

臓器機械灌流の現状(肝臓)

東京都立大学システムデザイン学部機械システム工学科

小原 弘道

Hiromichi OBARA



1. はじめに

命をつなぐのみならず、生活の質を向上させることが可能な臓器移植は、免疫抑制剤や統合的な予後管理などにより確立された医療として広く認識されている。しかしながら、臓器提供数と待機患者数との大きな乖離が世界的な課題である。国内では臓器移植法改正後、初めて3桁の提供数(脳死下提供:2022年93件,2023年132件)¹⁾を記録し、移植医療への期待は高まるものの、登録者数(肝臓)も353人(2023年8月)から452人(2024年8月)¹⁾へと大幅に増加しており、臓器提供数よりはるかに多い移植希望患者の方がその機会を待っていると見積もられている²⁾。特に、肝臓においては、血液濾過透析や血漿交換など急性期を乗り越えるための治療戦略はあるものの、臓器機能を代替可能な人工肝臓はいまだ存在せず、臓器移植が唯一の治療戦略となる場合も多い。こうした中、確実に臓器を保存し、臓器機能の回復により移植の可能性を高め、移植前に臓器機能を評価可能な臓器機械灌流は、1つでも多くの臓器を待機患者の方に届けることができる技術として世界的に注目されている。

現在、国内においては、脳死下で摘出された臓器を氷温管理されたUW (University of Wisconsin) 液中に浸漬し保存する単純冷却保存 (static cold storage) が、標準保存法³⁾として利用されている。単純冷却保存では、摘出された臓器は、移植までの臓器劣化を最小限に抑えるため氷水低温域(0~4℃)で管理し、移植施設まで搬送される。氷などの接触により臓器障害が残る事例⁴⁾などもあるが、簡便かつ

安価であり、広く一般的に利用されている技術である。しかしながら、国内では臓器摘出から血流再開までに許される時間である虚血許容時間は肝臓の場合、12時間以内⁵⁾が望ましいとされている。この時間を少しでも延長することができれば、輸送距離の課題を解決し、また深夜・早朝の移植手術を避けることができ、より確実な移植医療を可能とすることができる。さらに、臓器提供数拡大のためには、心停止後に摘出される臓器⁶⁾や移植境界に近い高齢者の臓器、また脂肪肝など判断の難しいマージナルな臓器⁷⁾を移植に適用するために臓器機能を維持し、評価可能な技術が必要である。このような背景から、臓器機械灌流は移植臓器の適用拡大を可能にする技術として、欧米を中心に臨床利用が進展してきている。本稿では肝臓の臓器機械灌流に関して、技術的な側面から欧米と国内の状況について紹介する。

2. 臓器機械灌流とは

臓器機械灌流は、灌流液などを血管を通じて臓器内に供給し、臓器内の流れを維持することにより、臓器機能を温存し、さらには機能回復、機能評価、そして機能再生を期待する技術である⁸⁾。灌流により酸素や栄養分を補給し、老廃物を除去して虚血による臓器障害の進行を抑え、虚血再灌流障害を予防し、積極的な酸素化などの介入により臓器機能の維持、回復を図る。また、臓器内の流動情報や様々な液性因子情報、代謝情報などから移植前に臓器機能を評価⁹⁾することが可能である。臓器機能を維持、回復、再生、診断することにより、1つでも多くの臓器を確実にかつ安全に待機患者の方に届け、確実な移植医療を提供することが可能となる。特に、世界的には心停止後に提供された臓器を移植するために機械灌流技術への期待は大きく、後述するようにいくつかの装置が臨床で利用されている。

■ 著者連絡先

東京都立大学システムデザイン学部機械システム工学科

(〒191-0065 東京都日野市旭が丘6-6)

