

特 集

肝 臓 移 植 と 肝 虚 血

松波英寿* 野村和彦* 小林 聡*
 浦田浩一* 丸田福門* 河西 秀*
 池上俊彦* 橋倉泰彦* 石曾根 新八*
 川崎誠治* 幕内雅敏* 河原崎 秀雄**
 岩中 督**

1. はじめに

肝移植の成績は多くの要因に左右されるが、その中でも graft の viability は術後早期の成績に影響する大きな因子である。また、graft の viability は虚血の程度と密接に関係すると考えられる。

本稿では生体肝移植を中心に、肝移植と虚血に関する問題点を検討する。

2. 対 象

1990年6月以来、信州大学第一外科において行なわれた7例の生体肝移植症例を対象とした。donor は全例健康な成人男子で父親である。recipient の原疾患は6例(症例1, 2, 4, 5, 6, 7)が胆道閉鎖症であり、1例(症例3)は肝癌合併乳児肝炎である。

手術方法の詳細は既に報告¹⁻⁶⁾してあるので、各項目で肝虚血に直接かかわる手技のみ述べる。

脳死肝移植は、オーストラリア、ブリスベンの Queensland liver transplantation service (QLTS)⁷⁾において行なわれた症例のうち、保存液として Wisconsin university solution (UW液)を使用し、部分肝移植を行なった症例20例を対象とした。

3. 生体肝移植における肝虚血

(1) graft 採取時の虚血

生体肝移植においては、donor の安全性を十分

確保して、しかも viability の高い graft を摘出しなければならない。しかし切離面からの出血を制御するために Pringl 法を行なえば、graft は虚血にさらされる。そこで我々は肝門部の脈管を剥離後、肝門部で次のように血流を遮断して肝切除を行なった。すなわち Makuuchi の selective vassculer occlusion technique^{1-6), 8)}を使用し、門脈左枝及び、肝動脈内側区域枝の、クランプ10分、解放5分を繰り返した(図1)。外側区域のみの graft 2例、外側区域+内側区域の一部の graft 4例、左葉の graft 1例を作成した。平均の片葉阻血時間は 47.1 ± 27.7 min (0-90 min) であり、左葉の graft を作成した症例では、門脈右枝、肝動脈右枝のクランプが主であった。これらの症例において、donor の術中の血流遮断前後に動脈血

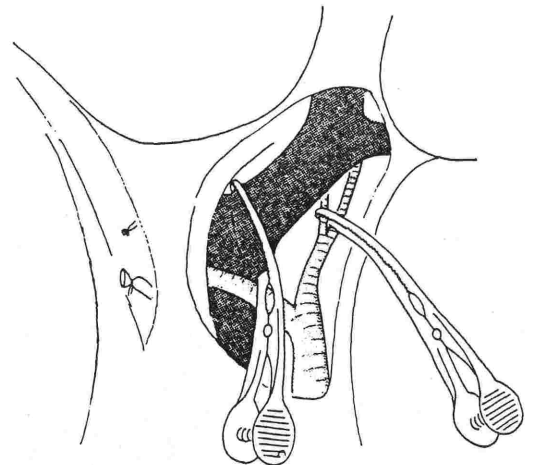


図1 donor 術中の肝門部血流遮断 selective vassculer occlusion(信大一外) 門脈左枝、肝動脈内側区域枝がクランプされている。

*信州大学第一外科

**東京大学小児外科

を採取し、動脈血中ケトン体比 (AKBR) を測定した。

図2は donor の肝切除中の AKBR の経時的変動を示す。AKBR は種々の操作に影響されて低下することが知られているが、我々が行った血流遮断時には AKBR の低下は認められなかった。AKBR を測定した7症例の、遮断中、遮断後の測定値の平均を示す (図3)。遮断の有無で AKBR 値は有意な変化は見られない。

AKBR はミトコンドリアの酸化的磷酸化反応の状態を反映して、組織の阻血状態を鋭敏に反映する⁹⁾とされている。しかし今回の検討では、selective vascular occlusion が AKBR に影響を与えているとは考えにくい。

graft の移植前の組織像の検討でも、摘出された graft は肝細胞の構築が良好に保たれ、selective

vascular occlusion の使用により graft に阻血性の変化が出現したとは考えられない。

QLTS においては3例の生体部分肝移植が行なわれた¹⁰⁾。ほぼ同様の方法で行なわれたが、肝離断に際し超音波吸引装置を使用するが、肝門部の血流遮断は行っていない。

出血制御の方法は施設により異なるが、生体部分肝移植 donor 手術においては出血量を少なくし、しかも graft の viability を十分保持しなければならない。selective vascular occlusion は graft の viability に重大な影響を与えることなく、graft が作成可能な方法であると考えられる。

