

豚同所性肝移植における術中管理の検討

東京医科大学外科

小柳泰久	木村幸三郎	青木達哉	葦澤龍人
土田明彦	小澤光	佐藤泰	小澤隆
安田大吉	粕谷和彦	浅見健太郎	長島一浩

**A Study of Intraoperative Management on Porcine
Orthotopic Liver Transplantation**

**Yasuhisa KOYANAGI, Kouzaburo KIMURA, Tatsuya AOKI, Tatsuto
ASHIZAWA, Akihiko TSUCHIDA, Hikaru OZAWA, Yasushi
SATO, Takashi OZAWA, Daikichi YASUDA, Kazuhiko
KASUYA, Kentaro ASAMI and Kazuhiro NAGASHIMA**

Department of Surgery, Tokyo Medical College

For orthotopic liver transplantation, it is important to stabilize hemodynamics during the anhepatic period via portal and inferior vena caval-superior vena caval bypass. In this study, intraoperative parameters were investigated by measuring intraoperative hemodynamic, biochemical and blood gas changes in 19 orthotopic liver transplantations using 38 juvenile pigs (2-4 months old).

Systolic/diastolic blood pressure significantly decreased when portal clamping, declamping, and hepatic arterial blood flow restoration were performed as compared to the previous values. However, in general, hemodynamics were kept relatively stable by using biopumps, increasing fluids and performing blood transfusions. Mean bypass blood flow was 37.2 ± 6.1 ml/kg/min (portal system: 17.2 ± 3.2 , vena caval system: 20.5 ± 3.2). Blood flow during bypass was maintained at 70-80% (portal system: 21.3 ± 3.2 , vena caval system: 28.3 ± 7.4) of the prebypass value and recovered to 80-90% (portal system: 18.7 ± 2.2 , vena caval system: 23.5 ± 2.0) of the prebypass value after regular circulation was restored. Prebypass portal venous pressure was 7.5 ± 2.0 mmHg, falling to 3.2 ± 4.8 mmHg during bypass and increasing to 13.5 ± 4.6 after circulation was restored. Difference in inferior vena caval pressure between before and after bypass was not significant. Blood flow of the (proper) hepatic artery was 4.8 ± 2.7 ml/kg/min before bypass and increased to 6.5 ± 3.2 ml/kg/min after circulation was restored. In terms of biochemical and arterial blood gas, remarkable changes occurred in TP, GOT, GPT, ChE, T-Chol, GLU, fibrinogen, BE and HCO_3 between the anhepatic period and after reperfusion. The arterial blood ketone body ratio was an appropriate indicator of real-time liver function.

(1991年10月29日受付, 1991年11月11日受理)

Key words: 豚 (porcine), 同所性肝移植 (orthotopic liver transplantation), 術中管理 (intraoperative management), 循環動態 (hemodynamics), 血液生化学的变化 (blood-biochemical changes)

I. 緒 言

末期肝不全患者に対する肝移植は、1955年に実験的研究¹⁾が始まり、1963年にはStarzlら²⁾により臨床に応用された。本邦でも無肝期の循環動態安定のため、門脈・下大静脈-上大静脈バイパス (V-V Bypass) を用いた同所性肝移植実験が各施設で行われており、バイパス時の凝固系・循環動態・肝機能および移植肝の viability に関する研究が多く報

告されている。今回、我々は豚を用い V-V Bypass 下に同所性肝移植を行い、手術中の循環動態の変動・血液生化学および血液ガスの変化を測定し、術中における各パラメーターの意義について検討した。

II. 対象と方法

1. 実験動物

38頭の体重30kg前後の仔豚(生後2~4カ月)を用い、全身麻酔下に19組の同所性肝移植を行った。

2. 移植手技

ドナーは開腹後、総胆管・肝動脈・門脈周囲を剝離切断し、門脈より4°C乳酸加リンゲル500mlおよびユーロコリンズ液400mlで灌流後肝を摘出した(図1)。さらに肝動脈よりユーロコリンズ液100mlの灌流を追加した。グラフトの肝上部各脈管は吻合しやすい様にトリミングし門脈・肝下部下大静脈にはカフを装着した。レシピエントは、全例乳酸加リンゲル液20-30ml/kg/hを主体に、必要に応じて輸液量の増量および輸血を行い、ドーパミン3μg/mlを付加した。バイパス用に外頸・大腿静脈を確保後開腹し、腸間膜静脈より門脈の圧測定用の6Fアトムチューブを挿入した。総胆管・肝動脈を切断後脾静脈よりバイパス用ラインを確保し、ヘパリン2000uを全身に追加投与した。門脈系・下大静脈系バイパスを開始し、門脈・肝下部下大静脈・肝上部

