

原 著

## 肝虚血障害に対する低流量完全門脈動脈化肝灌流の肝保護効果 カルシウム拮抗剤投与群と比較して

国立東静岡病院外科, 岐阜大学第1外科\*, 岐阜赤十字病院外科\*\*

角 泰廣 広瀬 一\* 阪本 研一\* 山田 卓也\*  
林 勝知\* 片桐 義文\*\* 鬼束 惇義\*\*

**目的:** 持続的肝門部一括遮断による肝切除時の虚血は術後肝不全の一因である。虚血を避けるため門脈動脈化肝灌流を行い, 流量が総肝血流量の 25% では比較的良好な肝保護効果があった。今回は手技と出血の制御を容易にするため, 流量を 15% に減量した。減量により肝保護効果の減弱が予想され, 肝虚血障害に効果があるカルシウム拮抗剤を併用し, 比較検討した。**対象・方法:** 18 頭の雑種成犬を用い, 非投与群 (C 群), diltiazem 投与群 (D 群), nifedipine 投与群 (N 群) に分けた。門脈動脈化流量は総肝血流量の 15% に設定した。ローラーポンプを用いて, 門脈 下大静脈バイパス下に, 右大腿動脈から動脈血を門脈本幹に 120 分間灌流した。カルシウム拮抗剤は開始 30 分前から持続的門脈内投与した。**結果:** 平均動脈圧は全群で低下したが, D 群で変化が軽度であった。門脈圧は全群で変化なく, 門脈血管抵抗は N 群で C 群より低かった。肝酸素運搬, 消費量は 3 群間で差はなかった。ATP はすべての群で低下したが, 有意差はなかった。AKBR も 3 群とも低下したが, C 群の平均は LFPVA 120 分値で, 0.4 以下まで低下し, D 群より有意に低下した。組織学的にはカルシウム拮抗剤投与群で, 肝実質細胞障害が軽度で, 類洞内皮細胞は保護された。**考察:** カルシウム拮抗剤を併用した低流量門脈動脈化肝灌流は肝エネルギー代謝, 肝循環動態に対して保護効果があることが示唆された。しかしながらカルシウム拮抗剤の作用により, その効果に若干の差があった。

### 緒 言

肝切除の際には Pringle 法に代表される間歇的肝門部一括遮断が行われることが多い。持続的肝門部一括遮断による肝切除は, 肝臓の温虚血による障害のため, 術後肝不全の要因となるため行われることは少ない。当教室では持続的肝門部一括遮断による肝虚血障害を予防する目的で完全門脈動脈化肝灌流を行った。その流量が総肝血流量 (total hepatic blood flow; 以下, THBF と略記) の 25% では肝エネルギー代謝の面で十分な保護効果が得られることを示した。さらに灌流動脈血中の二酸化炭素濃度を門脈血と同等にすることで, 肝循環動態が改善することを報告した<sup>1)</sup>。しかしながら, THBF の 25% の流量で動脈血を門脈内に灌流するためには, 門脈内に挿入する灌流用のチューブに太い径のものを用いなければならず, その手技が頻雑

となる。また肝切離時の出血に対して止血に難渋する可能性がある。したがって, 今回はその手技の簡便化, 出血の制御を容易にすることを目的として, さらには臨床的応用が可能となるように, 門脈動脈化流量を THBF の 15% に減量し, 肝障害発生の有無を検討した。また灌流量を減じることで肝保護効果が減弱する可能性があり, 肝虚血障害に対して効果があると報告されているカルシウム拮抗剤<sup>2)~4)</sup>を併用し, 比較検討した。

### 対象と方法

体重 8.0 ~ 18.0kg (平均 12.6 ± 2.4kg), 18 頭の雑種成犬を用いた。ケタミン (1.5mg/kg), 硫酸アトロピン (0.02mg/kg) を筋注後, ペントバルビタール (25mg/kg), バンクルニウム (0.4mg/kg) で静脈麻酔し, 気管内挿管下による全身麻酔を行った。人工呼吸器 (constant volume ventilator, Aika Co. R-60) は, 呼吸回数 10 ~ 12 回/分, 1 回換気量 25 ~ 30ml/kg, 酸素濃度は FiO<sub>2</sub> 0.21 に設定し, 動脈血酸素濃度を 115 ~ 160

<2001 年 10 月 31 日受理> 別刷請求先: 角 泰廣  
〒411 0905 静岡県駿東郡清水町長沢 762 1 国立  
東静岡病院外科

mmHg, 二酸化炭素濃度を 25~37mmHg に維持した。中心静脈圧測定用に左外頸静脈から上大静脈内に, 平均動脈圧測定用に左大腿動脈内にそれぞれカテーテルを留置した。輸液はリンゲル液と 5% glucose を 1:1 に混じ, 1ml/kg/min で行った。腹部横切開で開腹し, 胃小彎側から肝に流入する血管を結紮し, 肝への流入血を門脈, 肝動脈のみとした。肝十二指腸間膜を切開し, 総胆管, 門脈, 肝動脈を露出し, 胆嚢管を結紮したのち, 総胆管内にチューブを留置し, 外瘻とした。

門脈血流量を測定するために臍上縁の門脈本幹に超音波トランジット血流計 (ADVANCE 社・T201) の 8mm プローベを装着し, また肝動脈血流量測定のために 2~3 本の肝動脈枝それぞれに 2mm プローベを置き, 同血流計で測定した。右外頸静脈から肝静脈内へ, 上臍十二指腸静脈から門脈本幹内へカテーテルを挿入し, それぞれ肝静脈圧, 門脈圧測定, 採血に用いた。

