臓器反射スペクトル解析による慢性 肝疾患患者肝の局所循環動態と 酸素代謝動態の検討

大阪大学医学部第一内科（主任 阿部 裕教授）

林 紀夫

IN VIVO STUDIES ON THE HEMODYNAMICS AND OXYGEN UTILIZATION
IN THE LIVERS OF PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES
—ANALYSIS BY REFLECTANCE SPECTROPHOTOMETRY—

Norio HAYASHI, MD

The First Department of Medicine, Osaka University Medical School

概要 生体の分光特性を明らかにしうる臓器反射スペクトル解析装置を開発し基礎的検討を行なうと共に、腹腔鏡施行時に慢性肝疾患患者に応用し、肝の散乱反射スペクトル分析よりin vivo, in situの肝局所血流動態および酸素代謝動態の解析を行なつた。1) 慢性肝疾患では肝病変の進展に伴い、スペクトル強度 ΔEr (569—650), みかけのHb酸素飽和率 f は低下した。2) ΔEr (569—650) と血清アルブミン, プロトンビン時間, ICG15分停滞率の間に有意の相関関係が認められた。3) ΔEr (569—650) と $f \times \Delta Er$ (569—650) の間に有意の正の相関関係が認められた。4) in vivo肝酸素消費量は、慢性肝炎に比し肝硬変で有意に低下していた。以上、 ΔEr (569—650) は局所肝血流量, みかけのHb酸素飽和率 f は肝における酸素消費の指標になると考えられた。慢性肝疾患では肝病変の進展に伴つて局所肝血流量は減少し、その結果としての酸素供給の低下に対して動脈—肝静脈酸素含量較差を増大することにより、肝酸素消費を維持しようとしているが、肝硬変では完全には代償できず、in vivo肝酸素消費の低下を来すものと考えられた。

緒 言

一般に消化器疾患の診断には各種内視鏡観察が重要な位置を占めており、肝臓疾患においても同様に腹腔鏡検査が有用な形態診断検査法として用いられている。しかし現在なお肉眼観察あるいは写真による主観的判定が主で、その客観化、さらに機能的診断への応用はまだ行なわれていない。

著者らは生体臓器の色調が各種の生体色素の表現であることより、生体の分光特性を明らかにするため臓器反射スペクトル解析装置を開発し、生体色素の主要成分であるヘモグロビンおよび呼吸酵素の分析を行なうことにより、各種臓器の血

流動態や細胞内代謝動態の解析を可能とすべきた^{1)~4)}。

そこで、この臓器反射スペクトル解析装置を腹腔鏡施行時に用い、慢性肝疾患患者肝の散乱反射スペクトル分析より、肝病変の進展度の計量化、さらに、in vivo, in situの肝局所血流動態と酸素代謝動態の解析を試み、本法が肝病態のより詳細な機能診断法として有用であるとの結果をえたのでここに報告する。

対象ならびに方法

1. 臓器散乱反射スペクトル測定法

スペクトル測定は既報の臓器反射スペクトル解析装置^{1)~4)}を用い、100W沃素ランプ（オスラム）を光源とした450nmから650nmまでの単色光を臓

〔昭和54年8月24日受稿〕

器表面に照射し、その散乱反射光を同軸のoptical fibersにてエンドオン型光電子増倍管（浜松テレビR374）に導き、コンピューター処理（ユニオン技研システム71改良）後、X-Y記録計にて記録した。

2. ヒト肝の散乱反射スペクトル測定

症例は当内科に入院し腹腔鏡検査を行なった、慢性肝炎11例（活動型10例、非活動型1例）、肝硬変症13例（甲型1例、乙型8例、乙'型4例）の計24例である。診断は腹腔鏡、肝生検に基づいて行ない、各種肝機能検査成績は腹腔鏡施行直前のデータを用いた。

