

特集

ブタ同所性肝移植の無肝期における
循環制御について

落合陽治* 戸梶昭博* 見市昇**
森末正博** 三村久** 小坂二度見*

要 旨

ブタ同所性肝移植の無肝期において、V-V バイパスの流量別に低流量 (L) 群と高流量 (H) 群に分け、両群の循環動態をしらべた。無肝期においては、両群とも心拍出量が低下したが L 群に比べ H 群で有意に高値を保持した。また、全身血管抵抗は H 群に比べ L 群で有意に高値であった。平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧は両群ともバイパス解除により増加する傾向があり、H 群より L 群でその傾向が強かった。肝温阻血下でポンプ灌流量を変化させた実験では、至適灌流量として 30 ml/kg/分が必要であった。以上より、循環抑制が少ない無肝期のバイパス灌流量として L 群より H 群の方がより適切であると考えられる。

はじめに

同所性肝移植の無肝期においては、下大静脈、門脈、肝動脈の血行が同時に遮断されるため、著しい循環系の抑制が生じる^{1)~4)}。これに対して、静脈-静脈 (V-V) バイパスによる体外循環を用いる方法が主流となっている^{5)~9)}。

しかし、無肝期の体外循環については至適灌流量に関する報告が少ない¹⁰⁾¹¹⁾。また、灌流量次第では循環抑制が続いた状態となり体外循環を用いる意義が減少する¹²⁾。このため、V-V バイパスの灌流量に関する研究が必要である¹³⁾。そこで、ブ

タ同所性肝移植における循環動態の面から、循環制御が可能な無肝期のバイパス血流量について検討したので報告する。

研究方法

平均体重 25 kg の子ブタ (岡山県美星産) を使用した。麻酔は、経口挿管下 GO パンクロニウムで維持し、PaCO₂ を 30 mmHg に保つようにレスピレータで調節呼吸とした。ドナー肝の摘出に合わせてレシピエント肝を取り出し、ついでドナー肝の生着再建が終了するまでの無肝期には、V-V バイパスによる体外循環を行なった。

図 1 に示すように、下大静脈カニューレと、脾静脈を経て上腸間膜静脈へ挿入したカニューレより脱血し、左外頸静脈へ送血する回路を作成した。回路内に 2 種類のポンプを組み込んで流量を調節し、流量別に 2 群に分けた。すなわち、ローラーポンプ (NIP-BP-1) によって平均 450 ml/分の流量を得た群を低流量 (L) 群 (n=7) とした。また、バイオポンプ (Biomedicus 社)¹²⁾ によって平均 750 ml/分を得た流量群を高流量 (H) 群 (n=6) とした。

測定項目は、右外頸静脈より挿入した 5 Fr のスワン・ガンツカテーテルによってしらべられた循環諸量、および血中 lactate, pyruvate 値である。測定時期は、開腹後の安定期 (バイパス前)、無肝期 (バイパス中)、再建終了時 (バイパス解除)、および閉腹時の 4 ポイントである。

また、肝を摘出せずに、肝上部および肝下部大静脈、門脈、肝動脈をそれぞれクランプした肝

*岡山大学附属病院集中治療部

** 同 第 1 外科

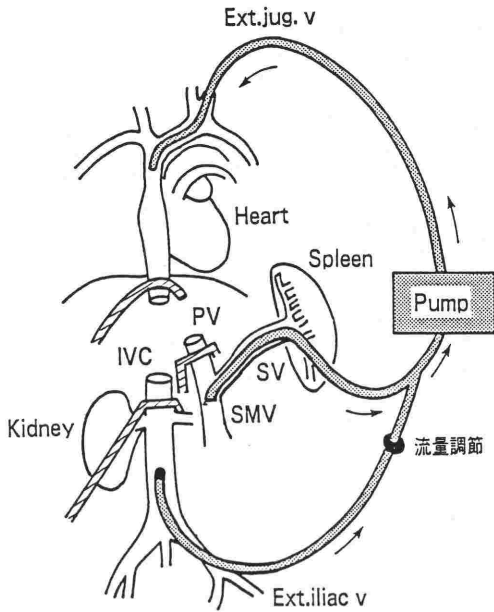


図1 ブタ同所性肝移植における無肝期 V-V バイパス
 PV:門脈, SMV:上腸間膜静脈, SV:脾静脈, IVC:下大静脈, Ext. iliac v:外腸骨静脈, Ext. jug. v:外頸静脈

