

## Living donor を用いたイヌ部分肝移植の実験的研究

弘前大学第2外科

佐々木 睦男    宮城島 堅    伊坂 直紀    森 達也  
森田 隆幸    福島 貴    川村 勝    朝倉 靖夫  
今 充    小野 慶一

### CANINE PARTIAL LIVER TRANSPLANTATION FROM LIVING DONORS

Mutsuo SASAKI, Ken MIYAGISHIMA, Naoki ISAKA,  
Tatsuya MORI, Takayuki MORITA, Takashi FUKUSHIMA,  
Masaru KAWAMURA, Yasuo ASAKURA, Mitsuru KONN  
and Keiichi ONO

2nd Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

Living donor を用いた部分肝移植実験は donor 確保や移植のタイミングを選択する上で有用であり、イヌを用いた実験で以下の成績を得た。肝左葉(左中心葉, 左外側葉)を移植片とした場合、azathioprine 群では44例中10例が7日以上生存したが、全例肝不全で死亡しその最長生存は8日であった。一方、ciclosporin 群 8 例中 5 例が7日以上生存し、その最長生存は40日であった。ドナーの生存実験では15例中8例は3週以上生存し、生体内選択的肝左葉灌流は臨床的に応用可能と考えられた。今後、免疫抑制療法と感染症対策が長期生存のキーポイントであると思われた。

索引用語：部分肝移植, ciclosporin, 拒絶反応

#### はじめに

肝移植の臨床例は1963年に Starzl らにより初めて報告されて以来<sup>1)</sup>、現在まで1,300例以上を数えている。特に1980年以降、ciclosporin の出現とともにその成績は著明に向上し、肝移植手術の安全性は確立されたと考えられる。

一方、本邦においては過去に2例が行われたが<sup>2)3)</sup>、いずれも生着を見ないまま死亡しており、以来肝移植は行われていない。その理由として、これまで本邦においては脳死状態からの臓器摘出に対する社会的、法的コンセンサスが得られていないことなどが挙げられる。

肝移植手術は全肝移植と部分肝移植に大別され、現在臨床的に行われているのは大部分が宿主肝全摘を伴う同所性全肝移植である。これに対して部分肝移植の

臨床例は補助的なものを含めても、Fortner ら<sup>4)</sup>、Shumakov ら<sup>5)</sup>、Bismuth ら<sup>6)</sup>など、散見されるに過ぎない。

著者らは、本邦においては脳死問題と切り離して donor (以下 D) が得られ、また recipient (以下 R) が適切なタイミングで移植手術を受けられる living donor を用いた同所性部分肝移植が有用であると考え、イヌを用いて以下の実験を行った。

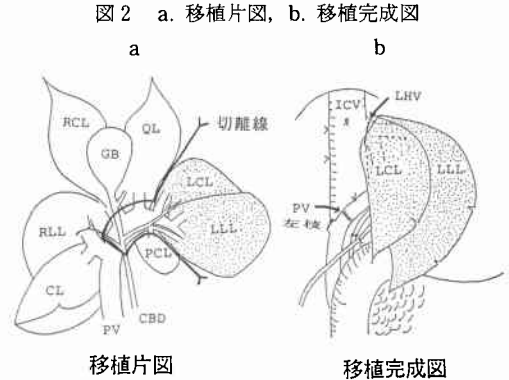
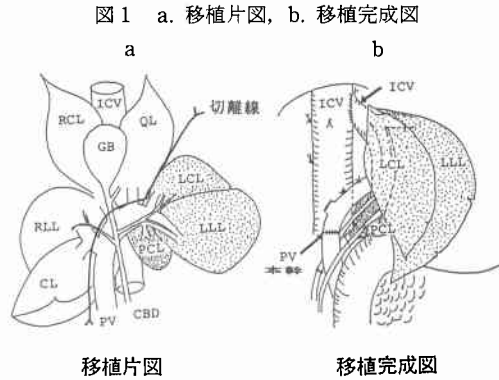
#### 対象および方法

1. 対象：体重9~13kgのほぼ同体重の雑種成犬1対を雌雄の別無く使用した。D, Rともに術前24時間は水分のみ投与し、Rのみに手術前日 azathioprine(Az) 2mg/kg を投与した。麻酔は thiopental sodium 20~30mg/kg および suxamethonium chloride 0.5 mg/kg を静注し、気管内挿管による全身麻酔で行った。