慢性肝疾患患者肝の散乱反射スペクトル測定には臓器反射スペクトル解析装置を用い、腹腔鏡施行時にoptical fibers（径8mm）を腹腔内に挿入しチップを肝表面に密着させ測定記録した。

3. 動物実験

動物はSD系雄性ラット（200～300g）を用い、pentobarbital sodium（35～40mg/kg、腹腔内注射）にて麻酔後、腹部正中線を約1.5cm切開し肝臓表面にoptical fibers（径7mm）を密着させ、散乱反射スペクトルを測定した。

肝ヘモグロビン濃度は1.0M蔗糖、0.2mM EDTA、20mM Tris-HCl buffer（pH 7.4）にて、散乱反射スペクトルを測定した部位の肝臓を5倍ホモジネート液とした後、透過スペクトル法にて測定した²⁾⁻⁴⁾。

成 績

1. 肝臓散乱反射スペクトルの基礎的検討

Fig. 1にラット肝臓の散乱反射スペクトルを示す。最上段Aはoptical fibersを肝表面に僅かに接触させ測定した反射スペクトルで、542nmと577nmの二峰性のピークが認められ、500nm付近で一度減少した吸収は500nmより短波長域で再び増加した。Bはin vivoで測定終了後、肝をHb-freeのKrebs-Ringer-Bicarbonate buffer（pH 7.4）にて灌流し血液成分を除去した後の反射スペクトルで、灌流液中のO₂濃度を95%から0%に変えると、反射スペクトルはBよりB'に変化した。

Fig 1. Reflectance spectra of the liver of a rat taken in the spectrophotometer. The spectrum A was taken when the light guide was gently placed on the liver surface of an airbreathing, anesthetized rat. The curve B and B' are the spectra of the blood-free, perfused liver of the same rat, under normoxic and anoxic conditions, respectively. The curve C is the spectrum of the blood pigments calculated from the spectrum A and B.

このスペクトル、すなわち細胞内成分のスペクトルは、O₂濃度0%の時には604、555nm付近で吸収が増加した。しかし、569から586nmのスペクトル吸収は殆ど変化を示さなかった。

AよりBを差し引いたのがCのスペクトルで血液成分を表わし、542および577nmにピークを持つことより主にオキシヘモグロビン（Oxy-Hb）より成り立っていることが示されている。

オキシヘモグロビン（Oxy-Hb）とデオキシヘモグロビン（Deoxy-Hb）の等吸収点である569nmのスペクトル強度 $4Er$ （569—650）と、肝局所のHb濃度の間にはほぼ比例関係が成立した（Fig. 2）。

また、oxy-Hbとdeoxy-Hbの等吸収点である569、586nmと、oxy-Hbの α ピークである577nmを利用すると、みかけのHb酸素飽和率（f）を下記の如く計算することが出来る³⁾⁻⁴⁾。

$$f = \frac{(Er_{577} - 1/17 \times (9 - Er_{569} + 8 - Er_{586}))}{1.49 \times 4Er_{569-586}}$$

ここで、1.49は標準HbO₂とHbのスペクトルの569、577、586nmの吸収から求められる因子である。

Fig. 2. Relationship between Hb content in the liver in situ and difference in absorption between 569 and 650 nm in the reflectance spectra of perfused rat livers having various concentrations of Hb.

Fig. 3. Schematic representation of measurement of the rate of O_2 consumption in the liver in vivo. The curves A-C are reflectance spectra of the liver of an air-breathing, anesthetized rat. The curve A was taken when the light guide was gently placed on the liver surface, while B and C were taken about 15 sec after start of pressurization of the liver by the tip of the light guide. f is the O_2 -saturation ratio of Hb. x is Hb concentration in liver.

