

Title	血管収縮剤による肝動脈血流の二相性変化-雑犬による実験的研究-
Author(s)	本橋, 修; 西元寺, 克禮; 草野, 正一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(6), p. 755-761
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18417
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

血管収縮剤による肝動脈血流の二相性変化

—雑犬による実験的研究—

北里大学医学部内科学教室

本橋 修 西元寺 克 禮

北里大学医学部放射線医学教室

草野 正 一

（平成3年9月4日受付）

（平成3年11月6日最終原稿受付）

The Biphasic Response of the Hepatic Arterial Blood Flow Caused by Vasoactive Substances —The Experimental Study in Dogs—

Osamu Motohashi and Katsunori Saigenji

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

Shoichi Kusano

Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine

Research Code No. : 514.4

Key Words : Angiotensin II, Prostaglandin F_{2α}, Vasopressin,
Pharmacangiography

In ten male mongrel dogs, blood flow was measured in the common hepatic artery (CHA), portal vein (PV) and liver tissue before and after the injection of vasoactive substances: angiotensin II (1.0 μg/kg), prostaglandin F_{2α} (1.0 μg/kg) and vasopressin (0.1 Unit/kg), under observation of the systemic circulation.

Each injection caused a biphasic response in CHA blood flow, an initial decrease followed by a marked increase, while PV blood flow decreased. Liver tissue blood flow was reduced just after injection, but soon returned to a normal level. The duration of action was the shortest with prostaglandin F_{2α} and the longest with vasopressin.

In using vasoactive substances in pharmaco-angiography, it is important to consider the biphasic response in CHA blood flow as well as the duration of action of these substances.

はじめに

近年、血管造影の診断能向上の手段として血管作動物質を使用した薬理学的血管造影が行われその有効性が報告されてきた¹⁾。しかし、肝腫瘍の描出に関しては必ずしも良好な成績を上げているわけではない。この原因としては、肝臓は肝動脈と門脈の二重血管支配をうける複雑な血行動態を有する臓器であるにもかかわらず、腫瘍血流に変化

を起こす原因として肝動脈の二相性変化に言及することなく、主として薬剤に対する腫瘍血管特異性のみが強調されてきたことが考えられる。この問題を解明するためには、薬剤動注時に起こる肝臓の二血管血流と肝組織血流の変化を実験的に研究することが不可欠で、この結果はまた現在の薬理血管撮影による診断と治療に伴う効果的な造影剤の注入点を定める上で、またこれらの薬剤が病

変としての肝腫瘍の血流をどのように変化させるかを考える上でも有用な情報を与えるものと思われる。

対象および方法

雑犬雄10匹17回、体重10~15kg(平均12kg)を使用した。術前24時間から絶食とし水は自由に与えた。チオペンタールナトリウム(25mg/kg)を静注して麻酔導入を行った。気管内挿管し、酸素と笑気1:1の混合気を使用してハーバード・レスピレーションポンプによって呼吸管理をし、麻酔維持はフローセン1%を用いた。右大腿動脈より5フレンチのフックシェイプドカテーテルを腹腔動脈本幹まで進め薬剤注入に備えた。全身の循環動態を測定するために、左大腿動脈のカテーテルによって血圧を、右大腿静脈より挿入したスワン・ガンツカテーテルで肺動脈圧を連続測定した。腹部を正中切開して、Ultrasonic blood flow meter T201(Transonic Systems Inc.)のプローブ(径6mm および径3mm)を門脈本幹と総肝動脈に装着し、Electrolytic flow meter RBF-2(Biomedical Science Co. Ltd.)の針センサーを肝組織に刺入(深さ5mm)した(Fig. 1)。上記処置施行後、約30分の安定期間の後、薬剤投与前値(総肝動脈および門脈血流量、肝組織血流量、平均血圧、肺動脈圧、心拍数、心電図等)を測定した。

