

原 著

閉塞性黄疸における肝流入血行遮断の許容限界と
減黄効果に及ぼす影響

三重大学医学部第1外科学教室（指導：水本龍二教授）

岡 田 喜 克

〔原稿受付：平成元年2月9日〕

Experimental Study on the Interruption of Hepatic Blood
Flow in Obstructive Jaundice, with Special Reference
to the Causes of Death and Prolonged Jaundice
after Biliary Decompression

YOSHIKATSU OKADA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Mie University

The purpose of this investigation was to elucidate the influence of interruption of the hepatic blood flow on survival and on prolongating of jaundice after biliary decompression in dogs with obstructive jaundice.

There were three experimental groups. Two or three weeks after inducing obstructive jaundice by ligation of the common bile duct with cholecystectomy, the hepatic artery (group A), portal vein (group B) or both (group C) were interrupted for various intervals, with antibiotics administration. Biliary decompression was simultaneously performed with choledochoduodenostomy.

The one week survival rate after the interruption of hepatic blood flow was more than 60% at 2 and 1 hours in group A, 20 and 10 minutes in group B, 10 and 5 minutes in group C at two and three weeks after biliary obstruction, respectively.

Necrosis more than 50% of the liver was observed in early death cases. Edema and stasis in the bile canaliculi were markedly observed histologically in survivors in groups A and C, accompanied with significant elevations of serum T. Bil and GPT. The changes were greater

Key words: Prolonged jaundice, Massive hepatic necrosis, Interruption of the hepatic artery, Interruption of the portal vein, Interruption of both hepatic artery and portal vein.

索引語：黄疸遷延，肝広範壊死，肝動脈遮断，門脈遮断，肝動脈門脈同時遮断。

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie 514, Japan.

in cases with longer periods of jaundice.

In obstructive jaundice, hepatic artery occlusion causes hepatic necrosis, in spite of antibiotics administration, and may induce prolonged jaundice after biliary decompression. As an indicator of the prognosis, the serum total bile acid value was useful.

はじめに

近年、本邦では胆道癌に対しても積極的に拡大根治手術が行われるようになってきているが、特に肝門部を占拠した進行癌では高度の黄疸を伴っていることが多く、その上、肝動脈や門脈など肝流入血管の合併切除や一時的遮断を余儀なくされる症例が少なくなく、術後早期より肝機能障害が増強して黄疸は遷延し、予後を不良としていることがあり、閉塞性黄疸における肝流入血行遮断の許容限界や減黄効果に及ぼす影響の解明は重要な課題の一つである。しかるに正常肝や硬変肝に対する肝流入血行遮断の研究は広く行われてきたが^{1)~20)}、閉塞性黄疸におけるこれらの基礎的研究は全く行われていない。教室ではこれまで犬を用い実験的に閉塞性黄疸を作成し、機能面並びに形態面から閉塞性黄疸における肝の切除限界や遷延性黄疸の病態について検討してきたが^{1)~25)}、本研究では更に肝流入血行遮断の許容限界を探索し、あわせてその減黄効果に及ぼす影響と病態を解明することを目的とした。

1. 実験材料及び方法

体重 10~20 kg の雑種成犬162頭を雌雄の別なく用いて以下の検索を行った。

1) 実験群の作成

24時間絶食の後 Nembutal (25 mg/kg 体重、以下同じ) 静脈麻酔下で、腹部正中切開で開腹し、胆嚢摘出及び総胆管結紮切離を行って閉塞性黄疸を作成した。2週または3週後に Nembutal 麻酔下で再開腹し、肝動脈周囲神経叢を損傷しないように注意して¹³⁾、ブルドック鉗子を用い常温下で以下の如く肝流入血行遮断と総胆管十二指腸側々吻合の減黄術を併施した。

A 群 (肝動脈遮断兼減黄術) : 総肝動脈、胃十二指腸動脈、右胃動脈の所謂3肝動脈³⁾を同時に1時間、2時間または3時間遮断。黄疸作成後2週群それぞれ6頭、9頭、5頭、計20頭。3週群それぞれ8頭、5頭、5頭、計18頭。

B 群 (門脈遮断兼減黄術) : 門脈本幹を10分、20分または30分遮断。黄疸作成後2週群それぞれ8頭、9

頭、5頭、計22頭。3週群それぞれ8頭、5頭、5頭、計18頭。

C 群 (肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術) : 3肝動脈と門脈本幹とを同時に5分、10分または20分遮断。黄疸作成後2週群それぞれ5頭、8頭、5頭、計18頭。3週群それぞれ8頭、5頭、3頭、計16頭。

更に対照として、以下の2群を作成した。

D 群 (減黄術のみ) : 閉塞性黄疸作成後2週群及び3週群の各10頭に減黄術のみを施行した。

E 群 (肝流入血行遮断のみ) : 正常犬の3肝動脈を永久遮断 (E-a 群10頭)、門脈本幹を30分遮断 (E-b 群10頭)、3肝動脈及び門脈本幹を同時に20分遮断 (E-c 群10頭)。

実験動物は全例、術中及び術後24時間以内に5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液 300~500 ml を点滴静注し、その後は自由に水や食餌を摂取させた。また全手術操作は無菌的に行い、手術直前並びに術後3日間はペニシリンG^R (結晶ペニシリンGカリウム明治製薬株式会社) 10万単位を1日1回筋注した²²⁾。各群とも術後7日間生存したものはその時点で犠牲剖検し、また7日未満の死亡例は死亡後1時間以内に剖検を行った。

2) 検索項目

①生存率と死因: 術後7日間生存し犠牲剖検したものを生存例と判定して1週生存率を算出した。死因については臨床症状や剖検所見及び肝機能成績を総合して判定し、特に死亡例については剖検肝における広範壊死 (全肝の50%以上) の発生率を探索した。

②肝機能検査: 血清 total bilirubin (T. Bil) glutamic pyruvic transaminase (GPT) を完全自動制御多項目血液情報処理装置により測定し、更に血清総胆汁酸 (total bile acid, TBA) を胆汁酸測定用キット (エンザバイル^R) を用いて分光光度計 (波長 540 nm) にて測定した。採血時期は、閉塞性黄疸を作成したA群、B群、C群及びD群では、黄疸作成前と作成後1週毎に行った。またすべての群で肝流入血行遮断または減黄術、あるいはその両者の直前、直後1時間、3時間、6時間、24時間、3日、5日及び7日目に採血して検

表 1. 生 存 率

	黄疸作成後期間 (週)	肝流入血行遮断時間と 1 週生存率 (%)		
		1 時間	2 時間	3 時間
A 群 肝動脈遮断兼減黄術	2	5/6 (83)	6/9 (67)	0/5 (0)
	3	6/8 (75)	0/5 (0)	0/5 (0)
B 群 門脈遮断兼減黄術	2	10分	20分	30分
	3	6/8 (75)	6/9 (67)	0/5 (0)
C 群 肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術	2	5/5 (100)	6/8 (75)	0/5 (0)
	3	6/8 (75)	0/5 (0)	0/3 (0)
D 群 減黄術のみ	2	10/10 (100)		
	3	10/10 (100)		
E 群 肝流入血行遮断のみ		E-a 肝動脈永久遮断	E-b 門脈30分遮断	E-c 肝動脈・門脈同時20分遮断
		7/10 (70)	8/10 (80)	7/10 (70)

