

Experimental Study on Maintenance of Partial Artery Ligated Liver

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: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8399

動脈遮断肝における部分的門脈動脈血化法の 長時間維持に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

中野 泰 治

(平成4年10月2日受付)

胆道癌根治手術における肝十二指腸間膜全切除時に伴う肝の動脈完全遮断の対策として、12時間におよぶ持続送血による部分的門脈動脈血化を行い、その有用性を実験的に検討した。体重約10kg前後の雑種成熟イヌを用い、肝十二指腸間膜などの肝への側副血行路を完全遮断したのち、肝動脈を結紮切離した群(肝動脈結紮群)、肝動脈切離と同時に大腿動脈と肝内門脈との間にバイパスを作成し、体外循環用血液ポンプ(Biopump)による送血量100ml/minの部分的門脈動脈血化を行った群(部分的門脈動脈血化群)、単開腹群の3群を作成した。その後12時間におよび全身麻酔下に管理し、肝循環動態および肝組織代謝の変化を経時的に検討した。その結果、肝動脈結紮群では結紮後単開腹群に比較して有意に酸素供給量の減少を認めたとのに対し、部分的門脈動脈血化群では単開腹群と同等の酸素供給量を維持し得た。酸素消費量は肝動脈結紮群で前値15.0±4.0ml/minから6時間値8.0±1.7ml/min、12時間値6.6±2.2ml/minと前値に比較して有意に低下したのに対し、部分的門脈動脈血化群では前値14.4±3.7ml/minから12時間値14.4±4.2ml/minと有意の変動を示さなかった。肝静脈血中pHは、肝動脈結紮群、部分的門脈動脈血化群ともに低下を示すものの、肝動脈結紮群では、1時間値よりただちに低下したのに対し、部分的門脈動脈血化群における低下は緩慢であった。肝組織エネルギーチャージは、肝動脈結紮群では前値0.82±0.08から12時間値0.73±0.04と単開腹群に比較して有意に低下したのに対して、部分的門脈動脈血化群では前値0.85±0.05から12時間値0.88±0.03まで全経過中有意の変動を示さなかった。血清GOTは、肝動脈結紮群、部分的門脈動脈血化群ともに経時的に上昇したが、肝動脈結紮群では3時間値より単開腹群に比較して有意に上昇し、12時間では768±387IU/lと高値を示したのに対し、部分的門脈動脈血化群では12時間値242±154IU/lにとどまった。以上より肝への側副血行路をすべて遮断し肝動脈を結紮することは肝の酸素需要動態および組織代謝に重篤な障害をもたらすが、体外循環用血液ポンプを用いて送血量100ml/minの部分的門脈動脈血化を行うことによって、その障害を12時間におよび軽減しうる事が判明した。すなわち本法は肝十二指腸間膜全切除術における術後早期の肝不全を防止しうる有用な方法であると考えられた。

Key words cancer of biliary tract, partial arterialization of the portal vein, total hepatoduodenal ligamentectomy, ligation of the hepatic artery, postoperative hepatic failure

胆道癌とくに肝門部胆管癌手術の根治性を論じる際に肝十二指腸間膜とくに肝動脈および門脈周囲への浸潤の有無が大きな問題となる¹⁾²⁾。最近、肝十二指腸間膜全切除術式が開発され、根治性向上のうえで注目されているが、本術式に伴う肝動脈遮断によって術後の肝不全の発生が高率に認められている。これまで術中の肝阻血に対し門脈の動脈血化が試みられ、その有用性が報告³⁾⁴⁾されているものの、いずれも術中のみを対象とした短時間の検討であった。そこで持続的な門脈の動脈血化により、術中の肝阻血に対してのみでなく術後早期の肝不全の発生を防止することを目的として、遠心ポンプを用いた持続送血による部分的門脈動脈血化を12時間におよび行い、その有用性を検討した。

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、塩酸ケタミンを12.5mg/kg、硫酸アトロピン0.025mg/kgを筋注した後、チオペンタールナトリウム5~10mg/kgを静注し入眠させた。気管内挿管後バンクロニウムブロミド4mgを静注し、酸素および笑気にてレスピレーターにより調節呼吸を行った。左大腿動脈より圧測定用トランスデューサーにて動脈圧を測定し、5~7ml/minの輸液を行い循環動態を維持した。以下の3群を設定した。

II. 実験群の設定

Abbreviations: Ca, hepatic arterial oxygen content; Cp, portal venous oxygen content; Cv, hepatic venous oxygen content; EC, energy charge; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; HAF, hepatic arterial flow; Hb, hemoglobin; La, arterial lactate concentration; Lp, portal venous lactate concentration; Lv, hepatic venous lactate concentration; PaO₂, arterial oxygen pressure;

1. 単開腹群 (5頭)

開腹手術のみを施行した。

2. 肝動脈結紮群 (5頭)

胆管, 門脈, 肝静脈以外の全ての肝周囲付着組織を切離して, 肝への側副血行路を完全に遮断したのち肝動脈を結紮切離した。

3. 部分的門脈動脈化群 (5頭)

胆管, 門脈, 肝静脈以外の全ての肝周囲付着組織を切離して肝動脈を結紮切離すると同時に, 肝の左門脈外側枝と右大腿動脈の間に 8Fr カテーテルを用いてシャントを作成し, Biopump (体外循環用血液ポンプ, Biomedics 社, Minneapolis, U.S.A.) にて動脈血を門脈へ流量 100ml/min で送血した (図1)。

Ⅲ. 検討項目および測定法

門脈圧の測定および血液の採取用として脾静脈の末梢よりカニューレを挿入した。また肝静脈血の採取用として左外頸静脈よりカニューレを挿入し, 右肝静脈内に先端を留置した。動脈血の採取は左大腿動脈から行った。

1. 肝の循環および酸素需給動態

総肝動脈血流および門脈血流測定には電磁血流計 MFV-3100 (日本光電, 東京) を使用した。門脈圧は水柱圧で測定した。動脈血, 門脈血, および肝静脈血のガス分析および Hb 値の測定には Radiometer ABL2 (Radiometer 社, Copenhagen,

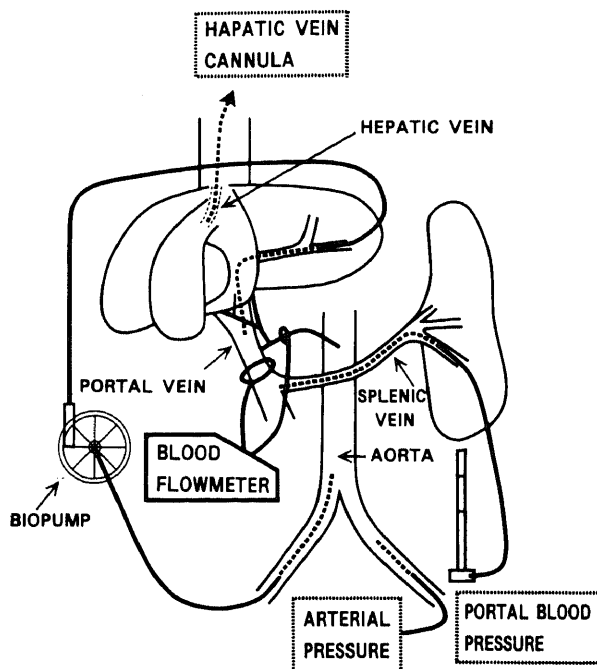


Fig. 1. Schematic diagram of experiment. Extracorporeal femoral artery-portal vein shunt was produced by Biopump. Hepatic arterial and portal venous flow were measured by magnetic flowmeter. Hepatic vein was cannulated via the external jugular vein. Portal blood pressure was measured by cannulation via the splenic vein. Arterial blood pressure was monitored at the femoral artery.

