

肝静脈合併肝切除における術前肝静脈血流遮断の 有用性についての実験的検討

神戸大学第1外科

杉本 武巳 具 英成 斎藤 洋一

肝静脈合併肝切除における肝静脈再建を回避する方法として術前肝静脈血流遮断 (HVO) の有用性について実験的に検討した。ビーグル犬で開腹下に左, 中肝静脈の中枢側を結紮により約15mm 閉塞させ HVO モデルを作成した。実験群 (各7例) は I 群; HVO 直後犠死群, II 群; HVO 2 週後犠死群に分け犠死後逆行性肝静脈造影を行った。I 群では左, 中肝静脈のドレナージ領域は造影されなかったのに対し II 群では副血行路を介し閉塞部位より末梢側が全例で明瞭に造影された。門脈圧は HVO 直後に上昇したが40分後には前値に復した。II 群の犠死時肝肉眼所見は HVO 前と比較して変化なく病理組織学的にうっ血はなかった。HVO 後 GOT が一過性に上昇したが血清ビリルビンは正常範囲であった。以上より肝静脈合併肝切除を要する肝癌例では術前 HVO により肝静脈再建なしに肝切除が施行できる可能性が示唆された。

Key words: hepatic venous occlusion, malignant liver tumor, hepatectomy, hepatic vein resection

はじめに

肝硬変合併肝細胞癌に対する肝切除術に際しては、根治性の確保とともに残肝機能に配慮した術式選択が依然として重要な課題となっている^{1)~8)}。とくに主要肝静脈の主幹部に近接もしくは浸潤を有する例では、断端再発を減少させる上で肝静脈の合併切除が必要となる。しかし、原発性肝癌取扱い規約による S7+S8 亜区域肝切除を行う場合には、S5や S6の領域は右肝静脈の切除によって主なドレナージ静脈を失うことから術後の残肝機能への悪影響が危惧される^{6)~8)}。したがってこのような例では、根治性を高め残肝機能を温存する目的で肝静脈再建が近年試みられている⁹⁾。しかし、肝静脈再建には手術操作の煩雑さ、手術時間の延長や出血量の増加など手術侵襲の増大が問題となる。そこで著者らは、主要肝静脈の合併肝切除術における肝静脈再建を回避する方法として切除予定肝静脈に対しあらかじめ肝静脈血流遮断 (hepatic venous occlusion: 以下、HVO) を行っておく方法を考案し、その有用性について実験的に検討した。

対象と方法

1. 実験動物および実験群

<1997年2月12日受理>別刷請求先: 具 英成
〒650 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学第1外科

体重 6.2 ± 1.2 (mean \pm SD) kg のビーグル犬を雄雌の別なく用いた。I 群: HVO 直後犠死例 (n=7), II 群: HVO 2 週後犠死例 (n=7) の2群に分けた。

2. HVO の方法

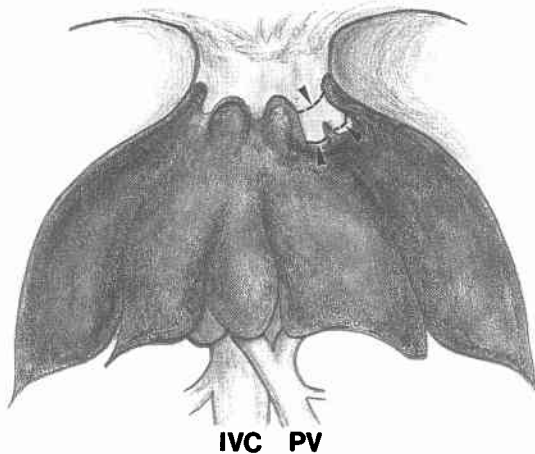
両群とも術前12時間前より絶食とし、pentobarbital sodium (25mg/kg) による静脈麻酔後気管内挿管し、レスピレーターによる呼吸管理を行った。ついで左頸静脈を露出後、カテーテル (4F) を留置し乳酸加リンゲル液 (30ml/h) を投与し補液管理した。また左内頸動脈に動脈圧測定用カテーテル (8F) を挿入固定し動脈圧を連続的にモニターした。正中切開で開腹し、左三角間膜および小網を切離し直視下で肝上部下大静脈を左, 中肝静脈の分岐部が露出するまで剝離した。引き続き左および中肝静脈を下大静脈分岐部から末梢側へ肝実質をそぐようにして剝離した。途中、合流する小肝静脈枝は、丁寧に結紮切離し左および中肝静脈は共通幹を含め上下2cmの距離をもたせ周辺肝実質から完全に遊離させその上下2箇所を約1.5cm 離して二重に結紮した (Fig. 1)。

