— 原 著 —

慢性肝疾患の閉塞肝静脈圧と全身血行動態, 呼吸機能との関係について

肝硬変症と慢性肝炎の比較

倉田 文秋・原 文男

日本医科大学内科学第1教室

Studies on wedged hepatic venous pressure, hemodynamics and pulmonary
function in patients with chronic liver disease,
with reference to the differences between
liver cirrhosis with chronic hepatitis

Fumiaki Kurata and Fumio Hara

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

In 17 compensated liver cirrhosis and 8 chronic hepatitis cases (no histories of cardiac or pulmonary disease), wedged hepatic venous pressure (WHVP), hemodynamics, and pulmonary function were measured and their clinical significance and interrelations evaluated. Both diseases were comparatively analyzed.

WHVP was determined by wedging a catheter from the right femoral vein into the right hepatic vein. Hemodynamics was measured with a Swan-Ganz catheter. Spirography, flow-volume curve, closing-volume curve and pulmonary diffusion capacity were measured and aortic blood gas analyzed to assess pulmonary function. Esophageal endoscopy was used to diagnose the presence or absence of esophageal varices.

The results showed that the group of liver cirrhosis patients featured elevated WHVP and a hyperhemodynamic pattern and a positive correlation between WHVP on the one hand and cardiac index and right left ventricle stroke work indexes on the other; there was a negative correlation between WHVP and the systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance indexes. The results showed an increase in oxygen consumption in the group of patients with esophageal varices. In all chronic hepatitis cases, findings were normal. Pulmonary function was characterized by abnormal %VC, PaO₂, and pulmonary diffusion capacity in both groups along with abnormal PaCO₂ in the liver cirrhosis group; no significant differences were noted between the two groups.

These results indicate that liver cirrhosis elevates intrahepatic pressure, affecting systemic hemodynamics and resulting in a circulatory distribution disorder, leading to right and left ventricle overload and a decline in potential cardiac function. The results also indicated that mild pulmonary function disorder can occur as early in a state of chronic hepatitis.

Key words: liver cirrhosis, chronic hepatitis, wedged hepatic venous pressure, hemodynamics, pulmonary function

結 言

慢性肝炎, 肝硬変症に代表される慢性肝疾患では, 肝臓が心臓と腹腔内諸臓器の中間にあり血行動態上の

緩衝臓器として全身循環の調節を担っており, そのきわめて特徴のある循環動態と複雑な代謝機能のため, 種々の肝病変により影響を受け易く, 肝の組織変化, 血流の異常に伴い臨床症状を現わし, 諸臓器に新たな病態, 例えば肝性脳症, 肝性心筋症¹⁾, 肝腎症候群²⁾, 低酸素血症などを喚起することは, よく知られている³⁻⁵⁾. その機能障害に伴う異常は多臓器障害などの合

Correspondence to Fumiaki Kurata, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Second Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki 211, Japan

併症発生に直接関与していると推測されており、臨床的意義はきわめて重要で発生機序に立脚した合理的治療が必要である。また、近年肝臓外科領域の進歩もめざましく、術前術後の管理面でも、臓器相互関連は重要な課題である。

肝疾患の病態および肝機能の評価検討に、肝血行動態の把握は重要な意義を有する。肝血流量は、心拍出量の約 20～25%といわれ⁶⁾、全身血行動態に大きな影響を及ぼすと考えられる。肝臓の血液供給は栄養血管である肝動脈と機能血管である門脈より支配を受け、類洞で混合し、しかるのち肝静脈より全身静脈系へ移行する。この門脈から肝臓を経て全身静脈系に至る経過中に、その狭窄ないし閉塞をきたすと門脈血管抵抗が増大し、門脈圧亢進症と血流量変化が生じる。肝血行動態に最も特徴的な変化をきたす肝内門脈閉塞症である肝硬変症では、門脈域の線維化、再生結節による圧迫などの形態学的変化により肝内門脈系の血管抵抗が増大するため門脈血流量は著明な減少を、肝動脈血流量は増加傾向を、肝内肝外短絡量は増加し、全身および肝血行動態に種々の異常をきたす。また、肝硬変症に伴う呼吸器系の異常として末梢気道病変が注目されており、換気—血流不均等分布^{7,8)}との関連が考えられている。

肝血行動態を示す諸指標の中で、閉塞肝静脈圧は、門脈圧、肝動脈圧、肝静脈相互間吻合により規定される肝内圧測定法で、肝疾患の病態や成立機序の究明に利用されている検査法である。

以上の点から、肝疾患の肝血行動態、全身血行動態、呼吸機能を解析することは、疾患の病態と臨床像の把握が重要であり、系統的研究が多く報告されているが、これら三者間の関連性について詳細に検討した報告はほとんどなく十分解明されていない。本研究の目的は、慢性肝疾患の代表である肝硬変症の臨床例において、肝血行動態、全身血行動態、呼吸機能を測定し、肝・心・肺臓の臓器相互関連を検討し、さらに慢性肝炎と比較検討を行うにある。

研究対象および方法

(1) 対象

対象は、昭和 59 年 6 月より昭和 60 年 1 月までに日本医科大学第二病院内科で、臨床的、病理組織学的に診断された慢性肝疾患例のうち、心および呼吸器疾患の既往がなく、胸部 X 線像、理学的所見に異常を認めず、肝血行動態、全身血行動態、呼吸機能を測定して

いた 25 例を選んだ。その疾患別内訳は、肝硬変症 17 例、慢性肝炎 8 例である。肝硬変症は、著明な腹水の存在しない、Child 分類⁹⁾A または B に相当する代償期例について検討した。呼吸機能の比較対照として肝機能障害、臨床的心肺機能異常を認めない、健常者 52 例を選んだ。

