

## 門脈塞栓術後の肝再生に関する実験的研究

徳島大学医学部第1外科 (主任: 古味信彦教授)

石川 正志 余喜多 史郎

国立ガンセンター外科

幕内 雅敏

### EXPERIMENTAL STUDIES ON LIVER REGENERATION FOLLOWING TRANSCATHETER PORTAL EMBOLIZATION

Masashi ISHIKAWA and Shiro YOGITA

First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima

Masatoshi MAKUUCHI

Department of Surgery, National Cancer Hospital

イヌの門脈左枝に塞栓物質として Gelfoam を用いて門脈塞栓術を行い、塞栓術の肝におよぼす影響について検討した。門脈塞栓術後右葉は著明な代償性肥大をきたし、術後2週目で最大となったが、左葉は萎縮するため全肝重量は術後8週目まではほぼ一定であった。門脈の再疎通所見は術後2週目から始まり、4週目では著明となったが、Gelfoam powderの方がcubesより再疎通は起こり難かった。また肝血流量については右葉は術後4週目まで有意に増加した。血清生化学検査値では術後2週目で術前に復し、門脈塞栓術による肝機能障害は軽度であった。以上より塞栓物質としては powderの方がcubesよりも好ましく、門脈塞栓術後の肝再生は十分期待できると思われた。

索引用語: 門脈塞栓術, 肝再生

#### 緒言

近年 computed tomography, ultrasonography などの画像診断法の進歩や  $\alpha$ -fetoprotein などの腫瘍マーカーの開発により、肝癌の診断、発見率が向上してきた。一方、麻酔法の進歩、手術手技の確立、術前術後管理の発達により各施設でも肝切除が、肝癌に対する第1選択とされるようになった。しかしながら、わが国の肝癌では合併する慢性肝疾患のため、肝切除を断念せざるをえない症例が大半を占めるのが現実でもある。

また黄疸を伴う肝門部胆管癌や転移性肝癌で化学療法を行った直後に大量の肝切除を行った場合、非癌部の肝切除量が多く術後肝不全などの合併症により、不幸な転帰をとることも少なくない。これに対し肝切除の手術適応を拡大するために、著者ら<sup>1)</sup>は拡大肝葉切除を必要とする肝門部胆管癌に、術前に右または左の

肝内門脈枝に門脈塞栓術 (transcatheter portal embolization, 以下 TPE) を行い、臨床的に術後の合併症の発生を減少せしめたことを報告してきた。このことは TPE による非塞栓葉の代償性肥大を応用したもので、合理的な術前管理といえよう。また TPE は肝癌に対して抗腫瘍効果も有する<sup>2)</sup>といわれており、肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization, 以下 TAE) と併用することにより、TAE の効果を増強するための一手段としても注目されてきている。しかし TPE の基礎的検討はほとんどされていなく、門脈枝の再疎通が起こりにくい塞栓物質や2次的肝切除の時期などについてはなお不明な点が多い。そこでイヌを用い門脈左枝に TPE を行い、肝再生、肝萎縮におよぼす影響について実験的に研究を試み、若干の知見を得たので報告する。

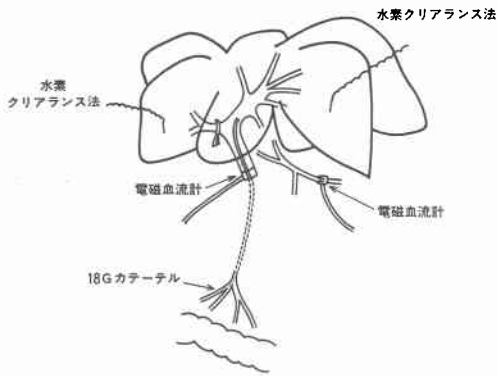
#### I 予備実験

##### 1. 実験犬の肝重量の決定

正常成犬は一般に6葉に分葉しており<sup>3)</sup>, papillary process を含む左4葉は約70%の領域を占めるとされ

<1989年1月11日受理> 別刷請求先: 石川 正志  
松山市春日町83 愛媛県立中央病院消化器外科

図1 実験モデル



ている<sup>4)</sup>、そこでイヌ12頭について犠牲剖検を行った結果、左4葉の全肝に対する割合は $73.5 \pm 2.4\%$  (Mean $\pm$ SD 以下略)であった。したがって以下の実験において左4葉を全肝の70%として扱った。

## 2. 門脈塞栓方法

腹部正中切開で開腹した後、腸管膜静脈から18Gカテーテル(日本シャーウッド社)を挿入し門脈左枝に留置した(図1)。さらに門脈右枝をクランプしたのち、腸管が十分うっ血をきたすまで塞栓物質を注入した。この方法によりイヌ5頭を用いTPE施行直後に、透視下でカテーテルから門脈造影を施行したところ、全例に門脈左枝の完全閉塞を確認した。またイヌの門脈左枝を十分塞栓するには1頭当りGelfoam powderが約0.3g、Gelfoam cubesでは約1.5枚が必要であった。以下本法を用いて各種の実験を行った。

