

## 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

千葉大学第2外科

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

教室で施行した4例の残肝の肝動脈切離を伴う肝切除術の予後は、肝不全死2例、入院死亡1例と不良であった。そこで残肝肝動脈切離を伴う肝切除術に対する artificial arterio-portal (A-P) shunt の効果を実験的に検討した。control群(肝切除+肝動脈切離)とA-P群(肝切除+肝動脈切離+A-P shunt)を比較すると、組織酸素分圧はcontrol群(n=4)  $54.0 \pm 14.2 \text{ mmHg}$  に対しA-P群(n=4)  $65.3 \pm 14.8 \text{ mmHg}$  と有意に( $p < 0.006$ )上昇し、門脈圧はcontrol群(n=5)  $12.3 \pm 1.6 \text{ cmH}_2\text{O}$  に対しA-P群(n=6)  $16.2 \pm 2.4 \text{ cmH}_2\text{O}$  と軽度上昇した。control群(n=7)及びA-P群(n=10)の術後肝機能は、第1病日のGOTがcontrol群  $1,467 \pm 687 \text{ U/L}$ 、A-P群  $877 \pm 446 \text{ U/L}$ 、第1病日、第3病日のhepaplantin testはcontrol群  $39.9 \pm 19.8\%$ 、 $29.0 \pm 4.3\%$  に対しA-P群では  $55.6 \pm 20.1\%$ 、 $82.0 \pm 47.3\%$  とA-P群の肝障害は軽度であった。術後生存率もA-P群で改善を認めた。肝切除術において肝動脈再建が不可能な場合、A-P shunt は試みてよい術式と考えられた。

**Key words:** artificial arterio-portal shunt, arterialization of the portal vein, dearterialized liver, ligation of hepatic artery, hepatectomy

### はじめに

近年、肝癌、胆道癌および膵癌などに対する手術適応は拡大され、血管合併切除や肝臓移植手技を応用した手術が施行されるに至っている<sup>1)~4)</sup>。肝臓移植後の肝動脈血栓症は致死的な合併症であることから<sup>5)~8)</sup>、後腹膜郭清や肝脱転操作などで肝側副血行路が遮断された場合には肝動脈の再建は不可欠と考えられる。しかしながら肝動脈再建は、口径が小さいこと、anomalyが多いこと、高齢の患者が多く動脈硬化を伴うことなどから困難なことも少なくない。そこで今回われわれは、動脈再建に代えて動脈血流を門脈内に合流させる artificial arterio-portal shunt (以下 A-P shunt) の効果を実験的に検討し有用であったので報告する。

### 対象と方法

#### 1) 対象

実験には前日より絶食とした体重10kg前後の雑種成犬を用いた。Pentobarbital sodium 25mg/kg iv 投与にて全身麻酔し、気管内挿管して人工呼吸とした。

換気条件は呼吸回数15~20回/min, room air とした。なお、術中補液はEL-1号(森下製薬, 糖濃度2.5%)を40ml/kg/hour で維持し、輸血は行わなかった。

2) 肝動脈合併切除を伴った肝切除モデルの作成およびA-P shunt 造設法

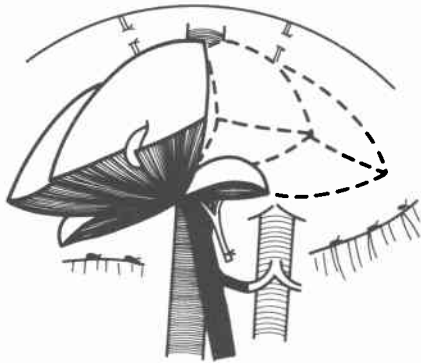
肝切除は肝左葉(left lateral lobe および left central lobe) を切除する40%肝切除モデルとし、同時に固有肝動脈を結紮切離した。さらに、左右肝三角間膜、鎌状間膜、冠状間膜、腹部横隔膜動脈、小網、肝腎間膜と肝動脈・門脈・総胆管以外の肝十二指腸靭帯を切離して肝側副血行路を遮断した<sup>9)~11)</sup>。胆嚢摘出術も追加した(Fig. 1)。

A-P shunt は総肝動脈と胃十二指腸静脈とをアンスロン F & S カテーテル®(東レ) 11Fr で接続して作成した。術後の肝機能と生存率を検討する実験群では、総肝動脈と胃十二指腸静脈をカフ法で吻合した(Fig. 1)。

