

肝 血 流

肝循環——とくに門脈圧亢進について

芝山雄老*

肝臓の血管系におけるどのような器質的あるいは機能的变化が門脈圧を上昇させるのかという問題を演者らの実験的研究を中心にして解説する。門脈圧は門脈血流量および肝血管抵抗のいずれかまたは両者が増大することによって上昇する。門脈圧亢進を惹起する代表的疾患は肝硬変であるが、この場合には門脈血流量は正常かまたは減少している。したがって、肝硬変の場合の門脈圧亢進は門脈血管抵抗の増大によって起こると考えられる。しかし、肝内のどの部位の血管抵抗が増大しているのかは良く分かっていなかった。そこで、演者はラットに種々の肝硬変や肝線維症を作り、門脈循環の要所、肝門部門脈、終末門脈枝、終末肝静脈枝および肝静脈開口部の下大静脈の血圧を測定し、肝内の血圧勾配の変化からどの部位の血管抵抗が増大しているのかを調べた。

四塩化炭素肝硬変およびコリン欠乏性肝硬変では肝門部門脈および終末門脈枝の血圧は著明に上昇していたが、終末肝静脈枝および肝静脈開口部下大静脈の血圧は正常と大差なかった。そして、肝門部門脈と終末門脈枝とのあいだ（肝内門脈）および終末門脈枝と終末肝静脈枝とのあいだ（類洞）の血圧下降は正常に比して著明に増大していたが、終末肝静脈枝と肝静脈開口部下大静脈とのあいだ（肝内肝静脈）のそれは正常と大差なかった^{1,2)}。この事実は肝硬変の門脈圧亢進の原因は肝内門脈および類洞の血管抵抗増大であり、肝内肝静脈にはその原因は存在しないことを示している。

次に、肝内門脈の血管抵抗増大をもたらす形態学的変化を明らかにするために、ラットをリトコ

ール酸含有飼料で飼育して門脈域に選択的に線維化を生じさせ、これの肝内血圧勾配を調べてみた。その結果、門脈圧は著明に上昇していたが、終末門脈枝、終末肝静脈枝および下大静脈の血圧は正常と大差なかった³⁾。これはリトコール酸肝線維症の門脈圧亢進の原因は肝内門脈の血管抵抗増大であり、この血管抵抗増大は門脈枝周囲に増殖した結合織による門脈枝のしめつけの結果生じた門脈末梢枝の狭窄・蛇行が原因であることを示している。

類洞の血管抵抗増大をひき起こす形態学的変化として、門脈圧と類洞容積とのあいだに密接な関係が認められるので、肝細胞腫大および肝細胞配列異常による類洞狭窄・類洞床減少が考えられた。そこで、コリン欠乏性肝硬変ラットを普通食で飼育して肝細胞内に蓄積している脂肪を除去した場合に類洞の血管抵抗がどのように変化するかを調べてみた。その結果、脂肪を除去すると肝細胞腫大および肝細胞配列異常は消失し、類洞狭窄・類洞床減少は正常近くまで回復した。そして類洞の血圧下降は正常と同程度になり、この類洞の血圧下降の減少分だけ門脈圧が低下した^{4,5)}。したがって、類洞の血管抵抗増大の原因は肝細胞腫大および肝細胞配列異常の結果生じた類洞狭窄・類洞床減少であると考えられる。

肝硬変では肝内肝静脈枝にもっとも高度の変形が認められるために、その門脈圧亢進の原因は肝内肝静脈の血管抵抗増大であるとする説が有力であった。事実、四塩化炭素肝硬変およびコリン欠乏性肝硬変でも肝内肝静脈にもっとも高度の変形が認められることが組織学的および血管造影所見によって確認された。しかし、これらの肝硬変では肝

* 大阪医科大学第一病理学教室

内肝静脈の血管抵抗増大は認められなかった^{1,2)}。したがって、肝内肝静脈枝の変形は肝硬変の門脈圧亢進の原因にはなりえないと考えられる。

次に、肝動脈の門脈圧亢進に対する意義を検討するためにコリン欠乏性肝硬変ラットの肝動脈結紮前後の肝内の血圧勾配の変化を調べてみた。その結果、門脈および終末門脈枝の血圧は肝動脈結紮によってごくわずかに低下した⁶⁾。したがって、肝硬変の門脈圧亢進に肝動脈が関与しているのは事実であるが、その程度は微々たるものであると考えられる。

以上のように肝硬変の門脈圧亢進の原因は主として肝内門脈および類洞の血管抵抗増大であることは分かったが、血管抵抗が増大してもそれに見合うだけの門脈血流量減少があれば門脈圧亢進は生じないはずである。正常ラットでは肝門部門脈を狭窄して門脈圧亢進を作っても約2週間後には著明な側副血行路を形成して門脈圧は正常値にまで回復するにもかかわらず、なぜ肝硬変では大きな側副血行路を形成して門脈圧を正常化させないのかという疑問が残る。そこで、演者らはこれはおそらく肝循環の効率の面で何らかの利点があるために門脈圧を正常化させないのではないかと考え、正常および四塩化炭素肝硬変ラットの摘出肝灌流実験で灌流圧、灌流量および門脈血管抵抗の関係を調べてみた。その結果、正常肝でも硬変肝でも灌流圧の上昇に伴って門脈血管抵抗は著明に減少し、ある一定の値まで減少するとそれ以上灌流圧を上げて有意の変化を示さなくなった⁷⁾。この門脈血管抵抗が不変となり始めるときの灌流圧はもっとも効率の良い経済的な循環を行うことのできる圧であることを意味しているので、これを経済的灌流圧と呼ぶことができる。この経済的灌流圧は正常肝でも硬変肝でもその個体の門脈圧と一致していた⁷⁾。つまり、門脈圧はその個体にとってもっとも経済的に肝循環を行うのに必要な血圧であり、肝硬変など門脈血管抵抗が増大した場合でもその増大した血管抵抗に見合うもっとも経済的な肝循環を行うことのできる血圧に門脈圧を上昇させていると考えられる。そして、側副血行路は経済的灌流圧である門脈圧を維持するために肝臓へ流入する血液量を調節していると想像される。

