日消外会誌　18（1）：76～81，1985年

肝切除後における全身血行動態および酸素需給動態に関する実験的研究

名古屋大学医学部外科学第2講座
野浪　敏明　　原田　明生　　中尾　昭公
末永　昌宏　　堀澤　増雅　　近藤　達平

EXPERIMENTAL STUDY OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS AND OXYGEN METABOLISM AFTER HEPATECTOMY AND EFFECT OF CIRCULATORY SUPPORT

Toshiaki NONAMI, Akio HARADA, Akimasa NAKAO, Masahiro SUENAGA, Masumasa HORISAWA and Tatsuhei KONDO
The Second Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

肝切除後の全身血行動態，酸素需給動態を明らかにする目的で，雑種成犬28頭についてSwan-Ganz catheterを用いて実験的研究を施行した．70%肝切除後には心係数が減少し，酸素摂取量の増加は軽度であった．30%肝切除後には心係数の軽度増加，酸素摂取量の増加を示した．70%肝切除後にdobutamineを投与すると心係数の増加，酸素摂取量の増加を示した．また70%門脈結紮のみでは心係数の減少は軽度であった．

大量肝切除後には循環抑制と酸素代謝障害が認められるが，その原因にはsplanchnic sequestrationによるhypovolemiaのみではなく心機能低下が関与し，よってdobutamine投与による積極的な循環改善が必要と考えられた．

索引用語：肝切除，肝切除後全身血行動態，肝切除後酸素需給動態，dobutamine

はじめに

近年の肝臓外科学の進歩により，肝切除症例が飛躍的に増加しており，肝切除後の病態が数々の研究によって明らかにされつつある．肝臓は代謝の中心臓器であるとともに，心拍出量の約1/4という豊富な血流を受け[1]，さらに肝動脈血および門脈血が流入する二重血行支配であるため，肝切除後には代謝機能の低下とともに全身ならびに肝循環動態の変化は著しい．従来より肝切除後早期には心拍出量の減少が認められ[2]，その原因はsplanchnic sequestrationによる相対的hypovolemiaであると説明されている[3)4)]．このような肝切除後の全身循環抑制は，全身の酸素需給動態に重大な影響を与えると考えられる．そこで著者らは肝切除後の全身血行動態および酸素需給動態を明らかにするために実験的研究を行った．さらに肝切除後にinotropic actionを有するdobutamineを投与して全身循環を改善し，循環改善が酸素需給動態に及ぼす影響について検討した．

また肝切除後の循環抑制とsplanchnic sequestrationとの関連を明らかにするために部分的門脈枝結紮犬を作成して肝切除犬と比較し検討を加えた．

研究方法

体重12kg前後の雑種成犬28頭を実験に使用した．thiopental静脈麻酔，空気吸入自発呼吸下に，頚静脈からSwan-Ganz catheter 7F（Edwards）を挿入し，先端を肺動脈に留置して圧モニター（Roche 128）により肺動脈楔入圧（PWP, mmHg）を測定した．またSwan-Ganz catheterを熱稀釈心拍出量測定装置（Model 9520A Cardiac Output Computer, Edwards）へ接続

＜1984年11月6日受理＞別刷請求先：野浪　敏明
〒466　名古屋市昭和区鶴舞町65　名古屋大学医学部第2外科

し，対側頚静脈から右房内へ挿入留置したcatheterを経由して，0℃5％ブドウ糖5mlを急速に注入して心拍出量（CO, l・min^{-1}）を測定した．同時に大腿動脈から動脈血を，肺動脈からSwan-Ganz catheterを経由して混合静脈血を採取し，血液ガス分析装置（ABL2, Radiometer）により血液中Hb濃度の測定および血液ガス分析を施行した．これらの測定値から心係数（CI, l・min^{-1}・kg^{-1}），分時酸素供給量（O_2 delivery, ml・min^{-1}・kg^{-1}），分時酸素摂取量（$\dot{V}O_2$, ml・min^{-1}・kg^{-1}），酸素摂取率（O_2 extraction ratio, ％），動静脈血酸素含量較差（C（a-$\bar{v}$）O_2, ml・dl^{-1}）を算出した（**表1**）．なお心係数は便宜的に体重あたりの心拍出量として算出した．また同時に循環障害の指標として血中β-glucuronidase活性[5]（β-Gluase, Fujizoki）の測定を行った．