E-mail. obara@tmu.ac.jp

広義の臓器灌流技術は、臓器を摘出する前に体内においてECMO (extra corporeal membrane oxygenation) を援用する形で灌流を行う体内局所灌流 (regional perfusion) と、体外に摘出された臓器を灌流させる臓器機械灌流 (machine perfusion) に大別される。体内局所灌流は腹部臓器のみを灌流させるA-NRP (abdominal-normothermic regional perfusion)¹⁰⁾と胸部臓器も含め灌流するTA-NRP (thoracoabdominal normothermic regional perfusion)¹¹⁾がある。いずれも心停止後に劣化が進行する前に、体内の臓器をECMOなどで酸素化された血液を用いて体温条件下で体内灌流させることで、温阻血時間を最小化し、臓器機能を維持して移植につなげる技術であり、欧州を中心にいくつかの臨床研究が実施¹²⁾されその活用が広まってきている。装置としては、ECMOなどの体外循環装置を活用可能で、技術的にも体外循環の延長であり、倫理的側面から心停止後の時間の管理など検討課題はあるものの、他の保存方法と比較した臨床研究の成績¹³⁾から期待も高い。一方、臓器機械灌流は摘出した臓器を体外で灌流させる技術であり、本稿では肝臓の臓器機械灌流技術を中心に紹介する。

肝臓は代謝臓器であり、その代謝の管理思想の違いから、体温条件下での灌流を行うNMP (normothermic machine perfusion) と8~12℃の低温条件下で灌流を行うHMP (hypothermic machine perfusion) に分類^{14), 15)}され、現在臨床で利用される肝臓機械灌流はいずれかの温度帯で管理されている。さらに、次世代の技術への期待として、酸素消費を抑え臓器代謝の一部を維持したまま灌流を行うことが可能な室温程度で行うsubnormothermic machine perfusion^{16), 17)}や、さらに温度を積極的に制御するrearming machine perfusion^{18), 19)}の重要性も議論されている。実験ベースではあるが、過冷却条件の極低温でのsupercooling machine perfusion²⁰⁾なども報告されており、より高度な臓器機械灌流に向けた人工臓器研究で培われた幅広い知見の適用が求められている。また、温度帯にあわせた灌流液の選定も重要である。本稿は機器を中心にした紹介であるため詳細は別⁸⁾に譲るが、NMPでは血液を含む灌流液を、HMPでは単純冷却でのUW液とは異なり機械灌流用として展開されているUW (MP) 液が広く利用されている。また、HTK (histidine-triptophan-ketoglutarate) 使用の可能性もある。しかしながら、腎臓用の液から派生してきたこともあり、今後より保存、回復機能を期待できる肝臓用に最適化された灌流液が必要である。

臓器機械灌流は、臓器摘出後、様々な形態で利用される(図1)。国内においては現在のところ、肝臓移植における保存方法は単純冷却保存であるが、海外においては、移植

適用条件境界にある臓器の利用や心停止臓器の利用のため、単純冷却保存後の移植施設への搬送後の利用、摘出直後からの臓器機械灌流の利用がなされている。保存時間延長の側面から、摘出後にはすみやかな灌流が重要であり、装置搬送の可能性も求められる。一方で、臓器の機能回復、評価を主な機能とする場合は、移植施設での短時間の灌流でも管理が可能であり、搬送は必要なく体外循環装置の延長として既存の機器を活用することも可能である。また、心停止後すみやかに体内で灌流を行い接続を保ったまま臓器を摘出し、臓器機械灌流を行う虚血時間をことごとく短くして移植する技術の報告²¹⁾などもあり、臓器の状況に合わせた臓器機械灌流の活用法が提案され、臨床研究が進められている。さらに、機械灌流技術は移植医療従事者の働き方の改善を可能にする技術としても期待される。ドナーの状況によって左右される移植においては、不規則な時間での突発的な移植手術が必要となる場合が多い。よって、臓器機械灌流による保存時間延長と、回復や再生を期待して行う比較的長い時間の灌流、日中の定常業務の中での移植手術を可能にすることで、患者への負担のみならず医療従事者への負担を軽減でき、より安全な移植のための技術としても大きな注目²²⁾がある。