さらに肝局所のin vivo酸素消費量 (Vo_2) の検討を行なった。Fig. 3に示す様に肝臓をoptical fibersで圧迫すると、圧迫により肝局所血液が駆逐されスペクトル強度が減少すると共に、局所への血液灌流が遮断されるため、肝局所の酸素消費

によりoxy-Hbがdeoxy-Hbに変化し、みかけのHb酸素飽和率も低下する⁵⁾。そこで圧迫前の反射スペクトルA、圧迫後の反射スペクトルB、Cのそれぞれの局所Hb濃度を x_0, x_1, x_2 、みかけのHb酸素飽和率を f_0, f_1, f_2 とすると、反射スペクトルAとBより①の関係が、AとCより②の関係が得られる。

$$x_1 f_0 - Vo_2 \cdot t = x_1 f_1 \quad ①$$

$$x_2 f_0 - Vo_2 \cdot t = x_2 f_2 \quad ②$$

ここで t は圧迫後反射スペクトル測定までの時間である。

したがって肝局所のin vivo酸素消費量 (Vo_2) は下記の如く計算し、求めることが出来る。

$$Vo_2 = \frac{x_1 x_2 (f_1 - f_2)}{t (x_1 - x_2)} \quad (\mu \text{ moles } O_2 / \text{min/g liver})$$

ここで、肝局所Hb濃度 x_1, x_2 は先に示した様にスペクトル強度 ΔEr (569—650) より求められるので、 Vo_2 は異なる強度で圧迫した二つの散乱反射スペクトルより求めることができる。

2. 慢性肝疾患患者肝の散乱反射スペクトル変化

慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）の肝散乱反射スペクトルをFig. 4に示す。実線は慢性肝炎、破線は肝硬変を示すが、肝硬変は慢性肝炎に比しスペクトル強度は低く、スペクトルのパターンも

Fig. 4. Reflectance spectra of the livers of patients with chronic liver disease. The solid curves are the spectra of the livers of patients with chronic hepatitis. The dotted curves are the spectra of the livers of patients with liver cirrhosis.

Fig 5. ΔEr (569-650) and f of patients with chronic liver disease. ΔEr (569-650) is the difference in absorbance between 569 and 650 nm in the reflectance spectrum. f is the O_2 -saturation ratio of Hb.

oxy-Hbの577nmの吸収が低下し、555nm附近になだらかな突出を持つdeoxy-Hb優位のパターンを示した。

慢性肝炎患者肝の散乱反射スペクトルを検討すると、スペクトル強度が最も高い例は非活動型で、他の例は活動型であった。肝硬変患者肝の散乱反射スペクトルでは、乙'型肝硬変に比して乙型肝硬変でスペクトル強度は低下していた。

さらに慢性肝炎、肝硬変においてスペクトル強度 ΔEr (569-550)、みかけの局所Hb酸素飽和率 f の検討を行なった。 ΔEr (569-650)は慢性肝炎 0.55 ± 0.14 、肝硬変 0.33 ± 0.08 と、肝硬変は慢性肝炎に比し有意の低値を示した ($P < 0.05$)。同様に f も慢性肝炎 0.53 ± 0.11 、肝硬変 0.25 ± 0.11 と、肝硬変では慢性肝炎に比し有意の低値を示した ($P < 0.05$)。また、Fig. 5より明らかな様に ΔEr (569-650)が低い程 f も低下する傾向が認められた。

3. スペクトル強度 ΔEr (569-650)と各種肝機能検査との関係

スペクトル強度 ΔEr (569-650)と、各種肝機能検査との関係を検討した。Fig. 6に示す様に血

Fig 6. Correlation between ΔEr (569-650) and serum albumin level. ($P < 0.05$)

Fig 7. Correlation between ΔEr (569-650) and prothrombin time. ($P < 0.05$)

清アルブミン値との間には有意の正の相関関係 ($r = 0.659$, $P < 0.05$) が認められ、 ΔEr (569-650)が低い程血清アルブミン値も低値を示した。また、Fig. 7に示す様にプロトロンビン時間との間にも正の相関関係 ($r = 0.562$, $P < 0.05$) が認められたが、 γ -グロブリン値やZTTの間には相関は認められなかった。

さらにICG15分停滞率との関係を見ると、Fig.

