日消外会誌 9（4）：431～436，1976年

肝壊死における上部消化管血行動態変動

京都大学第1外科
真辺　忠夫　　鈴木　敞　　本庄　一夫

CHANGES OF UPPER GASTROINTESTINAL BLOOD FLOW IN LIVER NECROSIS

Tadao MANABE, Takashi SUZUKI and Ichio HONJO
1st Dept. of Surg. Kyoto University, Kyoto, Japan

肝壊死に合併する上部消化管障害の成因を血行動態面より解明すべく家兎を用い肝20%葉の結紮壊死を作成し，上部消化管各部各層の血流量を radioactive microsphere 法により測定した．肝壊死作成24時間後，約24%の家兎胃粘膜には糜爛ないし潰瘍がみとめられ，食道，胃体部，前庭部，十二指腸各部粘膜は著明な血流減少を来した．この血流減少傾向は，肝壊死除去6日後も同様にみとめられ，同12日後なお，食道，前庭部，十二指腸の血流は低下していた．さらにこれらの血流減少傾向は正常家兎において脱血後，肝壊死家兎血を輸血した場合にもみとめられ，肝壊死時の上部消化管障害の発症原因として，壊死肝より血中に逸脱する物質による上部消化管粘膜の著明な血流低下が示唆された．

緒　言

肝外傷，肝血管損傷，胆嚢周囲炎などに基づく部分的肝壊死が，脳障害，腎障害，消化管障害をはじめとする全身諸臓器の機能障害をもたらすことは臨床的にもよく知られている．とりわけ，肝壊死時における上部消化管潰瘍の合併率は高く，われわれの教室例においても右または固有肝動脈結紮後に広汎な肝壊死を発来した例の多くに胃をはじめとする上部消化管粘膜に糜爛や潰瘍の発生をみた[1]．

これら肝壊死のみならずいろいろの形の肝障害に消化管粘膜損傷が随伴することは周知のところであり，その損傷機序をめぐり種々の方面からの検索がなされている．中でも，消化管の血流量の変化，とくに粘膜血行不全がその発症上の重要な因子の1つであることは広く認められつつも，実際にその血流変動を上部消化管の各部位，各層別に系統的に追跡した報告は全く乏しい．とくに最近外分泌のみならず消化管ホルモン分泌に関する知見が深まるにつけても，臓器全体としてではなく，その機能に応じて局所的に，その病態をくわしく比較検討することが必要である．爾来われわれは，Rudolph ら[2]により開発された radioactive microsphere 法を多年に亘り研究手段に用いてきたが，前述した如き意に沿つた血流測定上には，本法が相対的にすぐれた方法であるとの結論に達した．そこで本稿ではこの radioactive microsphere 法を用いて，部分的肝壊死に伴う上部消化管粘膜損傷機序を各局所血行動態の特異性や差異より追跡するとともに，その血流変動因子についても若干の考察を加えた．

実験方法

A. 実験群

白色家兎を用い，肝部分壊死を作成した群（肝壊死群）と，脱血後，正常家兎血または肝壊死家兎血を返血した群（肝壊死血輸血群）の2群に大別した．

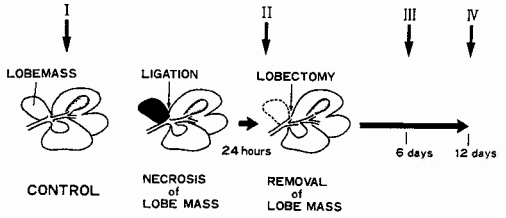
1．肝壊死群．正常家兎を用い以下に述べる方法によつて肝部分壊死を作成したあと，同壊死葉を摘出し，その後全身状態が回復していく過程にしたがい，それぞれの時期において上部消化管の血流測定を行つた（図1）．

