

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5746534号
(P5746534)

(45) 発行日 平成27年7月8日(2015.7.8)

(24) 登録日 平成27年5月15日(2015.5.15)

(51) Int.Cl.	F 1
AO 1 N 1/02 (2006.01)	AO 1 N 1/02
A 6 1 M 16/10 (2006.01)	A 6 1 M 16/10 B

請求項の数 22 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2011-66448 (P2011-66448)	(73) 特許権者	505289546
(22) 出願日	平成23年3月24日 (2011.3.24)		ザ デパートメント オブ ベテランズ
(62) 分割の表示	特願2000-512407 (P2000-512407)		アフエアズ
原出願日	平成10年9月23日 (1998.9.23)		アメリカ合衆国 ワシントン、ディー、シ
(65) 公開番号	特開2011-157374 (P2011-157374A)	(74) 代理人	100095832
(43) 公開日	平成23年8月18日 (2011.8.18)		弁理士 細田 芳徳
審査請求日	平成23年4月21日 (2011.4.21)	(72) 発明者	ハッサネイン、ワリード、エイチ、
審判番号	不服2014-22739 (P2014-22739/J1)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
審判請求日	平成26年11月7日 (2014.11.7)		1 4 8 マルデン、ダーマウス ストリー
(31) 優先権主張番号	08/936,062	(72) 発明者	クーリ、シュクリ、エフ、
(32) 優先日	平成9年9月23日 (1997.9.23)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(33) 優先権主張国	米国 (US)		O 9 0 ウェストウッド、マージェリー
(31) 優先権主張番号	09/054,698		レーン 1 7 8
(32) 優先日	平成10年4月3日 (1998.4.3)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 臓器を維持するための組成物、方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 臓器用コンテナ、ここで、(i) 臓器適合性の全血又は白血球除去全血及び(ii) 保存溶液を含有してなる液媒体は、前記コンテナに封入される臓器に送達され、前記臓器から運び出される；

(b) 前記臓器の少なくとも1つの大血管に前記液媒体を送達するための送達ライン；

(c) 前記臓器から前記液媒体を運び出すためのライン；

(d) 前記臓器の温度を約 20℃～約 37℃の正常体温の温度に維持するための温度制御デバイス；

(e) 前記液媒体の圧力を制御するための圧力コントローラー；

(f) 前記液媒体の少なくとも一部を、酸素及び二酸化炭素により酸素富化するための酸素富化デバイス；

(g) 前記液媒体から好ましくない濾液を除去するためのフィルター；

(h) 前記液媒体の少なくとも一部の流れを制御するためのフロー制御デバイス；並びに

(i) マンニトール、デキストロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、インシュリン、塩化カルシウム、重炭酸ナトリウム、モノカルボキシル脂肪酸及びエピネフリンからなる群より選ばれる化学物質の供給手段、

(j) 前記送達ライン、前記液媒体を運び出すためのライン、前記温度制御デバイス、前記圧力コントローラー、前記酸素富化デバイス、前記フィルター及び前記フロー制御デバイスは、前記臓器の正常又は正常に近い機能を維持し、かつ前記臓器を生存状態に維持す

10

20

るために、ドナーの生理系をシミュレートするものである、
を含んでなる、移植前の保存期間に保存、蘇生又は評価の必要なヒト採取臓器又はヒト適合性採取臓器の保存システム。

【請求項 2】

さらなる液媒体が、前記臓器の外部を取り囲むものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 3】

前記コンテナが、前記液媒体のリザーバーおよび前記リザーバーを前記臓器から分離するための仕切りを含むものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 4】

前記液媒体送達ラインが、遠心ポンプを含むものである、請求項 1 記載のシステム。

10

【請求項 5】

前記液媒体送達ラインが、パルスポンプを含むものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 6】

前記酸素富化デバイスが、膜オキシジェネーターを含むものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 7】

前記システムが、さらに移動式のエネルギー保存及び供給手段を含むものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 8】

前記システムが、それ自体で独立し、かつ移動式である請求項 7 記載のシステム。

20

【請求項 9】

さらに、前記システムに電力を供給するための再充電式電源を含む請求項 1 記載のシステム。

【請求項 10】

採取臓器が、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、肺、小腸、血液運搬管及び遊離筋皮弁からなる群より選ばれるものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 11】

前記臓器の正常又は正常に近い機能が、前記保存期間に維持されているものである、請求項 10 記載のシステム。

【請求項 12】

前記臓器が心臓である請求項 10 記載のシステム。

30

【請求項 13】

前記心臓が拍動状態に維持されているものである、請求項 11 記載のシステム。

【請求項 14】

前記コンテナが、さらに
(a) 特定の物質を前記液媒体から除去するためのフィルター；及び
(b) 気泡を、再循環している液媒体から除去するための消泡スクリーン、
を含むものである、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 15】

前記コンテナがソフトシェルバッグである請求項 1 記載のシステム。

40

【請求項 16】

前記ソフトシェルバッグが、
(a) 少なくとも 1 つの動脈フィッティング；
(b) 少なくとも 1 つの静脈フィッティング；
(c) 内側のジップロッククロージャー；
(d) 外側のジップロッククロージャー；
(e) 前記臓器を含む前記ソフトシェルバッグの内側領域から、前記ソフトシェルバッグの外側に伸びるベントアセンブリー；及び
(f) 前記ソフトシェルバッグを固定支持構造に吊るす手段、
を含むものである、請求項 15 記載のシステム。

50

【請求項 17】

- (1) 代謝性炭水化物；
- (2) 塩化ナトリウム；
- (3) カリウム；
- (4) カルシウム；
- (5) マグネシウム；
- (6) 重炭酸イオン；
- (7) エピネフリン；及び
- (8) アデノシン；

を含有してなり、非代謝性インペルメントを実質的に含有しておらず、さらに約 7.4～約 8.5 の pH を有する、請求項 1～16 いずれか記載のシステムにおいて使用するための臓器保存溶液。

10

【請求項 18】

前記溶液が、さらにヘパリン、ニトログリセリン、ACE 阻害剤、ベータブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、細胞保護剤、抗酸化剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、ビタミン類及びそれらの混合物からなる群より選ばれる薬学的に活性な剤を含有してなるものである、請求項 17 記載の溶液。

【請求項 19】

前記溶液がさらにインシュリンを含むものである請求項 18 記載の溶液。

20

【請求項 20】

前記溶液がさらに補体中和剤を含むものである請求項 18 記載の溶液。

【請求項 21】

前記代謝性炭水化物が、デキストロース、グルコース、及びそれらの混合物からなる群より選ばれるものである、請求項 18 記載の溶液。

【請求項 22】

前記溶液が、さらに少なくとも 1 つの脂肪酸を含むものである請求項 18 記載の溶液。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

30

【0001】

発明の背景

1. 技術分野

本発明は、移植又は再移植の前に、採取した（体外の）動物臓器を機能状態及び生存状態に維持するための組成物、方法、システム／装置及び媒体に関する。特に、本発明は、採取したヒト又はヒト適合性臓器を機能的状態及び生存状態に維持するための組成物、方法、システム／装置及び媒体に関する。かかる臓器は、かかる状態で評価されてもよく、又は死後に蘇生させてもよい。

【0002】

本発明はまた、臓器灌流装置、より詳しくは、採取された臓器の保存期間を延長するための灌流装置及び方法並びに化学組成物に関する。

40

【背景技術】**【0003】****2. 論考**

多くの態様を有するが、本発明は、臓器を理想に近い条件及び生理的状态で保存するためのシステム、装置（器具）、方法及び媒体に関する。これにより、臓器をより長い期間保存でき、保存の間に高エネルギーリン酸塩の分解を減少でき、虚血及び再灌流障害を減少でき、並びに全体的に結果を改善することができる。通常若しくは通常に近い機能状態での保存期間の増加は、ある利点も提供する。例えば、臓器をより遠距離に輸送可能であり、かかる臓器の試験及び評価の時間が増加する。

50

【0004】

心臓移植に列挙される4患者に1人が、適するドナー臓器の入手可能性を待ちながら死亡していると推定される。いくつかの進歩により、ドナー臓器がより入手可能になっているが、ドナー心臓保存技術の開発の達成は、心臓移植の要求に遅れをとっている。患者の生存の改善と新しい免疫抑制剤の開発に伴い、心臓移植はより実行可能なものとなり、臓器供給の問題をより重要にしている。現在のドナー臓器及びドナー心臓保存技術により得られる、許容し得る臨床結果にもかかわらず、挑戦が続けられている主要なものの1つには、4時間以上のドナー心臓の安全な保存が、現在、不可能であることがある。現在の保存技術を用いて保存期間を4時間以上に延ばすことは、移植間又は移植後における臓器の機能不全の危険性を有意に増加する；この機能不全は、保存の期間と技術に関連する。この4時間の制限は、移植を成功させるため、ドナー心臓を輸送し得る地理的面積も制限する。さらに、心臓又は他の臓器の現在の備蓄方法又は保存方法は、臓器を非機能状態及び／又は低体温状態で保存するため、保存臓器の、完全な若しくは意味のある試験又は評価の実施を不可能なものにする。

10

【0005】

一般に、現在のドナー臓器保存プロトコルでは、採取臓器のためのインビボ様の生理的状态を再構築する試みは行われていない。そのかわりに、それらでは、最高4時間の低体温（20℃以下、通常、約4℃）停止及び心臓（非拍動性）又は他の臓器（非機能性）の維持のための化学灌流液中での保存を利用する。これらのプロトコルでは、虚血及び再灌流障害から生ずる心筋損傷からドナー心臓を完全には保護しない、種々の晶質系心臓麻痺溶液を利用する。最も頻繁に使用される心臓麻痺保存溶液は、ジ ユニバーシティー オブ ウィスコンシン溶液（UW）、セント トーマス溶液、及びザ スタンフォード ユニバーシティー溶液（SU）である。心筋損傷に加え、虚血、再灌流及び／又はカリウム濃度の増加はまた、最近の臓器機能不全の主要原因であると信じられている、冠状血管運動不全に導く冠状血管内皮障害及び平滑筋障害を生ずるかもしれない（虚血とは一般に、心筋への不十分な血液供給と定義されている。）。

20

【0006】

心臓に保存溶液を低体温状態で灌流する技術も開発されている。他の臓器（肝臓、腎臓、肺など）は、類似の非機能性で低体温の状態に維持されている。そのように保存される心臓又は他の臓器は、次いで、移植までの最高でほんの4時間の間に、この低体温状態で輸送される。

30

【0007】

当該技術分野で周知のように、適切なドナー心臓又は他の臓器の保存に、以下の原理が適用され、それは虚血及び／又は再灌流障害の最少化に貢献すると考えられている：a) 細胞膨張及び浮腫の最少化；b) 細胞内アシドーシスの防止；c) 虚血及び／又は再灌流障害の最少化；並びにd) 再灌流の間の高エネルギーリン酸塩化合物及びATPの再生のための基質の供給。低体温停止及び備蓄保存の現在の方法では、細胞膨張、細胞内アシドーシス、及び高エネルギーリン酸塩の分解を生ずることが知られている。さらに、ヒトにおける研究では、低体温停止及び保存プロトコルを利用する際の、ドナー心臓保存後の有意な内皮不全が明確に示されている。いくつかの例では、低体温停止を受けた臓器が受容者に移植され、それは移植後に再始動又は蘇生され得ない。さらに、多くの場合、不十分な保存により、急性移植片機能不全を起こしたり、移植臓器による通常機能の再開及び受容者の循環の維持が出来なくなる。次いで、急性移植片機能不全の問題は、他のドナー心臓に置きかえるまで、心室補助装置及び／又は心肺バイパスによる、受容者の循環系の不断の援護を必要とする。いくつかの例では、適切な臓器は、受容者が死に至るまでには置きかえられ得ない。代謝、収縮及び血管運動機能の保存は、現在の保存プロトコルでは最適化されないということについて、最近の多くの臨床研究からその証拠がまた増加している。例えば、非特許文献1を参照のこと。

40

【0008】

当該技術分野では、内因性に近い最適な条件で採取した臓器を保存することができず、

50

また、かかる保存が実施可能である又は望ましいと認識されていないことから、臓器状態の悪化を防止するため、低体温条件及び／又は晶質系心臓麻痺溶液の上記組み合わせの使用が試みられている。

【0009】

当該技術分野で試みられている他のアプローチは、ほとんど全てのドナーの臓器と一緒に採取することにより、通常に近い生理的条件を模倣することである。例えば、非特許文献2では、非適合性血液を連続的に灌流することで、最高24時間、拍動活動状態でブタ心臓が保存される、自動灌流機構を開発した。このシステムは、ドナー心臓の保存時間を安全に延長できる可能性を示したが、この方法では、心臓との組み合わせで（ひとまとめにして）肺、肝臓、脾臓、及び腎臓の除去及び保存を、全てについて機能的条件であり、また、全てが未だ相互作用しかつ相互依存するようにして行う必要があるので、非常に煩わしく、広範な使用には实际的でない。

10

【0010】

連続的で容易な灌流を提供することによる、ドナー心臓又は他の臓器を通常（拍動又は機能）状態に維持しながらの、ドナーから摘出されたドナー心臓又は他の臓器のエキソビオでの又は生体外での保存の延長を、当該技術分野において達成する必要がある。かかる技術は、低体温環境における保存のための心臓停止の必要を消去し、再灌流障害を低減し、低体温停止及び保存に関連する、その多くが明らかに時間依存的である多くの問題を克服するであろう。

【0011】

20

24時間以上までの摘出した臓器の保存の延長のために、正常体温の温度（約20℃～約37℃、好ましくは約25℃～約37℃）で摘出臓器を容易に灌流するための生体外回路の構築用の装置、方法及び生理的媒体を提供することが、当該技術分野においてさらに必要である。かかる装置、方法及び媒体は、保存期間に拍動又は機能状態に心臓又は他の採取臓器を適切に維持し、基質のパルス状の冠流及び均一な分布を保証するであろう。かかる装置、システム、方法及び媒体は、時間依存性の虚血障害及び虚血延長を避け、それによって冠状内皮血管運動機能を保存し、高エネルギーリン酸塩の代謝的分解を防ぎながら、採取臓器の保存期間を現在の4時間の制限以上に延長する能力を提供するであろう。

【0012】

さらに、かかる装置、方法及び媒体は、臓器ドナープールを拡大し、組織適合性調和時間を増加させ、心臓の同種移植片血管症の発生率を潜在的に低減させることができるであろう。ドナー心臓の保存期間の延長は、心臓移植の慣行に劇的なインパクトを有するであろうことが認められるであろう；臓器の全世界的な回収が可能になり、従って、入手可能な臓器のプールが増加するであろう。適する近位の受容者の欠如による、臓器の不使用は無くなるであろう。さらに、機能状態での保存と組み合わせる追加時間では、例えば、各臓器の免疫的及び機能的特性を決定するための臓器の評価及び試験を行い、それによって、臓器のより完全な評価を行い、移植片機能不全の危険性を低減することができるであろう。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

40

【0013】

【非特許文献1】パール（Pearl）ら、「ユニバーシティー オブ ウィスコンシン 溶液を用いた心筋保護の後の、内皮依存性血管拡張及び一酸化窒素放出の喪失（“Loss of Endothelium-Dependent Vasodilatation and Nitric Oxide Release After Myocardial Protection With University of Wisconsin Solution”）」、Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 107, No. 1, 1994年1月

【非特許文献2】チェン（Chien）ら、「24時間以上の正常体温保存の後のイヌ肺

50

移植 (“Canine Lung Transplantation After More Than Twenty-four Hours of Normothermic Preservation”)、The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol. 16, No. 3, 1997年3月

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

即ち、先行技術では、採取臓器に、理想に近い生理的状态エキソビボを使用することの実施可能性及び／又は望ましさを認識することはできない。

10

【課題を解決するための手段】

【0015】

即ち、本発明の要旨は、

〔1〕(a)(i) 臓器適合性の全血又は白血球除去全血及び(ii)保存溶液を含有してなる液媒体と交流する、臓器用コンテナ；

(b) 前記臓器の少なくとも1つの大血管に前記液媒体を送達するための送達ライン；

(c) 前記臓器から前記液媒体を運び出すためのライン；

(d) 前記臓器の温度を約20℃～約37℃の正常体温の温度に維持するための温度制御デバイス；

(e) 前記液媒体の圧力を制御するための圧力コントローラー；

20

(f) 前記液媒体の少なくとも一部を、酸素及び二酸化炭素により酸素富化するための酸素富化デバイス；

(g) 前記液媒体から好ましくない濾液を除去するためのフィルター；

(h) 前記液媒体の少なくとも一部の流れを制御するためのフロー制御デバイス；並びに

(i) マンニトール、デキストロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、インシュリン、塩化カルシウム、重炭酸ナトリウム、モノカルボキシル脂肪酸及びエピネフリンからなる群より選ばれる化学物質の供給手段、

(j) 前記送達ライン、前記液体を運び出すためのライン、前記温度制御デバイス、前記圧力コントローラー、前記酸素富化デバイス、前記フィルター及び前記フロー制御デバイスは、前記臓器を機能状態かつ生存状態に維持するために、ドナーの生理系をシミュレートするものである、

30

を含んでなる、移植前の保存期間に保存、蘇生又は評価の必要なヒト採取臓器又はヒト適合性採取臓器の保存システムに関する。

【発明の効果】

【0016】

本発明により、正常体温若しくは実質的に正常体温である温度における理想的な保存条件が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

40

【図1】図1は、本発明の好ましい態様による、灌流回路及び灌流システムを形成する構成要素の略図である。

【図2】図2は、本発明の好ましい態様による、ドナー心臓を拍動状態に維持するための保存チャンバーの横断面図である。

【図3】図3は、本発明による、保存チャンバーと共に利用されるカバーアセンブリーの上面図である。

【図4】図4はまた、本発明の好ましい態様による、採取臓器の輸送を容易にするための移動式カートに据えつけられた灌流システムの透視図である。

【図5】図5は、本発明の好ましい態様による、一体化されたコンテナ及びリザーバーを利用する保存回路の概略図である。

50

【図6】図6は、本発明の他の態様による、保存回路の別の配置での概略図、及び心臓を非活動性の拍動状態に維持するためのパルスポンプの利用を示す。

【図7】図7は、本発明の教示による、腎臓を維持するための、保存システム及びソフトシェルコンテナの概略図である。

【図8】図8は、本発明の教示による、肝臓を維持するための、保存システム及びソフトシェルコンテナの概略図である。

【図9】図9は、本発明の教示による、脾臓を維持するための、保存システム及びソフトシェルコンテナの概略図である。

【図10】図10は、本発明の教示による、1つ又は2つの肺を維持するための、保存システム及びソフトシェルコンテナの概略図である。

【図11】図11は、本発明の教示による、任意の数の臓器を維持するための移動式保存システムの透視図である。

【図12】図12は、本発明の方法による作業フロー図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本態様は、本発明の組成物、方法及びシステム／装置により、提供される。(1)ドナー適合性全血(又は白血球除去全血)及び(2)炭水化物源、インシュリン及びエピネフリンを含む他のホルモン類、重炭酸イオン源などの電解質及び緩衝液を含む保存溶液を含んでなる、液体又は液媒体を提供する。この液体又は液媒体は、少なくとも1つの大血管、好ましくは、実質的に臓器を取り囲む若しくは浴浸する、かかる臓器の「外部」部分に送達される。このように、本発明の組成物、方法、システム／装置及び媒体は、正常体温若しくは実質的に正常体温である温度における理想的な保存条件を提供するのに使用され得、臓器が機能的に維持され得る。

