

学 位 論 文 題 名

肝動脈遮断および40%肝切除モデルにおける
門脈部分動脈化術の有用性に関する実験的検討

学位論文内容の要旨

I. 目 的

近年、肝胆膵領域癌に対する拡大手術が広く施行されるようになり、時には肝十二指腸間膜全切除などを伴う手術術式も提案され議論を呼んでいる。しかし、肝の側副血行路の郭清を伴う肝動脈血流の遮断は肝の低酸素状態を起こし、致命的な肝不全を引き起こす。これに対し、近年、肝動脈再建が試みられているが、肝動脈の末梢枝の動脈再建は困難な場合が多い。そこで、筆者らは安全かつ容易に施行可能な門脈動脈化術(Arterio-Portal Shunt : APS)を工夫し、肝動脈再建不能時の緊急対処法として、あるいは予定手術として臨床応用すべく、その有用性と安全性を検討してきた。今回、筆者は新たに肝切除を加えたモデルでのAPSの有用性と安全性を検討した。

II. 材料および方法

実験動物は、雑種成犬を42頭使用し、グループ1：肝動脈遮断+40%肝切除+APS グループ2：40%肝切除のみ施行 グループ3：肝動脈遮断+40%肝切除の3グループに分類して実験を行った。また、観察期間が48時間の短期観察群（実験1）と、1週間および4週間の中期観察群（実験2）を作成した。各グループに6頭を使用した。

グループ3は1週以内に肝不全から全て死亡したため、実験2では検討の対象から除外し、グループ1とグループ2の間で比較検討を行った。

評価項目は肝血行動態及び肝酸素代謝、肝機能検査、組織学的検査について行い、実験2では肝再生の評価を湿肝重量とPCNA免疫染色による肝細胞の増殖度から評価した。

III. 結 果

<実験1> 短期観察群

1) 肝血行動態および肝酸素代謝

単位肝重量当たり門脈血流量は、APSを施行したグループで48時間後には術前の192%と有意に増加し、単純肝切のみを施行したグループでは141%、肝動脈遮断を施行したグループでは術前の120%であった。門脈圧はAPSを施行したグループで48時間後には術前の146%で、単純肝切のみを施行したグループでは132%、肝動脈遮断を施行したグループも術前の132%であった。

単位肝重量当たり肝酸素供給量はAPSを施行したグループと、単純肝切のみを施行したグループで術前より高値を維持したが、肝動脈遮断を施行したグループは48時間後には減少を認めた。単位肝重量当たり肝酸素消費量は肝動脈遮断を施行したグループで有意に低下した。肝酸素消費率は3群とも同様の变化を示した。

2) 肝機能検査

肝機能検査では、肝動脈遮断を施行したグループの24時間値はGOTが $1,244.7 \pm 157.4$ 、GPTは $1,878.0 \pm 382.7$ と他群と比較して、有意に高値であった。

3) 組織学的検査

組織学的検査では、肝動脈遮断を施行したグループで小葉中心帯周囲での細胞の萎縮や血液うっ滞像や細胞の壊死も認めた。

<実験 2> 中期観察群

1) 肝血行動態および肝酸素代謝

単位肝重量当たり門脈血流量はAPSを施行したグループでは術後から4週間後まで有意に高値を維持し、門脈圧もやや高い傾向を認めた。単位肝重量当たり肝酸素供給量でもAPSを施行したグループでは術後有意に増加を示すが、その後はほぼ術前値程度となった。単位肝重量当たり肝酸素消費量は、術後は両群ともやや増加を示した。肝酸素消費率は両群ともほぼ術前値程度であった。

2) 肝機能検査

両群とも術後1日後に肝機能は最高値に達し、4週間後には、正常値近くまで低下した。

3) 組織学的検査

組織学的所見は、APSを施行したグループでは術後4週間で、類洞がやや拡張していたが、中心静脈周囲の肝細胞壊死や末梢門脈領域の過形成は認められず、ほぼ正常であった。

4) 肝再生の評価

肝重量は両群とも術後1週間で術前の約90%まで増加し、4週間でほぼ100%回復した。また、PCNA陽性細胞数は両群で、1週間後に有意に増加していた。そして、4週間後には肝切除時の値にほぼ戻った。

IV. 考 察

近年、肝胆膵領域の癌に対して、肝動脈合併切除が時に行われてきた。しかし、末梢肝動脈再建は困難であることが多く、肝動脈が再建できず肝不全に陥った症例も報告されている。今回の実験でも肝動脈遮断を行った群において、肝酸素供給量と肝酸素消費量が有意に低値を示し、肝機能検査や組織学的検査で著しい肝機能障害と、肝壊死の所見を呈した。

一方、APSを加えた群は、肝酸素供給量と肝酸素消費量は高値を維持し、肝機能検査や、組織学的検査でも単純肝切群とほぼ同等の所見であった。すなわち、APSは動脈性血行を遮断された肝の酸素供給量を増加させ、肝不全を防ぐことが明らかになった。

