

## 綜 説

## 肝微小血管圧

芝 本 利 重

信州大学医学部第2生理学教室

## Hepatic Microvascular Pressure

Toshishige SHIBAMOTO

Department of Physiology, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** sinusoidal pressure, hepatic circulation, hepatic vascular resistance distribution, isolated perfused liver, triple vascular occlusion pressure

類洞圧, 肝循環, 肝血管抵抗の分布, 摘出灌流肝

## I はじめに

肝臓はアルブミンなどの蛋白合成, ホルモン・薬物代謝, 血液凝固因子産生, 免疫生体防御, 脂質・糖質代謝などの他に最大の血液貯蔵部位としての役割がある<sup>1)</sup>。肝臓は非常に伸展性があり全血液量の12%が存在し<sup>2)3)</sup>, ストレス状態においては貯蔵血液が循環系に動員されるが肝臓はその大きな部分を占めている<sup>1)</sup>。すなわち, 肝臓は生理学的ならびに薬理的な刺激に反応し, 能動的かつ受動的に大量の血液を体循環系に動員したり, 貯蔵したりして近傍の心臓の充満, したがって循環系のホメオスタシスに貢献している<sup>1)4)</sup>。

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。その2/3は門脈から供給され, それらはまた胃, 脾臓, 膵臓, 大腸, 小腸から由来していて, 肝臓は門脈の血流量を決定できない。肝臓への残りの1/3の血流は肝動脈から供給される。肝臓の血管は以下の点で特徴的である。まず肝臓のおよそ35%は血液であり<sup>1)3)5)</sup>, その約60%は毛細血管である肝類洞に存在する<sup>5)~7)</sup>。したがって, 正常肝臓の約20%は類洞から構成されている。類洞の外

側にはDisse腔があり肝臓の約6%を占める<sup>7)</sup>。そこでは類洞壁に大きな孔(直径0.1 $\mu$ m)があるために血漿蛋白の類洞壁を介する交換が容易に行われる<sup>8)</sup>。また, 肝臓の血管のコンプライアンスは大きく他の血管のおよそ10倍である<sup>2)3)9)</sup>。血管容積の相対的な比率を考慮するとこのコンプライアンスのほとんどは類洞になければならない。このように類洞は心血管系全体での血液の再分配, 血管壁を介する体液濾過ならびに腹水の産生を制御する上で重要である<sup>1)</sup>。しかしながら, 類洞の圧ならびに肝内血管抵抗の分布についてはいまだに定説が確立されていない。すなわち, 肝血管抵抗の主要部位は前類洞presinusoidにあるのか後類洞postsinusoidにあるのかは不明であった。

Nakataら<sup>10)</sup>ならびにShibayamaとNakata<sup>11)</sup>は顕微鏡下にラットの肝表面の血管にマイクロピペットを穿刺し, 肝微小血管圧を直接測定した。その結果, 門脈と肝細静脈の間には大きな圧勾配が存在するが, 肝静脈側にはほとんど血管抵抗は存在しないと報告した。一方, これとは正反対に, Lauthら<sup>1)3)12)~15)</sup>はイヌならびにネコの下大静脈より肝静脈を介して逆行性にカテーテルを挿入し, wedgeした部位から0.5cm引き抜いた位置でカテーテル先端の側孔から測定した圧をlobar venous pressure(類洞と肝細静脈より下流の血管圧)とした。その圧と門脈圧との圧勾配は0.5

別刷請求先: 芝本 利重 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部第2生理

mmHg 以下で、門脈細静脈と類洞の presinusoid の血管抵抗はほとんどゼロであった。そして、門脈から肝静脈にいたる主要な血管抵抗はイヌでは下大静脈から 1-2 cm の部位に<sup>15)</sup>、ネコでは wedge 部位から 1.4 cm にあり<sup>12)</sup>、ともに postsinusoid の肝静脈に存在すると報告した。これらの結果に基づいて Greenway と Lauth は 1989 年に米国生理学会が出版した Handbook of Physiology の肝循環についての総説で後類洞血管（肝静脈）の圧勾配は上流である門脈側の圧勾配に比べてはるかに大きいと結論し<sup>1)</sup>、この成績が現在でも多くの論文に引用されている。

しかしながら、Nakata らのマイクロピペット法<sup>10)</sup>は現在では同法に汎用されている Servo-null system を使用しておらず、その成績は精度の上で問題がある。実際に彼らは肝細静脈と下大静脈の間には負の圧勾配が存在すると現実的にはあり得ない誤りを報告している。また、Lauth らのカテーテル法はカテーテル自体が血流に対する抵抗となることが実験的ならびに理論的に証明されている<sup>16)</sup>。一方、近年、Rothe らは Servo-null system を用いたマイクロピペット法で肝微小血管圧を測定し、それらは門脈圧と肝静脈圧のほぼ中間であることを示してきている<sup>17)-20)</sup>。さらに我々も摘出灌流肝臓において血管閉塞法により肝類洞圧を間接的に測定した結果<sup>21)-24)</sup>、Rothe らに近い成績を見出してきている。そこで本稿では肝微小血管圧の測定について解説するとともに、種々の血管作動性物質の肝血管収縮部位を肝血液量への作用とともに述べる。はじめに肝血管の理解のためにその解剖について最近の Ekataksin と Kaneda の総説<sup>25)</sup>をもとにまとめる。

## II 肝血管の解剖<sup>25)</sup>

肝外門脈には内層に輪状筋とその外側によく発達した縦走筋が存在する。肝内門脈は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<sup>26)</sup>。門脈の細静脈 portal venule は血管径が 400 $\mu$ m 以上の導管区間 conducting portion と 400 $\mu$ m 以下の実質区間 distributing portion 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 inlet venule を分枝する。PPV だけが、その中膜の平滑筋が近位部から遠位部（内径 80-40 $\mu$ m）にわたって収縮性があり、血管抵抗部位と

