

特集

麻酔と肝虚血

松本 延幸\* 源田 正\*  
長坂 浩\* 堀 孝郎\*

はじめに

近年、肝血行遮断、灌流による肝切除術や肝臓移植手術など、肝臓外科領域の進歩には目覚ましいものがあるが、その手術手技の発達はもとより、周術期の肝臓の血行動態、酸素需給動態や肝機能の維持に関する基礎的、臨床的な研究の発展に支えられているところも多い。本稿では、麻酔・手術中における肝循環、肝機能維持の観点から、1) 麻酔薬による肝循環、肝酸素代謝の変化、2) 麻酔によって肝虚血は惹起されるか、また3) 肝虚血と吸入麻酔薬による肝障害との関係、などについて触れてみたいと思う。麻酔と肝循環に関しては、すでに Gelman による総説<sup>1)</sup>のほかに、著者ら<sup>2)</sup>、藤田ら<sup>3)</sup>によって詳述されているが、種々の麻酔薬の肝循環、肝酸素需給動態に及ぼす影響については、著者らの教室で行った研究の成績を元に解説していきたい。

1. 肝循環の調節機構

肝動脈血流量と門脈血流量の関係は、これまで reciprocal relationship と説明されて来たが、門脈血流量の変動に対応して肝動脈血流量は増減するのに対して、その逆は認められないところから Lauth らは肝動脈側の血流調節機能を重視して、“hepatic arterial buffer response” (以下 HABR と略す) と表現している<sup>4,5,6,7)</sup>。すなわち門脈血流量が減少すると類洞入口部周囲の Mall 腔で産生され蓄積されているアデノシンの門脈側への流出が減少し、肝動脈側の受容体に結合する量が増加し、アデノシンによる肝動脈拡張と抵抗の減少

が生じ肝動脈血流量は増加するといわれている。一方、門脈血流量の主な調節機構は門脈前領域の灌流状態そのものだが、さらに肝内の血流調節機構として1~2層の平滑筋細胞を持つ終末門脈枝に至るまでの肝内門脈と、イヌやネコでは証明されている肝静脈側の括約筋様装置の両者が存在すると考えられている。また近年、肝細胞の代謝要求に応じた類洞内皮細胞自体の収縮、拡張による微小循環調節機構の概念も提唱されており<sup>8)</sup>、麻酔薬はこれら各部位に作用して肝循環動態を変化させるものと考えられる。

2. 麻酔と肝循環、肝酸素代謝

麻酔による肝血流量の変動を検討した報告は、イヌ、ラット、ブタなどによる動物を使用した研究で数多く行われている。その結果、肝動脈対門脈の血流量比は20~30%対70~80%といわれているが、ヒトでもほぼ同程度のものと考えられている<sup>9,10)</sup>。しかし麻酔時には、肝動脈、門脈血流量ともに減少するといわれており、Thulin らの報告<sup>11)</sup>では1~2%のハロセンでイヌの肝動脈血流量は対照値の54%に、門脈血流量は60%に減少

表1 イヌの肝循環、肝酸素代謝に及ぼす各種麻酔法の影響—Normoxia—

	Dose	MAP	CO	HABF	PVBF	THBF	HDO <sub>2</sub>	HVO <sub>2</sub>
ハロセン	0.5	87	67	100	56	66		63
	1-1.5	60	54	60	52	59	55	52
エンフルレン	1-1.5	60	74	60	82	74		79
イソフルレン	1.8	56	82	63	89	88	81	107
セボフルレン	1.5	MAC	52	63	75	73		70
NLA	*1	72	77	49	86	75	66	100
NLA変法	*2	97	83	62	81	76	71	91
サイミラール	20-30mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	93	78	88	88	88	86	94
ケタミン	30mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	101	91	93	82	85	71	87

\*1=ファンタニール 0.01mg·kg<sup>-1</sup>、ドロペリドール 0.5mg·kg<sup>-1</sup>；\*2=ベンタゾシン 3mg·kg<sup>-1</sup>、シアゼパム 1mg·kg<sup>-1</sup>；MAP=平均動脈圧；CO=心拍出量；HABF=肝動脈血流量；PVBF=門脈血流量；THBF=総肝血流量；HDO<sub>2</sub>=肝酸素供給量；HVO<sub>2</sub>=肝酸素消費量；MAC=最小麻酔濃度  
数値はいずれも麻酔前の値を100とした場合に対する割合(%)

