

## 肝硬変性門脈圧亢進症における胃壁循環異常に 対する膵グルカゴンの関与

大分医科大学第1外科

吉田 隆典 御手洗義信 小林 迪夫

肝硬変における胃壁循環異常の成因として、膵グルカゴンの関与について臨床的検討（肝硬変性食道静脈瘤30例と対照12例で胃壁組織血流量を測定、さらに肝硬変群では門脈系の循環動態、酸素分圧および末梢血膵グルカゴンを測定）を行い、以下の結果を得た。(1) 肝硬変群では、対照に比べ、有意の胃粘膜血流の低下と胃粘膜下血流の増加を認めた。(2) 膵グルカゴンは、胃粘膜下血流と正の相関( $\gamma=0.430$ )を示した。(3) 膵グルカゴンは、左胃静脈・末梢動脈血酸素分圧比と正の相関( $\gamma=0.545$ )を示した。

さらに実験的検討（高グルカゴン血症ハムスターを作製、腺胃全層血流量を測定）を行い、以下の結果を得た。(4) 高グルカゴン血症ハムスターの腺胃全層血流量は、対照に比べ、有意の高値を示した。

以上の臨床的ならびに実験的検討から、膵グルカゴンは、肝硬変性門脈圧亢進症における胃壁循環異常発生の一要因と考えられた。

**Key words:** portal hypertension, liver cirrhosis, gastric hyperdynamic circulation, glucagon, hyperglucagonemic hamster

### 1. 緒 言

門脈圧亢進症の概念が、1930年代に Whipple らにより門脈閉塞説としてはじめて提唱されてから約半世紀が過ぎたが、その成因、病態については、いまだ不明な点が多い。その1つとして、門脈圧亢進症の全身循環ならびに胃をはじめとする門脈系諸臓器の血行動態の特徴とされる循環亢進状態の問題がある。

全身循環については、1953年 Kowalski<sup>1)</sup>が肝硬変性門脈圧亢進症例では心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の低下が認められることを報告して以来、主として肝硬変症例の予後との関連でとりあげられてきた<sup>2)</sup>。一方、門脈系諸臓器の循環亢進状態は、forward flow mechanismとして、門脈閉塞説に基づく backward flow mechanism と対比されながら、門脈圧亢進を維持する機構として重要視され<sup>3,4)</sup>、特に胃壁の循環亢進状態は、最近、肝硬変症に高頻度に合併する食道静脈瘤や急性胃粘膜病変の成因としても注目されている<sup>5,6)</sup>。以上のように、全身循環ならびに胃をはじめと

する門脈系臓器の循環亢進状態は、門脈圧亢進症の病態解明の上できわめて重要であり、その発生機序についても諸説が報告されているが<sup>7-10)</sup>、この中で全身循環亢進状態については、肝硬変症で高濃度を示す膵グルカゴンが1つの要因としてあげられている<sup>9,10)</sup>。しかし、門脈系臓器ことに胃壁の循環亢進状態における膵グルカゴンの関与については、いまだ十分解明されたとはいえない。

今回、著者らは、肝硬変性門脈圧亢進症に認められる胃壁循環異常と膵グルカゴンとの関連に着目し、臨床的ならびに実験的に検討を加え、興味ある知見を得たので報告する。

### 2. 臨床的研究

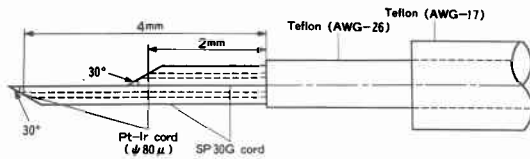
#### 1) 対象と方法

肝硬変性食道静脈瘤症例30例と肝硬変を伴わない対照者12例について検討を行った。

#### a) 胃壁組織血流量

内視鏡下、電解式水素ガスクリアランス組織血流計 (Model RBF-2, Bio-medical Science Co.) を用い、宮本ら<sup>11)</sup>の方法に準じ電解電流 $20\mu A$ 、電解時間25sec とし、発生した水素ガスの濃度変化であるポーラロ電

**Fig. 1** The schematic drawing of the tip of the electrode.



流をクリアランスカーブとして片対数表に記録，半減時間( $T_{1/2}$ )を求め，次式により組織血流量を算出した。

組織血流量 (ml/min/100g) =  $69.3/T_{1/2}$  - 自然拡張による血流量

なお本法における自然拡張による血流量は， $22.5 \pm 5.0$  ml/min/100gであった。

また，粘膜および粘膜下という深さの異なる2点で同時に測定できるように，刺入部の長さを2mm(粘膜)および4mm(粘膜下)とした経内視鏡用の二重針電極を作製し，胃体上部前壁で測定した (Fig. 1)。

さらに肝硬変性食道静脈瘤症例では，以下の各項目についても検討した。

#### b) 肝機能

総ビリルビン，アルブミンと ICG 試薬0.5mg/kg 負荷時の血漿消失率 (ICG-K)，15分停滞率 (ICG- $R_{15}$ ) の四者を指標とし，検討した。

