

小腸静脈血の選択的体循環転入手術による代謝疾患の治療に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4605

小腸静脈血の選択的体循環転入手術による 代謝疾患の治療に関する研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任：宮崎逸夫教授)

山下正洋

(昭和50年1月13日受付)

門脈は、腸管で吸収された種々の栄養素および膵臓などで分泌される体液性因子を肝臓へ搬送するという重要な生理機能を営んでいるが、その病態生理については、従来主として血行動態の異常に関心が払われ、門脈系と下大静脈系の短絡手術は、もっぱら門脈圧亢進症に対する減圧法として行われてきた^{1)~6)}。

ところが、1960年 Field⁷⁾ は、糖原分解酵素の欠損によって肝糖原の分解が行われないために低血糖に陥る glycogen 蓄積症に対して、portacaval shunt を造設すれば、腸管から吸収された糖質の末梢組織における直接利用をはかりうるであろうと示唆し、1965年 Starzl⁸⁾ は、Child⁹⁾ が肝再生における門脈血の意義を実験的に検討する目的で考案した門脈・下大静脈交叉吻合術 portacaval transposition によって、肝糖原量が減少するという実験成績¹⁰⁾ にもとずき、8才女子のⅢB型 glycogen 蓄積症例に portacaval transposition を実施して糖代謝異常の顕著な改善が得られたと報告し、翌1966年、Riddell¹¹⁾ は7才男子のⅠ型 glycogen 蓄積症例に本術式を追試して同様の成果を収めている。

このように、門脈血の体循環転入によって glycogen 蓄積症に治療効果をもたらされることが確認されたが、portacaval transposition は高度に腫大した肝臓の肝門ちかくで行う門脈と下大静脈の交叉吻合で、技術的に極めて困難であるのみならず、吻合のために両血管の血流を遮断している間 splanchnic pooling ならびに腎うっ血をきたし、それらの障害を軽減するためには、低体温法さらには大腿静脈と頸静脈間に体外回路の造設を必要とするため、重篤な代謝異常を原病とする小児に対して、毎常安全に実施しうる術式といい難いことは、後年、本症に対して標準的な portacaval shunt を適用した Hermann¹²⁾ も指摘しているところである。

そこで、教室では、1967年以降、glycogen 蓄積症の治療法として、腸管から吸収された糖質の肝臓流入を回避して、末梢組織における直接利用をはかるためには Starzl の術式のように全門脈血の diversion は必要でなく、糖質を吸収している小腸を源流とする門脈血の選択的な体循環への転入で目的を達するであろうと想定し、他方、胃・十二指腸、膵・脾ならびに大腸からの門脈血は肝臓へ流入させて、これらの流域の吸収物質および体液性因子は生理的な代謝を営ませ、生体に及ぼす影響を最小限にとどめるべきであるとの見解のもとに、glycogen 蓄積症に対する新しい治療法として、小腸静脈血の選択的体循環転入手術の実用の可能性を追求してきた^{13)~16)}。

著者は、実験的に小腸静脈血を選択的に体循環系へ転入する血管吻合手技、本術式の糖代謝ならびに生体に及ぼす影響を検討し、あわせて小腸静脈血の diversion によって、腸肝循環を行っている物質の代謝にも変化がおこるであろうとの観点から、脂質の代謝に大きな役割を果す胆汁酸が腸肝循環を行っていることに着目し、その前駆物質である cholesterol について検索して、興味ある知見を得たので、glycogen 蓄積症に対する選択的小腸静脈血体循環転入手術の臨床成績とともに報告する。

実験的研究

〔Ⅰ〕小腸源流門脈血の選択的体循環転入手術およびその血糖ならびに肝 glycogen に及ぼす影響

小腸静脈血の diversion による glycogen 蓄積症の治療の可能性を検討するため、まず実験的に、小腸源流門脈血を選択的に体循環へ転入する門脈系の短絡手術手技を検討し、小腸静脈血の diversion による糖代謝の変化を血糖および肝 glycogen につ

Selective Intestinal Venous Diversion for the Treatment of Metabolic Diseases.
Masahiro Yamashita, Department of Surgery (II) (Director : Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

いて検索し、肝機能など生体に及ぼす影響も検索した。

I. 実験材料ならびに方法

1. 実験動物

本稿における一連の実験では、健康と思われた体重7~18kgの雑種成犬78頭を使用し、オリエンタル固形飼料 DS および水道水を与えて、同一条件下で1週間飼育し実験に供した。

2. 小腸静脈血の選択的体循環転入手技

イヌの門脈系は、図1aに示すように、小腸に分布する上腸間膜静脈に下腓十二指腸静脈、総結腸静脈および下腸間膜静脈が合流して門脈本幹に移行し、さらに胃脾静脈および胃十二指腸静脈が流入して肝門に入っている。

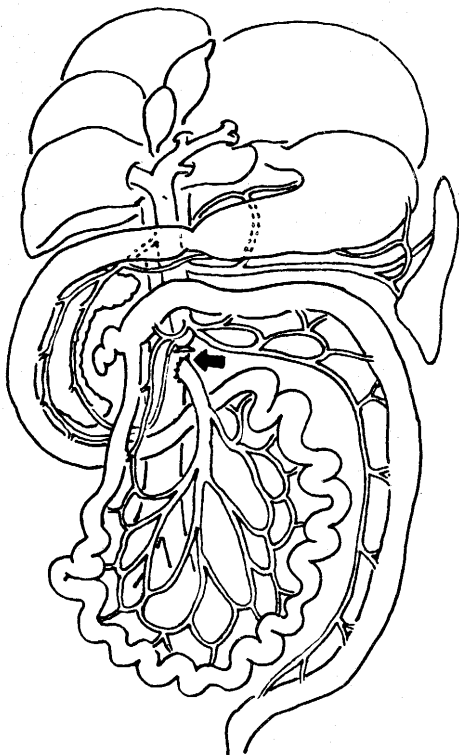
そこで、小腸源流門脈血を選択的に体循環に転入させるためには、胃・十二指腸、膵・脾および結腸からの門脈血は自然のまま、肝臓に流入させておき、空腸

および回腸からの門脈血のみを短絡しなければならない。したがって、肝臓への血流を温存する門脈分枝のなかで、もっとも遠位の下腓十二指腸静脈の流入部より腸側で、上腸間膜静脈を下大静脈に吻合短絡することにした。

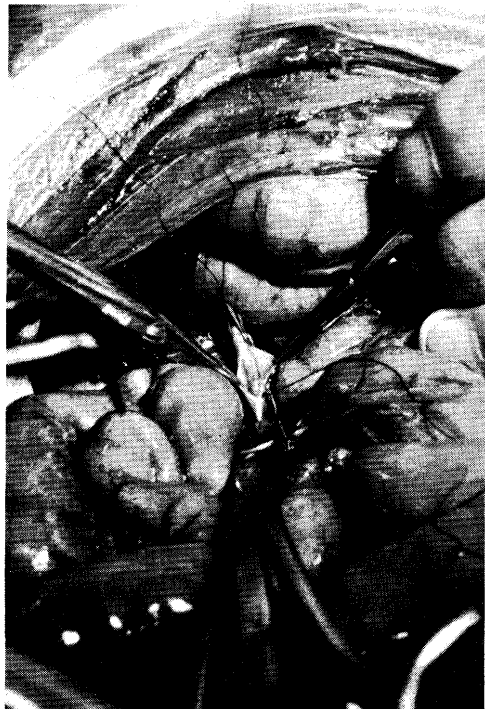
血管吻合は、術前12時間絶食にし、塩酸ケタミンを体重1kgあたり16mg筋注して麻酔し、無菌的に腹部正中切開により行った。術中は、生理的食塩水500mlを点滴静注し、術後、体重1kgあたり50mgの aminobenzil penicillin を筋注で投与した。

まず、十二指腸を左側方に圧排し、腹膜を切開して、小血管およびリンパ管を出来るだけ損傷しないように注意しながら上腸間膜静脈を露出する。下腓十二指腸静脈の分岐部より腸側約3cmの全周を剝離して血管吻合用三本鉗子の一側をかけてこれを遮断し、下腓十二指腸静脈分岐部直下で上腸間膜静脈を結紮切断する。つづいて、下大静脈を右腎静脈合流部よりやや上左方で、その前壁をモスキート鉗子でつまみ上げ、

図1 イヌにおける小腸静脈血の選択的体循環転入手術



a イヌの門脈系と血管吻合部位



b 小腸静脈-下大静脈吻合手技

三本鉗子の他側ではさみ、モスキート鉗子でつまみ上げたまま、上腸間膜静脈の断端径より長めに下大静脈壁を彎剪刀で一気に切除する。この操作により、吻合に用いる下大静脈の孔は紡錘形に開く。そこで、あらかじめヘパリン液にひたしておいた6-0号針付絹糸で、両静脈の断端を後壁から前壁への順序で連続縫合する(図1b)。本吻合に用いる上腸間膜静脈は、門脈本幹より細く、その血流量も少ないので、内膜どうしを正確に接合させ、血管内腔にとび出さないよう吻合することが重要である。

なお、イヌでは、吻合のための血流遮断中、小腸領域のうっ血が著しいので、手早く吻合し、すみやかに血流の遮断を解除しなければならない。しかし、ヒトでは、後述するように、遮断部位より遠位にう回路となる弓状吻合が豊富にあるため、うっ血はおこらず、ゆっくり吻合を行っても小腸に障害をのこさない。

以下、本稿では、この術式を小腸静脈・下大静脈(端側)吻合術と呼称する。

II. 検査項目ならびに方法

1. 小腸静脈・下大静脈吻合部の観察

小腸静脈・下大静脈端側吻合術の patency をみるために以下の検査を行った。

1) 静脈造影法

術後のイヌを12時間絶食にし、体重1kgあたり16mgの塩酸ケタミン筋注による全身麻酔下に再開腹し、小腸に分布する静脈の1本より、60%ウログラフィン20mlをすみやかに注入しながらX線撮影を行い、静脈造影像を得てレントゲン学的に観察した。

2) 小腸静脈・下大静脈吻合部の標本作成

静脈造影法が終了した一部のイヌに、致死量のペントサールを静注し、犠牲解剖を行い、両血管の吻合部を摘出し標本を作成し、肉眼的観察を行うとともに、10%ホルマリンで固定し、パラフィン切片を作成、Hematoxylin-Eosin 染色を行い、組織学的に観察した。以下の再開腹諸検査終了後に死亡した例についても、標本を作成し観察した。

2. 血糖検査(経口ブドウ糖負荷試験)

小腸静脈・下大静脈吻合術の術前および術後4週のイヌを12時間絶食にし、無麻酔下で口腔よりNo.5の胃管カテーテルを胃内に挿入し、これを通じて、体重1kgにつき0.5grのブドウ糖(20%の注射用ブドウ糖液を使用した)を注入し、ブドウ糖負荷試験を行った。負荷前、負荷後30分、60分、90分、120分、180分、240分にそれぞれ大腿静脈より注射器で採血し、血糖値を glucose-oxydase 法¹⁷⁾で測定した。

3. 肝糖原量の定量

術前および術後4週のイヌを12時間絶食にし、体重1kgあたり16mgの塩酸ケタミン筋注麻酔下に開腹して、肝組織を採取し、anthrone 法¹⁸⁾にて肝 glycogen 量を定量した。すなわち、約0.5grの新鮮な肝組織片を手早く秤量し、1mlの30%KOH溶液に投じ、煮沸して組織を破壊し、エタノールで glycogen を沈澱させ¹⁹⁾、6N-HCl で中和したのち、水でうすめ50mlとした。この1mlをとり、さらに4mlになるまでうすめて、8.0mlの硫酸 anthrone 試薬を加え、加温・冷却して、コールマン光電比色計を用い620mμで吸光度を読みとった。対照として、1ml中に0.1mgのブドウ糖を含む基準液(第一化学製ブドウ糖基準原液を蒸留水でうすめて作成した。)における吸光度との比から、次式により、肝組織1gr中の glycogen 量を求めた。

$$\text{肝 1 gr 中の glycogen 量} = 0.1 \times$$

$$\frac{\text{被検液の吸光度}}{\text{基準液の吸光度}} \times \frac{50}{\text{秤量した組織の重量 (gr)}} \text{mg}^{20)}$$

4. 肝機能検査

1) 血清蛋白量定量

日立血清蛋白計を使用し測定した²¹⁾。

2) Bromsulfalein 試験 (BSP)

5% Bromsulfalein 水溶液を体重1kgにつき5mg静注し、30分後に採血して測定を行った²²⁾。

3) 硫酸亜鉛試験 (ZTT)

Kunkel の方法²³⁾に従って行った。

4) 血清 Transaminase (GOT, GPT) 活性測定
Reitman-Frankel 法²⁴⁾に従って測定した。

5. 肝の組織学的検索

1) 糖原染色

術前および術後1カ月、3カ月、6カ月経過したイヌを3と同様な方法で開腹し、肝組織を採取した。組織の一部をただちに Carnoy 液で1時間固定し、無水アルコールにうつしたのち、セロイジン包埋し、切片をPAS法およびBestのカルミン法で染色した。染色された物質について、唾液消化法を行い glycogen であることを同定した²⁵⁾。

2) Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色

10%ホルマリン固定後、パラフィン切片を作成しH-E染色を行い観察した。

3) Azan 染色

同様に、Azan 染色を行い、線維組織の観察を行った。

4) 脂肪染色

10%ホルマリン固定材料について凍結切片を作成し Sudan III 染色を行い、脂肪沈着の有無を検索した。

Ⅲ. 実験結果

1. 小腸静脈・下大静脈吻合部の形態学的観察

小腸静脈血の選択的体循環転入手術による glyco-gen 蓄積症の治療を意図するにあたって、まず技術的に、永続的な小腸静脈血の diversion の得られることが必要なので、小腸静脈・下大静脈吻合を行ったイヌ59頭のうち17頭について、術後経過をおって開腹し、静脈造影を施行して吻合孔の patency を観察した結果、1カ月目に8頭中1頭は吻合部の血栓による狭窄のため、造影剤が下大静脈に流入するとともに求肝性の副血行路を経て肝内への流入もみられたが、7頭は造影剤が吻合孔を通り下大静脈にのみ流入していた。術後3カ月目に検索した4頭においては、全例血管吻合孔の開存を認めた(図2)。術後4カ月目の3頭中1頭に吻合孔の狭窄を認め、造影剤のほと

