

幼豚における bio-pump を用いた同所性 肝移植とその臨床応用における 問題点—手術手技を中心に

新潟大学第一外科（主任：武藤輝一教授）

塚田 一博・長谷川 滋・富山 武美・白井 良夫
土屋 嘉昭・内田 克之・伊賀 芳朗・岡村 直孝
黒崎 功・加藤 英雄・山洞 典正・杉本不二夫
大谷 哲也・坪野 俊広・佐藤 好信・小山俊太郎
大竹 雅広・中平 啓子・青野 高志・飯合 恒夫
吉田 奎介・武藤 輝一

Orthotopic Liver Transplantation Using Bio-Medicus
Centrifugal Pump (Bio-Pump) in Small Pigs

Kazuhiro TSUKADA, Shigeru HASEGAWA, Takemi TOMIYAMA,
Yosio SHIRAI, Yosiaki TSUCHIYA, Katsuyuki UCHIDA,
Yoshiro IGA, Naotaka OKAMURA, Isao KUROSAKI,
Hideo KATO, Norimasa SANDO, Fujio SUGIMOTO,
Tetsuya OOTANI, Toshihiro TSUBONO, Yosinobu SATO,
Shuntaro KOYAMA, Masahiro OOTAKE,
Keiko NAKADAIRA, Takasi AONO,
Tuneo IIAI, Keisuke YOSIDA
and Terukazu MUTO

*First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Terukazu MUTO)*

Orthotopic liver transplantation using bio-pump during anhepatic phase was performed eight times in small pigs before clinical application. Twenty-four pigs weighing 9 to 14 kg were used. A new circuit was devised for V-V bypass in this series. Mean blood flow rate of this V-V bypass was 23ml/min/kg. Duration of mean anhepatic phase was 69 min. Two recipients were died of hyperthermia due to anesthesia.

Reprint requests to: Kazuhiro TSUKADA,
First Department of Surgery, Niigata
University School of Medicine, 1-757,
Asahimachi-dori, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1-757
新潟大学第一外科

塚田 一博

Two were lost because of hyper-potassemia after the reperfusion of the graft. There were no death during the V-V bypass. Four pigs were awoken after the operation. The longest living recipient without immunosuppression therapy died 91 days after receiving the new liver. It is suggested that V-V bypass using bio-pump with the new circuit is useful during anhepatic phase of the liver transplantation even in small patients.

Key words: Pig liver transplantation, V-V bypass, Bio-pump

豚肝移植, V-V バイパス, バイオポンプ

はじめに

本邦におけるヒト肝移植は和田らによる心移植手術に先立つ昭和39年と同時期の昭和43年¹⁾にそれぞれ行われて以来久しく臨床で行われなかったが、最近生体肝移植が日本の数施設で施行され肝移植に対する関心がこれまでに高まっている。また、肝移植の要望も患者やその家族を中心に強いが、犬や豚などの大動物での実験が臨床でおこなうまえに重要である。私達も雑種成犬さらに豚を用いて実験を重ねてきている²⁾。本稿では、幼豚を用いた同所性肝移植において、循環、代謝が最も不安定となる無肝期の門脈、下大静脈と上大静脈間のバイパス (V-V バイパス) に bio-pump³⁾ を用いた術式を中心に、肝移植手術手技の手順をのべさらにその臨床応用上の問題点について検討した。

方 法

無肝期に bio-pump を用いた豚同所性肝移植を雌の食用の幼豚24頭を用い1990年9月末までに8回おこなった。幼豚の体重は9 kg から14 kg でドナーとレシピエントはほぼ同体重のものを用いた。麻酔は塩酸ケタミン筋注後気管内挿管しフローセン麻酔で行った。肝は UW 液⁴⁾ 中に冷却浸漬保存した。血管吻合はすべて手縫い法で行った。免疫抑制剤は術日よりサイクロスポリンを中心に1週間投与した。レシピエントにおける無肝期の体外循環回路は原則としてヘパリン加工された回路を用い途中に血液貯留用バッグを組み込んだものを考案した (図1)。priming volume は約200 ml であった。