雑種成犬28頭を5群に分けた．すなわち，30％肝切除を施行した5頭（30％肝切除群），70％肝切除を施行した6頭（70％肝切除群），70％肝切除施行直後からdobutamine（Shionogi）を5μg/kg/minで持続投与した7頭（70％肝切除＋DOB群），70％肝切除に相当する門脈枝の結紮のみを施行した5頭（70％門脈結紮群）および開腹手術のみを施行した5頭（単開腹群）に分け（**表2**），それぞれ手術前，手術後6時間および12時間に前述の測定を施行した．70％肝切除群および70％門脈結紮群については門脈圧（PVP, mmHg）も測定した．手術操作による出血は全例少量であり，輸血は施行しなかった．術中および術後は全例5％ブドウ糖を10ml/kg/minで輸液した．30％肝切除は左下葉を，70％肝切除は左上，左下および中葉の切除を行った[6]．また70％門脈結紮群は左上，左下および中葉へ流入する門脈枝の結紮を行った．

表1　計算式

CI	CO/body weight	$l \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$
O_2 delivery	$Ca_{O_2} \times CI \times 10$	$ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$
$\dot{V}_{O_2}$	$(Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}) \times CI \times 10$	$ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$
O_2 extraction ratio	$\dot{V}_{O_2}/O_2$ delivery	%
$C_{(a-\bar{v})O_2}$	$Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}$	$ml \cdot dl^{-1}$

$Ca_{O_2} = (Sa_{O_2} \times Hb \times 1.34) + (Pa_{O_2} \times 0.0031)$

$C\bar{v}_{O_2} = (S\bar{v}_{O_2} \times Hb \times 1.34) + (P\bar{v}_{O_2} \times 0.0031)$

表2　実験群

30％肝切除群：5頭
70％肝切除群：6頭
70％肝切除＋DOB群：7頭
70％門脈結紮群：5頭
単開腹群：5頭

成　績

（I）肝切除後の全身血行動態および酸素需給動態

肝切除後の動脈血酸素分圧（Pa_{O_2}, mmHg）および動脈血酸素飽和度（Sa_{O_2}, ％）の変動はいずれの群においても軽度であり，ほぼ正常範囲内にあった（**表3**）．

肝切除後の全身血行動態および酸素需給動態の変動を**表4**に示した．またこれらの変動を，術前値を100％として変化率で**図1～4**に示した．PWPは実測値で**図1**に示した．

（1）30％および70％肝切除後の変動

CIの術後の変動は，30％肝切除群では軽度増加を，70％肝切除群では減少傾向を示した．単開腹群では術後増加傾向を示した．

表3　肝切除後の血液ガス分析の変動

	単開腹群（n=5）			30％肝切除群（n=5）			70％肝切除群（n=6）			70％肝切除＋DOB群（n=7）		
	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間
Pa_{O_2}	86.0±2.3	81.7±2.9	84.0±4.9	93.9±4.1	99.9±7.8	84.9±6.3	86.7±4.3	101.2±6.1	97.5±4.5	87.2±3.1	88.3±5.4	87.2±3.5
Sa_{O_2}	94.8±0.4	93.6±0.7	94.6±0.8	95.4±0.7	95.3±0.4	93.0±1.1	94.6±0.8	96.5±0.4	95.8±0.5	94.6±0.6	94.5±1.1	94.7±0.8
$P\bar{v}_{O_2}$	47.3±1.1	47.1±3.8	43.4±2.9	49.6±1.8	53.6±3.5	47.7±2.0	50.3±1.6	44.8±1.2	45.3±1.6	51.4±3.1	50.9±3.3	47.3±1.2
$S\bar{v}_{O_2}$	76.8±3.4	75.9±3.9	73.8±5.2	79.6±0.6	79.3±1.4	74.5±1.7	81.3±1.2	76.1±1.6	74.8±1.8	80.7±2.5	81.1±1.6	78.7±0.7

