

肝血行動態に関する実験的研究 —特に肝組織血流量の測定を中心に—

大阪市立大学第1外科

西脇 英樹 大平 雅一 石川 哲郎
中河 宏治 矢田 克嗣 日裏 彰人
山下 隆史 佐竹 克介 梅山 馨

EXPERIMENTAL STUDY ON HEMODYNAMICS OF THE LIVER WITH SPECIAL REFERENCE TO DETERMINATION OF THE HEPATIC MICOROFLOW

Hideki NISHIWAKI, Masaichi OHIRA, Tetsuro ISHIKAWA,
Koji NAKAGAWA, Katsushi YADA, Akihito HIURA,
Takashi YAMASHITA, Katsusuke SATAKE and Kaoru UMEYAMA
The First Department of Surgery Osaka City University Medical School

雑種成犬を用いて肝動脈、門脈血流量および肝組織血流量を H_2 クリアランス法吸入式および電解式を用いて測定した。電解式による肝組織血流量では穿刺同一部位、連続2回測定で再現性のある値が得られた。また、吸入式との比較では同一部位では電解式は吸入式に比べ高値を示し、見かけの拡散量の影響が考慮された。そこで摘出肝で測定した見かけの拡散量は $19.0\sim 36.0\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ で平均 $27.2\pm 6.8\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ を示した。本法による麻酔下雑種成犬60頭の平均門脈血流量 $270\pm 171\text{ml}/\text{min}$ 、肝動脈血流量 $121\pm 79\text{ml}/\text{min}$ を示し、また、吸入式肝組織血流量 $61.9\pm 20.2\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ 、電解式肝組織血流量では $79.7\pm 24.7\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ を示した。

索引用語：肝血流量、水素ガスクリアランス法、トランジットタイム血流計

はじめに

肝循環動態の測定には肝動脈、門脈などの血管血流の測定と各種クリアランス法¹⁾が用いられて来た。著者らは、トランジットタイム血流計を用いた門脈血流量測定についてはすでに報告²⁾したが、一方、肝実質の循環を知ることは肝機能面からも重要である。そこで今回、肝微小循環動態を H_2 クリアランス法である H_2 吸入式および電解式の両者を用いて肝組織血流量の面から検討し、特に従来より、 H_2 吸入式クリアランス法では、門脈血からの H_2 ガス再循環の影響が指摘されており³⁾、 H_2 ガス吸入の必要ない、局所で電解により H_2 を発生させる電解式血流計との比較検討を行った。さらに肝動脈と門脈の流入血流量と組織血流量の関連

について検討した。

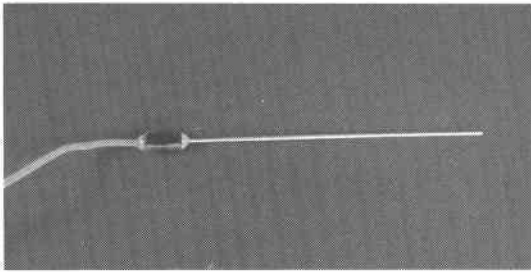
方 法

1. イヌ肝血流量の測定

体重 $10\sim 15\text{kg}$ の雑種成犬を用いた。Na pentobarbital ($30\text{mg}/\text{kg}$) 全麻下に気管内挿管し、room air 調節呼吸管理下で、実験中は筋弛緩剤の間歇的投与(Mioblock $1\text{mg}/\text{hr}$)で不動化し、麻酔薬による全身循環への影響を防いで以下の実験を行った。

開腹後、すでに報告²⁾したごとく、門脈、肝動脈周囲にトランジットタイム血流計(Advance社、東京)を装着し各々の血流量をrecorder(National UP 6621 A型)に連続記録した。また、大腿動脈内にカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー(AP 610G、日本光電、東京)に接続し血圧をモニターした。肝組織血流量の測定は、胃・脾組織血流量測定で報告⁴⁾⁵⁾した電解式組織血流計を用いて、吸入式および電解式の両者で

図1 針型穿刺電極



測定した。

すなわち、図1の針型穿刺電極を肝表面下約2cmの深さの肝実質内に穿刺し、吸入式では、人工呼吸器吸入孔よりH₂ガス0.5L/minで吸入させ、recorderに0.5V, 5cm/minのrangeでH₂ガス濃度の変化をポーラロ電流の変化として記録した。また、電解式では、電解電流250μA, 20秒で電解を行い2V, 5cm/minのrangeで同様に記録した。