薬剤の投与は、使用薬剤別に以下の3群で行った。

1. Angiotensin II (ATII) (1.0 μ g/kg body weight) 腹腔動脈内注入群 (n=6)
2. Prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α}) (1.0 μ g/kg body weight) 腹腔動脈内注入群 (n=6)
3. Vasopressin (VAS) (0.1U/kg body weight) 腹腔動脈内注入群 (n=5)

薬剤はすべて5秒以内にone shotで注入し、肝組織血流量は注入直後に測定し、総肝動脈および門脈の血流量は各々のpeakを示す値とその時間を測定した。さらに、肝組織血流を除いたパラメーターはポリグラフにて連続記録した。薬剤投注による両血管の血流増減とその作用時間は、前記のポリグラフより計測した。

成績はmean \pm SDで出し、薬剤投与後の測定値

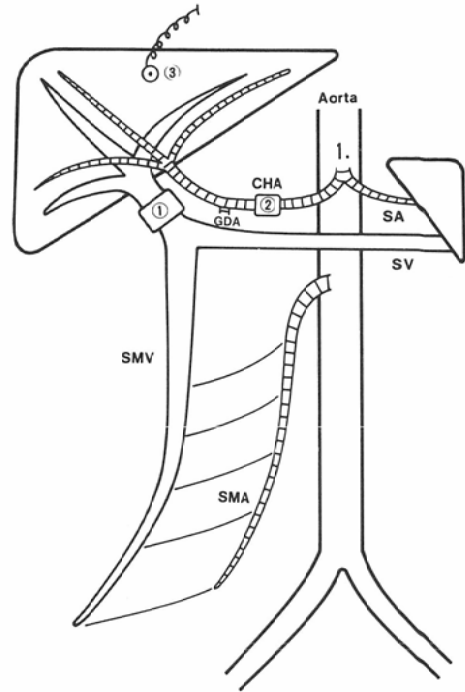


Fig. 1 Schematic presentation for the study
1: Celiac axis. ①: probe of portal vein. ②: probe of common hepatic artery. ③: liver tissue blood flow sensor. SMA: superior mesenteric artery, CHA: common hepatic artery, SA: splenic artery, GDA: gastroduodenal artery, SMV: superior mesenteric vein, SV: splenic vein

は、薬剤投与前値と比較した対応のあるWilcoxon検定($p < 0.01$ or $p < 0.05$)で有意差検定を行った。

PGF_{2 α} (Prostarmon F, ONO), VAS(Pitresin, SANKYO), ATII(Hypertensin, CIBA・GEIGY)を使用した。

結果

1. Table 1は、腹腔動脈内ATII注入による肝組織血流(LTBF)と総肝動脈血流(CHA)、門脈血流(PV)の変化および模式図とそのpeak timeを示す。

また、Fig. 2は同薬剤注入によるCHA, PVおよび全身の循環動態を示すポリグラフの連続記録である。

腹腔動脈内へのATII注入は、平均血圧を150~160mmHgと著明に増加させ、CHAを減少

Table 1 Celiac axis injection of Angiotensin II (1.0 μ g/kg)

* & **: Significant difference from value before injection. (paired Wilcoxon test. p<0.05 & p<0.01)

(n = 6)	1 Before injection of Angiotensin II (1 μ g/kg)	2 First change after injection	3 Second change after injection	4 Return to the base line
Common hepatic artery blood flow	(ml/min/kg) 6.58 \pm 2.39	(ml/min/kg) 1.08 \pm 0.83'	(ml/min/kg) 8.73 \pm 8.81	(ml/min/kg) 6.15 \pm 3.15
Time (minute)		0.24 \pm 0.05	1.20 \pm 0.93	8.68 \pm 3.11
Portal venous blood flow	(ml/min/kg) 21.34 \pm 10.06	(ml/min/kg) 3.57 \pm 2.22''	(ml/min/kg)	(ml/min/kg) 20.75 \pm 10.85
Time (minute)		0.53 \pm 0.19		8.30 \pm 2.57
Liver tissue blood flow	(ml/min/100g) 180.3 \pm 33.6	(ml/min/100g) 117.1 \pm 29.3''		(ml/min/100g) 155.9 \pm 37.0

