

原 著

## イヌ食道静脈瘤作成に関する実験的研究

群馬大学医学部第2外科学教室 (指導: 泉雄 勝教授)

佐 藤 尚 文

### STUDIES ON EXPERIMENTAL VARIX OF THE ESOPHAGUS IN DOG

Naohumi SATO

The Second Department of Surgery, Gunma University, School of Medicine

(Director: Prof. Masaru Izuo)

食道静脈瘤の血行動態の特徴を解明し、また内視鏡的硬化療法など治療実験に応用する目的で、イヌで食道静脈瘤モデルを作成した。脾摘後、脾動静脈吻合、門脈本幹に狭窄環装着を行った3頭のうち1頭と、門脈下大静脈吻合、下大静脈結紮、門脈本幹に狭窄環を装着した6頭のうち3頭に、食道静脈瘤内視鏡所見記載基準によるF<sub>1</sub>LmCwRC(-)の静脈瘤の発生をみた。本術式、特に後者は高率に静脈瘤が発生し、食道静脈瘤モデルとして有用であると思われる。

索引用語: 食道静脈瘤, 動物実験モデル

#### I. 緒 言

食道静脈瘤の原因となる門脈圧亢進症は、肝硬変や門脈血栓症、腸間膜動静脈瘻、特発性門脈圧亢進症など、数々の病態により引き起こされる。門脈血は末梢門脈枝から肝小葉の類洞を通して、中心静脈、小葉間静脈を経て肝静脈へ流出する。その間のどこの部位においても血流に抵抗を与えるような変化がおこると、門脈血流抵抗が増大して鬱血が起り、門脈本幹およびその上流の静脈内圧が上昇する。それは腹腔内血管床の容量を増大させ、心拍出量を増加させる。このように初めは受動的な現象として腹腔内血流の増大が始まり、その状態が続くということが食道静脈瘤という副血行路の発達を促し、かつその後も高い門脈圧が持続するという現象を説明できる。現実には食道静脈瘤を有する肝硬変患者においては、門脈血流抵抗が高いにもかかわらず、門脈血流の低下は軽度であり、さらに食道静脈瘤という肝外シャント血流を有することより、門脈領域に流入する血液量の増加が、門脈圧上昇とともに食道静脈瘤を発生、発達させるための条件と考えられる。

臨床例では食道静脈瘤の病態はきわめて複雑で多種

多様の症状を呈するため、外科的手術の場合にもその術式選択について、また硬化療法における薬剤の選択や注入方法についても多くの問題が未解決である。そこで動物で食道静脈瘤モデルがあれば、これら臨床的な治療法の確立に役立ち、また食道静脈瘤発生の血行動態も明らかになると考え、本研究は食道静脈瘤の動物実験モデル作成を目的として各実験を行ったが、その際、①門脈血管抵抗を増加させる。②門脈領域に流入する血液量を増加させる。の2条件を満たすことを意図した。その結果、食道静脈瘤発生に関して2, 3の知見を得たので報告する。

#### II. 実験材料および方法

実験には12~20kgの雑種成犬を用い、pentobarbital sodium 25mg/kg 静脈注入による全身麻酔とし、気管内挿管後アニマルレスピレーター (シナノ製作所モデル SN-480-3) にて調節呼吸を行った。術中筋弛緩剤にはパンクロニウムブロマイドを適宜使用した。門脈血流の測定は電磁流量計 (日本光電社製 MF-27) を用い、門脈径に合わせ内径8~10mmのプロブを装着して測定した。また門脈圧は、腸間膜静脈枝より14Gのポリプロピレン製のカテーテルを門脈本幹まで挿入してSanei社製のトランスデューサー (type 45266) に接続し、同社製ポリグラフ (type 363) に出力して測定した。なおゼロ点は門脈圧に関しては肝門部とする

