体外循環中の肝および腸管循環に関する臨床的検討

市川 秀昭 石川 進 国元 文生* 高橋 徹
津田 京一郎 大滝 章男 坂田 一宏 相崎 雅弘
佐藤 泰史 森下 靖雄

臨床例において、体外循環（ECC）中および術後早期の動脈血、肝静脈血中の酸素飽和度（ SaO_2 , ShvO_2 ）、ケトン体比（AKBR, HVKBR）、エンドトキシン濃度より、肝および腸管循環を検討した。 ShvO_2 は ECC 終了直前に平均 40% と術前の 70% に比べて有意に（ $p < 0.002$ ）低下し、同時期の混合静脈血との差が開大する傾向にあった。ECC 中の AKBR は平均 0.34 と低かったが、ECC 終了後より速やかに前値に復した。血中エンドトキシン濃度は動脈血、肝静脈血ともに第 1 病日より上昇する傾向にあった。ECC 終了 60 分後の ShvO_2 が 50% 以上に回復しない症例は、術後の肝逸脱酵素値が高く、肝機能障害との関連が示唆された。肝静脈血の分析は ECC 中の肝循環の動態を推定するのに有用で、その際 ShvO_2 の低値が遷延化するのを防ぐ工夫が必要である。日心外会誌 23 巻 6 号：389-394 (1994)

Keywords：体外循環，肝静脈血，酸素飽和度，ケトン体比，エンドトキシン濃度

Hepatic and Intestinal Circulation during Extracorporeal Circulation

Hideaki Ichikawa, Susumu Ishikawa, Humio Kunimoto*, Toru Takahashi, Kyoichiro Tsuda, Akio Otaki, Kazuhiro Sakata, Masahiro Aizaki, Yasushi Sato and Yasuo Morishita (The Second Department of Surgery, and Intensive Care Unit*, Gunma University School of Medicine, Maebashi, Japan)

Blood oxygen saturation, keton body ratio and endotoxin concentration of arterial and hepatic venous blood were measured in 12 adult patients before, during and after extracorporeal circulation (ECC). When rectal temperature returned to 32°C during ECC, the levels of hepatic venous blood oxygen saturation (ShvO_2) and arterial keton body ratio, hepatic venous keton body ratio decreased. The serum level of endotoxin concentration was within normal limits on the operative day and increased at the first and second day after surgery. In three patients in whom the level of ShvO_2 was under 50% at 60 minutes after ECC, postoperative liver dysfunction occurred frequently. Endotoxin changes on the first day after surgery is probably due to recovery differences between hepatic and gastrointestinal circulations. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 23:389-394 (1994)

開心術後の肝機能障害の原因の一つとして、ECC 中の肝血管抵抗の増加による肝血流量の低下が指摘されている¹⁾。临床上、ECC の至適灌流量の設定は混合静脈血の酸素飽和度を指標としており、肝血流を直接に計測することは困難なため、十分な酸素供給が肝および腸管になされているか否か不明であった。そこで、ECC 中および術後急性期の動脈血、肝静脈血中の酸素飽和度、ケトン体比、エンドトキシン濃度などを測定し、肝および腸管循環を検討した。

対象と方法

1992 年 6 月から 1993 年 1 月までに当科で手術した、術前に肝疾患を認めない成人開心術 12 症例を対象とした（表 1）。男女比は 1 対 2 で、年齢は 60 ± 4 歳（41～82 歳）であった。内訳は心臓弁膜症 6 例、胸部大動脈瘤 3 例、虚血性心疾患 2 例、心房中隔欠損症（ASD）1 例であった。全例大量フェンタニール法で麻酔し、ECC は膜型人工肺とローラーポンプを用いた。手術は胸部大動脈瘤 2 例（症例 2, 5）で超低体温プラス逆行性脳灌流法を、1 例（症例 11）で大腿静脈脱血-大腿動脈送血の部分体外循環法を用いた。ASD の 1 例（症例 4）は心室細

