

サルを用いた生体部分肝移植

河原崎 芳雄

サルを用いた生体部分肝移植

東京大学小児外科 河原崎秀雄

1 緒言と目的

1963年 Starzl¹らにより世界で初めて行われた同所性肝移植は、1980年にciclosporin^{2,3}が臨床的に用いられるようになって移植成績が向上するとともに症例数が増加し、現在までに全世界でおよそ15,000例の移植が行われている。特に欧米諸国あるいはオセアニア諸国では、脳死からの臓器提供が社会的に認められており、肝移植の症例数は年々増加している。

一方、アジア諸国ではわが国を含めて肝移植症例数はまだ少なく、脳死者からの臓器提供が法的に整備されていない国が多い。

わが国においては、1964年⁴と1968年⁵に千葉大学で1例ずつ肝移植が行われて以来、1989年島根医科大学で生体部分肝移植が行われるまで21年間、肝移植は行われなかった。

このような情勢において1985年に厚生省竹内班が脳死の判定基準を設定しこれを公表した。成人の脳死donorからの臓器移植の門戸は開かれようとしている。しかし、この基準の中から6歳以下の小児は除外されており、わが国で小児の全肝移植を行うことは社会的情勢からきわめて困難である。現在これに代わる手段として脳死成人donor肝の一部を小児に移植する脳死部分肝移植と、血縁の成人から肝の

一部を切離して、小児に移植する生体部分肝移植がある。

このうち生体部分肝移植は脳死donorからの肝の提供を受ける必要性がなく、また、緊急手術ではなく予定手術として実施できる。したがって、充分時間的ゆとりをもってdonorの肝機能検査を含め全身の検査を行うことが可能で、donor肝の血管系、胆管系についても検索を行い、手術術式につき対応がたやすい。また、donor、recipient間のT細胞、B細胞クロスマッチや、HLAクラスI、II抗原の適合度の検索などもあらかじめ実施しうる。さらに、donor肝を摘出するにあたり直前までグラフト肝への血行を維持することが可能で温暖阻血障害を軽減できる。また、遠隔地で摘出される死体肝と異なり、摘出後運搬に要する時間を節約でき、総阻血時間が短縮され、移植後肝機能の発現が速やかである。

反面、生体肝移植では健康人に対しメスを加えるわけで、手術後合併症が起こる可能性も否定できず、倫理的問題がある。また、生体移植肝の血管系、胆道系が死体肝に比べ細かいレベルで切断されており、再建手術が死体部分肝移植に比べてやや困難である。

この様な弱点があるにもかかわらず、わが国において生体肝移植は死体肝移植が遅々として進まない状況とは裏腹にその症例数が増加しつつある。生体肝移植についてのこれまでの世界の情勢とわが国の現状を見ると、1987年12月ブラジルのサンパウロでRaiaら⁸により世界第1例の生体部分肝移植が行われたが、術後1週目にrecipientは死亡した。その後、同じチームにより1988年2月に第2例目が行われたが、4ヶ月後にrecipientは死亡した。さらに同じ2月にオーストラリア

のブリスベンでStrongら⁷により第3例目が行われ、この第3例目が世界で初の生体部分肝移植成功例となった。一方わが国では1989年11月に島根医科大学において第1例目が行われたが、8ヶ月後にrecipientは死亡した。その後アメリカ、シカゴ医科大学のBroelsch⁸らは1992年3月現在までに33例の生体部分肝移植を行った。またわが国では1990年6月から1992年3月までに、京都大学で30例、信州大学で7例、東京女子医科大学で3例、名古屋市立大学で2例、広島大学、東北大学、北海道大学で各々1例づつが行われ、現在わが国の生体部分肝移植症例は46例である。donorは全例生存しているが、recipientはわが国の46例中9例が死亡し、海外における36例中5例が死亡した。海外の生存例31例中1例に対しては脳死からの全肝再移植が行われた。

生体部分肝移植はようやく臨床応用が端緒についたばかりであり、適応、手術法、術後管理、免疫抑制法を検討し、より安全で長期生存を可能にする方法を確立する必要がある。とくに生体部分肝移植では、donorの生存が絶対条件となるので、donorの生命予後にとってより安全な左葉切除術を行う必要性がある。以上の観点から筆者は研究を立案し、解剖がヒトときわめて類似しているサルを用いて生体部分肝移植を行い、以下の項目を主な実験目的とした。

- 1) 安全で確実な生体部分肝移植の手術法を確立する
- 2) 術中術後の管理上の問題点を明確にする
- 3) donor、recipient共に長期の生存を得て、臨床応用への準備をする

なお、本実験に用いたサルはすべて地方公共団体の長の公的な捕獲許可証ある

いはそれに準ずる許可証を得たものである。

2 実験動物

サルは左葉右葉ともに外側葉と内側葉に不完全に分葉しており、左葉の内側葉と外側葉の各々に1本ずつに分岐した肝静脈は下大静脈に流入する直前に1本に合流する。これらの点を除けば肝動脈、門脈、胆道の走行が解剖学的にヒトに類似しており(図1)、肝の硬さもほぼヒトの肝と同様である。したがってサルの肝切除はヒトの場合と同様に行うことが可能である。

本実験ではタイワンザル21頭とニホンザル39頭の計60頭を用いた(表1, 2, 3)。

(1) donor、(2) recipient、(3) 輸血用に各々1頭ずつ計3頭を1組として、20組に手術を行った。donorとrecipientの選択の基準として性別は特別に配慮をしなかったが、捕獲されたサルのうち、体重によりdonorとrecipientの組合せを決定した。サルの肝左葉と右葉はほぼ同じ重量なので可能な限りrecipientの2倍の体重のサルをdonorに選び(図2)、donorの肝左葉をrecipientに同所性に移植した。しかしサルの捕獲状況により、実際には殆ど体重差のないサルの組合せで実験を行った場合もあった。(表1 R5/D5、D9/D9、R10/D10=0.9 R15/D15=0.8)

タイワンザルは、donorが平均体重 6.7 ± 1.19 kg(4.6-8kg)、recipientが 4.4 ± 0.73 kg(4-5.5kg)であった。ニホンザルはdonorが平均体重 10.2 ± 1.82 kg(8-13kg)、recipientが 5.5 ± 1.43 kg(3.9-7.3kg)であった。donorの体重は有意にニホンザルが重かったが($p < 0.01$, Student t test)、recipientの体重については有意差を

認めなかった($p>0.10$)。

年齢は体重4kg以下のサルは6カ月から1歳ぐらいと推定されたが、それ以上の体重のサルについては不明であった。

3 実験方法

(1) 麻酔

サルの手術前後の管理をするために、内部に抑制用の板が組み込まれた特性のケージを用いた。ケージの前面と板の間にサルを挟み四肢の動きを抑制して注射や採血を行った。この板を用いてサルを抑制し、ketamine hydrochloride 5-10mg/kgを筋注して入眠させた。充分に入眠しているのを確認後、点滴用の静脈ルートを確保しpentobarbital sodium10mg/kgを静注して気管チューブの挿管を行った。体重5kg以下のサルは直径3.5mmの、それ以上のサルは4.0から6.0mmまでの気管チューブを用いた。

気管チューブ挿管後はdonorは40-60%酸素下に、recipientは NO_2 、酸素、halothane(GOF)の麻酔下に呼吸管理を行った。donorは心電図のみモニターし、脈拍数が増加するか、体動を認めたときに適時pentobarbital sodiumを追加した。recipientは心電図、動脈圧、中心静脈圧をモニターし、GOF麻酔下に管理を行った。

(2) donor(D1-D20)の手術

donorの手術をrecipientより先に開始した。上腹部正中切開にて開腹し、肝動

脈の血流を温存する手術を施行した8例(D1-D8)では胆嚢を温存し、肝動脈の血流が温存されなかった12例(D9-D20)では胆嚢を摘出した。ついで肝鎌状間膜と左側の三角間膜、小網を切離し肝左葉の支持組織を切離した。胃と十二指腸を用手的に術野の下方に引き下げて肝十二指腸間膜を緊張させ、さらに肝下面を用手的に術野の上部に翻転するようにして引き上げ、肝門部を十分に展開した。肝門を展開する操作には筋鈎などの使用を避けて可能な限り手を用い、肝を愛護的に扱った。とくに摘出する肝左葉が開腹鈎で圧迫され血流が傷害されないように注意した。

① 左肝管のカニューレーション

肝十二指腸間膜の剝離を肝門部に進め、左右肝管の分岐部を十分に露出し、静脈切開法に準じて5号のアーガイル栄養チューブ[®]を左肝管に挿入した。生理食塩水で希釈したheparin (heparin1000単位/生理食塩水500ml、以後ヘパリン生食) 2mlによって左肝管を洗浄した後、チューブを開放し、手術中は胆汁を流出させたままとした。

