

実験的門脈圧亢進犬におけるニトログリセリンの腸管および全身循環動態への影響

久留米大学第1外科

音琴要一郎 掛川 暉夫 山名 秀明 小野 崇典
力武 浩 西田 博 藤 勇二 島 一郎
入江 均 藤田 博正

THE EFFECT OF NITROGLYCERIN ON SPLANCHNIC AND SYSTEMIC BLOOD FLOW IN EXPERIMENTAL PORTAL HYPERTENSIVE DOGS

Yoichiro NEGOTO, Teruo KAKEGAWA, Hideaki YAMANA,
Takanori ONO, Hiroshi RIKITAKE, Hiroshi NISHIDA,
Yuji TOU, Ichiro SHIMA, Hitoshi IRIE
and Hiromasa FUJITA

First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Nitroglycerin (GTN) が食道胃静脈瘤出血に対して有効か否かを実験的に検討し, vasopressin, somatostatin (GIF) と比較した。肝圧縮法による門脈圧亢進犬25頭を用い, vasopressin 20U/h を10分間持続注入群, GIF 250 μ g/h を10分間持続注入群, GTN 3 μ g/kg/min の持続投与と50 μ g/kg の one shot 静注群における全身循環動態, 門脈圧と門脈, 上腸間膜動脈, 脾動脈血流量の測定を行った。GTN 投与群では, 門脈圧は52%の減少率を示し, vasopressin, GIF ではそれぞれ24%, 22%の減少率であった。GTN は vasopressin や GIF に比べて良好な門脈圧降下作用をもち, 全身循環動態への影響も軽微であり, 食道胃静脈瘤出血時の治療として有効と思われた。

索引用語: 食道胃静脈瘤出血, 食道胃静脈瘤出血の薬物療法, nitroglycerin, 全身循環動態, 腸管循環動態

緒言

近年, 食道静脈瘤の手術成績は先達の多大な努力によって向上したが, 緊急外科手術の成績¹⁾はいまだに満足できるものではない。そこで, 食道静脈瘤出血に対してはできる限りバルーンタンポナーデや内視鏡的硬化療法により保存的に止血し, 待期手術にもって行くことが原則となっている。この出血時緊急治療としては, どのような施設でも簡単に施行でき, 最小限の侵襲で止血可能な方法が好ましいのは当然である。これらの条件を満たすものとしては, 第1に薬物療法が上げられる。

その薬物療法としては, 1956年 Kehene ら²⁾は静脈瘤破裂例に対し腹部臓器の支配動脈血管を収縮させ,

門脈への流入血流量を減少させる vasopressin を投与し, 良好な結果を得たと報告したのが最初である。以後 vasopressin は臨床的に門脈圧降下剤として広く使用されているが, 循環器に対する副作用とその止血効果が60%程度という問題を残している。また近年, 多くの消化管ホルモンに対して抑制作用をもつ somatostatin (以下 GIF) が splanchnic blood flow を減少させるという報告³⁾がなされたことより, この作用を利用して消化管出血の治療^{4,5)}が試みられるようになってきた。1978年 Tyden ら⁶⁾は内視鏡的に確認された食道静脈瘤出血例に対して著効を得たと報告したが, その後の追試^{7,8)}では有効とするものと無効とするものとのわかれ, 成績はまだ一致をみていない。

今回著者らは, vasodilator として虚血性心疾患の治療に広く利用されている nitroglycerin (以下 GTN) が, 門脈圧亢進症 (以下門亢症) の保存的療法として

応用できないかということで、本薬剤が全身循環動態、腸管循環動態および門脈圧に与える影響を実験的に検討し、vasopressin, GIF と比較検討したので報告する。

実験材料と方法

実験 1

雑種成犬10頭を用い、肝圧縮法^{9)~11)}による門脈圧亢進犬(以下門亢犬)を作成し、vasopressin あるいは GIF 投与における全身循環動態と門脈圧、腸管循環動態の変化について比較検討した。

