

異所性同種肝移植の実験的研究

金沢大学大学院医学研究科外科学第二講座(主任 水上哲次教授)

白石 制

(昭和46年7月30日受付)

重篤な肝疾患に対する治療方法として近年何らかの方法で一時的に肝機能を代償せしめて、その間に肝細胞の再生ならびに機能回復をはかり、肝不全を克服しようとする意図のもとに、透析¹⁾、交叉循環²⁾⁻⁴⁾、交換輸血⁵⁾⁻⁷⁾、体外肝灌流⁸⁾⁻¹²⁾、人工肝臓などが試みられるようになった。そのうち人工肝臓による治療が手術侵襲や肝機能の回復等の観点より理想的と思われる分野ではあるが現在までのところ複雑な機能を有している肝臓の全てを代行するような装置の開発をみていない。

一方摘出肝の体外肝灌流は19世紀後半より試みられているが1955年 Eiseman ら¹³⁾が肝性昏睡の治療にこれを初めて応用した。しかし永久的効果という点では何んと言っても効果的な肝移植が要望されるところであることは多言を要しないところである。

1934年 Cameron ら¹⁴⁾によってラッテの肝切片を腹腔内または腹壁皮下に植込む方法が行なわれたがこれは肝の脈管吻合を伴わないためにその効果も期待し得なかったが、脈管吻合を伴う術式としては1956年に Goodrich-Welch ら¹⁵⁾がイヌの腸骨窩に同種肝移植を行ない、5日間以上の生存例を得ることに成功したのが最初の肝移植であるといえる。

同種肝移植には受肝体のどの部位に移植するかにより、同所性肝移植および異所性肝移植に大別される。Moore ら¹⁶⁾、Starzl ら¹⁷⁾¹⁸⁾の綿密な研究によって同所性肝移植の手技が確立され、Starzl¹⁹⁾は自験例25例のうちほぼ25%にあたる同所性肝移植患者が6カ月以上生存するという報告をしている。しかしその後臨床例について同所性移植が世界各地で行なわれてきたが、長期生存例はあまり得られていない現状である。同所性肝移植は免疫学的問題もさることながら、技術的に幾多の困難な問題があり、宿主への手術侵襲が極めて大であることは明らかである。そこで手術侵襲が軽度であり、かつ残存する宿主肝の機能を利用でき、

しかも移植肝が阻血障害から機能を回復するまで宿主肝機能を利用できるという利点を有する異所性肝移植は肝胆道系の悪性腫瘍以外の良性肝疾患による肝不全を対象として臨床応用の可能である術式であると考えられる。また肝胆道系の悪性腫瘍によって肝不全をきたした症例に対してこの異所性肝移植を行ない、肝不全が回復した状態において宿主の腫瘍肝の切除を行ないえる場合もあり得ることからその適応範囲もおのずから拡大されるものと思われる。さらに rejection 現象が発現するかあるいは他の原因で移植肝機能が悪化したときには移植肝を早急に除去できるし、宿主肝機能が回復した時点でも除去できる利点がある。ところで現在までに移植肝への血行再建術式の差異によって、Sicular ら²⁰⁾、Starzl ら²¹⁾、Marchioro ら²²⁾、Mehrez ら²³⁾、Hagihara ら²⁴⁾、Thomford ら²⁵⁾、Van der Heyde ら²⁶⁾、幾多の研究者による異所性肝移植の報告があるがそれぞれの術式の容易でないこと、臨床応用に際しての適応や技術的問題等さらに免疫抑制法などの諸問題に関して、いまだ一定した見解は得られていない。著者はかかる問題の解明に寄与せんがために雑種正常成犬を用いて Goodrich-Welch の変法により45回の異所性同種肝移植を行ない、かつ免疫抑制剤 azathioprine 投与が移植肝および宿主肝機能に如何なる影響をおよぼすかを検討を加え、2、3の興味ある知見を得たので報告する。

実験方法

I. 実験動物

実験動物として体重 10~23 kg までの雑種成犬90頭を使用した。doner 犬としては recipient 犬よりも体重の軽いものを使用し、とくに性別は考慮しなかった。

II. 麻酔方法

硫酸 atropine 0.3mg/kg 筋注後、塩酸 ketamine

Experimental Studies on Heterotopic Liver Transplantation. Sadamu Shiraishi, Department of Surgery (II) (Director: Prof. Dr. T. Mizukami), School of Medicine, Kanazawa University.

10 mg/kg および pentobarbital sodium 25 mg/kg の静脈麻酔をほどこし、気管内挿管後純酸素を吸入させた。

III. 実験手技

1. 移植肝の摘出手技

電気メスを用いて剣状突起より膀胱直上に達する腹部正中切開を加える。開創鉤をかけ腸を左側に圧排し、まず肝門部に1%キシロカインを10 ml 浸潤させたのち総胆管を見いだし結紮切断する。このあと胆嚢底部を鋭的に切開して胆汁を吸引する。次に小網を胃小彎側にそって切離して肝臓の左側より肝三角靱帯および肝鎌状靱帯を鋭的に切離する。次いで門脈を周囲から遊離し、上臍十二指腸静脈を結紮切断し、その他の小静脈も切離する。肝腎靱帯を切離した後、総肝動脈にそって腹腔動脈を根部まで剝離して脾動脈、左胃動脈を切離する。次いで横隔膜と肝および肝上部大静脈の間を注意深く結紮切離する。次に肝下部大静脈の遊離に移る。肝下部大静脈は著者の術式では閉鎖するので副腎静脈流入部まで剝離する。これで肝は血管のみによって連なっている。次いで脾静脈を根部で切離し上腸間膜静脈よりカニューレを挿入し、4°C に冷却したラクテートリンゲル 1000 ml (heparin 2500 i. u, procain 5 ml, ampicillin 500 mg を含む) を約 50 cm 水柱圧にて注入して肝灌流を行なう。次に腹腔動脈が腹部大動脈より分岐する部分に血管鉗子をかけて腹部大動脈を含めて腹腔動脈を根部にて切離する。ここで腹腔動脈よりカニューレを挿入して約 4°C ラクテートリンゲル液 1000 ml にて門脈と同様に肝灌流を水柱圧 50 cm にて行なう。次に横隔膜に切開を加えて開胸して肝上部大静脈を心直前で切断、排液する。肝下部大静脈を副腎静脈流入部にて切断、排液する。肝摘出にさきだつて 300~500 ml の脱血を行ない、この血液を肝移植犬への輸血に用いた。肝内の血液が十分洗い流されたことを確かめ、この時を待って門脈を切断し、摘出した *doner* 肝の重量を測定し、*recipient* 側にわたす。所要時間は約40分である。

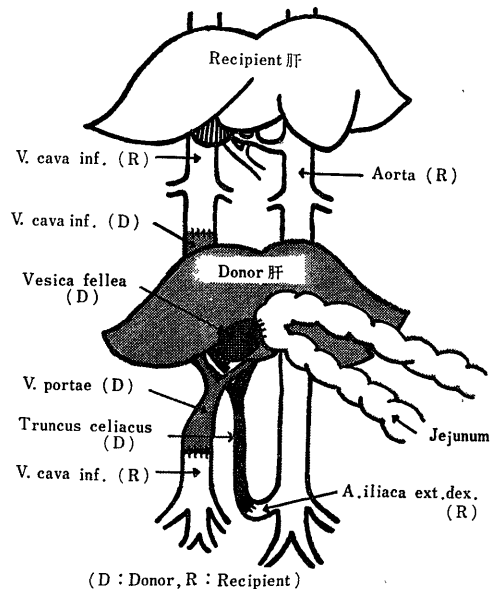
2. 受肝犬の手術手技

常温下に *doner* と同じく経静脈的に全身麻酔をほどこし、前肢静脈より 5%ブドウ糖液の点滴注射を始めておく。電気メスを用いて腹部正中切開で開腹する。腸管を左へ圧排して右側尿管を確実に確認して外側にさけながら下大静脈の剝離にかかる。腎静脈合流部直下より総腸骨静脈合流部まで剝離する。次に右外腸骨動脈を剝離する。所要時間は約30分である。

