

肝血行遮断下分離低温灌流法の確立とその応用

秋田大学医学部第1外科

小山 研二 鹿嶋 秋五 浅沼 義博 白山 公幸

ISOLATED HYPOTHERMIC PERFUSION OF THE LIVER

Kenji KOYAMA, Shugo KASHIMA, Yoshihiro ASANUMA
and Kimiyuki SHIRAYAMA

First Department of Surgery, Akita University School of Medicine

本研究は肝流入出血行を2時間にわたって分離遮断し、経門脈的に冷却電解質液で灌流しつつ肝内の脈管の形成や複雑な位置にある腫瘤の摘出など in situ Bench Surgery を可能にしたものである。Fortner らに同様の報告があるが著者らは操作の簡便性、異常事態での可逆性、安全性を重視し臨床応用を容易にした。すなわち、肝冷却は経腸間膜静脈的に行い、表面冷却も附加し、肝の流出路は経股静脈的にして制御を容易にした。肝血行遮断中、解除後7日まで全身血行動態、肝腎機能、肝血流量、ミトコンドリア機能などを検索し、操作の安全性を確認した。しかし、解除後に大量の血漿を必要とし、また7日後も肝障害が軽度残存することは今後検討を要する。

索引用語：肝血行遮断，肝低温灌流，肝手術

はじめに

肝の流入流出血行を一時的に遮断することによって分離独立した肝循環系を低温の生理的食塩水で灌流し、その間に肝に手術操作を加える試みを1974年 Fortner らが報告している。Fortner らは、これを無血下に肝の大量切除を行うために利用しているが、肝切除技術の進歩した最近ではあえてこのような過大な侵襲を加える必要は少ない。著者らは、肝内脈管の微細な形成手術や長時間にわたる残存予定肝の血行遮断を要する腫瘍の摘出などを行うため、肝の分離低温灌流法を確立するとともにその問題点を検討した。

I. 材料と方法

1. 実験動物

実験動物には体重20kg 前後の雑種成犬および豚を気管内麻酔下に用いた。

2. 各種モニター，輸液経路の設置

右頸静脈分枝から Swan-Ganz カテーテルと輸液用

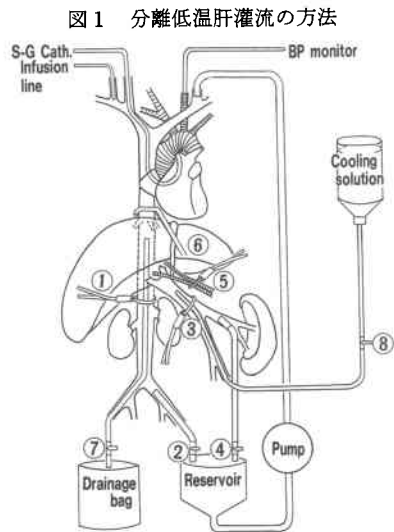


図1 分離低温肝灌流の方法

カテーテルを挿入，右頸動脈に血圧測定と動脈血採取用カテーテルを図1のごとく挿入した。また，膀胱に16号 Foley カテーテルを挿入した。

3. 肝周囲の剝離

上腹部正中切開で開腹し，肝門部で固有肝動脈，胆管，門脈を剝離してテープをかけ，他の，肝に流入す

※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10月7日受理>別刷請求先：小山 研二

〒010 秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部第1外科

る血行を遮断した。次いで肝円索、鎌状間膜、三角間膜など肝の支持組織を切離し、さらに肝部下大静脈を周囲から完全に剝離して腎静脈直上にテープをかけた。肝静脈周辺も横隔膜から可及的に剝離し、この部の鉗子による遮断で肝静脈自体が遮断されないようにした。この状態で肝は、肝門部と肝上・下部下大静脈のみで支持されていることになる。

4. 下大静脈および門脈バイパスと、肝血流分離のための血管の剝離、カニューレーション

1) 下大静脈脱血路：左股静脈に14Fr. 塩化ビニール製のカニューラを挿入し、径12mmのシリコンゴム回路を介して Reservoir に導いた。

2) 門脈脱血路：脾静脈を剝離しその分枝より16Fr. の塩化ビニール製カニューラを挿入し、下大静脈と同様に Reservoir に導いた。脾動脈は一時的に遮断した。

