

特 集

深度別にみた各種吸入麻酔薬の肝血流、
肝酸素消費量への影響正木 英二* 影嶋 和幸* 安田 信彦*
谷藤 泰正* 木村 準** 小林 建一*

要 旨

肝血流と肝酸素消費量に及ぼす吸入麻酔薬の影響を、雑種成犬12頭を用い検討した。12頭を6頭ずつ2群に分け、1群6頭に対しては、ハロセン、セボフルレン、イソフルレン 1.0 MAC 下に、2群6頭では、ハロセンを 0.5-2.0 MAC の範囲で投与し各諸量を測定比較した。肝動脈血流量、門脈血流量は超音波トランジットタイム血流計にて、平均動脈圧とともに連続的にモニターした。

3種麻酔薬 1.0 MAC 下の比較で、イソフルレンは他2薬に比べ、全身、肝循環動態ともに増加傾向を示し、特に肝酸素供給量、肝静脈酸素含量ではハロセンに対し有意であった。一方ハロセン麻酔下では麻酔深度とともに肝酸素供給量が減少し、肝酸素消費量との間のバランスが保たれなくなった。

以上よりハロセンはイソフルレンに比べ、肝循環動態を強く抑制し、明らかに肝が低酸素状態に陥りやすく、さらにこの状態はハロセン麻酔深度が増すとともに著明となる傾向が示唆された。

序 文

ハロセンは現在でも広く吸入麻酔薬として用いられているが、いくつかのハロセン麻酔後の肝障害が報告されている。ハロセンによる肝障害の原因は、いまだ解明されていないが、ハロセンの嫌

氣的中間代謝産物や¹⁾ ハロセン麻酔中に引き起こされる肝のハイポキシア²⁾ 自体の関与が考えられている。一方、各種吸入麻酔薬は、肝循環動態に大きな影響を及ぼすことが知られている³⁾。したがって、もしハロセン肝障害の一因としてハイポキシアが関与するならば、ハロセン麻酔中に見られる肝血流の変化により肝酸素供給、消費のバランスが乱される可能性が考えられる。

イソフルレンは現在、アメリカにおいて最も一般的に用いられている吸入麻酔薬であり、術後の肝障害の報告もきわめて少ない。またいくつかの研究により、ハロセンとは異なった肝循環動態を示すことが知られている⁴⁾。これに対し、セボフルレンは近年開発された吸入麻酔薬であり、その臓器血流、酸素消費に対する研究報告は少ない。

そこでわれわれは、ハロセン、セボフルレン、イソフルレンの各 1 MAC 下の肝血流、肝酸素消費量を測定比較し、さらに肝毒性を強く疑われているハロセンについてはその麻酔深度の影響も調べ検討した。

対象と方法

雑種成犬12頭を6頭ずつ2つの群に分け、1群6頭ではハロセン、セボフルレン、イソフルレンの3種の麻酔薬を各 1.0 MAC で、犬の状態、時間的因子による影響を除外するため6通りの組合せで与え、2群6頭にはハロセンを 0.5-2.0 MAC の範囲で深度を変えて投与し各諸量を測定した。

麻酔はマスクにて各吸入麻酔薬・100%酸素の

*東京慈恵会医科大学麻酔科学教室

**日本文化厚生財団成人病研究所

みで導入し、開腹術後、不動化のためパンウロニウム (0.15 mg·kg⁻¹ i.v.) を投与した。呼吸は挿管後 PaCO₂ が 30-40 mmHg となるよう人工呼吸で維持した。動脈圧測定と採血用に右大腿動脈、補液ルート用に右大腿静脈にカニューレーションを行ない、次いで開腹し胃十二指腸動脈を結紮、門脈、肝動脈を露出し、超音波トランジットタイム血流計プローベを各々に装着した。さらに酸素含量測定用に右外頸静脈より肝静脈へ、脾静脈より門脈へそれぞれカニューレーションを行ない、左外頸静脈からはスワン・ガンツカテーテル (KMA5F) 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。(図1)

1群はそれぞれの麻酔薬呼吸濃度を 1.0 MAC とし1時間以上、2群ではハロセン呼吸濃度を 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 MAC としそれぞれ15分間以上

