

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08509

研究課題名（和文）肺移植患者におけるHIRA-TAN法での起炎病原体の探求

研究課題名（英文）Comprehensive diagnosis of causative agents in pneumonia by using HIRA-TAN system among lung transplants recipients

研究代表者

平間 崇（Hirama, Takashi）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80510338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：肺移植は、他に有効な治療がない進行した呼吸器疾患において、生活の質を高めかつ生存期間を延長させることができる唯一の治療法である。近年の肺移植後の生存期間延長には、抗菌薬の予防投与や新規薬剤などによる感染症管理向上が大きく寄与している。しかし、標準術式が片肺移植である日本で、それらの感染症対策がそのまま当てはまらないことも多い。片肺移植を受けた患者の移植肺、固有肺から検体を回収し、HIRA-TAN法と微生物同定法で検出された病原体がどのように肺移植後の予後に影響をおぼよすのか検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺移植患者の移植肺（グラフト）機能不全に寄与する病原体のスクリーニングを解析できた。肺移植後の緑膿菌や非結核性抗酸菌の保菌状態と予後の解析、また、感染性肺障害が移植後予後にどれほど関与するか検証し学術論文として報告した重篤な感染症を罹患しやすい患者群であるが研究期間内に複数の報告をすることができ、本邦の移植医療の診療ならびに研究レベル向上に寄与できると思われる。

研究成果の概要（英文）：The aim of study was to analyze pathogens identified by HIRA-TAN method and the conventional microbiological test from native and transplanted lung in the transplant recipients who underwent single lung transplantation, and review the outcome of the patients according to the identified pathogens.

研究分野：肺移植

キーワード：肺移植 感染症 HIRA-TAN 緑膿菌 アスペルギルス 新型コロナウイルス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺移植は、他に有効な治療がない進行した呼吸器疾患において、生活の質を高めかつ生存期間を延長させることができる唯一の治療法である。近年の肺移植後の生存期間延長には、抗菌薬の予防投与や新規薬剤などによる感染症管理向上が大きく寄与している。しかし、標準術式が片肺移植である日本で、それらの感染症対策がそのまま当てはまらないことも多い。

### 2. 研究の目的

片肺移植を受けた患者の移植肺、固有肺から検体を回収し、HIRA-TAN 法と微生物同定法で検出された病原体がどのように肺移植後の予後に影響をおよぼすのか検証する。

### 3. 研究の方法

HIRA-TAN 法 (Human-cell controlled Identification of Respiratory Agent from TAN) は、real-time PCR 法を基盤とした呼吸器感染症の起炎菌の迅速診断であり、28 種類の病原体を網羅する。検出された病原体が起炎菌か定着菌かを鑑別できる特許技術であり (日本特許登録 4665203、中国特許登録 CN102112625、欧州特許登録 EP2253712B)、本研究ではここに SARS-CoV-2 を追加した。

### 4. 研究成果

#### < 倫理申請 >

2021 年、本研究内容を東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に申請 (承認番号 2021-1-594)。

#### < SARS-CoV-2 診断システムの確立 >

国立感染症研究所が推奨する SARS-CoV-2 の逆転写 real-time PCR を採用し、SARS-CoV-2 の cDNA テンプレートを検出できることを確認。

#### < HIRA-TAN 法の検出標的拡大 >

既存の検出標的 28 種類に加え、SARS-CoV-2 を追加することで、COVID-19 へも対応できる迅速診断検査となった。

Homo sapience	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptococcus aureus</i> MSSA	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Streptococcus aureus</i> MRSA	<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Serratia marcescens</i>	Influenza virus
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Human metapneumovirus
<i>Aspergillus fumigatus</i>	RS virus
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	SARS-CoV-2

#### < 呼吸器感染症への HIRA-TAN 法の応用 >

呼吸器感染症を発症した 20 名の肺移植患者に HIRA-TAN 法を施行した。8 名で肺炎起炎菌の同定ができた (*Pseudomonas aeruginosa* 6 名、MRSA 2 名、*Klebsiella pneumoniae* 1 名、*Stenotrophomonas maltophilia* 1 名)。研究期間中、肺炎を発症した患者は、本研究に登録する前、既存の検査法 (保険診療で実施される RT-PCR) で SARS-CoV-2 感染症と診断されており、COVID-19 患者から呼吸器検体を使用して解析をすることは院内感染対策からも不可能であった。