(2) 方法

1) 生化学的肝機能検査

Table 2 に示す項目につき測定した。

2) 腹腔鏡検査および肝生検

腹腔鏡(オリンパス社製)下肝生検を施行し、得られた標本を病理組織学的に、肝硬変症は、長与・三宅分類¹⁰⁾にしたがい、慢性肝炎は、犬山分類¹¹⁾にしたがい診断した。

3) 食道胃内視鏡検査

直視型内視鏡(オリンパス P 10)にて食道、胃を観察し、日本内視鏡学会・食道胃静脈瘤診断基準¹²⁾にしたがい grade I～V に分類した。

4) 閉塞肝静脈圧の測定 (wedged hepatic venous pressure 以下 WHVP と略す)

測定は、安静空腹時に、catheter sheath introduce system (Cordis 社製)を用い、右大腿静脈を直接穿刺し、cournand right heart catheter 7 F (Usui 社製)を右肝静脈へ挿入し、十分末梢に wedge させ、カテーテルからの血液逆流のないことを確認した後、閉塞肝静脈圧を測定し、下大静脈までの引抜き圧曲線を記録した。圧測定にあたっては仰臥位にて上中腋窩線を基線(0 点)とし測定した。圧測定は、MIC 8600 型ポリグラフ(フクダ電子社製)を、トランスジューサは pressure transducer 746 (Siemens 社製)を用い、同時に水柱圧測定も施行した。

5) 全身血行動態の測定

WHVP 測定後、swan-ganz flow directed catheter 7 F (Edward 社製)を挿入し、肺動脈圧(以下 PAP)、肺動脈楔入圧(PCWP)、右室圧(RVP)、右房圧(RAP)、下行大静脈圧(IVCP)、上行大静脈圧(SVCP)を測定した。心拍出量(CO)は、cardiac output computer (Edward 社製)により 3 回以上測定し、その平均値を測定値($\overline{CO}$)とした。同時に心拍数(HR)、収縮期血圧(BPs)、拡張期血圧(BPd)をカフ型血圧計にて測定した。また、大腿動脈より動脈血を採取し、速やかに ABL-III (Radiometer 社製)により血液ガス分析を施行した。体表面積(BSA)は、身長および体重よりノモグラムにより求めた。これらの測定値より

下記に示した計算式にしたがって、心係数(CI)、左室1回仕事量係数(LVSWI)、右室1回仕事量係数(RVSWI)、1回拍出量係数(SVI)、全身血管抵抗係数(SVRI)、肺血管抵抗係数(PVRI)、coronary perfusion pressure(CPP)、rate pressure product(RPP)、triple index (TI)、肺動脈酸素分圧較差(A-aDO₂)を算出した。

$$\text{MAP} = (\text{BP}_s + 2 \times \text{BP}_d) / 3 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{CI} = \text{CO} / \text{BSA} \quad \text{ml/m}^2$$

$$\text{SVI} = (\text{CI} / \text{HR}) \times 1,000 \quad \text{ml/beat/m}^2$$

$$\text{LVSWI} = (\text{MAP} - \text{PCWP}) \times \text{SVI} \times 0.0136$$

$$\text{g} \cdot \text{m/m}^2 / \text{beat}$$

$$\text{RVSWI} = (13.6 \times \text{CO} \times \text{PAm}) \times (\text{HR} \times \text{BSA})$$

$$\text{g} \cdot \text{m/m}^2 / \text{beat}$$

$$\text{SVRI} = (\text{MAP} - \text{CVP}) \times 79.9 / \text{CI} \quad \text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{PVRI} = ((\text{PAm} - \text{PCWP}) \times 79.9) / \text{CI}$$

$$\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$$

$$\text{CPP} = \text{BP}_d - \text{PCWP} \quad \text{mmHg}$$

$$\text{RPP} = \text{BP}_s \times \text{HR} \quad \text{mmHg} \cdot \text{l/min}$$

$$\text{TI} = \text{HR} \times \text{BP}_s \times \text{PCWP}$$

$$\text{A-aDO}_2 = (149 - 1.2 \times \text{PaCO}_2) - \text{PaO}_2 \quad \text{mmHg}$$

(CI: cardiac index, SVI: stroke volume index,

LVSWI: left ventricular stroke work index,

RVSWI: right ventricular stroke work index,

SVRI: systemic vascular resistance index, PVRI:

pulmonary vascular resistance index, CPP: coronary

pressure product, RPP: rate pressure product,

TI: triple index, BSA: body surface area, A-aDO₂:

alveolar-arterial Po₂ difference)

6) 呼吸機能検査

測定は一定時間(約20分)安静後、すべて座位にて Anima R 3500 (アニマ社製)を用い施行した。スパイロメトリー、flow-volume (以下F-Vと略す)曲線、closing-volume (以下C-Vと略す)曲線、肺拡散能力(DLco)を測定した。C-V曲線は、single breath oxygen test, F-V曲線は、spiro-volume test, DLcoは、single breath holding testにて測定した。

7) 統計学的処理

Student's t-testにて有意差判定を行い、5%以下の危険率(p<0.05)で有意と判定した。

結 果

1. 対象 (Table 1)

年齢、BSAは両群に有意差を認めなかった。男女比では、男性肝硬変症(以下LCと略す)群13/17例(76.5%)、慢性肝炎(以下CHと略す)群5/8例(62.5%)と両群とも男性優位であった。成因は、両群ともcryptogenicの比率が高く、また一定以上の飲酒習慣を有するもの、LC群7/17例(46.7%)、CH群6/8例(75%)と高率であった。

