

課題番号 40

体外肺灌流における肺水腫抑制灌流法の開発による 長時間生体外肺保存

〔1〕組織

代表者：迫田 大輔

(産業技術総合研究所)

対応者：新井川 弘道

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 60,820 円、旅費 69,180 円

〔2〕研究経過

(2-1) 本研究の目的・概要

近年欧米の肺移植医療において、体外肺灌流 (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP) が活用されている。EVLP は摘出したドナー肺の保存時間延長や、移植可能な肺機能を有しているかを評価するために用いられ、時間的制約や機能的に疑問が残るために、移植に至らず破棄されてしまっていたドナー肺を移植へつなぐことに貢献している。しかし現状の臨床 EVLP は約 4 時間の灌流にとどまっている。現状の EVLP では、長時間灌流に伴い肺水腫が進行し、肺機能が悪化する傾向にある。本研究では灌流中の肺水腫進行をリアルタイムにモニタリングし、肺水腫を抑制しながら灌流可能な独自の EVLP システムを開発し、世界的に未踏である 24 時間以上の安定した EVLP 技術の開発達成を目標としている。

(2-2) 打ち合わせ等の開催状況

新井川先生とは、メールでの連絡と月に 1 回以上のオンラインでの打ち合わせ、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た。

〔3〕成果

(3-1) 研究成果

欧米で臨床実用化されている EVLP をベースとした灌流システムを開発した(図 1)。開発システムは、肺動脈圧、肺静脈圧、肺灌流量を自動制御でコントロールし灌流することができる。肺は他の臓器と比較して血管抵抗が非常に少ないため、肺循環は重力(静水圧)の影響を強く受け、肺背面で灌流過剰による肺水腫が進行する。開発システムは肺背面の近

赤外光イメージングシステムを備え、肺水腫進行度をリアルタイムに観察することができる。また、EVLP 中の肺重量測定が可能であり、肺水腫進行の伴う肺水腫増量を定量的かつリアルタイムにモニタリング可能である。

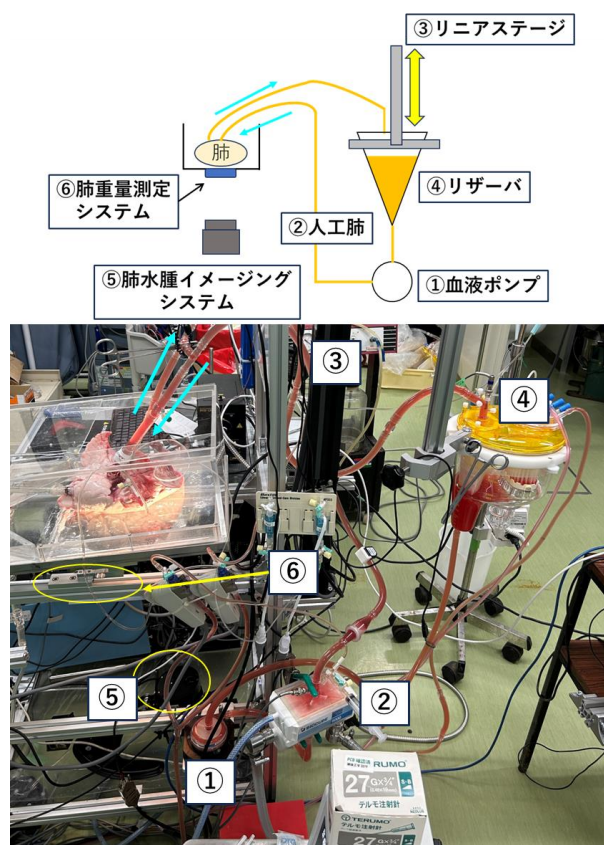


図1 開発した体外肺灌流(Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP)システム

システム開発に加え、肺水腫制御灌流法アルゴリズムを開発した。本手法は生理学における浮腫理論、開発システムによる灌流データに基づき、肺水腫を最小にしながら灌流する最適条件を自動的に計算しながら灌流することが可能である。

開発した EVLP システムの有用性を示すため、大動物肺を利用した EVLP 試験を行った。平均体重約 45kg のブタの肺を摘出術して、臨床肺移植における

臓器搬送時間を考慮して5時間冷保存した後にEVLPを開始した。EVLPにはコントロール群として、現在主に米国で使用されているトロント式EVLPを行い、一方で開発した新灌流法と比較した。トロント式EVLPの臨床における使用時間は4時間を基本としており、EVLP4時間における両群の肺機能は良好であった。しかしながら、コントロール群はその後肺水腫の進行を示す肺重量増加、最大気道内圧の増加が顕著に認められた。一方で、開発した新灌流法では、コントロール群と比較して、肺重量増加量の抑制および気道内圧上昇の遅延が認められた。今後、本手法による灌流群がコントロール群と比較して肺水腫の抑制によって、移植可能レベルで肺機能保存が達成されていることを示すために、肺移植プロトコルの確立、EVLPを介さない肺移植を行い、移植後の良好な肺機能を確認できた。次年度は、EVLPを経た肺移植試験を行い、肺保存機能を医学的に実証することを目指している。

（3－2）波及効果と発展性など

本成果は、ドナー肺を *ex vivo* で評価し、かつ長時間保存して安全に移植につなげる技術の開発である。将来展望として、移植適用外肺の治療の可能性、国内のドナー肺は勿論のこと、国境も越え得るドナー肺の長距離搬送等、我が国の深刻なドナー不足解決に大きく貢献できることが期待される。

〔4〕成果資料

（1）小阪 亮、迫田大輔、新井川 弘道 他、“体外肺灌流における新たな肺の機能評価技術の開発”，人工臓器 2024;53(3):216-220.

（2）Sakota D, Kosaka R, Niikawa H, et al. “Importance of pulmonary filtration coefficient and reflection coefficient in Starling’s law in the evaluation of pulmonary edema in *ex vivo* lung perfusion”, ISHLT 45th Annual Meeting & Scientific Sessions, 2025/4/26-30.