(2) 灌流、摘出に伴う肝虚血

肝門部の脈管の剥離、肝離断が終了したら、門脈左枝を遮断、切開し、カテーテルを挿入した後、門脈左枝を切断する。速やかに 4°C ヘパリン加乳酸加リンゲル液を 1 m の水柱圧で落下開始し、左肝静脈を遮断、離断する。引き続き左肝動脈を遮断、離断する。上記の操作に要する時間は約5分である。

graft は門脈左枝にカテーテルが挿入された時点で門脈血の供給はとどめる。しかし速やかに graft の低温化が始まり、しかもこの時点では肝細胞時自体には動脈血は供給されているので上記の操作がスムーズに行なわれれば、graft が受ける虚血性障害は少ないと考えている。しかし、生体部分肝移植の donor では、全身のヘパリン化はしていない。したがって、灌流が速やかに行なわれない場合は、graft 内に微少血栓が形成される可能性があり、しいては肝虚血、臓器障害につながると思われる。

(3) 保存に伴う肝虚血

(preservation injury)

我々は、保存液としての評価が高い UW 液を使用して、単純浸漬保存を行っている。しかし、この状態では、酸素も栄養素も補給されない状況が続くので、低温により代謝が抑制されているとはいえ、酸化的磷酸化による ATP の合成が停止し、ATP 合成は解糖系だけとなる。しかし、この解糖系も次第に停止しエネルギーの供給は完全にたたれる。

ATP 合成が低下すると膜輸送系 ATPase の機能が止まり、細胞膜の Na⁺, K⁺ ポンプ機能の低下が惹起されて、その結果、細胞内に Na⁺ が水

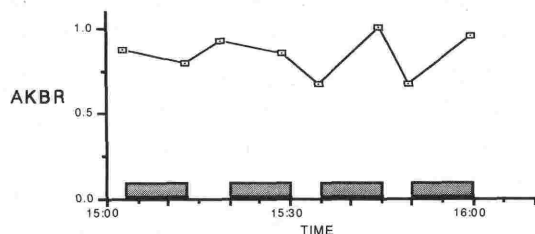


図2 donor 術中の AKBR (動脈血中ケトン体比) の変動 (信大一外)

は selective vascular occlusion を示す。クランプの有無と AKBR の変動に関連は見られない。

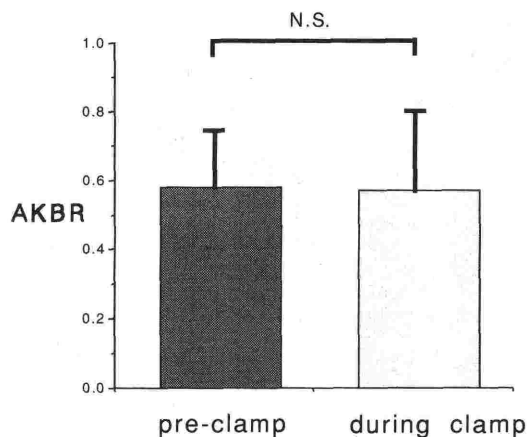


図3 selective vascular occlusion の有無による AKBR の比較 (信大一外)

クランプの有無により、AKBR 値に差は見られない。

と共に移行し細胞の浮腫を招来する。また ATP の減少は細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇を来し、これが細胞内の不活性化酸素を活性化して細胞の自己融解を導く¹¹⁾とされている。また酸化の磷酸化の失調により増加した AMP は、低酸素状態でヒポキサンチンやキサンチンに分解されてキサンチンオキシダーゼの基質となり活性酸素を生じる。更に虚血状態ではキサンチンデヒドロゲナーゼが急速にキサンチンオキシダーゼに変換され、この変化により活性酸素の産生が増加する¹¹⁾といわれている。このように臓器が虚血状態に置かれると、後述する再灌流時の酸化障害 (reperfusion injury) を引き起こす準備状態が誘起されることになる。

また、代謝を抑制する“低温”そのものが組織障害の大きな要因となり、肝虚血に伴う組織障害を進行させている可能性がある。

生体肝移植のような短時間の虚血ならばむしろ低温にしない方が良く、という考え方もあるが、我々は保存時間が長期に及ぶ可能性も考慮して、通常の 4°C 単純浸漬保存法を採用している。

保存時間の長短は viability に大きく影響する。現在の UW 液を使用すれば、ヒト肝においては 24 時間までの冷保存が可能であるといわれている。信大一外の生体肝移植における保存時間は 159 ± 80 min (109-338 min) と計画待機手術であるがゆえに非常に短い。QLTS において UW 液