## II 本実験の方法および実験群

### 1. 実験動物

体重9~16kgの雑種成犬47頭を使用した。実験前の1週間は飼育室で市販のドッグフードを与え、術前18時間前より絶食とした。

### 2. 実験方法

ベントバルビタール16~20mg/kgによる静脈麻酔後、気管内挿管を行い、Aika製respirator(R-60)に接続、room airにて調節呼吸を行った。また右大腿動脈にVenula V2(トップ社)を挿入し、平均大腿動脈圧をモニターした。

### 3. 実験群

実験1: 塞栓物質の種類によるTPEの効果を見るため、1) Gelfoam powder使用群(n=6)、2) Gelfoam cubes(1mm角)使用群(n=5)に分け、術後2週目に屠殺し肝重量、バリウムによる摘出肝の門脈造影を

行い再疎通所見を検討した。

実験2: Gelfoam powderを使用し、TPE後3日、1週、2週、4週、ならびに8週目(各n=6)に屠殺し、以下の項目につき検討した。

#### a) 体重、肝重量

術前および屠殺時の体重、ならびに左右湿肝重量を測定した。なお肝重量は摘出後10分に測定した。

#### b) 肝循環動態

TPE前後における総肝動脈、門脈血流量を電磁流量計(日本光電社)を用いて測定した。また肝組織血流量を電解式水素クリアランス計(MD技研社)で測定した。なお水素ガス発生時の電流は $25\mu A$ 、通電時間は8秒とし、死後15分における血流量を死後拡散として扱い、粗血流量より差し引いた値を真の血流量とした。門脈圧は門脈本幹を基点とし、水柱圧を測定した。

#### c) 摘出肝の病理組織学的検討および門脈造影

肝を摘出した後、一部を10%ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色にて病理組織学的検討を行うとともにゼラチン加バリウムにて摘出肝の門脈造影を行った。

#### d) 血清生化学的検査

各群の術前から屠殺時に至るまでの間、経時的に血清総タンパク値、総ビリルビン値、GOT値、ヘパプラスチンテスト値などの一般肝機能検査を行うと同時にICG15分値も測定した。

#### e) 肝ミトコンドリア代謝の測定

肝ミトコンドリア機能を直接に把握するため分離肝細胞を用いて、細胞1個当りのadenosine triphosphate(以下ATP)量を定量した。すなわちコラゲナーゼ還元法にて肝細胞を分離した後、0.5%trypan blue液によりそのviabilityを算出した。さらにルシフェリン-ルシフェラーゼを用いた発光法にてATP量をルミノメーター(TD-4000ラボサイエンス社)で、viableな細胞1個当りのATP量を測定、算出した。

#### f) 肝細胞体積の計測

塞栓葉および非塞栓葉での肝細胞の大きさを直接比較検討する目的で、それぞれの分離肝細胞の100倍の顕微鏡写真を撮影し各30個の平均の直径を測定したのち、肝細胞を球形と仮定した場合の体積を計算した。なお測定結果の統計学的処理はnon-paired Student's tテストにより、危険率5%以下を有意差とした。

## III 本実験の成績

実験1の結果: TPE後2週目の体重に対する全肝重量の割合はGelfoam cubes群 $3.07 \pm 0.43\%$ (n=5)、

図2 TPE 前後の全肝重量/体重比の変化

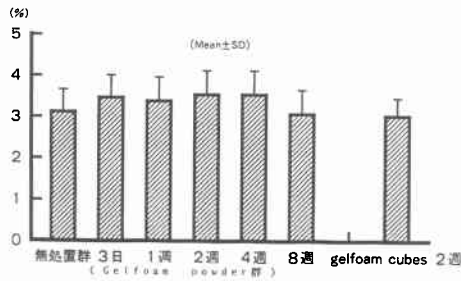
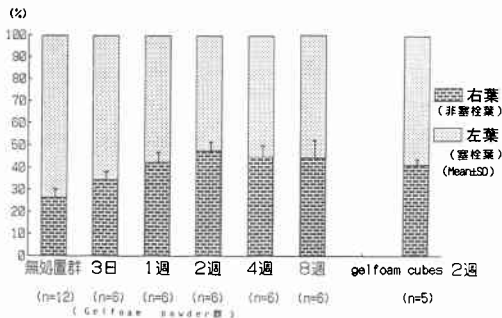


図3 TPE 前後の左右肝重量/全肝重量比の変化



Gelfoam powder 群 $3.56 \pm 0.60\%$  (n=6) であり両者の間には有意差は認めなかった(図2)。右肝重量の全肝重量に占める割合は cubes 群 $41.3 \pm 2.1\%$ , powder 群 $47.6 \pm 3.2\%$ と有意に powder 群が高値を示した(図3)。

摘出肝の門脈造影についてみると, cubes 群では2週目ですでに5次分枝の部位において再疎通所見がみられたが, powder 群では塞栓が十分された領域では造影上明らかな再疎通所見はみられず, 肝実質部分にも造影剤の漏出もほとんどなかった(図4a, b)。病理組織学的検索でも cubes 群では中等大以下の門脈には Gelfoam の存在は認められず, Gelfoam の存在した部位でも一部に吸収され再疎通を示す所見がみられた。

実験2の結果…Gelfoam powder による実験結果

a) 体重および肝重量の変化

体重は術前値(100%)に対し, 3日群 $95.3 \pm 5.4\%$ , 1週群 $94.2 \pm 8.5\%$ , 2週群 $94.2 \pm 8.5\%$ , 4週群 $93.3 \pm 10.4\%$ , ならびに8週群 $101.8 \pm 10.6\%$ であり術後はやや低下する傾向がみられたもの, 各群間で有意差は認められなかった。

