

原著

イソフルランの HPV 抑制作用への NO あるいはシクロオキシゲナーゼ代謝産物の関与

大嶋嘉明*, 石部裕一*, 岡崎直人*
日高康蔵*, 坂本成司*, 佐藤暢*

要 旨

吸入麻酔薬は低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) を抑制するが、その抑制機序は明らかでない。今回、イソフルランの HPV 反応の抑制機序に一酸化窒素 (nitric oxide: NO) あるいはシクロオキシゲナーゼ代謝産物が関与するか否か家兎灌流肺を用いて検討した。自家血加 PSS 液を定流量で再灌流し、吸入酸素濃度を 21 % から 5 分間 3 % に切り替えたときの肺動脈圧上昇値を HPV 反応の強さの指標とした。家兎灌流肺を無処置群、NO 合成酵素阻害剤である N^G -monomethyl L-arginine (L-NMMA) $30 \mu\text{M}$ を灌流液中に投与した群、インドメタシン $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を全身投与後さらに $20 \mu\text{M}$ を灌流液中に投与したシクロオキシゲナーゼ阻害群に分け、それぞれイソフルラン非吸入下、0.5, 1, 2 MAC 吸入下の HPV 反応を観察した。イソフルラン非吸入下の HPV 反応を R_{MAX} とし、各濃度吸入下の HPV 反応 (% R_{MAX}) とイソフルラン濃度 (MAC) 間の用量-反応曲線を非線形最小二乗法で求めた。イソフルランは各群とも用量依存性に HPV 反応を抑制した。しかし、 ED_{50} は無処置群で 0.65 ± 0.12 MAC, NO 合成酵素阻害群で 0.70 ± 0.09 MAC, シクロオキシゲナーゼ阻害群で 0.96 ± 0.11 (mean \pm SE) MAC で、曲線の傾き slope は無処置群で 1.30 ± 0.13 , NO 合成酵素阻害群で 1.35 ± 0.16 , シクロオキシゲナーゼ阻害群で 1.88 ± 0.17 (mean \pm SE) であった。シクロオ

キシゲナーゼ阻害群の ED_{50} は無処置群のそれに比較してやや大きく ($p=0.08$) かつ、同群の slope は無処置群のそれに比較して有意に大きく、同群でイソフルランの HPV 抑制作用の減弱を認めた。以上の結果、イソフルランの HPV 抑制機序に NO は関与しないが、シクロオキシゲナーゼ代謝産物は少なからず関与すると考えられた。

緒 言

吸入麻酔薬は低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) を抑制し、低酸素血症発生の要因となる^{1,2)}。その抑制機序については、同薬の自律神経系への作用や血管平滑筋への直接作用など多くの因子が関与していると考えられている。最近になって、血管内皮細胞は血液と血管平滑筋の単なる隔壁ではなく、血管緊張性のために一酸化窒素 (nitric oxide: NO), シクロオキシゲナーゼ代謝産物である PGI_2 などの弛緩因子や、ロイコトリエン, エンドセリン, やはりシクロオキシゲナーゼ代謝産物であるトロンボキサン A_2 などの収縮因子を産生・分泌することが明らかになってきた。一方、HPV 反応の詳細な機序は未だ不明であるが、血管内皮細胞で産生される NO あるいはシクロオキシゲナーゼ代謝産物はその修飾因子であることは明らかである³⁾。今回、われわれは家兎灌流肺を用い、イソフルランの HPV 抑制機序に NO あるいはシクロオキシゲナーゼ代謝産物が関与するか否か検討した。