\*埼玉医科大学麻酔学教室

し、また Hughes らの報告<sup>12)</sup>では2%ハロセンで、それぞれ対照値の35%、45%と極端な減少が認められている。著者らの教室での成績を表1に示した。1~1.5 MAC のハロセンでは Thulin らの値に近い成績であるが、0.5 MAC の低濃度では平均動脈圧の低下が少なく肝動脈血流量は良く維持されている<sup>13)</sup>。門脈血流量は主に門脈前領域の灌流状態、すなわち心拍出量の変化に対応するのに対し、肝動脈血流量は平均動脈圧の低下に影響されるためと考えられる。以上の成績はいずれも開腹による手術侵襲を加え電磁流量計で各血流量を直接測定した結果であるのに対し、非開腹でマイクロスフィアを使用した測定法では、normoxia 時にモルモットでは1%ハロセンで平均動脈圧、心拍出量が約50%低下した時に、肝動脈血流量は対照時の63%、門脈血流量は43%へと低下するが<sup>14)</sup>、ラットでは平均動脈圧、心拍出量、門脈血流量の低下に比べて、肝動脈血流量の変化は少ない<sup>15,16)</sup>。表2にラットを使用したマイクロスフィア法の成績を示した。イヌを使用した研究でも、マイクロスフィア法では1 MAC ハロセン麻酔で肝動脈血流量は増加している<sup>17)</sup>ところから考えると、門脈血流量はいずれの測定法でもハロセン麻酔によって減少するのに比べて、肝動脈血流量に関しては測定法による違いが大きい。周知の様に、開腹術は門脈血流量を減少させる。門脈血流量が減少しておれば HABR によって肝動脈血流量は通常よりも増加しており、電磁流量計による測定法ではこの状態からハロセンが投与されるところから肝動脈血流量は低下すると説明される<sup>1)</sup>が、一方、マイクロスフィア法では繰り返しの測定により門脈領域に捕捉されるマイクロスフ

ィアが減少し、門脈血流量は低めに評価されるために肝動脈血流量は実際より高く測定される欠点があるようであり<sup>18)</sup>、繰り返し測定の研究では後になる程、肝動脈血流量が過大評価されている可能性がある。臨床上でも、放射線造影によりハロセンで肝動脈の収縮が証明された報告<sup>19,20)</sup>もあり、また2 MAC 近いハロセンではマイクロスフィア法によっても肝動脈血流量の減少が認められている<sup>17)</sup>。従って、ハロセン麻酔は低濃度投与以外では、肝動脈、門脈血流量ともに濃度依存性に減少させるものと考えられる。ハロセン麻酔では門脈血流量および総肝血流量が対照時の50%以下になると、肝酸素供給量の欠乏により麻酔後短時間で血清逸脱酵素が急激に上昇する成績が得られており<sup>13)</sup>、この様なハロセンの深麻酔は肝虚血による肝障害を招く危険性をはらんでいる。

エンフルレン麻酔ではイヌを使用した電磁流量計による研究結果から判断して、ハロセンと等 MAC で比較すると血圧の低下はハロセンと同程度であるにもかかわらず、心拍出量が比較的良く維持され、従って肝動脈血流量の減少はハロセン麻酔と同程度であるが、門脈血流量は高く維持される<sup>21)</sup>。Irestedt ら<sup>22)</sup>、Hughes ら<sup>12)</sup>の成績でも血圧の低下はむしろハロセン麻酔よりも著明であるにもかかわらず、肝動脈、門脈血流量はハロセンより高く維持されている。マイクロスフィア法によるラットの研究でも、ハロセンに比べて門脈血流量および総肝血流量が良く保たれている<sup>16)</sup>。これはエンフルレンがハロセンに比べて心拍出量を良く維持すること、門脈前領域の血管を拡張する作用のあることによるものと思われる。麻酔時は通常、吸入気酸素濃度を高く維持しているため門脈の酸素含量も高くなり、門脈側からの酸素供給量の割合が多くなるので、この現象は肝酸素代謝にとっては都合のよいことと考えられる。また肝酸素供給量と消費量のバランスも比較的良く保たれており、臨床使用濃度では肝虚血の危険性はハロセンに比べて少ない。

イソフルレンではエンフルレンよりもさらに、肝動脈血流量、門脈血流量が良く維持されると考えられる<sup>1)</sup>。0.7~1 MAC と、比較的低濃度ではマイクロスフィア法によるラットの研究では、血圧、心拍出量とも安定しており、この結果、肝動脈、門脈血流量はほとんど減少が認められな

