

一酸化窒素の末梢循環調節に対するセボフルランの影響

— マイクロスフェアを用いた in vivo study —

水 本 靖*

要 旨

セボフルランの血管拡張作用に一酸化窒素の関与が想定されている。一方, in vitro の実験で一酸化窒素の血管拡張作用はハロゲン化麻酔薬で抑制されると報告されている。そこで, イヌで臓器血管抵抗に対するセボフルランの用量依存性と一酸化窒素の関与について, NO 合成酵素 (NOS) 阻害薬の L-NAME を用い, マイクロスフェア法にて検討した。L-NAME による血管抵抗の増加率がセボフルランの 1.25 MAC 群で 0.75 MAC 群より冠血管, 肺, 脾臓, 胃, 筋肉で有意に低下し, 一酸化窒素の血管拡張に対するセボフルランの用量依存性抑制が認められ, in vitro の成績と一致する結果が得られた。

はじめに

セボフルランは血管拡張作用をもつが, 各臓器血流量の変化は異なっている。冠血管に対しては拡張作用があるが, 血圧低下や心筋酸素消費量低下が起こると冠血流量は減少する。肝動脈血流量や門脈血流量は減少する。脳血流量に関しては, 増加, 変化なし, あるいは減少というように報告によって異なった結果がでている¹⁻³⁾。セボフルランによる血管拡張のメカニズムは明らかではなく, 血管平滑筋への直接の弛緩作用と交感神経系の抑制作用が考えられている⁴⁾。また, 一酸化窒素 (NO) が重要な役割をもつことが想定されている^{5,6)}。

血管内皮細胞で L-arginine から NO 合成酵素

(NOS) の働きによって合成される NO は, 血管平滑筋の弛緩を起こす。この血管内皮細胞由来一酸化窒素は血管内皮に加わった壁張力に依存して合成され, 正常の組織灌流調節に重要な役割を果たしている。in vitro の研究でセボフルランは NO の合成抑制, 不活化促進を起こすことが報告⁷⁾されている。同じハロゲン化麻酔薬であるハロタンでは, NO の血管平滑筋への作用を抑制することも報告されている。しかし, ハロゲン化麻酔薬による臓器血流量の変化に NO が重要な役割を果たすことについては, 否定的な報告⁸⁾も肯定的な報告^{5,6)}もあり, 明確な結論は出ていない。そこで, NO がセボフルランの臓器血管拡張作用にどの程度関与しているかについての検討を行った。異なる濃度のセボフルランを用い, さらに NOS 阻害薬である L-NAME (N^W-nitro-L-arginine methyl ester) を投与することで, セボフルランが用量依存性に血管内皮細胞由来 NO の合成抑制作用を起こすか否かについて, in vivo でイヌを用いて実験した。臓器血流量は放射性同位元素マイクロスフェア法により測定した。

方 法

対象は体重 10-14 kg の雑種成イヌ 21 頭。チオペンタール 20 mg/kg 静注にて麻酔導入後気管内挿管し, 麻酔維持はセボフルランのみとし, FiO₂ = 0.4 とした。呼気終末セボフルラン濃度 1 MAC を 2.4% とし, 0.75, 1.0 および 1.25 MAC の 3 群に分け, それぞれ L 群, M 群, H 群とした。ベクロニウム 0.1 mg/kg にて筋弛緩を得, 人工呼吸器 (サーボ・ベンチレーター 900C: SIEMENS 社製) にて調節呼吸を行い, Paco₂ を 35-44 mmHg