減黄術 総胆管十二指腸側々吻合術

索し、比較検討した。更に閉塞性黄疸を作成した A 群、B 群、C 群及び D 群の 7 日生存例について減黄術直前の血清 T. Bil 値と減黄後 7 日目までの T. Bil 値とを用いて清水ら²¹⁾の減黄率 b 値を算出し、減黄効果を比較検討した。

③肝の組織学的検索：各群の手術直前あるいは死亡例の剖検時、更に 7 日生存例の犠牲剖検時にそれぞれ肝切片を採取して、hematoxyline-eosin 染色を行い、光顕的に肝の組織学的変化を観察した。

④推計学的検討：Student's t-test を用い、危険率 5% 以下 ($p < 0.05$) を有意と判定した。

2. 実験成績

1) 1 週生存率と肝流入血行遮断の許容限界

対照とした D 群では全例減黄術後 7 日間生存し、犠牲剖検を行った。また正常犬に対する肝流入血行遮断のみの E 群における 1 週生存率は、E-a 群：肝動脈永久遮断 10 例中 7 例 (70%)、E-b 群：門脈 30 分遮断 10 例中 8 例 (80%)、E-c 群：肝動脈・門脈同時 20 分遮断 10 例中 7 例 (70%) であった。これに対し閉塞性黄疸における肝流入血行遮断兼減黄術をみると A 群では、黄疸 2 週群に対する肝動脈遮断後の 1 週生存率は 1 時間遮断 6 例中 5 例 (83%)、2 時間遮断 9 例中 6 例 (67%) で、3 時間遮断では全例 3 日以内に死亡し、肝動脈遮断の許容時間は 2 時間であった。一方、黄疸 3 週群に対する肝動脈遮断後の 1 週生存率は 1 時間遮断 8 例中 6 例 (75%) であったが、2 時間及び 3 時間遮断ではいずれも 24 時間以内の早期に死亡しており、肝動

脈遮断の許容時間は 1 時間であり、黄疸 2 週での遮断許容時間より更に短かった。B 群についてみると、黄疸 2 週群に対する門脈遮断後の 1 週生存率は 10 分遮断で 8 例中 6 例 (75%)、20 分遮断 9 例中 6 例 (67%) であったが、30 分遮断では 5 例いずれも 3 日以内に死亡しており門脈遮断の許容時間は 20 分であって E-b 群の正常犬 30 分門脈遮断に比し許容時間は短かった。一方、黄疸 3 週群に対する門脈遮断後の 1 週生存率は、10 分遮断 8 例中 5 例 (63%) で、20 分遮断や 30 分遮断では 7 日生存例はなく、黄疸 2 週群に対する門脈遮断時間よりもその許容時間は更に短かった。C 群では黄疸 2 週群に対する肝動脈・門脈同時遮断後の 1 週生存率は 5 例中 5 例 (100%)、10 分遮断 8 例中 6 例 (75%) であったが、20 分遮断では全例 3 日以内に死亡しており、その許容限界は 10 分であった。一方、黄疸 3 週群に対する肝動脈・門脈同時遮断後の 1 週生存率は 5 分遮断 8 例中 6 例 (75%) であったが、10 分遮断や 20 分遮断ではいずれも 3 日以内に死亡しておりその許容限界は 5 分であった (表 1)。

2) 死因と肝広範壊死の発生

対照とした正常犬に対する肝流入血行遮断のみの E 群中、E-a 群の肝動脈永久遮断では 3 例が術後 2 日以内の早期に呼吸不全を伴って意識の回復がみられないまま死亡しており、また E-b 群の門脈 30 分遮断では 2 例が、E-c 群の肝動脈・門脈同時 20 分遮断では 3 例がいずれも腹部内臓の著明なうっ血により術後 2 日以内に死亡した。しかるに本研究では各群ともすべて抗

表 2. 肝広範壊死の発生率（死亡例）

	黄疸作成後期間 (週)	肝流入血行遮断時間と肝広範壊死発生率 (%)		
		1 時間	2 時間	3 時間
A 群 肝動脈遮断兼減黄術	2	0/1 (0)	2/3 (67)	4/5 (80)
	3	1/2 (50)	3/5 (60)	4/5 (80)
B 群 門脈遮断兼減黄術	2	10分	20分	30分
		0/2 (0)	0/3 (0)	0/5 (0)
	3	0/3 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)
C 群	2	5 分	10分	20分
		—	2/2 (100)	5/5 (100)
肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術	3	0/2 (0)	4/5 (80)	3/3 (100)
D 群 減黄術のみ	2	—		
	3	—		
E 群 肝流入血行遮断のみ		E-a 肝動脈永久遮断	E-b 門脈30分遮断	E-c 肝動脈・門脈同時20分遮断
		0/3 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)

生物質を投与しておりこれら死亡例にはいずれも全肝の50%以上に及ぶ広範な肝壊死は認められず、7日間生存の犠牲剖検例でも肝広範壊死の発生は認められなかった。

一方、閉塞性黄疸における肝流入血行遮断兼減黄術後死亡例をみると、A群では黄疸2週群で肝動脈2時間遮断3例中2例(67%)、3時間遮断5例中4例(80%)、黄疸3週群では肝動脈1時間遮断2例中1例(50%)、2時間遮断5例中3例(60%)、3時間遮断5例中4例(80%)にそれぞれ全肝の50%以上の肝広範壊死を認め、かつ急性胃潰瘍の発生を黄疸2週群の2時間遮断3例中1例(33%)、3時間遮断5例中3例(60%)、黄疸3週群の1時間遮断2例中1例(50%)、2時間遮断5例中2例(40%)、3時間遮断5例中3例(60%)に認め、対照とした E-a 群の正常犬肝動脈永久遮断群の成績と大きな差を示しており、黄疸肝では抗生物質を投与していても、例え一時的な肝動脈遮断であっても肝広範壊死を来して致死的となることを示している。一方7日間生存の犠牲剖検例では肝広範壊死の発生はなく、黄疸3週群の肝動脈1時間遮断の1例に約20%の壊死巣を認めたのみであった。

B群では胆道閉塞期間や門脈遮断時間に関係なく対照とした E-b 群の門脈遮断と同様肝広範壊死を認めたものは1例もなかったが、死亡例では著明な腹部内臓の splanchnic pooling を認めた。一方B群における7日間生存例の犠牲剖検所見では splanchnic pooling の所見は軽微であった。

C群の肝動脈・門脈同時遮断の死亡例では黄疸2週群で10分遮断の2例、20分遮断の5例それぞれ全例が3日以内に死亡し、いずれも腹部内臓のうっ血と肝広範壊死を認め、更に黄疸3週群では5分遮断の2例、10分及び20分遮断のそれぞれ5例及び3例がいずれも3日以内に死亡し、このうち肝広範壊死は5分遮断の2例では認められなかったが、10分遮断の5例中4例(80%)、20分遮断の全例に認められており、肝動脈・門脈同時遮断では遮断時間が短くても死亡率が高く、対照とした正常犬に対する肝動脈・門脈同時遮断の E-c 群や閉塞性黄疸における門脈遮断兼減黄術のB群の成績とも大きな差を示した。一方、C群においても7日生存例の犠牲剖検では splanchnic pooling を示したものはなく、肝広範壊死巣も認められなかった(表2)。

3) 肝機能検査成績

肝流入血行遮断の減黄効果に及ぼす影響を明らかにする為に、閉塞性黄疸肝に対する肝流入血行遮断兼減黄術後7日間生存例、すなわちA群では黄疸2週群の肝動脈1時間並びに2時間遮断例 (n=5, n=6)、黄疸3週群では1時間遮断例 (n=6) について、B群では黄疸2週群の門脈10分並びに20分遮断例 (n=6, n=6)、黄疸3週群では10分遮断例 (n=5) について、更にC群では黄疸2週群の肝動脈・門脈同時遮断5分並びに10分遮断例 (n=5, n=6)、黄疸3週群の5分遮断例 (n=6) について肝機能の変動や減黄効果を検索し、対照としたD群及びE群と比較検討した。

