日消外会誌　28 (11)：2159～2167，1995年

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

北海道大学医学部第2外科（主任：加藤紘之教授）
武　山　　聡

40%肝切除下に肝動脈血行を遮断し，門脈部分動脈化術の有効性を検討した．雑種成犬18頭を用い，肝動脈遮断＋肝切除群(HAL)，肝動脈遮断＋門脈部分動脈化＋肝切除群(APS)，単純肝切除群(CON)を作成した．肝切除により残肝重量あたりの総肝血流量や酸素供給量は肝動脈遮断下のHAL群においても相対的に前値以上を維持した．酸素消費量は肝動脈遮断後のHAL群で72%に有意に減少し，摂取率も低下した．生化学や組織標本ではAPS群はCON群同様の所見を呈したが，HAL群では著明な肝不全の所見を呈し，光顕像での虚血性変化も顕著であった．AgNORでの肝再生の評価ではAPS群はCON群同様，十分な発現を示し，HAL群では有意に抑制された．以上より肝重量あたりの肝血流を維持しても，酸素分圧の低い門脈血単独では酸素利用の障害をきたし，肝不全を回避しえないことが明らかになった．したがって肝不全の予防のためには，組織の酸素分圧の正常化が重要な要因と考えられた．

Key words: arterio-portal shunt, oxygen metabolism of the liver, histopathological findings, argyrophilic nucleolar organizer regions

はじめに

近年の肝胆膵領域癌の手術は，根治性をめざした拡大手術の導入により切除成績は著しく向上した[1)2)]．その際に，肝内動脈を含めた拡大切除や積極的な肝動脈の遮断，再建を必要とされる症例も増加した．しかし反面，肝動脈の遮断は肝側副血行路の郭清も加わると組織低酸素に起因する重篤な肝不全に陥ることが知られている[3)]．このような肝不全保護対策，肝動脈再建時の一時的虚血対策として，門脈部分動脈化術が注目されている．本法は門脈に動脈血をシャントすることで肝血流量維持，門脈血の高酸素化を目的としたものである．近年これらに関する実験例の報告も散見され[4)~7)]，今日では臨床応用への試みがなされている．しかし実際の臨床では肝切除を伴う例も少なくない．この場合，肝切除により，大きく肝血行動態が変化した状態での本術式の詳細な検討はなされていない．今回，肝切除下での本法の有効性およびその意義を肝血行動態，酸素代謝，肝再生を中心に検討した．

＜1995年7月5日受理＞別刷請求先：武山　聡
〒060　北海道札幌市北区北14条西5　北海道大学医学部第2外科

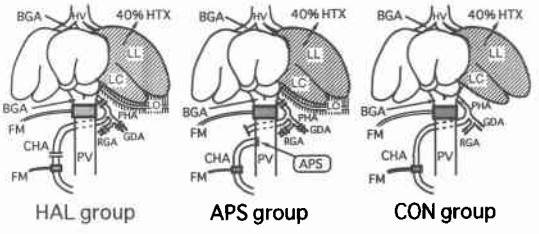
対象および方法

実験動物：体重7～14kgの雑種成犬18頭を使用した．術前12時間絶食後，Ketamine 6mg/kgを筋注，Thiopenthal 10mg/kgを静注し入眠させた後，気管内挿管し，従量式レスピレーターに接続した．以降，麻酔深度に合わせThiopenthalを適宜追加した．1回換気量20ml/kg，呼吸回数は15～20/min，room air下で調節呼吸にて管理した．輸液は5%ブドウ糖と乳酸リンゲル液の等量混合液を用い，体血圧，手術操作に合わせ20ml/kg/hr前後に調節した．

手術操作：まず右大腿静脈に輸液，採血路として6 Frのカテーテルを留置し，右大腿動脈に動脈圧測定と採血用に21G針を留置した．上腹部両側肋骨弓下切開にて開腹した後は以下の3群に分け実験を行った．

1）肝動脈遮断＋40%肝切除群(以下，HAL群，n＝6)：門脈左右分岐部と膵十二指腸静脈枝の間を剝離した後，総肝動脈周囲を剝離し，電磁血流計の測定に備えた．ついで右胃動脈，胃十二指腸動脈，小網，肝十二指腸靱帯などの肝動脈性流入側副路をすべて遮断し，肝臓の動脈性血行を総肝動脈のみとした．総肝動脈を結紮，切離した後，肝left lateral lobeとleft central lobeを切除し40%肝切除とした[8)9)]．

Fig. 1 Scheme of experimental model
HAL : hepatic artery ligation group, APS : arterio-portal shunting group, CON : simple hepatic resection group, HTX : hepatectomy, [APS] : arterio-portal shunt, LL : left lateral lobe, LC : left central lobe, PV : portal vein, CHA : common hepatic artery, GDA : gastroduodenal artery, PHA : propriae hepatic artery, RGA : right gastric artery, HV : hepatic vein, LO : lesser omentum, = : ligation and division, BGA : blood gas analysis, FM : blood flow measuring.