んどが肝に流入していたので、組織学的に検索したところ、吻合部血管壁に連なる血栓が器質化していた。

このように再開腹静脈造影ならびに肝組織片採取を行うと、イレウスあるいは術創の感染哆開をきたして死亡する例があったため、長期経過を追跡し得たものは6例であったが、術後6カ月目の3頭中1例に吻合孔の狭窄を認めた他は、10カ月目および1年6カ月目の各犬は、吻合孔がよく開存し、術後3年健存犬においては、静脈造影で求肝性の副血行路の形成はなく、肉眼的に吻合部血管内面は滑からで、組織学的には、縫合糸を中心にわずかな細胞浸潤と周辺に線維組織の形成がみられたが、両血管の内皮は連続していた(図3a, b)。

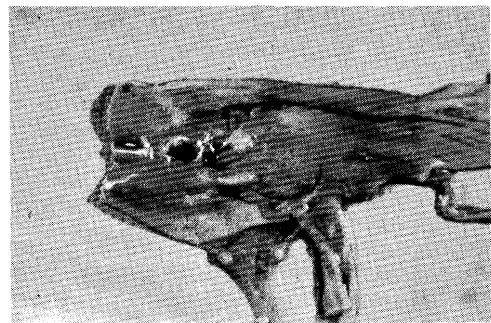
これらの結果から、小腸静脈血を選択的に体循環系に転入する血管吻合は、門脈分枝を用いるものであるが、そのねじれや屈曲をきたさないよう鉗子をかけ、両血管の内膜どうしを確実に密着させ、追加縫合を必要としないよう注意すれば、永続的な小腸静脈血の diversion が技術的に困難でないことが判明した。

図2 小腸静脈-下大静脈吻合術後の静脈造影像

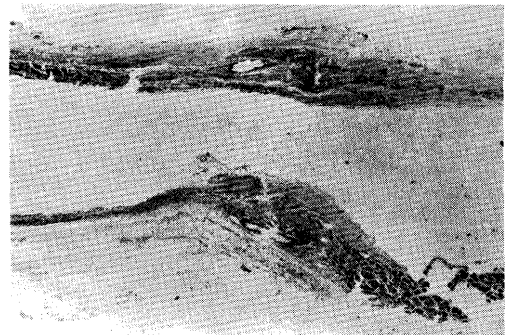


(犬№27, 3カ月後)

図3 小腸静脈-下大静脈吻合部の形態学的所見 (犬№23, 術後3年)



a 下大静脈の内腔からみた吻合孔



b 血管吻合部の組織所見 (H-E 染色×5)

2. 血糖および肝 glycogen の変化

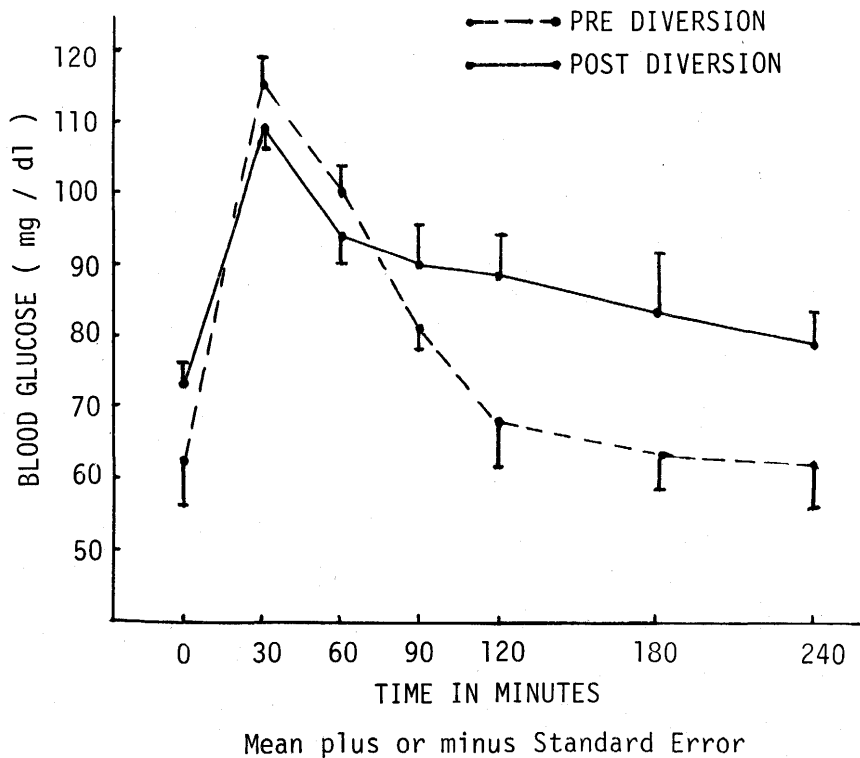
つきに、小腸静脈血 diversion により、腸で吸収された糖質の末梢組織における直接利用の可能性を検討するため、経口ブドウ糖負荷による血糖曲線の変化をみた結果、同一犬において、その術前および術後の糖負荷曲線を比較し得たものは3例であったが、いずれも空腹時における血糖レベルが術前よりいくぶん上昇していた。すなわち術前の平均空腹時血糖値が 62.0 ± 5.8 (標準誤差) mg/dl であったのに対し、術後は 72.7 ± 2.9 mg/dl で、おおよそ 10 mg/dl の上昇が認

められた。経口糖負荷を行うと、術前は30分で 115.7 ± 4.3 mg/dl とピークに達し、60分、90分と急激に下降し、120分後にはほぼ負荷前レベルに復したが、小腸静脈血転入手術後は、やはり糖負荷後30分でピークに達するが、その平均は 108.7 ± 4.1 mg/dl と術前よりむしろ低く、60分までは術前と同様の下降を示したが、その後再上昇する例もみられて、120分以降、術前に比べおおよそ 20 mg/dl 前後高いレベルで緩徐に下行していく傾向が認められた (図4)。

一方、腸で吸収された糖質の diversion による

図4 選択的小腸静脈血転入手術の経口糖負荷試験

	犬 No.	負荷前	後 30'	60'	90'	120'	180'	240'
術前	16	72	123	105	87	74	67	71
	18	62	116	101	75	76	69	65
	19	52	108	93	75	56	56	51
術後	16	78	114	101	91	93	85	88
	18	72	104	94	99	94	98	76
	19	68	108	88	80	78	68	73



肝 glycogen 量の変化を術前および術後4週の組織化学的検索と比較したところ、術後には、PAS 陽性物質の減少傾向が認められ、同定試験で肝組織 glycogen の減少が推定された(図5)。カルミン染色でも同様であった。そこで、小腸静脈血転入犬5頭について、その術前、術後の肝 glycogen の定量を行った。術前に glycogen 量は平均 31.0 ± 1.1 (標準誤差) mg/grであったのに対し、術後4週には、すべての例で減少がみられ、平均 19.4 ± 1.2 mg/grとなり、平均37.2%の有意の減少 ($P < 0.01$) を示した(図6)。

3. 小腸静脈血転入犬の肝機能

門脈系の短絡手術は直接肝に影響を及ぼすので、術後7カ月にわたって肝機能の変動を検索した。全経過を追跡し得たものは5頭であった。血清蛋白量は、術後1週間目に減少したが、2週以後には、術前値とあまり変わらず、その変動は少なかった。BSP は術後1週目には術前に比べ軽度の排泄遅延を示したが、2

週、1カ月と徐々に回復して2カ月以降安定し、その後6カ月を経過しても異常値を示す例はなかった。ZTT は、術後1カ月ではほとんど変動を示さず、4カ月まで安定していたが、5カ月以降軽度の上昇・動揺を示す例がみられた。GOT, GPT は BSP とほぼ同様の変動を示し、術後2週目までは軽度の上昇をみるものがあつたが、その振巾は小さく、2カ月から7カ月まで動揺する例はなかった(図7)。

4. 肝の組織学的検索

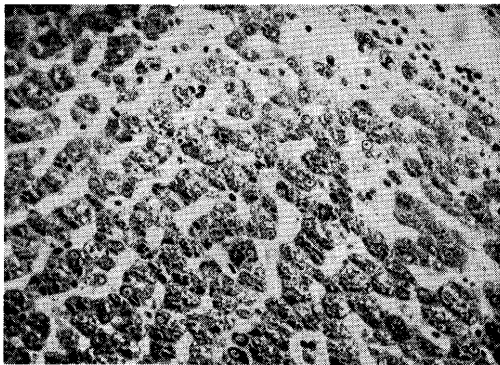
肝の組織学的検索において、術後1カ月までは、わずかに肝細胞の染色不同、腫脹などの変化を認めた例があつたが、肝細胞索にはみだれはみられず、術後3カ月および6カ月においては正常な肝組織像を呈し、Azan 染色を行っても、間質線維の増生は認められなかった(図8)。また Sudan III 染色で脂肪変性の有無を検索したが、小腸静脈血の diversion 後、肝細胞内の脂肪小滴の増加はみられず、むしろ脂肪小滴の縮小傾向を認め、その減少が観察された(図9)。

小括

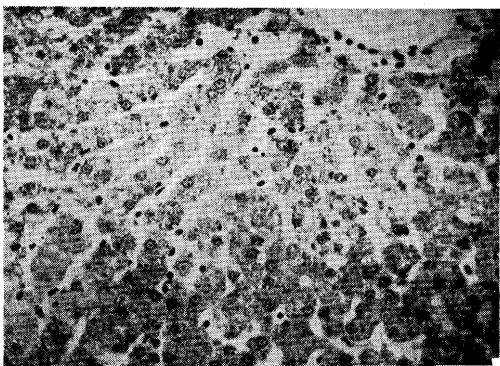
小腸静脈血の選択的体循環転入による glycogen 蓄積症の治療の可能性を検索するため、実験的検討を行った。

まず、技術的に、イヌにおいては、下脘十二指腸静脈の合流部直下で上腸間膜静脈を下大静脈に端側に吻すれば、胃・十二指腸、膵、脾ならびに大腸からの門

図5 選択的小腸静脈血転入犬の肝糖原の減少(犬No.17, PAS×200)



a 術前



b 術後4週

図6 選択的小腸静脈血転入犬の肝 glycogen 量

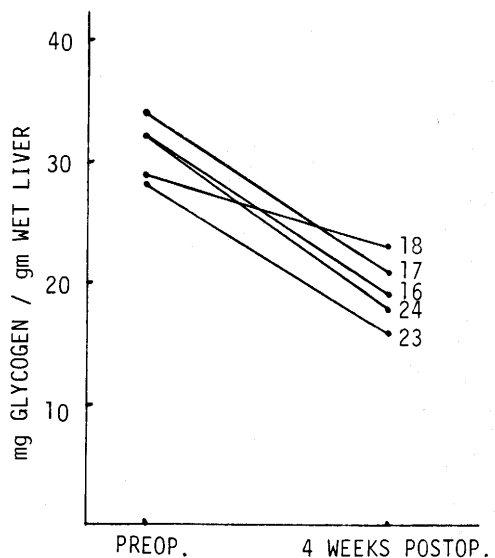
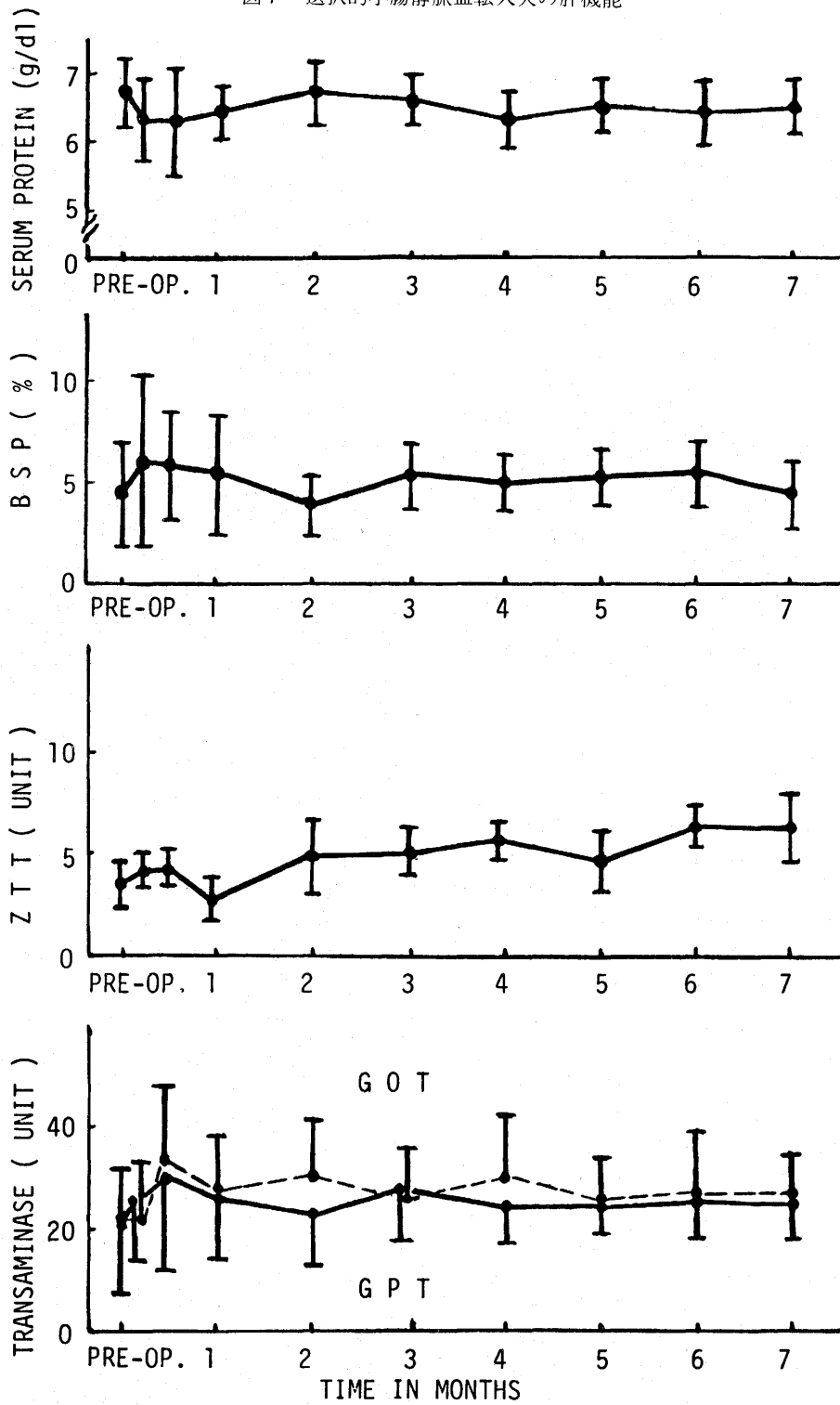
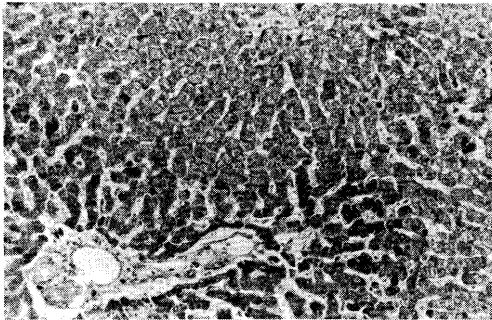


