

受動的門脈・下大静脈バイパスを用いたブタ肝移植術

平井一郎, 須藤幸一, 森谷敏幸, 布施 明,
遠藤順子*, 本間貞明*, 大和田一雄*, 木村 理

山形大学医学部外科学第一講座

*山形大学医学部動物実験施設

(平成14年3月26日受理)

要 旨

【背景】 末期肝疾患に対する肝移植は、多くの肝疾患の根治的な治療として定着し、安定した長期成績をあげている。当科ではブタでの生体肝移植術を行ない、ヒトでの生体肝移植のシミュレーションを行なっており、その手術手技の要点と工夫について報告する。

【方法】 1回の移植で15kg前後の畜産用ブタを2匹使用した。1頭はドナーとし、輸血用血液を採取した。もう1頭はレシピエントとした。麻酔は全身吸入麻酔を用いた。

【手術術式】

ドナー手術

逆T字切開で開腹した。肝十二指腸間膜を切開し、総胆管、総肝動脈、左・中・右肝動脈、門脈本幹にテーピングした。肝鎌状間膜を切離し、肝静脈の下大静脈(IVC)流入部を露出した。総胆管切離後、門脈本幹はできるだけ長く距離を取った。肝動脈を切離し、肝下部下大静脈(IHVC)は腎静脈流入部直上で切離した。ブタでは横隔膜下の肝上部下大静脈(SHVC)が極めて短いため、大腿動脈から輸血用に脱血後、横隔膜ごと右心房近くからグラフトを摘出することがコツである。

バックテーブル手術

全肝グラフトを氷中で処置した。門脈よりヘパリン加冷ラクテートリングルで還流し、肝実質やIVCの小損傷を修復した。

レシピエント手術

正常肝のブタでは、門脈を遮断すると急激に全身状態が悪化する。よってヘパリン化親水性カテーテルを用い、脾静脈から上腸間膜静脈に挿入し、門脈血を左外頸静脈にバイパスし腸管のうっ血を防いだ。さらにIVCを切離するため、ヘパリン化親水性カテーテルをIVCに挿入し、右外頸静脈にバイパスした。この2本のシャントが工夫した点である。

SHVC、IHVC吻合、門脈吻合を行なった。肝動脈吻合は顕微鏡下で施行した。胆道再建は胆管胆管端々吻合で行ない、細いステントチューブを留置している。

【結果】 2本のアンスロンチューブによる門脈、IVC血のバイパスで、循環動態に大きな

変動はなく、安全に生体肝移植術が施行できた。

【結論】 本術式の特徴は、ドナー手術では、右心房から IVC を採取することで長い SHVC が得られ、グラフトとの吻合が容易である。レシピエントの無肝期に 2 本のヘパリン化親水性カテーテルで門脈、下大静脈血のバイパスを行なう。本モデルは実際のヒト生体肝移植術と同じ口径で肝静脈 (IVC)、門脈、肝動脈、胆管の吻合を行なうことができ、実践に近いモデルと考えられた。

キーワード： 肝移植、ブタ、ヘパリン化カテーテル

はじめに

末期肝疾患に対する肝移植は、多くの肝疾患の根治的な治療として定着し、安定した長期成績をあげている¹⁾。肝移植モデルにはカフテクニクを用いたラットが多く用いられている²⁾。しかしヒトでの肝移植ではカフテクニクは用いず、細い針糸で各脈管を吻合するためシミュレーションとしては不相当である。ブタはヒトと類似した肝臓を有しており、また肝静脈、門脈、肝動脈、胆管の径もヒトとほぼ同等であり、シミュレーションに適している。ただしブタはヒトと異なり、開胸したり無肝期に門脈血流を遮断すると急激に全身状態が悪化する。当科では定期的にブタでの生体肝移植術を行ない、毎回手術術式を改善してきた。特に、無肝期における門脈血および下大静脈血を 2 本のシャントチューブで外頸静脈に還流させることによって、安定した循環動態を得られるようになった。当科で行なっている全肝移植術の手術手技の要点と工夫について報告する。