1993 年 7 月 8 日受付，1993 年 12 月 13 日採用
群馬大学第 2 外科学教室，*集中治療部 〒371 前橋市昭和町 3-39-15

表 1 対 象

Case	Age/sex	Diagnosis	Pre-NYHA	Operation time (min)	ECC		
					Time (min)	Ao-clamp (min)	Min temp. (°C)
1	65/ F	AR	II°	370	174	85	24
2	61/ F	TAA	I°	540	174	85	16
3	41/ M	AR	II°	290	137	82	26
4	49/ F	ASD	I°	195	36	0	34
5	67/ F	TAA	II°	510	185	41	15
6	82/ F	AP	II°	455	82	82	24
7	53/ M	AR, MR	III°	438	215	129	24
8	72/ F	AP	II°	570	284	130	22
9	68/ M	AR, MS	IV°	335	195	119	25
10	54/ M	MR	III°	445	177	106	23
11	66/ F	TAA	I°	330	88	0	32
12	44/ F	MR	III°	455	182	110	23
Mean±SEM				411±32	161±19	81±13	24.0±1.6

AR: aortic valve regurgitation, TAA: thoracic aortic aneurysm, ASD: atrial septal defect, AP: angina pectoris, MR: mitral valve regurgitation, MS: mitral valve stenosis, Pre-NYHA: preoperative classification of New York Heart Association, ECC: extra-corporeal circulation, Ao-clamp: aortic cross clamping, Min temp. : minimum rectal temperature.

動下に、他の 8 例は blood cardioplegia による心停止下に手術を施行した。ECC および大動脈遮断時間はおのおの 161±19 分、81±13 分であった。希釈率は 28.9±1.4%，灌流量は 2.2±0.1 l/min/m²，最低直腸温は 24.0±1.6°C，術中の最高中心静脈圧は 6.7±0.6 mmHg であった。

プロトコルを図 1 に示す。術前日に大腿静脈または鎖骨下静脈より 14 ゲージの中心静脈栄養用カテーテルを、レントゲン透視下に右または中肝静脈に挿入留置した。検体を術前、ECC 開始 30 分後、ECC 終了直前で直腸温が 32°C に復温した時、ECC 終了 60 分後、ICU 入室 180 分後、第 1 病日に採取した。測定項目は動脈血と肝静脈血中の血液ガス分析、血中ケトン体比(動脈血；AKBR，肝静脈血；HVKBR)はキット(ケトレックス®，三和)により、血中エンドトキシン濃度はエンドスペシー法で測定した。ECC 終了 60 分後で肝静脈血酸素飽和度(ShvO₂)が 50%未満にとどまった 3 例(症例 3, 5, 9)と 50%以上に回復した 9 例とに分けて、術後の肝機能を比較検討した。

数値は平均値 ± 標準誤差で示した。統計学的処理には Wilcoxon test もしくは χ^2 test を用い、危

図 1 プロトコル

ECC: extra-corporeal circulation, ICU: intensive care unit.

険率 5%未満をもって有意差ありとした。

結 果

1. 酸素飽和度(図 2)

動脈血酸素飽和度は全例で常に 98%前後の値

図2 酸素飽和度

ECC: extra-corporeal circulation, ICU: intensive care unit, POD: post operative day.

---●---混合静脈血, ---●---肝静脈血, —●—混合静脈血-肝静脈血

を保った。術前 $69.7 \pm 4.3\%$ であった $ShvO_2$ は、ECC 開始 30 分後には $83.5 \pm 3.9\%$ に上昇した。復温時には $40.5 \pm 5.8\%$ と術前に比べて有意に ($p < 0.002$) 低下したが、ECC 終了 60 分後より $68.1 \pm 7.9\%$ となり、以後ほぼ術前値に復した。混合静脈血酸素飽和度と $ShvO_2$ の差は、術前の $17.6 \pm 2.6\%$ に比べて ECC 復温時には $28.4 \pm 8.4\%$ と開大する傾向にあった。

