

プロスタグランジンと循環

後藤 文夫* 藤田 達士*

はじめに

プロスタグランジン (PG) の歴史的な背景, 研究の発展経過ならびに PGE, PGF などの classical PG に関する基礎的な研究成績については, 「プロスタグランジン: 山本尚三, 鹿取 信, 佐藤和雄・共著」¹⁾ に集大成されている。また, 腎循環ならびに腎機能に対する PGE₂ の役割についてはすでに報告²⁾ した。これらの報告との重複を避けるため, 近年発見され全身循環, とりわけ冠循環の調節に重要な役割を果たしていると考えられている thromboxane A₂ (TXA₂) および prostacyclin (PGI₂) に関する最近の知見を中心に述べる。さらに古典的な PGE 系についてはわが国において市販されている PGE₁ についての著者らの臨床成績を報告する。

I. Thromboxane A₂ (TXA₂) と循環

1974年, Willis³⁾ はアラキドン酸の中間代謝産物はきわめて不安定であるが, 血小板凝集と血管収縮作用をもつことを見出した (labile aggregation stimulating substance: LASS)。続いて Samuelsson 一派^{4,5)} は PGG₂ を抽出し, 強い血小板凝集作用 (PGH₂ の3倍) をもつことを見出し, さらに TXA₂ の存在およびその推定構造式を発表した。血小板において合成される TXA₂ の血小板凝集ならびに血管収縮作用は endoperoxides (PGG₂, PGH₂) よりも強く, あらゆる種類の血管を収縮させ, また気管支収縮作用も強いことが確認され, TXA₂ の生理的意義が脚

光を浴びるに至った^{6,7)}。最近 TXA₂ の選択的合成阻害薬 (図1) が開発されたことにより急速な進展がみられたが, TXA₂ の半減期 (37°C, 30秒以内) がきわめて短いためその生理作用についてはなお意見の一致をみていない問題も多い。

最近 Lefer 一派は一連の TXA₂ antagonist を研究しているなかで, 興味ある報告を行っている。TXA₂ の選択的合成阻害薬である carbocyclic TXA₂ (cTXA₂)⁹⁾ は強力な冠血管収縮作用をもつが, 血小板凝集には全く影響を与えない。TXA₂ の存在を最初に推定した Samuelsson は TXA₂ による血小板凝集は血管収縮作用に起因する二次的な作用と考えていたが, この cTXA₂ は冠血管収縮作用のみで心筋虚血をきたして動物を死亡させるが冠動脈にも肺にも血栓は形成されない。これに対し, TXA₂ の合成を阻害するのみならず, 冠血管収縮ならびに血小板凝集にも receptor site で拮抗する pinane thromboxane A₂ (pTXA₂)¹⁰⁾

(図1) はイヌの冠動脈結紮による心筋硬塞の範囲を減少させ, 心電図上の ST の変化も早期に正常状態へ回復させる。心筋虚血により phospholipase 活性が上昇し, ライソゾーム膜が破壊されやすくなると同時に cyclooxygenase 活性が上昇して PG の合成が促進されるが, このとき増加する phospholipase A₂ や TXA₂ は心筋虚血の促進因子として働く。この TXA₂ の合成を阻害する pTXA₂ や 7-IHA は強力な抗ショック作用^{11,12)} を有する。この抗ショック作用は古くから論じられ, かつその本体が不明であった非ステロイド系抗炎症薬 (アスピリン, インドメサシン)^{12,13)} の抗ショック作用の発現機序の解明にも