温阻血下で、バイオポンプを用いて灌流量を変化させ、120分間クランプ中の血行動態をしらべた。

ブタの心係数の計算には、体表面積=0.087×体重^{2/3}の式 (Meech) を用いた。数値の統計学的

処理には Student's T test (unpaired) を用い、危険率0.5以下を有意差ありとした。

結果

両群の循環動態の変動を表1に示す。心拍出量 (CO) および心係数 (CI) は、ともにL群よりH群でバイパス中が有意に高値であり、バイパス血流が十分であると CO の低下が抑制されることを示した。平均動脈圧 (MAP), 平均肺動脈圧 (MPAP), 肺動脈楔入圧 (PCWP), 中心静脈圧 (CVP) はいずれも両群間で有意の差は認められなかった。全身血管抵抗 (SVR) は、両群間でバイパス中と閉腹期に、いずれもL群がH群に比べ有意に高値であった。肺血管抵抗 (PVR) は両群間で有意差はなかったが、バイパス解除から閉腹期にかけて両群とも、開腹期に比べ増大する傾向があった。両群間で有意差の認められた CO, CI, SVR の各変化を図2に示す。

血中 pyruvate/lactate 比の変動は、両群とも閉腹期に比べバイパス中にやや低下し、さらにバイパス解除時に一段と低下した (図3)。閉腹期には各群とも回復の傾向がみられ、血中 pyruvate/lactate 比は増加した。

肝温阻血モデルにおけるバイパス灌流実験で、灌流量 (ml/kg/分) をそれぞれ20, 30, 40と変化させたときの CO, および MAP の変動を図4

表1 V-V バイパス流量別の循環動態の比較

(Mean±SD, **p<0.01)

	低流量 (L) 群 (n=7)				高流量 (H) 群 (n=6)			
	開腹期	バイパス中 (無肝期)	バイパス解除	閉腹期	開腹期	バイパス中 (無肝期)	バイパス解除	閉腹期
心拍出量 (L/min)	4.52±0.65	2.00±0.32	2.70±0.75	2.55±0.87	5.05±1.61	4.16±0.87	3.47±0.92	2.82±0.89
心係数 (L/min/m ²)	5.63±0.85	2.52±0.37	3.35±0.85	3.20±1.24	6.38±1.80	5.27±0.96	4.42±1.24	3.58±1.09
平均動脈圧 (mmHg)	116±17	114±11	102±9	98±29	114±12	124±13	96±10	72±12
平均肺動脈圧 (mmHg)	19.5±7.6	15.0±2.9	34.6±16.4	27.1±5.4	16.3±4.8	18.3±3.0	24.0±6.2	26.2±5.2
肺動脈楔入圧 (mmHg)	10.3±3.6	7.9±3.8	17.0±10.5	12.7±7.3	9.0±3.6	9.0±2.3	14.8±4.4	13.3±3.6
中心静脈圧 (mmHg)	4.6±2.1	3.7±1.6	3.3±3.1	5.4±3.6	5.5±1.6	7.5±6.0	6.3±3.9	9.8±3.4
全身血管抵抗 (dyne·sec·cm ⁻⁵)	2015±538	4440±787	3121±1127	2998±671	1860±612	2322±495	2180±589	1819±297
肺血管抵抗 (dyne·sec·cm ⁻⁵)	174±122	312±91	552±369	487±330	136±51	210±76	225±148	408±200

