

原 著

エンドトキシン投与下におけるペントキシフィリンの肝微小循環に及ぼす影響(摘出肝灌流法を用いて)

木村 健一*

要 旨

エンドトキシン (ET) の作用によって生じた肝微小循環変化に対して Pentoxifylline (POF) がいかにこれを修飾するかラット摘出肝灌流法において研究した。

ET 投与により、胆汁分泌量は減少し、肝の類洞内血管容積は減少し、血管外アルブミン分布容積は増加した。しかし POF 投与によって胆汁分泌量の減少は抑制され、肝の血管外アルブミン分布容積は回復した。ET 投与1時間前の POF 処置によって ET 投与後の灌流圧、肝の類洞内血管容積、血管外アルブミン分布容積およびシャント率に変化は見られず、胆汁分泌量のみが、ET 投与2時間後に減少する傾向を示した。すなわち POF は、ET による肝微小循環変化を防止し、また一部改善する事が示された。その作用は ET によるサイトカイン遊離を抑制するためではないかと想像された。

緒 言

Pentoxifyllin (POF) は、赤血球内の ATP 含有量を増加させてその変形能を高め微小循環領域における赤血球の通過性を改善し血流を確保するため、従来脳血管障害や末梢血管障害の治療薬として使用されてきた^{1,2,3}。また杉浦らはラットでのエンドトキシンショック時に POF が、血液レオロジーの面から微小循環を改善することを観察している^{4,5}。一方、POF にはエンドトキシンショック時のサイトカインの分泌を抑制するとも報告

されている^{6,7}。

以前我々が行った摘出肝灌流での研究⁸では、ET による肝の微小循環変化は、ET に反応した肝の Kupffer 細胞からのサイトカインの放出によって、なんらかの形で影響を受けているのではないかということが示された。したがってもしエンドトキシンショック時の肝の微小循環系の変化にサイトカインがなんらかの作用を及ぼしていると想定するならば、POF を投与することはエンドトキシンショック時の肝の微小循環の改善になるのではないかと想像される。そこで今回の研究では、実験系を2つに分け、実験1では POF を ET 投与後に作用させ、ET による肝微小循環変化の改善効果を、実験2では ET 変化に対する POF の前処置による予防効果を検討した。

対象及び方法

1) 実験動物および灌流方法

実験開始前12時間絶食させた Sprague-Dawley ラット (8 週齢) を14頭使用した (平均体重; 実験1: 357±26 g, 実験2: 353±35 g)。

ラットの腹腔内にペントバルビタール 50 mg·kg⁻¹ を投与して麻酔した後開腹した。総胆管に PE-10 カテーテルを挿入、固定後、ヘパリン100 単位を下大静脈に注入、門脈内にプラスチックカテーテル (外径 2.8 mm, 内径 1.5 mm, 長さ 15 mm) を挿入、固定した。そしてこのプラスチックカテーテルを直ちに灌流装置の outflow 側に接続し灌流を開始した。

ウシの全血より赤血球を遠心分離し、約3倍量の生理食塩水にて2回洗浄し、この洗浄赤血球をウシアルブミン (Fraction V, Sigma, St. Louis)

*川崎医科大学麻酔科学教室

$2\text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$, グルコース $100\text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ を含む Krebs-Henseleit 緩衝液にそのヘマトクリットが約20%になるように浮遊させ灌流液を調整した (平均 Ht 値; 実験1: $21\pm 1\%$, 実験2: $19\pm 1\%$). そしてこの灌流液を定流量ポンプ (Masterflex, Cole-Parmer Instrument Co., Chicago) を用いて灌流した. 灌流条件は流速 $30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ で, 回路内に膜型肺 (MENOX AL-2000—クラレ社製—) を装備し, $95\% \text{O}_2$ ・ $5\% \text{CO}_2$ の混合ガスにて灌流液の酸素化を行った. 同時に下腹部の大静脈を切断した. 血液の流出は暫時そのままとし, 直ちに胸骨を切開して下大静脈を可及的心臓部近くで切断し, 次に肝臓を他の組織から剥離し摘出した. 下大静脈に 8 Fr のプラスチックカテーテルを挿入, 固定し, 流出する灌流液はリザーバーに誘導し再度灌流に用いた (図1).

肝の灌流状況に関しては, 肉眼的に肝が均一に赤褐色を呈し, 腫脹がなく, 灌流液の inflow と outflow で明かなヘモグロビンの酸素化の差があることを確認した. また灌流圧が $20\text{ cmH}_2\text{O}$ を越えないことを指標とした (摘出肝重量; 実験1: $12.7\pm 2.3\text{ g}$, 実験2: $12.4\pm 1.4\text{ g}$).

そして灌流開始30分後, 灌流圧が安定していることを確認して実験を開始した.

2) 胆汁量および酸素消費量の測定

総胆管に挿入したポリエチレンチューブより胆汁を自然落下させ, 試験管に集め, 30分毎に取り出し, その量をマイクロピペットにて測定した.

肝の酸素消費量の算定は肝の inflow, outflow 側より得た血液の酸素含量を ABL2

(Radiometer, Copenhagen) にて測定し, 次式により求めた.

酸素消費量 = 灌流量 \times (inflow 灌流液中酸素含量 - outflow 灌流液中酸素含量) / 100 g 肝重量

3) 類洞内血管容積, 血管外アルブミン分布容積, およびシャント率の測定

類洞内血管容積および血管外アルブミン分布容積は, Goreskey^{9,10} の方法によって求めた. すなわち後述する標識赤血球の希釈曲線よりピーク時間, また0時間 (t_0) よりピーク時間までの希釈曲線の面積を求めた. そしてこの面積の1/2になる時間と t_0 との差を平均循環時間とした. 次にこの平均循環時間と血流量の積より類洞内血管容積を計算した. また同時に標識アルブミン (後述) を注入し, その t_0 から希釈曲線と標識赤血球の希釈曲線との交差する時間 t_x までの希釈曲線下の面積を求め, その面積が1/2となる時間, すなわち標識アルブミンの平均循環時間を求めた. そしてこれらから赤血球の平均循環時間とアルブミンの平均循環時間との差に灌流量を乗じた値をもって血管外アルブミン分布容積を算出した. 肝内血流シャント率は, ^{46}Sc ($10\ \mu\text{Ci}$) 標識 microsphere ($9\ \mu\text{m}$) を上記アルブミン, 赤血球と同時に門脈内に注入し, 肝内に捕捉された量と肝静脈内へ流出した量から算出した.

4) 測定操作, 測定時間

実験開始1時間後, 2時間後および3時間後に ^{51}Cr ($10\ \mu\text{Ci}$) 標識赤血球, ^{125}I ($10\ \mu\text{Ci}$) 標識アルブミン, ^{46}Sc ($10\ \mu\text{Ci}$) 標識 microsphere ($9\ \mu\text{m}$) の混合液 0.2 ml を門脈内に bolus 注入した. 肝静脈からの血液をフラクションコレクター (SF-2120, Advantec, Tokyo, Japan) を用いて1秒毎に50秒間採取し, Packard 社製5320型 gamma scintillation spectro-meter にてそれぞれの同位元素放射能を測定した. そして, これらを用いて類洞内血管容積, 血管外アルブミン分布容積, および肝内血流シャント率を求めた.

5) 実験の手順 (図2)

緒言において述べたごとく実験1では実験開始1時間後に E. coli endotoxin (0111, B4, Sigma, St Louis) を灌流液中の濃度が $2\text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ となるよう注入し, 2時間後には POF (Sigma, St Louis) を $6\text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ となるように注入した. 実験2では実験開始時にあらかじめ POF を $6\text{ mg}\cdot$

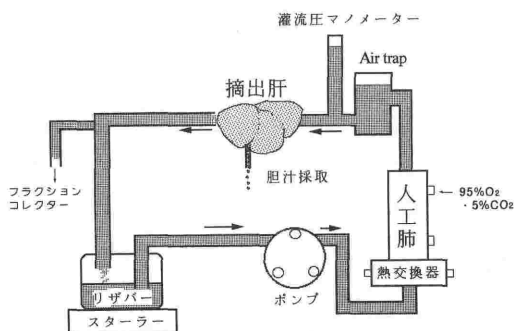


図1 定流量肝灌流装置

dl^{-1} となるよう注入し, 1時間後に ET を回路内に $2\text{ mg}\cdot dl^{-1}$ となるように注入した.

結果は平均士標準偏差で示した. 測定値の群間比較には Student t テスト, 時間的変化には対応のある t テストを, 変化量の時間比較は分散分析によって行った.

結 果

実験 1

胆汁分泌量は, ET 投与により $1.06\pm 0.22\text{ ml}\cdot hr^{-1}$ から 0.71 ± 0.07 と有意に低下がみられた ($0.01 < p < 0.05$) が, POF 投与によっても 0.66 ± 0.15 と変化が認められなかった (表 1). 酸素消費量は, ET 投与後, $17.8\pm 3.9\text{ ml}\cdot min^{-1}\cdot 100\text{ g tissue}^{-1}$ から 13.8 ± 4.0 と低下傾向が見られた ($0.05 < p < 0.10$) が, POF 投与後には変化を認めなかった (表 1). シャント率は $1.0\pm 0.7\%$ から ET 投与後 1.8 ± 1.4 と増加傾向を示し

($0.05 < p < 0.10$), POF 投与にてさらに 3.5 ± 1.0 と増加した (対照時および ET との比較で共に $0.01 < p < 0.05$) (表 1). 平均灌流圧は, $17.9\pm 2.0\text{ cmH}_2\text{O}$ から ET 投与後 19.1 ± 3.0 と上昇する傾向を示し ($0.05 < p < 0.10$), POF 投与にて 16.7 ± 2.7 と低下し ($0.01 < p < 0.05$), 対照時と差が認められなくなった (表 1). 類洞内血管容積は $0.18\pm 0.05\text{ ml}\cdot g\text{ tissue}^{-1}$ から ET 投与後 0.14 ± 0.04 と減少した ($0.01 < p < 0.05$). しかし, POF 投与後は 0.17 ± 0.04 となり, 対照時のそれとに有意差を認めなくなった (図 3). 血管外アルブミン分布容積は $0.07\pm 0.03\text{ ml}\cdot g\text{ tissue}^{-1}$ から ET 投与後 0.10 ± 0.04 と増加傾向を示した ($0.05 < p < 0.10$). しかし, POF 投与にて再び 0.08 ± 0.03 と減少が見られ ($0.01 < p < 0.05$), ET 投与前のそれと差を認めなくなった (図 3).

実験 2

胆汁分泌量は, POF 投与後 $0.98\pm 0.14\text{ ml}\cdot hr^{-1}$ で, ET 投与 1 時間後も 1.00 ± 0.27 であった. ET 投与 2 時間後では, 0.87 ± 0.25 と減少した ($0.01 < p < 0.05$) (表 2). 酸素消費量は, POF 投与後 $16.2\pm 3.3\text{ ml}\cdot min^{-1}\cdot 100\text{ g tissue}^{-1}$ から ET 投与にて 10.6 ± 4.5 と低下した ($0.01 < p < 0.05$). そして 2 時間後も 7.9 ± 7.4 と低下が見られた (POF 投与後と比較して ($0.01 < p < 0.05$) (表 2). シャント率は, それぞれ $0.9\pm 0.6\%$, 1.2 ± 1.1 , 1.5 ± 1.4 , 平均灌流圧はそれぞれ, $14.3\pm 1.4\text{ cmH}_2\text{O}$, 14.1 ± 1.2 , 14.9 ± 2.3 と ET 投与による変化は認められなかった (表 2). 類洞内血管容積もそれぞれ $0.11\pm 0.02\text{ ml}\cdot g\text{ tissue}^{-1}$, 0.11 ± 0.02 , 0.11 ± 0.02 と ET 投与により変化を示さなかった (図 4).

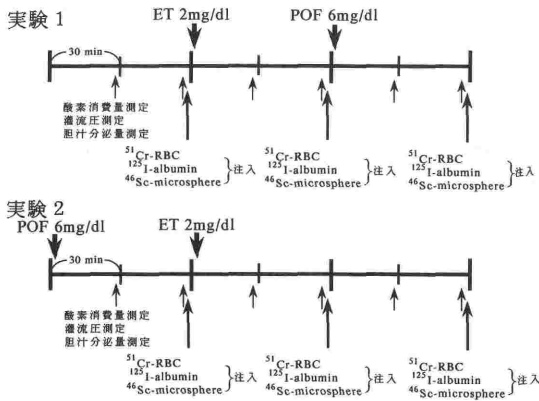


図 2 タイムスケジュール

表 1 ET 投与における摘出肝代謝, 循環の変化に対する POF の作用 (実験 1)

	胆汁分泌量 ($ml\cdot hr^{-1}$)	酸素消費量 ($ml\cdot min^{-1}\cdot 100\text{ g tissue}^{-1}$)	シャント率 (%)	平均灌流圧 (cmH_2O)
コントロール	1.06 ± 0.22	17.8 ± 3.9	0.97 ± 0.71	17.9 ± 2.0
ET	$0.71\pm 0.07^{**}$	$13.8\pm 4.0^*$	$1.81\pm 1.43^*$	$19.1\pm 3.0^*$
POF	$0.66\pm 0.15^{**}$	16.6 ± 8.0	$3.45\pm 1.02^{**\S}$	$16.7\pm 2.7^{\S}$

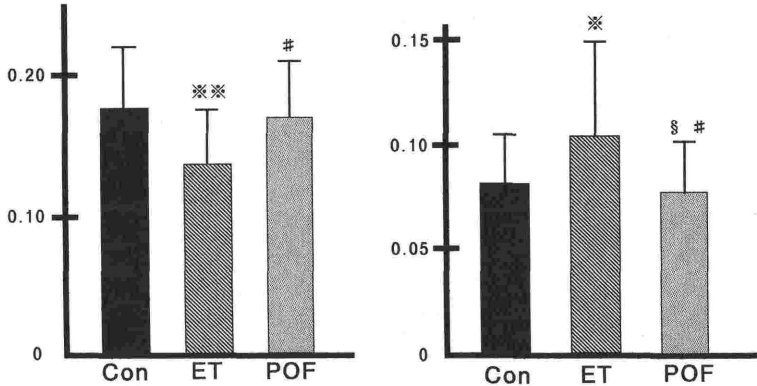
ET : endotoxin 注入 1 時間後, POF : Pentoxifylline 注入 1 時間後

** : コントロールと比較して $p < 0.05$,

* : コントロールと比較して $0.05 < p < 0.10$

§ : ET と比較して $p < 0.05$

類洞内血管容積 (ml · g tissue⁻¹) mean ± S.D. 血管外アルブミン分布容積 (ml · g tissue⁻¹)



ET : endotoxin 注入 1 時間後, POF : pentoxifylline 注入 1 時間後

※※ : コントロールと比較して p<0.05,

※ : コントロールと比較して 0.05<p<0.10

: コントロールと比較して有意差なし

§ : ET と比較して p<0.05

図3 ET 投与における肝類洞内血管容積と血管外アルブミン容積の変化に対する POF の作用 (実験 1)

表2 POF 前処置後における ET が抽出肝代謝, 循環に及ぼす影響 (実験 2)

	胆汁分泌量 (ml · hr ⁻¹)	酸素消費量 (ml · min ⁻¹ · 100 g tissue ⁻¹)	シャント率 (%)	平均灌流圧 (cmH ₂ O)
POF	0.98 ± 0.14	16.2 ± 3.3	0.85 ± 0.64	14.3 ± 1.4
ET-1	1.00 ± 0.27	10.6 ± 4.5#	1.20 ± 1.12	14.1 ± 1.2
ET-2	0.87 ± 0.25##	7.9 ± 7.4#	1.35 ± 1.38	14.9 ± 2.3

POF : Pentoxifylline 注入 1 時間後, ET-1 : endotoxin 注入 1 時間後

ET-2 : endotoxin 注入 2 時間後

: POF と比較して p<0.05,

: ET-1 と比較して p<0.05

同様に血管外アルブミン分布容積はそれぞれ 0.07 ± 0.02 ml · g tissue⁻¹, 0.07 ± 0.01, 0.07 ± 0.02 と ET を投与後にも変化は見られなかった (図 4).

考 察

以前行った研究⁸⁾で, ET 投与後類洞内血管容積の減少傾向と血管外アルブミン容積の増加傾向が見られた. このような ET 投与後の一連の肝微小循環の変化は, ET 自身によるものかそれに誘発されたサイトカインによるものかは明かにされ

ていなかった. 平間ら¹¹⁾の ET 投与時における肝の経時的な組織学的変化を見た研究では ET 投与後 2 ~ 3 時間で類洞内にフィブリン様細繊維物質の析出を生じ, それにより類洞が閉塞されて来る像が観察されている. そして ET 投与 1 時間では Disse 腔に変化は見られず, 2 ~ 3 時間後に軽度の拡張が, 4 時間後には著しい拡張が観察されている. すなわち今回の実験 1 では ET の投与にともない類洞内容積は減少し, Disse 腔容積は増大する傾向が見られ, 灌流圧が上昇した. 実験方法が電子顕微鏡による直視的な方法ではないが,

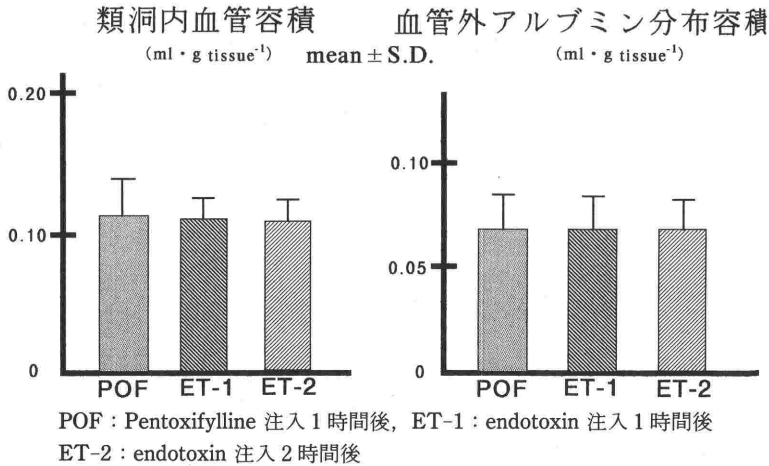


図4 POF 前処置後における ET が肝類洞内血管容積および血管外アルブミン容積に及ぼす影響 (実験 2)

今回の類洞内容積の減少と灌流圧の上昇の一因にこの Disse 腔容積の増加が関係していると推察される。Creasey ら¹²⁾ はヒトでの ET ショックの研究で、ET 自体によっては心血管系に変化を与えることはなく、ET によって誘導される tumor necrosis factor (TNF) や、interleukin-1 β などのサイトカインの連鎖反応によっていわゆるショック症状が誘導されるのではないかと推察している。また窪田ら¹³⁾ のイヌを用いた低濃度 ET 投与による ET ショックの研究でも、平均動脈圧の低下は、心拍出量の変化とは相関せず、むしろ血中 TNF 濃度の変動と相関しているという。今回の研究では、洗浄赤血球を使用していたため灌流液中のマクロファージの存在は、皆無に等しく、それによるサイトカインの産生はなかったものと考えられる。しかし、肝の Kupffer 細胞は、流血中のマクロファージと同起源であると言われており、これにより、サイトカインの分泌が行われたものと考えられる。今回の研究では、ET 投与にともない類洞内容積は減少し、Disse 腔は増大する傾向を認めた。しかしながら、POF を投与することにより、類洞内容積は、統計的な差はなかったものの増大する傾向を認め、Disse 腔では明かな縮小が見られた。そしてこの類洞内容積の変化を反映して、平均灌流圧は、はじめ上昇し、後に低下した。すなわち Disse 腔の拡大は類洞を圧迫、縮小させ同部の血流障害をもたらし、それによって灌流圧を上昇させると理解される。しか

しこれに反しあらかじめ POF を投与しておくことによって、これら類洞内容積、Disse 腔および灌流圧に対する ET の影響は抑制される事が認められる。

Schade⁶⁾ がマウスで行ったエンドトキシンショックの実験では、ET の投与 1 時間前に POF を投与することによりショックマウスの生存率に改善が見られている。さらに ET 投与 4 時間後に POF を投与してもショックマウスの生存率は改善されている。そしてラット腹腔内よりマクロファージを分離し lipopolysaccharide (LPS) と POF を添加しての培養でその上清の TNF 量は低下していたと報告している。Streiter らの培養マクロファージでの研究⁷⁾ では、POF は LPS による TNF 産生を濃度依存性に抑え、POF は TNF の mRNA の発現を抑制すると報告している。このことに関して Doherty ら¹⁴⁾ は、POF を LPS 投与 60 分前に投与することにより LPS 刺激による TNF mRNA の内転写が抑制されることを in vitro 下にマウスの接着性腹腔内滲出細胞で見ている。いずれにしても POF には、ET によって刺激され分泌される TNF を抑制する作用が見られる。今回の研究で ET による肝微小循環の変化が、ET によって刺激されて遊離された TNF によるものと考えられるならその変化が POF によって修飾されたと考えられよう。

Katakami ら¹⁵⁾ は、POF は白血球内 cyclic AMP を上昇させて、イオン化カルシウム濃度を

低下させ白血球の貪食能の抑制, ライソゾーム酵素放出抑制, 活性酵素産生抑制を起こすと報告している. Sullivan ら¹⁶⁾ は多核白血球の粘着能と遊走能について研究し, POF は TNF と IL-1 の作用を抑制すると報告している. また同じく Novick らの多核白血球の走行能を見た研究¹⁷⁾ でも, あらかじめ POF を投与しておくことで, TNF で誘発される走行能の減少をたとえ TNF を連続的投与しても効果的に予防できると報告している.

今回の研究で, 先に POF を投与した場合, ショント率には変化が見られなかったが, ET 投与にともないショント率が増加傾向を示し, そして POF 投与でさらにショント率は増加した. これは, 以前の研究⁸⁾ で示唆したごとく, ET 投与によって大孔径微小血管への血流が増加し, POF 投与によって, 血液の流動性が改善されるとともにさらにショント率が増加したのではないかと考えられる.

Uttill ら¹⁸⁾ はラット摘出肝灌流法で, 1.0 mg% の ET の注入により胆汁分泌量の低下と ICG の低下を認めた. また市川¹⁹⁾ はラットの腸間膜静脈枝から ET を持続注入する急性実験を行い, ET 投与150分後までの胆汁分泌量を観察しているが, 60分後より胆汁分泌量は有意に減少し, 150分後まで減少し続けることを認めた. この際, ET の注入は肝組織血流量には変化を及ぼさないが, ET 自身は肝に直接影響し, 毛細胆管を拡張させ, 毛細胆管周囲のマクロフィラメントを変性させ, 胆汁鬱滞を来すことを電子顕微鏡的に認めている. この ET の毛細胆管への作用が, 直接的なものか, それともサイトカインを介したものか, は不明である. 実験系が異なるため直接比較することは困難であるが, 今回の研究から POF は, ET の胆汁鬱滞作用にも少なからず影響を与えているのであろうと思われる. しかし ET それ自身は胆汁鬱滞させるなんらかの作用があるのではないかと推察された. したがって ET によるサイトカイン遊離を抑制する POF の投与によっても胆汁鬱滞は完全に防ぐことはできなかったのではないかと推測される. しかし, POF は ET によって引き起こさせられた微小循環を改善する作用があるため続発する肝細胞障害による胆汁鬱滞は避けることができるのではないかと考えられる.

今回の実験方法は電子顕微鏡による直視的な方法ではなく, またサイトカインを直接測定はしていないが, POF は, ET による肝微小循環変化を防止し, また一部改善することが示された. その作用は ET によるサイトカイン遊離を抑制するためではないかと想像された.

ま と め

1. ET 投与, 摘出灌流肝からの胆汁分泌量を減少させ, 肝の類洞内血管容積を縮小させ, 血管外アルブミン分布容積を増加させた.
2. これに対して POF の投与は胆汁分泌量の減少を抑制し, 肝の血管外アルブミン分布容積の改善 (縮小) をもたらした.
3. POF を ET 投与1時間前に投与しておく, 灌流圧, 肝の類洞内血管容積, 血管外アルブミン分布容積, ショント率に変化は見られず, 胆汁分泌量のみが, ET 投与2時間後に減少する傾向を示した.
4. POF は, ET によるサイトカインの分泌を抑制する機序を介して, 肝微小循環変化を防止し, また一部改善すると推測された.

稿を終えるあたり, 御指導, 御校閲をいただきました高折益彦教授ならびに藤田喜久助教授に深く謝意を表します.

参 考 文 献

- 1) 桜井真夫, 小峰 勇, 後藤正義: 家兔股動脈狭窄による血栓形成に及ぼす Pentoxifylline の影響. 薬理と治療 13: 2055-2058, 1985.
- 2) 豊原敬三, 下条貞友, 辛島 仁, 他: 脳血管障害患者の血液レオロジー因子に及ぼすペントキシフィリン (トレンタール®) の影響. 薬理と治療 15: 3031-3037, 1987.
- 3) 永川祐三, 明渡陽子, 郭 紫峰, 他: 老年者脳梗塞患者におけるペントキシフィリンの血小板凝集および赤血球変形能に及ぼす影響. 新薬と臨床 39: 2084-2088, 1991.
- 4) 杉浦良啓: エンドトキシン・ショックにおけるペントキシフィリンの血液レオロジー, 微小循環に及ぼす影響に関する実験的研究. 名市大医誌 33: 616-634, 1982.
- 5) 杉浦良啓, 加藤 忠, 後藤幸生, 他: Pentoxifyllin の血液レオロジーならびに微小循環に及ぼす影響に関する実験的検討—エンドトキシン・ショックモデルを用いて—. 麻酔 32: 435-441, 1983.
- 6) Schade, U. F.: Pentoxifyllin increases survival in murine endotoxin shock and decreases formation of tumor necrosis factor. Circ. Shock 31: 171-181, 1990.

- 7) Streiter, R. M., Remick, D. G., Ward, P. A., et al.: Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 155:1230-1236, 1988.
- 8) 木村健一: エンドトキシンの肝臓内血流に及ぼす影響. *循環制御* 13 : 275-280, 1992.
- 9) Goreskey, C. A.: A linear method for determining liver sinusoidal and extravascular volumes. *Am. J. Physiol.* 204:626-640, 1963.
- 10) Goreskey, C. A., Bach, G. G., Nadeau, B. E.: On the uptake of materials by the intact liver. *J. Clin. Invest.* 52:975-990, 1973.
- 11) 平間敏憲, 小川勝洋: エンドトキシン投与時における肝病変の電子顕微鏡的研究. *札幌医誌* 46 : 425-447, 1977.
- 12) Creasy, A. A., Stevens, P., Kenney, J., et al.: Endotoxin and cytokine profile in plasma of baboons challenged with lethal and sublethal *Escherichia coli*. *Circ. Shock* 33:84-91, 1991.
- 13) 窪田達也, 吉沢 睦, 大竹栄一: 低濃度 endotoxin 投与による Endotoxin shock model (イヌ) 作成の試みと chemical mediator の検討. *臨床麻酔* 15 : 149-164, 1991.
- 14) Doherty, G. M., Jensen, J. C., Alexander, H. R., et al.: Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 110:192-198, 1991.
- 15) Katakami, Y., Nakao, Y., Koizumi, T., et al.: Regulation of tumor necrosis factor production by mouse peritoneal macrophage: The role of cellular cyclic AMP. *Immunology* 64:719-724, 1988.
- 16) Sullivan, G. W., Carper, H. T., Novick, W. J., et al.: Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (α) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect. Immunol.* 56:1722-1729, 1988.
- 17) Novick, W. J., Sullivan, G. W., Mandell, G.: New pharmacological studies with pentoxifylline. *Biorheology* 27:449-454, 1990.
- 18) Utill, R., Abernathy, C. O., Zimmerman, H. J.: Cholestatic effects of *Escherichia coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 70:248-253, 1976.
- 19) 市川栄基: 実験的エンドトキシン起因性急性胆管内胆汁鬱滞の発生機序に関する研究. *慶応医学* 62 : 499-511, 1985.

Effects of pentoxifylline and endotoxin on hepatic microcirculation in isolated rat liver.

Ken-ichi Kimura

Department of Anesthesiology, Kawasaki Medical School

The microcirculatory effect of pentoxifylline (POF) was observed before and after administration of endotoxin (*E. coli* 0111, B4, Sigma) in isolated rat liver. Following endotoxin (2 mg·dl⁻¹) administration, bile flow and sinusoidal volume decreased and Disse's space increased significantly. After POF (6 mg·dl⁻¹) administration, the bile flow remained unchanged but Disse's space recovered toward the initial value. Pretreatment with POF, which was administered one hour before the endotoxin infusion, caused no significant changes in the mean

perfused pressures, sinusoidal volume, Disse's space, or shunt ratio, but did tend to decrease the bile flow after two hour's administration of endotoxin.

This study showed that POF improved microcirculatory changes in the liver, which had been impaired after endotoxin infusion and also that prevent those changes could be prevented by pretreatment with POF. It was presumed that the release of cytokine from hepatic cells (probably Kupffer cells) caused by endotoxin might have been inhibited by POF.

Key words: pentoxifylline, endotoxin, hepatic microcirculation