

体外心臓灌流の技術的課題と展望



*¹産業技術総合研究所健康医工学研究部門, *²東京科学大学心臓血管外科,
*³順天堂大学医療科学部臨床工学科, *⁴東京農工大学大学院農学研究動物生命科学部門,
*⁵京都大学呼吸器外科, *⁶Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic,
*⁷Department of Inflammation and Immunology, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic,
*⁸Transplant Center, Cleveland Clinic

迫田 大輔*¹, 小阪 亮*¹, 長岡 英気*², 田原 禎生*², 大内 克洋*³,
木賀田 哲人*⁴, 坂之上 一朗*⁵, 藤田 知之*², 岡本 俊宏*^{6~8}

Daisuke SAKOTA, Ryo KOSAKA, Eiki NAGAOKA, Tomoki TAHARA, Katsuhiko OHUCHI,
Tetsuhito KIGATA, Ichiro SAKANOU, Tomoyuki FUJITA, Toshihiro OKAMOTO

1. はじめに

2021年にTransMedics社のOrgan Care System (OCS) Heartが米国食品医薬品局 (FDA) の承認を得て以来、米国では移植をして良いか疑問が残る「マージナルドナー心臓」の移植前評価を行うとともに、移植につなげるドナープールの拡大が積極的に行われるようになってきた。摘出ドナー心臓の機械灌流 (machine perfusion) または体外心臓灌流 (*ex vivo* heart perfusion, EVHP, または *ex situ* heart perfusion, ESHP) の意義は、ドナー心臓の「保存」と「評価」にある。EVHPの歴史の変遷、OCS Heartの臨床現場における現状については多くの文献^{1)~3)}で紹介されている。本稿では筆者が工学者であるため、システム工学的見地から現在までに提案されているEVHP装置の特徴について述べる。

2. EVHPの灌流法“mode”の種類

1) 前負荷と後負荷の表現方法

EVHPの研究分野において、灌流法はしばしば“mode”と呼称される。他臓器の体外灌流以上に、EVHPのmodeは多岐にわたる。解剖学的に、心臓は右心と左心からなるが、それはそれぞれにおいて流入 (前負荷: preload) と流出 (後負荷: afterload) が存在するためである。一方で、左

右ならびに前後負荷の全てを灌流回路上で表現することは必要条件ではないため、ここにEVHP装置開発の幅広さや奥深さがある。EVHPにおいては、心筋の代謝活動や力学的活動は前負荷と後負荷の各条件によって決まるため、前負荷と後負荷をどのように表現するかが装置コンセプトとして重要である。

*in vivo*では、血圧は主に心拍出量と末梢血管抵抗によって規定されるが、EVHPでは右心系と左心系が離断されていることに加え、心臓が心停止状態である場合も考慮しなければならないため、前負荷と後負荷を心臓外部から生じさせる別の圧力源が必要になる。この圧力源は大別すると、チャンバかポンプを用いる方法がある (図1)⁴⁾。チャンバ式は複雑な機械的制御系を必要とせず、心臓-チャンバ間の高さによって生じる静水圧により前/後負荷条件を作り出すことが可能であるが、一定の容積を必要とするため、EVHP装置のプライミング量 (すなわち灌流流量) が増える。これに加え、静水圧を発生させるだけの高さを要するため、回路が大型になる。一方、ポンプ式ではEVHP装置の小型化が可能であるが、灌流中の心機能に応じたポンプ制御を要するため、装置の構造は精密かつ複雑になる。

2) resting mode (またはLangendorff mode, non-working mode)

OCS Heart User Guide⁵⁾では、当該装置の灌流を“resting mode”と表記している。19世紀末に哺乳類の心臓を用いたEVHPを先駆的に行った、ドイツの生理学者Oscar Langendorff²⁾にちなんで、しばしばLangendorff mode⁶⁾とも呼ばれる。大動脈圧をかけることにより、心臓の栄養

