

プロスタグランディンE₁による血管拡張療法

岸 義彦* 畔 政和*

1. はじめに

血管拡張療法は1971年に Majid ら¹⁾により導入されて、難治性心不全、心筋梗塞によるポンプ失調、開心術後の低心拍出量症候群等に対する心機能の改善に使用されている。また開心術にも人工心肺前から積極的に用いられるようになった^{2,3)}。

血管拡張薬はカテコールアミンのように心臓に直接作用せず、precapillary resistance vessel または postcapillary capacitance vessel に作用し、その結果心機能を改善する。すなわち前者を拡張させることにより afterload を軽減させ、また後者を拡張させることにより venous blood pool を増加させ、心臓内の blood volume を減少させ (preload)、心機能を改善する。

一般に血管拡張剤として使用されるものはニトロプルシッド、ニトログリセリン、フェントラミン、フェノキシベンザミン、ヒドララジンが主である。Bergström ら⁴⁾によりヒトにて血管拡張作用を確認されたプロスタグランディン E₁ (PGE₁) は他の血管拡張薬とは異なり、末梢血管に作用するだけでなく、循環系にさまざまな作用をもっている。

本稿では PGE₁ の循環系に及ぼす影響、PGE₁ による自験例、他の血管拡張薬との比較について検討を加えてみた。

2. PGE₁ の心血管系への影響

Bergström ら⁴⁾は健康人に 0.2-0.7 μg/kg/min の PGE₁ を投与したところ血圧と心拍出量との減少を認め、PGE₁ の作用時間は短く、投与中止により8分以内に血圧は投与前値に復したと報告している。Carlson ら⁵⁾は健康人に PGE₁ を 0.032 μg/kg/min から 0.58 μg/kg/min へ漸増させることにより血圧は dose dependent に下降すると報告している。PGE₁ は動脈圧を下降させるという報告は多い。静脈側に対して Szczeklik ら⁶⁾は左室拡張終期圧 (LVEDP) の高くない僧帽弁狭窄症の患者に 0.02 μg/kg/min という少量の投与で LVEDP の低下を報告している。Carlson らは健康人において 0.32 μg/kg/min までの投与で右室拡張期圧の下降を報告している。三船⁷⁾はうっ血性心不全の患者に 0.2-4 μg/kg/min と大量の投与にて LVEDP の軽度の低下をみている。以上より PGE₁ は capacitance vessel をも拡張させるようであるが、主として resistance vessel を拡張させて血圧を下降させると思われる。

PGE₁ の血管拡張作用は α, β 受容体遮断剤、アトロピン、抗ヒスタミン剤投与によっても遮断されず、直接血管に作用するといわれている⁷⁾。他の薬剤と比較すると PGE₁ はアセチルコリン、ニトログリセリン、イソプロテレノール、ヒスタミンよりも血管拡張作用は強い⁸⁾。

PGE₁ は正常人には降圧効果を示さない 50 μg で本態性高血圧、腎性高血圧、腎血管性高血圧、原発性アルドステロニズム、褐色細胞腫による高

* 国立循環器病センター麻酔科

血圧に対して降圧作用がある⁹⁾。また通常の降圧剤にて奏効しない悪性高血圧に持続投与により血圧が下降したと報告している。外因性のエピネフリン、ノルエピネフリンに対する血管収縮作用に PGE₁ は拮抗する¹⁰⁾。

PGE₁ は心拍数を増加させるという報告が多く、Szczeklik ら⁶⁾は 0.02 μg/kg/min で心拍数が有意に増加したと報告している。Carlson ら⁶⁾は dose dependent に増加すると述べ、その機序としては baroreceptor reflex ではなく、交感神経系の緊張または心臓に対する直接作用であるとしている。ところがうっ血性心不全に対する投与では 0.2 μg/kg/min から 4 μg/kg/min と大量投与であるにもかかわらず心拍数はほとんど変化しなかったという報告もある⁷⁾。PGE₁ が心拍数を増加させるかどうかは心不全があるかどうかにより反応が異なると思われ、baroreceptor reflex が関与していると思われる。

PGE₁ は実験動物により negative inotropic な作用を示すものと positive inotropic な作用を示すものがある¹¹⁾。ヒトでは PGE₁ 投与により dP/dt には変化を示さないという報告がある⁶⁾。

PGE₁ の冠動脈拡張作用は多くの報告があり、その作用はニトログリセリンよりも長くかつ強力である¹²⁾。しかしこれらの報告は正常の冠動脈に対する実験結果であり、resistance vessel に作用する血管拡張薬は intracoronary steal を起こすという報告がある¹³⁾。主として resistance vessel に作用する PGE₁ が心筋虚血部位に血流を増加させるかどうかは不明である。