Fig 8. Correlation between ΔEr (569-650) and plasma retention rate of ICG. ($P < 0.05$)

Fig 9. Correlation between ΔEr (569-650) and $f \times \Delta Er$ (569-650). $f \times \Delta Er$ (569-650) is oxyhemoglobin content 15 sec after onset of pressurization of the liver.

8に示す如く負の相関関係が認められた ($r = 0.651$, $P < 0.05$).

4. 慢性肝疾患患者肝における酸素代謝動態の検討

肝局所のヘモグロビン量 ΔEr (569-650) と肝局所オキシヘモグロビン量 $f \times \Delta Er$ (569-650) の

Fig 10. ΔEr (569-650) and Vo_2 of patients with chronic liver disease. Vo_2 is the calculated rate of O_2 consumption in the liver in vivo.

関係を検討したのがFig. 9で、両者の間には有意の相関関係が認められた ($r = 0.911$, $P < 0.01$).

次にFig. 10に示す様にin vivoの酸素消費量 (Vo_2) は慢性肝炎 $0.67 \pm 0.33 \mu \text{ moles } O_2/\text{min/g liver}$ 、肝硬変 $0.15 \pm 0.11 \mu \text{ moles } O_2/\text{min/g liver}$ で、肝硬変では慢性肝炎に比し有意に低下していた ($P < 0.05$)。スペクトル強度 ΔEr (569-650) との関係をみると、 ΔEr (569-650) が0.5以上の時は Vo_2 は $0.40 \mu \text{ moles } O_2/\text{min/g liver}$ 以上あるが、 ΔEr (569-650) が0.5以下の時は多くの症例が $0.40 \mu \text{ moles } O_2/\text{min/g liver}$ 以下であつた。

考 案

慢性肝疾患を診断・治療するにあたって、肝病変の進展度を把握し予後の予測を行なうことは重要であるが、しかし現在組織学的に慢性肝炎、肝硬変と診断されてもその機能の程度は様々である。しかも肝臓の機能は蛋白の生合成、脂質代謝、糖代謝、薬物代謝など多岐にわたり、従来の機能検査法ではそれらの一部分しか判定できない。ところが肝のこれらの機能を維持・発現するには肝自身がエネルギーを必要とし、これらのエネルギーの多くは酸素の存在下好氣的に得られるので、肝への酸素供給と肝での酸素利用を検索す

ることが、肝臓の機能状態を判定する上により直接的で、より重要であると考えられる。

これまで、ヒト肝臓の肝血流と肝酸素消費の検索には、肝静脈カテーテルを用いたsplanchnic O_2 consumptionの測定が利用されているが、その手技の煩雑さや、splanchnic O_2 consumptionが肝臓のみの酸素消費を表わさない⁶⁾等問題があり、慢性肝疾患の詳細な肝酸素代謝動態の検索は不可能であつた。そこで著者は臓器反射スペクトル解析装置を腹腔鏡施行時に慢性肝疾患に応用し、腹腔鏡所見の客観化・計量化を行なうとともに、in vivo, in situで肝への酸素供給と肝での酸素利用の両面から解析を行ない、慢性肝疾患患者肝での酸素代謝動態の検討を行なつた。

肝臓の散乱反射スペクトルは二つの構成成分、すなわち循環系に由来するヘモグロビンと細胞内成分（主に呼吸酵素）より成り立っている。したがってヘモグロビンからは肝局所の血流や酸素供給の状況が、また呼吸酵素からは肝での酸素利用状況が解析できる^{2)~4)}。