考えられる。血管径 40 $\mu$ m 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 $\mu$ m の進入静脈を介して小葉 lobule 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。中心静脈はその始まり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したがって増加する。平滑筋細胞は中心静脈と小葉下静脈（例外は後述）で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は内腔の狭窄がある。一方、血管径が 1,000 $\mu$ m 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し、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っており、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、子犬、ラットの肝臓表面の 10-30 $\mu$ m の肝細静脈 hepatic venule に先端角度 30 度の外径 4-6 $\mu$ m のマイクロピペットを穿刺し、その圧を Servo-null system を用いて初めて測定した<sup>17)</sup>。その結果は表 1 に示すように、肝細静脈圧 ( $P_{\mu hv}$ ) は門脈圧 ( $P_{pv}$ ) と下大静脈圧 ( $P_{avc}$ ) の中間に近い値であり、Nakata や Lauth らが主張したような肝微小血管圧が肝静脈圧あるいは門脈圧に極端に近似するといった所見は認めなかった。Postsinusoid の血管抵抗の総肝血管抵抗に対する概略的な比率である門脈から下大静脈に至る圧較差に占める肝細静脈と下大静脈の圧較差の比率 ( $gP_{\mu hv}$ ; ( $P_{\mu hv} - P_{avc}$ ) / ( $P_{pv} - P_{avc}$ )) はウサギで 0.56、子犬で 0.3、ラットで 0.37 であった。その後、彼らはウサ

ぎにおいて、より細いピペットを採用するとともに、肝微小血管圧の測定部位による heterogeneity を回避するために1本の門脈細静脈から分枝する類洞、肝細静脈の内圧を測定し、合計10組のネットワークを検討した<sup>18)</sup>。その結果、Ppv 7.7mmHg, 門脈細静脈圧 (P $\mu$ pv) 5.7mmHg, 類洞圧 (Psinu) 5.4mmHg, P $\mu$ hv 4.7mmHg, P $\mu$ vc 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。このことは類洞の入口部ならびに流出部には括約筋<sup>19)</sup>は存在しないことを示唆する。さらに、生理活性物質の血管収縮部位を検討する目的で比較的大きな25-75 $\mu$ mの肝細静脈を穿刺した結果、肝細静脈より末梢の血管抵抗の比率、gP $\mu$ hv は0.39であった<sup>19)</sup>。最終的にRothe と Maass-Moreno はいまままでの成績を総合的に評価してウサギではgP $\mu$ hv は0.35前後と結論した<sup>19)</sup>。

本法の欠点として以下の点がある。ピペットの位置を維持するために肝臓の嚴重な安定性が要求される。そのため、呼吸による肝臓の動きを10 $\mu$ m 以下にするために硬い鉛性のバリアを横隔膜下に挿入したり、穿刺する肝臓部分を硬い台の上に載せたりと広範な手術と処置が必要のために非常に侵襲的である。また、肝臓表面の血流は必ずしも肝臓全体の血流を反映していない可能性がある<sup>27,28)</sup>。レーザードップラー血流計を

用いた検討では表在の類洞と深部の類洞の間には血流分布が異なるとの報告がある。さらにより本質的な問題として内径20 $\mu$ m 以下の細い肝細静脈や類洞の血管の圧測定においてはピペットを穿刺した血管の血流が減少したり、停止したりする場合もみられる<sup>29)</sup>。なお、肝細動脈については、細く (10 $\mu$ m 以下)、かつ肝臓表面まで達していることは稀で肝表面からはその同定はできない。また、門脈細静脈は線維組織の中に埋没し深いところに存在し、さらに類洞も細く (10-20  $\mu$ m)、呼吸による動揺のために、ともに穿刺に困難をとまなう<sup>30)</sup>。

## 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 (P $\mu$ mf) 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。P $\mu$ mf 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ことが知られている<sup>31,32)</sup>。肝臓のほとんどの血液 (50-80%) は類洞内に局在すること<sup>5-7)</sup>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部位であると考えるのは合理的である。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

表1 哺乳動物の肝微小血管圧

First Author	Ref.	Species	Zero at Location	n	Ppv	P $\mu$ pv	Psinu	P $\mu$ hv	P $\mu$ vc	(P $\mu$ hv - P $\mu$ vc) / (Ppv - P $\mu$ vc)	(Psinu - P $\mu$ vc) / (Ppv - P $\mu$ vc)
Nakata	10	rat	Hilum	7	8.3±0.1	3.6±0.2		0.7±0.1	2.6±0.1	-0.3	
Mitzner	38	dog	R. atr.	5	7.0±1.8		6.1±1.6		1.6±1.1		0.83
Laine	40	dog	Hilum?	15	7.0±1.9		5.8±0.9		2.0±0.8		0.76
Shibayama	11	rat	Hilum	10	8.1±0.7	5.0±0.2		2.0±0.3	1.5±0.2	0.08	
Bohlen	17	rat	Avc	8	8.0±1.4			5.1±1.0	3.4±0.9	0.37	
Bohlen	17	dog	Avc	5	10.8±2.2			6.2±1.1	4.1±1.0	0.30	
Bohlen	17	rabbit	Avc	7	7.4±1.5			5.4±1.0	2.9±0.8	0.56	
Yamaguchi	24	dog	Hilum	5	8.9±0.6		5.3±0.2		1.1±0.4		0.54
Maass-Moreno	29	rabbit	R. atr.	5	5.1±1.1	4.2±1.3	3.2±0.5	3.6±0.9	2.2±0.9	0.48	0.34
Shibamoto	22	dog	Hilum	47	7.4±1.4		5.0±0.7		0.9±0.7		0.63
Maass-Moreno	18	rabbit	R. atr.	10	7.7±1.1	5.7±0.7	5.4±0.6	4.7±0.6	3.7±1.1	0.22	0.41
Wang	35	rabbit	Hilum	23	8.1±0.9		3.9±0.5		1.1±0.2		0.40
Rothe	19	rabbit	Avc	11	6.9±1.1			4.4±0.7	2.7±1.3	0.39	
Shibamoto	23	rabbit	Hilum	15	7.3±1.1		3.7±0.7		1.2±0.7=		0.41
Ling	21	rat	Hilum	25	6.5±0.8		2.5±0.5		0.4±0.5		0.34
Kjekshus	36	pig	R. atr.	6	7.9±0.7		7.2±0.7	7.2±0.7*	6.1±0.7		0.61