Ⅰ：対照．24時間絶食後上部消化管血流測定（12羽）．

Ⅱ：肝部分壊死作成の目的で肝20%領域である lobe mass の肝動脈，門脈，胆管を結紮し，24時間絶食後上部消化管血流測定（5羽）．

Ⅲ：同 lobe mass の結紮24時間後，同壊死葉を摘出

図1　肝壊死群．Ⅰ：対照，Ⅱ：20%葉結紮24時間後，Ⅲ：肝壊死葉摘出6日後，Ⅳ：同摘出12日後．

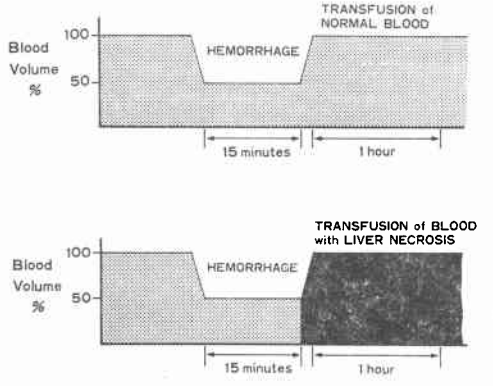


し，6日後（測定前24時間絶食）上部消化管血流測定（4羽）．

Ⅳ：同壊死葉摘出12日後（測定前24時間絶食）上部消化管血流測定（4羽）．

2．肝壊死血輸血群．肝部分壊死作成後の血流変動因子が肝壊死家兎血中に逸脱する物質によるものかどうかについての検討を行う目的で正常家兎血の約50%の急速脱血を行つた後，他の正常家兎に作成した肝壊死家兎血を輸血し，上部消化管血流量を測定した（**図2**）．

図2　肝壊死血輸血群．上段：脱血15分後正常家兎血輸血，下段：脱血15分後肝壊死血輸血



Ⅰ：正常家兎血24ml/kg の急速脱血を行い15分後，他の正常家兎血を脱血量と同量輸血し，1時間後上部消化管血流測定（8羽）．

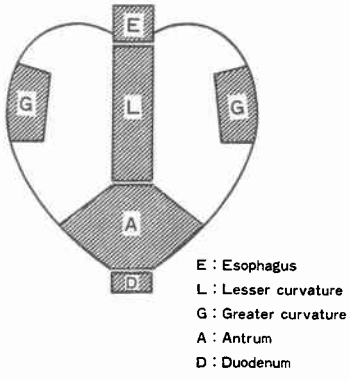
Ⅱ：正常家兎血24ml/kg の急速脱血を行い，15分後，他に作成した肝壊死家兎血（肝壊死家兎作成方法は，前項Ⅱの方法に準じた）を脱血量と同量輸血し，1時間後上部消化管血流測定（4羽）．

B.　血流測定方法

以上の実験群各群，各時期における家兎の上部消化管各部各層の血流量を radioactive microsphere 法にて測定した．

すなわち，まず，pentobarbital 25mg/kg静注にて麻酔後，家兎の心拍出量を ^{131}I 標識ヒト血清アルブミン（RISA）稀釈法[3]にて測定後，左頚動脈より左心室内に polyethylene catheter を通じ strontium 85で標識された直径50±10μの radioactive microsphere 約20万個を血流を乱すことのないように徐々に注入した．注入数分後，KCl 溶液静注にて家兎を屠殺し，開腹し，食道，胃および十二指腸への流入血管を結紮切離し，下部食道，胃，十二指腸上部を一塊として摘出した．胃内容を吸引除去後，直ちに10%ホルマリン液に浸し，約7日間固定の後，食道下部，胃体部小弯，胃体部大弯，前庭部，十二指腸各部において**図3**の如きほぼ同じ大きさの

図3　上部消化管血流測定部位



組織片を取り出した．食道下部，胃体部小弯，胃体部大弯，前庭部はさらに粘膜下組織を含む粘膜層と筋層に分けた．十二指腸については両層の分離が困難なため全層のみについて血流測定を行つた．これらのそれぞれの組織片を試験管内に入れ，well 型 scintillation counter にて放射能活性を測定し，組織当りの%心拍出量を計測し，さきに求めた心拍出量との積より組織1gあたり1分間の血流量（ml/min•g.）を算出した．