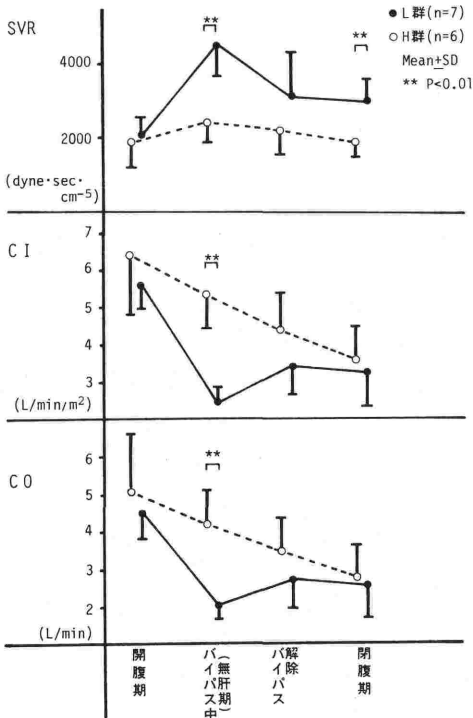


図2 ブタ同所性肝移植におけるCO, CI, SVRの変動

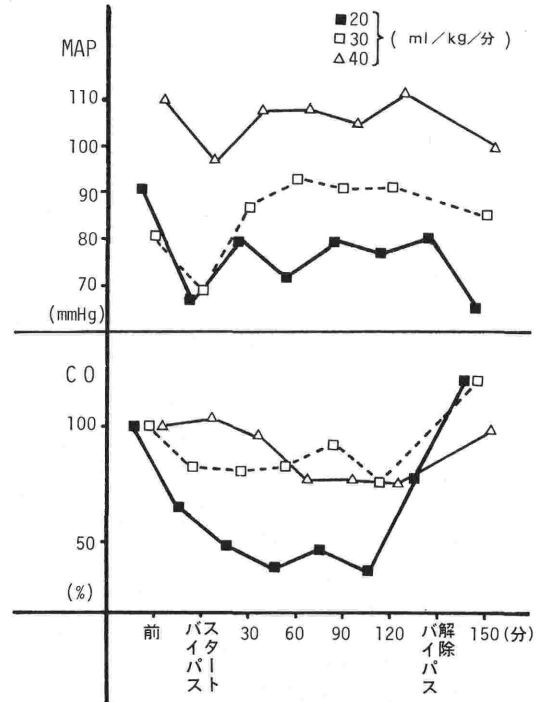


図4 肝温阻血モデル灌流実験における心拍出量と平均動脈圧の変動

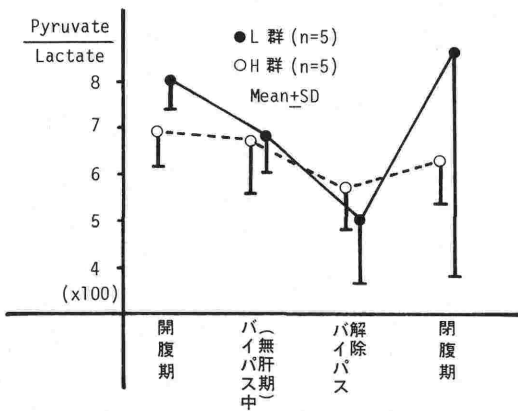


図3 ブタ同所性肝移植におけるPyruvate/Lactate比の変動

に示す。灌流量 20 ml/kg/分 で、CO の減少率が著しく、MAP は各群ともバイパス開始時に低下した。

考 察

肝移植の無肝期においては、肝上部下大静脈から心へ還流する血液が遮断されるために、著しい

循環抑制がおこる¹⁾²⁾³⁾。この循環抑制は、V-V バイパスを使用しない条件下ではより顕著であり、CO は開腹期の約50%に減少する²⁾⁴⁾⁵⁾。

これに対して、Calne ら⁶⁾の人工心肺装置を応用した技術や、ピッツバーググループ⁵⁾⁶⁾⁸⁾のV-V バイパス研究の実用化により、肝移植の無肝期にバイパスを用いることが、現在、主流となっている⁹⁾¹⁰⁾。たとえば、V-V バイパスの応用でCI (l/分/m²) はバイパス開始前のコントロール値4.37±1.44から、バイパス中に3.44±1.09に低下し、非バイパス群に比べ、その低下率が軽度になった⁵⁾⁸⁾。また、ヘパリン被覆のチューブや、血球破壊の少ないバイオポンプの応用で、全身ヘパリン化を必要としなくなり、術中輸血量が減少した⁷⁾⁸⁾。したがって、バイパス技術は無肝期の循環制御の安全な一手段としてのみならず、無肝期の門脈圧を減少させ、消化管の静脈うっ滞と浮腫を減らす方法としても有用である。