#### c) 門脈循環動態

術前の経皮経肝門脈造影の際に，Ganz サーミスターカテーテル (Model CCS-7U-90B. Webstar Laboratory) を門脈本幹内に挿入，留置し，低圧トランスデューサー (LPU-0.1A. Nihonkohden) に接続し，キャリアアンブリファイヤー (AP-601G. Nihonkohden) を用い，門脈圧を測定した。さらに，Ganz サーミスターカテーテルを Wheatstone Bridge 回路に接続した後，ポンプ (Model 975. Harvard Apparatus) を用いて室温の5%グルコース液を46ml/minで注入，持続的局所熱希釈法により門脈血流量を測定した。

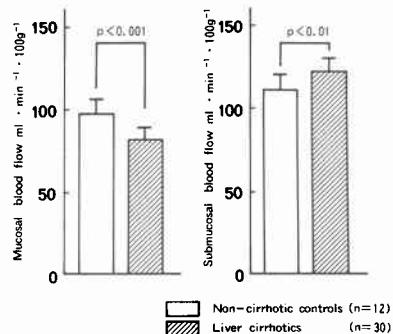
#### d) 左胃静脈血流方向

術前の腹腔動脈造影，上腸間膜動脈造影および左胃動脈造影の各静脈相から，左胃静脈の血流方向を判定，I型：左胃静脈が逆行遠肝性，II型：左胃静脈が順行求肝性あるいは to and fro 性の2型に分類した。

#### e) 膵グルカゴン

術前に末梢血を採血し，OAL-123を用いた2抗体法 Radioimmunoassay (RIA) により膵グルカゴン濃度を測定した<sup>12)</sup>。

**Fig. 2** Gastric mucosal blood flow and sub-mucosal blood flow in non-cirrhotic controls and liver cirrhotics (mean  $\pm$  SD).



#### f) 左胃静脈および末梢動脈血の酸素分圧

食道静脈瘤に対し外科治療を行った16例については，術中，50%酸素による調節呼吸下，安定した循環動態のもとで，左胃静脈および橈骨動脈から同時に採血し，全自動血液ガス分析装置 (ABL3, Radiometer Co.) により酸素分圧を測定した。

#### g) 統計学的処理

得られた数値は平均値  $\pm$  標準偏差 (mean  $\pm$  SD) で表し，有意差あるいは相関関係の有意については t 検定を行い， $p < 0.05$  をもって有意差あるいは相関関係ありと判定した。

#### 2) 結果

##### a) 肝硬変性食道静脈瘤症例における胃壁組織血流量

胃粘膜血流量では，非硬変対照群  $97.5 \pm 8.1$  ml/min/100g，肝硬変群  $81.6 \pm 6.8$  ml/min/100g で，肝硬変群は  $p < 0.001$  で有意に低値を示した。胃粘膜下血流量では，非硬変対照群  $110.9 \pm 8.3$  ml/min/100g，肝硬変群  $121.7 \pm 7.3$  ml/min/100g で，肝硬変群は  $p < 0.01$  で有意に高値を示した (Fig. 2)。

##### b) 肝硬変性食道静脈瘤症例における左胃静脈血流方向と肝機能，門脈循環，胃壁循環，膵グルカゴン濃度との関連

左胃静脈血流方向 I 型11例，II型15例，分類不能4例であった。

総ビリルビン，アルブミン，ICG-K，ICG- $R_{15}$ では，I型，II型の両群間に有意差はなかった。門脈圧，門脈血流量にも両群間に有意差はなかった。

胃粘膜血流では I 型  $81.2 \pm 6.9$  ml/min/100g，II型  $81.4 \pm 7.3$  ml/min/100g で両群間に有意差はなかった

**Table 1** Comparison between the hepatofugal and hepatopetal group of the left gastric vein<sup>1)</sup> in term of liver function, portal circulation, gastric blood flow and immunoreactive glucagon (mean±SD)

	hepatofugal group (n=11)	hepatopetal group (n=15)
TB (mg/dl)	1.0±0.36	1.0±0.52
ALB (g/dl)	3.7±0.45	3.4±0.40
ICG-K (min <sup>-1</sup> )	0.117±0.050	0.091±0.028
ICG-R <sub>15</sub> (%)	21.4±13.2	27.7±11.2
PVP (mmHgO)	342±55	335±68
PVF (ml/min)	548±121	688±207
MBF (ml/min/100g)	81.2±6.9	81.4±7.3
SMBF (ml/min/100g)	118.7±4.1*	125.9±6.9*
IRG (pg/ml)	86±41	126±53

TB: Total bilirubin, ALB: Albumin \*p<0.05

PVP: Portal venous pressure, PVF: Portal venous blood flow

MBF: Gastric mucosal blood flow

SMBF: Gastric submucosal blood flow

IRG: Immunoreactive glucagon

<sup>1)</sup> The hepatofugal group and the hepatopetal group were classified by directions of contrast medium flow of the left gastric vein on celiac angiography.