維持した。呼吸終末麻酔薬濃度は PERKIN-ELMER 1100 Medical Gas Analyzer にて測定した。肝動脈血流量 (HABF), 門脈血流量 (PVBF), 平均動脈圧 (MAP) は連続的にモニターし、呼吸終末麻酔薬濃度が十分に安定した時点において心拍出量 (CO) を測定、動脈血、門脈血、肝静脈血を採血し、それぞれの酸素含量 (Ca, Cp, Cv) を求め、肝酸素供給量 (O₂ supp.), 肝酸素消費量 (HVO₂) を次式により算出した。

$$HVO_2 = HABF(Ca - Cv) / 100 + PVBF(Cp - Cv) / 100$$

$$O_2 \text{ supp.} = HABF \cdot Ca / 100 + PVBF \cdot Cp / 100$$

血液ガス分圧、酸素含量はそれぞれ、CORNING 178 pH/Blood Gas Analyzer, LEX O₂ CON-TL を用い測定した。

推計学的処理は Student's t-test を採用した。

結 果

表1に示すように、3種麻酔薬を同一犬に投与した1群においては、全身血行動態である平均動脈圧、心拍出係数 (CI), また肝血行動態をあらわす肝動脈血流量、門脈血流量、総肝血流量 (THBF) はいずれもイソフルレン、セボフルレン、ハロセンの順に低値を示したが各麻酔薬間には有意な差は見られなかった。肝酸素消費量と供給量についてみると、供給量が他の諸量と同様、イソフルレン>セボフルレン>ハロセンの順に低値を示したのに対し、消費量ではイソフルレンは他2剤に比べ低値を示した。さらに肝低酸素状態をよく反映すると考えられている肝静脈酸素含量においてもイソフルレンは他2剤に比べ有意に高い値

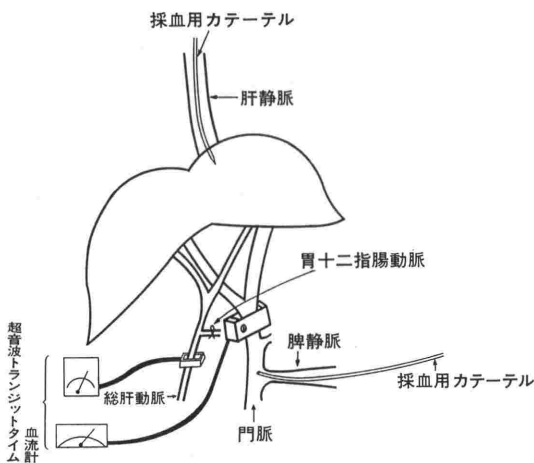


図1 実験方法

表1 3種麻酔薬における各諸量の比較

	Halothane	Sevoflurane	Isoflurane
MAP (mmHg)	92.0±7.59	95.4±7.66	95.4±5.39
CI (l min ⁻¹ m ⁻²)	2.46±0.28	2.56±0.24	2.76±0.20
HABF (ml min ⁻¹ 100 g ⁻¹)	13.6±2.66	19.1±3.25	27.1±6.60
PVBF (ml min ⁻¹ 100 g ⁻¹)	39.7±6.12	38.4±3.04	49.2±9.25
THBF (ml min ⁻¹ 100 g ⁻¹)	53.3±7.44	57.4±4.56	76.3±6.16
HVO ₂ (ml min ⁻¹ 100 g ⁻¹)	2.53±0.44	2.29±0.29	1.98±0.32
O ₂ Supp. (ml min ⁻¹ 100 g ⁻¹)	6.98±0.88	7.85±1.46	11.4±1.22*
Cv (ml dl ⁻¹)	8.56±0.33	9.24±1.76	12.62±1.28*

mean±S.E., *p<0.05 vs Halothane, n=6

を示した. 肝酸素消費量において各麻酔薬間に有意差は見られなかったが, 肝酸素供給量, 肝酸素静脈含量ではイソフルレンはハロセンに対し有意であった.

2群6頭に対するハロセン麻酔深度の影響を図2, 3に示した. データは1 MACで行なった6

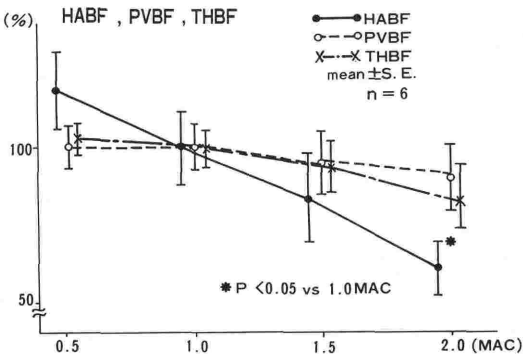
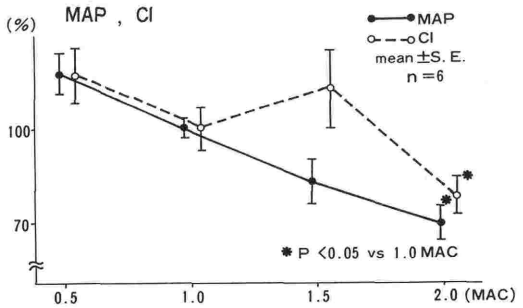