* 群馬大学医学部麻酔学教室

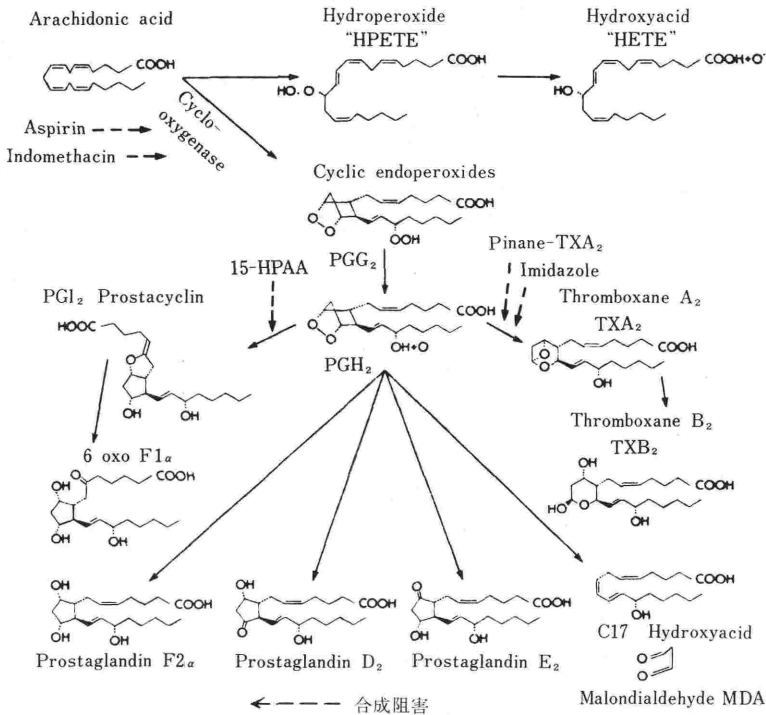


図 1. プロスタグランジンの合成系路

(Moncada, S. and Vane, J. R.: *Pharmacol. Rev.* 30 (3): 1979. 一部改変)

手がかりを与えるものとして注目される。アスピリンは作用力価は弱い、10~50倍使用すればPGE、PGF系に対してはインドメサシンと同程度の合成阻害作用のあることが知られている。これに対し、TXA₂とPGI₂の合成阻害率に関しては差がみられる。

これは血小板の cyclooxygenase が血管壁のそれと比べてアスピリンに対する感性が高いことによる。この血管拡張作用をもつ PGI₂ の合成阻害作用が弱いということはショック時の血圧回復能がインドメサシンよりも弱い¹²⁾ということにつながる。逆にインドメサシンはショック時の血圧上昇作用は強いが、PGI₂も減少させてしまうために末梢血管が収縮し、血栓形成¹⁴⁾も促進されて生存率はむしろ低下させる結果¹³⁾となると考えられる。しかしながら、このような cyclooxygenase 阻害物質(図1)では個々のPGの作用を解明する手段としては不十分である。アスピリンの血小板凝集抑制作用もTXA₂合成阻害を介していることは明らかであるが、cyclooxygenaseの活性

低下が主体であるため、臨床成績⁵³⁾もまちまちである。大量1回投与(3.9g, 経口)¹⁵⁾の場合には、投与直後は出血時間は不変であるが、24~72時間後には延長し、1週間後に正常化する。このような変化はTXA₂とPGI₂の活性比に左右されることから、アスピリンでは不確実であり、PGI₂ analog⁵⁰⁾のような安定で、効果が確実な薬剤の検討が必要である。

II. Prostacyclin (PGI₂) と循環

1. 冠循環と PGI₂

1976年、Moncada と Vane ら¹⁶⁾によって発見された PGI₂は血管内膜において合成され、その部位で作用するとともに血液中へも放出される。PGE や PGF と異なり、肺においてはほとんど分解されず、むしろ肺においても合成されて全身の血管拡張、血小板凝集抑制因子として働く。

PGI₂が発見されるまでは血管で合成される主要なPGはPGE₁またはPGE₂であるとされていたが、現在は心血管系(とくに冠動脈)⁷⁾での

PGE 系の合成はきわめて少なく、その生理的意義には疑問をもたれるようになった。PG の種特異性は良く知られるところであるが、Kulkarni¹⁷⁾ はヒトの摘出冠動脈を用いてアラキドン酸より合成されるのは大部分 PGI₂ であり、PGE₂ を冠動脈に注入するとむしろ収縮すると報告し、PGE₂ によるヒトの冠動脈拡張作用は否定された。その後 prostacyclin synthetase の選択的合成阻害薬 15-hydroperoxy arachidonic acid (15-HPAA)¹⁸⁾

(図1) が開発され、PGI₂ による冠動脈拡張作用は確立された。すなわち、15-HPAA を投与された動物ではアラキドン酸を投与しても PGI₂ の合成が認められず、また冠動脈拡張作用も現われない。この PGI₂ の冠動脈拡張作用は心筋虚血の防御作用の点から注目されている。心筋が虚血に陥ると冠静脈血中に PG が増加することは Berger¹⁹⁾ によって最初に報告されているが、その生理的意義が解明されてきたのは PGI₂ および TXA₂ の analog, antagonist が開発されてからである。TXA₂ は強力な冠血管収縮作用をもつこと、ならびに TXA₂ 合成阻害薬が心筋虚血防止に有効なことはすでに述べたが、逆に PGI₂ およびその誘導体による心筋保護作用に関する報告も注目に値する。Ogletree²⁰⁾ は PGI₂ を冠動脈内へ注入することにより実験的な心筋硬塞の発生が防止されることを認めた。これは PGI₂ の血管拡張作用、血小板凝集抑制作用による冠血流野増加、心仕事量の減少、酸素需要の減少を導いて心筋保護作用を示すと推定している。

冠血行動態に関連して注目されているのが PGI₂ による動脈硬化防止機構との関連であろう。PGI₂ の合成を抑制するとウサギの血管壁における atherosclerosis 形成²¹⁾ が促進される。ヒト²²⁾ の血管においては atherosclerosis が起こっている組織では PGI₂ の合成が起らないことも報告されている。