3. 異所性肝移植手技

recipient 下大静脈の腎静脈合流部直下および腸骨静脈合流部直上に血管鉗子をかけて血流を遮断して2つの鉗子の中間部の下大静脈を切除する。*doner* 肝の門脈と *recipient* の下大静脈尾側断端とを端々吻合する。ここで宿主犬の下大静脈中枢端の血管鉗子をはずして血流を再開する。ただちに *doner* 肝は紅色を呈するそして移植肝の腹腔動脈根部より血液が流出してきたところでその腹腔動脈根部に中山式血管縫合器を装着する。次に *recipient* の右外腸骨動脈に血管鉗子をかけて末梢側を結紮切離して中枢側に中山式血管縫合器を装着して前者の腹腔動脈と後者の右外腸骨動脈とを端々吻合する。*doner* 肝の胆嚢と *recipient* の十二指腸あるいは空腸とを吻合する。移植後胆汁採取の目的のために、胆嚢底にシリコンチューブを挿入して外胆汁瘻とした。出血のないことを確かめ、腹腔内に抗生物質を散布して腹壁を2層に縫合閉腹した。なお術中 *doner* 犬より採取した血液 300 ml ないし 500 ml, 5%ブドウ糖 500 ml を輸注した(図1)。

図1. 異所性同種肝移植術式 (Goodrich-Welch の変法)



IV. 検査項目

1. 肝機能に関する検査

- 1) 黄疸指数: Meulengracht 法
- 2) 血清蛋白: 屈折法
- 3) 血清 GOT: Reitman-Frankel 法
- 4) 血清 GPT: Reitman-Frankel 法
- 5) 血清アルカリ・フォスファターゼ: Bessey-

表1. 移植犬生存日数

生存日数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
例数	6	9	3	6	5	4	0	2	0	2	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1

Lowry 法

6) 血清 LDH: Berger-Broida 法

7) B.S.P 排泄能
2. 電解質に関する検査

1) Na, Cl, K: autoanalyzer 法

3. 血液検査

1) 赤血球
2) 白血球

4. 病理組織学的検査

死後可及的速やかに剖検して得た宿主肝, 移植肝の一部を, 10% formalin 液で固定し, hematoxylin-eosin 染色標本を作製した.

実験結果

I. 成績

1. 生存日数

著者は45回の異所性同種肝移植を行なったが, その成績を表1に示す. 術後24時間以内に死亡したものは6頭, 24時間以上4日以内死亡群18頭で, 4日以上生存群21頭を得た. 24時間以内の死亡群の死因はほとんど出血であり, 吻合技術の未熟な実験初期のものである. 4日以内死亡群の死因は腹腔内出血12頭, 下大静脈吻合部の血栓4頭, 不明のもの2頭であった. したがって4日以上生存犬21頭を手術による直接死亡をまぬがれたものと考え実験対象とした.

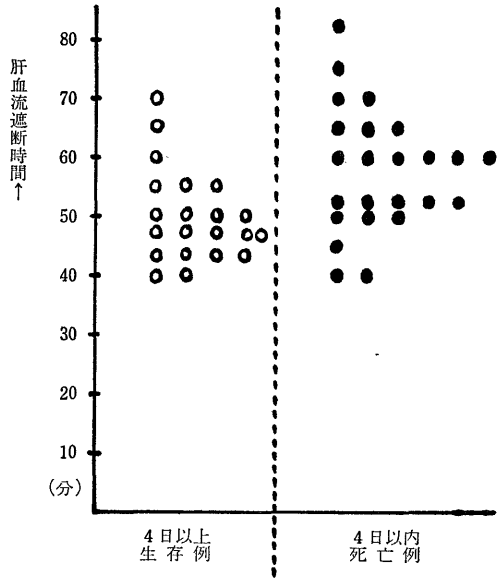
2. 肝血流遮断時間と生存との関係

図2のように4日以上生存例では肝血流遮断時間は50分以下のもの15例, 60分以下のもの4例, 70分以下のもの2例, 一方4日以内死亡例では50分以下のもの6例, 60分以下のもの11例, それ以上のもの7例で両者の間には明らかな差がみられ, 肝血流遮断時間の短い程生存日数は長い.

小括

4日以内死亡群では肝血流遮断時

図2. 肝血流遮断時間と生存との関係



間が約1時間を越えるものが17例あり, 多少なりとも移植肝に outflow block の出現をきたし肝表面よりの出血により, ほとんど出血死したものと考えられる. 一方4日以上生存犬の中でも最長29日生存犬の血流遮断時間は45分であり, 4日生存犬では50分以上のものが3頭あり, 実験対象とした4日以上生存犬の中でも血流遮断時間の長短による有意の差がみとめられた.

II. 免疫抑制方法

術後第1日目より免疫抑制剤として azathioprine を原則として 8~10 mg/kg を経口的に投与を行ない, 末梢血液像を参考にして投与量を調節した. 著者の実験群45例のうち4日以上生存群21例中免疫抑制剤を投与したもの8例で残りの13例には免疫抑制剤を一切投与していない. 以下前者を肝移植処置群, 後者を肝移植無処置群と略称する.

III. 肝移植無処置群

1. 生存日数と死因

表2のように無処置群では最長生存日数は29日で平均生存期間は9.15日であった. これら13頭の死因は腹膜炎3頭, 肝不全3頭, 腸閉塞2頭, 栄養障害1頭, 腹腔内出血1頭, 不明2頭, 犠牲犬1頭である. 腹膜炎3頭のうち2頭に胆嚢空腸吻合部の縫合不全が認められた.

小括

腹膜炎を併発したものには生存日数の短縮が認められる傾向があり, 内胆汁瘻を作製した8例中2例に縫

合不全を認めており腸閉塞の1例も内胆汁瘻のものである。一方外胆汁瘻5例中腹膜炎をおこしたものの1例は明らかに外胆汁瘻よりの感染であった。生存日数との関係では内胆汁瘻の方が生存期間は長かった。

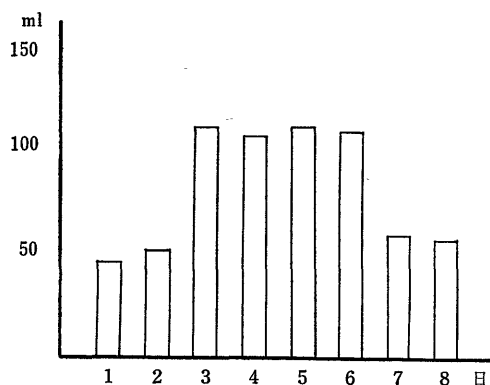
2. 胆汁排泄量の推移

図3に示すごとく、術後ただちに移植肝より胆汁の排出がはじまり、最初血性のうすい胆汁であるがしだいに粘稠な正常な胆汁となる。胆汁量は第1日目 40 ml/day, 第2日目 50ml/day, 第3日目 110ml/day, 第4日目 105ml/day, 第5日目 110ml/day, 第6日目 106 ml/day, 第7日目 68 ml/day, 第8日目 60

表2. 異所性肝移植犬の生存日数と死因 (無処置群)

番号	生存日数	死因	移植肝重量		肝重量変化
			移植前	剖検時	
1	4日	不明	400	480	+20%
2	5日	肝不全	390	500	+28%
3	7日	犠牲犬	300	380	+15%
4	9日	不明	300	280	-13%
5	29日	肝不全	320	300	-7%
6	4日	腹腔内出血	400	520	+30%
7	5日	腸閉塞	340	420	+23%
8	22日	栄養障害	460	520	+13%
9	5日	腹膜炎	450	460	+2%
10	14日	腹膜炎	450	400	-11%
11	4日	肝不全	380	480	+26%
12	7日	腸閉塞	380	340	-10%
13	4日	腹膜炎	420	400	-5%

図3. 胆汁排泄量 (無処置群)



ml/day であった。排出胆汁の色調は術後3日目までは粘稠な黄色の胆汁であるが術後4日目頃より淡黄色となり、術後5日以上になると粘稠度も徐々に低下しはじめ、術後8日目頃になると白色となりほとんど胆汁の排出はみられなかった。

小 括

外胆汁瘻を作製した5頭中生存日数の長いものに胆汁排泄期間の延長も認められた。胆汁排泄を認めながら早期に死亡したものもあった。移植肝の大きさと胆汁排泄量の間には相関はなかったが宿主犬の体重が大なる程胆汁排泄量は多かった。

