動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈血化法の検討－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－

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中野, 達夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8400

金沢大学十全医学会雑誌　第101巻　第5号　882－896（1992）

動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈血化法の検討

－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－

金沢大学医学部外科学第二講座（主任：宮崎逸夫教授）
中　野　達　夫

（平成4年10月7日受付）

胆嚢癌，肝門部胆管癌に対する肝十二指腸間膜全切除術の術後7日間の肝不全対策として，ウロキナーゼ固定化カテーテル装着法による部分的門脈動脈血化法を行い，その有用性を実験的に検討した．実験は体重約 10kg の雑種成熟イヌを用い，対照群，肝動脈結紮群，部分的門脈動脈血化群の3群を作成した．肝動脈結紮群は肝への側副血行路をすべて遮断するとともに肝動脈を切離し，部分的門脈動脈血化群は肝側副血行路遮断と肝動脈切離を行うと同時に，左大腿動脈と肝内門脈との間に9Fr のウロキナーゼ固定化カテーテルによるバイパスを作成した．術後7日間にわたり glutamic oxalacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), alkaline phosphatase (ALP), hepaplastin test (HPT) を測定し，7日目に肝の酸素需給動態，組織代謝，病理組織学的変化について検討した．その結果 GOT，GPT は肝動脈結紮群，部分的門脈動脈血化群ともに1日目に上昇するものの肝動脈結紮群で上昇が遷延したのに対し，部分的門脈動脈血化群で次第に低下し7日目には対照群と差を認めなかった．ALP は肝動脈結紮群で3日目以降対照群に比して有意に上昇したのに対し，部分的門脈動脈血化群では全経過を通じて対照群と差を認めなかった．HPT は肝動脈結紮群で術後全経過を通じて対照群に比し有意に低値を示したが，部分的門脈動脈血化群では術後5日目まで対照群に比し有意に低値を示したものの7日目には全例100％に回復した．7日目の肝酸素供給量は，肝動脈結紮群で 16.2±3.1ml/min と対照群に比し有意に低下したが，部分的門脈動脈血化群では 39.9±10.5ml/min と対照群と差を認めなかった．肝静脈血 pH は，肝動脈結紮群で7.23±0.1と低値を示す傾向を認めたが，部分的門脈動脈血化群では7.35±0.12と対照群と同等であった．肝静脈血中乳酸値は肝動脈結紮群で 34.4±13.0mg/dl と対照群に比し有意に上昇したが，部分的門脈動脈血化群では 18.8±4.1mg/dl と対照群と差を認めなかった．肝組織エネルギーチャージは肝動脈結紮群で術前0.85±0.004から7日目0.67±0.05と有意に低下し，対照群に比しても有意に低下したのに対し，部分的門脈動脈血化群では術前0.85±0.006から7日目0.82±0.005と有意な変動を認めなかった．肝の病理組織学的検索において肝動脈結紮群で肝細胞および胆管上皮の壊死，変性が著明に認められたが，部分的門脈動脈血化群では肝細胞および胆管上皮の形態はともに良好に保たれていた．以上より肝への側副血行路の遮断に加え肝動脈を結紮することは肝に重篤な影響を与えるが，9Fr のウロキナーゼ固定化カテーテルを用いた部分的門脈動脈血化法により，7日間にわたり肝の酸素需給動態，肝の組織代謝，肝の病理組織学的形態を良好に維持し得た．すなわち本法は肝十二指腸間膜全切除術における7日間という周術期の肝不全対策として有用な方法であると考えられた．

Key words portal arterialization, hepatic hilar carcinoma, hepatic arterial ligation, urokinase immobilized catheter, energy charge

胆嚢癌および肝門部胆管癌の治療成績は不良である．その大きな要因として胆嚢癌や肝門部胆管癌は，その解剖学的特徴により比較的早期の段階から肝十二指腸間膜内へ進展することがあげられる[1,2]．したがって胆嚢癌，肝門部胆管癌の根治性を高めるためには肝十二指腸間膜を一塊として切除する肝十二指腸間膜全切除術が必要である[3)~5)]．しかし本術式は肝動脈の切除，再建に伴う術後合併症が多く，いまだ安定した術式とはいいがたい．一方，肝動脈を遮断しても術後比較的早期より種々の側副血行路が発達して肝臓への動脈血行が再開するとされており[6)~13)]，動脈血行再開までの期間の肝機能保持が可能となれば肝十二指腸間膜全切除術がより安全となる．そこで，イヌを用い動脈遮断肝に対するウロキナーゼ固定化カテーテル装着法による部分的門脈動脈血化法を行い，肝臓の循環動態，酸素受給動態，組織代謝，病理組織学的変化について7日間にわたり検討し，興味ある知見を得たので報告する．

対象および方法

Ⅰ．実験動物および方法

体重 10kg 前後の雑種成熟イヌを使用した．一晩絶食後塩酸ケタミン 12.5mg/kg，硫酸アトロピン 0.025mg/kg を筋注後，チオペンタールナトリウム 5～10mg/kg の静注にて入眠させた．気管内挿管後パンクロニウムブロマイド 4mg を静注し，

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; BF, bypass flow; 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; Hb, hemoglobin; HE, hematoxylin-eosin;

笑気酸素比3対2にてレスピレイターにより調節呼吸を行った．外頸静脈からのカニュレーションにより輸液路を作成し，以下の実験モデルを作成した．

Ⅱ．実験群

イヌを以下の3群に分けて検討した（図1）．

1．対照群（5頭）

開腹した後，肝左外側葉を切除し胆嚢摘除を施行した．

2．肝動脈結紮群（5頭）

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，肝動脈を結紮切離した．肝左外側葉を切除し胆嚢摘除を施行した．

3．部分的門脈動脈血化群（5頭）

肝動脈結紮群と同様に肝への側副血行路を遮断，肝動脈を結紮切離すると同時に，左大腿動脈と肝の門脈左外側枝との間に9Frのウロキナーゼ固定化カテーテル（日本シャーウッド社，東京）を用いて体外バイパスを作成し，バイパス血が全肝を還流するようにした．このウロキナーゼ固定化カテーテルは術後の損傷を避けるため皮下を通し，途中で屈曲する事がないように留置した．肝左外側葉を切除し胆嚢摘除を施行した．

以上の3群を作成し，麻酔から覚醒後7日間にわたり経過を観察するとともに7日目に再開腹を行い検討した．術後は7日間にわたり外頸静脈に留置した輸液路から1日1000ないし1500mlの輸液栄養補給を行った．なおこの輸液には5％ブドウ糖液を用いた．また1日1gのフロモキセフ（塩野義製薬，大阪）を輸液剤に溶解して投与した．水分は翌日より，飼料（イヌ飼育繁殖用DM-2，船橋農場，千葉）は術後3日目より投与した．

Ⅲ．測定項目および方法

1．経日的測定

各実験群作成前および作成後1，3，5，7日目の早朝空腹時に採血し，glutamic oxalacetic transaminase (GOT, IU/ml) (UV法による)，glutamic pyruvic transaminase (GPT, IU/ml) (UV法による)，alkaline phosphatase (ALP, IU/ml) (パラニトロフェニルリン酸基質法による)，hepaplastin test (HPT, %) (光凝集法による) を測定して肝細胞障害および胆管障害の程度を検討した．

2．7日目の再開腹時の測定

各実験群作成後7日目の空腹時にチオペンタールナトリウム5～10mg/kg静注にて入眠させた．気管内挿管後パンクロニウムブロマイド4mgを静注し，笑気酸素比3対2にてレイピレイターにより調節呼吸を行い正中切開にて開腹後，以下の検討を行った．

1）部分的門脈動脈血化群におけるバイパスチューブの開存性の検討

部分的門脈動脈血化群において再開腹時にバイパスチューブの血流量を測定することにより開存性を確認した．さらに右大腿動脈からカテーテルを挿入して先端を左右の総腸骨動脈分岐部の直上に留置して血管造影を行い，バイパスを介して動脈血

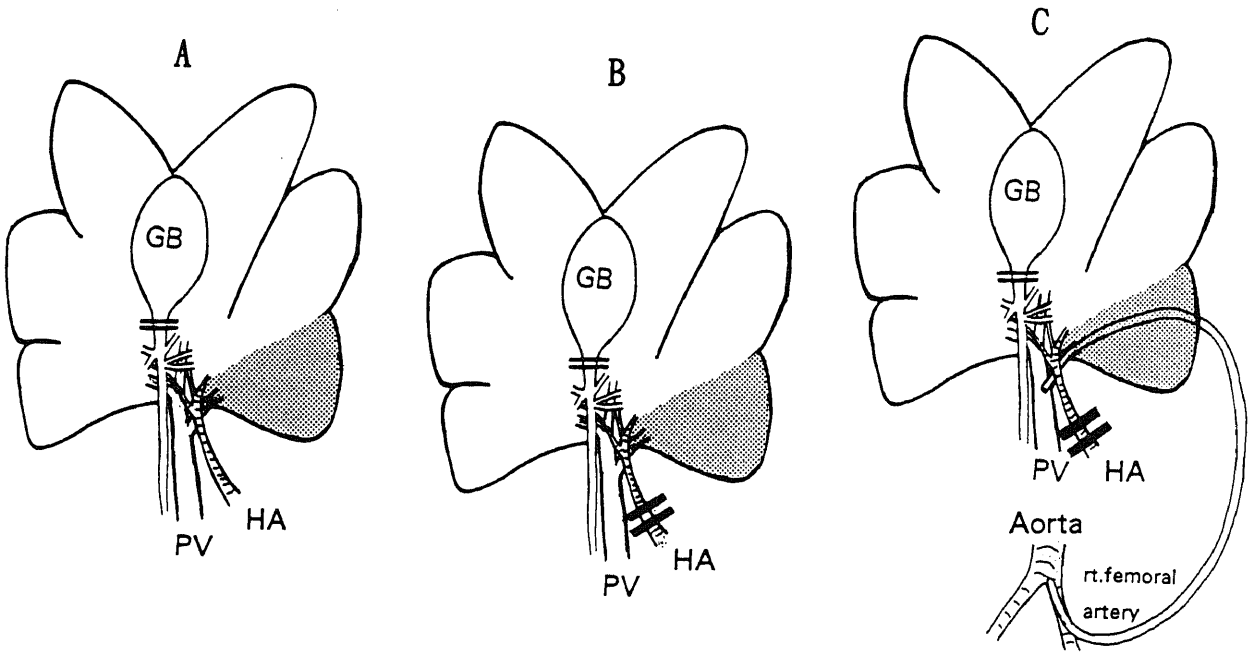

Fig. 1. Schematic diagram of experiment. A, the control group (n=5); B, the hepatic artery ligated group (n=5); C, the partially arterialized group (n=5). Resected part of the liver is represented by mesh. Cholecystectomy was performed in all groups. The hepatic artery was ligated and dissected in the hepatic artery ligated group and the partially arterialized group. Dissection of the hepatorenal ligament, the hepatogastric ligament and the hepatoduodenal ligament except the portal vein and the common bile duct were performed in the hepatic artery ligated group and the partially arterialized group. PV, portal vein; HA, hepatic artery; GB, gall bladder.

