

門脈血流区域遮断と肝の核酸代謝

— 家兎の移植肝腫瘍の生育阻止に関連して —

竹 前 徹 也

信州大学医学部第一外科学教室 (主任: 林 四郎教授)

Segmental Interruption of Portal Blood Supply and Nucleic Acid Metabolism of Liver

— with Reference to Inhibition of Growth of Implanted Liver Tumor in Rabbit —

Tetsuya TAKEMAE

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. S. HAYASHI)

I 緒 言

現在のところ、肝癌に対する唯一の根治的療法は、病巣部を含めた広汎な肝切除であるが^{(1)~(4)}、原発性肝癌のみならず転移性肝癌においても、その臨床症状の発現が遅いために早期発見が困難であり、発見されたときには大多数の症例がすでに進行した状態にあり、切除不能な場合が多い。さらに原発性肝癌の場合、80%以上に肝硬変症を合併している⁽⁵⁾ので、腫瘍が比較的小さい場合でも、術後出血などの理由から肝切除を断念しなければならない症例が多い。

このように不利な条件が重なった肝癌の症例に対しても、自覚症状の改善や延命効果を得る目的で、抗癌剤の全身投与や、経肝動脈的^{(6)~(9)}あるいは経門脈的投与^{(10)~(13)}などが行なわれ、ある程度の効果が得られることも報告されているが、必ずしも満足すべき現状とはいえない。このような姑息的治療法の中で、肝が肝動脈と門脈の二重支配を受けているという解剖学上の特殊性に着目して、肝癌占拠領域の血流を遮断する試みが行なわれ、ある程度満足できる効果を得たという報告^{(12)~(17)}も散見される。血流遮断という特殊な手法が、肝癌の治療法としてとり上げられるようになったのは、前にも述べたように肝血行の二重支配という特殊性に着目したからであるが、腫瘍領域への血流を遮断する場合、腫瘍組織内への脈管分布を考慮しなければならないことは当然である。

肝癌の血管支配に関しては Breeds and Young⁽¹⁸⁾、Fischer et al⁽⁹⁾、Wright et al⁽²⁰⁾らの研究によると、原発性肝癌、転移性肝癌ともに肝動脈が優勢に侵入しているとされてきたが、こまかな点についてはいろいろの見解が発表されている。すなわち Ackermanら⁽²¹⁾は Walker-256-Carinosarcoma を用いた実験で、

小さな腫瘍は肝動脈と門脈から血液の供給を受けているが、ある程度の大きさに成育した腫瘍では、門脈系よりも肝動脈の方が優位であると述べているし、本庄⁽²²⁾は、一定以上の大きさになった肝癌では、腫瘍全体からみれば肝動脈血が支配的であるが、腫瘍のごく表層部には、門脈血も介入していると述べている。著者が使用した家兎肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の場合でも、腫瘍内部には肝動脈が優位に侵入している一方、門脈枝は周辺部に圧排され、腫瘍内へは侵入していない⁽²³⁾といわれる。すなわち、肝癌の血管分布に関しては、Matsumura⁽²⁴⁾が DAB 肝癌の場合、門脈血行支配が優勢であると報告している他には、ある程度発育した腫瘍の中へは肝動脈系が優位に侵入していて、門脈系は腫瘍周辺部へ圧排されているという見方が今日一般に認められているところである。

このような脈管分布から考えると、腫瘍領域の血流遮断を肝癌の治療に応用する場合、形態学上優勢である肝動脈血流遮断の方が門脈血流遮断よりも、腫瘍生育阻止効果という点で当然有効であろうと思われるのであるが、本庄ら^{(14)~(22)}の臨床成績では、肝動脈枝結紮よりも、むしろ門脈枝結紮の方がより有効である点に注目しないわけにはいかない。また Breeds and Young⁽¹⁸⁾も VX2-carcinoma の場合、肝動脈枝を結紮しても移植腫瘍の退縮は認められなかったと述べているし、Fischer ら⁽⁹⁾も同様の結果を報告している。さらに Hirono⁽²⁵⁾はラットの移植肝癌の実験で、門脈枝結紮群では対照と比較して延命効果があったが、肝動脈枝結紮群では対照と較べて差異がなかったことを報告している。また共同研究者の佐野⁽²⁶⁾も家兎の肝に移植した Brown-Pearce 腫瘍において、門脈枝を室温硬化型シリコン (Phycon 6500) で充

填した場合、対照に較べて明らかな延命効果と腫瘍の生育阻止効果があったことを述べている。このような成績を総合してみると、肝動脈枝結紮によって腫瘍の萎縮を認めたという Nilsson¹⁶⁾ や葛西ら¹⁷⁾ の報告も勿論無視することはできないが、形態学上では肝動脈系が優位に腫瘍内に侵入しているという事実にもかかわらず、肝動脈枝遮断よりも門脈枝遮断の方が有効であろうという報告が多い。すなわち、門脈系は肝癌の肝内転移経路として重要であるだけでなく、腫瘍の発育とも密接な関係があることを暗示している。

さて、門脈枝結紮の腫瘍生育阻止効果について、木庄²²⁾ は血流の途絶ということのみではなく、免疫または体液性因子の介入もあるのではないかと推論しているし、高山²⁰⁾ は門脈血流を遮断することによって、ミトコンドリアを中心とするエネルギー産生機構の障害がもたらされ、二次的に蛋白合成能が低下することを述べているが、いまだに門脈系と腫瘍生育とのメカニズムについては解明されていない点が多い。そこで著者は門脈枝遮断と肝癌生育阻止効果との関係を解明するための一つの手がかりを得たいと考え、移植腫瘍組織、あるいは肝組織の核酸代謝について検討してみた。DNA は細胞における遺伝情報の担い手として細胞分裂と密接な関係があり、RNA は DNA から受けとった情報をもとに蛋白合成と重要な関係があることから、門脈系が肝細胞および癌細胞の分裂能や蛋白合成能とも密接な関係をもつとすれば、門脈枝遮断の肝癌生育阻止効果のメカニズムの一端をうかがうことも可能であろう。勿論著者が行なった実験は、核酸という面からだけの検討であり、しかも動物実験であるので、臨床例とはやゝ趣を異にしていることなど、限定されたモデル実験ではあるが、いくつかの興味がある知見を得たので、その詳細を述べたい。

II 実験方法

a. 実験動物

2~3 kg の健康な家兎を雌雄の区別なく使用し、開腹下に操作を行なう場合 pentobarbital sodium 25 mg/kg によって麻酔を行った。

b. Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎作成法

共同研究者佐野²³⁾ が記載している手技で作成した腫瘍組織エムルジョン 0.2ml を、肝右前葉辺縁部の実質内に注射器で注入した。腫瘍エムルジョンが刺入部から漏出した場合には、漏出エムルジョンをできるだけ完全に拭いさり、また腹腔内感染予防には合成ペニシリン (sodium aminobenzyl penicillin) 30mg/kg を

腹腔内に散布した。1 週後に再開腹して、腫瘍が右前葉辺縁部に生着しているのを確認し、後で述べるような血流遮断操作を施した。腫瘍の生着しなかった実験例や、腹腔内に広範に腫瘍が生着し、移植時の腹腔内散布が疑われた実験例はすべて実験から除外した。

c. 四塩化炭素障害肝家兎の作成法²⁷⁾

四塩化炭素 0.05ml/kg を 5 日間隔で総計 8 回筋注すると、腫瘍移植のさいの開腹時の麻酔から覚醒しないて死亡する実験例が多いことや、8 回の投与が終了しないうちに下痢をおこして死亡する実験例があったので、四塩化炭素 0.05ml/kg を 5 日間隔で 6 回大腿筋肉に注射し、腫瘍移植後 2 日目にさらに 1 回、再開腹術後 2 日目に 1 回追加して、総計 8 回とした。

d. 門脈枝遮断の手技

pentobarbital sodium 25mg/kg で静脈麻酔を行ない、上正中切開により開腹した。肝鎌状靭帯を切離し、肝頭側面を横隔膜下面から遊離し、肝門部における操作をやりやすいようにした。門脈本幹は図 1 のように肝門部で四枝にわかれ²⁸⁾、このうち右前葉に向かう門脈枝は総胆管、肝動脈右前葉枝と粗な結合織を介して接しているのて、総胆管や肝動脈枝を損傷しないように注意しながら門脈右前葉枝を剝離した。門脈枝結紮には絹糸を使用して二重結紮を行なった。また門脈枝充填材料としては、共同研究者の佐野²³⁾ が用いた室温硬化型シリコーン (Phycon 6500) を使用し、肝門部で門脈右前葉枝に注射針を刺し、20%に稀釈した Phycon 6500 を注射針で 1~1.5ml 注入した。肝右前葉は、肝全体の重量の約 25% に相当する²⁸⁾ が、この注入法の場合には、右前葉の萎縮は軽度である。共同研究者佐野は右前葉に行く門脈枝を Phycon 6500 で充填した場合、あらかじめ門脈枝を結紮しておき、そのすぐ肝葉側の部に注射針を刺し、注入を行ない、当該門脈枝全体を充填する方法をとっているが、著者は門脈枝結紮における代謝面の変化と対比させる目的で、佐野²³⁾ の行なった充填よりもはるかに小範囲の充填を企図した。

なおこれらの操作は Brown-Pearce 腫瘍移植群では移植 1 週目に、また非腫瘍群では屠殺 1 週間前に行なった。

e. 肝動脈枝結紮の手技

Brown-Pearce 腫瘍移植 1 週後、pentobarbital sodium 25mg/kg 静脈麻酔下に再開腹し、右前葉に向う肝動脈枝を肝門部で二重に結紮した。

f. 肝動脈内 Mitomycin-C 注入法

前述した手技により Phycon 6500 を用いて門脈枝を充填すると同時に、経肝動脈的に Mitomycin-C

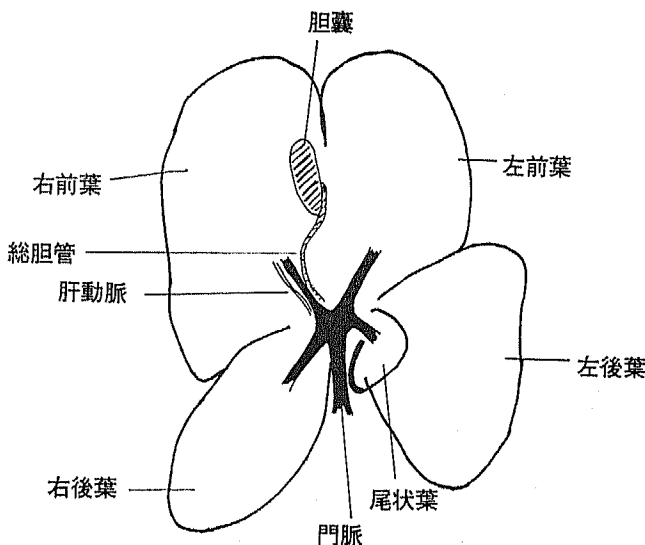


図1. 家兎肝の解剖

0.5mg/kg を注入した。なお肝動脈から直接注入することは不可能であるため、大動脈から注入し、刺入部より末梢の大動脈壁を指で圧迫して、Mitomycin-C が腹腔動脈内へ流入するようにした。

g. 実験群

以上に述べた各実験方法を組合わせた群に对照群を加え、それぞれの家兎の肝臓について核酸の測定を行なったが、これらをまとめると、次にあげる10群になる。なお以下の記載には () 内の略名を使用する。

A 正常家兎

- (イ) 単開腹群(对照群) 16例
- (ロ) 門脈枝を結紮した群(結紮群) 10例
- (ハ) 門脈枝の小範囲を Phycon 6500 で充填した群(小範囲充填群) 10例
- (ニ) 門脈枝の小範囲を Phycon 6500 で充填すると同時に、肝動脈内に Mitomycin-C を注入した群(小範囲充填・MMC 注入群) 10例

B 腫瘍移植家兎

- (イ) 肝に腫瘍を移植した後、無処置であった群(腫瘍群) 10例
- (ロ) 肝に腫瘍を移植した後、門脈枝を結紮した群(腫瘍結紮群) 10例
- (ハ) 肝に腫瘍を移植した後、門脈枝の小範囲を Phycon 6500 で充填した群(腫瘍・小範囲充填群) 10例
- (ニ) 肝に腫瘍を移植した後、門脈枝の小範囲

を Phycon 6500 で充填するに同時に、肝動脈内に Mitomycin-C を注入した群(腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群) 10例

