

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09040

研究課題名(和文) 持続肺換気保存法を用いたドナー肺機能改善と長時間肺保存法の開発

研究課題名(英文) The new method for long-term hypothermic lung preservation with continuous ventilation

研究代表者

松田 安史 (Matsuda, Yasushi)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00455833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：摘出肺の24時間肺保存後、ventilation群では肺組織内のATP濃度が保たれていた。左片肺移植後の肺血管抵抗は、移植後1時間ではventilation群で他の群に比較し最も低かった。肺移植後のp/f ratioもventilation群で他の群に比較して良好であり、wet/dry ratioもventilation群が有意に低く、移植後の肺水腫が軽度であった。左片肺移植後4時間の生存率もventilation群で有意に良好であった。CVLPにより肺保存中の代謝が維持され、安全なドナー肺の長時間保存が可能となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における肺移植は、まだ発展途上であり肺移植数は欧米に比較してまだ少ない。肺移植数は増加傾向にあり今後肺移植数が増加した時に、長時間保存できる方法が必要となる。Continuous ventilated lung preservation(CVLP)はドナー肺の長時間保存方法について新たな可能性を示したと言える。今後は、持続換気保存法が、DCDドナー(donor of cardiac death)などにも拡大されていくと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Results: The oxygen concentration in airway of isolated lungs was stable in ventilation group, however that was decreased in deflation group and inflation group. Moreover, the concentration of carbon dioxide in airway was significantly increased in deflation group and inflation group at the end of ischemic time. When we compared ATP in lung tissue between before and after lung preservation, the concentration of ATP in lung tissue was decreased in deflation group and inflation group, however that was stable in ventilation group. P/F ratio after left LTx was better in ventilation group compared to the other two groups. And also wet/dry ratio was the lowest in ventilation group in these groups.

Conclusion: Ventilation during preservation provides oxygen to isolated lung tissue and isolated lung could keep aerobic metabolism during preservation, therefore transplanted lung showed better condition than the conventional methods of lung preservation.

研究分野：肺移植

キーワード：lung transplantation lung preservation

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、肺移植医療の発展は著しい。1983年トロント大学より世界第1例目の片肺移植成功例が報告されて以来、2012年には世界で年間3500例以上の肺移植が行われている。日本国内においても2000年に最初の脳死肺移植が行われてから既に15年が経過しているが、欧米に比し、移植実施数が少なく、移植待機中に死亡する患者は全登録患者のおよそ半数に上っている。2010年の改正臓器移植法施行から今日まで、日本では242例の脳死ドナーからの肺の提供があったが、両肺が移植に使用されたのは130例(脳死ドナーの53.2%)、片肺のみ使用された例が27例(11.2%)で、両肺とも用いられなかった症例は85例(35.1%)であった。肺が移植に適さなかった要因のひとつにドナー肺における臓器虚血時間の問題が挙げられる。つまり、通常肺の臓器虚血許容時間(ドナー肺の血流遮断~レシピエント肺の再灌流まで)は8時間とされており、虚血時間が長時間になる程、移植肺機能不全をきたす可能性が大きくなることから、実際に肺移植が見送られたケースが少なくない。限られた脳死ドナーから提供された肺の移植率を向上させるためには、現在の方法以上により長時間安全な肺保存法を開発する必要がある。

2. 研究の目的

日本ではこれまで400例以上の脳死肺移植が行われてきたが、近年では複雑な肺移植も増加し、虚血時間が長くなる傾向がある。しかし、臓器虚血時間が長くなる程、術後移植肺機能不全をきたす可能性が大きくなる。長時間、さらに肺移植後の予後を改善させるため、本研究ではより長時間で安全な肺保存法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

長時間の肺保存を行った場合、酸素消費に伴う肺胞内の酸素不足を生じ、嫌気性代謝が進んで組織傷害をきたす可能性があるため、Continuous Ventilated Lung Preservation(CVLP)にて保存中低温持続換気を行う保存法を開発した。ブタ摘出肺を用いて、24時間のCVLPでの保存(ventilation群)、従来の肺保存法である肺を膨張させた状態で保存(inflation群)、肺を虚脱した状態で保存(deflation群)を行い、左片肺移植を行って各群を比較検討した。

