

氏 名 (本籍)	小 熊 信
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 2088 号
学位授与年月日	平成元年2月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
最 終 学 歴	昭和55年3月 新潟大学医学部医学科卒業
学 位 論 文 題 目	門脈塞栓術の基礎的検討

(主 査)

論文審査委員	教授 松野正紀	教授 森 昌造
	教授 大井龍司	

論文内容要旨

【目 的】

近年肝動脈塞栓術（TAE）は肝癌の姑息的治療法の1つとして広く行なわれているが、被膜内外の浸潤巣や娘結節、門脈内腫瘍栓などの微小病巣に対し効果は期待できない。最近これらの微小病巣に対し門脈塞栓術（TPE）をTAEと併用し、より高い効果を得る努力がなされつつあるが、TPEの基礎的検討を行なった報告は少ない。そこで今回著者はラットを使用してTPEの肝に与える影響をエネルギー代謝および組織血流の面から検討し、さらに経門脈性に肝に移植した肝癌モデルを用いて移植早期の微小肝癌に対するTPEの効果を検討したので報告する。

【方 法】

(1) 塞栓術の肝障害に関する基礎的検討。実験にはSD系雄性ラットを用いた。TPEの塞栓物質としては一過性の塞栓物質であるゲルフォームパウダー（GP）と永久塞栓物質であるシアノアクリレート（CA）を使用した。腸間膜根部の門脈本幹より27Gの長針にて穿刺し、針先を左外側区域まで進め、同部位を塞栓した。塞栓後経時的に塞栓葉、非塞栓葉の組織内adenine nucleotides（AN）を酵素法により同時に測定し、これよりenergy charge（EC）を算定した。同様の方法でTPE後電解式組織血流計を用いて経時的に塞栓葉、非塞栓葉の組織内血流量を測定した。次にラットの胃十二指腸動脈よりカニューレを肝左葉に挿入し、1.5mgのGPを用いて同区域のみのTAEを行なった。TAE直後、7日目、14日目にそれぞれTPEを施行し、肝組織内のECを測定し、TAEとTPEを異時性に併施した場合の肝障害度を検討した。またTPE後の病理組織学的検索を行なった。

(2) 微小肝癌に対するTPEの意義についての検討。実験には雄性のドンリュウラットを使用した。経門脈性に左外側区域のみに 5×10^5 個のAH66腹水肝癌細胞を移植し、移植後3日目に前述した方法によりGPを用いて左外側区域のみのTPEを施行した。測定項目としてTPE群、対照群の生存期間を求め、さらに血中のAFP値をRIA法にて経時的に測定した。

【結果および考察】

(1) TPE後の肝障害度。TPE後1, 2時間目には塞栓葉のECは対照群に比べ有意に低下し、CAにおいて低下はより著しかった。このようにTPE後早期の肝障害度は塞栓物質により影響を受けるものの、いずれも3時間後には回復が認められた。CA群では7日目に塞栓葉の著しい萎縮と非塞栓葉の代償性肥大が認められ、塞栓葉の肝組織内ANは低下していた。このよう

な現象はGP群では認められず、病理組織学的に7日目のGP群で血管壁と血栓との間に広い間隔が認められることから、GPは塞栓時間が短く塞栓効果も比較的緩徐であるためと考えられた。このことはGP群において1時間後に低下した肝組織血流が1日後にはすでに回復がみられることから裏付けられた。一方CA群ではTPE後1時間後に組織血流はGP群よりもより低下し、経時的に回復はみられるものの、7日後まで低下が持続した。しかしこの回復は肝動脈血流の代償性増加によるものではなく、門脈血の持続的遮断による肝の萎縮のために単位重量あたりの血流が相対的に増加したためと考えられた。TAE, TPE同時施行はもとより、TAE 7日後にTPEを行っても肝の広範な壊死を認めた。しかし両者間に14日のintervalをおくことにより肝壊死の所見を認めず、安全にTAE, TPEを併施することが可能であった。

(2) 微小肝癌に対するTPEの効果。経門脈性に肝に移植したAH66は類洞内に捕捉され、小病巣を形成した後急速に増大した。これにともない血中のAFP値も上昇し、ラットは最終的には癌死した。このモデルを使って移植3日後の早期の微小肝癌にTPEを施行したところ、対照群に比較して有意に生存期間の延長が認められた。また経時的に測定したAFP値はいずれの時期においてもTPE群で有意の低下がみられた。

【結 語】

TPEの肝障害は比較的軽度でありTAEと異時性に組み合わせて治療することが可能であることを実験的に示した。またTAEのみでは効果が期待できない門脈内移植肝癌細胞による微小病巣に対するTPEの抗腫瘍効果を明らかにした。TAEとTPEのそれぞれの特性を生かし、これらを併施することにより今後、切除不能肝癌の治療成績の向上が期待できるものと考えられた。

審査結果の要旨

近年肝動脈塞栓術（TAE）は肝癌の治療法の1つとして広く行なわれてきており、従来の姑息的な治療法に比べ良好な成績が報告されている。しかしTAEは被膜内外の浸潤巣や娘結節、門脈内腫瘍栓などの微小病巣に対しては効果が期待できず、これを認める症例では長期生存はきわめて困難な現状である。最近このような病巣に対しTAEに門脈塞栓術（TPE）を併用し、より高い治療効果を得る努力がなされつつあるが、TPEの基礎的検討を行なった報告は少ない。本論文はラットを用いてTPEの肝に与える影響をエネルギー代謝、および組織血流の面から検討し、さらに肝内転移による微小病巣モデルを用いてTPEの微小病巣に対する抗腫瘍効果について論じている。

いずれの塞栓物質を用いてもTPE後3時間という比較的短時間に肝障害は回復し、また組織血流の検討でもゲルフォームパウダーを使用することにより一旦低下した血流は1日後には回復がみられている。これらのことからTPEの肝に与える影響は一過性の塞栓物質を使用することにより比較的軽微であり、異時性にTAEと併用することが可能であることを示している。また本論文ではTAEとTPEを同時、7日、14日という具体的な期間を設定し、実際にTAE施行後TPEを異時性に併施している。その結果、非癌部の肝組織を温存するためには14日間の期間においてTAEとTPEとを併施することが必要であると結論づけている。このように14日間の期間をおくことによりTAEとTPEとを併施することが可能であることを示した基礎的な論文はほとんどみあたらない。一方、永久塞栓物質を使用した場合と一過性の塞栓物質を用いた場合とは肝障害度や血行動態が違っており、その結果永久塞栓物質を使用した場合には非塞栓葉に著しい代償性肥大が認められる。これまでも門脈枝を手術的に結紮することにより非結紮葉の代償性肥大がおきることは従来より指摘されていたが、代償性肥大が経皮的な手技により行ない得ることを示した点で今後手術適応の拡大が期待され、意義深いものと考えられる。

実験で用いられた肝癌モデルはAFP高産生性であり、門脈を介した肝内転移巣モデルとしてきわめて有用なモデルである。これまで実験肝癌細胞を肝に移植し、それぞれの抗腫瘍効果を論じた文献は数多くみられるが、いずれも肉眼的に観察し得る大きなmassを形成した腫瘤に対して実験を行なった報告がほとんどである。しかし現在肝癌が臨床的に問題となるのは外科的治療やTAEを施行しても微小な娘結節などからの再発の予防が困難なことである。このような観点から移植早期の微小肝癌に対して門脈を介した治療法であるTPEが微小病巣の増殖を抑制することを示したことはきわめて有意義なものと考えられる。

以上のことから本論文はTPEの基礎的検討より新しい知見を報告したものであり、学位論文に値する。