

ウイルス性肝炎及び肝硬変の肝循環動態に関する研究

第一編

慢性肝炎の肝循環動態に関する研究

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

国 富 昭 夫

〔昭和39年3月30日受稿〕

I. 緒 言

ウイルス性肝炎はしばしば慢性化し、時に肝硬変にまで進展することは、教室の度々の報告¹⁾²⁾³⁾を始めとして、天野⁴⁾、原⁵⁾、等の多くの研究により、今日では汎く認められている。しかしながら、その進行過程の機序に関しては幾多の論議がたたかわされて一致を見ていない。古来、循環障害はその原因の一つと考えられて来たが、最近では宮地⁶⁾は病理学的立場から重視している。いづれにしても、慢性肝炎の時期での検索は、この問題の解明にあたって、重要な意義を持つといえよう。

一方、Roholm, E., Silverman, I. が創始した肝生検法によつて、病理形態学的探索が臨床を通じて可能となり、既に、慢性肝炎の経過観察や治療にも応用されている。更に、Kalk, H. ⁷⁾が創案した腹腔鏡検査法により、最近島田⁸⁾らは、大白色肝に皺襞形成、細血管怒張、小癭痕形成が可成り高率に認められると報告している。

これら形態学的探索に対し、Courmand, A. ⁹⁾によつて始められた静脈カテーテル法は病態生理学的研究を可能とした。既に、Warren, J. V. ¹⁰⁾はヒトの肝静脈に最初にカテーテルを挿入し、次いで、Friedman, E. W. ¹¹⁾がイスで閉塞性肝静脈圧が門脈圧に近似であることを明らかにし、Myers, J. D. ¹²⁾がヒトに応用した。更に、Bradley, S. E. ¹³⁾はBSP法に依る肝血流量測定法を考案し、以来、この方面で多数の報告が¹⁴⁾⁻⁴¹⁾寄せられている。しかしながら、慢性肝炎に就ての報告⁴²⁾⁻⁴⁸⁾は極めて少なく、系統的に肝循環動態を探索し、病理形態学的所見と対比した報告は見当たらない。そこで著者は、肝炎の慢性化若しくは進行の機序解明の目的で、肝静脈カテーテル法により肝循環動態を調べ、腹腔鏡所見、肝組織所見、臨床所見と対比し、推計学的検討

を加えた知見を報告する。

II. 研究対象

昭和35年2月以降岡山大学医学部第一内科に入院した慢性肝炎57例で、前硬変は除いた。著者らのいう慢性肝炎とは、臨床上、発病後4至乃至6カ月以上経過し、腹腔鏡検査及び肝生検により確診したものである。なお腹腔鏡検査及び生検による分類は次による。

腹腔鏡分類：教室の島田⁸⁾による分類に依つた。

肝組織分類：小坂・太田⁵⁰⁾による。

III. 研究方法

1. 閉塞性肝静脈圧及び肝静脈圧の測定

既に発表された方法に¹²⁾¹⁴⁾基いて、Courmand cardiac catheter の F. 7~9 (Rüsch) を、¹⁾三宅の分類⁵¹⁾による右肝静脈の10又は11の枝に挿入し、必要に応じて左肝静脈枝にも挿入した。圧の測定は水柱マノメーターを使い、背面より10cm前方を零点とした。実施に際しては、患者の心身の安静、12時間の絶食、室温保持を特に注意し、前処置としてPentobarbital Calcium (Ravona) 100mg を与えた。またカテーテルの内腔へは、実施期間中、Heparin 加生食水又は総合アミノ酸剤 (10% ES-Polytamin) を持続点滴注入した。

2. 肝血流量の測定

Fick の原理を応用した肝血流量測定法は各種考案されているが⁴¹⁾、著者は⁵²⁾⁵³⁾ガラクトースが、“Threshold substance”であることに着目して創案された中村²⁰⁾⁴⁶⁾らのガラクトース・クリアランス法 (持続注入法) を採用し、有効肝血流量、全肝血流量、肝内短絡血流量、短絡率、などを測定した。本流では、肝細胞でのガラクトース代謝を介してのクリアランス法であることから機能的肝血流量が測定出来

る⁵⁴⁾とされているので、肝のガラクトース最大除去率⁵³⁾の約半量のガラクトースを负荷した。即ち、先づ50%ガラクトース 20 ml を30秒以内に静脈内に注入し、引続き10%ガラクトースを 100 mg/min の割合で手動式持続注入器で確実に注入した。採血は、注入開始後40分目から5分間隔で3回連続し、あらかじめ動脈内に留置しておいた留置針からと、カテーテルからと、で同時に行つた。ガラクトースの定量は、Somogyi, M. 法⁵⁵⁾で除蛋白し、Fischer, H. の Orcinol 法⁵⁶⁾の変法²⁰⁾で発色し、日立製分光光度計により、470 m μ 及び 560 m μ の波長に於て定量した。また毎回標準液を発色させその都度計算式を作製した。血流量の算定は次の式を用い、単位体表面積当りの毎分の血流量を採用した。

$$(1) \text{THBF} = \frac{\text{Im}}{(\text{P}-\text{H}) \left(1 - \frac{0.4 \times \text{Hct}}{100}\right)}$$

THBF: 全肝血流量 (ml/min/M²)

Im: 1分間に注入するガラクトース量 (mg)

P: 動脈血のガラクトース濃度 (mg/dl)

H: 肝静脈血のガラクトース濃度 (mg/dl)

Hct: ヘマトクリット値 (%)

$$(2) \text{E} = \frac{\text{P}-\text{H}}{\text{P}} \times 100$$

E: 除去率 (%)

$$(3) \text{S} = 100 - \text{E}$$

S: 短絡率 (%)

$$(4) \text{EHHBF} = \frac{\text{THBF} \times \text{E}}{100}$$

EHHBF: 有効肝血流量 (ml/min/M²)

$$(5) \text{IHSBF} = \text{THBF} - \text{EHHBF}$$

IHSBF: 肝内短絡血流量 (ml/min/M²)

更に、短絡率0%の際は有効肝血流量が、末梢動脈血ガラクトース濃度のみで容易に算定できることに着目し、肝静脈カテーテル禁忌の症例や日常検査程度に簡便化する目的で、単にガラクトース持続注入のみを行つて同様の分析を試みた。

3. 血中酸素含量の測定

萱垣製作所製“EKDS 式微量血中ガス分析装置,⁵⁷⁾⁵⁸⁾を用いて、末梢動脈血及び肝静脈血の酸素含量を測定し、内臓酸素動静脈較差及び内臓酸素消費量を算定した。計算は次の式を用いた。

$$(6) \text{内臓酸素動静脈較差} = \text{A} - \text{V} \text{ (ml \%)}$$

A: 末梢動脈血酸素含量 (ml %)

V: 肝静脈血酸素含量 (ml %)

$$(7) \text{内臓酸素消費量} = \text{SOD} \times \text{THBF} \text{ (ml/min/M}^2\text{)}$$

SOD: 内臓酸素動静脈較差 (ml%)

4. 腹腔鏡検査

Kalk の方法より実施し、肉眼的観察と共に写真撮影により厳密に検査した。

5. 肝組織検査

腹腔鏡検査時に実施した目標生検により採取した肝組織像を検査した。

6. 臨床検査

肝機能検査として、尿ウロビリノーゲン定性反応、血清総ビリルビン値及び直接型ビリルビン、BSP 45分値、馬尿酸合成試験、血清コレステロール・エステル比 (E/G)、パラアミノ安息香酸 0.5g 経口負荷法によるアセチル化能⁵⁹⁾、血清総蛋白量、電気泳動法による血清アルブミン及び γ -グロブリン分画、A/G、血清アルカリフォスファターゼ活性値、血清 GOT・GPT⁶⁰⁾、及びプロトロンビン時値、等を測定した。