全肝重量/体重比は無処置群で $3.12 \pm 0.55\%$  (n=

図4 TPE 2週後の摘出肝の門脈造影

図4a Gelfoam cubes 使用

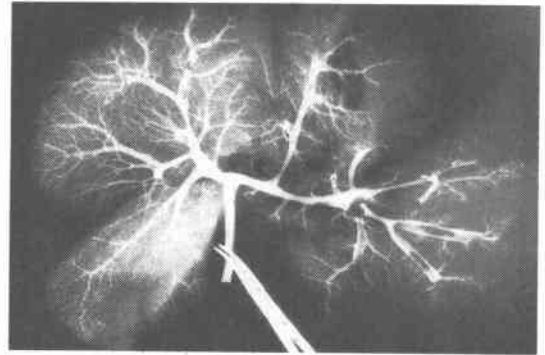
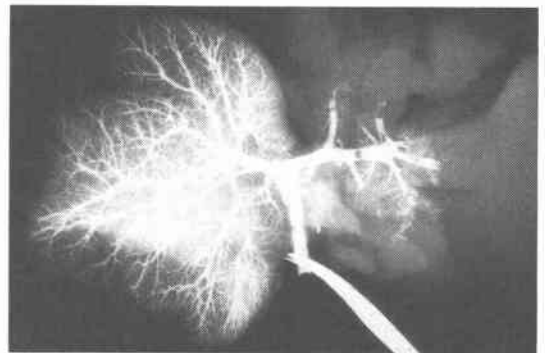


図4b Gelfoam powder 使用



12) であり, 術後3日から8週群の間のいずれとも有意差はみられなかった(図2)。

また右肝重量/全肝重量比をみると, 無処置群では $26.5 \pm 2.4\%$ であったが, 1週群は $42.5 \pm 4.5\%$ と著明に増加し2週群で $47.6 \pm 3.2\%$ と最高値を示した(図3)。しかしその後は右肝の肥大はほとんど認められず, 8週群でも $44.5 \pm 8.5\%$ であった。

b) 肝循環動態

平均大腿動脈圧は術前 $160.0 \pm 11.4\text{mmHg}$ であり術後は $157.1 \pm 13.7\text{mmHg}$ で術中を通じて大きな変動は認められなかった。

TPE 前後における総肝動脈, 門脈血流量の変化をみると術前総肝動脈血流量は $100.7 \pm 26.4\text{ml/min}$  (n=15) であり, TPE 10分後は $147.7 \pm 38.0\text{ml/min}$  (n=15) と有意に増加したが, 門脈血流量は逆に術前 $344.0 \pm 68.8\text{ml/min}$  (n=14) から術後 $289.3 \pm 73.8\text{ml/min}$  (n=14) に有意の減少がみられた(図5)。

肝組織血流量は術前は左右肝においてほぼ等しい値

図5 TPE 前後の総肝動脈, 門脈血流量の変化

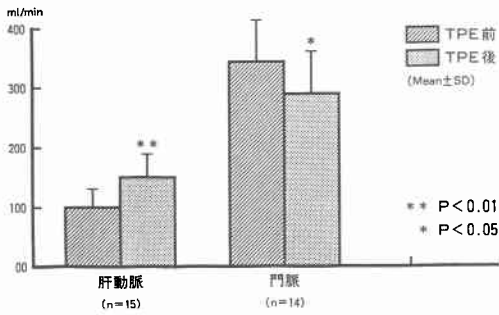
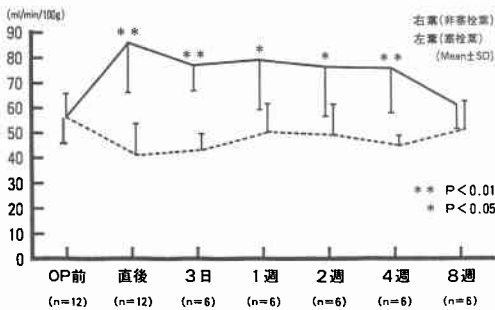


図6 H<sub>2</sub> Clearance 法による肝組織血流量の変化



をとったが (図6), TPE 直後では右葉は $87.1 \pm 20.0$  ml/min/100g (n=12) と約60%の増加を示し, 左葉では $41.3 \pm 12.9\%$  (n=12) と約25%の減少を示した。そこで TPE 直後に総肝動脈よりインジコカルミン色素を注入すると, 左葉は青く染まったが右葉はほとんど染色されず, 肝動脈血の大半が塞栓葉に流入する所見がみられた。

TPE 後の経時的変化をみると4週目までは右葉の組織血流量は術前に比べて有意の増加を示し, 術後の左葉と比べても有意に高値を保っていた。また左葉では術後3日目までは術前より有意に減少していたが, 1週目にはほぼ術前値に回復した。8週群では術前および左右の肝組織血流量を比較しても有意差はなかった。

