

## 4. 肝虚血と生化学的モニタリング

平澤博之\*

### 1. はじめに

従来より肝は虚血に対して、比較的抵抗性がない臓器とされている。肝はその血流供給を、肝動脈系および門脈系の二つの血管系より受けている点で特異的であるが、肝動脈および門脈由来の血流量の総和としての肝血流量は特殊な場合を除き、全身血圧と平行的に変化することが知られている<sup>1)</sup>。したがって肝虚血のもっとも頻度の高い原因としては、ショックが考えられ、ショックや外傷後の肝障害に関する研究も数多く行われている。

一方近年の肝臓外科の進歩により、肝臓外科手術の手法も多様化し、大量肝切除にさいし hypothermic perfusion を併用しながらの肝への血流の完全遮断<sup>2)</sup>、あるいは常温下での単純完全肝虚血<sup>3)</sup>等が一部の施設により行われている。またコントロール困難な肝よりの術中出血にさいしては、一時的に肝動脈 および門脈を遮断する。いわゆる Pringle's maneuver が一般的に行われている<sup>4)</sup>。さらに肝移植は、その graft source を屍体肝に求めることより、graft 肝に対する虚血はどうしても避けられない。また切除不能な肝癌に対する肝動脈塞栓術等が行われ<sup>5)</sup>、好成績をあげているが、この治療法も、collateral vessels が開通するまでは、肝は部分的な虚血に陥るわけである。

以上のごとく、日常の診療の場において、肝虚血という病態に遭遇することは、それほどまれなことではない。本稿においては、肝虚血に対する生化学的モニタリングとしては、何が適切であるかという点につき要述し、それをもとにした治療学的アプローチについても言及したい。

### 2. 肝虚血と逸脱酵素

われわれはここ数年来、ラットおよびイヌにおいて、肝虚血モデルを作製し、その病態生理および ATP-MgCl<sub>2</sub> を用いる治療に関する研究を続けて来た<sup>5-9)</sup>。表1はイヌにおける60分間肝虚血後90分における transaminase 値および alkaline phosphatase 値を示したものである。肝虚血による肝細胞障害により、S-GOT, S-GPT は大幅に上昇するが、肝虚血後 ATP-MgCl<sub>2</sub> を投与した群ではその上昇が有意に防止されている<sup>9)</sup>。一方胆管系に由来する alkaline phosphatase の変化は軽微である。したがって、S-GOT, S-GPT と言った主として肝細胞に由来する逸脱酵素は、肝虚血による肝細胞障害の程度を、ある程度反映すると考えられる。しかしこれら酵素は、虚血のみならず、劇症肝炎等の病態による肝細胞障害の時も当然上昇し、虚血による肝障害のみを特異的に反映するものではない。大量肝切除後も S-GOT, S-GPT は大幅に上昇し、手術手技による肝実質の損傷を示唆しているが、通常1週間以内に、

表1. イヌにおける60分間肝虚血後90分における S-GOT, S-GPT, alkaline phosphatase 値

	GOT	GPT	LDH (MU/ ML)	ALKALI NE PHOSPHA TASE
SHAM OPERATED GROUP	65 ± 5	149 ± 78	199 ± 62	54 ± 6
NON- TREATED GROUP	2324 ± 284	2658 ± 431	2334 ± 433	71 ± 11
ATP-MgCl <sub>2</sub> TREATED GROUP	296 ± 76*	442 ± 124*	333 ± 55*	81 ± 12

mean ± S.E. N = 8

\*P < 0.001 Compared to non-treated group

exponential に減少していく。

### 3. 肝虚血と細網内皮系 (RES) 機能

肝虚血後の生存を左右する重要因子としての RES 機能の変化につき言及したのは、われわれが知るかぎりでは、DiLuzio 一派が最初である<sup>10)</sup>。彼らによればヒヒにおける60分間の肝虚血後生存群と死亡群と有意の差があったのは、RES機能のみであったと言う。われわれも各種病態下における RES 機能の変化と、その機能低下に対する治療の意義を強調して来た<sup>11)</sup>。