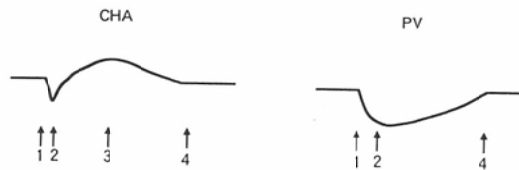
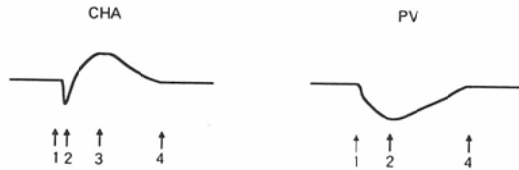


Table 2 Celiac axis injection of Prostaglandin F2 α (1.0 μ g/kg)

* & **: Significant difference from value before injection. (paired Wilcoxon test. p<0.05 & p<0.01)

(n = 6)	1 Before injection of PGF2 α (1 μ g/kg)	2 First change after injection	3 Second change after injection	4 Return to the base line
Common hepatic artery blood flow	(ml/min/kg) 5.53 \pm 2.79	(ml/min/kg) 3.41 \pm 2.52*	(ml/min/kg) 10.26 \pm 4.44*	(ml/min/kg) 5.75 \pm 2.73
Time (minute)		0.16 \pm 0.06	0.58 \pm 0.12	7.38 \pm 4.22
Portal venous blood flow	(ml/min/kg) 22.15 \pm 8.00	(ml/min/kg) 16.87 \pm 6.78*	(ml/min/kg)	(ml/min/kg) 21.51 \pm 7.71
Time (minute)		1.05 \pm 0.75		5.77 \pm 1.56
Liver tissue blood flow	(ml/min/100g) 150.8 \pm 50.4	(ml/min/100g) 119.4 \pm 32.3*		(ml/min/100g) 158.2 \pm 52.3



させた後に増加させた。この CHA の増加は注入前値より増加するものも減少するものもあり有意差は見られなかったが、全例とも Fig. 2 のポリグラフが示すような注入直後の急激な血流減少に引き続く peak をもった増加を示した。PV は一相性に減少した。注入直後の時点における LTBF

は、有意に減少した。

2. Table 2 は、腹腔動脈内 PGF2 α 注入による CHA, PV および LTBF の変化を示し、Fig. 3 は、同薬剤注入による CHA, PV および全身の循環動態を示すポリグラフの連続記録である。CHA を注入早期の減少後に増加させるという二相性の

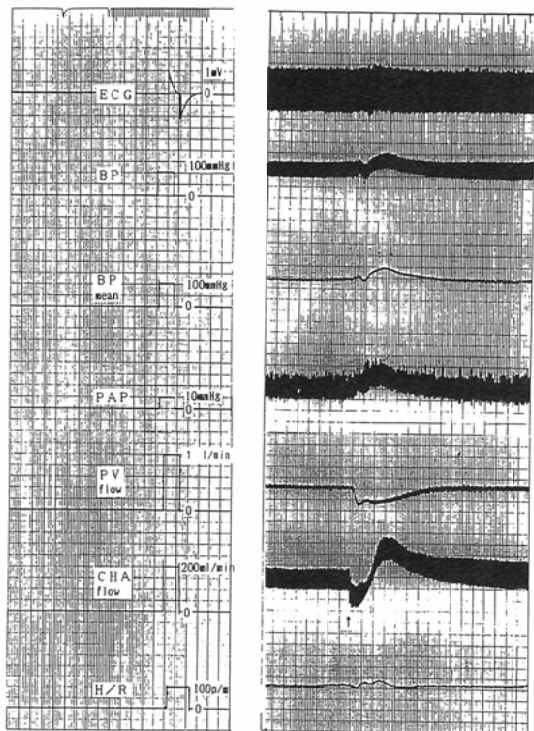


Fig. 2 Celiac axis injection of Angiotensin II ($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$)