一方門脈圧の変動についてみると術前 $15.1 \pm 1.5$  cmH<sub>2</sub>O (n=25) であったが, 術直後には $21.6 \pm 1.4$  cmH<sub>2</sub>O (n=25) と有意に上昇したが, その後は次第に低下し3日目には $17.4 \pm 2.1$  cmH<sub>2</sub>O (n=6) と術前値と有意差がなくなり, それ以降は術前とほぼ同様な値となった (図7)。

c) 病理組織学的検討および門脈造影

図7 TPE 前後の門脈圧の変化

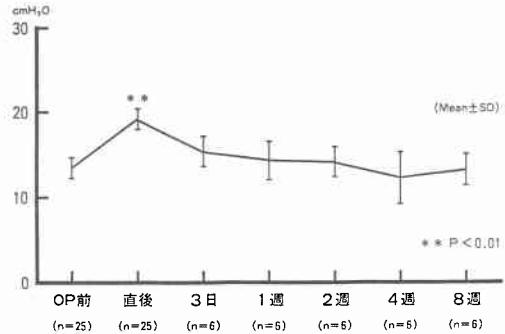


図8 TPE 2週後の病理組織学所見  
図8a 左葉(塞栓葉) (HE 染色, ×100) Gelfoam 表面に血管内皮細胞が新生している

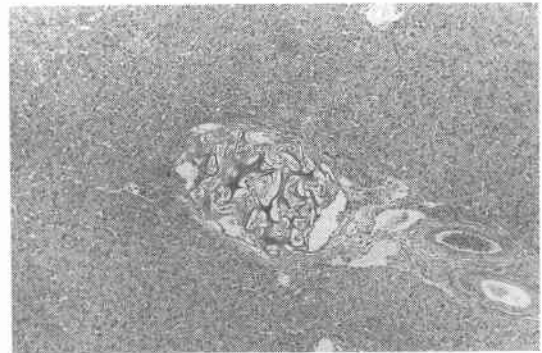
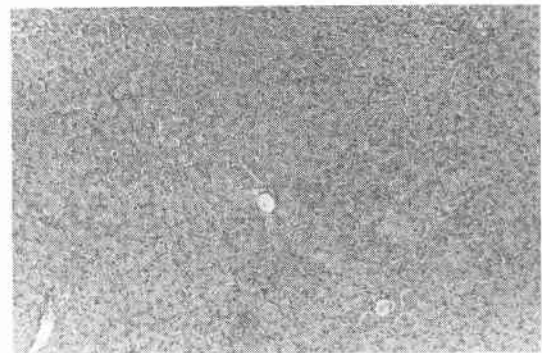


図8b 右葉(非塞栓葉) (HE 染色, ×100)左葉に比べ, 肝細胞はやや肥大している



左葉の病理組織学的検討では3日群では門脈腔内に Gelfoam が密に存在し門脈はほぼ完全に閉塞され, 2週群になると Gelfoam 表面に血管内皮細胞の新生がみられ, 再疎通現象が始まっていた (図8a)。また肝細胞および肝小葉は萎縮した類洞の拡張を認め, 4週および8週群では門脈内の Gelfoam の表面にさらに内

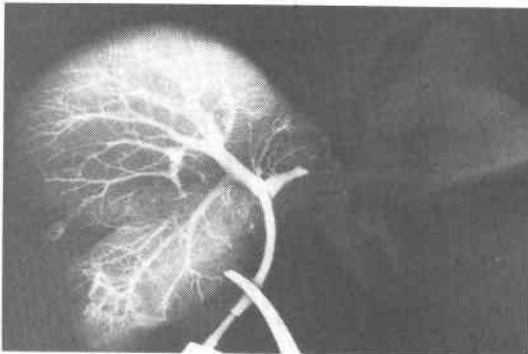
皮細胞が増生し、新生血管腔を形成していた。さらに Gelfoam の間隙には結合織がはいりこみ、Gelfoam の吸収と合まって明らかな再疎通現象が認められた。

右葉では3日および1週群で核分裂像が散見され、旺盛な肝再生像を認めた。2週以後になると肝細胞は肥大し、肝小葉も左葉に比べて大きかった (図8b)。

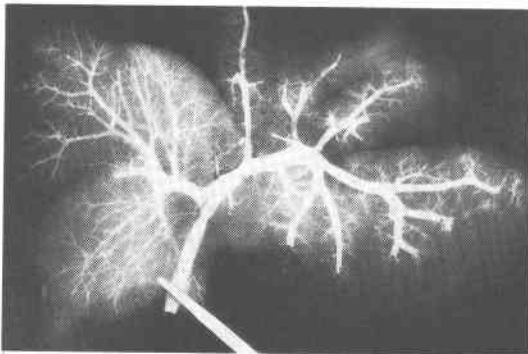
図9 TPE 後の門脈造影 (powder 使用)

