

ノルエピネフリンの肝血管収縮反応

芝本利重

信州大学医学部第二生理学教室

A Review of hepatic vascular response to norepinephrine

Toshishige SHIBAMOTO

Department of Physiology, Division 2, Shinshu University School of Medicine

Key words: Sinusoidal Pressure, Hepatic Circulation, Isolated Perfused Liver, Triple Vascular Occlusion Pressure

類洞玉、肝循環、摘出灌流肝、トリプルオクルージョンプレッシャー

はじめに

生体が緊急状態に曝されたとき、生命の維持に必要なのは脳と心臓であり、脳血流と冠血流の確保は必須である。低酸素症、出血性ショック、激しい運動に際して脳血流と冠血流は優先的に確保される。このとき、消化管、肝臓、腎臓などの内蔵領域への血流は減少し犠牲になり、そこに供給されていた血液が脳と冠血管に動員される。そのようなストレス状態でシフトする貯蔵血液の多くは肝臓から由来する(1)。肝臓重量は体重の 2.5%にしか過ぎないが、肝臓への血流量は心拍出量の約 25%であり、肝組織 1g 当たりおよそ 1ml の血液供給がある。さらに、肝臓のおよそ 35%は血液であり(1,2,3)、その約 60%は毛細血管である肝類洞に存在する(3-5)。実際に交感神経系が興奮したと同じ状態である肝臓を支配する交感神経の電気刺激時(6)あるいは交感神経終末から分泌されるノルエピネフリンの門脈内投与時に肝臓内血液が血管収縮により減少することが動物実験で認められている(2,7,8-14)。しかしながら、その肝血管収縮部位は不明であった。近年、種々の肝微小血管測定法が確立され、ノルエピネフリンの血管収縮部位が、主として前類洞血管であることが判明してきた。そこで本稿ではノルエピネフリンの肝血管収縮反応、特に肝血管収縮部位と肝血液量に対する作用を解説する。はじめに肝血管の理解のためにその解剖について、そして肝血管収縮部位の理解のために肝微小血管測定法について概説する。

II 肝血管の解剖

肝臓の血管について最近の Ekataksin and Kaneda の総説(15)をもとに紹介する。

門脈は肝内で各葉に分枝したあと肝動脈と胆管とともに結合組織内を走行するが、それらには縦走筋はなくブタでは 2-3 層の平滑筋が斜め輪状、あるいは螺旋状に血管壁を取りまく。ラットでは 1-2 個の平滑筋細胞がある(16)。門脈の細静脈 portal venule は血管径が 400 μm 以上の導管区間と 400 μm 以下の実質区間に分けられる。実質区間は preterminal portal venules (PPV)と terminal portal venules (TPV)からなり、ともに進入静脈を分枝する。PPV にだけ中膜に平滑筋が近位部から遠位部(内径 80-40 μm)に存在し、収縮性があり、血管抵抗部位と考えられる。血管径 40 μm 以下の TPV や門脈系の終末である進入静脈は収縮しない。すべての門脈血は内径 7-25 μm の進入静脈を介して肝小葉に流入する。小葉ではひとつの進入静脈から通常 5-7 列の類洞が生ずる。

肝静脈系は類洞が合流して中心静脈となり、さらに小葉下静脈 sublobular vein に続き、肝静脈になる。中心静脈はその起始部から弾性線維が血管壁に存在し、その量は血管径が大きくなるに従って増加する。平滑筋細胞は中心静脈と小葉下静脈には見出すのが困難である。しかし、類洞が中心静脈へ移行する部分および中心静脈が小葉下静脈へ流入する部分においては内腔の狭窄がある。一方、血管径が 1000 μm 以上の小葉下静脈や肝静脈では同じ大きさの門脈に比べて血管平滑筋がより多く存在、その筋量は血管径が増加するにしたがって増大する。ヒトやブタでは内層のわずかの輪状筋とその外側の縦走筋からなり、特に後者は下大静脈へ移行する部分では顕著

になる。

肝動脈は肝内では胆管周囲血管叢、神経を含む間質ならびに門脈血管壁に枝を送り、それらは再び合流し hepatic artery-derived portal system (APS) を形成する。その後、APS は進入静脈を含む門脈系のさまざまな血管に合流する。また、一部の肝動脈は肝被膜に分枝したり、中心静脈、小葉下静脈、肝静脈などの肝静脈壁に枝を送り、肝実質をシャントし、動静脈吻合を形成している。