2. 方法：予備実験の結果、右3区域切除を伴う冷却灌流負荷を加えた肝左葉(左外側葉, 左中心葉, 尾状葉乳頭突起)のみで長期生存することが確認された。

※第30回日消外会総会シンポ2：消化器実験外科の進歩と新しい展開

<1987年9月28日受理>別刷請求先：佐々木睦男  
〒036 弘前市本町53 弘前大学医学部第2外科



め、移植片は肝左葉とした。

1) 手術操作 (D を犠牲死とする方法)

D 手術における肝切離線および移植肝容量を図 1a に示した。まず、総胆管または左肝管に外胆汁瘻用のチューブを挿入後、胆嚢を含め右中心葉および方形葉を切除し、次に尾状葉尾状突起と右外側葉を切除して移植片のみとした。肝動脈、門脈にチューブを挿入し冷却リング液にて灌流した。肝上部下大静脈を横切して排液路したため、D は犠牲死となった。移植片は冷却リング液中で単純浸漬保存とした。R 手術は胆嚢を含め右中心葉、方形葉、左中心葉、左外側葉および尾状葉乳頭突起を切除した。次に脾静脈と左外頸静脈間にバイパスを設置し、脾摘を行った。透析用ポンプでバイパスを開通させ、残存肝 (尾状葉尾状突起、右外側葉) を切除後、移植操作に移った。脈管吻合は、①左肝静脈下大静脈端側吻合、②門脈端々吻合、③肝動脈端々吻合の順に行い、バイパス回路を閉鎖後、外胆汁瘻を体外へ誘導して手術を終了 (図 1b)。

2) D, R 両者生存実験

D では胆嚢を含めた右中心葉、方形葉を切除後、超音波吸引装置にて左肝静脈を露出させた。右肝動脈を結紮切離後、総肝動脈、左門脈の順に灌流を開始、左肝静脈中極側を鉗子でクランプしながら切離して排液を行った。なお、尾状葉乳頭突起は肝静脈の合流形式が多岐なことから切除した (図 2a)。R では右外側葉および尾状葉尾状突起を残して肝切除を行った。次に左肝静脈、左門脈および肝動脈をおのおの端々吻合後、残存肝を摘出した (図 2b)。

3) 免疫抑制療法

免疫抑制剤として azathioprine (Az) 2~6mg/kg, methylpredonisolone (Mp) 50mg, ciclosporin (CyA) 10~20mg/kg を使用した。

表 1 部分肝移植実験成績

	< 2日		2-7日		≥ 7日		計	
	Az	CyA	Az	CyA	Az	CyA	Az	CyA
肝不全					10		10	
呼吸不全	2		5			3	7	3
心不全	2	1	6	2			8	3
腎不全	1					2	1	2
手術手技	10						10	
計	15	1	11	2	10	5	36	8

結 果

1. D を犠牲死とした実験の Az 群および CyA 群の生存日数および死因を表 1 に示した。

Az 群では 2 日以内死亡例は 15 例で、その死因は手術手技に起因したもの 10 例、呼吸不全 2 例、心不全 2 例、腎不全 1 例であった。次に 2~7 日死亡例の死因は呼吸不全 5 例および心不全 6 例であった。7 日以上生存 10 例は全て肝不全で死亡し、最長生存は 8 日であった。

CyA 群では 2 日以内死亡は 1 例のみであり、2~7 日死亡例は 2 例で、その死因はすべて心不全であった。7 日以上生存した例は 5 例で、そのうち 2 例が 3 週間以上生存し、最長生存は 40 日であった。これらの 2 例はおのおの 25 および 40 日目に化膿性腎盂腎炎による腎不全で死亡した。残り 3 例は 7 日目に 1 例、8 日目に 2 例がいずれも肺炎で死亡した。最長生存犬の血液化学検査成績および胆汁分泌量を図 3 に、また末梢血検査、凝固系検査および免疫抑制剤投与量を図 4 に示した。術後 7 日目までの経過は良好であったが、8 日より胆汁分泌量の低下、肝機能悪化および白血球増多が出現、肝梗塞も考えられたため 9 日目に再開腹した。開腹所見より拒絶反応と診断し CyA および Mp の増