Denmark) を使用した。

これらの測定によって得られた値により, Hughes ら⁹⁾の方法にしたがって肝酸素供給量, 肝酸素消費量を算出した。すなわち肝動脈血酸素含量 (hepatic arterial oxygen content, Ca, ml/min) は, 動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation, SaO₂, %), 血中ヘモグロビン濃度 (hemoglobin, Hb, g/dl), 動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO₂, mmHg), 肝動脈流量 (hepatic arterial flow, HAF, ml/min) から, また門脈血酸素含量 (portal venous oxygen content, Cp, ml/min) は門脈血酸素飽和度 (portal venous oxygen saturation, SpO₂, %), 門脈血酸素分圧 (portal venous oxygen pressure, PpO₂, mmHg), 門脈流量 (portal venous flow, PVF, ml/min) から以下の計算式により算出した。

$$Ca = (SaO_2 \times Hb \times 1.34 + PaO_2 \times 0.0031) \times HAF / 100$$

$$Cp = (SpO_2 \times Hb \times 1.34 + PpO_2 \times 0.0031) \times PVF / 100$$

門脈, 肝動脈 (またはシャント流量) より肝に流入した血液がすべて肝静脈より流出すると仮定し, かつ各肝静脈血の酸素含量が均一であると仮定すると, 肝静脈血酸素含量 (hepatic venous oxygen content, Cv, ml/min) は肝静脈血酸素飽和度 (hepatic venous oxygen saturation, SvO₂, %), 肝静脈血酸素分圧 (hepatic venous oxygen pressure, PvO₂, mmHg), HAF, PVF から以下の式より求めた。

$$Cv = (SvO_2 \times Hb \times 1.34 + PvO_2 \times 0.0031) \times (HAF + PVE) / 100$$

以上の値を用いて肝酸素供給量, 肝酸素消費量および消費率を以下の式より算出した。

$$\text{肝酸素供給量 (ml/min)} = Ca + Cp$$

$$\text{肝酸素消費量 (ml/min)} = Cv - (Ca + Cp)$$

$$\text{肝酸素消費率 (\%)} = (\text{肝酸素消費量} / \text{肝酸素供給量}) \times 100$$

2. 肝の組織代謝

肝組織代謝の指標として肝組織中 ADP, AMP, ATP 濃度を酵素法 (Behringer 社, Mannheim, Germany) より測定し, Atkinson⁹⁾ の計算式 Energy charge = (ATP + ADP/2) / (ATP + ADP + AMP) より肝 Energy charge (EC) を算出した。また肝乳酸代謝の指標として血中乳酸値を酵素法より測定し, 得られた動脈血乳酸値 (arterial lactate concentration, La, mg/dl), 門脈血乳酸値 (portal venous lactate concentration, Lp, mg/dl), 肝静脈血乳酸値 (hepatic venous lactate concentration, Lv, mg/dl) から以下の式より肝乳酸摂取量を算出した。

$$\text{肝乳酸流入量 (mg/min)} = (Lp \times PVF + La \times HAF) / 100$$

$$\text{肝乳酸流出量 (mg/min)} = Lv \times (PVF + HAF) / 100$$

$$\text{肝乳酸摂取量 (mg/min)} = \text{肝乳酸流入量} - \text{肝乳酸流出量} \\ = \{(Lp - Lv) \times PVF + (La - Lv) \times HAF\} / 100$$

また肝組織障害の指標として血清 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT, UV 法), glutamic pyruvic transaminase (GPT, UV 法) を測定し検討した。

各測定項目の測定時間は肝動脈結紮前および結紮後 1, 3,

PpO₂, portal venous oxygen pressure; PVF, portal venous flow; PvO₂, hepatic venous oxygen pressure; SaO₂, arterial oxygen saturation; SpO₂, portal venous oxygen saturation; SvO₂, hepatic venous oxygen saturation

6, 12時間とした。

IV. 統計学的検討

測定値は Mean±S.D. で表し, 統計学的検討は単開腹群, 肝動脈結紮群ないしは処置前値を対照として Student paired t-test を用いた有意差検定を行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成 績

I. 門脈圧の成績

単開腹群の門脈圧は前値 $11.2 \pm 0.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ から12時間値 $10.8 \pm 0.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ まで変動はみられなかった (図2)。肝動脈結紮群では前値 $12.5 \pm 1.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ から12時間値 $12.9 \pm 3.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ まで変動はみられず, 単開腹群と比較しても有意差を認めなかった。部分的門脈動脈血化群では前値 $10.9 \pm 1.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ に対し3時間値 $11.2 \pm 1.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ から12時間値 $14.7 \pm 4.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ まで軽度の上昇を示したが, 前値, 単開腹群および肝動脈結紮群と比較して有意差を認めなかった。

II. 門脈血流量

単開腹群の門脈血流量は前値 $219 \pm 44 \text{ ml/min}$ から12時間 $166 \pm 65 \text{ ml/min}$ まで経時的に低下傾向を示したが, いずれの時点でも前値と比較して有意差は認めなかった (図3)。肝動脈結紮群では前値 $191 \pm 9.0 \text{ ml/min}$ に対し12時間 $138 \pm 41 \text{ ml/min}$ と有意に低下した。部分的門脈動脈血化群でも低下傾向を示したが, いずれの時点においても前値および他群と比較して有意差を認めなかった。

III. 門脈血の PpO_2 および SpO_2

PpO_2 は単開腹群で前値 $103 \pm 24.5 \text{ mmHg}$ から1時間値 $101 \pm 39.8 \text{ mmHg}$, 3時間値 $109 \pm 29.0 \text{ mmHg}$, 6時間値 $83 \pm 12.9 \text{ mmHg}$, 12時間値 $80 \pm 8.4 \text{ mmHg}$ まで有意の変動を示さず, 肝動脈結紮群でも前値 $111 \pm 19.7 \text{ mmHg}$ から1時間値 $115 \pm 28.8 \text{ mmHg}$, 3時間値 $96 \pm 21.4 \text{ mmHg}$, 6時間値 $82 \pm 9.2 \text{ mmHg}$, 12時間値 $81.4 \pm 19.5 \text{ mmHg}$ まで有意の変動を示さなかった。部分的門脈動脈血化群でも前値 $113 \pm 22.7 \text{ mmHg}$ から1時間

