

## 原著

低灌流肝の肝循環，肝酸素代謝，肝機能に及ぼす  
ハロタン，エンフルランおよびイソフルランの影響

水上 智\*

## 要 旨

イヌを使用して，脱血とフェニレフリン投与による肝の低灌流時のエンフルランおよびイソフルラン麻酔による肝循環，肝酸素需給動態，肝機能の変化を，ハロタン麻酔を対照として比較した。その結果，①心拍出量，門脈血流量，総肝血流量，肝酸素供給量はイソフルランで良く維持された。②肝酸素消費量，供給量／消費量比もイソフルランで比較的良く維持される傾向が認められた。③ハロタン麻酔ではLDH，GOT，GPTが著明に上昇したのに対し，エンフルラン，イソフルラン麻酔では軽度上昇に止まった。以上より，イソフルラン麻酔は肝の低灌流状態でも比較的良好に肝循環，肝酸素需給動態を維持し，術後の肝障害を生じる危険性が少ないものと思われる。

## 緒 言

大量出血を伴う手術後にはしばしば肝障害が生じる。これは循環血液量の減少による肝の低灌流状態が，同時に投与された $\alpha_1$ 受容体刺激作用の強い昇圧薬や，肝循環に影響の強い吸入麻酔薬によって増強され，肝酸素需給不均衡に陥ることがその一因と推測される。

著者らはすでに動物実験により，脱血時にフェニレフリンを投与した状態でハロタン麻酔を施行すると著しい肝酸素需給動態の不均衡を招き，血清逸脱酵素が著明に上昇してくることを報告した<sup>1)</sup>。今回の研究では，ハロタンに比較して，肝循環抑制作用が少ないと考えられているエンフルラ

ンおよびイソフルラン<sup>2)</sup>の低灌流状態の肝に及ぼす影響について，同様の研究を行ったところ，良好な成績を得たので，ハロタン麻酔の結果と比較検討し報告する。

## 対象及び方法

雑種イヌ26頭（平均10.6 kg）を使用し，ケタミン50 mgを筋注後，チアミラル10 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>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，心電図モニターを装着した後，左大腿静脈に静脈路確保，左大腿動脈に観血的動脈圧モニターを装着し，パンクロニウム4 mgの静注により開腹した。脾摘後，胃十二指腸動脈を結紮し，総肝動脈へ径2～4 mmの，門脈へ径6～7 mmのプロープを装着，電磁血流量計（日本光電MF-47）に接続し，おのおの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6 Fのカテーテルを挿入，肝静脈血採取の目的で外頸静脈より肝静脈に8 Fのカテーテルを留置した。同じく外頸静脈からは5 Fの肺動脈カテーテルを挿入し，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。心拍出量は5 mlの5%ブドウ糖液を使用し，連続3回の測定値の平均値を採用した。手術操作完了後，血管収縮からの回復を待って，動脈路から体重の2%の脱血を行い，ただちにフェニレフリン約0.3 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>の点滴投与を行いながら，①ハロタン麻酔（8頭，F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>：0.5，亜酸化窒素（N<sub>2</sub>O）50%，ハロタン：1.5%（1.7 MAC），以下H群），②エンフルラン麻酔（9頭，F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>：0.5，N<sub>2</sub>O 50%，エンフルラン：3.5%（1.8 MAC），以下E群），③イソフルラ

\*獨協医科大学越谷病院麻酔科

ン麻酔 (9頭,  $FiO_2$ : 0.5,  $N_2O$  50%, イソフルラン: 2.5% (1.9 MAC), 以下I群) を施行した。麻酔中の平均動脈圧は各群とも75 mmHg程度になるように, フェニレフリンの投与速度を調節しながら上記の麻酔方法で1時間維持した後, 麻酔およびフェニレフリンの投与を終了し, 30分間100%酸素で換気し, 以後 $N_2O$ ・酸素麻酔 ( $FiO_2$ : 0.5) による調節呼吸下に2時間管理した。実験中は動脈血ガス分析により $PaCO_2$ は30~40 mmHgに, 体温 (血液温) は室温調節および被覆により37℃前後に維持した。輸液量は乳酸リンゲル液を10 ml $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ とした。

平均動脈圧, 肝動脈血流量, 門脈血流量は持続して記録し, 脱血前, 麻酔中 (麻酔開始から1時間), 麻酔終了2時間後の値を採用, 動脈血, 門脈血, 肝静脈血の血液ガス分析 (IL 213, インストルメンテーションラボラトリー, 米国), ヘモグロビン (Hb) 値, 酸素飽和度 (IL 282, インストルメンテーションラボラトリー, 米国) は脱血前, 麻酔中, 2時間後に測定, LDH, GOT, GPTは開腹前, 麻酔中, 2時間後にレイトイムノアッセイ法により測定した。肝酸素供給量と肝酸素消費量は, 肝動脈血流量, 門脈血流量と肝動脈, 門脈, 肝静脈の血液酸素含量から, 以下の計算式<sup>3)</sup>により算出した。

