日消外会誌　21（10）：2388～2393，1988年

肝切除後の残存肝に対する肝動脈塞栓術および制癌剤肝動脈注入療法の安全性に関するラットにおける実験的検討

千葉大学第1外科
高橋　修　宮崎　勝　志村　賢範　幸田　滋
栗原　正利　宇田川郁夫　越川　尚男　伊藤　博
神野　弥生　寺本　修　中島　透　海保　隆
木村　文夫　松本　潤　磯野　敏夫　鈴木　裕之
奥井　勝二

INFLUENCES OF HEPATIC ARTERIAL EMBOLIZATION AND ANTICANCER DRUG INFUSION ON HEPATECTOMIZED RATS

Osamu TAKAHASHI, Masaru MIYAZAKI, Takanori SHIMURA, Shigemi KOHDA, Masatoshi KURIHARA, Ikuo UDAGAWA, Hisao KOSHIKAWA, Hiroshi ITOH, Yayoi KANNO, Osamu TERAMOTO, Tooru NAKAJIMA, Takashi KAIHO, Humio KIMURA, Jun MATSUMOTO, Toshio ISONO, Hiroyuki SUZUKI and Katsuji OKUI
First Department of Surgery, Chiba University, School of Medicine

肝切除後に施行される肝動脈塞栓術および制癌剤肝動脈注入療法の再生肝に及ぼす影響をラットを用い基礎的に検討した．①肝切除後，アミノピリン呼気テストで見た肝のマイクロゾーム機能総量の回復には4週を要した．②肝切除後の肝動脈塞栓および注入により血清トランスアミナーゼ値は切除4週目施行群は，2週目施行群に比べ，上昇程度が軽度で回復も速やかであった．またアミノピリン呼気テスト値の回復も4週目施行群が速やかであった．③生存率においても4週目施行群に比べ，2週目施行群は有意に低値を示した．以上より，肝切除後の肝動脈塞栓および注入は肝の機能総量の回復する時期に施行すれば安全であると思われた．

索引用語：肝切除，肝動脈塞栓術，動注療法，残存肝再生

緒　言

肝悪性腫瘍に対する肝切除率は年々上昇しつつあるが，その予後はいまだ満足すべき状態とはいえない．最近肝切除後の予後向上をめざし，集学的治療法のひとつとして，肝切除前に腫瘍細胞の viability を低下させることを目的として，肝動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization：以下 TAE と略す）が施行されてきており，また術中に TAE を同時施行する報告もみられている[1]が，著者らは基礎的検討において，TAE が肝切除後の残存肝再生能を著明に抑制することを報告しており[2)~4)]，肝切除前に施行される TAE は，その施行方法，施行時期に十分注意を要することを明らかにしてきた．また，肝癌研究会のアンケート調査報告[5]によれば，肝切除単独群と術前 TAE 併用群との間には累積生存率において有意差は見だせておらず，さらに TAE が娘結節，被膜外浸潤，門脈内腫瘍栓に対し，ほとんど無効である[6]ことより肝切除前の TAE の施行は，腫瘍面および機能面のどちらにおいても有用とは言いがたいと考えられる．そこで著者らは肝癌に対

＜1988年6月8日受理＞別刷請求先：宮崎　勝
〒280　千葉市亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第1外科

し，肝切除後の残存肝に出来るだけ早期からTAEおよび制癌剤肝動脈内注入療法（transcatheter arterial infusion：以下TAIと略す）を施行することにより予後向上をはかることを考えた．しかしながら前述のごとく，TAEは肝再生能を強く抑制するため，肝切除術後早期のTAE，TAIは術後の肝不全の発生を増加させる危険もあり，肝切除前に施行される場合と同様，その施行時期には慎重な配慮が必要である．しかし現在まで肝切除後に施行されるTAE，TAIの安全性に関する検討は認められない．そこで著者らはラットにおいて肝切除後にTAE, TAIを施行し，再生肝に対する影響を検討した．

