



Title	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
Author(s)	真名瀬, 博人
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第4546号
Issue Date	1998-09-30
DOI	10.11501/3145369
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/51563">http://hdl.handle.net/2115/51563</a>
Type	theses (doctoral)
Note	短縮題名: 肝切除下門脈部分動脈化術の有用性
File Information	000000330561.pdf



[Instructions for use](#)

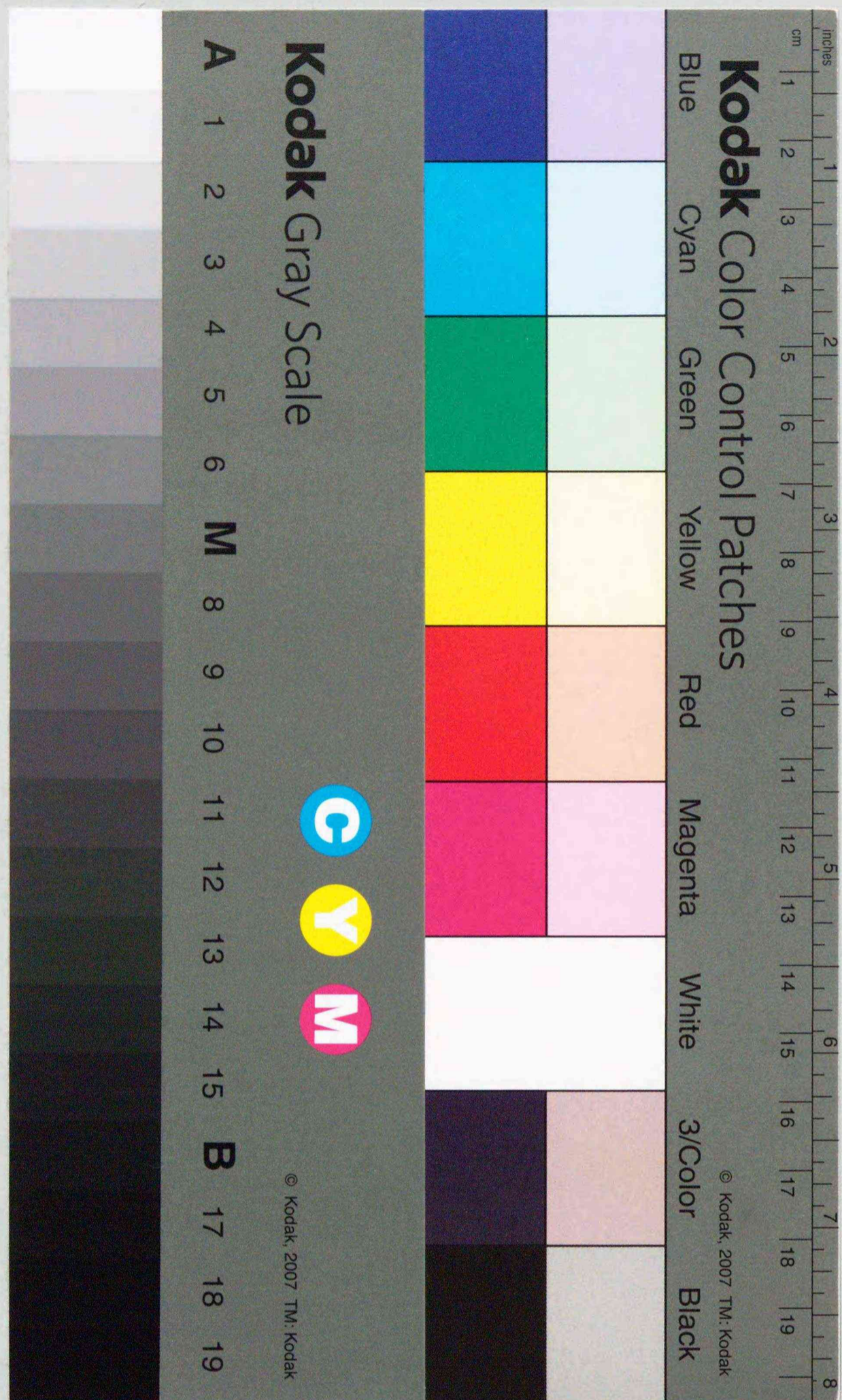
①

# 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

真名瀬 博人※

※北海道大学医学部外科学第二講座

(主任：加藤紘之教授)



<原著論文>

<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

<短縮題名>

肝切除下門脈部分動脈化術の有用性

<著者名>

北海道大学医学部外科学第二講座 (主任：加藤紘之教授)

真名瀬 博人

Usefulness of Arterio-Portal Shunt on 40% Hepatectomized  
and Hepatic Artery Occluded Model

Hiroto Manase

The Second Department of Surgery, Hokkaido University  
School of Medicine, Sapporo 060, Japan

英文要旨

We performed an experimental study in dogs with 40% hepatectomy to prove the efficacy and safety of arterio-portal shunt (APS). 42 adult mongrel dogs were used for the experiments. After dearterialization of all the collateral arteries to the liver, the dogs were divided into 3 groups. In Group 1, dearterialization of the hepatic artery, 40% hepatectomy and APS were performed; in Group 2, only 40% hepatectomy was performed, and in Group 3, dearterialization of the hepatic artery and 40% hepatectomy were performed, respectively. APS was constructed by anastomosing the common hepatic artery with the portal vein. The hepatic hemodynamics, oxygen delivery and consumption were evaluated, and biochemical and histological studies were carried out in each group. The study consisted of a short-term (48-hour; Experiment 1) and a medium-term (4-weeks; Experiment 2)

observations. In Experiment 2, liver regeneration was additionally examined.

In Experiment 1, Group 1 and 2 presented nearly same findings in all the 4 examination points. However, in Group 3, postoperative oxygen delivery and consumption significantly decreased, and biochemical and histological examinations evidenced the significant liver failure. These results show that APS is capable of preventing postoperative liver failure during the short-term observation period and can substitute for reconstruction of hepatic artery.

Experiment 2 was intended for a longer follow-up of Experiment 1. However, Group 3 did not survive longer than 1 week, and was thus excluded. As a result, in Group 1 and 2, the 4 examination points remained alike for p.o. 4 weeks. And, both groups regained the pre-operative liver weight, respectively, at p.o. 4 weeks. The number of PCNA (proliferating cell nuclear antigen) positive hepatocytes significantly increased at p.o. 1 week in both groups. These findings revealed that regeneration of the liver in Group 1 with APS was equivalent to that in Group 2 with mere hepatectomy for p.o. 4 weeks at least.

These results indicate that liver failure can be averted by constructing APS in hepatectomy cases where reconstruction of hepatic artery is impossible.

Key Words:

dearterialized liver, hepatectomy, arterio-portal shunt, liver regeneration, proliferating cell nuclear antigen

## 緒言

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った<sup>1-4)</sup>。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し、致命的な肝不全を引き起こす<sup>5)6)</sup>。これに対し、近年、肝動脈再建が試みられているが、マイクロサージャリー技術の発達した今日においても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<sup>7-10)</sup>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。これまでの検討ではAPSは肝への酸素供給量を増加させ、肝を低酸素状態から保護するのに有用であることが証明できた。しかし、それらはいずれも肝切除を伴わないもの<sup>7-9)</sup>であったため、臨床応用に当たっては不十分な資料しか得られていなかった。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。なお、APSの作成法は総肝動脈を門脈本幹に吻合するものであり、厳密には門脈部分動脈化とすべきであるが本稿ではAPSと呼称した。

## 材料と方法

### 1. 実験動物

実験では、雑種成犬を使用し、北海道大学医学部における動物に関する指針に従って取り扱った。(北海道大学医学部, 1988年出版)

### 2. 実験犬の作成

一晚絶食させ、麻酔はKetamine 6mg/kgを筋肉内投与し、Thiopental 20mg/kgを静脈内投与した。気管内挿管し、室内空気を20ml/kgで毎分12-15回換気した。右外頸静脈に6Frカテーテルを留置し、大腿動脈には21G針を留置した。

上腹部山形切開で開腹し、門脈は肝門部から胃十二指腸静脈分岐部までを剥離した。小網、肝十二指腸靱帯を切離し、右胃動脈を結紮切離した。これらの

操作によって、肝への動脈性血行路を総肝動脈のみとした。また、胆嚢摘除を行った。

この後、以下の3グループに分類して実験を行った。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%肝切除を作成した。肝切除はleft lateral lobe と central lobe を切除し、40%肝切除とした<sup>11)12)</sup>。APSは以下の方法で作成した。総肝動脈を剥離し、その中枢側断端を8-0 polypropyleneで門脈に端側吻合した(Fig. 1)。各群ともに術後48時間まで5%ブドウ糖と乳酸リンゲル液の等量混合液を5ml/kg/hrの速度で輸液した。抗生剤は手術当日と、二日目に投与した。それぞれの観察期間で再開腹し、以下の測定を行った。

### 3. 実験群の作成

観察期間が48時間の短期観察群(実験1)と、4週間の中期観察群(実験2)を作成した。実験2においては、肝再生をも比較検討した。

#### <実験1> 短期観察群

実験1では、体重7~14kgの雑種成犬を18頭を使用し、3つのグループに各6頭を使用した。観察期間は48時間とした。

#### <実験2> 中期観察群

実験2では、体重6~11kgの雑種成犬を使用し、観察期間は1週間と4週間とした。しかし、グループ3は1週以内に肝不全から全て死亡したため、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。24頭の犬を使用し、各群12頭とし、さらに6頭ずつ1週間及び4週間の観察期間に分けた。また、実験2では術後2日から自由に経口摂取させた。

### 4. 評価項目

#### 1) 肝血行動態及び肝酸素代謝

手術前と手術後、犠牲死時に以下の項目を測定した。

a) 門脈血流量, 肝動脈血流量(PVF, HAF: ml/min): 電磁血流計(MVF-3200, Nihon Denkoh, Tokyo, Japan)を用いて、門脈は5~12mm, 総肝動脈は3mm径のプロブを装着し平均流量を測定した。

b) 門脈圧, 肝静脈圧(PVP, HVP: mmHg): 門脈本幹と右肝静脈に25G

翼状針を刺入し、圧トランスデューサー(Uniflow, Baxter, Tokyo, Japan)に接続した。ポリグラフ(DS-1033, FUKUDA)にて平均血圧を測定した。

c) 肝動脈血, 門脈血, 肝静脈血の酸素飽和度, 血色素濃度( $\text{SaO}_2$ : %, Hb: g/dl): 各血管より採血し, 血液ガス分析装置(ABL-II, Radiometer, Copenhagen, Denmark)によって酸素飽和度, 血色素濃度を測定した。肝動脈血は大腿動脈血を代用した。

d) 肝重量 (LW: g): 40%肝切除時に湿肝重量を測定し, また, 犠牲死時に残存湿肝重量を測定した。手術操作前の全湿肝重量は切除肝重量の250%とし, 手術直後の残存湿肝重量は切除肝重量の150%として評価した<sup>11)12)</sup>。

上記の測定値から以下の項目を算出した<sup>13)</sup>。

e) 単位肝重量当たり門脈血流量, 肝動脈血流量 (PVF/U, HAF/U: ml/min/100gLW):

単位肝重量当たり門脈血流量 =  $100 \times \text{門脈血流量} / \text{肝重量}$

単位肝重量当たり肝動脈血流量 =  $100 \times \text{肝動脈血流量} / \text{肝重量}$

f) 単位肝重量当たり総肝血流量 (THBF/U: ml/min/100gLW):

単位肝重量当たり総肝血流量 = 単位肝重量当たり門脈血流量  
+ 単位肝重量当たり肝動脈血流量

g) 単位肝重量当たり酸素供給量 (HOD/U: ml/min/100gLW):

単位肝重量当たり酸素供給量 =

$1.34 \times \text{単位肝重量当たり肝動脈血流量} \times \text{肝動脈血酸素飽和度} \times \text{肝動脈血色素濃度} + 1.34 \times \text{単位肝重量当たり門脈血流量} \times \text{門脈血酸素飽和度} \times \text{門脈血色素濃度}$

h) 単位肝重量当たり肝酸素消費量 (HOC/U: ml/min/100gLW):

単位肝重量当たり肝酸素消費量 = 単位肝重量当たり酸素供給量 -  $1.34 \times \text{単位肝重量当たり総肝血流量} \times \text{肝静脈血酸素飽和度} \times \text{肝静脈血色素濃度}$

i) 肝酸素消費率 (HOER: %):

肝酸素消費率 =  $100 \times \text{単位肝重量当たり肝酸素消費量} / \text{単位肝重量当たり酸素供給量}$

## 2) 肝機能検査

GOT, GPT(KU)はMDH-UV法(国際試薬社)を用いて, 術前, 術直後, 術後1日, 及び犠牲死時に測定した。

## 3) 組織学的検査

肝切除時と犠牲死時に肝標本を採取し, 10%ホルマリンで24時間固定後, パラフィン包埋した。3 $\mu\text{m}$ 切片を作成し, Hematoxylin-Eosin染色法にて検鏡した。

## 4) 肝再生の評価

実験2では肝再生の評価を以下の方法で行った。

湿肝重量を術前, 術後, 1週間後及び4週間後に測定しその増加量を肝再生として評価した。また, 免疫組織化学染色を行い, 肝細胞の増殖度を評価した。免疫組織化学染色はパラフィン包埋された3 $\mu\text{m}$ 切片を酵素抗体ABC法を用いて, 抗PCNA抗体(PCNA; Dako A/S, Grostrup, Denmark)で染色を行った<sup>14)15)</sup>。肝切除時, 術後1週間及び4週間の各標本において, 400倍検鏡下に肝細胞1,000個中のPCNA陽性細胞数を計測した。

## 5. データの統計学的検討

各データはMean $\pm$ S.Eで示し, 群内での比較はWilcoxon signed rank test, 各群間ではMan Whitney U-testを用いて行い,  $p < 0.05$ を有意とした。

## 結果

### < 実験 1 > 短期観察群

グループ1とグループ2とグループ3は, 全例観察期間生存した。APSを施行したグループ1では全例シャントの開存を確認した。腸間膜うっ帯の所見は認められなかった。

### 1) 肝血行動態および肝酸素代謝

イ) 単位肝重量当たり門脈血流量 (PVF/U) : 術前の単位肝重量当たり門脈血流量 (ml/min/100g LW) はグループ1, グループ2, グループ3でそれぞれ107.1±4.7, 105.3±5.7, 106.7±8.6であったが, 術後は各々 211.5±19.3, 157.3±9.4, 145.1±11.3と上昇した. 48時間後にはグループ3で127.7±8.6と減少がみられたが, グループ1, グループ2では各々, 205.4±19.1, 148.6±7.5とほとんど変化はなかった (Fig. 2a).