心不全では代償機構として交感神経系の緊張増加、レニン・アンギオテンシン系の賦活化が生じる。腎ではアンギオテンシン、ノルアドレナリン等の刺激で PGE₁ 等が放出され、血管収縮を阻止する。また腎動脈に注入された PGE₁ は GFR の増加なしに腎血漿流量を増加させ、自由水クリアランス、Na 排泄、K 排泄を増加させる¹⁴⁾。心不全の患者に PGE₁ を投与し、腎機能を調べた報告はないが、PGE₁ では腎血流量は心拍出量の増減に左右されずに増加し、Na 蓄積、水蓄積は軽減されるものと思われる。それに対してニトログリセリンやヒドララジンでは腎血流の増加は心

拍出量の増加に比例している¹⁵⁾。

3. PGE₁ による血管拡張療法

血管拡張療法の適応となるものには急性心筋梗塞、特発性心筋症、僧帽弁・大動脈弁閉鎖不全症等による心不全、急性左心不全、難治性慢性心不全、肺高血圧による右心不全、開心術後の低心拍出量症候群があげられる。

これらの患者には LVEDP の上昇と 1 回拍出量の低下がみられる。LVEDP の著しく上昇している場合には肺動脈楔入も上昇し、肺水腫を合併する。血管拡張薬の投与により LVEDP の下降と 1 回拍出量の増加がみられ、心機能および肺水腫の改善が多く報告されている¹⁶⁾。また心筋の酸素消費量と供給量とのバランスが問題である心筋梗塞では血管拡張薬により心筋酸素消費量の減少と LVEDP の減少により endocardium への灌流の改善がみられる。しかし冠灌流圧の減少や intracoronary steal の問題があり、虚血部位の悪化の恐れがある¹⁷⁾。高血圧による左心不全には血管拡張薬は最適である。それに対して低血圧の患者では血管拡張薬の使用には細心の注意を払う必要がある。ドーパミン等のカテコールアミンとの併用やカテコールアミン単独による治療が必要である場合もある。

僧帽弁閉鎖不全症ではニトログリセリン投与により total stroke volume には変化はないが、regurgitant fraction を減少させて forward stroke volume を増加させると報告されている¹⁸⁾。

大動脈弁閉鎖不全症では僧帽弁閉鎖不全症とくらべると血管拡張薬の効果は一定しない¹⁹⁾。しかし forward cardiac index, ejection fraction の減少したものや、LVEDP や血圧が上昇したものでは total stroke volume には変化なく、regurgitant fraction の低下と forward stroke volume の増加がみられる。

僧帽弁狭窄症では左室への inflow の狭窄であり、血管拡張薬は mitral valve gradient には影響を及ぼさず、心拍出量増加はみられない²⁰⁾。

大動脈弁狭窄症でも僧帽弁狭窄症と同様に血管拡張薬は左室の dysfunction が重篤でない限り、心拍出量の増加はみられない。

PGE₁ が弁膜症の血行動態に及ぼす効果につい

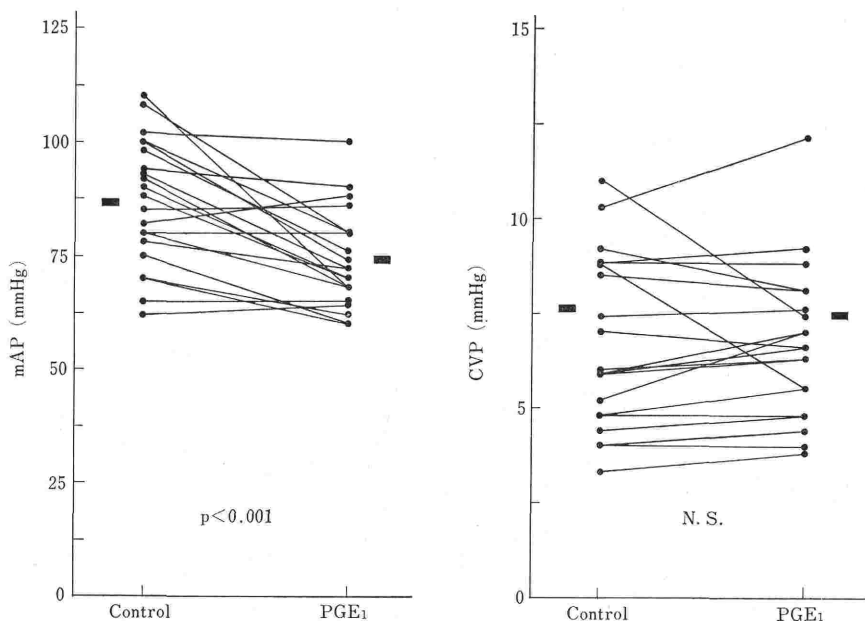


図 1. PGE₁ 0.1 μg/kg/min を15分間投与後の平均動脈圧 (mAP), 中心静脈圧 (CVP) の変化

て自験例を呈示する。

弁膜症患者の開心術麻酔には末梢血管拡張作用があり、心筋抑制が少ないモルフィンがよく用いられている²¹⁾。しかしモルフィン麻酔導入後、心拍出量の減少をみることも多く²²⁾、また多くの症例で胸骨切開後に血圧の上昇をきたし、モルフィンの追加投与により血圧をコントロールすることはむずかしい²³⁾。これらの理由により開心術では麻酔導入より人工心肺開始までの時期にすでに血管拡張療法の適応と思われる。