*鳥取大学医学部麻酔学教室

方 法

雌性ウサギ18羽（日本白色種）をペントバルビタール $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静注，ケタミン $35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 筋注で麻酔し，ヘパリン $450\text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静注で抗凝固した。頸部を1%リドカインで局所麻酔し，気管切開を行ったのち，小動物用人工呼吸器（Model 681, Harvard Apparatus）により，呼吸回数 $40\text{回}\cdot\text{min}^{-1}$ ，一回換気量 $10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，PEEP 2 cm H₂O の条件で室内空気で換気した。胸骨領域を1%リドカインで局所麻酔し，胸骨切開を行い，胸腔と心嚢を開いた。右室流出路を切開し，失血死させた。胸腔に貯留した自家血液は回収した。Y字型の送血管の一端を同切開部より肺動脈まで挿入し，肺動脈，大動脈と一括して結紮し固定した。他の一端は圧トランスデューサー（Gould/三栄）に接続した。左室の心尖部を切開し，脱血管を左房まで挿入し，心尖部で結紮し固定した。拍動ポンプ（Model 1215, Harvard Apparatus）を用い，リザーバーに満たした3%アルブミン加 physiological salt solution（PSS）を送血管から灌流した。3%アルブミン加 PSS の組成は，NaCl 119 mM，KCl 4.7 mM，MgSO₄ 1.17 mM，NaHCO₃ 22.61 mM，KH₂PO₄ 1.18 mM，CaCl₂ 3.2 mM の PSS 100 ml に対してブドウ糖100 mg，インスリン20 mU，8% NaHCO₃ 1 ml，牛血清アルブミン3 g を加えたものである。脱血管からの流出液が清明になった時点で，リザーバーに自家血20 ml を加えて $30\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の定流量再灌流方式に移行した。灌流液は3%アルブミン加 PSS と自家血液の混合液（V/V = 5 : 2）合計70 ml となった。左房圧は0 mmHg に維持した。灌流量は電磁血流計（MF-1200, 日本光電）で持続的に測定した。肺はそのまま胸腔内に置き，胸腔内を生理食塩水で満たし，サランラップで覆い，電熱球により胸腔内温度をおよそ38℃に保った。リザーバーの外腔を温水で灌流し，灌流液の温度を38℃に保った。送血回路の空気と凝塊物は輸血用フィルター（Paul）で除去した。左房のレベルを0点とし，肺動脈圧（PAP），左房圧，気道内圧を圧トランスデューサー（Gould/三栄）で持続的に測定した。吸入酸素濃度をガスアナライザー（Multicap, Datex）で持続的に測定した。標本作製後の肺換気は Normoxic gas（21% O₂，5% CO₂，balance

N₂）で行い，HPV 反応は吸気ガスを Hypoxic gas（3% O₂，5% CO₂，balance N₂）に切り替えることにより起こし，そのときの PAP の上昇値（ ΔP ）を HPV 反応の強さの指標とした。予備実験で hypoxic gas 換気により5分以内に PAP が最大値まで上昇し，プラトーに達することを確認した。

家兔を無処置群（体重 $2.1\pm 0.1\text{ kg}$ ， $n=6$ ），NO 合成酵素阻害剤の N^G-monomethyl L-arginine（L-NMMA）前処置群（体重 $2.2\pm 0.1\text{ kg}$ ， $n=6$ ），シクロオキシゲナーゼ阻害剤のインドメタシン前処置群（体重 $2.2\pm 0.1\text{ kg}$ ， $n=6$ ）に分けた。L-NMMA 群では標本作製直後にリザーバー内に L-NMMA 30 μM を投与した。インドメタシン群では麻酔時にインドメタシン $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ を静注し，さらに同剤20 μM を標本作製直後にリザーバー内に投与した。インドメタシン群ではインドメタシン静注直前と右室切開時に採血し，Prostaglandin I₂（PGI₂）と Thromboxane A₂（TXA₂）のおおの安定代謝産物である 6 keto-Prostaglandin F_{1 α} （6 keto-PGF_{1 α} ）と Thromboxane B₂（TXB₂）の血漿濃度を定量した。6 keto-PGF_{1 α} は RIA PEG 法（¹²⁵I-6-keto-プロスタグランジン F_{1 α} キット，NEN），TXB₂ は RIA PEG 法（トロンボキサン B₂-¹²⁵I キット，第一化学）で測定した。

3群において，以下の手順で実験を進めた。標本作製30分後，PAP の安定を確認し，まず，イソフルラン非吸入下で前対照の HPV 反応を2回観察した。次に順不同で，イソフルランのおおの0.5，1，2 MAC 吸入下での HPV 反応を観察した。家兔のイソフルランの1 MAC は2.05%とした⁴⁾。イソフルランは専用気化器アコマ I 型 MK III を用いて吸入気に混合し，麻酔ガスモニター（type 1304, Brüel & Kjaer）で持続的に呼気濃度を測定した。灌流液のイソフルラン濃度は吸入濃度を変化させてから10分以内に平衡に達するので¹⁾，各濃度のイソフルランは hypoxic gas 換気に切り換える15分前より吸入させた。最後に再び，イソフルラン非吸入下で後対照の HPV 反応を2回観察した。

なお，前後対照時に灌流液のヘマトクリットと Normoxic gas 及び Hypoxic gas 換気中の pH，PCO₂，PO₂ を血液ガスアナライザー（JBA-7，常光）により測定し，実験終了後に肺湿乾重量を測

定し, Lung (wet-dry)/dry weight を算出した.