② 左肝動脈の剝離とテーピング

前半の8例(D1-D8)では右肝動脈との分岐部で左肝動脈を周囲組織から剝離し、動脈切離に備えて左肝動脈周囲に血管テープを装着した。後半の12例(D9-D20)では、右肝動脈、右胃動脈、胃十二指腸動脈を結紮切離し左肝動脈から総肝動脈まで約4cmの長さの動脈を確保し血管テープを総肝動脈に装着した。

③ 左門脈の剝離とテーピング

次いで門脈の左右分岐部を求め左門脈を剥離してここに血管テープを装着した。この時、左右門脈が分岐している中央部から肝門に向かう細い門脈枝があるが、テーピングの操作でこれを損傷しないようあらかじめ結紮切断した。また、左門脈の後面に尾状葉に向かう門脈枝が分岐する事があるので、これも結紮切断した。各々血管の直径は門脈本幹が10-12mm、左門脈が7-9mmであった。左門脈の切断端より肝実質までの長さは1-1.5cmであった。

④ 肝静脈の剥離

横隔膜下に肝上部下大静脈を求め、薄い結合織を通して肝静脈が下大静脈に流入するのが確認できるまで下大静脈を覆う結合織を剥離した。ついで、小網の切開を肝への付着部まで進めたが、この肝の小網付着部は尾状葉と左葉が分かれる部位で、ここに左門脈、左肝管、左肝動脈の肝実質への流入部が集中していた。またこの部位は下大静脈の前面でもあり、この部分の手術が手術操作の中で最も注意を必要とした。この部位で尾状葉から下大静脈へ流入する肝静脈を結紮切断しながら左葉を尾状葉から分離し、左肝静脈の外側葉枝と内側葉枝を肝実質に接する部位で下大静脈から剥離した。

前半の11例では中肝静脈をgraftにつけて肝左葉を切離したが、後半の9例では中肝静脈をdonor肝に残した。すなわち、中肝静脈が灌流する肝左葉内側区を前半ではgraft側に（図3）、後半ではdonor側に残した（図4）。

⑤ 肝の切離

前半の11例までは、約70%の左葉切離が終了した段階で左肝動脈には4号の、左

門脈には8号のアーガイル栄養チューブを挿入して各々分離し、切除肝の灌流を門脈より開始した。肝動脈をヘパリン生食約20mlにてwash outした後、門脈より約1 m水柱圧で常温の乳酸加Ringer液で灌流しながら灌流が充分行われた後、左葉の残りの30%を切断した。この方法では肝の切断が終了するまでは灌流液がdonorに流入するので、冷温、高カリウムの灌流液は使用しなかった。

後半の9例では、肝静脈、肝動脈、門脈をすべて温存し、肝の血流を保ったまま左葉を右葉と尾状葉から分離した。門脈に挿入したカテーテルから4°Cに冷却した乳酸加Ringer液を注入すると同時に肝動脈(D1-D8は左肝動脈、D9-D20は総肝動脈)と左肝静脈を切断し、肝左葉を摘出した(図5)。この方法では門脈より摘出肝を灌流し始めると同時に肝静脈を切断する事により、灌流液がdonorに流入するのを防ぐことが可能であった。

⑥ 後方テーブルでの手術

摘出した肝を4°C Eurocollins[®]液200mlでさらに門脈より灌流し、同温の同液に単純浸漬しながら肝動脈より冷温の同液約20mlで灌流した後に、後方のテーブルにて肝静脈と肝切離面の形成を行った。左肝静脈は左葉の外側葉と内側葉から各々1本ずつ認められるので、この2本の肝静脈の近接する静脈壁を一部切除して1本になるように形成した。肉眼的に確認できる肝静脈の小孔を血管の外側より8-0ネスビレン[®]で縫合閉鎖した。

さらに門脈より灌流液を注入しながら肝静脈を血管鉗子で遮断し、肝静脈基部や肝切離面のleakageの有無につきテストを行った。肝動脈と肝管からも同様に

leakageの有無につきテストを行い、leakageを認める部位を縫合閉鎖した(図6)。

⑦ 閉腹

止血を充分確認後、ドレーンを挿入せずに閉腹した。donorは基本的には2週間生存させてから解剖し、肝の病理組織学的な検討を行った。1週以内に死亡した場合は、肺、心、肝、脾、腎、脾、胃、小腸、を摘出し病理組織学的に検討し、血液生化学、血算の所見とともに死因を検討した。

(3) recipient(R1-R20)の手術

recipientの無肝期の時間およびgraftの阻血時間をなるべく短縮するために、donorの執刀より90分後にrecipientの手術を開始した。

① 下大静脈の剥離

上腹部正中切開にて開腹し肝の支持組織をまず切離した。腎静脈周囲の腰静脈を3-4本結紮切離し、下大静脈を後腹膜より遊離した。右副腎が肝下面に接しているため、副腎の上極にある上副腎静脈を下大静脈流入部で結紮切離し、肝下部の下大静脈にターニケットが装着できる長さを確保して、副腎を肝から遊離した。肝上部の下大静脈もターニケットが装着できるように横隔膜より剥離した。

② 総胆管、肝動脈の切離

総胆管を肝十二指腸靱帯のできる限り十二指腸に近い部で結紮切離した。ついで、肝動脈を逆にできる限り肝に近い部で結紮切断した。さらに肝十二指腸靱帯を門脈を残して切断した。

③ 静脈バイパスカテーテルの挿入 (図7)

下大静脈貫通型のバイパスカテーテルを考案し⁹⁾、これを静脈バイパスに用いた。表面をヘパリンコーティングしたポリウレタン性のカテーテル (日本シャーウッド社製) を2本用意した。(a)1本は外径3-5mm、長さ10cmで(b)1本は外径5-7mm、長さ23cmでカテーテルのほぼ中央部に直径2-3.5mmの側孔を2箇所あけた。(a)の細いカテーテルを上腸間膜静脈の末梢枝か、門脈を切離しその断端から挿入し、(b)の太いカテーテルを腎静脈下部の下大静脈より挿入して下大静脈内を貫通させ、先端を右心房に置き2箇所の側孔が腎静脈の近くに位置するようにカテーテルの位置を調節した後、(a)と(b)を連結した。このバイパスカテーテルにより下大静脈血と門脈血を右心房へバイパスさせた。

④ 全肝摘出

肝の上部と下部の2箇所を下大静脈の周囲にターニケット (血管テープか太めの絹糸) を装着した。静脈カテーテルを上腸間膜静脈の末梢より挿入した場合はこの段階で門脈を切離した。さらに短肝静脈、左右肝静脈、尾状葉からの肝静脈を1本1本丁寧に結紮切離して肝を下大静脈より剥すようにして、下大静脈を温存したまま肝を摘出した。

(4) 移植 (図8)

① 肝静脈-下大静脈の吻合

右肝静脈流入部を最上部として、graftの肝静脈の直径(約1.5cm)に合わせて同

じ長さの切開を下大静脈の走行に沿って縦においた。初期の9例(R1-R9)では移植肝が左横隔膜下に位置するように、左右肝静脈流入部のほぼ中間の下大静脈を切開した。その後の11例(R10-R20)では移植肝が右横隔膜下³¹に位置する様に下大静脈の右後外側で右肝静脈流入部のさらに右側を切開した。graftの門脈から乳酸加Ringer液100mlを注入してgraftに残存する高カリウム性の灌流液を洗い流した後、graftの左肝静脈をrecipientの下大静脈に5・0ネスビレン[®]で連続縫合にて端側に吻合した。

② 門脈の吻合

静脈バイパスカテーテルを門脈断端から挿入した場合は門脈側のカテーテルを抜去して門脈の吻合を、上腸間膜静脈の末梢枝から挿入した場合はバイパスを施行したまま門脈の吻合を行った。6・0ネスビレン[®]にて連続縫合にて吻合し、門脈の直径と同じ長さ(約6mm)のgrowth factorをとった。この際、門脈吻合部に捻れを生じないように充分注意した。

③ 肝血流の再開

門脈の吻合が完成した段階で下大静脈に装着した2本のターニケットを解除し、下大静脈内のバイパスカテーテルを抜去して移植肝の血流を再開した。血流の再開時は、recipientの循環動態が変動し、血圧が低下し易いので、血流再開直前に、輸液を通常の2-3倍に増量し、hydrocortisone50-100mgとcalcium gluconate 10mlを投与した。

④ 肝動脈の吻合と肝管外瘻造設

グラフトの肝動脈とrecipientの固有肝動脈を微小血管手術手技を用いて8-0ネスビレン®による8-9針の結節縫合で吻合した。グラフトの左肝管はすでに挿入してあるカテーテルを右側腹部に誘導し、完全外瘻とした(図9)。

(5) 術後管理

① donor

初期の8例(D1-D8)は、麻酔覚醒後すぐに気管チューブを抜管し、点滴ルートを抜去してケージに戻した。後半の12例(D9-D20)は術後pentobarbital sodium 5mg/kgを追加して手術日の晩は呼吸管理と輸液を行い抗生物質を投与して、翌朝覚醒させた後にケージに戻した。ケージに戻してからは全例経口の水分および栄養摂取を開始し、抗生物質は一切投与しなかった。