HPT, hepaplastin test; PaO_2, arterial oxygen pressure; PpO_2, portal venous oxygen pressure; PVF, portal venous flow; PvO_2, hepatic venous oxygen pressure; PVP, portal venous pressure; SaO_2, arterial oxygen saturation; SpO_2, portal oxygen saturation; SvO_2, hepatic venous oxygen saturation

が全肝を還流していることを確認した．

2）肝への流入血流量および肝酸素需給動態

総肝動脈，門脈および左大腿動脈と門脈左外側枝間のバイパスチューブにプローブを装着して，電磁血流計 (MFV-3100，日本光電社，東京) により肝動脈血流量 (hepatic arterial flow, HAF, ml/min)，門脈血流量 (portal venous flow, PVF, ml/min) バイパス血流量 (bypass flow, BF, ml/min) を測定した．小腸静脈末梢より門脈内へカテーテルを挿入し，門脈圧 (portal venous pressure, PVP, cmH_2O) を測定し門脈血を採取した．また左外頸静脈より右肝静脈内にカテーテルを留置して肝静脈血を採取し，右大腿動脈より動脈血を採取した．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 社，Copenhagen，Denmark)) により動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation, SaO_2, %)，門脈血酸素飽和度 (portal oxygen saturation, SpO_2, %)，肝静脈血酸素飽和度 (hepatic venous oxygen saturation, SvO_2, %)，動脈血酸素分圧 (arterial oxygen pressure, PaO_2, mmHg)，門脈血酸素分圧 (portal venous oxygen pressure, PpO_2, mmHg)，肝静脈血酸素分圧 (hepatic venous oxygen pressure, PvO_2, mmHg)，pH を測定した．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 (SLS 法による)，乳酸値 (mg/dl) の測定 (UV 法による) を行った．

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 venous oxygen content, Cp, ml/dl)，肝静脈酸素含量 (hepatic venous oxygen content, Cv, ml/dl) を原田[14]の方法により下記の式から算出した．

$$Ca=(SaO_2\times Hb\times 1.34)+(PaO_2\times 0.0031)$$
$$Cp=(SpO_2\times Hb\times 1.34)+(PpO_2\times 0.0031)$$
$$Cv=(SvO_2\times Hb\times 1.34)+(PvO_2\times 0.0031)$$

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[15]，および安田ら[16]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，各肝静脈の酸素含量が均一であると仮定して，

$$\text{肝酸素供給量}\ (ml/min)=\frac{Ca}{100}\times HAF\ (BF)+\frac{Cp}{100}\times PVF$$

$$\text{肝酸素消費量}\ (ml/min)=\frac{Ca-Cv}{100}\times HAF\ (BF)+\frac{Cp-Cv}{100}\times PVF$$

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

の式より算出した．

また上記3群とは別に正常単開腹群として雑種成熟イヌ5頭を用い，実験群と同様の手技により肝酸素供給量，肝酸素消費量，肝酸素消費率，門脈圧，肝静脈血 pH の測定を行い，その平均±1S.D. をもってイヌの正常域とした．

3）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 (酵素法による，Boehringer 社，

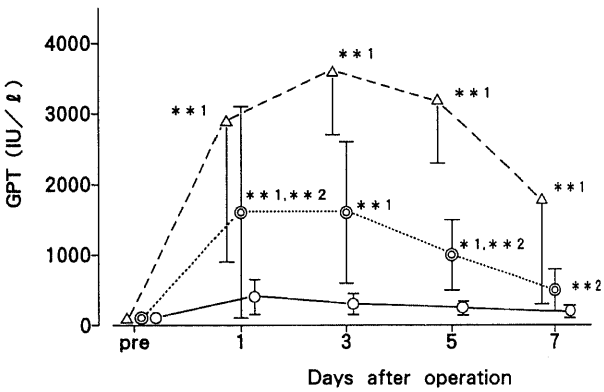

Fig. 3. Changes in serum GPT levels after operation. Each point represents mean±S.D. in five dogs. ○, the control group; △, the hepatic artery ligated group; ◎, the partially arterialized group. **1, $P<0.01$ vs the control group; *1, $P<0.05$ vs the control group; **2, $P<0.01$ vs the hepatic artery ligated group.

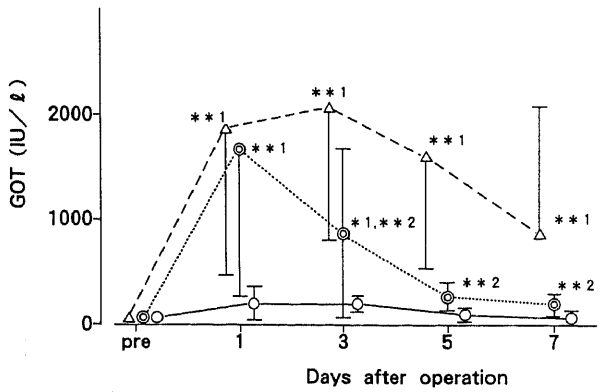

Fig. 2. Changes in serum GOT levels after operation. Each point represents mean±S.D. in five dogs. ○, the control group; △, the hepatic artery ligated group; ◎, the partially arterialized group. **1, $P<0.01$ vs the control group; *1, $P<0.05$ vs the control group; **2, $P<0.01$ vs the hepatic artery ligated group.

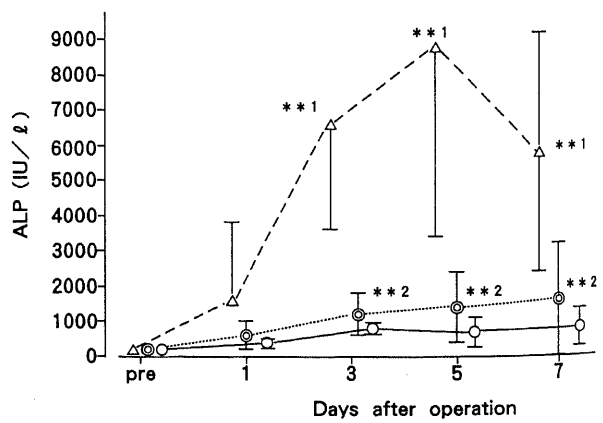

Fig. 4. Changes in serum ALP levels after operation. Each point represents mean±S.D. in five dogs. ○, the control group; △, the hepatic artery ligated group; ◎, the partially arterialized group. **1, $P<0.01$ vs the control group; **2, $P<0.01$ vs the hepatic artery ligated group.

Mannheim, Germany) して得られた値をもとに Atkinson[17] 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.

4) 標本の胆道造影

宝町地区動物実験指針に基づく方法によりイヌを犠牲死させた後，肝臓を摘出した．摘出した肝臓の総胆管にカニュレーションし，標本の胆道造影を行った．

5) 病理組織学的検討

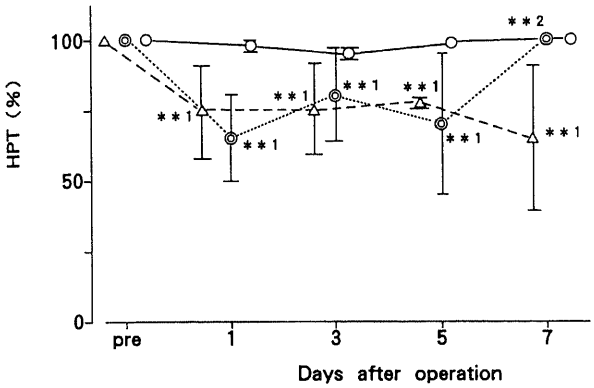

Fig. 5. Changes in HPT activities after operation. Each point represents mean±S.D. in five dogs. ○, the control group; △, the hepatic artery ligated group; ◎, the partially arterialized group. **1, P<0.01 vs the control group; **2, P<0.01 vs the hepatic artery ligated group.

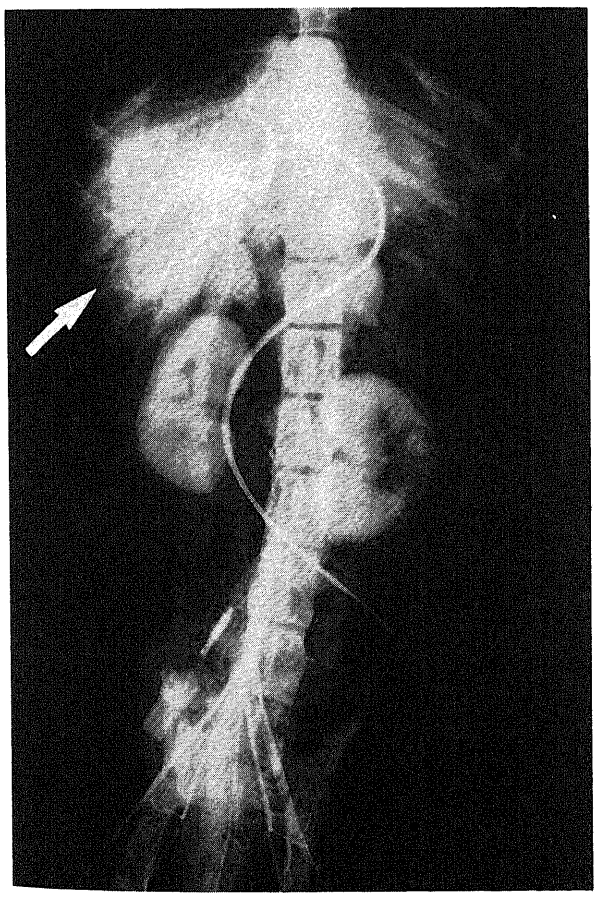

Fig. 6. Aortography 7 days after operation in the partially arterialized group. Intrahepatic portal vein is fully demonstrated through the femoral arterio-portal bypass (arrow).

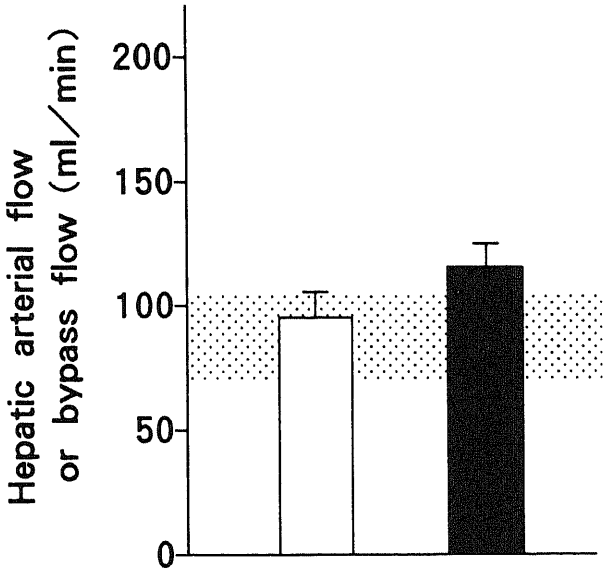

Fig. 7. Comparison of hepatic arterial flow and bypass flow. Each bar represents mean±S.D. in five dogs. Range of mean±S.D. of hepatic arterial flow in five normal dogs is represented by mesh. □, the control group; ■, the partially arterialized group.