対 象

この実験は、山形大学医学部動物実験指針及び動物の愛護及び管理に関する法律に従って行なった。

1 回の手術で 15kg 前後の雌の家畜用ブタを 2 頭使用している。1 頭はドナーで肝全摘シグRAFT採取し、また輸血用に脱血している。他

の 1 頭はレシピエントとし、肝全摘後グラフトを移植した。2002 年までに計 10 回 (20 頭) の移植を行ない、第 1 回目はバイパスを行わず、第 2 回目からは門脈血のバイパスを行なった。第 4 回目からは門脈血および下大静脈血のバイパスを行なった。

ブタ肝臓の解剖

ブタの肝臓は 5 つの肝葉に分かれている (図 1 A)。肝臓と横隔膜との癒着はなく、ヒトのように裸地 (bare area) はないので横隔膜から剥離する必要はない。しかし肝静脈は極めて短く、ヒトと異なり肝静脈に鉗子をかけて、ここにグラフトの肝静脈を吻合することは困難である。尾状葉は肝部下大静脈を取り囲んでおり、ヒトのように尾状葉と下大静脈を分離することはできない。総胆管、肝動脈、門脈の位置や分岐形態などの肝門部の解剖はヒトと極めて類似している (図 1 B)。

脾臓はヒトよりも大きく尾側にあるため、容易に脾静脈へ到達することができる。大動脈、下大静脈の解剖はヒトと同様である。ブタでは内頸静脈よりも外頸静脈の方が太い。

麻 酔

手術前日は飲水のみとした。前投薬は塩酸ケタミン 20 mg/kg、塩酸キシラジン 2 mg/kg、硫酸アトロピン 0.05 mg/kg を臀部より筋注した。ブタは口から気管までの長さが長いので、5 Fr の

門脈，下大静脈バイパスを用いたブタ肝移植術

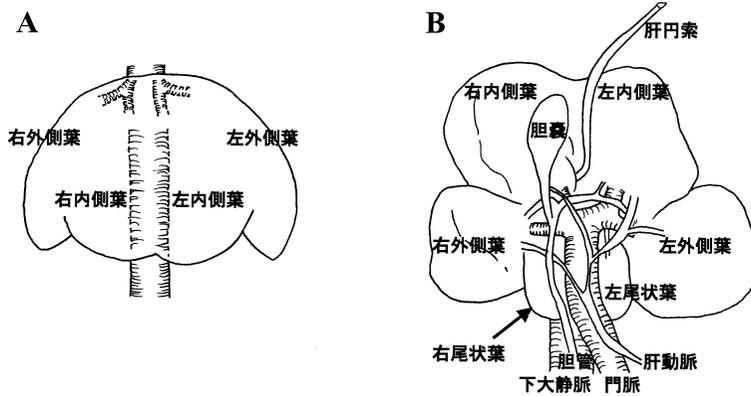


図 1A. 前方から見たブタの肝臓の解剖
ブタの肝は5つの肝葉に分葉している。左内側葉と右内側葉との境界は不明瞭である。尾状葉は背側位置し、下大静脈を取り囲んでいる。

図 1B. 肝門部から見たブタの肝臓の解剖
肝門部には胆管、肝動脈、門脈がそれぞれの肝葉に流入しており、ヒトの肝と極めて類似している。

ヒト用の気管チューブを2本つなげて用いた。2本の連結部には下あごと固定するためのひもをつけておいた。気管挿管後はセボフレンによる吸入麻酔を行なった。

術中輸液に加えてドナーより採取した血液の輸血をレシピエントの無肝期から開始した。また低血圧時にはドーパミンを使用し、アシドーシスに対しては炭酸水素ナトリウム(メイロン)を静注した。術中のモニターは心電図で行なった。