測定値はすべて平均±標準誤差で示した. 群内の比較には2元配置分散分析あるいはFriedman検定により検定し, 多重比較にはScheffe F-testあるいはnonparametric-testを用いた. 群間の対応する値の比較はunpaired t-testにより検定した. また, 6 keto-PGF_{1α}とTXB₂の血漿濃度の変化はpaired t-testにより検定した. P<0.05をもって有意と判定した.

結 果

各群間, 及び各群内の前後対照時の灌流液のガス分析とヘマトクリットに有意差はなかった. 以下にその平均値を示す. 灌流液のガス分析はnormoxic perfusate: pH 7.370±0.009, PCO₂ 32.8

±1.0 mmHg, PO₂ 149.1±1.7 mmHg, hypoxic perfusate: pH 7.382±0.008, PCO₂ 33.9±0.4 mmHg, PO₂ 27.1±0.5 mmHgであった. 灌流液のヘマトクリットは8.9±0.2%であった. Lung (wet-dry)/dry weightは, 無処置群で4.04±0.27, L-NMMA群で4.33±0.18, インドメタシン群で4.54±0.06で, 群間に有意差を認めなかった.

インドメタシン投与により6 keto-PGF_{1α}濃度は420.0±110.0から62.2±13.8 (pg/ml), TXB₂濃度は3551.7±2288.7から84.2±10.3 (pg/ml)に有意に低下した(図1).

表1に示すように, L-NMMA群のBaseline PAPはイソフルラン吸入下及び後対照において無処置群と比較して有意に大きかった. L-NMMA群のbaseline PAPは後対照が前対照に比較して

