

学 位 論 文 題 名

門脈部分動脈化術下の胆管血行動態に関する実験的研究

学位論文内容の要旨

I. 目的

近年、肝胆膵領域癌の根治性をめざした拡大切除が施行されており、肝動脈血を遮断せざるを得ないことも稀ではない。この肝動脈血遮断による肝不全回避の手段として、門脈部分動脈化術(arterio-portal shunting, 以下, APS)は、本来の門脈血流を遮断することなしに動脈血を門脈を通して肝へ送血する方法であり、極めて有効な肝への血行再建の手段として注目されている。

しかし、総胆管は肝動脈を中心とした動脈性血行が豊富で、肝動脈の結紮切除かつ総胆管の切除に際し、血行再建として門脈部分動脈化術を施されても、胆管血流の減少を招くものと予想されている。従って門脈部分動脈化術の臨床応用にあたり、本術式下での胆管血行動態の解明、さらに胆管のviabilityの保持や胆道再建の安全性に関する検討が求められている。そこで胆管血行動態の指標として、組織酸素飽和度及び組織血流量の2つのパラメーターを用いて本術式下での胆管血行動態を明らかにし、さらに臨床的に問題となる胆道再建後2週間の観察を加え、本法の臨床応用への可能性を明らかにすることを目的とした。

II. 方法

ビーグル犬38頭を用いて以下の実験を行った。

1. 定常流量型胆管血流測定モデル(以下、定常流量モデル)

全身麻酔下、全身ヘパリン化のもと、胆嚢動脈・総胆管十二指腸側端を結紮し、この状態を動脈遮断前とし、総肝動脈・固有肝動脈・胃十二指腸動脈・右胃動脈の肝・胆管への動脈性血行遮断後、大腿動脈から脱血した動脈血をローラーポンプを用いて門脈へ送血する定常流量モデルを作成した。ポンプ流量(以下、シャント量)によって、以下の2群に分けた。

動脈遮断群(n=6) : シャント量 0ml/min/kg

シャント群(n=6) : シャント量 14ml/min/kg

このシャント量14ml/min/kgとは、総肝動脈・門脈端側吻合による門脈部分動脈

化術のシャント量にほぼ等しく、この流量での本術式の有用性が報告されており、本研究ではシャント量を14ml/kg/minに設定した。

動脈遮断前、動脈遮断後、シャント後の各段階で、組織スペクトル分析装置を用いて胆管の組織酸素飽和度(以下、BDISO₂)を、レーザードップラー組織血流計を用いて組織血流量(以下、BDBF)を180分間連続測定した。

BDISO₂及びBDBFの値は、動脈遮断前に対する百分率の%BDISO₂、%BDBFで示した。

2. 流量可変型胆管血流測定モデル(以下、流量可変モデル：n=6)

定常流量モデルの操作に加えて、動脈遮断後のシャント量を0, 7, 14, 28 ml/kg/minと増量させ、動脈遮断前から各段階で、BDISO₂及びBDBFと門脈酸素飽和度(以下、PVS₂)及び門脈血流量(以下、PVF)を連続測定した。

定常流量モデルと同様に%BDISO₂、%BDBFで示し、PVS₂、PVFの値は実測値を用いた。

3. 2週間観察モデル

以下の2群を作成した。

門脈部分動脈化群(以下、APS群：n=11)：胆嚢動脈・総肝動脈・固有肝動脈・胃十二指腸動脈・右胃動脈の結紮＋総肝動脈・門脈端側吻合による門脈部分動脈化術＋胆管空腸吻合

対照群(CONTROL群、以下、CON群：n=9)：胆管空腸吻合のみ

2週間の観察をし得たものについて、CON群は全例の、APS群は6頭の胆管空腸吻合部を摘出し、胆管と吻合部の切片をヘマトキシリン・エオジン染色し組織学的検索を行った。

また術前及び2週後に採血し生化学検査として、末梢血中総胆汁酸濃度、総ビリルビン、alkaline phosphatase(以下、ALP)、leucine aminopeptidase(以下、LAP)、 γ -glutamyl transpeptidase(以下、 γ GTP)を測定した。

さらに、APS群のうち2頭を用いて微細血管造影を行った。

4. 統計学検討

すべての測定値は平均値±標準偏差にて表記した。統計学的有意差の判定には、同一群の比較は対応のあるWilcoxon rank-sum testを用いて、各群間の比較には対応のないWilcoxon rank-sum testを用いて、5%の危険率をもって有意とした。

III. 結果

1. 定常流量型胆管血流測定モデル

動脈遮断群の%BDISO₂及び%BDBFは動脈遮断15分後、それぞれ28.6±4.3%、15.1±1.5%まで有意に低下し、以後その値を維持した。

一方、シャント群の%BDISO₂及び%BDBFは動脈遮断後15分でそれぞれ26.4±

9.7%, $18.1 \pm 3.4\%$ まで有意に低下し, %BDISO2はシャント開始後10分で $55.6 \pm 15.7\%$ に, %BDBFは5分で $41.3 \pm 19.5\%$ まで有意な増加を示し, 以後有意な変化を示さなかった.