①血清 total bilirubin (T. Bil) (図1, 2, 3)

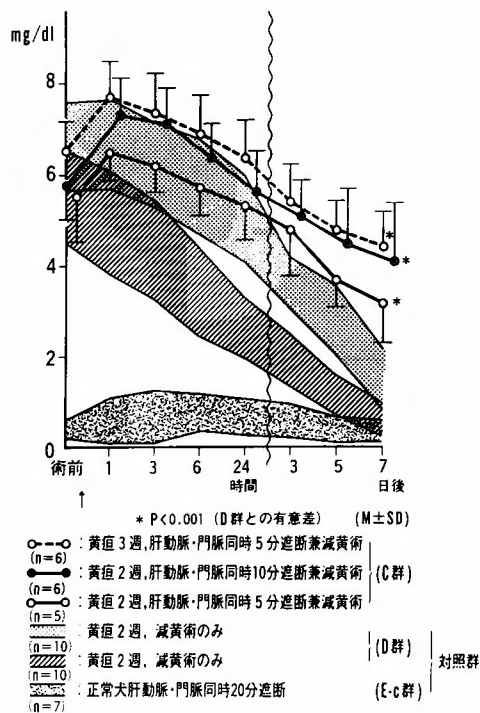


図3. 肝動脈・門脈同時遮断(↑)後の血清総ビリルビン値の変化

し、7日目ではそれぞれ 0.9 ± 0.5 mg/dl, 1.1 ± 0.7 mg/dl, 1.7 ± 0.5 mg/dl とA群の肝動脈遮断兼減黄術よりも良好な回復を示し、かつD群のそれぞれ黄疸2週目及び3週目減黄術のみとの間に有意差を認めなかった。また黄疸3週群では門脈10分遮断でも黄疸2週群に比し遷延していた。

C群では、黄疸2週群の肝動脈・門脈同時5分及び10分遮断、更に黄疸3週群の5分遮断で遮断直前のT. Bil 値はそれぞれ 5.5 ± 1.0 mg/dl (n=5), 5.7 ± 0.8 mg/dl (n=6), 6.5 ± 0.6 mg/dl (n=6)であったが、肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術後はいずれも1時間目に 6.4 ± 0.6 mg/dl, 7.3 ± 0.8 mg/dl, 7.7 ± 0.8 mg/dl と最高値を示した後低下し、7日目ではそれぞれ 3.2 ± 0.8 mg/dl, 4.0 ± 1.2 mg/dl, 4.3 ± 0.7 mg/dl とA群やB群よりも明らかに高値をとって (いずれも $p < 0.05$) 黄疸は遷延し、D群のそれぞれ2週目及び3週目減黄術のみに比べても有意 ($p < 0.001$) に高値を示した。

②血清 GPT 値 (図4, 5, 6)

i) 対照群D群では閉塞性黄疸作成前の血清 GPT 値

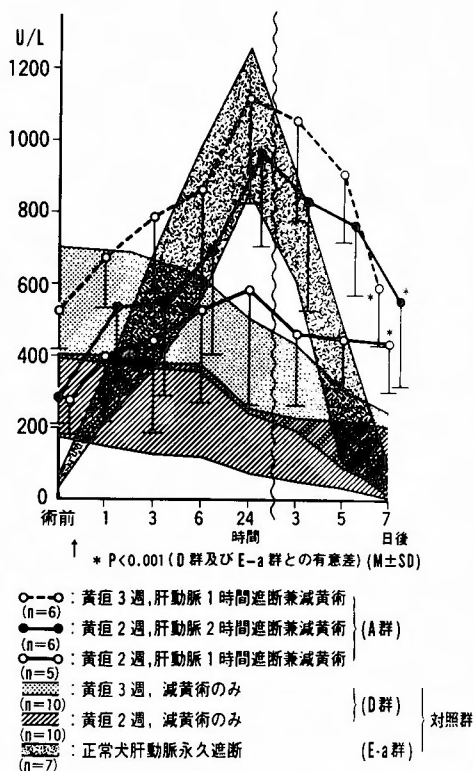


図4. 肝動脈遮断(↑)後の血清 GPT 値の変化

は 46.7 ± 9.6 U/L (n=10) で、黄疸作成後1週、2週及び3週ではそれぞれ 166.1 ± 97.0 U/L (n=10), 287.5 ± 115.5 U/L (n=10), 552.8 ± 156.3 U/L (n=10) と著明に上昇したが、減黄後7日目では黄疸2週群及び3週群でそれぞれ 106.7 ± 100.5 U/L (n=10), 142.9 ± 109.8 U/L (n=10) と改善した。正常犬の肝流入血行遮断 (E群) では E-a, E-b, E-c 各群いずれも血行遮断24時間後に最高値を示し、E-a 群: 肝動脈永久遮断 1065.2 ± 200.5 U/L (n=7), E-b 群: 門脈30分遮断 107.8 ± 98.2 U/L (n=8), E-c 群: 肝動脈・門脈同時20分遮断 366.7 ± 86.8 U/L (n=7) であったが、その後低下し7日目にはそれぞれ 78.6 ± 55.9 U/L (n=7), 97.5 ± 87.8 U/L (n=8), 65.2 ± 36.8 U/L (n=7) に改善した。

ii) 閉塞性黄疸における肝流入血行遮断兼減黄術群:

A群では黄疸2週群の肝動脈1時間及び2時間遮断、更に黄疸3週群の1時間遮断の各群において、遮断直前は 280.2 ± 100.0 U/L (n=5), 274.3 ± 96.7 U/L (n=6), 575.4 ± 144.2 U/L (n=6) であったが、いずれ

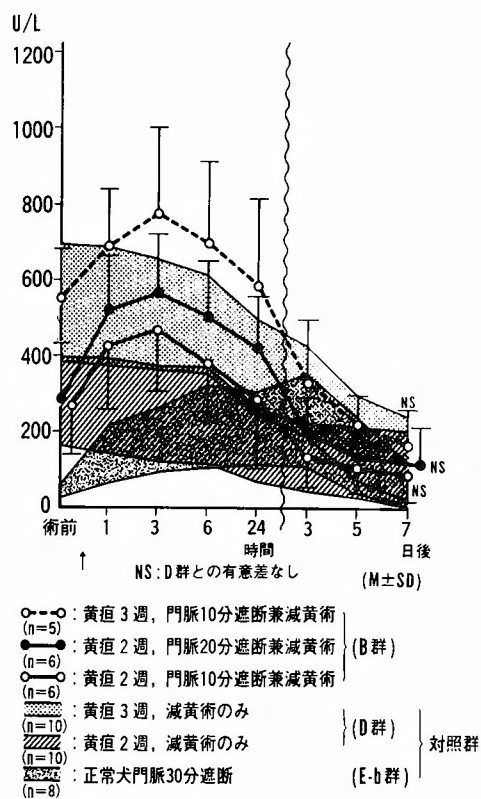


図5. 門脈遮断(↑)後の血清GPT値の変化

も肝動脈遮断兼減黄術後24時間目に 586.2 ± 330.2 U/L, 968.5 ± 257.6 U/L, 1132.0 ± 288.6 U/L と最高値を示し、後二者では E-a 群の肝動脈永久遮断との間に有意差はなかったが、減黄後7日目でもそれぞれ 446.7 ± 140.0 U/L, 565.5 ± 234.3 U/L, 605.7 ± 166.6 U/L と D 群のそれぞれ2週目及び3週目減黄術のみ、及び正常犬肝動脈遮断の E-a 群に比し有意 ($p < 0.001$) に回復が遷延した。

