

肝切除の出血制御に関する研究

— 肝切除区域生体固定法 —

金沢大学医学部第2外科学教室（指導：本庄一夫教授）

長 田 和 巳

〔原稿受付 昭和40年7月31日〕

Studies on Hemostasis at Hepatic Resection

---- Vital Solidification of the Liver in Segmental Hepatic Resection ----

by

KAZUMI NAGATA

From the 2nd Department of Surgery Kanazawa University, Medical School
(Director : Prof. Dr. Ichio Honjo)

In the aim of controlling hemorrhage at severance of liver parenchyma in hepatic resection and ascertainment of hemostasis from the cut surface of the residual liver, KOZAKA, in our clinic, devised a new method, in which mixture of carbowax of 4,000 and 1,500 in molecular weight in a proportion of 4 to 1 is heated and liquidized at 60°C, and infused from the vessels to the to-be-resected area of the liver to permeate and solidify in the liver tissue. Thus, the to-be-resected area of the liver is solidified in vivo, and liver resection is carried out remaining solidified liver parenchyma of certain thickness on the cut surface of the residual liver.

The author studied on the effect of this method in controlling the hemorrhage at hepatic resection in rabbits.

1) Infusion of carbowax from the branch of the bile duct

A polyethylene tube was inserted in a tributary from the right anterior lobe of the liver and the branches of the hepatic artery and portal vein to this lobe was simultaneously ligated and interrupted. Carbowax was infused from the polyethylene tube. From 5 to 10 minutes later, hepatic resection was carried out in the solidified area of the right side of the gall-bladder-inferior vena cava line, remaining solidified liver tissue of 1 cm in thickness on the cut surface of the residual liver. When carbowax was infused adequately, hemorrhage was hardly observed at hepatic resection. Even when carbowax was not infused adequately and hemorrhage from the branches of the hepatic vein could be observed on the cut surface, a few ligations were sufficient for hemostasis.

Histological findings of the solidified hepatic area showed dilatation of the intrahepatic bile duct with compression atrophy of hepatic cells around it and those of marginal zone of the hepatic lobules.

2) Infusion of carbowax from the portal branch

Carbowax was infused from a polyethylene tube inserted in the portal branch to

the similar hepatic area as in the infusion from the bile duct branch and liver resection was carried out. Permeation of carbowax in the tissue and solidification of the to-be-resected area of the liver were favorable, and at the resection hemorrhage could not be observed at all in most cases.

In solidified liver tissue, dilatation of the intrahepatic portal branch could be observed as well as compression atrophy of hepatic cell cord to central area of the lobules and compressive obstruction of the capillaries.

3) Infusion of carbowax from the branch of the hepatic vein

The hepatic vein from the lateral area of the hepatic right anterior lobe was exposed at the junction to the inferior vena cava and a polyethylene tube was inserted in this vein to the hepatic side. Carbowax was infused from the inserted tube and resection of solidified liver parenchyma was carried out. Solidification of the liver parenchyma was satisfactory, neither arterial nor portal bleeding being observed at the resection.

Histological examination of solidified liver tissue revealed dilatation of the central veins and compression atrophy of the lobules all over.

4) In all experimental cases, solidified liver parenchyma remained on the cut surface at the resection did not fall off, and after-bleeding and leakage of bile could not be observed. One to two weeks after surgery, mould-like necrotic tissue was observed on the cut-end of the liver, which remained there as late as 4 to 6 weeks after surgery, although there appeared greyish demarcating granulation. At long term observation of more than 12 weeks, necrotic tissue could not be observed on the cut-end, the cut-end being covered with hyalinized strong connective tissue.

5) Postoperative laboratory examinations such as serum protein level, A/G ratio, plasma cholesterin-ester ratio and activity of serum transaminase performed with the lapse of time revealed slightly abnormal level in the early postoperative period, which, however, returned to preoperative level after a week or so, suggesting the slightest influence of this method of hepatic resection on liver function.

From these findings, this method of liver resection has so much advantage in controlling the bleeding at liver resection with such a little influence on organism. In addition, this method enables segmental resection of the liver corresponding to the area of vascular distribution, and it is assumed that clinical application can be expected when the infusion substance is improved further.

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験材料並びに方法

第1節 実験動物及び肝切除範囲

第2節 肝切除区域注入物質

第3節 実験手技

1) 経胆管注入法

2) 経門脈注入法

3) 経肝静脈注入法

第4節 検査項目

1) 組織学的検査

2) 肝機能検査

第3章 実験結果

第1節 経胆管注入実験

第2節 経門脈注入実験

第3節 経肝静脈注入実験

第4節 術後経時的観察所見

第4章 考 察

第5章 総括並びに結論

参考文献

第1章 緒 言

肝切除は、肝癌をはじめ外科的肝疾患の治療の主体をなすものであつて、肝癌症例が増加の傾向にある現在、その治療成績を向上せしめるために肝広汎切除の積極的な実施が要請されている。

肝広汎切除の安全な実施に関する技術的課題は、肝の内部構造に対して合理的な手術を行なつて、残存肝の機能を可及的に温存することと、如何にして多量の血液を灌流している肝実質を切離する際の出血を制禦し、残存肝切離面の止血を確実に行なうかという点にある。

Ponfick(1889年)²³⁾、Fishback(1929年)³⁾、Mann(1931年)¹⁸⁾および三上(1956年)²⁰⁾らの肝切除ならびに残存肝の再生に関する病態生理の研究とともに、Hjortsjö(1951年)⁶⁾、Couinaud(1954年)²⁾、Healey(1954年)⁵⁾、Gans(1955年)⁴⁾および三上(1956年)²⁰⁾らによる肝内脈管構築の検索が行なわれ、Wendel(1920年)³¹⁾のRechte Leber Lappen Resektion 以後の沈滞を破り、本庄(1950)⁷⁾⁸⁾、Wangensteen(1951年)³⁰⁾、Lortat-Jacob(1952年)¹⁵⁾、Quattrelbaum(1953年)²⁴⁾およびLorimer(1955年)¹⁴⁾らが相次いで total right hepatic lobectomy の成功例を報告した。

斯様に肝広汎切除が臨床的に成功する段階に到達するまでには、勿論出血制禦の方法に関して、考察の項で詳述する如く幾多先人の貴重な努力が重ねられてきた。すなわち interlocking mattress suture によつては止血が不確実な肝広汎切除においても、切除区域の流入、流出脈管を予め結紮離断した上で肝切除を行なう所謂 controlled method が登場して出血がかなり節減されるようになり、他方麻酔法の発達により、低体温法を用いて暫定的肝血行の遮断が可能となつて肝実質切離時の出血はよく制禦しううようになった。

然しながら controlled method によつても肝半側領域以上の切離においては、なお出血が数千ccに達する場合もあり、輸血法の進歩普及した現在でも、一般的に行ないうる手術ではないという印象をまねがれていない。また、肝血行遮断法を用いても、残存肝断面の確実な止血が困難な現状においては、肝実質切離時の出血を制禦しううのみで、却つて遮断解除後の止血に難渋する場合が多く、種々考案されている断端被覆法も現段階では被覆材料の圧着固定が充分に行ない得ないため後出血の危険性が少なくない。

教室においても、肝臓外科に関する研究の一環とし

て、確実でしかも容易に行ないうる肝切除の出血制禦法について種々検討を重ね、次の如き新たな術式を創案した⁹⁾。

すなわち、肝の切除区域を支配する脈管から、凝固点が蛋白の凝固温度よりも低く、生体の肝温よりも高い物質を溶融状態で加圧注入し、肝実質内へ滲透凝固させて切除区域を硬化させ、残存肝断面に硬化実質層を残置せしめて肝切除を行なう方法である。

