

原 著

プロスタグランディンE₁, I₂のラット腸間膜微小循環に及ぼす影響

—とくにノルエピネフリンとの相互作用について—

加藤 忠* 後藤 幸生* 杉浦 良啓* 山本 喜久子**
佐本 哲男*** 大手 信之*** 米田 春毅***

要 旨

PGE₁ および PGI₂ の微小血管に対する効果の違いをラット腸間膜にて、顕微鏡直視下に image splitting 法で計測、観察し比較した。(1) 細動脈に対する直接の拡張作用は PGI₂ > PGE₁ にも拘わらず、ノルエピネフリンの細動脈収縮作用に対しては PGE₁ は抑制するが、PGI₂ は影響しない。(2) 血圧を約 20% 低下させるように全身投与された PGE₁ は逆に細動脈を収縮し、PGI₂ は影響しない。そして、ノルエピネフリンの細動脈収縮作用を PGE₁ は亢進し PGI₂ は抑制するなど、単に強弱だけでなく、他の血管作動薬との相互作用の面で効果の変わることが認められるなどプロスタグランディンの循環系への効果が一定しないことを細動脈レベルで実証した。

はじめに

プロスタグランディン (PG) は、広く生体内に存在し、生体内調節物質として重要な役割を担っている。また、PG と種々の疾患との関係も次第に明らかとなってきており、PG はそれ自体が治療薬となりうる可能性が示され、一部は既に臨床応用がなされており、さらに広範な臨床応用が検

討されている¹⁻³⁾。しかし、生体内での物質交換の場であり、薬物作用の場である微小循環系への PG の作用についての報告は少ない。

本研究では、PG 投与による生体内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という意見もある⁴⁾が、微小循環系の研究には古くより用いられているラット腸間膜⁵⁾を用いて、PG 投与による微小循環動態の変化、さらに、強力な脈管作動物質であるノルエピネフリン (NE) の細動脈に対する作用がどのように変化するかを検討したので報告する。

方 法

SD 系の 6 週齢雄ラットをペントバルビタール (30mg/kg i. m.) で麻酔後、気管切開を行い気管カニューレを挿入、さらに頸静脈に薬物投与ルート、大腿静脈に維持輸液用ルート、大腿動脈に観血的動脈圧測定ルートを確認した。維持輸液を兼ねて麻酔薬ペントバルビタールを 1.7mg/ml 混入した生理食塩水を 4 ml/kg/min で投与した。また、動脈圧測定ルートは適宜ヘパリン化生理食塩水で洗い血液の凝固を防いだ。十分に呼吸循環状態が安定した後、開腹し、腸間膜を露出した。腸間膜としては血管の豊富な mesocecum を使用した。ラットは側臥位にて顕微鏡台上におき、腸間

*福井医科大学麻酔科

**名古屋市立大学医学部麻酔科

***同上 第3内科

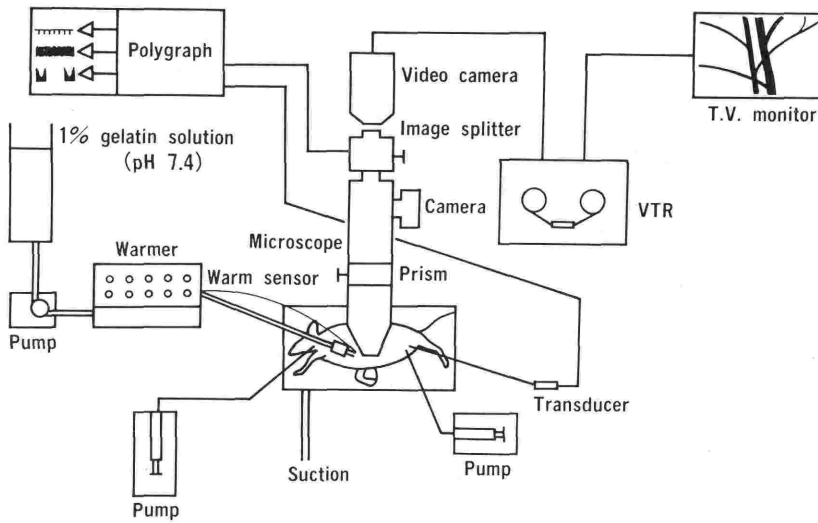


図 1. 実験装置模式図

膜を clear leucite 台上に載せて観察した。観察部位には pH7.4 のゲラチン加リンゲル液を $37.0 \pm 1.0^\circ\text{C}$ に加温し 100ml/hr で持続灌流し恒常状態の維持に努めた。このような実験条件で、ラットの恒常性は 150 分間維持されるのは既に報告しており⁶⁾、したがって今回の実験も開腹後 150 分以内に限定して行った。

