

学 位 論 文 題 名

部分門脈動脈化術の有用性に関する実験的検討

—動脈遮断肝に対する長時間観察結果—

学位論文内容の要旨

I. 目 的

近年、肝胆膵領域癌の手術では肝動脈に操作が及ぶ例が増加している。この際、それに伴う肝動脈再建困難例、再建動脈の閉塞例、術後肝動脈出血に対する血行遮断例などは、肝動脈周囲の側副血行遮断も加わっているため、肝血流量、酸素供給量の減少をきたし、肝不全病態を誘発する。そこで本研究では、動脈遮断肝モデルを作成した上で、門脈本幹に小口径動脈を直接吻合し門脈内に動脈血を流入させる部分門脈動脈化術の有用性を検討した。本法が肝血流量、肝酸素供給量を保持し、有効な肝酸素代謝を行い、ひいては肝動脈遮断後の肝不全を回避し得るか否かについての報告はなく、術後の肝血行動態、酸素受給動態、生化学的検査値の経時的变化を明らかにすることを目的とした。

II. 方 法

a. 実験操作方法 雑種成犬を用い Thiopental による静脈麻酔下に気管内挿管、調節呼吸とし、開腹下に門脈本幹、総肝動脈を剥離露出した後、肝への側副血行遮断として胃十二指腸動脈、右胃動脈、肝十二指腸靱帯結合織、小網を結紮切離した。この後、以下の3群を作成した。

1. 肝動脈遮断群（hepatic arterial ligation 以下 HAL群） 総肝動脈を結紮切離し肝流入血を門脈血のみとし48時間観察した。（N=7）
2. 部分門脈動脈化短期観察群（partial portal arterialization-short 以下 PPA-S群） 総肝動脈結紮切離後、中枢側切離端を門脈本幹に端側に吻合し門脈内に動脈血を流入させ、48時間観察した。（N=7）
3. 部分門脈動脈化長期観察群（partial portal arterialization-long 以下 PPA-L群） PPA-S群と同様の操作を行い、1週間観察した。（N=7）

各群とも実験終了後犠牲死させ、肝を摘出し湿肝重量を測定した。なお基礎実験から、肝動脈遮断群の安定した観察期間が72時間以内であることが確認されているため、肝動脈遮断長期群は

作成しなかった。

b. 測定項目 HAL群, PPA-S群では肝動脈遮断前, 遮断または吻合2時間後, 48時間後に, PPA-L群では肝動脈遮断前, 1週間後に以下の項目を測定し検討した。

1. 門脈血流量, 肝動脈血流量—電磁血流計を使用した。
2. 門脈圧, 肝静脈圧
3. 肝組織血流量—レーザードップラー組織血流計を使用した。
4. 肝動脈血, 門脈血, 肝静脈血の酸素飽和度と血色素量
5. 末梢血GOT, GPT, 総胆汁酸濃度

以上の測定値から以下の項目を算出した。

6. 総肝血流量 = (術前) 門脈血流量 + 肝動脈血流量, (術後) 門脈血流量
7. 門脈血管抵抗 = $100 \times (\text{門脈圧} - \text{肝静脈圧}) / \text{門脈血流量}$
8. 肝組織血流量変化率 = $100 \times (\text{術前肝組織血流量} / \text{術後肝組織血流量})$
9. 肝酸素供給量 = $1.34 \times \text{肝動脈血流量} \times \text{肝動脈血酸素飽和度} \times \text{肝動脈血色素量} +$
 $1.34 \times \text{門脈血流量} \times \text{門脈血酸素飽和度} \times \text{門脈血色素量}$
10. 肝酸素消費量 = $\text{肝酸素供給量} - 1.34 \times \text{総肝血流量} \times \text{肝静脈酸素飽和度} \times$
 肝静脈血色素量
11. 肝酸素消費率 = $100 \times (\text{肝酸素消費量} / \text{肝酸素供給量})$

上記測定血流量値は実験犬の個体差を除くため単位湿肝重量 (100 g) で除し補正した。また, 摘出肝の一部をホルマリン固定後HE染色し, 鏡検した。

Ⅲ. 結 果

PPA-S群, PPA-L群とも実験終了時まで門脈血酸素飽和度は上昇し, 剖検では全例吻合部の開存を確認し得た。

a. 肝血行動態

1. 門脈血流量 HAL群では経時的に漸減したが, PPA-S群, PPA-L群では48時間後, 1週間後とも肝動脈血の流入により有意に増加した。
2. 総肝血流量 HAL群では48時間後に前値の60%に有意に低下し, PPA-S群48時間値は前値の130%に有意に上昇した。PPA-L群1週間値は前値の6%の増加に留まった。
3. 門脈圧 HAL群では経時的に低下傾向を認め, PPA両群では上昇傾向がうかがわれたが, ともに前値との有意差は認めなかった。
4. 門脈血管抵抗 HAL群では経時的に上昇傾向を認めたが, 前値との有意差は認めなかった。PPA-S群, PPA-L群の48時間, 1週間値は前値に比べ有意に低下した。
5. 肝組織血流量変化率 HAL群では経時的に組織血流は有意に低下したが, PPA-S群では48時間でも95.5%, PPA-L群でも1週間後で91.4%を保っていた。

