

病院スタッフと考える機械灌流保存技術—肝臓，腎臓を中心に— 欧米での現況と我が国への導入

*1前旭川医科大学移植医工学治療開発講座，*2東京都立大学機械システム工学域臓器医用工学研究室，

*3国立成育医療研究センター臓器移植センター

松野 直徒*1~3，小原 弘道*2，阪本 靖介*3，笠原 群生*3

Naoto MATSUNO, Hiromichi OBARA, Seisuke SAKAMOTO, Mureo KASAHARA



1. 機械灌流保存の臨床と我が国のガラパゴス化

欧米では，脳死マージナルドナーや心停止ドナーからの臓器移植を増やすことが臓器提供不足を解消する1つの方策とされてきている。近年，このようなタイプのグラフトに対して従来の単純冷却保存 (simpleあるいはstatic cold storage, SCS) の限界が明らかになってきた。しかし，このような劣化したグラフトに対する許容保存時間は明らかにされていない。このため，移植手術は緊急手術となっているのが現状である。さらに移植可能な臓器であるか否かについても，従来の病歴と経験値に頼るのではなく，客観的かつ定量的なグラフトの機能評価は不可欠である。

2009年，欧州での多施設共同比較試験において同一ドナーからの腎グラフトを，ランダムにSCSと低温機械灌流保存 (hypothermic machine perfusion, HMP) に分けて，それぞれの移植結果を比較するという臨床試験が行われた。その結果，HMP群はSCS群に比較し，術後遷延性機能障害 (delayed graft function, DGF)，生着率などの点で有意差をもって優れていることを報告した¹⁾。その後，多くの追試となる臨床試験が行われたが結果は同様であり，機械灌流保存の術後早期の合併症を軽減するというエビデンスは確立した^{2)~4)}。

肝臓移植においては，2010年にGuarreraらが門脈および肝動脈からHMPを実施した後に肝臓移植を実施し，移植後のグラフト肝機能回復は対照群としたSCS群よりも良好であったと報告した⁵⁾。2015年，グラフトを持ち帰っ

てから酸素化しつつ低温で灌流保存を行う end-ischemic HOPE (hypothermic oxygenated perfusion) の有効性が，心停止ドナーからの肝移植において報告された⁶⁾。現在，この方法は HMPの主力となりつつあり，腎臓においても，それまでのドナー病院へ装置を持ち込み，移植まで持続的に灌流する方法と組み合わせられるようになった。HOPEがグラフト障害を軽減するメカニズムとして，類洞内皮細胞や肝細胞，ミトコンドリアに対する保護効果があると考えられている⁶⁾。さらに，温度を37℃前後という生理的環境下で，白血球除去赤血球液を用いて灌流する常温機械灌流保存 (normothermic machine perfusion, NMP) に加え perfusion という点では，ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) を用いてドナー体内で臓器灌流を行う *in situ* normothermic regional perfusion (NRP) も行われるようになった。NMPは，欧州にて実施されたSCSとの多施設比較試験が注目を浴びた。NMP群において心停止ドナーが多く含まれ，総阻血時間が長い症例が多かったにもかかわらず，胆管合併症発症率やグラフト生存率に差がなかったと報告された⁷⁾。以上のことから，温度，環流タイミングなど様々な装置が現場に登場することになった。機械灌流保存装置を図1と図2に示す。

今後，HOPE + NMP，NRP + NMPなどの組み合わせも可能であり，新たなる時代に突入したという印象である⁸⁾。特に心停止ドナーからの肝臓，腎臓移植に関して機械灌流保存技術はgold standardとなっている感がある。このように，世界では様々な機械灌流保存が行われている中，同じく臓器提供不足に悩む我が国の状況は，進んでいないのが現状である。図3に世界における肝臓灌流保存技術の広がり性を示した⁹⁾。また，2023年10月に行われた「第49回日本臓器保存生物医学会学術集会」(北海道旭川市)にお

