

## 原 著

## 肝循環及び肝酸素代謝に対するトリメタファン, ATP, NTG 3者の比較

影 嶋 和 幸\* 正 木 英 二\* 三 間 伸 一\*  
木 村 準\*\* 谷 藤 泰 正\* 小 林 建 一\*

## 要 旨

今回、われわれは雑種成犬を用い、1 MAC エンフルレン、100%酸素麻酔下、ATP, NTG 及び TM による MAP 60 mmHg の低血圧麻酔での肝循環及び肝酸素代謝に及ぼす影響について比較検討した。結果として肝循環では肝動脈血流量は3者とも変化が認められず、門脈血流量及び総肝血流量は NTG<ATP の順で有意な増加、TM で有意な減少が認められた。一方、肝酸素代謝面では肝酸素消費量は3者とも変化が認められなかったが、肝酸素供給量は NTG<ATP の順で有意な増加、TM で有意な減少が認められた。以上より肝広汎切除術及び肝移植術などの低血圧麻酔薬としては、従来使用頻度の高い TM, NTG よりも、ATP の方が肝庇護の点でより優れた薬剤であることが示唆された。

## はじめに

近年、手術中のモニターの進歩、新しい薬剤の導入と脳外科、耳鼻科などにおける顕微下手術の普及により、低血圧麻酔適応例が増加してきた。既に低血圧麻酔については心肺系、腎血流及び脳循環・脳圧などの研究は多く報告されているが<sup>1-7)</sup>、肝臓とくに肝循環や肝代謝に及ぼす影響についての研究報告は少なく<sup>8,9)</sup>、結果についても測定法の違いや報告者によって異なった報告が見

られる<sup>10)</sup>。肝臓は他の臓器と異なり、血液供給が肝動脈及び門脈の2径路から構成されている。これらの血流調節は神経、内分泌等により行われているが、この2つの径路がどのような関係で血流調節を行っているかまだはっきり分かっていない。

そこで、今回、われわれはイヌにおいて各種低血圧薬、交感神経節遮断薬であるトリメタファン(以下 TM) と、血管拡張薬であるアデノシン3リン酸(以下 ATP) 及びニトログリセリン(以下 NTG) の肝循環に及ぼす影響と同時に肝酸素代謝についても比較検討した。

## 対象及び方法

雑種成犬6頭(13±1 kg)をエンフルレン、酸素のみで導入挿管、1 MAC エンフルレンと100%酸素により維持した。呼吸はパクロニウム投与下に PaCO<sub>2</sub> 30-40 mmHg となるよう人工換気した。体温は 38°C 前後に保つように温冷却マットで調節した。血圧測定と動脈血採取の目的で大腿動脈に、輸液、薬剤投与ルートとして大腿静脈にカニューレションした。更に肝静脈血採取の目的で右外頸静脈より肝静脈にゾンズカテーテルを、また心拍出量測定の目的で左外頸静脈よりスワンガンツカテーテル(5F)を挿入し、熱希釈法により測定した(アメリカン・エドワーズ社製モデル9520)。

次に開腹し、臍十二指腸動脈結紮後、臍十二指腸静脈より門脈血採取の目的で門脈にゾンズカテーテルを挿入した。肝動脈及び門脈に TSI 社製超音波トランジットタイム血流計プローベを装

\*東京慈恵会医科大学麻醉科学教室

\*\*日本文化厚生財団成人病医学研究所

着し、各々の分時血流量を測定した。準備終了安定後、各諸量を測定、次に各種低血圧薬、0.1% TM, 2% ATP 及び 0.05% NTG により MAP が 60 mmHg になるよう点滴速度で調節し、15分間維持し、その後各諸量を測定した。なお、犬の個体差、時間的因子を少なくするため、同一犬で各種低血圧薬の投与順序を替え、6通りの組合せ (TM→ATP→NTG, TM→NTG→ATP, ATP→TM→NTG, ATP→NTG→TM, NTG→TM→ATP, NTG→ATP→TM) で実験を行った。

次にイヌでは NTG の降圧効果に抵抗すること、またこの薬の性質上 0.05% 以上の濃度溶液は使用できないことから、他の低血圧薬に比べ同じ血圧まで下げるには投与量が大量必要になる。この NTG の大量投与による影響を除外するため、雑種成犬 3 頭 (18±0.5 kg) を用い、TM, ATP 各群に NTG 群での輸液量とほぼ同量の 20.1 ml/kg の溶媒 (生理食塩水) を負荷し、上記と同