門脈遮断の B 群では黄疸2週群の10分及び20分遮断、更に黄疸3週群の10分遮断で門脈遮断直前の値はそれぞれ 273.3 ± 133.2 U/L, (n=6), 294.3 ± 146.3 U/L (n=6), 553.3 ± 140.7 U/L (n=5) であり、門脈遮断兼減黄術後は減黄術のみの D 群のそれぞれに比しやや高値をとって推移したが、いずれも回復は良好であり、また7日目の成績は E-b 群の正常犬門脈30分遮断との間に有意差はなかった。

C 群では黄疸2週群の肝動脈・門脈同時5分及び10分遮断、更に黄疸3週群の5分遮断では遮断直前はそれぞれ 271.4 ± 99.5 U/L (n=5), 283.4 ± 110.4 U/L

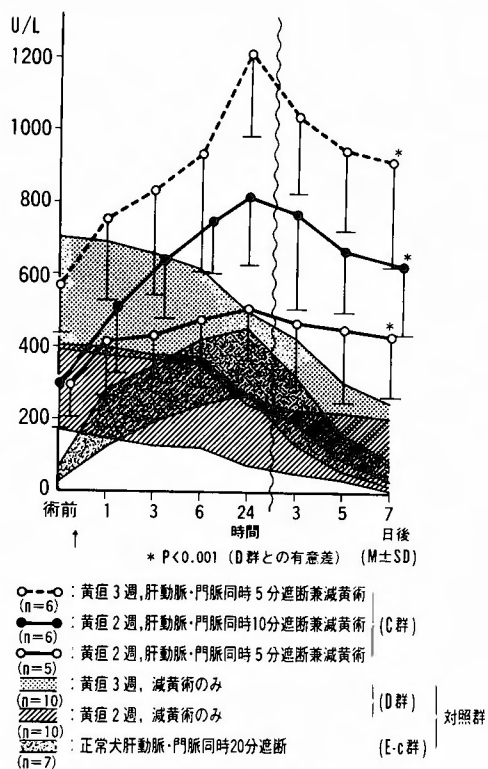


図6. 肝動脈・門脈同時遮断(↑)後の血清GPT値の変化

(n=6), 570.1 ± 161.4 U/L (n=6) であったが、肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術後24時間目にそれぞれ 512.3 ± 144.9 U/L, 822.6 ± 189.0 U/L, 1225.0 ± 228.4 U/L と最高値を示し、かつ後二者では E-c 群の正常犬肝動脈・門脈同時遮断20分の 366.7 ± 86.8 U/L に比し有意 ($p < 0.001$) に高値であり、遮断後7日目でも 443.1 ± 155.5 U/L, 634.2 ± 189.9 U/L, 927.1 ± 295.3 U/L と D 群のそれぞれ2週目及び3週目減黄術のみや正常犬肝動脈・門脈20分遮断の E-c 群に比し有意 ($p < 0.001$) に高かった。

③減黄率b値(図7)

閉塞性黄疸における肝流入血行遮断兼減黄術後の減黄効果を減黄率b値でみると、黄疸2週群では A 群の肝動脈1時間遮断 -0.134 ± 0.025 , 2時間遮断 -0.125 ± 0.017 , B 群の門脈10分遮断 -0.283 ± 0.113 , 20分遮断 -0.246 ± 0.097 , C 群の肝動脈・門脈同時5分遮断 -0.085 ± 0.044 , 10分遮断 0.059 ± 0.036 であった。特に A 群, C 群では対照とした D 群の2週目減黄術のみの -0.303 ± 0.051 に比し有意 ($p <$

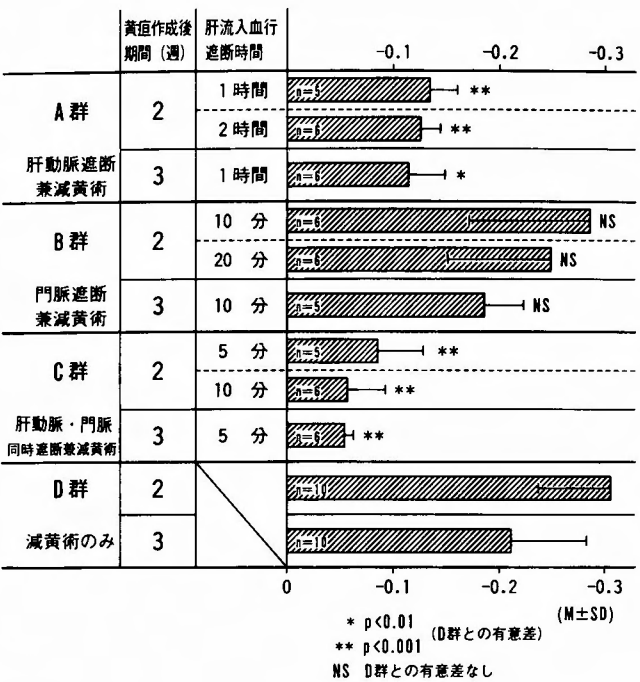


図7. 減黄率 b 値

0.001) に不良であり、また A, B, C 各群とも遮断時間が長い程減黄効果は不良であった。一方黄疽3週群では D 群: -0.210 ± 0.072 , A 群の肝動脈1時間遮断: -0.115 ± 0.034 , B 群の門脈10分遮断: -0.184 ± 0.038 , C 群の肝動脈・門脈同時5分遮断: -0.058 ± 0.007 であって、黄疽2週群に比し遮断時間が同じであっても、減黄効果は著しく不良であり、またこれらの減黄効果は D 群に比し C 群が最も不良であって、肝動脈遮断の A 群がこれに次ぎ、いずれも D 群に比し有意に ($p<0.001$, $p<0.01$) 不良であったが、門脈遮断の B 群では D 群との間に有意差はなく、門脈遮断の影響が最も少なかった。

④血清総胆汁酸 (TBA) (図 8, 9, 10, 11)

i) 対照群: D 群では黄疽作成前の正常犬における TBA 値は $5.0 \pm 3.3 \mu\text{M/L}$ ($n=10$) であり、黄疽作成1週目、2週目及び3週目でそれぞれ $189.2 \pm 44.2 \mu\text{M/L}$ ($n=10$), $223.8 \pm 57.7 \mu\text{M/L}$ ($n=10$), $312.6 \pm 128.8 \mu\text{M/L}$ ($n=10$) と上昇したが、黄疽2週群及び3週群の減黄術後7日目ではそれぞれ $6.6 \pm 3.6 \mu\text{M/L}$, $7.8 \pm 4.3 \mu\text{M/L}$ と正常範囲にまで低下した。特に黄疽2週群、3週群ともに減黄術施行後24時間目で TBA 値はそれぞれ $41.3 \pm 25.7 \mu\text{M/L}$, 48.7 ± 23.1

$\mu\text{M/L}$ と減黄直前の値の $1/5 \sim 1/7$ と著明に改善が認められた。正常犬に対する肝流入血行遮断 (E 群) ではいずれも TBA 値の有意の変化は認められずほぼ正常範囲を推移した。

ii) 閉塞性黄疽における肝流入血行遮断兼減黄術群:

A 群では黄疽2週群の肝動脈1時間遮断 ($n=5$) で肝動脈遮断直前は $207.6 \pm 40.3 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、肝動脈遮断兼減黄術後24時間目には $45.3 \pm 22.7 \mu\text{M/L}$ まで低下し、以後再び上昇して7日目には $49.1 \pm 23.5 \mu\text{M/L}$ と D 群の2週目減黄術のみに比し有意 ($p<0.001$) に高値を示し、2時間遮断 ($n=6$) でも遮断前では $220.3 \pm 57.6 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、肝動脈遮断兼減黄術後24時間目には $56.6 \pm 34.4 \mu\text{M/L}$ と一旦低下したが、その後やや上昇し、7日目には $122.1 \pm 46.5 \mu\text{M/L}$ と D 群に比し有意 ($p<0.001$) に高値をとり TBA 値の改善は遷延した。一方、黄疽3週群の肝動脈1時間遮断 ($n=6$) では、遮断前は $300.7 \pm 102.4 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、肝動脈遮断兼減黄術後24時間目に $76.9 \pm 56.5 \mu\text{M/L}$ まで改善したが、黄疽2週群の成績と同様その後上昇して7日目には $188.9 \pm 98.9 \mu\text{M/L}$ と高値をとり、D 群の3週目減黄術のみに比し有意 ($p<0.001$) に高値を示した。

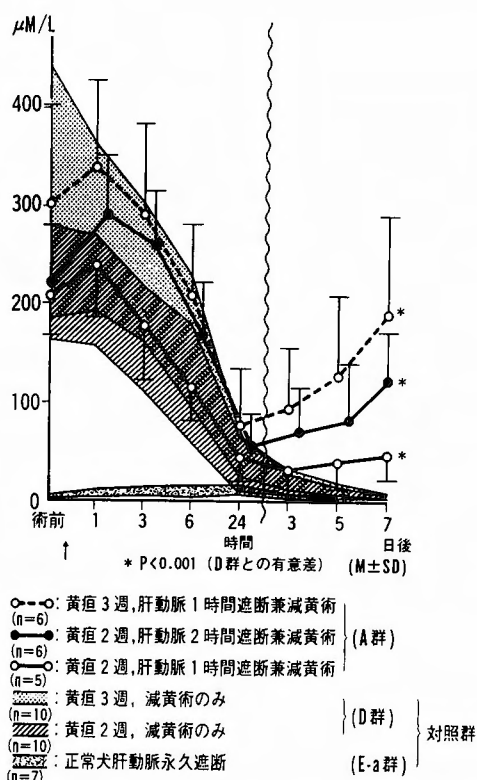


図8. 肝動脈遮断(↑)後の血清総胆汁酸値の変化

B群では黄疸2週群の門脈10分遮断 ($n=6$) で、遮断前では $215.0 \pm 45.2 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、門脈遮断兼減黄術後24時間目に $43.0 \pm 12.3 \mu\text{M/L}$ 、7日目には $9.70 \pm 6.80 \mu\text{M/L}$ と低下し、20分遮断 ($n=6$) でも遮断前では $220.0 \pm 65.3 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、門脈遮断兼減黄術後24時間目で $50.6 \pm 21.0 \mu\text{M/L}$ 、7日目には $10.0 \pm 5.50 \mu\text{M/L}$ と低下し、D群の2週目減黄術のみに比しその回復は術後6時間までは有意差を認めたがその後は差を認めなかった。また黄疸3週群門脈10分遮断 ($n=5$) でも同様の傾向を示し、7日目には $12.3 \pm 6.43 \mu\text{M/L}$ と低下し、D群の3週目減黄術のみとの間に有意差は認められなかった。これらの変化はA群の肝動脈遮断兼減黄術における変化とは大きな差があり、肝動脈遮断群に認められた様な24時間以後のTBA値の再上昇は門脈遮断群では認められなかった。

C群では黄疸2週群の肝動脈・門脈同時5分遮断 ($n=5$) 及び10分遮断 ($n=6$) で、TBA値は遮断前では

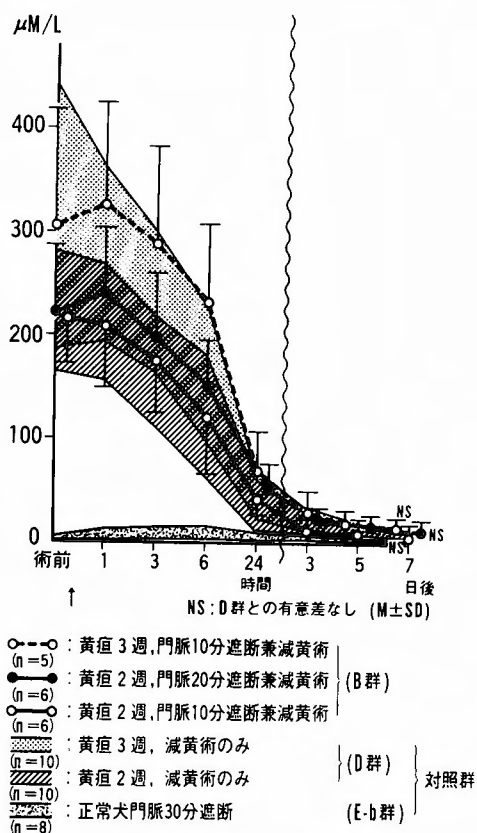


図9. 門脈遮断(↑)後の血清総胆汁酸値の変化

それぞれ $207.5 \pm 52.6 \mu\text{M/L}$ 、 $217.4 \pm 42.3 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術後24時間目にはそれぞれ $61.3 \pm 38.4 \mu\text{M/L}$ 、 $76.8 \pm 44.3 \mu\text{M/L}$ 、まで低下したものの、以後いずれも再上昇が認められ、7日目にはそれぞれ $98.0 \pm 45.0 \mu\text{M/L}$ 、 $110.3 \pm 56.7 \mu\text{M/L}$ とD群の2週目減黄術のみに比し有意 ($p<0.001$) に高値を示した。また黄疸3週群の5分遮断 ($n=6$) でも同様に遮断前は $295.0 \pm 130.2 \mu\text{M/L}$ と上昇していたが、肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術後24時間目には $88.3 \pm 46.7 \mu\text{M/L}$ まで改善したが7日目には $177.7 \pm 67.0 \mu\text{M/L}$ と著明な再上昇を認め、D群の3週目減黄術のみに比し有意 ($p<0.001$) に高値を示した。すなわちTBA値はA群及びC群のいずれも肝動脈を遮断した群で遮断後24時間目以後に再上昇のみられたことが特徴的でありかつ以後の改善を認めなかった。

