



Prostaglandins—とくに心筋に対する inotropic effect について

Prostaglandins (PGs) のなかで薬剤として市販されているのは prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), E_2 (PGE_2), E_1 (PGE_1) の3種である。 $PGF_{2\alpha}$ は産科の領域で妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進、分娩後の子宮弛緩ならびに産褥時の出血の治療に用いられているが、循環器系疾患の治療に用いられることはない。循環器関係の副作用として「ときに血圧上昇や下降、一過性の頻脈や徐脈等の心拍異常、顔面紅潮等の症状が現われることがある」と記載されている。しかし、特定地域（高知県）の妊婦のなかには、 $PGF_{2\alpha}$ の静脈内点滴投与で極度の血圧上昇をきたすものがある（斎藤隆雄教授、私信）ということなので注意を要する。

PGE_2 にも $PGF_{2\alpha}$ のような子宮筋収縮作用があるので、妊娠末期の陣痛誘発ならびに陣痛促進の目的で経口剤が市販されている。 PGE_2 には PGE_1 のような強い血管拡張作用があるが、経口剤として使用する限り、循環器系に対する副作用はほとんど問題にならない。

PGE_1 は Burger 病、閉塞性動脈硬化症のような慢性動脈閉塞症の四肢潰瘍、壊死ならびに安静時の痛みの改善のために注射薬として市販されている。適用は動脈内持続注射である。ところが「注意」の慎重投与のところ「心不全の患者（心筋収縮力の低下を起こすことがある）」と記載されている。本稿を依頼された理由はこの辺にあったようである。

PGE_1 はきわめて強力な血管拡張物質なので、

高血圧緊急状態のとき、血圧を下げるために静脈内点滴投与が試みられたことがある。心不全は高血圧緊急状態の一症状であるが、 PGE_1 は全身の動脈系を拡張し、心臓の後負荷を軽減することによって、心不全に奏効するわけである。しからばどのような根拠で上記の「注意」が出たのであろうか。残念ながら不勉強のため筆者には分からない。

問題は直接作用にせよ、間接作用にせよ、 PGE_1 に負の変力作用があるかということになる。PGs の薬理作用は動物種差が大きいのが問題であるが、イヌでは PGE_1 は直接心筋に作用して収縮力を増強する¹⁻³⁾。しかし、 PGE_1 による心筋収縮力増強の程度はかなりの高用量においても PGE_1 投与前の20%弱なので³⁾、強いものではない。心筋収縮力の増強に伴って心筋酸素消費量も増加するが、直接の冠血管拡張作用により、心筋酸素需要を上回って冠血流が増加する²⁾。イヌの心肺標本が自然に心不全に陥った場合、 PGE_1 は心機能を回復させる²⁾。なお、イヌの洞調律に対しては PGE_1 は直接作用をもたない^{2,3)}。

つぎに間接作用であるが、これには心臓における、交感神経終末からの noradrenaline (NA) の放出に対する影響、 β 受容体に対する影響、NA を含め変力作用物質に対する心筋の感受性と応答性に与える影響等が含まれる。 PGE_1 や PGE_2 には交感神経終末から神経インパルスによるNAの放出を抑制する作用があることがとくに *in vitro* の実験で証明されている⁴⁾。このゆえに、 β 遮断薬の場合のように、心不全の患者に投与することへ

の懸念が生まれたのかも知れない。しかし、イヌの場合、 PGE_1 にはNAやCaイオンの正の変力作用を増強する作用もあるので、 PGE_1 は交感神経刺激の正の変力効果をむしろ増強する³⁾。

PGE_1 を健康人の静脈内に持続注入すると、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までは、総末梢抵抗が減少し、心拍数、1回拍出量ならびに心拍出量が増加する⁵⁾。心拍数の増加は血圧下降による交感神経反射のためであらうし、この状態では PGE_1 の弱い正の変力作用も増強されているであろう。

要約すると、 PGE_1 は静脈内投与では弱い正の変力作用をもつ血管拡張薬ということになる。類縁物質に prostacyclin (PGI_2)があるが、血管拡張作用のみで直接の変力作用はない。

文 献

- 1) Nakano, J., McCurdy, J. R. : Cardiovascular effects of prostaglandin E_1 . *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **156**:538~547, 1967.
- 2) Katori, M., Takeda, K., Imai, S. : Effects of prostaglandins E_1 and $\text{F}_{1\alpha}$ on the heart-lung preparation of the dog. *Tohoku J. Exp. Med.* **101**:67~75, 1970.
- 3) Endoh, M. : Effects of prostaglandin E_1 on the positive inotropic actions of noradrenaline, nerve stimulation and calcium in the isolated blood-perfused papillary muscle of the dog. *Eur. J. Pharmacol.* **39**:259~265, 1976.
- 4) Hedqvist, P. : Autonomic neurotransmission. In: The prostaglandins, Vol. 1 (Ramwell, P. W. ed.), Plenum Press, New York, 1973, p. 101~131, 1973.
- 5) Bergström, S., Carlson, L. A., Weeks, J. R. : The prostaglandins: a family of biologically active lipids. *Pharmacol. Rev.* **20**: 1~48, 1968.

平 則 夫

東北大学医学部第二薬理学教室