

肝移植無肝期における静脈—静脈 bypass の凝固能に 対する影響の実験的研究

岐阜大学第1外科

松波 英寿 鬼束 惇義 福富 督 矢野 好弘
尾関 豊 日野 晃紹 広瀬 光男

THE INFLUENCE OF VENO-VENO BYPASS ON BLOOD COAGULATION SYSTEM IN LIVER TRANSPLANTATION PROCEDURE

Hidetoshi MATSUNAMI, Atsuyoshi ONITSUKA, Tadashi FUKUTOMI,
Yoshihiro YANO, Yutaka OZEKI Akitsugu HINO
and Mitsuo HIROSE

The First Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

イヌ同所性肝移植手術の無肝期に、われわれは静脈—静脈 bypass を使用しているが、静脈—静脈 bypass の凝固能にあたる影響をみるため、また臨床の肝移植に際し使用されている Bio-pump[®]と良く普及している roller-pump との差をみるため、雑種成犬の門脈血、下大静脈血を上大静脈へ強制灌流し、凝固線溶能を検討した。roller-pump 群は術前血小板数 16.9 ± 7.4 が bypass 後30分に 13.2 ± 5.5 と有意に低下した。prothrombin time も術前 6.3 ± 0.4 が bypass 後30分 6.7 ± 0.4 と有意に延長した。Bio-pump[®]群も同様であった。血小板凝集能は roller-pump 群が術前 $38.1 \pm 11\%$ が bypass 後1時間 14.5 ± 15 と有意に低下した。凝血学的に判断して roller-pump 群に比べ Bio-pump[®]群はやや有利であると判断された。

索引用語：肝移植，血液凝固線溶系，静脈—静脈 bypass

はじめに

同所性肝移植手術において、避けることのできない無肝期にどう対処するかは重大な問題である。近年、ヒトの肝移植においては静脈—静脈 bypass (以下 V-V bypass) を用いることにより手術成績の向上が得られており¹⁾、われわれはイヌ肝移植において V-V bypass を使用し良好な成績を得ている。無肝期に凝固能が低下することは良く知られた現象であるが、われわれはイヌ肝移植に際し、凝固能を測定した結果無肝期に入る以前に、V-V bypass のみですでに凝固能が低下する現象をみた。

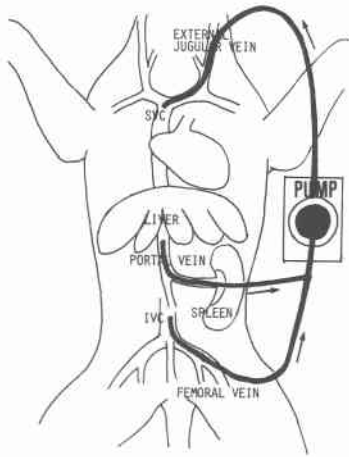
そこで、V-V bypass の凝固能にあたる影響をみるため、また臨床の肝移植に際し使用されている Bio-pump[®]と良く普及している roller-pump との差をみ

るため、雑種成犬を用い検討した。

実験方法

体重9kg~15kgの雑種成犬に ketamine 7.5mg/kg 筋注後 thiopental 15mg/kg 静注し気管内挿管を行い、レスピレーターを使用し室内空気にて人工呼吸を行った。右大腿静脈よりカットダウンチューブを挿入し、全経過中乳酸加リンゲル液を開腹時は40ml/kg/hr、閉腹時は20ml/kg/hrの速度で持続点滴を行い、Ht値がほぼ術前値を維持するよう調節した。経過中適宜 ketamine 1.5mg/kg 静注し、体動時は pancuronium bromide 0.06mg/kg の静注を追加し麻酔を維持した。開腹し、脾動静脈を結紮後、脾静脈より12F アーガイル Chest Tube を門脈本幹へ挿入した。さらに、左大腿静脈より12F アーガイル Chest Tube を下大静脈へ挿入し、両 tube を内径8mm Y型ビニールチューブに接続し脱血路とした。左頸静脈へは14F アーガイル Chest Tube を挿入し、上大静脈まで

