

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592091

研究課題名(和文)体外式肺還流装置による脳死マージナルドナー肺の移植前評価・治療に関する研究

研究課題名(英文)Ex-vivo lung evaluation/reconditioning for marginal lungs from brain-dead donor

## 研究代表者

大藤 剛宏(OTO, TAKAHIRO)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：40452578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：国内では脳死下での臓器提供が不足しており、移植によって助かる命も救えない状況である。一方でせっかく提供されたのに、医学的理由で使用を断念されるケースも約半数に上る。そこで我々は体外臓器リカバリーシステム(体外式肺還流装置)をアジアで初めて臨床応用し、医学的に使用不可能と思われていた脳死ドナー肺を復活させ、肺移植を待つ患者救命に成功した。この方法は今後尊い遺志で提供された肺をできるだけ無駄にすることなく次の命につなげていくことに貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Donor shortage remains a significant limiting factor of lung transplantation in Japan. We have successfully introduced clinical ex-vivo lung evaluation/reconditioning for patients with end-stage pulmonary diseases. This was the first success in Asia.

研究分野：医学系外科学

キーワード：肺移植

### 1. 研究開始当初の背景

肺移植は重症肺疾患に対する唯一の有効な治療手段であり、欧米では人口1億人あたり年間800例の肺移植が行われている。一方本邦のそれは年間4~50例と著しく少なく、年々増え続ける肺移植待機患者数と、遷延する臓器不足により伸び悩む移植数との格差は拡大する一方である。実際多くの肺移植希望患者(待機中の半数近く)は移植を受けることができず死亡している。平成22年7月、改正臓器移植法が施行され、脳死下臓器提供は格段に増加したが、高齢者や肺の状態が悪い等、移植適応限界近くのドナー(マージナルドナー)からの提供が多く含まれていた。しかし、増え続ける肺移植希望患者数に対応するためにはマージナルドナーも積極的に使用しなければならず、現在本邦における提供肺の使用率は約60%であり、欧米の使用率25%を大きく上回っている。つまりマージナルドナーであっても臓器確保のため使用せざるを得ない状況である。このことは移植後肺機能不全の発症を増加し、肺移植後早期における死亡原因のトップになっている。実際本邦における移植法改正後にも、すでに移植後肺機能不全で死亡例の報告がある。すなわち、増え続けるマージナルドナー肺を安全に使用する方法を開発しなければ、国民は臓器移植法改正の恩恵を最大限受けることはできないといっても過言ではない。

### 2. 研究の目的

平成22年7月の改正臓器移植法施行により、脳死下臓器提供は格段に増加したが、移植適応限界近くのドナー(マージナルドナー)からの提供がその大半を占めている。したがって移植後肺機能不全に陥る可能性が増加しており、安全に移植を行う方法の確立は急務である。我々は移植不可能と考えられているダメージ肺(心臓死ドナーを含む)を、体外循環回路を用い、生体外にて治療・蘇生し、新たに移植可能な臓器として蘇えらせることを目的とした蘇生肺移植研究を行ってきた。本研究は体外式肺還流回路を用い、移植前に移植後と同じ条件(再還流)することにより移植肺機能不全を未然に予測・治療することにより安全に肺移植を行う方法の確立を主目的とし、早期の臨床応用を目指す。

### 3. 研究の方法

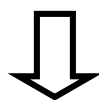
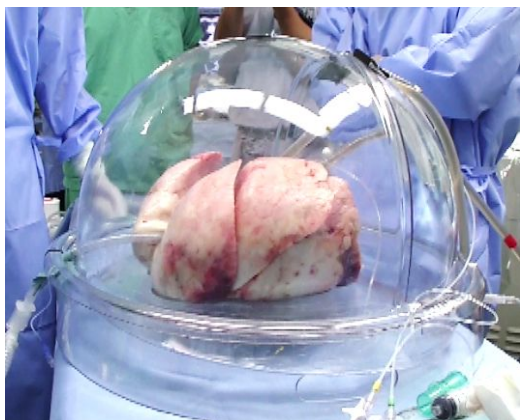
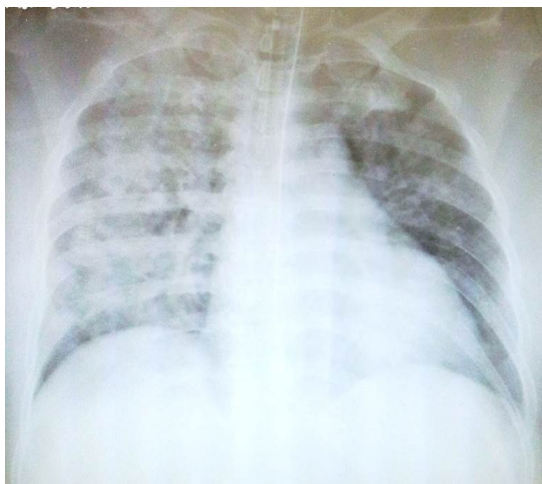
本研究では大動物(ブタ)を用い、実際の臨床脳死肺移植を想定した条件下での実験研究であり、以下の6点により構成されている。