ドナー手術

麻酔後、中心静脈カテーテル挿入部および皮膚切開予定部を剃毛した。外頸静脈を露出し、カットダウン法で中心静脈カテーテルを挿入し輸液した。逆T字切開で開腹したが、この際に開胸すると死亡するので注意が必要である。

肝十二指腸間膜に1%キシロカインを注入し、各脈管の攣縮を予防した。まず総胆管を全周性に剥離しテープをかけておいた。周囲脂肪組織の切離には電気メスを用いた。次に肝動脈は大動脈近くまで、できるだけ長く採取できる

ようにしておいた。門脈も上腸間膜静脈の脾静脈流入部まで剥離し、テーピングした(図2)。肝下部下大静脈は腎静脈直上で剥離し、テーピングした。

できるだけグラフトの温阻血を避けるために、体内(in situ)に肝がある状態で門脈より冷へパリン生食を1000ml還流しながら、総腸骨動脈から脱血用カテーテルを挿入し、約1500mlの輸血用血液を輸血バックに採取した。門脈から還流した状態で総肝管、肝動脈、肝下部下大静脈を切離後、肝上部下大静脈は周囲の横隔膜を少し付けて右心房直下から採取すると長い下大静脈が採取可能であった。最後に門脈を上腸間膜静脈より採取し、グラフトを摘出した。

バックテーブル手術

バックテーブル手術とは摘出した臓器を移植できるように処置する手術のことである。採取したグラフトはビニール袋に入れ、ラクテートリンゲル液の氷を入れたボウルに移した。直ちに門脈に12Frのカテーテルを挿入後、4℃の

平井, 須藤, 森谷, 布施, 遠藤, 本間, 大和田, 木村

ヘパリン加ラクテートリンゲル液を 1000 ml 還流し、グラフト内の残存血液を洗い出した (図 3)。

次に別のボウルに移し、ヒトでは University of Wisconsin solution (UW 液)、

ユーロコリンズ液などの臓器保存液を還流するが、今回の実験ではヘパリン加ラクテートリンゲル液で代用した。ここで肝上部下大静脈のトリミングを行ない、還流液の漏れがあれば移植後に出血するため縫合閉鎖した。

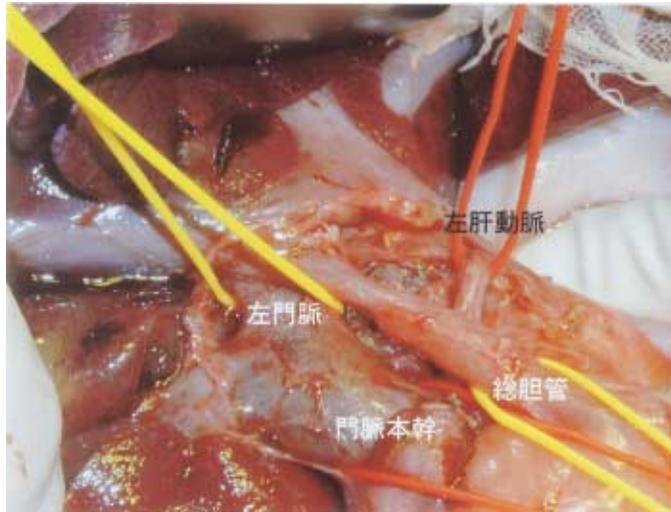


図 2. 肝門部の処理肝十二指腸間膜内から総胆管、肝動脈、門脈を剥離し、それぞれテーピングしておく。



図 3. バックテーブル手術
ドナーから摘出したグラフトはラクテートリンゲルのアイスクラッシュ上で門脈から 4 °C のラクテートリンゲルで還流し、グラフト内の血液を洗い出す。

レシピエント手術

腋窩静脈，内頸静脈を露出後、カットダウンで中心静脈カテーテルを挿入し輸液した。両側の外頸静脈を露出し、テーピングしておき、後の門脈血、下大静脈血のバイパスに備えておいた。