図3 術後肝機能および胆汁分泌量の経過

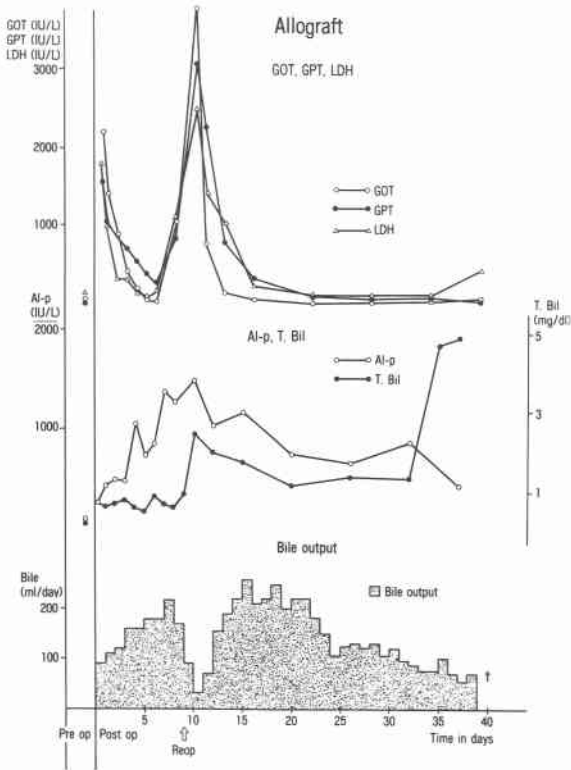


図4 術後血液生化学検査成績ならびに免疫抑制療法

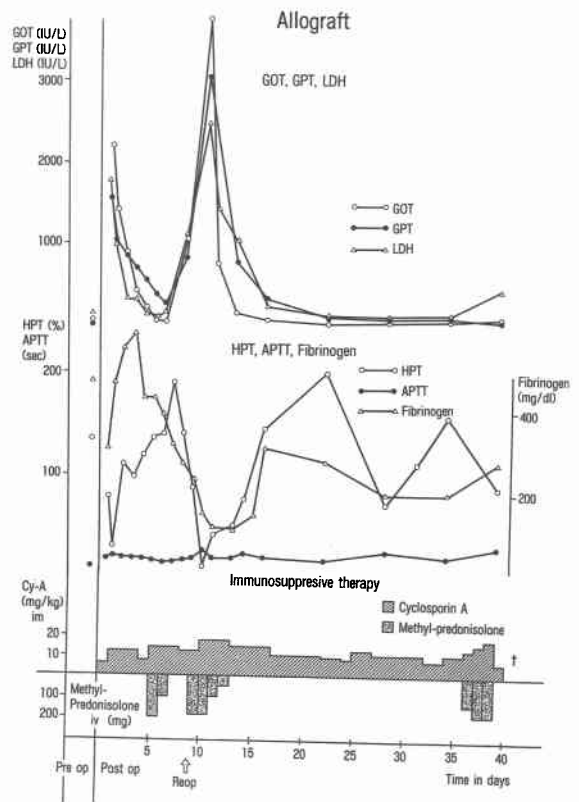


表 2a Donar の生存日数および死因

	< 1 週間	1 - 3 週間	3 週間 ≤	計
出血	2			2
消化管出血		3		3
創離開		2		2
犠牲死			8*	8
計	2	5	8	15

\* : 4/8, チューブ閉塞による黄疸出現

表 2b Recipient の生存日数と死因

	< 2 日	2 - 7 日	7 日 ≤	計
出血	4			4
移植片機能不全		5		5
感染症			5*	5
肝不全			1	1
計	5	5	6	15

\* : 腹膜炎 1, 敗血症 1, 肺炎 3,

量を行い、諸検査値の著明な改善および胆汁量の増加が認められた。しかし術後35日目以降に尿量の減少、白血球数の増加、HPT 値の低下および T. Bil 値の上昇が出現して術後40日目に死亡した。剖検によりその死因は化膿性腎盂腎炎に起因した DIC であった。

2. D, R 両者生存実験

まず D についてみると、15例中 1 週間以内の死亡は 2 例でその原因は出血であった。1 - 3 週間では消化管出血 3 例、創離開 2 例で、残り 8 例は 3 週間以上生存した。一方、R15例についてみると、2 日以内死亡は