2. 血中ケトン体比(図3)

術前 0.72 ± 0.08 であった AKBR は、ECC 開始 30 分後は 0.34 ± 0.07 と低下した。しかし、ECC 終了 60 分後には 0.94 ± 0.12 と上昇し、以後ほぼ同じ値で推移した。HVKBK は AKBR と同様の推移を示し、復温時は術前に比べて有意に ($p < 0.02$) 低下した。

3. 血中エンドトキシン濃度(図4)

術後第2病日までの変化を検討した。動脈血、肝静脈血ともに術当日のエンドトキシン濃度には変化が少なく、正常範囲内 (6.0 pg/ml 以下) で推移した。動脈血中のエンドトキシン濃度は第1病日に $13.7 \pm 4.7 \text{ pg/ml}$ に上昇し、第2病日でも $13.3 \pm 4.7 \text{ pg/ml}$ と高値のままであった。肝静脈血中のエンドトキシン濃度は第1病日に $20.6 \pm 9.0 \text{ pg/ml}$ へ上昇し、第2病日に $7.2 \pm 2.7 \text{ pg/ml}$ へ低下する傾向にあった。

体外循環時間と $ShvO_2$ 、ケトン体比、エンドト

図3 血中ケトン体比

ECC: extra-corporeal circulation, ICU: intensive care unit, POD: post operative day, AKBR: arterial ketone body ratio, HVKBR: hepatic venous ketone body ratio.

---●---HVKBR, —●—AKBR

図4 血中エンドトキシン濃度

ECC: extra-corporeal circulation, ICU: intensive care unit, POD: post operative day.

---●---肝静脈血, —●—動脈血

キシンの推移との間に、有意の相関関係は認められなかった。

4. $ShvO_2$ と術後経過(表2)

ECC 終了 60 分後の $ShvO_2$ が、50%以上の群 (Group I) と、50%未満の群 (Group II) に分けて術後の肝機能を比較検討した。両群間には疾患、手術時間、ECC 方法、大動脈遮断、ECC 中の最低直腸温、心係数や中心静脈圧最高値等で差がなかった。ECC 離脱中の温度変化率は、Group II が Group I と比べて有意に ($p < 0.05$) 大きかった。術後 14 日以内の総ビリルビン値と GOT の最高

表 2 肝静脈血酸素飽和度と術中、術後経過

肝静脈血酸素飽和度 (ECC 終了 60 分後)	Group I 50% ≤ (n=9)	Group II <50% (n=3)	p
手術時間 (分)	422 ± 38	378 ± 67	NS
体外循環 時間 (分)	157 ± 25	172 ± 18	NS
大動脈遮断時間 (分)	81 ± 16	81 ± 23	NS
最低直腸温 (°C)	24.7 ± 1.8	22.0 ± 3.5	NS
復温率 (°C/min)	0.135 ± 0.009	0.218 ± 0.027	<0.02
心係数 (l/min/m ²)	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.2	NS
中心静脈圧 (mmHg)	7.4 ± 1.2	6.7 ± 0.3	NS
術後経過			
T. bilirubin (mg/dl)	1.6 ± 0.1	2.3 ± 0.2	<0.05
GOT (IU/l)	44 ± 6	96 ± 32	<0.05
GPT (IU/l)	30 ± 7	55 ± 28	NS
level at POD 1			
AKBR	1.04 ± 0.11	0.54 ± 0.21	NS
endotoxin (pg/ml)	14.5 ± 6.1	11.5 ± 6.4	NS

Mean ± SEM. POD: post operative day, AKBR: arterial ketone body ratio, NS: not significant.

