

体外肺灌流における持続肺重量計測法に関する基礎研究

[1] 組織

代表者：小阪 亮

(産業技術総合研究所健康医工学研究部門)

対応者：新井川 弘道

(東北大学加齢医学研究所)

協力者：

迫田 大輔 (産業技術総合研究所)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

(2-1) 本研究の目的・概要

ドナーの肺をレシピエントに移植する肺移植は重症呼吸器疾患患者に対する最終的な治療法として確立されている。しかし、国内では2018年の肺移植数は58例と、肺移植待機患者数352人に比べ少なく、慢性的なドナー不足の状態が続いている。米国では2018年の肺移植は2,562例にもなるが、ドナー肺の冷保存時間の制限やICU管理中の肺機能不全により、肺の移植活用率は約20%に過ぎない。この状況を改善するため、肺移植前にドナー肺をレシピエントに移植した状態を体外で保ちながら、ドナー肺の「保存」と「評価」を行う体外肺灌流(Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP)が欧米を中心に開発され、臨床応用も始まっている。しかし、ドナー肺の「評価」について、これまではEVLP中のドナー肺の血液ガス分析、肺浮腫に対する熟希釈法を用いた評価、EVLP中の呼吸パラメータ、EVLP後の肺重量の変化量などを総合的に考慮して、ドナー肺が移植可能かを判断する必要があり、熟練した医師の経験に頼る傾向にあった。そのため、早期かつ定量的に判断が可能なEVLPにおける肺の移植適合基準の確立が課題となっている。

これまで申請者らは、図1に示す研究用EVLPを開発し、ブタの肺を用いて実験モデルを確立してきた。そして、赤外線サーモグラフィカメラと、ハイパースペクトルイメージングシステムによる肺機能の評価法を開発してきた。令和4年度はこれまでの実績を元に、ドナー肺の肺水腫の評価を目的に、EVLPにおける持続肺重量計測法に関する基礎研究を実施した。

EVLP中の肺重量は肺を設置しているオーガンチャンバ下面に取り付けたロードセルで持続的に計測した。肺水腫が生じやすい傷害を受けた移植不適合肺では、移植適合肺に比べて、肺水腫による肺重量の増加が想定された。

持続肺重量計測法による肺機能評価法の妥当性を検証するため、大動物であるブタを用いた動物実験を実施した。動物実験では、心停止後臓器提供(DCD: Donation after Circulatory Death)を模擬したDCD群と対照群(Control)に分けた。DCD群では、心停止を確認した後に1時間あるいは1.5時間の温虚血時間と5時間の冷虚血時間を設け後にEVLPを実施した。Control群では、最小限の1時間の冷虚血後にEVLPを実施した。EVLPのプロトコルは、灌流液に赤血球が加えられ、左心房が解放されたLund式のプロトコルに従い、灌流液を37℃に向けて復温しつつ、流量を推定心拍出量の100%まで徐々に増加させた。灌流開始後、1時間と2時間で血ガスによる肺機能評価を実施した。そして、2時間のEVLPが終了した後、肺の移植適合性を評価するため、肺の重さと血液ガス分析値の変化、肺組織含水度などを評価した。

(2-2) 打ち合わせ等の開催状況

東北大学加齢医学研究所の新井川先生とは、メール

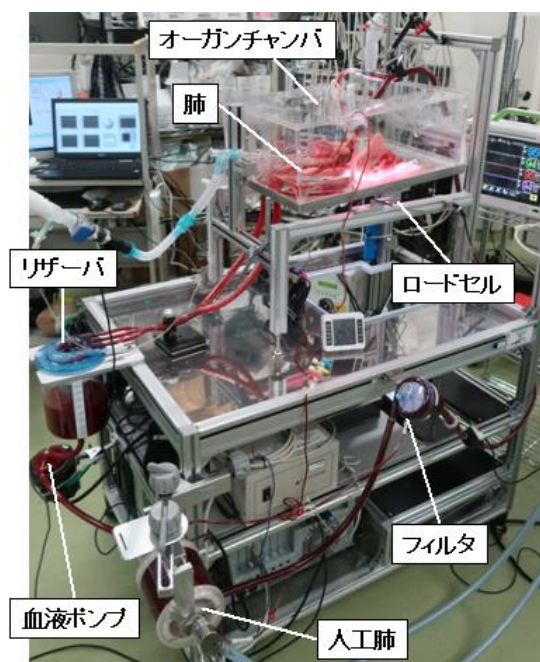


図1 研究用EVLP

での連絡と月に1回以上のオンラインでの打ち合わせを実施した。また、全ての動物実験における執刀も実施しており、実験中に打ち合わせも実施してきた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