2. 生化学的肝機能検査 (Table 2)

両群間で、ZTT, γ -gl, ChE, 血小板数, ヘパラスチンテスト(HPT), ICG k (p<0.001), γ -GTP, T-bilir, ALP, プロトロンビン時間(PT), Hematocrit (Ht), ICG $\bar{R}_{15}$ (p<0.01)で有意差を認めた。GOT,

Table 1 Clinical characteristics in each group

Group	No. of Pts	Age (yr)	Sex (M:F)	Cause of hepatic disease				Esophageal (+)	Varices (-)
				Alcoholic	Hepatitis B	B.T.	Cryptogenic		
Liver cirrhosis	17	53.4±10.6*	13:4	7	3	2	5	12	5
Chronic hepatitis	8	48.6±7.8	5:3	6	0	1	1	0	8
P value		NS							

*Mean±SD, B.T.: blood transfusion, NS: not significant.

Table 2 Laboratory data in each group

Group	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	T. cho (mg/dl)	T-bilir (mg/dl)	γ -gl (%)	PT (sec)	ICG	
							K	$\bar{R}_{15}$ (%)
LC(n=17)	6.8±0.6	3.2±0.5	153±65	1.77±0.74	28.4±5.1	14.5±1.6	0.071±0.042	41.8±20.0
CH(n=8)	7.1±0.6	3.9±1.7	197±85	0.90±0.37	17.2±4.4	12.5±0.7	0.151±0.042	14.6±8.5
P value	NS	NS	NS	p<0.01	p<0.005	p<0.01	p<0.005	p<0.01

GPTは有意差を認めなかった。T-P, Albumin T-ChoともにCH群で高い傾向にあったが有意差を認めなかった。耐糖能異常を合併した例は、LC群6/17例(40%), CH群3/8例(37.5%)であった。

3. 胃食道静脈瘤の有無 (Table 1)

内視鏡検査による胃食道静脈瘤の存在は、LC群12/17例(70.6%), grade(以下Gと略す)G-I 2例, G-II 4例, G-III 1例, G-IV 1例, G-V 4例で、CH群では全例認められなかった。

4. WHVP (Table 3, 5, Fig. 1)

(1) LC群とCH群の比較 (Table 3)

LC群で高値を示した有意差($p<0.01$)を認めた。CH群では全例が12.0以下で正常範囲にあったが、LC群では5/17例(29.4%)が正常範囲であり、全例9.0以上であった。

(2) LC群 varices 有無による比較 (Table 5)

Varicesの有無による比較では、varices(+)群と(-)群に有意差は認められなかった。

5. 全身血行動態 (Table 3, 5, Fig. 2~6)

(1) LC群とCH群の比較 (Table 3, Fig. 2~6)

PAPs, CVP, BPd, MBP, SVR, CPP(LC群 61.3 ± 11.7 , CH群 80.0 ± 13.0), TI(LC群 $87.9\pm 33.6\times 10^3$, CH群 $58.0\pm 21.4\times 10^3$) ($p<0.001$), CI, MPAP, PCWP, RVSWI($p<0.05$)に有意差を認めた。 $\overline{\text{CO}}$ はLC群で高い傾向にあったが有意差は認められなかった。LC群ではRVSWI-LVSWI間に正の相関を認めた。

(2) LC群 varices の有無による比較 (Table 5)

Varices(+)群はBPd, MBP, CPP(65.4 ± 10.4 , (-)群 53.8 ± 10.7), TI($96.5\pm 33.7\times 10^3$, (-)群 $60.0\pm 10.1\times 10^3$)で高値を示し有意差($p<0.05$)を認めた。(+)群はHR, PCWP, LVSWI(62.2 ± 15.9 ,

Table 3 Catheterization data in each group

Group	WHVP (mmHg)	HR (beats/min)	MAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	SPA (mmHg)	DPA (mmHg)	CVP (mmHg)	$\overline{\text{CO}}$ (l/min)
LC(n=17)	14.4 ± 6.1	79.2 ± 11.3	86.4 ± 10.2	9.5 ± 3.2	23.6 ± 5.1	8.0 ± 2.6	5.1 ± 1.9	7.35 ± 2.12
CH(n=8)	9.4 ± 2.3	73.9 ± 8.9	100 ± 13.1	6.3 ± 2.0	17.8 ± 3.5	6.9 ± 2.2	2.8 ± 1.9	5.75 ± 1.14
P value	$p<0.01^*$	NS	$p<0.01$	$p<0.05$	$p<0.01$	NS	$p<0.05$	NS

Values are mean $\pm$ SD, WHVP: wedged hepatic venous pressure, LC: liver cirrhosis, CH: chronic hepatitis.

*A.W.

Table 4 Pulmonary function and arterial blood gas analysis in each group

Group	BSA (m ²)	%VC (%)	FEV ₁ % (%)	$\dot{V}_{50}\%/\dot{V}_{75}\%$	$\dot{V}_{75}\%/\text{HT}$ (l/s/m)	%DLco (%)	RV/TLC (%)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
LC(n=17)	1.63 ± 0.20	88.6 ± 13.7	81.9 ± 9.34	3.38 ± 1.17	0.75 ± 0.37	79.1 ± 31.4	33.7 ± 12.5	83.2 ± 16.3	35.8 ± 2.9
CH(n=8)	1.58 ± 0.10	90.4 ± 11.8	72.4 ± 31.4	3.78 ± 1.25	0.81 ± 0.06	78.9 ± 23.8	36.6 ± 11.7	82.2 ± 7.88	36.5 ± 4.0
P values	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Control(52)	1.59 ± 0.14	100.3 ± 11.2	80.7 ± 5.57	3.55 ± 1.39	0.77 ± 0.39	97.4 ± 22.9	36.0 ± 7.0	91.8 ± 5.82	38.7 ± 2.92
P value	NS	$p<0.01$ (LC and CH)	NS	NS	NS	$p<0.001$ (LC and CH)	NS	$p<0.001$ (LC and CH)	$p<0.01$ (LC)