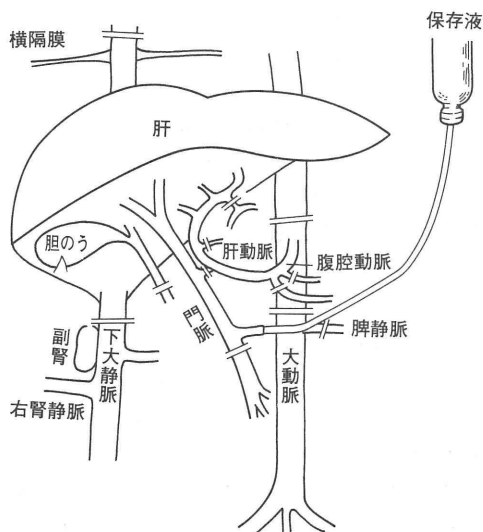


図1 Donor の手術

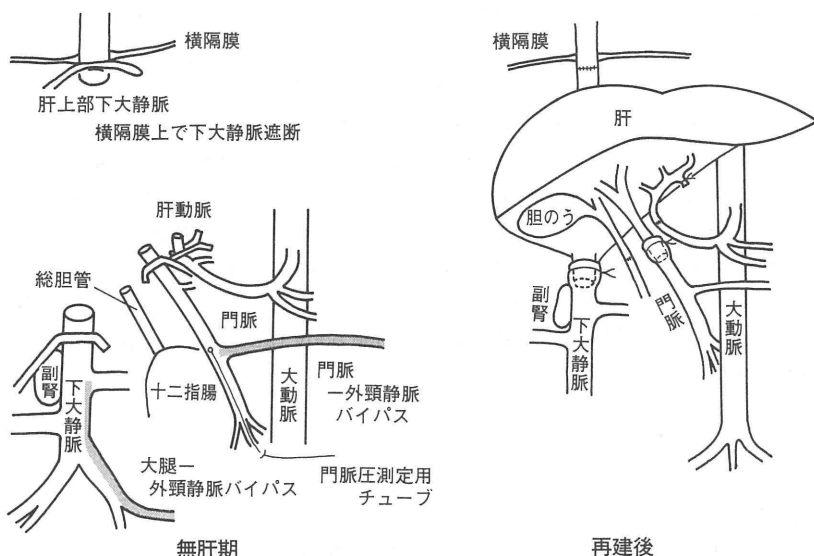


図2 Recipient の手術

表1 症例 F:ハセロン, Keta:ケタラルール, I:イソフルレン

	体重 (Donor (kg)/Recipient (kg))	麻酔	無肝期時間 (分)	生存期間
1	31.5/35	GOF	40	2 days
2	34 /38.5	GOF	43	4 days
3	32 /36	GOF	57	1 day
4	25 /35	GOF	39	1 day
5	25 /27.5	GOF	35	1 day
6	28 /31	GOF	42	24時間以内死亡
7	25 /28.5	GO+Keta	40	5 days
8	24 /26	—	—	気胸にて中止
9	24 /28.5	GO+Keta	90	24時間以内死亡
10	25 /25	GO+Keta	108	24時間以内死亡
11	27 /28	GOI	102	1 day
12	26 /28.5	GOI	52	24時間以内死亡
13	29 /31	GOI	82	24時間以内死亡
14	30 /34	GOI	60	1 day
15	30 /30.5	GOI	67	6 days
16	25 /27	GOI	55	24時間以内死亡
17	24 /26	GOI	65	1 day
18	23 /27	GOI	58	24時間以内死亡
19	23 /25	GOI	50	1 day

	門 脈		下 大 静 脈		固有肝動脈流量 ml/kg/min
	流 量 ml/kg/min	圧 mmHg	流 量 ml/kg/min	圧 mmHg	
バイパス 開始前	21.3±3.2	7.5±2.0	28.3±6.9	2.9±2.7	4.8±2.7
バイパス 流 量	17.2±3.2 (80%)	3.2±4.8	20.5±3.2 (72%)	3.7±2.9	—
再循環後	18.7±2.2 (87%)	13.6±4.6	23.5±2.0 (83%)	3.9±4.8	6.5±3.2

()内の%はバイパス開始前の流量との比較

図3 門脈・下大静脈・肝動脈の流量および圧

GOT, GPT, Total protein (T-P),
Total bilirubin (T-Bil), Albumin,
Total cholesterol (T-Cho), Amylase,
Glucose, ALP, Ch-E, 動脈血中ケトン体比
c) 電解質:Na, K, Cl, Ca, P
d) 動脈血ガス分析:PO₂, PCO₂, BE

5. 統計学的検討

統計学的な有意差の検討は, student t-test によつて行った。

III. 結 果

下大静脈の順にクランプし肝を摘出した。グラフトは, 肝上部下大静脈を手縫いにて吻合し門脈より4°C乳酸加リンゲル液 500 ml で洗浄した。門脈・肝下部下大静脈をそれぞれカフにて吻合しバイパスを停止した。肝動脈・胆道を再建し閉腹した(図2)。