成　績

1．肝壊死群（**表1，図4，5**）

肝部分壊死作成24時間後，家兎の70%（17羽中12羽）は死亡し生存し得た家兎はいずれも明かなショック状態を呈していた．家兎胃は肉眼的には胃体部，前庭部ともに蒼白で，虚血状態を示し，肝壊死を作成した17羽の家兎中4羽（23.5%）の胃体部粘膜には，点状の糜爛や，直径1～1.5mmの浅い潰瘍がみとめられた．胃血流量は，対照1.40±0.17ml/min•g に対し，肝壊死作成24時

表1　肝壊死群（対照，肝壊死作成24時間後，肝壊死葉除去6日後，同12日後），肝壊死血輸血群（正常血輸血，肝壊死血輸血）における上部消化管各部粘膜層，筋層（十二指腸は全層）の血流量 ml/min-g. tissue mean±S.E.M および対照における血流量を 100％とした時の対照に対する血流変動率％.

		CONTROL	LIVER NECROSIS	REMOVAL of NECROSIS		BLOOD TRANSFUSION	
				6 days	12 days	NORMAL BLOOD	BLOOD with LIVER NECROSIS
Esophagus	mucosa	1.61±0.21	0.97±0.16 60.2％	0.81±0.24 50.3％	0.20±0.06 12.4％	1.27±0.26 78.8％	0.97±0.22 60.2％
	muscularis	0.38±0.08	0.38±0.027 100.0％	0.25±0.014 65.7％	0.09±0.034 23.6％	0.38±0.064 100.0％	0.18±0.12 47.3％
Lesser Curvature	mucosa	2.06±0.35	1.64±0.35 79.6％	1.66±0.32 80.5％	2.57±1.30 124.7％	4.16±0.29 201.9％	1.40±0.44 67.9％
	muscularis	0.27±0.06	0.29±0.07 107.4％	0.17±0.067 62.9％	0.13±0.05 48.1％	0.30±0.090 111.1％	0.18±0.11 66.6％
Greater Curvature	mucosa	3.11±0.24	2.26±0.38 72.6％	1.77±0.44 56.9％	3.17±1.52 101.9％	4.59±0.52 147.5％	2.05±0.60 65.9％
	muscularis	0.26±0.05	0.26±0.038 100.0％	0.21±0.12 80.7％	0.11±0.05 42.3％	0.15±0.045 57.6％	0.15±0.037 57.6％
Antrum	mucosa	2.04±0.32	1.22±0.19 59.8％	1.23±0.20 60.2％	0.54±0.27 26.4％	2.50±0.11 122.5％	0.73±0.42 35.7％
	muscularis	0.34±0.08	0.36±0.10 105.8％	0.22±0.05 64.7％	0.08±0.008 23.5％	0.27±0.11 79.4％	0.10±0.024 29.4％
Duodenum		2.05±0.25	1.50±0.25 73.1％	1.65±0.58 80.4％	0.41±0.07 19.9％	2.11±0.25 102.9％	1.14±0.10 55.6％

図4　肝壊死群における上部消化管各部粘膜層の血行動態変動（十二指腸については全層の血行動態変動）. mean ml/min・g. tissue.

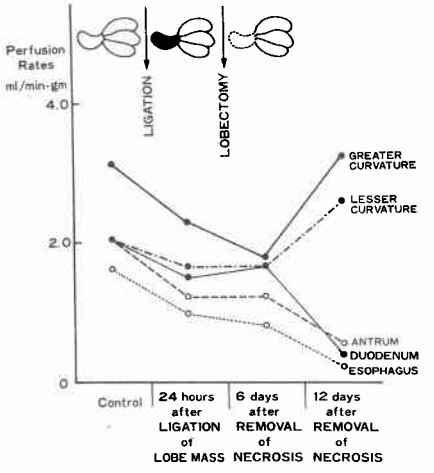
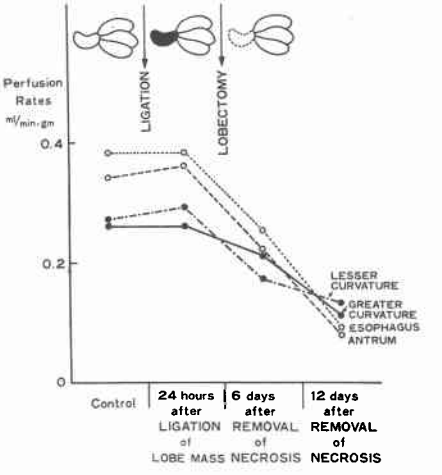


図5　肝壊死群における上部消化管各部筋層の血行動態変動，mean ml/min・g. tissue.



