

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10785

研究課題名(和文) 肺移植ドナーの無気肺に対する新たな肺保護的保存摘出法および機能評価法の開発

研究課題名(英文) Novel lung preservation technique for organ donor with broad atelectasis

研究代表者

三好 健太郎 (Miyoshi, Kentaroh)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：50534773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳死ドナーが臓器提供に至る過程においてしばしば生じる無気肺は移植後早期肺機能障害の一因となりうる。循環停止ののちに無気肺の解除を行うAcirculatory lung recruitment (ALR)を採用することで脳死コンディションにおける無気肺再灌流による負荷が回避され、グラフトの障害を軽減し得ると仮説し、ブタ肺移植モデルを用いてこれを検証した。ALR法により摘出、保存し、移植された場合、従来法である無気肺解除後に循環停止させ保存した場合と比較して移植後のガス交換機能が良好であった。ドナー肺摘出手術において循環停止後の無気肺解除手技は従来法と比較して臓器保護的であることが証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドナーにおける無気肺解除後の機能悪化は臨床現場で頻回に経験されることでありながら、その原因の同定と解決策についてこれまでに詳細になされた検討はない。無気肺はドナー体内で生じる肺に対する障害因子の中でも最も頻度が高く重大な因子であり、提供された臓器の使用を阻む最大の要素となっている。本研究により、循環停止後に無気肺解除を行うことが移植肺にとって保護の手技となることが証明された。臓器使用率の上昇、移植数の増加に大きく貢献できると考えられる。本研究から得られる結論は、肺移植における日常診療に直結する非常に実用的な内容になる。

研究成果の概要(英文)：Brain-dead donor is susceptible to pulmonary atelectasis. In procurement surgery for lung transplantation, lung recruitment under circulatory condition and cold flush procedures for atelectatic donor lungs often provoke graft injury and primary graft dysfunction. We hypothesized that acirculatory lung recruitment (ALR) can mitigate the lung injury. The ALR can be performed by recruitment maneuver following aortic clamp in donor surgery. We examined the benefit of ALR using an animal transplant model. PaO₂/FiO₂ ratio after lung retrieval by ALR and transplantation showed significantly higher than conventional method. ALR was proven to be more protective for lung graft than conventional procurement procedure.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：肺移植 ドナー 無気肺

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

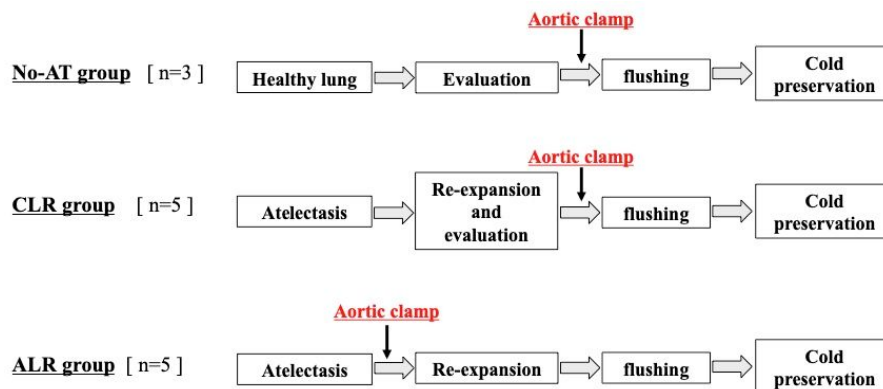
肺は臓器提供に至るプロセスにおいて最も障害を受けやすい臓器である。気道を介して外界と直接交通しており、毛細血管と肺胞腔の間に薄い間質しか介在しないという解剖学的特性から、脳死ドナー体内において気道内誤嚥、無気肺、肺水腫による肺機能障害は頻繁に生じる。無気肺を併存するドナー肺について摘出後の正確な機能予測は困難であり、予測因子としてコンセンサスが得られているものではなく、経験的な判断で移植の適否が決定されているのが現状である。通常はドナーに対する摘出手術において開胸後循環停止前に気道内加圧を行い、無気肺を目視下に再膨張させ解除 (lung recruitment) したところで最終的に血液ガス分析による酸素化能、肉眼所見などをもとに臓器の状態を最終確認することで移植適否判断が実施される。この lung recruitment はその後の肺保存処置において冷保存液を確実に無気肺部に灌流させる上でも重要な手技であるとされている。しかしこの lung recruitment 操作後に顕著な肺水腫を呈し、予測していたよりも機能悪化する事態にしばしば直面する。無気肺を呈したドナー肺に対する肺保護的な recruitment 手技と保存技術、その後の正確な機能予測を行う方法の開発は臓器使用率改善のために現在求められる重要課題である。