● 肝酸素供給量 (mlO $_2$  $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ 100g $^{-1}$ ) = (肝動脈血流量/100)  $\times$  肝動脈血酸素含量 + (門脈血流量/100)  $\times$  門脈血酸素含量

● 肝酸素消費量 (mlO $_2$  $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ 100 g $^{-1}$ ) = 肝酸素供給量 - (肝動脈血流量 + 門脈血流量/100)  $\times$  肝静脈血酸素含量

成績は平均値 $\pm$ 標準誤差で表現した。

推計学的処理は分散分析後に各群内の脱血前値との比較には対応tテストを, 群間の同時期の値

の比較には Fisher の最少有意差法を採用した。いずれも  $p < 0.05$  で有意差ありとした。

## 結 果

各群間に実験前の状態に関して有意な差は認められなかった。また, 各群の麻酔深度, フェニレフリン投与量, 各測定項目の麻酔前値間にも有意差は認められなかった (表1)。各群のフェニレフリン投与量は, H群: 0.33 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ , E群: 0.23 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ , I群: 0.31 mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ であった。

平均動脈圧 (MAP) (図1上段) は, 麻酔前でH群が144.4  $\pm$  9.7 mmHg, E群が145.6  $\pm$  6.4 mmHg, I群が146.7  $\pm$  7.7 mmHgと各群間に有意差は認められなかった。麻酔中はそれぞれ73.9  $\pm$  2.0 mmHg, 79.4  $\pm$  1.8 mmHg, 77.2  $\pm$  1.5 mmHgとほぼ同程度の低下を示した。麻酔後はH群が103.3  $\pm$  8.4 mmHgであったのに対してE群が127.8  $\pm$  2.8 mmHg, I群が133.9  $\pm$  7.5 mmHgとH群に対し有意に回復が良好であった。

心拍出量 (CO) (図1下段) は, H群では麻酔中に麻酔前値 (0.233  $\pm$  0.0281 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) の34.9  $\pm$  6.7% (0.072  $\pm$  0.0091 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) と有意に減少し, 麻酔後も51.0  $\pm$  8.2% (0.118  $\pm$  0.0121 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) と減少は持続した。E群は麻酔中, 麻酔前値 (0.208  $\pm$  0.0111 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) の49.6  $\pm$  4.7% (0.103  $\pm$  0.0111 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) , 麻酔後73.2  $\pm$  6.0% (0.150  $\pm$  0.0121 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) と回復した。I群は麻酔中, 麻酔前値 (0.183  $\pm$  0.0201 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) の57.8  $\pm$  4.3% (0.104  $\pm$  0.0121 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) と減少したがH群に比較して有意に高く維持された。麻酔後も83.5  $\pm$  7.2% (0.146  $\pm$  0.0111 $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ kg $^{-1}$ ) と速やかに回復した。門脈血流量 (PVBF) (図2上段) は, H群で

表1 各群の実験条件の比較

	H群 Halothane	E群 Enflurane	I群 Isoflurane
Number (male/female)	8 (4/4)	9 (7/2)	9 (6/3)
Body weight (kg)	10.7 $\pm$ 0.9	11.3 $\pm$ 0.9	9.8 $\pm$ 0.5
Liver weight (g)	333.7 $\pm$ 19.4	343.3 $\pm$ 24.5	302.8 $\pm$ 17.0
Dose of phenylephrine (mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ )	0.33 $\pm$ 0.06	0.23 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.04
Hemoglobin (g $\cdot$ dl $^{-1}$ )			
before hemorrhage	13.8 $\pm$ 0.86	13.1 $\pm$ 0.32	12.9 $\pm$ 0.68
after hemorrhage	11.7 $\pm$ 0.51	10.5 $\pm$ 0.19	10.4 $\pm$ 0.61

いずれも3群間に有意差なし

麻酔中, 麻酔前値 ( $104.8 \pm 19.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) の  $27.3 \pm 7.9\%$  ( $39.2 \pm 9.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) と著明に減少した. 麻酔後の回復も  $48.9 \pm 3.0\%$  ( $47.3 \pm 13.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) にとどまった. E 群は麻酔中, 麻酔前値 ( $107.4 \pm 10.4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) の  $41.5 \pm 3.0\%$  ( $46.5 \pm 7.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) と減少し, 麻酔後  $58.5 \pm 5.4\%$  ( $63.2 \pm 8.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) であった. I 群は麻酔中, 麻酔前値 ( $103.3 \pm 13.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) の  $53.4 \pm 7.9\%$  ( $52.7 \pm 10.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) に減少したが, H 群に比べ有意に高値を維持した. 麻酔後は  $64.6 \pm 8.4\%$  ( $65.9 \pm 7.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) に回復した.

