

# 肝移植における V-V bypass に関する実験的研究

—血行動態と移植肝の早期代謝機能監視の立場より—

奈良県立医科大学麻酔科学教室

山 下 治

## EXPERIMENTAL STUDY ON VENO-VEIN BYPASS IN CANINE ORTHOTOPIC HEPATIC TRANSPLANTATION —WITH SPECIAL REFERENCE TO MONITORING OF HEMODYNAMICS AND EARLY METABOLIC FUNCTION—

HIROSHI YAMASHITA

*The Department of Anesthesiology, Nara Medical University*

Received March 30, 1990

*Summary*: The anhepatic period of orthotopic hepatic transplantation is commonly accompanied by specific cardiovascular disorders due to the occlusion of portal and inferior vena caval systems.

The present study was undertaken to elucidate the effect of veno-venous bypass (v-v bypass) on hemodynamic and early metabolic function of 16 dogs with hepatic allografts under mechanical ventilation with barbiturate and muscle-relaxants. ( $F_{iO_2}$ : 0.21,  $V_T$  = 10 ml/kg,  $f$ : 10/min.)

The dogs were divided into two groups which one group has been performed with stable pressure in systolic, portal and inferior vena cava: functional v-v bypass group ( $n=8$ ), and poor-functional group ( $n=8$ ). The survival rate of the functional group was 75% and of the poor-functional group 38%.

In comparative assessment of v-v bypass functional and poor-functional groups, the following parameters were determined: pH,  $P_{CO_2}$ ,  $P_{O_2}$ , Base Excess (arterial, portal and inferior vena caval venous), arterial ketone body ratio (AKBR), pyruvate to lactate ratio (P/L), branched-chain to aromatic amino-acid ratio (BCAA/AAA) and hepaplastine test (HPT).

These considerations suggest that the monitoring of hemodynamics and metabolic functions play important roles in successful hepatic transplantation.

### Index Terms

canine hepatic transplantation, veno-venous bypass function, hemodynamic and early metabolic function of hepatic allograft

### 1 緒 言

同所性肝移植手術に際して、無肝期における recipient の管理は重要な課題の一つである。無肝期とは、recipi-

ent の自己肝を摘出した後、donor 肝を移植し血流を再開するまでの期間であり、下大静脈および門脈が遮断されるため、右房への静脈還流が著明に減少し心拍出量減少はもとより、血行動態が極めて不安定となる<sup>1),2)</sup>。その

ため、近年、下大静脈および門脈と上大静脈との間に静脈バイパス (V-V bypass) を設置する方法が導入され、V-V bypass による術中血行動態の安定化に関する報告も見られる<sup>3),4)</sup>。しかし、門脈遮断は、単に循環血液量の減少をもたらすのみならず、種々の代謝産物を門脈血中に蓄積させる<sup>5),6),7)</sup>。したがって、無肝期に起因する代謝性変化は血行動態の抑制と共に、血流再開後の移植肝に何らかの形で負荷をもたらし、肝機能発現に影響をおよぼすことが考えられる。しかし、無肝期における V-V bypass 設置の意義を、血行動態だけでなく代謝面より考察した研究はみられない。

そこで今回、犬同所性同種肝移植をモデルとして、無肝期における V-V bypass の設置が血行動態ならびに移植肝の早期代謝機能におよぼす影響について検討した。

## II 方 法

肝移植時の無肝期における V-V bypass の有用性について、犬同所性同種肝移植をモデルとして、血行動態ならびに移植肝の早期代謝機能を中心に検討した。

### 1. 実験動物

実験には、体重 10 kg 前後の雑種成犬を 80 頭用いた。1 回の移植実験に、donor, recipient に各 1 頭、輸血用の供血犬 3 頭の計 5 頭の犬を使用し、合計 16 回の同所性同種肝移植を行った。

### 2. 犬同所性同種肝移植手術

肝移植手術は、従来からの方法に準じて行った<sup>8)</sup>。以下に Donor と Recipient に分けて、その手術手技について略述する。

#### a) Donor の手術手技

硫酸アトロピン 0.03 mg/kg, ベントバルビタールナトリウム 25 mg/kg を静注後、気管内挿管し、筋弛緩薬として、バンクロニウムプロマイド 0.6 mg/kg を投与し、動物用人工呼吸器を用いて、 $FiO_2: 0.21$ , 1 回換気量 10 ml/kg, 呼吸回数 10/分 で調節換気に維持した。

正中切開にて開腹し、門脈、総肝動脈、肝下部下大静脈の剝離処理後、門脈より、4°C に冷却したヘパリン 1000 単位含有の乳酸加リンゲル液 1000 ml にて、約 1 m の落差で灌流、冷却し、肝を摘出した。摘出後、移植まで 4°C 生理食塩水中に単純浸漬し、冷阻血時間は、灌流開始より門脈血流再開までとした。

#### b) Recipient の手術手技

Donor と同様、ベントバルビタール麻酔下に動物用人工呼吸器にて維持した。無肝期には図 1 に示す如く、内径 4 mm, 長さ 95 cm のシリコンチューブを用い、右大腿静脈と右外頸静脈の間、および脾静脈と左外頸静脈の

間に V-V bypass を設置した。肝上部下大静脈、門脈の血管吻合後、脾静脈-左外頸静脈間 bypass を閉鎖し、門脈血流を再開した。移植肝の肝下部下大静脈から graft 内の灌流液を排出させた後、同血管を clamp し、同時に肝下部下大静脈を declamp した。肝下部下大静脈吻合後、大腿静脈-外頸静脈間 bypass を閉鎖し、肝下部下大静脈を declamp した。総肝動脈を最後に吻合した後、胆嚢十二指腸吻合にて胆道再建を行った。

補液は 0~2% glucose 濃度の乳酸加リンゲル液を 20 ml/kg/hr で投与し、血糖値を 150~250 mg/dl に維持した。またヘマトクリット値を参考に、最低 30% を保つよう輸血した。

### 3. 検査方法

表 1 に示すごとく、recipient 手術開始時 (A), 肝摘出直前 (B), 門脈 clamp 15 分後 (c), 門脈血流再開直前 (D), 門脈血流再開 15 分後 (E), 肝動脈血流再開直前 (F), 肝動脈血流再開 60 分後 (G), 肝動脈血流再開 180 分後 (H) の各相について以下のパラメーターの測定を行なった。