前述したイヌを用いた60分間肝虚血のモデルにおいて、RES 貪食能を測定すると<sup>8-9)</sup>、図1に示すごとく、虚血により RES 機能は低下し、ATP-MgCl<sub>2</sub> 投与により回復することをみている。ATP-MgCl<sub>2</sub> 投与により肝虚血後の生存率も有意に改善していることより、やはり RES 機能は肝虚血後の生存を左右する重要な factor であることが示唆される。

そもそも RES 貪食能は、RES の主要構成細胞である Kupffer 細胞の activity, opsonic protein 量および肝血流量により規制されるものである。肝虚血のあとはこの三者がいずれも抑制される可能性があり、したがって図1に示す ATP-MgCl<sub>2</sub>

による肝虚血後の RES 貪食能の回復も、上記三者の factor を介して行われていると考えられる。

肝虚血により、肝実質細胞が営んでいる代謝作用、排泄作用等も障害を受ける。たとえば ICG 排泄試験も肝虚血により低下することをわれわれ自身も観察している<sup>7,9)</sup> Nordlinger ら<sup>12)</sup>は肝虚血による prothrombin time の延長を報告している。

### 4. 肝虚血と肝細胞 energy 代謝

虚血による肝細胞の微細構築の変化に関する研究は数多く発表されている。われわれ自身もラットにおける60分間の肝虚血後の肝細胞微細構築に関し、mitochondria の膨化、空胞変性、cristae の消失、endoplasmic reticulum の不整化等の変化を認めている<sup>13)</sup>。

Mitochondria が ATP の生成の場であることを考えると、肝虚血により ATP レベルが低下することは想像にかたくない。事実肝虚血による肝細胞内 ATP レベルの低下、および (ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP) で示される energy charge の低下を指摘している文献は、われわれ自身のものも含め、数多く発表されている<sup>6,8,9,14,15)</sup>。

図2は、60分間の肝虚血後90分間における肝細胞 energy charge を示したものである。血流再開

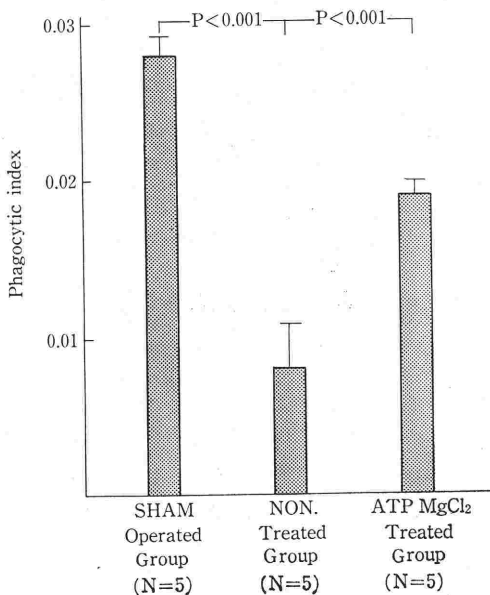


図1. イヌにおける60分間肝虚血後90分における RES 貪食能

mean ± S. E.

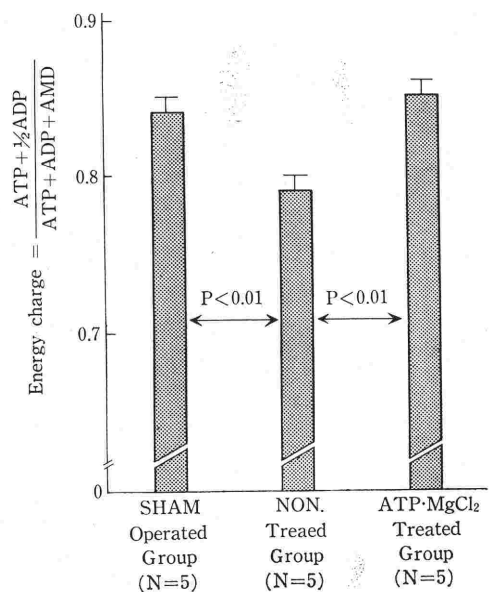


図2. イヌにおける60分間肝虚血後90分における肝細胞内 energy charge

mean ± S. E.