② recipient

初期の12例(R1-R12)は、麻酔覚醒後すぐに気管チューブを抜管し、手術台に固定して輸液管理を行った。後半の8例(R13-R20)は手術終了後新生児用の保育器内に収容して、術後2日目まで気管チューブを挿入したまま呼吸と輸液の管理を行った。このうちの2例(R13, R14)は保育器から開放後、手術台に固定して輸液管理を行い、適宜固形食と水を与えた。6例(R15-R20)は保育器から開放後、特製の抑制椅子に固定して輸液管理を行い適宜固形食と水を与えた。

輸液は、ナトリウム 32mEq/L, カリウム 37mEq/L, クロール 53mEq/L, ブドウ糖 11%, となるように維持輸液を調整し、これを100mg/kg/dayの量で投与した。

抗生物質はcefotaxime sodium 100mg/kg/dayとgentamicin sulfate 10mg/kg/dayを用い、famotidine、カルシウム剤を投与した。

免疫抑制剤はciclosporinとmethylprednisoloneの2者を併用した。ciclosporinは術後2日目より3mg/kgを投与し、血中ciclosporin濃度を全血FPIA法²⁰で測定した。methylprednisoloneは術中に10mg/kg、術後1日目から5mg、2.5mg、2mg、1.5mg、1mgと1日毎に漸減した。

門脈遮断前、門脈吻合後、手術終了直後、術後1日2回の頻度で動脈カテーテルより採血し、動脈血のガス、血液生化学（総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、rGTP、Alp、総ビリルビン、直接ビリルビン、Na、K、Cl、尿素窒素、クレアチニン）、血液学（赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板）、ciclosporin濃度を測定し、胆汁の量を排出量により1-4時間毎に定期的に測定した。

死亡時は、直ちに病理解剖を行い肝、脾、膵、胃、小腸、腎、肺を摘出してホルマリン固定後に病理組織切片を作製しhematoxylin-eosin染色にて検索し、病理学的に死因を検討した。

4 結果(表4)

(1) donor (表5)

5例(D4, D5, D6, D15, D19)は1週以内に死亡し、3例(D2, D3, D10)はrecipientの輸血用に術直後犠牲死させた。12例(D1, D7, D8, D9, D11, D12, D13, D14, D16, D17, D18,

D20)は1週以上生存した。この12例のうち、1例(D20)は7日に、7例(D8, D9, D11, D12, D13, D14, D17)は14日に屠殺し解剖した。残りの4例は、D1を180日、D7を76日、D16を16日、D18を42日目に各々屠殺し解剖した。

① 1週以内に死亡した5例

(a) 1例(D5)は術中からの低体温(30-32°C)が術後も持続し、術後2日に死亡した。解剖所見では腹腔内の出血や肝を含む腹腔内臓器の異常を認めなかった。

(b) 1例(D6)は術後1日で死亡したが、この例は解剖時、肝が軟らかく実質の色調は虚血状態であった。逆に消化管と脾は鬱血状態であった。門脈右枝は2本に分かれており、このうちのS5、S6を灌流する枝が結紮されていた。

(c) 2例(D4, D15)は麻酔より覚醒しケージに戻り餌を食べ飲み水もしていたがこのうち1例(D4)は術後2日で、他の1例(D15)は4日で死亡した。2例ともに肝切離面の壊死範囲が広く、残存肝の右葉の左側1/2が壊死を起こしていたため残存肝が合計60gと小さかった。

(d) 1例(D19)は術後5日で死亡したが、解剖で死因を示唆する所見を認めなかった。

② 2週以上生存した12例

全例肝切断面は胃、小腸などの周囲組織で覆われていた。また、病理組織学的に残存肝、肺、腎、脾、消化管ともに正常であった。

このうちの1例(D16)は術後7日までは食餌摂取も良好であったが、その後下痢

を発症し、食餌摂取量が減少した。14日よりケージの中で横たわり嘔吐をするようになり、16日で死亡した。解剖の結果、S状結腸が軸捻転を起こし、小腸も一部巻き込まれてS状結腸とこの部分の小腸が壊死状態となっていた。

(2) recipient (表6)

13例(R1-R10, R13, R15, R17)は術後24時間以内に死亡したが7例(R11, R12, R14, R16, R18, R19, R20)では生存時間が各々58、64、68、252、60、110、72時間であった。

① 術後24時間以内死亡の13例(表6-1)

(a) 5例(R1, R2, R3, R5, R17)は肝血流再開時より血圧が下降し、輸血用のサルより採血した200-400mlの血液を輸血したが、貧血が改善せず死亡した。解剖により腹腔内に大量の血液と凝血塊が認められ、graftの肝切断面、下大静脈肝静脈吻合部、門脈吻合部よりの出血と思われた。

(b) 1例(R4)は解剖時、肝全体が瘳血して硬く、消化管も全体に瘳血していた。この例は肝静脈一下大静脈が吻合し易いようにグラフトの肝静脈を約1cmと他の例に比べて長く残した例であった。肝静脈吻合部の屈曲による肝静脈灌流障害が死因と思われた。

(c) 5例(R7, R9, R10, R13, R15)は腹腔内に出血を認めなかったが、門脈吻合部が屈曲していた。病理組織学的に肝の虚血と消化管の瘳血を認めた。門脈の屈曲により、門脈血の灌流障害が生じ、循環障害を起こしたための死亡と考えられた。

(d) 1例(R8)は門脈吻合後の再灌流時に血圧が下降し、このショックから改

善せず死亡した。解剖時、腹腔内の出血や、血管吻合部の屈曲を認めなかった。

(e) 1例(R6)は手術終了までは順調に経過し、麻酔からの覚醒も良好で自分で気管チューブを引き抜くほどに元気が良かったが、輸血を開始した直後から血尿が認められ、血圧が低下し、ショック状態となり死亡した。不適切な輸血により死亡したものと思われた。

② 術後48時間以上生存した7例(表6-2)

7例は全例麻酔より覚醒して気管チューブを抜管し、経口栄養を開始した。また、全例で外胆汁瘻より胆汁の排泄を認めた。7例の死因は血液生化学および、病理組織学所見より肝不全(R11)、呼吸不全(R12)、モニターライン切断事故による出血死(R14)、拒絶反応(R16)、門脈吻合部の狭窄(R18)、不明(R19)、下大静脈血栓(R20)であった。

(a) R11は術後58時間目に死亡した。この例はgraftの灌流を常温の乳酸加Ringer液で行った初期の11例中の1例である。血液生化学の所見では術直後から血清GOT、GPT、LDH共に高値で(表7)、肝組織では肝細胞の広範な壊死を認めた(図10)。常温灌流により、グラフト肝が灌流時より温阻血による障害を受けていたことによる広範な肝壊死が死因であった。

(b) R12は術後第1日目の朝自発呼吸が強く認められ、状態も安定していたため気管チューブを抜管した。抜管後左側臥位になり、右を全く向こうとしなかった。血圧、心電図は安定しており、1時間に平均約1mlと良好な胆汁の排出を認めた(表8)。術後64時間目に呼吸状態が悪化し、動脈血のガス分析の値も増悪し、

著しい動脈血酸素飽和度の減少、炭酸ガスの蓄積、酸血症となり死亡した。解剖時、左肺全体の無気肺を認めた。

(c) R14は術後順調に経過して気管チューブも抜去し、経口摂取も良好で胆汁の排出もよく、全身状態も血液生化学血算も安定しており長期生存が期待されていた(表9)。気管チューブ抜管後、保育器から出して手術台に四肢を固定して管理していたところ、モニター用の動脈ラインを自ら噛みきり、出血により術後68時間目に死亡した。

(d) R16は、術後9日までは胆汁の排泄も良好で血清総ビリルビン値は0.2-0.6mg/dl、GOT値は196-198IU/L、GPT値は204-190IU/Lであった(表10)。ciclosporinを経静脈的に3mg/kg/day投与していたが、血中濃度が150ng/ml以下の日が3日間持続した(表11)。10日目より胆汁の排出量が顕著に減少し、眼球結膜の黄染が認められ、血清ビリルビン値も7.5mg/dlと上昇した。術後11日目に尿量も減少し、全身の痙攣を発症、肝不全と思われる症状で術後252時間目に死亡した。肝の病理組織学的所見によれば、門脈周囲のGlisson鞘にリンパ球を中心とする小細胞浸潤が認められ、胆管も変性し、肝動脈と門脈の血管内皮炎も認められた(図11)。これらの所見から拒絶反応¹⁸⁾による肝不全がR16の死因である事が確かめられた。また、胃体部に潰瘍が2カ所認められた(図12、図13)。

(e) R18は手術時にrecipient側の門脈が長く、血流再開時に血管の屈曲が認められた。術後48時間目に保育器よりrecipientを出して抑制椅子に固定した後から血圧の下降が認められ、術後60時間目に死亡した。解剖所見から肝の虚血と腸

