

体外肝灌流に関する研究

岐阜大学医学部第1外科教室 (指導: 稲田 潔 教授)

島 津 栄 一

〔原稿受付: 昭和45年6月11日〕

Experimental Studies on the Ex-vivo Liver Perfusion

by

EIICHI SHIMAZU

Ist Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

(Chief: Prof. Dr. KIYOSHI INADA)

The present study was carried out to investigate whether temporarily perfused ex-vivo homologous or heterologous liver would function to support patients with hepatic coma. At first, function of canine and porcine liver was studied comparatively when perfused with homologous or heterologous blood. Secondly, influences of the ex-vivo homologous or heterologous liver perfusion upon normal dogs were studied. Thirdly, dogs with hepatic coma induced by an end-to-side portacaval shunt (Eck's fistula) associated with ligation of the hepatic artery were subjected to the ex-vivo perfusion of homologous or heterologous liver.

Results thus obtained were as follows.

1. In the perfusion of isolated canine liver with homologous blood, bile was produced satisfactorily, loaded BSP and NH_3 were extracted promptly, blood glucose level was elevated, and levels of pyruvate, lactate, and alpha-keto-glutarate were inclined to elevate.
2. In the perfusion of isolated porcine liver with heterologous blood such as canine or human, hepatic blood flow and bile secretion were much in amounts, clearance of BSP and NH_3 was better, production of intermediate metabolites of glucose was less in the use of human blood than those in the use of canine blood. This suggests that human blood would be more suitable than canine blood when porcine liver is perfused with heterologous blood.
3. In normal dogs, when undergone ex-vivo perfusion with canine or porcine liver, transient hypotension was noted in the initial stage of the perfusion, which was relieved by blood transfusion.

Hepatic blood flow and bile production were much in amounts and blood glucose level was higher in case of homologous liver rather than in case of heterologous liver. No marked changes in the production of intermediate metabolite of glucose were found in either homologous or heterologous liver. Ammonium was released from inadequately perfused portion of the porcine liver, whereas removal of load-

- ed Ammonium was adequate in the perfused canine liver.
4. In dogs with hepatic coma, when undergone ex-vivo perfusion with canine or porcine liver, transient hypotension was noted in the initial stage of the perfusion. Elevated blood ammonium level noted prior to the ex-vivo perfusion was decreased, and blood glucose level was elevated by the ex-vivo perfusion with either homologous or heterologous liver. Recovery from hepatic coma was noted in all five cases perfused with canine liver and in three out of five cases perfused with porcine liver. Since human blood is more suitable than canine blood in the perfusion of porcine liver as stated above, this result indicates that better effects would be expected in the clinical application of the ex-vivo porcine liver perfusion than in experimental animals. In clinical application, however, special attention should be paid to the facts that porcine protein originated from perfused liver was present in canine and human blood after porcine liver perfusion.
 5. As for serum enzymes, an increase of both s-GOT and s-GPT, and no marked changes in serum alkaline phosphatase were observed in either ex-vivo perfusion of canine liver, in normal or comatous dogs with ex-vivo liver perfusion.

目 次

I 緒 言

II 実験方法

〔1〕 実験動物

〔2〕 手術方法

1) 肝摘出手技

2) 乏血肝犬作製法

〔3〕 体外肝灌流方法

1) 摘出犬肝の同種血液による灌流

2) 摘出豚肝の異種血液による灌流

3) 正常犬の同種, 異種肝交叉灌流

4) 乏血肝犬の同種, 異種肝交叉灌流

〔4〕 検査方法

1) 肝機能検査

2) 血液pH血液ガス分析

3) 糖代謝検査

4) 組織学的検査法

5) 免疫学的検査法

III 実験成績

〔1〕 摘出犬肝の同種血液による灌流

〔2〕 摘出豚肝の異種血液による灌流

1) 摘出豚肝の犬血液による灌流

2) 摘出豚肝の豚血液による灌流

〔3〕 正常犬の同種, 異種肝交叉灌流

1) 正常犬の犬肝交叉灌流

2) 正常犬の豚肝交叉灌流

〔4〕 乏血肝犬の同種, 異種肝交叉灌流

1) 乏血肝犬の犬肝交叉灌流

2) 乏血肝犬の豚肝交叉灌流

〔5〕 灌流肝の組織学的所見

〔6〕 免疫電気泳動所見

IV 考 按

V 総括ならびに結論

I 緒 言

薬物療法に反応しない重篤な肝不全の治療は、肝機能の多様・複雑性のため、人工腎臓のごとく物理・化学的方法で代行¹⁾させることは困難であり、生物学的方法に頼らなければならない。その1つとして肝移植が試みられているが、移植そのものが免疫学的に解決されていない現在では、まだ一般に是認しうる治療法としては確立されていない。肝移植以外の手段として

は、交換輸血、交叉循環、異種または同種肝交叉灌流法などが挙げられる。

Lee²⁾ (1958) らが肝性昏睡患者に交換輸血を行なって以来、50例に近い臨床例³⁾が報告されているが、本法は多量の同型新鮮血を要し、しかも頻回の施行を必要とするのが大きな欠点である。

Joyeuse⁴⁾, Stewart⁵⁾ (1963) らは実験的に無肝犬と正常犬と交叉循環し延命効果を認め、Burnell⁶⁾ (1965) やHume⁷⁾ (1969) は、本法を臨床例に試み、肝性昏睡

患者を覚醒させたという。しかし、これは免疫学的反応や、recipient より donor への感染の危険があり安易には応用し難い。

Otto⁸⁾ (1958) らは実験的に、犬に高アンモニア血症をつくり、これが犬肝交叉灌流で正常化することを報告し、Eiseman⁹⁾ (1965) らは摘出豚肝が人血液で灌流しても十分に機能を営むことを認め、臨床的に肝性昏睡患者に豚肝交叉灌流を試み、また Sen¹⁰⁾ (1966) らは人の屍体肝交叉灌流を行ない、いずれもその有効性を実証した。本法でも灌流血液中に灌流肝由来の蛋白が証明され¹¹⁾¹²⁾、免疫学的な問題は残されているが、その後若干の追試があり、最近では本法により肝性昏睡より脱し退院するまでに回復した症例¹³⁾¹⁴⁾も報告されている。

肝交叉灌流は可逆的肝病変に伴う末期的肝性昏睡にさいし肝病変が軽快するまでの一時的代用肝としてもっとも有望であるが、さらに肝移植の前処置として recipient の状態の改善あるいは移植中・後の recipient の生命維持に不可欠な方法としてもその有用性が期待される。そこで著者は肝交叉灌流について基礎的検討を加える目的で、まず摘出肝の同種あるいは異種血灌流による肝機能の変動を追求し、次に正常犬に及ぼす同種あるいは異種肝交叉灌流の影響を観察し、さらに機能的無肝犬に同種あるいは異種肝交叉灌流を行ない、その治療的効果ならびに副作用などについて検索した。

Ⅱ 実験方法

〔1〕 実験動物

雑種成犬約120頭を用い、そのうち肝 donor 犬として体重8~17kg の成犬を、交叉灌流犬には10~20kg の成犬を、血液 donor には体重7~15kg の成犬を用いた。

そのほか体重8~30kg の Landrace 種の仔豚22頭を肝 donor として用い、健康な成人30名より採集した新鮮血約10000ml を灌流血として用いた。

〔2〕 手術方法

1) 肝摘出手技

肝 donor 犬は thiopental sodium (Ravonal) の静脈注射による麻酔導入後、気管内挿管を行ない酸素で人工呼吸を持続した。

肝 donor 豚も同様の麻酔後、ただちに気管切開を行ない挿管した。

正中切開で開腹し、まず肝門部に1%プロカイン

10ml を十分に浸潤させた後、肝腎靱帯、左肝三角靱帯を切離し、胆管を剥離、結紮して切断、胃十二指腸動脈を結紮切断した、次に門脈、肝固有動脈、肝下部大静脈をそれぞれ剥離した。ヘパリン 2mg/kg を静脈内注射後、門脈、肝動脈にそれぞれ内径にほぼ一致するビニールあるいはポリエチレンチューブを挿入し、常温の乳酸リンゲル液をそれぞれ 200mmH₂O, 70mmHg の圧で注入しつつ、右第7肋間で開胸する。横隔膜上5cmの部で下大静脈を切断、横隔膜を肝近位で全周切離、肝下部大静脈を結紮切断して肝摘出を終了し、肝上部の下大静脈に cannulation を行ない、総胆管にポリエチレン管を挿入し、胆嚢管を結紮する。

引き続き乳酸リンゲル液 3000~4000ml で肝が蒼白色になり、肝よりの流出液が透明になるまで灌流脱血を行なった後、灌流装置に接続した。なお乳酸リンゲル液 500ml 中にヘパリン 25mg, 2%プロカイン 25ml を添加した。

2) 乏血肝犬の作製法

Thiopental Sodium 静脈麻酔下に上腹部正中切開で開腹、門脈と下大静脈を端側吻合し、ただちに肝動脈を結紮し、腹壁を縫合閉鎖する。乏血肝犬はふつう2~3時間後に昏睡状態となり、呼吸麻痺をきたし死亡する。したがって肝動脈結紮後2~3時間を経過し、昏睡に陥った時に、同種あるいは異種肝を用いて交叉灌流を行なった。

〔3〕 体外肝灌流方法

1) 摘出犬肝の同種血液による灌流

他の犬より採取した約2000ml の新鮮血にヘパリン 100mg, 0.3mol THAM 50ml, およびクエン酸アンモン 50mg を加えて灌流回路に充填した。

灌流装置は図1に示すごとく、東京女子医大式水平円板型 Oxygenater で酸素化された血液を rotary pump で熱交換器を経て、門脈、肝動脈に送る。門脈圧は 200~250mmH₂O となるように第1ポンプを調節し、肝動脈圧は 100~120mmHg となるように第2ポンプを調節した。肝を灌流した血液は下大静脈に挿入したチューブより自然落差により酸化槽に導いた。人工心肺の吹送ガスは純酸素95%, CO₂ 5% の混合ガスを用い、その流量は 1000ml/min とした。また熱交換器および恒温槽により灌流血の温度を38℃に保持した。

2) 摘出豚肝の異種血液による灌流

健康と思われる犬あるいは同一血液型の成人より採取した新鮮血 約2000ml にヘパリン 100mg, 0.3mol

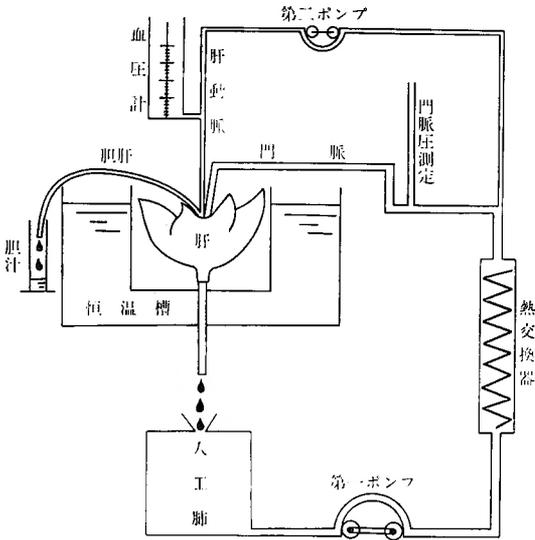


図1 肝灌流装置

THAM 50ml を加えて灌流血とし、摘出豚肝を灌流装置に接続し、上記と同条件で3時間灌流した。

3) 正常犬の同種、異種肝交叉灌流

同種肝交叉灌流では、実験犬として体重12~14kgの

雑種成犬を、肝 donor 犬として体重 8~12kg の雑種成犬 (実験犬より 2~5kg 体重の少ないもの) を選んだ。

異種肝の交叉灌流では、実験犬は体重 12~20kg のものを、肝 donor には体重 8~10kg の仔豚を用いた。

実験犬に thiopental sodium の静脈麻酔下に気管内挿管し、左右大腿動脈、右大腿静脈を露出し、ヘパリン 2mg/kg を静脈内に投与した後、それぞれに, cannulation を行なった。図2の如く、右大腿動脈を摘出肝の門脈と接続し、スクリュークランプで回路をきめて門脈圧を 250mmH₂O 以下に調節し、また左大腿動脈と肝動脈を接続し、肝動脈流入圧測定のためその間にY字管を挿入した。肝を灌流し下大静脈に流出した血液は貯留槽に集め、ポンプで熱交換器を経て右大腿静脈に還流した。回路の充填血液には他の犬より採取した約400~500ml の新鮮血を用いた。なお肝は 38°C の恒温槽内に置いた。

4) 乏血肝犬の同種、異種肝交叉灌流

乏血肝犬の作製には 12~20kg の大きな成犬を用い、肝 donor には 8~13kg の成犬あるいは 10~20kg の仔豚を用いた。

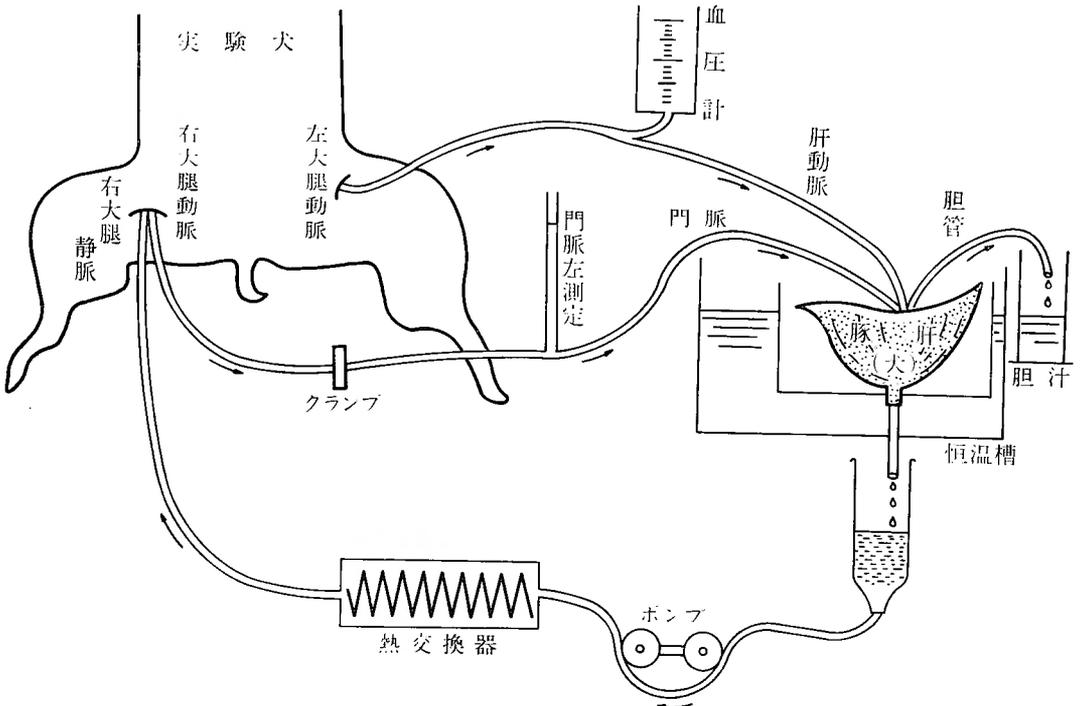


図2 正常犬、乏血肝犬の交叉灌流装置

Eck 瘻を作成し、肝動脈を結紮した乏血肝犬は、約30分後には麻酔より覚醒し、体を動かし、起立しようとしてもがくようになるが、約2時間後には体動はなくなり昏睡に陥る。犬が昏睡に陥った後、左右大腿動脈、右大腿静脈を露出し、ヘパリン 2mg/kg を静脈注射した後cannulation を行ない、犬肝あるいは豚肝を用いて、正常犬の交叉灌流と同様に2時間灌流した。

〔4〕 検査方法

灌流中は30分間隔で、肝流入血 (門脈血)、肝流出血 (下大静脈血) を採血し、以下の項目について検査した。

1) 肝機能検査

血中アンモニア窒素値: Seligson・Bessman法

アンモニア負荷試験: クエン酸アンモン 50mg を灌流血液中に負荷し、以後血中アンモニア窒素値を上記方法で測定した。

BSP 負荷試験: 5% bromsulfalein 水溶液 (ヘパトサルファレイン—第一製薬) 2.5ml を灌流血液中に負荷し、その血中残余率を Rosenthal 法で測定した。

血清 GOT } Reitman-Frankel法の
血清 GPT } Sigma-Frankel変法
血流アルカリフォスファターゼ: Kind-King法

2) 血液 pH, 血液ガス分析

血液 pH }
血液 O₂ 分圧 } 検電的測定法 (Astrup 装置)
血液 CO₂ 分圧 }

3) 糖代謝検査

血糖: O-toluidine boric Acid法
ピルビン酸: Friedman & Haugen・清水変法
α-ケトグルタル酸: 同上
乳酸: Barker-Summerson法

4) 組織学的検査法

10% フォルマリン固定, パラフィン包埋,
hematoxylin-eosin 染色後鏡検

5) 免疫学的検査法

抗豚あるいは抗人血清を用い Scheidegger¹⁵⁾ の micromethod により免疫電気泳動を行ない、標準血清の分割と比較し同定を行なった。

Ⅲ 実験成績

〔1〕 摘出犬肝の同種血液による灌流

表1のごとく、灌流に使用した肝の重量は平均312g

表1 摘出犬肝の犬血液による灌流

実験犬 No.	体重 kg	肝重量 g	流量 ml/g/min	門脈圧 mmH ₂ O	胆汁量 ml/100g/h
D 1	15	350	0.77	200	1.5
D 2	17	350	0.63	200	3.1
D 3	10	280	0.72	230	2.5
D 4	12.5	320	0.78	200	1.7
D 5	10	260	0.68	300	2.6
平均	12.5	312	0.72	226	2.28

で、肝血流量は平均 0.72ml/g 肝重量 /min (以下 ml/g/min で示す) であった。

門脈圧は、灌流開始時 200mm H₂O に調節したが2例では2時間後より上昇し、うち1例では300mm H₂O に達した。

灌流肝は肉眼的にやや腫大したが、灌流終了までほぼ正常肝と同様の色調を保った。

胆汁分泌量は、第1時間 10ml/h, 第2時間 7.2ml/h, 第3時間 5.6ml/h で、平均胆汁分泌量は肝 100g 当り 2.28ml/h であった。

血液 pH (図3) は、灌流開始時に肝流入血 7.26~7.52, 平均 7.39, 肝流出血 6.91~7.26, 平均 7.15 であり、30分後には、肝流入血 6.98~7.44, 平均 7.21, 肝流出血 7.00~7.42, 平均 7.18 となり、肝流入血では低下したが肝流出血では著変を認めなかった。その後は肝流入出血ともに著変を示さず、2時間後に肝流入血 6.96~7.36, 平均 7.21, 肝流出血 6.91~7.28, 平均 7.15, 3時間後に肝流入血 6.91~7.32, 平均 7.18, 肝流出血 6.85~7.27, 平均 7.13 であった。

血液 Po₂, Pco₂ の変化は図3のごとくで、肝流入血の Po₂ 較差は、灌流開始時 70mmHg, 30分後 374.3mmHg, 1時間後 406.5mmHg, 2時間後 374.1mmHg, 3時間後 358.0mmHg であり、Pco₂ 較差は、灌流開始時 7.7mmHg, 30分後 2.7mmHg, 1時間後 6.4mmHg, 2時間後 8.0mmHg, 3時間後 6.2mmHg であった。