■ 著者連絡先

東京都立大学機械システム工学域臓器医用工学研究室

〒191-0065 東京都日野市旭が丘6-6

E-mail. matsuno-n@ncchd.go.jp

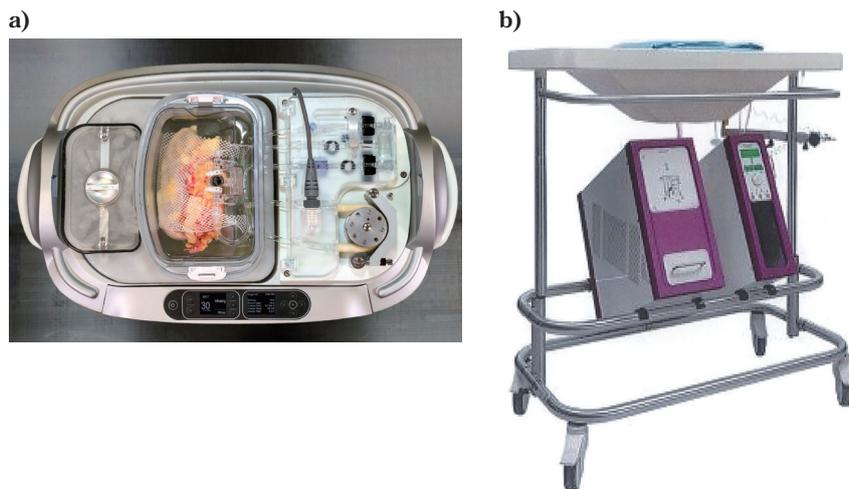


図1 機械灌流保存装置(腎臓用)

- a) : 腎臓用持続低温機械灌流保存装置, Organ Recovery system社製 LifePort™
- b) : 腎臓用機械灌流保存装置 (HOPE, 常温可能), XVIVO社製 Kidney Assist™

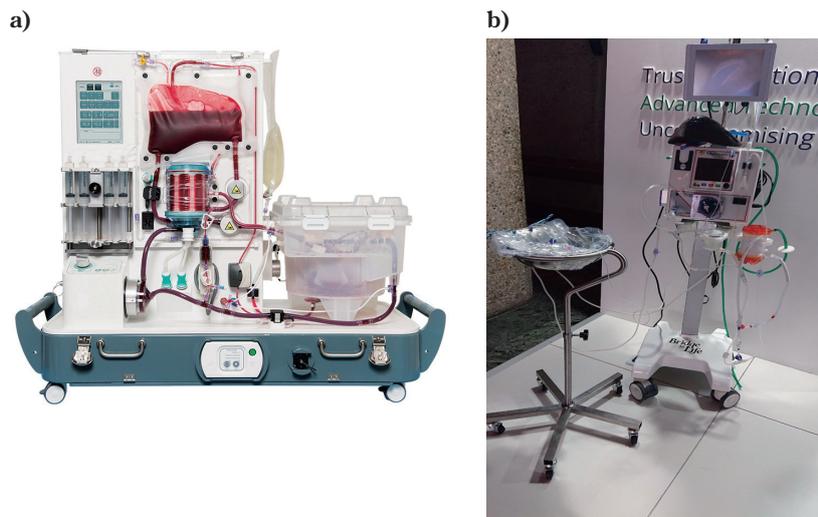


図2 機械灌流保存装置(肝臓用)

- a) : 肝臓用常温機械灌流保存装置, OrganOx社製 METRA™
- b) : 肝臓, 腎臓用低温機械灌流保存装置HOPE用, Bridge to Life社製 VitaSmart™

いて、初めて海外企業が来日し、展示会場でパネルを前に装置の説明を行った(図4)。

2. 我が国初の多施設臨床試験と薬事認証

筆者の研究グループは、臨床レベルの肝臓用、腎臓用灌流保存装置を2017年より中央精工株式会社、泉工医科工業株式会社と協業し、開発に取り組んできた。ブタ肝臓・腎臓で実験を繰り返し、SCSに比較して短時間酸素化灌流保存や長時間灌流保存の有効性を報告してきた^{10)~12)}。そして多施設共同臨床試験を計画し、この臨床試験計画は2019年11月、旭川医科大学倫理委員会および参加協力施

設において承認された。2020年8月の東北大学での第1例から始まり¹³⁾。以来、2023年8月までに16例のヒト腎臓が東北大学以外に、虎の門病院、東京医科大学八王子医療センター、藤田医科大学の4施設で灌流保存ののちに移植された。機械灌流保存を行った症例は全例透析を離脱し、腎グラフトは灌流圧の低下あるいは維持され、流量の上昇が観察された。なお、灌流保存に直結する有害事象はなかった。

一方、日本臓器移植ネットワークから、対側腎、すなわちHMPされなかった(HMP群)、SCSされた(SCS群)移植後成績を入手し、比較した。結果として、それぞれ16例、