間後は，0.82±0.08ml/min•g で，対照に比し，41.4％の血流減少を示した．肝壊死作成24時間後の上部消化管各部の粘膜下組織を含む粘膜層（以下粘膜層と略す）の血流量は，各部とも対照に比し著明な血流減少を示したが，とくに食道および前庭部粘膜における血流減少傾向は極だつていた．対照に対する血流増減率は食道39.8％減少，胃体部小弯20.4％減少，胃体部大弯27.4％減少，前庭部40.2％減少，十二指腸（全層）26.9％減少であつた．これに対し，筋層における血流変動率は，対照に対し，食道0％，胃体部小弯 7.4％増加，胃体部大弯0％，前庭部5.8％増加であつた．

肝壊死除去6日後，全身状態は，回復傾向を示したが，上部消化管の肉眼的所見は，虚血状態を示し，胃血流量は0.85±0.16ml/min•g で対照に比しなお39.2％の血流減少を示した．上部消化管各部粘膜血流量について

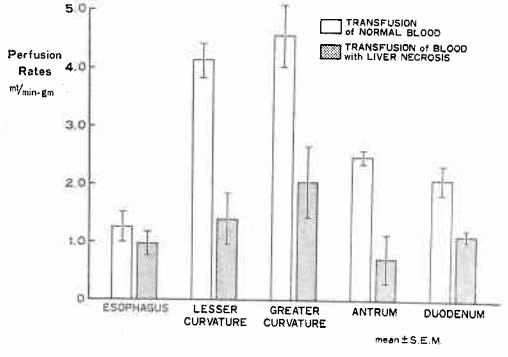
も各部とも壊死作成24時間後とほぼ同様傾向を呈していた．各部粘膜層の対照に対する血流増減率は，食道49.7%減少，胃体部小弯19.5%減少，胃体部大弯43.1%減少，前庭部39.8%減少，十二指腸19.6%減少であつた．筋層における血流変動率は食道34.3%減少，胃体部小弯37.1%減少，胃体部大弯19.3%減少，前庭部35.3%減少であつた．

肝壊死除去12日後，全身状態も一層の回復傾向を示し，上部消化管粘膜も肉眼的には，虚血を思わせる所見はみられなかつた．肝壊死除去12日後の胃血流量は，1.10±0.40ml/min•g で，対照に比し21.4%の血流減少であつた．この時期における上部消化管各部の粘膜血流量は部位により全く異なつた傾向をみせ，食道，前庭部，十二指腸の著明な血流低下と胃体部小弯，胃体部大弯の血流回復が印象的であつた．すなわち対照に対する各部粘膜血流変動率は食道87.6%減少，胃体部小弯24.7%増加，胃体部大弯 1.9%増加，前庭部73.6%減少，十二指腸80.1%減少を示した．筋層は食道76.4%減少，胃体部小弯51.9%減少，胃体部大弯57.7%減少，前庭部76.5%減少であつた．

2．肝壊死血輸血群

正常家兎において24ml/kg の急速脱血を行うと脱血15分後家兎はショック状態に陥いるが，これに同量の正常家兎血を輸血すると家兎はまもなくショック状態より回復し，輸血1時間後には，諸臓器血行動態もほぼ正常値近くに回復する[4]．この時期における胃血流量は，1.63±0.07ml/min•g で正常値より16.4%の血流増加がみられた．上部消化管粘膜血流量は**表1**，**図6**に示す如くで，胃体部小弯，胃体部大弯ではむしろ血流増加傾向が示された．すなわち正常血輸血1時間後の上部消化管粘膜各部の対照に対する血流変動率は，食道21.2%減少，胃体部小弯 101.9%増加，胃体部大弯47.5%増加，前庭部22.5%増加，十二指腸 2.9%増加であつた．同家兎における筋層の血流変動率は胃体部大弯，前庭部に減少がみとめられた．

