動脈遮断肝の部分的門脈動脈血化法における至適体内シャント法に関する実験的検討

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 長森, 正則
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9324

動脈遮断肝の部分的門脈動脈血化法における至適体内シャント法に関する実験的検討

金沢大学医学部医学科外科学第二講座（主任：宮崎逸夫教授）
長　森　正　則

肝門部胆管癌及び胆嚢癌における肝十二指腸間膜全切除後の肝不全対策として部分的門脈動脈血化法の有用性が従来より報告されている．今回，部分的門脈動脈血化法として血流量の多い肝動脈門脈シャント (hepatic artery-portal vein shunt, HAPV) と血流量の少ない回腸動静脈シャント (ileal artery-ileal vein shunt, IAIV) の2種類の体内シャント法を用い，いずれが肝機能維持により有用であるかを検討した．実験は，体重10Kg前後の雑種成犬を用いた．モデルは，HAPV群とIAIV群を作製した．肝門部を郭清し，肝への側副血行路を完全遮断したうえで，肝動脈を結紮・切離し，肝動脈と胃静脈の端側吻合または回腸動脈と回腸静脈の端側吻合によりシャントを作製した．併せて，全例に胆摘を行った．術後14日目における累積生存率と死因，血液生化学的検査結果，肝血行動態，肝酸素需給動態，肝エネルギー代謝，肝組織およびシャントの開存性を比較検討した．HAPV群の生存率は30.8%であったのに対し，IAIV群では81.8%と良好であった．HAPV群の主な死因は肝不全と消化管出血であったが，IAIV群で肝不全は1例もなく，消化管出血は1例のみであった．肝における凝固因子合成能を反映するヘパプラスチン試験はHAPV群，IAIV群とも正常域にあった．総蛋白は両群とも正常域にあった．グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼはHAPV群で明らかな高値を示したが，IAIV群でやや高値を示したのみであった．肝静脈のpHでは，HAPV群で強いアシドーシスを示したが，IAIV群では術前値とほとんど差はなかった．門脈圧は両群で高値を示した．肝血流量ではHAPV群は高値を持続していたが，IAIV群では流量の増加は認めなかった．肝酸素需給量に関しては，HAPV群の肝酸素供給量は正常域にあったが，肝酸素消費量と肝酸素消費率が高値を示した．一方，IAIV群では肝酸素供給量は低値であったが，肝酸素消費量は8.9±1.3ml/分と正常域にあり，肝酸素消費率はHAPV群に比して有意に低値を示した．また，肝エネルギー代謝の評価では，HAPV群のエネルギーチャージが低値を示し，臨界点を下回っていたが，IAIV群では正常域にあった．シャントの開存性を色素を用いて検討したが，IAIV群は全例閉塞し，HAPV群は4例中3例が開存していた．病理組織学的検討では，HAPV群は肝内で散在性，びまん性に出血部位を認め，類洞の拡大や肝内門脈の内皮の肥厚も認められた．IAIV群では明らかな異常は認められなかった．以上より，HAPV群は血流量は多いが，肝に与える損害が大きく長期生存が得られなかった．一方，IAIV群は正常に近い肝機能を維持しつつ長期生存が得られた．その理由として，IAIV群のシャントは2週までに閉塞するが，同時期に肝周囲に側副血行路が形成されており，肝機能維持に必要な血流が確保されているためと考えられた．

Key words　energy charge, hepatic arterial ligation, hepatic hilar carcinoma, ileal artery, portal arterialization

肝門部胆管癌及び胆嚢癌における治療成績は不良である．その主たる要因が，癌原発部位の解剖学的特徴にあると考えられる．すなわち，これらの癌は比較的早期より容易に肝十二指腸間膜内へ浸潤する[1,2]ために，根治性を求めるならば，肝十二指腸間膜全切除が必要であるが[3-5]，脈管再建の際，特に，肝動脈の再建が問題となる．肝動脈再建に関していくつかの報告がなされてきたが，手術手技が困難であること，術後合併症が多いことなどから，いまだ安定した術式とは言いがたく，しかも，遠隔成績の改善には至っていない[6,7]．一方，肝動脈を遮断しても側副血行路の発達により肝への動脈血の再開があるとされている[8-10]．すなわち，側副血行路が発達するまで肝機能が維持されればよいということである．そうした考えに基づいて，肝十二指腸間膜全切除後の肝不全対策としての部分的門脈動脈血化法の有用性が従来より報告されてきた[11-22]．部分的門脈動脈血化法の代表的なものとして血流量の多い肝動脈門脈シャント (hepatic artery-portal vein shunt, HAPV) と血流量の少ない回腸動静脈シャント (ileal artery-ileal vein shunt, IAIV) がある．今回，この2種類の方法を用いて14日間にわたり観察し，いずれが肝機能維持により有用であるかを検討した．

対象および方法

I．実験動物および方法

体重約10Kgの雑種成熟イヌを使用した．一晩絶食後，塩酸ケタミン（ケタラール®50，三共，東京）を12.5mg/Kg，硫酸ア

平成9年2月12日受付，平成9年3月4日受理

Abbreviations：Ca, hepatic arterial oxygen content; Cp, portal venous oxygen content; Cv, hepatic venous oxygen content; GOT, glutamic oxalacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; HAF, hepatic arterial flow; HPT, hepaplastin test; PaO2, arterial oxygen pressure; PpO2, portal oxygen pressure; PVF, portal venous flow; PvO2,

トロピン (田辺製薬，大阪) 0.025mg/Kgを筋注した後，チオペンタールナトリウム (ラボナール®，田辺製薬，大阪) 5～10mg/Kgを静注し入眠させた．気管内挿管後，パンクロニウムブロマイド (ミオブロック®，三共，東京) 4mgを静注し，笑気酸素比3対2にて人工呼吸器により調節呼吸を行った．左外頚静脈より点滴および採血の目的でカニュレーションし，カニューレ先端を上大静脈に留置した．

Ⅱ．実 験 群

イヌを以下の2群に分けて検討した．

1．HAPV群 (図1A)

胆管および門脈を除いた肝十二指腸間膜，肝胃間膜，肝腎間膜を切離し，肝への側副血行路を遮断した後，肝動脈を肝門部で結紮・切離し，肝動脈断端と冠状静脈をさし込み法により端側吻合した．最後に胆嚢摘除を施行した．この群は13頭作製した．

2．IAIV群 (図1B)