図2 平均動脈圧 (MAP), 心拍出係数 (CI) および肝動脈血流量 (HABF), 門脈血流量 (PVBF), 総肝血流量 (THBF) に及ぼす halothane 麻酔深度の影響

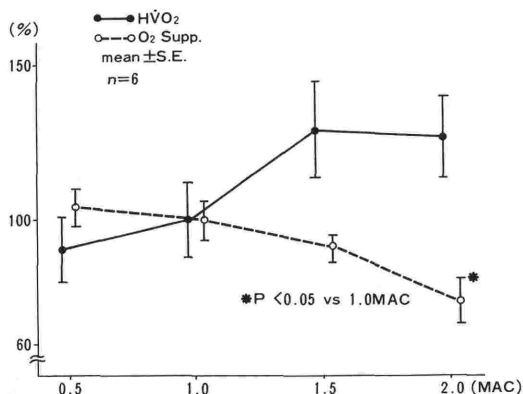


図3 肝酸素消費量 (HVO₂), 肝酸素供給量 (O₂ supp.) に及ぼす halothane 麻酔深度の影響

頭での変化と比較し易くするために, 1 MAC の値を100%とし, その変化率であらわした. 平均動脈圧, 心拍出係数は濃度依存的に減少し, 2.0 MAC では 1.0 MAC に比べ, 有意であった. 肝動脈血流量は平均動脈圧, 心拍出係数と同様麻酔深度に従い有意に低下したが, 門脈, 総肝血流量は低下傾向を示したもののその差は有意ではなかった. 肝酸素供給量は他の諸量と同様に麻酔深度に伴い有意に低下したのに対し, 肝酸素消費量は増加傾向を示したがその差は有意ではなかった.

考 察

3種の麻酔薬を比較した1群6頭において, 最も著明な変化を示したのは, ハロセン, イソフルレン間にみられた肝酸素供給量の変化 (図4) であり, ハロセンがイソフルレンに対し有意に低値を示した. これは肝動脈, 門脈血流量のいずれもが, イソフルレンに比べ, ハロセンでは有意ではないが低値を示したことで説明できる.

一般に肝血流には肝動脈と門脈との間に生理的相互作用, 自己調節能が存在することが知られている. これは一定の肝血流, 肝酸素供給を行なうために, 主に門脈血流量の減少に対し代償的に肝動脈血流量が増加するものである^{5,6}. そして麻酔

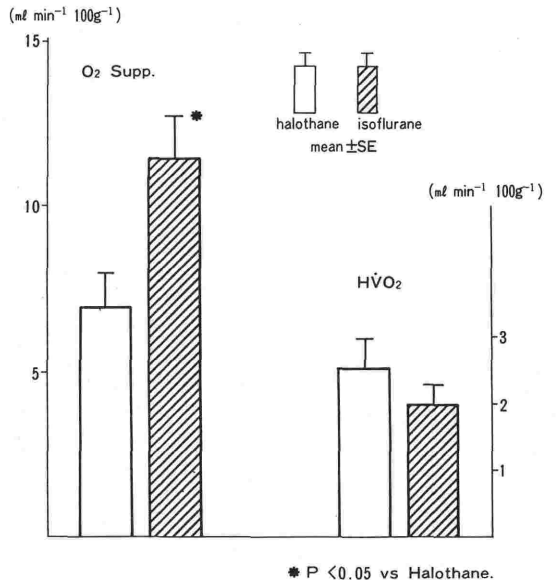


図4 肝酸素消費量 (HVO₂) と肝酸素消費量 (O₂ supp.) に対する halothane, isoflurane の影響

薬はこの相互作用に影響を与えることが知られている⁷⁾。今回 1 MAC ハロセン下において肝動脈、門脈血流量がともにイソフルレンより低かったということは、少なくともハロセンはイソフルレンに比べこの相互作用に、より大きく影響している可能性が示唆される。すなわちハロセンは門脈血流量がイソフルレンより低値をとったにもかかわらず肝動脈血流量が高値を示さなかったのである。そしてこのことにより肝酸素供給量が有意に低値を示したと考える。

肝動脈血管抵抗の減少に伴う肝動脈血流量の増加がイソフルレン⁸⁾、エンフルレン⁹⁾ さらに最近ではセボフルレン¹⁰⁾ において認められたにもかかわらず、このような変化がハロセンには見られなかった^{8,9)} という報告と今回のわれわれの結果はよく一致する。