が、胃粘膜下血流については I 型118.7±4.1ml/min/100g, II型125.9±6.9ml/min/100g であり, II型の胃粘膜下血流は p<0.05 で有意に高値を示した。

膵グルカゴン濃度では, I 型86±41pg/ml, II 型126±53pg/ml と II 型で高値を示す傾向にあったが, 有意差を認めるにはいたらなかった (Table 1)。

c) 肝硬変性食道静脈瘤症例における胃壁循環動態と肝機能, 門脈循環, 膵グルカゴンとの関連

肝機能のなかで, 総ビリルビンは胃粘膜血流と負の相関 ( $\gamma = -0.516$ ,  $p < 0.05$ ) を示したが, 胃粘膜下血流とは相関はなかった。また, ICG-R<sub>15</sub> と胃粘膜血流との間にも負の相関 ( $\gamma = -0.451$ ,  $p < 0.05$ ) を認めたが, 胃粘膜下血流との間には相関関係はなかった。その他, アルブミン, ICG-K と胃壁循環との間には相関はなかった。

胃粘膜血流と門脈圧との間には相関はなかったが, 胃粘膜下血流は門脈圧と正の相関 ( $\gamma = 0.407$ ,  $p < 0.05$ ) を示した。胃粘膜血流, 胃粘膜下血流と門脈血流量との間には, いずれも相関関係を認めなかった。

胃粘膜血流は, 膵グルカゴンと負の相関 ( $\gamma = -0.460$ ,  $p < 0.05$ ) を示し, 胃粘膜下血流とは, 正の相関 ( $\gamma = 0.430$ ,  $p < 0.05$ ) を認めた (Table 2)。

d) 左胃静脈・末梢動脈血酸素分圧比と膵グルカゴ

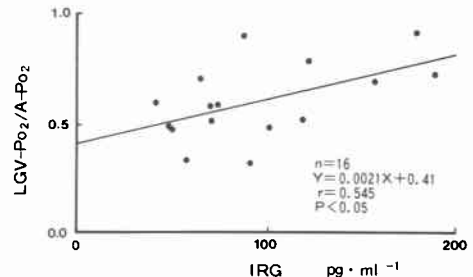
**Table 2** Coefficients of correlations among gastric blood flow and liver function, portal circulation and immunoreactive glucagon

	Mucosal blood flow	Submucosal blood flow
TB	-0.516*	0.201
ALB	0.258	-0.015
ICG-K	0.299	-0.254
ICG-R <sub>15</sub>	-0.451*	0.267
PVP	-0.026	0.407*
PVF	-0.130	0.252
IRG	-0.460*	0.430*

TB: Total bilirubin, ALB: Albumin \*p<0.05

PVP: Portal venous pressure, PVF: Portal venous blood flow, IRG: Immunoreactive glucagon

**Fig. 3** Correlation between left gastric vein PO<sub>2</sub> (LGV-pO<sub>2</sub>)/peripheral artery PO<sub>2</sub> (A-pO<sub>2</sub>) and immunoreactive glucagon (IRG).



ンとの関連

左胃静脈・末梢動脈血酸素分圧比は, 膵グルカゴンと正の相関 ( $\gamma = 0.545$ ,  $p < 0.05$ ) を示し, 膵グルカゴンの高値のものでは, 左胃静脈・末梢動脈血酸素分圧比が1に近づく傾向が認められた (Fig. 3)。

### 3. 実験的研究

#### 1) 対象と方法

上記, 臨床的検討から, 肝硬変性門脈圧亢進症に認められる胃壁循環異常に関して膵グルカゴンの関与が示唆されたので, 以下の実験的検討を試みた。

シリアンゴールデンハムスターを用い, 以下の4群に分けて検討した。A群は無処置ハムスター, B群は生後5週目から4週間50%四塩化炭素, 1ml/kgを1週あたり1回皮下注射して作製した急性肝障害ハムスター, さらにC群は生後5週目から同様の方法で50%四塩化炭素を20週間にわたり投与した肝硬変症ハムスター, D群は生後5週目にグルカゴン分泌細胞株 In-R1-G9<sup>13)</sup>,  $1 \times 10^7$ 個を背部に接種して作製した高グルカゴン血症ハムスターである<sup>14)</sup>。