後90分においても、依然として肝虚血後非治療群の energy charge は低値を示している。同モデルにて、60分間の肝虚血の解除直前における肝細胞内 ATP 値は、ほとんど0であり、虚血による細胞障害の指標としての肝細胞内 ATP 値の有効性を示していた。

虚血性細胞障害の発生機序として細胞内 ATP レベルの低下があれば、それに対する治療法としての ATP の投与は、当然考えられるべきアプローチである。しかし従来外因性の ATP は細胞膜を通過しないとされていたため、このアプローチに関する研究は行われなかった。近年 Chaudry および Baue は、ATP を ATP-MgCl<sub>2</sub> の形で投与すると、血中で deamination および dephosphorylation されることがある程度防止され、細胞に uptake されることを発表している<sup>16)</sup>。われわれもこれらの基礎的実験結果をもとに、肝虚血に対する ATP-MgCl<sub>2</sub> 投与の効果を検討したが、すでに発表したごとく、生存率を改善し<sup>6,7,9)</sup>、肝機能を改善し<sup>6-9)</sup>、さらに図2に示すごとく肝細胞内 energy charge も改善することをみている<sup>6,14)</sup>。

ATP-MgCl<sub>2</sub> がいかなる機序で虚血による障害細胞に対し有効性を発揮するか、詳細な点は不明であるが、われわれは ATP-MgCl<sub>2</sub> が energy を必要とする細胞膜の Na ポンプを作動させ、cell swelling を改善することをその機序のひとつと考えている<sup>8)</sup>。一方 Ohkawa らは最近の論文で、図

3に示すごとく、肝虚血により肝細胞内 mitochondria の機能が低下し、それが ATP-MgCl<sub>2</sub> により改善されること、および cell swelling が軽減されることにより、肝組織血流が改善されることが、その有効性の機序である<sup>17)</sup>としている。

以上述べたごとく、肝細胞内 ATP レベルおよび肝細胞内 energy charge は、虚血による肝細胞障害を表現する適切な指標である。しかしこれら energy charge を測定するには、肝組織を採取しなければならないし、さらにこの肝組織の採取は、可及的に迅速に行い、かつ採取に用いる器具は低温でなければならないという、きわめて実行困難な条件があり、臨床上的応用は、ごく特殊な場合を除いて、事実上不可能である。

### 5. 肝虚血と動脈血中ケトン体比

小沢一派は肝細胞中の acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate、すなわちケトン体比は、同じく肝細胞内の NAD<sup>+</sup>/NADH を良く反映すること。さらにこれら acetoacetate や  $\beta$ -hydroxybutyrate の主たる生成の場が肝臓であることより、動脈血中ケトン体比は、肝細胞内ケトン体比を反映し、さらに肝細胞内 NAD<sup>+</sup>/NADH の変化と良く相関することを発表し、注目を集めている<sup>18)</sup>。

われわれも CCl<sub>4</sub> 硬変肝ラットを作製し、肝切除後の肝細胞内 energy 代謝を、肝細胞内 energy charge および動脈血中ケトン体比より検討してみたが、この両者の変動は平行的であった<sup>19)</sup>。これらの結果は、肝虚血による肝細胞障害の生化学的モニタリングの手段として、動脈血中ケトン体比は、臨床応用可能な、すぐれた方法であることを示唆するものである。

### 6. 臨床例における肝虚血のモニタリング

図4は、61歳女性に行われた右腎腫瘍摘出術にさいし、肝実質を損傷し、その止血のために60分間の完全肝虚血を余儀なくされた症例の術後検査成績の推移である。本症例は、術前肝機能検査は正常であり、また術中出血量は約20,000mlであった。われわれは本症例に対し、われわれの基礎的研究をふまえ ATP-MgCl<sub>2</sub> 50  $\mu$ mole/kg を手術終了直後に投与した。

肝虚血により、S-GOT、S-GPT は著明に上昇し、LDHも上昇したか、alkaline phosphatase の

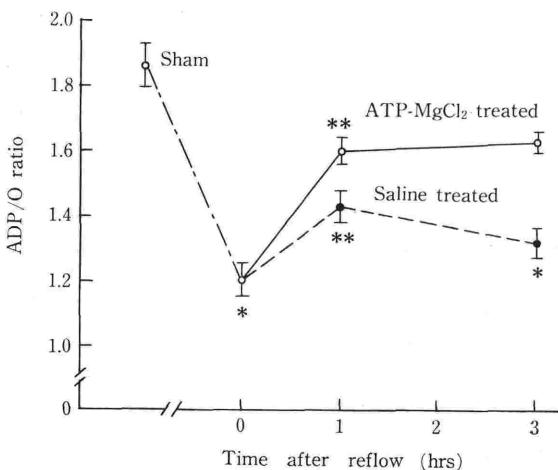


図3. ラットにおける90分間虚血後の肝細胞 mitochondria 機能 (Ohkawa, et al.<sup>17)</sup>より)

