

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591731

研究課題名（和文）肺移植後早期グラフト機能不全の発症における炎症性メディエーターの変動と診断的価値

研究課題名（英文）Changes of serum inflammatory mediator levels during early graft failure after lung transplantation and the diagnostic value

研究代表者

五藤 恵次 (GOTO KEIJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00234980

研究成果の概要（和文）：3年間に28症例の肺移植（脳死肺移植20例、生体肺葉移植8例）を実施し、全例救命できた。外科手技と麻酔・術後管理の向上により、重篤な肺移植後早期グラフト機能不全は発生しなかった。血中の炎症性メディエーターの中でインターロイキン6と好中球エラスターゼは人工心肺中に増加したが、術後は一定の傾向を示さなかった。インターロイキン1, 6, 8, およびTNF- α は麻酔中と術後のいずれも一定の傾向を示さなかった。

研究成果の概要（英文）：We performed twenty-eight lung transplantations (brain-dead lung transplant: 20 patients, living-donor lobar lung transplant: 8 patients) for 3 years in Okayama University Hospital. All patients survived. Owing to our improvements in surgical technique, anesthesia, and postoperative management, no early graft failure developed. Serum levels of interleukin-6 and polymorphonuclear elastase increased during and after cardiopulmonary bypass, but there was no significant change in serum level of these inflammatory cytokines after lung transplantation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、麻酔・蘇生学

キーワード：周術期管理学、肺移植、グラフト機能不全、炎症性メディエーター

1. 研究開始当初の背景

(1) 岡山大学グループは平成10年に日本で初めての生体部分肺移植を施行し成功して以来、平成21年までの11年間に約70例の肺移植を施行した。これは日本における肺移植の約3分の2にあたる。我々は麻酔科・集中治療部として肺移植の麻酔および周術期の集中治療管理を担当している。当施設での移植成功率は約90%であり、日本のみならず世界的にも最高水準を維持している。しかし、残念ながら急性期（術後60日以内）に4人

の患者を失っている。肺移植の先進国である欧米の急性期死亡率（約20%）と比較すれば非常に少ない。しかし、小児先天性心疾患に対する開心手術の急性期死亡率よりは数倍高く、救命率をよりいっそう高める努力が不可欠である。

(2) 肺移植の多くの症例において移植直後から術後数日間にかけて早期グラフト機能不全 (primary graft dysfunction, PGD) が発生し、術後集中治療部において数日～数週

間の人工呼吸管理が必要となっている。PGD は虚血再灌流以降に発生する急性肺傷害であり、肺移植後急性期死亡の主因となっている。欧米においては圧倒的に脳死肺移植が多く、80-90%の症例で人工心肺 (CPB) を使用せずに移植が可能であり、術後の集中治療室 (ICU) 滞在期間は多くの症例で数日間である。しかし、日本においてはレシピエントの移植前の状態が非常に重篤であり、小さな移植片を使用する生体肺葉移植が非常に多く、術後死亡率の高い原発性肺高血圧症 (PPH) 患者の割合も高い。このため、ほとんどの症例において移植手術中に CPB を使用せざるをえない。CPG の使用により PGD はより高頻度に発生しやすく重篤化しやすい状況にある。日本での肺移植後の ICU 滞在期間は平均 2-3 週間であり、1 ヶ月以上を要する症例も少なくない。PGD を予防し重症化を回避するためには、移植手術中から術後急性期にかけての管理が非常に重要であるが、PGD の発生原因が十分に解明されていないため、対策は確立されていない。

(3) PGD の発生には虚血再灌流傷害や炎症性メディエーターが大きく関係していると予想され、ドナー肺の虚血時間、CPB 使用の有無、移植肺の大きさ、PPH の有無、心機能などがリスクファクターとして挙げられている。ドナー肺は摘出後に虚血下状態に置かれ、その後再灌流されることにより各種サイトカインなどの炎症性メディエーターが放出され、急性の肺傷害が生じることが動物実験では報告されている。この肺傷害が PGD の一因である可能性は高い。しかしながら、PGD 発生の危険性がある術後数日間の炎症性メディエーターの変動に関するヒトでの検討は未だに報告されていない。

我々は肺移植後に PGD が発生し、死亡に至った 2 症例を経験している。他の臓器移植に比べて死亡率が高い肺移植の救命率を高めるためには PGD を発生させないように麻酔管理・術後管理を実施することと、その原因を解明することが不可欠である。

2. 研究の目的

肺動脈カテーテルによる心拍出量、中心静脈圧、肺動脈圧、ならびに経食道心エコーによる心機能、心室径などの循環系パラメーターを基にして、肺移植手術中の麻酔、および移植後の集中治療を厳密に管理することにより、早期グラフト機能不全 (PGD) の発生を予防し患者の生存率をさらに高めることを目的とする。さらに、PGD の病態を解明し、PGD の発症予防と鑑別診断を可能とすることを目指して、術中および術後 3 日間経時的に炎症性メディエーターと呼吸循環系パラメーターを測定し、炎症性メディエーターの診

