

HawkSight

4K3Dビデオ顕微鏡

User report. vol.1.0



Ischemia Free Liver Transplantation in Pigs

アブストラクト

新たな医療機器の出現と共にこれまで不可能と思われていた手術が可能になる時代となった。近年、肝移植治療におけるドナー不足改善のために、摘出ドナー肝を常温還流する画期的な装置が登場したが、この還流装置を使ってレシピエントへの移植時も血液還流を続けるIschemia Free Liver Transplantation(IFLT)という手術技術が編み出された。一方、Head upで着座しながら、肉眼から顕微鏡レベルまでを4K3Dモニター上で見ることができる超高画質ビデオ顕微鏡HawkSightが産学連携の研究成果として臨床使用可能なレベルに漕ぎつけた。本論文は、この2つの先進外科手術に関わる最新の医療機器の話題をブタモデルで検証したものを紹介する。



小林 英司 先生
東京慈恵会医科大学
腎臓再生医学講座 教授



上本 伸二 先生
滋賀医科大学 学長



八木 真太郎 先生
金沢大学
医薬保健研究域医学系
肝胆膵・移植外科学/
小児外科学 教授



伊藤 孝司 先生
京都大学医学研究科
肝胆膵・移植外科 助教

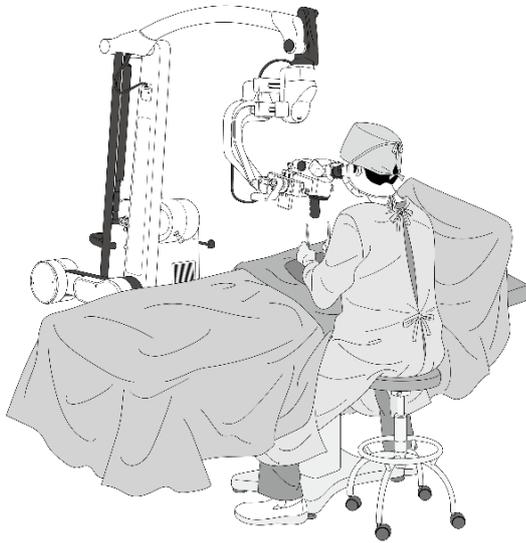
Introduction

20世紀、末期臓器不全の革命的治療法として臓器移植治療が登場した。移植臓器は一旦、ドナーから摘出された後そのバイアピリテーを保つために冷保存され、そしてその冷保存されたグラフトはレシピエント体内で血管吻合が終了するまで、レシピエントの体温による極度の温虚血状態に陥る。一方、21世紀に入り、摘出した臓器を37度の常温の血液で還流保存する方法が臨床レベルで急速に進んで来た(9)。このレシピエント体内で強い温虚血状態に陥ることを防ぐには、病的肝臓を摘出したレシピエントに移植される肝臓へのかん流液を保ちながら、血管吻合を成し遂げる技術が実験的には古くから考えられた(8)。2018年、He Xらのグループから、温虚血障害を防止する画期的な手術法として臨床のIschemia Free liver Transplantation (IFLT)をいち早く報告した(1)。移植肝臓を常温還流しながらレシピエント体内に置き、還流を続けながら血管吻合するという手術方法である(2, 3)。そして彼らは、従来の温虚血が生じる従来法と新開発されたIFLT法を比較してその優位性を臨床例で示している(4, 5)。さらに驚くスピードでIFLTが、脂肪肝などの病的肝を使う肝移植でも有用であることを示している(6, 7)。この手術アイデアは、移植肝臓がプットインした後に還流しながら血管を縫う技術(8, 10)と近年の機械還流機器(9)の組み合わせにより実現したものである。著者の一人E.Kは、還流チューブを挿入しながら血管吻合するデバイス(10)や独自の常温還流装置を作成し、このIFLTをブタモデルでその有用性を検討してきた(11, 12)。