■ 著者連絡先

産業技術総合研究所健康医工学研究部門
(〒305-8564 茨城県つくば市並木1-2-1 東事業所)
E-mail. sakota.ao@aist.go.jp

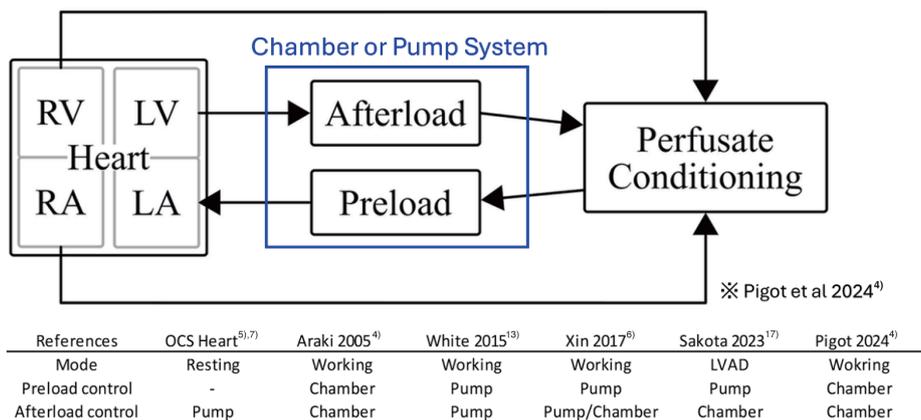


図1 *ex vivo* heart perfusionの基本構造(文献4より改変転載)
LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; right ventricle.

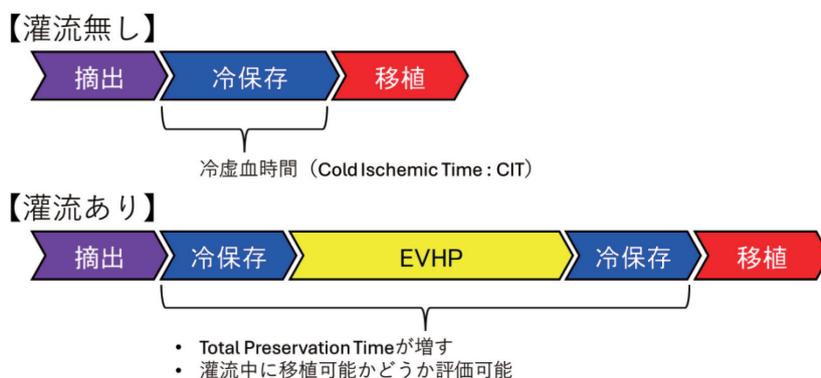


図2 ドナー心臓摘出から移植までの流れ

血管である冠動脈へのみ灌流液を灌流させる方法であり、左心房への灌流液流入、すなわち前負荷がなく、後負荷のみを表現した灌流法といえる。装置の構成が単純であることが利点とされ、心臓に対する薬理評価の実験に長く用いられてきた古典的な灌流方法である。

移植医療におけるEVHPの特徴の1つとしては、EVHP前後で必ず冷保存を必要とすることが挙げられる(図2)。具体的には、ドナー心臓摘出からEVHP装置に供するまでの時間、およびEVHP終了から心臓移植術完了までの時間が必要であるため、その間に心臓は冷保存下で心停止している。したがって、EVHPは心停止状態の心臓から灌流を開始することが必須であり、resting modeのみで達成可能である。後述する他のmodeは心停止状態では行うことはできず、resting modeで灌流を開始してから他のmodeに移行するのが一般的である。また、EVHPを終了する際に心筋保護液を冠動脈にフラッシュし、再び冷保存に移行する場合も心拍出は妨げになるため、resting modeである必要がある。以上のように、いかなるEVHPであっても、

開始時と終了時にはresting modeを実行可能であることが基本である。

3) 臨床EVHPの動向

現在まで、臨床にて実施されているEVHPはresting modeのみである。OCS HeartのProceed II trialでは、OCS群のトータル保存時間は324分であり、195分の冷保存群と比較して心臓移植術後成績に有意な差は認められなかった⁷⁾。2023年には、OCS Heartによる心停止ドナー(donation after circulatory death, DCD)の評価を経た心臓移植成績について、UNOS(United Network for Organs Sharing)データを用いた多施設での解析が報告されている³⁾。これによると、平均大動脈圧50 mmHg以下、または末梢動脈血酸素飽和度70%以下と定義された、温虚血時間が30分以内のcontrolled DCD 90例において、80例(89%)がOCS Heartを経て移植されており、primary graft dysfunction (PGD)の割合は脳死群より高いが、半年生存率は脳死群に劣っていないと報告されている。