3. 肝機能の推移

1) 黄疸指数

死亡するまで10単位以下の値を示すものが多く、著明な黄疸の発現はなかった(図4)。

2) 血清蛋白

術後日数の経過するにしたがい軽度の減少傾向がみられた。ただ7日生存犬において移植前の1/2の値に低下するものが認められた(図5)。

3) 血清 GOT

術後3日目まで急激に上昇するものがほとんどで、それ以後一時低下した5日目頃に上昇し死亡時まで徐々に上昇する傾向がみられたが、2頭に術後5日目頃に低下するものもみられた。ただ1頭に術後3日目

図4. 黄疸指数の変化 (無処置群)

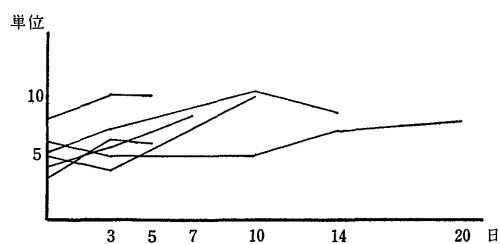
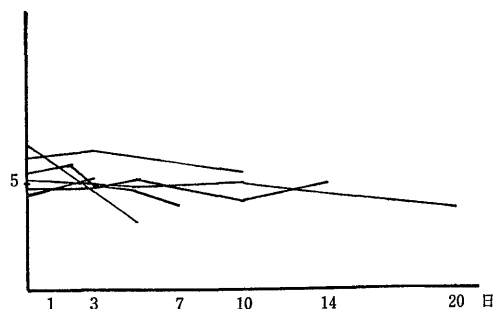


図5. 血清蛋白の変化 (無処置群)



に1100単位となりそれ以後低下するものもあった。29日生存犬では上昇度が他の犬にくらべてゆるやかな曲線で術後12日目よりやや上昇度ははやくなったが最高500単位程度であった。一般的傾向として術後3日目と術後7日目にピークを示すものが多かった(図6)。

4) 血清 GPT

血清 GOT の推移と同様に術後3日目までに急激に上昇する傾向にあったがピークは術後5日目に認められた。それ以後は徐々に上昇したが500単位程度であり、余り変化のないものも認められた。29日生存犬では術後10日目に一度低下しその後余り変らない値を維持した(図7)。

5) 血清アルカリフォスファターゼ

術後より経日的に上昇傾向がみられ死亡するまで上昇した。長く生存した例と比較的短期間に死亡した群とくらべると前者は一時下降するものがあったが後者は下降の傾向はみられなかった。しかし著明な有意の差はなかった(図8)。

6) LDH

術後5~8日頃に高値を示すものもみられたがまた低下する傾向にあり、全経過を通じて余り変動はみられなかった(図9)。

7) BSP 排泄能

recipient 犬の体重と doner 犬の体重の合計に対して 5mg/kg の Bromsulphalein を recipient に静脈注射する。対照として手術1日前に BSP 排泄能を検査した。30分値は移植肝の機能も加わるものと推察されるので3日目までは色素の排泄が対照に比して早いが、5日目の検査では対照に比して色素の貯留が起った。検査犬は7日生存したものであるが BSP 排泄能では5日目になると移植肝の機能がなくなったものと推察される(図10)。

図6. GOT の変化 (無処置群)

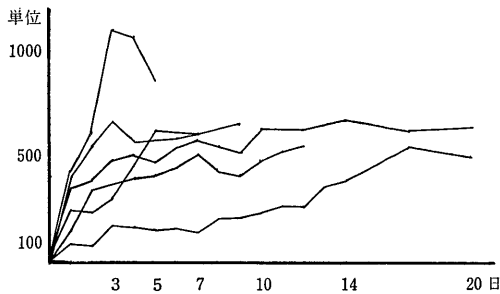


図7. GPT の変化 (無処置群)

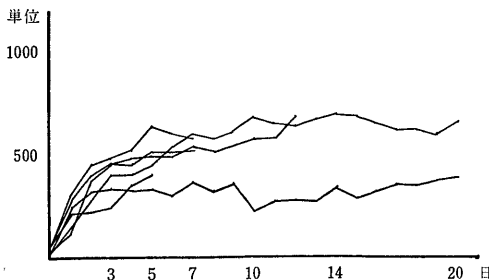


図8. Al-P-tase の変化 (無処置群)

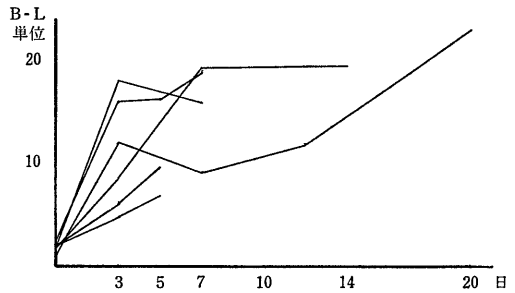


図9. LDH の変化 (無処置群)

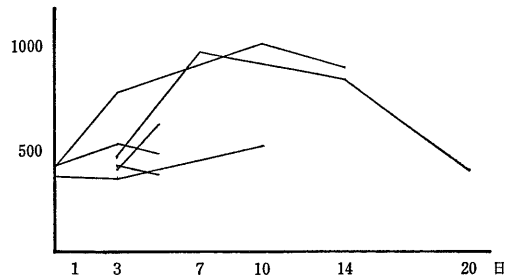
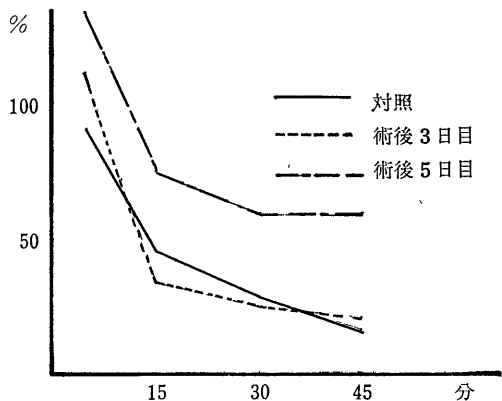


図10. BSP 排泄能 (無処置群)



4. 血清電解質

Na はほとんど変化はなく、やや減少する傾向がみられたが正常範囲内の変化であった。Cl も Na 同様正常範囲内の変化であった。K は術後日数の経過とともに高値を示したものがあつた。29日生存犬で術後14日まで正常の値を示し、術後20日には 9.8mEq/L という高値を示した。生存日数の短かい例でも術後4～5日で高値を示した(図11)。

小 括

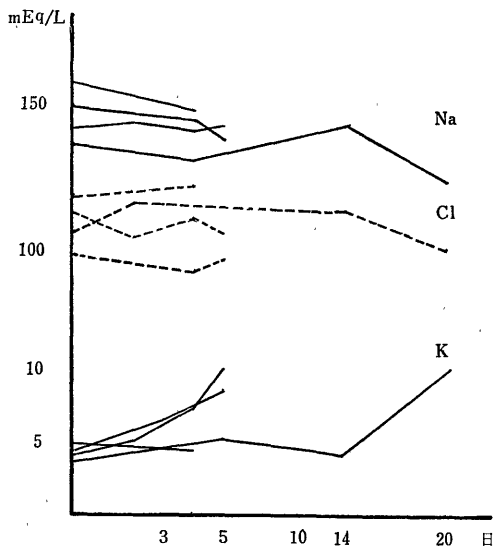
血清トランスアミナーゼ値は、開腹、移植操作の影響を考慮しても術後から著明に上昇した。とくに血清 GOT 値では術後3日目と7日目にピークがある。組織学的にも7日目の所見で広範な壊死所見があり一致した所見である。al-ph-tase では長期生存したものは術後3日目頃より低下する傾向があつた。血清電解質、とくにKは血清値 GOT の術後7日目のピークに先行して術後5日目に高値を示した。

5. 血液検査

1) 赤血球数

7日以内生存犬において術前550万が術後3日目には380万術後5日目には370万術後7日目には180万と著明に減少したものとまた一方術前420万のものが術後7日目には500万とかえって増加したのもあつた。7日以上生存犬では術前値450万、術後3日、5日、7日および14日経過しても余り変化のないものもあれば最長生存犬では経日的に徐々に減少したのもあつた(図12)。