を使用した 20 例の脳死体からの部分肝移植症例の保存時間は 504 ± 128 min であり、有意に生体肝移植における保存時間は短い (図 4)。術後 24 時間以内の GOT, GPT の最高値を比較してみると、生体肝移植が明かに低値を示し (図 5)、短い保存時間、即ち短い肝虚血時間が、術後早期の良好な graft 機能と強く関連していると考えられ

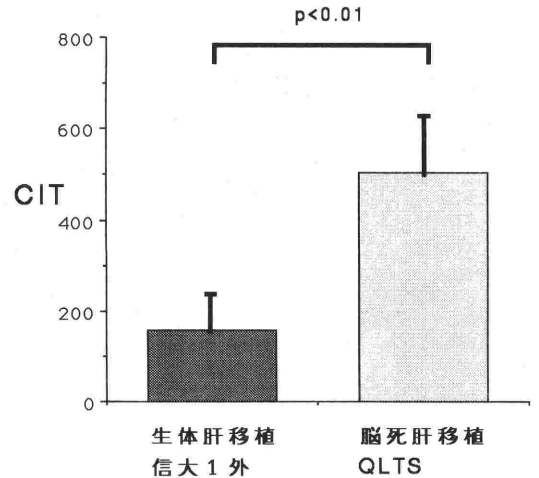


図 4 冷阻血時間 (CIT) の比較 (信大一外, QLTS)

信州大学第一外科における生体肝移植と Queensland liver transplant service (QLTS) における脳死移植症例の冷阻血時間 (CIT) の比較をしめす。生体肝移植の CIT は明かに脳死移植より短い。

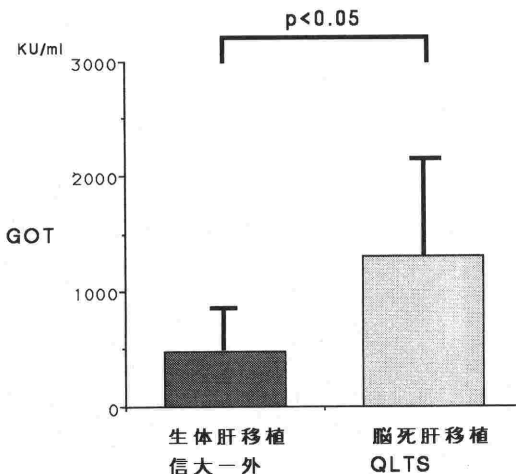
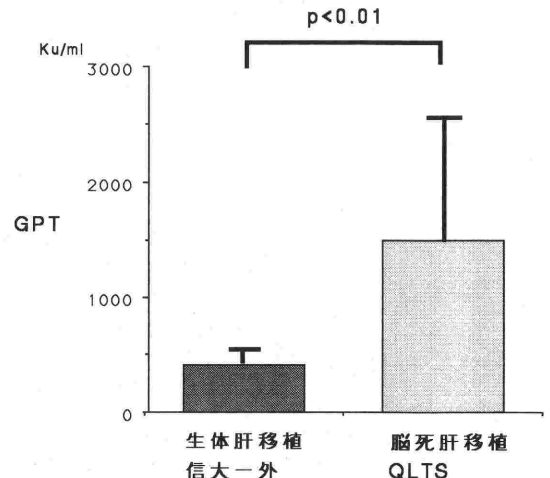


図 5 術後 24 時間以内の逸脱酵素の比較 (信大一外, QLTS)

信大一外で行なわれた生体肝移植は、QLTS で行なわれた脳死部分肝移植より明かに GOT, GPT の逸脱が少ない。



る。

(4) 血管吻合時の温阻血

4°C に冷保存された graft は, recipient の肝が摘出された後 recipient の血管と吻合される。血管吻合中は graft は 4°C の UW 液から出され室温に置かれる状況となるが, 血流は再開できないので一種の温阻血状態となる。通常の血管吻合は 1 時間前後に終了することが多いが, 血管吻合にトラブルがあった場合は, より長い時間を要し温阻血時間は延長する。

信州大学において, 吻合にトラブルが無かった症例 (症例 1, 2 group A) と, 吻合にトラブルがあり, 血流再開後, 再度血流を遮断して吻合をやりなおし, 総吻合時間が延長した症例 (症例 3-7 group B) を比較すると, 有意差はないものの, group B の術後 24 時間以内の GOT, GPT は, group A よりも高い傾向を示し, 温阻血により肝細胞の破壊が進行したと推測される (図 6)。

(5) 肝血流再開時の障害

(reperfusion injury)

血管の吻合が終了し血流が再開されると, 肝臓には急激に酸素に富んだ 37°C の血流が流れ込み, いわゆる reperfusion injury が惹起される。その機序は前述したように, 活性酸素の発生, Ca²⁺ の細胞内流入, ATP 合成障害により細胞膜の機能障害, 細胞の膨化, 血管内皮細胞の障害に伴う血管攣縮と血栓形成等, 多くの要因により発生すると考えられている。また最近では血小板活