図7 選択的小腸静脈血転入犬の肝機能

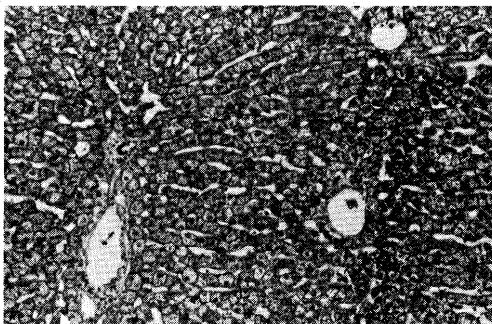


mean ± standard deviation

図8 選択的小腸静脈血転入犬の肝組織像
(№59, Azan 染色×50)



a 術 前



b 術後6カ月

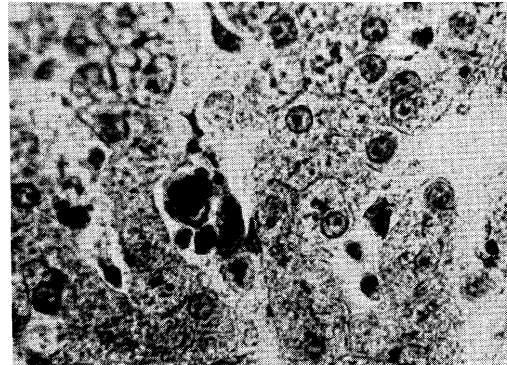
脈血の肝流入は温存され、小腸源流の門脈血のみを永続的に体循環系に転入しうることが判明した。

小腸静脈血 diversion により、経口の糖負荷後90分以降の血糖レベルが術前に比べ20mg/dl前後高く推移し、肝 glycogen 量の減少がもたらされるので、小腸静脈・下大静脈吻合術により glycogen 蓄積症の病態の改善が期待される。

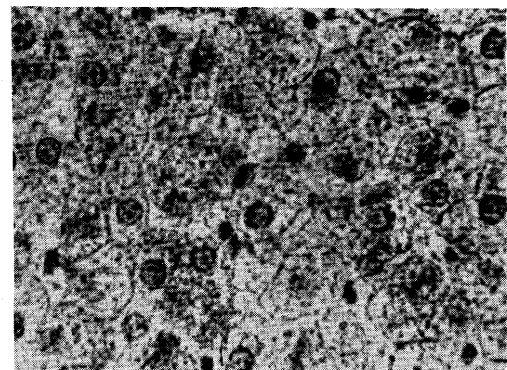
〔Ⅱ〕小腸源流門脈血の選択的体循環転入の血清および肝組織 cholesterol に及ぼす影響

小腸静脈血転入犬の肝の形態学的検索において、組織化学的に脂肪小滴の減少傾向を認め、他方、後述する小腸静脈血の選択的体循環転入手術を実施した glycogen 蓄積症例において、術後血清脂質の減少を認めたことから、小腸静脈血の diversion が脂質の代謝にも影響を及ぼすことが想定されたが、肝 cholesterol の異化物質である胆汁酸の腸肝循環との関連性について興味もたれたので、小腸静脈・下大静脈吻合後の血清 cholesterol ならびに肝組織 cholesterol の変化について実験的に解析を試みた。

図9 選択的小腸静脈血転入犬の肝脂質の変化
(犬 №67, Sudan III 染色×400)



a 術 前



b 術後3カ月

I. 実験材料ならびに方法

1. 実験動物

〔1〕のIに記載した雑種成犬のうち44頭について行った。

2. 小腸静脈血の選択的体循環転入手技

〔1〕のIIの手技で小腸静脈・下大静脈端側吻合術を行った。

II. 検査項目ならびに方法

1. 血清 cholesterol の定量

12時間絶食後、イヌの大腿静脈より採血し、血清を分離して Zurkowski 法の市田らによる変法²⁶⁾にて血清総 cholesterol を定量した。すなわち、血清0.1mlに2%の亜硝酸ソーダ溶液0.01mlを作用させたのち、5.0mlの試薬混液(5%スルフォサリチル酸35:無水酢酸65:濃硫酸10V/V)を加えて室温で15分間反応・発色させ、620m μ で吸光度を読みとった。この吸光度と cholesterol 標準液(第一化学製100mg/dl酢酸溶液)における吸光度との比から、血清100ml中の

cholesterol 量を次式により算出した。

$$\text{血清 cholesterol} = \frac{\text{被検体における吸光度} \times 100}{100\text{mg/dl標準液における吸光度}} \text{ mg/dl}$$

2. 肝組織 cholesterol の定量

12時間絶食犬を体重 1kgにつき16mgの塩酸ケタミンで麻酔後開腹し、肝組織を採取した。この肝組織の10%ホルマリン固定材料について Folch らの方法で脂質を抽出した²⁷⁾。すなわち、肝組織 1grを正確に秤量し、2:1クロロホルム・メタノール液を加え、glass Potter homogenizerにて肝組織を homogenateし、全量を20mlとして、小型の Büchner funnel を用いて、東洋ろ紙No 7で流水吸引ろ過した。このようにして得られる crude extract の10mlを目盛り付き共栓試験管に移し、2mlの0.9%塩化ナトリウム溶液を加えて十分振とうしたのち、室温で静置し2層に分離した。上層は駒込ピペットで除き、下層の表面および管壁を pure solvent upper phase (2:1クロロホルム・メタノール溶液に0.2容の水を加えて振とう・静置して得られる上層で、3:48:47のクロロホルム・メタノール・水を含む) の少量ずつで3回洗浄し除いた。残った下層と少量のすすぎ液に少量のメタノールを加え一層にし、さらに2:1クロロホルム・メタノール液を加えて全量を10mlとした。

このようにして得られた抽出液0.1mlについて、1と同様に行い、この抽出液100ml中の cholesterol 量を求め、この抽出液100mlは、肝組織 5grに相当するので、5で除して肝組織 1gr中の cholesterol 量を算出した。

3. 尿中胆汁酸の検出

小腸静脈・下大静脈吻合術によって体循環へ転入される再吸収胆汁酸の行方については、胆道閉塞時に尿中に胆汁酸が検出されることが知られている²⁸⁾ ので、腎からの排泄が想像された。そこで、小腸静脈・下大静脈吻合術の術前および術後のイヌの尿から Amberlite XAD-2 resin²⁹⁾ で胆汁酸を抽出し、薄層クロマトグラフィーで分離³⁰⁾を試みた。

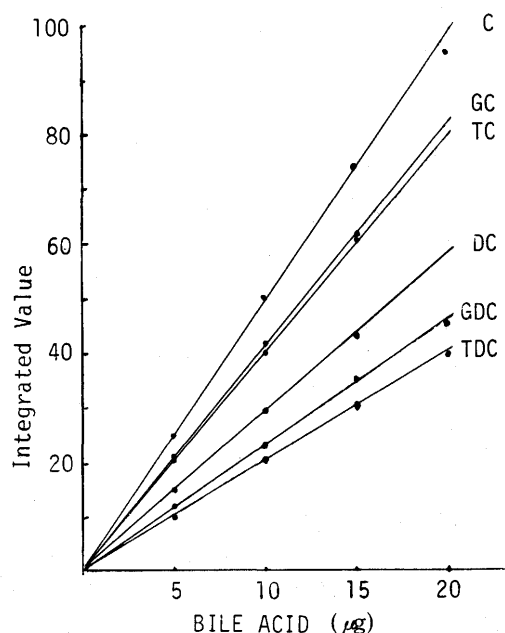
胆汁酸の同定には、後記する標準物質を用いたが、同時に、イヌの胆のう胆汁ならびに胆管結紮黄疸犬の尿を展開して、含まれる胆汁酸を比較した。

尿は、留置カテーテルにより、24時間尿を採集し、その30mlをそのまま10grの Amberlite XAD-2 resin (米国 Rohm and Haars 社製) の column (1.0×20cm) に apply し、60mlの再蒸留水で

column を洗浄したのち、メタノール60mlで胆汁酸を流出させた³¹⁾³²⁾。このようにして得られたメタノール流出物を水浴中で加温・濃縮・乾固して、残渣をエタノール 3mlに再び溶解した。このエタノール溶液をマイクロシリンジで10μlとり、120°C、60分乾燥・活性化した厚さ250μのワコーゲルB-5の20×20cmの薄層プレートにスポットした³⁰⁾。胆のう胆汁は 3mlに99.5%のエタノール15mlを加え、水浴上で60°C、30分間加温し、冷却・ろ過後、ろ液を蒸発乾固し、エタノール 3mlに再溶解し³³⁾、この10μlを薄層プレートにスポットした。

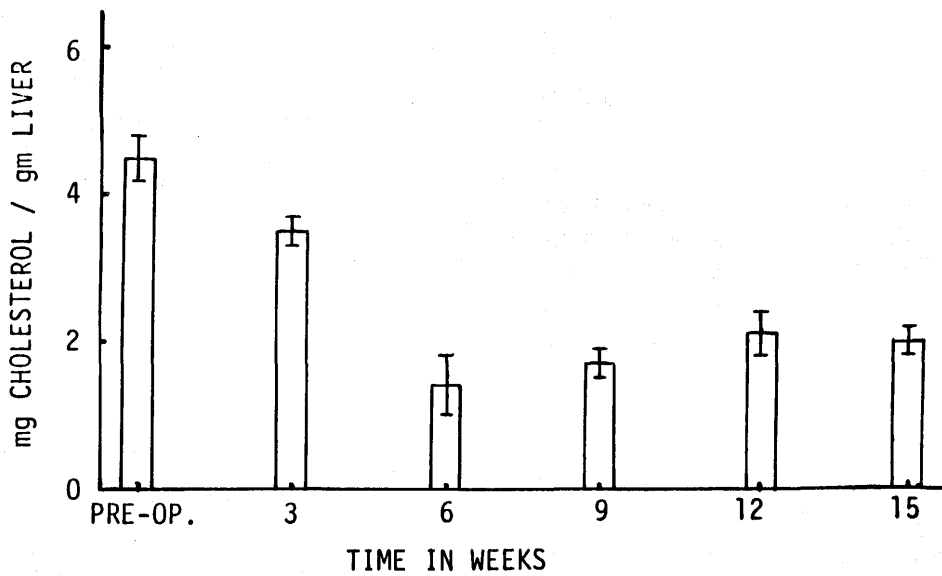
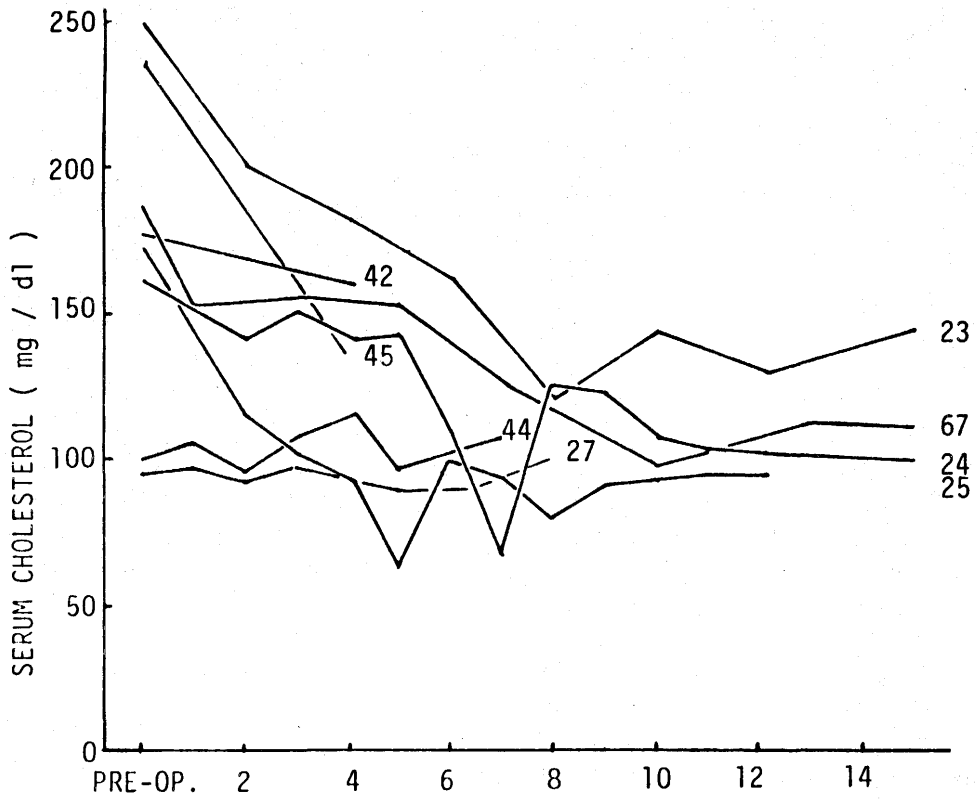
胆汁酸の展開には、ブタノール・酢酸・水 (10:1:1) およびトルエン・酢酸・水 (5:5:1) の2種の溶媒系を用いた³⁴⁾。胆汁酸の同定には、以下の標準胆汁酸を使用した: Cholic acid (C) (和光純薬)、Taurocholic acid (TC), Glycocholic acid (GC), Deoxycholic acid (DC), Taurodeoxycholic acid (TDC), Glycodeoxycholic acid (GDC), Chenodeoxycholic acid (CDC) (以上米国 Biochemical Inc.)