Table 5 Hemodynamic data of patients with liver cirrhosis

Group	WHVP (mmHg)	PCWP (mmHg)	CVP (mmHg)	PAs (mmHg)	BPs (mmHg)	BPd (mmHg)	BPM (mmHg)	$\overline{\text{CO}}$ (l/min)	HR (beats/min)
Varices(+) (n=12)	14.6 ± 6.9	10.1 ± 3.4	4.7 ± 1.8	24.0 ± 5.9	119 ± 11.8	75.5 ± 9.5	90.2 ± 9.2	7.24 ± 2.17	80.1 ± 11.0
Varices(-) (n=5)	14.0 ± 5.1	8.5 ± 2.7	5.7 ± 2.0	23.0 ± 3.7	114 ± 11.6	62.3 ± 8.9	79.5 ± 8.8	7.21 ± 2.22	77.7 ± 12.0
P value	NS	NS	NS	NS	NS	$p<0.05$	$p<0.05$	NS	NS

Fig. 1 WHVP in each group
LC: liver cirrhosis, CH: chronic hepatitis

Fig. 2 CI in each group

Fig. 3 SVI in each group

Fig. 4 LVSWI in each group

(-) 群 54.3 ± 13.9 RPP ($9.59 \pm 1.86 \times 10^3$), (-) 群 $8.73 \pm 0.90 \times 10^3$ と高い傾向にあり, また (-) 群は PVR (54.8 ± 19.0), (+) 群 46.8 ± 12.5), PVRI (88.3 ± 30.5), (+) 群 75.3 ± 20.1), と高い傾向にあったが有

意差は認められなかった。

(3) 耐糖能異常群と糖尿病群の比較

肝硬変症耐糖能異常群 CI 4.38 ± 1.02 , SVRI 948 ± 380 , DM 群 3.0 ± 0.32 , $1,480 \pm 230$ と有意差を認めた

Fig. 5 RVSWI in each group

が、CH 群とは有意差を認めなかった。DM 群は LC 群との比較で HR 60.8 ± 8.9 , 79.7 ± 16.9 , MBP 82.8 ± 12.9 , 88.7 ± 10.3 と低い傾向にあったが有意差なく測定値すべて正常範囲にあった。

6. 呼吸機能および血液ガス分析 (Table 4, 6)

(1) LC 群と CH 群の比較 (Table 4)

両群とも %VC, FEV_{1.0}%, は正常範囲にあったが、%VC は健常群と比較し有意差を認めた。 $\dot{V}_{25}\%$ /HT, $\dot{V}_{50}\%$ / $\dot{V}_{25}\%$, %DLCO, RV/TLC は両群に異常を認めず、両群間に有意差は認めなかったが、健常群に比較し %DLCO は低下しており有意差 ($p < 0.001$) を認めた。血液ガス分析は両群とも正常範囲にあったが、健常群と比較し PaO₂ は両群 ($p < 0.001$) で、PaCO₂ は LC 群で低下し ($p < 0.01$) 有意差を認めたが両群間には有意差を認めなかった。Aa-DO₂ は正常値を 20 以

Fig. 6 SVR in each group

下とした場合、両群とも異常値を示す例が多かったが分散が大きく統計学的判定は不能であった。

(2) LC 群 varices 有無による比較 (Table 6)

%DLCO は (+) 群で低下傾向を認めたが有意差を認めず、またその他の指標も有意差を認めなかった。

7. WHVP と全身血行動態、呼吸機能の関係

(1) WHVP と全身血行動態の関係 (Fig. 7~12)

LC 群では WHVP と LVSWI ($p < 0.001$), CI および RVSWI ($p < 0.01$) との間に各々正の相関を認め、WHVP と SVR, PVRI との間に各々負の相関 ($p < 0.05$) を認めた。CH 群では有意の相関を認めなかった。

Table 6 Pulmonary function of patients with liver cirrhosis

Group	%VC (%)	FEV% (%)	$\dot{V}_{50}\%/\dot{V}_{25}\%$ (%)	$\dot{V}_{25}\%/\text{HT}$ (l/s/m)	%DLco (%)	RV/TLC (%)	ΔN_2 (%)
Varices(+) (n=12)	89.1±16.4	80.1±10.7	3.27±1.39	0.70±0.39	71.8±17.6	33.4±14.2	0.94±0.55
Varices(-) (n=5)	87.8±6.7	85.5±5.0	3.58±0.59	0.86±0.37	94.7±14.5	31.1±11.1	1.02±0.47
P value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Fig. 7 Correlation between CI and WHVP in liver cirrhosis