ロ) 門脈圧 (PVP) : 術前の門脈圧 (mmHg) はグループ1, グループ2, グループ3で各々, 6.7±0.5, 6.8±0.3, 6.9±0.7であったが, 術後は各々, 13.3±0.4, 10.8±0.4, 11.5±1.5と有為に上昇した. 48時間後には各々, 9.8±0.4, 9.0±0.3, 9.1±0.9と低下した (Fig. 2b).

ハ) 単位肝重量当たり総肝血流量 (THBF/U) : 術前の単位肝重量当たり総肝血流量 (ml/min/100g LW) はグループ1, グループ2で各々, 137.1±5.5, 136.6±7.7であったが, 術後は211.5±19.3, 199.3±12.8, 48時間後では205.4±19.1, 181.8±7.4とそれぞれ有為に上昇した. 一方, グループ3は術前136.3±9.5であったが, 術後は145.1±11.3, 48時間後は127.7±8.6で術前と変化は無かった (Fig. 3).

ニ) 門脈血酸素飽和度 (PV oxygen saturation) : 術前の門脈血酸素飽和度 (%) はグループ1, グループ2, グループ3で各々, 83.1±1.3, 85.6±1.7, 85.2±1.1であったが, 術後90.3±0.5, 88.8±0.9, 87.4±1.1とGroup Iで有為に上昇した. 48時間後, グループ1は89.6±0.5と高値を維持したが, グループ2, グループ3は術前と変化は無かった.

ホ) 単位肝重量当たり肝酸素供給量 (HOD/U) : 術前の単位肝重量当たり肝酸素供給量 (ml/min/100g LW) はグループ1, グループ2でそれぞれ20.3±1.5, 19.5±1.8であり, 術後は34.5±3.8, 30.5±3.2と有為に上昇した. 48時間後には26.1±2.6, 23.3±1.1と術前より高値を維持した. グループ3は術前20.5±1.8であり, 術後は22.8±2.3とやや上昇するものの, 48時間後には17.0±1.7と減少した (Fig. 4a).

ヘ) 単位肝重量当たり肝酸素消費量 (HOC/U) : 術前の単位肝重量当たり肝酸素消費量 (ml/min/100g LW) はグループ1, グループ2でそれぞれ2.6±

0.2, 2.8±0.1であり, 術後は2.8±0.2, 2.7±0.1と変化無いが, グループ3では術前2.9±0.2から2.1±0.2と有為に低下した. また, グループ1, グループ2では術後48時間でそれぞれ, 3.6±0.3, 4.0±0.2と有為に上昇したが, グループ3では2.6±0.2とやや増加し, 術前値程度に戻った (Fig. 4b).

ト) 肝酸素消費率 (HOER) : 術前の肝酸素消費率 (%) はグループ1, グループ2, グループ3でそれぞれ12.8±0.9, 14.7±1.4, 14.6±1.9であったが, 術後は8.2±0.6, 9.5±1.3, 9.6±1.7と3群とも有為に低下した. 48時間後には14.1±1.5, 17.1±0.9, 16.2±1.9と術前程度に再上昇を示し, 3群とも同様の変化を示した (Fig. 4c).

### 2) 肝機能検査

GOTとGPTは術後24時間で, 3群とも最高値に達した. グループ1とグループ2のGOT24時間値は452.0±65.6と305.2±64.1であり, GPT24時間値は585.5±96.7と219.0±42.0であった. しかし, グループ3の24時間値はGOTが1,244.7±157.4で, GPTが1,878.0±382.7と他群と比較して, 有為に高値であった (Fig. 5a, 5b).

### 3) 組織学的検査

グループ1とグループ2は48時間後に変化をみないが, グループ3では小葉中心帯周囲での細胞の萎縮や血液うっ帯像や細胞の壊死も認めた.

### < 実験 2 > 中期観察群

グループ1とグループ2は, 全例特に問題なくそれぞれの観察期間生存した. APSを施行したグループ1では全例シャントの開存を確認した. また, グループ1ではシャント施行部に門脈の拡張を認め, 同部位にスリルをふれた. しかし, 腸間膜うっ帯の所見は認められなかった.

### 1) 肝血行動態および肝酸素代謝

イ) 単位肝重量当たり門脈血流量 (PVF/U) : 術前の単位肝重量当たり門脈血流量 (ml/min/100g LW) はグループ1とグループ2で, 120.1±10.41

と $102.9 \pm 13.2$ であった。グループ2においては、術後 $140.1 \pm 12.5$ とやや増加するが、その後は1週間後に $87.9 \pm 5.5$ 、4週間後に $64.0 \pm 3.5$ と徐々に減少を示した。一方、グループ1においては術後に $374.1 \pm 26.4$ と有意に上昇を示し、その後も1週間後に $255.8 \pm 28.0$ 、4週間後に $218.2 \pm 24.4$ と高値を維持した。術後から4週間後まで、グループ1とグループ2の間で有意差を認めた。(Fig.6a)。

ロ) 門脈圧 (PVP) : グループ2においては門脈圧 (mmHg) は1週間後と4週間後とも術前値と変化は認められなかった。グループ1においては術前 $4.5 \pm 0.4$ から術後 $7.3 \pm 0.4$ と有意に上昇を示し、1週間後は $6.5 \pm 0.7$ 、4週間後は $6.8 \pm 1.2$ とやや高い傾向を認めた(Fig.6b)。

ハ) 単位肝重量当たり総肝血流量 (THBF/U) : 術前の単位肝重量当たり総肝血流量 (ml/min/100gLW) はグループ1とグループ2で、 $174.0 \pm 14.8$ と $140.4 \pm 19.0$ であった。グループ2においては術後 $185.5 \pm 19.9$ と増加をみるが、その後は徐々に減少し、1週間は $113.5 \pm 6.5$ 、4週間後は $91.2 \pm 3.6$ であった。グループ1においては、術後 $374.1 \pm 26.4$ と有意に増加を示すが、その後は徐々に減少し、1週間後は $255.8 \pm 28.0$ 、4週間後は $218.2 \pm 24.4$ であった。術後から4週間後まで、グループ1とグループ2の間で有意差を認めた(Fig.7)。

ニ) 門脈血酸素飽和度 (PV oxygen saturation) : 術前の門脈血酸素飽和度 (%) はグループ1、グループ2で各々 $90.1 \pm 1.0$ 、 $86.9 \pm 0.7$ であったが、術後 $94.2 \pm 0.3$ 、 $87.3 \pm 1.1$ とグループ1で有意に上昇した。4週間後、グループ1は $92.8 \pm 0.8$ と高値を維持したが、グループ2は術前と変化は無かった。

ホ) 単位肝重量当たり肝酸素供給量 (HOD/U) : グループ2では、単位肝重量当たり肝酸素供給量 (ml/min/100gLW) は術前の $25.42 \pm 3.51$ から術後の $33.97 \pm 3.76$ と増加するが、その後は1週間後に $15.80 \pm 1.72$ 、4週間後に $16.39 \pm 0.36$ と著明に減少を示した。グループ1では、術前 $30.64 \pm 2.52$ から術後 $71.68 \pm 6.13$ と有意に増加を示すが、その後は1週間後に $34.59 \pm 2.39$ 、4週間後に $34.10 \pm 4.23$ とほぼ術前値程度となった。術後と4週後で、グループ1とグループ2の間に有意差を認めた(Fig.8a)。

ヘ) 単位肝重量当たり肝酸素消費量 (HOC/U) : グループ1とグルー

プ2における単位肝重量当たり肝酸素消費量 (ml/min/100gLW) は、術前 $3.31 \pm 1.58$ と $2.14 \pm 0.37$ であり、術後は両群とも $5.70 \pm 1.13$ と $3.57 \pm 0.62$ とやや増加を示した。その後は徐々に減少し、1週間後 $4.84 \pm 0.87$ と $3.09 \pm 0.85$ 、4週間後 $3.80 \pm 0.51$ と $1.74 \pm 0.61$ となった(Fig.8b)。

ト) 肝酸素消費率 (HOER) : グループ1とグループ2の術前肝酸素消費率 (%) は、 $10.83 \pm 1.44$ と $10.44 \pm 1.97$ で、それ以後もほぼ術前値程度であった(Fig.8c)。

## 2) 肝機能検査

術後1日後に肝機能は最高値に達し、グループ1のGOTは $447.8 \pm 81.7$ で、GPTは $501.0 \pm 87.5$ であり、グループ2のGOTは $339.8 \pm 81.5$ で、GPTは $329.2 \pm 55.5$ であった。4週間後には、グループ1のGOTは $45.5 \pm 10.2$ で、GPTは $93.8 \pm 24.0$ となり、グループ2のGOTは $44.6 \pm 16.6$ で、GPTは $89.3 \pm 42.2$ と正常値近くまで低下した(Fig. 9a, 9b)。

## 3) 組織学的検査

組織学的所見は、グループ2では術後4週間まで変化は認められなかった。グループ1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なかった(Fig. 10)。

## 4) 肝再生の評価

術前の肝重量 (g) は、グループ1が $289.2 \pm 14.7$ で、グループ2が $343.2 \pm 22.0$ であった。肝切除によって、グループ1は $173.5 \pm 8.8$ 、グループ2は $205.9 \pm 13.2$ と有意に減少した。1週間後グループ1とグループ2は $276.0 \pm 14.9$ 、 $288.8 \pm 7.4$ と有意に増加し、4週間後は $292.2 \pm 12.3$ 、 $346.8 \pm 11.8$ とさらに増加を認めた(Fig. 11)。また、肝切除時のPCNA陽性細胞数 (/1,000) はグループ1とグループ2で、 $1.1 \pm 0.6$ と $0.6 \pm 0.3$ であったが、1週間後には $29.0 \pm 11.3$ と $13.3 \pm 2.6$ と有意に増加していた。そして、4週間後には $0.2 \pm 0.2$ と $2.2 \pm 1.1$ と肝切除時の値にほぼ戻った(Fig. 12)。



## 考 察

1973年, Fortner は悪性腫瘍に対する en bloc 切除と血行再建という臓器多量切除の概念を初めて発表した<sup>16)</sup>. それ以降, 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<sup>1-4)</sup>. しかし, 临床上, 肝動脈再建は困難であることが多く, 症例によっては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<sup>5)</sup>.

肝動脈は肝に対して25-30%の血流を供給しているが, 肝への酸素供給量は50%に及ぶ<sup>17)</sup>. 従って, 肝動脈が遮断された場合には肝への酸素供給量が著明に減少し, 肝の低酸素状態を来すと考えられる. Grindley らは肝動脈が遮断されても肝十二指腸間膜内の側副血行路が肝酸素供給量の欠損を補い, 肝機能障害を防ぐと報告した<sup>6)</sup>. しかしながら, ほとんどの臨床例では癌の根治性向上を目指した郭清によって側副血行路は切断されることから, 肝動脈の遮断は肝に重篤な低酸素状態を起こす. 今回の筆者の実験によっても, 肝切除と肝動脈遮断を行った群において, 肝酸素供給量 (HOD/U) と肝酸素消費量

(HOC/U) が単純肝切を行った群に比べて有為に低値を示し, 肝機能検査や組織学的検査では著しい肝機能障害と, 肝壊死の所見を呈した. Popper ら<sup>18)</sup>も犬の実験において, すべての動脈性血行路が遮断された場合には全例死亡したと報告している.

一方, 肝切除と肝動脈遮断を行い, APSを加えた群は, 術後48時間においても肝酸素供給量 (HOD/U) と肝酸素消費量 (HOC/U) 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. 即ち, APSは動脈性血行を遮断された肝に酸素供給量を増加させ, 少なくとも術後48時間は肝不全を防いだ. この結果は周術期においては, APSが肝動脈再建に代わりうることを示唆している.