XVIVO社も2024年9月現在、低温灌流EVHP(hypothermic

EVHP) 装置「XVIVO Heart Assist Transport」の製品化を目指している。具体的には、8℃で15分間20 mmHgで冠灌流、40分間10 mmHgで冠灌流、5分間灌流なしのサイクルを繰り返すresting modeで、前臨床試験ではブタ心臓を24時間保存後、移植実験を行い良好な心機能を確認している⁸⁾。Clinical trial (n = 6) では、保存開始から移植までの全保存時間は223分であり、移植180日後の生存率は100%であった⁹⁾。2024年に、カリブ海に位置するFrench West Indiesからドナー心臓をエールフランス航空でパリまで搬送し、距離6,750 km、トータル12時間6分保存(灌流約10時間32分)経過後の心臓移植に成功したことが報告された¹⁰⁾。今後、更なる長時間保存の報告がされることが期待されている。

4) Working mode

Resting modeに対して前負荷があり、心拍出が起り得る灌流法である。Resting modeは心臓停止下でも可能であるが、working modeは心拍動が不可欠なため、体温37℃でのEVHP (normothermic EVHP) に限られる。前述のように、たとえばDCDの心機能評価を行うことを考えると、「移植可能な心臓であることを見出す機能評価」と「移植には不適と判断すべき心臓であることを見出す機能評価」との双方が要求され、両者はトレード・オフの関係にある。安全性の観点から後者を優先すべきであるが、その分判断基準は厳しくなる。OCS Heartを用いたドナー心臓評価の標準的な判断基準は、lactate levelとperfusion levelの安定のみである^{3), 11)}。更なるドナープールの拡大には、高精度な心機能評価、特に力学的心機能評価が求められると考えられている。

1967年に、Neely等によるラットのworking mode EVHPが報告されて以来^{2), 12)}、様々な改良が行われてきたが、未だ研究段階であり製品化には至っていない。Neelyらによるworking modeは、前負荷や後負荷についてもチャンバの高さにより表現している。心力学において前負荷は、厳密に言えばFrank-Starlingの法則に基づいて、心室拡張末期容積(end diastolic volume, EDV)とすべきであるが、EDV計測は侵襲性を要し正確な計測も困難であるため、EVHPでは平均左心房圧を基準に制御されることが多い。ここで、チャンバの高さによりある一定の静水圧を左心房に与えることを考えると、左室駆出率(left ventricular ejection fraction, LVEF)が高いと左心房流入は増加するため、平均左心房圧が低くなることが考えられる。一方、EFが低いと平均左心房圧が上がるため、チャンバの高さを一定にした際には、左心房圧が低いほど、力学的心機能は良いと評価される。したがって、EVHP回路上でチャンバの高さを一定にした前負荷の場合、working mode中の心機

能に応じて、平均左心房圧は刻々と変わることになる。

これに対して前負荷表現に遠心ポンプを使用し、平均左心房圧を目標値とする圧力フィードバック制御系を備えたworking modeがある^{6), 13)}。この場合は、平均左心房圧を一定に制御した際の心拍出量や大動脈圧を心機能評価の指標とすることができる。前負荷条件を一定に維持できるため、力学的心機能評価はチャンバの高さを一定にした場合と比較して、精密に行うことが可能である。その半面、心機能が非常に優れている場合に、平均左心房圧を目標値とする分前負荷ポンプの回転数が増加し続け、心臓仕事量も増加し続けるという、正のスパイラルが起り得る制御系であることに注意が必要である。

後負荷表現についても冠灌流を決定する要素となるため、非常に重要である。*in vivo*と同様であるが、冠動脈血流量は大動脈弁が閉鎖した際の拡張期大動脈圧において増加するため、拡張期圧のコントロールが重要である。Resting modeでは心拍出が生じないため、拡張期圧のコントロールが容易であることに加え、大動脈ルートの流量が冠動脈流量に相当するため、冠灌流の把握は比較的容易である(ただし、大動脈弁閉鎖不全に注意が必要である)。しかし、working modeでは心拍出が冠灌流コントロールやモニタリングの妨げとなる。Working modeにおいては上下大静脈を結紮し、冠灌流後の灌流液を右心拍出させ、肺動脈ルートの流量計測によって平均冠動脈流量を推定することが多い。

