肝門部全血行遮断時のカテーテルバイパス法による 肝血行確保に関する実験的研究

岡山大学第1外科 (指導: 折田薫三教授)

木 村 敏 明

肝十二指腸間膜完全遮断下の肝血行確保に関する基礎研究として, ①肝門部全血行遮断群, ②腸骨動脈・門脈バイパスと門脈・下大静脈バイパスの二重バイパス群および, ③腸側門脈—肝側門脈バイパス群の3群について成犬を用い120分間実験的に検討した。①群では, 遮断後早期に肝 ATP 量, energy charge(EC)の低下が出現した。②群では, 肝に流入する血流量(CBF), 肝組織血流量(HTF), 肝組織酸素分圧(Pto₂), 肝 ATP 量, EC はバイパス前に比べ良好に保たれた。③群では, 肝 ATP 量, EC の低下はみられなかったが, CBF, HTF, Pto₂は低下した。バイパス施行中の循環動態およびバイパス120分後の肝組織像は, いずれのバイパス法においても著変はみられなかった。以上より肝十二指腸間膜完全遮断時における肝血行確保のためのバイパス循環法としては, 二重バイパス法が優れていると考えられ, 腸側門脈—肝側門脈バイパス法では肝循環血流量の確保に不安があった。

Key words: hepatoduodenal ligament, hepatic circulation, hepatic ischemia, catheter bypass, portal arterIALIZATION

I. 緒 言

胆管癌, 胆嚢癌および膵癌では比較的早期より肝十二指腸間膜内にリンパ行性または神経性の浸潤がおこり, 進行すると肝動脈や門脈に浸潤がみられる^{1)~3)}。このためこれらの切除に際しては肝動脈や門脈の合併切除が必要なこともしばしばあり, またさらにその根治性を高めるためには進展様式を考慮すると肝十二指腸間膜全切除が望ましいと考えられる^{4)~8)}。しかし肝動脈や門脈の血行を長時間遮断してこれを切除再建をする術式や, これらの脈管をふくんで肝十二指腸間膜の全切除を行う術式では, 長時間の肝門部での血行遮断を要しその間の肝への血行確保と門脈系のうっ滞の防止が必要となる。これらの問題点を解決するため, 三村らは1985年上腸間膜静脈—門脈臍部カテーテルバイパス法⁴⁾を, 1986年大腿動脈—門脈臍部および上腸間膜静脈—大腿静脈カテーテルバイパスのいわゆる二重バイパス法^{5)~8)}を開発し臨床応用を行った。これらは肝門部での肝動脈および門脈血行を完全に遮断して肝への正常な循環をとめた上で前者は門脈血を門脈臍部経由で門脈左枝に流入させるものであり, 後者では門

脈血は大循環(下大静脈)へバイパスした上で, 肝には動脈血を門脈枝にポンプで流入させるものであり, 肝への血流いかにによって術後に重篤な肝障害や肝不全を残す可能性がある。そこでこれらの条件下で肝への適正な灌流量はいかなるものであるかを明確にし, 臨床応用の安全性を確立するために, これら2法の実験モデルを作製し, 肝血行動態, 肝組織酸素分圧, 肝エネルギー代謝などの面から検討した。

II. 実験対象および方法

1. 実験動物

実験動物は体重8~20kgの雑種成犬を使用した。pentobarbital sodium 25mg/kg 静注後, 気管内挿管にて酸素3l/minのもとで調節呼吸を行った。頸静脈より6Fのアトムチューブを挿入して輸液路とし, 同時に中心静脈圧測定用とした。また上腕動脈より4Fのアトムチューブを挿入, 自動血圧計に接続した。脈拍数は心電計にてモニターした。上腸間膜静脈に6Fのカテーテルを挿入, 門脈圧を水柱マンノメーターにて測定した。また肝門部にて肝動脈および門脈本幹を剥離し電磁流量計にて門脈血流量および肝動脈血流量を測定した。

これらを施行後, 以下の3つのモデルを作製した(Fig. 1)。

2. 実験群

<1991年3月13日受理> 別刷請求先: 木村 敏明
〒742-11 山口県熊毛郡平生町大字佐賀2-77 光輝
病院

Fig. 1 Experimental models of three bypasses

PV : portal vein, HA : hepatic artery, IVC : inferior vena cava, CIV : common iliac vein, EIA : external iliac artery, FM : electromagnetic flow meter

In the hilar clamp+PC shunt group, HA and PV were ligated at hepatic hilum and PV-IVC bypass was performed. In the double bypass group, HA was ligated and PV was cut and EIA-PV bypass and PV-IVC bypass were performed. In the PV-PV bypass group, HA was ligated and PV was cut similarly, and PV-PV bypass was made between the stumps. The blood flow in the bypass was measured by FM in the latter two groups.

