

肝外性閉塞性黄疸時の循環動態に関する実験的研究

東京女子医科大学第二病院外科 (指導: 榊原 宣教授)

熊 沢 健 一

STUDIES ON THE HEMODYNAMIC STATE WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Ken-ichi KUMAZAWA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

(Director: Prof. Noburu Sakakibara)

肝外性閉塞性黄疸時の循環動態について検討するため実験的研究を行った。方法は雑種成犬の総胆管を結紮し, Swan-Ganz カテーテルを挿入して血行動態を測定した。その結果, 心係数は総胆管結紮前162, 3週後191, 6週後210ml/kg・min, 循環血液量はそれぞれ81.8, 90.4, 102.3ml/kgと上昇し, 平均動脈圧は132, 122, 111mmHg, 全末梢血管抵抗は0.83, 0.63, 0.52mmHg・kg・min/mlと減少し hyperdynamic state を呈した。このとき酸素消費量は4.57, 5.54, 7.40ml/kg・min と増加していることから心係数の上昇は酸素の需要の増加を助ける変化と考えられた。また, 血中グルカゴン濃度が上昇しており, グルカゴンが全末梢血管抵抗の減少に関与していることが示唆された。

索引用語: 閉塞性黄疸時の循環動態, hyperdynamic state, グルカゴン

第I章 結 言

閉塞性黄疸は種々の特異的病態を示すとされ, 血液凝固異常¹⁾, 急性潰瘍²⁾, 低血圧³⁾, ショック⁴⁾, 急性腎不全⁵⁾などの合併症の発生が問題となる。なかでも循環動態の変動はときには致命的になることもあり古くから注目されてきた⁶⁾。しかし, 心拍出量や循環血液量の測定など詳細を検討した報告はまだまだ少なく⁷⁻⁹⁾, それらの報告の結果もまちまちで統一的な見解はないのが現状である。一方, 臨床では経皮経肝胆管ドレナージによる減黄術が普及し¹⁰⁾, 肝外性閉塞性黄疸例の根治手術をする機会が増加しつつある。このような状況において肝外性閉塞性黄疸時の循環動態がどのように変化しているかを把握し, その機序を解明することは手術術式の選択や術後管理の安全性の点で意義のあることと思われる。

最近, 肝外性閉塞性黄疸は hyperdynamic な循環を示すという報告¹¹⁾があり, その発生機序としてカテコラミン代謝異常に基づく交感神経系機能障害のための末梢血管抵抗の低下が指摘された。従来より肝硬変症例で hyperdynamic state があらわれることはしられ

ているが¹²⁾¹³⁾, 肝外性閉塞性黄疸が肝硬変症に似た循環動態を示すという報告は注目される。肝硬変症が hyperdynamic な循環動態を示す原因としては側副血行路の増加による循環血液量の増大¹⁴⁾, 酸素消費量の増加に伴う心拍出量の増加¹⁵⁾, グルカゴン, エストロゲンなどの代謝異常による末梢血管抵抗の低下¹⁵⁾¹⁶⁾などがあげられている。そこで, これらの成因を踏まえて肝外性閉塞性黄疸における循環動態について検討し, さらにその成因を実験的に解明しようとした。

第II章 実験方法

第1節 肝外性閉塞性黄疸犬の作成法

雑種雄成犬12頭 (9~17kg, 平均12.5kg) を用い, ベントバルビタール・ナトリウム (25mg/kg) 静脈麻酔下で上腹部を正中切開し, 総胆管を二重結紮・切離したのち閉腹した。術中は乳酸加リンゲル液500ml, 術後は5%ブドウ糖液500mlを補液し, 翌日より食餌を与えた。また, 術後2日間抗生物質 (アミノグリコシド系) を投与した。

第2節 検査法

第1項 血液・生化学的検査

肝外性閉塞性黄疸が形成される経過を観察するため, 総胆管結紮後6週間にわたり毎週採血を行い, 総ビリルビン (TB), 直接ビリルビン (DB), 総胆汁酸

(BA), グルカゴン (GLU), エストロゲン (EST) の推移を観察した。

なお、結紮後 3, 6 週にリムルテスト¹⁷⁾を行い、エンドトキシンの影響について検討した。

第 2 項 循環動態測定

① 測定時期

肝外性閉塞性黄疸による循環動態を経時的に調査するために、総胆管結紮前、結紮後 3 週、6 週の計 3 回にわたり測定した。

② 実験方法

ペントバルビタール・ナトリウム静脈麻酔下に気管内挿管し、100%酸素を気管内圧10cmH₂O、呼吸数14回/minの条件で人工換気を行い、自発呼吸を取り除いた。前足の血管を確保し、乳酸加リンゲル液を点滴静注した。まず、単径部を切開し、大腿動静脈を露出し、大腿動脈には23Gカテーテルを挿入、平均動脈圧を測定した。また、大腿静脈からは5F Swan-Ganzカテーテル¹⁸⁾¹⁹⁾を挿入し、圧波形をみながら心臓を経由して肺動脈まで誘導し、右房圧、肺動脈圧、肺楔入圧を順次測定した。つぎに、Swan-GanzカテーテルをEdwards社製9520A cardiac output computerに接続し、0℃の生理食塩水を注入する熱稀釈法で心拍出量を測定した。なお、測定は5回行い、その平均値を算出した。