【0019】

発明の要旨

本発明は、移植又は再移植を含む、移植前の保存期間又は評価期間の間に、保存又は蘇生が必要なヒト又はヒト適合性採取臓器の保存システムを提供する。本発明のシステムはまた、保存期間に、移植される臓器に、地理的な場所を変更させ得る。このシステムは：

(a)(i)前記臓器適合性の全血(又は白血球除去全血)及び(ii)保存溶液を含有してなる、生理的媒体又は液体と交流する、前記臓器をいれるための封入手段；

(b)前記臓器の少なくとも1つの大血管に前記液体を送達するための送達手段；

(c)前記臓器から前記液体を運び出すための手段；

(d)灌流液及び前記臓器の温度を約20℃～約37℃の正常体温の温度に維持するための温度制御手段；

(e)前記液体の圧力を制御するための圧力制御手段；

(f)前記液体の少なくとも一部を酸素富化するための酸素富化手段；

(g)好ましくは前記酸素富化手段と前記臓器との間に位置する、前記液体から好ましくない濾液を除去するための濾過手段；並びに

(h)前記液体の少なくとも一部の流れを制御するためのフロー制御手段；を含む。

【0020】

かかるシステムは、前記臓器の外部が実質的に完全に前記液体に浴浸され又は取り囲まれるように、任意に前記液体を前記封入手段に送達するための手段を含む。

【0021】

本発明はまた、特に本発明のシステム及び方法との組み合わせが有効な、ヒト又はヒト適合性採取臓器を約20℃～約37℃の正常体温の温度において機能状態に保存するための臓器保存溶液を提供する。これらの溶液は：

(1)炭水化物又は他のエネルギー源；

(2)塩化ナトリウム；

(3)カリウム；

- (4) カルシウム；
- (5) マグネシウム；
- (6) 重炭酸イオン；
- (7) エピネフリン；並びに
- (8) アデノシン、

を含む。

【0022】

これらの溶液は、さらに脂肪酸に加え、ニトログリセリン、ACE阻害剤、ベータブロッカー、細胞保護剤、抗酸化剤、抗生物質、抗微生物剤、抗真菌、抗ウイルス、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド類、及びそれらの混合物から選ばれる医薬を含んでもよい。

10

【0023】

好ましい態様では、臓器保存溶液は、非代謝性インペルメント (impermeant) を実質的に含んでおらず；また、pHが約7.4～約8.5である。

【0024】

本発明はまた、移植又は再移植前の保存期間又は評価期間における機能状態でのヒト又はヒト適合性採取臓器の保存方法を提供する。かかる方法は以下の工程を含む：

- (a) 保存する又は試験する、生体外臓器を提供する工程；
 - (b) 前記臓器のための封入手段を提供する工程；
 - (c) 保存媒体又は液体を提供する工程；前記液媒体は：
 - (i) 前記臓器適合性の全血又は白血球除去全血；及び
 - (ii) (a) 代謝性炭水化物；
 - (b) 塩化ナトリウム；
 - (c) カリウム；
 - (d) カルシウム；
 - (e) マグネシウム；
 - (f) 重炭酸塩；
 - (g) エピネフリン；及び
 - (h) インシュリン；
- を含んでなる保存溶液：

20

を含んでなる；

(d) 前記臓器が約20℃～約37℃の正常体温の温度に維持されている間に、封入された機能性臓器の少なくとも1つの大血管にかかる液体を送達する工程。好ましい態様では、かかる液体はまた、臓器の外部に送達される。

30

【0025】

本発明は、連続的で容易な灌流が可能な方法を実施することによる、正常又は正常に近い拍動又は機能状態での、ドナー臓器又は心臓の適切なエキソピボでの保存及びかかる保存の延長を提供する、システム、器具、方法及び媒体を提供する。本発明に関連する、かかるシステム、器具、方法及び媒体によれば、この保存期間を、心臓又は他の臓器を生存状態に維持しながら、24時間以上に延長することができる。

40

【0026】

従って、実施例により、一態様において、保存期間に採取臓器を維持するための灌流装置を提供する。かかる灌流装置は、保存期間に臓器を保存するための保存チャンバーを含む。酸素富化液体を臓器に提供するための第1ライン、及び臓器から劣化した液体を運出すための第2ラインを有する、灌流回路を提供する。灌流装置はまた、実質的に正常体温の温度に臓器を維持するための灌流回路と作動可能に結合された装置を含む。さらに、灌流装置は、臓器を生存状態に維持する。

【0027】

他の態様において、実施例により、臓器又はドナー心臓を灌流する方法を提供する。かかる方法は、臓器を入れるための保存チャンバー、及びかかる保存チャンバーに作動可能

50

に結合された灌流回路を提供する工程を含む。灌流回路は、液体を臓器に送達するための第1ライン、及び臓器から液体を運び出すための第2ラインを含む。かかる方法はまた、灌流回路において、数種の化学物質溶液を液体に提供する工程、及び臓器又はドナー心臓に液体を灌流する工程を含む。

【0028】

本発明の組成物、方法、システム／装置及び媒体は、基質の均一な分布を保証するために、保存期間にドナー心臓を拍動状態に維持する。心臓を拍動状態に維持することは、さらに、現在、ドナー心臓保存に対し行われている4時間の低体温停止及び保存期間以上に、正常代謝で、収縮性の内皮血管運動機能を維持するのに役立つ。

【0029】

本発明の種々の利点が、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲を読むことにより、また以下の図面を参照することにより、当業者に明らかになるだろう。

【0030】

本発明の前記目的及び他の目的、特徴並びに利点は、参照として、文字により異なる図を通して同じ部分を引用する、添付の図面で説明するので、以下の本発明の好ましい態様のより詳細な説明により明らかになるであろう。かかる図面は、本発明の原理の説明に代わるスケール、強調では必ずしもない。

【0031】

発明の詳細な説明

本発明は、移植又は再移植用に採取された、ヒト心臓など、少なくとも1つのヒト又はヒト適合性臓器の保存時間を延長するための灌流装置及び方法に関する。

【0032】

ここで、図1を参照しながら、本発明による灌流システム10を示す。図1は灌流システム10のスキームを示したものであるが、このスキームに対する様々な変更も、本発明の範囲に含まれるものと解される。本発明は、ドナー心臓を拍動状態で任意に採取し、該臓器を拍動状態に保ち、パルス状の生理的冠血流を与える灌流システム10に接続することができる。すなわち、ドナー心臓は、灌流システム10と接続する前に停止させる必要がない。さらに、ドナー心臓は、保存期間中、心停止低体温状態で保存されることはない。経時的虚血障害が排除される。本発明のもう1つの利点は、保存期間を延長するために用いられる灌流液が、灌流システム10を循環する主に自己血（好ましい）又は場合によっては同種血から成るということである。したがって、ドナー心臓は、保存期間中、酸素と必須栄養素の供給を受けることになり、これが臓器を生きた状態に保つ。さらに、細胞老廃物も臓器から取り除かれ、灌流システム10の外に濾去される。

【0033】

灌流システム10は、最大24時間まで又はそれ以上の期間にわたりドナー心臓12を拍動状態に保つためにヒト循環器系をシミュレートする目的で設計されている。ヒト循環器系の場合と同様に、灌流システム10も、自己血及びその他の化学組成物から成る液体をドナー心臓12に循環させるための閉鎖灌流回路14から成る。すなわち、灌流回路14は、酸素富化灌流液をドナー心臓12に供給するための1つ以上の動脈ライン16、及び劣化灌流液をドナー心臓12から運び出すための1つ以上の静脈ライン18を含む。本発明の方法の一部として、動脈ライン16を用いて、非活動状態と活動状態の両方の状態でドナー臓器12を灌流することができる。以下、この順向灌流法について、さらに詳細に説明する。

【0034】

さらに図1を参照し、ドナー心臓12を、灌流回路14に接続された状態で示す。ドナー心臓12は、保存臓器が見えるように硬質透明プラスチック製であることが好ましい保存チャンバー20の中に閉じ込められている。保存チャンバー20はLEXANOプラスチックなどのプラスチック材料から形成されたものであることが好ましいが、保存チャンバー20は、ドナー心臓12の高低及び形状に合わせてジッパーバッグ（図示せず）状の、厚みがあるが軟質で可塑性のプラスチック製であってもよい。保存チャンバー20が硬

10

20

30

40

50

質プラスチック容器である場合、プラスチックカバーアセンブリー（cover assembly）22を用いて、保存チャンバー20をシールするとともに、ドナー臓器12の無菌性と湿潤性を維持する。軟質プラスチック保存チャンバー（図示せず）を使用する場合、ジッパーを用いて、保存チャンバー20をシールするとともに、臓器を保護する。保存チャンバー20の最下部には、適当なドレイン24が設けられている。ドレイン24は、ドレインライン26を介してリザーバー30に接続されていて、取付け時に臓器12から溢出したり、保存及び輸送期間中に起きる液漏れによって溢出する血液を返送させることができる。

【0035】

開示されるように、リザーバー30は、約500～3000mlの液体が入るように設計されている。まず、リザーバー30を500～2500mlの自己血又は交差試験した血でプライミングした（primed）後、その血液を灌流回路14を通して圧送させる。あるいは、適合性のある血液又は代用血液も、本発明の範囲に含まれる。リザーバー出口ライン32は、灌流回路14の動脈ライン16を通して灌流液を循環させる遠心ポンプ34（好ましい）の入口に接続される。本用途に好ましいポンプとしては、メドトロニック（Medtronic）社製のBiomedicus 550があるが、このものは磁場駆動コーンを介して血液を移動させる。従来のローラーポンプを使用してもよいが、血液の溶血を極力抑えるためには、遠心ポンプ34によって生成される磁性推進力が好ましい。パルス流が望ましい場合、サーモカルディオシステムズ（Thermo-Cardiosystems Inc.）社製のHEARTMATE（登録商標）電気補助ポンプやバクスターヘルスケア（Baxter Healthcare Corporation）社製のNOVACOR左心室補助ポンプなどのパルスポンプ（pulsatile pump）を用いることができる。代表的なパルスポンプとしては、チェン（Chen）ら、米国特許第5,599,173号公報に開示されているものが挙げられる。

【0036】

遠心ポンプ34は、血液を、ポンプ出口ライン36を介して中空繊維膜オキシジェネーター（oxygenator）38に移動させる。血液は、好ましくは95%O₂と5%CO₂の混合物を用いて、1～2L/分の速度で、膜オキシジェネーター38によって酸素富化される。好ましいオキシジェネーターとしては、ソーリンバイオメディカル（Sorin Biomedical）社製のMonolythやメドトロニック社製のMINIMAX PLUS（商標）などの中空繊維膜オキシジェネーターが挙げられる。図1には具体的には示していないが、膜オキシジェネーター38は、レギュレーター付き酸素ボトル178を通して酸素と二酸化炭素を与えられる。オキシジェネーター38は、加圧灌流液を他のデバイスに向かわせる複数のポート（port）（図示せず）も具備している。ウォーターヒーター/クーラー40が、灌流回路14の中の液体を約37℃（正常体温）に保つウォーター回路42を通して、加温水を供給する。次いで、加温灌流液が、ドナー心臓12を正常体温の温度に保つ。あるいは、ウォーターヒーター40は、灌流回路14の中の灌流液を冷却するために、ウォーター回路42を通して循環する水から熱を奪うこともできる。熱は、様々な理由で奪うことができる。たとえば、装置/システム10が臓器12を温かすぎる環境（すなわち正常体温を超えている）で保存している場合、温度が37℃又はそれ以外の所定温度を超えるのを防ぐために、液体から熱を奪うことができる。熱はまた、液体を37℃以下に冷却するために液体から奪うこともできるが、これは、保存臓器12を低めの正常体温状態及び/又は軽度の低体温状態に誘導する場合に望ましい。これは、臓器12を停止させる前でも望ましい。液体と臓器の温度を約20℃まで下げるために、十分な熱を奪ってもよい。オキシジェネーター出口ライン44は、酸素富化、再加温された液体をフィルター46に運ぶ。液体は、ポールフィルターズ（Pall Filters）社製のPall白血球除去フィルターなどの白血球フィルターで濾過することが好ましい。

【0037】

フィルター46の出口は、フィルター出口ライン48を介してセレクトーバルブ50に接続される。セレクトーバルブ50は、液体流を、初期灌流ライン52（大動脈を介する順向灌流用）、左心房供給ライン54（左心房を介する順向灌流用）、又は両方のライン同時に（プライミング用）のいずれかに向かわせるための複数の位置のうちの1つに置く

ことができる。また、セレクトーバルブ 50 は、完全に動作を停止させてもよい。図からわかるように、ライン 48、54、及び場合によってはライン 52 と 58 が、灌流回路 14 の動脈側 16 を 10 形成する。初期灌流ライン 52 の反対側末端はティー (tee) 56 に接続され、次いでこのティーは大動脈ライン 58 と後負荷カラムライン 60 へと分岐する。ライン 60 と大動脈返送ライン 62 を接続するために、ストレートコネクタ 61 が用いられる。単向サイホン (siphoning) 防止バルブが固定されているルアーポート (luer port) 63 がコネクタ 61 に固定されており、コネクタ 61 を横切って圧送される液体が、余分な液体を後負荷ライン 60 からサイホンさせることなく、大動脈返送ライン 62 を通って流れるようにするための単向バルブとして作用する。ルアーポート 63 は、液体のサイホン効果をこわすために空気を大動脈返送ライン 62 に入れる作用をする。すなわち、後負荷カラム 60 の頂部は、コネクタ 61 とルアーポート 63 によって形成される。

10

【0038】

後負荷ライン 62 の遠位末端は、大動脈 130 を通して圧送される血液がリザーバー 30 に返流するようにするために、リザーバー 30 に取付けられている。以下、さらに詳細に説明するように、大動脈ライン 58 は、灌流システム 10 の動作モードに応じて、ドナー心臓 12 での双向流を供給する。後負荷カラム 60 の高さは、心臓 12 がそれに抗して拍動すなわち圧送するところの後負荷圧を選択的に変化させるために、一定の垂直位置範囲内で調節可能である。後負荷カラム 60 を通して圧送された液体がコネクタ 61 を横切ると、大動脈返送ライン 62 を介してリザーバー 30 に返送される。また、右心室返送ライン 64 が肺動脈 132 に接続され、冠流出液をリザーバー 30 に返送する。図に示したように、心臓が動いている状態にあるときは、ライン 58、60、62 及び 64 が灌流回路 14 の静脈側 18 すなわち送達手段を形成する。

20

【0039】

大動脈流は、大動脈ライン 58 の一部をなす超音波フロープローブ 66 によって測定される。同様に、超音波フロープローブ 68 は、右心室からリザーバー 30 への冠流出液が右心室返送ライン 64 を通る冠血流を測定する。超音波フロープローブ 66 及び 68 によって生成される大動脈流信号と冠流信号は、保存臓器 12 の状態及び灌流システム 10 の性能の状態の監視を補助する 2 チャンネル流量計 70 で記録される。本発明と合わせて使用するのに好ましい流量計 70 は、トランソニックシステムズ (Transonic Systems) 社製の 2 チャンネル流量計である。

30

【0040】

冠流は、心臓 12 の上の後負荷カラム 60 の高さを調節し、ポンプ 34 によって提供される流速を調節することにより、許容される生理的範囲 (300~500 ml / 分) 内に保たれる。後負荷圧は約 70 mm 水銀柱に保たれるが、必要に応じて調節してもよい。ドナー心臓 12 の腔内圧を測定するために、マイクロチップ圧力カテーテル 72 が、左心房 134 を介して左心室に挿入される。好ましい圧力カテーテル 72 としては、ミラーインスツルメンツ (Millar Instruments) 社製のタイプのものが挙げられる。圧力カテーテル 72 が生成するすべての圧力測定値は、やはり保存臓器 12 の状態の監視を補助するデジタル式圧力記録システム 74 を用いて記録され、表示される。開示されるように、圧力記録システム 74 は、多数の圧力測定値を記録し、表示することができる。

40

【0041】

オキシジェネーター 38 から出ているポートの 1 つは、滴下マニホールド (manifold) 80 に酸素富化血液を供給する供給ライン 76 に接続される。開示されるように、3 つの IV バッグ 82、84、86 が滴下マニホールド 80 に接続され、保存臓器に様々な化学組成物を供給する (以下、さらに詳細に説明する)。滴下マニホールド 80 は当該分野において公知であり、IV バッグ 82、84、86 に保存されている滴下速度調節済みの各化学物質溶液を受容するための機構を提供する。当該分野において公知であるように、滴下速度は、インフュージョンポンプ (infusion pump) (図示せず) によって調節することができる。ドナー心臓 12 への循環のために、マニホールド出口ライン 78 が、様々な

50

化学物質溶液で富化された血液をリザーバー 30 に運ぶ。

【0042】

灌流システム 10 の様々なライン及び要素を作製するためには、多様な材料を用いることができる。灌流回路 14 のほぼすべてのライン及び要素は常に血液灌流液と接触しているため、体外人工表面への血液の曝露によって引き起こされる急性炎症反応を抑制することが望ましい。この問題を解決するために、灌流回路 14 の中のすべての接触面をヘパリンでコーティング又は結合して、補体及び顆粒球の活性化を低減させてもよい。あるいは、ヘパリンは、灌流回路 14 を通して循環する液体に直接的に導入してもよいし、他の生体適合性表面を回路 14 に利用してもよい。

【0043】

さらに図 1 を参照しながら、灌流システム 10 の動作について、より具体的に説明する。上記したように、ドナー心臓は、拍動状態又は停止状態のいずれかの状態で採取され、保存チャンバー 20 に入れられる。この時点で、遠心ポンプ 34 が酸素富化され再加温された血液をライン 48 を通して圧送する。プライミングの際は、血液を初期灌流ライン 52 と左心房供給ライン 54 を同時に通過させる位置に、セレクトーバルブ 50 が置かれる。灌流回路 14 の動脈ライン 16 が、気泡又は空気ポケットの存在を排除するのに十分にプライミングされたら、バルブ 50 が初期灌流ライン 52 に液体を供給するための位置に回転される。次いで、大動脈ライン 58 は、大動脈カニューレ 120 を用いて大動脈 130 に接続され、固定される。この手順により、血液を、大動脈ライン 58 に流れ込ませ、大動脈 130 を介して、非活動拍動状態のドナー心臓 12 をただちに灌流させる。あるいは、後負荷ライン 60 をクランプ (clamped) して、大動脈 130 への血流を最大化させてもよい。この大動脈 130 を介する順向灌流の手順は、ドナー臓器の安定化を図るとともに、装置取付け時間を確保するために、約 10 ～ 15 分間にわたり実施される。この装置取付け時に、残りのフローラインがドナー心臓 12 に接続される。より具体的には、大動脈ライン 58 と大動脈 130 の間の接続が完了し、供給ライン 54 が左心房 134 に接続され、右心室返送ライン 64 が肺動脈 132 に接続される。次いで、肺静脈、上及び下大静脈が #0 縫合絹糸を用いて結紮閉鎖される。初期接続プロトコルの際は、流出血液は保存チャンバー 20 の中に閉じ込められ、ドレインライン 26 を介してリザーバー 30 に返送される。