胆管および門脈を除いた肝十二指腸間膜，肝胃間膜，肝腎間膜を切離し，肝への側副血行路を遮断した後，肝動脈を肝門部で結紮・切離した．回腸動脈の分枝と回腸静脈の分枝をさし込み法により端側吻合した．最後に胆嚢摘除を施行した．この群は11頭作製した．

以上の2群を作成し，麻酔から覚醒後，14日間にわたり経過を観察し，14日目に犠牲死させた．術後3日間は外頚静脈に留置した輸液路から1日1000mlの点滴を行った．輸液には，維持液 (フィジオゾール3号®，ミドリ十字，大阪) を用いた．また，1日1gのフロモキセフ (フルマリン®，塩野義製薬，大阪) を輸液剤に溶解して投与した．水分は自由に摂取できるようにし，術後4日目より飼料 (イヌ飼育繁殖用DM-2，船橋農場，千葉) を自由に投与した．

Ⅲ．測定項目および方法

14日目に実験に使用したイヌをチオペンタールナトリウム5～10mg/Kg静注にて入眠させ，塩酸ケタミン12.5mg/Kg，硫酸アトロピン0.025mg/Kgを静注した．気管内挿管後パンクロニウムブロマイド4mg静注し，笑気酸素比3対2にて人工呼吸器により調節呼吸を行い，正中切開にて再開腹後，以下の検討を行った．また，2．以下の項目については，両群において14日以上生存し得た各4頭を無作為に抽出し，検討した．

1．生存率および死因の検討

術後14日における生存率をカプラン・マイヤー (Kaplan-Meier) 法および一般化ウィルコクソン (generalized Wilcoxon) 検定を用いて検討した．また，死因の内訳について検討した．

2．血液生化学的検査に関する検討

1）ヘパプラスチン試験 (hepaplastin test, HPT)，総蛋白 (total protein, TP)，グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (glutamic oxalacetic transaminase, GOT)，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase, GPT)

各実験群作成前および作成後14日目に外頚静脈に留置したカテーテルを介して上大静脈血を採取し，HPT (%)，TP (g/dl)，GOT (IU/l)，GPT (IU/l)を測定した．HPTは光散乱法[23]，TPはビューレット法[24]，GOTおよびGPTは紫外部吸収光光度分

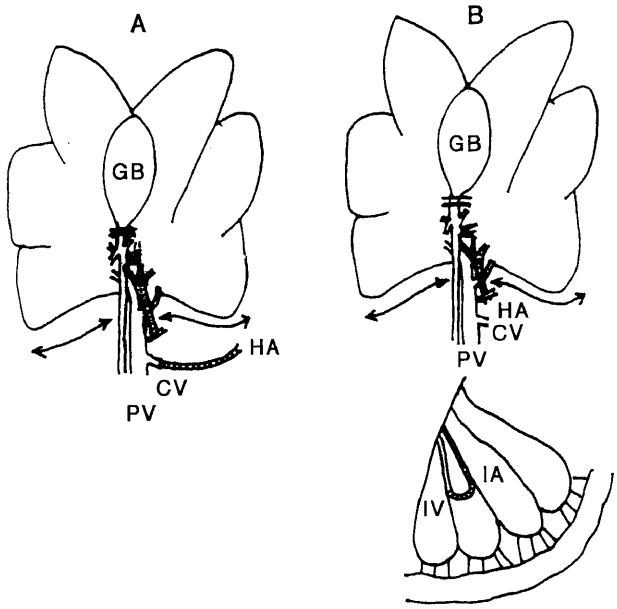

Fig. 1. Schematic diagram of arteriovenous shunt in the two groups. (A) The hepatic arterio-portal shunt (HAPV) group (n=13). (B) The ileal arteriovenous shunt (IAIV) group (n=11). Cholecystectomy was performed and the hepatic artery was ligated and dissected in the two groups. The hepatorenal, hepatogastric and hepatoduodenal ligaments were dissected in the two groups, but the portal vein and the bile duct were preserved. CV, coronary vein; GB, gallbladder; HA, hepatic artery; IA,ileal artery; IV, ileal vein; PV, portal vein.

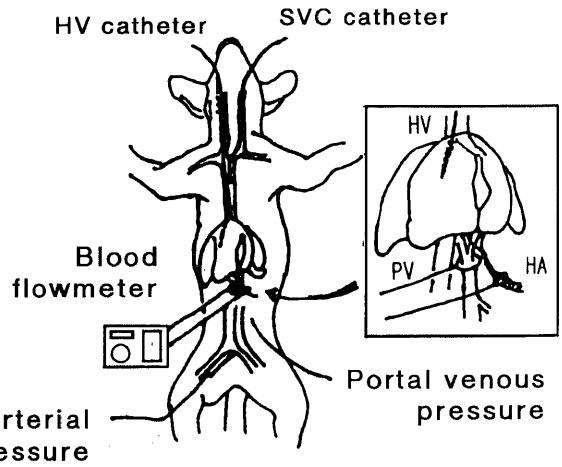

Fig. 2. Schematic diagram of experiment; cannulation into the superior vena cava (SVC), hepatic vein (HV), femoral artery (FA) and portal vein (PV) and attachment of blood flowmeter to HA and PV. Arterial blood pressure was measured with FA catheter. Portal venous pressure was measured with PV catheter. Hepatic arterial blood flow and portal venous blood flow were measured with blood flowmeter. Carbon dioxide and hydrogen power was measured with HV catheter.

hepatic venous oxygen pressure; SaO2, arterial oxygen saturation; SpO2, portal oxygen saturation; SvO2, hepatic venous oxygen saturation; TP, total protein

析法[25)26)]により測定し，肝細胞障害の程度を検討した．

2）肝静脈血pH

各実験群作成前および作成後14日目に外頚静脈より肝静脈に挿入したカテーテルを介して肝静脈血を採取し，pHを測定した．

3．肝の血流動態に関する検討

1）門脈圧

回腸静脈末端より門脈内にカテーテルを挿入・留置し，門脈圧 (portal venous pressure, PVP) (cmH_2O) の測定と採血を行った．

2）肝血流量

肝動脈，門脈にプローブを装着して電磁血流計 (MFV-3100, 日本光電社，東京) により肝動脈血流 (hepatic arterial flow, HAF) (ml/分)，門脈血流 (portal venous flow, PVF) (ml/分) を測定した (図2)．

