

学位論文題名

Appropriate Blood Flow for Arterio-portal Shunt in Acute Hypoxic Liver Failure

（急性期低酸素性肝不全における門脈部分動脈化の
至適シャント流量の検討）

学位論文内容の要旨

I. 目的

近年、外科手術手技の進歩に伴い、肝胆膵領域の悪性疾患に対する積極的外科的切除が可能となった。しかし、それに伴い膵液瘻などに起因する肝動脈瘤破裂、あるいは術中損傷などのため肝動脈血流が遮断され、低酸素性肝不全に陥る例も増加しつつある。この問題を回避するために、本来の門脈血を灌流させながら、門脈に高酸素飽和度の動脈血をシャントする門脈部分動脈化（以下AP S）が考案された。しかし、最も効率良く肝不全を回避し得るシャント流量については、未だ明らかにされていない。本研究では、急性期動脈遮断肝の低酸素性肝不全を回避し得る至適なシャント流量を明らかにすることを目的として、シャント形成が簡単で、流量調節可能なカテーテルを用いた新しいモデルを作成し、各種の検討を行った。

II. 材料と方法

1. 手術方法

ビーグル犬を使用し、全身麻酔下に開腹した。小網、肝十二指腸靱帯を切離し、総肝動脈・門脈を剥離した。総肝動脈・門脈血流量及びシャント流量は、電磁血流計で測定した。固有肝動脈を結紮切離した後、ウロキナーゼ固定化カテーテルを用いて、以下の3群の総肝動脈－門脈間のシャントを作製した。なお、予備実験として、総肝動脈血流量と各種カテーテルによるシャント血流量を測定した結果、以下のようなカテーテルを選択し使用することとした。

I 群；総肝動脈中枢側切離断端に14Gのカテーテルを挿入固定し、他端を胃十二指腸静脈に挿入した。シャント流量が、総肝動脈血流量の約50%になる約20cmの長さのカテーテルを使用した。

II 群；I 群と同様の方法で、シャント流量が、総肝動脈血流量の約100%になる約10cmの長さのカテーテルを使用した。

III 群；総肝動脈中枢側切離断端に8Frカテーテルを挿入し、その他端を門脈本幹右側壁に直接穿刺して、その先端を胃十二指腸静脈合流部付近の門脈内に留置した。シャント流量が、総肝動脈血流量の約200%になる約2cmの長さのカテーテルを使用した。

また、シャント3群に加えて、対照群として、固有肝・総肝動脈を結紮切離した非シャント群を加えた。

各群において、以下の項目を測定した後、閉腹した。4群ともに、48時間後に再開腹し、同様の測定を行った。

2. 評価項目

肝動脈遮断前、手術後1時間後、48時間後に以下の項目を測定した。

1) 門脈血流量(肝側、腸管側), 2) 門脈圧(肝門部門脈本幹), 3) 門脈血酸素飽和度, 4) 血液生化学的検査(GPT), 5) 肝組織アデニンヌクレオチドの測定, Energy charge値の算出, 6) 組織学的検討; 術後48時間後, 上記各項目を測定の後に, 犠牲死させ, 肝を摘出・固定し, 光学・電子顕微鏡下にそれぞれ観察した。

III. 結 果

各群ともに全例生存した。シャント群のカテーテル内腔は48時間を経過しても, 全例開存しており, 血栓形成は認めなかった。また, 腸管のうっ血は認めなかった。

1) シャント血流量, 総肝動脈血流量, シャント総肝動脈血流量比; シャント形成1時間後, シャント流量の術前総肝動脈流量に対する比率(%)は, I, II, III群それぞれ $51 \pm 4\%$, $99 \pm 11\%$, $212 \pm 17\%$ であった。シャント形成48時間後の血流比は, シャント1時間後と比較して3群ともに有意な変化は認められなかった。