【0044】

安定化段階終了時に、左心房供給ライン 54 を介する左心房 134 への流れを同時的かつ徐々に増大させるとともに、初期灌流ライン 52 を通る流れを徐々に遮断するセレクトーバルブ 50 を正常動作位置まで回転させることによって、大動脈 130 への流れが減少される。後負荷ライン 60 もクランプ解除される。次いで、この手順が、ドナー心臓 12 を非活動状態から血液がドナー心臓 12 によって灌流回路 14 の静脈ライン 18 を通して圧送される活動状態に切りかえる。ドナー心臓 12 は常に拍動しつづけるということが特に注目される。動脈ライン 16 を通るドナー心臓 12 への血流は、遠心ポンプ 34 によって補助される。ドナー心臓 12 は、保存チャンバー 20 の上の後負荷カラム 60 の垂直位置によって生じる後負荷圧に抗して拍動させられ、これによりパルス状冠流が発生する。また、酸素富化血液が冠血管系に供給され、冠血管系から来る脱酸素化血液が右心室から肺動脈返送ライン 64 へ圧送され、リザーバー 30 に返送される。この時点で、ドナー心臓 12 は、保存期間中、生きた拍動状態に保つことができる。灌流システム 10 を心臓の保存に使う場合について具体的に説明したが、本発明に関する装置及び方法は、ライン 52、58、60 及び 62 を除き、ライン 54 を用いて臓器の動脈にカニューレ留置し、ライン 64 を用いて保存臓器の静脈にカニューレ留置することによって、あらゆる固体臓器の保存時間を延長する目的にとくに適している。すなわち、灌流システム 10 により、腎臓、肝臓、肺、脾臓、及び小腸をはじめとする臓器を長期にわたり保存することができる。

【0045】

ここで、図 2 に移り、保存チャンバー 20 及び様々なカニューレとドナー心臓 12 の間

10

20

30

40

50

の接続について、さらに詳細に示す。開示されるように、保存チャンバー 20 は開放上端部を有し、ほぼ円筒状の側壁 90 と、ライン 26 を介したリザーバー 30 への返送のためにドレイン 24 への液体の流れを促進する勾配底部 92 によって形成される。装置取付け時及び保存時に、勾配底部 92 は、より正しい解剖学的位置にドナー臓器 12 をさらに収納する。円筒状側壁 90 の上端部は、カバーアセンブリー 22 を受容するためのさらに別の面を提供するために、周囲を囲むように外側に突き出たフランジ (flange) 94 を具備している。

【0046】

ここで、図 2 及び 3 を参照しながら、カバーアセンブリー 22 の要素についてさらに詳細に説明する。カバーアセンブリー 22 の外周は、ヒンジ (hinge) 98 によって接続されている 2 個の半分割部分を具備したクランピングリング 96 によって形成される。クランピングリング 96 の 2 個の半分割部分は、スナップロック (snap lock) 100 を介して目に見えるように固定することができる。カバーアセンブリー 22 の残り部分は、カニユーレプレート 106 を受容するために、中心にアパチャー (aperture) を有する円状カバープレートを一体的に形成する第 1 カバー 102 と第 2 カバー 104 によって形成される。クランピングリング 96 は、図 2 に示すように、密封シールを作り出すために、フランジ 94 と第 1 及び第 2 カバー 102、104 を受容するために設計されたほぼ U 字型の断面を有する。第 1 カバー 102 と第 2 カバー 104 の間の隣接エッジ 105 は、カバーアセンブリー 22 に対してさらに剛性と密封性を付与するための舌溝 (tongue-and-groove) 構造 (図示せず) を具備している。同様に、カニユーレプレート 106 は、カバーアセンブリー 22 の中にカニユーレプレート 106 を固定するために、第 1 カバー 102 と第 2 カバー 104 の内部に形成された環溝 110 内に嵌合する環舌部 108 を具備している。隣接エッジ 105 と関連する舌溝構成については具体的には示さないが、当業者であれば、本構成が環舌状部 108 及び環溝 110 の構成と実質的に同様であることの良さを容易に認識するであろう。

【0047】

カバーアセンブリー 22 を構成するいくつかのバリエーションが存在するが、第 1 カバー 102 と第 2 カバー 104 はクランピングリング 96 のそれぞれの側に恒久的に固定されることが好ましい。この場合、カバーアセンブリー 22 が保存チャンバー 20 の上端部に置かれたときに、フランジ 94 を受容するために、環状チャンネル 112 がクランピングリング 96 の下部内周に沿ったままの状態にとどまる。環状チャンネル 112 をフランジ 94 と正しく嵌合させると、スナップロック 100 を強固に締付けるためにクランピングリング 96 の両方の半分割部分を一体化させて、カバーアセンブリー 22 が封入臓器の無菌性と湿潤性を適切に保つことができる。

【0048】

カバーアセンブリー 22 がもたらすもう 1 つの利点は、取付け時及び固定時に、カニユーレプレート 106 がカバーアセンブリー 22 の第 1 及び第 2 のカバー 102、104 とインターロックする別の要素となっていることである。このため、カニユーレプレート 106 の中に固定される様々なカニユーレを、カバーアセンブリー 22 の取付け前に、臓器 12 上の正しい位置に取付けることができる。カニユーレプレート 106 はまた、臓器 12 を灌流システム 10 に接続する際に、各カニユーレを正しい位置に置くという働きもする。さらに詳しくは、カニユーレプレート 106 は、大動脈カニユーレ 120 を受容するための第 1 のアパチャーと、動脈カニユーレ 122 を受容するための第 2 のアパチャーと、左心房カニユーレ 124 を受容するための第 3 のアパチャーと、圧力カテーテル 72 を受容するための第 4 のアパチャーを具備している。各個別のカニユーレは、カニユーレプレート 106 にはめ込まれて、強固な接続をもたらす。さらに、各カニユーレは、カニユーレプレート 106 にはめ込むための標準サイズの上端部チューブと、関連する動脈又は静脈内に嵌合させるための様々なサイズのフレア付き下部チューブを有するものとする。したがって、より小型ないし大型の下部チューブを有するカニユーレが必要な場合、他方のカニユーレを除去することなくカニユーレプレート 106 にはめ込ませることができる

。すなわち、カニューレプレート 106 のデザインは、カバーアセンブリー 22 と容易かつ強固に一体化するモジュラー (modular) 要素を提供する。

【0049】

動作時には、完全に組み立てられたカニューレプレート 106 は、大動脈 130 が大動脈カニューレ 120 に接続され、肺動脈 132 が動脈カニューレ 122 に接続され、左心房カニューレ 124 が左心房 134 の中に正しく挿入され固定されうるように、拍動臓器 12 に近接した状態に置かれる。手術用ケーブルタイ (図示せず) を用いて、大動脈カニューレ 120 の周囲に大動脈 130 を固定し、動脈カニューレ 122 の周囲に肺動脈 132 を固定することが好ましい。左心房カニューレ 124 は、サイズ 2-0 の手術用プロレン縫合糸を用いて、左心房 134 の中に固定される。開示されるように、手術用ケーブルタイは、液漏れ防止シール、及び組織損傷のリスク無くカニューレ周囲の動脈を縫合するためのより広い表面積を提供する。ひるがえって、このことは、保存チャンバー 20 の中にドナー心臓 12 を正しく支持することを補助する。より小さいドナー心臓 12 の場合など一部の例では、保存チャンバー 20 の中で大動脈 130 によって心臓が懸垂されることもある。

10

【0050】

臓器を保存チャンバー 20 の中のカニューレプレート 106 の要素に正しく固定した後、カバーアセンブリー 22 が保存チャンバー 20 の上端部に固定されるように、リッドアセンブリー (lid assembly) 22 の各半分を、カニューレプレート 106 の外周のまわりに嵌合させることができる。次いで、カバーアセンブリー 22 とカニューレプレート 106 は、保存チャンバー 20 の中でドナー心臓 12 を懸垂する働きをする。図 2 において最もよく示されるように、肺動脈ライン 64 は動脈カニューレ 122 に固定され、大動脈ライン 58 は大動脈カニューレ 120 に接続され、左心房供給ライン 54 は左心房カニューレ 124 に接続される。すべての接続が正しくなされたら (約 15 分)、安定化のために、臓器を、上記のように非活動状態で約 10~15 分間拍動させる。安定化及び取付け段階終了後、ドナー心臓を、後負荷カラム 60 によって作り出される後負荷に抗して活動している状態で拍動させる。保存臓器は、保存期間中、最大 24 時間まで又はそれ以上にわたり、活動状態で拍動しつづけてもよい。

20

【0051】

動物心臓を補助するために灌流システム 10 を用いて行われた研究によれば、本発明の装置及び方法は、心筋障害がほとんどないか全くない状態で、最大 24 時間まで、保存臓器を拍動状態に保たせることができる。動物心臓を用いた予備試験の一部として、拍動状態に保たれたドナー心臓の血液電解質を、1 時間、6 時間、及び 12 時間の間隔で測定した。血液電解質の分析で、グルコース、ナトリウム (Na)、塩素 (Cl)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、及び重炭酸塩 HCO_3 は、保存期間中、実質的にベースライン値に保持されることが示された。すなわち、本発明の装置及び方法によれば、既存の低体温停止保存法に伴う 4 時間の時間制限を超える期間にわたり、ドナー心臓が強い拍動状態に保たれる。

30

【0052】

臓器 12 の保存において機能する 3 種類の化学物質溶液も、本発明の装置及び方法に係する。開示されるように、この 3 種類の化学物質溶液は、細胞活動によって消費されるエネルギーを保存臓器に補給し、血液電解質を生理的レベルに保ち、心臓収縮系を刺激して保存期間中ドナー心臓を拍動状態に保たせる。3 種類の化学物質溶液は、すでに説明したように、各化学物質溶液の適切な滴下速度の調節を補助する滴下マニホールド 80 を通してリザーバー 30 に供給される。第 1 の溶液は I V バッグ 82 の中で保存され、第 2 の溶液は I V バッグ 84 の中で保存され、第 3 の溶液は I V バッグ 86 の中で保存される。

40

【0053】

臓器 12 を灌流する前に、灌流システム 10 を、100~250 ml の一次溶液 (I V バッグ 82 の中で保存)、12.5~25 mg のマンニトール (複合糖) 又は適当な代替物、及び 12.5~250 mg のコハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム又は適当な代替

50

物でプライミングする。このマンニトールは灌流液の浸透圧を上げるためのインペルメントとして作用し、これが保存臓器中の浮腫形成を抑制又は低減する働きをする。マンニトールは、保存臓器に対する再灌流障害や体外灌流の悪影響を緩和する酸素スカベンジャー又はフリーラジカルスカベンジャーとしても作用する。さらに、マンニトールは、灌流回路14の灌流液接触面がヘパリン結合されていない場合に、とくに有用である。しかしながら、マンニトールは、灌流回路14のすべての要素がヘパリン結合面を有する場合でも、その内部で使用することで、マンニトールによってもたらされる利益を十分に利用することができる。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムは、再灌流時の細胞溶解を防止するための細胞膜安定化剤として作用するとともに、免疫抑制剤としても作用するステロイドである。

10

【0054】

開示されるように、第1の溶液すなわち一次溶液は、糖と様々な電解質から成る溶液である。第1の溶液は、数種類の化学組成物と、好ましくは規定生理食塩水(0.9モル塩化ナトリウム)中5%(デキストロース2.5%~5%の範囲が好ましい)のデキストロース1リットルを混合することによって処方される。あるいは、デキストロースは、半規定生理食塩水(0.45モル塩化ナトリウム)中で送達させてもよい。デキストロースは、細胞エネルギーとATP生成のために保存臓器が必要とする主成分の1つである。デキストロースはグルコースの1形態であって、解糖の好気経路とクレブス回路を刺激することによって作用し、体内エネルギー生成のための一次生化学過程となっている。このデキストロース溶液に、4ミリ等量の塩化カリウム(4meq~6meqの範囲が好ましい)を加える。この塩化カリウムの目的は、細胞内及び細胞外カリウムを正常な生理的レベルに保つことによって、不整脈(異常な心臓律動)を予防することである。35単位のレギュラーインシュリン(20単位~40単位の範囲が好ましい)も一次溶液に加えることが好ましい。インシュリンは、グルコースを細胞内に移動させて、細胞質及びミトコンドリア代謝過程に利用できやすくするように作用する。インシュリンはまた、細胞外カリウムを細胞内に移動させ、生理的なカリウム値を確保するのにも役立つ。塩化カルシウム1.5グラム(塩化カルシウム1.0グラム~1.5グラムの範囲が好ましい)も加えることが好ましい。塩化カルシウムは、心筋収縮に必要な主要カチオンであり、それが正常な生理的レベルで存在することが、ドナー心臓を拍動状態すなわち活動状態に保つために重要である。塩化カルシウムは、心筋収縮力を増大させるための陽性変力剤としても作用し、拍動状態のドナー心臓の保存時における正常な心筋機能のためにもやはり必要である。IVバッグ82の中で保存される一次滴下溶液は、15ml/時間(15ml/時間~40ml/時間の範囲が好ましい)という好ましい滴下速度で滴下マニホールド80に供給される。一次溶液の別の態様においては、好ましくは5mlの重炭酸ナトリウム(5ml~10mlの範囲が好ましい)を溶液バッグに加え、7.4~7.5という正常pHを維持する。すなわち、重炭酸ナトリウムの添加は、溶液を緩衝化するように作用する。

20

30

【0055】

開示される第2の溶液は、脂肪酸溶液、すなわち飽和及び/又は不飽和モノカルボン酸溶液であることが好ましい。C3~C10、C3~C8鎖脂肪酸、好ましくはC3、C7又はC8鎖脂肪酸をはじめとする単鎖及び長鎖の両方の脂肪酸を用いることができる。好ましい態様においては、本目的は、20%脂質内溶液(10%~20%の範囲を用いることが好ましい)によって達成される。脂質内溶液の好ましい濃度としては、現在、市販品製造業者から、10%の脂質内溶液又は20%の脂質内溶液が入手できる。あるいは、脂肪酸を提供する大豆ベース由来のソヤカル(soyacal)を用いてもよい。脂質内溶液は、2ml/時間(1ml/時間~2ml/時間の範囲が好ましい)という好ましい速度で滴下マニホールド80に供給される。脂質内溶液は、ドナー心臓の細胞によって直接的に代謝されうる脂肪酸の含有率が高いという理由で、本発明と合わせて使用するのに好ましい。脂肪酸は、心筋細胞のエネルギーの一次供給源である。心筋細胞のエネルギーの二次供給源は、第1の滴下溶液によって供給されるグルコースである。

40

【0056】

50

開示される第3の溶液は、好ましくは250mlの規定生理食塩水(250ml~500mlの範囲が好ましい)と、好ましくは4mgのエピネフリン(エピネフリン4mg~8mgの範囲が好ましい)を混合することによって調製される。この溶液を用いて、ドナー心臓に、正常な心拍数と収縮性に必要なベースライン値のカテコールアミンを供給する。エピネフリンは、心拍数を正常な生理的範囲内に保つ目的にも用いられる。エピネフリンは、保存心臓の交感神経系の受容体を刺激することによって作用する。本発明と並行して行われた研究で、血清中カテコールアミン値の頻回測定を行ったところ、灌流システム10の中で2~6時間の保存を行った後で血漿中カテコールアミン値が著しく低下することが示されている。第3の溶液は、ベースライン値のカテコールアミンを維持するために、4ml/時間(2ml/時間~12ml/時間の範囲が好ましい)という好ましい滴下速度で滴下マニホールド80に供給される。第3の溶液すなわちエピネフリン溶液のさらに別の態様においては、好ましくは2mlの重炭酸ナトリウム(2ml~5mlの範囲が好ましい)を溶液バッグに加え、7.4~7.5という正常pHを維持する。すなわち、重炭酸ナトリウムの添加は、溶液を緩衝化するように作用する。

【0057】

保存臓器12は拍動状態に保たれるため、正常体温の温度で心臓に酸素富化血液が供給されることが重要である。保存臓器は、すでに開示した3種類の化学物質溶液から成るバランス基質の供給も受けなければならない。また、保存期間は最大24時間まで、又はそれ以上にわたるため、保存臓器12は、正常な拍動動作を維持するために、大量のエネルギーを供給されるとともに、様々な化学組成物の補給を受けねばならない。別の好ましい態様の一部として、脂肪酸は、溶液バッグ274を介して液媒体中に送達させ、残りの化学組成物は、溶液バッグ272を介して液媒体中に送達させることができる。

【0058】

図4に移り、モビルカート140に設置された状態の灌流システム10を示す。開示されるように、カート140は、4つのポスト(post)148によって支持される上段シェルフ142と中段シェルフ144と下段シェルフ146を具備している。各ポスト148の下部末端は、ロッキングキャスター150を具備している。ポスト148のうちの2つには、1対の調節可能ポール152、154が係合している。各ポール152、154の高さは、スレッド式ロッキングノブ156を用いて調節可能である。ポール154は、後負荷カラム60の高さを設定するためのライン60及び62を支持することを主な目的とする調節可能アーム158を具備している。調節可能アーム158は、調節可能アーム158の高さを設定するためのスレッド式ロッキングノブ160、及びライン60、62を支持するためのフック部分162をその外側末端部に具備している。

【0059】

カート140の上段シェルフ142は、保存チャンバー20を受容し固定するための円形アパチャーと環状クランプ170を具備している。開示されるように、保存チャンバー20は、環状クランプ170にはめ込まれ、複数の蝶ねじ172で固定される。具体的には示さないが、環状クランプ170と蝶ねじ172は、保存チャンバー20を固定するためのリリースレバーによって操作される環状クランプで代替してもよい。上段シェルフ142は、様々なラインを保存チャンバー20から下の要素まで下げさせる矩形アパチャー174も設けられている。中段シェルフ144も、同様の機能を付与する矩形アパチャー176を具備している。開示されるように、リザーバー30は、中段シェルフ144上の保存チャンバー20の直下位置に置かれる。中段シェルフ144は、膜オキシジェネーター38に必要な酸素と二酸化炭素の混合物を供給するための酸素ボトルとレギュレーター178も具備している。下段シェルフ146は、遠心ポンプ34、膜オキシジェネーター38、及びウォーターヒーター40を支持するのにとくに適している。これらのものは通常、灌流システム10と係合する要素のなかでは最も重いものであるため、これらの要素が下段シェルフ146上に位置することで、全体の重心を下げるのに役立っており、モビルカート140をさらに安定化させる。上段シェルフ142は、流量計70及びデジタル式圧力記録システム74を支持するための十分な表面積を提供する。しかしながら、灌

流システム10と合わせて使用するために、さらに別の電子測定及びフィードバック器具を上段シェルフ142によって支持することもできる。最後に、透明な硬質プラスチックカバー180をカート140の上端部にかぶせることができる。カバー180は、上段シェルフ142の上に置かれた要素の肉眼的観察を可能にするとともに、灌流システム10及び保存チャンバー20をさらに保護する。