肝動脈血流量 (HABF) (図 2 中段) は, H 群で麻酔中, 麻酔前値 ( $76.6 \pm 8.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ )

の  $34.4 \pm 6.6\%$  ( $17.1 \pm 2.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) と著明に減少し, 麻酔後は  $88.7 \pm 22.2\%$  ( $50.5 \pm 11.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) まで回復した. E 群は麻酔中, 麻酔前値 ( $94.5 \pm 14.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) の  $32.0 \pm 4.5\%$  ( $28.0 \pm 7.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) と H 群と同様に著明に減少し, 麻酔後  $89.6 \pm 10.0\%$  ( $65.4 \pm 8.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) に回復した. I 群は麻酔中, 麻酔前値 ( $67.7 \pm 6.4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) の  $48.2 \pm 10.1\%$  ( $28.5 \pm 10.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) に減少し, 麻酔後  $98.6 \pm 16.8\%$  ( $45.1 \pm 9.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{g}^{-1}$ ) まで回復した. いずれの時期にも 3 群間で有意差はなかった.

総肝血流量 (THBF) (図 2 下段) は, H 群で麻酔中, 麻酔前値 ( $148.7 \pm 24.2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ )

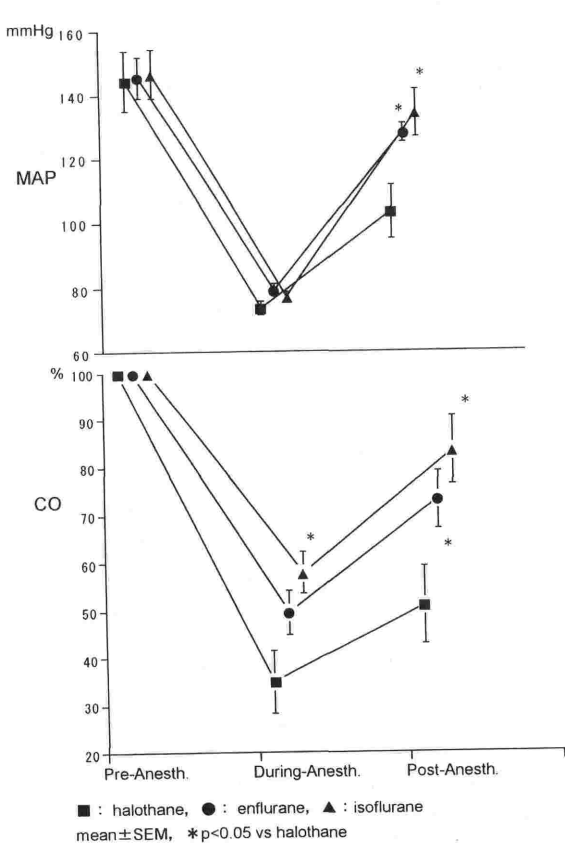


図 1 上段 平均動脈圧 (MAP) の変化  
 図 1 下段 心拍出量 (CO) の変化

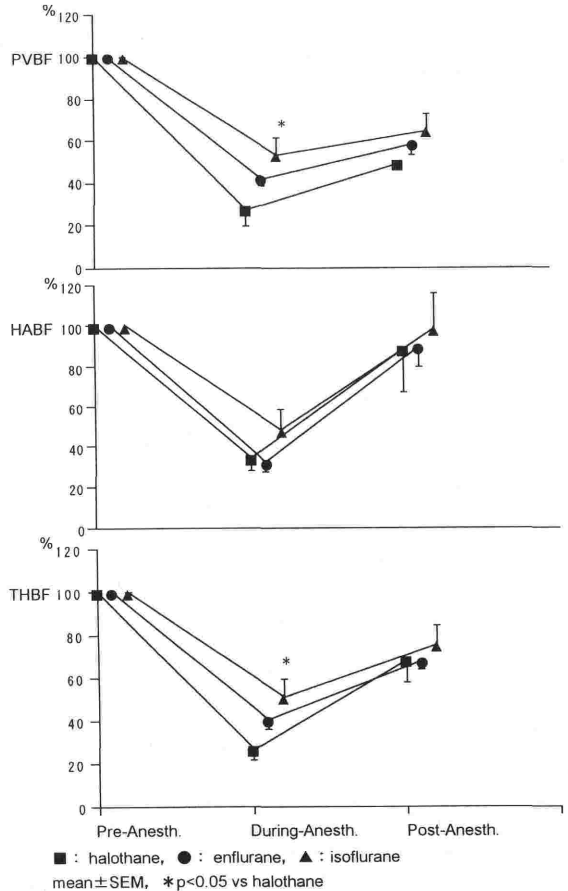


図 2 上段 門脈血流量 (PVBF) の変化  
 図 2 中段 肝動脈血流量 (HABF) の変化  
 図 2 下段 総肝血流量 (THBF) の変化

$\cdot 100g^{-1}$ ) の  $26.2 \pm 4.9\%$  ( $36.2 \pm 6.9 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) まで著明に減少し、麻酔後は  $68.0 \pm 10.3\%$  ( $90.3 \pm 15.6 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) であった。E群は麻酔中、麻酔前値 ( $187.4 \pm 18.6 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) の  $40.6 \pm 4.9\%$  ( $78.3 \pm 13.8 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) と減少し、麻酔後は  $67.8 \pm 3.9\%$  ( $128.6 \pm 15.2 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) であった。