

## 肝循環の調節に関する研究、とくに四塩化炭素投与による慢性障害肝イスの in situ 灌流肝における肝動脈系の圧一流量の自動性調節と肝動脈系—門脈系の相互作用について

金沢大学医学部内科学第一講座(主任 武内重五郎教授)

吉 田 弘

(昭和45年8月12日受付)

本論文の要旨は1967年7月第3回日本肝臓学会総会および1970年7月第4回世界消化器病学会において発表した。

肝の生理的な機能は多岐にわたっているが、解剖学的にみても流入血管として肝動脈・門脈がありこれらが類洞を介して流出血管である肝静脈につながるという特殊な血管系を構成している。したがって肝の循環動態は他臓器のそれに比べてかなり複雑でありその解明には困難な問題が少なくない。しかし肝の諸機能が血液循環と密接な関係のあること(1)を考えれば、肝の循環動態の解明は肝の病態生理を理解するうえに重要なことといわねばならないであろう。

近年、肝における肝動脈系の自動性調節機序、すなわち肝動脈圧が変動しても一定の範囲内では肝動脈血流量を一定に保とうとする圧一流量の調節機序について関心がもたれている。正常肝ではこの肝動脈系の自動性調節機序の存在することがほぼ確実とされている。しかしその調節機序については肝動脈壁平滑筋の関与が大きい(2)~(7)ものと考えられてはいるが、なお十分明らかとはいえない。また肝における肝動脈系と門脈系との相互関係についても一定の結論に達しておらず(2)(3)(6)(9)~(16)、肝動脈あるいは門脈のいずれか一方の血流が減少すると他方の血流量が増加するような両血管系の代償作用の存在がみとめられるとの報告(13)(15)~(17)もみられるが、一方両血管系の相互の代償作用は存在しないとしている報告(2)(3)(6)(9)(18)も多い。しかし上にのべたような肝動脈系における圧一流量の調節機序および肝動脈系と門脈系との相互関係に関する報告はいずれも正常肝についての成績であり、病的ないし障害肝における肝動脈系の圧一流量の調節機序に関する報告(8)はきわめて少なく、また障害肝における肝動脈系

と門脈系との相互関係に関する報告(10)(19)~(21)も少ない。

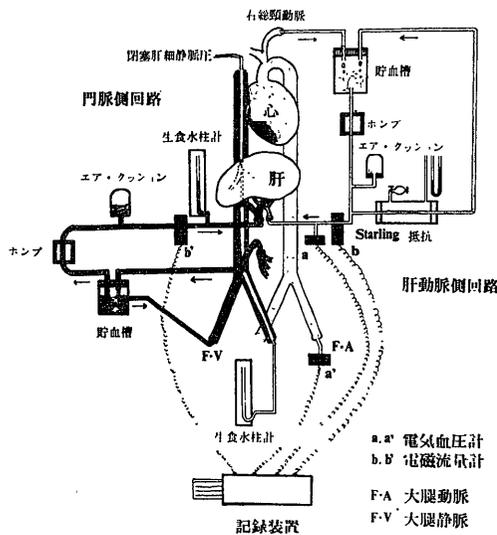
さきに著者は武内ら(8)とともに正常肝および四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)による急性障害肝を用いて、肝動脈系の圧一流量の調節機序および肝動脈系と門脈系との相互関係について観察し、正常肝・急性障害肝ともに肝動脈系に自動性調節機序の存在することを確認し、また正常肝には肝動脈系と門脈系の相互関係はほとんどみられないが、急性障害肝では門脈血管抵抗が肝動脈圧ないし血流量により有意に影響されることを報告したが、今回は CCl<sub>4</sub> による慢性障害肝を用いて肝血行動態を調べ、さきに報告した正常肝および急性障害肝での成績と比較検討することとした。

### 実験方法

対象として体重 12~19 kg (平均 15.5 kg) のイス 8頭を用いた。障害肝作成のためにイスに CCl<sub>4</sub> (1回に 50% オリーブ油溶解液として 4 ml/kg) を週 2 回胃ゾンデを用いて 16~20 週間にわたり投与した。灌流実験は最後に CCl<sub>4</sub> を投与してから約 1 週間後に行なった。灌流方法はさきに武内ら(8)が報告した方法とほぼ同様である。すなわち図 1 に示したように、門脈血は門脈—門脈の人工回路中に挿入したポンプにより定容量で灌流した。この際、ポンプ灌流前の肝動脈圧 100 mmHg のときの門脈血流量をあらかじめ記録しておき、ポンプによる灌流血流量がこれとほぼ等しくなるよう調節した。肝動脈はポンプを用いて右総頸動脈より血液を灌流し、灌流回路の by-pass に設けた Starling 抵抗によって肝動脈圧を 40 mmHg から、

Studies of the Control of Hepatic Circulation with Special Reference to the Hepatic Arterial Pressure-Flow Relationships and the Interaction between Portal Venous and Hepatic Arterial Systems in Chronically Intoxicated Dog Liver, Perfused in situ. Hiroshi Yoshida, Department of Internal Medicine (1) (Director: Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University.

図1 人工灌流装置模式図



200 mmHg まで 20~40 mmHg ごとに段階的に上昇させ、肝動脈圧の各レベルにおける肝動脈血流量・門脈圧・下大静脈圧・全身血圧を同時的に測定・記録した。また一部の試験ではレ線透視下でカテーテル（外径 1.5 mm）を左総頸静脈より肝右葉の肝静脈枝内に深く挿入して、閉塞肝細静脈圧をも同時に測定・記録した。なお各圧測定時の零点は全て肝門部とした。