材料および方法

Wistar系雄性ラット（400～450g）をもちい，エーテル麻酔下，Higgins & Andersonの方法[7]に準じ，68%肝部分切除を施行した．肝切除2週目あるいは4週目にペントバルビタール静脈麻酔下に再開腹し，既報[8]のごとく，胃十二指腸動脈結紮後，肝動脈に内径0.28mm，外径0.61mmのポリエチレンチューブ(Clay adamus社）を挿入し，TAE群では塞栓物質としてGelfoam powder（3.5mg/kg）併用制癌剤としてConventional Mitomycin C（Con-MMC）（1.6mg/kg）を注入，またTAI群ではCon-MMC（1.6mg/kg）を注入した(図1)．注入後は肝動脈を結紮し，腹腔内にPenicillin 40mg/kgを投与，一層にて閉腹した．

肝切除後，1，3，7日，以後TAE，TAIを施行するまで7日ごと，またTAE，TAI施行後，1，3，7，14，21日目に以下の項目につき検討を行った．

(1) 血清肝機能値の測定

50μl用マイクロピペット（Drummond Scientific company）を用い，眼窩静脈叢より約1.0mlを同一ラットより経時的にくりかえし採血し，血清GOT，GPT値をSTA-test wakoを用いて測定，Karmen単位で表した．また血清albumin値をAlbumin B-test wako，血清総bilirubin値をBilirubin-test wakoを用いて測定した．

(2) 血清ヘパプラスチン値の測定

ラット尾静脈穿刺により静脈血0.01mlを採取しヘパプラスチンテスト（エーザイ株式会社）を用いて調整試薬と混和し，凝固時間を測定し標準曲線により凝固時間に対応する活性値を測定し%で表示した．

(3) 肝マイクロゾーム機能総量の測定

肝マイクロゾーム機能の測定は，既報[9)10)]のごとくin vivoにおける^{14}C-アミノピリン呼気テスト（aminopyrine breath test：以下ABTと略す）により行った．すなわち，^{14}C-Aminopyrine 0.2μCi/mgを含むaminopyrine総量16.7mg/kgを腹腔内に投与し，呼気中のCO_2を1N NaOHにトラップし，30分間の総排出$^{14}CO_2$量を液体シンチレーションカウンターにて測定し，d.p.m.にて表現した測定値をSham群との比によって示した．

(4) 生存率

TAE，TAI後の生存率を3週間にわたり観察した．

なお，対照群は肝切除後2週目に再開腹し，肝動脈および胃十二指腸動脈を結紮した．

結果の統計学的処理はStudent's tテストにより行い，生存率の比較はχ^2-テストにより処理した．

結　果

(1) 血清肝機能値の変化

68%肝部分切除翌日，血清GOT値は一過性に著増し3日目には前値にまで回復したが，その後，TAE，TAIを施行することにより再上昇を認めた．上昇程度は肝切除2週目に施行した場合，TAEで804±272(Mean±S.D.)（Karmen単位/ml)，TAIで830±321であったのに対し，4週目に施行した場合はTAEで680±285，TAIで740±365と，いずれも肝切除2週目に施行した場合は4週目に施行した場合に比べ高値を示し，また回復も遅延する傾向を示していた(図2)．