べきであるが、個体により一定しないので、本実験では手術台の表面の高さに統一した。

A. 基礎実験

(1) 門脈狭窄モデル実験

成犬の門脈の直径は約10mm 前後であり、その外側に内径4mm のシリコン製チューブをかぶせて門脈狭窄モデルを作成し、門脈血流および門脈圧の変化を測定した。

(2) シャント実験

門脈領域への流入血液量を増加させる目的で、脾動脈と脾静脈をやや斜めに端々吻合をした脾動静脈吻合群(図1)と下大静脈門脈側々吻合を行い、その頭側で下大静脈を結紮した門脈下大静脈吻合群(図2)を作成し、それぞれに狭窄環を装着して、それぞ

れの門脈血流および門脈圧変化を測定した。なおここで使用した狭窄環は、血管狭窄を徐々に進行させる目的で、内径1cm、長さ5mm のステンレス管内に直径4mm の鍵型孔を開けたカゼイン樹脂をはめこんだもの(以下アメロイド狭窄環;AMC)で、体内においてカゼイン樹脂が水分を吸収して徐々に膨化し、門脈を完全閉塞させることを目的としたものである。なお血管吻合には、脾動静脈吻合では8-0、門脈下大静脈吻合では6-0の非吸収性合成糸を用いて、手縫いによる連続縫合を行った。

B. 食道静脈瘤作成実験

次に食道静脈瘤作成モデルとして、これらの血管吻合犬に AMC を組み合わせて実験をすすめた(表1)。

脾動静脈吻合は6頭に行った。初めの3頭は、AMC を脾静脈が前腸間膜静脈に流入する直前に装着し(図

図 1

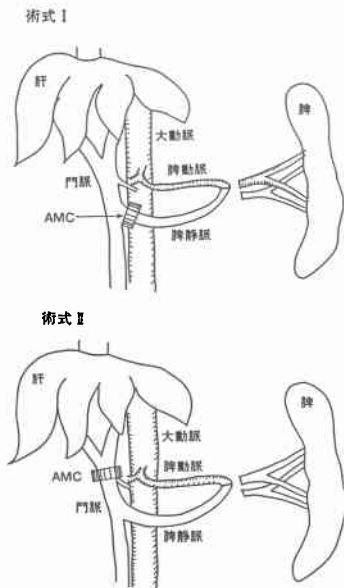


図 2

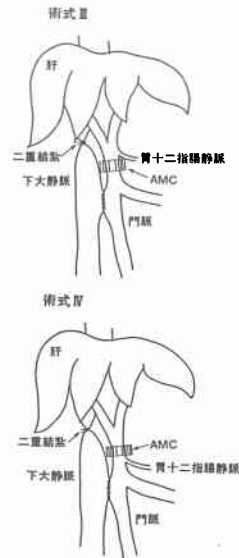


表 1 食道静脈瘤作成実験系

(1) 脾動静脈吻合群		6頭
a) AMC を脾静脈に装着	(術式 I)	3頭
b) AMC を門脈本幹に装着	(術式 II)	3頭
(2) 門脈下大静脈吻合+下大静脈結紮群		24頭*
a 1) AMC を胃十二指腸静脈より末梢に装着	(術式 III)	3頭
a 2) 上記に胃前庭部血行郭清付加	(術式 III')	3頭
b 1) AMC を門脈本幹に装着 (二期手術)	(術式 IV)	2頭
b 2) AMC を門脈本幹に装着 (一期手術)	(術式 IV)	6頭

AMC: アメロイド狭窄環

\*術中ショック死10例を含む

1上, 術式 I) 他の3頭は, 門脈本幹に装着した(図1下, 術式 II)。

門脈下大静脈吻合は24頭に行い, 耐術例は14頭で, まず最初の3頭は, 門脈下大静脈吻合後, 一部門脈血流を残す目的で, AMCを胃十二指腸静脈合流部の末梢に装着した(図2上, 術式 III)。

次に他の3頭で, 同様の手術に胃前庭部の血行郭清を加えた(術式 III')。

次の2頭は2期的手術で, まず1期的に門脈下大静脈吻合, AMCの門脈本幹装着を行い, 1週間後に2期的に下大静脈を結紮した。次の6頭では門脈下大静脈吻合後, 1期的に下大静脈結紮までに行い, AMCを門脈本幹に装着した(図2下, 術式 IV)。