3) バイパス送血路：左頸静脈に10Fr. のカニューラを挿入し、ポンプを介して Reservoir と連結した。

4) 肝冷却液注入路：経腸間膜静脈的に ATOM 社製 8号多用途チューブを挿入し、先端を門脈本幹においた。

5) 肝内血液および冷却液の排出路：右股静脈より ATOM 社製 8号多用途チューブを挿入し、先端を肝部下大静脈においた。

5. 下大静脈および門脈バイパスと低温肝灌流の手順

ヘパリンを1~2mg/kg 静脈内投与後、表1の条件下に行う。

1) バイパス開始と肝血行遮断：図1の①のテープを締めると肝下部で下大静脈に遮断され、②の栓を開くと下大静脈血が脱血され、ポンプを回転させるとバイパスが始まる。次に、③のテープを締め④を開放すると門脈バイパスが開始する。この状態で血圧や心係数、右房圧を観察し、安定したら⑤のテープを締めると肝の流入血行は完全に遮断される。さらに⑥の鉗子をかける肝の循環系は分離遮断される。

2) 肝の分離低温灌流：⑦を開放すると肝内に貯留した血液が排出され、同時に⑧を開くと肝冷却液が50 ml/min で流入し、肝部下大静脈に貯留して前述の脱血用カテーテルを経て Drainage bag に流出する。このさい、⑦の栓を間欠的に遮断し、肝内に冷却液を十分貯留させることによって肝内の血液を十分洗い出すとともに肝全体の冷却が可能になる。

3) 肝の低温維持のための補助的手段：ビニール袋に氷片を入れて小児手拳大の氷嚢を作り、数個ずつ肝

表1 肝分離低温灌流の条件

1. 門脈および下大静脈のバイパス	
血液貯留槽：	塩化ビニール、除泡網入り
充 填 液：	新鮮凍結血漿 300ml、保存血 300ml
バイパス流量：	800~1000 ml/min
2. 肝冷却法	
経門脈灌流：	0°C、乳酸加リンゲル液 50ml/min
肝表面冷却：	小氷嚢
阻血中肝温度：	12~15°C

表2 検索事項

1. 血圧、右房圧、心拍出量、肺動脈楔入圧
2. 血液ガス、酸塩基平衡
3. 末梢血 (HbC, Hb, WBC, Ht, Plt)、凝固時間 (ACT)
4. 電解質 (血中・尿中 Na, K, Cl, Ca, P)
5. 腎機能 (尿量、血清・尿中尿素、BUN, Cr, Ccr)
6. 肝機能 (TB, GOT, GPT)
7. 肝・腎組織血流量
8. 肝ミトコンドリア呼吸能

上面、肝葉間に置く。

6. 低温肝灌流およびバイパスの終了時手順

1および2時間灌流の後、以下の手順で復旧させる。まず、冷却液を30°Cの乳酸加リンゲル液に代え300ml急速に滴下した後⑧を閉じ、次いで門脈の遮断テープ③を開放すると肝の門脈血流が再開して Drainage bag に血液が流出する。約200mlの脱血後に④、⑦を閉じ、①、⑤を解除すると肝の血流は回復し、下大静脈バイパスのみになる。循環動態が安定したら⑥を除去し②を閉じると肝および全身循環は完全に復旧する。

7. 検索事項

肝分離低温灌流を安全に実施し血流再開後も肝をはじめ全身諸臓器が正常に機能することを明らかにするために表2のごとき検索を行った。これらのうち、1~6は肝血遮断前、遮断中、解除後6時間まで1時間ごとおよび7日後に測定した。7の組織血流量は肝血行遮断前、解除後30分、1、2、3時間後および7日後にレーザーフローメーターで測定した。8のミトコンドリア機能は肝血行遮断前、解除直前、解除後3時間および7日後に肝を3g採取し、そのミトコンドリアを分画してクラーク電極型溶存酸素濃度計 (GILSON, USA) を用いその呼吸能²⁾を測定した。