また血清GPT値の変動はGOT値に比べ，上昇程度は低かったものの，ほぼ同様の傾向を示していた．

一方，血清総ビリルビン値やアルブミン値は肝切除や，その後に施行されるTAE, TAIによっても有意の変動は認められなかった（図3）．

(2) ヘパプラスチン値の変化

ヘパプラスチン値は肝切除前28±4（%）であった

図1　68%肝切除後残存肝に対するTAE，TAIの方法

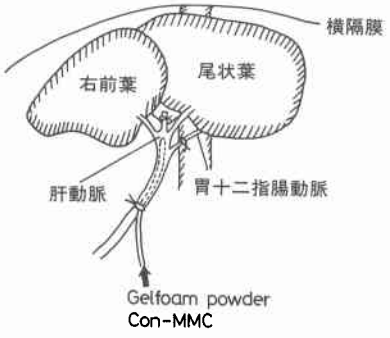


図2　肝切除後TAE, TAIによる血清GOT値の変化，PH : 68% partial hepatectomy

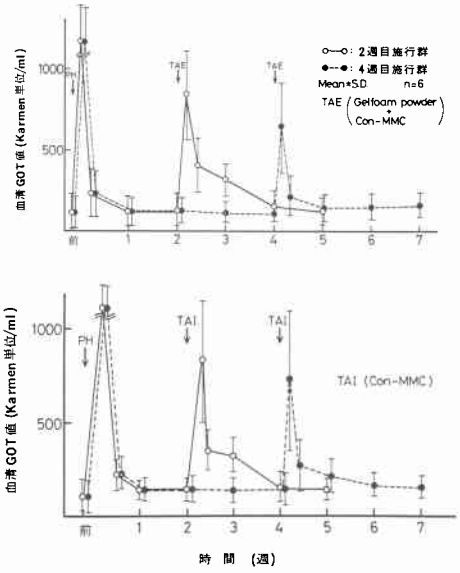
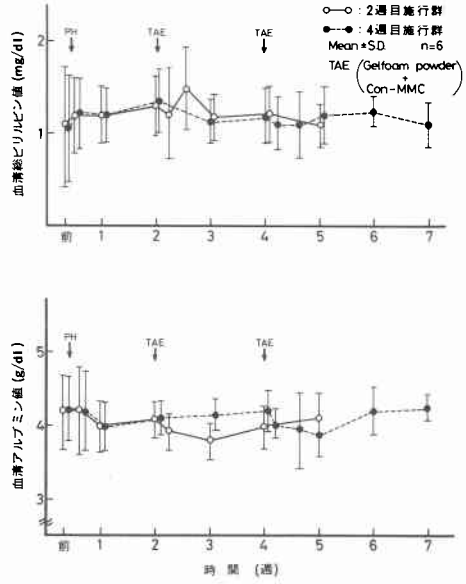
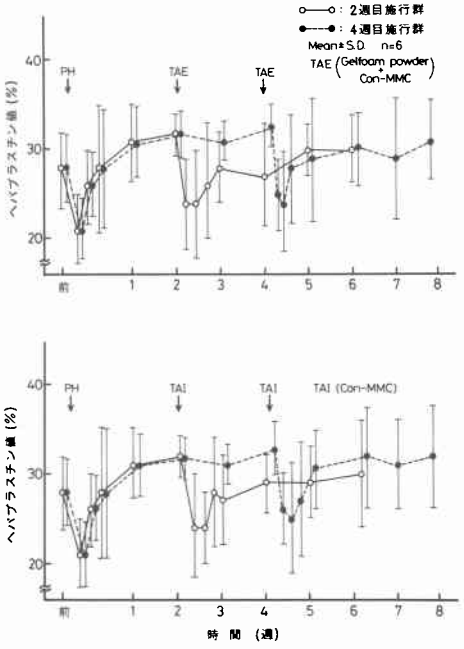


図3　肝切除後TAEによる血清総ビリルビン値，アルブミン値の変化．PH : 68% partial hepatectomy



が，68%肝部分切除翌日には21±4と有意の低下を認めた($p<0.05$)が，血清トランスアミナーゼ値と同様，3日目までには前値にまで回復した．その後TAE, TAIにより再低下を認めたが，肝切除2週目に施行した場合も4週目に施行した場合も低下の程度に有意差

図4　肝切除後TAE, TAIによるヘパプラスチン値の変化．PH : 68% partial hepatectomy



は認められず，またその回復においてもTAEとTAI間，また2週目施行群と4週目施行群間で明らかな差を認め得ず，ほぼ1週で前値にまで回復を認めた（図4）．

(3) ABT値の変化

ABT値で見た肝のマイクロゾーム機能総量は68%肝部分切除翌日，Sham群に比べ24±16(%)と低下を認め（$p<0.05$），血清トランスアミナーゼ値やヘパプラスチン値の回復した3日目の時点でも56±14と低値を示した（$p<0.05$）．その後徐々に回復を認めたものの有意の抑制が消失するのには肝切除後4週を要していた．