性化因子, インターロイキン, プロスタグランジン等の関与も指摘されている。このような機序による reperfusion injury は, 肝細胞をさらに虚血にさらすと考えられる。

reperfusion injury を臨床において証明するのはやや困難であるが, 自験例では高度の reperfusion injury は発生していないと考えている。

(6) 術中, 術後の血管合併症による肝虚血

生体肝移植においては, 肝静脈一下大静脈吻合, 門脈-門脈吻合, 肝動脈-肝動脈吻合の 3 本の血行再建が必要である。これらの再建が不完全であると, 肝の血行不全が引き起こされ肝障害が惹起される。

a. 肝静脈

肝静脈の合併症としては狭窄が問題となる。肝静脈の狭窄は肝の鬱血を引き起こし, ひいては微小循環不全が発生し, 肝は虚血に至る。

症例 6 は肝静脈吻合の不備により肝静脈の流出障害を来したため再吻合を行なったが, 肝静脈の血行の善し悪しがカラー Doppler¹²⁾ で良好に描出されている。肝静脈吻合部の修復後, 門脈血流も改善された (図 7)。

b. 門脈

門脈の狭窄, 閉塞は portal hypertension を形成し, recipient の腸管は鬱血する。肝も相対的に血流量が不足し, 肝機能は障害される。肝の血流は門脈と肝動脈の 2 重支配を受けているため, 通常は代償性に肝動脈の流量は増加するが, 物理

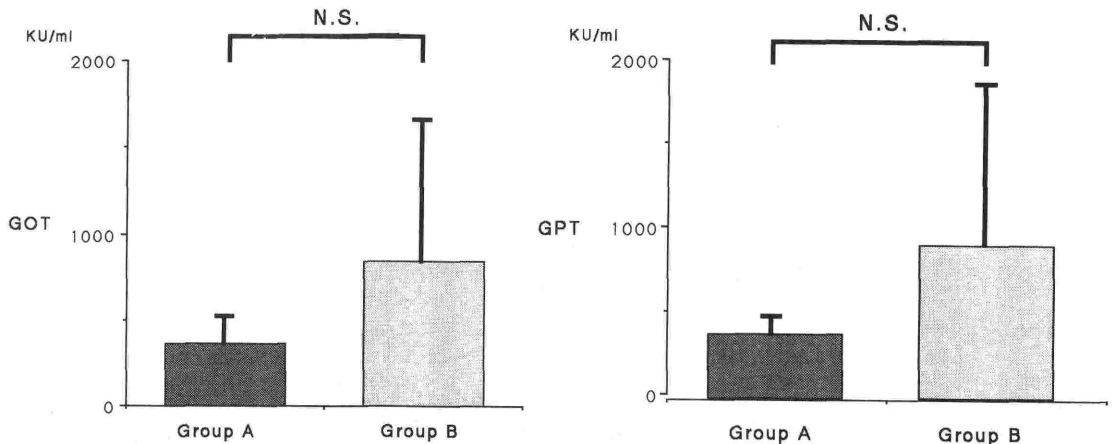


図 6 術後 24 時間以内の逸脱酵素の比較 (信大一外)

group A は生体肝移植術中に血管吻合のトラブルがなかった症例 (症例 1, 2)

group B は生体肝移植術中に血管吻合のトラブルがあった症例 (症例 3-7)