2）肝動脈遮断＋門脈部分動脈化術＋40%肝切除群（以下，APS 群，n＝6）：HAL 群同様の肝臓の動脈性流入血行を遮断した後，総肝動脈を結紮した．次に，総肝動脈中枢側切離断端（内径約1.5mm）と脾静脈合流部対側の門脈本幹と拡大鏡を用いて8-0 Polyplopyrene で1点支持連続縫合による端側吻合を行った．その後40%肝切除を加えた．

3）単純40%肝切除群（以下，CON 群，n＝6）肝動脈の切離や周囲の郭清は行わず，40%肝切除のみ行った（**Fig. 1**）．

各群とも術後は48hr まで5%ブドウ糖と乳酸リンゲル液を2：1の比で5ml/kg/hr の速度で輸液した．また術後2日目まで FMOX 250mg を1日2回静注した．3群とも閉腹48時間後に再開腹し，各測定を行った．また肝切除時，実験終了時に切除肝重量，残肝重量を湿肝重量で測定し，肝重量（以下，LW）は術前は切除肝重量＋残肝重量で，術後は残肝重量で評価した．

測定法，測定値算出法：術前，肝切除15分後（以下，肝切除直後とした），肝切除48時間後に以下の項目を測定した．

a）門脈血流量，肝動脈血流量（ml/min/100gLW）：各血管径に合ったプローブ（門脈5～8mm，動脈3mm）を装着，電磁血流計（MFV3200　日本光電）にて平均流量を測定した．

b）門脈圧，肝静脈圧（mmHg）：門脈本幹，右肝静脈に24G 翼状針を刺入し，圧トランスデューサー Uniflow（Baxter）を DS-1033（FUKUDA 電子）に接続し，その平均血圧を測定した．

c）肝組織血流量変化率（%）：レーザードップラー組織血流計 PERIFLUX PF-III（Perimed）を用い，right central lobe の任意の6点中，中央値4点の平均値を組織血流量とし，前値を100%とした．

d）肝動脈血，門脈血，肝静脈血の酸素飽和度，血色素量（%，g/dl）：おのおの採血後，ABL II（Radiometer）にて各2回測定し，その平均値を酸素飽和度，血色素量とした．ただし肝動脈血は大腿動脈血で代用した．

上記の測定値から以下の項目を算出した．

e）総肝血流量（ml/min/100gLW）＝100×（門脈血流量＋肝動脈血流量）/肝重量，ただし HAL 群，APS 群では肝動脈切離後は肝動脈血流量＝0とした．

f）門脈血管抵抗（10^{-2}mmHg/ml/min/100g）＝100×（門脈圧－肝静脈圧）/門脈血流量

g）肝組織血流量変化率（%）＝100×（術後肝組織血流量/術前肝組織血流量）

h）肝酸素受給量（ml/min/100gLW）は以下の式[10]を用いた．

1）酸素供給量＝1.34×肝動脈血流量×肝動脈酸素飽和度×肝動脈血色素量＋1.34×門脈血流量×門脈酸素飽和度×門脈血色素量

2）酸素消費量＝肝酸素供給量－1.34×総肝血流量×肝静脈酸素飽和度×肝静脈血色素量

3）肝酸素摂取率（%）＝100×肝酸素消費量/肝酸素供給量

i）生化学的検討：術前，肝切除2時間，24時間，48時間後に以下の項目を測定した．GOT，GPT は MDH-UV 法（国際試薬），末梢血総胆汁酸濃度（TBA）は酵素比色法（第一化学社），アルカリフォスファターゼ（ALP）は P-ニトロフェニルリン酸法（和光純薬），血中アンモニア（AMON）は藤田・奥田変法（和光純薬）を用い測定した．

j）病理組織学的検討：実験終了後，摘出肝 right central lobe の中心部と肝縁部の2か所を10%ホルマリンで24時間固定後，パラフィン包埋し，3μm 切片を作成．Hematoxylin-Eosin 染色法にて鏡検した．

k）Argyrophilic nucleolar organizer regions（以下，AgNOR）：上記の2か所から採取した組織を同様に3μm 切片を作成し，脱パラフィン後，Ploton ら[11]の方法に従い染色した．AgNOR の測定はグリソンから中心静脈まで均等に検索し，1標本あたり100個の核内

のsilver dotsを2名による二重盲検法により計測し，1核あたりの平均NORとした．

データの統計学的検討

群内での比較は対応のあるWilcoxon test，各群間では対応のないWilcoxon testを用い，$p<0.05$をもって有意とした．また各データはMean±SDで示した．

結　果

HAL，APS，CON群の全肝重量（g）はそれぞれ419.2±105.9，434.2±55.0，377.7±50.2であり切除肝重量（g）はそれぞれ165.2±54.2，152.5±9.1，140.8±30.6と各群間に有意差を認めなかった．また術前の各測定値には以下のごとくすべての項目で3群間に差を認めなかった．よって3群の各項目は経時的推移の比較が可能と思われた．またAPS群でのシャントは全例，剖検時まで良好な開存を確認できた．

1）肝血行動態

総肝血流量（ml/min）の前値はそれぞれHAL，APS，CON群において553.3±59.0，594.2±85.2，511.3±61.1が肝切除直後，それぞれ361.8±65.7，578.0±85.6，466.8±41.1と全群低下したが，APS群が3％の低下に対し，動脈血を失ったHAL群では35％の低下を認めた．肝切除直後，48時間値で各群間に有意差を認めた（$p<0.01$）（**Fig. 2a**）．しかし残肝重量あたりの総肝血流量（ml/min/100gLW）で見るとHAL，APS，CON群でそれぞれ前値136.3±23.3，137.1±13.5，136.6±18.8が肝切除直後ではそれぞれ145.1±27.7，211.5±47.3，199.3±31.4と上昇し，APS群ではCON群以上の流量を示した．HAL群の肝重量あたりの総肝血流量においても相対的に前値の107％を維持した．48時間後では3群とも肝切除直後の10％程度の減少に安定した（**Fig. 2b**）．