* 帝京大学医学部麻酔学教室

とした。

左大腿静脈よりカテーテルを挿入し、乳酸加リンゲル液を 3 ml/kg/hr で輸液した。両大腿動脈よりカテーテルを挿入し、観血的動脈圧の測定と動脈血採血を行った。右大腿静脈より肺動脈カテーテルを挿入し心拍出量、肺動脈圧、中心静脈圧、血液温を測定した。右総頸動脈より左心室にカテーテルを挿入し、放射性同位元素 (^{46}Sc , ^{85}Sr) でラベルしたマイクロスフェア (直径 15 μm の球形顆粒, 185 MBq/g, New England Nuclear, 凝集阻止用の Tween-80 (polyethylene sorbitran monooleate) が添加) 注入用とした。上矢状静脈洞に 22ゲージ留置針を挿入し、脳酸素消費量を計算した。呼気終末セボフルラン濃度を 1 時間安定させた後、血行動態のパラメーターとして平均動脈圧、心拍数、心係数、体血管抵抗、肺血管抵抗を測定、算出した。動脈血と脳静脈血を採血し、pH, PCO_2 , PO_2 , BE, 酸素飽和度を測定した。以上を基準値のデータとしてから ^{46}Sc 標識マイクロスフェア (注入量を約 4×10^5 個とし、生理食塩水 5 ml で希釈し十分に攪拌したもの) を左室内に挿入したカテーテルより 30 秒かけて注入した。次に NOS 拮抗薬の L-NAME 10 mg/kg を大腿静脈より静注し、10 分後に血行動態、血液ガスを再び測定し、 ^{85}Sr 標識マイクロスフェアを注入した。全

身麻酔下に脱血にて死亡させ、各臓器を摘出しユニバーサル・ガンマーカウンター (JSM-R 17-3871 Aloka) で放射能測定を行った。臓器血流分布率 (%), 臓器グラムあたりの血流量, 臓器血管抵抗, 臓器血管抵抗変化率を以下の計算式より算出した。

臓器血流分布率 (%)

$$= (\text{臓器 } \gamma \text{ 線量}) / (\text{全投与 } \gamma \text{ 線量}) \times 100$$

臓器グラムあたりの血流量 (ml/min/g)

$$= \text{心拍出量} \times \text{臓器血流分布} / \text{臓器重量 (g)}$$

臓器血管抵抗 (mmHg·min/ml)

$$= (\text{平均動脈圧} - \text{中心静脈圧}) / \text{臓器血流量}$$

臓器血管抵抗変化率 (%)

$$= 100 \times (\text{L-NAME 後臓器血管抵抗} - \text{基準値臓器血管抵抗}) / \text{基準値臓器血管抵抗}$$

統計は分散分析を用い、Fisher's Protected Least Significant Difference で検定し、 $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

フィラリアにより肺梗塞で平均肺動脈圧 (MPAP) > 30 mmHg, $\text{PaO}_2 < 150$ mmHg であった L 群, H 群各一頭を除外した。血行動態の変化を表 1 に示す。Pre は L-NAME 投与前, Post は L-NAME 投与後である。L-NAME により平均動脈

表 1 血行動態

血行動態		L 群	M 群	H 群
MAP (mmHg)	Pre	123 ± 5	102 ± 7 #	104 ± 6 @
	Post	146 ± 5 ※	128 ± 6 ※ #	130 ± 4 ※ @
HR (beats/min)	Pre	127 ± 6	123 ± 8	133 ± 4
	Post	99 ± 3 ※	104 ± 5 *	120 ± 5 #
CI (l/min/m ²)	Pre	3.35 ± 0.28	2.65 ± 0.12 #	2.53 ± 0.21 @
	Post	1.86 ± 0.12 ※	1.68 ± 0.06 ※	1.71 ± 0.09 ※
SVR (dynes·sec·cm ⁻⁵)	Pre	5081 ± 375	5371 ± 375	5831 ± 454
	Post	10718 ± 506 ※	10791 ± 792 ※	10523 ± 525 ※
PVR (dynes·sec·cm ⁻⁵)	Pre	246 ± 18	273 ± 26	256 ± 26
	Post	372 ± 21 *	413 ± 43 ※	384 ± 48 *
CMRO ₂ (ml·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	Pre	3.44 ± 0.24	2.84 ± 0.35	3.05 ± 0.53
	Post	2.92 ± 0.28	2.72 ± 0.18	2.94 ± 0.41

* $P < 0.05$ Pre vs Post

※ $P < 0.01$ Pre vs Post

$P < 0.05$: vs L 群

@ $P < 0.01$: vs L 群

圧, 体血管抵抗, 肺血管抵抗は全群で有意に増加し, 心係数, 心拍数は全群で有意に低下した. 群間差は見られない. CMRO₂に有意な変化は見られなかった.