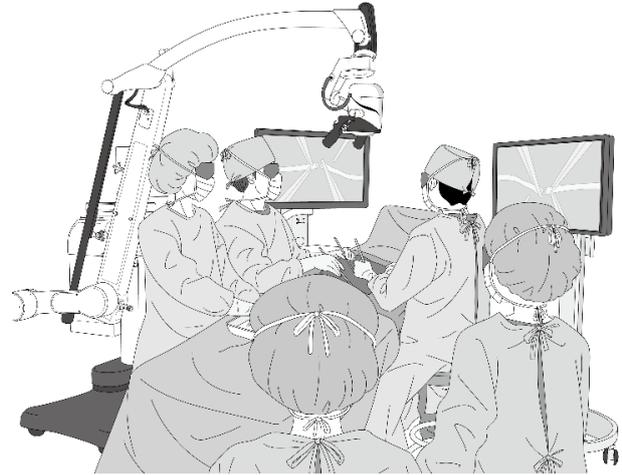
一方、肝移植は、長時間にわたり、大小の血管吻合を行う。著者らは、Head upで着座しながら、肉眼から顕微鏡レベルまでを4K3Dモニター上で見ることが出来る超高画質ビデオ顕微鏡を産学連携として開発した(13)。肉眼視から顕微鏡レベルでの術野を境目なく(Macro-&Micro-Border less: MMBLと命名)立体的に表示することが可能な4K3Dビデオ顕微鏡“HawkSight”である。従来の外科手術は、細かいところは外科用ルーペを使って術野をのぞき込んで、またさらに細かい手術は顕微鏡を使って手術を行う。長時間のこれらの手術は、前者では、首や腕のしびれの原因、後者では眼精疲労や肩こりなどの原因となっていた。また、助手が術者と同じ視野を共有できず、肝移植など高度な外科手術技術を要する技術伝承に課題を残していた。

4K3Dビデオ顕微鏡装置は、産学連携研究としてAMEDの支援を受けて開発され、2019年にHawkSight(鷹の眼)の商品名で臨床使用可能となった。従来の光学顕微鏡では高倍率時の焦点深度が浅くなりピントが合いにくいという問題があるが、本装置はこの現象を防ぐために遠隔からズームする画期的装置である。さらに血液の流れや腫瘍(がん)を蛍光画像としてリアルタイムにモニターに重ねて表示することもできるため、血流確認等を確認しながら、より安全に高度な手術を施行できる。そして外科手術概念で最も画期的な点は、術者と助手が同一モニターを見ながら楽な姿勢で手術ができ、倍率を速やかに調整できるため、様々な領域の手術に対応可能であることに加え、教育にも有用と考えられる(13)。

本ユーザーレポートは、Head up状態で着座しながら、肉眼から顕微鏡レベルまでを4K3D映像として得られるHawkSightを使って、IFLTという新しい概念の手術をブタモデル行った2つの最先端肝移植外科手技について解説する。



現在



今後

材料と方法

体重25kgの2頭の雌の実験ブタを使用した。12時間の絶食後、塩酸ケタミン(5mg/kg)と硫酸アトロピン(1mg/body)の筋肉内投与、続いて気管内挿管、および陽圧人工呼吸器による酸素、亜酸化窒素、イソフルランの維持により麻酔を導入した。ドナーブタの心臓死は、高濃度(5%)イソフルラン吸入下でのKCLの投与によって行った。新しい手術であるIFLTの課題に対処するために、ブタモデルで2時間以上の循環死(DCD)を行った後、ドナーからの肝移植片の同所性肝移植を実施した。肝移植片の組織循環は、保存期間中のICG蛍光によって確認した。動物実験は、神戸医療装置開発センターで行われ、同センターの動物研究委員会によって承認されたものである(IVT19-01)。すべてのブタ実験はARRIVEガイドラインに準拠し、国立衛生研究所の実験動物の管理と使用に関するガイド(NIH Publications No. 8023、1978年改訂)に従って実施され、非優良試験所基準および信頼性基準に従って実施された。

Results & Discussion

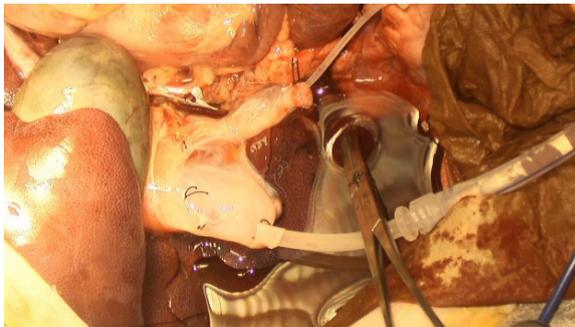
HawkSight を用いた肉眼から顕微鏡まで一元的にスクリーン上に立体視しながら IFLTの大まかな手順動画は、他で報告している(13)が、本レポートでは2次元画像をもとに解説を加えた。