アンモニア負荷による血中 NH₃-N 値 (図4) は、灌流開始時に肝流入血 4.50~7.46r/ml, 平均 5.88r/ml, 肝流出血 2.19~2.58r/ml, 平均 2.39r/ml で、30分後には著明に低下し、肝流入血 1.84~3.50r/ml, 平均 2.28r/ml, 肝流出血 1.22~2.00r/ml, 平均 1.64r/ml になったが、それ以後は著変を示さず、3時間後に肝流入血 1.76~2.18r/ml, 平均 1.95r/ml, 肝流出血 1.62~1.84r/ml, 平均 1.70r/ml であった。

BSP 負荷試験では、その血中残余率 (図4) は、灌

流開始時60~80%, 平均 66.7%, 30分後 10~20%, 平均 13.3%, 1時間後 5~10%, 平均 8.3% であつた。

血糖値(図5)は, 灌流開始時に肝流入血57~98mg/dl, 平均 76.2mg/dl, 肝流出血 129~250mg/dl, 平均 187.5mg/dl で, 以後著明に上昇し, 1時間後に肝流入

血 173~358mg/dl, 平均 206.3mg/dl, 肝流出血 191~353mg/dl, 平均 212.5mg/dl, 2時間後に肝流入血 170~361mg/dl, 平均 182mg/dl, 肝流出血 185~280mg/dl, 平均 232.3mg/dl, 3時間後に肝流入血 154~187mg/dl, 平均 172mg/dl, 肝流出血 116~258mg/dl, 平均 182.0mg/dl であつた。

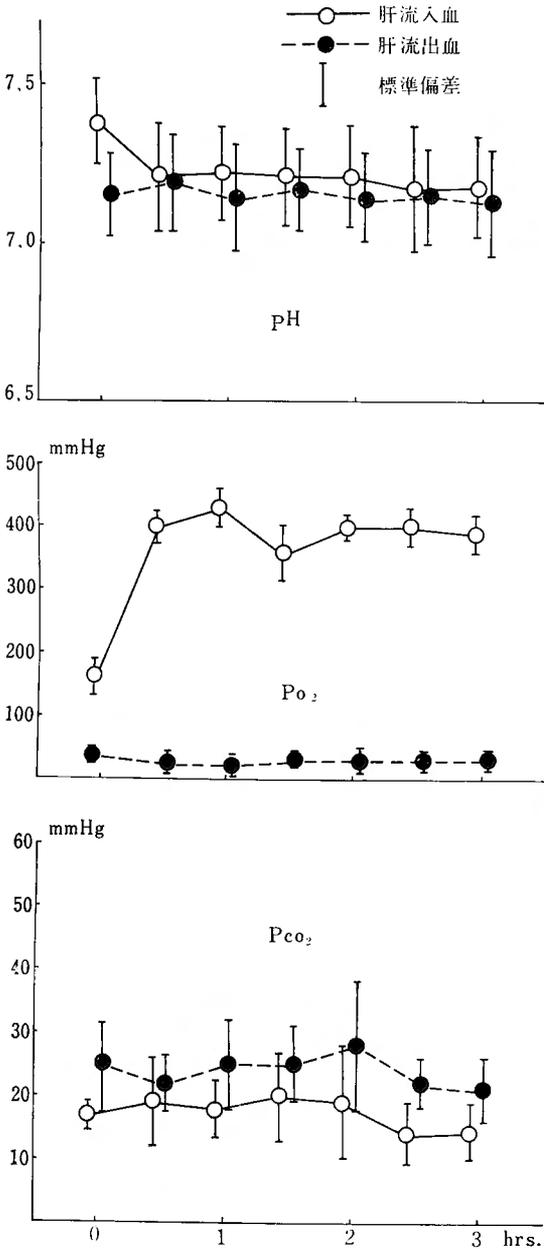


図3 犬肝体外灌流時の血液 pH, P_{O_2} , P_{CO_2}

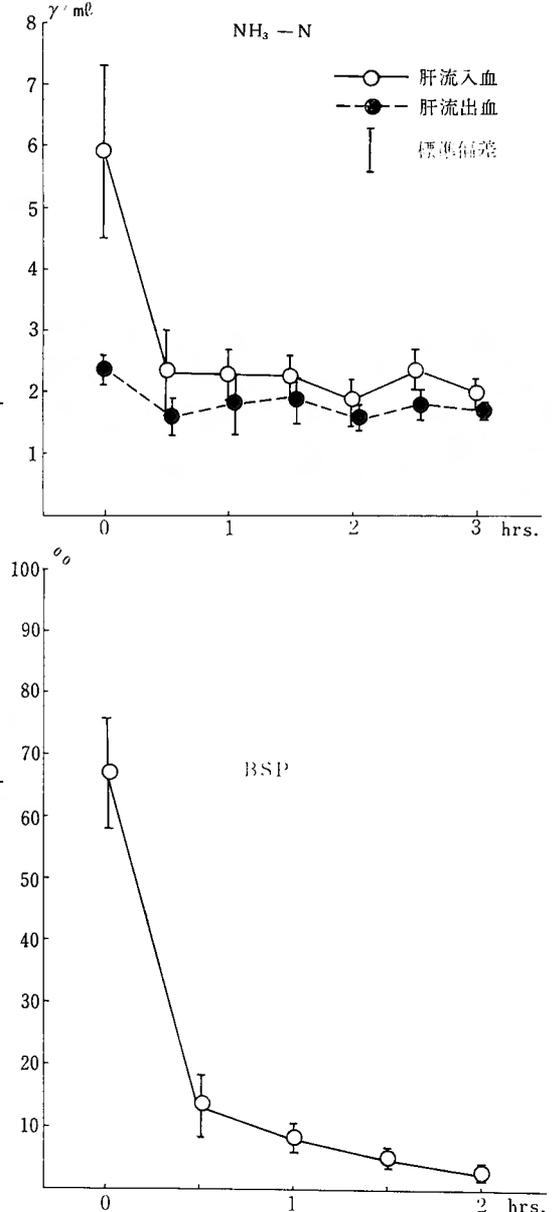


図4 犬肝体外灌流時のアンモニア, BSP クリアランス

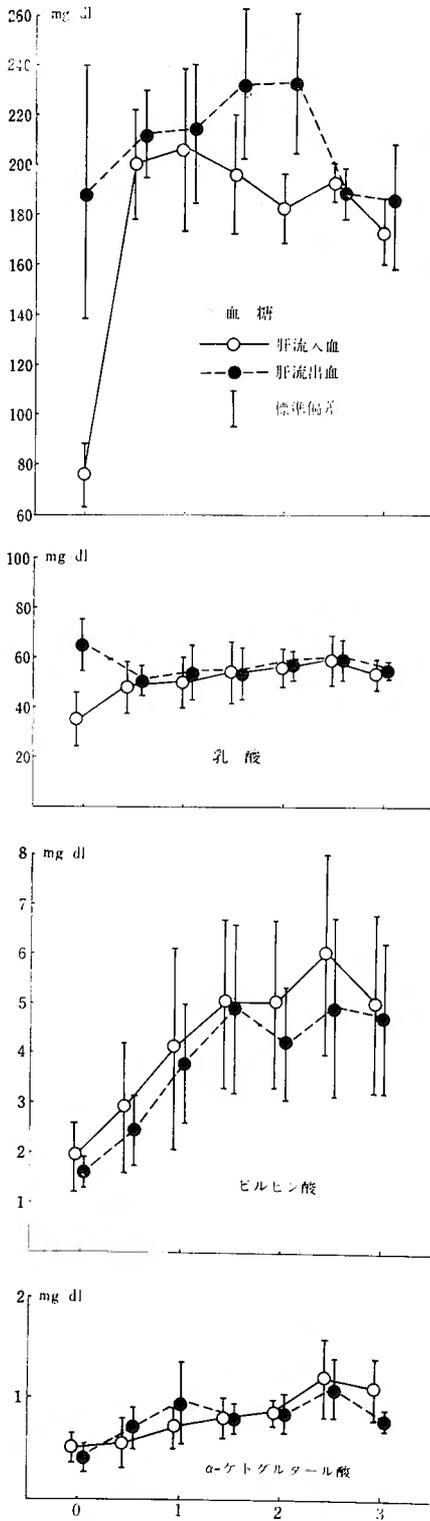


図5 犬肝体外灌流時の糖代謝産物

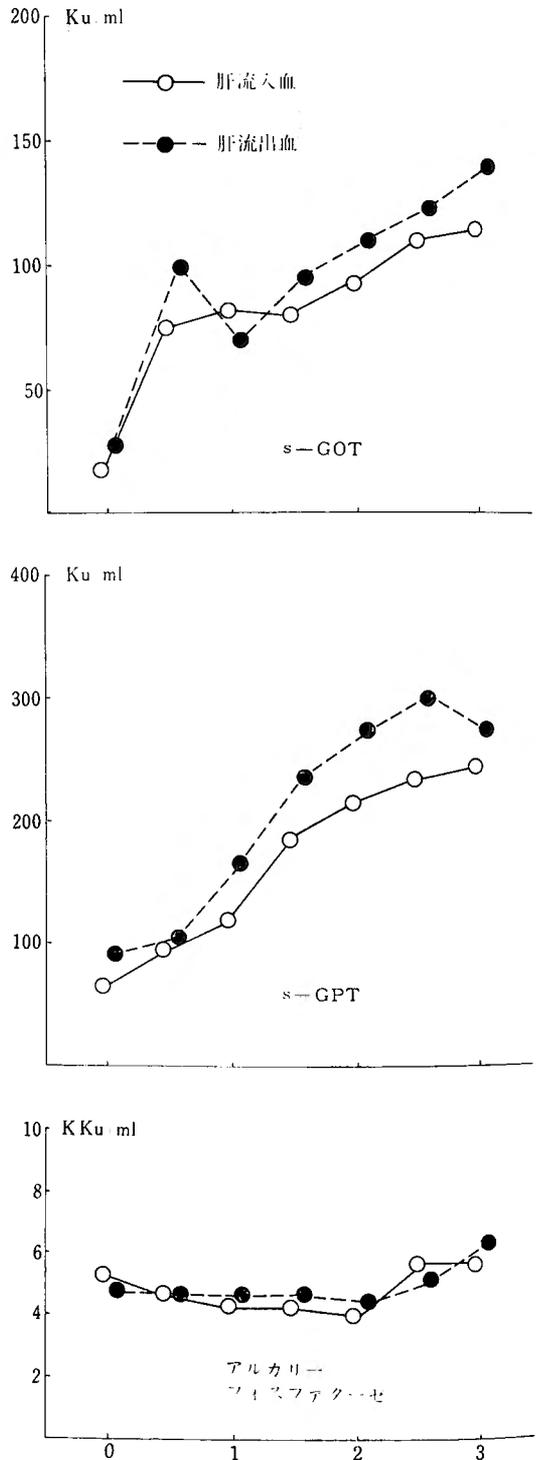


図6 犬肝体外灌流時の血清酵素

乳酸値(図5)は、灌流開始時に肝流入血 17.1~59.5mg/dl, 平均 35.1mg/dl, 肝流出血 52~79mg/dl, 平均 65.5mg/dl で、以後上昇の傾向を示し、1時間後に肝流入血 36.5~65.5mg/dl, 平均 50.0mg/dl, 肝流出血 37.4~74.5mg/dl, 平均 53.4mg/dl, 2時間後に肝流入血 45.0~64.0mg/dl, 平均 56.2mg/dl, 肝流出血 50.3~65.5mg/dl, 平均 57.6mg/dl, 3時間後に肝流入血 43.0~60.3mg/dl, 平均 52.7mg/dl, 肝流出血 48.7~68.2mg/dl, 平均 55.2mg/dl であった。

ピルビン酸値(図5)は、灌流開始時に肝流入血 1.00~2.90mg/dl, 平均 1.88mg/dl, 肝流出血 1.10~1.80mg/dl, 平均 1.56mg/dl であり、以後著明に上昇し、1時間後に肝流入血 2.20~6.92mg/dl, 平均 4.08mg/dl, 肝流出血 1.43~7.70mg/dl, 平均 3.80mg/dl, 2時間後に肝流入血 2.10~7.40mg/dl, 平均 4.88mg/dl, 肝流出血 1.82~6.78mg/dl, 平均 4.22mg/dl, 3時間後に肝流入血 2.54~6.86mg/dl, 平均 5.00mg/dl, 肝流出血 2.76~6.50mg/dl, 平均 4.77mg/dl であった。

α -ケトグルタル酸値(図5)は、灌流開始時に肝流入血 0.25~0.62mg/dl, 平均 0.50mg/dl, 肝流出血 0.23~0.60mg/dl, 平均 0.43mg/dl で、以後上昇の傾向を示し、1時間後に肝流入血 0.46~0.90mg/dl, 平均 0.73mg/dl, 肝流出血 0.52~1.60mg/dl, 平均 0.95mg/dl, 2時間後に肝流入血 0.63~0.95mg/dl, 平均 0.85mg/dl, 肝流出血 0.67~1.19mg/dl, 平均 0.86mg/dl, 3時間後に肝流入血 0.74~1.50mg/dl, 平均 1.11mg/dl, 肝流出血 0.7~0.89mg/dl, 平均 0.81mg/dl であった。

s-GOT(図6)は、灌流開始時に肝流入血 12~25Ku/ml, 平均 17Ku/ml, 肝流出血 16~38Ku/ml, 平均 27.7Ku/ml で、30分後に著明に上昇し、肝流入血 26~136Ku/ml, 平均 76Ku/ml, 肝流出血 25~210Ku/ml, 平均 100.7Ku/ml であった。以後徐々に上昇し、2時間後に肝流入血 29~144Ku/ml, 平均 93.3Ku/ml, 肝流出血 62~144Ku/ml, 平均 111.3Ku/ml, 3時間後に肝流入血 53~194Ku/ml, 平均 114.7Ku/ml, 肝流出血 76~240Ku/ml, 平均 141.7Ku/ml であった。

s-GPT(図6)は、灌流開始時に肝流入血 23~108Ku/ml, 平均 65Ku/ml, 肝流出血 29~132Ku/ml, 平均 91Ku/ml で、以後著明に上昇し、1時間後に肝流入血 116~214Ku/ml, 平均 121.6Ku/ml, 肝流出血 75~224Ku/ml, 平均 164.7Ku/ml, 2時間後に肝流入血 96~272Ku/ml, 平均 216.7Ku/ml, 肝流出血 200~370Ku/ml, 平均 275.3Ku/ml, 3時間後に肝流入血 208~284Ku/ml, 平均 246Ku/ml, 肝流出血 270~28

4Ku/ml, 平均 277Ku/ml であった。

アルカリフォスファターゼ(図6)は、灌流開始時に肝流入血 3~8.5KKu/ml, 平均 5.3KKu/ml 肝流出血 2~9KKu/ml, 平均 4.8KKu/ml であり、2時間後までは著変を認めないが、それ以後はやや上昇し、3時間後に肝流入血 4~7.5KKu/ml, 平均 5.7KKu/ml, 肝流出血 5~7.5KKu/ml, 平均 6.3KKu/ml であった。

小括

摘出犬肝を犬血液で灌流した場合、胆汁の分泌は2時間までは良好であるが、3時間目には低下した。

血液 pH は灌流早期に低下し acidosis になった。肝流出血の P_{O_2} , P_{CO_2} 較差は3時間後も灌流開始時とほぼ同様の値を維持し、肝で O_2 消費, CO_2 産生のあることを示した。

BSP 負荷試験では30分後の血中残余率は 13.3% であり、アンモニア負荷試験では、負荷直後血中 NH_3 -N 値は 5.88 γ /ml であったが、30分後には 2.28 γ /ml に低下し、また3時間後もアンモニア除去能のあることを示した。

血糖値は著明に上昇し、肝流入血よりも肝流出血で高く、肝より糖が放出されることを示した。

乳酸、 α -ケトグルタル酸は灌流中徐々に上昇する傾向にあり、ピルビン酸も上昇した。

s-GOT, s-GPT は著明に上昇し、アルカリフォスファターゼは灌流後期にやや上昇したが正常範囲内にとどまった。

〔2〕 摘出豚肝の異種血液による灌流

実験に先立ち、豚5頭、犬5頭より採取した血液間で交叉試験を行なったが、いずれも凝集反応は認められなかった。人血液(A, B, O, AB型, 各5名)と豚血液との交叉試験では、豚の血球はすべての型の人血清で凝集されるが、豚の血清ではどの型の人血球も凝集されなかった。

1) 摘出豚肝の犬血液による灌流

表2のごとく、実験に使用した豚肝の重量は平均 746g で、肝血流量は 0.44ml/g/min であった。門脈圧は 300mmH₂O をこえたものが5例中3例あり、うち2例では 350mmH₂O に達した。

灌流肝は、肉眼的に灌流開始後1時間位より腫脹が著明となり、2時間位より肝の辺縁部に斑状に暗紫色の部分が出現し始め、漸次拡大する傾向にあった。しかし灌流終了時でも大部分は正常肝の色調であった。

胆汁分泌量は、第1時間 5.5ml/h, 第2時間 8.3ml

表2 摘出豚肝の犬血液による灌流

実験豚 No.	体重 kg	肝重量 g	流量 ml/g/min	門脈圧 mmH ₂ O	胆汁量 ml/100g/h
P 1	25	700	0.5	300	1.5
P 2	30	830	0.36	300~350	0.3
P 3	26	750	0.44	250~350	0.8
P 4	25	700	0.43	250	0.7
P 5	25	750	0.46	200~250	1.0
平均	24.2	746	0.44	200~350	0.86

/h, 第3時間 3.3ml/h で, 平均胆汁分泌量は肝100g 当り 0.86ml/h であった。

血液 pH (図7) は, 灌流開始時に肝流入血 7.26~7.55, 平均 7.45, 肝流出血 6.98~7.27, 平均 7.08 で, 30分後には著明に低下し, 肝流入血 6.98~7.12, 平均 7.05, 肝流出血 7.00~7.07, 平均 7.03 であった。以後も徐々に低下する傾向を示し, 2時間後に肝流入血 6.91~6.97, 平均 6.93, 肝流出血 6.90~6.91, 平均 6.90, 3時間後に肝流入血 6.82~6.92, 平均 6.87, 肝流出血 6.78~6.85, 平均 6.82 であった。