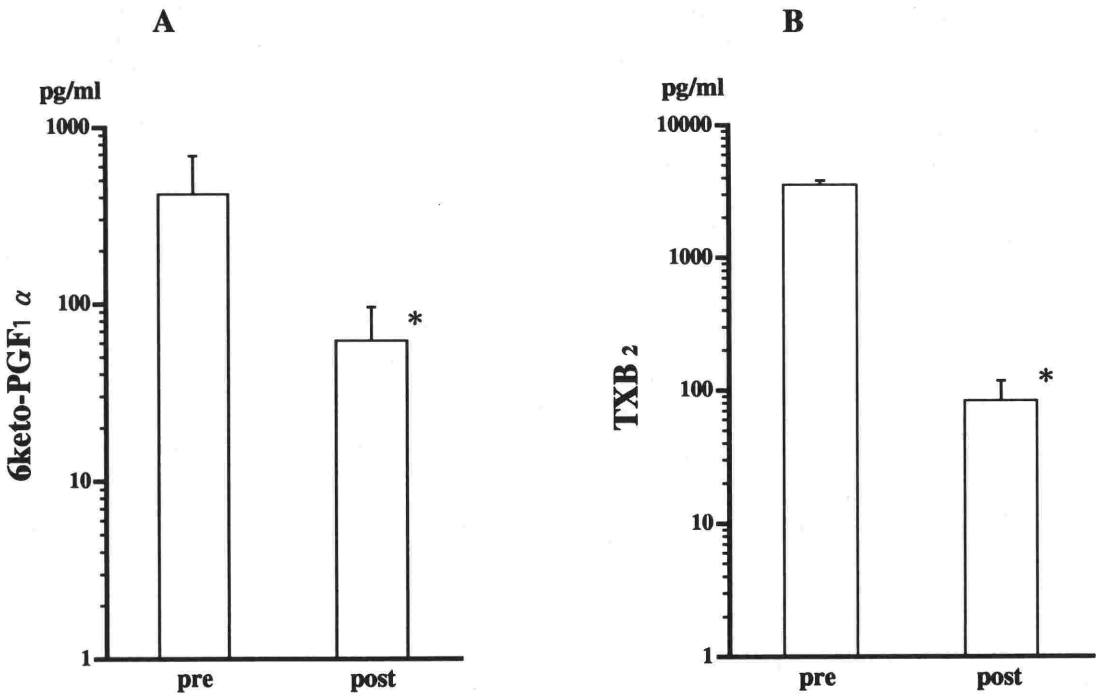


Fig. 1 Effect of indomethacin on cyclooxygenase products. (A) Effect of indomethacin on production of 6-keto prostaglandin F_{1α}, the stable metabolite of prostacyclin (PGI₂). (B) Effect of indomethacin on production of thromboxane B₂, the stable metabolite of thromboxane A₂ (TXA₂). Both 6-keto-prostaglandin F_{1α} and thromboxane B₂ concentrations in plasma significantly decreased after 10mg·kg⁻¹ of indomethacin administered intravenously. Data was expressed as mean ± SE (n=6). *P<0.05 compared with pre-administration.

Table 1 Effect of isoflurane on Baseline PAP and HPV

Group	Parameter	Preanesthetic Control	0.5 MAC	1 MAC	2 MAC	Postanesthetic Control
Isoflurane alone	Baseline PAP (mmHg)	11.3±0.6	11.3±0.4	11.2±0.7	11.5±0.8	12.3±0.7
	ΔP (mmHg)	10.4±1.7	5.5±0.9*	3.7±0.8*	1.8±0.5*	10.4±1.4
Isoflurane +L-NMMA	Baseline PAP (mmHg)	12.5±0.5	13.5±0.7#	13.8±0.6#	14.0±0.8#	14.9±0.7*#
	ΔP (mmHg)	11.5±1.1	8.5±1.0	6.2±0.6*#	2.2±0.3*	16.7±1.5#
Isoflurane +Indomethacin	Baseline PAP (mmHg)	14.4±0.4#	14.0±0.5#	14.1±0.8#	14.3±0.5#	15.8±0.9#
	ΔP (mmHg)	7.5±0.9	6.6±1.2	4.2±0.7	1.8±0.2*	10.0±1.9

Values are mean ± SE (n=6).

ΔP=increase in pulmonary artery pressure with hypoxic ventilation. *Significant difference (p<0.05) compared with preanesthetic control phase within the group by analysis of variance or Friedman test. #Significant difference (p<0.05) compared with isoflurane alone group in the same phase by unpaired t test.

有意に大きかった。インドメタシン群の Baseline PAP は各時相において無処置群と比較して有意に大きかった。また、前対照時の ΔP については L-NMMA 群あるいはインドメタシン群は無処置群に対して有意差はなかったが、後対照時の ΔP は無処置群に比較して L-NMMA 群が有意に大きかった。L-NMMA 群及びインドメタシン群の前対照と後対照の ΔP には有意差はなかったが、後対照で大きくなる傾向があった。3 群ともにイソフルランは濃度依存性に ΔP を減弱させた。

前対照と後対照の ΔP の平均値を R_{MAX} とし、イソフルラン吸入時の ΔP (% R_{MAX}) とイソフルラン濃度 (MAC) 間の用量-反応曲線を次の式: $R = R_{MAX} \cdot C^S \cdot (Q^{-1} + C^S)^{-1}$ により非線形最小二乗法 (Gauss-Newton's method) を使って求めた⁵⁾。ED₅₀ は無処置群で 0.65 ± 0.12, L-NMMA 群で 0.70 ± 0.09, インドメタシン群で 0.96 ± 0.11 (MAC) で、インドメタシン群は無処置群に比較してやや大きかった (p=0.08)。slope は無処置群で 1.30 ± 0.13, L-NMMA 群で 1.35 ± 0.16, インドメタシン群で 1.88 ± 0.17 で、インドメタシン群は無処置群に比較して有意に大きく、インドメタシン群でイソフルランの HPV 抑制作用の減弱を認めた (図 2)。