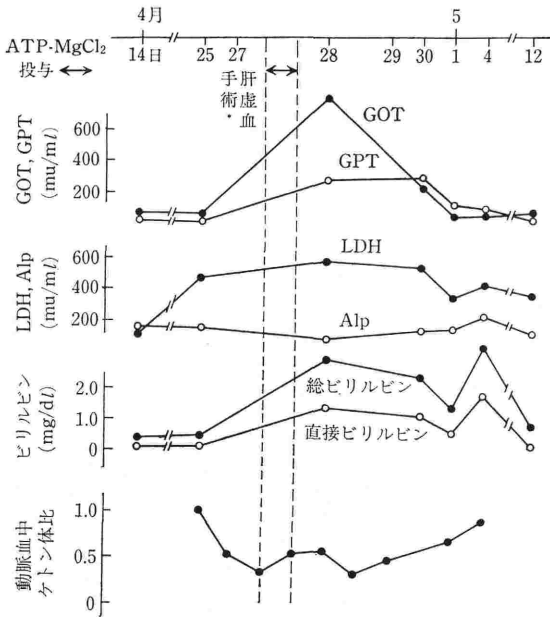


図4. 肝虚血臨床例における術後検査値の推移  
 症例 61歳 ♀ 右腎腫瘍摘出術中肝より大量出血あり、止血のため、60分間にわたる完全肝虚血施行。術中出血量は20lに及ぶ。

上昇がみられない点は、基礎的実験結果と同様である。

さらに術前1.0と正常範囲であった動脈血中ケトン体比は、肝虚血後0.35と著明な低下を示したが、ATP-MgCl<sub>2</sub>投与により0.5へと回復し、投与24時間後再び0.37へと低下したが、以後順調に回復した。

これらの検査成績の推移は、肝虚血のモニタリングとしては、S-GOT、S-GPT、LDH等の逸脱酵素血中濃度の測定も有効であり、さらに鋭敏なモニタリング法としては、動脈血中ケトン体比があることを示している。

## 7. おわりに

以上肝虚血のモニタリングとして、肝細胞よりの逸脱酵素の血中濃度、RES機能、肝細胞内ATPレベルやenergy charge、動脈血中ケトン体比等が有用であることを簡単に述べた。これら以外にも、虚血による細胞障害の機序としてのlipid peroxideの重要性に鑑み、その濃度測定およびfree radical scavengerとしてのCoQ<sub>10</sub>の有効性について言及した論文も発表されている<sup>20)</sup>。

肝が生体における代謝の中心であるがゆえに、肝虚血により生体温も低下し、さらに血中lactate濃度が上昇することも観察されている。したがって上記のモニタリング以外にも、単純な生体温や、血中lactate濃度も虚血による肝細胞障害のparameterとなりうるであろう。またICGをはじめとするあらゆる肝機能検査も、虚血性肝細胞障害のモニタリングたり得るであろう。しかし肝虚血の状態をもっとも鋭敏に表現する生化学的モニタリングとしては、実験的研究においては、肝細胞中のケトン体比、ATPレベル、energy charge、更には動脈血中ケトン体比等であり、そのうち臨床応用可能なものは、動脈血中ケトン体比である。