有意差はないものの, group B の方が GOT, GPT が高値をしめしている。

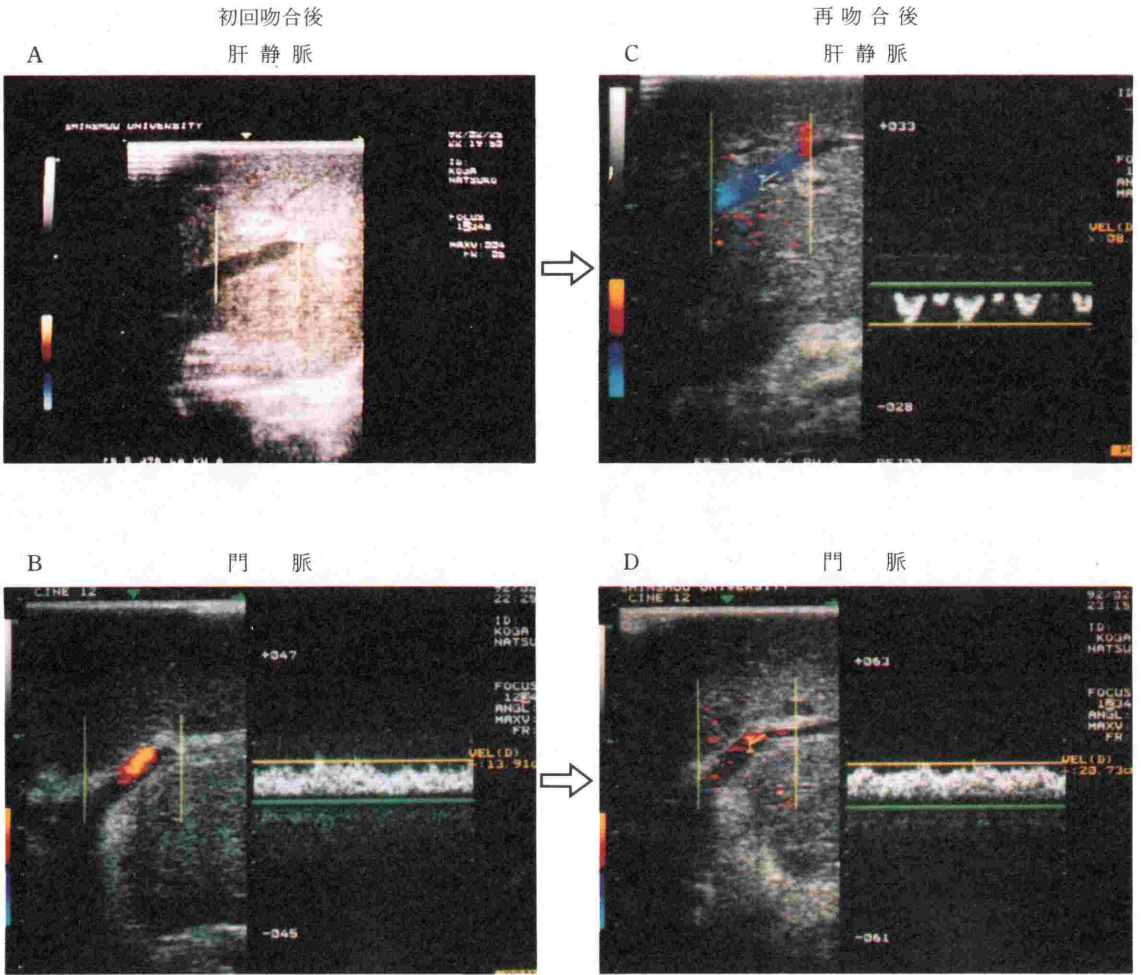


図7 術中カラー Doppler 肝静脈，門脈（症例6）

- Aは初回吻合後の肝静脈の血流をしめす。血流は悪く，色調が現われない。
- BはAと同時期の門脈血流をしめす。門脈血流速度は 13 cm/sec をしめしている。
- Cは肝静脈再吻合後の肝静脈血流をしめす。血流は良好で，色調が良く現われている。また，肝静脈血流速度は右房圧の影響を受けている。
- Dは肝静脈再吻合後の門脈血流をしめす。門脈血流速度は 21 cm/sec と上昇している。

的な狭窄が急性に起こった状態では recipient の恒常性を維持するほど肝動脈血が増加する事は困難であると考えられる。

c. 肝動脈

肝動脈の狭窄は直接的に肝細胞の虚血を引き起こす。図8はカラー Doppler による動脈吻合後の血流状態を示している。術中にカラー Doppler を行ない，血管再建後の良好な血流を確認する必要がある。

術後3週間以内は肝動脈に血栓が形成される可

能性が高い。肝動脈血栓が形成されると，肝細胞が虚血性障害をうけ壊死に陥り，GOT, GPT が上昇する。図9は QLTS における肝動脈血栓症例の血管造影写真を示す。panaortography で肝動脈が造影されない。図10も同様に QLTS の症例であるが，部分肝移植症例の肝動脈閉塞時のダイナミック CT 検査所見を示す。segment 3 はすでに壊死に陥り，まったく血流が見られない。これらの症例の肝細胞は著しい障害を受け，生命は危機に瀕している。肝移植において，急性動脈