3. 肝臓のための臓器機械灌流装置

臓器機械灌流装置は、ポンプ、臓器チャンバー、血液リザーバー、人工肺、温度調整装置から構成され、計測装置として、温度センサ、圧力センサ、流量センサなどに合わせ、pHや酸素濃度などの物理的因子、血糖値や乳酸値などの生化学的因子を計測可能な血液ガスセンサーを搭載することもある。肝臓灌流の特徴としては、門脈、肝動脈の2系統を有することから、同時に2系統それぞれの灌流を行う装置が多いが、門脈のみに灌流を行うことも可能な装置もある。灌流液供給のためのポンプは、比較的長時間にわたり赤血球を含む灌流液を利用するNMPでは遠心型ポンプを利用するものが多く、血液を含まない灌流液を用いる装置ではプライミングなどの簡易さからチュービングポンプを用いる装置も多い。なお、門脈は低圧で灌流可能で、位置エネルギーを利用して供給する方法を採用する装置やポンプにより送液するものなど様々であるが、いずれも門脈に負荷を与えないように優しく灌流させる視点で設計されている。また、胆汁量や液性を評価するために胆汁の採取ができるようになっている装置も多い。

ここでは、臨床展開の進むいくつかの装置の概要(図2)を具体的に紹介する。2018年にNatureに臨床研究報告²³⁾がなされたMetra (OrganOX) は、体温条件下で血液を用い

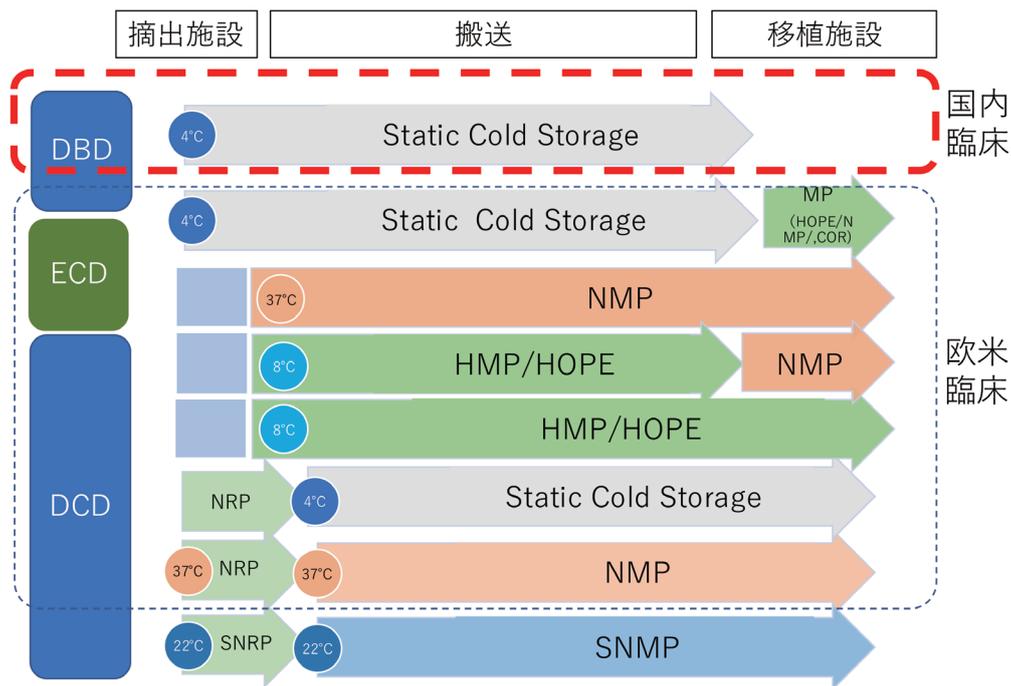


図1 様々な臓器機械灌流の利用形態

DBD, donation after brainstem death; DCD, donation after circulatory death; ECD, extended criteria donor; HMP, hypothermic machine perfusion; NMP, normothermic machine perfusion; SNMP, subnormothermic machine perfusion