4週では明らかな再疎通所見がみられ、8週では肝内の側副血行路も認められた。

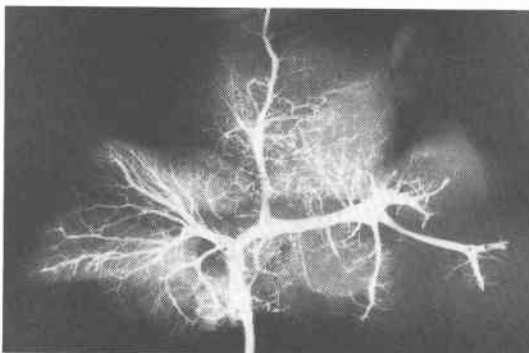
a: 1週後



b: 4週後



c: 8週後



摘出肝における門脈造影では1週群はまったく再疎通所見はみられなかった。2週群では左枝の1次分枝の起始部付近よりわずかに再疎通所見がみられ、4週では5次分枝レベルにおいても明らかな再疎通所見がみられた。8週群になると再疎通の所見はさらに著明となり、一部では再疎通所見の他に肝内の側副血行路と思われる屈曲蛇行した小血管の存在が認められた (図9)。

b) 血清生化学的検査

一般肝機能検査結果についてみると、血清総タンパク値は術前 $6.8 \pm 0.7 \text{g/dl}$  ( $n=21$ ) であり、3日目で $6.2 \pm 1.2 \text{g/dl}$  ( $n=10$ ) と一過性の低下を示したが、その後は徐々に上昇した (図10)。血清総ビリルビン値は全経過を通じて著明な変動はみられなかった。血清 GOT 値は術前 $38.4 \pm 13.7 \text{IU/l}$  ( $n=21$ ) で、3日目には $92.4 \pm 47.5 \text{IU/l}$  ( $n=10$ ) と最高値を示したのち、以後徐々に術前値に回復していったが、他の検査項目に比べて回復がやや遅延する傾向がみられた。ヘパラスチンテストは術前 $198 \pm 6.3\%$  ( $n=20$ ) であり、3日目に $165 \pm 50\%$  ( $n=8$ ) とやや低下したが、1週目には

図10 TPE 前後の肝機能検査の変化

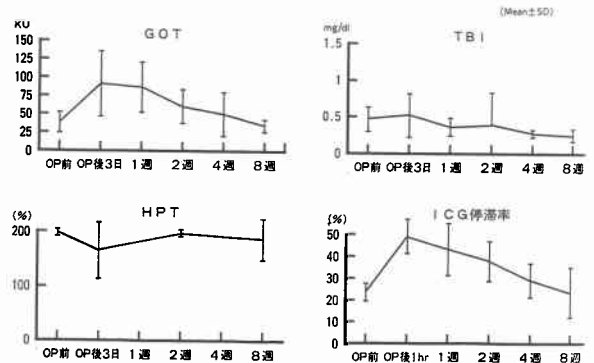


図11 TPE 後の肝細胞 ATP 量の変化

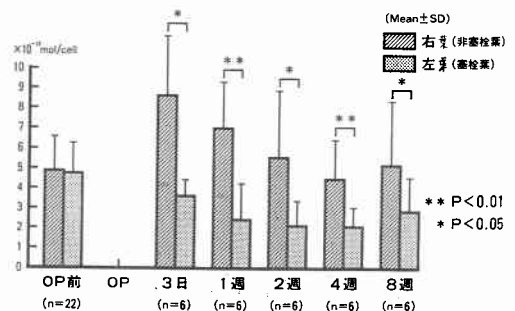


表1 分離肝細胞の大きさの変化

	右葉		左葉	
	n	体積	体積	n
術前	5	2742 ± 28	2688 ± 267	5
3日群	3	2588 ± 67	2615 ± 22	3
2週群	5	3144 ± 127	1390 ± 352	5
8週群	3	2863 ± 396	1415 ± 471	3

\*\* p&lt;0.01

体積は  $10^{-9}\text{mm}^3$  で示した。

200 ± 0% (n=8) と改善した。ICG 15分停滞率は術前値が  $23.5 \pm 4.3\%$  (n=11) であったのに対し、TPE 1時間後には  $48.9 \pm 8.6\%$  (n=6) と最も高値をとり、1週後には  $42.5 \pm 12.6\%$  (n=8) とやや改善し、4週後には  $29.1 \pm 8.7\%$  (n=8) と術前値に復した。

#### e) 肝ミトコンドリア代謝の測定

発光法にて測定した肝細胞1個当りのATP量は術前には右葉  $4.87 \pm 1.55 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=22)、左葉  $4.73 \pm 1.43 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=22) であった(図11)。術後の右葉の肝細胞ATP量は3日目で  $8.66 \pm 2.92 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=6) と有意に増加したが、1週目では  $7.03 \pm 2.32 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=6) と徐々に低下した。

左葉の肝細胞ATP量は3日目では  $3.58 \pm 0.81 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=6) とやや低値を示し、1週目には  $2.46 \pm 1.64 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=6) と術前値に比べて有意に低下した。8週目でも  $2.85 \pm 1.56 \times 10^{-5}\text{mol/cell}$  (n=6) と低かった。なお3日から8週までのいずれの群でも右葉が左葉に比べて有意に高値を示していた。

#### f) 肝細胞体積の計測結果

分離肝細胞の大きさについてみると、術前の右および左の肝細胞の体積はそれぞれ  $2,742 \pm 281 \times 10^{-9}\text{mm}^3$  および  $2,688 \pm 267 \times 10^{-9}\text{mm}^3$  (n=5) であり、3日群では左右の間に有意差はないが、2週群では右が  $3,144 \pm 127 \times 10^{-9}\text{mm}^3$ 、左が  $1,390 \pm 352 \times 10^{-9}\text{mm}^3$  (n=5) となり左右の間に有意差を認めた(表1)。