肝静脈再建直後
血流不良

閉腹前
血流良好

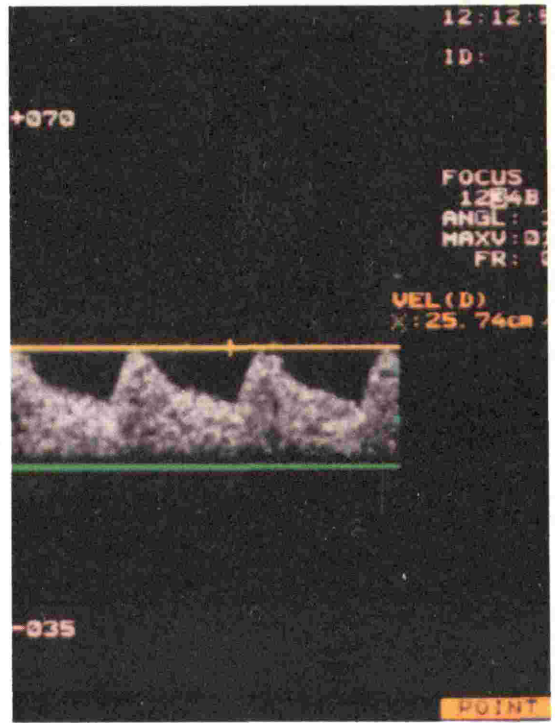
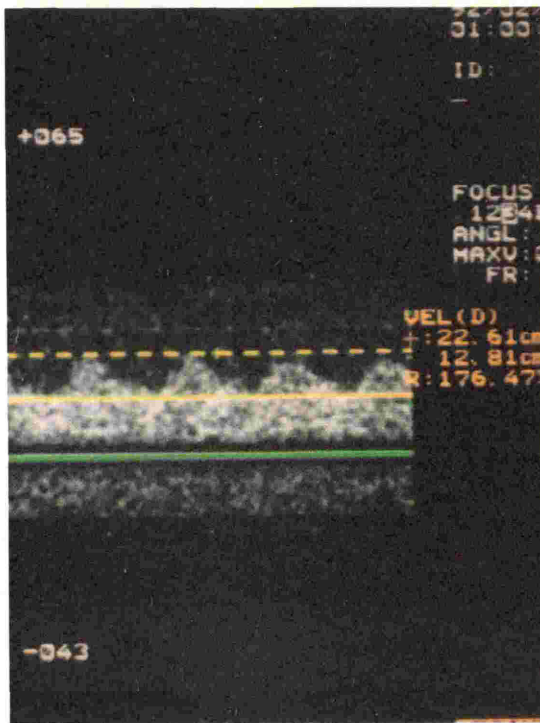


図8 術中カラードブラ 肝動脈 (症例6)

Aは血流再開直後の肝動脈血流をしめす。ピークがなだらかである。

Bは閉腹時の肝動脈血流をしめす。ピークが急俊になり、流速も増加している。

血栓症は最も重篤な合併症である。

図11, 12は QLTS で移植を受け、現在我々がフォローしている症例であるが、比較の後期の肝動脈狭窄症例である。図12に示すように、肝動脈が屈曲したため90%の狭窄を来し、観血的に肝動脈を形成することにより肝機能の回復が見られている。このように、肝移植においては肝動脈血流の善し悪しが肝虚血に直結している。

血管吻合後、どのような順番で血流を再開すべきかは肝虚血との関連で議論をよぶところである。我々の初期の3例は肝静脈、門脈、肝動脈の再建後同時に門脈、肝動脈を解放した。これは肝静脈、門脈の再建後、門脈だけを再開すると肝動脈の血流が無いため、肝細胞は相対的に温阻血にさらされると考えるからである。QLTS においてはこの方法を採用している。しかし、最近の4例は門脈を先に解放し肝動脈再建はその後行なっている。

これは、術中の酸素分圧を十分に高めて管理すれば、一時的に肝動脈が流れていなくても高い酸素分圧の門脈血が充分流れていれば、肝細胞は虚血にはならないとの考えに基くものである。recipient 術中の血管吻合時とその他の時期の動脈血中酸素分圧を比較すると、recipient の血管吻合時は酸素分圧が高く保たれている事が認められる(図13)。

我々の少数例の比較では、動脈、門脈を同時に血流再開するか否かで術後の逸脱酵素に差は認められない。

(7) その他の合併症による肝虚血

術後の合併症で最も大切なものは拒絶反応と感染症である。拒絶反応は免疫担当細胞による移植片の抗原性の認識からはじまり、K-T cell, マクロファージ等より攻撃がおこるが、最終的には血管内に微小血栓が形成され臓器は拒絶される。従

って、拒絶反応の進行と共に臓器血流は障害され、ある時点からは graft は虚血障害を呈するにいたる。

4. 脳死肝移植における肝虚血

脳死肝移植においても、基本的な問題は生体肝移植と同様であるが、異なる点のみ言及する(表1)。

(1) 死戦期の血圧低下に伴う肝虚血

脳死 donor においては、程度の差はあれ必ず死戦期を経験する。この時期には血圧が低下するため、無処置のままでは肝の血液循環が低下し、いわゆるショック肝となり、肝虚血にいたり viability は低下する。また、血管攣縮が発生するため末梢循環不全はさらに進行する。donor の選択にあたり 60 mm/Hg の以下の血圧が長時間続いた症例はさけるようにしている。