1. ドナー手術

・十分な麻酔下で、KCLにより心停止を誘導した。2時間以上経過してから開腹を開始した。この際のHawkSightの画面画像は、肉眼で確認するレベルの拡大率で着座でHead up状態で行うことができる。



・開腹後、直ちに肝門部処理を行い、独自開発(10)の△○カテーテル(10)を虚血肝臓の門脈及び肝動脈にカニューレションした。この際のHawkSight画面は、我々がルーペで見る拡大率で2-3倍の拡大率でドナー肝動脈が処理できる。常温の生理食塩水500cc(ヘパリン2000単位含有)でフラッシュアウト開始した。



・肝臓グラフトの周囲を処理し、大血管入口部に存在する血栓を手取的取り除き、肝上IVCをストレートのブルドックカンシでクリップし、肝下IVCに脱血用チューブを挿入して、閉鎖式肝臓還流を開始した。



2. 還流中のバックテーブル

・培養液を用いた希釈血液を用いて常温下で還流を続け、ICGを加え、HawkSightの蛍光画面にて還流範囲を確認した。

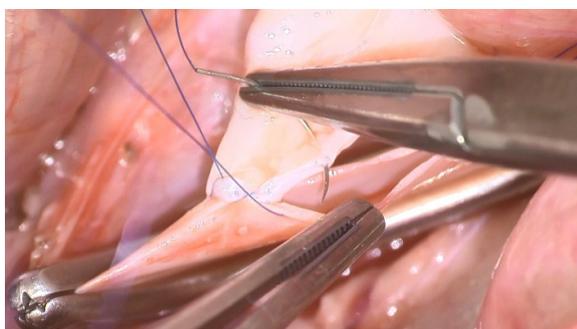


3. レシピエント手術

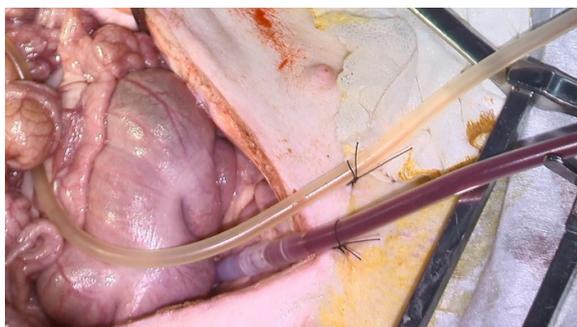
・まず、HawkSight画面は、ルーペ倍率程度の2-3倍で行う。左頸部に切開を加え、レシピエントの肝臓摘出時のアクテブシャントの送血用のチューブを内頸静脈に挿入する(14)。



・続いて上腹部正中切開にて開腹し、脾静脈を処理しシャントチューブを挿入する。続いて肝下IVCにドナーIVCグラフトを用いてシャント用血管グラフトを端側吻合する。



・レシピエント肝臓摘出処理を行い、門脈、続いて肝下IVCを遮断し(無肝期)、シャント用還流装置作動を始める(14)。



・肝上IVC周囲の血管処理し、同部をサテンスキーで遮断し、レシピエント肝臓を摘出する。



・移植肝臓グラフトの還流を続けながらまず4-0ナイロンにてsuprahepatic IVCを吻合する。まず左右両端を結節縫合して、左針糸にて後壁を連続吻合する。一旦、右側糸と結節縫合して、前壁縫合も連続で行う。ここで同部のサテンスキーの足側にもう一本のサテンスキーをかけた上で、先にかけてあるサテンスキーを外し、S-IVC吻合からの出血がないことを確かめる。出血点の確認には、HawkSightの倍率を上げ、確実な止血を確認する。

