

一般演題〔一酸化窒素 (I)〕

A-30 肺高血圧ラットにおける一酸化窒素吸入の用量作用関係について

三重大学医学部救急・集中治療部、麻酔科

国立小児病院小児医療研究センター病態生理研究室

丸山一男、丸山淳子、宗行万之助、宮坂勝之

(研究協力、三重大学医学部公衆衛生学教室 北畠正義、山内徹)

血管内皮細胞は拡張物質である内皮細胞依存性血管弛緩因子(endothelium derived relaxing factor; EDRF)の産生・放出を介して血管緊張の調節に関与する事実が明らかとなり、EDRFの少なくとも一部は、Nitric Oxide(NO、一酸化窒素)もしくはNO関連物質であろうとされている。一方、ARDS、先天性心疾患、低形成肺、胎児循環遺残などの肺高血圧は治療に難渋するが、その理由として、肺動脈血管内皮細胞や平滑筋の器質的変化が進行している点と、現在、肺動脈血管に選択的に作用する薬剤がなく、多くの薬剤が肺動脈圧を下げる濃度で著しい体血圧の低下を伴う点があげられている。近年、EDRF≒NO(一酸化窒素)という意見の一致は、NOを治療薬として検討するという新たな展開を生み出し、特に肺高血圧領域での有用性が期待される。しかしながら、器質的変化を伴った病的な肺高血圧血管が、肺からの吸入によるNOに反応するかは、不明な点も多い。今回、我々は、低酸素暴露による、肺動脈の器質的変化を伴った肺高血圧ラットにNO暴露を行い、肺動脈圧の変化を検討した。

【方法・結果】

肺高血圧ラット(Wistar rat)は、10日間1/2気圧のチャンバーで飼育することにより作成した。この肺高血圧ラットの平均肺動脈圧は26-33mmHgで正常コントロールラットでは18-20mmHgであった。NO吸入前後の差をNO吸入前の値で割り、平均肺動脈圧の変化率を求めた。コントロールラットでは2-4%の低下で、肺高血圧ラットでは表の如く低下し、明らかな用量依存性の変化は検出できなかった。

一方、大動脈圧の変化は、ほとんど認められず、NO吸入の選択的な肺動脈圧降下作用を確認した。NO吸入開始後の時間経過では、4分以内に最大低下の90%の低下を示し、1分で50%以上の低下が得られた。

NO濃度(ppm)	5	10	20	40	60	80	120
平均肺動脈圧変化(%)	9±1	12±2	9±2	12±1	9±2	13±2	13±1
平均動脈圧変化(%)	-1±1			2±1		1	1

(n=3)

【考察】

一般的に、ARDS、high-flow, high-pressureを伴う先天性心疾患、肺低形成など、肺高血圧が問題となる疾患では、共通の肺血管病変が認められる。すなわち、1)本来、血管平滑筋を持たない肺胞レベルの肺血管に血管平滑筋が出現し、2)すでに血管平滑筋を持つ筋性動脈では、血管平滑筋の肥大・増生による中膜の肥厚が引き起こされる。これまで、実験的に報告されてきたNO吸入の効果は、正常肺血管床において、急性の低酸素や、血管収縮物質投与によりあらかじめ肺動脈の機能的な収縮による肺動脈上昇を得た状態で検討されてきた。今回の実験は、肺動脈の器質的な変化による肺動脈圧の上昇に対するNO吸入の効果をみるのが目的であった。結果として、器質的な変化を伴う肺高血圧において、NO吸入は低濃度で選択的な肺動脈圧の低下をもたらし、この効果は正常ラットに比し肺高血圧ラットにおいて強かった。しかしながら、5 ppm以上で明らかな用量作用関係は見いだせなかった。

【参考文献】

1. Maruyama K. et al. Am J Physiol 261H, 1991
2. Maruyama J. et al. Am J Physiol 266H, 1994