図6　肝壊死血輸血群における上部消化管各部粘膜層（十二指腸は全層）の血行動態変動



一方，正常家兎において24ml/kg の急速脱血15分後，肝壊死血を輸血すると，1時間後家兎は脱血15分後の状態とほとんど変りなくショック状態を持続し続けた．胃血流量は，0.84±0.23ml/min•g で，正常値に比し，40.0%の血流減少率を示した．上部消化管各部粘膜における血流量も各部とも血流減少を示し，その血流変動率は食道39.8%減少，胃体部小弯32.1%減少，胃体部大弯34.1%減少，前庭部64.3%減少，十二指腸44.4%減少であつた（**表1**，**図6**）．また，筋層各部における血流量の低下傾向がみられた．

考　按

肝壊死に伴う消化管障害の合併率は極めて高く，われわれの教室において，過去10年間に右または固有肝動脈結紮術を施行した12例中，肝壊死を来し，術後早期に死亡した6例はいずれも剖検により胃，十二指腸など上部消化管の潰瘍ないし糜爛がみとめられている．われわれは，実験的に家兎を用いて部分的肝壊死を作成し全身諸臓器の血流量を測定した結果，肝壊死作成24時間後は，上部消化管を中心に門脈域諸臓器は著明な血流減少を呈していることが判明した[1]．この事実は肝壊死時にみられる上部消化管潰瘍の発症原因として，同部における血流低下が重要な因子の1つになつていることを暗示している．

胃における潰瘍発生機序を胃血流面からみた報告例は，Virchow[5] 以来多数みられる．実験的には，Klemperer ら[6]は epinephrine 投与による血管攣縮により，Seirafi ら[7]は，ガラス粒子の血管内注入による阻血により胃潰瘍を作成し，潰瘍発生原因として胃における虚血が重要な役割を演じていると指摘している．また，Harjora ら[8]は家兎を用い脱血時の胃粘膜面の変化を in vivo にてとらえ，脱血後まもなく胃粘膜面には蒼白な spot が現われ，返血を行うとその spot から出血がみられる様相を観察し，虚血に基く胃粘膜の抵抗減弱が，潰瘍発生の基盤となつていると述べている．一方，臨床的には，Lucas ら[9]は，いわゆる stress 患者について内視鏡による胃粘膜面の観察を行い，胃粘膜の虚血部において出血あるいは糜爛がみられる様子を追求し，stress による潰瘍の発生原因を虚血であるとしている．

今回のわれわれの肝壊死作成実験においても，肝20%領域の肝動脈，門脈，胆管結紮後，約24%の家兎の胃体部粘膜面には糜爛ないし潰瘍の形成がみとめられ，胃体部を含め上部消化管各部粘膜層はいずれも著明な血流減少を示した．これらの結果は，肝壊死による上部消化管粘膜損傷機序として，同粘膜における虚血が重要な役割を演じていることを示している．しかしながら，これら肝壊死作成後の上部消化管各部粘膜層における血流低下傾向は，部位により全く異なつた様相を呈し，食道および前庭部は，胃体部小弯，胃体部大弯および十二指腸に比し，より顕著な血流減少を示した．この肝壊死作成後にみられる上部消化管各部粘膜における血流動態は，同様のstress ulcerの原因となる出血性ショック時の上部消化管粘膜血流動態[10]と類似している．すなわち，家兎において約50%の急速脱血を行うと脱血15分後上部消化管粘膜は各部位とも同程度に著明な血流減少を示す．しかし，脱血後時期の経過とともに各部位の血流低下傾向には差がみられ，脱血1時間後には，食道および前庭部粘膜血流減少率は，胃体部や十二指腸における血流減少率より著明な血流低下傾向を示すようになる．