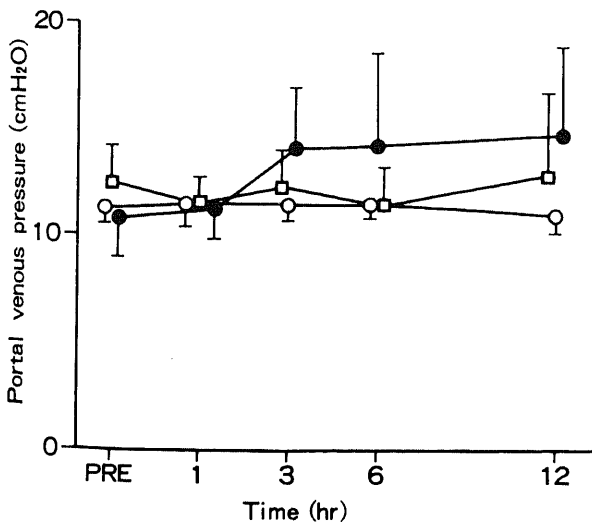


Fig. 2. Changes in portal pressure. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean±S.D. in five dogs.

値 $98.8 \pm 11.0 \text{ mmHg}$, 3時間値 $85.4 \pm 4.3 \text{ mmHg}$, 6時間値 $81.4 \pm 4.4 \text{ mmHg}$, 12時間値 $87.6 \pm 43.9 \text{ mmHg}$ まで有意の変動を示さなかった。 SpO_2 は単開腹群で前値 $94.0 \pm 3.1\%$, 1時間値 $89.5 \pm 7.2\%$, 3時間値 $93.2 \pm 5.7\%$, 6時間値 $87.2 \pm 9.3\%$, 12時間値 $80.4 \pm 6.3\%$ で有意に低下した。肝動脈結紮群で前値 $96.4 \pm 1.0\%$, 1時間値 $95.4 \pm 2.6\%$, 3時間値 $94.4 \pm 2.1\%$, 6時間値 $91.6 \pm 3.2\%$, 12時間値 $83.1 \pm 3.3\%$ と有意に低下した。さらに部分的門脈動脈血化群でも前値 $97.5 \pm 1.8\%$, 1時間値 $89.9 \pm 7.7\%$, 3時間値 $89.0 \pm 5.7\%$, 6時間値 $85.4 \pm 9.8\%$, 12時間値 $85.6 \pm 9.9\%$ と有意に低下した。しかし前値, 1, 3, 6, 12時間値のいずれにおいても3群間に有意差を認めなかった。

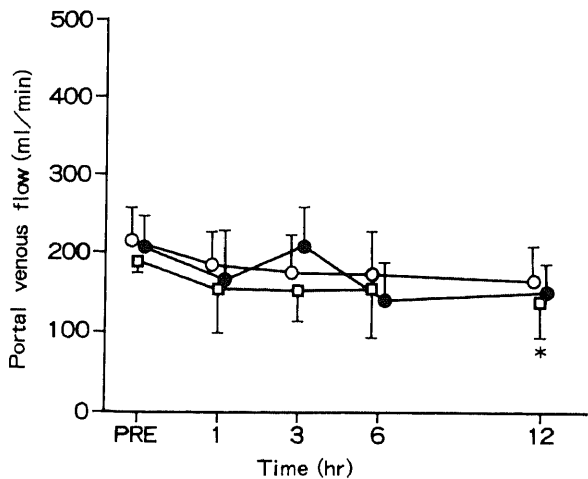


Fig. 3. Changes in portal flow. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean±S.D. in five dogs. *, $p < 0.05$ compared to preoperation.

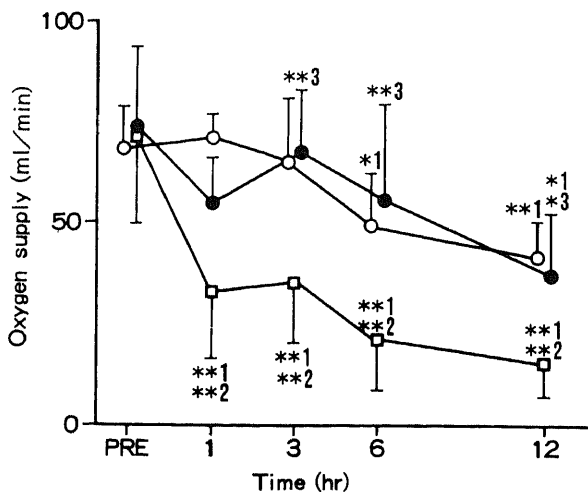


Fig. 4. Changes in oxygen supply to the liver. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean±S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **1, $p < 0.01$ compared to preoperation; *2, $p < 0.05$ compared to a simple laparotomy group; **2, $p < 0.01$ compared to a simple laparotomy group; *3, $p < 0.05$ compared to hepatic artery ligation group; **3, $p < 0.01$ compared to hepatic artery ligation group.

IV. 酸素供給量

酸素供給量の変動は単開腹群では前値 $69.2 \pm 10.4 \text{ ml/min}$ から12時間値 $40.8 \pm 7.9 \text{ ml/min}$ まで経時的に低下し、とくに12時間値で前値に比較して有意の低下を示した(図4). 肝動脈結紮群では前値 $72.0 \pm 22.6 \text{ ml/min}$ から12時間値 $15 \pm 11.0 \text{ ml/min}$ まで著明な低下を示し、1, 3, 6, 12時間値のすべての時点で前値および単開腹群に比較して有意の低下を示した. 部分的門脈動脈血化群では前値 $73.9 \pm 19.3 \text{ ml/min}$ から12時間値 $36.3 \pm 15.6 \text{ ml/min}$ まで低下傾向にあり、12時間値では前値に比較して有意に低下したが、これらの変化は単開腹群と同程度にとどまり、肝動脈結紮群に比較して3, 6, 12時間値において有意に高値を維持した.

V. 酸素消費量の変動

酸素消費量は単開腹群で前値 $14.2 \pm 4.1 \text{ ml/min}$ から12時間値まで有意に変動を示さなかったのに対し、肝動脈結紮群では前値 $15.0 \pm 4.0 \text{ ml/min}$ から6時間値 $8.0 \pm 1.7 \text{ ml/min}$ 、12時間値 $6.6 \pm 2.2 \text{ ml/min}$ と有意に低下した(図5). 部分的門脈動脈血化群では前値 $14.4 \pm 3.7 \text{ ml/min}$ から12時間値 $14.4 \pm 4.2 \text{ ml/min}$ まで全経過を通じ有意の変動を示さず、12時間値では肝動脈結紮群に比較して有意に高値を示した.