耐術例14頭は, 1週間ごとに内視鏡(オリンパス光学社製 P-10)にて食道, 胃の観察を行い, 食道静脈瘤の発達のみられた例では1ヵ月後, みられなかった例では2ヵ月後に開腹して, 吻合部位, 狭窄環装着部位, 胃周囲の静脈の怒張の程度を観察した。なお観察された食道静脈瘤は, 食道静脈瘤内視鏡記載基準<sup>2)</sup>により記載した。

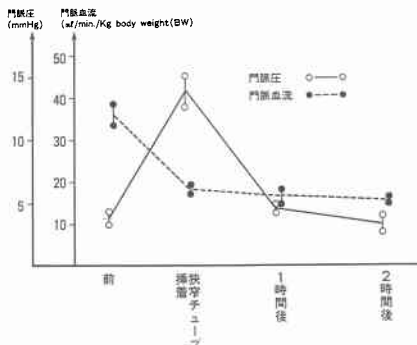
### III. 結 果

#### A. 基礎実験結果

##### (1) 門脈狭窄モデル

直径約10mmの門脈に内径4mmのシリコンチューブを装着した門脈狭窄モデルでは, 門脈血行動態は図3のように変化した。すなわち門脈血流は, 36ml/min/kg body weight (BW) から18.5ml/min/kg BWに減少し, その後2時間まで16ml/min/kg BWと, ほぼ横ばいであった。門脈圧は4mmHgから14mmHgまで上昇したが, 1時間後には4.5mmHgとほぼ前値に復した。以上のように単純なる門脈狭窄では, 永続的な

図3 門脈狭窄における門脈圧および門脈血流量の変化 (N=2)



門脈圧亢進は得られなかった。

##### (2) シェント実験結果

脾摘後, 脾動静脈吻合を行った時の門脈血行動態は図4で示すように, 門脈圧は脾動静脈吻合により, 4mmHgから60mmHgまで上昇し, 門脈血流も32ml/min/kg BWから75ml/min/kg BWまで増加した。門脈本幹にAMCを装着すると, 門脈血流は31ml/min/kg BWと, ほぼ前値に復したが, 門脈圧はさらに増加し63mmHgであった。そしてこの値は1時間後も維持されていた。以上の結果より, この脾動静脈吻合で食道静脈瘤発生の可能性が唆された。

門脈下大静脈吻合実験では, 門脈血行動態は図5に示すように, 門脈下大静脈吻合により, 門脈圧は5mmHgから2mmHg, 門脈血流は36ml/min/kg BWから2.5ml/min/kg BWとなるが, そこで下大静脈を結紮すると, 門脈圧は36mmHg, 門脈血流も74ml/min/kg BWまで増加が見られた。さらにAMCを門脈本幹に装着すると, 門脈圧はさらに上昇して43

図4 脾動静脈吻合における門脈圧および門脈血流量の変化 (N=2)

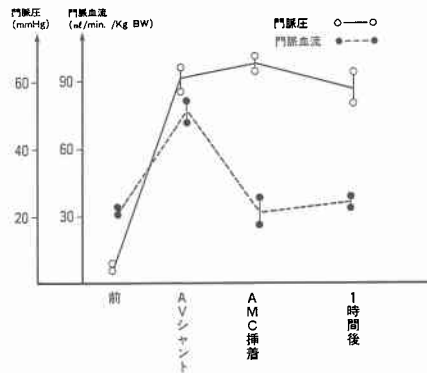


図5 門脈下大静脈吻合における門脈圧および門脈血流量の変化 (N=2)

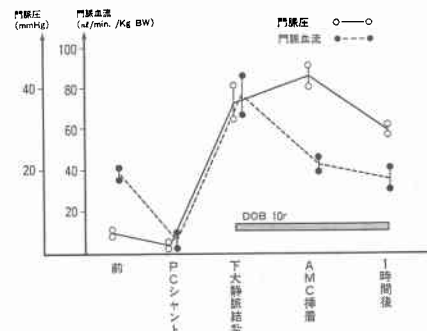


表2 食道静脈瘤作成実験結果

術式	頭数	経過	食道静脈瘤発生
AVS+AMC			
術式 I	3	2頭生存 1頭感染死	—
術式 II	3	生存	1/3
PCS+下大静脈結紮+AMC			
	10	ショック死	
術式 III	3	生存	—
術式 III'	3	生存	—
術式 IV (二期手術)	2	生存	—
術式 IV (DOB使用, 一期手術)	6	生存	3/6