各実験終了後には閉塞肝細静脈圧測定用のカテーテルが肝静脈枝に深く楔入されていることを確認した。さらに肝の一部を切除し、HE 染色および Azan 染色により肝障害の程度を組織学的に確認し、残りの肝については、生理食塩水で肝を灌流したのち油絵具で着色したアクリル樹脂を肝動脈・門脈・肝静脈よりそれぞれ適当な手圧により注入した。この際注入量は肝の断面より着色液が滲出する程度とした。樹脂注入後 50°C で 1~2 時間放置し、樹脂が十分固まったのち 10%ホルマリンで固定し、300~500 $\mu$ の厚さの連続凍結切片を作成した。脱水後ツェーデル油で透徹標本として肝内血管系の変化を立体顕微鏡で観察し、また一部では肝実質を塩酸で溶かして鋳型標本を作成し同様に立体顕微鏡で観察した。

肝の両血管系における血管抵抗はそれぞれつぎのように計算した。すなわち、

$$\text{肝動脈血管抵抗 (mmHg/ml/min/100 g 肝)} = \frac{\text{肝動脈圧 (mmHg)}}{\text{肝動脈血流量 (ml/min/100g 肝)}}$$

$$\text{門脈血管抵抗 (mmHg/ml/min/100 g 肝)} = \frac{\text{門脈圧 (mmHg)} - \text{下大静脈圧 (mmHg)}}{\text{門脈血流量 (ml/min/100g 肝)}}$$

おのおのの実験における実験成績の比較を容易にするために肝動脈圧を 100 mmHg としたときの肝動脈

血流量・門脈血流量・門脈圧・閉塞肝細静脈圧・肝動脈血管抵抗・門脈血管抵抗をそれぞれの基準値とした。

なお対照としては、さきに著者が武内ら<sup>8)</sup>とともに同様な実験条件下（実験 2）で行なった正常肝での成績にさらに 2 例を加えたものおよび急性障害肝での成績を用いた。なお本文中の数値はすべて平均値 $\pm$ 標準誤差 (SE) として表現した。

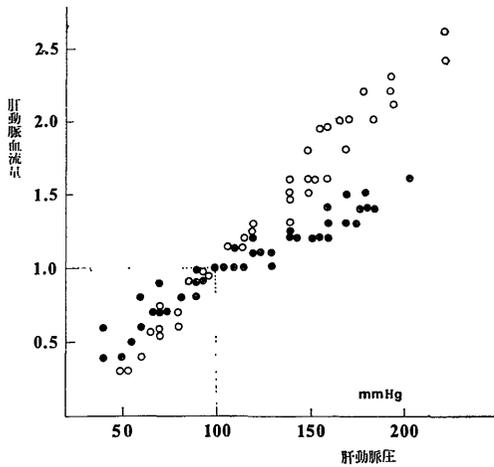
## 成 績

組織および合成樹脂標本所見: CCl<sub>4</sub> による 8 例の障害肝の組織所見は、全例で明らかな線維増生および各線維間の結合がみられ、2 例では明らかな再生結節がみとめられた（図 2）。注入した合成樹脂は肝動脈・門脈では直径約 50 $\mu$ の分枝にまで流入し、肝静脈では約 100 $\mu$ の分枝まで流入した。この樹脂標本で観察した肝内血管系の変化は、全例ともに肝動脈枝の軽度拡大、肝動脈枝および門脈枝の屈曲・蛇行、さらに直径 100 $\mu$ 前後の肝動脈枝と門脈枝との吻合がみとめられた（図 3）。一方対照に行なった正常肝では直径 50 $\mu$ 前後の肝動脈枝—門脈枝吻合がごく少数みられるにすぎなかった（図 4）。肝動脈枝—肝静脈枝および門脈枝—肝静脈枝吻合の存在は証明しえなかった。

肝動脈圧と肝動脈血流量との相関: 慢性障害肝での肝動脈基準血流量は 36.1 $\pm$ 3.9 (ml/min/100g 肝) であり（表 1）、正常肝 (44.9 $\pm$ 2.2)・急性障害肝 (48.3 $\pm$ 3.1) での成績と比較しても有意の差はみとめられなかった。図 5 は慢性障害肝 7 例について肝動脈圧変動の際の肝動脈血流量の変動を基準血流量と対比させて図示したものである。なお図中の●印は正常肝のうち自動性調節機序のみられた 5 例 (Nos. 1・2・3・4・5) での成績を比較対照のため同時に記入したものである。図のように慢性障害肝では肝動脈の圧—流量曲線は圧軸に対して凸となるようなゆるい曲線状を呈するか、あるいは直線状を呈しているが、一方正常肝では肝動脈圧のおよそ 80 から 160 mmHg の範囲では圧軸に対して凹となるようなゆるい曲線状を呈している。すなわち慢性障害肝では肝動脈血流量の増加度は肝動脈圧の上昇度に比例するか、またはそれよりも大であるが、正常肝では血流量の増加度は圧の上昇に比

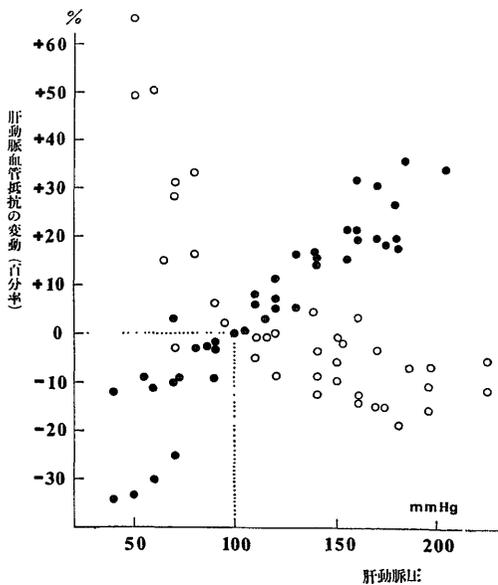
べて僅少である。このことを血管抵抗の点からみると図 6 に示したように慢性障害肝では圧が上昇しても血

図5 肝動脈と肝動脈血流量との関係



慢性肝障害 7 例, 正常肝 5 例  
(○: 障害肝, ●: 正常肝)