APSの概念は, 1950年にSchillingら<sup>19)</sup>が肝動脈再建に代わり得るものとして考案した. 彼らは門脈に肝動脈を端側吻合する事によって, 門脈の酸素供給量を上昇させようと試み, 犬の実験において, APSが肝酸素供給量を維持し, 動脈性血行を遮断された肝を機能不全から保護するということを証明した. しかしながら, その後約40年間, APSはその技術的困難さから広く受け入れら

れなかった.

しかし, 血管外科の進歩によって, APSの臨床への応用が再び脚光を浴びるようになった. 1992年, Isekiら<sup>20)</sup>は, 腸間膜動脈・静脈間にAPSを作成した. 1例は膵全摘術後に肝動脈が破裂したため, 肝動脈を結紮した症例であり, 他の一例は膵頭十二指腸切除と肝左葉切除を施行後, 再建した肝動脈が血栓閉塞した症例である. 後者の例ではAPSは肝壊死を防ぎ, 临床上問題となるような副作用も呈さなかった.

一方, Koら<sup>21)</sup>は, 肝左葉切除時に右肝動脈を切断せざるを得なかった例に対し, 総肝動脈と門脈を吻合した. その結果は術後4週間にわたって肝不全の兆候をみなかった. しかし, この症例では, 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ため, その対応が必要であった.

前田ら<sup>22)</sup>は肝の酸素代謝に関して, 犬の場合のシャント流量はおおよそ100ml/minが, 十分な流量であろうと報告している. 我々の実験結果では, 総肝動脈を門脈本幹に吻合した場合の流量は, 約120ml/minが, 肝血行動態と酸素代謝を維持するために最適であることを示してきた<sup>7-10)</sup>.

今回, 筆者の実験においてもシャント流量を約120ml/minとした. その結果, APSを施行した群では48時間後には, 門脈血流量 (PVF/U) と総肝血流量 (THBF/U) が高値を示し, 門脈圧 (PVP) も高い傾向にあった. 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, APSによる急激な動脈血流入と40%肝切除による肝血管床の急激な減少によって, 術後門脈血流量 (PVF/U) は高値を示し, 肝酸素供給量 (HOD/U) も術後高値を示した. しかしながら, 門脈血流量 (PVF/U) は4週間後には術前値へ戻り, 肝酸素供給量 (HOD/U) や肝酸素消費率 (HOER) も正常値に戻った. この結果は, 肝酸素代謝に関して言えば, 総肝動脈を使用したAPSは肝切除に応用できるということを示唆している.

肝機能検査でも, 術後24時間でGOTとGPTは300から500台の最高値をとるがその後次第に低下し, 4週間後には正常値に近づいた. これは, 肝動脈遮断群が術後のGOTとGPTが1,000台の高値を示したことも考慮すると, 明らかにAPSが致命的肝不全を回避したことを示している. また, 中郡ら<sup>23)</sup>は, 我々と類似し

た実験を行い、APSを施行された犬では、APSをされない犬よりも良好な肝機能と生存率を示したと報告している。

肝再生はまず、40%肝切除後の肝重量の増加を肝再生として評価した。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染色をも行い、肝細胞の増殖能を評価した。PCNAはcyclin A (DNA polymerase  $\delta$ の補助蛋白質)であり、真核細胞においてはDNAの完全な複製にとって不可欠とされる<sup>24)25)</sup>。これにより、PCNAは細胞増殖のマーカーとして広く使用されてきた<sup>15)26)27)</sup>。この実験では、術後1週間でのPCNA染色肝細胞数が有意に増加しており、肝重量の増加をも考慮すると、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。

一方、McCredieら<sup>28)</sup>は、犬による門脈完全動脈化の実験で、重篤な門脈圧亢進症を発症し、門脈の巣状線維性壊死と門脈周囲組織の線維化を生じたと報告し、門脈完全動脈化の問題点を指摘している。しかし、今回の我々のごとく、門脈部分動脈化では、術後4週間までに門脈圧の若干の上昇はみられたものの、門脈の巣状線維性壊死と門脈周囲組織の線維化は認められなかった。中郡ら<sup>23)</sup>も我々と類似したAPSのモデル実験で術後門脈圧のわずかな上昇のみを認めたと報告している。これらの結果は肝切除下においても門脈部分動脈化は術後4週間まで肝の構造に損傷を与えないということを示している。

門脈圧亢進症や門脈周囲における線維化の発現の有無をさらに研究するために、この実験のさらに長期の観察は必要と思われる。しかし、臨床応用の実際に当たっては、術後約2週間で肝への動脈性側副血行路が発達してくるため、門脈圧亢進症などの副作用を生じたとしても、カテーテル法によって非侵襲的にシャントを閉鎖できるので、短期、中期の観察がより重要と思われる<sup>21)28)29)</sup>。

### 結 語

APSの有効性と安全性を証明することを目的に肝切除犬を用いて、肝血行動態、肝酸素代謝、生化学的検査、組織学的検査、また、肝再生の観点からも検討を加えた。その結果、肝動脈血流が遮断されたコントロール群では、術後、肝酸素供給量と肝酸素消費量が有意に低値を示し、肝機能検査と組織学的検査

でも著明な肝不全の所見を呈した。実験犬はいずれも1週間以内に死亡した。これに対し、APSを加えた対照群ではいずれの検討項目においても術後4週間を経て良好な結果を示し、肝再生も良好であった。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。

### 謝 辞

稿を終えるに当たり、本研究の場を与えてくださり、終始御指導、御校閲を賜りました加藤紘之教授、並びに研究に御助力いただいた北海道大学第二外科教室員各位に心から深謝いたします。

## 文 献

- 1) Lygidakis NJ, van der Heyde MN, van Donden RJAM, Kromhout JG, Tytgat GNJT, Huibregtse K (1988) : Surgical approaches for unresectable primary carcinoma of the hepatic hilus. *Surg Gynecol Obstet* **166**:107-14.
- 2) Mimura H, Kim H, Ochiai Y, Takakura N, Hamazaki K, Tsuge H, Sakagami K, Orita K (1988) : Radical block resection of Hepatoduodenal ligament for carcinoma of the bile duct with double catheter bypass for portal circulation. *Surg Gynecol Obstet* **167**:527-529.
- 3) Kumada K, Ozawa K, Shimahara Y, Morikawa S, Okamoto R, Moriyasu F (1990) : Truncoumbilical bypass of the portal vein in radical resection of biliary tract tumour involving the hepatic duct confluence. *Br J Surg* **77**: July, 749-751.
- 4) 西部俊哉, 加藤紘之, 岩代 望, 武山 聡, 奥芝俊一, 下沢英二, 山本有平, 大浦武彦, 野平久仁彦, 新富芳尚 (1994) : 動脈合併切除および血行再建を行った膵癌手術. *日血外会誌* **3**:417-423.
- 5) Traverso LW, Freeny PC (1989) : Pancreaticoduodenectomy -the importance of preserving hepatic blood flow to prevent biliary fistula. *The American Surgeon* **55**, July, 421-426.
- 6) Grindley JH, Mann FC, Bollman JL (1951) : Effect of occlusion of the arterial blood supply to the normal liver-An experimental study-. *Arch Surg* **62**:806-811.
- 7) 富山光広, 加藤紘之, 大野耕一, 奥芝知郎, 佐藤正文, 田邊達三 (1992) : 動脈遮断肝に対する動脈-門脈シャント手術の有効性に関する実験的検討. *日消外会誌* **25**:2291 -2300.
- 8) 伊藤清高 (1993) : 部分門脈動脈化術の有用性に関する実験的検討. *日消*

- 外会誌**26**:2775-2783.
- 9) 佐藤幸作 (1997) : 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. *北海道医誌* **72**: 491-501.
- 10) 武山 聡 (1995) : 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. *日消外会誌* **28**:2159-2167.
- 11) Fisher B, Russ C, Updegraff H, Fisher ER (1954) : Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. *Arch Surg* **69**: 263-272.
- 12) Sigel B. (1963) : Partial hepatectomy in dog. *Arch Surg* **87**:788-791.
- 13) Hasselgren PO, Almersjoe O, Gustavsoon B, Seeman T (1979) : Liver circulation and oxygen metabolism during shorttime ligation of hepatic artery in the dog. *Acta Chir Scand* **145**: 471-477.
- 14) Hsu SM, Raine L, Fanger H (1981) : Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. *J Histochem Cytochem* **29**:577-580.
- 15) Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yu CC-W, Kellock DB, Watkins JA, Barnes DM, Gillett CE, Camplejohn R, Dover R, Wasseem NH, Lane DP (1990) : proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: An index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Pathol* **162**:285-294.
- 16) Fortner JG (1973) : Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. *Surgery* **73**: 307-320.
- 17) Greenway CV, Stak RD (1971) : Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* **51**:23-65.
- 18) Popper HL, Jefferson NC, Necheles H (1952) : Interruption of all arterial blood supply to the

- liver not compatible with life. *Am J Surg.* **84**:429-431.
- 19) Shilling JA, McKee FW, Wilt W (1950) : Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* **90**:473-480.
- 20) Iseki J, Touyama K, Noie T (1992) : Partial portal arterialization for the prevention of massive liver necrosis following extended pancreatobiliary surgery: Experience of two cases. *Surg Today* **22**:568-571.
- 21) Ko S, Nakajima Y, Kanehiro H (1995) : Successful management of portal hypertension following artificial arterioportal shunting: Report of a case. *Surg Today* **25**:557-559.
- 22) 前田喜一 (1991) : 動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈血化の有効性に関する実験的研究. *日消外会誌* **92**:697-706.
- 23) 中郡聡夫, 浅野武秀, 剣持 敬, 後藤剛貞, 榎本和夫, 坂本 薫, 磯野可一 (1992) : 肝動脈切離を伴った肝切除術に対する artificial arterio-portal shunt の効果に関する実験的研究. *日消外会誌* **25**:1007-1011.
- 24) Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H (1987) : Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase- $\delta$ . *Nature* **327**: 515-517.
- 25) Fairman MP (1990) : DNA polymerase delta/PCNA; actions and interactions. *J Cell Sci.* **95**:1-4.
- 26) Barone M, Francavilla A, Polimeno L, Ierarde E, Romanelli D, Berloco P, Leo AD, Panella C (1996) : Modulation of rat hepatocyte proliferation by bile salts: in vitro and in vivo studies. *Hepatology* **23**:1157-1166.
- 27) Theocharis S, Skopelitou AS, Margeli AP, Pavlaki KJ, Kittas C (1994) : Proliferating cell nuclear antigen

- (PCNA) expression in regenerating rat liver after partial hepatectomy. *Digestive Diseases and Sciences.* **39**:245-252.
- 28) McCredie JA, Doggart JR, Welbourn RB (1957) : Total arterialization of the liver. *Br J Surg* **45**:83-89.
- 29) Plengvanit U, Chearanai O, Sindhvananda K, Damrongsak D, Tuchinda S, Viranuvatti V (1972) : Collateral arterial blood supply of the liver after hepatic artery ligation, angiographic study of twenty patients. *Ann.Surg.* **175**:105-110.

Figure Legend

Fig.1 Scheme of experimental model < Experiment 1 >  
Group I: 40% hepatectomy, APS and dearterialization of the hepatic artery, Group II: 40% hepatectomy, Group III: 40% hepatectomy and dearterialization of the hepatic artery, LL: left lateral lobe, LC: left central lobe, PV: portal vein, CHA: common hepatic artery, GDA: gastroduodenal artery, PHA: proper hepatic artery, RGA: right gastric artery, HV: hepatic vein, BGA: blood gas analysis, FM: blood flow measuring. (cited reference 10)

Fig.2 Portal venous hemodynamics. < Experiment 1 >  
a) Portal venous flow per unit liver weight (PVF/U). b) Portal venous pressure (PVP). ○: Group I. ●:Group II. □:Group III. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05). (cited reference 10)

Fig.3 Total hepatic blood flow per unit liver weight (THBF/U). < Experiment 1 >  
○: Group I. ●:Group II. □:Group III. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05). (cited reference 10)

Fig.4 Hepatic oxygen metabolism. < Experiment 1 >  
a) Hepatic oxygen delivery per unit liver weight (HOD/U). b) Oxygen consumption per unit liver weight (HOC/U). c) Hepatic oxygen extraction ratio (HOER). ○: Group I.

●:Group II. □:Group III. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05). (cited reference 10)

Fig.5 Liver function tests: GOT and GPT. < Experiment 1 >  
○: Group I. ●:Group II. □:Group III. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05). (cited reference 10)

Fig.6 Portal venous hemodynamics. < Experiment 2 >  
a) Portal venous flow per unit liver weight (PVF/U). b) Portal venous pressure (PVP). ○: Group I. ●:Group II. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05).

Fig.7 Total hepatic blood flow per unit liver weight (THBF/U). < Experiment 2 >  
○: Group I. ●:Group II. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05).

Fig.8 Hepatic oxygen metabolism. < Experiment 2 >  
a) Hepatic oxygen delivery per unit liver weight (HOD/U). b) Oxygen consumption per unit liver weight (HOC/U). c) Hepatic oxygen extraction ratio (HOER). ○: Group I. ●:Group II. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05). N.S:indicates no statistically significant difference.