### IV 考 察

一般に肝切除により残存肝では細胞分裂をきたすためATPの合成が始まり、DNA, RNAが増加し各種アミノ酸、タンパクが合成されるようになる<sup>5)</sup>。さらに肝

動脈血流量、門脈血流量はともに減少し、門脈圧は上昇をきたすといわれている<sup>6)</sup>。TPEを行う意義は術前にこのような変化をあらかじめ生体に惹起させておき、その後に肝切除を行うという肝切除の分割化にある。

著者ら<sup>7)</sup>は黄疸を有する肝門部胆管癌に対して術前TPEを行ったのち、2次の肝切除を行った14症例を検討した結果、手術直接死亡は0で、術後の合併症は4例(28%)と臨床的に良好な成績とともに血清生化学検査におよぼす影響も軽微であるという知見を得ている。この場合TPE施行後2週目を目安として2次の肝切除を行ったが、塞栓物質については再疎通の起こり難い物質が好ましいことも述べてきた。

他方門脈枝を結紮すると結紮葉が萎縮し、非結紮葉が代償性肥大を来すことはすでにRous & Larimoreら<sup>7)</sup>により1920年代に指摘されており、このことは肝再生、肝機能を保持する上で門脈血の存在が不可欠なことを示している。著者らのイヌの全肝の70%に相当する左葉のTPE実験によっても、著明な右葉の代償性肥大と左葉の萎縮が認められた。またTPE後の体重に対する全肝重量の割合を経時的に観察したが、いずれの群でも重量比は無処置群と有意差がなく、肝の肥大と萎縮がほぼ併行して生じると思われた。肥大の程度についてはTPE後の右葉は術後1週目に全肝の40.1%に相当する肥大を示し、2週後には  $47.6 \pm 3.2\%$  と最大となったがその後はほとんど肝重量は変化しなかった。これは門脈左枝が2週目より再疎通をきたしてくるためと思われた。村林ら<sup>8)</sup>のイヌの門脈左枝の結紮術の成績をみると、右肝重量/全肝重量比は結紮後3週目で52%となり、5週で64%、8週で67%に肥大すると報告している。われわれのTPEの成績と比較すると、2~3週目頃までは門脈枝結紮術とはほぼ同等な結果を示したが、それ以後では再疎通現象による門脈血流の回復のため左葉の肝萎縮が進まず右葉の肥大も阻害されるので、肝再生の面ではTPEは門脈結紮術に比べて劣るようである。また塞栓物質について著者らはGelfoamを用いてTPEを行ったが、powderの2週群とcubesの2週群とを比較すると、右肝重量/全肝重量比で前者が  $47.6 \pm 3.2\%$ 、後者が  $41.3 \pm 2.1\%$  と両者の間には有意差が認められた。また門脈造影および病理組織学的検索からも明らかにcubes群では著明な再疎通所見を認めた。すなわちpowderの方がcubesより末梢に至るまで塞栓することができ、再疎通を起こし難いといえる。また塞栓物質を注入するに従って門脈血流は次第に緩徐となってゆくが、こ

れからも powderの方が注入しやすく、塞栓物質としては powderの方が好ましいと思われた。 powderの方が cubesよりも再疎通を起こし難い理由としては、以下のことが考えられる。 Gelfoamは本来止血剤であり、血流によって小血管でつまと血小板を凝集させ塞栓をおこさせる。 powderは cubesに比べ小口径の門脈に塞栓をおこさせ、血管腔の大部分は Gelfoamで充満するようになる。これに反し cubesによって塞栓が起こる血管はかなり太く、また血管の内腔の大部分は血栓が占めるようになり Gelfoamの部分が少ないため、結合織の増生や新生血管が発生しやすく再疎通をおこしやすいと思われた。しかしながら powderでも TPE後2週目頃より再疎通が始まり、理想的には再疎通がおこらない物質が望まれるが、TPEの目的とする疾患は主に悪性疾患であり比較的早急な手術を必要とすることを考え合わせると、2週目頃という再疎通の時期は必ずしも早くはないと思われる。

肝血流量についてみると、TPE直後には肝動脈血流量の増加、門脈血流量の減少ならびに門脈圧の上昇という結果を得た。このことは従来より指摘されているように門脈枝結紮術後の機序と同じく、門脈圧の上昇に伴う門脈血流の減少とそれに対する肝動脈血流の増加<sup>9)</sup>と考えられる。肝組織血流量については TPE直後から4週目までは左右肝の間に有意差を認めず、しかし8週群では左右肝の間に差を認めず、左葉における門脈血流の回復をうかがわせた。さらに左葉の肝組織血流量は TPE直後には約25%の低下をきたしたが、1週目にはほぼ術前値に復した。このことは TPE直後には左葉に門脈血の流入が遮断されるため、動脈血流が反応性に大幅に増加することによって組織血流量の減少を防いでいるが、左葉が萎縮するに従って肝単位重量あたりの組織血流量は相対的に上昇することを示すものであろう。

血清生化学検査では、血清総タンパク値、総ビリルビン値ならびにヘパラスチンテスト値などはほとんど変動がみられなかった。また血清 GOT値は TPE後一時的に上昇をみたが2週目で術前値に復した。ICG停滯率も術直後から上昇したが4週目で術前値に回復した。この ICG停滯率は肝細胞機能よりも主に有効肝血流量の影響を受ける<sup>10)</sup>と言われており、著者らの成績でも術前値に回復した時期は左葉の門脈枝の再疎通が著明になった時期とほぼ一致した。