↑: Injection point, paper speed: 10mm/minute, ECG: electrocardiograph, BP: blood pressure, PAP: pulmonary artery pressure, PV: portal vein, CHA: common hepatic artery, H/R: heart rate

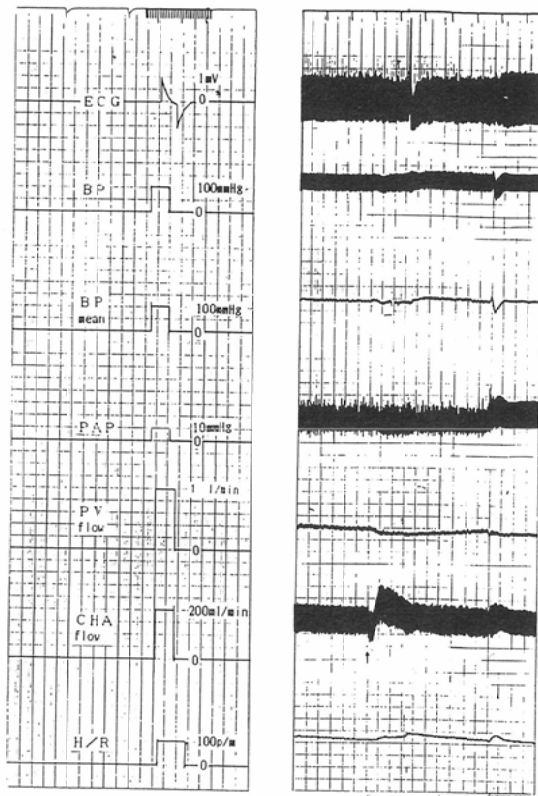


Fig. 3 Celiac axis injection of Prostaglandin $F2\alpha$ ($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$)

↑: Injection point, paper speed: 10mm/minute, ECG, BP, PAP, PV, CHA: same as Fig. 2.

変化をさせる。PVは一相性に減少した。注入直後の時点におけるLTBFは、有意な減少を示した。平均血圧等に有意な変化は見られなかった。

3. Table 3は、腹腔動脈内VAS注入によるCHA, PVおよびLTBFの変化を示し、Fig. 4は、同薬剤注入によるCHA, PVおよび全身の循環動態を示すポリグラフの連続記録である。

CHAを注入早期の減少後に増加させるという二相性の変化をさせた。PVは一相性に減少した。注入直後の時点におけるLTBFは、有意な減少を示した。また、平均血圧は軽度増加を示した。

Table 4は、各薬剤を腹腔動脈本幹よりone shot注入した際のCHAおよびPVの反応(増加または減少)とその反応時間を示す。

各血管収縮剤によるCHA早期減少および引き続き増加の反応時間は、 $PGF2\alpha < ATII < VAS$ の順であり、PVの一相性減少の反応時間も $PGF2\alpha < ATII < VAS$ の順であった。

考 察

血管収縮剤の腹腔動脈内注入は、総肝動脈血流を減少させた後に増加させるという二相性の変化を示した。この機序を理解するためには、まず第一に機械的な血管閉塞実験として、Kock²⁾やMarthie^{3,4)}Rappaport⁵⁾による直接門脈血流減少実験や、上腸間膜動脈をバルーンで閉塞して間接的に門脈血流量を減少させた実験⁶⁾で明らかにされてきた、(1)総肝動脈の血流量減少は、門脈血流量に有意な変化を与えず、逆に、(2)門脈血流

Table 3 Celiac axis injection of Vasopressin (0.1Unit/kg)

* & **: Significant difference from value before injection. (paired Wilcoxon test. p<0.05 & p<0.01)