7. 臨床所見

小坂によるウイルス性肝炎の病型分類及び、年齢、性別、飲酒、全身倦怠感、食思不振、腹部膨満感或わ鼓腸、等の症状と対比した。肝腫及び脾腫はより正確な腹腔鏡の項で検討した。

IV. 成 績

表1の如く、慢性肝炎57例の閉塞性肝静脈圧は、75~220 (平均 140 \pm 34) mmH₂O で、29%の20例では 150 mmH₂O 以上の異常値を示した。その際、8例では脾内圧も測定したが、脾内圧平均 259 mm H₂O で、閉塞性肝静脈圧との圧差は平均103mmH₂O であつた。

表1. 慢性肝炎の肝循環動態

	例数	平均値	標偏差
閉塞性肝静脈圧	57	140	± 34
肝 静 脈 圧	57	86	± 23
有効肝血流量	51	840	± 59
肝内短絡血流量	50		
短 絡 率	50		
全 肝 血 流 量	50	974	± 46
動脈血酸素含量	37	21.1	± 1.2
肝静脈血酸素含量	37	15.8	± 1.8
内臓酸素動静脈較差	37	5.2	± 2.3
内臓酸素消費量	35	52.4	± 26.3
脾 内 圧	8	260	

左右肝静脈での閉塞性肝静脈圧及び肝静脈圧を10例で比較したが、表2の如く、平均27mmH₂Oの圧差を認めた。更に腹腔鏡検査によつて観察し得た両葉の肝表面の所見と比較検討したが、全く関連性は認められなかつた。

表2. 左右両葉の圧の比較

		閉塞性肝静脈圧 (mmH ₂ O)			肝静脈圧 (mmH ₂ O)		
		右葉	左葉	圧差	右葉	左葉	圧差
		1. M. N.	HC	145	145	0	100
2. Y. O.	HC	110	90	20	70	—	—
3. K. M.	PZ	162	170	8	100	75	25
4. S. N.	HC	175	138	37	80	80	0
5. S. I.	HC	125	100	25	105	—	—
6. K. K.	LZ	248	275	27	126	125	1
7. R. I.	PZ	273	160	113	130	—	—
8. A. M.	PZ	190	190	0	130	110	20
9. T. H.	HC	145	115	30	85	—	—
10. H. N.	HC	70	80	10	50	55	5
平均				27			10

HC:慢性肝炎 PZ:前硬変 LZ:肝硬変

図1の如く、初発時病型別に閉塞性肝静脈圧を検討してみると、1例のみの感昌型は別として、定型118mmH₂O、胃腸型128mmH₂O、黄疸型141mmH₂O、潜在型144mmH₂O、の順に上昇している。臨

床経過病型では、再発を繰り返す型142mmH₂O、急性期に引続く型129mmH₂O、軽症不定型129mmH₂Oであつた。腹腔鏡分類病型ではIV型で177mmH₂Oと異常高値を示し、肝組織分類病型ではIIA型で160mmH₂Oと圧の上昇が見られる。

閉塞性肝静脈圧と、臨床所見、検査所見、腹腔鏡所見、組織所見の各細項目に就てその相関々係を推計学的に検討すると、表3の如く、肝表面の小癬痕形成と相関係数(以下 γ と略す) $=0.37$ 、グ鞘内細胞浸潤と $\gamma=0.45$ 、の2項目とのみで有意であり、臨床所見や臨床検査所見とは相関しなかつた。

2. 肝静脈圧

表1の如く、57例の肝静脈圧は、45~150(平均 86 ± 23)mmH₂Oで、正常範囲であるが、閉塞性肝静脈圧の上昇と比例して上昇する傾向にある。

閉塞性肝静脈圧との圧差は、閉塞性肝静脈圧の上昇につれて、拡大してゆく傾向が見られた。

3. 有効肝血流量

有効肝血流量は表1の如く、51例で174~2217(平均 840 ± 59)ml/min/M²で、700ml/min/M²未満に有効肝血流量が減少している症例は、21例、40%に於て認められた。2000ml/min/M²以上の値を示したのは1例であつたが、これはBradley, S. E.²⁴⁾も述べている如く、末梢動脈血ガラクトース濃度が低いため、Fickの原理を使つての算定から

図1. 閉塞性静脈圧と各病型の関係

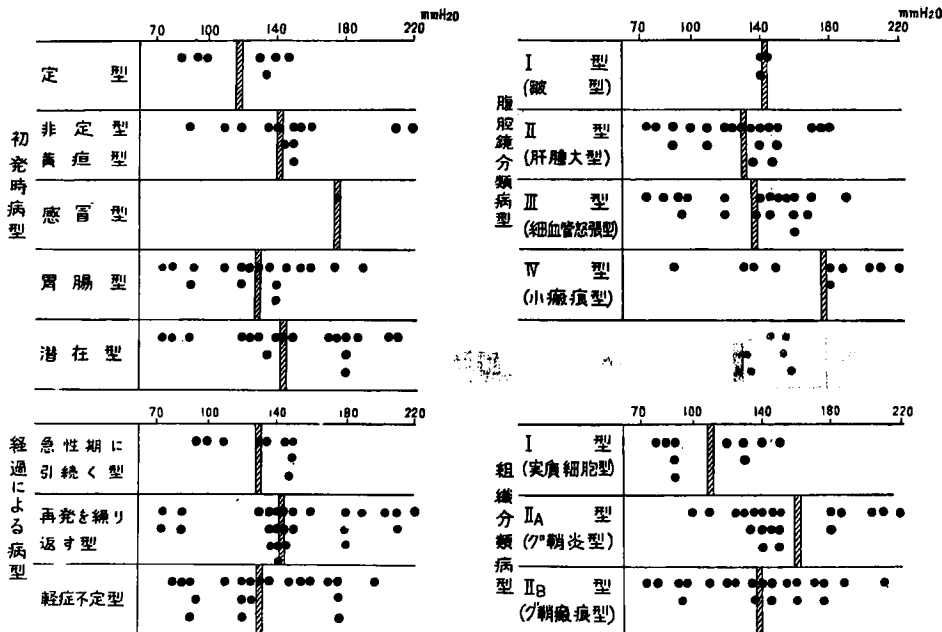


表 3. 閉塞性肝静脈と各細項目間の相関係数

臨床所見	検 査 所 見	腹 腔 鏡 所 見	組 織 所 見
性 別 $\gamma=0.00$	尿ウロビリノゲン $\gamma=-0.07$	馬尿酸合成試験 $\gamma=0.03$	中心静脈偏位 $\gamma=0.00$
年 令 0.16	血清総ビリルビン -0.02	血清アルカリフォスファターゼ -0.09	中心静脈拡大 -0.17
酒 -0.06	アセチル化能 -0.19	血清コリンエステラーゼ 0.01	グ鞘内門脈拡大 0.05
経過年数 0.12	血清焦性ブドウ酸 0.07	S-GoT -0.09	静脈洞拡張 0.00
治療程度 0.00	E/G 0.23	S-GpT 0.09	グ鞘線維化 0.03
黄 疸 0.08	血清総蛋白 -0.13	プロトロンビン時値 -0.27	グ鞘内細胞浸潤 0.45
食思不振 0.05	血清アルブミン 0.19	膠 質 反 応 -0.00	肝細胞変性 0.00
全身倦怠 -0.06	A/G 0.08		
腹部膨満感 -0.13	γ -グロブリン 0.17		
	BSP 0.25		