③ 測定項目

表 1 循環動態測定値の算出法

CI	$\frac{CO}{W}$	ml/kg·min
TPR	$\frac{MAP - RAP}{CI}$	mmHg·kg·min/ml
PAR	$\frac{PAP - PCWP}{CI}$	mmHg·kg·min/ml
BV	$\frac{0.5 \times 100}{(1 - Ht/100) \times C_0 ICG}$	ml/kg
PV	$\frac{0.5 \times 100}{C_0 ICG}$	ml/kg
AaDO ₂	760 - 47 - PaO ₂ - PaCO ₂	mmHg
AVDO ₂	CaO ₂ - CvO ₂	ml/dl
Qs/Qt	$\frac{0.0031 \times AaDO_2}{0.0031 \times AaDO_2 + AVDO_2} \times 100$	%
O ₂ DEL	$\frac{CaO_2 \times CI}{100}$	ml/kg·min
O ₂ CON	$\frac{AVDO_2 \times CI}{100}$	ml/kg·min
O ₂ ER	$\frac{O_2 CON}{O_2 DEL} \times 100$	%

CO: 心拍出量, W: 体重, Ht: ヘマトクリット値
CaO₂: 動脈血酸素濃度, CvO₂: 静脈血酸素濃度

上記の実験より以下に示す項目を算出した。なお、算出方法は表 1 に示すとおりである。

平均動脈圧 (MAP), 右房圧 (RAP), 肺動脈圧 (PAP), 肺楔入圧 (PCWP), 心係数 (CI), 全末梢血管抵抗 (TPR), 肺血管抵抗 (PAR)

第 3 項 循環血液量測定

インドシアニングリーン (ICG) 0.5mg/kg を肘静脈より注入し、混合静脈血を投与前、投与後 5, 10, 15 分と経時的に採取し、分光光度計を用いて血中濃度を測定した。これらの値を片対数グラフにプロットして 3 点の回帰直線を算出し、それより ICG の零時濃度 (C₀ ICG) を求めた。また、この C₀ ICG を利用して循環血液量 (BV) ならびに循環血漿量 (PV) を表 1 の式より算出した²⁰⁾。

第 4 項 血液ガス分析

大腿動脈血と混合静脈血を採取しそのガス分析を Corning 社製 175 型分析器を用いて行い、以下の項目を表 1 に示す算出法により求めた。

動脈血酸素分圧 (PaO₂), 動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂), 肺泡一動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂), 動静脈血酸素濃度較差 (AVDO₂), 生理的肺内シャント率 (Qs/Qt), 酸素供給量 (O₂ DEL), 酸素消費量 (O₂ CON), 酸素利用率 (O₂ ER)

第 5 項 肝組織内ハイドロキシプロリン量測定

総胆管結紮後 3 週経過したイヌ 5 頭、6 週経過したイヌ 12 頭を開腹し、肝中葉を切除した。この切除標本を塩酸で処理したのち、Shimadzu LC-4A アミノ酸分析システムによりハイドロキシプロリンを定量した。なお、対照に正常犬 5 頭を用いた。

第 6 項 グルカゴン負荷試験

正常成犬をペントバルビタール・ナトリウムで静脈麻酔し、気管内挿管して 100% 酸素の陽圧呼吸のもとに、5F Swan-Ganz カテーテルを大腿静脈より挿入、大腿動脈にも 23G カテーテルを挿入した。肘静脈よりグルカゴンを持続注入し、注入前と注入後 20 分に MAP, CI, TPR を測定した。グルカゴンの負荷量は 1.0, 0.1, 0.01 μg/kg·min とし、それぞれ 4, 4, 7 頭ずつ測定を行った。

第 III 章 実験成績

第 1 節 統計処理法

数値はすべて平均値 ± 標準偏差で示し、有意検定はハイドロキシプロリン量のみ unpaired T test とし、その他はいずれも結紮前値との paired T test を用いた。

第2節 血液・生化学的検査成績

総胆管結紮後、ビリルビン(mg/dl)および総胆汁酸($\mu\text{Mol/l}$)は第1週より著明に増加を示し、第4週あたりから平行線を示した(図1, 2)。エストロゲン(pg/ml)は第1, 2週において有意の上昇をみたが、その後は下降の傾向を示した(図3)。これに対してグルカゴン(pg/ml)は第1週から第6週まで2~3倍の上昇をみた(図4)。