一方各群の早期死亡例、特に術後3日以内の死亡例

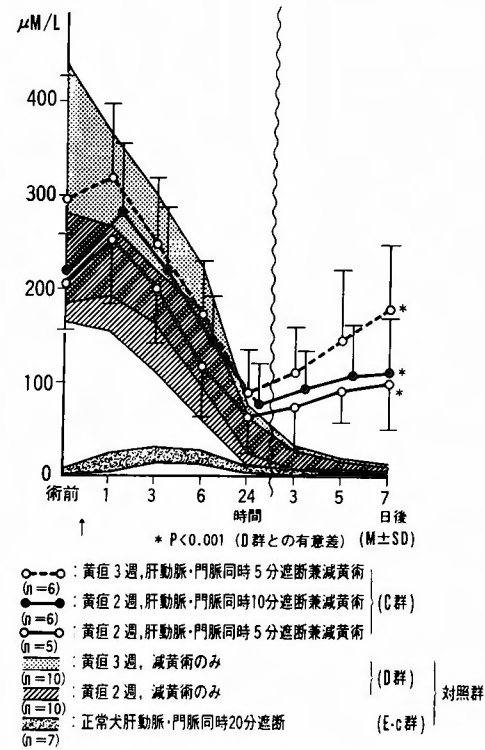


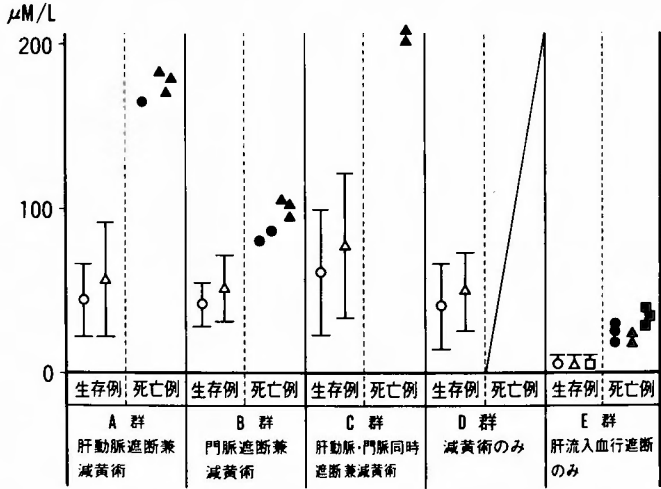
図10. 肝動脈・門脈同時遮断(↑)後の血清総胆汁酸値の変化

の各種肝機能検査成績と7日間生存例のそれとを対比しても予後判定に有用な結果は得られなかった。しかるにこれを血清 TBA 値でみると特に術後24時間目の TBA 値は早期死亡例ではいずれも7日間生存例に比べ高値を示し、なかでも閉塞性黄疸における肝流入血行遮断群中肝広範壊死を認めたA群及びC群の死亡例ではいずれも 150 μ M/L 以上を示し、生存例の24時間目の値の2倍以上に上昇していた。正常肝に対する肝流入血行遮断のE群では死亡例でも肝の広範な壊死は認められず、TBA 値も 50 μ M/L 以下であって閉塞性黄疸下肝流入血行遮断の予後の指標として24時間目の血清 TBA 値の測定は極めて有用であった。

3) 組織学的所見 (写真1, 2)

D群の黄疸2週群及び3週群で、減黄直前の肝には小葉中心域の毛細胆管内及び細胆管内に胆汁のうっ滞が認められ、減黄術後7日目でもこれが明らかに認められたが細胆管レベルでは改善していた。

肝流入血行遮断を行った各群の7日生存例の犠牲剖検では、肝動脈遮断兼減黄術のA群及び肝動脈・門脈同時遮断兼減黄術のC群で中心静脈、及び類洞のうっ血拡張像が認められたが、特にC群で著明であって、肝細胞内における胆栓形成が著しく、更に細胆管内の胆汁うっ滞像も残存していた。一方、肝以外の所見については、門脈遮断を行ったB群や肝動脈・門脈同時



生存例(○△□): 7日間生存例 死亡例(●▲■): 3日以内死亡例 (M $\pm$ SD)

A群 ○●1時間遮断 △▲2時間遮断 B群 ○●10分遮断 △▲20分遮断
C群 ○●5分遮断 △▲10分遮断 D群 ○●黄疸2週減黄 △▲黄疸3週減黄
E群 ○●肝動脈永久遮断 △▲門脈30分遮断 □■肝動脈・門脈同時20分遮断

図11. 肝流入血行遮断後24時間目の血清総胆汁酸値
—黄疸2週群での生存例と死亡例の対比

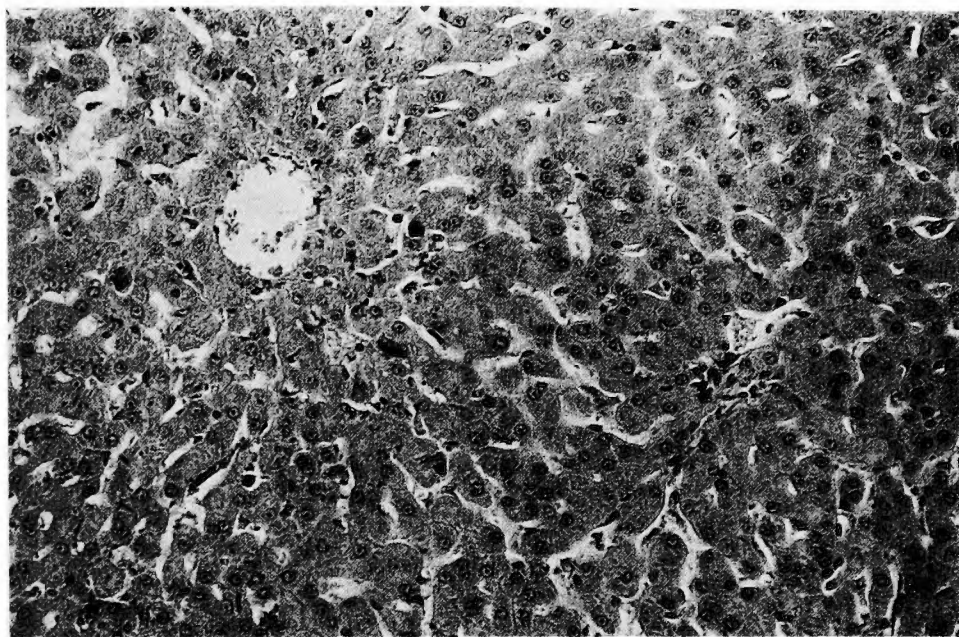


写真 1. 黄疸 2 週, 肝動脈・門脈同時10分遮断 (C 群) 遮断後 7 日目犠牲剖検
中心静脈のうっ血, 拡張及び胆栓形成を認める. (×200)

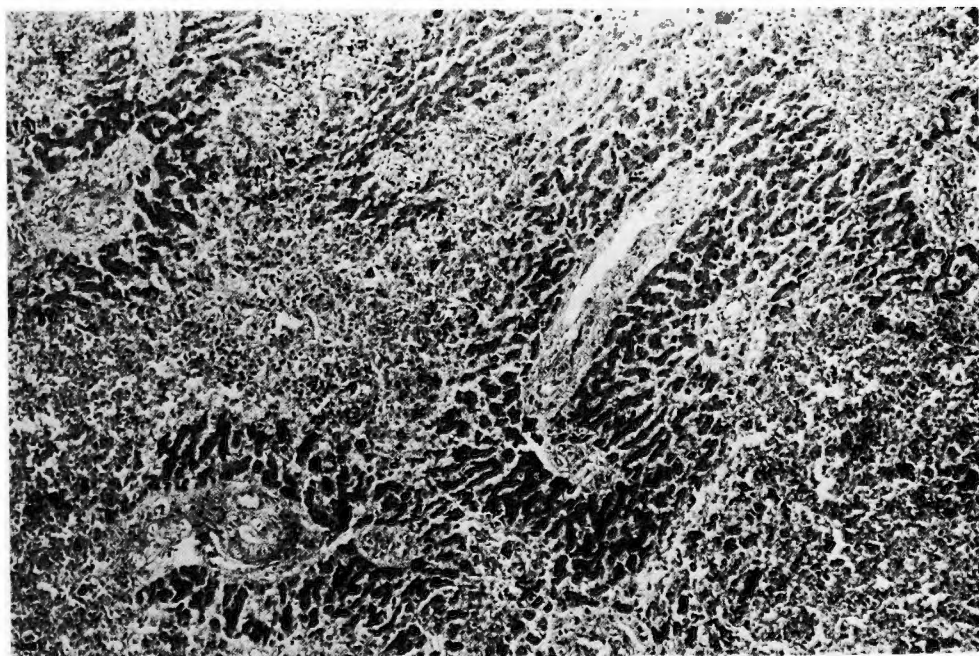


写真 2. 黄疸 3 週, 肝動脈・門脈同時20分遮断 (C 群) 遮断後 2 日目死後剖検
肝広範壊死を認める. (×100)