VI. 酸素消費率

酸素消費率は単開腹群で前値 $20.7 \pm 5.5\%$ から12時間値 $27.7 \pm 13.7\%$ まで有意の変動を示さなかったのに対し、肝動脈結紮群では経時的な上昇を示し、1, 3, 6, 12時間値において単開腹群に比較して有意に高率であった(図6). 部分的門脈動脈血化群では6時間値まで有意の変動を示さなかったが、12時間値では前値および単開腹群に比較して有意の上昇を示した. なお3, 6時間値では肝動脈結紮群に比較して有意に低率であった.

VII. 肝静脈血 PCO_2

肝静脈血 PCO_2 は単開腹群で前値 $25.0 \pm 2.8 \text{ mmHg}$ から12時間値 $28.6 \pm 8.1 \text{ mmHg}$ 、肝動脈結紮群で前値 $26.8 \pm 6.1 \text{ mmHg}$

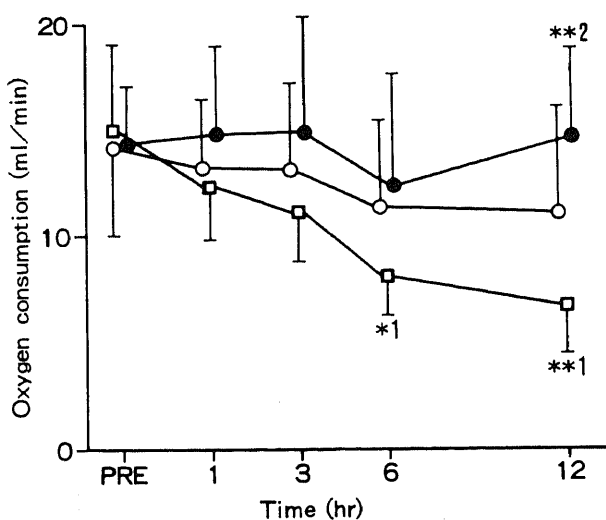


Fig. 5. Changes in oxygen consumption in liver. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **1, $p < 0.01$ compared to preoperation; *2, $p < 0.01$ compared to hepatic artery ligation group.

から12時間値 $32.4 \pm 11.5 \text{ mmHg}$ まで有意の変動を示さなかった(図7). 部分的門脈動脈血化群では前値 $24.4 \pm 6.7 \text{ mmHg}$ から6時間値 $25.8 \pm 5.7 \text{ mmHg}$ まで有意の変動を示さなかったが、12時間値では $35.7 \pm 5.3 \text{ mmHg}$ と前値に比較して有意に上昇した.

VIII. 肝静脈血中の pH

肝静脈血中の pH は単開腹群で前値 7.38 ± 0.06 から12時間値 7.25 ± 0.19 まで有意の変動を示さなかった(図8). 肝動脈結紮群では前値 7.32 ± 0.10 から1時間値 7.04 ± 0.33 とただちに低下し、その後12時間値 6.99 ± 0.11 まで有意に低下した. 一方部分的門脈動脈血化群では前値 7.39 ± 0.08 から12時間値 $6.89 \pm$

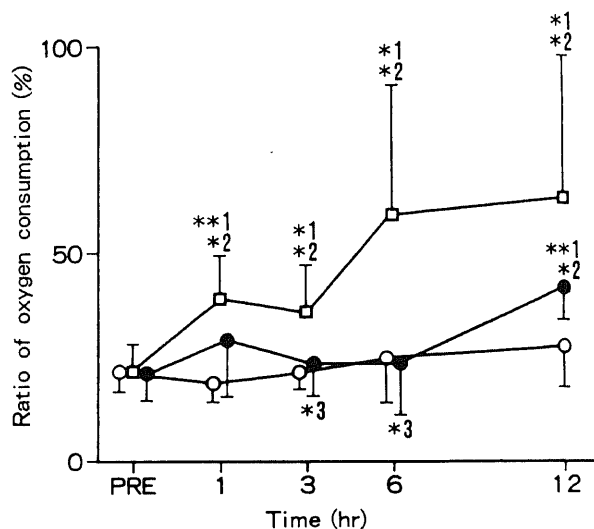


Fig. 6. Changes in the ratio of oxygen consumption to oxygen supply in liver. The percentage means (oxygen consumption/oxygen supply) $\times 100$. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **1, $p < 0.01$ compared to preoperation; *2, $p < 0.05$ compared to a simple laparotomy group; *3, $p < 0.05$ compared to hepatic artery ligation group.

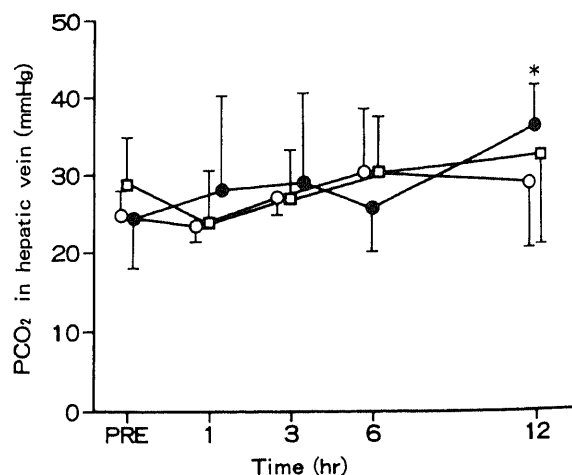


Fig. 7. Changes in PCO_2 in hepatic vein. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *, $p < 0.05$ compared to preoperation.

0.07まで経時的に低下した。

K. 肝組織 EC

肝組織 EC は単開腹群で前値 0.84 ± 0.03 から 12 時間値 0.83 ± 0.01 まで有意の変動を示さなかった (図 9)。肝動脈結紮群では前値 0.82 ± 0.08 から 12 時間値 0.73 ± 0.04 まで経時的に低下し、とくに 12 時間値では単開腹群に比較して有意に低値を示した。部分的門脈動脈血化群では前値 0.85 ± 0.05 から 12 時間値 0.88 ± 0.03 まで全経過を通じ有意の変動を示さず、12 時間値は肝動脈結紮群に比較して有意に高値であった。

X. 乳酸摂取量

乳酸摂取量は単開腹群で前値 $4.33 \pm 3.29 \text{mg/min}$ から 12 時間値 $8.25 \pm 7.3 \text{mg/min}$ まで変動を示さなかった (図 10)。肝動脈結紮群でも前値 $8.5 \pm 3.8 \text{mg/min}$ から 12 時間値 $9.25 \pm 4.6 \text{mg/}$

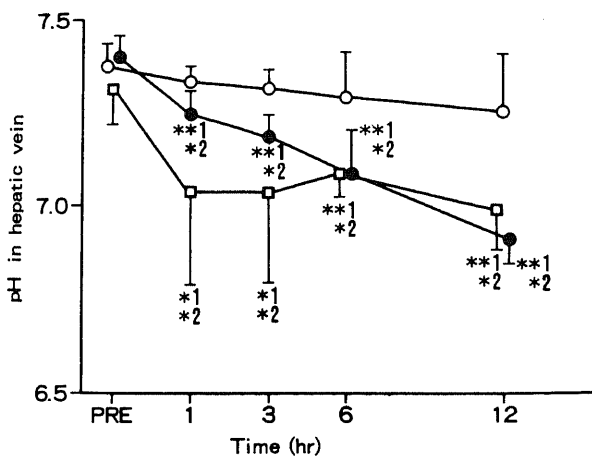


Fig. 8. Changes in pH in hepatic vein. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **1, $p < 0.01$ compared to preoperation; *2, $p < 0.05$ compared to a simple laparotomy group.

