

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年1月2日(02.01.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/004295 A1

- (51) 国際特許分類:  
A01N 1/02 (2006.01) B01F 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/024870
- (22) 国際出願日: 2019年6月24日(24.06.2019)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2018-121454 2018年6月27日(27.06.2018) JP  
特願 2019-108831 2019年6月11日(11.06.2019) JP
- (71) 出願人: 株式会社 S C R E E Nホールディングス(SCREEN HOLDINGS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6028585 京都府京都市上京区堀川通寺之内上る四丁目天神北町1番地の1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 虎井 真司(TORAI Shinji); 〒6028585 京都府京都市上京区堀川通寺之内上る四丁目天神北町1番地の1 株式会社 S C R E E Nホールディングス内 Kyoto (JP). 吉本周平(YOSHIMOTO Syuhei); 〒6028585 京都府

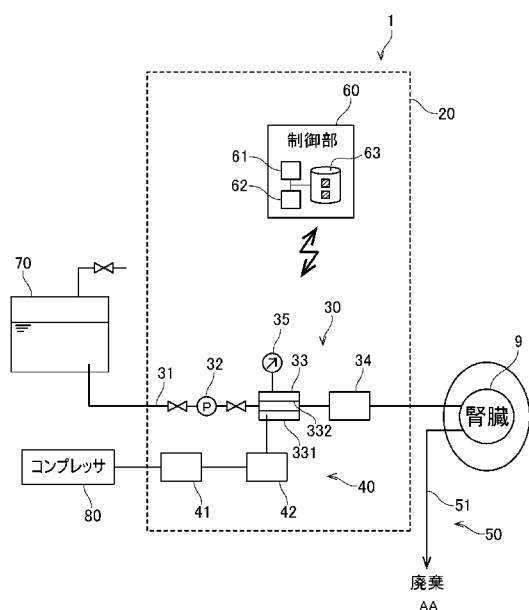
京都市上京区堀川通寺之内上る四丁目天神北町1番地の1 株式会社 S C R E E Nホールディングス内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 西田 隆美 (NISHIDA Takami); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満3丁目14番16号西天満パークビル3号館4階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: PERFUSION DEVICE AND PERFUSION METHOD

(54) 発明の名称: 灌流装置および灌流方法



(57) Abstract: This perfusion device (1) has: an influx pipe (31) through which a perfusion solution is allowed to flow to an internal organ (9) from a reservoir (70) having the perfusion solution retained therein; a discharge pipe (51) through which the perfusion solution is discharged from the internal organ (9); a pump (32) which delivers the perfusion solution through the influx pipe (31) from the reservoir (70) to the internal organ (9); a gas exchanger (33) which is disposed in the influx pipe (31) and has an oxygen permeating membrane (332); and an oxygen supply part (40) which supplies oxygen to the gas exchanger (33). The perfusion solution has a dissolved oxygen amount of at most 400 mmHg when oxygen is supplied within the gas exchanger (33). With this configuration, it is possible to suppress generation of ROS in an internal organ subject to perfusion due to excessive oxygen. As a result, damage to tissue in the internal organ subject to perfusion is minimized. Thus, it becomes possible for a perfusion solution to be added with oxygen at an appropriate concentration.

9 Kidney  
60 Control unit  
80 Compressor  
AA Disposal

WO 2020/004295 A1

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

(57) 要約 : この灌流装置 (1) は、灌流液を貯留するリザーバー (70) から臓器 (9) へと灌流液を流入させる流入配管 (31) と、臓器 (9) から灌流液を排出させる排出配管 (51) と、流入配管 (31) 内の灌流液をリザーバー (70) から臓器 9 へと送液するポンプ (32) と、流入配管 (31) に介挿され、酸素透過膜 (332) を有するガス交換器 (33) と、ガス交換器 (33) に酸素を供給する酸素供給部 (40) とを有する。ガス交換器 (33) において酸素が供給された灌流液の溶存酸素量は 400 mmHg 以下である。このようにすれば、灌流対象の臓器において酸素過多による ROS が発生することを抑制できる。したがって、灌流対象の臓器の組織が損傷することを抑制できる。すなわち、灌流液に適切な濃度の酸素を付加することができる。

## 明 細 書

**発明の名称**：灌流装置および灌流方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、臓器を灌流保存するための灌流装置および灌流方法に関する。

### 背景技術

[0002] 臓器移植などの各種の手術において、摘出された臓器を移植可能な状態で保存するため、種々の保存方法や灌流方法が開発されている。摘出した臓器を保存するための方法として、例えば、細胞の代謝を抑制するために臓器内血液を低温の臓器保存液に置き換えてから、低温の保存液に浸漬する単純冷却法が知られている。また、保存している臓器内の老廃物の除去を目的として、臓器内血管網に灌流液を灌流させる灌流保存法が知られている。

[0003] 従来の臓器を灌流保存するための灌流装置は、例えば、特許文献1に記載されている。特許文献1の灌流装置では、灌流液に酸素を付加することにより、灌流対象とする臓器に効率良く酸素を供給できる。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2014/038473号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、灌流液への酸素の付加量が多すぎると、酸素過多によるROS (reactive oxygen species) が発生する可能性がある。その場合、臓器にダメージが生じる虞がある。また、灌流液に赤血球を添加する場合には、灌流液を臓器に供給する前であっても、酸素過多により赤血球にROSが発生する虞がある。

[0006] 本発明は、このような事情に鑑みなされたものであり、灌流液に適切な濃度の酸素を付加する技術を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

- [0007] 上記課題を解決するため、本願の第1発明は、臓器に灌流液を灌流する灌流装置であって、前記灌流液を貯留するリザーバーから前記臓器へと前記灌流液を流入させる流入配管と、前記臓器から前記灌流液を排出させる排出配管と、前記流入配管内の前記灌流液を前記リザーバーから前記臓器へと送液するポンプと、前記流入配管に介挿され、酸素透過膜を有するガス交換器と、前記ガス交換器に酸素を含む酸素ガスを供給する酸素供給部と、を有し、前記ガス交換器において前記酸素ガスが供給された前記灌流液の溶存酸素量は400mmHg以下である。
- [0008] 本願の第2発明は、第1発明の灌流装置であって、前記酸素供給部は、圧縮された前記酸素ガスを供給するコンプレッサと、前記コンプレッサから供給された前記酸素ガスの圧力を200kPa以下に低下させる第1レギュレータと、前記第1レギュレータから供給された前記酸素ガスの圧力を1kPa単位に制御可能な第2レギュレータと、を有する。
- [0009] 本願の第3発明は、第1発明または第2発明の灌流装置であって、前記ガス交換器は、前記酸素供給部から前記酸素ガスが供給される気体層と、前記灌流液が通過する液体層と、前記気体層と前記液体層との間に介在する前記酸素透過膜と、前記気体層における圧力値を計測する圧力計測部と、を有し、前記酸素供給部は、前記圧力計測部の計測結果に基づいて前記酸素供給部における出力圧力の設定値を変更する。
- [0010] 本願の第4発明は、第1発明ないし第3発明のいずれかの灌流装置であって、前記灌流液は、赤血球を含む。
- [0011] 本願の第5発明は、第1発明ないし第4発明のいずれかの灌流装置であって、前記臓器が肝臓であって、前記ガス交換器において前記酸素ガスが供給された前記灌流液の溶存酸素量は、200mmHg以上、かつ、400mmHg以下である。
- [0012] 本願の第6発明は、第1発明ないし第4発明のいずれかの灌流装置であって、前記臓器が腎臓であって、前記ガス交換器において前記酸素ガスが供給された前記灌流液の溶存酸素量は、150mmHg以上、かつ、300mm