値は、Group II が Group I と比べて有意に ($p < 0.05$) 高値であった。GPT の最高値は、有意差はないものの Group II で高い傾向にあった。また、Group II では第 1 病日の AKBR と動脈血中エンドトキシン濃度が Group I に比べて低い傾向にあった。

考 察

開心術後肝障害の原因として、ECC 中の鬱血性肝障害や腹部臓器、とくに肝血流の減少¹⁾が指摘されてきた。動物実験で、ECC 中の腹腔動脈、上腸管膜動脈血流量は前値の 30~40% に減少し、とくに胃腸管の局所血流は前値の 10% 以下と極度の低灌流状態にあると報告されている²⁾。臨床例でも、ECC 中の肝血流は ECC 前値より 19% 低下するとされており、また ECC 中は血中の乳酸、ビリルビン酸量の増加が観察されている³⁾。

著者らは肝循環の指標として、血流量そのものよりも組織酸素負債を表す肝静脈血中の酸素飽和度を用いた。Kainuma ら⁴⁾の肝切除術例の検討では、術中の $\text{ShvO}_2 \leq 30\%$ ならば 30 分以上で、

$\text{ShvO}_2 \leq 50\%$ ならば 180 分以上で術後有意に GOT、GPT の上昇をみている。Matsuda ら⁵⁾は、開心術後 24 時間の平均 ShvO_2 と術後の肝逸脱酸素値との間に有意の逆相関を認めている。本研究では、ECC 終了直前の復温時に ShvO_2 が有意に低下し、混合静脈血酸素飽和度との差が開大した。理由として、復温時には肝、腸管は他臓器に比べて著しく酸素負債が亢進しているためと考えた。さらに、ECC 離脱 60 分後の時点で ShvO_2 が 50% 未満にとどまった症例では、術後に有意の肝機能障害をきたしており、開心術でも、Kainuma ら⁴⁾の報告と同様に、 ShvO_2 の低下とその持続時間が術後肝機能に影響を及ぼすと考えられた。それ故、開心術症例での術後肝障害の防止には、ECC 離脱前は十分な時間をかけて復温するとともに、灌流量の増加、拍動流ポンプの使用⁶⁾などで良好な肝循環を保ち、 ShvO_2 を 50% 以上に確保することが重要である。また、離脱後はカテコラミンなどで十分な心拍出量を保ちつつ、血管拡張剤で腹部臓器血管の抵抗を下げる²⁾などの工夫も必要であろう。

血中ケトン体比は単に肝のミトコンドリアのエネルギー産生能，すなわち肝予備力のみでなく，全身の代謝状態を示すとされている⁷⁾。野本ら⁸⁾は，組織とくに肝微小循環の状態とケトン体比の変化が一致するとし，ケトン体比が0.4を下回る症例では，積極的に循環補助でその遷延化を防ぐ必要があるとしている。また半田ら⁹⁾は，ECC下におけるケトン体比のクリティカルポイントは0.35で，それ以下にとどまった症例で術後GPTの上昇がみられたと報告している。自験例の場合，ECC開始30分後は低体温のために肝での代謝が抑えられてShvO₂は約80%へと上昇するのに対し，ケトン体比は約0.34へと低下した。復温時には，代謝の回復にもかかわらず両因子ともに低値をとった。これは混合静脈血酸素飽和度とShvO₂の差も開大する傾向にあったことを勘案して，同時期における臓器間での循環動態に差が生じた結果，肝やその他の腹部臓器での酸素供給が悪化し，ミトコンドリアによる好気性エネルギー産生が抑えられたためと推定される。ECC終了60分以降は両因子ともにほぼ術前値に回復していた。酸素負債を示すShvO₂と，その好気性エネルギー産生の指標であるケトン体比の変化から，ECC下の肝循環動態を予想することは有用で，とくに復温時，すなわちECC終了間際に最も循環が悪化すると思われる。