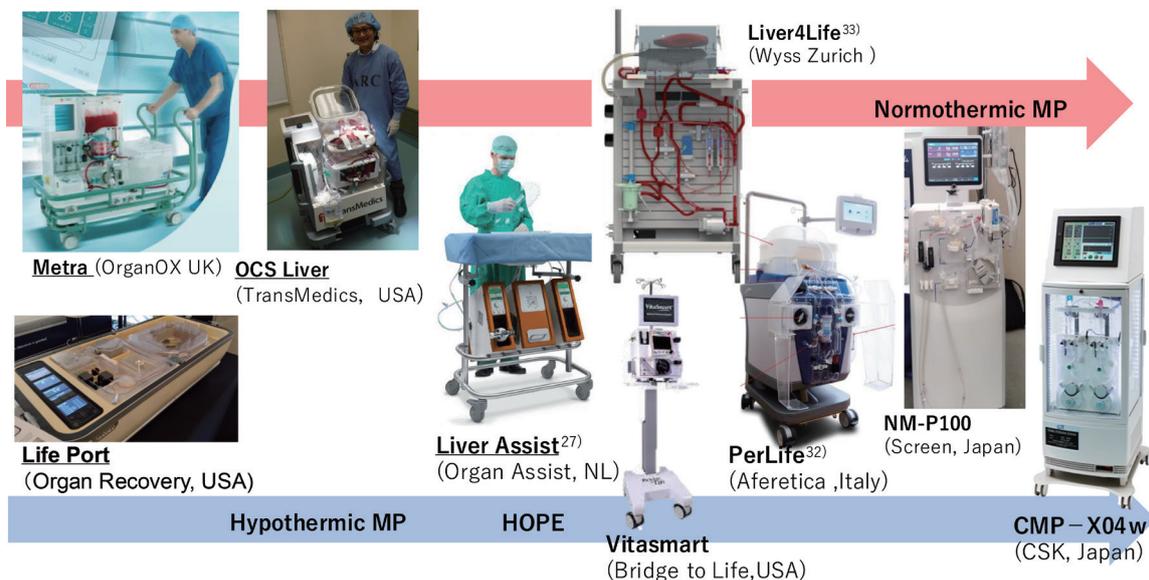


図2 Liver Machine Perfusion

た灌流を行うことができるNMPの装置であり、門脈は位置エネルギーによる灌流液供給、動脈は体外循環用の遠心ポンプによる体温条件下の血液をベースとする灌流液を管理している。また、血液ガス計測分析装置により常時計測を行い、3つのシリンジポンプにより連続的に血液組成の管理が可能になっている。すでに、米国でも臨床利用が始

まっており、心停止後臓器の利用に大きく貢献している。もう1つのNMPの装置がOCS Liver (TransMedics) であり、米国を中心に臨床展開²⁴⁾が始まっている。すでに、同社が開発した心臓、肺の機械灌流装置が先行していたこともあり、肝臓用に2系統の灌流を可能としポータブル性やリモートでの操作性など、今後広がる臨床現場での課題を

多く取り込んだ設計となっている。たとえば、チャンパー内で臓器をホールドするユニットなどは、移動中の臓器の揺動を抑制し摘出施設から移植施設への移動時の安全性などをふまえた設計となっている。これらは、NMPであり摘出後すみやかに灌流を行う搬送機能も含めての利用を想定しているものの、全体として装置は大きめで、臨床利用が広がる中でコストに関する議論^{25), 26)}もすすめられている。

一方、NMPだけでなく低温で灌流を行うHMPの中で低温酸素化機械灌流(HOPE)も可能な装置として、Liver Assist (XVIVO)がある。オランダのGroningen大学において研究がすすめられOrgan Assist社により開発されていた装置で、オープントップの装置は施設への据え置きに特化した形として特徴がある。欧州でのHOPEの臨床研究²⁷⁾も本装置による成果である。門脈や動脈へは2つの小型遠心ポンプを利用し、温度管理は氷からヒーターまで利用可能となっている。広い温度域での利用が可能となっており、HOPEによるコンディショニング後のNMPによる機能評価などにも利用可能な装置である。