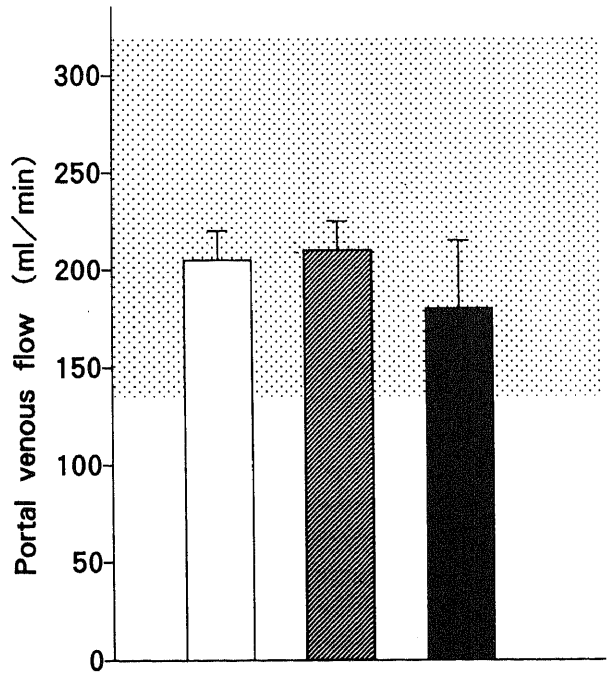

Fig. 8. Comparison of portal venous flow. Each bar represents mean±S.D. in five dogs. Range of mean±S.D. in five normal dogs is represented by mesh. □, the control group; ▨, the hepatic artery ligated group; ■, the partially arterialized group.

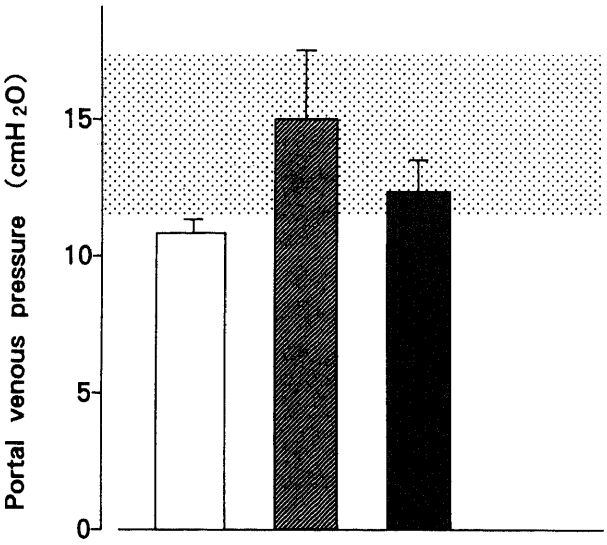

Fig. 9. Comparison of portal venous pressure. Each bar represents mean±S.D. in five dogs. Range of mean±S.D. in five normal dogs is represented by mesh. □, the control group; ▨, the hepatic artery ligated group; ■, the partially arterialized group.

摘出肝を10%ホルマリンで数日間固定後，組織切片を作成しヘマトキシリンエオジン染色により病理組織学的検索を行った．組織切片作成は肝右葉の肝門部，中間部，辺縁部において肝門部胆管の長軸に対して垂直方向に5mm幅の切片を作成した．肝におけるグリソン氏鞘の変化，肝実質の変化について観察し，肝動脈結紮群と部分的門脈動脈血化群を比較検討した．イヌの胆管の分類については上田[18]の分類に従い，大型胆管，隔壁性胆管，小葉間胆管に分け，それぞれの病理組織学的変化について検討した．

Ⅵ．統計学的処理

各検査成績は平均値±標準偏差で表し，統計学的検討は正常値，対照群，肝動脈結紮群，部分的門脈動脈血化群の各群の測定値を分散分析の後，Scheffè の方法により各群間において有意差検定を行い，$P<0.05$を有意差有りと判定した．

成　　績

Ⅰ．経時的測定による検討

1．GOT の変化

血清 GOT の経時的変化をみると，対照群では1日目209±180IU/ml と上昇したが，3日目以降は漸減した(図2)．

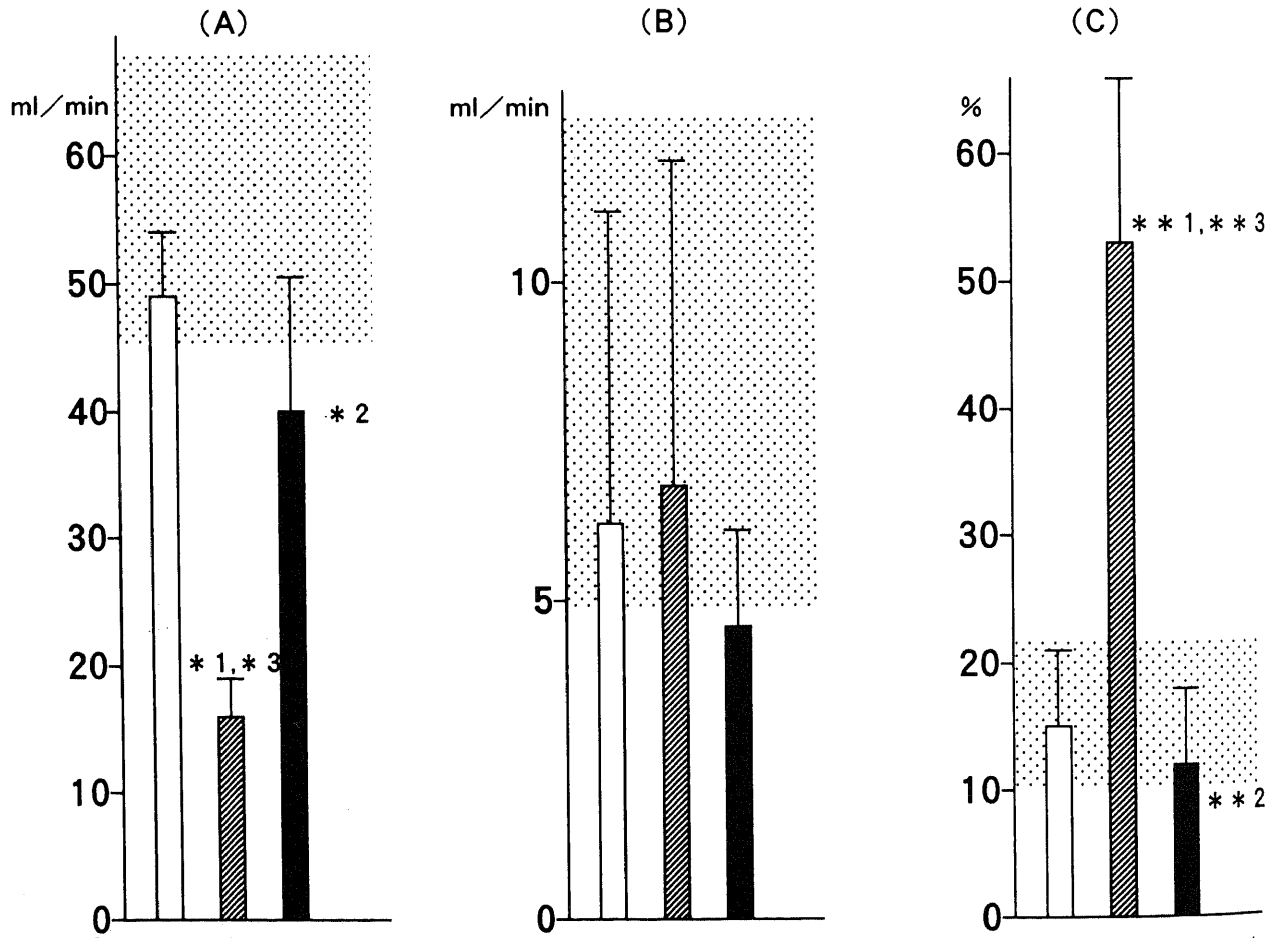

Fig. 10. Comparison of hepatic O_2 supply, hepatic O_2 consumption and hepatic O_2 consumption rate. Each bar represents mean±S.D. in five dogs. Range of mean±S.D. in five normal dogs is represented by mesh. (A), hepatic O_2 supply. (B), hepatic O_2 consumption. (C), hepatic O_2 consumption rate. ▨, the control group; □, the hepatic artery ligated group; ■, the partially arterialized group. **1, $P<0.01$ vs the control group; *1, $P<0.05$ vs the control group; **2, $P<0.01$ vs the hepatic artery ligated group; *2, $P<0.05$ vs the hepatic artery ligated group; **3, $P<0.01$ vs normal range; *3, $P<0.05$ vs normal range.

肝動脈結紮群は1日目 1810±1360IU/ml，3日目 2080±1200 IU/ml，5日目 1740±1290IU/ml，7日目 930±1120IU/mlと，術後いずれの期間においても対照群に対して有意に高い値で推移した (P<0.01)．部分的門脈動脈血化群は1日目 1490±1240IU/mlとピークを示し，3日目は927±935IU/mlに漸減した．3日目までは対照群に対して有意に高値を示した (P<0.01) ものの，5日目 152±83.6IU/ml，7日目 91.4±40.1IU/mlと5日目以降は対照群と差を認めず次第に低下する傾向を示した．また3日目以降は肝動脈結紮群に対して有意に低値を示した (P<0.01)．

2．GPT の変化

血清 GPT の経時的変化をみると，対照群では1日目 443±376IU/mlと上昇したが，3日目 235±115IU/mlとなり漸減した (図3)．肝動脈結紮群は1日目 2900±2070IU/ml，3日目 3550±931IU/ml，5日目 3120±828IU/ml，7日目 1540±1320IU/mlと術後7日間を通して対照群に比し有意に上昇を示した (P<0.01)．部分的門脈動脈血化群は術後1日目 1570±1650IU/ml (P<0.01)，3日目 1580±1090IU/ml (P<0.01)，5日目 879±555IU/ml (P<0.05) と5日目まで対照群に対して有意に上昇を認めたものの，5日目より低下を示し，7日目には418±250IU/ml 対照群と有意な差を認めなかった．また肝動脈結紮群との比較では術後7日間を通して有意に低値を持続した (P<0.01)．