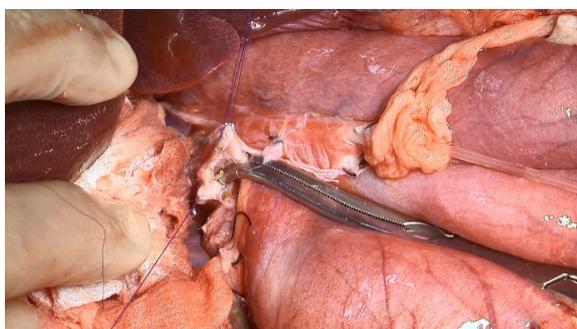


・続いてPV吻合は、独自開発の△○チューブを用いて行った(10)。このチューブは、折り曲げてもキンキングしない特性がある。まず、チューブ△の底辺に当たる部分で6-0ナイロンにて結節縫合を行う。一端の針糸より、術者は左手で△○チューブを頭側にひねり、吻合する門脈の後壁を連続吻合する。前壁吻合は、左右の針糸を連続で△○チューブの頂点に向かい連続吻合し、縫合糸を締めない状態

で還流機器からの門脈フローを止める。直ちに△○チューブをドナー門脈から引き抜き、バックフローを確信しながら、吻合糸を締め柔らかく締め、レシピエント脾静脈からのシャント血液を止め、S-IVCのサテンスキー続いて、門脈のクランプを外し、肝臓へ門脈血のリフローを開始する。十分な血液還流ができたのを確認し、グラフトへの肝動脈からの送血を停止する。



・リフロー後のグラフト肝からの出血や腸管うっ血が来ないことを確認しながら、グラフトのintrahepatic IVCの脱血チューブからの脱血を中止し、チューブを抜去し、同部をブルドックカンシでクランプする。ここでグラフトI-IVCとレシピエントI-IVCを5-0ナイロンにて連続吻合する。



・I-IVCの吻合終了後、同部のカンシをはずし、IVCの再建を終了し、IVCシャントチューブ、続いて脾静脈部のシャントチューブを抜去する。



・ここで HawkSight の画面を顕微鏡レベルに拡大して、同一画面を見ながらマイクロサージャリーを行う。



まず肝動脈再建、続いて胆管は6-0または7-0ナイロン針で結節縫合にて端端吻合を行う。吻合は丁寧に内膜を確認し、HawkSightの倍率をフットスイッチで随時確認しながら、正確な安全なマイクロサージャリーを行う。



・ここで画像画面を肉眼レベルに戻し、腹腔内を温生食で洗浄し、出血等がないか確認後、腹壁閉鎖を行った。



謝辞

本動物実験では、京都大学医学部の白石久也、姚思遠、政野裕紀、小川絵里、宮地洋介、飯田拓、笠井洋祐の各先生方、並びに金沢大学医学部の蒲田亮介先生の協力の下で行った。さらに肝臓グラフトの常温還流装置は、スクリーンホールディングス(株)の開発機器を使用した。また超高画質4K3Dビデオ顕微鏡は、三鷹光器株式会社、パナソニック(株)コネクティッドソリューションズ社と開発した Hawk-Sight のプロトタイプを用いて行った。



References

1. [The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept.](#)

He X, Guo Z, Zhao Q, Ju W, Wang D, Wu L, Yang L, Ji F, Tang Y, Zhang Z, Huang S, Wang L, Zhu Z, Liu K, Zhu Y, Gao Y, Xiong W, Han M, Liao B, Chen M, Ma Y, Zhu X, Huang W, Cai C, Guan X, Li XC, Huang J. Am J Transplant. 2018 Mar;18(3):737-744. doi: 10.1111/ajt.14583. Epub 2017 Dec 9.

2. [Does Ischemia Free Liver Procurement Under Normothermic Perfusion Benefit the Outcome of Liver Transplantation?](#)

Zhao Q, Huang S, Wang D, Zhang Z, Wu L, Yang L, Ma Y, Ji F, Tang Y, Wang L, Zhu Z, Zhu Y, Xiong W, Chen M, Han M, Zhou J, Hu A, Wang G, Jiao X, Zhu X, Ju W, Guo Z, He X. Ann Transplant. 2018 Apr 20;23:258-267. doi: 10.12659/AOT.909645.

3. [Avoiding Ischemia Reperfusion Injury in Liver Transplantation.](#)

Zhang Y, Huang C, Ju W, Zhao Q, Chen M, Wang L, Wang D, Wu L, Zhu Z, Huang S, Zhang Z, Zhu C, Xie R, Chen Y, Hu A, Zhu X, Guo Z, He X. J Vis Exp. 2020 Dec 3;(166). doi: 10.3791/61485.