3）シャントの開存性

インドシアニングリーン (ジアグノグリーン®，第一製薬，東京) を血管内に注入し，シャント部の染色性によりシャントの開存性の有無を検討した．

4）側副血行路

再開腹時に側副血行路の観察を行った．

4．肝代謝に関する検討

1）肝酸素需給動態

外頚静脈より右肝静脈に，回腸静脈より門脈本幹にカテーテルを留置し，それぞれ肝静脈血，門脈血を採取した．右大腿動脈にカテーテルを留置し，動脈血の採取および血圧をモニターした．動脈血，門脈血，肝静脈血についてガス分析 (血液ガス分析装置ABL2 Radiometer, Copenhagen, Denmark) により動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation, SaO2) (%)，門脈血酸素飽和度 (portal oxygen saturation, SpO2) (%)，肝静脈血酸素飽和度 (hepatic oxygen saturation, SvO2) (%)，動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO2) (mmHg)，門脈血酸素分圧 (portal oxygen pressure, PpO2) (mmHg)，肝静脈血酸素分圧 (hepatic oxygen pressure, PvO2) (mmHg)，pHの測定を行った．また，動脈血，門脈血，肝静脈血についてヘモグロビン濃度 (hemoglobin, Hb) (g/dl) の測定を行った．Hb濃度の測定はラウリル硫酸ナトリウム法を用いた[27)]．

これらの測定値から肝動脈酸素含量 (hepatic arterial oxygen content, Ca) (ml/dl)，門脈酸素含量 (portal oxygen content, Cp) (ml/dl)，肝静脈酸素含量 (hepatic venous oxygen content, Cv) (ml/dl) を原田28)の方法により下記の式から算出した．

$Ca = (SaO2 \times Hb \times 1.34) + (PaO2 \times 0.0031)$，$Cp = (SpO2 \times Hb \times 1.34) + (PpO2 \times 0.0031)$，$Cv = (SvO2 \times Hb \times 1.34) + (PvO2 \times 0.0031)$

さらにこれらの値から肝酸素供給量および肝酸素消費量をHughesら[29)]，および安田ら[30)]の方法により算出した．すなわち，肝動脈，門脈より肝へ流入した血液がすべて肝静脈より排出し，各肝静脈酸素含量が均一であると仮定して，下記の式より算出した．肝酸素供給量 (ml/分) = $Ca/100 \times HAF + Cp/100 \times PVF$，肝酸素消費量 (ml/分) = $(Ca-Cv)/100 \times HAF + (Cp-Cv)/100 \times PVF$，肝酸素消費率 (%) = 肝酸素消費量/肝酸素供給量×100

2）肝エネルギー代謝

肝のエネルギー代謝の指標としてエネルギーチャージを算出した．すなわち，肝組織中のアデニンヌクレオチドであるAMP, ADP, ATPを測定して得られた値をもとにAtkinson[31)]の計算式，

エネルギーチャージ = (ATP+1/2 ADP)/ (ATP+ADP+AMP)

より算出した．AMP, ADP, ATPの測定には酵素法[32)-34)]を用いた．

なお，モデルの2群とは別に正常単開腹群として雑種成犬5頭を用いて実験群と同様の測定を行い，その$\bar{x} \pm SD$をもってイヌの正常域とした．

5．摘出標本の病理組織学的検討

イヌを犠牲死させた後，肝臓を摘出した．以下の処理をした後，病理組織学的検索を行った．標本を10％ホルマリンで数日間固定し，組織切片を作成した．作成したプレパラートをヘマトキシリンエオジン染色し，肝実質，類洞，肝内グリソン系脈管および胆管の変化をHAPV群とIAIV群で比較検討した．

Ⅳ．統計学的検討

測定値は$\bar{x} \pm SD$で表し，統計学的検討はHAPV群，IAIV群ないしは処置前値を対照として対応のないスチューデント (Student) のt検定を用いた有意差検定を行い，危険率5%未満を有意差有りとした．

成　　績

Ⅰ．生存率および死因の検討

14日目のHAPV群の生存例は13頭中4頭で，累積生存率は30.8％であった．IAIV群の生存例は11頭中9頭で，累積生存率は81.8％であり，有意にIAIV群の方がより多く生存した ($p<0.05$) (図3)．HAPV群の死亡例は9頭であり，その死因は肝不全6頭，消化管出血2頭，創部離開1頭であった．IAIV群の死亡例は2頭であり，その死因は消化管出血1頭，感染症1頭であった．

Ⅱ．血液生化学的検査に関する検討

1．HPT, TP, GOT, GPT

1）HPT

HPTの正常値は100±2%であった．術後14日目において，HAPV群は91±12%であり，IAIV群は99±4%であった．2群間に有意差を認めなかった．

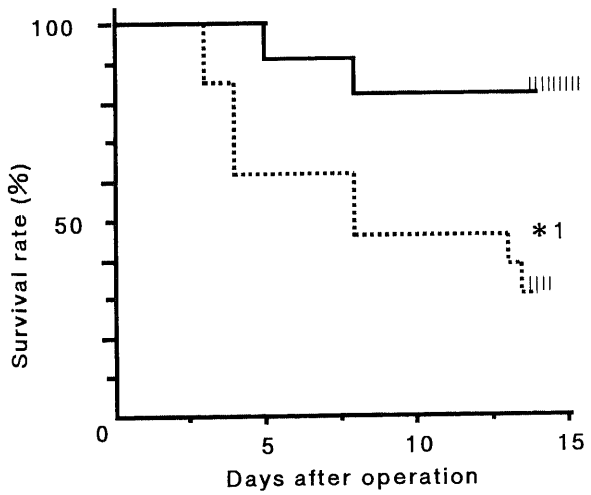

Fig. 3. Comparison of survival rate in the two groups. It was estimated by Kaplan-Meier method and generalized Wilcoxon test. —, IAIV group; ..., HAPV group. *1, P<0.05 vs IAIV group.

