

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08825

研究課題名（和文）循環停止後ドナー移植心の浸漬保存による心筋保護効果の検討

研究課題名（英文）Effects of cold static strage on myocardial function of hearts donated after circulatory death

研究代表者

塩瀬 明（Shiose, Akira）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：30363336

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ブタのcontrolled Donation after Ciruclatory Death (cDCD)モデルでVeno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenator(V-A ECMO)を用いた再灌流後の心臓を摘出し、UW液で浸漬保存後、酸素加血を再灌流することで心拍再開が得られた。cDCD心臓においても浸漬保存が可能であり、30分の温虚血に晒されたDCD心臓の許容冷虚血時間は、その他の心保護薬等を用いない手法では30分程であった。臨床応用に向け、他心保存液との比較や薬剤添加の影響等の更なる探索、心移植後の心機能指標の比較検討を行う必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦は諸外国と比較しても心臓移植待機期間が長く、待機中の死亡や合併症発生は大きな問題といえる。ドナー不足解消の一つの方法としてcDCD心臓移植があり、海外での報告が増えてきているが、本邦における導入のためには解決すべき問題が多数存在する。とりわけ、保存運搬時の温虚血・冷虚血の与える影響においては不明な点が多く、適切な保存法に関する議論は医療経済的な側面も含め解決を得ていない。本研究では、浸漬保存による可能性の一端が示され、次なる研究の道標になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We used a porcine model to study cardioprotection in controlled donation after Ciruclatory Death (cDCD). After hypoxic cardiac arrest, the heart was reanimated with a veno-arterial extracorporeal membrane oxygenator (V-A ECMO) and then the heart was explanted. After cold static strage, the heart was reanimated by reperfusion of oxygenated blood with ECMO. Cold static storage might be possible in cDCD hearts as in donation after brain death. In addition, the acceptable cold ischemic time for DCD hearts exposed to 30 minutes of warm ischemia was about 30 minutes in a procedure that did not use any other specific cardioprotective methods. For clinical application, further investigation of comparisons with other cardioprotective solutions, effects of drug addition, etc., and comparison of cardiac function indices after cardiac transplantation are needed.

研究分野：循環器外科学分野

キーワード：心臓移植 DCD 浸漬保存

1. 研究開始当初の背景

心臓移植は治療抵抗性重症心不全に対する最も有効な治療法であるが、移植待機患者数の増加に伴い、ドナー不足が世界的に大きな問題となっている。現在本邦では脳死下移植心採取 (donation after brain death: DBD) のみが行われているが、海外の一部施設では、循環停止下移植心採取 (controlled donation after circulatory death: cDCD) の報告も増加しつつあり、ドナー不足解消の糸口として期待されている。一方で、cDCD 採取後の心臓の保存・輸送に関しては、虚血時間を短縮すべく持続灌流装置 (Organ Care System, TransMedics) の使用がそのプロトコルに組み込まれているものの、その高額な費用、手技の複雑性といった問題は、cDCD 心移植が十分に普及し得ない原因の一つと考える。cDCD 心移植の臨床においては、低温浸漬保存による短時間の保存・運搬についても報告が散見されるようになってきたものの DBD 心移植でのそれと異なり不可避な温虚血時間に晒される cDCD での浸漬保存の安全性を示した研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究では、家畜ブタの cDCD モデルを用いた摘出心の浸漬保存とその保存後心機能の関係を検証し、虚血の影響を最小限に留める至適な保存方法を検討することを目的とする。cDCD においても浸漬保存の安全性が示されれば cDCD のプロトコルの幅が広がり、また医療経済的にもハードルの低いものとなりうる。最終的には安全性、実用性の高い臨床応用可能な手法を模索し、本邦における cDCD 心移植導入の歩を進めることを目的とする。