III 肝微小血管圧測定法と肝血管抵抗の分布

A. Servo-null system によるマイクロピペット法

Rothe のグループは麻酔下、人工呼吸下のウサギの肝臓表面に先端角度 30 度の外径 2.5-3.5 μm のマイクロピペットを穿刺し、1本の門脈細静脈から分枝する類洞、肝細静脈の内圧を Servo-null system を用いて測定した(17)。その結果、門脈圧 (Ppv) 7.7mmHg, 門脈細静脈圧 (P μ pv) 5.7mmHg, 類洞圧 (Psinu) 5.4mmHg, 肝細静脈圧 (P μ hv) 4.7 mmHg, 下大静脈圧 (Pavc) 3.9mmHg であり、類洞圧は門脈から下大静脈にいたる圧勾配のほぼ中間にある。門脈細静脈から類洞までの圧勾配と類洞から肝細静脈への圧勾配はともに 1mmHg 以下であり、非常に小さかった。さらに、比較的大きな 25-75 μm の肝細静脈を穿刺した結果、ウサギの肝細静脈より末梢の血管抵抗の比率は 0.35 前後であった(8)。

B. 血管閉塞法

本法は全身の体循環で測定される平均循環充満圧 mean circulatory filling pressure (Pmcf) の概念を肝循環系に応用したものであり、肝循環系を isolation した状態で肝臓の血流を停止させた際に平衡に達する肝血管圧により類洞圧を推定する方法である。Pmcf は心臓を急速に停止させたときに瞬時に体内血液の再分配が生じ、すべての血管圧が等しくなったときの圧であり、血管コンプライアンスが最も大きな部位の血管圧を反映する(18,19)。肝臓のほとんどの血液(50-80%)は類洞内にあること(3-5)を考慮すると類洞が肝臓の血管のコンプライアンスのほとんどを占めている。したがって、肝臓における mean filling pressure は類洞圧を反映することになる。我々は肝動脈を結紮し、門脈と下大静脈にカニューレーションし、門脈からヘパリン加自家血にて定圧灌流した成犬の摘出灌流肝臓を作成し、mean filling pressure を門脈と肝静脈側の

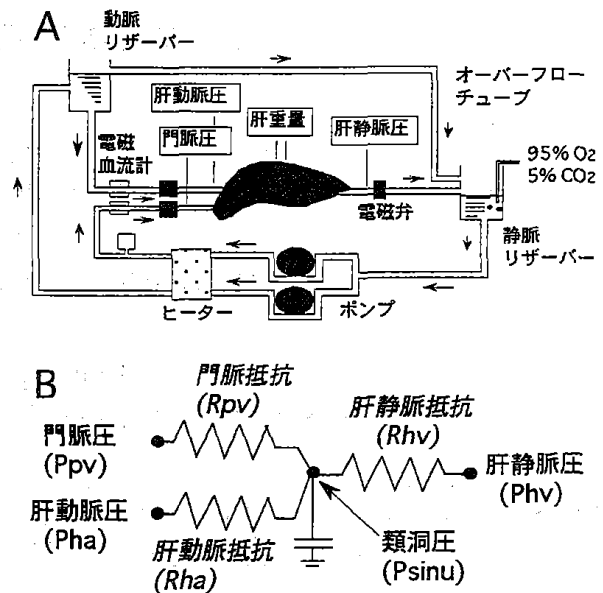


図 1A: 摘出肝の灌流模式図。門脈は定流量で、一方、肝動脈は血液リザーバーの高さを固定して一定圧で灌流する。静脈側リザーバーの灌流血液は 5%CO₂、95%O₂ のガスによりバブリングされている。triple vascular occlusion pressure 測定のために肝動脈、門脈、肝静脈の各ラインに電磁弁が装着されている。

図 1B: 肝血管抵抗の模式図。

カニューラを同時かつ瞬時にクランプしたときに門脈圧が低下し、肝静脈圧が上昇して同一値に平衡になる double occlusion pressure (Pdo) により測定した(20,21)。その Pdo は毛細管圧測定法としてすでに確立されている Isogravimetric 法(22)により測定した肝類洞圧に一致することを示した(20)。Pdo の結果からイヌの総肝血管抵抗に占める肝静脈側の血管抵抗の比率は 0.54 であった。