I群は麻酔中、麻酔前値 ( $158.5 \pm 18.2 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) の  $51.1 \pm 8.3\%$  ( $79.4 \pm 17.8 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) でありH群に比較して有意に高く維持され、麻酔後は  $75.1 \pm 9.0\%$  ( $114.5 \pm 9.9 ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) まで回復した。

肝酸素供給量 ( $HDO_2$ ) (図3上段) は、H群では、麻酔中、麻酔前値 ( $27.25 \pm 5.31 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) の  $19.4 \pm 4.9\%$  ( $4.30 \pm 0.56 mlO_2$

$\cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) と著明に減少し、麻酔後の回復も  $39.4 \pm 4.5\%$  ( $10.74 \pm 2.42 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) であった。E群は麻酔中、麻酔前値 ( $31.75 \pm 3.47 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) の  $27.3 \pm 4.6\%$  ( $9.02 \pm 1.94 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) であり、麻酔後  $49.6 \pm 1.8\%$  ( $15.37 \pm 2.09 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) であった。I群は麻酔中、麻酔前値 ( $25.13 \pm 3.87 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) の  $38.2 \pm 8.0\%$  ( $11.14 \pm 4.03 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) とH群に比較して有意に高く、麻酔後は  $58.3 \pm 5.3\%$  ( $14.15 \pm 2.32 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) まで回復した。

肝酸素消費量 ( $HVO_2$ ) (図3中段) は、H群は麻酔中、麻酔前値 ( $6.10 \pm 1.16 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) の  $47.8 \pm 5.8\%$  ( $3.54 \pm 0.73 mlO_2 \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$ ) であった。E群では麻酔中、麻酔前値 ( $6.18 \pm$

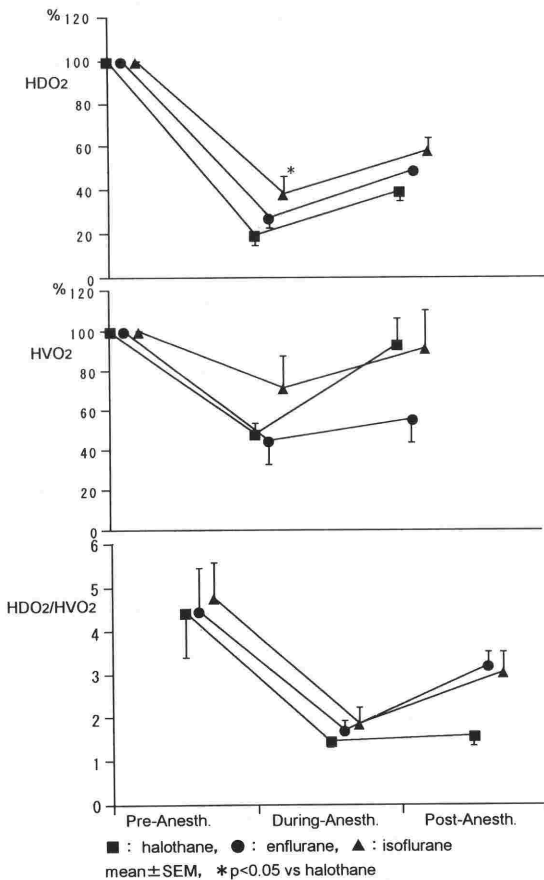


図3上段 肝酸素供給量( $HDO_2$ )の変化  
 図3中段 肝酸素消費量( $HVO_2$ )の変化  
 図3下段 肝酸素供給量/肝酸素消費量( $HDO_2/HVO_2$ )の変化