肝門部の剥離はドナーと同様であるが、異なる点はレシピエント側の脈管ができるだけ長くなるように肝内まで剥離しておくことである。総肝管、左肝動脈、中肝動脈、右肝動脈、左門脈、右門脈にテーピングした。

次に脾臓を脱転し、背側に存在する脾静脈を十分に上腸間膜静脈流入部付近まで剥離し、カットダウンでヘパリン生食を満たしたヘパリン化親水性カテーテル（アンスロンバイパスチューブ外径4 mm、中央部7.5 mm、長さ60 cm）を挿入した(図4)。ヘパリン化親水性カテーテルの他端は左外頸静脈に挿入した。

腎静脈よりも遠位側の下大静脈にヘパリン化親水性カテーテル（外径5 mm、中央部11 mm、

長さ60 cm）を挿入し、針糸で固定した。他端は右外頸静脈に挿入した。

以上の門脈血、下大静脈血のバイパスを行なった後に、総肝管、左・中・右肝動脈、左右門脈、肝下部下大静脈を切離した。肝上部下大静脈は横隔膜からできるだけ離して肝臓側で切離した。2本のヘパリン化親水性カテーテルで門脈血、下大静脈血をバイパスしながら肝全摘ができるため、循環動態は悪化しなかった(図5A, B)。

グラフトをクラッシュアイスから取り出し、ドナーとレシピエントの肝上部下大静脈同士を連続縫合で後壁、前壁の順に吻合した(図6)。次に門脈から臓器保存液を洗い流す目的で4℃のヘパリン加ラクテートリンゲル液をグラフト重量だけ流しながら、肝下部下大静脈を吻合した。門脈を連続縫合で吻合した。その後、流出路である下大静脈の鉗子によるクランプを解除し、次に門脈のクランプを解除し、グラフトの再還流を行なった。2本のヘパリン化親水性カテーテルを抜去した。