II. 成績

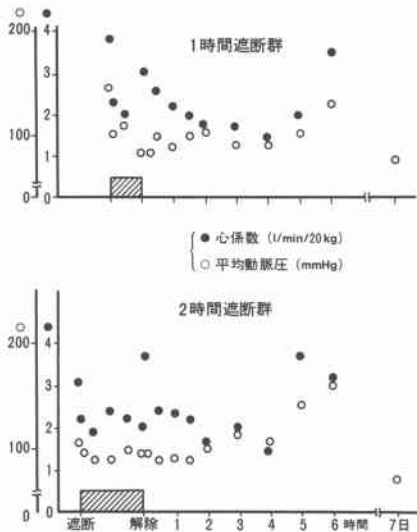
1. イヌにおける予備実験の成績と問題点

イヌにおける予備実験の一部はすでに報告³⁾したが、以下の2点が特に重要であった。第1点は常温肝血行遮断時の進行性のpHの低下で、2時間遮断中pHは7.4から7.2前後になり、遮断解除によってさらに急激に低下した。この acidosis を補正しないと血圧は持続的に低下して60mmHg以下になり、著しい凝固

表3 肝分離低温灌流前後の輸液

1. 肝阻血(バイパス)～阻血解除後1時間	
乳糖化リンゲル液	1000 ml
保存血	400 ml
新鮮凍結血漿	600 ml
2. 阻血解除後1時間～6時間	
糖加乳糖化リンゲル液	1500 ml
保存血	400 ml
新鮮凍結血漿	1400 ml

図2 平均動脈圧と心係数



因子の低下もみられた。これを7%NaHCO₃で補正すると病態は著明に改善した。この傾向は軽度ながら低温灌流時にもみられ、適切なpHの補正は必須であった。第2点は水、電解質、蛋白質の漏出と血液濃縮であった。常温のみならず低温肝灌流時でも肝血行遮断中および解除後に肝表面、腹膜から著しい漏出が生じ、放置するとHt 60%以上、Hb 20~25g/dlの血液濃縮に至る。このさい、電解質、糖液のみを補給してHtを調節すると、血清総蛋白2g/dlに至る低蛋白血症に進行する。これらの成績から表3のごとき輸液を考慮したところ、血清総蛋白、Ht、Hbは正常に維持された。

2. 豚における実験成績

1) 平均動脈圧と心係数；平均動脈圧と体重20kgあたりの心拍出量を心係数として図2に示した。血行遮断1時間例、2時間例とも遮断により低下し解除後5~6時間ではほぼ正常に回復した。

2) 血液ガス、酸塩基平衡；PO₂は300mmHg、PCO₂は40mmHg前後に維持され、随時7%NaHCO₃で補正してpH 7.4前後、BE±5が維持された。

図3 GOT値の変動

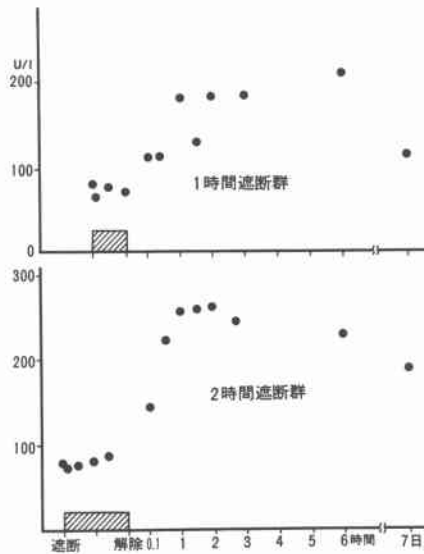
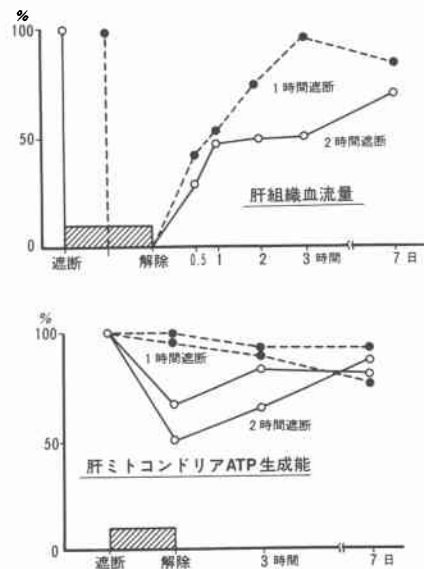


図4 肝組織血流量と肝ミトコンドリア機能



3. 末梢血、凝固時間(ACT)、電解質；先に述べた輸血、輸液によりほぼ正常に維持され、ACTは2mg/kgのヘパリン投与で150秒前後であった。血清電解質はCaの低下に対しCaを15.7mg投与し補正された。