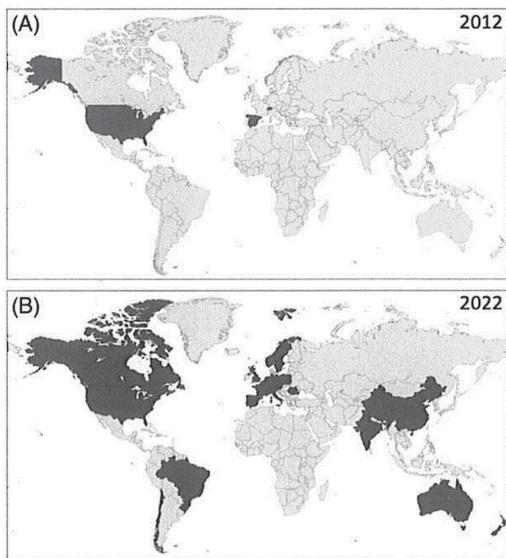


図3 灌流保存装置の世界への広がり和我が国のガラパゴス化 (文献9より転載)



図5 国産で初の認証を得た中央精工と泉工医科工業によるCMP-X08™



図4 「第49回日本臓器保存生物医学会学術集会」において我が国ではじめて海外企業からの説明会が企画された

心停止ドナー3例で、HMP群は、全例グラフトを持ち帰ってから灌流させて灌流圧、灌流量を観察した。ドナー年齢は、21歳～65歳(平均49.8歳)であった。

以下、SCS群 vs. HMP群において平均シビエント年齢は55.3歳 vs. 54.8歳、透析歴は17.0年 vs. 15.5年、総阻血時間555.2分, vs. 680.0分であった。1年グラフト生着93.8% vs. 100%。SXSに無機能腎が存在した。術後透析を要した症例は11例 vs. 10例、術後最終透析までの期間は、6.1日 vs. 3, 4日、1か月後、3か月後、1年後のCr値はそれぞれ、2.0 mg/dl vs. 1.7 mg/dl, 1.6 mg/dl vs. 1.3 mg/dl, 1.7 mg/dl vs. 1.6 mg/dlであった。HMP群は冷阻血時間が長いにもかかわらず、術後早期機能発現は早く、術後の腎機能も低値を示すという海外の報告⁹⁾と同一の傾向を示した。なお、本臨床研究は旭川医科大学倫理委員会(承認番号18180および23126)、そして日本臓器移植ネットワーク倫理委員会(承認番号JOTIRB24002)により行われた。

本臨床試験で用いられた中央精工株式会社の灌流装置CMP-X08™を図5に示す。本装置と、専用回路(泉工医科工業株式会社)は2023年2月までに薬事認証を受けた。

3. 働き方改革と医療費抑制

移植を決定する前、パラメータによる客観的な基準により移植臓器の適否を決定することは、臓器の有効利用を促し、成績向上、すなわち安全で効果的な移植を可能にする。

今回、保存中の評価はいわゆる flow dynamic という灌流圧の変化、灌流量の増加、血管抵抗(resistance ratio, RR)の安定した低値などを移植可能の判断基準とした。その根拠として、Matsunoらは、移植する腎臓の移植可能条件を、灌流保存中に灌流圧の上昇がみられないこと、かつ灌流量は0.4 ml/min/g以上の流量となることとし¹⁴⁾、さらに流量が0.9 ml/min/g以上のグラフトに術後無機能腎は全くなかったという報告¹⁵⁾を根拠としている。また、Yushkovらは移植直前のRRが移植腎機能の唯一の独立した因子であり、保存中3時間及び5時間のRRが1年生着率と相関したと報告した¹⁶⁾。しかしながら、様々な背景をもつ脳死マージナルドナー、心停止ドナーグラフトの評価をflow dynamicだけでは、引き続き虚血再灌流障害を予測するのは不十分であると考えられ、今後、さらなるバイオマーカーの研究が必要である¹⁷⁾。特に、酸素化の重要性が提唱されるに至り、ミトコンドリア機能を障害マーカーとする試みは、今後期待される¹⁸⁾。このような機能評価の時間は、病院スタッフにとって時間の余裕を持たせることができるうえに、従来のSCSよりも長時間保存が可能であれ

ば、さらに移植手術は受け入れられやすいものとなると考えられる。一般的に、腎移植の件数の増加は透析医療の継続よりも医療費は抑制される。また、HMPに関する多くの成績が示す DGF の短縮は、術後透析回数の軽減、入院日数の短縮につながり医療費の抑制に直結する。さらに長期成績の向上は、透析医療との比較においても医療費抑制につながる。もちろん医療保険制度の違いはあるが、海外にも同じ趣旨の論文は存在する^{19), 20)}。