血管径の計測には image splitting 法⁷⁾を用いた(図 1)。また、観察には $20\sim 30\mu\text{m}$ の細動脈とそれに伴走する細静脈を対象とした。なお、この領域の細動脈はノルエピネフリン (NE) $1\mu\text{g}$ で $40\sim 50\%$ 収縮することも確認されている⁶⁾。

実験に使用した PGE₁, I₂ は -20°C にて保存されたもので、実験当日 PGE₁ は生理食塩水で、PGI₂ は 0.2 モルのトリスバッファー (pH8.5) にてその都度溶解して使用した。

1. プロスタグランジンの局所滴下法による検討

PGE₁ (n=5), PGI₂ (n=5) はそれぞれ 10^{-1} , 10^0 , $10^1\mu\text{g}$ を腸間膜の局所に 3~5 分間隔で濃度の低いものから順に各 2 回滴下し、その平均をそのラットに対する反応とした。また最後の $10^1\mu\text{g}$ 滴下後 5 分, 15 分, 30 分, 45 分, 60 分の各時点においては、NE $1\mu\text{g}$ を局所に滴下して、細動脈径の変化を記録するようにした。

2. プロスタグランジンの持続静注法による検討

PGE₁ (n=6) を $3.0\mu\text{g/kg/min}$ PGI₂ (n=6) $0.3\mu\text{g/}$

kg/min で 10 分間静注し、微小循環動態の変化を観察した。また、局所滴下法による検討と同様に PG 投与中止 5 分, 15 分, 30 分, 45 分, 60 分の時点で NE $1\mu\text{g}$ を滴下し細動脈径の変化を検討した。