図10 標準胆汁酸の検量線



発色: 50% H₂SO₄, 130°C, 15min.
Filter: Sample, 400nm, Ref., 700nm.
Slit: 10×0.8mm, Sens: ×5

図11 選択的小腸静脈血転入犬の血清および肝組織 cholesterol 量の変化



mean ± standard error

発色は、プレートを乾燥したのち、50%硫酸を均一にスプレーし、130°Cで15分間加熱して行い、標準胆汁酸のスポットと比較同定し、さらに、島津二波長クロマトキヤナCS900を使用し、400nmで densitometry³⁵⁾³⁶⁾を行った。なお、胆汁酸の標準物質 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg について行った densitometry の検量線は図10のごとくであった。ただし、薄層クロマトグラフィーでは DC と CDC の移動率が同じで、分離不能であるので、ここでは、村越ら³³⁾にならない、すべて DC として扱うことにした。

Ⅲ. 実験結果

1. 血清 cholesterol 値の推移

正常と思われた雑種成犬44頭の術前血清総 cholesterol 値は、56~267mg/dlでこれからの平均値は136 ± 8.3 (標準誤差) mg/dlであった。小腸静脈・下大静脈吻合術後の血清 cholesterol 値の推移は図11のグラフで示すように、術前値が平均値を上まわっていたものは、全例漸減し、術前値が平均値以下であった例では、あまり変化しないか、むしろ増加を示した (No 27, 44)。No24およびNo25のイヌでは、血清 cholesterol 値が術後7週目および5週目にそれぞれ、64mg/dlおよび56mg/dlと過度に下降したのが観察された。しかし、その後、平均値に近いレベルに上昇し安定した。No23は、250mg/dlと高い術前値を示したが、術後15週には144mg/dlと低下し、No67は、184mg/dlから148mg/dlとなった。いずれも無制限な減少はみられず、正常犬の平均的なレベルで安定した。

2. 肝組織 cholesterol 量の変化

術前のイヌ10頭の肝組織 cholesterol 量は3.0~6.7mg/grで、平均4.5 ± 0.4mg/grであったが、術後3週目の3頭では、3.5 ± 0.3mg/gr、6週目の3頭では1.4 ± 0.4mg/grと減少した。その後9週目の3頭は1.7 ± 0.2mg/gr、12週目の4頭は2.1 ± 0.3mg/gr、15週目の3頭は2.0 ± 0.3mg/grと、術前平均の50%以下に減少しており、小腸静脈血の体循環転入手術により、肝組織 cholesterol 量も減少することが観察された (P < 0.01) (図11)。

3. 尿中胆汁酸

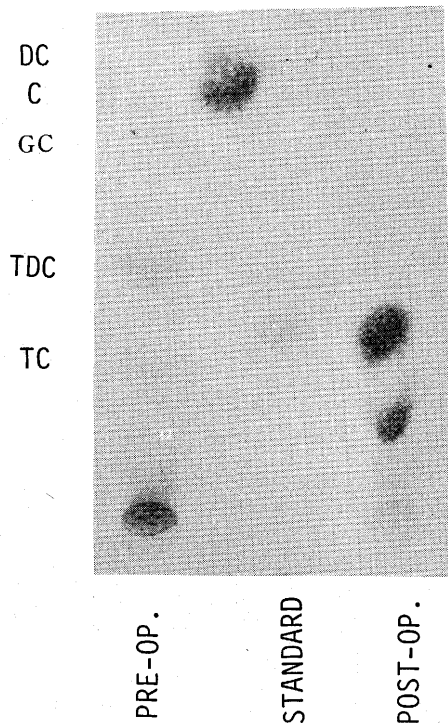
あらかじめ黄疸犬の尿について Amberlite XAD-2 で抽出した資料を薄層クロマトグラフィーで標準胆汁酸と比較したところ、TC と GC と同定されるスポットがあらわれ、前者はメタノールで抽出したイヌ胆汁の TC のスポットと一致し、先述した抽出法で、尿中胆汁酸の解析が一応可能であると判断されたので、小腸静脈・下大静脈吻合により小腸静脈血を転

入したイヌの尿中胆汁酸の検出を行った。

まず、術前および術後2時間までの尿を採取して薄層クロマトグラフィーを試みたところ、術前尿に density は低いが、TC および GC のスポットが検出され、術後尿において TC の多くなる傾向が認められた (No.34, No39, 図12)。術前、術後のいずれにおいても尿中に遊離の胆汁酸は全く検出されなかった。

このように、血管吻合中の血流遮断によって pooling されていた小腸静脈血が体循環に流入した直後の尿中に TC の増量することが判明したので、つぎに、術前と、手術ならびに血流遮断の影響がなくなったと考えられる術後2週目に24時間尿を採集し、その一部をサンプルとして薄層プレート上の densitometry を行い、実験方法の項で述べた標準胆汁酸の検量線から、各胆汁酸分画の排泄量を算出し、1日の尿中排泄総量を求めた結果、術前の尿中には平均26.9 ± 6.0 (標準誤差) mg/day排泄されていたのに対して、

図12 尿中胆汁酸の薄層クロマトグラム (犬 No.39)



プレート：ワコーゲル B-5, 250 mμ
展開溶媒：ブタノール：酢酸：水 = 10 : 1 : 1

術後には $42.8 \pm 5.8 \text{ mg/day}$ と排泄量の増加が認められた。おのおの胆汁酸分画についてみると、No.60は、術後 TDC および GC が増量し、No.66 および 67では、TC および TDC が増量していた(図13)。

小 括

イヌの小腸静脈血を選択的に体循環へ転入して、血清 cholesterol に及ぼす影響を実験的に検索したところ、小腸静脈・下大静脈端側吻合術後には、術前値が平均値以下の例では、ほとんど変動を認めなかったが、術前値が高値のものは徐々に減少を示した。5~7週目に一時過度の低下を示す例がみられたが、その後は術前の平均的なレベルに回復し安定した。肝 cholesterol 量も、小腸静脈・下大静脈吻合術後には有意の減少が認められた。

これらの知見から、小腸で再吸収され、門脈を経て肝臓へもどる胆汁酸量が小腸静脈血の diversion により減少するため、肝における cholesterol の異化の亢進することが想像され、体循環系へ転入された胆汁酸の一部は腎より排泄されるものと考えられたので、尿中胆汁酸の検出を試みたところ、術前においてもかなりの量の胆汁酸が尿中に排泄されていることが判明したが、術後、その1日排泄量はおおよそ1.6倍に増加していた。

臨床的研究

実験的研究において、小腸源流門脈血を選択的に体循環に転入させる門脈系の短絡吻合術は技術的に可能で、その侵襲は小さく、安全に実施できる手術で、これによって、経口糖負荷後の血糖下降がいくぶん延長し、肝糖原の減少がもたらされることが判明し、肝腫型 glycogen 蓄積症の治療法として、腸管で吸収されたブドウ糖の末梢組織における直接利用が期待され、しかも肝臓に悪影響を及ぼさないことが確認されたので、本術式を臨床に実用し、治療効果の検討を行った。

1. 研究対象

金沢大学医学部小児科学教室(主任: 中島博徳教授, 前主任: 佐川一郎教授)において、肝腫型 glycogen 蓄積症と診断され、当第二外科で外科的療法をうけることを希望した症例に本術式を適用し、臨床効果を検討した。

2. 小腸静脈血の体循環転入手術手技

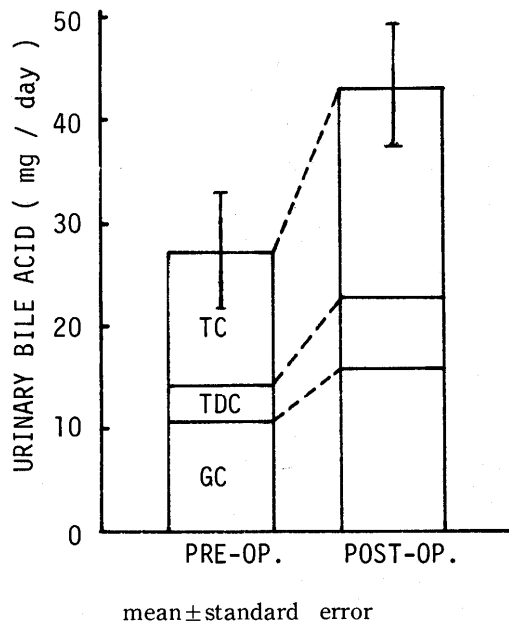
ヒトの門脈系は図14aに示すように、上腸間膜静脈、脾静脈ならびに下腸間膜静脈を主要な幹として、腸管、膵臓および脾臓からの門脈血を肝臓に送っている。小腸源流門脈血の流入する上腸間膜静脈には、結

腸右半領域の静脈血も流入しているので、右結腸静脈および回結腸静脈の流入部より腸側で上腸間膜静脈を下大静脈に端側吻合すれば、胃・十二指腸、膵・脾ならびに大腸からの門脈血は生理的な状態のまま肝臓に流入し、小腸源流門脈血のみを体循環へ転入させることができる。イヌの場合と異なり、上腸間膜静脈をこの部で遮断しても、頭側は上腸間膜静脈幹と、尾側では回結腸静脈との間に弓状吻合を有するので、血液はこの回路を通して肝臓に流入し、splanchnic pool-

図13 選択的小腸静脈血転入犬の尿中胆汁酸排泄量

	胆汁酸	No. 60	No. 66	No. 67
術 前	T C	8.3	6.6	11.5
	T D C	5.5	11.4	4.5
	G C	14.3	18.6	Tr*
	計	21.8	36.6	16.0
術 後 2 週	T C	7.8	10.1	17.1
	T D C	15.3	13.2	14.0
	G C	25.0	25.8	Tr*
	計	48.1	49.1	31.1

単位: mg/day Tr : Trace*



ingはきたさず、下大静脈の方も側壁の部分的遮断ですむので、腎うっ血をきたさないため、常温で普通の全身麻酔下に手術が行い得て、体外回路造設の必要もない。

まず、腹壁の切開は高度の肝腫大のために腹壁が緊張しているので、術後創痂開をおこさないよう正中切開はさけ、年長児では右傍正中切開、幼児においては右横切開で腹腔に入る。

ついで、上行結腸の外側で腹膜を切開して盲腸および上行結腸を授動し、これをもち上げ後腹腔の剥離をすすめ、下大静脈を露出する。そこで、小腸の一部を腹腔外に引き出して腸間膜をひろげ、上腸間膜静脈の走行をたどり、回結腸静脈の分岐部を確認する。しかる後、腸間膜を翻転して、下大静脈に面する裏側から漿膜を切開し、回結腸静脈分岐部より腸側へむかって上腸間膜静脈を約3cmにわたり、随行する動脈ならびにリンパ節を分離して、その全周を剥離する。

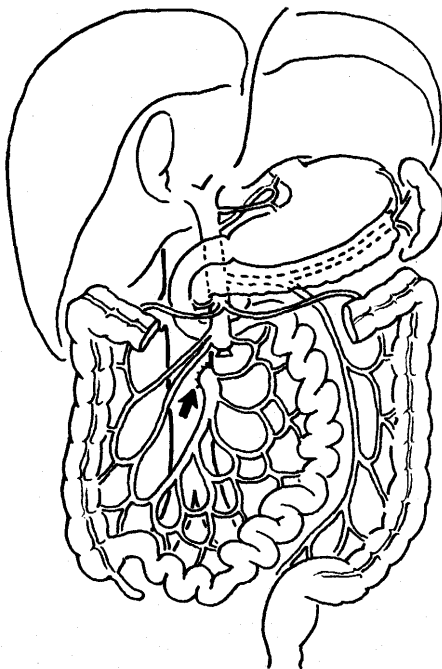
これに血管吻合用三本鉗子をかけて遮断した後、回結腸静脈分岐部直下で結紮切離する。この際、下大静脈に端側に吻合してねじれが生じないように留意して鉗子を

かけ、また下大静脈との吻合角度が鋭角となるよう斜めに切離する。これは、生体の血管の分枝はすべて鋭角をもって分岐、合流しており、端側吻合においては、血管分枝の生理的な合流角度を再現することが、吻合部の血栓形成を予防する上に重要とされているからである。

相対する下大静脈は、上腸間膜静脈に対応する高さよりも、やや上方の内側よりをモスキート鉗子でつまみあげて三本鉗子の他側ではさみ、下大静脈の吻合部のみを部分的に遮断する。ここに吻合孔をあけるのであるが、上腸間膜静脈断端の1.5倍の大きさで、楕円形となるよう鋭利な彎剪刀で下大静脈壁を切除する。

血管吻合は、まず上腸間膜静脈の両端を下大静脈吻合孔の中枢端と末梢端に2本の6-0針付血管縫合糸を用いてそれぞれ縫着固定し、支持糸とする。そのうち1本ずつを用いて後壁→前壁の順で手縫縫合してゆくが、針の刺入点の深さおよび間隔は規則正しく1mm内外とし、内膜が血管内腔にめくれこまないように緻密に縫合してゆく。この際縫合糸をつよくしめると、吻合孔がきんちゃく状に狭窄をきし、閉塞しやす

図14 ヒトにおける小腸静脈血の選択的体循環転入手術



a ヒトの門脈系と血管吻合部位



b 血管吻合終了時の術野（症例2）

いので、内膜どうしを接着させる程度で、しかも漏血をきたさないよう密に等間隔で縫合しなければならない。下大静脈の方から三本鉗子をはずし、吻合部をしばらくガーゼでおさえて、漏血のとまるのを待ち、血管吻合部に直接張力のかからないよう近傍の腸間膜を後腹壁に縫着し、授動した上行結腸を再固定して手術を終える。

3. 検査項目

1) 血液生化学的検査

血糖・焦性ブドウ酸・乳酸・尿酸・一般肝機能。

2) 肝の形態学および組織化学的検索

肝の大きさの変化・肝 glycogen 染色ならびに定量。

3) 身体の発育

身長・体重・いわゆる physical activity.