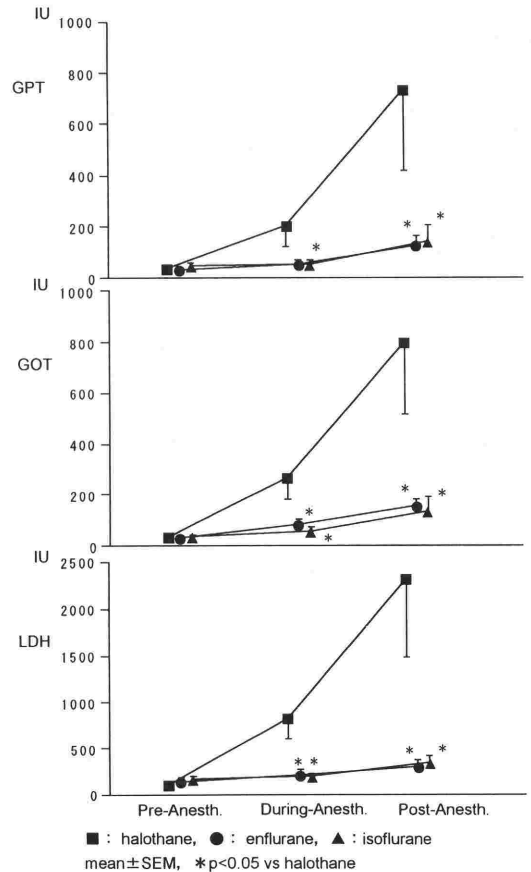


図4上段 GPTの変化  
 図4中段 GOTの変化  
 図4下段 LDHの変化

1.86 mlO<sub>2</sub>·min<sup>-1</sup>·100g<sup>-1</sup>) の45.0±12.0 % (3.42 ± 0.45 mlO<sub>2</sub>·min<sup>-1</sup>·100 g<sup>-1</sup>) であり, 麻酔後は55.3±12.1 % (4.32±1.01 mlO<sub>2</sub>·min<sup>-1</sup>·100g<sup>-1</sup>) であった。I 群では麻酔中, 麻酔前値 (5.95 ± 1.09 mlO<sub>2</sub>·min<sup>-1</sup>·100g<sup>-1</sup>) の71.6±16.0 % (4.84 ± 0.78 mlO<sub>2</sub>·min<sup>-1</sup>·100g<sup>-1</sup>) であり, 麻酔後は91.3±19.1 % (4.90±1.13 mlO<sub>2</sub>·min<sup>-1</sup>·100g<sup>-1</sup>) に回復した。3 群間に有意差は認められなかった。

HDO<sub>2</sub>/HVO<sub>2</sub>比 (図3 下段) は, 麻酔中, 3 群でそれぞれ, 1.47±0.16 (H 群), 1.70±0.21 (E 群), 1.87±0.37 (I 群) であったが, 3 群間に有意差はなかった。

血清逸脱酵素は, GPT が麻酔後 H 群で740 ± 320 IU, E 群で125 ± 41 IU, I 群で141 ± 66 IU であり H 群で有意に高かった (図4 上段)。GOT がそれぞれ802 ± 286 IU, 152 ± 28 IU, 135 ± 57 IU であり GPT と同様に H 群で有意に高かった (図4 中段)。LDH もそれぞれ2324 ± 850 IU, 303 ± 63 IU, 338 ± 77 IU であり H 群で有意に高かった (図4 下段)。

## 考 案

今回の研究では, 前回<sup>1)</sup>同様, 体重の約2 % の脱血を施行したイヌに, さらに肝血流量を減少させる目的で, α<sub>1</sub>受容体刺激作用の強いフェニレフリンを持続投与することによって極度の肝の低灌流状態を作成しながら, エンフルランおよびイソフルラン麻酔を施行し, 肝循環, 肝酸素需給動態への影響と肝障害の程度をハロタン麻酔と比較した。

体重の2 % の脱血は, イヌでは予測循環血液量の約20 % と考えられ<sup>4)</sup>, Andreen ら<sup>5)</sup>は門脈血流量が対照時の55 %, 肝動脈血流量は82 % に低下すると報告している。著者らが, 比較的循環動態に影響の少ない笑気+チアミラール麻酔下のイヌで同様の測定を行った結果でも, 門脈血流量が対照時の56 %, 肝動脈血流量が85 % と, ほぼ同様の成績を得ている。門脈血流量は循環血液量の減少による心拍出量の低下に影響されて著しく減少するのに対して, 門脈血流量の減少時には, Mall 腔で産生, 蓄積されているアデノシンの門脈側への流出が減少し, 肝動脈側への放出が増えることにより, 肝動脈血流量が増加して門脈血流量の減少を補うように働く。この反応は肝動脈緩衝反応

(HABR) と呼ばれているが<sup>6,7)</sup>, 脱血単独ではこの肝循環の自己調節機構が比較的良好に維持されて, 肝動脈血流量の減少は最小限に止まっているものと推測される。しかし, この状態にフェニレフリンを投与すると, 肝循環はいっそう抑制される。これは肝動脈周囲および腸間膜動脈, 肝内門脈枝に分布するα<sub>1</sub>受容体が刺激されてそれぞれの血管が収縮を来した結果, 肝動脈, 門脈血流量とも減少するため<sup>8,9)</sup>と思われる。松本<sup>10)</sup>らの研究では, 笑気麻酔下の非脱血時においてもフェニレフリンの投与量の応じて著明な肝血流量の減少が生じ, 今回の投与量に近い5 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>で門脈血流量, 肝動脈血流量はそれぞれ対照時の62 %, 48 % へと減少した。従って, 脱血にフェニレフリンを加えることにより, 実験的には極めて強い肝の低灌流状態が得られる。

