

特集

各種全身麻酔薬の肝循環、肝酸素代謝に及ぼす影響

松本 延幸*

要 旨

雑種成犬を用い、50%笑気、酸素下にハロセン、エンフルレン、イソフルレン、NLA、NLA 変法及びケタミン点滴法の麻酔を行い、循環諸量のモニター下に、肝循環、肝酸素需給動態の変動を測定した。ハロセンで、肝動脈、門脈血流量、肝酸素供給量、消費量のいずれも、その抑制が最も強かったのに対して、イソフルレンでは良く維持された。NLA、NLA 変法では、肝動脈血流量の減少が大きく、この作用は麻酔後にも残存し、肝酸素供給面で注意すべきものと思われた。ケタミン点滴法ではいずれの血流量も比較的良く維持された。肝循環、肝酸素代謝への影響と血清逸脱酵素の変化から考えて、ハロセン以外の麻酔法では、肝の低酸素症に注意すれば、肝障害を惹起する危険性は少ないものと思われる。

はじめに

近年、臓器循環に関する研究の進歩に伴い、手術、麻酔時の肝血行動態の変動の測定も、麻酔後の肝障害の発生機序の究明や、肝外科手術時の肝循環動態の把握といった観点から動物実験による研究結果が発表される機会が多くなって来た。しかし、肝血流量の変動と同時に、肝庇護の点から、よりいっそう重要と考えられる肝酸素需給動態がどの様に变化するかに関しては、その報告も少く未だ説明されていない点も多い。

本稿では、これまで著者らが報告して来たハロ

セン、エンフルレン、イソフルレン麻酔時の肝循環、肝酸素需給動態の変動に関する研究結果^{1)~4)}に加えて、肝機能への影響が少ないとされ、肝疾患合併例や肝切除術の麻酔法としてしばしば選択されている neurolept analgesia (NLA)、NLA 変法 (mNLA) 及びケタミン点滴法の肝循環、肝酸素需給動態に及ぼす影響を、イヌを用いた研究結果から比較検討を加えた。

対象と方法

雑種成犬48頭を使用し、ケタミン 50 mg 筋注後、サイアミラール 10-20 mg/kg 静注にて入眠させ気管内挿管し、50%笑気、酸素下に従量式レスピレータにより調節呼吸を行い静脈路確保、観血的動脈圧モニター装着後、パンクロニウム 4 mg 静注して開腹した。胃十二指腸動脈をその起始部で結紮し、総肝動脈へ径 2-4 mm の、門脈へ径 6-7 mm のプローブを装着、電磁流量計(日本光電 MF-47, MFV-1200)に接続し、おのおの血流量の測定に供した。門脈血採取のために腸間膜静脈の末梢から門脈へカテーテルを挿入、また肝静脈血採取の目的で外頸静脈より左肝静脈にカテーテルを留置した。同じく外頸静脈からは、スワン・ガンツカテーテルを肺動脈まで挿入し、熱希釈法による心拍出量の測定(日本光電 AH, EQ-611V)に使用した。手術操作完了後、血管収縮からの回復を待って、FiO₂ 0.5 で以下の各麻酔法を施行した。

(1)笑気-酸素-1.6%ハロセン(12頭、ハロセン群)、(2)笑気-酸素-2.7%エンフルレン(8頭、エンフルレン群)、(3)笑気-酸素-2.3%イソフル

*埼玉医科大学麻酔学教室

レン (7頭, イソフルレン群), (4)笑気-酸素-NLA (7頭, フェンタニール 0.01 mg/kg, ドロペリドール 0.5 mg/kg, NLA 群), (5)笑気-酸素-mNLA (7頭, ペンタゾシン 3 mg/kg, ジアゼパム 1 mg/kg, mNLA 群), (6)笑気-酸素-ケタミン (7頭, ケタミン 30 mg/kg/h で点滴, ケタミン群).

以上の麻酔法で1時間維持した後, 30分間は純酸素で, その後は室内空気による調節呼吸下に4時間管理した. 実験中は PaCO₂ は 30-40 mmHg に, 体温は 37°C 前後に維持した.