b. 肝酸素供給動態

1. 肝酸素供給量 HAL群48時間値は前値の49%に低下したが、PPA-S群では48時間でも前値の130%を保ち得た。しかしPPA-L群1週間値は前値の約71.2%に低下した。
2. 肝酸素消費量 HAL群、PPA両群とも有意な変化を来さなかった。
3. 肝酸素消費率 HAL群では48時間後には供給酸素の44.5%を消費したが、PPA-S群では15.3%の消費に留り、PPA-L群でも1週間後には25.9%の消費率とともに前値と有意差は認めなかった。

c. 血液生化学値

1. GOT, GPT HAL群では48時間後には各々740.9KU, 993.7KUと経過とともに著明に上昇した。PPA群では術後24時間で最高値(321.0KU, 368.6KU)となったが、以後漸減し1週間後には前値と有意差を認めなくなった。
2. 末梢血総胆汁酸濃度 HAL群では経過とともに上昇し48時間で20.6nmol/lに達した。PPA群では術後4日目まで上昇傾向にあったが、術後1週間目には正常値に復した。

d. 組織学的変化

48時間後の所見はHAL群では低酸素性肝細胞壊死の所見を呈していたが、PPA-S群ではほぼ正常に近い組織所見であった。

IV. 考 察

肝動脈結紮犬を用いて、部分門脈動脈化術が肝不全を回避し得るかどうかを検討した。肝動脈は肝血流量維持としてより酸素供給量保持としての意義が高いとされるが、肝動脈結紮により門脈血流量も経時的に減少したことから、肝動脈血流消失により肝内血管構築の緊張低下が生じ低圧系の門脈血流のみでは肝末梢組織までの肝灌流が得られないが、部分門脈動脈化によって門脈血流量を増加することにより末梢肝血流量の保持が可能になることが示唆された。門脈圧は部分門脈動脈化術施行後も変動しなかったが、本実験系でのシャントによる流入動脈血流量の範囲では門脈血管床は圧を上昇させずに血流を受け入れる適応能力が存在すると考えられた。部分門脈動脈化術により上昇した門脈内の酸素を肝が有効に利用できるかが問題となるが、肝内微小循環では肝動脈からの毛細血管が直接門脈に流入する経路も認められており、肝には門脈内の酸素を有効に利用する代償性機構の存在が示唆され、門脈内の酸素濃度を上昇させる意義が確認された。血液生化学値の変動、組織学的変化からも部分門脈動脈化術は肝動脈遮断後の虚血性、低酸素性肝不全を術後1週間にわたって回避し得たことが示唆された。

V. 結 語

肝動脈を門脈に端側吻合する部分門脈動脈化術は、肝に悪影響を与えることなく、肝動脈閉塞、遮断によって生じる動脈虚血性肝不全を回避する効果があることが確認され、本法は肝動脈再建困

難時の対策の一つとして有用であり，臨床への応用が可能であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 安 田 慶 秀

副 査 教 授 本 間 研 一

学 位 論 文 題 名

部分門脈動脈化術の有用性に関する実験的検討

—動脈遮断肝に対する長時間観察結果—

近年、肝胆膵領域癌の手術では肝動脈に操作が及ぶ例が増加している。この際に伴う肝動脈再建困難例、再建動脈の閉塞例、術後肝動脈出血に対する血行遮断例などは、肝動脈周囲の側副血行遮断も加わって、肝血流量、酸素供給量の減少をきたし、肝不全病態を誘発する。動脈遮断肝モデルにおいて、門脈本幹に小口径動脈を直接吻合し門脈内に動脈血を流入させる部分門脈動脈化術が、肝血流量、肝酸素供給量を保持し、有効な肝酸素代謝を行い、ひいては肝動脈遮断後の肝不全を回避し得るか否かの詳細な報告はない。そこで本研究は本法施行後の肝血行動態、酸素需給動態、生化学的検査値の経時的変化を明らかにすることで動脈遮断肝での本法の有用性を検討した。