末梢血中エンドトキシンの出現には，1)腹水中のエンドトキシンの血管内流入，2)肝網内系細胞の貪食能低下によるエンドトキシンの処理不全，3)肝外シャント経路による体循環への流入などが考えられている¹⁰⁾。開心術後は消化管粘膜の虚血性変化により，血管の透過性が亢進し，内因性エンドトキシンが血中に流入する¹¹⁾。本研究では，内因性エンドトキシンに特異的に反応するエンドスピーシー法を用いた。動脈血，肝静脈血ともに術当日の血中濃度はほぼ正常範囲内であったが，術後第1病日以降両者ともに上昇した。肝網内系の貪食作用に，肝ミトコンドリアが生成するATPが利用されるという報告がある¹²⁾。ECC中および直後にエンドトキシン血症にならないのは，エンドトキシンが腸管粘膜を越えて血管内に入り込むが，腸管循環が極度に悪い²⁾ため，肝へ流入するエ

ンドトキシン量が少なく，肝の貪食能の範囲内であるためと考えられる。第1病日以降のエンドトキシンの上昇は，腸管循環の回復に伴い，エンドトキシンの洗出しが始まるためと考える。今後，門脈血中のエンドトキシンに関する検討も必要と考えている。

結 語

ECC中の肝，腸管循環を検討し，次の結果を得た。

- 1) ECC終了前にShvO₂，ケトン体比は低下し，同時期の肝循環の改善には灌流量を増すなどの対策が必要である。
- 2) ECC終了60分後でShvO₂が50%以下の低値を示す症例は，術後に肝機能障害を示す傾向にあった。
- 3) 血中エンドトキシン濃度は，術後第1病日以降に上昇する傾向にあった。第1病日以降に，肝での貪食能力を越す腸管からの内因性エンドトキシンの流入が起きている可能性が示唆された。

文 献

- 1) Taylor, K. M.: Vasopressor release and multiple organ failure in cardiac surgery. In Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure, eds. by Marston, A. et al., pp. 89-99, C. V. Mosby, St. Louis, 1989.
- 2) 東上震一，内藤泰顕，藤原慶一ほか：低体温体外循環における内臓領域血流変化—上下大静脈還流血連続血液ガス分析から—。日心外会誌 **19**: 1013-1015, 1990.
- 3) Hampton, W. W., Townsend, M. C., Schirmer, W. J. et al.: Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. Arch. Surg. **124**: 458-459, 1989.
- 4) Kainuma, M., Nakashima, K., Sakuma, I. et al.: Hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. Anaesthesia **76**: 379-386, 1992.
- 5) Matsuda, H., Takano, H., Nakano, S. et al.: Analysis of acute and chronic heart failure in view of hepatic oxygen supply-demand relationship using hepatic venous oxygen saturation. Jpn. Circ. J. **53**: 175-179, 1989.
- 6) 長嶺 進，田林暁一，羽根田潔ほか：拍動流体外循環の臨床的検討—肝，脾機能からの検討—。日心外会誌 **20**: 1037-1039, 1991.

- 7) Ozawa, K., Aoyama, H., Yasuda, K. et al.: Metabolic abnormalities associated with post-operative organ failure. *Arch. Surg.* **118**: 1245-1251, 1983.
- 8) 野本慎一, 荻野 均, 神野君夫ほか: 体外循環中および後における血中ケトン体比の動態. *人工臓器* **19**: 493-496, 1990.
- 9) 半田宣弘, 許 俊鋭, 織田 豊ほか: 体外循環中の肝循環の評価—体外循環中の肝虚血の指標としてのケトン体比—. *人工臓器* **17**: 1375-1378, 1988.
- 10) 山本佳洋, 瀬在秀一, 桜林 真ほか: 肝硬変における門脈系血中エンドトキシン測定とその臨床的意義に関する研究. *日消誌* **87**: 997-1002, 1990.
- 11) Fiddian-Green, R. G.: Gut mucosal ischemia during cardiac surgery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2**: 389-399, 1990.
- 12) Shimahara, Y., Kiuchi, T., Ozawa, K. et al.: Influence of colloidal carbon phagocytosis as a metabolic load on the hepatic energy metabolism in rats. *J. Surg. Res.* **49**: 146-152, 1990.