平均動脈圧 (MAP), 心拍出量 (CO), 肝動脈血流量 (HABF), 門脈血流量 (PVBF) および動脈血, 門脈血, 肝静脈血の血液ガス分析 (IL 213), Hb 値, 酸素飽和度 (IL 282) の測定は, 麻酔前, 麻酔中 (開始より1時間), 麻酔終了2時間後に施行, 血清 LDH, GOT, GPT は, 手術操作前, 麻酔前, 終了後4時間に測定した. 肝酸素供給量 (DhepO₂) 及び肝酸素消費量 (V̇hepO₂) については, 肝動脈, 門脈の血流量と, 肝動脈血 (腹部大動脈血にて代用), 門脈血, 肝静脈血の酸素含量 (それぞれ ChaO₂, CpvO₂, ChvO₂) から,

$$\begin{aligned} \text{DhepO}_2 \text{ (ml/min/100g)} \\ &= \frac{\text{PVBF}}{100} \times \text{CpvO}_2 + \frac{\text{HABF}}{100} \times \text{ChaO}_2 \\ \text{V̇hepO}_2 \text{ (ml/min/100g)} \\ &= \text{DhepO}_2 - \frac{\text{HABF} + \text{PVBF}}{100} \times \text{ChvO}_2^{5), 6)} \end{aligned}$$

として算出した. 推計学的処理は, 各群内の比較については, paired t test を, 群間の比較については, 分散分析と最小有意差法を採用し, p<0.05 で有意差ありと判定した.

結 果

各群における麻酔前の MAP, CO, HABF, PVBF, 総肝血流量 (THBF), DhepO₂, V̇hepO₂, ChvO₂, DhepO₂/V̇hepO₂ 及び GPT の実測値を表1に示した. MAP のみ NLA 群が, ハロセン及びエンフルレン群に比べて, またケタミン群が, ハロセン, エンフルレン, イソフルレン群に比べて有意に高かったほかは, 群間に有意差は認められなかった.

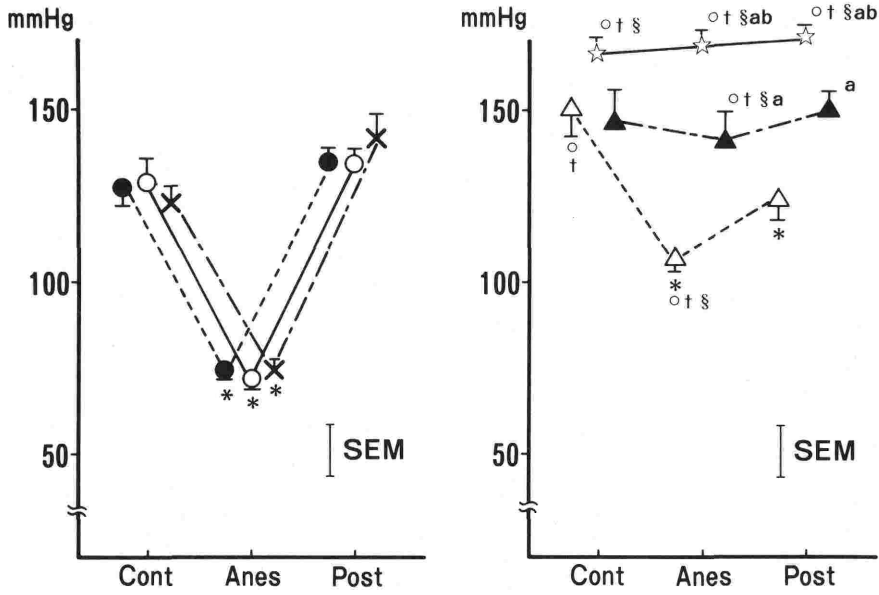
各麻酔群の, 麻酔中及び麻酔2時間後における各測定項目の変化を図1~図9に示す. いずれも図左側に吸入麻酔三群を, 右側に静脈麻酔三群を示した. MAP は三種の吸入麻酔と NLA で麻酔中に, ハロセン群 73±2 mmHg, エンフルレン群 74±2 mmHg, イソフルレン群 74±1 mmHg, NLA 群 114±8 mmHg, と有意に低下したが, mNLA とケタミンでは変化しなかった (図1). CO も吸入麻酔と NLA で有意な減少を示した (ハロセン群が対照値の 72±6%, エンフルレン群 73±9%, イソフルレン群 82±8%, NLA 群 77±5%) のに対して, mNLA とケタミンでは変化が認められなかった (図2). HABF はケタミンで, 麻酔中, 麻酔後とも変化がなかったのに対し