1) 穿刺同一部位における電解式測定値の再現性の検討

5頭のイヌで肝実質穿刺を行い、5分間隔で連続2回電解を行い、それぞれの血流量を求めた。

2) 穿刺同一部位における電解式と吸入式による肝組織血流量の比較検討

6頭のイヌで肝実質穿刺後、上記のごとく水素ガス吸入式で肝組織血流量測定後、さらに同一部位で、上記の条件下で電解式による肝組織血流量を測定し両者を比較検討した。

3) 電解式による測定値ではすでに報告⁵⁾したごとく、組織血流量には真の血流量以外にみかけの拡散量が加味されており、かかる検討のため、イヌ摘出肝で血流遮断後の肝を37℃に保温し、250μA 20秒の条件下で電解を行い血流遮断時のみかけの拡散量を求めた。

4) (門脈+肝動脈血流量)の流入血流量と(肝組織血流量×湿肝重量)の相関

吸入式および電解式にて肝組織血流量測定後、肝摘出し湿肝重量を測定するとともに、(門脈+肝動脈)流入血流量と(肝組織血流量×湿重量)の関連について検討した。

5) 麻酔下雑種成犬を用いて60頭の門脈血流量、肝動脈血流量および肝組織血流量を電解式(35頭)または吸入式(33頭)で測定した。

なお、測定値は平均±標準偏差で表わし、有意差検定はStudent's t testを用いて、危険率0.05以下を有意

表1 穿刺同一部位における再現性の検討

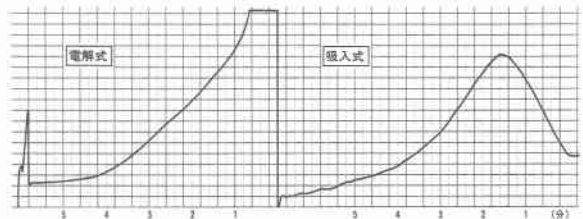
$$\bar{d} = -0.5$$

$$Vd = \frac{\sum d^2 - (\sum d)^2/n}{n-1} = \frac{53.89 - (-2.5)^2/5}{4} = 13.16$$

$$t_0 = \frac{\bar{d}}{\sqrt{Vd/n}} = -0.31$$

イヌ	測定	第1回測定	第2回測定	d(差)	d ²	測定誤差(%)
No. 1		68.5	70.1	-1.6	2.56	1.2
2		77.8	75.4	2.4	5.76	1.6
3		80.6	76.9	3.7	13.69	2.3
4		60.2	65.4	-5.2	27.04	4.1
5		70.1	72.3	-2.2	4.84	1.6
平均		71.4	72.0	-0.5	10.8	2.2

図2 No. 10犬の吸入式および電解式のポーラロ電流の変化



と判定した。

成績

1) 穿刺同一部位における再現性の検討

No. 1~No. 5の、穿刺同一部位における肝組織血流量では、表1のごとく、第1回測定平均値71.4±8.1 ml/min/100g, 第2回測定値72.0±4.6 ml/min/100gと近い値を示し、両者の平均測定誤差は2.2%であり、|t₀|=0.31で有意差はなく、同一穿刺部位では再現性のある値が得られたと考えられた。

2) 電解式と吸入式の比較検討

No. 10の吸入式および電解式のポーラロ電流の変化を図2に示した。

No. 10~No. 15の6頭のイヌの電解式による平均組織血流量は71.6±13.7 ml/min/100gで、吸入式では49.7±11.7 ml/min/100gとやや低値を示す傾向がみられた。しかし、両者の間にはR=0.970638 p<0.05の相関がみられた(表2)。

3) 見かけの拡散量の検討

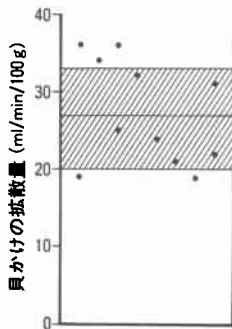
11頭の剔出肝の電解式肝組織血流量は最小19.0から最大36.0 ml/min/100gで平均27.2±6.8 ml/min/100g