組織血流量は肝切除直後APS，CON群でそれぞれ前値の136.6±20.2，143.3±27.3％と上昇した．HAL群においても前値の93±11.4％を維持したが，48時間後では63.1±14％に有意減少し（$p<0.01$），総肝血流量との解離を認めた．またHAL群の48時間値で他群との有意差を認めた（$p<0.01$）．APS群は48時間まで肝切除直後の血流量を維持した（**Fig. 2c**）．

残肝重量あたりの門脈血流量（ml/min/100gLW）はHAL群，CON群においても前値106.7±21.1，105.3±13.9が肝切除直径145.1±27.7，157.3±22.9と前値の150％前後に上昇し，APS群では前値107.1±11.3が2倍の211.5±46.8に増加した（**Fig. 3a**）．

門脈圧（mmHg）の前値はそれぞれHAL，APS，CON群において6.9±1.7，6.7±1.2，6.8±0.6であったが肝切除直後11.5±3.5，13.3±0.9，10.8±1.0と上昇した．APS群の肝切除直後値に他群との有意差を認めた（$p<0.01$）が，48時間後にはいずれも前値の1.4倍前後に緩和し，門脈流量の多いAPS群においても他群との差を認めなかった（**Fig. 3b**）．

門脈血管抵抗（10^{-2}mmHg・min/ml/100gLW）は肝切除48時間後にAPS・CON群では4.6±1.4，4.9±0.5と前値の80％以下に低下したのに対し，HAL群の48時間値では7.3±1.2と120％以上となり，他群との有意差を認めた（$p<0.01$）（**Fig. 3c**）．

2）門脈血酸素飽和度（％）

HAL，APS，CON群の門脈血酸素飽和度は，前値85.2±2.6，85.0±3.2，85.6±4.2が肝切除直後にそれぞれ86.4±2.6，91.7±1.3，86.7±2.2とAPS群が平

Fig. 2 Changes in hepatic hemodynamics. a) Total hepatic blood flow (THBF). b) Total hepatic blood flow per unit liver weight (THBF/U). c) Hepatic tissue blood flow rate (HTF). ●：HAL group. ○：APS group. □：CON group.

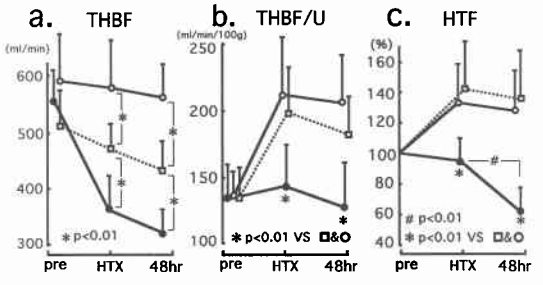
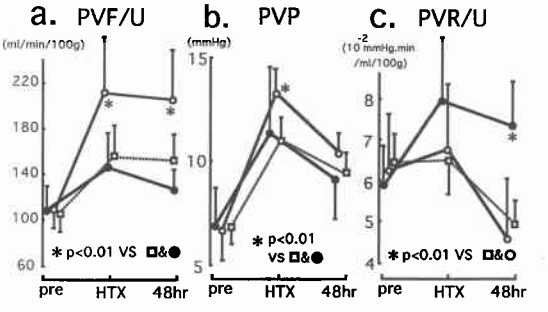


Fig. 3 Changes in portal venous hemodynamics. a) Portal venous flow per unit liver weight (PVF/U), b) Portal venous pressure (PVP), c) Portal venous resistance per unit liver weight (PVR/U). ●：HAL group. ○：APS group. □：CON group.



均で6.7%の有意な上昇を認めた（p<0.01）．HAL・CON群では全経過で有意差はなく，APS群での48時間値は90.6±2.16と軽度低下したものの，肝切除直後との差を認めなかった．

3）酸素受給動態

酸素供給量(ml/min/100gLW)はHAL, APS, CON群では，前値がそれぞれ20.4±4.4, 20.3±3.8, 19.5±4.5が肝切除直後22.8±5.6，34.5±9.2，30.5±7.9と各群で前値の111，168，155(%)に上昇した．HAL群においても肝切除後に前値以上の供給を得たが，肝切除直後，48時間後に他群との有意差を認めた（p<0.01）（**Fig. 4a**）．

酸素消費量(ml/min/100gLW)はHAL, APS, CON群では，前値がそれぞれ2.9±0.5, 2.6±0.5, 2.8±0.2が，APS・CON群では肝切除直後，前値と不変であったが，HAL群では2.0±0.6と前値の72%に有意に低下した．48時間後にはAPS・CON群で3.6±0.8, 4.2±0.6と前値の140%前後に上昇し，HAL群との有意差を認めた（p<0.01）（**Fig. 4b**）．

酸素供給量に対する消費量の割合である酸素摂取率(%)は，3群とも前値14%前後が肝切除直後には9%程度に低下し，48時間後ではHAL，APS，CON群でそれぞれ16.2±4.7，14.1±3.8，17.9±1.5と，同様の上昇を示し各群の有意差は見られなかった(**Fig. 4c**)．

4）生化学検査値

GOT（KU）は3群とも術後24時間で最高値を示した．APS・CON群の24時間値では452±160.6, 305.2±157.0の上昇に対し，HAL群では1,244.7±385.6と著明な上昇を示し，24，48時間値で他群との有意差を認めた（p<0.01）．APSとCON群の間には全経過を通じ有意差を認めなかった．

