

講演

肺循環の薬理

今井昭一*

座長(長野)：皆さんこんにちは。きょうは、土曜日で幸いに天気もよく、大勢の方においでいただきまして、いい会が開ければよいと思っております。

きょうの主題は肺循環障害の問題ですが、今までの薬理学講座と多少ニュアンスが違うと思います。最近、急性呼吸不全、ARDSとか、肺損傷という言葉が出ておりますし、その病態が非常に複雑であるということ。その血管作動性物質とか、いろいろ言われておりますし、その関与が本当なのか、うそなのではないかと思いたくなるようなこともございますし、そのほかの薬剤による修飾とか、多くの報告がございます。それには、使われている実験モデルがそれぞれ違うということ、そのほかに hypoxic pulmonary vasoconstriction の関与とか複雑な問題が非常にあるということ。さらに白血球とか prostaglandin のたぐい、leuktriene のことが段々わかってまいりました。

きょうは、この機会にこの分野で大家であられる3人の先生にお話ししていただきます。そのほかに、追加発言が幾つかあると思います。時間が限られてますので、私の前置きはこのくらいにいたしまして、早速今井先生にお話をさせていただきたいと思っております。

座長 今井先生について簡単にご紹介いたします。

今井先生は、昭和31年東京大学を卒業されまして、その後アメリカに留学されたりして、36年医科歯科大学の助手、39年42年からは西ドイツに留学されております。43年から医科歯科大学で講師をしておられまして、45年に新潟大学の医学部薬理学教授になられまして現在に至っておられま

す。

最近の研究テーマとして、虚血による心筋障害に対する薬剤の効果とかいろいろございますけれども、きょうは肺循環に関しまして、先生のお話を伺いたいと思います。よろしく申し上げます。

今井 ただいまご紹介をいただきました新潟大学の薬理の今井でございます。

私、肺循環を特に専門にしているわけですが、常日ごろイヌの心肺標本というのを使得って、長年実験をしてまいりまして、その関係で肺にも興味を持っていたということと、もう一つは、先ほどご紹介にもありましたように、最近、酸素不足による心筋障害ということを一番の中心テーマとして研究しておりまして、その関係で冠循環の調節に非常に興味を持っているわけですが、この冠循環の場合には、酸素不足があると拡張する。これは冠循環に限らず多くの血管ではそうじゃないかと思えます。ところが肺循環ではこれが収縮するというので、酸素不足により拡張する場所と収縮する場所と対比していろいろ考えてみたら、逆に拡張する場合に対してもヒントが得られるのではないかという考えもありまして、興味を持っていたということで、こういう役目を仰せつかったのではないかと思います。

最近特に摘出血管を使った実験が非常に盛んでありまして、私も多少はやっておりますが、今日は、そういう実験はなるべく話をしないことにいたしまして、実際に肺循環でどういうことが起こっているかということを研究した仕事を中心に紹介をさせていただきたいと思えます。

抄録にも書きましたように、肺循環の場合に心機能の影響を非常に受けますし systemic の circulation からの reflex の影響を受けるという事

*新潟大学医学部薬理学教室教授

もありまして、肺循環に対する作用がどういものであるかをはっきりさせるためには、かなり手の込んだ実験をしなければなりません。

きょうお話しします成績は、大体そういった標本で行われたものでありますが、それぞれについて一々標本の解説をしておりますと長くなりますので、最初に代表的な実験方法の一つを紹介して、こういうことをやっているんだということをおわかりいただいた上で話を進めたいと思います。

図1は Bixler ら (1981) の論文からとってきたものです (図1)。ほとんど大部分の実験がそうですがこの方法も左の下葉を実験に使っています。上葉は全部取ってしまっているの右上の方に肺動脈の断端と気管の断端が見えています。肺動脈の本管と下葉にいく肺動脈との間にポンプを入れて、定流量で下葉を灌流するという実験法で constant flow の perfusion を行っています。