3. 循環動態の変動

レシピエントの手術中の収縮期/拡張期血圧・脈拍・肝動脈流量および圧・門脈流量および圧・下大静脈流量および圧(無肝期はバイパス流量)を以下の各時点で測定した。

- ① 麻酔後
- ② バイパス前
- ③ バイパス開始直後
- ④ バイパス終了前
- ⑤ 再循環直後
- ⑥ 肝動脈再開前
- ⑦ 肝動脈再開後
- ⑧ 閉腹前
- ⑨ 麻酔終了前

4. 血液生化学的検査の変動

上記各時点で頸動脈より採血を行い以下の項目に対し測定を行った(但し, ⑥ 肝動脈再開前, ⑦ 肝動脈再開後を除く)。

a) 血液・凝固学的検査:

WBC, Hb, PLT, HPT, Fibrinogen

b) 生化学的検査:

肝移植例のドナーおよびレシピエントの体重・無肝期時間・生存期間を表1に示す。気胸にて手術を中止した1例を除く18組に対し, 術中の循環動態および血液生化学的な変動を検討した。無肝期は平均62.1±21.3分であり, 免疫抑制剤を用いず最長6日間生存した。

1. 循環動態の変動

バイパス前の門脈流量は21.3±3.2 ml/kg/min, 下大静脈流量は28.3±6.9 ml/kg/minであり, バイパス時はそれぞれ17.2±3.2 ml/kg/min (バイパス前の80%, P<0.01), 20.5±3.2 ml/kg/min (72%, P<0.05)であった。再循環後は, それぞれ18.7±2.2 ml/kg/min (バイパス前の87%, p<0.01), 23.5±2.0 ml/kg/min (83%, P<0.01)でありバイパス前に比べて軽度の低下を示し各々に有意差を認めた。門脈圧はバイパス前7.5±2.0 mmHgで, バイパス中は3.2±4.8 mmHgであり, 再循環後は13.6±4.6と上昇し有意差を認めた(p<0.01)。下大静脈圧は, バイパス前・中および再循環後で有意な差は認められなかった。(固有)肝動脈流量はバイパス前は4.8±2.7 ml/kg/minで再循環後6.5±3.2 ml/kg/min