Fig. 8 Correlation between LVSWI and WHVP in liver cirrhosis

Fig. 9 Correlation between RVSWI and WHVP in liver cirrhosis

Fig. 10 Correlation between SVR and WHVP in liver cirrhosis

Fig. 11 Correlation between PVRI and WHVP in liver cirrhosis

Fig. 12 Correlation between LVSWI and RVSWI in liver cirrhosis

(2) WHVP と呼吸機能の関係

LC 群, CH 群ともすべての指標と相関を認めなかった。

(3) WHVP と生化学的検査の関係

LC 群, CH 群ともすべての指標と相関を認めなかった。

考 察

1. 閉塞肝静脈圧 (以下 WHVP) 測定

WHVP 測定は元来門脈圧測定の一方法と考えられていたが、1951 年 Friedman ら¹³⁾がイヌによる実験およびその後の追試により肝類洞圧と門脈圧の関係が明らかにされた。最近では門脈圧の代用と言うよりもむしろ肝内圧もしくは、肝類洞圧として独立した圧測定法とされ、WHVP の決定因子として、1) 門脈圧、2) 肝動脈圧、3) 肝静脈相互間吻合があり 1), 2) は WHVP の上昇に 3) は降下に関与¹⁴⁾すると考えられている。WHVP は肝静脈カテーテル法により容易に測定可能であり、肝血行動態を総合的に評価する指標として臨床的意義が高いと考えられる。

(1) LC 群と CH 群の比較

WHVP の正常値は、報告者により異なるが、Myers ら¹⁵⁾は 6.3~13.5 mmHg, Popeer ら¹⁶⁾は 2.6~11.3 mmHg, Shaldan ら¹⁷⁾は 5~12 mmHg, 杉浦ら¹⁴⁾は 150 cmH₂O 以下と報告しており、これらの報告から平均値は 12 mmHg 以下 (160 mmH₂O 以下) と考えられる。著者の成績では、LC 群は 14.0±6.1 mmHg で 12 mmHg 以下の正常を示したものは 5 例 (29.4%) であり、CH 群は 9.4 mmHg で全例 12 mmHg 以下であった。組織学的変化から考えると、肝硬変症では、門脈域の線維化、再生結節による圧迫などの形態学的変化により肝内門脈系血管抵抗が増大し、門脈血流量の著明の減少をもたらす。慢性肝炎でも類洞壁の線維化による類洞腔拡張阻止がみられ、肝硬変症と共通した変化としてグリソン鞘の線維化による肝内門脈の拡張阻止が認められるが、肝硬変症では偽小葉結節を取り巻く間質結合組織内のすべての脈管系に改変がみられ、微小循環系が改変、改変され類洞の毛細血管化が生じ、その結果肝内血流短絡形成が起こる¹⁸⁾と考えられている。CH 群では全例 WHVP が正常であったことより WHVP の圧変化はすべての脈管系の改変が起こってから生じるものと考えられた。また、肝硬変症の原因による、WHVP と PVP の関係では、Gilles ら¹⁹⁾はアルコール性では WHVP と PVP の差が少なく、非アルコール性では PVP が有意に高かったと述べている。著者の結果では原因による差をアルコール性および非アルコール性で WHVP に認めておらず鑑別には PVP の測定が必要と考えられた。

(2) LC 群 varices 有無による比較

(+) 群と (-) 群間での比較で WHVP に有意差を

認めなかった。

2. 慢性肝疾患の全身血行動態について

肝疾患に伴う全身血行動態異常については古くから注目されており、多くの報告^{20,21)}がされている。古くより、黄疸患者では大多数において血圧が低く、徐脈がみられることが知られている。肝硬変症の特徴的なものは、心拍出量増加、末梢血管抵抗減少、心仕事量の増大を呈する hyperdynamic state^{22,23)}であることが指摘されている。本研究の結果も、LC 群では、CI の増加、SVR の減少、BPM の低下を示す例が多く諸家の報告と一致する結果であった。しかし、慢性肝炎に対する血行動態の報告はすくなく、本研究では CH 群でも CI 4.0 以上 3 例 (37.5%)、SVR 1.0×10³ 以下 1 例 (12.5%) と異常を認めており、CH でもすでに hyperdynamic の領域にあると考えられ、平均値は正常範囲にあるが、詳細な組織学的検討が必要と考えた。その他の指標では、PAP, CVP, PCWP が LC 群で高い傾向にあり、右心左心両系への負荷の増大が推測され、hyperdynamic state の状態での潜在的な心機能低下が示唆された。CI 増加型では水分負荷にて心拍出量への反応が不良である^{5,24)}とする報告があり、また正常群での運動負荷時の異常が指摘されており、術前検査などで予備能を判断する目的では負荷を行った上での検討が必要と考えた。CPP, TI にて両群に有意差を認め、CPP は LC 群で低値であったが、冠状血管には高度の“自己調節”があり、冠血流量は広い範囲 (平均動脈圧 60~180 mmHg) にわたり変化しないため、実際の冠血流量の低下は生じていないと考えられた。また、TI は LC 群で高く心筋酸素消費量の増加が考えられた。

LC 群と CH 群で血行動態に差を認めたことは、組織学的変化と血行動態との関係が問題となるが、臨床学的また組織学的にも両者の移行期があり、また肝硬変症での重症度と血行動態との関連の証明は困難との報告が多く、今回の検討でも ICG R 15, k 値と血行動態との相関は認められなかった。組織学的所見との相関では、井上ら¹⁸⁾は血行動態を詳細に分析し肝内門脈血管の“つぶれ”“肥厚”が著しい影響を与えると述べている。今回は、組織学的変化との検討は行っていない。

肝疾患ではしばしば臓器血流分布異常の合併が有るとされ、最近では超音波パルスドプラー法にて肝硬変症の上腸間膜血流量の増加²⁵⁾が報告されている。側副血行路の代表である食道静脈瘤の有無により比較検討

したところ、血圧に差を認めたが、CI などには差がなく、亀田²⁰⁾の側副路の程度が著明であるほど心拍出量は大であるという報告とは一致しなかった。また、肝機能障害の進行にともない血圧調節機構に抑制的作用が生じ、その結果として血圧低下⁹⁾が報告されているが、varices の有無と重症度は一致しておらず、今回の検討では varices (+) 群では、むしろ血圧は高く TI も増加しており varices の形成にて心筋酸素消費量の増加のあることが推測されたが、心拍出量増加などによって生じる血圧調節などの代償機構の存在は証明できなかった。