図1 実験方法



挿入し送血路とし無 heparin 下に pump を使用し門脈, 下大静脈血を上大静脈へ強制灌流した(図1), pump は roller-pump, Bio-pump®を使用し, roller-pump 使用群(以下R群)10例, Bio-pump®使用群(以下B群)10例において手術前(以下 pre), bypass 後30分(以下 B 30), bypass 後1時間(以下 B 1h), bypass 後2時間(B 2h), bypass 終了 tube 抜去後30分(R 30), bypass 終了 tube 抜去後1時間(R 1h)と経時的に採血し, 血小板数, 血小板凝集能(BIO DETA 社製, platelet aggregation profiler model PAP-2A), prothrombin time(以下PT)(STMPLASTIN, GENERAL DIAGNOSTICS), activated partial thromboplastin time(以下APTT)(AUTOMATEDAPTT, GENERAL DIAGNOSTICS), thrombelastography(以下TEG)(Hellige 社製, Thromb Elastograph-D, 血漿法), euglobulin lysistime(以下ELT)(東洋科学産業社製, オイグロブリン溶解時間測定装置), plasminogen(合成基質法 Hoechst), fibrinogen and fibrin degradation products(以下FDP)(MBL 社製, FDP-Ekit)を測定した. コントロールとして開腹脾摘のみ行った群(以下C群)8例において手術前(pre), 手術開始後30分(30m), 1時間(1h), 2時間(2h), 3時間(3h)と採血し, 同様の測定を行った. R群, B群のB 30をC群の30mに, B 60を1hにB 120を2hに, R 60を3hにそれぞれ対応させた.

1) 血小板数. C群では pre 18.6 ± 6.6 , 30m 18.8 ± 5.8 , 1h 19.6 ± 6.0 , 2h, 18.9 ± 6.7 , 3h 20.2 ± 7.6 となり著明な変化を示さなかった.

R群では pre 16.9 ± 7.4 が B 30で有意に低下し

図2 血小板数の術中変化

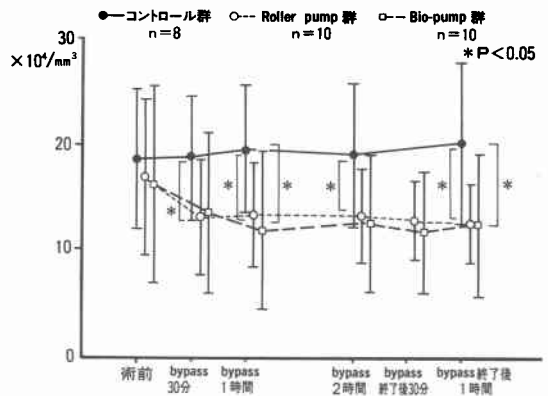
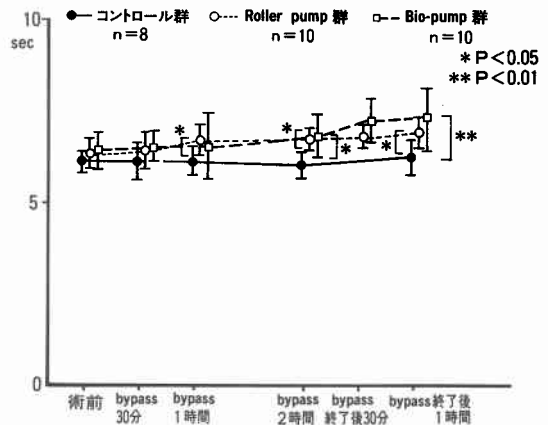


図3 PTの術中変化



13.2 ± 5.5 となりその後著明な変化を示さなかった.

B群では pre 15.2 ± 9.3 が B 1hより有意に減少し 11.9 ± 7.5 となり以後著明な変化を示さなかった(図2).

2) PT. C群では pre 6.1 ± 0.3 , 30m 6.1 ± 0.5 以後著明な変化はみられず, R群では pre 6.3 ± 0.4 が B 30では 6.4 ± 0.5 と変化なく, B 60で 6.7 ± 0.4 となり有意に延長し, その後やや延長傾向が続いた. B群では pre 6.4 ± 0.5 が B 2hで 6.8 ± 0.9 と有意に延長し, bypass 終了後も延長傾向が続いた(図3).

3) APTT. C群では pre 16.7 ± 3.8 以後著明な変化は示さず, R群 pre 17.0 ± 2.9 , B群 pre 16.7 ± 1.7 以後ともにやや延長傾向がみられるもののC群に比べ有意差はみられなかった(図4).