H g 以下である。

[0013] 本願の第7発明は、酸素透過膜を有するガス交換器において灌流液に酸素を付加し、臓器に前記灌流液を灌流する灌流方法であって、a) 前記ガス交換器において、気体層における酸素ガスの圧力と、液体層を通過する前記灌流液の溶存酸素量との関係を取得する工程と、b) 前記工程a)の取得結果に基づいて、目標溶存酸素量に対応する前記気体層における圧力値である目標圧力値を算出する工程と、c) 前記目標圧力値に基づいて前記ガス交換器に前記酸素ガスを供給し、前記灌流液に酸素を付加する工程と、d) 前記工程c)において酸素が付加された前記灌流液を臓器に供給する工程と、を有する。

[0014] 本願の第8発明は、第7発明の灌流方法であって、前記工程c)は、c1) 前記気体層における前記圧力値を計測する工程と、c2) 前記工程c1)の計測結果に基づいて前記ガス交換器に供給する前記酸素ガスの出力圧力の設定値を算出する工程と、c3) 前記工程c2)の算出結果に基づいて前記気体層に前記酸素ガスを供給する工程と、を含む。

[0015] 本願の第9発明は、第7発明または第8発明の灌流方法であって、前記灌流液は、赤血球を含む。

[0016] 本願の第10発明は、第7発明ないし第9発明のいずれかの灌流方法であって、前記工程c)において酸素が付加された前記灌流液の溶存酸素量は400 mmHg以下である。

[0017] 本願の第11発明は、第10発明の灌流方法であって、前記臓器が肝臓であって、前記工程c)において酸素が付加された前記灌流液の溶存酸素量は、200 mmHg以上、かつ、400 mmHg以下である。

[0018] 本願の第12発明は第10発明の灌流方法であって、前記臓器が腎臓であって、前記工程c)において酸素が付加された前記灌流液の溶存酸素量は、150 mmHg以上、かつ、300 mmHg以下である。

### 発明の効果

[0019] 本願の第1発明から第12発明によれば、灌流対象の臓器の内部において

酸素過多によるROSが発生することを抑制できる。したがって、灌流対象の臓器の組織が損傷することを抑制できる。すなわち、灌流液に適切な濃度で酸素を付加することができる。

[0020] 特に、本願の第4発明または第9発明によれば、灌流液中の赤血球が溶血することを抑制できる。すなわち、灌流液に適切な濃度で酸素を付加することができる。

### 図面の簡単な説明

[0021] [図1]第1実施形態に係る灌流装置の構成を示した概略図である。

[図2]第1実施形態に係るガス交換器の切断斜視図である。

[図3]第1実施形態に係る灌流装置を用いた灌流処理の流れを示したフローチャートである。

[図4]第1実施形態に係るガス交換器における気体層における酸素ガスの圧力と灌流液中の溶存酸素量との関係を示す初期データの一例を示した図である。

。

[図5]第2実施形態に係る灌流装置の構成を示した概略図である。

[図6]肝臓の灌流時におけるインフローにおける酸素溶存量とアウトフローにおける酸素溶存量とを示した図である。

### 発明を実施するための形態

[0022] 以下、本発明の実施形態について、図面を参照しつつ説明する。本願において「ドナー」および「レシピエント」は、ヒトであってもよいし、非ヒト動物であってもよい。すなわち、本願において、「腎臓」および「肝臓」を含む「臓器」は、ヒトの臓器であってもよいし、非ヒト動物の臓器であってもよい。また、非ヒト動物は、マウスおよびラットを含む齧歯類、ブタ、ヤギおよびヒツジを含む有蹄類、チンパンジーを含む非ヒト霊長類、その他の非ヒトほ乳動物であってもよいし、ほ乳動物以外の動物であってもよい。

[0023] <1. 第1実施形態>

<1-1. 灌流装置の構成>

本発明の第1実施形態に係る灌流装置1について、図1を参照しつつ説明

する。図1は、灌流装置1の構成を示した概略図である。この灌流装置1は、ドナーから摘出した腎臓や肝臓等の臓器を、レシピエントへ移植するまでの間、当該臓器を体外で一時的に保存するための装置である。

[0024] 図1に示すように、灌流装置1は、筐体20と、灌流液流入部30と、酸素供給部40と、灌流液排出部50と、制御部60とを有する。灌流装置1は、摘出された臓器に対して灌流処理を行うための装置である。本実施形態では、灌流対象となる臓器は、腎臓9である。なお、灌流対象となる臓器は、肝臓や、その他の臓器であってもよい。

[0025] 筐体20は、流入配管31の一部を除く灌流液流入部30と、酸素供給部40とを収容する。本実施形態において、後述するリザーバー70は筐体20の外側に配置されるが、リザーバー70が筐体20の内部に配置されてもよい。

[0026] 灌流液流入部30は、リザーバー70から腎臓9へと灌流液を供給する。リザーバー70は、灌流液を貯留する容器である。リザーバー70の周囲には、温度調節機構などが備えられていてもよい。本実施形態の灌流液には、例えば、ETK液に赤血球を付加したものが用いられる。なお、灌流液には、その他の種類の灌流液が用いられてもよいし、赤血球が付加されていなくてもよい。

[0027] 灌流液流入部30は、流入配管31、ポンプ32、ガス交換器33および温度調整ユニット34を含む。ポンプ32、ガス交換器33および温度調整ユニット34は、流入配管31に介挿される。灌流液流入部30は、流入配管31の一部を除いて、筐体20の内部に配置される。

[0028] 流入配管31は、リザーバー70から灌流対象の臓器へと灌流液を流入させるための配管である。流入配管31の一端は、リザーバー70に接続される。流入配管31の他端は、灌流処理時には、灌流対象となる臓器に接続される。本実施形態では、流入配管31の他端は、腎臓9の腎動脈に接続される。これにより、リザーバー70から腎臓9の腎動脈へと灌流液が供給される。

- [0029] ポンプ32は、流入配管31内にリザーバー70から腎臓9へと向かう灌流液の流れを発生させる。すなわち、ポンプ32は、流入配管31内の灌流液を、リザーバー70から腎臓9へと送液する。本実施形態のポンプ32は、ブラシレスモータを搭載したポンプである。これにより、灌流液の送液量を1ml/分単位で安定して制御することが可能である。
- [0030] ガス交換器33は、流入配管31内を流れる灌流液に酸素を付加するための機構である。図2は、本実施形態のガス交換器33の切断斜視図である。ガス交換器33は、外筒部331と、内筒部332とを有する。外筒部331は、水に対しても酸素に対しても透過性を有さない素材で形成される。内筒部332は、水に対して透過性を有しておらず、かつ、酸素透過性を有する酸素透過膜により形成される。内筒部332は、例えば、フッ素ポリマーにより形成される。
- [0031] このガス交換器33では、内筒部332の内側が、灌流液が通過する液体層である。また、内筒部332の外側かつ外筒部331の内側が、酸素供給部40から酸素ガスが供給される気体層である。すなわち、内筒部332は、気体層と液体層との間に介在する酸素透過膜である。なお、液体層と気体層の配置は、逆であってもよい。
- [0032] 内筒部332は、図2中に拡大して示した様に、内側の表面が凹凸を有する。これにより、液体層を流れる灌流液と酸素透過膜である内筒部332との接触面積が大きくなる。したがって、気体層に供給された酸素ガスに含まれる酸素が内筒部332を介して灌流液へと供給されやすくなる。
- [0033] ガス交換器33には、外筒部331と内筒部332との間の空間の圧力値を計測する圧力センサ35が備えられる。すなわち、圧力センサ35は、ガス交換器33の気体層における圧力値を計測する圧力計測部である。
- [0034] 酸素供給部40は、酸素を含む酸素ガスをガス交換器33に供給する。具体的には、酸素供給部40は、コンプレッサ80から供給される高圧の酸素ガスの圧力を調整して、ガス交換器33の気体層に酸素ガスを供給する。酸素供給部40は、第1レギュレータ41と、第2レギュレータ42とを有す