しかしながら、この標本では肝動脈が結紮されていたため、次に肝動脈も灌流したイヌの摘出灌流肝臓を作成した(10)。生体では門脈の血流は腹腔臓器の血流量により決定され、一方、肝動脈圧は体血圧で決定されている。本標本でも門脈は Ppv が 6-9mmHg になるように門脈血流量(Qpv) 190 ml/min/100g liver の定流量灌流を行い、肝動脈は肝動脈圧(Pha)が 70mmHg になるように定圧灌流を行った(図 1A)。肝動脈、門脈、肝静脈の回路に装着した電磁弁を瞬時にかつ同時に閉塞した時に各々の圧が平衡に達する圧を triple vascular occlusion pressure (Pto) と命名し、mean filling pressure を測定した。肝門部を圧測定基準点とすると、Ppv 7.4 mmHg, Phv 0.9 mmHg, Pha 70 mmHg のときに Pto は 5.0 mmHg であった。この Pto も Isogravimetric 法で測定した肝毛細管

圧と一致した(10)。各血管分節の血管抵抗は図 1B より算出し、門脈抵抗(R_{pv})、肝静脈抵抗(R_{hv})、肝動脈抵抗(R_{ha})はそれぞれ0.014、0.016、1.020 mmHg/ml/min/100g liver と R_{hv} の総肝血管抵抗に対する比率は 0.54 であり、門脈のみからの灌流時(20,21)と変わらない。すなわち、イヌの摘出灌流肝臓においては肝静脈抵抗である後類洞の血管抵抗は総肝血管抵抗の約半分を占める。

ラットについても門脈と肝動脈から灌流する肝臓で Pto を測定した(23)。ただし、肝動脈灌流は大動脈から腹腔動脈を介して肝臓以外への分枝を結紮して行った。また、灌流液には自家血を 5%アルブミン・クレブス液で稀釈してヘマトクリット 3.3%として行った。Ppv 6.5mmHg, Phv 0.4mmHg, Pha 75mmHg, Qpv 36.5 ml/min/10g liver, Qha 7.6 ml/min/10g liver のときに Pto は 2.5mmHg であった。各血管抵抗は R_{pv} 0.114, R_{hv} 0.046, R_{ha} 9.048 mmHg/ml/min/10g liver となり、 R_{hv} は総肝血管抵抗の 30%を占め、前類洞の血管抵抗が優位である(23)。

ウサギにおいてはアルブミン液だけで肝動脈を結紮し門脈から灌流する摘出灌流標本で検討した結果、Ppv 7.3 mmHg, Phv 1.2 mmHg, Qpv 195 ml/min/100g liver で Pdo は 3.7 mmHg であり、 R_{hv} は総肝血管抵抗の 41%を占めた(11,24)。このウサギの血管抵抗の分布については Rothe らの成績と一致する(8,17)。

最近、Kjekshus ら(12)は血管閉塞法を *in vivo* に応用し、麻酔下のブタに門脈と肝静脈に圧測定用のカテーテルを留置し、流入側の閉塞のために門脈と肝動脈に血管オクルーダーを装着した。肝静脈の閉塞は 60cc の空気注入により肝静脈の流出路が完全に閉塞できるバルーン付カテーテル(13)を下大静脈内に留置して行った。それらを同時に作動させ、肝臓の流出入血管を閉塞させたときの門脈圧と肝静脈圧の平衡圧を測定した。その結果、右心房を圧測定の基準点とすると Ppv 7.9 mmHg, Phv 6.1 mmHg で平衡圧は 7.2 mmHg であり、Ppv との圧較差、0.7mmHg より Phv との圧較差、1.1mmHg が大きく、ブタでは門脈から肝静脈までの圧勾配のうち 61%が後類洞が占めた。

C. カテーテル法

逆行性のカテーテルによる葉肝静脈圧 hepatic lobar vein pressure (Phlv)の測定はカテーテルの外径が血管内径の 60%をこえるとカテーテル自体の抵抗のために Phlv は過大評価になる欠点があった(25)。前述の Kjekshus ら(12)