特に肝での酸素代謝の解析には肝局所血流中のヘモグロビンの解析は有用で、oxy-Hbとdeoxy-Hbの等吸収点である569nm（この波長は細胞内呼吸酵素が酸化型でも還元型でも呼吸変化を示さない⁴⁾）のスペクトル強度 ΔEr (569—650)と肝局所のHb濃度の間にはほぼ比例関係が成立し、 ΔEr (569—650)は局所肝血流量を表わし、肝血流の良い指標となると考えられた。みかけのHb酸素飽和率 f は、慢性肝炎でも肝硬変でも動脈側（門脈と肝動脈）の酸素含量はほぼ一定と考えられるので、肝静脈側の酸素含量を表わし、肝での酸素利用の良い指標となると考えられた。そこでスペクトル強度 ΔEr (569—650)と、みかけのHb酸素飽和率 f を同時に検討することにより、肝臓での酸素供給と利用の両面からの解析が可能となつてくる。

慢性肝疾患においてスペクトル強度 ΔEr (569—650)、みかけのHb酸素飽和率 f を検討すると、慢性肝炎非活動型、慢性肝炎活動型、乙型肝炎

変、乙型肝炎硬変と肝病変が進展するにつれて、 ΔEr (569—650)、 f 値とも低下し、慢性肝疾患では肝病変の進展に伴い局所肝血流量は減少し、その結果としての酸素供給の低下により、肝静脈側酸素含量は低下していた。また、 ΔEr (569—650)と有効肝血流量の指標と考えられているICG15分停滯率の間に有意の相関関係が認められることよりみても、スペクトル強度 ΔEr (569—650)は慢性肝疾患の肝病変の進展度を表わすとともに、肝血流量の良い指標と考えられた。

肝血流量はFickの原理を用いた方法をはじめ種々の方法で測定され、肝硬変では正常肝に比し肝血流量の減少が認められている^{7)~9)}。BSPを用いたBradleyの報告⁷⁾によれば、正常肝1530ml/min、肝硬変1090ml/min、ICGを用いたLeevyの報告⁸⁾によれば正常肝481ml/m²/min、肝硬変378ml/m²/minと肝硬変では肝血流量が減少している。しかし、BSPは肝外除去があるので肝病変が進展している場合には肝血流量は大きく算出される。また、カテーテル操作は特殊の技術を要するほか、カテーテルを挿入した肝静脈枝の血漿濃度をもつて肝静脈全体の血漿濃度とみなしている点など問題があり、従来の肝血流測定法の臨床的有用性を低下させている。

慢性肝疾患における肝病変の進展による肝血流量減少は、動静脈シャントのほかに肝細胞構築の乱れ、すなわち肝細胞の腫大による類洞床減少も関与する¹⁰⁾と考えられ、著者の方法は主に類洞床Hbの定量を行なうことにより肝血流量の指標としているので、慢性肝疾患における局所肝血流量の測定法としてすぐれたものと考えられる。また、本法は腹腔鏡施行時に短時間の内に行なえるほか、肝臓以外の影響を受けないので、临床上より有用と考えられた。

肝酸素消費は従来in vitroで酸素電極にて検討するか、有効肝血流量と動脈—肝静脈酸素含量較差の積（splanchnic O_2 consumption）として検討されてきた。酸素電極による方法は、酸素を充分に供給された状態での肝細胞の酸素消費能力は示

すが、慢性肝疾患の様に酸素供給が制限された場合にはin vivoの酸素消費量を表わさない。一方Splanchnic O_2 consumptionは肝のみの酸素消費ではなく、健常人ではその66%が肝による⁶⁾と考えられているが、肝硬変では肝の寄与が増加し、肝病変の程度が変化すると肝の寄与の程度も変化するので、慢性肝疾患の酸素消費を検討する方法として問題がある。またsplanchnic O_2 consumptionは肝容量と比例関係があり¹¹⁾、肝容量の測定を行なわない限り、肝機能判定上重要な肝局所での酸素消費の検討を行なえない。したがって今回の著者の肝局所酸素消費量測定法は、なお電極等の方法による実証が必要であるが、in vivo, in situの酸素消費を求めることができ、慢性肝疾患の肝酸素消費測定法としてすぐれていると考えられた。