#### 3) 実験群

肝切除+肝動脈切離のみの群をcontrol群、肝切除+肝動脈切離に加えてA-P shunt を施行した群をA-P群として2群につき検討した。また単開腹の測定

**Fig. 1** Schema of this experiment. A-P shunt was made between the common hepatic artery and the gastroduodenal vein. (shunt : anthron® F & S catheter or anastomosis)



値を正常肝群とした。

急性期の循環動態と組織酸素分圧を測定した群の他に、control 群 7 例、A-P 群 10 例につき術後経過を観察し肝機能検査の推移および生存率を比較した。

#### 4) 測定項目

a) 肝動脈血流量 (hepatic arterial flow : HAF, ml/min), 門脈血流量 (portal venous flow : PVF, ml/min) および A-P shunt 血流量 (A-P shunt flow : A-P shunt F, ml/min)

血流量の測定は、開腹下に超音波トランジットタイム血流量计 (Transonic T201, ユニークメディカル社) を用いて行った。

b) 門脈圧 (portal venous pressure : PVP, cmH<sub>2</sub>O)

上腸間膜静脈の枝より門脈本幹までカテーテルを挿入して門脈圧を測定した。

c) 肝組織酸素分圧 (partial pressure of tissue O<sub>2</sub> : PTO<sub>2</sub>, mmHg)

肝組織酸素分圧 (PTO<sub>2</sub>) は、肝組織内へ直接 Tissue PO<sub>2</sub> sensor (Kontron Ltd) を刺入して Intravascular PO<sub>2</sub> Monitor (Kontron Ltd) にて測定した。

d) 血液生化学検査・ヘパラスチンテスト

術後第 1 病日、第 3 病日、第 7 病日、第 14 病日、第 28 病日に採血をして、GOT, GPT, LDH, ALP などの血液生化学検査とヘパラスチンテスト (hepaplus test : HPT) を測定し肝機能の推移を検討した。

e) 生存率

Kaplan-Meier 法により、術後 28 日につき累積生存率を求めた。

**Table 1** Hepatic arterial flow (HAF), portal venous flow (PVF) A-P shunt flow (A-P shunt F) and portal venous pressure (PVP).

Group	n	HAF (ml/min)	PVF (ml/min)	A-P shunt F (ml/min)	PVP (cmH <sub>2</sub> O)
Normal liver	9	139±55	400±158	—	11.9±2.2
Control group	5	—	270±117	—	12.3±1.6
A-P shunt group	6	—	355±130	99±48	16.2±2.4

\* P < 0.05

#### 5) 統計的検討

統計的検討には Student t-test を用い、測定値は Mean±SD で表記した。生存率の検定には generalized Wilcoxon 検定を用いた。

#### 実験結果

##### 1) HAF, PVF, A-P shunt F (ml/min)

正常肝、A-P 群、control 群の HAF, PVF, A-P shunt F および PVP の測定結果を示す (Table 1)。A-P shunt (n=6) の流量は 99±48ml/min で、正常肝 (n=9) の HAF 139±55ml/min に比べてわずかに少ない流量であった。

##### 2) PVP (cmH<sub>2</sub>O)

正常肝の PVP 11.9±2.2cmH<sub>2</sub>O に対し、control 群 (n=5) の PVP は 12.3±1.6cmH<sub>2</sub>O と変化がないのに対し、A-P 群では PVP が 16.2±2.4cmH<sub>2</sub>O と有意に (p<0.05) 上昇した (Table 1)。

##### 3) PTO<sub>2</sub> (mmHg)

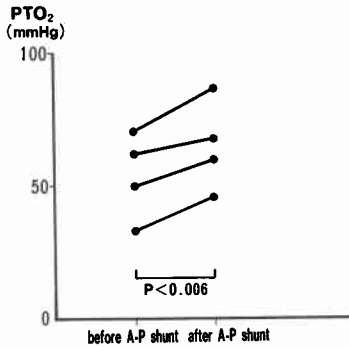
同 1 例で A-P shunt 造設前後に PTO<sub>2</sub> の変化を測定した 4 例では、A-P shunt 前 54.0±14.2mmHg から、A-P shunt 後 65.3±14.8mmHg と全例で PTO<sub>2</sub> の有意な (p<0.006) 上昇を認めた。A-P shunt 前の PTO<sub>2</sub> を 100% として換算すると、A-P shunt 後は 123±10% に増加した (Fig. 2)。

正常肝 (n=19) の PTO<sub>2</sub> は 50.0±16.9mmHg, control 群 (n=5) 49.0±14.2mmHg, A-P 群 (n=9) 53.4±20.4 と 3 群間には有意差を認めなかった。これは肝組織 PTO<sub>2</sub> が動脈血流の有無に加え、換気条件の影響を受けたためと思われる。