3. 研究の方法

体重 30-40kg のブタを用いた。全身麻酔、気管挿管で人工呼吸を開始した。心電図、酸素飽和度、直腸温のモニタリングを行なった。大腿静脈を薬液投与ラインのために確保した。また、大腿動脈にエコーガイド下にシースを挿入し、動脈圧を持続モニタリングした。頸静脈にシースを留置し、スワンガンツカテーテルを挿入、中心静脈圧、肺動脈圧、心拍出量を連続モニタリングした。頸動脈には、コンダクタンスカテーテル用のシースを挿入した。胸骨正中切開を行い、左房の直接穿刺により、左房圧をモニタリングした。下大静脈にはテーピングを施しておき、圧容積曲線作成時の下大静脈閉塞に用いた。コンダクタンスカテーテルおよび心臓超音波検査により、baseline の左室機能の評価を行った。人工呼吸器を停止させ、低酸素性心停止を誘導し、cDCD 心移植における WLST (withdrawal of life sustaining therapy) の行程を模した。心停止を確認後、一定時間を経て、上行大動脈送血、右房脱血にて V-A ECMO (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation) を開始し、cDCD 心移植における Normothermic regional perfusion: NRP の行程を模し、ブタ心臓内で心拍動再開させた。また、心室性不整脈に対しては必要に応じて除細動を行い、アシドーシスに関しては血液ガスを元に適宜補正した。V-A ECMO 開始後 30 分を目安に ECMO を weaning し離脱した。心臓超音波検査並びにコンダクタンスカテーテルで baseline 同様に左室機能の評価を行った。その後、当施設が DBD 心移植で行っている手法同様に高カリウム性心筋保護液ならびに University of Wisconsin (UW) 液を用いて心停止を得、心臓を採取し浸漬保存を行なった。一定時間の保存の後、V-A ECMO 回路(カリウム正常化後)と接続し酸素化血を灌流することで、心拍動を再開させた。ベースラインと NRP 再灌流後の血中乳酸値、LDH、CK 等を測定し群間比較を行った。摘出心は重量を測定し、左室中部前壁の心筋組織を採取し、組織学的評価を行った。心筋組織からアポトーシス関連蛋白を測定し比較検討した。

4. 研究成果

cDCD 心移植の WLST を模した呼吸停止から NRP 開始に至るまでの温虚血時間は約 40 分が安全限界であることが当施設では予備実験のなかで既知であり、30 分を本実験の温虚血時間として実験を進めた。V-A ECMO 離脱後、30 分を経て左室機能評価を行い、WLST 前と比較し、収縮能は保たれ、弛緩能は軽度低下していた。これに心筋保護液及び UW 液を注入して心保存を行った。保存後心について、当初は同種移植を目指したが、予算と設備上の問題から実際の移植実験には至らなかった。そのため、保存心を再度 ECMO 回路に接続し、自己心拍再開を試みた。4、30 分の保存では自己心拍再開が得られたが、60 分では有効な拍動はえられず、90 分では拍動が全く得られなかった。保存温度を 10 にしても同様に 30 分を超えて有効な心拍再開は得られなかった。特別な保存方法を用いないケースにおいては、30 分の温虚血に晒された cDCD 心臓の浸漬保存での許容冷虚血時間は 30 分未満と考えられた。当初の予定では浸漬保存に用いる保存液を変更して検証する想定であったが、本研究期間においては保存液ごとの群間比較には至らなかった。摘出心の重量、病理結果からは保存時間が長いほど浮腫が強い傾向があった。病理組織からはいずれも虚血性の変化を認め、アポトーシス関連蛋白は保存時間によらず検出が軽微であり、いずれも有用な障害の比較指標とは言いがたい結果であった。個体数という

limitation はあるが、より検出力の高い指標を検討していく必要がある。また、実際に心臓移植を行い、移植後心機能評価との相関を見出すことを抜きに真の浸漬保存の有用性は示せないため、引き続き研究継続の予定としている。

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
研究分担者	内山 光 (Uchiyama Hkaru) (30896022)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	
研究分担者	松田 健作 (Matsuda Kensaku) (40792924)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	
研究分担者	牛島 智基 (Ushijima Tomoki) (70529875)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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