3. 検討項目

a) 逆行性肝静脈造影

I 群は HVO 施行直後に犠死させ全肝摘出後に逆行性肝静脈造影を行った。一方、II 群は HVO 後2週間生存させたのち犠死させ全肝摘出し逆行性肝静脈造影を

Fig. 1 Schematic representation of experimental model of hepatic venous occlusion (HVO) in dogs. The left and middle hepatic veins were exposed on the hepatic edge and their proximal portion were obstructed by ligations (arrows) approximately 15mm in length. IVC: inferior vena cava, PV: portal vein



行った。逆行性肝静脈造影に際しては、両群とも肝内の血液を自然流出させ脱血した後に肝下部大静脈、固有肝動脈、総胆管および門脈本幹を結紮した。ついで肝上部大静脈よりネラトンカテーテル (12F) を肝下部大静脈内に留置したのち乳酸加リンゲル液 (100 ml) で肝内に残存する血液を洗浄排除した。その後 30%ウログラフィン (30~40ml) を注入し逆行性肝静脈造影を行った。

b) HVO による門脈圧への影響

II群では HVO による門脈圧への影響を検討する目的で十二指腸静脈よりカテーテル (4F) を挿入し先端が門脈本幹内に位置するように留置した。カテーテルを圧測定用トランスジューサーに接続し門脈圧を HVO 後60分間にわたり持続的に測定した。

c) HVO による肝機能への影響

II群では HVO 前、HVO 後、1、2、7、および14日目に末梢血を採取し GOT、GPT、LDH および Total Bilirubin を経時的に測定した。

d) 病理組織学的検討

II群では犠死後、HVO を行った肝静脈によって本来ドレナージされる左外側葉から肝組織を採取し Hematoxylin-Eosin 染色し病理組織学的検討を行った。

Fig. 2 Changes in portal venous pressure and mean arterial pressure after HVO.

MAP; mean arterial pressure, PVP; portal venous pressure

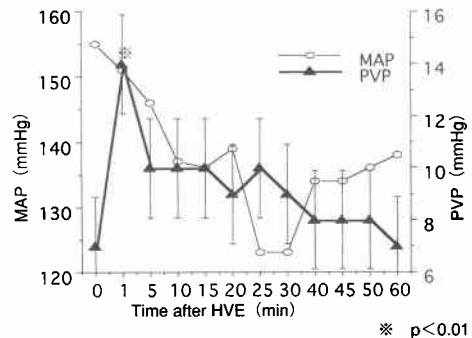
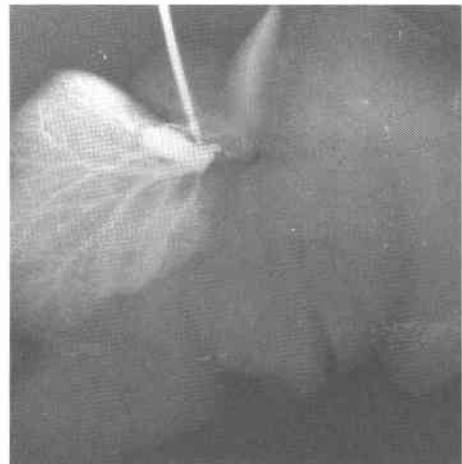


Fig. 3 Retrograde hepatic venography immediately after HVO.