犬血液の場合

人血液の場合

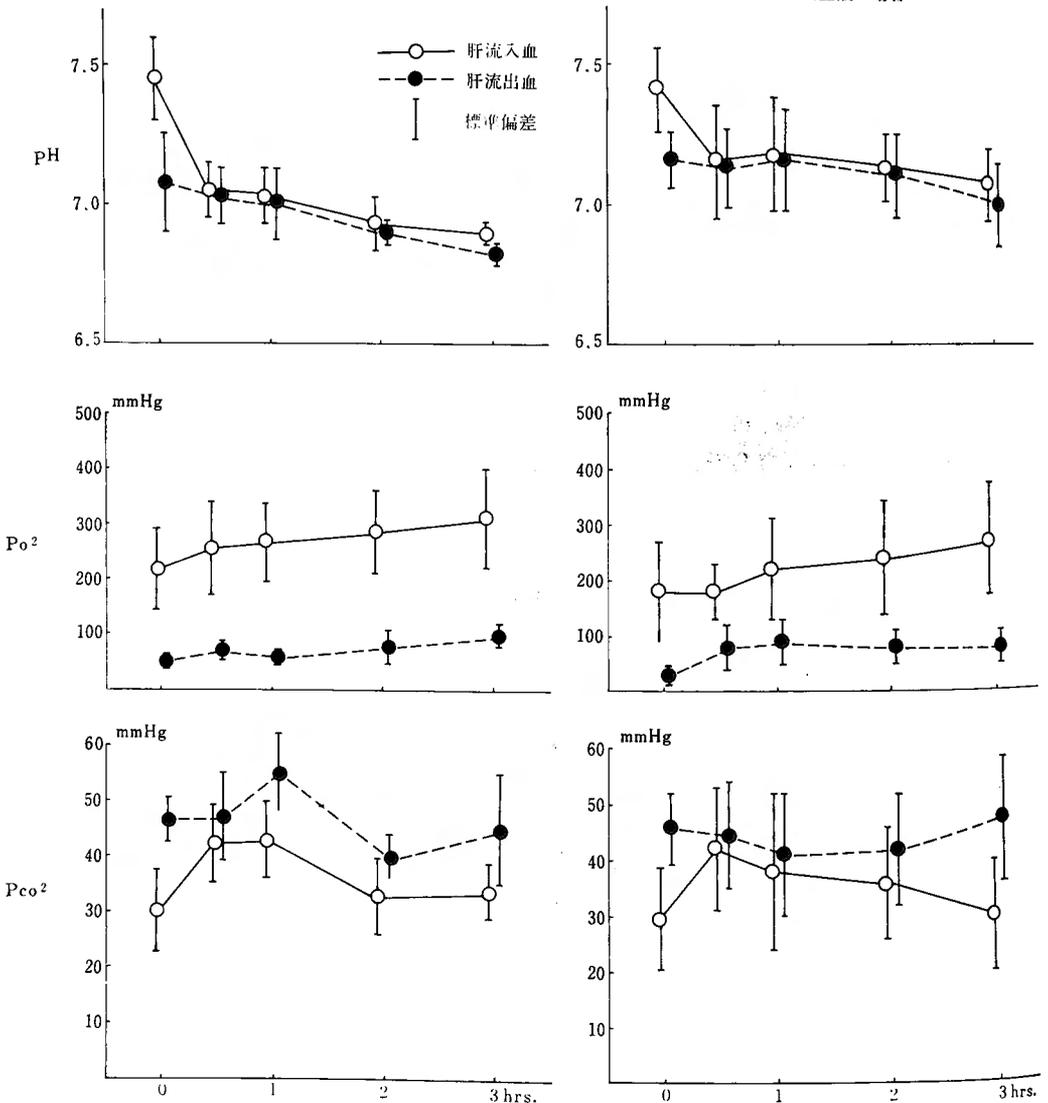


図7 摘出豚肝の異種血液による灌流時の血液 pH, Po₂, Pco₂

血液 P_{O_2} , P_{CO_2} の変化は図7のごとくであり、肝流出入血の P_{O_2} 較差は、灌流開始時 162mmHg, 1時間後 204mmHg, 2時間後 206mmHg, 3時間後 207mmHg で、 P_{CO_2} 較差は、灌流開始時 16.3mmHg, 1時間後 12.9mmHg, 2時間後 7mmHg, 3時間後 11.1mmHg であった。

アンモニア負荷による血中 NH_3-N 値 (図8) は、灌流開始時に肝流入血 3.98~5.07r/ml, 平均 4.36r/ml, 肝流出血 1.27~3.61r/ml, 平均 2.17r/ml で、1時間

後には著明に低下し、肝流入血 1.45~2.90r/ml, 平均 2.03r/ml, 肝流出血 0.98~2.28r/ml, 平均 1.77r/ml であったが、以後はむしろ徐々に上昇する傾向を示し、2時間後に肝流入血 2.28~3.18r/ml, 平均 2.75r/ml, 肝流出血 2.62~2.70r/ml, 平均 2.66r/ml, 3時間後に肝流入血 1.96~3.36r/ml, 平均 2.65r/ml, 肝流出血 1.72~2.96r/ml, 平均 2.34r/ml であった。

BSP 負荷試験では、その血中残余率 (図8) は、灌流開始時60~80%, 平均68%で、30分後30~50%,

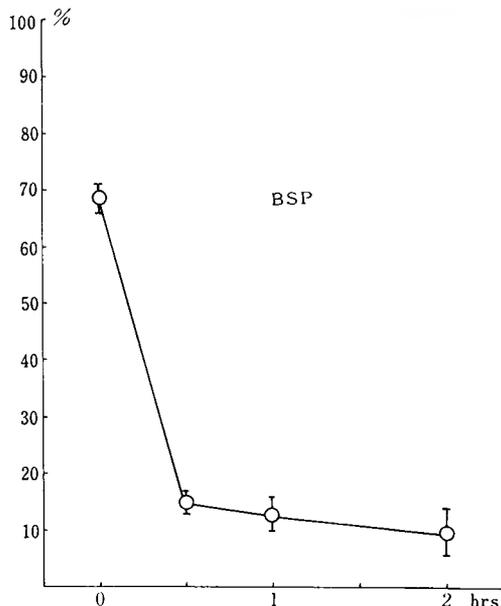
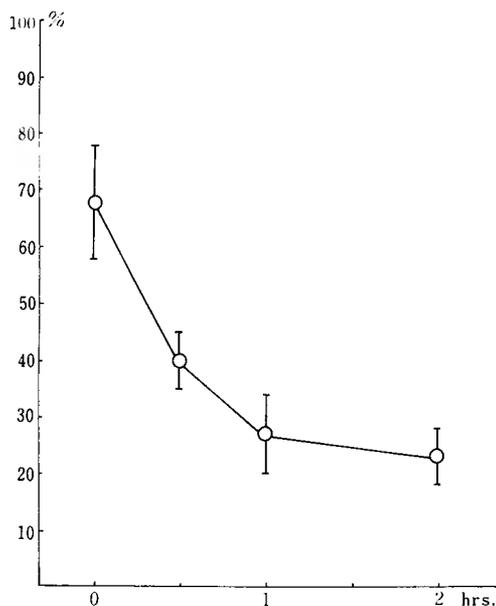
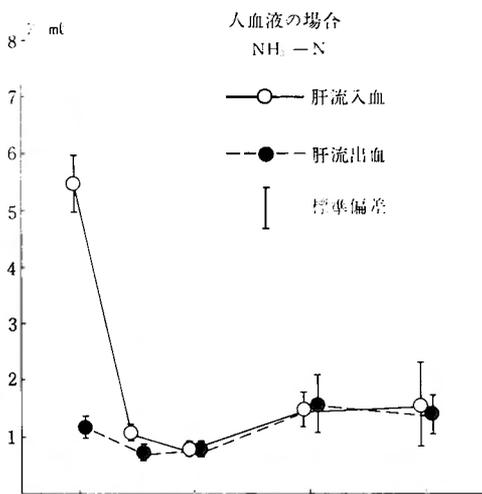
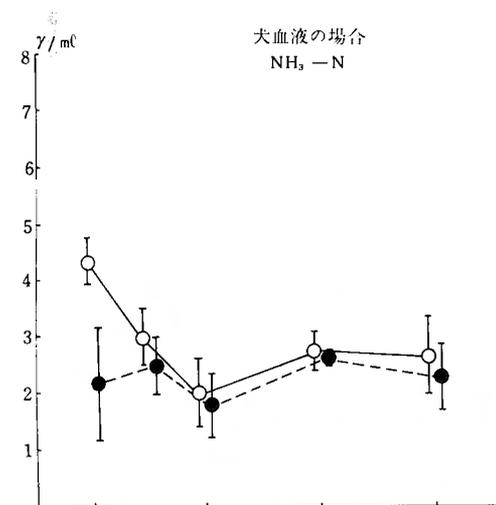


図8 摘出豚肝の異種血液による灌流時のアンモニア, BSPクリアランス

平均40%, 1時間後15~40%, 平均27%であった。

乳酸値 (図9) は, 灌流開始時に肝流入血 19.0~40.5mg/dl, 平均 29.1mg/dl, 肝流出血 16.5~53.0mg/dl, 平均 32.5mg/dl で, 30分後著明に上昇し, 肝流入血 44.0~59.0mg/dl, 平均 50.7mg/dl, 肝流出血 48.9~61.0mg/dl, 平均 53.3mg/dl, であった。以後も上昇し, 2時間後に肝流入血 2.78~71.8mg/dl, 平均 56.9mg/dl, 肝流出血 38.5~79.0mg/dl, 平均 65.0mg/dl, 3時間後に肝流入血 55.0~105.0mg/dl, 平均 82.5mg/dl, 肝流出血 48.0~105.0mg/dl, 平均 79.4mg/dl であった。

ピルビン酸値 (図9) は, 灌流開始時に肝流入血 1.11~3.00mg/dl, 平均 1.95mg/dl, 肝流出血 1.17~1.60mg/dl, 平均 1.37mg/dl であり, 以後上昇し, 1時間後に肝流入血 2.12~5.80mg/dl, 平均 2.47mg/dl, 肝流出血 2.15~2.85mg/dl, 平均 2.42mg/dl, 2時間後に肝流入血 3.22~5.80mg/dl, 平均 4.21mg/dl, 肝流出血 3.30~6.42mg/dl, 平均 4.41mg/dl, 3時間後に肝流入血 2.40~7.35mg/dl, 平均 4.94mg/dl, 肝流出血 2.80~8.57mg/dl, 平均 5.31mg/dl であった。

α -ケトグルタル酸値 (図9) は, 灌流開始時に肝

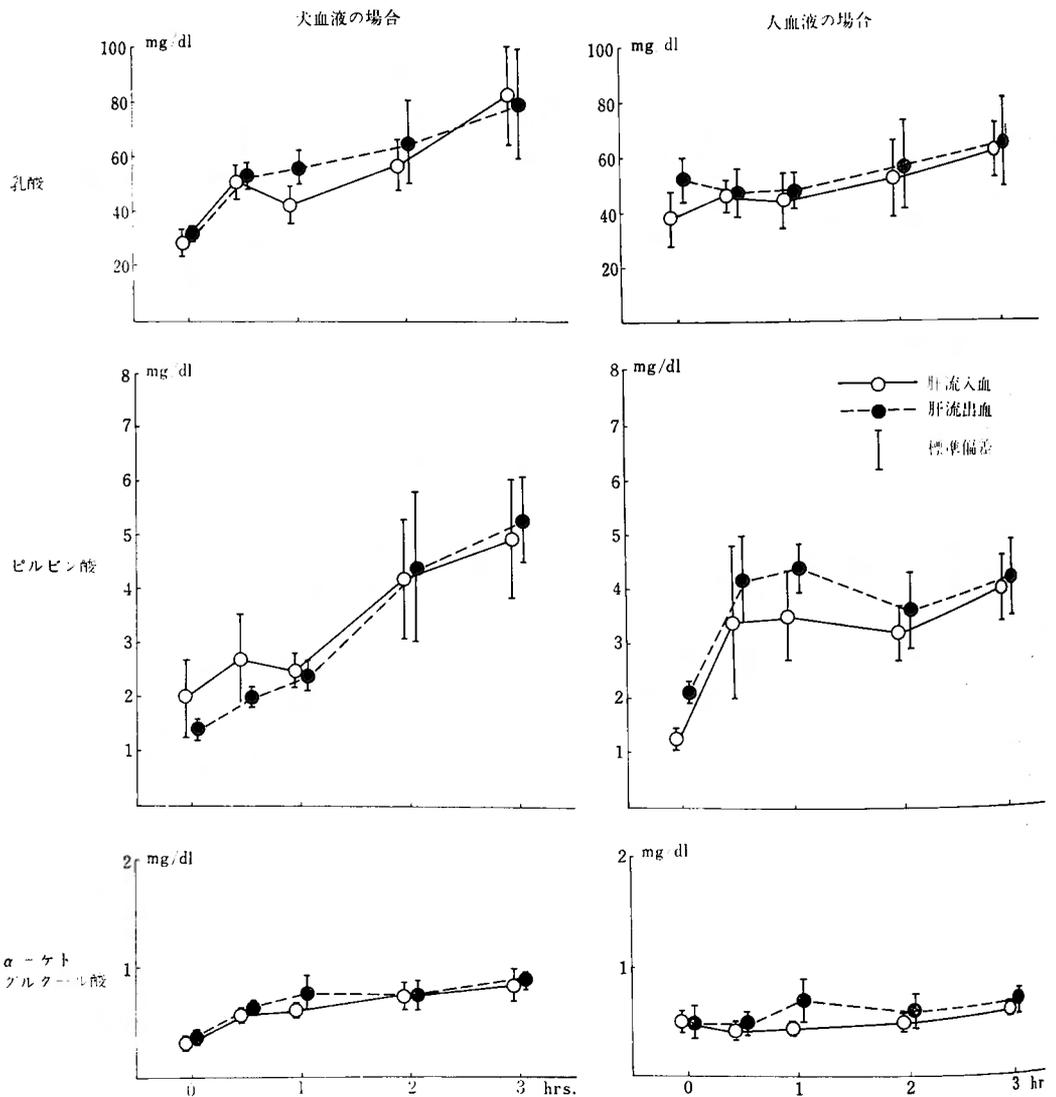


図9 摘出豚肝の異種血液による灌流時の糖代謝産物

流入血 0.22~0.36mg/dl, 平均 0.31mg/dl, 肝流出血 0.36~0.40mg/dl, 平均 0.37mg/dl で、以後上昇の傾向を示し、1時間後に肝流入血 0.54~0.76mg/dl, 平均 0.60mg/dl, 肝流出血 0.60~1.00mg/dl, 平均 0.77mg/dl, 2時間後に肝流入血 0.57~0.89mg/dl, 平均 0.75mg/dl, 肝流出血 0.57~0.92mg/dl, 平均 0.74mg/dl, 3時間後に肝流入血 0.36~0.74mg/dl, 平均 0.58mg/dl, 肝流出血 0.53~0.69mg/dl, 平均 0.62mg/dl であった。

2) 摘出豚肝の人体液による灌流

表3のごとく、灌流に使用した豚肝の重量は平均 786g で、肝血流量は 0.5ml/g/min であった。門脈圧は5例すべてで上昇し、うち3例は 300mmH₂O に達した。

表3 摘出豚肝の人体液による灌流

実験豚 No.	体重 kg	肝重量 g	流量 ml/g/min	門脈圧 mmH ₂ O	胆汁量 ml/100g/h
P 6	20	750	0.53	200~250	1.6
P 7	20	750	0.44	200~300	1.3
P 8	20	800	0.51	200~300	1.7
P 9	25	800	0.48	200~250	3.3血性
P 10	27	830	0.52	200~250	0.9
平均	22.4	786	0.50	200~300	1.37

灌流肝は肉眼的に灌流 1~2時間後より腫大するが灌流終了まで正常肝の色調を保った。

胆汁分泌量は、血性を呈した1例を除いた平均では、第1時間 13.3ml/h, 第2時間 11.5ml/h, 第3時間 7.3ml/h で、平均胆汁分泌量は肝 100g 当り 1.37 ml/h であった。

血液 pH (図7) は、灌流開始時に肝流入血 7.17~7.57, 平均 7.41, 肝流出血 7.09~7.23, 平均 7.16 であり、30分後著明に低下し、肝流入血 6.80~7.31, 平均 7.15, 肝流出血 6.90~7.26, 平均 7.13 で、以後も低下の傾向を示し、2時間後に肝流入血 6.94~7.31, 平均 7.13, 肝流出血 6.89~7.27, 平均 7.09, 3時間後に肝流入血 6.86~7.19, 平均 7.07, 肝流出血 6.80~7.16, 平均 7.01 であった。

血液 Po₂, Pco₂ の変化は図7のごとくで、肝流入血の Po₂ 較差は、灌流開始時 98.7mmHg, 1時間後 136mmHg, 2時間後 157.8mmHg, 3時間後 184.5 mmHg であり、Pco₂ 較差は、灌流開始時 16.5mmHg, 1時間後 3.1mmHg, 2時間後 6.1mmHg, 3時間後 16.9mmHg であった。

アンモニア負荷による血中 NH₃-N 値 (図8) は、

灌流開始時に肝流入血 4.14~7.20r/ml, 平均 5.53r/ml, 肝流出血 0.69~1.81r/ml, 平均 1.20r/ml で、30分後には著明に低下し、肝流入血 0.81~1.58r/ml, 平均 1.12r/ml, 肝流出血 0.70~1.69r/ml, 平均 0.76r/ml になったが、1時間以後はやや上昇し、2時間後に肝流入血 0.88~2.24r/ml, 平均 1.49r/ml, 肝流出血 1.05~2.20 r/ml, 平均 1.58r/ml, 3時間後に肝流入血 1.04~2.68 r/ml, 平均 1.64r/ml, 肝流出血 1.04~1.85r/ml, 平均 1.40r/ml であった。

BSP 負荷試験では、その血中残余率 (図8) は、灌流開始時 65~70%, 平均 68%, 30分後 13~15%, 平均 14.3%, 1時間後 10~15%, 平均 13% であった。

乳酸値 (図9) は、灌流開始時に肝流入血 22.8~45.5mg/dl, 平均 38.3mg/dl, 肝流出血 41.5~59.5mg/dl, 平均 52.7mg/dl で、以後上昇し、1時間後に肝流入血 32.1~58.0mg/dl, 平均 44.4mg/dl, 肝流出血 37.8~57.0 mg/dl, 平均 48.1mg/dl, 2時間後に肝流入血 33.5~70.0mg/dl, 平均 52.1mg/dl, 肝流出血 33.0~72.0mg/dl, 平均 57.2mg/dl, 3時間後に肝流入血 44.0~73.0mg/dl, 平均 62.1mg/dl, 肝流出血 42.0~78.0mg/dl, 平均 64.7 mg/dl であった。

ピルビン酸値 (図9) は、灌流開始時に肝流入血 0.94~1.37mg/dl, 平均 1.26mg/dl, 肝流出血 1.92~2.32 mg/dl, 平均 2.11mg/dl で、30分後著明に上昇し、肝流入血 1.35~5.27mg/dl, 平均 3.37mg/dl, 肝流出血 3.45~5.65mg/dl, 平均 4.17mg/dl であり、以後は著変なく、2時間後に肝流入血 2.67~3.87mg/dl, 平均 3.18mg/dl, 肝流出血 2.47~4.37mg/dl, 平均 3.61mg/dl, 3時間後に肝流入血 3.32~4.80mg/dl, 平均 3.95mg/dl, 肝流出血 3.50~5.35mg/dl, 平均 4.24mg/dl であった。

α-ケトグルタル酸値 (図9) は、灌流開始時に肝流入血 0.38~0.58mg/dl, 平均 0.47mg/dl, 肝流出血 0.29~0.63mg/dl, 平均 0.47mg/dl で、以後は著変なく、1時間後に肝流入血 0.40~0.49mg/dl, 平均 0.46mg/dl, 肝流出血 0.45~0.98mg/dl, 平均 0.68mg/dl, 2時間後に肝流入血 0.45~0.63mg/dl, 平均 0.51mg/dl, 肝流出血 0.50~0.78mg/dl, 平均 0.60mg/dl, 3時間後に肝流入血 0.53~0.65mg/dl, 平均 0.58mg/dl, 肝流出血 0.36~0.93mg/dl, 平均 0.66mg/dl であった。

小 括

異種血 (人あるいは犬血液) を用いた豚肝体外灌流では、灌流血は acidosis に陥ったが、肝の O₂ 消費、Co₂ 産生は灌流終了まで証明された。

犬血液を用いた場合の肝血流量は 0.44ml/g/min

で、胆汁分泌量は肝100g当り 0.76ml/h であり、人血液を用いた場合はそれぞれ 0.5ml/g/min, 1.39ml/h であった。

アンモニア負荷試験では、人血液を用いた場合には、灌流血中のアンモニア値は30分後に正常範囲にまで下降した。犬血液を用いた場合にも血中アンモニア値は低下したが正常範囲には達しなかった。