肝動脈の再建は顕微鏡下で9-0 ナイロン糸

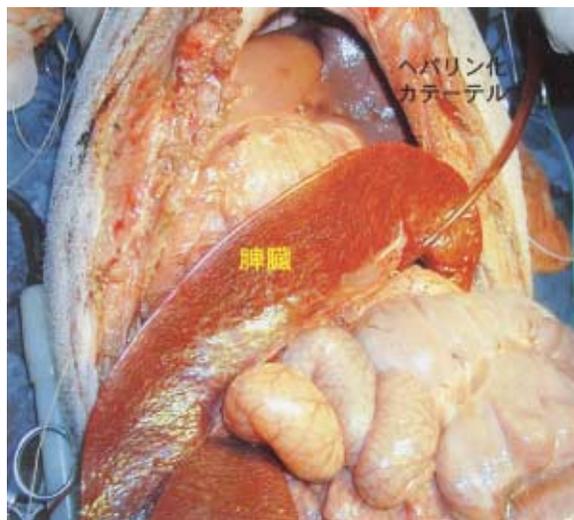


図4. 門脈血のバイパス
脾静脈を十分に剥離し、ヘパリン化親水性カテーテルを挿入し、左外頸静脈へバイパスする。

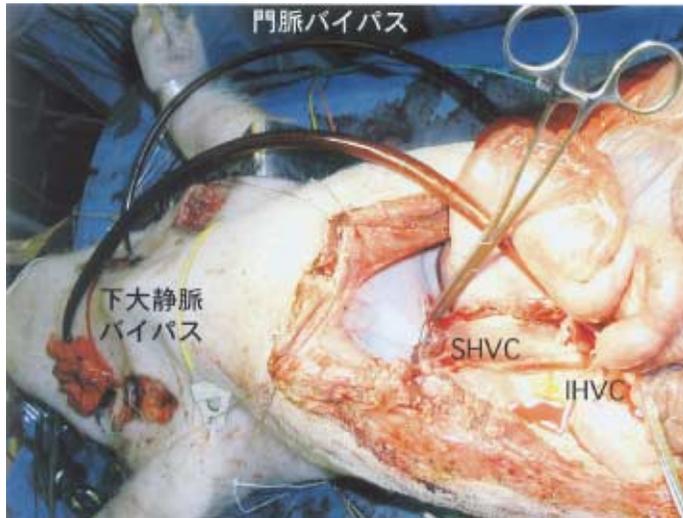


図 5A. 2本のヘパリン化親水性カテーテルによる門脈血、下大静脈血のバイパス。門脈血バイパスに加えて、下大静脈血を右外頸静脈にバイパスして肝全摘およびグラフト移植を行なうと安定した循環動態が得られる。SHVC; 肝上部大静脈, IHVC; 肝下部大静脈

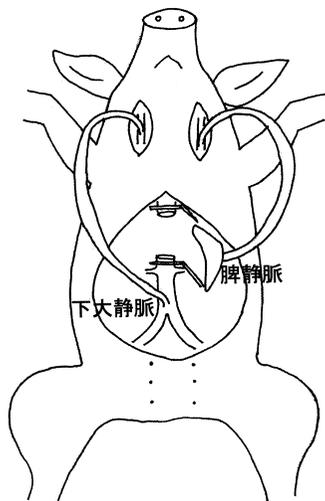


図 5B. 肝全摘時の門脈血および下大静脈血バイパスのシェーマ

門脈，下大静脈バイパスを用いたブタ肝移植術



図6. 肝上部下大静脈の再建
ドナーの右心房近くから肝上部下大静脈を採取してあるため、グラフトに長い下大静脈が付いている。これとレシピエントの肝上部下大静脈と連続縫合する。SHVC; 肝上部下大静脈

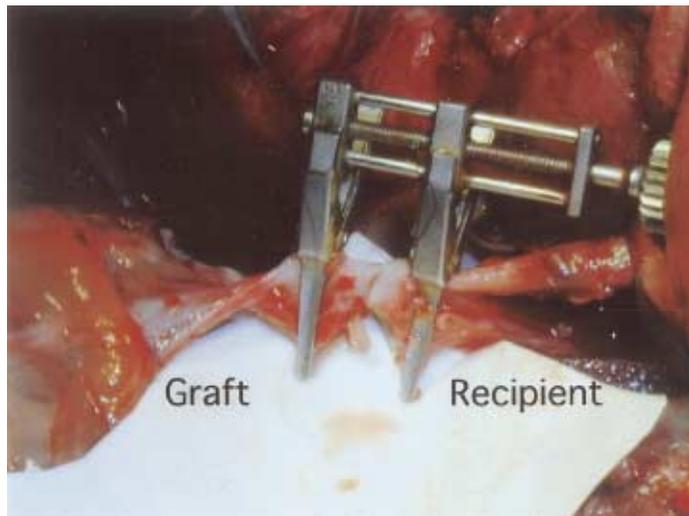


図7. 肝動脈吻合
グラフト再還流後にグラフトとレシピエントの肝動脈の吻合を顕微鏡下で行なう。

による結節縫合で行なった(図7)。胆道再建の方法には胆管胆管吻合と胆管空腸吻合があるが、当科では前者で行なっており、ステントチューブを挿入している。移植後のシェーマを示した(図8A,B)。