図6 肝動脈圧と肝動脈血管抵抗との相関



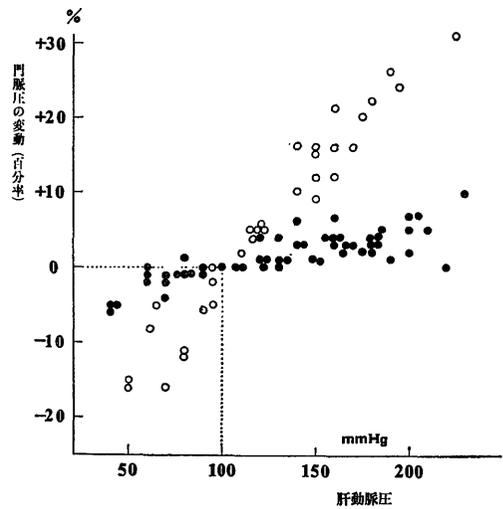
慢性障害肝 7 例, 正常肝 5 例  
(○: 障害肝, ●: 正常肝)

管抵抗がほぼ不変であく、または圧の上昇につれて血管抵抗が減少しているが、正常肝では圧の上昇につれて血管抵抗が増大しているのが知られる。(急性障害肝における肝動脈系の圧-流量曲線および圧-血管抵抗曲線は正常肝のそれぞれとほぼ同様な結果であった<sup>8)</sup>).

肝動脈圧の門脈血管抵抗におよぼす影響: 慢性障害

肝での門脈基準血圧は  $17.8 \pm 1.5$  (mmHg) であり (表 1), 正常肝 ( $9.5 \pm 0.4$ )・急性障害肝 ( $10.9 \pm 1.0$ ) と比べると明らかに高い ( $p < 0.01$ ). 慢性障害肝の中でも再生結節のみられた 2 例 (Nos. 6・7) では結節のみられない他の 4 例に比べて門脈圧がより高い傾向を示している. この際慢性障害肝での門脈基準血流量は  $38.5 \pm 5.9$  (ml/min/100g 肝) であり (表 1), これは正常肝 ( $41.7 \pm 1.2$ )・急性障害肝 ( $37.7 \pm 1.7$ ) と比較しても推計学的に有意の差はみとめられなかった. 以上からも判るように、慢性障害肝での門脈基準血管抵抗 ( $0.457 \pm 0.091$  mmHg/ml/min/100g 肝) (表 1) は、正常肝 ( $0.174 \pm 0.011$ )・急性障害肝 ( $0.213 \pm 0.030$ ) でのそれに比べて明らかに大きい ( $p < 0.05$ ). 図 7 は慢性障害肝 6 例における肝動脈圧変動に伴う門脈圧の変動を門脈基準血圧に対する百分率として示したものである (図中の●印は正常肝での同様な実験の成績を記入したものである). 肝動脈圧を 80 から 160 mmHg に上昇させたときの門脈圧の上昇率をみると、

図7 肝動脈圧の門脈圧におよぼす影響



慢性障害肝 6 例, 正常肝 7 例  
(○: 障害肝, ●: 正常肝)

慢性障害肝では  $28.5 \pm 1.1\%$  であり、これは同様な実験条件下での正常肝 ( $4.7 \pm 0.4$ ) および急性障害肝 ( $19.2 \pm 2.1$ )<sup>8)</sup> のいずれにみられたものよりも有意に大きかった ( $p < 0.01$ ). またこの際の門脈血管抵抗の増加率をみても、慢性障害肝では  $33.6 \pm 0.9\%$  であり、正常肝 ( $6.5 \pm 0.6$ ) および急性障害肝 ( $23.4 \pm 3.8$ )<sup>8)</sup> のいずれよりも有意に大きい ( $p < 0.05$ ).

門脈血流を一過性に遮断した際の肝動脈血管抵抗の

表 1. 肝動脈, 門脈の基準血流量, 基準血圧および基準血管抵抗

イ	No.	体 重 Kg	肝 重 量 g	平 均 全身血圧 mmHg	肝 動 脈 基 準 血 流 量 ml/min/100g 肝	肝 動 脈 基 準 血 管 抵 抗 mmHg/ml/min /100g 肝	門 脈 基 準 血 壓 mmHg	門 脈 基 準 血 流 量 ml/min/100g 肝	門 脈 基 準 血 管 抵 抗 mmHg/ml/min /100g 肝	基 準 閉 塞 肝 細 静 脈 圧 mmHg	下 大 静 脈 mmHg
慢性障害肝	1	15	360	100	25.0	4.00	16.1	31.0	0.442	14.7	2.4
	2	17	420	90	54.4	1.84	14.8	56.0	0.218	—	2.6
	3	18	430	100	30.4	3.29	18.1	58.1	0.274	16.9	2.2
	4	19	480	90	31.3	3.19	—	—	—	—	2.5
	5	12	310	80	42.6	2.35	—	—	—	—	2.3
	6	16	360	90	41.2	2.43	23.5	27.5	0.778	—	2.1
	7	15	320	90	28.0	3.57	20.2	26.5	0.668	16.2	2.5
	8	12	250	80	—	—	14.1	32.0	0.359	11.4	2.6
平 均		15.5	366	90	36.1±3.9	2.95±0.29	17.8±1.5	38.5±5.9	0.457±0.091	14.8±1.2	2.4±0.1
正 常 肝	1	12	360	110	42.5	2.35	11.0	41.7	0.178	—	3.6
	2	16	350	70	38.9	2.57	9.1	40.5	0.165	—	2.4
	3	20	700	90	56.7	1.76	8.2	48.1	0.123	—	2.3
	4	14	410	80	45.3	2.21	8.6	41.0	0.163	—	1.9
	5	15	500	90	41.4	2.42	9.7	42.3	0.180	—	2.1
	6	16	400	80	42.5	2.35	10.0	39.0	0.197	—	2.3
	7	17	550	86	46.7	2.14	10.2	39.0	0.210	—	2.0
平 均		15.7	467	86.6	44.9±2.2	2.26±0.10	9.5±0.4	41.7±1.2	0.174±0.011	—	2.4±0.2
急 性 障 害 肝 平 均		15.6	466	71	48.3±3.1	2.10±0.11	10.9±1.0	37.7±1.7	0.213±0.03	—	2.9±0.3