また、しばしば昇圧剤が使用されるが、大量の昇圧剤は肝動脈を収縮させるため、donor 肝は虚血にさらされている場合がある。

脳死 donor においては、膜安定化の目的で methylpredonisolone、抗凝固の目的で heparin、血管攣縮の予防の目的で α -blocker (regitine)、chlorpromazine を大量全身投与する。これらの



図9 肝移植後大動脈造影 (QLTS 症例)
肝動脈が造影されていない。

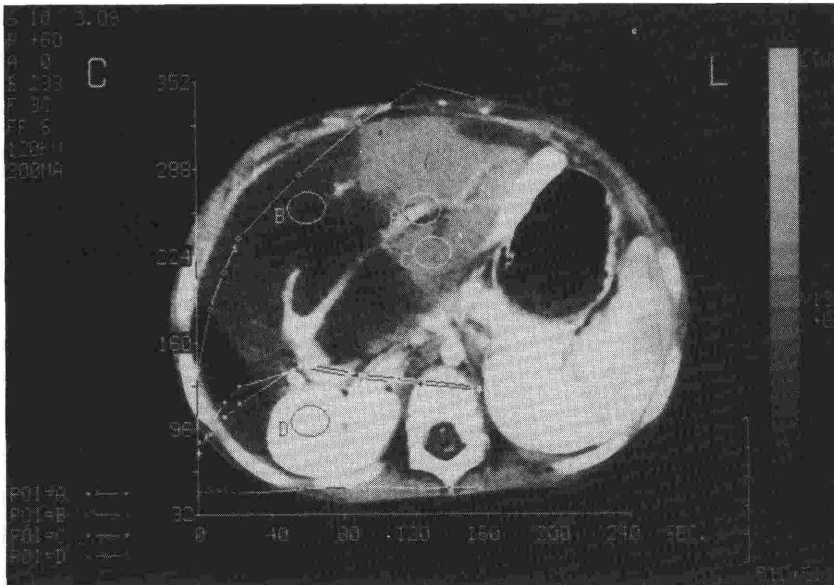


図10 部分肝移植 (segment 2, 3) 後ダイナミック CT (QLTS 症例)
segment 3 は壊死に陥り low density を示している。
spot A は門脈, spot B は segment 3, spot C は segment 2, spot D は腎を示す。
spot D の CT 値は上昇が著しいが, spot A, C は門脈のみの血流が示されている。
spot B の CT 値は全く変化がなく, 血流が完全に途絶していることを示している。

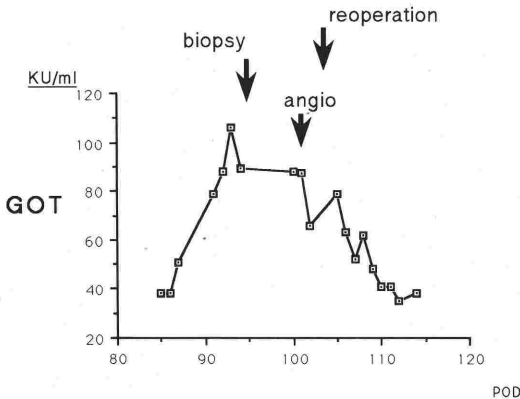


図11 GOTの術後経時的変化 (QLTS症例)
 急激な GOT の上昇が術後90日に認められ、
 biopsyの結果拒絶反応は否定された。
 血管造影(図-12)で肝動脈の狭窄が認めら
 れ、観血的修復により GOT は正常に復した。

薬剤は生体部分肝移植 donor においては donor の安全性が損なわれるため投与が不可能である。脳死 donor においてはこれらの処置を行なってもなお数パーセントは初期から graft が機能しない (primary non functioning graft).

(2) graft の術中阻血

生体肝移植と異なり、脳死 donor からは全肝が摘出され、通常 donor 体内での肝切除は行なわれない。従って、肝門部の血管の clamp は行なわれないため肝門部操作による虚血を来すことはない。しかししばしば脳死に伴う線溶系の亢進のため、術中の止血が困難になる場合がある。このような場合に輸血等の適当な処置がなされなければ、肝臓が虚血にさらされる可能性がある。

5. おわりに

虚血に対する臓器の“強さ”は臓器により、また種により様々であるが、ヒトの肝臓は虚血に非常に弱い臓器である。肝移植においては虚血は避けて通れない問題であるため、肝虚血に伴う肝細胞障害のメカニズムの解明とともに、さらなる肝細胞保護療法の開発が待たれる。

文 献

- 1) 幕内雅敏: 生体部分肝移植. 肝臓病学の進歩 17: 56-61, 1991.
- 2) 幕内雅敏, 他: 生体部分肝移植の臨床経験. 今日の移植 4: 131-139, 1991.
- 3) Makuuchi, M., et al.: Partial Liver Transplantation from the Living Donor. Surgery today (in