Fig.9 Liver function tests: GOT and GPT. < Experiment 2 >

○: Group I. ●:Group II. \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05).

Fig.10 Light microscopic findings of the liver at 4 weeks in Group I < Experiment 2 >

: Almost normal appearance; Slight dilatation of sinusoids was observed, but neither portal necrosis nor periportal fibrosis was noted. (Hematoxylin & Eosin stain)

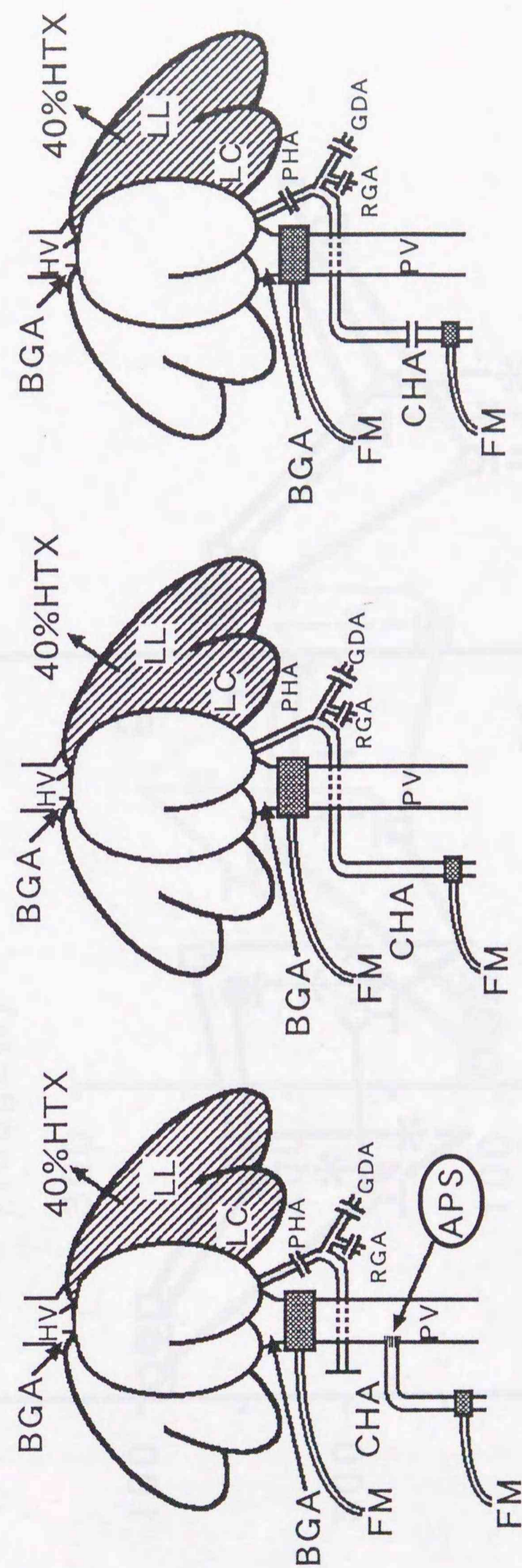
Fig.11 Liver weight. < Experiment 2 >

○: Group I. ●:Group II. N.S:indicates no statistically significant difference.

Fig.12 PCNA labeling number of hepatocytes. < Experiment 2 >

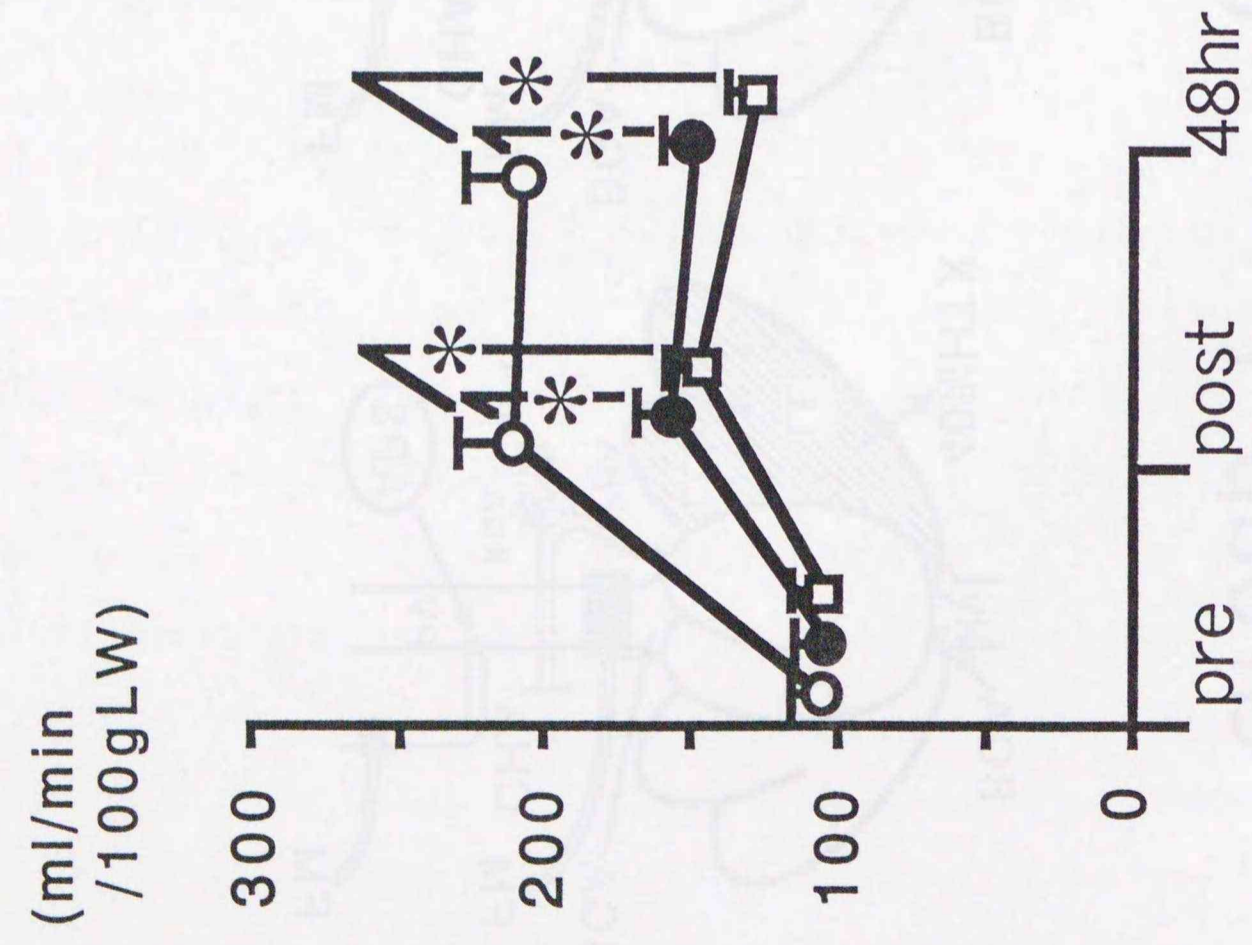
○: Group I. ●:Group II \*:indicates a statistically significant difference (P<0.05).