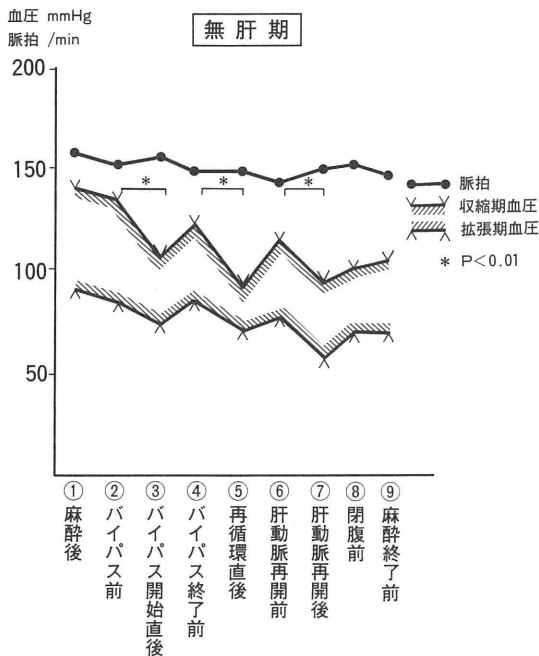


図4 術中血圧および脈拍の変動

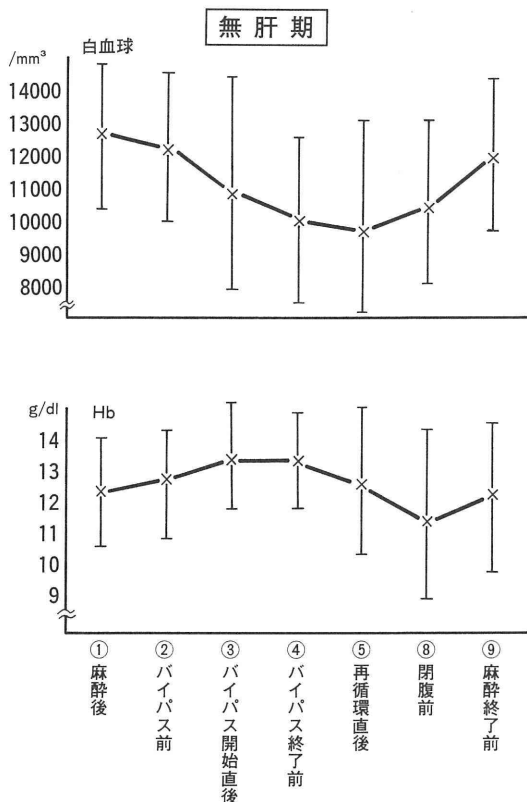


図5 白血球・ヘモグロビン (Hb) の変動

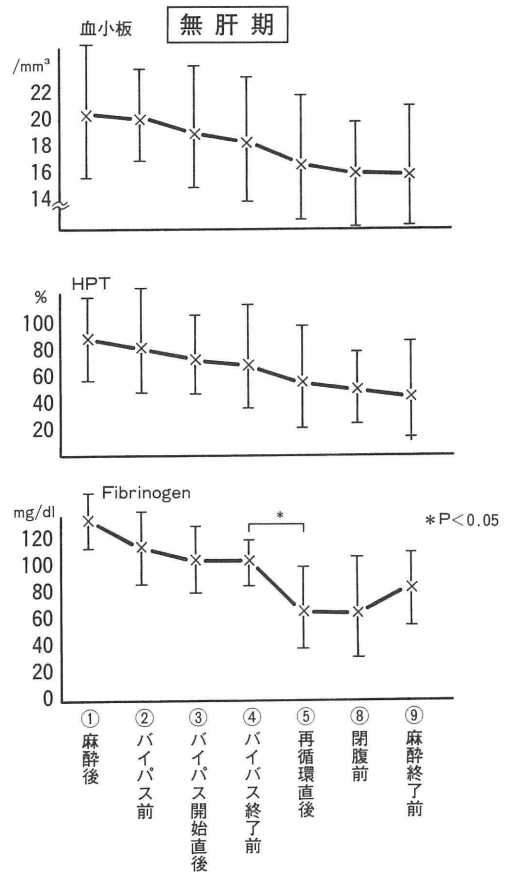


図6 血小板・ヘパラスチン (HPT)・Fibrinogen の変動

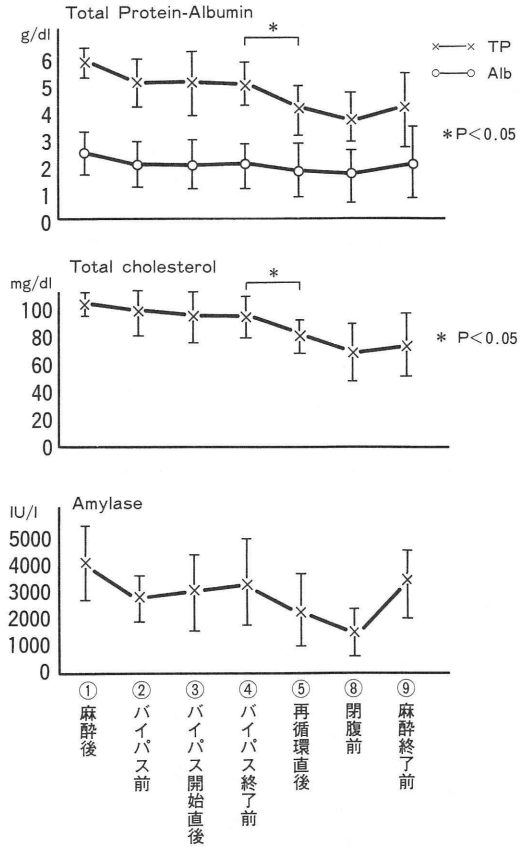
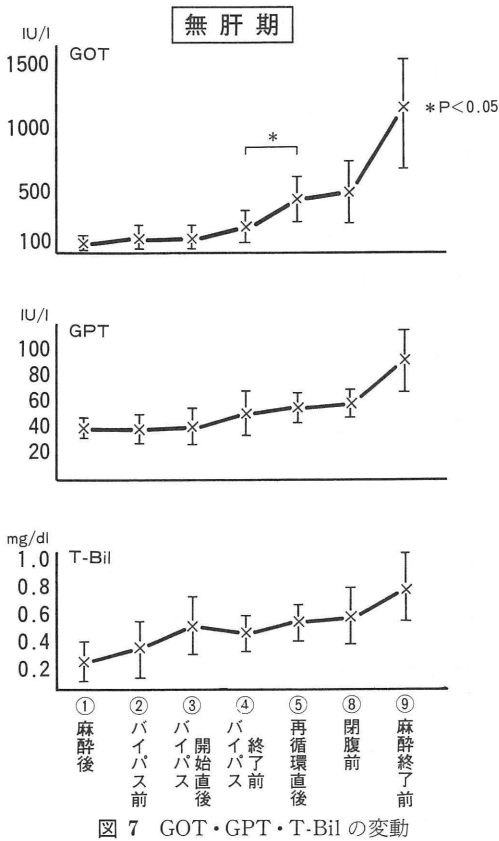
kg/min を示した (図3)。