以上の項目を検査し、治療効果の判定を行った。

4. 症例

1) C.T. 9才6ヵ月、男児。

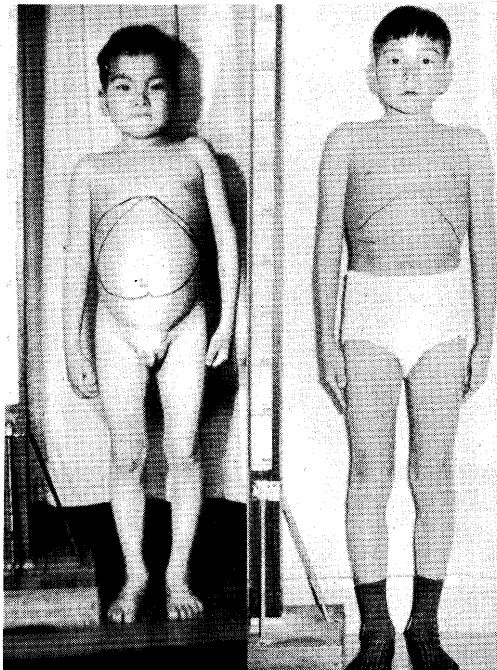
病歴：健康な両親の第3子。出生は正常で、生下時体重は2630grであった。生後3ヵ月頃から腹部が

膨隆しはじめ、発育が遅れた。小学校に入学したが、動作が緩慢であるのと、腹部が膨隆しているため体操ができず、知能の発達も遅れ、成績は中の下で、兄に比べて不良である。これまで、痙攣などの低血糖症状は認めていないが、きわめて大食で、間食も多くとらねばならなかった。

生後8年4ヵ月に金沢大学医学部小児科に入院。検査の結果、高度の肝腫大、空腹時低血糖とアセトン尿、血中乳酸・焦性ブドウ酸・尿酸の著明な増加と acidosis をきたしていたため、肝糖原量と糖原分解酵素活性の測定が行われ、正常構造糖原の増加と肝 glucose-6-phosphatase の欠損していることから、I型 glycogen 蓄積症と診断された³⁷⁾。高蛋白・低炭水化物食、甲状腺末ならびに重炭酸ソーダの投与による治療を受けていたが、さほどの効果は認められず、当科の外科的治療を試みたいとの要請に応じて紹介されてきた。

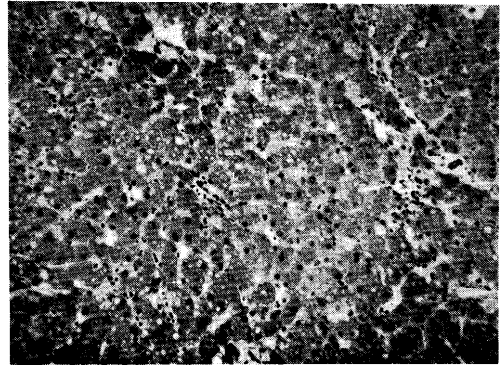
入院時所見：体重19kg、身長114cmと6才相当の

図15 症例 1

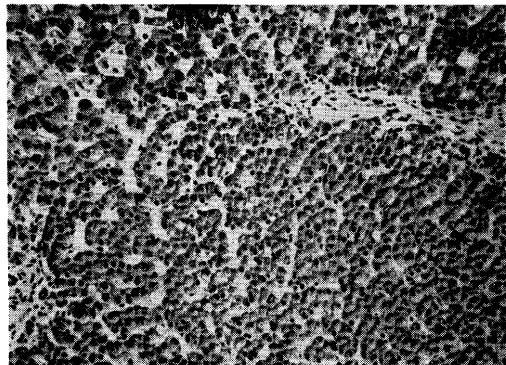


a 術前 b 術後4年2ヵ月

図16 症例1の肝組織所見
(Carmin 染色×100)



a 術前



b 術後2週

発育障害を示し、腹部が著しく膨隆、腸骨稜に達する巨大な肝臓を触れた。皮膚は青白く、顔貌は表情に乏しい doll face を呈していた (図15a)。

空腹時血糖レベルは26~50mg/dlと低く、血中の乳酸168mg/dl、焦性ブドウ酸8.36mg/dlおよび尿酸7.8mg/dlといずれも高値で、acidosis をきたし、空腹時にアセトン尿が認められた。肝機能検査では、血清 transaminase が中等度上昇し、血清 cholesterol が278mg/dlと高値を示していた。

手術：右傍正中切開で開腹したが、Grob I型の腸回転不全症を合併していたので、まず para-duodenal bandを切離してLaddの手術を行った後に、回結腸静脈分岐部直下で上腸間膜静脈を切断し、下大静脈に端側に吻合した。その断端径は4.2mmであった。肝腫大が高度であったが、術野が肝門よりはなれているため、血管吻合操作はさほど困難ではなかった。血管吻合のための血流遮断中、小腸および下半身にうっ血所見の発現はみられず、術中の血圧および脈拍数は安定していた。術中ならびに術後経口栄養が可能となるまでの期間、輸液による低血糖の防止、acidosisの補正ならびに呼吸器感染の予防に注意する以外に特殊な管理を行わなかったが、術後の回復は順調であった。

臨床効果：術後急速に肝腫の縮小を認め、術前7.2%に増加していた肝 glycogen 量が、2週後には2.8%と正常化し、組織学的にも glycogen の沈着によって著しく膨化していた肝細胞の縮小が認められた (図16)。術後2カ月目の血液生化学的検査でも、空腹時血糖が40~66mg/dlに上昇するとともに、血中の乳酸66mg/dl、焦性ブドウ酸1.26mg/dl、尿酸6.8mg/dlと低下を示し、空腹時のアセトン尿も消失した。血清 cholesterol 値は、術前の287から157mg/dlに低下した。

術後の follow up において、肝臓の縮小により膨満していた腹部が平坦となり、doll face が軽快するのと相まって、動作が活発となり、これまで不能であった鉄棒体操もできるようになった。遅れていた乳歯の生え代りがはじまり、4年間に19.5cmの身長伸びと10kgの体重増加を認め (図15b, 図21) 中学校においては12kmのマラソンを完走するなど、ほぼ正常にちかい体力を備えるに至り、高等学校に進学して普通の日常生活を行っている。

2) Y.H. 17才, 男子.

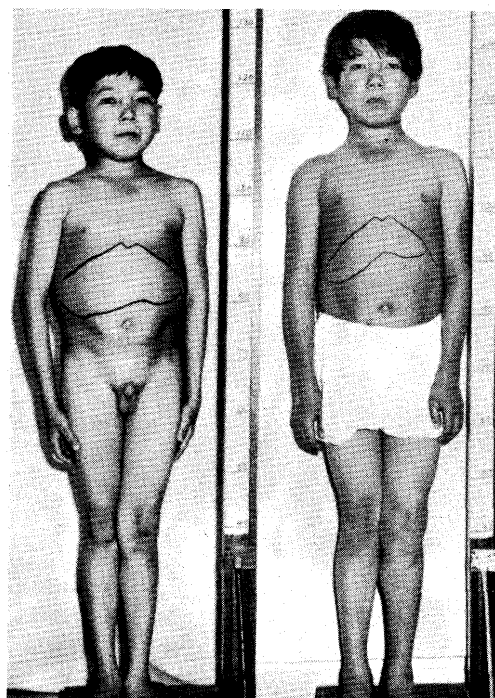
病歴：いとこ添の両親の5子中の第4子。乳児期よりしばしば呼吸器感染症をおこし、発育が遅れ、3

才頃から腹部の膨隆を認めた。義務教育はかろうじて終了したが、過去10年余にわたって頻回の低血糖発作に悩まされ、ほとんど毎日医師の加療をうけ続けてきた。金沢大学医学部小児科に入院し検査をうけ、低血糖・ketoacidosis を認め、肝臓の酵素化学的検査で、糖原分解酵素のうち、phosphorylase および amylo-1, 6-glucosidase の活性は正常であったが、glucose-6-phosphatase の活性が欠如していることが判明し、I型 glycogen 蓄積症と診断され、小腸静脈・下大静脈吻合術の適応として当科に紹介された。

入院時所見：体格は、身長122.7cm、体重23.3kgと9才相当にとどまり、第2次性徴の発現もみられず、上腹部は下縁が脐高に達する肝腫大のため著しく膨隆していた。小児科における入院治療で、空腹時血糖レベルは46~58mg/dlに保たれていたが、血中乳酸128mg/dl、焦性ブドウ酸6.85mg/dl、尿酸8.9mg/dlと、いずれも著しく増加し、空腹時アセトン尿を認めた (図17a)。

手術：右傍正中切開によって開腹。年長児であったので術野はひろく、回結腸静脈分岐部の上腸間膜静脈径も8mmあり、下大静脈との端側吻合を適確に行

図17 症例 2



a 術前 b 術後2年10カ月

い得た(図14b)。術中の血圧および脈拍数にほとんど変動がなく、出血量も293mlにとどまったが、術前赤血球数315万、血色素62%と貧血があったので、術中400mlの輸血を行った。術後腫大せる肝臓による横隔膜の挙上と、心還血量の増加の負荷と思われる心肺症状が一過性に認められたが、病歴から憂慮された肺感染症は発生しなかった。

臨床効果：術後1カ月目の検索では、肝糖原量は13.4%となお高値を示し、空腹時血糖値も46~68mg/dlとさほどの上昇は認められず、当初は手術の効果が疑問視されていたが、術前頻発していた低血糖発作は全く認められなくなり、血中乳酸も76mg/dl、尿酸5.4mg/dlと減少傾向を示し、アセトン尿も消褪した。血清 cholesterol は術前257から術後170mg/dlと低下を示した。

約6カ月を経過して、肝腫の著明な縮小がみられた。感冒にも罹患しなくなって、手術時にはすでに思春期をすぎ、成長が緩徐となっていたが、3年間に8cm身長が伸び、7kgの体重の増加を認め、陰毛の発生など第2次性徴も発現するに至った(図17b)。しかし術後4年を経過して、下肢筋力の低下と蛋白尿を認め、小児科において Fanconi 症候群として、磷酸カリウムとクエン酸ナトリウムの投与でコントロールされ、経過が観察されている。

3) G.M. 1才10カ月、男児。

病歴：健康な両親の第1子。満期産で、生下時体重は3700grあったが、生下時より腹部膨隆を認め、大食で1回200mlのミルクをのませても、すぐ空腹を訴え、夜間にもミルクをほしがることが多かった。発育は順調であるが、カゼをひきやすく、週に1回ぐらいの頻度で、セキ・発熱を認めてきた。

生後1年目に、金沢大学医学部小児科を受診、腹部の膨隆は肝腫大によるものであり、その glycogen 量は14.6%に増加し、肝 phosphorylase は正常であったが、glucose-6-phosphatase 活性は0.13 $\mu\text{mol P/min/gr}$ と低いことからI型 glycogen 蓄積症と診断された。開腹肝生検を行った術創が感染をおこし、10カ月を経た入院時も胆汁の排出が続いていた(図18a)。

入院時所見：身長74.5cm、体重10.5kgと体格はさほど小さくないが、腹部は著しく膨隆し、肝は右鎖骨中線で約15cm、正中で12cm触知し、四肢筋力は弱く、いまだ歩行できない。空腹時血糖は50~70mg/dlで、血中乳酸103mg/dl、焦性ブドウ酸10mg/dl、尿酸11.7mg/dlといずれも上昇していたが、血液pH7.39

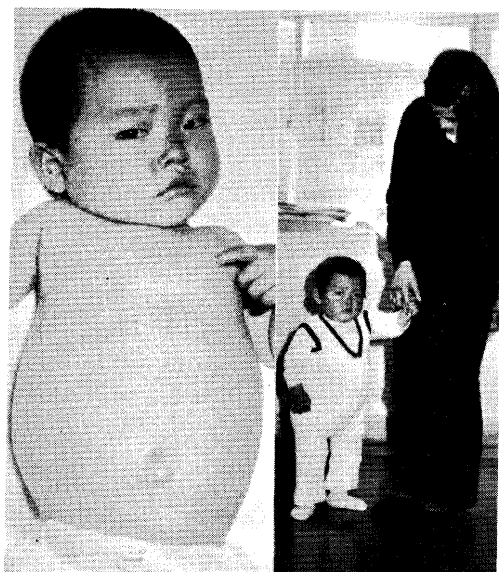
で acidosis はなかった。血清 cholesterol は192mg/dlであった。