1. vasopressin 投与群

体重10~15kgの門亢犬5頭を用いて vasopressin (20U/h) を10分間持続投与した。

2. somatostatin (GIF) 投与群

体重14~24kgの門亢犬5頭を用いて GIF (250 μ g/h) を10分間持続投与した。

実験 2

正常犬5頭を用い、GTN 5~50 μ g/kg 静脈内 one shot 投与における全身循環動態と門脈圧、門脈血流量の変化について検討した。

実験 3

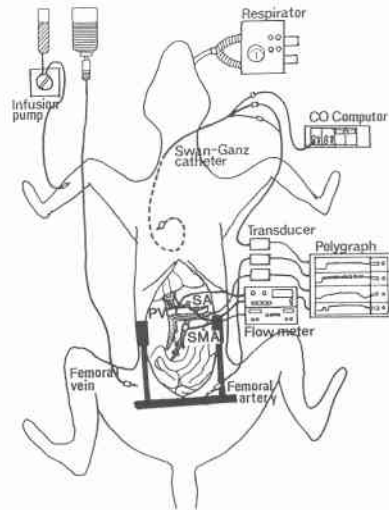
正常成犬5頭と肝圧縮法による門亢犬5頭に対して、3 μ g/kg/min で GTN 持続投与を付加するとともに、投与開始後9分目に50 μ g/kg を静注し全身循環動態と門脈圧、腸管循環動態の変化について検討し、さらにはその結果より、門脈ならびに上腸間膜動脈の血管抵抗の変化についても検討した。

実験方法は、まず静脈麻酔(pentobarbital sodium 25mg/kg)下に気管内挿管しレスピレーターを装着して換気を行い、血行動態の安定をはかった。心拍出量測定のため5-FrenchのSwan-Ganzカテーテルを外頸静脈より挿入し、また大腿動脈内に留置したカテーテルより脈拍数(PR)と平均血圧(MBP)を測定した。次に、腸管血行測定のため、上腹部正中切開にて開腹し、門脈と上腸間膜動脈、脾動脈の根部を露出して、トランジットタイム血流計のプロープと血管径よりやや小さめの電磁血流計のプロープを装置し、門脈血流量(PBF)上腸間膜動脈血流量(SMAF)脾動脈血流量(SAF)の測定を行った。また、脾静脈分枝末梢側よりカテーテルを門脈本幹に留置して門脈圧(PVP)の測定を行った(図1)。なお、門脈血管抵抗(PVR)と上腸間膜動脈血管抵抗(SMAR)を次式より算出した。

$$PVR = PVP / PVF$$

$$SMAR = (MBP - PVP) / SMAF$$

図1 実験方法



なお、おのおのの測定値は前値を0としその増減を前値に対するパーセントで表わした。

成績

実験 1

門亢犬に対する vasopressin と somatostatin 投与が全身循環動態におよぼす影響をそれぞれの投与前値に対する変化率で検討した。

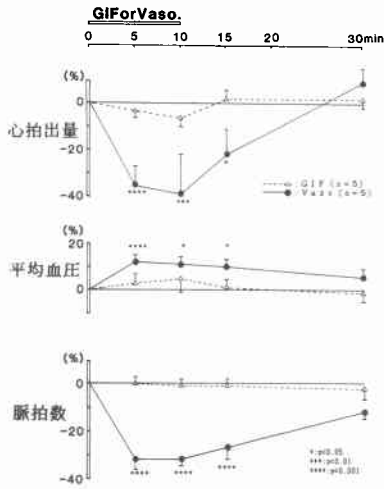
心拍出量は vasopressin 投与群で投与開始後5分、10分、15分、30分で、それぞれ-35.7 \pm 8.4%、-39.0 \pm 17.0%、-22.2 \pm 10.9%、9.3 \pm 6.5%の変化を認めた。GIF 投与群では、投与開始後5分、10分、15分、30分で、それぞれ-3.8 \pm 2.0%、-5.7 \pm 2.4%、2.2 \pm 3.1%、2.3 \pm 6.8%の変化を認めた。

平均血圧は vasopressin 投与群で投与開始後5分、10分、15分、30分で、それぞれ12.0 \pm 1.5%、11.8 \pm 2.3%、10.3 \pm 2.0%、5.5 \pm 2.5%の変化を認めた。GIF 投与群では、投与開始後5分、10分、15分、30分で、それぞれ3.7 \pm 3.2%、4.6 \pm 5.7%、0.9 \pm 3.7%、-0.5 \pm 3.1%の変化を認めた。