術中の収縮期/拡張期血圧および脈拍の変動は、門脈クランプ時・デクランプ時および肝動脈血流再開時に、それぞれの前段階に比べ有意な血圧の低下が認められた ($p < 0.01$) が、輸液量の増加および輸血により改善した (図4)。

2. 血液生化学的検査の変動

a) 血液・凝固学的検査

白血球数は麻酔後 $12,615 \pm 2,412/\text{mm}^3$ を示しバイパス開始後 $1,021 \pm 3,472/\text{mm}^3$ と減少した。それ以降は $10,000/\text{mm}^3$ 前後の値を示し閉腹前より徐々に上昇した。Hb は輸血等により 11-13 g/dl とほぼ一定の値を保った (図5)。血小板、HPT は、麻酔後 $18.4 \pm 6.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, $84 \pm 32\%$ で、手術の進行と共に徐々に減少した。Fibrinogen は麻酔直後の $132 \pm 24 \text{ mg/dl}$ に比べ無肝期・再循環後と徐々に低下し有意差を認めた (図6)。なお、麻酔終了前には



回復傾向が見られた。

b) 血液生化学的検査

GOT, GPT, T-Bil は手術の進行と共に徐々に増加し、再循環後に有意な上昇を認めたのは GOT であった (図 7)。T-P, T-Chol は麻酔後 5.8 ± 0.8 g/dl, 96 ± 16.5 mg/dl で、バイパス前から減少し、再循環後にはそれぞれ 4.0 ± 0.9 g/dl, 79.5 ± 11.2 mg/dl と有意な低下を示したが、麻酔終了前には若干の回復を認めた。Alb, Amylase も同様な変動を示したが、Amylase は固体差が大きく有意な差は認められなかった (図 8)。ALP は麻酔直後 335 ± 411 U/I であり、術中軽度低下を認めたが、麻酔終了前には 428 ± 125 U/I と高値を示した。Ch-E は経時的に増加しバイパス終了前後で有意差を示した。Glucose は再循環直後までは 100 g/dl 前後で推移し閉腹前に有意な上昇を示した (図 9)。ケトン対比は麻酔直後 0.84 ± 0.21 が次第に減少し、無肝期から再循環直前にかけて低値で推移したが、以後増加傾向を示した (図 10)。

図 8 Total protein (TP)・Albumin・Total cholesterol (T-chol)・Amylase の変動

c) 電解質

血清 Na, Cl, P の値は、術中の変動も軽度で正常範囲内であった。血清 Ca は無肝期から再循環にかけ減少を示したが麻酔終了時には回復した。血清 K 値はバイパス開始により上昇を示したが、その高値はそれ以後手術終了時まで継続した (図 11)。

d) 動脈血ガス分析

動脈血酸素分圧は、再循環時に血圧低下のため FiO_2 を 50% から 100% に変化させたため上昇を示した。動脈血炭酸ガス濃度は再循環時に比べ閉腹前で高値を示した。術中酸塩基平衡は、手術開始時軽度の呼吸性アルカローシスであったが、無肝期から再循環にかけて著しい代謝性アシドーシスに傾いた (図 12)。