様の実験を行った。

測定項目は平均動脈圧 (MAP), 心拍数 (HR), 肝動脈血流量 (HABF), 門脈血流量 (PVBF) 及び心拍出量 (CO) で、心係数 (CI), 総肝血流量 (TLBF), 肝酸素消費量及び肝酸素供給量は測定諸量より計算により求めた。

なお、各測定値につき t 検査により統計学処理を行い  $p < 0.05$  をもって有意とした。更に追加実験では TM, ATP, NTG 3 者間で Kruskal-Wallis 法により統計学処理を行い  $p < 0.05$  をもって有意とした。

## 結 果

### I. 心係数 (表 1, 2, 図 1, 2)

心係数は TM で有意な減少, NTG で有意な増加が認められた。一方, ATP では有意な変動が認められなかった。同溶媒量投与下では、心係数では ATP, NTG で有意な増加が認められ、3者

表 1 イヌでの肝循環及び肝酸素代謝に対する TM, ATP, NTG 3 者の比較 (Mean±SEM)

	Trimetaphan		Adenosine triphosphate		Nitroglycerin	
	control	投与後	control	投与後	Control	投与後
心係数 (l/min/m <sup>2</sup> ) (n=6)	2.1±0.1	1.6±0.2*	2.1±0.1	2.3±0.3	2.3±0.2	3.3±0.1*
肝動脈血流量 (ml/min/100 g) (n=6)	5.2±0.4	3.5±0.7*	4.2±1.2	2.6±0.8	4.4±0.8	5.6±1.2
門脈血流量 (ml/min/100 g) (n=6)	58±5	36±5*	57±7	79±10*	67±9	104±8*
総肝血流量 (ml/min/100 g) (n=6)	63±5	40±5*	61±8	82±11*	71±10	109±7*
肝動脈酸素供給量 (ml/min/100 g) (n=5)	1.1±0.1	0.7±0.1*	1.1±0.3	0.6±0.2	1.1±0.1	0.9±0.2
門脈酸素供給量 (ml/min/100 g) (n=5)	9.4±0.9	5.0±0.7*	11.0±1.7	14.8±2.7*	12.2±1.7	15.9±1.7*
肝酸素供給量 (ml/min/100 g) (n=5)	10.4±0.9	5.6±0.8*	12.1±1.9	15.3±2.8*	13.5±1.7	16.8±1.5*
肝酸素消費量 (ml/min/100 g) (n=5)	3.2±0.6	2.5±0.5*	4.3±1.1	4.2±1.1	5.3±1.7	3.7±0.7

\*:  $p < 0.05$ , vs control

表2 イヌでの肝循環及び肝酸素代謝に対する TM, ATP, NTG 3者の同溶媒量下での比較 (Mean±SEM)

	Trimetaphan (n=3)		Adenosine triphosphate (n=3)		Nitroglycerin (n=6)	
	control	投与後	control	投与後	control	投与後
心係数 (l/min/m <sup>2</sup> )	2.6±0.2	2.6±0.3	2.6±0.1	3.7±0.1*	2.3±0.2	3.3±0.1*
肝動脈血流量 (ml/min/100 g)	21.8±6.7	20.8±3.0	15.0±3.9	15.3±2.2	4.4±0.8	5.6±1.2
門脈血流量 (ml/min/100 g)	82±15	68±8	72±12	127±17*	67±9	104±8*
総肝血流量 (ml/min/100 g)	103±9	89±6*	87±8	143±16*	71±10	109±7*
肝動脈酸素供給量 (ml/min/100 g)	4.0±1.4	3.4±0.7	2.9±0.9	2.5±0.5	1.1±0.1	0.9±0.2
門脈酸素供給量 (ml/min/100 g)	11.0±0.9	8.7±0.2	11.8±1.8	183±2.2*	12.2±1.7	15.9±1.7*
肝酸素供給量 (ml/min/100 g)	15.1±1.1	12.0±0.8	14.7±2.0	20.8±2.5*	13.5±1.7	16.8±1.5*
肝酸素消費量 (ml/min/100 g)	4.9±0.5	5.5±1.2*	4.6±0.2	4.8±0.8	5.3±1.7	3.7±0.7

