

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08897

研究課題名（和文）肺葉移植戦略の確立 - 局所二酸化炭素濃度測定による肺葉機能評価 -

研究課題名（英文）Advancing Graft Evaluation for Safe Lobar Lung Transplantation

研究代表者

渡辺 有為 (Yui, Watanabe)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：20724199

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）：ヨークシャー種家畜ブタを用いた肺葉移植モデルの確立、誤嚥性肺炎ドナーモデルの導入、肺葉グラフトの評価方法の確立を行った。最初の実験では、大型のブタから摘出した肺葉を用いて、より小型のブタへの肺葉移植モデルを確立した。次に、ドナーブタの気道内に胃液を注入し、誤嚥性肺炎モデルを導入後、肺超音波、局所呼吸機能測定装置などで肺葉グラフトを評価した。これらの結果から、肺超音波が肺移植後の機能評価に最も有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は移植可能なドナー肺葉の数を増加させることが期待できる。大型ドナーの肺葉を用いた小柄なレシピエント、特に小児への肺葉移植数が増加すれば、肺移植待機中の死亡を減少させることができる。また、レシピエントの急速な呼吸不全増悪に対する緊急回避的生体肺移植数を減じ、健康な生体ドナーの肺提供手術が回避される。本研究はドナー肺が不足している本邦において特に必要とされるもので、その社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：We established a lung lobe grafting model using Yorkshire domestic pigs, introduced an aspiration pneumonia donor model, and established a method for evaluating lung lobe grafts. In the first experiment, we established a model of lung lobe grafting in smaller pigs using lung lobes removed from larger pigs. Next, after injecting gastric juice into the airway of donor pigs and introducing an aspiration pneumonia model, lung lobe grafts were evaluated using lung ultrasound and a local respiratory function measurement device. These results indicated lung ultrasound is the most helpful tool for functional evaluation after lung transplantation.

研究分野：肺移植

キーワード：肺移植 肺葉移植 マージナルドナー 局所呼吸機能 移植適応評価

1. 研究開始当初の背景

肺移植は末期呼吸不全に対する最終的な治療として確立されているが、ドナー肺の不足が問題となっているため、小児や低身長的女性患者の移植率は低い。このような患者が待機中に急速に呼吸不全が進行した場合、本邦では“健康な”生体ドナーからの肺葉を用いた生体肺葉移植を行わざるを得ないことがある。ドナー肺不足の原因の一つとして、移植適応とならない死体ドナー肺が多いことが挙げられる。脳死ドナーは長期間の集中治療室における人工呼吸管理により、無気肺や誤嚥性肺炎を合併し、肺移植に不適応と判断されることがある。また本邦ではまだ用いられてはいないものの、心停止ドナー肺 (Healey A, **Watanabe Y**, et al. *Am J Transplant.* 2020;20:1574-1581)でも心臓死に至る過程や心肺蘇生の過程において、さらには心停止後の肺灌流までの管理の過程 (**Watanabe Y**, et al. *Am J Transplant.* 2019;19:2746-55)において肺障害を生じ、肺移植に不適応とされることがある。しかしながら、ドナー肺の状態は全ての肺葉において一様ではない。上記のような移植後の結果に不利な要因を複数持ついわゆる“マージナル”ドナーの肺は、特にその不均一性が顕著であり、左右肺や上下葉で肺機能が大きく異なることも少なくない。つまり、肺全体では移植に不適応と判断されるドナー肺においても、肺葉によっては比較的良好な機能を維持し、未だ移植可能であることがあり、肺葉移植は体格の小さな患者にとっては貴重な移植の機会となる (Campo-Cañaverl de la Cruz JL, **Watanabe Y**, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161:1674-1685).

マージナルドナーの肺から肺葉移植を積極的に行うには、肺葉ごとのグラフト機能を正確に評価する方法がないことが問題となる。肺移植におけるグラフト機能評価法としては、摘出手術前のドナーの画像検査、気管支鏡検査、動脈血ガス分析(ABG)、摘出手術中の肺自体の視触診、コンプライアンス、ABGに加え、近年では欧米を中心に体外肺灌流装置 (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP, 図1) による評価も一般的となりつつある。また心停止ドナー肺では、そもそも摘出手術前のドナー肺の正確な評価は困難であり、EVLPは欠かせない判断材料となっている(Healey A, **Watanabe Y**, et al. *Am J Transplant.* 2020;20:1574-1581)。しかしながら、ドナー、およびEVLPのいずれにおいても、局所の呼吸機能を測定することは難しく、肺静脈直接穿刺による肺葉ごとの血液ガス分析 (differential ABG) が行われることはあるものの、いまだに確立された正確な評価方法はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヨークシャー種家畜ブタを用いた肺葉移植モデルの確立、誤嚥性肺炎ドナーモデルの導入、肺葉グラフトの評価方法の確立を行うことである。