γ : Coefficient of Correlation

* : 1% < P < 5% で有意の水準にあるもの

** : P < 1% で有意の水準にあるもの

来る異常値となつたものと考えられる。

初発時病型分類では図2の如く、定型で 911 ml/min/M² 標準よりやや増加しているのに反し、潜在型では 686ml/min/M² と明らかに減少している。臨床経過病型では、再発を繰り返す型と軽症不定型で共にやや減少する傾向が見られる。腹腔鏡分類病型では、IV型で 616 ml/min/M² と著減し、I型では 4

例のみではあるが 700 ml/min/M² の限界値を示した。肝組織分類病型では特別な差異は認められなかつた。

各細項目と有効肝血流量との間の相関々係は表4の如く、血清焦性ブドウ酸値とのみ $\gamma=0.31$ で有意であつた。そして、臨床検査所見全般に亘つて、有意ではないが内臓酸素消費量と共に相関係数が、圧

図 2. 有効肝血流量と各病型の関係

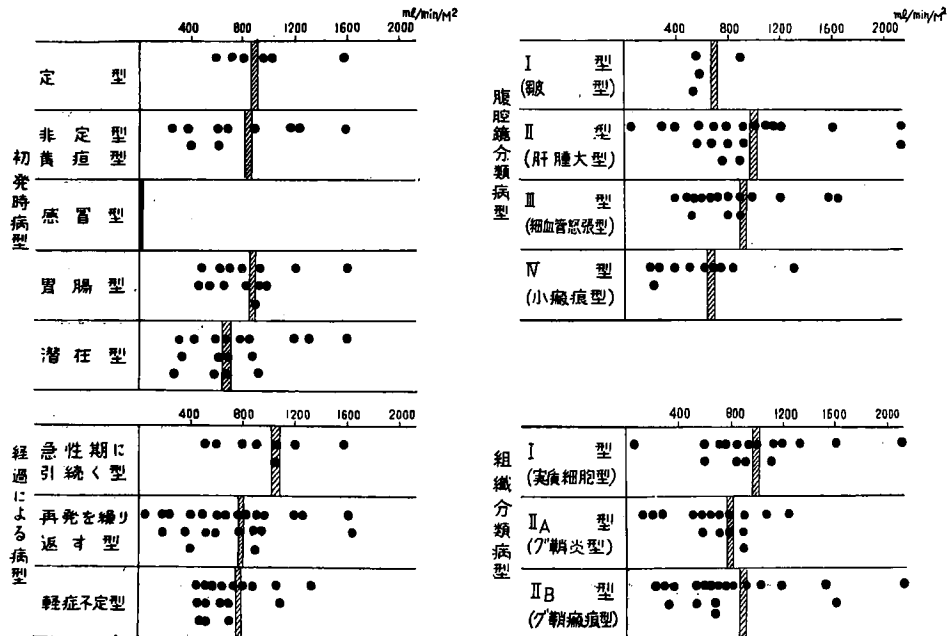


表 4. 有効肝血流量と各細項目間の相関係数

臨床所見	検 査 所 見	腹 腔 鏡 所 見	組 織 所 見
性 別 $\gamma=0.00$	尿ウロビリノーゲン $\gamma=-0.08$	馬尿酸合成試験 $\gamma=-0.08$	皺襞形成 $\gamma=-0.12$
年 令 -0.07	血清総ビリルビン -0.02	血清アルカリフォスファターゼ 0.02	肝腫大 -0.01
酒 0.04	アセチル化能 0.23	血清コリンエステラーゼ 0.01	辺縁鈍化 -0.02
経過年数 -0.02	血清焦性ブドウ酸 -0.31	S-GOT 0.21	細血管怒張 -0.19
黄 疸 0.16	E/G 0.04	S-GPT 0.05	小 瘰 痕 -0.19
食思不振 -0.24	血清総蛋白 0.09	プロトロビン時値 0.21	脾 腫 -0.06
全身倦怠 -0.09	血清アルブミン -0.21	膠 質 反 応 -0.01	
腹部膨満感 0.01	A/G -0.17		
	γ グロブリン 0.03		
	BSP -0.23		

γ : Coefficient of Correlation * : 1% < P < 5% で有意の水準にあるもの

** : P < 1% で有意の水準にあるもの

や短絡率のそれよりも高い傾向が認められた。

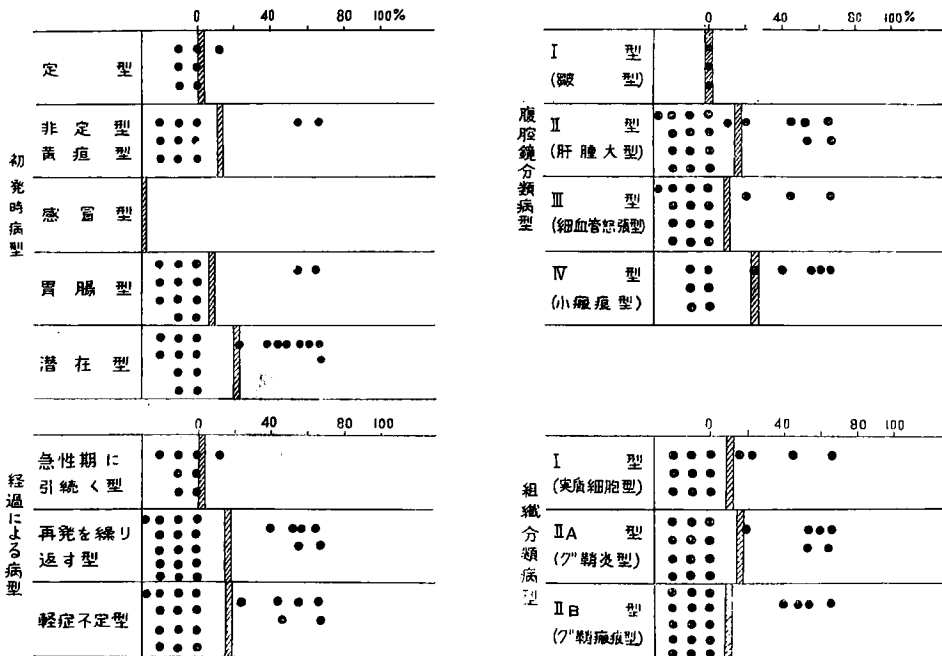
4. 短絡率及び肝内短絡血流量

肝内短絡血流量は、有効肝血流量を測定し得た50例中15例中に測定可能で、131~1529 (平均492) ml/min/M² であった。これら15例の短絡率は、11.0~68.7 (平均47.0) %で、しかも20%以下の短絡率の症例は3例に過ぎその他は全て40%以上であ