AVS : 脾動静脈吻合  
 PCS : 門脈下大静脈吻合  
 AMC : アメロイド狭窄環  
 (・) : 胃大網静脈瘤発生

mmHgとなり、門脈血流も42ml/min/kg BW, 1時間後でも36ml/min/kg BWであり、この方法でも食道静脈瘤発生の可能性が示唆された。なお本術式では下大静脈結紮により著しい血圧低下をきたすため、結紮直前よりドブタミン(以下DOB)10 $\gamma$ を経静脈的に使用した。

以上の結果をふまえて食道静脈瘤作成実験を行った。

## B. 食道静脈瘤作成実験結果(表2)

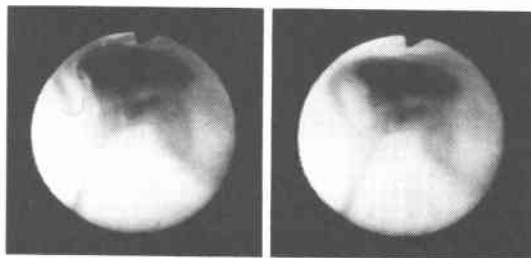
### (1) 脾動静脈吻合群

脾動静脈吻合6頭のうちAMCの装着部位によってみると、術式Iの3頭にAMCを脾静脈に装着して門脈系全体の鬱血を避け、胃上部のみの圧亢進を目的とした。その内1頭は腹腔内感染で死亡したが、耐術2頭では食道静脈瘤の発生はみられず、剖検の結果、血栓による動静脈吻合部位の閉塞が認められた。次に門脈本幹にAMCを装着した術式IIの3頭は全例生存し、うち1頭に食道静脈瘤内視鏡所見記載基準<sup>2)</sup>によるF<sub>1</sub>LmCwRC(-)の食道静脈瘤を認めた(図6)。静脈瘤の発生しなかった2頭では、剖検の結果、血栓による吻合部の閉塞を認めた。

### (2) 門脈下大静脈吻合+下大静脈結紮群

門脈下大静脈吻合は24頭に行ったが、内8頭は血管吻合中の腸管鬱血とそれに引き続くショックにて直死した。それ以後は、門脈下大静脈吻合中に前腸間膜動脈をクランプすることにより解決した。また術式IVでは2頭が下大静脈結紮直後にショックのため死亡した。したがって、本術式の耐術例は14頭で、門脈下大静脈吻合、下大静脈結紮にAMC装着を胃十二指腸静

図6 脾動静脈吻合+門脈本幹AMC装着により生じた食道静脈瘤の内視鏡写真



脈の末梢側に装着したものが6頭、同上手術にAMCを門脈本幹に装着したものが8頭である。

まずAMCを胃十二指腸静脈の末梢側に装着(術式III)した3頭は、食道静脈瘤の発生はみられず、術後8週間後に開腹すると、右胃静脈と右胃大網静脈の怒張が著明で、ゼラチン加バリウムを注入した胃食道軟線撮影では、胃上部から食道に向かう血管はきわめて少なく、胃前庭部の壁外静脈瘤であった(図7)。

そこで、前述の手術に前庭部の血行郭清を付加した手術(術式III')を3頭に行ったが、いずれも食道静脈瘤の発生をみなかった。

次に門脈下大静脈吻合、下大静脈結紮、AMCの肝門部装着(術式IV)の耐術例は8頭である。初期の2頭は、手術を2期的に施行し、1期手術として門脈下大静脈吻合、AMCの肝門部装着を行い、1週間後に2期的に下大静脈結紮を行った。これら2頭とも術後4週間生存したが、食道静脈瘤の発生はみられなかった。

その後は1期的手術をすることとして、術中術後に

図7 門脈下大静脈吻合, 下大静脈結紮, AMCの胃十二指腸静脈より末梢に装着により生じた右胃および右胃大網静脈瘤。胃上部より食道へむかう静脈は, ほとんど発達していない。(ゼラチン加バリウムによる切除標本の血管造影写真)