表2 ラットの肝循環、肝酸素代謝に及ぼす各種吸入麻酔法の影響

	FiO <sub>2</sub>	MAC	MAP	CO	HABF	PVBF	THBF	HDO <sub>2</sub>	HVO <sub>2</sub>	報告者
ハロセン	0.50	0.5		73	80	92				Ross et al
	0.08	0.5		66	23	49				Ross et al
	0.30	1.0	73	64	100	68	74			Seyde et al
	0.14	1.0		72	44	44	44	43		Gelman et al
	0.12	0.5	62	78	123	88	91	46	75	Matsumoto et al
エンフルレン	0.30	1.0	66	83	57	91	82			Seyde et al
	0.12	0.5	64	88	163	93	104	54	83	Matsumoto et al
	0.30	1.0	78	102	103	102	101			Seyde et al
イソフルレン	0.14	1.0		68	85	77	79	83		Gelman et al
	0.12	0.5	65	80	113	100	101	58	67	Matsumoto et al
	>0.21	0.7	77	83	108	78	98			Conzen et al
		1.7	55	81	68	87	85			Conzen et al
セボフルレン	>0.21	0.7	77	83	97	92	93			Conzen et al
		1.7	55	70	70	81	80			Conzen et al

FiO<sub>2</sub>=吸入気酸素濃度：略号は表1と同じ；数値はいずれも麻酔前の値を100とした場合に対する割合(%)

い<sup>16, 23)</sup>。マイクロスフィア法による 1.7 MAC のラット<sup>23)</sup>、電磁流量計法による 1.8 MAC のイヌの成績<sup>24)</sup>では互に良く似ており(表 1, 2)、総肝血流量としては対照時のそれぞれ85%, 88%に減少するが、ハロセン、エンフルレンよりもその減少程度は少ない。あらかじめカテーテル留置を施行しておいたイヌでマイクロスフィア法により測定すると 2 MAC でも肝動脈血流量は増加しており、門脈血流量の減少に対する HABR が良く保たれるとする成績もある<sup>17)</sup>。以上の様に、イソフルレンは血圧の低下にもかかわらず肝血流量を良く保ち、エンフルレンよりもさらに肝虚血を生じにくい麻酔薬といえよう。

セボフルレンについては最も近年に臨床使用され初めたところから、活用し得るデータは限られている。石井ら<sup>25)</sup>によればイヌを使用した電磁流量計法の研究では、2.5% (約 1.1 MAC) で肝動脈血流量が対照値の74%、約 2 MAC では61%に減少、門脈血流量は 1 MAC で68%、2 MAC で62%に減少するが、ハロセン、エンフルレンよりは減少程度が少ないとされている。著者らの研究室の成績(未発表)では、同様の実験方法でエンフルレンと同程度の肝血流量の減少が認められたが、イソフルレンよりもその減少程度は大きい。しかし他の麻酔薬と比較して肝動脈血流量が良く維持されることは興味深い。ラットを使用したマイクロスフィア法による研究<sup>23)</sup>では、0.7 MAC, 1.7 MAC とともに肝動脈、門脈血流量の減少はイソフルレンと同程度であり比較的良く維持されている。2.5%のゼボフルレンは肝動脈血流量を20%増加させるという報告もある<sup>26)</sup>。いずれにしても臨床使用濃度のセボフルレン麻酔では HABR が良く維持される様である。手術侵襲や環境ストレスを可能な限り除去した、電磁流量計慢性植込犬を使用した研究<sup>27)</sup>でも、1.5 MAC までのセボフルレンは肝動脈血流量、門脈血流量、肝酸素代謝をイソフルレンと同程度に良く維持する。

静脈麻酔薬のサイアミラル 20~30 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> の点滴投与では、イヌで心拍出量の軽度減少が認められるが、肝血流量、肝酸素代謝は良く維持される<sup>28)</sup>。ケタミンは従来より循環動態に極めて影響の少ない静脈麻酔薬として、ショック時の麻酔などに使用されて来たが、著者らの成績<sup>29)</sup>でも 30 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> で内蔵循環は良く維

持されている。ただし 125 mg·kg<sup>-1</sup> の大量投与では、肝血流量とくに肝動脈血流量の減少が認められる<sup>30)</sup>。NLA や NLA 変法も肝障害患者に対する麻酔法として好んで選択されているが、臨床使用量以上では肝動脈血流量が減少するとともに、この作用が麻酔後にも残存し、さらに麻酔後には心拍出量の減少が吸入麻酔時ほど速かに回復しないためと思われる門脈血流量の持続的な減少も認められ、室内空気に戻した時に、F<sub>IO<sub>2</sub></sub> の低下によって肝酸素供給量は麻酔後にむしろ減少する危険性のある事に注意を要する<sup>29)</sup>。