つた。この際、短絡率は末梢動脈血濃度に対する肝静脈血濃度の比で算定されるため、両者の濃度差が充分でない場合の影響も加わっていることを考慮しておく必要がある。

各病型別に短絡率を検討すると、図3の如く、15%以上の病型は、潜在型 (22.5%)、再発を繰り返す型 (15.5%)、軽症不定型 (16.1)、II型肝腫大型

図 3. 短 絡 率 と 各 病 型 の 関 係



(15.3%), IV型小癍痕型 (24.3), II A 型グ鞘炎型 (17.4%), 等が挙げられる。

表 5 の如く, 各細項目との間での相関係数では, 経過年数 ($\gamma=0.59$), 腹部膨満感 ($\gamma=0.53$), 小癍痕形成 ($\gamma=0.34$), 脾腫 ($\gamma=-0.34$), グ鞘内細胞浸潤 ($\gamma=0.37$), 肝細胞変性 ($\gamma=0.38$), と夫々有意であつた。

5. 全肝血流量

慢性肝炎50例で, 400~2285 (平均974±45.5) ml

/min/M₂ であつた。

6. 内臓酸素動静脈較差及び内臓酸素消費量

表 1 の如く, 慢性肝炎37例の末梢動脈血酸素含量は, 18.1~24.4 (平均21.1±1.2) ml %で正常値を示し, 肝静脈血酸素含量は8.0~22.8 (平均15.8±1.8) ml %で正常であつた。内臓酸素動静脈較差は1.5~11.7 (平均5.2±2.3) ml %で, 内臓酸素消費量は14.1~119.5 (平均52.4±26.3) ml/min/M₂ であつた。内臓酸素消費量が 25 ml/min/M₂ 以下に

表 5. 短絡率と各細項目間の相関係数

臨床所見	検 査 所 見	腹 腔 鏡 所 見	組 織 所 見
性 別 $\gamma=0.00$	尿ウロビリノーゲン $\gamma=0.15$	馬尿酸合成試験 $\gamma=0.06$	皺襞形成 $\gamma=0.00$
年 令 0.29	血清総ビリルビン 0.19	血清アルカリフオスファターゼ 0.05	肝 腫 大 -0.15
酒 -0.07	アセチル化能 -0.18	血清コリンエステラーゼ 0.02	辺縁鈍化 0.07
経過年数 0.59^{**}	血清焦性ブドウ酸 0.05	S-GoT 0.20	細血管怒張 0.07
治療程度 0.00	E/G 0.23	S-GpT 0.04	小 癍 痕 0.34^{**}
黄 疸 -0.18	血清総蛋白 0.09	プロトロピン時値 -0.02	脾 腫 -0.34
食思不振 0.04	血清アルブミン 0.05	膠 質 反 応 0.00	グ鞘内細胞浸潤 0.37^{**}
全身倦怠 -0.15	A/G 0.01		肝細胞変性 0.38^{**}
腹部膨満感 0.53^{**}	γ -グロブリン 0.18		
	BSP 0.23		

γ : Coefficient of Correlation * : 1% < P < 5% で有意の水準にあるもの
** : P < 1% で有意の水準にあるもの

表 6. 内臓酸素消費量と各細項目間の相関係数

臨床所見	検 査 所 見	腹 腔 鏡 所 見	組 織 所 見
性 別 $\gamma=0.00$	尿ウロビリノーゲン $\gamma=0.19$	馬尿酸合成試験 $\gamma=0.18$	皺襞形成 $\gamma=0.28$
年 令 0.01	血清総ビリルビン 0.16	血清アルカリフオスファターゼ -0.10	肝 腫 大 -0.05
酒 -0.07	アセチル化能 0.13	血清コリンエステラーゼ 0.08	辺縁鈍化 -0.44
経過年数 -0.19	血清焦性ブドウ酸 -0.12	S-GoT -0.01	細血管怒張 -0.12
治療程度 0.00	E/G 0.21	S-GpT 0.02	小 癍 痕 -0.18
黄 疸 -0.18	血清総蛋白 0.03	プロトロピン時値 0.01	脾 腫 -0.58^{**}
食思不振 0.03	血清アルブミン 0.30^{**}	膠 質 反 応 0.00	グ鞘内細胞浸潤 0.10^{**}
全身倦怠 0.03	A/G 0.25		肝細胞変性 -0.15
腹部膨満感 0.02	γ -グロブリン 0.42^{**}		
	BSP 0.09		

γ : Coefficient of Correlation * : 1% < P < 5% で有意の水準にあるもの
** : P < 1% < で有意の水準にあるもの

減少した症例は35例中7例に見られ、特に、14.1 ml/min/M²と著減せる症例は進行性病変像を示した遷延性肝炎であり、15.5ml/min/M²と著減せる症例は亜急性性黄色肝萎縮で発病した症例で、共に臨床病像と関連して興味深い。また内臓酸素消費量が90ml/min/M²と非常に大きい4例では、その原因が全肝血流量の見かけの増大がもととなっている。

図4の如く、初発時の病型、経過の病型、腹腔鏡分類の病型、肝組織分類の病型、の各々では内臓酸素消費量に有意な差は認めず、正常範囲の値を示した。

各細項目の所見との間の相関係数では、血清アルブミン ($\gamma=0.30$)、 γ -グロブリン ($\gamma=0.42$)、肝辺縁鈍化 ($\gamma=-0.44$)、脾腫 ($\gamma=-0.58$)、中心静脈直径 ($\gamma=0.53$)、静脈洞拡張 ($\gamma=0.73$)、等とすべて危険率<1%で有意な相関ないし逆相関々係を認めた。

V. 総括並に考案

1. 閉塞性肝静脈圧

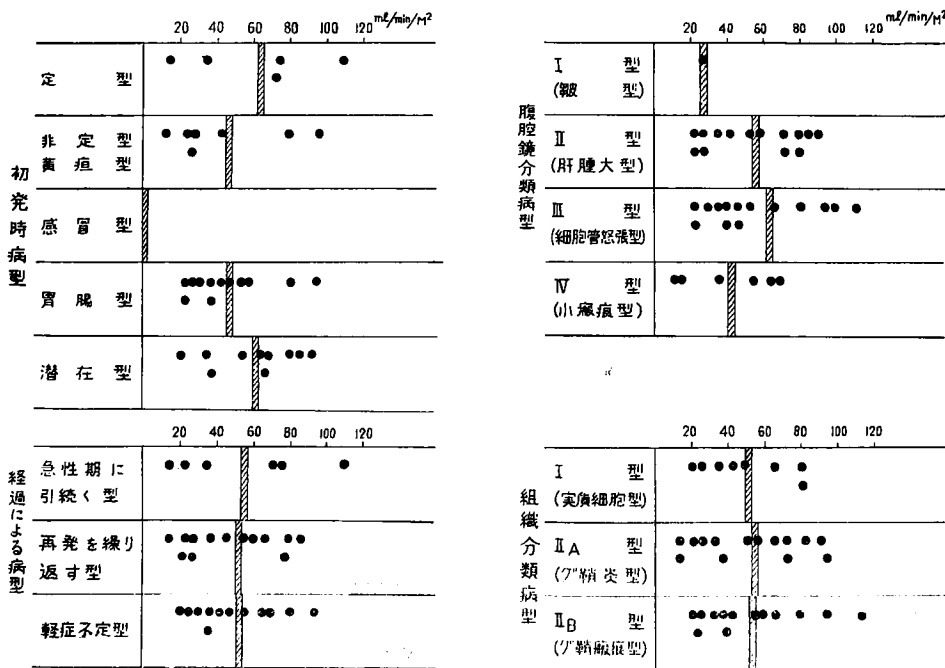
閉塞性肝静脈圧測定の際の零点に関しては、世古口²²⁾は背面、渡辺は胸の厚みの中点、上田⁴³⁾、大林⁴⁷⁾は背面から10cmの必房の高さ、Taylor, W. J. et al.⁴⁰⁾は胸骨から5cmの点、常岡⁴²⁾は右外頸静脈が鎖骨と交叉する点、を夫々零点と定めてい