PGI₂ の血管拡張作用は動脈系の平滑筋への直接作用であるが、血小板の凝集抑制と同様に cAMP を介しているか否かは明らかでない(図2)。Dembinka-Kiec²³⁾ は cAMP 分解酵素 (phosphodiesterase) の阻害薬である isobutylmethylxanthine を作用させると摘出冠動脈の cAMP レベルが上昇するが、この作用は PGI₂

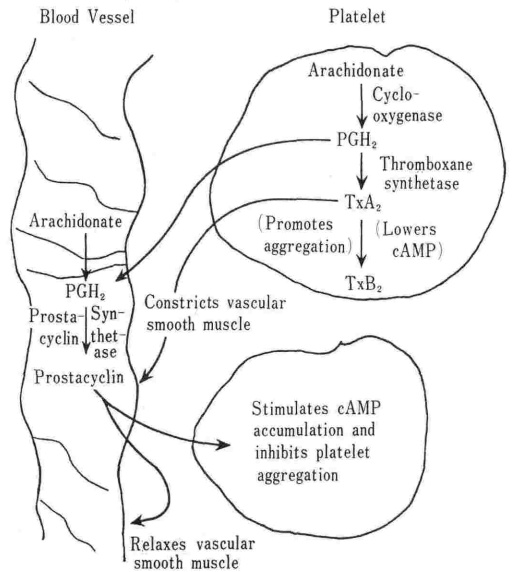


図2. 血管において合成される PGI₂ と血小板において合成される TXA₂ の拮抗作用

(Gorman, R. R.: *Federation Proc.* 38(1): 1979)

合成阻害薬で消失すること、冠動脈拡張作用をもたない PGE₂ は cAMP レベルになんら変化を与えないことなどから、PGI₂ は adenylylase-cAMP 系を介して冠血管を拡張させると考えている。

2. 胎児循環、肺循環と PGI₂

新生児の肺循環系の変化(ボタロー管の閉鎖)に PGE が関与していると考えられていたが、これも PGI₂ によることが明らかとなった。血管系において合成される PG の大部分が PGI₂ であることはすでに述べたが、とくに胎児²⁴⁾ はボタロー管や肺血管のみならず、大動脈でも PGI₂ の比率が著しく高く、胎児循環における血管拡張、血小板凝集抑制における PGI₂ の役割が注目されている。胎児循環は肺循環と同じく、high cardiac output, low total peripheral resistance の特徴ある循環系であるが、これは PGI₂ によるところが大であると Terragno²⁴⁾ は推測している。また妊娠動物の肺動脈における PGI₂ 合成²⁴⁾ が正常時の2倍に増加することも妊娠時の循環系に影響していると考えられている。

胎児循環にかぎらず、成長動物においても肺循環における PGI₂ の役割は重要であり、肺動脈拡張

張作用をもつ唯一の内因性ホルモン²⁵⁾とも考えられており、ニトログリセリンよりもはるかに強い作用をもつ。この肺血管拡張作用に加え、血小板凝集抑制作用をもつことはすべての臓器において血栓形成を防止して微小循環を保つうえで重要な役割を果たしているが、とくに肺血管内皮細胞における PGI₂ の合成能が高いということは肺毛細血管につまった微小血栓を融解するうえで不可欠の因子と考えられている。

Hypoxic vasoconstriction²⁶⁾ に対する PG の関与については明らかな見解が得られていない。

3. 腎循環と PGI₂

PGI₂ が発見された初期においては PGE₂ に代わって PGI₂ が腎において合成される主要な PG であり、ナトリウム利尿作用も強いとする報告がみられた。確かに、イヌ²⁷⁾においては腎血管拡張作用と同様に利尿作用も強いが、ラット²⁸⁾では利尿作用はほとんどみられず、大量使用すれば全身血管の拡張による低血圧のため乏尿となる。この相反する成績に対し、McGiff²⁹⁾は種差の問題と同時に PGE₂ と PGI₂ は腎における作用部位が異なるとする考えを提唱している。すなわち、PGI₂ は direct なレニン分泌促進因子³⁰⁾として注目されているように、腎血流制御に関与する。尿細管における水およびナトリウム再吸収抑制作用はやはり髄質の interstitial cell および collecting duct で形成される PGE₂ が主体と考えるべきである。PGI₂ とレニン・アンジオテンシン系はおもに腎血流調節に関与し、キニン・カリクレイン・PGE₂ 系は尿排泄に関与する。カリクレインが distal tubule に到達すると、そこでキニンが形成され、そのキニンによって PGE₂ の合成が促進される。この系の distal における役割は自由水の排泄促進であるが、水とナトリウムのバランス、ADH、PGE-9-ketoreductase 活性などにより影響をうける。また PGE₂ は tubuloglomerular feed back を介して近位尿細管に直接作用する。