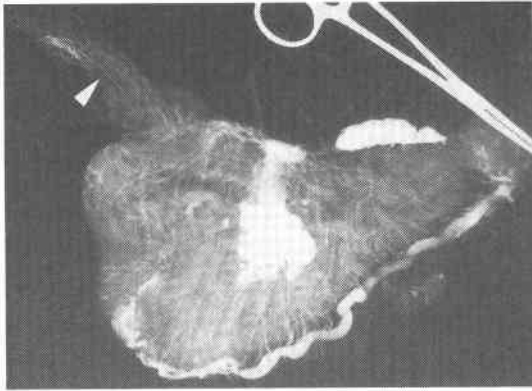


図8 門脈下大静脈吻合, 下大静脈結紮, AMCの肝門部装着により生じた食道静脈瘤の内視鏡写真

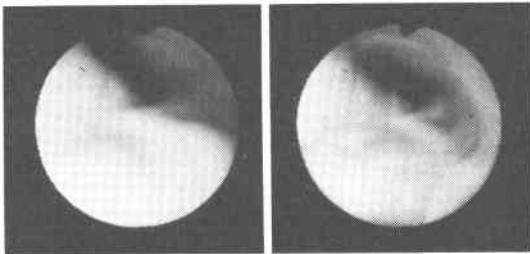


図9 門脈下大静脈吻合, 下大静脈結紮, AMCの肝門部装着により生じた食道静脈瘤。胃上部で多数の吻合を経て形成された3条の静脈瘤が認められる。(ゼラチン加バリウムによる切除標本の血管造影写真)

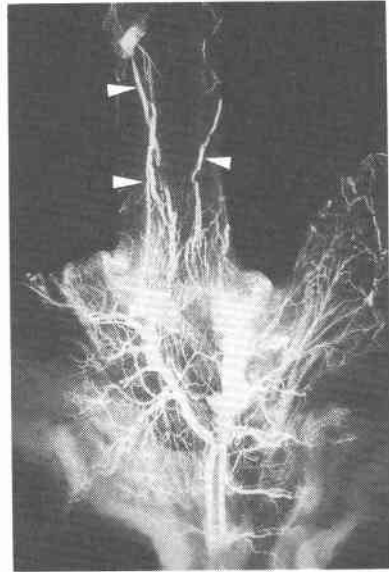
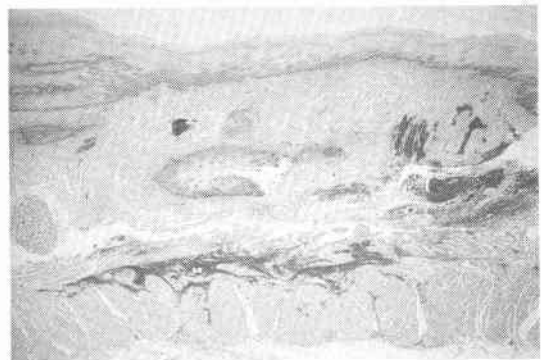


図10 HE染色による食道横断像。粘膜下および筋層内に拡張した血管と出血を認める。



DOBを5~10γ 経静脈的投与することで, ショックの予防をした。

耐術例は6頭で, 内3頭に術後4週間でF<sub>1</sub>Lm-CwRC(-)の食道静脈瘤を認めた(図8)。

開腹して左胃静脈よりゼラチン加バリウムを注入したマイクロアンギオグラフィー像では, 胃体上部小弯側の数本の壁内血管が多数の吻合を経て形成された食道静脈瘤が描出された(図9)。下部食道壁をhematoxylin-eosin(HE)染色した組織像では, 粘膜下および筋層内に拡張した血管を多数認めた(図10)。他の3頭は術後2か月間経過を追ったが, 食道静脈瘤の発生はみられなかった。