実験方法としては、雑種成犬を用い、開腹下に肝への側副血行遮断として胃十二指腸動脈、右胃動脈、肝十二指腸靱帯結合組織、小網を結紮切離した後、肝動脈遮断群として総肝動脈を結紮切離し、肝流入血を門脈血のみとし48時間観察した群、部分門脈動脈化短期群として総肝動脈結紮切離後、中枢側切離端を門脈本幹に端側に吻合し、門脈内に動脈血を流入させ、48時間観察した群の二群を作成し比較検討した。また部分門脈動脈化長期群として部分門脈動脈化施行後1週間観察した群を作成し、短期群との比較検討を行った。基礎実験から、肝動脈遮断群の安定した観察期間が72時間以内であることが確認されているため、肝動脈遮断長期群は作成しなかった。肝動脈遮断群、部分門脈動脈化短期群は術前、術後2時間、術後48時間に、部分門脈動脈化長期群は術前と術後1週間に、肝血行動態として門脈血流量・総肝血流量・門脈圧・門脈血管抵抗・肝組織血流量を、肝酸素需給動態として肝酸素供給量・肝酸素消費量・肝酸素消費率を、生化学検査として末梢血GOT、GPT、総胆汁酸濃度を測定及び算出し、検討を加えた。また、摘出肝の一部をホルマリン固定後HE染色し、鏡検した。

その結果、門脈血流量は動脈結紮群では経時的に漸減したが、門脈動脈化短期

群では48時間後には有意に増加し、門脈動脈化長期群の1週間目でも48時間値と変化の無い高流量門脈血流を確認した。総肝血流量は動脈結紮群では48時間後に前値の60%に有意に低下し、門脈動脈化短期群48時間値は前値の130%に上昇し、両群間に有意差を認めた。門脈動脈化長期群1週間値も前値の約6%の増加を保ち48時間値との有意差は認めなかった。門脈圧は動脈結紮群、門脈動脈化両群とも有意な変化は認めなかった。門脈血管抵抗は動脈結紮群では経時的に上昇傾向を認め、門脈動脈化短期群の48時間と有意差を認めた。門脈動脈化長期群の1週間値は門脈動脈化短期群の48時間値と有意な変化は認めなかった。肝組織血流量変化率は動脈結紮群では経時的に組織血流は有意に低下したが、門脈動脈化短期群では48時間でも95.5%、門脈動脈化長期群でも1週間後で91.4%を保ち得た。肝酸素需給動態では肝酸素供給量で動脈結紮群48時間値は前値の49%に低下したが門脈動脈化短期群では48時間値でも前値の130%を保ち得た。しかし門脈動脈化長期群1週間値は前値の約71.2%に低下し、短期群の48時間値と比較して有意差を認めた。肝酸素消費量は動脈結紮群、門脈動脈化両群とも有意な変化を来さなかった。肝酸素消費率の検討では、動脈結紮群では48時間後には供給酸素の44.5%を消費していたが、門脈動脈化短期群では15.3%の消費に留り、門脈動脈化長期群でも1週間後には25.9%の消費率にとどまった。血液生化学値の推移では、GOT GPTで動脈結紮群では48時間後には各々740.9KU、993.7KUと経過とともに著明に上昇したのに対し、動脈門脈化群では術後24時間で最高値(321.0KU、368.6KU)となったが、以後漸減し1週間後には前値と有意差を認めなくなった。末梢血総胆汁酸濃度は動脈結紮群では経過とともに上昇し48時間で20.6nmol/lに達した。門脈動脈化群では術後4日目まで上昇傾向にあったが、術後1週間目には正常値に復した。組織学的変化では動脈結紮群の48時間後の所見ではいわゆる低酸素性肝細胞壊死の所見を呈していたが、門脈動脈化群では48時間後、1週間後とも、ほぼ正常に近い組織所見であった。

以上の結果から、肝動脈を門脈に端側吻合する部分門脈動脈化術は、1週間にわたり、門脈圧の上昇などの悪影響を与えることなく、良好な肝血行動態、酸素需給動態を保ち、肝動脈閉塞、遮断によって生じる動脈虚血性肝不全を回避する効果があることが確認され、本法は肝動脈再建困難時の対策の一つとして有用であり、臨床への応用が可能であると考察された。

口頭発表において安田慶秀教授より実験動物とヒトでの肝動脈と門脈の血流の関連性の違い、門脈血流に対する肝動脈の役割、肝組織酸素含量の変化、長期間の高流量門脈血流による門脈圧亢進症の発症と組織学的変化の問題、動脈血ケトン体比の変化について、本間研一教授より肝動脈、門脈間の圧格差による血流量比率の変化、門脈血流の変化による栄養代謝の影響についての質問があったが、申請者はおおむね妥当な回答をした。また安田慶秀、本間研一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。

動脈遮断肝における部分門脈動脈化術の有用性に関して、血行動態、酸素需給動態の両面から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考える。