1) 肝門部全血行遮断 (以下 Hilar clamp+PC shunt) 群

肝門部で門脈本幹を遮断切離し、肝動脈を結紮遮断した。門脈うっ滞による全身循環動態の失調を防止するために腸側門脈-総腸骨静脈バイパスを行った。このモデルで肝門部遮断前、遮断後 5, 15, 30, 60, 90, 120分に肝組織を freeze clamp 法によって採取した。

2) カテーテルバイパス群

a: 腸骨動脈・門脈バイパスと門脈・下大静脈バイパスの二重バイパス (以下 Double bypass) 群

ヘパリン100U/kgを静注後、門脈を切離し、外腸骨動脈から肝側門脈に内径4.7mm長さ約40cmのカテーテルにてバイパスを作製し、動脈血にて肝血行を維持した。さらに腸側門脈から総腸骨静脈へ内径4mm、長さ約60cmのカテーテル(アンスロンカテーテルVTT51160東レ)にてバイパスし門脈系のうっ滞を防止した。肝動脈は結紮した。臨床での本モデルの原法^{5)~8)}ではポンプを間置し肝への送血量を調節しているが(Fig. 2)、本実験では、ポンプを使用しない直接バイパスモデルとした。

b: 腸側門脈-肝側門脈カテーテルバイパス (以下 PV-PV bypass) 群

門脈本幹を切離し、腸側門脈より肝側門脈へアンスロンカテーテルを使用してバイパスを行い、門脈血を

肝に流入させた。また Double bypass 群と同様に肝動脈を肝門部にて結紮した。

これら2つのバイパスモデルについては、バイパス前、バイパス後30分、60分、90分、120分で以下のごとく測定を行った。

3. 測定項目

1) 全身循環動態

平均動脈圧(AP)、心拍数(HR)、中心静脈圧(CVP)、門脈圧(PV)、バイパス血の血液ガス(PO_2)をモニターした。

2) 全肝血流量 (THBF)

門脈血流量および肝動脈血流量を電磁流量計(日本光電製 MFV-3100)にて測定後両者の和を全肝血流量とし単位体重当りに換算した。

3) 肝へのカテーテル血流量 (CBF)

Double bypass 群では Fig. 1 のごとく外腸骨動脈から肝側門脈へのバイパスカテーテルの中間部に電磁流量計を挿入し肝へのバイパス血流量を測定した。同様に PV-PV バイパス群では Fig. 1 のごとく腸側門脈から肝側門脈へのカテーテル中に電磁流量計を挿入し血流量を測定した。これらのカテーテル血流量も THBF と同様に単位体重当りに換算した。

4) 肝組織血流量 (HTF)

水素ガスクリアランス法(ユニークメディカル社製

Fig. 2 Double catheter bypass in clinical use (Mimura method⁶⁾)

PV: portal vein, SpV: splenic vein, SMV: superior mesenteric vein, IMV: inferior mesenteric vein, IVC: inferior vena cava, FA: femoral artery, DFA: deep femoral artery, GSV: great saphenous vein, GB: gallbladder

In the double catheter bypass performed clinically, the liver blood flow is obtained by a flow of the arterial blood into the umbilical portion of PV through the round ligament, and the volume of the blood flow is adjusted by a pump. On the other hand, the portal venous blood is bypassed from SMV to IVC to avoid portal congestion.

PHG-201, DDU-101, PHG200) によった。

5) 肝組織酸素分圧 (Pto₂)

組織酸素分圧計(三菱レーヨン社製 PO-2080)によった。

6) 肝組織 adenosine nucleotides および Energy charge (EC)

酵素法 (Berlinger-Manheim 社製) によった。

7) 肝組織像

それぞれの群においてバイパス120分後で検体を採取し Hematoxylin-Eosin (HE) 染色にて検討した。なお有意差検定は Paired t-test によって行った。

III. 結 果

1. 平均動脈圧 (AP)

1) Double bypass 群

バイパス後は前値より低下の傾向をみとめたが、バイパス中は比較的安定していた (Table 1)。

2) PV-PV bypass 群

前値に比べやや低下の傾向がみられたが、Double

Table 1 Arterial blood pressure (AP), Heart rate (HR) and Central vein pressure (CVP)

AP and HR were reduced during bypass in both groups, but were kept stable during bypass and no remarkable change was observed also in CVP.