BSP 負荷試験では、犬血液を用いた場合の1時間後の血中残余率は27%であり、人血液を用いた場合は13%であった。

乳酸、ピルビン酸、 α -ケトグルタル酸は、人血液を用いた場合よりも、犬血液の場合に、より著明に上昇した。

したがって、豚肝を体外灌流するさいの異種血としては犬よりも人のものがより適していると考えられる。

〔3〕 正常犬の同種、異種肝交叉灌流

1) 正常犬の犬肝交叉灌流

表4のごとく、実験犬の体重は平均 12.4kg であり、肝 donor 犬の体重は平均 9 kg で、その肝の重量は平均240g であった。

門脈圧は5例すべてにおいて 250mmH₂O 以下に調節し、肝血流量は 0.52ml/g/min であった。

実験犬の血圧は、5例中3例では灌流開始直後に 50mmHg に低下したが、100~200ml の急速輸血により、15~30分後には回復した。また血圧は灌流後期には全例において低下し、灌流終了時には 70~90mmHg になった。

灌流肝は肉眼的には正常肝の色調を保ち、腫脹も比較的軽度であった。

灌流肝の胆汁分泌量は、第1時間 6.6ml/h, 第2時間 3.2ml/h で、平均胆汁分泌量は肝100g当り 2.06ml/h であった。

実験犬の血液 pH (図10) は、灌流開始時 7.26~7.39, 平均 7.32 (肝流血 7.10~7.27, 平均 7.21) で、以後低下し、1時間後 7.13~7.28, 平均 7.21 (肝流血 7.02~7.30, 平均 7.17), 2時間後 7.00~7.23, 平均 7.09 (肝流血 7.00~7.13, 平均 7.07) であった。

血液 Po₂, Pco₂ の変化は図10のごとくで、肝流入血の Po₂ 較差は、灌流開始時 110mmHg, 1時間後 320.1mmHg, 2時間後 332.8mmHg であり、Pco₂ 較差は、灌流開始時 -5.2mmHg, 1時間後 8.6mmHg, 2時間後 8.2mmHg であった。

実験犬の血中 NH₃-N 値 (図11) は、灌流開始時 1.19~1.96r/ml, 平均 1.52r/ml (肝流血 1.57~2.73r/ml, 平均 2.15r/ml) で、実験犬の血液(肝流入血)より肝流血中の NH₃-N 値が高いが、1時間後には 1.02~2.88r/ml, 平均 1.74r/ml (肝流血 1.34~1.63r/ml, 平均 1.46r/ml) となり、肝流血の値も低下し、2時間後 1.18~1.98r/ml, 平均 1.57r/ml (肝流血 1.40~1.77r/ml, 平均 1.57r/ml) であった。

血糖値 (図12) は、灌流開始時 96~143mg/dl, 平均 122.0mg/dl (肝流血 88~280mg/dl, 平均 164.5mg/dl) で、以後著明に上昇し、1時間後 212~398mg/dl, 平均 310mg/dl (肝流血 249~310mg/dl, 平均 298mg/dl), 2時間後 282~442mg/dl, 平均 388.3mg/dl (肝流血 321~510mg/dl, 平均 385.7mg/dl) であった。

乳酸値 (図12) は、灌流開始時 27.5~57.5mg/dl, 平均 41.5mg/dl (肝流血 17.1~59.5mg/dl, 平均 40.4mg/dl) で、30分後 23.0~36.5mg/dl, 平均 31.3mg/dl (肝流血 20.6~38.3mg/dl, 平均 27.8mg/dl) に低下したが、以後上昇の傾向を示し、2時間後 25.7~66.0mg/dl, 平均 37.0mg/dl (肝流血 21.1~55.5mg/dl, 平均 30.5mg/dl) であった。

ピルビン酸値 (図12) は、灌流開始時 1.45~3.17mg/dl, 平均 2.08mg/dl (肝流血 0.55~3.75mg/dl, 平均

表 4 正常犬の犬肝交叉灌流

実験犬 No.	体 重 kg	Donor 犬 体 重 kg	肝 重 量 g	流 量 ml/g/min	門 脈 圧 mmH ₂ O	胆 汁 量 ml/100g/h
ND 1	12	12	300	0.5	200~250	0.8
ND 2	10	8	230	0.52	250	1.7
ND 3	14	9	250	0.6	200~250	4
ND 4	13	8	200	0.5	200~250	2
ND 5	13	8	220	0.45	200~250	1.8
平 均	12.4	9	240	0.52	200~250	2.06

1.70mg/dl)で、以後上昇の傾向を示し、1時間後1.32~3.06mg/dl, 平均2.31mg/dl (肝流出血 0.65~3.00mg/dl, 平均2.56mg/dl), 2時間後 0.73~3.70mg/dl, 平均2.80mg/dl (肝流出血1.30~2.90mg/dl, 平均2.02mg/dl)であった。

α -ケトグルタル酸値 (図12) は、灌流開始時0.32~0.92mg/dl, 平均 0.69mg/dl (肝流出血 0.32~0.90mg/dl, 平均 0.58mg/dl)で、以後著変なく、1時間後0.16~1.00mg/dl, 平均0.54mg/dl (肝流出血0.21~1.18mg/dl, 平均0.72mg/dl), 2時間後 0.53~0.85mg/dl, 平均 0.65

mg/dl (肝流出血 0.55~0.63mg/dl, 平均 0.58mg/dl)であった。

s-GOT (図13) は、灌流開始時 19.5~144Ku/ml, 平均 64.5Ku/ml (肝流出血 53~168Ku/ml, 平均 144Ku/ml)で、30分後著明に上昇し 60~294Ku/ml, 平均 160Ku/ml (肝流出血 74~138Ku/ml, 平均 180.7Ku/ml)になり、以後も上昇し、2時間後 88~402Ku/ml, 平均 227.3Ku/ml (肝流出血 104~354Ku/ml, 平均 226.7Ku/ml)であった。

s-GPT (図13) は、灌流開始時 25~116Ku/ml, 平

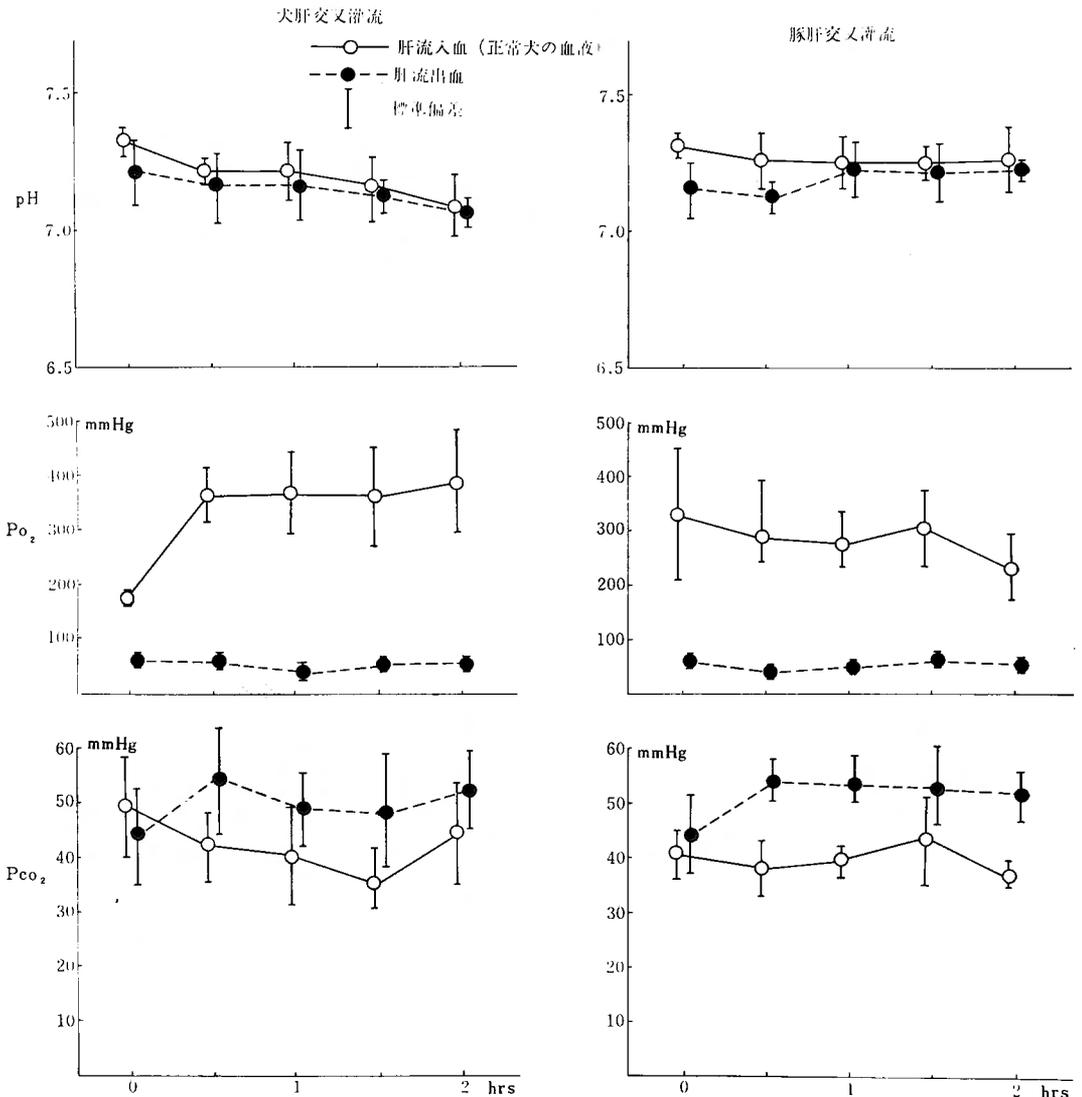


図10 正常犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の血液 pH, P_{O_2} , P_{CO_2}

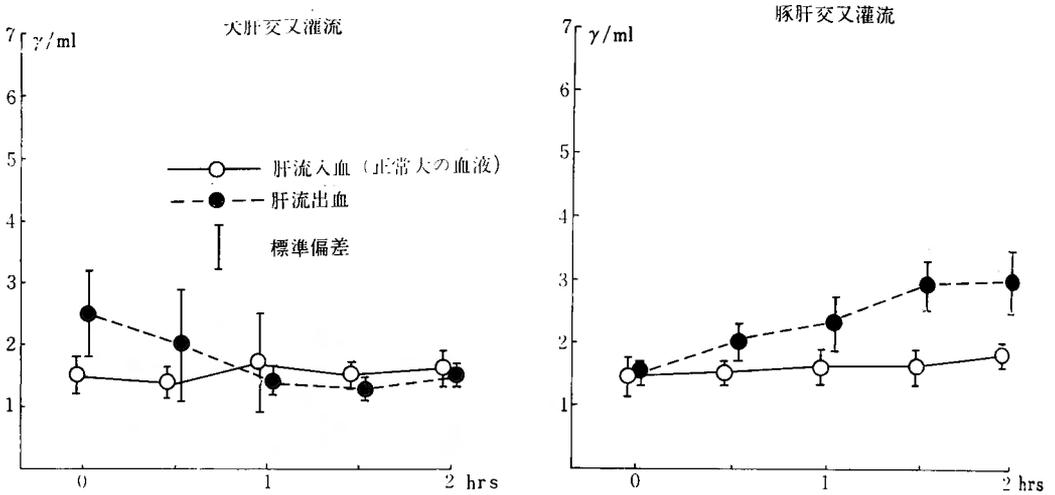


図11 正常犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の血中 NH₃-N値

表 5 正常犬の豚肝交叉灌流

実験犬 No.	体 重 kg	Donor豚 体 重 kg	肝重量 g	流 量 ml/g/min	門 脈 圧 mmH ₂ O	胆 汁 量 ml/100g/h
ND 6	15	8	240	0.4	200~250	1.0
ND 7	14	10	300	0.33	250	1.0
ND 8	12	8	200	0.35	200~250	2.5
ND 9	20	10	350	0.36	200	0.6
ND 10	14	10	300	0.33	200~250	0.7
平 均	15	9.2	274	0.36	200~250	1.18

均 70.5Ku/ml (肝流出血 30~138Ku/ml, 平均 85.5 Ku/ml) で, 30分後著明に上昇し 69~168Ku/ml, 平均 126.3Ku/ml (肝流出血64~170Ku/ml, 平均120Ku/ml) になり, 以後も徐々に上昇し, 2時間後 73~246Ku/ml, 平均 154.3Ku/ml (肝流出血82~192Ku/ml, 平均 149Ku/ml) になった。

アルカリフォスファターゼ (図13) は, 灌流開始時 6~8 Kku/ml, 平均 6.8Kku/ml (肝流出血 6~9 Kku/ml, 平均 7.3Kku/ml) で, 以後著変なく, 1時間後 5~7.5Kku/ml, 平均 6.2Kku/ml (肝流出血 3~7 Kku/ml, 平均 4.5Kku/ml), 2時間後 5~7.7Kku/ml, 平均 6.6Kku/ml (肝流出血 4.5~9 Kku/ml, 平均 6.5Kku/ml) であった。

2) 正常犬の豚肝交叉灌流

表5のごとく, 実験犬の体重は平均 15kg であり, 肝 donor 豚の体重は平均 9.2kg で, その肝の重量は平均 274g であった。

門脈圧は 250mmH₂O 以下に調節し, 肝血流量は 0.36ml/g/min であった。

実験犬の血圧は, 5例中4例で灌流開始直後50~70 mmHg に低下したが, 犬肝交叉灌流の場合と同様に輸血により15~30分後には回復した。また全例において1時間30分後より再び徐々に低下し, 2時間後には60~80mmHg となった。

灌流肝は肉眼的に1時間後より著明に腫脹し, 肝辺縁部に斑状に暗紫色の部分が出現した。

灌流肝の胆汁分泌量は, 第1時間 3.4ml/h, 第2時間 2.4ml/hで, 平均胆汁分泌量は肝 100g当り1.18ml/h であった。

実験犬の血液pH (図10) は, 灌流開始時 7.26~7.39, 平均 7.30 (肝流出血 7.07~7.21, 平均 7.15) で, 以後低下の傾向を示し, 1時間後 7.16~7.30, 平均 7.24 (肝流出血 7.17~7.23, 平均 7.21), 2時間後 7.23~7.28, 平均 7.26(肝流出血 7.19~7.25, 平均 7.21) であった。

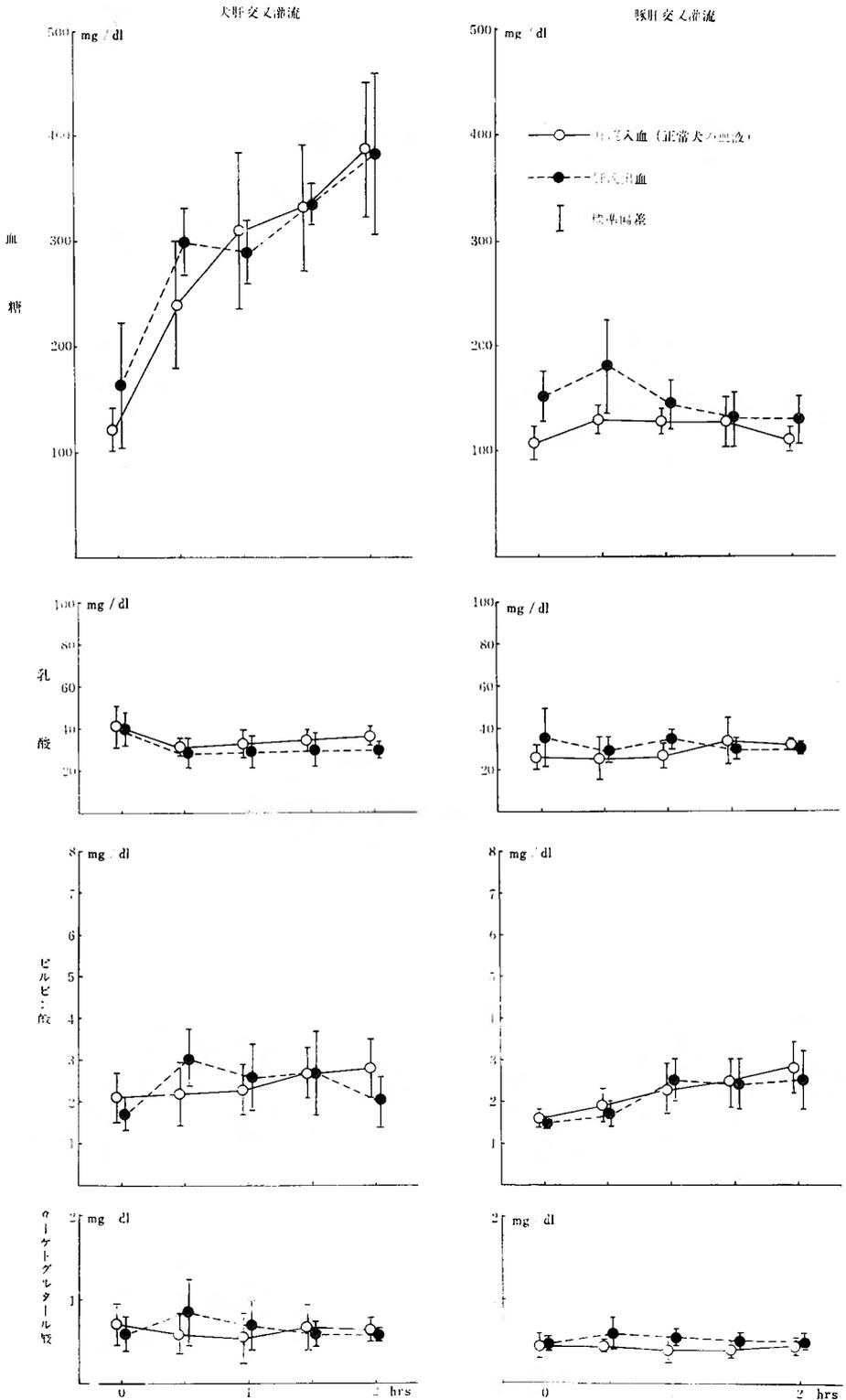


図12 正常犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の糖代謝物産

血液 PO_2 , PCO_2 の変化は図10のごとくで、肝流出入血の PO_2 較差は、灌流開始時 270.4mmHg, 1時間後 226.8mmHg, 2時間後 187mmHg であり、 PCO_2 較差は、灌流開始時 4.0mmHg, 1時間後 9.8mmHg, 2時間後 15.1mmHg であった。

実験犬の血中 NH_3-N 値(図11)は、灌流開始時 1.09~1.94 r/ml , 平均 1.45 r/ml (肝流出血 1.34~1.72 r/ml ,

平均 1.46 r/ml) で、以後ほとんど変化ないが、肝流出血では上昇し、1時間後 1.19~1.95 r/ml , 平均 1.57 r/ml (肝流出血 2.03~3.24 r/ml , 平均 2.32 r/ml), 2時間後 1.56~2.16 r/ml , 平均 1.80 r/ml (肝流出血 2.83~3.78 r/ml , 平均 2.98 r/ml) であった。

血糖値(図12)は、灌流開始時 88~126 mg/dl , 平均 108.6 mg/dl (肝流出血 97~264 mg/dl , 平均 154.2 mg/dl)