結 果

ブタ肝移植を始めた当初は門脈血のバイパス

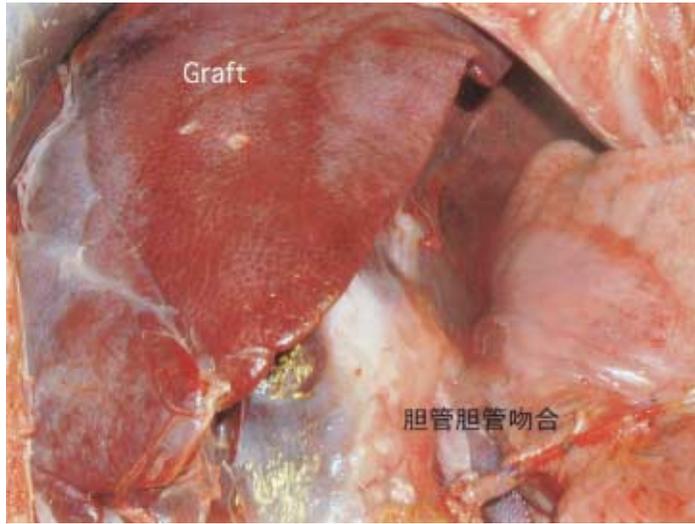


図8 A. グraftの再還流状態と胆道再建
肝上部および下部の下大静脈、門脈を吻合後に血流遮断を解除すると、Graftに良好な血流が還流された。胆管胆管吻合部にはステントチューブを挿入している。

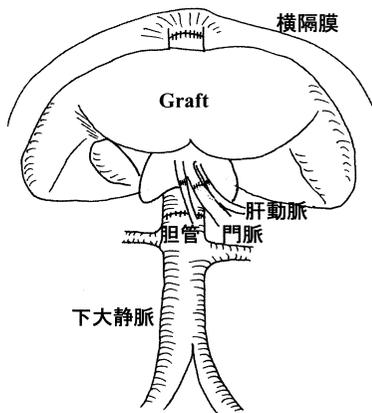


図8 B. グraft移植後のシエーマ

を行なわなかったため、無肝期に血圧が急激に低下したり、腸管のうっ血が著明であり、最初の1例目は無肝期に心停止を来した。2例目からは門脈血のバイパスを導入し、さらに4例目からは門脈および下大静脈のバイパスをヘパリン化親水性カテーテルで行なったことにより、安全に肝移植ができるようになった。

表1に従来のバイパスを行なわない方法と、

表1. 門脈・下大静脈血バイパスの有無での利点および欠点

	バイパスなし	バイパスあり
手術時間	速い	遅い
腸管うっ血	あり	なし
循環動態	悪化	安定
酸塩基平衡	アシドーシス	変化なし
カテーテル価格	なし	比較的安価

2本のカテーテルを使用した場合の比較を示した。門脈・下大静脈血をバイパスする手術では、手術時間は長くなるが、腸管うっ血、血圧低下、アシドーシスが認められず、ブタでの肝移植には有用な手技であった。

考 察

大型動物による肝移植は雑種犬で始められたが³⁾、最近では15 kg前後(60-70日齢)のベビーブタが実験動物として用いられるようになってきた。この理由はブタが解剖学および生理学的にヒトに類似しているためである。また臓器

の大きさもヒトと類似し、シミュレーションに適している。実験動物として動物福祉、倫理面でも配慮しやすく、山形大学実験動物施設の1頭当たりの飼育面積は広く、本邦でもトップクラスである。ブタは同胞間での移植では免疫抑制剤を使用しなくても比較的拒絶反応が起こらず、また麻酔の覚醒も早い⁴⁾。

ブタとヒトの肝臓の解剖学的な違いは、横隔膜との癒合がなく肝の遊離が容易であることが挙げられる。ヒトでの肝硬変の症例では側副血行路が発達しており、門脈遮断しても問題がないが、側副血行路のないブタでは門脈遮断により、腸管のうっ滞が起こり急激に循環動態が不良となる。実験動物での同所性肝移植の手術手技の最大の問題点はいかに門脈遮断の時間を短くするかであった⁵⁾。そこで門脈-静脈バイパスが必要となってくるが、従来はポンプを用いた能動的バイパスが使用されてきた^{6),7)}。このポンプは価格が1000万円近くと高価であり、また肺塞栓症などの危険性を有し、抗凝固療法が必要である。当科で実験肝移植を開始したときには、門脈-静脈バイパスを使用しなかったため、術中の腸管うっ滞や血圧の維持が困難であった。