は細いカテーテルの導入によりこの問題を解決した。麻酔下のブタにカテーテル先端側面に微小マノメーターを有する外径 0.7mm の細いカテーテルを内挿した外径 2.3mm のカテーテルを頸静脈から X 線透視下に肝静脈に wedge させた後引き抜き、細いカテーテルをその部位に留置した。その内径は留置部位の血管径のわずか 30% となり Phlv の測定に支障をきたさないことになる。このようにして測定された Phlv は同時に血管閉塞法により測定した Psinu と統計的に有意差を認めなかった。実際に basal level で Psinu 7.2 mmHg に対し Phlv 7.0 mmHg、Norepinephrine 投与時では Psinu と Phlv はともに 8.7 mmHg であった。この葉肝静脈カテーテル法は X 線透視下で容易に実行可能で開腹する必要もない。したがって、人にも応用可能である(12)。

IV Norepinephrine の血管収縮部位

Norepinephrine (NE)が肝血管収縮により肝内血液量を減少させることはよく知られ(2,7-14)、この作用は主として前類洞の血管収縮によることがわかってきた(8-12,26)。図 2 に図 1A の方法で灌流したイヌ摘出肝の門脈内と肝動脈内に NE 300 μ g (5 μ M)を投与した例を示す(10)。肝動脈内投与では肝動脈血流量は著明に減少し、肝動脈収縮が生じた。また、Ppv は 8mmHg 上昇するも前類洞圧を反映する Pto はわずか 2mmHg しか増加せず、Pto と Phv との圧較差の増加に対して Pto と Ppv との圧較差の増加は大きく、肝静脈より門脈が強く収縮している。肝重量は血管収縮とともに著明に低下し、肝内血液量が減少した。一方、門脈内投与でも Ppv ならびに Pto の変化は肝動脈内投与と同様であり、肝動脈血流も軽度低下し、肝重量も減少した。 R_{hv} の 2 倍の増加に対して、 R_{pv} は 3.5 倍に、また R_{ha} は肝動脈投与では 35 倍、門脈投与でも 3-5 倍に増加し、前類洞の血管抵抗の増加が優位である。肝重量の低下は肝重量 100g あたり 25g の低下を認めた(10)。

ブタでも NE による前類洞 優位の血管収縮が認められている(12)。Kjekshus らは前述の血管閉塞法により類洞圧を測定し、NE 0.5 μ g/kg/min を門脈内に投与すると R_{pv} の増加は R_{hv} の増加に比べておよそ 2 倍大きいことを報告している。また、肝臓容積を超音波法により計測し、20%の減少を認めている(12)。