る。

- [0035] コンプレッサ80は、高圧の酸素ガスを供給する酸素ガス供給源の一例である。コンプレッサ80から供給される酸素ガスには、例えば、90%±5%の酸素が含まれる。酸素ガス供給源には、本実施形態のコンプレッサ80に代えて、手術室に設けられたユーティリティや、圧縮された酸素ガスが収容されたガスボンベ等を用いてもよい。
- [0036] 第1レギュレータ41は、圧縮された酸素ガスを供給するコンプレッサ80から供給された酸素ガスの圧力を200kPa以下に低下させる。第1レギュレータ41には、例えば、CKD株式会社製の電空レギュレータR-1000-8-W-B3Wが用いられる。
- [0037] 第2レギュレータ42は、第1レギュレータ41から出力された酸素ガスの圧力を1kPa単位に制御可能である。第2レギュレータ42には、例えば、CKD株式会社製の電空レギュレータEVL-1050-108-C13が用いられる。この電空レギュレータは、入力可能な圧力が140kPa以下であり、出力可能な圧力が0kPa以上50kPa以下である。このため、この電空レギュレータを第2レギュレータとして用いる場合、第1レギュレータ41の出力圧力を100kPaとする。
- [0038] このように2種類のレギュレータを用いて2段階で圧力調整を行うことにより、ガス交換器33に対してより精度の高い出力を行うことができる。これにより、灌流液の溶存酸素量を精度良く調整することができる。
- [0039] 灌流液排出部50は、腎臓9から灌流液を排出させる。灌流液排出部50は、排出配管51を有する。排出配管51の一端は、灌流処理時には、灌流対象となる臓器に接続される。本実施形態では、排出配管51の一端は、腎臓9の腎静脈に接続される。排出配管の他端は、腎臓9から排出された灌流液を貯留する廃液タンク（図示せず）に接続される。これにより、腎臓9の腎動脈から排出される灌流液が、廃液タンクに廃棄される。
- [0040] 本実施形態の灌流装置1は、腎臓9から排出された灌流液が廃棄される構成であるが、本発明はこれに限られない。腎臓9から排出された灌流液は、

リザーバー 70 へと還流されてもよいし、他の目的に使用されてもよい。

[0041] なお、リザーバー 70、灌流液流入部 30 または灌流液排出部 50 は、pH や、特定の成分を検出するための計測ユニットを備えていてもよい。また、灌流液流入部 30 および灌流液排出部 50 は、灌流液の流量を計測するための流量計を備えていてもよい。また、流入配管 31 および排出配管 51 には、連通を制御するための電磁弁が介挿されてもよい。また、排出配管 51 には、灌流液の排出を促すためのポンプが備えられていてもよい。

[0042] 制御部 60 は、灌流装置 1 内の各部を動作制御するための部位である。図 1 中に概念的に示したように、本実施形態の制御部 60 は、CPU 等の演算処理部 61、RAM 等のメモリ 62、および、ハードディスクドライブ等の記憶部 63 を有するコンピュータにより構成されている。制御部 60 は、ポンプ 32、温度調整ユニット 34、圧力センサ 35、第 1 レギュレータ 41、および第 2 レギュレータと、それぞれ電氣的に接続される。

[0043] 灌流処理時には、制御部 60 は、ポンプ 32 の送液量を制御するとともに、圧力センサ 35 の計測結果に基づいて酸素供給部 40 を制御する。これにより、酸素供給部 40 は、圧力センサ 35 の計測結果に基づいて、ガス交換器 33 への酸素ガスの供給量を調整する。この灌流装置 1 では、ガス交換器 33 において酸素が供給された灌流液の溶存酸素量が 400 mmHg 以下となるように、酸素供給部 40 が制御される。

[0044] この灌流装置 1 は、臓器の摘出手術および移植手術を行いながら灌流処理を行うために用いてもよい。灌流装置 1 が図 1 に示す構成要素のみで構成されている場合、灌流装置 1 の筐体 20 の大きさを、60 cm 四方以内の大きさとすることができる。このように灌流装置 1 の体格を小さくすることにより、臓器の摘出手術および移植手術を行う際に、灌流装置 1 を術野の近傍に配置することができる。したがって、摘出手術および移植手術を行いながら灌流処理を行いやすくなる。

[0045] <1-2. 腎臓の灌流処理時の制御について>

次に、本実施形態の灌流装置 1 を用いた腎臓 9 の灌流処理について、図 3

および図4を参照しつつ説明する。図3は、灌流装置1を用いた腎臓9の灌流処理の流れを示したフローチャートである。図4は、ガス交換器33の気体層における酸素ガスの圧力と、灌流液中の溶存酸素量との関係を示す初期データの一例を示した図である。

[0046] 腎臓9の灌流処理を行うにあたり、まず、ガス交換器33において、気体層における酸素ガスの圧力と、灌流液中の溶存酸素量との関係を示す初期データを取得する（ステップS101）。図4の例では、酸素ガスの圧力が10kPa以下の領域では、酸素ガスの圧力が大きくなるにつれて灌流液中の溶存酸素量が上昇する。そして、酸素ガスの圧力が10kPa以上の領域では、灌流液中の溶存酸素量の上昇量が小さくなり、500mmHg前後に収束する。なお、ステップS101において、気体層における酸素ガスの圧力は、圧力センサ35により計測する。また、灌流液中の溶存酸素量は、例えば、流入配管41の他端（下流側端部）から排出される灌流液を、溶存酸素計を用いて計測する。また、溶存酸素を計測するセンサを流入配管41内に介挿することにより、灌流液中の溶存酸素量を計測してもよい。

[0047] 次に、ステップS101の取得結果である初期データに基づいて、目標溶存酸素量に対応する圧力値である目標圧力値を算出する（ステップS102）。ここで、灌流液中の溶存酸素量が400mmHg以下であれば、流入配管31や臓器の内部において、溶存酸素が気泡となる可能性が非常に低くなる。このため、灌流液流の溶存酸素量を400mmHg以下とすることが好ましい。

[0048] 本実施形態では、目標溶存酸素量を240mmHgとして目標圧力値を算出する。図4の例では、目標溶存酸素量240mmHgに対応する酸素ガスの圧力は5kPaであるため、目標圧力値を5kPaとして算出する。ここで、「目標圧力値を5kPaとする」とは、圧力センサ35で計測された圧力値が5kPaとなるように制御を行うことを意味する。