管、脾の齶血を認めた。門脈吻合部が長かったために体位の移動で吻合部が屈曲したことにより門脈血流が障害され、肝の循環不全が起り死亡したと考えられた。

(f) R19は術後5日まで順調に経過していたが、輸血を行った直後から血尿を認め、急に血圧が低下し、術後110時間目に死亡した。輸血が死因に関係があると思われた。

(g) R20は術後2日目までは順調であったが、保育器から出して抑制椅子に固定したところ、急に血圧が低下し、ショック状態となり、術後72時間目に死亡した。解剖の結果、手術中にターニケットを巻いた部分の下大静脈に血栓ができており、肝静脈吻合部を閉塞していた。病理組織学的には門脈に血栓を認め、中心静脈周囲の肝細胞に壊死を認めた(図14)。

5 考察

(1) ヒト生体部分肝移植のモデルと実験動物

わが国の部分肝移植の研究としては、1974年に水本ら¹⁸がイヌを用いてdonorから全肝を摘出し、体外で左葉を切除して右葉のみのgraftとしてrecipientへ移植する方法を報告している。この方法はdonorが生存できない点で生体部分肝移植の実験とは異なり、成人死体肝のreduced size liverを小児へ移植する方法に相当する手技である。宮城島らは水本らの手技とほぼ同じくイヌを用いてdonor肝の50%をrecipientに移植する方法で、40日の比較的長生存を得た。が、この方

法も生体部分肝移植ではなく、donorを生存させるものではなかった。イヌを用いた生体部分肝移植は佐々木らが報告し、donor肝左葉をgraftとして、下大静脈を温存したまま肝切除が行われたrecipientに移植し、9日間の生存を得た。この様に部分肝移植あるいは生体部分肝移植の実験モデルはこれまでイヌが用いられてきた。しかし、イヌの肝はヒトと異なり分葉が著しく部分肝graftの作製はヒトよりはるかに簡単である。したがってヒト生体部分肝移植のシミュレーションとしては、必ずしも適切ではない。一方、ブタは大型で血管、胆管の再建は容易である。肝胆道系の解剖はヒトに類似しており、肝の硬さと大きさは手術に適當である。したがってこれまで肝移植の実験によく用いられている。しかし、ブタの静脈は節状に分かれて下大静脈に流入しており、donorの残存肝とgraft肝の双方に損傷を与えずに肝を摘出するのは困難である。そのため生体部分肝移植のモデルとしては適當でない。

これに対してサルは、前述の如く、解剖学的にやや分葉傾向がヒト肝より著しいもののイヌほどでなく、ヒト肝にむしろ類似しており、ヒト生体部分肝移植を想定してシミュレーションを行うのに適當な実験動物であると考えられる。

サルは一定の集団を形成して生活するが、この集団は閉鎖社会であり、他の集団と交わることがきわめて稀である。しかも長期間にわたり同じ集団を形成し、同じ時期に同じ地域で捕獲されたサルには濃厚な血縁関係があると推定される。本実験では、長野県、広島県、香川県の同じ地域で捕獲されたサルをdonor、recipient、輸血用と組み合わせたので、ヒトの血縁者からの生体部分肝移植のモデ

ルとしてこの点からも適当である。

しかしニホンザルは保護動物であり、自由な捕獲は禁止されているため入手が困難である。さらにサルは野生動物でありイヌやブタに比較して人に馴れておらず、薬剤の投与や点滴の確保、採血などの術後の管理上は扱い難い動物である。特に手足が身体のどこにでも届くので点滴ルートを確保するためには全身麻酔を行うか、四肢の抑制を行わなければならない。また飼育費や運送費など動物にかかる費用が高価である事などは他の動物に比べて不利な点である。また何よりもサルが生体部分肝移植のモデルとして不利な点は動物が小さく、吻合の脈管が極めて細く、手術手技が困難なことである。しかしこの不利な点も逆説的にみれば、もしサルの生体部分肝移植に成功すれば、ヒトの生体部分肝移植は極めて容易ということになる。

著者が検索した限りでは、サルを用いた部分肝移植の実験としては、Smithら¹⁸が1969年に異所性部分肝移植を行ったのが初めてである。Smithは、donorの肝左葉外側区を切除し、recipientの肝左葉外側区を切除した部位にgraftを移植した。すなわち、recipientの右葉と左葉内側葉は残存し、graftを補助肝として用いた。また、donorの肝鎌状間膜の肝付着部で肝を切断し、門脈を左枝の膈部で切断して肝左葉の外側葉のみ移植する点が我々の実験とは異なる。Smithらの方法は、異所性部分肝移植のモデルである。このSmithの報告以外、サルを用いた部分肝移植の報告はなく、サルを用いた生体部分肝移植の実験としては著者の研究が初めてのものと思われる。今回、著者の行ったサルの生体部分肝移植の実験からいくつか

の問題点が明らかになった。

(2) 手術手技的問題点

手術手技的な問題点は次の如くである。

① donorとrecipientにおける肝動脈血流の意義

donorにおいてgraftを採取する際に初期の8例(D1-D8)では左肝動脈を右肝動脈との分岐部で切断し、donorの右肝動脈を温存して肝左葉を切断した。左肝動脈は切断部で外径1mm以下と細く、移植の際に肝動脈の吻合が困難であり、実際に肝動脈吻合が成功したのは1例(R6)のみであった。結果的に移植を受けたrecipient R1-R8の8例は全例術後2-4時間以内に死亡したので、生存のためには肝動脈の血流がどうしても必要と考えられた。したがって以降の実験では肝動脈吻合を成功させる方針とし、donorの手術において肝動脈を中枢まで求め口径が太く吻合し易い総肝動脈まで剥離した。すなわち、D9-D20では右肝動脈、胃十二指腸動脈を分岐部で各々切断して総肝動脈を求め、吻合が可能な外径約2mmの太さまで剥離して切断した。従ってdonorの肝動脈血流を犠牲にした。このように、肝動脈の血流を遮断した12例(D9-D20)のうち、2例は1週以内に死亡し、1例は術後順調であったが飼育ケージの都合で術後1週目にまた、ほかの8例は同じ理由で術後2週目に犠牲死させた。1例は術後16日目に小腸軸捻転で死亡した。1例は術直後に採血死させた。つまり、donorの肝動脈の結紮は必ずしも致命的ではないことが明らかになった。一方、肝動脈の血流を保った初期の8例(D1-D8)の死因を検索してみると、3例は低体温、肝切離面の壊死などにより1週以内に死亡し、3例は

術後2週以上順調に経過したが、飼育ケージの都合で屠殺した。2例は手術直後に輸血用に採血死させた。すなわち、donorでは術後2週までの生存例数は、肝動脈の血流を温存した例が3/6(50%)で、温存しなかった例が9/12(75%)であり、donorにとっては肝動脈血流の温存は必須なものではなく、肝動脈を温存した群としない群で生存数に有意差を認めなかった($P>0.10$)。

ヒトでは肝の血流のうち20-30%が肝動脈血で、70-80%が門脈血である²¹。肝動脈は肝内胆管周囲に密なnet workを形成し、肝細胞の栄養循環と同時に胆管栄養循環を担っている。したがって、肝動脈を閉塞すると、一時的には肝細胞が虚血障害を受けるが、肝内胆管周囲の肝動脈のnet workと上腸間膜動脈、右下横隔膜動脈、脾動脈からの側副血行が発育して肝細胞や胆管の血流を補うため、肝動脈の閉塞は致死的な障害にはならない^{21,22}。我々の実験で肝動脈を遮断したdonorと血流を温存したdonorで生存率に差が認められなかったのはこの理由によると推測される。

一方、recipientでは、肝動脈吻合が行われなかった7例(R1-R5, R7, R8)は全例術後24時間以内に死亡した。肝動脈吻合が行われた13例(R6, R9-R20)のうち、6例は24時間以内に死亡したが、7例は48時間以上生存した。以上より、肝動脈の吻合はrecipientの長期生存に意味があると思われた。

すなわち、肝移植を受けたrecipientでは前述の肝内胆管周囲の肝動脈のnetworkや上腸間膜動脈などを介しての側副血行が遮断されているため、肝動脈血栓による肝動脈閉塞は移植後の重大な合併症となる。Mazzaferroら²⁴は肝動脈閉塞は

(a) 劇症肝壊死(肝移植後初期)、(b) 胆管閉塞か狭窄、(c) 胆汁瘻、(d) 細菌血症(肝移植後晩期)を発症すると報告し、肝移植後初期の肝動脈閉塞は致死的事であることを述べている。しかもその頻度はTzakisら²³によれば全体の7-8%に認められ、成人例は4%に、18才以下の小児例は12%に、1才以下の乳児例は30%に認められるとされる。このように移植肝の肝動脈閉塞は特に血管の細い小児に多く、また、この合併症が致命的になりやすい点から、肝動脈吻合はきわめて重要である。吻合部の開存率を高めるため、術後の抗凝固剤の使用、あるいはmicrosurgeryの技術の導入が必要と思われる。