#### IV. 考 察

食道静脈瘤の病態は, きわめて複雑であり, 多種多様の臨床症状を呈するため, 外科的手術の場合にもその術式選択について, また硬化療法における薬剤の選

択や注入方法についても公式的な適応基準がないのが現状である。すなわち硬化剤注入は血管外<sup>54)</sup>が良いか, 血管内<sup>55)</sup>が良いか, 注入量ほどの程度が適量かなど, 多くの問題がいまだ解決されていない。そこで動物で食道静脈瘤モデルがあれば, これら臨床的な治療法の確立に役立ち, また食道静脈瘤発生の血行動態も明らかになると考え, 本研究はイヌにおいて食道静脈瘤モデルを作成することを目的とした。

食道静脈瘤を実験的に作成する試みは, 古くより多

くの研究者により行われた。門脈圧亢進症も、種々の動物において実験的に作成された<sup>7-11)</sup>。しかしながらヒトでみられるような食道静脈瘤は、サルにおいては報告<sup>12)</sup>されたが、イヌ<sup>13)</sup>、ラット<sup>14)</sup>、マウス<sup>14)</sup>では静脈瘤の発生は認められなかった。イヌにおいて肝静脈と門脈を狭窄させることにより、肝臓の鬱血と腹水および漿膜下の静脈の怒張は発生したが、術後の死亡率がきわめて高率であった。イヌの食道静脈瘤モデルとしては1960年に Tamiya らにより、1 期的に脾尾部および脾臓摘出と脾動静脈吻合を行い、2 期的に脾静脈結紮を行う方法で報告<sup>15)</sup>されたが、術直後の胃充血による死亡が高率にみられた。今回著者が試みた方法は、幾つかの点を注意すれば死亡率は低く、また高率に食道静脈瘤の発生がみられ、肝外性門脈閉塞による食道静脈瘤の動物モデルとしての条件を満たすものと思われた。

門脈圧亢進症や食道静脈瘤の成因については、Mcindoe によって提唱<sup>16)</sup>され Whipple 学派によって臨床的意義が明確にされた門脈閉塞説が主流をなし今日に至っている。すなわち肝硬変症や門脈血栓症、肝静脈閉塞症などで門脈血管抵抗が上昇し、その結果として門脈圧亢進が出現し肝外に遠肝性の副血行路を生じさせる。そしてその遠肝性副血行路の1つが食道静脈瘤であるというものである。しかし門脈圧亢進症の大部分をしめる肝硬変症や特発性門脈圧亢進症において、食道静脈瘤に密接する胃上部の微小循環において動静脈間の血管抵抗が著しく減少し、循環亢進状態が起り、これが食道静脈瘤の成因に密接な関係を有することが井口らによって示された<sup>17)</sup>。事実、食道静脈瘤を有する肝硬変症において、門脈圧が高いにもかかわらず、門脈本幹での血流量は正常とほとんど差はみられず、肝外シャント血流の存在を考えれば、門脈流域に流入する動脈血流量は、むしろ増加していると考えられる。これを裏付ける事実として、肝硬変を有する患者の切除胃において、噴門部の胃壁内で動静脈シャントの存在が形態学的に証明<sup>18)</sup>され、また特発性門脈圧亢進症では脾動脈血流量の著しい増加がみられる点<sup>19)</sup>、さらにまれな例ながら、脾動静脈瘻や上腸間膜動静脈瘻により食道静脈瘤が発生した例<sup>20)21)</sup>などにより、食道静脈瘤の成因は門脈鬱血による単純な門脈圧上昇ではなく、下部食道から胃噴門部、また脾体尾部から脾臓において、動脈系の流入血液量が異常増加することが、門脈圧を亢進させ、さらに食道静脈瘤の発生の原因であると考えられる。