Group I      Group II      Group III

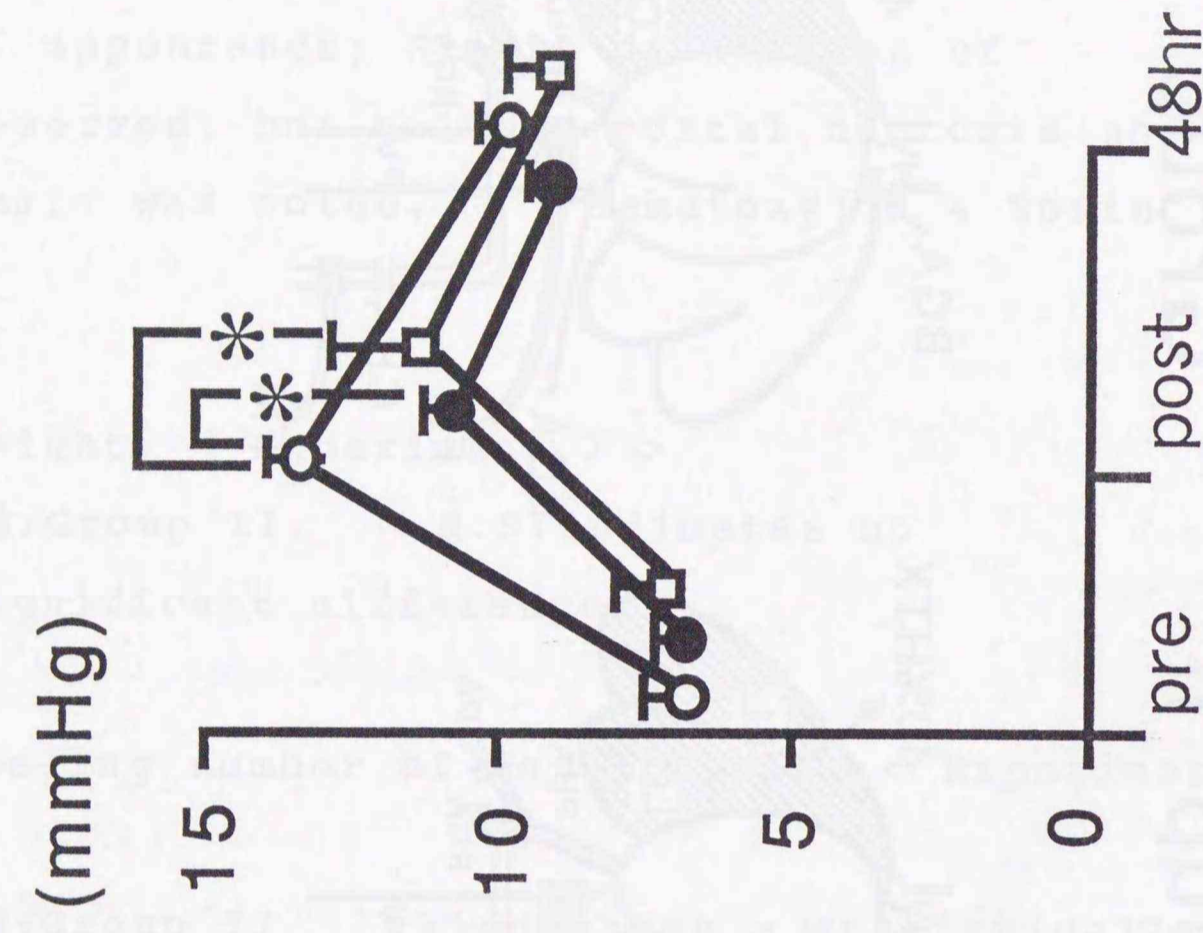


真名瀬 博人 Fig.1

a. PVF/U

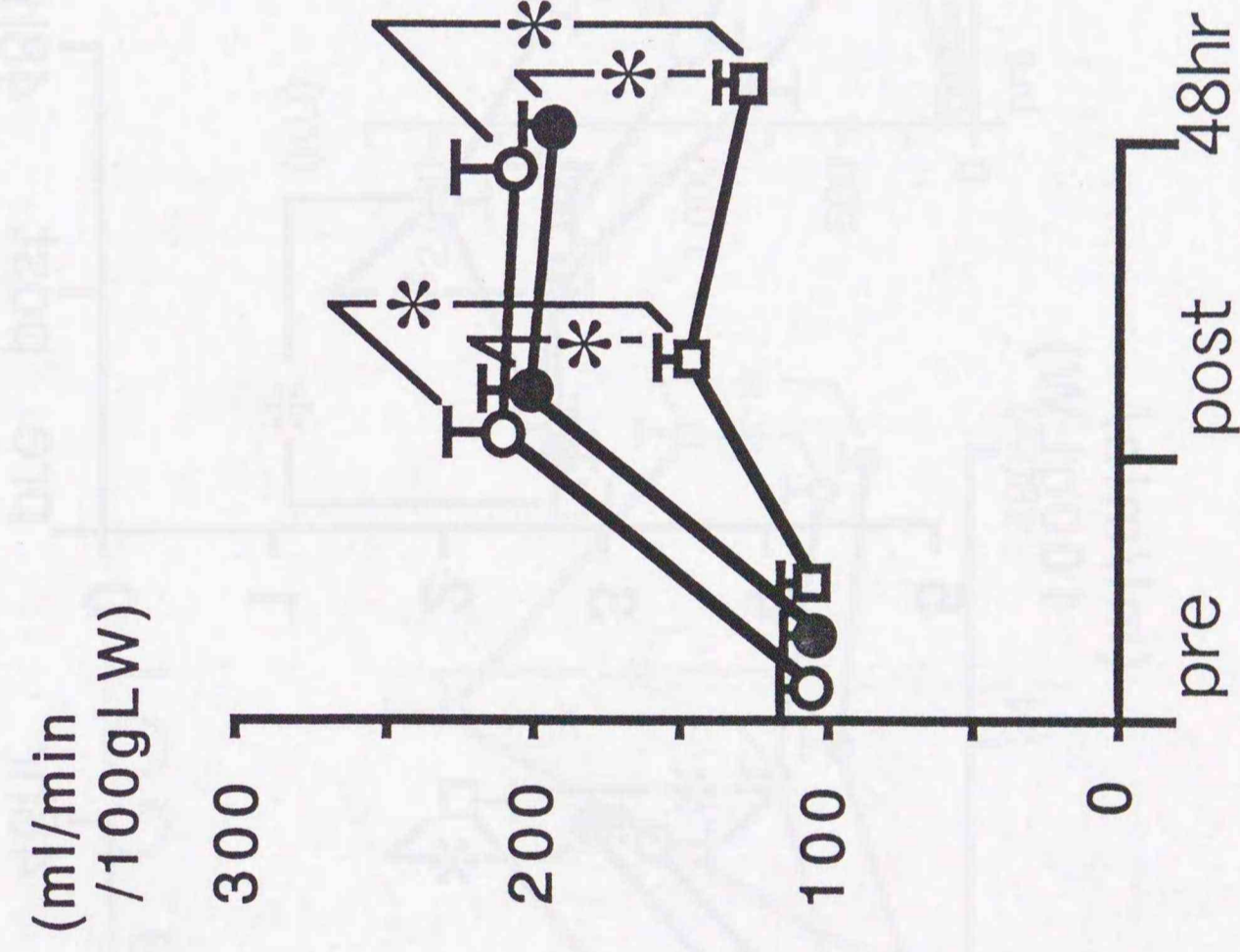


b. PVP



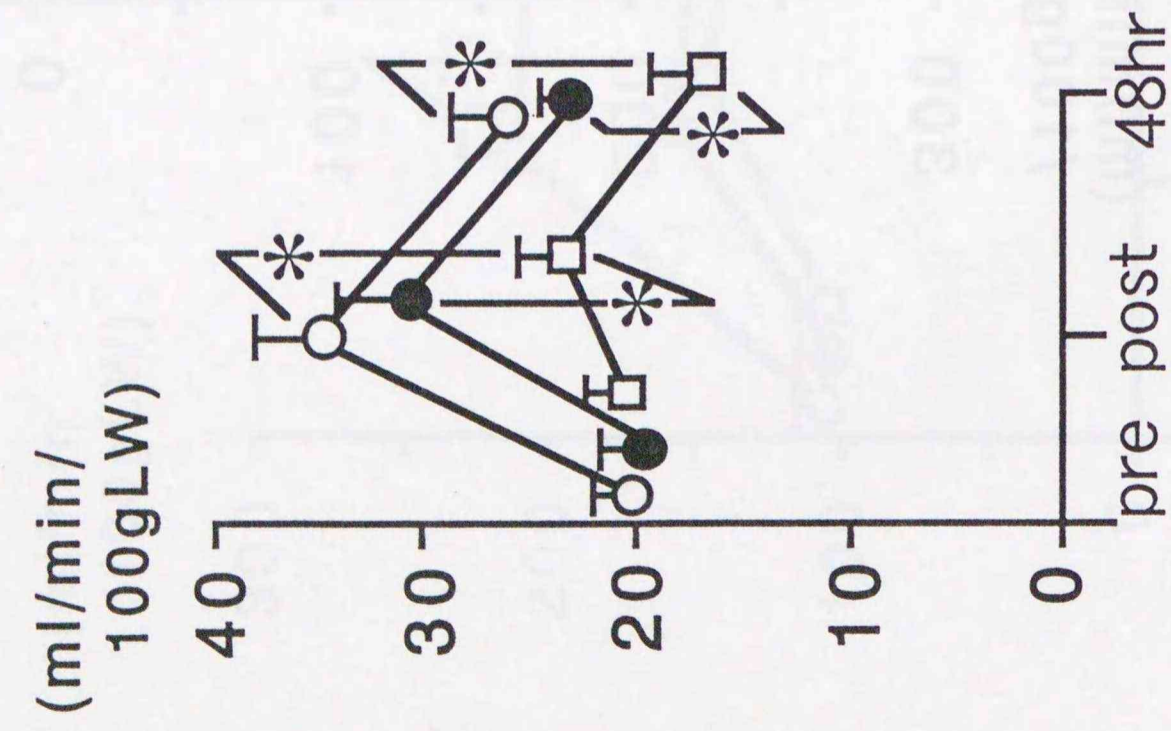
真名瀬 博人 Fig.2

THBF/U

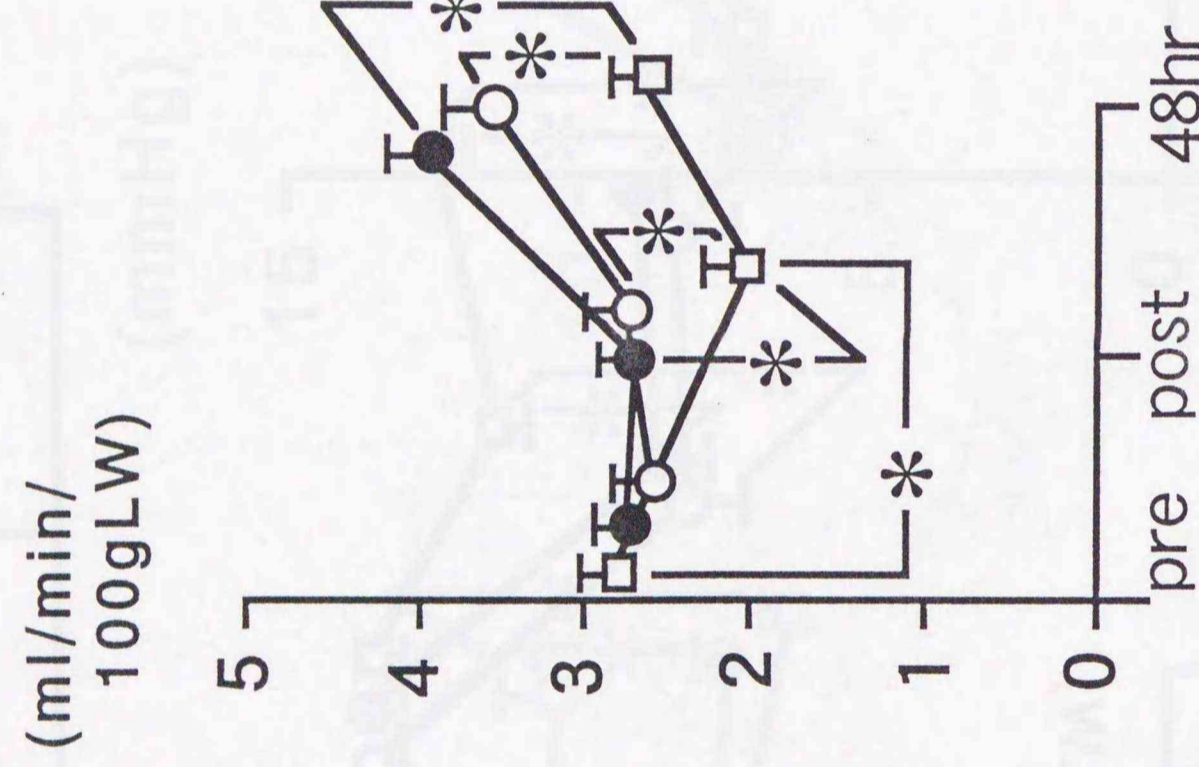


真名瀬 博人 Fig.3