IV. 考 察

肝移植実験で Moore³⁾ や Starzl⁴⁾ は、無肝期に

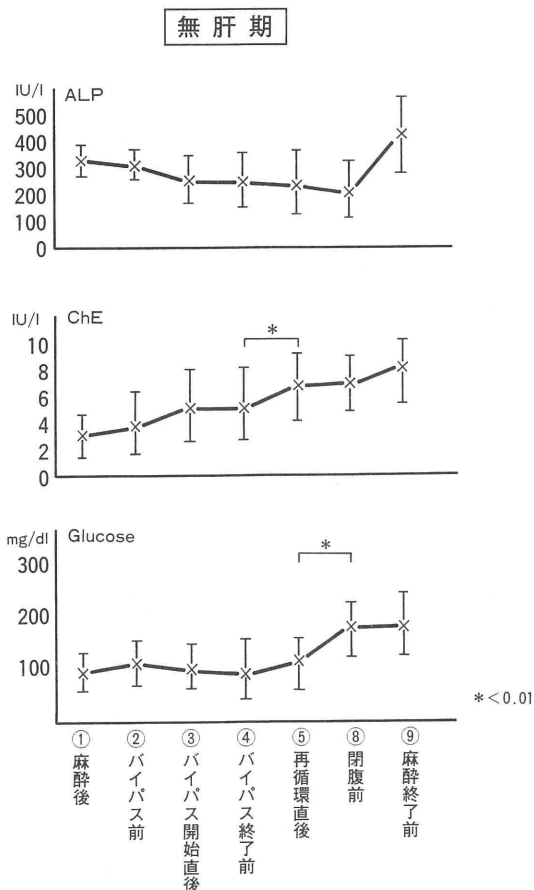


図 9 Alkali phosphatase (ALP)・Cholinesterase (ChE)・Glucose の変動

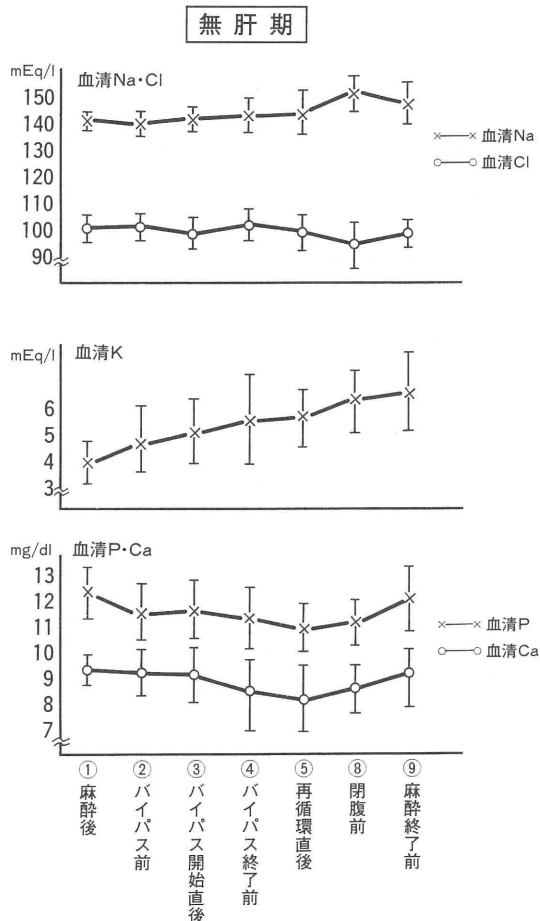


図 11 血清 Na・Cl・K・P・Ca の変動

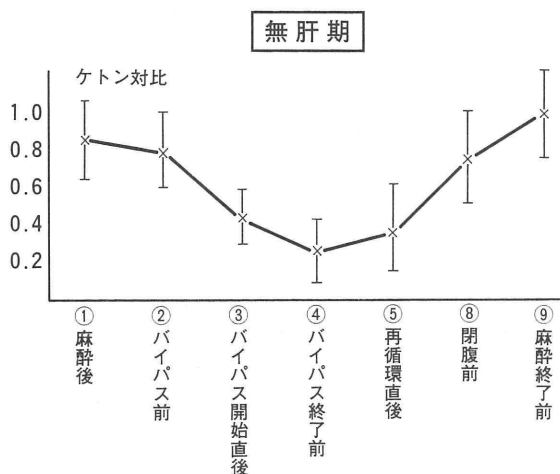


図 10 ケトン対比 (AKBR) の変動

下大静脈と門脈血を上大静脈に返血するバイパス法を考案したが、Starzl⁵⁾ は肺動脈塞栓や抗凝固剤使用による後出血等の合併症があること、また短時間の門脈遮断は肝疾患患者の側副血行路が著明に発達しているため不必要であることなどの理由により、バイパス法を一時臨床で使用しなかった⁶⁾。しかし、無肝期の門脈圧亢進状態が腸管の浮腫や体液の third space への移動を引き起こし術後の腎不全の原因となったり、循環動態安定のため過剰な輸液および輸血を必要とし呼吸不全や心不全の原因となることが多数臨床で認められ、バイパス法が見直されるようになった。

無肝期の循環動態について、Shaw⁷⁾ はバイパス開始後、肝臓という巨大臓器が循環系から除外され組織酸素血流量が減少するため心拍出量が 22% 減少すると報告し、また、高橋⁸⁾ は豚の実験で肺動