表1 Control values of each group (X̄±SE)

	halothane	enflurane	isoflurane	NLA	mNLA	ketamine
MAP (mmHg)	130±6	128±5	133±6	149±6*†	146±10	166±5*†§
CO (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	208±17	240±20	213±18	199±13	192±19	214±15
HABF (ml·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	39.7±4.1	63.8±6.5	39.0±3.9	53.2±15.2	33.1±8.8	40.7±5.6
PVBF (ml·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	116.4±7.5	107.1±15.9	127.0±9.5	101.1±6.9	92.8±5.3	110.0±7.5
THBF (ml·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	156.1±6.2	170.8±18.3	166.1±10.5	154.3±19.5	125.9±6.7	153.0±9.4
DhepO ₂ (mlO ₂ ·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	27.1±3.3	24.3±3.7	25.8±2.7	24.2±3.7	21.2±1.7	26.2±1.9
V̇hepO ₂ (mlO ₂ ·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	7.2±0.9	5.8±1.0	8.5±2.0	5.8±1.4	6.2±1.6	5.0±0.7
ChvO ₂ (mlO ₂ ·dl ⁻¹)	10.0±1.3	10.1±1.6	10.2±1.6	12.0±1.3	11.9±0.3	14.0±1.2
DhepO ₂ /V̇hepO ₂	3.3±0.5	4.8±1.1	3.9±0.7	7.2±3.0	4.8±1.3	5.8±0.9
GPT (I. U.)	30±3	26±2	26±4	36±7	103±171	67±15

MAP=mean arterial pressure; CO=cardiac output; HABF=hepatic arterial blood flow; PVBF=portal venous blood flow; THBF=total hepatic blood flow; DhepO₂=hepatic oxygen supply; V̇hepO₂=hepatic oxygen consumption; ChvO₂=hepatic venous oxygen content; NLA=neurolept analgesia; mNLA=modified neurolept analgesia.

*p<0.05 vs. halothane; †p<0.05 vs. enflurane; §p<0.05 vs. isoflurane



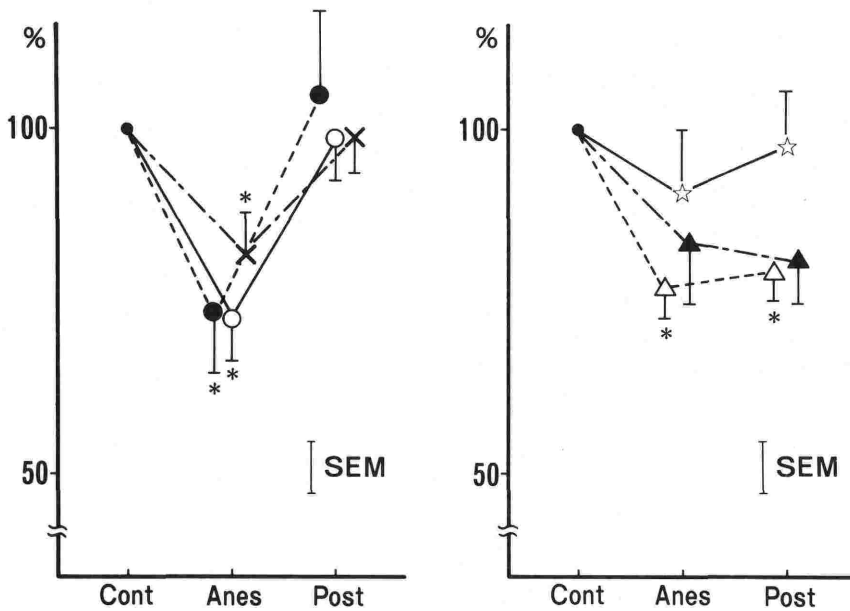
Changes of MAP (mean arterial pressure)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.

*p<0.05 vs. control; ○p<0.05 vs. halothane; †p<0.05 vs. enflurane;

§p<0.05 vs. isoflurane; a p<0.05 vs. NLA; b p<0.05 vs. mNLA.

図 1



Changes of CO (cardiac output)

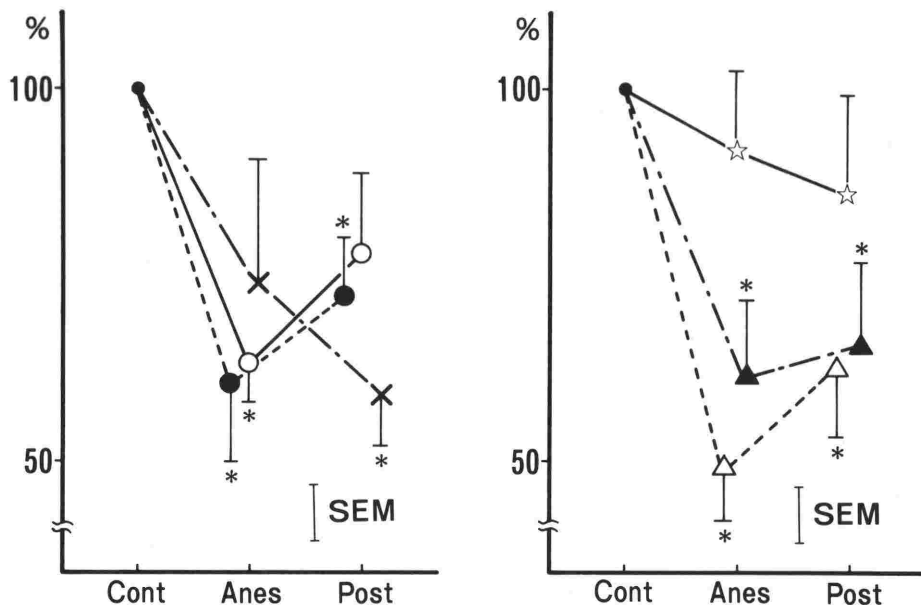
○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.