図11. 血清電解質の変化(無処置群)



2) 白血球数

7日以内生存犬では術前値18,000、術前3日目には17,000、その後増多して術後7日目には31,000にまで達した。また術前25,000、術後7日目には46,000となり、死因は2例とも腹膜炎のものであつた。一方7日以上生存犬では術後3日目に46,000の高値を示したがその後徐々に減少し術後7日目には26,000となりその後そのままの値を術後20日まで維持した。しかし7日以上生存犬にも術後14日目に40,000に達するものもあつた。

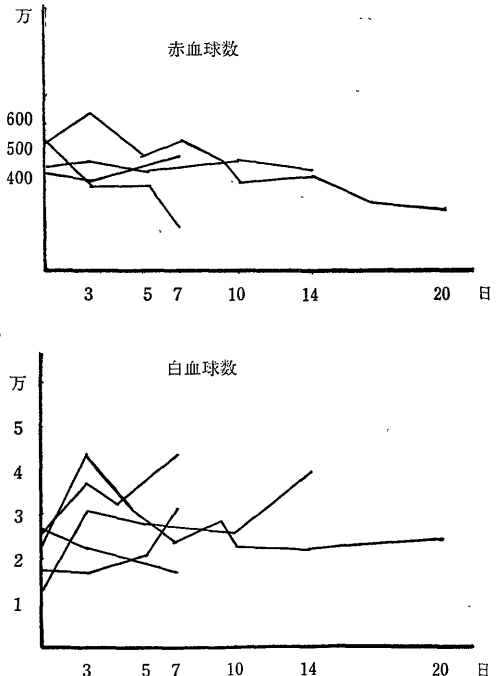
小 括

赤血球数においては術後日数の経過とともに貧血の傾向がみとめられた。白血球数では術後3日目頃より増加する傾向があり、長期生存例では一たん減少する傾向にあつた。

6. 剖検所見

剖検時一般に移植肝は赤褐色ないし黒色を呈するものが大部分で、膨化し硬化していた。膨化のため肝表面に亀裂を生じたものも認められ、肝門部に宿主腸管が高度に癒着しているものが多かつた。また内胆汁嚢を施行したものに胆嚢空腸吻合部の縫合不全をきたしているものも2例認められた。外胆汁嚢にした例では留置したシリコン管周辺に粘稠な胆汁様の線維性物質が附着しており、胆嚢壁は一般に肥厚していた。腹水

図12. 血液検査(無処置群)



が多少なり認められたものが13例中8例であり、生存日数の少ないものによく認められた。

移植肝の移植前後の重量は増加したものが13例中8例で2~30%の増加が認められた。また減少したものは13例中5例で5~13%の減少であった。なお生存日数の少ないものに移植後増加するものが多かった(表2)。

移植肝脈管吻合部の血栓形成は下大静脈一門脈吻合部に3例で生存日数4日、5日、7日のものであり、外腸骨動脈一腹腔動脈吻合部に6例で生存日数4日、4日、5日、7日、9日、14日のもので、門脈および動脈吻合部の両者に血栓の認められたものが生存日数4日および7日の2例に認められた。下大静脈と肝上部下大静脈吻合部に発生したものの2例でいずれも生存日数4日のものであった。

一方宿主肝の肉眼的所見は色調は正常の肝の色よりもやややすい色調で硬度の硬化などはなく、萎縮も認められなかった。

小 括

移植前と剖検時の移植肝の重量差と生存日数の関係を見ると生存日数の短いものに剖検時移植肝重量の増加したものが多く、移植肝の色調も暗赤色を帯び著明なうっ血を呈したものが多く、脈管吻合部の血栓をきたしたものがあつた。一方7日以上生存したのものには剖検時移植肝重量の減少したものが多く、肝の色調も前者に比して暗赤色の度が少ない。門脈および動脈吻合部の2カ所に血栓形成のみられたものは1例のみであった。

7. 組織所見

7日生存犬の移植肝では小葉中心から辺縁にかけて sinusoid のうっ血があり、肝細胞索の解離が著明である。好中球を中心とした円形細胞浸潤が認められ肝細胞の壊死像が著明である。29日生存犬では中心部から中間部にかけて肝細胞の壊死があり、グリソン氏鞘付近には少し正常肝細胞が存在していた。しかし一部に portal tract 付近の肝細胞が壊死となり、小胆管の増生が認められた。一方宿主肝の組織所見は7日生存犬、29日生存犬共肝の細胞構造は良く維持されており、sinusoid の軽度の拡大が認められる程度であった(写真1, 2, 3)。

小 括

無処置群では術後5~7日目に sinusoid のうっ血および好中球を中心とした円形細胞浸潤を伴った壊死像が著明となる。これらの例は移植直後の移植肝のうっ血が軽度に認められたものであつた。肝細胞壊死の著明な時期に一致して血清トランスアミナーゼ値も

高値を示した。

IV. 肝移植処置群

1. 生存日数と死因

処置群の生存日数は4~23日で平均生存期間は12.9日であった。これらの死因は腹膜炎4頭、肝不全1頭、栄養障害1頭、原因不明2頭であつた。無処置群で剖検時みられた胆嚢空腸吻合部の縫合不全は処置群では認められなかった(表3)。

表3. 異所性肝移植犬の生存日数の死因(処置群)

番号	生存日数	死 因	移植肝重量		肝重量変化
			移植前	剖検時	
1	4日	不 明	520	680	+30%
2	9日	腹 膜 炎	380	440	+16%
3	5日	腹 膜 炎	470	300	-36%
4	12日	不 明	400	480	+20%
5	14日	腹 膜 炎	360	320	-11%
6	20日	栄 養 障 害	460	430	-6%
7	16日	肝 不 全	340	320	-6%
8	23日	腹 膜 炎 (肝融解)	350		

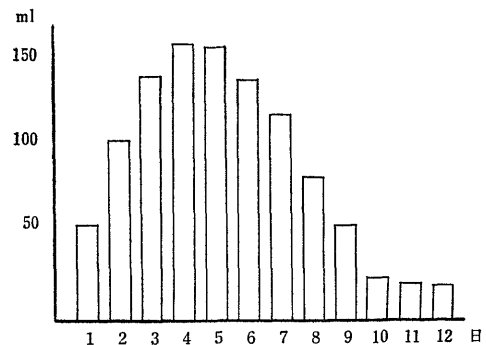
小 括

処置群においても生存期間の短いものは死因は腹膜炎のものが多く、ただ23日生存犬は肝が融解しそのため腹膜炎を来した1例があつた。

2. 胆汁排泄量の推移

術後すぐ血性のうすい胆汁の排泄があり、第1日目50 ml/day, 第2日目90 ml/day, 第3日目135 ml/day, 第4日目150 ml/day, 第5日目148 ml/day, 第6日目130 ml/day, 第7日目110 ml/day, 第8

図13. 胆汁排泄量



日目 75 ml/day, 第9日目 50 ml/day, 第10日目 25 ml/day, 第11日目 20 ml/day, 第12日目 18 ml/day となり, 胆汁の色調は術後3日目より7日目まで粘稠な黄色の胆汁であったが以後色調は淡黄色となり粘稠度も低下して術後12日目で停止した (図13).