	Group	Before bypass	After bypass (min)			
			30	60	90	120
AP (mmHg)	D (n=6)	135.1±31.8	97.0±11.7	94.7±12.3	90.5±12.1	88.1±9.7
	P (n=6)	119.0±34.1	92.0±19.8	91.5±16.8	85.9±16.5	83.1±16.4
HR (beats/min)	D (n=6)	144.3±25.8	115.2±15.7	104.5±17.9	102.5±18.0	104.7±15.2
	P (n=6)	145.0±18.7	112.7±13.9	99.8±8.1	99.5±14.7	97.2±13.3
CVP (cmH ₂ O)	D (n=6)	6.2±1.9	5.3±1.7	5.0±2.2	5.3±1.8	5.4±2.0
	P (n=6)	5.5±2.1	5.9±2.2	5.6±1.6	4.3±3.0	4.8±1.5

D: Double bypass P: PV-PV bypass

bypass 群と同様にバイパス中は安定していた (Table 1)。

2. 心拍数 (HR)

1) Double bypass 群

前値に比べ心拍数の低下をみとめたが、バイパス中著変はなかった (Table 1)。

2) PV-PV bypass 群

Double bypass 群と同様にバイパス中は、バイパス前に比較し低下傾向がみられたが、バイパス施行中は安定していた (Table 1)。

3. 中心静脈圧 (CVP)

1) Double bypass 群

前値に対し著変はみられず安定していた (Table 1)。

2) PV-PV bypass 群

Double bypass 群と同様に著変はみられなかった (Table 1)。

4. 門脈圧 (PVP)

1) Double bypass 群

前値は11.2±1.7cmH₂O(以下単位省略)に対してバイパス後30分では18.7±2.9と上昇したが以後も60分で20.0±4.3, 90分で18.8±2.6, 120分で19.2±1.5とバイパス前値の1.7~1.8倍程度の上昇のままで推移し、漸増傾向をみとめなかった。また門脈血のうっ滞は肉眼的には軽度であった (Fig. 3)。

2) PV-PV bypass 群

前値は11.1±2.6でバイパス後30分では20.3±2.6と上昇したが、60分で21.2±1.9, 90分で22.8±2.6, 120分で22.5±2.5となり Double bypass 群より軽度の上昇をみとめたが、安定して推移した (Fig. 3)。

5. 全肝血流量 (THBF) および肝へのカテーテル血

Fig. 3 Portal vein pressure (PVP)

PVP was elevated 30 min after bypass in both groups, but kept stable during bypass.

流量 (CBF)

1) Double bypass 群

バイパス前の THBF は $38.5 \pm 10.6 \text{ ml/min/kg}$ (以下単位省略) であった。CBF は 30 分で 36.5 ± 9.9 であり以後 60 分で 37.2 ± 7.2 , 90 分で 38.2 ± 8.2 , 120 分で 40.4 ± 7.3 の血流量が得られた。このように外腸骨動脈を使用することによって CBF はバイパス前の THBF とほぼ同等の血流量を得ることができた。しかしバイパス 30 分後より CBF はわずかながら漸増傾向を示した (Fig. 4)。

2) PV-PV bypass 群

バイパス前の THBF は 42.8 ± 18.2 であったがバイパス後の CBF は、30 分で 17.7 ± 9.5 と低下し以後 60 分で 20.0 ± 12.3 , 90 分で 20.4 ± 12.6 , 120 分で 18.0 ± 9.4 とバイパス前値の約 41.4~47.7% に低下した ($p < 0.01$) (Fig. 4)。

6. 肝組織血流量 (HTF)

1) Double bypass 群

水素ガスクリアランス法による HTF の測定結果では、バイパス前値の $93.3 \pm 17.3 \text{ ml/min/100g}$ (以下単位省略) に対してバイパス後 30 分では、 78.9 ± 15.7 となり、60 分で 84.8 ± 18.9 , 90 分で 85.3 ± 21.5 , 120 分で 86.8 ± 14.3 とバイパス前に対しバイパス中も有意の差をみとめなかった (Fig. 4)。

2) PV-PV bypass 群

本法施行群では、CBF の低下により HTF は前値の 79.9 ± 11.3 に対して、バイパス後では 30 分で 52.7 ± 11.1 となり、以後 60 分で 58.3 ± 11.1 , 90 分で 53.9 ± 12.2 , 120 分で 56.8 ± 11.0 と有意に低下した状態が続いた ($p < 0.01 \sim 0.05$) (Fig. 4)。

7. バイパス血の Po_2

Fig. 4 Total hepatic blood flow (THBF), catheter blood flow (CBF) and hepatic tissue blood flow (HTF)

THBF, CBF ○—○ Double bypass (n=6), ●—● PV-PV bypass (n=6). HTF △—△ Double bypass (n=6), ▲—▲ PV-PV bypass (n=6).

CBF made progress with nearly the same value as THBF in the double bypass group, though a slight increasing tendency was observed after bypass, but the value was decreased markedly compared with THBF in the PV-PV bypass group. HTF was kept near the initial value before bypass in the double bypass group, but a decreased state in HTF continued after bypass in the PV-PV bypass group.