なお、1, 2 いずれの場合も、同一のラットにつき、一種類の PG に限定して実験を行った。また、結果はすべて平均±標準誤差で表記し、有意

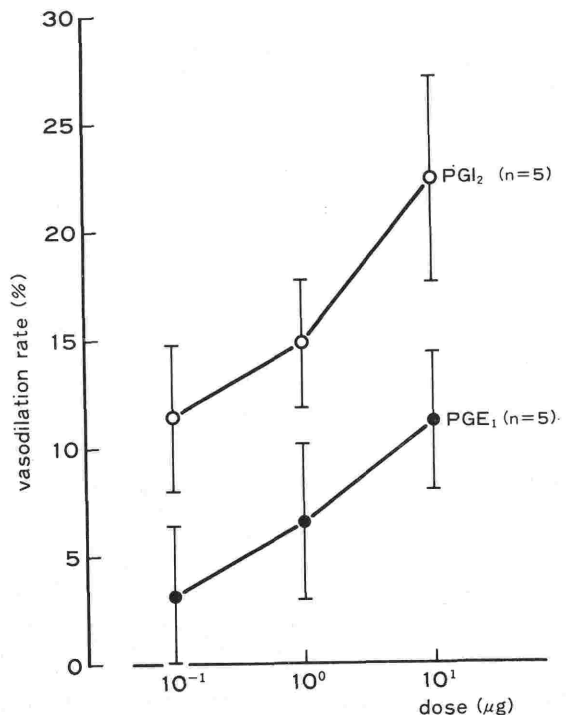


図 2. プロスタグランジンの局所滴下による細動脈径の変化

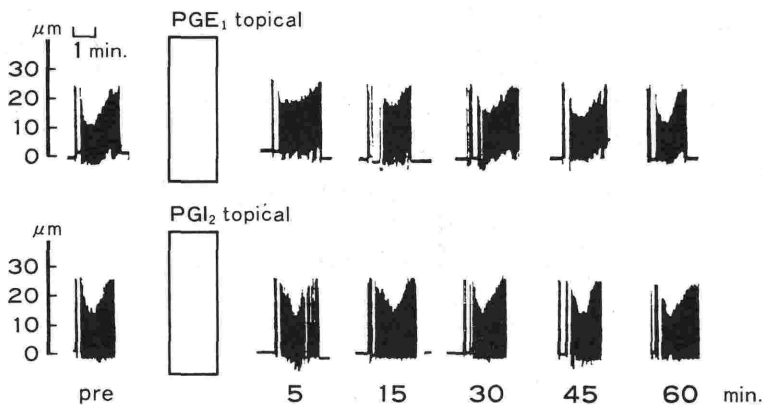


図 3. プロスタグランディン局所滴下後のノルエピネフリンの収縮反応の変化

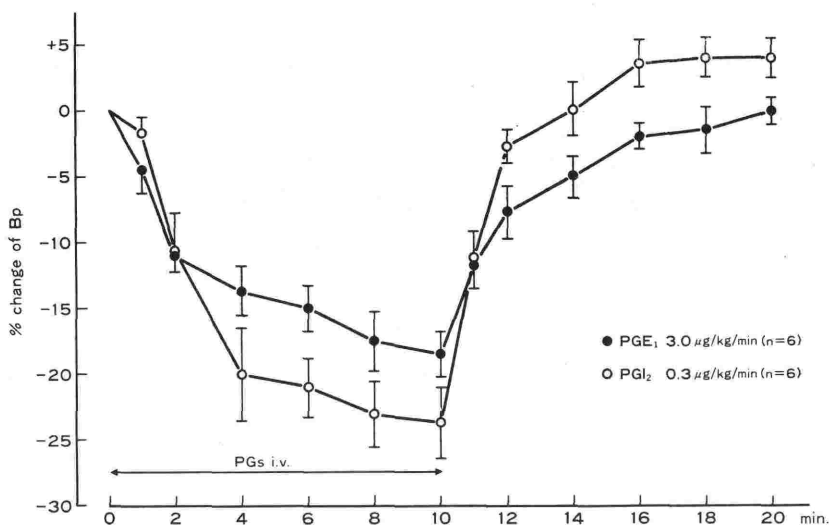


図 4. プロスタグランディン静注による血圧の変化

差の検定は Student の t-test により, $P < 0.05$ で有意差ありと判断した。

結 果

1. プロスタグランディンの局所滴下法による細動脈径の変化

PGE_1, PGI_2 を局所に滴下するといずれも用量依存性に細動脈径を拡張した。各濃度における PGE_1 と PGI_2 のあいだには拡張度で有意差が認められなかったが, PGE_1 では $10^1 \mu g$ で有意な拡張が認められたに過ぎないが, PGI_2 では $10^{-1} \mu g$ ですでに有意な拡張が認められた (図 2)。

2. プロスタグランディンの局所滴下後のノルエピネフリンの反応性の変化

NE $1 \mu g$ の局所滴下に対する反応性は PGE_1 前

処置投与したものでは、その投与前 $44.4 \pm 2.7\%$ の収縮を示したものが、5分、15分、30分ではそれぞれ $25.9 \pm 3.3\%$, $36.6 \pm 4.4\%$, $33.8 \pm 5.3\%$ と有意に NE の作用が抑制され、45分後に $40.1 \pm 5.5\%$ と投与前とほぼ同じ収縮反応を示すようになった (図 3 の上段)。 PGI_2 前処置投与したものでは投与前 $43.7 \pm 2.9\%$ 反応したものが、5分後にも $46.6 \pm 3.8\%$ と投与前と変化なく NE の反応性は影響を受けなかった (図 3 の下段)。

3. プロスタグランディン静注による細動脈径の変化

$PGE_1 3.0 \mu g/kg/min$ $PGI_2 0.3 \mu g/kg/min$ で静注したときの血圧は図 4 に示す通りほぼ同様の低下を示し, PGE_1 では $18.6 \pm 1.8\%$, PGI_2 では $23.8 \pm 2.9\%$ 血圧は低下する。投与中止後の血圧

の回復は PGE₁ では7.3±0.9分であり、PGI₂ では3.3±0.7分で PGI₂ の方が明らかに早く血圧は回復する. このときの細動脈径は PGE₁ では対照値の86.9±3.6%に過ぎず, 有意な収縮を示した. 一方 PGI₂ では97.6±2.6%とほとんど対照値と差がなかった (図 5).