肺は全体として人工呼吸器で ventilate しているわけですが、下葉に関しては上葉をとった断端に cannulate して別の人工呼吸器で ventilate する。こういう方法で循環的にも呼吸の面からも分離して下葉に対する直接作用を検討するのが肺循環について実験をする場合の一番基本的な形になっているように思います。

定流量灌流ですので、肺動脈の圧を右下の inset のようにして記録すれば、その変化から肺循環の全体としての抵抗の変化を知ることができますがそれは、大部分細動脈の変化であろうということになります。

実験法についてはこの位にしてまず最初に、内因性物質の作用について、特に catecholamine の作用について話をしてみたいと思います。

図2は、今述べたような標本で交感神経を刺激したときの成績で、神経刺激の実験はいろいろな人がやっておりますが、比較的データがきれいな Hakim and Dawson (1979) の論文からとってきたものです。縦軸は lobar artery pressure、つまり定流量で灌流しているときの灌流圧を記録したもので、神経を刺激するとそれが上昇する事がわかります。つまり肺動脈もほかの systemic の circulation と同じように、交感神経刺激で収縮する。それから、その隣は transmitter のノルアドレナリン (Nor) ですが、これも同じように収縮する。右端は肺循環のユニークな性質を示す成績で、

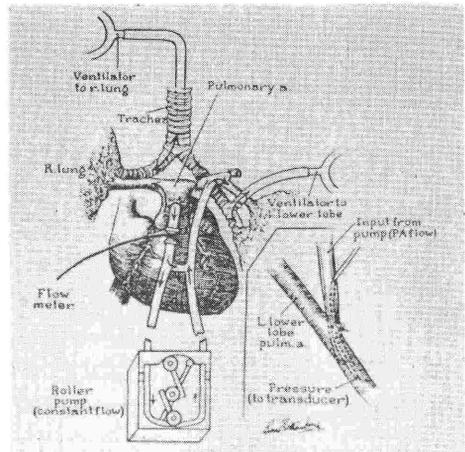


図1

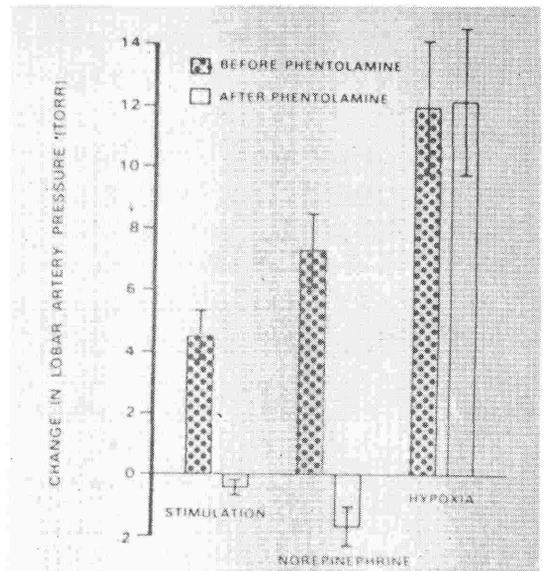


図2

hypoxia にすると収縮するという事を示しています。神経刺激に対する反応はノルアドレナリンを介する反応で、 α -receptor を介するということになっていますので、この実験でも α -blocker を使って調べています。 α -blocker としては phentolamine を使っていますが、その後では交感神経刺激も Nor による収縮もきれいに抑えられている。ところが、hypoxia による収縮は全く抑えられないというのがこの人達の実験結果であります。

hypoxia による収縮が、 α -blocker で抑えられないかどうかということに関しては、抑えられるという成績を出している人もあります。しかし、

肺循環の場合に、もともと血管の緊張が比較的低いのですが catecholamine が出ておりますと、それで血管の緊張がある程度高まる。ところが hypoxia による収縮は血管がある程度緊張している方が出やすいということが一方で言われていますので、catecholamine がベースにあつて、ある程度 tonus が維持されている標本で、hypoxia にし収縮させるという実験をした場合には、catecholamine によって維持されている tonus によって増強された部分に加わってきますので、その部分が α -blocker で切れるということは考えられます。基本的には hypoxia の収縮は、私は直接には切れないのではないかと考えておりますが、Hakim and Dawson の実験はそれをきれいに裏づけているのではないかと考えております。