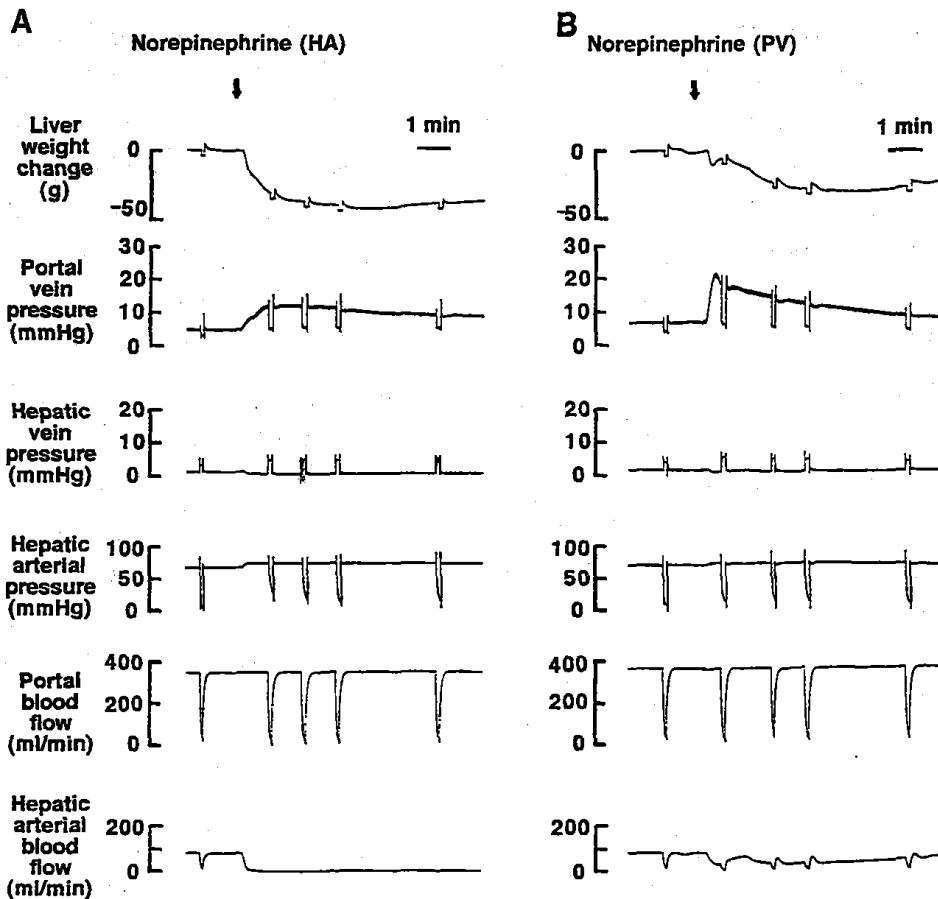


図2：イス摘出灌流肝に Norepinephrine 300 µg を肝動脈内 (HA) と門脈内 (PV) に投与したときの反応。Norepinephrine 投与後、門脈圧上昇に比べて triple occlusion pressure の増加が少なく、前類洞血管の収縮が優位であることが示唆される。肝重量が低下し、肝臓内血液量が減少している。(文献10 から引用)

NE に対するウサギ摘出肝臓の反応は選択的な門脈収縮と肝重量減少である(11)。定流量で灌流する摘出肝に NE 330 µg (10 µM) を投与したときの反応を図3に示す。Ppv は 5.3 mmHg から 14.7 mmHg に上昇するが、Pdo 3 mmHg と Phv 1 mmHg は変化せず、Ppv と Pdo の圧較差だけが増加し、選択的な門脈の収縮を認める。また、肝重量も血管収縮とともに速やかに低下している。図4には血管抵抗の成績を示すが Rpv は容量依存性に増加するが Rhv は変化しない。また肝重量は 10-13g/100g liver の低下を認める(11)。麻酔下ウサギへの NE の門脈内注入でも肝静脈側抵抗の増加はあるものの門脈と類洞の血管抵抗増加が大きく、やはり肝臓容積が減少する(8,9)。さらにラット(26,27)、モルモット(27)、マウス(未発表データ)でも NE に対する反応は前類洞優位の血管収縮と肝

容積あるいは肝重量の減少が認められる。

このような NE に対する肝容量血管に対する反応は、運動時や出血性ショック時などにみられる交感神経系の賦活により肝内血液が体循環系に放出させる機序を説明するものであり、生命維持に不可欠な生体防御反応は多くの種に共通したものであることを示唆している。

一般的に肝血液量の調節は肝臓への血流量の変化ならびに流出圧である肝静脈圧あるいは下大静脈圧の変化に依存した肝血管の distending pressure の変化に基づく受動的機序と血管平滑筋の活動性に基づく能動的な機序よりなる(9)。出血などの低血圧時には交感神経系の賦活により血液再分配が生じる。腎や皮膚とともに腹腔臓器の細動脈収縮が著明となり、門脈血流が低下する。その結果、類洞圧が低下し、受動的に類洞内血液量が減少し、

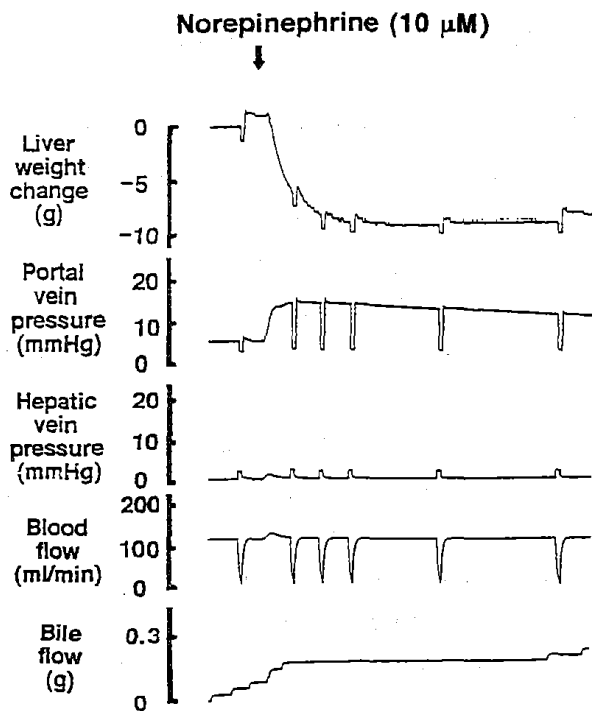


図 3 : ウサギ摘出灌流肝に Norepinephrine 330 μg を門脈内に投与したときの反応。Norepinephrine 投与後、門脈圧は上昇するが double occlusion pressure は増加せず、選択的な前類洞血管の収縮であることが示唆される。肝重量が低下し、肝臓内血液量が減少している。(文献 11 から引用)。