著者は、実験的に本術式による肝切除の止血効果および、残存肝断端部の変化を追究し併せて肝機能に及ぼす影響を検索して、臨床的応用の可能性を検討した。

第2章 実験材料及びに方法

第1節 実験動物及び肝切除範囲

今回の実験に使用した動物は、体重1.8kgないし2.5kgの正常なウサギである。

ウサギ肝は図1に示す如く分葉状となり、右前葉、左前葉、右後葉、左後葉、尾状葉の各分葉に分けられる。

先ず polyester を用いてウサギ肝の肝内脈管鑄型を作成した結果、前葉の胆嚢・下大静脈線が人体肝における Cantlie 線の、肝門部脈管系と肝静脈の關係に相似していることが判明したので、胆嚢・下大静脈線を切離線とする右前葉部分切除を行なうことにした。

臨床的に Cantlie 線で肝切除を行なう場合を想定して本実験を行なつたのであるが、その切除量は全肝重量の略20%に当り、切除量が少ないため肝切除そのものによる影響が少なく、物質の肝脈管内注入による影響を観察するためには却つて適當と考えた。

第2節 肝切除区域注入物質

経脈管的に肝切除区域に注入しうる物質としては、生体に対して無害であること、並びに注入時流動体で注入可能であり、注入後硬化して固体となるという条件が必要である。

このような物質について種々検討した結果、この条件を一応満たす物質として carbowax を選んだ。

carbowax は重合物であるため種々の分子量を有するものが存在し、且つその平均分子量の差によつて各々の物理的性質にも差があるが、蛋白凝固温度より低くウサギ肝内体温より高い凝固点を有し、固形となつた際の粘度が適當であるということを考えて、今回は carbowax 4000 及び carbowax 1500 を4:1の割合で混合したものを調製した。この混合物は凝固点約15～

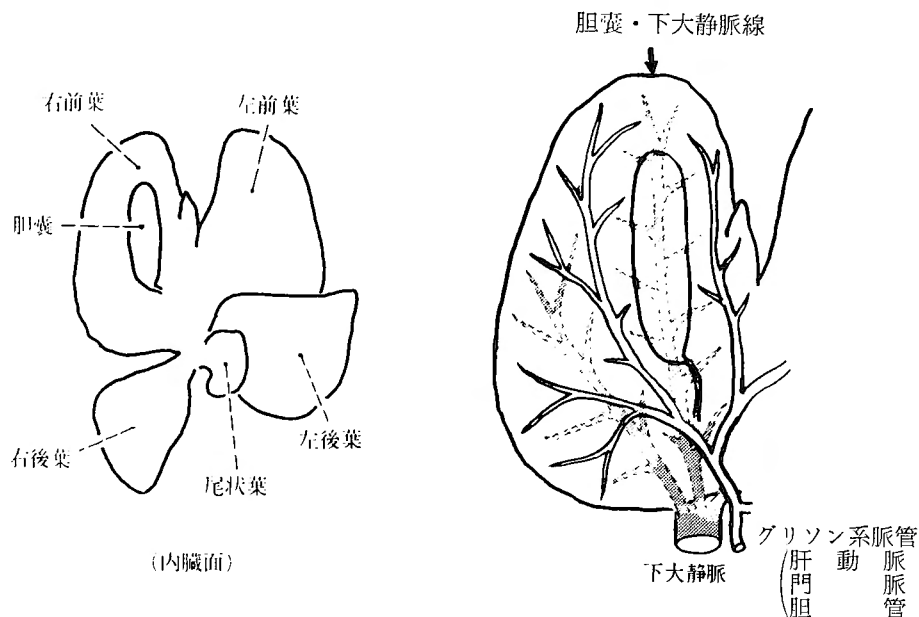


図1 ウサギ肝分葉名称ならびに右前葉のグリソン系脈管と肝静脈系の関係

50℃で、これを滅菌後60℃のパラフィン溶融器内に保存し、脈管内注入に供した。

第3節 実験手技

ウサギは全てエーテル吸入麻醉下に、無菌的操作により、上腹部正中切開で開腹し、実験操作を容易に行なうために、肝鎌状靱帯を切離して肝門部あるいは肝

静脈の下大静脈流入部を充分に露出できるようにした。

carbowax注入に際しては、注射針を接続したポリエチレンチューブ (No.20) の先端を脈管内に挿入して脈管壁上から結紮糸で固定し、予め carbowax をつめて60℃パラフィン溶融器内に準備しておいた注射器と注

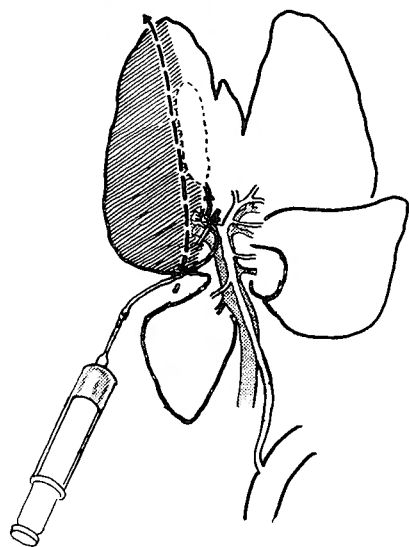


図2 経胆管注入法

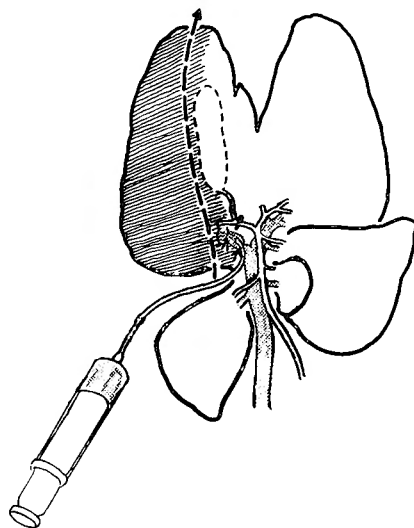


図3 経門脈注入法

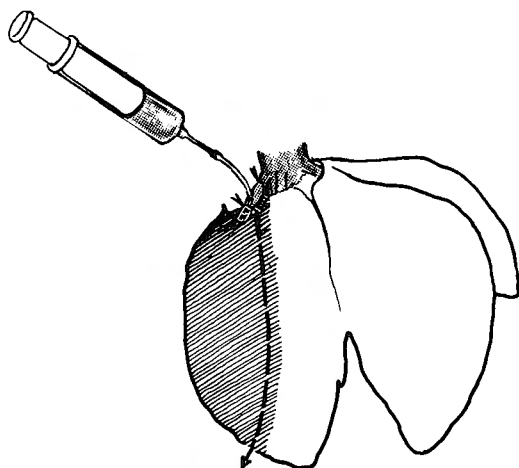


図4 経肝静脈注入法

射針に接続し、carbowax が冷却凝固を来さないうちに手ばやく加圧注入した。

なお、胆嚢壊死により術後胆汁性腹膜炎の発生することを予防するため、全例に胆嚢剔除を併せ実施した。

1) 経胆管注入法

図2に示す如く、先ず肝門部において切除領域に流入する肝動脈と門脈の右前葉枝を結紮遮断し、次いで胆管の右前葉枝より約60°Cに加温溶解した混合 carbowax を注入した。この際 carbowax が毛細胆管を破つて充分肝実質内で滲透するようにかなりの圧力をかけて注入した。

carbowax 注入開始後まもなく、胆嚢・下大静脈線より右側の領域が変色し、注入された carbowax の凝固によつてその領域が硬化するのを待ち、5～10分後に胆嚢・下大静脈線の約1 cm外側で硬化肝実質層を層状に残置させるようにして、肝実質を鋭的に切離した。