各群とも10匹とし、膵グルカゴン濃度と胃壁血流量を以下の方法で測定した。

a) グルカゴン濃度の測定

ハムスターの心腔内から血液1mlを500KIUのアプロチニンと中和した5 $\mu$ molのEDTAを含む試験管に採血し、直ちに、1,500 $\times$ g, 15分間冷却遠沈して血漿を分離、-80 $^{\circ}$ Cで凍結し3日以内に測定に供した。膵グルカゴンの測定は、OAL-123を用いる2抗体法RIAにより行った<sup>12)</sup>。

b) 腺胃全層血流量の測定

ペントバルビタールナトリウム (50mg/kg) を筋注し、10分後に約3cmの上腹部正中切開を行い、40 $^{\circ}$ Cに設定した恒温槽を用い、腹腔内温度を36 $^{\circ}$ C~38 $^{\circ}$ Cに保ち、胃壁血流量の測定を行った。胃壁血流量測定には、レーザードップラー血流計(Periflux PF 1d, Perimed Co.)を使用し、ハムスターの腺胃前壁で漿膜面から測定を行い、腺胃全層血流量とした。

c) 統計学的処理

臨床例での検討と同様に行った。

2) 結果

a) グルカゴン濃度

膵グルカゴン濃度は、A (正常対照) 群125 $\pm$ 29pg/ml, B (急性肝障害) 群211 $\pm$ 72pg/ml, C (肝硬変) 群483 $\pm$ 188pg/ml, D(高グルカゴン血症)群601 $\pm$ 196pg/mlであり、C群はA群に比べp<0.001で、B群に比べp<0.01でそれぞれ有意に高値を示した。また、D群もA群、B群に比べおのおのp<0.001で有意に高濃

Fig. 4 Immunoreactive glucagon in A (normal hamster), B (acute liver injured hamster), C (liver cirrhotic hamster) and D (hyperglucagonemic hamster) groups (mean $\pm$ SD).

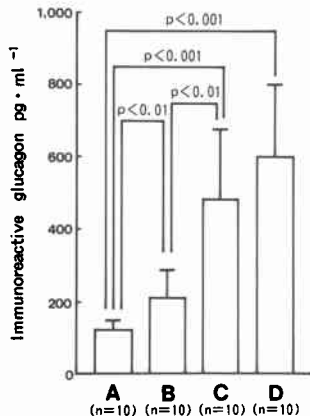


Fig. 5 Laser-Doppler blood flow signal of the stomach in A (normal hamster), B (acute liver injured hamster), C (liver cirrhotic hamster) and D (hyperglucagonemic hamster) groups (mean $\pm$ SD).

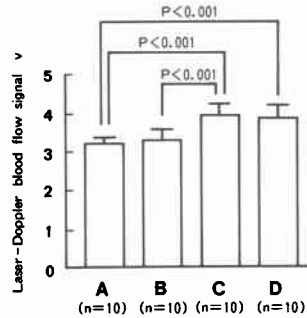
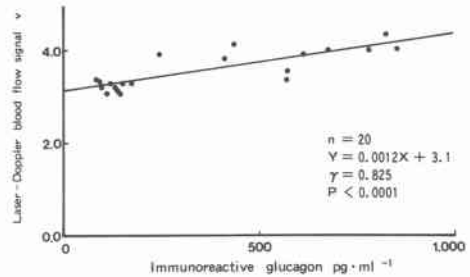


Fig. 6 Correlation between laser-Doppler blood flow signal of the stomach and immunoreactive glucagon in A (normal hamster) and D (hyperglucagonemic hamster) groups.



度であった。しかし、C群、D群間に有意差は認められなかった (Fig. 4)。

b) 腺胃全層血流量

漿膜面から測定した腺胃全層血流量は、A (正常対照) 群3.22 $\pm$ 0.10v, B (急性肝障害) 群3.31 $\pm$ 0.25v, C (肝硬変) 群3.97 $\pm$ 0.27v, D (高グルカゴン血症) 群3.90 $\pm$ 0.28vであり、C群はA群、B群に比べおのおのp<0.001で有意に高値を示した。また、D群もA群、B群に比べそれぞれp<0.001で有意に高値であった。しかし、C群、D群間に有意差は認められなかった (Fig. 5)。

c) 膵グルカゴン濃度と腺胃全層血流量との関連  
肝障害を伴わないA群、D群について、膵グルカゴン濃度と腺胃全層血流量との間には、正の相関関係 ( $\gamma=0.825$ ,  $p<0.0001$ ) を認めた (Fig. 6)。

4. 考 察

門脈圧亢進症の概念が Whipple らにより門脈閉塞

説として提唱されて以来、約半世紀が経過したが、なおその成因、病態については不明な点が多い。その基本となる門脈圧亢進を維持する機構についても、門脈閉塞説に基づく backward flow mechanism のみではこれを解釈しがたく、循環亢進状態と呼ばれる門脈系臓器の循環異常が、forward flow mechanism として関与することが指摘されている<sup>3)4)</sup>。さらに、この門脈系臓器のうち胃の循環亢進状態は、直接、食道静脈瘤や急性胃粘膜病変の形成にも関与していることが実験的に明らかにされており<sup>5)6)</sup>、このような観点から、門脈圧亢進症における門脈系臓器、特に胃の循環動態を検討することは重要な問題といえる。