ABT値の回復が十分に認められていない肝切除2週目の時点でのTAEでは，TAE 1日目57±17，3日目44±12，またTAIでは1日目59±18，3日目48±9まで再低下を認めた．しかし肝切除後ABT値の回復が認められた4週目の時点ではTAEで1日目58±16，3日目50±17．TAIで1日目62±14，3日目52±12と同様に低下し，低下の程度は2週目施行群と4週目施行群間で有意差を認めなかったが，その回復過程においてはTAEで施行後7，14，21日目において，またTAIでは7日目において，2週目施行群と4週目施行群間に有意差を認め($p<0.05\sim0.01$)，TAE，TAI

とも4週目施行群が約3週間で回復を認めたのに対し，2週目施行群では約5週間を要していた（図5）．

（4）生存率への影響

肝切除後2週目にTAE, TAIを施行した群と，4週目に施行した群とで生存率を比較してみると，TAE, TAI後21日目の時点においては，2週目施行群ではTAEで50%, TAIで64%と低値を示したのに対し，4週目施行群ではTAEで91%，TAIで100%と有意の上昇を認めた（$p<0.05$）（図6）．

考　察

画像診断の進歩や，手術手技の向上により肝悪性腫瘍に対する肝切除率は向上しつつあるが，その予後はいまだ満足すべき状態とはいいがたい．これに対し，集学的治療法として制癌剤療法，免疫療法，放射線療法など種々の方法を肝切除と併用する試みがなされている．この中で，最近肝切除後の残存肝に存在するmicrometastasisや術後の再発例に対するTAE, TAI療法が注目され，その方法や有用性に関する検討がなされてきているが，著者ら[11]もsystemicな制癌剤療法に対し，肝動脈に直接投与した場合には約10倍の濃度で薬剤が作用することを報告しており，肝切除時の残存肝動脈内にカテーテルを挿入し，術後にこのカテーテルよりTAEを施行すれば薬剤の停滞を含め，その虚血性変化とあいまってmicrometastasisや再発腫瘍に対し，さらに強い効果をもたらすと考え，現在臨床例において施行している[12][13]．

しかし，これら肝切除後に施行されるTAE, TAIの適切な施行時期に関する検討は現在までなされていない．もちろん腫瘍因子だけからみると，肝切除後のTAE，TAIは出来るだけ早期の施行が望ましいと思われるが，Tanakaら[14]はRatを用い肝切除後にDoxorubicinを静脈投与し，非投与群に比べ生存率の低下を認めている．このように肝切除後，制癌剤を投与する際は慎重に行うべきであり，肝再生が十分になされるまで待つほうがよいと思われる．また，Nagasueら[15]も肝切除直後に5-FUを静脈投与し，cell divisionの抑制を報告し，その投与には厳重な注意が必要であるとしている．

著者らはラットを用いTAE，TAIが肝再生に与える影響を検討してきたが，今回の実験で使用したのと同じGelfoam powderとCon-MMCでのTAE，またCon-MMCでのTAIは肝切除後の再生肝DNA合成能をSham群に比べTAEで56%，TAIで55%と著明に抑制していた．

今回検討したように肝切除後早期の，肝再生が不十分な時期でのTAEやTAIは肝切除後の肝不全の発生を増加させる可能性もあり，これを考慮にいれると，その安全な施行時期決定には苦慮するところである．

68%肝部分切除を施行した場合，血清トランスアミナーゼ値は一過性の上昇を認めたものの，3日目には前値に回復していた．またヘパプラスチン値も一過性の低下を認めたのち3日目に回復していた．