2) 門脈血流量; シャント群は3群ともに, シャント形成部より中枢側血流量は, シャント後に有意に増加した。

3) 門脈圧; シャント群ではいずれも, 1時間後に軽度上昇したものの, 有意差は認めず, 48時間後にはほぼ術前値に復した。

4) 門脈血酸素飽和度; シャント群では3群ともシャント後, 有意な上昇を認めた。

5) 血液生化学的検査(GPT); シャント群3群ともにシャント後, 有意な上昇を認めたが, II群の48時間値は, 3群のなかで最も低値であった。

6) アデニンヌクレオチド, EC値; II群は, 4群のなかで唯一術前値と比較して有意差がなかった。III群ではシャント1時間後に, ECが上昇したが, 48時間後には, 逆に非シャント群同様にECは低下し, 非シャント群との間に有意な差はなかった。

7) 組織学的検討; I群では非シャント群と同様に中心静脈周囲の肝細胞変性を所見を軽度認め, II群ではそれらの変化が認められなかった。III群ではグリソン周囲に肝細胞変性を認めた。

IV. 考 察

門脈血流を動脈血のみで灌流させる門脈完全動脈化の過去の報告では, 高圧多流量の動脈血が肝内門脈床に流入するために, 長期観察例で肝障害を認め, 有効な方法とはならなかった。我々は, 適切な流量の動脈血を門脈内に灌流させれば, 門脈部分動脈化により, 動脈遮断肝の低酸素性肝不全を回避可能であろうと推測した。そのシャント血流量は, 総肝動脈の血流量を基準として, シャント前の総肝動脈血流量の約50%, 100%, 200%になるようカテーテルの径と長さを調節した。総肝動脈血流量の約50%がシャントされるI群は, 生化学的・組織学的検討において, 非シャント群に類似した所見を呈し, 低酸素状態を脱却できないことが示された。また, 総肝動脈血流量の約200%がシャントされるIII群は, 門脈圧の有意な上昇が認められないにもかかわらず, 生化学的・組織学的検討において, 肝障害を認めた。門脈血酸素飽和度の上昇と合わせて, 門脈血の高酸素化により, 肝細胞生体膜傷害が起こり, 細胞傷害を来したのものと考えられた。同様の所見は, エネルギー代謝の検査結果にも示されており, ミトコンドリアが破壊され, ATP産生能が低下し, これに伴い, ECも低下したのものと推察される。それに対し, 総肝動脈血流量と同量がシャントされるII群は, 3群の中で, 最も肝障害が少なく, 良好なエネルギー代謝が維持された。

V. 結語

急性期動脈遮断肝において、門脈部分動脈化が、重篤な低酸素性肝不全の改善策として有効であり、その至適シャント流量は、II 群に相当する本来の肝動脈血流に近い血流量を門脈内へ灌流させる方法が、最も良好にエネルギー代謝を維持することが明らかにされた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀

副 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 加 藤 紘 之

学 位 論 文 題 名

Appropriate Blood Flow for Arterio-portal Shunt in Acute Hypoxic Liver Failure

(急性期低酸素性肝不全における門脈部分動脈化の
至適シャント流量の検討)

肝動脈血流が遮断による低酸素性肝不全を回避するために、本来の門脈血を灌流させながら、門脈に高酸素飽和度の動脈血をシャントする門脈部分動脈化（以下APS）が考案された。しかし、最も効率良く肝不全を回避し得るシャント流量については、未だ明らかにされていない。本研究では、急性期動脈遮断肝の低酸素性肝不全を回避し得る至適なシャント流量を明らかにすることを目的として、シャント形成が簡単で、流量調節可能なカテーテルを用いた新しいモデルを作成し、各種の検討を行った。