②graftの冷温灌流の意義

11例(R1-R11)は常温灌流によりgraftを採取した。このうち、10例(R1-R10)は24時間以内に死亡し、わずかに1例(R11)は48時間以上生存したにすぎなかった。しかもこの1例の移植肝では広範な肝細胞壊死が認められた。

一方9例(R12-R20)においては冷温灌流によりgraftを採取した。このうち、3例(R13, R15, R17)は術後24時間以内に死亡したが、6例(R12, R14, R16, R18-R20)は48時間以上生存した。この群では肝細胞の広範な壊死は認められなかった。この結果から、graftの冷温灌流が必要であることが示唆された。R12からは血管系をすべて温存したまま肝左葉を右葉から分離する事により、donorの循環動態に影響を与える事なくgraftの冷温灌流が可能であった。この事により、viabilityを保ちながらgraftを採取して、移植することが可能となった。

③静脈-静脈バイパスカテーテルの意義

下大静脈貫通型の静脈静脈バイパスカテーテルをrecipientの肝切除時に用いて循環動態の安定が得られた。またこのカテーテルを挿入したまま下大静脈にターニケットを装着することにより、肝を下大静脈から切断する際、手術野が無血野となり手術にとって大変有利であった。しかし、R20ではターニケットを装着した範囲の下大静脈に血栓が発生し、これが死因となった。他の19例では、血栓の発生を認めなかったため、カテーテルの抗血栓性に問題があるとは思えないが、R20ではターニケット装着時に下大静脈内皮を損傷したものと思われる。ターニケットとして1号絹糸を用いていたが、血管内皮の損傷を避けるためにより幅の広い、血管テープなどを使用すべきであると思われる。

④graftの移植位置

graftを左横隔膜下の本来の肝左葉の位置に移植した9例(R1-R9)のうち4例(R1-R3, R5)は出血により死亡し、3例(R4, R7, R9)は肝静脈(R4)と門脈(R7, R9)の屈曲のために各々肝静脈、門脈の血流障害を起こし死亡した。graft肝が移植終了後、死腔となった右横隔膜下に落込み、吻合部の血管が屈曲したものと思われた。

11例(R10-R20)ではgraftを本来の肝左葉の位置から180度回転して右横隔膜下におき、肝静脈を下大静脈の右後外側に吻合する工夫を行ったが、このうち7例が48時間以上生存した。この方法では、グラフトの門脈がrecipientの右上部から左下部へ向けて斜めに走行しrecipientの門脈の走行と一致し、門脈吻合にとって有利であった。しかし、グラフトの外側葉がrecipientの腹壁によって圧迫され一部屈曲する欠点があり、この方法は今後さらに検討しなければならない。

(3) 術中術後管理の問題点

サルを用いる場合の術中術後管理の問題点は次のごとくである。

①呼吸管理

viabilityの良いグラフトを移植し、手術が成功したにも拘らず、片肺の無気肺による呼吸器合併症で1例(R12)を失った。この例の経験から以降の8例(R13-R20)は術後48時間新生児用の保育器に収納し、気管チューブを抜去せず筋弛緩剤を用いて呼吸管理を行った。8例のうち5例は48時間以上生存したが、3例は24時間以内に死亡した。しかし死因は肺合併症ではなく、術後出血(R17)と門脈狭窄(R13, R15)であり、呼吸器系の機能および形態は動脈血のガス分圧測定値と解剖時の肺の病理組織所見から8例全例に問題を認めなかった。

②抑制椅子への固定

1例(R14)を手術台に固定して術後管理をしていたところ、モニター用の動脈ラインを自ら噛みきって死亡する事故で失った。この症例の経験から長期の術後管理をするためには、血管のラインの安全を確保しなければならないことを痛感し、図12のような四肢、胸部、腹部と頸部を固定する猿用の抑制椅子に固定して管理することにした。以降の6例(R15-R20)では、血管のラインや胆管外瘻のラインは安全に確保された。

しかし、48時間以上生存した4例(R16, R18-R20)全例に胃潰瘍(図12、図13)を認めた。サルは知能の高い動物であり、抑制椅子での管理はストレスになると思われた。今後は術後48時間の呼吸管理が終了したら早期に血管ライン

を抜去し、胆管を内瘻化してサルをケージに返すべきであると思われる。また、水酸化アルミニウムゲル剤の使用、抗H2リセプタ拮抗剤の使用を考慮すべきであると思われた。

③輸血の問題点

輸血を行う前に予め直接交叉試験を行い、血球凝集反応が陽性の組合せは除外する事を原則としてきた。しかし、この交叉試験を行わなかったR6とR19は術後経過が順調であったにも拘らず、輸血後血尿が出現しショック状態となり死亡した。死因は不適合型の輸血によると思われた。サルの移植手術には、輸血と血漿の輸液が必要であり、交叉試験で問題の無い血液と血漿をが必要であると判断された。

(4) 生体部分肝移植におけるその他の諸問題

移植肝のサイズに肝する問題

著者は今回の実験でdonorの体重をrecipientの体重の約2倍としたので、移植肝の重量はほぼrecipient全肝の重量に匹敵している。一般に健常動物であれば全肝の70%まで安全に肝切除を行いうることが1963年のSiegelのイヌ肝切除実験で明らかにされており、また、ヒト肝切除術においても、拡大右葉切除が実施されており、70%の肝切除は実施可能である。しかし、移植肝にこれが当てはまるとは限らず、むしろ、移植に伴う温暖阻血、冷却阻血などによる肝細胞障害が起こりうる状態から、移植肝は本来の自己肝の30%では肝の重量としては不足で、術後肝不全になる可能性が否定できない。

宮城島、佐々木らの検討では、donor、recipientがほぼ同体重のイヌを用い、

右葉あるいは左葉をgraftとしてrecipientへ移植し、全例ではないが、ある程度の長期生存を得ている。この場合のgraftの重量は自己肝の50%程度と推定される。従って、部分肝移植においては、自己肝の50%重量程度までは、耐術しうるものと推定される。しかし、理想的には100%の重量であることが望ましい。いずれにしても、移植肝重量が本来の自己肝重量の何%であれば安全に生存しうるかについて、さらに詳細に検討すべきである。

まとめ

- 1) 1) 安全で確実な生体部分肝移植の手術法を確立する
- 2) 術中術後の管理上の問題点を明確にする
- 3) donor、recipient共に長期の生存を得て、臨床応用への準備をする。

以上を目的としてrecipient、donor、輸血用に各々1例ずつ計3例のサルを1組として7組の台湾サルと13組の日本サルの合計20組、60頭に生体部分肝移植の実験を行った。

2) donorは3例が術直後に採血死、5例が術後1週以内に死亡、12例が1週以上生存した。recipientは13例が24時間以内に死亡、7例が48時間以上生存した。48時間以上生存した例の生存時間は各々58、60、64、68、72、112、252時間であった。

3 donorの長期生存のために以下の事が重要であった。

1) 安全で確実な手術法に関しては

(1) 肝動脈の再建を行う

(2) graftの摘出に先立ちあらかじめ冷温灌流を行う

(3) 下大静脈貫通型の静脈静脈バイパスを用いる

(4) 右横隔膜下にgraftを移植する

2) 術後管理に関しては

(1) 術後48時間はrecipientを新生児用の保育器に収納し呼吸管理を行う

(2) 抑制椅子にサルを固定する術後管理は、モニター用ラインや点滴ルー
トの安全確保には有用だがこの方法はサルにストレス潰瘍を作る。

おわりに

本研究は文部省科学研究費平成元年度一般研究C：01570706、厚生省小児医療研究委託事業：63-公指-05の助成を受けた。研究の一部を第18回日本小児外科学会総会(1988)、22nd Pacific Association of Pediatric Surgeons(1989)、第20回日本小児外科学会総会(1990)、1st Oceanic Symposium on Paediatric Liver Transplantation(1990)、第25回日本移植学会(1990)、に発表した。

本研究に際し、御指導を賜った中條俊夫前東京大学小児外科教授、御協力を頂いた岩中督助手、橋都浩平助教授をはじめ東京大学小児外科教室の皆様、本研究の初期に御指導を賜った吉村敬三浜松医科大学前副学長、第1外科前教授、医療法人光輝病院、光仁病院会長重富克美博士、御協力を頂いた堀哲夫筑波大学講師、宇野武治浜松医科大学助手、に深謝いたします。

文献

- 1 Starzl TE, Marchiro TL, Von Kaulla KN et al : Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 117; 659-676, 1963
- 2 Mazzaferro V, Porter KA, Scotti-Foglieni CL et al: The hepatotropic influence of cyclosporine. Surg 107(5); 553-559, 1990
- 3 Kim YI, Calne RY, Nagasue N : Cyclosporin A stimulates proliferation of the liver cells after partial hepatectomy in rats. Surg Gynecol Obstet 166;317-322, 1988
- 4 中山恒明、山本勝美、柳沢文憲 ほか：先天性胆道閉塞症に対する肝同種移植の経験例について。日小児外会誌 1:133-134, 1965
- 5 岩崎洋治、高橋英世、小高通夫 ほか：同所性同種肝移植の臨床への応用—先天性胆道閉塞症の治療として。外科 31:1383-1389, 1968
- 6 Raia S, Nery JR, Mies S : Liver transplantation from live donors. Lancet 2:497, 1989
- 7 Strong R, Lynch S, Ong T et al : Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 322: 1505-1507, 1990
- 8 Broelsch C : International Association of Transplantation. San Francisco 1990
- 9 河原崎秀雄：部分肝移植の手術手技と臨床応用への可能性・医学のあゆみ