Mean±SE

Pa_{O_2} 動脈血酸素分圧　Sa_{O_2} 動脈血酸素含量

$P\bar{v}_{O_2}$ 混合静脈血酸素分圧　$S\bar{v}_{O_2}$ 混合静脈血酸素含量

表4　肝切除後の全身血行動態および酸素需給動態の変動

	単開腹群（n＝5）			30%肝切除群（n＝5）			70%肝切除群（n＝6）			70%肝切除＋DOB群（n＝7）		
	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間
CI $\times 10^{-1}\cdot l\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$	2.0±0.2	2.5±0.2	2.5±0.3	2.0±0.3	2.0±0.2	2.2±0.3	2.4±0.4	1.7±0.4	1.5±0.2	2.4±0.2	2.4±0.2	2.5±0.3
PWP mmHg	5.6±1.1	6.8±1.7	8.4±1.3	4.8±1.9	3.2±0.8	3.0±1.1	5.2±1.4	8.8±1.9	8.3±1.6	6.7±1.8	6.0±1.7	3.3±0.8
O_2 delivery $ml\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$	32.4±5.8	42.5±6.4	41.3±7.1	35.8±6.0	40.0±6.2	38.5±4.9	37.7±5.6	29.5±6.5	27.2±4.5	41.4±6.3	40.4±3.3	49.5±5.7
$\dot{V}_{O_2}$ $ml\cdot min^{-1}\cdot kg^{-1}$	5.34±0.68	7.10±0.91	7.77±1.27	3.12±0.25	6.99±0.64	7.40±1.02	5.59±1.06	6.15±1.15	6.20±1.13	5.31±0.67	5.95±0.58	6.69±0.95 ★
O_2 extraction ratio %	19.4±3.7	19.4±3.8	22.6±5.0	17.0±0.5	18.2±2.0	19.2±0.9	14.6±1.4	21.7±1.7 ★★	22.5±1.8 ★★	15.1±3.0	14.6±1.2	17.4±0.6
$C_{(a-\bar{v})O_2}$ $ml\cdot dl^{-1}$	2.82±0.39	2.87±0.37	3.21±0.43	2.83±0.12	3.53±0.21 ★	3.44±0.15 ★	2.32±0.23	3.95±1.06 ★★	4.22±0.40 ★★	2.30±0.28	2.82±0.25	3.50±0.08 ★
β-glucuronidase $\mu g\cdot dl^{-1}\cdot hr^{-1}$	3502±543	5295±856	4457±826	3828±489	6256±1497	5484±1053	3930±335	6743±913 ★	7542±1223 ★★	3729±411	4473±369	4324±408