それは肝内血液量の減少となる。一方、交感神経賦活時にはそのような肝外の受動的な機序に加えて、肝臓支配の交感神経終末から放出される NE の上述した能動的な肝血管収縮機序により肝内血液が駆出され、体循環への肝貯蔵血液の動員を確かなものに行っていると考えられる。NE の前類洞の優位の血管収縮による肝内血液量の減少の詳細な機序について不明である。前類洞である門脈細静脈の収縮が強くと生じれば、その末梢の類洞血液量が減少し、結果として類洞圧の低下、類洞容積の低下と

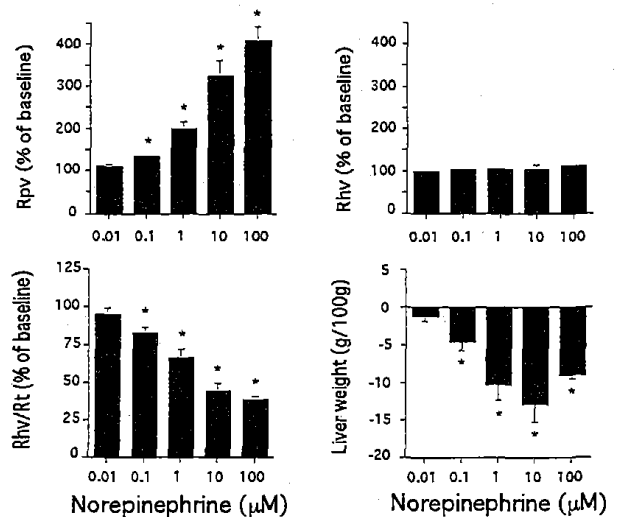


図 4 : Norepinephrine に対するウサギ摘出灌流肝の血管抵抗と肝重量の反応 (文献 11 から引用)。

なる。このような門脈細静脈の収縮が肝臓内で heterogeneous に生ずれば(28,29)全体としての門脈血流量は減少しなくとも肝重量の減少が説明できるものと考えられる。この前類洞の血管収縮による肝内血液減少の機序解明は今後の検討課題である。

V 終わりに

近年、肝類洞圧の測定がマイクロピペット法ならびに摘出灌流肝臓における血管閉塞法で可能となり、血管作動性物質の肝血管収縮部位が明らかになった。それらの方法によりノルエピネフリンに対する肝血管反応は動物の種差なく前類洞血管を収縮させて肝内血液を駆出させることが判明してきている。今後、この前類洞血管収縮による肝血管内血液量の減少の詳細な機序の解明が待たれる。

文献

- 1) Greenway CV, Lautt WW : Hepatic circulation. In : Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System. Motility and Circulation. sec. 6, vol. I, chap. 41, pp 1519-1564, AmPhysiol Soc, Bethesda, MD, 1989
- 2) Greenway CV, Seaman KI, Innes IR : Norepinephrine on venous compliance and unstressed volume in cat liver. Am J Physiol Heart Circ Physiol 248 : H468-H476, 1985
- 3) Conway JG, Popp JA, Thurman RG : Microcirculation in perportal and pericentral regions of lobule in perfused rat liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 249 : G449-G456, 1985
- 4) Miller DL, Zanolli CS, Gumucio JJ : Quantitative morphology of the sinusoids of the hepatic acinus. Quantimet