遮断のC群では腹水が少量認められた以外、各群に心肺腎や消化管の異常は認められなかった。

早期死亡例では特にA群及びC群の肝動脈遮断、あるいはこれを併施した群の死亡例に肝細胞の広範な壊死像が認められたが、7日間生存例の犠牲剖検ではこれらの変化は軽微であった。

3. 考 察

実験的に犬では正常肝の肝動脈、胃十二指腸動脈、右胃動脈のいわゆる3肝動脈³⁾を結紮する肝動脈永久遮断を行ってもペニシリン10万単位を遮断直後に1回腹腔内あるいは筋肉内に注入すれば²²⁾半数以上が長期生存し、また門脈完全遮断では常温で30分、更に肝動脈・門脈同時遮断では常温下20分がそれぞれの遮断許容限界として報告されている^{8,18,19)}。しかるに閉塞性黄疸における肝流入血行の遮断許容限界を検討した報告はなく、本研究では犬に胆嚢摘出、総胆管結紮切離を施行して閉塞性黄疸を作成し、これに肝流入血行遮断と減黄術を行って、その許容限界並びに減黄効果に及ぼす影響につき検討した。1週生存率から各種の肝流入血行遮断の許容限界をみると、肝動脈遮断では黄疸2週目で2時間遮断、黄疸3週目で1時間遮断、門脈遮断では黄疸2週目で20分遮断、黄疸3週目で10分遮断、肝動脈・門脈の同時遮断では黄疸2週目で10分遮断、黄疸3週目で5分遮断がそれぞれ許容限界であり、いずれの遮断でも胆道閉塞期間が長くなる程遮断許容時間は有意に短縮しており、正常肝に対する肝流入血行遮断の成績よりも明らかに不良であった。死因をみると閉塞性黄疸に対する門脈遮断(B群)では腹腔内臓器の著明なうっ血による死亡例が殆どであり肝壊死は1例も認められなかったのに対し、肝動脈遮断群(A群)及び肝動脈・門脈同時遮断群(C群)では、胆道閉塞期間や血行遮断時間が長い程肝広範壊死を高率に発生して死亡した。すなわち閉塞性黄疸における肝流入血行遮断は正常肝に対するそれよりも明らかに危険である。特に本研究では抗生物質投与下で、正常肝に対する肝動脈遮断(E-a群)では肝の広範壊死の発生はみられなかったのに対し、閉塞性黄疸においては肝動脈遮断により高率に肝広範壊死を発生してこれが死因となっていた。

Ohlsson ら¹⁶⁾は犬に閉塞性黄疸を作成すると、3～6週後には門脈一下大静脈短絡が発達し、肝への門脈血流が減少して肝の血流支配は肝動脈血流が優位になると述べており、また Doppman ら¹⁾も閉塞性黄疸では肝内胆管が拡張することにより肝内門脈枝が圧迫を

受け門脈血流の減少を来し、肝は肝動脈血流支配が優位になると報告しており、門脈血流の減少した黄疸肝に対して肝動脈血流を遮断すると黄疸肝に著しい悪影響を与えることになるものと思われる。すなわち Doppman ら¹⁾及び Hoevels ら²⁾は実験的並びに臨床的に閉塞性黄疸下で肝動脈末梢の塞栓を行うと急性の肝腫大、肝機能障害及び肝の巣状壊死を来し致命的であると報告しており、我々も閉塞性黄疸の存在下で腹腔動脈撮影を行うと肝動脈血流の一時的阻血を来し減黄効果に悪影響を及ぼすことを報告した¹⁷⁾。一方門脈遮断についてみると腹部内臓の著明なうっ血が大きな問題点となる。Kitagawa⁵⁾は正常犬の門脈遮断に際し、De Baake型ポンプを用いて体外回路を通じて門脈血を系統静脈に戻して内臓うっ血を除去してやり、特に回路内を選択的にヘパリン化しておくことと300分の遮断にも耐えることを報告しており、また中尾ら¹²⁾はヘパリン化チューブを用いて門脈血を大腿静脈にシャントさせ臨床的に脾臓癌に対して門脈合併切除を行っており、更に三村ら⁹⁾は最近上腸間膜静脈にヘパリン化チューブを挿入しこれを臍静脈を介して左門脈枝にバイパスする方法を用いて胆道癌に対し肝十二指腸間膜全切除を行っている。また肝動脈遮断に門脈遮断を併施した場合には、肝流入血行遮断の許容時間は極めて短縮される。水本¹⁰⁾は犬の肝70%領域の肝動脈、門脈の同時部分遮断を行うと、全例が48時間以内に死亡し、その遮断許容時間は1時間であったが、胆管枝も同時に結紮した場合には更にその成績は不良となることを報告しており、真辺ら⁶⁾は家兎肝20%領域の肝動脈、門脈、胆管を一括して結紮すると24時間後に肝壊死の発生が認められ、この際腹部内臓のほか腎、心、副腎、脳の血流は著明に減少したと述べている。すなわち門脈血流の減少している閉塞性黄疸の存在下では、短時間でも肝動脈の遮断を加えることは極めて危険である。

次に閉塞性黄疸下肝流入血行遮断後の肝機能の変動をみると、減黄術のみのD群に比し、肝流入血行遮断を併施した群ではいずれも血清 T. BIL, GPT 及び減黄率b値などの改善は有意に不良であったが、特に肝動脈・門脈同時遮断のC群では減黄効果は最も不良であり、次に肝動脈遮断のA群が不良であって、かつ胆道閉塞期間や血流遮断時間が長い程不良であった。これら両群の血清 TBA 値の変化をみると、血流遮断後24時間目以後に両群とも著明な再上昇が認められ、特に血流遮断後3日目以内の早期死亡例では生存例に比し24時間目の TBA 値が有意に高値を示しており、

かつ TBA 値の上昇は黄疸存在下における肝動脈あるいは肝動脈・門脈同時遮断後の肝広範壊死をよく反映しており、TBA の測定は黄疸肝に対する血流遮断後の減黄効果や予後を判定する上で有用な指標になるものと考えられた。すなわち胆汁酸の測定は肝移植における移植片の肝機能を早期に知る上で有用な指標であると報告されており^{4,23)}、更に渡辺ら²⁴⁾は肝細胞癌に対する経カテーテル動脈塞栓術後の血清 TBA 値の上昇例は予後が不良であることを報告しており、血清の TBA 値は虚血性変化の及ぶ場合の肝の機能を判定する鋭敏な検査法と考えられるが、劇症肝炎などの肝広範壊死においても TBA は上昇しており¹⁵⁾、これらは高度肝機能障害に由来する胆汁酸処理能力の低下によるものと考えられる。しかるに、本研究で黄疸肝の肝動脈遮断や肝動脈・門脈同時遮断後に一時的な TBA 値の低下とその後の再上昇がみられ、その機序については更に胆汁酸分画の測定を含め種々の角度から追及する必要があるが、本研究で示された如く門脈遮断のみではこのような現象はみられず黄疸肝の肝動脈虚血障害の特徴的所見と考えられた。すなわち減黄術のみの場合と比較して閉塞性黄疸肝に対する肝動脈遮断、あるいは肝動脈・門脈同時遮断は減黄術後も黄疸の遷延をもたらし、肝細胞に対する障害及び細胆管レベルでの胆汁うっ滞像が著明に認められたが、これらの変化を血清の TBA 値が鋭敏に表現し予後の指標として有用であった。これらの病態の解明には最近注目されている虚血性肝障害及び再環流後の肝障害の主体をなすフリーラジカル反応⁷⁾についても今後更に検討をしていく必要があるものと思われる。

