

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08855

研究課題名(和文) 赤外線照射による植込型補助人工心臓ドライプライン感染の制御

研究課題名(英文) Control of implantable ventricular assist device driveline exit site infection by infrared irradiation

研究代表者

片平 晋太郎 (Ktaira, Shintaro)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80870138

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)：杏林大学試作の赤外線照射器を用いて実験小動物の創部モデルに対して赤外線照射を行ったところ、一定以上の照射条件では創傷治癒遅延や皮膚組織の炭化といった有害事象が確認され、出力は10-20%、照射連続時間は10-20秒の照射条件が有害事象なく照射を行えると考えられた。出力は10-20%、照射連続時間は10-20秒の照射条件ではドライプラインの変性は認めなかった。また、同デバイスを用いて表皮黄色ブドウ球菌に感染した皮膚組織に赤外線照射を行ったところ、菌量の減少が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実験小動物を用いた赤外線照射実験により、有害事象が起こらない照射条件でも照射された皮膚組織の表皮黄色ブドウ球菌菌量が減少することが確認された。植込型補助人工心臓装着患者におけるもっとも頻度が多い合併症であるドライプライン感染は治療抵抗性があり根治的な治療法がないことが問題となっていたが、本研究の結果から赤外線照射により有害事象なく治療しうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Infrared irradiation of experimental small animal wound models was performed using a prototype infrared irradiator from Kyorin University, and adverse events such as delayed wound healing and carbonisation of skin tissue were observed at irradiation conditions above a certain level, suggesting that irradiation at 10-20% power and 10-20 s continuous irradiation time could be performed without adverse events. Irradiation conditions of 10-20% power and 10-20 s continuous irradiation time were considered sufficient for irradiation without adverse events. No degeneration was observed under the irradiation conditions of 10-20% power and 10-20 s irradiation time.

When the device was used to irradiate skin tissue infected with Staphylococcus aureus, a decrease in the amount of bacteria was observed.

研究分野：医学

キーワード：補助人工心臓 重症心不全 ドライブライン感染 近赤外線

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

末期的な重症心不全に対する植込型補助人工心臓装着数は経年的に増加し、年間 150 例以上の患者に実施されている。植込型補助人工心臓は心臓移植までの橋渡し治療として適応が認められている医療機器であるが、心臓移植実施数は年間平均で 55 例前後であるため、必然的に心臓移植までの待機期間が延長し、現在では 4~5 年に達しており、今後さらに補助人工心臓装着下で就労復帰を含めた在宅療養が長期化することは必至である。その移植待機中に生じる合併症として、最も頻度が高い病態はドライライン感染であり、再入院を余儀なくされる病態である。我が国の大規模レジストリである J-MACS からの報告によれば、その頻度としては 2 年以内に約 40% の患者に発症するとされる。ドライライン感染を契機に凝固能が亢進し脳梗塞を併発、あるいは、感染が悪化し敗血症をきたし致命的合併症へ発展することも稀ではないため、臨床管理上の大きな課題となっている。人工物であるドライラインに感染が生じると、細菌が生成するバイオフィルムによって治療抵抗性となる。従来の治療法としては、安静保持、ドライライン固定法の変更、局所消毒、抗菌薬投与、そして必要に応じた不良肉芽の搔扱(デブリードマン)であるが、根治的な治療法がないのが現状である。難治性になると頻回の入院や長期入院が余儀なくされ、患者の QOL の低下と医療コストの増大に繋がっているため大きな課題となっている。

2. 研究の目的

新しいエネルギーデバイスである赤外線を利用した光アブレーション装置を用いて、不良肉芽を形成し難治性となったドライライン周囲軟部組織とドライラインそのものに照射することで、バイオフィルムとともにコロニーを形成した細菌群を直接的に凝固壊死させ、感染を局所制御することにより、難治性のドライライン感染を治癒させることを考案した。本研究では、生体工学的基礎実験と動物実験による組織学的な検討を行いドライライン感染に対する新しい治療法を確立し、上述のデバイスの改良と使用条件の最適化を図り、将来的な臨床導入への道筋を立てることを目的とする。