また、リムルステストでは第3週で2頭、第6週で3頭陽性となった。

第3節 循環動態測定成績

第1項 RAP, PAP, PCWP

図1 総ビリルビン(TB), 直接ビリルビン(DB)の推移

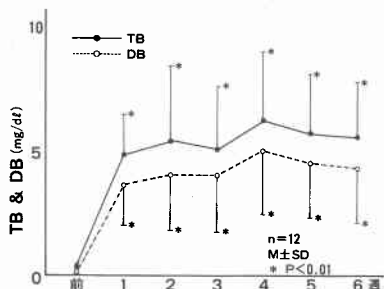


図2 総胆汁酸(BA)の推移

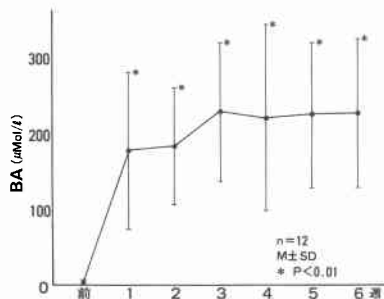
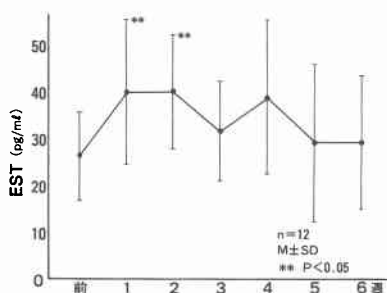


図3 エストロゲン(EST)の推移



RAP (mmHg), PAP (mmHg), PCWP (mmHg)のすべては結紮前後に差はなく、肝外性閉塞性黄疸による右心系の負荷に変化はみられなかった(表2)。

第2項 MAP, CI, TPR, PAR

MAP (mmHg)は結紮前 132.1 ± 14.4 , 結紮後3週

図4 グルカゴン(GLU)の推移

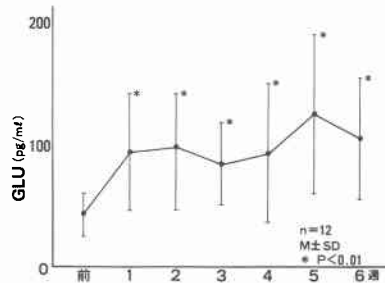


表2 肝外性閉塞性黄疸による右房圧(RAP), 肺動脈圧(PAP), 肺楔入圧(PCWP)の推移

	結紮前	第3週	第6週	T-検定
RAP (mmHg)	4.42 ± 3.32	3.17 ± 1.80	4.25 ± 1.76	NS
PAP (mmHg)	16.0 ± 4.9	17.3 ± 6.8	16.7 ± 6.7	NS
PCWP (mmHg)	9.75 ± 3.49	8.42 ± 3.17	8.67 ± 2.19	NS

図5 平均動脈圧(MAP)の推移

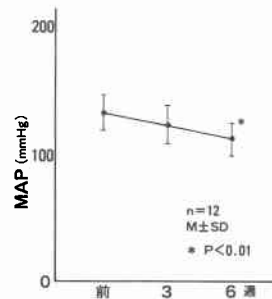
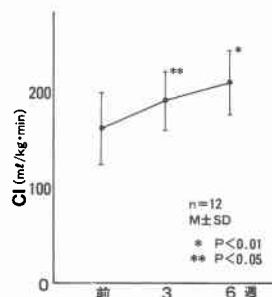


図6 心係数(CI)の推移



122.1±16.2, 6週111.3±13.3と下降傾向を示した(図5)。また, CI (ml/kg・min) は結紮前162.1±38.5であったが, 3週後191.4±31.2 (p<0.05), 6週後210.1±34.2 (p<0.01)と上昇した(図6)。これに対応してTPR (mmHg・kg・min/ml) は結紮前0.830±0.169から3週後0.633±0.108 (p<0.01), 6週後0.518±0.093 (p<0.01)と減少した(図7)。これに対しPAR (mmHg・kg・min/ml) は結紮前0.039±0.015, 3週後0.046±0.022, 6週後0.038±0.023と変化しなかった(図8)。

第3項 BV, PV

BV (ml/kg) は結紮前81.8±6.1, 3週後90.4±10.6

(p<0.05), 6週後102.3±13.2 (p<0.01)と順次増加した(図9)。同じくPV (ml/kg) も結紮前51.8±5.6, 3週後57.9±10.1 (p<0.05), 6週後65.3±10.6 (p<0.01)とやはり漸次増加傾向を示した。

第4節 血液ガス分析

第1項 PaO₂, PaCO₂, AaDO₂, Qs/Qt

PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg) はともに総胆管結紮前後で差がなかった(表3)。AaDO₂ (mmHg)ならびにQs/Qt (%)も結紮前後で変化はなく, Qs/Qtではむしろ第6週で減少傾向を示した。