- 1 0 井藤久雄、田原栄一、Wittekind D : ヒト移植肝拒絶反応の病理。病理と臨床7(10):1303-1308,1989
- 1 1 大河内信弘、加藤博孝、安藤正、他 : プタを用いた生体部分肝移植におけるgraftのviability と移植成績・日小児外会誌 26(2):519,1990
- 1 2 堀哲夫、大川治夫、金子道夫、他 : 幼若プタを用いた生体部分肝移植・日小児外会誌 26(2):520,1990
- 1 3 南宋人、橋本俊、音部幸宏、他 : 部分肝移植graftとしての肝左葉の有用性の検討・日小児外会誌 26(2):521,1990
- 1 4 Sigel B: Partial Hepatectomy in the Dog. A Revised Technique Based on Anatomic Consideration. Arch Surg , 87: 788-791, 1963
- 1 5 Smith B: Segmental Liver Transplantation from a Living Donor. J Pediatr Surg 4(1): 126-132, 1969
- 1 6 水本竜二、大歳栄一、川部克己 ほか : Orthotopic partial hepatic transplantation とその応用。日外会誌 75:499-501,1974
- 1 7 Bismuth H, Houssin D : Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surg 95(3): 367-370, 1984
- 1 8 宮城島堅 : 犬を用いた同所性同種部分肝移植の実験的研究。弘前医学 40(4):560-576,1988
- 1 9 佐々木睦夫、宮城島堅、伊坂直紀 ほか : Living donorを用いた犬部分肝移

植の実験的研究。日消外会誌 21(4):1203-1206, 1988

2 0 Bax NMA, Vermeire BMJ, Dubois N, et al: Orthotopic Nonauxiliary Homotransplantation of the Liver in Dogs. J Pediatr Surg 17(6): 906-913, 1982

2 1 Pariente D, Riou JY, Schmit P, et al : Variability of clinical presentation of hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation : role of imaging modalities. Pediatr Radiol 20: 253-257, 1990

2 2 Rollins NK, Andrews WS, Currarino G, et al : Infected bile lakes following pediatric liver transplantation : non surgical management. Radiol 166; 169, 1988

2 3 Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW, et al : Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporin era. Transpl 40: 667, 1985

2 4 Mazzaferro V, Esquivel CS, Makowka L, et al : HEPATIC ARTERY THROMBOSIS AFTER LIVER TRANSPLANTATION. A MEDICAL OR SURGICAL EVENT ? Transpl 47: 971-977, 1989

タイワンザル 7組

(R...Recipient
D...Donor)

猿の No.	性別	体重 (kg)	R/D 比	切除肝の重量 (g)	無肝時間	温阻血時間	生存 R:時間 D:日数	死因	麻酔より覚醒あり(+) なし(-)	グラフト肝の灌流	手術日
R ₁ D ₁	♂ ♂	5.5 7.5	0.7	100			7 180日	出血 解剖	- +	温灌流	'88 8.31
R ₂ D ₂	♂ ♂	4 7	0.6	90			3 0	出血 採血	- -	温	'88 9.1
R ₃ D ₃	♀ ♂	4 7.5	0.6	55			8 0	出血 採血	- -	温	'88 9.2
R ₄ D ₄	♀ ♂	4 8	0.5	135 120			12 2日	肝不全(胆汁酸) 残存肝不足	- +	温	'89 3.4
R ₅ D ₅	♀ ♀	4 4.6	0.9	120 90	1'10"	40'	2 2日	出血 脱水, 低体温	- +	温	'89 3.5
R ₆ D ₆	♂ ♂	4 6	0.7	95 80	1'		5 1日	肝不全(輸血?) 右門脈結紮	+ -	温	'89 3.7
R ₁₀ D ₁₀	♀ ♀	5.5 6	0.9	125 70	1'10"		2 0	肝不全(出血) 採血	- +	温	'89 7.29

*R/D比: Recipientの体重÷Donorの体重

*グラフト肝の灌流 温: 室温の灌流液による灌流

冷: Brisbane cut down法による
冷温灌流

東京大学小児外科

ニホンザル 13組 (1)

(R...Recipient
D...Donor)

猿の No.	性別	体重 (kg)	R/D 比	切除肝の重量 (g)	無肝時間	温阻血時間	生存 R:時間 D:日数	死因	麻酔より覚醒あり(+) なし(-)	グラフト肝の灌流	手術日
R ₇ D ₇	♂ ♂	6 12	0.5	175 110	2'		2 76日	出血 解剖	- +	温*	'89 5.10
R ₈ D ₈	♀ ♀	3.9 9.5	0.4	107 190	2'07"		3 14日	門脈の血流再開 時低血圧 解剖	- +	温	'89 6.6
R ₉ D ₉	♀ ♂	7.3 8.5	0.9	220 120	1'15"		7 14日	肝不全, 出血, 奇形 解剖 (共同肝門脈 + 2回肝門脈)	- +	温	'89 5.19
R ₁₁ D ₁₁	♂ ♂	3.2 8.6	0.4	90 80	1'40"		58* 14日	肝壊死 解剖	+ +	温	'89 9.4
R ₁₂ D ₁₂	♀ ♀	3.9 9.2	0.5	100 170	1'03"	23'	64 14日	左無気肺 解剖	+ +	冷*	'89 10.6
R ₁₃ D ₁₃	♂ ♀	3.2 8	0.4	84 92	1'39"	41'	7 14日	肝不全 (門脈の血流不十分) 解剖	+ +	冷	'89 10.20
R ₁₄ D ₁₄	♂ ♂	5.5 10.2	0.5	145 170	2'10"	1'05"	68 14日	事故 (モニター間の) 解剖 (Aラインを切る)	+ +	冷	'89 11.10

*R/D比: Recipientの体重÷Donorの体重

*グラフト肝の灌流 温: 室温の灌流液による灌流

冷: Brisbane cut down法による
低温灌流

東京大学小児外科

ニホンザル 13組 (2)

(R→Recipient
D→Donor)

猿 の No.	性 別	体重 (kg)	R/D 比	切除肝の 重量 (g)	無肝時間	温阻血 時間	生存 R:時間 D:日数	死 因	麻酔より 覚 醒 あり(+) なし(-)	グラフト肝 の灌流	手術日
R ₁₅ D ₁₅	♀ ♀	6.2 7.5	0.8	165 95	1'59'	1'23'	12 4日	肝不全 (門脈物合狭窄) 残存肝の不足	- +	冷	'89 12.8
R ₁₈ D ₁₈	♂ ♂	5.6 9.8	0.6	135 136	2'14'	33'	252 14日	肝拒絶反応 解剖	+ +	冷	'90 1.12
R ₁₇ D ₁₇		7 13	0.5				6 14日	出血 解剖	- +	冷	'90 3.16
R ₁₈ D ₁₈	♀ ♂	5.8 12.7	0.5	130			60 42日	門脈物合狭窄 解剖	+ +	冷	'90 3.30
R ₁₉ D ₁₉	♀ ♂	5.8 11.5	0.5	160 120	1'38'	45'	110 5日	不明(輸血?) 不明	+ +	冷	'90 4.14
R ₃₀ D ₃₀	♂ ♀	7.5 11.5	0.5	180 142	1'38'		72 7日	下大静脈血栓 解剖	+ +	冷	'90 5.11

*R/D比: Recipientの体重÷Donorの体重

*グラフト肝の灌流: 冷: Brisbane cut down法による冷温灌流
東京大学小児外科

実験結果

1. Donor n=20

術死 : 0

* 採血死 : 3

1週間以上の生存 : 5

2週以内の生存 : 12

* 輸血用の採血

2. Recipient n=20

術死(24時間以内死亡) : 13

58時間生存 : 1

60時間生存 : 1

64時間生存 : 1

68時間生存 : 1

72時間生存 : 1

110時間生存 : 1

252時間生存 : 1

Donorの死因

- (1) 採血による犠牲死：3例(D2, D3, D10)
- (2) 1週以内の死亡：5例
 - 残存肝の不足：2(D4, D15)
 - 右門脈の結紮：1(D6)
 - 脱水, 低体温：1(D5)
 - 不明：1(D19)
- (3) 1週以上生存：12例
 - 解剖による犠牲死：11(D1, D7, D8, D9, D11, D12, D13, D14, D17, D18, D20)
 - 小腸軸捻転：1(D16)

Recipientの死因(1) 24時間以内の死亡—13例

出血(肝切断面, 血管吻合部, 下大静脈肝剝離部) : 6(R1, R2, R3, R5, R7, R17)