さらに、肝酸素消費量においてハロセンはイソフルレンに比べ有意ではないが高値を示し、供給量の低値と考え合わせると、ハロセン麻醉下では供給、消費のバランスが失われていることが示される。そしてこのことは肝の低酸素状態をよく反応すると考えられている肝静脈酸素含量が、イソフルレンに比べ有意に低値を示していることから裏づけられる。

次にこのハロセン 1 MAC 下における肝酸素供給量、消費量のバランスの崩れが麻醉深度によりどのように影響されるかを、0.5-2.0 MAC 間で比較した。図 3 に示す様に麻醉深度が増すにつれて肝酸素消費、供給のバランスが、保たれなくなるのがよく分かる。このバランスの乱れの最も大きな原因は肝酸素供給量の有意な減少である。麻醉深度により、肝動脈、門脈血流量が、ともに減少したことによるが、このことは、肝動脈、門脈間の相互作用、自己調節能が麻醉深度が増すにつれて、さらに大きく影響を受けたことを意味している。すなわち、本来なら、門脈血流量の減少に対し肝動脈血流がその減少を軽度にとどめたり、もしくはむしろ増加することにより肝酸素供給量を保たなければならない。しかし、ハロセン麻醉下においては門脈血流量が低下傾向を示したにもかかわらず肝動脈血流量が有意に低下して(図 2)、これにより肝酸素供給量が低下したものと考える。

上述したように肝血流の自己調節機能は主に門

脈血流量の低下に対し肝動脈血流の増加によって維持されるが、その逆のこともある¹¹⁾。この観点からは、今回のわれわれの結果で有意に低下した肝動脈血流に対し、門脈血流が著明な低下を示さなかったということは一見自己調節が保たれたかのようにみえる。しかし、もしこの現象が自己調節能によるとするならば、門脈血流がさらに増加し、十分な酸素供給が保証されるべきであろう。このように 1 MAC ハロセン下で示された自己調節機能、酸素消費、供給のバランスの乱れは麻醉深度が増すに連れてさらに悪化することが示された。

次に 1 MAC 下においてハロセンと最も異なる所見を示したイソフルレンで、麻醉深度により肝血流、自己調節能がいかに変化するかが問題となってくる。そこで Gelman らのデータ⁸⁾ を今回われわれが行なったハロセン麻醉深度による影響のものと比較した。(図 5)

肝動脈血流量はハロセン麻醉下において、われわれの結果と同様に有意に低下したのに対しイソ

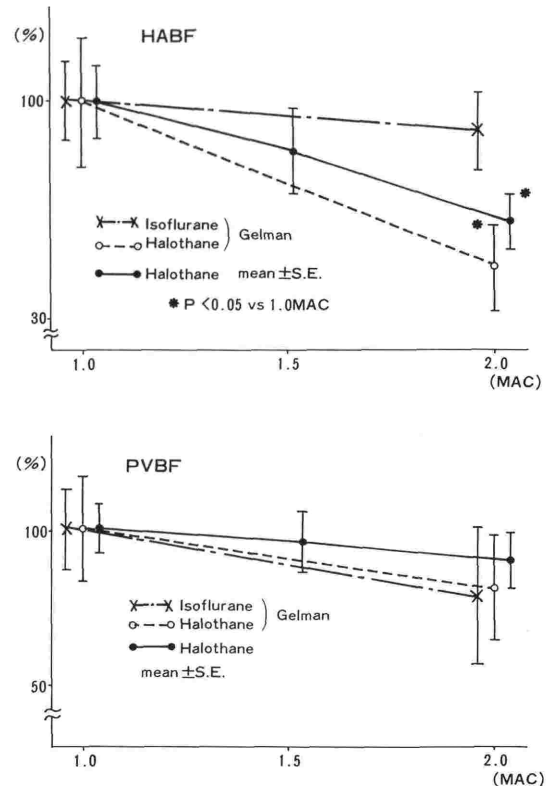


図 5 肝動脈血流量 (HABF)、門脈血流量 (PBVF) に対する isoflurane, halothane 麻醉の比較

フルレン麻酔下では著明な低下は見られない。これに対し門脈血流ではハロセン、イソフルレンとも同様に变化し、低下傾向を示すものの、その差は有意ではなかった。ハロセン、イソフルレン麻酔下における肝動脈、門脈血流量の相互作用について見ると、門脈血流量が、同様の变化を示すにもかかわらずハロセン麻酔下において有意な低下を示す肝動脈血流がイソフルレン麻酔下では著明な变化をしなかった。このことは麻酔深度が増してもイソフルレン麻酔下ではハロセン麻酔に比べ自己調節能がよりよく保たれていることを示している。