3．ALP の変化

血清 ALP の経時的変化をみると，対照群では1日目 390±133IU/ml，3日目 942±213IU/ml，5日目 832±354IU/ml，7日目 851±502IU/mlと術前値に比し，高値を示した (図4)．肝動脈結紮群は1日目 1650±2090IU/mlと上昇し，3日目 6660±3180IU/ml，5日目 8830±5480IU/ml，7日目 5790±3470IU/mlと対照群に対して3日目以降有意に高値を示

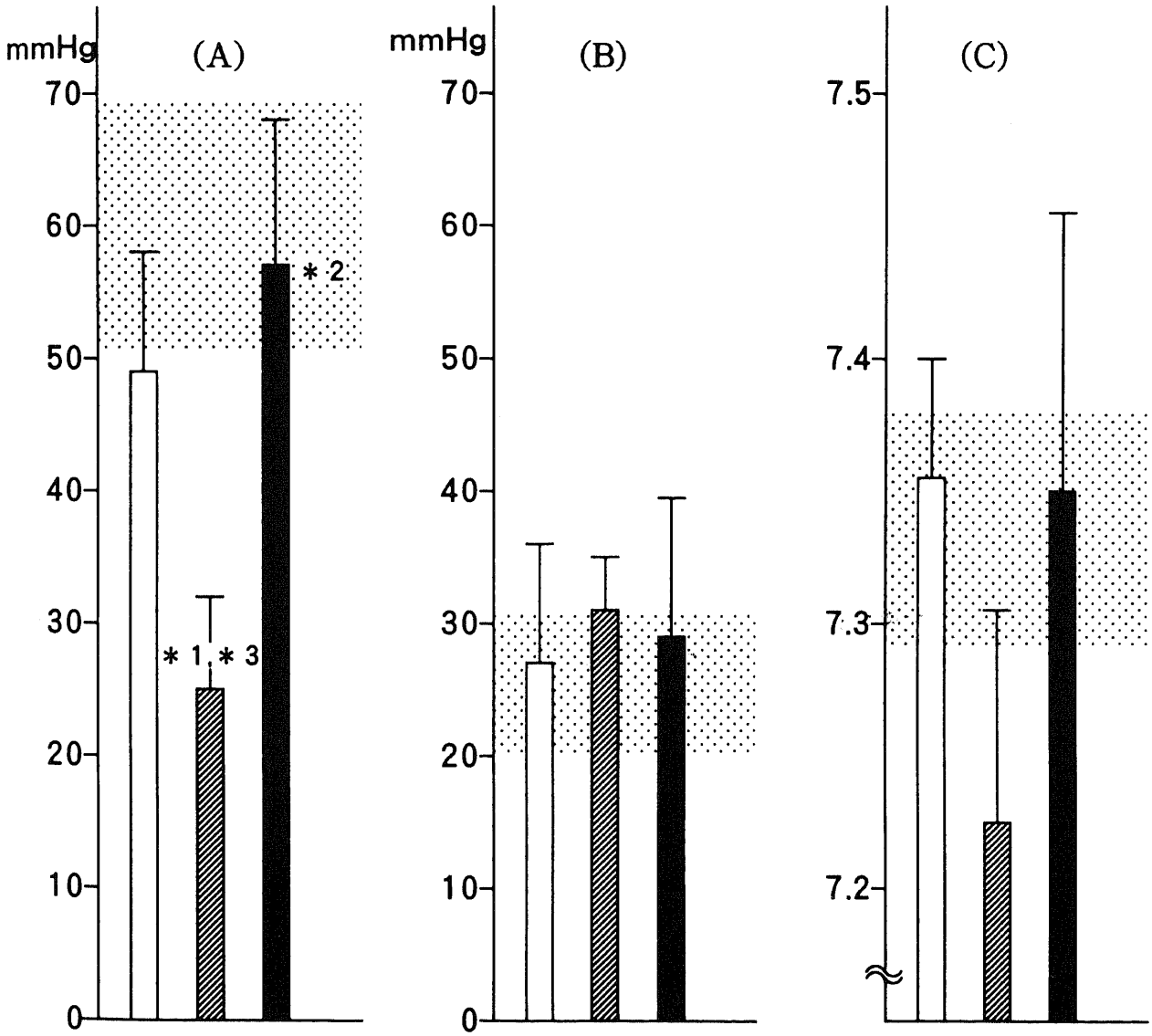

Fig. 11. Comparison of pH, PO_2 and PCO_2 of the hepatic vein. Each bar represents mean±S.D. in five dogs. Range of mean±S.D. in five normal dogs is represented by mesh. (A), PO_2 of the hepatic vein. (B), PCO_2 of the hepatic vein. (C), pH of the hepatic vein. □, the control group; ▨, the hepatic artery ligated group; ■, the partially arterialized group. *1, P<0.05 vs the control group; *2, P<0.05 vs the hepatic artery ligated group; *3, P<0.05 vs normal range.

した (P<0.01). 部分的門脈動脈血化群は1日目 504±249IU/ml, 3日目1260±717IU/ml, 5日目1510±1160IU/ml, 7日目1630±1700IU/ml と漸増したが, その変動は軽微で全経過を通して対照群と差を認めなかった. 肝動脈結紮群に対しては3日目以降有意に低値を示した (P<0.01).

4. HPT の変化

HPT の経時的変化をみると対照群では1日目97.0±6.0%, 3日目96.2±7.6%, 5日目99.6±0.8%, 7日目100±0%と全経過を通じて変動を示さなかった (図5). 肝動脈結紮群は1日目75.2±13.8%とただちに低下し, 3日目73.8±14.8%, 5日目77.8±5.4%, 7日目67.6±24.3%と7日間を通して対照群に対して有意に低値を示した (P<0.01). 部分的門脈動脈血化群では1日目64.2±14.9%, 3日目81.2±21.1%, 5日目70.8±26.0%と対照群に対して有意に低値を示した (P<0.01) ものの, 7日目には全例100%に回復し, 肝動脈結紮群に対して有意に高値を示した (P<0.01).

Ⅱ. 7日目の再開腹時の測定による検討

1. 7日目における部分的門脈動脈血化群のバイパスチューブの開存性

部分的門脈動脈血化群の左大腿動脈・門脈左外側枝間のバイパスチューブは全例において開存していた. 図6に右大腿動脈から大動脈に造影用カテーテルを挿入して施行した大動脈造影所見を示す. 動脈血流はウロキナーゼ固定化カテーテルを介して肝内門脈全域にほぼ均等に流入していた.

2. 肝への流入血流量

1) 肝動脈血流量およびバイパス血流量

肝動脈血流量の正常値は 98.4±26.9ml/min であった (図7). 対照群の肝動脈血流量は 94.2±7.1ml/min で正常値と有意差を認めなかった. 部分的門脈動脈血化群のバイパス血流量は 113±9.8ml/min で, 肝動脈血流量の正常値および対照群の肝動脈血流量に対し有意差を認めなかった.

2) 門脈血流量

正常値は 228±94.4ml/min であった (図8). 対照群は 207±11.7ml/min で正常値と有意差を認めなかった. 肝動脈結紮群は 209±15.6ml/min で正常値, 対照群と差を認めなかった. 部分的門脈動脈血化群は 180±33.5ml/min で正常値, 対照群と有意差を認めず, 肝動脈結紮群とも有意差を認めなかった.

3. 門脈圧

正常値は 14.8±2.9cmH_2O であった (図9). 対照群は 11.0±0.6cmH_2O で正常値と有意差を認めなかった. 肝動脈結紮群は 15.0±3.0cmH_2O で正常値, 対照群と有意差を認めなかった. 部分的門脈動脈血化群は 12.8±1.3cmH_2O で正常値, 対照群と有意差を認めず, 肝動脈結紮群との有意差も認めなかった.

4. 肝酸素需給動態

1) 酸素供給量

正常値は 57.3±12.1ml/min であった (図10). 対照群は 49.2±4.7ml/min で正常値と有意差を認めなかった. 肝動脈結紮群は 16.2±3.1ml/min で正常値, 対照群に対して有意に低下した (P<0.05). 部分的門脈動脈血化群は 39.9±10.5ml/min で正常値および対照群と有意差を認めず, 肝動脈結紮群に対して有意に高値を示した (P<0.05).

2) 酸素消費量

正常値は 9.3±4.4ml/min であった. 対照群は 7.5±3.7ml/min で正常値と有意差を認めなかった. 肝動脈結紮群は 8.7±3.3ml/min で正常値, 対照群と有意差を認めなかった. 部分的門脈動脈血化群は 4.6±2.5ml/min で正常値, 対照群と有意差を認めず, 肝動脈結紮群に対しても有意差を認めなかった.

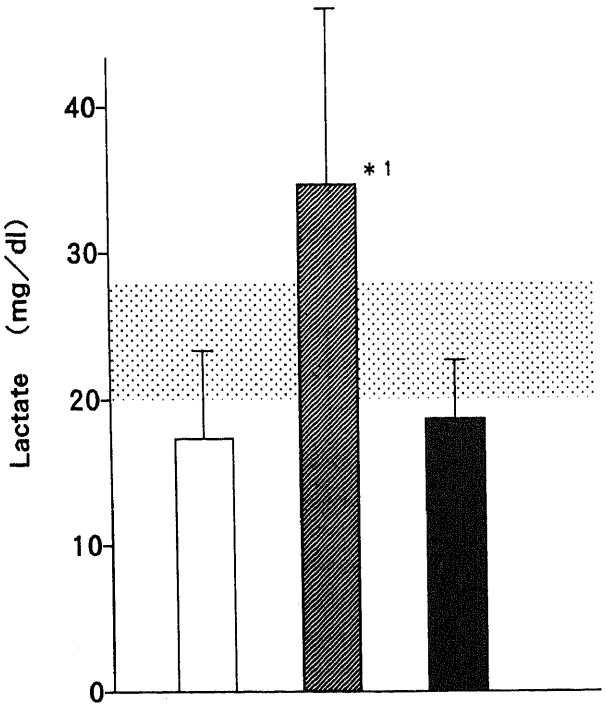

Fig. 12. Comparison of lactate levels of the hepatic vein. Each bar represents mean±S.D. in five dogs. Range of mean±S.D. in five normal dogs is represented by mesh. □, the control group; ▨, the hepatic artery ligated group; ■, the partially arterialized group. *1, P<0.05 vs the control group.

