博士（医 学） 佐 藤 幸 作

学 位 論 文 題 名

至適シャント血流量下門脈部分動脈化術の有用性に関する実験的検討

－４週間観察結果－

学位論文内容の要旨

I. 目 的

近年、肝動脈血流途絶による急性肝不全に対応する手段として動脈血流の一部を門脈内に還流させる方法が注目され、実験的にその肝血行動態、肝酸素需給動態が明かにされつつあり、急性期の肝不全を回避する手段としては有効であることが証明されつつある．しかし、臨床例においても指摘されているように門脈動脈化術後の時間経過とともに門脈圧亢進症など肝門脈血行動態異常を来たすことも判明し、長期経過後の病態を解明することが急務となっている．これまで行なわれてきた短期観察実験の結果から門脈内に流入させるべき動脈血流量の至適域が推測されているが、本研究では、この至適域内の動脈血流を門脈内に流入させるモデルを用いて門脈部分動脈化術後の肝血行動態、肝酸素需給動態に関する経日的変化を観察し本法が長期経過後にも有用な肝不全対策となり得るか否かを中心に検討した．

II. 対象及び方法

１．実験動物及び実験群の作成：ビーグル犬１８頭を使用した．門脈部分動脈化を行った実験群は無作為に観察期間別に３群に分け、１）２日観察群（Ｉ群、Ｎ＝６）、２）１週間観察群（II 群、Ｎ＝６）、３）４週間観察群（III 群、Ｎ＝６）とした．

２．手術方法：肝への動脈性血行を全て遮断するために胃十二指腸動脈、右胃動脈、固有肝動脈、肝十二指腸靭帯の結合織、小網を全て結紮切離したうえで、肝動脈中枢側切離端と門脈本幹を8‐0 Polyplopyrene で一点支持連続縫合による端側吻合にて動脈門脈シャントを作成した．

３．測定項目および測定方法：各群とも肝動脈遮断前と犠牲死時に門脈－動脈吻合部の開存を確認の上、門脈血流量及び肝動脈血流量、門脈圧及び肝静脈圧、肝組織血流変化量、肝動脈、門脈、肝静脈の血色素濃度、酸素飽和度を測定し、総肝血流量、門脈血管抵抗、肝組織血流量変化率、肝酸素供給量、肝酸素消費量、肝酸素消費率を算出した．

４．生化学検査：GOT, GPT, 末梢血胆汁酸濃度, AKBR, m-GOTを測定した．

５．組織学的検討：犠牲死後摘出した、肝臓、門脈および胆管を Hematoxylin‐Eosin 染色法、Azan 染色法にて鏡検した．

III. 結 果

１．総肝血流量：総肝血流量は、肝動脈－門脈吻合後に、各群とも有意に上昇し術前値の Ｉ群118%, II 群126%, III 群134%となった．犠牲死時に動脈－門脈吻合部は全例開存していることが確認され、総肝血流量は各々術前値の121%, 119%, 126%で肝動脈－門脈吻合後と有意差を認めなかった．

2．肝血行動態：門脈血流量各群とも有意に上昇した．肝組織血流量比は各群とも術前の90〜110%を維持した．門脈圧、門脈血管抵抗は各群とも術前値と有意差を認めなかった．

3．肝酸素需給動態：肝酸素供給量、肝酸素消費量、肝酸素消費率は、各群とも術前値と有意差を認めなかった．

4．生化学検査値：GOT、GPT、総胆汁酸はI群で有意な上昇を認めたが、II群III群では術前値と有意差を認めなかった．AKBR、mGOTは各群とも術前値と有意差を認めなかった．

5．組織学的所見：各群の肝組織、門脈、胆管には虚血性変化に伴う所見を認めなかった．

IV. 考　察

本研究における肝動脈血行遮断後の門脈血流量は、各群で術前値の160%以上を維持し、総肝血流量は術前比で早期群119〜121%、4週後126%であり、動脈門脈吻合により肝動脈性血行の欠如が補われ、術後4週にわたり維持されたことが確認された．また、レーザードップラー血流計による肝表面領域の血流量の測定では、門脈動脈化術後は各群とも術前比で90%以上の値を認め、比較的肝動脈血流に依存される肝表面領域においても門脈動脈化術により血流が術後4週にわたり維持されたと考えられた．また、肝酸素需給動態は、各群とも酸素供給量は維持され、肝酸素消費量の有意な上昇を認めなかった．肝酸素供給量に対する肝酸素消費量の割合を示す肝酸素消費率では、各群において術前値と有意差を認めなかった．これらの結果から、動脈血行が途絶した肝臓に対し、門脈部分動脈化により術後4週をへても、良好な肝酸素代謝が営まれたことが確認された．このように、本研究で用いた門脈部分動脈化モデルにおいては術後4週にわたり肝血行動態、肝酸素需給動態は良好に保たれた．したがって、門脈部分動脈化術において総肝血流量が術前値の120%程度になるよう動脈門脈吻合を行うことで至適域内シャント血流量が得られると考えられた．

門脈動脈化術後は高圧系の動脈血を低圧系の門脈に流入することから、門脈圧の上昇による合併症の併発を考慮する必要がある．本研究においては各群とも有意な門脈圧の上昇を認めなかった．したがって、至適域内シャント血流量による門脈部分動脈化術においては門脈圧は術後4週をへても有意な上昇を示さないことが確認された．