1. 低流量門脈動脈化肝灌流

小腸腸間膜の静脈枝から門脈本幹に内径 1.2mm の細径チューブを挿入し, 動脈血送血用とした。右大腿動脈内に 8mm のチューブを挿入し, 動脈血脱血用にした。門脈内に挿入したチューブの先端より十二指腸側で門脈本幹をクランプし, ローラーポンプを用いて THBF の 15% の流量に調整した右大腿動脈血を門脈へ送血し, 完全門脈動脈化とした。同時に, 肝動脈は結紮した。

一方, 完全門脈動脈化肝灌流時に, 腸管の鬱血を避ける目的で, 門脈 下大静脈シャント用チューブを脾静脈の枝から上腸間膜静脈内と左大腿静脈内に留置した (Fig. 1)。シャントは圧較差で行った。なお, THBF は門脈血流量と肝動脈血流量の和でもとめた。門脈動脈化肝灌流開始前にヘパリンナトリウムを 500unit/kg で静脈内投与し, 肝表面温度は右葉内に挿入した温度計で灌流中 35.0 ± 1.0 に維持した。

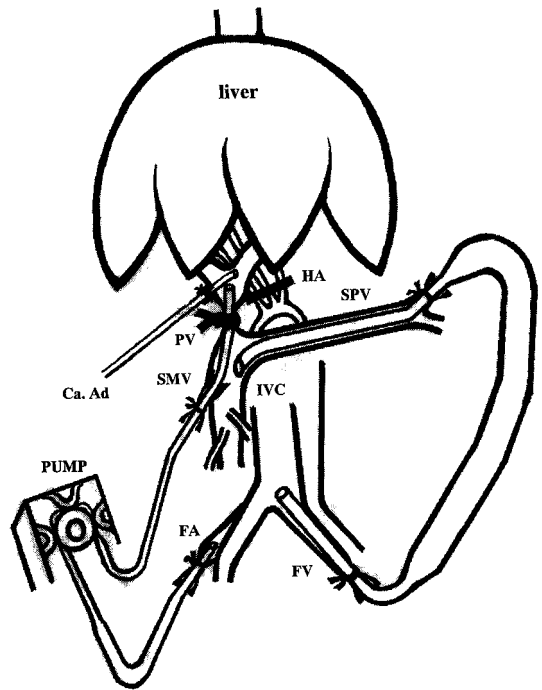
2. 予備実験

雑種成犬 3 頭 (平均体重 12.0kg) を用いて行った。測定値は平均値で示した。

肝灌流時に使用するチューブが細ければ, 門脈本幹を切開せずに 腸間膜静脈の枝から本幹内へ留置でき, 手技が容易となる。前回の報告<sup>1)</sup>では灌流量が多いため, 門脈へ動脈血を送血するために外径 8mm のチューブを使用する必要があり, 門脈本幹を切開して行った。今回は灌流量を減量することで, 細いチューブを使用することができると考え, 確認する目的で, 以下の予備実験を行った。門脈本幹切開を行わず小腸

Fig. 1 Experimental Model

Portal vein arterialization was performed by roller pump from right femoral artery under portocaval shunt after clamping portal vein and ligating hepatic arteries. HA : hepatic arteries, PV : portal vein, SMV : superior mesenteric vein, SPV : splenic vein, IVC : inferior vena cava, FA : femoral artery, FV : femoral vein, PUMP : roller pump, Ca. Ad : calcium antagonists route



静脈の枝から門脈内に内径 1.2mm のチューブを挿入し, THBF の 25%, 15% の門脈動脈化肝灌流を行い, 回路内圧および門脈圧を測定した (Table 1a)。

また, 肝切離面からの出血量が少なければ, 肝切離時の止血が容易となり, 15% の低流量門脈動脈化 (low flow of portal vein arterialization; 以下, LFPVA と略記) が出血の制御を容易にするか否かを調べた。肝左葉外側区域の一部を切離し, THBF の 15% および 25% の流量で動脈血肝灌流を行い, 出血量を測定した (Table 1b)。

25% の肝灌流では, 門脈圧は 13.2mmHg と正常の約 2 倍となった。さらに回路内圧は 367mmHg であった。それに対し, LFPVA では, 門脈圧は 6.2mmHg で正常範囲内にとどまり, 回路内圧も 189mmHg と上昇は比

Table 1a Portal venous flow and pressure, in-line pressure in 25% and 15% flow rate of PVA (n=3, mean)

	25% flow rate of PVA	LFPVA( 15% flow rate )
PVF( ml/min )	118.75	71.25
PVP	13.22	6.21
in-line pressure( mmHg )	366.91	189.08

Table 1b Volume of bleeding in 25% and 15% flow rate of PVA under hepatectomy

	25% flow rate of PVA	LFPVA( 15% flow rate )
Volume of bleeding( ml/min )	100.7	57.0

較的軽度であった。

肝切離面からの出血量に関しても、LFPVA は57.0 ml/min で、25% 肝灌流時の100.7ml/min に比べて約半分に抑えられた。

以上から、LFPVA は門脈および回路内に余分な負荷を与えることなく、細径チューブが使用可能であった。したがって、手技的に簡便となり、また出血の制御も容易になることが推察された。

### 3. カルシウム拮抗剤の投与法

カルシウム拮抗剤は上脘十二指腸静脈から門脈圧測定用に留置したカテーテルから、経門脈的に持続投与した。投与時間はLFPVA 開始30分前からLFPVA 終了時までとした。