C 四塩化炭素障害肝家兎

- (イ) 四塩化炭素障害肝に腫瘍を移植した群(四塩化炭素障害・腫瘍群) 10例
- (ロ) 四塩化炭素障害肝に腫瘍を移植した後、門脈枝小範囲を Phycon 6500 で充填すると同時に、肝動脈内に Mitomycin-C を注入した群(四塩化炭素障害・腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群) 10例

h. 核酸測定試料の採取

腫瘍移植のみを行なった例では移植後2週目、腫瘍移植後に門脈枝遮断を行なった例では遮断操作実施後1週目に肝組織、あるいは腫瘍組織を採取し、それぞれの核酸代謝を調べた。肝摘出の24時間前に ^{32}P 正燐酸 $30\mu Ci/kg$ を静脈に注入しておき、pentobarbital sodium $30mg/kg$ の静脈麻酔下で、上正中切開により開腹して、肝臓を摘出した。腫瘍移植家兎の場合には、摘出した肝の腫瘍の最大径を計測するとともに、肝内転移の有無を確認した。肝内の血液はできるだけ除き、図2のように採取部位を一定にした。それぞれの部位から切除した肝組織から、太い肝内胆管や肝内門脈枝を除去し、被膜を剝離したものをそれぞれ1gずつ試料として用いた。採取した試料を直ちにドライアイスで凍結して次に述べる方法で核酸を抽出した。

i. 核酸抽出法

ドライアイスで凍結した試料に、0.05M. Tris-

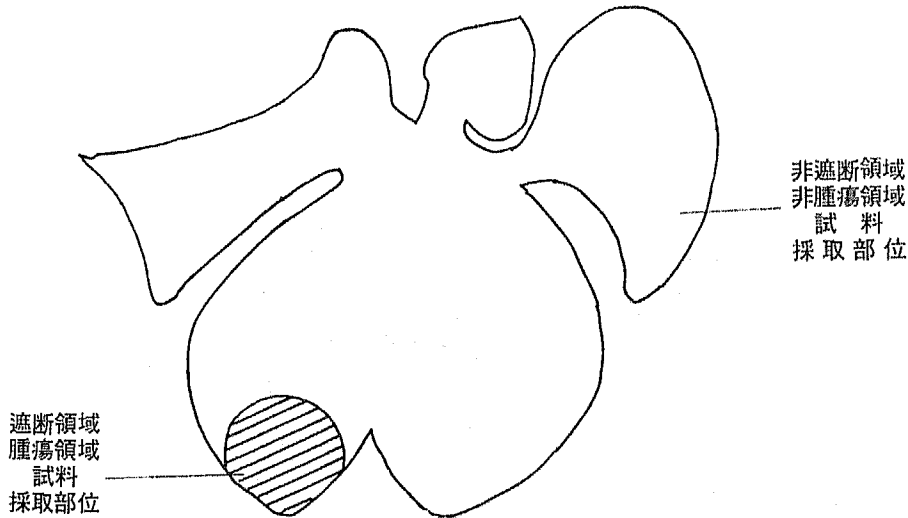


図 2. 核酸測定試料採取部位

Buffer (PH. 7.4) 10ml を加えてホモジナイズし、その 1ml を用いて Schmidt-Thannhauser の方法²⁰⁾³⁰⁾により、DNA, RNA をそれぞれ抽出した。

j. 核酸比放射能の測定法

抽出した DNA, RNA はその一部を Diphenylamine 反応, Orcinol 反応で濃度を測定し、残りの抽出液 1ml を測定皿に採って、赤外線ランプで乾燥し、核酸の ³²P 放射能活性を G-M 型低バック・グラウンド放射能計測装置で測定した。核酸の濃度と、³²P の放射能活性から、比放射能 ($\frac{{}^{32}\text{P 放射能活性 (c.p.m.)}}{\text{O. D.}}$) を求めた。

III 実験成績

1) 著者の方法による門脈枝充填が肝右前葉に与える影響

前述したように、あらかじめ門脈枝の血流を遮断することなしに、Phycon 6500 を注入した場合、充填領域の右前葉には萎縮像などが認められず、同じ Phycon 6500 注入といっても、佐野の実施した充填例と著者の充填例とは、門脈枝の閉塞範囲がかなり違ったものと判断したい。以下の項では著者の行った門脈枝充填をかりに小範囲充填と名づけ、佐野の成績と区別して論じた。

2) 肝血流遮断の腫瘍生育に及ぼす影響

肝に移植した Brown-Pearce 腫瘍の最大径を測定し、同時に転移の有無を調べた。(図 3)

腫瘍(肝動脈枝)結紮群と腫瘍(門脈枝)結紮群を比較すると、腫瘍(肝動脈枝)結紮群では 10mm 以内の腫瘍径の実験例は 1 例だけで、残り 4 例は腫瘍径が 21

mm 以上であり、肝内転移も認められた一方、腫瘍(門脈枝)結紮群では腫瘍径が 11mm 以上の実験例は 2 例だけで、残り 10 例はすべて 10mm 以下であり、しかも肝内転移や遠隔転移は 1 例にも認められなかった。Phycon 6500 による腫瘍小範囲充填群における腫瘍径に関しては、腫瘍群と比較して差が認められず、さらに佐野が得た門脈枝充填群と比較すると、小範囲充填によっては腫瘍径が大きな実験例も、肝内転移例も多いことがわかる。腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群では、腫瘍群と較べて、腫瘍径の小さな例が多く、肝内転移も抑制されており、また小範囲充填群と較べても同様なことがいえる。

四塩化炭素障害・腫瘍群では、移植された腫瘍の発育が顕著であるばかりでなく、ほとんどの実験例において肝内転移が認められ、また腫瘍の移植率も、腫瘍を移植した 7 群の中でもっとも高率であった。四塩化炭素障害・腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群を四塩化炭素障害・腫瘍群と比較すると、前者の群では腫瘍の生育や転移は阻止されているが、腫瘍群と比較した場合には差が認められなかった。

3) 肝動脈枝結紮および門脈枝結紮における肝移植腫瘍の変化

各実験群の中から、無選択的に選んだ実験例について、組織像を検討した。

腫瘍・(肝動脈枝)結紮例においては、腫瘍は被膜下周囲の肝実質内に広く進展し、他葉にも粟粒大の小転移巣が認められ(写真 1)、組織像の上では腫瘍細胞の変性はとぼしく、一部の腫瘍細胞は類洞内に侵入して発育している。また腫瘍細胞の核分裂像も認めら

群	最大腫瘍径			
	0 ~ 10mm	11 ~ 20mm	21 ~ 30mm	30mm 以上
腫瘍群	○ ○	○ ○ ● ○ ○ ●	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	● ● ● ● ● ●
腫瘍・(肝動脈枝)結紮群	○		○ ●	● ● ● ●
腫瘍・(門脈枝)結紮群	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○		
*充 填 群	○ ○ ○ ●	○ ○ ○ ○		●
腫瘍・小範囲充填群		○ ●	○ ○ ○ ● ○ ○ ●	●
腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群	○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ●	○	● ●
四塩化炭素障害・腫瘍群		● ● ● ○	○ ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●
四塩化炭素障害・腫瘍・小範囲 充填・MMC注入群	○ ○	○ ○ ○ ○	● ● ● ○	○

○……転移なし ●……一葉に転移 ●……多葉に転移

図 3. 肝血流遮断が肝移植 Brown-Pearce 腫瘍の生育に及ぼす影響
(*佐野の文献²³⁾から引用した)

れ、腫瘍の殖増が盛んなことを示している(写真3, 4, 5, 6)。他方、腫瘍(門脈枝)結紮例では、腫瘍組織は厚い被膜で被われ、一部は膿瘍化していた(写真2)。組織像でも腫瘍の変性・膨化が著しく、それを取り囲んでリンパ球や組織球の浸潤が認められ、腫瘍移植部がほとんど肉芽組織でおきかえられていた(写真7, 8, 9, 10)。

4) 単開腹1週および2週後の核酸代謝

門脈枝遮断例については遮断操作後1週目に肝組織あるいは腫瘍組織の核酸代謝を検討したため、その対照として単開腹のみを行った実験例について、肝組織の核酸代謝を調べた。単開腹術を行なって、1週後6例および2週後16例の肝組織の核酸代謝について比較してみると、DNAの比放射能では両者の間に有意の差が認められず($P \geq 0.3$)、RNAの比放射能についても両者の間に差は認められなかった($P > 0.5$)。(図4)

以下の項で対照群としてあげる数値には単開腹2週目の成績をあげる。

5) 正常肝における門脈枝遮断と肝核酸代謝

DNA 比放射能:

小範囲充填群における遮断領域の肝組織の比放射能

を対照群と比較した場合、両者の間で比放射能に有意の差は認められなかったが、結紮群の場合には、対照群と比較して遮断領域の比放射能は低下しており($P < 0.05$)、その部の代謝活性の低下が認められた。小範囲充填群、結紮群における非遮断領域の比放射能を対照群のそれと比較すると、2群ともに有意の差が認められなかった(図5)。

RNA 比放射能:

小範囲充填群における血流遮断領域の比放射能を対照群のそれと比較すると、両者の間で比放射能に有意の差は認められなかったが、対照群と結紮群における比放射能を比較すると、結紮群では比放射能が低く、代謝活性が低下($P < 0.01$)していた。他方、小範囲充填群および結紮群における非遮断領域の比放射能を対照群のそれと比較した場合、いずれの比放射能の間にも有意な差が認められなかった(図6)。

6) 移植腫瘍肝における門脈枝遮断と肝組織

および移植部腫瘍の核酸代謝

DNA 比放射能:

腫瘍群における腫瘍移植部の比放射能と対照群の肝組織のそれとを比較すると、腫瘍移植部の比放射能は著しく亢進していた($P < 0.001$)が、腫瘍群における

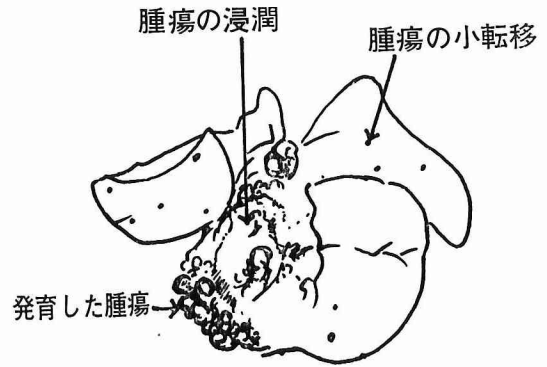
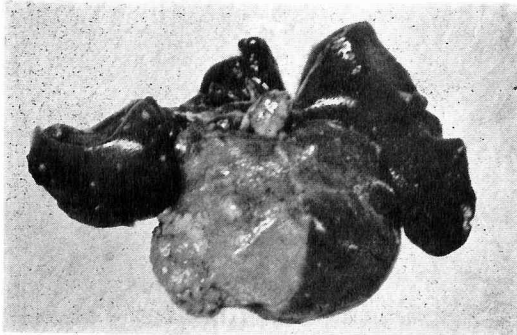


写真 1. 腫瘍・(肝動脈枝)結紮例

腫瘍は被膜下, 周囲肝実質内に広く進展しており, 他葉にも粟粒大の小転移巣がいくつか見られる。剖面は強く腫脹し, 小壊死巣なども認められた。

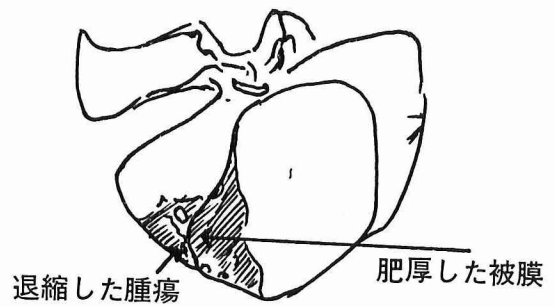
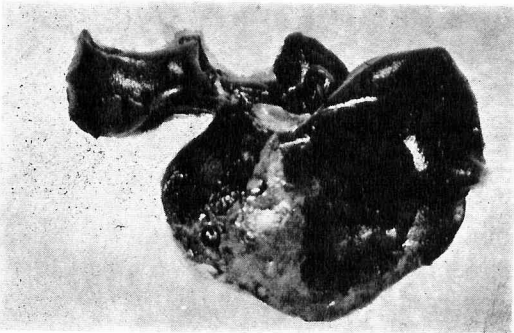


写真 2. 腫瘍・(門脈枝)結紮例

被膜は肥厚して, 硬く, 腫瘍は(肝動脈枝)結紮例と比較してかなり小さい。剖面では腫脹がなく, 黄白色を帯びた瘢痕様の像が認められた。

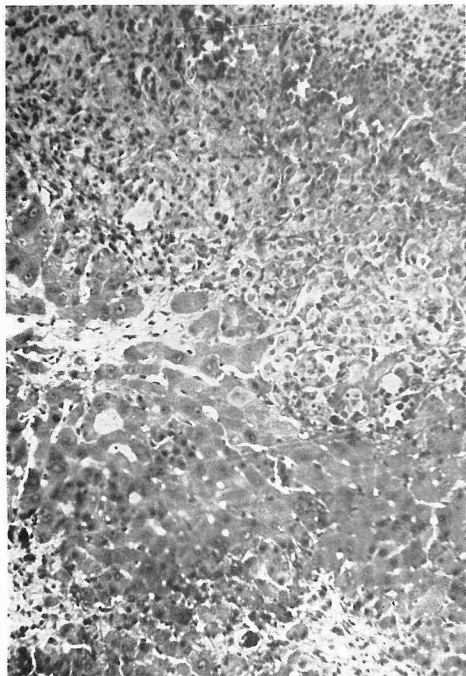


写真 3. 腫瘍・(肝動脈枝) 結紮例 1
肝実質の間に発育する, 変性の乏しい腫瘍組織。
(H. E. ×100)

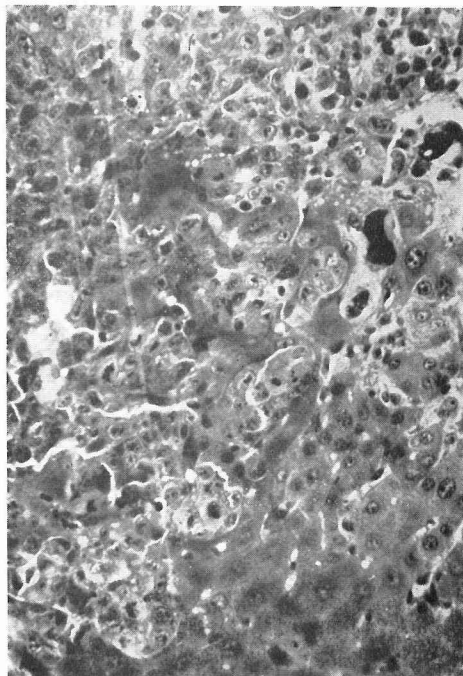


写真 4. 腫瘍・(肝動脈枝) 結紮例 1
類洞内に侵入, 発育する腫瘍細胞で, 変性に乏しく, いくつかの核分裂像が認められる。
(H. E. ×200)