手術：本例では、右横切開で腹腔に入ったが、肝右葉の腫大が高度であったため、血管吻合を行う術野が狭深で、上腸間膜静脈の断端をはさんだ三本鉗子の他側を下大静脈壁にかけるため下大静脈に接近させるのにかなり困難を感じた。これは、術野を広くしようとして、腸管を圧排すると腸間膜も牽引され、腸間膜静脈と下大静脈が離れてしまうため、腹壁の横切開を充分側腹までのばし、正面から腸管を圧排せずに、側方から操作した。三本鉗子で両血管を接着させた後は、腸管を圧排して術野をひろげることもでき、縫合操作は容易であった。小児では、下大静脈壁が柔軟で、たやすくもち上り、屈曲するため、術中血圧の動揺を認めた。しかし、出血量は75mlにとどまり、血管吻合終了とともに血圧は安定した。

臨床効果：術後2カ月目の血液生化学的検索では、空腹時血糖は54~102mg/dlといく分上昇したが、血中の乳酸、焦性ブドウ酸および尿酸値は依然として上昇しており、効果の判定は困難であったが、術前ねてばかりいた患児が、まだ手術の影響が残っていると思われる比較的早期から活発に動くようになり、つまり立ちをするので、術後2週間目に母親が試みに、手をつないで歩かせてみたところ、意欲的に歩き、数日で50m以上の歩行が可能となった(図18b)。

本例では、肝の縮小は認められなかったが、術後1

図18 症例 3



a 術前

b 術後2週

年目の検査では、肝 glycogen 量が9.3%になり、血中乳酸41.6mg/dl、尿酸5.9mg/dlと減少し、かなりの改善がみられ、血清 cholesterol も146mg/dlに減少していた。さらに、術後はほとんどカゼをひかなくなり、言語・知能の発育も正常である。

以上の小腸静脈血の選択的体循環転入手術を実施したI型 glycogen 蓄積症3症例の術後1年3か月から7年2か月におよぶ経過観察において、諸種肝機能の推移は、術前比較的高値を示していた血清 transaminase の低下がみられ、現在までの経過中一過性に軽度の上昇を認めた例があるが、ZTT, TTT など膠質反応には変動がなく、本術式は、肝機能に悪影

響を及ぼしていないものと推定された(表1)。

なお、3症例いずれも普通の食餌を摂取させていたが、現在までの経過中 Eck 症候群の発現を疑わせるような症状を認めた例はなく、小腸源流静脈血のみの選択的な体循環転入は、胃・十二指腸、膵、脾および大腸からの門脈血の肝流入が温存されているため、portal systemic encephalopathy 発現の危惧はほとんどないものと考えられた。

小 括

ヒトにおける小腸静脈血の選択的体循環転入手術は、空腸静脈、回腸静脈が流入している上腸間膜静脈を回結腸静脈の合流部直下で切断し、下大静脈に端側

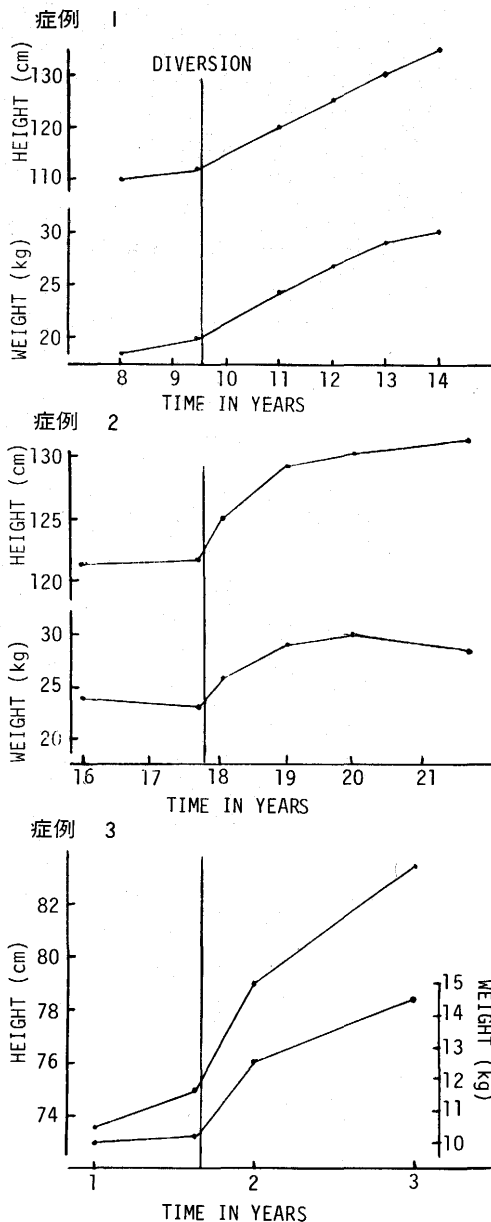
表1 Glycogen 蓄積症症例の肝機能の推移

		術 前	2 カ 月	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
症 例 1	S・P	8.0	8.6	7.5	7.1	8.5	—	—
	BSP	1.5	2.5	—	—	—	—	—
	ZTT	1.8	3.0	3.8	—	3.9	—	—
	TTT	1.6	4.0	3.7	—	1.3	—	—
	GOT	115	174	88	117	70	92	—
	GPT	80	90	61	76	32	39	—
	LDH	—	—	280	340	—	—	—
症 例 2	S・P	8.5	8.6	—	—	—	7.4	7.5
	BSP	2.0	—	—	—	—	—	—
	ZTT	4.7	4.8	—	—	—	4.1	—
	TTT	4.7	—	—	—	—	4.1	—
	GOT	120	144	78	98	—	20	90
	GPT	68	103	56	50	—	68	45
	LDH	340	350	—	509	—	354	478
症 例 3	S・P	8.8	—	8.1				
	BSP	3.5	—	—				
	ZTT	5.4	—	2.2				
	TTT	5.3	—	4.7				
	GOT	160	21	476				
	GPT	85	84	372				
	LDH	637	960	455				

S・P：血清蛋白量 (g/dl)

ZTT TTT GOT GPT LDH：(unit)

図19 選択的小腸静脈血の体循環転入手術を実施した3症例の成長曲線



吻合を行うのであるが、吻合孔をできるだけ広くし、その吻合角度が血管分枝の生理的な流入角度を再現するよう鋭角にして、両血管内膜の接着に留意すれば、技術的に可能である。

9才6カ月、17才10カ月および1才10カ月のいずれも肝 glucose-6-phosphatase 活性の欠如した I 型

glycogen 蓄積症に対して、小腸静脈・下大静脈端側吻合術を実施したが、門脈系には弓状吻合による回路が豊富で、下大静脈は吻合部のみの側壁の部分的な遮断ですむため、血管吻合中 splanchnic pooling ならびに下半身のうっ血はおこらず、常温の普通麻酔で安全に行い得、術後の回復も順調であった。

9才症例においては、術後肝 glycogen 量の正常化と肝腫の著明な縮小を認めるとともに、空腹時血糖レベルが上昇し、血中乳酸、焦性ブドウ酸および尿酸が低下し、アセトン尿の消褪をみ、発育の促進、体力の増大が観察された。

17才症例においては、血液生化学的に著明な改善は得られなかったが、肝腫の縮小とともに術前頻回に襲来した低血糖発作が全く消滅し、成長の促進、第2次性徴の発現がもたらされた。

1才の症例では、術後2カ月目の諸検査でみるべき効果は認め難かったが、術後早期に歩行が可能となるなど physical activity の増大が観察され、1年後には、血液化学検査でかなりの改善がみられており、肝 glycogen 量の減少が観察された。

小腸静脈・下大静脈吻合術は、肝腫型 glycogen 蓄積症に対し治療効果が期待でき、しかも、その手術侵襲が小さいので、実用に供しやすい術式であると考えられた。

考 察

Glycogen 蓄積症という疾患単位は、すでに、1929年 von Gierke³⁸⁾により、糖原分解酵素の欠損に起因すると想定されたが、近年、酵素化学の進歩に伴い、glycogen の分解は数種の酵素がそれぞれの過程で独自の作用を發揮して行われていることが解明され、おのおの酵素の欠損疾患の实在が証明され、現在では9つの病型が知られている³⁹⁾。

Glycogen は、ブドウ糖が1-4結合によって直鎖的に、1-6結合によって樹枝状に配列して構成されているが、肝臓における glycogen の分解は、まず phosphorylase によって1-4結合が切られ、次に amylo-1, 6-glucosidase によって1-6結合が切り離された後、glucose-6-phosphatase で脱リン酸されてブドウ糖が生成されるのであるが、種々の臓器に糖原の異常蓄積をきたす glycogen 蓄積症のなかで、I型 (glucose-6-phosphatase 欠損症)、III型 (amylo-1, 6-glucosidase 欠損症) およびVI型 (phosphorylase 欠損症) は主として肝臓に glycogen が蓄積し、肝腫大をきたすので、hepatomegalic type とよばれ⁴⁰⁾⁴¹⁾、それぞれ異った酵素が欠損して

いるのであるが、肝糖原の分解異常という共通性があるため、いずれも低血糖と acidosis が発現し、よく似かよった臨床像を呈する。そのなかでも、もっとも発生頻度の高い I 型について糖代謝異常を説明すると、通常生体に摂取された糖質は、そのかなりの部分が glycogen の形で肝臓に貯えられ、体外からの糖質の供給がなくなれば、血中のブドウ糖が消費されるにつれて肝 glycogen の分解がおこり、遊離されたブドウ糖によって血糖の恒常性が維持されるのであるが、glucose-6-phosphate の脱リン酸が行われないため、肝臓からブドウ糖が動員されず低血糖を招来する。空腹時に低血糖発作を発現するのみならず、持続する低血糖のため身体の発育が遅延し、感染に対する抵抗力が減弱して、呼吸器感染症に罹患しやすく、これが本症の死因の多数をしめる⁴²⁾。脱リン酸が防げられて過剰となった glucose-6-phosphate は、主として Embden-Meyerhof 解糖系に流入し、血中 Pyruvate, lactate が増加する。lactic acidosis は尿酸のクリアランスを低下させ⁴³⁾、その結果血中尿酸は増加する。低血糖によって招来される脂肪組織からの遊離脂肪酸の放出は、肝内脂肪酸の増量、acetyl Coenzyme A の増加をもたらす、これより keton 体の産生がたかまって ketosis を発現させる。血中脂質の増加は、遊離脂肪酸にとどまらず、cholesterol、中性脂肪も増え肥満傾向を示し、とくに頬部の脂肪沈着のため、顔貌は特有の doll-like appearance を呈するに至る (図20)。

このような代謝障害をきたす glycogen 蓄積症は、その病因が酵素の先天的な欠損にあるため、抜本的な治療法はなく、血糖値の保持を期待した高蛋白・低含水炭素食餌の頻回摂取、甲状腺素などの薬剤投与あるいは acidosis, hyperuricemia の対症療法が内科的に行なわれてきたが、みるべき効果はなかつ

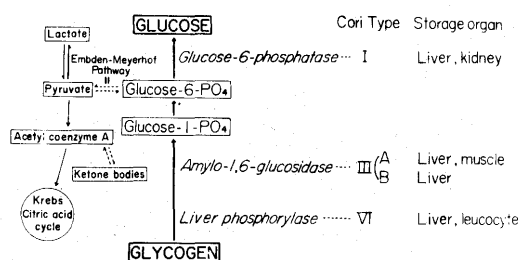
た。

冒頭で述べた Field⁷⁾ の構想にもとづく、portal diversion の適用は、本症の治療に一大転機をもたらしたものといえる。すなわち、腸管から吸収された糖質を糖原分解酵素が欠損しているためブドウ糖動員能力のない肝臓を回避して体循環に転入すると、末梢組織において、直接利用され、代謝障害の顕著な改善効果が持続的に得られたものと考えられるが、この構想にもとづく肝腫型 glycogen 蓄積症の治療を最初に試みた Starzl ら⁸⁾ があえて portacaval shunt を用いずに portacaval transposition⁹⁾ を選んだ理由は、portacaval shunt には portal systemic encephalopathy すなわち Eck 症候群の発現が危険視され、Silén ら⁴⁴⁾ が報告しているように、portacaval transposition を行ったイヌは、Eck 犬に比べて空腹時の血中 ammonia レベルの上昇は少なく、経口 ammonia 負荷試験でも、早期には Eck 犬にちかい血中 ammonia 値の上昇を示すが、3 時間後にはかなりの低下が認められ、下大静脈血でも肝内門脈床を通過させれば、高窒素性物質の負荷に対する抵抗減弱を軽減することができることと、portacaval transposition を行ったイヌにおいて、肝糖原量の減少が認められたという実験成績が得られたからである。

しかしながら、鈴木⁴⁵⁾ は73頭のイヌに、門脈・下大静脈交叉吻合を行い、長期間にわたって肝機能および肝の組織学的変化を追求した結果、肝血流量の減少は軽度で、術後6カ月までは、ほとんど肝機能障害を認めず、塩化 ammon 経口負荷後の血中 NH₃-N clearance も正常犬にはやや劣る程度で Eck 犬に比べて良好であったが、肝組織像についてみると、術後5カ月以上のイヌでは、肝細胞の変性ならびに脂肪浸潤などの変化は Eck 犬よりもむしろ高度であったことから、肝臓に対して静脈血は門脈血を代行し得ないと結論しており、また先述したように portacaval transposition は、surgical risk が大きく、Riddell ら¹¹⁾ の症例の術後の経過は、呼吸障害、黄疸、大量のリンパの漏出などの合併症を続発し、stormy であったと記載され、Starzl らが1968年に同術式を行った7才男子の I 型症例は、術後に下大静脈圧の亢進と肝うっ血のためショックに陥り、caval mesenteric shunt が追加されたが2日目に死亡している⁴⁶⁾。