小 括

外胆汁瘻を作製した14日生存犬で移植肝重量 360 g であり最高術後4日目に 150ml/day の胆汁排泄を認めた。無処置群と比較すれば明らかに排泄期間の延長も認め, 勿論排泄量も多かった。

3. 肝機能の推移

1) 黄疸指数

無処置群と同様 MG で5単位から10単位内の変化で黄疸の発現は認められなかった (図14)。

2) 血清蛋白

長期生存犬では術後経過とともに軽度に減少を示し3.8% にまで低下した。他の例でもわずかではあるが減少の傾向がみられた (図15)。

3) 血清 GOT

術後日数とともに上昇する傾向があった。術後5日目頃を境にして一時減少し再度また上昇する2相性波形を呈した。無処置群にくらべて一般的に低値であった。無処置群の最長生存犬と同様に処置群の最長生存犬も術後血清 GOT 値も低い値を示しながら経過し, 術後2週頃より高値を示すようになった (図16)。

4) 血清 GPT

術後3日目に500単位近くとなりまた減少するものもあったが術後徐々に上昇する傾向があった。しかし無処置群よりもゆるい曲線を描きながらの上昇であった (図17)。

5) 血清アルカリフォスファターゼ

術後急激に上昇し術後5日目までは急勾配を示すがその後はゆるい勾配で死亡するまで上昇した。術後5日目にはほとんど10単位以上の高値を示し, 最高20単位のものもあった。無処置群に比べて高値を示すものが多くみられた (図18)。

6) LDH

術後5日目および7日目に500単位以上を示すものもあったがまた低下する傾向が認められた (図19)。

図15. 血清蛋白の変化

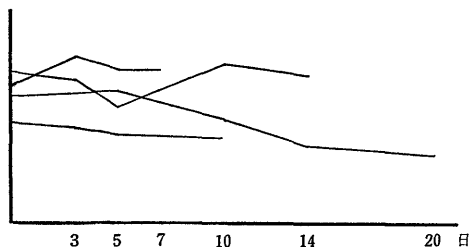


図16. GOT の変化 (処置群)

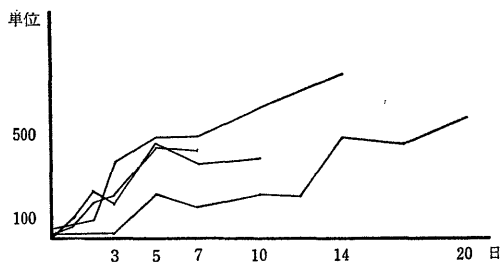


図17. GDT の変化 (処置群)

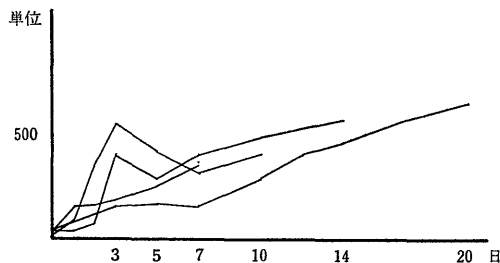


図18. Al-P-tase の変化 (処置群)

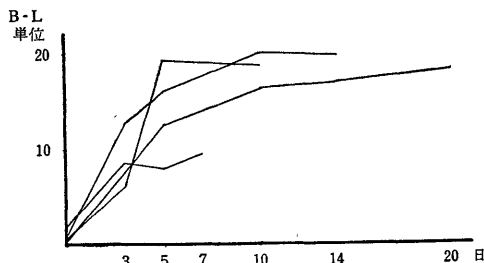
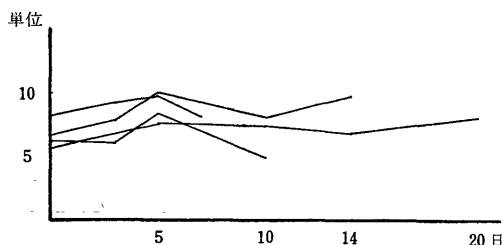


図14. 黄疸指数の変化 (処置群)



7) BSP 排泄能

無処置群の検索と同様の方法にて BSP 排泄能を検査した。対照の1日前の15分値は50%、30分値は18%であった。第3日目は15分値45%、30分値20%、第5日目15分値40%、30分値22%であった(図20)。

4. 血清電解質

Na は術後ほとんど変化なく正常範囲であり、無処置群との間に差はなかった。Cl も同様の変化であった。K は術後日数とともに上昇するものが2頭に認められ、最高 9.8 mEq/L にまで達した(図21)。

小 括

処置群では無処置群に比べて血清トランスアミナーゼ値は低い値を示しながら経過した。免疫抑制剤 azathioprine の肝臓毒としての影響は余りなかったように思われ、効果的に作用したものと考えられる。al-ph-tase では処置群の中で生存日数の長い例に高い値を示す傾向にあったが上昇勾配はゆるいカーブを示した。BSP 排泄能では処置群と無処置群との関係は前者の方が15分値では排泄が早いのが45分値ではかえって対照よりも排泄が遅延した。血清電解質とくにKでは無処置群同様術後5日目頃より高値を示すものがあったが剖検時宿主腎の変化がないことより腎障害に起因する高K血症よりも肝細胞の崩壊が移植肝におこり、移植肝より逸脱したKが血中濃度を上昇させたものと考えられる。

5. 血液検査

1) 赤血球数

術後3日目では500万前後の値を示すものが多く、術後5日目をすぎると生存日数の少ないもの程貧血の像を呈した。長期生存犬でも術後10日目頃より徐々に貧血像を呈した。

2) 白血球数

術後日を追って術前値より10,000程度増加するものが多く、生存日数との間に余り有意の差は認められなくて最高30,000程度であり、長期生存犬では術後3日目より一たん減少しその後余り変化しなかった(図22)。

小 括

赤血球数では無処置群と同様に日を追って軽度の減少傾向が認められた。白血球数では無処置群のように40,000以上のものではなく、azathioprine の副作用と思われる全身よりの脱毛は認められたが白血球数の著明な減少はみられなかった。

6. 剖検所見

剖検時8頭中6頭は移植肝の色調は暗赤色で硬化していた。生存日数16日、23日の2頭の移植肝は自家融

図19. LDH の変化 (処置群)

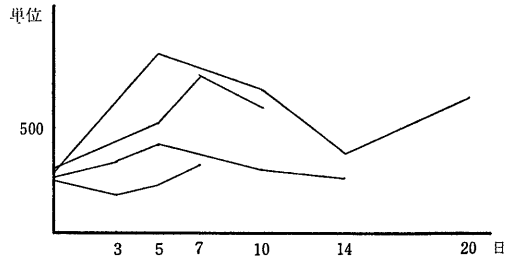


図20. BSP 排泄能 (処置群)

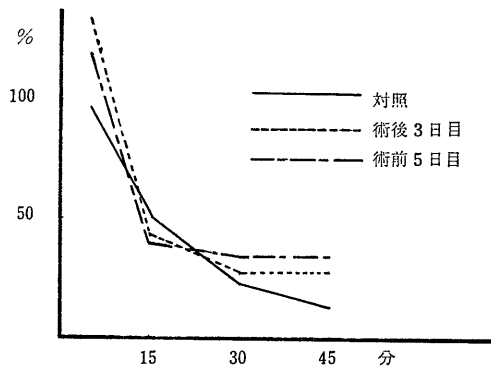


図21. 血清電解質の変化 (処置群)

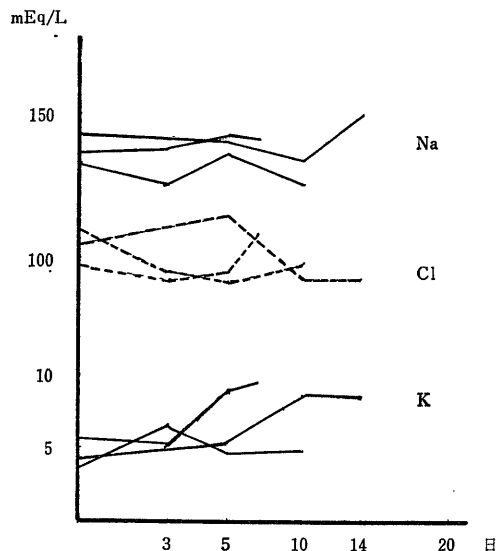
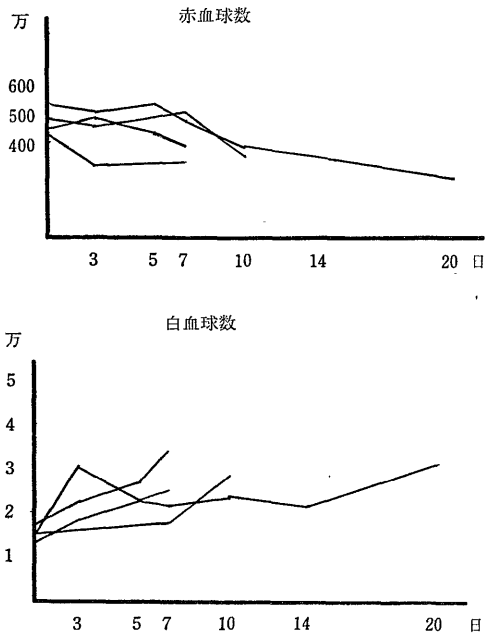