小池ら[16]はラット肝切除後，ヘパプラスチン値，ICG Rmaxを測定しヘパプラスチン値の肝切除後の低下はICG Rmaxに比べ軽度で，かつ早い回復傾向を認めたと述べており，このことは残存肝の凝固蛋白合成の

図5　肝切除後TAE，TAIによるABT値の変化．
PH : 68% partial hepatectomy

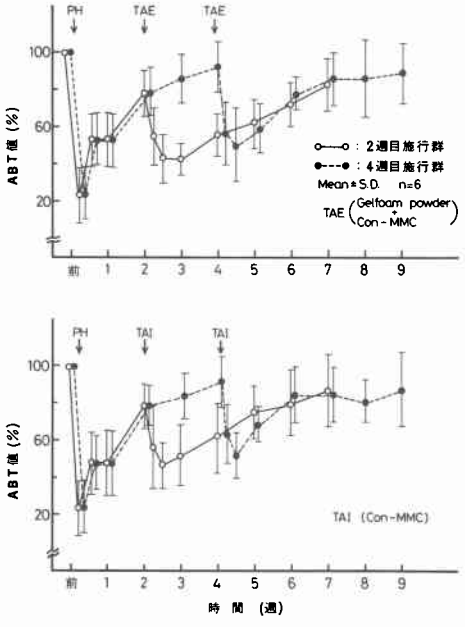
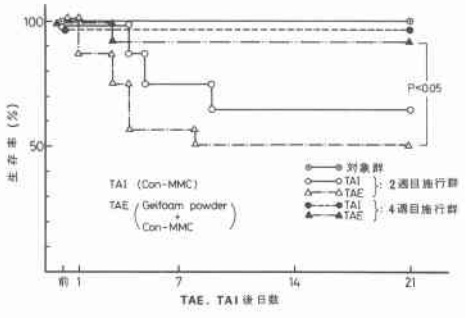


図6　肝切除後TAE，TAIの生存率への影響



機能的代償によるものであり，ヘパプラスチン値は経時的な機能は反映しても，機能的再生量は反映しえないとしている．一方，ABTはLeuterburgら[17]により肝のマイクロゾーム機能総量を表しうることが報告されており，菅沢ら[18]もABT値が肝切除後，その切除量に応じて低下し，再生肝の機能総量の回復過程を正確に反映する事を示している．68%肝部分切除後のABT値の回復には血清トランスアミナーゼ値やヘパプラスチン値と異なり約4週間を要しており，この事は血清トランスアミナーゼ値やヘパプラスチン値は残存肝の機能総量は反映しえず，これらの検査値の回復した時点では機能総量の回復はいまだ不十分であると考えられた．

今回，ABT値の回復が不十分な2週目の時点においてTAE，TAIを施行した場合生存率はそれぞれ50%，64%と低値を示していたが，死亡例はTAE，TAI後早期にみられており，このことは肝切除後の機能再生の不十分な時期にTAE，TAIにより，さらに再生抑制のダメージが加えられ，肝不全死したものと思われた．これに対しABT値で見た肝機能総量の回復した4週目の時点でのTAE，TAIでは低下の程度は2週目施行群と有意差を認めなかったものの，その後の回復は速やかであり，生存率もそれぞれ91%，100%と低下を認めなかった．

以上より，肝切除後のTAE，TAIは，肝の機能総量を低下させるため肝切除直後の肝機能回復の不十分な時期では肝不全の発生を増加させる可能性があるが，ABTのような肝の機能総量を表現しうるパラメーターにより，その回復する時期に行えば安全に施行可能であると考えられた．

結　語

肝切除後の予後向上を目的として施行されるTAE，TAIの切除後再生肝に及ぼす影響につきラットを用い基礎的に検討した．

(1) 肝切除後，血清トランスアミナーゼ値は一過性に上昇し，またヘパプラスチン値は一過性に低下したが，いずれも3日目には前値にまで回復した．これに対しABT値で見た肝のマイクロゾーム機能総量の回復には4週を要した．

