

アンモニアを指標とした肝内シャントの検討 —門脈大循環系短絡路閉鎖の適応について—

東京女子医科大学附属消化器病センター外科

大坪 毅人 高崎 健 次田 正 山本 雅一
鈴木 隆文 宮崎正二郎 中上 哲雄

門脈血 (P), 肝静脈血 (H) の血清アンモニア値を用い肝臓でのアンモニア除去率 ($= (P-H)/P$) を算出し, これを指標として肝内シャントについて検討した. 対象は23例で肝外シャントは14例に認め, このうち11例でシャントを閉鎖した. 肝の線維化が高度となるにしたがって肝静脈血アンモニア値は高値を示し, アンモニア除去率は低値を示した. 肝外シャントの認められない症例では, アンモニア除去率は $ICGR_{15}$ とよく相関した ($r = -0.85$). 肝外シャントを有する症例ではシャント閉鎖前のアンモニア除去率は, シャント閉鎖後の $ICGR_{15}$ とよく相関した ($r = -0.75$). 以上よりアンモニア除去率は肝外シャントの有無に関わらず肝内シャント, すなわち肝の線維化の程度を反映し, 肝外シャントを有する症例ではシャント閉鎖後の肝機能や脳症の改善効果の予測が可能で, 肝外シャント閉鎖の適応の指標として有効であると結論された.

Key words: porto-systemic shunt, serum ammonia level, hepatic encephalopathy

緒 言

門脈血行異常としての門脈大循環系短絡路は肝外シャントと肝内シャントに分けられる. 肝外シャントとは門脈から肝に流入することなく直接大循環系に流出する遠肝性の門脈血行で, 有効肝血流量の低下による肝機能の低下やときには猪瀬型肝性脳症¹⁾²⁾の原因となる. 一方, 肝内シャントとは肝内の類洞レベルでの微細な門脈血行路で, 肝細胞自体の機能を反映し, また肝の線維化が進むに従って増加すると考えられる.

肝外シャントを認める症例で肝外シャント閉鎖後に肝機能や肝性脳症が改善したという報告は多いが^{3)~7)}, 肝外シャント閉鎖後も肝機能, 脳症の改善が認められない症例も存在する⁸⁾⁹⁾. すなわち, 肝外シャント閉鎖後の肝機能や脳症の改善は肝内シャントの程度により決まると考えられる. しかしながら, 肝内シャントに関する検討はほとんどなされておらず, 肝外シャント閉鎖前にシャント閉鎖後の肝機能や脳症の変化を予測することは困難である¹⁰⁾.

そこで本稿では血清アンモニア値を用いて肝内シャ

ントについて検討し, これを指標として肝外シャント閉鎖の適応について検討した.

対象と方法

対象は23例で画像診断で肝外シャントは14例に認め, 9例には認めなかった. 肝外シャントを認めた14例中5例に肝性脳症を認めた. また11例に肝外シャ

Table 1 Backgrounds of 23 patients

Age		60±10 year-old
Sex	male	10 cases
	femal	13 cases
Diagnosis	HCC	8 cases
	varices	8 cases
	encephalopathy	2 cases
	hypersplenism	1 case
	bile duct cancer	2 cases
	gallbladder cancer	2 cases
Extrahepatic shunt (n=14)		
	spleno-renal shunt	6 cases
	gastro-renal shunt	3 cases
	paraumbilical shunt	4 cases
	IMV-iliac shunt	1 case
Method of closing the extrahepatic shunt (n=11)		
	ligation of the shunt	5 cases
	Hassab's operation	5 cases
	esophageal transection	1 cases

<1996年9月11日受理> 別刷請求先: 大坪 毅人
〒162 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学
付属消化器病センター外科

Table 2 Details of patients in extra-hepatic shunt, encephalopathy, fibrosis, the level of ammonia and chemical data