<ドナーの手術>

剣状突起から恥骨直上までの正中切開で開腹。肝門部を触診して肝動脈の奇形の有無を確認した後、肝の灌流のため脾摘を行い脾静脈から門脈に、また下腸間膜動脈を分枝した尾側の大動脈にそれぞれカニューレーションした。左副腎を大動脈から遊離する形で大動脈左壁を露

出し腹腔動脈ならびに上腸間膜動脈を確認した後、大動脈は胸腔内まで遊離した。肝臓はできるだけ愛護的に扱い以下の操作を行った。胆嚢を切開し生食で洗浄し十分胆汁を洗い流した。肝門部脈管操作では十二指腸に接して行いが、まず総胆管を離断し、ついで胃十二指腸動脈を結紮し切離した。総肝動脈も腹腔動脈幹に至るまで遊離した。この際左胃動脈は結紮切離した。門脈は上腸間膜静脈と脾静脈合流部を露出して上腸間膜静脈にテープを掛けて血行遮断にそなえた。最後に肝周囲の靱帯を切離し横隔膜を切開し、胸部大動脈で血行遮断後、冷却した乳酸リンゲル液 (LR 液) を①大動脈、門脈それぞれ

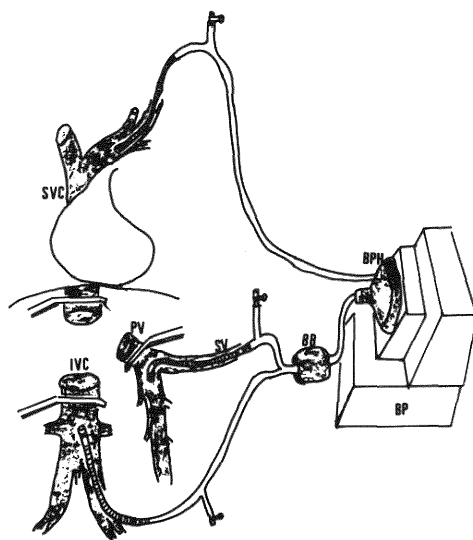


図1 無肝期にバイオポンプを用いた V-V バイパス：下大静脈 (IVC) と門脈 (PV) から頸静脈を経由して上大静脈 (SVC) へ遠心ポンプ (BP) を用いた V-V バイパスを行った。回路はバイオポンプヘッド (BPH) を除き血液貯留用バッグ (BB) までヘパリン加工を加えた。

の挿入チューブより注入，②下大静脈を胸腔内で離断，③上腸間膜静脈を結紮，④雪状に砕いた LR 液の氷を腹腔内に投入する操作を連続して行った。LR 液のあと UW 液で灌流し肝の摘出を行った。動脈は大動脈を約 7～8 cm つけた状態で，門脈は上腸間膜静脈と脾静脈合流部直上で，下大静脈は尾側は腎静脈合流直後，頭側は横隔膜直上でそれぞれ切離し摘出した。前述のように肝保存液は UW 液を用いた。

〈bench surgery (back table)〉

冷却した UW 液の中で血管形成を行い，脈管からの leak の有無を検索した。

〈レシピエントの手術〉

まず頸部操作を行い，右外頸静脈より輸液用カテーテルを，内頸動脈に血圧モニター用カテーテルを，内頸静脈に Swan-Ganz カテーテルをそれぞれ挿入し，さらに左外頸静脈に V-V バイパス用カテーテルを挿入した。