図22. 血液検査 (処置群)



解した状態で前者は一部自潰しており、後者は原形をとどめていなかった。無処置群に内瘻を施行したものに胆嚢空腸吻合部の縫合不全を見たが処置群には縫合不全をきたしたものはなかった。

移植肝の移植前後の重量は8頭中3頭に16~30%の増加があり4頭に6~36%の減少があり、1頭は融解してしまって原形をとどめず計測不能であった(表3)。

尿管吻合部の血栓形成は外腸骨動脈-腹腔動脈吻合部にみられたもの1例で生存日数20日のものであった。他には尿管吻合部に血栓形成のみられたものはなかった。一方宿主肝は色調は退色もなくほとんど変化は認められなかった。

小 括

処置群においても移植肝重量の減少したものが長期生存犬にみられた。無処置群に比し移植肝重量の増加率は両者間に差異がみられなかったが、減少率は処置群の方が高かった。

7. 組織所見

無処置群にくらべて肝細胞構築は比較的良かったもたれていて残った肝細胞は中等度の脂肪変性はあるがkupfer細胞の動員は少ない。また小胆管の増生はない。necrosis部位への細胞浸潤はあるがいわゆるspotty necrosisである(写真4)。

一方宿主肝はsinusoidの軽度の拡大が認められる程度の変化であった。なお宿主腎の変化は無処置群も

処置群も同様に軽度のうっ血のある程度であった(写真5, 6)。

小 括

処置群では術後3週でも肝細胞索は比較的よくたもたれており、この組織所見より無処置群にくらべて胆汁排泄量の面とも一致する。この点においても免疫抑制剤azathioprineの効果があったものと考えられる。

考 按

肝移植において組織障害のもっとも少ないdoner肝をうることが第1条件である。そのためできるだけdonerより好適な条件で肝を摘出し、血流再開まで機能低下を最小限にとどめて保存することが望ましい。肝は無酸素状態の影響が、脳について大きい臓器であって、血流再開によってoutflow blockが起りうることに注意すべきであるが、イヌでは肝内小静脈系に血管をラセン状にとりまく平滑筋がよく発達し、肝乏血によって平滑筋が収縮してoutflow blockが結局起るものとされている。しかしかかるblockはプロカインブロックによって予防出来るとされているが肝への酸素補給の上からこの点を充分考慮すべきである。

著者の肝血流遮断時間と生存日数についてみると4日以上生存例と遮断時間との間には密接な関連があり明らかに肝血流遮断時間の短い程生存日数が長いことが判明した。また肝温を26°C以下に保持すると、イヌの肝臓は阻血時間が90分に及んでも肝臓の組織障害を抑制できるものであって肝は低温下ではかなりの長時間の阻血にも耐えられるものと考えられる。

ところで異所性肝移植では、宿主肝と移植肝の併存するため、いずれの肝の機能を生化学的検査が反映しているかを判定することは困難である。そこで著者はHagiharaら²⁴⁾、Thomfordら²⁵⁾と同様に移植肝に外胆汁嚢を作製しこれより排出される胆汁量を一応移植肝の機能を表現しているものと判断した。Goodrich-Welchら¹⁵⁾は移植肝は術後2日より4日までには外観上正常な胆汁を分泌し、それ以後混濁し次いで血性になった後分泌が完全に停止すると報告している。またHagiharaら²⁴⁾、Mehrezら²³⁾の報告によれば門脈血を移植肝に導入した場合、免疫抑制剤無投与群で移植肝は術後2~4日目に最も多い胆汁排泄量を示し、5日から7日目に排泄が停止するとしている。寺脇ら²⁷⁾は胆汁排泄量は無処置群で術後5日目までは20~40ml/dayの排泄を示し8日目には白色となり排泄は停止するとし、処置群では術後3日目より排泄量も増

加し、5日目には90 ml/day その後徐々に減少し術後15日まで排泄をみたと報告し、処置群の方が排泄量も多く排泄期間の延長も認めている。このように、azathioprine 投与による排泄量の増加および排泄期間の延長を報告している可成りの研究者が多くみられる¹⁵⁾²⁰⁾²³⁾²⁵⁾。

著者の実験でも無処置群では移植直後よりうすい胆汁の排出にはじまりしだいに正常胆汁の分泌が3日目までつづき術後4日頃よりしだいに淡黄色となり8日目には白色となり排出はほとんどみられなくなる。処置群でも排出する胆汁の性状は同様の変化を示した。一方排泄量の面では無処置群では術後3日目で110 ml/day と最高に達し術後6日目までほぼ同量の排泄を認めたが8日以後ほとんど排泄されなかった。また処置群では術後4日目に最高150ml/day の排泄を認め、術後12日まで胆汁の排泄がみられた。すなわち無処置群、処置群の間に排泄量、排泄期間共に有意の差がみられ、明らかに azathioprine の影響が認められた。

次に一般肝機能の面から考察してみると血清GOT, GPT, al-ph-tase が移植肝機能の評価にある程度参考になるとする報告も多い²³⁾²⁸⁾⁻³¹⁾。著者の実験例では無処置群において GOT 値は術後3日目まで急激に上昇し500単位に達し、死亡するまでその値が経続するものが多かった。1例において3日目に1,100単位に達しその後少しく低下したが7日目に死亡したのもあった。29日生存した長期生存犬では術後14日まで高値を示さなかった。一方処置群では術後3日目までは割合低値を保つが5日目になると無処置群の3日目と同様の値を示すものが多かった。GPT 値は無処置群、処置群共術後3日目まで急激に上昇しその後も同様の値を経続しつづけた。al-ph-tase も両群共術後5日目まで上昇し死亡するまでその値がつづくものが多かった。胆汁排泄量とこの血清酵素の変動との間に相関関係は認められなかった。また、azathioprine 投与による差異も GOT, GPT 値において上昇する速度が処置群にやや遅いことが認められたが、al-ph-tase には差異は認められず処置群の方が無処置群よりも少し高値を示した。この事実は Starzl ら³¹⁾、堺ら³¹⁾の報告でも azathioprine 投与により血清酵素の上昇があり、とくに al-ph-tase の増加が著明であったとしている点からも azathioprine の肝臓に対する毒性も加味されているものと考えられる³²⁾。Hagihara ら²⁴⁾は al-ph-tase 値が移植後9日目から減少し始め、これと共にビリルビン排泄量が急激に低下した例を報告し、これを rejection としている。一般

肝機能検査値とビリルビン排泄量との間にはこのような不一致がありうることから血清酵素値の変動のみで移植肝機能を評価できないものとも考えられる。McBride ら³³⁾、Starzl ら³⁴⁾、Paronetto ら³⁵⁾は同種肝移植において rejection 現象は術後4日以降に出現するとしている。術後3日目まで血清酵素値が上昇してくるのは肝移植という手術侵襲が多量の要因となっており、それ以後は rejection 現象にも基因しているのであろう。