3. 慢性肝疾患の呼吸機能について

慢性肝疾患、特に肝硬変症の呼吸器系異常として低酸素血症²⁷⁾、低 CO₂血症⁹⁾、胸水²⁸⁾、肺浮腫、肺高血圧症²⁹⁾などの合併症が古くから指摘されている。1935 年 Snell⁹⁾の肝硬変症での検討以来低酸素血症は頻度の高い合併症である。著者の成績では、LC 群、CH 群とも正常範囲内にあったが健常群との比較で低下し有意差を認めたことは軽度ながら早期より障害が起こることが推測された。また、PaCO₂は健常群に比較し LC 群で低値を示すも、両群間では有意差を認めなかった。低 CO₂血症の成因については Snell ら⁹⁾は、過換気によるアルカローシスの状態にあるためと報告しており、その原因としては Karetzky ら³⁰⁾は肝の解毒作用の低下および肝を通らない血流増加によるプロゲステロン、NH₃、NH₄の血中濃度の上昇、または細胞内アシドーシスが呼吸中枢を刺激するためではないかと報告している。本研究の結果も肝硬変症で低下を認めており代謝障害が進行した病態で低 CO₂血症が起こると考えた。一方、低酸素血症の成因については、一定の見解が得られていないが発生機序として、1) 肺内換気血流比不均等分布、2) 肺末梢血管拡張のための肺泡毛細血管拡大、3) 右左シャントの存在（門脈—肺静脈吻合他）、4) 酸素解離曲線の右方偏位などが考えられており、以上 4 つの機序のうち、古くは 1935 年 Snell ら⁹⁾の 4) の提唱があるが、これのみでは LC 群の低酸素血症の説明は困難である。肺末梢血管拡張については、Wolf ら⁷⁾は 99 mTc-MAA を用いて証明し低酸素血症の原因であろうと報告している。本研究の結果では、肺血管抵抗低下傾向 DLCO の低下を両群で認め 1)、2) の原因が考えられた。

Varices の有無による呼吸機能の検討では両者間には、呼吸機能各指標に有意差を認めなかったが、拡散

能力は varices (+) 群で低い傾向を示した。藤原ら³⁰⁾の報告では、varices (+) 群と (-) 群に拡散能力で有意差を認めており、スパイロメトリーにて異常を認めなくても拡散能力の低下があり、低酸素血症に陥りやすいと報告し、さらに拡散能力低下には血清アルブミン値よりも、varices の有無がより密接に関係し血行動態の変化がより大きく関与していると推測している。上田³¹⁾は肝硬変症のエンドトキシン（以下 ET）につき検討し、ET 血症群には拡散能力異常検出率に差を認めるが、varices の有無と腹水有無での検出率に差を認めていない。Varices (+) 群は低酸素血症の頻度が高いとする報告があり、太田³²⁾は拡散能力を換気血流比不均等の 1 つの指標と考えており、拡散障害だけでは低酸素血症は起こりにくく、肺毛細血管血流の問題としてとらえており斉藤ら³³⁾の説明と一致する。Varices の存在増生に伴い生理学的シャント率が増大するという報告が多く、この成因として大島ら³⁴⁾は、varices による奇静脈圧の上昇が気管支静脈および毛細血管拡張を起し CV の増大を生じ、これと門脈—肺静脈シャント増加が合わさって生理学的シャント率上昇を起こすと述べ、斉藤ら³³⁾は alveolercapillary oxygen disequilibrium（平衡失調）で説明している。また、高橋³⁵⁾の報告では、解剖学的シャント率 15% 以上の群では全例が varices を有しており、varices とシャント率が密接な関連を示しているが、低酸素血症の原因としては、側副路形成よりも、肺泡毛細血管拡大を考えている。Varices の有無による呼吸機能の変化の検討として、しばしば varices の手術前後の比較が行われており、術後生理的シャント率の改善が認められていることが多い。この機序として、心拍出量の減少、肺動脈圧の低下、循環血漿量の減少が起こるためと考えられている。シャント率の改善は PaO₂ の改善を示し、治療結果と成因が一致している。

以上より食道静脈瘤は、肝外シャントの代表的存在であり、この存在増生が肺内シャントを増加させ、肺拡散能力、CV などに少なからぬ影響を与えていると推測されるが、今回の結果からはシャント率の測定をしておらず varices の有無による呼吸機能面の差異を証明できなかった。

4. WHVP と全身血行動態について

WHVP と全身血行動態につき検討した報告は少ない。WHVP の上昇する肝疾患の病態では、肝有効血流量を増加させようとする代償が起こっていることが多

く、LVSWI, RVSWI, CI, RPP と正の相関を示したことは、肝内圧上昇が全身血行動態へ影響を与え、右室、左室両系への負荷が増加し潜在的な心機能低下が示唆された。また、SVR と負の相関を示したことより肝内圧上昇の末梢血管の拡大、末梢動静脈シャントの開放および発達への関与が示唆された。島津³⁰⁾は黄疸症例の手術結果より SVR の低下は心機能亢進や循環血液量の増加によるよりも末梢血管の抵抗性そのものに起因すると述べている。著者が検討したところ、CH 群で WHVP と SVR が負の相関関係を示したことは、斉藤ら³⁷⁾が閉塞性黄疸作製実験で CI に変化のない時期でも MAP, SVR は有意な減少を示したと報告しており、肝硬変症の前段階でも SVR の変化が早期に起こっている可能性が考えられ、CI の増加は代償反応とする考えと一致した。LVSWI-RVSWI 間の正の相関を認めたことは、右室と左室が相接していることによる直接的相互依存が考えられた。PVRI と負の相関を示したことは、肺循環でも臓器血流分布異常が起きていることを示すものである。また、呼吸機能との関連については後に述べる。したがって、WHVP の上昇（すなわち肝内圧の上昇）による全身血行動態への影響、臓器血流分布異常を証明し得た。