1) Double bypass 群

バイパス前の Pao_2 は $385.7 \pm 101.5 \text{ mmHg}$ (以下単位省略) であったが、バイパス後の Po_2 は 30 分で 357.2 ± 81.4 , 60 分で 373.6 ± 85.5 , 90 分で 349.2 ± 67.8 , 120 分で 375.3 ± 101.9 と高値で経過した (Fig. 5)。

2) PV-PV bypass 群

バイパス前の門脈血中酸素分圧は 121.5 ± 32.6 であったが、バイパス後の Po_2 は 30 分で 81.8 ± 19.0 と低下し、60 分で 84.8 ± 18.5 , 90 分で 77.3 ± 13.8 , 120 分で 77.6 ± 7.5 と前値に比べ 30, 90, 120 分で有意に低下した ($p < 0.05$) (Fig. 5)。

8. 肝組織酸素分圧 (Pto_2)

1) Double bypass 群

Pto_2 は、バイパス前で $85.6 \pm 13.7 \text{ mmHg}$ であった。

Fig. 5 P_{O_2} of bypassed blood

P_{O_2} of bypassed blood was kept on a high level in the double bypass group, but it remained on a low level compared with the initial value before bypass in the PV-PV bypass group.

バイパス後には30分で 80.1 ± 21.1 であり, 60分で 85.3 ± 34.1 , 90分で 75.9 ± 18.7 , 120分で 77.0 ± 21.5 でありバイパス前に比べて有意の低下を示さなかった (Fig. 6).

2) PV-PV bypass 群

バイパス前の 79.3 ± 27.7 に対しバイパス後は30分で

Fig. 6 Oxygen pressure in hepatic tissue (P_{tO_2})

P_{tO_2} made progress with nearly the same value as the initial one before bypass in the double bypass group, but the value fell markedly in the PV-PV bypass group.

41.8 ± 13.7 , 60分で 33.3 ± 10.7 , 90分で 45.3 ± 17.9 , 120分で 37.2 ± 11.1 と本法ではCBFおよびバイパス血の P_{O_2} の低下により, P_{tO_2} は前値より有意に低下した ($p < 0.05$) (Fig. 6).

9. 肝 ATP 量および Energy charge (EC)

1) Hilar clamp+PC shunt 群

肝組織 ATP および EC は, 遮断後すでに5分で低下をはじめ, 15分以後極度に低下した状態が続いた。

Table 2 ATP and energy charge (EC)

ATP and EC levels were lowered from directly after clamp in the H group, but they were maintained nearly the same as the initial ones during bypass in the D and P groups.

	Group	Before	Time (min)					
			5	15	30	60	90	120
ATP ($\mu\text{mol/wet weight}$)	H (n=3)	1.997 ± 0.226	1.227 ± 0.155 *	0.545 ± 0.066 **	0.402 ± 0.108 **	0.181 ± 0.093 **	0.177 ± 0.055 **	0.221 ± 0.109 **
	D (n=3)	2.367 ± 0.508	—	—	2.380 ± 0.390	2.147 ± 1.128	2.150 ± 1.082	2.057 ± 0.616
	P (n=3)	2.734 ± 0.182	—	—	2.466 ± 1.204	2.449 ± 1.235	2.373 ± 0.867	2.354 ± 1.049
EC	H (n=3)	0.810 ± 0.042	0.591 ± 0.080 *	0.430 ± 0.039 **	0.325 ± 0.111 **	0.226 ± 0.102 **	0.231 ± 0.023 **	0.268 ± 0.078 **
	D (n=3)	0.848 ± 0.062	—	—	0.847 ± 0.068	0.747 ± 0.180	0.780 ± 0.121	0.830 ± 0.046
	P (n=3)	0.803 ± 0.008	—	—	0.821 ± 0.058	0.808 ± 0.072	0.779 ± 0.064	0.790 ± 0.053

H : Hilar clamp+PC shunt D : Double bypass P : PV-PV bypass
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

このことは肝虚血の肝 ATP 産生系および energy 代謝系に対する影響が、遮断直後から出現し虚血後すでに15分で極度に達することを示している (Table 2).

2) Double bypass 群

バイパス後でも肝 ATP 量, EC は良好に保たれ前値に比べ有意の低下はみられなかった (Table 2).

3) PV-PV bypass 群

HTF および Pto₂ などの低下にもかかわらずバイパス後も肝 ATP 量と EC に有意の低下はみられなかった (Table 2).

10. 肝組織像 (HE 染色)

1) Double bypass 群

バイパス後120分では、類洞の軽度拡張を認めたが、グリソン鞘、中心静脈に異常を認めず、また肝細胞の染色性にも著変をみとめなかった (Fig. 7a).

2) PV-PV bypass 群

本バイパス法においてもバイパス後の肝組織像には、とくに変化をみとめなかった (Fig. 7b).