従来、胃の粘膜あるいは粘膜下のような局所血流量の測定は、胃壁における解剖学的血管構築や血行動態がきわめて複雑であるため方法論的に困難があったが、近年、種々の工夫がなされ、水素ガスクリアランス法<sup>15)~17)</sup>、臓器反射スペクトル法<sup>17)</sup>、交差熱電対法<sup>18)</sup>、radioactive microsphere 法<sup>19)</sup>、レーザードップラー法<sup>20)</sup>など多くの方法が考案、報告されている。これらの方法の中で、実地臨床に用いる方法としては、生理的方法であること、血流量を数値として表すことが可能であること、測定操作が容易であることなどの条件を満たす方法が望ましく、水素ガスクリアランス法が最もよく用いられている。水素ガスクリアランス法による血流量測定は、1964年 Aukland らが発表して以来、本邦では宮本ら<sup>15)</sup>がこれを用いて内視鏡下にヒト胃粘膜血流を測定して後、広く臨床上の胃微小循環の検討に応用されてきた。したがって、著者らも胃の微小循環についての検討にあたり、水素ガスクリアランス法を用いることとし、なかでも、水素ガスの吸入操作の必要がない電解式水素ガスクリアランス法を採用した。しかも深さの異なる胃粘膜および粘膜下血流量を同時に測定できるように、電極を二重針として臨床的検討を行った。その結果、肝硬変性門脈圧亢進症における胃壁循環の特徴として、胃粘膜血流の有意の低下と胃粘膜下血流の有意の増加を確認できた。なお本法においては、自然拡散による血流量が問題となるが、われわれの検討結果では $22.5 \pm 5.0 \text{ ml/min/100g}$ となり、西脇ら<sup>16)</sup>の報告ともよく一致していた。

肝硬変症の胃壁循環異常に関する臨床的検討については、多数の報告がある。宮本ら<sup>15)</sup>は、内視鏡下吸入式水素ガスクリアランス法を用いて食道静脈瘤を有する肝硬変症の胃体部粘膜血流を測定した結果、対照群に比べ有意の血流量増加を認めたと報告している。これ

に対し、足立は<sup>17)</sup>、吸入式水素ガスクリアランス法での測定で、肝硬変患者の胃体部血流量は健常者に比べ有意に低下しているとの相反する報告を行っている。さらに、臓器反射スペクトル法による解析も行っており、その結果、肝硬変症の胃体部粘膜血液量の軽度の増加と酸素飽和度の有意の低下を認めたことから、胃粘膜は血流うっ滞と低酸素の状態にあるとの判断を下している<sup>17)</sup>。さらに平松ら<sup>18)</sup>は、交差熱電対法および水素ガスクリアランス法で血流量測定を行い、食道静脈瘤を有する肝硬変患者では胃体部粘膜血流量の有意の低下を指摘し、また組織学的検討で、胃壁の静脈の拡張と静脈壁の硬化を認めたことから、胃粘膜血流のうっ滞が示唆されたと述べている。

以上のように肝硬変症の胃壁循環異常については、臨床的検討に基づく多数の報告があるが、なお一定の見解は得られていない。これは測定中の胃壁の呼吸性移動による影響、胃内圧や穿刺圧による影響、また、解剖学的に胃粘膜上皮層・粘膜固有層の厚さが1mm程度しかなく、穿刺部の固定が難しいなどの測定手技上の問題によるものと考えられる。著者らの二重針センサーを用いた検討によると、肝硬変性門脈圧亢進症における胃壁循環の特徴は、胃粘膜血流の有意の低下と胃粘膜下血流の有意の増加にあり、この特異な循環動態は、門脈圧亢進に伴う胃壁循環の単なる血流うっ滞とは異なるものであることを示唆している。この点、血管造影所見から、左胃静脈の血流方向が順行求肝性あるいは to and fro 性を呈し、循環亢進状態が著しいと考えられる症例で、胃粘膜下血流の増加が顕著であることを考えあわせると、肝硬変症に伴う胃壁循環亢進状態とは、胃粘膜下血流は増加するが、表層の胃粘膜血流は減少するという特異な血行動態にあるということができよう。

門脈圧亢進症におけるこのような特異な胃微小循環に関して、真辺ら<sup>19)</sup>は80%門脈枝結紮により作製した門脈血流障害家兎において、胃粘膜血流と胃粘膜下の動脈短絡血流量を radioactive microsphere 法により測定し、門脈圧亢進状態においては胃粘膜下層の動脈短絡血流量が増大しており、その結果として、粘膜表層での血流が低下するとの著者らと同様の見解を報告している。また橋爪ら<sup>21)</sup>は、肝硬変性門脈圧亢進症例の胃の透徹標本による立体構築で、対照例では存在しない動脈静脈吻合、さらには、対照例では螺旋型を示す細動脈が直線型を示したり、粘膜下の前毛細管、毛細血管、集合静脈の高度の拡張を認めるなど、肝硬変