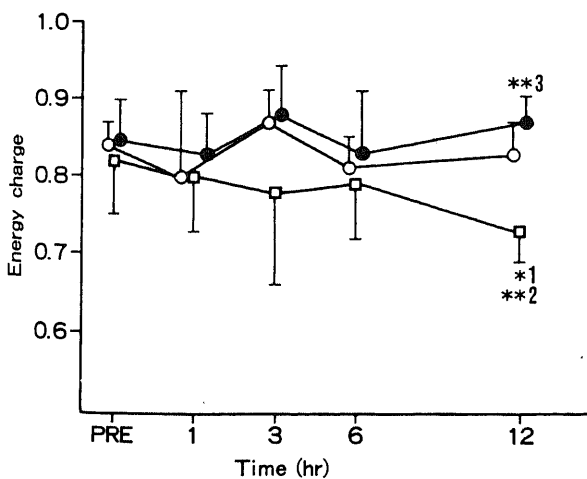


Fig. 9. Changes in energy charge in liver. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **2, $p < 0.01$ compared to a simple laparotomy group; **3, $p < 0.01$ compared to hepatic artery ligation group.

min まで変動を示さず、部分的門脈動脈血化群では 6 時間値、12 時間値でやや上昇する傾向を認めたが、前値および他群に比し有意差はなかった。

XI. GOT の変動

血清 GOT は単開腹群で前値 $69 \pm 28 \text{IU/l}$ に対し、やや上昇傾向を示し、12 時間値では $163 \pm 69 \text{IU/l}$ と有意に高値を示した (図 11)。肝動脈結紮群では経時的に上昇し、3 時間値 $188 \pm 77 \text{IU/l}$ 、6 時間値 $319 \pm 58 \text{IU/l}$ 、12 時間値では $766 \pm 300 \text{IU/l}$ と著明に高値を示し、とくに 3、6、12 時間値において単開腹群に対し有意差を認めた。部分的門脈動脈血化群でも 3 時間値より有意の上昇を示し、12 時間値 $242 \pm 154 \text{IU/l}$ に達したが、その上昇

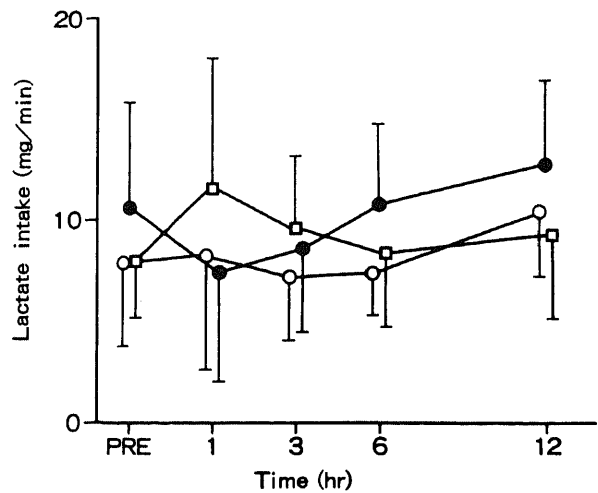


Fig. 10. Changes in lactate intake in liver. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs.

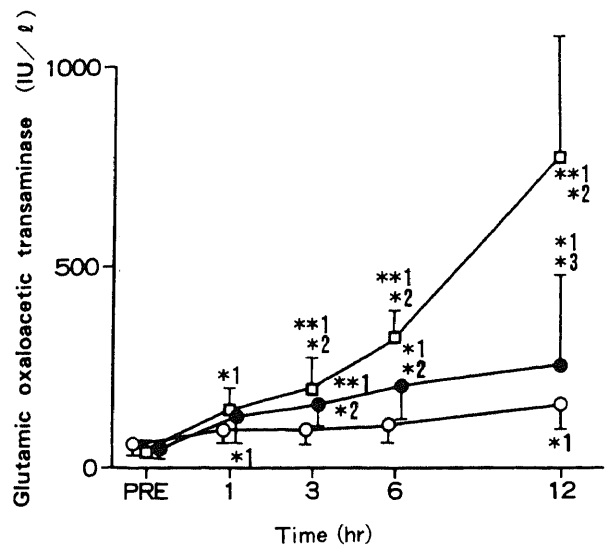


Fig. 11. Changes in glutamic oxaloacetic transaminase. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **1, $p < 0.01$ compared to preoperation; **2, $p < 0.05$ compared to a simple laparotomy group; *3, $p < 0.05$ compared to hepatic artery ligation group.

は軽度でとくに12時間値では肝動脈結紮群に比較して有意に低致であった。

XI. GTP の変動

血清 GTP は単開腹群で前値 $50 \pm 32 \text{IU/l}$ から12時間値 $163 \pm 77 \text{IU/l}$ まで有意な変動を示さなかった(図12)。肝動脈結紮群では3時間値より前値および単開腹群に比較して有意に上昇し、12時間値では $628 \pm 212 \text{IU/l}$ と著明な高値に達した。部分的門脈動脈血化群では6時間値において有意の上昇を示すものの単開腹群に比較して差を認めず、12時間値 $253 \pm 123 \text{IU/l}$ は肝動脈結紮群と比較して有意に低値であった。

考 察

胆道癌の手術成績向上を目的として近年、肝十二指腸間膜全切除術が注目されている。しかし、その際の肝動脈を含む血管合併切除は肝動脈の再建の有無に関わらず肝不全が高率に発生しているのが現状である¹⁾。その原因として肝動脈の再建がいまだに安定した術式となっていないことがあげられるが、とくに肝門部胆管癌の場合に根治性を求めて肝臓末梢側への切除範囲が大きいかほど肝動脈の再建は技術的に困難となる。近年胆管癌とくに肝門部胆管癌においては、尾状葉枝胆管への癌の浸潤が高率であることから、尾状葉切除の必要性が報告されており⁸⁾、しかもほとんどの場合、肝の周囲組織は切離され、副肝動脈を含む側副血行路が遮断される。すなわち肝はすべての動脈血の流入路を失うので肝の酸素供給はすべてを門脈血に依存することになる。この絶対的酸素欠乏状態を回避する手段として門脈の動脈血化を試み、その有用性を実験的に検討した。