1969年、Hermann ら¹²⁾ は glycogen 蓄積症患児の肝腫大が高度なため、portacaval transposition は技術的に困難で、長時間を要するので、より簡単な

図20 肝腫型 glycogen 蓄積症の欠損酵素と病型分類



術式として、portacaval shunt を選び、18カ月の I 型 glycogen 蓄積症の女兒に実施して、術後、hypercalcemia, acidosis の続発をみたが、空腹時血糖レベルの上昇、xanthoma の消褪など代謝異常の著しい改善を認めたと報告した。この術式は portal systemic encephalopathy の続発がおそれられたが、血中 ammonia 値は正常であったと記載されているので、その後、Boley ら⁴⁷⁾、Folkman ら⁴⁸⁾ および Clatworthy ら⁴⁹⁾ が追試して好結果を収めたことから、後年 Starzl らも portacaval transposition を放棄して、1972年以降5例の glycogen 蓄積症症例には portacaval shunt を適用している⁵⁰⁾。

このように portacaval shunt は、portacaval transposition よりも手技が容易で、glycogen 蓄積症の代謝異常の改善が認められているが、Eck 症候群の発生の危険性に関する実験的研究は枚挙に暇がなく、臨床的にも McDermott ら⁵¹⁾ および Hubbard⁵²⁾ らの膵頭部癌で門脈を合併切除して上腸間膜静脈を下大静脈に端側吻合した4症例のうち3症例は、栄養失調で死亡し、剖検において高度の脂肪肝を認めたと報告されており、この場合、同時に膵頭部切除を行っていることを考慮しなければならないが、glycogen 蓄積症に対して、portacaval shunt を実施した症例のうち、Hermann の症例は、術後1年6カ月で死亡し、他の症例の観察期間も最高3年、多くは1年未満で、この術式の遠隔成績に関しては、まだ結論が得られていないようである。

教室では、Hermann ら¹²⁾ と同時期から別個に、glycogen 蓄積症に対する portal diversion として、序文で述べた構想の下に、小腸静脈血の選択的な体循環転入手術を開発してきた。これは、門脈圧亢進症に対する短絡手術において、全門脈血の短絡が portal systemic encephalopathy の危険性があることから、左胃静脈・大静脈吻合術⁵³⁾、門脈血分離灌流法⁵⁴⁾ など、門脈分枝の選択的短絡手術に関心があつまっているように、代謝性疾患に対する portal diversion も目的に応じた選択的 diversion を行うべきであるとの見解にもとづくものであり、糖原分解酵素の欠如した肝臓を回避し、腸管で吸収されたブドウ糖の末梢組織における直接利用をはかるには、糖質を吸収している小腸を源流とする門脈血のみの diversion で目的を達し得るであろうと考え検索を行ったのである。

まず、実験的に小腸静脈血の体循環転入手術の血糖および肝糖原量に及ぼす影響を検討し、経口負荷後の

血糖の下降が、術前に比べていく分緩徐となり、Starzl ら⁹⁾ の portacaval transposition 後の肝 glycogen 量の減少にはおよぼすとも、肝 glycogen 量の減少が認められ、長期の follow up で肝機能に及ぼす影響は軽微であることが判明した。実験的に、糖原分解酵素の欠損症が作成できないため、glycogen 蓄積症に対する治療効果については直接的な証明は困難であったが、臨床例に実施した結果、肝腫の縮小(症例1, 2)を認め、症例1および3においては、肝 glycogen 量が減少し、空腹時血糖値の上昇が認められたのみならず、血中乳酸、焦性ブドウ酸ならびに尿酸の減少および acidosis の改善も認められたことは、先に述べた I 型 glycogen 蓄積症の糖代謝障害に顕著な改善がもたらされることを実証するもので、これは、小腸静脈血の選択的 diversion によって、肝臓へ流入するブドウ糖が減少し、glycogen の蓄積を増加させないため、先述した糖原分解過程の中間産物が、Embden-Meyerhof 系に流入し、焦性ブドウ酸、乳酸の増加にもとづく高尿酸血症および ketosis の発生が軽減されたものと考えられる。これとともに、3症例いずれも術後 physical activity の著しい改善が認められ、症例2においては、頻回に襲来していた低血糖発作が、術後全く認められなくなったことは、本術式の目的とする腸管で吸収されたブドウ糖が、酵素の欠損した肝臓を回避して体循環に転入され、末梢組織において、直接利用されていることを十分に示唆するものである。症例2および3における呼吸器感染に対する抵抗力の増大も、これを支持するものといえよう。

なお、この小腸静脈・下大静脈吻合術は、山口大学医学部第1外科の林らによって、2才男子の症例で追試され、術後5カ月間の観察期間中、肝腫が全く触知できないまでに縮小し、肝機能も次第に改善されて、同様に、好結果の得られたことが、第34回、日本臨床外科医学会総会(1972年)で報告されている⁵⁵⁾。

ところで、小腸静脈・下大静脈吻合術は、選択的な小腸静脈血の短絡であるが、糖質以外に腸管で吸収された物質の体循環への流入による障害が危惧されるところである。第一にあげられる窒素化合物については、Jolly ら⁵⁶⁾ が、Eck 症候群の発生機序を解明する目的で、全門脈血短絡犬と、胃・十二指腸、膵および脾源流の門脈血は肝臓に流入させ、小腸ならびに大腸源流の門脈血のみを短絡した部分的門脈血短絡犬について、肝臓の metabolic respons を比較観察しているが、全門脈血短絡群は体重が減少し、apathy あるいは stupor 状態に陥り、10ないし16週で死

亡、その肝臓は萎縮し、組織学的に脂肪変性が高度で、実質細胞が減少しているのに反して、部分的門脈血短絡群は長期生存し、高蛋白飼料を与えても病的な反応はなく、9例中1例のみ全門脈血短絡犬に類似した状態で13カ月後に死亡したが、他はすべて機能的、形態学的に肝臓に病的変化を認めていない。これら両群に対する経口高窒素性物質負荷試験においても、全門脈血短絡群は早期に血中 ammonia が急増し、長時間高値が持続するのに対して、部分的門脈血短絡群では早期に軽度の上昇を認めるが、5時間後には正常レベルに低下したと報告している。このように、全門脈血を体循環系に転入した場合には、高度の肝障害および portal systemic encephalopathy を続発して生存し得ないが、門脈血の一部の diversion の肝臓に及ぼす影響は軽微で、ammonia intoxication の危険性は少なく、ある程度肝臓に流入する血液が温存されていれば、腸管から吸収される ammonia の処理が期待でき、小腸源流門脈血のみを選択的に体循環に転入する小腸静脈・下大静脈吻合術は Jolly らの小腸および大腸源流門脈血の短絡よりも、はるかにその短絡領域が狭いので、続発症の危険性は少ないものと考え、本稿における小腸静脈・下大静脈吻合術の長期の follow up において、肝機能検査にほとんど異常を認めず、形態学的にも肝臓の萎縮、変性などの変化は観察されなかった。Eck 犬においては、脂肪肝の発生が指摘されているので、脂肪染色を施して検討したが、小腸静脈血の選択的体循環転入犬では予期に反して、脂質が増量するどころか、肝細胞内脂肪小滴の縮小および減少をきたしていた。

このように、小腸静脈血 diversion 後、肝の脂質の減少は、本術式を実施した glycogen 蓄積症例の血中脂質ななく cholesterol の減少した事実とも関連して興味ある現象である。その機序については、Folkman ら⁴⁸⁾が、高脂血症を伴っている I 型 glycogen 蓄積症患児に 20% ブドウ糖および 3.3% アミノ酸液を主体とした高カロリー補液を行うと、その期間中血清脂質が著明に減少するとともに、肝腫の縮小、肝組織脂質の減量が観察されたと述べていることから、portal diversion によって腸管から吸収されたブドウ糖ならびにアミノ酸が体循環系に転入され、低血糖によって招来される体脂肪組織からの脂肪酸の放出が抑止される結果であろうということは容易に推測されるところである。Portal diversion によって、glycogen 蓄積症で、糖代謝の改善のみならず脂質代謝異常も好転することは、本手術の有効性をたかめるものであり、その機序の第 1 に、糖代謝の

改善の結果と考えるものであるが、他方、小腸静脈血の体循環転入によって、腸管で吸収された胆汁酸も肝臓へはもどらずに体循環へ流入し、肝臓における cholesterol 代謝を調節している胆汁酸の腸肝循環に変調をきたすことを機序の一つとして考慮すべきである。すなわち、体内の cholesterol の大部分は、肝臓で分解されて胆汁酸となり、これが抱合型で胆汁中に排泄され、腸管より再吸収され門脈を経て再び肝臓へもどるという循環を行い、この肝臓へかえってくる胆汁酸量によって、肝臓における cholesterol の生合成および胆汁酸への異化が調節されている⁵⁷⁾。

閉塞性黄疸において血清 cholesterol が増加し⁵⁸⁾、外胆汁瘻の造設により減少する⁵⁹⁾ことはもはや周知の事実であるが、前者は肝より胆汁酸が腸管に排泄されないため肝 cholesterol の分解が抑制される結果であり、後者は逆に、胆汁とともに胆汁酸が体外に放棄され、門脈を経て肝臓にもどる胆汁酸量が減少し、肝 cholesterol の分解が亢進するためと解釈されているが、portal diversion により、肝臓にもどる再吸収胆汁酸量が減少し、肝 cholesterol の分解がたかまって、排泄量がその生合成を上まわる結果、血中 cholesterol の低下がもたらされるものと推論したのである。実験的にこれを検討したところ、小腸静脈血の diversion 後、肝組織 cholesterol は減量し、血中 cholesterol も平均レベル以下のイヌではほとんど変化をみないが、術前値が高かったものでは平均レベルまで漸減した。興味ある現象として、一時過度の低下をきたした例があるが、その後平均レベルに復することが観察された。体循環に転入された胆汁酸の行方については、閉塞性黄疸において尿中に胆汁酸が検出されることから、腎からの排泄が想定され、小腸静脈血短絡犬の尿中胆汁酸排泄量の測定を試みたところ、1日排泄量が術前に比べ約 60% 増加していることが判明し、一応、小腸静脈血の体循環転入により、腸肝循環を行っている胆汁酸の一部が体外に排泄されることが血中 cholesterol の減少する機序のひとつと考え得ることが証明されたのである。しかし、尿中への胆汁酸の排泄量の増加は 1日量にして 16mg 程度にすぎない。このことは、大量の胆汁酸が尿中に排泄されて腎を障害するのではなからうかという懸念が少ないものといえる現象であるが、門脈血が体循環に転入された状態における胆汁酸の代謝に関して、さらに検討すべき問題を提起するものである。

近年、高 cholesterol 血症ならびに動脈硬化症の外科的療法として、食餌性 cholesterol の吸収阻害ならびに胆汁酸の再吸収阻止をはかる小腸の広範な空

置術、いわゆる ileal-bypass 手術^{60)~64)}が欧米において行われているが、最近、脂肪肝あるいは尿路の尿酸結石の併発が憂慮されてきている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。しかし、小腸静脈・下大静脈吻合術では、このような続発症の危険性はなく、血清 cholesterol 値の低いものには作用せず、高値の場合には、これを低減せしめ、しかも正常範囲内に維持させることは、今後検討すべき多くの課題を残しているが、高 cholesterol 血症の治療への応用にも期待を抱かせるものといえよう。

従来、代謝性疾患は、内科的に対症療法の行われているものが多いが、特殊療法が確立されたものでも、薬剤からの離脱の困難な場合が少なくない。近年、その外科的療法が試みられ、metabolic surgery⁶⁷⁾ともいうべき新しい外科的分野がつくられつつあるが、生体における物質代謝は相互に密接な関連を有しているので、他の代謝系はもとより、生体全般に及ぼす影響の詳細かつ長期にわたる解析が必要であり、本研究も、その一環として、慎重な検索を続けていく所存である。

総括ならびに結論

糖原分解酵素の欠損により、腸管から吸収されたブドウ糖が、門脈によって肝臓に運ばれ、glycogen に合成されても、再びブドウ糖に分解されないため、肝腫大をきたすばかりで、低血糖、ketoacidosis に陥り、身体、知能の発育が障害される肝腫型 glycogen 蓄積症に対する外科的療法として、腸管で吸収されたブドウ糖を、肝臓を回避して末梢組織で直接利用させようとの構想にもとずき、小腸静脈血の選択的体循環転入手術を考案し、実験的にその可能性を検討して、glycogen 蓄積症に適用するとともに、本法の血中および肝 cholesterol に及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1. イヌにおいて、上腸間膜静脈を下腓十二指腸静脈合流部直下で下大静脈に端側吻合すれば、小腸源流門脈血を選択的に体循環に転入でき、その吻合孔の長期開存を得ることは技術的に可能である。

2. イヌの小腸静脈血の選択的体循環転入手術後、経口糖負荷後の血糖の推移は、術前に比べ、ピークは低くなっているが、その低下が緩徐となる傾向が認められた。組織学的に肝 glycogen 顆粒の減少が観察され、その定量において、術後4週間で平均37.2%の減量が認められた。

3. 血液生化学的ならびに組織学的検索において、小腸静脈血の選択的体循環転入手術は、肝臓に対して機能のおよび形態学的に悪影響を及ぼさないことが判

明した。

4. ヒトにおいては、上腸間膜静脈を回結腸静脈合流部直下で下大静脈に端側吻合することによって、胃・十二指腸、膵・脾ならびに大腸の静脈血は自然のまま肝臓に流入させ、小腸源流門脈血の大部分を体循環に転入できる。血管吻合中の血流遮断は、門脈系には弓状吻合のう回路が豊富にあり、下大静脈は側壁の部分遮断ですむので、splanchnic pooling ならびに腎うっ血は招来されず、低体温法あるいは体外回路造設の必要はなく、侵襲は軽微で、安全に実施し得る。小児の細い門脈枝でも、microsurgery の技術の導入により吻合が可能で、術中および術後の合併症を認めなかった。