- analysis of rat liver. *Gastroenterology* 76: 965-969, 1979
- 5) Ohara N, Schaffner T, Reichen J : Structure-function relationship in secondary biliary cirrhosis in the rat. Stereologic and hemodynamic characterization of a model. *J Hepatol* 17: 155-162, 1993
 - 6) Lauth WW, Greenway CV : Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 7: 952-963, 1987
 - 7) Bennett TD, Rothe CF : Hepatic capacitance response to changes in flow and hepatic venous pressure in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 240: H118-H128, 1981
 - 8) Rothe CF, Maass-Moreno R : Hepatic venular resistance responses to norepinephrine, isoproterenol, adenosine, histamine, and ACh in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H777-H785, 1998
 - 9) Rothe CF, Maass-Moreno R : Active and passive liver microvascular responses from angiotensin, endothelin, norepinephrine, and vasopressin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H1147-H1156, 2000
 - 10) Shibamoto T, Wang HG, Tanaka S, Koyama S : Hepatic capillary pressure is estimated using triple vascular occlusion method in isolated canine liver. *Am J Physiol* 271: R1130-R1141, 1996
 - 11) Shibamoto T, Wang HG, Miyahara T, Tanaka S, Haniu H, Koyama S : Presinusoidal vessels predominantly contract in response to norepinephrine, histamine, and KCl in rabbit liver. *J Appl Physiol* 87: 1404-1412, 1999
 - 12) Kjekshus H, Risoe C, Scholz T, Smiseth OA : Methods for assessing hepatic distending pressure and changes in hepatic capacitance in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H1796-H1803, 2000
 - 13) Kjekshus H, Risoe C, Scholz T, Smiseth OA : Regulation of hepatic vascular volume-contributions from active and passive mechanisms during catecholamine and sodium nitroprusside infusion. *Circulation* 96: 4415-4423, 1997
 - 14) Greenway CV, Lauth WW : Effects of infusions of catecholamines, angiotensin, vasopressin and histamine on hepatic blood volume in anaesthetized cat. *Br J Pharmacol* 44: 177-184, 1972
 - 15) Ekataksin W, Kaneda K : Liver microvascular architecture: An insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Seminar in Liver Dis* 19: 359-382, 1991
 - 16) Kaneda K, Ekataksin W, Sogawa M, Matsumura A, Cho A, Kawada N : Endothelin-1-induced vasoconstriction causes a significant increase in portal pressure of rat liver: localized constrictive effect on the distal segment of preterminal portal venules as revealed by light and electron microscopy and serial reconstruction. *Hepatology* 27: 735-747, 1998
 - 17) Maass-Moreno R, Rothe CF : Distribution of pressure gradients along hepatic vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272: H2826-H2832, 1997
 - 18) Guyton AC, Lindsey AW, Kaufman BN : Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 180: 463-468, 1955
 - 19) Rothe CF : Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74: 499-509, 1993
 - 20) Yamaguchi Y, Shibamoto T, Hayashi T, Saeki Y, Tanaka S : Hepatic vascular response to anaphylaxis in isolated canine liver. *Am J Physiol* 267: R268-R274, 1994
 - 21) Urayama H, Shibamoto T, Wang HG, Koyama S : Thromboxane A2 analogue contracts predominantly the hepatic veins in isolated canine liver. *Prostaglandins* 52: 484-495, 1996
 - 22) Pappenheimer JR, Soto-Rivera A : Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol* 152: 471-491, 1948
 - 23) Ling YQ, Shibamoto T, Honda T, Kamikado C, Hironaka E, Hongo M, Koyama S : Increased sinusoidal pressure is associated with early liver weight gain in ischemia-reperfusion injury in isolated perfused rat liver. *J Surg Res* 88: 70-77, 2000
 - 24) Wang HG, Shibamoto T, Miyahara T : Endothelin-1 selectively contracts portal vein through both ETA and ETB receptors in isolated rabbit liver. *Am J Physiol* 273: G1036-G1043, 1997

- 25) Maass-Moreno R, Rothe CF : Contribution of the large hepatic veins to postsinusoidal vascular resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 262 : G14-G22, 1992
- 26) Bohlen HG, Maass-Moreno R, Rothe CF : Hepatic venular pressures of rats, dogs, and rabbits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 261 : G539-G547, 1991
- 27) Narushima M, Shibamoto T, Ling YQ, Koyama S : Species differences in hepatic vascular responsiveness to vasoactive substances between guinea pigs and rats. *Jpn J Physiol* 50: (Suppl) S59, 2000
- 28) Beckh K, Otto R, Ji S, Jungermann K : Control of oxygen uptake, microcirculation and glucose release by circulating noradrenaline in perfused rat liver. *Biol Chem* 366 : 671-678, 1985
- 29) Lenzen R, Funk A, Kolb-Bachofen V, Strohmeyer G : Norepinephrine-induced cholestasis in the isolated perfused rat liver is secondary to its hemodynamic effects. *Hepatology* 12 : 314-321, 1990