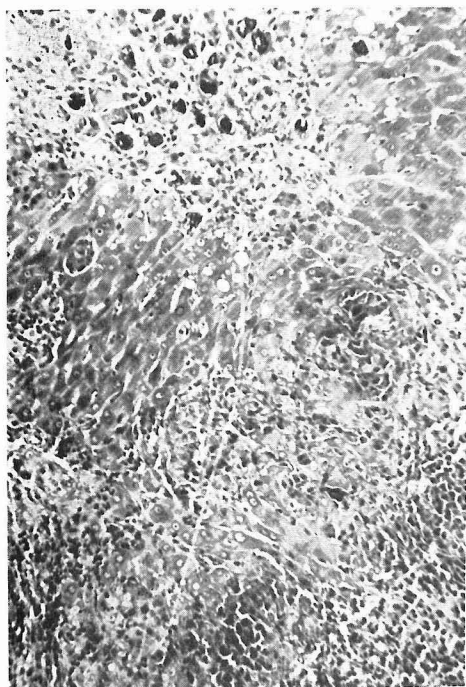


写真 5. 腫瘍・(肝動脈枝) 結紮例 2
種々な程度に変性を示す腫瘍組織と, 肝実質が地
図状に混在している。
(H. E. ×100)

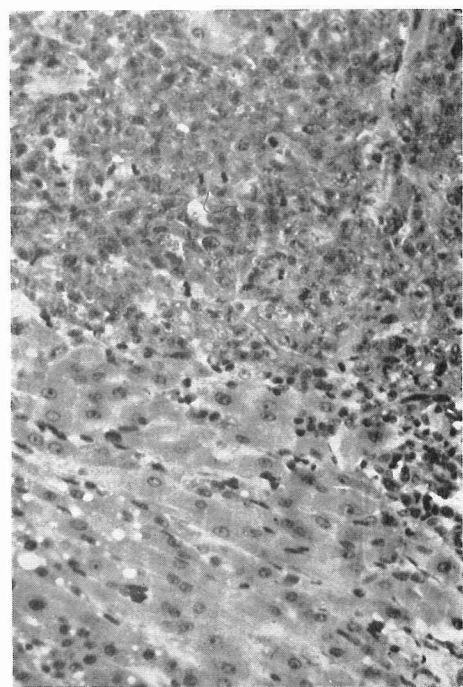


写真 6. 腫瘍・(肝動脈枝) 結紮例 2
腫瘍組織内に, 多数の核分裂像が認められる。
(H. E. ×200)

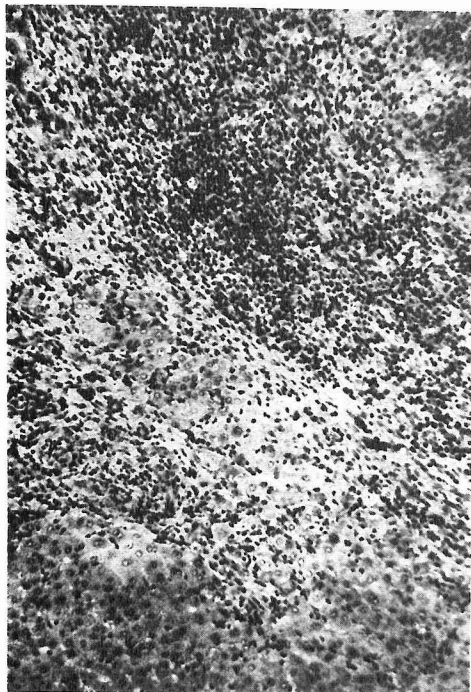


写真 7. 腫瘍・(門脈枝) 結紮例 1
腫瘍は変性して、高度なリンパ球浸潤と線維組織
でおきかえられている。(H. E. ×100)

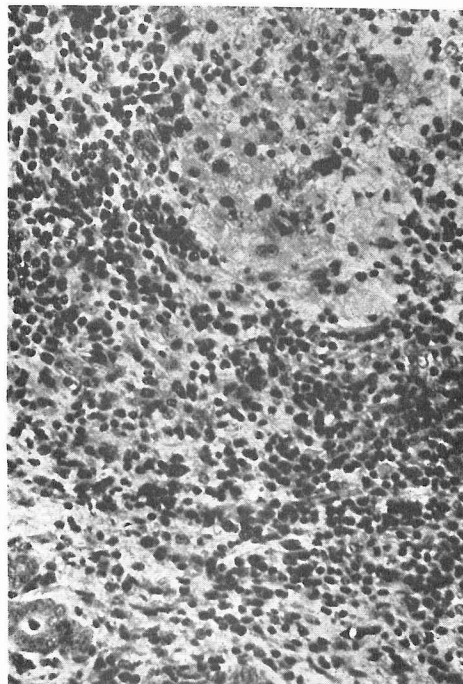


写真 8. 腫瘍・(門脈枝) 結紮例 1
強い変性、膨化を示す腫瘍細胞(右上)と、これ
を取り囲むリンパ球浸潤。(H. E. ×200)

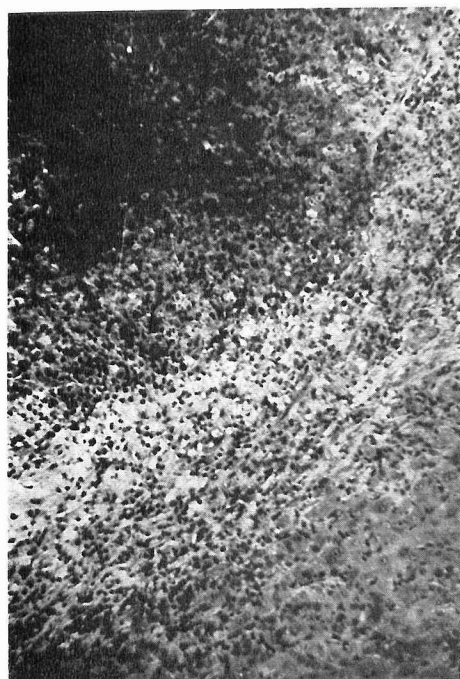


写真 9. 腫瘍・(門脈枝) 結紮例 2
腫瘍組織(左上)と、これを取り囲む肉芽組織。
(H. E. ×100)

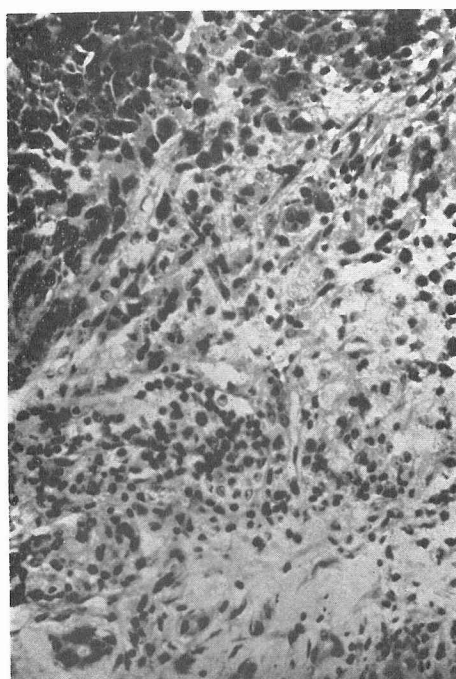


写真10. 腫瘍・(門脈枝) 結紮例 2
軽度なリンパ球、組織球の浸潤をともなう肉芽
組織。(H. E. ×200)

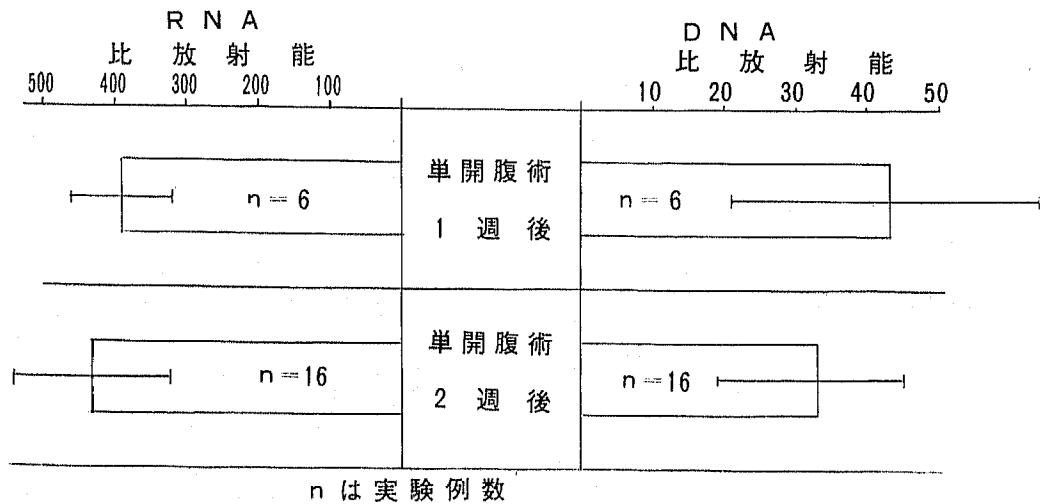


図 4. 単開腹術 1 週および 2 週後の肝核酸代謝

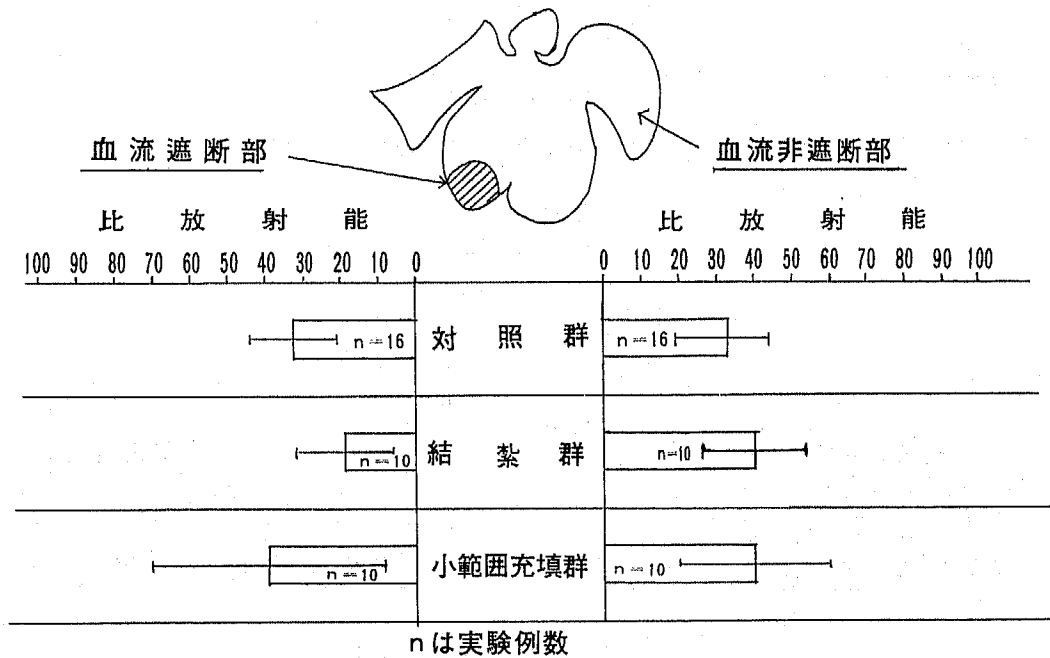


図 5. 門脈枝血流遮断が正常肝核酸代謝 (DNA) に与える影響

正常部の比放射能は対照群のそれとくらべて有意の差はなかった (図 7)。次に腫瘍群と腫瘍結紮群、および腫瘍群と腫瘍小範囲充填群とをそれぞれ比較すると、遮断領域では腫瘍結紮群および腫瘍小範囲充填群における腫瘍移植部の比放射能は、いずれも腫瘍群のそれとくらべて低下していた ($P < 0.05$)。しかし非遮断領域について腫瘍群と腫瘍結紮群とを比較すると、腫瘍結紮群における非遮断領域の比放射能は腫瘍群における腫瘍移植以外の部のそれとくらべて、亢進して

いる ($P < 0.01$) が、腫瘍群と腫瘍小範囲充填群とを比較すると、腫瘍移植以外の部の比放射能には両者の間で差が認められなかった (図 8)。

RNA 比放射能:

腫瘍群における腫瘍移植部の比放射能と対照群の肝組織のそれとを比較すると、腫瘍移植部の比放射能は亢進していた ($P < 0.01$)。一方、腫瘍群における腫瘍移植以外の部の比放射能は対照群のそれとくらべて低下していた ($P < 0.01$) (図 9)。次に腫瘍結紮群および腫