3. 研究の方法

実験小動物における赤外線照射による組織変化の検討

雄 Sprague-Dawley ラット(14 週、400~450g) でモデル作成を行う。麻酔導入、人工呼吸管理下に背部皮膚を露出し、円形(直径 1cm)の皮膚欠損部を一定間隔で 1 列に 2 箇所、左右で 2 列、計 4 箇所のドライライン貫通部を想定した創部を作成する。

作成した創部に杏林大学試作の近赤外線照射器を用い様々な照射条件で感染組織へ近赤外線を照射する。照射条件としては、出力は 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50% の 9 段階、照射連続時間 5, 10, 15, 20, 25, 30 秒の 6 段階、これらの条件を組み合わせて照射条件を決定する。その後、Day0, 1, 3, 7 に sacrifice して、赤外線照射部位とその周囲組織を摘出し病理組織検査を行い、光凝固による組織変化の到達深度と幅を計測する。また、腹腔内臓器についても変性がないか肉眼的に観察するとともに病理組織検査を行い、照射による影響が腹腔内に及んでいないかを確認する。これらの結果から、軟部組織に赤外線を照射する場合の時間と出力の最適条件を抽出する。

ドライラインに対する赤外線照射の直接的影響の検討

ドライラインを用い、実験の結果に基づいて皮下組織への適応条件として必要十分と想定される出力と照射条件で、ケーブル表面に対して垂直に赤外線を照射する。ケーブル表面の炭化の有無について評価し、実体顕微鏡で構造を検索する。

感染組織に対する赤外線照射による殺菌効果の検討

表皮黄色ブドウ球菌に感染した皮膚組織に対して実験の結果に基づいた出力と照射条件で赤外線を照射する。照射後の皮膚組織は培養検査を行う。

4. 研究成果

実験小動物における赤外線照射による組織変化の検討

赤外線照射直後の組織病理検査ではタンパク質の熱変性による組織壊死と微小血管の拡張を認めた。照射翌日から新規細胞核の増生を認め、熱変性の領域の縮小傾向を認めた。照射後 3 - 7 日にはさらなる熱変性領域の縮小ならびに新規細胞の増生を認めた。照射出力 25% 以上では総省治癒が遅延する傾向を認めた。

出力 30% 以下、連続照射時間 30 秒以下の照射条件では、出力や連続照射時間に比例して深達度が深くなることが確認された。一方で、出力 30%、照射連続時間 30 秒以上の照射条件では深達

度は変わらなかった。また、出力 50%では、組織表面の炭化を認めた。さらに、出力 40%以上、連続照射時間 30 秒の照射条件では組織内空気の破裂といった有害事象を認めた。腹腔内臓器についてはいずれの照射条件でも変性は確認されなかった。