僧帽弁疾患患者にモルフィン麻酔下で、手術開始前に PGE₁ 0.1 μg/kg/min を投与したところ平均動脈圧は平均 86 mmHg から 74 mmHgへ13%の有意に下降を示した(図1)。中心静脈圧にはほとんど変化がみられなかった(図1)。末梢血管低抗は 2143 dynes·sec·cm⁻⁵ から1574 dynes·sec·cm⁻⁵ へ26%の有意な下降がみられた(図2)。われわれの結果でも PGE₁ は resistance vessel に作用し、capacitance vessel にはほとんど作用しなかった。

PGE₁ の投与量を 0.1 μg/kg/min と 0.1-0.22 μg/kg/min とに分けて心拍数の変化を検討してみる。0.1 μg/kg/min では心拍数はほとんど変

化を示さなかったが、0.1 μg/kg/min 以上の投与では心拍数は有意に増加した(図3)。

PGE₁ の1回拍出量に及ぼす効果をモルフィン麻酔下、手術開始前で僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁

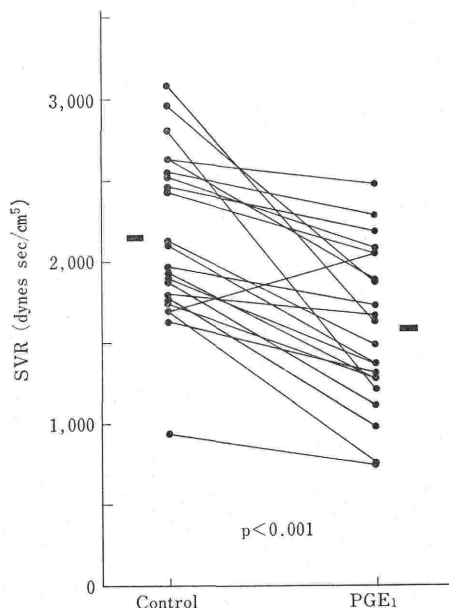


図 2. PGE₁ 0.1 μg/kg/min を15分間投与後の末梢血管抵抗 (SVR) の変化

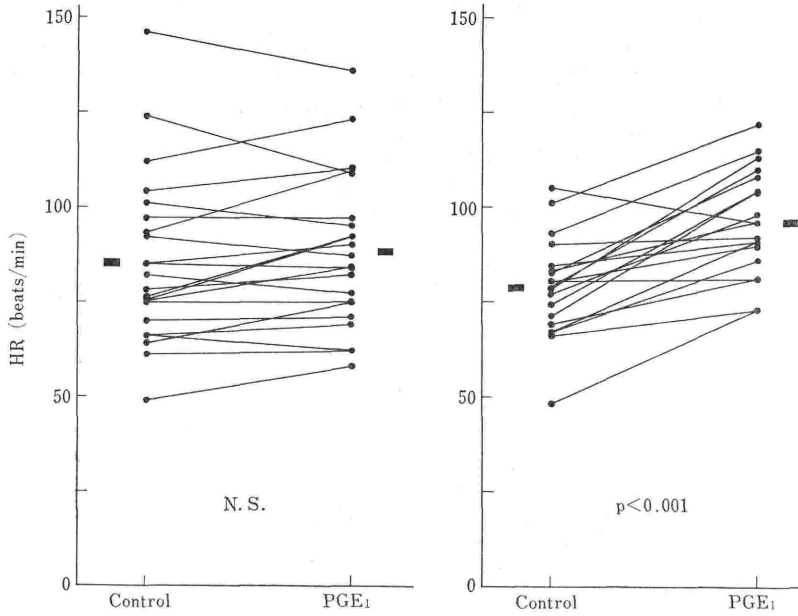


図 3. 左: PGE₁ 0.1 µg/kg/min 投与による心拍数 (HR) の変化 右: PEG₁ 0.1~0.22 µg/kg/min 投与による心拍数の変化