脈拍数は vasopressin 投与群で投与開始後5分、10分、15分、30分で、それぞれ-32.6 \pm 2.3%、-32.6 \pm 1.9%、-27.8 \pm 5.8%、-12.5 \pm 3.2%の変化を認めた。GIF 投与群では、投与開始後10分、15分、30分で、それぞれ-0.2 \pm 2.3%、-0.7 \pm 1.5%、-2.2 \pm 3.8%の変化を認めた(図2)。

次に、vasopressin と GIF 投与が門脈圧ならびに腸管循環動態におよぼす変化を検討した。

図2 vasopressin および GIF 投与における全身循環動態の変化



門脈圧は vasopressin 投与群で投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 30 分で, それぞれ $-24.6 \pm 1.9\%$, $-22.8 \pm 4.6\%$, $-15.0 \pm 11.2\%$, $-6.5 \pm 4.3\%$ の変化を認めた. GIF 投与群では投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 30 分で, それぞれ $-23.4 \pm 6.6\%$, $-20.8 \pm 2.3\%$, $1.3 \pm 5.1\%$, $-1.9 \pm 5.0\%$ の変化を認めた.

上腸間膜動脈血流量は vasopressin 投与群で, 投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 30 分で, それぞれ $-42.9 \pm 11.0\%$, $-42.5 \pm 11.4\%$, $-39.6 \pm 7.7\%$, $-17.3 \pm 7.5\%$ の変化を認めた. GIF 投与群では投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 30 分で, それぞれ $-29.9 \pm 7.3\%$, $-23.9 \pm 2.7\%$, $4.1 \pm 6.0\%$, $1.7 \pm 6.0\%$ の変化を認めた.

脾動脈血流量は vasopressin 投与群で, 投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 30 分で, それぞれ $-45.4 \pm 10.7\%$, $-44.9 \pm 10.3\%$, $-37.6 \pm 9.7\%$, $-15.2 \pm 7.1\%$ の変化を認めた. GIF 投与群では投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 30 分で, それぞれ $-39.9 \pm 6.8\%$, $-33.0 \pm 6.9\%$, $-2.1 \pm 11.3\%$, $-4.6 \pm 14.7\%$ の変化を認めた(図 3).

実験 2

正常犬に対する GTN ($5 \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$) 静脈内投与における全身循環動態と門脈圧, 門脈血流量の変化を GTN 投与前値に対する変化率で検討した.

心拍出量は $5 \mu\text{g}/\text{kg}$, $10 \mu\text{g}/\text{kg}$, $20 \mu\text{g}/\text{kg}$, $30 \mu\text{g}/\text{kg}$, $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で, それぞれ 0% , -9% , 5% , -12% , 7% の変化を認めた.

平均血圧は同様の投与量でそれぞれ 0% , -22% ,

図3 vasopressin および GIF 投与における門脈圧, 腸管循環動態の変化

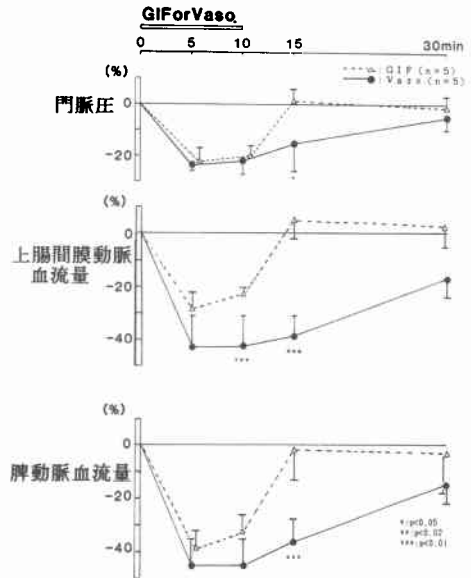
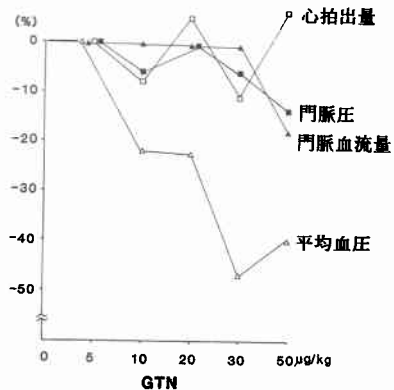