3. 研究の方法

ブタ肺葉移植モデルの確立:ドナーとして体重45 kgのヨークシャー種家畜ブタを用いた。全身麻酔下に肺動脈本幹より灌流用カニューレを挿入し、4°Cに冷却した肺保存液にて両肺を灌流、冷却し、両肺および心臓を一塊に摘出した。6時間の冷虚肺保存ののち、左肺を上葉と下葉に分け、気管支、肺動脈、肺静脈をトリミングした。レシピエントとしてドナーより大型の体重30kgのブタを用いた。全身麻酔下に左主肺動脈、左上下肺静脈、左主気管支を各々クランプし切離、左肺上葉、または下葉のグラフトを、気管支、肺動脈、肺静脈の順に吻合し、換気、再灌流を行った。再灌流後4時間まで経過観察し、生理学的なパラメータを記録、移植肺葉の局所CO₂濃度を測定した。また移植肺の肺静脈血を直接穿刺により採取し、血液ガス分析を行った。以上により、ブタ肺葉移植モデルを確立した。

選択的胃液注入によるブタ誤嚥性肺炎ドナーモデルの導入とin vivoでの局所CO₂濃度測定:同様に体重45 kgのブタを用いた。全身麻酔下に気管支鏡を用いて選択的に左上葉、または下葉に胃液を注入し、4時間の換気を行った。気管支鏡下に各肺葉気管支の局所O₂濃度、CO₂濃度、気道内圧を測定した。また超音波により各肺葉の肺水腫の程度を評価した。さらに左心房へ流入する肺静脈それぞれを直接穿刺することによりdifferential ABGを測定した。次いで、ドナー肺の灌流、摘出、肺葉移植を行い、再灌流後4時間まで経過観察し、各種パラメータを測定した。

4. 研究成果

超音波による評価が、肺移植後のdifferential ABGと最も強い相関を示し、肺葉ごとのグラフト評価方法として有用であることが明らかとなった。本研究の成果は移植可能なドナー肺葉の数を増加させることが期待できる。大型ドナーの肺葉を用いた小柄なレシピエント、特に小児への肺葉移植数が増加すれば、肺移植待機中の死亡を減少させることができる。また、レシピエントの急速な呼吸不全増悪に対する緊急回避的生体肺移植数を減じ、健康な生体ドナーの肺提供手術が回避される。本研究はドナー肺が不足している本邦において特に必要とされるもので、その社会的意義は大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