第2項 O₂DEL, O₂CON, AVDO₂, O₂ER

O₂DEL (ml/kg・min) は結紮前28.2±9.7, 3週後

図7 全末梢血管抵抗 (TPR) の推移

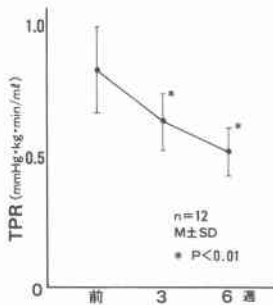


図8 肺血管抵抗 (PAR) の推移

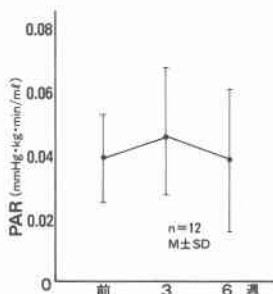


図9 循環血液量 (BV), 循環血漿量 (PV) の推移

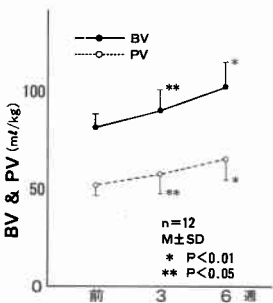


表3 肝外性閉塞性黄疸による動脈血酸素分圧 (PaO₂), 動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂), 肺泡-動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂), 生理的肺内シャント率 (Qs/Qt) の推移

	結紮前	第3週	第6週	T-検定
PaO ₂ (mmHg)	408.3±40.1	401.0±48.3	402.8±24.1	NS
PaCO ₂ (mmHg)	34.8±5.1	34.7±5.2	36.1±7.2	NS
AaDO ₂ (mmHg)	269.9±39.7	277.3±47.1	274.1±28.3	NS
Qs/Qt (%)	25.2±9.8	25.1±9.6	21.1±6.8*	* p<0.05

図10 酸素供給量 (O₂DEL) の推移

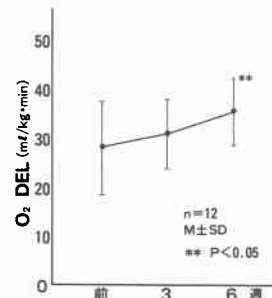
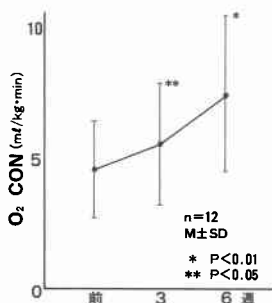


図11 酸素消費量 (O₂CON) の推移



31.0±7.2, 6週後35.6±6.8 (p<0.05) となり, 6週後に若干増加傾向を示した(図10). O₂CON (ml/kg·min) は結紮前4.57±1.90, 3週後5.54±2.38 (p<0.05), 6週後7.40±2.94 (p<0.01) とO₂DELより顕著に増加を示した(図11). AVDO₂ (ml/dl) は結紮前2.85±1.19, 3週後2.92±1.16, 6週後3.54±1.18 (p<0.01) と6週後に上昇した(図12). さらに, O₂ER (%) は結紮前17.5±9.0, 3週後18.1±7.8, 6週後21.4±6.9 (p<0.01) とやはり6週後に上昇を示した(図13).

第5節 肝組織内ヒドロキシプロリン量

図12 動静脈血酸素濃度較差 (AVDO₂) の推移

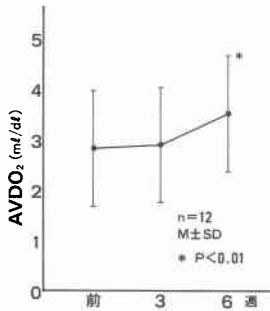


図13 酸素利用率 (O₂ER) の推移

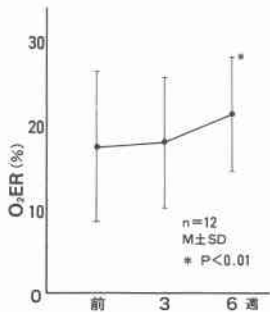


図14 肝組織内ヒドロキシプロリン量の推移

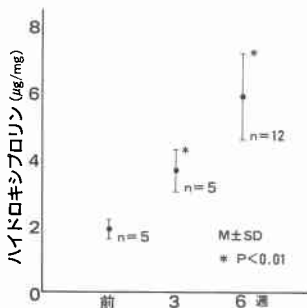


表4 グルカゴン負荷時の循環動態の推移

グルカゴン負荷量 (μg/kg·min)		1.0	0.1	0.01
MAP (mmHg)	負荷前	112.5 ± 9.6	113.8 ± 13.8	115.0 ± 18.5
	後	103.8 ± 11.1	108.8 ± 13.2	117.1 ± 15.8
CI (ml/kg·min)	前	187.1 ± 28.3	182.1 ± 17.6	192.4 ± 21.8
	後	267.0 ± 19.2*	235.8 ± 17.1*	236.4 ± 26.6*
TPR (mmHg·kg·min/ml)	前	0.603 ± 0.058	0.631 ± 0.107	0.605 ± 0.121
	後	0.370 ± 0.056*	0.459 ± 0.079*	0.502 ± 0.098*
血中濃度 (pg/ml)		4000 <	2675 ± 499	233 ± 115
	n	4	4	7