さらに、これらに先駆けて肝臓における低温での臓器機械灌流の報告をした、Guarreraの成果²⁸⁾をふまえて開発された肝臓用のLifePort Liver Transporter (Organ Recovery Systems)は、腎臓用の低温臓器機械灌流装置で培われた技術を基盤とし、チュービングポンプによる2系統での灌流を可能にしている。事前に灌流液を酸素化させたHMPに関する臨床研究報告²⁹⁾もなされ、これからの展開が期待される装置である。こうした低温用装置は、シンプル化することで操作性を高めランニングコストを抑えることが可能³⁰⁾であり、Vita Smart (Bridge to life)では、臓器チャンパーは特に設定せず、臨床で利用する膿盆やボールなどを想定して、消耗品を回路だけとし、非常にシンプルな装置として提案されている。

一方で、灌流液の管理は重要であり、臓器機能維持に灌流液の浄化の必要性³¹⁾が示され、再灌流障害抑制を期待したサイトカイン吸着フィルタを搭載した灌流装置PerLife (Aferetica)はNMP、HMPともにペルチェ素子による温度管理が、設定可能な装置³²⁾となっている。また国内においても、研究用の装置ではあるものの腎臓用装置を発展させたCMP-08X(中央精工)や臨床研究を目指すNP-100(Screen)なども登場してきており、様々な利用形態が想定される中、1つでも多くの命をつなぐことを可能とする臓器機械灌流技術の発展が大いに期待される。

4. まとめ

臨床での利用範囲が広がる中、さらなる提供臓器の拡大に向けた積極的な研究がすすめられている。臓器管理を高度化させ1週間の灌流を可能とする報告³³⁾などをはじめ、移植用臓器の保存のみならず、治療や再生などその可能性³⁴⁾が期待されている。国内ではこれからではあるが、肝臓の臓器機械灌流は、移植医療の可能性を最大限に広げるのみならず、体外治療や臓器創成など次世代の医療技術として、人工臓器研究からの貢献が期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク：移植に関するデータ. <https://www.jotnw.or.jp/data/> Accessed 8 Sep 2024
- 2) 日本移植学会：2022臓器移植ファクトブック. <https://www.asas.or.jp/jst/pro/factbook/> Accessed 8 Sep 2024
- 3) 日本移植学会：肝臓採取マニュアル <https://www.asas.or.jp/jst/news/2011/20110930.php> Accessed 8 Sep 2024
- 4) 曾山明彦, 江口 晋：臓器保存におけるパッキングー海外の現状と本邦における標準プロトコルの策定ー. *Organ Biology* **29**: 8-12, 2022
- 5) 厚生労働省：肝臓移植希望者(レシピエント)選択基準. <https://www.mhlw.go.jp/content/000857517.pdf> Accessed 8 Sep 2024
- 6) 藤田知之監：心停止後移植. *人工臓器* **53**: 53-79, 2024
- 7) 浅野武秀監：マージナルドナー. 丸善出版, 東京, 2011
- 8) 松野直徒監：臓器灌流保存一ひとつでも多くの命をつなぐためにー. はる書房, p.21, 2023
- 9) Groen PC, van Leeuwen OB, de Jonge J, et al: Viability assessment of the liver during ex-situ machine perfusion prior to transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* **29**: 239-47, 2024
- 10) van de Leemkolk FEM, Schurink IJ, Dekkers OM, et al: Abdominal Normothermic Regional Perfusion in Donation After Circulatory Death: A Systematic Review and Critical Appraisal. *Transplantation* **104**: 1776-91, 2020
- 11) Hoffman JRH, Hartwig MG, Cain MT, et al; In collaboration with members from The American Society of Transplant Surgeons (ASTS), The International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), The Society of Thoracic Surgeons (STS), and The American Association for Thoracic Surgery (AATS): Consensus Statement: Technical Standards for Thoracoabdominal Normothermic Regional Perfusion. *Transplantation* **108**: 1669-80, 2024
- 12) De Beule J, Vandendriessche K, Pengel LHM, et al: A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int* **34**: 2046-60, 2021
- 13) Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al: Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* **70**: 658-65, 2019
- 14) Selten J, Schlegel A, de Jonge J, et al: Hypo- and normothermic perfusion of the liver: Which way to go?.