一部のウサギには肝動脈、門脈の右前葉枝の結紮遮断を行わずに胆管から carbowax を注入して肝実質を硬化させたのみで切除を行なった。

2) 経門脈注入法

図3に示す如く、経胆管注入の場合と同様に肝門部において肝動脈、門脈の右前葉枝を結紮遮断し、結紮部より肝側で門脈の右前葉枝内にチューブを挿入固定し、溶解した混合 carbowax を注入した。

5～10分後に、胆嚢・下大静脈線より右側の肝実質が変色硬化するのを待ち、切断端に約1 cmの硬化肝実質層を残して鋭的に切離した。

3) 経肝静脈注入法

図4に示す如く、この場合肝門部における肝動脈、門脈の分枝の結紮遮断は行なわず、右前葉右半領域よりの血液を灌流している肝静脈が下大静脈に合流する部分を剝離露出して下大静脈側を結紮遮断し、肝側にチューブを挿入固定した後 carbowax を加圧注入した。

挿入したチューブ内に流入した血液が凝固して閉塞するのを防止するため、予め内面を siliconize したチューブを使用した。

注入5～10分後、胆嚢・下大静脈線より右側の、前2者よりやや狭い領域が変色硬化してから、硬化肝実質層を切断端に約1 cm残して鋭的に切離した。

第4節 検査項目

1) 組織学的検査

carbowaxを注入して硬化させた切除肝組織及び、術後経過を追つて犠牲解剖により採取した残存肝組織は、10%ホルマリン液にて固定、パラフィン切片を作成、hematoxylin-eosin 重染色を行ない、組織学的検索に供した。

2) 肝機能検査

術後経過を追つて次の如き肝機能検査を施行し、肝機能に及ぼす影響を追求した。

a. 血清蛋白濃度測定³²⁾

日立血清蛋白計を使用した。

b. A/G 比測定¹⁾

磷酸塩法による A/G 比測定を行なった。

c. Maclagan 氏チモール混濁試験(TTT)¹⁶⁾

チモール試薬を Reihold et al. の方法により調整し、比濁基準液を Shank-Hoagland²⁸⁾ に従つて調整して行なった。

d. Kunkel 氏硫酸亜鉛試験 (ZTT)¹³⁾

Kunkel の方法に従つて行なった。

e. Bromsulfalein 試験²⁹⁾

5% Bromsulfalein 水溶液を体重1 kgにつき5 mg 静注し、10分後に採血して測定を行なった。

f. 血漿総 cholestolol 値, cholesterin-ester 比測定³³⁾

Zak 氏法に従つて測定を行なった。

g. 血清 bilirubin 量測定¹⁷⁾

Malloy-Evelyn 氏法に従つて測定を行なった。

h. 血清 transaminase 活性測定²⁵⁾

Reitman-Frankel 法に従つて測定した。

第3章 実験結果

第1節 経胆管注入実験

胆管内 carbowax 注入に際しては、かなりの圧力を要する例が多かつた。注入開始後まもなく注入領域は帯白褐色に変色し、表1の中、ウサギNo.11, No.13, No.14, No.15, No.17, No.18, No.19ら、注入予定領域の肝実質内 carbowax 流入が充分であつたものは変色が均一に生じ、図5に示す如く、非注入部との境界は非常に明瞭に認められた。carbowax 流入の不充分であつたNo.12, No.16においては、帯白褐色に変色した肝表面に斑紋状に暗赤色の非変色部が混在し、全般的に変色の度合も軽度であつた。

注入終了後5～10分にて注入領域は carbowax の凝固により硬化した。

切離時、No.11, No.13, No.15, No.17, No.18, No.19らの肝切除断面よりの出血は、図6に示す如く殆んど認められず、時に僅かににじみ出るような実質性出血を来したものの短時間の圧迫で止血され、殆んど乾燥した術野で肝切除を行ない得た。

注入時 carbowax の流入が充分であつたにも拘らず切離時出血を認めたNo. 14は、切離線が一部誤つて非

注入領域に近接しすぎたため、該部の肝静脈本幹に近い太い分枝よりの出血を来したもので、分枝の単独結紮を行なつて止血し得た。この場合においても、断面の他の部分からの実質性出血は殆んど認められなかつた。

carbowax の肝実質内流入の不充分だつたNo.12, No.16は切離時一部断面よりの実質性出血、肝静脈分枝よりの出血を認め、No.12は肝静脈分枝の結紮及び断面の一時的圧迫により、No.16は断面の集束結紮により止血し得た。

組織学的に carbowax 流入部の肝実質を検索するに、図11に示す如く、すべての肝内胆管枝が極度に拡張され、更に小葉辺縁部の肝細胞索間も拡張し、肝内細小血管の圧迫閉塞を来している所見が認められた。

肝門部において肝動脈、門脈の分枝を結紮遮断しないで、胆管枝に carbowax を注入したのみで肝切除を行なつたNo.110, No.111においても、肝動脈、門脈の右前葉枝結紮遮断を行なつた例と同じく、切断面からの出血を殆んど認めなかつた。

第2節 経門脈注入実験

経胆管注入に比し carbowax 注入に際して要する圧力は少なく、且つ肝実質内への流入も速やかであつ

表1 経胆管注入実験

	Carbowax 肝実質内流入状況	止 血 効 果	備 考
No. 11	充 分	良 好	2 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No. 12	不 充 分	肝静脈分枝結紮を要す 一部実質性出血	注入前門脈損傷により出血多量 5 時間後ショック死 注入中チューブ閉塞を来した
No. 13	充 分	良 好	6 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No. 14	充 分	肝静脈の太い分枝の結紮を 要した	3 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No. 15	充 分	良 好	4 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No. 16	不 充 分	断面一部集束結紮により止 血	1 週後肝断面の観察のため犠牲解剖 注入中チューブ逸脱す
No. 17	充 分	良 好	13 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No. 18	充 分	良 好	12 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No. 19	充 分	良 好	1 週後肝断面の観察のため犠牲解剖
No.110	充 分	良 好	肝門部における肝動脈・門脈の右前葉枝結 紮遮断行なわず
No.111	充 分	良 好	肝門部における肝動脈・門脈の右前葉枝結 紮遮断行なわず

表2 経門脈注入実験

Carbowax 肝実質内流入状況		止 血 効 果	備 考
No. 21	充 分	良 好	注入前門脈損傷により出血多量 4時間後ショック死
No. 22	充 分	良 好	2 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 23	不 充 分	肝静脈分枝より出血結紮を 要した	注入中チューブ閉塞す 12週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 24	充 分	良 好	6 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 25	充 分	良 好	4 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 26	充 分	良 好	13週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 27	充 分	良 好	1 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖

た、すなわち注入後変色の状態は表2の例中 No. 23を除き均一で、肝実質硬化も良好であつた(図7)。流入領域は全体的に経胆管に比し、やや広い傾向が認められた。

切離時断端面の止血効果も、図8に示す如く、No. 23を除き非常に確実で実質性出血は全く認めなかつた。No. 23は注入中チューブの閉塞を来し、そのため肝実質内 carbowax 流入が不十分で、切離時肝静脈分枝よりの出血を認め、その結紮を要した。

組織学的に carbowax 流入部の肝組織を検索するに、図12に示す如く、門脈枝が高度に拡張され、門脈

周辺の肝細胞は圧迫萎縮を来し、更に sinusoid の拡張が著しく、肝細胞索は圧迫されて細くなり、肝組織全体が網目状を呈するに至つており、この領域の肝組織内には赤血球が殆んど認められなかつた。carbowax 流入肝組織の変化は、経胆管注入の場合に比べ強度で小葉中心部に及んでいた。

第3節 経肝静脈注入実験

肝静脈の上下大静脈合流部の剝離露出操作が技術的に極めて困難なため、実験の初期には carbowax 注入以前に出血死したものも相当数に上り、また一応 carbowax の肝静脈内注入を行ない得た表3の8例の中、