結果

1. HVO による門脈圧の変化

HVO 施行前の門脈圧は 8.0 ± 1.4 (mean \pm SD) mmHg で、HVO 施行直後には 14.1 ± 1.2 mmHg と前値に比べ明らかな上昇を認めた ($p < 0.01$)。しかしその後、徐々に低下し40分後には門脈圧は、再び 8.3 ± 1.2 mmHg と前値のレベルに復し、全例において HVO による門脈圧の上昇は一過性であった (Fig. 2)。

2. 逆行性肝静脈造影

I群では HVO 直後の逆行性肝静脈造影において、全例とも右肝静脈は末梢まで明瞭に描出された。しかし HVO を施行した左および中肝静脈は全く造影されなかった。また HVO を施行した左および中肝静脈のドレナージ領域と右肝静脈系との間の肝内短絡は全例

Fig. 4 Retrograde hepatic venography 2 weeks after HVO.

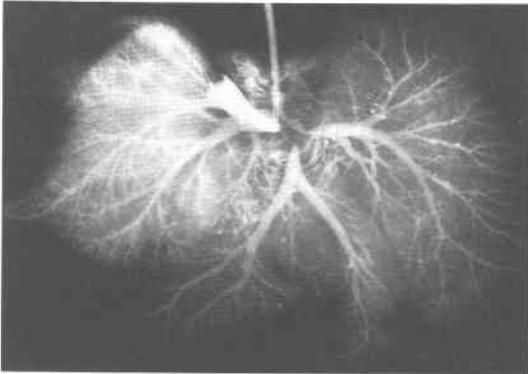
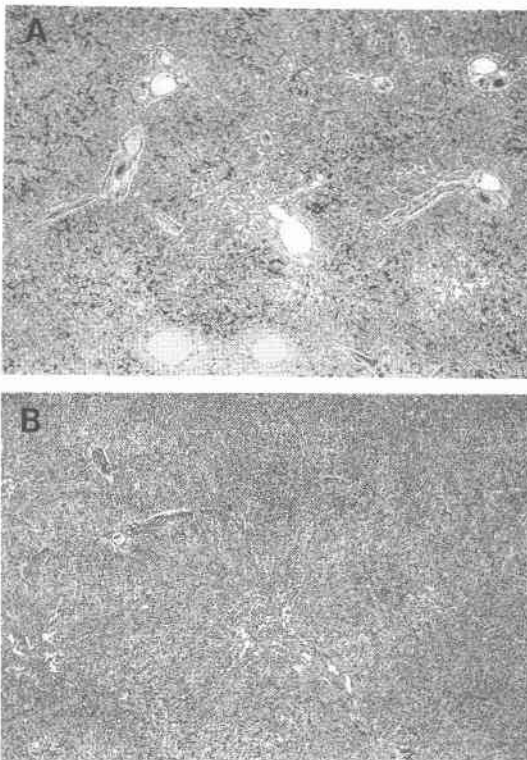


Fig. 5 Histopathologic findings of the left lateral lobe of the liver (H-E stain, $\times 100$).

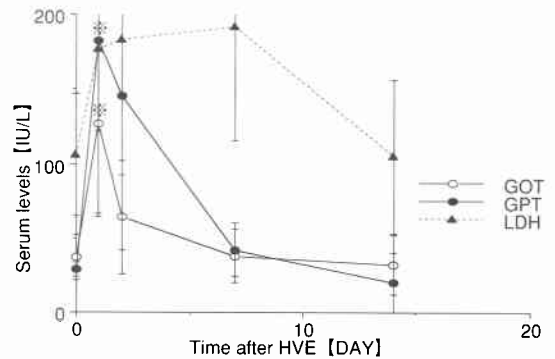
A, immediately after HVO; B, 2 weeks after HVO.



で認められなかった (Fig. 3). 一方, 2週目まで生存させたのち犠牲させたII群ではHVOで閉塞させた左および中肝静脈の末梢側に右肝静脈と交通する多数のすだれ状の副血行路を認めた. またこれらの副血行路

Fig. 6 Changes in liver function tests.

GOT; open circle, GPT; closed circle, LDH; closed triangle.



※ $p < 0.01$

を介し閉塞部位より末梢側の左および中肝静脈枝が全例で明瞭に造影された (Fig. 4).

3. 摘出肝肉眼所見

II群において犠牲時の肝実質はHVO前と比較して色調, 大きさともに明らかな変化を認めず, うっ血所見はなかった. また各葉毎の重量比較においてもI群とII群では差を認めなかった.