Means±SD; n, no. of animals; R. atr., right atrium; Avc, abdominal vena cava; Ppv, portal vein pressure; P $\mu$ pv, portal venule pressure; Psinu, sinusoidal pressure; P $\mu$ hv, hepatic venule pressure; P $\mu$ vc, hepatic vein pressure or abdominal vena caval pressure. \*, hepatic lobar vein pressure.

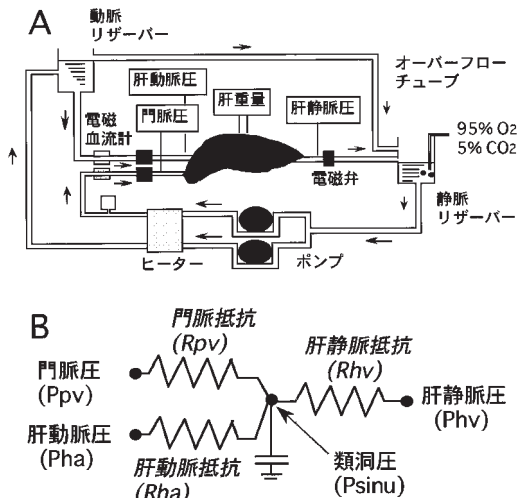


図1 摘出灌流肝と肝血管抵抗

A: 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% CO<sub>2</sub>、95% O<sub>2</sub>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。

B: 肝血管抵抗の模式図。

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 を門脈と肝静脈のカニューレ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<sup>24)33)</sup>。その Pdo は古典的な毛細管圧測定法である Pappenheimer と Soto-Rivera による Isogravimetric 法<sup>34)</sup>により測定した肝類洞圧に一致することを示した<sup>24)</sup>。この Isogravimetric 法で測定される isogravimetric capillary pressure (Pc,i) は血管床における血管内外の正味の水分移動がない状態、すなわち臓器重量が変化せず一定 (isogravimetric) の状態の血管内外の水分移動に与る血管圧である。肝臓では類洞が、その血管内皮が有窓性のために肝血管系で最も血管透過性が大きく、また、その血管床面積が最大であることと相まって、肝臓の水分移動の主要部位である。したがって、Isogravimetric 法で測定された肝血管内圧は毛細管である類洞圧を測定したことになり、hepatic Pc,i が求まる。実際の方法は摘出肝において isogravimetric 状態を維持しながら段階的に門脈圧 (Ppv) を低下させるとともに、肝静脈圧

(Phv) を上昇させ、血流がほとんど停止するまで、それらの圧較差を減少させる。それらの Ppv と Phv を血流量を横軸にした圧-流量曲線にプロットし、血流が停止するときの圧 (Pc,i = Ppv = Phv) として求まる。同一の摘出灌流肝標本で Pc,i と Pdo を同時に測定した結果、Pc,i = 4.6 ± 0.2 mmHg と Pdo = 4.5 ± 0.2 mmHg はほぼ一致していた<sup>24)</sup>。Pdo の結果から総肝血管抵抗に占める肝静脈側の血管抵抗の比率 (gPsinu; (Psinu - P<sub>avc</sub>) / (Ppv - P<sub>avc</sub>)) は 0.54 であった (表1)。

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標本を作成した<sup>22)</sup>。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ており、肝動脈圧は体血圧で決定されているために、本標本でも門脈は Ppv が 6-9 mmHg になるように門脈血流量 (Qpv) 190 ml/min/100 g liver の定流量灌流を行い、肝動脈は肝動脈圧 (Pha) が 70 mmHg になるように定圧灌流を行った (図1 A)。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 (hepatic Pc,i) と比較した結果、両者は一致した<sup>22)</sup>。各血管分節の血管抵抗は図1 B より算出し、門脈抵抗 (Rpv)、肝静脈抵抗 (Rhv)、肝動脈抵抗 (Rha) はそれぞれ 0.014, 0.016, 1.020 mmHg/ml/min/100 g liver と Rhv 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<sup>24)33)</sup>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 postsinusoid の血管抵抗は総肝血管抵抗の約半分を占める。

ラットについてもイヌと同様に門脈と肝動脈から灌流する標本で Pto を測定した<sup>21)</sup>。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・クレプス液で稀釈してヘマトクリット 3.3% として行った。Ppv 6.5 mmHg, Phv 0.4 mmHg, Pha 75 mmHg, Qpv 36.5 ml/min/10g liver, Qha 7.6 ml/min/10g liver のときに Pto は 2.5 mmHg であった。各血管抵抗は Rpv 0.114, Rhv 0.046, Rha 9.048 mmHg/ml/min/10g liver となり、Rhv は総肝血管抵