一方異所性肝移植において血清電解質の推移に関する報告は少ないが、著者の成績では Na, Cl は術前、術後とも著明な変化は認められなかった。しかしK値は術後4日目頃より徐々に上昇し、最高10という高値に達するものが無処置群および処置群ともに認められた。この際宿主腎の変化が組織学的に認められていない点からこの高値は移植肝が rejection を含む何かの要因で肝細胞の壊死が起り肝細胞の崩壊にともない血中に遊離して血清のK値が上昇するものと推定され、rejection の1つの示標になるものと考えられる。このことは鵜飼ら³⁶⁾の移植肝の viability の判定に肝を4°C 乳酸リンゲル液1500 ml で wash out して灌流液中に逸脱したK値を測定し高値を示したものに生着しにくかったという報告からも十分裏付けられると思う。また同所性、異所性を問わず azathioprine 非投与群の移植肝細胞は、移植後5日目より広範な壊死におちいると報告している研究者が多い。McBride ら³³⁾、Starzl ら³⁴⁾、Paronetto ら³⁵⁾は同種肝移植の rejection 現象において術後4日以降に門脈周辺部に単核細胞が出現することを重視している。著者の実験例でも無処置群において7日目頃には小葉中心から辺縁にかけて sinusoid のうっ血があり、肝細胞の解離および壊死があり、円形細胞浸潤を認めている。このことに関して大平²⁸⁾の報告においても単核細胞の門脈周辺およびグ氏鞘への浸潤を認められ、かつ大半の例では同時に多核白血球の出現がみられるのは外胆汁瘻の上行感染による炎症性反応が主因をなしているとしているし、また Mito ら³⁷⁾も単核細胞の出現で始まる graft rejection によって非特異的に多核白血球細胞が動員されたためであると報告している。一方処置群では比較的肝細胞の変性、壊死は比較的遅くより出現し、中等度の脂肪変性は認められるが無処置群に比べて明らかに正常構造を保持しているといえる。これは移植肝よりの胆汁排泄量の点においても処置群の方が排泄量の増加と排泄期間の延長があり、これはよく組織学的所見と一致している。

azathioprine 投与により不十分ではあるが移植肝

の肝細胞構造が保たれ、無処置群では短時日の間に広範壊死に陥いるのにくらべて処置群では術後23日においてもなおかつ肝細胞の構造が保たれている点から無処置群の肝細胞壊死には免疫反応が関与しており、**azathioprine** がこの免疫反応を抑制しているということが充分に考えられる。**Starzl** ら³⁸⁾ は異所性肝移植において2週間目頃より萎縮をきたすことに注目し、宿主肝と移植肝との栄養的競合に起因すると推論した。また **Marchioro** ら²²⁾、**Tretbar** ら³⁹⁾、**Halgrimson** ら⁴⁰⁾ も **azathioprine** を投与した異所性肝移植犬に同様の変化を認め、門脈血流入の有無で萎縮の原因と考えた。一方 **Van der Heyde** ら²⁶⁾ は門脈血の流入が萎縮を防ぐ決定的因子ではないと述べている。門田⁴¹⁾ は肝障害犬に異所性肝移植を行ない処置群では2週間以上生存した例に明らかに移植肝の萎縮を認め、無処置群の2週間以上生存例に移植肝重量の減少が認められず、**Van der Heyde** の報告によれば宿主肝に障害があっても必ずしも萎縮を防止し得なかったとしている。著者の実験例では正常犬に対する異所性同種肝移植であるが無処置群においては長期生存犬で10%前後の移植肝の萎縮するものが多かったがそれ以外の例ではかえって移植前に比べて重量の増大したものが大部分であった。処置群においては重量の減少をきたしたものが2週間以上生存例3頭に認められた。したがって移植肝の萎縮は門脈血が流入有無の問題のみではなく、同一生体内に二個の肝が存在するという非生理的な状態や免疫抑制剤 **azathioprine** の肝障害作用など複雑な機序によるものと考えられる。宿主による移植組織拒否反応は **recipient** の体内に移植された **doner** の抗原性組織細胞と感作されたリンパ細胞とが接触しておきる遅延型の過敏性免疫反応と考えられる。実際にはこの拒否現象の正確な機序は不明であるが、移植肝の血管系が主に抗原抗体反応の影響を受けるものと思われる。移植臓器が拒否されたときに、その間質構造および脈管構造に、リンパ球、血漿細胞、多核白血球などによる特異的浸潤が招来される。一般に急性拒否反応では、血管上皮損傷が著明でひきつづき上皮細胞の増殖がおこり、最終的には慢性拒否反応の像である血管閉鎖がもたらされる。拒否反応の発現を防ぐには、強力な免疫抑制療法を必要とするがこの免疫抑制療法自体も拒否反応と同様宿主に重大な脅威となる。強力な免疫抑制療法を行なうと、ウイルス、細菌、真菌などの感染症に対する感受性が大きくなることはいうまでもない。したがって免疫抑制剤による重大な合併症がおこる可能性があるために、その使用には限度があり、厳重な注意が必要である。拒

否反応の予防法として免疫機序そのものを直接攻撃することによって拒否過程をさける方法として抗リンパ球血清の使用がある。その他に放射線照射、胸管瘻造設、脾切除術、胸腺切除術、抗原の過負荷などによる免疫機序の抑制法もある。何れにしても肝は体内で最も大きな臓器であり、しかもその内に豊富な網内皮系を有し、その網内皮系が拒否反応とある程度関係があるため、他の臓器にくらべると免疫反応も強いことは推定にかたくない。その故異所性肝移植においては免疫反応も強度に出現するものと考えられるので、より効果的な免疫抑制剤の開発および **doner** 肝の獲得、移植肝保存方法の確立、**doner-recipient** 間の **histocompatibility** の問題等の解決が必要であると考えられる。

結 論

異所性肝移植は **Goodrich-Welch** が1956年に報告して以来、現在まで多くの報告がある。

著者は雑種正常成犬を用いて **Goodrich-Welch** の変法の術式で45回の異所性肝移植を行ない、その移植肝の機能および宿主肝の変化さらには、免疫抑制剤 **azathioprine** 投与による影響を生化学的および組織学的に検討した結果、いくつかの新しい知見を見出すことができた。

1. **Goodrich-Welch** の変法による45回の異所性肝移植を行ない、21頭の4日以上生存犬を得た。その内訳は無処置群13頭、処置群8頭であった。生存日数では無処置群で29日、処置群で23日が最長生存日数であった。

2. 移植肝機能を胆汁排泄量の面より検討した結果、無処置群よりも処置群の方に明らかに量の増加および排泄期間の延長が認められた。

3. 血清肝機能検査の面より検討してみると術後直ちに血清酵素値の上昇がはじまり無処置群では術後3日目にピークを示すものが多く、処置群では4~5日目にピークを示すものが多いようであり、両者の間に有意の差は認められなかった。

4. 血清電解質のうちK値の高い値を示すものが多く、移植肝が拒否反応か何かの因子で肝細胞の崩壊をきたし、Kが逸脱して血中のK値が上昇したものと推察され、拒否反応の一つの示標となりうるものと推察される。

5. 移植肝の組織学的変化として、無処置群では、早期より肝細胞の解離が著明であり円形細胞浸潤が認められ、広範な壊死となる。処置群では肝細胞構築が比較的よく保たれていて中等度の脂肪変性はあるが