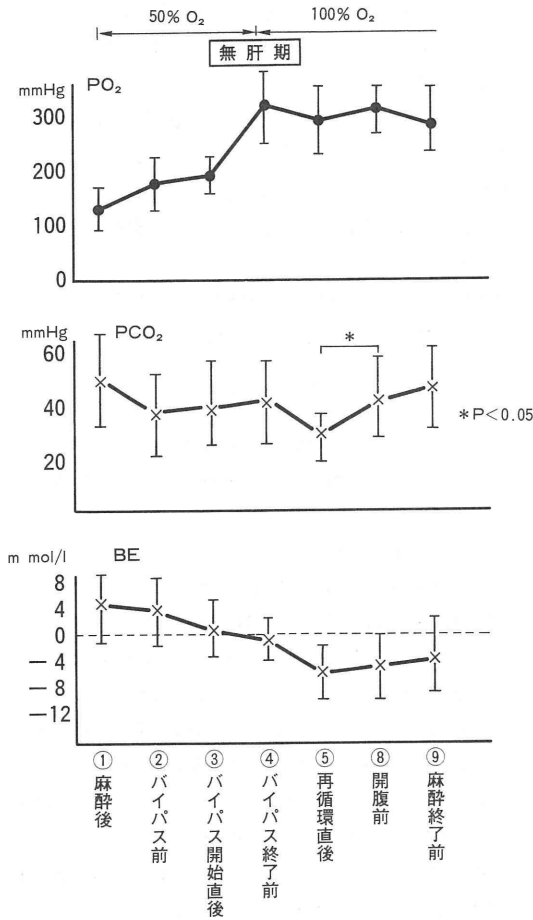


図 12 動脈血ガス (PO2・PCO2・BE) の変動

脈圧・脈管抵抗・体血管抵抗の上昇及び門脈圧・下大静脈圧が上昇し不十分な血液還流量のため心拍出量が低下し、無肝期の門脈・下大静脈バイパス流量はバイパス前に比べ減少すると報告している。無肝期のバイパス流量に関し、見市⁹⁾は豚では約 30 ml/kg/min が適正であると報告しているが、自験例の無肝期バイパス流量は Total で約 37 ml/kg/min で、無肝期前と比較しても 70-80%を維持しており、心拍出量の減少を考慮すれば十分な流量で、安定した循環動態が得られた。また、門脈・下大静脈の吻合にはそれぞれカフを用いたが、再循環後は約 90%の流量を維持できた。

山下¹⁰⁾は、バイパス不良群では再循環後門脈圧・下大静脈圧が回復しても無肝期中の門脈・下大静脈のうっ血による種々の代謝産物の蓄積・血栓形成・腸管浮腫・腸粘膜の壊死等により循環抑制が持続す

るため、バイパス中は門脈圧・下大静脈圧を低値に保つことが重要であると報告している。今回、門脈圧はバイパス前に比べ減少し、良好な返血が行われ循環動態が保たれた。

体血圧は無肝期早期・再循環時・肝動脈の再循環時に、一時的ではあるが有意な変動が認められた。無肝期早期は一時的な門脈・下大静脈のうっ滞による循環動態の変動のため、再循環時は肝という巨大臓器に血液が流れることによる相対的な循環血液量の減少のため、肝動脈再循環時は、高橋⁹⁾がバイパス終了後から肝動脈再建後にかけて平均 25%の血圧の低下を認めたと報告しているように、肝動脈領域から流れ出る代謝産物により血圧が低下したと考えられる。これらの変動は一時的な輸液及び輸血量の増加および昇圧剤の投与により早期に適切な血圧まで回復できた。また、グラフト内に蓄積されている臓器保存液と代謝産物を十分に wash out することによって改善された。

白血球・血小板数は麻酔直後の値にバラツキが多く、有意な傾向を認めなかった。白血球数は輸液量を増加したため減少し、再循環後の上昇は炎症反応によるものと考えられる。Hb は再循環後に出血があったが、輸血により一定の値を保った。

凝固能は、無肝期に著明に低下するうに、松波ら¹¹⁾は V-V Bypass のみでも凝固能が低下することを報告している。血小板や HPT はバイパス開始後より、輸液量の増加、術中バイパスによる微小血栓形成、及び出血により徐々に減少した。Fibrinogen は肝での産生の低下、出血による消費、及び炎症反応により変動し、再循環後の 60-70 mg/dl という低値は出血傾向が現れる危険性を含んでいた。

肝機能については、田代¹²⁾は GOT・GPT は血行遮断後直ちに上昇し遮断の長短とは無関係に解除 1 時間で最高値に達すると報告している。今回、GOT・GPT・T-Bil は手術の進行と共に増加を示したが、これは肝摘出による操作、移植肝の肝細胞障害及び保存状態等の影響によるものと考えられる。肝で合成される TP・ALB・Ch-E・T-Chol は、再循環で肝が機能することにより上昇する。TP・ALB・T-Chol は術中経時的に減少したが手術終了時には増加傾向を示した。Ch-E は肝での合成がなく著明に低下を示すはずだが、輸血等の影響を受けるため、今回の結果では上昇を示している。以上の肝

機能検査は、閉腹後は上昇を示すが肝機能を real time に把握することが困難であり移植肝の術中の指標としては必ずしも適していない。

肝機能を的確に把握するためには肝の energy charge や肝のミトコンドリアの電子伝達系 (energy の産生) と関係するケトン体比が有用だが¹³⁾、肝 energy charge の測定は肝組織を直接採取しなければならず頻回の測定には問題がある。動脈血中ケトン体比は無肝期から再循環にかけて 0.3 と低値を示したが、肝血流再開に伴い速やかに上昇し、肝機能を real time に反映しており移植肝の状態評価の指標として適していると考えられた。