またシャント開始後15分以降の%BDISO2, %BDBFの値すべてに, 両群間で有意差が認められた.

2. 流量可変型胆管血流測定モデル

動脈遮断前から遮断後にかけて, PVS02は有意な変化を示さず, %BDISO2は $29.86 \pm 3.55\%$ に有意に低下した. シャント量を0ml/kg/minから7, 14, 28と増量させるに従って, PVS02は $71.17 \pm 1.01\%$ から $87.25 \pm 1.31\%$ まで増加し, %BDISO2は $40.56 \pm 2.58\%$, $57.95 \pm 4.79\%$, $59.84 \pm 3.70\%$ へと有意に増加した.

同様に動脈遮断後, PVFは有意な変化を示さず, %BDBFは $15.79 \pm 3.17\%$ に有意に低下した. シャント量を増量させるに従って, PVFは 303.3 ± 18.24 ml/minから 506.17 ± 13.22 ml/minまで有意に増加し, %BDBFは $25.89 \pm 6.42\%$, $39.01 \pm 5.67\%$, $46.99 \pm 7.07\%$ へと増加し, シャント量14ml/kg/min以上で有意な増加であった.

なお, PVS02と%BDISO2, PVFと%BDBFとの間には, それぞれ相関係数 $r = 0.825$ ($p < 0.0001$), $r = 0.694$ ($p = 0.0002$)の有意な正の相関を認めた.

3. 2週間観察モデル

CON群は9頭中7頭に, APS群は11頭中8頭に対して2週間の観察を行い, 以下の結果を得た.

生化学検査値の各群の術前と術後14日の間および術前と術後14日の各群間に有意差を認めなかった.

組織学的所見で, 両群ともに胆管及び胆管空腸吻合部は, 粘膜の平坦化や粘膜下層の浮腫, 血管拡張などの循環障害を示す所見はなく, 両群間に差はなかった.

胆管空腸吻合部微細血管造影では, 吻合部に造影剤に染まらないavascular areaはなく, 胆管壁と空腸壁に交通する新生血管を認めた.

IV. 考察

定常流量モデルの動脈遮断群の結果から, 胆管に関して観察期間中側副血行の出現はなく, 一方, シャント群では動脈遮断によって低下した組織酸素飽和度及び組織血流量は, 門脈部分動脈化によって動脈遮断群に比して有意な増加を示した. さらに定常流量モデルの結果から, この増加は動脈化された門脈血流によるものと考えられ, 粘膜上皮下に中枢から末梢まで続くparabiliary plexusと称される血管網を介して胆管の血行に寄与していると考えられた.

2週間観察モデルでは, 生化学検査値の結果からCON群, APS群共に胆管上皮障害や胆汁うっ滞, 閉塞性黄疸に至らなかったといえる. 組織学的所見は, 生化学的検査結果を支持するものであった. また微小血管造影像で, 吻合部に交通する新生血管を認め, 胆管血

行を確認した。

V. 結語

門脈部分動脈化術は、動脈遮断によって低下する胆管血流を回復せしめ、胆管の viability を保持し、胆道再建を安全に施行可能とする有効な血行再建手段と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 内 野 純 一

副 査 教 授 金 田 清 志

学 位 論 文 題 名

門脈部分動脈化術下の胆管血行動態に関する実験的研究

近年、肝胆膵領域癌の根治性をめざした拡大切除が施行されており、肝動脈血を遮断せざるを得ないことも稀ではない。この肝動脈血遮断による肝不全回避の手段として、門脈部分動脈化術は、有効な肝への血行再建の手段として注目されている。しかし、肝動脈血の遮断は大幅な胆管血流の減少を招くものと予想されている。従って門脈部分動脈化術の臨床応用にあたり、本術式下での胆管血行動態の解明、さらに胆管のviabilityの保持や胆道再建の安全性に関する検討が求められている。そこで本術式下での胆管血行動態を明らかにし、さらに臨床的に問題となる胆道再建後2週間の観察を加え、本法の臨床応用への可能性を明らかにすることを目的とした。

実験は、ビーグル犬を用いて、定常流量型胆管血流測定モデル（以下、定常流量モデル）、流量可変型胆管血流測定モデル（以下、流量可変モデル）、2週間観察モデルの3つの実験を行った。