肝硬変症患者の直接死因の1/3~1/2を占めるといわれる食道静脈瘤破裂は一過性の急激な門脈圧上昇の結果としての静脈瘤内圧の上昇によると考えられる。そこで、吐血患者に一過性の急激な門脈圧上昇を起こさせるような出来事があったか否かを調べてみたところ、飲酒後数時間経過して吐血した症例が少数ながら見出された。そこで、エタノール、その代謝産物であるアセトアルデヒドおよび関連物質であるエピネフリンが門脈血管抵抗にどのような変化を与えるかを摘出肝灌流実験で調べてみた。その結果、エタノールそれ自体は正常肝および硬変肝の門脈血管抵抗に全く変化を起こさせないこと、アセトアルデヒドは正常肝の門脈血管抵抗を著明に増大させるが、硬変肝のそれには有意の変化を起こさせないことおよびエタノールおよびアセトアルデヒドによって交感神経末端や副腎髄質から分泌されるエピネフリンは正常肝および硬変肝の門脈血管抵抗を著明に増大させることが判明した^{8,9)}。したがって、飲酒はカテコールアミンを分泌させ、もともと亢進している門脈圧をさらに一過性に急激に上昇させることによって食道静脈瘤を破裂させる可能性もあるのではないかと考えられる。血中のアセトアルデヒド濃度は飲酒後数時間で最高値に達するが、この時間は丁度飲酒後吐血する時間と一致しており、非常に興味深い。

また、吐血患者の中に腹水治療のために利尿剤を投与されたときに吐血したという症例も少数ながら見出された。演者らはこれには血液の濃縮による粘稠度の増大が関与しているのではないかと考え、摘出肝灌流実験でアルブミン濃度およびヘマトクリット値の変化と門脈血管抵抗との関係を調べてみた。その結果、アルブミン濃度の上昇に伴って門脈血管抵抗は直線的に増大するが、その増大の程度は比較的小さく、アルブミン濃度の変化は門脈圧にそれほど大きな変化をもたらすとは考えられなかった。これに対して、ヘマトクリット値が10%から45%の範囲では門脈血管抵抗は不変であるが、50%を越えると門脈血管抵抗は急激に増大することが明らかになった。したがって、肝硬変患者の腹水治療のために利尿剤が投与された場合、腹水の減少による門脈血流量の増大以外に血液濃縮の結果としてのヘマトクリット値の上

昇も一過性の急激な門脈圧上昇に関与している可能性が示考えられる。

胆汁酸およびエンドトキシンは正常でも門脈血中に存在しているが、肝硬変になるとそれらは末梢血中に著明に増量してくることが知られている。そこで、種々の胆汁酸の門脈血管抵抗に及ぼす影響を検討したところ、タウロコール酸が門脈血管抵抗を一過性に急激に増大させることが明らかになった。また、エンドトキシンも血液と作用して門脈血管抵抗を一過性に著明に増大させることが判明した。演者らはこのような生理的に存在する物質が何らかの原因で門脈血中に増量したり、その作用を増強させるような場合にも一過性の急激な門脈圧上昇が生じ、食道静脈瘤を破裂させる可能性があるのではないかと考えている。

文 献

- 1) 芝山雄老：四塩化炭素肝硬変ラットの肝内微小血管圧および肝循環の血圧勾配の変化について。肝 臓 16：184～191, 1975.
- 2) 芝山雄老：門脈圧亢進症の発生原因に関する研究

- ユリン欠乏性肝硬変ラットの肝内微小血管圧および肝循環の血圧勾配について—— 肝 臓 16：145～152, 1975
- 3) 芝山雄老, 斉藤雅文, 橋本和明, 坂口嘉一, 松本和基, 中田勝次：胆汁酸（リトコール酸）経口投与による、門脈域の線維化と門脈圧亢進, 日病会誌 71（補冊）：28, 1982.
 - 4) 芝山雄老, 中田勝次：コリン欠乏性肝硬変における門脈圧亢進の発生原因——脂肪変性改善による類洞血管抵抗の減少について——. 肝 臓 17：92～101, 1971.
 - 5) 芝山雄老, 光井英昭, 藤川行村, 中田勝次：肝細胞の脂肪変性の改善による肝血液循環の回復. 肝 臓 16：664～669, 1975.
 - 6) 芝山雄老：コリン欠乏性肝硬変ラットにおける門脈圧亢進の発生原因——肝動脈の意義ならびに肝内抵抗の増大部位について——. 肝 臓 16：332～血管340, 1975.
 - 7) 松本和基：門脈圧亢進の程度と肝の組織学的変化との関係に関する基礎的研究. 肝 臓 22：677～689, 1981.
 - 8) 芝山雄老, 斉藤雅文, 坂口嘉一, 橋本和明, 松本和基, 中田勝次：エビネフリンの門脈血管抵抗におよぼす影響について——正常肝と硬変肝との比較——. 肝 臓 23：35～42, 1982.
 - 9) 芝山雄老, 斉藤雅文, 橋本和明, 坂口嘉一, 中田勝次：アルコールの代謝産物および関連物質による一過性門脈圧亢進。（肝臓印刷中）