考 察

吸入麻酔薬は HPV 反応を抑制する^{1,2)}。Mar-

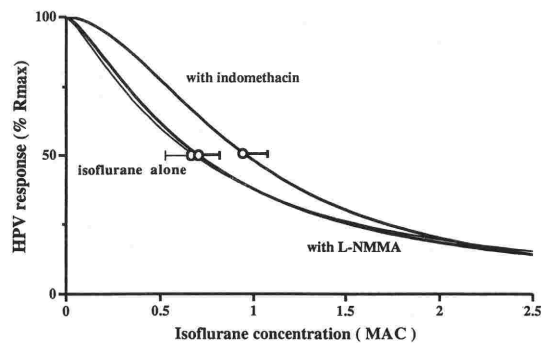


Fig. 2 Dose-response relationship for hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) inhibition by isoflurane alone, isoflurane with L-NMMA pretreatment and isoflurane with indomethacin pretreatment. The HPV response was expressed as a percentage of the pressor response in the absence of isoflurane, and the dose-response relationships were evaluated with the following equation⁵⁾: $R = R_{MAX} \cdot C^S \cdot (Q^{-1} + C^S)^{-1}$, using a nonlinear regression based on a least square method. Values (mean ± SE) for ED₅₀ were 0.65 ± 0.12, 0.70 ± 0.09, 0.96 ± 0.11 MAC and the slopes were 1.30 ± 0.13, 1.35 ± 0.16, 1.88 ± 0.17 for isoflurane alone, isoflurane with L-NMMA pretreatment, isoflurane with indomethacin pretreatment, respectively. There was a statistical difference of slopes between isoflurane alone and isoflurane with indomethacin pretreatment.

shallらはラット灌流肺において、ハロタン、イソフルラン、エンフルランは同程度の力価でHPV反応を抑制するので、その抑制機序は吸入麻酔薬の血管平滑筋に対する直接の弛緩作用によると考察している¹⁾。一方、HPV反応の詳細な機序は不明であるが、血管内皮細胞で産生されるシクロオキシゲナーゼ代謝産物あるいはNOがその修飾因子であることは明らかである³⁾。今回の研究の結果、イソフルランのHPV抑制機序にシクロオキシゲナーゼ代謝産物の関与が示唆された。

L-NMMAあるいはインドメタシン前処置によりBaseline PAPが上昇したのは各々、NOとPGI₂の基礎分泌の減少のためと考えられた。また、L-NMMA群の後対照のHPV反応が無処置群に比較して大きかったのは、低酸素刺激により起こるNO放出がL-NMMA処置により抑制されたためと考えられた。また、一般にシクロオキシゲナーゼ阻害剤はHPV反応を増強させるが³⁾、インドメタシン群の対照のHPV反応が無処置群のそれに比較してむしろ小さい傾向にあったのは、インドメタシンによりTXA₂の作用がPGI₂に比較してより優位に抑制されたためと考えられた。シクロオキシゲナーゼ代謝産物の血漿濃度の実測値からは、インドメタシンのTXA₂産生抑制の効果はPGI₂のそれに比較して著明であった。また、L-NMMA群、インドメタシン群において時間経過とともにHPV反応の増強の傾向があったが、それらの灌流終了時の肺湿乾重量比は正常値であり、肺水腫の発生は否定できた。

今回の実験において、NO合成酵素阻害下でもED₅₀、用量-反応曲線の傾きslopeは無処置群との間に有意差はなかった。これは、Marshallらがラット灌流肺で、メチレンブルー前処置により血管平滑筋のレベルでNOの作用を阻害した実験系で得た結果と一致している⁶⁾。また、大動脈等の体循環系の血管リングでは、ハロタン等のハロゲン化麻酔薬はむしろ、アセチルコリン刺激によるNO産生を抑制する⁷⁻¹⁰⁾。従って、イソフルランのHPV抑制機序にNOは関与しないと考えるのが妥当であろう。

ハロゲン化麻酔薬の血管内皮におけるエイコサノイド産生への影響に関して多くの報告があるが、以下に述べるごとく、未だ断片的で意見の一致をみてないのが現状である。犬のin vivoの標本で