4 例でその死因はいずれも出血であった。2 - 7 日の死亡 5 例は胆汁量および肝機能の経時的推移からみて移植片機能不全と考えられた。7 日以上生存は 6 例で、そのうち 2 例が最長 10 日生存した。死因はそれぞれ敗血症および肺炎であった。残り 4 例の死因は腹膜炎、肝不全各 1 例、肺炎 2 例であった (表 2a, b)。

考 察

部分肝移植に際しまず問題となるのは生命維持に必要な移植肝容量の決定であるが、著者らが渉猟しえた

限りではこの問題に関する報告は極めて少ない。これまでの諸家の報告を総合すると、宿主肝全摘を伴う部分肝移植を行う場合、D・R がほぼ同体重であれば移植後の生命維持に必要な移植肝容量は全肝重量の20~30%以上であると想定される。著者らのこれまでの実験でも移植片と同じ容量を用いた選択的生体内肝左葉灌流を伴う右3区域切除を行った場合、拒絶反応による肝細胞障害のない環境下では肝左葉のみで長期生存しうることが確認された。

そこで移植片として肝左葉を用いた移植実験の結果、Dを犠牲死とした実験系のAz群では9日以上生存例は得られなかったが、CyA群では最長生存40日を含め3週以上生存が2例得られた。それらの死因についてみると、7日以上生存例のうち、Az群はすべて拒絶反応による肝不全で死亡したが、CyA群では拒絶反応を克服したと思われる2例が重症感染症による多臓器不全にて死亡した。

拒絶反応の出現時期を比較するとCyA群では術後4~5日目であるが、CyA群のうちの3週以上生存例では9~13日とやや遅延傾向が認められた。また拒絶反応の発生から肝不全に至るまでの期間については、全肝移植と比較して部分肝移植では拒絶反応による肝細胞障害が移植肝細胞数が少ない分だけ短い可能性があり、移植肝の抗原量との関連について今後の検討が待たれる所である。

剖検所見について検討を加えてみると、Az群の7日以上生存例では全例に胃拡張が見られ、その中に経口投与したAzが大部分残存していた。したがって、免疫抑制はおそらくMpのみの作用と考えられ、拒絶反応の発生を防止しえなかったものと思われた。事実病理学的所見でもこれを裏付ける所見であった。

一方、CyA群の3週以上生存2例はいずれも感染症に起因した多臓器障害が死因と考えられた。これら2例では長期にわたる静脈栄養路および外胆汁瘻が感染経路となった可能性がある。

D, R 両者生存実験においては、D手術の安全性はほ

ぼ確立されたと考えられる。しかし、2例のRの最長生存は10日で、死因はおのおの敗血症および肺炎であった。以上の結果より、Rの長期生存には栄養問題を含めた感染症対策が今後の課題として残されよう。特にCyAの投与量については、種々の副作用の面から考えて血中濃度の測定が重要であり、またdonor specific transfusion (DST)を含めた免疫学的研究も必要と考えられた。

### 結 語

イヌを用いて同所性部分肝移植実験を行った結果、以下の点が明らかになった。

1. Donor および recipient がほぼ同じ体重である場合、移植片として肝左葉(左中心葉および左外側葉)のみを用いても十分長期生存しうるものと考えられた。
2. 生体内選択的肝左葉灌流はdonorの生存に大きな影響を与えなかった。したがって本法の手技を応用することによりliving donorからの移植片採取は可能であると考えられた。

### 文 献

- 1) Starzl TE, Marchiro TL, Von Kaulla KN et al: Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 117: 659-676, 1963
- 2) 中山恒明, 山本勝美, 柳沢文憲ほか: 先天性胆道閉塞症に対する肝同種移植の経験例について。日小児外会誌 1: 133-134, 1965
- 3) 岩崎洋治, 高橋英世, 小高通夫ほか: 同所性同種肝移植の臨床への応用—先天性胆道閉塞症の治療として—。外科 31: 1383-1389, 1968
- 4) Forther JG, Kim DK, Yeh SDJ et al: Heterotopic (Auxiliary) liver transplantation in man. Transplant Proc XI: 217-221, 1977
- 5) Shumakov VIM, Galperin EI: Transplantation of the left liver lobe. Transplant Proc XI: 1489, 1979
- 6) Bismuth H, Houssin D: Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery 95: 367-370, 1984