* p<0.01

肝組織内ヒドロキシプロリン量 (μg/mg) は正常犬1.89±0.31, 総胆管結紮後3週犬3.66±0.64, 6週犬5.89±1.31で, 第3, 6週犬とも正常犬より有意に高値を示した(図14).

第6節 グルカゴン負荷試験成績

第1項 血中グルカゴン濃度

各負荷時における血中グルカゴン濃度をみると, 1.0 μg/kg·min の負荷ではすべて4,000pg/ml以上を示した(表4). 0.1 μg/kg·min では2,675±499pg/ml, 0.01 μg/kg·min では233±115pg/mlを示した. すなわち, グルカゴンを0.01 μg/kg·min 負荷した時に肝外性閉塞性黄疸犬の血中グルカゴン濃度に近い値となることがわかった.

第2項 グルカゴン負荷時の MAP, CI, TPR

どのグルカゴン濃度の負荷においても MAP には変動がみられなかったが, CI は上昇し, TPR は減少を示した.

第IV章 考察

肝外性閉塞性黄疸の病態異常は種々あるが^{1)~5)}, 低血圧, ショック, 腎不全など心腎系機能異常に基づく全身血行動態の変化も古くから注目されていた⁶⁾. 過去多くの検討がなされ, いくつかの実験も試みられてきた. しかし, その大部分は腎機能を中心とした検討であり, 心機能とくに心拍出量の測定を行った報告はわずか4件に過ぎない^{7)~9)11)}. その結果をみると, Shasha⁷⁾は心係数が上昇し全末梢血管抵抗と平均動脈圧は低下, Better⁸⁾はすべてに変化なく, Hishida⁹⁾は全末梢血管抵抗が上昇, 心係数が低下, 平均動脈圧と循環血液量には変化なく, 斎藤¹¹⁾は全末梢血管抵抗と平均動脈圧が低下し, 心係数と循環血液量は変化がなかったとしている. このように, 4者がまちまちの結果となったのは実験動物, 測定法, 測定時間などに差があるためと考えられる. まず, 実験動物をみると

Better⁸⁾はラット、Hishida⁹⁾は家兎、Shasha⁷⁾、斎藤¹¹⁾はイヌを使用している。血行動態の検討にラットでは体重が少なすぎるように思われる。心拍出量の測定にはICGやEvans blueなどいずれもFickの原理を利用した色素稀釈法により求めている。また測定時期をみるとHishida⁹⁾の10日からShasha⁷⁾の5週までであるが、経時的な推移を検討した報告はない。そこで著者は実験動物に雑種成犬を使用し、総胆管を結紮・切離するという実験系を作成した。そして心拍出量の測定には従来の色素稀釈法より誤差が少ないとされるSwan-Ganzカテーテルを用いた熱稀釈法により測定した。また、循環血液量は著者の考案したICG消失率曲線から求める方法²⁰⁾を用いた。さらに、測定時期は第3週と第6週の2回で、経時変化をも検討できるよう考慮した。その結果、平均動脈圧と全末梢血管抵抗は減少し、心係数と循環血液量は増加するといういわゆるhyperdynamicな血行動態を示すことがわかった。そして、経時的にみれば第3週より第6週においてより強くこの傾向を示した。

従来よりhyperdynamic stateを示す疾患としては肝硬変症¹²⁾¹³⁾と汎発性腹膜炎などによる敗血症²¹⁾²²⁾が知られている。肝硬変症における循環動態変動の原因としては、1)側副路の増大による循環血液量の増加¹⁴⁾、2)エストロゲン¹⁶⁾、偽性神経伝達物質²³⁾などの増加による末梢シャントの増加、3)肺間質浮腫²⁴⁾のための酸素摂取率の低下と酸素消費量の増加¹³⁾による心拍出量の上昇などが主なものとしてあげられている。また、敗血症におけるhyperdynamic stateを呈する成因は、1)エンドトキシンによる循環不全²⁵⁾、2)発熱や代謝亢進による酸素消費量の増加²⁶⁾とそれに伴う血流量の増大²⁷⁾などが指摘されているが、いずれにせよこの状態はエンドトキシンショックの前段階の異常な循環動態とされる²⁸⁾。