#### a) 動脈圧, 下大静脈圧, 門脈圧の測定

右大腿動脈, 左大腿静脈, 腸間膜静脈末梢枝より、それぞれカテーテルを挿入留置し、Statham p-50 トランスデューサーにて、平均動脈圧, 平均下大静脈圧, 平均門脈圧を測定した。

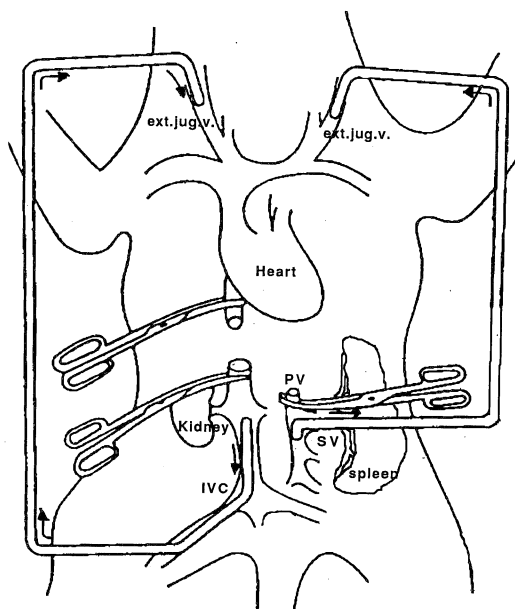


Fig. 1. Method used for veno-venous bypass during anhepatic phase.

## b) 血液ガスおよび電解質の測定

大腿動脈, 大腿静脈, 腸間膜静脈より, それぞれヘパリン加採血後, ABL 30 (RADIOMETER) にて, pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, Base Excess (B. E.) を, また NK-60P (常光) 一電極法にてKイオン濃度を測定した.

## c) 動脈血中ケトン体比 (AKBR) の測定

大腿動脈よりヘパリン加採血後, 4°Cにて3000 rpm, 10分間遠心分離後, 血漿中の acetoacetate と  $\beta$ -hydroxybutyrate を定量し, 動脈血中ケトン体比 (acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate) を定量し, 動脈血中ケトン体比 (acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate) として算出した. (Williamson の酵素法<sup>9)</sup>に基づき, 動脈血中ケトン体分別測定用ケトレックス [三和] (三和化学) 使用)

## d) Pyruvate, Lactate 比 (P/L比) の測定

大腿動脈よりヘパリン加採血を行い, pyruvate, lactate を定量し, pyruvate/lactate 比として算出した. (pyruvate 定量試薬デタミナーPA (協和メディクス), lactate 定量試薬デタミナーLA (協和メディクス) を用いた酵素法)

## e) BCAA/AAA比測定

大腿動脈よりヘパリン加採血後, 血漿分離し, 全自動アミノ酸分析を行い, 分枝鎖アミノ酸 BCAA (valine, leucine, isoleucine) と, 芳香族アミノ酸 AAA (phenylalanine, tyrosine) のモル比として算出した.

## f) ヘパプラスチンテスト (HPT) の測定

大腿動脈より0.9 mlの血液を採取後, 3.8%クエン酸ナトリウム0.1 mlを加え, 混和後 Hepaplastin test (エーザイ) を用いて測定した.

## 4. 実験群

平均門脈圧 (MPVP) および平均下大静脈圧 (MIVCP) のモニタリングから, MPVP, MIVCP それぞれの圧が無肝期 (表1 phase[C]~[D]) において phase [A] 手術開始時と比較し, 上昇が2倍以下を V-Vbypass 機能良好群 (n=8), 3倍以上の圧上昇した場合を機能不良群 (n=8) として, 上記のパラメーターの測定値を比較検討した.

## 5. 統計学的処理

数値はすべて平均値±標準偏差 (mean± S.D.) で表わし, student's t 検定を用いて, p<0.05 を有意差ありとした.

Table 1. Phases of the procedure

- A, Operation start of recipient
- B, Just before hepatectomy
- C, 15min. after portal vein occlusion
- D, Just before P.V. reperfusion
- E, 15min. after P.V. reperfusion
- F, Just before hepatic artery reperfusion
- G, 60min. after H.A. reperfusion
- H, 180min. after H.A. reperfusion

## III 結 果

## 1. 犬同所性同種肝移植成績

表2は, V-V bypass 機能良好群 (以下 bypass 良好群) と不良群 (以下 bypass 不良群) の2群の背景を示す. 冷阻血時間はそれぞれ 161±18, 151±18分で, 無肝

Table 2. Profile in 16 dogs undergoing liver transplantation

	Cold ischemic time(min.)	anhepatic time(min.)	survival (days)
V-V bypass good group(n=8)	196	44	9
	172	38	1>
	167	35	5
	158	27	12
	161	31	16
	148	33	1>
	151	35	>125
	138	28	9
Mean±S.D.	161±18	34±6	
V-V bypass poor group(n=8)	138	36	1>
	177	28	5.7
	165	31	34
	146	34	4
	129	35	1>
	170	31	1>
	138	34	1>
	143	30	1>
Mean±S.D.	151±18	32±3	

期時間は、それぞれ  $34 \pm 6$ ,  $32 \pm 3$  分と有意な差は認められなかった。生存期間と死因についてみると、2日以内の早期死亡例は、bypass 良好群で8例中2例(25%)であるのに対して、bypass 不良群では8例中5例(63%)であった。2日以内の死亡例の死因はいずれも肝不全が原因の出血と考えられた。

2. 平均門脈圧 (MPVP) および平均下大静脈圧 (MIVCP)

図2の、bypass 良好群において、MPVP は手術開始時  $5.1 \pm 1.9$  mmHg が無肝期には  $7.8 \pm 2.5$  mmHg と、無肝期に軽度の上昇を認めた。一方、bypass 不良群では、手術開始時  $5.6 \pm 1.2$  mmHg、無肝期  $34.8 \pm 10.5$

mmHg と著明な圧上昇を認めた。

MIVCP は、bypass 良好群で手術開始時  $6.5 \pm 0.9$  mmHg が、 $9.0 \pm 2.1$  mmHg と無肝期に軽度の上昇を呈したが、bypass 不良群では手術開始時  $5.6 \pm 1.3$  mmHg、無肝期  $29.6 \pm 7.1$  mmHg と急激な圧上昇が認められた。

門脈血流再開後では、bypass 良好群、不良群とも MPVCP, MIVCP は手術開始時の値にはほぼ回復した。

3. 収縮期血圧 (SBP) および平均動脈圧 (MAP)

