

臓器虚血の特異性

—内科領域での肝虚血と注目点—

佐藤 信 紘*

I. 肝マクロおよびミクロ循環の意義と役割—
序に変えて

肝の微小循環は肝細胞機能に必要な酸素や種々な代謝産物、ホルモンを輸送し、肝機能の維持にとりその恒常性維持はきわめて重要であることは周知の通りである。肝循環の生理や調節機構の詳細そして肝の種々な病態における肝の循環動態が明らかになるにつれ、肝循環の異常が種々の肝病変の発生、進展、肝硬変への移行などに深く関与することが明らかにされてきた。又、肝循環は臨床的には肝硬変に代表される門脈圧の亢進、肝内、肝外シャント形成を背景として発生する異常な肝血行動態を中心として古くから注目されてきた。種々な方法で肝循環の評価が行われており、病態の把握、肝機能の評価に応用されている。

さらに、最近話題になっている肝虚血は、外科的には肝移植や広範肝切除術の際にはしばしば生じていると考えられ、また出血性ショック、外傷の際にも重要な問題である。また、肝虚血は内科的には劇症肝炎、重症肝炎や重症感染症の末期にしばしばみられる敗血症、DIC、また肝癌治療に対する肝動脈塞栓術などの際にも認められる病態であり、その発生メカニズムの解明、さらに予防が重要視されている。

肝の虚血により肝細胞のエネルギーレベルは急速に低下し、blebなどの種々の形態的な変化および代謝的偏移を生じて肝細胞障害・壊死に陥るのであるが、さらに肝のエネルギー代謝のパロメータとなる動脈血中ケトン体比が肝の代謝負荷に対する抵抗力、予備能や再生能を最も的確に現

すという Ozawa らの業績からみても、肝循環の理解が肝障害の発生・修復機序の理解に必須であろう。さらに最近では、これらのマクロ的な概念からみた肝虚血のみならず肝の細動脈、類洞血管、細静脈といった微小循環領域の障害によるミクロ的な肝虚血が肝小葉単位ないしは小葉内の spotty ないし focal な虚血性障害を生じ、肝細胞壊死が生じることが明らかにされており¹⁾、慢性の進行性肝病変における肝循環異常の臨床的意義は大きい。その発生に関わる血管内皮の問題、血管平滑筋など収縮蛋白の変化、局所性の血液性状や白血球、リンパ球などの血球の変化についての検討が精力的になされつつあるが、多くは今後に残されている。

II. 肝循環系の特徴

心拍出量の20-25% (800-1200 ml/分) が流入する肝(たいていの動物では体重の2-3%)の循環系の特徴は、門脈を通じて胃腸管系からの血液供給を受けるとともに、肝動脈から大循環系の血液供給を受けていることである。両者は肝内で合っして類洞を形成し肝静脈となって下大静脈へ移行する。肝動脈が類洞にいかにか合流するかについては、門脈圧(5-8 mmHg)と動脈圧(120 mmHg)の圧格差や血液性状の著しい差異を考慮するときわめて重要な問題であるが、なお明確でない。この件については後述する。

肝動脈血流量と門脈血流量の比率は安静時で1:3-4であるが、一定したものではなく、むしろ門脈血流量が増加すると肝動脈血流量が減少するという逆相関の変化を示し、肝動脈血流は hepatic arterial buffer response を行っているとの考えが強い²⁾。しかし、門脈・動脈血流の調節

*順天堂大学消化器内科

作用は肝の代謝機能に大きな影響を有しており、代謝異常の発現、病変の発生、病態の修飾などに少なからず影響する。さらに、肝硬変では門脈血流の占める割合が低下し、肝動脈血流に依存する割合が大きくなることもよく知られた事実であるが、その機序の詳細も明らかではない。走査電顕では類洞は基底膜を有さず、多数の穴 (fenestrae) を介して、分子量約6万のアルブミン程度の大きさの分子までを通す。ビリルビンやコレステロールなどの物質も殆ど自由に通過しうる構造を示すが、肝硬変では類洞血管の capillarization が起こり、type IV コラーゲンやラミニンを有する基底膜構造が生じてくることが明らかであり、物質の拡散、移送の障害が生じていると考えられている。類洞血管の構造変化は血液と肝細胞間の物質の輸送・交換といった肝機能の維持・発現に影響を与える大きな因子であり、病的状態の発現・進展過程における精細な解析が必要であろう。