4) TEG, ma 値. C群では pre 73.8 ± 6.5 以後経時的変化がみられず, R群は pre 68.6 ± 9.3 が B 30には 61 ± 11.2 と有意に低下, B 2hで 59 ± 14 となり, bypass

図4 APTTの術中変化

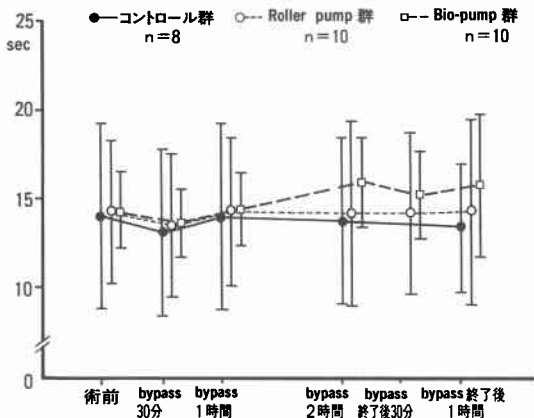


図6 TEG r 値術中変化

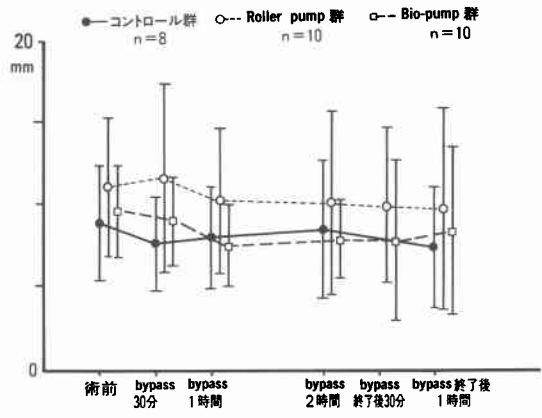


図5 TEG Ma 値術中変化

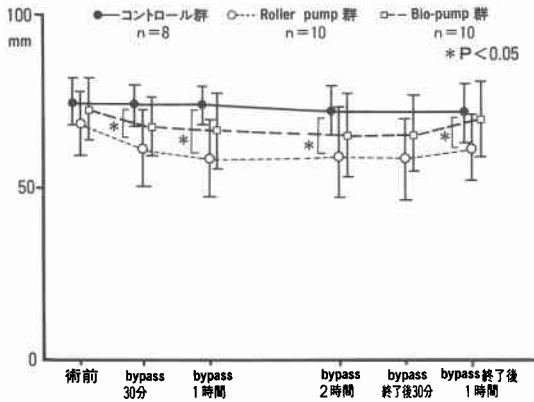


図7 TEG k 値術中変化

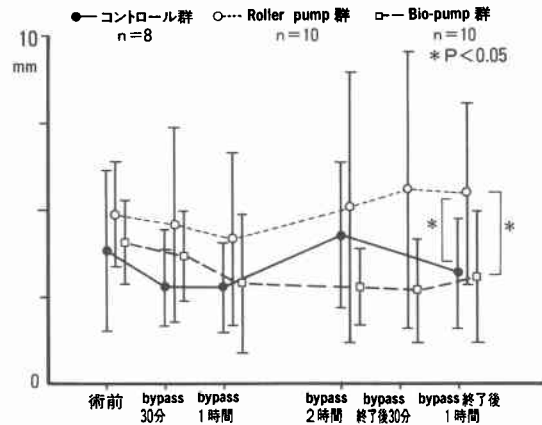
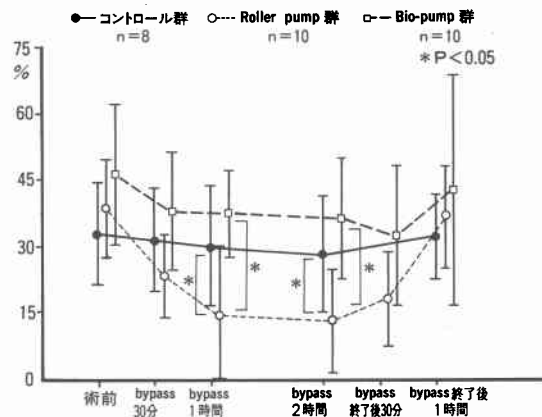