図3で、SBP は、bypass 良好群で手術開始時  $160 \pm 3$  mmHg が無肝期で  $130 \pm 12$  mmHg と19%の低下を示し、bypass 不良群では、 $160 \pm 13$  から  $80 \pm 25$  mmHg と

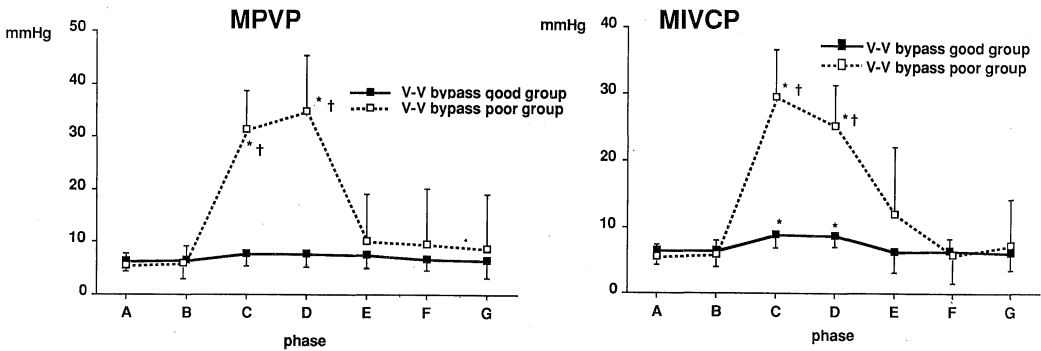


Fig. 2. Changes of mean portal vein pressure and mean inferior vena caval pressure at the various phases.

Meas±S.D. for 8 dogs

\*p<0.05 compared with A phase

†p<0.05 compared with v-v bypass good group

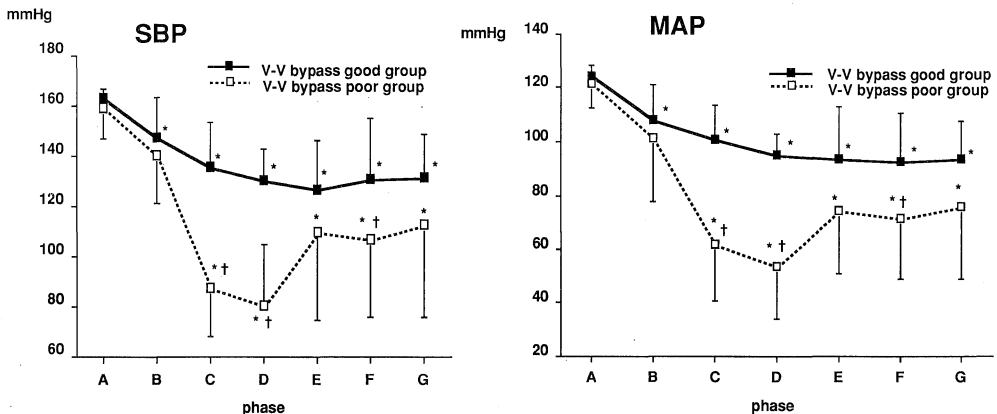


Fig. 3. Changes of systolic blood pressure and mean arterial pressure at the various phases.

Mean±S.D. for 8 dogs

\*p<0.05 compared with A phase

†p<0.05 compared with v-v bypass good group

50%の低下で両群の比較において bypass不良群の低下は有意差を示した。(P<0.01).

MAP は bypass 良好群で手術開始時 123±5 mmHg が無肝期で 95±8 mm Hg となり 22%に低下したのに対して, bypass 不良群では 122±9 から 54±20 mmHg に 56%の低下であり, SBP と同様, bypass 不良群の低下は良好群に比して有意差を示した (p<0.01).

門脈血流再開後の SBP, MAP をみると, bypass 良好群では, SBP, MAP とも, 変化が少なく安定していた. それに対して, bypass 不良群では低血圧が持続した.

4. 動脈, 門脈および下大静脈血中 pH (pHa, pHpv, pHivc)

図4にて pHa は, 手術開始時と比較して無肝期以後, 両群とも低下傾向で, bypass 不良群では高度の acidemia が持続して, 血流再開 180分においても, なお良好群と比較して有意に低下していた (p<0.05).

pHpv, pHivc は, 両群とも手術開始時と比較して, 無肝期以降, 有意に低下した (p<0.05). pHpv は, 無肝期および血流再開 15分において, bypass 不良群に比し有意に低値を示し (p<0.05), pHivc でも, 無肝期において bypass 不良群で有意に低値を示した (p<0.05).

5. 動脈, 門脈および下大静脈血中 BE (BEa, BEpv,

BEivc)

図5で, bypass 良好群では BEpv が無肝期において, -5.1±1.5 mEq/l, BEivc が門脈血流再開後 15分において -5.0±2.3 mEq/l と, 一過性に低下したが (p<0.05), BEa, BEpv, BEivc いずれも手術開始時と比較して著明な変動を認めなかった.

しかし, bypass 不良群では, 無肝期以後, BEa, BEpv, BEivc がともに有意に低値を示し(p<0.01), それぞれ-9.4±3.8 mEq/l, -12.1±7.5 mEq/l, -10.8±4.1 mEq/l にまで低下し, bypass 良好群と比較しても, 有意に低値であった (p<0.05).

6. 動脈, 門脈および下大静脈血中酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>, PpvO<sub>2</sub>, PivcO<sub>2</sub>)

図6に示すごとく, PaO<sub>2</sub> は, 手術開始時と比較し, 各相に変動なく, 両群間でも有意差はなかった.

PpvO<sub>2</sub>, PivcO<sub>2</sub> は bypass 良好群において, 各相を通じて, 安定していた. 一方, bypass 不良群では無肝期以後 PpvO<sub>2</sub>, PivcO<sub>2</sub> の低下は著明で, それぞれ 26.4±7.1, 22.6±6.4 mmHg にまで低下し(p<0.01), bypass 良好群に比較しても有意に低値であった (p<0.05).