さて、著者の実験的肝外性閉塞性黄疸においてもhyperdynamic stateを呈したが、その原因ははたして肝硬変症や敗血症の場合と同じであろうか。そこでまずエンドトキシンについて検討した。閉塞性黄疸では腸内胆汁酸が減少するため、エンドトキシンが活性化し²⁹⁾、さらに腸管壁が変化して門脈血中へ吸収されやすくなる³⁰⁾とされる。事実、閉塞性黄疸においてはエンドトキシン血症が25~50%にみられるといわれている³¹⁾³²⁾。著者の実験では12頭中3頭(25%)でリムルテスト¹⁷⁾が陽性となった。しかし、陰性が75%もある点からすればエンドトキシンが全末梢血管抵抗の減少の

直接の原因とはいいがたい。斎藤¹¹⁾も感染症状のない閉塞性黄疸例でhyperdynamic stateを呈することを指摘している。すなわち、閉塞性黄疸ではエンドトキシン血症になりやすく、そのエンドトキシンが循環動態に影響を及ぼす要因にはなるが、それだけでhyperdynamic stateを説明することはできないように考えられる。

つぎに、肝外性閉塞性黄疸時における酸素の需給の面から成因を検討してみた。肺動脈圧、肺血管抵抗は変化を示さなかったことから右心系の負荷がかかっていないことがわかった。ここで全末梢血管抵抗が大きく減少したのに対して肺血管抵抗が変化しなかったのはComroe³³⁾のいうように肺血管抵抗は自律神経や血管作動性物質による生理的調節を受けず、血管の内外圧の変化によってのみ受動的に変化するためと解釈できる。このことは肺組織に特別な影響がなかったことを示唆している。事実、動脈血酸素分圧、肺泡一動脈血酸素分圧較差、生理的肺内シャント率などの肺拡散機能は肝外性閉塞性黄疸による影響がなく、酸素の体内への供給量はむしろ第6週でやや増加を示した。この点、肺間質の浮腫²⁴⁾、肺細動脈の血管炎¹⁶⁾、肺胞壁の肥厚³⁴⁾などの原因による肺拡散障害をきたす肝硬変症とは大きく異なる。つぎに、酸素消費量は供給量以上に大きく増加した。この時、酸素利用率や動静脈血酸素濃度較差も結紮後漸次上昇しており、体内で酸素が十分に利用されていることがうかがえる。これは肝外性閉塞性黄疸において酸素の需要が増えていることを裏付ける結果であると考えられる。ここでいう酸素消費量とは心係数と動静脈血酸素濃度較差をかけあわせたものであるが、肝外性閉塞性黄疸の場合三者すべてが上昇した。これは酸素需要の増加が酸素利用率の上昇だけでは賄いきれず、心係数を上げることにより酸素消費量を増加させていると解釈できる。ところが、肝硬変症では酸素供給量も動静脈血酸素濃度較差も減少して酸素利用率が悪くなり、その代償として心係数が上昇しているといわれている¹²⁾¹³⁾。この点で肝外性閉塞性黄疸と肝硬変症における心係数の増加の機序は根本的に異なっているといえる。肝外性閉塞性黄疸において酸素消費量が増加する原因としては代謝能の異化亢進¹¹⁾、毒性物質の排除³⁵⁾などが考えられるが、この酸素消費量の増加が大いにhyperdynamicな循環動態を示す原因になっていると考えられる。

一方、肝外性閉塞性黄疸が長期間続くと胆汁性肝硬変の組織像を示してくる。そこで著者の行った実験期

間内でどの程度肝線維化が起こるかを肝組織内ハイドロキシプロリンの定量³⁶⁾で検討してみた。その結果、総胆管を結紮してから予想以上に早期から肝組織内のハイドロキシプロリン量は増加し、肝の線維化が進んでいることが示唆された。この肝の線維化により種々の代謝能が変化をうける可能性があり、それらの変化が循環動態に影響してることが考えられる。事実、肝硬変症ではエストロゲン¹⁶⁾、偽性神経伝達物質²³⁾、グルカゴン¹⁵⁾などの代謝異常により全末梢血管抵抗が減少するとされている。この全末梢血管抵抗の減少は心係数の増加に大いに役立っているが、肝外性閉塞性黄疸では現在のところカテコラミンの代謝障害に基づく交感神経系の機能異常による全末梢血管抵抗の減少が報告されているだけである¹¹⁾。そこで、著者は肝外性閉塞性黄疸時のエストロゲンとグルカゴンの血中濃度の推移を検討してみた。エストロゲンは総胆管結紮後第1、2週において有意の上昇を示したが、その後は結紮前値に下降した。エストロゲンは肝硬変症における手掌紅斑やクモ状血管腫の一因としても知られているが、肝外性閉塞性黄疸時の血中推移をみてエストロゲンが全末梢血管抵抗の減少に関与しているとは思われない。これに対して、グルカゴンは結紮後第1週より第6週まで常時結紮前値の2~3倍という高値を示した。肝硬変症が高グルカゴン血症となることは知られており、その原因として膵におけるグルカゴン分泌能の亢進と門脈大循環シャントによる肝でのグルカゴン分解能低下があげられている¹⁵⁾。閉塞性黄疸においても高グルカゴン血症の報告³⁷⁾があるが、その原因として高濃度のビリルビンと胆汁酸が膵内分泌異常をもたらすためと考えられている³⁸⁾。そして、この高グルカゴン血症が末梢血管抵抗の減少と心拍出量の増加をもたらすとされている¹⁵⁾³⁹⁾。そこで、さらにグルカゴンを持続負荷してグルカゴンによる血行動態を検じた。従来報告されてきた負荷量³⁹⁾⁴⁰⁾では血中濃度が高すぎるため、その百分の一にあたる $0.01\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 持続負荷したところ血中濃度は黄疸犬のそれとほぼ同値となった。このような少量のグルカゴン負荷に対しても心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の低下を認めた。このことから、高グルカゴン血症が閉塞性黄疸時の hyperdynamic state の一因となっていると考えられる。