変動 (表 2): 4 例 (Nos. 1・3・6・7) で門脈血流を門脈—門脈の回路の部分で一過性に遮断し、その前後での肝動脈血管抵抗の変化を調べた。慢性障害肝では門脈血流遮断により肝動脈血管抵抗は  $2.4 \pm 2.4\%$  減少した。これをさきに武内ら<sup>8)</sup>の報告した正常肝 ( $1.9 \pm 0.6$ )・急性障害肝 ( $2.0 \pm 1.2$ )<sup>8)</sup>と比較しても推計学的に有意の差はみられなかった。したがって慢性障害肝でも正常肝や急性障害肝と同様に門脈系が肝動脈系へおよぼす影響はごく僅少であることが知られた。図 8 はその実験例である。

門脈圧と閉塞肝細静脈圧との関係: 4 例 (Nos. 1・3・7・9) で閉塞肝細静脈圧を測定した。この 4 例での門脈基準血圧は  $17.1 \pm 1.3$  (mmHg) であり、基準閉塞肝細静脈は  $14.8 \pm 1.2$  であった。門脈圧は閉塞肝細静脈圧よりもやや高くその圧差は  $2.3 \pm 0.7$  mmHg であり、肝動脈圧上昇に伴ない門脈圧と閉塞肝細静脈圧とは相関して上昇した (図 9,  $r = +0.804$ ,  $p < 0.01$ )。図 10 は肝動脈圧変動にさいしての肝動脈血流量、門脈圧、門脈血流量、閉塞肝細静脈圧、全身血圧ならびに下大静脈圧の変動を記録した実験例である。

図 9 肝脈動圧の変動に伴ない門脈圧および閉塞肝細静脈圧の変動

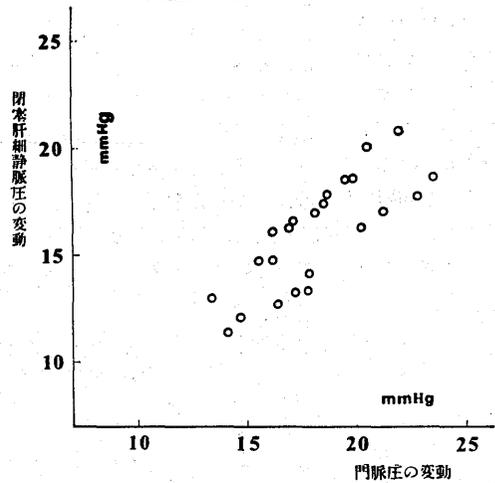
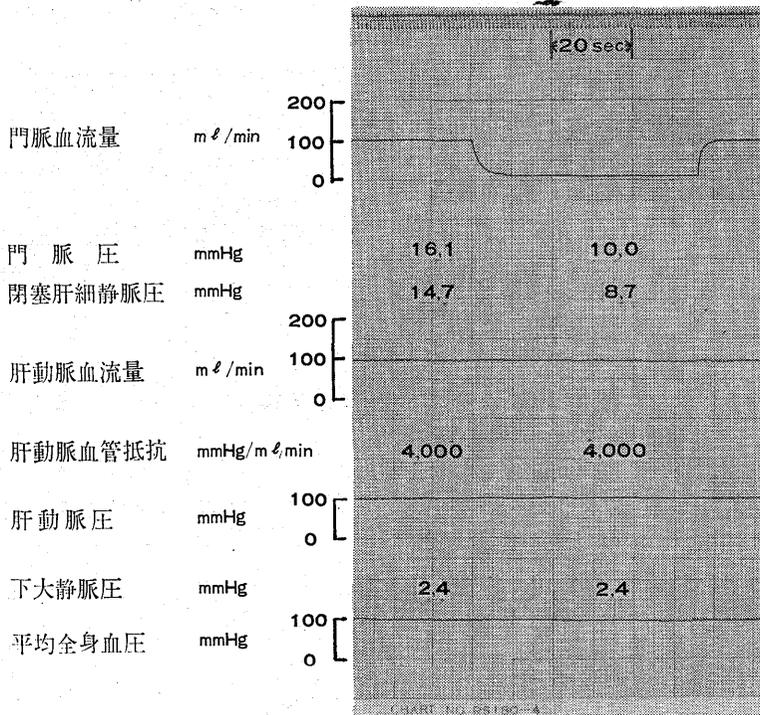


図 8 門脈血流を一過性に遮断したさいの肝動脈圧、肝動脈血流量、全身血圧および下大静脈圧の変動



イヌ No. 1, 肝重量 360 g.

考 察

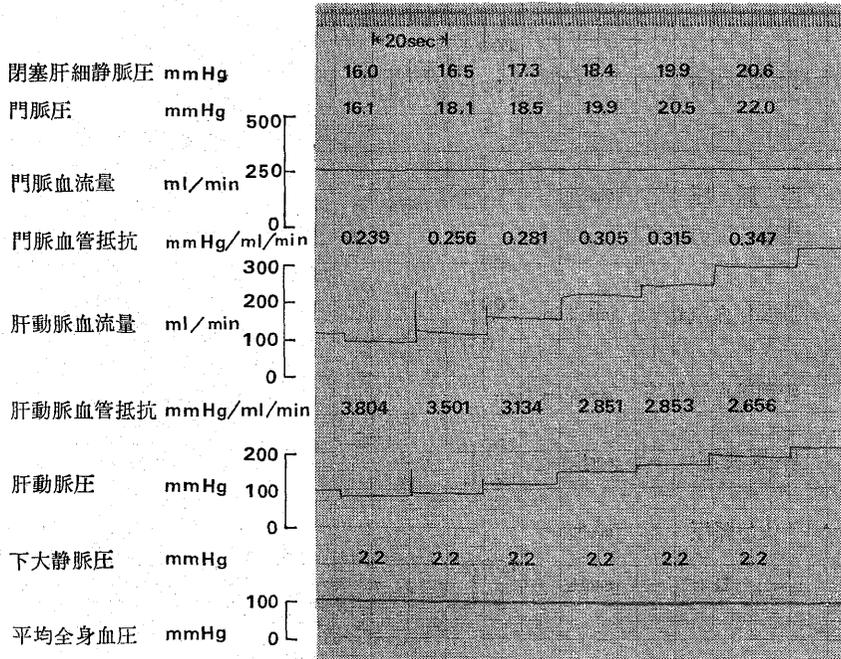
著者は慢性障害肝の肝内血管系の変化を合成樹脂標本を用いて観察したが、イヌでは正常肝においても肝小葉内の肝動脈枝—門脈枝間の吻合の存在することが知られており<sup>22)</sup>、今回の合成樹脂標本でみられた慢性障害肝での肝動脈枝—門脈枝吻合が果して病的なものか否かが問題になろう。しかし正常肝での吻合はごく少数であり、しかも直径 50 μ 前後の細血管にみられるにすぎないとされている<sup>22)</sup><sup>23)</sup>。著者の今回の合成樹