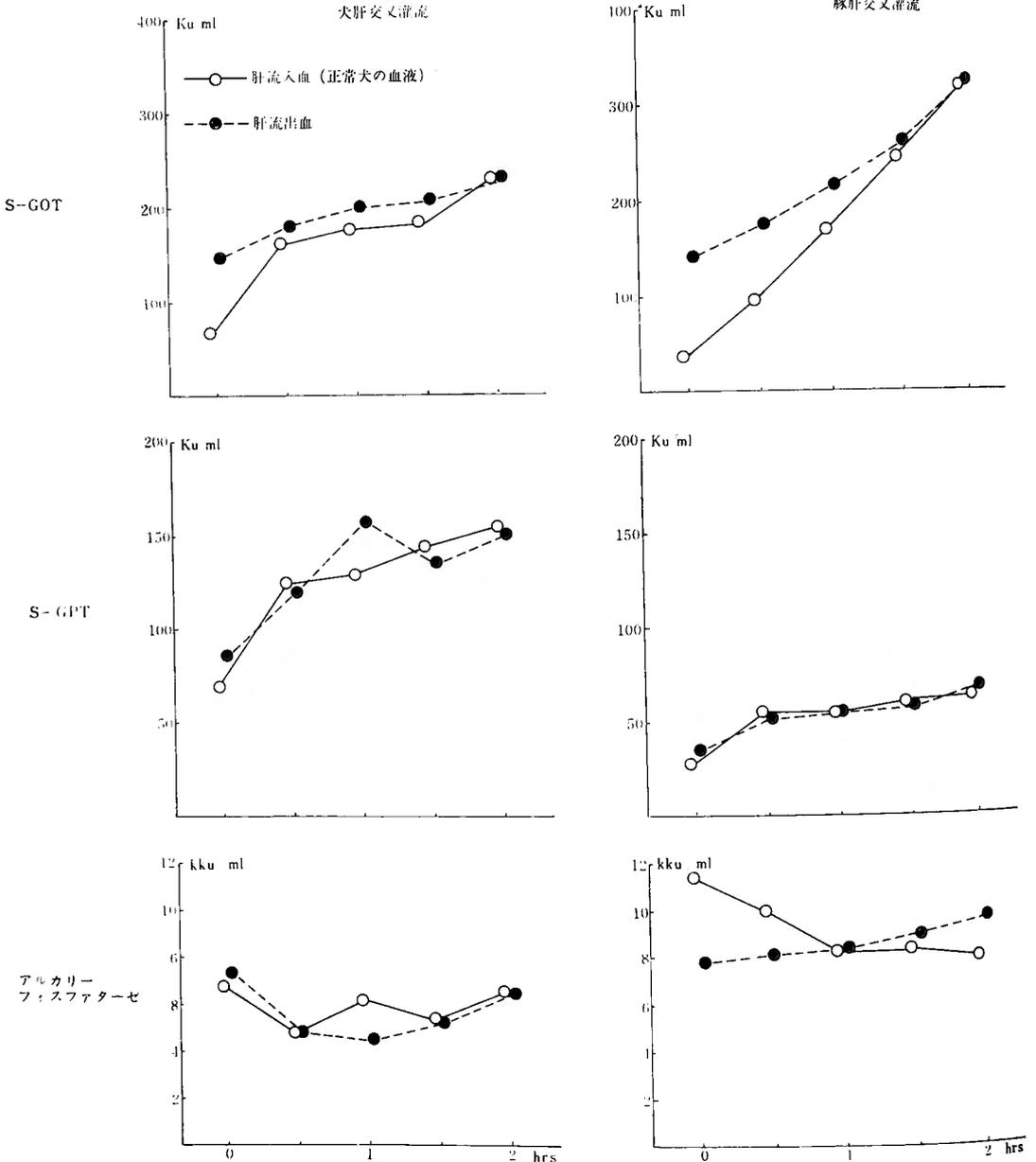


図13 正常犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の血清酵素

で、30分後には上昇し、119~150mg/dl, 平均130mg/dl (肝流出血 115~219mg/dl, 平均 179.6mg/dl) になった。以後1時間30分までは変化ないが、2時間後には低下し、97~138mg/dl, 平均 112.5mg/dl (肝流出血113~168mg/dl, 平均 133.3mg/dl) であった。

乳酸値 (図12) は、灌流開始時 12.5~42.5mg/dl, 平均 25.6mg/dl (肝流出血 17.8~50.0mg/dl, 平均 35.1mg/dl) で、以後著変なく、1時間後 19.6~33.9mg/dl, 平均 26.3mg/dl (肝流出血 20.0~54.2mg/dl, 平均34.2mg/dl), 2時間後 21.0~48.1mg/dl, 平均 30.7mg/dl, (肝流出血 25.3~33.1mg/dl, 平均 29.1mg/dl) であった。

ピルビン酸値 (図12) は、灌流開始時 1.30~1.90mg/dl, 平均 1.62mg/dl (肝流出血 1.30~1.65mg/dl, 平均 1.53mg/dl) で、以後上昇し、1時間後 1.24~2.95mg/dl, 平均 2.32mg/dl (肝流出血 1.50~2.95mg/dl, 平均 2.46mg/dl), 2時間後 1.73~3.52mg/dl, 平均 2.80mg/dl (肝流出血 1.66~3.58mg/dl, 平均 2.46mg/dl) であった。

α -ケトグルタル酸値 (図12) は、灌流開始時 0.27~0.68mg/dl, 平均 0.45mg/dl (肝流出血 0.39~0.62mg/dl, 平均0.48mg/dl) で、以後著変なく、1時間後 0.27~0.65mg/dl, 平均 0.42mg/dl (肝流出血 0.33~0.66mg/dl, 平均 0.54mg/dl), 2時間後 0.31~0.60mg/dl, 平均 0.44mg/dl (肝流出血 0.38~0.63mg/dl, 平均 0.49mg/dl) であった。

s-GOT (図13) は、灌流開始時 5~96Ku/ml, 平均 35.8ku/ml (肝流出血32~196ku/ml, 平均 140Ku/ml) で、以後著明に上昇し、1時間後 40~308Ku/ml, 平均 172Ku/ml (肝流出血 136~320Ku/ml, 平均216.4Ku/ml), 2時間後 220~375Ku/ml, 平均 319Ku/ml (肝流出血 245~468Ku/ml, 平均 323.4Ku/ml) であった。

s-GPT (図13) は、灌流開始時 12~76Ku/ml, 平均 28.2Ku/ml (肝流出血 16~76Ku/ml, 平均 34.2Ku/ml) で、30分後 41~74Ku/ml, 平均 55.6Ku/ml (肝流出血 32~86Ku/ml, 平均 53.8Ku/ml) に上昇し、以後も徐々に上昇する傾向にあり、2時間後28~78Ku/ml, 平均 63.0Ku/ml (肝流出血 23~112Ku/ml, 平均 66.4Ku/ml) になった。

アルカリフォスファターゼ (図13) は、灌流開始時 4.5~16KKu/ml, 平均 11.4KKu/ml (肝流出血 4.5~12.5KKu/ml, 平均 7.9KKu/ml) で以後実験犬の血液 (肝流入血) では低下したが、肝流出血では上昇し、1時間後5~11KKu/ml, 平均 8.6KKu/ml (肝流出血

6~11.5KKu/ml, 平均 8.4KKu/ml), 2時間後 6~11KKu/ml, 平均 8KKu/ml (肝流出血 7.5~12KKu/ml, 平均 9.6KKu/ml) であった。

小括

正常犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流では、いずれも灌流開始直後に血圧は低下したが、輸血により回復した。また実験犬の血液は acidosis に陥った。

犬肝交叉灌流では、灌流肝血流量は 0.52ml/g/min で、平均胆汁分泌量は肝 100g 当り 2.04ml/h であり、豚肝交叉灌流では、それぞれ 0.36ml/g/min, 1.06ml/h であった。

犬肝交叉灌流でも豚肝交叉灌流でも正常犬の血中アンモニア値は著変を示さなかったが、灌流犬肝よりの流出血では灌流初期にアンモニア値がやや高く、灌流豚肝よりの流出血ではアンモニア値が徐々に上昇を示した。

血糖値は、豚肝交叉灌流では軽度に、犬肝交叉灌流では著明に上昇した。またいずれも肝流出血が肝流入血よりも高値のことから、灌流肝よりの糖の放出を示している。

いずれの場合も、ピルビン酸は上昇し、乳酸、 α -ケトグルタル酸は著変なく、s-GOT, s-GPT は上昇し、アルカリフォスファターゼは低下した。

〔4〕 乏血肝犬の同種、異種肝交叉灌流

1) 乏血肝犬の犬肝交叉灌流

表6のごとく、実験犬の体重は平均 16.4kg であり肝 donor 犬の体重は平均 11.2kg で、摘出肝の重量は平均 276g であった。

灌流は前述のごとく、乏血肝作製後 2時間~3時間 30分で開始した。

門脈圧は、全5例中1例で 300mmH₂O に上昇したが、他の4例では 200mmH₂O で 0.5ml/g/min 以上の肝血流量が得られた。

実験犬の血圧および灌流肝の肉眼的所見は正常犬の犬肝交叉灌流の場合と同様であった。

昏睡に陥った乏血肝犬は灌流開始後30分~1時間頃に全例昏睡より覚醒し、さかんに体を動かし、起立しようとしてもがくようになった。

胆汁分泌量は、第1時間 5.4ml/h, 第2時間 3.2ml/h で、平均胆汁分泌量は肝 100g 当り 1.61ml/h であった。

乏血肝犬の血液 pH (図14) は、灌流開始時 7.07~7.37, 平均 7.23 (肝流出血 7.12~7.18, 平均7.15) で、以後低下し、1時間後 6.97~7.20, 平均 7.10 (肝流出血

表 6 乏血肝犬の犬肝交叉灌流

実験犬 No.	体重 kg	Donor犬体重 kg	肝重量 g	流量 ml/g/min	門脈血 mmH ₂ O	胆汁量 ml/100g/h	乏血肝作製術後灌流までの時間
I D 1	15	12	280	0.43	200	1.4	3時間
I D 2	14	8	200	0.5	200~300	3	3時間
I D 3	15	10	280	0.54	100~200	1.4	3時間30分
I D 4	18	13	300	0.5	200	1.5	2時間
I D 5	20	13	320	0.5	180~200	0.9	2時間
平均	16.4	11.2	276	0.5	180~300	1.61	2時間36分

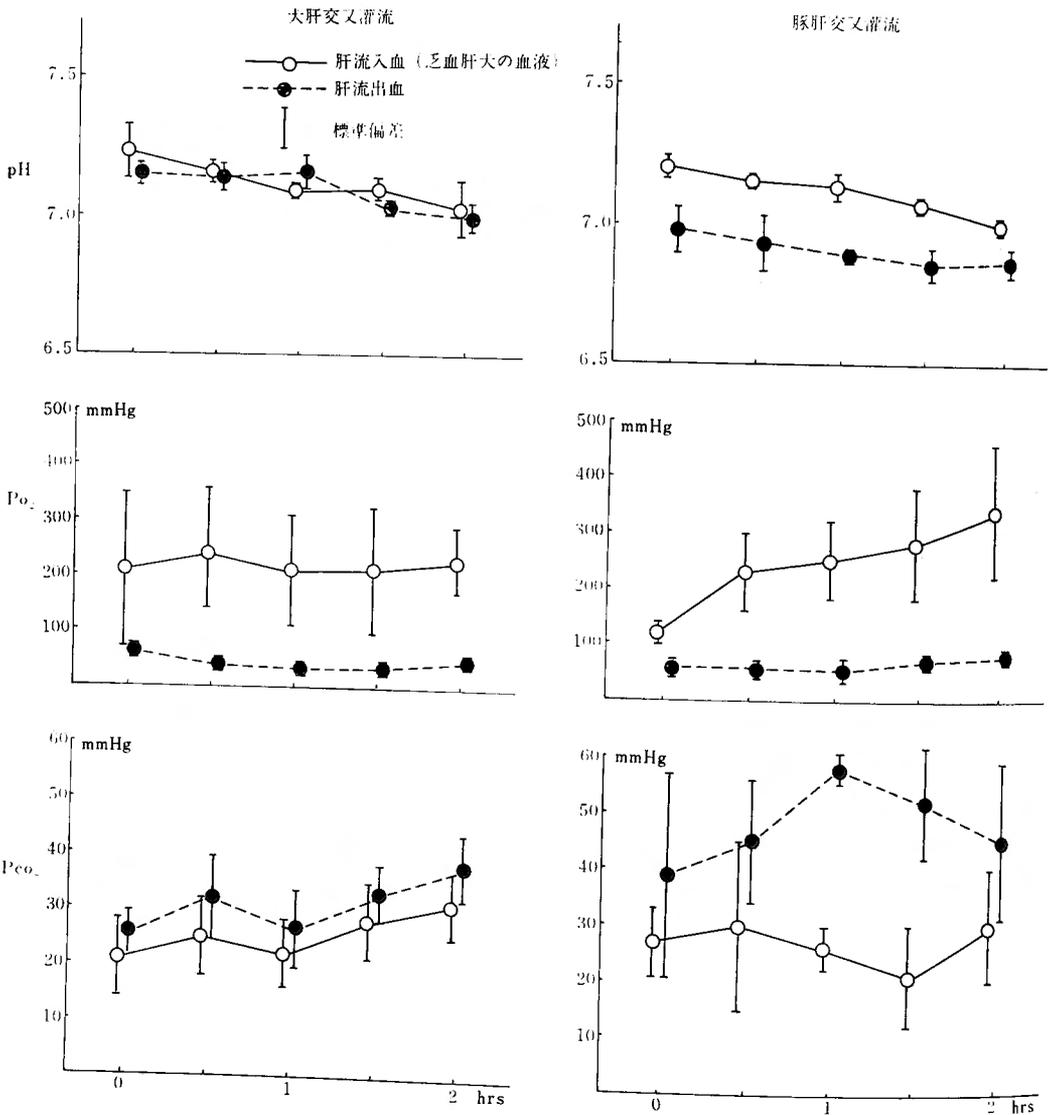


図14 乏血肝犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の血液 pH, Po₂, PCO₂

7.02~7.20, 平均 7.17), 2 時間後 6.87~7.15, 平均 7.03 (肝流出血 6.87~7.05, 平均 6.98) であった。

血液 P_{O_2} , P_{CO_2} の変化は図14のごとくで、肝流入血の P_{O_2} 較差は、灌流開始時 146.7mmHg, 1 時間後 178.4mmHg, 2 時間後 183.7mmHg であり、 P_{CO_2} 較差は、灌流開始時 4.5mmHg, 1 時間後 4.5mmHg, 2 時間後 6.2mmHg であった。

乏血肝犬の血中 NH_3 -N 値 (図15) は、灌流開始時 3.29~5.78r/ml, 平均 4.46r/ml (肝流出血 0.97~1.85 r/ml, 平均 1.30r/ml) で、30 分後には 2.05~3.76r/ml, 平均 2.88r/ml (肝流出血 0.86~1.24r/ml, 平均 1.11 r/ml) に低下したが、その後著変なく、1 時間後 2.77~3.69r/ml, 平均 3.23r/ml (肝流出血 0.57~1.53r/ml, 平均 1.24r/ml), 2 時間後 2.53~3.72r/ml, 平均 3.15 r/ml (肝流出血 0.53~1.62r/ml, 平均 1.20r/ml) であった。

乏血肝犬の血糖値 (図16) は、灌流開始時 90~135mg/dl, 平均 112.0mg/dl (肝流出血 108~328mg/dl, 平均 202mg/dl) であり、以後著明に上昇し、1 時間後 100~266mg/dl, 平均 194mg/dl (肝流出血 120~336mg/dl, 平均 223.2mg/dl), 2 時間後 112~266mg/dl, 平均 228.8 mg/dl (肝流出血 143~368mg/dl, 平均 271.0mg/dl) であった。

乳酸値 (図16) は、灌流開始時 28.0~59.0mg/dl, 平均 49.3mg/dl (肝流出血 56.5~72.0mg/dl, 平均 64.0mg/dl) で、以後徐々に上昇の傾向を示し、1 時間後 40.0~72.5 mg/dl, 平均 56.2mg/dl (肝流出血 25.6~59.0mg/dl, 平均 50.0mg/dl), 2 時間後 31.9~75.0mg/dl, 平均 60.2mg/dl

dl (肝流出血 30.0~65.3mg/dl, 平均 52.2mg/dl) であった。

ピルビン酸値 (図16) は、灌流開始時 1.17~7.40mg/dl, 平均 4.3mg/dl (肝流出血 2.64~5.60mg/dl, 平均 4.30mg/dl) であり、以後著変なく、1 時間後 3.64~5.87mg/dl, 平均 4.50mg/dl (肝流出血 2.35~10.5mg/dl, 平均 5.1mg/dl), 2 時間後 3.48~6.90mg/dl, 平均 5.00 mg/dl (肝流出血 3.61~6.45mg/dl, 平均 5.40mg/dl) であった。

α -ケトグルタル酸値 (図16) は、灌流開始時 0.50~1.14mg/dl, 平均 0.86mg/dl (肝流出血 0.70~0.90mg/dl, 平均 0.80mg/dl) で、以後著変なく、1 時間後 0.85~0.99mg/dl, 平均 0.93mg/dl (肝流出血 0.55~1.60 mg/dl, 平均 0.76mg/dl), 2 時間後 0.56~0.96mg/dl, 平均 0.71mg/dl (肝流出血 0.43~1.17mg/dl, 平均 0.65mg/dl) であった。

s-GOT (図17) は、灌流開始時 16~67Ku/ml, 平均 38Ku/ml (肝流出血 73~99Ku/ml, 平均 86Ku/ml) で、以後著明に上昇し、1 時間後 67~136Ku/ml, 平均 102Ku/ml (肝流出血 40~180Ku/ml, 平均 118.3Ku/ml), 2 時間後 104~378Ku/ml, 平均 285.3 Ku/ml (肝流出血 114~378Ku/ml, 平均 297.6Ku/ml) であった。

s-GPT (図17) は、灌流開始時 9~64Ku/ml, 平均 23.7Ku/ml (肝流出血 26~32Ku/ml, 平均 29 Ku/ml) で、以後上昇し、1 時間後 36~146Ku/ml, 平均 64.7Ku/ml (肝流出血 42~154Ku/ml, 平均 75.3 Ku/ml), 2 時間後 75~154Ku/ml, 平均 103.7Ku/ml

