行する。Combined VA-VPA ECMO 回路設置の技術的確立、至適治療時間、至適 ECMO 還流・離脱プロトコル、PGD 移植肺への回復促進効果の検証を目的とする。

## 4. 研究成果

ブタを 1 頭用いて予備実験を実施した。開胸方法や ECMO 回路構成、ECMO 導入の手技、手順に関して再確認した。ECMO ポンプの流量の調整により、血流がどの程度どこに流れるのかを各条件で計測した。本研究において重要なのは VPA 回路を用いて肺動脈に設定した PO2 の酸素化血を流すこと。VA-ECMO の利点である ECMO によるバイパスで心臓肺への血流を減らす ( 肺動脈圧を下げる ) ことであり上記を達成する為の ECMO の至適流量を同定する必要があった。まずクランプ開胸を行い左肺門剥離。Combined-VA-VPA 回路として右心耳に脱血管、上行大動脈および肺動脈基部に送血管を挿入し、Y 字コネクタを用いて回路を作成した。問題無く ECMO が稼働する事を確認後、まず VPA 回路を遮断し通常の VA-ECMO 回路を種々の ECMO 流量でのバイタルサインを含め各種測定を実施した。続いて遮断装置を緩徐に開いていくことで VPA 回路流量を徐々に増やして、各種測定を行った。上記により、本研究を施行する上で最も重要となる回路の至適流量を推定するに至った。

再還流後の PGD を模擬的に再現するため、ブタ 1 頭を用いた左肺クランプモデルでも予備実験を複数回行った。開胸後左肺門部構造を剥離し 90 分 or 2 時間の左肺門クランプ後に再還流させ擬似的な PGD を再現させた。その後 ECMO ( Combined-VA-VPA 回路 ) を導入し、肺保護戦略として設定した実験条件を達成、維持できるか確認を行った。VA 回路および VPA 回路への血流や肺動脈圧の条件、肺保護換気等、概ね条件が達成できることを確認した。実験内容と治療効果を考慮し、ECMO の治療時間を 4 時間とすることも決定した。これらの予備実験の結果から以下の問題点が指摘された。まず、ECMO の流量を上げると実験条件の達成は容易になるが離脱の際に豚への負担が強くなりすぎる可能性がある。また、実際人間の PGD 治療においては ECMO の治療期間は数日に及ぶため肺は PGD 治療から回復し、ECMO の離脱の際も負担はそこまで多くない。さらに輸血等でのサポートも行える。しかし本実験では 4 時間という ECMO 治療時間を設定しているため、PGD が強すぎると肺が改善するに至らず、ECMO 離脱でブタが死亡してしまうという可能性がある。上記問題点を改善するため、クランプモデルで行う際に

は肺へのダメージを考慮してクランプ時間を 1 時間以下に設定する． ECMO 治療時の肺動脈内の酸素分圧をやや低めに設定し直し ECMO の流量を低めに抑えることを検討している．

今後は上記条件で改めてクランプモデルでの予備実験を行う予定である．新しい条件でブタが実験途中で死亡することなく ECMO 離脱が可能か、また ECMO 離脱後の肺の酸素がデータ改善が得られるかどうかを確認したいと考えている．また次の段階として実際にブタの肺移植を行い、治療効果の判定に進みたいと考えている．

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〕

-

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
---------	---------