[0049] ステップS101～S102における目標圧力値設定工程は、ステップS103～S108における灌流処理程の前に行われる。なお、目標圧力値設

定工程は、灌流処理が行われる度に行われてもよいし、1度の目標圧力値設定工程により設定された目標圧力値を用いて、複数回の灌流処理が行われてもよい。

[0050] また、ステップS101～S102における目標圧力値設定工程は、制御部60が自動で行ってもよいし、ユーザが制御部60に指令を入力してステップS101を行った後に、ユーザがステップS102の目標圧力値を算出して制御部60に入力してもよい。

[0051] 続いて、灌流処理を開始する。すなわち、制御部60は、ポンプ32を駆動させて流入配管における灌流液の送液を開始するとともに、酸素供給部40を駆動させてガス交換器33への酸素ガスの供給を開始する（ステップS103）。ステップS103において、制御部60は、第2レギュレータ42からの酸素ガスの出力圧力を目標圧力値である5kPaとして、第1レギュレータ41および第2レギュレータ42を動作させる。これにより、ガス交換器33に酸素を含む酸素ガスが供給され、ガス交換器33を通過する灌流液に酸素が付加される。

[0052] 灌流処理が開始されると、制御部60は、圧力センサ35によってガス交換器33の気体層における酸素ガスの圧力値を計測する（ステップS104）。上述したステップS103において、第2レギュレータ42の出力圧力を5kPaに設定したが、ステップS104の計測結果は、必ずしも正確に5kPaになっているとは限らない。制御部60は、ステップS104の計測結果に基づいて、酸素供給部40からガス交換器33に供給する酸素ガスの出力圧力の設定値をフィードバック制御により算出する（ステップS105）。その後、ステップS105における算出結果に基づいて第2レギュレータ42の出力圧力の設定値を変更した上で、酸素供給部40からガス交換器33の気体層への酸素ガスの供給を継続する（ステップS106）。すなわち、ステップS106では、酸素供給部40は、圧力センサ35の計測結果に基づいて、酸素供給部40から供給される酸素ガスの供給量を変更する。

- [0053] ステップS104～S106において酸素ガスの供給量を更新したら、制御部60は灌流処理を終了するか否かを判断する（ステップS107）。ステップS107では、例えば、外部から制御部60へと灌流処理の終了指令信号が入力されたか否かが判断される。ステップS107において、灌流処理を終了しないと判断すると、制御部60はステップS104に戻り、灌流処理を継続する。
- [0054] 一方、ステップS107において、灌流処理を終了すると判断すると、制御部60は、灌流処理を終了する。すなわち、制御部60は、ポンプ32による送液を停止するとともに、酸素供給部40による酸素ガスの供給を終了する（ステップS108）。
- [0055] このように、本実施形態の灌流装置1では、灌流液中の溶存酸素量を400mmHg以下とする。これにより、灌流対象である腎臓9の内部において酸素過多によるROSが発生することを抑制できる。したがって、灌流対象の臓器の組織が損傷することを抑制できる。すなわち、灌流液に適切に酸素を付加することができる。
- [0056] また、これにより、流入配管31や腎臓9の内部において溶存酸素が気泡となることを抑制できる。したがって、腎臓9の組織が損傷することを抑制できる。さらに、灌流液が赤血球を含む場合に、灌流液中の赤血球が溶血することを抑制できる。
- [0057] 特に、本実施形態のように、灌流対象の臓器が腎臓である場合、灌流液中の溶存酸素量を150mmHg以上300mmHg以下とすることが好ましい。このようにすれば、灌流対象である腎臓9の内部において酸素過多によるROSが発生するのをより抑制しつつ、腎臓9に適切に酸素を供給できる。
- [0058] なお、同じガス交換器33を用いて同一の溶存酸素量を得るためには、流入配管31内の灌流液の流量が大きくなるにつれて、酸素ガスの圧力値を大きくする必要がある。同様に、流入配管31内の灌流液の流量が小さくなるにつれて、酸素ガスの圧力値を小さくする必要がある。例えば、ガス交換器

33として株式会社潤工社製の脱気モジュールD041を用いて、腎臓9に対して6~8ml/分の灌流液を供給する場合、ガス交換器33に供給すべき酸素ガスの目標圧力値は2.5~5kPaとなる。また、肝臓に対して200~1000ml/分の灌流液を供給する場合、ガス交換器33に供給すべき酸素ガスの目標圧力値は5kPa~8kPaとなる。

[0059] 図4に示すような、ガス交換器33の気体層における酸素ガスの圧力と、灌流液中の溶存酸素量との関係は、流入配管31内の灌流液の流量が一定であれば、ほとんど変動しない。このため、本実施形態のように、流入配管31内の溶存酸素量を計測しなくても、ガス交換器33の気体層における酸素ガスの圧力値を計測することにより、流入配管31内の溶存酸素量を精度良く推測することができる。なお、流入配管31内の溶存酸素量を計測するセンサを別途設けてもよい。その場合、当該センサの計測結果を、ガス交換器33のフィードバック制御に用いてもよい。

[0060] <2. 第2実施形態>

次に、本発明の第2実施形態に係る灌流装置1Aについて、図5を参照しつつ説明する。図5は、灌流装置1Aの構成を示した概略図である。灌流装置1Aは、灌流液排出部50Aの構成が第1実施形態に係る灌流装置1と異なる。灌流装置1Aのその他の構成については、第1実施形態に係る灌流装置1と同様であるため、説明を省略する。なお、図5中、第1実施形態に係る灌流装置1と同様の構成については、図1と同じ符号が付されている。

[0061] この灌流装置1Aでは、灌流液流入部30の流入配管31の一端は、リザーバー70に接続される。また、流入配管31の他端は、灌流処理時には、灌流対象となる臓器に接続される。本実施形態では、流入配管31の他端は、肝臓9Aの門脈または肝動脈と接続される。これにより、リザーバー70から肝臓9Aの門脈または肝動脈へと灌流液が供給される。なお、灌流装置1Aが2つの灌流液流入部30を有していてもよい。その場合、2つの流入配管31をそれぞれ肝臓9Aの門脈および肝動脈のそれぞれに接続できる。

[0062] この灌流装置1Aでは、灌流液排出部50Aが排出配管51Aと、排出用

ポンプ52Aとを有する。排出配管51Aの一端は、灌流処理時には、灌流対象となる臓器に接続される。本実施形態では、排出配管51Aの一端は、肝臓9Aの肝上部下大静脈(SH-IVC)または肝下部下大静脈(IH-IVC)に接続される。肝臓9Aの排出配管51Aの他端は、リザーバー70に接続される。これにより、肝臓9Aの肝上部下大静脈(SH-IVC)または肝下部下大静脈(IH-IVC)から排出された灌流液が、リザーバー70へと還流される。

[0063] この灌流装置1Aのように、灌流対象となる臓器から排出された灌流液をリザーバー70へと還流させて再利用してもよい。

[0064] また、本実施形態の灌流装置1Aにおいても、第1実施形態に係る灌流装置1と同様に、灌流液中の溶存酸素量を400mmHg以下とする。これにより、灌流対象である肝臓9Aの内部において酸素過多によるROSが発生することを抑制できる。したがって、灌流対象の臓器の組織が損傷することを抑制できる。また、これにより、流入配管31や肝臓9Aの内部において溶存酸素が気泡となることを抑制できる。したがって、肝臓9Aの組織が損傷することを抑制できる。さらに、灌流液が赤血球を含む場合に、灌流液中の赤血球が溶血することを抑制できる。