表3 経肝静脈注入実験

Carbowax 肝実質内流入状況		止 血 効 果	備 考
No. 31	充 分	良 好	手術時間長すぎ肝血行障害のため15時間後死亡
No. 32	充 分	良 好	手術時間長すぎ肝血行障害のため8時間後死亡
No. 33	不 充 分	動 脈 性 出 血 実質性出血あり	手術時間長すぎ肝血行障害のため10時間後死亡 注入中チューブ閉塞す
No. 34	充 分	良 好	手術時間長すぎ肝血行障害のため20時間後死亡
No. 35	充 分	良 好	12週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 36	不 充 分	動脈性出血、実質性出血あり、 集束結紮	1 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 37	充 分	良 好	5 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖
No. 38	充 分	良 好	2 週後肝断端部の観察のため犠牲解剖

No.31, No.32, No.33, No.34の4例は手術に要した時間が長すぎたため、肝の脱転、下大静脈の圧迫による肝流出血行障害が高度となり、24時間内に死亡した。No.33を含めて術直後に死亡した4例とも、剖検において後出血は認めなかつた。

肝静脈基部の露出、チューブの肝静脈内挿入が、出血も少なく比較的短時間で行ないうることになってからは手術死亡例もなく、且つ切離時断面よりの出血も、肝門部において肝動脈、門脈の分枝の結紮遮断を行なわなかつたにも拘らず、No.35, No.37, No.38においては非常に少量で、carbowaxによる止血が良好なことが認められた(図9, 10)。

No.36は注入途中にてチューブの閉塞を来したため、肝実質内 carbowax 流入が不十分で、切離時、動脈性出血及び実質性出血を認め、集束結紮を行なつて止血した。

組織学的に流入部の肝組織を検索するに、図13に示す如く、中心静脈が流入した carbowax によつて高度に拡張され、更に sinusoid の拡張によつて肝細胞索間には拡大し、肝細胞は圧迫萎縮に陥り、肝組織は全体として粗となつていた。これらの変化は小葉中心部において、より著明に認められた。

第4節 術後経時的観察所見

経胆管注入例中、注入前門脈損傷による多量の出血を認め術後早期に死亡したNo.12は、剖検時後出血等腹腔内に異常所見を認めなかつた。

経門脈注入例中、術中多量の出血を認め術後短時間に死亡したNo.21も、剖検時腹腔内後出血、肺、脳の異常所見等を認めなかつた。

経肝静脈注入例中 No.31, No.32, No.33, No.34の手術死亡例においても、剖検時腹腔内、肺、脳に異常所見を認めず、手術時の技術的不手際による死亡と考えられた。

上記手術死亡例を除く生存例全てについても、術後経時的開腹において腹腔内に血液、胆汁の貯留は認められなかつた。

いずれの実験の場合においても、残存肝断端部の所見は略同様の経過を示し、注入脈管による差異は殆んど認められなかつたので、ここに一括して述べる。

術後1～2週の早期においては、断面に壊死組織及び一部少量の血液凝塊を付着し、周囲組織と癒着を形成している例が多い(図14)。該部の断面では、捏粉状の壊死組織が認められるが、結合組織で被包され肝実質と分界を形成していた(図15)。術後4～6週に至つ

てもなお壊死層の付着を認めるが(図17)、断面では分界肉芽が灰白色の厚い層として認められる(図18)。術後12週以上の長期観察例では、壊死層はもはや断面には存在せず(図20)、断面では切断端は完全に結合組織化されていた(図21)。

組織学的な残存肝断端部の検索において、術後1～2週のものでは、断面部の多量の凝固壊死層は円形細胞、形質細胞、結合組織の層により正常肝組織と区別され、結合組織に近い肝実質内には Glisson 氏鞘の浮腫、出血、細胞浸潤等を認め、一部肝細胞の軽度の変性像も認められる(図16)。術後4～6週のものでは、中心凝固壊死、周辺融解壊死の像を示す壊死層に続き分界結合組織の増殖を認め、境界部の肝組織は肝細胞質の粗大顆粒化、hemosiderin 沈着、偽胆管増生等を部分的に認めるのみで、肝細胞の配列等殆んど正常である(図19)。術後12週以上のものでは、壊死層は存在せず、断面を覆う結合組織は増生し硝子化して強固となり、境界部近くの肝組織ではなお一部胆管周辺の細胞浸潤を認めるが、肝細胞は全く正常となっている(図22)。

術後の経時的肝機能検査においては、図23に示す如く、胆管内注入、門脈内注入及び肝静脈内注入いずれの動物もほぼ同様の変化が観察された。

血清蛋白値は、術後24時間において略全例低下するが、1週後より漸次回復している。A/G 比も略同様の経過を示している。

血漿 cholesterin-ester 比は、術後1週目迄低下し、その後漸次回復している。

血清 transaminase 活性値、S-GOT では、術後24時間において高値を示すが、1週後より漸次低下している。3週後に軽度の増加を認める例もあつた。S-GPT でも同様の経過を示している。

TTT, ZTT, BSP 試験、血清 bilirubin 値はいずれも、殆んど変動を認めなかつた。

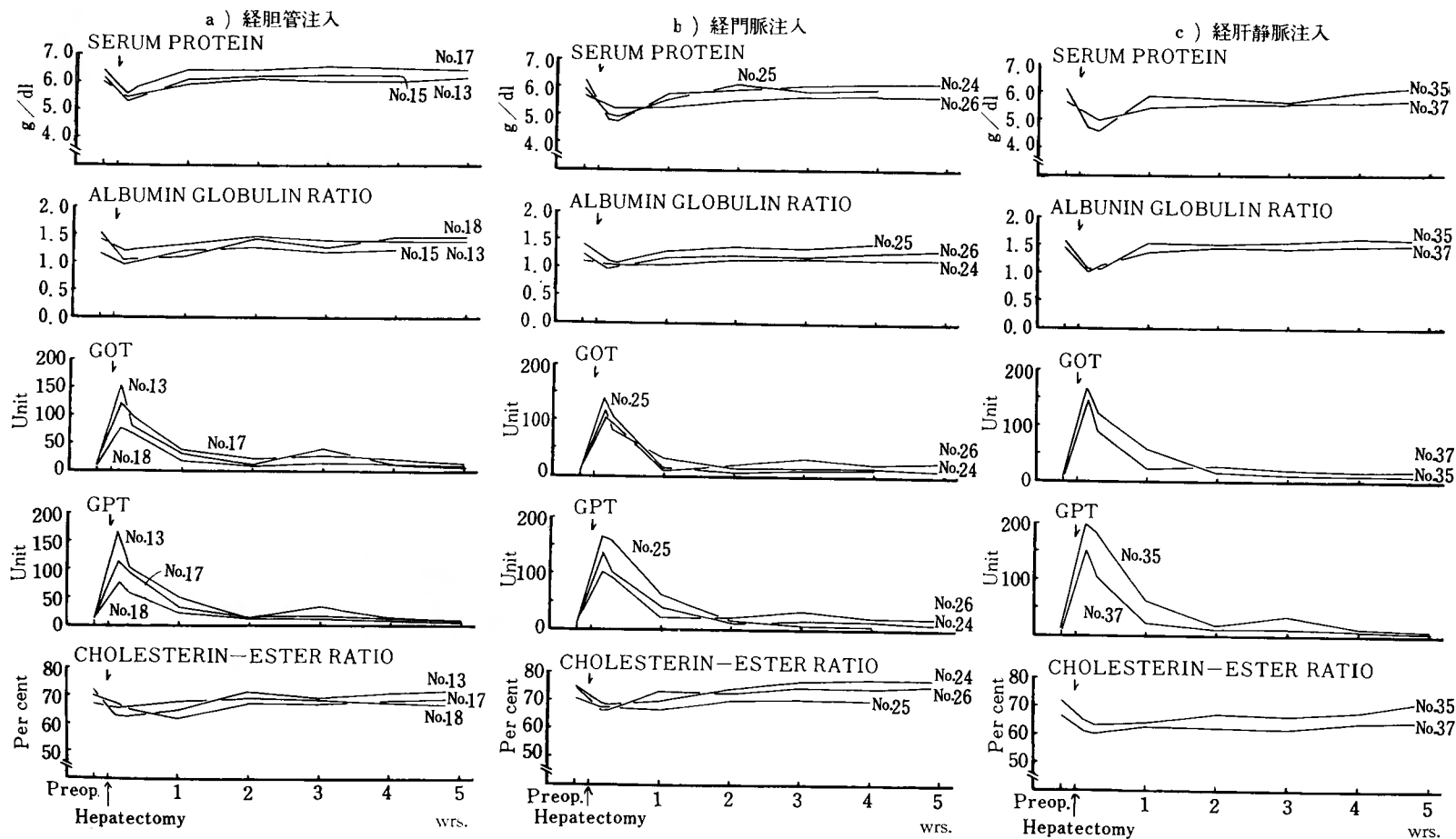
以上の如く、術後の肝機能は1日目、2日目に軽度の異常値を示す例があるが、術後1週で略術前値に復した。