カルシウム拮抗剤はその薬理作用が異なる diltiazem ( benzothiazepine : 以下, D 群と略記), nicardipine( dihydropyridine : 以下, N 群と略記) の2剤を使用し、非投与群(以下, C 群と略記)と比較検討した。

C 群: 薬剤非投与群, n=6

D 群: diltiazem を10 $\mu$ g/kg/min で門脈内持続投与した群, n=6

N 群: nicardipine を5 $\mu$ g/kg/min で門脈内持続投与した群, n=6

### 4. 測定および測定項目

各群で、灌流前、灌流開始15, 30, 60, 90, 120分後に以下の項目を測定し、それぞれ前値、15, 30, 60, 90, 120分値とした。

#### 1) 全身循環、肝循環動態

平均動脈圧は左大腿動脈内に留置したカテーテルから圧トランスデューサー Uniflow ( Baxter 社) を POLYGRAPH SYSTEM( Nihonkohden 社) に接続し、その平均圧 ( mmHg) を測定した。同様に左外頸静脈から挿入したカテーテルで中心静脈圧を測定した。さらに肝循環動態の指標として、門脈圧、肝静脈圧を測定した。門脈血管抵抗は( 門脈圧 - 肝静脈圧) / 門脈血流量で算出した ( 10<sup>2</sup>mmHg/ml  $\cdot$  min )。

#### 2) 肝酸素動態

動脈血、門脈血、肝静脈血を採血し、血液ガス分析装置( Radiometer 社, ABL-3s00) で酸素分圧、酸素飽和度、ヘモグロビン量を測定した。これらの測定値から Hasselgren ら<sup>5)</sup>の方法で、酸素運搬量 ( ml/min/100g liver weight ), 酸素摂取量 ( ml/min/100g liver weight ) を算出した。

なお、肝動脈はLFPVA 開始直前に結紮し、0ml/min として計算した。

#### 3) 肝エネルギー代謝

##### a) 肝組織高エネルギー磷酸化合物

肝右葉の肝組織を液体窒素で凍結採取し、凍結乾燥した後、高速液体クロマトグラフィー ( TOSO 社) を用いて、単位乾燥重量あたりの adenosine nucleotides ( ATP, ADP, AMP) を測定した。カラムは ODS-80 TM( TOSO 社), 緩衝液は磷酸緩衝液( 0.5M, pH6) を使用した。

b) 動脈血ケトン体比 ( arterial blood ketone body ratio ; 以下, AKBR と略記)

左大腿動脈から動脈血を採血し、血漿分離した後、ケトレックス<sup>TM</sup>, KETO-340II ( 三和科学社) を用い、酵素法で測定した。

#### 4) 組織学的検索

LFPVA 開始120分後、肝右葉組織の一部を切除し、10% ホルマリン固定後、脱水、包埋した。肝実質細胞の障害の程度を評価するために hematoxylin eosin 染色 ( 以下, HE と略記) を行い、観察した。

さらに肝類洞内皮細胞障害の程度を比較するためヤギ抗ヒトロンボモデュリン ( thrombomodulin ; 以下, TM と略記) 抗体を1次抗体としたペルオキシダーゼ標識 ABC 法<sup>6)</sup>により TM の類洞内皮細胞における発現を検討した。

#### 5. 統計学的処理

それぞれの測定値、計算値を平均値  $\pm$  標準偏差で表した。各群間の有意差検定は Student-t 検定で行い、多群間の有意差検定は一元配置分散分析、多重比較法で

判定し、危険率 0.05 未満をもって有意差ありとした。

**結果**

1) 全身循環，肝循環動態

a) 平均動脈圧 (mean aortic pressure ; mAoP)

平均動脈圧は 3 群とも LFPVA 開始後有意に低下した。その後 C, N 群は徐々に低下する傾向があったが、D 群では一定に維持された。とくに N 群で低下が著明で 60, 90, 120 分値は D 群と比べて、有意に低下した。同様に C 群の 120 分値は D 群より有意に低下した (Fig. 2)。

b) 中心静脈圧 (central venous pressure ; CVP)

中心静脈圧は LFPVA を通じて、一定に維持されたが、ややカルシウム拮抗剤投与群で高い傾向があった。

c) 門脈圧 (portal venous pressure ; PVP)

門脈圧は 3 群とも LFPVA を通じて有意な変化はなかった。しかしながら C 群は LFPVA を通じて高い傾向があった。また、N 群の門脈圧は 120 分値で他の 2 群より有意差はないが低かった (Fig. 3)。

d) 門脈血管抵抗 (portal venous resistance ; PVR)

C 群は LFPVA 開始後、前値より有意に大きくなった。D 群では 30 分値までは有意な上昇はなかった。N 群では 60, 90 分値のみ有意な上昇を認めた。120 分値で有意な上昇がなかったのは N 群のみであり、C 群より有意に小さかった (Fig. 4)。