7. 動脈, 門脈および下大静脈血中二酸化炭素ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>, PpvCO<sub>2</sub>, PivcCO<sub>2</sub>)

図7で, PaCO<sub>2</sub> は bypass 良好群において, 門脈血流

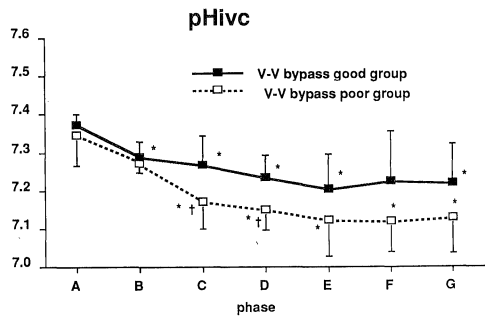
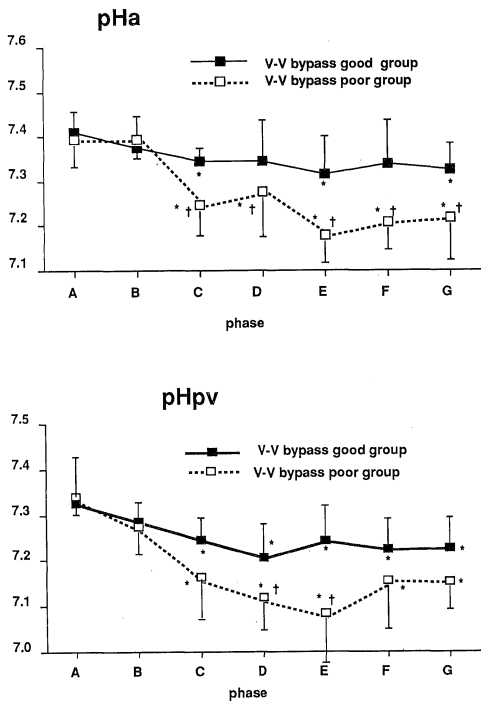


Fig. 4. Changes of arterial, pv and ivc pH at the various phases. Mean±S.D. for 8 dogs \*p<0.05 compared with A phase †p<0.05 compared with v-v bypass good group

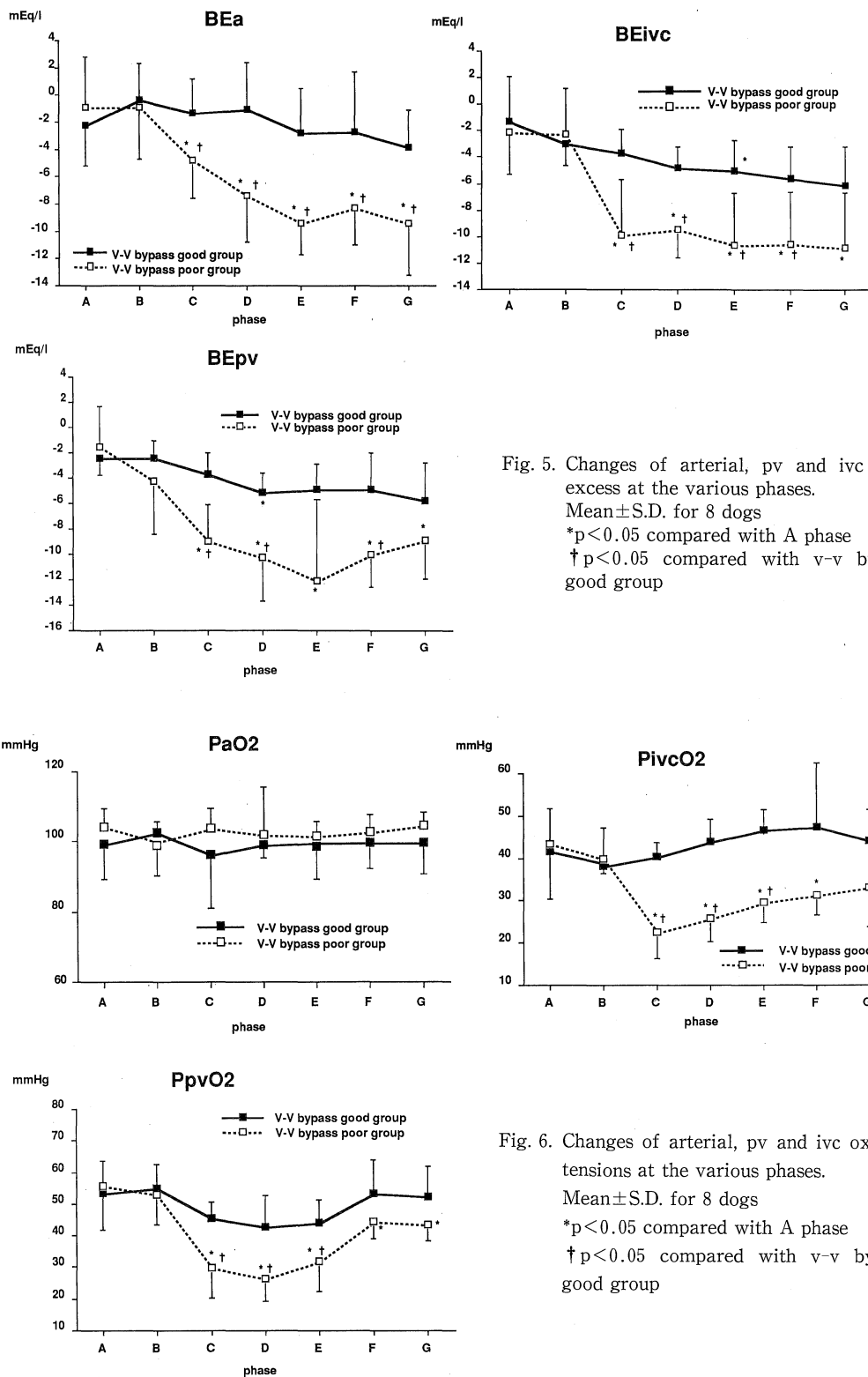


Fig. 5. Changes of arterial, pv and ivc base excess at the various phases.  
 Mean±S.D. for 8 dogs  
 \*p<0.05 compared with A phase  
 †p<0.05 compared with v-v bypass good group

Fig. 6. Changes of arterial, pv and ivc oxygen tensions at the various phases.  
 Mean±S.D. for 8 dogs  
 \*p<0.05 compared with A phase  
 †p<0.05 compared with v-v bypass good group

再開後 15 分に  $45.4 \pm 3.4$  mmHg と一過性の上昇がみられたが, bypass 不良群では, 門脈血流再開後高値を持続した。

PpvCO<sub>2</sub>, PivcCO<sub>2</sub> は bypass 良好群において, 手術開始時と比較して変動は少なかったが, bypass 不良群では, 無肝期において, PpvCO<sub>2</sub>, PivcCO<sub>2</sub> がそれぞれ,  $70.9 \pm 9.1$ ,  $73.3 \pm 6.2$  mmHg と上昇し, 手術開始時に比較して, hypercarbia を呈した ( $p < 0.01$ )。