以上の結果から、出力は 10-20%、照射連続時間は 10-20 秒の照射条件が有害事象なく照射を行えると考えられた。

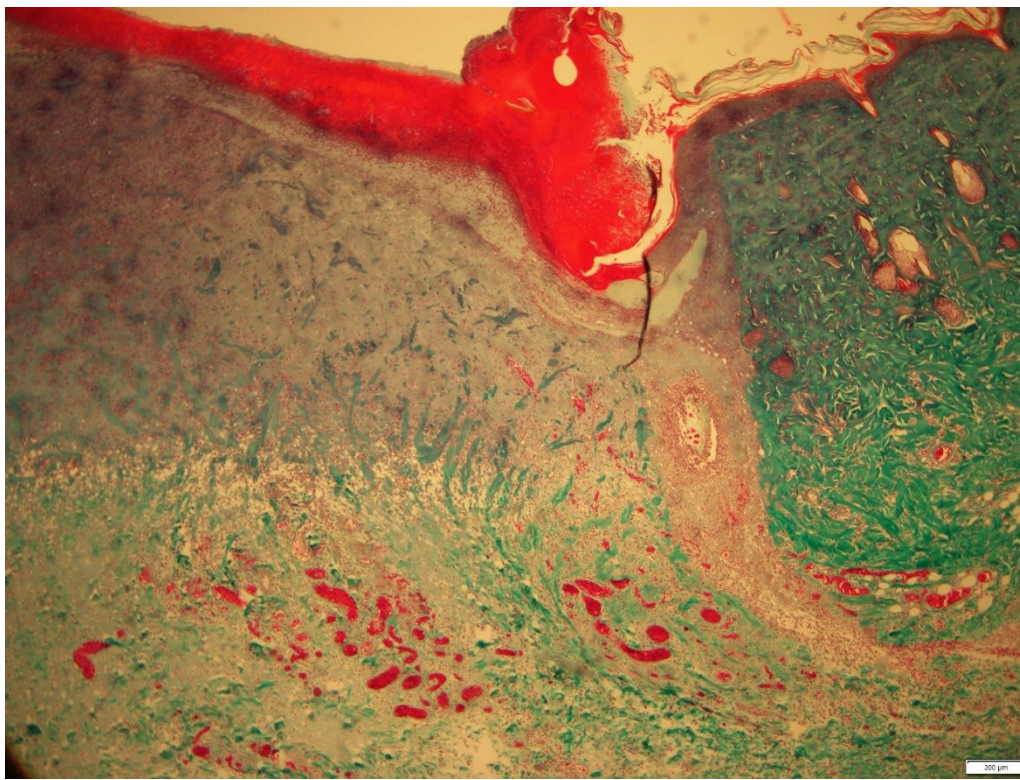


図 1. 照射条件 20% 15 秒 照射直後 EM 染色
表層から 1000 μm まで、熱による組織の変成を認める。また、拡張した血管が多数見られる。

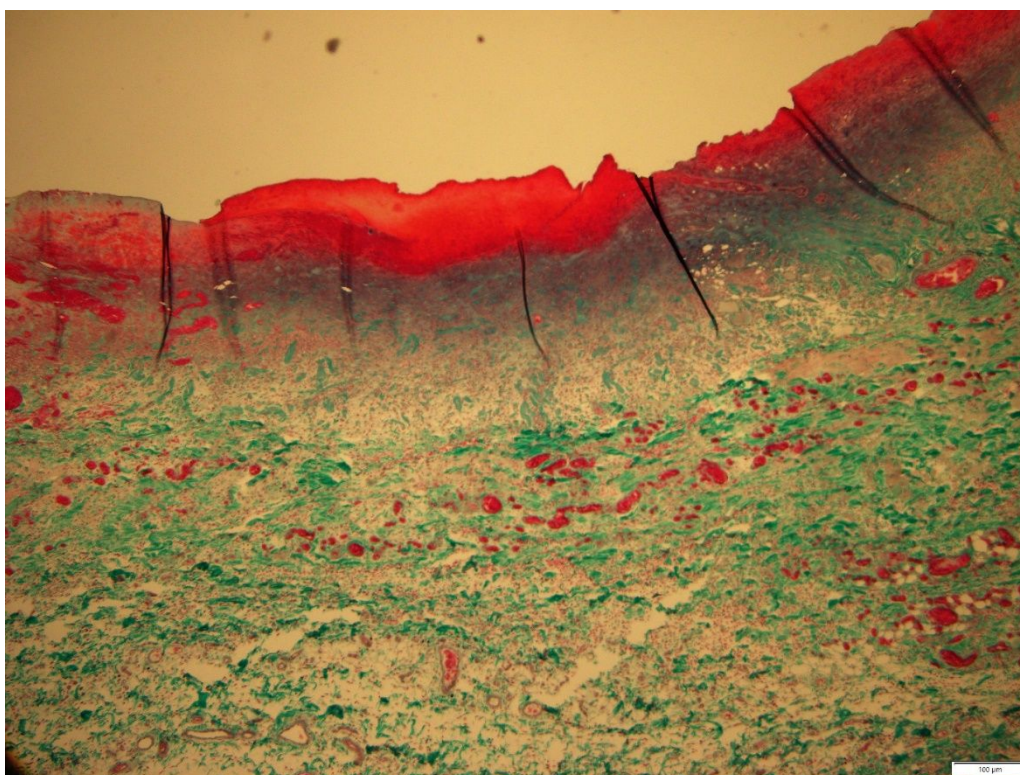


図 2. 照射条件 20% 15 秒 照射翌日 EM 染色
熱変成を起こしていた領域は減少し、細胞核が増加した。

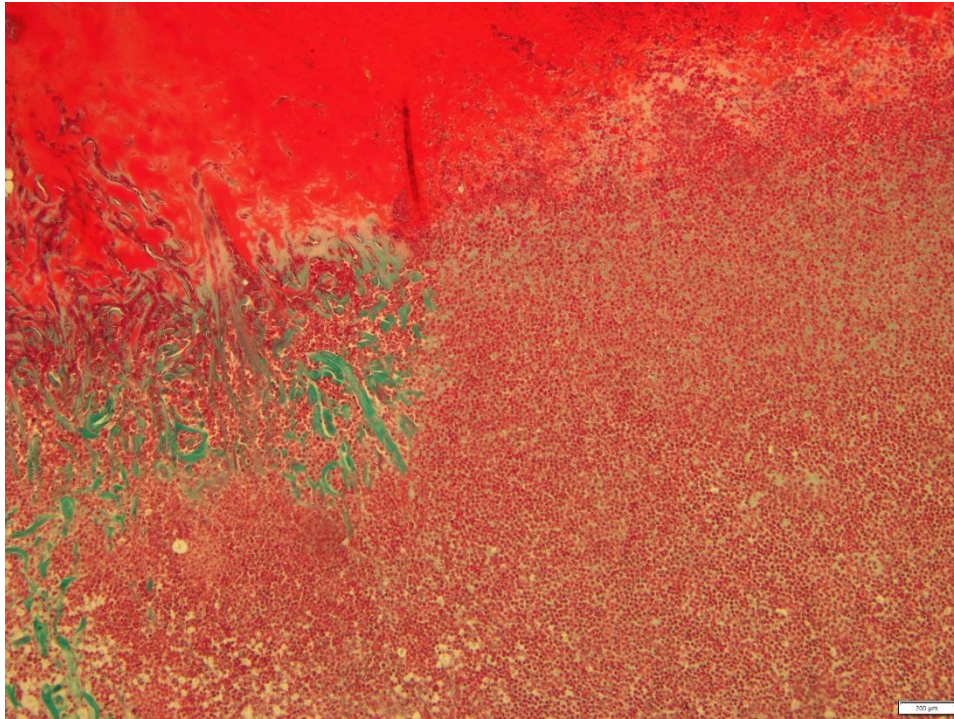


図3. 照射条件 20% 15 秒 照射 7 日後 EM 染色
熱変成を起こしていた領域は消失し、非常に多くの細胞核が増生した。

ドライラインに対する赤外線照射の直接的影響の検討

実験の結果に基づき、出力 10, 15, 20% の 3 段階、照射連続時間 10, 15, 20 秒の 3 段階を組み合わせた 9 通りの照射条件でドライラインに赤外線照射を行った。なお、ドライラインは Jarvik2000, HVAD, EVAHEART, HeartMate, Heartmate3 の 5 つを用いた。結果、9 通りの照射条件いずれにおいてもケーブル表面の炭化は確認されず、実態顕微鏡による評価でも内部の熱性変化は確認されなかった。

感染組織に対する赤外線照射による殺菌効果の検討

表皮黄色ブドウ球菌に感染した皮膚組織に対して、実験の結果に基づき、出力 15%、照射連続時間 10, 15, 20 秒の 3 通りの照射条件で赤外線照射を行った。結果、赤外線照射後の組織は照射前の組織に比較して菌量の減少を認めた。一方で、照射時間を延ばしても菌量の現象は認めなかった。

以上の結果から、出力 10-20%、照射連続時間 10-20 秒の照射条件で赤外線照射を行うことで、Driveline 感染の治療を行うことができる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武富龍一
2. 発表標題 補助人工心臓患者の再入院要因解析に基づく生命予後とQOL改善のための方略
3. 学会等名 第75回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

〔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	窪田 博 (Kubota Hiroshi) (00262006)	杏林大学・医学部・教授 (32610)	
研究分担者	坂爪 公 (Sakatsume Ko) (10837032)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301)	
研究分担者	齋木 佳克 (Saiki Yoshikatsu) (50372298)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	青柳 哲史 (Aoyagi Tetsushi) (50581609)	東邦大学・医学部・准教授 (32661)	

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