IV. 考 察

門脈遮断は門脈系うっ滞のため腸管系、血液凝固系、全身の循環動態、酸-塩基平衡などに多大な影響を及ぼすとともに網内系の障害をきたしエンドトキシンの発生を助長する。すなわち遮断後15分で腸管の微小循環に障害が出現し⁹⁾、腸管系の粘膜に変化がみられ30

分後にその変化は不可逆的となる¹⁰⁾。血液凝固系も急速に傷害され Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) へと移行する¹¹⁾。また全身循環動態も遮断後早期に失調し60分後には、不可逆的なショック状態を呈し¹²⁾約80分後には死に至る¹³⁾。これは、遮断による門脈系への循環血液の sequestration による hypovolemia が主因であるが、心機能抑制物質の発生¹⁴⁾、高カリウム血症やアシドーシス¹⁵⁾などによる心機能抑制もその要因として考えられている。さらに門脈遮断時には、網内系機能の低下をきたし高率にエンドトキシン血症の発生をみたとの報告もある¹²⁾¹⁶⁾。またたとえ遮断を解除したとしても、遮断時間に応じて高度の心機能低下、酸素需給動態の代償不全をきたす¹⁷⁾。

このような門脈遮断時に見られる問題点は、上腸間膜静脈-大腿静脈カテーテルバイパスの出現により克服された¹⁸⁾。しかしこの方法によっても、門脈合併切除に加えて肝動脈の合併切除や肝十二指腸間膜合併切除を必要とする場合は、肝血行の維持は困難となり、肝の虚血を招くこととなる。

肝血行単純遮断については、前述の門脈遮断にともなう問題と肝そのものの血行障害より生ずる2つの問題を考慮する必要があるが、イヌを用いた実験では20分がその限界であるとされている¹⁹⁾。門脈-大循環バ

Fig. 7 Histologic findings of the liver 120 minutes after bypass
Significant change was not seen in both groups, but slight dilatation of sinusoid was observed in double bypass group.

a : Double bypass

b : PV-PV bypass

イパスを作成して門脈うっ滞の影響を排除して行われた肝自体の虚血についての実験では、45～50分が限界とされ、その限界を越えて肝虚血をつづければ実験動物は肝虚血解除時に血圧の低下をきたし、不可逆性のショックを呈することとなる²⁰⁾。この虚血解除時にみられるショックは、急激な肝への血液のプーリング²⁰⁾²¹⁾、高カリウム血症²⁰⁾、アシドーシス²²⁾、虚血肝からの vasodepressor substance の放出²¹⁾、エンドトキシン²²⁾、DIC²³⁾などが原因と考えられている。また近年注目されつつあるのは虚血後血流再開時にフリーラジカルが発生し²⁴⁾、肝細胞膜、ミトコンドリア膜障害を引きおこし²⁵⁾、その結果 Ca イオンが細胞やミトコンドリア内に流入し、さらに細胞障害を助長する機構である。

このような肝虚血によって起きる一連の諸障害の発生を未然に防止し、最小限にいとめるために肝組織がどの程度の時間虚血に耐えられるかについての実験的な報告もみられる²⁶⁾。実験的に耐容時間を設定することはある程度可能であろうが、今回の実験でも肝エネルギー代謝異常が虚血直後から出現したことや臨床では肝虚血の耐容性が肝の状態により一定でないことから耐容時間に関して一定の安全時間を設定しようとする試みは非常に危険であるといえる。いわゆるプリングル法²⁷⁾も肝虚血の問題だけでなく門脈系のうっ滞という事態も加味されて複雑な問題を内包している。肝虚血に伴う諸傷害発生防止のため、アシドーシスの補正²²⁾、カルシウム拮抗剤²⁸⁾や Glucagon-Insulin 投与²⁹⁾などが試みられているが、肝虚血時の病態の複雑性を考えるといずれにしてもそれらのみで虚血に対する耐容性を十分保持させることは不可能であろう。

以上の観点より、門脈うっ滞ならびに肝虚血はできるだけ避けるべきであると考えている。同様な立場から三村ら⁴⁾⁵⁾はまず上腸間膜静脈―門脈臍部カテーテルバイパス法を開発した。このバイパス法は、肝十二指腸間膜レベルでの遮断時の門脈系うっ滞防止と肝血流確保という2つの問題を1つの簡便なバイパスチューブで一挙に解決するという基本的には優れた方法である。しかしこのバイパス法で得られる肝血流量は、圧差依存性であり調節性に欠けるという問題がある⁵⁾。そのため三村ら^{5)~8)}は肝血行を血流量に富む動脈より確保し、さらにポンプによって血流量を調節する門脈二重バイパス法を開発した。