Ⅲ. 肝動脈の類洞への合流について—肝動脈塞栓術における問題点

肝動脈と門脈との間には著しい圧格差があり、両系の血管抵抗にも肝動脈で1.5—3.0、門脈では0.02—0.10 mmHg/ml/min/100 g 体重と、著しい差がある。その両系の合流機構については微小循環のホメオスタシスを維持する点で重要であるが、不明の点が多い。この問題は臨床的には肝動脈塞栓術 (Transarterial Embolization) の効果の検討という点で興味ももたれている。McCuskey や筆者らの生体顕微鏡によるラットの成績^{3,4)} では、肝動脈は門脈に直接流入する他、門脈と平行して分枝シグリソン鞘内に分布するもの、肝内胆管周囲に血管網を作るもの、肝小葉内実質内に分枝を出して類洞に注ぐものなどがある。しかし、種差があり、ラットでは直接類洞に開口する肝動脈は少なく A-P (arterial-portal) シャントが多く見られるのに対し、人ではしばしば直接類洞に開口する肝動脈が存在し A-P シャントはみられないという走査電顕の成績が報告されている⁵⁾。また、正常のみならず病変時にも存在しないとされている P-A (porto-arterial) シャントがラットでは TAE 後にしばしば出現し、塞栓部位への血流の再還流の要因になる可能性が指摘されており⁶⁾、このために門脈内へ抗癌剤を投与すること

の意義を強調するものもある。ウサギでは P-A シャントの発生が少ないことから種差の検討も重要であるが、個人差といった点でも TAE 後の血流動態の個々の検索が必要と思われる。

Ⅳ. 肝微小循環動態—肝の生理と病変発生との関連において

肝の血流動態は古くから調べられてきたが、生理的条件下での、特に微小循環領域での詳細な検討は今日でもなお困難である。麻酔下での計測では麻酔薬が肝血流に影響を及ぼすが、halothane は血流を著しく低下させ、enflurane, pentobarbital は中等度低下させ、isoflurane, fentanyl では変化が小さいと報じられている⁷⁾。また、血流の変化に応じて肝の酸素消費に影響を与え、肝機能を変化させる⁷⁾。

微小循環領域、類洞内の血流は Rappaport^{8,9)} の明らかにした“acinus”の zone 1 (門脈域) から zone 3 (中心静脈域) へと肝小葉内を流れるが、ラットの血流速度は各類洞間でかなりの差異があるのは事実である。古くには、完全に flow が停止ないし休止している類洞があると考えられており、注入された Fe59-erythrocyte は肝に長時間停留し washout されない赤血球成分が多数あることが報告され、また、adrenalin 投与時には類洞血流はその局所濃度に応じて低下し、一部は停止するが、今日の生体顕微鏡技術では麻酔下のラット、マウス、ハムスターで血流の停止している類洞はまったく見られない。我々の測定した類洞血流速度は 150 $\mu\text{m}/\text{秒}$ から 500 $\mu\text{m}/\text{秒}$ に広く分布するが、通常は門脈域では緩く、中心静脈域にいくほど速い¹⁰⁾。これは、門脈域では血管が細く多くの分枝に分かれているのに対し、中心静脈域では徐々に吻合しつつ類洞血管径が太くなることと関連する。

肝動脈血中の酸素濃度は約 135 μM であり、門脈血中では 65—78 μM であるので類洞起始部での酸素濃度は 70—85 μM 前後と推定される。肝血流が肝小葉を zone 1 から zone 3 へと通過する間に酸素や栄養素などは摂取され、zone 1 と zone 3 間の各々の濃度勾配が生じる。門脈と肝静脈の酸素濃度の差は約 50 μM であり、事実、門脈域血液中のヘモグロビンの酸素化度は常にその下流の中心静脈域のそれより約2倍高いことを著者ら