肝不全 : 7

{ 門脈吻合部の狭窄, 屈曲 : 5(R6, R8, R9, R10, R13)

{ 肝静脈吻合部の屈曲 : 1(R4)

{ 血流再開時のショック : 1(R8)

Recipientの死因(2) 48時間以上生存—7例

温灌流による肝壊死 : 1 (R11)

左側無気肺 : 1 (R12)

事故(動脈カテーテル切断) : 1 (R14)

移植肝拒絶反応 : 1 (R16)

門脈吻合狭窄 : 1 (R18)

不明 : 1 (R19)

下大静脈血栓 : 1 (R20)

R11の血液生化学(術后58時間 生存)

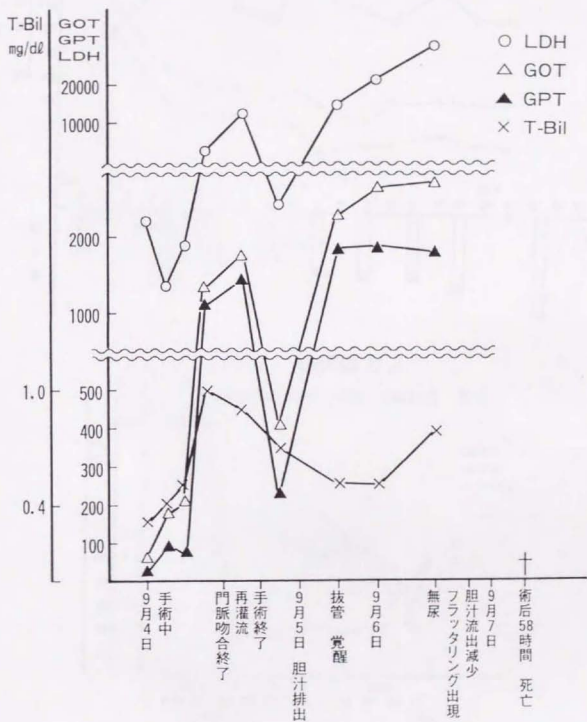
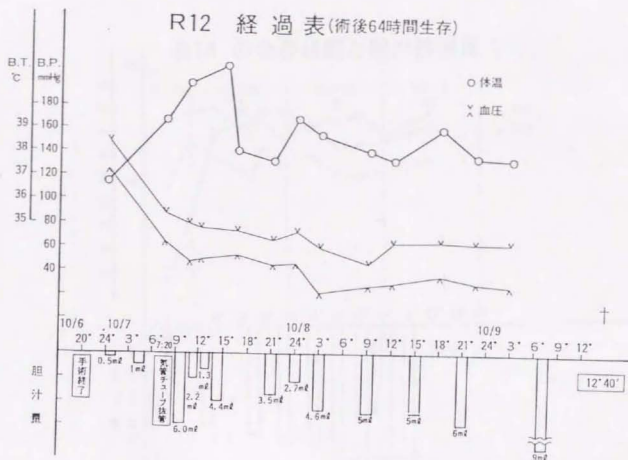
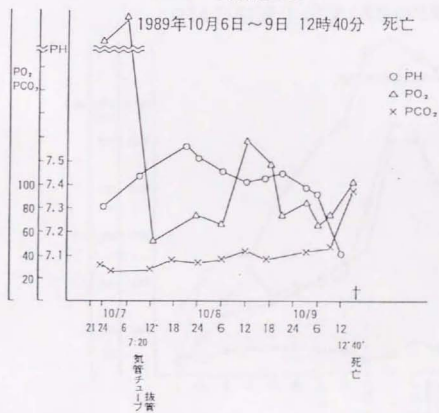


表 8

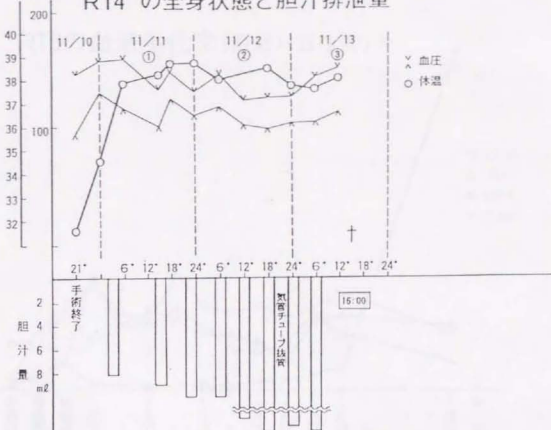
R12 経過表 (術後64時間生存)



R12 動脈血ガス



R14 の全身状態と胆汁排泄量



R14の血液生化学 (術后68時間生存)

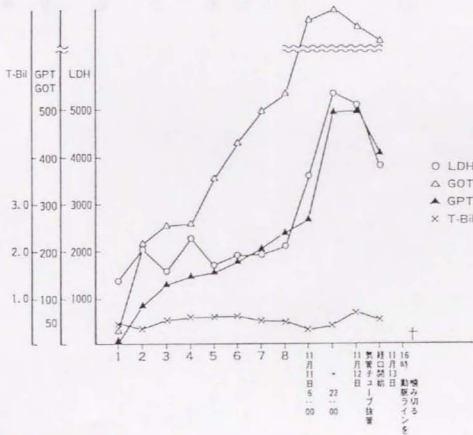


表 10

R16の血液生化学(術后11日生存)

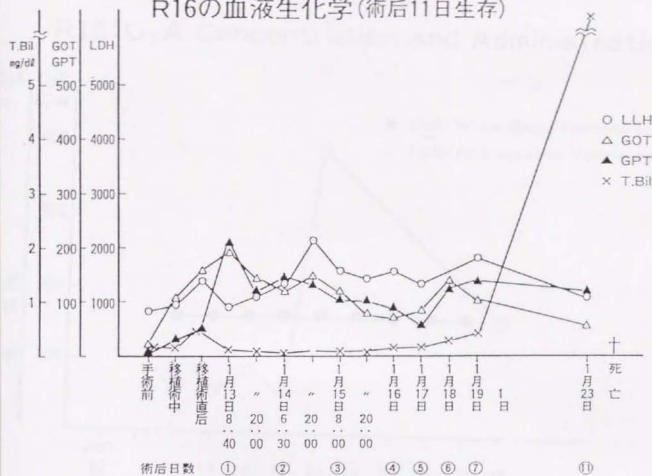
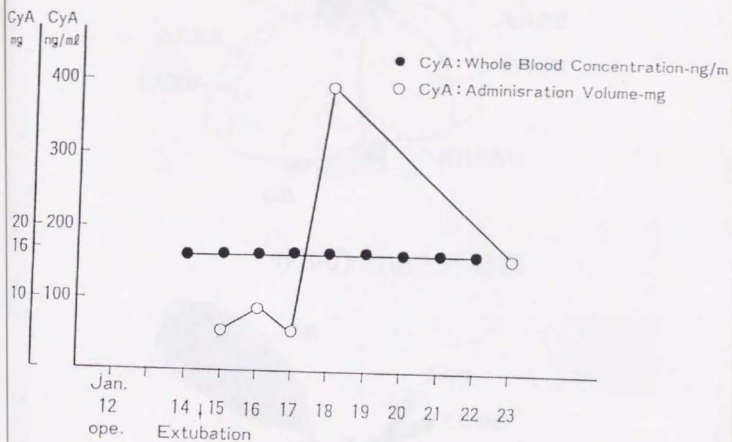
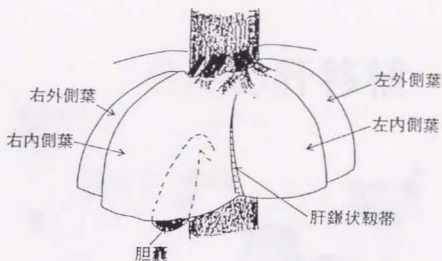