2) 肝酸素動態

a) 酸素運搬量

LFPVA を通じて 2.0~3.5 (ml/min/100g liver weight) に維持された (Table 2)。LFPVA 開始後、3 群と

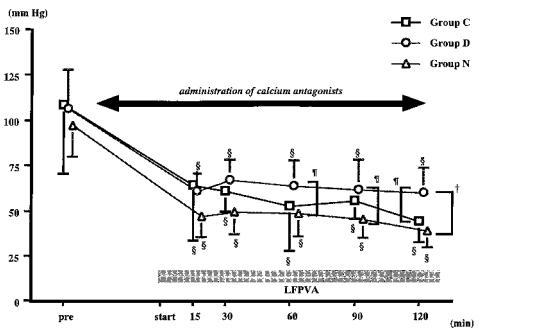
も有意に低下したが、群間に有意差はなかった。

b) 酸素摂取量

C 群と N 群は LFPVA 開始後、前値より有意に減少した。しかし、D 群では有意な減少はなかった。3 群間に有意差はなかった (Fig. 5)。

Fig. 2 Changes in mean aortic pressure during LFPVA

LVPVA : low flow portal vein arterialization



§: P<0.01 v.s. pre values of each group  
 ¶: P<0.05 v.s. diltiazem values at same time  
 †: P<0.01 v.s. diltiazem value at 120 minutes

Fig. 3 Changes in portal venous pressure during LFPVA

LVPVA : low flow portal vein arterialization

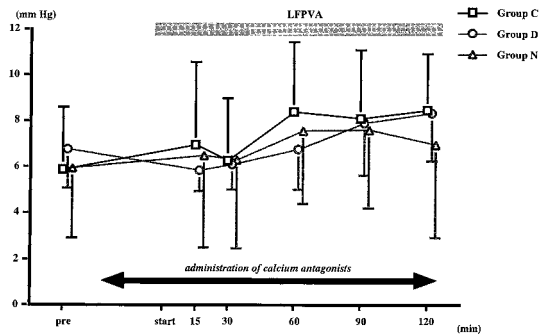
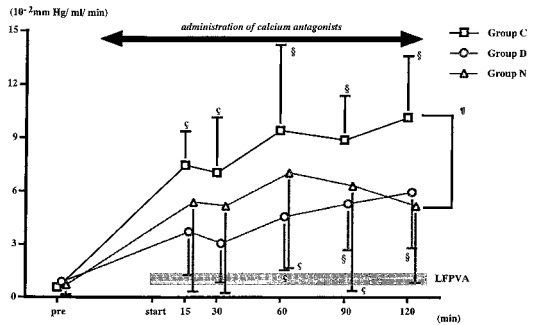


Fig. 4 Changes in portal venous resistance during LFPVA

LVPVA : low flow portal vein arterialization



§: P<0.01 v.s. pre values of each group  
 ¶: P<0.05 v.s. pre values of each group  
 †: P<0.05 v.s. control value at 120 minutes

Table 2 Oxygen delivery (ml/min/100g liver weight) from preperfusion during LFPVA (n = 6, mean ± SD)

	Pre	15	30	60	90	120
C group	22.5 ± 12.4	2.5 ± 0.7	2.7 ± 0.8	2.8 ± 1.1	2.4 ± 0.9	2.0 ± 0.8
D group	21.3 ± 3.9	2.8 ± 1.0	2.6 ± 1.0	2.3 ± 1.0	2.3 ± 1.0	2.4 ± 0.9
N group	22.0 ± 4.9	3.2 ± 0.8	3.1 ± 1.1	3.5 ± 2.7	3.1 ± 2.2	2.8 ± 1.6

Fig. 5 Changes in oxygen consumption during LFPVA  
LVPVA : low flow portal vein arterialization

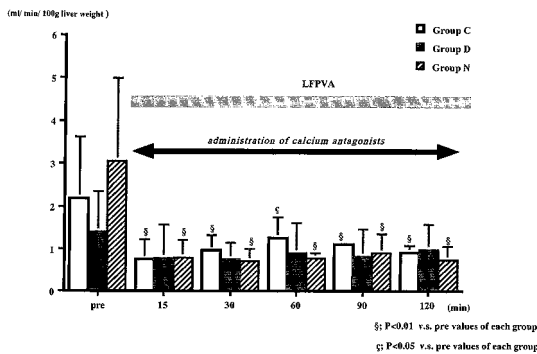


Fig. 6 Changes in ATP during LFPVA  
LVPVA : low flow portal vein arterializaion

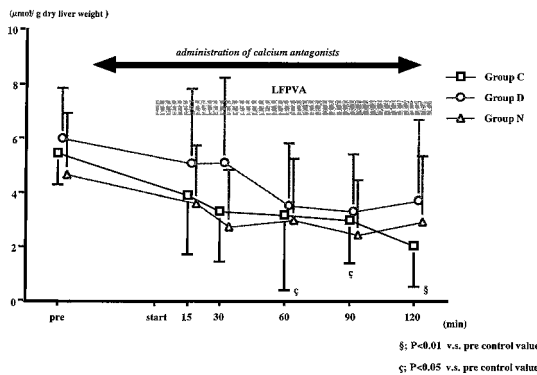


Fig. 7 Changes in arterial blood ketone body ratio during LFPVA, LVPVA : low flow portal vein arterialization