抗の30%を占め、presinusoidの血管抵抗が優位である<sup>21)</sup>。

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、表1に示すようにPpv 7.3mmHg, Phv 1.2mmHg, Qpv 195ml/min/100g liverでPdoは3.7mmHgであり、Rhvは総肝血管抵抗の41%を占めた<sup>23)35)</sup>。このウサギの血管抵抗の分布については前述したRotheらの成績と一致する<sup>18)19)</sup>。

以上の摘出灌流肝臓の方法論的な欠点として、神経支配の欠如、ポンプによる溶血ならびにカニューレーションの過程を含めた手術侵襲がある。また灌流液に血液を使用していない場合には肝組織の酸素化が不十分になる可能性もある。さらには時間が経過すると灌流液内に老廃物蓄積の影響もある。本質的には、本法はあくまでも間接的な評価法である点が挙げられる。

最近、血管閉塞法を*in vivo*に応用した報告がある。Kjekshusら<sup>36)</sup>は体重20-24kgの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。流出側である肝静脈の閉塞のために60ccの空気を注入すると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<sup>37)</sup>を下大静脈内に留置した。それらを同時に作動させ、肝臓の流入の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。その結果は右心房を圧測定の大基準点とするとPpv 7.9mmHg, Phv 6.1mmHgで平衡圧は7.2mmHg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、門脈から肝静脈までの圧勾配のうち61%をpostsinusoidが占めた(表1)。

### C その他の方法

肝微小血管圧の測定には上記以外にもいくつかの方法が提案されてきた。

Mitznerはイヌに門脈-下大静脈シャントを作成後、門脈を閉塞し、門脈血流をゼロにした。その状態では門脈から類洞まで圧の低下はなく、両者の血圧は同一であると仮定し、その門脈圧から類洞圧を推定した<sup>38)</sup>。なお、門脈血流の欠如による肝静脈圧の低下はシャント開放前の門脈血流量と同量を大腿動脈からポンプにより肝動脈に流入させることにより回避した。その結果、門脈圧から類洞圧は6.1mmHgであると結論した。しかしながら、肝臓内の血圧分布は非線形であり<sup>29)</sup>、また門脈血管床において流量がゼロの時に実効的なback pressureが働くため<sup>39)</sup>、門脈血流量がゼロでも

Ppv=Psinuは成り立たない。

Laineらはイヌの肝臓実質に半透性のカプセルを慢性的に埋め込み、それに接続するカテーテルから肝臓の間質圧を測定した。肝臓のリンパ流量の関係から類洞圧は間質圧5.8mmHgより高く、門脈圧7mmHgよりも低いことから類洞圧は5.8-7.0mmHgであるとし、門脈圧の圧較差はわずかであると推定した<sup>40)</sup>。しかしながら、この肝間質圧測定法については追試の報告がなく、その評価は困難である。

逆行性のカテーテルにより葉肝静脈圧hepatic lobar vein pressure (Phlv)の測定法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<sup>16)</sup>。前述のKjekshusら<sup>36)</sup>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挿入した外径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、挿入の細いカテーテル先端をwedgeした位置(葉肝静脈内)に保ちつつ、外挿の太いカテーテルを5-6cm引き抜き、下大静脈より1-2cmの肝静脈内に留置した。細いカテーテル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 7.2mmHgに対しPhlv 7.0mmHg、Norepinephrine投与時ではPsinuとPhlvともに8.7mmHgであった。このことはMaass-MorenoとRotheのマイクロペット法による検討でP<sub>μ</sub>h<sub>v</sub>と類洞圧との差は非常にわずかであるとの結果と一致する<sup>18)</sup>。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<sup>36)</sup>。

## IV 血管作動性物質の血管収縮部位

### A Norepinephrine

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<sup>2)3)19)20)22)23)36)37)41)</sup>、この作用は主としてpresinusoidの血管収縮によることがわかってきた<sup>17)19)20)22)23)36)</sup>。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NE300μg(5μM)を投与した例を示す<sup>22)</sup>。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上昇するも肝類洞圧を反映す