肝臓は肝血流の低下による酸素供給の低下に対して、動脈—肝静脈酸素含量較差を増大することにより肝酸素消費を一定に保とうとする^{7,8,12)~14)}。犬の脱血ショックにおいても、動脈—肝静脈酸素含量較差を4.6Vol %より11.3Vol %と約2.5倍に増加することにより肝酸素消費を一定に保つとされている¹²⁾。また、ネコ肝の灌流実験においても、酸素供給の低下に対し O_2 extractionを増加することにより酸素消費を一定に保っているが、 O_2 extractionが50%を越えると O_2 extractionの増加により完全に代償できず、酸素消費も低下すると報告されている¹³⁾。

一方ヒト肝硬変のsplanchnic O_2 consumptionの検討では完全な代償ができず、酸素消費が低下するという報告¹⁵⁾もあるが、Bradleyによれば動脈—肝静脈酸素含量較差を3.76ml/100mlより4.71ml/100mlに増加することにより代償するとされている^{7,16)}。しかし先に述べた様に、splanchnic O_2 consumptionが肝のみの酸素消費を示さないため、従来の方法による肝硬変の酸素消費の検討は問題が多い。

今回の検討では局所の肝血流指標である ΔEr (569—650)と局所のoxy-Hb量 $f \times \Delta Er$ (569—650)

の間に有意の相関関係を認め、この事実は慢性肝疾患では肝病変の進展に伴う局所肝血流の減少に対して、動脈—肝静脈酸素含量較差を増大することにより肝酸素消費を維持しようと努めていると考えられた。しかし、肝硬変ではin vivoで求めた局所酸素消費量は有意に低下しており、動脈—肝静脈酸素含量較差の増大によっても完全には代償しえないと考えられた。

この様に慢性肝疾患では動脈—肝静脈酸素含量較差を増大し肝酸素消費をたとえ一定に保つたとしても、 f 値の低下より明らかな様に、その結果として肝静脈酸素含量は低下しており、蛋白質摂取後、運動後の様に、肝臓において新たな酸素要求が生じた時⁹⁾、それに応じ充分な O_2 extractionの増加ができず、酸素代謝の面よりみて明らかに肝予備力の低下が存在していると考えられた。

動静脈酸素含量較差により酸素消費を検討する場合には、動脈酸素分圧が問題となる。従来肝硬変においては動脈酸素分圧の低下を指摘する報告もある^{17,18)}。今回の検討例でも動脈酸素分圧の低下が認められる例もあつたが、ヘモグロビン解離曲線の勾配の極めて緩やかな部分にあたるため、動脈酸素含量はそれほど低下せず肝酸素消費を検討する上で問題とならなかった。

又、著者らの肝生検試料によるin vitro酸素消費量、チトクロームaa₃量の検討では、肝硬変では慢性肝炎に比し低下の傾向を認めるが有意差はなく^{19,20)}、肝硬変では肝細胞自身の呼吸活性はそれ程障害されていないと考えられた。したがって今回検索した肝硬変の程度では肝硬変におけるin vivo酸素消費量の低下は、肝細胞自身の呼吸活性の低下によるのではなく、肝病変の進展に伴う肝血流量の低下による酸素供給低下の結果、二次的に引き起こされたものと考えられた。

以上の如く、肝臓の散乱反射スペクトル解析より求めたスペクトル強度 ΔEr (569—650)は局所肝血流量の指標として、また肝病変の進展度の指標として、一方みかけのHb酸素飽和率 f は肝における酸素消費の指標としての有用性を認め、した