このような状況で, 75 mmHg 程度の平均動脈圧となる様に麻酔深度とフェニレフリン投与量を調節しながら, ハロタン, エンフルラン, イソフルラン麻酔を施行した。イソフルランはすでに通常の麻酔時にはハロタンに比べて肝血流量をよく維持することが報告されている<sup>11-17)</sup>。著者らの研究では, 1.5~2.0 MAC のハロタンでは総肝血流量が対照時の69 % に減少するのに対し, エンフルランでは74 % に<sup>18)</sup>, イソフルランでは88 % に維持され<sup>19)</sup>, 低酸素下では, エンフルランではハロタンの1.4倍に<sup>1)</sup>, イソフルランでは1.9倍に維持されるため<sup>20)</sup>, 肝酸素需給面でハロタンより有利であることが明らかとされている。これは, イソフルランが心拍出量をよく維持するため<sup>19)</sup>, 門脈血流量の減少が少なく, 門脈血流量の減少時にも, イソフルランでは, 肝動脈血流量が増加することで代償しうるためと考えられる。今回の研究では, 麻酔深度はハロタン麻酔で1.5 % (1.7 MAC), エンフルラン麻酔で3.5 % (1.8 MAC), イソフルラン麻酔で2.5 % (1.9 MAC), フェニレフリン投与量は, それぞれ0.33 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 0.23 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 0.31 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> と各群間でいづれも有意差は認められなかった。この結果, 麻酔中の平均動脈圧は同程度の低下となった。心拍出量は, ハロタン麻酔では対照時の35 % と著しく低下したのに対して, エンフルラン, イソフルラン麻酔群ではそれぞれ50 %, 58 % と, 循環血液量の減少にもかかわらず, ハロタンに比べてよ

く維持された。この結果、心拍出量に強く影響される門脈血流量もハロタン麻酔では対照時の27%まで減少したのに対し、エンフルランで42%、イソフルランでは53%に維持された。一方、肝動脈血流量はハロタン麻酔、エンフルラン麻酔では、それぞれ対照時の34%、32%まで減少したのに対し、イソフルラン麻酔では48%に止まったが、これら麻酔群間に有意差は認められなかった。門脈血流量の減少時には、通常は、HABRが作動して、肝動脈血流量は増加するが、脱血に加えて血管収縮薬を投与した場合には、肝動脈周囲の $\alpha_1$ 刺激作用がHABRを上まわるものと思われる。さらに、ハロタンは、アデノシンの産生を減少させHABRを抑制すると報告されており<sup>21)</sup>、この結果、肝動脈血流量も著しく減少したものと考えられる。この点では、エンフルランもハロタンと同様であったが、イソフルランはHABRを維持すると云われており<sup>21)</sup>、今回の成績でも他の2種の麻酔薬に比べると、肝動脈血流量はよく維持される傾向が認められた。この結果、総肝血流量もイソフルラン>エンフルラン>>ハロタンの順によく維持されることとなった。

肝血流量に対する3種の麻酔薬の影響の差は、そのまま肝酸素供給量に反映された。極度の肝の低灌流状態のため、各麻酔薬ともに肝酸素供給量は麻酔中には著明に減少するが、それでもエンフルラン麻酔ではハロタン麻酔の1.4倍に、イソフルラン麻酔では2倍に維持されており、肝酸素供給面でイソフルランが最も有利であった。一方、肝酸素消費量は、各麻酔群とも抑制されるが、特にハロタン麻酔で抑制が強い。しかも供給量/消費量の比を比較しても、ハロタン麻酔で低値であるところから考えると、ハロタン麻酔時の肝酸素消費量の減少は、能動的な減少というよりは、供給量の減少によって抑制を受けている色彩が濃い。肝酸素消費量が能動的な減少から、供給量の減少によって受動的に抑制されはじめる交換点をCritical HDO<sub>2</sub>と考えると、この点はMatsumotoら<sup>22)</sup>により、ハロタン麻酔時には、肝酸素供給量が6.85 mlO<sub>2</sub>・100 g<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>の点と報告されており、今回のエンフルラン、イソフルラン麻酔ではそれぞれ9.02, 11.1 mlO<sub>2</sub>・100 g<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>といずれも麻酔中の肝酸素供給量はこのCritical HDO<sub>2</sub>をはるかにうわまっているのに対して、ハロタン麻酔群

では4.30 mlO<sub>2</sub>・100 g<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>と低いところから、ハロタン麻酔時における肝酸素消費量の減少は、供給量の減少によって受動的抑制を受けた可能性が高い。肝酸素代謝面からもイソフルランが最も安全であることが、本研究から示唆された。