2時間のEVLPを実施した後、肺の移植適合性を評価した結果、Control群は全て移植適合と判定され、DCD群(1.5時間の温虚血時間)はすべて移植不適合と判定された。DCD群(1時間の温虚血時間)は4例が移植適合で1例が移植不適合と判定された。移植適合群と移植不適合群を比較した結果、移植適合群は移植不適合群と比べて、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の有意な増加、最大吸気圧の有意な増加、肺重量変化の有意な低下、シャント比の有意な低下、肺水腫を反映するWet/Dry比の有意な低下が観察された($P < 0.05$)。

EVLP中に持続肺重量計測法を実施した結果、2時間後の肺重量変化量は、EVLP後にバックテーブル上で測定された肺重量変化量と有意な相関があった($R = 0.979$, $P < 0.01$, 図2)。持続肺重量計測法で計測された移植適合群と移植不適合群の肺重量変化量を比較した結果、移植不適合群の灌流開始40分後の持続肺重量の増加量は、移植適合群と比べて有意に高かった($P < 0.01$, 図3)。ROC(Receiver Operating Characteristic analysis)解析を実施した結果、移植適合群の肺重量変化量のカットオフ値は+12gであった(AUC[Area Under the Curve]=0.907)。また、40分後の肺重量変化量は、2時間のEVLP後の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比、最大吸気圧、シャント比、Wet/Dry比と高い相関が観察された($P < 0.05$)。

本結果から、EVLP中の肺機能評価法として、持続肺重量計測法を提案し、動物実験を通じて、その有効性を確認することができた。

(3-2) 波及効果と発展性など

提案した持続肺重量計測法は、ドナー肺の移植適合性を評価するだけでなく、将来的には、肺機能をリアルタイムに評価することで、EVLPの新しいプロトコル開発や肺の長期保存法の開発などに貢献することが考えられる。さらに、本評価法は、肺だけでなく、他の臓器の機能評価にも応用可能であるため、将来的な波及効果も高く、今後の更なる発展が期待されている。

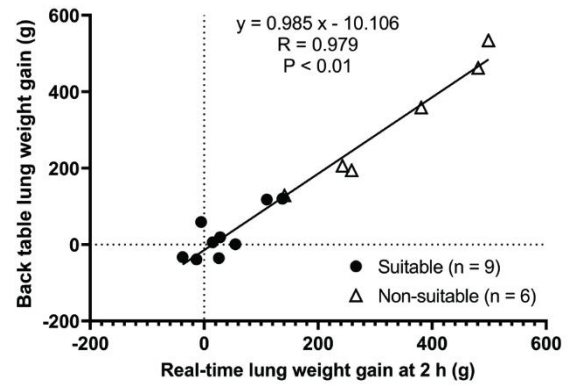


図2 持続肺重量計測法で計測された2時間後の肺重量変化量とEVLP後のバックテーブルでの肺重量変化の比較

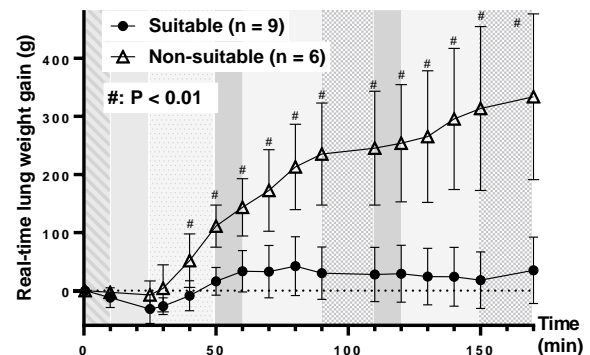


図3 持続肺重量計測法で計測された移植適合群と移植不適合群の肺重量変化の比較

[4] 成果資料

(1) Kosaka R, Sakota D, Niikawa H, et al. Real-Time Lung Weight Measurement to Assess Pulmonary Function During Cellular Ex Vivo Lung Perfusion, 42nd International Society for Heart and Lung Transplantation, 2022/4/29