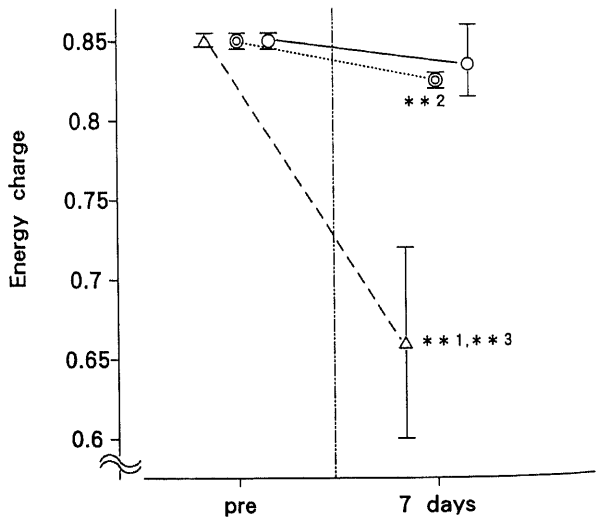

Fig. 13. Changes in energy charge between preoperative state and 7 days after operation. Each point represents mean±S.D. in five dogs. ○, the control group; △, the hepatic artery ligated group; ◎, the partially arterialized group. **1, P<0.01 vs the control group; **2, P<0.01 vs the hepatic artery ligated group. **3, P<0.01 vs preoperative state.

3）酸素消費率

正常値は15.8±5.9%であった．対照群は14.8±6.7%で正常値と有意差を認めなかった．肝動脈結紮群は52.9±14.0%で正常値，対照群に対して有意に高値を示した（$P<0.01$）．部分的門脈動脈血化群は11.9±7.0%で正常値，対照群との間に有意差を認めず，肝動脈結紮群に対して有意に低値を示した（$P<0.01$）．

5．肝静脈血中のガス分圧および pH

1）肝静脈血 PO_2

正常値は 60.4±9.5mmHg であった（図11）．対照群は 49.1±4.0mmHg で正常値と有意差を認めなかった．肝動脈結紮群は 25.5±6.9mmHg で正常値，対照群，部分的門脈動脈血化群に対して有意に上昇した（$P<0.05$）．部分的門脈動脈血化群は 56.7±20.0mmHg で正常値および対照群と有意差を認めず，肝動脈結紮群に対して有意に高値を示した（$P<0.05$）．

2）肝静脈血 PCO_2

正常値は 25.6±5.4mmHg であった．対照群は 26.3±8.6 mmHg で正常値と有意差を認めなかった．肝動脈結紮群は 30.4±4.0mmHg で正常値，対照群と有意差を認めなかった．部分的門脈動脈血化群は 28.8±10.1mmHg で正常値，対照群と有意差を認めず肝動脈結紮群との有意差も認めなかった．

3）肝静脈血 pH

正常値は7.34±0.05であった．対照群は7.36±0.04で正常値と有意差を認めなかった．肝動脈結紮群は7.23±0.1と，正常値，対照群に対して低い傾向を示したが有意差は認めなかった．部分的門脈動脈血化群は7.35±0.12で正常値，対照群と有意差を認めず肝動脈結紮群との有意差も認めなかった．

6．肝静脈血中乳酸値

正常値は 24.0±4.0mg/dl であった（図12）．対照群は 17.6±5.4mg/dl で正常値と有意差を認めなかった．肝動脈結紮群は 34.4±13.0mg/dl で対照群に対して有意に上昇した（$P<0.05$）．部分的門脈動脈血化群は 18.8±4.1mg/dl で正常値，対照群と有意差を認めず，肝動脈結紮群に対して低い傾向を示したが有意差は認めなかった．

7．肝組織エネルギーチャージの変動

対照群は術前値0.85±0.005から7日目0.83±0.017であり有意の変動を示さなかった（図13）．肝動脈結紮群は術前値0.85±0.004から7日目0.67±0.05に変化し，術前値に比し有意に低下（$P<0.01$）するとともに対照群に対して有意に低下した（$P<0.01$）．部分的門脈動脈血化群は術前値0.85±0.006から7日目0.82±0.005と有意の変動を示さず，対照群とも有意差を認めなかった．肝動脈結紮群に対しては有意に高値を示した（$P<0.01$）．

8．7日目の標本胆道造影所見

肝動脈結紮群の標本胆道造影所見では肝内胆管の2次分枝への造影剤の流入量は少なく胆管枝の描出は不十分であった（図14）．部分的門脈動脈血化群の標本胆道造影所見では肝内胆管は細胆管レベルまで造影され胆管拡張，胆管狭窄を認めず造影上胆管の変化を認めなかった．

9．病理組織学的変化

1）肝の肉眼的所見

切除肝の肉眼的観察において，肝動脈結紮群では広範な肝梗塞，肝壊死を認めたが，部分的門脈動脈血化群の肝臓は正常肝と同様な色，弾力性を保っていた（図15）．割面においても肝動脈結紮群では広範に肝壊死の所見が認められたが，部分的門脈動脈血化群では特に異常所見を認めなかった．

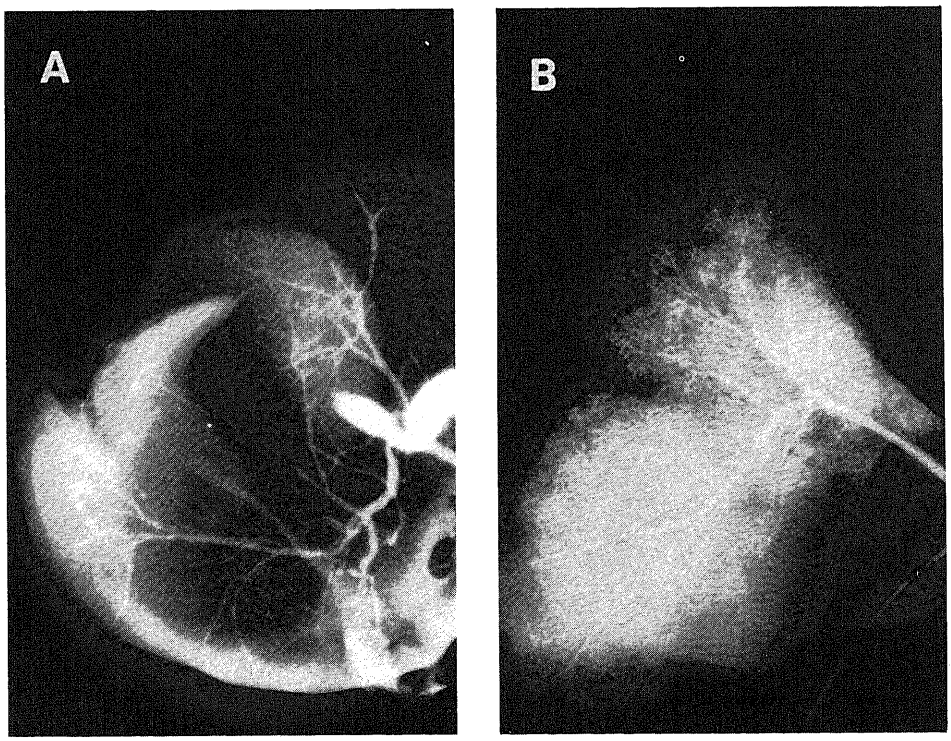

Fig. 14. Cholangiogram of the specimen on 7 days after operation. Paucity of intrahepatic bile duct is noted in the hepatic artery ligated group (A). Intrahepatic bile duct is demonstrated normally in the partially arterialized group (B).

2）組織学的所見

i．肝実質の変化

肝動脈結紮群では肝小葉構造の破壊を認め，広範な中心壊死を認めた（図16）．部分的門脈動脈血化群においては肝細胞の壊死を認めず，肝細胞の形態，肝小葉の構造は良好に保たれていた．

ii．胆管上皮の変化

肝動脈結紮群において肝内大型胆管は良好にその形態が保たれていたものの，隔壁性胆管，小葉間胆管では，胆管上皮細胞の変性，剝離，脱落が著明であった（図17）．部分的門脈動脈血化群においては肝内大型胆管，隔壁性胆管，小葉間胆管の形態はいずれも良好に保たれており，胆管上皮の剝離や胆管上皮細胞の変性を認めなかった．

考　　察

肝門部胆管癌や胆嚢癌は近年切除率が向上しているにもかか

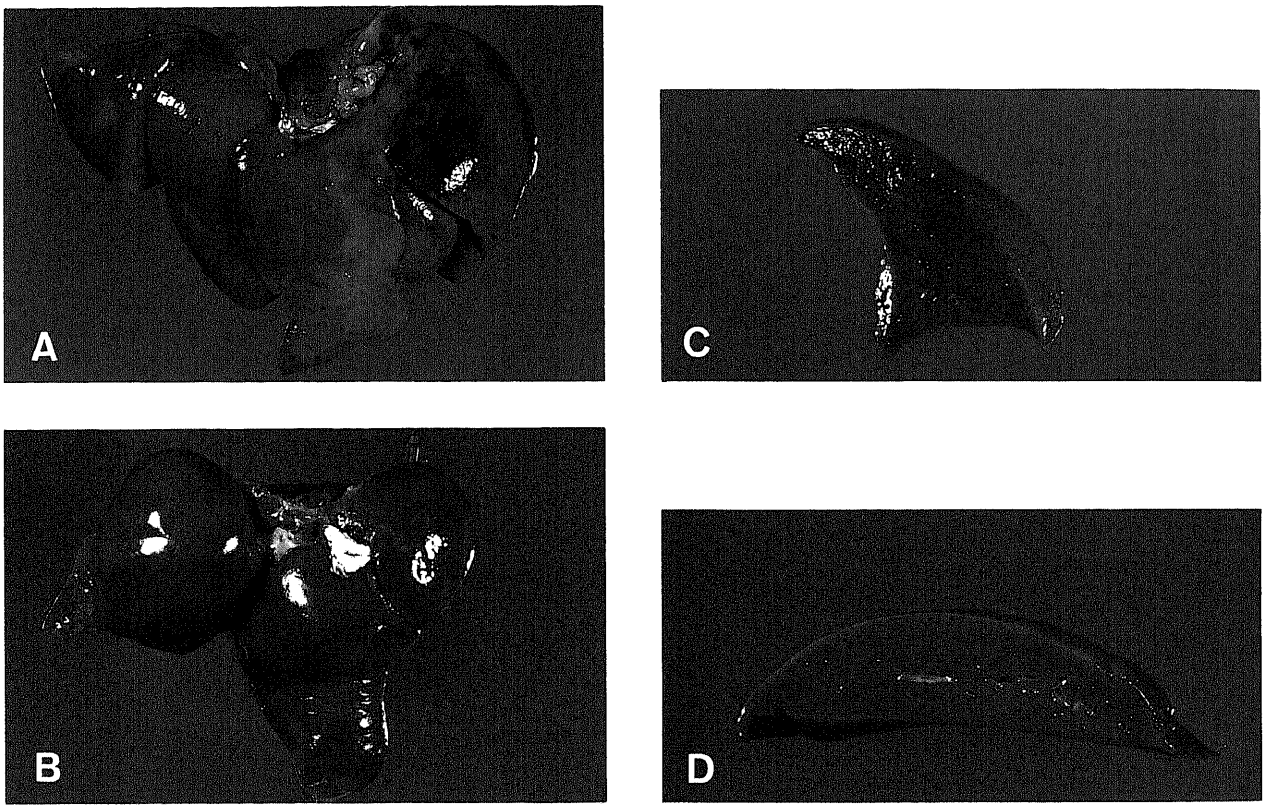

Fig. 15. A, macroscopic view of the liver in the hepatic artery ligated group on 7 days after operation. The entire surface of the liver is found tinged with a dirty reddish livid color, involving some areas of yellow or black color. B, macroscopic view of the liver in the partially arterialized group on 7 days after operation. Color and consistency are kept normally. C, cross section of the liver in the hepatic artery ligated group on 7 days after operation. Necrosis exists at the whole area of the liver. D, cross section of the liver in the partially arterialized group on 7 days after operation. Color is kept normally at the whole area of the liver.