spotty necrosisにとどまる。この事実より免疫抑制剤 azathioprine が移植肝の拒否反応を抑制したものと考えられる。

以上の成績から異所性肝移植は免疫抑制剤の適切な使用と相俟って、急性肝不全の治療にその効果を發揮し得るものでその臨床応用の可能性を指摘したい。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師水上哲次教授に深甚なる謝意を捧げます。また終始御教示、御助言を戴いた、中川原儀三博士ならびに教室の諸先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Kiley, J. E., Pender, J. C., Welch, H. F., & Welch, C. S. : *New Eng. J. Med.*, **259**, 1157 (1958).
- 2) Joyeuse, R., Ivanisevic, B., Longmire, W. P. Jr. & Maloney, J. V. Jr. : *Surg. Gynec. Obstet.*, **117**, 129 (1963).
- 3) Esbach, J. W. Jr., Hutchings, R. H., Meston, B., Burnell, J. M. & Scribner, B. H. : *J. Amer. Soc. Art. Int. Organ.*, **10**, 280 (1964).
- 4) Burnell, J. M., Thomas, E. D., Ansell, J. S., Cross, H. E., Dillard, D. H., Epstein, R. B., Esbach, J. W. Jr., Hogan, R., Poffenbarger, P., Schibner, B. H. & Volwiler, W. : *Amer. J. Med.*, **38**, 832 (1965).
- 5) Jrey, C., Burn, D. G., & Sauders, S. G. : *New Engl. J. Med.*, **274**, 473 (1966).
- 6) Berger, R. L., Stanton, J. R., Liversage, R. M., McGoldrick, D. M., Graham, J. H. & Stohlman, F. Jr. : *J. A. M. A.*, **202**, 119 (1967).
- 7) 早野薫夫・加藤正夫・島津栄一・安藤完晴・嘉尾和夫・稲垣英知 : *臨外*, **24**, 553 (1969).
- 8) Otto, J. J., Pender, J. C., Cleary, J. H., Sensening, D. M. & Welch, C. S. : *Surgery.*, **43**, 301 (1958).
- 9) McDermott, W. V. Jr. & Kestens, P. J. : *Surgery.*, **50**, 196 (1961).
- 10) Tait, L. B. & Eiseman, B. : *Arch. Surg.*, **93**, 131 (1966).
- 11) 中川原儀三・井口英樹・秋本竜一・白石制 : *移植*, **3**, 428 (1969).
- 12) 久保田進三郎・太田宗夫・鵜飼 卓・阪本俊一・藤本輝夫・小林延行・浜 正純・大城 孟・岡本純・村上文夫 : *移植*, **3**, 312 (1969).
- 13) Eiseman, B. Liem, D. S. & Raffucci, F. : *Ann. Surg.*, **162**, 329 (1965).
- 14) Cameron, G. R. & Oakley, C. L. : *J. Path. Bact.*, **38**, 17 (1934).
- 15) Goodrich, E. O., H. E. Welch., J. A. Nelson., T. S. Bechner & C. S. Welch : *Surgery.*, **39**(2), 244 (1956).
- 16) Moore, F. D., Wheeler, B., Bemissianos, H. V., Smith, L. L., Balankura, O., Abel, K. & Greenberg, J. B. : *Ann. Surg.*, **152**, 374 (1960).
- 17) Starzl, T. E., Kaupp, H. A., Brock, D. R., Lazarus, R. E., & Johnson, R. V. : *Surg. Gynec. Obstet.*, **111**, 733 (1960).
- 18) Brettschneider, L., Dalozze, P. M., Huguet, Porter, K. A., Groth, C. G., Kashiwagi, N., Hutchinson, D. E. & Starzl, T. E. : *Surg. Gynec. Obstet.*, **126**, 265 (1968).
- 19) Starzl, T. E. : *Experience in hepatic transplantation*, p. p 348, Philadelphia, Saunder Co., 1969.
- 20) Sicular, A., Paronetto, F., Kark, A. E., Dreiling, D. A., Burrows, L. & Popper, H. : *Proc. Soc. Med.*, **112**, 760 (1963).
- 21) Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Huntley, R. T. Jr., Kirkpatrick, C. H., Wilson, W. E. C., Rifkind, D. & Waddell, W. R. : *Ann. Sug.*, **160**, 411 (1964).
- 22) Marchioro, T. L., Porter, K. A., Dickinson, T. C., Faris, T. D. & Starzl, T. E. : *Surg. Gynec. Obstet.*, **121**, 17 (1965).
- 23) Mehrez, I. O., Nabseth, D. C., Kekis, B. D., Apostlou, K., Gottlieb, L. S. & Deterling, R. A. : *Ann. Surg.*, **159**, 416 (1964).
- 24) Hagihara, P. & Absolone, K. B. : *Surg. Gynec. Obstet.*, **119**, 1297 (1964).
- 25) Thomford, N. R., Shorter, R. G. & Hallenbeck, G. A. : *Arch. Surg.*, **90**, 527 (1965).
- 26) Van der Heyde, M. N., Schalm, L. & Vink, M. : *Transplantation*, **5**, 78 (1967).
- 27) 寺脇朝治・深井泰俊・田北照夫・植田寿一・本郷三郎・中島佐一 : *移植*, **3**, 80 (1969).
- 28) 大平整爾 : *日外会誌*, **68**, 1495 (1968).
- 29) McGregor, C. A. : *Arch. Surg.*, **67**, 878 (1953).
- 30) Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A., Taylor, T. D., Herman, J. J., Head, C. J. & Waddell, W. R. : *Surgery.*, **58**, 131 (1965).
- 31) 堺 哲郎・武蔵輝一・小山 真・曾我淳・宗村慶一・伊藤 博

・浜野英二・鈴木伸男・菅野恒平・吉川 倫・吉田
 圭介：移植，2，91 (1967). 32) Hama,
 M., Ohshiro, T., Sakamoto, S., Kadota, H.,
 Fujita, T., Okamura, J., Ozawa, T., Hirose,
 S., & Murakami, F. : Jap. J. Transplant.,
 2, 24 (1966). 33) McBride, R. A.,
 Wheeler, H. A., Smith, L. L., Moore, F.
 D. & Dammin, G. J. : Amer. J. Pathol., 41,
 501 (1962). 34) Starzl, T. E., Kaupp,
 H. A., Brock, D. R. & Linman, J. W. :
 Surg. Gynec. Obstet., 112, 135 (1961).
 35) Paronetto, F., Horowitz, R. E., Sicular,
 A., Burrows, L., Kark, A. E. & Popper,
 H. : Transplantation., 3, 303 (1965).
 36) 鵜飼卓・小林延行・阪本俊一・浜 正純・大城
 孟・岡村 純・村上文夫：第6回日本移植学会総
 会，京都，(1970). 37) Mito, M. & Mc
 Dermott, W. V. Jr. : Amer. Surg., 165, 20
 (1967). 38) Starzl, T. E., Marchioro, T.
 L., Huntley, R. T., Rifkind, D., Rowlands,
 D. T. Jr., Dickinson, T. C. & Waddell, W.
 R. : Ann. New York Acad. Sci., 120, 739
 (1964). 39) Tretbar, L. L., Beven, E.
 G. & Hermann, R. E. : Surgical. Forum.,
 16, 219 (1965). 40) Halgrimson, C. G.,
 Marchioro, T. L., Faris, T. D., Porter, K.
 A., Peters, G. N. & Starzl, T. E. : Arch.

Surg., 93, 107 (1966). 41) 門田尚武：移
 植，2，76 (1967).

写 真 説 明

写真1. 無処置群，7日生存犬移植肝
 sinusoid のうっ血および肝細胞の著明な壊死が見
 られる。

(H-E 染色. ×100)

写真2. 無処置群，29日生存犬移植肝

中心部より中間部にかけて肝細胞の壊死があり，グ
 氏鞘付近に正常肝細胞が存在し，小胆管の増生が見ら
 れる。

(H-E 染色. ×150)

写真3. 無処置群，宿主肝

sinusoid の軽度の拡大のみが見られた。

(H-E 染色. ×200)

写真4. 処置群，20日生存犬移植肝

肝細胞は中等度の脂肪変性はあるが necrosis 部位
 への細胞浸潤はあるが spotty necrosis にとどまる。

(H-E 染色. ×300)

写真5. 処置群，宿主肝

sinusoid の軽度の拡大およびうっ血が見られる。

(H-E 染色. ×150)

写真6. 無処置群，宿主腎

軽度のうっ血が見られる程度。

(H-E 染色. ×200)

A b s t r a c t

Heterotopic transplantation of the dog liver was carried out 45 times by a modified method of Goodrich-Welch. The functions of the transplanted liver were investigated biochemically and histologically. The results obtained were as follows:

1) Twenty one of 45 dogs examined survived for more than four days. Of the 21 dogs, 8 belonged to a group to which Azathioprine, an immuno-suppressive drug, was given. The longest duration of survival in the drug-treated group was 23 days, whilst that in the untreated group was 29 days.

2) Total out-put of bile was more in the drug-treated group than in the untreated group and the duration of bile secretion was longer in the former group.

3) Marked elevation of SGOT and SGPT levels occurred in every dog immediately after transplantation. The peaks of SGOT and SGPT levels of the drug-treated group occurred on the third day after transplantation, whilst those occurred on the fifth day in the untreated group. No significant correlation was noted between serum transaminase level and bile out-put.

4) High potassium levels in serum electrolytes which possibly resulted from necrosis of hepatocytes and deviated from the transplanted livers, were observed in both groups. Therefore, serum potassium levels could be considered one of the indicators of graft rejection.

5) A majority of long-term survivors in both groups showed a reduction of transplanted liver weight in both groups. Advanced necrosis of hepatocytes and round cell infiltration were observed in the untreated group, whilst moderate fatty degeneration and slight spotty necrosis was seen in the treated group. The host livers were found macroscopically and microscopically to be almost normal. This indicated that immuno-suppressive drug, "Azathioprine," controlled effectively the rejection of the transplanted livers. Therefore, it was considered that the heterotopic liver transplantation was one of usefull techniques in the treatment of acute hepatic failure.