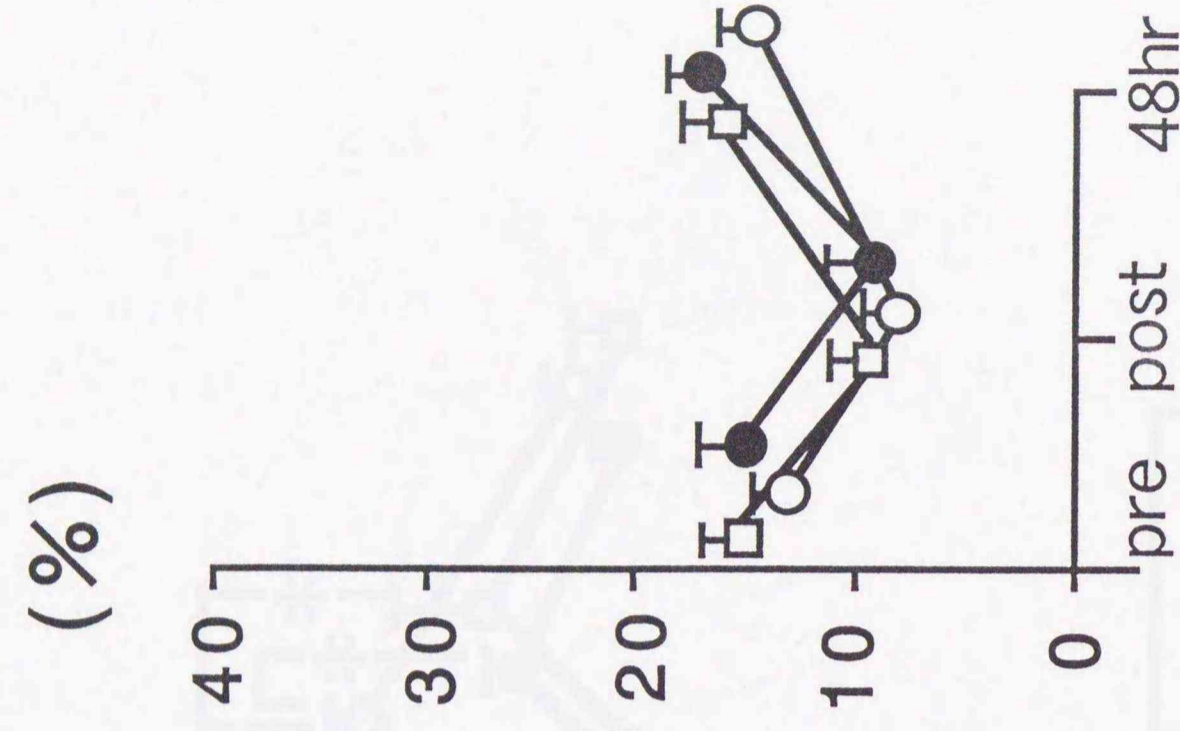
a. HOD/U



b. HOC/U

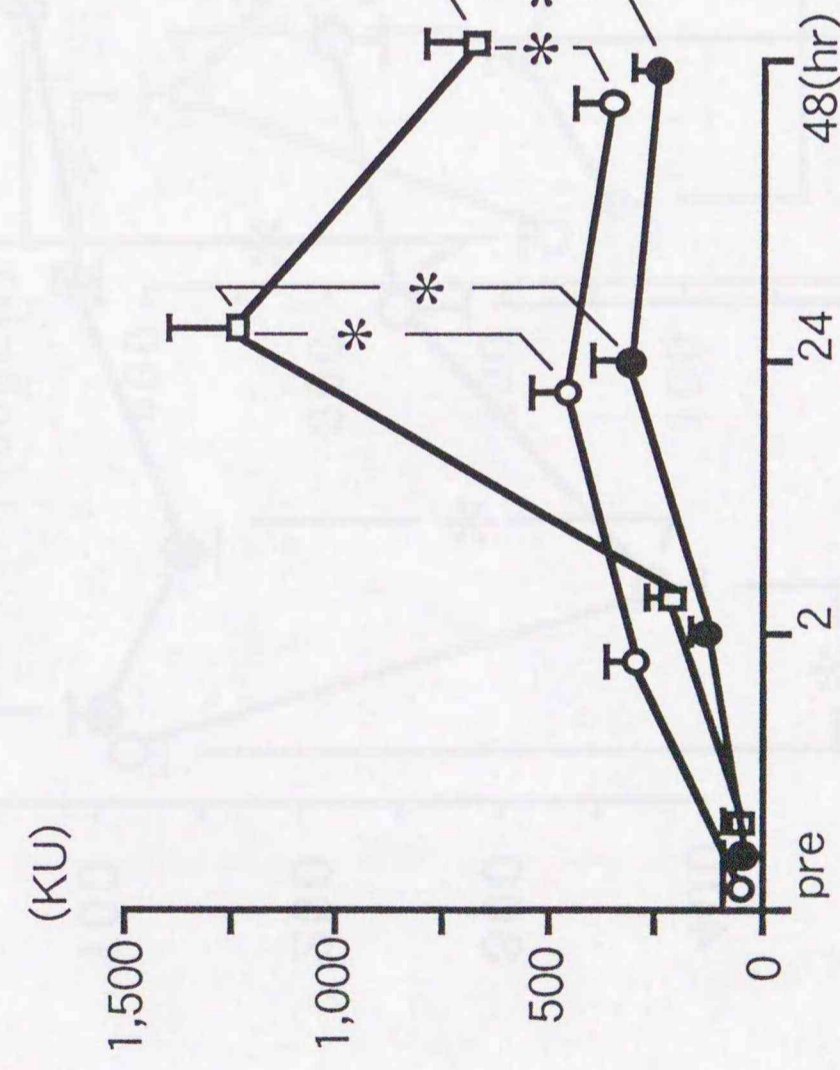


c. HOER

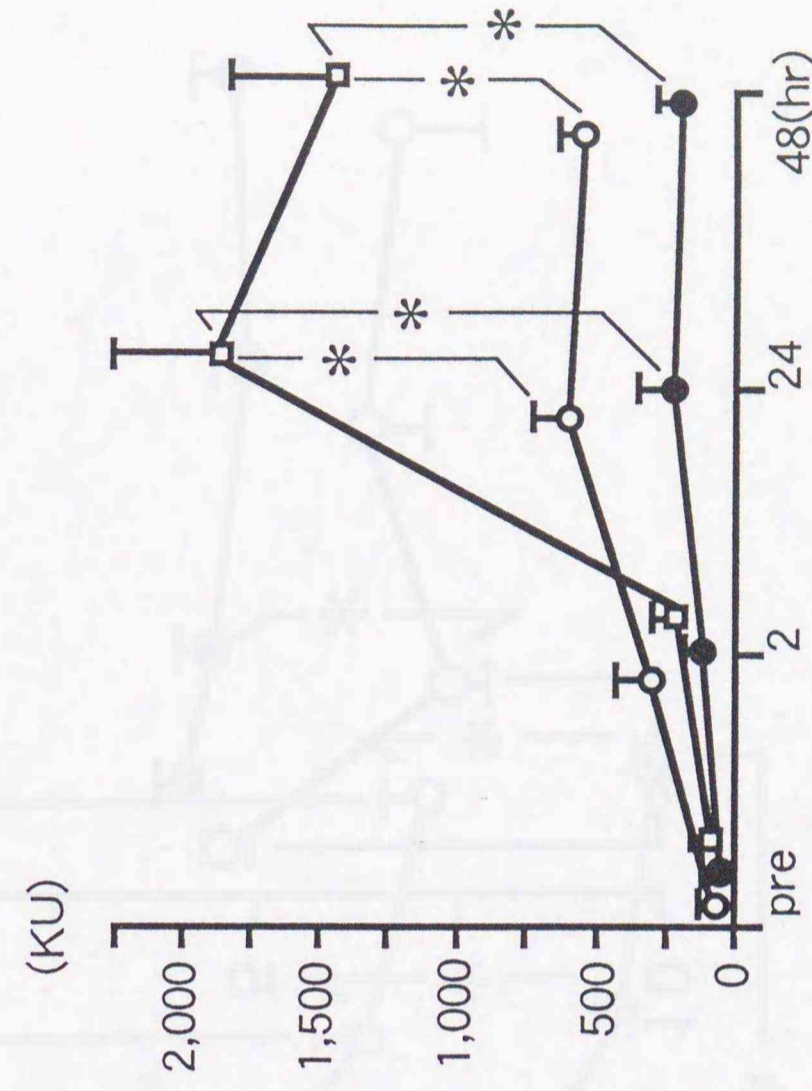


真名瀬 博人 Fig.4

a. GOT



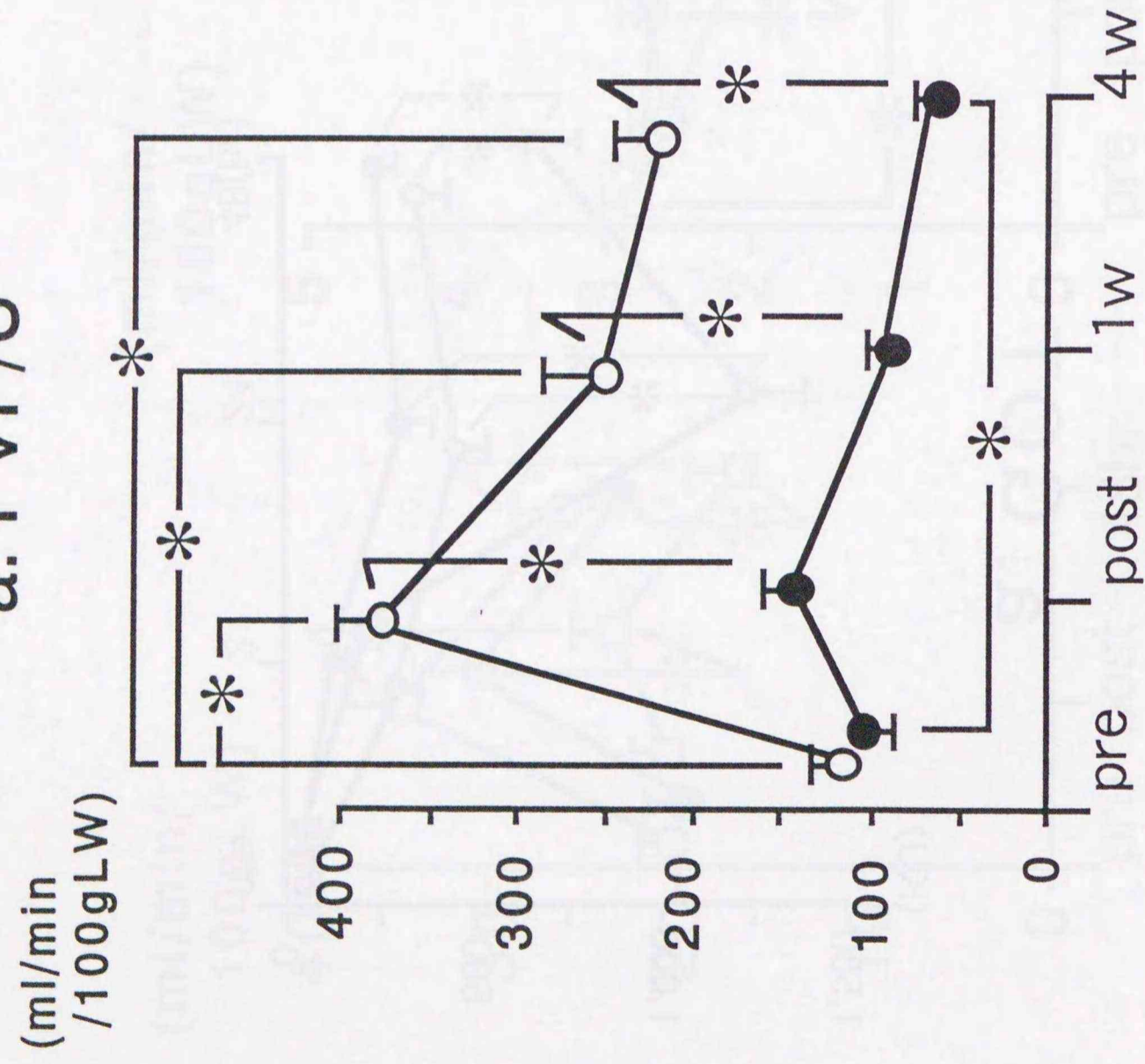
b. GPT



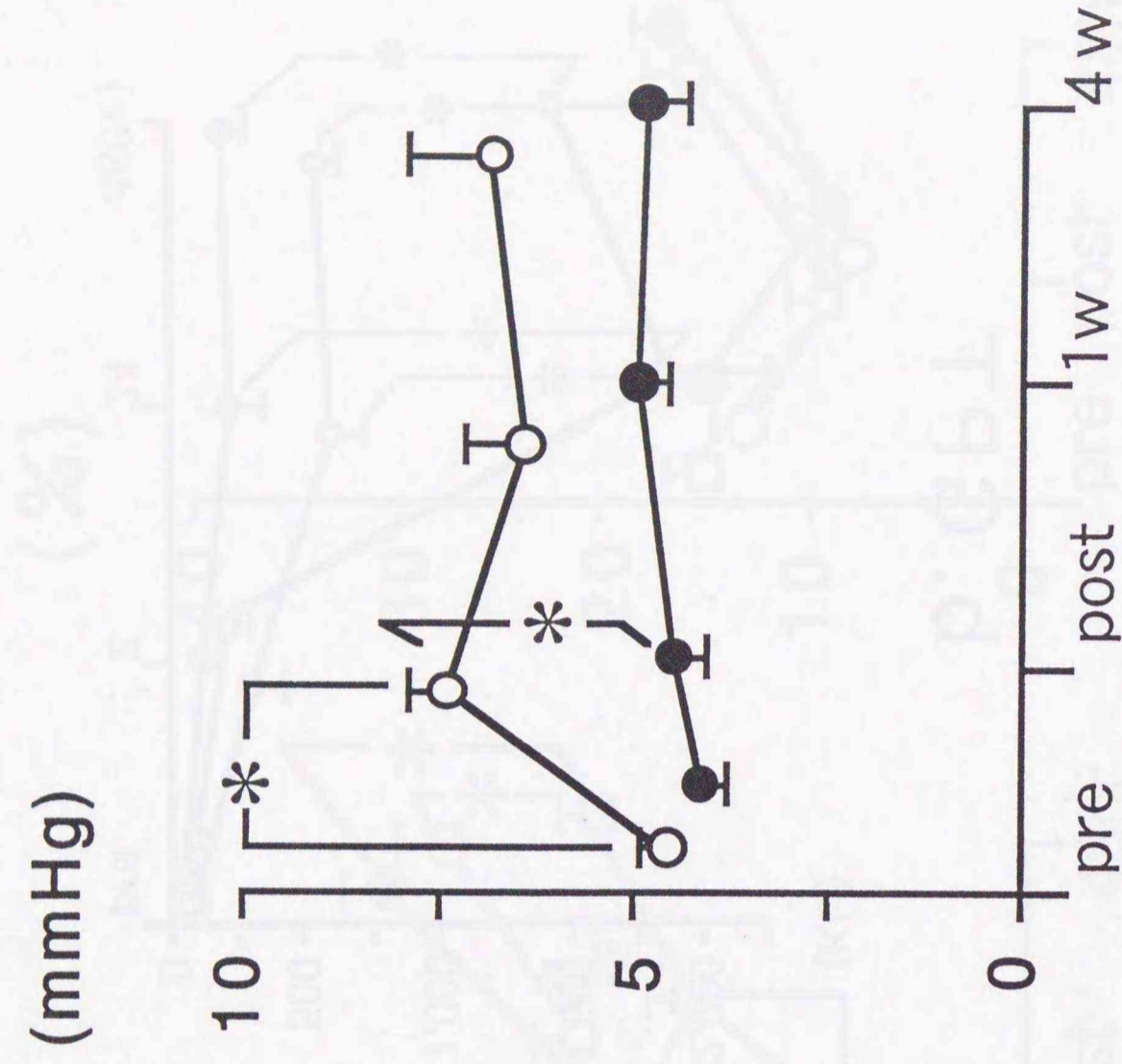
真名瀬 博人 Fig.5



a. PVF/U