断的価値および重症度との相関を分析する。

3. 研究の方法

両側生体部分肺移植患者 (レシピエント) に対し、観血的動脈圧をモニターしながら高用量フェンタニルとベクロミウムを用いた全身麻酔を施行する。麻酔導入後、右内頸静脈より持続心拍量測定が可能な肺動脈カテーテルを挿入し、肺動脈圧、中心静脈圧、心拍量を測定する。術中は、食道に経食道心臓超音波装置を挿入し、心室の運動性、心室径、弁逆流、圧差などを測定する。これらの循環系パラメーターを基にして、十分な心拍出量と臓器灌流圧を維持し、輸液・輸液が過剰にならないように注意しながら術中・術後の循環を厳密に管理する。

麻酔導入後、再灌流直前、再灌流直後、麻酔終了後、術後 12, 24, 48, 72 時間後の 8 点において血中インターロイキン IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , 好中球エラスターゼ, 血小板活性化因子 PAF, CRP, フィブリノーゲンを測定する。同時に、観血的動脈圧、肺動脈圧、動脈血液ガス分析、心拍出量、左右の肺静脈血液ガス分析、胸部レントゲン撮影を施行し、PGD の発症を判定する。NO 吸入装置、血液ガス分析装置、心拍出量測定装置、経食道心臓超音波装置などは、現有の設備を使用する。各種インターロイキン、好中球エラスターゼ、血小板活性化因子は測定キットを購入し測定を行う。フィブリノーゲンは院内中央検査部にて測定する。

生体ドナーに対しては、移植肺の摘出直前にヘパリン 300 単位/Kg とメチルプレドニゾン 10mg/Kg を静脈内投与しておく。移植肺の再灌流直前よりメチルプレドニゾン 30mg/Kg を静脈内投与し NO の吸入 (15ppm) を開始する。

4. 研究成果

(1) 岡山大学グループは平成 10 年に日本で初めての生体部分肺移植を施行し成功して以来、平成 25 年 3 月までの 15 年間に 107 例の肺移植を施行した。この症例数は日本全体の約 40% に相当する。肺移植の成績は国際心肺移植学会 (ISHLT; The International Society for Heart & Lung Transplantation) のデータによると、手術成功率 90%、1 年生存率 70%、5 年生存率 50% と報告されている。しかし、岡山大学の肺移植の成績は、現在 5 年生存率 82% (生体肺移植は 87%) (2011 年時点) であり、世界平均の 50% と比較するときわめて良好な成績を保っている。(図 1)

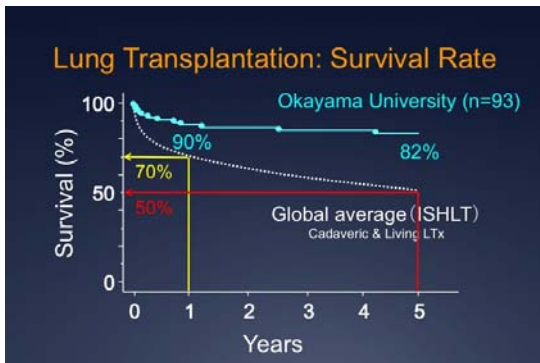


図 1

(2) 岡山大学では平成 22 年度からの 3 年間に脳死肺移植 20 例、生体肺移植 8 例、合計 28 例の肺移植を実施した。平成 22 年の臓器移植法案改正により、脳死からの臓器提供が増加し、生体肺移植の症例数は低下した。全例、術後 3 ヶ月の急性期は生存し、長期予後も良好である。日本ではレシピエントの移植前状態が極めて重症であるにもかかわらず、30 例近い肺移植において急性期死亡が 0 というのは特記すべき成績である。その理由としては、我々岡山大学肺移植グループは、外科医と麻酔科医が協力し、15 年間、100 例以上の肺移植症例を経験してきたことにより、外科手技と麻酔管理・術後集中治療管理が向上してきたことが挙げられる。研究開始時の予想に反して移植後の重度の早期グラフト機能不全 (PGD) は、1 例も発症しなかった。

(3) PGD の発生に関係していると予想される炎症性メディエーターの中で、血中インターロイキン 6 (IL-6) は術中の人工心肺中に有意に上昇し、人工心肺終了後さらに血中濃度が上昇した。(図 2) しかし、術後は一定の傾向を示さなかった。多くの症例において、比較的低値を示した。この理由としては、当初発症すると予想していた重篤な PGD が術後に発症せず、炎症性メディエーターの変動が少なかったため想定される。しかし、重篤な PGD の発症時のデータが無い場合、血中インターロイキン 6 が PGD の診断に有用であるかどうかの判断は、今回の研究では明らかにできていない。

