

脳死ドナーにおける伏臥位戦略の確立

[1] 組織

代表者：松田 安史
(藤田医科大学)
対応者：渡辺 有為
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

脳死肺移植は終末期肺疾患患者に対する有効な治療法として確立されてきた。肺移植開始当初の実施施設は東北大学を含む4施設のみであったが、最近、藤田医科大学も実施施設に加わり全国10施設へと拡大している。しかしながら、肺移植待機患者の平均待機日数は諸外国に比べてかなり長く、登録された待機患者の37.6%が待機中に亡くなっているのが現状である。この理由の一つとして、肝臓、腎臓などに比べて、肺の提供件数の少ないことが挙げられる。脳死患者は人工呼吸管理されるため、誤嚥、感染、機械的肺障害の可能性があり、さらには脳死そのものによる直接的、および間接的な影響を受ける可能性もある。脳死患者での頭蓋内圧の亢進と、その後の全身および肺血管抵抗の上昇は、血管内皮の障害、基底膜の透過性の亢進、そして最終的には肺水腫を引き起こす。さらに、脳死の過程においては全身性炎症反応が惹起されることが知られており、種々の炎症性サイトカインによる急性肺障害を引き起こす。以上により、移植後の虚血再灌流障害、肺グラフト機能不全が引き起こされる。また、仰臥位により肺水腫や肺障害の障害部位は背側肺に発生することが多い。申請者は、これまでの研究成果 (Watanabe Y, et al. Am J Transplant. 2019;19:2746-2755) から、脳死ドナーにおける伏臥位戦略が、肺移植グラフトの状態を改善し、移植後肺グラフト機能不全を減少させるのではないかと考えた。



図. 肺水腫を起こした肺グラフト

本研究の目的は、ブタ脳死モデルを用いて、人工呼吸管理下に置かれた脳死ドナーにおける伏

臥位療法が、通常の仰臥位に比べて、移植に使用する肺グラフトの状態を改善するか、また、移植後虚血再灌流障害による移植肺グラフト機能不全を減少させるかを調べるものである。本研究の成果は、今後の脳死ドナーの管理方法に大きな変化をもたらすものであり、その意義は非常に大きい。研究打合わせはコロナ禍を反映し、対面で行うことは難しく、ウェブにて行われることが多かったものの、毎月定期的開催され、有意義な議論を行うことができた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

2021年度は、先ず長時間人工呼吸によるブタ脳死肺障害モデルの確立するための実験を東北大学にて行った。体重30kgのヨークシャー種家畜ブタを用い、全身麻酔、気管挿管ののち、頸部を切開し、総頸動脈より動脈血ラインを確立し、仰臥位にて6時間の人工呼吸を行った。動脈血ガス分析の結果は経時的に低下する傾向を認め、6時間後に開胸し肺の状態を確認したところ、下葉背側に無気肺を認めた。しかしながら無気肺はリクルートメントにより解除可能で、解除後は肺水腫を認めなかった。また左肺を移植したところ移植肺は十分に機能した。2022年度は、大脳圧迫による脳死モデルを導入し、同様の実験を継続する予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究は、トランスレーショナル研究に有用な大動物であるブタを用いて、脳死ドナーにおける伏臥位戦略の有用性と安全性を調べようというものである。この結果は、先ず、移植に使用する肺グラフトの状態を改善することで、肺の提供件数が増加し、肺移植待機中の死亡を減少させることが期待できる。さらには、移植後肺グラフト機能不全を減少させ、肺移植後急性期の死亡を減少させる可能性があり、その意義は非常に大きい。

[4] 成果資料 (全て査読あり)

- (1) Ota C, Saito R, Tominaga J, Iwasawa S, Hiramata T, **Matsuda Y**, Ono K, Onoki T, Kimura M, Kawabata Y, Okada Y. Bilateral lung transplantation in a 9-year-old girl with bronchopulmonary

- dysplasia with pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56:3417-3421.
- (2) Suzuki Y, Oishi H, Kanehira M, **Matsuda Y**, Hirama T, Noda M, Okada Y. Effect of CTLA4-Ig on Obliterative Bronchiolitis in a Mouse Intrapulmonary Tracheal Transplantation Model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27:355-365.
 - (3) Suzuki H, Noda M, Watanabe T, **Matsuda Y**, Hoshikawa Y, Okada Y. Aortogenic embolic stroke after sleeve pneumonectomy with median sternotomy for lung cancer: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15:205.
 - (4) Suzuki Y, Oishi H, **Matsuda Y**, Noda M, Kumata S, Hayasaka K, Okada Y. Pneumonia With *Scedosporium apiospermum* and *Lomentospora prolificans* in a Patient After Bilateral Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021;53:1375-1378.
 - (5) Shiiya H, Nakajima J, Date H, Chen-Yoshikawa TF, Tanizawa K, Handa T, Oto T, Otani S, Shiotani T, Okada Y, **Matsuda Y**, Shiraishi T, Moroga T, Minami M, Funaki S, Chida M, Yoshino I, Hatachi G, Uemura Y, Sato M. Outcomes of lung transplantation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Surg Today.* 2021;51:1276-1284.
 - (6) Suzuki Y, **Matsuda Y**, Saito R, Adachi O, Okada Y. Malignant solitary fibrous tumors of the left atrial endocardium. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021, in press
 - (7) Takasaki S, Hirasawa T, Sato Y, Maekawa M, Tsukamoto T, Kikuchi M, Ogura J, Hayakawa Y, **Matsuda Y**, Oishi H, Sado T, Noda M, Okada Y, Yamaguchi H, Mano N. Simultaneous analysis of drugs administered to lung-transplanted patients using liquid chromatography-tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring. *Biomed Chromatogr.* 2021;35:e5067.