4) 腎機能；尿量、Ccrは遮断解除により回復して2~3時間後から次第に正常化した。補液が少ないと尿量だけでなくCcrも明らかに減少した。

5) 肝機能；GOTの変動は図3のごとくで、遮断解

除により上昇し、特に2時間遮断群で著明であった。7日後やや低下したが100~200U/lで、正常値にはならなかった。他の検査に異常はなかった。

6) 肝組織血流量；肝血流量は遮断前値が40~50 ml/100g/minで、これを100%として%変化率で図4上段に示した。2時間遮断例では解除後の血流の回復は遅延するが、7日後には1時間例に近づき、80%前後に回復した。

7) ミトコンドリア機能；ミトコンドリア機能のうちATP生成能の遮断前値(120~150n mole/mg/min)を100とする%変化率を図4下段に示した。2時間遮断例では解除直前値は明らかに低下し、3時間後にやや回復した。1時間遮断例では明らかな低下はなく、解除後7日では両遮断例とも前値の80%前後になった。呼吸調節RCやP/O比も同様な傾向を示した。

III. 考 察

Fortnerら¹⁴⁾は肝分離低温灌流法を用いて29例の肝切除を行っているが、ここでは主として方法論の面から著者らの差異を述べたい。まずFortnerらは臨床例で門脈、下大静脈ともバイパスは少なくとも2時間は不要であるとしている。しかし、成人の肝移植のさいバイパス設置が一般的⁹⁾であり、かつ肝血行遮断時間も延長される可能性があり、安全性の高いバイパス設置は妥当と考える。さらに、バイパス不要であるかにもみえても、生体の循環動態の著しい犠牲のもとに代償されるもので予備力を減少させていることを知るべきである。次にFortnerらは冷却液注入のための門脈カニューレの経路を門脈遮断部位より肝側の門脈切開によって得ている。しかし、これは著者らのごとく経腸間膜静脈性に行った方が肝の脱転操作に便利であり、しかも門脈のテープをゆるめるだけで分離されていた肝循環環を元に戻せる可能性がある。この各種カニューレの経路の問題は肝冷却溶液の排出路についてもみられる。Fortnerらは肝下部下大静脈を切開しているが、著者らもこれを試みたが肝の完全な脱血や均等な冷却が困難であった。また肝の分離灌流が終了したさい下大静脈切開部を縫合するのも不便で、著者らは選択性と可逆性のある方法を確立したのである。

次に肝の分離低温灌流は安全に行われ、復旧後に障害を残してはならない。著者らの今回の成績では2時間血行遮断例に解除直後から1週間にわたるGOTの上昇、肝ミトコンドリア機能の軽度の低下がみられた。いずれも肝血行遮断中の低温灌流の改善によって解決するものと考えている。一方、これらの分離灌流操作を安全に行うために大量の血漿と電解質液を必要とすることも重要な点で、少なくとも現時点では血漿なしでは実施できない。今後、遮断解除後の蛋白、水分の漏出を各種薬剤でコントロールする検討をすすめたい。

本法の臨床応用で先に述べたごとく、無血下に肝内のさまざまな微細な手術が可能になり、in situ Bench Surgeryともいべき領域に発展しうるものである。今回の検索では十分明らかにできなかった肝血行遮断解除後、月余にわたる長期経過例の検討も加えて臨床例に積極的に適用したいと考える。

結 語

肝の分離低温灌流法を豚において確立し、臨床応用の可能性と問題点を明らかにした。本法はすでに報告されているFortnerらに比べて安定性、可逆性があり、臨床応用が容易である。今後は、本法施行後長期経過例に障害のないことを確認し、臨床例への応用を実施する方針である。

文 献

- 1) Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW et al: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 180: 644-652, 1974
- 2) Koyama K, Ito K, Ouchi K et al: Mitochondrial function of rat liver in biliary obstruction. *Tohoku J Exp Med* 131: 59-69, 1980
- 3) 川村隆彦: 門脈バイパス, 肝血行遮断の病態. *秋田医* 13: 533-541, 1986
- 4) Fortner JG, Kinne DW, kim DK et al: Vascular problems in upper abdominal cancer surgery. *Arch Surg* 109: 148-153, 1974
- 5) Starzl T, Iwatsuki S, Esquivel C et al: Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Seminars in liver disease*. Vol. 5. Thieme Inc. New York, 1985, p349-356