門脈動脈血化法に関しては、1954年に Fisher ら⁹⁾が雑種のイヌの肝切除時に完全門脈動脈血化を施行し、肝再生の促進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^{10)~15)}。本邦で三上¹⁶⁾が肝門部癌に対し完全門脈動脈血化を施行した一症例を報告し、肝脈管の再建法として門脈動脈化法を推奨して

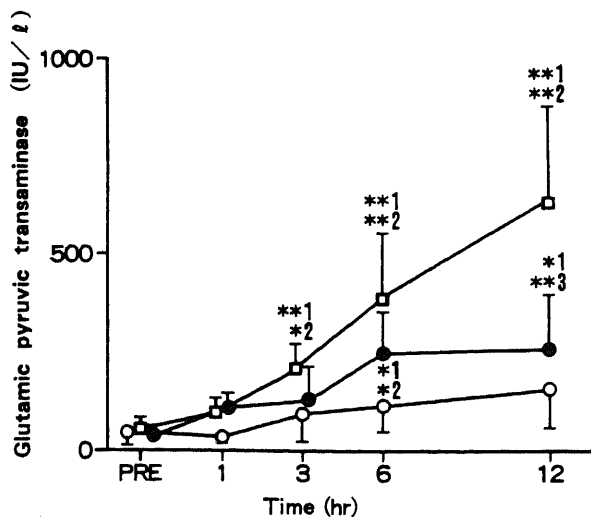


Fig. 12. Changes in glutamic pyruvic transaminase. ○, a simple laparotomy group; □, hepatic artery ligation group; ●, partial arterialization group. Each value represents the mean \pm S.D. in five dogs. *1, $p < 0.05$ compared to preoperation; **1, $p < 0.01$ compared to preoperation; *2, $p < 0.05$ compared to preoperation; **2, $p < 0.01$ compared to a simple laparotomy group; **3, $p < 0.01$ compared to hepatic artery ligation group.

いる。近年この門脈動脈血化法を応用して、胆道癌手術における肝十二指腸間膜全切除の術中に門脈動脈血化法を施行されており、肝の機能保持に有用であると報告されている⁹⁾。とくに全肝血流を遮断した術中の門脈送血では静脈血よりも動脈血のほうが酸素化の面から言えばより合理的であると考えられる。しかし、術中のみならず術後にも継続して門脈動脈血化を行い、その酸素需給動態や組織代謝を検討した報告はない。

門脈を動脈血化する際の問題点は門脈床への動脈圧付加による肝への影響と、部分的門脈動脈血化の場合には門脈圧の亢進による本来の門脈血流の鬱滞である。これまでに肝動脈遮断時の部分的門脈動脈血化における送血量の至適流量に言及した報告は少ないが、Shilling¹⁹⁾はイヌの肝動脈を結紮切離したあと、肝動脈断端を門脈に埋め込み、18カ月間観察し、血管内凝血を認めず、また門脈圧の上昇も認めず良好な結果を得たとしている。また教室の前田¹⁷⁾は体重 10kg の雑種イヌにおいては門脈への動脈血の送血量 100ml/min 前後が至適流量で、本来の門脈血流量を抑制することがなく、門脈圧の上昇も軽度であったと報告した。今回の実験では肝動脈流量は平均 122ml/min、門脈流量は平均 218ml/min であり、肝動脈流量をやや下回る 100ml/min を至適流量として用いた。すなわち門脈血流量に加えて総肝血流量の30%の動脈血を送血したことになるが、12時間の経過中肝の組織代謝は維持可能であり、門脈圧の上昇も軽度であったことより選択した流量の妥当性が示された。

体外循環を使用した門脈動脈血化はこれまで術中のみの作動を目的としたため、長時間の送血が可能か否かは明らかでなかった。すなわち福本¹⁸⁾はイヌの肝動脈門脈同時遮断モデルを作成し、門脈流量の60%で動脈血化を行ったが1時間にわたり肝阻血による障害を防止し得たと報告した。坂田ら⁴⁾は同様のモデルで総肝血流量の25%以上の動脈血化を行っているが2時間の経過で肝の組織代謝は維持されたという。さらに前田¹⁷⁾の実験では本研究と同様のモデルを用い3時間の経過を追跡しているが、血清 GOT, GPT の上昇が軽度であったことより、その有効性を示唆している。以上のように従来は、1時間から3時間までの短時間の有効性を検討した報告であった。著者の実験の目的は術中のみでなく、術後早期の肝不全対策を念頭に置いたものであり、そのため12時間という比較的長時間の体外循環の作動時間を設定し検討した。その結果、肝動脈遮断時の肝の組織代謝障害を全経過にわたり防止し得た。使用した遠心ポンプ (Biopump) については、Henry ら²⁰⁾の実験で48時間の耐用性があると報告されている。また竹田ら³⁰⁾はローラーポンプと比較して溶血や血小板の集族化が少なく、赤血球および血小板保護に優れていると報告している。今回の実験でも12時間の間、血栓や溶血もなく安全に使用することができた。

肝動脈血流量は門脈血流量が変動した場合に肝動脈血管平滑筋の調節による増減がみられるといわれている¹⁹⁾²⁰⁾。しかし、逆に門脈血流量は肝動脈血流量の変動により変化を示すか否かについては明らかでない。今回の実験では肝動脈遮断早期の明らかな門脈血流量の増減は認められなかった。また肝への酸素供給量は肝動脈を遮断すると遮断前の約50%に減少し、酸素供給量の減少に伴い酸素消費量は前値に比較して有意に低下した。その理由として酸素供給量が50%以下に減少した状況下では肝組織が十分に酸素を利用できなくなること、また、血流量の低下により肝の類洞圧が低下し、血液の鬱滞が組織代謝を低下させることがあげられる²¹⁾。一般に PO_2 が 40mmHg 以下になる

と、酸素飽和度の低下のため組織への酸素供給ができなくなる²⁰⁾といわれているが肝動脈結紮群の門脈血中酸素分圧は12時間値 $94 \pm 49.8 \text{ mmHg}$ と 40 mmHg 以上を維持しており、門脈血中酸素飽和度も12時間値 $83 \pm 9.2\%$ と低下は軽度であった。しかし肝動脈遮断下では、酸素消費量の低下を認めており、門脈血単独では肝動脈遮断の代償として門脈血流の調節機構が存在しないために肝組織が酸素を十分に利用できないと推察される。一方水本ら²⁰⁾の報告によれば大量肝切を施行したイヌの肝動脈を結紮してもイヌはよく生存したと報告しており、この原因として残存肝の門脈血流量の増大をあげている。すなわち大量肝切により肝への単位体積あたりの門脈血流量が増大するため、肝動脈遮断をおこなっても肝の類洞圧は保たれ、血液の鬱滞が抑制される結果と考えられる。ヒトにおいても土井ら²⁰⁾は肝動脈を遮断しても門脈血流量は有意の変化を示さなかったと報告した。以上の観点からも門脈に動脈血を送血することは門脈流量を増加せしめ肝の類洞圧を保ち、かつ酸素化をはかることで意義がある。動脈血を送血した結果、部分的門脈動脈血化群では12時間値まで酸素供給量は単開腹群と同様に維持され、酸素消費量も前値を維持した。

