

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20591667

研究課題名 (和文) 強制オシレーション法を用いたドナー肺の新しい肺移植前評価法の基礎的研究

研究課題名 (英文) Basic research for evaluating the donor lung mechanical properties using FOT (Forced Oscillation Technique)

研究代表者

阪井 宏彰 (SAKAI HIROAKI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50362489

研究成果の概要 (和文)：

低侵襲的な呼吸機能検査である強制オシレーション法 (FOT) はその低侵襲性により、小動物からヒトに至まで適応可能であり、安静呼吸下で最小限の呼吸努力で測定可能である。FOT を用いて肺移植術後急性拒絶反応の早期診断の可能性が示唆された症例や LAM 患者の病期進行度の評価が非侵襲的な本呼吸機能検査を用いて施行できる可能性を報告した。今後移植後の急性・慢性拒絶反応等の非侵襲的な評価が FOT 法を用いて捉えられる可能性がある。

研究成果の概要 (英文)：

The forced oscillation technique (FOT) was a method to characterize respiratory impedance. Recently, FOT has been applied in both human subjects and animal models of lung disease. The main advantages of FOT are its noninvasiveness with minimal subject cooperation, and its potential ability to reflect the magnitude and distribution of airway and tissue diseases from frequency-dependent features of parameters. We applied this method to evaluate the mechanical properties of the cold storage rat lung and reported the results. We also reported case that the possibility of early detection of acute rejection after lung transplantation using FOT in humans. However the relationship between histopathology and respiratory impedance spectra has not been studied. In the next step we are planning to evaluate the sensitivity and specificity of the lung impedance (Z_L) parameters, in identifying the relationship between histopathological AR grade and lung mechanics in a rat lung transplantation model. We considered that inferring structure from function is described the goal of medical diagnosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：胸部外科

キーワード：FOT, lung mechanical property,

1. 研究開始当初の背景

現状では胸部レントゲン、血液ガス等の所見からドナー肺の状態を推察しドナー肺の

摘出を決定する必要がある。しかしドナー肺の摘出直後の肺の状態、また肺の冷保存後のドナー肺の状態の把握は現時点では視

覚的な評価に頼らざるを得ない。そこで、我々は移植前に肺の状態をより客観的に把握でき、さらに心停止後の肺の状態をも評価可能である、肺組織片から organ level の肺機能が推察できるような新たな強制オシレーション法を用いたドナー肺の移植前評価法を提案した。

様々な細胞が集合し、特徴的な構造を成すことによって初めて機能しうる“肺”という臓器では、依然として呼吸生理学的アプローチが不可欠である。我々は、生体高分子（粘弾性体）や流体の機械的特性を評価しうる“レオロジー理論”の、冷保存肺の機能評価への応用 [Ikeyama, Sakai. *Eug Surg Res*. 2005;37(2):85-91], [Ikeyama, Sakai. *Eur Surg Res* 2006;38:48-53] や、強制オシレーション法&高速フーリエ変換を用いた数学的アプローチによる肺機能評価法 [Sakai. *J Appl Physiol*. 2001;91:737-747], [Hamakawa, Sakai. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Apr;3:A241] を用い、これまで十分に理解されているとは言い難い、肺の動的機能評価について研究を行ってきた。

(1) 呼吸機能検査の一つである強制オシレーション法 (forced oscillation technique: FOT) は、その低侵襲性により、小動物から中大動物、さらにヒトに至まで適応可能であり、(1)呼吸抵抗を周波数解析により中枢成分と末梢成分とに分別評価が可能 (2)安静呼吸下で最小限の呼吸努力で測定可能であり臨床的な優位性がある。ヒトでも応用可能な計測装置 IOS (Impulse Oscillation System) が近年市販され、臨床応用に向けて将来性が期待できる。 [Hamakawa, Sakai. *Transplant Int*. 2005 Oct;18(Suppliment1):230], [Hamakawa, Sakai. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Apr;3:A241], [浜川博司, 阪井宏彰, 和田洋巳. 呼吸器診療のコツと落とし穴3 《びまん性肺疾患・肺腫瘍》, 手術前後の肺機能検査の盲点, 中山書店; 2006:p.42-3], [阪井宏彰. 呼吸器外科の最新医療, 術後呼吸機能予測についての新しい知見, 先端医療技術研究所; 2004;26(1):264-268]