- Best Pract Res Clin Gastroenterol **31**: 171-9, 2017
- 15) 秦 浩一郎, 宮内英孝, 田嶋哲也, 他: 移植用臓器/肝臓の各種灌流保存法の現状~組織温の観点から. *Organ Biology* **29**: 21-8, 2022
 - 16) Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, et al: Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant* **14**: 1400-9, 2014
 - 17) Morito N, Obara H, Matsuno N, et al: Oxygen consumption during hypothermic and subnormothermic machine perfusions of porcine liver grafts after cardiac death. *J Artif Organs* **21**: 450-7, 2018
 - 18) Obara H, Matsuno N, Shigeta T, et al: Rewarming Machine Perfusion System for Liver Transplantation. *Journal of Medical Devices* **7**: 041011, 2013
 - 19) Minor T, von Horn C, Zlatev H, et al: Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci* **15**: 2918-27, 2022
 - 20) de Vries RJ, Tessier SN, Banik PD, et al: Subzero non-frozen preservation of human livers in the supercooled state. *Nat Protoc* **15**: 2024-40, 2020
 - 21) Guo Z, Zhao Q, Jia Z, et al: A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease. *J Hepatol* **79**: 394-402, 2023
 - 22) Brüggewirth IMA, Lantinga VA, Lascaris B, et al; DHOPE-PRO Trial Investigators: Prolonged hypothermic machine perfusion enables daytime liver transplantation - an IDEAL stage 2 prospective clinical trial. *EClinicalMedicine* **68**: 102411, 2024
 - 23) Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al; Consortium for Organ Preservation in Europe: A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* **557**: 50-6, 2018
 - 24) Markmann JF, Abouljoud MS, Ghobrial RM, et al: Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* **157**: 189-98, 2022
 - 25) Webb AN, Lester ELW, Shapiro AMJ, et al: Cost-utility analysis of normothermic machine perfusion compared to static cold storage in liver transplantation in the Canadian setting. *Am J Transplant* **22**: 541-51, 2022
 - 26) Javanbakht M, Mashayekhi A, Trevor M, et al: Cost-utility analysis of normothermic liver perfusion with the OrganOx metra compared to static cold storage in the United Kingdom. *J Med Econ* **23**: 1284-92, 2020
 - 27) van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al; DHOPE-DCD Trial Investigators: Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med* **384**: 1391-401, 2021
 - 28) Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al: Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* **10**: 372-81, 2010
 - 29) Panayotova GG, Lunsford KE, Quillin RC 3rd, et al: Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: A randomized, open-label, clinical trial. *Hepatology* **79**: 1033-47, 2024
 - 30) Flores Carvalho M, Boteon YL, Guarrera JV, et al: Obstacles to implement machine perfusion technology in routine clinical practice of transplantation: Why are we not there yet?. *Hepatology* **79**: 713-30, 2024
 - 31) Obara H, Morito N, Matsuno N, et al: Initial perfusate purification during subnormothermic machine perfusion for porcine liver donated after cardiac death. *J Artif Organs* **23**: 62-9, 2020
 - 32) Ghinolfi D, Melandro F, Patrono D, et al: A preliminary evaluation using a model of donors after circulatory death pig livers. *Artif Organs*, 2022
 - 33) Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, et al: An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol* **38**: 189-98, 2020
 - 34) Schlegel A, Mergental H, Fondevila C, et al: Machine perfusion of the liver and bioengineering. *J Hepatol* **78**: 1181-98, 2023