8. 動脈, 門脈および下大静脈血中 K<sup>+</sup> 濃度 (K<sup>+a</sup>, K<sup>+pv</sup>, K<sup>+ivc</sup>)

図 8 の, bypass 良好群では, K<sup>+a</sup>, K<sup>+pv</sup>, K<sup>+ivc</sup> とも, 各相を通じ変動は少なかった。一方, bypass 不良群において, K<sup>+a</sup> は門脈血流再開後 15 分に,  $4.7 \pm 0.5$  mEq/l と増加した ( $p < 0.05$ )。K<sup>+pv</sup>, K<sup>+ivc</sup> は, 無肝期においてそれぞれ,  $4.8 \pm 0.2$ ,  $4.7 \pm 0.4$  mEq/l と上昇した ( $p < 0.05$ )。

9. AKBR

図 9 にて, 無肝期には, 手術開始時と比較し bypass 良好群, 不良群ともそれぞれ,  $0.59 \pm 0.07$ ,  $0.60 \pm 0.19$  と低下した ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。bypass 良好群では, 門脈血流再開後直ちに,  $1.10 \pm 0.20$  と手術開始時の値にまで回復した。一方, bypass 不良群は, 血流再開後 60 分, 180 分に  $0.76 \pm 0.33$ ,  $0.50 \pm 0.16$  と低値を示し, 回復し

なかった ( $p < 0.05$ )。

10. P/L 比

図 10 の, bypass 良好群では, 各相を通じて変動は少なかった。一方, bypass 不良群では, 手術開始時の値  $0.035 \pm 0.013$  に比較して, 血流再開後 60 分, 180 分においてそれぞれ,  $0.015 \pm 0.006$ ,  $0.018 \pm 0.010$  と低値を持続した ( $p < 0.01$ )。

11. BCAA/AAA 比

図 11 のbypass 良好群では, 手術開始時  $3.07 \pm 0.60$  に対し, 無肝期  $2.64 \pm 0.44$  と有意に減少したが ( $p < 0.01$ ), 門脈血流再開後回復した。一方, bypass 不良群では, 手術開始時  $3.18 \pm 0.72$  に対し, 無肝期  $2.34 \pm 0.52$  と有意に減少した ( $p < 0.01$ )。血流再開後も回復はみられず, 血流再開後 180 分においても  $2.15 \pm 0.19$  と低値を示した。

12. HPT

図 12 において, bypass 良好群では, 手術開始時  $131 \pm 27\%$  であったが, 無肝期  $77 \pm 18\%$ , 門脈血流再開後 15 分,  $72 \pm 9\%$  と低下した。しかし, 血流再開後 180 分には  $84 \pm 23\%$  まで回復した。一方, bypass 不良群では, 門脈血流再開後も低下し続け, 血流再開後 180 分には  $51 \pm 12\%$  まで低下して, bypass 良好群との比較でも有意に低値であった ( $p < 0.01$ )。

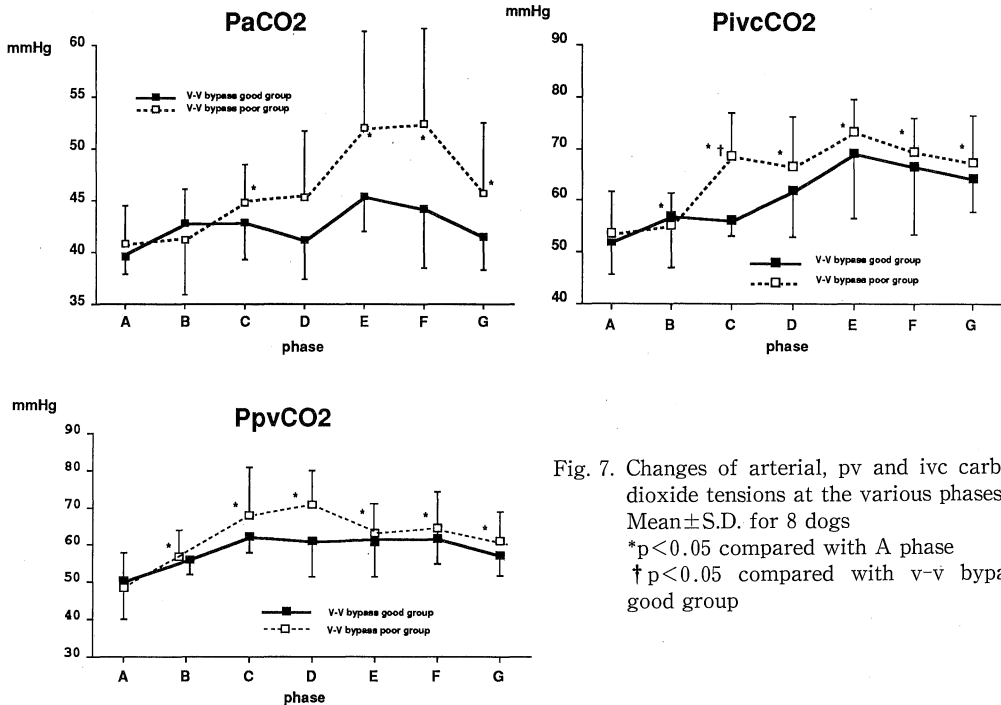


Fig. 7. Changes of arterial, pv and ivc carbon dioxide tensions at the various phases. Mean  $\pm$  S.D. for 8 dogs \* $p < 0.05$  compared with A phase † $p < 0.05$  compared with v-v bypass good group