循環血流量も血行動態に大きく関与している。著者は肝外性閉塞性黄疸時循環血流量が増加しているという結果を明らかにした。これには閉塞性黄疸時の高レニン血症¹¹⁾⁴¹⁾が関与していると思われる。

肝外性閉塞性黄疸時における hyperdynamic state の成因はいろいろあるが、最終的には酸素消費量を増加させるために特異な血行動態を示すことになる。したがって、臨床においても肝外性閉塞性黄疸患者に対しては心腎機能の詳細なチェックを行うとともに、酸素の供給が十分なされる必要がある。

第V章 結 語

肝外性閉塞性黄疸時における血行動態の変動について実験的研究を行い、以下の結果を得た。

- 1) 雑種成犬の総胆管結紮前、結紮後第3、6週の血行動態を測定したところ、心係数、循環血流量は増加、全末梢血管抵抗は減少、平均動脈圧はやや減少の傾向となり、いわゆる hyperdynamic state を呈した。さらに、この現象は経時的にみて強まる傾向を示した。
- 2) エンドトキシン血症の有無をみるためリムルステストを行ったところ陰性が75%あった。
- 3) 肺拡散機能に影響は認められなかった。
- 4) 酸素消費量は酸素供給量以上に増加した。この時、酸素利用率、動静脈酸素濃度較差も増加した。
- 5) 血中エストロゲン濃度は第1、2週をピークに上昇したがその後は下降傾向を示した。これに対しグルカゴンは第1週より第6週まで上昇し続けた。
- 6) 肝外性閉塞性黄疸犬のグルカゴン濃度とはほぼ同値となるよう持続負荷したところ、心係数は上昇し全末梢血管抵抗は減少した。

稿を終わるにあたり、本研究の機会を与え、直接ご指導、ご校閲を賜った榊原宣教授、菊池友允講師に謹んで感謝の意を表す。また、終始ご助言、ご鞭達を賜った梶原哲郎教授はじめ当医局諸学兄に心から深謝する。

(なお、本論文の要旨は第27回日本消化器病学会大会にて発表した)。

文 献

- 1) Rapaport SI, Ames SB, Mikkelsen S et al: Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. *N Engl J Med* 263 : 278—282, 1960
- 2) Silen W, Skillman JJ, Hein M et al: The effect of biliary obstruction upon canine gastric secretory activity. *J Surg Res* 2 : 197—200, 1962
- 3) Zollinger RM, Williams RD: Surgical aspects of jaundice. *Surgery* 39 : 1016—1030, 1956
- 4) Williams RD, Elliott DW, Zollinger RM: The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch Surg* 81 : 334—340, 1960
- 5) Dawson JL: Acute post-operative renal failure in obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg* 42 : 163—181, 1968