[0065] ここで、図6は、肝臓9Aの灌流時における流入配管31から肝臓9Aへ流入する灌流液(インフロー)における酸素溶存量と、肝臓9Aから排出配管51Aへと排出される灌流液(アウトフロー)における酸素溶存量とを示した図である。肝臓9Aは、腎臓9に比べて酸素の消費量が大きい。このため、図6に示すように、インフローにおける酸素溶存量が一時的に400mmHgを超えた場合であっても、アウトフローにおける酸素溶存量は50mmHg以下となる。すなわち、肝臓9Aでは、腎臓9に比べて、ROSが発生しない範囲で、なるべく灌流液中の溶存酸素量を大きくすることが好ましい。

[0066] したがって、本実施形態のように、灌流対象の臓器が肝臓である場合、灌流液中の溶存酸素量を200mmHg以上400mmHg以下とすることが

好ましい。このようにすれば、灌流対象である肝臓 9 A の内部において酸素過多による ROS が発生するのをより抑制しつつ、肝臓 9 A に適切に酸素を供給できる。

[0067] < 3. 変形例 >

以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明は、上記の実施形態に限定されるものではない。

[0068] 上記の実施形態に係る灌流装置は、流入配管および排出配管をそれぞれ 1 つずつ有する。しかしながら、本発明はこれに限られない。本発明の灌流装置において、流入配管および排出配管の数はそれぞれ、1 つでもよいし、複数であってもよい。

[0069] また、上記の実施形態では、リザーバーと接続される配管が直接臓器の血管と接続された。すなわち、リザーバーと接続される配管の端部がカニューレの役割を果たした。しかしながら、本発明はこれに限られない。流入配管および排出配管の先端に別部材のカニューレが接続され、当該カニューレが血管と接続されてもよい。

[0070] また、上記の実施形態や変形例に登場した各要素を、矛盾が生じない範囲で、適宜に組み合わせてもよい。

## 符号の説明

- [0071] 1, 1 A 灌流装置  
9 腎臓  
9 A 肝臓  
20 筐体  
30 灌流液流入部  
31 流入配管  
32 ポンプ  
33 ガス交換器  
35 圧力センサ  
40 酸素供給部

- 4 1 第1レギュレータ
- 4 2 第2レギュレータ
- 5 0, 5 0 A 灌流液排出部
- 5 1, 5 1 A 排出配管
- 5 2 A 排出用ポンプ
- 6 0 制御部
- 7 0 リザーバー
- 8 0 コンプレッサ
- 3 3 2 内筒部

## 請求の範囲

- [請求項1] 臓器に灌流液を灌流する灌流装置であって、  
前記灌流液を貯留するリザーバーから前記臓器へと前記灌流液を流入させる流入配管と、  
前記臓器から前記灌流液を排出させる排出配管と、  
前記流入配管内の前記灌流液を前記リザーバーから前記臓器へと送液するポンプと、  
前記流入配管に介挿され、酸素透過膜を有するガス交換器と、  
前記ガス交換器に酸素を含む酸素ガスを供給する酸素供給部と、  
を有し、  
前記ガス交換器において前記酸素ガスが供給された前記灌流液の溶存酸素量は400 mmHg以下である、灌流装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の灌流装置であって、  
前記酸素供給部は、  
圧縮された前記酸素ガスを供給するコンプレッサと、  
前記コンプレッサから供給された前記酸素ガスの圧力を200 kPa以下に低下させる第1レギュレータと、  
前記第1レギュレータから供給された前記酸素ガスの圧力を1 kPa単位に制御可能な第2レギュレータと、  
を有する、灌流装置。
- [請求項3] 請求項1または請求項2に記載の灌流装置であって、  
前記ガス交換器は、  
前記酸素供給部から前記酸素ガスが供給される気体層と、  
前記灌流液が通過する液体層と、  
前記気体層と前記液体層との間に介在する前記酸素透過膜と、  
前記気体層における圧力値を計測する圧力計測部と、  
を有し、  
前記酸素供給部は、前記圧力計測部の計測結果に基づいて前記酸素

供給部における出力圧力の設定値を変更する、灌流装置。

[請求項4] 請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の灌流装置であって、前記灌流液は、赤血球を含む、灌流装置。

[請求項5] 請求項1ないし請求項4のいずれかに記載の灌流装置であって、前記臓器が肝臓であって、前記ガス交換器において前記酸素ガスが供給された前記灌流液の溶存酸素量は、200mmHg以上、かつ、400mmHg以下である、灌流装置。

[請求項6] 請求項1ないし請求項4のいずれかに記載の灌流装置であって、前記臓器が腎臓であって、前記ガス交換器において前記酸素ガスが供給された前記灌流液の溶存酸素量は、150mmHg以上、かつ、300mmHg以下である、灌流装置。