脂注入標本による観察でも正常肝では 50μ 前後の太さの肝動脈枝—門脈枝吻合がごく少数みとめられたにすぎなかった。一方慢性障害肝では肝動脈枝—門脈枝吻合は正常肝よりも明らかに多く、しかも 100 μ 前後の太さの血管にまで吻合がみとめられている。以上より、今回の慢性障害肝では正常肝にはみられないような肝動脈枝と門脈枝との交通が生じていたことは明らかである。一方硬変肝においてよくみられるとされている門脈—肝静脈吻合<sup>24)</sup><sup>25)</sup>あるいは肝動脈—肝静脈吻合<sup>24)</sup>の存在は証明されなかったが、これは合成樹脂

表 2. 門脈血流の一過性遮断前および後における門脈圧、閉塞肝細静脈圧、肝動脈圧および肝動脈血流量の変動；肝動脈圧は 100 mmHg に調節。

イヌ No.	門 脈 圧 (mmHg)			肝 動 脈 圧 (mmHg)			肝動脈血流量 (ml/min/100g肝)			肝動脈血管抵抗 (mmHg/ml/min/100g肝)			閉塞肝細静脈圧 (mmHg)		
	前	後	差	前	後	差	前	後	差	前	後	差	前	後	差
1	16.1	10.0	- 6.1	100	100	0	25.0	25.0	0	4.00	4.00	0	14.7	8.7	-6.0
3	18.1	11.9	- 6.2	100	100	0	30.4	30.4	0	3.29	3.29	0	16.9	10.1	-6.8
6	23.5	13.2	-10.3	100	100	0	41.2	41.2	0	2.43	2.43	0	/	/	/
7	20.2	13.1	- 7.1	100	100	0	28.0	31.0	+3.0	3.57	3.23	-0.34	16.2	10.4	-5.8

図10 肝動脈圧変動にさいする肝動脈血流量、門脈圧、閉塞肝細静脈圧、全身血圧および下大静脈圧の変動



(イヌ No. 3, 肝重量 430g)

注入標本では細い血管の解析が必ずしも十分でない<sup>24)26)</sup>ためによるものとも考えられ、これらの細枝間の吻合の存在も完全には否定しえないであろう。

肝動脈系の肝一流量の相関については正常肝ですら多くの報告<sup>2)・8)17)18)27)・29)</sup>があり、Torrance<sup>4)</sup>、Hanson<sup>ら</sup><sup>2)3)27)</sup>、武内<sup>ら</sup><sup>8)</sup>は正常イヌの肝を *in situ* で灌流し肝動脈系に自動性調節機序の存在することを証明している。しかし障害肝における肝一流量の相関については CCl<sub>4</sub> によるイヌの急性障害肝においてもなお肝動脈系に自動性調節機序の存在することを証明した武内<sup>ら</sup><sup>8)</sup> のさきの成績のほかには報告が見当たらないようである。

今回著者はさらに CCl<sub>4</sub> により作成した上記のようなイヌの慢性障害肝をできるだけ生理的に近い条件下で灌流し肝動脈の肝一流量の相関について検討した。この際肝血流量に対する神経性因子の影響を除外するために肝門部の神経線維を外科的に切除した。また門脈血は定容量で灌流し内臓血管抵抗など肝前性因子の門脈血流量におよぼす影響を除外した。肝とくにイヌ肝の灌流実験に際しては、しばしば *out-flow block* すなわちチアノーゼを伴う著明な肝腫脹や血管抵抗の増大をもたらすような現象のおこることが知られているが、著者の実験中にはこのような現象をおこした例は1例もみられなかった。このような実験条件下でえられた著者の成績では、慢性障害肝の肝動脈基準血流量の平均は正常肝・急性障害肝のそれぞれと比較するとやや少ないが、推計学的に有意の差はみられなかった。

肝動脈系の自動性調節機序の存在は正常肝においてはほぼ確実であり<sup>2)・4)6)8)27)</sup>、その機序については現在までに肝類洞の括約筋の作用<sup>5)30)</sup>、組織圧の変動にもとづく血管抵抗の受動的変化<sup>5)29)</sup> および肝細動脈血管壁平滑筋の能動的筋性反応<sup>2)・8)</sup> などの諸説があるが、武内<sup>ら</sup><sup>8)</sup> がさきに報告したように CCl<sub>4</sub> により著明な肝細胞壊死があり類洞の乱れている急性障害肝においてもなお肝動脈系の自動性調節機序の存在しうる点からみて類洞の括約筋の働きが自動性調節機序の大きな因子とは考えにくく、また肝組織圧の関与も考えられない点などから、肝動脈系の自動性調節機序は肝動脈壁平滑筋の能動的性状によるところが大きいものと思われる。

さて、今回の慢性障害肝で肝動脈圧と肝動脈血流量との相関をみると、肝動脈圧の上昇につれて肝動脈血流量は圧の上昇度に比例して、あるいはそれ以上に増加した。このことを肝動脈圧と肝動脈血管抵抗との関係でみると、肝動脈圧が上昇した際肝動脈血管抵抗は