門脈流域に流入する血液を増加させるためには、その流域の1か所に動静脈シャントを作る方法と、門脈流域以外の静脈血を門脈に流入させるかのいずれかである。前者は術式 I, IIのごとく脾動静脈吻合により、後者は術式 III, IVのごとく門脈下大静脈吻合+下大静脈結紮で、その条件を満たした。しかしこれだけでは総肝血流量も増加してしまい、その結果肝内シャントの増加など生体のホメオスタシス機構により、門脈圧の上昇は維持できないと考えた。肝硬変で組織学的に明らかにされた胃壁内の動静脈シャントは、門脈血管抵抗の上昇に伴う門脈血流の低下を正常に戻そうとするホメオスタシスの1つであると考えれば、食道静脈瘤作成実験においては、肝血流を減少させておくことが、2 次的な胃壁内動静脈シャントを発達させるために必要と思われた。事実、肝硬変症において、内因性のグルカゴンの増加<sup>22)</sup>やオクトパミンの出現<sup>23)</sup>が、hyperdynamic-state の成因に大きくかかわっているとの考えもあり、今回の食道静脈瘤作成実験においても、門脈領域への流入血液を増加させるとともに、カゼイン樹脂と金属環より作成した AMC を使用して、生存可能な限り肝血流を減少させておくことを意図とした。

術式 I は食道静脈瘤の発達に必要な胃上部のみの圧亢進を意図したが、食道静脈瘤は発生しなかった。おそらく胃上部の静脈血は胃壁内を通過して本来の生理的な門脈ルートへ流出したものと思われた。

術式 II では、AMC を肝門部に装着したため、肝外シャントとして体循環に戻る経路しかなく、動静脈シャントが開存した1頭で食道静脈瘤の発達がみられた。本術式は血行動態としては単純であり、動静脈吻合の開存率が上がればもっと高率に食道静脈瘤の発生が期待できると思われた。

門脈下大静脈吻合を行った術式 III でも、一部生理的な門脈血流を温存するために、胃十二指腸静脈より遠位に AMC を装着したが、右胃静脈と右胃大網静脈が怒張したのみであった。生理的流出路が少しでも存在するとそちらへ流れるので、術式 III' として上記静脈を予防的に郭清したが、さらに後方の脾周囲の静脈が流出路となり、食道静脈瘤は発生しなかった。術式 IV では最初、下大静脈結紮時、急激な不可逆的血圧低下がみられたため、当初手術を2期に分け、1期手術として門脈下大静脈吻合と肝門部に AMC 装着を行い、1週間後に2期の手術として下大静脈結紮を行ったが、食道静脈瘤の発生はみられなかった。おそらく門脈下

大静脈吻合の結果、肝動脈血流量が著しく増加して、総肝血流量を正常近くに保つ状態が作られ、1週間後に下大静脈を結紮しても、食道静脈瘤の発達に必要な胃上部の壁内動静脈吻合などが生じにくいためと考えられた。したがって、再び1期的に術式IVを行うことを企画し、そのため下大静脈を結紮するときにDOBを10 $\gamma$ 程度経静脈的に使用して、1~2分かけて徐々に下大静脈を結紮することで、不可逆的な血圧低下を回避できた。

これらの実験群のうち、術式IIで3頭のうち1頭に、術式IVで6頭のうち3頭に食道静脈瘤の発生がみられたが、静脈瘤は食道静脈瘤内視鏡所見記載基準<sup>2)</sup>による、F<sub>1</sub>LmCwRC(-)であった。本来イヌでは実験的に約10分間、門脈をクランプしただけで不可逆的な腸管鬱血がおこる<sup>24)25)</sup>ことから推測できるように、門脈系と体循環との生理的な、あるいは潜在的なシャントが少ないと考えられ、そのために潜在的な遠肝性肝外シャントとしての食道静脈瘤が発生しにくいものと考えられる。

またイヌの食道粘膜は丸針での縫合が困難なほど強固であり、実験的に作成した食道静脈瘤の組織像でも、粘膜下静脈よりも筋層内静脈の発達が優位なものとなった。

## V. 結 語

雑種犬を用いた食道静脈瘤作成実験として、(1)脾動静脈吻合+肝門部門脈狭窄術、(2)門脈下大静脈吻合+肝門部門脈狭窄+下大静脈結紮術を行って、とくに後者の実験群で食道静脈瘤を高率に発生させることができた。この食道静脈瘤モデルにより、ヒトにおける食道静脈瘤発生の血行動態の特徴を明確にするとともに、内視鏡的硬化療法などの治療実験に役立つと思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った泉雄勝教授ならびに宮本幸男講師に深甚なる感謝の意を表します。また数々の御助言を頂いた池谷俊郎先生、ならびに御協力頂いた教室の各位に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第30回日本消化器外科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 山崎 修, 酒井克治, 木下博明ほか: 持続的局所熱希釈法を用いたヒト門脈血流量に関する研究. 日外会誌 87: 743-753, 1986
- 2) 日本門脈圧亢進症研究会編: 食道静脈瘤内視鏡所見記載基準. 日消外会誌 13: 338-340, 1980
- 3) Raschke E, Paquet KT: Management of