4. 研究成果

本研究では、摘出肺の24時間肺保存を行い、Deflation群、現在臨床で行われているInflation群、今回開発したCVLPを用いたVentilation群で比較検討を行った。ブタ摘出肺をCVLPを用いて持続換気保存を行った場合には、肺組織中ATP濃度が保たれ、Inflation群より肺移植後の移植肺の肺血管抵抗が低く、wet/dry ratioで示される肺水腫の程度が軽度であり、肺組織中の肺障害が軽度であった。また、Ventilation群で肺移植後の生存率が最もよかった。本研究は、ブタ肺を用いて低温持続肺換気法の有用性を示した初めての報告である。

各群における24時間保存後の肺の肉眼的所見では、Deflation群で最も肺障害が顕著であった。Ventilation群では、Inflation群に比較して、肺水腫の程度が軽度であり、肉眼的所見においても肺の障害は軽度であった。また、各群における肺組織中ATP濃度を比較したところ、Deflation群やInflation群では肺組織中ATP濃度が減少傾向にあったものの、CVLPによるVentilation群でATPが最も維持されていたため、保存中に肺組織内でATP産生が行われていることが示唆される。肺移植後に右肺動脈を閉塞して移植された左肺のみの肺血管抵抗を測定したところ、肺移植後1時間においてVentilation群で有意に肺血管抵抗が低値であった。肺移植後4時間経過後にはその差は減少する傾向となり有意差は認められなくなるものの、肺移植後4

時間後においても Ventilation 群で肺血管抵抗が低値であった。さらに、酸素化の指標である P/F ratio においても Ventilation 群で最も良好であった。ばらつきが大きいため有意差は認められなかったものの、肺移植後 1 時間での差が大きく、4 時間経過するに従いその差は縮小する傾向にあった。再灌流後 4 時間での肺組織の HE 染色にて肺内細胞浸潤、肺胞内肺水腫を検討したが、持続換気保存群で、膨張保存群に比較して、明らかに細胞浸潤の程度が軽度で肺胞内肺水腫が軽度であった。肺血管外漏出などによる肺組織中の水分量は肺水腫の程度を反映すると考えられているが、保存前後において wet/dry ratio は Ventilation 群や Inflation 群、Deflation 群でも有意に増加し、肺の冷保存のみにおいても wet/dry ratio が増加すると考えられた。しかし、再灌流後 4 時間における肺組織 wet/dry ratio では、Deflation 群と Inflation 群で保存後に比較して有意に wet/dry ratio が上昇したものの、Ventilation 群では有意な上昇はなく、移植後再灌流を行っても再灌流障害による肺水腫は軽度であったと考えられた。さらに 24 時間肺保存を行ったのち左片肺移植を行い 4 時間におけるレシピエントの生存率を検討したところ、Ventilation 群で最も生存率が良好であった。生存率が良好であった要因としては、Ventilation 群で、移植後の移植肺への細胞浸潤や肺水腫が軽度であり肺血管抵抗が低く酸素化が良好であったことが考えられた。術後 4 時間生存できなかった症例では、全例で肺水腫による酸素化能の低下が認められたため、保存方法の違いにより術後再灌流障害が発生して肺水腫が引き起こされたものと考えられた。左片肺移植後の急性拒絶反応の影響は、今回の術後 4 時間の経過観察においてほとんどないと考えられ、肺保存方法の違いによる術後状態の変化であると考えられる。一般的に拒絶反応は、肺移植後数日以降に発症するとされている。それは急性拒絶反応が細胞性免疫により発症するとされており、ドナー臓器の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) class II 抗原による T 細胞に対する抗原提示により細胞性免疫が活性化し急性拒絶反応に至る。抗原提示細胞が抗原提示を行い T 細胞の活性化が起きるまでには時間があり、肺移植後 4 時間では急性拒絶は発症しないと考えられる。現状の肺保存では長時間保存により強い再灌流障害が発生し、肺水腫による移植肺機能不全を発症するが、長時間の肺保存において CVLP を用いた肺保存を行うことで、移植肺機能不全の発症を軽減できる可能性が示唆された。