Case	Extra-hepatic shunt	Encephalopathy	Fibrosis	Ammonia			ICGR15		Liver function			
				Portal vein ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Hepatic vein ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Ammonia exclusion ratio (%)	Before closing the shunt (%)	After closing the shunt (%)	Alb (g/dl)	ChE (ΔPH)	HPT (%)	
1	exist	sometimes	LC	235	115	51	48	—	2.9	0.21	34	
2	exist	sometimes	LC	238	126	47	44	44	2.5	0.32	32	*
3	exist	sometimes	LC	248	51	79	54	25	2.4	0.36	40	**
4	exist	sometimes	fibrosis	216	38	82	47	27	3.5	0.47	74	**
5	exist	sometimes	fibrosis	257	29	88	44	23	2.9	0.47	69	**
				406	159	60						***
6	exist	none	LC	269	92	65	32	—	3.2	0.64	56	
7	exist	none	LC	320	44	86	20	—	3.3	0.53	69	
8	exist	none	LC	230	131	43	52	50	2.4	0.2	43	
9	exist	none	LC	155	66	57	31	22	4	0.42	68	
10	exist	none	LC	300	113	62	31	22	4	0.42	68	
11	exist	none	LC	110	41	62	43	21	3	0.31	83	
12	exist	none	fibrosis	266	38	85	32	18	3.3	0.47	60	
13	exist	none	fibrosis	211	29	86	20	12	4.5	0.69	67	
14	exist	none	fibrosis	230	32	86	9	8	3.7	0.5	87	
15	none	none	LC	220	80	63	29	29	3.6	0.73	80	
16	none	none	LC	224	39	82	10	10	3.5	0.54	75	
17	none	none	LC	118	52	55	22	22	3.4	0.55	66	
18	none	none	LC	107	57	46	25	25	2.5	0.27	48	
19	none	none	fibrosis	120	30	75	21	21	4	0.62	67	
20	none	none	normal	102	12	88	4.5	4.5	3.8	0.61	117	
21	none	none	normal	217	18	91	8	8	3.8	0.68	116	
22	none	none	normal	193	22	88	14	14	3.6	0.62	118	
23	none	none	normal	90	11	87	4.5	4.5	3.5	0.59	109	

* encephalopathy was no change after closing the shunt ** encephalopathy was improved after closing the shunt

*** at the time of encephalopathy

トの閉鎖が行われた (Table 1, 2)、肝外シャントのない9例の内5例は肝硬変あるいは慢性肝炎例であり、肝外シャントの存在を疑い血清アンモニアの採血を行った。また残りの4例については慢性肝疾患は認めなかったが、胆道系悪性腫瘍の術前門脈塞栓術の際、得られた血液を今回の検討に用いた。

肝の組織診断は線維化の程度に着目し、以下の3群に分けて検討した。すなわち組織学的に偽小葉の明らかなものを liver cirrhosis (以下, LC 群)。線維化は認められるが偽小葉の形成を認めないものを liver fibrosis (以下, fibrosis 群)。線維化の認めないものを normal 群とした。

アンモニアの採血は、大腿静脈からカテーテルを右肝静脈に挿入し約3ml 採血した。また超音波ガイド下に経皮経肝的に門脈右枝を穿刺し約3ml 採血した。採取された血液は直ちに氷冷しグルタメナートデヒドロゲナーゼを用いた酵素法によりアンモニア値を測定し

Fig. 1 An expression of ammonia exclusion ratio

$$\text{Ammonia exclusion ratio} = \frac{(P) - (H)}{(P)}$$

(P): ammonia level of portal vein

(H): ammonia level of hepatic vein

た。

検査は午後2時頃に行い、検査前に浣腸は行わず、食餌に関しては朝食は普通に摂取し特別な処置は行わなかった。

検討は門脈、肝静脈血中のアンモニアの値および、アンモニア除去率 (Fig. 1) と肝の組織診断、ICGR₁₅ 特に肝外シャントを有する症例ではシャント閉鎖前後のICGR₁₅について検討した。また肝の合成能の指標としてアルブミン値、コリンエステラーゼ値、ヘパプラスチン値を参考とした。