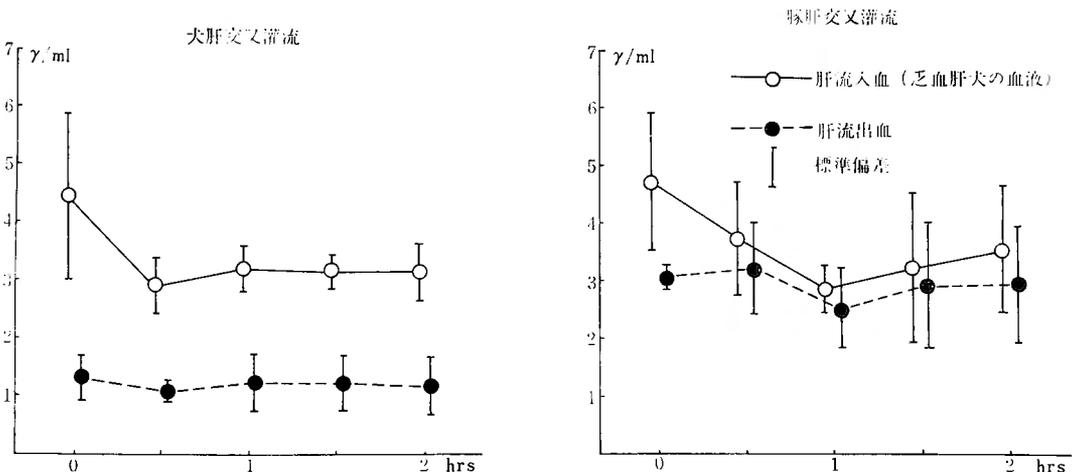


図15 乏血肝犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の血中 NH_3 -N 値

大肝交叉灌流

豚肝交叉灌流

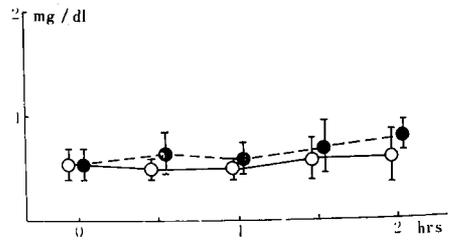
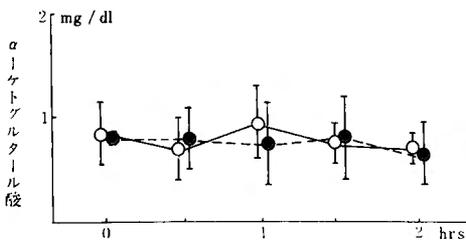
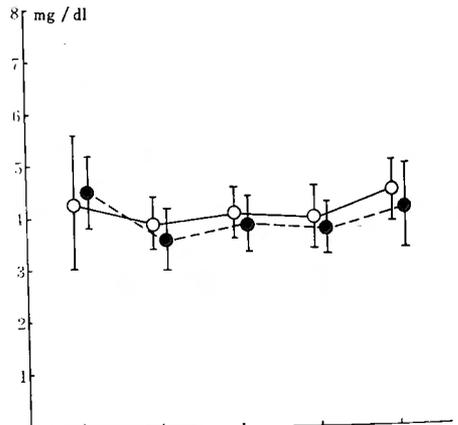
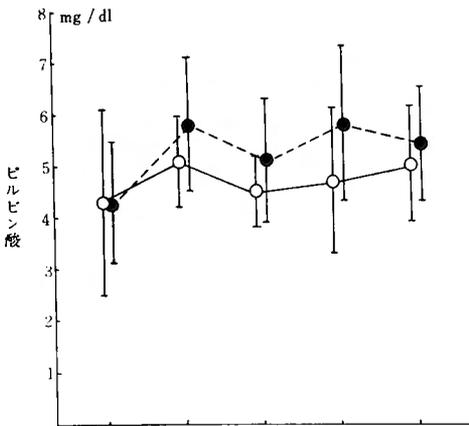
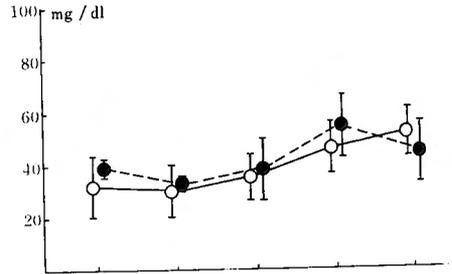
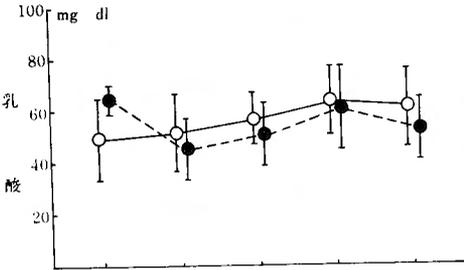
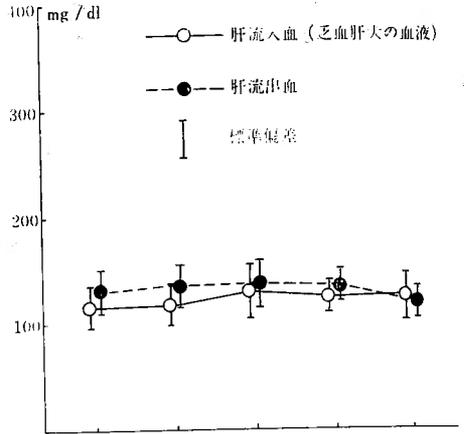
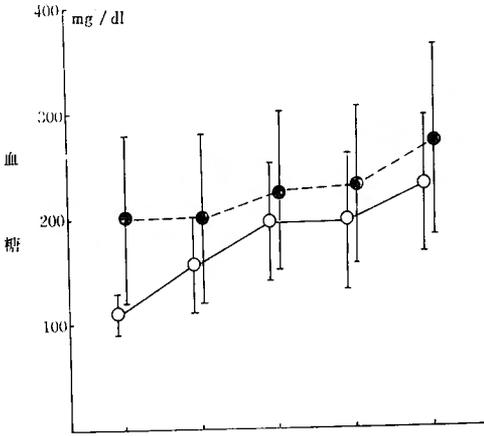


図16 乏血肝犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の糖代謝産物

(肝流血 82~172Ku/ml, 平均 112.7Ku/ml) であつた。

アルカリフォスファターゼ (図17) は, 灌流開始時 6~28KKu/ml, 平均 19.2KKu/ml (肝流血 12~19KKu/ml, 平均 15.5KKu/ml) で, 以後著変なく, 1時間後 16~23KKu/ml, 平均 20.2KKu/ml (肝流血 17~23KKu/ml, 平均 19.8KKu/ml), 2時間後 12~23KKu/ml, 平均 17.7KKu/ml (肝流血 12~24KKu/ml, 平均 17.8KKu/ml) であつた。

2) 乏血肝犬の豚肝交叉灌流

表7のごとく, 実験犬の体重は平均 15.2kgであり, 肝 donor 豚の体重は平均 12kgで, 摘出肝の重量は平均 430g であつた。

乏血肝作製後2時間~2時間40分で灌流を開始した。門脈圧は, 5例中3例で上昇し, うち2例では 350mm H₂O に達した。肝血流量は 0.34ml/g/min であつた。

乏血肝犬の血圧ならびに灌流肝の肉眼的所見は正常犬の豚肝交叉灌流の場合と同様であつた。

昏睡に陥つた乏血肝犬の5例中3例が灌流1時間経過後に昏睡より覚醒した。しかし, 灌流終了時には, 再び刺激に対してほとんど反応しなくなった。

灌流肝の胆汁分泌量は, 第1時間 3.9ml/h, 第2時間 2.9ml/h で, 平均胆汁分泌量は肝 100g当り 0.92 ml/h であつた。

乏血肝犬の血液pH(図14)は, 灌流開始時 7.26~7.17, 平均 7.20 (肝流血 6.86~7.19, 平均 6.98) で, 以後低下し, 1時間後 7.06~7.25, 平均 7.13 (肝流血 6.80~6.95, 平均 6.89), 2時間後 6.95~7.06, 平均 6.99 (肝流血 6.82~6.91, 平均 6.86) であつた。

血液 Po₂, Pco₂ の変化は図14のごとくであり, 肝流出入血の Po₂ 較差は, 灌流開始時 54.4mmHg, 1時間後 119.2mmHg, 2時間後 257.5mmHg で, Pco₂ 較差は, 灌流開始時 11.3mmHg, 1時間後 32.1mmHg, 2時間後

15.0mmHg であつた。

血中 NH₃-N (図15) は, 灌流開始時 3.69~6.80r/ml, 平均 4.72r/ml (肝流血 2.72~3.28r/ml, 平均 3.03r/ml) であり, 1時間後には 2.46~3.34r/ml, 平均 2.85r/ml (肝流血 1.62~3.28r/ml, 平均 2.86r/ml) と著明に低下したが, 以後はむしろ徐々に上昇する傾向を示し, 2時間後 2.67~5.20r/ml, 平均 3.54r/ml (肝流血 1.97~4.25r/ml, 平均 2.94r/ml) であつた。

血糖値 (図16) は, 灌流開始時 86~150mg/dl, 平均 114.7mg/dl (肝流血 106~172mg/dl, 平均 131.2mg/dl) で, 以後軽度上昇し, 1時間後 100~172mg/dl, 平均 131.2mg/dl (肝流血 112~176mg/dl, 平均 138.8mg/dl), 2時間後 78~182mg/dl, 平均 123.8mg/dl (肝流血 104~140mg/dl, 平均 120mg/dl) であつた。

乳酸値 (図16) は, 灌流開始時 17.0~53.9mg/dl, 平均 41.5mg/dl (肝流血 26.0~68.1mg/dl, 平均 39.1mg/dl) で, 1時間後までは変化なく, 21.2~45.5mg/dl, 平均 34.6mg/dl (肝流血 21.6~62.1mg/dl, 平均 38.2mg/dl) であつたが, 以後上昇し, 2時間後 32.1~75.0mg/dl, 平均 52.0mg/dl (肝流血 23.1~59.5mg/dl, 平均 43.7mg/dl) であつた。

ビルビン酸値(図16)は, 灌流開始時 2.95~6.25mg/dl, 平均 4.32mg/dl (肝流血 3.75~5.65mg/dl, 平均 4.51mg/dl) で, 以後著変なく, 1時間後 3.75~4.98mg/dl, 平均 4.09mg/dl (肝流血 3.30~4.75mg/dl, 平均 3.85mg/dl), 2時間後 3.75~5.05mg/dl, 平均 4.51mg/dl (肝流血 2.75~5.60mg/dl, 平均 4.22mg/dl) であつた。

α-ケトグルタル酸値 (図16) は, 灌流開始時 0.27~1.18mg/dl, 平均 0.54mg/dl (肝流血 0.25~0.70mg/dl, 平均 0.54mg/dl) で, 以後著変なく, 1時間後 0.40~0.62mg/dl, 平均 0.48mg/dl (肝流血 0.37~0.73mg/dl, 平均 0.60mg/dl), 2時間後 0.38~1.05mg/dl, 平均 0.57mg/dl (肝流血 0.54~0.97mg/dl, 平均 0.79mg/dl)

表7 乏血肝犬の豚肝交叉灌流

実験犬 No.	体重 kg	Donor豚体重 kg	肝重量 g	流量 ml/g/min	門脈血 mmH ₂ O	胆汁量 ml/100g/h	乏血肝作製術後灌流までの時間
I D 6	15	20	700	0.23	200~250	0.5	2時間
I D 7	15	10	300	0.33	200~350	1.1	2時間
I D 8	12	10	370	0.32	200	0.8	2時間
I D 9	14	10	350	0.46	200~350	1.5	2時間15分
I D 10	20	10	300	0.33	200~300	0.8	2時間40分
平均	15.2	12	430	0.34	200~350	0.92	2時間11分

犬肝交叉灌流

豚肝交叉灌流

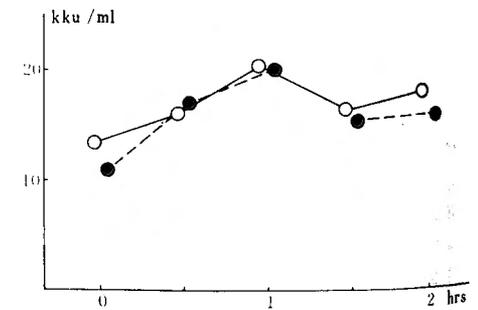
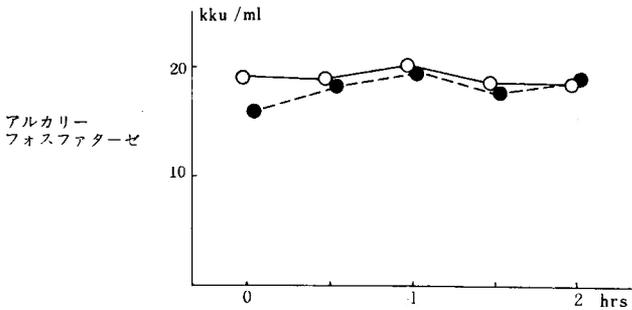
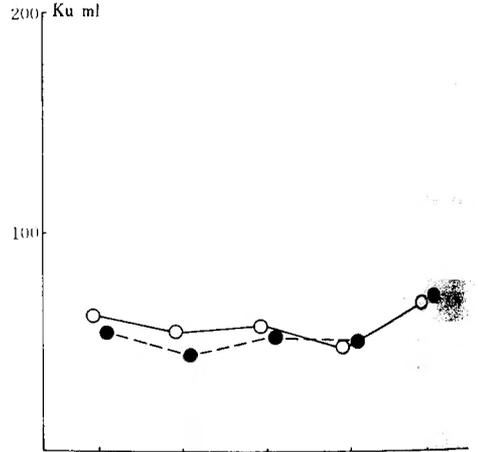
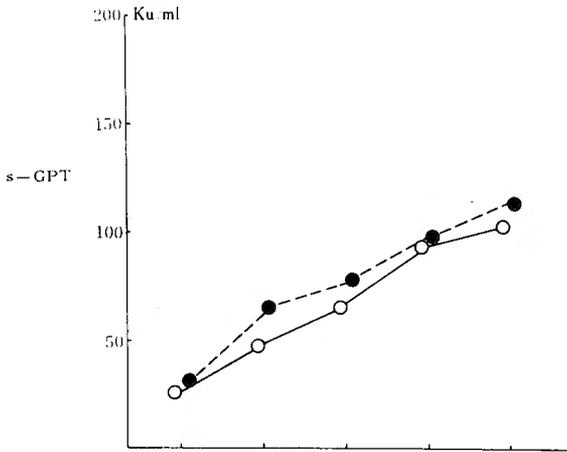
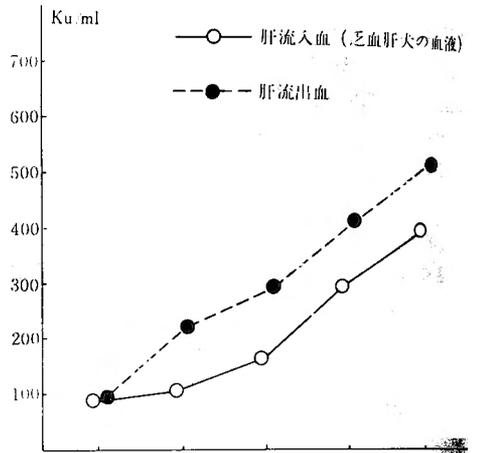
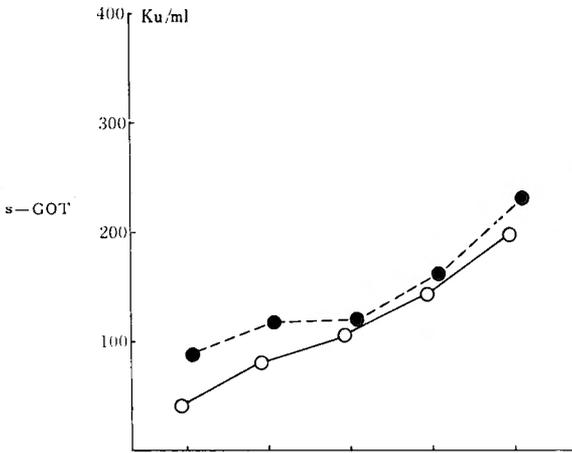


図17 乏血肝犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流時の血清酵素

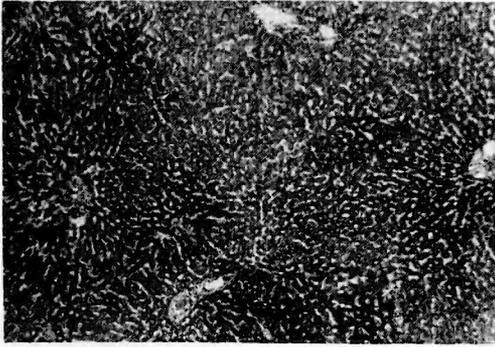


図18 犬血液で体外灌流した犬肝 40

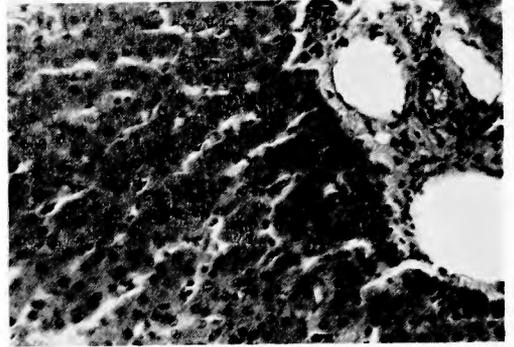


図21 正常犬と交叉灌流した犬肝 200

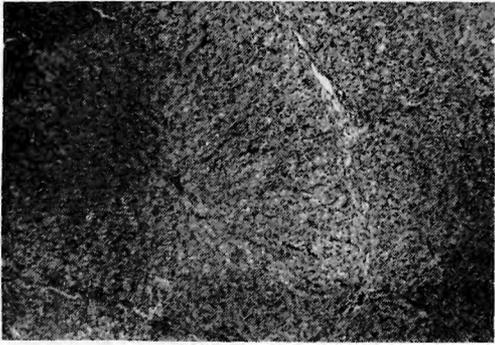


図19 A 人血液で体外灌流した豚肝×40

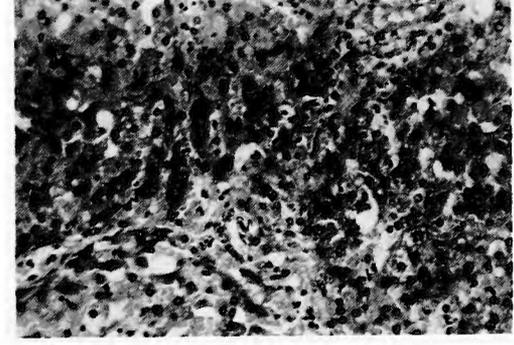
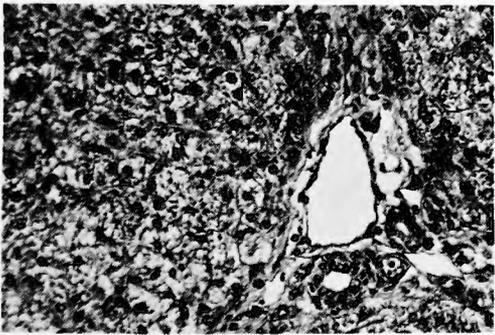


図22 正常犬と交叉灌流した豚肝 200



同 B ×200



図23 乏血肝犬と交叉灌流した犬肝 ×40

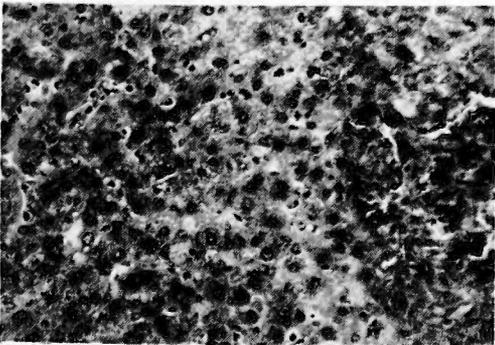


図20 犬血液で体外灌流した豚肝 ×200

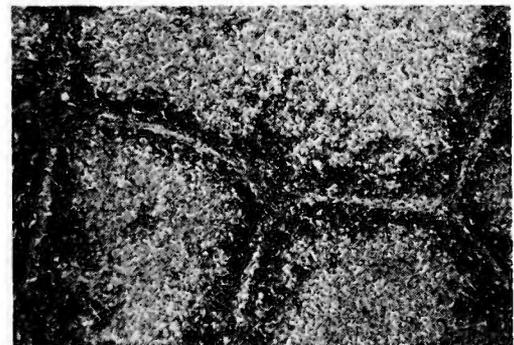
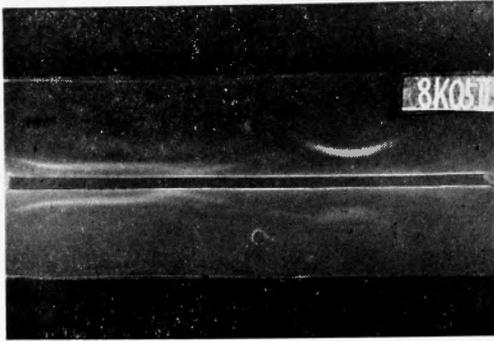