近年、*in vivo*大動脈圧に類似した後負荷回路設計は、人工心臓開発におけるmock circulatory loopの設計研究で行われているものの¹⁴⁾、回路プライミングの制限や溶血の問題からEVHPでは適用しがたい。そのため後負荷表現にチャンバを用いる際は、できるだけ容積を小さくしたシンプルなものとする必要がある。歴史的にチャンバ式での拡張期圧調整にはwindkesselチャンバを設ける方法が長く用いられてきた¹⁵⁾。ポンプ式の場合は、後負荷発生に心拍出と逆行させて遠心ポンプを駆動するworking modeが提案されている^{6), 13)}。ただし、これは後負荷回路が小型になる利点があるものの、心機能評価の解釈が複雑になるという欠点がある。チャンバは大動脈圧を発生させる抵抗器として機能し、このチャンバ条件を変えない限り、抵抗(すなわち大動脈圧)は一定と考えられる。一方、ポンプを使用すると、大動脈圧は心臓とポンプ双方によって発生する圧力が混在するため、心機能評価には注意を要する。後負荷ポンプの目標値は拡張期大動脈圧とされているが¹³⁾、心拍出量が少ない場合はその分だけ後負荷ポンプの回転数増加に伴って後負荷が変わることに加え、大動脈圧において

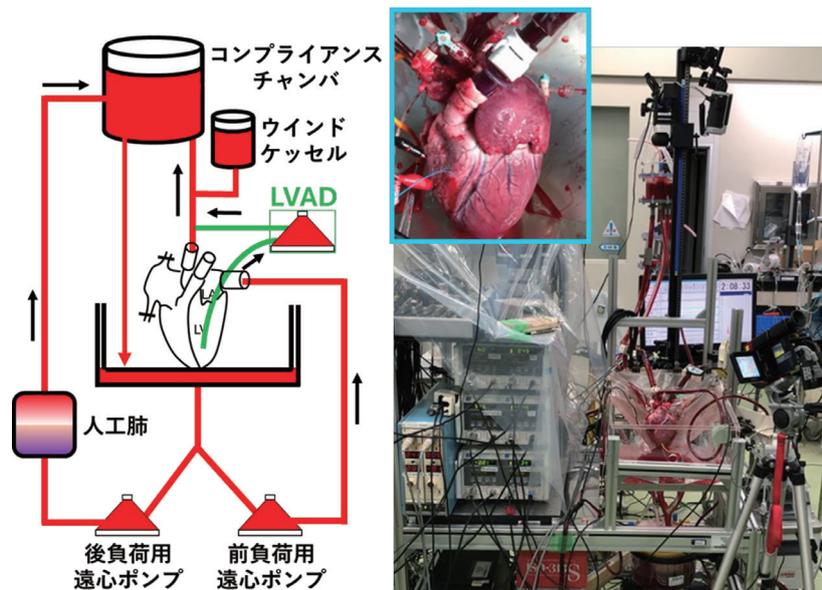


図3 筆者等が開発したLVAD mode EVHP

心臓由来ではなくポンプ由来の圧成分が増えることになるため、大動脈圧が心機能を反映しない。Gellner等は、独自開発したブタ心臓によるEVHPのworking modeシステムにおいて、後負荷にチャンバを使用した場合 (passive afterload working mode, PAWM) とポンプを使用した場合 (pump-supported working mode, PSWM)、灌流後に心移植を行い、灌流中の心機能と移植後の心機能との関係を解析した結果、PAWMがより移植後の心機能を反映していたと報告している¹⁶⁾。

5) Left ventricular assist devise (LVAD) mode (図3)

LVAD modeは、筆者等による研究チームが開発した独自の灌流法である¹⁷⁾。世界の心臓移植医療においてOCS Heartがドナープールの拡大に寄与してきたものの、灌流中に力学的心機能評価ができない点は解決すべき課題の1つであった。そのため、working modeの実用化が期待されており、筆者等もworking modeをベースとした独自のEVHPシステム開発を考えていた。しかしながら、working modeが心機能評価において有用であることは予測できたものの、心機能保存においてはどのように機能するのかについては不明であった。前負荷に伴い心臓に仕事をさせるということは、心筋の消費エネルギーを増大させ、EVHP中に心筋を疲弊させる可能性が懸念される。Hatami等は独自に開発したPSWM EVHPシステムで、ブタ心臓を用いてresting modeとworking modeの12時間灌流比較を行ったところ、working mode群が心機能保存に優れていたことを報告した¹⁸⁾。しかし、前述のようにPSWMはたとえ同群間であっても心機能が異なる場合には、後負荷条件が同一