表2 電解式と吸入式の比較検討

イヌ No.	電解式	吸入式
No.10	71.3	46.3
11	65.7	50.0
12	52.3	32.1
13	93.7	67.9
14	68.9	47.1
15	77.8	54.7
平均(±SD)	71.6(±13.7)	49.7(±11.7)

$Y = 49.6833 + 0.827556 \times (X - 71.6167)$
 $R = 0.970638$
 $t = 8.07039 \quad P < 0.05$

図3 剔出肝の見かけの拡散量(斜線部, Mean±SD)



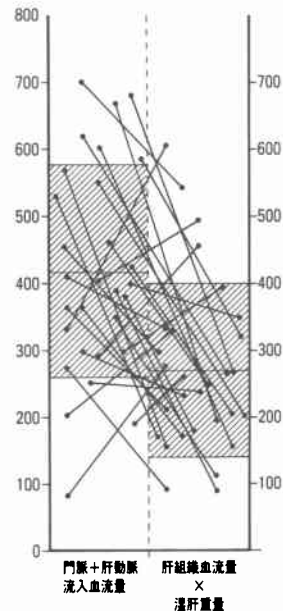
を示し、血流遮断後でも電解式血流計では、かかる見かけの拡散量が加味され、吸入式との比較でも電解式では高値を示す原因と思われた。しかし、みかけの拡散量はかなりのばらつきがみられた(図3)。

4) 門脈+肝動脈血流量と肝組織血流量(吸入式)×湿肝重量の比較検討

門脈+肝動脈血流量の和を流入血流量とし、また、肝組織血流量×湿肝重量を検討したが図4のごとく流入血流量419±157ml/min、組織血流量×肝重量272±129ml/minで両者の間には明らかな相関がみられなかった。

5) 本法を用いた60頭のイヌの門脈血流量は最小70ml/minから最大550ml/min、平均270±171ml/minの値を示した。肝動脈血流量は最小20ml/min、最大300ml/minで平均121±79ml/minを示した。33頭の吸入式肝組織血流量は、最小23.1ml/min/100gから最大120ml/min/100gまで平均61.9±20.2ml/min/100gを示した。また、35頭の電解式肝組織血流量は最小30.9