ノルアドレナリンが出ましたので、ほかの catecholamine はどうかといいますとこれについては先程方法の時に名前を出しました Bixler ら (1981) のデータがあります。dopamine とアドレナリン (epinephrine) の作用についてみてもあります (図3)。縦軸には抵抗がとられています。Dopamine も epinephrine も犬では収縮が出ることがわかります。

次に β -stimulant はどうかということですが、これについては Bixler さんも Hakim and Dawson も残念ながら実験して居りません。それでここか

ら先は、別のグループの成績になり、動物も猫になります。猫の場合、拡張が多少出やすいという違いがあるようですが、実験方法は基本的には同じなので以下 Hyman ら (1981) の猫の結果で話をいたします (図4)。

ここにコントロールと書いてありますのは、先ほど述べたような標本をつくってとくに何らの処置を加える事なく isoproterenol をやった場合であまり拡張は出ない。ところが, enhanced tone と書いてありますのは、収縮性の prostaglandin の誘導体を使ってあらかじめ血管を収縮させておいた上で isoproterenol をやった場合でこうしますと非常にはっきりと拡張が出てくる訳であります。

先程も言いましたように、もともと余り tonus がないので、拡張作用は比較的に出にくい訳ですが何らかの方法で収縮させておけば非常にはっきりと拡張反応が出てくる訳です。

この図にはもう一つ、 β -blocker の作用が示されてあります。Tone を上げておいて isoproterenol をやりますと拡張が明確に現われますが、この拡張は propranolol を使いますと完全に抑えられます。ところが、 β_1 -selective と言われている metoprolol とか practolol の場合は拡張は殆んど抑えられないということで、肺の場合の β -receptor も systemic の場合と同じように、 β_2 受容体といわれるものであるということがこれで