Mean±SE
＊P <0.05　＊＊P <0.01　70%肝切除群 vs 70%肝切除＋DOB群
★P <0.05　★★P <0.01　vs 術前値

図1　肝切除後のCIの変化率（左）およびPWPの変動（右）

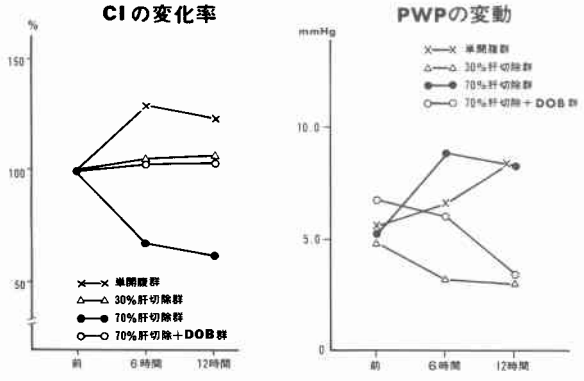


図2　肝切除後のO_2 delivery（左）および$\dot{V}_{O_2}$（右）の変化率

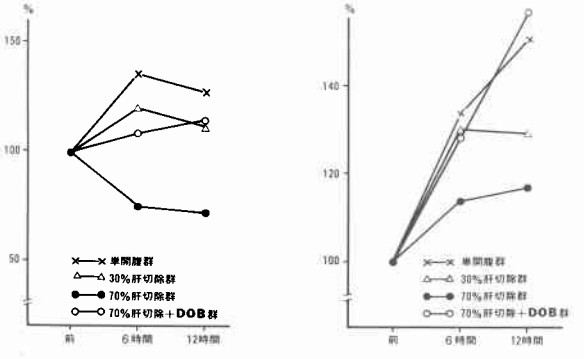
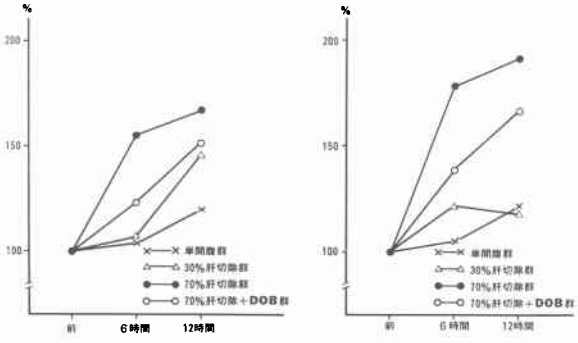


図3　肝切除後のO_2 extraction ratio（左）およびC（a-v̄）o_2（右）の変化率



PWPの術後の変動は，30%肝切除群では軽度低下を，70%肝切除群では上昇傾向を示した．単開腹群では術後上昇傾向を示した（**表4，図1**）．

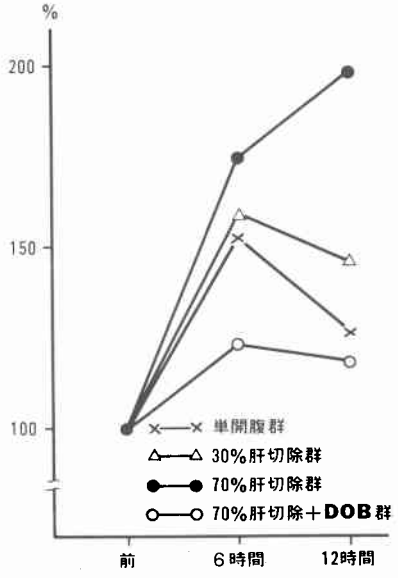
O_2 deliveryの術後の変動は，30%肝切除群では軽度な増加を，70%肝切除群では減少傾向を示した．単開腹群では術後増加傾向を示した．

$\dot{V}_{O_2}$の術後の変動は，30%肝切除群，70%肝切除群ともに増加傾向を示したが，70%肝切除群での増加は軽度であった．単開腹群では術後増加傾向を示した（**表4，図2**）．

O_2 extraction ratioの術後の変動は，30%肝切除群では軽度な上昇を示したが，70%肝切除群での上昇は高度であった．単開腹群では術後軽度に上昇した．

C（a-v̄）o_2の術後の変動は，30%肝切除群，70%肝切

図4　肝切除後の β-glucuronidase の変化率



除群ともに開大したが，70%肝切除群での開大はより高度であった．単開腹群では術後軽度に開大した（**表4，図3**）．

血中 β-glucuronidase 活性の術後の変動は，30%肝切除群では軽度上昇を示したが，70%肝切除群での上昇は高度であった．単開腹群では術後軽度に上昇した（**表4，図4**）．