症における胃壁循環亢進状態の存在を形態学的に推定している。さらに長峰ら<sup>9)</sup>は、実験的にイヌの胃上部に循環亢進状態を造り、胃粘膜血流の低下とともに食道静脈瘤や胃炎など胃粘膜病変の作製に成功し、本病態の意義を明らかにしている。このように、肝硬変性門脈圧亢進症例では、胃壁循環亢進状態が存在し、粘膜下の動静脈短絡の開存、増加がみられ、そのため粘膜表層は虚血状態となり、粘膜細胞は低酸素、低栄養の状態にさらされ、このことが胃粘膜の防御能低下を引き起こし、胃粘膜障害の一因となるものと考えられる。

この肝硬変性門脈圧亢進症における局所循環亢進状態の発生機序についてはなお不明の点が多いが、全身循環におけるその発生機序については、循環血液量の増加<sup>7)</sup>、末梢動静脈短絡量の増加<sup>7)</sup>、カテコールアミン<sup>8)</sup>、グルカゴン<sup>9)10)</sup>のような体液性因子の関与などの諸説が提唱されている。このような報告をふまえ、著者らは胃壁循環における循環亢進状態の発生にも、肝細胞レベルでの変化、肝小葉レベルでの変化、門脈レベルでの変化によって、流血中に血管作動性の液性因子が増加した結果ではないかと考え、全身循環における循環亢進状態の発生要因の1つとして重視されている膵グルカゴン<sup>9)10)</sup>に着目して、今回の検討を試みた次第である。この結果、膵グルカゴンは胃壁の循環亢進状態の程度を示す胃粘膜下血流量と正の相関を示し、また胃壁内動静脈短絡の量的指標と考えられる左胃静脈・末梢動脈血酸素分圧比との間にも正の相関関係を認めた。これらの成績から、膵グルカゴンは肝硬変性門脈圧亢進症の胃壁の循環亢進状態の発生に関与していることが示唆されたため、さらに慢性高グルカゴン血症モデルによる実験的検討を追加した。

従来、慢性高グルカゴン血症を実験的に作製することは困難とされていたが、今回は、グルカゴン分泌細胞株 In-R1-G9を入手し、これをハムスターに接種する方法で、比較的容易に目的を達することができた。このグルカゴン分泌細胞株 In-R1-G9とは、インスリン分泌細胞株 In-111-R1から樹立されたものである。新生児ハムスターにBKウイルスを接種して生じた膵島細胞腫をハムスターに移植し、継代可能なインスリン分泌細胞腫 In-111を作り、さらにこの In-111腫瘍を培養することにより、In-111-R1細胞株が樹立された。この In-111-R1を長期間継代培養すると、インスリンのみならずグルカゴン分泌も行うようになるので、これから高木らがクローニングにより分離した細胞株が、グルカゴン分泌能の最も安定した In-R1-G9であ

る<sup>13)</sup>。このグルカゴン分泌細胞株 Im-R1-G9をハムスターの皮下に接種することにより、肝障害および腎障害を行わない高グルカゴン血症モデルを得ることができた<sup>14)</sup>。

ハムスターの胃壁血流量の測定には、胃壁が薄いため、臨床的検討に用いた水素ガスクリアランス法による粘膜・粘膜下分離測定は不可能であったので、レーザードップラー血流計を使用した。このレーザードップラー法による胃血流量測定については、近年、その有用性が報告されているが<sup>20)</sup>、レーザードップラー法の電気信号が組織のどの深さまでの血流量を反映しているかという点についてはいまだ意見の一致を見ない。この点に関連して、Shepherd ら<sup>22)</sup>は、イヌの小腸粘膜を用いて、それぞれレーザー光で測定しうる血流量は、プローブ直下の深さ0.5~1.0mm内の組織血流であり、その電気信号は粘膜血流量を表していると報告している。一方、Ahn ら<sup>23)</sup>は、ネコの小腸粘膜を用いた実験の結果、レーザードップラー法の電気信号は粘膜血流を反映するのではなく腸壁全層の血流量を反映するのではないかと異論を述べている。さらに、Kvietys ら<sup>24)</sup>も、ネコについて検討し、同様の結論に達している。また齊田ら<sup>25)</sup>はラット胃壁について検索した結果、今回の著者らの行った実験と同一機種を用い、そこに現される血流量は粘膜層の血流だけでなく、深部の粘膜下層や筋層の血流量をも含んでおり、しかも各層の血流を均一にとらえているのではなく、プローブに近い表層の血流をより多く反映した血流量であると結論づけている。以上の報告とハムスターの腺胃の厚さが約0.5mmであることを考えあわせ、レーザードップラー血流計による漿膜側から測定した著者らの腺胃血流量は、腺胃全層の血流量を表すものと考えてよいであろう。その結果によると、高膵グルカゴン血症ハムスターでは、肝硬変ハムスターと同程度に、対照無処置群に比べ、有意の腺胃全層血流量の増加が確認され、膵グルカゴン濃度の増加と共に血流量も増加することから、臨床的検討結果とも一致しており、膵グルカゴンは、肝硬変症の胃壁循環亢進状態の一要因となりえるものと考えられた。