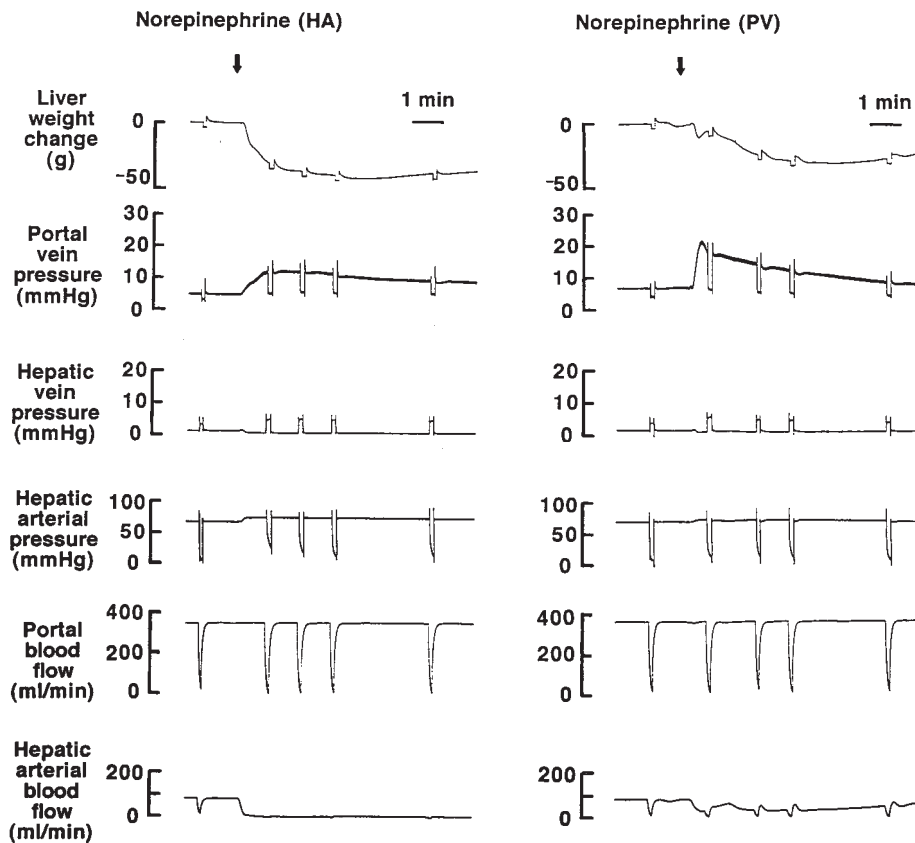


図2 イヌ摘出灌流肝に Norepinephrine 300 $\mu$ g を肝動脈内 (HA) と門脈内 (PV) に投与したときの反応  
Norepinephrine 投与後、門脈圧上昇に比べて triple occlusion pressure の増加が少なく、presinusoid  
の血管の収縮が優位であることが示唆される。肝重量が低下し、肝臓内血液量が減少している。(文献22  
から引用)

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。Rhv の 2 倍の増加に対して、Rpv は 3.5 倍に、また Rha は肝動脈投与では 35 倍、門脈投与でも 3-5 倍に増加し、presinusoid 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<sup>22)</sup>。

ブタでも NE による presinusoid 優位の血管収縮が認められている<sup>36)</sup>。Kjekshus らは前述の血管閉塞法により類洞圧を測定し、NE 0.5 $\mu$ g/kg/min の門脈内投与による Rhv の増加に比べて Rpv の増加はおおよそ

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<sup>36)</sup>。

ウサギ摘出肝臓の門脈に NE 33 $\mu$ g (1 $\mu$ M) を投与すると Rpv は 2 倍に増加するが、Rhv には有意な変化は認めず、肝重量は 10g/100g liver の低下を認めた<sup>23)</sup>。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<sup>19)20)</sup>。さらにラット<sup>17)42)</sup>、モルモット<sup>42)</sup>、マウス (未発表データ) でも NE に対する反応は presinusoid 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の反応は、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れ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<sup>20)</sup>。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、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る肝内血液駆出が生じ、体循環への肝貯蔵血液の動員を確かなものにしていくと考えられる。NE の presinusoid 優位の血管収縮による肝内血液量減少の詳細な機序については不明である。Presinusoid である門脈細静脈が強く収縮すれば、その末梢の類洞血流量が減少し、

結果として類洞圧の低下、類洞容積の低下となる。このような門脈細静脈の収縮が肝臓内で heterogeneous に生ずれば<sup>43)44)</sup>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 presinusoid 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。

## B Histamine

Histamine (His) の肝血管作用はイヌについてよく検討され、NE とは全く対照的に肝静脈を優位に収縮させることにより肝鬱血、すなわち肝内血液量を増加させる<sup>22)33)45)46)</sup>。図3はイヌ摘出灌流肝の門脈内に His $20\mu\text{g}$  を投与した例を示す<sup>22)</sup>。投与後1分には Ppv は $17\text{mmHg}$  上昇し、Phv は軽度減少した。一方、Pto は投与前値の $5\text{mmHg}$  から $17.6\text{mmHg}$  に著明に増加し、Pto と Phv の圧較差が $16.4\text{mmHg}$  と投与前に比べて大きく増加したのに対して Pto と Ppv との圧較差は $7.9\text{mmHg}$  とその増加は小さかった。肝静脈が門脈より強く収縮していることを示す。血管抵抗は Rpv

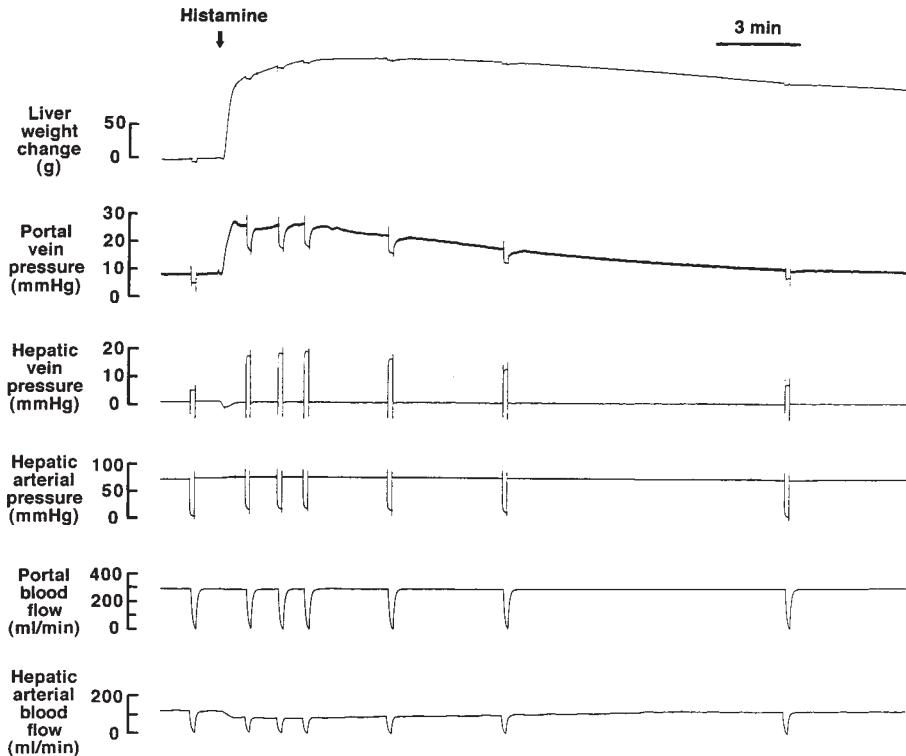


図3 イヌ摘出灌流肝に Histamine  $20\mu\text{g}$  を門脈内に投与したときの反応

Histamine 投与後、門脈圧上昇とともに triple occlusion pressure も大きく増加し、postsinusoid の血管の収縮が優位であることが示唆される。肝重量は増加し、肝臓内血液量が増加している。(文献<sup>22)</sup>から引用)