4. 今後に向けて

機械灌流保存技術の我が国への本格的導入は、提供臓器の有効利用率を上げ、ひっ迫する移植医療体制の強化するなど重要な意義を持っている。日々、救命と臓器提供のはざままで苦勞される救急医にもこれらのことを知ってもらえればと考えている。特に乏尿、無尿の急性腎障害や ECMO を装着したドナーが増加していく中、果たしてこの臓器が使用できるかの基準はやはり、摘出後、灌流保存中に判断されるのが現実的である。また、新しい医療機器の安全な仕様・管理に関しては、臨床工学技士の力が必要となってくる。手術室スタッフも含め、多職種に知っていただくことが次なるステップであると考えている。

利益相反の開示

松野直徒：【役員・顧問職】グローム・マネジメント株式会社、石原産業株式会社
 【研究費・寄附金】中央精工株式会社、石原産業株式会社
 【寄附講座等】中央精工株式会社
 そのほかの著者には規定された COI はない。

文 献

- 1) Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al: Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* **360**: 7-19, 2009
- 2) Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, et al: Hypothermic machine perfusion is superior to static cold storage in deceased donor kidney transplantation: A meta-analysis. *Clin Transplant* **34**: e13814, 2020
- 3) Deng R, Gu G, Wang D, et al: Machine perfusion versus cold storage of kidneys derived from donation after cardiac death: a meta-analysis. *PLoS One* **8**: e56368, 2013
- 4) Ghoneima AS, Sousa Da Silva RX, Gosteli MA, et al: Outcomes of Kidney Perfusion Techniques in Transplantation from Deceased Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* **12**: 3871, 2023
- 5) 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

- 6) Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, et al: First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg* **262**: 764-70; discussion 770-1, 2015
- 7) 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
- 8) Fogueune M, MacMillan S, Kron P, et al: Current Evidence and Future Perspectives to Implement Continuous and End-Ischemic Use of Normothermic and Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion in Clinical Practice. *J Clin Med* **12**: 3207, 2023
- 9) 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
- 10) Gochi M, Kato F, Toriumi A, et al: A Novel Preservation Solution Containing Quercetin and Sucrose for Porcine Kidney Transplantation. *Transplant Direct* **6**: e624, 2020
- 11) 鳥海飛鳥, 松野直徒, 石井大介, 他: 産学連携で開発した臓器保存装置を用いたブタ心停止ドナー腎に対する低温機械灌流保存法の有効性の検討. *移植* **56**: 1-8, 2021
- 12) Ishii D, Matsuno N, Gochi M, et al: Applicability of Hypothermic Oxygenate Machine Perfusion Preservation for Split-Liver Transplantation in a Porcine Model: An Experimental Study. *Ann Transplant* **25**: e919920, 2020
- 13) 宮城重人, 柏館俊明, 西牧宏泰, 他. 多施設臨床研究国内第一例目となる、酸素化灌流保存装置を使用した心停止ドナー腎移植の報告. *移植* **56**: 69-74, 2021
- 14) Matsuno N, Sakurai E, Tamaki I, et al: Effectiveness of machine perfusion preservation as a viability determination method for kidneys procured from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* **26**: 2421-2, 1994
- 15) Matsuno N, Konno O, Mejit A, et al: Application of machine perfusion preservation as a viability test for marginal kidney graft. *Transplantation* **82**: 1425-8, 2006
- 16) Yushkov YY, Stern J, Ying A, et al: Identifying risk factors in renal allografts before transplant: machine-measured renal resistance and posttransplant allograft survival. *Prog Transplant* **22**: 175-82, 2012
- 17) Guzzi F, Knight SR, Ploeg RJ, et al: A systematic review to identify whether perfusate biomarkers produced during hypothermic machine perfusion can predict graft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int* **33**: 590-602, 2020
- 18) Sousa Da Silva RX, Darius T, Mancina L, et al: Real-time assessment of kidney allografts during HOPE using flavin mononucleotide (FMN) - a preclinical study. *Front Transplant* **2**: 1132673, 2023
- 19) Garfield SS, Poret AW, Evans RW. The cost-effectiveness of organ preservation methods in renal transplantation: US projections based on the machine preservation trial. *Transplant Proc* **41**: 3531-6, 2009
- 20) Groen H, Moers C, Smits JM, et al: Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *Am J Transplant* **12**: 1824-30, 2012