第4章 考 察

肝切除術における技術上の核心ともいふべき肝実質切離時の出血制御ならびに切離面の止血法については、従来より多くの方法、術式が研究工夫されて来た。

肝辺縁部の小範囲の切除においては、Pensky (1896年)以来種々の変法があみだされ広く用いられている

図23 肝機能の変動



interlocking mattress sutureでほぼ充分な止血が得られるが、漸次広汎な肝領域の切除が行なわれるようになって、この方法では盲目的な止血法たるをまねがれず、また緊縛が充分でないために太い血管の止血が不確実で、充分な止血効果が得られなくなった。

中山²¹⁾は肝実質を弾性鉗子で挾持した上で mattress suture をかけ肝切除を行なっている。止血そのものは比較的確実に肝左葉全切除程度までには応用出来、残存肝機能にもさほどの影響を及ぼさないが、それ以上の広汎切除では残存肝の挫滅が著しく、その血行を障害するおそれがある。

グリソン系脈管の肝内分岐を基にした肝区域の概念が肝臓外科に導入され、あらかじめ肝の切除区域の血行を停止せしめ、区域境界の relative avascular zone で血管を個々に結紮止血しながら鈍的に切離していく方法は、残存肝組織の挫滅が少なく、その流入、流出血行ならびに胆汁排泄を障害せず、肝の内部機構に対し合理的な術式で、肝切除に著しい進歩をもたらしたのであるが、肝実質切離に際してなお相当の出血を認めるので、肝門部において間歇的あるいは暫定的肝流入血行遮断による出血の節減が試みられている。しかし、その際の出血は切離線に当る区域境界に一致して走行する肝静脈からの back flow が主体をなし、肝流入血行の遮断を行なっても充分に制御しうるものとは考え難い。

終局的には、体外循環の補助の下に、肝流入流出全血行を完全に遮断し肝切除を行なう術式が考えられる。これによつて肝実質切離時の完全な出血制御、肝静脈主枝の損傷による致命的な大出血あるいは空気栓塞などの危険の回避が可能であるが、先述した如く残存肝切離面の確実な止血が困難な現状では、却つて血行再開後に遮断中看過されていた血管からの出血の処理が困難となる事態が予想される。肝実質切離時のみの出血を制御する措置として、既に多少とも機能障害を伴ない、しかも切除による広汎かつ急激な機能脱落を生ずる過程において、肝血行を遮断して anoxia に陥らせることは、たとえ低体温麻酔法を用いても、残存肝の機能を可及的温存させるという立場に逆行するものであり、体外循環装置を用いた場合には侵襲を過大にするのみならず、これに用いる抗凝血剤が残存肝切離面の止血を更に困難にするものと考えられる。

肝切離面の止血法についても従来より種々の工夫が行なわれている。

Franz(1943年)、Jenkins(1946年)¹¹⁾、Scott(1951年)²⁰⁾

らは oxidized cellulose, gelatinsponge あるいは gelfoam 等の被吸収性止血物質を切離面に用い、また大網膜、腹膜、筋肉、Masters(1951年)¹⁹⁾らの皮膚等 autograft で切離面を被覆した報告は数多くあり、最近高分子化学の発達により登場した nylon (Islami 1956年¹⁰⁾、polyethylene polyvinyl (Olschanetski 1957年)等の薄い膜による被覆も試みられている。しかし、これらの被覆法は graft を切離面に圧着縫合することが困難なため、充分な止血効果は期待し難く、切離面と他臓器の癒着を防止しうるに過ぎない。

他方、Serra(1955年)²⁷⁾は液体窒素を用いて切離面を凍結させ止血をはかったが、数分後に動脈性出血をきたし、後出血のため死亡した例もあつたと述べている。また Just-Viera(1962年)¹²⁾らは門脈の暫定的遮断下に肝切除を行ない、切離面に methyl α -cyanoacrylate を塗布止血する方法を試みた。イヌ及びウサギを用いた実験で、術中の門脈遮断を解除すると被膜の下に出血点を多数生じ、時にこれが膜を破つて溢出し、ために膜の完成が妨げられたり、あるいは閉腹後被膜の脱落による後出血を来した例もあり、これを防止するためにはかなりの量を使用せねばならず、その結果、術後の癒着や肝の組織変化が高度であつたと述べている。

教室では、以上述べてきた種々の肝実質切離時の出血制御法および切離面の止血法に関する検討から、肝の切除区域を支配する脈管より流動性の物質を注入して肝実質内に浸透させ、それを凝固せしめて肝の切除区域を生体固定し、固定された肝実質を切離面に層状に残置せしめて肝切除を行なうという新たな着想の術式を創案したのである。

この術式に用いる注人物質としては、生体に無害で、チューブによる注入が可能な流動性の物質で、しかも肝実質内に流入してから凝固せしめることができるという条件を備えていなければならない。

まず本法による止血効果を判定するために行なつた、流動性の Polyester にこれを重合させる触媒剤を添加し経胆管的に注入した実験において、肝の切除区域が充分に固定され、肝実質切離を鋭的に行なつても全く出血を認めず、切離面の止血も確実であることが判明したが、実験に供したウサギの例はすべて術後短時間内に急性中毒症状を発現して死亡した。

そこで生体に無害で、しかも必要とされる物理性物質を備えた注人物質を種々探索し、軟膏基剤として広く用いられており温度によつて液状、固形状に変化する

る carbowax に着目した。

1911年以来、Smith, Shaffer および Carpenter らによって carbowax の生理的作用、毒性について種々研究が行なわれた結果、局所塗布、経口投与では全く無害な上、血中に投与した場合でも少量では何ら障害を認めず、かなりの量を投与しても殆んど無害であることが多数の動物実験で証明されている。

著者も注入実験に用いた carbowax 4000および1500の4:1混合物を、ウサギの股静脈より1g/kg, 3g/kg, 5g/kg 投与したが、いずれの動物にも異常症状の発現を認めることなく、肝に注入した carbowax が血中に溶出して何ら危険のないことが判明した。

carbowax を注入物質として使用する場合には、その温度差による凝固性を利用するので、体蛋白の凝固温度よりも凝固点が低くしかも生体の肝温で凝固して切除区域肝実質を硬化させる一定度以上の粘度が必要である。本実験においては、凝固点50~55°Cのcarbowax 4000と凝固点35~40°Cのcarbowax 1500を重量比4:1の割合で混合、凝固点15~50°Cで凝固せしめるとかなり高い粘度を示す混合 carbowax を調製使用した。