図4 (門脈+肝動脈)流入血流量と(肝組織血流量×湿肝重量)の比較検討

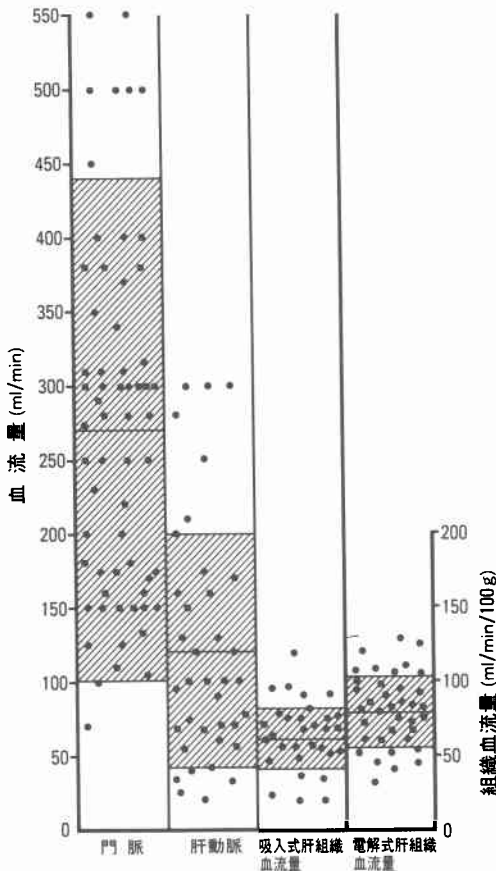


ml/min/100g, 最大128ml/min/100gで平均79.7±24.7ml/min/100gを示した(図5)。

考 察

肝循環の維持は肝細胞機能の基礎であり、肝細胞が正常に機能するには肝血行動態は保持されねばならず、その循環動態の測定は重要である。著者らは実験的にすでに肝動脈、門脈血管血流の測定について報告²⁾したが、血管血流以外に実質の肝微小循環の把握も重要な問題であり、土屋ら⁹⁾をはじめ、H₂ガスクリアランス法による肝小葉内局所血流量については多くの報告がみられる。Goumaら⁷⁾はH₂ガスクリアランス法とIndocyanogreen clearance法との比較で、また、津村ら⁸⁾は¹⁹⁸Auコロイド法との比較で、正常肝では両者はよく相関すると述べ本法の有用性を報告した。また、柿本ら⁹⁾は本法を用いた正常ラット肝の異なる部位での局所血流量に差はないと述べている。また、牧野¹⁰⁾は腹腔鏡下肝組織血流測定に臨床的にも本法を用いている。しかし、吸入式クリアランス法では、肝は肝動脈以外に門脈系からのH₂ガス再流入の問題があり、Goumaらは、ラット肝で49±3ml/min/100gが肝動脈結紮後H₂ガス流入の減少により6±4ml/min/100gに低下し、全肝血流量より肝動脈血流量の測定に有用と述べている。また、余喜多ら³⁾は肝動脈：門脈血流

図5 犬門脈, 肝動脈, 肝組織血流量(吸入式, 電解式) mean±SD



比が電磁血流計では1:3.3に対して, H₂クリアランス法では1:0.9と述べ, 門脈血流量が反映されないとし門脈血中残存水素濃度の影響を考慮している。しかし, 黒沢ら¹¹⁾は門脈血中 H₂ガス濃度は, 水素吸入終了後1分後には門脈から流入する水素はほとんど無視できる程度であると述べ, 牧野ら¹²⁾もほぼ全肝血流量を反映していると報告し一致していない。

一方, 電解式組織血流計による肝組織血流量測定では, H₂ガスの吸入操作が不要であり, 局所で電解により H₃O⁺イオンより H₂ガスを発生させ, H₂ガスのクリアランスカーブから半減時間を求めて Kety¹³⁾の理論式より血流量を算定するため, かかる門脈系からの H₂ガス再吸入の影響は除外されると考えられ, 本検討の, 同一部位の連続2回測定でもほぼ近い測定値が得られている。しかし, 電解式では, すでに報告した胃や脾の測定値と同様, 血流による H₂ガスの拡散以外

に, いわゆる見かけの拡散量の影響が加味され, 摘出肝の肝組織血流量でも最低19ml/min/100gから最高36ml/min/100g, 平均27.2±6.8ml/min/100gの拡散量が得られ, かかる値を加えた組織血流量として算出されると考えられた。また, 越智ら¹⁴⁾のラット肝を用いた報告では, 電解式では通電電流, 通電時間を一定にする必要を述べ, われわれも250μA, 20秒の一定条件下で測定を行った。本法は H₂ガス吸入が不要で, くり返し測定が可能であり, 簡便, 安価で肝微小循環の測定が可能であると考えられた。

しかし, 門脈と肝動脈血流量の和と肝組織血流量×湿肝重量の比較では明らかな一致はみられず, 肝組織血流量自体が肝穿刺部の微小区域の循環を示すものであり, Youngら¹⁵⁾も述べるごとく local microflowであり, 肝湿重量との相乗だけでは, かならずしも流入血流量とは一致しないのかもしれない。Stosseckら¹⁶⁾も電解による測定値を microflow と呼んで微小な局所の血流を示すものと述べている。しかし, 越智らも条件を一定にして測定すれば本法は微小循環の測定に有用な方法と述べており肝微小循環動態の指標とし役立つと考えられる。

近年, 日本においても肝移植の気運は高まり, 種々の問題点が含まれながらも前進しようとしている。肝移植に際して, その成績向上には良好な肝循環の維持が必要なことは論を待たない。肝移植術では肝血管の吻合, 再建など肝局所の変化とともに, 大量輸液, shunt形成など全身循環の影響もあり, 肝実質循環は大きく影響される。本法による肝組織血流量が肝微小循環を反映するとするならば, その経時的な計測は, 肝の生着, 拒絶に関する情報を示すことになると考えられ, 今後かかる面からの検討も行いたい。

まとめ

雑種成犬麻酔下で H₂ガスクリアランス法吸入式および電解式にて肝組織血流量を測定した。また, 門脈, 肝動脈血流量と肝組織血流量の相関について検討した。

1) 電解式による肝組織血流量では穿刺同一部位, 連続2回測定で, 1回, 2回目測定値ともにほぼ近い値が得られた。

2) 同一犬, 同一部位の電解式と吸入式の肝組織血流量の比較では吸入式の49.7±11.7ml/min/100gに比べ電解式では71.6±13.7ml/min/100gと高値を示し, 見かけの拡散量の影響がうかがえた。