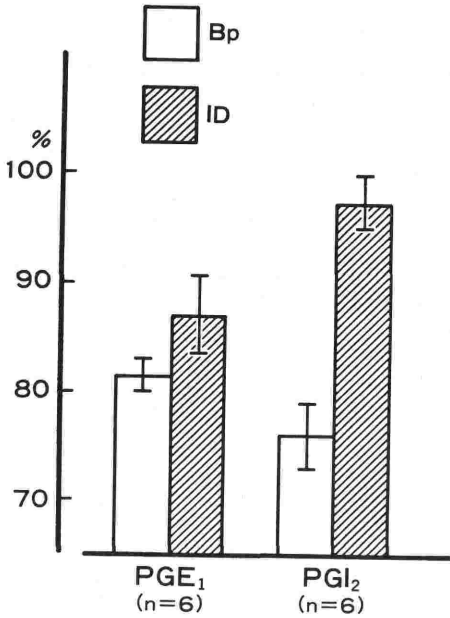


図 5. プロスタグランディン静注による血圧と細動脈径の変化

4. プロスタグランディン静注によるノルエピネフリンの反応性の変化

PGE₁ 群では, 投与前 42.7±2.4%の収縮を示したものが投与後5分, 15分, 30分でそれぞれ63.6±2.5%, 52.9±3.3%, 51.6±3.9%と有意に反応性は亢進し, 45分後には49.1±4.4%と対照値と差がなくなった. 一方, PGI₂ 群では投与前45.6±2.5%の収縮を示したものが, 5分後36.7±5.0%とわずかではあるが有意に抑制され, 15分後には44.4±3.3%と対照値と差がなくなった (図 6).

考 察

直視下での微小循環系の研究にはさまざまな部位が用いられるが, ラット腸間膜は比較的侵襲が少なく観察でき, 代謝, 構造も比較的単純であり, 微小循環系を観察するには適した場所のひとつである⁸⁾. また, ラットは高血圧自然発症ラット (SHR) をはじめ各種の疾患モデルも確立されているという利点も有している. すでに報告した観察時間内⁶⁾には PGE₁, PGI₂ の静注時間内以外はとくに微小循環系の悪化を示す諸指標は出現せず, 十分に恒常性の保たれた条件下で実験ができたと考えられる.

まず, 全身投与ではさまざまな調節機序が働き, 効果が修飾される可能性が大きい. それを除外す

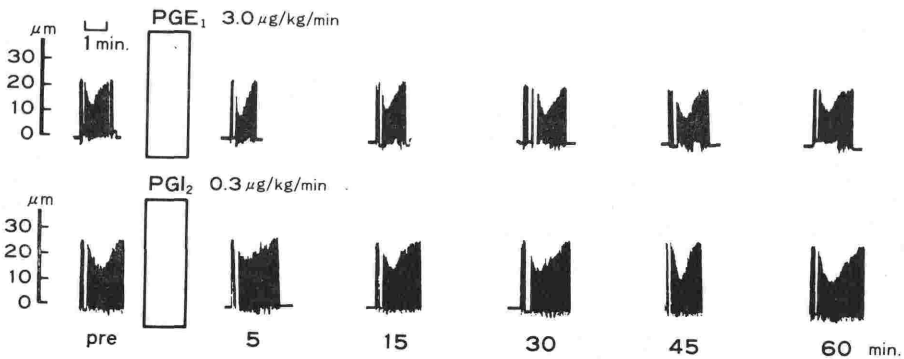


図 6. プロスタグランディン静注後のノルエピネフリンの収縮反応の変化

るため、PG を腸間膜局所に滴下した場合につき、その効果を検討してみた。その結果、PGE₁、PGI₂ともに用量依存性に細動脈を拡張させ、その効果は PGI₂の方が PGE₁より大概強力であることが分かった。このことは、ハムスターの頬袋を用いた Higgs ら⁹⁾の結果と一致した。しかし、Messina ら¹⁰⁾は ラット腸間膜の細動脈では PGE₁の拡張作用は認めているが、その用量依存性の拡張は認めておらず、われわれの結果とは異なっている。それには PGE₁の溶媒の問題、ラットの系の問題、麻酔条件等の違いも考えられ、今後さらに検討が必要と思われる。