*p<0.05 vs. control

図 2

て、ハロセン、エンフルレン、NLA では血圧の低下に比例して減少（ハロセン群が対照値の63±6%、エンフルレン群60±10%、NLA 群49±7%）したが、mNLA では血圧の低下が認められなかったにもかかわらず減少し（対照値の62±11%）、この減少は麻酔後も持続した。イソフルレンでは、むしろ麻酔後に減少を示した（対照値の59±7%）。以上 HABF の変化は図3に示す。PVBF は、吸入麻酔群ではハロセンのみが麻酔中に対照値の82±9%、麻酔後に86±10%、と減少したのに対して、エンフルレン、イソフルレンでは良く維持された。ケタミンでは、麻酔中、対照値の91±10%と軽度の低下に留まったのに対し、NLA、mNLA とも、NLA 群が対照値の86±7%、mNLA 群が81±3%、と麻酔中に減少し、麻酔後は NLA 群で対照値の73±4%、mNLA 群では73±8%、とさらに減少した（図4）。従って THBF としては、麻酔中はハロセン群が対照値の69±6%、エンフルレン群で70±8%、とハロセン、エンフルレンで最も減少が大きく、麻酔後もやや回復するものの有意な減少が持続するのに対

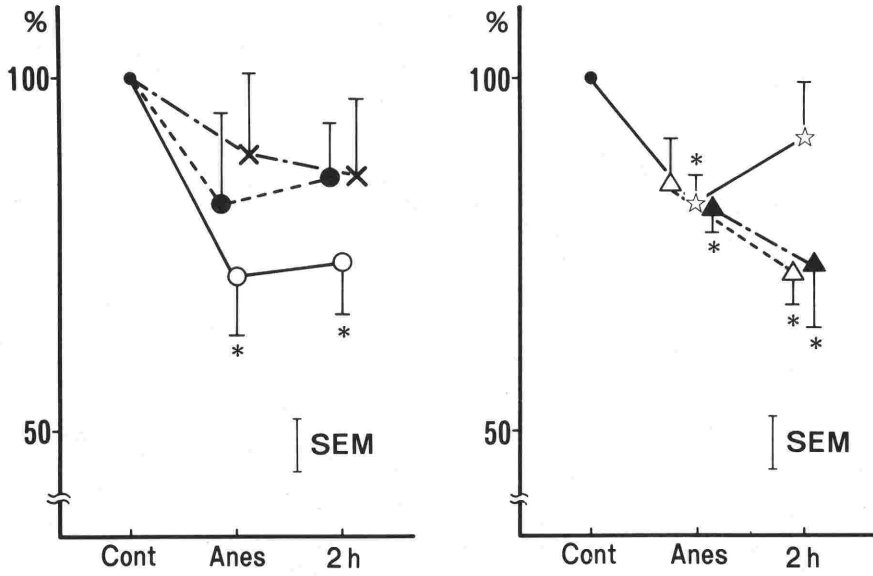
し、イソフルレンでは麻酔中、麻酔後とも良く維持された。また NLA、mNLA とも麻酔中、有意に減少し（NLA 群で対照値の75±7%、mNLA 群で76±5%）、麻酔後は一層減少した（NLA 群で対照値の68±5%、mNLA 群で69±4%）のに対し、ケタミンでは麻酔中、軽度減少するものの、麻酔後は速かに回復した（図5）。 $\dot{V}hepO_2$ は THBF にほぼ平行して変化するが、麻酔中はハロセン群で対照値の59±6%、エンフルレン群で66±9%、NLA 群で66±7%、mNLA 群で71±4%、ケタミン群で71±6%と、イソフルレン群以外すべて有意に減少した。麻酔後は、吸入麻酔群が対照値に回復したのに対し、静脈麻酔各群では減少が持続した。特に mNLA では対照値の51±9%と著しい減少が認められた（図6）。 $\dot{V}hepO_2$ はハロセン群で、麻酔中に対照値の76±7%、麻酔後62±10%と有意の減少を示したが、他の麻酔群では、いずれも有意の減少は認められなかった（図7）。 $\dot{V}hepO_2/\dot{V}hepO_2$ は、吸入麻酔群では有意の変化が認められなかったのに対し、NLA では麻酔中が対照値の71±6%、麻酔後67±12%、