不変ないし減少しているのが知られる。一方さきに武内<sup>ら</sup><sup>8)</sup> の報告した正常肝および急性障害肝での成績では、慢性障害肝とは異なり肝動脈圧の上昇につれて肝動脈血管抵抗も増加している。すなわち、慢性障害肝においては正常肝や急性障害肝にみられたような肝動脈系の自動性調節機序が失われていたことになる。この自動性調節機序のみられなかった理由は明らかではないが、少なくとも実験条件などの人為的理由によるものとは考えられない。何故ならば同様な実験条件下で行なった正常肝・急性障害肝の灌流実験では自動性調節機序の存在がみとめられているからである。また慢性障害肝にみられた類洞の乱れは急性障害肝でも著明にみられるのに、急性障害肝では自動性調節機序がなお保たれ、慢性障害肝では調節機序が失われていることより類洞括約筋の関与も考えにくい。さらに、慢性障害肝では肝動脈圧上昇の際、門脈圧・閉塞肝静脈圧が正常肝よりもむしろ上昇している点などから自動性調節機序の消失に肝組織圧の態度が関与しているとも考えられない。Hanson<sup>ら</sup><sup>2)3)</sup>、武内<sup>ら</sup><sup>8)</sup> により報告されているように正常肝での自動性調節機序が主として肝細動脈壁平滑筋の能動的性状にもとづくものと考えからみても、自動性調節機序の消失には肝動脈壁反応性低下・動静脈吻合などの肝内血管系の機能的ならびに解剖学的変化の関与が大きいように思われる。すなわち、自動性調節機序の消失した理由として、肝動脈圧が上昇するにつれて、抵抗血管として重要な役割をなしている肝動脈枝末端部<sup>3)</sup> を *by-pass* して、血管抵抗の比較的少ない肝動脈枝—門脈枝吻合を通り門脈へ直接流入（肝動脈枝—肝静脈枝吻合を通じての肝静脈への直接流入も否定できない）する肝動脈血流の割合が増加してくることが考えられる。このように慢性障害肝においては肝動脈圧上昇度よりも肝動脈血流量の増加度が大きいこと、いいかえれば肝動脈系の自動性調節機序のみられない原因として肝動脈枝—門脈枝吻合による肝動脈血流の門脈への流出が1つの因子として関与しているのであろう。さらに、慢性障害肝では合成樹脂標本にみられるように肝動脈枝の屈曲・蛇行および CCl<sub>4</sub> の反復投与による血管壁の直接的障害<sup>31)</sup> などのために、肝細動脈が正常とは異なった反応を呈することも推定され、この肝細動脈の反応性の変化も自動性調節機序消失の一因として考えられる。いずれの理由によってもこの自動性調節機序の消失は慢性障害肝での肝内血行動態の異常を反映したものであり、慢性障害肝における肝循環動態を考える際、このことを常に考慮する必要がある。

肝動脈系と門脈系との相互関係については、正常肝

では多くの報告がなされているが未だ一定の結論に達していない<sup>2)3)5)6)9)–16)</sup>。しかしこの点については武内ら<sup>8)</sup>がすでに正常肝では両血管の相互関係はほとんどみられないが、急性障害肝では門脈血管抵抗が肝動脈圧・血流量に影響されることを報告している。慢性障害肝における肝動脈系と門脈系との相互関係については、古く Herrich<sup>19)</sup>、Dock<sup>20)</sup>が剖検硬変肝を生理食塩水または油で灌流した成績を含め<sup>2)</sup>、3の報告<sup>21)</sup>がなされているが、慢性肝疾患における門脈圧亢進の成因とも関連してさらに生理的条件下における実験成績の検討がのぞまれる。肝硬変症では周知のごとく門脈圧亢進をきたすことが知られており、その成因には、類洞を含めた肝静脈枝の閉塞<sup>32)33)</sup>、肝内門脈枝の閉塞<sup>34)</sup>肝動脈圧の門脈圧への直接的伝達<sup>19)24)</sup>、などの関与が示唆されている。今回た慢性障害肝の成績では門脈基準血圧は正常肝・急性障害肝よりも明らかに高く、未だ硬変に至らない時期の慢性障害肝でもすでに門脈圧亢進をきたすものと考えられた。Warrenら<sup>35)</sup>、上垣<sup>36)</sup>も CCl<sub>4</sub> 長期投与イヌでは門脈圧・閉塞肝細静脈圧の亢進をみることを報告している。この際の門脈圧亢進の原因としては、著者の実験において肝動脈をおよそ 40 mmHg にまで低下させ肝動脈系の影響を最少にした場合にもなお門脈圧が正常肝にくらべて高い(慢性障害肝 13.2±0.5, 正常肝 9.0±1.7, p<0.05)ことからみて、門脈圧の亢進には肝内静脈系(門脈—類洞—肝静脈)の狭窄が一次的に参与していると考えられる。さらに、さきにも述べたように、慢性障害肝では肝動脈圧ないし血流量の変動が門脈圧・門脈血管抵抗におよぼす影響は正常肝・急性障害肝でのそれらに比べて有意に大きく、門脈圧が肝動脈圧ないし血流量によってもかなり影響されることも明らかである(図7)。その詳細な機序は明確ではないが、肝動脈圧上昇に伴う門脈圧上昇の際に閉塞肝細静脈圧も同時に上昇していたことから、動脈圧上昇の際の門脈圧亢進は肝類洞前部の門脈枝の圧迫・狭窄によるものではなく、類洞もしくは類洞後部の肝静脈枝における血流障害<sup>32)33)37)</sup>によるところが大きいと思われる。正常肝の肝類洞では、その内部の豊富な吻合などの構造からみても、類洞内に流入する血流量が増減した際にも類洞内圧がほぼ一定に保たれるような機序の存在<sup>37)</sup>することが考えられるが、障害肝では類洞・肝静脈枝などの変形・狭窄のため、類洞でのこのような緩衝作用が正常肝に比べて減弱しているために、肝動脈より類洞内への流入血流量が増加した際に、類洞圧の上昇ひいては門脈圧の上昇をきたすことが考えられる。また、Herrick<sup>19)</sup>がすでに指摘したように肝動脈圧