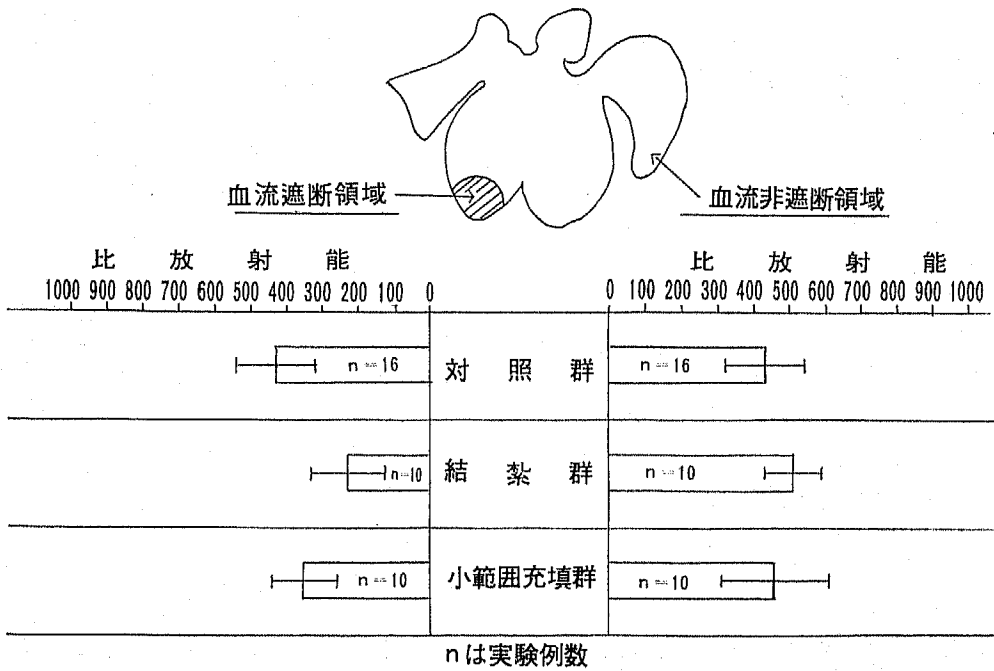


図 6. 門脈枝血流遮断が正常肝核酸代謝 (RNA) に与える影響

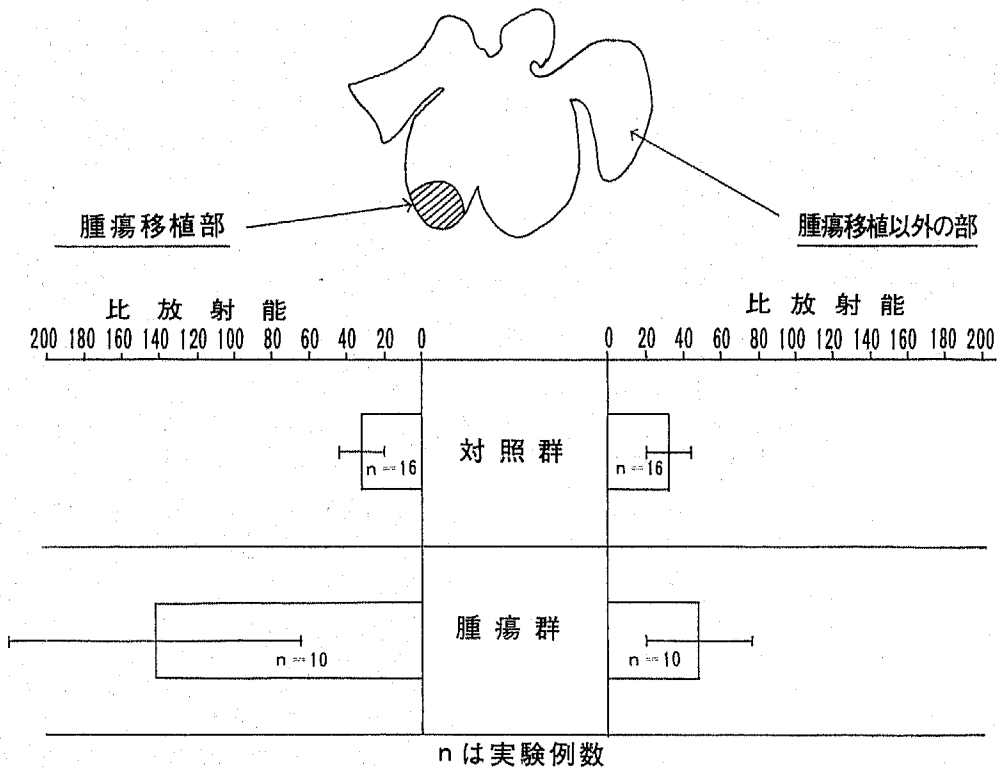


図 7. Brown-Pearce 腫瘍を移植した肝の核酸代謝 (DNA)

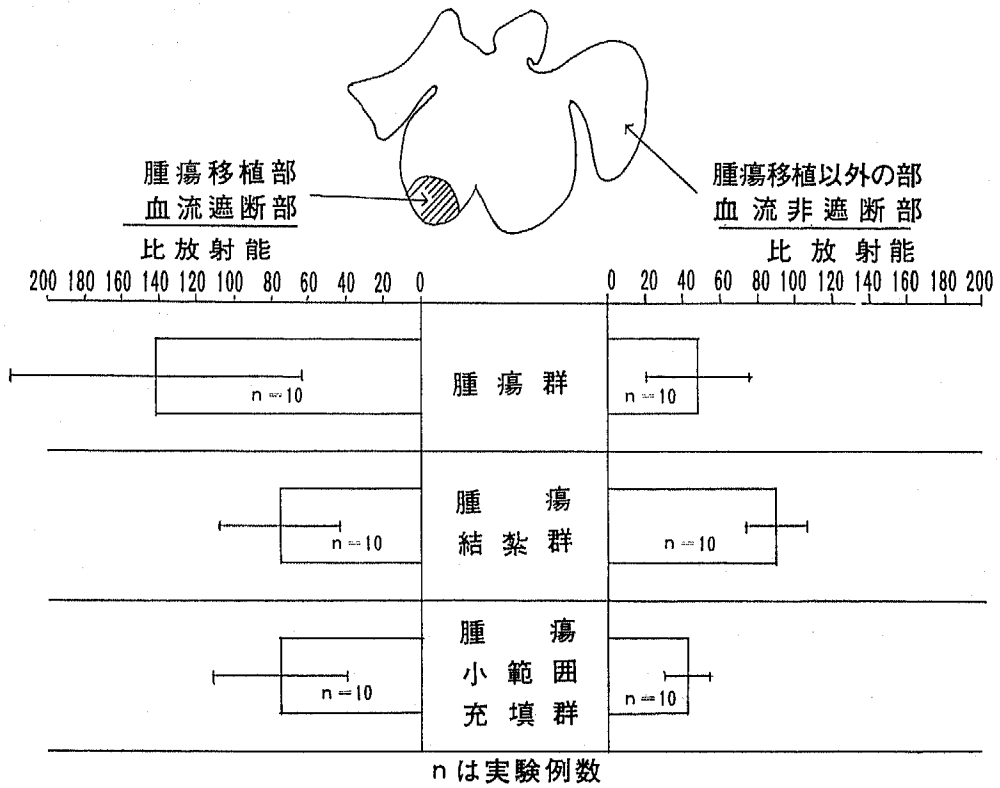


図 8. Brown-Pearce 腫瘍を移植した肝における門脈枝血流遮断が核酸代謝 (DNA) に与える影響

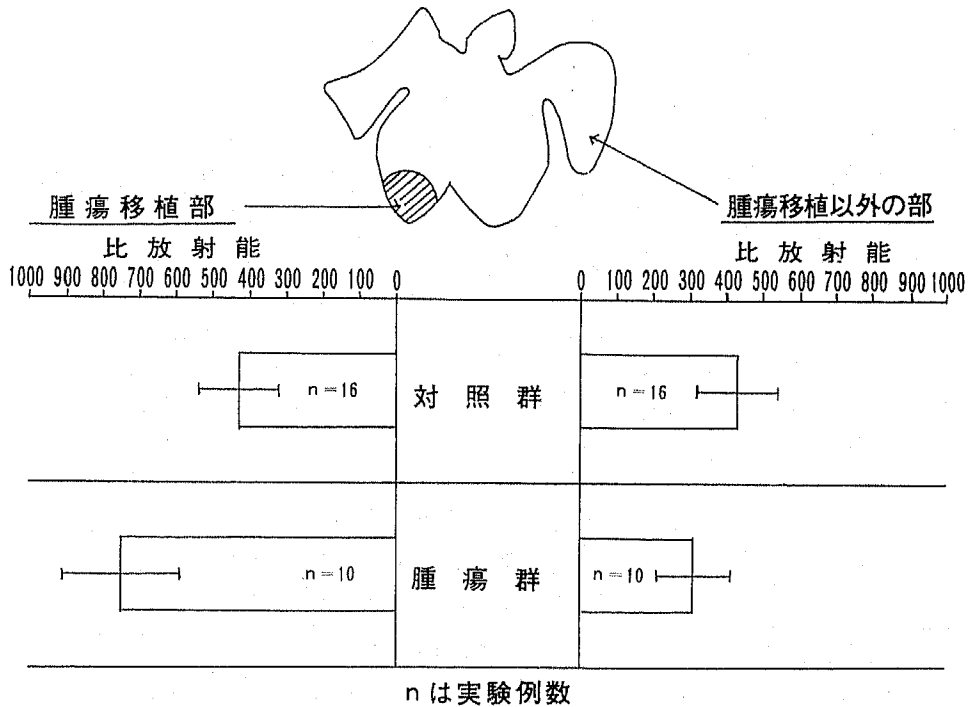


図 9. Brown-Pearce 腫瘍を移植した肝の核酸代謝 (RNA)

瘍小範囲充填群における血流遮断を受けた腫瘍移植部の比放射能と、腫瘍群における腫瘍移植部のそれとを比較すると、いずれの型の血流遮断群においても比放射能は低下 ($P < 0.01$) していた。しかし腫瘍結紮群と腫瘍小範囲充填群とを比較した場合、両者の間に有意の差は認められなかった。また血流非遮断領域では、腫瘍群と腫瘍小範囲充填群との間には比放射能に有意の差が認められなかったが、腫瘍結紮群の場合には腫瘍群よりも比放射能が亢進していた ($P < 0.01$) (図10)。

7) 四塩化炭素障害肝に移植した肝腫瘍と肝組織の核酸代謝

DNA 比放射能:

腫瘍群と四塩化炭素障害・腫瘍群との間で腫瘍移植部の比放射能を比較すると、両者の間で有意の差は認められなかったが、腫瘍移植以外の部では後者の方で比放射能が明らかに亢進していた ($P < 0.001$) (図11)。

RNA 比放射能:

腫瘍群と四塩化炭素障害・腫瘍群との間で腫瘍移植部の比放射能を比較すると、両者の間で有意の差はなかったが、腫瘍移植以外の部では後者の方で比放射能

が明らかに亢進していた ($P < 0.001$) (図12)。

8) 門脈枝小範囲充填と同時に、肝動脈に Mitomycin-C を注入した群における肝核酸代謝

DNA 比放射能:

小範囲充填・MMC 注入群と小範囲充填群とを比較した場合、血流遮断領域の比放射能は両者の間で有意の差を示さなかったが、小範囲充填・MMC 注入群と対照群や結紮群とを比較すると、小範囲充填・MMC 注入群における血流遮断領域の比放射能は亢進していた ($P < 0.01$)。また小範囲充填・MMC 注入群における非遮断領域の比放射能と対照群および結紮群、小範囲充填群における非遮断領域のそれとを比較すると、小範囲充填・MMC 注入群の方が比放射能が亢進していた ($P < 0.01$) (図13)。

腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群における血流遮断領域の比放射能と、腫瘍群、腫瘍結紮群、腫瘍・小範囲充填群などにおけるそれとを比較した場合、腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群における血流遮断領域の比放射能は低下していた ($P < 0.01$)。他方腫瘍・小範囲充填・MMC 注入群における血流非遮断領域の比放射