Changes of HABF (hepatic arterial blood flow)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
*p<0.05 vs. control

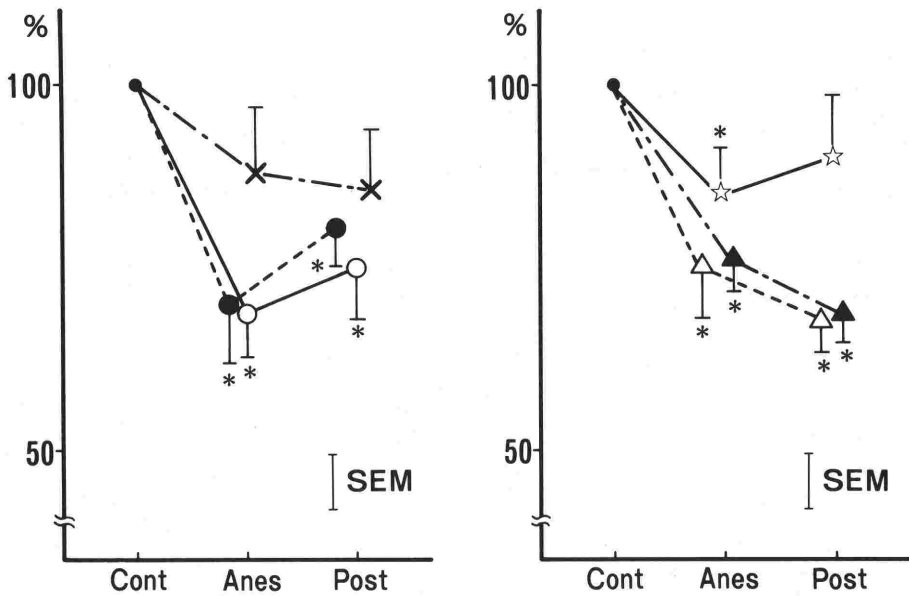
図3



Changes of PVBF (portal venous blood flow)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
 *p<0.05 vs. control

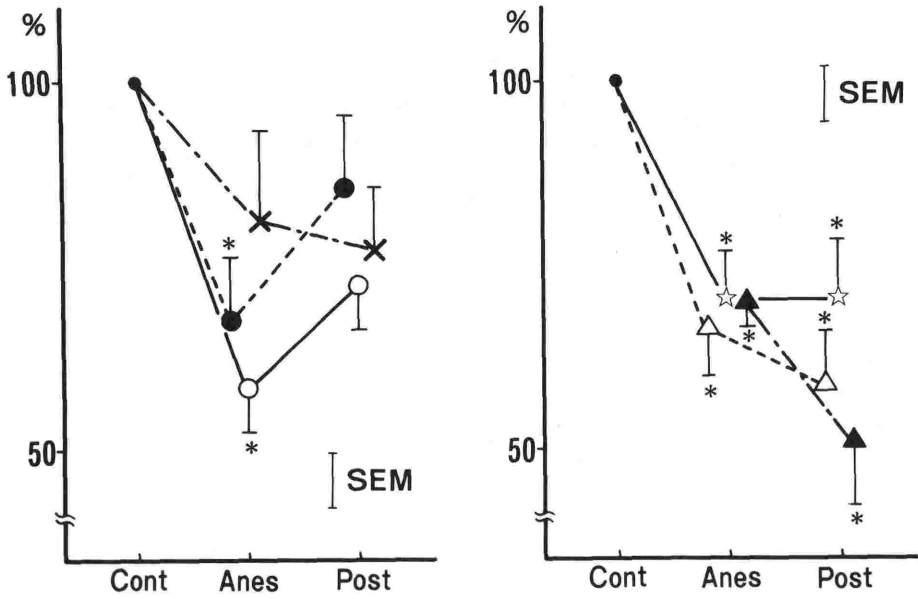
図 4



Changes of THBF (total hepatic blood flow)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
 *p<0.05 vs. control