が肝動脈枝—門脈枝吻合を通じて直接伝達されるために門脈圧亢進をきたすとの可能性も考えられるが、いずれの因子がより重要な役割を果たすかについては今回の実験からは断定しえなかった。しかしいずれの機序によっても、慢性障害肝での門脈圧亢進には、一次的な静脈系の変形・狭窄とともに肝動脈圧ないし血流量の影響が大きいことが、生理的な灌流実験でも確認されたことになる。

## 結 論

1. 四塩化炭素を連続投与したイヌの肝 8 例を用い、*in situ* で自己血液により人工的に灌流して、肝動脈系における圧—流量の相関および肝動脈系と門脈系との相互作用についてしらべ、さきに武内らの報告した正常肝および急性障害肝の実験成績と比較検討した。また慢性障害における門脈圧亢進の原因についても検討した。

2. これらの障害肝の組織所見は全例に高度の線維増生がみられ、一部の例では再生結節の形成もみとめられた。肝内血管の合成樹脂注入標本の観察では全例に肝動脈枝の軽度拡大および直径 100 $\mu$  前後の肝動脈枝と門脈枝との吻合がみられた。

3. 肝動脈圧を40から 200mmHg の範囲で 29~30 mmHg ごとに段階的に上昇させ、肝動脈圧変動に対する肝動脈血流量の変動を観察した。慢性障害肝においては肝動脈圧上昇に対する肝動脈血流量の増加度は、肝動脈圧が上昇しても不変もしくは圧の上昇度に比して大であった。すなわち、肝動脈圧が上昇するにつれて肝動脈血管抵抗は不変もしくは減少した。このことは正常肝および急性障害肝にみとめられた肝動脈系における圧—流量の自動性調節機序が失われていることを示している。この自動性調節機序の消失には、肝動脈壁平滑筋の反応性低下や肝内動静脈の吻合を通じての肝動脈血流の shunt の関与が推測された。

4. 慢性障害肝の門脈基準血圧は正常肝・急性障害肝のいずれよりも推計学的に有意に高く、一方門脈血流量は三者いずれの間にも有意の差はみられなかった。このことから、慢性障害肝での門脈血管抵抗の増大が明らかであった。

5. 肝動脈圧の変動に対する門脈圧変動をも観察した。慢性障害肝においては肝動脈圧を80から 160 mm Hg に上昇させると門脈圧は 28.5±1.1% 増加した。これは同様な実験条件下での正常肝・急性障害肝の成績と比較すると推計学的に有意に大きかった。

6. 肝動脈圧上昇に伴う門脈圧上昇の際、閉塞肝細静脈圧も門脈圧と相関して増加した。

7. 以上から、慢性障害肝の門脈圧亢進には静脈系の一次的な変形・狭窄とともに肝動脈系の関与が大きいことが確認された。その機序としては肝類洞～肝静脈枝の変形・狭窄や肝動脈圧の門脈への直接的伝達が可能性として考えられた。

稿を終るにあたり、終始ご指導、ご校閲をいただいた恩師武内重五郎教授に深謝します。あわせて懇切なご助言をいただいた高田昭助教授に感謝し、また実験にご協力下さった教室内各位に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Brauer, R. W. : *Physiol. Rev.*, **43**, 115 (1963).
- 2) Hanson, K. M. : *Circ. Res.*, **15** (suppl. 1), 222 (1964).
- 3) Hanson, K. M. & Johnson, P. G. : *Amer. J. Physiol.*, **211**, 712 (1966).
- 4) Torrance, H. B. : *J. Physiol.*, **158**, 39 (1961).
- 5) Condon, R. E., Chapman, N. D., Nyhus, L. M. & Harkins, H. N. : *Amer. J. Physiol.*, **202**, 1090 (1962).
- 6) Takeuchi, J., Kitagawa, T., Kubo, T., Murai, I. & Tone, T. : *Jap. Heart. J.*, **6**, 168 (1966).
- 7) Messmer, K., Brendel, W., Devens, K., Reulen, H. J. & Kraemer, M. : *Pflügers Arch. Physiol.*, **289**, 75 (1966).
- 8) Takeuchi, J., Kubo, T., Tone, T., Takada, A., Kitagawa, T. & Yoshida, H. : *J. Appl. Physiol.*, **27**, 77 (1969).
- 9) Condon, R. E., Nyhus, L. M., Chapman, N. D. & Harkins, H. N. : *Gastroenterology*, **43**, 547 (1962).
- 10) Bollman, J. L., Khatlab, M., Thors, R. & Grindley, J. H. : *Arch. Surg.*, **66**, 562 (1953).
- 11) Ginsburg, M. & Grayson, J. : *J. Physiol.*, **123**, 574 (1954).
- 12) Macleod, J. J. R. & Pearce, R. G. : *Amer. J. Physiol.* **25**, 87 (1914).
- 13) Burton-Opitz, R. : *J. Exp. Physiol.* **4**, 93 (1911).
- 14) Bollman, J. L. & Grindley, J. H. : *Gastroenterology*, **25**, 532 (1953).
- 15) Bauer, W., Dale, H. H., Poulson, L. T. & Richards, D. W. : *J. Physiol.*, **74**, 343 (1932).
- 16) Cohn, R. & Kountz, S. : *Amer. J. Physiol.*, **205**, 1260 (1963).
- 17) Grayson, J. & Meudel, M. : *Physiology of the splanchnic circulation*, P. 63, Edward, Arnold, Ltd., 1965.
- 18) Shoemaker, C. P., Jr. : *Circ. Res.*, **15**, 216 (1964).
- 19) Herrick, F. C. : *J. Exp. Med.*, **9**, 93 (1907).
- 20) Dock, W. : *New Eng. J. Med.*, **236**, 773 (1947).
- 21) Ferguson, D. J. : *Ann. Surg.*, **158**, 383 (1963).
- 22) Wakim, K. G. & Mann, F. C. : *Anat. Rec.*, **82**, 233 (1942).
- 23) Mall, F. P. : *Amer. J. Anat.*, **5**, 227 (1906).
- 24) Popper, H., Elias, H. & Petty, D. E. : *Amer. J. Clin. Path.*, **22**, 717 (1952).
- 25) Moschowitz, E. : *Arch. Path.*, **45**, 187 (1948).
- 26) 沢江源四郎 : *日消誌*, **65**, 147 (1968).
- 27) Hanson, K. M. & Johnson, P. C. : *Physiologist*, **6**, 197 (1963).
- 28) Bauerisen, E., Lutz, J., Ohnhaus, E. E. & Peiper, U. : *Pflügers Arch. Physiol.*, **289**, 246 (1966).
- 29) Brauer, R. W. : *Circ. Res.*, **15** (Suppl. 1), 213 (1964).
- 30) Knisely, M. H., Harding, F. & Debacker, H. : *Science*, **125**, 1623 (1957).
- 31) Wakim, K. G. & Mann, F. C. : *Arch. path.*, **33**, 198 (1942).
- 32) Kely, R. H., Baggenstoss, A. H. & Butt, H. R. : *Gastroenterology*, **15**, 285 (1950).
- 33) Mann, J. D., Wakim, K. G. & Baggenstoss, A. H. : *Gastroenterology*, **25**, 540 (1953).
- 34) McIndoe, A. H. : *Arch. Path.*, **5**, 23 (1928).
- 35) Warren, W. D. & Restrepo, J. E. : *Surg. Gynec. & Obst.*, **114**, 563 (1962).
- 36) 上垣 宏 : *福岡医誌*, **50**, 1059 (1959).
- 37) Anderson, R. P. & Wolfman, E. F., JR. : *Calif. Med.* **111**, 25 (1969).