が2.2倍の増加に対して Rhv は3.3倍に増加した。肝重量は血管収縮とともに著明に増加した<sup>22)</sup>。この肝重量増加は肝静脈である肝流出部の抵抗増大による distending pressure である類洞圧の上昇, そして類洞血管容積増大による受動的なものである。さらに, 類洞圧上昇による血管外への体液濾過の増加も関与している。

このような His に反応して収縮するイヌの肝静脈部位は小葉下静脈であり, そこに局在する平滑筋層であることが知られている。ほとんどの種は小葉下静脈には血管平滑筋は存在しないが, イヌ, アザラシ, 水陸両棲のビーバー, カワウソなどには認められる<sup>25)</sup>。この血管平滑筋の生理学的意義は不明であるが, His 以外にも phenobarbital, トロンボキサン $A_2$ <sup>33)</sup>, 血小坂活性化因子<sup>47)</sup>, endothelin-1<sup>48)</sup>などが収縮を引き起こす。

His に対する反応には著しい種差が存在する。モルモットは肝静脈側優位の血管収縮と肝重量増加反応を示すが<sup>34)</sup>, ネコ<sup>41)</sup>とラット<sup>42)49)</sup>には His の血管収縮反応はみられない。ウサギでは Rothe ら<sup>19)</sup>は肝静脈収縮を起こし, 肝臓の厚みを3.7%増加させるとしているが, 我々は選択的な門脈の血管収縮を報告している<sup>23)</sup>。

### C Endothelin

Endothelin (ET) は血管内皮細胞の培養上清から発見された強力で持続性の血管収縮性のペプチドであるが, 肝血管も収縮させ, エンドトキシン肝障害, 肝虚血再灌流障害, 肝硬変などの病態への関与がある。ET の肝血管収縮部位の局在についてもいくつかの報告がある。

Rothe と Maass-Moreno は麻酔下のウサギにおいてマイクロペット法により ET-1 は Ppv と P $\mu$ hv の上昇, 門脈血流の低下を惹起し, presinusoidal portal venule だけでなく, postsinusoid の血管も収縮させると報告している<sup>20)</sup>。しかし, 我々は肝動脈結紮のウサギ摘出灌流肝において ET-1 (0.05-5 $\mu$ g) は presinusoid の血管を選択的に収縮させて肝重量を容量依存的に減少させることを認めている<sup>35)</sup>。この選択的な presinusoid の収縮は逆方向灌流肝への ET-1 投与でも認められ, Pdo の上昇とともに流出側の門脈収縮による肝鬱血のために肝重量は増加した<sup>35)</sup>。

イヌの肝血管鑄型の形態学的検討では ET-1 (1 $\mu$ g/kg) は100-250 $\mu$ m の小葉下静脈の平滑筋を収縮させるが, ET-3はそれを弛緩させることが報告されている<sup>48)</sup>。

ラットでは ET-1 の肝血管作用について肝微小血管圧測定はなされておらず, 顕微鏡下の類洞血管の観察の報告がある。Zhang ら<sup>50)</sup>は1nM の ET-1 をラットの摘出灌流肝臓に投与し, 星細胞の存在部位に一致する類洞の収縮を認め, ET-1 が星細胞を収縮させて類洞抵抗を調節していることを示唆した。また, ET-1 は肝臓の類洞と Disse 腔の容積を減少させることも報告されている<sup>51)</sup>。星細胞は Disse 腔に存在し, その類洞壁の周りを取り巻く細胞突起の収縮により類洞径を縮小させる可能性がある<sup>52)</sup>。しかし, 星細胞の ET-1 に対する収縮性<sup>52)</sup>については異論もあり, ET-1 に対して収縮性が認められた培養星細胞は肝組織から分離後, 数日経たもので自然に myofibroblast の性質を獲得しており, 正常肝臓から採取した新鮮な星細胞は収縮反応を示さないとの報告がある<sup>53)</sup>。一方, Bauer ら<sup>54)</sup>は0.01nmol/l 濃度の ET-1 の注入時に類洞中を流れる赤血球速度が長時間にわたって著明に低下することを報告している。類洞径の減少は血流量の減少に関連した類洞圧の減少の結果であった可能性がある。実際に Kaneda ら<sup>26)</sup>は1nmol/l ET-1 をラットの門脈へ注入し血管収縮部位を光顕的ならびに超微形態学的に検討し, 40-80 $\mu$ m 径の preterminal portal venule の遠位部の選択的な収縮, すなわち presinusoid の血管の選択的な収縮を認めた。それらの血管の中には収縮が強く血管腔が完全に閉塞しているものも認められた。そして, 収縮した門脈細静脈の末梢に位置する類洞の径は縮小していることを観察した。この成績は類洞径の縮小はその上流にある類洞外の血管収縮による血流量の低下とそれによる受動的な類洞圧低下によっても生ずることを示唆する。類洞径の縮小あるいは類洞血流量の低下は必ずしも類洞の能動的な収縮によるものではなく, その解釈には慎重でなければならず, 薬剤に対する血管容量の反応が受動的なものか能動的なものかを識別するためには微小血管の圧測定が必要であることを示す。