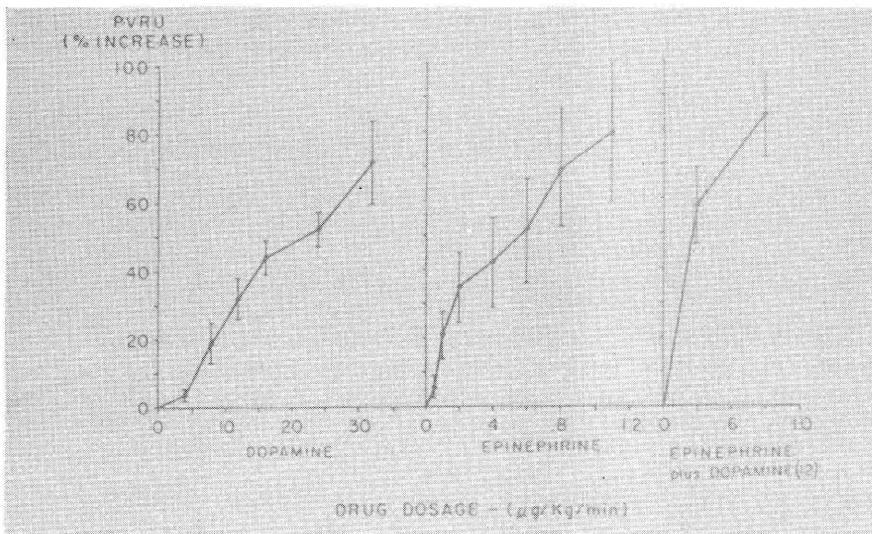


図3

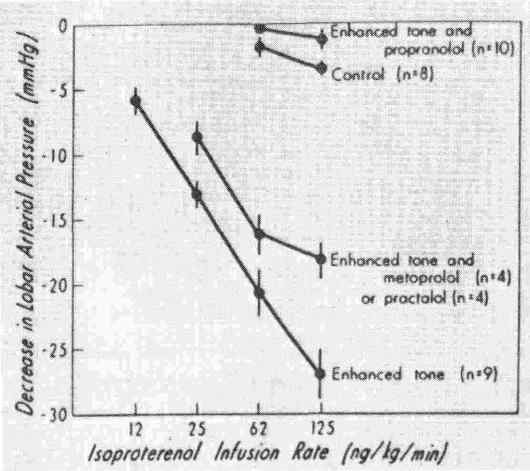


図4

わかるわけでありませぬ。この場合 metoprolol, practalol は、血管拡張は抑えていませんが、isoproterenol による心拍数増加は非常にはつきりと抑えております。したがって、 β_1 -blocker としては十分に効いていると思われる訳ですが、その条件下に血管の拡張は抑えられない訳です。

同じ人たちが、猫でアドレナリンをやった成績がありますので、次にお目にかけます。先ほど犬ではアドレナリンをやると普通は収縮が出ると言いましたが、動物の種類によって差があるんだということを見ていただくために持ってまいりました(図5)。

この場合には、何も処置をしていないときにも少し拡張が出ていますが、先ほどと同じように tonus を上げてやると、拡張が非常にはつきりと出てくる。それから、反対にとくに tonus を上げ

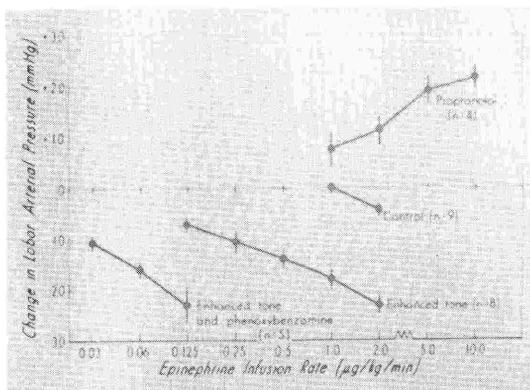


図5

ていない状態で β -blocker やった後でアドレナリンをやりますと収縮が出てくる。したがって、やはり猫でも α と β と両方がある、アドレナリンの場合には両方に作用するが、猫の場合には拡張の方が先に出て来るという事になります。 β -blocker を使うと初めて収縮が出て来るという事で、多少 β 受容体優位の傾向がある事になります。しかし、もともと tonus があまりないので作用は弱い、何かで収縮させてやると非常にこれが強く出る。しかしその時にも表面には出ていませんが α 受容体は興奮しているわけですので、 α -blocker の phenoxybenzamine を使えば用量作用曲線は左に平行移動して拡張作用の増強が証明されるということになります。

以上をまとめますと猫でも犬でも肺循環には、 α -receptor と β_2 -receptor があって、アドレナリンのような場合には、 β を介する拡張がむしろ優位である場合もある。しかし、通常は tonus が低いので、そのままでは拡張作用は非常ににくい。何らかの方法で tonus を上げてやると、これがはつきりあらわれてくるという事になるかと思えます。

ここまでは非常に教科書的でありまして、ある意味ではほかの循環とちつとも違わないのでおもしろくないということになるのかもしれませんが、次に面白い結果をお見せします(図6)。猫にノルアドレナリンをやるとちよつと妙なことが起こるのです。もちろんノルアドレナリンの場合には、tonus を上げていない状態で収縮が出ます。tonus を上げてやっても収縮です。それもあまり増強しないで出る。所が、 β -blocker の propranolol をやるとこの収縮が増強されるのであります。それだけでなく反対に α -blocker をやると拡張が出てくる。教科書的には、ノルアドレナリンというのは、 β_1 -receptor にしか効かない、 β_2 にはほとんど作用がないといわれて居りそれが β_1 と β_2 を分ける根拠の一つになっているわけで、肺血管の β 受容体がさつき言ったように β_2 だということになりますと、ノルアドレナリンはそこには作用しないはずで、したがって α -blocker をやった場合、ただ収縮がなくなるというだけで終わってくれないと話が合わないわけです。それから、 β -blocker をやってもこんなに増強するはずがない。ところが、そういうことがこ