【0060】

当業者であればその良さがわかるはずであるが、モバイルカート140は、灌流システム10の機能全般に対して大幅な強化をもたらす。より具体的には、灌流システム10は、別の保存位置から手術室へ台車運搬することができる。また、カート140は、臓器採取時と臓器埋め込み時のいずれの際にも1つ又は複数の手術室内で容易に移動させることができる。さらに、ロッキングキャスター150が、好ましくない動きを防止する1つの位置にカート140を固定させる。モバイルカート140の全体サイズは、救急車などの陸上交通手段、又は病院ヘリコプターやエアプレーンなどの自家用又は商用航空機の中のいずれにおいても、容易に輸送することができるようなものである。すなわち、モバイルカート140は、レシピエントへの埋込み用に採取された臓器の輸送の全体的効率を上げる働きをする。

10

【0061】

ここで図5に移り、別の好ましい態様に従い、本発明の保存システム200を示す。保存システム200は、上記に開示される灌流システム10と同様の要素を多数共有し、同様の方法で動作することが注目される。すなわち、保存システム200は、従来技術に伴う経時的虚血を低減又は排除し、浮腫を抑制又は排除し、生理的方法により保存臓器に化学強化剤を供給する働きもする。しかしながら、保存システム200と関連するいくつかの改良点について、以下、さらに詳細に説明する。保存システム200の本構成は、ドナー心臓12を拍動状態又は非拍動（停止）状態のいずれかで採取し、保存システム200に接続させ、拍動状態に保たれて、保存液の生理的冠流の供給を受けるようにもする。

20

【0062】

図5で具体的に示されるように、心臓はそれ自体のパルス流を生成するために活動状態で拍動しているため、生理的冠流はパルス状態で供給される。すでに述べたように、保存期間を延長するために用いられる液媒体は、保存システム200を通して循環される主に自己の、同種の、又は適合性の血液から成ることが、本発明の利点の1つである。次いで、本明細書で説明する化学強化剤を、血液と混合し、保存液媒体を調製する。すなわち、ドナー心臓12は、その臓器を生存状態に保つための保存及び維持期間の間、酸素と様々な化学強化剤を供給される。本発明の目的のためには、生存状態とは、臓器が生理的レベルで機能している状態をいう。さらに、細胞老廃物及び代謝物が正常な生理的状态で臓器から運び出され、保存システム200の外に濾去される。あるいは、細胞老廃物や代謝物は、リザーバーの中の血液をトランスフューズ（transfusing）することによって、保存システム200内部から希釈又は除去することができる。さらに細胞老廃物や代謝物は、適当な血液透析フィルターで除去することができる。

30

【0063】

保存システム200は、ドナー心臓12を、最大24時間まで、又はそれ以上にわたり、拍動状態に保つためのインビボのヒト循環器系をシミュレートするように設計されている。この保存技術は、約37℃の正常体温の温度で、又は約20℃～約37℃の実質的に正常体温の温度で操作されうる。上記に開示されるように、保存システム200は、自己血又は同種又は適合性血液又は代用血液、及びその他の保存溶液から成る化学組成物から成る液媒体をドナー心臓12に循環させるための閉鎖保存回路202から成る。開示されるように、血液は、臓器と適合性がある全血又は白血球除去全血のいずれかであればよい。図に示したように、保存回路202は、酸素富化液体をドナー心臓12に供給するための1つ以上の動脈ライン16、及び劣化液体をドナー心臓12から運び出すための1つ以上の静脈ライン18を具備している。本態様によれば、動脈ライン16は、液媒体を臓器の少なくとも1つの大血管に送達するための送達手段から成り、静脈ライン18は、液

40

50

媒体を臓器から運び出すための手段から成る。本発明の方法の一部として、動脈ライン 16 を用いて、非活動及び活動状態のいずれかの状態にあるドナー臓器 12 への液体の供給及び/又は灌流を行う。

【0064】

さらに図 5 を参照しながら、保存回路 202 に接続した状態のドナー心臓 12 を示す。ドナー心臓 12 は、液媒体と交通した状態のドナー心臓を入れるための封入手段 206 の中に閉じ込められている。開示されるように、封入手段 206 は、保存臓器を保護し、目に見えるようにすための硬質プラスチックチャンパーである。封入手段すなわち保存コンテナ 206 は、透明ポリカーボネート又はその他の適当な硬質プラスチック材料でできていることが好ましい。開示されるように、封入手段 206 は、一重又は二重ジップロッククロージャー (zip-lock closure) を有するバッグの形をした、厚いが軟質で可塑性のプラスチック容器から成るものであってよい。バッグは、ドナー心臓 12 などの保存臓器又はその他の固体臓器の高低及び形状に合うように形成されたものであることが好ましい。

10

【0065】

図に示すように、保存コンテナ 206 は、やはり中空繊維膜オキシジェネーター 208 と熱交換器 210 を含む一体化保存デバイス 204 の一部を形成する。本態様の一部として、オキシジェネーター 208 は、液媒体の少なくとも一部を酸素富化するための酸素富化手段から成り、熱交換器 210 ならびにそれに関連する温度制御水を供給するためのウォーターヒーター/クーラーユニット 236 は、臓器の温度を約 20℃～約 37℃に保つための温度制御手段から成る。図からわかるように、保存コンテナ 206 は、上記に開示した保存チャンパー 20 と実質的に同様であるが、本発明の一部として、保存コンテナ 206 は、保存液又は液媒体の供給物を保存するための液体リザーバー 212 を同時に形成するためにやや大き目となっている。図に示すように、保存コンテナ 206 は、約 500～3000 ml の液体が入るための液体リザーバー 212 を形成するのに十分に大きいことが好ましい。このデザイン特徴により、必要に応じて、ドナー心臓 12 を保存コンテナ 206 の中の液体の中に実質的に浸漬及び/又は浴浸することができる。

20

【0066】

保存コンテナ 206 は、開放した上端部を有し、ほぼ円筒状の側壁 90 によって形成され、リザーバー出口 222 への液体の流れを促進する勾配底部 92 を有する。円筒状側壁 90 の上端部は、図 2 に示すように、カバーアセンブリー 22 を受容するためのさらに別の面を提供するために、その周囲を囲むように外側に突き出たフランジ 94 も具備している。カバーアセンブリー 22 の残りの部分は、多数の血液入口又はポート 292 及び 1 つ以上の安全バルブ 294 が加えられている点以外は、上記に開示したものと実質的に同様である。

30

【0067】

保存コンテナ 206 は、保存液から粒状物質を除去する働きをする 1 対のフィルター 214 も具備している。各フィルター 214 は、ポリウレタンスポンジから成ることが好ましい。すなわち、フィルター 214 は、液媒体から好ましくない濾液を除去するための濾過手段の一部をなす。各フィルター 214 の 1 端側は、再循環保存液からの気泡や発泡の低減及び/又は除去をさらに補助するシリコン製消泡スクリーン 216 を含む。保存期間中ドナー心臓 12 を支持するためのシリコンフォームパッド 218 が、保存コンテナ 206 の下部内に置かれている。シリコンパッド 218 は、衝撃吸収用スポンジとしても作用する。図に示すように、保存回路 202 の操作中に液体リザーバー 212 の中の保存液を排出することが望ましい場合は、ストップコック 226 を有するさらに別のポート 224 も設けられる。

40

【0068】

リザーバー出口 222 を遠心ポンプヘッド 230 と接続するための出口ライン 228 が設けられている。ポンプヘッド 230 に与えられる回転力と制御を作り出すポンプヘッドドライバー 232 が設けられている。本用途に好ましいポンプヘッド及びポンプは、磁場

50

によって移動するコーンを介して血液を移送させるとともに、血液の溶血を極力抑える生体適合性表面を含むメドトロニック社製のBiomedicus 550である。図からわかるように、遠心ポンプヘッド230及びドライバー232は、液媒体の圧力を制御するための圧力制御手段と、液媒体の少なくとも一部の流れを制御するためのフロー制御手段の両方から成る。

【0069】

遠心ポンプ230は、ポンプ出口ライン234を介して、血液及び保存液を、保存液を所定の温度まで加温又は冷却する一体化熱交換器210に移動させる。ドナー臓器12は約37℃の正常体温の温度に保たれることが好ましいが、一体化熱交換器210を用いて、保存液の温度を約20℃の温度まで下げることができる。この加熱及び冷却機能は、ウォーター回路ライン240を介して熱交換器210の水側238を通して温度制御水を循環させるウォーターヒーター/クーラーユニット236によって行われる。保存液は、一体化熱交換器210の第2液側242を通して循環し、そこで所望温度に到達する。

【0070】

次いで、温度制御された保存液は、接続ライン244を通して、一体化膜オキシジェネーター208に流れ込む。本態様の一部として、保存液の中の血液が、好ましくは95%～97%O₂と3%～5%CO₂の混合物を用いて、1～5L/分の速度で、膜オキシジェネーター208によって酸素富化される。この混合物は、入口/出口ライン246を介してオキシジェネーター208に供給される。すでに述べたように、好ましいオキシジェネーターとしては、ソーリンバイオメディカル社製のMonolythオキシジェネーターやメドトロニック社製のMINIMAX PLUSなどの中空繊維オキシジェネーターが挙げられる。図5には具体的には示していないが、膜オキシジェネーター208は、レギュレーター付き酸素ボトル178（図4）から、必要な酸素と二酸化炭素の混合物を与えられる。オキシジェネーター208は、加圧保存液を他のデバイスに送達させる複数の出口も具備している。オキシジェネーター208の出口のうちの少なくとも1つは、オキシジェネーターを出る液媒体の温度を監視するために用いることができる一体化温度監視プローブ（図示せず）を具備していることを、認識しておかねばならない。より具体的には、第1の出口ライン248が動脈フィルター252に保存液を供給する。フィルター252は、メドトロニック社製小児用動脈フィルターなどの20ミクロン動脈フィルターであることが好ましい。第2の出口ライン250は、再循環ラインとして働き、白血球フィルター254に保存液を供給する。フィルター254は、ポールフィルターズ社製Pal1白血球除去フィルターなどのミクロン白血球フィルターであることが好ましい。すなわち、フィルター252及び254は、液媒体から好ましくない濾液を除去するための濾過手段から成る。

【0071】

動脈フィルター252の出口は、フィルター出口ライン48を介してセレクトバルブ50に接続されている。セレクトバルブ50は、液体流を初期灌流ライン52（大動脈を介する順向灌流用）、左心房供給ライン54（左心房を介する順向灌流用）、又は両方のライン同時（プライミング用）のいずれかに向かわせるためのいくつかの位置の1つに置くことができるマルチポジションストップコックである。さらに、セレクトバルブ50は、完全に動作を停止させてもよい。すでに述べたように、ライン48、54、及び場合によってはライン52と58が、保存回路202の動脈側16すなわち送達手段を形成する。初期灌流ライン52の末端は、ティー又はYコネクター56に接続されており、次いでこのものは大動脈ライン58と後負荷カラムであるライン60に分岐する。ティー56の一端は、保存液の圧力、より具体的には大動脈根部圧力を、セントラル信号プロセッサ及びコントローラー560によって監視できるようにする圧力トランスデューサー256も具備している。高さ調節可能後負荷カラムライン60と大動脈返送ライン62を接続するために、ストレートコネクター258が設けられている。上に設けたストップコックに固定されたサイホン防止バルブを有するルアーポート63が、コネクター258に一体化されており、コネクター258を横切って圧送された液体が、後負荷ライン60から

さらにサイホンすることなく、大動脈返送ライン 6 2 を通って流れるようにするための単向バルブとして作用する。

【0072】

後負荷ライン 6 0 の遠位末端は、保存液をリザーバー 2 1 2 に返送させるために、3 方向ポート 2 6 0 上のコネクタの 1 つに取付けられている。すでに述べたように、大動脈ライン 5 8 は、保存システム 2 0 0 がどのモードで動作しているかによって、ドナー心臓 1 2 への流れとドナー心臓 1 2 からの流れの双向流を供給する。また、後負荷カラム 6 0 の高さは、ドナー心臓 1 2 がそれに対して拍動すなわち圧送するところの後負荷圧を選択的に変化させるために、一定範囲の垂直位置に調節可能である。後負荷カラム 6 0 の高さは、コントローラー 5 6 0 によって受容される冠流及び大動脈及び/又は左心室圧力信号に
10 応答してフィードバック調節される電気機構器具によって調節される。後負荷カラム 6 0 を通して圧送された保存液がストップコックコネクタ 2 5 8 とサイホン防止ルアーポート 6 3 を横切ると、重力により大動脈返送ライン 6 2 を介して液体リザーバー 2 1 2 に返送される。また、右心室返送ライン 6 4 が肺動脈 1 3 2 の 3 方向ポート 2 6 0 とカニューレ 1 2 2 の間に接続されて、冠流出液を液体リザーバー 2 1 2 に返送させる。すなわち、ライン 5 8、6 0、6 2 及び 6 4 が保存回路 2 0 2 の静脈側 1 8 を形成して、液媒体を心臓から運び出す手段を提供する。

【0073】

大動脈流は、大動脈ライン 5 8 の一部をなす超音波フロープローブ 6 6 によって測定される。同様に、超音波フロープローブ 6 8 は、右心室から液体リザーバー 2 1 2 へと右心室返送ライン 6 4 を通って流れる冠流出液の冠血流を測定する。フロープローブ 6 6、6 8 によって生成された信号は、システムコントローラー 5 6 0 上のそれぞれの入口 6 6 A、6 8 A に送られる。あるいは、超音波フロープローブ 6 6 及び 6 8 によって生成された大動脈及び冠流信号は、ドナー心臓 1 2 の状態の監視及び保存システム 2 0 0 の動作状態を補助する少なくとも 2 つのチャンネルを有する図 1 に示した流量計 7 0 又は図 1 1 に示した流量計 5 6 2 などのマルチチャンネルデータレコーダー/コントローラーによって受信される。すでに述べたように、好ましい流量計は、トランスソニックシステムズ社製の 2
20 チャンネル流量計である。しかしながら、本態様の場合、セントラルコントローラー 5 6 0 が、様々なトランスデューサーによって生成される信号をフィードバック信号として受信することで、1 つのセントラルステーションからのすべての関連信号を監視することになる。あるいは、圧力トランスデューサー 7 2 及び 2 5 6 からの信号は、マルチチャンネルデータレコーダーによって監視し、ラップトップコンピューター 5 6 4 によって表示してもよい。好ましい装置としては、アドインストルメンツ (ADInstruments, Inc.) 社製の MacLab (登録商標) などの一体化ハードウェア/ソフトウェアシステムがある。次いで、これらのフィードバック信号を、コントロールライン 5 8 0 を介してポンプ 2 3 0 によって供給される圧力と流れ、ならびに双向コントロールライン 5 8 2 を介して熱交換器 2 1 0 の温度を監視し、調節するために用いることができる。また、セントラルプロセッサー又はコントローラー 5 6 0 は、オキシジェネーター 2 0 8 の温度プローブ出口(図示せず)からの温度フィードバック信号 5 8 4 を受信することも示した。
30

【0074】

冠流は、心臓 1 2 の上の後負荷カラム 6 0 の高さを調節し、ポンプ 2 3 0 によって生成される流速を調節することにより、許容される生理的範囲 (300~500 ml/分) 内に維持される。後負荷圧は約 70 mm 水銀柱に維持されるが、必要に応じて調節することができる。ドナー心臓 1 2 の腔内圧を測定するために、マイクロチップ圧力カテーテル 7 2 が左心房 1 3 4 を介して左心室に挿入される。好ましい圧力カテーテル 7 2 としては、ミラーインストルメンツ社製のタイプのものが挙げられる。圧力カテーテル 7 2 によって生成されるすべての圧力測定値は、やはり保存臓器 1 2 の状態の監視を補助するマックラ
40 ブ (MacLab) 社製のものなどのデジタル式圧力記録システム 7 4 を用いて記録され、表示される。開示されるように、圧力記録システム 7 4 は、多数の圧力測定値を記録し、表示することができる。他方、圧力カテーテル 7 2 により生成される信号は、保存又はディス
50

プレイ 7 2 A にオンラインでセントラルコントローラー 5 6 0 により受信されてもよい。

【0075】

本発明の一部として、コントローラー 5 6 0 は、保存期間中後負荷カラム 6 0 の高さを自動的に調節することができる機械式アクチュエーター (actuator) 又はアーム 5 6 6 (図 1 1) も制御するものとする。これは、フロープローブ 6 6、6 8 によって生成されるフロー信号、及び図に示したように、それぞれ 2 5 6 A と 7 2 A にオンラインでコントローラー 5 6 0 によって受信される圧力トランスデューサー 2 5 6 及び圧力カテーテル 7 2 によって生成される圧力信号を監視することで、達成される。

【0076】

あるいは、ペースメーカー及び内部除細動器 2 2 0 を、ペーシングリード (pacing lead) 2 2 1 を介して保存心臓 1 2 の心室壁に接続し、保存期間中の望ましくない不整脈を DC ショックによって矯正してもよい。

【0077】

オキシジェネーター 2 0 8 の第 2 のポートが、出口ライン 2 5 0 に酸素富化血液を供給し、この血液が白血球フィルター 2 5 4 に運ばれる。フィルター 2 5 4 の出口ライン 2 6 2 が、保存液を、第 1 のストップコック 2 6 6 と第 2 のストップコック 2 6 8 の間のライン 2 6 2 に一連する位置に置かれた血液透析フィルター 2 6 4 フィルターに送達させる。血液透析フィルター 2 6 4 は、保存臓器によって産生される可能性のある代謝老廃物を除去する働きをする。本用途に好ましい血液透析フィルター 2 6 4 としては、コーブ (Cobe) 社又はバクスター (Baxter) 社製のものがある。

【0078】

ストップコック 2 6 8 の出口が、濾過血液を 2 ポート滴下マニホールド 2 7 0 に供給し、このものが、それぞれ溶液バッグ 2 7 2 及び 2 7 4 から第 1 及び第 2 の保存溶液を受容する。図に示したように、滴下マニホールド 2 7 0 は、滴下マニホールド 2 7 0 を通って流れる保存液への本発明の化学物質溶液の送達を制御するのを補助する 2 つのストップコックバルブを具備している。滴下マニホールド 2 7 0 の出口ライン 2 7 6 は、強化保存液を液体リザーバー 2 1 2 に返送させるための 3 方向ポート 2 6 0 に接続される。具体的には示さないが、当該分野において公知のごとく、滴下バッグ 2 7 2、2 7 4 に含まれている化学物質溶液の滴下マニホールド 2 7 0 への滴下速度を個々に制御し調節するために、インフュージョンポンプが、各溶液バッグ 2 7 2、2 7 4 と滴下マニホールド 2 7 0 の間に挿入されることを認識しなければならない。

【0079】

保存システム 2 0 0 の様々なラインや要素を作製するためには、様々な材料を用いることができる。保存回路 2 0 2 のほぼすべてのラインと要素は常に保存液媒体と接触しているため、体外人工表面への液内血液曝露によって引き起こされる急性炎症性反応を抑制することが望ましい。この問題を解決するために、灌流回路 1 4 の中のすべての接触面をヘパリンでコーティング又は結合させて、補体と顆粒球の活性化を低減させてもよい。あるいは、ヘパリンは、保存回路 2 0 2 を通して循環する液媒体に直接的に導入してもよいし、他の生体適合性表面を回路 2 0 2 に利用してもよい。ヘパリンの導入は、回路の中の血液凝固を極力抑えるのに役立つ。