(2) 肝切除2週目にTAE，TAIを施行すると血清トランスアミナーゼ値は再上昇し，その回復は遷延する傾向を示したが，4週目に施行した場合は上昇程度も軽度で，その回復も速やかであった．

(3) 肝切除後のTAE，TAIによるABT値の低下は肝切除2週目に施行した場合も4週目に施行した場合もほぼ同様であったが，その回復は，4週目施行群が2週目施行群に比べ速やかであった．

(4) 肝切除2週目にTAE，TAIを施行した場合は生存率の低下を認めたが，4週目では低下は認められなかった．

文　献

1) 上田康明，三村　久，堀見忠司ほか：肝細胞癌に対するSurgical Embolization Therapy―切除例及び切除不能例に対する応用―．肝臓　24：1281―1290，1983
2) 高橋　修，宮崎　勝，藤本　茂ほか：肝切除前の肝動脈塞栓術の再生肝に対する影響．肝臓　25：1005―1011，1984
3) 高橋　修，宮崎　勝，秋草文四郎ほか：肝動脈塞栓術の正常肝に及ぼす影響の病理組織学的検討．日癌治療会誌　21：3―8，1986
4) 高橋　修，宮崎　勝，菅沢寛健ほか：肝切除前の肝動脈塞栓術（TAE）の安全性に関する基礎的検討．日外会誌　88：74―80，1987
5) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査―第6報―．肝臓　26：254―262，1985
6) 山本晋一郎，福嶋啓祐，日野一成ほか：原発性肝癌の肝動脈塞栓術による組織学的変化について．肝臓　25：235―240，1984
7) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. Arch Pathol 12：186―202，1931
8) 宮崎　勝，藤本　茂，遠藤文夫ほか：新しいラットのin vivo isolated liver perfusion法によるhyperthermo-chemotherapyの肝への影響．肝臓　24：633―699，1983
9) 菅沢寛健，宮崎　勝，藤本　茂ほか：肝切除後の再生マーカーとしてのアミノピリン呼気テストの意義に関する基礎的検討．日消外会誌　17：677，1984
10) 宮崎　勝，藤本　茂，菅沢寛健ほか：〔^{14}C〕-Aminopyrine呼気テストより見た肝の温熱療法および制癌剤肝灌流による肝のmicrosomal functional massの低下．日消病会誌　82：255―260，1985
11) 宮崎　勝，藤本　茂，橋川征夫ほか：進行消化器癌に対する選択的及び亜選択的動注化学療法による臨床薬理学的効果の比較．癌の臨　27：1339―1343，1981
12) 宮崎　勝，高橋　修，志村賢範ほか：転移性肝癌．肝・胆・膵　15：469―474，1987
13) 宮崎　勝，高橋　修，志村賢範ほか：胃癌肝転移例における肝切除の意義．手術　41：2079―2083，1987

14) Tanaka Y, Nagasue N, Kanashima R et al: Effect of doxorubicin on liver regneration and host survival after two-thirds hepatectomy in rats. Cancer 49 : 19—24, 1982
15) Nagasue N, Kobayashi M, Iwaki A et al: Effect of 5-fluorouracil on liver regeneration and metabolism after paratial hepatectomy in the rat. Cancer 41 : 435—443, 1978
16) 小池洋一, 原田明生, 山本隆男ほか：肝再生状況の指標としての ICG R_{max}の意義. 薬理と治療 10 : 81—85, 1982
17) Leuterburg B, Bircher J : Expiratory measurement of maximal aminopyrine demethylation in vivo : Effect of phenobarbital, partial hepatectomy, portacaval shunt and bile duct ligation in the rat. J Pharmacol Exp Ther 196 : 501—509, 1976
18) 菅沢寛健, 宮崎 勝, 神野弥生ほか：D-ガラクトサミン障害肝, 肝切除におけるアミノピリン呼気テストによる肝 Microsomal Functional Mass 測定の意義. 日消病会誌 82 : 2049—2055, 1981