まず、胆管分枝から注入する実験を行ない、一応切除肝区域の固定が可能で、肝実質切離時の出血も殆んどなく、切離面の出血も2,3の結紮を追加する程度で止血しうることが判明したが、経胆管分枝注入ではかなりの圧力をかけても切除区域の均等な固定の困難な例が経験された。そこで carbowax を血中投与しても障害のないことが判明しているので経門脈分枝注入実験を行なった。carbowax 注入は経胆管注入に較べて容易で、肝の切除区域の固定も均等かつ充分に行ない得て、肝切離面の止血効果も良好であつた。carbowax 流入肝領域の組織学的検索においても、経胆管注入例では肝内胆管枝周辺から肝小葉辺縁部が固定されているにすぎないが、経門脈注入例では肝小葉中心部まで固定され、sinusoid 内の赤血球は殆んど認められず、肝静脈細枝が圧迫閉塞されている所見が認められ、その止血効果のより確実であることが窺われた。

切除肝区域に流入する肝動脈、門脈分枝血行を先に停止せしめているので、carbowax注入を行なわなくてもさほどの出血は認められないとも考えられたので、実験成績の項で記載を省略したが、切除肝区域流入肝動脈、門脈分枝の結紮を行なったのみで、本実験と同じ切離線で肝切除を実施した対照実験においては肝実質切離に際して、肝静脈分枝から大量の出血を認め、

その圧迫あるいは結紮による止血も困難であつた。また本実験の肝動脈、門脈分枝結紮を行なわずに経胆管的に切除肝区域 carbowax 注入のみを実施した動物においても、切除区域流入血行遮断例とほぼ同程度の止血効果の得られたことから、切除区域の固定により、門脈さらには動脈の止血も期待しうることが判明した。

そこで、Pack (1961年)²²⁾ らが胆嚢癌症例に実施している中肝静脈支配肝領域を切除する所謂 middle hepatic lobectomy においては、切除領域流入肝動脈および門脈枝の結紮が不能で肝実質切離時の出血量が多いので、これに肝切除区域生体固定法を応用すれば、出血の制禦が期待できると考え、肝静脈よりcarbowax を注入してその支配肝領域を固定させ切除する実験を行なった。ウサギでは肝静脈の上下大静脈合流部の剝離操作が困難で、実験初期に損傷出血死せしめた例があるが、注入成功例では肝実質切離時に動脈性、門脈性の出血は認められず、Pack の術式においては予め中肝静脈の遊離結紮を実施しているので、これより carbowax を注入して middle hepatic lobe の固定を行なうことが可能で、出血制禦に効果があると考えられる。

経胆管注入、経門脈注入および経肝静脈注入いずれの肝切除区域固定実験においても、残存肝切離面に層状に残置せしめた固定肝実質は、容易には脱落せず徐々に結合繊維化し、切離時の満足すべき止血効果と共に、後出血あるいは胆汁漏出などの危険もないことが従来の種々の断端被覆法に較べ優れているといえよう。

なお、本術式においては脈管内 carbowax 注入により切除予定肝区域が変色硬化するため、自ずと厳密な肝内脈管の支配領域に一致した区域切除が実施しうるので、残存肝の血行を障害する危険性が殆んどなく、その機能の温存を充分に行ないうる。

切除肝区域固定に本実験の如く carbowax を用い、温度差による凝固性を利用した場合には、注入 carbowax の熱作用による残存肝組織の障害を回避するためには、なるべく低い凝固点を有するものを使用せねばならないが、肝温との温度差が少なくなり、肝内脈管の末梢まで流入しない間に凝固するため、肝実質に滲透せしめることが困難で、迅速に注入操作を行なう必要があり、技術的習熟が要請される。他方ウサギを対象とした本実験では、carbowax の粘度で充分な止血効果が得られたが、肝実質の厚い臨床例に應用して同様の止血効果が得られるか否かは俄かに断じ難く、さら

に粘度の高い注入物質の開発が必要と考えられる。

温度差を利用した注入物質では先述の如く種々の制約をうけるので、触媒の添加により硬化せしめる生体に無害な流動性物質が開発されれば、肝切除区域生体固定法は、肝血行遮断など生体に影響の大きい補助操作を要することもなく、極めて容易に行ないうる術式で、肝切除術を普遍化させ、肝癌治療成績の向上に寄与しうるものと考えられる。

第5章 総括並びに結論

肝切除における肝実質切離時の出血制禦ならびに残存肝切離面の止血を確実にする術式として、肝の切除予定区域を支配する脈管から、分子量4000と1500を4:1の重量比で混合調製した混合 carbowax を約60°Cに加温熔融して注入し、その区域の肝実質内に滲透凝固させ、切除予定肝区域を生体固定して、残存肝切離面に固定肝実質を層状に残置せしめて肝切除を実施するという新たな着想の方法を創案し、ウサギを対象に本術式による肝切除時の止血効果を検討した。

1) 経胆管枝注入実験: 胆管右前葉枝に polyethylene 管を挿入、同時に肝動脈および門脈の右前葉枝を遮断し、polyethylene 管より carbowax を注入、5～10分後に固定された胆嚢・下大静脈線より右側の肝領域を、断端に固定実質層を約1 cm 残して切除した。carbowax の流入が充分な例では肝切除時の出血は殆んど認められず、流入不十分な例では断面より肝静脈分枝からの出血を認めたが、2, 3の結紮の追加で止血し得た。

固定肝領域の組織所見で、肝内胆管枝の拡張とその周辺肝細胞および肝小葉辺縁肝細胞索の圧迫萎縮が認められた。

2) 経門脈枝注入実験: 経胆管注入実験と同じ肝領域の門脈枝に挿管して carbowax を注入し肝切除を実施した。carbowax の流入および切除区域の固定は良好で、肝実質切離に際し大多数例が全く出血を認めなかった。

固定肝領域組織は門脈枝の拡張とともに、小葉中心部まで細胞索が圧迫萎縮に陥り、細血管の圧迫閉塞が認められた。

3) 経肝静脈注入実験: 右前葉外側の血液を灌流する肝静脈を下大静脈との合流部に露出し、その肝側に挿管して carbowax を注入、固定された領域を切除した。肝実質の固定は良好で、切除時、動脈性、門脈性出血は殆んど認められなかった。

固定肝組織には中心静脈の拡張と肝小葉全般に肝細胞索の圧迫萎縮が認められた。

4) いずれの実験例においても、残存肝断端部に残置せしめた固定肝実質層は容易には脱落せず、後出血および胆汁漏出は認められなかった。術後1～2週間は捏粉状の壊死組織が付着しており、4～6週に至つてもなお壊死層の付着を認めるが、肝実質との間に灰白分界肉芽が形成され、術後12週以上の長期観察例では断端に壊死層は存在せず、強固な硝子化せる結合組織で被覆されていた。

5) 術後経過を追つて測定した諸種肝機能検査において、血清蛋白値、A/G比、血漿 cholesterin-ester比、血清 transaminase 活性値が術後早期に軽度の異常値を示したが、いずれも1週間後で術前値に回復し、肝機能に及ぼす影響も軽微であつた。

以上の実験成績より、本術式は肝切除における出血の制禦に有効な方法と考えられ、生体に及ぼす影響が軽微で、しかも自ずと肝内脈管支配領域に一致した区域切除が実施できるので、更に注入物質に改良を加えれば臨床的応用も期待しうる。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師本庄一夫教授に対し、深甚なる謝意を表します。また、当教室の小坂進助手の御協力に厚く感謝します。

参 考 文 献

- 1) Aull, J. C. & McCord, W. M. : A simple rapid procedure for the estimation of albumin and alpha, beta and gamma globulin in serum. J. Lab. and Clin. Med., **46** : 476, 1955.
- 2) Couinaud, C. : Lobes et segments hépatiques. Presse méd., **62** : 709, 1954.
- 3) Fishback, F. C. : A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. Arch. Path., **7** : 955, 1929.
- 4) Gans, H. : Introduction to hepatic surgery. Elsevier, 1955.
- 5) Healey, J. E. Jr. : Clinical anatomic aspects of radical hepatic surgery. J. Internat. Coll. Surg., **22** : 542, 1951.
- 6) Hjortsjö, C. H. : The topography of the intrahepatic duct system. Acta Anat., **11** : 599, 1951.
- 7) 本庄一夫: 肝右葉(Ⅱ)全切除について。手術, **4** : 345, 1950.
- 8) Honjo, I. & Araki, C. : Total resection of right lobe of liver. J. Internat. Coll. Surg., **23** : 23, 1955.