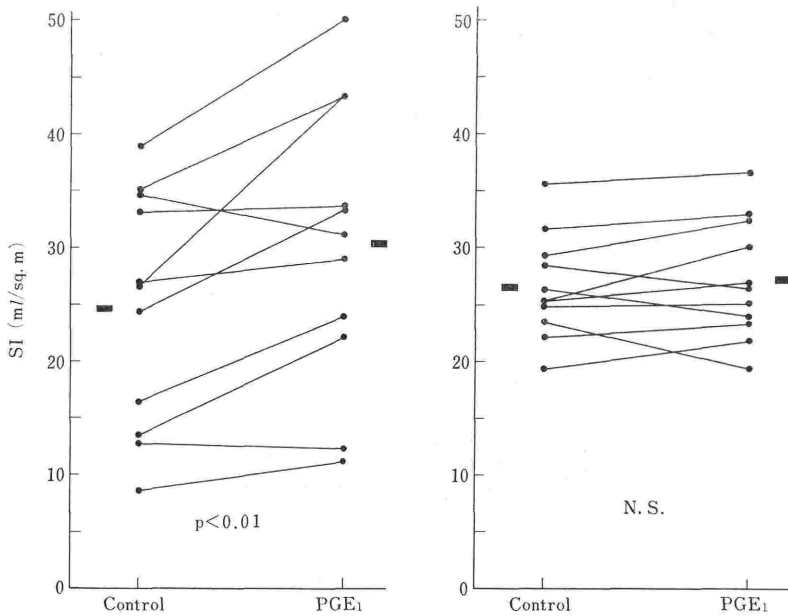


図 4. PGE₁ 0.1 µg/kg/min 投与による1回拍出係数 (SI) の変化
左: 僧帽弁閉鎖不全症 右: 僧帽弁窄症

狭窄症に分けて検討してみると、僧帽弁狭窄症ではほとんど変化しなかったのに対して僧帽弁閉鎖不全症では有意に増加した(図4)。僧帽弁閉鎖不全症では unloading により前述のように forward output が増加した。僧帽弁狭窄症ではニトロプルシッド²⁰⁾やニトログリセリン²⁴⁾のように1回拍出量は減少しなかった。これはPGE₁が preload を減少させなかったためと思われる。また僧帽弁狭窄症には1回拍出量の増加がみられなかったことにより PGE₁ はヒトにおいて inotropic な作用をもっていないか、もっていてもそれほど問題にはならないと思われる²²⁾。

僧帽弁閉鎖不全症の開心術において胸骨切開後の血圧上昇を予防するため PGE₁ を使用した群と PGE₁ を使用しなかった群とに分けて心拍出量の変化を検討した²⁵⁾。心拍出量の測定は麻酔導入後と胸骨切開後に行った。PGE₁ の平均投与量は 0.12 μg/kg/min であった。心係数は両群とも麻酔導入後すでに低く、2.5 l/min/m² 以下の症例は75%もあった(図5)。PGE₁ 投与群では胸骨切開後全例に改善が認められ、平均 2.09 l/min/m² から 3.36 l/min/m² へ61%の増加であった。それに対して PGE₁ 非投与群では心拍数

は24%増加したにもかかわらず、心係数は2.23 l/min/m² から 1.80 l/min/m² へ16%の有意な減少がみられた。また平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧の有意な増加をも伴っていた。

大動脈弁閉鎖不全症では afterload が増加することにより regurgitant volume を増加させ、forward output を減少させる恐れがある²⁶⁾。また afterload を減少させることにより前述のように循環動態の改善がみられる。

そこで大動脈弁閉鎖不全症の開心術中に収縮期血圧が上昇した症例に PGE₁ を投与し、執刀開始前の血圧まで下降させた。PGE₁ の平均投与量は 0.17 μg/kg/min であった。収縮期血圧は平均 166 mmHg から 121 mmHg へ26%の下降がみられた。平均血圧は平均 100 mmHg から 77 mmHg へ24%の下降、また拡張期血圧は21%の下降がみられた(図6)。また1回拍出係数は平均 24 ml/m² から 30 ml/m² へ32%の有意な増加がみられた。

重症弁膜症患者の開心術中管理には積極的な血管拡張薬投与が必要である。その典型的な症例を呈示する。患者は45歳、男性で大動脈弁閉鎖不全症兼僧帽弁閉鎖不全症であった。術前の心カテで