4. 摘出肝病理組織学的所見

I群では肝類洞に赤血球が充満し, うっ血の所見が認められた. 一方, II群では犠牲後採取した肝左外側葉の病理組織像では軽度, 類洞の拡大を認めたが, うっ血, 壊死, 繊維化などの所見は認められなかった (Fig. 5).

5. 肝機能の変化

II群においてHVO後の肝機能は1日目にGOT; 127 ± 63 IU/L, GPT; 182 ± 115 IU/Lといずれも一過性に上昇した ($p < 0.01$). しかし7日目にはおのおの, 38 ± 18 IU/L, 42 ± 18 IU/Lとすみやかに低下し14日目には全例とも前値のレベルに復した. 他方, 血清ビリルビン, LDHは全経過を通じて上昇を認めず, HVOの肝機能に及ぼす影響は一過性で耐容できる程度と考えられた (Fig. 6).

考 察

Couinaud¹⁰⁾やHealeyら¹¹⁾によって提唱された外科的肝解剖学の導入により肝癌に対しては, 肝葉切除など広範囲切除から比較的小範囲切除に至るまで血管支配にもとづく系統的切除が近年, 広く行われている. とくに肝硬変が高率に併存する肝細胞癌では肝機能の制約のため担癌領域に限定した系統的区域, 亜区域切

除を選択することによって術後肝不全の発生率が大幅に低下した。また、担癌領域のグリソン支配に立脚した系統的肝切除は潜在する肝内転移巣や術中操作による腫瘍細胞の経門脈性散布を防止する上でも合理的な術式と考えられている^{12)~14)}。しかし、実際には腫瘍が門脈や肝静脈主幹部に近接していたり、区域、亜区域の辺縁部に存在する例では系統的肝切除に拘泥すると腫瘍からの十分な surgical margin を確保するのがかえって困難になることなど幾つかの問題が残されている¹⁵⁾。こうした中で肝硬変を合併した S7, S8にまたがる腫瘍では残肝機能をできるだけ温存するとともに根治性を確保する上で S7と S8を同時に切除する術式が考えられる。その際、S7と S8の間を走行する右肝静脈を犠牲にすると残存する S5や S6の静脈環流が障害され術後残肝機能への悪影響が懸念される。この点で幕内ら¹⁶⁾は、右肝静脈切除を伴う S7, S8亜区域切除の際には、S6の機能温存術式を、中村ら⁹⁾は、肝静脈再建を提唱している。

肝静脈再建の必要性を考える上で Goldsmith ら¹⁷⁾は剖検例の検討においてヒト正常肝では主要肝静脈間には明らかな交通枝は存在しないと述べている。また Hardy ら¹⁸⁾も同様の検討でヒト肝において、肝静脈間に微小な交通枝が仮に存在しても主要肝静脈が閉塞するとその領域は機能廃絶に陥ると推論している。北澤ら⁹⁾も、ラットの肝静脈結紮モデルでは結紮した肝静脈によって支配されていた肝実質は萎縮したと報告している。さらに Kelsey ら¹⁹⁾は肝静脈が閉塞した場合肝再生が障害されると述べている。このように主要肝静脈の閉塞によって少なくとも術直後には残肝機能への重大な影響が生じる²⁰⁾とする見解が支配的となっている。しかし、その反対に Andrus ら²¹⁾の報告に代表されるように S7, S8亜区域切除において右肝静脈を結紮後うっ血や壊死などの障害は招来されなかったとの相反する報告もみられる。そこで著者らは切除予定肝静脈に対してあらかじめ HVO を行い、そのドレナージ領域に肝静脈系副血行路が形成されるか否かについて検討した。また本検討では大動物における主要肝静脈閉塞後の肝機能の変化について併せて検討した。

今回のイヌにおける著者らの検討では HVO を施行した左および中肝静脈によってドレナージされる肝実質領域は HVO 直後には肉眼的に高度のうっ血を示し、病理組織学的にも類洞の拡大、散在性の出血などの所見が認められた。またこれに合致するように門脈圧は一過性に上昇した。しかし、40分後には前値に復