APSと肝切除を同時施行した臨床例において、シャント流量が多過ぎたことによる門脈圧亢進症、食道静脈瘤の形成をみたとの報告がある。そこで、肝切除下でのAPSの副作用に注目し、より長い期間でのAPSの影響を検討するために、観察期間を4週間とした実験2を行った。その結果、門脈血流量は4週間後には術前値へ戻り、肝酸素供給量や肝酸素消費率も正常値に戻った。肝再生では、肝重量は術後1週間で術前の約90%まで増加し、4週間でほぼ100%回復した。さらに、肝細胞再生の指標としてPCNA免疫染色を行い、肝細胞の増殖能を評価した。術後1週間でPCNA染色肝細胞数が有意に増加しており、術後4週間にわたって、良好な肝再生を維持できたことを示している。また、組織学的検討においても、ほぼ正常であった。これ

らのことから、肝切除下においても門脈部分動脈化術は長期的に肝の血行動態や酸素代謝、肝再生を良好に保つことが明らかになった。

V. 結 語

肝切除下において、APSは術後4週間、肝血行動態や肝酸素代謝を維持し、術後肝再生を促進した。これらのことから、門脈部分動脈化術は肝動脈再建不能時の肝不全回避策として極めて有効であることが示された。

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

肝動脈遮断および40%肝切除モデルにおける 門脈部分動脈化術の有用性に関する実験的検討

近年、肝胆膵領域癌に対する拡大手術が広く施行されるようになり、時には肝十二指腸間膜全切除などを伴う手術術式も提案され議論を呼んでいる。しかし、肝の側副血行路の郭清を伴う肝動脈血流の遮断は肝の低酸素状態を起こし、致命的な肝不全を引き起こす。これに対し、近年、肝動脈再建が試みられているが、肝動脈の末梢枝の動脈再建は困難な場合が多い。そこで、申請者らは安全かつ容易に施行可能な門脈動脈化術(Arterio-Portal Shunt: APS)を工夫し、肝動脈再建不能時の緊急対処法として、あるいは予定手術として臨床応用すべく、その有用性と安全性を検討してきた。本研究では新たに肝切除を加えたモデルでのAPSの有用性と安全性を検討した。

実験動物は、雑種成犬を42頭使用し、グループ1：肝動脈遮断+40%肝切除+APS グループ2：40%肝切除のみ施行 グループ3：肝動脈遮断+40%肝切除の3グループに分類して実験を行った。また、観察期間が48時間の短期観察群(実験1)と、1週間および4週間の中期観察群(実験2)を作成した。各グループに6頭を使用した。

グループ3は1週以内に肝不全から全て死亡したため、実験2では検討の対象から除外し、グループ1とグループ2の間で比較検討を行った。

評価項目は肝血行動態及び肝酸素代謝、肝機能検査、組織学的検査について行い、実験2では肝再生の評価を湿肝重量とPCNA免疫染色による肝細胞の増殖度から評価した。

< 実験1 > 短期観察群

単位肝重量当たり門脈血流量は、グループ1で有意に増加し、門脈圧もグループ1で術後有意に上昇するが、48時間後には低下しグループ2と同程度となった。

単位肝重量当たり肝酸素供給量はグループ1と、グループ2で術前より高値を維持したが、グループ3は48時間後には減少し、他の群と有意差を認めた。単位肝重量当たり肝酸素消費量はグループ3で有意に低下した。肝酸素消費率は3群とも同様の变化を示した。

血清生化学検査では、グループ3の24時間値が、GOTは $1,244.7 \pm 157.4$ 、GPTは $1,878.0 \pm 382.7$ と他群と比較して有意に高値であった。組織学的検査では、グループ3で小葉中心帯周囲での細胞の萎縮や血液うっ滞像や細胞の壊死も認めた。

< 実験 2 > 中期観察群

単位肝重量当たり門脈血流量はグループ1では術後から4週間後まで有意に高値を維持し、門脈圧もやや高い傾向を認めた。単位肝重量当たり肝酸素供給量でもグループ1では術後有意に増加を示すが、その後はほぼ術前値程度となった。単位肝重量当たり肝酸素消費量は、術後はグループ1とグループ2はやや増加を示した。肝酸素消費率は両群ともほぼ術前値程度であった。GOTとGPTは両群とも術後24時間後に最高値に達し、4週間後には正常値近くまで低下した。組織学的所見は、グループ1とグループ2ともほぼ正常であった。肝重量は両群とも術後1週間で術前の約90%まで増加し、4週間でほぼ100%回復した。また、PCNA陽性細胞数は両群で、1週間後に有意に増加していた。そして、4週間後には肝切除時の値にほぼ回復した。

以上の結果から、肝動脈遮断および肝切除下においても門脈部分動脈化術は肝血行動態や肝酸素代謝を維持し、術後肝再生を促進した。これらのことから、門脈部分動脈化術は肝動脈再建不能時の肝不全回避策として肝切除下においても有効であることが示された。

口頭発表において、藤堂省教授より、40%肝切除の根拠について、動脈再建されていない群での肝不全状況について、抗生物質の使用の有無について、酸素消費率と酸素消費量の違いについて、胆管系血行への影響について質問があった。ついで、浅香正博教授より、実験デザインのポイントについて、静脈瘤形成の有無について、門脈圧亢進症発生の懸念についての質問があった。また、加藤紘之教授より、門脈部分動脈化術の臨床応用として予定手術はどのようなものが考えられるかについて質問があったが、申請者はおおむね妥当な回答をした。

肝動脈再建の代用と成り得る門脈部分動脈化術について肝切除下での影響を術後4週間まで詳細に検討を行っ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ものと判定した。