門脈圧亢進症の門脈系諸臓器における循環亢進状態の発生機序については、Benoit らの門脈結紮ラットを用いた一連の実験的検討がある。彼らは、まず門脈結紮ラットの交叉循環の実験から、門脈系諸臓器における循環亢進状態の発生機序について液性因子を重視し、そのなかでも特にグルカゴンの関与を指摘した<sup>26)</sup>。

さらにその後の研究で、門脈結紮ラットにおいて抗グルカゴン抗体投与前後の循環動態を検討した結果、循環亢進状態成立の約3割は、グルカゴンによるものであろうとしている<sup>27)</sup>。つまり、著者らの実験では高グルカゴン血症を作製、検討したが、これとは逆に抗グルカゴン抗体を用いて高グルカゴン血症のみを欠如させた結果、循環亢進状態の3割が消失したため、グルカゴンが循環亢進状態成立の一要因であると結論している。

この他、門脈結紮ラットを用いた実験的検討としては、門脈組織中のプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)の上昇が報告されており<sup>28)</sup>、最近、門脈結紮家兔の門脈循環とPGI<sub>2</sub>の検討、インドメサシン投与前後の循環動態の変化、対照家兔の外因性PGI<sub>2</sub>投与実験などから、門脈系臓器の循環亢進状態の成因としてプロスタサイクリンの関与を示唆する報告もある<sup>29)</sup>。また、蓮見ら<sup>30)</sup>は、ラットを用いた実験的検討により、胃体上部粘膜下の動静脈短絡開大の原因として高エストロゲン血症の関与を指摘している。

以上のように、門脈圧亢進症における門脈系臓器の循環亢進状態の要因については、各方面から検討されているが、いまだ明確な結論は得られていない。おそらく単一の要因が責を負っているのではなく、門脈圧亢進症およびその原疾患のもたらす多様な病態から生じた因子が、複雑に関与して循環亢進状態を形成しているものと思われるが、膵グルカゴンは、その成因の1つとして重要な地位を占めるものと考えられた。

なお本論文の要旨は、第33回日本消化器外科学会総会および第75回日本消化器病学会総会において発表した。また本研究の実験的検討については、本学第1内科小野順子助教授、野口隆博先生のご協力をいただいた。

#### 文 献

- 1) Kowalski HJ, Abelmann WH: The cardiac output at rest in Laennec's, 9 cirrhosis. *J Clin Invest* 32: 1025-1033, 1953
- 2) Greenspan M, Del Guercio LRM: Cardiorespiratory determinants of survival in cirrhotic patients requiring surgery for portal hypertension. *Am J Surg* 115: 43-56, 1967
- 3) 井口 潔: 門脈圧亢進症における門脈循環の病態一とくに局所的循環亢進状態の提唱について一. *脈管学* 21: 71-76, 1981
- 4) Benoit JN, Womack WA, Hernandez L et al: "Forward" and "Backward" flow mechanisms of portal hypertension. *Gastroenterology* 89: 1092-1096, 1985
- 5) Sakata H, Inokuchi K, Nagamine K et al: Esophageal varices produced in dogs. *Jpn J Surg* 15: 81-88, 1985
- 6) Nagamine K, Inokuchi K, Sakata H et al: Development of erosive gastritis in a canine model of esophageal varices. *Jpn J Surg* 16: 218-224, 1985
- 7) Heinemann HO: Respiration and circulation in patients with portal cirrhosis of the liver. *Circulation* 22: 154-159, 1960
- 8) 野浪敏明, 原田明生, 星野澄人ほか: 肝硬変症における hyperdynamic systemic circulation の発生機序に関する臨床的研究. *日消病会誌* 83: 778-783, 1986
- 9) 米川 甫, 島 伸吾, 杉浦芳章ほか: 門脈圧亢進症における 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
- 10) 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
- 11) 宮本二郎, 福富久之, 島倉秀也ほか: 電解式組織血流計による胃血流動態の検討. *Gastroenterol Endosc* 25: 1658-1665, 1983
- 12) 富永真琴, 丸橋成次郎, 蛭谷 功ほか: グルカゴン RIA キットの基礎的検討. *ホルモンと臨* 28: 1323-1327, 1980
- 13) Takaki R, Ono J, Yokogawa Y et al: Establishment of glucagon-producing cells by cell hybridization. *Diabetes* 33: 879-887, 1984
- 14) Takaki R, Ono J, Nakamura M et al: Isolation of glucagon-secreting cell lines by cloning insulinoma cells. *In Vitro Cell Dev Biol* 22: 120-126, 1986
- 15) 宮本二郎, 高瀬靖広, 福富久之ほか: 食道静脈瘤患者における胃血行動態に関する内視鏡的検討. *Gastroenterol Endosc* 23: 497-502, 1981
- 16) 西脇英樹, 康 市埴, 曹和融生: 電解式組織血流計を用いた内視鏡下胃粘膜血流の測定一特に吸入式との血流の差について一. *日消病会誌* 81: 2925-2929, 1984
- 17) 足立ヒトミ: 肝硬変症における胃粘膜病変及びその成因に関する検討. *Gastroenterol Endosc* 29: 455-471, 1987
- 18) 平松 新, 水野孝子, 鮫島美子: 胃粘膜血流の基礎と臨床. 羊水社, 東京, 1983, p175-184
- 19) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: 肝硬変症時の胃潰瘍発生機序一胃血行動態面よりの検討. *日消病会誌* 74: 40-51, 1977
- 20) Hashizume M, Tanaka K, Inokuchi K: Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. *Hepatology* 3: 1008-1012, 1983