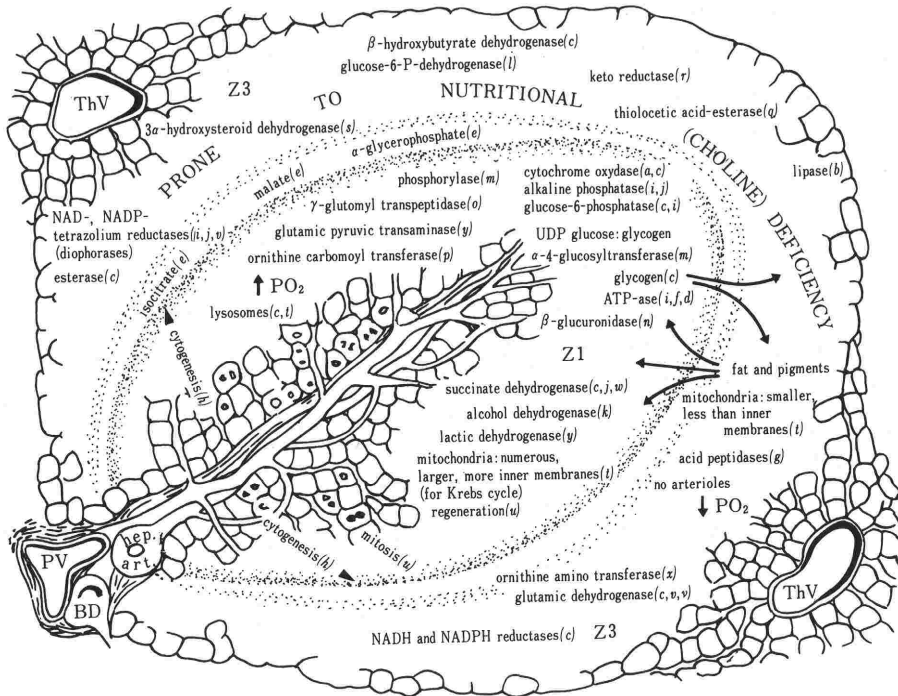


図1 肝小葉の zoning (A. M. Rappaport による)

は明らかにした。また、ラット還流肝 (O₂ 95%, CO₂ 5%) で微小酸素電極をもちいて測定した肝組織酸素濃度も前者は後者の約2倍であった。肝細胞の redox 状態も中心静脈域に行くほど還元型に傾いていることも明らかにされている。肝小葉内の酸素濃度勾配や栄養素やホルモンなどの濃度勾配は肝小葉内における細胞機能の局在と密接に関連しており、また病変の発生・進展とも強く関連するものと思われる。図1に Rappaport⁹⁾ が明らかにした種々な生化学的パラメータの小葉内分布を示しておく。

肝小葉内微小循環において重要なことは、われわれの開発した微小部位の血流解析法、分光分析法によって明らかにされたのであるが、前述のごとく小葉内の微小部位毎に血流速度、血流量、酸素含量にかなりの差があり、これが微小部位の代謝変異、病変の発生と関連することである。このことについては後述する。