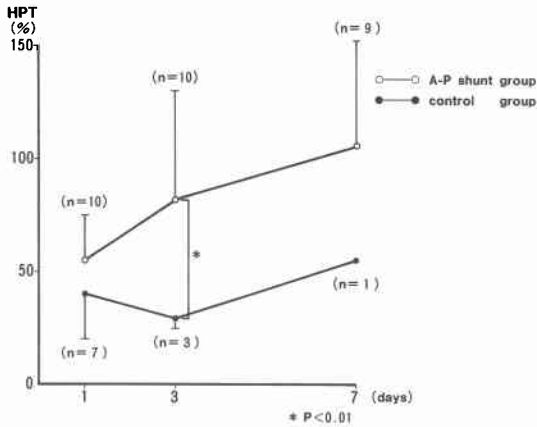
##### 4) 血液生化学, HPT

術後の血液生化学検査の結果では、第 1 病日の GOT が control 群 1,467±687U/L に比べて、A-P 群では 877±446U/L と有意に (p<0.05) 低値で、同日の LDH も control 群 605±320U/L に比べて、A-P 群で

**Fig. 2** Oxygen partial pressure in liver tissue (PTO<sub>2</sub>) before and after making A-P shunt.



**Fig. 3** Changes in hepaplastin test (HPT)



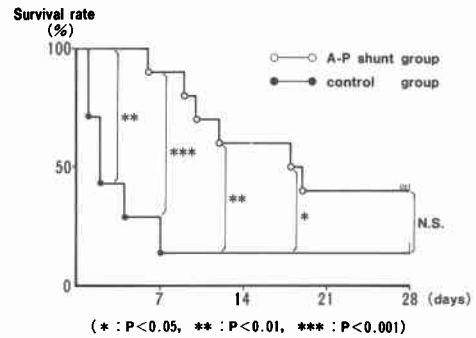
308±116U/Lと低い傾向を示した。他の血液生化学検査には両群間に有意差を認めなかった。

HPTの測定結果では、control群のHPTが第1病日39.9±19.8%、第3病日29.0±4.3%と早期に悪化しているのに対し、A-P群では第1病日55.6±20.1%、第3病日82.0±47.3%、第7病日106.1±46.0%、第14病日132.5±40.4%、第28病日180±16.3%と経時的に改善した。第3病日において両群間に有意差(p<0.01)を認めた(Fig. 3)。

5) 生存率

control群(n=7)およびA-P群(n=10)の術後の生存率を検討すると、control群の多くが術後早期に肝不全で死亡しているのに対し、A-P群において術後の生存率が改善した。両群の生存率には術後18日までに有意差(0~4 day : p<0.01, 6~10 day : p<0.001, 12 day : p<0.01, 14~18 day : p<0.05)を認めた(Fig. 4)。

**Fig. 4** Cumulative survival rate according to Kaplan-Meier method.



**Table 2** Clinical profile of 4 patients who underwent major hepatic resections with dissections of the hepatic artery. Among 4 patients, two died of hepatic failure, one patients suffered intrahepatic abscess due to the dearterialization and died 4 months later.

Case No.(age/sex)	Disease	operative procedure	postoperative course
1 (65/M)	cholangiocellular carcinoma	ext. left lobectomy	dead : 4 Mo
2 (67/M)	Hilar cholangiocarcinoma	ext. left lobectomy	dead (hepatic failure)
3 (60/F)	Hilar cholangiocarcinoma	ext. left lobectomy	alive
4 (52/F)	Gall-bladder cancer	ext. right lobectomy and pancreaticoduodenectomy	dead (hepatic failure)

考 察

今日、肝癌・胆道癌・膵癌などの手術においては、血管外科手技や移植外科手技を応用して積極的に拡大切除が試みられ、切除率の向上が得られている<sup>1)~4)</sup>。肝切除術においても血管合併切除再建症例が増えているが、肝切除術時の肝動脈の再建は、口径が小さいことや肝動脈の分岐形態にanomalyが多いこと、さらには患者の多くが高齢者で動脈硬化を伴うことなどから困難なことも少なくない。

Table 2に千葉大学第2外科で経験した、残肝への肝動脈を合併切除した(非再建)肝切除症例を示した。4例の疾患内訳は肝門部胆管癌2例、胆管細胞癌1例および胆嚢癌1例で、手術術式は尾状葉切除を伴う拡大肝左葉切除術3例および拡大肝右葉切除+膵頭十二指腸切除1例である。術後経過は2例が肝不全で死亡し、1例は術後4か月目に栄養障害で入院死亡した。同症例では術後早期に肝動脈血流の低下に起因すると