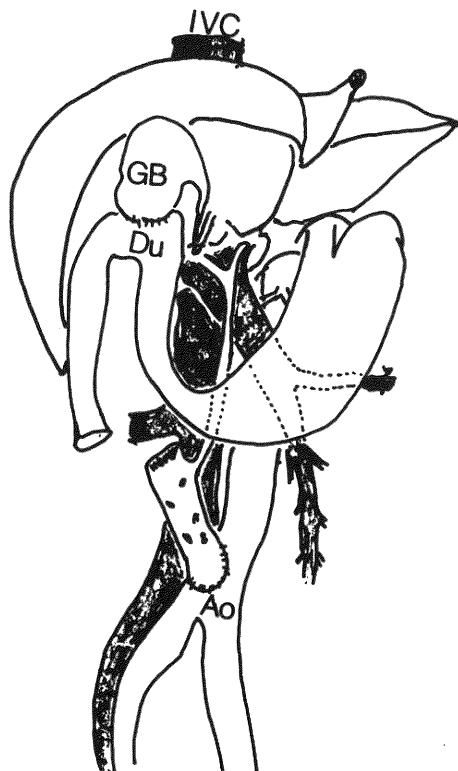


図 2 移植手術の完成図：肝臓頭側と尾側の下大静脈（IVC）吻合と門脈（PV）吻合は端端吻合で，肝動脈再建は大動脈（Ao）どうしの端側吻合で行い，胆道再建は胆嚢（GB）十二指腸（Du）吻合で行った。

つぎにドナーと同様広く開腹して，外腸骨静脈経由で下大静脈の腎静脈合流部と脾静脈経由で上腸間膜静脈にそれぞれ挿管した。LR 液で満たされたバイパスチューブを bio-pump に接続して無肝期に備えた。肝の摘出はできるだけ肝臓に接して行った。肝臓頭側の下大静脈は大動脈鉗子を横隔膜をはさむ要領でかけ，尾側は腎静脈合流部の頭側に門脈と同様に小児用静脈遮断鉗子をかけ血行遮断を行った。肝摘出後は肝剝離面，下大静脈周囲の止血を十分おこなったのち移植肝との吻合を行った。肝臓頭側の下大静脈について肝臓尾側（腎静脈頭側）の下大静脈の吻合を行い，肝臓尾側の下大静脈吻合終了前に保存液の洗い流しを行った。腎静脈頭側下大静脈吻合部の結紮は洗い流し液によって十分膨隆した状態で行った。肝の血行再開は門脈門脈吻合終了後行った。門脈吻合の結紮は血流の再開後行った。大きな出血点のないことを確認したのち，大動脈大動脈吻合を腎動脈分枝の尾側で側端吻合で行った。胆汁のドレナージは総胆管を結紮したのち胆嚢十二指腸吻合で行った（図 2）。

成 績

無肝期の時間は平均 69 分で bio-pump の最大流量の平均値は 23 ml/kg/min であった。保存肝の cold ischemic time は平均 321 分であった（表 1）。悪性高熱症と思われる高熱をとまなう循環不全がレシピエントの 2 頭に認められともに肝の摘出前に死亡した。再灌流時に死亡した 2 頭は高カリウム血症を呈した。他の 4 頭は術後早期より抜管が可能であった。最長生存は 91 日であった。

表 1 幼豚肝移植での無肝時間，肝の冷保存時間，V-V バイパス時間，最大流量

無 肝 期 時 間	(min)	69.3±18.0
V-V バイパス時間	(min)	98.8±21.7
バイパス最大流量	(ml/kg/min)	22.8± 3.7
肝 冷 保 存 時 間	(min)	321.0±42.2

(n = 6)

(平均±標準偏差)

考 案

1. 手技上の問題

豚における同所性肝移植手技は Calne⁵⁾ らによって確立されて以来いろいろな工夫がなされているが，レシピエント手術における動脈再建は Todo らの犬による同所性肝移植術⁶⁾を応用した。動脈吻合は移植手術の

