

心臓死ドナーをターゲットとした 革新的胸腔冷却・肺保存方法の開発

[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 13 万円

[2] 研究経過

(2-1) 本研究の目的・概要

本邦を含め世界的に脳死ドナーの不足が深刻な問題となっている。増加し続ける肺移植待機患者に対する抜本的改革として、対象とすべきドナーの条件を脳死のみならず“すべての心臓死”まで広げることが妥当と考えられる。心臓死は脳死よりも圧倒的に数が多いために、大幅にドナー肺を増加させる可能性を有している。心臓死 (Donation after cardiac death: DCD) ドナーは、Maastricht 分類に基づき大きく二つ、回復の見込みがない患者に対し呼吸・循環補助を終了して心停止を待機する controlled DCD (cDCD) ドナーと、心肺蘇生不成功、病院死亡到着などの患者が対象となる uncontrolled DCD (uDCD) ドナーに分類される。cDCD ドナーからの肺提供は欧米では既に一般的だが発生数は少数にとどまるため、我々は発生数のより多い uDCD ドナーからの肺移植を目標とした。しかし、uDCD ドナーからの肺移植は欧米においても成功しているプログラムは無く、その原因は心停止後の温虚血時間(循環停止から肺の冷保存開始までの時間)を原因とする、移植後肺障害を未だ解決できていないためである。そのため、本課題の最終目的は、現在標準化されていない uDCD ドナーの肺を用いた移植プログラムの構築であり、仮説として、uDCD ドナーの胸腔・肺を迅速かつ確実に冷却すれば、温虚血に起因する肺障害を軽減可能であり、その後の標準的冷保存後に実施される肺移植後も肺機能は維持されるものとした。

最終目的に向けて、本課題では、申請者らの体外肺灌流 (Ex-Vivo Lung Perfusion: EVLP) の経験と

実績、さらには胸腔冷却技術の経験に基づき、心臓死による死亡宣告後に uDCD ドナーの胸腔・肺を迅速かつ確実に冷却するための革新的胸腔冷却・肺保存方法の有効性を実証するための評価試験を実施した。評価試験では、図 1 に示す研究用 EVLP を使用した評価試験を実施した。開発した EVLP は、血液ポンプと人工肺、熱交換器などから構成される EVLP 回路と、ベンチレータから構成されており、生理情報の計測と、循環動態を自動制御可能なソフトウェアを備えている。

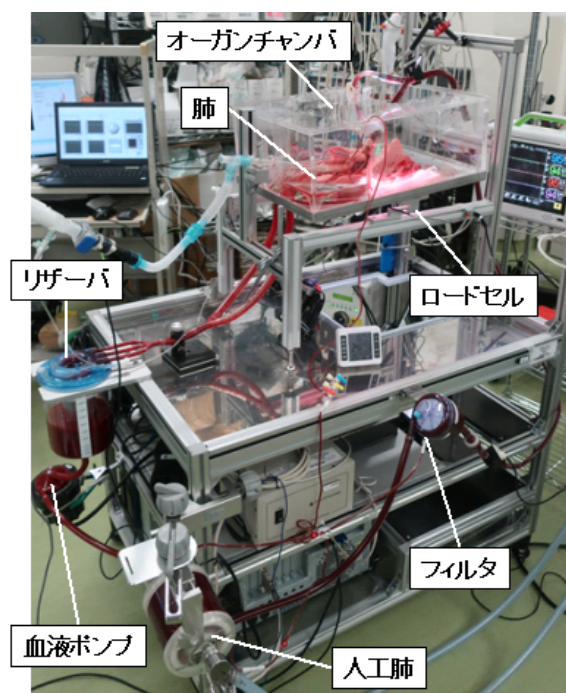


図 1 研究用 EVLP

開発してきた革新的胸腔冷却・肺保存法の有効性を評価するため、10 頭のブタを 5 頭ずつ、心停止後臓器提供を模擬した DCD 群と、提案手法で胸腔を冷却した冷却群の 2 群に分けた。DCD 群では、ブタを KCL 静注により心停止させた後、90 分の温虚血時間を設けた。一方、冷却群では、革新的胸腔冷却・肺保存法により胸腔を冷却しながら温虚血時間を設けた。温虚血時間中は、気道温の持続計測を実施した。その後、標準的な方法で肺を採取し、実臨床の状況に合致する様に、肺は 4°C の標準的肺保存液にて 5 時間の冷保存後に、肺機能を評価する目的

で2時間のLund型のEVLPで灌流を実施した。EVLP中は、EVLPにおける標準的指標である血液ガス分析、肺血管・気道パラメータ、気管支鏡、触診および肉眼的所見を記録した。さらに、灌流後の肺は組織検体が採取され、肺水腫の指標となる肺組織含水度(wet/dry ratio:WDR)を測定した。

(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

1.5時間の温虚血中の冷却群とDCD群の気道温の時間変化を図2に示す。図に示す通り、冷却群の気道温は温虚血中に徐々に低下し、最終的に28.5°Cに達した。一方、DCD群の気道温はほぼ一定であった。肺機能を評価するため、2時間のEVLPを実施した結果、PaO₂/FiO₂(P/F)比は、DCD群の261 ± 71 mmHgに対して、冷却群は412 ± 82 mmHgと有意に高い結果となった(p < 0.05、図3)。また、最高気道内圧は、DCD群の19 ± 4 cmH₂Oに対して、冷却群は13 ± 2 cmH₂Oと有意に低い結果となった(p < 0.05)。2時間のEVLP後、初期の肺重量に対する肺重量増加比は、DCD群の166 ± 35%に対して、冷却群は109 ± 15%と有意に低い結果となった(p < 0.05)。WDRは、DCD群の6.35 ± 0.24に対して、冷却群は5.35 ± 0.32と有意に低い結果となった(p < 0.05)。2時間のEVLP後、肺の移植適合性を評価した結果、冷却群は全て移植適合と判定され、DCD群はすべて移植不適合と判定された。

本結果から、開発してきた革新的胸腔冷却・肺保

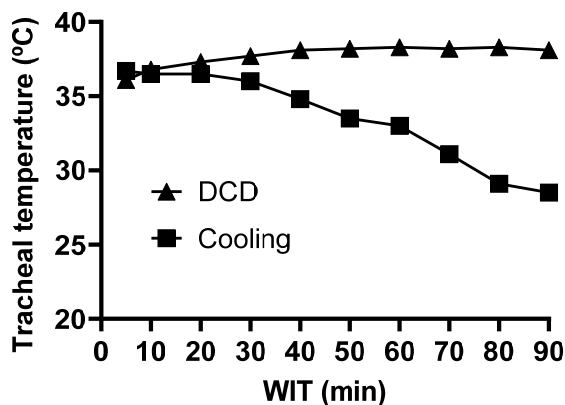


図2 1.5時間の温虚血中の冷却群とDCD群の気道温度の時間変化の比較

存法はブタを用いたDCDモデルの評価試験において、良好な肺機能を保持可能であることを示すことが出来た。外科的介入を伴わない本冷却方法を確立することで、虚血再灌流障害からDCDドナーの肺を保護し、肺のドナープールを効果的に拡大する可能性を見出すことが出来た。

(3-2) 波及効果と発展性など

提案した革新的胸腔冷却・肺保存方法が確立した場合、肺移植待機中の死亡者数が大幅に減ることが予想できる。移植医療の先端を行く欧米でもuDCDドナーを対象とする肺移植プログラムは確立されていない。本邦のみならず世界的にドナー肺の不足に対する根本的な解決策になる可能性を有し、臨床的に意義は極めて大きいと考えられる。さらに、確立された冷却法は、肺だけでなく他の臓器(心臓、肝臓、腎臓、膵臓、小腸など)について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) Niikawa H, Sakota D, Kosaka R, et al., "A novel whole-body cooling system protects donor lungs from ischemia reperfusion injury: Targeting uncontrolled donation after circulatory death donors", European Society for Organ Transplantation (ESOT) 2023, Athens, Sep. 17-20, 2023

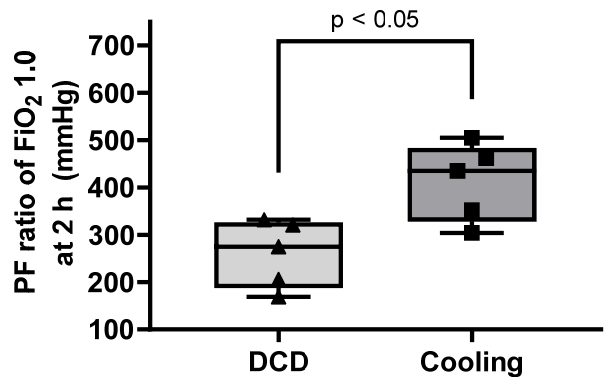


図3 冷却群とDCD群の肺機能評価結果の比較