2) TP

TPの正常値は6.0±0.8g/dlであった．術後14日目において，HAPV群は5.6±0.7g/dlであり，IAIV群は6.0±0.6g/dlであった．2群間に有意差を認めなかった．

3) GOT

血清GOTの正常値は25±7IU/lであった．術後14日目において，HAPV群は80±28IU/lであり，IAIV群は43±22IU/lであった．HAPV群はIAIV群に対して有意に高値を示した ($p<0.05$)．

4) GPT

血清GPTの正常値は32±19IU/lであった．術後14日目において，HAPV群は378±249IU/lであり，IAIV群は166±93IU/lであった．HAPV群はIAIV群に対して有意に高値を示した ($p<0.05$)．

2．肝静脈血pH

肝静脈血pHの正常値は7.36±0.08であった．術後14日目において，HAPV群は7.17±0.16であり，IAIV群は7.27±0.10であった．2群間に有意差はみられなかったが，HAPV群は，正常値に対して有意に低値を示した ($p<0.05$)．

Ⅲ．肝の血流動態に関する検討

1．門脈圧

正常値は9.8±2.1cmH_2Oであった．術後14日目において，HAPV群は15.3±1.3cmH_2Oであり，IAIV群は14.0±0.4cmH_2Oであった．2群間に有意差はなかった．

2．肝血流量

肝動脈血流，門脈血流および側副血行路を除く肝血流量の正常域はそれぞれ96±17ml/分，208±32ml/分，304±24ml/分であった．術後14日目において，HAPV群の肝血流量は327±42ml/分であり，IAIV群は263±21ml/分であった．HAPV群は正常域にあったが，IAIV群はHAPV群に対して有意に低値を示した ($p<0.05$)．

3．シャントの開存性

HAPV群では4例中3例が開存していた．IAIV群では全例閉塞していた．

4．側副血行路

HAPV群，IAIV群ともに全例に肝に胃および大網が癒着しており，肝に多数の側副血行路が延びているのが観察された．

Ⅳ．肝代謝の検討

1．肝酸素需給動態

1) 酸素供給量

正常値は57.3±3.8ml/分であった．術後14日目において，HAPV群は51.9±1.3ml/分であり，IAIV群は44.3±1.1ml/分であった．HAPV群は正常域にあったが，IAIV群はHAPV群に対して有意に低値を示した ($p<0.05$)．

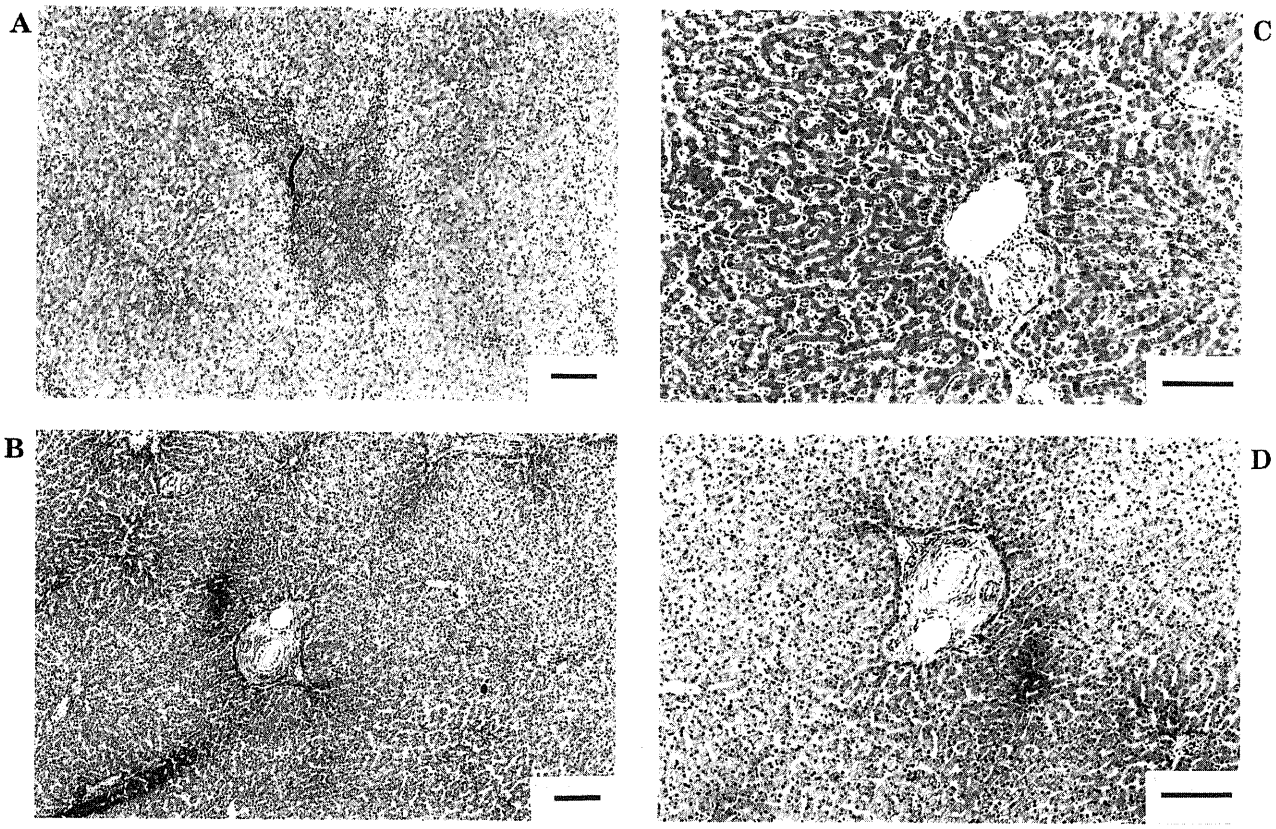

Fig. 4. Microscopic view of liver in the two groups on the 14th day after the operation. (A) Microscopic view of hepatic parenchyma in HAPV group. Hepatic parenchyma is found diffuse hemorrhagic change partially. (B) Hepatic parenchyma in IAIV group. Arrangement of hepatic cells is kept without any damage. (C) Glisson's capsule at the region of the septal bile duct in HAPV group. Intrahepatic portal vein is dilatated. Its epithelia show hypertrophic change. (D) Glisson's capsule at the region of the septal bile duct in IAIV group. Intrahepatic portal vein is not dilatated. No remarkable morphological changes are observed in its epithelia. Scale bars, 100 μm.