4. 脳循環と PGI₂

PGI₂^{31,32)} による脳血管拡張作用は PGE₁ よりも強く、セロトニン、PGF_{2α} および TXA₂ の脳血管収縮作用に拮抗する。脳血管において合成される PG はやはり主に PGI₂ であり、生理的な

脳血管拡張因子として注目されている。また動脈血中の PGI₂ は血小板凝集抑制作用を介して脳血栓形成の防御機構に携わるとも考えられている。しかしながら、生理的にもっとも主要な CO₂, pH^{33,34)} に対する反応に PGI₂ が関与していると確かな成績は得られておらず、今後の研究にまつところであるが、種差が問題であり、臨床研究が必須である。

PGI₂ はすでに述べた主要臓器に限らず、全身の血管を拡張させることが明らかとなってきたが、他の臓器に対する作用については紙面の都合で省略する。

III. PG の臨床応用

1. 降圧剤としての PGE₁

PGA, PGE₁ または PGE₂ を投与することによる循環動態の変化から PG の内因性ホルモンとしての役割を推論しようとする試みがなされ、Carlson らをはじめとして20年以上前から膨大な成績が山積されてきた¹⁾。しかしながら、PGI₂, TXA₂ が発見されるに至り、PG 投与による成績はあくまでも薬剤としての PG の生体反応を検討した成績として見直さなければならなくなった。また PG 投与による生体の反応は種差が著しく、人間の成績以外は臨床上の参考とはならない。

PGE₁ に関するヒトの成績を詳細に報告したのは Carlson³⁵⁾ である。正常成人では少量 (0.06~0.1 μg/kg/min) でも大量 (0.2~0.3 μg/kg/min) でも平均血圧で 8~9 mmHg の低下であり、不変の症例もみられた。心拍出量は 50% 以上増加するが、量を増しても変わらない。心拍数は 20~30/分増加した。副作用としては心悸亢進、顔面紅潮、頭痛、腹痛(腸の蠕動亢進)、嘔気などがみられた。阿部ら³⁶⁾も報告しているように、意識下の患者では腎性高血圧や悪性高血圧の発作時のような特殊例を除いては降圧の程度は弱く、降圧剤としての臨床応用はむづかしいと考えられていた。

著者ら³⁷⁾は腎性高血圧患者ならびに手術中 (NLA 麻酔) に高血圧をきたしたが、肝機能障害、冠不全、不整脈などのためフローゼンの併用を避けた症例に PGE₁ (プロスタジン[®]) を 0.02~0.01 μg/kg/min 点滴静注することにより、心拍数を変えることなく収縮期血圧を 182 mmHg か

表 1. PGE₁ による低血圧麻酔時の動脈血酸素分圧と腎機能の変化

	手術開始 20分後	PGE ₁ 点 滴60分後
収縮期血圧 (mmHg)	136± 7	79± 4**
動脈血酸素分圧 (mmHg)	126±14	104±13*
尿量 (ml/時)	41± 8 ^a	44± 5 ^b
馬尿酸クリアランス (ml/分)	302±53 ^a	408±50 ^b
クレアチニンクリアランス(ml/分)	75±14 ^a	68± 6 ^b

*: P<0.005, **: P<0.001; Paired t test (n=10)
 a: 麻酔導入 (GOF) 直後より手術開始20分後までの採尿により計算。
 b: 手術開始20分後より PGE₁ の点滴を開始し、その後60分間の採尿により計算。

ら 139 mmHg に下降させた。麻酔薬により交感神経反射が抑えられているために比較的少量で降圧作用が出現するものと思われる。全身麻酔中は Carlson が報告したような副作用は考慮する必要がなく、術後回復時にも特別な副作用を訴えた症例はみられなかった。また意識下の患者に末梢血管拡張の目的で使用した場合には少量 (60 μg/h) でも約半数に注射部位の発赤を認めるが、全身麻酔患者では非常に細い血管に点滴した場合の2例にみられたのみであった。

以上の成績から、投与量をさらに増量することによって乳房切断手術症例に低血圧麻酔を試みた (表 1)。一般に 0.07~0.15 μg/kg/min で目的の収縮期血圧を 80mmHg 前後に下降しうる。心拍数は不変であり、halothane 麻酔中でも不整脈を誘発することはない。Pace³⁸⁾ はエピネフリン不整脈に PGE₁ が拮抗すると報告している。また PGE 自身に副腎からのアドレナリン分泌を抑制する作用が認められる⁵⁴⁾。

