肺循環とプロスタノイド

——特に低酸素性肺血管収縮におけるプロスタノイドの関与——

倉富雄四郎・青木茂行・大野彰二・北村 諭*

Effect of platelet activating factor (PAF) on hypoxic pulmonary vasoconstriction in anesthetized mongrel dogs Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) is known to be an important physiological response to preserve an appropriate ventilation-perfusion ratio in the lung. The precise mechanism of HPV remains to be controversial, but recently the role of prostaglandins for mediating and/or modulating HPV has been emphasized. From this viewpoint, we studied the effect of PAF on HPV in anesthetized, open chest mongrel dogs. HPV was assessed by the change of total pulmonary resistance (TPR, PPA-PLA/QAO). After the stable condition was established, 15-min exposure to 10% O₂ followed by 15-min exposure to 100% O₂ was repeated 6 times.

In control group (N=5), spontaneous potentiation of HPV was observed during the 1st to the 5th hypoxic exposures, but an attenuation was occurred in the 6th hypoxic exposure.

In PAF treatment group (N=5), the 6th hypoxic exposure was performed during continuous infusion of PAF at the dose of 33 ng/kg/min for 30 min (totally 1 µg/kg). This group showed no attenuation but potentiation of HPV in the 6th hypoxic exposure.

Pretreatment with CV-3988 (10 mg/kg), a specific antagonist of PAF, blocked the potentiating effect on HPV induced by PAF but pretreatment with OKY-046 (10 mg/kg), a specific thromboxane synthetase inhibitor, did not block the effect of PAF.

It is suggested that PAF, at the dose of 1 µg/kg, acts as vasoconstrictor even in the condition of elevated pulmonary vascular tone induced by HPV in mongrel dogs.

Yushiro Kuratomi • Shigeyuki Aoki • Shoji Ohno • Satoshi Kitamura*

* Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical School

key words: hypoxic pulmonary vasoconstriction, platelet activating factor

低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, 以下 HPV) は、肺局所における換気と血流のバランスを維持するための生体の合目的な調節反応と考えられている。

1946年に von Euler らがこの現象を最初に報告して以来¹⁾、その発生メカニズムに関して多くの知見が集積されてきた²⁾。現在提唱されている仮説としては、低酸素刺激が直接肺血管平滑筋を収縮させるとする直接説と、低酸素刺激に伴い肺実質より放出されるなんらかの化学伝達物質が血管平滑筋に作用するとする間接説とに二分されている³⁾。後者の化学伝達物質としては、当初ヒスタミンが有力視されたが、現在では否定的と考えられており、近年、各種のプロスタノイドおよびその関連物質の関与が注目されている。

このうち、ロイコトリエンおよび platelet activating factor (以下 PAF) は、いずれも肺血管平滑筋に対し強い収縮作用を示すことが知られ、最近 rat における低酸素曝露下の気管支肺胞洗浄液中にその産生あるいは放出の増加を示唆する成績が示されている⁴⁾。今回、麻酔雑

図1 diagram of experimental arrangement

種成犬を用い、HPV への PAF の関与につき検討を加えた。

* 自治医科大学呼吸器内科学教室

図 2
representative record
during hypoxic gas
exposure

図 3 spontaneous potentiation and attenuation
of pressor response of P_{PA} after repeated
hypoxic gas exposure

方 法

図 1 に実験方法の概略を示す。平均体重 15 kg 前後の雑種成犬をペントバルビタール 30 mg/kg の静注により麻酔後、気管チューブを挿入し、harvard レスピレータによる調節呼吸を行った。左股動脈より体血圧測定用のカテーテル、同静脈より維持輸液および薬剤注入用のカテーテルを挿入した。左第 4 肋間で開胸後、肺動脈圧、左房圧モニタ用のカテーテルをそれぞれ左上肺動脈、左

図 4 pooled results of P_{PA} and TPR changes
induced by repeated hypoxic gas exposure
in control groups (N=5)

心耳より挿入し、上行大動脈における血流量を電磁量計 (日本光電社製 MFV-1200) により計測した。本操作中はレスピレータに接続した reservoir バッグを介して 100% O_2 による換気を行い、血行動態の安定を確認後、10% O_2 による低酸素刺激を開始、以後 100% O_2 と 10

1st hypoxic exposure

図5 potentiating effect of pressor response of P_{PA} induced by PAF infusion during the 6th hypoxic gas exposure

