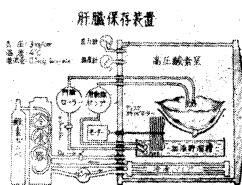


肝保存に関する研究

奈良県立医科大学 オー外科 宮武 実, 伊藤福太郎, 小西陽一,
勝井琢男, 中嶋日出雄, 豊川元邦,
大下征夫, 小木勝四郎, 島野吉裕,
杉原誠一, 中島佐一

肝移植の臨床応用に際して肝保存は重要な役割を果たすものであります。肝臓を保存することにより保存中に donor 肝の viability を判定し、また移植時のタイミングを合わせることにより安全に移植できるものと考えられます。

肝臓は極めて anoxia に弱い臓器であるため保存中の anoxia 予防対策が重要であります。この anoxia 予防対策として高圧酸素、低温、灌流による肝保存装置を試作し 12 時間の肝保存に一応成功しておりますが、さらに長時間の肝保存を可能にしたと考へ、高圧酸素の保存肝に与える影響を検討したので報告します。



我々の試作した肝保存装置はこのようであります。高圧酸素室、灌流装置、冷凍器の 3 つの部分から成っております。高圧酸素室内の灌流液貯留槽には 2 枚の円板を取り付け disk oxygenator とし、さらにこの円板の一枚に patch をつけ酸素化と同時に灌流液組成の均一化を計るようになっております。冷凍器には不凍液を入れ -20°C とし、これをポンプにて高圧酸素室内の冷凍システムを灌流し温度を調節しました。肝臓の灌流は肝動脈と門脈から roller pump で行い、肝上部下大静脈から流出するようになります。

保存条件はこのようであります。摘出した肝臓を高圧酸素室に入れたのち加圧し 30 分で酸素圧を絶対 4 気圧として保存し、移植の 150 分前より減圧しました。温度は 4 ~ 7°C に維持し流量は肝 1gあたり 1 分間 0.1cc としました。灌流液の組成はヘパリン加血液 500cc を等量のハンクス氏液あるいは乳酸加リンケル氏液で稀釀し、これにプロカイン 50mg を加え保存中 IL メーターにより pH, PCO₂, PO₂ を測定し pH が 7.2 以下になると重炭酸ソーダで補正しました。

12 時間保存肝移植成績							
序号	摘出年月日	摘出時刻	摘出重量(g)	摘出時 GPT	摘出時 GOT	生存日数	死因
1	30	340	640	1000	50	5/13	肝不全
2	20	27	530	440	415	100	死
3	21	20	530	440	415	100	死
4	20	23	700	1000	135	6+14	肝不全
5	15	20	645	—	—	6	死
6	15	19	425	440	140	5	死
7	27	340	430	380	140	1+12	死
8	19	24	530	440	415	13	死
9	12	23	490	460	120	—	死
10	12	32	600	440	115	5	死
11	12	34	430	400	670	117	2+7
12	16	26	300	270	—	4	死
13	14	31	390	310	110	11	死

12 時間保存肝移植犬の成績 (ハックス氏液灌流群)							
序号	摘出年月日	摘出時刻	摘出重量(g)	摘出時 GPT	摘出時 GOT	生存日数	死因
1A	15	26	380	370	600	173	5+12
2A	11	32	970	550	350	103	死
3A	12	31	380	370	600	165	死
4A	18	31	430	430	970	70	死
5A	17	12	37	316	—	165	死
6A	15	31	350	330	350	113	1+12
7A	13	31	970	600	520	100	死
8A	12	23	430	910	470	107	死
9A	12	23	430	910	470	107	死
10A	16	20	490	405	830	35	死
11A	12	35	390	310	520	100	死

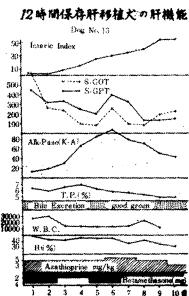
左はハンクス氏液の場合で 9 頭中 5 頭が 36 時間以上生存しております。右はハンクス氏液の場合で 9 頭中 5 頭が 36 時間以上生存しており、この成績は乳酸加リンケル氏液の成績にくらべて良好なようであります。保存前後の肝重量の差と生死、および乳酸加リンケル氏液とハンクス氏液との間に差異は認められぬようであります。

12 時間保存肝を同種性に移植し 11 日生存したもの、肝機能はこのようであります。移植翌日の anoxia によると思われる GOT, GPT の活性は上昇し以後徐々に低下、6 日目に 11 つん上昇し、この時期に一致して alkaliphos-

このようにして 12 時間保存した肝の機能をみるために寺脇らの方法により同種性肝移植を行い移植した肝が宿主の生命を維持出来るかどうかにより判定しました。

左は乳酸加リンケル氏液で血液を稀釀した灌流液で保存した成績で 13 頭中 5 頭が 36 時間以上生存しております。

右はハンクス氏液の場合で 9 頭中 5 頭が 36 時間以上生存しております。移植翌日の anoxia によると思われる GOT, GPT の活性は上昇し以後徐々に低下、6 日目に 11 つん上昇し、この時期に一致して alkaliphos-



-phatase 活性が上昇したため rejection crisis と考え、azathioprine, 副腎皮質ホルモンを増量し、以後 GOT, GPT, alkaliphosphatase 活性は低下しましたが 11 日目に腹膜炎で死亡しました。

この保存肝移植後の肝機能で特徴的なことは、移植後おそらく現われる 9 日目頃の total protein の低下であると考えられます。

12 時間保存中の灌流液の GPT 活性はこのようあります。実線は乳酸加リンケル氏液によるもの、破線はハンクス氏液によるものであります。一部の例外を除き 6 時間後では 150 を、12 時間後では 200 を境として 36 時間以上生存するものとそれ以内に死亡するものとに分かれます。GOT では GPT にくらべてばらつきがみられましたが、ほぼ同様の傾向を示しました。ハンクス氏液では明らかにその酵素の逸脱は少なく逸脱酵素の面からも、又先の移植成功率、保存中の PH が安定していることと考え合わせ、ハンクス氏液が灌流液の稀釀液として秀れているものと考えられます。

このことはハンクス氏液中に含まれる Mg イオンや磷酸 buffer 等が高压酸素による酸素中毒を予防しているのではないかとも考えられます。12 時間保存直後の肝組織像は、肝細胞索の軽度の乱れ、sinusoid の拡大、Kupper 氏星細胞の中等度の増殖等で、高压酸素による特有な変化はみられませんでした。

以上の成績から一応 12 時間の肝保存に成功したと思われますが、その後再び 12 時間以上の肝保存を行い移植を試みましたが全く生存犬を得ることが出来なかつたので短時間の保存により高压酸素の効果を検討しました。

短時間保存であるため条件の悪い屍体肝を用いて保存を行ひ同所性移植により、その保存条件を判定しました。

絶対 1 気圧群では酸素を 1 分間灌流し 2 気圧群とほぼ同様の酸素化が得られますようにしました。

Dog No. 1 を除き全例 2 ~ 4 時間以内に呼吸促迫と四肢の痙攣を起して死んでいます。しかしながら移植肝の血流再開時には out flow block の認められたものはありません。Dog No. 1 は移植後、四肢の痙攣が認められたので 2 時間後より健康な犬の大腿動静脈を用いて交叉灌流を 5 時間行ったもので、交叉灌流によりこれらの症状は是正されました。

以上のことから保存中に porto-venous shunt が形成され anoxia により產生された未知の metabolite がその原因をなしているものと考えられます。

絶対 2 気圧群では 10 頭中 5 頭が 36 時間以上生存しており、これらの成績から高压酸素の有効なことがうかがわれます。しかしながら 1 気圧群と 2 気圧群の保存前後の肝重量の間に著変はみられません。

絶対 2 気圧群のうちで 15 日生存したもののが移植後の肝機能はこのようで、移植翌日の anoxia に由来する GOT, GPT の上昇は特に高く、又 Hb の低下がありにもかくわらず total protein の低下が著明で、これらの所見は屍体肝保存肝という二つの悪条件のために強く現われたものと考えられます。

次に、6時間の肝保存に対する高圧酸素の効果を検討した成績はこのようになります。

6時間保存肝移植犬の成績
(Living donor)

気圧	Dog No.	肝重量(g) 原重量	生存日数	死因
2 ATA	1	430	460	470
	2	300	290	4
4 ATA	1	290	470	5日15時 拒否反応
	2	415	550	1日12時 血栓
	3	460	590	8 出血
	4	320	310	525 19日13時 肝不全
	5	300	310	420 1日16時 +

2気圧群では2頭ではありますか、2頭とも又~4時間以内に呼吸促迫、四肢の痙攣を起した後死亡しております。4気圧群では5頭中4頭が36時間以上生存しており明らかにその成績は良好であります。保存前後の肝重量は両群とも著明な差は認められません。

以上の成績から12時間までの肝の保存にはやはり、4気圧、低温、灌流保存がよいと考えられます。12時間以上の保存肝の移植では全く生存犬が得られぬことから、保存肝の血行がどのようになっているかをみるとために24時間保存肝の portogram を検討しました。これは正常肝の portogram であります。正常肝ではこのように末梢まで均等に造影剤が入っております。

我々は昨年の移植学会において肝の門脈造影が肝の阻血性変化を鋭敏に表現し肝の Viability の判定に有効であることを報告しましたが、その成績に少し示しますと、阻血性変化を受けた肝の portogram に現われる変化を、斑点状陰影、肝辺縁の不整、血管の狭小、硬化の四項目について判定しました。これは20分阻血肝の portogram で、斑点状陰影と肝辺縁の不整が認められます。20分以上の阻血肝では10頭中全例に2項目以上の所見がみられこれらの肝はすでに Viability を失っており移植不能であります。

24時間保存肝の portogram はこのようで未梢の血管は全く造影されず、porto-Venous shunt が形成されているものと考えられます。それは移植血清再開時に out flow block が見られはいにも拘らず移植後又~3時間で死亡したことからも明らかであります。

このようなことから12時間以上の肝保存のためには、新しく保存装置の開発が必要であると考え、現在灌流方法を改め落差灌流による保存装置を開発して17時間保存肝を移植し、4日生存犬を得ておりますが、今後高圧酸素と併用効果のある薬剤、灌流液組成等について検討していかたいと考えてあります。