る。著者は上田の日本人の計測値を参考とし、他の測定者との比較の便を考えて、背面から10cm点を零点として採用した。カテーテルの先端の高さに就ては上田の後の発表⁶²⁾に基き留意しなかつた。

ヒトの正常閉塞性肝静脈に就ての主な報告によると、平均値で93~137.6 mmH₂Oの間に分布している。慢性肝炎での測定例は少く、常岡ら⁴²⁾6例平均132 mmH₂O、上田⁴³⁾4例平均133 mmH₂O、大林⁴⁷⁾6例平均118 mmH₂O、渡辺⁴⁶⁾7例平均110 mmH₂O、Paton, A. et al.⁴⁸⁾4例平均143 mmH₂O、Malamos, B.⁴⁹⁾13例平均10. mmH₂Oを見るに過ぎない。著者も、140±34 mmH₂Oで略同様な結果を得たが、個々の症例では明らかに上昇している例もあり、200 mmH₂O以上の高値の症例が4例あり、慢性肝炎に於て既に門脈高血圧を示す症例のあることが注目された。

Taylor, W. J. et al.⁶⁴⁾を始めとして、Reynold, T. B⁶⁵⁾、木本¹⁶⁾、世古口²²⁾、等の研究により正常肝では、閉塞性肝静脈圧は2~3 mmHgの差で門脈圧とよく平行するといわれ、病的肝でもこの関係が支持されている様であるが、今永⁶³⁾、鈴木²³⁾は両者が必ずしも平行しないと主張し、肝内門脈閉塞症の存在を主張している。著者の症例のうち、特に大きい脾腫を合併している島田の腹腔鏡分類でⅢ型

図4. 内臓酸素消費量と各病型の関係



に属する8例では、脾内圧と閉塞性肝静脈圧との圧差が平均 103mmH₂O であり、今永のいう肝内門脈閉塞症に一致した。

ウイルス性肝炎に於ては、初発時の病型が潜在型で、その後、再発を繰り返す型若しくは軽症不定型で経過する症例があることは屢々主張されているが、閉塞性肝静脈圧が、初発時の病型で潜在型に属するものと、経過の病型で再発を繰り返す型に属するものとに於て最も高い値を示し極めて興味深い。

更に、腹腔鏡分類のIV型で 177mmH₂O、肝組織分類のIIA型で 160mmH₂O、と著明な閉塞性肝静脈圧の上昇があり、また各細項目との間の相関係数でも肝表面の小癍痕形成とグ鞘内細胞浸潤とのみ有意であつた反面、臨床検査所見とは全く関連性を見出し得なかつた結果を総合すると、グ鞘の活動性病変に閉塞性肝静脈圧が敏感に反応していると考えられる。

2. 肝静脈圧

正常肝静脈圧を測定した主な報告によると、正常肝静脈圧は 40.3~87.3 mmH₂O の間にある。一方慢性肝炎では、Paton, A. の4例平均 80.6mmH₂O、渡辺の7例平均 77mmH₂O、大林の6例平均 70.9mmH₂O、という報告があるのみであるが、著者と同じ傾向を見せている。

3. 有効肝血流量

Waldstein, S. et al⁴¹. によると、クリアランス法で測定された肝血流量は、クリアランス物質が肝実細胞又は網内系によつて取り込まれたり抽出されたりすることを介しての血流量で、“effectiv flow,”と定義されている。ガラクトース・クリアランス法で負荷するガラクトース量を定める目的で、ガラクトース最大除去率を慢性肝炎・壊死後性肝硬変を含めた27例で測定した所、表7の如く、130~647mg/min/M² の間にあり、平均値は慢性肝炎で 363mg/min/M²、壊死後性肝硬変で242mg/min/M² であつ

表 7. ガラクトース最大除去率

慢性肝炎				壊死後性肝硬変			
症 例	K ₁	V	Lm	症 例	K ₁	V	Lm
1. N. N.	0.029	12230	354	1. K. O.	0.027	13000	347
2. R. Y.	0.025	13221	331	2. K. M.	0.034	5333	181
3. M. N.	0.033	12500	413	3. K. K.	0.026	11471	298
4. H. S.	0.021	8582	180	4. R. I.	0.021	17500	367
5. M. K.	0.025	9437	209	5. A. M.	0.023	9041	207
6. T. M.	0.035	13378	464	6. N. K.	0.022	7423	163
7. N. Y.	0.030	19710	359	7. G. U.	0.037	35617	130
8. K. H.	0.043	12330	529				
9. T. D.	0.026	8206	213				
10. S. T.	0.037	10431	381				
11. E. M.	0.033	14844	489				
12. M. N.	0.046	7621	350				
13. Y. D.	0.050	11300	565				
14. S. N.	0.015	16576	248				
15. K. I.	0.030	13369	401				
16. S. I.	0.026	7601	177				
17. K. D.	0.044	7278	320				
18. K. A.	0.027	17500	466				
19. Y. U.	0.028	9565	266				
20. T. T.	0.027	24231	647				
平 均			363				242
標準偏差			± 125				± 83

Lm: 最大除去率 K₁: 第1期の末梢血濃度曲線勾配 V: 分布域

た。中村ら²⁰⁾の測定でも、健常人2例平均310mg/min/M²、肝疾患平均284mg/min/M²と報告されている。これらの結果から、著者は毎分100mgのガラクトースの負荷が適当と考えた。

本法による有効肝血流量の測定は、中村らによる正常例2例平均738ml/min/M²及び慢性肝炎2例平均520ml/min/M²、の報告を見るのみであるが、著者の測定では、平均840±59ml/min/M²と寧ろBSP法による正常値に近似の値が得られた。しかしながら、41%に当る21例に於て有効肝血流量の減少が認められ、173ml/min/M²と著明な減少を示した例もあつた。

初発時潜在型で発病した17例では、平均686ml/min/M²と減少し、閉塞性肝静脈圧の亢進と併せて循環障害が強い。これに反し、定型発病して急性期に引続いた型では平均964ml/min/M²と増加して居り、回復期では代償的に増加するものと思われ、このことは亀田¹⁰⁾、中村ら²⁰⁾の症例を検討してみると同様の結果が得られるし、大林も既に言及しているところである。

各細項目との相関係数では、血清焦性ブドウ酸値とのみ有意の負の相関を示した。この点に関して、ガラクトース負荷前後での焦性ブドウ酸値の推移を調べてみると表8の如く、負荷前で19例平均1.20mg/dl、負荷後で18例平均1.86mg/dlと、平均0.66mg/dlだけ上昇している。従つて、ガラクトースと焦性ブドウ酸の代謝面での関連性を考慮した上で判断せねばならないが、慢性肝炎にThiamine Pyrophosphateを投与した場合、有効肝血流量減少例で血清焦性ブドウ酸値が正常に復しにくいという島田の報告⁹⁾も併せて考えると、焦性ブドウ酸値の上昇に有効肝血流量の減少が強く関与しているものと思われる。

