

臓器を灌流させながら血管を縫う技術

小林 英司 (コバヤシ エイジ)
慶應義塾大学医学部 臓器再生医学寄附講座
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地
TEL 03-5315-4090
FAX 03-5315-4089
e-mail organfabri@keio.jp

これまで臓器を移植する際は血管が遮断され、移植される臓器に血流がなくなるが続きながら体温で臓器が温まる状態(温阻血)ができていた。慶応大学医学部小林は、理化学研究所の産業界との融合的連携研究制度、次世代臓器保存・蘇生システム開発チーム「革新的な次世代臓器保存・蘇生機器の開発」(理化学研究所及び株式会社 SCREEN ホールディングス)との共同研究により移植臓器の灌流を保ちながら移植する方法(灌流維持移植法)を編み出した。新たに開発された画期的な臓器血管吻合法は、2017年3月1日付けの **Transplantation Direct** で報告された。

http://journals.lww.com/transplantationdirect/toc/online_now

はじめに

臓器移植は、死を待つだけとなった臓器不全の患者への切り札治療をして20世紀の「奇跡の治療法」として確立した。移植患者の飛躍的予後の改善がなされる一方で世界的な臓器不足が慢性的なものとなっている。この絶対的ドナー不足のため、ブタ等の異種動物からの臓器の利用や3Dプリンターによる移植可能な臓器作りの研究が進められているが、いまだ現実的ではない。一方、心停止した人ドナー(Non-Heart Beating Donor: NHBD)は、これまでの経験から臓器移植後のリスクが高く敬遠されていたが、種々の方法でこのマージナル臓器を蘇生して臓器移植を推進しようとする努力が再度払われている(1)。現在の NHBD は、脳死移植が多数行われている国において、脳死ドナー移植予定中に心停止に陥ったカテゴリーIV、または医学的回復が望めに観点から人工呼吸器等を止めて心停止に陥ったカテゴリーIII を対象としたいいわゆる **Controlled NHBD** である。この NHBD の利用が進む欧米諸国では、さらに医療機関来院時にすでに心停止に陥っているカテゴリーIや医療機関内で心肺蘇生処置を十分に行っても心停止が改善できなかったカテゴリーIIのドナー、いわゆる **Uncontrolled NHBD** を利用する研究が試みられている。

この心停止臓器の蘇生移植には、心停止臓器を取り出し移植までの間に機械灌流装置を用いて循環を人為的に作る方法や移植前に対象臓器に虚血再灌流障害を防止する薬剤の入ったリンス液による灌流法が試され、ヨーロッパでは種々の大規模臨床研究が行われている(2)。これらいずれの方法も移植のために取り出された臓器を灌流するという技術がベ

ースとなり大きな進歩がみられている（3）。移植する臓器を移植する前に還流するのは、下記の点が注目されている。

臓器を灌流するメリット

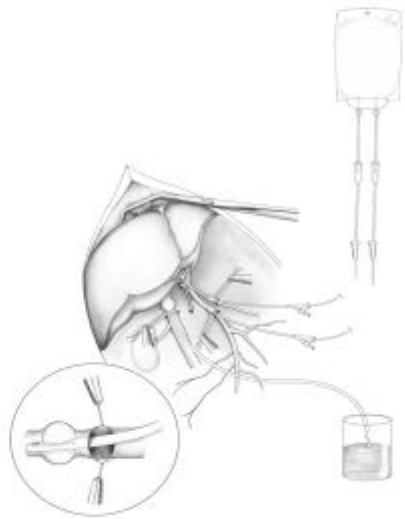
- (A) 循環停止し酸素欠乏状態になった臓器を蘇生する
 - (B) 心停止により臓器内に析出した毒性物質を洗い流す
 - (C) 阻血再灌流障害防止等の薬剤を臓器に入れる
- 著者は、移植する臓器を体内に入れながら還流すれば、上記点に加えさらに
- (D) 移植中の臓器の温度をコントロールできる