Fig. 2 Ammonia level of portal vein classified by liver fibrosis

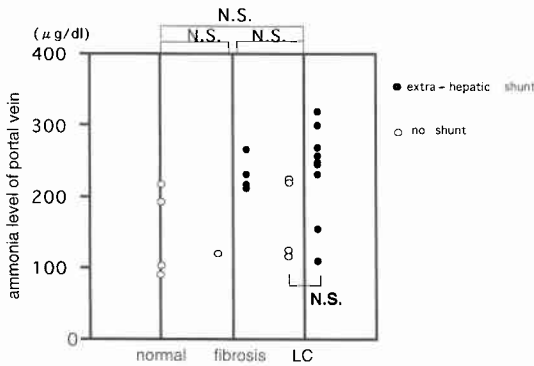
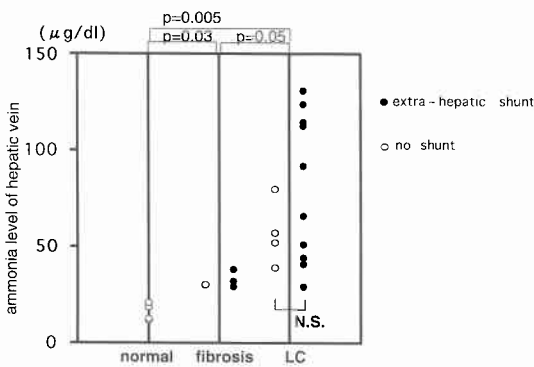


Fig. 3 Ammonia level of hepatic vein classified by liver fibrosis



なお、成績は Mean±SE であらわし、統計学的処理は t 検定を用い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。また 2 群間の相関については Spearman の順位相関係数を用いて計算した。

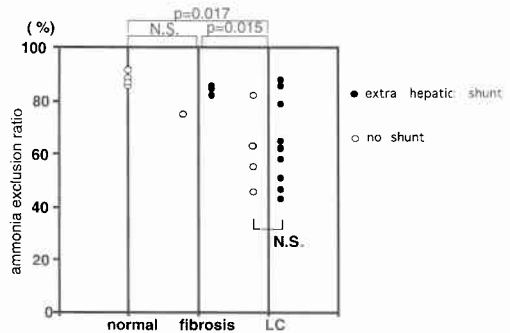
成 績

23 例の門脈および肝静脈血アンモニア値、アンモニア除去率、肝外シャントの有無、脳症の有無、肝外シャント閉鎖前後の ICGR₁₅、肝機能としてアルブミン、コリンエステラーゼ、ヘパプラスチンテストの結果を示す (Table 2)。

1. 肝の組織診断と門脈血中アンモニア値について

門脈血中アンモニア値は normal 群では 150.5±63.9 μg/dl (90~217 μg/dl)、fibrosis 群では 216.7±52.2 μg/dl (120~266 μg/dl)、LC 群では 213.4±70.2 μg/dl (107~320 μg/dl) であった。normal 群に比較して fibrosis 群、LC 群で門脈血中アンモニア値が高い傾向にあったがそれぞれの群の間に有意差は認められなかった。また LC 群で肝外シャントの有無別で門脈血

Fig. 4 Ammonia exclusion ratio classified by liver fibrosis



中アンモニア値には有意差を認めなかった (Fig. 2)。同様の結論は normal 群、fibrosis 群は症例数が少なく不可能であった。

2. 肝の組織診断と肝静脈血アンモニア値について

肝静脈血アンモニア値は normal 群では 15.7±5.2 μg/dl (11~22 μg/dl)、fibrosis 群では 32.7±4.3 μg/dl (29~38 μg/dl)、LC 群では 77.5±34.1 μg/dl (39~131 μg/dl) であった。肝の線維化が高度となるにつれて肝静脈血アンモニア値が高くなる傾向にあり、normal 群と fibrosis 群間 (p=0.03)、normal 群と LC 群間 (p=0.005) に有意差を認めた。また、LC 群で肝外シャントの有無別での肝静脈血中アンモニア値には有意差を認めなかった (Fig. 3)。