V. 肝循環の調節機序—その問題点

1) 肝血流量を決定する因子

肝血流量を決定する因子は、肝動脈血管抵抗、腸管の血管抵抗、肝内門脈の血管抵抗の3つであ

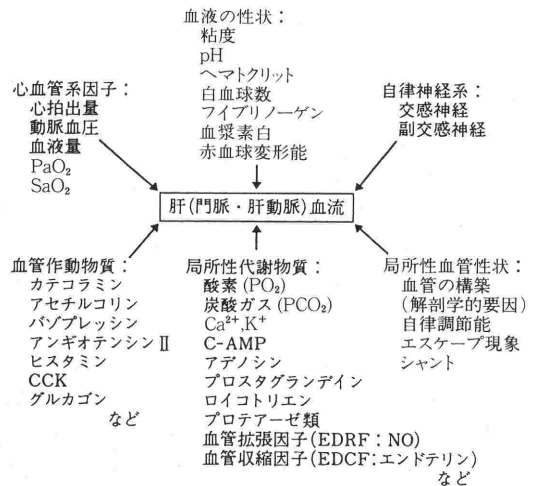


図2 肝血流を調節すると考えられる諸因子

るが、これらの調節には、体液性、神経性、代謝性の3機序が働く。血管抵抗を左右する因子は図2に示すようにきわめて多く複雑な調節系が働くが、全身因子として重要なのは心拍出量及び多くのホルモン、神経因子である。また、局所因子として重要なのは adenosine や PGI₂, PGE などのアラキドン酸代謝産物、血管内皮細胞で産生される血管収縮因子 (endothelin など) や血管拡張因

子 (NO とその類縁物質) などである。

さらに局所の微小血管の血流量に大きく影響を与えるのに血液の粘性がある。流れる血液は粘性を有する“非ニュートン液体”であり、毛細血管網では Poiseuille 式¹¹⁾ の応用から判る通り血流に最も影響を与えるのは血液の粘度であるとされている。

また、類洞を観察するとよく判るが、門脈域の血管は前述のごとく細く、一見多方向に3次元的に分岐しており zone 2, 3 へと向かうにつれて集束しつつ太くなるが、この比較的太く平行に走る血管を梯子状につなぐ血管があり、この部の血流は主類洞からの分岐角度が急であればあるほど血球成分に乏しく (ヘマトクリット値が小さい)、血流は遅く、時には逆行性に流れる。すなわち、微小循環系の血流に影響を与える大きな要因は血管の構造的なものである。肝細胞は類洞に満たされた血液プールに浮かんでおり虚血は生じないと昔から言われてきたが、血管構築の相違により部位的に血流の疎なところがあり、これには動物種差のみならず個人差があるのであろう。

この他、血液のヘマトクリット値、血漿蛋白、フィブリノーゲンや赤血球の変化能なども微小循環系の中では著しい影響を与えるが、類洞血管における詳細は不明である。

2) 白血球—内皮細胞との接着の問題

白血球数も微小血流に影響を与えるが、特に重要なのはその活性化に伴う血管内皮細胞への接着およびその相互作用であり、これが血流の遅滞、塞栓の発生、ラヂカルなどによる肝細胞障害発生といった点で大きな問題となっている。局所で産生されたロイコトリエンや PAF などの白血球活性化因子により好中球膜上に接着分子の Mac-1 や LFA-1 などの分子が質的に変化を受け、これと IL1 や TNF, interferon- γ などのサイトカインにより血管内皮細胞に表出した接着因子 ICAM-1 などが結合して好中球が内皮細胞に粘着する。さらに血管外へ遊出し、炎症組織に浸潤する。ICAM-1 の表出は細静脈に多くみられるので、この部で組織血流は停滞するとうっ血を示すことになる。また、血流速度、すなわちずり応力が低下すると好中球の粘着性が増大するといわれる。このずり応力すなわち圧を感じる機構が膜上に存在すると思われるがその詳細は今後に残さ

れた重要な課題である。また、白血球の zone 3 の血管や中心静脈への粘着亢進は、大量のアルコールを飲んだときにしばしば見られ、アルコール性肝炎の主原因の一つと筆者らは考えている。

(後述)

3) 門脈の特性—門脈圧亢進症との関連において

門脈は胃腸管血流の静脈系にあたり、その血流調節は主に胃腸管細動脈の抵抗の変化によってなされる。食事摂取で胃腸管血流が増加するときには門脈血流が増える。少量の飲酒によっても門脈血流は増加し、これは肝で生成された ATP の分解産物であるアデノシンによる血管の拡張による。また、胃腸管がリズムカルな蠕動運動を示す時には門脈血流は増加し、緊張性収縮を示す時は低下する。門脈圧は著しく低く (prehepatic にて 8-12 cm H₂O, portal tract で 6 cm H₂O)、姿勢や腹圧が門脈血流に影響を与え、門脈圧が 13 cm 以上では門脈圧亢進症として臨床的に対処する。門脈血圧亢進が肝の微小循環を障害し、うっ血のため血漿成分が Disse 腔を経てリンパ管へと流れるが、これが腹水の原因となる。また、貯留した腹水が門脈圧をさらに亢進させ悪循環を形成する。