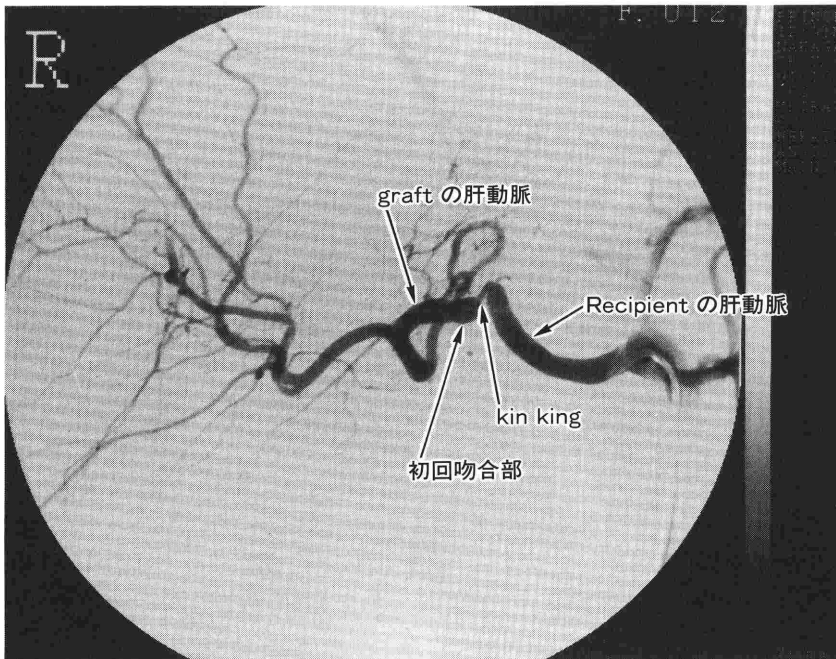


図12 術後腹腔動脈造影 (QLTS症例)
 左葉のみの graft が移植されている。初回吻合部のやや中樞側に kinking が認められる。同部を切除し端端吻合で再建した。

表1 生体肝移植と脳死肝移植の比較

	生体肝移植	脳死肝移植
donor 術前, 術中の血圧低下による肝虚血	(-)	(+)
温阻血による肝虚血	(-)	死戦期あり (±)
donor からの graft 摘出操作による肝虚血	(±)	心停止症例あり (±)
preservation injury	(±) vascular occlusion 保存時間が短い	(+)

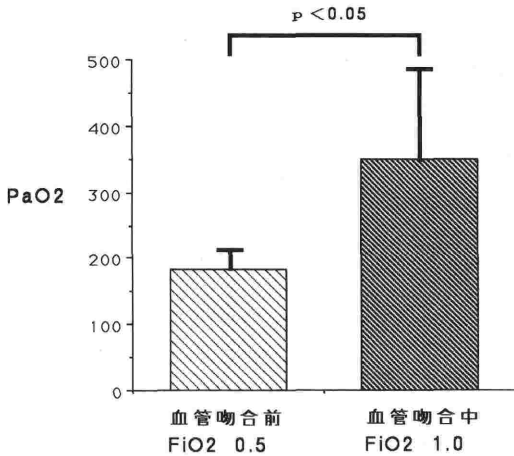


図13 術中酸素分圧 (信大一外)
血管吻合前は FiO₂=0.5 であり, 血管吻合中は FiO₂=1.0 で維持されている. 血管吻合中の酸素分圧は有意に高くなっている.

press).

- 4) Makuuchi, M., et al.: Donor Hepatectomy Living Related Partial Liver Transplantation. Surgery (in press).
- 5) 川崎誠治, 他: 生体部分肝移植術. 臨床外科 46: 751-757, 1991.
- 6) 松波英寿, 他: 生体部分肝移植の安全性の確立. BIO medica. 7:188-192, 1992.
- 7) Lynch, S. V., et al.: Liver transplantation in Australia, the Queensland experience. Transplant Proc. 21:2399-2401, 1989.
- 8) Makuuchi, M., et al.: Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet. 164:155-158, 1987.
- 9) Uemoto, S., et al.: Experience with FK 506 in living related donor liver transplantation. Transplant Proc. 23:3007-3009, 1991.
- 10) Strong, R. W., et al.: Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 322:1505-1507, 1990.
- 11) 小崎正巳, 他: 臓器の採取と保存. 新外科学大系, 臓器移植 12. 中山書店. pp.149-180, 1989.
- 12) Kasai, H., et al.: Intraoperative color doppler ultrasonography for partial liver transplantation from the living donor in pediatric patients. Transplantation (in press).