3. 肝の組織診断とアンモニア除去率について

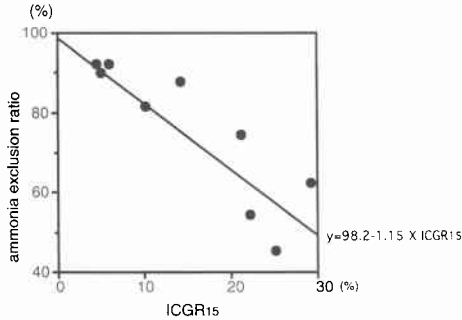
アンモニア除去率は normal 群では 88.5±1.7% (87~91%)、fibrosis 群では 83.6±4.6% (78~88%)、LC 群では 61.4±13.8% (43~86%) であった。アンモニア除去率は肝静脈アンモニア値とは逆に肝の線維化が高度となるにつれ低下する傾向にあった。また normal 群と LC 群間 (p=0.017)、fibrosis 群と LC 群間 (p=0.015) で有意差を認めた。また LC 群では肝外シャントの有無別でアンモニア除去率には有意差を認めなかった (Fig. 4)。

4. アンモニア除去率と ICGR₁₅ の関係

肝外シャントの認められなかった症例のアンモニア除去率と ICGR₁₅ の関係を図に示す (Fig. 5)。アンモニア除去率が低い症例では ICGR₁₅ は高値を示し、アンモニア除去率が高値を示す症例では ICGR₁₅ は低値を示した。アンモニア除去率と ICGR₁₅ の間には r=-0.84 と高い負の相関が認められた。

肝外シャントを認めた症例のうち fibrosis 群では肝

Fig. 5 Correlation between ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ in the patients without extrahepatic shunt. There was strong negative correlation between ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ ($r = -0.84$)



外シャント閉鎖前に $ICGR_{15}$ が正常値を示した 1 例を除く 4 例で肝外シャント閉鎖後 $ICGR_{15}$ の改善を認めた。LC 群においても 6 例中 4 例に肝外シャント閉鎖後 $ICGR_{15}$ の改善を認めた。肝外シャント閉鎖後 $ICGR_{15}$ の改善の認められなかった症例は高度の肝硬変例で、アンモニア除去率は 50% 以下であった (Table 2)。シャント閉鎖前後の $ICGR_{15}$ とアンモニア除去率の関係を図に示す (Fig. 6)。アンモニア除去率が 50% 以下の症例ではシャント閉鎖前後の $ICGR_{15}$ の変化はほとんど認められず、アンモニア除去率の 50% 以上の症例ではシャント閉鎖前に $ICGR_{15}$ が高値を示す症例ではシャント閉鎖後 $ICGR_{15}$ の改善を認めた。またシャント閉鎖前の $ICGR_{15}$ とシャント閉鎖前のアンモニア除去率の相関係数は $r = -0.48$ であり、シャント閉鎖後の $ICGR_{15}$ とシャント閉鎖前のアンモニア除去率の相関係数は $r = -0.75$ であった。アンモニア除去率はシャント閉鎖前の $ICGR_{15}$ とは相関を認められないが、シャント閉鎖後の $ICGR_{15}$ と高い負の相関を認めた。