なお, ET 受容体は3つの ET isopeptide family (ET-1, -2, -3) に対する親和性から ET<sub>A</sub> と ET<sub>B</sub> の2つに分類され, ET-1  $\geq$  ET-2  $\gg$  ET-3 の親和性序列を持つ ET<sub>A</sub> 受容体と ET-1 = ET-2 = ET-3 の ET<sub>B</sub> 受容体がある。血管平滑筋には ET<sub>A</sub> と ET<sub>B</sub> の両受容体が存在し, 血管収縮作用を仲介する。血管内皮細胞には ET<sub>B</sub> 受容体があり一酸化窒素と PGI<sub>2</sub> を放出して血管拡張作用を発揮する。我々は ET-1 受容体のサブタイプについてウサギで検討したところ, ET-1 の選択的



な門脈の収縮作用にはET<sub>A</sub>およびET<sub>B</sub>の両受容体が関与し、特にET<sub>A</sub>受容体の作用が強かった<sup>35)</sup>。同様の成績がラットでもみられる<sup>55)</sup>。

#### D Acetylcholine

Acetylcholine (ACh) は迷走神経終末から放出されるが、その肝血管作用についての報告は少ない。ウサギでは門脈細静脈あるいは類洞の収縮が示唆されるが、肝静脈側の収縮も否定できない<sup>19)</sup>。イヌでも門脈と肝静脈の両方を収縮させるが、その作用時間は短く、弱い<sup>22)</sup>。さらにACh投与により肝血流量はイヌ<sup>22)</sup>とウサギ<sup>19)</sup>ともに有意な変化がみられず、AChの肝容量血管に対する作用は弱いものと思われる。解剖学的にも迷走神経であるACh esterase陽性の神経は門脈枝や動脈枝に沿って少数が観察されるのみである<sup>56)</sup>。

#### E Vasopressin

*In vivo*の検討ではVasopressin (VP)の投与により腹腔臓器の動脈の血管抵抗が大きく増加し、受動的に門脈血流量、Ppv、Phvが低下した。それにもかかわらず肝臓の厚さに変化はみられなかった<sup>20)</sup>。GreenwayとLauttもVP投与によりわずかに10%の肝臓容積の減少しか認めなかった<sup>41)</sup>。これらの成績より、VPは容量血管に対しては抵抗血管に比べて相対的に小さな影響しか与えないと思われる。

#### F Angiotensin II

RotheとMaass-MorenoはAngiotensin II (ANGII)はウサギにおいてPpvとP $\mu$ hvを有意に上昇させるとともに肝臓の厚みも増加させ、肝血管の能動的収縮を引き起こすと結論している<sup>20)</sup>。GreenwayとLauttはネコの大静脈へのANGII 0.5 $\mu$ g/kg/minの静注によりPpvの増加はわずかに2mmHgにすぎなかった

が42%の肝臓容積の減少を認めている<sup>41)</sup>。なお、PangとTabrizchi<sup>57)</sup>は覚醒下のラットを用いてANGIIはmean circulatory filling pressureを増加させることを報告している。Rotheらの成績は肝臓はこの過程に関与していることを示唆するものである。

#### G Isoproterenol

麻酔下のウサギにおいてIsoproterenolは肝血管内圧、肝血流量、ならびに肝臓の厚さにはならん影響を及ぼさなかった<sup>19)</sup>。イヌの肝血流量についても同様であり<sup>58)</sup>、 $\beta$ -adrenergic agonistは肝臓の容量血管にはほとんど影響を与えない。

### V おわりに

肝類洞圧は従来から報告されていたように極端に門脈圧あるいは肝静脈圧に近似しているということはなく、動物の種差はあるものの、それらのほぼ中間値に近いことが近年のマイクロペット法ならびに摘出灌流肝臓における血管閉塞法で明らかになってきた。しかしながら、これらの方法にも多くの欠点がある。特に血管閉塞法では解剖学的にどの血管の圧を反映しているかの直接的な証明がない。今後は同一標本での血管閉塞法とマイクロペット法の同時測定による比較検討も必要であろう。血管作動性物質の血管収縮部位については種差が著しいが、ノルエピネフリンに対する反応は多くの種でpresinusoidの血管を収縮させて肝内血液を駆出させることは特筆すべきである。最後にヒトにおける検討は有効な方法が確立されていなかったが、カテーテル法が改良され、ヒトへの応用も可能であり、肝循環障害の病態生理の解明に期待される<sup>36)</sup>。

### 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, Am Physiol Soc, Bethesda, 1989
- 2) Bennett TD, Rothe CF: Hepatic capacitance response to changes in flow and hepatic venous pressure in dogs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 240: H18-H28, 1981
- 3) 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
- 4) Rothe CF: Physiology of venous return. An unappreciated boost to the heart. Arch Intern Med 146: 977-982, 1986
- 5) Conway JG, Popp JA, Thurman RG: Microcirculation in periportal and pericentral regions of lobule in perfused rat liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 249: G449-G456, 1985
- 6) 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