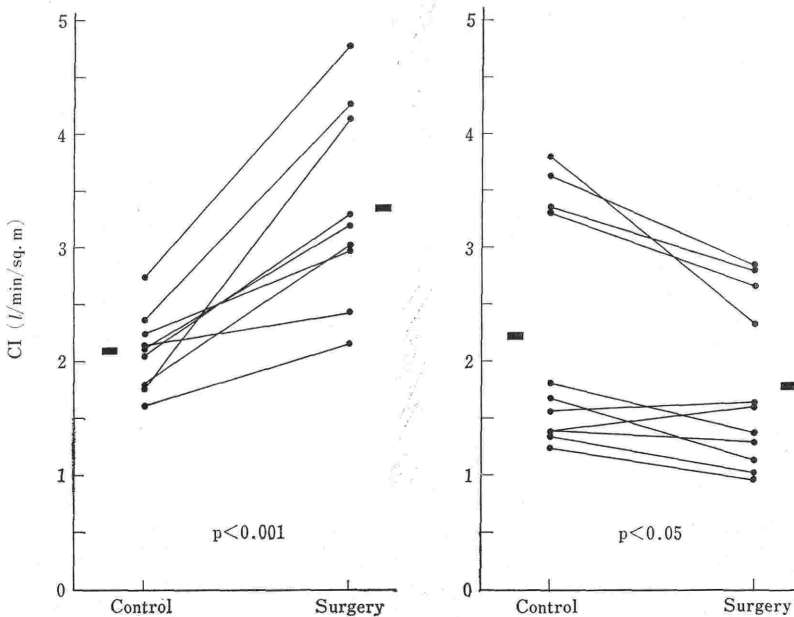


図5. 僧帽弁閉鎖不全症における開心術中の心係数(CI)の変化
 左: PGE₁ 使用群 右: PGE₁ 非使用群

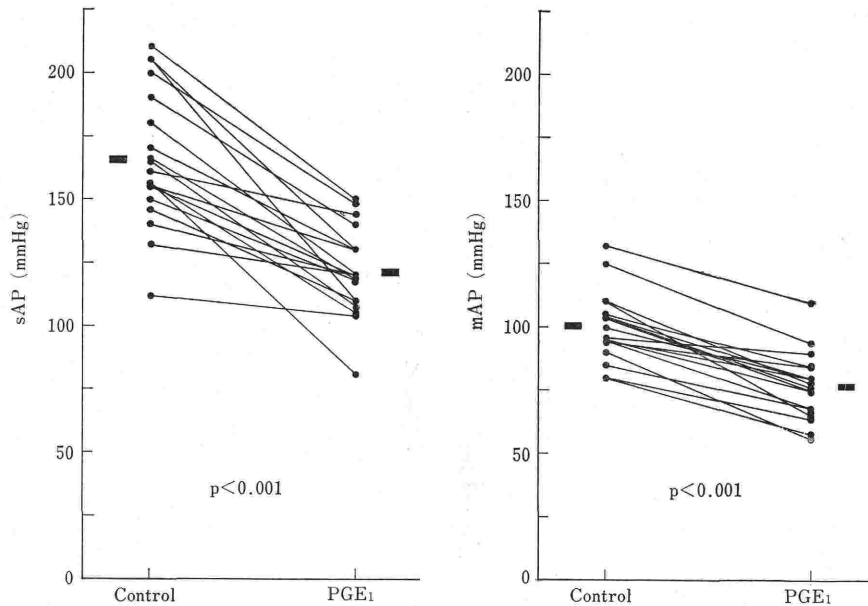


図 6. 大動弁閉鎖不全症における開心術中の血圧上昇に対する PGE_1 の降圧効果
sAP: 収縮期血圧 mAP: 平均血圧

は LVEDP は 29 mmHg, 両弁の逆流は4/4であり, 著明な肺高血圧を示していた. 胸骨切開後血圧が上昇し, 平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧はそれぞれ 27 mmHg から 60 mmHg, 20 mmHg から 44 mmHg, 心係数は 1.68 l/min/m^2 から 1.14 l/min/m^2 へと著しい循環動態の悪化がみられた. そこで PGE_1 $0.22 \mu\text{g/kg/min}$ を投与したところ肺動脈圧, 肺動脈楔入圧はそれぞれ 20 mmHg, 6 mmHg へと低下し, 心係数は 3.86 l/min/m^2 と著しい改善がみられた.

開心症例では術前より LVEDP が上昇している症例は少ない. 開心術中の血管拡張療法の目的は血圧上昇による afterload の増加に起因する循環動態の悪化を防ぐことである^{2,3,25}. PGE_1 は resistance vessel に作用するため容量負荷の必要がなく, short acting であり, 比較的安全に使用できる.

4. PGE_1 による特殊な血管拡張療法

新生児期に重篤な状態に陥る先天性心疾患では動脈管が少なからず重要な役割を演じている. 肺動脈閉鎖症等では動脈管が肺血流の主であり, 左心形成不全症, 大動脈弓遮断症では動脈管は下半

身または全身への体循環に大きく関与している. これらの疾患では動脈管の開存が生命維持に重要である. Elliott ら²⁷は PGE_1 により動脈管を開大させて以来臨床に広く用いられるようになった. しかし PGE_1 による動脈管開大も器質化せず, 一過性であり, 外科的治療を必要とする.