そのため、本研究では、COVID-19 陰性の呼吸器感染症患者において、肺炎起炎菌の同定を行うこと、また、SARS-CoV-2 が検出されないことの確認作業が中心となった。

研究期間中、肺炎により死亡した移植患者はいなかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirama Takashi, Akiba Miki, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Notsuda Hirotsugu, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Okada Yoshinori	4. 巻 21
2. 論文標題 Waiting time and mortality rate on lung transplant candidates in Japan: a single-center retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 390
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-021-01760-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirama Takashi, Tomiyama Fumiko, Notsuda Hirotsugu, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Oishi Hisashi, Okada Yoshinori	4. 巻 21
2. 論文標題 Outcome and prognostic factors after lung transplantation for bronchiectasis other than cystic fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 261
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-021-01634-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirama Takashi, Singer Lianne G., Brode Sarah K., Marras Theodore K., Husain Shahid	4. 巻 23
2. 論文標題 Treatment outcomes of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in lung transplant recipients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13679
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/tid.13679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nikkuni Etsuhiro, Hirama Takashi, Hayasaka Kazuki, Kumata Sakiko, Kotan Shinichi, Watanabe Yui, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Kohzuki Masahiro, Okada Yoshinori	4. 巻 21
2. 論文標題 Recovery of physical function in lung transplant recipients with sarcopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-021-01442-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kumata Sakiko, Hirama Takashi, Watanabe Yui, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Akiba Miki, Tikkanen Jussi, Okada Yoshinori	4. 巻 20
2. 論文標題 The fraction of sensitization among lung transplant recipients in a transplant center in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-020-01299-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirama Takashi, Akiba Miki, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Notsuda Hirotsugu, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Okada Yoshinori	4. 巻 106
2. 論文標題 Waitlist Mortality in Lung Transplant Candidates in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1507 ~ 1509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003981	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirama Takashi, Akiba Miki, Shundo Yuki, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Okada Yoshinori	4. 巻 28
2. 論文標題 Efficacy and safety of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in lung transplant recipients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1153 ~ 1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.04.019	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件(うち招待講演 10件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 平間崇
2. 発表標題 呼吸器内科医からみる肺移植 — 移植医療の現場から —
3. 学会等名 日本胸部外科学会 第187回関東甲信越地方会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平間 崇
2. 発表標題 免疫不全患者の呼吸器感染症「臓器移植/免疫抑制状態におけるウイルス感染症」
3. 学会等名 第70回日本感染症学会東日本地方会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平間 崇, 秋場 美紀, 春藤 裕樹, 渡邊 龍秋, 渡辺 有為, 大石 久, 新井川 弘道, 岡田 克典
2. 発表標題 肺移植に関連した感染症「感染性肺障害に対する肺移植の長期予後と緑膿菌感染症」
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平間 崇, 秋場 美紀, 春藤 裕樹, 渡邊 龍秋, 渡辺 有為, 大石 久, 新井川 弘道, 岡田 克典
2. 発表標題 肺移植後の慢性期合併症とその管理「肺移植における非結核性抗酸菌症」
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平間 崇
2. 発表標題 肺感染症の外科治療「肺移植に関連する肺非結核性抗酸菌症」
3. 学会等名 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平間崇
2. 発表標題 肺移植における呼吸器外科医と呼吸器内科医の連携「肺移植と感染症」
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平間崇
2. 発表標題 欧米のエビデンス，日本のサイエンス 肺移植の周術期感染症対策を例に
3. 学会等名 第94回 日本感染症学会学術講演会演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平間崇
2. 発表標題 肺移植の術前・術後管理～呼吸器内科医が如何にかかわるか？
3. 学会等名 第60回 日本呼吸器学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平間崇
2. 発表標題 ワークショップ：肺移植における抗HLA抗体と抗体関連拒絶反応
3. 学会等名 第73回 日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平間崇
2. 発表標題 移植実施施設における肺移植内科医の役割
3. 学会等名 第56回 日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 菊地利明、渡辺 彰	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 208
3. 書名 非結核性抗酸菌症マネジメント：咳と痰をどうみるか？【電子版付】	

〔産業財産権〕

〔その他〕

肺移植内科医育成プログラム <a href="http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/pg78.html">http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/pg78.html</a>
--

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	大石 久  (Oishi Hisashi)  (60451580)	東北大学・大学病院・講師    (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	野田 雅史  (Noda Masafumi)  (70400356)	東北大学・大学病院・講師    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関