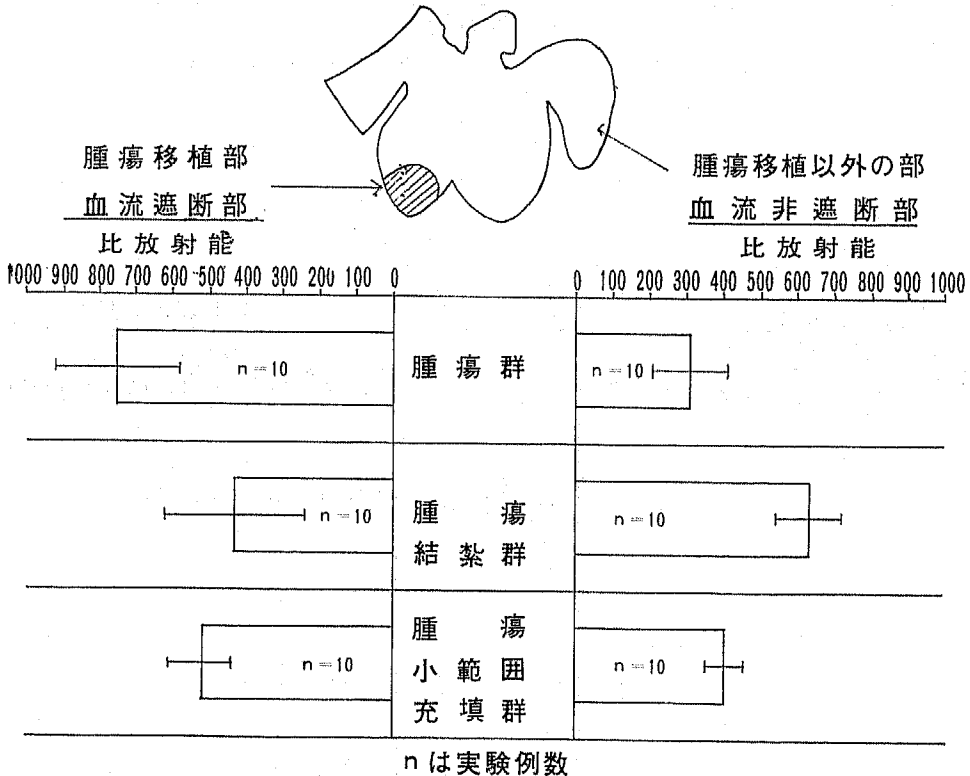


図10 Brown-Pearce 腫瘍を移植した肝における門脈枝血流遮断が核酸代謝 (RNA) に与える影響

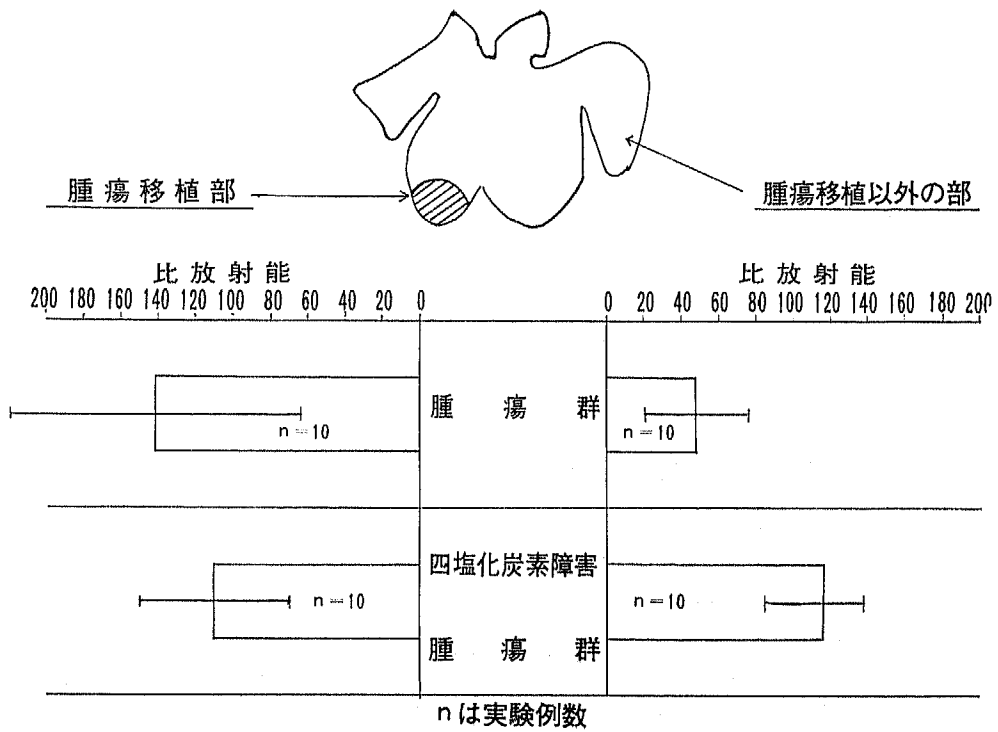


図 11. 四塩化炭素障害肝に移植した肝腫瘍と肝組織の核酸代謝 (DNA)

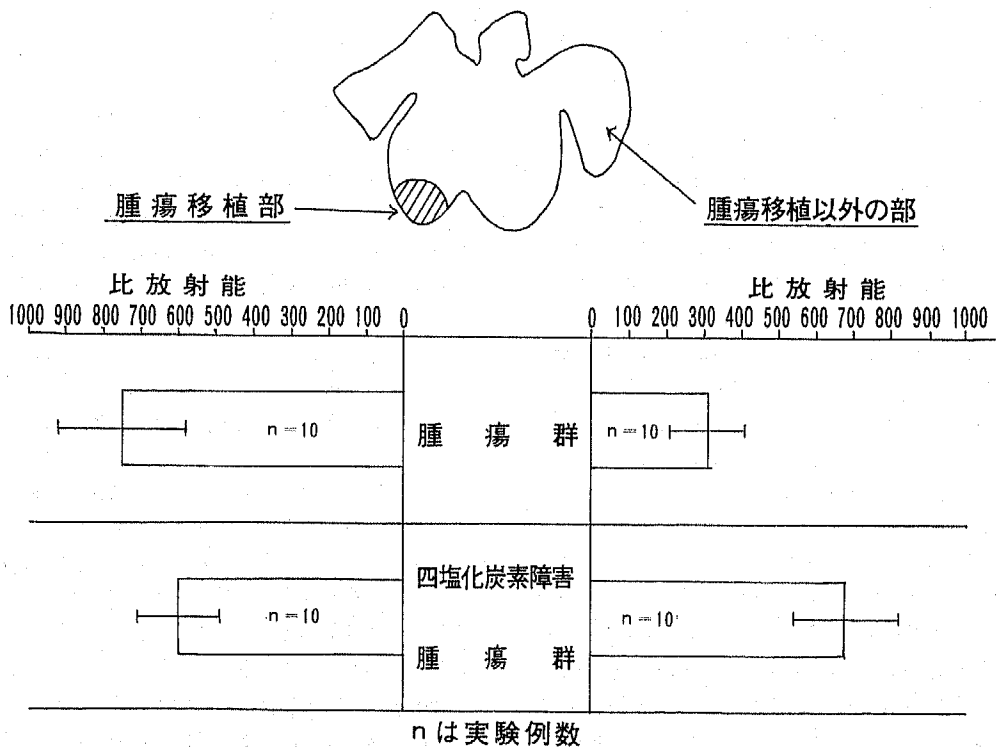


図 12. 四塩化炭素障害に移植した肝腫瘍と肝組織の核酸代謝 (RNA)

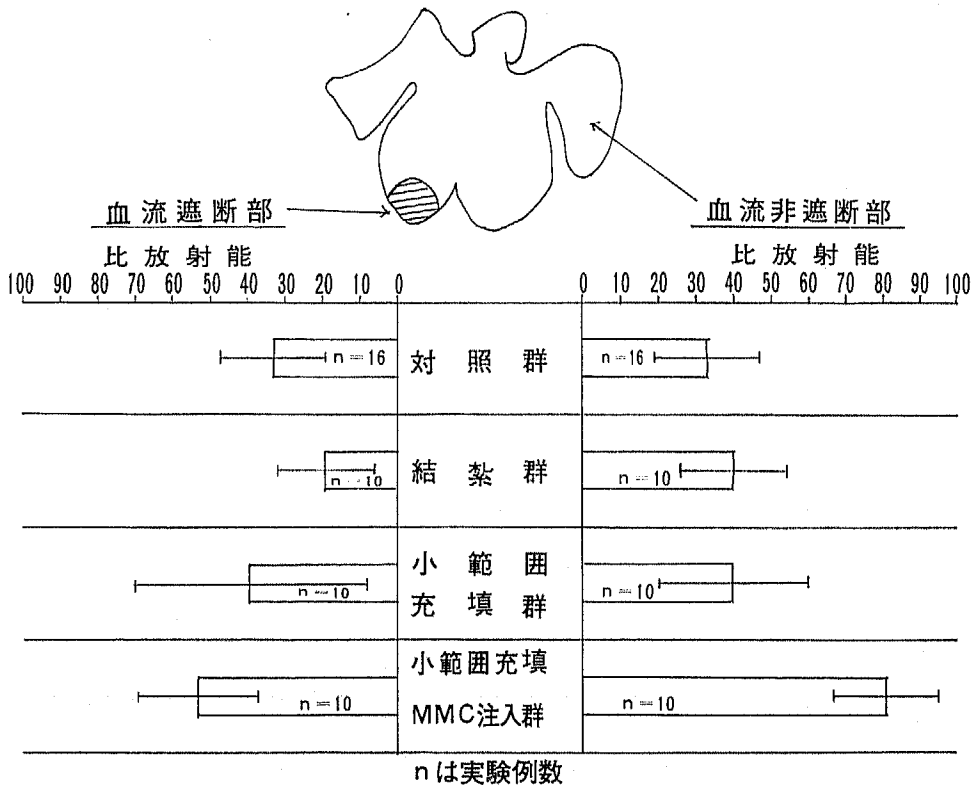


図13. 腫瘍を移植しない肝における門脈枝小範囲充填と肝動脈内MMC注入併用が核酸代謝 (DNA) に与える影響

能を腫瘍群や、腫瘍小範囲充填群のそれと比較すると有意の差は認められなかったが、腫瘍結紮群のそれと比較すると、腫瘍・小範囲充填・MMC注入群の方が比放射能が明らかに低下していた ($P < 0.01$) (図14)。また、四塩化炭素障害・腫瘍・小範囲充填・MMC注入群と四塩化炭素障害・腫瘍群の間で、血流遮断領域および非遮断領域におけるそれぞれの比放射能を比較すると、いずれの領域においても前者の群で比放射能が低下していた ($P < 0.01$) (図15)。

RNA 比放射能:

小範囲充填・MMC注入群における血流遮断領域の比放射能と結紮群におけるそれとを比較した場合、前者における比放射能が亢進しており ($P < 0.001$)、さらに小範囲充填・MMC注入群における遮断領域の比放射能と小範囲充填群のそれとを比較した場合でも前者における比放射能が亢進していた ($P < 0.01$)。しかし小範囲充填・MMC注入群における遮断領域の比放射能を対照群のそれと比較した場合には、両者間で比放射能に差が認められなかった。他方、小範囲充填・MMC注入群における血流非遮断領域の比放射能を対

照群あるいは結紮群および小範囲充填群における血流非遮断領域のそれとを比較した場合、小範囲充填・MMC注入群の比放射能は他のいろいろな群の比放射能よりも明らかに亢進していた (対照群との差 $P < 0.01$, 結紮群との差 $P < 0.01$, 小範囲充填群との差 $P < 0.02$) (図16)。他方、腫瘍・小範囲充填・MMC注入群における血流遮断領域の比放射能と腫瘍群のそれとを比較すると、前者の比放射能が低下していた ($P < 0.05$) が、腫瘍・小範囲充填・MMC注入群における血流非遮断領域の比放射能は腫瘍群のそれとくらべて、逆に亢進していた ($P < 0.02$)。また腫瘍・小範囲充填・MMC注入群における血流遮断領域の比放射能と腫瘍結紮群および腫瘍小範囲充填群におけるそれとを比較すると、いずれの間にも有意の差は認められず、腫瘍・小範囲充填・MMC注入群における血流非遮断領域の比放射能についても、腫瘍結紮群や腫瘍小範囲充填群のそれと比較して、やはり差がなかった (図17)。また四塩化炭素障害・腫瘍・小範囲充填・MMC注入群における血流遮断領域の比放射能を四塩化炭素障害・腫瘍群のそれと比較すると、両者間で