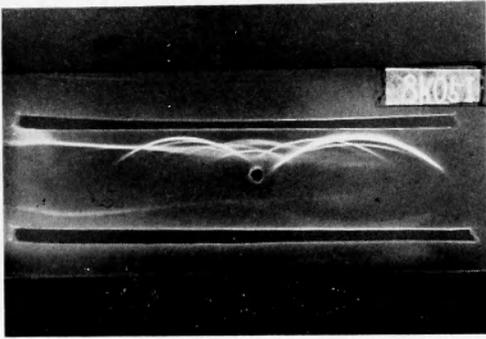
図24 乏血肝犬と交叉灌流した豚肝 ×40

図25 免疫電気泳動所見



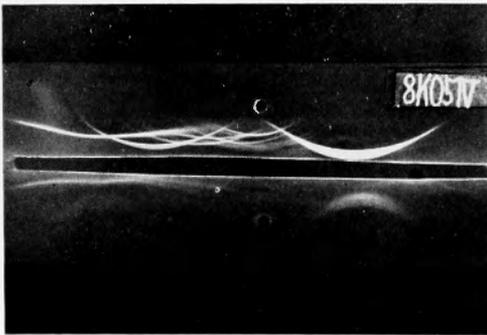
A

- ←(原 点) 豚肝を体外灌流した犬血清
- ←(抗体溝) 抗豚血清
- ←(原 点) 豚肝を体外灌流した人血清



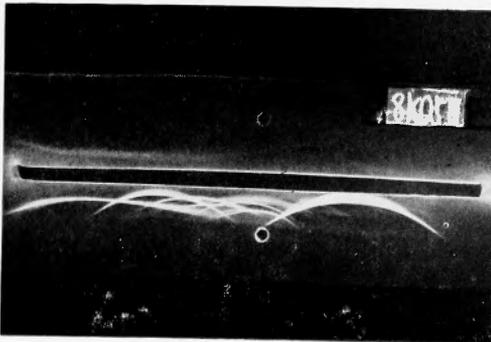
B

- ←(抗体溝) 抗人血清
- ←(原 点) 豚肝を体外灌流した人血清
- ←(抗体溝) 抗豚血清



C

- ←(原 点) 豚血清
- ←(抗体溝) 抗豚血清
- ←(原 点) 豚肝を体外灌流した犬血清



D

- ←(原 点) 豚肝交叉灌流を行なった乏血肝犬の血清
- ←(抗体溝) 抗豚血清
- ←(原 点) 豚血清

/dl)であった。

s-GOT (図17) は、灌流開始時 36~144Ku/ml, 平均 86.8Ku/ml (肝流血 46~128Ku/ml, 平均89.8 Ku/ml) で、以後著明に上昇し、1時間後 97~366 Ku/ml, 平均 162.8Ku/ml (肝流血 150~510Ku/ml, 平均 288Ku/ml), 2時間後 195~720Ku/ml, 平均 396.7Ku/ml (肝流血 220~810Ku/ml, 平均514 Ku/ml) であった。

s-GPT (図17) は、灌流開始時 27~142Ku/ml, 平均 60.8Ku/ml (肝流血 25~128Ku/ml, 平均 55.6 Ku/ml) で、1時間後 41~66Ku/ml, 平均 57.7Ku/ml (肝流血 45~65Ku/ml, 平均 53.3Ku/ml) であったが、2時間後には軽度上昇し、52~97Ku/ml, 平均 68Ku/ml (肝流血 41~102Ku/ml, 平均 69.7 Ku/ml) であった。

アルカリフォスファターゼ (図17) は、灌流開始時 11~18.5KKu/ml, 平均 13.3KKu/ml (肝流血 9~14.5KKu/ml, 平均 11.1KKu/ml) で、1時間後には上昇し、7~27.5KKu/ml, 平均20.5KKu/ml (肝流血 5.5~30.5KKu/ml, 平均 20.3KKu/ml) になったが、2時間後には低下し、7~31.5KKu/ml, 平均 17.7KKu/ml (肝流血 8.5~26.0KKu/ml, 平均15.8 KKu/ml) であった。

小括

乏血肝犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流では、いずれも灌流開始直後に血圧は低下し、また乏血肝犬の血液

は acidosis に陥った。

犬肝交叉灌流では、肝血流量は 0.5ml/g/min, 平均胆汁分泌量は肝 100g 当り 1.56ml/h で、豚肝交叉灌流ではそれぞれ、0.34ml/g/min, 0.82ml/h であった。

乏血肝犬の血中 NH₃-N値は、同種、異種いずれの肝交叉灌流でも30分後に著明に低下したが、灌流犬肝よりの流出血では正常範囲内にあったが、灌流豚肝よりの流出血では1時間後よりしだいに上昇した。

血糖値は犬肝交叉灌流では著明に、豚肝交叉灌流では軽度上昇した。

いずれの灌流でも、乳酸値は上昇の傾向を示し、ピルビン酸、α-ケトグルタル酸は著変を示さなかった。

s-GOT, s-GPT は上昇したがアルカリフォスファターゼは著変を示さなかった。

昏睡に陥った乏血肝犬は、犬肝交叉灌流では全例が、豚肝交叉灌流では5例中3例が昏睡より覚醒した。

〔5〕灌流肝の組織学的所見

表8のごとく、大血液で灌流した犬肝 (図18) や、正常犬と交叉灌流を施行した犬肝 (図21) では、肝細胞の軽度の混濁腫脹が認められ、乏血肝犬と交叉灌流を行なった犬肝 (図23) では、さらに小数の好中球の浸潤が認められた。

人血液で灌流した豚肝 (図19A,B) では、肝細胞の混濁腫脹、軽度の脂肪変性が認められ、またうっ血の

表 8 灌流肝の組織学的所見

	灌流条件	種類	例数	循環障害	肝細胞の変化	細胞浸潤
同種肝灌流	犬肝体外灌流	犬	4	(-)	混濁腫脹 (軽度)	(-)
	正常犬の犬肝交叉灌流	犬	4	(-)	混濁腫脹 (軽度)	(-)
	乏血肝犬の犬肝交叉灌流	犬	3	(-)	混濁腫脹 脂肪変性	好中球少数
異種肝灌流	摘出豚肝の人血液による灌流	豚	4	うっ血 (-) ~ (+)	混濁腫脹 軽度脂肪変性	(-)
	摘出豚肝の犬血液による灌流	豚	4	出血 (+) うっ血 (+) (特に小葉周辺性)	混濁腫脹	好中球少数
	正常犬の豚肝交叉灌流	豚	3	出血 (-) ~ (卍) うっ血 (+)	脂肪変性	好中球)中等度 リンパ球
	乏血肝犬の豚肝交叉灌流	豚	5	出血 (+) ~ (卍) (特に小葉周辺性)	脂肪変性	好中球中等度

認められたものもあった。

犬血液で灌流した豚肝 (図20) や、正常犬あるいは乏血豚犬と交叉灌流を行った豚肝 (図22, 24) では、小葉周辺性の出血が特異な所見であり、さらに肝細胞の脂肪変性、好中球の浸潤が認められた。

〔6〕免疫電気泳動所見

豚肝を灌流した犬および人の血清中 (図25 A, B, C) や、豚肝交叉灌流を行なった乏血豚犬の血清中 (図25 D) に、豚の Albumin, α_1 , α_2 Globulin, γ G-Globulin が証明された。

IV 考 按

摘出肝を人工心肺を用いて体外灌流した場合には、その機能が一定期間は維持されることは一般に知られていたが、この肝体外灌流を肝不全の治療手段として最初に実験的に試みたのは Otto (1958) らである。彼らは、Eck 瘻犬や肝性昏睡患者で血中アンモニアが上昇することに注目し、犬に種々の方法で高アンモニア血症をつくり、これが摘出犬肝交叉灌流で正常化することを報告した。後に Sen (1966) らは、臨床的に人の屍体肝交叉灌流を応用し、肝性昏睡患者を覚醒させ、同種肝交叉灌流の治療的効果を証明した。

一方、Eiseman らは、摘出豚肝を人血液で灌流した場合¹⁶⁾にも、豚血液で灌流した場合¹⁷⁾と同様に、胆汁の分泌は良好で、負荷されたアンモニア、B S P, ビリルビン、¹³¹I ローズベンガル、ガラクトーズなどが除去されることを認めた。また臨床的にも肝性昏睡患者に豚肝交叉灌流を応用し、満足すべき結果をえ、可逆的な肝病変に伴う肝不全に対して異種肝交叉灌流が代用肝としての役割を果し得ると述べた。彼の報告は世の注目をひき、以来次々と追試検討が報告されている。

肝の体外灌流開始時に、肝が暗紫色に腫大し、かつこのようなさいには充分な肝血流量が得られないことがしばしば認められるが、これは outflow block と呼ばれる現象で、犬肝で最も起りやすく、牛、山羊、豚では起りにくく、人の屍体肝ではまったく見られない¹⁸⁾といわれている。これを Neill¹⁹⁾ (1963) らは、肝内小肝静脈系では血管をラセン状にとりまく平滑筋があり、その収縮により outflow block が起るもので、この筋肉の良く発達している犬ではこの現象が特に顕著であると説明している。Hallenbeck²⁰⁾ (1961) らは、ラット肝を順次とりかえて灌流していくと、最初の肝で outflow block が起っても、第2の肝では

発生しないことから、outflow block を起すような物質が第1の肝で吸着あるいは除去されたのであろうと考えた。McDermott²¹⁾ (1961) らは、100例以上の犬肝の灌流実験を行ない、outflow block は単一の不明の因子によって起るものではなく、種々の因子の組合せによって起り、それらの因子の中で最も重要なのは肝の anoxia であろうと述べている。Eiseman¹⁸⁾ (1963) らは、種々の動物の体外肝灌流で、acidosis, アドレナリン、大腸菌毒素、ヒスタミン²²⁾、低体温、長時間灌流、肝神経の刺戟などの附加的條件が灌流肝の血管抵抗を増大することを認め、肝灌流の初期にこれらの因子がかさなって outflow block を起すのであろうと述べている。また Moore²³⁾ (1960) らは、肝門部にプロカインを浸潤し神経を遮断すると outflow block の予防に効果があると述べている。

本実験では、outflow block を防止するために、肝 donor 動物に術前より気管内挿管を行ない酸素で人工呼吸を維持し、開腹後はまず肝門部に充分にプロカインの浸潤麻酔を行ない、肝動脈と門脈は最後まで血流を保ち、摘出直前にこれらに cannulation を行ない、プロカイン・ヘパリン加乳酸リンゲル液の灌流で肝を冷却し、warm ischemia time の短縮を図った。また灌流血の pH は THAM を用いてできるだけ補正し、灌流血の温度は回路中に熱交換器、恒温槽を挿入し 38°C に維持した。これらの方法により犬肝の灌流でも outflow block はほとんどみられなかった。

人、牛、ラッテ、犬の正常の肝動脈血流量は 0.32 ml/g/min、門脈のそれは 0.65 ml/g/min で、豚でもほぼ同程度とされている²⁴⁾。Eiseman らは、豚肝を 100% 酸素化された人血液で体外灌流した場合、全血流量が 0.9 ml/g/min であれば門脈のみを灌流しても、あるいは門脈・肝動脈の両者を灌流しても肝機能に差はないが、0.5 ml/g/min の低流量では門脈のみの灌流よりも肝動脈・門脈の合併灌流の方が良好な成績を示したと述べている。Hardison²⁵⁾ (1967) らは、門脈のみの灌流では、肝酸素消費量は肝血流量が 0.8~1 ml/g/min の時最大となり、血管抵抗は肝血流 1 ml/g/min の時最も小さく、したがって至適灌流量は 0.8~1 ml/g/min で、それ以下でも肝の viability には余り変化がないが、肝機能は著しく低下したという。Vang²⁶⁾ (1966) らは、牛肝を同種血液で灌流したさい、5g の乳酸負荷により血中の乳酸、ビルビン酸は著明に上昇するが、肝動脈・門脈を灌流した

場合には90分後には正常となり、 α -ケトグルタル酸は著明に上昇するのを認めた。一方門脈のみを灌流した場合には、乳酸、ピルビン酸は低下せず、 α -ケトグルタル酸は上昇しなかったという。Drapanas²⁷⁾ (1966)らも、豚肝を人血液で灌流し同様の結果をえ、至適灌流条件として0.5~1 ml/g/minの肝血流量が必要で、しかもそのうち30%が肝動脈経由に行なわれるのが最適と推測している。Tait²⁸⁾ (1966)らもこれに賛意を表し、さらに肝動脈は拍動性血流の方がより望ましいと述べている。しかし肝動脈・門脈合併灌流では0.11ml/g/minという小流量でも負荷した乳酸が除去されるという報告²⁹⁾もある。

流入圧については、門脈圧を300mmH₂O以下に、肝動脈圧を100~150mmHgに調節している者が多い。

流出圧は高くなると流量が減少し、腹水が多量に産生され³⁰⁾、また逆に陰圧にするとoutflow blockを起しやすく³¹⁾、0~5mmHgで最も肝血流が多く、胆汁の分泌量も多い³²⁾といわれる。

本実験では門脈ならびに肝動脈を灌流し、門脈圧は200~250mmH₂Oとし、肝動脈圧は100~120mmHgに調節したので、肝血流量は肝内血管抵抗により規定されたことになる。同種肝灌流や豚肝の人血液による灌流では0.5ml/g/min以上の流量が得られたが、豚肝の犬血液による灌流では0.44ml/g/min、正常犬の豚肝交叉灌流では0.36ml/g/min、乏血肝犬の豚肝交叉灌流では0.34ml/g/minの流量しか得られなかった。

胆汁の分泌は摘出肝の灌流が順調かどうかの指標として重視され、Ham³³⁾ (1969)らもBSPクリアランスと胆汁分泌量との間に密接な相関を認めている。

本実験には種々の大きさの肝を使用したので、肝100g当りの胆汁分泌量を算出した結果、同種肝灌流ではいずれも多く、豚肝を人血液で灌流した場合がこれにつき、豚肝を犬血液で灌流した場合や正常犬・乏血肝犬の豚肝交叉灌流ではいずれも少なかった。

摘出肝を人工心肺を用いて灌流するさいの灌流肝の機能の存続の指標として、アンモニア除去能やBSP排除能について検索したが、灌流液中に負荷されたアンモニア・BSPは、犬肝を犬血液で灌流した場合や、豚肝を人血液で灌流した場合には著明に除去されるが、豚肝を犬血液で灌流した場合には、これら負荷物質の除去はそれほど著明ではなかった。

灌流肝のviabilityの判定に酸素消費量は重要な指標となるが、本実験では同種血液による犬肝体外灌流

や異種血液による豚肝体外灌流では、灌流3時間まで肝流入血中のPo₂、Pco₂較差は大きく、灌流肝にO₂消費およびCO₂産生のあることが認められた。

以上の結果より、同種肝体外灌流でも、異種肝体外灌流でも、灌流3時間までは灌流肝のviabilityならびに肝機能の存続が証明された。しかしその成績は、同種肝体外灌流で最も良好で、人血液による豚肝体外灌流がこれにつき、犬血液による豚肝体外灌流が最も不良であった。

次に正常犬で同種あるいは異種肝交叉灌流を行ない、肝交叉灌流が正常犬に及ぼす影響を検討した。同種・異種肝交叉灌流のいずれの場合にも、灌流開始直後に低血圧をきたし、灌流中THAMによる補正を行なったにもかかわらずacidosisが進行した。肝交叉灌流における低血圧とacidosisは、Nyhus¹¹⁾ (1966)らがEck瘻犬の牛肝交叉灌流でも認めており、また早野³⁴⁾ (1968)らも臨床例において経験している。Drapanas²⁷⁾らは正常犬の豚肝交叉灌流で、灌流開始後まもなく血圧は低下し、1000~2000mlの生理的食塩水の注射によっても改善されず、血清中のK、Clは上昇し、犬は著明なacidosisに陥り、剖検で胸・腹水、肺の血性滲出液を認め、異種蛋白の直接反応ではないかと示唆した。しかしその病理的变化については1000~2000mlという大量の生理的食塩水の急速注入の影響も考えられる。ことに本実験では同様の現象が同種肝交叉灌流でも認められており、これらが異種蛋白の直接反応によるものとは考え難い。灌流開始時の血圧低下は輸血により15~30分後には回復し、また灌流前に200~300mlの輸血を行なった後に徐々に灌流を開始して低血圧のまったく起らなかった例もあることから、灌流肝に急速に血液が流入することは実験犬にとり一時的な大量失血となり、そのために血圧低下をきたすものと考えられる。

acidosisの成立機序は単純なものではなく、非生理的な灌流や、それに基づく肝細胞の不完全な物質代謝などの総合効果によるものであろうが、このacidosisはまた肝内血管抵抗を増大させ、肝血流量を減少させて悪循環を形成することが考えられるが、本実験の範囲ではそのために肝交叉灌流が不可能になるほど高度ではなかった。

乏血肝犬の犬肝交叉灌流では、血中NH₃-N値は灌流30分後には著明に低下し、また灌流終了まで肝流入血の較差は大きく、同種肝交叉灌流がNH₃-Nの除去に効果のあることを示した。豚肝交叉灌流では血中

NH₃-N値は灌流1時間までは著明に低下するが、その後は徐々に上昇した。しかし、2時間灌流後(乏血肝犬作製後4~5時間後)でも血中NH₃-N値は3.547/mlであり、乏血肝犬を放置した場合はその値は3時間後5.327/ml, 5時間後6.67/mlとなる³⁵⁾のであるから異種肝交叉灌流によるNH₃-Nの除去は充分に行なわれているといえる。

上記の灌流1時間以後の血中NH₃-Nの上昇は摘出豚肝の犬血液による灌流のアンモニア負荷試験においても認められた。Otto⁸⁾(1958)らは、犬にアンモニア静注やEck瘻造設により、あるいはEck瘻犬に古い人血と尿素の経口投与により高アンモニア血症を作り、この犬に犬肝交叉灌流を行なったさいに、同様の現象を認め、これをrebound phenomenonとして説明している。しかし本実験の乏血肝犬の犬肝交叉灌流ではそのような現象は認められなかった。犬血液による豚肝体外灌流や、正常犬・乏血肝犬の豚肝交叉灌流では、いずれも灌流1時間頃より肉眼的に灌流肝に灌流不全と思われる暗紫色斑がとくに周辺部に出現するという事実と、正常犬の豚肝交叉灌流では肝流入血より肝流出血中のNH₃-N値が高い事実を考え合わせると、この斑状部分よりアンモニアの放出ないし産生があるのではないかと推察される。正常犬ではもちろん血中アンモニア値は低いが、豚肝交叉灌流のさい斑状部由来のアンモニアのために肝流出血中のアンモニア値が上昇し、結果的に全身血のそれも上昇する。これに反して乏血肝犬のようにすでに高アンモニア血症を呈しているものの豚肝交叉灌流では、斑状部からの放出によるアンモニアの増加はその他の大部分の灌流良好な部分によるアンモニア除去によって相殺されるが、灌流時間の経過とともに斑状の灌流不良の部分が増加し、血中アンモニア値が上昇するのではないかと考えられる。

糖代謝についてはKentens²¹⁾(1961)らは、犬肝体外灌流で血糖は灌流3時間までは低下し、その後は上昇するが、インシュリン添加により低下したと報告し、Vang³⁶⁾(1966)らは、牛肝を牛血液で灌流したさい負荷したクエン酸は30分後には50%、3時間後には全量除去されたと述べ、Drapanas²⁷⁾らも乳酸を負荷しても90分後には血中乳酸値は正常となり、 α -ケトグルタル酸が上昇することを認めており、体外灌流肝で糖代謝が円滑に行なわれことを示している。

好条件のもとで灌流された肝はグリコーゲンを合成するが、そうでない場合には糖を放出するという者も

ある²¹⁾が、Sen¹⁰⁾らは犬肝の灌流で血糖の上昇を認め、村上³⁷⁾(1968)らは灌流後の肝組織中にグリコーゲンの減少を認めたという。本実験では、血糖値は犬血液による犬肝体外灌流でも、正常犬や乏血肝犬の同種あるいは異種肝交叉灌流でも上昇し、しかも異種肝交叉灌流より好条件にあるはずの同種肝交叉灌流で、より著明な上昇がみられた。