麻酔後の肝実質障害を示す血清逸脱酵素の変動に関しても、ハロタン麻酔群では、LDHが2000 IUを、GOT、GPTがいずれも700 IUを越える上昇を示したのに対し、エンフルラン、イソフルランの各麻酔群ではLDHが300 IU前後、GOT、GPTも150 IU以下に止まった。吸入麻酔薬による肝障害の発症機序に関しては未だ不明な点が多いが、肝循環抑制による肝への酸素供給能の低下は、出血性ショック時などでは特に増悪され、極度の肝の低酸素症を生ずる。肝細胞が低酸素状態に陥りこれが遷延すれば、細胞内のエネルギーチャージは急速に低下し、細胞膜や小胞体などの細胞内小器官の機能が障害され、Ca<sup>2+</sup>の細胞内流入と細胞内小器官から細胞質へのCa<sup>2+</sup>の遊離が生じ、細胞質内にCa<sup>2+</sup>が蓄積される<sup>23)</sup>。過剰に蓄積されたCa<sup>2+</sup>はさらに酸化的燐酸化を障害し、エネルギーチャージをいっそう低下させ、同時に細胞膜や細胞内酵素を障害し、いっそう細胞内遊離Ca<sup>2+</sup>濃度は上昇する。この悪循環が進行することによりCa<sup>2+</sup>ホメオスターシスは破綻して細胞壊死に至る<sup>24)</sup>。また、今回使用したフェニレフリンのような $\alpha_1$ 受容体刺激作用の強い昇圧薬では、肝細胞膜に存在する $\alpha_1$ 受容体刺激を介して、肝細胞内イノシトール3リン酸の代謝回転を促進させて細胞質Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させることが報告されている<sup>25)</sup>。ハロタン自体もこの $\alpha_1$ 受容体刺激によって、G-蛋白の活性化を介してCa<sup>2+</sup>ホメオスターシスを障害する可能性が指摘されている<sup>26)</sup>。今回の研究でのハロタン麻酔による肝障害の原因としては、肝循環の著明な抑制による肝の低酸素症に加えて、フェニレフリンとハロタン自体の $\alpha_1$ 刺激作用が重なって細胞内Ca<sup>2+</sup>ホメオスターシスが急速かつ急激に破綻した可能性が考えられる。エンフルラン、イソフルランにも、同様の可能性が指摘されているものの、その程度ははるかに軽度であるといわれており<sup>26)</sup>、今回の研究で肝循環、肝酸素代謝の抑制と血清逸脱酵素の上昇が軽度であった結果と一致する。エンフルラン、イソフルランによるLDH、GOT、GPTの上

昇は前回の研究におけるチアミラール麻酔時と同程度であり, エンフルラン, イソフルランは肝虚血,  $\alpha_1$ 作動薬投与による肝障害をとくに増悪することはないものと思われる。また, 肝の低酸素症時のハロタンによる肝障害には, ハロタンの嫌氣的代謝過程で産生される  $\text{CH}_3\text{CHCl}$  などが膜脂質を過酸化し肝細胞機能を障害する機序も考えられるが<sup>27)</sup>, 今回の研究の様に不完全な肝酸素供給の継続時には, 嫌氣的代謝過程に関わる諸因子が, 肝の低灌流状態の増強につれて相乗的に作用を強める可能性も充分考えられる。

## 結 論

脱血にフェニレフリンを投与して得た, 肝の低灌流状態下でのイソフルラン麻酔では, ハロタン麻酔に比べて肝循環, 肝酸素需給動態をよく維持し, 血清逸脱酵素の上昇も軽度であり, 重篤な肝障害を生ずる危険性が少ないことが明らかとされた。従って, 臨床においても術中の出血に際しては,  $\alpha_1$ 受容体刺激作用の強い昇圧薬も, イソフルラン麻酔下では状況によっては選択しえるものと思われる。