5. 肝外シャント閉鎖後の脳症変化とアンモニア除去率について

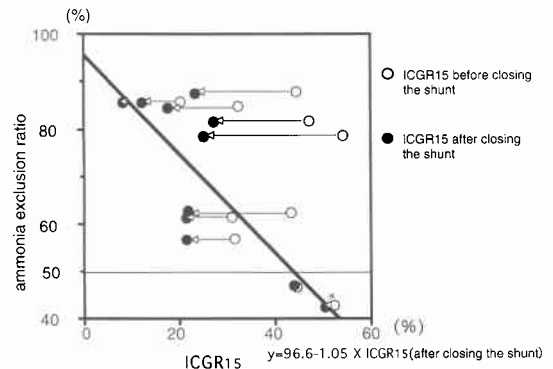
肝外シャント閉鎖後肝性脳症が改善した症例は 4 例中 3 例で、これらのアンモニア除去率は 50% 以上の症例であった。肝性脳症が肝外シャント閉鎖後も改善しなかった症例のアンモニア除去率は 47% であった (Table 2)。

考 察

近年、画像診断の進歩により門脈大循環系短絡路とくに肝外シャントに関する検討がなされるようになって

Fig. 6 Correlation between ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ of before and after closing the extra-hepatic shunt in the patients with extra-hepatic shunt. There was no correlation between ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ before closing the shunt ($r = -0.48$), but there was strong negative correlation between ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ after closing the shunt ($r = -0.75$)

★ no change of $ICGR_{15}$ before and after closing the shunt



た。この肝外シャントには脾静脈-腎静脈シャント、腎静脈-腎静脈シャント、傍臍静脈-内腸骨静脈シャント、胃静脈-奇静脈シャントが主なものであり、シャント部位の指標として画像診断のほか、部位別アンモニア¹¹⁾や胆汁酸¹²⁾が有用であったと報告されている。肝外シャントを有する症例では、肝に流入する門脈血流量の低下のため、肝の仕事量が減少し、みかけ上の肝機能の低下や間欠的な脳症の発症が認められる¹¹⁾¹⁴⁾。われわれはこのような症例に対し肝の仕事量の増加をはかることを目的として積極的にシャントの閉鎖を行った結果、肝機能検査値、および脳症の改善を認めた^{3)~7)}。特に肝細胞癌合併例では肝外シャント閉鎖後肝切除も可能となった症例をも経験した¹⁵⁾。しかしその一方で、シャント閉鎖後も肝機能や肝性脳症の改善しなかった症例も認められた⁸⁾⁹⁾。このような症例は高度の肝硬変により肝内シャントが発達していたことによると考えられる。しかしながら、現状では肝外シャント閉鎖前に肝内シャントを検討することは困難である¹⁰⁾。

肝外シャントの閉鎖の適応に関する報告は極めて少ない。鈴木⁹⁾はシャント閉鎖後の $ICGR_{15}$ の改善、および脳症の改善は肝の線維化の程度によって規定され、線維化の程度の軽いものほど改善率が高いと報告して

いる。二川¹⁶⁾は Child A, B でシャント閉鎖後門脈圧増加率60%以下の症例で肝外シャント閉鎖の適応であると述べているが、術前にシャント閉鎖後の門脈圧増加を予測することは不可能である。

肝外シャント閉鎖の適応についてまず血液生化学検査について検討すると、肝外シャントを有する症例では、門脈血流量の減少により $ICGR_{15}$ の低下が認められる。肝外シャントが存在しても門脈血流量が比較的保たれている状態では、アルブミン、コリンエステラーゼをはじめとする肝の合成能は障害されない (Table 2, case 10, 13)。このためアルブミンやコリンエステラーゼなどの合成能に比較して、 $ICGR_{15}$ の悪い症例では肝外シャント閉鎖の適応となると考えられる。ところがシャント血流量が多く、肝の有効肝血流量の著しく減少した症例ではアルブミンをはじめとする肝の合成能も障害される (Table 2, case 3, 5)。このような症例でも肝外シャント閉鎖後肝機能の回復が認められるため、 $ICGR_{15}$ とアルブミン、コリンエステラーゼなどの合成能の不一致のみでは肝外シャント閉鎖の適応の決定に関して不十分であると考えられる。