低血圧麻酔でとくに注意を要するのは脳、心臓および腎臓の循環不全³⁹⁾である。手術患者に PGE₁ を投与した場合には意識下の患者にみられるような利尿作用は認められないが、血圧が低下しても尿量、GFR ともに低下しない。他の薬剤による低血圧では有意の腎機能低下を認めるのにくらべて腎血流量が増加し、腎機能が維持されることは PGE₁ の利点である。冠血流量は測定できないが、心電図は不変である。

サルおよびヒトの成績では冠動脈、脳動脈⁴⁰⁾ ともに拡張させることが報告されていることから、血圧が低下しても重要臓器の循環は保たれるであろう。PGE₁ を手術中に使用する場合、一応考慮しておく必要があると思われるのは血小板凝集抑制作用である。ADP の血小板凝集作用に対する PGE₁ の拮抗作用を aggregometer を用いて *in vitro* で検討してみたが、今回われわれが用いた量の約 100 倍 (10~100 ng/ml) 以上ではじめて血小板凝集抑制が認められた (図 3)。むしろ PGE₁ 点滴中の動脈血の血小板凝集能は正常であり、出血時間も投与前値と変わりなかった。Carlson⁴¹⁾ も *in vivo* の成績では血小板凝集に変化を認めないが、*in vitro* では 16 ng/ml の濃度で軽度の抑制を認めている。肺を一度通過すると 90% 以上分解されることを考えると PGI₂ にくらべて 1/100 以下の血小板凝集抑制能となり臨床的には問題と

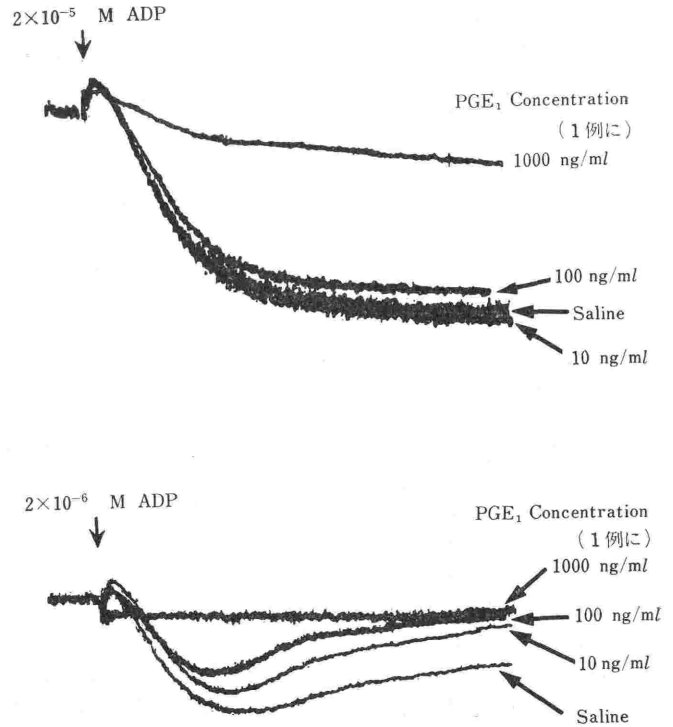


図 3. ADP による血小板凝集に対する PGE₁ の影響を aggregometer を用いて比濁法により測定した。
 2×10⁻⁶ M ADP に対しては 10 ng/ml の PGE₁ で凝集抑制が認められるが、2×10⁻⁵ M ADP に対しては 100 ng/ml の PGE₁ でもほとんど影響がみられない。

ならない。実際に、PGE₁ による低血圧では術野の乾燥も良く、出血量を有意に減少させることができた。

現在低血圧麻酔に使用されている薬剤のうち、trimetaphan は tachychylaxis, 心機能抑制, 冠血流量減少などが欠点とされ, sodium nitroprusside (SNP) はシアン形成という致命的な欠陥をもつ。最近ニトログリセリン (TNG) は冠動脈拡張作用が強いことから低血圧麻酔にも応用されている。降圧作用は比較的弱い。杉浦ら⁴²⁾は少量 (0.42 μg/kg/min) で有効であったと報告しているが、平均動脈圧 79 mmHg という値は若年者の正常血圧に近い値であり、単なる中等度の降圧とみるべきであろう。また PaO₂ に変化を認めていないが、SNP⁴³⁾ や TNG⁴⁴⁾ による低血圧麻酔時の PaO₂ の低下はすでに確立された事実であり、降圧の程度が少なければ当然 PaO₂ の低下は認めない。PGE₁ による低血圧でも術前の血圧が正常な症例では収縮期血圧が 80 mmHg 前後に低下してはじめて有意の PaO₂ の低下を認める。TNG の問題点は大量使用した場合のメトヘモグロビン血症および代謝産物の毒性⁴⁵⁾ であるが、高度な肝障害患者、老人、メトヘモグロビン還元酵素活性異常など特殊例を除いては問題にならないとされている。TNG の作用点は静脈系が主体のため、静脈の拡張が強すぎて術野の乾燥が得にくい問題もある。PGE₁, PGI₂ は動脈の平滑筋弛緩が主体であり、静脈系⁴⁶⁾ に対してはむしろ収縮作用をもつとする報告もみられる。