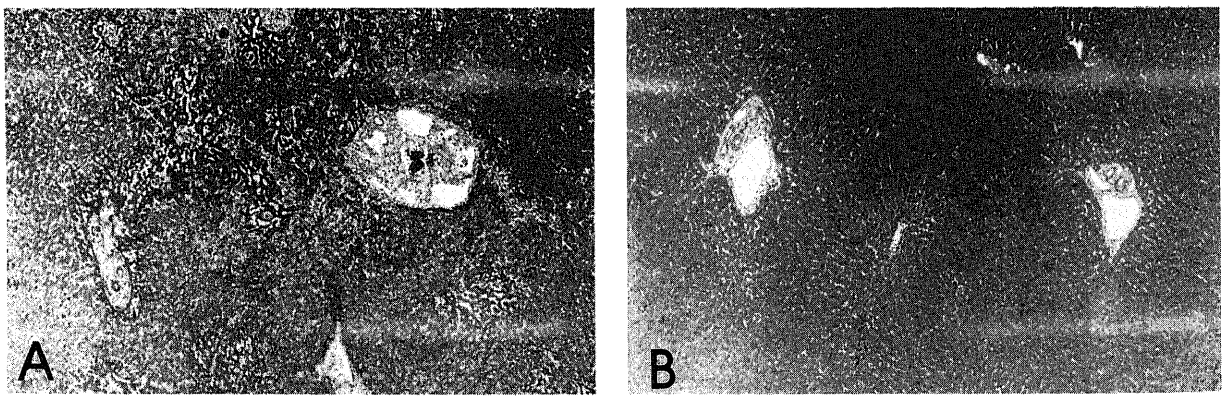

Fig. 16. A, hepatic parenchyma in the hepatic artery ligated group on 7 days after operation. Hepatic parenchymas arround the central veins are necrotic all over the liver. (HE stain ×100). B, hepatic parenchyma in the partially arterialized group on 7 days after operation. Hepatic cells show no damage and there is no destruction of the structure of the liver. (HE stain ×100).

わらず，その成績は決して良好とはいえない．その原因の一つは，胆嚢癌，胆管癌が比較的早期より連続性あるいは非連続性に肝十二指腸間膜内へ進展を示すことにある[1)2)]．肝十二指腸間膜内では胆管と肝動脈，門脈とは近接して走行しており，肝十二指腸間膜浸潤例においては肝動脈や門脈を温存して郭清したのでは十分な根治性が得られない．この問題点をふまえ，最近，より高い根治性を求めた術式として，肝十二指腸間膜全切除術が注目をあびている[3)~5)]．この肝十二指腸間膜全切除における肝への血行再建として，門脈再建は抗血栓性カテーテルの開発などによりほぼ確立された術式となっている[19)20)]ものの，肝動脈再建は手技的に困難な場合も多く術後肝不全が高率に発生しているのが現状である．そのため肝十二指腸間膜全切除に際しては確実な肝動脈再建を行うことはもちろん，肝動脈再建が不可能な場合も含めて術後肝細胞障害に対する補助療法の開発が急務である．

そこで肝動脈遮断時における肝細胞障害の対策として元来の門脈血流は保ったままで動脈血を門脈内へ流入させる部分的門脈動脈血化法を行い，今回実験的に検討した．教室の前田[21)]は

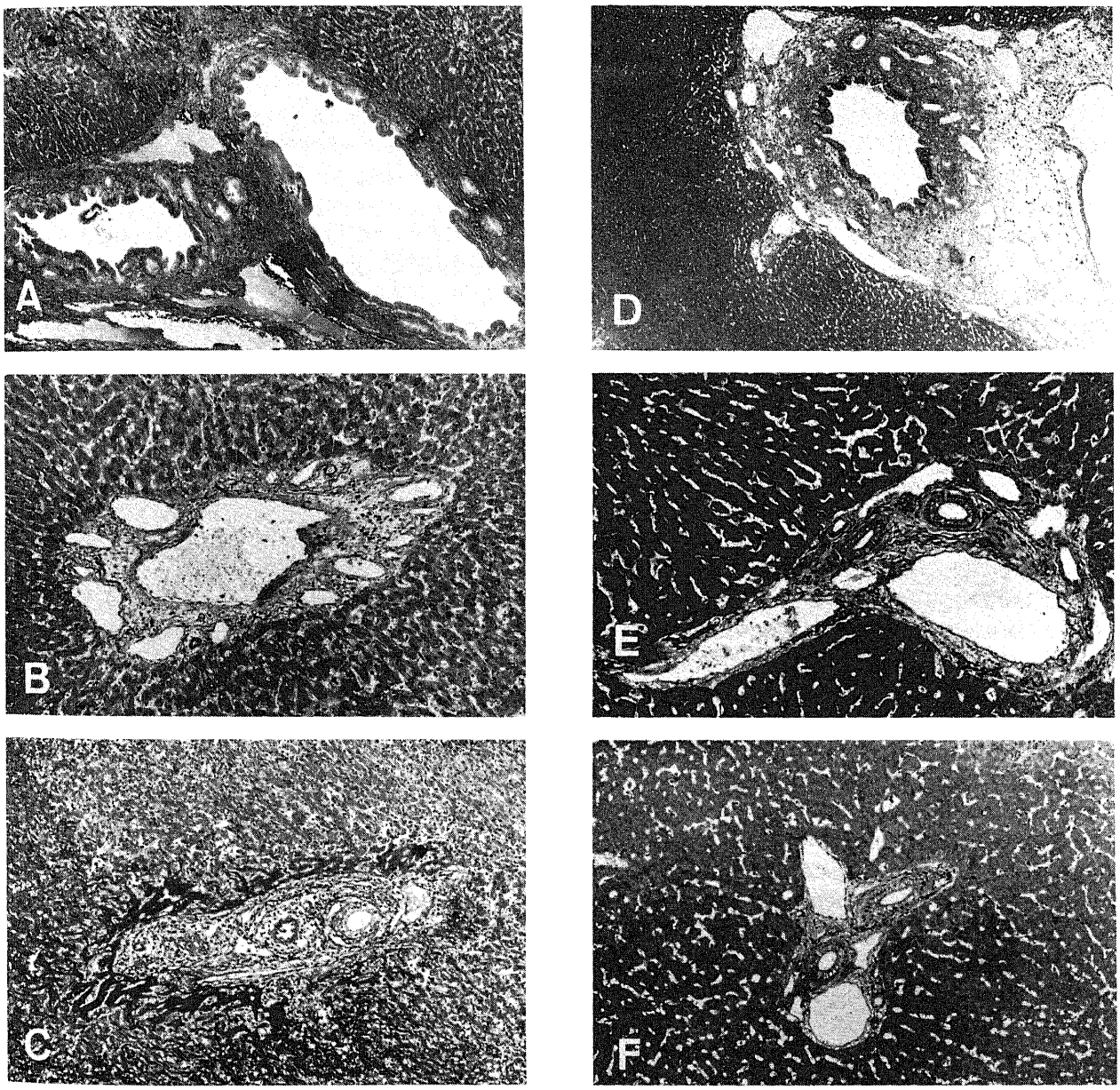

Fig. 17. A, microscopic view at the large intrahepatic bile duct in the hepatic artery ligated group on 7 days after operation. Epithelia of the bile duct are kept almost normally. (HE stain ×100). B, Glisson's capsule at the region of the septal bile duct in the hepatic artery ligated group on 7 days after operation. Epithelia of the bile duct disappear. (HE stain ×250). C, Glisson's capsule at the region of the intralobular bile duct in the hepatic artery ligated group on 7 days after operation. Epithelia of the bile duct are markedly damaged. (HE stain ×250). D, microscopic view at the large intrahepatic bile duct in the partially arterialized group on 7 days after operation. Epithelia of the bile duct are kept normally. (HE stain ×100). E, Glisson's capsule at the region of the septal bile duct in the partially arterialized group on 7 days after operation. Epithelia of the bile duct are kept normally. (HE stain ×250). F, Glisson's capsule at the region of the intralobular bile duct in the partially arterialized group on 7 days after operation. Epithelia of the bile duct are kept normally. (HE stain ×250).

すでに動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈血化法の有用性について報告している．この検討は大腿動脈と門脈左外側枝の間にバイパスチューブを留置しバイオポンプを用いて一定のバイパス流量を維持したものであるが，モデル作成後3時間までの急性期の検討である．今回はより臨床に即した検討を目的として麻酔から覚醒後7日間にわたってその経時的推移を追求した．そのため，モデル作成では大腿動脈と肝内門脈バイパスに9 Fr のウロキナーゼ固定化カテーテルを用いてこれを体内に埋め込む方法をとった．すなわちバイオポンプの使用可能時間はおよそ48時間とされている[22]こと，イヌの術後管理上，チューブの体外誘導では咬損を生ずる可能性が高いことなどによる．今回使用したウロキナーゼ固定化カテーテルは抗血栓性にすぐれており，14日間の開存性が得られ，凝固機能および線溶機能に及ぼす影響がないとされている[23][24]．実験に先立ち雑種成熟イヌにおいて大腿動脈に様々な口径のチューブを留置してその血流量を測定したが，9 Fr のチューブにおいて約 100ml/min であった．前田[21]は 100ml/min と 200ml/min のバイパス血流量を比較して3時間の経過では 100ml/min が至適流量であるとしているが，今回の7日間の検討でも，この至適流量を維持する目的で9 Fr チューブを選択した．部分的門脈動脈血化群の7日目のバイパス血流量は 113±9.8ml/min であり，7日間にわたり至適血流量が得られた．このようなモデルの改良によって肝動脈遮断時における部分的門脈動脈血化法の肝に及ぼす影響を7日間にわたり検討することが可能となった．

肝動脈遮断が肝に及ぼす影響に関しては，Haberer[25]がイヌなどの肝動脈を結紮すると1から3日後に肝壊死により死亡することを報告して以来，その致死的な影響が諸家により報告されてきた．しかし Markowitz[26]は大量のペニシリン投与により致死率が100%から35%へ大幅に低下したとして，肝動脈遮断によっても生存可能な場合があることを示した．また水上ら[27]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あたりの門脈血流量が増加するため死亡率が低下すると報告している．今回の検討で肝動脈を結紮した5頭が7日間生存したが，抗生剤としてフロモキセフを7日間にわたり投与したうえで十分な補液を施行したことと，肝左外側葉を切除したことにより7日間の生存を得られたものと考えられる．