肝エネルギー代謝に関しては、従来より細胞における大部分のエネルギー産生の場合である肝ミトコンドリア

の機能を知る指標として、ATP生成能の測定が広く行われてきた。近年 ATPの定量法としてルシフェラーゼを用いた発光法<sup>11)12)</sup>が開発されてきたので、著者らもこの方法を用い、肝細胞 ATP量を測定し肝ミトコンドリア機能の動向を検討した。このような分離肝細胞の ATP量の測定は生体の最小単位におけるエネルギーレベルの変化を把握することができるために意義あるものと考えられる<sup>13)</sup>。小澤ら<sup>14)</sup>は家兎を用いて門脈枝結紮術を行い、非結紮葉では ATP生成能の著明な増加と energy chargeの減少を、そして結紮葉での ATP生成能が低下することを認めている。われわれの成績では TPE後の非塞栓葉の肝細胞 ATP量は3日目に最大値を示したが、塞栓葉では4週目が最小値となった。このような左右葉間の有意差は8週目まで認められ、この時期になると肝組織血流量の左右の差がなくなることと考え合わせても、塞栓葉のミトコンドリア機能の回復は比較的遅いと思われた。すなわちミトコンドリア機能の保持には門脈血が不可欠な要素であり、塞栓葉では2週目から徐々に再疎通がおこるもの、門脈血流が十分でなくミトコンドリア機能の回復は妨げられたままであるといえる。肝は多彩な機能を有するため各機能の回復の時期の判定は困難であり、われわれの実験結果でも塞栓葉のミトコンドリア代謝は低下したままであるが、一般肝機能検査は2週ないし4週間ではほぼ回復した。このことは塞栓葉の肝機能は低下したままではあるが、非塞栓葉の再生によって全体としての肝機能が2週ないし4週目以降は正常化したと考えられる。

病理組織学的検討では、塞栓葉では門脈内の内皮細胞は TPE後1週目より増生を始め、2週目より小新生血管の形成が認められた。4週目になると Gelfoamの吸収も明らかに認められた。平井ら<sup>15)</sup>もイヌの肝動脈に Gelfoamを用いて TAEを行っているが、それによると術後1週目でほぼ再疎通していたと述べている。われわれの成績では再疎通の時期は平井らの TAE実験よりやや遅れたが、これは動脈と門脈の血圧、塞栓部位などの違いなどが関係していると思われる。また芝山ら<sup>16)</sup>はラットに径30 $\mu$ mの合成樹脂球を用いて TPEを行ったところ術後早期には門脈支配領域に凝固壊死を認めたが、それらは短期間に跡形なく吸収されたとしている。われわれの実験では術後3日目で軽度の肝細胞変性を認めたが、壊死葉は全く認められなかった。しかし、ヒトにおいて TAEと TPEを併用した場合には肝の梗塞が危ぐされており、木下

ら<sup>17)</sup>は肝動脈の再疎通がみられなかった症例では梗塞巣が散見したと報告している。

また肝細胞の大きさを測定したところ術後3日目では左右とも術前と比べて有意差がなかったが、2週目および8週目になると著明な左右差が認められるようになった。すなわちTPE後、塞栓葉ではしだいに肝細胞が萎縮していくが、非塞栓葉では術後早期には主に細胞分裂により小型の細胞が増加し、その後細胞の肥大により肝重量の増加が生じてくると考えられた。

非塞栓葉の肝重量はTPE後2週目が最大であり、一般肝機能検査値もほぼ2週目で前値に回復することからイヌの場合、2次的肝切除の時期はTPE後2週目前後が適当であると思われた。一般に生物が進化するにつれて肝再生の速度が遅くなると推定され、70%肝切除を施行した場合、肝再生の完了する時期はラットで2週、イヌで6週とされている<sup>18)19)</sup>。またヒトの場合、右葉切除を行うと2~3か月でほぼ元の大きさになる<sup>20)</sup>といわれており、ヒトの肝再生はイヌの約2倍の時間を要するようである。山中ら<sup>21)</sup>はCTを用いてヒトの門脈枝結紮後の肝体積の定量を行った結果、肝再生の完了には2か月以上要すると述べている。しかし、TPE後の肝再生、再疎通の時期、肝機能の回復に加え、さらに悪性疾患が根底にあることを考え合わせると、ヒトでは術後3~4週後に2時的肝切除を行うのが適当と思われる。また肝硬変でも代償期の状態であれば肝切除後の肝再生が期待できるが、その時期は正常肝に比べ量および速度において劣る<sup>22)</sup>といわれている。また著者ら<sup>1)</sup>がTPEの最も適切な適応となりうると考えている黄疸を有する肝門部胆管癌でも同様と思われるが、これら肝障害時の2次的肝切除の時期については今後検討を要すると思われる。

## V 結 語

TPE後の肝再生、肝萎縮ならびに2次的肝切除の時期を知るため、雑種成犬を用い門脈左枝の塞栓術実験を行い以下の結果を得た。

1) Gelfoam cubesを使用した群では2週目で明らかに再疎通所見が見られ、Gelfoam powder群よりも右肝/全肝重量比は小さく、塞栓物質としてはGelfoam powderの方が好ましいと思われた。