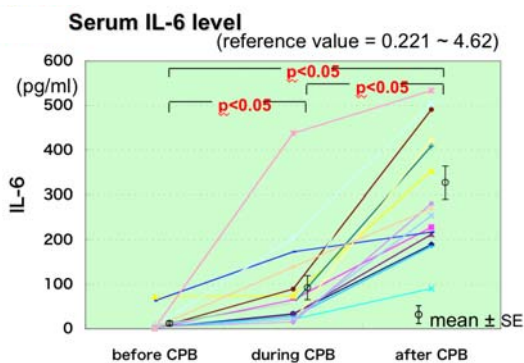


図 2

また、血中の好中球エラスターゼ (PMN-E) は、人工心肺中および人工心肺後に高値を示した。(図 3) 術後に関しては、インターロイキン 6 と同様に一定の傾向を示さなかった。移植後に重篤な PGD が発症しなかったためか、あるいは血中好中球エラスターゼと PGD が密接な関連を有さないかは確認できなかった。

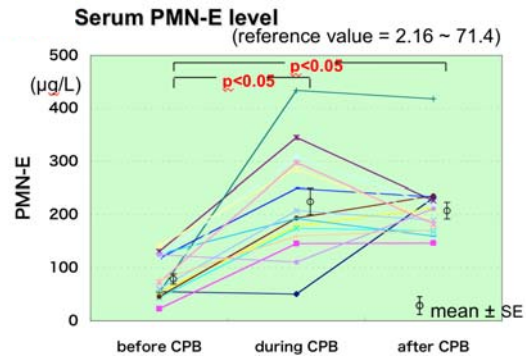


図 3

一方、その他の炎症性メディエーターに関しては、血中の TNF- α (図 4)、インターロイキン 2, インターロイキン 8, およびインターロイキン 10 は移植前後で有意の変動を示さなかった。

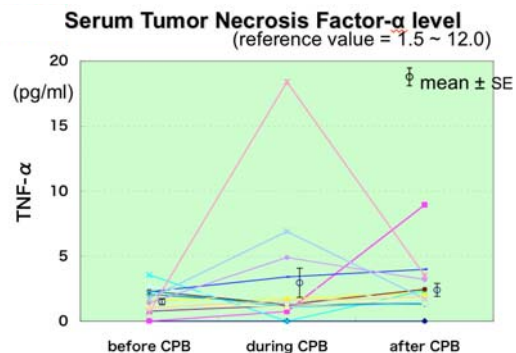


図 4

また、人工心肺の使用時間や虚血時間はインターロイキン 6 や好中球エラスターゼの血中濃度と相関は示さなかった。炎症性メディエーターの中でインターロイキン 6 の血中濃度は人工心肺と再灌流により 2 段階に増加しており、肺移植後の炎症性サイトカインの中でインターロイキン 6 は中心的役割を演じていることが推察される。術後に関しては重篤な PGD が発症しなかったため、炎症性メディエーターの変動を捉えることができず、その役割や診断的意義に関しては解明できなかった。

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2件)

- ① Takahiko Oto, Gregory I Snell, Keiji Goto, et al. Hemophagocytic syndrome: a rare but specific complication of lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 査読有, 140 巻, 2010, e58-59
- ② Takahiko Oto, Mikio Okazaki, Keiji Goto (9 番目), et al. Calcineurin inhibitor-related cholestasis complicating lung transplantation. Ann Thorac Surg. 査読有, 89 巻, 2010, 1664-1665

[学会発表] (計4件)

- ① Keiji Goto. Total Management for Lung Transplant Patient throughout Perioperative Period. The 10th SAARC-AA International Congress. 2013 年 02 月 23 日, バングラデシュ ダッカ
- ② Keiji Goto. Peri-operative anesthetic management of living-donor lobar lung transplantation. NWAC 2012 World Anesthesia Congress. 2012 年 4 月 27 日, トルコ イスタンブール
- ③ Keiji Goto. Peri-Operative Anesthetic Management of Lung Transplant Patients. The College of Anaesthesiologists of Sri Lanka 28th Annual Scientific Sessions. 2012 年 1 月 22 日, スリランカ コロンボ
- ④ Keiji Goto. Accelerated increase in Interleukin-6 plasma level during living-donor lobar lung transplantation with cardiopulmonary bypass. NWAC 2011 World Anesthesia Congress. 2011 年 4 月 12 日, イタリア ローマ

[その他]

ホームページ等

<http://www.okadaimasui.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五藤 恵次 (GOTO KEIJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授

研究者番号 : 00234980

(2) 研究分担者

大藤 剛宏 (OTO TAKAHIKO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・

准教授

研究者番号 : 40452578

溝渕 知司 (MIZOBUCHI SATOSI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授

研究者番号 : 70311800