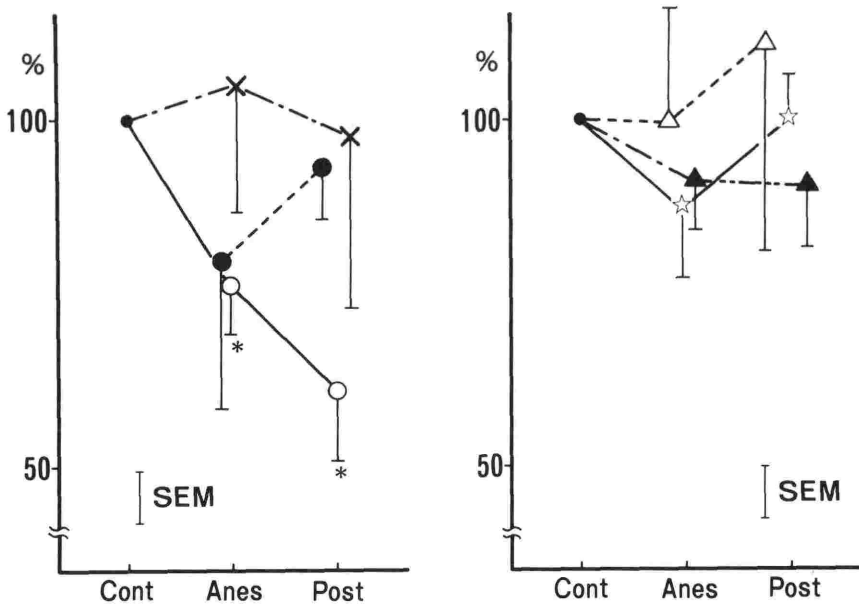
図 5



Changes of DhepO₂ (hepatic oxygen supply)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
 *p<0.05 vs. control

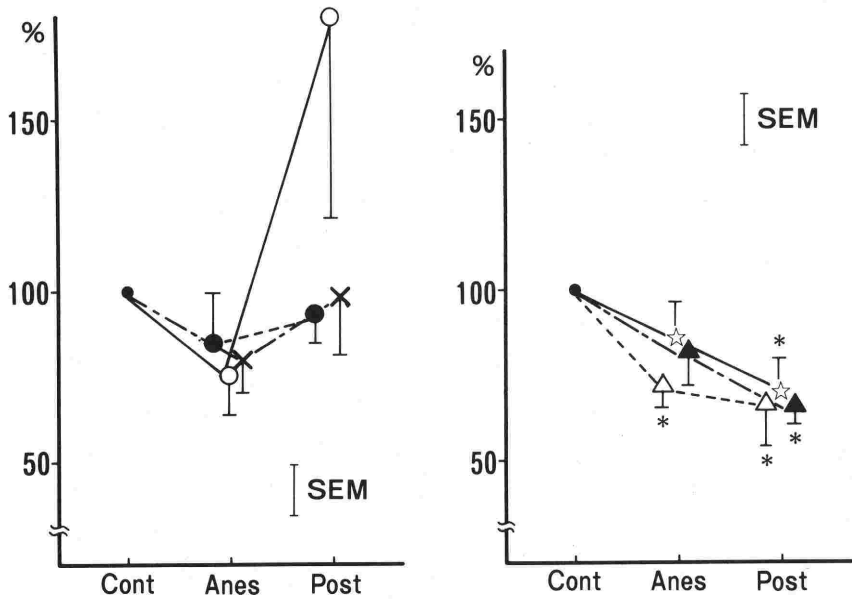
図6



Changes of VhepO₂ (hepatic oxygen consumption)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
 *p<0.05 vs. control

図7



Changes of $\dot{D}hepO_2/VhepO_2$ (hepatic oxygen supply/consumption)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
 *p<0.05 vs. control

図8

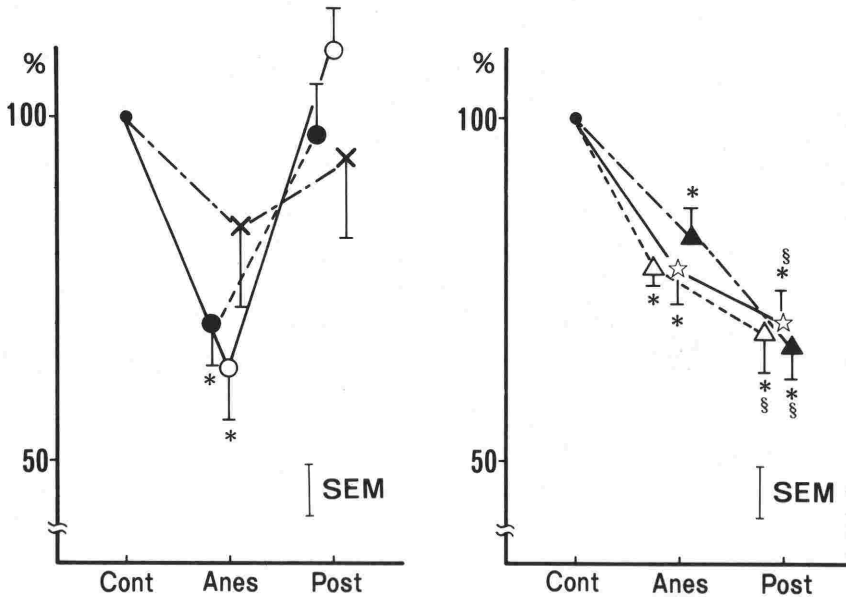
mNLA では麻酔後67±4%, ケタミンでも麻酔後71±10%と、有意の低下を示した(図8)。同様の变化は、ChvO₂ の値に一層強調された形で反映された(図9)。