図4 GTN 静注後の循環動態の変化



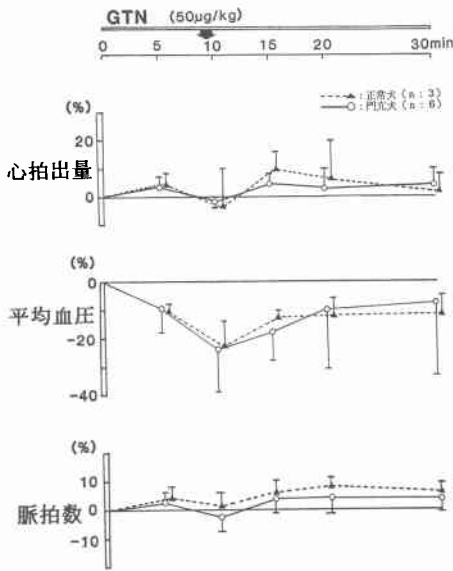
-23% , -48% , -41% の変化を, 門脈圧はそれぞれ 0% , -6% , 0% , -6% , -13% の変化を, 門脈血流量はそれぞれ -1% , -1% , 0% , -1% , -17% の変化を認めた(図 4).

実験 3

正常犬と門亢犬に対する GTN の投与が全身循環動態におよぼす変化を検討した.

心拍出量は正常犬において GTN 投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 20 分, 30 分で, それぞれ $3.6 \pm 5.1\%$, $-2.3 \pm 13.1\%$, $9.4 \pm 6.6\%$, $6.7 \pm 12.9\%$, $1.9 \pm 5.4\%$ を認めた. 門亢犬では GTN 投与開始後 5 分, 10 分, 15 分, 20

図5 GTN投与後の全身循環動態の変化



分, 30分で, それぞれ $3.3 \pm 4.7\%$, $-1.0 \pm 1.4\%$, $4.9 \pm 2.6\%$, $2.7 \pm 6.9\%$, $4.8 \pm 6.7\%$ の変化を認めた。

平均血圧は正常犬においてGTN投与開始後の各時点で, それぞれ $-10.3 \pm 2.5\%$, $-22.0 \pm 12.7\%$, $-13.0 \pm 1.4\%$, $-11.5 \pm 7.8\%$, $-10.5 \pm 9.2\%$ の変化を認めた。門亢犬ではGTN投与開始後の各時点で, それぞれ $-9.7 \pm 8.0\%$, $-24.5 \pm 15.1\%$, $-18.7 \pm 8.3\%$, $-10.7 \pm 21.8\%$, $-8.8 \pm 26.6\%$ の変化を認めた。

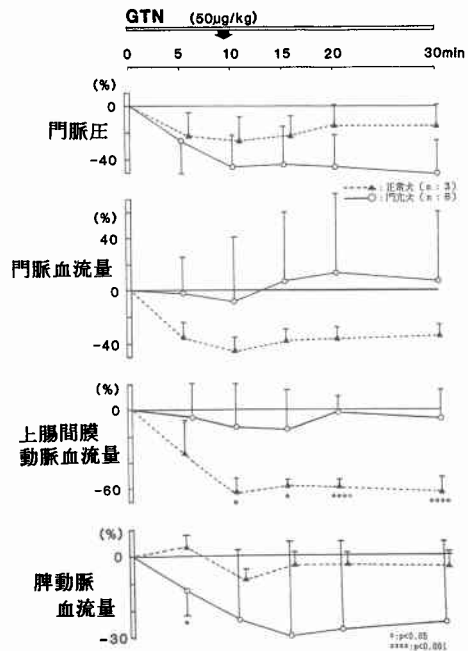
脈拍数は正常犬においてGTN投与開始後の各時点で, それぞれ $3.5 \pm 3.3\%$, $2.4 \pm 3.6\%$, $5.0 \pm 4.1\%$, $7.6 \pm 3.2\%$, $5.2 \pm 2.8\%$ の変化を, 門亢犬ではそれぞれ $2.8 \pm 3.2\%$, $-1.8 \pm 4.8\%$, $3.3 \pm 4.2\%$, $3.3 \pm 4.2\%$, $3.3 \pm 4.2\%$ の変化を認めた。しかし, 心拍量, 平均血圧, 脈拍数におけるGTN投与後の変化率は, いずれも正常犬と門亢犬の2群間に有意差は認めなかった(図5)。