GPT（KU）も24時間で最高値を示し，HAL群では24，48時間にて1,878±937.4，1,463±831となり，他群に比較し著明に上昇した(p<0.01)．APS群は24，48時間にて585.5±237，531.7±163.6にとどまったがCON群との有意差を認めた（p<0.05）（**Fig. 5**）．

総胆汁酸（nmol/ml）は術後24時間まで3群に差が見られなかったが，48時間後のHAL，APS，CON群ではそれぞれ，16.4±5.3，11.7±4.6，9.5±2.4とHAL群が有意に高値を示した（p<0.01）（**Fig. 6a**）．

ALP(KA)は3群とも24時間後より上昇し，HAL，APS，CON群の48時間値ではそれぞれ28.1±10.6，19.1±2.5，13.7±1.7とHAL群が有意に上昇した(p<0.01)（**Fig. 6b**）．

血中アンモニア（μg/dl）はHAL群において24時間以降著明に上昇し，24，48時間で192.5±42.7，181.8±20.1と他群との有意差を認めた（p<0.01）．一方，APS，CON群間には全経過を通じ差は見られなかっ

Fig. 4　Changes in hepatic oxygen metabolism. a) Hepatic oxygen delivery per unit liver weight (ODEL/U). b) Oxygen consumption per unit liver weight (OCON/U). c) Oxygen extraction ratio (OER). ●：HAL group. ○：APS group. □：CON group.

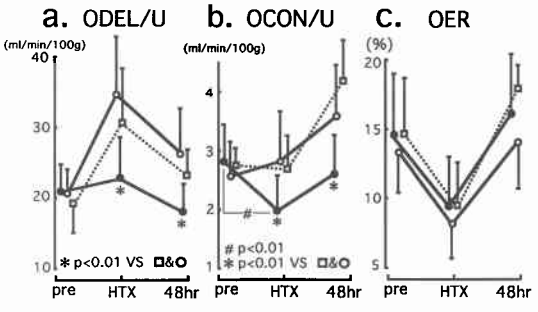


Fig. 5　Changes in GOT and GPT. ●：HAL group. ○：APS group. □：CON group.

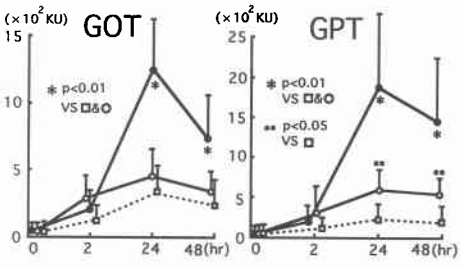


Fig. 6　Changes in the biochemical data. a) Peripheral total bile acid (TBA). b) Alkaline phosphatase (ALP). c) Blood Ammonia (AMON). ●：HAL group. ○：APS group. □：CON group.

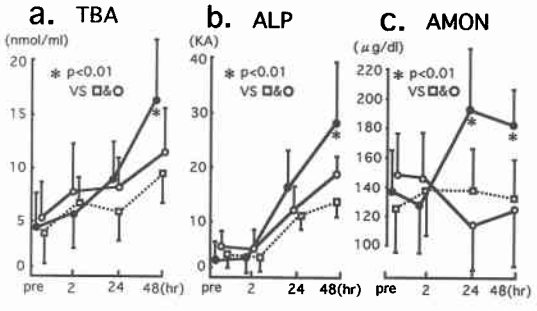


Fig. 7 Histopathological findings at 48 hour after hepatic dearterialization: A: HAL group B: APS group. G: Glisson capsule. CV: Central vein. Dilatation of sinusoids, hepatocyte atrophy, blood congestion and necrosis were shown at centrilobular area in the HAL group, whereas almost no change in the APS group. (Hematoxilin-Eosin stein, ×30)

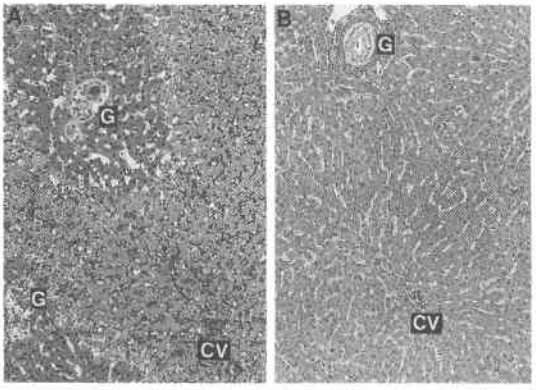
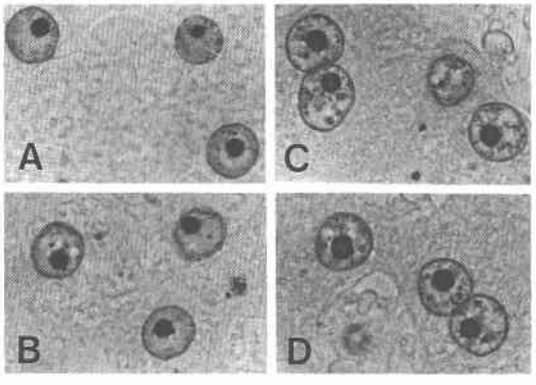


Fig. 8 Argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR). A: Just after hepatectomy B: HAL group C: APS group D: CON group at 48hr after hepatectomy. (Ag-staining ×1,160)

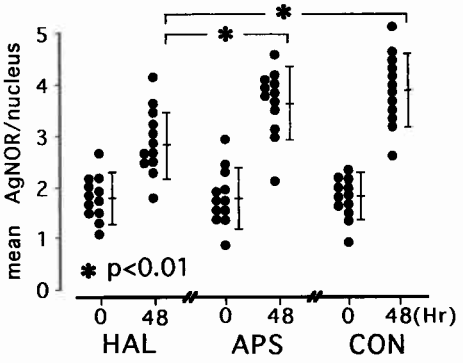


た (**Fig. 6c**).