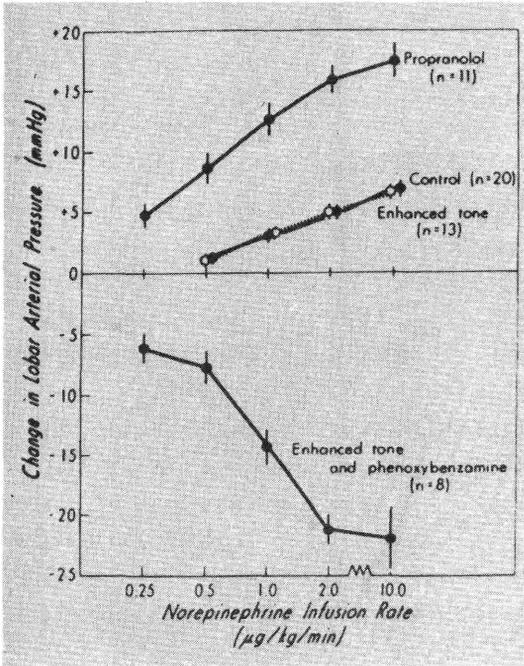


図6

れだけはつきりと出るということで、なかなか解釈の難しい問題が出て来た訳であります。肺の β が β_2 であるという事は同じ標本で示されているので逃げ口上は許されません。sympathetic cholinergic というのが場所によってはありまして、最後は cholinergic であるという可能性もあるんですが、この場合には atropine ではこの拡張が抑えられないということが確かめられていますので、cholinergic でないことは確かなのです。従ってノルアドレナリンがどうしても β_2 に作用すると思えなければならぬわけで、教科書の常識を変えなければいけないような妙な成績という事になるわけです。

しかし文献を調べてみますと、骨格筋とか肝臓とかで同じような報告はあるようです。又実際に我々がいろいろなところで実験していても、ノルアドレナリンが血管にも効くと考えないと、うまく説明がつかないような現象にぶつかることがときどきあります。そういうときに、それ以上あまりいい知恵も出ないので、いつも思考停止になってしまうんですが、ここでも同じ難問が突きつけられているのであります。ついでに申しますと phenylephrine で同じように実験をすると、この場合には propranolol をやっても増強しません

し、 α -blocker をやっても収縮がなくなるだけです(図7)。phenylephrine の場合には、血管の β -receptor に対する作用はほとんど考えられませんが(教科書的には純粋な α -stimulant だとよく言われますが、心臓の β -receptor にはかなり作用があります)そういう agonist の場合には、反応は常識的で拡張は少なくとも出ない。あるいは propranolol をやっても収縮を増強するということがないことを Hyman らは確認して居ります。さらに追い討ちをかけるような成績がもう一つ得られています(図8)。それは神経刺激であります。神経刺激による収縮は β -blocker をやっても増強されませんが phenoxybenzamine をやると神経刺激で少し拡張が出て来ますし、tonus を上げた上で α -blocker をやりその上で神経刺激をすると、完全に拡張が出てくるという実験成績がそれであります。神経刺激の場合にも transmitter はノルアドレナリンと考えられるわけですが、内