Atkinson⁶⁾により提唱された肝 EC は肝の組織全体のエネルギー値を示す指標として確立している。肝動脈結紮後の肝 EC の変動については福本¹⁸⁾は1時間、前田¹⁷⁾は3時間の経過中有意の変動は示さなかったとしているが、それ以降の変動についての報告はない。今回の実験により結紮後6時間までは維持されるものの12時間では 0.73 ± 0.04 と有意の低下を示すことが判明した。すなわち肝動脈結紮が長時間におよぶと肝 EC に有意の変化が表れることが示された。一方部分的門脈動脈血化群では12時間にわたり EC の変動を認めず、12時間値では肝動脈結紮群に比較して有意の差を示した。肝 EC という肝の組織代謝の良否を示す指標に差を認めたことは肝動脈結紮という病態を克服する上で門脈動脈血化がきわめて有用な手段であることを端的に示している。さらに血清 GOT において肝動脈結紮群が著明な上昇を示したのに対し、部分的門脈動脈血化群では上昇傾向を示すものの、その上昇は軽度であった。したがって、肝動脈を遮断すると肝細胞障害が急速に進行するのに対し、部分的門脈動脈血化はその障害を救済するのに有用であることが肝逸脱酵素の面からも示された。

ところで一般に肝では乳酸が摂取されるが、酸素の欠乏状態では乳酸を産生するといわれており、朝日ら²⁰⁾はイヌの大量肝切により乳酸摂取量の低下がおけると報告している。本実験における乳酸摂取量は肝動脈結紮群においても有意の変動を示さず部分的門脈動脈血化群との間にも有意差を認めなかった。しかも、いずれの時点でも負の値をとらず、少なくとも12時間までの肝動脈結紮群において肝における乳酸の異常な産生亢進が摂取量を上回る程にはいたらなかったといえる。

今回の研究は12時間の長時間におよぶ実験であったため全身麻酔による影響も無視できない。エンフルレンまたはハロセンを使用した場合には肝動脈血流量および門脈血流量の低下を認める^{20)~21)}、一般に笑気、チオペンタール、ケタミンでは肝動脈および門脈血流量に一過性的変動がみられるものの大きな減少はないと考えられている²⁰⁾。著者の実験では単開腹群において門脈血流量、酸素供給量は6時間値まではば一定に保たれていたが、12時間値では減少した。さらに血清 GOT は単開腹群では前値の $69 \pm 32 \text{ IU/l}$ より、12時間値 $163 \pm 77 \text{ IU/l}$ と有意の上昇

を示しており、長時間の全身麻酔の影響も否定できない。

以上、肝動脈結紮群と部分的門脈動脈血化群との比較より部分的門脈動脈血化の有用性が立証されたが、いくつかの問題点もあきらかとなった。すなわち部分的門脈動脈血化群において GOT や GPT がやや高値を示したこと、肝静脈血 PCO_2 が12時間値で高値を示したこと、肝静脈血 pH が経時的に徐々に低下し、12時間値では単開腹群に比較して有意に低下したことである。このことは今後さらに長時間におよぶ門脈動脈血化をめざす上で留意すべき点であると考えられる。

結 論

肝への動脈血を完全に遮断した後、肝の組織代謝および循環動態を12時間にわたり検討した。

1. 門脈に 100 ml/min の動脈血を送血することにより、肝動脈遮断前と同等の酸素供給量が維持可能であった。

2. 酸素消費量は、肝動脈結紮群では遮断前値 $15.0 \pm 4.0 \text{ ml/min}$ より肝動脈遮断12時間値 $6.6 \pm 2.2 \text{ ml/min}$ と低下したが、部分的門脈動脈血化群では有意の変動を示さなかった。

3. 肝静脈血中の pH は、肝動脈結紮群、部分的門脈動脈血化群ともに12時間値では低下し、アシドーシスの進行を認めた。しかし肝動脈結紮群では、肝動脈遮断直後より低下したが、部分的門脈動脈血化群では経時的に徐々に低下する傾向にあった。

4. 肝組織エネルギーチャージは、肝動脈結紮群では経時的に下降傾向を示したが、部分的門脈動脈血化群では前値 0.85 ± 0.05 に対して12時間値では 0.88 ± 0.03 と維持され、12時間値では両者間に有意差を認めた。

5. 血清 GOT は両群とも経時的に上昇したが、部分的門脈動脈血化群では12時間値 $242 \pm 154 \text{ IU/l}$ にとどまるのに対して、肝動脈結紮群では12時間値 $768 \pm 387 \text{ IU/l}$ と上昇し、両者間に有意差を認めた。

以上、肝動脈遮断後12長時間にわたり、部分的門脈動脈血化法を施行することによって良好な肝の酸素供給および組織代謝を維持し得ることを示した。すなわち、本法は肝十二指腸間膜全切除後の早期における肝不全の対策として有用な方法であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、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上野桂一博士に厚く感謝の意を表します。また、御助言を承りました金沢医療短期大学部の永川宅和教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第90回日本外科学会総会(平成2年4月)において発表した。

文 献

- 1) 宮崎逸夫, 小西一朗, 永川宅和: 胆道癌の標準術式と遠隔成績. 外科治療, 56, 443-452 (1987).
- 2) 三浦 修: 肝門部胆管癌切除可能性の検討. 胆道, 43, 459-465 (1988).
- 3) 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—大腿動脈・門脈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).
- 4) 坂田龍彦, 三村 久, 細羽俊男, 森 隆, 折田薫三: 門

脈二重バイパス法における肝への送血量と肝エネルギー代謝の耐容性に関する実験的研究. 外科治療, 6, 703-704 (1988).

5) 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).

6) Atkinson, D. E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Biochemistry, 7, 4030-4034 (1968).

7) 水本龍二: 胆道癌の治療成績. アンケート調査報告. 第18回日本胆道外科研究会. 13-24 (1989).

8) 二村雄次: 肝切除を伴う肝門部胆管癌手術, 尾状端切除を伴う肝区域切除術. 臨外会誌, 44, 311-321 (1989).

9) Fisher, B. C., Russ, C. Updegraff, H. & Fisher, E. R.: Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. Arch. Surg., 69, 263-272 (1954).