一方肝動脈遮断後，肝への側副血行路の発達により動脈血流が回復するとの報告は多い[6)~13)]．肝への側副血行路としては，肝十二指腸間膜内の小血管や小網内の左胃動脈からの左副肝動脈などがまずあげられる．ところが肝十二指腸間膜全切除術では当然これらの側副血行路は切除遮断されることになり，今回のモデル作成においても入念にこれらの遮断操作を加えている．しかし，これらの遮断操作を加えてもなお，続発性に生じる側副血行路の存在は従来より指摘されている．この側副血行路としてイヌを用いた検討においては石塚[6]をはじめとして下横隔動脈からのルートが重要視されている．この下横隔動脈からのルートに加え Popper ら[7]は左胃動脈からのルート，Jefferson ら[8]，Grindlay ら[9]は下大静脈，胆管周囲からの細小動脈，山口[10]は術後生じる肝との癒着部からの動脈血流を指摘している．高田ら[11]は下横隔動脈から肝冠状靱帯へ向かうルート，右副腎周囲から下大静脈沿いに発生する小動脈や膵後面から門脈，胆管沿いに肝門部へ向かう小動脈，左胃動脈からの側副血行路をあげている．また，側副血行路が発生するまでの期間については，Jefferson ら[8]は3日目，Popper ら[7]は5日目，山口[10]は1週間で側副血行路の発達を認めたとしている．臨床例においては，Michels[12]は肝への側副血行路として26のルートが認められると報告しており，Plengvanit[13]下横隔膜動脈，肋下動脈，脾動脈，左胃動脈からの側副血行路が重要で，術後1週目からその発達を認めたとしている．したがってこれら側副血行路が生ずるまでの期間，肝障害の不可逆的な進行を防止しえればその後の回復を十分期待しうるものと考えられる．上述の如くこれら側副血行路が発達するまでの期間は3日目から1週間とされていることから，今回の7日間という検討期間は，側副血行路が発達するのに十分であったと考えられる．

部分的門脈動脈血化法に関しては肝動脈遮断後の肝壊死防止策として酸素を高濃度に含有する動脈血を門脈内に流入させる目的で Narath[28]が右腎動脈を門脈内へ植え込む方法をとり，その有効性を初めて報告している．また Shilling ら[29]は切離肝動脈の近位端を門脈内に植え込む方法で，その有効性を報告している．本邦においても中山[30]が腎静脈流入部の下大静脈と上腸間膜静脈を端側に吻合，さらに右大腿動静脈間に動静脈瘻を付加した方法での有効性を報告しているのをはじめ，いくつかの報告がみられる[31][32]．しかし7日間にわたり肝循環動態や肝酸素受給動態，肝の病理組織学的変化を詳しく検討した報告はない．今回のウロキナーゼ固定化カテーテル装着法により初めて門脈の部分的動脈血化法の動脈遮断肝に及ぼす影響を7日間にわたり詳細に検討し得た．

まず肝逸脱酵素によりその影響を検討すると，中山[30]は肝動脈結紮により GOT，GPT は持続的に上昇を示したと報告している．今回の検討でも肝動脈遮断群は術後1日目から GOT，GPT がともに高値を示しており3日目にさらに上昇を示し肝細胞障害が持続した．一方部分的門脈動脈血化群においては1日目に GOT，GPT の上昇を認めたものの3日目以降低下傾向を示し，7日目には対照群と差を認めなかったことより肝機能障害は一時的であり，かつ回復可能であったことを示している．つぎに胆道系酵素である ALP により検討すると，その差はより顕著で，肝動脈結紮群では術後3日目より著明な上昇を認めたのに対し，部分的門脈動脈血化群においては7日間を通じて対照群と差を認めず，胆道系の障害が著明に抑制された．

肝合成蛋白である HPT により肝機能を評価すると，中山[30]は肝動脈結紮後低値を持続したと報告しているが今回の検討でも同様に肝動脈結紮群においては7日間を通じて低値を持続した．これに対し部分的門脈動脈血化群においては7日目には全例が100%に回復しており肝の蛋白合成能の面からも肝機能の回復が認められた．

つづいて肝静脈血ガス分析および pH，乳酸値による肝内代謝を検討すると，前田[21]は肝動脈結紮3時間後肝静脈血 O_2 分圧は19%低下，CO_2 分圧は32%上昇，pH は7.17まで低下したとし，伊関ら[33]は医用質量分析計による測定で，肝内 pO_2 は肝動脈遮断15分後20%前後の値にまで低下し，肝内 pCO_2 は肝動脈遮断後30分後には200%にまで達したと報告している．これらの成績は肝動脈の遮断により肝組織への酸素供給量が減少し肝内の pO_2 が低下するとともに組織 pCO_2 が蓄積しアシドーシスが進行することを示している．今回の検討では O_2 分圧は肝動脈結紮群で対照群に対し有意に低下した．また pH は肝動脈結紮群で7.23と低下し，肝動脈結紮後早期から生じる PO_2 の低下，pH の低下という状況が7日目まで持続したことを示している．また肝静脈血中の乳酸値の検討では肝動脈結紮群で対照

群に比して有意に上昇し，肝動脈結紮により肝細胞が好気性代謝を維持できなくなり嫌気性代謝に移行したことを示しており，この乳酸の上昇により pH の低下が生じたものと考えられる．一方部分的門脈動脈血化群においては肝静脈血中 PO_2，PCO_2，pH，乳酸値は正常値，対照群と差を認めず部分的門脈動脈血化により7日間にわたり好気性代謝を維持することが可能であった．

肝組織代謝の評価としてはエネルギーチャージを用いたが，これは Atkinson[17] 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．正常では主としてアデニレートキナーゼによりほぼ0.85前後の値に維持しようとする機構が働き，その低下は ATP 産生の低下または消費の亢進を意味するとされている．肝血流の完全遮断を行うと肝細胞のエネルギーチャージは最初の10～15分以内に急速かつ著明に低下し，ある許容時間を越えエネルギーチャージが臨界点を越えるとミトコンドリアに不可逆性の障害が起こり肝細胞は壊死に陥る[34]．この肝細胞における臨界点は0.7と考えられている[35]．肝動脈結紮群における7日後のエネルギーチャージは0.67±0.05であり，対照群，部分的門脈動脈血化群に比して有意に低下し，しかもこの臨界点を下まわった．一方，部分的門脈動脈血化群における7日後のエネルギーチャージは0.82±0.005であり，対照群と有意差を認めず肝細胞が再生するに必要なエネルギーが保持されたことを示している．

つぎに肝の病理組織学的所見から肝障害の程度を評価すると，肝動脈結紮群において肝実質の広範な壊死を認め，隔壁性胆管，小葉間胆管での胆管上皮の壊死，脱落が著明であった．エネルギーチャージにおいて肝細胞の再生，増殖に必要なエネルギーが保持されていないことを考慮すると，その後も肝細胞，胆管上皮の壊死，脱落は進行し，早晩肝不全により死亡することが予想された．ただし大型胆管においては胆管上皮の壊死，脱落は殆ど認めなかった．胆管周囲には胆管周囲血管叢 (peri-biliary plexus) と呼ばれる微細な血管網が存在し[36]，それが動脈や門脈と交通枝を介して連絡している．肝動脈を結紮したにも関わらず総胆管周囲の胆管周囲血管叢には十二指腸側からの交通枝により動脈血が供給され肝内大型胆管の上皮はかろうじて壊死を免れたものと考えられる．しかし，より末梢側の隔壁性胆管や小葉間胆管あるいは肝実質の細胞が強い障害を受けていることから胆管周囲血管叢を介する動脈血流はたとえ肝内に流入しても大型胆管のみを栄養するにとどまったものと考えられる．部分的門脈動脈血化群においては大型胆管，隔壁性胆管，小葉間胆管のすべての胆管上皮および肝実質細胞の障害を認めずエネルギーチャージの変化にみあった結果が得られ，病理組織学的形態においても動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈血化法の有効性が認められた．

ところで肝動脈は全肝血流量の約35％を占めるとされており[37]，肝動脈による酸素供給量は全肝供給量の約50％を占めるとの報告が多く[38]，今回の対照群，正常単開腹群の検討でも約50％という結果であった．肝動脈結紮による門脈血流量の変化については Andreen ら[39]は91％に減少，Hasselgren ら[40]は82％に減少，伊関ら[33]は112％に増加，前田[21]は変化を認めなかったと報告しており一定しない．また肝動脈結紮による酸素供給量の変化については Andreen ら[39]は肝動脈結紮45分後64％に低下，前田[21]は肝動脈結紮3時間後約60％に低下したと報告している．今回の成績では肝動脈結紮群で7日後の門脈血流量は対照群と差を認めなかったが，酸素供給量は対照群の33％と著明に低下した．したがって肝動脈遮断にともなう門脈血流や肝酸素供給量の自己調節機構の存在は7日目の時点で証明されなかった．肝の酸素消費量は対照群と差を認めず，したがって肝動脈遮断7日後の酸素消費率は高値を示した．肝臓は門脈血から引き出す酸素の量を増やすことによって機能を維持しようと働くものと考えられる．一方，部分的門脈動脈血化群では7日後の門脈血流量，肝酸素供給量，肝酸素消費量のいずれもが正常値および対照群と差を認めなかった．つまり術後7日目の時点では本来の門脈血流量に影響を与えることなく肝への十分な酸素供給を行い得ることが明かとなった．

以上より部分的門脈動脈血化法の有用性を示しえたが，その流量については十分留意する必要がある．すなわち門脈動脈血化法による過動脈化現象は Rather ら[41]，McCredie ら[42]，Zuidema ら[43]によって報告されており，門脈圧が上昇するような動脈血化はかえって肝構造の破壊や機能不全を来すとされている．したがって門脈の部分的動脈血化において門脈圧の上昇を来すことは避ける必要がある．前田[21]は 100ml/min の部分的門脈動脈血化では3時間後の門脈圧は有意に上昇を認めず，血清 GOT，GPT の上昇を認めなかったが，200ml/min の部分的門脈動脈血化によって3時間後門脈圧は 22.1cmH_2O にまで上昇し，血清 GOT，GPT の高値を認め肝機能障害を引き起こしたと報告している．今回の検討において部分的門脈動脈血化群における7日目の門脈圧は 12.8cmH_2O であり，正常値，対照群と差を認めなかった．すなわち 9 Fr のウロキナーゼ固定化カテーテルにより，113±9.8ml/min の流量による部分的門脈動脈血化では7日後の門脈圧に対する影響を認めなかった．したがって今回の実験モデルは適正流量による門脈動脈血化という条件をも満たしており，動脈遮断肝に対する肝不全対策として理にかなった補助療法と考えられる．