2) TPE後の肝重量はほぼ一定に保たれ、右葉の肥大と左葉の萎縮が同時に進行した。右葉はTPE2週目で最大となりほぼ8週目まで重量は一定であった。

3) 摘出肝での門脈造影ではTPE後2週目より徐々に再疎通が始まり、4週目以降は著明となった。

4) TPE直後は左葉では肝動脈血流が著明に増加した。また肝組織血流量では右葉は4週目まで高値を示したが、左葉では1週目で術前値に回復し、門脈圧は3週目で術前値に回復した。

5) 血清生化学検査成績では術後ほぼ2週目で元に回復し、TPEの肝機能におよぼす影響は軽微であった。

6) 肝ミトコンドリア代謝では左葉のATP量は8週目まで低下のままであり、ミトコンドリアの機能保持には十分量の門脈血流が必要と思われた。

7) 非塞栓葉の分離肝細胞は塞栓葉に比べて有意に大きく、細胞の肥大が肝重量の増加の一因であると思われる。病理組織学的検討でも非結紮葉は再生肝と類似の像を示した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をうけたまわりました恩師古味信彦教授に深甚なる謝意を表します。また御協力いただきました教室の各位に対し心から感謝いたします。

本論文の要旨は第31回日本消化器外科学会総会にて発表した。

なお本研究の一部は対がん10か年総合戦略研究助成の助成を受けた。

## 文 献

- 1) 幕内雅敏, 高安賢一, 宅間哲雄ほか: 胆管癌に対する肝切除前肝内門脈枝塞栓術. 日臨外医会誌 45: 1558-1564, 1984
- 2) 松岡利幸, 中塚春樹, 小林伸行ほか: 肝細胞癌に対する門脈塞栓術の試み-Lipiodol混入fibrin糊の有用性一. 日医放線会誌 44: 1411-1413, 1984
- 3) Price JB, Voorhees AB, Britton RE: Partial hepatic autotransplantation with complete revascularization in the dogs. Arch Surg 95: 59-64, 1967
- 4) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究. 日外会誌 80: 931-940, 1979
- 5) Ove P, Takai S, Umeda T et al: Adenosine triphosphate in liver after partial hepatectomy and acute stress. J Biol Chem 242: 4963-4971, 1967
- 6) 野浪敏明, 原田明夫, 中尾昭公ほか: 肝切除後における全身血行動態および酸素需給動態に関する実験的研究. 日消外会誌 18: 76-81, 1985
- 7) Rous P, Larimore LD: Relation of the portal blood to liver maintenance. J Exp Med 31: 609-632, 1920
- 8) 村林紘二: 門脈枝による結紮肝の萎縮ならびに再生における肝予備力の研究. 肝臓 28: 214-223, 1987



- 9) 余喜多史郎, 石川正志, 古味信彦ほか: 水素ガスクリアランス法による肝組織血流量測定—電磁流量計と水素ガスクリアランス法の比較—. 日消外会誌 19: 1936—1941, 1986
- 10) 浪久利彦, 南部勝司: ICG(付 BSP)—その数値をどう読むか—. 日臨 34: 1971—1987, 1976
- 11) Kuzmits R, Aigingaer P, Frass M et al: Influence of cytostatics on ATP-levels of leukemic cells. Adv Exp Med Biol 165: 383—388, 1984
- 12) 前原喜彦, 宮本京子, 穴井秀明ほか: In vitro 制癌剤感受性試験の SDI 法と ATP 法の比較. 癌と治療 14: 630—634, 1987
- 13) 鈴木克彦: 障害肝における分離肝細胞のミトコンドリア機能について. 秋田医 13: 543—560, 1986
- 14) 小澤和恵: 肝障害—肝の代償性からみた肝の機能的予備力の把握—. 外科 36: 1092—1098, 1974
- 15) 平井賢治: Transcatheter arterial embolization 療法の基礎的検討—正常犬における塞栓後の肝動脈, 肝機能および肝組織の変化について—. 肝臓 24: 1012—1020, 1983
- 16) 芝山雄老, 斉藤雅文, 橋本和明ほか: 門脈枝塞栓と血行路再建に関する実験的研究. 肝臓 25: 1121—1130, 1984
- 17) 木下博明, 酒井克治, 広橋一裕ほか: 肝細胞癌に対する術前経皮経肝門脈枝塞栓術とその意義. 日消外会誌 18: 2329—2335, 1985
- 18) Higgins GH, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Pathol 12: 186—202, 1931
- 19) Pack GT, Islami AH, Hubbard JC et al: Regeneration of the human liver after major hepatology. Surgery 52: 617—623, 1962
- 20) Starzl TE, Weil R, Putuman CW et al: Right trisegmentectomy for hepatic neoplasma. Surg Gynecol Obstet 150: 208—214, 1980
- 21) 山中若樹, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか: 門脈枝遮断後の対側肝葉の量的変化. 日臨外医会誌 46: 532—538, 1985
- 22) 塚本賢治, 弘中 武, 園山輝久ほか: 肝切除後の形態的, 機能的肝再生. 日消外会誌 19: 2215—2221, 1986