4. [Prospective, single-centre, randomised controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ischaemia-free liver transplantation \(IFLT\) in the treatment of end-stage liver disease.](#)

Huang C, Huang S, Tang Y, Zhao Q, Wang D, Ju W, Yang L, Zhang J, Wu L, Chen M, Zhang Z, Zhu Z, Wang L, Zhu C, Zhang Y, Sun C, Xiong W, Shen Y, Chen X, Ma Y, Hu A, Zhu X, Rong J, Cai C, Guo Z, He X. BMJ Open. 2020 May 5;10(5):e035374. doi: 10.1136/bmjopen-2019-03537

5. [Association of Perfusion Characteristics and Posttransplant Liver Function in Ischemia-Free Liver Transplantation.](#)

Zhang Z, Tang Y, Zhao Q, Wang L, Zhu C, Ju W, Wang D, Yang L, Wu L, Chen M, Huang S, Gao N, Zhu Z, Zhang Y, Sun C, Xiong W, Shen Y, Ma Y, Hu A, Zhu X, Rong J, Cai C, Guo Z, He X. Liver Transpl. 2020 Nov;26(11):1441-1454. doi: 10.1002/lt.25825.

6. [Application of ischaemia-free liver transplantation improves prognosis of patients with steatotic donor livers - a retrospective study.](#)

Chen M, Chen Z, Lin X, Hong X, Ma Y, Huang C, He X, Ju W. Transpl Int. 2021 Jan 23. doi: 10.1111/tri.13828. Online ahead of print.

7. [A marginal liver graft with hyperbilirubinemia transplanted successfully by ischemia-free liver transplantation.](#)

Huang C, Chen Z, Wang T, He X, Chen M, Ju W. Ann Transl Med. 2021 Mar;9(5):425. doi: 10.21037/atm-20-6296.

8. ["In-Site" Perfusion Technique for Rinse Solution in Liver Transplantation.](#)

Kobayashi E. Transplant Direct. 2017 Mar 1;3(4):e141. doi: 10.1097/TXD.0000000000000656. eCollection 2017 Apr.

9. [A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation.](#)

Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiocchia V, Dutton SJ, García-Valdecasas JC, Heaton N, Imber C, Jassem W, Jochmans I, Karani J, Knight SR, Kocabayoglu P, Malagò M, Mirza D, Morris PJ, Pallan A, Paul A, Pavel M, Perera MTPR, Pirenne J, Ravikumar R, Russell L, Upponi S, Watson CJE, Weissenbacher A, Ploeg RJ, Friend PJ; Consortium for Organ Preservation in Europe. Nature. 2018 May;557(7703):50-56. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9. Epub 2018 Apr 18.

10. [Novel Triangular Tube for Ischemia-free Organ Transplantation.](#)

Kobayashi E, Yoshimoto S. Transplant Direct. 2019 Mar 4;5(4):e435. doi: 10.1097/TXD.0000000000000874. eCollection 2019 Apr.

11. [Continuous Resuscitation for Porcine Liver Transplantation From Donor After Cardiac Death.](#)

Yoshimoto S, Torai S, Yoshioka M, Nadahara S, Kobayashi E. Transplant Proc. 2019 Jun;51(5):1463-1467. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.016.

12. [Rapid Metabolic Recovery of Donor Circulatory Death Liver Graft Using Whole Blood Perfusion: A Pig Study.](#)

Yoshimoto S, Ohara M, Torai S, Kasamatsu H, Ishikawa J, Kimura T, Nadahara S, Kobayashi E. Transplant Direct. 2021 Jun 10;7(7):e712. doi: 10.1097/TXD.0000000000001170. eCollection 2021 Jul.

13. [Micro- and macro-borderless surgery using a newly developed high-resolution \(4K\) three-dimensional video system.](#)

Yagi S, Ito T, Shirai H, Yao S, Masano Y, Ogawa E, Gabata R, Uemoto S, Kobayashi E. PLoS One. 2021 May 12;16(5):e0250559. doi: 10.1371/journal.pone.0250559. eCollection 2021.

14. [Development of a Simple and Active Shunt System in the Anhepatic Stage for Surgical Training of Orthotopic Liver Transplantation.](#)

Kasamatsu H, Yoshimoto S, Torai S, Kimura T, Yoshioka M, Nadahara S, Yamamoto H, Inomata Y, Kobayashi E. Transplant Proc. 2021 Jan-Feb;53(1):42-48. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.028. Epub 2020 May 25.