結 語

雑種成犬を用い胆嚢摘出、及び総胆管結紮切離を行って閉塞性黄疸を作成し、2週または3週後に再開腹して総胆管十二指腸吻合による減黄術を施行し、同時に全肝領域の肝動脈遮断(A群)、門脈遮断(B群)、あるいは肝動脈・門脈同時遮断(C群)を行って、減黄術のみの群(D群)や正常犬に肝流入血行遮断のみを行った群(E群)を対照として、それぞれの1週生存率からみた遮断許容限界を検索するとともに肝流入血行遮断の減黄効果に及ぼす影響につき検索し、以下の結果を得た。尚いづれの群にも抗生物質を投与した。

1) 閉塞性黄疸における肝流入血行遮断の許容限界：肝動脈遮断では黄疸2週目で2時間遮断、黄疸3週目では1時間遮断であり、門脈遮断では黄疸2週目で20

分遮断、黄疸3週目では10分遮断、肝動脈・門脈同時遮断では黄疸2週目で10分遮断、黄疸3週目では5分遮断であって、肝動脈・門脈同時遮断が最も短かく、かついづれも胆道閉塞期間が長くなると遮断許容時間は短縮した。

2) 早期死亡例の剖検所見：門脈遮断では肝壊死の発生を認めなかったが、腹腔内諸臓器の著明な splanchnic pooling が認められた。肝動脈遮断あるいは肝動脈・門脈同時遮断では胆道閉塞期間が長い程、また血行遮断時間が長い程高率に肝広範壊死の発生を認めたのに対し、正常犬に同様に肝流入血行遮断を行った対照群(E群)では肝広範壊死の発生はなく閉塞性黄疸下での肝血行遮断の危険性が指摘された。

3) 肝機能検査：血清 T. Bil, GPT などの一般肝機能検査成績は減黄術のみを施行した対照群(D群)に比し、減黄術に肝動脈遮断(A群)や肝動脈・門脈同時遮断(C群)を併施したものでは回復が有意に不良であり、減黄効果も不良であった。これを血清 TBA 値にて検討した結果、特に血行遮断後3日以内の早期死亡例では7日生存例に比し術後24時間目の TBA 値が明らかに高値を示しており、これが予後を知るうえで有用な指標になるものと考えられた。

稿を終るにあたり御指導御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表するとともに御指導を頂いた三重大学第一外科野口孝助教授をはじめ、御協力頂いた研究室の諸先生に感謝致します。尚本論文の要旨は第83回日本外科学会総会(大阪)において発表した。

文 献

- 1) Doppman JL: The risk of hepatic artery embolization in the presence of obstructive jaundice. *Radiology* 143: 37-43, 1982.
- 2) Hoevens J, Nilsson U: Intrahepatic vascular lesions following nonsurgical percutaneous trans-hepatic bile duct intubation. *Gastrointest Radiol* 5: 127-135, 1980.
- 3) Huggins C, Post J.: Experimental subtotal ligation of the arteries supplying the liver. *Arch Surg* 35: 878-886, 1937.
- 4) 稲垣和郎, 住元一夫, 杉野圭三, 他: 犬肝移植における血中胆汁酸動態の検討。移植, 20: 125, 1985.
- 5) Kitagawa I: An experimental study on temporary portal or superior mesenteric-femoral vein bypass at the acute and complete interruption of the portal vein. *Arch Jpn Chir* 33: 178-219, 1964.
- 6) 真田忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: 肝部分壊死にお

- ける諸臓器血流変動. 日消外会誌 8: 466-471, 1975.
- 7) 丸林誠二, 土肥雪彦, 川崎 尚: 虚血肝とフリーラジカル. 肝胆膵, 16: 231-237, 1988.
- 8) Meissner K: Experimentelle Untersuchungen zur normothermen Ischämietoleranz der Leber bei der Versorgung von Leberläsionen mit Acrylkleber nach totaler Unterbrechung der Leberzirkulation. Langenbecks Arch Chir 333: 39-46, 1973.
- 9) 三村 久, 高倉範尚, 浜崎啓介, 他: 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. 手術, 40: 15-19, 1986.
- 10) 水本龍二: 肝膵胆道の外科 研究と臨床. 東京, 南江堂, p. 196, 1980.
- 11) 水本龍二, 横田 峻, 大沢二郎, 他: 肝切除と肝血行二重支配. 日本臨床, 31: 167-174, 1973.
- 12) 中尾昭公, 堀沢増雅, 末永昌宏, 他: 親水性ヘパリン化カテーテルによる門脈体循環バイパス法—その術式と安全性—. 人工臓器, 11: 962-965, 1982.
- 13) 中瀬 明: 肝膵胆道の外科 研究と臨床. 東京, 南江堂, p. 291, 1980.
- 14) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究. 日外会誌, 80: 931-940, 1979.
- 15) 小木曾和夫: 肝胆道疾患における胆汁酸動態(Ⅱ) 一劇症肝炎における血漿胆汁酸測定とその臨床的意義. 岐阜医紀, 30: 511-524, 1982.
- 16) Ohlsson EG, Rutherford RB, Bointnott JK, et al: Changes in portal circulation after biliary obstruction in dogs. Am J Surg 120: 16-22, 1970.
- 17) 岡田喜克, 野口 孝, 川原田嘉文, 他: 閉塞性黄疸におよぼす腹部血管撮影の影響. 日外宝函, 55: 573-584, 1986.
- 18) Oyanagi T: An experimental study on the interruption of the portal vein. Arch Jpn Chir 32: 506-523, 1963.
- 19) Raffucci FL: The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs. Surgery 33: 342-351, 1953.
- 20) Rienhoff WF: Ligation of the hepatic and splenic arteries in the treatment of portal hypertension with a report of 6 cases. Bull Johns Hopkins Hosp 88: 368-375, 1951.
- 21) 清水武昭, 吉田奎介, 武藤輝一: 減黄率b値よりみた閉塞性黄疸病型分類とその検討. 日外会誌, 80: 93-97, 1979.
- 22) Urabe H: The interruption of the arterial flow to the liver. An experimental study. Arch Jpn Chir 28: 1112-1126, 1959.
- 23) Visser JJ, Adri A. Bom-van Noorloos, Meijer S, et al: Serum total bile acids monitoring after experimental orthotopic liver transplantation. J Surg Res 36: 147-153, 1984.
- 24) 渡辺淳一, 有馬暉勝, 伊藤俊雄, 他: TAE 前後の血清胆汁酸濃度について. 日消誌80臨増抄録: 603, 1983.
- 25) 横井 一: 閉塞性黄疸における肝の形態的变化と減黄術後の可逆性—特に肝微細構造の定量的解析を中心とした実験的研究. 肝臓, 24: 1381-1391, 1983.