2）酸素消費量

正常値は10.7±6.2ml/分であった．術後14日目において，HAPV群は28.6±0.5ml/分であり，IAIV群は8.9±1.3ml/分であった．HAPV群はIAIV群に対して有意に高値を示した($p<0.01$)．

3）消費率

正常値は14.2±6.4％であった．術後14日目において，HAPV群は55.2±1.5％であり，IAIV群は20.1±3.6％であった．HAPV群はIAIV群に対して有意に高値を示した($p<0.01$)．

2．肝組織エネルギーチャージ

正常値は0.85±0.02であった．術後14日目において，HAPV群は0.64±0.19であった．IAIV群は0.84±0.05であった．HAPV群はIAIV群に対して低値をとる傾向があった．

Ⅴ．病理組織学的変化

1．肝実質の変化

HAPV群では肝細胞の形態はほぼ保たれていたが，肝内で散在性，びまん性の出血部位を認め，類洞の拡大も見られた（図4A）．IAIV群では出血および類洞の拡大はみられず，肝組織は良好に保たれていた（図4B）．

2．肝内グリソン系脈管および胆管

術後14日目において，HAPV群では肝内門脈の開大および門脈内皮の肥厚を認めたが（図4C），IAIV群では見られなかった（図4D）．また，両群の動脈および肝内胆管の上皮に変化は見られなかった（図4C，D）．

考　　察

癌の進展状況を見ると，肝門部胆管癌及び胆嚢癌では肝十二指腸間膜の完全な切除が根治性を高める上で重要である．しかしながら，その手術成績は満足すべき結果には至っていない[1)2)35)]．すなわち，肝十二指腸間膜を完全に切除することは，肝動脈，門脈，胆管を切除・再建することを意味し，門脈，胆管の再建に関しては今日ではほぼ確立され，安全に行い得る術式となっているが[36)-38)]，肝動脈の再建に関しては手技的に困難なことが多く，それに伴う合併症も少なくない[5)-7)35)]．

そこで，肝動脈を再建せず肝機能を保持する方法として門脈の動脈血化があり，その有用性が臨床的，実験的に報告されてきた[15)-22)]．しかし，その成績も決して満足すべきものとはいえない．すなわち，門脈動脈血化法にはいくつかの方法があり，それらの方法の優劣や長期にわたるシャントの開存性など不明な部分が多い[9)10)39)]．門脈動脈血化法は1916年に初めてドイツのNarath[40)]により報告された．イヌの固有肝動脈を結紮し，同時に右腎動脈と門脈の吻合をおこない，肝動脈結紮後の肝壊死を防止しようとしたが良好な結果は得られなかった．1953年にFisherら[41)]が雑種イヌで完全門脈動脈血化を施行し肝再生に有効であったと報告して以来，いくつかの報告がみられる[12)43)]．本邦では三上[44)]がヒトの肝門部癌に対し完全門脈動脈血化をした1症例を3ヶ月間観察し，経過は良好であったと報告している．しかし，一方では，門脈床に対する動脈圧の高負荷により肝機能に対して好影響を与えないとの報告もある[42)43)]．また，血管吻合は肝動脈-門脈，門脈－下大静脈の2カ所にあり，肝血流量を正常の50～60％に調節しなければならず手技的に困難である．

近年，胆道癌手術の肝十二指腸間膜完全切除例において部分的門脈動脈血化を用いた血行再建により肝機能が良好に維持されたとの報告がある[45)]．教室では部分的門脈動脈血化法に着目し，これまで実験的にその方法や成績について報告してきた．すなわち，前田[15)]はバイオポンプを用いて体外循環により大腿動脈と門脈とのバイパスによる部分的門脈動脈血化を行い，3時間の経過では200ml/分よりも100ml/分のシャント流量のほうが肝機能に対して有用であったと報告している．中野（泰）[16)]は同様のシャント法を用いて12時間の観察を行った．中野（達）[17)]はウロキナーゼ固定化カテーテルを用いたシャント法で大腿動脈と門脈とのバイパスによる部分的門脈動脈血化を行った．バイパス血流量を100ml/分前後として7日間の経過を観察した．ともに肝機能および肝の病理組織学的形態が良好に保たれたと報告している．しかし，至適シャント量を含め，長期生存例の成績について詳しく検討した報告はまだみられていない．今回，部分的門脈動脈血化法の代表的なものとしてHAPVとIAIVの2種類を選び，自家血管を用いて部分的門脈動脈血化を行い，いずれのシャント法が肝細胞および肝機能維持に対して有用であるかを検討した．

従来より至適シャント量とされてきた流量は100ml/分であり[15)-17)]，それは丁度総肝動脈の流量に相当する．また，回腸動脈の直径は肝動脈の約1/2と小血管である．HAPVにより肝機能および肝代謝が良好であったとの報告もあるが[18)-20)]，腸間膜動静脈吻合により経過が良好であったとの報告もある[45)]．しかし，IAIVに関する研究報告はまだ見られない．すなわち，太い動脈を用いたHAPVと細い動脈を用いたIAIVのいずれが長期的に見て肝細胞および肝機能維持に対しより有用であるかを比較検討することは意義があると考えられた．著者の成績では，術後14日目のHAPVに比べ，有意にIAIVのほうが良好であり，死因別ではHAPV群の肝不全が目立った．伊藤[18)]はHAPV群の1週間の観察では7頭全例が生存したと報告し，富山ら[20)]は7頭中6頭が生存したと報告しているが，2群間の生存率較差を調べるために，まず，血液生化学的検査による検討を行った．HPT，TPは術後14日目では両群とも正常域にあり，2群間に差を認めなかった．これまでの報告をみると，1週間でのHAPV群のGOT，GPTは高値を示しているが[17)-20)]，著者の成績でも，術後14日目においてともに高値であったが，特にHAPV群で有意に高値を示し，HAPV群での肝細胞障害が高度であると考えられた．

つぎに，肝静脈血pHを測定して，肝内代謝をみてみると，術後14日目でHAPV群では強いアシドーシスがみられたのに対し，IAIV群ではそれがみられなかった．前田[15)]は，肝動脈結紮3時間後の肝静脈血pHが低下し，CO_2分圧が上昇したと報告していることから，術後14日目のHAPV群では組織にCO_2が蓄積した結果アシドーシスを引き起こしたものと考えられる．

肝の血流動態に関して考察する．まず，著者の実験における門脈圧では術後14日目の両群で高値を示した．これまでに肝動脈結紮群や部分的門脈動脈血化群において術後の門脈圧の上昇を報告した例が多く[15)-20)]，前田[15)]は肝動脈結紮群，部分的門脈動脈血化群（シャント量は100ml/分），単開腹群で術後30分より門脈圧の上昇を示したが，有意差はなかったと述べている．Hansonら[46)]，Kockら[47)]によれば，門脈血流系には血流量と圧に関する自己調節機構が存在せず，受動的な血行動態を示すことが確認されている．つまり，シャント後の門脈圧上昇は血流増加によるものと考えられた．術後14日目の肝血流量に関してはHAPV群で正常範囲にあったが，IAIV群で有意に低値を示