4) 肝動脈血流の特性

肝動脈血流の調節は細動脈の収縮・拡張によりもたらされる。神経性機序として肝の交感刺激により肝動脈血流の低下がみられ、大量のノルアドレナリンやアドレナリン、ドーパミンは細動脈の収縮、類洞血流の低下を引き起こす。体液性機序の中心をなすグルカゴンは、上述の細動脈収縮を打ち消す作用があり、肝への血液供給を結果的に増やすが、肝硬変症ではこの増加が著しいのに対し正常ないしは慢性肝炎例では血液供給の増加を伴わず酸素摂取率を増加させて糖新生に必要なエネルギーを賄う¹²⁾。セクレチンやアセチルコリン、ヒスタミンは一般的には細動脈の拡張作用を示し肝類洞血流を増やす。アミノ酸やグルコースの注入は肝動脈血流を増加させ、アデノシンや K⁺ は肝細胞から肝細静脈を経て近接の門脈や細動脈に作用して類洞血流を増やすという。一方、pO₂ の著しい低下や pCO₂ の低下は細動脈を収縮させる。

5) 肝静脈の特性

肝静脈圧は門脈終末血圧より 2-4 cm 低いとされるが zone 3 と中心静脈血圧にはほとんど差が

ない。したがって、肝静脈圧の上昇は類洞血流に少なからず影響を与える。門脈圧と肝静脈圧にはわずかな差しかないことから呼吸や腹圧の変動により類洞血流が容易に変化することが判る。うっ血性心不全による静脈圧の上昇は zone 3 のうっ血を引き起こし、この部の細胞変性、壊死を引き起こす。

6) 薬物の肝循環へ及ぼす影響

薬物効果については、種々な条件下における十分な検討が必要である。H2 ブロッカーの大量投与は肝血流を低下させる場合があり、カルシウム拮抗剤は正常動物では肝循環を増加させ、ICG 摂取能を高めるといわれる。β-ブロッカーは、門脈圧亢進症に使われるが心拍出量の低下とあいまって肝血流を低下させる。肝硬変にみられる肝の hyperdynamic な血流状態を是正するが、肝血流の低下に伴う肝不全を予防する必要がある。その他、多くの薬剤が肝血流に影響を与えられ、薬物と肝微小循環系に関する詳細は明らかでないものが多い。

VI. 肝微小循環障害が関与すると考えられる疾患，病態

表1に肝の微小循環系の異常が疾病の発生，病態に関与すると考えられる疾患をあげた。代表的な病態について以下に述べる。

1) 劇症肝炎の進展と肝微小循環障害

内科的には劇症肝炎に見られる亜小葉性壊死ないしは塊状壊死は肝の微小循環障害がその進展に関与すると考えられ、特に重要である。実験的に

表1 肝の微小循環系の異常が関与すると考えられる疾患および病態

- *劇症・重症肝炎
- *アルコール性肝炎
- *肝硬変症
 - 門脈圧亢進症
 - 腹水
- *多臓器障害 (MOF)
 - 敗血症
 - DIC
- *うっ血性心不全に伴う肝障害
- *肝動脈塞栓術後の肝障害
- *外傷性ショックに伴う肝障害
- *広範肝切除術後
- *肝移植術後肝障害 (primary non-function)