次に, GTNが門脈圧, 腸管循環動態におよぼす変化を検討した。

門脈圧は, 正常犬においてGTN投与開始後5分, 10分, 15分, 20分, 30分で前値に対してそれぞれ $-23.7 \pm 19.8\%$, $-28.3 \pm 16.9\%$, $-23.0 \pm 15.4\%$, $-16.0 \pm 17.6\%$, $-16.0 \pm 17.6\%$ の変化を示し, 門亢犬においてはそれぞれ $-26.2 \pm 25.4\%$, $-45.0 \pm 24.3\%$, $-44.0 \pm 28.6\%$, $-46.5 \pm 26.6\%$, $-51.6 \pm 25.7\%$ の変化であった。

門脈血流量をみると, 正常犬ではGTN投与後の

図6 GTN投与後の門脈圧, 腸管循環動態の変化



各時点で, それぞれ $-35 \pm 10.7\%$, $-43.0 \pm 8.9\%$, $-39.0 \pm 6.6\%$, $-38.7 \pm 7.0\%$, $-37.0 \pm 7.8\%$ の変化を示し, 門亢犬においてはそれぞれ $-2.3 \pm 28.3\%$, $-9.3 \pm 52.2\%$, $6.7 \pm 54.0\%$, $12.0 \pm 63.0\%$, $6.3 \pm 53.4\%$ の変化を認めた。

上腸間膜動脈血流量をみると, 正常犬ではそれぞれ $-32.5 \pm 24.7\%$, $-63.5 \pm 9.2\%$, $-58.5 \pm 2.1\%$, $-59.5 \pm 3.5\%$, $-63.5 \pm 9.2\%$ の変化を, 門亢犬においてはそれぞれ $-5.0 \pm 25.2\%$, $-12.5 \pm 32.0\%$, $-15.0 \pm 30.0\%$, $-2.5 \pm 12.6\%$, $-7.5 \pm 22.2\%$ の変化を示した。

脾動脈血流量をみると, 正常犬ではそれぞれ $3.0 \pm 4.2\%$, $-8.5 \pm 3.5\%$, $-3.0 \pm 4.2\%$, $-3.0 \pm 4.2\%$, $-3.0 \pm 4.2\%$ の変化を, 門亢犬ではそれぞれ $-12.8 \pm 9.7\%$, $-24.3 \pm 27.7\%$, $-30.0 \pm 35.6\%$, $-28.5 \pm 33.0\%$, $-25.5 \pm 30.9\%$ の変化を示した(図6)。

以上の結果より, GTNが門脈および上腸間膜血管抵抗にあたえる変化を検討してみた。

門脈血管抵抗は, 正常犬においてGTN投与後5分, 10分, 15分, 20分, 30分で, それぞれ $17.3 \pm 11.8\%$, $26.7 \pm 13.0\%$, $26.9 \pm 13.3\%$, $37.3 \pm 18.9\%$, $33.7 \pm 13.3\%$ の変化を, 門亢犬ではそれぞれ $-19.3 \pm 34.0\%$, $-10.6 \pm 64.0\%$, $-28.8 \pm 50.7\%$, $-31.8 \pm$

図7 GTN 投与後の門脈および腸間膜動脈血管抵抗の変化

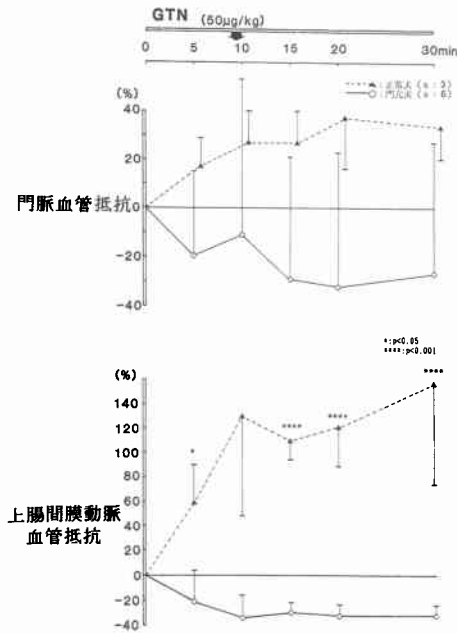
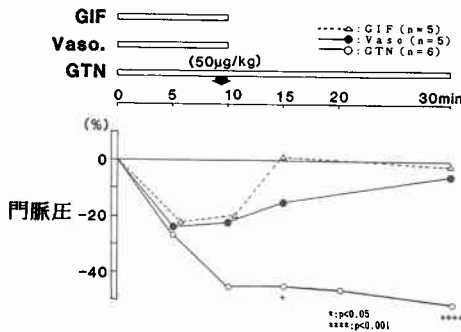