そこでわれわれは肝内シャントの程度を知る方法として、肝外シャントの影響を受けにくいと思われる門脈と肝静脈血中のアンモニアに着目し肝内シャントについて検討した。

血中アンモニアは、主として小腸粘膜におけるグルタミン代謝と大腸における腸内細菌による尿素のウレアーゼ分解により産生され、腸管内で産生されたアンモニアは門脈を経由し肝臓で尿素サイクルにより代謝されるといわれている。このため門脈血中アンモニア値は体内で最高値を示し、実際今回の検討では100~200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で肝性脳症時には400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上になることが観測された (Table 2, case 5***)。門脈血アンモニア値は肝の線維化のない症例に比較して肝の線維化の認められる症例で高値を示す傾向にあったが、肝の線維化の程度に有意差は認められなかった。

門脈血アンモニア値は生体内で最高値を示すことから、肝静脈アンモニアの値により肝内シャントの程度予測が可能であると考えられる。実際肝静脈血アンモニア値は normal 群では11~22 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、fibrosis 群では29~38 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、LC 群では39~131 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、肝内シャントの程度を反映し肝外シャント閉鎖の適応を決定する指標となりえると考えられる。ところが肝静脈血アンモニア値が高値を示しているにもかかわらず、肝外シャント閉鎖後 $ICGR_{15}$ の改善を認める症例もあった (Table

2, case 10)。それは門脈血アンモニア値が300 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と高値を呈したることによるもので、肝静脈血アンモニア値は門脈血アンモニア値に左右されることより肝静脈血アンモニア値のみでは肝内シャントの程度をあらわすのに不十分であると考えられる。

アンモニア除去率は門脈と肝静脈のアンモニア値より算出するため肝内シャントを反映し、肝静脈アンモニアに比較し門脈アンモニアの値に左右されないと考えられる。肝の線維化との検討では normal 群、fibrosis 群ではアンモニア除去率は70%以上の高値を示した。LC 群では肝硬変の程度によりアンモニア除去率に差を認めた。このことは組織学的に肝硬変を呈しているにもかかわらず、肝機能の保たれる代償性の肝硬変では肝内シャント形成が著明でなく、アンモニア除去率が高値であるが、非代償性の肝硬変では肝内シャントの形成が著明でアンモニア除去率が低値を示したものと考えられる。

$ICGR_{15}$ との検討では、肝外シャントを認めない症例ではアンモニア除去率は $ICGR_{15}$ とよく相関した。肝外シャントを有する症例においても、シャント閉鎖前のアンモニア除去率は肝外シャント閉鎖後の $ICGR_{15}$ とよく相関し、肝外シャントにマスクされた肝内シャントを評価することが可能である。すなわちアンモニア除去率は肝外シャント閉鎖前にシャント閉鎖後の $ICGR_{15}$ の改善を予測することが可能で、肝外シャント閉鎖の適応の指標として有効であると結論できる。

肝外シャントから発症する肝性脳症に関しても同様に、アンモニア除去率が50%以下の症例では肝外シャント閉鎖後も脳症の改善が認められなかったことから、脳症の改善を目的とするシャント閉鎖は、アンモニア除去率が少なくとも50%以上の症例であると思われる。

文 献

- 1) 猪瀬 正: 肝脳変性疾患の1特殊型。精神誌 51: 245-271, 1950
- 2) 桜林 真: 慢性反復性脳症を有する肝硬変患者の門脈血行動態について。肝臓 34: 874-881, 1993
- 3) 小林誠一郎, 高崎 健, 磯部義憲ほか: 肝外側副血行路による猪瀬型脳症の3治験例。亀田治男編。厚生省特定疾患門脈血行異常症研究班, 昭和59年度研究報告書。厚生省, 東京, 1983, p289-293
- 4) 鈴木隆文, 高崎 健, 済陽高穂ほか: 門脈本幹逆流を呈した門脈大循環系短絡路による肝性脳症の1治験例。肝臓 32: 730-734, 1991
- 5) 萩原 優, 出月康夫, 尾形正方ほか: 副血行路閉鎖手術により改善した猪瀬型肝性脳症の1例。臨外