は P. acnes と endotoxin, galactosamine と endotoxin (あるいは TNF-α) の投与により広範な肝壊死が生じるが、そのメカニズムとして Yamada ら¹³⁾ は endotoxin により活性化された Kupffer 細胞が放出するサイトカインや活性酸素により類洞壁細胞が障害を受け、肝血管内凝固をおこすという。また、Mori ら¹⁴⁾ は臓器 Schwarzman 反応により血管内凝固亢進が生じ肝微小循環障害が生じるとしている。急性肝炎などの急性肝障害では門脈圧亢進は一般に起きないとされているが、劇症肝炎では門脈圧亢進を生じるとともに腹水が生じ、これは肝細胞壊死による血流のブロックのためと Lebec ら¹⁵⁾ は考えているが、血小板凝集や白血球塞栓などによるブロックと血管収縮がともに関与すると思われる。劇症肝炎では肝のヒポキシアが生じていることが混合静脈血中乳酸の上昇から推察されている。劇症肝炎例で門脈、肝静脈血流を超音波ドプラー法で測定した報告では強い血流低下が認められている。現在 prostaglandin 製剤が劇症肝炎、重症肝炎の肝血流改善に使用され始めているが、今後この観点からの治療への応用が待たれる。

2) アルコール性肝障害

アルコールは大部分肝で酸化されるがその際肝の酸素消費を増大させ、肝に“hypermetabolic state”を作り出す。その結果、代謝応答的に肝血流が増大し酸素供給の増加によりヒポキシアが免れる。しかし、飲酒後の肝微小循環の変化を in vivo 顕微鏡により調べた我々の成績では、類洞血流速度、類洞内血液の酸素化度はアルコール摂取 2 g/kg までは増加するが、それ以上になると逆に減少し、表2に掲げる様な現象が生じる¹⁾。spatial には個々の類洞での差異が著しくなり、同一類洞での temporal なゆらぎも著しく大きくなる。この原因は還流肝を用いた実験などにより1つには血管収縮が関与する。血管の収縮にはア

表2 大量飲酒後の肝微小循環系の変化

1. 平均類洞血流量および速度の上昇
2. 局所性、巣状の類洞血流の減少、血球、血漿分離現象
3. 類洞への白血球の動員・転回・膠着・塞栓形成
4. 類洞内での血小板の凝集・壁附着
5. 肝小葉内 zone 2, 3 の巣状のヒポキシアの出現

ルコールによる endothelin の産生, 放出が関与する. 大阪大の奥村らは endothelin を門脈内に微量投与後に類洞の血流速度, 血液の酸素化が低下し微小循環障害を起こすことをみた¹⁶⁾. また, 大阪大の尾下らにより抗 endothelin-1 抗血清によりアルコールによる門脈圧亢進, 酸素消費の低下が防止されることがみられている. 高濃度アルコールにより白血球や血小板の活性化が生じ leukotrien などの chemical mediators が産生され, 好中球や血管内皮細胞などに接着因子が発現することも先述した. このためにアルコール性肝障害では肝内への白血球浸潤が著しく, 類洞に白血球塞栓が生じやすいのではないかと考えられる. 治療に接着因子に対する抗体の使用がまもなく試みられるであろう.

3) 肝硬変における虚血, ヒポキシア

慢性肝炎から肝硬変への進展と共に肝表層の末梢循環系に虚血およびヒポキセミア (hypoxic な血液を意味する) が生じることがわれわれの反射スペクトル解析で明らかになっている¹⁷⁾. 一方, 肝硬変では前述のごとく肝への門脈血流量が増大し, 肝は “hyperdynamic” な状態となっている. 肝への血流が増大し一方肝微小循環系は虚血になっていることは, 肝内シャントの存在を示しており, シャントの生じる原因を明らかにすることがきわめて重要である. おそらく肝硬変症は交感神経系の緊張にある疾患である¹⁸⁾ のでこれらの変化はこのことと関連があるのであろう. 肝硬変症は全身にシャントが生じる疾患であるが, その病態を明らかにし治療方策を考慮するためにもシャントの成因の解明が待たれる.