ではないという問題があった。Resting modeとworking modeの違いは前負荷の有無にあるため、後負荷条件が同一でなければこの議論は難しい。Resting modeに依拠するOCS Heartを用いた場合、従来の冷保存と比較して劇的に保存時間の延長が可能であるというエビデンスは2024年9月現在、確立されていない。16時間保存の報告もあれば¹⁹⁾、8時間以上の灌流でsevere edemaおよびprimary graft failureが生じたという報告もあるなど千差万別である²⁰⁾。以上のような背景から、working modeが次世代EVHPとして世界的に期待されているが、resting modeより装置の構造が複雑化することは避けられない上に、心機能保存に不利である可能性も考えられる。Working mode開発、すなわちEVHPにおける前負荷の意義を問う基礎的知見を得ることが次世代EVHP開発の土台となる。心機能評価と保存の両立が次世代EVHPに求められる絶対的な要素であろう。

筆者等のEVHPシステムでは、前負荷の表現にはポンプ式を採用し、後負荷の表現にはチャンバ式を採用した。これにより大動脈ルート抵抗を一定として、前負荷の有無と心機能保存の関係を解析可能とした。ブタ心臓を用いたresting modeとworking modeの比較実験では、わずかではあるが、resting mode群の心機能評価がworking modeを上回っており、EVHP後、心筋組織ATP (adenosine triphosphate) 量評価ではresting mode群が有意に高かった。Working modeの前・後負荷条件が最適化されているわけではないが、前負荷の存在による劇的な心機能保存の向上は認められないと考えられた。しかしながら、working modeでは心筋酸素消費

量増加, 灌流液グルコース消費量増加, lactate増加については有意な差が認められ, 前負荷に伴い, 解糖系の好気性および嫌気性代謝の亢進が起こることが考えられた¹⁷⁾。その分, 心筋細胞のATP産生量が増加することが考えられる一方, 力学的仕事を強いるためATP消費量も多く, 結果として心機能保存には寄与しなかったと考えた。

心房から心室への灌流液流入はpassive fillingであるため, 心筋のエネルギー消費は心収縮期が主であると考えられる。しかし, 単に前負荷を減じることはresting modeに移行するのに等しい。ここに, 心収縮のみを補助する意義が考えられた。筆者等の開発したLVAD modeは, 正式には「co-pulse心拍同期左心室補助型working mode」といえる。前負荷による左室拡張, すなわちEDVの増加を狙うが, 収縮期開始時に心室内灌流液をLVADに見立てた遠心ポンプで脱血することにより, 拡張期はworking mode, 収縮期はresting mode状態を目指す灌流法となる。実際には心拍同期の誤差, 左室内灌流液の完全脱血は不可能であるが, 補助率約71%, 100 ms以内の同期率約76%を達成した。LVAD mode群では, 6時間EVHPでstroke workの保存率約75% (resting mode群30%, working mode群31%)を達成した¹⁷⁾。

3. 今後の展望

LVAD modeを含むworking modeは, resting modeと比較して装置が大型・複雑化するという問題がある。また心拍出が生じる分, 灌流液流量がresting modeより増大するため溶血が起こりやすい。過度な溶血は灌流液カリウムイオン濃度が上昇し, 心機能に影響を与え得るため, 灌流時間が長時間になるほど, 溶血は課題になると考えられる。右心系の評価についても, bi-ventricular working modeは存在するが^{21), 22)}, 非常に少ない。

また, ソフトウェアの発展も十分ではない。心機能に応じた前後負荷のロバスト制御は, working mode中の心臓を安全に保護し, かつ適切な心機能評価に不可欠である。すべて機械的構造の問題に集約され, これを解決できるのは機械工学である。また, 他臓器と異なり, 心臓は自律的に動く臓器であり, その役割もポンプという力学的機能であるため, 機械工学者の参入が望まれる。筆者は人工心臓開発に長年携わっており, LVAD modeは人工心臓研究から着想を得たものである。EVHP装置開発は総合的な機械システム工学であるが, 工学的アプローチの基礎研究報告は世界的にもまだ少ないと感じている。本稿が, 次世代のEVHPシステム開発のための人工臓器工学者参入の一助になれば幸甚である。