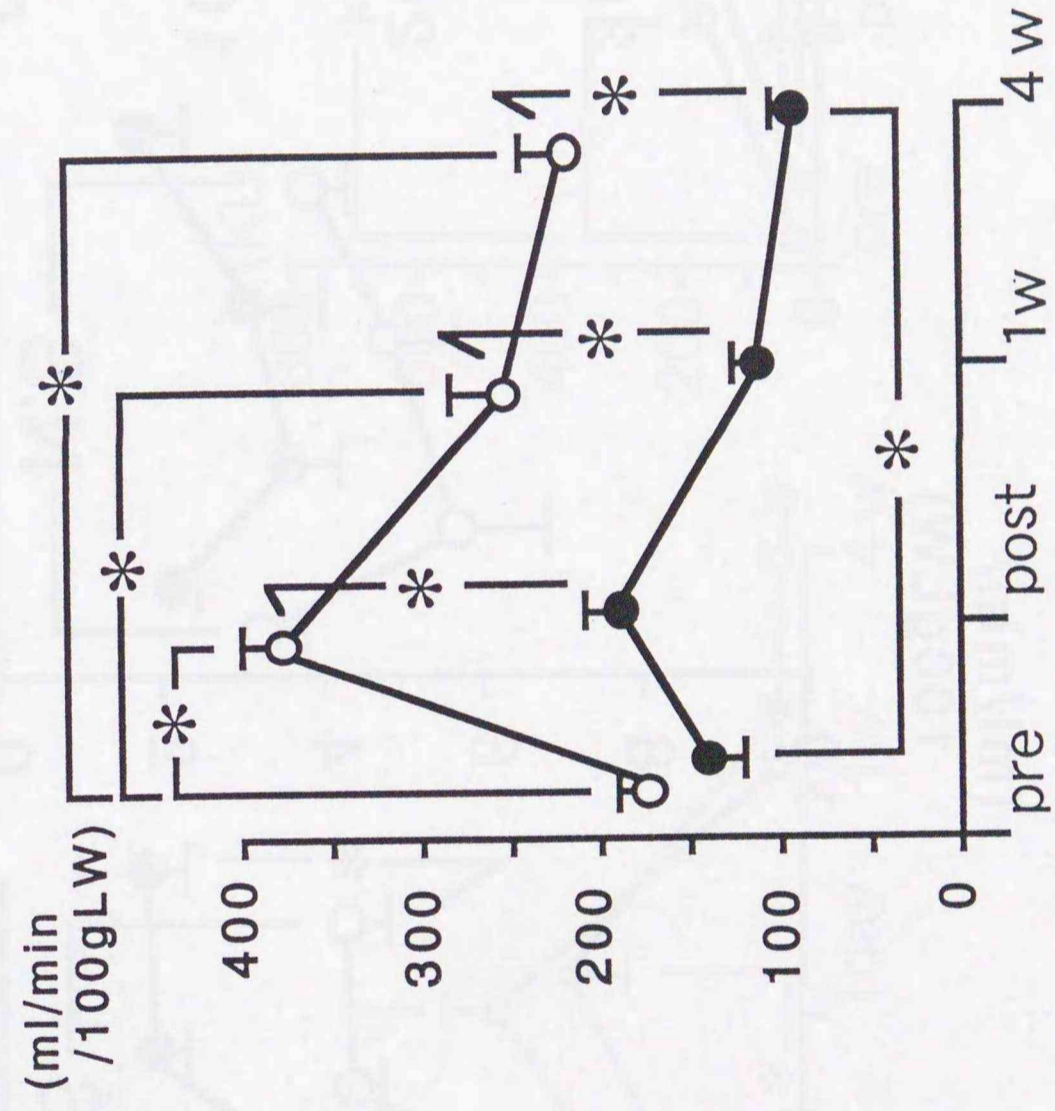


b. PVP



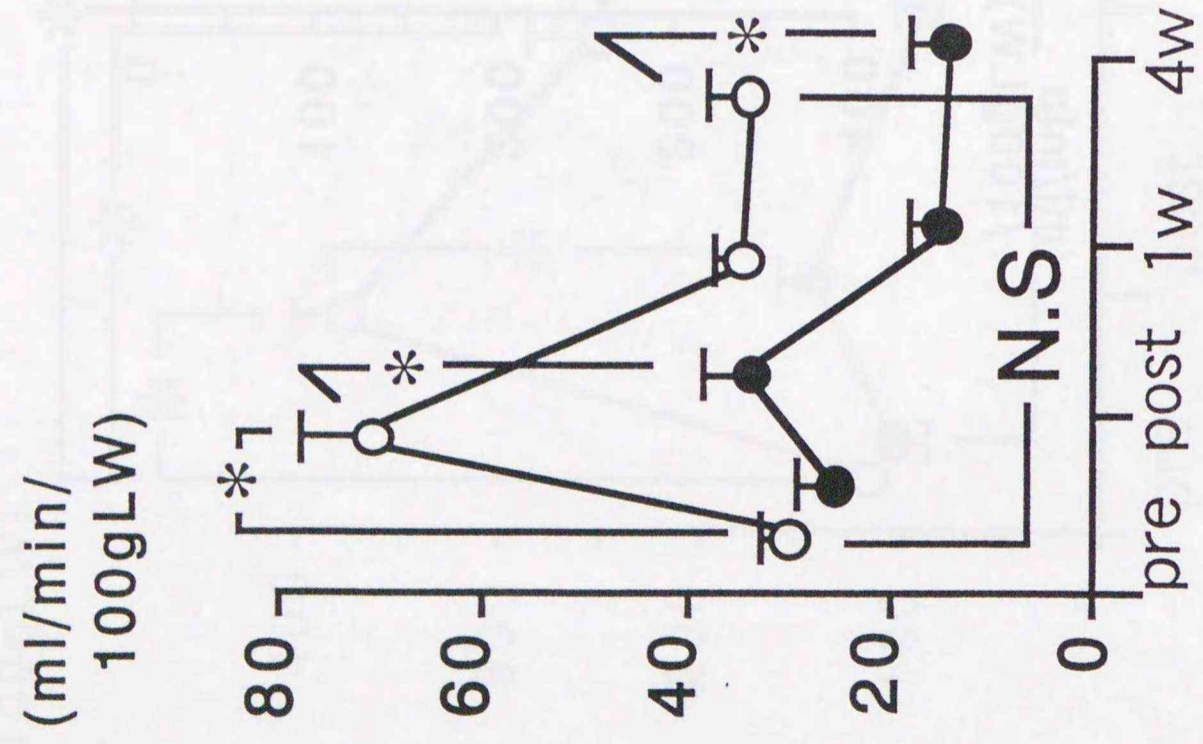
真名瀬 博人 Fig.6

THBF/U

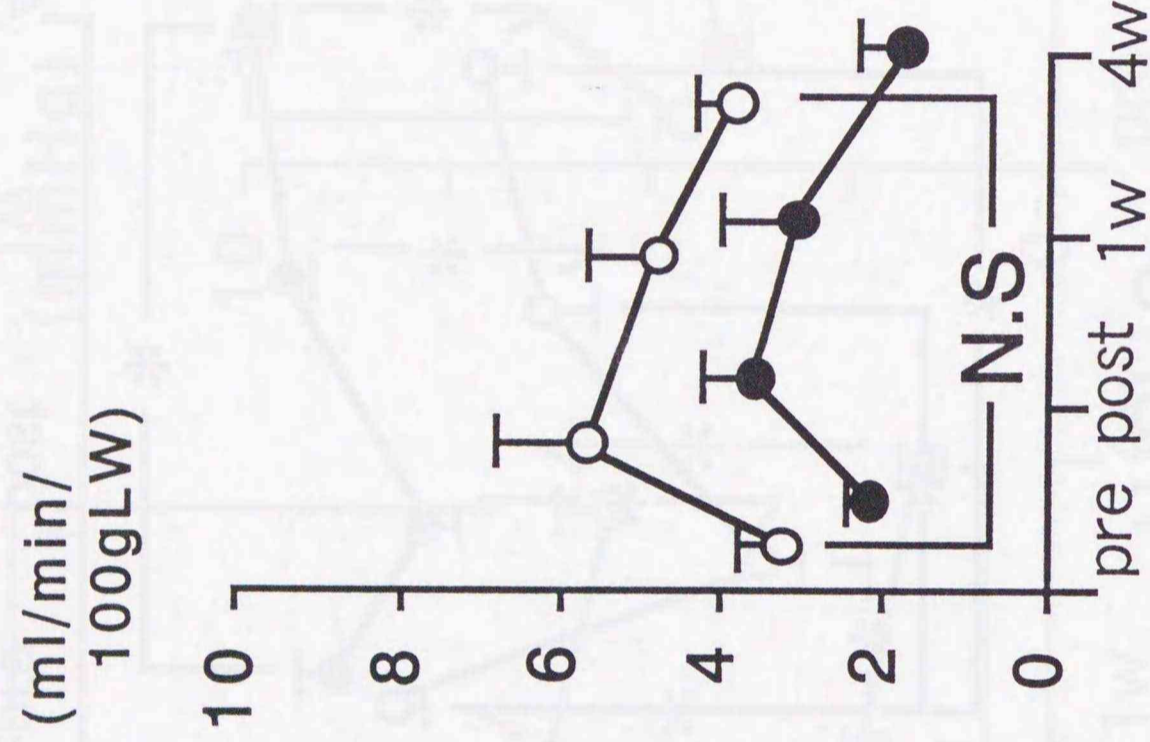


真名瀬 博人 Fig.7

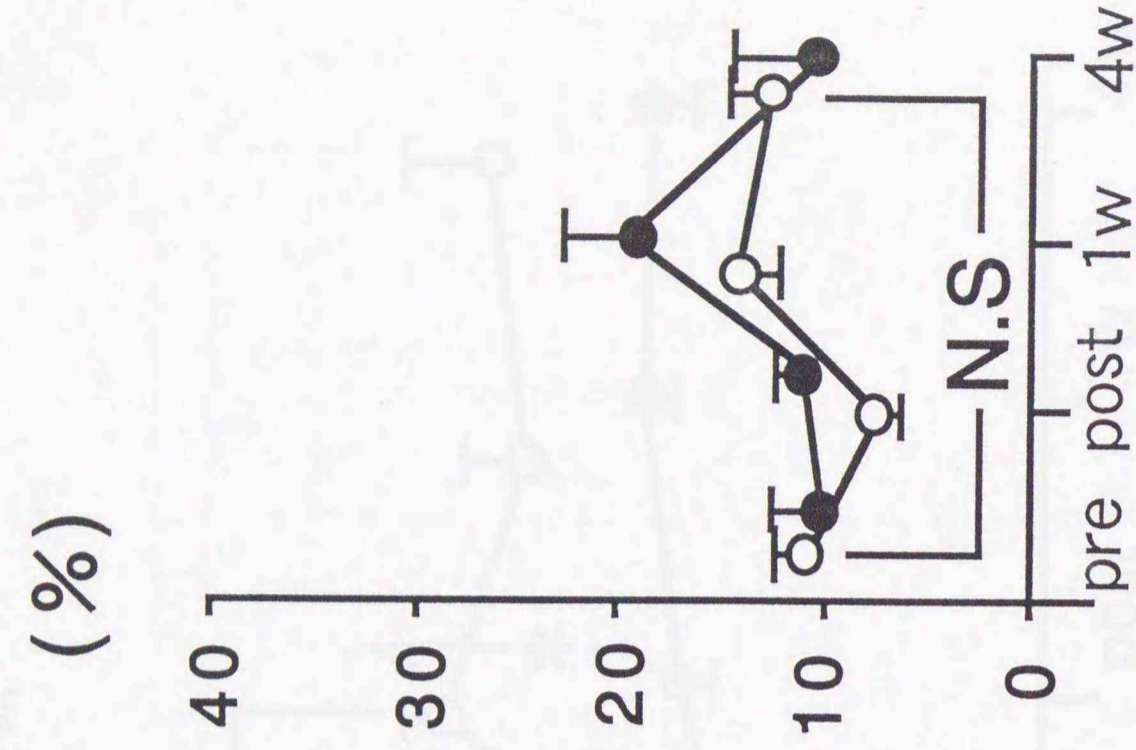
a. HOD/U



b. HOC/U

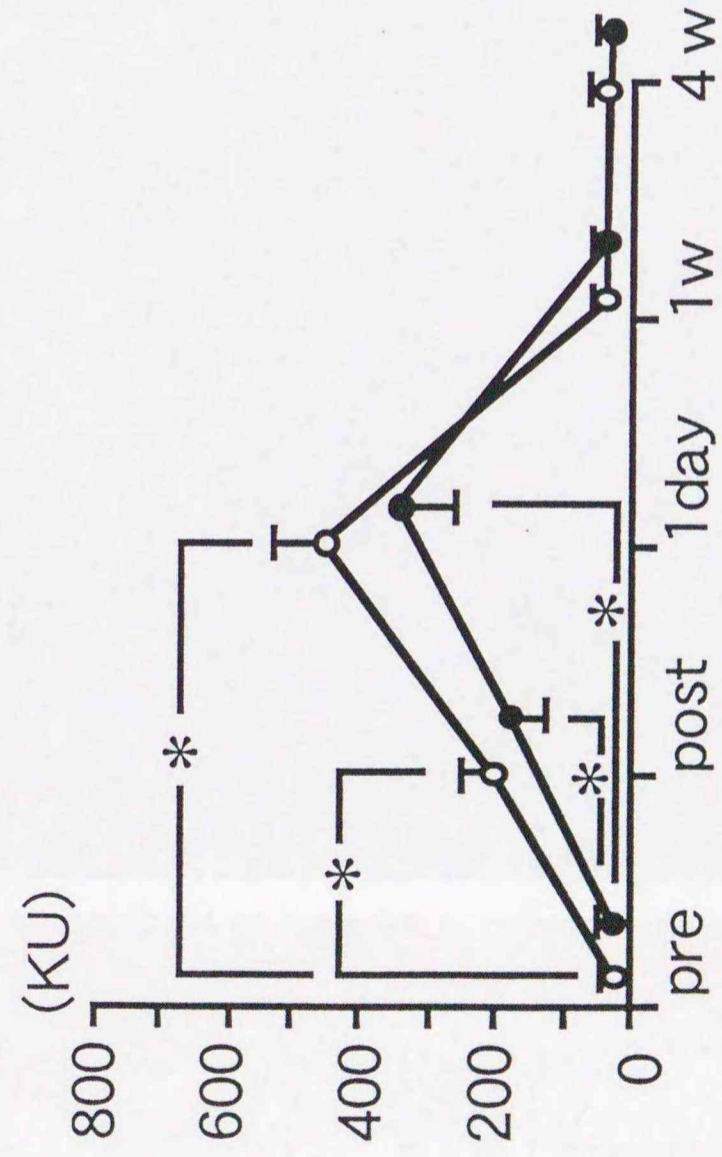


c. HOER