5. WHVP と呼吸機能について

WHVP と呼吸機能について検討した報告は少なく、大島ら³⁴⁾は肺生理学的シャント率とに相関を認めなかったと報告している。著者の検討でも、呼吸機能の指標に対し全く相関関係を認めず、全身血行動態とは趣を異にしている。これは主に肺循環系と体循環系の特性の違いによると考えられた。肺循環系は肺動脈（平均は 15 torr）をでて左心房（圧は 5 torr）に入り、この間を血流が流れるための圧差はわずかに 10 torr にしかすぎず、体循環系の 1/10 の圧差であり血流量は両循環系とも同じであるから抵抗=圧差/血流の関係から低抵抗・低圧系、調節受動的であることが、WHVP の呼吸機能への明らかな影響を認めなかった原因と考えられた。また、WHVP と PVR が相関を認めたことは単に心拍出量増加の結果右心系の仕事量増大による肺血流量増加が PVR の低下を起こしたのか、体循環系と同様に一次的变化であるかは断定できなかったが、本来持つ capillary recruitment などの生理的調節能力の限度を越えた結果と考えられた。

6. 耐糖能異常について

耐糖能異常は、進行した肝疾患でしばしば合併を認める。著者の研究でも耐糖能異常を認めた症例が多く、一次性糖尿病では心肺機能異常を認める報告³⁸⁾があり、耐糖能異常との比較が問題となるが、今回の対象とした糖尿病群では全身血行動態に異常を認めなかった。耐糖能異常は比較検討に影響はなかったと考えた。

結 論

心および呼吸器疾患の既往のない、代償期肝硬変症 17 例、慢性肝炎 8 例を対象とし閉塞肝静脈圧、全身血行動態、呼吸機能を測定し臨床的意義につき検討し、同時に両疾患について比較検討した。

閉塞肝静脈圧は、右大腿静脈よりカテーテルを右肝静脈に wedge させ測定した。全身血行動態（CVP, PA, PCWP, CI, LVSWI, RVSWI, SVRI, PVRI, CPP, RPP, TI）は、swan-ganz カテーテルを用い測定した。呼吸機能としては、スパイロメトリー、flow-volume 曲線、closing-volume 曲線、肺拡散能力を測定し、動脈血ガス分析を施行し以下の結果を得た。

1) WHVP は LC 群では上昇を認めたが CH 群では全例正常であり両群間に有意差を認めた。LC 群では varices の有無による有意差は認められなかった。

2) LC 群では CI の増大、SVR の減少、SWI の増大と hyperdynamic な血行動態を示し、CH 群と比較し BPd, MBP, PAPs, MPAP, PCWP, CVP, CI, RVSWI, LVSWI, SVRI, CPP, TI に有意差を認めた。LC 群は RVSWI-LVSWI 間に正の相関々係を認めた。LC 群は varices の有無で BPd, MBP, TI に有意差を認めた。CH 群では全例正常であった。

3) 呼吸機能は LC 群と CH 群に有意差を認めなかったが健常群と比較し両群とも %VC, PaO₂, 拡散能力に有意差を認め、また LC 群は PaCO₂ にも有意差を認めた。呼吸機能の各パラメーターの間に varices の有無での有意差は認めなかった。

4) LC 群は、WHVP と CI, LVSWI および RVSWI との間に各々正の相関を認め、WHVP と SVR および PVRI との間に各々負の相関を認めた。また、WHVP と呼吸機能の各パラメーターとの間には相関関係を認めなかった。

以上の成績から、肝硬変症では進展すると WHVP が上昇し、それが全身血行動態へ影響を与え、臓器の血流分布異常を生じ、右室、左室両系への負荷が増大し潜在的な心機能低下が示唆された。また、varices を形

成すると心筋酸素消費量が増加した。一方、肺循環系は低抵抗系、低圧系の特性を有するため WHVP 上昇の影響が少ないと考えた。また、呼吸機能障害は軽度ながら慢性肝炎の病態ですでに生じていると考える結論を得た。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました日本医科大学内科学第1教室主任奥村英正教授に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は昭和60年3月、第82回日本内科学会総会(名古屋)において発表した。

