

博士(医学) 武山 聰

学位論文題名

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

学位論文内容の要旨

I. 目的

近年、肝胆脾領域癌の治療として根治性の向上をめざした血管合併切除を含む拡大手術が積極的に行われるようになり、治療成績は著しく向上してきた。しかし肝動脈切除後の再建が不可能な症例については術後に重篤な肝不全に陥ることが知られており、なんらかの対策が必要である。特に肝切除術を加えてなおかつ肝動脈再建が不可能な場合には致死的肝不全に陥ることが知られている。そこで筆者はその対策として門脈の部分動脈化術を行うことによりこの肝不全が回避できないかと考え、その効果を肝血行動態、酸素代謝、肝再生、病理学的検索の面から検討した。

II. 材料と方法

雑種成犬を用いThiopenthal麻酔下に調節呼吸を行い循環動態を安定させた。以下実験群を3群に分けた。

- 1) 肝動脈遮断+40%肝切除群(HAL群, n=6)：肝の動脈性血行を総肝動脈を含め、側副路血行も全て切離した。その後40%肝切除をした。
- 2) 肝動脈遮断+門脈部分動脈化術+40%肝切除群(APS群, n=6)：同様の肝動脈性血行を郭清した後、総肝動脈と門脈を端側吻合し、門脈-動脈シャントを作成した。その後40%肝切除を加えた。
- 3) 単純肝切除群(CON群, n=6)：動脈遮断は行わず、40%肝切除のみ行った。

III. 検索方法

全群、術前と肝切除直後、48時間後に以下の項目を測定した。

- a) 門脈血流量、肝動脈血流量：電磁血流計を使用
- b) 門脈圧
- c) 肝組織血流量：レーザードップラー血流計を使用
- d) 肝動脈、門脈、肝静脈血の酸素飽和度、血色素量
- e) 総肝血流量=100×(門脈血流量+肝動脈血流量)/肝重量
- f) 門脈血管抵抗=100×(門脈圧-肝静脈圧)/門脈血流量
- g) 酸素供給量=1.34×肝動脈血流量×肝動脈酸素飽和度×肝動脈血色素量+1.34×門脈血流量×門脈酸素飽和度×門脈血色素量
- h) 酸素消費量=肝酸素供給量-1.34×総肝血流量×肝静脈酸素飽和度×肝静脈血色素量
- i) 肝酸素摂取率=100×肝酸素消費量/肝酸素供給量

- j) 肝重量：切除肝重量，全肝重量
 - k) 生化学的検討：術前，肝切除2時間，24時間，48時間後にGOT，GPT，末梢血総胆汁酸，アルカリファイオヌクレオターゼ，血中アンモニアを測定した。
 - l) 病理組織：肝組織をH-E染色にて鏡検した。
 - m) Argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR)：肝再生の評価としてPlotonらの方法に従じ染色し，核の発現を計測した。
- 測定値はMean±SDで示し，統計的検討はWilcoxon testを用い，p<0.05を有意とした。

IV. 実験結果

術前の各測定値には全項目で3群間に差を認めなかった。またASP群のシャントは実験終了まで全例良好な開存を確認した。

総肝血流量：肝切除直後，全群低下したが，APS群が3%の低下に対し，HAL群では35%の低下を認めた。しかし残肝重量あたりの総肝血流量では，動脈血を失ったHAL群においても相対的に前値の107%を示し，ほぼ48時間まで維持した。

組織血流量：肝切除直後，HAL群においても前値の93%を維持したが48時間後では63%に有意に減少し(p<0.01)，総肝血流量との解離を認めた。APS・CON群では48時間まで有意な減少を認めなかった。

門脈血流量：肝切除直後，残肝重量あたりではHAL・CON群が全値の1.5倍に，APS群では約2倍に増加した。

門脈圧：肝切除直後の全群に上昇を認めた。門脈流量の多いAPS群は有意に上昇したが，48時間後には他群との差は消失した。

門脈血管抵抗：48時間後にAPS・CON群では前値の80%以下に低下した。一方，HAL群の48時間値では120%以上に亢進した(p<0.01)。

門脈血酸素飽和度：APS群のシャント後に約6.7%の有意な上昇を認めた(p<0.01)。

酸素供給量：HAL，APS，CON群で肝切除直後にそれぞれ前値の111，168，155(%)に上昇し，HAL群においても相対的に前値を上回った。

酸素消費量：全群肝切除直後に低下し48時間後に上昇した。全群見かけ上は類似した推移を示した。

生化学検査値：GOT，GPTは全群，術後24時間で最高値を示した。APSとCON群の間には全経過を通じ有意差を認めなかった。一方，HAL群では24時間以降著明に上昇した(p<0.01)。また，他の生化学値においてもHAL群の有意な上昇を認めた。