(n = 5)	1 Before injection of Vasopressin (0.1 U/kg)	2 First change after injection	3 Second change after injection	4 Return to the base line
Common hepatic artery blood flow	(ml/min/kg) 4.47±2.69	(ml/min/kg) 1.03±1.02**	(ml/min/kg) 8.9 ±5.10**	(ml/min/kg) 5.57±3.26
Time (minute)		0.27±0.12	9.10±2.61	23.20±5.54
Portal venous blood flow	(ml/min/kg) 20.05±3.51	(ml/min/kg) 4.34±1.84*	(ml/min/kg)	(ml/min/kg) 17.66±5.07
Time (minute)		0.54±0.11		22.60±3.65
Liver tissue blood flow	(ml/min/100g) 122.8±24.9	(ml/min/100g) 71.4±42.4**		(ml/min/100g) 124.2±37.8

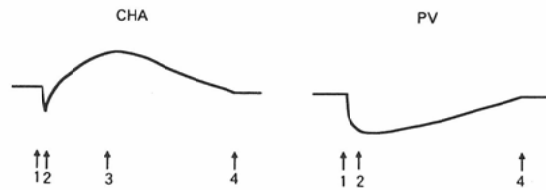


Table 4 The blood flow responses and the durations of drug action to celiac axial injections of vasoactive agents.

Celiac axis Injection	Duration of drug action		
	Angiotensin II n=6	Prostaglandin F2α n=6	Vasopressin n=5
Common hepatic artery blood flow	decrease 0.85±0.43 (min)	decrease 0.35±0.08 (min)	decrease 4.34±2.64 (min)
	increase 7.83 ± 3.13 (min)	increase 7.03 ± 4.23 (min)	increase 18.86 ± 6.42 (min)
Portal venous blood flow	decrease 8.30±2.57 (min)	decrease 5.77±1.56 (min)	decrease 22.6±3.65 (min)

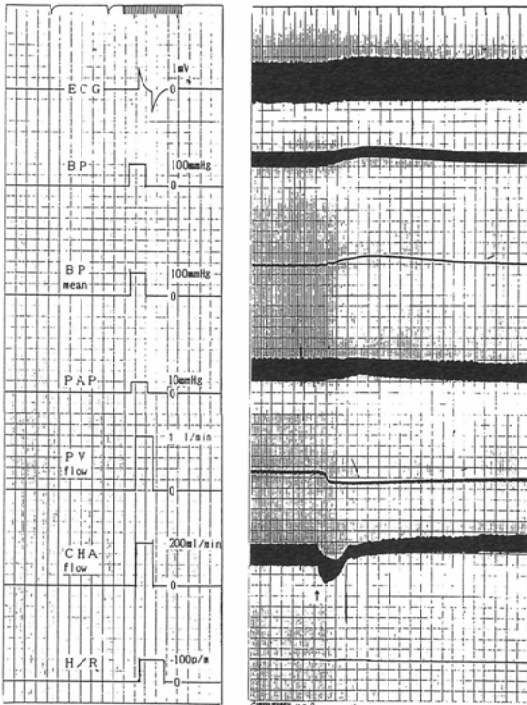


Fig. 4 Celiac axis injection of Vasopressin (0.1 Unit/kg)

↑ : Injection point, paper speed: 10mm/minute, ECG, BP, PAP, PV, CHA : same as Fig. 2.

量の減少は肝動脈の血流量増加を引き起こすという事実が重要である。第二には、Kerr⁷⁾によるVASの持続注入や、PGF_{2α}, ATIIの持続注入による我々の報告⁸⁾によって明らかにされてきた、血管収縮剤の腹腔動脈内への持続注入による門脈血流量の一相性減少と肝動脈の二相性的変化を考へ合わせることが必要と思われる。

このうち肝動脈血流量の早期減少は、血管収縮剤の注入血管に対する直接作用と考えられ、その反応時間と血流減少の程度は血管収縮剤の強さにより異なる。一方、門脈血流量は一相性に減少す