した．すなわち，術後14日目でHAPV群のシャントが4頭中3頭で開存しており，IAIV群で全例が閉塞していたことからうなずける．また，IAIV群の肝血流量が術前の87%と低下したにもかかわらず，門脈圧上昇を伴ったことは，後述する側副血行路の関与が示唆される．

肝代謝について，肝酸素需給動態と肝組織エネルギーチャージをみると，HAPV群ではシャントの開存により肝酸素供給量は正常域にあったが，IAIV群では有意に低値を示した．一方，肝酸素消費量ではHAPV群が高値を示し，代謝が亢進していると考えられたが，IAIV群は正常範囲にあり，代謝は正常であったと考えられた．酸素消費率は両群で高値を示したが，HAPV群でより高度であった．HAPV群で代謝の高度亢進の機序は未解明であるが，武山[19]は肝動脈遮断後に40％肝切除した群で前値の72％にまで低下したが，肝動脈遮断後に総肝動脈門脈シャントを作製し，40％肝切除した群と単純40％肝切除群では48時間後に140％前後に上昇したと報告している．肝組織代謝の評価としてエネルギーチャージを用いたが，これはAtkinson[31]がエネルギーの産生と消費のバランスを示すものとして提唱した概念である．エネルギーチャージの低下はATP産生の低下または消費の亢進を意味するとされる．著者の成績ではIAIV群のエネルギーチャージは正常範囲にあったが，HAPV群では低値を示した．さらに，HAPV群の肝酸素供給量は正常域で，肝酸素消費量が高値を示したことより，エネルギーチャージの低下はATP産生の低下というよりもむしろ，消費の亢進によるものと考えられる．Kitamuraら[48]，志賀[49]は，抱合型ビリルビンが細胞膜から毛細胆管に排泄される際，ATP依存性の輸送システムでエネルギーを要すると述べ，胆汁排泄障害型の肝不全では胆道系に胆汁鬱滞がさほど存在せず，主として肝細胞内にビリルビンが沈着しており，細胞膜外への排泄機序が障害されていると推定している．HAPV群では十分に門脈血が酸素化され，高度の肝逸脱酵素の上昇もなく，胆汁鬱滞も認めないにもかかわらず肝代謝に異常を認めるのは，肝細胞外へのビリルビンの排泄と肝細胞の機能維持のために大量のATPを消費しているものと推測された．

つぎに，病理組織学的所見から肝障害の程度を考察する．HAPV群術後1週間では，肝細胞の壊死は認めず，肝細胞の形態，肝小葉構造が良好に保たれ，肝内大型胆管，隔壁性胆管，小葉間胆管の形態も良好に保たれ，また，肝内門脈の拡張像や門脈壁の肥厚も認めないとの報告がある[17)-20)]．しかし，著者の実験の術後2週間のHAPV群では，肝内に散在性，びまん性の出血・壊死を認め，類洞の拡張がみられた．また，肝内門脈の開大および門脈内皮の肥厚を認めた．これは，1週間では顕著化しなかったが，長期にわたり門脈圧亢進に曝されたことによる所見と考えられた．胆管周囲血管叢と部分的動脈血化された門脈血により栄養されていたためか，胆管上皮の脱落・壊死は認められなかった．IAIV群では門脈圧が高値にもかかわらず，肝組織は良好に保たれていた．これには，側副血行路の関与があったと考えられた[50]．すなわち，HAPV群では肝動脈の血圧が直接門脈に作用するのに対し，IAIV群では術後2週間以内に発達した側副血行路が肝周囲より入り込み，末梢で門脈と交通することにより門脈圧が上昇するものと推測された．

以上，血液生化学的検査において正常化を示すこと，エネルギーチャージが正常域にあること，病理学的検査において正常構造を保つことなどから，IAIVによる部分的門脈動脈血化の方がHAPV群に比べより有用であることが示された．水本ら[50]は大量肝切除を施行した場合には肝動脈を遮断しても単位体積当たりの門脈血流量が増加すると報告していることから，IAIV法は実際の臨床においても適応できるものと考えられた．

結　　論

肝門部胆管癌および胆嚢癌の根治術のひとつである肝十二指腸間膜全切除における肝不全を防止する目的で施行される部分的門脈動脈血化法のなかで，HAPV法とIAIV法とを選び，それらの有用性を実験的に比較検討し，以下の結論を得た．

1．IAIV群はHAPV群に比べ生存率が高かった．

2．HPT，TPは両群に差はなく正常範囲にあった．

3．GOT，GPTはHAPV群のほうがIAIV群に比べ高値であった．

4．肝静脈血pHはHAPV群で強いアシドーシスを示したのに対し，IAIV群は正常値と有意差はなかった．

5．門脈圧は両群とも軽度上昇したが，2群間に有意差はなかった．

6．肝血流量はHAPV群で正常範囲にあったのに対し，IAIV群ではHAPV群に比べ有意に低値を示した．

7．シャントの開存性について，HAPV群は4例中3例が開存していたのに対し，IAIV群は4例全例が閉塞していた．

8．術後14日目にはHAPV群，IAIV群の全例に側副血行路の形成が認められた．

9．肝酸素供給量はHAPV群で正常域にあったが，肝酸素消費量が高値であり，従って，肝酸素消費率も高値であった．一方，IAIV群では肝酸素供給量は低値であったが，肝酸素消費量は正常域にあり，肝酸素消費率はHAPV群に比して有意に低値を示した．

10．肝組織エネルギーチャージはHAPV群で低下し，IAIV群に比べ低値を示す傾向にあった．

11．肝の病理組織学的検索において，HAPV群は肝内で散在性，びまん性に出血部位を認め，類洞の拡大や肝内門脈の内皮の肥厚も認められた．一方，IAIV群では明らかな異常は認められなかった．

以上より，肝不全防止対策として，HAPVよりもIAIVの方がより有用であった．すなわち，本法は肝門部胆管癌および胆嚢癌に対する肝十二指腸間膜全切除を施行する際，肝不全を防止するうえで有用な手技であると考えられた．

謝　　辞

稿を終えるにあたり，御指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げると共に，直接御指導を戴きました永川宅和教授，上野桂一博士に厚く感謝の意を表します．また，御指導，御協力を頂きました病理学第二講座中沼安二教授をはじめ，教室の皆様方に厚く御礼申し上げます．貴重な御意見を頂きました金沢大学第2外科の先生方に深く感謝いたします．