（2）70%肝切除後の変動に及ぼす dobutamine の影響

70%肝切除＋DOB 群の術後の変動を**表4**，図1～図4に示した．術後 CI は軽度増加傾向を示し，PWP は低下傾向を示した．70%肝切除群と比較し CI の増加は有意（$p<0.05$）であった．O_2 delivery は軽度増加傾向を示し，70%肝切除群と比較し有意（$p<0.05$）に高値を示した．$\dot{V}O_2$は術後増加した．また術後の O_2 extraction ratio の上昇，C（a-$\bar{v}$）O_2の開大は70%肝切除群に比べ軽度であった（それぞれ $p<0.01$, $p<0.05$）．血中 β-glucuronidase 活性の上昇も70%肝切除群に比べ軽度であった（$p<0.05$）．

（II）70%肝切除と70%門脈結紮後の血行動態（**表5，図5，6**）

70%肝切除群では術後 CI が減少したが，70%門脈結紮群での減少はほとんど認められなかった．PVP は両群ともほぼ同程度に上昇した．PWP は70%肝切除群では上昇傾向を，70%門脈結紮群では低下傾向を示した．

表5　70%肝切除後と70%門脈結紮後の CI，PVP，PWP の変動

	70%肝切除群			70%門脈結紮群		
	前	6時間	12時間	前	6時間	12時間
CI $\times10^{-1}\cdot l\cdot min^{-1}\cdot Kg^{-1}$	2.4±0.4 (n=6)	1.7±0.4 (n=6)	1.5±0.2 (n=6)	2.6±0.4 (n=5)	2.5±0.2 (n=5)	2.5±0.2 (n=5)
PVP mmHg	12.0±0.5 (n=4)	18.0±1.1 (n=4)	17.8±1.5 (n=4)	14.3±0.6 (n=5)	17.7±0.8 (n=5)	17.1±0.9 (n=4)
PWP mmHg	5.2±1.4 (n=6)	8.8±1.9 (n=6)	8.3±1.6 (n=6)	6.4±0.8 (n=5)	5.4±1.2 (n=5)	4.3±2.0 (n=4)

Mean±SE

図5　70%肝切除後と70%門脈結紮後の CI の変化率

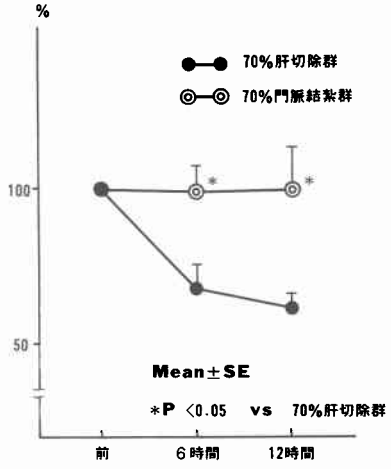
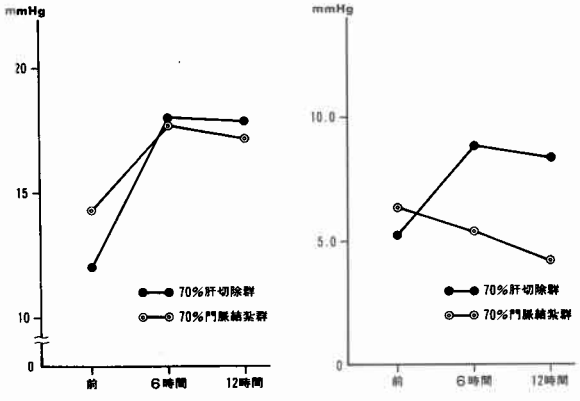


図6　70%肝切除後と70%門脈結紮後の PVP（左）および PWP（右）の変動



考　察

肝臓は門脈系臓器の血流を集め，さらに肝動脈血が流入し豊富な血流を受ける臓器であるため，肝切除後の肝循環の変化が全身循環に及ぼす影響は大きい．従来より肝切除後早期には肝体積減少による前方抵抗増大のため，門脈圧上昇を伴う splanchnic sequestra-

tionが惹起され，相対的hypovolemiaが招来される結果，心拍出量が減少することが指摘されている[3)4)]．このような全身循環の変化は酸素需給動態に重大な変化をきたすと考えられるが，肝切除後のこれらの変化は明らかではない．著者らは肝切除後の酸素需給動態を明らかにするとともに，肝切除後の循環改善の意義を酸素需給面から検討した．また70%門脈結紮犬を作成して肝切除犬と比較し，肝切除後の循環抑制とsplanchnic sequestrationとの関連につき考察を加えた．