以上、ハロセンを除いては通常の麻酔時に、麻酔薬が肝虚血、肝酸素需給動態の不均衡を招く危険性は比較的少ないものと考えて良いであろう。

### 3. 特殊な状況での麻酔と肝循環、肝酸素代謝

#### 1) Hypoxia

臨床麻酔上、低酸素吸入下で麻酔薬を投与することは考えられないが、十分な F<sub>IO<sub>2</sub></sub> 下で維持していても PaO<sub>2</sub> が低下しているという状況にはしばしば遭遇する。また、ラットを使ったハロセン肝炎の発症には低酸素下での麻酔薬の投与が必要なところから<sup>31)</sup>、低酸素下での肝循環動態、肝酸素代謝の把握が、麻酔と虚血に関連する肝障害を理解する上で重要である。イヌ使用の電磁流量計法による低酸素下での測定成績を表 3 に示した。低酸素単独の影響としては、腸間膜動脈領域の交感神経緊張に伴う血管収縮によって、門脈血流量は F<sub>IO<sub>2</sub></sub> の低下につれて次第に減少し、肝動脈血流量は逆に HABR によって増加する<sup>32)</sup>。F<sub>IO<sub>2</sub></sub> 0.14~0.15 程度の低酸素下では、ハロセンを投与するとさらに門脈血流量は減少し、HABR も抑

表 3 イヌの肝循環、肝酸素代謝に及ぼす各種麻酔法の影響—Hypoxia—

	F <sub>IO<sub>2</sub></sub>	Dose	MAP	CO	HABF	PVBF	THBF	HDO <sub>2</sub>	HVO <sub>2</sub>
ハロセン	0.14	1.5-2.0	54	55	45	50	49	31	49
	0.08	1-1.5	35	48	48	43	45	10	32
エンフルレン	0.14	1-1.5	55	84	48	87	70		80
イソフルレン	0.14	1.8	50	91	155	89	94	70	91
セボフルレン	0.15	1-1.5	56	69	88	69	78		70
	0.08		MAC	53	92	107	57	76	13
サイアミラル	0.15	4-5 mg·kg <sup>-1</sup>	109	100	93	92	92	80	73
	0.08		91	114	157	50	79	10	31
サイアミラル	0.15	20-30mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	91	70	80	78	78	66	66
	0.08		84	87	134	59	80	19	68

F<sub>IO<sub>2</sub></sub> = 吸入気酸素濃度; 他の略号は表 1 と同じ  
 数値はいずれも麻酔前の値を 100 とした場合に対する割合 (%)

制されて肝動脈血流量も減少するため総肝血流量としては著減する。しかし  $F_{IO_2}$  0.12~0.10 と、さらに吸入酸素濃度が低下するとハロセン麻醉下でも、肝動脈血流量は増加して対照時にまで戻る。低酸素刺激による肝細胞の代謝要求が、ハロセンの HABR 抑制作用を上まわる様に働くのであろうか？しかし  $F_{IO_2}$  0.08 以下では、循環中枢も著明に抑制され再び肝動脈血流量も減少し、肝酸素供給量は極度に低下する。 $F_{IO_2}$  0.14 のエンフルレン麻醉でも肝動脈血流量の抑制はハロセンと同程度であるが、門脈血流量は比較的良く維持され、総肝血流量から推定される肝酸素供給量はハロセンより高い<sup>2)</sup>。軽度低酸素下のイソフルレン麻醉では、門脈血流量の減少が比較的少い上に HABR が良く保たれて肝動脈血流量は著増し、肝酸素需給動態は維持される<sup>2)</sup>。セボフルレン麻醉では軽度低酸素下で肝血流量の変化はエンフルレンとイソフルレンの中間、強度の低酸素下では低酸素吸入の影響が強いため血液の酸素含量は著減するが、肝動脈血流量が良く維持されるため肝酸素供給量、消費量ともハロセンよりは有利に保たれる(未発表, 表3)。これらいずれも麻醉は臨床使用濃度以上であるが、ラットに対する 1 MAC のイソフルレンは、 $F_{IO_2}$  0.14 ではハロセンの 2 倍の肝酸素供給量があると報告されている<sup>33)</sup>。しかし自発呼吸下の実験であり、1 MAC ハロセンは呼吸抑制も強いので低換気の影響も加味された成績と思われる。0.5 MAC にすると、呼吸抑制も少く、ハロセンでも肝動脈血流量は増加し肝酸素需給動態は良く保たれる<sup>34)</sup>。以上、吸入麻醉では  $PaO_2$  が大きく低下する様な条件下での高濃度投与は、どの麻醉薬を使用しても肝酸素需給不均衡と肝酸素代謝の抑制を招く危険性があり、 $F_{IO_2}$  0.08 ではハロセンのみならずイソフルレン、エンフルレンでもラットに肝障害を生ずる<sup>35)</sup>。しかし軽度の低酸素下の様な  $PaO_2$  が 50 mmHg 前後の場合での肝酸素代謝面からみると、他の麻醉薬に比してハロセンでは肝障害を招く危険性が高い。ラットでも  $F_{IO_2}$  0.14 ではハロセンでのみ肝障害を生ずる<sup>35)</sup>。サイアミラール 20~30  $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$  では、極度の低酸素下でもハロセンと比べて肝循環、肝酸素供給量、消費量とも良く維持され、この時のエネルギーチャージの指標である動脈血中ケトン体比 (AKBR, アセ

ト酢酸/ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)は高く保たれる。この時の血中カテコールアミン値から判断して、サイアミラールは低酸素侵襲に対する過剰反応を抑制して肝循環、肝酸素代謝を維持し、肝ミトコンドリアの redox state を有利に保ち得るものと考えられる<sup>28)</sup>。

## 2) 出血と血管作用薬の投与、低血圧麻醉

大量出血を伴う手術後に肝障害を認めることは臨床ではしばしば遭遇するが、肝虚血を避ける立場からイヌを使用して血管作用薬の影響を検討した<sup>2)</sup>。この結果ハロセン麻醉時には、ドパミンでは門脈血流量は著増したが HABR により肝動脈血流量が減少し、ドブタミンでは肝動脈、門脈血流量とも増加したのに対し、フェニレフリンでは肝動脈、門脈血流量とも著減して、特に脱血時の投与で肝酸素需給不均衡を生じ LDH, GOT, GPT は 1,000 IU を越えた。出血性低血圧に対しては、このような  $\alpha$  作用の強い昇圧薬は避けるべきとの結論を得た。低血圧麻醉に使用されるニトログリセリン<sup>2)</sup>、ニトロプルシド<sup>36)</sup>、プロスタグランジン  $E_1$ <sup>2)</sup> はいずれも肝血流量を良く保ち、ハロセン麻醉時でも比較的安全に使用出来るが、トリメタファンでは心拍出量の減少が著しく、肝動脈、門脈血流量とも大きく減少しハロセン麻醉時に併用すると肝逸脱酵素の上昇や中心小葉壊死が認められる<sup>37)</sup>。臨床でもハロセンとトリメタファンの組合せで術後の肝障害が報告されており<sup>38)</sup>、使用を控えた方が良い。

## 4. 麻醉時の肝酸素需給動態と虚血性肝障害

これまでハロセンではイソフルレンやセボフル

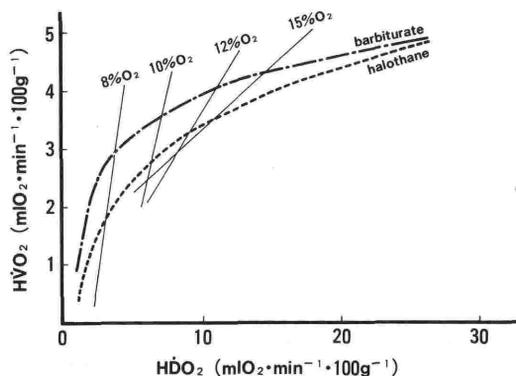


図1 肝酸素供給量( $H\dot{D}O_2$ )と肝酸素消費量( $H\dot{V}O_2$ )の関係

レンに比べて、肝酸素供給量の低下が著しいことを強調して来たが、供給量に対応する肝酸素消費量もハロセンでは抑制される。従って供給量/消費量の比はイソフルレンやセボフルレンと同程度の低下となるが、それでは供給量が減少しても消費量が同時に減少すれば肝酸素需給バランスの不均衡を招かないのではないかと、疑問が生じる。しかし図1からわかるとおり、肝酸素消費量は供給量と独立して変動するのではない。供給量の減少に伴って減少し、供給量が  $10 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  あたりまでは酸素摂取率を上昇させて比較的良く消費量を維持しているが、供給量がこれよりさらに減少すると、肝酸素供給量の減少に対して酸素摂取率を上昇させることで代償させようとしても、肝酸素消費量を維持できない点が出現する。サイアミラルでは肝酸素供給量が  $2 \sim 3 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  の時点まで肝酸素消費量は麻酔前の50%以上に維持されているのに対して、ハロセンでは供給量が  $5 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  あたりまでは消費量を減少させることにより供給量/消費量比を維持しつつ生命維持に必要な最小限の消費量を保持しているが、さらに供給能が低下すると消費量は急峻な低下を始める。この時点では細胞の生存に最低限必要なエネルギーを産生することができず、エネルギーチャージは極端に低下する。図1で  $8\% \text{ O}_2$  のライン上では、サイアミラルの場合、肝酸素供給量が  $4.2 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  で消費量は  $3.6 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  であるのに対し、ハロセンでは供給量は  $3.1 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 、消費量は  $1.7 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  と減少し、このときの AKBR はサイアミラルでは  $0.64$  と維持されているのに対し、ハロセンでは  $0.30$  と肝細胞壊死を惹起し得るレベルまで低下する。中等度の肝酸素供給量の減少では不必要な酸素消費量を節約することと、酸素摂取効率を高めることで供給量/消費量の比と肝酸素消費量の両者を適度に保つのにに対し、強い供給能の低下時にはハロセン麻酔下では急激な肝酸素利用能の低下が生じるものと思われる。このような肝酸素供給能と消費の関係については Gelman らの研究室からも同様の報告がなされている<sup>39)</sup>。また肝静脈血酸素飽和度の測定が肝酸素需給動態の簡便な指標として臨床上也に應用されつつある<sup>40)</sup>。ハロセンはミトコンドリアにおける酸化的磷酸化の

最初の段階である NADH 脱水素酵素を阻害するといわれているが<sup>41)</sup>、通常の麻酔時にその様な作用が問題となる事は少ない。電子伝達系の最終段階に働く酸素の供給が著減した時のみミトコンドリアへの電子流入を阻止するこの働きが強調されて酸素消費が極度に抑制されるのであろうか? この結果エネルギー産生はいっそう低下することになる。以上からハロセンは肝酸素代謝の抑制を生じやすい麻酔薬といえるが、Nagano らの研究<sup>39)</sup>によればエンフルレンやイソフルレンでは、肝酸素供給量が  $5 \sim 10 \text{ ml/O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$  の時、ハロセンよりも肝酸素代謝をよく維持し得るようである。

それでは、これまで述べて来た様な麻酔薬による肝循環、肝酸素代謝の抑制によって、肝障害を生じたりあるいは虚血性肝障害がいっそう増強されるであろうか? 現在、臨床で使用されている麻酔薬では単独で虚血性肝障害を生じる可能性は低い。しかし肝循環に影響を与える様な他の因子、すなわち低酸素血症、過換気、高炭酸ガス血症、出血と低血圧、術前から存在する肝疾患、過度の交感神経緊張、肝血行遮断による肝の低酸素状態などと組合わされれば、互に相加的、相乗的に作用し得る危険性は高い。エンフルレン<sup>42)</sup>、イソフルレン<sup>43,44)</sup>によるとと思われる肝障害の報告も認められるが、ハロセンによる肝障害についてはその発症機序を解明する研究が進んでいる。図2にハロセンによる肝障害の推測される発症機序を示した。ハロセンの好氣的代謝過程で産生される  $\text{CF}_3\text{CONH}$  は細胞蛋白と結合して過敏免疫反応による劇症肝炎をひきおこすといわれているが<sup>45)</sup> その頻度は極めて低い。一方、ハロセン自体によ

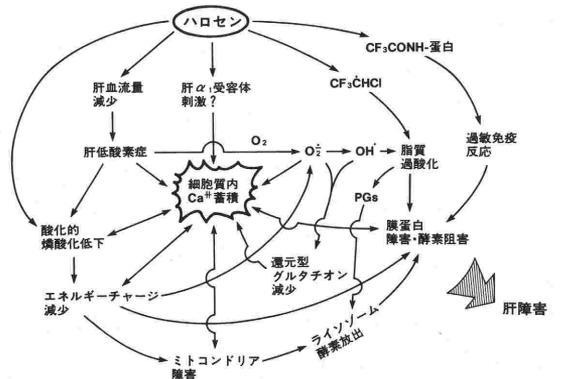


図2 ハロセンによる肝障害—推測される発症機序—

る肝血流減少作用は前述の諸因子と重畳して、より強い肝酸素代謝の抑制を生じエネルギーチャージの減少を招く。また、ハロセンは肝細胞膜の $\alpha_1$ -受容体刺激によってG-蛋白活性化を介してイノシトール燐脂質の代謝促進からイノシトール3燐酸などを生成する。これらはいずれも $Ca^{++}$ の急激な細胞内への流入や、細胞内小器官からの $Ca^{++}$ の放出により細胞質内に $Ca^{++}$ を蓄積させる<sup>46)</sup>。エンフルレン、イソフルレンにもこの様な可能性が指摘されている<sup>46)</sup>。一方、肝虚血時の様な嫌気下ではハロセンの代謝過程で産生される $CF_3\dot{C}HCl$ は膜脂質の過酸化を生じるが、さらに再酸素化の過程ではフリーラジカルの生成を経て脂質過酸化はいっそう進展し、アラキドン酸酸化の亢進、グルタチオンの減少なども関連しつつ、膜蛋白や酵素の障害を増強し全体として $Ca^{++}$ ホメオスターシスを破綻に招く<sup>47)</sup>。こうしてハロセンによる肝虚血時の肝酸素代謝の障害は、ハロセンの代謝過程を含めて様々な経路により肝障害を惹き起こす可能性があると考えられる。この様なプロセスは完全虚血-再灌流といった極端な条件下だけでなく、低酸素血症やショックの様な不完全な酸素供給の継続によっても十分に生じ得るといわれており<sup>48)</sup>、臨床においてもいっそう遭遇しやすい危険性がある。

以上、麻酔時の肝酸素需給動態の変動と虚血性肝障害の関係について触れて来たが、この両者の関係には嫌気的条件下における麻酔薬自体の中間代謝過程での毒性産物の産生の問題を始めとして、極めて複雑な種々の過程が関与しており、今後はこういった問題に対して細胞レベルでの、より緻密な研究による解明が期待される。

#### 引用文献

- 1) Gelman, S.: General anesthesia and hepatic circulation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **65**: 1762-1779, 1986.
- 2) 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.
- 3) 藤田喜久, 高折益彦: 肝臓循環と麻酔. *麻酔* **40**: 166-178, 1991.
- 4) Lutt, W. W.: Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Federation Proc.* **42**: 1662-1666, 1983.
- 5) Lutt, W. W.: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic

- arterial buffer response. *Am. J. Physiol.* **249**: G549-556, 1985.
- 6) Ezzat, W. R., Lutt, W. W.: Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. *Am. J. Physiol.* **252**: H836-845, 1987.
- 7) Lutt, W. W., Greenway, C. V.: Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* **7**: 952-963, 1987.
- 8) 土屋雅春, 織田正也, 塚田信廣ほか: 肝微小循環の動態とその調節機構. *医学のあゆみ* **136**: 1010-1017, 1986.
- 9) Greenway, C. V., Stark, R. D.: Hepatic vascular bed. *Physiol. Rev.* **51**: 23-65, 1971.
- 10) Strunin, L.: The liver and anaesthesia; Major problems in anaesthesia. 9, 1st ed., Saunders, London, p. 35, 1977.
- 11) Thulin, L., Andreen, M., Irestedt, L.: Effect of controlled halothane anesthesia on splanchnic blood flow and cardiac output in the dog. *Acta Anaesth. Scand.* **19**: 146-153, 1975.
- 12) Hughes, R. L., Campbell, D., Fitch, W.: Effects of enflurane and halothane on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Br. J. Anaesth.* **52**: 1079-1086, 1980.
- 13) 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.
- 14) Hursh, D., Gelman, S., Bradley, E. L.: Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in guinea pigs. *Anesthesiology* **67**: 701-706, 1987.
- 15) Ross, W. T., Daggy, B. P., Cardell, R. R.: Hepatic necrosis caused by halothane and hypoxia in phenobarbital-treated rats. *Anesthesiology* **51**: 327-333, 1979.
- 16) Seyde, W. C., Longnecker, D. E.: Anesthetic influences on regional hemodynamics in normal and hemorrhaged rats. *Anesthesiology* **61**: 686-698, 1984.
- 17) Gelman, S., Fowler, K. C., Smith, L. R.: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* **61**: 726-730, 1984.
- 18) Tsuchiya, M., Ferrone, R. A., Walsh, G. M. et al.: Regional blood flows measured in conscious rats by combined Fick and microsphere methods. *Am. J. Physiol.* **235**: H357-360, 1978.
- 19) Benumof, N. D., Bookstein, J. J., Saidman, L. J. et al.: Diminished hepatic arterial flow during halothane administration. *Anesthesiology* **45**: 545-551, 1976.
- 20) Mortensson, W., Nilsson, J.: Effect of halothane on arterial hepatic flow as reflected at coeliac angiography. *Pediatr. Radiol.* **17**: 183-185, 1977.
- 21) 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.
- 22) Irestedt, L., Andreen, M.: Effects of enflurane on haemodynamics and oxygen consumption in the dog with special reference to the liver and preportal tissues. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **23**: 13-26,

- 1979.
- 23) Conzen, P. F., Vollmar, B., Habazettl, H. et al.: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth. Analg.* 74:79-88, 1992.
  - 24) 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
  - 25) 石井脩夫, 野中淳子, 松尾麗子ほか: セボフルレンの肝に対する影響, 稲田 豊編: セボフルレン, 克誠堂, 東京, 43-51頁, 1988.
  - 26) 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* 37巻: S260, 1988.
  - 27) Frink, E. J., Morgan, S. E., Coetzee, A. et al.: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76:85-90, 1992.
  - 28) 村上康郎: 低酸素症時のハロセンとバルビタールの肝循環, 肝酸素代謝に及ぼす影響の比較. *麻酔* 40: 923-930, 1991.
  - 29) 松本延幸: 各種全身麻酔薬の肝循環, 肝酸素代謝に及ぼす影響. *循環制御* 9: 449-458, 1988.
  - 30) Miller, E. D., Kistner, J. R., Epstein, R. M.: Whole-body distribution of radioactively labelled microspheres in the rat during anesthesia with halothane, enflurane, or ketamine. *Anesthesiology* 52:296-302, 1980.
  - 31) Van Dyke, R. A.: Halogenated anaesthetic hepatotoxicity—is the answer close at hand? *Clin. Anesth.* 1:485-506, 1983.
  - 32) Matsumoto, N., Hori, T., Miyazaki, T. et al.: Effects of halothane and hypoxia on hepatic oxygen metabolism in the dog. *J. Anesth.* 3:27-34, 1989.
  - 33) Gelman, S., Rimerman, V., Fowler, K. G. et al.: The effect of halothane, isoflurane, and blood loss on hepatotoxicity and hepatic oxygen availability in phenobarbital-pretreated hypoxic rats. *Anesth. Analg.* 63:965-972, 1984.
  - 34) 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.
  - 35) Van Dyke, R. A.: Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane, or isoflurane. *Anesth. Analg.* 61:812-819, 1982.
  - 36) Chauvin, M., Bonnet, F., Montebault, C. et al.: Hepatic plasma flow during sodium nitroprusside-induced hypotension in humans. *Anesthesiology* 63:287-293, 1985.
  - 37) Dong, W. K., Bledsoe, S. W., Eng, D. Y. et al.: Profound arterial hypotension in dogs: Brain electrical activity and organ integrity. *Anesthesiology* 58:61-71, 1983.
  - 38) 野見山延, 工藤十右衛門, 長嶋厚樹ほか: 人為的低血圧麻酔後の肝障害. *麻酔と蘇生* 18: 別刷29-33, 1982.
  - 39) Nagano, K., Gelman, S., Parks, D. A. et al.: Hepatic oxygen supply-uptake relationship and metabolism during anesthesia in miniature pigs. *Anesthesiology* 72:902-910, 1990.
  - 40) Kainuma, M., Nakashima, K., Sakuma, I. et al.: hepatic venous hemoglobin oxygen saturation predicts liver dysfunction after hepatectomy. *Anesthesiology* 76:379-386, 1992.
  - 41) Cohen, P. J.: Effect of anesthetics on mitochondrial function. *Anesthesiology* 39:153-164, 1973.
  - 42) Eger II, E. I., Smuckler, E. A., Ferrell, L. D. et al.: Is enflurane hepatotoxic? *Anesth. Analg.* 65: 21-30, 1986.
  - 43) Carrigan, T. W., Strughen, W. J.: A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 67:581-583, 1987.
  - 44) Brunt, E. M., White, H., Marsh, J. W. et al.: Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: A case report. *Hepatology* 13:1017-1021, 1991.
  - 45) Lind, R. C., Gandolfi, A. J., Hall, P. M.: Covalent binding of oxidative biotransformation intermediates is associated with halothane hepatotoxicity in guinea pigs. *Anesthesiology* 73: 1208-1213, 1990.
  - 46) Iazzo, P. A., Seewald, M. J., Powis, G. et al.: The effects of volatile anesthetics on Ca<sup>++</sup> mobilization in rat hepatocytes. *Anesthesiology* 72:504-509, 1990.
  - 47) Schieble, T. M., Costa, A. K., Heffel, D. F. et al.: Comparative toxicity of halothane, isoflurane, hypoxia and phenobarbital induction in monolayer culture of rat hepatocytes. *Anesthesiology* 68: 485-494, 1988.
  - 48) 末松 誠, 土屋雅春: 虚血性肝障害と oxidative stress. *医学のあゆみ* 157: 305-309, 1991.