- 1) マージナルドナーモデルの作成
  - 2) 体外式持続肺再還流回路のさらなる改良
  - 3) 様々なマージナルドナー肺の評価信頼の検証
  - 4) 様々なマージナルドナー肺の治療法の確立と限界の検証
  - 5) 肺還流法を用いたマージナルドナー肺の適応クライテリアの提案
  - 6) 臨床応用
- ### 4. 研究成果

動物実験の結果、本システムを安全に4時間還流する技術を獲得した。長時間の安全な還流を目指し、回路の至適還流量を明らかとした。また還流2時間を超えると肺の代謝産物や炎症性サイトカインなどの老廃物が回路内に蓄積し、肺障害の原因となることが明らかとなったため、PMMA吸着膜を使用することでサイトカインの蓄積を抑え12時間の安全な還流を実現した。申請者らの研究により改良が加えられた体外式肺再灌流装置を、脳死ドナーからのマージナルドナー肺の移植前評価と治療に応用することで、改正臓器移植法施行後の増加するマージナルドナー肺を安全に移植できるシステムの確立、そしてその臨床応用を可能とした。肺機能評価は肺葉単位での評価を念頭に研究し、肺葉たんいでの評価法を確立した。これによりどうしても不可逆的な障害がある肺でも、胴部を特定し、また切除することで残存肺を有効に移植に利用することができる。また肺の再生およびコンディションを整える研究では、肺血管内の血栓摘除、脂肪塞栓の摘除、肺御血管逆行性フラッシュを行い、また気管支ではファイバースコープにより吸痰にくわえ、じかに肺をマッサージすることによる気道ない分泌物摘除を行った。肺還流液には膠質浸透圧の高いアルブミンベースの還流液を用い、肺水腫治療を行った。また、還流液中には高濃度抗生物質を加え、感染対策を行った。これらの技術を総合し、傷んだ肺のコンディションを整える手法を確立した。臨床応用に向け、スタッフの海外派遣や倫理委員会の承認、そして院内趣味レーションを重ね、院内体制を確立した。実際に退職施設では医学的理由で移植が断念されたドナー肺を用い、本システムにより評価・機能再生し重度の呼吸不全に苦しむ肺移植待機患者に移植した。これはアジアでは初めての臨床における成功となった。患者の術後経過も良好であり、現在は健康人と変わらない生活を送っている。臓器不足に悩む本邦における問題解決の糸口として大きな成果であったと考える。本研究の結果、脳死マージナルドナー肺に対し、移植前に肺還流装置を用いた模擬移植状態を作ることにより、移植適応の決定を客観的に行うことができるため、改正臓器移植法施行後の増加するマージナルドナー肺を安全に移植でき、真の意味で臓器不足緩和に貢献するとともに、肺移植分野に新たな臨床・研究の機会をもたらし、さらなる発展に寄与することが予想される。今後も多くの患者救命に役立てたい。

体外式肺還流装置(体外臓器リカバリーシステム)による、マージナル肺評価・再生の実際。

## マージナルドナー肺



## 肺移植後

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 1 件)

Miyoshi K, Oto T, Konishi Y, Hirano Y, Okada M, Iga N, Hirayama S, Sugimoto S, Yamane M, Kobayashi M, Miyoshi S  
Utilization of extended criteria lungs on a lobe-by-lobe basis through ex vivo lung perfusion assessment. Ann Thorac Surg 2015;99:1819-21.

〔学会発表〕(計 3 件)

— Oto T. Pediatric lung transplantation: principle and surgical tips. Asian Association for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Hong Kong, China. 2015.5.12

— Oto T. Can donor scores remove bias in donor selection? The International Society for Heart and Lung Transplantation 35th Annual meeting and Scientific sessions. Nice, France. 2015.4.16

— Miyoshi K, Oto T. Utilization of extended criteria lungs on a lobe-by-lobe basis through ex vivo lung perfusion assessment. The International Society for Heart and Lung Transplantation 34th Annual meeting and Scientific sessions. San Diego, USA. 2014.4.8

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

大藤 剛宏 (OTO,  
Takahiro )  
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

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：