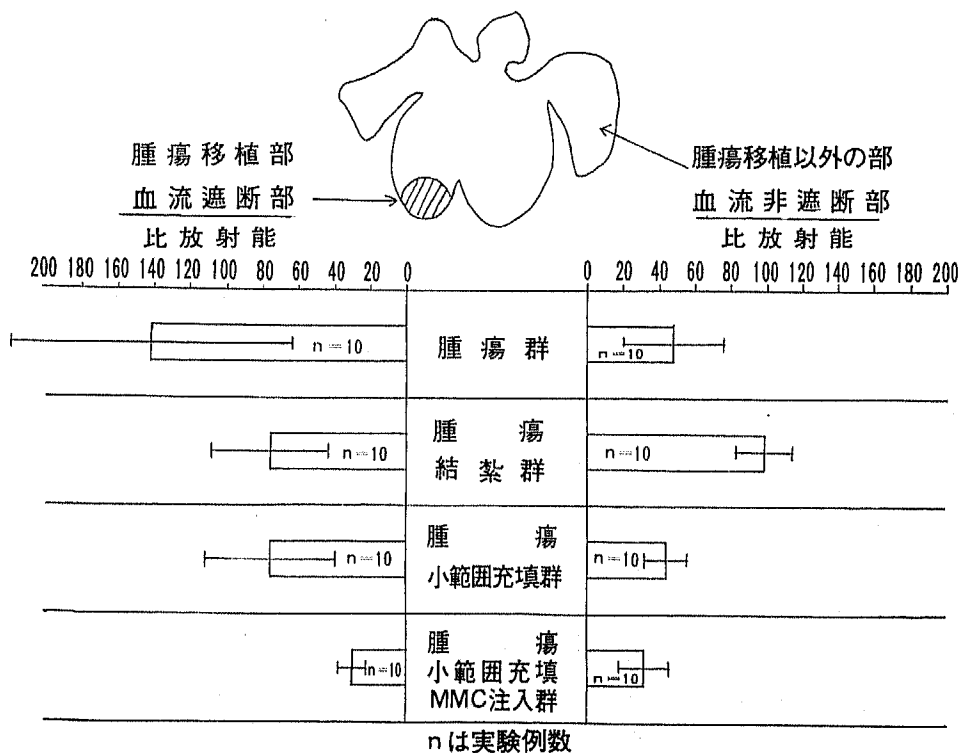


図14. Brown-Pearce 腫瘍を移植した肝における門脈枝小範囲充填と肝動脈内MMC 注入併用が核酸代謝 (DNA) に与える影響

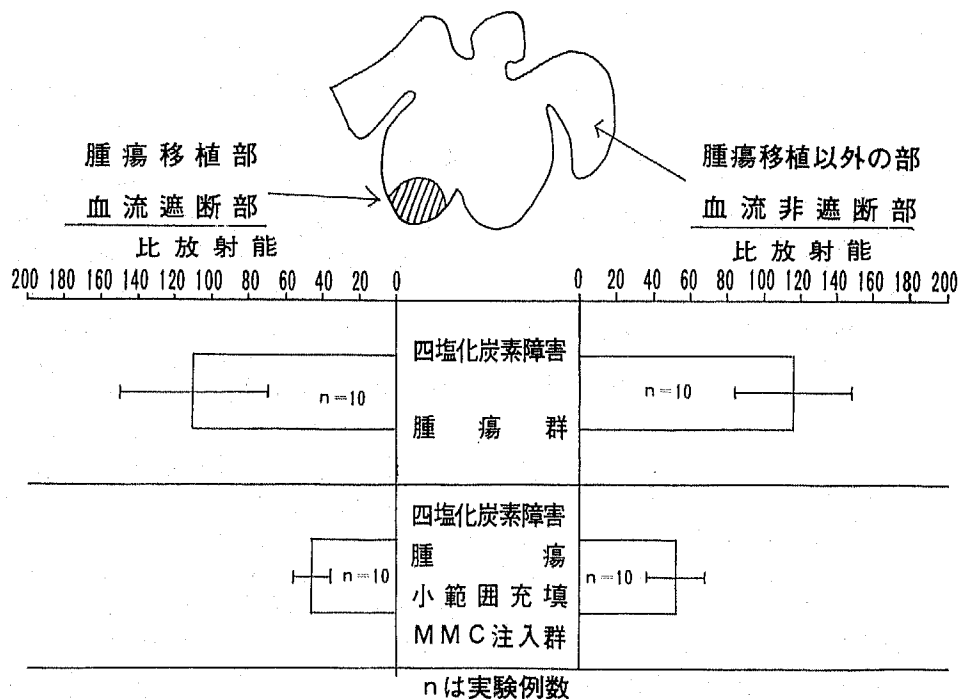


図15. 四塩化炭素障害肝における核酸代謝 (DNA) と門脈枝小範囲充填・MMC注入併用の影響

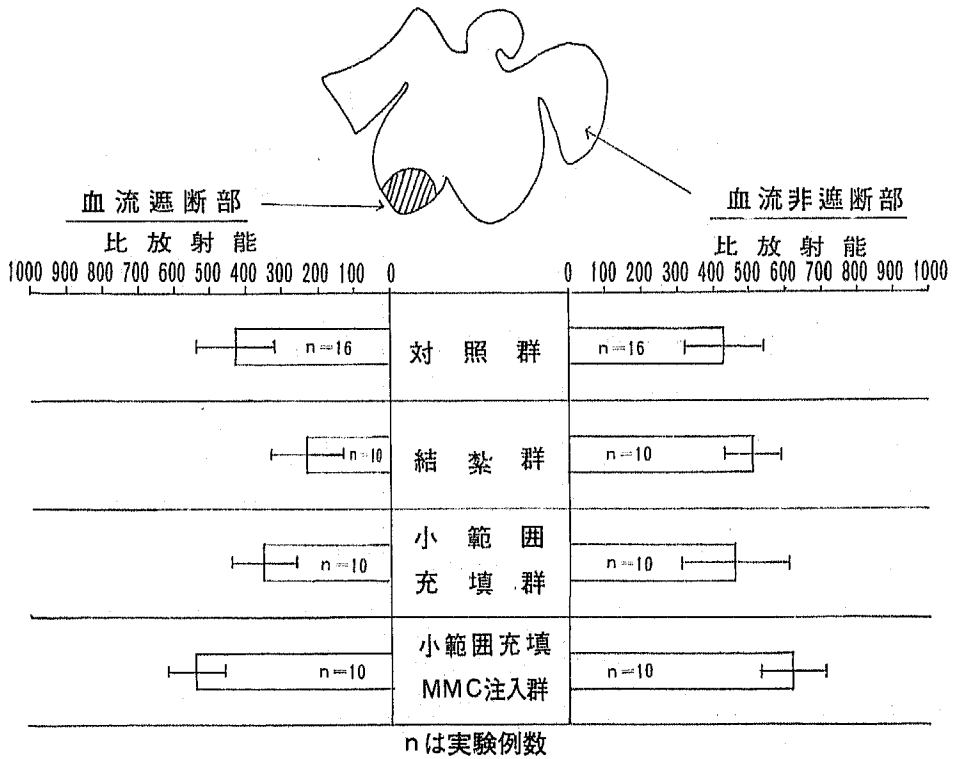


図 16. 腫瘍を移植しない肝における門脈枝小範囲充填と肝動脈内MMC注入併用が核酸代謝 (RNA) に与える影響

比放射能に差は認められず、非遮断領域における比放射能も同様に差がなかった (図18)。

IV 考 按

進行した肝癌や肝硬変症を合併した肝癌など、切除不能な、あるいは高率な術後合併症発生が予想される肝癌症例に対する治療法として、一部で行なわれている門脈枝血流遮断はあくまでも姑息的な療法であり、その臨床効果にもおのずから限界がある。しかし佐野がおこなった充填実験についてみても、あるいは著者が行なった結紮実験の成績についてみても、門脈枝血流遮断によって腫瘍の生育が阻止されるばかりでなく腫瘍の退縮することが確認され、しかもこの傾向が肝動脈枝遮断の場合には門脈枝遮断にくらべて、著るしくなかったという事実は、門脈血と肝癌の発育との間に密接な関係があることを暗示しているもので興味ある現象である。しかし佐野が行なった門脈枝充填実験の腫瘍生育阻止効果の成績と著者が行った門脈枝結紮実験のそれとを比較すると、後者の方が腫瘍径の小さなものが多いようであり、いわんや著者の企図した小範囲充填ではほとんど生育阻止効果が認められなかつ

たことは充填手技上、十分に考慮されなければならない。すなわち血流遮断をしたい領域の門脈枝をかなりの範囲で閉塞することが必要であり、そのためには一時血流を遮断した上で充填材料を注入する方法をとるべきであり、もし臨床例においてこれを実施しようとするならば、Fogarty のカテーテルなどを利用して肝内で門脈分枝の血流を一時止め、カテーテルの先端から充填材料を注入することなども一法であろう。

正常肝において門脈枝結紮を行なうと結紮領域の肝葉は萎縮し、非結紮領域の肝葉が代償性肥大をおこすという Rous and Larimore³¹⁾ の実験に着目して、本庄・小坂³²⁾ はヒトの肝癌にも応用してある程度の効果を得ており、土屋¹⁴⁾ は門脈枝結紮術を切除不能な肝癌症例に対する一治療法として、ほぼ確立されたものであるとさえ述べている。しかし一方では、形態上腫瘍内に優勢に侵入している肝動脈枝の結紮が有効であるという Nielson¹⁵⁾、葛西ら¹⁷⁾ の報告もあり、いずれがより有効な手技かは一概には断定できないのが現状である。著者自身はいずれの血管結紮がより有効であるか判断する臨床上の資料を持たないが、Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎の実験成績だけに限った場合は、肝動

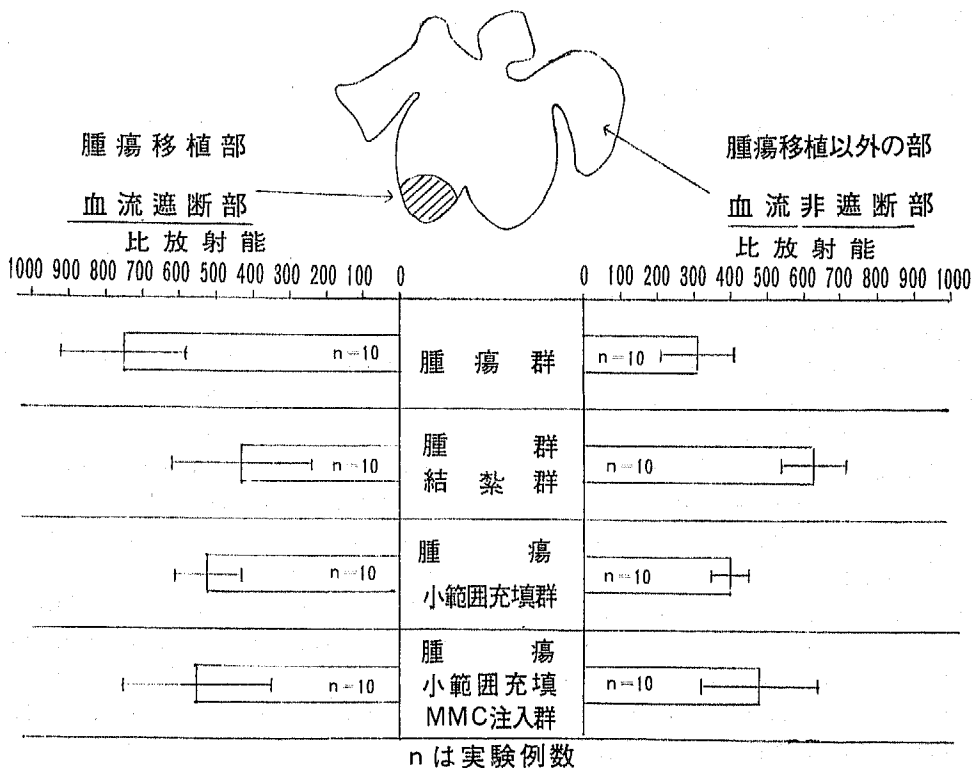


図 17. Brown-Pearce 腫瘍を移植した肝における門脈枝小範囲充填と肝動脈内MMC注入併用が核酸代謝 (RNA) に与える影響

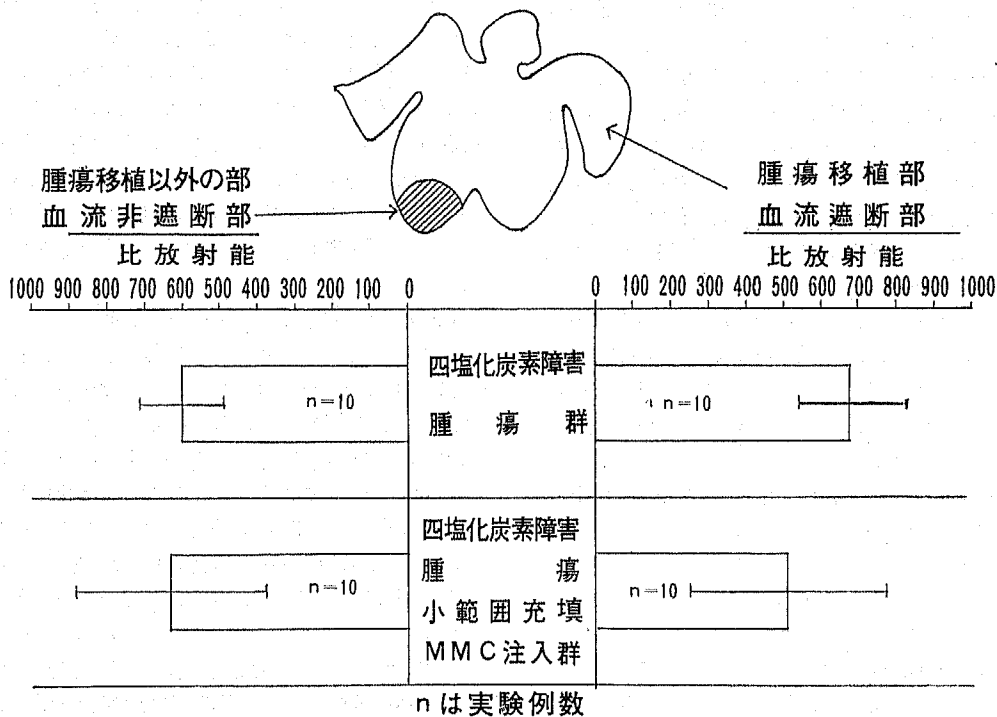


図 18. 四塩化炭素障害肝における核酸代謝 (RNA) と門脈枝小範囲充填・MMC注入併用の影響

脈枝結紮より門脈枝結紮の方が有効であることは著者の実験成績からもうかがわれる。

ここで肝臓の血管二重支配という特徴をかえりみると、この二系統の血管は解剖学的に密接な関係がある³⁹⁾ばかりでなく、肝細胞の代謝という面でも相互に密接な関係はあるとしても、それぞれ固有の役割を持ち、その役割の一部は一方の血管のみでは代償できないのではないかと推定される。

さて、門脈枝遮断によりひきおこされる肝細胞および肝移植腫瘍細胞の核酸代謝の変化を論ずる場合に、いろいろな点で限定されている点があることを考慮しなければならない。核酸に関連する研究は急速に進歩したとはいえ、正常細胞と癌細胞との間で核酸代謝における質的な相違についてはほとんど究明されていない³⁹⁾段階であり、細胞分裂や蛋白合成と密接な関係にあるDNAおよびRNAの量的な相違から、細胞分裂能や蛋白合成能に関するおよそその傾向を知ることしかできない。また著者の行なったSchmidt-Thannhauser法による核酸の測定では、メッセンジャーRNAとリボソームRNAを分離することができないので、蛋白合成能についても、その概要を知るのみである。さらに門脈血流遮断を正常肝に実施した場合に比較して、担瘤肝に行なった場合、あるいは四塩化炭素障害肝に行なった場合には、癌-宿主相関³⁵⁾や四塩化炭素の他臓器への影響³⁶⁾などによって家兎肝の核酸代謝が修飾されることも考慮しなければならない。またMitomycin-Cによる核酸代謝への関与³⁷⁾も肝臓における代謝機構を一層複雑にするため、単純に門脈血流遮断の相加、あるいは相乗作用として理解することは必ずしも妥当でないかもしれないし、開腹術のような手術侵襲そのものが肝臓の代謝に影響を及ぼしている³⁸⁾ことも考慮しなければならない。以上の点を考慮しながら次の事項について考察を加えてみたい。