肺動脈圧—流量曲線解析により、ハロタン1.2%は肺血管を収縮させるが、その強さはインドメタシン処置でも変化しない¹¹⁾。しかし、ラット血管リングでは、低濃度のハロタン、イソフルラン、エンフルランは胸部大動脈を収縮させ、その強さはインドメタシン処置で増強する¹²⁾。また、牛肺動脈血管内皮培養細胞では、ハロタンはPGI₂の放出を促進し¹³⁾、家兎灌流肺ではハロタンはt-ブチルヒドロキシパーオキシサイド刺激のTXA₂放出を促進する¹⁴⁾。しかし、牛大動脈血管内皮培養細胞ではハロタンとイソフルランはPGI₂の基礎分泌には影響せず、逆にハロタンはブラディキニン刺激のPGI₂放出を抑制する¹⁵⁾。また、ラット大動脈の血管リングでは、ハロタンとイソフルランはフェニレフリンで前収縮させた血管より、TXA₂やPGF_{2α}で前収縮させた血管をより優位に拡張させる。これは、吸入麻酔薬が細胞膜のprostanoidレセプタに対し選択的に作用したためと考えられている¹⁶⁾。吸入麻酔薬は血管内皮でのエイコサノイド産生に何らかの影響を与えると考えてよいようである。意見の一致をみない理由はハロゲン化麻酔薬の濃度の違い、種の違い、血管の部位の違い、実験モデルの違い、他の血管収縮・弛緩因子であるNOやエンドセリンやロイコトリエンの実験結果への影響が考えられる。

今回の家兎灌流肺の実験では、インドメタシン前処置によりイソフルランのHPV抑制作用の減弱を認めた。同じ灌流肺の実験において、ラットではイブプロフェン前処置により¹⁷⁾、犬ではインドメタシン前処置により¹⁸⁾、ハロタンのHPV抑制作用が減弱する。しかし、Ishibeらは家兎灌流肺において、イブプロフェン前処置にてもセボフルランのHPV抑制作用は変化しなかったと報告している²⁾。この実験結果の不一致は、吸入麻酔薬の違いかあるいは、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の種類や投与量、ヘパリンの投与量、灌流液への血小板の混入の程度により、拡張因子であるPGI₂と収縮因子であるTXA₂に対するシクロオキシゲナーゼ阻害剤の抑制のバランスに違いが生ずるからではないかと考えられた。また、Naeijeらは犬のin vivoの標本で肺動脈圧—流量曲線解析により、イソフルラン1MACではHPVは抑制されず、さらにアスピリン前処置によりイソフ

ルラン 1 MAC が HPV 反応をむしろ増強させると報告した¹⁹⁾。さらに高濃度のイソフルランを吸入させたなら、HPV 反応が抑制され、アスピリンで前処置するとそのイソフルランの HPV 抑制作用が減弱することが十分に考えられる。

吸入麻酔薬は脂質溶解性が高い薬物であり、麻酔作用の強さは麻酔薬の脂質溶解性と極めて良く相関しており、これが吸入麻酔薬の作用部位が細胞膜の脂質部分と考えられている根拠となっている。今回の研究からは吸入麻酔薬は細胞膜のリン脂質に結合しているアラキドン酸の代謝に影響を与え、HPV 反応を抑制する可能性が示唆された。

結 論

イソフルランの HPV 抑制作用に血管内皮細胞由来の血管収縮・弛緩因子が関与するか、家兎灌流肺を用いて検討した。イソフルランの HPV 反応の抑制作用は NO 合成酵素阻害下では不変であったが、シクロオキシゲナーゼ阻害下ではその作用が減弱した。イソフルランの HPV 抑制機序に NO は関与しないが、シクロオキシゲナーゼ代謝産物が少なからず関与すると考えられた。

本研究は平成 4 年度文部省科学研究補助金（課題番号 04670925）により援助されている。

文 献

- 1) Marshall C, Lindgren L, Marshall BE : Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anesthesiology* 60 : 304-308, 1984
- 2) Ishibe Y, Gui X, Uno H, et al : Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 79 : 1348-1353, 1993
- 3) 石部裕一 : 低酸素性肺血管収縮. *呼吸* 9 : 1430-1439, 1990
- 4) Drummond JC : MAC for halothane, enflurane, and isoflurane in the New Zealand white rabbit : And test for the validity of MAC determinations. *Anesthesiology* 62 : 336-338, 1985
- 5) Wagner JG : Kinetics of the pharmacologic response : I. Proposed relationships between response and drug concentration in the intact animal and man. *J Theoret Biol* 20 : 173-201, 1968