次に、PG 局所滴下後のNEの細動脈収縮作用を検討してみると、PGE₁に関しては、その細動脈拡張作用の持続は短時間であるにもかかわらず、NEの細動脈収縮作用は約30分間も抑制され、その程度は最高60%にも達した。一方、PGI₂に関してはNEの細動脈収縮作用は何ら影響されることはなかった。以上の点から、PGE₁にはその拡張作用とは別の何らかの機序によるNEの収縮作用を抑制する作用があり、PGI₂にはそのような作用はないことになる。しかし、一方ではGottlieb ら¹¹⁾が、PGI₂のNEの血管収縮作用の抑制を報告していることを考えあわせると、PGI₂の局所滴下法では PGI₂の分解が速やかであるため影響を与えなかったのではないとも考えられる。他方、Messina ら¹²⁾は別の論文で、われわれと同様 PGI₂の局所滴下後、NEの作用は何ら影響を受けないが、アンジオテンシンの作用は亢進すると述べており、PGI₂の影響は局所滴下法でも長く残ることを報告しており、条件により PGI₂の効果が多様であることを伺わせる。

次に、PGE₁、PGI₂の全身投与による両者の微小循環系での作用の相違について検討してみた。われわれの実験条件では PGE₁は PGI₂の約1/10の降圧作用を持っている¹³⁾ので、血圧を中等度低下させる量である PGE₁ 3.0μg/kg/min, PGI₂ 0.3μg/kg/min で、それぞれ比較検討してみた。その結果、PGI₂の方が若干降圧効果は大きい、両者の差は有意差がなく、結果的にはほぼ同等の降圧効果のもとで両者を比較できたと考えている。PGE₁投与中止後、血圧は約7分で対照値に戻り、PGI₂では投与中止後約3分で血圧が対象値に戻

り、明らかに PGI₂の方が血圧の回復は速やかであった。このことは PGE₁にくらべて PGI₂の半減期が短いことを示している。

このPG静注時の細動脈径の変化を検討すると、PGE₁では細動脈径は収縮を示し、肉眼的観察では、まず細静脈の流れが遅くなり、次いで細動脈の流れが遅くなる。また、細動脈では vasomotion も活発となる。ただし、このような変化は血圧の回復に伴い消失する。PGI₂では、PGE₁でみられたような変化はほとんどなく、わずかに細静脈の流れが遅くなる例が認められたに過ぎず、この変化も血圧の回復に伴い消失した。PGE₁で認められたような変化は、侵襲を受けた生体が一般的に示す微小循環系反応のパターンと同一であった¹⁴⁾。PGI₂での変化が軽度であったのは、局所滴下法の結果と考え合わせると、その強い血管拡張作用のために血圧が低下するという侵襲を受けたにもかかわらず、組織の必要とするに十分な血液が保たれたためと考えられる。

次にNEの細動脈収縮作用を静注法の場合にも同様に検討してみた。PGE₁の場合は局所滴下法とは逆にNEの細動脈収縮作用は亢進を示した。出血性ショックの代償期にカテコラミンの反応が亢進することは古くより知られており⁵⁾、PGE₁投与後のNEの反応性の亢進は微小循環系障害時の一般的な反応とも考えられるが、われわれはPGE₁を今回と同様の量(3.0μg/kg/min)静注した後、NEの昇圧作用は抑制されることを観察しており¹³⁾、PGE₁静注時にはさまざまな生体の防御機構のため、臓器によっては思わぬ影響を受けることが示唆された。一方、PGI₂の場合は、わずかにNEの反応は抑制された。これも局所滴下法の場合とは異なるが、PGI₂の半減期を考慮すれば前述のGottlieb ら¹¹⁾の報告とよく一致した。

以上、近年臨床応用が盛んとなっている、PGE₁、PGI₂の微小循環動態に及ぼす影響を直視下で比較検討し、その臨床応用にさいしては、他の脈管作動物質にも影響を与え、ときには思わぬ副作用も出現することが示唆された。