一方，Richardson[11]によると子豚によるエンドトキシンショック作成後，胃体部には，潰瘍の発生がみられ，同部の血流量は前庭部に比し著明に低下していることを報告し，この胃体部粘膜における著明な血流減少が同部における潰瘍発生原因であるとしている．このRichardsonの成績をみる限りにおいてエンドトキシンショックにみられる胃各部血流変動は，われわれの肝壊死時にみられる上部消化管各部粘膜血流動態とはかなり異なつた傾向を示していることが分る．単にこれらの上部消化管血流動態の差異のみをとり上げるならば，その血流変動機序は，肝壊死ショックとエンドトキシンショックではかなり異なつた性質を有することが示唆される．肝壊死時に何らかの物質が血中に逸脱し，上部消化管の血流に変動をもたらしていることは，肝壊死血輸血実験（図6）により明かである．すなわち，脱血後正常血を輸血した場合には胃体部を中心に上部消化管粘膜の血流量は正常より上昇傾向を示すのに対し，肝壊死血を輸血した場合は，前庭部を中心に各部は著明な血流減少を来した．

しかるに，肝壊死ショック時の上部消化管各部における血流動態の差は何故に起るのであろうか．いわゆるショック時にcatecholamineが増加していることは諸家の実験[12]より明かであるが，Delaneyら[13]はnoradrenalinの増加が胃体部の血流を低下させると述べている．Zinnerら[14]は犬においてcatecholamine注入時の左右胃動脈の血流量の差を観察し，norepinephrine注入時には両動脈とも同程度の血流低下を示すが，epinephrine注入時は右胃動脈では一過性の血流低下後血流は正常値近くにもどるが左胃動脈では一過性の血流低下後血流が正常以上に増加すると述べている．一方，本実験の如く肝障害が認められるときには，血中にhistamineの増加することも考えられ[15]，Menguyら[16]は，histamineが胃前庭部の血流低下をもたらすとしている．このように，肝壊死ショック時には，catecholamine, histamineなどの増加が複雑にからみあつて本実験にみられるような上部消化管の血流動態を形成しているものと思われる．

上述した如く肝壊死時にみられる上部消化間各部粘膜はいずれも血流減少を示すが，肉眼的に糜爛ないし潰瘍の好発部位は，むしろ前庭部や食道に比して血流減少の軽度な胃体部にみとめられた．この理由としては，胃体部と前庭部粘膜の阻血に対する抵抗性の差が考えられる．Menguyら[17]は，胃体部と前庭部のenergy代謝の差が，stress時における胃体部粘膜破壊をもたらすとし，Skillmann[18]は，ショック時における胃体部のback diffusionの亢進が同部の障害をもたらすと述べている．

肝壊死除去6日後なお上部消化管各部粘膜は血流回復時傾向を示さず，肝壊死作成24時間後と同様の血流動態を示し，肝壊死除去12日後，胃体部における血流は回復したが，食道，前庭部，十二指腸では依然として血流低下がみられた．このようにショック原因除去後なお上部消化管が血流低下を示すことは，この時期における消化管潰瘍の原因もショック時と同様に粘膜面の虚血であることを示している．臨床例においても，沖永[19]は，ショック後1・2週間たつて胃出血のみられる例がかなりあることを報告している．肝壊死除去後の上部消化管血流障害原因として考えられる問題は，20%領域肝除去後の残存肝の病態である．われわれの実験においても20%領域肝壊死作成24時間後残存肝の肝動脈，門脈血流量は著明に低下し[1]，とくに門脈血流量の低下は肝壊死除去後もなお長期にわたりみとめられた．一方，大場[20]は，いわゆるショック時の肝の循環障害に基く肝細胞の破壊を指摘し，この肝における変化は，約2週間後まで持続することを指摘している．いずれにせよ，上部消化管血流障害が肝壊死除去後長期にわたり持続することは，臨床的にも留意すべき問題と思われる．

肝壊死に伴う上部消化管各部筋層の血流変動は，粘膜層における血流変動とは異なつた態度を示しているが，

筋層における血流量は全層の10%に満たず（表1）上部消化管粘膜損傷に対する意義については余り重要性を持つていないように思われる．

なお shunt の問題に関しては，家兎上部消化管については，直径50μ以下の shunt が問題となり[21]，本実験のごとく直径50μの radioactive microsphere を用いた場合は，常に直径50μ以下の shunt を通る shunt 血流量を含む流入血流量を測定していると解すべきである．