表2, 図1にL-NAMEを入れることによって生じた臓器別血管抵抗の基準値からの変化を%で表示した. L群で冠血管の血管抵抗はL-NAMEにより53%, 肺血管は211%の増加率をみ, 有意に増加した. 一方, H群では冠血管ではL-NAMEで血管抵抗は不変で, 肺血管では93%増加したものの, 冠血管, 肺血管ともにL群とH群の間に有意差が認められ, H群で血管抵抗の上昇率の抑制が認められた. 膵臓, 胃, 筋肉でも同じ傾向が見られ, L群とH群の間に有意差が認められH群で血管抵抗の上昇率の抑制が認められた. 一方, 脳, 肝臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 小腸, 大腸, 皮膚では, 全ての群で有意の血管抵抗の増加がみられたが, 群間差はなかった.

考 察

1980年 Furchgott ら⁹⁾により内膜由来血管弛緩物質 (EDRF) が提唱された. 1987年 Palmer ら¹⁰⁾により EDRF が NO であることが立証された. 血管内皮細胞において L-arginine から NO 合成酵素

によって造られる NO は内皮細胞から平滑筋細胞に移動し, グアニル酸シクラーゼを活性化し, サイクリック GMP (cGMP) 濃度を上昇させる. cGMP による G キナーゼの活性化により平滑筋細胞内のいくつかの蛋白質のリン酸化がおり, 細胞質内 Ca²⁺濃度の低下と収縮蛋白であるミオ

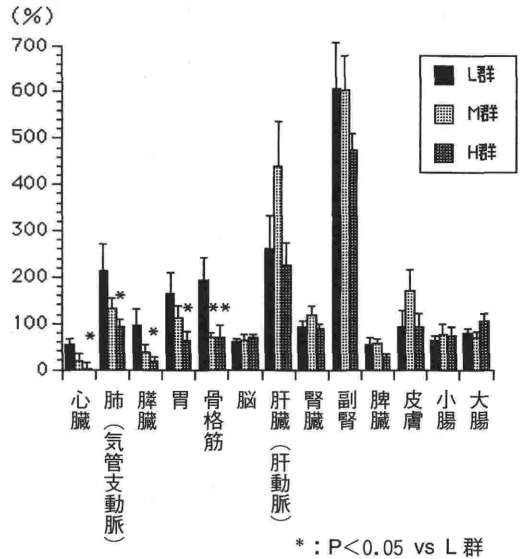


図1 臓器別血管抵抗変化率

表2 血管抵抗変化率

血管抵抗変化率(%)	L群	M群	H群
脳	59.67 ± 8.11	62.38 ± 15.19	71.49 ± 6.51
心臓	53.23 ± 14.53	18.80 ± 14.09	2.67 ± 12.01*
肺 (気管支動脈)	211.86 ± 60.15	130.37 ± 23.06	93.86 ± 15.92*
肝臓 (肝動脈)	262.89 ± 71.12	440.13 ± 96.19	224.10 ± 49.85
腎臓	93.23 ± 13.45	119.90 ± 16.67	89.32 ± 9.44
副腎	607.42 ± 99.78	606.13 ± 72.50	475.42 ± 35.10
骨格筋	192.74 ± 49.97	70.72 ± 10.46*	69.95 ± 26.11*
皮膚	93.76 ± 34.33	172.00 ± 42.35	94.22 ± 27.68
胃	163.79 ± 45.31	112.96 ± 26.00	63.06 ± 19.91*
小腸	63.33 ± 11.12	78.04 ± 22.82	73.21 ± 18.79
大腸	80.33 ± 9.56	69.30 ± 14.29	105.16 ± 16.27
膵臓	96.43 ± 36.36	39.21 ± 15.19	17.12 ± 11.69*
脾臓	53.34 ± 16.82	56.01 ± 10.28	28.79 ± 6.99