- 6) Marshall C, Marshall BE : Endothelium-derived relaxing factor is not responsible for inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 73 : 441-448, 1990
- 7) Muldoon SM, Hart JL, Bowen KA, et al : Attenuation of endothelium-mediated vasodilation by halothane. *Anesthesiology* 68 : 31-37, 1988
- 8) Toda H, Nakamura K, Hatano Y, et al : Halothane and isoflurane inhibit endothelium-dependent relaxation elicited by acetylcholine. *Anesth Analg* 75 : 198-203, 1992
- 9) Yoshida K, Okabe E : Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane : Oxygen free radicals participation. *Anesthesiology* 76 : 440-447, 1992
- 10) Uggeri MJ, Proctor GJ, Johns RA : Halothane, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor- and non-receptor-mediated EDRF production in rat thoracic aorta. *Anesthesiology* 76 : 1012-1017, 1992
- 11) Chen BB, Nyhan DP, Fehr DM, et al : Halothane anesthesia causes active flow independent pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol* 259 : H74-H83, 1990
- 12) Stone DJ, Johns RA : Endothelium-dependent effects of halothane, enflurane, and isoflurane on isolated rat aortic vascular rings. *Anesthesiology* 71 : 126-132, 1989
- 13) Barnes SD, Martin LD, Wetzel RC : Halothane enhances pulmonary artery endothelial eicosanoid release. *Anesth Analg* 75 : 1007-1013, 1992
- 14) Shayevitz JR, Traystman RJ, Adkinson NF, et al : Inhalation anesthetics augment oxidant-induced pulmonary vasoconstriction : Evidence for a membrane effect. *Anesthesiology* 63 : 624-632, 1985
- 15) Loeb AL, O'Brien DK, Longnecker DE : Halothane inhibits bradykinin-stimulated prostacyclin production in endothelial cells. *Anesthesiology* 81 : 931-938, 1994
- 16) Yamamoto M, Hatano Y, Kakuyama M, et al : Halothane and isoflurane preferentially inhibit prostanoid-induced vasoconstriction of rat aorta. *Can J Anaesth* 41 : 991-995, 1994
- 17) Marshall C, Kim SD, Marshall BE : The actions of Halothane, ibuprofen and BW 755C on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* 66 : 537-542, 1987
- 18) Johnson D, Mayers I, Hurst T : Halothane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in the presence of cyclooxygenase blockade. *Can J Anaesth* 37 : 287-295, 1990
- 19) Naeije R, Lejeune P, Leeman M, et al : Pulmonary arterial pressure-flow plots in dogs : effects of isoflurane and nitroprusside. *J Appl Physiol* 63 : 969-977, 1987

Contribution of NO and/or Cyclooxygenase Products to Isoflurane-induced HPV Inhibition

Yoshiaki Oshima*, Yuichi Ishibe*, Naoto Okazaki*,
Kozo Hidaka*, Seiji Sakamoto* and Toru Sato*

*Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

The aim of this study is to test a hypothesis that nitric oxide (NO) and/or cyclooxygenase products are involved with inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) by isoflurane. Lungs isolated from eighteen rabbits were perfused in constant-flow recirculation manner with a mixture of the physiological salt solution and the autologous blood. The HPV response was induced by changing the inspired oxygen concentration from 21 % to 3 % for five min and was evaluated by an increase of the pulmonary artery pressure. End-tidal isoflurane concentration of 0.5, 1, and 2 MAC were tested at random order. The HPV response in the presence of isoflurane was expressed as a percentage of the pressor response in the absence of isoflurane, and the dose-response relationships were calculated using the the nonlinear least-squares method. The following three groups were studied : 1) without pretreatment (n = 6), 2) pretreatment with NO synth-

ase inhibitor ; N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) 30 μM in the reservoir (n = 6), and 3) pretreatment with indomethacin 10 mg · kg⁻¹ before surgery and additional indomethacin 20 μM in the reservoir (n = 6). In all three groups isoflurane depressed HPV in a dose-related manner. The half-inhibition values (ED₅₀) of HPV with isoflurane in the group 1, 2 and 3 were 0.65 ± 0.12, 0.70 ± 0.09, 0.96 ± 0.11 MAC (mean ± SE), respectively. Slopes of dose response curves in the group 1, 2 and 3 were 1.30 ± 0.13, 1.35 ± 0.16, 1.88 ± 0.17 (mean ± SE), respectively. There was a statistical difference of slopes between group 1 and 3. Inhibition of HPV by isoflurane was slightly attenuated with indomethacin pretreatment but L-NMMA pretreatment exerted no more effect on the dose-response curve. It is conceivable that isoflurane may inhibit HPV partially through cyclooxygenase pathway.

Key Words : HPV, Isoflurane, NO, Indomethacin, Isolated perfused lung

(Circ Cont 16 : 538~544, 1995)