肺保存前後でドナー肺における代謝の維持を検討するため、肺組織中の ATP 濃度を測定した。肺組織中の ATP 濃度は、24 時間の Ventilation 群で上昇傾向にあるものの、Inflation 群や Deflation 群では低下する傾向にあった。24 時間保存後の肺組織では、Deflation 群や Inflation 群に比較して、Ventilation 群において有意に高値であった。Inflation 群においても気道内に酸素は存在しており、ATP の組織内濃度は 24 時間の保存の前後では有意な低下が認められるほどではなかったが、さらなる長時間の肺保存においては嫌気性代謝の亢進によって、肺組織中の ATP 濃度の低下が認められる可能性が考えられた。持続換気保存を行うことで肺組織中に代謝を維持するための十分な ATP の産生が行われたことが示唆された。

Deflation 群においては、組織中乳酸濃度が保存前に比較して有意に上昇し、かつ Inflation 群に比較しても上昇していた。これは、Deflation 群では、肺内細胞の酸素不足により嫌気性代謝が亢進し上昇したと考えられる。Ventilation 群の肺組織中の乳酸濃度においても、保存前に比較して上昇し、かつ Inflation 群に比較しても有意に上昇していた。持続換気保存では、好気性の条件においても組織中の乳酸濃度が上昇したことになる。組織の乳酸濃度は、乳酸の産生と消費のバランスにより規定されると考えられる。筋肉では酸素不足による嫌気性条件下で、嫌気性代謝が亢進し乳酸の産生が亢進する一方、乳酸がエネルギー源として消費 / 分解されることが近年報告されている。肺の組織の嫌気性代謝に関する報告は少ないが、類似した代謝が行われているとすると仮定すると、Deflation 群では乳酸の産生が最も亢進しているため、一方で