臓器血管抵抗変化率(%) = 100 × (L-NAME 後臓器血管抵抗 - 基準値臓器血管抵抗) / 基準値臓器血管抵抗

* : P < 0.05 vs L 群

シン軽鎖の Ca^{2+} 感受性の低下による血管平滑筋の弛緩が生じる。内皮細胞由来 NO は血管内皮に加わった壁張力によって作成され、正常の組織灌流量調節のために常に作成されていることがわかっている¹¹⁾。この血管拡張作用は *in vitro* の研究でハロゲン化麻酔薬で抑制されると報告されている。中村らは⁷⁾、イソフルランは血管内皮細胞で NO を造るのを抑制し、ハロタンは NO が血管平滑筋に作用するのを抑制する、セボフルランは NO を不活化または作用を抑制するとした。一方、*in vivo* の研究ではどうかというと、Wang ら¹²⁾ は、自発呼吸でハロタンで麻酔されたラットでは内皮細胞由来 NO の合成抑制により血圧に変化ないことから、安静時に造られている NO はハロタンによって抑制され、エンフルラン麻酔では抑制されないと報告している。反対に、Greenblatt ら¹³⁾ は、調節呼吸を行ったラットの実験でハロタンとイソフルランによる麻酔下で内皮細胞由来 NO 合成阻害によって全身および局所血行動態に変化がなかったと報告している。Sigmon ら¹⁴⁾ は自発呼吸のラットの実験でハロタンが内皮細胞由来 NO による全身および局所の血流調節を抑制すると報告している。セボフルランの内皮細胞由来 NO 抑制作用に対しての *in vivo* の報告はない。そこでセボフルランの内皮細胞由来 NO 抑制作用は用量依存性抑制であるとの仮説を立て、イヌを用い NO の血管拡張作用に対するセボフルランの用量依存性抑制の有無について放射性同位元素でラベルしたマイクロスフェアを用いて調べてみた。

L-NAME により体血管抵抗上昇、心係数低下、平均動脈圧の上昇がみられた (表 1)。これより全身の血管張力調節に対する NO の関与が確認できた。平均動脈圧、心係数が L-NAME 投与前、L 群に対し、M 群 H 群で低下したのはセボフルランによる心筋抑制を示しているものと考える。

徐脈は中心静脈圧、肺動脈楔入圧に変化がなかったことより、血圧上昇による反射性迷走神経刺激が原因として考えられる。

CMRO₂ は全て有意の変化を示さなかった (表 1)。セボフルランによる全身麻酔下の脳酸素代謝が一定に保たれていることを示す。L-NAME 投与で上矢状静脈洞の酸素飽和度は低下し、酸素摂取率が上昇したのは、有意な脳血管抵抗上昇が生じ、有意ではないものの脳血流量低下傾向がみら

れたことを反映していると思われる。

冠血管、肺、膵臓、胃、筋肉で血管抵抗の変化率が H 群で L 群より有意に低下したことから、NO の血管拡張に対するセボフルランの用量依存性抑制が認められた。他の臓器では認められなかった。

EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor) は Ca^{2+} 感受性 K チャネルを開いて血管平滑筋細胞を過分極させ弛緩させる。EDHF の血管内皮細胞の合成は Ca^{2+} 依存性で、チトクローム P 450 由来のアラキドン酸代謝産物であることが示唆されている。ウサギ頸動脈血管内皮細胞の実験でセボフルランは NO の遊離には関与せず、EDHF の遊離を抑制したという¹⁵⁾。ラットの摘出血管の研究で内皮細胞由来 NO による弛緩反応に対するハロタンの抑制が大動脈と腸間膜動脈で差があり、大動脈は主に NO-cGMP 系を介し、腸間膜動脈は cGMP 系のほかに Ca^{2+} 感受性 K チャネル (EDHF) が関与するという報告がある¹⁶⁾。このように、内皮細胞由来 NO の関与が血管ごとに、さらに、種差によっても一様ではないという報告があり、cNOS の遺伝子の発現が血管ごとに異なるためと考えられている。しかし、セボフルランでの報告はない。今回セボフルランによる用量依存性抑制がみられなかった臓器では NO-cGMP 系よりプロスタグランジン系や EDHF の関与が大きいのか、臨床使用以上の高濃度のセボフルランでは抑制が見られるかは不明である。