利益相反の開示

本研究は, 科研費基盤B (23K28466), 産総研エッジ・ランナーズの支援を受けて行われた。
岡本俊宏:【講演料など】XVIVO Perfusion社
そのほかの著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Hatami S, Freed DH: Machine perfusion of donor heart: state of the art. *Curr Transpl Rep* **6**: 242-50, 2019
- 2) Zimmer HG: The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers. *News Physiol Sci* **13**: 203-10, 1998
- 3) Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, et al: Transplantation Outcomes with Donor Hearts after Circulatory Death. *N Engl J Med* **388**: 2121-31, 2023
- 4) Pigot H, Soltesz K, Steen S: Ex Vivo Working Porcine Heart Model. *Methods Mol Biol* **2803**: 87-107, 2024
- 5) TransMedics® Organ Care System™ OCS Heart User Guide Software Version 3.3.7. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/P180051S001D.pdf Accessed 6 Aug 2024
- 6) Xin L, Gellner B, Ribeiro RVP, et al: A New Multi-Mode Perfusion System for Ex Vivo Heart Perfusion Study. *J Med Syst* **42**: 25, 2017
- 7) Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al; PROCEED II trial investigators: Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. **385**: 2577-84, 2015
- 8) Qin G, Wohlfart B, Zuo L, et al: Intact coronary and myocardial functions after 24 hours of non-ischemic heart preservation. *Scand Cardiovasc J* **54**: 59-65, 2020
- 9) Nilsson J, Jernryd V, Qin G, et al: A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun* **11**: 2976, 2020
- 10) Lebreton G, Leprince P: Successful heart transplant after 12 h preservation aboard a commercial flight. *Lancet* **403**: 1019, 2024
- 11) Hamed A, Tsui S, Huber J, et al: Serum lactate is a highly sensitive and specific predictor of post cardiac transplant outcomes using the organ care system. *J Heart Lung Transplant* **28**: S71, 2009
- 12) Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, et al: Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol* **212**: 804-14, 1967
- 13) White CW, Ambrose E, Müller A, et al: Assessment of donor heart viability during ex vivo heart perfusion. *Can J Physiol Pharmacol* **93**: 893-901, 2015
- 14) Xu KW, Gao Q, Wan M, et al: Mock circulatory loop applications for testing cardiovascular assist devices and in vitro studies. *Front Physiol* **14**: 1175919, 2023
- 15) Liao R, Podesser BK, Lim CC: The continuing evolution of the Langendorff and ejecting murine heart: new advances in cardiac phenotyping. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **303**: H156-67, 2012
- 16) Gellner B, Xin L, Pinto Ribeiro RV, et al: The implementation of physiological afterload during ex situ heart perfusion augments prediction of posttransplant function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **318**: H25-33, 2020

- 17) Sakota D, Kosaka R, Nagaoka E, et al: Left ventricular assist device mode: Co-pulse left ventricular unloading in a working mode of ex vivo heart perfusion. *J Heart Lung Transplant* **42**: 707-15, 2023
- 18) Hatami S, White CW, Shan S, et al: Myocardial Functional Decline During Prolonged Ex Situ Heart Perfusion. *Ann Thorac Surg* **108**: 499-507, 2019
- 19) Kaliyev R, Bekbossynov S, Nurmykhametova Z: Sixteen-Hour Ex Vivo Donor Heart Perfusion During Long-Distance Transportation for Heart Transplantation. *Artif Organs* **43**: 319-20, 2019
- 20) Stamp NL, Shah A, Vincent V, et al: Successful Heart Transplant after Ten Hours Out-of-body Time using the TransMedics Organ Care System. *Heart Lung Circ* **24**: 611-3, 2015
- 21) Colah S, Freed DH, Mundt P, et al: Ex vivo perfusion of the swine heart as a method for pre-transplant assessment. *Perfusion* **27**: 408-13, 2012
- 22) Kobayashi Y, Kotani Y, Sakoda N, et al: Ex vivo evaluation of the biventricular cardiac function for donation after circulatory death model: An experimental study. *Artif Organs* **45**: 373-81, 2021