2. 研究の目的

FOT を用いた。移植前ドナー肺の評価及び、移植後の急性拒絶評価への有用性を評価すること。

3. 研究の方法

臓器・組織レベルでの肺組織特性変化を把握するために、様々な条件下でラット肺を摘出し評価する。

臓器レベルでの解析(ヒト)

インフォームドコンセントが得られた方で術前術後の呼吸器系インピーダンスを、FOT (IOS) を用い様々な基礎疾患 (肺気腫、肺線維症等。LAM 患者) をともなう肺データのみならず、これらに加えられた手術操作とその後の肺の状態を反映するデータをも集積及び解析する。

臓器レベルでの解析(小動物) (図1)

Wistar Rat の肺を用い、様々な臓器保存方法群 (保存液による違い)、心停止ドナー肺群 (0, 60, 120 and 240 分) を作成する。各条件下で、疑似的ランダムノイズ発生小動物人工呼吸装置を用い、Impedance を測定。各群の気道抵抗 (Raw)、tissue dumping (G)、tissue elastance (H)、Hysteresivity (η : G/H) を求め、各群間にて臓器レベルでの機械的特性を比較検討する。さらにラット肺移植急性拒絶モデルを作成し、臓器レベルのメカニクスと病理組織の病態の grading を対応させることによりドナー肺の保存状態の評価のみならず早期評価を施行
また

4. 研究成果

保存肺の評価については、細胞外液と細胞内液型の保存液を FOT を用いて検討、保存液中カリウム濃度の差が保存肺の動的換気特性に影響を及ぼす可能性が (Dynamic instabilities in perfused rat lungs with cold preservation solutions (Hamakawa, Sakai. *ATS* 2008 Mar) また保存肺のインピーダンス解析にて末梢気道の非均一性が増すことを報告した。Peripheral airway heterogeneity of the rat lung after cold preservation: assessment using forced oscillation technique [ACTSA2009/10/251 [H.Sakai, et al. *ISOTT*. 2008 Aug; A64]

Impulse oscillation System:IOS を用いて肺移植後の急性肺拒絶反応が捉えられている可能性のある症例を報告し。 [Hamakawa, Sakai. *Transplant Int*. 2005 Oct;18 (Suppliment1):230] [Hamakawa H, Sakai. *Adv Exp Med Biol* 2010;662:293-8]

さらにラット肺移植急性拒絶モデルを作成し、臓器レベルのメカニクスと病理組織の病

態の grading を対応させることによりドナー肺の保存状態の評価のみならず、移植後急性拒絶反応の早期発見に有用な情報が得られた。ラット肺移植後の強制オシレーション法を用いた肺メカニクスの評価発表は世界で我々が始めてであり、今後強制オシレーション法を用いた急性拒絶反応の早期発見に大いに期待できるさらに、今後移植前の肺の保存状態の評価に加え移植後の急性拒絶反応、慢性拒絶反応の非侵襲的な評価が強制オシレーション法を用いて捉えられる可能性が示唆された。[Takahashi, Sakai Am Thorac Soc. 2007 May 19; A307]IOS を用いた研究成果を発表し報告してきた。[Hamakawa, Sakai. Adv Exp Med Biol,in press] ,[Sakai Hamakawa ISOOT 2008 Aug 7; A64] [Hamakawa, SAKAI ISOOT 2008 Aug 6; P54]