[請求項7] 酸素透過膜を有するガス交換器において灌流液に酸素を付加し、臓器に前記灌流液を灌流する灌流方法であって、

a) 前記ガス交換器において、気体層における酸素ガスの圧力と、液体層を通過する前記灌流液の溶存酸素量との関係を取得する工程と、

b) 前記工程a)の取得結果に基づいて、目標溶存酸素量に対応する前記気体層における圧力値である目標圧力値を算出する工程と、

c) 前記目標圧力値に基づいて前記ガス交換器に前記酸素ガスを供給し、前記灌流液に酸素を付加する工程と、

d) 前記工程c)において酸素が付加された前記灌流液を臓器に供給する工程と、

を有する、灌流方法。

[請求項8] 請求項7に記載の灌流方法であって、前記工程c)は、

c1) 前記気体層における前記圧力値を計測する工程と、

c 2) 前記工程 c 1) の計測結果に基づいて前記ガス交換器に供給する前記酸素ガスの出力圧力の設定値を算出する工程と、

c 3) 前記工程 c 2) の算出結果に基づいて前記気体層に前記酸素ガスを供給する工程と、  
を含む、灌流方法。

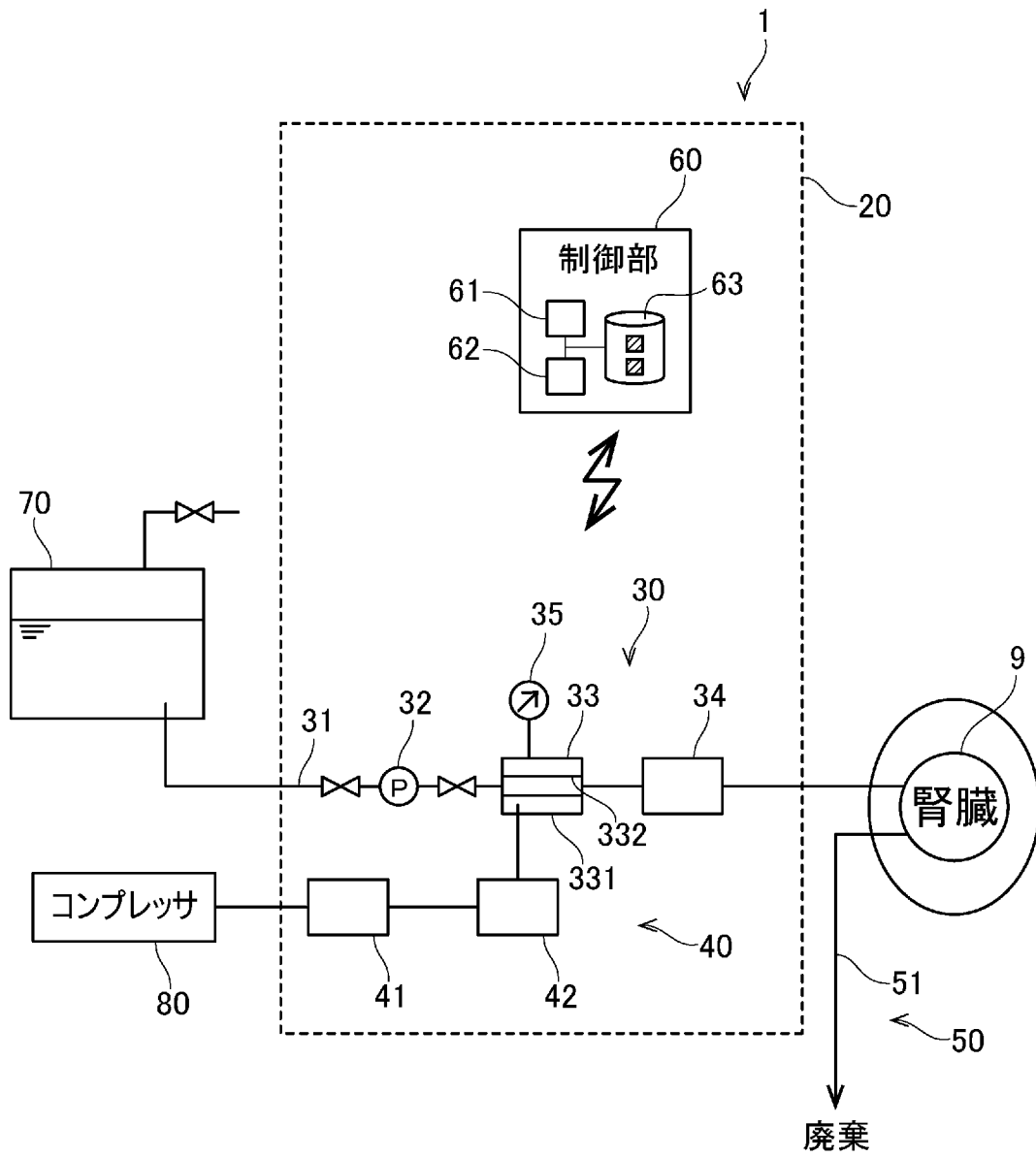
[請求項9] 請求項 7 または請求項 8 に記載の灌流方法であって、  
前記灌流液は、赤血球を含む、灌流方法。

[請求項10] 請求項 7 ないし請求項 9 のいずれかに記載の灌流方法であって、  
前記工程 c) において酸素が付加された前記灌流液の溶存酸素量は  
4 0 0 m m H g 以下である、灌流方法。

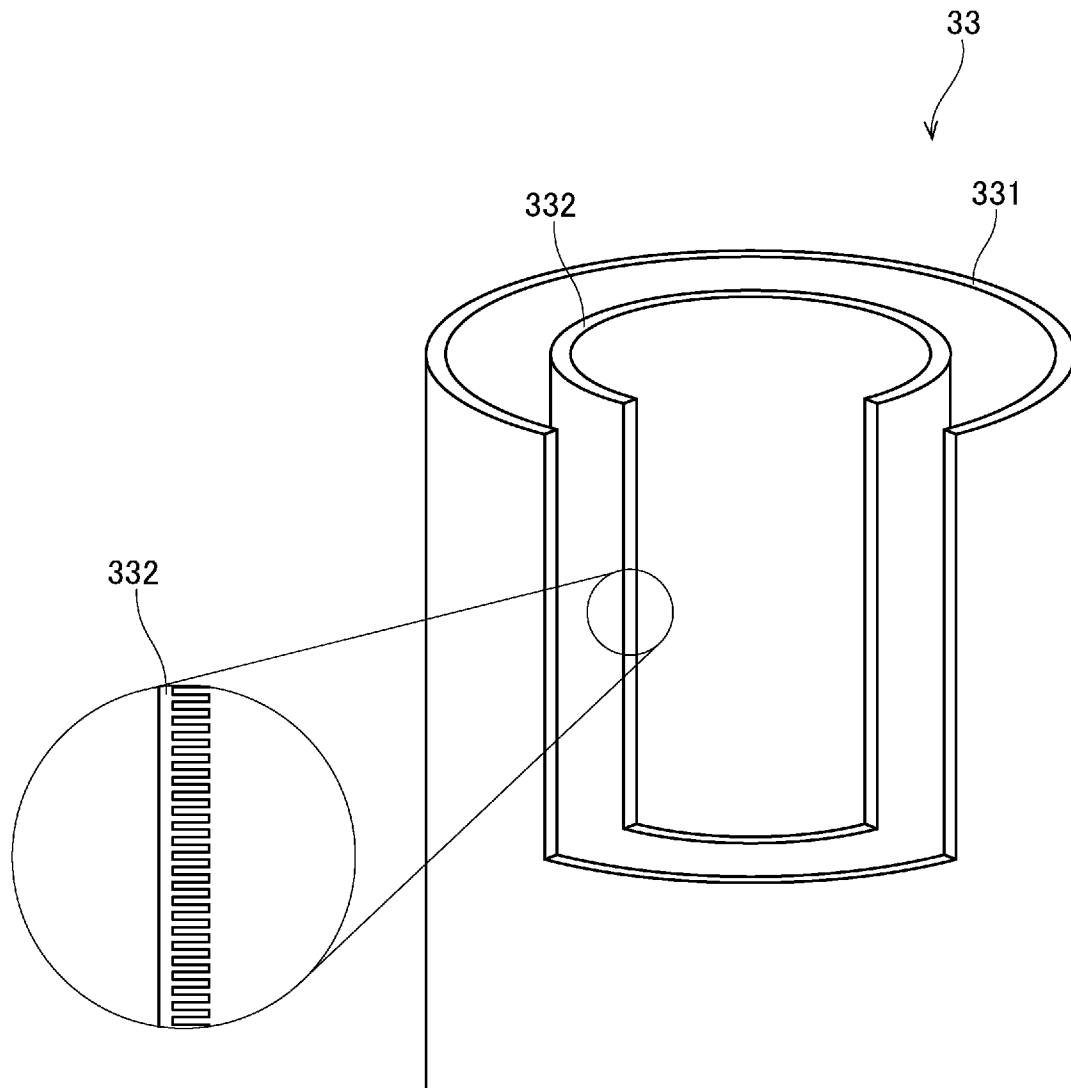
[請求項11] 請求項 1 0 に記載の灌流方法であって、  
前記臓器が肝臓であって、  
前記工程 c) において酸素が付加された前記灌流液の溶存酸素量は  
、 2 0 0 m m H g 以上、かつ、 4 0 0 m m H g 以下である、灌流方法  
。

[請求項12] 請求項 1 0 に記載の灌流方法であって、  
前記臓器が腎臓であって、  
前記工程 c) において酸素が付加された前記灌流液の溶存酸素量は  
、 1 5 0 m m H g 以上、かつ、 3 0 0 m m H g 以下である、灌流方法  
。