3) 摘出肝の電解式肝組織血流量, すなわちみかけの

拡散量は最小19.0ml/min/10g から最大36.0ml/min/100g まで平均 27.2 ± 6.8 ml/min/100g を示した。

4) 門脈+肝動脈血流量の和の流入肝血流量と肝組織血流量×湿肝重量の比較では両者に明らかな相関がみられず、肝組織血流量は穿刺部の局所の local microflow を示すものと考えられた。

5) 本法を用いた35頭の電解式肝組織血流量は 79.7 ± 24.7 ml/min/100g, 33頭の吸入式肝組織血流量は 61.9 ± 20.2 ml/min/100g を示し、また60頭の門脈血流量は 270 ± 171 ml/min, 肝動脈血流量は 121 ± 79 ml/min の値を示した。

以上のごとく電解式による肝組織血流量測定は H₂ クリアランス法吸入式と同じく局所の microflow の測定に有用である。

文 献

- 1) Groszmann RJ: The measurement of liver blood flow using clearance technique. *Hepatology* 3: 1039-1040, 1983
- 2) 西脇英樹, 佐竹克介, 康 市垣ほか: 実験的急性膵炎における膵 microcirculation の変動. *日外会誌* 89: 238-244, 1988
- 3) 余喜多史郎, 石川正志, 古味信彦ほか: 水素ガスクリアランス法による肝組織血流量測定—電磁流量計と水素クリアランス法の比較—. *日消外会誌* 19: 1936-1941, 1986
- 4) Nishiwaki H, Satake K, Koh I et al: Pancreatic microcirculation of dogs measured by hydrogen gas generated by electrolysis. *Pancreas* 1: 324-328, 1986
- 5) 西脇英樹, 康 市垣, 曾和融生ほか: 電解式組織血流量計を用いた内視鏡下胃粘膜血流の測定. —特に吸入式の血流量の差について—. *日消病会誌* 81: 2925-2929, 1984
- 6) 土屋雅春, 織田正也, 塚田信廣ほか: 肝微小循環の動態とその調節機構. *医のあゆみ* 136: 1010-1017, 1986
- 7) Gouma DJ, Coelho JCU, Schlegel J et al: Estimation of hepatic blood flow by hydrogen gas clearance. *Surgery* 99: 489-445, 1986
- 8) 津村 眞, 三村 久, 難波康男ほか: ¹⁹⁸Au コロイド法による局所肝血流指数(K 値)と水素クリアランス法による局所肝血流量との比較. *医のあゆみ* 118: 865-867, 1981
- 9) 柿本隆生: 水素クリアランス法による肝局所血流量の研究. *日消病会誌* 79: 2267-2276, 1982
- 10) 牧野隆光, 坂本文夫, 幸坂宣俊ほか: 水素ガスクリアランス法による肝組織血流量測定とその臨床応用. *Prog Dig Endosc* 21: 125-129, 1982
- 11) 黒沢和平, 林 紀夫, 笠原章紀ほか: 水素クリアランス法による肝血流測定の基礎的検討. *肝臓* 24: 728-732, 1983
- 12) 牧野隆光, 石田 博, 常岡健二ほか: 水素ガスクリアランス法の肝組織血流量測定への応用. —理論面からの検討. *病態生理* 2: 1049-1052, 1983
- 13) Kety SS: Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. Edited by Bruner HD. *Methods in Medical Research VIII*, Year Book Publishers, Chicago, 1960, p223-227
- 14) 越智次郎, 小西明美, 木下良太ほか: 肝組織血流量及び組織酵素分圧同時測定による肝微小循環の解析. *日消病会誌* 83: 180-188, 1986
- 15) Young W: H₂ clearance measurement of blood flow: A review of technique and polarographic principles. *Stroke* 11: 552-564, 1980
- 16) Stosseck K, Lübbers DW, Cottin N et al: Determination of local blood flow (Microflow) by electrochemically generated hydrogen. *Pflügers Arch* 348: 225-238, 1974