図8 vasopressin, GIF, GTN 投与における門脈圧の変化



55.2%, $-27.2 \pm 54.8\%$ の変化を示し、上腸間膜動脈血管抵抗は、正常犬においてはそれぞれ $39.8 \pm 52.3\%$, $131.5 \pm 83.3\%$, $109.9 \pm 15.9\%$, $122.1 \pm 33.2\%$, $158.2 \pm 84.2\%$ の変化を、門亢犬ではそれぞれ $-20.3 \pm 21.8\%$, $-32.3 \pm 16.1\%$, $-28.9 \pm 7.1\%$, $-33.0 \pm 8.6\%$, $-32.4 \pm 9.6\%$ の変化を示した (図7)。

最後に、vasopressin, GIF, GTN 投与における各群の門脈圧の変化を比較してみた。vasopressin, GIF ではそれぞれ24%, 22%の減少率であったのに対して、GTN では10分後に45%, 30分後に51%の減少を認め、良好な門脈圧下降効果がみられた (図8)。

考 察

食道静脈瘤出血に対する保存的救急処置としては Sengstaken-Blakemore tube, 経皮経肝塞栓療法, 内視鏡的硬化療法, vasopressin 投与などが主に施行されており、その止血率は1982年の門脈圧亢進症研究会における全国集計¹²⁾では平均で62.1%である。一方、外科的救急手術の直接死亡率は平均で25.6%であり、待期予防手術の7.4%と比べて著明に高い。そこで、本症に対する外科的療法においては、いかに保存的処置により止血し、待期手術にもっていくかということが重要になる。先にも述べたように、保存的療法による止血率は60%弱であるが、近年の内視鏡的硬化療法や経皮経肝の塞栓療法の進歩によって静脈瘤の大半は止血可能となってきている。しかし、これらの治療法はこの施設においても、また誰にでも簡単に施行できるものではなく、救急出血例に対しての侵襲は必ずしも軽微なものとはいえない。食道静脈瘤出血に対する治療の理想は、最も小さな侵襲で確実に止血可能なことである。この治療法としては、薬物療法が最良の策と考えられる。そこでわれわれは門亢犬を作成し、薬物療法として広く知られている vasopressin と種々の消化管ホルモンに対して拮抗作用をもつとされている GIF が全身循環動態、腸管循環動態、門脈圧に与える影響を比較検討してみた。その結果は、vasopressin 投与群において投与開始後心拍量、平均血圧、脈拍数の変動が大きいのに比べて、GIF 投与群ではこれらの変動が小さく全身循環動態は安定していた。門脈圧においては vasopressin, GIF の両方とも投与前に比べて20%台の減少をみたが、薬物の投与終了後の門脈圧の変化をみると、vasopressin においてその持続性を認めた。また、上腸間膜動脈、脾動脈の血流量においては、vasopressin のほうが内臓領域の小動脈収縮という薬理作用からみると GIF より減少効果が大きかった。

以上の結果より、門亢犬に対する vasopressin と GIF の門脈圧降下作用はほぼ同程度と考えることができるが、vasopressin のほうが全身循環動態に与える影響は大きかった。さらに、vasopressin には血管収縮作用に基づく影響、特に心筋虚血、調律障害およびまれではあるが心筋梗塞の発生が懸念されている。従って、vasopressin より副作用の少ない GIF のほうが本症の治療としては優れているように思われるが、実際には GIF の半減期は数分間という非常に短いことが問題であり、また薬物の価格がきわめて高いとい