PGE_1 は血管拡張作用に加えて, 血小板凝集抑制作用があり, 血液の粘性を低下させ末梢循環の改善を期待できる. Carlson ら²⁸は PGE_1 を動脈内投与することにより高度の末梢動脈閉鎖例に疼痛の消失と潰瘍治癒を報告した. その後 PGE_1 の末梢動脈閉鎖症に対する有効性は多く報告されている. 従来 PGE_1 は肺の1回通過により95%が不活性化されるという報告²⁹に対して静脈内に投与された PGE_1 のうち1/3は全身に達して作用するという報告がある³⁰. そのため複雑な動脈内投与に代わり静脈内投与が検討されている. 塩野谷³¹によれば PGE_1 は血管拡張作用, 血小板凝集抑制作用のほか postganglionic neuro-effector 部をブロック, カテコールアミンやポリペプチドの作用に拮抗するため, 血管壁平滑筋と血液粘性の両面から末梢循環を改善すると推定している.

5. PGE₁ と他の血管拡張薬との比較

血管拡張薬が循環動態に及ぼす影響は血管拡張薬の作用部位により異なる。PGE₁ は前述のように resistance vessel に作用する。すなわち afterload を軽減させる。血管拡張療法によく使用されるヒドララジン、ニトロプルシッド、ニトログリセリンの循環動態に及ぼす変化をみると、ヒドララジンは resistance vessel に直接作用し、ほとんど capacitance vessel に作用しない³²⁾。心不全の患者には LVEDP に影響を及ぼさずに心拍出量の増加がみられる^{33,34)}。ヒドララジンの作用時間は長く、経口投与も可能である。

ニトログリセリンは直接冠動脈を拡張させ、冠血流量を増加させる。ニトロプルシッドと異なり intracoronary steal を生じることなく、比較的太い冠動脈に作用し、側副血行路を改善し、心内膜/心外膜の血流比を増加させ、虚血部の血流を増加させる^{17,35)}。ニトログリセリンは capacitance vessel に主として作用するため LVEDP を低下させ、preload を軽減する。そのためにニトログリセリン投与により心拍出量の低下をきたす恐れがある³⁶⁾。Chatterjee らはニトログリセリン

投与により LVEDP が 15 mmHg 以上の症例では 1 回拍出量は増加するとしている³⁷⁾。

ニトロプルシッドは resistance vessel と capacitance vessel の双方に作用し、ヒドララジン、ニトログリセリンとの中間的な作用を示す。ニトロプルシッドはニトログリセリンと異なり 1 回拍出量の増加を示す報告は多い³⁸⁾。またヒドララジンと比較している報告¹⁵⁾では心拍出量の増加はニトロプルシッドの方が少ない。

PGE₁ は前述のように resistance vessel に主として作用し、その循環動態への効果はヒドララジンに近いものと思われる。そのため心拍出量を増加させる効果は他の薬剤に比して大きいものと思われる。Preload を減少させないため LVEDP がそれほど高くない症例でも循環動態の改善が期待できる。PGE₁ の降圧効果は強力であり、作用発現は速やかであり、作用時間も短く、調節性に富んでいる。PGE₁ は venous pooling を生じることはないので、急激な容量負荷を必要とすることは少ない。その反面肺うっ血を合併する症例ではそれを軽減させるのには限界があると思われる。しかし血圧上昇により惹起された左心不全による肺うっ血には有効であると思われる。