5) 病理学的検討では HAL 群の48時間後ではグリソン周囲の肝細胞は比較的良好に保たれているが，小葉中心帯周囲では，細胞の萎縮，血液うっ滞像，類洞の拡大，核の濃染化を認め，一部細胞の融解像も見られた(**Fig. 7a**)．一方，APS，CON 群では小葉中心帯周囲まで健常細胞がみられた (**Fig. 7b**).

6) AgNOR 数は HAL, APS, CON 群でそれぞれ前値1.80±0.4，1.78±0.54，1.80±0.39が48時間後

Fig. 9 Scattergram showing the mean AgNOR per nucleus for each group.



2.88±0.65, 3.65±0.65, 3.89±0.68と HAL 群の48時間値が有意に抑制され ($p<0.01$)，APS・CON 群間に差を認めなかった (**Fig. 8, 9**).

考　察

今日の肝胆膵領域癌の手術では最新の血管外科手技の導入で，根治性，機能温存，臓器保護の目的にかなった拡大切除が可能となり，切除成績はめざましく向上した[1)2)]．その反面，側副路血行の郭清を行った肝内小動脈の切離や，肝予備能不良例での肝動脈の遮断，再建を要求される複雑な症例も増加した．肝動脈性血行は，その側副血行までも遮断された場合，ときとして重篤な肝不全に陥ることが知られている[3)]．そのような肝不全予防策として，門脈部分動脈化術に注目した．

本法は門脈血に動脈血をシャントし，門脈血を部分的に動脈化することで，肝動脈遮断下においても肝血流量の低下や低酸素性肝虚血を回避することを目的としている．本術式の古くは Schilling ら[12)]により始められたが，技術的問題点から普及には至らなかった．近年になり，種々の実験系の改良と詳細な検討の結果，本法の肝不全予防効果が支持された[4)~7)]．また最近，術中の偶発的肝動脈閉塞に対して，本法を用いた良好な術後経過を得たとの臨床報告をみる．しかし，このような臨床例にしばし遭遇する肝切除が加わった場合，本法のさらなる検討が必要である．すなわち，肝切除により肝血行動態，肝酸素代謝が大きく変化し，肝再生因子が加味される点である．しかし，このような状況下の詳細な検討はされていない．よって今回，肝切除下での本法の有効性およびその意義を肝血行動態，酸素代謝，肝再生を中心に検討した．

一般に肝切除を行うと，肝血管床の喪失から，流入

肝血流のうっ滞を引き起こす．そのため切除量に比例した門脈圧の亢進が生じ，結果的に若干の総肝血流量の減少を招く．しかし残肝重量あたりで見ると相対的に総肝血流量は増加することになる．この理由から総肝血流量は全群低下したが，残肝重量あたりでは門脈部分動脈化群（APS）や単純肝切除群（CON）において1.5倍前後の上昇となった．さらにAPS群の総肝血流量はCON群以上の値を示した．これは動門脈の血管抵抗と圧較差の関係と考えられる．肝動脈血流は総肝血流量の30%前後を占めるが，肝動脈遮断群（HAL）においても40%肝切除により前値の107%と相対的には肝切除前の総肝血流量を上回った．このことから肝切除を付加すると肝動脈遮断下のHAL群においても血流量的には過不足がなく，むしろ肝障害は軽減されるとも予測された．肝血流に関し，レーザードップラー血流計による組織血流量も測定した．これは肝表面の1mm程度の深さの微少組織血流の測定が可能である[13]．HAL群の組織血流は肝切除直後に前値の90%以上と良好に維持されたが48時間後には60%に減少し，総肝血流量との間に解離が見られた．この時点での流入肝血流量は十分得られていることから，48時間後のHAL群に何らかの肝内の灌流不全が生じていることが推測された．一方，APS・CON群ではこのような解離を認めず，130%程度の組織血流の増加が持続し，肝流入血と組織血流量はパラレルな動態を示した．このことで肝動脈遮断下においても門脈の部分動脈化を行えば，良好な組織灌流が保たれることが確認された．

肝切除後の門脈圧亢進状態が持続すると肝類洞域や腸管のうっ滞による門脈系の循環不全に陥る．しかし残肝は門脈圧の亢進を緩和するがごとく，受動的な自己調整能を持つと言われる[14]．本法の場合，門脈流量が過剰とも思われるAPS群においても一過性の門脈圧の上昇の後，48時間後には緩和され，各群間の差は消失した．すなわち門脈の過剰流量に対し血管抵抗を減少させることで柔軟に対応しており，門脈血管床の十分な弾力的調整能の存在を示している．一方，HAL群の門脈血管抵抗の異常高値はこれらの弾力能の喪失が示唆される．さらに前述の肝内循環不全の病態と合わせると類洞レベルのうっ滞に起因する器質的変化が生じていることが考えられる．このことは肝動脈遮断によりhypoxiaによる類洞内，肝静脈周囲のうっ滞を起し，conjestive anoxiaから肝壊死を引き起こすという報告[15]や，肝虚血により肝静脈の収縮を伴い，outflow blockを起こすとの説[16][17]と極めて類似する．