\*: p&lt;0.05, vs control

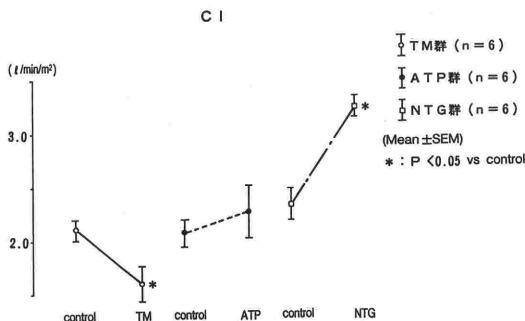


図1 TM, ATP, NTG 3者の比較

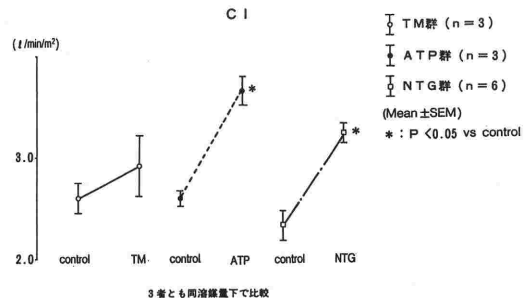


図2 TM, ATP, NTG 3者の比較

間の比較では TM<NTG<ATP の順で有意差が認められた。

## ・II. 門脈血流量, 肝動脈血流量, 総肝血流量 (表1, 2, 図3, 4)

門脈血流量は ATP, NTG で有意な増加, TM で有意な減少が認められた。肝動脈血流量は TM で有意な減少, ATP で減少傾向, NTG では増加傾向が認められた。総肝血流量は TM で有意な減少, ATP, NTG では有意な増加が認められた。同溶媒量投与下で比較すると, 門脈血流量及び総肝血流量において TM<NTG<ATP の順で有意差が認められた。

## III. 門脈酸素供給量, 肝動脈酸素供給量, 肝酸素供給量 (表1, 2, 図5)

代謝面での比較では肝酸素供給量で ATP, NTG に門脈酸素供給量の増加による有意な増加が認められた。一方, TM では肝動脈及び門脈酸素供給量両者とも有意に減少し, 肝酸素供給量の著明な減少が認められた。同溶媒量投与下での比較では, 門脈酸素供給量及び肝酸素供給量において TM<NTG<ATP の順に有意差が認められた。