全ての臓器で L-NAME 投与により L 群で有意の血管抵抗の増加がみられた。cNOS 由来 NO による血管径調節が全ての臓器血管でもたらされていたことが示唆される。

セボフルランは濃度依存性に冠血管を拡張するが、イソフルランより作用は弱いと言われている。イソフルランの冠血管拡張作用は ATP 依存性 K チャネルを介すると言われている。今回、NOS 抑制薬投与前値の冠血管抵抗でセボフルラン濃度依存性の低下は見られなかった。ラビット摘出冠血管はイソフルラン濃度に比例して抵抗血管を収縮、太い血管を拡張し、抵抗血管の収縮には内皮細胞とプロスタグランジン、太い血管では内皮細胞、NO、プロスタグランジンが関与するという¹⁷⁾。さらに、NO は autoregulation の主体である 100 μm 以下の細動脈には作用せず、150 μm 以

上の動脈の拡張を調節している¹⁸⁾という研究がある。また、EDHFの関与も考えられている¹⁹⁾。今回の結果はNOを抑制しても冠血流量は一定(表3)で、冠血管のautoregulationは保たれており、NO以外によるautoregulation調節機構の存在を示したと考えられる。

Koenig⁵⁾らはラットのin vivoの実験でイソフルランで脳の微小血管は拡張し、これに血管内皮と

NOが関与していると報告している。一方、Smith⁸⁾らはハロタンの脳微小血管拡張作用に必ずしもNOは必須ではないと述べている。今回の結果ではNOS抑制薬投与により脳の血管抵抗は有意に上昇したが、セボフルランの濃度による変化は見られなかった。つまり、脳の血管拡張作用に対するNOの関与を認めたが、セボフルランによる影響は認められなかった。

表3 血流量

血流量(ml/min/g)		L群	M群	H群
脳	Pre	0.61±0.04	0.64±0.07	0.67±0.08
	Post	0.47±0.04	0.51±0.06	0.51±0.06
心臓	Pre	1.32±0.27	0.92±0.07	0.80±0.17
	Post	1.24±0.30	1.01±0.06	0.98±0.13
肺(気管支動脈)	Pre	2.26±0.29	2.15±0.44	1.97±0.33
	Post	0.97±0.16※	1.21±0.25*	1.30±0.20
肝臓(肝動脈)	Pre	0.51±0.12	0.59±0.07	0.63±0.08
	Post	0.18±0.05※	0.17±0.03※	0.27±0.04※
腎臓	Pre	6.47±1.46	6.09±0.27	5.69±0.39
	Post	3.96±0.69*	3.57±0.13※	3.97±0.36
副腎	Pre	5.05±0.38	6.77±1.15	4.80±0.51
	Post	0.74±0.17※	1.25±0.17※	1.08±0.11※
骨格筋	Pre	0.08±0.01	0.03±0.00	0.04±0.01
	Post	0.03±0.00※	0.24±0.00	0.03±0.00
皮膚	Pre	0.07±0.01	0.04±0.01#	0.03±0.01@
	Post	0.04±0.01*	0.02±0.01	0.02±0.00
胃	Pre	0.79±0.09	0.46±0.08@	0.47±0.09@
	Post	0.38±0.04※	0.27±0.03*	0.35±0.04
小腸	Pre	0.88±0.13	0.79±0.13	0.85±0.20
	Post	0.64±0.07	0.56±0.06	0.60±0.09
大腸	Pre	0.87±0.11	1.10±0.24	1.30±0.23
	Post	0.58±0.06	0.86±0.23	0.81±0.11
膵臓	Pre	0.55±0.12	0.33±0.06#	0.35±0.06#
	Post	0.35±0.04*	0.32±0.07	0.38±0.04
脾臓	Pre	2.51±0.59	2.14±0.38	1.59±0.31
	Post	1.97±0.36	1.71±0.22	1.63±0.34
前頭葉	Pre	0.60±0.19	0.73±0.08	0.73±0.07
	Post	0.39±0.11	0.53±0.07	0.52±0.06
後頭葉	Pre	0.34±0.13	0.23±0.10	0.17±0.12
	Post	0.23±0.09	0.18±0.09	0.12±0.09
小脳	Pre	0.07±0.00	0.07±0.01	0.07±0.00
	Post	0.04±0.00※	0.05±0.00※	0.05±0.01※