- (1) 単開腹術の肝核酸代謝に及ぼす影響
- (2) 正常肝における門脈枝血流遮断が肝核酸代謝に及ぼす影響
- (3) 腫瘍を移植した肝における門脈枝血流遮断が肝核酸代謝に及ぼす影響
- (4) 門脈枝血流遮断が四塩化炭素障害肝に移植した腫瘍の核酸代謝に及ぼす影響
- (5) 門脈枝血流遮断と同時に進んだ肝動脈内Mitomycin-Cの投与が肝および移植腫瘍の核酸代謝に及ぼす影響

(1) 単開腹術の肝核酸代謝に及ぼす影響

単開腹術のような比較的軽度な手術侵襲が加えられた場合でも、それに伴っているいろいろな臓器の代謝機構

に変化がもたらされ、とくに創傷治癒機能を促進する意味から、肝臓においてはすくなくともある時期には核酸合成をはじめとする³⁸⁾いろいろの代謝が充進していることが考えられる。手術にともなう核酸の変動について、玉熊ら³⁹⁾は臨床例でプノイドウリジンの尿中排泄量が手術後1～2日目にピークを示すことを報告している。また林ら³⁹⁾、小泉⁴⁰⁾は熱傷ラットあるいはマウスの肝核酸代謝が8～12時間に最高値を示すことを報告している。著者は肝に腫瘍を移植して1週後、血流遮断の効果を判定するのにあたって、血流遮断後1週目を対象にして検討を進めたので、単開腹1週および2週後の核酸代謝活性を対照として検討したが、DNA、RNAともにいずれの時期にもほぼ同じ態度を示し両者の間に有意の差が認められなかった。開腹術による肝臓の核酸代謝への影響については、動物の種類や加齢の影響⁴⁰⁾のほか、臨床例の場合には疾患の種類やその程度なども考慮する必要があることは当然であるが、単開腹術1週あるいは2週目の間では肝臓における核酸代謝に大きな差異が認められないものと考えたい。

(2) 正常肝における門脈枝血流遮断が肝核酸代謝に及ぼす影響

Lieberman and Schort⁴²⁾はラットを用いて肝重量の67%に相当する領域の門脈枝一時的遮断と持続的遮断を行なって、それぞれの肝臓における遮断領域と非遮断領域の核酸代謝について報告しているが、遮断時間が極く短い場合でも、血流非遮断領域の核酸合成はDNA、RNAのいずれにおいても血流遮断解除後4時間目には対照の約2倍になり、遮断領域のそれは対照と比較して差がなかった。また門脈枝の持続的遮断の場合にも、血流非遮断領域の核酸代謝は充進しており、これは肝切除後の再生肝の核酸代謝と区別し難いことを報告している。しかし持続的遮断の場合血流遮断領域における核酸代謝が如何なる態度を示しているかに関しては触れていない。門脈枝遮断と肝重量の変化についてはSteinerら⁴³⁾がラットを用いた実験で血流遮断薬は萎縮し、非遮断薬は逆に肥大するが、肝重量全体としてはほぼ一定であると述べているが、Steinerら⁴³⁾の実験ではこのような現象は肝動脈枝を結紮した場合には認められなかったことを報告している。しかもSteinerらが記載した遮断薬の萎縮は、主として細胞壊死による肝細胞の減少と、肝細胞そのものの萎縮によるものである。

さて著者の行った門脈枝遮断実験では、結紮の場合とPhycon 6500による小範囲充填の場合とでは異なる態度をとっている。すなわち結紮群では対照群

に比較して、結紮による血流遮断領域における核酸の代謝活性が低下しており、蛋白合成能の低下を意味するものと考えられるが、門脈枝遮断のための乏血によってもたらされた細胞壊死の結果、二次的に核酸の代謝活性が低下したのか、それとも血流遮断によって核酸合成の素材が断たれて核酸代謝が阻害された結果、二次的に壊死に陥った肝細胞が分裂能や蛋白合成能の低い細胞によっておきかえられたものであるのかに関しては断定できない。また血流非遮断領域における核酸代謝については、対照と比較して有意な差が認められなかったが、これは血流遮断を受けた領域がたかだか25%という、比較的小範囲であることと、遮断後1週間を経ているので Clarke ら⁴⁰⁾が述べているように再生がほぼ完了している時期に相当したためによるものと考えられる。

さて門脈枝小範囲充填の場合では、Phycon 6500 を門脈内に注入する際手動により注射器に強い圧をかけるため、本来破れやすい門脈壁が破れて、Phycon 6500 が被膜下に漏れ、末梢まで十分に充填することができなかつたり、あるいは Catalist HL²⁰⁾が注射器内で充分混合されない場合、先に注入された Phycon 6500 の一部が凝固するのみで、後から注入された Phycon 6500 が凝固しないまま逆流したりするなど、小動物においては狭い管径の血管に粘稠な Phycon 6500 を注入する手技は必ずしも容易ではない。このため不完全な門脈枝遮断になる実験例もあり、そのために結紮の場合のような一定した血流遮断効果が得られにくいきらいがある。このような遮断の不確かさも核酸の代謝活性に影響を及ぼしたのと考えられる。すなわち Phycon 6500 は異物反応を起こさせることがほとんどない⁴⁰⁾にしても、目的とした門脈枝の一部は充填されるが、一部には充填されない部分が残るし、また肝門部に近い門脈枝が十分に充填されない実験例の場合には門脈血の滯流を受ける肝細胞も一部に残存することになり、その結果この部分の肝細胞が再生して変性に陥った充填部の肝組織を修復しようとする機転が起こっていることも考えられる。したがって門脈枝遮断が確実にに行なわれた場合にのみ、血流遮断領域における核酸の代謝活性は低下するものであろう。

また門脈枝を遮断した場合、肝動脈系の血流動態にも何らかの変化がもたらされるであろうことも十分に考えられる。この点に関して Tenberg ら⁴⁶⁾は門脈血流量の減少が肝動脈血流量の増加をもたらすことを述べているし、Ackroyd ら⁴⁷⁾によれば Eck 瘦造設犬で門脈血流量が減少した場合、肝動脈血流量は術前の53

%増加する。もしこれらの報告のように門脈血流量の減少を肝動脈血がある程度まで代償することができるのであれば、門脈枝遮断領域の核酸代謝が低下するという現象は、単に血流量の増減だけでは理解できない面もある。Clark ら⁴⁰⁾も犬で大動脈・門脈瘻を造設すると、総肝血流量が増加し、門脈血の動脈化をほどした場合でも肝細胞の分裂能にはほとんど変化がなかったことを報告しているが、この事実も血流量と肝組織の代謝とを単純に結びつけることができないことを示すものであろう。しかしあらかじめ門脈血流を遮断しておく、移植した腫瘍が生育しにくい²⁰⁾ことや、ラットにおいて門脈枝遮断後に DAB を投与して発癌させた場合、発生した肝癌は著しく小さいという報告⁴⁸⁾をあわせて考えると、門脈血は肝細胞の核酸代謝を中心としたいろいろの代謝面において、その恒常性を維持する中心的な役割を荷っており、門脈血と肝細胞が代謝面で密接な関係にあることは一応考えてよからう。

(3) 腫瘍を移植した肝における門脈枝血流

遮断が肝核酸代謝に及ぼす影響

肝癌の治療に腫瘍領域の血流遮断を実施する場合、先にも述べたように、腫瘍の血管支配を考慮しなければならぬ。これまでにもいろいろの方法で肝癌の脈管分布に関する研究が行なわれてきた結果、形態学的には肝動脈が優勢に侵入していることが認められている。しかし形態学的には優勢である肝動脈血行が、必ずしも肝細胞のみならず、肝癌細胞の代謝の面でも大きな影響を与えているとは断定しにくいようである。腫瘍によって外方へ圧排されている門脈系の血液を遮断することによって、腫瘍の転移や生育が阻止されるだけでなく、腫瘍組織が退化するという事実は、門脈血と腫瘍細胞との間にむしろ密接な関係があることを暗示している。著者が行った Brown-Pearce 腫瘍肝移植家兎の場合でも、肝動脈枝結紮では腫瘍の生育を阻止することはできず、Brown-Pearce 腫瘍に関してはむしろ形態学上劣勢である門脈枝を結紮することによって、明らかに腫瘍の生育や転移が阻止されるばかりでなく、一端生育した腫瘍組織が退縮さへ示しているし、組織像でも部分的には腫瘍細胞の残存している実験例もあるが、腫瘍組織の大部分は変性や壊死に陥り、線維組織や肉芽組織などでおきかえられている。しかもこのような門脈枝遮断領域における腫瘍組織の核酸の代謝活性は、腫瘍群に比較して低下している一方、血流非遮断領域では腫瘍群に比較して核酸の代謝活性の亢進が認められた。このことは血流遮断領域における細胞の分裂能の低下と、蛋白合成能の低下を意

味するものと考えられるが、分裂能や蛋白合成能の点で正常肝細胞または腫瘍細胞よりも機能の低下していることが推定される結合織がかなり混在している組織の核酸代謝活性を測定していることを考慮すれば、その部分の核酸の代謝活性が低いということだけで、門脈枝遮断の腫瘍生育阻止効果の機序を論ずることは危険であるといわなければならない。しかし門脈枝遮断によって癌組織は壊死化し、本来の増殖能が発揮できないような状態がもたらされている一方、その部分の代謝活性のある面で低下が認められることには注目したい。

さて腫瘍結紮群において、血流非遮断領域の核酸代謝活性が、腫瘍群における腫瘍生着部以外の部分のそれと比較して亢進しているが、このことを Lieberman and Schort⁴²⁾が正常肝の門脈枝結紮後に認めたような、代償性の核酸代謝の亢進と同一機序によるものと考えてよいのか、それともそれまでの時期で機能が低下していた担癌生体の肝細胞が、癌の退縮に伴って正常化したとみなしてよいのか、断定できないし、さらにこのような現象が腫瘍生育阻止作用とどのような関係をもっているのかについても今後の検討にまたざるを得ない。

腫瘍が移植された肝の門脈枝を小範囲に充填した群の場合、充填領域では核酸の代謝活性が低下しているにもかかわらず結紮群と比較して、腫瘍の生育阻止効果が著しく低いという現象を考える際、Phycon 6500 充填による門脈枝遮断が結紮にくらべて不確実であるということ以外に Phycon 6500 充填に際して注入圧のために癌細胞を血中に遊出させ、転移を助長させる危険性のあることも考えなければならないし、さらに切除した試料の中に凝固した Phycon 6500 が混じっているため、単位重量当りの肝組織が少なくなっている可能性のあることなど、測定上の問題点も考慮しなければならぬ。Phycon 6500 の充填されていない領域、すなわち血流非遮断領域における核酸の代謝活性が腫瘍群における腫瘍生着部以外の部分とほぼ同様であることも、小範囲充填群において認められた血流遮断領域における腫瘍の代謝活性と無処置の腫瘍組織のそれとの差は、試料中への Phycon 6500 の混入の有無の差によることを考慮せざるを得ないことを示しているものであろう。

最近、癌治療面におけるライソゾーム関連酵素⁴⁹⁾⁵⁰⁾の有用性⁵¹⁾⁵²⁾が注目され、とくに制癌剤と併用することによって或る程度の効果増強が得られたという報告⁵³⁾がある。門脈枝血流遮断による肝癌の生育阻止効果について、ライソゾーム関連酵素という観点から考

えた場合、門脈血の腫瘍領域への灌流が癌細胞に対する stabilizer としての役割を営んでいるのではないかと推定することもできるかもしれない。

(4) 門脈枝血流遮断が四塩化炭素障害肝に移植した腫瘍の核酸代謝に及ぼす影響

これまでにも四塩化炭素の投与により、肝の核酸代謝が亢進するという知見⁵⁴⁾⁵⁵⁾が報告されており、四塩化炭素投与と代謝活性測定との時期が当然問題になろう。著者が四塩化炭素による障害肝を作成した場合、あらかじめ四塩化炭素の運用により障害を与えておいた上で、さらに腫瘍移植後と屠殺前にそれぞれ1回ずつ、四塩化炭素 0.05ml/kg を追加投与しているのに、障害された肝細胞を修復するための再生現象が著しいと考えられる時期⁵⁶⁾に、腫瘍の移植と核酸の測定がおこなわれたことになる。また、このような四塩化炭素投与によっては、家兎の場合肝硬変像を作成させることはできず、慢性肝障害とするよりは、急性肝障害に合併した Brown-Pearce 腫瘍を移植した実験成績として解釈することが妥当であろう。さて前述の投与方法で四塩化炭素を投与した家兎肝に Brown-Pearce 腫瘍を移植した場合、移植された腫瘍の生着率は著者の実験群中でもっとも高かったのみならず、肝内転移ももっとも高率に認められた。また腫瘍生着領域のみならず、腫瘍の移植されていない領域の肝でも核酸の代謝活性が亢進していたが、このことは四塩化炭素によって障害された肝細胞の再生現象となんらかの関係があるものと思われる。このような四塩化炭素障害後、再生が著しいと考えられる時期においては、肝組織は移植された腫瘍の生着や発育転移などにとって好都合な環境を提供するが、その場合肝の核酸代謝活性が亢進しているからといって、門脈枝結紮の場合に非遮断領域においても核酸の代謝活性の上昇しているのと同様な条件下にあるとは即断できない。代謝面では同様な現象が認められても、腫瘍生育などの面ではまったく異質の現象である可能性も多い。