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 有
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 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, 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 -
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 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 Yui Watanabe, Sho Murai, Kazunori Ueda, Tatsuaki Watanabe, Takashi Hirama, Hisashi Oishi, Masafumi Noda, Yoshinori Okada	4. 巻 -
2. 論文標題 A straightforward guide to the swine left upper lobar transplant model: procedures and techniques	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1510/mmcts.2023.075	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 Watanabe Tatsuaki, Matsuo Satoshi, Watanabe Yui, Hirama Takashi, Matsuda Yasushi, Noda Masafumi, Niikawa Hiromichi, Oishi Hisashi, Suzuki Yamato, Ejima Yutaka, Toyama Hiroaki, Saiki Yoshikatsu, Okada Yoshinori	4. 巻 63
2. 論文標題 Bilateral lung transplant with pulmonary artery reconstruction using donor aorta for pulmonary hypertension with a giant pulmonary arterial aneurysm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezad234	査読の有無 有
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 Notsuda Hirotsugu, Tomiyama Fumiko, Onodera Ken, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Inoue Chihiro, Ota Hideki, Noda Masafumi, Okada Yoshinori	4. 巻 75
2. 論文標題 Systemic-to-pulmonary artery shunt treated with transcatheter arterial embolization and subsequent lung segmentectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Egyptian Heart Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s43044-023-00431-9	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, Hirama Takashi, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Niikawa Hiromichi, Noda Masafumi, Suzuki Takaya, Notsuda Hirotsugu, Okada Yoshinori	4. 巻 72
2. 論文標題 Single lung transplantation using a lung graft from a donor whose contralateral lung is not suitable for lung transplantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 408 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-023-01999-4	査読の有無 有
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 Noda Masafumi, Onodera Ken, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Notsuda Hirotsugu, Suzuki Takaya, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Okada Yoshinori	4. 巻 -
2. 論文標題 A comparative study of surgical outcomes for secondary spontaneous pneumothorax and the postoperative survival prognostic factor: interstitial vs. non-interstitial pneumonia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-023-02000-y	査読の有無 有
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, Watanabe Toshikazu, Watanabe Yui, Oishi Hisashi, Okada Yoshinori	4. 巻 56
2. 論文標題 A Single-Center Analysis of How HLA Mismatch and Donor-Specific Antibodies Affect Short-Term Outcome After Lung Transplantation: A Pilot Study Before a Country-Wide Histocompatibility Study in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 363 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.12.011	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 Suzuki Takaya, Notsuda Hirotsugu, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Onodera Ken, Takeda Tetsuto, Sugawara Ringo, Noda Masafumi, Sakurai Kanako, Nagao Mototsugu, Fukuda Izumi, Okada Yoshinori	4. 巻 263
2. 論文標題 Evolution of Pleural Solitary Fibrous Tumors Causing Severe Hypoglycemia after Exceptionally Long Asymptomatic Periods: Report of Two Surgical Cases	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 11 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2024.J012	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 Notsuda Hirotsugu, Oshio Hiroki, Onodera Ken, Hiram Takashi, Watanabe Yui, Watanabe Tatsuaki, Suzuki Takaya, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Saito-Koyama Ryoko, Noda Masafumi, Tominaga Junya, Okada Yoshinori	4. 巻 263
2. 論文標題 Morphological Predictors of Primary Lung Cancer among Part-Solid Ground-Glass Nodules on High-Resolution CT	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 35 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.2024.J016	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, Ui Masahiro, Shibata Saori, Tomiyama Fumiko, Watanabe Tatsuaki, Watanabe Yui, Notsuda Hirotsugu, Suzuki Takaya, Oishi Hisashi, Niikawa Hiromichi, Noda Masafumi, Okada Yoshinori	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term survival and clinical outcomes of delayed chest closure following lung transplantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-024-02821-1	査読の有無 有
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 Toniyaama Fumiko, Suzuki Takaya, Watanabe Tatsuaki, Miyanaga Jun, Suzuki Anna, Ito Takayasu, Murai Sho, Suzuki Yuyo, Niikawa Hiromichi, Oishi Hisashi, Notsuda Hirotsugu, Watanabe Yui, Hiramata Takashi, Onodera Ken, Togo Takeo, Noda Masafumi, Waddell Thomas K., Karoubi Golnaz, Okada Yoshinori	4. 巻 14
2. 論文標題 Orthotopic transplantation of the bioengineered lung using a mouse-scale perfusion-based bioreactor and human primary endothelial cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-57084-0	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 渡辺有為
2. 発表標題 哺乳類の能動的低代謝である冬眠から着想を得た臓器保存方法の新展開
3. 学会等名 第48回日本臓器保存生物医学会学術集会 2021年度研究奨励賞受賞講演 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺有為, 岡田克典
2. 発表標題 肺提供を増やすための肺保存学を再考する - 本邦でEVLPを必要とするドナーとは -
3. 学会等名 第48回日本臓器保存生物医学会学術集会 臓器保存機能再生プロジェクト小委員会企画 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺有為, 村井翔, 上田和典, 渡邊龍秋, 新井川弘道, 宇井雅博, 平間崇, 小野寺賢, 野津田泰嗣, 鈴木隆哉, 大石久, 野田雅史, 岡田克典
2. 発表標題 肺グラフト評価法と保存法のトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sho Murai, Yui Watanabe, Kazunori Ueda, Tatsuaki Watanabe, Takashi Hirama, Hisashi Oishi, Hiromichi Niikawa, Takeo Togo, Ken Onodera, Hirotsugu Notsuda, Takaya Suzuki, Masafumi Noda, Yoshinori Okada
2. 発表標題 LUNG ULTRASOUND IS A USEFUL METHOD FOR GRAFTS EVALUATION IN A SWINE LOBAR TRANSPLANT MODEL
3. 学会等名 31st European Conference on General Thoracic Surgery of the European Society of Thoracic Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡辺有為, 村井翔, 上田和典, 東郷威男, 小野寺賢, 渡邊龍秋, 平間崇, 野津田泰嗣, 鈴木隆哉, 大石久, 新井川弘道, 野田雅史, 岡田克典
2. 発表標題 肺移植と呼吸器外科手術におけるFunctional Bronchoscopyの可能性
3. 学会等名 第46回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 空気漏れ測定システム、空気漏れ測定用装置および空気漏れ測定方法	発明者 渡辺有為	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/47869	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	田中 遼太 (Tanaka Ryota) (40647450)	東北大学・大学病院・特任助手 (11301)	
研究分担者	渡邊 龍秋 (Watanabe Tatsuaki) (70636034)	東北大学・大学病院・助教 (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	新井川 弘道 (Niikawa Hiromichi) (80636027)	東北大学・大学病院・講師 (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)	

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