% O_2 による換気を反復した。換気条件は $PaCO_2$ を 40 mmHg 前後に保つよう設定し、また全経過を通じて、pH を 7.4 前後に維持するように適宜重炭酸ナトリウムの点滴静注を行った。経過中の動脈血酸素分圧は 100% O_2 吸入下で 400~500 mmHg, 10% O_2 吸入下で約 30 mmHg 前後のレベルで推移した。低酸素性肺血管収縮の評価は肺動脈平均圧と左房平均圧との差を大動脈血流量で割った全肺血管抵抗(total pulmonary resistance, TPR) により行った。

コントロール群 ($N=5$) は、各15分間の低酸素刺激を6回反復し、各パラメータの反応性の経時変化を観察した。

PAF 投与群 ($N=5$) は、コントロール群と同様に低酸素刺激を5回反復した後、harvard infusion pump により PAF の持続注入 (33 ng/kg/min) を行いながら第6回目の低酸素刺激を行った。PAF 投与総量は低酸素負荷前15分と負荷中15分の計30分間の infusion で 1 μ g/kg とした。

CV-3988 前投与後の PAF 投与群 ($N=5$) は、PAF 注入開始前に PAF の specific antagonist である CV-3988⁶⁾ の静脈内投与 (10 mg/kg) を行い、以後 PAF 投与群と同様に第6回目の低酸素刺激を行った。

OKY-046 前投与後の PAF 投与群 ($N=3$) は、PAF 注入開始前に thromboxane synthetase inhibitor である

図6 effects of PAF on P_{PA} and TPR changes induced by repeated hypoxic gas exposure ($N=5$)

OKY-046 の静脈内投与 (10 mg/kg) を行い、以後 PAF 投与群と同様に第6回目の低酸素刺激を行った。

成績

低酸素負荷時の実記録を図2に示す。上段より気道内圧 P_{TR} 、肺動脈圧 P_{PA} 、左房圧 P_{LA} 、体血圧 P_{sys} 、大動脈血流量 Q_{AO} を示し、最上段の矢印の範囲が 10% O_2 による低酸素刺激を行った部分である。低酸素刺激開始後肺動脈圧の上昇が認められ、約10分程度で上昇はピークを示し、100% O_2 への切り替え後、速やかな下降を認めている。体血圧、大動脈血流量も低酸素負荷時に軽度の上昇を示しているが、左房圧はほとんど変化を認めていない。

図3はコントロール群における低酸素刺激の反復に伴う反応性の変化を示した実記録である。15分間の低酸素刺激を施行後、100% O_2 での換気に戻し、血行動態の安定後同様に低酸素刺激を反復すると、多くの例で回を増すごとに次第に肺動脈圧の pressor response の増強が認められた。個体により差は認められたが、図に示すように、4回目ないし5回目の低酸素刺激でその増強がピークとなり、その後は再び減衰を示す傾向が認められた。

図4はコントロール群の pooled result である。上段が肺動脈圧、下段が TPR の変化を示し、それぞれ各低

図7 effects of PAF and CV-3988 on P_{PA} and TPR changes induced by repeated hypoxic gas exposure (N=5)

酸素刺激開始前の値を100%の baseline とし、変化率の平均値の推移を示している。1回、3回、5回目の低酸素刺激時の変化を open circle で、6回目の低酸素刺激時の変化を closed circle で示す。前述したように刺激の反復により反応性の増強が認められるが、5回目でその増強は頭打ちとなり、6回目の刺激ではむしろ減衰する傾向が示されている。

図5は PAF 投与群の実記録である。先に示したコントロール群での成績とは異なり、PAF の持続注入を行った第6回目の低酸素刺激時には反応性の明らかな増強が認められている。

図6は PAF 投与群の pooled result を示す。コントロール群と比較して肺動脈圧、TPR ともに第6回目の低酸素刺激での反応性の減衰は認められず、むしろ明らかな増強が認められている。

図7は CV-3988 前投与群の成績を示す。先の2群に比較して、コントロールとしての1, 3, 5回目の低酸素刺激時の反応が不良であるが、PAF 単独投与群で観察された第6回目の低酸素刺激時における反応性の増強が抑制される傾向が示されている。

図8は OKY-046 前投与群の成績を示す。OKY-046 投与によっても第6回目の低酸素刺激時の PAF による反応性の増強は抑制し得なかった。

図8 effects of PAF and OKY-046 on P_{PA} and TPR changes induced by repeated hypoxic gas exposure (N=3)