2. 研究の目的

通常の摘出手術においては、循環下に無気肺を解除 (Circulatory lung recruitment, CLR) しグラフト機能を評価した後に循環停止、肺保存液還流、臓器摘出という手順がとられている。この際、循環下に再膨張させることが肺を障害している可能性がある。我々は、循環停止ののちに無気肺の解除を行う Acirculatory lung recruitment (ALR) を採用することで脳死コンディションにおける無気肺再灌流による負荷が回避され、グラフトの障害を軽減し得ると仮説を立てた。ブタ肺移植モデルを用いて CLR 法 (従来法) と ALR 法を比較した。

3. 研究の方法

無気肺ドナーとして移植 24 時間前にドナー左主気管支を遮断し左肺を完全無気肺とするモデルを作成し、ドナーを摘出手術によって以下の 3 群に分類した。1. 従来法に沿って循環下に無気肺解除を行う CLR 群 (n=5)、2. 大動脈クロスクランプ後に無気肺解除を行ったのち保存液還流する ALR 群 (n=5)、3. 対照群として無気肺としない健常ドナー肺を従来法で摘出する Non AT 群 (n=3)。各群とも同一手技、虚血時間設定でレシピエントに左片肺移植を行い、移植後 6 時間までの移植肺機能を評価した。血液ガス分析を行う際は右主肺動脈を遮断し、移植肺依存状態とした。その後ブタを安楽死させ移植肺を摘出し、乾湿重量比と組織所見の比較を行った。

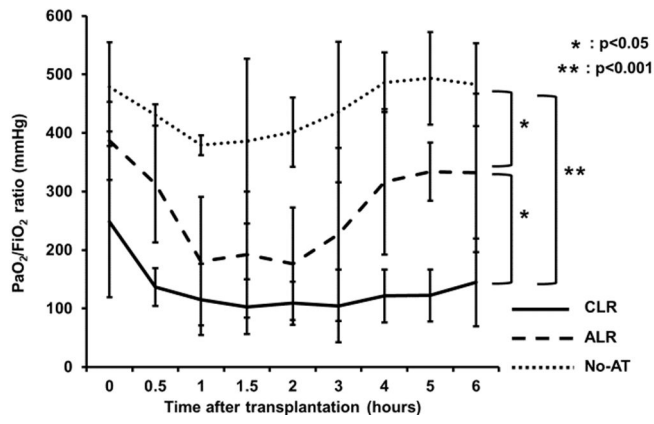


4. 研究成果

移植後の PaO₂/FiO₂ 比は ALR 群が CLR 群より有意に高く推移した (p=0.015)。組織学的には間質の肥厚や炎症細胞の浸潤所見において CLR 群がより重度であった。乾湿重量比は CLR 群 7.52 ± 0.40g、ALR 群 7.09 ± 0.54g、No-AT 群 6.51 ± 0.16g と、CLR 群-ALR 群間には有意差を認めなかった (p=0.37) が、CLR 群-No-AT 群間で有意差認められた (p=0.041)。移植肺摘出手術において循環停止後の無気肺解除手技は従来法と比較して臓器保護的であることがわかった。

ドナーにおける無気肺解除後の機能悪化は臨床現場で頻回に経験されることでありながら、その原因の同定と解決策についてこれまでに詳細になされた検討はなかった。肺ドナー評価や臓器摘出手術は、いまだ科学的な検証が不十分なまま専門家の経験的考えに基づいた方針が国際的に標準化されている状況が続いている。本研究結果に基づき、循環停止無気肺解除 保存液還流 冷保存の手順をとる新たな肺保存手技の有用性が示された。この動物実験に基づく研究結果は直ちに実臨床に応用可能な成果であり、無気肺を呈した

脳死ドナーからのより安全な肺摘出と移植における臓器有効活用に資するものと考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 二萬英斗 三好健太郎 |
| 2. 発表標題 肺移植における無気肺ドナーからの臓器保護的肺摘出法 |
| 3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 大藤 剛宏 (Oto Takahiro) (40452578) | 岡山大学・大学病院・教授 (15301) | |
| 研究分担者 | 杉本 誠一郎 (Sugimoto Seiichiro) (40570148) | 岡山大学・大学病院・講師 (15301) | |