るが、これは薬剤の全身作用による上腸間膜動脈の収縮により引き起こされる門脈血流の減少によると考えられ、この反応時間の長さも血管収縮剤の強さに比例している。

二相性を示す総肝動脈の減少後の血流量増加に関しては、門脈血流量の減少により引き起こされる変化と考えられ、その機序として、(1) 門脈血流量の減少が肝内毛細管の筋緊張力を減少させ、これによって肝動脈血流量の増加を引き起こすと考えられる²⁾⁻⁶⁾。(2) Lautt らの報告⁹⁾¹⁰⁾に見られる門脈血流量の減少により放出され、肝動脈終末に作用するアデノシン等の内因性物質による肝動脈血流量の増加もまた原因として考えられる。この肝動脈血流量増加の反応時間は血管収縮剤の強さに比例している。

肝腫瘍に対する薬理血管撮影の診断能向上のためには、腫瘍部と非腫瘍部の血流変化と両者の相互作用によって以下の問題を考慮する必要がある。まず腫瘍部の血流に関して、(1) 腫瘍血管の血流量が増加したために腫瘍描出能が増した、(2) 腫瘍血流の流速遅延による造影剤の腫瘍内停滞のため描出能が増した、腫瘍周囲正常肝の血流に関して、(3) 腫瘍周囲の正常肝血流量が減少したために腫瘍部の描出が強調された、逆に、(4) 正常肝血流量が増加して腫瘍周囲からの造影剤の wash out が速いために造影能が増したかである。この問題に言及するには、腫瘍部の血流はともかく、まず基本的に本実験で示すような正常肝の脈管や組織血流（腫瘍周囲組織も門脈を有する組織であるため）の反応および反応時間を調べ、これを考慮することが必要であると思われる。つまり本実験で示されるように、腫瘍周囲組織に関して(3)の状態は薬剤注入早期のみに見られ、引き続く肝動脈血流量の増加は(4)の状態を引き起こすことも考えられる。このことから、どの薬剤によるどの血流相での造影かによって、さらには腫瘍血管特異性および腫瘍周囲組織血流変化との相互関係によって腫瘍描出能は多彩な変化を起こすと考えられる。

one shot 動注による臨床における薬理血管撮影の報告は数多く見られ、PGF₂αについて Yu-

asa et al.¹¹⁾は大腸疾患に対して使用して腫瘍血管の収縮を報告しており、又 Legge¹²⁾は肝腫瘍患者に使用して造影能の向上を記載している。また ATII に関しては Kaplan¹³⁾や Ekeland¹⁴⁾が、腫瘍描出能向上を報告し、これを正常血管は収縮するが腫瘍血管は収縮しないため血流量が増加するという腫瘍血管特異性によるものと結論づけている。さらに VAS に関して、Boijssen ら¹⁵⁾は ATII 使用と同様、正常肝血管と腫瘍血管の薬剤反応性の違いによる描出能向上を原因として上げており、また肝動脈血管の拡張を VAS 注入中の造影で認めたとする Conn¹⁶⁾の報告は、VAS の肝動脈血流の二相性変化のうち増加相での造影を記載したものである。つまり今までの各報告の問題点は、血管作動物質に対する腫瘍血管の特異性のみを腫瘍描出の良しあしの主要因とし、肝動脈血流の二相性変化を全く考慮していないことにある。つまり、血管作動物質による薬理血管撮影を行う場合には、予め注入点を設定し、各薬剤の最大効果時間および反応時間、さらに特異な変化を示す肝動脈血流の特徴を考慮した上で、血管造影の画像所見に考察を加える必要があると思われる。

本実験は雑犬を使用したものであり、ヒトで同じ反応が認められるかどうかは断言できない。このことを踏まえて本実験同様の反応がヒトでも起こると仮定した場合、現在臨床で行われている薬剤の投与後20秒前後の造影は、総肝動脈血流が減少から増加への変化の途中、それも総肝動脈の血流量としては注入前よりも減少している点で行われていることになる。さらに PGF₂α では21~35秒、ATII では51~72秒、VAS では4分20秒~9分までの間は総肝動脈血流のさらなる増加を示す phase となり、この phase での造影の方が診断能に優れているか、または現行の造影のように今だ血管収縮作用が残っていると思われる血流の減少から増加への初期の phase の方がコントラスト良く描出するのは、腫瘍毎の vascularity の違いという問題もあり、臨床症例ごとに調べる必要があると思われる。なお、ヒトにおいて本実験と同様の反応が起こるか否かを試すには、一つの方法として超音波ドップラーによる門脈血流

