

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08781

研究課題名（和文）起泡性物質の肺手術時における空気漏れ検出への適応に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Air leak test using foaming surfactants for lung surgery

研究代表者

大塩 恭彦（Ohshio, Yasuhiko）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：60731916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：内視鏡下に肺切除手術を行う際、残す肺からの空気漏れを検出するあらたな方法として、これまで界面活性剤を用いた方法の開発を行ってきた。界面活性剤数種について様々な条件下にブタ摘出肺を用いた空気漏れモデルに塗布することで実験を重ねてきたが、人体に無害を考えられる界面活性剤においては、塗布した部位へのとどまりやすさ、起泡の視認性と残存性、検出後の除去のしやすさなどにおいて、満足する結果は得られていない。今後も検出剤の試作を継続し、漏れの部位を気泡として検出する方法の確立を目指したいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内視鏡手術の定着により患者への負担は軽減し、これまで手術適応の無かった高齢者や合併症を有するリスクの高い患者にも手術が提供できるようになったが、一方で従来法である水封試験を内視鏡下に行うと、術中に空気漏れの有無や位置の同定が困難であることが多い。界面活性剤を肺表面に塗布し肺を加圧すれば、空気漏れの箇所に気泡が生じるため、空気漏れの有無および位置同定は容易となる。さらに、加圧作業中にワーキングスペースが消失した胸腔内に内視鏡を挿入し内部を観察する操作が不要となるため、術者の負担軽減にも大いに寄与するものと期待され、今後も本法の確率を目指して研究を継続してきたい。

研究成果の概要（英文）：We have been developing a method using a surfactant as detecting air leakage from the lung after endoscopic lung resection. We have repeated experiments by applying several types of surfactants using air leak model under various conditions. However, satisfactory results have not been obtained with surfactants that are considered to be harmless to the human body. We would like to continue trial production of detection agents and aim to establish a method for detecting leaked parts as bubbles.

研究分野：肺癌の外科手術

キーワード：空気漏れ 肺手術 内視鏡手術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺疾患に対する外科的肺切除後には、残す肺からの空気の漏れがないかを確認することが重要である。現状では、生理食塩水を胸腔内に充填し、術側肺に空気を送り込み加圧し膨張させて水泡の発生として空気漏れ部位の確認を行う、水封試験が実施されている。

一方、現在肺切除の主流となっている内視鏡手術においては、肺を虚脱させて得られた胸腔内のワーキングスペースに体外より挿入したスコープで内部を観察して手術を行うため、水封試験を行うと胸腔内のワーキングスペースが消失し、肺表面の観察は難しくなる。

しかしながら他に有効な空気漏れ検出方法がなく、内視鏡手術においても水封試験が行われている。そのため、創を閉鎖してドレナージを行って初めて空気漏れの存在がわかる例があり、ドレーンの留置期間が長くなり入院期間の延長や患者 QOL の低下を招いたり、空気漏れの量が多ければ再手術を要するケースもある。したがって、より確実な空気漏れの同定方法の開発が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、すでに医療用として使用されている内視鏡の曇り止め剤の主成分ポロキサマー188や、天然成分であるパーム油と糖の発酵により生成されたソホロースリピッドについて、ブタ摘出肺における実験を通じて、空気漏れ検出剤としての泡立ちの良さ、発生した気泡の残り易さ、肺表面への塗布のし易さ、除去のし易さが最も反映できる濃度、pH を明らかにする。

また、これまでの検討では、空気漏れ検出剤が無色透明で肺表面の塗布済み範囲が分かりにくかったことから、すべての医薬品、医薬部外品、化粧品に使用できる法定色素から、視認性の向上および色素の臓器への染着性の観点から、最も適切な色の種類、添加する濃度を見出す。

ブタ摘出肺を用いた実験で界面活性剤および添加する色素の適切な条件が見いだせた後、ブタ等の実験動物を用いて、実際の肺切除術を行い、空気漏れ検出剤を適用して、塗布性、起泡性、気泡の残存性、除去性、視認性、臓器染着性を評価、さらには実際の空気漏れ修復方法(直接縫合あるいはフィブリン糊塗布)への検出剤の影響の有無を評価する。

3. 研究の方法

ブタ摘出肺による肺からの空気漏れモデルの作製

- 気管気管支付きブタ摘出肺を購入し、気管内にカフ付き気管チューブを挿入固定し、加圧バッグに接続する。ブタ肺を水中において加圧し、空気漏れがないことを確認する。
- ブタ肺表面をメスで2~3mm 切開し水中で加圧し、切開部からの空気漏れを確認する。