考 察

PAF は、当初考えられていた血小板への作用以外に白血球の強い活性化をもたらすことが知られ、さらにトロンボキサンやロイコトリエンなど各種ケミカルメディエータの放出を促進する作用を有することが確認されている⁷⁾。この点から肺循環系に対する PAF の作用も PAF 自体の直接作用と他のメディエータの放出促進を介した間接作用の両面を考慮する必要がある。Hamasaki ら⁸⁾ならびに Burhop ら⁹⁾は、PAF 投与による肺動脈圧の上昇が cyclooxygenase inhibitor の前投与により軽減されることを示し、さらに inhibitor 前投与群ではコントロール群に比較して TxB_2 の産生が有意に抑制されることから、PAF の作用の一部が cyclooxygenase pathway を介したものであると推定している。HPV は cyclooxygenase inhibitor の前投与により増強を示すことが以前より知られており¹⁰⁾、血管拡張性の PGI_2 の産生抑制がそのメカニズムのひとつと考えられている。今回の検討では PAF による HPV の増強効果は、thromboxane synthetase inhibitor である OKY-046 の前投与では抑制は観察されず、トロンボキサンの関与は少ない可能性が示唆された。

一方、各種の血管作動性物質の肺血管平滑筋に対する作用を規定する重要な因子に、その血管の basal tone

がある。例えば HPV のメディエータとして当初注目されたヒスタミンは、肺血管の basal tone が低い状態では vasoconstrictor として作用するが、低酸素下で血管攣縮が存在する状態ではむしろ vasodilator 作用を示すことが知られている¹¹⁾。最近 McMurtry らは無麻酔下での羊を用いた検討で low dose の PAF が低酸素刺激時の肺血管収縮状態では vasodilator として作用すると成績を示し、PAF が vascular tone の modulator として作用している可能性を報告している¹²⁾。本検討で行った投与量では HPV の増強が示すように、vasodilator としてではなく vasoconstrictor としての作用が確認された。今後、投与量、種差の問題についても検討を要する課題と考えている。

尚、本論文の要旨は第7回日本炎症学会(昭和61年7月25日、26日、東京全日空ホテル)で発表したものである。

文 献

- 1) von Euler, U.S., Liljestrand, G.: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 12: 301-320, 1946.
- 2) Voelkel, N.F.: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133: 1186-1195, 1986.
- 3) Fishman, A.P.: Hypoxia on the pulmonary circulation. *Circ. Res.* 38: 221-231, 1976.
- 4) Morganroth, M.L., Stenmark, K.R., Zirrolli, J.A., Mauldin, R., Mathias, M., Reeves, J.T., Murphy, R.C., Voelkel, N.F.: Leukotriene C₄ production during hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lungs. *Prostaglandins* 28: 867-875, 1984.
- 5) Prevost, M.C., Cariven, C., Simon, M.F., Chap, H., Douste-Blazy, L.: Platelet activating factor (PAF-acether) is released into rat pulmonary alveolar fluid as a consequence of hypoxia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 119: 58-63, 1984.
- 6) Terashita, Z., Tsushima, S., Yoshioka, Y., Nomura, H., Inada, Y., Nishikawa, K.: CV-3988-A specific antagonist of platelet-activating factor (PAF). *Life Sci.* 32: 1975-1982, 1983.
- 7) Poitevin, B., Mencia-Huerta, J.M., Roubin, R., Benveniste, J.: Role of PAF-acether (Platelet-Activating Factor) in neutrophil activation. *The Pulmonary Circulation and Acute Lung Injury.* (ed. Said, S.I.), Future publishing Co., N.Y., 1985, p 357-373.
- 8) Hamasaki, Y., Mojarad, M., Saga, T., Tai, H.H., Said, S.I.: Platelet-activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: 742-746, 1984.
- 9) Burhop, K.E., Van der Zee, H., Kaplan, J.E., Malik, A.B.: Pulmonary vascular response to platelet-activating factor in awake sheep and the role of cyclooxygenase metabolites. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134: 548-554, 1986.
- 10) Weir, E.K., McMurtry, I.F., Tucker, A., Reeves, J.T., Grover, R.F.: Prostaglandin synthetase inhibitors do not decrease hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 41: 714-718, 1976.
- 11) Tucker, A., Weir, E.K., Reeves, J.T., Grover, R.F.: Failure of histamine antagonists to prevent hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *J. Appl. Physiol.* 40: 496-500, 1976.
- 12) McMurtry, I.F., Morris, K.G.: Platelet-activating factor causes pulmonary vasodilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134: 757-762, 1986.