腹腔鏡分類のIV型で著明に有効肝血流量が減少し、又表4の如く有意ではなかつたが、5%<危険率(以下Pと略す)<10%で、グ鞅内門脈拡大($\gamma = -0.27$)、及び静脈洞拡張($\gamma = 0.29$)と、更にグ鞅内線維化増生($\gamma = -0.29$)と軽度の相関々係が認められたことは、有効肝血流量の減少がグ鞅を中心とした血管系の変化と関連性を持ち、それに反映されているものと考えられる。

4. 短絡率及び肝内短絡血流量

中村ら²⁰⁾⁴⁶⁾によると、解剖学的肝内短絡血流量を含めた機能的短絡血流量と定義されている。正常例は彼らの測定に成る2例で短絡率及び肝内短絡血

表8. ガラクトース負荷前後での血清焦性ブドウ酸値の変動

	前			後
	肝静脈	末梢動脈	末梢静脈	末梢静脈
G. U.	1.79	1.27	2.04	
K. Y.	1.92	1.67	1.32	1.67
K. M.	1.10	1.47	0.96	2.08
M. K.	3.13	2.18	1.48	2.10
K. S.	2.17	1.83	1.08	1.23
Y. I.	1.97	1.97	0.94	2.04
R. U.	2.90	2.50	1.37	2.45
A. I.	1.43	1.75	1.31	1.53
S. H.	1.76	1.91	0.95	1.88
K. T.	2.19	1.96	1.08	2.02
M. S.	1.58	1.73	0.84	1.77
U. K.	2.35	2.18	2.13	2.17
T. Y.	1.30	1.68	0.77	1.30
K. T.	2.36	1.73	0.77	1.86
K. Y.	3.55	2.03	1.62	1.97
Z. H.	2.28	2.09	0.87	1.93
H. N.	2.25	1.54	0.98	1.65
S. H.	2.53	2.00	1.11	2.17
H. K.	1.83	1.77	1.21	1.72
平均	2.13	1.86	1.20	1.86

流量共に0であり、慢性肝炎に就ての報告も彼らの2例のみで共に0であつたと述べられている。著者の50例の慢性肝炎に就いての測定結果では、15例に於て、平均短絡率47%、肝内短絡血流量692ml/min/M²との成績を得ている。

初発時潜在型で発病した18例では、平均短絡率22.5%で他の発病々型と較べて2倍以上となり、圧や血流量所見と併せて循環障害が強い型といえる。

従来、肝疾患時の腹部膨満感乃至は鼓腸の原因の一つに門脈高血圧が挙げられているが、著者の結果では短絡率と $\gamma = 0.53$ で有意は相関々係を認めている。

慢性肝炎の血管系変化として、グ鞅内門脈の拡大、中心静脈の偏位・拡大、中心静脈周囲の線維増殖、静脈洞の拡張、等が知られ、更に肝硬変への進行への原因の一つに各種短絡路形成を含めた循環障害が重要視されている。この意味で短絡率が経過年数と $\gamma = 0.59$ で有意に正の相関を認めたことは興味深い。

短絡率は腹腔鏡分類のIV型で最も高く、各細項目でもグ鞅内細胞浸潤及び肝細胞変性とも有意に正に

相関することが認められた。教室の玉尾はマウスの実験的肝障害に生体顕微鏡観察を行い、肝細胞変性・壊死により静脈洞内で血流障害が惹起され血管化してゆくことを報告しているが、著者の結果は病態生理学的にそれらを実付けるものと考えられる。更に、中心静脈拡大が圧、血流量に較べて有意ではないが相関係数が最も高かった。

短絡率は脾腫と $\gamma = -0.34$ で負の相関を有する。山岡⁶⁷⁾ は、流行性肝炎時に見られる脾腫の本質を、汎くウイルスが病因となつた所の血管の機能的並に器質的障害に求め、その結果ひき起される所の主たる病変は鬱血だと述べている。又、日常慢性肝炎の脾腫が入院して安静を保つと急速に縮少することを経験している。島田⁶⁸⁾ は腹腔鏡所見の細やかな解析を行い、脾腫がⅢ型細血管怒張型で最も高率に見られるが、Ⅳ型小癥痕型ではかえつて減少すると述べている。従つて、肝内短絡路が発生すると脾腫が少なくなつていくことで、その成因に対し興味ある事実と考えられる。

5. 閉塞性肝静脈圧、有効肝血流量及び肝内短絡血流量相互の関係

表9の如く、閉塞性肝静脈圧、有効肝血流量、肝内短絡血流量相互間に有意な相関々係が認められた。即ち、閉塞性肝静脈圧と有効肝血流量の間には、有意の負の相関 ($\gamma = -0.22$) があり、肝硬変症に於ける諸家¹⁷⁾⁴⁵⁾の報告の傾向と一致している。閉塞性肝静脈圧と肝内短絡血流量の間には、有意な正の相関 ($r = 0.56$) が認められる。有効肝血流量と肝内短絡血流量の間にも有意な負の相関 ($\gamma = -0.22$) があり、機能的短絡血流が発生すると有効肝血流量は減少する。

以上の結果を要約すると、慢性肝炎でも既に肝循環障害が可成り高率に存在すること、循環動態の各要素相互間に強い相関々係が認められること、更に

表9. 閉塞性肝静脈圧、有効肝血流量及び肝内短絡血流量相互の関係

	閉塞性肝静脈圧	有効肝血流量	肝内短絡血流量
有効肝血流量	$\gamma = -0.22$ *		
肝内短絡血流量	$\gamma = 0.56$ **	$\gamma = -0.48$ **	
脾腫大	$\gamma = 0.06$	$\gamma = -0.06$	$\gamma = -0.02$

*: $1\% < P < 5\%$ で有意の水準にあるもの

** : $P < 1\%$ で有意の水準にあるもの

閉塞性肝静脈圧はグ鞘の変化と、有効肝血流量は臨床検査所見と、短絡率はグ鞘の変化に肝実質細胞の変化が加わつた所見と、夫々相関するといえよう。

肝循環動態、腹腔鏡所見、肝組織像に脾腫大を加えて纏めると図5の様に表示し得ることは既に報告⁸⁾した。即ち、細血管怒張型から小癥痕形成へと病像が進展するに伴ない、閉塞性肝静脈圧上昇、有効肝血流量減少、肝内短絡血流陽性と肝循環異常が増加し、脾腫のみはこれに反してⅢ型細血管怒張型で最高であるが、Ⅳ型小癥痕型では最低となり、短絡率と負に相関する。この事実は、肝生検による組織像では偽小葉形成などの小葉改築所見が全く認められない症例で、すでに肝循環動態の面から、非可逆性病変への発展を推定し得るものである。

5. 内臓酸素動静脈較差及び内臓酸素消費量

末梢動脈血酸素含量及び肝静脈血酸素含量は夫々慢性肝炎37例で、21.1 ml %, 15.8 ml % で正常であつた。

内臓酸素動静脈較差は、1.5~11.7 (平均 5.2 ± 2.3) ml % でやく増大している。即ち主な報告によると、健常人では、Bradley, S. E.²⁶⁾ が27例で2.3~5.8 (平均 3.76) ml %, 上田⁴³⁾ が25例で2.4~5.8 (平均 4.3) ml %, 亀田⁴⁸⁾ が10例で平均 4.86 ml %, 杉江ら¹⁷⁾ は13例で2.7~5.9 (平均 4.2) ml % と記載している。慢性肝炎では、大林は6例で5.4~7.8 (平均 6.4) ml % と差が拡大すると述べている。