循環改善剤として使用したdobutamineは，近年腹部外科領域で頻用されているdopamineと比較して，投与量の増加によりβからα作用への転換がない[7)]こと，dopamineは代謝性acidosis時には作用が減弱するが，dobutamineはその影響を受けない[8)]こと，dopamineは肺のshunt率を増加させるが，dobutamineには肺のshunt率に対する影響がない[9)]こと，また肝循環の改善はdopamineに比べdobutamineはより強力である[10)]などの長所を有する．肝切除後には大量輸血などの影響により代謝性acidosisに陥りやすく，また肺合併症を併発する危険性が高い．さらに肝切除後早期には肝血流量が減少するとされ，残存肝にとって不利な病態となる．これらを考慮すると肝切除後の循環改善にはdobutamineがより有利であると考えられる．

(1) 肝切除後の酸素需給動態

30%肝切除群における術後の変動は，CIが軽度増加し，O_2 deliveryが増加した．したがって術後の酸素需要の増加は酸素供給の増加で代償され，O_2 extraction ratio, $C(a\text{-}\bar{v})o_2$の変動は軽度であった．そしてβ-glucuronidase活性の上昇が軽度であったことは，全身の酸素需要・供給平衡が維持されたためと考えられる．一方70%肝切除群では，術後CIの減少，O_2 deliveryの減少をきたすため，全身の酸素需要の増加に対してO_2 extraction ratioが高度に上昇し，$C(a\text{-}\bar{v})o_2$が開大するが，充分に代償されず$\dot{V}o_2$の増加が抑制されたと考えられる．そしてこれらの酸素代謝障害のためβ-glucuronidase活性の高度な上昇を示したと考えられる．

(2) 肝切除後の酸素需給動態に及ぼすdobutamineの影響

酸素代謝障害を呈した70%肝切除群と比較して肝切除直後からdobutamineを投与して循環改善を行った70%肝切除＋DOB群では，CI, O_2 deliveryの軽度増加が認められた．術後の全身の酸素需要増加はO_2 extraction ratioの上昇，$C(a\text{-}\bar{v})o_2$の開大で代償されて$\dot{V}o_2$が増加したと考えられる．そして全身の酸素代謝障害が改善されるためβ-glucuronidase活性の上昇が抑制されたと考えられる．

(3) 肝切除後の心拍出量減少とsplanchnic sequestrationの関連について

70%肝切除群では術後CIが減少するが，70%門脈結紮群ではCIの減少は殆んど認められなかった．両群における術後のPVPはほぼ同程度にまで上昇し，両群において惹起されるsplanchnic sequestrationはほぼ同程度と考えられた．70%門脈結紮群において術後PWPが低下傾向を認めたことは，門脈系への血液のpoolingによる相対的hypovolemiaの結果と解される．一方70%肝切除群では門脈系poolingによって70%門脈結紮群と同様にhypovolemiaとなるべき状況下にもかかわらずPWPが上昇した．したがって70%肝切除群での術後のCIの減少は単純なsplanchnic sequestrationによるhypovolemiaのみが原因ではなく，心機能低下が関与していると考えられる．事実，循環改善を行った70%肝切除＋DOB群では術後PWPが低下傾向を呈し，これは心機能改善により門脈系への血液のpoolingによるhypovolemiaが表面化したものと解される．