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- 1) Ikeda T, Nakamura K, Akagi S, Kusano KF, Matsubara H, Fujio H, Ogawa A, Miura A, Miura D, Oto T, Yamanaka R, Otsuka F, Date H, Ohe T, Ito H. Inhibitory effects of simvastatin on platelet-derived growth factor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 55(1):39-48, 2010 (査読有)
- 2) Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Date H. Living-donor single-lobe lung transplant in a 6-year-old girl after 7-month mechanical ventilator support. J Thorac Cardiovasc Surg 139(5):e112-3, 2010 (査読有)
- 3) Hamakawa H, Sakai H, Takahashi A, Zhang J, Okamoto T, Satoda N, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Mishima M, Wada H, Date H. Forced oscillation technique as a non-invasive assessment for lung transplant recipients. Adv Exp Med Biol 662:293-8, 2010 (査読有)
- 4) Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, Date H. Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. Transplant Int 23(5):e10-1, 2010 (査読有)
- 5) Aoyama A, Omasa M, Kondo N, Chen F, Date H, Bando T. Post-transplant lymphoproliferative disorder following cytomegalovirus reactivation in a lung recipient. Gen Thorac Cardiovasc Surg 58(5):251-4, 2010 (査読有)
- 6) Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Yamada T, Nakajima D, Sakamoto J, Sakai H, Bando T, Date H. Perioperative assessment of oversized lobar graft downsizing in living-donor lobar lung transplantation using three-dimensional computed tomographic volumetry. Transplant Int 23(9):e41-4, 2010 (査読有)
- 7) Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma. World J Surg 34(19):2373-8, 2010 (査読有)
- 8) Okamoto T, Chen F, Zhang J, Yamada T, Nakayama E, Morikawa H, Bando T, Date H. Establishment of an ex vivo lung perfusion model using non-heart-beating large pigs. Transplant Proc 42(5):1598-601, 2010 (査読有)
- 9) Chen F, Hanaoka N, Hasegawa S, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T: Right ventricular outflow tract obstruction after bilateral lung transplantation. Thorac Cardiovasc Surg, 2009 Feb;57(1):48-50. Epub 2009 Jan 23.

- (査読有)
- 10) Zhang J, Chen F, Zhao X, Aoyama A, Okamoto T, Fujinaga T, Shoji T, **Sakai H**, Cui Y, Bando T, Date H: Nebulized phosphodiesterase III inhibitor during warm ischemia attenuates pulmonary ischemia-reperfusion injury. *J Heart Lung Transplant*, 28(1):79-84, 2009 (査読有)
 - 11) Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, **Sakai H**, Tsukino M, Kinose D, Nishioka M, Niimi A, Chin K, Paré PD, Mishima M. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):20-5. (査読有)
 - 12) Bando T, Miyahara R, **Sakai H**, Shoji T, Sonobe M, Sato K, Fujinaga T, Chen F, Okubo K, Hirata T, Wada H: A follow-up report on a new method of segmental resection for small-sized early lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Jan;63(1):58-62. (査読有)
 - 13) Chen F, Omasa M, Kondo N, Fujinaga T, Shoji T, **Sakai H**, Bando T: Sirolimus treatment for recurrent lymphangiomyomatosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*, 2009 Jan;87(1):e6-7. (査読有)
 - 14) Chen F, Aoyama A, Kondo N, Fujinaga T, Shoji T, Omasa M, **Sakai H**, Bando T: Sternal wound dehiscence after transverse thoracosternotomy for bilateral lung transplantation: report of a case. *Surg Today* 38: 942-4, 2008. (査読有)
 - 15) Chen F, Sonobe M, Sato K, Fujinaga T, Shoji T, **Sakai H**, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H: Pulmonary resection for metastatic head and neck cancers. *World J Surg* 32: 1657-62, 2008. (査読有)
 - 16) Chen F, Sato K, Fujinaga T, Sonobe M, Shoji T, **Sakai H**, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H: Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 32: 2213-7, 2008. (査読有)
 - 17) Chen F, Sato K, **Sakai H**, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, **Date H**: Pulmonary resection for metastasis from esophageal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7: 809-12, 2008. (査読有)
 - 18) Satoda N, Shoji T, Wu Y, Fujinaga T, Chen F, Aoyama A, Zhang JT, Takahashi A, Okamoto T, Matsumoto I, **Sakai H**, Li Y, **Zhao X**, Manabe T, Kobayashi E, Sakaguchi S, Wada H, Uemoto S, Tottori J, Bando T, **Date H**, Koshiba T: Value of Foxp3 expression in peripheral blood as rejection marker after miniature swine lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2008 Dec;27(12):1293-301. (査読有)
 - 19) Okamoto T, Nakamura T, Zhang J, Aoyama A, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Hamakawa H, **Sakai H**, Manabe T, Wada H, **Date H**, Bando T: Successful subzero nonfreezing preservation of rat lungs at -2C utilizing a new supercooling technology. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Oct;27(10):1150-7. (査読有)

[学会発表] (計 6 件)