なかの困難な手技のひとつであるが、このような大動脈大動脈吻合を用いることで安定した血行が得られるものと思われる。10 kg 以下の小児例や、肝動脈に奇形のあるドナーからの移植、さらに肝動脈狭窄などの生じた再移植例などでは応用できる手技と考えられた。肝上部下大静脈吻合では diaphragmatic cuff⁷⁾ を利用した吻合をおこない、門脈吻合や腎上部下大静脈吻合においては、洗い流し液や血行再開後の血液で膨隆させた状態で結紮した。これらの工夫で肝上部下大静脈吻合部からの後出血はほとんど認められず、また門脈吻合では growth factor⁸⁾ と同じ結果が得られるものと思われた。吻合は臨床に準じて連続吻合を行ったが、術後死亡時や犠牲死時での検討では血栓などは認められなかった。また胆道ドレナージは胆嚢十二指腸吻合によったが明らかな胆管炎も認められなかった。このように吻合法は問題とならなかったが、少数例の短期間の検討であり、移植後のレシピエントの成長などの問題を含め臨床応用ではさらに検討が必要である。

ドナーの手術では前述の通常の方法の他に rapid flush technique⁹⁾ (rapid 法) を施行した。rapid 法は肝門部で肝動脈の奇形を触診で確認後通常の手順で門脈と大動脈へのカテーテルを挿入し直後に大動脈遮断を行い灌流する方法である。術前管理が十分とは言えないため実験では rapid 法がよいと思われた。現在では臨床でも多臓器摘出や切迫心停止を考慮すると rapid 法は応用がひろいものと考えられる。灌流後の臓器摘出や back table に多少時間のかかること、尿管の同定がむずかしいことなど修練を要する問題はあるが、ドナーの全身状態によっては必須な手段である。

肝保存に関しては、臨床応用を考慮して5時間程度の短い時間であったが肝保存を行った。保存液は UW 液を使用した。血液再開時には高カリウム血症を避けるため十分な洗い流しが必要であった。最近保存液中の高いカリウム濃度は必要でないなどの指摘もありこうした臨床に即した実験的モデルで検討をしたいと考えている。

さて、今回の幼豚の series での最大の問題は麻酔を中心とした全身管理であった。とくに麻酔開始後早期に高熱をともなつて死亡する場合が多くレシピエントの2頭のはかにも blood donor も含めて死亡が認められた。肝移植以前の問題であるが、術前に十分栄養管理することや麻酔薬を減じたり変更することで対応した。

2. bio-pump の意義

すでに欧米ではヒトにおける同所性肝移植は確立した治療法でありその手技も完成の域にあるといつてよい¹⁰⁾。

こうした中でレシピエント手術における V-V バイパスは無肝期の門脈系や下大静脈系の静脈うっ血を防ぎ循環状態を安定させ保持する上で大変重要な手段である³⁾。とくに最近報告されている遠心ポンプである bio-pump は血球への障害が少ないなどとくに注目を集めている¹¹⁾。しかし、小児例では血栓症などの合併症がその低い流量などの理由によって起こりうるとして安全性の面からその使用に疑問が投げかけられている¹²⁾。また、この低流量という表現も絶対的流量が問題であるのか相対的な流量が問題であるのか、さらにバイパス回路内の凝血なのかバイパスすべき流域の鬱滞が問題なのか実験的にも臨床的にもまだ十分検討されているとはいいい難い。今回我々は体重 9~14 kg という幼豚をもちいて同所性肝移植を行ったが、この比較的細い静脈系でかつ術中の圧迫や屈曲にたえ、相対的な流量を十分確保できるよう、bio-pump を用いるとともにドレナージチューブに工夫を加えた。静脈内留置のチューブは USCI 社製のチューブで先端に側孔のみがついており挿入されやすく、門脈血のドレナージが容易であった。私達はこれにヘパリン加工を加え使用した。さらに回路の途中にバッグを挿入したことで脱血状態の判断が容易であった。これらのことで小体重のブタでも相対的な流量の確保は可能となったものと思われる。腸管のうっ血はほとんどみとめられず、下大静脈の流量を調節する¹³⁾ 必要はなく、今後小児における V-V バイパスに十分適応出来るものである。