- 32: 529-532, 1977
- 6) 山口卓夫, 下川恭弘, 岩崎秀一ほか: 血行路閉鎖手術により改善した猪瀬型肝性脳症の1例. 消外 9: 259-262, 1986
- 7) Ito T, Ikeda N, Watanabe A et al: Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 27: 759-764, 1992
- 8) 鈴木隆文, 高崎 健, 次田 正ほか: PORTA-SYSTEMIC SHUNT閉鎖例の検討. 小幡 裕編: 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班, 平成元年度研究報告書. 厚生省, 東京, 1990, p114-117
- 9) 鈴木隆文: 門脈-大循環系短絡路に対する短絡路閉鎖術の臨床的検討. *東京女医大誌* 64: 612-619, 1994
- 10) 森田 譲, 斎藤博哉, 山田政孝ほか: 巨大門脈-大循環短絡路に対する塞栓療法. *肝臓* 35: 109-120, 1994
- 11) 高崎 健, 大坪殺人, 済陽高穂ほか: 肝硬変における部位別アンモニアの観察. 小幡 裕編: 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班, 平成3年度研究報告書. 厚生省, 東京, 1991, p87-89
- 12) 別府倫兄, 深沢正樹, 杉浦光雄ほか: 門脈血のシャント指標として血清胆汁酸が有用であった Cruveilhier-Baumgarten 症候群の1例. *肝臓* 19: 997-1003, 1978
- 13) Sherlock S, Summerskill WHJ, White L et al: Portal-systemic encephalopathy, neurological complications of liver disease. *Lancet* 4: 453-457, 1950
- 14) Godellas CV, Fabri PJ, Knierim TH et al: Hepatic function after porto-systemic shunt. *J Surg Res* 52: 157-160, 1992
- 15) 大坪殺人, 高崎 健, 武藤晴臣ほか: 門脈大循環系シャントを伴った肝硬変合併肝細胞癌の2治療例. *肝臓* 31: 342-345, 1990
- 16) 二川俊二: 門脈圧亢進症の外科治療. 大菅俊明, 門奈丈之, 建部高明編. *新消化器病学* 2巻肝胆膵. 医学書院, 東京, 1983, p191-195

Intra-hepatic Shunt Evaluated by Serum Ammonia Level —Closing of Porto-systemic Shunt—

Takehito Ohtsubo, Ken Takasaki, Masashi Tsugita, Masakazu Yamamoto,
Takafumi Suzuki, Syoujiro Miyazaki and Tetsuo Nakagami

Department of Surgery, Insutitute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

We investigated the portal blood flow, particularly intra-hepatic shunt, by measuring the level of ammonia in the portal vein (P) and hepatic vein (H), and the ammonia exclusion ratio (P-H)/P. Twenty-three patients were evaluated, 14 had an extra-hepatic shunt, and the others had no shunt. As the liver function deteriorated because of fibrosis, the level of ammonia in the hepatic vein increased and the ammonia exclusion ratio decreased. In the patients with no extra-hepatic shunt, there was a highly negative correlation between the ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ ($r = -0.85$). In the patients with an extra-hepatic shunt, there was a highly negative correlation between the ammonia exclusion ratio and $ICGR_{15}$ after closing the shunt ($r = -0.75$). Consequently, the ammonia exclusion ratio reflected the degree of liver fibrosis and intra-hepatic shunt. The ammonia exclusion ratio is a useful method for determining the closing of the porto-systemic shunt.

Reprint requests: Takehito Ohtsubo Department of Surgery Insutitute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN