

## 肝循環調節機構に及ぼす動脈血、門脈血の 酸素分圧と pH の影響

松本延幸\*, 黒木恭子\*, 菅井実\*  
林和人\*, 大原一成\*, 中村信一\*  
長坂浩\*, 堀孝郎\*

### 要 旨

雑種イヌ14頭を使用し、調節呼吸下に低濃度ハロタン麻酔 (0.5-0.9 MAC) を施行しながら  $F_{I_{O_2}}$  を0.10に低下させた。この間に電磁流量計で肝動脈と門脈の血流量を測定して、動脈血、門脈血中の酸素分圧、pH の変化との関係を検討した。この結果、ハロタン麻酔では低濃度でも門脈血流量が減少した際に、肝動脈緩衝反応 (HABR) が抑制され肝動脈血流量の増加が認められなかったが、低酸素刺激を加えると門脈血流量の変化は少なかったにもかかわらず、肝動脈血流量は急激に増加した。この増加は動脈血、門脈血中の酸素分圧、pH の変化と有意の負の相関関係が認められたところから、血中の酸素分圧や pH の低下は、ハロセンによって抑制されていた HABR を回復させるか、または独自の調節機構によって肝動脈血流量を調節しているものと思われる。

### はじめに

肝動脈血流量は門脈血流量の変動に応じて変化することが知られており、この反応は“hepatic arterial buffer response” (肝動脈緩衝反応, HABR) と呼ばれている<sup>1)</sup>。すなわち、門脈血流量が減少すれば肝動脈血流量がこれを補うように増加し、肝血流量を一定に保つように働いている。しかし、全身麻酔や開腹手術といった非生理的な状態で測定してみると、肝動脈血流量も門脈血流量も共に減少するような状況にしばしば遭遇するが、この

際の HABR の作用はどのようなものであるか明らかではない。

今回の研究では、全身麻酔下や低酸素血症時には HABR がいかに修飾を受けているか、また肝動脈血流量を調節する HABR 以外の因子が存在するかどうかについて検討を加えた。

### 対象と方法

雑種成犬14頭を使い、ケタミン50 mg 筋注、チアミラール20-25 mg · kg<sup>-1</sup> 静注で入眠させ気管内挿管し、室内空気での調節呼吸を行い、静脈路確保、観血的動脈圧モニター装着後パングロニウムと少量のチアミラール追加投与下に開腹した。胃十二指腸動脈をその起始部で結紮し、総肝動脈、門脈へ、それぞれ内径4 mm、6-7 mm の電磁流量計プローブを装着し血流量計 (日本光電製 MFV-1200) に接続した。腸間膜静脈の末梢から門脈へカテーテルを挿入して門脈血の採取に利用した。外頸静脈からは Swan-Ganz カテーテル (5 Fr) を肺動脈に留置し、熱希釈法による心拍出量の測定 (日本光電製 AH · EQ611V) に供した。約2時間後に室内空気下で平均動脈圧、心拍出量、肝動脈血流量、門脈血流量の測定と動脈血、門脈血の血液ガス分析 (島津製作所製 BGA-101) を行い、それぞれの対照値とした。その後、 $F_{I_{O_2}}$  を0.21で平均動脈圧が対照時の80%以上を保つように0.5-0.9MAC (吸入気中) のハロセン麻酔を1時間施行、上記各項目を測定した後に  $F_{I_{O_2}}$  を0.10に低下させて30分以上経過後に同じ各項目を再び測定した。以上の成績から門脈血流量と肝動脈血流量との関係および動脈血酸素分圧 ( $Pa_{O_2}$ ),

\*埼玉医科大学麻酔学教室

門脈血酸素分圧 (PpvO<sub>2</sub>), 動脈血 pH (pHa), 門脈血 pH (pHpv) と肝動脈血流量, 門脈血流量の変動との関係を検討した。

推計学上の処理は, 分散分析後に t- 検定を, また相関係数の検定には t- 検定を採用した。

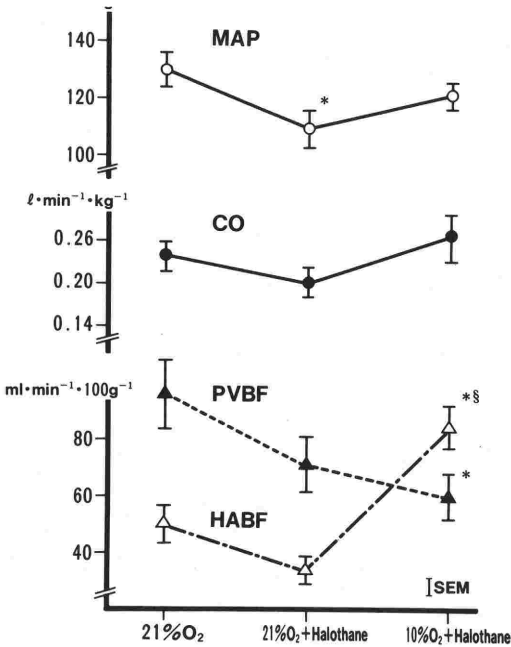
**結 果**

低濃度ハロタン麻酔時の F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.21 と 0.10 における平均動脈圧, 心拍出量, 肝動脈血流量, および門脈血流量を図 1 に示した。(図 1, 以下文中とも平均値±標準誤差で示す。)

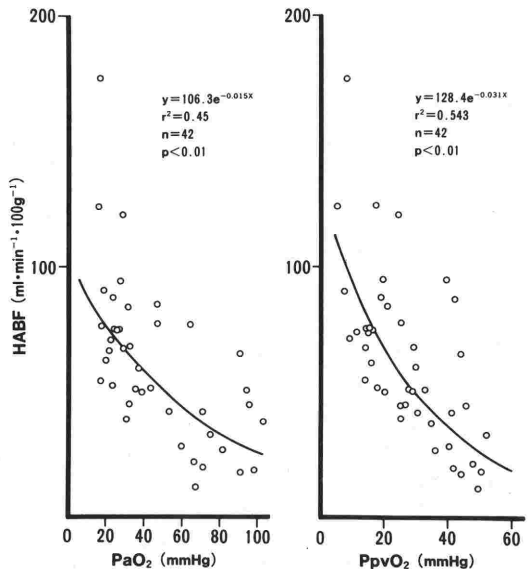
平均動脈圧はハロタン麻酔により有意な低下を示すが, F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.10 とすると対照値への回復傾向が認められた。しかしいずれも 100 mmHg 以上に維持されていた。心拍出量は全経過を通して有意な変動は認められなかった。門脈血流量はハロタン麻酔により 97.1 ± 13.3 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> から 71.7 ± 9.1 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> へと減少傾向を示

すが, 同時に肝動脈血流量も 49.1 ± 7.2 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> から 34.5 ± 4.6 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> へと減少する傾向となり, HAFB は抑制されているようであった。F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> を 0.10 へと低下させると門脈血流量は 60.0 ± 7.6 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> と, 対照値と比較すれば有意に減少したが, F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.21 のハロセン麻酔時と比較して有意な減少ではなかったにもかかわらず, 肝動脈血流量は 84.1 ± 9.0 ml · min<sup>-1</sup> · 100 g<sup>-1</sup> と急激に増加し, 対照値からも F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.21 のハロタン麻酔時からも有意 (p < 0.01) な増加となった。

そこで, 各個体について, 対照値, F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.21 のハロセン麻酔時, F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 0.10 のハロタン麻酔時の 3 時点における門脈血流量と肝動脈血流量との相関, および動脈血中, 門脈血中の酸素分圧, pH 値と肝動脈血流量, 門脈血流量との相関を調べたところ, 門脈血流量と肝動脈血流量の間, および PaO<sub>2</sub>, PpvO<sub>2</sub>, pHa, pHpv と門脈血流量との間には有意な相関々係が認められなかったのに対して, 図 2 のように, PaO<sub>2</sub> と肝動脈血流量とは y =



**Fig. 1** Changes of mean arterial blood pressure (MAP), cardiac output (CO), hepatic arterial blood flow (HABF), and portal venous blood flow (PVBF).  
\* p < 0.01 vs 21% O<sub>2</sub>; § p < 0.01 vs 21% O<sub>2</sub> + Halothane



**Fig. 2** Correlations between arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>), portal venous oxygen tension (PpvO<sub>2</sub>) and hepatic arterial blood flow (HABF).

$106.3e^{-0.015x}$  ( $r^2 = 0.45$ ,  $n = 42$ ,  $p < 0.01$ ), PpvO<sub>2</sub>と肝動脈血流量とは  $y = 128.4e^{-0.031x}$  ( $r^2 = 0.54$ ,  $n = 42$ ,  $p < 0.01$ ) で、指数関数曲線上に有意の負の相関々係が得られた。さらに図3のように pH<sub>a</sub> と肝動脈血流量とは、 $y = 1783.0 - 233.5x$  ( $r^2 = 0.22$ ,  $n = 42$ ,  $p < 0.01$ ) と直線上に負の相関々係が、pH<sub>pv</sub> と肝動脈血流量との間には  $y = 3759.9 - 1857.3 \cdot \ln x$  ( $r^2 = 0.29$ ,  $n = 42$ ,  $p < 0.01$ ) と、対数関数曲線上に負の相関々係が成立した。

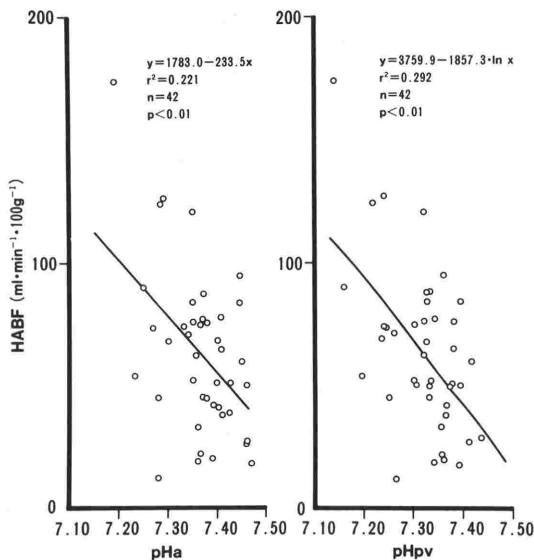


Fig. 3 Correlations between arterial pH (pH<sub>a</sub>), portal pH (pH<sub>pv</sub>) and hepatic arterial blood flow (HABF).

## 考 察

肝動脈血流量と門脈血流量のバランスは肝外から調節し得る体液性の因子や自律神経系からの影響のほかに、肝内における独自の調節機構によって制御されており、これを Lauth ら<sup>1)</sup>は HBR と名付けた。その本体は肝動脈が門脈に合流する類洞入口部近傍のリンパ腔である Mall 腔で産生され蓄積されている、強力な血管拡張物質のアデノシンによる作用であると推定している。すなわち門脈血流量が減少すると、このアデノシンの門脈

側への流出が少なくなり肝動脈側への放出が増加し、肝動脈の受容体に結合する量が増える。この結果肝動脈の拡張が生じ肝動脈血流量が増加する、と説明されている。ところが、このような HBR による調節も麻酔や開腹手術といった非生理的状态下では、Lauth 自身も指摘しているように<sup>2)</sup>、どの程度肝循環の調節に関与しているか未だ明らかではない。ハロタンはこのアデノシンの産生を抑制するという報告<sup>3)</sup>もあり、臨床使用濃度以上のハロタンでは、これまでの著者らの研究<sup>4)</sup>でも HBR は抑制されると推測し得る成績が多い。今回の研究の結果では、低濃度のハロタン麻酔時に門脈血流量が減少した際に、肝動脈血流量も減少する傾向が認められ、ハロタンは臨床使用濃度以下でも HBR を抑制するものと考えられる。これに反しイソフルランやセボフルランなどでは比較的高濃度でも、このような HBR の抑制が認められないという成績が多い<sup>5,6)</sup>。

つぎに低濃度ハロタン麻酔のまま、低酸素吸入による低酸素血症とすると、門脈血流量はそれ以上著明に減少しなかった。にもかかわらず、肝動脈血流量は急激な増加を示した。これは軽度の心拍出量の減少に加えて、平均動脈圧の上昇からも窺えるように、交感神経緊張が強まり消化管の血管床が収縮した一方で、低酸素血症によって直接、門脈前領域に対しても血管拡張作用が働き、両方の作用が相殺し合った結果、門脈血流量としては軽度の減少にとどまっていたものと思われる。しかしこの際に、ハロタンによって引き起こされる HBR の抑制作用に打ち勝って、肝動脈血流量を極度に増加させるような因子が作用した可能性が考えられた。そこで門脈血流量の変動によって作動する HBR とは別に、低酸素血症で影響される血中の酸素分圧や H<sup>+</sup>が肝動脈血流量を制御している可能性を考えて、これらの因子の肝動脈血流量に対する影響を検討したところ、図2、図3の結果を得た。すなわち、PaO<sub>2</sub>、PpvO<sub>2</sub>、pH<sub>a</sub>、pH<sub>pv</sub> が低下するに従って肝動脈血流量は増加する関係が成り立っていた。このような関係は、著者らが別の雑種犬を使って実験前の状態を調査した研究<sup>7)</sup>で、室内空気下の調節呼吸時に PaO<sub>2</sub>、PpvO<sub>2</sub>、pH<sub>a</sub>、pH<sub>pv</sub> と肝動脈、門脈血流量との関係を検討した成績でもすでに同様の結果を得ている。すなわち、肝動脈血流量と pH<sub>pv</sub> との間の

み負の相関関係が設立し、pHp<sub>v</sub> が7.351よりも低い群で肝動脈血流量は有意に増加し、pHp<sub>v</sub> が低くなる程、その傾向が強くなることが明らかとされている。

PpvO<sub>2</sub>や pHp<sub>v</sub> は PaO<sub>2</sub>や pHa の変化に影響されるところから、動脈血中よりもむしろ門脈血中の O<sub>2</sub>や H<sup>+</sup>がより強く肝動脈を拡張するように作用するか否かは、今回の結果のみからでは判断はできないが、PaO<sub>2</sub>を変化させずに PpvO<sub>2</sub>のみを低下させると肝動脈血流量が増加し、さらに門脈血流量を一定にしたまま、しかも pHa を変化させずに門脈に酸を投与することによって pHp<sub>v</sub> を低下させると、肝動脈血流量の増加が認められるとした Gelman らの報告<sup>8)</sup>から判断すると、門脈血中の O<sub>2</sub>や H<sup>+</sup>が肝動脈血流量を調節している可能性は十分に考えられる。このような肝動脈血流量の調節機構の本体については未だ不明の点が多いが、1) PpvO<sub>2</sub>や pHp<sub>v</sub> の低下が、肝動脈—門脈間の、あるいは肝動脈—類洞合流部間の肝動脈側括約筋様装置を弛緩させるのか、2) PpvO<sub>2</sub>、pHp<sub>v</sub> や PaO<sub>2</sub>、pHa の低下によって分泌刺激されるホルモンや生理活性物質を介して肝動脈が拡張されるのか、あるいは3) アデノシン産生部位に対して、血中の O<sub>2</sub>の低下や H<sup>+</sup>の上昇が作用して、ハロタンによって抑制されていたアデノシン産生を回復させるような反応によって肝動脈血流量が増加する、というような肝動脈血流量の調節機序が考えられる。

結論として、ハロタンは低濃度でも HABR を

抑制する傾向を有しており、門脈血流量、肝動脈血流量ともに減少させるが、PaO<sub>2</sub>、PpvO<sub>2</sub>、pHa、pHp<sub>v</sub> の低下は、ハロタンによる HABR 抑制効果をしので肝動脈血流量を増加させる。これら因子の低下が大きい程、肝動脈血流量の増加程度も大きいと考えられる。

## 文 献

- 1) Lautt, W. W.: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am. J. Physiol.* **249**: G549-556, 1985.
- 2) Lautt, W. W., Legare, D. I. and Ezzat, W. R.: Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology* **98**: 1024-1028, 1990.
- 3) 横田 祥, Frink, E. J. and Brown, B. R. Jr.: 肝血流量自動調節機構に及ぼすハロセンの影響——エンフルレン、イソフルレンとの比較——循環制御11 (別冊): S24, 1990.
- 4) 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.
- 5) Merin, R. G., Bernard, J. M., Doursout, M. F., et al.: Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* **74**: 568-574, 1991.
- 6) Bernard, J. M., Doursout, M. F., Wouters, P. et al.: Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* **74**: 541-545, 1992.
- 7) 松本延幸: 麻酔手術中の肝循環維持、酸塩基平衡と輸液の影響. *日臨麻誌*. **11**: 53-62, 1991.
- 8) Gelman, S. and Ernst, E. A.: Role of pH, PCO<sub>2</sub>, and O<sub>2</sub> content of portal blood in hepatic circulatory autoregulation. *Am. J. Physiol.* **233**: E255-262, 1977.

## Role of Blood O<sub>2</sub> Tension and pH in Hepatic Circulatory Regulation.

Nobuyuki Matsumoto, Kyoko Kuroki, Minoru Sugai  
Kazuhito Hayashi, Kazushige Oohara, Shinichi Nakamura  
Hiroshi Nagasaka, and Takao Hori

Department of Anesthesiology, Saitama Medical School  
Saitama, Japan

Hepatic arterial buffer response (HABR) could not always regulate hepatic arterial blood flow under general anesthesia. The present study was designed to determine whether some different factors from HABR would affect hepatic arterial blood flow during halothane anesthesia and hypoxia. Fourteen mongrel dogs were anesthetized by low concentration (0.5–0.9 MAC) of halothane while inhaling room air and hypoxic gas mixture (FiO<sub>2</sub> 0.10). Hepatic blood flow was measured using electromagnetic flowmetry. Correlations between a) arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>); b) portal venous oxygen tension (PpvO<sub>2</sub>); c) arterial pH (pHa); d) portal venous pH (pHp<sub>v</sub>) and

hepatic arterial blood flow were examined. Results were follows: 1) even subanesthetic concentration of halothane suppressed HABR, however, 2) once hypoxia was induced, hepatic arterial blood flow significantly increased without any relation to portal venous blood flow, and 3) the increase of hepatic arterial blood flow was significantly correlated with decreases of PaO<sub>2</sub>, PpvO<sub>2</sub>, pHa and pHp<sub>v</sub>. These results suggest that decreases of oxygen tension and pH in arterial and/or portal venous blood would exert an influence on hepatic blood flow by the recovery of HABR which had been depressed by halothane, or another mechanism except HABR.

**Key words** oxygen tension, pH, hepatic circulation, and hepatic arterial buffer response (HABR)