今回、長さ40cm、内径4.7mmのカテーテルを外腸骨

動脈に挿入することによってバイパス前とはほぼ同様の肝血流量を得ることができたため、このモデルを門脈二重バイパス法に近似した Double bypass 群として実験を行った。したがってこのモデルでは、肝には拍動流が流入することとなり、临床上でもちいられているポンプによる定常流入の原法とは異なっている。体外循環では、一般に拍動流が定常流より生理的な状態に近いと考えられている。体外循環についての実験でも拍動流の方が肝動脈、門脈の血流保持に関して優れているという報告もある³⁰⁾。しかし門脈系の血流は生理的には拍動流ではない。したがって肝内門脈系に対する体外循環はポンプによる定常流が適するかあるいは拍動流が適するかは、今後の課題であろうと思われる。しかし臨床で行われているようにポンプを用いると流量の調節は容易に可能となる。

本実験ではまた上腸間膜静脈―門脈臍部カテーテルバイパス法モデルとして Fig. 1 のような PV-PV bypass を使用した。本法では原理的にはバイパス前の門脈血流量と同等の血流量で肝血流が維持されることとなる。しかし本実験のカテーテル血流量は、バイパス前の全肝血流量の41.4～47.7%に低下した。本実験での全肝血流量に対する門脈血流量の占める割合は約80%台であり、したがってカテーテル血流量は、バイパス前の門脈血流量に比半減したことになる。この流量低下の主因は、カテーテル抵抗であり、臨床での上腸間膜静脈―門脈臍部カテーテルバイパス法で指摘された⁵⁾と同様に本実験においても血流量の確保という点で問題がみられた。

このように2つのバイパス法は肝循環確保の方法としては全く異なったものであるが、いずれも特異な血液循環の状態にあり、バイパス施行中の循環動態についても考慮しなければならない。Double bypass 法では、肝門部血行遮断下で門脈血は直接大循環に、動脈血は肝内の門脈系に流入することになる。しかし本実験で示されたようにバイパス中の全身循環動態には著変はみられなかった。すなわちバイパス中のカテーテル血流量がバイパス前の全肝血流量程度あれば、動脈血が直接肝内の門脈系に流入し、一方で門脈血が大循環に直接還流されても、循環動態に大きな影響を与えないと考えられた。また本バイパス施行中の門脈圧は術前の1.7～1.8倍に上昇したが、腸管系における門脈うっ滞の程度は軽度であった。PV-PV bypass 法は、原理的に Double bypass 法ほどの循環系の変容はない。本法では門脈血が肝を経由するためバイパス中の

門脈圧は軽度上昇傾向にあったが、門脈系のうっ滞は軽度であり循環動態に著変はみられなかった。

肝組織血流、肝組織酸素分圧および肝組織エネルギー代謝についてみると Double bypass 群では、バイパス前と比較していずれも良好に保たれ肝微小循環および肝エネルギー代謝が保持されることが明らかとなった。PV-PV bypass 群では、肝組織血流量、組織酸素分圧は低下したが、肝組織エネルギー代謝は、バイパス前と同様な状態で保持されていた。低酸素血症が肝のエネルギー代謝におよぼす影響についての報告では、ATP や Energy Charge は血中の酸素分圧の低下と平行して低下するのではなく、ある critical point を境として急速に低下する傾向が指摘されている³¹⁾。本バイパス法でみられた組織血流量、組織酸素分圧の低下は、この観点からするとその許容範囲内であったといえる。しかしその許容範囲は肝虚血の耐容性と同様に絶対的なものでなく肝の状態と圧差による流量に依存していることが本法の問題点である。

また臨床で施行されている肝十二指腸間膜レベルでの遮断は胆道系も遮断される可能性があるので胆汁うっ滞が肝に及ぼす影響についても考慮する必要があるが、閉塞性黄疸の肝ミトコンドリア機能についての報告でも閉塞期間が1～2週におよんでもその機能低下は軽度なものに過ぎないとされており³²⁾、手術操作の所要時間を考慮すればその影響は軽微であろうと推測される。なお本実験では胆道系の遮断は行われていない。

このように Double bypass 法では PV-PV bypass 法に比べて流量が容易に得られ肝組織血流、肝組織酸素分圧などが十分に保持されうるが、低圧系である門脈系に高圧系の動脈血が流入するという問題もある。本実験の Double bypass モデルはいわば一時的な門脈の動脈化とみなすこともできる。本来門脈系の動脈化は門脈一下大静脈シャント手術後に発生する肝不全の予防対策として検討されてきた。すなわちこの方法によって門脈一下大静脈シャント時にみられる肝血流量の低下を防いで肝不全の発生を予防し³³⁾³⁴⁾、また肝再生を促進しようとする³⁵⁾ものであるが、このような長期の門脈系の動脈化は肝内の門脈領域に血管炎、血栓形成、線維化をきたすという報告もある³³⁾³⁶⁾。このような変化は、流入する動脈の流量が過大であることより発生すると考えられているが³³⁾³⁴⁾、肝血流量が2～3倍になってもなんらの組織学的変化もみなかったという報告もある³⁹⁾。しかしこれらは比較的長期間の