う点から現時点では臨床応用にも限界があるものと考えられる。

そこで、著者らは最近門脈圧降下作用があるとされている GTN に注目した。門亢症に対する GTN の使用としては、1982年に Grossmann ら¹³⁾が vasopressin との併用で初めて報告した。それによると vasopressin の内臓血管収縮作用による門脈血流量減少が門脈圧降下を引き起こし、さらに GTN の門脈拡張作用により門脈圧降下が助長されると推察している。そこで、われわれは門亢症に対する GTN 単独投与の実験的検討を行った。

まず正常犬に GTN を one shot 投与し心拍出量、血圧、門脈圧、門脈血流量に与える影響を検討してみた。その結果、門脈圧では 50 μ g/kg の投与で前値の 13% の降下率であったが、平均血圧において 30, 50 μ g/kg の投与で 40% 以上の降下率を示し、one shot の bolus 静注量は血圧の低下から考え 50 μ g/kg を限度と考えた。しかし、門脈圧においては十分な降下率が得られなかった。

そこで、正常犬と門亢犬を用い GTN の持続投与と one shot 静注が全身循環動態、門脈圧、腸管循環動態に与える影響について検討した。全身循環動態では正常犬、門亢犬とも同様な変化を示したが、門脈圧においては正常犬で約 20% の減少率であったのに対して、門亢犬では 40% 以上の減少率を示しより減少する傾向を示した。この原因を門脈血流量、上腸間膜血流量、平均血圧から門脈血管抵抗、上腸間膜血管抵抗を算出し検討すると、正常犬では両抵抗とも増加したのに対して、門亢犬では両抵抗とも減少する傾向を認めた。以上の結果より、GTN の門亢犬における門脈圧降下作用は、肝内門脈抵抗の減弱によるものが最も考えられ、今後はこの点をさらに明確にする必要がある。

最後に、vasopressin, GIF, GTN 投与における門脈圧の変化をみたところ、投与方法や投与量に違いがあるものの、GTN において良好な門脈圧降下作用がみられた。副作用の点においても、GTN の持続投与は vasopressin に比べて全身循環動態に及ぼす影響は少なく、さらに GTN の one shot 投与を行うと一過性の血圧低下がみられたものの循環動態はただちに安定した。また、GTN は心血管薬として従来より長期間にわたって使用されてきた薬剤であり、GIF と比べても容易に入手できる。以上のことから、GTN は食道胃静脈

瘤出血時の緊急処置ならびに出血予防としても効果が期待できるものと考えられた。

なお、本論文の要旨は第 32 回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 井口 潔：食道静脈瘤治療の現況。日外会誌 82：1140—1142, 1981
- 2) Kehne JH, Hughes FA, Gonpertz ML et al: The use of surgical pituitrin in the control of esophageal varix bleeding. *Surgery* 39: 917—925, 1956
- 3) Wahren J, Felig P: Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *Lancet* II: 1213—1216, 1976
- 4) Mattes P, Rapisis S, Heil T et al: Extended somatostatin treatment of a patient with bleeding ulcer. *Horm Metab Res* 7: 508—511, 1975
- 5) Kayasseh L, Gry K, Keller U et al: Somatostatin and cimetidine in peptic ulcer hemorrhage. A randomised controlled trial. *Lancet* I: 844—846, 1980
- 6) Tyden G, Samnegard H, Thulin L et al: Treatment of bleeding esophageal varices with somatostatin. *N Engl J Med* 299: 1466—1467, 1978
- 7) Sonnenberg GE, Keller U, Perrichoud A et al: Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subject. *Gastroenterology* 80: 526—532, 1981
- 8) Bosch J, Kravetz D, Rodes J: Effect of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 80: 518—525, 1981
- 9) 山名秀明：肝縮法による実験的門脈圧亢進症の作成。臨と研 57: 1867—1870, 1980
- 10) 山名秀明, 掛川暉夫：門脈圧亢進症の実験モデル。肝胆膵 5: 27—34, 1982
- 11) 山名秀明, 武田仁良, 掛川暉夫ほか：肝縮法による実験的門脈圧亢進症の肝病態変化と本法の長期効果に関する検討。日外会誌 83: 220—230, 1982
- 12) 小林迪夫：食道静脈瘤に対する外科治療の現況と今後の問題点。日外会誌 83: 856—860, 1982
- 13) Grossmann RJ, Kravetz D, Bosch J et al: Nitroglycerin improves the hemodynamics response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology* 2: 757—762, 1982