おわりに

本稿では主として肝移植の手技について述べたが、肝移植における血管吻合などの技術的問題はほとんど認められなかった。また bio-pump を用いた肝移植が 10 kg 前後の症例でも適応できることが示唆された。こうした肝移植の技術は現在通常の肝臓胆道系の手術に応用されつつあり¹⁴⁾ これまで不可能と考えられた進行した疾患も手術対象となってくるなど、移植技術のもたらすものは少なくないと考えられる。しかし臨床での肝移植ではさらに術中、術後管理の検討が必要である。

参考文献

- 1) 岩崎洋治, 高橋英世, 小高通夫, 大川治夫, 雨宮浩, 横山建郎, 沼野 健, 齊藤全彦, 小越章平, 三井 静, 宮島哲也, 深尾 立, 木内政寛, 平沢博之, 大沼直躬, 星野 豊, 本多隆人, 野村庸一, 佐藤博, 数馬欽一, 阿部 憲: 同所性同種肝移植の臨床への応用—先天性胆道閉鎖症の治療として—, 外

- 科, 31: 1383~1389, 1969.
- 2) 武藤輝一, 山口 昭, 小山 真, 鏡淵 学, 宗村慶一, 浜野英二, 吉田奎介, 飯塚 恕, 鈴木伸男, 菅野恒平, 吉川 侑, 岩淵 眞, 堺 哲郎: 異所性同種肝移植の実験的研究. 移植, 1: 174~180, 1966.
 - 3) Show, B.W., Martin, D.J., Marquez, J.M., Kang, Y.G., Bugbee, A.C., Iwatsuki, S., Griffith, B.P., Hardesty, R.L., Bahnson, H.T. and Starzl, T.E.: Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg*, 200: 524~534, 1984.
 - 4) Southard, J.H. and Belzer, F.O.: Organ preservation. In Flye MW, Principles of organ transplantation, WB Saunders Company, Philadelphia 1989, p. 194~215.
 - 5) Calne, R.Y., Yoffa, D.E., White, H.J.O. and Maginn, R.R.: A technique of orthotopic liver transplantation in the pig. *Brit J Surg*, 55: 203~206, 1968.
 - 6) Todo, S., Makowka, L. and Tzakis, A.G.: Operative procedures—Hepatic artery in liver transplantation. *Transplant Proc*, 19: 2406~2411, 1987.
 - 7) Woodle, E.S., Hunter, G.C. and Ward, R.E.: The diaphragmatic vena cava cuff in hepatic transplantation. *Transplant*, 40: 105, 1985.
 - 8) Starzl, T.E., Iwatsuki, S. and Show, B.W.: A growth factor in fine vascular anastomosis. *Surg Gynecol Obstet*, 159: 164~165, 1984.
 - 9) Starzl, T.E., Miller, C., Broznick, B. and Makowka, L.: An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet*, 165: 343~348, 1987.
 - 10) Starzl, T.E., Iwatsuki, S. and Show, B.W. Jr.: Techniques of liver transplantation. In Blumgart LH: Surgery of the liver and biliary duct, Churchill Livingstone, New York, 1988, pp. 1537~1552.
 - 11) 古謝景春, 国吉幸雄, 池村富士夫, 伊波 潔, 草場昭, 島袋正勝, 神里 隆, 豊田義一: 遠心ポンプ (Bio-pump) の血液成分に及ぼす影響 (Roller pump との比較検討) 人工臓器, 15: 545~548, 1986.
 - 12) Griffith, B.P., Shaw, B.W., Hardesty, R.L., Iwatsuki, S., Bahnson, H.T. and Starzl, T.E.: Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol obstet*, 160: 271~273, 1985.
 - 13) 見市 昇: プタ同所性肝移植における術中循環状態の研究—とくに麻酔法と無肝期バイパス流量の検討—. 日外会誌, 90, 1907~1914, 1989.
 - 14) 杉町圭蔵, 矢永勝彦, 島田光生, 東 秀史, 板阪英俊, 池田哲夫, 松股 孝, 柿添三郎, 池部正彦, 岡留健一郎, 兼松隆之, 朔 元則: 体外肝切除術—本邦第一例の経験—. 外科, 52, 717~720, 1990.

(平成3年6月5日受付)