思われる肝膿瘍の発症を認めた。1例のみ術後経過順調で退院し現在生存中である。4例の予後からは、肝動脈合併切除を伴う肝切除術はきわめて危険な手術といわざるをえない。肝切除症例ではないが、Monafaらは偶発的肝動脈切離11例中7例が死亡したとし、肝動脈血流の重要性を報告している<sup>12)</sup>。肝側副血行路の全くない肝移植術においても、肝動脈血栓症が致死的な合併症となることが報告されている<sup>5)-8)</sup>。

本研究では、残肝への肝動脈を合併切除した肝切除術に際する artificial A-P shunt の効果を急性期および術後の肝機能と生存率より実験的に検討した。

動脈血を門脈内へ流す A-P shunt の効果については、Shillingら<sup>13)</sup>が、肝動脈を結紮した10頭のイヌのうち8頭が liver necrosis で死亡したのに対し、切離肝動脈端を門脈内に植え込んだ10頭中4例が生存したと報告している。前田<sup>14)</sup>もバイパス量100ml/minの部分的門脈動脈化法が肝動脈および肝側副血行路遮断時に有効であったと報告している。臨床的には、門脈圧亢進症の治療法として門脈内に動脈血を流入させる門脈動脈化手術が施行された<sup>15)</sup>。しかしながら肝切除術に対する A-P shunt の効果につき急性期および術後経過より詳細に検討した報告はない。

まず急性期における肝循環動態および肝組織酸素分圧の測定結果から、肝切除時における肝動脈切離および A-P shunt の効果を検討した。肝切除術に際し肝側副血行路を遮断した上で残肝への肝動脈を切離した control 群では、肝への流入血流量は減少したが急性期においては PTO<sub>2</sub> の低下は認めなかった。しかし4頭につき40%肝切除および肝動脈切離後 PTO<sub>2</sub> を測定し、続いて A-P shunt 施行前後に PTO<sub>2</sub> を測定したところ全例で A-P shunt 後 PTO<sub>2</sub> の上昇を認めた (Fig. 1)。さらに A-P 群では shunt F が 99±48ml/min あったため肝への流入血流量が維持されるとともに門脈圧は 12.3±1.6cmH<sub>2</sub>O から 16.2±2.4cmH<sub>2</sub>O へと軽度の上昇を認めた。

次いで術後の肝機能検査と生存率から A-P shunt の効果を検討した。血液生化学検査では、術後第1病日の GOT が control 群 1,467±687U/L に比べて A-P 群で 877±446U/L と有意に低値であった (p<0.05)。同日の LDH は control 群 605±320U/L に対し A-P 群で 308±116U/L と低い傾向を認めた。A-P 群の肝細胞障害は control 群に比べて軽度と考えられた。その他の血液生化学検査では両群間に有意差を認めなかった。

HPT は control 群で第1病日 39.9±19.8%、第3病日 29.0±4.3% と低値であったのに対し、A-P 群では第1病日 55.6±20.1%、第3病日 82.0±47.3% と改善を認めた。HPT の推移からも A-P 群の肝機能が良好であった。最後に術後の生存率であるが、control 群では7例中6例が1週間以内に死亡したのに対し、A-P 群では1週間以内に死亡したのは10例中わずか1例であり、さらに4例は28日間生存した。A-P 群の良好な生存率からもその有効性が示唆された。

Artificial A-P shunt の効果の中心的機序は、動脈血を門脈内に流入させて、肝臓へ十分に酸素を供給することと思われる。われわれの実験結果でも Fig. 2 で示したように A-P shunt 造設後 PTO<sub>2</sub> が有意に上昇している。

肝動脈血流遮断による酸素供給の急激な低下は、ミトコンドリアによる ATP 産生低下を来し、肝組織 ATP レベルの低下すなわち energy crisis をじゃっ起すると考えられる<sup>16)</sup>。その後は一般的虚血障害と同様の機序により肝細胞壊死へ至ると思われる<sup>16)-19)</sup>。肝動脈合併切除を伴う肝切除後に肝不全で手術死亡した2症例 (Table 2: case 2, case 4) および本実験の control 群で術後早期に hepatic necrosis で死亡した6例は、きわめて急性の経過で肝不全死したことより、こうした機序による死亡であることが示唆される。