肝動脈遮断群であるHALの酸素供給量はやはり肝重量あたりでは前値の111%をも受けている．しかし酸素消費量は，肝動脈遮断・肝切除後に72%と有意に低下した．同時に酸素供給量に対する酸素消費量の比である酸素摂取率は，肝切除後各群同様に低下した．このような肝臓の酸素代謝に関し種々の報告がある．

1つは肝動脈遮断モデルを用いた研究に関するものであり，遮断後の酸素消費量は低下するとの報告が多い[10][18][19]．この場合，酸素消費量の低下以上に動脈血を失った酸素供給量の低下が上回るため，その比である酸素摂取率は亢進する．すなわち門脈血からの酸素利用を増大する代償機構が働くと考えられている．このモデルでは肝血流量，酸素供給量ともに低下することになる．

また動脈遮断を伴わない，吸入酸素分圧可変モデルを用いた研究[20]では，低酸素状態での肝臓の酸素消費量の低下と乳酸利用能の著明な低下，および肝静脈の乳酸値の有意な上昇を報告している．すなわち組織の低酸素状態では好気的代謝が著しく抑制されること，効率の悪い嫌気性解糖系に移行することで酸素消費量や乳酸利用能が低下することを示した．このモデルでは肝血流量の変動は軽微であるが酸素供給量は吸入酸素分圧に比例し低下することになる．

本研究では40%肝切除の効果で，肝動脈遮断下のHAL群でも相対的に前値以上の総肝血流量や酸素供給量まで確保された．ただし，酸素供給量は酸素分圧の低い門脈血を相対的に多く流したことの計算上の結果であり，肝組織の酸素分圧は門脈血の酸素分圧以上には改善されない．これは，前述の吸入酸素分圧を低下させたモデルとほぼ同様であり，同じ理由で酸素消費量が低下することが説明される．さらに酸素供給量が維持され，消費量が低下すれば酸素摂取率は低下する．これは肝血流量が低下する肝動脈遮断単独のモデルと明らかに異なる．すなわち肝切除を伴わない肝動脈遮断モデルで，仮に門脈血流のみを増量しても，酸素代謝の改善は期待されないことを示している．以上から肝組織の酸素代謝は組織の酸素分圧の維持に強く依存しているものと考えられた．

肝類洞内の酸素分圧は最終的に合流する門脈と動脈の混合血で規定され，肝動脈を遮断すると類洞内の酸素分圧は低下する[33]．しかし同量の動脈血を門脈にシャントすることで動脈遮断前に近い類洞の酸素分圧の改善が期待される．流入血に関して，APS群の門脈

血の酸素分圧はシャントにより平均6.7%上昇した．また基礎実験として，近赤外線 spectro-photometory 法で肝類洞レベルの組織酸素飽和度も測定したところ，肝動脈遮断下でも門脈部分動脈化により正常肝に極めて近い酸素状態を維持できることが確認された．この結果はさらに検討し，報告を予定している．門脈の高酸素化を得た APS 群では，肝動脈遮断直後にも動脈遮断を伴わない CON 群同様に酸素消費量の低下を認めなかった．APS 群がこのように病理・生化学的所見，AgNOR において CON 群と同様の推移を呈したことを考えると，嫌気性代謝に移行しない良好な酸素代謝を営みうることを示している．また APS・CON 群の流入血は肝切除の効果によりむしろ過剰の状態と言える．これらの群の肝切除後の酸素摂取率の低下は過剰な酸素供給に対し必要以上の酸素代謝を行わない，いわゆる oxygen delivery independent phase にあり，生理的な反応といえる．以上より，肝切除後の酸素摂取率の3群同様の低下は HAL 群と APS・CON 群で意味合いが大きく異なっている．

肝切除後の肝再生過程では蛋白合成のための DNA の複写，そしてそのエネルギー源である ATP の産生など盛んにミトコンドリアでの好気性代謝が行われ，酸素消費量が増加する[21]．門脈部分動脈化群（APS）の48時間後の酸素消費量の上昇は単純肝切除群(CON)同様の経過を呈しており，肝再生過程の高い酸素需要に順じた反応と考えられる．一方，HAL 群ではそれらの生理的酸素代謝は著しく抑制され，肝細胞の好気性代謝は破綻していることが推察された．

生化学的検討においても APS・CON 群と HAL 群の間に顕著な所見を呈した．末梢総胆汁酸値はアルブミン，ICG5分値，コリンエステラーゼとの高い相関を示し，肝細胞の viability の指標と言われる[22][23]．虚血状態下の ALP の上昇は低酸素に起因する肝内胆管のうっ滞によるとし，門脈の高酸素化にて正常化したとの報告[24]も見る．また1mol のアンモニアの分解にはその3倍もの ATP を消費する．したがって血中アンモニアの蓄積は肝細胞の好気性代謝の非代償期，すなわち energy charge の減少を意味する[25][26]．よって肝動脈遮断群である HAL のこれらの異常値はいずれも肝臓の好気的代謝の障害の結果と考えられる．門脈部分動脈化群ではこれらの異常所見は有効に抑制され，単純肝切除同様の推移を示した．