本稿を終えるにあたり, 懇意なるご指導, ご校閲を賜った恩師, 佐藤勲教授に深甚なる謝意を表すとともに, 研究実施に際しご指導下さった埼玉医科大学麻酔学教室の堀孝郎教授, 松本延幸助教授に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) 松本延幸, 宮崎孝, 水上智ほか: ハロセン麻酔の虚血肝に及ぼす影響. 麻酔 34 : 319~324, 1985
- 2) 松本延幸: 肝循環と麻酔. 臨床麻酔 17 : 1033~1041, 1993
- 3) Hughes RL, Mathie RT, Campbell D et al : Effect of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound. Br J Anaesth 51 : 289~296, 1979
- 4) Krieger H, Storaasli JP, Friedell HL et al : A comparative study of blood volume in dogs. Proc Soc Exp Biol 68 : 511~520, 1948
- 5) Andreen M, Irestedt L, Zetterstrom B : The different responses of the hepatic arterial bed to hypovolaemia and to halothane anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 21 : 457~469, 1977
- 6) Lutt WW : Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow : hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 249 : G549~G556, 1985
- 7) Ezzat WR, Lutt WW : Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. Am J Physiol 252 : H836~845, 1987
- 8) Greenway CV, Stark RD : Hepatic vascular bed. Physiol Rev 51 : 23~65, 1971
- 9) Richardson PDI, Withrington PG : Liver blood flow. II Effects of drugs and hormones on liver blood flow. Gastroenterology 81 : 356~375, 1981
- 10) 松本美知子, 松本延幸, 宮崎孝ほか: ドパミン, ドブタミン, フェニレフリンのハロセンおよび非ハロセン麻酔時の肝循環, 肝代謝に及ぼす影響. 麻酔 38 : 837~845, 1984
- 11) Gelman S, Fowler KC, Smith LR : Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. Anesthesiology 61 : 726~730, 1984
- 12) Seyde WC, Longnecker DE : Anesthetic influences on regional hemodynamics in normal and hemorrhaged rats. Anesthesiology 61 : 686~698, 1984
- 13) Merin RG, Bernard JM, Doursout MF et al : Comparison of the cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 74 : 568~574, 1991
- 14) Frink EJ, Morgan SE, 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
- 15) Bernard JM, Doursout MF, Wounters P et al : Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 77 : 541~545, 1992
- 16) Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H et al : Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. Anesth Analg 74 : 79~88, 1992
- 17) Vollmar B, Conzen PF, Kerner T et al : Blood flow and tissue oxygen pressure of liver and pancreas in rats : effects of volatile anesthetics and of hemorrhage. Anesth Analg 75 : 421~430, 1992
- 18) 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 : 1212~1217, 1984
- 19) 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
- 20) 水上智, 宮崎孝, 松本延幸ほか: 低酸素下イソフルレン麻酔の肝循環, 肝代謝に及ぼす影響. 麻酔と蘇生 21(別冊) : 29~32, 1985
- 21) 横田祥, Frink EJ, Brown BR : 肝血流量自動調節機構に及ぼすハロタンの影響—エンフルレン, イソフルレンとの比較—. 循環制御 (Suppl) 11 : S24, 1990
- 22) Matsumoto N, Mizumoto Y, Hori K et al : Hepatic oxygen delivery-consumption relationship during anesthesia and hypoxia in dogs. J Anesth 9 : 205~206, 1995
- 23) Snowdoun KW, Fruedewick CC, Borle AB : The effects of anoxia on cytosolic free calcium, calcium fluxes and cellular ATP levels in cultured kidney cells. J Biol Chem 260 : 11619~11626, 1985
- 24) 松本延幸, 源田正, 長坂浩ほか: 麻酔と肝虚血. 循環制御 13 : 231~237, 1992
- 25) Miura H, Gardemann A, Rosa J et al : Inhibition by noradrenaline and adrenaline of the increase in glucose

- and lactate output and decrease in flow after sympathetic nerve stimulation in perfused rat liver: Possible involvement of protein kinase C. *Hepatology* 15: 477~484, 1992
- 26) Iazzo PA, Seewald MJ, Powis G et al: The effects of volatile anesthetics on  $Ca^{++}$  mobilization in rat hepatocytes. *Anesthesiology* 72: 504~509, 1990
- 27) Schieble TM, Costa AK, Heffel DF et al: Comparative toxicity of halothane, isoflurane, hypoxia and phenobarbital induction in monolayer culture of rat hepatocytes. *Anesthesiology* 68: 485~494, 1988

## Effects of Halothane, Enflurane or Isoflurane Anesthesia on Hepatic Circulation and Oxygen Metabolism of the Hypo-perfused Liver

Satoshi Mizukami

Department of Anesthesiology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine  
Saitama, Japan

Effects of halothane, enflurane or isoflurane anesthesia on the hypo-perfused liver, which was produced by bleeding and administration of phenylephrine, were studied in 26 mongrel dogs. Hepatic arterial and portal venous blood flows were measured by electromagnetic flowmetry. Hepatic oxygen metabolism was calculated from blood flows and oxygen contents of the hepatic artery, portal vein and hepatic vein. Cardiac output, portal venous blood flow, total hepatic blood flow and hepatic oxygen delivery were better maintained with isoflur-

ane anesthesia, than halothane anesthesia. Also, isoflurane anesthesia seemed to maintain hepatic oxygen consumption, rather than halothane anesthesia. Serum LDH, GOT, and GPT were elevated remarkably higher with halothane anesthesia than enflurane or isoflurane anesthesia.

These results suggest that halothane suppresses hepatic circulation and hepatic oxygen metabolism, and leads to serious hepatic dysfunction but enflurane or isoflurane does not, under hypo-perfused condition of the liver.

**Key Words :** Isoflurane, Enflurane, Halothane, Hypo-perfused liver

(Circ Cont 17: 65~72, 1996)