肝酸素供給量は門脈血流量よりむしろ肝動脈血流量に依存しており¹²⁾、イソフルレンが門脈血流量においてハロセンと同様の变化をとり、肝動脈血流量が増加していることから、ハロセンに比べ多くの酸素供給を行なっていることが分かる。すなわちイソフルレン麻酔下では麻酔深度が増しても門脈血流量の低下に対し自己調節機能が働き肝動脈血流を保ち一定の酸素供給を行なっていることが示唆される。

まとめ

雑種成犬12頭を用い、肝血流と肝酸素消費量をハロセン、セボフルレン、イソフルレンの各1 MAC 下に測定比較し、さらに肝毒性が疑われているハロセンについては、その麻酔深度の影響も調べ検討した。

1. ハロセンはイソフルレンに比べ肝酸素供給量が有意に低値を示し、肝酸素消費量とのバランスが保たれなかった。
2. このバランスの崩れは麻酔深度とともに顕著となった。

以上よりハロセンはイソフルレンに比べ、肝循環

動態を強く抑制し、明らかに肝が低酸素状態に陥りやすく、さらにこの状態は麻酔深度が増すとともに著明となる傾向が示唆され、このことがハロセン肝障害の一因である可能性が考えられる。

引用文献

- 1) Sipes, I. G., Brown, B. R.: An animal model of hepatotoxicity associated with halothane anesthesia. *Anesthesiology* 45:622-628, 1976.
- 2) Shingu, K., Eger, E. I., Johnson, B. H.: Hypoxia per se can produce hepatic damage without death in rats. *Anesth Analg.* 61:820-823, 1982.
- 3) 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.
- 4) Hursh, D., Gelman, S., Bradley, E. L.: Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in guinea pigs. *Anesthesiology* 67: 701-706, 1987.
- 5) Gelman, S., Ernst, E.: The role of pH, pCO₂ and O₂ content of the portal blood in hepatic circulatory autoregulation. *Am. J Physiol* 233: 255-262, 1977.
- 6) Richardson, P. D. I., Withrington, P. G.: Liver blood flow. *Gastroenterology* 81:159-173, 1981.
- 7) 長谷川浩平, 岡 龍弘, 飯島一彦・ほか: 肝動・門脈・肝組織血流への吸入麻酔薬の影響. *麻酔* 34: 619-625, 1985.
- 8) Gelman, S., Fowler, K. C., Smith, L. R.: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 61: 726-730, 1984.
- 9) Hughes, R. L., Campbell, D., Fitch, W.: Effect of euflurane and halothane on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Br. J. Anaesth.* 52:1079-1086, 1980.
- 10) 池本 剛, 近藤哲司, 坂野成宏・ほか: セボフルレン麻酔の循環動態と肝血流量におよぼす影響. *麻酔*, 印刷中.
- 11) Matsumoto, N., Rorie, D. K., Van Dyke, R. A.: Hepatic oxygen supply and consumption in rats exposed to thiopental, halothane, enflurane, and isoflurane in the presence of hypoxia. *Anesthesiology* 66:337-343, 1987.
- 12) Greenway, C. V., Stark, R. D.: Hepatic vascular bed. *Physiol Rev.* 51:23-65, 1971.

Effects of various volatile anesthetics and its anesthetic depth on hepatic blood flow and oxygen consumption

Eiji Masaki, Kazuyuki Kageshima, Nobuhiko Yasuda
Yasumasa Tanifuji, Jun Kimura* and Kenichi Kobayashi

The Jikei University School of medicine, Department of Anesthesiology
and *Aizu Research Institute for Adult Disease

Effects of halothane, sevoflurane and isoflurane at 1.0 MAC on hepatic blood flow and oxygen consumption were compared in dogs. We also investigated effect of anesthetic depth of halothane (0.5-2.0 MAC) in the present study.

It was demonstrated that isoflurane maintained hemodynamic variables not only in the systemic (MAP, CI) but in the hepatic (HABF, PVBF, THBF), comparing halothane and sevoflurane. There were significant differences on hepatic oxygen supply and hepatic venous oxygen content between isoflurane and

halothane.

On the other hand, halothane significantly decreased hepatic oxygen supply in a dose dependent manner, therefore hepatic oxygen supply and consumption were out of balance with increasing concentration of halothane.

The results of the present study suggest that halothane significantly inhibits hemodynamic variables in the liver and produces a change in balance toward hypoxia between hepatic oxygen supply and consumption with increase of anesthetic dose, comparing isoflurane.

Key words: volatile anesthetics, anesthetic depth, hepatic blood flow, hepatic oxygen consumption, hepatic oxygen supply