HAL 群の病理所見ではグリソン周囲では比較的形態を維持しているが，小葉中心帯近辺では典型的な低酸素性肝細胞壊死や中心静脈うっ滞の所見[15]を呈し，健常細胞と明瞭な境界を認めた．類洞内の組織酸素状態を spectro-photometory 法により測定した報告[27]では，肝小葉門脈域より中心静脈域が有意に低値であり，小葉内に oxygen gradient が存在することや中心静脈域の血流速度がより速いことが示された．これによると肝組織の低酸素状態では容易に中心静脈域が hypoxia に陥り，同時にこの領域でうっ滞が起こりやすいことが推測される．HAL 群では類洞内に合流する肝動脈血を失ったことで同様の病態を呈し，ある組織酸素分圧のレベルを境に急激な低酸素性の壊死に陥ったと推測される．門脈血と肝静脈血の酸素飽和度の較差はたかだか10%程度にすぎないが，肝動脈とその側副血行路を失った状態では，その間に肝細胞の critical な状態が存在すると考えられる．一方，門脈部分動脈化群により小葉中心帯まで細胞形態の異常が見られなかったことは，このレベルまで良好な酸素分圧が確保されたものと思われた．

肝切除後のわずか48時間の肝再生の評価には AgNOR を用いた．NOR 関連蛋白は ribosomal DNA のループを形成している構造の総称で，蛋白合成の前段階で DNA が ribosomalRNA に転写される段階が選択的に染色される．染色された silver dots は DNA 合成能，細胞の増殖能，ひいては肝再生と高い相関を示すといわれる[11][28][29]．その肝臓の再生因子に関して Starzl ら[30]が門脈性の hepatotrophic factor の重要性をあげており，一方，Fisher ら[31]は動脈性因子の重要性を唱えている．本研究で hepatotrophic factor を多く含む門脈血流を確保しても，HAL 群の NOR の発現は単純肝切群の74%に抑制された．このことは肝再生過程の高い酸素需要を補うだけの組織レベルの酸素供給がなされていないことが最大の原因と思われる．肝再生過程の DNA 合成に必須な ATP の産生は，その大部分がミトコンドリアでのきわめて好気性な代謝に依存する[32]．しかし門脈血単独の低い酸素分圧ではミトコンドリアの活性化は抑制され，ATP の供給は著しく低下するものと考えられる．特に酸素分圧の低い小葉中心帯周囲では肝細胞自体を維持するだけの ATP も枯渇し，いわゆる energy crisis[28]に陥っている可能性がある．

HAL 群では肝動脈の急性遮断により，このような小葉中心帯での酸素利用能の低下をきっかけに細胞の機能喪失や壊死を起こしたことが十分考えられる．その結果が類洞レベルのうっ滞を招き，門脈血管抵抗の

上昇や門脈弾力能の欠如，組織灌流不全として表れたことが推測される．この病態の下では，当初有利と思われたHAL群の相対的血流量の増加は，類洞のうっ滞をさらに増悪する可能性や肝再生における高い酸素需要に対応できない状態を考えると，決して得策にはなりえない．

門脈部分動脈化群では小葉中心帯レベルの酸素分圧は良好と思われ，肝再生時の高い酸素需要の下でもこれらの異常所見を有効に抑制した．このことは肝流入血流量や見かけの酸素供給量の維持よりも組織レベルの酸素分圧の維持が重要な要因であることを示唆するものである．

本術式のこれからの課題として，さらなる長期観察モデルや胆管空腸吻合の安全性などの検討が必要である．胆管組織に関してはRappaportら[33]の3次元の肝組織の解析で肝内のarterio-portal shuntやperibiliary capilaryplexusの門脈枝との交通の存在をあげている．最近当科では，イヌを用いた肝動脈遮断下での胆管血流の検討を行った．その結果，本法によりこれらの経路を介し肝外胆管組織まで比較的良好に灌流されることを報告した．さらに肝動脈血を温存できないときの胆管空腸吻合も本法を用いると安全に行えることも示した．長期モデルに関しては術後1か月までの本法の安全性を報告している．

術後48時間までの肝切除下，門脈部分動脈化の有効性および意義について検討した．本法は肝切除，肝動脈遮断下において良好な組織酸素分圧を保持すれば単純肝切除に遜色ない肝機能，肝酸素代謝，肝再生能を維持でき，臨床応用への実用性が期待されるものである．

稿を終えるにあたり，本研究の場を与えて下さり，終始御助言，御校閲下さいました加藤紘之教授，ならびに本研究に御協力下さった富山光広先生，伊藤清高先生，西部俊哉先生，岩代　望先生，渡辺　智先生，高橋利幸先生，平口悦郎先生，平野　聡先生，佐藤幸作先生，佐藤兆昭先生，宗村忠信先生に心から感謝いたします．