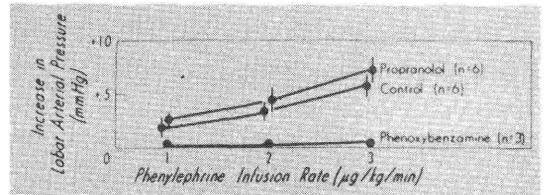


図7

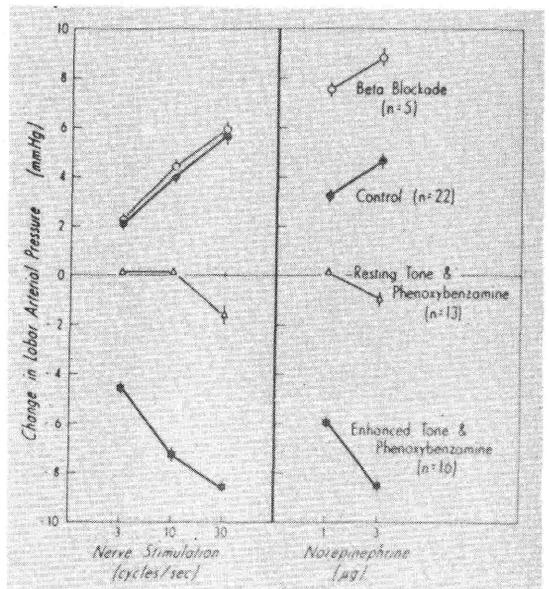


図8

因性のノルアドレナリンもある条件下には血管の β -receptor に作用して拡張を出す。しかも、神経刺激の効果(収縮)は β -blocker をやっても増強されないという事で話は厄介であります。

但し、きょうは時間の関係で省略いたしますけれども、 α -receptor には神経に対応している synaptic の α -receptor と、それ以外の α -receptor があるという考えがありますので、そういうことも考えに入れば、 β -blocker でノルアドレナリンによる収縮は増強されるのに神経刺激による収縮は増強されないという事はある程度説明がつきます。

最後に皆さんを混乱させるようなことを申しましたが、基本的には α と β_2 があると理解した上で、多少問題があるということを入れておいていただければと思います。

次に、後で hypoxic の constriction のときに特に問題にしたいと思いますのでヒスタミンの作用について述べてみたいと思います。図9はこれまでのような特別の標本でなく麻酔イヌを用いたごく普通の実験の成績ですが、systemic に対する作用と肺循環に対する作用と比べてあり、わかりやすいので出しました。

Tucker ら (1975) の仕事です。systemic には血管が拡張して心拍数が上がり、心拍出量もふえています。肺の perfusion pressure は上り肺循環

抵抗は上って居ります。つまり histamine というのは、systemic では拡張を起すけれども、肺循環は収縮させる物質であります。それから、強心作用があるということが言われていますが、どちらかという心臓作用はあまり強くなく血管拡張作用が非常に強いので、血圧は著明に下がるのですが肺循環は収縮するのです。

但し、肺循環と体循環とのこの反応の違いには動物によって少し違いがあるようで、動物によっては、肺循環も拡張という形で反応する場合もあるようです。

H_1 , H_2 という両 receptor が血管にあり H_2 では拡張が起るので、両 receptor のバランスによって時に拡張という事もあり得るのです。これはアドレナリンの反応が動物の種類によって少し違うのと同じような意味になります。しかし、大部分の動物では収縮であります。図10は Tucker らのイヌの成績ですが、 H_2 -blocker を使うと収縮は増強され H_1 -blocker を使うと抑えられる事がわかります。両方の blocker を使った場合は、 H_2 を介する拡張が僅かに起こる。

systemic の circulation の場合には、 H_1 も H_2 も拡張ですが、肺循環では H_1 で収縮が出るというところに特徴があり、それが動物によっては histamine で収縮するということになるわけです。