我々はヘパリン化親水性カテーテルによるバイパスに着目した。このカテーテルはもともと膀胱で門脈切離時に開発されたもので、内腔にヘパリンが含まれており、血液が還流すると持続的にヘパリンがカテーテルから溶け出し、血液が凝固しない特徴を有している⁸⁾。またこのカテーテルは中央部が両端よりも太くなっており、両端と中央部の径が同一のカテーテルよりも大容量の血液を送り出すことができる⁹⁾。加納らはイスでヘパリン化親水性カテーテルを用いた肝移植を報告している¹⁰⁾。そこで我々はブタで門脈血および下大静脈血をそれぞれヘパリン化親水性カテーテルでバイパスする肝移植を行ってみたところ、門脈血は良好にバイパスされ腸管のうっ滞は見られず生存した。また無肝期では、肝部下大静脈を摘出して、従来の

能動的バイパスの報告^{6),7)}と同様に、安定した循環動態が簡便に得られるようになった。ヘパリン化親水性カテーテルは6-8万円程度の比較的安価なカテーテルであることも利点の一つである。

肝移植の歴史は古く1963年にStarzlがヒトでの臨床応用を開始した¹¹⁾。肝移植の手術手技には様々な方法がある。一般的に行なわれているのは、同所性あるいは異所性にグラフトを移植する方法である。劇症肝炎症例などではレシピエントの肝が移植後回復してくるため、部分的にレシピエントの肝を温存しながら肝不全の急性期をグラフトで生命維持を図る方法もある。

本邦で行なわれている肝移植は脳死肝の提供が極端に少ないため、ほとんどが生体部分肝移植術である。ブタによる部分肝移植術の報告はいくつかあり¹²⁾⁻¹⁵⁾、我々も以前はドナー肝の左半分を切除して、部分肝をレシピエントに移植してきた。この部分肝移植術は生体肝移植術と同じ手術手技であるが、ブタでは肝静脈の解剖学的差異が問題となる。ブタの肝上部下大静脈はヒトと異なり、全く距離がとれず、横隔膜に癒合している。さらに肝静脈は肝実質内に埋没しており、肝外でのテーピング等の処理は不可能である。よってブタの部分肝移植術では肝実質内で肝静脈同士を吻合することとなり、ヒトでの生体肝移植と異なる手術手技となる。今のところ我々の実験肝移植はヒトでの生体肝移植術のシミュレーションを目的としているので、肝外で静脈吻合を行ないたいと考えている。15 kgのブタの下大静脈は生体部分肝移植術での肝静脈径とほぼ同様であり、またドナーの右心房近くから肝上部下大静脈を切除することで、肝外で吻合する点はヒトでの部分肝移植と類似している。よって最近では肝部下大静脈を含めた全肝移植を行なっている。

結 語

本術式の特徴は、ドナー手術では、右心房から下大静脈を採取することで長い肝上部下大静脈が得られ、グラフトとの吻合が容易であること。レシピエントの無肝期に2本のヘパリン化親水性カテーテルで門脈、下大静脈血の受動的バイパスを行なうことで安全に肝移植が可能となることである。本モデルは実際のヒト生体肝移植術と同じ口径で肝静脈、門脈、肝動脈、胆管の吻合を行なうことができ、実践に近いモデルと考えられた。