* P<0.05 Pre vs Post
※ P<0.01 Pre vs Post

P<0.05 : vs L群
@ P<0.01 : vs L群

肝臓の血流は類洞入口部周囲の Mall 腔で産生、蓄積されているアデノシンによる肝動脈緩衝反応 (hepatic arterial buffer response : HABR) で制御されている。イソフルランは1.0-2.0 MAC なら HABR を抑制しない。セボフルランも高濃度でなければ HABR を抑制しないという^{20,21)}。今回、NOS 抑制薬の投与前値には、肝動脈、門脈血流量共に群間差が見られず肝循環は維持されていた (表3)。最近、Kupffer 細胞や肝実質細胞から NO が放出されることが発見された²²⁾。また、血管リング標本の研究で肝動脈、門脈系は共に NO を産生放出して門脈血流の調節と微小循環を調節しているという²³⁾。今回、NOS 抑制薬投与によって総肝血流量は有意に低下したが、群間差は見られなかった。したがって、肝血流量に対しての NO の関与が認められ、セボフルランの用量依存性変化は認められなかった。

NO は腎機能の調節にも関与している。腎血管内皮細胞のみならず尿管細管 (とくにマクロデンサ) でも NO を合成しているという²⁴⁾。今回、NOS 抑制薬投与によって腎血流量は有意に低下したが、群間差は見られなかった。したがって、腎血流量に対しての NO の関与が認められ、セボフルランの用量依存性変化は認められなかった。

今回マイクロスフェア法を用いたため、血流の変化を連続的に観察できていない。さらに、多くの核種を用いると誤差が生じやすい²⁵⁾ので2核種しか使用しなかった。したがって同じ生体でセボフルランの濃度を変えての測定が行われていない。また、NOS 抑制薬の効果を NOS 抑制薬投与10分後の一点でしか見ていない。セボフルランの NO に対する影響には時間的にもっと異なるものがあるのかもしれない。しかし、少なくとも NO の血管拡張作用に対するセボフルランの用量依存性抑制が心臓、肺、脾臓、胃、筋肉で観察できた。

結 語

in vivo のイヌの実験で、NO の血管拡張作用に対するセボフルランの用量依存性抑制が心臓、肺、脾臓、胃、筋肉で認められ、以前から言われている in vitro の結果と一致する成績が得られた。

(本研究の要旨は第10回日本 Shock 学会総会において発表し、研究の一部は文部省の科学研究費 (07671689) の補助によった。)

謝 辞

御指導を戴いた岡田和夫教授、稲田英一教授に心から御礼申し上げます。

さらに、動物実験に協力を戴いた手塚新吉先生、藤岡丞先生、船山忠久先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Sheller MS, Tateishi A, Drummond JC, et al : The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68 : 548-551, 1988
- 2) Takahashi H, Murata K, Ikeda K : Sevoflurane dose not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *Br J Anaesth* 71 : 551-555, 1993
- 3) Monohar M, Parks CM : Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 231 : 640-648, 1984
- 4) Rodig G, Keyl C, Wiesner G, et al : Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance : use of cardiopulmonary bypass as a study model. *Br J Anaesth* 76 : 9-12, 1996
- 5) Koenig HM, Pelligrino DA, Wang Q, et al : Role of nitric oxide and endothelium in rat pial vessel dilation response to isoflurane. *Anesth Analg* 79 : 886-891, 1994
- 6) Zuo Z, Tichotsky A, Johns RA : Halothane and isoflurane inhibit vasodilation due to constitutive but not inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 84 : 1156-1165, 1996
- 7) Nakamura K, Terasako K, Toda H, et al : Mechanisms of inhibition of endothelium-dependent relaxation by halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth* 41 : 340-346, 1994
- 8) Smith JJ, Hudetz AG, Bosnjak ZJ, et al : The role of nitric oxide in cerebrocortical Laser Doppler flow response to halothane in the rat. *J Neurosurg Anesthesiol* 7 : 187-195, 1995
- 9) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 10) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 : 524-526, 1987
- 11) Koller A, Kaley G : Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol* 260 : H862-H868, 1991
- 12) Wang Y-X, Zhou T, Chua TC, et al : Effects of inhalation and intravenous anesthetic agents on pressor response to N^q nitro-L-arginine. *Eur J Pharmacol* 198 : 183-188, 1991
- 13) Greenblatt EP, Loeb AL, Longnecker DE : Endothelium-dependent circulatory control-a mechanism for the differing