また肝虚血に対する治療学的アプローチとしては、ATP-MgCl<sub>2</sub>の投与やCoQ<sub>10</sub>の投与が有効であろう。

## 文 献

- Hirasawa, H., Odaka, M., Tabata, Y., Kobayashi, H., Sato, H.: Tissue blood flow in brain, liver, renal cortex, and renal medulla in experimental hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 5: 141~145, 1977.
- Fortner, JG., Shiu, MH., Kinne, DW., Kim, DK., Castro, EB., Watson, RC., Howland, WS., Beattie, EJ.: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann. Surg.* 180: 644~652, 1974.
- Huguet, C., Nordlinger, B., Galopin, JJ., Bloch, P., Gallot, D.: Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surgery* 147: 689~693, 1978.
- Adson, MA., Beart, RW.: Elective hepatic resections. *Surg. Clin. North. Am.* 57: 339~360, 1977.
- 岡本英三, 田中 信孝, 山中若樹, 桑田圭司: 切除不能の原発性肝細胞癌に対する肝動脈結紮60例の検討. *肝 臓* 23: 1315~1325, 1982.
- Hirasawa, H., Chaudry, IH., Baue, AE.: Improved hepatic function and survival with adenosine triphosphate-magnesium chloride after hepatic ischemia. *Surgery* 83: 655~662, 1978.
- Hirasawa, H., Ohkawa, M., Sato, H.: Improved survival, RES function, and ICG test with ATP-MgCl<sub>2</sub> following hepatic ischemia. *Surg. Forum.* 30: 158~160, 1979.
- Hirasawa, H., Ohkawa, M., Kobayashi, H., Odaka, M., Sato, H.: Reversal of ischemically induced hepatic cellular edema by administration of ATP-MgCl<sub>2</sub>. *Surg. Forum* 31: 10~12, 1980.

- 9) 大川昌権 : ATP-MgCl<sub>2</sub>による虚血性急性肝不全の治療. 日外会誌 82 : 149~161, 1981.
- 10) Olcay, I., Holper, K., Kitahama, A., Miller, R.H., Drapanas, T., Trejo, R.A., DiLuzio, N.R. : Reticuloendothelial function: Determinant for survival following hepatic ischemia in the baboon. *Surgery* 76 : 643~653, 1974.
- 11) 平澤博之, 小林弘忠, 大竹喜雄, 織田成人, 小林進, 小高通夫, 佐藤 博 : 多臓器障害 (multiple organ failure)の病態と治療. 外科 44 : 927~932, 1982.
- 12) Nordlinger, B., Douvin, D., Javaudin, L., Aranda, A., Boschat, M., Huguet, C. : An experimental study of survival after two hours of normothermic hepatic ischemia. *Surg. Gynecol. Obstet.* 150 : 859~864, 1980.
- 13) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠, 大川昌権, 添田耕司, 林 春幸, 菅井桂雄, 佐藤 博 : 肝虚血に対するATP-MgCl<sub>2</sub>投与の肝微細構造に与える影響. 肝臓 21 : 446~454, 1980.
- 14) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠, 大川昌権, 添田耕司, 林 春幸, 菅井桂雄, 小越章平, 佐藤 博 : 肝虚血及び敗血症における肝細胞内ATPレベルの変化とATP-MgCl<sub>2</sub>による治療. 術後代謝研究会誌 14 : 153~157, 1980.
- 15) 平良健康 : 肝虚血の耐容性と機能維持に関する実験的研究. 日外会誌 81 : 427~440, 1980.
- 16) Chaudry, I.H., Clemens, M.G., Baue, A.E. : Alterations in cell function with ischemia and shock and their correction. *Arch. Surg.* 116 : 1309~1317, 1981.
- 17) Ohkawa, M., Clemens, M.G., Chaudry, I.H. : Studies on the mechanisms of beneficial effects of ATP-MgCl<sub>2</sub> following hepatic ischemia. *Am. J. Physiol.* 244 : R695~R702, 1983.
- 18) Ukikusa, M., Ozawa, K., Shimahara, Y., Asano, M., Nakatani, T., Tobe, T. : Changes in blood ketone body ratio. *Arch. Surg.* 116 : 781~785, 1981.
- 19) 平澤博之, 大竹喜雄, 小林 進, 小高通夫, 佐藤 博 : 肝疾患の栄養管理——とくに肝切除後の管理を中心に——. 肝胆膵 6 : 873~878, 1983.
- 20) Marubayashi, S., Dohi, K., Ezaki, H., Hayashi, K., Kawasaki, T. : Preservation of ischemic rat liver mitochondrial functions and liver viability with CoQ<sub>10</sub>. *Surgery* 91 : 631~637, 1982.

\* \* \* \* \*