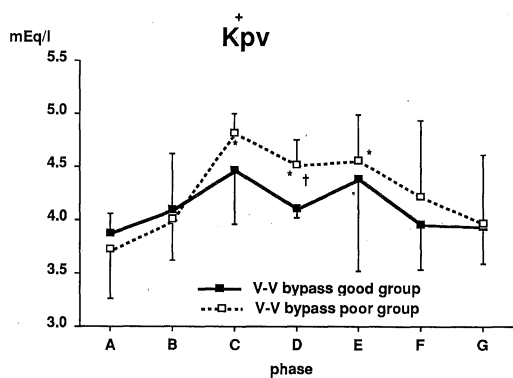
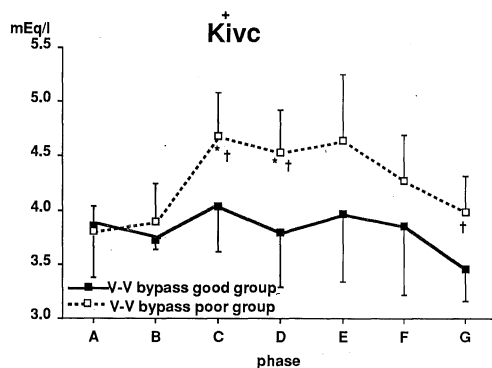
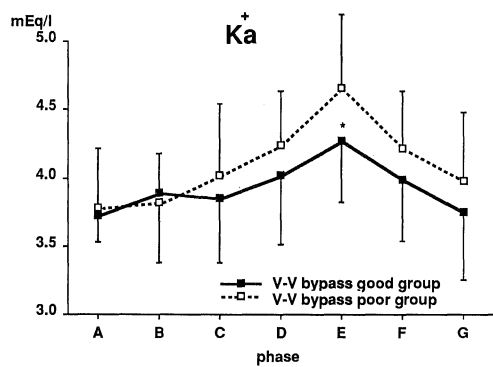


Fig. 8. Changes of arterial, pv and ivc plasma potassium concentration at the various phases.

Mean  $\pm$  S.D. for 8 dogs

\*p < 0.05 compared with A phase

†p < 0.05 compared with v-v bypass good group

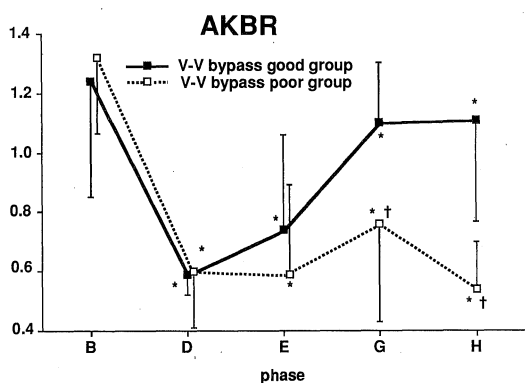


Fig. 9. Changes of arterial blood ketone body ratio at the various phases.

Mean  $\pm$  S.D. for 8 dogs

\*p < 0.05 compared with A phase

†p < 0.05 compared with v-v bypass good group

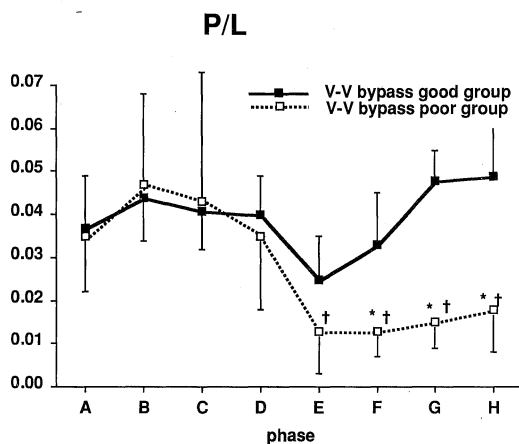


Fig. 10. Changes of pyruvate/lactate ratio at the various phases.

Mean  $\pm$  S.D. for 8 dogs

\*p < 0.05 compared with A phase

†p < 0.05 compared with v-v bypass good group



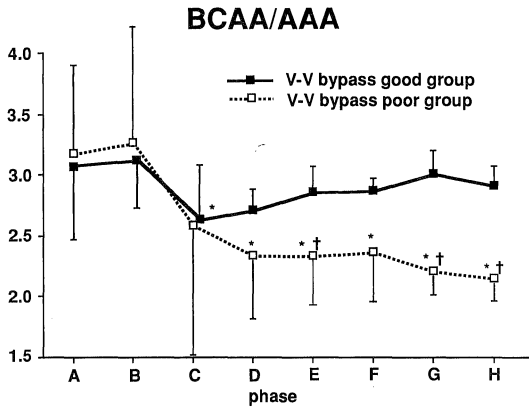


Fig. 11. Changes of branched-chain amino acids/ aromatic amino acids ratio at the various phases. Mean±S.D. for 8 dogs \*p<0.05 compared with A phase †p<0.05 compared with v-v bypass good group

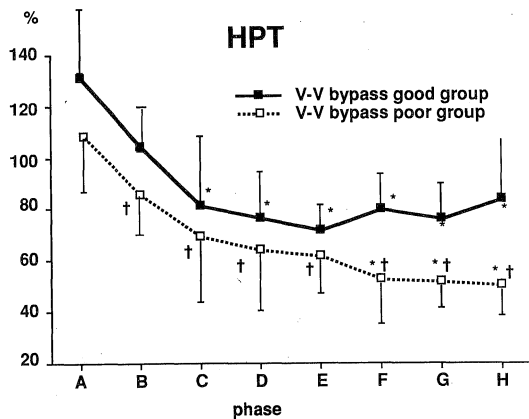


Fig. 12. Changes of hepaltastine test at the various phases. Mean±S.D. for 8 dogs \*p<0.05 compared with A phase †p<0.05 compared with v-v bypass good group

#### IV 考 察

同所性肝移植は、まず自己肝の摘出操作より始まる。自己肝の摘出後は、肝動脈、門脈および下大静脈の遮断を伴った無肝期となる。直ちにドナー肝の移植操作に移り、解剖学的位置に再建後、移植肝への血流を再開して無肝期が終了する。以後、移植肝の機能発現の時期へと入る。したがって、肝移植の術中管理においては、時々

刻々と変化する血行動態および代謝機能の把握と、それに対する適切な処置が要求される。

特に無肝期における recipient 管理は重要な問題である。無肝期には下大静脈および門脈の遮断により、静脈還流の急激な減少が発生する<sup>1),2)</sup>。この問題をある程度調節するために、現在では門脈および下大静脈と上大静脈の間にバイパスを設置する静脈バイパス法 (V-V bypass) が導入されており、無肝期の血行動態安定化に極めて有効であるとの報告も多く見られる<sup>3),4),10),11),12)</sup>。

ところで、門脈遮断時には、循環血液量が減少するばかりでなく、門脈血のうっ滞によって門脈内に種々の代謝物質が産生される<sup>5),6),7)</sup>。V-V bypass を設置しない限り、それらは血流再開後に移植肝および体循環に流入して、血行動態のみならず移植肝の機能発現にまで重大な影響をもたらすものと考えられる。そこで、血行動態のみならず移植肝の早期機能発現にとって、無肝期の V-V bypass 設置の意義について検討した。