## Abstract

A chronically damaged (with CCl<sub>4</sub>) dog liver was perfused in situ in order to study 1) pressure-flow relations in the hepatic artery system and 2) the interaction between hepatic artery and portal vein system. Data on the normal and the acutely intoxicated (with CCl<sub>4</sub>) livers were included with a view to comparison

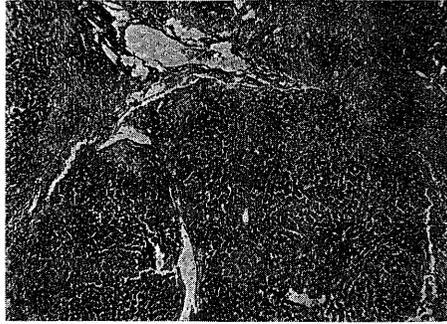
and contrast.

To induce the chronic liver damage,  $\text{CCl}_4$  was given to the animal repeatedly for 16–20 weeks. Microscopic and acrylic resin cast studies of these livers revealed extensive fibrosis with active mesenchymal proliferation, distortion of hepatic architecture and increased intercommunication of hepatic artery (HA) and portal vein (PV) branches. In these livers, hepatic artery flow (HAF) was increased proportionately or more than the rise in hepatic artery pressure (HAP), i. e., autoregulation was not observed, whereas normal and acutely damaged livers revealed autoregulation, as previously reported. Portal vein pressure (PVP) in the chronically damaged liver ( $17.8 \pm \text{SE } 1.5$  mmHg at HAP of 100 mmHg, in 6 exp.) was significantly higher than those in the normal ( $9.5 \pm \text{SE } 0.4$  mmHg, in 7 exp.) and the acutely damaged ( $10.9 \pm \text{SE } 1.0$  mmHg, in 5 exp.) livers, while the average rates of portal vein flow (PVF) in these 3 groups were not significantly different. PVP in the chronically damaged liver varied directly with HAP at a constant PVF. A mean increase of PVP with a rise of HAP from 80 to 160 mmHg in this chronically damaged liver ( $28.5 \pm \text{SE } 1.1\%$ ) was significantly greater compared with that in the acutely damaged liver ( $19.2 \pm \text{SE } 2.1\%$ ). PVP in the normal liver was not virtually changed by alterations of HAP. Wedged hepatic vein pressure correlated well with PVP ( $\gamma = +0.80$ ,  $p < 0.01$ ).

It appeared that the disappearance of autoregulation in the chronically damaged liver reflected the impaired (hepatic arterial) vascular response to the pressure change and, to some extent, the shunting of arterial blood away from terminal portions of arterioles through HA-PV communication. The increased PVP in the chronically damaged liver, which varied directly with HAP, could be explained by the distorted hepatic architecture with the disarranged lobular sinusoids, although a direct transfer of HAP to PVP through the increased HA-PV communication also played a role for the increased PVP.

---

図2 四塩化炭素反復投与イヌの肝組織図



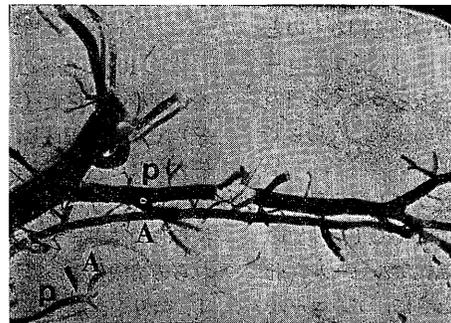
Azan 染色 ×50  
線維増生と結節の一部がみられる。

図3 合成樹脂注入透徹標本



×16 障害肝  
肝動脈(A)と門脈(P)の吻合(矢印)  
肝動脈と門脈との吻合が散見され、100 μ 前後の太さの血管での吻合もみられる。

図4 合成樹脂注入透徹標本



×16 正常肝  
肝動脈(A), 門脈(P)  
比較的太い血管では肝動脈と門脈との吻合はみられないが、門脈枝の末梢部において、門脈より注入した色素と肝動脈より注入した色素との混合がみとめられる(矢印)。