し、この間動脈圧には変動を認めなかった。肉眼的にもうっ血は一過性でその後徐々に消失した。このように HVO による流出障害が早期に改善される理由として肝静脈結紮領域の支配門脈が流出路となり急激な循環障害が回避される可能性が推測されている^{22)~24)}。しかし、HVO 2週間後の開腹時には門脈系の肝外短絡路の新生や拡張は肉眼的に見られず、左肝静脈によって支配される肝左外側葉の病理組織学的所見でもうっ血、壊死、萎縮や繊維化などは認められなかった。これらの事実を総合すると HVO 後長期にわたって門脈系が流出路の役割を果たしている可能性は否定的と考えられた。したがって HVO による影響が一時的に変化にとどまる理由としては肝実質内の静脈系副血行路の形成などそれ以外の機序によることが推測される。今回の検討で HVO 直後に犠牲させた I 群では、逆行性肝静脈造影で副血行路は認められなかった。しかし、2週目になると、閉塞部位より末梢側の肝静脈枝は全例で明瞭に造影され、右肝静脈との間には多数のすだれ状副血行路の形成を認めた。北澤ら⁹⁾もラット肝静脈結紮モデルでは早期に肝静脈副血行路の新生が始まり1週間目には顕微鏡的にもとの小葉構造を示すと報告している。以上より HVO 直後は肝静脈結紮領域の門脈が一時的に流出路の役割を果たす可能性とともに、その後は肝静脈系の副血行路が形成され主な流出路となることが推測された。

主要肝静脈閉塞の肝機能に及ぼす影響はラットにおける北澤らの結果と異なり本実験では一過性で比較的軽微であった。すなわち、HVO 後 GOT, GPT などの肝逸脱酵素は一過性に上昇したが7日目にはほぼ全例で正常化し、血清ビリルビン、LDH には全経過を通じて明らかな上昇を認めなかった。また肉眼的に、各肝葉の重量比においても I 群と II 群の間に差はなく肝実質の萎縮性変化は認められなかった。すなわち肝機能からみても HVO による影響はイヌでは一過性で耐容できる範囲と考えられた。しかし、本法を臨床応用するにはこれらの実験成績がヒト肝静脈の血流遮断にあてはまるかどうか、肝静脈遮断が技術的に安全に行えるかどうかなどいくつかの問題が残されている。解剖学的にヒトと異なりイヌ肝は分葉しており隣接する肝葉相互の実質連続性を末梢では欠いている。したがってこの点では肝静脈遮断に際して末梢ドレナージ領域における副血行路はヒトの方がイヌに比べ発達しやすいことが推測される。技術的問題としては肝静脈遮断を Seldinger 法により血流に対し逆行性に行うとすれ