Amylase は術前の値にバラツキが多く輸液量の増加により低下を示したが、術中の臍周囲組織の操作もあり、麻酔終了後には上昇を認めた。Glucose は、再循環後の肝からのグルカゴンの生成、術中の副腎皮質ホルモンの増加、肝血流再開後に肝細胞とインスリン受容体との結合が一時的に不全状態となる¹⁴⁾ こと等により、閉腹前に有意な上昇をみたものと思われる。

血清 Na・Cl・P の変動は少ないが、血清 K は多くの報告で再循環後に高値を示し、鈴木¹⁵⁾ は Graft wash out とグルコース・インスリン療法を用いた血清低 K 状態の維持の重要性を述べている。今回、血清 K は術前に比べ上昇したが、Graft wash out を十分に行うことである程度の値にとどまった。血清 Ca の変動は、輸血等の影響により無肝期から再循環にかけて低値を示し、補正としてカルシウム製剤を投与した。

PO₂ の変動は、バイパス終了時血圧低下のため FiO₂ 1.0 に変えたため上昇を示した。PCO₂・Base Excess は再循環時に低値を示し、閉腹後回復したが、再循環以後代謝性アシドーシスに傾いた。なお、PCO₂・BE は再循環後と肝動脈の血流再開による代謝産物の流出で変動した。

V. 結 語

38頭の30kg前後の仔豚を用いて、V-V bypass 下に同所性肝移植実験を行い、術中の循環動態・血液生化学および血液ガスの変化を測定し各パラメーターの意義について検討した。

1) 無肝期にバイオポンプを用いることにより比較的安定した循環動態が得られた。

2) バイパスの平均流量は 37.7±6.4 ml/kg/min

(門脈系:17.2±3.2, 下大静脈系:20.5±3.2) で、バイパス開始前の 70-80% を維持し、再循環後は 80-90% に回復した。

3) 無肝期から再灌流にかけて血液生化学的・動脈血ガス分析で TP・GOT・ChE・T-CHOL・Glu・Fib・BE・HCO₃ で著明な変化がみられた。

4) 肝の viability の評価としては、動脈血ケトン体比が適していた。

本研究は、厚生省小児医療研究委託事業 (班員:小柳泰久助教授) の助成によった。

文 献

- 1) Welch C.S.: A note on transplantation of the whole liver in dogs. Transplantation Bull. 2:54, 1955
- 2) Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla K.N. et al: Homotransplantation of the liver in human. Surg. Gynecol. Obstet. 117: 659, 1963
- 3) Moore F.D., Wheeler H., Demissianos H.V. et al: Experimental whole organ transplantation of the liver and spleen. Ann. Surg. 152: 374~387, 1960
- 4) Starzl T.E., Kaupp H.A., Brock D.R. et al: Reconstructive problems in canine liver homo transplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. Surg. Gynecol. Obstet. 111: 733~843, 1960
- 5) Starzl T.E.: Experiment in hepatic transplantation. W.B. Saunders Co., 1969
- 6) Starzl T.E.: The status of liver transplantation. A. C. S. Bull. 70: 8, 1985
- 7) Shaw B.W., Martin D.J., Marguez J.M. et al: Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann. Surg. 200: 524~1984
- 8) 高橋 毅: プタ同所性肝移植に関する実験的研究 —とくに無肝期適性バイパス流量の予測と術中循環動態の変動について— 北海道医学雑誌 62 (4): 616~628, 1987
- 9) 見市 昇: 豚同所性肝移植における術中循環動態の研究 —とくに麻酔法と無肝期バイパス流量の検討— 日外会誌 90 (11): 1907~1914, 1989
- 10) 山下 浩: 肝移植における V-V bypass に関する実験的研究, 奈医誌 41: 182~193, 1990
- 11) 松波英寿, 鬼束 義, 福富 督, 他: 肝移植無肝期における静脈—静脈 bypass の凝固能に対する影響

- の実験的研究, 日消外会誌 **20** (8): 1871~1876, 1987
- 12) 田代征記, 村上千之, 笠原寅夫: 肝保存の基礎的研究
(1) 移植 **5**: 216~221, 1970
- 13) 小澤和恵: 肝臓外科における Redox 理論の提唱と
それに準じた治療対策の確立 日外会誌 **84**: 754
~757, 1983
- 14) 大野靖彦: 同所性肝移植の実験的研究 —移植手術
後の肝機能検査値, 血中 IRI, 血中 IRG, 血中 cyclic
AMP の推移と移植肝の viability について— 日外
会誌 **89** (8): 1192~1203, 1988
- 15) 鈴木信彦, 門田守人, 後藤満一 他: 同所性肝移植の
術中管理に関する研究, 日外会誌 **88**: 487, 1987

(別刷請求先: 〒 160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学外科 小柳泰久)