なお，本論文の要旨は第47回日本消化器外科学会総会（1996年，横浜）において発表した．

文　　献

1）　都築俊治，尾形佳郎，飯田修平，上田政和，尾沢　巌，杉岡篤．肝門部胆管癌の治療成績と治療上の問題点．肝胆膵 14: 375-382, 1987

2）　羽生富士夫，吉川達也，梁　英樹．胆嚢癌の進展様式からみた手術術式．胆と膵 8: 123-131, 1987

3) 永川宅和, 宮崎逸夫. 進行膵癌に対する拡大郭清膵頭十二指腸切除術. 胆と膵 10: 151-158, 1989
4) 三村 久, 金 仁洙, 高倉範尚, 浜崎啓介, 落合陽治, 作本修一, 小沢 健, 折田薫三. 胆管癌に対する肝十二指腸間膜全切除術ー大腿動脈・門脈臍部および上腸間膜静脈・大腿静脈の二重バイパス法による. 手術 41: 161-165, 1987
5) 羽生富士夫, 中村光司, 吉川達也. 胆道癌根治術ー拡大肝右葉, 肝十二指腸間膜, 膵頭十二指腸切除術. 外科治療 59:12-21, 1988
6) 高橋利幸, 本原敏司, 奥芝俊一, 道家 充, 加藤紘之, 山本有平, 大浦武彦. 膵・胆道癌に対する動脈合併切除再建症例の検討. 日臨外医会誌 57: 2397-2401, 1996
7) 下沢英二, 加藤紘之, 直江和彦, 高橋利幸, 中島公博, 道家充, 奥芝俊一, 岡安健至, 田辺達三. 膵癌・胆管癌における門脈合併切除症例の検討. 静脈学 4: 71-77, 1993
8) 石塚忠夫. 肝動脈結紮時の肝循環に関する実験的研究. 慈恵医大誌 76: 1205-1230, 1961
9) Popper H L, Jefferson N C, Necheles H. Interruption of all arterial blood supply to the liver not compatible with life. Am J Surg 84: 429-431, 1952
10) Jefferson N C, Proffitt M M, Necheles H. Collateral arterial circulation to the liver of the dog. Surgery 62: 724-730, 1952
11) Grindlay J H, Mann F C, Bollman J L. Effect of occlusion of the arterial blood supply to the normal liver. Arch Surg 62: 806-811, 1951
12) Michels N A: Collateral arterial pathways to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of the celiac axis. Cancer 6: 708-724, 1953
13) 山口虎次郎. 肝血管系の形態学的研究V. 肝動脈結紮に関する研究 その1. 肝血管系の樹脂鋳型所見. 山口医学 8: 454-469, 1959
14) 高田 善, 藤田承吉, 村松一男, 安田義雄, 喜多昌彦, 中村浩一, 栗田彰三, 土屋正彦, 白田 稔, 広沢良男, 石田栄子, 松山きん. 肝動脈結紮の実験的研究. 慈恵医大誌 71: 1424-1434, 1956
15) 前田基一. 動脈遮断肝に対する部分門脈動脈血化の有用性に関する実験的研究. 日外会誌 92: 697-705, 1993
16) 中野泰治. 動脈遮断肝における部分門脈動脈血化法の長時間維持に関する実験的研究. 十全医会誌 101: 873-881, 1992
17) 中野達夫. 動脈遮断肝に対する部分門脈動脈血化法の検討ーウロキナーゼ固定化カテーテル装着法の有用性について. 十全医会誌 101: 882-896, 1992
18) 伊藤清高. 部分門脈動脈血化術の有用性に関する実験的検討ー動脈遮断肝に対する長時間観察結果. 日消外会誌 26: 2775-2783, 1993
19) 武山 聡. 肝切除, 肝動脈遮断下における門脈部分動脈化術の意義に関する実験的検討. 日消外会誌 28: 2159-2167, 1995
20) 富山光広, 伊藤清高, 加藤紘之, 田辺達三. 肝動脈遮断後の肝酸素需給動態と肝静脈酸素飽和度との関係に関する実験的検討. 肝臓 34: 18-22, 1993
21) Yamaguchi M, Higashiyama H, Kumada K, Okamoto R, Ueda J, Shimahara Y, Ozawa K. Evaluation of temporary portal vein arterialization:the minimum arterialized blood flow for maintaining liver viability. Transpl Int 3:162-166, 1990
22) Arif S, Butt K, Dennis C, Lam A, Minkowitz S, Adamsons R J. Long-term effect of arterialization of the portal vein on the sinusoidal pressure in dogs with portacaval shunt. Surg Forum 28: 406-407, 1977
23) 佐守友博, 藤巻道男. 検査技師のためのME講座. 検査と技術 15: 931-933, 1987
24) 野本昭三. 臨床検査法提要 (金井正光編), 改訂第29版, 467頁, 金原出版, 東京, 1983
25) 日本臨床化学会. ヒト血清中酵素活性測定の勧告法ーアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ. 臨床化学 18: 226-249, 1989
26) 日本臨床化学会. ヒト血清中酵素活性測定の勧告法ーアラニンアミノトランスフェラーゼ. 臨床化学 18: 250-262, 1989
27) 巽 典之, 津田 泉, 中島明里子, 風呂田 晃, 木村雄二郎, 前田宏明. 全自動計数器, SP-IV, E-4000およびH-1の粒度分布測定値の比較. 日臨検査自動化会誌 12: 102-106, 1987
28) 原田明生. 肝切除術後の全身血行動態に関する臨床的研究ー特に肝硬変併存症例について. 日外会誌 86: 62-72, 1985
29) Hughes R L, Mathie R T, Campbell D, Fitch W. Effect of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br J Anaesth 51: 289-296, 1979
30) 安田信彦, 三間伸一, 谷藤泰正, 小林建一, 木村 準. 侵害刺激の麻酔深度による肝血流および肝酸素消費量への影響. 麻酔と蘇生 22: 71-74, 1986
31) Atkinson D E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Biochemistry 7: 4030-4034, 1968
32) Adams H, Lamprecht W, Trautschold I, Greengard P, Strehler B L. *In* Bergmeyer H U (ed), Methods of Enzymatic Analysis, 1st ed, p539-577, Academic Press, New York, 1963
33) Kimura K, Kamiyama Y, Ozawa K, Honjo I. Changes in adenylate energy charge of the liver after an oral glucose load. Gastroenterology 70: 665-668, 1976
34) Kamiyama Y, Ozawa K, Honjo I. Changes in mitochondrial phosphorylative activity and adenylate energy charge of regenerating rabbit liver. J Biochem 80: 875-881, 1976
35) 上田順彦, 永川宅和, 太田哲生, 中野達夫, 森 和弘, 角谷直孝, 小林弘信, 中野泰治, 中村 隆, 萱原正都, 上野桂一, 宮崎逸夫. 肝門部胆管癌切除例の臨床病理学的検討ー治癒切除を得るための外科的問題点. 日消外会誌 24: 1208-1214, 1991
36) 永川宅和, 小西一朗, 八木雅夫, 東野義信, 上野桂一, 太田哲生, 秋山高儀, 萱原正都, 宮崎逸夫. 膵癌広範囲郭清の意義. 胆と膵 7: 951-959, 1986
37) 中尾昭公, 高木 弘. 胆道系悪性腫瘍に対する門脈合併切除. 胆と膵 8: 57-62, 1987
38) 尾形佳郎, 都築俊治. 血管合併切除と再建のコツ. 臨外 40: 1351-1359, 1985
39) 高 済峯, 中島祥介, 金廣裕道, 吉村 淳, 青松幸雄, 堀川雅人, 瀧 順一郎, 木戸 潔, 上野正義, 金 達也, 中野博重, 前田宗宏, 松尾尚樹, 打田日出夫. 拡大肝葉切除に伴う肝動脈門脈吻合後に発生した門脈圧亢進症ーIVRによる治療. 日消外会誌 27: 518, 1994
40) Narath A. Ueber Entstehung der anaemischen Lebernekrose nach Unterbindung der Arteria Hepatica und ihre Verhutung durch arterioportale Anastomose. Dtsch Ztschr Chir 135: 305-379, 1916