観察上の結果であり、短時間内の適正な流量による門脈の動脈化では、肝の組織学的構築に影響を及ぼす可能性は非常に少ないと考えられる。本実験でもバイパス2時間後の肝組織に類洞の軽度拡張傾向をみとめたものの著変はみられなかった。また本実験モデルでカテーテル血流量の自然増加傾向がみられたが、同様の現象は門脈の長期的動脈化でも指摘されており³⁷⁾、この点からもポンプによって流量を調節する三村らの方法は適切であるといえる。PV-PV bypass 群では、肝動脈の遮断が行われている。臨床では肝動脈遮断のみでは肝に重篤な障害をきたさないことが経験的によく知られているが、イヌでは肝動脈遮断はほぼ致死性である³⁸⁾。これは肝動脈遮断により肝内に嫌気性菌が発生したり³⁹⁾、肝内門脈のうっ滞をきたして肝組織の壊死をきたすためと考えられている⁴⁰⁾。本実験では肝動脈遮断下でかつカテーテル血流量がバイパス前の全肝血流量に比べ半減した条件下であったが、バイパス2時間後の組織学的な検索では著変はみとめられなかった。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を戴きました第1外科折田薫三教授ならびに終始御指導戴きました岡山大学医療技術短期大学部三村 久教授、第1外科高倉範尚先生に深謝致します。

また本研究に際し多大な御助力を戴きました教室の諸兄各位に心より謝意を申し上げます。

なお本論文の要旨は、第29回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 嶋田 紘, 新本修一, 中川原儀三ほか: 胆管癌の進展様式, 特に胆管壁の水平浸潤について. 日外会誌 86: 179—186, 1985
- 2) Todoroki T, Okamura T, Fukuo K et al: Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its prognosis. Surg Gynecol Obstet 150: 30—40, 1980
- 3) 長与健夫, 村上信之, 松岡幸彦: 胆嚢癌, 胆管癌および膵管癌の局所神経侵襲について. 癌の臨 22: 1406—1409, 1976
- 4) 三村 久, 高倉範尚, 浜崎啓介ほか: 胆膵領域癌に対する門脈合併切除—上腸間膜静脈・門脈臍部カテーテルバイパス法による一. 手術 40: 15—19, 1985
- 5) 三村 久: 胆道癌における門脈合併切除の新しい試み. 胆と膵 8: 69—72, 1987
- 6) 三村 久, 金 仁臍, 高倉範尚ほか: 胆管癌に対する肝十二指腸間膜全切除術—大腿動脈・門脈臍部及び上腸間膜静脈・大腿静脈の二重バイパス法による一. 手術 41: 161—165, 1987