結　語

1．実験的に家兎肝の20%領域の肝動脈，門脈，胆管の結紮により同部の壊死を作成し24時間後，約24%の家兎胃粘膜には糜爛ないし潰瘍がみとめられ，食道をはじめ胃体部小弯，大弯，前庭，十二指腸の粘膜下組織を含む粘膜層の血流量は，いずれも著明な低下を来した．

2．正常家兎において脱血後，他に作成した肝壊死家兎の血液を輸血した場合にも上記同様，上部消化管各部粘膜には著明な血流減少がみられた．

3．これらの結果は，肝壊死に伴う上部消化管損傷機転として，壊死肝より血中に逸脱する物質に起因する上部消化管粘膜血流低下が重要な役割を演じていることを示している．

4．上部消化管粘膜における血流障害傾向は，肝壊死除去6—12日後なおみとめられ，臨床においてしばしばみとめられる術後の消化管障害の発症原因の一因になつていることが示唆された．

5．一方，上部消化管筋層における血流量は粘膜層の血流量の約10%にすぎず，上部消化管粘膜損傷に対する意義は明かではなかつた．

文　献

1) 真辺忠夫，他：肝部分壊死における諸臓器血流動態．日消外会誌，8：466，1975.
2) Rudolph, A.M. et al.: The circulation of the fetus in utero, Circulation research., **21**: 163, 1967.
3) Pritchard, W.H. et al.: The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling, J. Lab. and Clin. Med., **46**: 939, 1955.
4) 真辺忠夫，他：出血輸血に伴う諸臓器血行動態変動．脈管学，掲載予定．
5) Virchow, R.: Historisches und positives zur lehre der unterleibsaffektion., Arch. Pathol. Anat., **5**: 281, 1853.
6) Klemperer, P. et al.: Gastrointestinal manifestations of shock. Am. J. Dig. Dis., **7**: 410, 1940.
7) Seirafi, R. et al.: The vascular component in the causal genesis of peptic ulcer, Surg. Forum, **11**: 330, 1960.
8) Harjora, P.T. et al.: Gastric ulceration following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock: In vivo study of pathogenesis in rabbits, Ann. Surg. **163**: 21, 1966.
9) Lucas, C.E. et al.: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in patients with stress ulcerations, Am. J. Surg., **123**: 25, 1972.
10) 真辺忠夫，他：大量出血および輸血よりみた胃微細循環．日外会誌，76：33，1975.
11) Richardson, R.S. et al.: Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer, Arch. Surg., **106**: 191, 1973.
12) Barton, R.W. et al.: Mesenteric circulatory responses to hemorrhagic shock in the baboon, Ann. Surg., **175**: 204, 1972.
13) Delaney, J.P. et al.: Experimentally induced variations in the canine gastric blood flow and its distribution, Am. J. Physiol., **208**: 353, 1965.
14) Zinner, M.J. et al.: Hemodynamic effects of intra-arterial infusions of catecholamines on the canine gastric circulation, Surgery., **78**: 381, 1975.
15) 須賀義之：肝障害時における胃酸分泌機能に関する実験的研究．日消会誌，69：148，1972.
16) Menguy, R.: Effects of histamine on gastric blood flow. Am. J. Digest. Dis., **7**: 383, 1962.
17) Menguy, R. et al.: Mechanism of stress ulcer: 2. Differences between the antrum, corpus and fundus with respect to the effects of complete ischemia on gastric energy metabolism, Gastroenterology., **66**: 509, 1971.
18) Skillmann, J.J. et al.: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit, Ann. Surg. **172**: 564, 1970.
19) 沖永功太，他：ショックと消化管出血．医学のあゆみ，92：670，1975.
20) 大場英己：ショック時における肝臓の形態学的研究，42：259，1975.
21) 真辺忠夫，他：実験的肝硬変症における胃微細循環—とくに短絡血行路を中心に．第16回日本脈管学会総会，1975，東京．