本研究では、バイパス流量を高く保ったH群でCO の減少が抑制され、低流量のL群に比べ有意に高値であった。また、SVR の比較においてもバイパス中、L群でH群に比べSVR が有意に増

加しており、この傾向は閉腹期においても続いている。バイパス中に CO を低下させないことが重要であるとすれば、低流量より高流量の方が CO を低下させないため、V-V バイパスとしてより優れているといえる。通常、V-V バイパスによって CO の25~75%が心に還流されるのでバイパス中の腎機能低下が防止できる⁵⁾。CO の低下の著しい非バイパス群では、バイパス中の尿量が有意に少ない¹⁾。

次に、V-V バイパスの至適灌流量について考察する。V-V バイパスの目的とは、下大静脈と門脈の血流を遮断させるという手術手技によって、本来は肝を通過し流れていくはずであった血液と下大静脈を通過する血液とを、別経路を設けて心に還流させることである。この方法によって、CO の低下を防止しうるとすれば、出来るだけ本来の血流量に近い流量を得ることが、本来の循環動態を維持しうる最大至適な灌流量ということになる。しかし、生理的に流れている血流に比べ、ポンプという機械補助を必要とする V-V バイパスは、流量を最大に近づければ近づけるほど、送血側に過大な圧をかけることになり、送血側流入経路の最大の静脈系である肺血管系に過剰な圧負荷をかけることになる。したがって、至適灌流量とは肺への圧負荷が出来るだけ小さく、しかも灌流量が出来るだけ多く得られたときの流量である。

本研究では、H群で 750 ml/分 の流量を得ており、このときの MPAP は 18.3 mmHg であった。L群では MPAP が 15.0 mmHg で、低流量であるほど MPAP が小さい傾向にある。しかし、バイパス解除時には逆に、MPAP はL群がH群に比べ上昇する程度が大きかった。このことは、低流量を続けていると、バイパス解除時に MPAP の上昇を招くことになり、結果として PVR が増大する。PVR の変化は両群で有意差はないものの、各群の PVR の推移をみると表1に示すごとく、L群でその増大傾向が大きい。

Memsic ら⁹⁾ は、バイパス群と非バイパス群を比較して、バイパス群で MPAP の上昇が有意に大きいと述べている。菅原ら¹⁰⁾ は、同じく PVR の増大が非バイパス群で大きいとしている。このように、バイパスの使用有無別の比較はあるが、流量別に循環動態を比較した報告は少ない。このため、V-V バイパスにおける至適灌流量につい

て追加的にモデル実験を行なった。

肝温阻血下のモデル実験の結果、至適灌流量として少なくとも 30 ml/kg/分 が必要であると考えられた。その理由としてバイパススタート時を除き MAP が良好に維持され、かつ、20 ml/kg/分の条件における実験のように CO が極端に低下しなかったからである。30 ml/kg/分 の条件はちょうどH群の流量に相当し、平均体重 25 kg のブタにとって 750 ml/分 となる。

H群で用いたバイオポンプは、アンスロン®カテーテルを用いた非強制灌流¹¹⁾ や、ローラー型ポンプに比べ、低圧下で高流量の灌流が得られるので、臨床的な肝移植の V-V バイパスにとってより優れて有用である¹²⁾¹³⁾。

代謝の面から無肝期の pyruvate/lactate 比をみると、図3のとおりであった。無肝期には、lactate が上昇するが²⁾、両群とも閉腹期にはこの比率が開腹期のレベルにまで回復する傾向になり、ドナー肝が機能しはじめたことを示している。

ま と め

ブタ同所性肝移植の無肝期において、V-V バイパスの流量別に循環動態をしらべ、循環制御が可能な至適灌流量を検討した。術中無肝期および術後の循環を良好に維持するためには、無肝期において適正なバイパス灌流量を保持することが重要であり、その条件として流量 30 ml/kg/分 が必要と考えられた。