実験にはポンプを使用しないで静脈圧差で維持する passive な V-V bypass を用いている。したがって、動物によっては血管径が細く、血管内の適切な位置に bypass 用チューブを挿入できなかった場合に bypass 機能は不良となるものと考えられた。V-V bypass が良好に機能したか否かの評価は、門脈圧、下大静脈圧測定により行なった。bypass 機能良好群では、無肝期前と無肝期の MPVP, MIVCP の圧差はわずかであり、静脈うっ滞が少ないことを示した。その結果、無肝期中の循環血液量の減少は防止でき、SBP, MAP の低下も軽度となった。逆に、bypass 不良群では無肝期における MPVP, MIVCP の圧上昇は急激で、それに伴って SBP, MAP は著明に低下した。これは門脈および下大静脈血のうっ滞による全身循環血液量の低下が原因と考えられた。

無肝期が終了して血流を再開した後、bypass 不良群では、MPVP, MVCP が回復したにも拘わらず、SBP, MAP の低下は長期間持続し、門脈および下大静脈血のうっ滞、ことに門脈のうっ滞は、種々の代謝産物の蓄積、血栓形成、腸管浮腫、腸粘膜炎の壊死などをもたらした<sup>13)</sup>、その結果、血流再開後に門脈血中のエンドトキシンおよびその他の代謝産物が急速に体循環に流入することになり<sup>14),15)</sup>、血流再開後もそれらによる循環抑制が持続するものと考えられた。今回の実験で、bypass 不良群では、無肝期における門脈および下大静脈内の PO<sub>2</sub> の低下、PCO<sub>2</sub> の上昇は、bypass 良好群に比して顕著であり、また pH, BE の著明な低下も認められた。すなわち、低酸素により嫌気性代謝の亢進、代謝性アシド-シスの状態が示唆された。また、bypass 不良群では、血流再開後、そ

れらは門脈、下大静脈のうっ滞が原因したものと考えられた<sup>16)</sup>。

この無肝期における門脈内および下大静脈内低酸素状態を防ぐための他の方法として、無肝期前より吸入酸素濃度を高く維持する方法が考えられる。しかし、bypass 不良群では、静脈うっ滞により動脈血よりの O<sub>2</sub> 供給が悪く、低酸素の予防は疑問である。

肝移植における K<sup>+</sup> の変化は劇的であるとされ、移植肝においては冷保存中に K<sup>+</sup> が肝細胞外に蓄積される<sup>5)</sup>。さらには、今回の実験の bypass 不良群で無肝期に門脈内および下大静脈内 K<sup>+</sup> 濃度が有意に上昇している点、静脈うっ滞による細胞内から細胞外への K<sup>+</sup> の流出も考慮しなければならない。血流再開時、これら K<sup>+</sup> が大量に放出され、徐脈あるいは心停止を来すことがある<sup>5)</sup>。したがって、K<sup>+</sup> の変動の点からも bypass 機能の維持は重要であると考えられた。

また、MIVCP の上昇は、腎静脈血のうっ滞をも引き起こし、腎血流量の減少がもたらされる。今回の実験では、両群間でクレアチニンの値に差異はみられなかったが、術後使用される免疫抑制剤サイクロスポリンの腎毒性<sup>17)</sup>との関連で、bypass 不良群では腎機能障害も考慮する必要があるものと考えられた。

肝は Viability の維持のため必要なエネルギーの重要な供給源であり、必要なエネルギーの消費にみあうだけの十分なエネルギーの産生を必要とし、細胞内のエネルギーレベルを常に一定に維持するよう作用している。

細胞内のエネルギーバランスを知る指標に energy charge = (ATP + 0.5 ADP) / (ATP + ADP + AMP) が優れていると考えられている<sup>18),19)</sup>。この肝 energy charge の変動はミトコンドリアにおける酸化還元状態に密接に関係し、すなわち、NAD<sup>+</sup>/NADH 比は動脈血中ケトン体比 (acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate) に反映される<sup>20),21)</sup>。動脈血中ケトン体比が低下する、すなわち肝ミトコンドリアの NAD<sup>+</sup>/NADH 比が低下する原因としては、まず第一に肝ミトコンドリアへの酸素供給不足で、次に種々の代謝障害によって肝ミトコンドリアの機能その損傷により、NADH の酸化が阻害された場合が考えられた<sup>20),21)</sup>。今回の実験において、無肝期に動脈血中ケトン体比は著明に低下した。しかし、血流再開後は bypass 良好群では、すみやかに手術開始時の値まで回復している。一方、bypass 不良群では、低値が続き、血流再開 180 分後においても回復はみられなかった。この原因の一つとして、血流再開後も循環抑制が持続するため、移植肝への血流量の低下が考えられる。また bypass 不良群においては、無肝期中の門脈酸素分圧が著明に低下

し、酸素分圧の低い血液が血流再開時に肝に流入した場合、酸素の供給が少ないにも拘わらず肝の温度が上昇して、肝の温阻血障害を引き起こすものと思われる。その上門脈血うっ滞により門脈内に多くの代謝産物が蓄積しており、血流再開に際して、代謝産物が一気に移植肝に流入して、肝に代謝的負荷が加わるものと考えられた。

肝の障害が進行すると、NADH の増加により、解糖系および TCA 回路は障害される。pyruvate dehydrogenase complex の活性が阻害され、pyruvate は TCA 回路に入れず lactate が増加し、P/L 比の低下となる<sup>22)</sup>。したがって、bypass 不良群における門脈血流再開後の P/L 比の低下は、肝の障害が進行していることを示唆している。

また肝機能が障害されると、生体はエネルギー源として糖を利用できなくなり、末梢組織で BCAA が利用され、血中の BCAA は減少する<sup>23)</sup>。それに反して、AAA は肝ミトコンドリアの還元化が進むと肝で処理されなくなり、血中に増加する<sup>23)</sup>。すなわち、bypass 不良群でみられる血流再開後の BCAA/AAA 比の低下も、明らかに肝の障害を意味しているものと考えられた。

HPT 値は血液凝固因子である II, VII, X 因子活性を反映し<sup>24)</sup>、bypass 良好群では、移植肝への血流再開後に回復がみられたのに対して、bypass 不良群では、回復がみられず、低値が続いた。このことは、肝での凝固因子合成の障害を意味し、bypass 不良群での肝細胞障害を示すものと考えられる。