- 7) 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
- 8) McCuskey RS : The hepatic microvascular system. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA (eds), *The liver : Biology and pathobiology*, pp 1089–1106, Raven Press, New York, 1994
- 9) Lauth WW, Greenway CV : Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir. *Am J Physiol* 231 : 292–295, 1976
- 10) Nakata K, Leong GF, Brauer RW : Direct measurement of blood pressures in minute vessels of the liver. *Am J Physiol* 199 : 1181–1188, 1960
- 11) Shibayama Y, Nakata K : Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 5 : 643–648, 1985
- 12) Lauth WW, Greenway CV, Legare DJ : Effect of hepatic nerves, norepinephrine, angiotensin, and elevated central venous pressure on postsinusoidal resistance sites and intrahepatic pressures in cats. *Microvasc Res* 33 : 50–61, 1987
- 13) Lauth WW, Greenway CV, Legare DJ, Weisman H : Localization of intrahepatic portal vascular resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 251 : G375–G381, 1986
- 14) Lauth WW, Legare DJ, Greenway CV : Effect of hepatic venous sphincter contraction on transmission of central venous pressures to lobar and portal pressure. *Can J Physiol Pharmacol* 65 : 2235–2243, 1987
- 15) Legare DJ, Lauth WW : Hepatic venous resistance site in the dog : localization and validation of intrahepatic pressure measurements. *Can J Physiol Pharmacol* 65 : 352–359, 1987
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Maass–Moreno R, Rothe CF : Distribution of pressure gradients along hepatic vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272 : H2826–H2832, 1997
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Ekataksin W, Kaneda K : Liver microvascular architecture : An insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Semin Liver Dis* 19 : 359–382, 1991
- 26) 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
- 27) Arvidsson D, Svensson H, Haglund U : Laser-Doppler flowmetry for estimating liver blood flow. *Am J Physiol* 254 : G471-G476, 1988
  - 28) Lauth WW, Schafer J, Legare DJ : Hepatic blood flow distribution: consideration of gravity, liver surface, and norepinephrine on regional heterogeneity. *Can J Physiol Pharmacol* 71 : 128-135, 1993
  - 29) Maass-Moreno R, Rothe CF : Nonlinear resistances in hepatic microcirculation. *Am J Physiol* 269 : H1922-H1930, 1995
  - 30) Ekataksin W, Wake K : Liver units in three dimensions. I. Organization of argyrophilic connective tissue skeleton in porcine liver with particular reference to the "compound hepatic lobule". *Am J Anat* 191 : 113-153, 1991
  - 31) 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
  - 32) Rothe CF : Mean circulatory filling pressure : its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74 : 499-509, 1993
  - 33) Urayama H, Shibamoto T, Wang HG, Koyama S : Thromboxane A<sub>2</sub> analogue contracts predominantly the hepatic veins in isolated canine liver. *Prostaglandins* 52 : 484-495, 1996
  - 34) 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
  - 35) Wang HG, Shibamoto T, Miyahara T : Endothelin-1 selectively contracts portal vein through both ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors in isolated rabbit liver. *Am J Physiol* 273 : G1036-G1043, 1997
  - 36) 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
  - 37) 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
  - 38) Mitzner W : Hepatic outflow resistance, sinusoid pressure, and the vascular waterfall. *Am J Physiol* 227 : 513-519, 1974
  - 39) Ayuse T, Brienza N, O'Donnell CP, Robotham JL : Pressure-flow analysis of portal vein and hepatic artery interaction in porcine liver. *Am J Physiol* 267 : H1233-H1242, 1994
  - 40) Laine GA, Hall JT, Laine SH, Granger HJ : Transsinusoidal fluid dynamics in canine liver during venous hypertension. *Circ Res* 45 : 317-323, 1979
  - 41) 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
  - 42) 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
  - 43) 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
  - 44) 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
  - 45) Lauth WW, Legare DJ : Effect of histamine, norepinephrine, and nerves on vascular pressures in dog liver. *Am J Physiol* 252 : G472-G478, 1987
  - 46) Mahfouz M, Geumei A : Pharmacodynamic of intrahepatic circulation in shock. *Surgery* 61 : 755-762,

1967

- 47) Wang HG, Shibamoto T, Koyama S: Effect of platelet-activating factor on hepatic capillary pressure in isolated dog liver. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 57 : 293-298, 1997
- 48) Aharinejad S, Nourani F, Egerbacher M, Larson EK, Miksovsky A, Bock P, Firbas W, McCusky RS, Marks SC Jr : Sphincters of canine hepatic sublobular veins respond to endothelin-1 and 3. *Anat Embryol (Berl)* 196 : 299-309, 1997
- 49) Hogestatt ED, Hammarstrom LE, Anderson KE, Holmin T : Contractile effects of various vasoactive agents in small rat portal veins and hepatic arteries and the influence of sympathetic denervation on the noradrenaline response. *Acta Physiol Scand* 128 : 309-315, 1986
- 50) Zhang JX, Bauer M, Clemens MG : Vessel- and target cell-specific actions of endothelin-1 and endothelin-3 in rat liver. *Am J Physiol* 269 : G269-G277, 1995
- 51) Ouchi T, Tada K, Akamatsu K : Endogenous ET-1 contributes to liver injury induced by galactosamine and endotoxin in isolated perfused rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 268 : G997-G1003, 1995
- 52) Kawada N, Tran-Thi T, Klein H, Decker K : The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin-1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 213 : 815-823, 1993
- 53) Rockey DC, Housset CN, Friedman SL : Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocyte in culture and in vivo. *J Clin Invest* 92 : 1795-1804, 1993
- 54) Bauer M, Zhang JX, Bauer I, Clemens MG : ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 267 : G143-G149, 1994
- 55) Cui TX, Iwai M, Hamai M, Shimazu T : Receptor subtype mediating the action of circulating endothelin on glucose metabolism and hemodynamics in perfused rat liver. *Regul Pept* 83 : 117-122, 1999
- 56) De Luca, Cantagalli A, De Angelis E, Amenta F : Cholinergic nerves in the human liver. *Experientia* 38 : 397-398, 1982
- 57) Pang CC, Tabrizchi R : The effects of noradrenaline, B-HT 920, methoxamine, angiotensin II and vasopressin on mean circulatory filling pressure in conscious rats. *Br J Pharmacol* 89 : 389-394, 1986
- 58) Rothe CF, Flanagan AD, Maass-Moreno R : Role of  $\beta$ -adrenergic agonists in the control of vascular capacitance. *Can J Physiol Pharmacol* 68 : 575-585, 1990

(H 13. 2. 5 受稿)