考案

麻酔時の各測定項目の変化を、笑気、酸素投与時を対照値とした百分比で表2にまとめた。吸入麻酔薬各群では1.5-2.0 MACの麻酔でMAPは各群とも70±5 mmHgとなる様に麻酔深度を調節したが、NLAに関してはIrestedtらの報告⁶⁾と同量を、mNLAではNLAとほぼ等力価と考えられる投与量を、またケタミンについては予備実験で10 mg/kgの静注投与で疼痛刺激に対して体動が認められないところから、さらに十分な麻酔効果を期待して今回の投与量とした。この結果、(1)ハロセン麻酔では、エンフルレン、イソフルレンに比べて、肝動脈、門脈血流量の減少が著しく、従って肝への酸素供給が減少し、肝での酸素消費も抑制される。(2)NLA, mNLAでは、鎮痛薬による肝動脈収縮作用が強く、肝動脈側からの肝酸素供給が減少する危険性がある。(3)吸入麻

酔では、麻酔終了とともに次第に回復するのに対し、NLA, mNLAなど静脈麻酔では麻酔後もその作用が残存し、肝血流量の減少が持続し、室内空気に戻した場合、FiO₂の低下から肝酸素供給は麻酔後にむしろ減少することが明らかとなった。

さて、ハロセンによる肝障害の原因は未だ明らかではないが、肝の低酸素症と密接に関連していることが多くの研究者により指摘されている^{7)~10)}。著者らも、同様の結果をこれまでくり返し報告して来た^{1),4)}が、ハロセン麻酔時には、PaO₂が低下する様な事態を避けると共に、ハロセン自体が肝循環抑制作用の強い麻酔薬であるために、肝血流量の減少を最少限に止める工夫が必要となる。ハロセンによるVhepO₂の減少は、DhepO₂が減少する際には、肝に対して保護的に働くかの様な幻想を与える。in vitroでは、ハロセンはNADH脱水素酵素の阻害物質であり、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化能を低下させ、酸素消費量は能動的に減少するとも考えられている¹¹⁾が、in vivoではVhepO₂はDhepO₂に依存し、規定されていることはすでに報告した¹²⁾。ま



Changes of Chvo₂ (hepatic venous oxygen content)

○halothane; ●enflurane; ×isoflurane; △NLA; ▲mNLA; ☆ketamine.
 *p<0.05 vs. control; §p<0.05 vs. halothane, enflurane and isoflurane

図9

表2 各種全身麻酔時の肝循環、肝酸素代謝の変動

	肝動脈 血流量	門脈 血流量	総肝 血流量	肝酸素 供給量	肝酸素 消費量	供給量 消費量	肝静脈血 酸素含量	血清逸脱 酵素
ハロセン	63	72	69	59	76	77	64	↑
エンフルレン	60	82	70	66	79	86	70	→
イソフルレン	74	89	88	81	107	81	84	→
NLA	49	86	75	66	100	71	79	→
NLA 変法	62	81	76	71	91	82	83	→
ケタミン	93	82	85	71	87	87	79	→

数値はいずれも GO (笑気-酸素) 麻酔時の値を100とした場合に対する割合 (%)

↑上昇; →変化なし

た、近年、細胞の壊死に関しては、細胞の損傷の程度が可逆的な段階から不可逆的な段階に進む過程で、細胞内遊離カルシウムイオンの急激な上昇が関与するといわれている¹³⁾が、低酸素症とハロセンは、ともにこの遊離カルシウムイオンを増加させるといわれており¹⁴⁾、この面から、ハロセンの肝毒性の解明が期待される。

NLA, mNLA は従来より、肝障害患者の麻酔に比較的良好に使用されて来たが、肝循環に関しては十分に知られていない。今回の研究から、HABF の減少は大きいものの FiO₂ が高く維持さ

れる麻酔中は、門脈血中の酸素含量も高く、比較的良く維持される PVBF によって肝の酸素化は保たれている。しかし HABF の減少による driving force の低下から肝内血流の停滞を招く恐れと、麻酔後も肝血流量の減少が続くため、臨床的には、術後早期に室内空気に戻したときに、肝酸素需給バランスの不均衡から肝の低酸素症を招く危険性がある。また吸入麻酔薬との併用による肝循環抑制の増強の可能性についても十分な注意が必要と思われる。イソフルレン及びケタミンは、肝循環抑制の程度も少なく、とりわけ、肝血流が障

害されやすい上腹部手術などでは, より安全に使用できるものと思われる.