極度の肝障害では、血糖値は低下し、ピルビン酸、 α -ケトグルタル酸が上昇する³⁸⁾ことは知られているが、乏血肝犬に同種あるいは異種肝交叉灌流を行なった実験では、血糖値は上昇し、灌流前すでに高値を示していたピルビン酸のそれ以上の増加は認められなかった。これらの点からも肝性昏睡患者に摘出肝交叉灌流を応用することは効果があると思われる。また肝不全の患者には一般に出血傾向が認められるが、Olsen³⁹⁾(1966)はラット肝の灌流で、prothrombin, V, VII, Xなどの凝血因子の合成を証明しており、この点でも肝交叉灌流の有効性がうかがわれる。

灌流中の酵素の変動については、s-GOT, s-GPTは上昇しアルカリフォスファターゼは低下する⁴⁰⁾といわれているが、本実験では犬血液による犬肝体外灌流や正常犬および乏血肝犬の同種あるいは異種肝交叉灌流で、いずれの場合もs-GPT, s-GOTは著明に上昇し、アルカリフォスファターゼは著変を認めなかった。これら酵素の変動ならびにその意義については今後の追求に待たねばならない。

灌流肝の組織学的検査で、同種肝灌流ではほとんど変化は認められないが、犬血液による豚肝体外灌流や正常犬および乏血肝犬の豚肝交叉灌流では小葉周辺に出血が認められた。Ham⁴¹⁾(1968)らは、正常犬と交叉灌流を行なった豚肝に肝細胞の壊死、出血、浮腫、白血球の浸潤などを認めているが、同種肝灌流では軽度の浮腫がみられたにすぎないといひ、またDrapanasらも人血液で灌流した豚肝に出血などは認めておらず、本実験でも同様であった。したがってこの出血は異種肝灌流に特異的なものではなく、豚肝を犬血液で灌流する場合に限られているようである。

先に述べたごとく、乏血肝犬が昏睡に陥った時に同種あるいは異種肝交叉灌流を行なった結果、高アンモニア血症や低血糖は改善され、ピルビン酸の上昇は抑制され、同種肝交叉灌流では全例が、異種肝交叉灌流では5例中3例が昏睡より覚醒した。このように、同種肝交叉灌流⁴²⁾⁴³⁾は異種肝交叉灌流より優れていると考えられるが、臨床応用に当っては同種肝交叉灌流に

表 9 本邦における異種肝交叉灌流の臨床例

(1970年4月現在)

症例	年令	性	原疾患	灌流肝	灌流時間	効果	報告者(年次)
1	52才	男	肝硬変症	豚肝	3時間	+(覚醒)	早野他(1967)
2	36才	女	劇症肝炎	犬肝	4時間	-	〃
3	42才	女	劇症肝炎	豚肝	4時間30分	-	〃
4	36才	男	肝硬変症	豚肝	1時間30分	-	村上他(1968)
5	53才	女	肝硬変症	犬肝	58分	+(覚醒)	水上他(1968) ⁴⁹⁾
6	69才	女	閉塞性黄疸	豚肝	2時間	+(覚醒)	〃
7	42才	女	劇症肝炎	豚肝	2時間40分	-	寺脇他(1968) ⁵⁰⁾
8	17才	女	亜急性肝炎	豚肝	1時間30分	+(覚醒, 退院)	村上他(1969)
9	36才	男	急性肝炎	豚肝	4時間	+(覚醒)	佐藤他(1970) ⁵¹⁾

は種々の難点を伴う。まず考えられることは肝不全の患者が昏睡に陥った時に適当な肝donorを得られる可能性は少なく、また肝虚血時間の延長は避けられないことである。Van Wyk⁴⁴⁾(1965)らは、摘出豚肝について種々の虚血時間の肝に及ぼす影響を比較した結果、摘出後室温に放置した場合は3時間までは肝機能は良好であるが、肝が屍体内に放置された場合は肝温の下降が緩徐のため、30分以上の虚血時間では肝機能はほとんど廃絶した⁴⁵⁾という。このような同種肝についての欠点と比較すると、異種肝ことに豚肝は入手が比較的簡単であり、outflow blockも起りにくく、しかも犬などよりはるかに無菌的であり、肝交叉灌流の材料としては極めて好都合である。

異種肝交叉灌流の臨床例は欧米では40例以上が報告されており⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾、本邦では早野らが報告して以来9例が報告され、うち5例が肝性昏睡より覚醒し、ことに1例は昏睡より脱し退院するまでに回復したという(表9)。

異種肝交叉灌流は広義に解釈すれば一時的な肝移植である。しかも肝は蛋白を合成する器官であるため免疫学的な面で多くの問題がある。本実験では、豚肝を灌流した犬あるいは人の血液中に豚の albumin, α_1 , α_2 globulin, γ G-globulin (7sr) を証明した。 γ G-globulin については, Nyhus¹¹⁾(1966), Norman¹²⁾(1966)らは灌流前の血清中にもこれを証明している。したがってこれが豚肝由来のものとは考えられず、おそらく人や犬の γ G-globulin (Immunoglobulin G) が抗豚家兎血清と反応して像出されたものであろう。Norman は豚肝交叉灌流を行なった臨床例5例について検索し、患者の血清中に豚の albumin, α_1 , α_2 globulin が灌流回数を重ねるごとに増量したが、灌

流後18日目の患者血清ではこれらに対する抗体は認められなかったという。これは静脈内に多量の抗原が入ったために免疫学的 tolerance に陥ったのであろうと説明している。これらの蛋白は灌流前に flush out が不十分であったため豚肝の血管内に残っていたものか、肝細胞内より流出したものか、あるいは灌流中に合成されたものであるかは解明されていないが、いずれにしろ抗原となる可能性はある。Nyhus¹¹⁾らは、Eck 瘻犬に牛肝交叉灌流を行ない、灌流後 11~35日後に牛の血漿を静注し、4例中2例に anaphylaxia の発生を認め、また灌流後28日目に再び牛肝交叉灌流を行なった1例では anaphylaxia は認めなかったが、18時間後に死亡したと述べ、異種肝交叉灌流の臨床応用には危険性があると警告している。一方 Ruffo⁵²⁾(1967)らは、犬に豚肝エキスを 15~20日間隔で3回注射したり、同様の間隔で3回豚肝交叉灌流を行なったが、なんらの免疫反応も起らなかったという。以上のように免疫学的な点では未だ定説はないが、異種肝交叉灌流の臨床応用にあたっては十分に留意すべき問題である。

V 総括ならびに結論

同種あるいは異種肝が体外交叉灌流により肝不全の代用肝として機能し得るか否かを検討するため実験的研究を行なった。まず、摘出した犬肝・豚肝の同種あるいは異種血液灌流による肝機能の推移を検索し、ついで正常犬に対する同種あるいは異種(豚)肝交叉灌流の影響を検索し、さらに臨床的肝不全になぞらえた乏血肝犬(門脈・下大静脈吻合+肝動脈遮断)について同種あるいは異種肝交叉灌流の効果を検討し、次の結果を得た。

1) 犬肝の同種血液による灌流では、胆汁の分泌は良好で、負荷された BSP や NH_3 はすみやかに除去された。血糖値は著明に上昇し、ピルビン酸、乳酸、 α -ケトグルタル酸は上昇の傾向を示した。

2) 豚肝の異種(犬あるいは人)血液による灌流では、犬血液よりも人血液を用いた方が、肝血流量、胆汁分泌量が多く、 NH_3 、BSP クリアランスも良好で、糖中間代謝産物も低値を示した。したがって豚肝を体外灌流する場合の異種血としては犬よりも人血液の方がより適していると考えられる。

3) 正常犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流では、いずれの場合も灌流開始時に一過性の血圧低下をきたした。異種肝よりも同種肝の交叉灌流で、肝血流量、胆汁分泌量は多く、血糖も著明に上昇した。糖中間代謝産物は両者の間に差はないが、豚肝交叉灌流では灌流肝よりアンモニアの放出が認められた。

4) 乏血肝犬の犬肝あるいは豚肝交叉灌流でも灌流開始時に一過性の低血圧をきたした。灌流前の上昇した血中 $\text{NH}_3\text{-N}$ は低下し、血糖は上昇し、犬肝交叉灌流では全例が、豚肝交叉灌流では5例中3例が昏睡より覚醒した。したがって前述のごとく豚肝は犬血液よりも人血液で灌流した場合の方が良好な成績が得られたことと併せ考えると、臨床的には豚肝交叉灌流により乏血肝犬の場合より良好な結果をえられるものと期待される。しかし豚肝を灌流した犬血液や人血液中には豚蛋白が証明されるので、臨床応用にさいしては十分に留意する必要がある。

5) 摘出犬肝の灌流、正常犬や乏血肝犬の摘出肝交叉灌流のいずれの場合にも、s-GOT、s-GPT は上昇し、アルカリフォスファターゼには著変を認めなかったが、これら酵素の変動ならびにその意義についてはなお今後の追求を要する。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師稲田潔教授、中央手術部早野薫夫助教授に深謝いたします。また御指導、御助言をいただいた鬼東惇哉名誉教授、渡辺裕助教授に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第3回、第4回移植学会総会および第68回日本外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 葛西洋一, 佐々木英制: 体外代謝装置-人工肝臓. 外科治療, 9:693, 昭38.
- 2) Lee, D. and Tink, A.: Exchange transfusion in hepatic coma: A report of a case. Med. J. Aust., 45: 40, 1958.
- 3) Szwed, J. J., Grisell, T. W. and Mendenhall, C. L.: Exchange transfusions for intractable hepatic coma. Arch. Intern. Med. 123: 441, 1969.
- 4) Joyeuse, R., Ivanisevic, B., Longmire, W. P. and Maloney, J. V.: The treatment of experimental hepatic coma by parabiotic cross-circulation. Surg. Gyn. Obst., 117: 129, 1963.
- 5) Stewert, J. D., Williams, J. S., Kluge D. N. and Drapanas, T.: Effect of cross circulation on metabolism following hepatectomy. Ann. Surg. 158: 812, 1963.
- 6) Burnell, J. M., Thomas, E. D., Ansell, J. S., Cross, H. E., Dillard, D. H., Epstein, R. B., Eschbach, J. W., Hogan, R., Hutchings, R. H., Motulsky, A., Ormsky, J. W., Poffenbarger, R., Scribner, B. H. and Volwiler, W.: Observation on cross circulation in man. Amer. J. Med., 38: 832, 1965.
- 7) Hume, D. M., Gayle, W. E., Jr. and Williams, G. M.: Cross circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood. Surg. Gyn. Obst., 128: 495, 1969.
- 8) Otto, J. J., Pender, J. C., Cleary, J. H., Sensenig, D. M. and Welch, C. S.: The use of a donor liver in experimental animals with elevated blood ammonia. Surgery, 43: 301, 1958.
- 9) Eiseman, B., Liem, D. S. and Raffucci, F.: Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. Ann. Surg., 162: 329, 1965.
- 10) Sen, P. K., Bhalerao, R. A., Parulkar, G. P., Samsi, A. B., Shah, G. K. and Kinare, S. G.: Use of isolated perfused cadaveric liver in the management of hepatic failure. Surgery, 59: 774, 1966.
- 11) Bibler, D. D., Condon, R. E. and Nyhus, L. M.: Temporary use of ex-vivo heterologous liver for hepatic insufficiency: Metabolic effects and sensitivity to perfused protein in dogs. Ann. Surg., 164: 61, 1966.
- 12) Norman, J. C., Saravis, C. A., Brown, M.

- E. and McDermott, W. V. : Immunochemical observations in clinical heterologous (xenogeneic) liver perfusion. *Surgery*, **60** : 179, 1966.
- 13) Watts, J. Mck., Douglas, M. C., Dudley, H. A. F., Gurr, F. W. and Owen, J. A. : Heterologous liver perfusion in acute hepatic failure. *Brit. Med. J.*, **2**: 341, 1967.
- 14) 久保田進三郎, 太田宗夫, 鶴飼卓, 阪本俊一, 藤本輝夫, 小林延行, 浜正純, 大城孟, 岡村純村上文夫. : 肝性昏睡の新しい治療法, とくに体外肝交又灌流の臨床応用について. 第5回日本肝臓学会.
- 15) Scheidegger, J. J. : Une micro-methode de l'Immuno-electrophorese. *Intern. Arch. Allergy*, **7**: 103, 1955.
- 16) Liem, D. S., Waltuch, T. L. and Eiseman, B. : Function of the ex-vivo pig liver perfused with human blood. *Surg. Forum*, **15**: 90, 1964.
- 17) Eiseman, B., Knipe, P., McColl, H. A. and Orloff, M. J. : Isolated liver perfusion for reducing blood ammonia. *Arch. Surg.*, **83**: 356, 1961.
- 18) Eiseman, B., Knipe, P., Koh, Y., Normell L. and Spencer, F. C. : Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver. *Ann. Surg.*, **157**: 532, 1963.
- 19) Neill, S. A., Gaisford, W. D. and Zuidema, G. D. : A comparative anatomic study of the hepatic veins in the dog, monkey, and human. *Surg. Gyn. Obst.*, **116**: 451, 1963.
- 20) Hallenbeck, G. A. : Isolated liver perfusion for reducing blood ammonia. *Arch. Surg.*, **83**: 362, 1961.
- 21) Kentens, P. J. and McDermott, W. V. : Perfusion and replacement of the canine liver. *Surgery*, **50**: 196, 1961.
- 22) Eiseman, B., Moore, T. C. and Normell, L. : Histamine metabolism in the isolated perfused pig liver. *Surg. Gyn. obst.*, **118**: 69, 1964.
- 23) Moore, F. D., Wheeler, H. B., Demissianos, H. V., Smith, L. L., Balankuea, O., Abel, K., Greenberg, J. B. and Dammin, G. J. : Experimental whole organ preservation of the liver and of the spleen. *Ann. Surg.*, **152**: 374, 1960.
- 24) 29) より引用
- 25) Hardison, W. G. M., Greene, E. A. and Norman, J. C. : The viability and effect of flow upon function of the ex vivo perfused pig liver. *J. Lab. & Clin. Med.*, **69** : 245, 1967.
- 26) Vang, J. O. and Drapanas, T. : Metabolism of lactic acid and keto acids by the isolated perfused calf liver : Evaluation of perfusion via portal vein and hepatic artery. *Ann. Surg.*, **163** : 545, 1966.
- 27) Drapanas, T., Zemel, R. and Vang, J. O. : Hemodynamics of the isolated perfused pig liver : Metabolism according to routes of flow. *Ann. Surg.*, **164** : 522, 1966.
- 28) Tait, I. B. and Eiseman, B. : Perfusion dynamics for extracorporeal hepatic assist. *Arch. Surg.*, **93** : 131, 1966.
- 29) Johnson, V., Bielanski, E. and Eiseman, B. : Lactate metabolism during marginal liver perfusion. *Arch. Surg.*, **99** : 75, 1969.
- 30) Norman, J. C., Brown, M., Ackroyd, F. W. and McDermott, W. V. : Effect of increasing outflow occlusion on the rate and composition of ascites formation by the isolated perfused porcine liver. *Surg. Forum*, **16** : 276, 1965.
- 31) Darin, J. C. : Experiences in ex perfusion of the liver. *Amer. J. Surg.*, **111** : 870, 1966.
- 32) Tait, I. B., Van Wyk, J. and Eiseman, B. : Optimal hepatic function at low perfusion. *Surg. Forum*, **16** : 294, 1966.
- 33) Han, J. M., Pirola, R. C. and Elmslie, R. G. : Function of the isolated perfused pig liver. *Surg. Gyn. Obst.*, **129** : 470, 1969
- 34) 早野薫夫, 加藤正夫, 島津栄一, 安藤光晴, 稲垣英知, 嘉屋和夫. : 肝性昏睡に対する異種肝体外灌流. *外科*, **30** : 1501, 昭43.
- 53) 加藤正夫 : 肝性昏睡に関する研究実験の各種肝障害における代謝について. *岐医大紀要*, **15** : 387, 昭43.
- 36) Vang, J. O., Zemel, R., Davidson, M. and Drapanas, T. : Citrate metabolism by the isolated perfused liver. *Arch. Surg.*, **93** : 142, 1966.
- 37) 久保田進三郎, 太田宗夫, 鶴飼卓, 小林延行, 阪本俊一, 藤本輝夫, 浜正純, 大城孟, 岡村純村上文夫. : 体外肝灌流に関する研究. *日移植会誌*, **4** : 139, 昭43.
- 38) Rappaport, A. M., Lotto, W. N. and Lougheed, W. M. : Experimental hepatic ischemia. *Ann. Surg.*, **140** : 695, 1954.
- 39) Olsen, J. P., Miller, L. L. and Troup, S. B. : Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. *J. Clin. Invest.*, **45** : 690, 1966.
- 40) Boeckl, O., Galvan, G., Gibitz, H. J., Hell, E., Staindl, o., Steiner, H. und Zimmermann, G. : Temporärer Lebersatz durch

- heterologe Leberperfusion. Langenbecks Arch. Klin. Chir., 318 : 209, 1967.
- 41) Ham, J. M., Pirola, R. C., Davidson. G. M., Yarrow, S. and Elmslie, R. G. : Pig liver perfusion for the treatment of acute hepatic coma. Surg. Gyn. Obst., 127 : 543, 1968.
- 42) 久保田進三郎, 太田宗夫, 鶴飼卓, 阪本俊一, 藤本輝夫, 小林延行, 浜正純, 大城孟, 岡村純, 村上文夫. : 体外肝灌流に関する実験的研究. 移植, 3 : 312, 昭43.
- 43) 中川原儀三, 井口英樹, 秋本竜一, 白石制. : 体外肝灌流に関する研究, 移植, 3 : 428, 昭44.
- 44) Van Wyk, J. Liem, d. s. and Eiseman, b. : Function of cadaver liver. Surgery, 58 : 120, 1965.
- 45) van Wyk, J., Tait, I. and Eiseman, B. : Function of liver left for graded periods within the cadaver. Surgery, 58 : 374, 1965.
- 46) 水戸迪郎, Norman, J. C., McDermott, W. C. : 異種摘出肝灌流による肝性昏睡の治療法. 臨外科21 : 232, 昭41.
- 47) Hardison, W. G. and Norman, J. C. Ex vivo pig liver perfusion for acute hepatic failure : Bile salt composition of pig bile during perfusion. Medicine, 46 : 97, 1967.
- 48) Abouna, G. M., Garry, R., Kirkley, J and Walder, D. N. : Hepatic coma due to fulminating hepatitis treated with extracorporeal pig-liver perfusion. Brit. J. Surg., 56 : 223, 1969.
- 49) 中川原儀三, 井口英樹, 秋本竜一, 白石制, 水上哲次. : 体外肝灌流に関する研究. 日移植会誌, 4 : 140, 昭43.
- 50) 寺脇朝治, 深井泰俊, 宮武実, 榎本泰久, 伊藤福太郎, 山内昌孝, 小西陽一, 田北照夫, 中井紀雄, 植田寿一, 勝井琢男, 平尾和也, 本郷三郎, 豊川元邦, 松吉陸雄, 四宮洋一, 中野博重, 中嶋日出雄, 米沢望, 松村一隆, 寺田近義. : 異種肝臓の体外灌流による肝性昏睡の治療. 奈医会誌, 20 : 397, 昭44.
- 51) 渡辺健一, 小山研二, 木村俊一, 柏村征一, 佐藤寿雄. : 体外肝灌流による肝不全治療に関する研究. 日消会誌, 66 : 74, 昭45.
- 52) Ruffo, A., Rossotto, P., Motta, G., Georgacopulo, P. und Ferraris, R. Kontinuierliche Perfusion einer isolierten Leber mit Spenderblut. Münch. Med. Wschr., 109 : 620, 1967.