ば塞栓剤の流出防止など安全性の確立が必要となる。これらの問題の解決が前提となるが、本検討によりS7+S8亜区域切除術に際してはあらかじめ右肝静脈の切除予定部位を閉塞することによりS5やS6領域をドレナージする副血行路の形成が促進され右肝静脈再建が不要になる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 川崎誠治, 幕内雅敏: 肝細胞癌に対する系統的亜区域切除術. 外科診療 33: 1745-1751, 1991
- 2) 長谷川博: 肝切除のテクニックと患者管理. 医学書院, 東京, 1985
- 3) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T et al: Recent technical advancements in segmentectomy, subsegmentectomy and limited resection in patients with small hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis with special reference to intraoperative ultrasonography. Gann Monogr Cancer Res 38: 179-191, 1991
- 4) 長谷川博, 山崎 晋, 幕内雅敏: 非定型的切除の基本手技と偶発症への対応 (あらゆる系統的亜区域切除手技). 日消外会誌 19: 86-90, 1986
- 5) 岡本英三, 山中若樹: 肝細胞癌の手術適応と術式. 消外 11: 573-581, 1988
- 6) 弘中 武, 園山輝久, 牧野弘之ほか: 肝の系統的亜区域切除. 外科診療 28: 1031-1036, 1986
- 7) 小菅智男, 幕内雅敏, 高山忠利: 肝亜区域切除術—USガイドにおける亜区域切除術. 外科治療 57: 203-212, 1987
- 8) 幕内雅敏, 宮川真一: 肝区域切除, 亜区域切除のコツ. 手術 44: 1723-1728, 1990
- 9) 北澤 正, 中村 達, 室 博之: 肝切除における肝静脈温存の意義に関する臨床ならびに実験的研究—特に Segment VII+VIII 切除術について—. 日外会誌 89: 863-870, 1988
- 10) Couinand C: Lobes et segments hepatiques. Notes surl'architecture anatomiqueet chirurgicale due foie. Presse Med 62: 709-712, 1954
- 11) Healey JE, Schroy PC: Anatomy of the biliary ducts within the human liver. Analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations. Arch Surg 66: 599-616, 1953
- 12) 高崎 健: 肝門部グリソン鞘処理による系統的肝切除術. 肝・胆・膵 18: 189-195, 1989
- 13) 岡本英三, 山中若樹: 亜区域肝切除—Glisson系脈管一括処理先行型肝区域・亜区域切除術のコツ. 外科治療 60: 565-570, 1989
- 14) 高崎 健, 小林誠一郎: 肝門部グリソン鞘—束処理による肝区画切除術. 外科診療 28: 1031-1036, 1986
- 15) 富永正寛, 具 英成, 斎藤洋一: 肝細胞癌に対する系統的肝切除の問題点—腫瘍因子および脈管因子からの検討. 日消外会誌 27: 1916-1922, 1994
- 16) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S et al: Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. Surg Gynecol Obstet 164: 69-75, 1987
- 17) Goldsmith MA, Woodburne RT: The surgical anatomy pertaining to liver resection. Surg Gynecol Obstet 105: 310-316, 1957
- 18) Hardy KJ: The hepatic veins. Aust NZJ Surg 42: 11-17, 1962
- 19) Kelsey MMP, Comfort MW: Occlusion of the hepatic veins. Arch Intern Med 75: 175-181, 1945
- 20) 岡本英三, 山中若樹: 人肝再生に関する研究—Computed Tomographyによる肝切除後残存肝体積の追跡. 肝臓 24: 870-876, 1983
- 21) Andrus CH, Kaminski DL: Segmental hepatic resection utilizing the ultrasonic dissector. Arch Surg 121: 515-521, 1986
- 22) Hales MR, Allan JS, Hall EM: Injection-corrosion studies of normal and cirrhotic livers. Am J Pathol 35: 909-914, 1959
- 23) Parker RGF: Occlusion of the hepatic veins in man. Medicine 38: 369-375, 1959
- 24) Silen W, Gottesfeld K, Earley TK: A new method for complete hepatic venous occlusion in dogs. Proc Soc Med 105: 643-670, 1960

Experimental Evaluation of Preoperative Hepatic Venous Occlusion for Hepatectomy Combined with Hepatic Vein Resection

Takemi Sugimoto, Yonson Ku and Yoichi Saitoh

The First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

The aim of this study was to investigate whether preoperative occlusion of the hepatic vein might obviate the need for hepatic vein reconstruction after hepatectomy combined with hepatic vein resection. In laparotomized beagles, the left and middle hepatic veins were exposed along the hepatic edge and the

proximal portion was obstructed by ligations approximately 1.5 cm in length to establish hepatic venous occlusion (HVO). Two experimental groups were studied: group I, controls sacrificed immediately after HVO (n=7); group II, dogs sacrificed two weeks after HVO (n=7). After sacrifice, retrograde hepatic venography was performed to compare collateral formation in the two groups. In group I, retrograde hepatic venograms showed complete lack of opacification of the left and middle hepatic venous trees without collateral formation. In contrast, in group II, the left and middle hepatic venous trees, distal to the obstructed portion, were clearly opacified through a number of collaterals. Portal venous pressure increased immediately after HVO. However, the level returned to baseline 40 min after HVO. In group II, macroscopic findings of the liver including color and size at sacrifice were similar to those before HVE, and congestion was not demonstrated histopathologically. Although GOT showed a transient elevation after HVO, serum bilirubin levels were maintained within normal range throughout observation. These results suggest that preoperative HVO may obviate the need for hepatic vein reconstruction in patients with liver cancers requiring hepatectomy with hepatic vein resection.

Reprint requests: Yonson Ku First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN