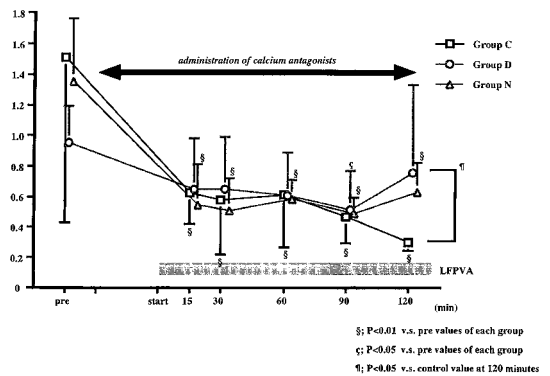
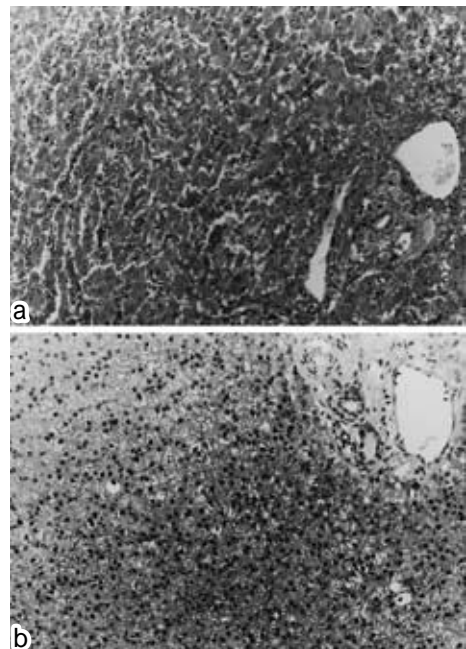


Fig. 8 Histological findings on Hematoxylin Eosin stain at 120 minutes of LFPVA (x 50)

In C group, centro-lobular necrosis, opening of sinusoidal cavity and dilatation of portal vein were seen (a) In groups D and N, changes in structure of liver were slight compared with that of C group (b)



C 群では、小葉中心性の壊死、類洞の開大、門脈の拡張がみられたが、カルシウム拮抗剤投与群ではその変

3) 肝エネルギー代謝

a) 肝組織高エネルギー磷酸化合物 (ATP)

3群とも LFPVA 開始後徐々に減少したが、カルシウム拮抗剤投与群は C 群より多い傾向があった。さらに C 群のみ 60 分値から有意な減少を認めた。3 群間に有意差はなかった (Fig. 6)。

b) AKBR

C 群と N 群は LFPVA を通じて、前値より有意に低下した。D 群では 90 分値のみ有意に低下したが、120 分値で再び上昇した。120 分値で、D 群は C 群より有意に高かった。また C 群の 120 分値はすべて 0.4 以下に低下し、その平均値は 0.32 であった (Fig. 7)。

4) 組織学的变化

a) hematoxylin eosin 染色 (HE)

化は軽度であった (Fig. 8a b)。

b) thrombomodulin 染色 (TM)

C 群では類洞内皮細胞のトロンボモデュリンは陰性で、カルシウム拮抗剤投与群のみ陽性であった (Fig. 9a b)。

### 考 察

門脈動脈化は 1950 年、Schilling<sup>7)</sup>らによって、最初に行われた。その後、門脈床への直接的動脈圧の負荷のため肝構築の破壊や、機能不全をきたすとして省みられなくなった<sup>8)-10)</sup>。1980 年代以後、Jenkins<sup>11)</sup>、中山<sup>12)</sup>らが血行動態、肝循環動態に及ぼす影響は軽度であることを示し、再び見直されるようになった。実験的には大量肝切除後の門脈血流量減少による肝不全を予防する目的で部分門脈動脈化が行われ、有用であったという報告がある<sup>13)-15)</sup>。臨床的には肝十二指腸間膜一括切除の際に、一時的門脈動脈化を応用した例<sup>16)</sup>や、肝動脈合併切除あるいは肝動脈閉塞をきたした肝切除例

に部分門脈動脈化を併用した報告例<sup>17)-19)</sup>がある。しかしながら、これらのほとんどは肝切除後の肝不全予防目的に対して行われており、肝切除時の虚血に対して門脈動脈化を利用したのは Mimura<sup>16)</sup>の報告例を認めるのみである。

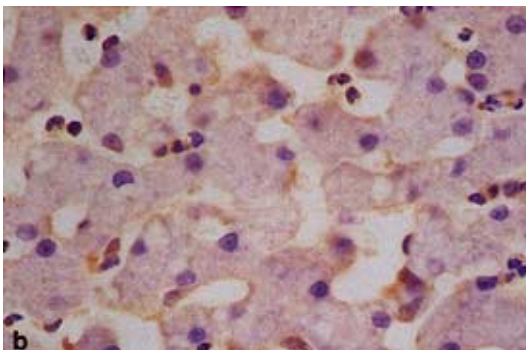
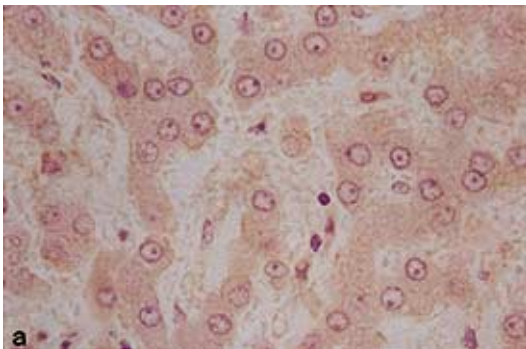
肝切除の際には Pringle 法による間歇的肝門部一括遮断が行われることが多い。持続的肝門部一括遮断による肝切除は温虚血障害による影響が大きく、術後肝不全の原因となり、行われることは少ない。また肝十二指腸間膜合併切除を伴う肝切除時の虚血も術後肝障害の最大の要因である。われわれは持続的肝門部一括遮断あるいは肝十二指腸間膜合併切除を伴う肝切除時の虚血を避ける目的で、完全門脈動脈化肝灌流を行い、その流量が THBF の 25% では肝エネルギー代謝の面で、十分な肝保護効果が得られることを示した。さらに動脈血の炭酸ガス分圧を門脈血と同程度に高めることで肝循環動態も改善することを報告した<sup>1)</sup>。Yamazoe<sup>20)</sup>は肝エネルギー代謝を良好に維持するための完全門脈動脈化流量は、THBF の 50% 以上が必要であると報告しており、われわれの結果と合わせると、その流量は最低 THBF の 25% 以上は必要であると思われる。しかしながら、THBF の 25% 以上の流量で門脈動脈化肝灌流を行うには、灌流用に太いチューブを門脈内に挿入する必要がある。したがって門脈本幹を切開する必要があり、手術手技が煩雑となる。さらに灌流量が多いため、出血の制御に難渋する可能性もある。門脈内に挿入する灌流用チューブが細径であれば、小腸腸間膜の枝から門脈本幹へ留置することが可能となり、門脈本幹切開が必要なく、手技が容易となる。また灌流量が少なくなれば出血制御が容易となる利点がある。そのため肝灌流量を THBF の 15% に減じた LFPVA を考案し、細径チューブを用いて予備実験を行った。その結果、細径チューブによる肝灌流が可能であり、より臨床的応用に適していると思われた。

しかしながら、LFPVA では肝エネルギー代謝に破綻をきたすことが予測された。

カルシウム拮抗剤は肝虚血時のエネルギー代謝維持に有効であるという報告がある<sup>2)-4)</sup>。LFPVA においても灌流量の減少により肝細胞は低酸素状態にあり、類似した状態である。したがって、LFPVA にカルシウム拮抗剤を併用することは有効であると考えた。

虚血による肝細胞障害は、細胞内カルシウムイオンの上昇により引き起こされると考えられている。細胞内へカルシウムイオンが流入することにより phos-

Fig. 9 Histological findings on Thrombomodulin stain (TM) at 120 minutes of LFPVA ( $\times 400$ ) Sinusoidal endothelial cells in C group were not stained on TM (a) Those in groups D and N were stained (b)



pholipase A2 が活性化され、リン脂質や蛋白の分解が生じ細胞障害を起こすと報告されている<sup>21)</sup>。カルシウム拮抗剤の効果は細胞膜障害によるカルシウムの流入を防ぐことであり、機序の一つとして細胞膜のイオン交換に対する直接的な作用がある。さらに Nayler ら<sup>22)</sup>、Burke ら<sup>23)</sup>は、同じカルシウム拮抗剤である verapamil にはミトコンドリアの呼吸能の保護作用、ミトコンドリア内のカルシウム濃度の上昇を押さえる作用があると報告している。またカルシウム拮抗剤には血管拡張作用<sup>24)</sup>もあり、肝循環動態を改善する可能性があったと思われる。カルシウム拮抗剤はそれぞれ臓器特異性を有している<sup>25)</sup>。nicardipine の血管拡張作用は diltiazem より強力であるが、肝エネルギー代謝に対する作用は明らかでない。それに対し、diltiazem は肝虚血時の肝エネルギー代謝の維持に有効であるという報告が散見される<sup>2)-4)</sup>、カルシウム拮抗剤の投与量に関して、和田<sup>2)</sup>は肝虚血再灌流モデルで diltiazem の投与量は 10 $\mu$ g/kg/min が肝保護効果良好であり、全身循環動態に及ぼす影響が少ないと報告している。したがって本実験では diltiazem はその投与量で行った。しかしながら nicardipine に関して、その至適投与量は不明で、diltiazem と同量では全身循環動態へ与える影響が大きかったため、その半量の投与量を用いた。そのため肝エネルギー代謝に対する効果は半減している可能性があった。

全身循環動態において、平均動脈圧は3群とも LFPVA 後、前値より有意に低下した。N 群でその傾向が著明で、D 群より有意に低下した。薬理作用において報告<sup>24)</sup>されているように、nicardipine は diltiazem に比べて血管拡張作用が強く、全身循環に与える影響は大であった。しかしながら、C 群でも前値より有意な低下があり、LFPVA そのものが全身循環に影響を及ぼした可能性があった。

肝循環動態では、門脈圧は有意差を認めないが、C 群の方が高い傾向があり、特に N 群の 120 分値は C、D 群より低かった。その結果、門脈血管抵抗はカルシウム拮抗剤投与群で C 群より低い傾向があった。C 群の門脈血管抵抗は LFPVA を通じて有意に上昇し、120 分値では N 群と有意差を認めた。カルシウム拮抗剤が門脈血管抵抗の上昇を抑えるのは、血管の平滑筋に対する直接的作用<sup>24)</sup>だけでなく、類洞内皮細胞保護による肝微小循環の改善作用もあると考えられた。

肝酸素動態では、酸素運搬量は灌流流量を THBF の 15% に制御したため、LFPVA を通じて、2.0~3.5

(ml/min/100g liver weight) に維持され、前値より有意に減少した。酸素摂取量は D 群のみ有意な減少なく、良好な肝酸素代謝が営まれた可能性があった。

ATP の総量は肝虚血障害後の臓器 viability の評価に役立つと報告されている<sup>26)</sup>。肝組織内の ATP 含有量は LFPVA 開始後 3 群とも徐々に減少し、C 群では 60 分値から有意な減少を認めた。3 群間に有意差はなかったが、カルシウム拮抗剤投与群に多い傾向があり、viability も比較的良好に保たれたと思われた。