以上のごとく、肝移植の無肝期に設置した V-V bypass が良好に機能した場合には、無肝期における血行動態の安定化のみでなく、血流再開後の血行動態も良好に保たれ、移植肝のすみやかな代謝機能の発現を期待できるものと考えられた。その結果、bypass 機能不良群において約 63 % の移植犬が肝不全のため術後 2 日以内に死亡したのに対して、bypass 機能良好群では早期死亡例がわずか 25 % にとどまった。よく機能している V-V bypass は肝移植成績の向上にとって重要な意義を有するものと考えられた。

## V 結 語

犬同所性同種肝移植をモデルとして、その血行動態と移植肝の早期代謝機能の面より、肝移植手術時の無肝期における V-V bypass 設置の意義について検討し、以下の結果を得た。

1. 門脈圧、下大静脈圧を連続的にモニターし、その圧変化をもとに V-V bypass の機能評価が可能であった。
2. V-V bypass 機能を良好に保持することにより静脈還

流障害を防ぎ、安定した術中血行動態が得られた。

3. V-V bypass は静脈うっ滞による有害な代謝物質の産生を抑え、肝への代謝的負荷を軽減して、血流再開後の移植肝の早期機能発現にも好影響をおよぼした。

4. V-V bypass による血行動態の安定化、移植肝への代謝的負荷の軽減の結果、V-V bypass は肝移植成績を向上させた。

(本論文の要旨は第22回、第23回日本移植学会総会、第34回日本麻酔学会総会において発表した。稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師奥田孝雄教授に深甚の謝意を捧げます。また、御校閲を賜りました第1外科学教室中野博重教授、第3内科学教室辻井正教授に厚くお礼を申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、御指導、御助力をいただいた第1外科学教室講師中島祥介博士ならびに御協力いただいた、移植グループの諸兄に感謝の意を表します。)

## 文 献

- 1) Shaw, B. W. and Martin, D.J.: Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann. Surg.* **200**: 524-534, 1984.
- 2) Steuen, J. V. V., Thomas, G.P. and Robert, G. B.: Investigation of passive venovenous shunts during the anhepatic period of canine hepatic transplantation. *Amer. Surg.* **54**: 513-516, 1988.
- 3) Kam, I., Lynch, S. and Todo, S.: Low flow venovenous bypass in small dogs and pediatric patients undergoing replacement of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* **163**: 33-36, 1986.
- 4) 岡 龍宏, 飯島一彦, 水口公信: 門脈遮断の呼吸・循環系への影響. *麻酔* **36**: 921-925, 1986.
- 5) Carmichael, F. J., Lindop, M. J. and Farman, J. V.: Anesthesia for hepatic transplantation. *Anesth. Analg.* **64**: 108-116, 1985.
- 6) Fath, J. J., Ascher, N. L. and Konstantinides, F. N.: Metabolism during hepatic transplantation: Indicators of allograft function. *Surgery* **96**: 664-673, 1984.
- 7) De Wolf, A. M., Kang, Y. G. and Todo, S.: Glucose metabolism during liver transplantation in dogs. *Anesth. Analg.* **66**: 76-80, 1987.
- 8) 中島祥介, 中野博重, 瀬川雅教, 金廣裕道, 村尾佳則, 石井久史, 白鳥常男, 山下 浩, 奥田孝雄: 肝臓移植. *移植* **22**: 39-47, 1987.
- 9) Williamson, D. H. and Mellandy, J.: D(-)-3-hydroxybutyrate. *in* Methods of enzymatic analysis (Bergmeyer, H. U., ed.). Academic press, New York, p1836, 1974.
- 10) 羽島文麿, 片山正夫, 本山悦朗: 小児肝移植の術中・術後管理. *臨床麻酔* **10**: 1061-1068, 1986.
- 11) Paggas, G., Palmer, W. M. and Martinea, G. L.: Hemodynamic alterations caused during orthotopic liver transplantation in humans. *Surgery* **70**: 872-875, 1971.
- 12) Starzl, T. E., Iwatsuki, S. and VanThiel, D. H.: Evolution of liver transplantation. *Hepatology* **2**: 614-636, 1982.
- 13) 安藤久実, 藤井英樹, 星野澄人, 沈 秀明: 循環動態および腸粘膜に対する門脈遮断の影響に関する実験的研究. *日消外会誌*. **15**: 55-63, 1982.
- 14) 岡田和夫: ショックとアラキドン酸代謝. *ICU とCCU* **9**: 119, 1985.
- 15) 中尾昭公: 急性門脈遮断時の凝固線溶系に関する実験的研究. *日外会誌*. **84**: 692-702, 1983.
- 16) Pichlmayr, R., Brolsch, R. and Neuhaus, P.: Report on 68 human orthotopic liver transplantation with special reference to rejection phenomena. *Transplant. Proc.* **15**: 1279-1283, 1983.
- 17) Veyckemans, Mz, Carlier, J. L. and Scholtes, J. M.: Anesthetic experience in adult and pediatric orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesth. Belg.* **37**: 77-87, 1986.
- 18) 小澤和恵, 中谷寿男, 嶋原康行, 山岡義生: 肝臓と代謝. *臨床麻酔* **10**: 425-433, 1986.
- 19) Atkinson, D. E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter interaction with feed back modifiers. *Biochemistry* **7**: 4030-4034, 1968.
- 20) Tanaka, J., Ozawa, K. and Tobe, T.: Significance of blood ketone body radio as an indicator of hepatic energy status in jaundiced rabbits. *Gastroenterology* **76**: 691-696, 1979.
- 21) Yamamoto, M., Tanaka, T., Ozama, K. and Tobe, T.: Significance of acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of severity of hemorrhagic shock. *J. Surg. Res.* **28**: 124-131, 1980.
- 22) Irie, R., Kohno, Y., Aoyama, H. and Ohtoshi, M.: Impaired glucose tolerance related to changes in the energy metabolism of the remnant

- liver after major hepatic resection. J. Lab. Clin. Med. **101**: 692-698, 1983.
- 23) **Fischer, J. E., Rosen, H. M., Ebeid, A.M. and Funovics, J. M.**: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery **80**: 77-89, 1976.
- 24) **松岡松三**: Hepaplastine test (HPT) に関する基礎的ならびに臨床的研究. 血液と脈管 **4**: 1181-1200, 1973.