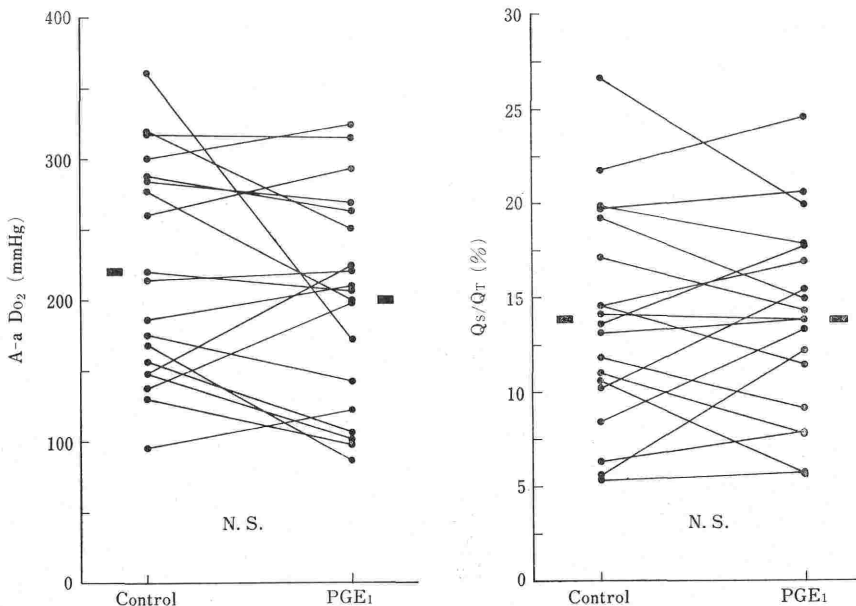


図 7. PGE₁ 0.1 μg/kg/min 投与による \dot{Q}_s/\dot{Q}_T , A-aDo₂ の変化

血管拡張薬が呼吸に及ぼす影響に関して、ニトログリセリン³⁹⁾、ニトロプルシッド⁴⁰⁾の投与により P_aO_2 の低下、 $A-aD_{O_2}$ 、 \dot{Q}_s/\dot{Q}_T の増大が報告されている。PGE₁ 投与により P_aO_2 、 $A-aD_{O_2}$ 、 \dot{Q}_s/\dot{Q}_T には変化がみられなかった (図7)。

PGE₁ の副作用としては顔面紅潮、頭痛、腹痛、倦怠感、嘔気、心悸亢進、呼吸困難、発熱、出血傾向があげられる。少量投与時には顔面紅潮、心悸亢進がおもなものであるという報告⁴⁾があり、われわれもほとんど副作用を経験していない。

Afterload の改善を目的とした PGE₁ の使用にさいして、PGE₁ は resistance vessel に作用し、心拍出量を増加させる効果は大であり、急激な容量負荷を必要とすることはないのが利点である。さらに冠血流量、腎血流量を増加させ、心不全に対する血管拡張薬として有効な薬剤といえる。

文 献

- 1) Majid, P. A., Sharma, B., Taylor, S. H. : Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart-failure. *Lancet* 2: 719~723, 1971.
- 2) Kaplan, J. A., Jones, E. L. : Vasodilator therapy during coronary artery surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 301~309, 1979.
- 3) Stone, J. G., Hoar, P. F., Faltas, A. M., Johnson, L. L., Edie, R. N., Bowman, F. O., Malm, J. R. : Comparison of intraoperative nitroprusside unloading in mitral and aortic regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 103~109, 1979.
- 4) Bergström, S., Duner, H., Euler, U. S., Pernow, B. : Observations on the effects of infusion of prostaglandin E in man. *Acta Physiol. Scand.* 45: 145~151, 1959.
- 5) Carlson, L. A., Ekelund, L., Orö, L. : Circulatory and respiratory effects of different doses of prostaglandin E₁ in man. *Acta Physiol. Scand.* 75: 161~169, 1969.
- 6) Szczeklik, J., Dubiel, J. S., Mysik, M., Pyzik, Z., Krol, R., Horzela, T. : Effects of prostaglandin E₁ on pulmonary circulation in patients with pulmonary hypertension. *Brit. Heart J.* 40: 1397~1401, 1978.
- 7) 三船順一郎：プロスタグランディンとその周辺、心不全。現代医療 12 : 937~950, 1980.
- 7-2) Katz, R. L., Katz, G. J. : Prostaglandins basic and clinical considerations. *Anesthesiology* 40 : 471~493, 1974.
- 8) MaliK, K. U., McGiff, J. C. : Cardiovascular actions of prostaglandins, ed. Karim, S. M. M., Prostaglandins; physiological, pharmacological and pathological aspects. Lancaster, MTP Press, p. 133, 1976.
- 9) Okada, F., Nukada, T., Yamauchi, Y., Abe, H. : The hypotensive effect of prostaglandin E₁ on hypertensive cases of various types. *Prostaglandins* 7: 99~106, 1974.
- 10) Weiner, R., Kaley, G. : Influence of prostaglandin E₁ on the terminal vascular bed. *Am. J. Physiol.* 217: 563~566, 1969.
- 11) Berti, F., Lentati, R., Usardi, M. M. : The species specificity of prostaglandin E₁ effects on isolated heart. *Med. Pharmacol. Exp.* 13: 233~240, 1965.
- 12) Nakano, J., McCurdy, J. R. : Hemodynamic effects of prostaglandin E₁, A₁ and F_{2α} in dog. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 128: 39~42, 1968.
- 13) Becker, L. C. : Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57: 1103~1110, 1978.
- 14) 清水倉一：プロスタグランディンと腎、代謝 12 : 1611~1620, 1975.
- 15) Cogan, J. J., Humphreys, M. H., Carlson, C. J., Rapaport, E. : Renal effects of nitroprusside and hydralazine in patients with congestive heart failure. *Circulation* 61: 316~323, 1980.
- 16) Cohn, J. N., Franciosa, J. A. : Vasodilator therapy of cardiac failure (second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 297: 254~258, 1977.
- 17) Chiariello, M., Gold, H. K., Leinbach, R. C., Davis, M. A., Maroko, P. R. : Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 766~773, 1976.
- 18) Goodman, D. J., Rossen, R. M., Holloway, E. L., Alderman, E. L., Harrison, D. C. : Effects of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation. *Circulation* 50: 1025~1032, 1974.
- 19) Bolen, J. L., Alderman, E. L. : Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 53: 879~883, 1976.
- 20) Bolen, J. L., Lopes, M. G., Harrison, D. C., Alderman, E. L. : Analysis of left ventricular function in response to afterload changes in patients with mitral stenosis. *Circulation* 52: 894~900, 1975.
- 21) Stoelting, R. K., Gibbs, P. S. : Hemodynamic effects of morphine-nitrous oxide in valvular heart disease and coronary-artery disease. *Anesthesiology* 38: 45~52, 1973.
- 22) 岸 義彦, 畔 政和, 奥村福一郎, 古家 仁, 上藤哲郎, 岸本康朗：プロスタグランディンE₁の僧帽弁疾患の循環動態に及ぼす影響。呼と循 29 : 639~645, 1981.
- 23) Bailey, D. R., Miller, E. D., Kalpan, J. A., Rogers, P. W. : The renin-angiotensin-aldosterone system during cardiac surgery with morphine-

- nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* **42**: 538~544, 1975.
- 24) Rothbaum, D. A., Dillon, J. C., Feigenbaum, H. : The effect of nitroglycerin upon pulmonary and left atrial pressures in patients with mitral stenosis. *Am. Heart J.* **91**: 156~162, 1976.
- 25) 岸 義彦, 畔 政和, 奥村福一郎, 古家 仁, 上藤哲郎, 岸本康朗, 村田謙二, 佐藤和子: 僧帽弁疾患開心術中におけるプロスタグランディンE₁による血管拡張剤療法. *麻酔* **29**: 1362, 1980.
- 26) Bolen, J. L., Holloway, E. L., Zener, J. C., Harrison, D. C., Alderman, E. L. : Evaluation of left ventricular function in patients with aortic regurgitation using afterload stress. *Circulation* **53**: 132~138, 1976.
- 27) Elliott, R. B., Starling, M. B., Neutze, J. M. : Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet* **1**: 140~142, 1975.
- 28) Carlson, L. A., Eriksson, I. : Femoral artery infusion of prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease. *Lancet* **1**: 155~156, 1973.
- 29) Ferreira, S. H., Vane, J. R. : Prostaglandins-their disappearance from and release into the circulation. *Nature* **216**: 868~873, 1967.
- 30) Golub, M., Zia, P., Matsuno, M., Horton, R. : Metabolism of prostaglandins A₁ and E₁ in man. *J. Clin. Invest.* **56**: 1404~1410, 1975.
- 31) 塩野谷恵彦: プロスタグランディンとその周辺. 末梢動脈閉塞症. *現代医療* **12**: 979~988, 1980.
- 32) Fries, E. D., Rose, J. C., Higgins, T. F., Finerty, F. A. Jr., Kelly, R. T., Parinope, E. A., : The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man. IV. Hydrazinophthalazine. *Circulation* **8**: 199~204, 1953.
- 33) Greenberg, B. H., Massie, B. M., Brundage, B. H., Botvinik, E. H., Parmley, W. W., Chatterjee, K. : Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* **58**: 273~279, 1978.
- 34) Marco, J. D., Standeven, J. W., Barner, H. B. : Afterload reduction with hydralazine following valve replacement, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **80**: 50~53, 1980.
- 35) Goldstein, R. E., Stinson, E. B., Scherer, J. L., Seningen, R. P., Grehl, T. M., Epstein, S. E. : Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. *Circulation* **49**: 298~308, 1974.
- 36) Williams, D. O., Amsterdam, E. A., Mason, D. T. : Hemodynamic effects of nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* **51**: 421~427, 1975.
- 37) Chatterjee, K., Parmley, W. W. : The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **19**: 301~325, 1977.
- 38) Stinson, E. B., Holloway, E. L., Derby, G., Oyer, P. E., Hollingsworth, J., Griep, R. B., Harrison, D. C. : Comparative hemodynamic response to chlorpromazine, nitroprusside, nitroglycerin and trimethaphan immediately after open-heart operation. *Circulation* **51**, **52**: I-26~33, 1975.
- 39) Mookherjee, S., Fuleihan, D., Warner, R. A., Vardan, S., Obeid, A. I. : Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamics in man. *Circulation* **57**: 106~110, 1978.
- 40) Mookherjee, S., Keighley, J. F. H., Warner, R. A., Bowser, M. A., Obeid, A. I. : Hemodynamic, ventilatory and blood gas changes during infusion of sodium nitroferriicyamide (nitroprusside). *Chest* **72**: 273~278, 1977.
- 41) 岡田文郎: 生体内降圧物質 prostaglandin E₁ の作用機序に関する研究. *阪大医誌* **23**: 21~34, 1971.