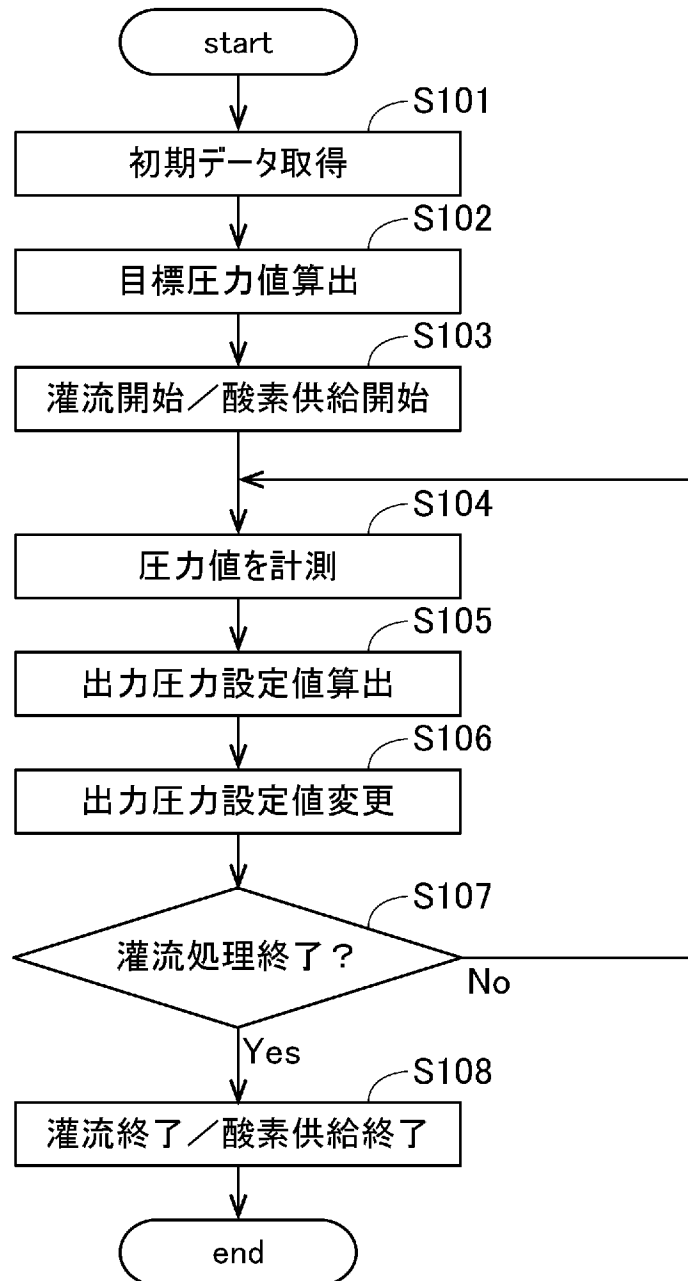
[図1]



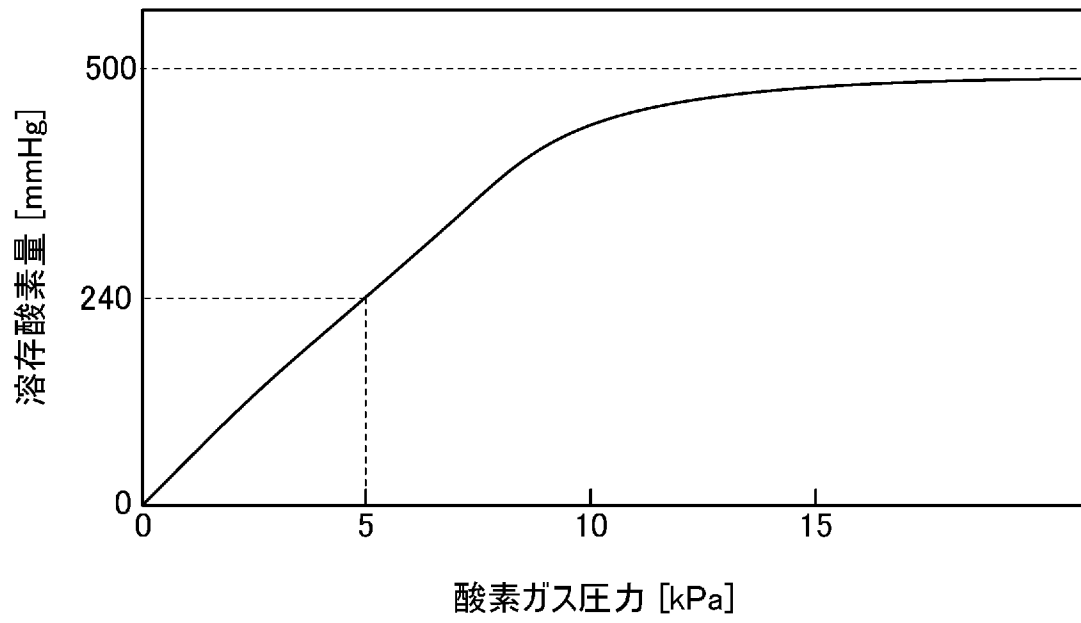
[図2]



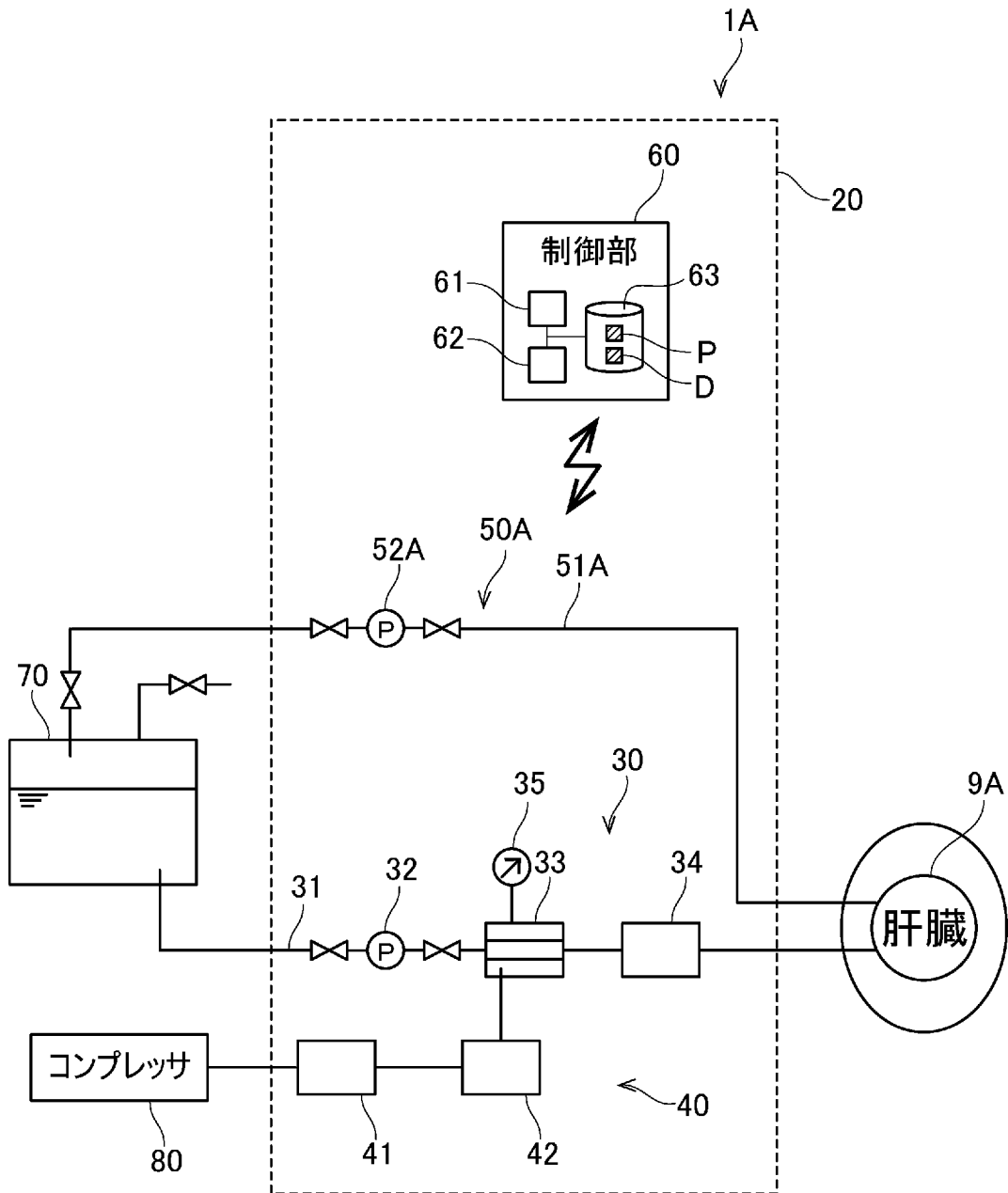
[図3]