界面活性剤のブタ摘出肺表面への塗布と起泡性の確認

- ポロキサマー188 あるいはソホロースリピッド原液を生理食塩水あるいは水で1倍、2倍、5倍、10倍、20倍に希釈したサンプルを作成する。
- 希釈したサンプルを の虚脱させたブタ肺に塗布し肺を加圧する。十分に加圧し肺を膨張させた後に加圧を解除し肺を虚脱させる。各サンプル塗布時の塗布性、起泡性、残存性について、それぞれ良好を2点、やや不良を1点、不良を0点とし3段階で評価を行う。
- 生理食塩水100ml で同部位を洗い流し、気泡の除去性についてb同様に点数化する。
- 上記b、cの得点の合計が最も高くなる希釈条件を見出す。

ソホロースリピッドの起泡性等に pH が与える影響の確認

- ソホロースリピッドにおいて上記 で見出した希釈条件で pH を変化させ、上記 のb、c同様に得点化し合計が最も高くなる pH を見出す。

色素の選定と濃度の設定

上記の法定色素から比較的臓器への染着性が強くないと考えられる赤色2号、赤色102号、黄色4号、黄色5号、緑色3号、青色1号などについて、通常の医薬化粧品用途での使用濃度である0.001%を参考に視認性、色素除去性を以下の通り評価する。

- 各色素を水または生理食塩水で0.01%、0.001%、0.0001%に調整し、虚脱したブタ肺に塗布

し視認性について良好を2点、やや不良を1点、不良を0点とし3段階で評価を行う。

b. 生理食塩水 100ml で同部位を洗い流し、色素除去性について b 同様に点数化する。

c. 上記 a、b の得点の合計が最も高くなる色素および濃度の条件を見出す。

実験動物での検討

a. ブタ等で胸腔鏡下に肺切除術を行った後、空気漏れ検出剤を虚脱した肺に塗布し十分に加圧して肺を膨張させた後に加圧を解除し肺を虚脱させ、胸腔鏡で観察する。

b. 37 の生理食塩水 500ml で胸腔内を2回洗浄し、検出剤の除去性、染着性を確認する。

c. 37 の生理食塩水 500~1000ml で胸腔内を満たし水封試験を行う。

d. 創を閉鎖し胸腔ドレナージを開始する。

e. 上記 a、c、d の各方法での空気漏れの検出程度を比較する。

f. ブタ等の肺表面をメスで1cm程度切開し空気漏れモデルを作製し、一方の群には検出剤を適応せずに肺の修復(直接縫合あるいはフィブリン糊塗布)を行い、もう一方の群には検出剤を使用した上で肺の修復を行い閉創する。両群間で胸膜炎などの合併症の発生、1~2週間後の肺表面の組織修復に差があるかを検討する。

4. 研究成果

圧測定を行いながら、空気漏れモデルにおいて気道内圧の変化と各種コーティング剤の評価を行った。肺表面における塗布性、起泡性、残存性、除去性について良好○、やや不良、不良×として評価を行った。

ソホロースリピッドについて、13 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性×、残存性、除去性○であった。15 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性、残存性、除去性○であった。17 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性、残存性、除去性○であった。20 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性×、残存性×、除去性○であった。

pH の調整については、肺手術時の空気漏れ箇所を同定するに堪えうる十分な起泡性、残存性を得るには至らない可能性が高いと、実験結果からは判断される状況であった。

I 社と共同研究を行い新たなコーティング試薬 ITES-SS01 を開発、成分割合は粘調剤 77%、分散制御剤 20%、界面活性剤 3% で、水に溶けやすく、薄黄色で粘性を有し、無臭、融点は 18~20、沸点は 290、比重は 1.1~1.2、引火点は 177、有害性についてはラット経口で LD₅₀ = 27,200 mg/kg、経皮的には化粧品、外用医薬品に使用されており、安全性は高いと判断される。

ブタ摘出肺による肺からの空気漏れモデルを用い ITES-SS01 の塗布実験を行った。1倍希釈では塗布性、起泡性○、残存性、除去性○、2倍希釈では塗布性○、起泡性○、残存性×、除去性○、5倍希釈では塗布性○、起泡性○、残存性×、除去性○という結果であった。さらに 13 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性、残存性、除去性○、15 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性、残存性、除去性○であった。17 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性、残存性、除去性○であった。20 cmH₂O で検討したところ塗布性、起泡性×、残存性×、除去性○であった。

空気漏れ部位に十分量の ITES-SS 01 が存在する場合には、気泡の発生は良好であったが、希釈により重力の影響で気泡とともに ITES-SS 01 が空気漏れ部位から流れ落ちやすいことが明らかとなった。

研究期間において、新型コロナウイルス感染症への診療面での対策、共同研究の一時中止等の影響により、実験を休止せざるを得ない状況が長く続いた。

現在のところ、界面活性剤数種について様々な条件下にブタ摘出肺を用いた空気漏れモデルに塗布することで実験を重ねてきたが、人体に無害を考えられる界面活性剤においては、塗布した部位へのとどまりやすさ、起泡の視認性と残存性、検出後の除去のしやすさなどにおいて、満足する結果は得られていない。

今後も検出剤の試作を継続し、漏れの部位を気泡として検出する方法の確立を目指したいと考えている。

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