病理学的検討：48時間後にHAL群では，小葉中心帯周囲に細胞の萎縮，血液うつ滞，壞死像を認めた。APS，CON群では小葉中心帯周囲まで健常細胞が維持された。

AgNOR数：HAL群の48時間後は単純肝切除の74%に有意に抑制された(p<0.01)。

V. 考 察

一般に肝切除後には肝血管床の損失分だけ門脈血流量の受入れが不十分となり門脈圧は亢進し流入肝血流は減少する。しかし残肝重量あたりでは肝血流量は相対的に増加する。このため動脈性流入血を遮断されたHAL群においても肝切除により総肝血流や酸素供給量は維持され，肝障害は軽減されるとも予測された。しかしHAL群には以下の異常がみられた。

- 1) 肝血管床の損失を門脈血管抵抗の低下として対応する弾力性調整能の欠如
- 2) 十分な流入肝血流を得ても組織血流が低下する解離状態
- 3) 肝動脈遮断後の酸素利用能の低下
- 4) 各生化学値の異常所見
- 5) 小葉中心帯における肝細胞の虚血，壞死所見
- 6) AgNORにおける肝細胞再生能の抑制

このことから十分な肝血流を得ても門脈血単独の酸素分圧の低い血流では組織酸素利用に種々の障害が生じることが判明した。肝は全身酸素代謝の20%を占め、酸素需要が極めて高い好気的な臓器である。その肝小葉内にはoxygen gradientが存在し、酸素分圧の低い中心静脈域が最も虚血に弱いことが知られている。また肝切除に伴う肝再生は、組織の酸素需要をさらに亢進させる。すなわち肝切除は血流量的には有利であるが酸素代謝的には不利であると考えられた。HAL群の中心静脈域の細胞は酸素利用能の低下からcongestive anoxiaという器質的変化に陥ったことが推測された。組織灌流不全、門脈弾性能の欠如、肝再生能の低下など種々の障害はこの結果と考えられた。一方、APS群はこれらの異常所見を有效地に抑制し、肝動脈遮断下においても単純肝切除に遜色ない酸素代謝、肝再生を維持でき、約2倍の門脈血流の増加に対しても門亢症は呈しなかった。以上より本法は組織酸素分圧の維持が最も重要な要因であると考えられた。

VI. 結 論

- 1) 肝切除下の肝動脈遮断群では肝血流量、酸素供給量は維持されたが良好な好気性代謝は阻害され、肝不全に陥った。
- 2) 門脈部分動脈化群では単純肝切除と遜色ない良好な酸素代謝、肝再生が営まれた。
- 3) 門脈部分動脈化術が肝不全を回避し得る要因としては組織酸素分圧の維持が最も重要なと考えられた。
- 4) 肝切除に加え肝動脈再建が不可能な場合、門脈部分動脈化術は有用な肝不全対策となり得ることが判明したことから本法の臨床への応用が期待される。

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 安田 慶秀

学位論文題名

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

今日の胆胆膵領域癌の治療では根治性の向上をめざした血管合併切除を含む拡大切除が積極的に行われている。しかし肝動脈切除後の再建が不可能な場合には時に術後に重篤な肝不全に陥ることが報告されている。特に肝切除術を加えてなおかつ肝動脈再建が不可能な場合には致死的肝不全に陥ることが知られ、その予防策が求められている。本研究の目的は肝動脈再建不可能な場合の肝切除術において門脈の部分動脈化術を行うことで肝不全が回避し得るかどうかを肝血行動態、酸素代謝、肝再生、病理学的検索の面から検討した。

実験材料は雑種成犬を用いて以下の3群を作成した。

- 1) 肝動脈遮断+40%肝切除群(HAL群, n=6)は肝の動脈性血行を側副路血行も含め全て切離し、40%肝切除をした群。
- 2) 肝動脈遮断+門脈部分動脈化術+40%肝切除群(APS群, n=6)はHAL群同様の操作をした後、総肝動脈を門脈に端側吻合した群。
- 3) 単純肝切除群(CON群, n=6)は動脈遮断は行わず、単純40%肝切除のみ行った群。