表 1 1

R16: CyA Concentration and Administration



サルの肝の分葉



サルの胆道と肝動脈



サルの肝移植



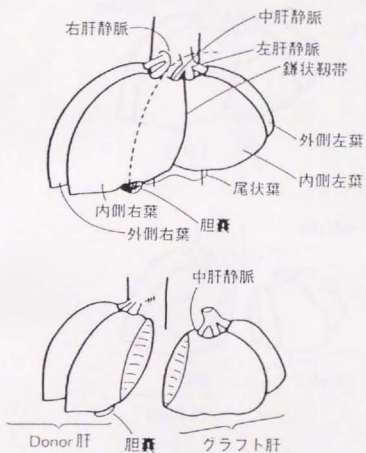
写真にむかって

右のrecipient (R18)は体重5.8kg

左のdonor (D18)は体重12.7kg

サル(マカク)の肝切断

(1) 前半の11例



サルの肝切断

(2) 後半の9例

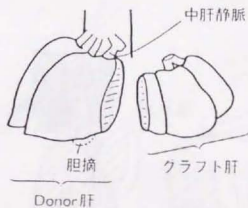
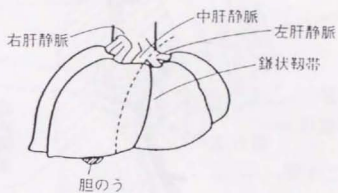
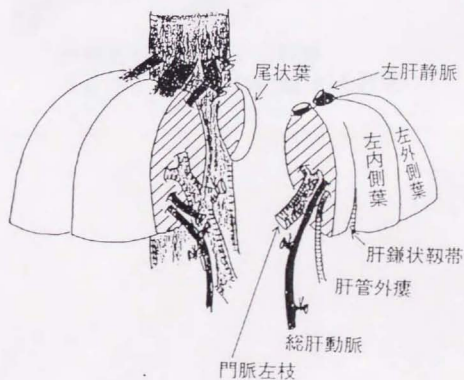
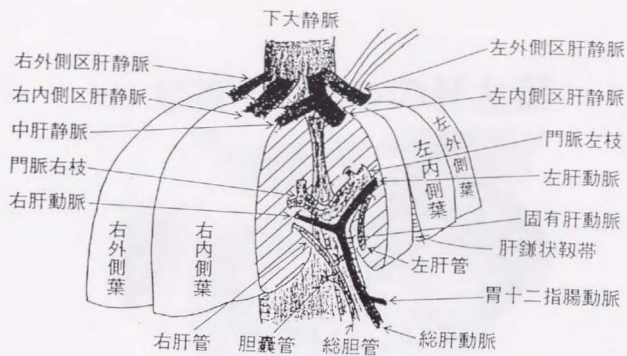
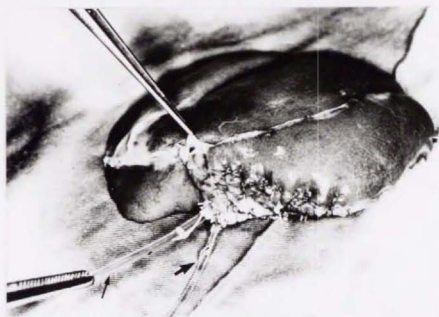


圖 5

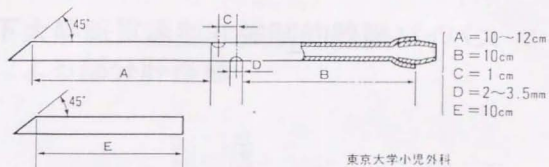


切断したサルの肝左葉



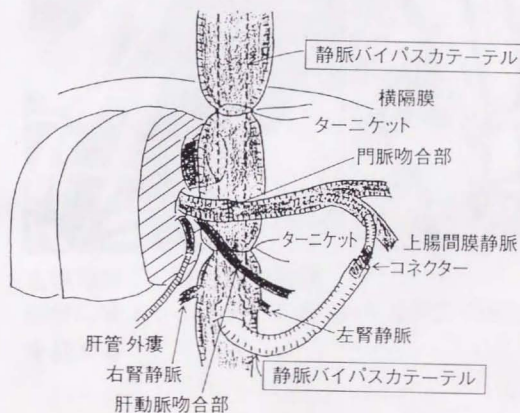
中央部セッシの先が肝静脈
2本のカテーテルは門脈(ノ)と肝管(ノ)

下大静脈貫通型静脈-静脈バイパスカテーテル

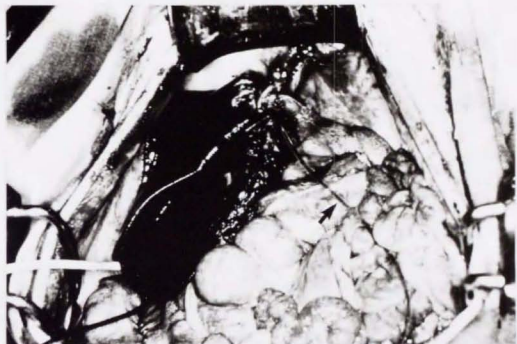


東京大学小児外科

下大静脈貫通型非強制的静脈バイパス による部分肝移植



サルの生体部分肝移植 R16



右横隔膜下に肝左葉を移植
胆管に挿入したカテーテル(ノ)から胆汁の排出
を認める

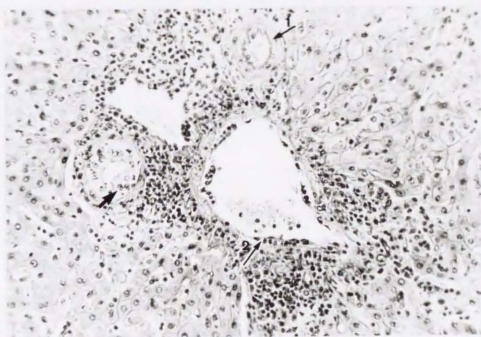
R11の肝組織



ヘマトキシリンエオジン染色

広範な肝壊死，
グリッソン周囲に島状に正常肝細胞が残存 (→←)

R16の肝組織



ヘマトキシリンエオンジ染色

グリッソンのヘリンパ球浸潤
胆管上皮の変性(1), 肝動脈の血管内皮炎(1')門脈の
血管内皮炎(1'')を認める

R16胃体部の大(↑)小(↑)2つの潰瘍



潰瘍底部に出血を認めた

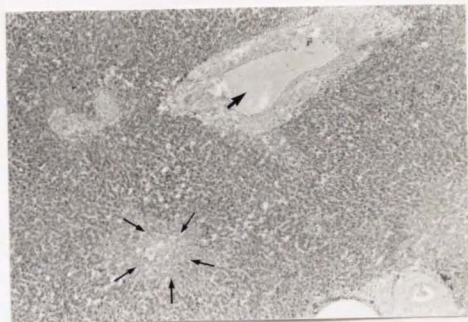
R16胃の組織



ヘマトキシリンエオジン染色

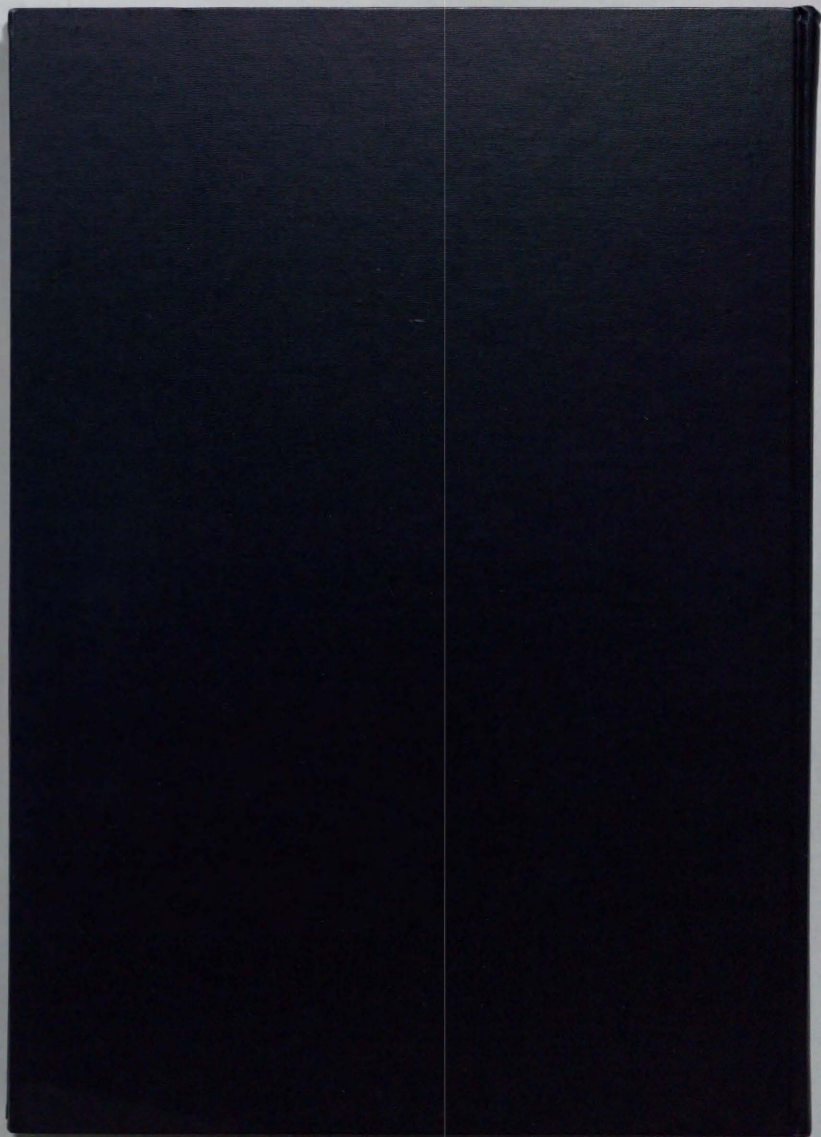
胃粘膜は→←印で脱剥し、
粘膜下層に細胞浸潤を認める

R20の肝組織



ヘマトキシリンエオジン染色

中心静脈内に血栓を認める(↑)
中心静脈周囲の肝細胞が壊死(↑)





Kodak Color Control Patches

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19



© Kodak, 2007 TM Kodak