また上述した急激な肝細胞障害のほか、肝動脈血流の低下は胆道系の合併症を引き起こすことが知られている。Tzakisら<sup>5)</sup>は肝移植後の肝動脈血栓症の特徴的臨床経過として、fulminant hepatic necrosis, relapsing bacteremia とともに delayed biliary leak を挙げている。今回の実験では control 群にこうした所見は確認できなかった。

本論文の要旨は第30回日本消化器外科学会総会(1987年)および第31回日本消化器外科学会総会(1988年)において発表された。

#### 文 献

- 1) Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J et al: Technique and preliminary result of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. Br J Surg 77: 21-26, 1988
- 2) 杉町圭蔵, 矢永勝彦, 島田光生ほか: 体外肝切除術一本邦1例目の経験一. 外科 52: 717-720, 1990
- 3) 羽生富士夫, 中村光司, 吉川達也: 胆道癌根治術一拡大肝右葉, 肝十二指腸間膜, 脾頭十二指腸切除術一. 外科治療 59: 12-18, 1988

- 4) Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW et al: Major hepatic resections using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 180: 644—652, 1974
- 5) Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW et al: Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 40: 667—671, 1985
- 6) Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L et al: Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation—A medical or surgical event? *Transplantation* 47: 971—977, 1989
- 7) Langnas AN, Majuro W, Stratta RJ et al: Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 161: 76—83, 1991
- 8) Yanaga K, Tzakis AG, Starzl TE: Partial dearterialization of the liver allograft. *Transplant Int* 3: 185—188, 1990
- 9) Rappaport AM, Lotto WN, Loughheed WM: Experimental hepatic ischemia; collateral circulation of the liver. *Ann Surg* 140: 695—710, 1954
- 10) Fraser D, Rappaport AM, Vuylsteke CA et al: Effect of the ligation of the hepatic artery in dog. *Surgery* 30: 624—641, 1951
- 11) 後藤剛貞, 浅野武秀: 肝アミノ酸利用率測定による移植肝機能評価. *移植* 25: 271—278, 1990
- 12) Monafo WW, Ternberg JL, Kempson R: Accidental ligation of the hepatic artery. *Arch Surg* 92: 643—652, 1965
- 13) Shilling JA, Mckee FW, Wilt W: Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 90: 473—480, 1950
- 14) 前田基一: 動脈遮断肝に対する部分的門脈動脈化の有効性に関する実験的研究. *日外会誌* 92: 697—706, 1991
- 15) 水戸勉郎, 浅川全一: 門脈圧亢進症に対する門脈動脈化手術. *消外* 6: 1379—1385, 1983
- 16) 井上 徹, 田川邦夫: 虚血組織リン脂質変動—エネルギー代謝との関連—. *蛋核酵* 36: 420—425, 1991
- 17) 西田俊朗, 川島康生, 田川邦夫: 虚血障害の分子機作. *代謝* 24: 379—387, 1987
- 18) Nishida T, Inoue T, Kamiike W et al: Involvement of Ca<sup>2+</sup> release and activation of phospholipase A<sub>2</sub> in mitochondrial dysfunction during anoxia. *J Biochem* 106: 533—538, 1989
- 19) 中郡聡夫: In situ <sup>31</sup>P-MRS による急性虚血障害肝のエネルギー代謝と組織 pH のモニタリング. *日磁気共鳴医学会誌* 11: 11—19, 1991

### Experimental Study on the Effect of an Artificial Arterio-portal Shunt for the Dearterialized Liver after a Major Hepatic Resection

Toshio Nakagohri, Takehide Asano, Takashi Kenmochi, Takesada Goto, Kazuo Enomoto,  
Kaoru Sakamoto and Kaichi Isono  
Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

The effect of an artificial arterio-portal shunt (A-P shunt) for the dearterialized liver after a major hepatic resection was studied. Mongrel dogs were divided into 2 groups. The hepatic artery and collaterals to the liver were dissected after 40% hepatectomy in the control group. In the A-P shunt group the hepatic artery and collaterals to the liver were dissected and A-P shunt was made between the common hepatic artery and the gastroduodenal vein after 40% hepatectomy. Blood flow to the liver, pressure of the portal vein, O<sub>2</sub> partial pressure of liver tissue and hepatic enzymes were measured, and a hepaplastin test was carried out. Survival rates were also determined. The O<sub>2</sub> partial pressure of liver tissue and pressure of the portal vein were significantly elevated in A-P shunt group, and the group had better liver function and a better survival rate. A-P shunt is a possible procedure for dearterialized liver after major hepatic resections.

**Reprint requests:** Toshio Nakagohri Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine  
1-8-1 Inohana-cho, Chiba City, 280 JAPAN