引用文献

- 1) Kang, Y., Aggarwal, S., Freeman, J. A.: Update on anesthesia for adult liver transplantation. *Transplant. Proc.* **19 (Supple 3)**:7-12, 1987.
- 2) Veyckemans, F., Carlier, M., Scholtes, J. L. et al.: Anesthetic experience in adult and pediatric orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesth. Belg.* **37**:77-78, 1986.
- 3) de Lange, J. J., Hoitsma, H. F. W., Meijer, S.: Anaesthetic management in experimental orthotopic liver transplantation in the pig. *Eur. Surg. Res.* **16**:360-365, 1984.
- 4) Carmichael, F. J., Lindop, M. J., Farman, J. V.: Anesthesia for hepatic transplantation: cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth. Analg.* **64**:108-116, 1985.
- 5) Shaw, B. W.: Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transplant. Proc.* **19 (Supple 3)**:13-16, 1987.
- 6) Calne, R. Y., McMaster, P., Smith, D. P. et al.:

- Use of partial cardiopulmonary bypass during the anhepatic phase of orthotopic liver grafting. *Lancet* 2:612-614, 1979.
- 7) Griffith, B. P., Shaw, B. W., Hardesty, R. L. et al.: Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 160:271-272, 1985.
 - 8) Shaw, B. W., Martin, D. J., Marquez, J. M. et al.: Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann. Surg.* 200:524-533, 1984.
 - 9) Memsic, L., Quinones-Baldrich, W., Kaufman, R. et al.: A comparison of porcine orthotopic liver transplantation using a venous-venous bypass with and without a nonpulsatile perfusion pump. *J. Surg. Res.* 41:33-40, 1986.
 - 10) 菅原健太郎, 薄場 彰, 阿部 幹・他: 肝移植無肝期の V-V bypass に関する研究—特にポンプを用いた強制灌流の必要性—. *人工臓器* 15:158-161, 1986.
 - 11) 中尾昭公, 加納忠行, 市原 透・他: アンスロン®カテーテルを用いた門脈, 下大静脈バイパスによる同所性肝移植術. *人工臓器* 15:162-165, 1986.
 - 12) Myers, G. J.: Perfusion applications during liver transplantation. *Perfusion* 2:51-56, 1987.
 - 13) Rhoades, W. F.: The use of the rapid infusion pump and the Biomedicus pump for clinical transplantation of the liver. *Trans. Today* 2:52-60, 1985.

Circulatory Control with High and Low Flow Rates of Venovenous Bypass during Anhepatic Phase of Porcine Orthotopic Liver Transplantation

Yoji Ochiai, Akihiro Tokaji, Noboru Miichi*,
Masahiro Morisue*, Hisashi Mimura* and Futami Kosaka

Division of Intensive Care, The 1st Department of
Surgery*, Okayama University Hospital

We studied circulatory profiles during orthotopic liver transplantation in pigs using venovenous (V-V) bypass. There were two groups. The one group was perfused at high flow rate 750 ml/minute using Biomedicus centrifugal pump, and the other group was done at low flow rate 450 ml/minute using roller pump. We compared with these two groups with aspects of cardiac output (CO), cardiac index (CI), mean arterial pressure (MAP), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), systemic vascular resistance (SVR) and pulmonary vascular resistance (PVR). As a result, CO and CI were slightly decreased in high flow group

during V-V bypass, but low flow group showed significant decreases of CO and CI. And SVR was significantly higher in low flow group than in high flow group during anhepatic and closing-abdomen phases. MAP, MPAP, PCWP and PVR did not change significantly between two groups. The ratio of pyruvate/lactate was decreased during V-V bypass in both groups, but recovered to prebypassing level after V-V bypass. The optimal perfusion rate was 30 ml/kg/minute in experimental porcine liver model of warm ischemia.

It was suggested that bypass perfusion was kept at higher flow rate as possible, and V-V bypass was available during anhepatic phase.

Key words: circulatory control, venovenous bypass, liver transplantation, perfusion rate