がつて本法は肝病態機能診断, ひいては肝予備能診断の新しい, しかも有力な方法であると考えられた。

結 論

慢性肝疾患では局所肝血流量の指標であるスペクトル強度4Er (569—650), 肝臓における酸素消費の指標であるみかけのHb酸素飽和率fは, 肝病変の進展に伴って低下した。また, 局所肝血流量減少の結果としての酸素供給の低下に対して, 動脈—肝静脈酸素含量較差を増大することにより肝酸素消費を維持しようとしているが, 肝硬変では完全に代償できずin vivo肝酸素消費の低下を来すものと考えられた。

文 献

- 1) 佐藤信紘, 他: 急性胃病変の成因に関する検討. 2. 臓器反射スペクトル解析による胃粘膜循環系とエネルギー代謝の経時的, 無侵襲測定. 日消誌 75: 1, 1978.
- 2) Sato N, et al: Measurement of hemoperfusion and oxygen sufficiency in gastric mucosa in vivo.: Evidence of the mucosal hypoxia for the cause of hemorrhagic shock induced gastric mucosal lesion in rats. Gastroenterology 76: 814, 1979.
- 3) Sato N, et al: Non-destructive measurement of tissue oxidative functions.: Measurement of concentration of respiratory enzymes and the rate of oxygen consumption in living tissue by reflectance spectrophotometry. Scarpa A, et al, ed, Frontiers in Biological Energetics, Vol II, Academic Press, New York, 1978, p 1507.
- 4) Sato N, et al: Behavior of cytochrome oxidase in living liver tissue: Direct analysis of turnover of cytochrome aa₃ in liver in situ by reflectance spectrophotometry. Chance B, et al, ed, Cytochrome Oxidase, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979, p 319.
- 5) 鎌田武信, 他: 肝 in vivo. in situ の酸素消費速度の測定—臓器反射スペクトル解析法の応用. 肝臓 20: 303, 1979.
- 6) Tygstrup N, et al: Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. J clin Invest 41: 447, 1962.
- 7) Bradley SE, et al: Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. Circulation 5: 419, 1952.
- 8) Leevy CM, et al: Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. J clin Invest 41: 1169, 1962.
- 9) Leevy CM, et al: Practical and research value of hepatic vein catheterization. New Eng J Med 258: 738, 1958.
- 10) Nakata K, et al: Sinusoidal stenosis—The causative anatomical lesion of portal hypertension. Acta path Jap 23: 225, 1973.
- 11) Bircher J, et al: Criteria for assessment of functional impairment in patients with cirrhosis of the liver. Europ J Clin Invest 3: 72, 1973.
- 12) Hamrick LW, et al: The effect of hemorrhage on hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption of the dog. Circulation Research 3: 65, 1955.
- 13) Lutz J, et al: Oxygen consumption and oxygen extraction of the feline liver under different types of induced hypoxia. Silver I A, et al, ed, Oxygen Transport To Tissue, Vol III, Plenum Press, New York, 1978, p 537.
- 14) 小山富康: 心臓筋肉内の代謝. 医用電子と生体工学 16: 38, 1978.
- 15) Myers JD: Hepatic blood flow in Laennec's cirrhosis with estimate of relative contributions from portal vein and hepatic artery. J clin Invest 29: 836, 1950.
- 16) Leevy CM, et al: Observations on hepatic oxygen metabolism in man. JAMA 178: 151, 1961.
- 17) Martini CA, et al: Some aspects of circulatory disturbances in cirrhosis of the liver. Popper H, et al, ed, Progress in Liver Diseases, Vol IV, Grune and Stratton, New York, 1972, p 231.
- 18) Shaldon S, et al: Demonstration of portapulmonary anastomoses in portal cirrhosis with use of radioactive krypton (Kr⁸⁵). New Engl J Med 265: 410, 1961.
- 19) Sato N, et al: The levels of the mitochondrial and microsomal cytochromes in drinker's livers. Clin Chim Acta 87: 347, 1978.
- 20) 鎌田武信, 他: 飲酒者の肝臓ミトコンドリアならびにミクロソーム酵素の量的変動に関する研究. 肝臓18: 943, 1977.