と考え新しい血管吻合法を編み出した（4）。これまでのマージナルドナー臓器の移植が飛躍的に改善する可能性と共に新しく試験管内で作り出した新生臓器の移植法としての展望がある（5）。

体内に Put in 後も還流を止めない方法の開発

臓器移植法の血管吻合は、1902年アレックス・カレルが編み出した血管吻合法として世に広まった。多くの臨床家は、この卓越した血管吻合法を学び、血管吻合に関わる時間が見事に短縮していった。しかし、マージナルドナーからの臓器は、いったん蘇生できたとしても臓器が移植のためにレシピエントの入ると再度、臓器血管を遮断しながら血管吻合するために、臓器が再び循環停止状態となり、せつかくの蘇生効果が減弱してしまっていた。

慶応大学医学部小林は、理化学研究所の産業界との融合的連携研究制度、次世代臓器保存・蘇生システム開発チーム「革新的な次世代臓器保存・蘇生機器の開発」（理化学研究所及び株式会社 SCREEN ホールディングス）との共同研究により移植臓器の灌流を保ちながら移植する方法（灌流維持移植法）を編み出した(図1)（4）。

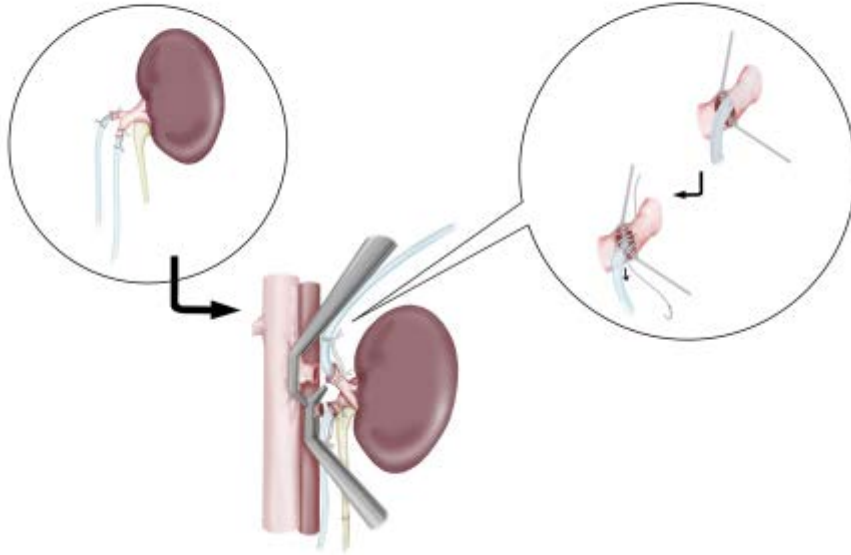


(文献 4より)

(ブタを用いた同所性肝移植モデルで検証された。吻合する臓器側の血管内にバルーン付きカテーテルを挿入して血管吻合を行う。左右両端を結節縫合の後、後壁を連続縫合する。さらに前壁はカテーテルを避けながら両端から連続、または結節縫合を施しておき、バルーンカテーテルを抜きリフロー後、直ちに縫合糸を牽引して止血を確認しながら血管吻合を行う)

これまでの手法では、移植用の血管吻合時における温虚血時間は不可避であり、温度の上昇に伴う障害が発生していたが、今回の灌流を維持しながらの血管吻合技術により、腹腔内における臓器温度を制御することが可能である。

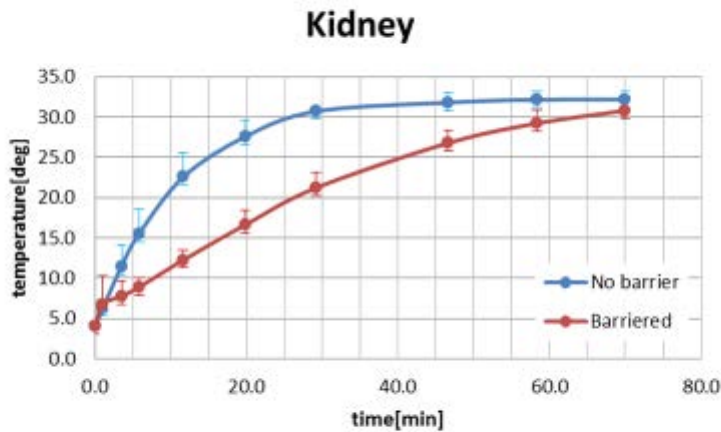
本法は、他の動脈、静脈などの回路形成ができるすべての移植臓器にも利用可能である。本法で腎移植を行う場合、移植腎の腎動脈、静脈の中枢側に灌流チューブを挿入したまま、それぞれの血管をレシピエントの動脈、静脈へ端側吻合することが可能で、**put in**後の血管吻合中も移植腎の灌流が継続できる(図2)。