肝ミトコンドリアの redox state が障害により酸化から還元へ傾くと、肝の energy charge が低下し、それを AKBR が反映すると報告されている<sup>27)</sup>。肝切除後の臨床的研究から AKBR が 0.40 以下となると肝のエネルギー基質の酸化障害が生じ、0.25 以下となると肝細胞の代謝失調を生じると報告されている<sup>28,29)</sup>。C 群の 120 分値の AKBR は 0.32 $\pm$ 0.06 まで低下したのに対し、カルシウム拮抗剤投与群ではともに 0.6 以上に維持された。さらに D 群は 0.76 $\pm$ 0.58 で、C 群より有意に高かった。また、カルシウム拮抗剤投与群の LFPVA を通じての変化は 25% 流量の門脈動脈化肝灌流と同程度であり、流量の低下による障害をカルシウム拮抗剤の投与により補うことが可能であると考えられた。さらにこの面では diltiazem がより有効であった。

組織学的には、HE において C 群では肝細胞の小葉中心性の虚血壊死、類洞・門脈の拡張が著明であった。これは中心静脈周囲の肝細胞は虚血に対して最も弱く、LFPVA により壊死に陥ったと思われた。一方、カルシウム拮抗剤投与群でその変化は軽度であった。したがって LFPVA 単独では、肝細胞を維持することは不能であるが、カルシウム拮抗剤の併用により、ある程度までは肝細胞を維持することができると推察された。

TM は血管内皮細胞表面糖蛋白で、血中のトロンピンと結合し、トロンピンの活性や血小板の凝集を抑制する。さらにトロンピン-TM 複合体はプロテイン C を活性化し、F Va、F VIIIa の両因子を不活化することで、凝固反応の進行を遅滞させるといわれている<sup>30)</sup>。肝類洞内皮細胞上皮にも TM が存在し、肝微小循環に関与している。肝類洞細胞障害により上皮の TM が血中に流出すると、血管内凝固の破綻をきたす。したがって、類洞内皮細胞に TM が存在していることは、類洞機能が維持されている証明であると報告されている<sup>6)</sup>。C 群では TM 染色で内皮細胞の TM は染色され

ず、カルシウム拮抗剤投与群では内皮細胞上のTMの存在が確認された。したがって、カルシウム拮抗剤により肝類洞系機能が保持され、肝微小循環を維持できたと推察された。

以上からLFPVAのみでは不可逆的な肝障害をきたしており、門脈血流を再開してもかなりの障害が残る可能性が示唆された。一方、LFPVAにカルシウム拮抗剤を併用することで、正常肝の状態を維持することは不能であるが、門脈血流再開により可逆的に改善する程度の肝障害に留まったと思われる。

最後にカルシウム拮抗剤による差を考えるとN群がD群より勝っている点は肝循環動態の改善作用のみであり、それ以外はD群の方が優れており、全身循環に及ぼす影響が軽微で肝エネルギー代謝を比較的良好に保つことができるという点で、diltiazemがより使用しやすい薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Katagiri Y, Hirose H, Onitsuka A et al : Influence of CO<sub>2</sub> tension on hepatic hemodynamics during portal arterialization. *J Surg Res* 61 : 39 43, 1996
- 2) 和田隆昭 : 肝虚血障害に対するCa<sup>2+</sup>拮抗剤(塩酸ジルチアゼム)の防御効果ならびに肝移植への応用に関する実験的研究. *奈良医誌* 40 : 271 280, 1989
- 3) Shinohara M, Kayashima K, Konomi K : Protective effects of verapamil on ischemia-induced hepatic damage in the rat. *Eur Surg Res* 22 : 256 262, 1990
- 4) Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M et al : The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Ann Surg* 213 : 137 142, 1991
- 5) Hasselgren PO, Almersj O, Gustavsson B et al : Liver circulation and oxygen metabolism during short time ligation of the hepatic artery in the dog. *Acta Chir Scand* 145 : 471 477, 1979
- 6) 上野信一 : 大量肝切除後の肝血行動態と肝類洞内皮の超微形態学的・免疫組織学的変化の相関に関する実験的検討. *日外会誌* 95 : 248 258, 1994
- 7) Schilling JA, McKee FW, Wilt W : Experimental hepatico-portal arteriovenous anastomosis. *Surg Gynecol Obstet* 90 : 473 480, 1950
- 8) Zuidema GD, Gaisford WD, Abell MR et al : Segmental portal arterialization of canine liver. *Surgery* 53 : 689 698, 1963
- 9) Lecompte Y, Franco D, Martin ED et al : Liver arterialization with portocaval shunt in the cirrhotic rat. *Surgery* 75 : 161 168, 1974
- 10) Adamson RJ, Butt K, Iyer S et al : portocaval shunt with arterialization of the portal vein by means of a low flow arteriovenous fistula. *Surg Gynecol Obstet* 146 : 869 876, 1978
- 11) Jenkins SA, Baxter JN, Devitt P et al : The effects of arterialization of the portal stump on liver function and hepatic haemodynamics in cirrhotic rats with a portocaval shunt. *Digestion* 33 : 161 167, 1986
- 12) 中山博美 : 門脈血流変換の実験的研究. *日外会誌* 91 : 491 499, 1990
- 13) 本坊健三 : 門脈血流変換による門脈動脈化の実験的研究 肝再生への影響. *日消外会誌* 27 : 2212 2219, 1994
- 14) Ogata A, Miyazaki M, Ohtawa S et al : Short-term effect of portal arterialization on hepatic protein synthesis and endotoxaemia after extended hepatectomy in dogs. *J Gastroenterol Hepatol* 12 : 633 638, 1997
- 15) Shimizu Y, Miyazaki M, Shimizu H et al : Beneficial effects of arterialization of the portal vein on extended hepatectomy. *Br J Surg* 87 : 784 789, 2000
- 16) Mimura H, Kim H, Ochiai Y et al : Radical block resection of hepatoduodenal ligament for carcinoma of the bile duct with double catheter bypass for portal circulation. *Surg Gynecol Obstet* 167 : 527 529, 1988
- 17) 尾関 豊, 関野孝史, 鈴木育宏ほか : 肝動脈合併切除に門脈動脈化を併施した肝門部胆管癌の1切除例. *消外* 17 : 1649 1655, 1994
- 18) Tanabe G, Kawaida K, Hamanoue M et al : Treatment for accidental occlusion of the hepatic artery after hepatic resection : Report of two cases. *Surg Today* 29 : 268 272, 1999
- 19) Inoue T, Sawa T, Okada S et al : Partial portal arterialization in complete en bloc resection of the hepatoduodenal ligament and left lobe of the liver for hepatic hilar cancer. *Hepatogastroenterology* 47 : 533 536, 2000
- 20) Yamazoe K, Yanai T, Matsuki N et al : Hepatic oxygen supply, energy charge, and histological findings in dogs with portal vein arterialization. *J Vet Med Sci* 59 : 1057 1061, 1997
- 21) Farber JL, Young EE : Accelerated phospholipid degradation in anoxic rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 211 : 312 320, 1981
- 22) Nayler WG, Ferrari DR, Williams A : Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am J Cardiol* 46 : 242 248, 1980
- 23) Burke T, Arnold P, Gordon J et al : Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia : functional, morpho-