図8 血小板凝集能 (ADP) 術中変化



終了後やや回復傾向を示した。B群も同様の傾向を示したがC群に比べ有意の低下はみられなかった(図5)。

5) TEG, r 値, 3群ともに著明な変化はみられないが個々の症例を比較すると, bypass 症例は bypass 中 r 値の短縮する症例がみられた(図6)。

6) TEG, k 値, 3群ともに著明な変化はみられないがR群に延長傾向がみられた(図7)。

7) 血小板凝集能, ADP $1 \times 10^{-4}M$, $1.66 \times 10^{-4}M$, $2 \times 10^{-4}M$ 投与により血小板凝集 2 次反応を十分おこす濃度として $2 \times 10^{-4}M$ を決定し, $2 \times 10^{-4}M$ 投与による血小板凝集率は, C群では経時的に著明な変化はないが, R群は pre 38.1 ± 11 が B 1h には 14.5 ± 15 と有意に減少し, B 2h では 13.2 ± 11 と最低値となり, bypass 終了後漸次回復し, R 1h には 36.6 ± 11.5 とほぼ術前値に復した。B群でも同様の傾向がみられたが,

C群に比べ有意な低下ではなかった(図8)。

collagen $1.9mg/ml$ 投与による凝集能では, C群は 30m でやや低下し, その後著明な変化はみられず, R

図9 血小板凝集能 (collagen)

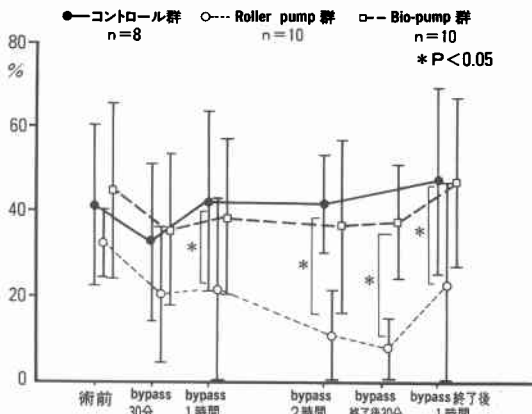


図11 ELT 術中変化

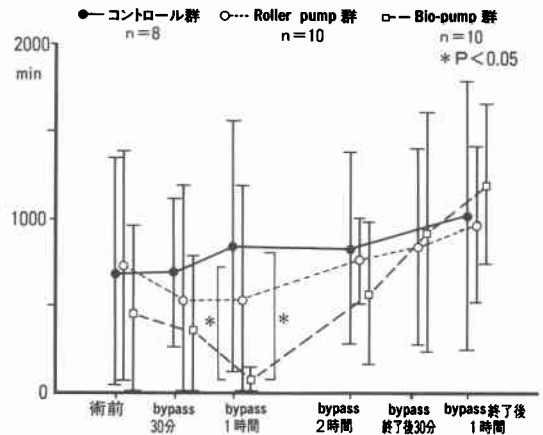


図10 血小板凝集能 (Collagen) time-lag

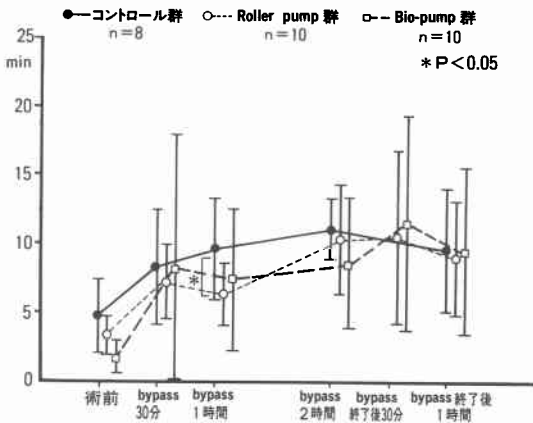
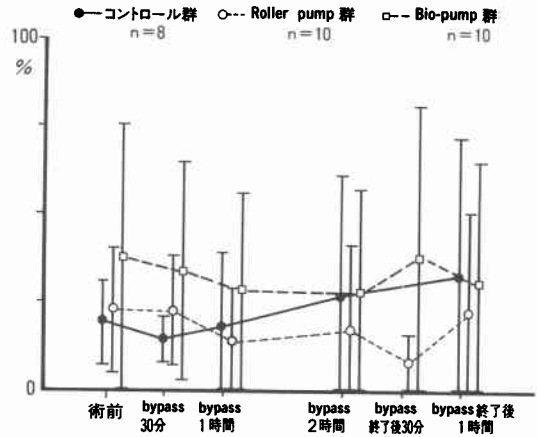


図12 Plasminogen 術中変化



群は bypass 中有意に低下し bypass 終了後やや回復傾向がみられた。B 群も同様の傾向がみられたが、コントロール群との間に有意差はなかった (図9)。

collagen 投与により凝集しはじめるまでの time lag は 3 群ともに延長傾向がみられた (図10)。

8) ELT. R 群, B 群ともに bypass 後短縮傾向がみられ、その後徐々に回復した。B 群 B 1h では C 群に比べ有意に短縮した (図11)。

9) Plasminogen. 3 群ともに著明な変化は示さなかった (図12)。

10) FDP. 3 群ともに術前より陽性例があったが、C 群では 4h でも 8 例中 2 例に陽性例がみられたのみだったが、R 群では B 30 より 10 例中 4 例が陽性となり、R 60 では 5 例が陽性となった。B 群は B 30 では 3 例が陽性であったが、R 60 には 8 例が陽性となった (表 1)。

表 1 FDP 術中変化

	術前	B30	B60	B120	R30	R60
FDP C群	7	6	7	7	6	6
陽性	1	2	1	1	2	2
FDP R群	9	6	7	4	5	5
陽性	1	4	3	6	5	5
FDP B群	8	7	8	7	4	2
陽性	2	3	2	3	6	8

考 察

同所性肝移植無肝期の門脈血, 下大静脈血に対する処置について多くの方法があるが、最近臨床例においても bypass 法が応用されている¹⁾。bypass 法にも pump を使用し強制還流する方法のほか、親水性 heparin 化カテーテルを使用し、自然落差による方法も開発され、その有用性が報告されている²⁾が、血行動態の安定は強制灌流がすぐれている³⁾とする報告が多

い。

体外循環として bypass を使用する場合は抗凝固剤の使用が必要となるが、肝移植手術においては heparin が過剰反応し、したがって大量出血を来す可能性がありその使用は危ぐされる。1963年 Starzl⁴⁾は臨床例において門脈遮断時に全身の heparin 化による体外循環を利用したが、出血傾向が増すためこれを中止し、1969年⁵⁾には、bypass を使用せずに肝移植を施行する方法を採択したが、1983年には heparin 化 tube と pump による bypass 法を報告している¹⁾。

pump を使用する場合、血球破壊を来しやすい roller-pump と違い、遠心力を応用し長時間の使用に耐えうる Bio-pump[®]が開発され、人工心臓に臨床応用されている。臨床の肝移植に際しても Bio-pump[®]が使われているが、その凝固線溶系に対する影響を検討した報告⁶⁾は少ない。

Bio-pump[®]は血球破壊が少なくしたがって溶血がおこりにくい⁷⁾とされている。今回われわれの roller-pump との比較では血小板数の低下は両群ともにみられたが、roller-pump 使用群ではより早期より低下の傾向が強かった。

PT, APTT の測定にて PT の延長は外因系の凝固に関係する VII, X, V, prothrombin, fibrinogen が関与するが、いずれかの因子が単独で10%以下に減少すると PT が延長する。APTT は内因系に関与し、XII, XI, IX, VII, X, V, prothrombin, fibrinogen が関与し、20%以下に減少すると APTT が延長する⁸⁾。本実験では、PT は roller-pump 群では bypass 後1時間より、Bio-pump[®]群では bypass 後2時間より優位に延長し、また APTT においては延長傾向がみられた。これは血小板数減少が示すように体外循環により異物と接触し、凝固亢進状態となり凝固因子が消費された結果、PT, APTT の延長がみられたと思われる。

TEG は Hertert¹⁰⁾により考案されたもので r (反応時間)は thromboplastin が形成される時間を示し、血小板因子や thrombin が関与し、k (凝固速度)は thrombin が形成される時間に相当し凝血塊の形成される速度を示し、血小板因子、thrombin、fibrinogen が関与している¹¹⁾。本実験では全体的に一定の傾向を見出すことはできなかったが、bypass 中に、r, k が短縮する症例が roller-pump 群で4例、Bio-pump[®]群で3例と多くみられた。これらは、thrombin 形成までの時間が短縮していることを示し凝固亢進状態をあらわしている。PT, APTT は延長し、r が短縮する理由と