2. 末梢血流改善薬としての PGE₁

Carlson⁴⁷⁾ は ASO に PGE₁ を静注して良好な成績を報告している。動脈内注入がもっとも有効であるが、投与方法に多少難点があるため現在は点滴静注で用いることが多い。藤田ら⁴⁸⁾ は PGE₁ 投与による末梢血流改善の程度を経皮酸素分圧 (tcPO₂) の変化から判定した。高圧酸素室の壁を通して Dräger-Hellige の経皮ポーラロ電極を装着し、高圧酸素治療時の tcPO₂ の変化をみると、正常人では 78 mmHg (大気圧下, 空気吸入) → 414 (大気圧下, 純酸素吸入) → 989 (2 ATA, 純酸素吸入) と変化するのに対し、TAO では 36 → 105 → 287 と反応が悪い。PGE₁ の点滴を併用すると 52 → 144 → 424 と有意に上昇する。PGE₁ の作

用は短いため、当然交感神経ブロックを併用しなければならないが、簡便な補助療法として有用である。PGI₂ は PGE₁ よりも血管拡張作用、血小板凝集抑制ともに強力なため臨床応用⁵¹⁾ が試みられているが、安定型の製品を作ることが困難なために普及していない。著者らは PGI₂ がアルカリ性溶液中で比較的安定なため、水溶型として冷凍保存し、投与時に冷却したアルカリ化ラクテートリンゲル液で希釈して投与している。

PGI₂ は血管内膜において形成され、血小板内 cAMP 増加を介して凝集を抑制する。人工心肺、人工血管、人工腎臓などの人工臓器⁴⁹⁾ では PGI₂ が合成されないために血小板内 cAMP が減少し人工血管に付着した血小板は凝集塊を形成する。この血栓形成を抑える目的で PGE₁ が使用されているが、すでに述べたように PGE₁ の血小板凝集抑制作用は弱く、Moncada⁷⁾ らは PGI₂ の使用を推奨している。ただし、PGI₂ が不安定なため安定型の PGI₂ analog⁵⁰⁾ の開発が進められている。

おわりに

トロンボキサン (TXA₂) とプロスタサイクリン (PGI₂) が血管の収縮と拡張ならびに血小板凝集に関与し、臓器血流調節に重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。これら PG は多価不飽和脂肪酸から酵素的に作られた過酸化生成物である。過酸化脂質と動脈硬化の関連は古くから注目されているが、血管内膜において合成される PGI₂ と血小板ミクロゾームにおいて合成される TXA₂ は脳卒中や心筋梗塞などの発生にも重要な関係があると考えられている。近年開発され、基礎的な研究が進められている TXA₂ antagonist や PGI₂ analog の臨床応用も今後の重要な課題となる。

現在市販されている PGE₁ については血管拡張作用を利用して手術中の血圧調節に応用した。他の薬剤では大量使用時の副作用が問題となっているが、PGE₁ は内因性ホルモンであることから薬害もなく今後検討に値する。