量の変化（反応時間，血流減少のピーク時間等）を測定すること等が考えられる。

ま と め

血管収縮剤（PGF 2α ，ATII，VAS）を腹腔動脈に注入した際の肝血行動態を全身の循環動態測定下に測定し，以下の結論を得た。

血管収縮剤（PGF 2α ，ATII，VAS）の腹腔動脈本幹への動注は，総肝動脈血流を早期減少後に増加させるという二相性変化をさせ，これに対応する門脈血流を一相性に減少させる。pharmacangiography に使用する際には，この総肝動脈血流の二相性変化とその反応時間を考慮する必要があると思われる。

実験においては，北里大学実験動物学教室の中山茂信氏の全面的協力により行われた。ここに深謝致します。

ATII(Hypertensin)はCIBA-GEIGYの御好意によって提供をうけた。

文 献

- 1) Redman R: Gastrointestinal Angiography, 269—283, 1972, WB Saunders Company, Philadelphia
- 2) Kock NG, Hahnloser P, Ruding B, et al: Interaction between portal venous and hepatic arterial blood flow: An experimental study in the dog. *Surgery* 72: 414—419, 1972
- 3) Mathie RT, Lam PHM, Harper AM, et al: The hepatic arterial blood flow response to portal vein occlusion in the dog. The effect of hepatic denervation. *Pflügers Arch* 386: 77—83, 1980
- 4) Marthie RT, Bllumgart LH: The hepatic haemodynamic response to acute portal venous blood flow reductions in the dog. *Pflügers Arch* 399: 223—227, 1983
- 5) Rappaport AM: Liver and Biliary Tract Physiology I. International Review of Physiology, vol 21, edited by Javitt NB, University Park Press, Baltimore, 1980
- 6) 本橋 修, 草野正一, 中山茂信, 他: 肝血行動態の相互作用: 上腸間膜動脈及び総肝動脈閉塞による実験的研究, 脈管学, 28: 1187—1192, 1988
- 7) Kerr JC, Hobson RW, Seelig RF, et al: Vasopressin: Route of administration and effects on canine hepatic and superior mesenteric arterial blood flows. *Ann Surg* 187: 137—142, 1978
- 8) 本橋 修, 草野正一, 中山茂信: 血管作動物質動脈内持続注入による肝血行動態の反応—第1報, 雑犬による血流測定一, 日消誌, 86: 773—780, 1989
- 9) Lauth WW, Legare DJ, D'Almeida MS: Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am j Physiol* 248; H331—H338, 1984
- 10) Lauth WW, Legare DJ: The use of 8-phenyltheophylline as a competitive antagonist of adenosine and an inhibitor of the intrinsic regulatory mechanism of the hepatic artery. *Can J Physiol Pharmacol* 63: 717—722, 1985
- 11) Yuasa Y, Kohda E, Ido K, et al: Vasoconstrictive effects of prostaglandin F 2α angiography on colonic lesions. *Radiology* 151: 305—309, 1984
- 12) Legge D: The use of prostaglandin F 2α in selective hepatic angiography. *Radiology* 124: 331—335, 1977
- 13) Kaplan JH, Bookstein JJ: Abdominal visceral pharmacangiography with angiotensin. *Radiology* 103: 79—83, 1972
- 14) Ekelund L, Lunderquist A; Pharmacangiography with angiotensin. *Radiology* 110: 533—540, 1974
- 15) Boijesen E, Göthlin J: Abdominal angiography after intra-arterial injection of vasopressin. *Acta Radiol Diagnosis* 21: 523—533, 1980
- 16) Conn HO, Ramsby GR, Storer EH: Hepatic arterial escape from vasopressin-induced vasoconstriction: An angiographic investigation. *AJR* 119: 102—108, 1973