5. 9才6カ月、17才10カ月および1才10カ月のいずれも男児のI型 glycogen 蓄積症に対し本術式を実用した結果、肝腫の縮小、肝 glycogen 量の減少、空腹時血糖レベルの上昇、血中乳酸・焦性ブドウ酸・尿酸の減少、アセトン尿の消滅など代謝障害の改善とともに、成長の促進、physical activity の増大、感染に対する抵抗力の増強など持続性のある治療効果が認められた。

6. 小腸静脈血転入犬の肝組織脂肪小滴の減少および上記の本術式を実施した glycogen 蓄積症症例において、血清 cholesterol の低下が認められたので、小腸静脈血転入犬の血清および肝組織の cholesterol を定量した結果、術後肝 cholesterol は減少し、血清 cholesterol は術前平均レベル以下のものは不変であったが、高値を示したものは平均レベルに低下した。これ以下に低下した場合は、その後上昇して平均レベルで安定した。

以上の実験的および臨床的研究の知見から、小腸静脈血の選択的体循環転入手術は、肝腫型 glycogen 蓄積症の代謝異常を著明に改善する効果があり、その surgical risk は小さく、side effect も軽微で、代謝異常を原病とする幼小児例にも安全に適用し得る新しい治療法であると考えられる。さらに血清および肝組織 cholesterol の低減効果も認められ、高 cholesterol 血症の治療への応用の可能性が期待できる。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げるとともに、本研究の遂行に際して終始御助言、御教示戴いた金沢医科大学小坂進教授に心からの謝意を表します。併せて、貴重な症例の御提供ならびに諸検査に御支援戴いた本学小児科学教室中島博徳教授、佐川一郎元教授、谷口昂助教授、南場一郎講師ならびに本学中央検査部の諸兄に深謝し、第二外科学教室員各位の温かい御協力に感謝します。

なお、本研究の費用の一部は、昭和47年度、昭和48年度の文部省科学研究費補助金（一般研究B748123）によるものであり、ここに特記して感謝の意を表します。

文 献

- 1) **Blakemore, A. H. & Load, J. M.** : Ann. Surg., 122, 476 (1945).
- 2) **木本誠二, 杉江三郎** : 臨床外科, 11, 635 (1956).
- 3) **Imanaga, H., Yamamoto, S. & Kuroyanagi, Y.** : Ann. Surg., 155, 42 (1962).
- 4) **Hermann, R. E., Rodriguez, A. E. & McCormack, L. J.** : J. A. M. A., 196, 1039 (1966).
- 5) **Drapanas, T.** : Ann. Surg., 176, 435 (1972).
- 6) **Bismuth, H., Franco, D. & Hepp, J.** : Ann. Surg., 179, 209 (1974).
- 7) **Field, R. A.** : in Stanbury, J. B., Wyngaden, J. B. & Frederickson, D. S., editors : The metabolic basis of inherited disease. p. 156, New York, McGraw-Hill Book Company, Inc., 1960.
- 8) **Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Sexton, A. W., Illingworth, B., Waddel, W. R., Faris, T. D. & Herman, T. J.** : Surg., 57, 687 (1965).
- 9) **Child, C. G. III, Barr, D., Holswade, G. H. & Harrison, C. S.** : Ann. Surg., 138, 600 (1953).
- 10) **Sexton, A. W., Marchioro, T. L., Waddel, W. R. & Starzl, T. E.** : S. Forum, 15, 120 (1964).
- 11) **Riddel, A. G., Devies, R. P. & Clark, A. D.** : Lancet, 2, 1146 (1966).
- 12) **Hermann, R. E. & Mercer, R. D.** : Surg., 65, 499 (1969).
- 13) **Kozaka, S., Nishio, I. & Mizukami, T.** : Bruns' Beit. Klin. Chir., 217, 337 (1969).
- 14) **小坂 進, 西尾 功, 坂東平一, 三輪晃一, 南場 一郎** : 手術, 22, 757 (1968).
- 15) **小坂 進, 山下正洋, 南場一郎** : 医学のあゆみ, 83, 33 (1972).
- 16) **水上哲次, 小坂 進, 山下正洋** : 臨床と研究, 49, 2483 (1972).
- 17) **金井 泉, 金井正光** : 臨床検査法提要, 改訂増補第25版. VII-51頁, 東京, 金原出版, 1969.
- 18) **吉川春寿** : 臨床医化学, I, 148頁, 東京, 協同医書, 1966.
- 19) **Good, Kramer & Somogri** : J. Biol. Chem., 100, 485 (1933). **吉川春寿** : 臨床医化学, I, 148頁, 東京, 協同医書, 1966. より引用.
- 20) **Pflüger** : Pflügers Arch., 96, 1, 94 (1903). **吉川春寿** : 臨床医化学, I, 148頁, 東京, 協同医書, 1966. より引用.
- 21) **吉川春寿** : 東京医事新誌, 66, 431 (1967).
- 22) **土屋弘吉** : 外科, 11, 452 (1967).
- 23) **Kunkel, H. G.** : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 66, 217 (1947).
- 24) **Reitman, S. & Frankel, S.** : Amer. J. Clin. Path., 28, 56 (1957).
- 25) **小林忠義, 影山圭三** : 病理標本の作り方, 第2版, 127頁, 東京, 医学書院, 1967.
- 26) **市田篤郎, 大坂時子, 西風 脩** : 臨床病理, XV, 2, 152 (1970).
- 27) **Folch, J., Lees, M. & Sloane Staley, G. H.** : J. Biol. Chem., 226, 497 (1957).
- 28) **Gregg, J. A.** : Amer. J. Clin. Path., 49, 404 (1968).
- 29) **Bradlow, H. L.** : Steroids, 11, 265 (1968).
- 30) **石川正幸, 原 昭二, 古谷 力, 中沢泰男** : 薄層クロマトグラフィー, 82頁, 東京, 南山堂, 1970.
- 31) **Norman, A. & Strandivik, B.** : J. Lab. Clin. Med., 78, 181 (1971).
- 32) **篠崎堅次郎, 牧野 勲, 中川昌一, 真下啓明** : 肝臓, 14, 23 (1973).
- 33) **村越康一, 上野高次, 大藤正雄, 黒田健昭, 大野教則** : 日本臨床, 22, 637 (1964).
- 34) **Gänshirt, H., Koss, F. W. & Morianz, K.** : Arzneimittel-Forsch., 10, 943 (1960).
- 35) **Hara, S., Tanaka, H. & Takeuchi, M.** : Chem. Pharm. Bull., 12, 626 (1964).
- 36) **Semenuk, G. & Behr, W. T.** : J. Chromatog., 21, 27 (1966).
- 37) **南場一郎, 谷口 昂, 富沢貞造, 松原藤継** : 日本小児会誌, 71, 523 (1967).
- 38) **von Gierke, E.** : Beitr. Path. Anat., 82, 497 (1929).
- 39) **垂井清一郎, 以倉友治** : 診療, 20, 580 (1967).
- 40) **Hers, H. G.** : Advances in metabolic disorders, Vol. 1, p. 1, New York, Academic Press, 1964.
- 41) **藪内百治, 豊 徹, 神尾守房** : 小児科臨床,

25. 96 (1972).
- 42) Illingworth, B. : Amer. J. Clin. Nutrit., 9, 683 (1961).
- 43) Kelley, W. N., Rosenbloom, F. M., Seegmiller, J. E. & Howell, R. R. : J. Pediat., 72, 488 (1968).
- 44) Silen, W., Mawdsley, D. L., Wenick, W. L. & Harper, H. A. : Arch. Surg., 74, 964 (1957).
- 45) 鈴木 茂 : 臨床外科, 14, 603 (1959).
- 46) Starzl, T. E., Brown, B. I., Blanchard, H. & Brettschneider, L. : Surgery, 65, 504 (1969).
- 47) Boley, S. J., Cohen, M. I. & Gliedman, M. L. : Pediatrics, 46, 929 (1970).
- 48) Folkman, J., Philippart, A., Tze, W.-J. & Crigler, J., Jr. : Surgery, 72, 306 (1972).
- 49) Clatworthy, W. : Discussion of Folkman, J., Philippart, A. Tze, W.-J. & Crigler, J., Jr. : Surgery, 72, 306 (1972).
- 50) Starzl, T. E., Putnam, C. W., Porter, K. A., Halgrimson, C. G., Corman, J., Brown, B. I., Gotlin, R. W., Rodgerson, D. O. & Greene, H. L. : Ann. Surg., 178, 525 (1973).
- 51) McDermott, W. V., Jr., Adams, R. D. & Riddel, A. G. : Ann. Surg., 140, 539 (1954).
- 52) Hubbard, T. B. : Ann. Surg., 147, 935 (1958).
- 53) 井口 潔 : 肝臓, 6, 339 (1965).
- 54) 山田武義 : 日外会誌, 71, 661 (1970).
- 55) 林 征雄, 植田浩之, 楠瀬康夫 : 日本臨床外科医会誌, 34, 286 (1973).
- 56) Jolly, P. C., Younger, R. K. & Foster, J. H. : Surg. Gyn. Obst., 121, 795 (1965).
- 57) 数野太郎 : 日本臨床, 24, 1148 (1966).
- 58) 金井 泉, 金井正光 : 臨床検査法提要, 改訂増補, 第25版, VII-59頁, 東京, 金原出版, 1969.
- 59) DePalma, R. G., Hubay, C. A. & Insull, W., Jr. : Surg. Gyn. Obst., 123, 269 (1966).
- 60) Buchwald, H. : Surgery, 58, 22 (1965).
- 61) Buchwald, H. & Varco, R. L. : Surg. Gyn. Obst., 124, 1231 (1967).
- 62) Scott, H. W., Jr., Stephenson, S. E., Jr., Hayes, C. W. & Younger, R. K. : Surg. Gyn. Obst., 125, 3 (1967).
- 63) Buchwald, H. & Varco, R. L. : Surgery, 70, 62 (1971).
- 64) Kasper, H. & Zwirner, R. : Chirurg., 45, 17 (1974).
- 65) Payne, J. H., DeWind, L. T. & Commons, R. R. : Amer. J. Surg., 106, 273 (1963).
- 66) O'Leary, J. P., Thomas W. C. & Woodward, E. R. : Amer. J. Surg., 127, 142 (1974).
- 67) Scott, H. W. : Amer. J. Surg., 123, 3 (1972).

Abstract

Based on the idea that ingested glucose might be directly available to peripheral tissues with the portal diversion around an enzymatically defective liver in patients of hepatomegaly glycogenosis, the selective diversion of the portal blood flow from the small intestine only was considered.

The technique and the effects of this operation were first examined experimentally. After the experiments, this procedure was adopted as a surgical treatment of glycogen storage disease. Experimentally the serum and the liver tissue cholesterol were measured too, because the bile acids, the metabolites of cholesterol, would also be diverted with other nutrients.

1) The superior mesenteric vein was transected just below the branching point of the inferior pancreaticoduodenal vein and the distal end of superior mesenteric vein was carefully anastomosed to the side of inferior vena cava. Thus, it was possible to divert the flow originating in the small intestine, and long term patency could also be gained.

2) After the diversion, in the glucose tolerance test, the fasting blood sugar values were higher and the higher levels lasted longer compared with those of

the pre-diversion, though the tendency of lower maximum levels was observed. Liver glycogen were significantly reduced.

Liver glycogen were reduced after the operation, morphologically and histochemically.

3) Experimentally, the selective intestinal venous diversion around the liver did not show any bad influences on the liver, either morphologically or biochemically.

4) In human patients, it was also possible to divert the blood flow selectively from the small intestine, by means of transecting the superior mesenteric vein just below the ileocolic vein, while the gastroduodenal, pancreatic, splenic and colic portions of the portal blood flow were allowed to course through the liver just as they were supposed to.

While the vessels were secured with a clamp during the procedure of end-to-side intestinal-caval anastomosis, neither splanchnic pooling nor renal congestion was observed, due to the archades in the mesenteric portal system as well as partial clamping of caval vein.

5) Procedures of the selective intestinal venous diversion were adopted for a treatment of three boys (a 9 Yr 6 Mo, a 17 Yr 10 Mo and a 1 Yr 10 Mo) with type I glycogen storage disease, so diagnosed by the staff of Pediatrics, Kanazawa University. in the postoperative examinations, the increasing levels of fasting blood sugar and the reduction of lactate, pyruvate and uric acid in the blood were observed. And the patients showed the reduction of liver size with decreasing the contents of liver glycogen. The children showed a spurt in growth with increasing physical activities and immunity to infection.

6) Following the selective intestinal venous diversion, the reductions of both fatty deposits in liver cells of dogs and the serum cholesterol of patients of glycogen storage disease were observed. Therefore, the quantitative measurements of both serum cholesterol and liver tissue cholesterol were performed periodically after the operation on dogs.

As the results, liver cholesterol contents were reduced. In cases of higher serum cholesterol prior to the diversion, serum cholesterol descended to the normal mean level, while the dogs with less serum cholesterol maintained the same levels. In some cases, the amounts of serum cholesterol fell temporarily to extreme low levels. Interesting enough, however, they returned again to about the normal mean level within a few days.

Liver tissue cholesterol were significantly reduced, too.

The selective intestinal venous diversion to the systemic circulation ameliorates the symptoms of glycogen storage disease, and the operative procedure has small surgical risk and less side-effects. It is safer as a surgical treatment of glycogen storage disease with an extremely large liver and metabolic disorders.

Furthermore, following this operation, the effect of reducing serum and liver tissue cholesterol contents was observed, so it might be possible that the procedure will be applied to hypercholesterolemia as a surgical treatment.