

小動物でのV-V ECMO (veno-venous extra-corporeal membranous oxygenation) モデルの確立 —呼吸器疾患に対するECMO治療の適応拡大を目指して—

新潟医療福祉大学医療技術学部臨床技術学科

藤井 豊

Yutaka FUJII



1. 背景

補助循環法は全世界で年間約10万症例施行され、今後も症例数の増加が予測されている¹⁾。しかしながら、この補助循環は、患者を救命する一方で、生体に様々な悪影響を及ぼすことが知られている。そのメカニズムは未解明なものも多く、更なる研究が望まれている。また、近年では経済的および倫理的観点から、中大動物を用いた動物実験の実施は極めて困難になりつつある。このような背景のもと、これまでに我々は小動物体外循環モデルを確立してきた(図1)²⁾。

さらに、近年、補助循環は循環補助のみならず呼吸器疾患まで適応を拡大している。具体的には、静脈にカニューレを挿入し脱血を行い、人工肺にて酸素化したのち再び静脈に送血する形式のveno-venous extra-corporeal membranous oxygenation (V-V ECMO) が、各種人工呼吸療法などで改善が見込めない呼吸器疾患に適応され注目を浴びている。一方で、このV-V ECMOは比較的新しい手技であり、臨床研究はもちろん基礎研究は世界的に見ても極めて少ない。

2. 目的

本研究では、これまでの小動物体外循環モデルをさらに発展させ、基礎研究を効率的にかつ継続的に行うためにV-V ECMOモデルを構築することを目的としている。さらに、実際に急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) モデルにV-V ECMOを導入することで、

病態変化および治療効果を客観的に評価したいと考えている。

3. 方法

1) V-V ECMOモデルの確立(手術手技・管理方法などの安定化)

実験は、SDラット(オス・450~500 g)を用いて行う。はじめに、イソフルレンにて麻酔導入および麻酔維持を行う。次に、頸部正中切開後14 G留置針を用いて気管挿管を行い、人工呼吸器管理とする。大腿動脈より薬剤の注入ラインおよび動脈圧ラインを確保し、送血管としてポリエチレン製のカテーテルを大腿静脈、脱血管としてサーフロー留置針を内頸静脈から挿入し中心静脈に留置し、V-V ECMO(図2)を確立する。補助流量(ポンプ流量)は、40~50 ml/kg/minを目標とする。現在、パイロットスタディを進めており、早期のV-V ECMOモデルの確立を目指す。人工肺はポリプロピレン製(内部灌流型、膜面積0.03 m²)、回路はポリ塩化ビニル製チューブから構成される(共に泉工医科工業株式会社)。プライミングボリュームは8 mlである。

2) ARDSモデルのV-V ECMOサポート中の病態変化の観察

V-V ECMOモデル構築後、実際にARDSモデル動物にV-V ECMOを導入する。ARDSモデルはリポ多糖体(lipopolysaccharide, LPS)を気管内投与することで、安定したモデルを確立できることが知られている³⁾。V-V ECMO施行中の血行動態(血圧、心拍数)、採血により各種データを解析する。また、V-V ECMO施行時間により病態がどのように変化するかを観察する。肺組織を採取し、組織形態的評価のためにhematoxylin-eosin (HE) 染色、マクロファージの検出が可能なGiemsa染色を行い、炎症の評

■ 著者連絡先

新潟医療福祉大学医療技術学部臨床技術学科
(〒950-3198 新潟市北区島見町1398)
E-mail. fujii@nuhw.ac.jp



図1 小動物体外循環モデル

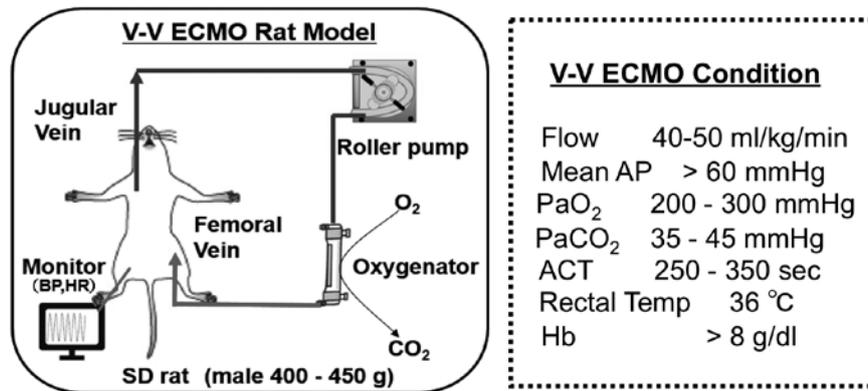


図2 V-V ECMO モデル

価を行う予定である。実験結果を解析し、V-V ECMO 施行でARDSが回復する過程を客観的に捉えたい。

4. まとめ

自己心により体循環がある程度保たれていて、体外循環により呼吸補助をするという極めて特殊な状態であるV-V ECMOを小動物モデルとして確立することができれば、飛躍的に研究が発展すると考えている。さらに各種データを収集することで、臨床現場に適切なV-V ECMOの手技・管理方法を提案し、本邦における呼吸器疾患に対するECMO治療の適応拡大を目指したい。加えて、小動物でのV-V ECMOモデルの報告はこれまでに世界的に見ても存在しないことから、本研究は非常に独創性があり、日本人工臓器学会から世界に発信できる研究になると思われる。

謝 辞

この度は、2017年度Grant-MERAの採択を受けまして光栄に存じます。泉工医科工業株式会社様、選考委員の先生をはじめ、関係者の皆様には厚く御礼申し上げます。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) ECLS Registry Report: International Summary. <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx> Accessed 1 March 2018
- 2) Fujii Y, Shirai M, Inamori S, et al: A novel small animal extracorporeal circulation model for studying pathophysiology of cardiopulmonary bypass. *J Artif Organs* **18**: 35-9, 2015
- 3) Kocyildirim E, Cárdenes N, Ting A, et al: The use of GMP-produced bone marrow-derived stem cells in combination with extracorporeal membrane oxygenation in ARDS: an animal model. *ASAIO J* **63**: 324-32, 2017