## IV. 肝酸素消費量 (表1, 2)

肝酸素消費量は TM では有意に減少したが, ATP, NTG では一定の傾向が認められなかった。

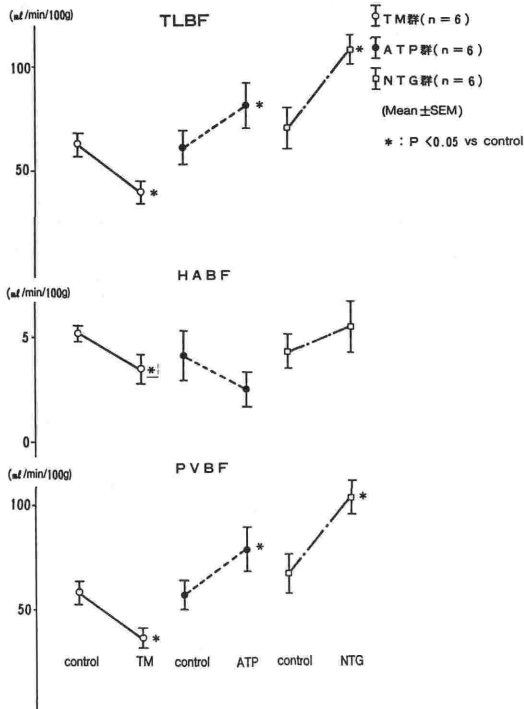


図3 TM, ATP, NTG 3者の比較

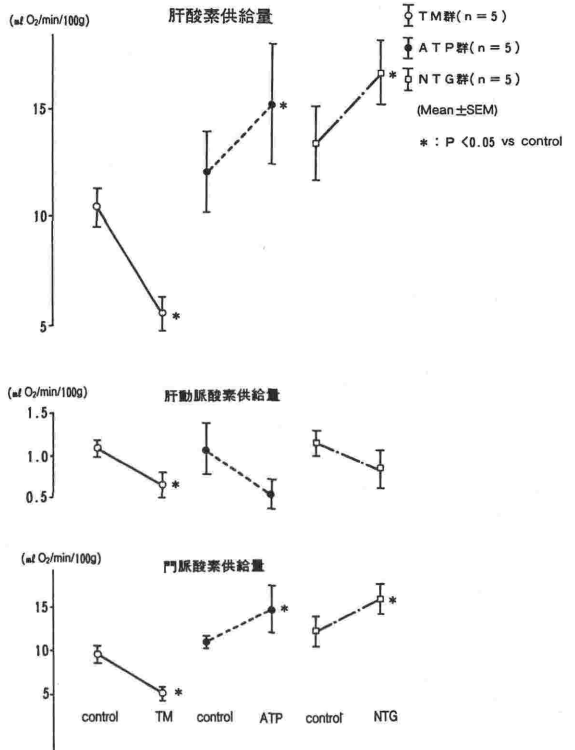
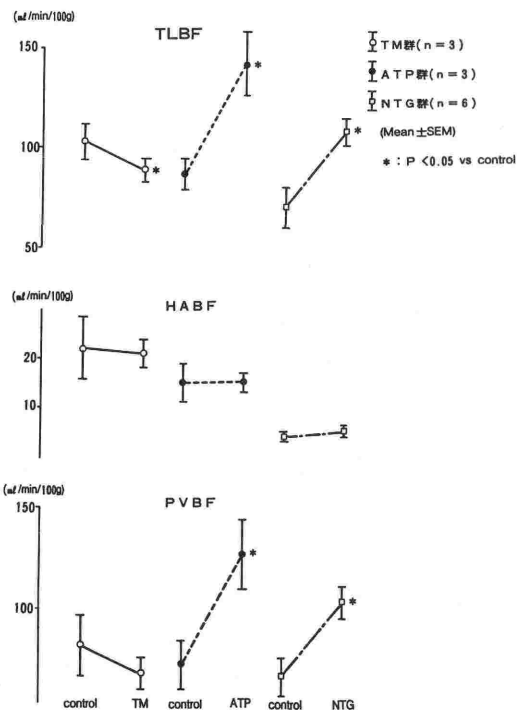


図5 TM, ATP, NTG 3者の比較



3者とも同溶媒量下で比較  
図4 TM, ATP, NTG 3者の比較

同溶媒量投与下で比較すると、各群間で有意差が認められなかった。

### 考察

雑種成犬の実験ではフィラリアによる影響や開腹中のリンパ液大量漏出などの個体差及び時間的因子が大きな問題となる。この事を少なくするため、われわれは同一犬で各種低血圧薬の投与順序を替える cross over method を用い実験を行った。

更に、この実験での問題はイヌでは NTG の降圧効果に対し抵抗性を示し、他の低血圧薬と比べ同じ血圧を維持するには大量投与を必要とすることである<sup>3,11)</sup>。そして NTG は高濃度では爆発性を有することから使用する溶液の濃度にも限界があるために<sup>12)</sup>、投与した溶液の量の循環への影響が無視できない。今回のわれわれの実験でも NTG 溶液の使用量が15分間で 250 ml に及び、TM 5 ml, ATP 20 ml に比べ10-50倍もの多量を必要とした。そこで、NTG 群での大量投与による影響を除外するため TM, ATP, NTG 3者とも同溶媒量投与下 (20 ml/kg) で比較、検討した。

今回の実験結果では、肝循環では ATP, NTG 両群とも門脈血流量が増加している。その原因として NTG では心拍出量増加による二次的なものと考えられる。しかし ATP では心拍出量には変化がみられないことから、Lagerkranser ら<sup>13)</sup> の報告にみられるように、腸管で生理的な機序が働くことにより門脈血流量を増加させたものと思われる。

一方、肝動脈血流量で3者とも変化がみられず、総肝血流量で NTG<ATP の順で有意な増加、TM で有意な減少が認められた。肝酸素代謝では酸素消費量で3者とも変化が認められなかったが、酸素供給量で NTG<ATP の順で有意な増加、TM で有意な減少が認められた。

今回のわれわれの結果から、肝広汎切除術、肝移植術などの外科手術及び肝疾患合併の高血圧症例での低血圧薬としては TM, NTG よりも ATP の方が肝庇護の点でより優れていることが示唆される。

## ま と め

雑種成犬を用い、1 MAC エンフルレン麻酔下、MAP 60 mmHg の低血圧麻酔で ATP, NTG 及び TM について肝血流量、肝酸素消費・供給量につき検討した。