Ⅶ. さいごに

肝は循環系において腹部内臓と心との間に位置し, さらに肝固有の循環構造を有するために, 他の臓器と異なった特異性を持っている. 肝移植や手術などの際にみられる肝虚血とともに内科的には劇症肝炎やアルコール性肝炎, 肝硬変に伴う肝微小循環障害が重要であり, これらは特に生命予後にすぐに結び付くという点できわめて急を要する研究課題と思われる.

文 献

- 1) Sato, N., Kawano, S., Matsumura, T. et al.: Abnormal heterogeneous distribution of hepatic sinusoidal blood flow and oxygenation after acute ethanol consumption in rats. Direct evidence of pericentral hypoxemia. (Kuriyama, K et al, eds) P. 775-778, Elsevier Sci. Publ. Amsterdam, 1988.
- 2) Lauth, W.W.: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol.* 249: G549-G556, 1985.
- 3) McCuskey, R.S.: The Hepatic microvascular system. In *Microcirculation of the Alimentary Tract.* (Koo, A. et al. eds.), World Sci. Publ. Singapore, p. 57-66, 1983.
- 4) Eguchi, H., Sato, N., Minamiyama, M. et al.: Heterogenous response in hepatic sinusoidal blood flow to acute ethanol ingestion. *Alcohol and Alcoholism* (Kallero, E. ed.), Pergamon Press, London, p. 519-521, 1987.
- 5) Yamamoto, K. et al.: Three dimensional observations of the hepatic arterial terminations in rat, hamster and human liver by SEM of microvasuclar casts. *Hepatology* 5:452-456, 1985.
- 6) Matsui, O. et al.: Occurrence of an intrehaptic porto-arterial shunt after hepatic artery embolization with gelfoam powder in rats and rabbits. *Acta Radiologica Diagnostica* 27:119-122, 1986.
- 7) Nagano, K. et al.: Hepatic circulation and oxygen supply-uptake relationship after hepatic ischemia during anesthesia with volatile anesthetics and fentanyl in miniature pigs. *Anesth Analg* 70: 53-62, 1990.
- 8) Rappaport, A.M.: The structural and functional unit in human liver (liver acinus), *Anat. Rec* 130:673-686, 1858.
- 9) Rappaport, A.M.: Microcirculatory unit in the mammalian liver. *Bibl. Anat.* 16:116-120, 1977.
- 10) Sato, N., Eguchi, M., Takei, Y. et al.: Micro-circulatory aspects for the mechanism of alcoholic liver disease. Sinusoidal blood flow and oxygenation at peroportial and pericentral regions of hepatic lobules. In *Microcirculation—an update* Vol. 2. (Tsuchiya, M. et al, eds.), Elsevier, Amsterdam, p. 357-360, 1988.
- 11) Poiseuille, J.L.M.: Recherches experimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de trespetis diametres. *Memori de divertes savent.* Tome IX, 1842.
- 12) Sato, N. et al.: Characterization of hepatic hemodynamics in cirrhotics and non-cirrhotics. Effect of glucagon infusion. *Scand J Gastroenterol* 24:223-230, 1989.
- 13) Yamada, S. et al.: Intravascular coagulation in the development of massive hepatic necrosis induced by *C. parvum* and endotoxemia in rats. *Scand J Gastroenterol* 24:293, 1989.
- 14) Mori, W. et al.: Acute hepatic cell necrosis experimentally produced by viral agents in rabbit. *J Pathol* 103:31, 1981.

- 15) Lebrec, D. et al.: Portal hypertension in fulminant viral hepatitis. *Gut* 21:962-964, 1980.
- 16) Okumura, S. et al.: Possible role of endothelin-1 in the hepatic microcirculation and liver damage in vivo. *Hepatology* 14(part 2):abstract, 453, 1991.
- 17) Sato, N. et al.: Hepatic hemodynamics in patients with chronic hepatitis or cirrhosis assessed by organ reflectance spectrophotometry. *Gastroenterology* 84:611-616, 1983.
- 18) Bernardi, M. et al.: Plasma norepinephrine, weak neurotransmitter, and renin activity during active tilting in liver cirrhosis. *Hepatology* 3:56-64, 1983.