文 献

1. Makuuchi M, Kawasaki S, Noguchi T, Hashikura Y, Matsunami H, Hayashi K, et al.: Donor hepatectomy for living related partial liver transplantation. *Surgery* 1993; 113: 395-402
2. Kamada N, Calne RY: Orthotopic liver transplantation in the rat: technique using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage. *Transplantation* 1979; 28: 47-50
3. Moore FD, Wheeler HB, Demissians HV, Smith LL, Balankura O, Abel K, et al.: Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg* 1960; 152: 374-385
4. 堀哲夫: 生体肝移植のシミュレーションとしての動物実験B. プタ. 河原崎秀雄, 佐々木睦男, 幕内雅敏編, 生体肝移植マニュアル. 東京; 中外医学社, 1993: 191-201
5. Monden M, Barters RH, Fortner JG. A simple method of orthotopic liver transplantation in dogs. *Ann Surg* 1982; 195: 110-113
6. 高橋毅: プタ同所性肝移植に関する実験的研究—特に無肝期適正バイパス流量の予測と術中循環動態の変動について—. *北海道医誌* 1987; 62: 616-628
7. 木村純: 温阻血肝を用いたプタ同所性肝移植—温阻血限界と viability 判定の指標について—. *北海道医誌* 1996; 71: 475-487
8. Nakao A, Kano T, Nonami T, Harada A, Ohkura K, Takagi H, et al: Application of an antithrombotic Anthron bypass tube to experimental orthotopic liver transplantation. *Studies on blood coagulation and fibrinolysis. ASAIO Trans* 1986; 32: 503-507
9. Nakao A, Nonami T, Harada A, Kasuga T, Takagi H: Portal vein resection with a new antithrombotic catheter. *Surgery* 1990; 108: 913-918
10. 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* 1982; 20: 547-560
11. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Herrmann TJ, Brittain RS, Waddell WR: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-676
12. Reuvers CB, Terpstra OT, De Groot GH, et al.: Auxiliary transplantation of a partially hepatectomized liver in pig with fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1984; 16: 1236
13. Rossi G, De Carlis L, Doglia M, Fassati LR, Tarenzi L, Galmarini D: Orthotopic transplantation of partially hepatectomized liver in the pig. *Transplantation* 1987; 43: 362-365.
14. Yanaga K, Kishikawa K, Suehiro T, Nishizaki T, Shimada M, Itasaka H, et al.: Partial hepatic grafting: Porcine study on critical volume reduction. *Surgery* 1995; 118: 486-492
15. Kamimura R, Ishizaki N, Suzuki S, Tanaka K, Taira A: Division of donor liver for successful split-liver transplantation in pigs. *Exp Anim* 1997; 46: 315-317

Pig Liver Transplantation Using Passive Bypass of Portal Vein and Inferior Vena Cava

Ichiro Hirai, Koichi Suto, Toshiyuki Moriya, Akira Fuse,
Junko Endo*, Sadaaki Honma*, Kazuo Oowada*, Wataru Kimura

First Department of Surgery, Yamagata University School of Medicine
**Animal Experimental Laboratory, Yamagata University School of Medicine,*
Yamagata 990 - 9585, Japan

ABSTRACT

Liver transplantation is curative treatment for various liver diseases in terminal stage. We report the surgical technique of the liver transplantation in pig model.

Body weight of pigs used in this study was about 15 kg. Operation was performed under general anesthesia.

Donor operation: After laparotomy, common bile duct, hepatic artery, and portal vein were taped and divided. The infra-hepatic vena cava was divided above the renal vein. Because the supra-hepatic vena cava (SHVC) of the pig is very short, the SHVC was divided near the right atrium.

Back table operation: Graft was perfused via portal vein with cold saline added heparin sodium on crushed ice.

Recipient operation: In the pig model, when portal flow is intercepted, general condition, such as blood pressure, becomes worse. Therefore, we used heparinized catheters to maintain both portal and vena cava blood flow. The anastomosis of the supra- and infra-hepatic vena cava, portal vein, hepatic artery, and bile duct were established.

In conclusion, anastomosis of the SHVC became an easy procedure when long SHVC was dissected near the right atrium. Portal and vena cava bypass with heparinized catheters is a convenient option for safe liver transplantation.

Key words: liver transplantation, pig, heparinized catheter