これら3群の門脈血流量、肝動脈血流量、肝組織血流量、酸素供給量、酸素消費量、酸素摂取率を術前と肝切除直後、48時間後に検索した。生化学的検討は術前、肝切除後2, 24, 48時間後にGOT, GPT, 末梢血総胆汁酸、アルカリファスファターゼ、血中アンモニアを測定した。病理組織は肝組織をH-E染色にて鏡検し、肝再生の評価はAgNORを用いた。

実験結果：動脈血を失ったHAL群では総肝血流量は肝切除・動脈遮断直後に35%の低下を認めた。しかし残肝重量あたりの総肝血流量では相対的に前値の107%を示し、ほぼ48時間まで維持された。一方、組織血流量では肝切除直後に前値の93%を維持したが48時間後では63%に有意に減少し、総肝血流量との解離を認めた。APS・CON群では48時間まで総肝血流量と組織肝血流量はパラレルな動態を示した。APS群の門脈血流量はシャント直後、約2倍に増加したが、門脈圧は肝切除後に一過性に上昇したのみで48時間後には他群との差は消失した。門脈血管抵抗ではAPS・CON群が血管抵抗の低下で柔軟に対応したが、HAL群の48時間値では前値の120%に異常亢進していた。門脈血酸素飽和度はAPS群のみシャント後に6.7%の有意な上昇を認め良好なシャントが確認された。肝酸素供給量はAPS・CON群で肝切除直後に約1.5倍に上昇したがHAL群においても相対的に前値の111%を維持された。酸素消費量はAPS・CON群で肝切除直後の変動はなかったが、HAL群では前値の72%に有意に低下し酸素利用の障害が示唆された。酸素摂取率は全群見かけ上は類似した推移を示した。生化学検査値はGOT, GPTをはじめ、HAL群の著明な肝細胞障害を認めた。一方、APS群はCON群同様の良好な推移を示した。病理学的検討は48時間後のHAL群では、小葉中心帯周囲に細胞の萎縮、血液うつ滞、壞死像を認めたが、APS, CON群では小葉中心帯周囲まで健常細胞が維持された。AgNOR数は

HAL群の48時間後に単純肝切除の74%に有意に抑制された。

以上を考察すると動脈性流入血を遮断されたHAL群においても肝切除効果により総肝血流や酸素供給量は維持された。しかしHAL群は門脈弾力性調整能の欠如、総肝血流と組織血流の解離状態、肝動脈遮断後の酸素利用能の低下、各生化学値の異常所見、小葉中心帯における肝細胞の虚血、壞死所見、AgNORにおける肝細胞再生能の抑制といった異常所見が見られた。このことは十分な肝血流を得ても門脈血単独の酸素分圧の低い血流では好気的な肝細胞に酸素利用障害が生じることが判明した。肝小葉内にはoxygen gradientが存在し、低酸素分圧の中心静脈域が最も虚血に弱いことが知られる。さらに肝再生に伴う組織の酸素需要の亢進が加わり小葉中心帯のcongestive anoxiaという病態に陥ったことが推測された。一方、門脈部分動脈化群はこれらの異常所見を有効に抑制し、単純肝切除に遜色ない酸素代謝、肝再生を維持でき、約2倍の門脈血流の増加に対しても門亢症は呈しなかった。このことから本法の意義は組織酸素分圧の維持が最も重要な要因と考えられた。以上より肝切除に加え肝動脈再建が不可能な場合、門脈部分動脈化術は有用な肝不全対策となり得ることが判明し、臨床への応用が期待された。

口頭発表において内野純一教授より臨床応用について、長期モデルについて、至適流量と肝切除の限界についての質問があった。安田慶秀教授から他の組織に比較した血行動態の変化と調節能について、肝再生評価の妥当性について、肝切除限界時の病態について、肝虚血の人と犬との相違についての質問があった。第一外科佐治 裕先生、倉内宣明先生から肝酸素化の測定について、門脈圧抑制の機序について、臨床での門亢症の原因についてなどの質疑があったが、申請者はおおむね妥当な回答をしていた。

肝切除・肝動脈遮断下の本術式の詳細な検討は初めてである。肝胆脾領域癌における肝切除を伴った肝動脈合併切除時の肝不全予防策として本研究の意義は大きく、審査員一同は本論文が博士(医学)の学位授与に値するものと判定する。