Ventilation 群では乳酸の消費が最も少ないために乳酸値が高値となり、Inflation 群では乳酸の産生と消費のバランスにより 3 群で最も乳酸値が低くなった可能性がある。しかし、これらは推測の域を出ておらず、今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Suzuki Yamato, Matsuda Yasushi, Saito Ryoko, Adachi Osamu, Okada Yoshinori	4. 巻 30
2. 論文標題 Malignant solitary fibrous tumors of the left atrial endocardium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Cardiovascular and Thoracic Annals	6. 最初と最後の頁 195 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0218492321989206	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 Oishi Hisashi, Matsuda Yasushi, Ejima Yutaka, Toyama Hiroaki, Hirama Takashi, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Niikawa Hiromichi, Noda Masafumi, Okada Yoshinori	4. 巻 35
2. 論文標題 Changes in haemodynamics during single lung transplantation under venovenous extracorporeal membrane oxygenation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/icvts/ivac101	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 Suzuki Yamato, Ishizawa Hisato, Kawai Hiroshi, Matsuda Yasushi, Hoshikawa Yasushi	4. 巻 8
2. 論文標題 Tracheobronchial reconstruction by inverted Barclay's method for tracheobronchial injury in an 8-year-old girl: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-022-01405-w	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 Kumata Sakiko, Matsuda Yasushi, Oishi Hisashi, Sado Tetsu, Niikawa Hiromichi, Watanabe Tatsuaki, Noda Masafumi, Hoshikawa Yasushi, Sakurada Akira, Saito-Koyama Ryoko, Niizuma Hidetaka, Kitazawa Hiroshi, Akiba Miki, Sasahara Yoji, Okada Yoshinori	4. 巻 54
2. 論文標題 Living Donor Lobar Lung Transplant for a Patient With Lung Disease Caused by ABCA3 Gene Mutations: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2803 ~ 2806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2022.07.020	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 Shiia Haruhiko, Nakajima Jun, Date Hiroshi, Chen-Yoshikawa Toyofumi Fengshi, Tanizawa Kiminobu, Handa Tomohiro, Oto Takahiro, Otani Shinji, Shiotani Toshio, Okada Yoshinori, Matsuda Yasushi, Shiraiishi Takeshi, Moroga Toshihiko, Minami Masato, Funaki Soichiro, Chida Masayuki, Yoshino Ichiro, Sato Masaaki	4. 巻 51
2. 論文標題 Outcomes of lung transplantation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02232-6	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 Suzuki Yamato, Oishi Hisashi, Kanehira Masahiko, Matsuda Yasushi, Hirama Takashi, Noda Masafumi, Okada Yoshinori	4. 巻 27
2. 論文標題 Effect of CTLA4-Ig on Obliterative Bronchiolitis in a Mouse Intrapulmonary Tracheal Transplantation Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 355 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5761/atcs.oa.20-00398	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 Takasaki Shinya, Hirasawa Tensei, Sato Yu, Maekawa Masamitsu, Tsukamoto Taku, Kikuchi Masafumi, Ogura Jiro, Hayakawa Yoshihiro, Matsuda Yasushi, Oishi Hisashi, Sado Tetsu, Noda Masafumi, Okada Yoshinori, Yamaguchi Hiroaki, Mano Nariyasu	4. 巻 35
2. 論文標題 Simultaneous analysis of drugs administered to lung transplanted patients using liquid chromatography?tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.5067	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 Suzuki Yamato, Oishi Hisashi, Matsuda Yasushi, Noda Masafumi, Kumata Sakiko, Hayasaka Kazuki, Okada Yoshinori	4. 巻 53
2. 論文標題 Pneumonia With Scedosporium apiospermum and Lomentospora prolificans in a Patient After Bilateral Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1375 ~ 1378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2021.02.002	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 Yabuki Hiroshi, Matsuda Yasushi, Watanabe Tatsuaki, Eba Shunsuke, Hoshi Fumihiko, Hirama Takashi, Oishi Hisashi, Sado Tetsu, Noda Masafumi, Sakurada Akira, Kikuchi Masafumi, Yamaguchi Hiroaki, Mano Nariyasu, Okada Yoshinori	4. 巻 34
2. 論文標題 Plasma mycophenolic acid concentration and the clinical outcome after lung transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ctr.14088	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 Shigeta Kensuke, Kikuchi Masafumi, Tanaka Masaki, Takasaki Shinya, Oishi Hisashi, Sado Tetsu, Matsuda Yasushi, Noda Masafumi, Okada Yoshinori, Mano Nariyasu, Yamaguchi Hiroaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Development of a precise quantitative method for monitoring sirolimus in whole blood using LC/ESI?MS/MS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.4853	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 Katahira Masato, Hirama Takashi, Eba Shunsuke, Suzuki Takaya, Notsuda Hirotosugu, Oishi Hisashi, Matsuda Yasushi, Sado Tetsu, Noda Masafumi, Sakurada Akira, Sidhu Aman, Okada Yoshinori	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of Postoperative Continuous Renal Replacement Therapy in Lung Transplant Recipients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Direct	6. 最初と最後の頁 e562 ~ e562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TXD.0000000000001013	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 Oishi Hisashi, Noda Masafumi, Sado Tetsu, Matsuda Yasushi, Niikawa Hiromichi, Watanabe Tatsuaki, Sakurada Akira, Hoshikawa Yasushi, Okada Yoshinori	4. 巻 15
2. 論文標題 Ex vivo lung CT findings may predict the outcome of the early phase after lung transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233804	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yasushi Matsuda
2. 発表標題 The new method for long-term hypothermic lung preservation with continuous ventilation
3. 学会等名 European Society of Transplantation (国際学会)
4. 発表年 2019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	佐渡 哲 (Sado Tetsu) (20396485)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	大石 久 (Oishi Hisashi) (60451580)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	野田 雅史 (Noda Masafumi) (70400356)	東北大学・加齢医学研究所・准教授 (11301)	
研究分担者	平間 崇 (Hirama Takashi) (80510338)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	岡田 克典 (Okada Yoshinori) (90323104)	東北大学・加齢医学研究所・教授 (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	兼平 雅彦 (Kanehira Masahiko) (90374941)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	
研究分担者	星川 康 (Hoshikawa Yasushi) (90333814)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

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