肝切除後に心機能低下をきたす原因として，肝を含めた腹部内臓領域の血行動態の変化により膵でのlysosome膜崩壊，lysosome酵素遊出，心機能抑制物質[11)]（myocardial depressant factor）産生の過程が促進された可能性が考えられる．さらに著者らは門脈圧亢進症では手術侵襲に対する心収縮力の反応性が低下していること[12)]，また残存肝機能が低下した肝硬変併存例の肝切除後には循環系が抑制されること[13)]を認めており，残存肝機能と術後の心拍出量の変化とは関連があると考えられるが，今後の検討が必要である．

これらの実験結果から，肝切除後には門脈系への血液のpoolingによるhypovolemiaと心機能低下に起因する心拍出量の減少が認められ，肝切除量が大なる程その傾向が強く，その結果全身の酸素代謝障害をきたす．そして肝切除後にdobutamineを投与して全身循環を改善すると，酸素代謝障害も改善することが明らかとなった．したがって肝切除後の循環改善は，酸素代謝面から重要であるが，従来のsplanchnic sequestrationにより招来されるhypovolemiaの見地に立った輸液・輸血療法のみでは不充分であり，むしろ心機能低下を考慮すると肺うっ血などの危険を伴う．

したがって肝切除後にはdobutamine投与による積極的な循環改善が必要であり，同時にhypovolemiaによる不足分が補われるべきである．

結　語

(1) 雑種成犬を用いた実験的検討により，肝切除後早期には全身の循環抑制と酸素代謝障害が認められた．

(2) 酸素代謝障害が高度であった大量肝切除後にdobutamineを投与して全身循環を改善することにより酸素代謝障害が改善された．

(3) 肝切除後における心拍出量減少の原因はsplanchnic sequestrationによるhypovolemiaのみでなく，心機能低下が示唆された．

(4) 以上より肝切除後にはdobutamine投与による積極的な循環改善が必要であると考えられる．

本研究の内容要旨は第24回日本消化器外科学会総会（京都，1984年7月）において発表した．

文　献

1) Popper H, Schaffer F: Structure and function. Liver, McGraw-Hill, New York, 1957, p137—139
2) Aronsen KF, Grundsell H, Johansson BW et al: Hemodynamic effects of partial hepatectomy in dogs. Acta Chir Scand 135: 320—324, 1969
3) Stone HH, Long WD, Smith RB et al: Physiologic consideration in major hepatic resections. Am J Surg 177: 78—84, 1969
4) 連　利博，岡本英三，桑田圭司ほか：肝切除術後における血行動態の変動とその対策．日消外会誌 15: 627—633, 1982
5) Janoff A, Weissmann G, Zweifach BW: Pathogenesis of experimental shock. J Exp Med 116: 451—466, 1962
6) 山田淳一：肝広汎切除に関する実験的研究において留意すべき2，3の基礎的問題，(1) 肝切除量算出基準の検討．北大医誌 37: 45—50, 1962
7) Leier CV, Hevan PT, Huss P et al: Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. Circulation 58: 466—475, 1978
8) 小杉　功：代謝性アシドージス時のドパミンとドブタミンの効果．麻酔 31: 713—720, 1982
9) 小杉　功：各種カテコラミンのガス交換に及ぼす影響—1. Dopamine, dobutamineの動脈血酸素分圧に及ぼす影響—．麻酔 28: 477—482, 1979
10) 松本美知子，松本延幸，宮崎　孝ほか：ドパミン，ドブタミン，フェニレフリンのハロセンおよび非ハロセン麻酔時の肝循環，肝代謝に及ぼす影響．麻酔 38: 837—845, 1984
11) Lovett WL, Wangensteen SL: Presence of a myocardial depressant factor in patients in circulatory shock. Surgery 70: 223—231, 1971
12) 野浪敏明，原田明生，山本隆男ほか：門脈圧亢進症における血行動態の検討．日消外会誌 16: 146—154, 1983
13) Nonami T, Nakao A, Yamamoto T et al: Effect of dobutamine on systemic circulation in cirrhotic hepatectomized patients and its relation to their prognosis. Dig Surg 1: 137, 1984