(本モデルは、種々の薬剤の影響を確認できるようブタの自家移植モデルである。左腎ならびに腎動静脈周囲をフリーとし、クリップで虚血を加える。約30分の血流遮断後、尿管を切断し、血管遮断カンシにて中枢側を遮断して、腎臓を摘出する。バックテーブルで還流システムを組み、種々の薬剤をテストしながら、同所に移植する)

遮熱シートの開発とその利用法

さらに(D)の効果に注目して、移植される臓器が移植時にレシピエントの体温に影響されにくいように「遮熱シート」を開発した。プットイン後の温度的障害を遮熱シートにて緩和することで、二次的温虚血のさらなる改善策となる。独自に開発した臓器遮熱シートの効果を検証するため、ブタの腎臓にて、単純冷却状態から疑似生体内での温度上昇を測定したところ、30分で10°Cの温度差が認められた(図3)。



(遮熱シートは、発泡体をベースに作成されている。すなわち空気層による熱遮断を行うシートとして開発された(特許申請中)。図は、4度Cに冷保存されたブタ腎臓を37度のウォーターバス内に入れ遮熱シートの上に置いた場合とシートなしで静置した場合のブタ腎臓の深部温度変化を示している。)

終わりに

本血管吻合関連技術により、これまで行われてきたバックテーブルでのリンス液の投与や体外灌流システムがそのまま利用できるため、飛躍的な NHBD の利用が期待される。また人工的に作り上げた再生臓器を移植する際の血管吻合に利用できる。人工的に試験管内で作った臓器・組織は、培養液の灌流が停止すると臓器としての構築が維持できないほど柔らかい。今回、開発された技術は、ブタ等の異種動物の臓器の生細胞を界面活性剤で洗い流してできる細胞外マトリックス・グラフトに新たにヒト由来臓器を培養して作られる人工臓器の移植技術としても使用できる手術技術として期待される。

文献

- (1) [Protocol of a randomised controlled, open-label trial of ex vivo normothermic perfusion versus static cold storage in donation after circulatory death renal transplantation.](#) Hosgood SA, Saeb-Parsy K, Wilson C, Callaghan C, Collett D,

Nicholson ML. BMJ Open. 2017 Jan 23;7(1):e012237. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012237

- (2) [Results of the TOP Study: Prospectively Randomized Multicenter Trial of an Ex Vivo Tacrolimus Rinse Before Transplantation in EDC Livers.](#) Pratschke S, Arnold H, Zollner A, Heise M, Pascher A, Schemmer P, Scherer MN, Bauer A, Jauch KW, Werner J, Guba M, Angele MK. Transplant Direct. 2016 May 4;2(6):e76. doi: 10.1097/TXD.0000000000000588.

- (3) [Challenges in machine perfusion preservation for liver grafts from donation after circulatory death.](#) Matsuno N, Kobayashi E. Transplant Res. 2013 Nov 27;2(1):19. doi: 10.1186/2047-1440-2-19.

- (4) 'In-site' perfusion technique for rinse solution in liver transplantation (Letter to the Editor) Kobayashi E. Transplantation Direct 2017 March 1.

- (5) [Challenges for Production of Human Transplantable Organ Grafts.](#) **Kobayashi E.** Cell Med. 2016 Oct 21;9(1-2):9-14. doi: 10.3727/215517916X693113. Review