図5 経胆管注入 肝横隔面 (No. 17)

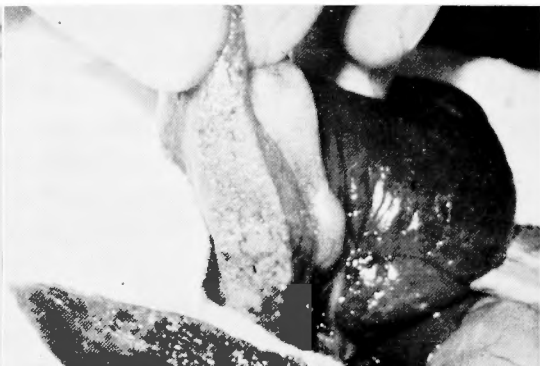


図6 経胆管注入 肝切離面 (No. 17)

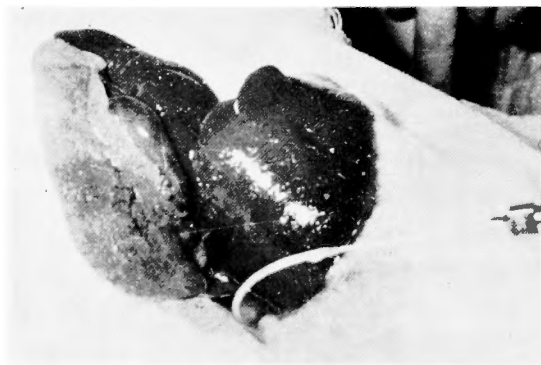


図7 経門脈注入 肝内臓面 (No. 26)



図8 経門脈注入 肝切離面 (No. 26)



図9 経肝静脈注入 肝横隔面 (No. 37)



図10 経肝静脈注入 肝切離面 (No. 37)

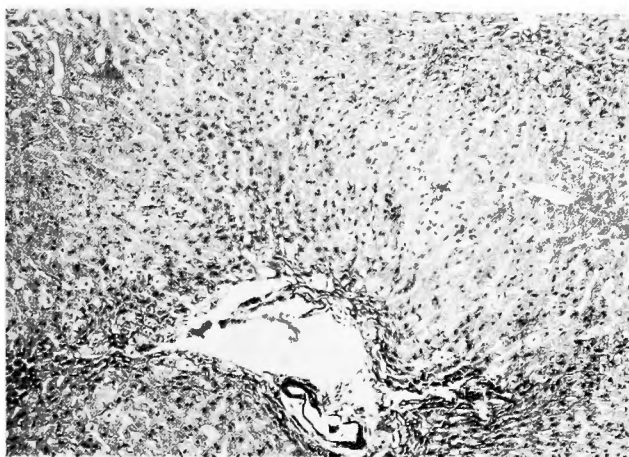


図11 経胆管注入 流入部肝組織 (No. 17) H-E $\times 100$

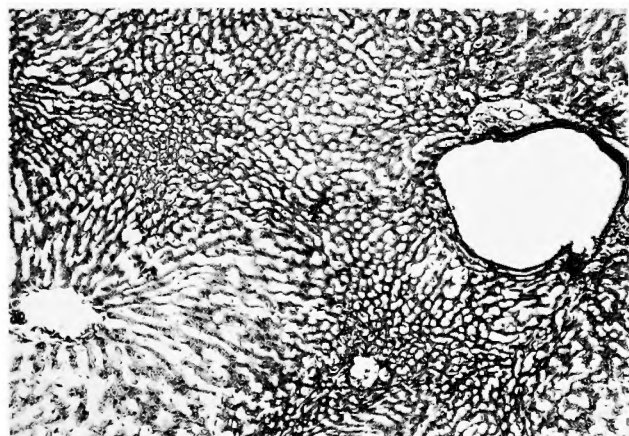


図12 経門脈注入 流入部肝組織 (No. 26) H-E $\times 100$

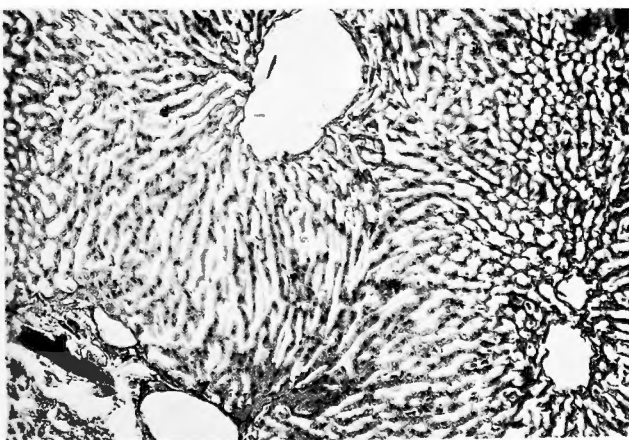


図13 経肝静脈注入 流入部肝組織 (No. 37) H-E $\times 100$



図14 術後2週残存肝の肉眼的所見
(No.11経胆管注入)

図15 術後2週断端部割面の肉眼的所見
(No.11)

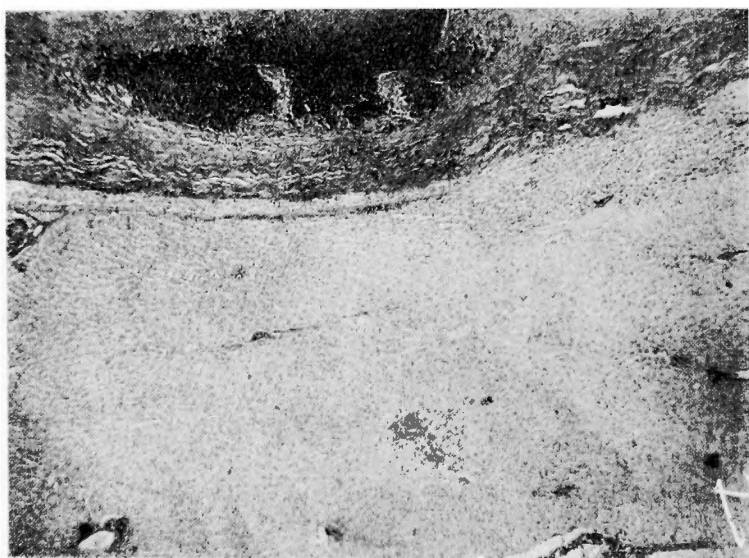


図16 術後2週残存肝断端部組織所見
(No.11) H-E×50



図17 術後4週残存肝の肉眼的所見
(No. 25 経門脈注入)