(5) 門脈枝血流遮断と同時にを行った肝動脈内 Mitomycin-C の投与が肝および移植腫瘍の核酸代謝に及ぼす影響

切除不能な肝癌の治療法の一つとして、一般に制癌剤の投与が行われているが、肝癌に対する制癌剤の投与経路としては経静脈的な全身投与のほか、経肝動脈的^{6)~9)}、あるいは経門脈的投与^{10)~13)}など、肝の血管二重支配を考慮したいろいろな投与方法が行われている。しかし腫瘍組織に対して制癌剤を有効に作用させるためには、腫瘍領域に十分な濃度の薬剤を灌流させる必要があり、このためには腫瘍内により優勢に侵

入している肝動脈内投与法がもっとも望ましい⁵⁵⁾と一般に考えられている。しかし一方では、腫瘍周辺部には門脈血が溜流している²²⁾ことや、極く小さな腫瘍の場合には門脈系の占める役割が大ききという事実²¹⁾などから、門脈系を介して制癌剤を投与することも試みられており¹⁰⁾、著者の共同研究者も臨床例において経門脈的に制癌剤を注入してある程度の効果を認めている¹¹⁾⁻¹³⁾。このように制癌剤の局所注入法については経肝動脈あるいは経門脈と2つの経路が用いられているが、何れの経路がより有利であるか否かを断定する時期ではない。事実著者らは症例によっては経肝動脈、経門脈の2つの経路を使って制癌剤を注入しており、また著者が得た実験成績でも、肝動脈内 Mitomycin-C 注入を併用した小範囲充填群における成績は単なる小範囲充填群とくらべて、ある程度の腫瘍生育阻止効果を示している。しかも腫瘍領域の DNA 代謝活性が低下しており、このことは移植された Brown-Pearce 腫瘍に対して、小範囲門脈枝充填と Mitomycin-C 注入による制癌作用があいまって作用したものと考えられる。

門脈系が腫瘍細胞の代謝面において、かなりの役割を演じている可能性が考えられるという著者の見解を前にも述べたが、腫瘍領域内の脈管分布上、肝動脈が優勢であることを一応考慮して、臨床面においても門脈枝血流遮断と同時に肝動脈内から制癌剤を注入することによって、門脈枝血流遮断のみの場合に比較して、果して腫瘍生育阻止効果を増強できるか否かを検討する必要がある。この点については、共同研究者佐野の成績によると²³⁾、門脈枝を充填し、同時に肝動脈内から Mitomycin-C を注入した場合に、門脈枝充填だけの実験例と比較して、それほど差が認められなかったようであるが、広範囲充填それ自体が生育阻止効果をあらわしているだけに、Mitomycin-C 追加注入がまったく無意味であることを意味するものではなからう。

Mitomycin-C は癌細胞の DNA 合成を阻害する³⁷⁾といわれ、芝⁵⁶⁾は RNA や蛋白合成などに影響を与えない濃度でも DNA の合成は阻害されることを報告しているが、著者の実験成績でも門脈枝充填と同時に肝動脈内から Mitomycin-C を投与した場合、RNA の代謝活性に対する影響はほとんど認められないにもかかわらず DNA 代謝活性は低下しており、核酸代謝に対して Mitomycin-C がかなり関与していることがうかがわれる。

さて Mitomycin-C は正常の肝組織で不活化されるという報告⁵⁷⁾⁵⁸⁾があり、臨床的にも伊藤⁵⁵⁾は Mi-

tomycin-C の one shot 肝動脈内投与を行って正常肝細胞には障害を与えず腫瘍組織にのみ障害を与えうることを述べている。著者の実験においては正常肝の門脈枝を充填すると同時に肝動脈内から Mitomycin-C を注入した群では、血流非遮断領域における核酸の代謝活性が対照群より高い値をとっているが、正常肝細胞に対しては Mitomycin-C が全く障害を与えないという前述の報告では、この現象を説明しにくく、むしろ正常肝細胞にも軽度の障害は与えるが、障害の程度が可逆的であることから直ちに修復機能が発動されており、この時期に核酸の代謝活性が測定されたためであろうと考える方が妥当ではあるまいか？。

V 結 語

進行肝癌の治療法を確立する一助として、Brown-Pearce 腫瘍を肝に移植した家兎を用いて、肝動脈枝結紮、門脈枝結紮、Phycon 6500 による門脈枝小範囲充填、門脈枝小範囲充填・同時肝動脈内 Mitomycin-C 注入などを行った各群について、それぞれの腫瘍生育阻止効果を比較検討するとともに、門脈枝遮断による肝癌生育阻止効果の機序を核酸代謝の面から検討して次の成績を得た。

(1) 門脈枝結紮(肝全体の25%にあたる領域の血流遮断)によって、家兎肝に移植した Brown-Pearce 腫瘍の生育阻止と腫瘍の退縮が認められた。しかし Phycon 6500 を用いて門脈枝の小範囲を充填した場合には、佐野が行った広範囲の門脈枝充填のような腫瘍生育阻止効果を示さず、さらに肝動脈枝結紮では腫瘍の生育阻止効果がほとんど認められなかった。

(2) 家兎正常肝の門脈枝を結紮遮断(肝全体の25%にあたる領域の血流遮断)すると、遮断後1週目には血流遮断領域における核酸の代謝活性は低下していたが遮断領域が狭かったためか、血流非遮断領域における核酸の代謝活性は充進していなかった。

(3) Brown-Pearce 腫瘍を家兎肝に移植した場合、腫瘍領域の核酸代謝活性はいちじるしく充進し、その他の領域では DNA の代謝活性は対照群に比べて差がなく、RNA の代謝活性は対照群より低下していたが、腫瘍占拠部位への門脈枝を遮断すると、結紮にしる、小範囲充填にしる、いずれの場合でも遮断領域における組織の代謝活性は低下しており、非遮断領域では結紮を実施した場合にだけ、腫瘍群の当該部に比べて核酸の代謝活性の充進が認められた。

(4) 四塩化炭素障害家兎肝に Brown-Pearce 腫瘍を移植した場合、移植腫瘍生育率・肝内転移率ももっとも高かった。この場合 Phycon 6500 で門脈枝小

範囲充填を行ない、同時に肝動脈内から Mitomycin-C を注入しても、腫瘍群と比較して、腫瘍の生育を阻止することはできなかったが、四塩化炭素障害・腫瘍群と比較すれば、肝内転移はある程度抑制された。また四塩化炭素障害肝に腫瘍を移植した群では、腫瘍移植部では腫瘍群と比較して差はなかったが、腫瘍移植以外の部では核酸の代謝活性が亢進していた。

(5) 門脈枝小範囲充填と同時に肝動脈内に Mitomycin-C を注入すると、正常肝における核酸の代謝活性は亢進した。しかし腫瘍を移植した群や、四塩化炭素障害肝に移植した腫瘍群では、門脈枝小範囲充填と同時に肝動脈内に Mitomycin-C を注入した場合、腫瘍領域の RNA の代謝活性にはほとんど変化がなく DNA の代謝活性が低下していた。また腫瘍の生育阻止効果や肝内転移に関しては、門脈枝小範囲充填だけの場合と比較して阻止されていたが、腫瘍群と比較すると、腫瘍小範囲充填・Mitomycin-C 注入群では阻止されており、四塩化炭素障害・腫瘍・小範囲充填 Mitomycin-C ・注入群では顕著な差はなかった。

(6) 門脈枝の結紮のみでなく、充填によっても門脈枝血流遮断により腫瘍の生育阻止効果を得ることができるが、充填の場合には結紮の場合とほぼ同様な門脈枝を充填閉塞させる必要がある。

本研究の要旨の一部は第69回および70回日本外科学会総会で発表した。なお本研究には文部省科学研究費補助金(試験研究)を受けた。

稿を終るに当り、核酸測定法を御指導下さった東京大学第一外科学教室玉熊正悦博士、ならびに病理像について御教示下さった本学中検病理丸山講師に謝意を表す。

文 献

- 1) Quattlebaum, J. K., et al.: *Ann. Surg.*, 149: 648, 1951.
- 2) Pack, G. K., et al.: *Arch. Surg.*, 80: 658, 1960.
- 3) Brunschwig, et al.: *Cancer*, 8: 459, 1955.
- 4) 林 天祐: *台湾医誌*, 57: 50, 1958.
- 5) 宮地 徹: *臨床外科*, 22: 1493, 1967.
- 6) Miller, T. R. and Griman, O. R.: *Arch. Surg.*, 82: 423, 1961.
- 7) 白羽弥右衛門・他: *外科治療*, 6: 568, 1962.
- 8) 本庄一夫: *日外会誌*, 65: 1034, 1964.
- 9) 伊藤一二・他: *癌の臨床*, 10: 412, 1964.
- 10) Storer, E. H. and Akin, T. J.: *Am. J. Surg.*, 111: 56, 1966.
- 11) 小林 滋・他: *日外会誌*, 70: 1303, 1969.
- 12) 佐野 博・他: 第7回日本癌治療学会総会, 新潟, 1969.
- 13) 林 四郎・他: *日外会誌*, 70: 1120, 1969.
- 14) 土屋涼一: *臨床外科*, 22: 1551, 1967.
- 15) Nilsson, L. V., et al.: *Rev. Surg.*, 23: 374, 1966.
- 16) Berman, J. K., et al.: *Arch. Surg.*, 63: 123, 1951.
- 17) 葛西洋一: *日外会誌*, 69: 1365, 1967.
- 18) Breeds, C. and Young, G.: *Am. J. Path.*, 30: 969, 1954.
- 19) Fischer, B. et al.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 112: 11, 1961.
- 20) Wright, H. P., et al.: *J. Path. Bact.*, 45: 405, 1937.
- 21) Ackerman, N. B. et al.: *Surgery*, 66: 1067, 1067, 1967.
- 22) 本庄一夫: *臨床外科*, 22: 1485, 1967.
- 23) 佐野 博: *信州医誌*, 18: 502, 1969.
- 24) Matsumura, H.: *Arch. Jap. Chir.*, 34: 974, 1965.
- 25) Hirono, T.: *Arch. Jap. Chir.*, 33: 769, 1964.
- 26) 高山秀成・他: *肝臓*, 10: 368, 1969.
- 27) 渡辺美軒・中山定明: *日病会誌*, 45: 492, 1956.
- 28) 山田淳一: *北海道医誌*, 39: 45, 1962.
- 29) Fleck, A. and Munro, H. N.: *Biochem. Biophys. Acta*, 55: 571, 1962.
- 30) Schmidt, G. and Thannhauser, S. J.: *Biol. Chem.*, 161: 83, 1945.
- 31) Rous, P. and Larimore, L. D.: *J. Exp. Med.*, 31: 609, 1920.
- 32) 本庄一夫・小坂 進: *手術*, 15: 1001, 1961.
- 33) Mitra, S. K.: *J. Anat.*, 100: 651, 1966.
- 34) 中原和郎・他: *癌の生化学*, p. 55, 1965. 医学書院.
- 35) 中原和郎・他: *癌の生化学*, p. 389-p. 429, 1965, 医学書院.
- 36) 伊藤 宏: *薬理学*, p. 369, 1962, 英光堂書店.
- 37) 芝 茂・田口鉄男: *マイトマイシンの基礎と臨床*, p. 80, 1967, 医学書院.
- 38) 林 四郎・他: *最新医学*, 20: 2601, 1965.
- 39) 玉熊正悦・他外科, 30: 1047, 1969.
- 40) 林 四郎・他: *日本老年医学会雑誌*, 2: 194, 1965.
- 41) 小泉澄彦: *日外会誌*, 70: 1501, 1969.

- 42) Lieberman, I. and Schort, J.: Amer. J. Physiol., 208 : 896, 1965.
- 43) Steiner, P. E. et al.: Amer. J. Path., 39 : 257, 1961.
- 44) Clarke, A. M. et al.: Surg. Gynec. Obstet., 126 : 45, 1968.
- 45) 伊藤 仁: 形成外科, 8 : 41, 1965.
- 46) Tenberg, J. L. et al.: Science, 150 : 1030, 1965.
- 47) Ackroyd, F. W. et al.: Amer. J. Surg., 112 : 356, 1966.
- 48) 後藤明彦: 肝臓, 7 : 168, 1966.
- 49) de Duve, C. and Wattiaux, R.: Ann. Rev. Physiol., 28 : 435, 1966.
- 50) 白石忠雄・他: 綜合臨床, 17 : 1672, 1968.
- 51) 木村禰代二・他: 最新医学, 21 : 2268, 1966.
- 52) 仁井谷久暢・他: 最新医学, 25 : 172, 1970.
- 53) 山崎晴一郎: 肝臓, 4 : 184, 1963.
- 54) 菅原克彦・玉照正悦: 肝臓, 10 : 103, 1969.
- 55) 伊藤一二: 臨床外科, 22 : 1543, 1967.
- 56) 芝 茂・他: Chemotherapy, 6 : 212, 1958.
- 57) 田口鉄男: GANN, 48 : 420, 1959.
- 58) 田坂定孝: 癌の臨床, 5 : 411, 1959.

(昭和44年12月20日 受付)