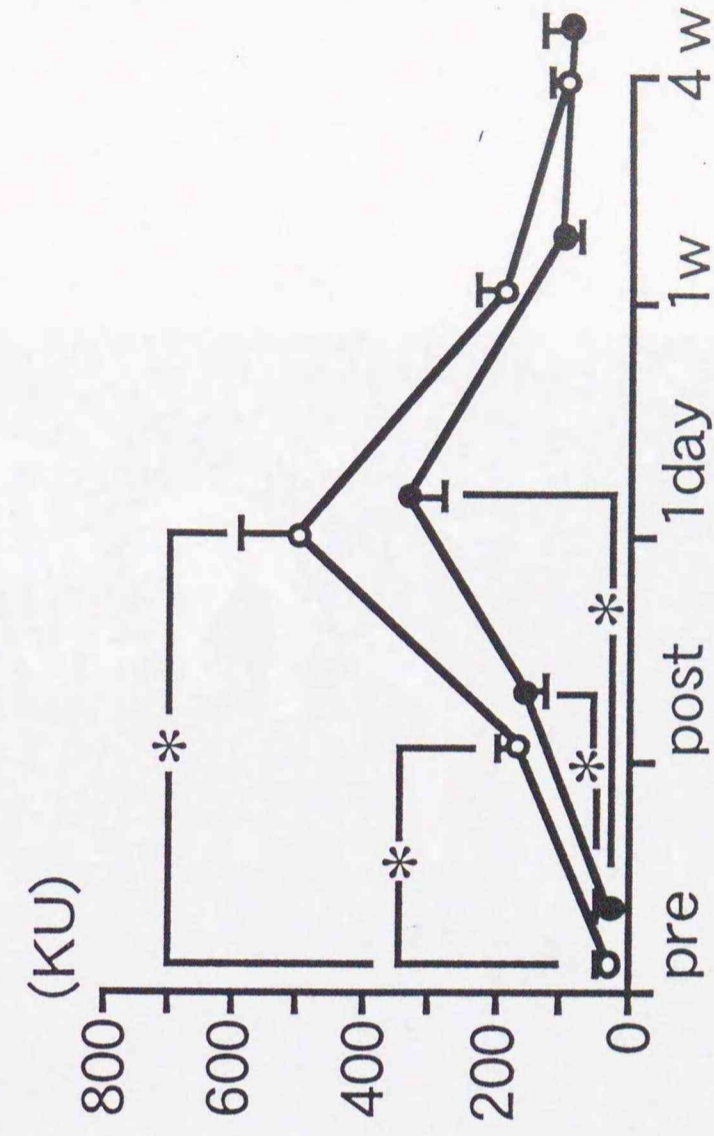


真名瀬 博人 Fig.8

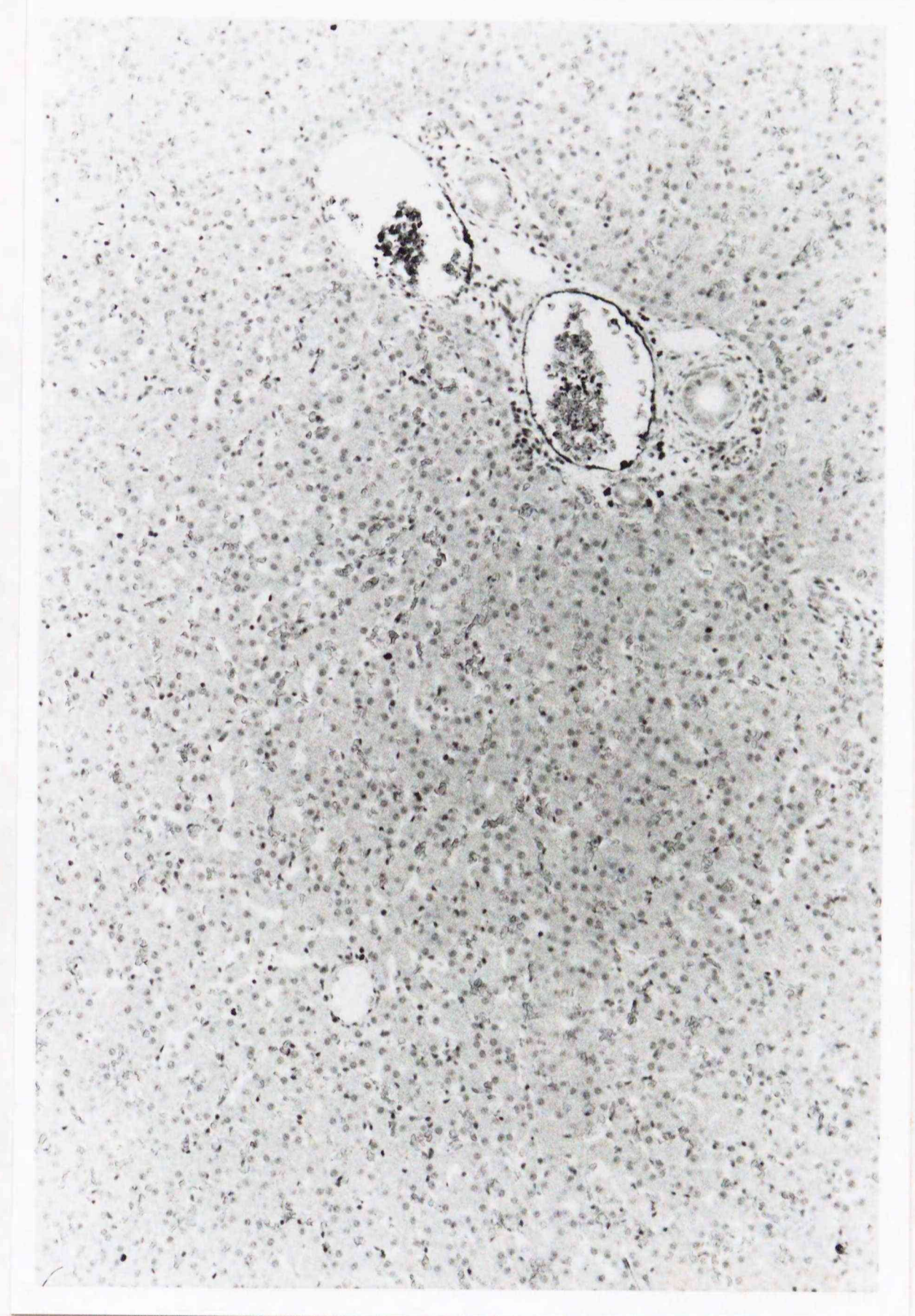
a. GOT



b. GPT

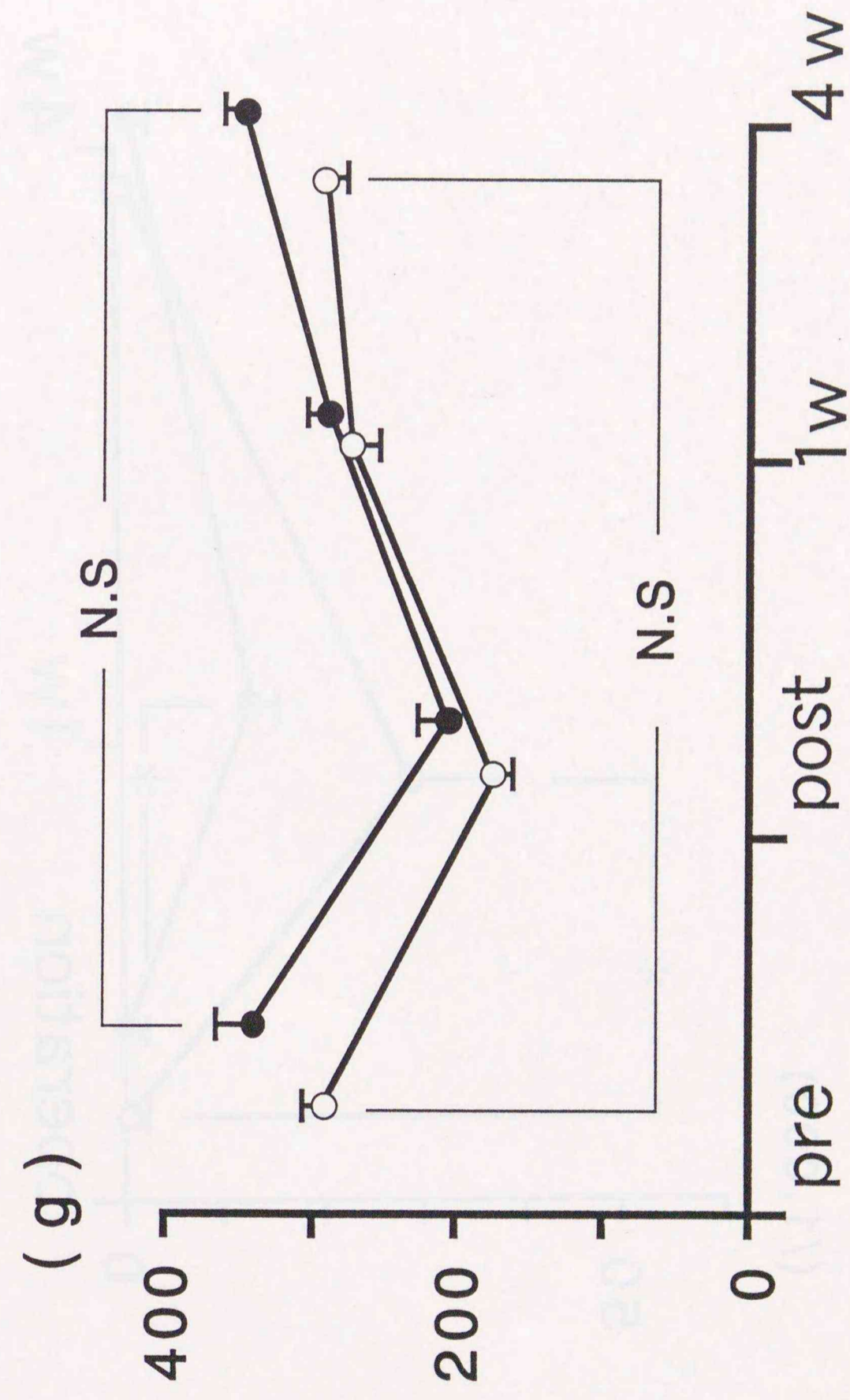


真名瀬 博人 Fig.9

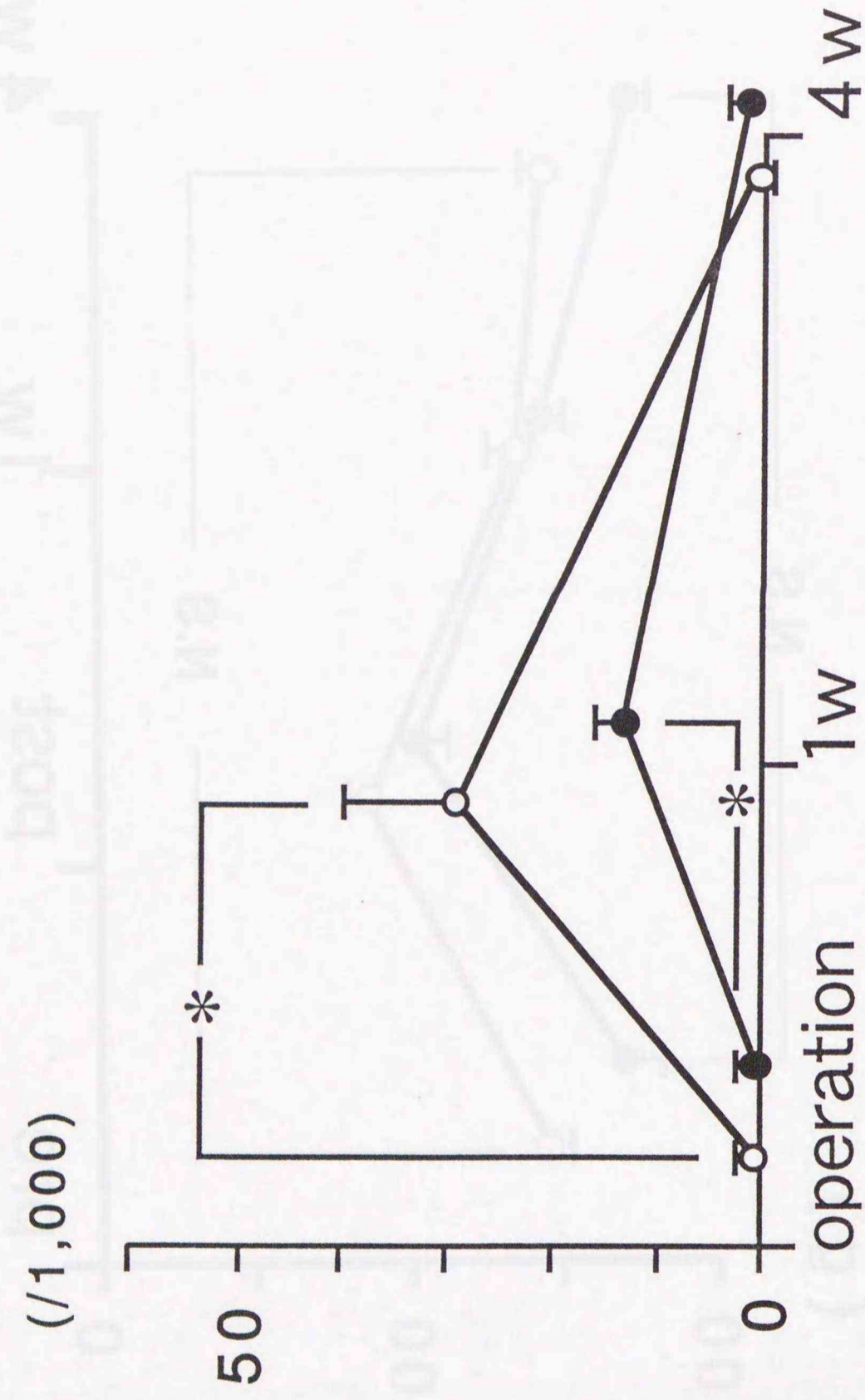


真名瀬 博人 Fig.10

# Liver Weight



### PCNA Labelig Number of Hepatocytes



真名瀬 博人 Fig.12