- 6) Meakins JC: Jaundice and blood pressure. *Med Clin North Am* 16 : 715—729, 1932
- 7) Shasha SM, Better OS, Chaimovitz C et al: Haemodynamic studies in dogs with chronic bile-duct ligation. *Clin Sci Mol Med* 50 : 533—537, 1976
- 8) Better OS, Aisenbrey GA, Berl T et al: Role of antidiuretic hormone in impaired urinary dilution associated with chronic bile-duct ligation. *Clin Sci* 58 : 493—500, 1980
- 9) Hishida A, Honda N, Sudo M et al: Mechanisms of altered renal perfusion in the early stage of obstructive jaundice. *Kidney Int* 1 : 223—230, 1980
- 10) 榑原 宣, 菊池友允, 熊沢健一: われわれの行っている経皮経肝胆管ドレナージ法における工夫. *外科診療* 26 : 1561—1565, 1984
- 11) 斉藤英昭: 閉塞性黄疸の hyperdynamic な循環の病態とその意義に関する研究. *日外会誌* 82 : 483—496, 1981
- 12) Kowalski HJ, Abelman WH: The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 32 : 1025—1033, 1953
- 13) Claypool JG, Delp M, Lin TK: Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med Sci* 234 : 48—55, 1957
- 14) Murray JF, Dawson AM, Sherlock S: Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 24 : 358—367, 1958
- 15) Sherwin R, Joshi P, Hendler R et al: Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis. The role of portalsystemic shunting. *N Engl J Med* 290 : 239—242, 1974
- 16) Heinemann HO: Respiration and circulation in patients with portal cirrhosis of the liver. *Circulation* 22 : 154—159, 1960
- 17) Levin J, Bang FB: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood. *Bull Johns Hopkins Hosp* 115 : 265—274, 1964
- 18) Swan HJC, Ganz W, Forrester J et al: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloontipped catheter. *N Engl J Med* 283 : 447—451, 1970
- 19) Ganz W, Donoso R, Marcus HS et al: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27 : 392—396, 1971
- 20) 熊沢健一, 芳賀駿介, 川田裕一ほか: 食道静脈瘤硬化剤注入療法的心肺機能に対する影響. *日消病会誌* 82 : 391—397, 1985
- 21) Albrecht M, Clowes GHA Jr: The increase of circulatory requirements in the presence of inflammation. *Surgery* 56 : 158—171, 1964
- 22) Wilson RF, Thal AP, Kindling PH et al: Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg* 91 : 121—129, 1965
- 23) Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 2 : 75—80, 1971
- 24) Ruff F, Hughes JMB, Stanley N et al: Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 50 : 2403—2413, 1971
- 25) Liehr H, Grün M, Thiel H et al: Endotoxin-induced liver necrosis and intravascular coagulation in rats enhanced by portacaval collateral circulation. *Gut* 16 : 429—436, 1975
- 26) Gump FE, Price JB Jr, Kinney JM: Whole body and splanchnic blood flow and oxygen consumption measurements in patients with intraperitoneal infection. *Ann Surg* 171 : 321—328, 1970
- 27) Hermreck AS, Thal AP: Mechanisms for the high circulatory requirements in sepsis and septic shock. *Ann Surg* 170 : 677—695, 1969
- 28) Rosoff L, Weil M, Bladley EC et al: Hemodynamic and metabolic changes associated with bacterial peritonitis. *Am J Surg* 114 : 180—189, 1967
- 29) Rudbach JA, Anacker RL, Haskins WT et al: Physical aspects of reversible inactivation of endotoxin. *Ann N Y Acad Sci* 133 : 629—643, 1966
- 30) Bailey ME: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 63 : 774—778, 1976
- 31) Wardle EN: Fibrinogen in liver disease. *Arch Surg* 109 : 741—746, 1974
- 32) Wilkinson SP, Moodie H, Stamatakis JD et al: Endotoxaemia and renal failure in cirrhosis and obstructive jaundice. *Br Med J* 2 : 1415—1418, 1976
- 33) Comroe JH Jr, Forster RE, Dubois AB et al: The lung-clinical physiology and pulmonary function tests. 2nd Ed, Chicago, London, Year Book Medical Publishers, 1962, p78
- 34) Johnson RL Jr, Taylor HF, DeGraff AC Jr: Functional significance of a low pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J Clin invest* 44 : 789—800, 1965
- 35) 生形 圭: 外科的黄疸に於ける血漿中, 尿中遊離アミノ酸の研究 (第2編). *日外会誌* 66 : 151—170, 1965
- 36) Cheever AW, Duvall RH, Hallack TA Jr: Hepatic fibrosis in schistosoma haematobium-

- infected mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77 : 673—679, 1983
- 37) 南條輝志男, 三家登喜夫, 近藤 溪ほか: 胆管閉塞時の高グルカゴン血症について. *糖尿病* 21 : 661—669, 1978
- 38) 本間憲治: 閉塞性黄疸の膵内分泌機能におよぼす影響についての臨床的研究—アルギニン負荷試験成績の面から—. *日消病会誌* 80 : 203—213, 1983
- 39) Kazmers A, Wright CD, Whitehouse WM Jr et al: Glucagon and canine mesenteric hemodynamics: Effects on superior mesenteric arteriovenous and nutrient capillary blood flow. *J Surg Res* 30 : 372—378, 1981
- 40) 山名秀明, 掛川暉夫, 古賀信行ほか: 門脈圧亢進症における hyperdynamic state の成因に関する検討. *日消外会誌* 16 : 58—67, 1983
- 41) 金沢信三: 閉塞性黄疸症例における血漿レニン活性と有効腎血漿流量の変動. *日消外会誌* 11 : 513—523, 1978
-