- 21) 齊田 宏, 村上元庸, 関 真理ほか: レーザードップラー法によるラット胃粘膜血流測定 of 検討—接触式水素ガスクリアランス法との比較—. 日消病会誌 81: 16—21, 1984
- 22) Shepherd AP, Riedel GL: Continuous measurement of intestinal mucosal blood flow by laser-Doppler velocimetry. *Am J Physiol* 242: G668—G672, 1982
- 23) Ahn H, Lindhagen J, Nilsson GE et al: Evaluation of laser Doppler flowmetry in the assessment of intestinal blood flow in cat. *Gastroenterology* 88: 951—957, 1985
- 24) Kviety PR, Shepherd AP, Granger DN: Laser-Doppler, H<sub>2</sub> clearance and microsphere estimates of mucosal blood flow. *Am J Physiol* 249: G221—G227, 1985
- 25) 齊田 宏, 村上元庸, 水野雅博ほか: レーザードップラー法による胃血流測定 of 再評価—とくに spatial resolution について. 日消病会誌 86: 1235—1240, 1989
- 26) Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL et al: Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 247: G486—G493, 1984
- 27) Benoit JN, Zimmerman B, Premen AJ et al: Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 251: G674—G677, 1986
- 28) Hamilton G, Phing RCF, Hutton RA et al: The relationship between prostacyclin activity and pressure in the portal vein. *Hepatology* 2: 236—242, 1982
- 29) Sitzmann JV, Bulkley GB, Mitchell MC et al: Role of prostacyclin in the splanchnic hyperemia contributing to portal hypertension. *Ann Surg* 209: 322—327, 1989
- 30) 蓮見昭武, 青木春夫, 坂本賢也ほか: 門脈圧亢進症の病態に関する基礎的ならびに臨床的研究 (III)—特に静脈瘤発症要因におけるエストロゲンの関与に関する実験的検討—. 藤田学園医会誌 7: 133—136, 1983

### Role of Glucagon in Gastric Hyperdynamic Circulation of Cirrhotic Portal Hypertension

Takanori Yoshida, Yoshinobu Mitarai and Michio Kobayashi

The Department of Surgery I, Medical College of Oita

The role of glucagon as a blood-borne mediator of the gastric hyperdynamic circulation associated with liver cirrhosis was assessed by clinical and experimental studies. Clinical study: Both mucosal and submucosal blood flow in the gastric body was measured by the hydrogen gas clearance method through endoscopy in 42 patients including 30 cirrhotics and 12 non-cirrhotic controls. Furthermore, arterial glucagon concentration (IRG), left gastric venous blood pO<sub>2</sub> (LGV-pO<sub>2</sub>) and radial arterial blood pO<sub>2</sub> (A-pO<sub>2</sub>) were measured in the cirrhotics. (1) The patients with cirrhotic portal hypertension showed reduced blood flow in the gastric mucosal layer, but increased flow in the submucosal layer, as compared with the controls. (2) The gastric submucosal blood flow was significantly correlated with IRG ( $r=0.430$ ,  $p<0.05$ ). (3) There was a significant correlation between IRG and LGV-pO<sub>2</sub>/A-pO<sub>2</sub> ( $r=0.545$ ,  $p<0.05$ ). Experimental study: Hyperglucagonemia was produced in 10 hamsters by inoculation of the In-R1-G9 cell line. Blood flow of the stomach was measured by the laser-Doppler velocimetry method. (4) The gastric blood flow in the hyperglucagonemic hamsters was higher than in the normal controls [ $3.90 \pm 0.28$  vs.  $3.22 \pm 0.10$  V (mean  $\pm$  SD),  $p<0.001$ ]. The results of these studies support the hypothesis that glucagon mediates a portion of the gastric hyperdynamic circulation associated with liver cirrhotic portal hypertension.

**Reprint requests:** Takanori Yoshida The Department of Surgery I, Medical College of Oita  
1-1 Idaigaoka, Hasama-machi, Oita-gun, Oita, 879-56 JAPAN