生化学検査では、GOT、GPT、総胆汁酸は術後早期には上昇を認めたが、4週後においては術前値と比較して有意な上昇は認めなかった．また、門脈動脈化術における肝ミトコンドリア機能の障害を評価するために、動脈血中ケトン体比とmGOTを測定したが、各群とも、ケトン体比の低下は認めず、mGOTは各群において有意な上昇を認めなかった．したがって、至適域内シャント流量下の門脈部分動脈化術においては術後4週をへてもミトコンドリア機能障害は認められず、経門脈的に供給された酸素をミトコンドリアが有効に利用し得ることが示唆された．

組織学的観察においては、肝小葉構造中に動脈虚血性変化を認めず、また門脈、胆管においても虚血性変化を認めなかった．したがって、至適域内シャント血流量における門脈部分動脈化術では術後4週をへても肝、門脈、胆管に組織学的変化が生じないと考えられた．

V. 結　語

至適域内の動脈血流を門脈内に流入させるモデルを用いて門脈部分動脈化術後の肝血行動態、肝酸素需給動態に関する経日的変化を検討した．実験結果から、動脈血行が遮断された肝臓に対し至適域内シャント血流量を維持した門脈部分動脈化術を行うことにより、少なくとも術後4週間にわたり、総肝血流量、肝酸素供給量、肝酸素代謝が良好に維持され、門脈圧の上昇などの肝血行動態異常を呈しないことが確認された．このことから、本法は肝動脈再建不能時における新たな血行再建法として臨床応用が可能であることが示唆された．

学位論文審査の要旨

主査　教授　加藤紘之
副査　教授　藤堂　省
副査　教授　浅香正博

学位論文題名

至適シャント血流量下門脈部分動脈化術の有用性に関する実験的検討

－4週間観察結果－

近年、肝動脈血流途絶による急性肝不全に対応する手段として門脈部分動脈化術の有用性が注目され、その有効性が明かにされつつある．しかしながら、術後の時間経過とともに門脈圧亢進症を伴う肝門脈血行動態異常を来たすことも判明し、長期経過後の病態を解明することが急務となっている．本研究では、これまでに行われた門脈部分動脈化術後の1週間までの観察結果で得られた至適シャント血流量となるモデルを用いて門脈部分動脈化術後の肝血行動態、肝酸素需給動態に関する経日的変化を観察し、本法が術後4週間経過後にも有用な肝不全対策となり得るか否かを検討した．

実験動物は体重7－12 kgのビーグル犬18頭を使用した．門脈部分動脈化術を行った実験群は観察期間別に3群に分け、2日観察群（I群、N＝6）、1週間観察群（II群、N＝6）、4週間観察群（III群、N＝6）、とした．実験犬は、全身麻酔下に肝への動脈性血行を全て遮断するために胃十二指腸動脈、右胃動脈、固有肝動脈、肝十二指腸靭帯の結合織、小網を全て結紮切離したうえで、肝動脈中枢側切離端と門脈本幹を8－0 Polyp-lopyreneで端側吻合にて動脈一門脈シャントを作成した．各群とも肝動脈遮断前と犠牲死時に動脈一門脈吻合の開存を確認の上、門脈血流量及び肝動脈血流量、門脈圧及び肝静脈圧、肝組織血流量、肝動脈、門脈、肝静脈の血色素濃度、酸素飽和度を測定し、総肝血流量、門脈血管抵抗、肝組織血流量変化率、肝酸素供給量、肝酸素消費量、肝酸素消費率を算出した．生化学検査はGOT、GPT、末梢血胆汁酸濃度、AKBR、mGOTを測定した．犠牲死時摘出した肝臓をH. E. 染色法にて検鏡した．

肝血行動態は、総肝血流量は各群各々術前値の121％、119％、126％となった．門脈血流量は各群とも有意に増加した．肝組織血流量変化率は各群とも90～110％であった．門脈圧、門脈血管抵抗は各群とも術前値と有意差を認めなかった．肝酸素需給動態は、肝酸素供給量、肝酸素消費量、肝酸素消費率は各群とも術前値と有意差を認めなかった．生化学検査はGOT、GPT、末梢血胆汁酸濃度はI群で有意に増加したが、II群、III群では術前値と有意差を認めなかった．AKBR、mGOTは各群とも術前値と有意差を認めなか

った．肝組織は光顕レベルの観察では正常肝と差を認めなかった．

以上の結果より動脈血行遮断肝に対し至適シャント血流量下門脈部分動脈化術を行うことにより、少なくとも術後４週間にわたり、肝血行動態、肝酸素需給動態が良好に維持されることが確認された．このことから、肝門部胆管癌に対する拡大肝切除に際しての予定術式として、あるいは、不測の状況下で肝動脈末梢枝の再建が不可能な症例に門脈部分動脈術を試みることにより、本法が急性期の肝不全を回避する手段として、有用であることが示唆された．

口頭発表において藤堂省教授より、本法施行後予想される門脈圧亢進症の発生時期、観察期間を４週間とした意味、門脈血流が増加するにもかかわらず門脈圧が変化しないことに関する機序について、臨床応用に際し必要な追加実験について、また浅香正博教授より臨床応用の際の門脈圧亢進症の発生、肝内動脈門脈シャントと門脈圧亢進症の因果関係、発表の際提示した以外の生化学検査データーについて、加藤紘之教授より今後の実験展望について、質問があったが、申請者はおおむね妥当な解答をした．

肝動脈血行再建術として門脈部分動脈化術の有用性を明かにした本研究の意義は大きく、審査員協議の結果、本論文は博士（医学）の学位授与に値すると判定した．