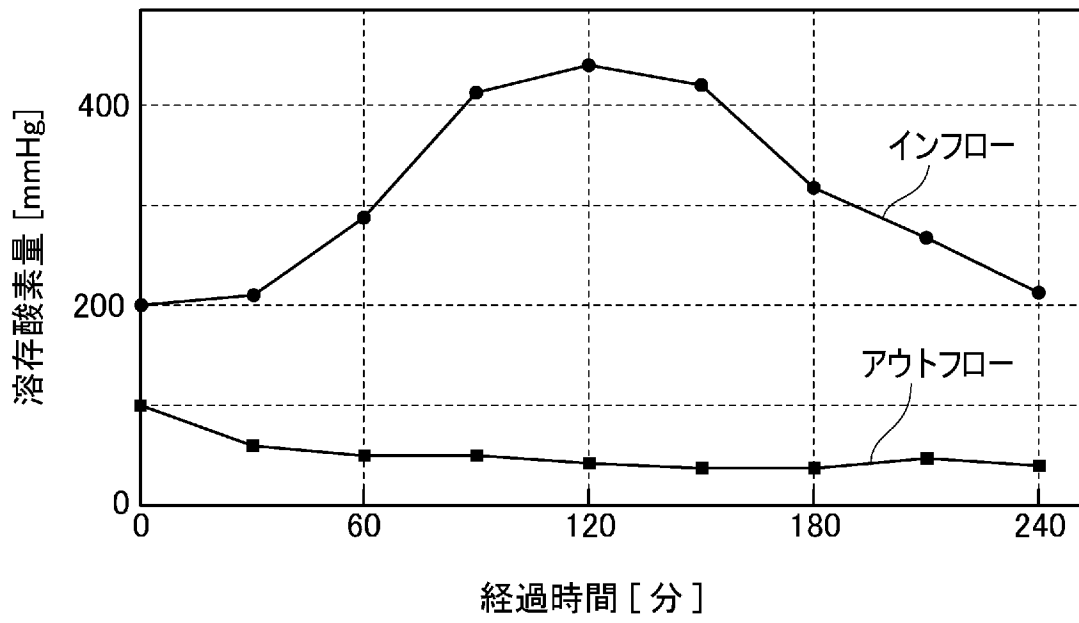
[図4]



[図5]



[図6]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024870

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A01N1/02 (2006.01) i, B01F1/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A01N1/02, B01F1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/MEDLINE (JDreamIII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-516768 A (HASSANEIN, Walido H.) 02 October 2001, fig. 1-10, paragraphs [0032], [0066], [0086]-[0096]	1-12
Y	GELLERT, K. et al., Exp. Path., 1985, 28, pp. 245-250	1-12
Y	HOSGOOD, Sarah A. et al., Transplantation, 2012, 93(5), pp.455-459	1-4, 6-10, 12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09 September 2019 (09.09.2019)Date of mailing of the international search report  
24 September 2019 (24.09.2019)Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024870

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/200089 A1 (SCREEN HOLDINGS CO., LTD.) 23 November 2017, paragraph [0080]	4, 9
A	PLAATS, Arjan Van Der et al., Annals of Biomedical Engineering, 2004, 32(4), pp.623-631	1-12
A	HART, Nils A.'t et al., Liver Transplantation, 2005, 11(11), pp. 1403-1411	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/024870

JP 2001-516768 A	02 October 2001	WO 1999/015011 A1 (fig. 1-10, pp. 12, pp. 28, pp. 36-40)
		JP 2011-157374 A
		JP 2014-40491 A
		JP 2014-148553 A
		JP 2014-177484 A
		JP 2015-25023 A
		JP 2016-53081 A
		JP 2016-104750 A
		JP 2017-165789 A
		US 6100082 A
		US 6046046 A
		US 2005/0147958 A1
		US 6953655 B1
		US 2013/0295552 A1
		US 2015/0264918 A1
		US 2017/0150712 A1
		US 2017/0156311 A1
		EP 1017274 A1
		AU 9504298 A
		CA 2304598 A
WO 2017/200089 A1	23 November 2017	US 2019/0141988 A1 (paragraph [0104])
		EP 3459351 A1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A01N1/02(2006.01)i, B01F1/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A01N1/02, B01F1/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2019年										
日本国実用新案登録公報	1996-2019年										
日本国登録実用新案公報	1994-2019年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/MEDLINE(JDreamIII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
Y	JP 2001-516768 A (ハッサネイン, ワリード, エイチ) 2001.10.02, 図 1-10, 段落 0032, 0066, 0086-0096	1-12									
Y	GELLERT, K. et al., Exp. Path., 1985, 28, pp.245-250	1-12									
Y	HOSGOOD, Sarah A. et al., Transplantation, 2012, 93(5), pp. 455-459	1-4, 6-10, 12									
☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。									
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 09.09.2019		国際調査報告の発送日 24.09.2019									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 山本 吾一	4H 3128								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2017/200089 A1 (株式会社SCREENホールディングス) 2017. 11. 23, 段落 0080	4, 9
A	PLAATS, Arjan van der et al., Annals of Biomedical Engineering, 2004, 32(4), pp. 623-631	1-12
A	Hart, Nils A. 't et al., Liver Transplantation, 2005, 11(11), pp. 1403-1411	1-12

JP 2001-516768 A	2001. 10. 02	WO 1999/015011 A1 (Fig. 1-10, pp. 12, pp. 28, pp. 36-40) JP 2011-157374 A JP 2014-40491 A JP 2014-148553 A JP 2014-177484 A JP 2015-25023 A JP 2016-53081 A JP 2016-104750 A JP 2017-165789 A US 6100082 A US 6046046 A US 2005/0147958 A1 US 6953655 B1 US 2013/0295552 A1 US 2015/0264918 A1 US 2017/0150712 A1 US 2017/0156311 A1 EP 1017274 A1 AU 9504298 A CA 2304598 A
WO 2017/200089 A1	2017. 11. 23	US 2019/0141988 A1 ([0104]) EP 3459351 A1