文 献

- 1) 三辺 謙：肝よりみた臓器相関。日内会誌, 60, 1147~1163, 1971.
- 2) 葛西眞一, 水戸廻郎：肝腎症候群。救急医学, 6, 281~286, 1982.
- 3) Snell, A.M.: The effects of chronic disease of the liver on the composition and physicochemical properties of blood; Changes in the serum proteins, reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. *Ann. Inter. Med.*, 9, 690~711, 1935.
- 4) Keys, A. and Snell, A.M.: Respiratory properties of the arterial blood in normal man and in patients with disease of the liver; Position of the oxygen dissociation curve. *J. Clin. Invest.*, 17, 59~67, 1938.
- 5) 斉藤英昭, 玉熊正悦：肝疾患と心肺病変。医学のあゆみ, 106, 993~1000, 1978.
- 6) 芝山雄老, 中田勝次：門脈と肝循環。“臨床生理学シリーズ5, 肝臓”, p. 2~10, 南江堂, 東京, 1990.
- 7) Wolfe, J.D., Tashikin, D.F., Holly, F.E., Brachmann, M.B. and Genovesi, M.G.: Hypoxemia of cirrhosis. *Am. J. Med.*, 63, 746~754, 1977.
- 8) Ruff, F., Hughes, J.M.B., Stanley, N., McCarthy, D., Greene, R., Aronoff, A., Clayton, L. and Milic-Emili, J.: Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 50, 2403~2413, 1971.
- 9) Child, C.G. and Turocotte, J.G.: Surgery and portal hypertension; The liver and portal hypertension ed by CG Child, p. 1~85, Saunders, Philadelphia, 1964.
- 10) 三宅 仁：肝臓の病理：肝硬変症を中心として。日病会誌, 49, 589~632, 1960.
- 11) 犬山シンポジウム記録刊行会編：慢性肝炎の新しい診断基準。中外医学社, 東京, 1983.
- 12) 門脈圧亢進症研究会編：食道静脈瘤内視鏡所見記載基準。肝臓, 21, 779~783, 1980.
- 13) Friedman, E.W. and Weiner, R.S.: Estimation of hepatic sinusoid pressure by means of venous catheter and estimation of portal pressure by hepatic vein catheterization. *Am. J. Physiol.*, 165, 527~531, 1951.
- 14) 杉浦光雄：肝の血行動態診断。臨床成人病, 7, 1411~1431, 1977.
- 15) Taylor, W.J. and Myers, J.D.: Occlusive hepatic venous catheterization in the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation*, 13, 368~380, 1956.
- 16) Popeer, H., Elias, H. and Petty, D.E.: Vascular pattern of the cirrhotic liver. *Am. J. Clin. Path.*, 22, 717~729, 1952.
- 17) Shaldan, S., Dolle, W. and Guevara, L.: Effect of portal hypertension on the splanchnic circulation in man. *Circulation*, 24, 797~807, 1961.
- 18) 井上 仁：Swan-Ganz catheter による門脈圧亢進症の血行動態の研究。日外会誌, 80, 387~397, 1979.
- 19) Gilles, P.L. and Daniel, K.B.W.: Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, 5, 415~418, 1985.
- 20) Kowalski, H.J. and Abelman, W.H.: The cardiac output at rest in Lannes cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 32, 1025~1033, 1953.
- 21) Murray, J.F., Dawson, A.M. and Sherlock, S.: Circulatory changes in chronic liver disease. *Am. J. Med.*, 24, 358~367, 1958.
- 22) Siegel, J.H., Goldwyn, R.M. and Farrell, E.J.: Hemodynamic states and the physiologic determinants of survival in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Arch. Surg.*, 108, 283~292, 1974.
- 23) Tristani, F.E. and Cohon, J.J.: Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure. *J. Clin.*, 46, 1894~1899, 1966.
- 24) 川原田嘉文：肝硬変合併症における術後 MOF の病態と対策。外科診療, 25, 10~20, 1983.
- 25) 森安史典, 岡崎和一, 内田治人：リニア電子スキャン・パルスドップラー複合血流計による門脈血流測定。肝臓, 24, 537~544, 1983.
- 26) 亀田治男：肝硬変症および肝臓。肝臓病, p. 295~301, 診断と治療社, 東京, 1966.
- 27) Astrup, J. and Rorth, M.: Oxygen affinity of hemoglobin and red cell 2,3-diphosphoglycerate in hepatic cirrhosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 31, 311~317, 1973.
- 28) 奥田邦雄, 下川 泰, 見戸達也：特発性胸水-肝硬変症に合併する胸水の症例と成因に関する考察。肝臓, 6, 41~47, 1964.
- 29) Senior, R.M., Britton, R.C. and Turino, G.M.: Pulmonary hypertension associated with cirrhosis of the liver and with portacaval shunts. *Circulation*, 37, 88~96, 1968.
- 30) 藤原謙太, 小野哲也, 田草川良彦, 伊藤美佐男, 大瀬戸隆, 岡田啓成, 西岡修実：肝硬変症の肺機能。日胸会誌, 16, 422~428, 1982.
- 31) 上田明子：肝硬変症に合併する低酸素血症：特にエンドトキシン血症との関連について。横浜医学, 35, 409~420, 1982.
- 32) 太田保世：拡散障害。“臨床生理学シリーズ2, 肺”, p. 123~134, 南江堂, 東京, 1989.
- 33) 斉藤英昭, 玉熊正悦：肝, 胆, 脾疾患の呼吸不全とその管理。救急医学, 5, 425~433, 1981.
- 34) 大島行彦, 鈴木民生, 根元 謙, 阿曾弘一：門脈圧亢進症に対する外科的手術前後の肺生理的シャント率に関する臨床的研究。日外会誌, 81, 505~510, 1980.
- 35) 高橋斉夫：慢性肝疾患にみられる肺動脈短絡路について。慈恵医大誌, 97, 47~60, 1980.
- 36) 島津元秀：肝切除前後の心肺動態に関する臨床的研究。日外会誌, 85, 160~174, 1984.
- 37) 斉藤英昭：閉塞性黄疸の hyperdynamic な循環の病態とその意義に関する研究。日外会誌, 82, 483~497, 1981.
- 38) 原 文男, 倉田文秋：糖尿病と呼吸機能の関係について。日本成人病学会誌, 12, 44, 1986.
- 39) Karetzky, M.S. and Mithoefer, J.C.: The cause of hyperventilation and arteriolar hypoxia in patients with cirrhosis of liver. *Am. J. Med. Sci.*, 48, 797~804, 1967.

(受付：1991年1月9日)