なお本研究の要旨は第43回日本消化器外科学会総会(1994年2月，東京)で発表した．

文　献

1) 加藤紘之，田辺達三，下沢英二ほか：膵癌に対する拡大手術．臨外　44：1275—1279，1990
2) Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J et al: Hepatopancreaticoduodenectomy for advanced carcinoma of biliary duct. Hepatogastroenterology 38：170—175，1991
3) Loeffler L: Factors determining necrosis or survival of liver tissue after ligation of hepatic artery. Arch Pathol 21：496—503，1936
4) 富山光広，加藤紘之，大野耕一ほか：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—特に肝血行動態および肝酸素受給動態を中心に—．日消外会誌　25：2291—2300，1992
5) 伊藤清高：部分門脈動脈化術の有効性に関する実験的検討—特に肝動脈遮断肝に対する長期的観察結果について—．日消外会誌　26：2775—2783，1993
6) 前田喜一：動脈遮断肝に対する部分動脈血化の有効性に関する実験的研究．日外会誌　92：697—705，1991
7) 中郡聡夫，浅野武秀，剣持　敬ほか：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—1011，1992
8) William CS, William F, Van I et al: A method for simultaneous catheterization of major hepatic vessels in a chronic canine preparation. Am J Physiol 196：311—314，1959
9) 津村　眞：肝切除後の肝血流動態の変化に関する実験的研究—^{198}Auコロイド法，KICG，水素クリアランス法による比較検討．日外会誌　87：536—546，1986
10) Hasselgren PO, Almersjoe O, Gustavsoon B et al: Liver circulation and oxygen metabolism during short time ligation of hepatic artery in the dog. Acta Chir Scand 145：471—477，1979
11) Ploton D, Menager M, Jeannesson P et al: Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. J Histochem 18：5—14，1986
12) Schilling JA, Mckee FW, Wilt W: Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomoses. Surg Gynecol Obstet 90：473—480，1950
13) Stern MD: In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. Nature 254：56—58，1975
14) 副島廉治，田中一雄，対島克夫ほか：肝臓切除後門脈血行に関する実験的研究．日外会誌　56：1088—1114，1955
15) Ishiguro M: Ligation of the hepatic arteries and histological changes of the liver in dogs. Arch Jpn Chir 30：50—64，1961
16) Walker WF, Macdonald JS, Pickard C: Hepatic vein sphincter mechanism in the dog. Br J Surg 48：218—220，1960
17) Moreno AH, Russeict LM, Burchell AR et al: Studies on the out flow tracts of the liver. II. On the outflow tracts of the canine liver with particular reference to its regulation by the hepatic vein sphincter mechanisms. Am Surg

155：427—433，1962
18) Niels T, Kjeld W, Kresten M et al: Determination of the hepatic blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. J Clin Invest 41：447—454，1962
19) Andreen M, Irestedt L: Decrese of oxygen consumption in the dog liver during temporary arterial occlusion. Acta Physiol Scand 98：103—109，1976
20) MacDonald AC, Marble AE, Perkins JG: Hepatic blood flow and metabolism. Arch Surg 114：616—622，1979
21) 朝日憲治，野浪敏明：肝切除後における肝循環動態および肝酸素受給動態に関する実験的研究．日外会誌 90：228—242，1989
22) 久保正二，酒井克二，木下博明ほか：肝切除前後における末梢および門脈血中総胆汁酸値測定の意義．日消外会誌 18：82—88，1985
23) 辻井 正，森田倫史：肝疾患における胆汁酸代謝．最新医 37：1934—1939，1982
24) Schwartz SL, Morton JH, McGovern GR: Experimental arterialization of the liver. Surgery 49：611—617，1961
25) 小澤和恵：糖代謝研究法—肝の機能と energy charge．代謝 15：1645—1657，1978
26) 渡部裕司：肝虚血による肝エネルギー代謝変動に関する研究．日外会誌 89：717—724，1988
27) Eguchi H, Sato N, Matsumura T et al: In vivo estimation of oxygen saturation of hemoglobin in hepatic lobules in rats. Adv Exp Med Biol 222：591—596，1988
28) Pession A, Farabegoli F, Trere F et al: The Ag-NOR proteins and transcription and duplication of ribosomal genes in mammalian cell nucleoli. Chromosome 100：242—250，1991
29) Crocker J: Nucleolar organizer regions. Pathology of the nucleus. Curr Top Pathol 82，91—149，1990
30) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al: Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. Surg Gynecol Obstet 141：843—858，1975
31) Fisher B, Russ C, Updegraff H et al: Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. Arch Surg 69：263—272，1954
32) Palade GE: Organization of living matter. Proc Natl Acad Sci USA 52：613—634，1964
33) Rappaport AM: Microcirculatory unit in the mammalian liver. Bibl Anat 16：116—120，1977

Experimental Studies on Arterio-Portal Shunt —For Support of the Liver in Hepatic Arterial Ligation with Hepatectomy—

Satoshi Takeyama
Second Department of Surgery, Hokkaido University, School of Medicine

The effect of arterio-portal shunt was studied under the condition of 40% hepatectomy and dearterialization. Eighteen mongrel dogs were divided into three groups. Hepatic arterial ligation with hepatectomy was carried out in the first group (HAL), ligation of the hepatic artery with hepatectomy followed by arterio-portal shunt was performed in the second group (APS), and simple hepatic resection was done in the third group (CON). In spite of hepatic arterial ligation, total hepatic blood flow per unit liver weight was relatively maintained, even in the HAL group, due to a 40% reduction in liver mass. In the HAL group, hepatic oxygen consumption after dearterialization significantly decreased to 72%, and the oxygen extraction ratio declined similarly. The biochemical data and histopathological findings of the APS group were almost the same as the CON group. In the HAL group, however, severe liver dysfunction diagnosed with biochemical parameters and marked ischemic changes under the light microscope were observed. AgNOR (a sign of liver regeneration) demonstrated a satisfactory reaction in th APS group, as well as the CON group, but was significantly inhibited in the HAL group. In conclusion, even if adequate portal blood flow per liver weight were preserved, liver insufficiency is inevitable because of the oxygen uptake decline in liver tissue, due to the low oxygen content of the portal blood. This investigation suggests, therefore, that preserving adequate liver tissue oxygen content is a vital component of liver support.

Reprint requests: Satoshi Takeyama The Second Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
N-14 W-5 Kitaku, Sapporo, 060 JAPAN