

課題番号 59

体外肺灌流におけるドナー肺の局所的機能評価法に関する 基礎研究

[1] 組織

代表者：小阪 亮

(産業技術総合研究所)

対応者：新井川 弘道

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

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

現在、欧米を中心に臨床肺移植で使用されている体外肺灌流装置 (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP) は、ドナー肺の診断、保存、治療を目的に開発されている。ドナー肺の“診断”について、これまで EVLP 中のドナー肺の血液ガス分析による評価や、肺浮腫に対する熱希釈法を用いた評価、EVLP 中の呼吸パラメータの有用性など、多くの報告がなされているものの、いずれも肺全体を対象とした評価方法である。そのため、現時点において EVLP による局所的、つまり肺葉レベルでの機能評価が不明確であり、正確な移植適応基準の確立が課題となっている。申請者らは、研究用 EVLP を独自に開発し、ブタの肺を用いて実験モデルを確立してきた。本課題ではこの実績を元に、EVLP を用いたドナー肺の局所的機能評価法に関する基礎研究を実施することを目的とした。

EVLP の実験を実施するため、ベンチレータと血液ポンプ、人工肺、熱交換器などから構成される EVLP 回路と、気道パラメータや循環系パラメータをリアルタイムで計測可能な EVLP 計測システムから構成される EVLP プラットフォームを開発する。そして、EVLP 中の肺機能評価法として、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を用いた手法を提案する。

サーモグラフィカメラを用いた肺機能の評価法では、灌流初期から体温まで復温する際の肺の熱画像をサーモグラフィカメラで連続的に撮影し、撮影さ

れた肺の熱画像変化をもとに、肺機能の評価する。肺水腫が生じやすい肺の傷害部位は、肺の末梢循環の血管抵抗が高いことが想定されるため、肺の復温が正常部位と比べて遅いことが想定された。

ハイパースペクトルイメージングカメラを用いた肺機能評価法では、波長 650nm と 800nm の比画像から酸素飽和度イメージを作成し、各肺葉の PO_2 と比較した。肺の傷害部位では、正常部位に比べて、肺の酸素化能が悪化し、酸素飽和度の低下が想定された。

提案した肺機能評価法の妥当性を評価するため、ブタを用いた動物実験を実施した。動物実験では、10 頭のブタを、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) にそれぞれ 5 頭ずつ分けた。DCD 群では、心停止を確認した後に 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 は、2 時間の Lund 式 EVLP を実施した。EVLP では、灌流液を 37°C に向けて復温しつつ、灌流開始 10 分で回路内のシャントを閉鎖し、肺のみに灌流液を流入させた。2 時間の EVLP 後、肺の生理パラメータをもとに移植適合性を評価した。

(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、2021 年 5 月と 2022 年 1 月に東北大学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いる。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

2 時間の EVLP 後、肺の移植適合性を評価した結果、Control 群は全て移植適合で、DCD 群は全て移植不適合の判定となった。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、吸入酸素濃度比 $FiO_2 = 1.0$ の PO_2 が有意に高く、ピーク気道内圧、灌流前後の肺重量増加が有意に低かった (全て $P < 0.01$)。

サーモグラフィカメラを用いて下葉背面の肺表面温度分布を計測した結果、移植適合群では移植不適合群と比べて、灌流初期に肺表面温度が上昇することがわかった (図 1 (A))。灌流初期の下葉の肺表面温度の平均値を比較した結果、シャント閉鎖後 8 分で、移植適合群の肺表面温度は、移植不適合群の肺表面温度よりも有意に高かった (27.7 ± 1.4 vs. $25.1 \pm 0.7^\circ\text{C}$, $P = 0.006$)。ROC (Receiver Operating Characteristic analysis) 解析の結果、移植適合群の肺表面温度のカットオフ値は 26°C であった (AUC [Area Under the Curve] = 1.0)。シャント閉鎖後 8 分の肺表面温度が 26°C よりも高い群と低い群を比較した結果、8 分の肺表面温度が高い群は低い群と比べて、 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 比が有意に高く、最大気道内圧、肺重量変化、シャント比が有意に低かった (全て $P < 0.05$)。また、灌流 8 分の肺表面温度分布と、対応する部位の肺水腫の指標である 2 時間の Wet/Dry 比を比較した結果、有意な負の相関があった ($R = -0.752$, $P < 0.001$)。

ハイパースペクトルイメージングシステムを用いて下葉背面の酸素飽和度分布を評価した結果、移植適合群と比較して、移植不適合群では酸素飽和度が低下している領域が観察された (図 1 (B))。下葉背面の平均酸素飽和度は、特に吸入酸素濃度比 $\text{FiO}_2 = 1.0$ における PO_2 と高い相関が得られた ($R = 0.855$)。また、左右の下葉の Wet/Dry 比と平均酸素飽和度は両群間で有意に差があった ($P < 0.001$)。

本結果から、肺の局所評価も含めた EVLP 中の肺機能評価法として、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を用いた手法を提案し、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

提案した肺機能評価法は、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を実現するための制御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。

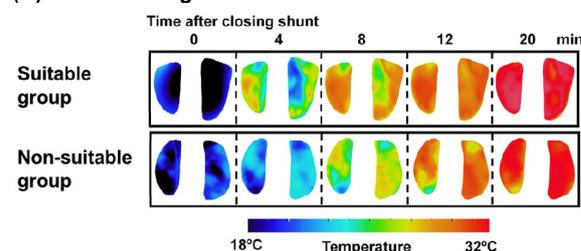
[4] 成果資料

(1) 小阪 亮, 迫田大輔, 新井川 弘道 他, “サーモグラフィを用いた体外肺灌流における灌流初期の肺表面温度による肺機能評価”, 第 59 回日本人工臓器学会大会, 2021/11/26

(2) 迫田大輔, 小阪 亮, 新井川 弘道 他, “日米医

工連携による近赤外光酸素飽和度イメージングによる体外肺灌流における心臓死ドナー肺評価法の開発”, 第 59 回日本人工臓器学会大会, 2021/11/26

(A) Thermal image of lower lobes



(B) SaO₂ imaging of lower lobes

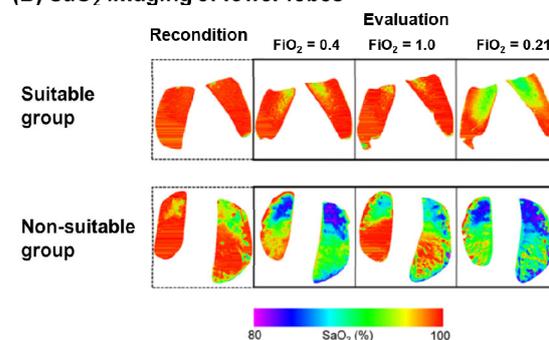


図 1 (A) サーモグラフィカメラで得られた下葉背面の熱画像、(B) ハイパースペクトルイメージングシステムで得られた下葉背面の酸素飽和度画像