- 7) 三村 久, 高倉範尚, 浜崎啓介ほか: 胆膵領域癌に対する肝十二指腸間膜切除, 肝切除, 膵頭十二指腸切除. 胆と膵 10: 133—141, 1989
- 8) Mimura H, Kim H, Ochiai Y et al: Radical block resection of hepatoduodenal ligament for bile duct cancer with double catheter bypass for portal circulation. Surg Gynecol Obstet 167: 527—529, 1988
- 9) 宮川秀一: 門脈遮断時の腸管膜微小循環に関する実験的研究. 日外会誌 85: 719—727, 1984
- 10) 安藤久美, 藤井英樹, 星野澄人ほか: 循環動態及び腸管粘膜に対する門脈遮断の影響に関する実験的研究. 日消外会誌 15: 55—63, 1982
- 11) 中尾昭公: 急性門脈遮断時の凝固線溶系変化に関する実験的研究. 日外会誌 84: 692—702, 1983
- 12) 友利千之: 門脈遮断時の全身循環動態ならびに網内系機能に関する実験的研究. 東京医大誌 43: 544—552, 1985
- 13) Johnstone FRC: Acute ligation of the portal vein. Surgery 41: 958—971, 1957
- 14) Lovett WL, Wangenstein SL, Glenn TM et al: Presence of a myocardial depressant factor in patient in circulatory shock. Surgery 70: 223—231, 1971
- 15) Cameron B, Glenda B, John W et al: Acute occlusion of the portal vein in the calf. J Surg Res 11: 95—100, 1971
- 16) Olcay I, Kitahama A, Miller RH et al: Reticuloendothelial dysfunction and endotoxemia following portal vein occlusion. Surgery 75: 64—70, 1974
- 17) 星野澄人, 野浪敏明: 急性門脈遮断時および解除後の全身血行動態と酸素需給動態に関する実験的研究. 日外会誌 86: 738—751, 1985
- 18) 中尾昭公, 野浪敏明, 原田明生ほか: 門脈バイパス用カテーテル(アンスロン)の作成と臨床治療成績. 臨外 39: 383—389, 1984
- 19) Ruccci FL, Minn M: The effect of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs. Surgery 33: 342—351, 1953
- 20) Jolly PC, Foster JM: Hepatic inflow stasis. Surgery 54: 45—54, 1963
- 21) Drapanas T, Becker DR, Alfano GS: Some effects of interrupting hepatic blood flow. Ann Surg 142: 831—835, 1955
- 22) 川村隆彦: 門脈バイパス, 肝血行遮断の病態—酸・酸塩基平衡, 血行動態, 凝固線溶系, 網内系の検索から—, 秋田医 13: 533—541, 1986
- 23) 篠原正彦, 中尾昭公: 肝阻血によるDICと急性肝不全. 血と脈管 16: 62—94, 1985
- 24) Granger DN, Rutili G, McCord JM: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. Gastroenterology 81: 22—29, 1981
- 25) 川崎 尚, 住元一夫: 虚血臓器障害とその保護. 蛋・核・酵 33: 501—510, 1988
- 26) 平良健康: 肝虚血の耐容性と機能維持に関する実験的研究. 日外会誌 81: 427—440, 1979
- 27) Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann Surg 48: 541—549, 1908
- 28) 和田隆昭, 中島祥介, 瀬川雅数: 肝虚血障害に対するC₆拮抗剤塩酸ditiazemの効果. 日消外会誌 22: 2018—2024, 1989
- 29) 栗原正利, 宮崎 勝, 志村賢範ほか: 部分肝阻血傷害及びその修復過程に対するGlucagon-insulin投与の効果. 日外会誌 90: 1019—1025, 1989
- 30) 野並芳樹: 拍動流体外循環における内臓域血行動態および血中ホルモン, 乳酸, ビルビン酸代謝の検討. 山口医 35: 269—281, 1986
- 31) Ukisuka M, Ida T, Ozawa K et al: The influence of hypoxia and hemorrhage upon adenylate energy charge and bile flow. Surg Gynecol Obstet 149: 346—352, 1979
- 32) 鈴木克彦, 小山研二, 浅沼義博: 閉塞性黄疸の分離肝細胞ミトコンドリア機能について. 日外会誌 89: 703—708, 1988
- 33) Lambilliotte JP, Pector JC, Verbeustel S: Effect of portal arterialization on hepatic blood flow and ammonia clearance after end-to-side portacaval shunt. Digestion 9: 332—342, 1973
- 34) Adamsons RJ, Arif S, Babich A et al: Arterialization of the liver in combination with a portacaval shunt in the dog. Surg Gynecol Obstet 140: 594—600, 1975
- 35) Fisher B, Russ C, Updegraff H et al: Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. Arch Surg 69: 263—272, 1954
- 36) Rather LJ, Cohn R: Some effects upon the liver of complete arterialization of its blood supply. Surgery 34: 207—210, 1953
- 37) Asakawa H, Kasai S, Mito M: Flow- and Pressure-Adapted Portal Arterialization in Dogs. Jpn J Surg 15: 291—298, 1985
- 38) Huggins C, Post J: Experimental subtotal ligation of the arteries supplying the liver. Arch Surg 35: 878—886, 1937
- 39) Markowitz J, Rappaport A, Scott AC: Prevention of liver necrosis following ligation of hepatic artery. Proc Soc Exp Biol Med 7: 305, 1949
- 40) Ishiguro M: Ligation of the hepatic arteries and histological changes of the liver in dogs. Arch Jpn Chir 30: 50—65, 1961

Experimental Studies on the Catheter-bypass Methods for Maintaining the Hepatic Circulation under Complete Blokage of the Hepatoduodenal Ligament

Toshiaki Kimura

First Department of Surgery, Okayama University Medical School

Bypass circulation for maintaining proper hepatic circulation during total clamping of the hepatoduodenal ligament was studied in mongrel dogs. Three experimental groups were prepared: a group with no hepatic inflow under total clamping of the hepatoduodenal ligament, accompanied by portal vein-inferior vena cava (IVC) bypass to portal congestion; a group with double bypass which consisted of both iliac artery-proximal portal vein and distal portal vein-IVC; and a group with a single portal vein-portal vein bypass. Total clamping of the hepatoduodenal ligament immediately decreased the levels of ATP and energy charge in the liver. In the double bypass group, the hepatic blood inflow, hepatic tissue blood flow, tissue oxygen pressure, and the levels of both ATP and energy charge in the liver were maintained at normal levels, with no significant systemic circulatory dynamic or histologic changes. In the single bypass group, hepatic blood inflow, hepatic tissue blood flow and tissue oxygen pressure were decreased, although normal ATP and energy charge levels were maintained. The double catheter bypass method proved to be excellent for maintaining hepatic function and portal congestion during temporary clamping of the hepatoduodenal ligament. The single catheter bypass method was not satisfactory for maintaining hepatic circulation.

Reprint requests: Toshiaki Kimura First Department of Surgery, Okayama University Medical School
2-77 Saga, Hirao-cho, Kumage-gun, Yamaguchi, 742-11 JAPAN