- 1) H. Sakai, Peripheral airway heterogeneity of the rat lung after cold preservation: assessment using forced oscillation technique ACTSA 2009/10/25 Seoul
- 2) A. Takahashi, H. Sakai, Zhao X, H. Date et al, Evaluation of lung mechanics on acute allograft rejection in a rat single lung transplant model using forced oscillation technique (FOT) ERS Vienna 2009 Congress T. Sato, H. Sakai, A. Takahashi, H. Date, T. Nakamura, New Surgical Approach for COPD: Covering Lung with an Elastic Net ATS. May 18,2008 Mini-Symposium, Vienna
- 3) H. Hamakawa, , H. Sakai, J. Zhang, F. Chen, A. Aoyama, T. Fujinaga, T. Shoji, T. Bando, H. Wada, H. Date, Dynamic Instabilities in Perfused Rat Lungs with Cold Preservation Solutions, ATS May 21, 2008 Thematic Poster Session,USA
- 4) A. Takahashi, H. Sakai, X. Zhao, M.D., H. Hamakawa, T. Okamoto, N. Satoda, A. Aoyama, J. Zhang, F. Chen, T. Fujinaga, T. Shoji, T. Bando, H. Wada, H. Date, Evaluation of Lung Mechanics in Acute Lung Allograft Rejection in Rats, Using Forced Oscillation Technique (FOT), ATS May 19, 2008 Poster Discussion Session, USA
- 5) T. Sato, H. Sakai, A. Takahashi, H. Date, T. Nakamura, New Surgical Approach for COPD: Covering Lung with an Elastic Net ATS. May 18,2008 Mini-Symposium, USA
- 6) E. Ogawa, T. Ohara, D. Kinose, M.D., M. Nishioka., H. Sakai, S. Muro, T. Hirai, Y. Nakano, M. Mishima, Chest Subcutaneous Fat Mass Measured by Chest Computed Tomography Correlated with Low Attenuation Areas in COPD ATS May 18,

2008 Poster Discussion USA

〔図書〕 (計 10 件)

1. 阪井宏彰 伊達洋至 呼吸器外科領域「重症心不全の治療: 補助循環・人工心臓・再生医療の実際 秀潤社 128-133 2010
2. Date H, Shimizu N: Living donor lobar lung transplantation. In: Hakim N, Canelo R, Papalois V, eds. Living Related Transplantation. London: Imperial College Press, 143-61, 2010
3. 伊達洋至: 肺高血圧症と肺移植、山口徹・高本眞一・小室一成・佐地 勉 (編) Annual Review 循環器. 中外医学社、2010、pp245-8
4. 伊達洋至: 縦隔および横隔膜、北島政樹 (監) 加藤治文・畠山勝義・北野正剛 (編) 標準外科学第 12 版. 医学書院、2010、pp434-42
5. Date H: Diagnostic strategies for mediastinal tumors and cysts. In: Venuta F ed. Thoracic Surgery Clinics. Diseases of the mediastinum. Philadelphia: WB Saunders Company, 29-35, 2009
6. 伊達洋至: 肺移植、松岡 健 (編) 呼吸器疾患ガイドライン—最新の診療指針—. 総合医学社、2009、pp318-20
7. 伊達洋至: 肺気腫に対する lung volume reduction surgery (LVRS) 、正岡 昭・藤井義敬 (編) 呼吸器外科学改

訂第4版. 南山堂、2009、pp306-9

8. 山根正修、**伊達洋至**：エキスパートの呼吸管理、岡元和文（編）肺移植前後の呼吸管理. 中外医学社、2008、pp478-82
9. **伊達洋至**：新しい診断と治療の ABC. 特発性肺線維症、泉 孝英（編）外科療法・肺移植. 最新医学社、2008、pp147-53
10. **伊達洋至**：生体侵襲と臓器管理、松田直之（編）肺移植手術の生体侵襲. 総合医学社、2008、pp1187-90

[その他]

ホームページ等

<http://www.thoracic-kyoto-u.gr.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阪井 宏彰 (SAKAI HIROAKI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50362489

(2) 研究分担者

伊達 洋至 (DATE HIROSHI)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：60252962

藤永 卓司 (FUJINAGA TAKUJI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00444456

趙 向東 (ZHAO KOUTOU)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：00444464