しては、前者は fibrinogen の消費が原因で延長し、後者は fibrinogen が関与しないため短縮したと考えられる。PT の延長が強い症例を検討してみると、tube 内への血栓の付着が観察され、fibrinogen の消費が推測された。

ma (最大振幅)は凝血の最大弾性を示し血小板数、血小板機能、fibrinogen 赤血球が関与している¹¹⁾。ma 値は roller-pump 群、Bio-pump[®]群ともに bypass 開始と同時に低下し、終了後やや回復する傾向がある。この傾向は、血小板数が bypass 開始後減少し、その後変化しないことを考慮すると血小板機能による影響が推測される。

血小板機能を血小板凝集能でみると、ADP, collagen とともに bypass 中は低下し終了後回復傾向がみられる。これは、ma の変化と同様であり、ma の変化は血小板機能の変化によることが示唆される。この血小板凝集能の低下は roller-pump 群で優位にみられたが Bio-pump[®]群では、その影響は少なかった。

線溶状態を表わす ELT では、手術開始後30～60分で最も亢進しその後延長することが知られているが¹²⁾、plasminogen の変化とともに一定の傾向を見出すことができなかった。また FDP も術前より陽性を示す症例もあり、単純な比較はできないが、roller-pump 群は bypass により、早期から陽性になる傾向があり、Bio-pump[®]群は bypass 終了後陽性になる傾向が強かった。

結 語

イヌにおいて塩ビチューブを用い V-V bypass を施行し、その凝固線溶能に与える影響を検討した結果以下の結論を得た。

- 1) 血小板の減少、PT の延長が roller-pump 群、Bio-pump[®]群両群ともにみられた。
- 2) bypass 中 TEG ma 値、血小板凝集能の有意の低下が roller-pump 群において認められたが、Bio-pump[®]では有意差はなかった。
- 3) ELT, plasminogen による線溶系の検討では bypass による一定の傾向が見い出せなかった。
- 4) 凝血学的に判断し roller-pump 群に比べ Bio-pump[®]群はやや有利であると判断された。

本論文の要旨は第27回日本消化器外科学会総会(米子)において発表した。

文 献

- 1) Show BW Jr, martin DJ, Marquez JM et al: Venous bypass in clinical liver transplantation.

- Ann Surg 200 : 524-534, 1984
- 2) 加納忠行, 中尾昭公, 近藤達平: Cyclosporin を使用した同所性肝移植の実験的研究. 移植 20 : 547-560, 1985
 - 3) 菅原健太郎, 薄場 彰, 阿部 幹ほか: 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
 - 4) Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla K et al: Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 117 : 659-676, 1963
 - 5) Starzl TE: Experience in hepatic transplantation. Philadelphia, Saunders, 1969, p350-373
 - 6) Kang YG, Martin DJ, Marquez J et al: Intraoperative changes in blood coagulation and thnombelastographic monitoring in liver transplantation. Anesth Analg 64 : 888-896, 1985
 - 7) 高沢龍彦, 須磨幸蔵, 竹内靖夫ほか: 長時間無ヘパリン化左心バイパス法の研究-遠心ポンプとローラーポンプを中心として. 人工臓器 15 : 536-540, 1986
 - 8) 古謝景春, 国吉幸男, 池村富士夫ほか: 遠心ポンプ (Bio-pump) の血液成分に及ぼす影響 (Roller pump との比較検討). 人工臓器 15 : 545-548, 1986
 - 9) 青木延雄: 出血性素因 (2). 高久史磨編, 血液病学. 東京, 医学書院, 1978, p216-224
 - 10) Hartert H: Zur thrombelastographischen Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe undtherapie. Z klin Med 153 : 423-437, 1955
 - 11) 松本興治: 慢性閉塞性動脈疾患における凝固学的研究. 日外会誌 78 : 634-648, 1977
 - 12) 中尾昭公: 術中術後線溶動態-ELT の変動を中心として-. 日臨外医会誌 44 : 214-221, 1983
-