結　　論

肝動脈遮断時の肝不全防止の目的で 9 Fr ウロキナーゼ固定化カテーテル法を用いた部分的門脈動脈血化法について検討し，以下の結論を得た．

1．GOT，GPT は肝動脈結紮群でその上昇が遷延したのに対し，部分的門脈動脈血化群では術後1日目に上昇を認めるものの次第に低下し7日目には対照群と差を認めなかった．

2．ALP は肝動脈結紮群で3日目以降対照群に比して有意に上昇したが，部分的門脈動脈血化群では7日間を通して対照群と差を認めなかった．

3．HPT は肝動脈結紮群で術後7日間を通して対照群に比して有意に低下したが，部分的門脈動脈血化群では7日目に全例100％に回復した．

4．部分的門脈動脈血化群における7日目のウロキナーゼ固定化カテーテルの流量は 113ml/min であり，肝動脈血流量の正常値および対照群の肝動脈血流量と差を認めなかった．

5．門脈血流量，門脈圧は肝動脈結紮群，部分的門脈動脈血化群ともに正常値，対照群と差を認めなかった．

6．肝酸素供給量は肝動脈結紮群で正常値，対照群に比し有意に低下したが，部分的門脈動脈血化群では良好に保たれた．肝酸素消費率は肝動脈結紮群で正常値，対照群に比して有意に上昇したが，部分的門脈動脈血化群では上昇を認めなかった．

7．肝静脈血乳酸値は肝動脈結紮群で対照群に比して有意に

上昇したが，部分的門脈動脈血化群では上昇を認めなかった．肝静脈血 pH は肝動脈結紮群で低下する傾向を認めたが，部分的門脈動脈血化群では低下しなかった．

8．肝組織エネルギーチャージは肝動脈結紮群で対照群に比して有意に低下したが，部分的門脈動脈血化群では良好に保たれ，肝動脈結紮群に比して有意に高値を示した．

9．肝病理組織学的検索において肝動脈結紮群では肝細胞の壊死，グリソン氏鞘内の胆管上皮の変性，剝離，脱落が著明に認められたが，部分的門脈動脈血化群では肝細胞および胆管上皮の形態は良好に保たれていた．

以上からウロキナーゼ固定化カテーテル装着法による部分的門脈動脈血化法は肝動脈および肝への側副血行路遮断後7日間，血液生化学的にみた肝機能，肝酸素受給動態，肝組織代謝および肝の病理組織学的形態を良好に維持しえた．すなわち本法は胆嚢癌，肝門部癌に対する肝十二指腸間膜全切除術において術後7日間という周術期の肝不全を防止するうえで有用な方法と考えられる．

謝　辞

稿を終えるに臨み，御指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に深甚の謝意を表します．また，直接御指導を頂きました上野桂一博士に深く感謝の意を表します．さらに御助言下さいました金沢大学医療短期大学部の永川宅和教授に心から深謝いたします．併せて貴重な御意見を頂きました金沢大学第2外科胆道グループの先生方に深く感謝いたします．

なお本論文の要旨は第92回日本外科学会総会（平成4年3月）において発表した．

文　献

1） 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).

2） 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，14，375-384 (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　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－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） 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).

7） **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).

8） **Jefferson, N. C., Proffitt, M. M. & Necheles, H.**: Collateral arterial circulation to the liver of the dog. Surgery, 31, 724-730 (1952).

9） **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).

10） 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標本所見．山口医学，8，454-469 (1959).

11） 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，山本敬雄，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．慈恵医会誌，71，1424-1434 (1956).

12） **Michels, N. A.**: Collateral areterial pathways to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of the coeliac axis. Cancer, 6, 708-724 (1953).

13） **Plengvanit, U., Chearanai, O., Sindhvananda, K., Damrongsak, D., Tuchinda, S. & Viranuvatti, V.**: Collateral arterial blood supply of the liver after hepatic artery ligation, angiographic study of twenty patients. Ann. Surg., 175, 105-110 (1972).

14） 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－特に肝硬変併存症例について．日外会誌，86，62-72 (1985).

15） **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).

16） 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).

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

18） 上田順彦：胆道感染による肝内胆管枝障害の実験的研究．十全医会誌，98，841-862 (1989).

19） 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).

20） 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).

21） 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，92，697-706 (1991).

22） **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).

23） 藪下安紀，陶山勝彦，高木邦彦，杉立彰夫：ウロキナーゼ固定化高分子材料の抗血栓性．薬学雑誌，108，44-49 (1988).

24） 陶山勝彦：ウロキナーゼ固定化抗血栓性材料の開発と臨床応用．多相系生医学材料ニュース，13，271-279 (1986).

25） **Haberer, H.**: Experimentelle Unterbindung der Leber arterie. Arch. für Klin. Chir., 78, 557-587 (1905).

26） **Markowitz, J., Rappaport, A. & Scott, A. C.**: The function of the hepatic artery in the dogs. Am. J. Digest., 16, 344-347 (1949).

27） 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，31，167-174 (1973).

28） **Narath, A.**: Über Entstehung der anämischen Lebernekrose nach Unterbindung der Arteria Hepatica und

ihre Verhutung durch arterioportale Anastomose. Dtsch. Z. Chir., 135, 305-379 (1916).

29) Shilling, J. A., Mckee, F. W. & Wilt, W.: Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomoses. Surg. Gynecol. Obstet., 90, 473-480 (1949).

30) 中山博美：門脈肝血流変換の実験的研究．日外会誌，91, 491-499 (1990).

31) 草野敏臣：肝大量切除後の肝補助療法として門脈血高酸素分圧化（動脈化）について．日消誌，85, 2624-2632 (1988).

32) 平　明：新しい門脈血流変換；門脈血動脈化法．消化器外科，11, 1838-1839 (1988).

33) 伊関丈治，柴山和夫，牛山孝樹，和田達雄，須藤憲一，古瀬　彰：肝内ガス分圧の実験的検討－吸入酸素濃度変化．および肝流入血遮断の及ぼす影響について．日外会誌，86, 304-318 (1985).

34) St. Cyr, J. A., Bianco, R. W. & Ascher, N. L.: Consequences of ischemia on organ energy metabolism. Transplant. Proc., 17, 1468-1470 (1985).

35) 森敬一郎，西原利治，大西三朗，山本泰猛，小沢和恵，山本成尚，岩田辰吾，嶌原康行，山岡義生，熊田　馨：肝エネルギー代謝よりみた肝予備力評価法．総合臨床，39, 1826-1832 (1990).

36) 出町　洋：実験的肝動脈塞栓術後の肝内微小血管の変化について－鋳型走査電子顕微鏡法による検討－．日本医放会誌，48, 1391-1405 (1988).

37) Tygstrup, N., Winkler, K., Mellemgaard, K. & Andreassen, M.: Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. J. Clin. Invest., 41, 447-454 (1962).

38) Greenway, C. V. & Stark, R. D.: Hepatic vascular bed. Physiol. Rev., 51, 23-65 (1971).

39) Andreen, M. & Irestedt, L.: Decrease of oxygen consumption in the dog liver during temporary arterial occlusion. Acta Physiol. Scand., 98, 103-109 (1976).

40) Hasselgren, P. O., Almersjö, O., Gustavsson, B. & Seeman, T.: Liver circulation and oxygen metabolism during short time ligation of the hepatic artery in the dog. Acta Chir. Scand., 145, 471-477 (1979).

41) Rather, L. J. & Cohn, R.: Some effects upon the liver of complete arterialization of its blood supply. Surgery, 34, 207-210 (1953).

42) McCredie, J. A., Doggart, J. R. & Welbourn, R. B.: Total arterialization of the liver. Brit. J. Surg., 45, 83-100 (1957).

43) Zuidema, G. D., Gaisford, W. D., Abell, M. R., Brody, T. M., Neill, S. A. & Child, C. G.: Segmental portal arterialization of canine liver. Surgery, 53, 689-698 (1963).

The Effect of Partial Arterialization of the Portal Vein Using Urokinase Immobilized Catheter Bypass between the Fral Artery and Portal Vein on the Dearterialized Liver

Tatsuo Nakano, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920

－J. Juzen Med Soc., **101,** 882－896 (1992)

Key words portal arterialization, hepatic hilar carcinoma, hepatic arterial ligation, urokinase immobilized catheter, energy charge

Abstract

The present study was performed to examine the effect of partial arterialization of the portal vein in dogs with biliary carcinoma on the dearterialized liver using a urokinase immobilized catheter. The catheter was used for 7 days after the operation to prevent hepatic failure caused by hepatoduodenal ligamentectomy. Adult mongrel dogs weighing about 10 kg were divided into the following three groups: The control group; dogs in which the collaterals to the liver were obstructed and the hepatic artery was ligated (the ligated group); and dogs in which a left femoral artery-portal vein shunt was produced using a 9-Fr urokinase immobilized catheter in addition to the conditions in the ligated group (the partially arterialized group). Serum GOT, GPT, ALP and HPT activities were measured for 7 days after the operation, and hepatic circulation, tissue metabolism and pathological changes were investigated on day 7. GOT and GPT activities in both the ligated group and the partially arterialized group were increased on day 1 compared to preoperative values. GOT and GPT activities remained high throughout the 7-day period in the ligated group, while they gradually decreased in the partially arterialized group. ALP activity from day 3 to day 7 in the ligated group increased significantly compared to that in the control group, while that in the partially arterialized group did no differ from that in the control group. HPT activity in the ligated group decreased significantly compared to that in the control group throughout the 7-day period, while it recovered to the control value on day 7 in the partially arterialized group. Hepatic oxygenation in the ligated group (16.2±3.1 ml/min) was significantly lower than that in the control group, while that in the partially arterialized group (39.9±10.5 ml/min) was not different from that in the control group. The pH of hepatic vein blood was decreased (7.23±0.1) in the ligated group, while it was 7.35±0.12 in the partially arterialized group, the same as that in the control group. The lactate level in the hepatic vein in the ligated group (34.4±13.0 mg/dl) was significantly higher than that in the control group, while that in the partially arterialized group

(18.8±4.1 mg/dl) was the same as that in the control group. Energy charge on day 7 (0.67±0.05) decreased significantly from the preoperative value of 0.85±0.004 in the ligated group, and significantly lower than that in the control group. However, in the partially arterialized group, energy charge showed only slight and non-significant change from 0.85±0.006 prior to operation to 0.82±0.05 on day 7. With respect to pathological findings, severe necrosis and degeneration of hepatic cells and the epithelium of the bile duct were found in the ligated group, while no significant changes were found in the partially arterialized group. In conclusion, while ligation of the hepatic artery and all the collateral pathways to the liver induced severe hepatic damage, partial arterialization of the portal vein using a urokinase immobilized catheter maintained hepatic circulation, tissue metabolism, and histological structure of the liver for 7 days after dearterialization of the liver. Partial arterialization of the portal vein by this method is useful in preventing postoperative hepatic failure caused by hepatoduodenal ligamentectomy in this model for up to 7 days.