定常流量モデル、流量可変モデルの2実験では、組織スペクトル分析装置を用いて胆管の組織酸素飽和度（以下、組織酸素飽和度）、レーザードップラー組織血流計を用いて胆管の組織血流量（以下、組織血流量）を連続測定した。これらのプローブを胆管に一定の圧で安定した接触を保つために、これらのプローブを固定するための胆管血流測定用デバイスを作成し、予備実験としてビーグル犬9頭を用いて、これら測定値の再現性を確認した。

定常流量モデルの実験方法は、胆嚢動脈・総胆管十二指腸側端を結紮し、この状態を動脈遮断前とし、総肝動脈・胃十二指腸動脈などの肝・胆管への動脈性血行遮断後、大腿動脈から脱血した動脈血をローラーポンプを用いて門脈へ送血した。ポンプ流量（以下、シャント量）によって、シャント量 0 ml/min/kgの動脈遮断群(n=6)、シャント量 14 ml/min/kgのシャント群(n=6)の2群に分けた。このシャント量は、総肝動脈・門脈端側吻合による門脈部分動脈化術のシャント量にほぼ等しく、この流量での有用性が報告されており本研究ではこの流量に設定した。動脈遮断前からの各段階で、組織酸素飽和度及び組織血流量を180分間連続測定

した。

流量可変モデルの実験方法は、定常流量モデルの操作に加えて、動脈遮断後のシャント量を0、7、14、28ml/min/kgと増量させ、各段階で組織酸素飽和度及び組織血流量と門脈血酸素飽和度及び門脈血流量を連続測定した。

2週間観察モデルの実験方法は、門脈部分動脈化群(n=11；胆嚢動脈・総肝動脈・胃十二指腸動脈・右胃動脈の結紮＋総肝動脈・門脈端側吻合による門脈部分動脈化術＋胆管空腸吻合)と対照群(n=9；胆管空腸吻合のみ)の2群を作成した。2週間の観察をし得たものについて、術前及び2週後に採血し生化学検査として、末梢血中総胆汁酸濃度、総ビリルビン、ALP、LAP、 γ -GTPを測定した。又、胆管と吻合部の切片をHE染色し組織学的検索を行った。さらに、門脈部分動脈化群のうち2頭を用いて胆管空腸吻合部の微小血管造影を行った。

その結果、定常流量モデルでは、動脈遮断群の組織酸素飽和度及び組織血流量は動脈遮断後、それぞれ28.6%、15.1%まで有意に低下し、以後その値を維持し、シャント群はシャント開始後、それぞれ10分で55.6%、5分で41.3%まで有意な増加を示し、以後有意な変化を示さなかった。またシャント開始後15分以降の値すべてに、両群間で有意差が認められた。

流量可変モデルでは、動脈遮断後、組織酸素飽和度は29.86%に、組織血流量は $15.79 \pm 3.17\%$ に有意に低下し、シャント量を増加させるに従って、門脈血酸素飽和度は $71.17 \pm 1.01\%$ から $87.25 \pm 1.31\%$ まで、組織酸素飽和度は40.56%から59.84%へと、門脈血流量は 303.3 ± 18.24 ml/minから 506.17 ± 13.22 ml/minまで、組織血流量は25.89%から $46.99 \pm 7.07\%$ へと有意に増加した。なお、門脈血酸素飽和度と組織酸素飽和度、門脈血流量と組織血流量との間には、それぞれ相関係数 $r=0.825$ ($p<0.0001$)、 $r=0.694$ ($p=0.0002$)の有意な正の相関を認めた。

2週間観察モデルは、門脈部分動脈化群は11頭中8頭、対照群は9頭中7頭の2週間の観察を行い得た。生化学検査値の各群の術前と術後14日の間および術前と術後14日の各群間に有意差を認めず、胆管及び胆管空腸吻合部の組織学的所見で両群間に差はなかった。微小血管造影像は、吻合部に造影剤に染まらないavascular areaはなく胆管壁と空腸壁に交通する新生血管を認めた。

以上の結果から、門脈部分動脈化術は、動脈遮断によって低下する胆管血流を回復せしめ、胆管のviabilityを保持し、胆道再建を安全に施行可能とする有効な血行再建手段と考察された。

口頭発表において、内野純一教授より、組織酸素飽和度及び組織血流量の胆管の解剖学的な測定部位、胆管周囲血管網についての組織学的知見について、金田清志教授より、門脈部分動脈化術における肝細胞のviability及び代謝の変化、肝細胞に対する門脈及び肝動脈の役割、肝硬変への応用の可能性について、安田慶秀教授より、胆管組織の酸素飽和度と酸素分圧の相違、絶対値測定の可能性に関して、質問があったが、申請者はおおむね妥当な回答をした。また内野純一、金田清志両教授にはさらに個別に審査をいただき、合格と判定された。

門脈部分動脈化術における胆管血行動態に関して、詳細に検討を加えた本研究

の意義は大きく、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと考える。