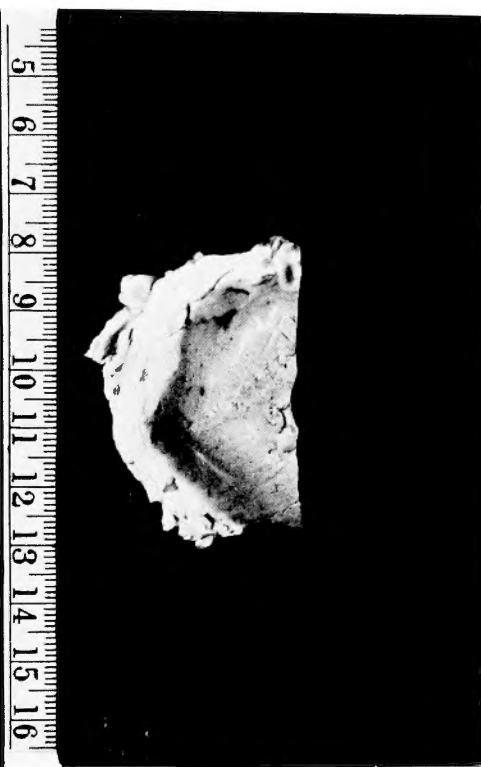


図18 術後4週断端部断面の肉眼的所見
(No. 25)

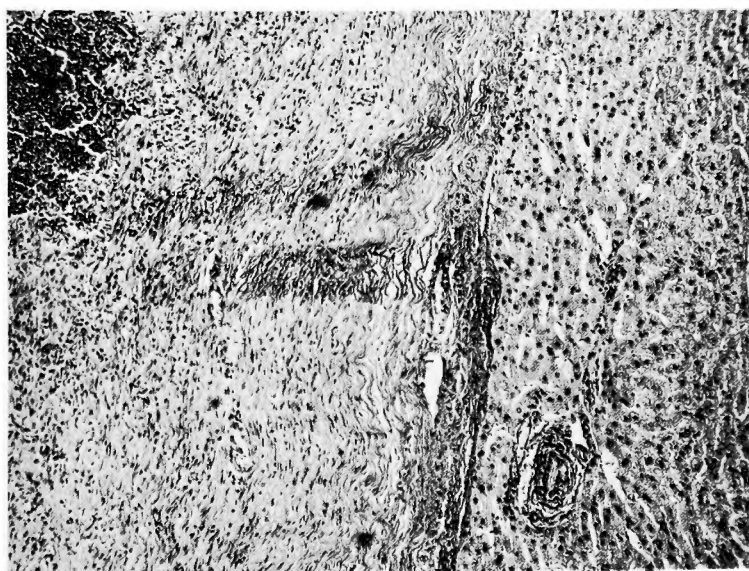


図19 術後4週残存肝断端部組織所見
(No. 25) H-E $\times 100$



図20 術後12週残存肝の肉眼的所見
(No. 35 経肝静脈注入)



図21 術後12週断端部割面の肉眼的所見
(No. 35)

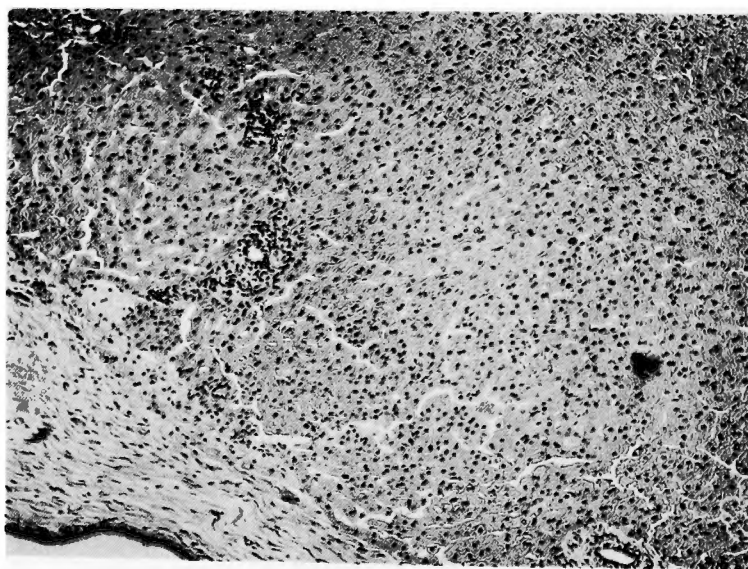


図22 術後12週残存肝断端部組織所見
(No. 35) H-E×100

- 9) 本庄一夫：肝癌の外科的治療。日外会誌，**65**：1031, 1964.
- 10) Islami, A. H. & Pack, G. T. : Free peritoneal grafts and nylon surfacing of resected liver wounds. *Surgery*, **40** : 702, 1956.
- 11) Jenkins, H. J. & Janda, R. : Studies on the use of the gelatin sponge or foam as an hemostatic agent in experimental liver resections and injuries to large veins. *Ann. Surg.*, **112** : 925, 1946.
- 12) Just-Viera, J. O., Aguila, R. P. & Yeager, G. H. : Control of hemorrhage from the liver without the use of sutures or clamps. *Amer. Surgeon*, **28** : 754, 1962.
- 13) Kunkel, H. G. : Estimation of alterations of serum gamma globulin by a turbidimetric technique. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **66** : 217, 1947.
- 14) Lorimer, W. S. : Right hepatectomy for primary mesenchymoma of the liver. *Ann. Surg.*, **141** : 246, 1955.
- 15) Lortat-Jacob, J. L. & Robert, H. G. . Hépa-tectomie droite réglée. *Presse Méd.*, **60** : 549, 1952.
- 16) MacLagan, N. F. : The thymol turbidity test as an indicator of liver. *Brit. J. Exp. Path.*, **25** : 234, 1949.
- 17) Malloy, H. T. & Evelyn, K. A. : The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J. Biol. Chem.*, **119** : 481, 1937.
- 18) Mann, F. C., Fishback, F. C., Gray, J. G. & Green, G. F. : Experimental pathology of the liver. III. *Arch. Path.*, **12** : 787, 1931.
- 19) Masters, F., Georgiade, N., Horton, C. & Pickrell, K. : Control of liver hemorrhage by split-thickness skin grafting. Experimental study. *A. M. A. Arch. Surg.*, **69** : 718, 1954.
- 20) 三上二郎：肝広汎切除。日外会誌，**57** : 898, 1956.
- 21) 中山恒明：肝切除に就いて。臨床消化器病学，**4** : 217, 1956.
- 22) Pack, G. T. & Miller, T. R. : Middle hepatic lobectomy for cancer. *Cancer*, **14** : 1295, 1961.
- 23) Ponfick, E. : Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. *Virchows Arch. Path. Anat.*, **118** : 209, 1889.
- 24) Ouattelbaum, J. K. : Massive resection of liver. *Ann. Surg.*, **137** : 787, 1953.
- 25) Reitman, S. & Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Path.*, **28** : 56, 1957.
- 26) Scott, J. V. : Use of absorbable gelatin sponge and primary suture in traumatic rupture of the liver. *Amer. J. Surg.*, **81** : 321, 1951.
- 27) Serra, P. & Brunschwig, A. : Freezing of liver parenchyma with liquid nitrogen for hemostasis in experimental study. *Cancer*, **8** : 1234, 1955.
- 28) Shank, R. E. & Hoagland, C. L. : A modified method for the quantitative determination of the thymol turbidity reaction of serum. *J. Biol. Chem.*, **162** : 133, 1946.
- 29) 土屋弘吉：本邦製ブロームサルファレインによる肝機能検査(第一報)。外科，**11** : 152, 昭24.
- 30) Wangenstein, O. H. : Cancer of the esophagus and stomach. Case 19. *Amer. Cancer Soc.*, 92, New York, 1951.
- 31) Wendel, W. : Über Leberlappen Resektion. *Arch. Klin. Chir.*, **114** : 982, 1920.
- 32) 吉川春寿：簡易屈曲計(血清蛋白計)による血清蛋白質濃度測定。東京医事新誌，**66** : 431, 昭24.
- 33) Zak, B., Dickenman, R. C., White, E. G., Burnett, H. & Cherney, P. J. : Rapid estimation of free and total cholesterol. *Amer. J. Clin. Path.*, **24** : 1307, 1954.