10) McCredie, J. A., Doggart, J. R. & Welbourn, R. B.: Total arterialization of the liver. Br. J. Surg., 45, 83-89 (1957).

11) Zuidema, G., Gaisford, W. D. & Abell, M. R.: Segmental portal arterialization of canine liver. Surgery, 53, 689-698 (1963).

12) Shilling, J. A., Mckee, F. W. & Wilt, W.: Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomosis. Surg. Gynecol. Obstet., 90, 473-480 (1950).

13) Adamsons, R. J., Moskowitz, H. & Lerner, B.: Portacaval shunt with arterialization of the hepatic portion of the portal vein. Curr. Top. Surg. Res., 2, 87 (1970).

14) Adamsons, R. J., Kinkhabwala, M., Moskowitz, H., Himmelfarb, E., Minkowitz, S. & Lerner, B.: Portacaval shunt with arterialization of the hepatic portion of the portal vein. Surg. Gynecol. Obstet., 135, 529-535 (1972).

15) Idem.: Arterialization of the liver in combination with a portacaval shunt in the dog. Surg. Gynecol. Obstet., 140, 594 (1975).

16) 三上二郎: 肝癌に耐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).

17) 前田基一: 動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈血化の有効性に関する実験的研究. 日外会誌, 6, 697-706 (1991).

18) 福本 孝: 肝流入血行遮断時における門脈・肝内門脈バ

イパスの実験的研究—バイパス流量の肝に及ぼす影響について. 日外会誌, 98, 837-846 (1989).

19) Hanson, K. M. & Jonson, P. C.: Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog. Am. J. Physiol., 211, 712 (1966).

20) 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).

21) 本庄一夫: 肝動脈の病態生理. 特に肝動脈遮断について. 十全医会誌, 63, 333-345 (1959).

22) MacDonald, A. C., Marble, A. E. & Parkins, J. G.: Hepatic flow and metabolism. Arch. Surg., 114, 616 (1979).

23) 土井隆一郎, 井上一知, 小切匡史, 角昭一郎, 高折恭一, 鈴木 敬, 戸部隆吉: 臓器血行動態に関する研究. 術中肝血流測定の意義. 日外会誌, 89, 560-567 (1987).

24) 朝日憲治, 野浪敏明: 肝切除後における肝循環動態および肝酸素需給動態に関する実験的研究. 日外会誌, 90, 228-242 (1989).

25) 松本延幸, 水上 智, 中川清志, 中島卓志, 松本美知子, 後藤敏子, 丸野仁久, 佐藤 勲, 堀 孝郎: ハロセン, 笑気およびエンフルレン麻酔時の肝循環, 肝代謝の変動と肝障害の関係. 麻酔と蘇生, 20, 49-61 (1984).

26) Hughes, R. L., Campbell, D. & Fitch, W.: Effects of enflurane and halothane on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br. J. Anaesth., 52, 1079-1086 (1980).

27) 水上 智, 宮崎 孝, 相川 清, 長坂 浩, 木村和弥, 島崎貴弘, 松本延幸, 堀 孝郎: エンフルレン, ハロセン麻酔の肝循環, 肝機能に及ぼす影響. 麻酔と蘇生, 20, 25-30 (1984).

28) Andreen, M.: Inhalation versus intravenous anaesthesia. Effects on the hepatic and splanchnic circulation. Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl., 75, 25-31 (1982).

29) Henry, F. O., Thomas, D. M., George A. L., Sang, B. P., John, A. B. & George J. M.: Use of the BioMedics centrifugal pump in traumatic tears of the thoracic aorta. Ann. Thorac. Surg., 38, 586-591 (1984).

30) 竹田治土, 枝沢 寛, 立木利一, 松倉裕美, 酒井圭輔, 田辺達三: 遠心ポンプ(Bio-pump)による体外循環. ローラーポンプとの比較. 胸部外科, 37, 1006-1011 (1984).

Experimental Study on Maintenance of Partial Artery Ligated Liver Yasuharu Nakano, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **101**, 873—881 (1992)

Key words cancer of biliary tract, partial arterialization of the portal vein, total hepatoduodenal ligamentectomy, ligation of the hepatic artery, postoperative hepatic failure

Abstract

Partial arterialization of the portal vein was performed by continuous blood transport for 12 hr as a countermeasure against complete blockage of the hepatic arteries which are combined by total hepatoduodenal ligamentectomy, a radical surgery for cancer of the biliary tract, and the usefulness of this method was studied experimentally. Mature mongrel dogs weighing about 10 kg were used. After completely blocking all collateral circulation to the liver, including the hepatoduodenal ligament, three experimental groups were prepared as follows: a group in which the hepatic arteries were ligated and dissected (hepatic artery ligation group); a group in which a bypass between the iliac artery and intrahepatic portal vein was prepared at the same time as hepatic artery dissection and 100 ml/min of blood was transported by a blood pump for extracorporeal circulation (partial arterialization group); and a simple laparotomy group. Thereafter, the animals were controlled for 12 hr under general anesthesia, and changes in hepatic tissue metabolism with time were investigated. The result indicated that a significant decrease in oxygen supply occurred after ligation in the ligation group when compared with the laparotomy group, but the same oxygen supply as in the laparotomy group was maintained in the partial arterialization group. In the ligation group, the level of oxygen consumption showed significant decreases from the preoperative value of 15.0 ± 4.0 ml/min to 8.0 ± 1.7 ml/min after 6 hr and 6.6 ± 2.2 ml/min after 12 hr, while in the partial arterialization group there was no variation between 14.4 ± 3.7 ml/min preoperatively and 14.4 ± 4.2 ml/min after 12 hr. The pH in hepatic venous blood dropped in both the ligation and partial arterialization groups. However, in the ligation group, the decrease appeared from 1 hr after surgery, while the drop was gradual in the partial arterialization group. The hepatic tissue energy charge decreased significantly in the ligation group from 0.82 ± 0.08 preoperatively to 0.73 ± 0.04 after 12 hr when compared with the laparotomy group. However, in the partial arterialization group, the preoperative value was 0.85 ± 0.05 , the 12-hr value was 0.88 ± 0.03 and no significant variations appeared throughout the course of the experiment. Serum GOT increased with time in the ligation and partial arterialization groups, but in the ligation group, significant increases compared with the laparotomy group were seen from after 3 hr and a high value of 768 ± 387 IU/l appeared after 12 hr. However, in the partial arterialization group the value after 12 hr was 242 ± 154 IU/l. As above mentioned, including complete blockage of all collateral circulation to the liver, ligation of the hepatic arteries led to severe disturbances in oxygen demand condition in the liver and tissue metabolism in the liver. However, these disturbances were minimized by partial arterialization of the portal vein in which 100 ml/min of blood was transported for 12 hr by a blood pump for extracorporeal circulation. These results indicate that the partial arterialization of the portal vein may be useful for the prevention of early postoperative liver failure in cases of total hepatoduodenal ligamentectomy.