1. 肝血流量は肝動脈血流量で変化なく、門脈血流量及び総肝血流量で NTG<ATP の順で有意な増加、TM で有意な減少が認められた。
2. 一方、代謝の面では消費量では3者とも変化は認められなかったが、供給量では NTG<ATP の順で有意な増加、TM で有意な減少が認められた。

以上より肝血流量、肝代謝への影響からは、TM,

NTG, ATP 3 者のうち低血圧麻酔薬として ATP が最も良い結果を得た。

## 引用文献

- 1) Bergstrom, S., et al: Cardiovascular and metabolic response to injection of prostaglandin E<sub>1</sub> in man. *Acta Physiol Scand* 64:332, 1965.
- 2) 小坂二度見: 腎の解剖と生理(IV)―第2項 腎の生理―。麻酔 23: 131-141, 1974.
- 3) 中川 洵: トリメタファン, ニトロプルシッド, ニトログリセリンの臓器血流量に及ぼす影響。麻酔 30: 1301-1309, 1981.
- 4) Fazekas, J. F., et al: The cerebral physiology of controlled hypotension. *Arch Surg* 73:59, 1956.
- 5) Ketty, S. S., et al: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. *J Clin Invest* 27:476, 1948.
- 6) 松本真希, 土肥修司, 高橋長雄: ニトログリセリン静注の脳脊髄液圧に及ぼす影響。麻酔 31: 13, 1982.
- 7) Turner, J. M., Powell, D., Gibson, R. M., et al: Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimetaphan. *Br J Anaesth* 49: 419, 1977.
- 8) 後藤敏子, 松本延幸, 宮崎 孝ほか: プロスタグランディン E<sub>1</sub> による低血圧麻酔の肝循環, 肝機能に及ぼす影響について。麻酔 31: 452-457, 1982.
- 9) 和田裕治, 飯島一彦, 米沢利英: ハロセン麻酔下におけるニトログリセリン低血圧麻酔の各種臓器血流に及ぼす影響。麻酔 34: 1208-1215, 1985.
- 10) Dumont, L., Lamoureux, C., Leloir, J., et al: Intravenous infusion of nitroglycerin: effect upon cardiovascular dynamics and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 60:1436, 1982.
- 11) Colley, P. S., et al: Regional blood flow in dogs during halothane anesthesia and controlled hypotension produced by nitroprusside or nitroglycerin. *Anesth Analg* 63:503, 1984.
- 12) Urbanski, T.: *Chemistry and Technology of Explosive Vol. 2*. Pergamon Press.
- 13) Lagerkranser, M., Irestedt, L., Sollevi Andreen, M.: Central and splanchnic hemodynamics in the dog during controlled hypotension with adenosine. *Anesthesiology* 60:547-552, 1984.

## A Comparison among Trimetaphan, Adenosine triphosphate and Nitroglycerin on Hepatic Circulation and Hepatic Metabolism

Kazuyuki Kageshima\*, Eiji Masaki\*, Shinichi Mima\*,  
Jun Kimura\*\*, Yasumasa Tanifuji\* and Kenichi Kobayashi\*

\*The Jikei University School of Medicine, Department  
of Anesthesiology and \*\*Aizu Research  
Institute for Adult Diseases

Effects of hypotension anesthesia (MAP 60 mmHg) by trimetaphan (TM), adenosine triphosphate (ATP) or nitroglycerin (NTG) on hepatic blood flow and hepatic metabolism were studied in six mongrel dogs during 1 MAC enflurane anesthesia. Hepatic artery and portal vein flows were measured by ultrasonic blood flowmetry. Hepatic oxygen supply and consumption were calculated from blood flows and oxygen contents.

As results, hepatic arterial blood flow did not significantly change by the three drugs, but por-

tal venous blood flow significantly increased by NTG < ATP, significantly decreased by TM. Whereas hepatic oxygen consumption did not change by the three drugs, but hepatic oxygen supply significantly increased by NTG < ATP, significantly decreased by TM.

The results suggest that hepatic circulation and hepatic metabolism should be well maintained during ATP-induced hypotension compared with NTG- and TM-induced hypotension anesthesia.

**Key words:** trimetaphan, adenosine triphosphate, nitroglycerin, hepatic circulation, hepatic metabolism