- peripheral vascular effects of isoflurane versus halothane. *Anesthesiology* 77 : 1178-1185, 1992
- 14) Sigmon DH, Florentino-Pineda I, Van Dyke RA, et al : Halothane impairs the hemodynamic influence of endothelium-derived nitric oxide. *Anesthesiology* 82 : 135-143, 1995
 - 15) Lischke V, Busse R, Hecker M : Inhalation anesthetics inhibit the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the rabbit carotid artery. *Anesthesiology* 83 : 574-582, 1995
 - 16) 月山 淑, 水本一弘, 畑埜義雄 : Kチャンネルブロッカー存在下のラットの大動脈と腸間膜動態における血管弛緩反応に対するハロタンの影響の比較. *J Anesthesia* 10 Supplement : 343(A-412), 1996
 - 17) Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al : Heterogenous vasomotor responses of rabbit coronary microvessels to isoflurane. *Anesthesiology* 81 : 1190-1197, 1994
 - 18) Duncker DJ, Bache RJ : Inhibition of nitric oxide production aggravates myocardial hypoperfusion during exercise in the presence of a coronary artery stenosis : *Circ Res* 74 : 629-640, 1994
 - 19) 由井芳樹 : Nitric Oxide (NO) と Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) について : Vol.26 No.12 : 1295-1302, 1994
 - 20) Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al : The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76 : 85-90, 1992
 - 21) Bernard JM, Doursout MF, Wounters P, et al : Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 77 : 541-545, 1992
 - 22) 谷川久一 : エンドセリン受容体の肝内分布—伊東細胞の収縮と類洞内血流調節. *医学のあゆみ* 168 : 675-678, 1994
 - 23) 竹村茂一, 南山幸子, 井上正康 : NO ラジカルの医学 (大柳善彦編) 羊土社 : pp.143-157
 - 24) 伊藤貞嘉, 阿部圭志 : NO ラジカルの医学 (大柳善彦編) 羊土社 : pp.158-170
 - 25) Tsuchiya M, Ferrone RA, Waish GM, et al : Regional blood flows measured in conscious rats by combined Fick and microsphere methods. *Am J Physiol* 235 : H357-360, 1978

The Effects of Sevoflurane on Nitric Oxide-dependent Vasodilation — in vivo Study Using Radioactive Microspheres —

Kiyoshi Mizumoto*

*Department of Anesthesiology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

It is assumed that nitric oxide contributes to vasodilation effect of sevoflurane. But recently, it has been suggested that halogenated anesthetics inhibit endothelium-dependent relaxation in vitro study.

Therefore, we examined the interaction between sevoflurane and endothelium dependent nitric oxide using nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, N^W-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), in vivo.

Twenty-one mongrel dogs were distributed into three groups (0.75, 1.0 and 1.25MAC of sevoflurane). Radioactive microspheres were used to determine

regional blood flow, before and 10 minutes after L-NAME (10mg/kg) injection. The rate of vascular resistance increase caused by L-NAME, 1.25MAC sevoflurane inhibits significantly compared to 0.75MAC sevoflurane at coronary, lung, pancreas, stomach and muscle vessels. These data indicate that sevoflurane inhibits endothelium-dependent relaxation caused by nitric oxide in dose dependent manner, in vivo study.

It is coincided with previous data in vitro study.

Key words : Nitric oxide, Sevoflurane, L-NAME, Vascular resistance, in vivo

(Circ Cont 18 : 352~358, 1997)