内臓酸素消費量の健常人での報告は、Bradley, S. E. が13例で27.8~58.0 (平均 35.6) ml/min/M², 上田は12例で29~57 (平均 41.1) ml/min/M², 亀田は9例で26.6~52.6 (平均 40.7) ml/min/M², 等が散見され、大体20~60 ml/min/M²の範囲にあると考えられる。慢性肝炎では、大林は7例で21~51 (平均 39) ml/min/M² と記している。著者の測計では、14.1~110 (平均 52.4) ml/min/M² で正常であつたが、総数35例中5例で減少を見た。

内臓酸素動静脈較差と内臓酸素消費量の動向を総合すると、肝血流量の減少を酸素較差の増大で代償して内臓酸素消費量を一定に保とうとする機構が、慢性肝炎でも存在するという知見が得られた。

図6で見られる様に、内臓酸素消費量と閉塞性肝静脈圧、有効肝血流量、短絡率との関係を調べると、当然推定されることとは云え、有効肝血流量と高度に有意な水準で正に相関 ($\gamma = 0.63$) し、内臓酸素

図 5. 臨床所見, 形態, 肝循環の関係 (前硬変を際く慢性肝炎150例)

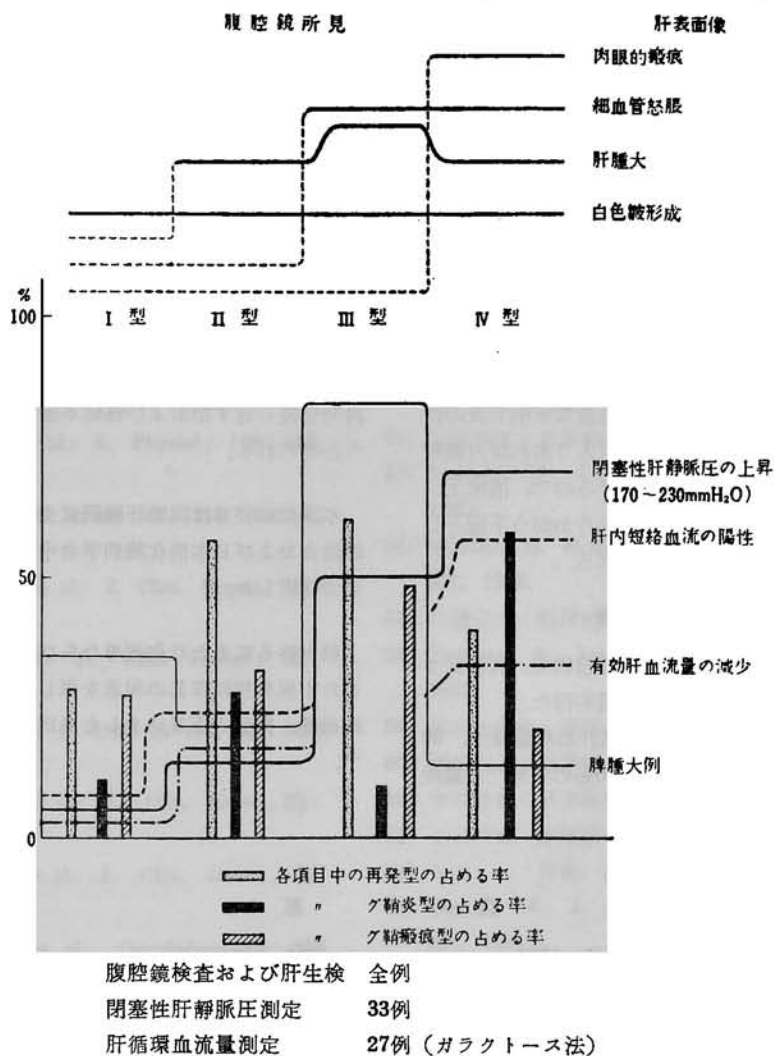
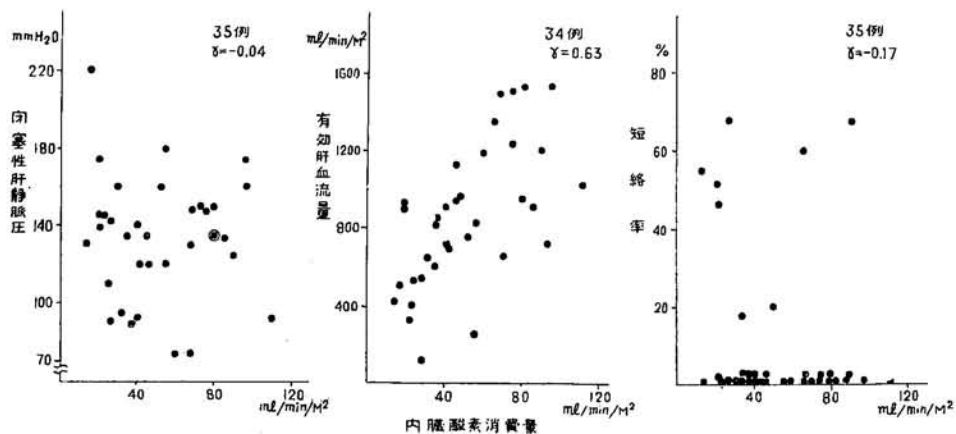


図 6. 内臓酸素消費量と肝循環動態



消費量の消長は肝血流量によつて左右されていることが解る。

臨床病型、腹腔鏡分類病型、肝組織分類病型、の間では酸素需給の代償期のためか特別な差異が見られなかつた。

内臓酸素消費量と各細項目との間の相関々係では、血清アルブミンと正に相関 ($\gamma = 0.30$) したが、更に全身網内系反応を反映する γ -グロブリンと正に相関 ($\gamma = 0.42$) した。中心静脈拡大 ($\gamma = 0.53$)、静脈洞拡張 ($\gamma = 0.73$) とも強く相関し、内臓酸素消費量増大には肝血流量の増大が強く関係しているためと考えられる。肝縁鈍化 ($\gamma = -0.44$)、脾腫 ($\gamma = -0.58$) との間に高度に有意な水準で負の相関があり、特に脾腫ではそれが巨大であれば内臓酸素消費量が低下していると見做せるので、臨床上、循環動態若しくはガス代謝状態をうかがう手段として応用出来る知見として期待出来る。

VI 結 語

慢性肝炎時の肝循環動態を探る目的で、肝静脈カテテル法を実施し、以下の知見を得た。

1) 閉塞性肝静脈圧上昇、有効肝血流量減少、30%の症例で肝内短絡血流陽性、20%の症例で内臓酸素消費量の減少を認めた。

2) 閉塞性肝静脈圧、有効肝血流量、短絡率、などの肝循環の各要素の間に密接な相関関係が存在し、更に内臓酸素消費量は有効肝血流量と相関した。

3) 閉塞性肝静脈圧はグ鞘の活動性病変と、有効肝血流量は臨床肝機能検査所見およびグ鞘内門脈の形態と、短絡率は臨床肝機能検査所見、グ鞘の変化、肝細胞変性、中心静脈の変化、および脾腫と、内臓酸素消費量は肝縁鈍化、脾腫および静脈洞の拡大と、それぞれ密接に相関した。

4) 潜在型で発病した慢性肝炎は、肝循環の面からの考察でも障害が著しく、肝硬変へ進展する可能性が大きいと推定される。臨床経過の病型では、再発を繰り返す型および軽症不定型で同様な傾向がうかがわれる。