- hemorrhage from esophageal varices using the esophagoscopy sclerosing method. *Ann Surg* 177: 99-102, 1973
- 4) Paquet KJ, Oberhammer E: Sclerotherapy of bleeding esophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 10: 7-12, 1978
- 5) Terblanche J, Northover JMA, Bormann P et al: A prospective evaluation of injection sclerotherapy in the treatment of acute bleeding from esophageal varices. *Surgery* 85: 239-245, 1979
- 6) 高瀬靖広, 岩崎洋治: 食道静脈瘤の内視鏡的治療法. 消外 2: 489-493, 1979
- 7) Ross G: Experimental production of esophageal varices in the dog. *Surgery* 49: 618-621, 1961
- 8) Orloff MJ, Wall MH, Hickman EB et al: Experimental ascites. *Surgery* 54: 627-639, 1963
- 9) Laufman H, Furr WE., Ross A et al: Partial occlusion of the portal vein in experimental ascites. *Arch Surg* 65: 886-893, 1952
- 10) Orloff MJ: Experimental ascites: Production of hepatic outflow block and ascites with a hepatic vein choker. *Ann Surg* 161: 258-262, 1965
- 11) Saku M, Borjesson B, Olin T et al: An attempt to induce portal hypertension and esophageal varices in the rat. *Eur Surg Res* 8: 166, 1976
- 12) Laufman H, Bernhard V, Roach HD et al: Experimental production of esophageal varices in the macaca rhesus. *Surg Gynecol Obstet* 110: 451-456, 1960
- 13) Armstrong CD, Richards V: Results of long term experimental constriction of the hepatic veins of dogs. *Arch Surg* 48: 472-477, 1944
- 14) Cheever AW, Warren KS: Portal vein ligation in mice: portal hypertension, collateral circulation and blood flow. *J Appl Physiol* 18: 405-407, 1963
- 15) Tamiya T, Thal AP: Esophageal varices produced experimentally in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 111: 147-152, 1960
- 16) Mcindoe AH: Vascular lesion of portal cirrhosis. *Arch Pathol* 5: 23-42, 1928
- 17) 井口 潔, 小林迪夫, 朔 元則ほか: 門脈圧亢進症における門脈循環の特性と食道静脈瘤の成因に関する考察. 肝臓 18: 1-8, 1977
- 18) Hashizume M, Tanaka K, Unokuchi K: Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. *Hepatology* 3: 1008-1012, 1983

- 19) 神谷岳太郎：特発性門脈圧亢進症の循環動態。日消外会誌 18：677—684, 1985
  - 20) 米川 甫, 島 伸吾, 杉浦芳章：脾動静脈瘻および肝外性門脈閉塞に起因した食道静脈瘤破裂の1治療例。日消外会誌 18：809—812, 1985
  - 21) 渡辺明彦, 白鳥常男, 小沢利博ほか：門脈圧亢進症を呈した術後上腸間膜動静脈瘻の1例。消外 7：1707—1712, 1984
  - 22) 米川 甫, 島 伸吾, 杉浦芳章ほか：門脈圧亢進症患者における Hyperdynamic circulation と血中ホルモン濃度とに関する研究。日外会誌 87：781—788, 1986
  - 23) Nespoli A, Bevilacqua G, Staudacher C: Pathogenesis of hepatic encephalopathy and hyperdynamic syndrome in cirrhosis. Arch Surg 116: 1129—1138, 1981
  - 24) Oyanagi T: An experimental study on the interruption of the portal vein. Arch Ja Chir 32: 506—523, 1963
  - 25) Beach PM, Torres E, Litton A et al: Acute occlusion of the portal vein in dogs. Surg Gynecol Obstet 121: 761—765, 1965
-