41) Fisher BC, Russ C, Updegraff H, Welbourn R. Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. Arch Surg 69: 263-272, 1954
42) Schilling JA, McKee FW, William Wilt. Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomosis. Surg Gynecol Obstet 90: 473-480, 1950
43) MaCredie JA, Doggart JR, Welbourn RB. Total arterialization of the liver. Br J Surg 45: 83-89, 1957
44) 三上三郎. 肝癌に対する拡大根治手術の検討－肝門部癌の外科治療. 日外会誌 65:1040-1044 , 1964
45) 土江健嗣, 早川直和, 梛野正人, 上松俊夫, 鵜飼克行, 寺沢求. 肝門部胆管癌手術における腸間膜動静脈吻合による部分的門脈動脈化と胆管空腸吻合部の側副血行路の形成. 日消外会誌 26: 1691, 1993
46) Hanson K M, Jonson P C. Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog. Am J Physiol 211: 712, 1966
47) Kock N G, Hahnloser P, Roding B et al. Interaction between portal venous and hepatic arterial blood flow: An experimental study in the dog. Surgery 72: 414-419, 1972
48) Kitamura T, Jansen P, Hardenbrook C. Defensive ATP-dependent bile canaricular transport of organic anions in mutant (TR-) rats with conjugated hyperbilirubinemia. Proc Natl Acad Sci USA 87: 3557, 1990
49) 志賀淳治. 急性肝不全の病理. 肝胆膵 31: 753-759, 1995
50) 水本龍二, 横田 峻, 大沢二郎, 河野有朋, 大歳栄一, 八杉八郎, 坂梨四郎, 山中功二, 川部克己, 本庄一夫. 肝切除と肝血行二重支配. 日本臨床 31: 905-912, 1973

The Experimental Study of Partial Portal Arterialization Using Hepatic Artery-Portal Vein Shunt or Ileal Artery-Ileal Vein Shunt for the Dearterialized Liver

Masanori Nagamori, Department of Surgery (Ⅱ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 － J. Juzen Med Soc., **106,** 249 － 256 (1997)

Key words energy charge, hepatic arterial ligation, hepatic hilar carcinoma, iliac artery, portal arterialization

Abstract

The purpose of the present study is to decide which is better for the dearterialized liver, arterialization of the portal vein or the ileal vein. Adult mongrel dogs weighing about 10Kg were divided into the following two groups; the hepatic arterioportal shunt (HAPV) group and the ileal arteriovenous shunt (IAIV) group. The two groups were observed for two weeks after the operation. The survival rate was lower in HAPV group (30.8%) than in IAIV group (81.8%). The main cause of death in HAPV group was hepatic failure, which was found in six dogs out of thirteen. In IAIV group no case died of hepatic failure. Hepaplastin test (HPT) and total protein (TP) activities had already recovered to the preoperative value in both groups. GOT and GPT activities were higher in the HAPV group (80 ± 28 IU/l, 378 ± 249 IU/l) on than in the IAIV group (43 ± 22 IU/l, 166 ± 93 IU/l). The pH of hepatic vein blood was lower in the HAPV group (7.17 ± 0.16) than in the IAIV group (7.27 ± 0.10). Portal venous pressure increased slightly in both groups. Hepatic blood flow preserved the preoperative value in the HAPV group, while it decreased in the IAIV group to 87%. Hepatic oxygen supply preserved the preoperative value in the HAPV group, but it decreased in the IAIV group to 44.3 ± 1.1 ml/min. Hepatic oxygen consumption increased in the HAPV group, but it maintained the preoperative value in the IAIV group. Energy charge decreased significantly in the HAPV group (0.64 ± 0.19), but it was the same as the preoperative value in the IAIV group (0.84 ± 0.05). Patency of the anastomoses was observed in three dogs out of four in the HAPV group, while the anastomoses in the IAIV group were occluded in all dogs. With respect to pathological findings, partial necrosis and diffuse hemorrhage in the liver were observed in the HAPV group, in addition to dilatation and epithelial hypertrophy of the intrahepatic portal vein and sinusoidal dilatation. However, no significant change was found in the IAIV group. In the HAPV group, hepatic blood flow remained, but about 46% of dogs died of hepatic damage within two weeks. In the IAIV group, hepatic function was preserved and about 80% of dogs survived for two weeks. Accordingly, it was supposed that the collateral pathway to the liver developed within two weeks, and the dearterialized liver was supplied with enough hepatic blood flow to preserve the liver function and metabolism before the ileal arteriovenous shunt was occluded completely.