文 献

- 1) 山本尚三, 鹿取 信, 佐藤和雄: プロスタグランジン. 講談社, 東京, 1978.
- 2) 後藤文夫, 藤田達士: プロスタグランジンと腎機能. 臨床麻酔 4: 5~16, 1980.
- 3) Willis, A. L., Kuhn, D. C.: A new potential mediator of arterial thrombosis whose biosynthesis is inhibited by aspirin. *Prostaglandins* 4: 127~130, 1974.
- 4) Hamberg, M., Svensson, J., Wakabayashi, T., Samuelsson, B.: Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 71: 345~349, 1974.
- 5) Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B.: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 2994~2998, 1975.
- 6) McGiff, J. C.: New developments in prostaglandin and thromboxane research (Symposium). *Federation Proc.* 38: 64~93, 1979.
- 7) Moncada, S., Vane, J.R.: Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* 30: 293~331, 1979.
- 8) Gorman, R.R.: Modulation of human platelet function by prostacyclin and thromboxane A₂. *Federation Proc.* 38: 83~88, 1979.
- 9) Lefer, A.M., Smith, III, E. F., Araki, H., Smith, J.B., Aharony, D., Claremon, D.A., Magolda, R.L., Nicolaou, K.C.: Dissociation of vasoconstrictor and platelet aggregatory activities of thromboxane by carbocyclic thromboxane A₂, a stable analog of thromboxane A₂. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77: 1706~1710, 1980.
- 10) Schrör, K., Smith, III, E. F., Bicherton, M., Smith, J.B., Nicholaou, K.C., Magolda, R., Lefer, A.M.: Preservation of ischemic myocardium by pinane thromboxane A₂. *Am. J. Physiol.* 238: H 87~H 92, 1980.
- 11) Lefer, A.M., Araki, H., Smith, J.B., Nicolaou, K.C., Magolda, R.L.: Protective effects of a novel thromboxane analog in lethal traumatic shock. *Prostaglandins Med.* 3: 139~146, 1979.
- 12) Fletcher, J.R., Ramwell, P.W.: Modification, by aspirin and indomethacin, of the hemodynamic and prostaglandin releasing effects of *E. coli* endotoxin in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 61: 175~181, 1977.
- 13) Goto, F., Fujita, T., Otani, E., Yamamuro, M.: The effect of indomethacin and adrenergic receptor blocking agents on rats and canine responses to endotoxin. *Circ. Shock.* 7(4), 1980.
- 14) 坂田則行, 永尾俊弘, 吉田カツエ, 三俣昌子, 城下 尚, 大谷英祥, 後藤文夫: エンドトキシシンシヨックにおけるインドメサシン, POB の効果に関する生化学的, 病理形態学的研究. 第19回日本脈管学会総会予稿集, 1978.
- 15) Amezcua, J. L., O'Grady, J., Salmon, J. A., Moncada, S.: Prolonged paradoxical effects of aspirin on platelet behaviour and bleeding time in man. *Thromb. Res.* 16: 69~79, 1979.
- 16) Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S., Vane, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides into an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature.* 263: 663~665, 1976.
- 17) Kulkarni, P. S., Roberts, R., Needleman, P.: Paradoxical endogenous synthesis of a coronary dilating substance from arachidonate. *Prostaglandins* 12: 337~353, 1976.
- 18) Dusting, G.J., Moncada, S., Vane, J.R.: Prostacyclin (PGX) is the endogenous metabolite responsible for relaxation of coronary arteries induced by arachidonic acid. *Prostaglandins* 13: 3~15, 1977.
- 19) Berger, H. J., Zaret, L., Speroff, L., Cohen, L. S., Wolfson, S.: Regional cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia in anesthetized dogs. *Circulation Res.* 38: 566~571, 1976.
- 20) Ogletree, M.L., Lefer, A.M., Smith, J.B., Nicolaou, K.C.: Studies on the protective effect of prostacyclin in acute myocardial ischemia. *Europ. J. Pharmacol.* 56: 95~103, 1979.
- 21) Dembinska-Kiec, A., Gryglewska, T., Zuda, A., Gryglewski, R.J.: The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental atherosclerosis in rabbit. *Prostaglandins* 14: 1025~1034, 1977.
- 22) Angelo, V.D., Myskiewicz, M., Donati, M., De Gaetano, G.: Defective fibrinolytic and prostacyclin-like activity in human atheromatous plaques. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 39: 535~536, 1978.
- 23) Dembinska-Kiec, A., Rucker, W., Schönhöfer, P.S.: PGI₂ enhanced cAMP content in bovine coronary arteries in the presence of isobutyle methylxanthine. *Arch. Pharmacol.* 38: 107~110, 1979.
- 24) Terragno, N.A., Terragno, A.: Prostaglandin metabolism in the fetal and maternal vasculature. *Federation Proc.* 38: 75~77, 1979.
- 25) Hyman, A. L., Kadowitz, P. J.: Pulmonary vasodilator activity of prostaglandin in the cat. *Circulation Res.* 45: 404~409, 1979.
- 26) Hales, C. A., Rouse, E., Buchwald, I. A., Kazemi, H.: Role of prostaglandins in alveolar hypoxic vasoconstriction. *Respir. Physiol.* 29: 151~162, 1977.
- 27) Hashimoto, T.: Effects of prostaglandin E₂, I₂ and F_{2α} on systemic and renal hemodynamics, renal function and renin secretion in anesthetized dogs. *Jap. J. Pharmacol.* 30: 173~186, 1980.