名古屋市立大学麻酔学教室青地修教授のご指導とご校閲に深謝します。

文 献

- 1) Karliczek, G., van den Dungen, J. J. A. M., Brenken, U., Eijnsman, L., Kootstra, G. J., Homan van der Heide, J. N., Wildevuur, Ch. R. H. : Hemodynamic side effects of prostaglandin E₁ in patients before and during cardiopulmonary bypass. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **29** : 55~59, 1980.
- 2) Bergman, G., Daly, K., Atkinson, L., Rothman, M., Richardson, P. J., Jackson, G. Jewitt, D. E. : Prostacyclin: Hemodynamic and metabolic effects in patients with coronary artery disease. *Lancet* **1** : 569~572, 1981.
- 3) Zusman, R. M., Rubin, R. H., Cato, A. E., Cocchetto, D. M., Crow, J. W., Tolkoff-Rubin, N. : Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole antithrombotic agent. *N. Engl. J. Med.* **304** : 934~939, 1981.
- 4) 後藤文夫, 藤田達士 : プロスタグランディンと循環。循環制御 **1** : 139~146, 1980.
- 5) Zweifach, B. W. : Functional behavior of the microcirculation, C. C. Thomas, 1961.
- 6) 加藤 忠, 杉浦良啓, 後藤幸生, 山本喜久子 : カテコラミン—特にドーパミン, ドプタミン—の微細血管に及ぼす影響。麻酔と蘇生 **19** : 23~28, 1983.
- 7) Baez, S. : Recording of microvascular dimensions with an image-splitter television microscope. *J. Appl. Physiol.* **21** : 299~301, 1966.
- 8) 後藤幸生 : ショックと微小循環。ICUとCCU **4** : 103~114, 1980.
- 9) Higgs, G. A., Cardinal, D. C., Moncada, S., Vane, J. R. : Microcirculatory effects of prostacyclin (PGI₂) in the hamster cheek pouch. *Microvasc. Res.* **18** : 245~254, 1979.
- 10) Messina, E. J., Weiner, R., Kaley, G. : Microcirculatory effects of prostaglandins E₁, E₂, and A₁ in the rat mesentery and cremaster muscle. *Microvasc. Res.* **8** : 77~89, 1974.
- 11) Gottlieb, A. L., Lipton, H. L., Parey, S. E., Paustian, P. W., Kadowitz, P. J. : Blockade of vasoconstrictor responses by prostacyclin (PGI₂), PGE₂ and PGE₁ in the rabbit hindquarters vascular bed. *Prostaglandins Med.* **4** : 1~11, 1980.
- 12) Messina, E. J., Kaley, G. : Microcirculatory responses to prostacyclin and PGE₂ in the rat cremaster muscle. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* **7** : 718~722, 1980.
- 13) 加藤 忠, 杉浦良啓, 後藤幸生, 山本喜久子, 青地 修 : 第14回麻酔とRéanimationセミナー講演集, 73~80, 1983.
- 14) 藤城保男, 土屋雅春 : 腸間膜微小循環。呼と循 **29** : 351~357, 1980.

The interaction between norepinephrine and prostaglandins (PGE₁ and PGI₂) on the rat mesenteric microvascular bed

The Department of Anesthesiology, Fukui Medical School
 Tadashi Kato, Yukio Goto, Yoshihiro Sugiura
 The Department of Anesthesiology, Nagoya City University
 Medical school

Kikuko Yamamoto

The 3rd. Department of Medicine, Nagoya City University
 Medical School

Tetsuo Samoto, Nobuyuki Ohte, Syunki Yoneda

In the present study, the effects of prostaglandin E₁ and I₂, were directly observed microscopically and their efficacy were comparatively studied.

In the experiment, the mesenteric arterioles (20-30 μm) of 6 weeks old SD strain male rats were measured and observed by image splitting method with T.V. monitoring.

Then, following results were obtained. By

topical application;

- (1) PGE₁ (10⁻¹, 10⁰, 10¹ μg) and PGI₂ (10⁻¹, 10⁰, 10¹ μg) produced a dose-dependent dilation; the magnitude of potency was PGI₂ > PGE₁.
- (2) Arteriolar responses to 1 μg NE were inhibited for 30 mins. by PGE₁ and not inhibited by PGI₂. By intravenous application;

- (1) PGE₁ (3.0 μg/kg/min) elicited arteriolar constrictor responses (max 86.9±3.6% to control) and PGI₂ (0.3 μg/kg/min) ineffective.
- (2) Arteriolar responses to 1 μg NE were enhanced for 30 mins. by PGE₁ and were in-

hibited for 5 min. by PGI₂.

When we use PGE₁ and PGI₂ in clinical trials, we must consider special qualities of PGE₁ and PGI₂ and must reduce the side effects of PGE₁ and PGI₂ to minimum.

KEY WORDS : Prostaglandin E₁ Prostaglandin I₂ microcirculation
image splitting method rat mesentery