引用文献

- 1) 松本延幸: ハロセン麻酔時の肝循環, 肝代謝の変動と肝障害の関係について. 麻酔 32:1364-1376, 1983.
- 2) 水上 智, 堀 孝郎, 松本延幸ほか: エンフルレン麻酔の肝循環, 肝代謝に及ぼす影響—ハロセン麻酔と比較して—. 麻酔 33:1213-1217, 1984.
- 3) 松本延幸, 水上 智, 長坂 浩ほか: イソフルレン麻酔の肝循環, 肝酸素代謝に及ぼす影響. 麻酔 36:576-582, 1987.
- 4) 堀 孝郎, 長坂 浩, 松本延幸: ハロセンの肝障害と肝循環. 麻酔 37:268-279, 1988.
- 5) Hughes, R. L., Mathies, R. T., Campbell, D. et al.: Effect of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br. J. Anaesth. 51:289-296, 1979.
- 6) Irestedt, L., Andreen, M.: Effects of neurolept anesthesia (NLA) on haemodynamics and oxygen consumption in the dog with special reference to the liver and preportal tissues. Acta Anaesthesiol. Scand. 23:1-12, 1979.
- 7) Cousins, M. J., Sharp, J. H., Gourlay, G. K. et al.: Hepatotoxicity and halothane metabolism in animal model with application for human toxicity. Anesth. Intensive Care 7:9-24, 1979.
- 8) Van Dyke, R. A.: Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane, or isoflurane. Anesth. Analg. 61:812-819, 1982.
- 9) Jee, R. C., Sipes, I. G., Brown, B. R.: Factors influencing halothane hepatotoxicity in the rat hypoxic model. Toxicol. Appl. Pharmacol. 52:267-277, 1980.
- 10) Shingu, K., Egar, E. I. II., Jonson, B. H.: Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane-induced hepatic injury. Anesth. Analg. 61:824-827, 1982.
- 11) Becker, G. L., Miletich, D. J., Albracht, R. F.: Effects of halothane and decreased P_{O_2} on high energy phosphate levels maintained by isolated rat liver mitochondria. Anesth. Analg. 65:1130-1134, 1986.
- 12) 松本延幸, 宮崎 孝, 水上 智ほか: 麻酔時の肝酸素需給動態の指標について. 麻酔 37:304-310, 1988.
- 13) Siesjo, B. K.: Cell damage in the brain: A speculative synthesis. J. Cereb. Blood Flow Met. 1:155-185, 1981.
- 14) Gelman, S., Van Dyke, R. A.: Mechanism of halothane-induced hepatotoxicity: Another step on a long path. Anesthesiology 68:479-482, 1988.

Effects of Various Anesthetics on Hepatic Circulation and Hepatic Oxygen Metabolism in Dogs

Nobuyuki Matsumoto

Department of Anesthesiology, Saitama Medical School

Effects of halothane, enflurane, isoflurane, neurolept anesthesia (NLA), modified NLA, or i. v. drip infusion of ketamine on hepatic circulation and hepatic oxygen metabolism were studied in 48 mongrel dogs under the control ventilation with N_2O-O_2 -pancuronium (FiO_2 0.5).

Hepatic arterial and portal venous blood flows were measured using electromagnetic flowmetry, and hepatic oxygen delivery and consumption were calculated from measured hepatic blood flow and oxygen content in the hepatic arterial, portal venous and hepatic venous blood.

Hepatic arterial blood flow and portal venous blood flow, hepatic oxygen delivery and hepatic oxygen consumption significantly decreased with halothane anesthesia, but were maintained

well with isoflurane anesthesia. Hepatic arterial blood flow excessively decreased with NLA and mNLA, and then total hepatic blood flow and hepatic oxygen delivery decreased even after anesthesia with NLA and mNLA. Those were maintained well with ketamine anesthesia.

These results indicate that: 1) effects of isoflurane, enflurane, or ketamine on hepatic circulation and hepatic oxygen metabolism were considered to be better than that of halothane; and 2) it is necessary to be cautious of inducing the imbalance of hepatic oxygen delivery and consumption resulting in hepatic hypoxia during and after anesthesia with halothane, NLA or mNLA.

Key words: Hepatic circulation, Hepatic oxygen metabolism, Intravenous anesthetics, Volatile anesthetics