- 28) Baer, P. G., Kauker, M. L., McGiff, J. C.: Prostaglandin effects on renal hemodynamic and excretory functions in the rat. *T. Pharmacol. Exp. Ther.* **208**: 294~297, 1979.
- 29) McGiff, J. C., Wong, P. Y. K.: Compartmentalization of prostaglandin and prostacyclin within the kidney: implications for renal function. *Federation Proc.* **38**: 89~93, 1979.
- 30) Oates, J. A., Whorton, A. R., Gerkens, J. F., Branch, R. A., Hollifield, J. W., Frolich, J. C.: The participation of prostaglandins in the control of renin release. *Federation Proc.* **38**: 72~74, 1979.
- 31) Boullin, D. J., Bunting, S., Blaso, W. P., Hunt, T. M., Moncada, S.: Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin: Their relevance to cerebral arterial spasm in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **7**: 139~147, 1979.
- 32) Hagen, A. A., White, R. P., Robertson, J. T.: Synthesis of prostaglandins and thromboxane B₂ by cerebral arteries. *Stroke* **10**: 306~309, 1979.
- 33) Pickard, J. D., Rose, J. E., Coobe, M. B. D., Blair, I. M., Strathdee, A.: The effect of salicylate on cerebral blood flow in man. *Acta Neurol. Scand.* **56 Suppl.** **64**: 422~423, 1977.
- 34) Wei, E. P., Ellis, E. F., Kontos, H. A.: Role of prostaglandins in pial arteriolar response to CO₂ and hypoxia. *Am. J. physiol.* **7**: H 226~H 230, 1980.
- 35) Carlson, L. A., Ekelund, L. G., Orö, L.: Circulatory and respiratory effects of different doses of prostaglandin E, in man. *Acta Physiol. Scand.* **75**: 161~169, 1969.
- 36) 阿部 裕, 岡田文郎: Prostaglandins: 生理作用と臨床応用—心, 血管系. *総合臨床* **22**: 1005~1012, 1973.
- 37) 後藤文夫, 加藤清司, 石倉秀昭, 木村トミ子, 大谷英祥, 田中 陽, 藤田達士: アスピリンおよびプロスタグランジンの腎機能におよぼす影響. 第27回日本麻酔学会総会口演, 1980.
- 38) Pace, N. L., Ohmura, A., Wong, K. C.: Epinephrine-induced arrhythmias: Effect of exogenous prostaglandins and prostaglandin synthesis inhibition during halothane-O₂ anesthesia in the dog. *Anesth. Analg.* **58**: 401~404, 1979.
- 39) Lindop, M. J.: Complications and morbidity of controlled hypotension. *Br. J. Anaesth.* **47**: 799~803, 1975.
- 40) Olesen, J.: Effect of intracarotid prostaglandin E₁ or regional cerebral blood flow in man. *Stroke* **7**: 566~569, 1976.
- 41) Carlson, L. A., Irion, E., Orö, L.: Effect of infusion of prostaglandin E₁ on the aggregation of blood platelets in man. *Life Sciences* **7**: 85~90, 1968.
- 42) 杉浦良啓, 田上 正, 江崎公明, 垣内康之, 井上克己, 冬田昌利, 宮崎久美, 森岡 亨, 飛野幸子: 静注用〜トログリセリンによる人為的低血圧麻酔. *臨床麻酔* **4**: 411~416, 1980.
- 43) Wildsmith, J. A. W., Drmmond, G. B., MacRae, W. R.: Blood-gas changes during induced hypotension with sodium nitroprusside. *Br. J. Anaesth.* **47**: 1205~1211, 1975.
- 44) Fahmy, N. R.: Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiol.* **49**: 17~20, 1978.
- 45) 山村佳江, 長柄光子, 藤田昌雄: ニトログリセリン静注時の血中メトヘモグロビン値および赤血球メトヘモグロビン還元酵素活性値. *麻酔* **29**: 558~565, 1980.
- 46) Levy, S. V.: Contractile responses to prostacyclin (PGI₂) of isolated human saphenous and rat venous tissue. *Prostaglandins* **16**: 93~97, 1978.
- 47) Carlson, L. A., Olsson, A. G.: Intravenous prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease. *Lancet* **ii**: 810, 1976.
- 48) 藤田達士, 後藤文夫, 木谷泰治, 渡辺久志: TAOの薬物療法判定としての経皮酸素分圧 (PtO₂)-高圧酸素下の反応. 第21回日本脈管学会口演, 1980.
- 49) Moncada, S., Vane, J. R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *New Eng. J. Med.* **300**: 1142~1147, 1979.
- 50) Whittle, B. J. R., Moncada, S., Whiting, F., Vane, J. R.: Carbocyclin—a potent stable prostacyclin analogue for the inhibition of platelet aggregation. *Prostaglandins* **19**: 605~627, 1980.
- 51) Szczeklik, A., Stawiski, S., Nizaankowski, R., Szczeklik, J., Glusko, P., Gryglewski, R. J.: Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin. *Lancet* **i**: 1111~1114, 1979.
- 52) Wise, W. C., Cook, J. A., Halushka, P. V., Knapp, D. R.: Protective effects of thromboxane synthetase inhibitors in rats in endotoxin shock. *Circ. Res.* **46**: 854~859, 1980.
- 53) Burch, J. W., Stanford, N., Majerus, P. W.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J. Clin. Invest.* **61**: 314~319, 1978.
- 54) Feuerstein, N., Feuerstein, G., Gutman, Y.: Endogenous prostaglandins modulate adrenal catecholamine secretion. *Europ. J. Pharmacol.* **58**: 489~492, 1979.