本論文の要旨は国際肝臓研究会第2回並びに第3回総会および日本消化機病学会中国四国第3回地方会で発表した。

稿を終るにあたり御指導ならびに御校閲を賜りました小坂教授に深甚の謝意を表しますと共に、直接御指導、御協力下さいました島田講師に感謝致します。

文 献

- 1) 小坂淳夫：日伝会誌，28：345，1954.
- 2) 小坂淳夫：日消会誌，59：1001，1962.
- 3) 太田康幸：総合臨床，8：1765，1959.
- 4) 天野重安他：流行性肝炎，永井書店，大阪，1960.
- 5) 原 享：日伝会誌，28：372，1954.
- 6) 宮地 徹：総合臨床，8：1902，1959.
- 7) Kalk, H. u. Brühl, W.: Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie, G. Thieme, Stuttgart, 1951.
- 8) 島田宜浩他：日内会誌，50：552，1961.
- 9) Courmand, A. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 46：462, 1941.
- 10) Warren, J. V. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 55：144, 1944.
- 11) Friedman, E. W. et al.: Am. J. Physiol., 165：527, 1951,
- 12) Myers, J. D. et al.: J Clin. Invest., 30：662, 1951.
- 13) Bradley, S. E. et al.: J. Clin. Invest., 24：890, 1945.
- 14) 常岡健二他：最新医学，6：1128，1951.
- 15) 常岡健二他：総合臨床，4：1158，1955.
- 16) 大本誠二他：日本臨床，10：189，1952.
- 17) 杉江三郎他：日本臨床，11：526，1953.
- 18) 亀田治男：日内会誌，46：37，1957.
- 19) 上田英雄：日本臨床，16：1461，1958.
- 20) 中村 隆他：医学のあゆみ，29：741，1959.
- 21) 阿部秀一：日消会誌，56：509，1959.
- 22) 世古口啓：日内会誌，49：1383，1960.
- 23) 鈴木不二雄：日消会誌，59：641，1962.
- 24) Myers, J. D.: J. Clin. Invest., 26：1130, 1947.
- 25) Myers, J. D. et al.: J. Clin. Invest., 27：620, 1948.
- 26) Bradley, S. E. et al.: Circulation, 5：419,

- 1952.
- 27) Bradley, S. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 67 : 206, 1948.
- 28) Bradley, S. E.: New England J. Med., 240 : 456, 1949.
- 29) Dock, w.: New England J. Med., 236 : 773, 1947.
- 30) Munnell, E. W. et al.: J. Clin. Invest., 26 : 952, 1947.
- 31) Bondy, P. K. et al.: J. Clin. Invest., 28 : 23, 1949.
- 32) Bearn, A. G. et al.: J. Physiol., 115 : 430, 1951.
- 33) Bearn, A. G. et al.: J. Physiol., 115 : 442, 1951.
- 34) Culbertson, J. W. et al.: J. Clin. Invest., 30 : 305, 1951.
- 3) Reynold, T. B. et al.: J. Clin. Invest., 32 : 793, 1953.
- 36) Vetter, H. et al.: J. Clin. Invest., 33 : 1594, 1954.
- 37) Mendeloff, A. I.: J. Clin. Invest., 33 : 1298, 1954.
- 38) Kessler, B. J. et al.: J. Clin. Invest., 33 : 1338, 1954.
- 39) Brandt, J. L. et al.: J. Clin. Invest., 34 : 1017, 1955.
- 40) Taylor, W. J. et al.: Circulation, 13 : 368, 1956.
- 41) Waldstein, S. et al.: Am. J. Dig. Dis., 3 : 137, 1958.
- 42) 常岡健二他: 最新医学, 7 : 824, 1952.
- 43) 上田英雄: 日内会誌, 42 : 591, 1953.
- 44) 上田英雄他: 医学シンポジウム 7, 肝臓病, P. 35, 診断と治療社, 東京 1955.
- 45) 渡辺正光: 臨床消化器病学, 8 : 23, 1960.
- 49) 中村隆他: 臨床消化器病学, 8, 147, 1960.
- 47) 大林 明: 大阪医科大学雑誌, 19 : 640, 1960.
- 48) Paton, A. et al.: Lancet, 264 : 918, 1953.
- 49) Malamos, B.: Deut. Med. Wschr., 83 : 726, 1958.
- 50) 小坂淳夫, 太田康幸: ウイルス性肝炎, 現代内科学大系, 中山書店, 東京, 1960.
- 51) 三宅 仁: 肝臓, 2 : 308, , 1961.
- 52) Tygstrnp, N. et al.: Act. Physiol. scand., 32 : 354, 1954.
- 53) Bernstein, L. M. et al.: Gastroenterology, 39 : 293, 1960.
- 54) 上田英雄: 日本臨床, 19 : 1284, 1961.
- 55) Somogyi, M.: J. Biol. Chem., 86 : 655, 1930.
- 56) Hischer, H. et al.: Analytical Chem., 27 : 857, 1955.
- 57) 芥藤正行: 臨床病理, 4 : 157, 1956.
- 58) Natelson, S.: Am. J. Clin. Path., 21 : 1153, 1951.
- 59) 和田正久他: 診療, 11 : 1220, 1958.
- 60) 新谷和夫: 臨床病理, 5 : 254, 1957.
- 61) 中村隆他: 日本臨床, 19 : 591, 1961.
- 62) 上田英雄: 臨床病理, 4 : 125, 1956.
- 63) 今永 一: 肝臓, 2 : 3, 1960.
- 64) Taylor, W. J. et al.: Am. J. Med., 11 : 251, 1951.
- 65) Reynold, T. B. ed al.: J. Clin. Invest., 34 : 213, 1955.
- 66) Reynold, T. B. et al.: Am. J. Med., 22 : 341, 1957.
- 67) 山岡憲二: 治療, 36 : 953, 1954.
- 68) Myers: J. D. et al.: Circulation, 13 : 368, 1956,

Studies on Hepatic Hemodynamics in Viral Hepatitis and Cirrhosis of the Liver

I. Hepatic Hemodynamics in Chronic Hepatitis

by

Akio Kunitomi

By means of catheterization of hepatic veins, hepatic hemodynamics was investigated on patients with chronic hepatitis.

1. Elevation of wedged hepatic venous pressure and reduction of effective hepatic blood flow were noted. In 30 % of the cases intrahepatic shunt flow was positive. Oxygen consumption of the visceral organ was reduced in 20 % of the cases.

2. There was a close relationship among the factors of hepatic hemodynamics, such as wedged hepatic venous pressure, effective hepatic blood flow, intrahepatic shunt flow, etc. Moreover, the amount of oxygen consumption of the visceral organ was related to effective hepatic blood flow.

3. Correlation was observed between wedged hepatic pressure and the active histological alterations of Glisson's capsule. Effective hepatic blood flow was closely related to the laboratory findings of the liver function and the changes of portal vein in the Glisson's capsule. Intrahepatic shunt flow was related to laboratory findings of the liver function, histological changes of Glisson's capsule, degeneration of the liver cells, alterations of central veins and splenomegaly. The amount of oxygen consumption of the visceral organ was related to blunted liver edge, splenomegaly and enlargement of the sinusoids.

4. In chronic hepatitis manifested with latent form, a remarkable disturbance of hepatic hemodynamics was observed. This type of hepatitis may thus have a possibility to progress to cirrhosis. Similar observations were obtained in the clinical type of relapsing hepatitis and in that with obscure clinical manifestations.