ビーグル犬を使用し、全身麻酔下に開腹した。固有肝動脈を結紮切離した後、ウロキナーゼ固定化カテーテルを用いて、以下の3群の総肝動脈-門脈間のシャントを作製した。なお、予備実験として、総肝動脈血流量と各種カテーテルによるシャント血流量を測定し、以下の径、長さのカテーテルを使用した。I群：総肝動脈中枢側切離断端に14Gのカテーテルを挿入固定し、他端を胃十二指腸静脈に挿入した。シャント流量が、総肝動脈血流量の約50%になるようにカテーテルの長さを約20cmに調節した。

II群：I群と同様の方法で、シャント流量が、総肝動脈血流量の約100%になるようにカテーテルの長さを約10cmに調節した。III群：総肝動脈中枢側切離断端に8Frカテーテルを挿入し、その他端を門脈本幹右側壁に直接穿刺して、その先端を胃十二指腸静脈合流部付近の門脈内に留置した。シャント流量が、総肝動脈血流量の約200%になるようにカテーテルの長さを約2cmに調節した。また、シャント3群に加えて、対照群として、固有肝・総肝動脈を結紮切離した非シャント群を加えた。肝動脈遮断前、手術後1時間後、48時間後に以下の項目を測定した。

門脈血流量（肝側、腸管側）、門脈圧、門脈血酸素飽和度、血液生化学的検査（GPT）、肝組織アデニンヌクレオチドの測定、Energy charge値の算出、組織学的検討；術後48時間後に上記各項目を測定の後、犠牲死させ、肝を摘出・固定し、光学・電子顕微鏡下にそれぞれ観察した。

各群ともに全例生存した。シャント群のカテーテル内腔は48時間を経過しても、全例開存しており、血栓形成は認めなかった。また、腸管のうっ血は認めなかった。

シャント総肝動脈血流量比は、予備実験と同様、術後1時間ではI、II、III群でそれぞれ約50%、100%、200%に調節可能だった。また、48時間後も同様な比率が維持された。門脈血流量は、シャント3群ともに、シャント形成部より中枢側血流量がシャント後有意に増加した。門脈圧は、シャント群ではいずれも、1時間後に軽度上昇したものの、有意差は認めず、48時間後にはほぼ術前値に復した。門脈血酸素飽和度は、シャント群では3群ともシャント後、有意な上昇を認めた。血清GPTは、シャント群3群ともにシャント後、有意な上昇を認めたが、II群の48時間値は、3群のなかで最も低値であった。肝組織ECは、II群は、4群のなかで唯一、術前値と比較して有意差がなかった。III群ではシャント1時間後に、ECが上昇したが、48時間後には、逆に非シャント群同様にECは低下し、非シャント群との間に有意差は認められなかった。組織学的検討は、I群では非シャント群と同様に中心静脈周囲の肝細胞変性所見を軽度認め、II群ではそれらの変化が認められなかった。III群ではグリソン鞘周囲に肝細胞変性を認めた。

以上の結果から、急性期動脈遮断肝において、門脈部分動脈化が、重篤な低酸素性肝不全の改善策として、有効であり、その至適シャント流量は、II群に相当する、本来の肝動脈血流に近い血流量を門脈内へ灌流させる方法が、最も良好にエネルギー代謝を維持することが明らかにされた。

口頭発表において、浅香正博教授より、フリーラジカルと高酸素化の関係、肝小葉内での肝細胞障害と部位の関係、実際の臨床応用での吻合部位、シャント塞栓時期、についての質問があった。次いで、安田慶秀教授より、シャント血流量の測定、カテーテルとシャント流量の関係、門脈血酸素飽和度の変化と肝障害の関係、肝組織酸素飽和度の測定、肝組織酸素飽和度からみた至適シャント流量、実験動物と臨床応用の関係、再灌流障害と高酸素化についての質問があった。また、加藤紘之教授より、臨床応用で、待機・緊急手術を想定し、どのような吻合を想定するか、また、肝切除を付加した場合はどうか、肝障害の評価方法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。

門脈部分動脈化の至適シャント流量の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する。