- logical, and mitochondrial studies. J Clin Invest 74 : 1830-1841, 1984
- 24) Taira N : Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. Am J Cardiol 59 : 24B-29B, 1987
- 25) Godfraind T : Analysis of factors involved in the tissue selectivity of calcium antagonists. Adv Exp Med Biol 311 : 103-122, 1992
- 26) 西田俊朗, 川島康生, 田川邦夫 : 虚血障害の分子機序. 代謝 24 : 370-387, 1987
- 27) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda H et al : Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure. Arch Surg 118 : 1245-1251, 1983
- 28) 山岡義生, 小澤和恵 : 外科からみた肝予備能評価法. 総合臨 34 : 272-278, 1985
- 29) 森本泰介, 田中 明, 小澤和恵 : Redox 理論からみた肝予備能の評価. 消外 16 : 1245-1251, 1993
- 30) 小山高敏, 青木延雄 : 内皮細胞と血栓形成. 医のあゆみ 170 : 492-495, 1994

### Effects of Low Flow Portal Vein Arterialization for Hepatic Ischemic Damage Compared with Groups of Administering Calcium Antagonists

Yasuhiro Sumi, Hajime Hirose\*, Kenichi Sakamoto\*, Takuya Yamada\*,  
Masatomo Hayashi\*, Yoshifumi Katagiri\*\* and Atsuyoshi Onitsuka\*\*  
Department of Surgery, Tosei National Hospital  
First Department of Surgery, Gifu University School of Medicine\*  
Department of Surgery, Gifu Red Cross Hospital\*\*

**Purpose :** Ischemia during hepatectomy, for example continuous clamping of hepatoduodenal ligament, is a cause of postoperative hepatic failure. To prevent ischemia, portal vein arterialization ( PVA ) is usually performed. We have reported that PVA producing a 25% total hepatic blood flow ( THBF ) rate was sufficient for hepatic energy metabolism and that carbon dioxide tension in the arterial blood influenced hepatic hemodynamics. Low flow PVA ( LFPVA ) enables portal vein cannulation and allows bleeding easy to be easily controlled. However, LFPVA may reduce hepatic energy metabolism. We decided to investigate whether the use of calcium antagonists could be used to improve hepatic hemodynamics. **Material & Method :** LFPVA and the administration of calcium antagonists ( diltiazem : group D, nicardipine : group N, no administration : group C ) was performed in 18 mongrel dogs to investigate the maintenance of hepatic energy metabolism. A LFPVA flow rate equal to 15% of the THBF was selected. LFPVA was performed from the right femoral artery to the portal vein trunk using a roller pump after ligating the hepatic arteries and clamping the portal vein using a portocaval shunt for 120 minutes. Calcium antagonists were continuously administered through the portal vein beginning 30 minutes before the initiation of LFPVA and throughout perfusion. **Results :** The mean aortic pressure ( mAoP ) decreased significantly after the LFPVA in all three groups. However, the mAoP decreased only slightly in the D group. Portal venous pressure did not change in any of the groups. Portal venous resistance was lower in the N group than in the C group. No differences in oxygen delivery and consumption were observed among the three groups. ATP decreased in all 3 groups, but the changes were not significant. The AKBR of each group was low due to the LFPVA. However, the mean AKBR value of C group was lower than 0.4. The AKBR in the D group was significantly higher than that of C group after 120 minutes of LFPVA. Histological examination showed hepatocellular damage in groups D and N to be slight, and the functions of the sinusoidal endothelial cells were protected. **Conclusions :** The administration of calcium antagonists during LFPVA is effective for maintaining hepatic energy metabolism and hemodynamics. However, different calcium antagonists afforded different protective effects.

**Key words :** portal vein arterialization, hepatic ischemia, calcium antagonists

[ Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 121-129, 2002 ]

Reprint requests : Yasuhiro Sumi Department of Surgery, Tosei National Hospital  
762-1 Nagasawa, Shimizucho, Suntogun, Shizuoka, 411-0905 JAPAN