【0080】

さらに図 5 を参照しながら、保存システム 2 0 0 の動作についてさらに具体的に説明する。上記のように、ドナー心臓は、拍動状態又は非拍動すなわち停止状態のいずれかの状態で採取され、保存チャンバー 2 0 6 に入れられる。この時点で、遠心ポンプ 2 3 0 が酸素富化され再加温された血液を、ライン 2 4 8 を通して移動させている。プライミングの際は、セレクトーバルブ 5 0 が、血液が初期灌流ライン 5 2 と左心房供給ライン 5 4 を同時に通過するような位置に置かれる。保存回路 2 0 2 の動脈ライン 1 6 が、気泡又は空気ポケットの存在を排除するのに十分にプライミングされたら、初期灌流ライン 5 2 に液体を供給するための位置にバルブ 5 0 が回転される。次いで、大動脈ライン 5 8 は、大動脈カニューレ 1 2 0 を用いて大動脈 1 3 0 に接続され、固定される。この手順により、血液

は大動脈ライン５８に流れ込み、大動脈１３０を介して非活動拍動状態のドナー心臓１２をただちに灌流する。

【００８１】

あるいは、コネクタ２５８上のストップコックを閉じて、大動脈１３０への血流を最大化させてもよい。この大動脈１３０を介する順向灌流の手順は、ドナー臓器の安定化を図るとともに、装置取付け時間を確保するために、約１０～１５分間にわたり実施される。この装置取付けの際に、残りのフローラインはドナー心臓１２に接続される。より具体的には、大動脈ライン５８と大動脈１３０の間の接続が完了し、液漏れがないかチェックされ、供給ライン５４が左心房１３４に接続され、右心室返送ライン６４が肺動脈１３２に接続される。次いで、肺静脈、上部及び下部大静脈が手術用縫合糸を用いて閉鎖される。この初期接続プロトコルの際は、あらゆる過剰血流は保存コンテナ２０６内に閉じ込められ、リザーバー２１２に返送される。

10

【００８２】

安定化段階終了時に、大動脈１３０への流れが、左心房供給ライン５４を介する左心房１３４への流れを同時的かつ徐々に増大させるとともに、初期灌流ライン５２を通る流れを徐々に遮断する回転セクターバルブ５０によって、正常動作位置まで戻される。次いで、コネクタ２５８のストップコックが開き、血液を、後負荷ライン６０と返送ライン６２を通して流れさせる。次いで、この手順が、ドナー心臓１２を非活動状態から活動状態に切り換え、血液がドナー心臓１２によって保存回路２０２の返送ライン１８を通して圧送され、パルス状冠流送達を確実にする。

20

【００８３】

動脈又は送達ライン１６を通るドナー心臓１２への血流は、遠心ポンプ２３０によって補助される。流速、圧力及び温度は、保存液の圧力と流速を制御するためのポンプヘッド２３０のスピードを調節するコントローラ５６０によって監視される。ドナー心臓１２は、保存チャンバ２０上の後負荷カラム６０の垂直位置によって作り出される後負荷圧に抗して拍動させ、これによりパルス状冠流が発生する。また、酸素富化血液が冠血管系に供給され、冠血管系から来る脱酸素化血液が右心室から肺動脈返送ライン６４へと圧送され、リザーバー２１２に返送される。この時点で、ドナー心臓１２は、保存期間中、生存性の拍動状態に維持される。

【００８４】

30

ここで図６に移り、保存システム２００の別の構成を示す。図からわかるように、図６に示した保存システム２００は、図５に示した要素のうちの多くのものから成るが、非パルス状又は半定常流ではなく、パルス状冠流がドナー心臓１２に供給されるという主な相違点がある。したがって、この構成は、ドナー心臓１２が拍動非活動状態で保存されるために、液体運搬ラインのいくつかを無くすることができる。

【００８５】

本態様においては、保存システム２００は、一体化された保存コンテナ２０６とリザーバー２１２を含む同様の一体化保存デバイス２０４と中空繊維膜オキシジェネーター２０８と一体化熱交換器２１０を含む。オキシジェネーター２０８と熱交換器２１０は、上記と実質的に同様の方法で操作される。すでに述べたように、リザーバー２１２の中で保存される保存液は、出口ライン２２８を介して、パルスポンプ２８０へ送達されるべくリザーバー出口２２２を通して流れる。パルスポンプ２８０は、電気制御ユニット２８２によってパルス駆動される。本用途に好ましいパルスポンプは、サーモカルディオシステムズ社製Heartmate電気補助ポンプ又はバクスターヘルスケア社製Novocor（登録商標）左心室補助ポンプのいずれかである。あるいは、本態様の保存回路２０２とも適合性がある、より低コストでパルス流の機能を提供する、より低い厳格度の規格に合わせて設計された他のパルスポンプもある。

40

【００８６】

すなわち、パルスポンプ２８０は、遠心ポンプ２３０によって生成される定常流とは逆に、パルス流を生成する。熱交換器２１０とオキシジェネーター２０８を通る保存液の流

50

れは、上記したものと実質的に同様である。次いで、第1の出口ライン248が、保存液を動脈フィルター252に運ぶ。フィルター252の出口は、その一体化された一部として形成された同様の圧力トランスデューサー256を有するストップコックコネクタ284に接続される。次いで、保存液は大動脈送達ライン286を通して、大動脈カニューレ120を介して大動脈130に流れ込む。送達ライン286中の液体の圧力は、圧力トランスデューサー256を通して監視することができる。この大動脈130への反対方向での保存液送達法は、冠血管系を、酸素富化血液と本発明の様々な化学強化剤から成る液媒体で灌流させる。次いで、冠流出液が、肺動脈132を通して、カニューレ122に圧送される。次いで、冠流出液が肺動脈返送ライン288を通して液体リザーバー212に返送される。再循環ライン250、ならびにそれに配置されている白血球フィルター254、血液透析フィルター264及び滴下マニホールド270をはじめとする様々な要素は、上記と実質的に同様の方法で動作することが注目される。また、大動脈送達ライン286及び肺動脈返送ライン288はそれぞれが、送達及び返送ラインを通過する流速を測定するための超音波フロープローブ66、68（それぞれ）を具備していることも示した。

【0087】

図6の代替構成の一部として、保存コンテナ206はドナー心臓12を入れるために同様のサイズとされ、約500～3000mlの液媒体を保存するための液体リザーバー212を構成している。しかしながら、1つのポリウレタンフィルター214と1つのシリコン製消泡スクリーン216だけ用いられる。図からわかるように、保存回路202へのこの変更は、順向灌流技術を用いて冠動脈に供給するために、大動脈130へ酸素富化血液を運ぶための1つのライン又は送達手段、及びドナー心臓12から冠流出液（脱酸素化血液）を運び出すために肺動脈に連結される1つのライン又は手段だけの使用を可能ならしめるものである。すなわち、パルスポンプ282によって提供されるパルス流により、左心房とつながるカニューレや灌流ラインを追加する必要がなくなる。このパルス流が、冠痙攣、冠内皮障害を予防するとともに、保存臓器の微小循環を適正化するための生理的特性を冠流に提供する。ドナー心臓12を拍動非活動状態で保存することで、酸素消費量の低減と後負荷カラムに対するポンプのストレスの低減を図ることができる。これによりさらに、細胞代謝と細胞老廃物が低減され、保存期間の延長につながる。あるいは、左心室内に心臓内ベントを留置して、大動脈弁から漏出する血液を排出してもよい。

【0088】

該代替構成の一部として、保存コンテナ206はドナー心臓12を入れるために同様のサイズとされ、約500～3000mlの液媒体を保存するための液体リザーバー212を構成している。しかしながら、液媒体と保存臓器（図示せず）を分離するための内部隔壁が存在する。本構成においては、回路の液媒体から分離されたりザーバーの上端部に臓器が置かれる。本構成によれば、保存及び輸送期間中、保存臓器を完全に可視化することができる。

【0089】

以上、移植用のドナー心臓の保存について説明したが、保存システム200を用いて、再建手術やその他のタイプの手術の際の心臓の維持を図ることもできるということも、本発明の範囲に含まれる。すなわち、本手順によれば、個体の心臓を摘出して、本発明の保存回路202に入れ、体外側で手術することができる。この場合、患者は、当該分野において公知のごとく、適当なバイパス及び心臓/肺マシンにより、一時的に維持されることができる。しかしながら、心臓又はその他の臓器を矯正手術のために摘出し、その臓器を生存状態に保てば、通常であれば複雑で高リスクであると思われる手順を、体外側の臓器に対して容易に実施することができる。臓器に対する手術が完了したら、その臓器を元の患者の体内に再移植する。別の用途としては、癌治療のための化学療法により、臓器を摘出して維持し、その臓器を灌流することがある。化学療法の手順終了後、臓器を再移植することができる。この手技は、肝臓、腎臓、又は脾臓の癌の治療のためにとくに有用である。すなわち、本発明の開示内容による保存システム200は、移植用ドナー臓器を生存状態に保つこと以外にも、様々な用途を提供する。

【0090】

ここで、図7～10を参照しながら、本発明の教示による保存システムの別の態様について開示する。下記説明を検討すれば、本発明の保存システムはまた、腎臓、肝臓、肺、脾臓、小腸、及び重度の熱傷若しくは外傷患者、又はガン患者にさえ移植のために使用することができる筋遊離皮弁（myocutaneous free flap）など、特に限定なく様々な固体臓器を保存するために利用できることが認められるだろう。該保存システムは、移植又は形成及び再建手術のために、大動脈などの様々な血管、及び静脈移植片を生存状態に保つ目的にも用いることができる。本発明のこの態様によれば、生存状態に保存又は維持すべき固体臓器は、当該臓器のためにとくに設計されたソフトシェルバッグ（soft shell bag）の中に封入される。適合性のある血液を含んだ保存液が臓器に送達され、臓器から運び出されるように、少なくとも1つの動脈と1つの静脈がカニューレ留置される。すなわち、本代替構成に必要な保存回路は、上記したようにドナー心臓を保存するために用いられるものと同様である。

10

【0091】

とくに図7を参照して、腎臓310を保存するための保存システム300を示す。腎臓保存回路302は、酸素富化液体を腎臓310に送達し、劣化液体を腎臓310から運び出す働きをする。腎臓保存回路302も、保存コンテナ206及び液体リザーバー212を形成する一体化保存デバイス204、熱交換器210、及びオキシジェネーター208を利用する。加温され酸素富化された保存液は、出口ライン312を介して、オキシジェネーター208の1ポートから動脈フィルター314へと運ばれる。超音波フロープローブ316が、ライン312を通る流速を測定する。ライン312は、動脈ストップコックコネクター318に接続する。圧力トランスデューサー320がストップコックコネクター318の反対側末端に形成されており、ソフトシェルバッグの動脈フィッティング（fitting）322にやはり接続する。動脈カニューレ324が動脈フィッティング322の中に挿入されていて、ソフトシェルバッグ360の保存チャンバー364の中に伸びている。次いで、動脈カニューレ324は、ドナー腎臓310に酸素富化保存液を送達するために腎動脈326に接続する。同様に、返送ライン328が液体リザーバー212の上端部カバーアセンブリ22と静脈ストップコックコネクター330の間に伸びている。劣化液の返送流を監視するために、返送ライン328に沿って超音波フロープローブ356も設けられている。コネクター330の反対側末端は、ドナー腎臓310から運び出された劣化液媒体の圧力を監視するために用いられる圧力トランスデューサー332も具備している。圧力トランスデューサー332は、挿入された静脈カニューレ336も含む静脈フィッティング334に接続する。静脈フィッティング334もソフトシェルバッグ360と一体的に形成されていることが好ましい。静脈カニューレ336は、ドナー腎臓310の腎静脈338に接続される。腎臓310の尿管340は、ライン344を通して目盛り付き容器346に尿を運び込むための尿管コネクター348とやはり一体化されている尿管カニューレ342に接続される。容器346を変更しなければならない場合、又は尿のサンプルを採取しなければならない場合に、ライン344を通る流れを停止させるためのストップコックコネクター348がライン344に沿って設けられている。また、液体は、ストップコック354を通して容器346から放出させてもよい。容器346の目盛りは、保存期間中、腎臓310の尿産生を監視できるようにする。

20

30

40

【0092】

他の関連態様の場合と同様、オキシジェネーター208は、白血球フィルター254及び任意に設けられる血液透析フィルター264に温度制御酸素富化保存液を送達する第2の再循環ライン250を具備している。フィルター264の出口は、溶液バッグ272、274から様々な滴下速度で化学物質溶液を受容する同様の2ポート滴下マニホールド270に接続する。強化保存液は、返送ライン276を介してリザーバー212に返送される。化学物質溶液の滴下速度は、上記のように、適当なインフュージョンポンプ（図示せず）によって制御される。わかるように、任意の固体臓器を保存するための回路を通して液媒体を循環させるために、遠心ポンプ230又はパルスポンプ280を用いることがで

50

きる。

【0093】

腎臓保存回路302と関連する封入手段は、シールされた本体部分362と保存チャンバー364を含むほぼ矩形のプラスチックバッグ360を含む。消泡材ライン、ソフトシェル（図示せず）、内側ジップロッククロージャー366、及び外側ジップロッククロージャー368が保存チャンバー364の外周に設けられている。すなわち、これらのクロージャー366、368は、かかる臓器が上記のように挿入され、正しくカニユーレ留置されるようにするために、シールされた本体部分362についてジップを解除して開放することができるフラップ（flap）370を形成している。次いで、クロージャー366、368が、かかる臓器を入れて、保存チャンバー364を形成するためにシールされる。10
ヒートシールによって形成されている強化部材384が、クロージャー366、368の末端に置かれている。構造剛性を強化するために、ならびに保存チャンバー364の中に残留する液体が好ましくない液漏れを起こすのを防止するための一次シール及び二次シールを提供するために、2つのジップロッククロージャー366、368が設けられている（互いに向き合って）。ベントアセンブリー（vent assembly）372が本体部分362の中に一体化されていて、両方のジップロッククロージャー366、368の下方、保存チャンバー364の中に伸びている。ベント372の上端部は、保存チャンバー364からの空気の出し入れを可能にするストップコックバルブ374を具備している。また、保存チャンバー364は、フラップ370を正しくシーリングした後で、ベント372を介して、生理食塩水などの生体適合性液体、又は薬学的に活性な液体を満たすこともできる20
ものとする。

【0094】

腎臓保存バッグ360は、保存バッグにさらに構造剛性を与えるとともに、一定の形状を維持することをさらに補助する1つ以上の強化リブ（rib）376を設けることもできる。また、バッグを1対のバッグハンガー382によって水平支持部材380から懸垂させる保存バッグ360の各コーナーの中にホール378が設けられている。ソフトシェルバッグ360の利点の1つとして、バッグによって保護しつつ、臓器に超音波プローブを当てることができるために、腎臓310をバッグ360に入れたままで超音波検査を実施することができるということがある。

【0095】

ここで、図8に移り、肝臓を保存するための保存システム300を示す。肝臓保存回路304は、酸素富化液媒体を肝臓390に送達し、劣化液体を肝臓390から運び出す働きをする。肝臓保存回路304も、保存コンテナ206及び液体リザーバー212を形成する一体化保存デバイス204、熱交換器210、及びオキシジェネーター208を利用する。加温され酸素富化された保存液は、出口ライン312を介して、オキシジェネーター208の1つのポートから動脈フィルター314へと運ばれる。超音波フロープローブ316が、上記のようにして、ライン312を通る流速を測定する。この位置で、ライン312は2つのラインに分岐する。1つは動脈ストップコックコネクタ392で終了し、他方の分岐は動脈ストップコックコネクタ394で終了する。各ストップコックコネクタ392、394は、その反対側末端に形成された圧力トランスデューサー396、398（それぞれ）も具備している。コネクタ392は、ソフトシェルバッグと一体的に形成されている動脈フィッティング400にも接続する。適当なカニユーレ402が動脈フィッティング400の中に挿入され、ソフトシェル肝臓バッグ440の保存チャンバー444の内部に伸びている。次いで、カニユーレ402は、酸素富化保存液をドナー肝臓390に送達するための門脈404に接続する。動脈ストップコックコネクタ394も、ソフトシェルバッグの動脈フィッティング400に接続する。動脈カニユーレ408が動脈フィッティング406の中に挿入され、ソフトシェルバッグ440の保存チャンバー444の内部に伸びている。次いで、動脈カニユーレ408は、酸素富化保存液をドナー肝臓390の左右葉に送達するために分岐する肝動脈410に接続する。同様に、返送ライン412が液体リザーバー212の上端部カバーアセンブリー22と、やはりソフ40
50

トシエルバッグ４４０の中に一体的に形成されている返送フィッティング４１６に順に接続する返送ストップコックコネクタ４１４との間に伸びている。

【００９６】

示すように、劣化保存液がそこから直接的に保存チャンバー４４４に流れ込めるように、下大静脈４１８は開放され、カニューレ留置されないままである。すなわち、返送フィッティング４１６は、劣化液を返送ライン４１２から出入りできるように、出口を提供している。返送ライン４１２に沿って、劣化液の返送流を監視するための超音波フロープローブ４２０が設けられている。依然として肝臓３９０に付着している胆嚢４２２は、やはりフィッティング４２６を挿入されている適当な胆嚢カニューレ４２４に接続される。ライン４３０を通して目盛りつき容器３４６に入る胆汁の流れを調節するためのストップコックコネクタ４２８がフィッティング４２６に接続される。ストップコックコネクタ４２８はまた、容器３４６を変更しなければならない場合又は胆汁のサンプル採取のために、ライン４３０を通る流れを停止させる。また、液体は、ストップコック３５４を通して容器３４６から放出させてもよい。容器３４６の目盛りは、保存期間中、胆嚢４２２の胆汁産生を監視できるようにする。

10

【００９７】

他の関連態様の場合と同様、オキシジェネーター２０８は、白血球フィルター２５４及び任意に設けられる血液透析フィルター２６４に温度制御酸素富化保存液を送達する第２の再循環ライン２５０を具備している。フィルター２６４の出口は、溶液バッグ２７２、２７４から様々な滴下速度で化学物質溶液を受容する同様の２ポート滴下マニホールド２７０に接続する。次いで、強化保存液は、返送ライン２７６を介してリザーバー２１２に返送される。化学物質溶液の滴下速度は、上記のように、適当なインフュージョンポンプ（図示せず）によって制御される。

20

【００９８】

肝臓保存回路３０４と関連する封入手段はまた、シールされた本体部分４４２と保存チャンバー４４４を含むほぼ矩形のプラスチックバッグ４４０を含む。肝臓バッグ４４０は、以下に説明する腎臓バッグ３６０と同じ要素の多くのものが共通していることが注目される。

【００９９】

内側ジップロッククロージャ３６６と外側ジップロッククロージャ３６８が保存チャンバー４４４の外周に設けられている。すなわち、これらのクロージャ３６６、３６８は、かかる臓器が上記のように挿入され、正しくカニューレ留置されるようにするために、シールされた本体部分３６２についてジップを解除して開放することができるフラップ３７０を形成している。次いで、クロージャ３６６、３６８が、かかる臓器を入れて、保存チャンバー３６４を形成するためにシールされる。ヒートシールによって形成されている強化部材３８４が、クロージャ３６６、３６８の末端に置かれている。構造剛性を強化するために、ならびに保存チャンバー３６４の中に残留する液体が好ましくない液漏れを起こすのを防止するための一次シール及び二次シールを提供するために、２つのジップロッククロージャ３６６、３６８が設けられている（互いに向き合って）。１対のベントアセンブリー３７２が本体部分３６２の中に一体化されていて、両方のジップロッククロージャ３６６、３６８の下方、保存チャンバー４４４の中に伸びている。各ベント３７２の上端部は、保存チャンバー４４４からの空気の出し入れを可能にするストップコックバルブ３７４を具備している。また、保存チャンバー４４４は、フラップ３７０を正しくシーリングした後で、ベント３７２を通して、生体適合性又は薬学的に活性な液体を満たすこともできるものとする。

30

40

【０１００】

肝臓保存バッグ４４０は、保存バッグにさらに構造剛性を与えるとともに、一定の形状を維持することをさらに補助する１つ以上の強化リブ３７６を設けることもできる。また、バッグを１対のバッグハンガー３８２によって水平支持部材３８０から懸垂させる保存バッグ４４０の各コーナーの中にホール３７８が設けられている。

50

【0101】

ここで、図9に移り、脾臓450を保存するための保存システム300を示す。脾臓保存回路306は、酸素富化液媒体を脾臓450に送達し、劣化液体を脾臓450から運び出す働きもする。示すように、脾臓450は、十二指腸452と共に採取される。脾臓保存回路306も、一体化保存デバイス204を利用する。加温され酸素富化された液媒体は、出口ライン312を介して、オキシジェネーター208の1つのポートから動脈フィルター314へと運ばれる。超音波フロープローブ316が、動脈ライン312を通る流速を測定する。ライン312は、動脈ストップコックコネクタ454に接続する。圧力トランスデューサー456がストップコックコネクタ454の反対側末端に形成されており、ソフトシュルバッグと一体的に形成されている動脈フィッティング458に接続する。動脈カニューレ460が動脈フィッティング458の中に挿入されていて、ソフトシュルバッグ490の保存チャンバー494の中に伸びている。次いで、動脈カニューレ460は、脾臓450に酸素富化保存液を送達するために脾臓/ 十二指腸動脈462に接続する。同様に、返送ライン464が液体リザーバー212の上端部カバーアセンブリ22と静脈ストップコックコネクタ466の間に伸びている。返送ライン464に沿って超音波フロープローブ465が設けられている。コネクタ466の反対側末端はまた、脾臓450から運び出される劣化液媒体の圧力を監視するために用いられる圧力トランスデューサー468も具備する。圧力トランスデューサー468は、その中に挿入された静脈カニューレ472も含む静脈フィッティング470に接続する。静脈フィッティング470もソフトシュルバッグ490の中に一体的に形成されていることが好ましい。動脈カニューレ472は、脾臓450の脾静脈及び／又は門脈に接続する。脾臓450の脾管476は、ライン344を通して同様の目盛り付き容器346に脾液を運び込むための一体化カニューレフィッティング480の中にやはり挿入されている適当なサイズのカニューレ478に接続される。上記したように、ストップコックコネクタ482がライン344に沿って設けられていて、容器346を変更しなければならない場合に、ライン344を通る流れを停止させる。また、液体は、ストップコック354を通して容器346から排出させてもよい。容器346の目盛りは、保存期間中、脾臓450の脾液産生を監視できるようにする。

【0102】

他の関連態様の場合と同様、オキシジェネーター208は、白血球フィルター254及び任意に設けられる血液透析フィルター264に温度制御酸素富化保存液を送達する第2の再循環ライン250を具備している。フィルター264の出口は、溶液バッグ272、274から様々な滴下速度で化学物質溶液を受容する2ポート滴下マニホールド270にも接続する。強化液媒体は、返送ライン276を介してリザーバー212に返送される。化学物質溶液の滴下速度は、上記のように、適当なインフュージョンポンプ(図示せず) によって同様に制御される。

【0103】

脾臓保存回路306と関連する封入手段は、シールされた本体部分492と保存チャンバー494を含むほぼ矩形のプラスチックバッグ490を含む。内側ジップロッククロージャー366と外側ジップロッククロージャー368が保存チャンバー494の外周に設けられている。すなわち、これらのクロージャー366、368は、かかる臓器が上記のように挿入され、正しくカニューレ留置されるようにするために、本体部分362についてジップを解除して開放することができるフラップ370を形成している。示すように、フラップ370の1つのコーナーをジップ解除してその動作を示している。次いで、クロージャー366、368が、かかる臓器を入れて、保存チャンバー494を形成するためにシールされる。ヒートシールによって形成されている強化部材384が、クロージャー366、368の末端に置かれている。構造剛性を強化するために、ならびに保存チャンバー494の中に残留する液体が好ましくない液漏れを起こすのを防止するための一次シール及び二次シールを提供するために、2つのジップロッククロージャー366、368が設けられている(互いに向き合って)。脾臓バッグ490の特徴の1つとして、保存チ

チャンバー４９４の最下部の中に残留する液体を採取する働きをする勾配部分４８４がある。ベントアセンブリー３７２が本体部分４９２の中に一体化されていて、両方のジップロッククロージャー３６６、３６８の下方、保存チャンバー４９４の中に伸びている。上端部ベント３７２は、保存チャンバー４９４からの空気の出し入れを可能にするストップコックバルブ３７４を具備している。また、保存チャンバー４９４は、フラップ３７０を正しくシーリングした後で、ベント３７２を介して、生理食塩水などの生体適合性液体、又は薬学的に活性な液体を（臓器の外部と接触又は浴浸するため）満たすこともできるものとする。脾臓保存バッグ４９０は、保存バッグ（懸垂された状態）にさらに構造剛性を与えるとともに、一定の形状を維持することをさらに補助する１つ以上の強化リブ３７６を設けることもできる。また、バッグを１対のバッグハンガー３８２によって水平支持部材３８０から懸垂させる保存バッグ４９０の各コーナーの中にホール３７８が設けられている。ソフトシェルバッグ４９０の利点の１つとして、バッグのプラスチック壁によって保護しつつ、臓器に超音波プローブを当てることができるため、その中に保存されている臓器に対して超音波検査を実施することができるということがある。上記開示の脾臓の場合と同様の方法で、小腸を保存することができることも注目される。

10

【０１０４】

図１０を参照しながら、１つ又は２つの肺５００を保存するための保存システム３００を示す。肺保存回路３０８は、酸素富化液媒体を肺５００に送達し、劣化液体を肺５００から運び出す働きもする。肺保存回路３０８も、上記に示したように、一体化保存デバイス２０４を利用する。加温され酸素富化された保存液媒体は、出口ライン３１２を介して、オキシジェネーター２０８の１ポートから動脈フィルター３１４へと運ばれる。超音波フロープローブ３１６が、ライン３１２を通る流速を測定する。ライン３１２は、動脈ストップコックコネクター５０８に接続する。圧力トランスデューサー５１０がストップコックコネクター５０８の反対側末端に形成されており、ソフトシェルバッグとともに成形又は一体化されていることが好ましい動脈フィッティング５１２に接続する。動脈カニューレ５１４が動脈フィッティング５１２の中に挿入されていて、ソフトシェルバッグ５３０の保存チャンバー５３４の中に伸びている。次いで、それは動脈カニューレ５１４は、肺動脈５１６に接続し、次いで、肺５００に酸素富化保存液媒体を送達するために各肺に分岐している。上記と同様に、１対の返送ライン５１８が液体リザーバー２１２の上端部カバーアセンブリー２２と１対のストップコックコネクター５２０の間に伸びている。示すように、各ストップコックコネクター５２０は、ソフトシェルバッグ５３０と一体的に形成され、保存チャンバー５３４の中に形成された採取部分５２２と液体交通する位置に置かれている。劣化液体の返送流を監視するために、各返送ライン５１８に沿って超音波フロープローブ５２４が設けられている。具体的には示さないが、肺５００の肺静脈はカニューレ留置されず、むしろ保存チャンバー５３４に直接的に排出されるようになっている。具体的に示すように、保存チャンバー５３４の下部は、採取部分５２２への劣化液体の流れを促進するための弧状面５２６を具備している。

20

30

【０１０５】

他の関連態様の場合と同様、オキシジェネーター２０８は、白血球フィルター２５４及び任意に設けられる血液透析フィルター２６４に温度制御酸素富化保存液を送達する第２の再循環ライン２５０を具備している。フィルター２６４の出口は、溶液バッグ２７２、２７４から所定の滴下速度で化学物質溶液を受容する同様の２ポート滴下マニホールド２７０に接続する。次いで、強化保存液媒体は、返送ライン２７６を介してリザーバー２１２に返送される。化学物質溶液の滴下速度も、上記のように、適当なインフュージョンポンプ（図示せず）によって制御される。

40

【０１０６】

肺保存回路３０８と関連する封入手段も、シールされた本体部分５３２と保存チャンバー５３４を含むほぼ矩形のプラスチックバッグ５３０を含む。内側ジップロッククロージャー３６６と外側ジップロッククロージャー３６８が保存チャンバー５３４の外周に設けられている。すなわち、これらのクロージャー３６６、３６８は、肺が上記のように挿入

50

され、正しくカニユーレ留置されるようにするために、シールされた本体部分 5 3 2 についてジップを解除して開放することができるフラップ 3 7 0 も形成している。次いで、クロージャー 3 6 6、3 6 8 が、肺を入れて、保存チャンバー 5 3 4 を形成するためにシールされる。ヒートシールによって形成されている強化部材 3 8 4 が、クロージャー 3 6 6、3 6 8 の末端に置かれている。構造剛性を強化するために、ならびに保存チャンバー 5 3 4 の中の残留液体が好ましくない液漏れを起こすのを防止するための一次シール及び二次シールを提供するために、2 つのジップロッククロージャー 3 6 6、3 6 8 が設けられている（互いに向き合って）。1 対のベントアセンブリー 3 7 2 が本体部分 5 3 2 の中に一体化されており、両方のジップロッククロージャー 3 6 6、3 6 8 の下方、及び保存チャンバー 5 3 4 の中に伸びている。各ベント 3 7 2 の上端部は、保存チャンバー 5 3 4 との双方向液体交流を可能にするストップコックバルブ 3 7 4 を具備している。示すように、気管 5 0 2 が、やはり肺保存バッグ 5 3 0 と一体的に形成されている換気チューブ及びカニユーレ 5 0 4 に接続されている。容積調節空気が、適当な換気マシン 5 0 6 によって換気ライン 5 0 4 に供給される。肺は、かかる肺の肺胞の崩壊を防止するために、適当な換気マシン 5 0 6 によって定期的に換気しなければならないため、保存チャンバー 5 3 4 によって規定される容積を、肺 5 0 0 の対応する拡張及び収縮に合わせて拡張及び収縮させる必要がある。すなわち、開放ベント 3 7 2 は、保存チャンバー 5 3 4 への空気の出入りを可能にする。この拡張及び収縮は、肺を呼吸させるための任意の手段によって、行うことができる。

10

【0107】

20

肺保存バッグ 5 3 0 は、実質的に上記と同様に機能する 1 つ以上の強化リブ 3 7 6 を設けることもできる。また、バッグを 1 対のバッグハンガー 3 8 2 によって水平支持部材から懸垂させる保存バッグ 5 3 0 の各コーナーの中にホール 3 7 8 が設けられている。この特徴については具体的には示さないが、バッグハンガー 3 8 2 は図 7～9 に示したように機能するものとする。

【0108】

ここで、図 1 1 に移り、本発明の好ましい態様による移動式保存システム 5 4 0 を示す。より具体的には、移動式保存システム 5 4 0 は、4 つのロッキングキャスター 5 4 4 を有する本体 5 4 2 を具備している。移動式保存システム 5 4 0 の一方の側は、保存回路 2 0 2 の要素を収納するための保存エリア 5 4 6 を具備している。輸送中の保存回路 2 0 2 を保護するためのカバー 5 4 8 が設けられている。移動式保存システム 5 4 0 のもう一方の側は、エレクトロニクス部分 5 5 0 を具備している。示すように、エレクトロニクス部分 5 5 0 は、バッテリーと無停電電力供給装置（UPS）5 5 4 を有する電源 5 5 2、及び電力コンバーター 5 5 6 を含む。示すように、ポンプコントローラー 5 5 8 が、電源 5 5 2 に隣接して設置されており、このものは、遠心ポンプ 2 3 2 のコントローラー又はパルスポンプ 2 8 0 のコントローラーユニット 2 8 2 のいずれかであることができる。加熱/冷却コントロールユニット 2 3 6 は、電源 5 5 2 とポンプコントローラー 5 5 8 の上端部に位置することが好ましい。水循環ライン 2 4 0 が熱交換器 2 1 0 とウォーターヒーター/クーラーユニット 2 3 6 の間に伸びていることも示した。また、調節酸素タンク 1 7 8 が保存エリア 5 4 6 の中に固定されている。システムプロセッサ/コントローラー 5 6 0 がウォーターヒーター/クーラーユニット 2 3 6 の上端部に設けられている。最後に、2 チャンネル流量計 5 6 2 がエレクトロニクス部分 5 5 0 の上端部に一体化されている。移動式保存システム 5 4 0 の上端部に固定又は一体化させることができるノートパソコン 5 6 4 も示した。パソコン 5 6 4 のディスプレイは、システムコントローラー 5 6 0 から受信される様々な圧力及びフロー信号を表示している状態で示した。システムコントローラー 5 6 0 は、保存、輸送、評価、又は蘇生期間中に記録されるすべてのデータ（フロー、圧力、酸素飽和度、容量、及び心電図（EKG）活動）のデジタル保存のためのデータロガー（図示せず）も有している。

30

40

【0109】

エレクトロニクス部分 5 5 0 の内部の要素は、移動式保存システム 5 4 0 の動作を監視

50

するための様々なディスプレイも具備している。より具体的には、ウォーターヒーター/クーラーユニット236は、温度ディスプレイ586を有する。セントラルプロセッサ/コントローラー560は、セントラルコントローラー560によって受信及び/又は処理される任意のデータを好ましく表示するための3つのディスプレイ588を具備していることが示されている。最後に、流量計562は、保存回路202を通して流れる保存液媒体の流速を表示するための2つのディスプレイ590を具備していることが示されている。また、機械式コントロールアーム566がシステムコントローラー560から出て、操作されることも示した。

【0110】

移動式保存システム540の特徴の1つは、ピボットブラケット (pivot bracket) 568とピボット可能に連結されているヒンジアーム570を有することである。アーム570の外側末端からはロッド又はポール572が垂直に伸びている。ポール572は、それにクランプ固定された様々な支持ブラケットを有することができる。より具体的には、クランプブラケット574はポンプドライバ232を支持する。クランプブラケット576は、一体化保存コンテナ204を支持するための半円状部材578を具備している。最後に、溶液バッグ272及び274がそれから懸垂されるように、水平支持部材380が設けられている。

【0111】

図11に示した移動式保存システム540は必ずしもスケール図面を描く必要はなく、その中に組み込まれた代表的保存回路202を含むということに特に注目すべきである。すなわち、当業者であれば、本明細書で開示する保存回路はいずれのものも、保存エリア546の範囲内で構成され、エレクトロニクス部分550に接続することができることを認識するであろう。具体的には示さないが、圧力トランスデューサー72、256及びフロープローブ66、68によって生成される信号がプロセッサ/コントローラー560及び流量計562に接続されることも理解すべきである。また、コントローラー560は、メドトロニック社により製造されるような、一体化オンラインヘマトクリット及び酸素飽和度センサーからの様々な信号も受信するものである。また、任意の固体臓器を保存又は維持するためのソフトシェル保存バッグ360、440、490、530も、保存エリア546の中で構成され、懸垂させてもよい。

【0112】

移動式表示システム540の中に封入されている電気要素は、専用電源552によって電力が供給されるものとする。開示されるように、電源552は、それに封入されている電子装置に応じて、適切な60/50Hzレベルで汎用110/220V AC電力を供給する。電源552は、レセプタクルを介して12~24ボルトの範囲のDC電源を受容できるだけでなく、60/50Hzで110/220VのAC電力を受容することもできる。すなわち、電源552は、救急車などの陸上交通手段、及び飛行機やヘリコプターなどの航空機に見られる様々な電源から電力を受容することができる双方向DC/AC電力コンバーター556も具備している。さらに、電源552は、外部電力が利用できないときに、必要なレベルの電力を移動式保存システムに送達するためのUPS554の形での保存エネルギーデバイスのいくつかの型も含むものとする。

【0113】

ここで図12に移り、保存システム200及び300に関連する様々な方法について要約する。下記説明を検討すれば、当業者であれば、開示した方法を成す工程は、本発明の様々な代表的態様によって根拠づけられるということを容易に理解するであろう。要するに、ドナー心臓12などのドナー臓器はブロック600で採取される。次に、ドナー臓器は、保存回路200などの保存回路に接続され、ブロック602で示されるように、保存コンテナ206の中に置かれる。ブロック604では、本発明の保存液媒体が、ドナー臓器の好ましくは動脈である少なくとも1つの大血管に送達される。ブロック606では、劣化した保存液媒体がドナー臓器から運び出される。ブロック608では、液媒体及び/又はドナー臓器の温度が、約20℃と約37℃の間の実質的に正常体温の温度に保たれ

10

20

30

40

50

る。ブロック 610 では、保存液媒体の少なくとも一部がオキシジェネーター 208 によって酸素富化される。ブロック 612 では、保存液媒体が上記のようにして濾過される。ブロック 614 では、セントラルコントローラー 560 や流量計 562 などにより、保存液媒体の流速及び/又は圧力を測定し、監視することができる。ブロック 616 では、浴浸又は液媒体の中の化学物質溶液を臓器の外部に供給するために、保存液媒体を、ドナー臓器の外部に任意に送達させることもできる。最後に、返送ライン 618 は、本法を反復し、ブロック 604 におけるドナー臓器の大血管への保存液の送達を続けることによって、最大 24 時間まで又はそれ以上の時間にわたり保存期間を継続させることができるようにする。

【0114】

本発明の液媒体は、全血と保存溶液を含む。上記したように、本発明の組成物、方法及びシステム/デバイスのあるものは、保存されている 1 つ又は複数の臓器と適合性のある全血を利用する。基礎試験及び臨床試験により、ドナー又はドナー適合性血液灌流液は、より好適な基質、酸素送達、内因性フリーラジカールスカベンジャー、高力価緩衝液、及び改善されたコロイド浸透圧を供給するため、臨床ドナー心臓保存の代替手段としてより適していることが示されている。保存されている 1 つ又は複数の臓器において経時的に悪影響を及ぼす可能性のあるある種の要素又は構成成分がすでに除去されている全血を任意に利用することもできる。たとえば、1 つの態様においては、本発明において用いる前に、白血球除去フィルターを通過させることによって、全血を処理し、白血球除去血を得る。本発明の目的の 1 つは、ドナーに最も近い環境を提供することであるため、全血の適合性が高ければ高いほど、保存に成功する可能性が高まるものと思われる。

【0115】

液体組成物(本明細書においては液体又は液媒体ということもある)を形成するために、全血を保存溶液と混合する。かかる液体は、液体又は液媒体が容器に供給され、臓器を浸漬すなわち実質的に取り囲むような、1 つ又は複数の特定の主要容器及び/又は臓器の外部への送達の前のいずれかの時点で、全血を保存溶液の要素と混合することにより形成してもよい。保存溶液の要素は、単独で又は組み合わせて全血と混合することができる。たとえば、1 つの好ましい態様においては、炭水化物、塩化ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、重炭酸イオン、エピネフリン、及びアデノシンを液媒体の形成に先立ち、混合することによって、保存安定性保存溶液プレミックスを形成させる。次いで、全血、上記プレミックス、ならびに、インシュリンなど上記プレミックス中では保存安定的でないその他の望ましい液体成分を、臓器への送達の直前に混合することによって、最終液媒体を形成させる。

【0116】

本明細書の液体及び/又は臓器保存溶液は、有効量の炭水化物、電解質、ホルモン類、及びその他の静脈内又は直接注射送達のために従来入手可能な薬学的に活性又は有益な薬剤を利用する。本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、保存している 1 つ又は複数の臓器に対して有益な影響を及ぼすのに十分な量をいう。そのような有益な影響としては、臓器の機能、臓器生存性、インプラント性、移植性の維持、又は上記の任意のものの経時的増大又は向上などが挙げられるが、これらに限定されない。1 つの非常に好ましい態様においては、臓器がドナーから摘出されてから 24 時間後、より好ましくは摘出から 36 時間後、さらに好ましくは摘出から 48 時間後、なお好ましくは摘出から 72 時間後の移植に耐えるのに十分な生存性が維持される有効量を用いる。

【0117】

本発明の液媒体及び/又は保存溶液に用いることができる構成成分の例としては、炭水化物(グルコース、デキストロース);電解質(ナトリウム、カリウム、重炭酸塩、カルシウム、マグネシウム);抗生物質及び抗微生物剤(グラム陰性及びグラム陽性菌、たとえば 250, 000~1, 000, 000 単位、好ましくは 250, 000 単位のペニシリン);ホルモン類(インシュリン、エピネフリン);内因性代謝物質又は内因性代謝物質の前駆物質(アデノシン、L-アルギニン);脂肪酸(飽和及び不飽和、単鎖及び長鎖

）；及び従来の薬学的に活性な薬剤（ヘパリン、ニトログリセリン、ACE阻害剤、ベータブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、細胞保護剤、抗酸化剤、補体、抗補体、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤、抗真菌薬、抗ウイルス薬、ステロイド類、ビタミン類、酵素、補酵素、など）；及びその他の従来、溶液の送達、生物学的利用性、又は安定性を補助する際に静脈内投与又は直接的注射に使用されている物質などが挙げられるが、これらに限定されない。pHを調節したり、溶液を安定化させたり、粘性を調節したりなどする他の構成成分も用いることもできる（当業者によって認識されるように）。

【0118】

以下の表は、前記濃度の1つ以上において、液体及び/又は臓器保存溶液中で、単独又は組み合わせて使用することができるより詳細な様々な構成成分を列挙したものである。示した濃度は好ましい濃度であって、P＝で示される濃度は少なくとも1つの非常に好ましい濃度であることに注意されたい。

【0119】

【表 1】

Table 1

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
炭水化物 P = デキストロース	2.5-5% P = 5%	2.5-5% P = 5%	2.5-5% P = 5%	2.5-5% P = 5%	2.5-5% P = 2.5%
塩化ナトリウム (NaCl)	0.45-0.9% P = 0.9%	0.45-0.9% P = 0.9%	0.45-0.9% P = 0.9%	0.45-0.9% P = 0.9%	0.45-0.9% P = 0.9%
カリウム	4-15 meq/L P = 10 meq/L	4-15 meq/L P = 10 meq/L	4-15 meq/L P = 20 meq/L	4-15 meq/L P = 10 meq/L	4-15 meq/L P = 10 meq/L
カルシウム	0.25-1.5 gm/L P = 0.5 gm/L	0.25-1.5 gm/L P = 0.5 gm/L	0.25-1.5 gm/L P = 0.5 gm/L	0.25-1.5 gm/L P = 0.5 gm/L	0.25-1.5 gm/L P = 0.5 gm/L
抗生物質 抗菌物質 +	グラム陰性及び/ 又はグラム陽性 適用範囲	グラム陰性及び/ 又はグラム陽性 適用範囲	グラム陰性及び/ 又はグラム陽性 適用範囲	グラム陰性及び/ 又はグラム陽性 適用範囲	グラム陰性及び/ 又はグラム陽性 適用範囲
抗真菌物質					
1. ジフルカン (フルコナゾール)	100-400 mg/L P = 100 mg/L	100-400 mg/L P = 100 mg/L	100-400 mg/L P = 100 mg/L	100-400 mg/L P = 100 mg/L	100-400 mg/L P = 100 mg/L
2. アムホテリシン B	1-5 mg/L P = 1 mg/L	1-5 mg/L P = 1 mg/L	1-5 mg/L P = 1 mg/L	1-5 mg/L P = 1 mg/L	1-5 mg/L P = 1 mg/L
インシュリン	20 - 60U/L P = 45U/L	20 - 60U/L P = 45U/L	20 - 60U/L P = 45U/L	20 - 60U/L P = 45U/L	20 - 60U/L P = 45U/L

+ Table 2A 及び 2B を参照

【0120】

【表 2】

(Table 1のつづき)

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
エピネフリン	0.5-4mg/L P = 1 mg/L	0.5-4mg/L P = 0.5 mg/L	0.5-4mg/L P = 1 mg/L	0.5-4mg/L P = 1 mg/L	0.5-4mg/L P = 1 mg/L
マグネシウム	0.5-2 gm/L P = 1 gm/L	0.5-2 gm/L P = 1 gm/L	0.5-2 gm/L P = 1 gm/L	0.5-2 gm/L P = 1 gm/L	0.5-2 gm/L P = 1 gm/L
NaHCO ₃	10-50 meq/L P = 50 meq/L	10-50 meq/L P = 50 meq/L	10-50 meq/L P = 50 meq/L	10-50 meq/L P = 50 meq/L	10-50 meq/L P = 50 meq/L
アデノシン	500μmol/L-5mmol/L P = 2mmol	500μmol/L-5mmol/L P = 2mmol	500μmol/L-5mmol/L P = 2mmol	500μmol/L-5mmol/L P = 2mmol	500μmol/L-5mmol/L P = 2mmol
L-アルギニン	5 μmol/L-1M/L P = 0.5m	5 μmol/L-1M/L P = 1M	5 μmol/L-1M/L P = 0.5M	5 μmol/L-1M/L P = 0.5M	5 μmol/L-1M/L P = 0.5M
SPM-5185 有機ノドナー	5-50 μmol/L P = 10 μmol	5-50 μmol/L P = 20 μmol	5-50 μmol/L P = 10 μmol	5-50 μmol/L P = 10 mmol	5-50 μmol/L P = 10 μmol
ヘパリンナトリウム塩	500-1500U/L P = 500U/L	500-1500U/L P = 500U/L	500-1500U/L P = 500U/L	500-1500U/L P = 500U/L	500-1500U/L P = 500U/L
ニトログリセリン	50-100 mg/L P = 50 mg/L	50-100 mg/L P = 50 mg/L	50-100 mg/L P = 25 mg/L	50-100 mg/L P = 25 mg/L	50-100 mg/L P = 25 mg/L
ACE 阻害剤 バンテック エナラプリラット	1-20 mg/L P = 10 mg/L	1-20 mg/L P = 10 mg/L	1-20 mg/L P = 10 mg/L	1-20 mg/L P = 10 mg/L	1-20 mg/L P = 10 mg/L

【0121】

10

20

30

【表 3】

(Table 1のつづき)

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
ベータブロッカー類					
1. ロブレッサー (酒石酸メトプロロール)	100-450 mg/L P = 200 mg/L	100-450 mg/L P = 200 mg/L	100-450 mg/L P = 200 mg/L	100-450 mg/L P = 200 mg/L	100-450 mg/L P = 200 mg/L
2. インデラル (塩酸プロプラノール)	10-100 mg/L P = 50 mg/L	10-100 mg/L P = 10 mg/L	10-100 mg/L P = 50 mg/L	10-100 mg/L P = 50 mg/L	10-100 mg/L P = 50 mg/L
Ca ²⁺ チャンプスルブロッカー類					
1. カルディゼム (塩酸 シルチアゼム)	100-400 mg/L P = 350 mg/L	100-400 mg/L P = 350 mg/L	100-400 mg/L P = 350 mg/L	100-400 mg/L P = 350 mg/L	100-400 mg/L P = 350 mg/L
2. カルデン (ニカルジバイン)	30-150 mg/L P = 30 mg/L	30-150 mg/L P = 30 mg/L	30-150 mg/L P = 30 mg/L	30-150 mg/L P = 30 mg/L	30-150 mg/L P = 30 mg/L
プロスタグランジン E ₁	10-300 µg/L P = 200 µg/L	10-300 µg/L P = 300 µg/L	10-300 µg/L P = 100 µg/L	10-300 µg/L P = 100 µg/L	10-300 µg/L NS
ラザロイス (抗酸化剤)	100-500 mg/L P = 300 mg/L	100-500 mg/L P = 300 mg/L	100-500 mg/L P = 300 mg/L	100-500 mg/L P = 300 mg/L	100-500 mg/L P = 300 mg/L
補体 中和剤					

【 0 1 2 2 】

10

20

30

【表 4】

(Table 1のつづき)

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
1. SCR ₁ 可溶性補体 シセプター 1 型 抗体	ブライミング液 として滴下せず 100-1000 mg/L P = 250 mg/L ブライミング液体液 又は有効量	ブライミング液 として滴下せず 100-1000 mg/L P = 250 mg/L ブライミング液体液 又は有効量	ブライミング液 として滴下せず 100-1000 mg/L P = 250 mg/L ブライミング液体液 又は有効量	ブライミング液 として滴下せず 100-1000 mg/L P = 250 mg/L ブライミング液体液 又は有効量	ブライミング液 として滴下せず 100-1000 mg/L P = 250 mg/L ブライミング液体液 又は有効量
2. C5a, C5-g, CD 18 に 対する抗補体抗体	10-100 mg/L P = 50 mg/L 有効量	10-100 mg/L P = 50 mg/L 有効量	10-100 mg/L P = 50 mg/L 有効量	10-100 mg/L P = 50 mg/L 有効量	10-100 mg/L P = 50 mg/L 有効量
プロスタサイクリン					
スドメドラル・ メチルブレドニゾン	ブライミング液 として滴下せず 125 - 500 mg/L P = 125 mg/L	ブライミング液 として滴下せず 125 - 500 mg/L P = 125 mg/L	ブライミング液 として滴下せず 125 - 500 mg/L P = 125 mg/L	ブライミング液 として滴下せず 125 - 500 mg/L P = 125 mg/L	ブライミング液 として滴下せず 125 - 500 mg/L P = 125 mg/L
マンニトール・	ブライミング液 として滴下せず 12.5 - 50 g/L P = 12.5 g/L	ブライミング液 として滴下せず 12.5 - 50 g/L P = 12.5 g/L	ブライミング液 として滴下せず 12.5 - 50 g/L P = 12.5 g/L	ブライミング液 として滴下せず 12.5 - 50 g/L P = 12.5 g/L	ブライミング液 として滴下せず 12.5 - 50 g/L P = 12.5 g/L

・ブライミング液とは、かかる液をこれらのレベルに導く、また連続的に添加しないということを意味する；追加の輸注が必要
な場合に、それを単に補充する

【表 5】

Table 2A - 抗微生物剤

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
フラギル (メトロニダゾール)	500 mg / 8 hrs 巨丸剤 又は 500-1000 mg/L P = 1000 mg/L又はED*	500 mg / 8 hrs 巨丸剤又は 500-1000 mg/L P = 1000 mg/L又はED	500 mg / 8 hrs 巨丸剤又は 500-1000 mg/L P = 1000 mg/L又はED	500 mg / 8 hrs 巨丸剤又は 500-1000 mg/L P = 1000 mg/L又はED	500 mg / 8 hrs 巨丸剤又は 500-1000 mg/L P = 1000 mg/L又はED
クレオシン (クリンダマイシン)	600-900 mg / 8 hrs. 600-900 mg/L P = 900 mg/L又はED	600-900 mg / 8 hrs. 600-900 mg/L P = 900 mg/L又はED	600-900 mg / 8 hrs. 600-900 mg/L P = 900 mg/L又はED	600-900 mg / 8 hrs. 600-900 mg/L P = 900 mg/L又はED	600-900 mg / 8 hrs. 600-900 mg/L P = 900 mg/L又はED
バクトリム (トリメトプリム / サルファメトキサゾール)	15-20 mg/L 巨丸剤 又は ED	15-20 mg/L 巨丸剤 又は ED	15-20 mg/L 巨丸剤 又は ED	15-20 mg/L 巨丸剤 又は ED	15-20 mg/L 巨丸剤 又は ED
バンコマイシン	500 - 1 gm/ 12 hrs P = 500 mg/L又はED	500 - 1 gm/ 12 hrs P = 500 mg/L又はED	500 - 1 gm/ 12 hrs P = 500 mg/L又はED	500 - 1 gm/ 12 hrs P = 500 mg/L又はED	500 - 1 gm/ 12 hrs P = 500 mg/L又はED

ED = 有効量

【0 1 2 4】

10

20

30

40

【表 6】

Table 2B - 抗生物質

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
アミノグリコシド類 (ファミリー)					
1. アムルカシン	15 mg/L 巨丸剤 又は ED	15 mg/L 巨丸剤 又は ED	15 mg/L 巨丸剤 又は ED	15 mg/L 巨丸剤 又は ED	15 mg/L 巨丸剤 又は ED
2. ゴータマイシン	ED	ED	ED	ED	ED
3. カナマイシン	ED	ED	ED	ED	ED
4. ネオマイシン 硫酸塩	ED	ED	ED	ED	ED
5. ストレプトマイシン	ED	ED	ED	ED	ED
6. トブラマイシン	ED	ED	ED	ED	ED
カルバペネム類 (チエナムイシン属) (ファミリー)					
1. イミペナム及び シラスタチン (プリマキシン)	ED	ED	ED	ED	ED
セファロスポリン類: 第1、第2及び第3 世代 (ファミリー)					
1. セジヤマンドール (マンドール)	0.5 - 1 gm / 6-8 hrs. 巨丸剤 P = 1 gm/L又は ED	0.5 - 1 gm / 6-8 hrs. 巨丸剤 P = 1 gm/L又は ED	0.5 - 1 gm / 6-8 hrs. 巨丸剤 P = 1 gm/L又は ED	0.5 - 1 gm / 6-8 hrs. 巨丸剤 P = 1 gm/L又は ED	0.5 - 1 gm / 6-8 hrs. 巨丸剤 P = 1 gm/L又は ED

ED = 有効量

【0125】

10

20

30

40

【表 7】

(Table 2Bのつづき)

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
2. ケフゾール (セフトゾリン)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1又はED	1-2 gm/L P = 1又はED	1-2 gm/L P = 1又はED	1-2 gm/L P = 1又はED
3. セフォピド (セフォペラゾン)	2-4 gm/L P = 2 gm/L又はED	2-4 gm/L P = 2 gm/L又はED	2-4 gm/L P = 2 gm/L又はED	2-4 gm/L P = 2 gm/L又はED	2-4 gm/L P = 2 gm/L又はED
4. クラフトラン (セフトラキシム)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
5. セフトetan (セフトetan)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
6. セフトキシチン (セフトキシチン)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
7. フォルタズ (セフトタジム)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
8. セフトインツクス (セフトインツクス)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
9. セフトリアキソン (セフトリアキソン)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
10. ジナセフ (セフトロキシム)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
11. ケフィン (セフトアロチン)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
12. セフトアジル (セフトアジル)	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-2 gm/L P = 1 gm/L又はED
マクロライド類 (マクロライド)					
1. エリスロマイシン グルセブテート	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED

【0126】

10

20

30

【表 8】

(Table 2Bのつづき)

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
2. エリスロマイシン ラクトビオネート	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED	1-4 gm/L P = 1 gm/L又はED
モノバクタム類 {ファミリー}					
1. アザクタム {アストレオキサム}	1-2 gm / 8 hrs. P = 1 gm/L又はED	1-2 gm / 8 hrs. P = 1 gm/L又はED	1-2 gm / 8 hrs. P = 1 gm/L又はED	1-2 gm / 8 hrs. P = 1 gm/L又はED	1-2 gm / 8 hrs. P = 1 gm/L又はED
ペニシリン類 {ファミリー}					
1. ウナシン {アンピシリン / スルバクタム}	1.5-3 gm / 6 hrs. P = 1.5 gm/L又はED	1.5-3 gm / 6 hrs. P = 1.5 gm/L又はED	1.5-3 gm / 6 hrs. P = 1.5 gm/L又はED	1.5-3 gm / 6 hrs. P = 1.5 gm/L又はED	1.5-3 gm / 6 hrs. P = 1.5 gm/L又はED
2. ゲオペン {カルベニシリン ニマトリクタム}	5 gm / 4 hrs.又はED	5 gm / 4 hrs.又はED	5 gm / 4 hrs.又はED	5 gm / 4 hrs.又はED	5 gm / 4 hrs.又はED
3. メズリン {メスロシリン}	ED	ED	ED	ED	ED
4. ピブラシリン	ED	ED	ED	ED	ED
5. ソシン	ED	ED	ED	ED	ED
6. チカルシリン	ED	ED	ED	ED	ED
7. チメンチン	ED	ED	ED	ED	ED
8. ペニシリン G	ED	ED	ED	ED	ED
9. メチシリン	ED	ED	ED	ED	ED
10. オキサシリン	ED	ED	ED	ED	ED
キノロン類 {ファミリー}					

【0127】

10

20

30

【表 9】

(Table 2Bのつづき)

	心臓	肺	腎臓	肝臓	脾臓
1. シフロキサシン	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED
2. オフロキサシン	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED	200-500 mg / 12 hrs. 400 mg/L又はED
テトラサイクリン類 (ファミリー)					
1. ドキシサイクリン	ED	ED	ED	ED	ED
2. ミノサイクリン	ED	ED	ED	ED	ED

【0128】

本発明によれば、正常体温の温度状態かつ正常又はほぼ正常な機能状態で臓器を保存することができるため、本発明の組成物及び方法は、ラクトビオネート、ペントフラクションなどの非代謝性インペルメントなど、低体温コールド保存溶液中で用いられる薬剤を実質的に含んでいないことが好ましい。

【0129】

好ましい態様においては、保存溶液及び/又は液媒体は、約7.35～約8.5、より好ましくは約7.4～約7.6、さらに好ましくは約7.4～約7.5のpHに保たれる。

【0130】

本発明の組成物、方法、及びシステム/装置は、正常又はほぼ正常な機能状態で長時間にわたり臓器を保存することができるという点でとくに有用である。それらは、これを正

10

20

30

40

50

常体温の温度又は実質的に正常体温の温度で達成することができる。本明細書で使用する場合、正常体温の温度又は実質的に正常体温の温度とは、好ましくは約20℃～約37℃、さらに好ましくは約25℃～約37℃の温度範囲をいう。臓器移植技術の範囲に入らない正常体温の温度とは通常、約37℃をいうが、臓器保存技術では、低体温という用語は通常は20℃未満、より一般的には約4℃未満をいうため、当業者であれば、正常体温の温度又は実質的に正常体温の温度とは、移植用に保存されている臓器に適用する場合は、幾分異なる意味を有すると解するであろう。

【0131】

大幅に長期にわたり好適な条件下で臓器を保存することができるという重要利点以外にも、本発明の他の1つの重要な利点として、臓器を機能状態で保存することができるために、移植前に、はるかに容易かつ完全に臓器の検査や評価を行えることが挙げられる。たとえば、保存臓器に対して下記の検査を実施して、移植前の生存性や機能を評価することができる。

【0132】

心臓： 心拍数、律動、及びかかる臓器伝導系の生存性を評価するための連続EKG測定；壁運動、弁コンピテンス、及び心筋機能（駆出分画EFなど）を評価するための心エコー測定；圧力、心拍出量、及び冠流の測定；酸素供給量、酸素消費量、及び酸素要求量を計算することによる代謝評価；血液生化学的指標（電解質など）、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）、全血算（CBC）の測定；及び変力剤及び代謝強化剤に対する心筋機能の評価。

【0133】

腎臓： 腎臓の尿排出量の連続測定；腎臓の機能評価としての尿中ナトリウム排泄量の測定；腎臓の濃縮機能を評価するための尿浸透圧の測定；血清中及び尿中血液尿素態窒素（BUN）及びクレアチニン3の測定、腎臓の構造的統合性を評価するための超音波分析；酸素供給量、酸素消費量、及び酸素要求量を計算することによる保存臓器の代謝評価；及び血液生化学的指標（電解質など）、全血算（CBC）の測定。

【0134】

肝臓： 胆汁産生量（肝細胞生存性の指標）の連続測定；肝機能の血液学的検査（LFT）値（AST、ALT、アルカリホスフェート、アルブミン、ビリルビン（直接及び間接））の測定；血液中フィブリノーゲン値（肝細胞の凝固因子産生能力の指標）の測定；肝臓の肝実質細胞、肝内及び肝外胆汁ツリーを評価するための肝臓の超音波分析；及び酸素供給量、酸素消費量、及び酸素要求量を計算することによる肝臓の代謝評価。

【0135】

膵臓： 膵液量の連続測定と化学分析；膵臓の生存性を評価するための血清中アミラーゼ及びリパーゼ値の測定；構造構成及び膵管統合性、直径、並びに耐性を評価するための超音波分析；膵臓の内分泌機能を評価するための血清中インシュリン値及びグルコースの測定；及び酸素供給量、酸素消費量、及び酸素要求量を計算することによる膵臓の代謝評価。

【0136】

小腸： 生存腸管筋肉及び神経の伝導の目安となる腸管蠕動運動の肉眼的観察；腸管の血液供給と生存性を評価するための腸管色の肉眼的観察；酸素供給量、酸素消費量、及び酸素要求量を計算することによる代謝評価；及び血液生化学的指標（電解質など）、全血算（CBC）の測定。

【0137】

本発明の組成物、方法及びシステム/装置を用いることにより、臓器を機能状態で摘出し、処理することもできる。たとえば、抗新生物剤などの細胞傷害性治療剤若しくはベクターを、単離状態で臓器に送達させることができる。また、移植前に、たとえば遺伝子治療など、当業者により認識される他の治療プロトコルを臓器に適用してもよい。また、採取した死体臓器を蘇生させ（通常は死後10～60分以内）、臓器の生存性をたとえば上記方法によって分析してもよい。

【0138】

上記説明は、本発明の具体的態様について開示し、説明したものである。当業者であれば、上記説明ならびに添付図面及び請求の範囲から、請求の範囲で規定する発明の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な変更、修飾及びバリエーションを行うことができることを容易に認識するであろう。

【0139】

本発明の態様として、以下のものが挙げられる。

[1] (a) (i) 臓器適合性の全血又は白血球除去全血及び(ii)保存溶液を含有してなる液媒体と交流する、前記臓器を入れるための封入手段；

(b) 前記臓器の少なくとも1つの大血管に前記液媒体を送達するための送達手段； 10

(c) 前記臓器から前記液媒体を運び出すための手段；

(d) 前記臓器の温度を約20℃～約37℃の正常体温の温度に維持するための温度制御手段；

(e) 前記液媒体の圧力を制御するための圧力制御手段；

(f) 前記液媒体の少なくとも一部を酸素富化するための酸素富化手段；

(g) 前記液媒体から好ましくない濾液を除去するための濾過手段；

(h) 前記液媒体の少なくとも一部の流れを制御するためのフロー制御手段；並びに

(i) マンニトール、デキストロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、インシュリン、塩化カルシウム、重炭酸ナトリウム、モノカルボキシル脂肪酸及びエピネフリンからなる群より選ばれる化学物質の供給手段、 20

を含んでなる、移植前の保存期間に保存、蘇生又は評価の必要なヒト採取臓器又はヒト適合性採取臓器の保存システム。

[2] 前記液媒体が、前記臓器の外部を取り囲むものである、[1]記載のシステム。

[3] 前記システムが、さらに前記液媒体を前記臓器から分離するための分離機を含むものである、[1]記載のシステム。

[4] 前記液媒体送達手段が、遠心ポンプを含むものである、[1]記載のシステム。

[5] 前記液媒体送達手段が、パルスポンプを含むものである、[1]記載のシステム。

[6] 前記酸素富化手段が、膜オキシジェネーターを含むものである、[1]記載のシステム。

[7] 前記システムが、さらに移動式のエネルギー保存及び供給手段を含むものである、 30

[1]記載のシステム。

[8] 前記システムが、それ自体で独立した、かつ移動式である[7]記載のシステム。

[9] さらに、前記システムに電力を供給するための再充電式電源を含む[1]記載のシステム。

[10] 採取臓器が、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、肺、小腸、血液運搬管及び筋遊離皮弁からなる群より選ばれるものである、[1]記載のシステム。

[11] 前記臓器が、前記保存期間に機能状態に維持されているものである、[10]記載のシステム。

[12] 前記臓器が心臓である[10]記載のシステム。

[13] 前記心臓が拍動状態に維持されているものである、[11]記載のシステム。 40

[14] 前記封入手段が、さらに

(a) 特定の物質を前記液媒体から除去するための濾過材；並びに

(b) 気泡を再循環液媒体から除去するための消泡スクリーン、を含むものである、[1]記載のシステム。

[15] 前記封入手段がソフトシェルバッグである[1]記載のシステム。

[16] 前記ソフトシェルバッグが、

(a) 少なくとも1つの動脈フィッティング；

(b) 少なくとも1つの静脈フィッティング；

(c) 内側のジップロッククロージャ；

(d) 外側のジップロッククロージャ； 50

(e) 前記臓器を含む前記ソフトシェルバッグの内側領域から、前記ソフトシェルバッグの外側に伸びるベントアセンブリー；並びに

(f) 前記ソフトシェルバッグを固定支持構造に保持する手段、を含むものである、[15] 記載のシステム。

[17] (1) 代謝性炭水化物；

(2) 塩化ナトリウム；

(3) カリウム；

(4) カルシウム；

(5) マグネシウム；

(6) 重炭酸イオン；

(7) エピネフリン；並びに

(8) アデノシン；

を含有してなり、非代謝性インペルメントを実質的に含有しておらず、さらに pH が約 7.4 ~ 約 8.5 である、機能状態でのヒト採取臓器又はヒト適合性採取臓器の保存のための臓器保存溶液。

[18] 前記溶液が、さらにヘパリン、ニトログリセリン、ACE 阻害剤、ベータブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、細胞保護剤、抗酸化剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、ビタミン類及びそれらの混合物からなる群より選ばれる薬学的に活性な薬剤を含有してなるものである、[17] 記載の溶液。

[19] 前記液がさらにインシュリンを含むものである [18] 記載の溶液。

[20] 前記溶液がさらに補体中和剤を含むものである [18] 記載の溶液。

[21] 前記代謝性炭水化物が、デキストロース、グルコース、及びそれらの混合物からなる群より選ばれるものである、[18] 記載の溶液。

[22] 前記溶液が、さらに少なくとも 1 つの脂肪酸を含むものである [18] 記載の溶液。

[23] (a) 保存の必要な臓器を提供する工程；

(b) 前記臓器のための封入手段を提供する工程；

(c) (i) 前記臓器適合性の全血又白血球除去全血；及び

(ii)(a) 代謝性炭水化物；

(b) 塩化ナトリウム；

(c) カリウム；

(d) カルシウム；

(e) マグネシウム；

(f) 重炭酸塩；エピネフリン；及びインシュリン

を含有してなる保存溶液、

を含有してなる保存液媒体を提供する工程；

(d) 前記臓器が約 20℃ ~ 約 37℃ の正常体温の温度に維持されている間に、前記封入された機能性臓器の少なくとも 1 つの大血管に前記液媒体を送達する工程、を含む、移植前の保存期間における機能状態でのヒト採取臓器又はヒト適合性採取臓器の保存方法。

[24] 前記媒体がヘパリンを含むものである [23] 記載の方法。

[25] 前記媒体が、さらにニトログリセリン、ACE 阻害剤、ベータブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、細胞保護剤、抗酸化剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド、及びそれらの混合物からなる群より選ばれる薬学的に活性な剤を含む、[23] 記載の方法。

[26] 前記媒体が、さらに少なくとも 1 つの脂肪酸を含む [23] 記載の方法。

[27] 前記方法が、さらに前記液媒体を前記臓器の外部に送達する工程を含む [26] 記載の方法。

[28] 前記方法が、前記臓器由来の代謝産物が前記液媒体に蓄積した際に、前記液媒体

10

20

30

40

50

を濾過するさらなる工程を含む〔２３〕記載の方法。

〔２９〕前記方法が、さらに前記液媒体の少なくとも一部を酸素富化する工程を含む〔２３〕記載の方法。

〔３０〕前記方法が、さらに前記液媒体の流量を測定する工程を含む〔２３〕記載の方法。

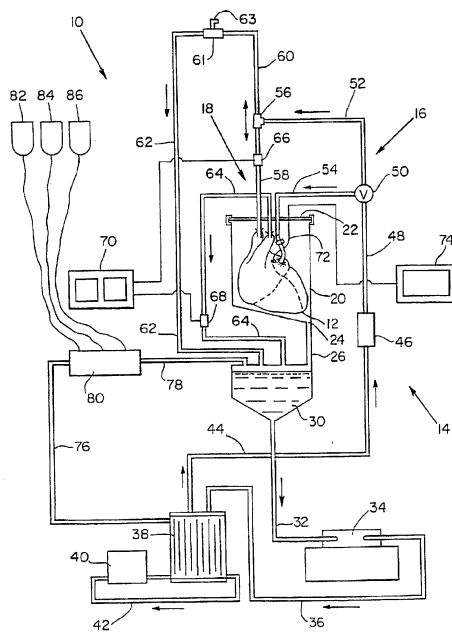
〔３１〕前記方法が、さらに前記液媒体の圧力を測定する工程を含む〔２３〕記載の方法。

〔３２〕前記採取臓器が、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、小腸、血液運搬管、及び筋遊離皮弁からなる群より選ばれる、〔２３〕記載の方法。

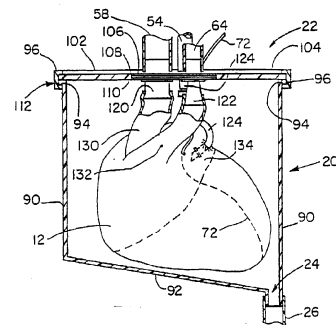
〔３３〕保存される臓器が心臓である〔３２〕記載の方法。

10

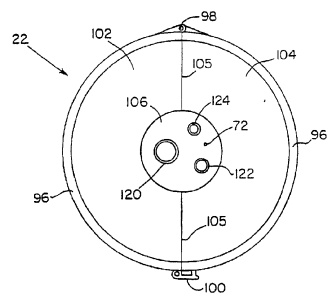
【図１】



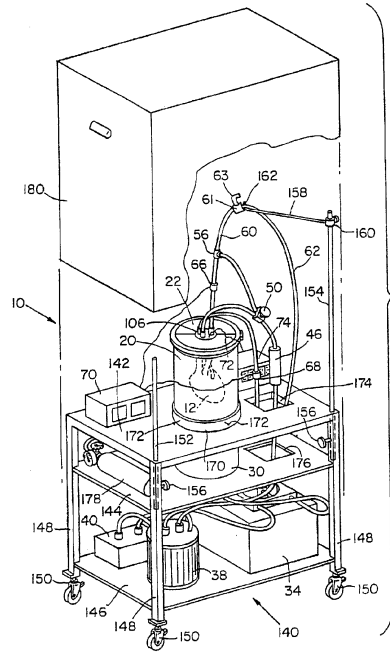
【図２】



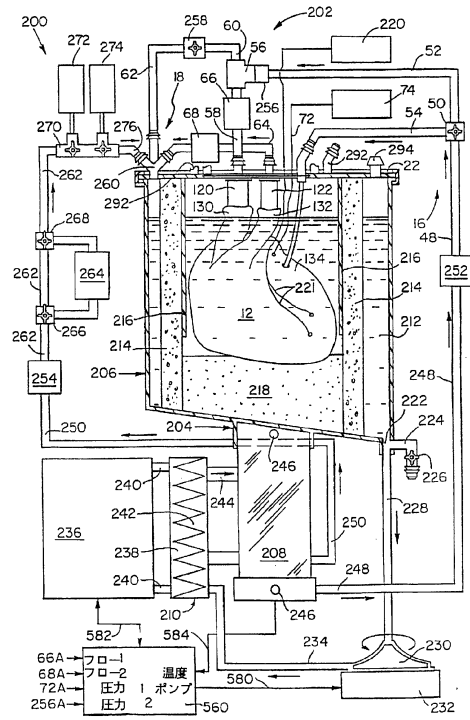
【図３】



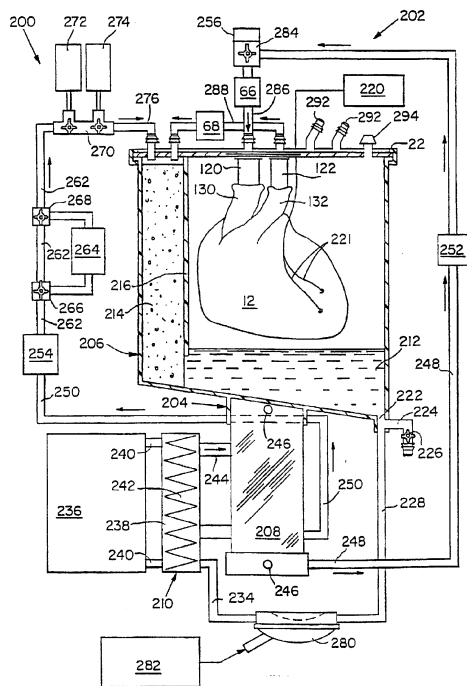
【図 4】



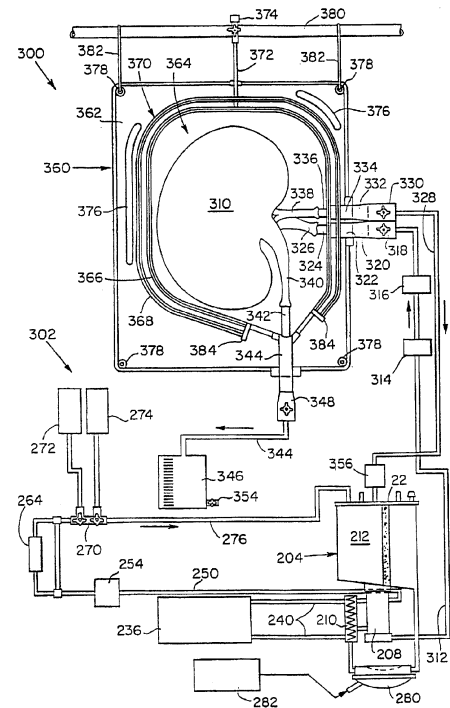
【図 5】



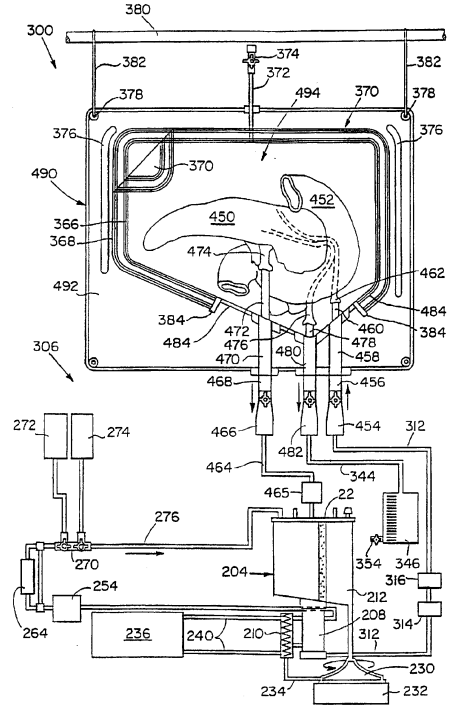
【図 6】



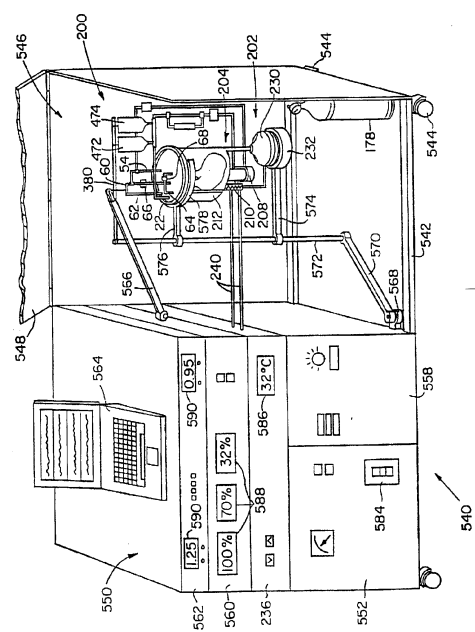
【図 7】



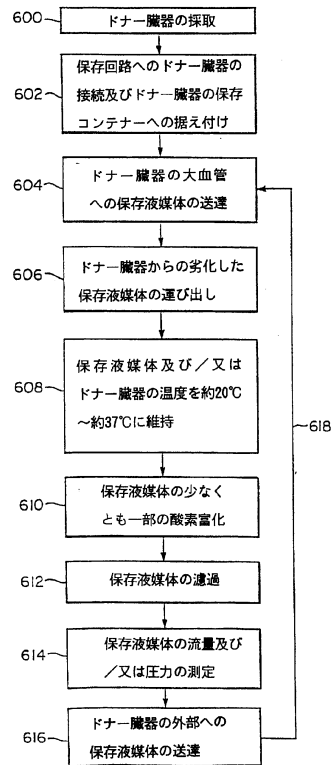
【図 9】



【図 1 1】



【図 12】



フロントページの続き

(72)発明者 クリッテンデン, マイケル, ディー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02136 ハイド パーク, メトロポリタン アベニュー
985

(72)発明者 バージニウク, ウラジミール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02493 ウェストン, ペリー レーン 26

合議体

審判長 吉村 尚

審判官 黒瀬 雅一

審判官 畑井 順一

(56)参考文献 特表平8-511012 (JP, A)
特開平4-99701 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A01N 1/02