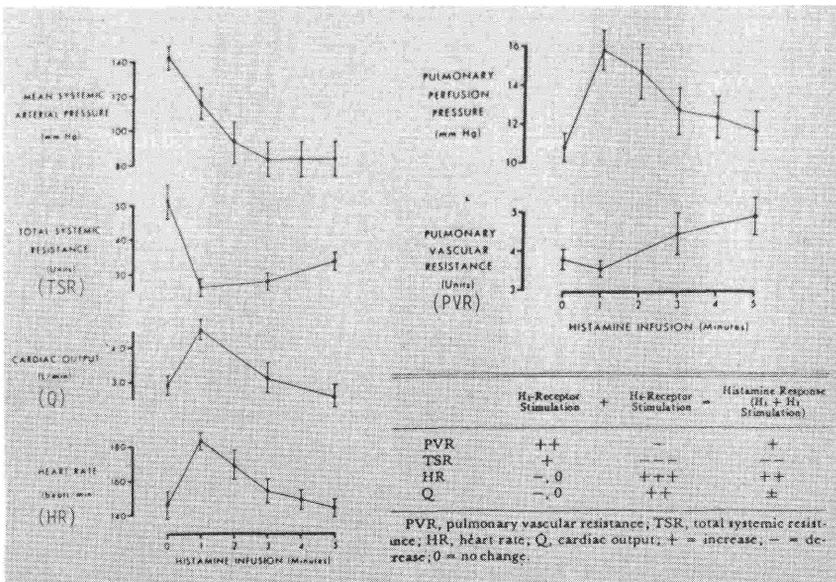


図9

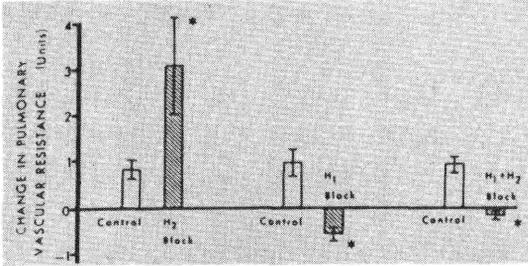


図10

次に, hypoxic の constriction の話ですが, hypoxia で肺血管が収縮するという事は非常に古くから知られている話でありまして, 1946年にスウェーデンの有名な VonEuler が, 猫でそれを見つけています。図11にその成績を示します。昔なつかしいすす紙の記録です。下が血圧で, 上が肺動脈の pressure です。1, 2, 3, 4 といろいろ書いてあるんですが, 要するに4番のところは hypoxia です。その前の3番は, 酸素を吸わせていたのを空気にかえた点です。それだけでも肺動脈圧は少し上がっています。その後でさらに hypoxia にしてやると収縮が起こることがはっきりとわかっていただけるかと思ひます。これはも

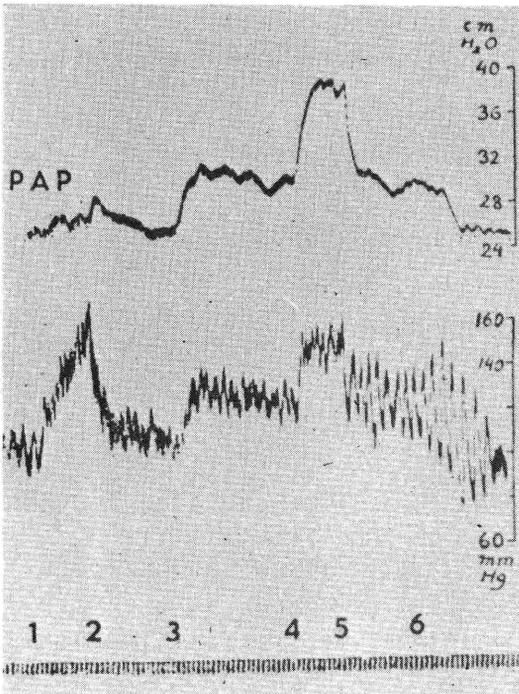


図11

ちろん単純に肺の pressure だけをとっているものでありますが, その後いろいろな人が研究して, 摘出し灌流した肺でも収縮が認められるということが確かめられて居り, ほかの循環と明らかに違っていて, hypoxia で収縮が起こるということが現在認められているわけです。

それでは, なぜ収縮が起こるかということですが, 摘出した肺の平滑筋で実験をすると, hypoxia では収縮が出ないという事で従来は, 生体内では何かほかの物質が出て収縮を起す。つまり何か mediator があるという考えが有力でありました。以下, mediator として一体何が考えられるかということをも簡単に話してみたいと思ひます。

Bergfosky ら (1968) の実験結果をまとめた図12で結論だけを申しますと, hypoxia が作用する場所というのは, 肺胞に接する動脈に限定されるという事です。hypercapnia も収縮を起しますが, この場合は動脈のもう少し広い範囲に効くのではないかという事です。つまり hypoxia に感受性がある場所は動脈側であつて, 静脈側ではない, しかも肺胞から非常に簡単に影響を受ける場所であるという結論であります。

ところが, これは mast cell が非常に沢山存在する場所であり mast cell が何かを出せば, すぐ血管に作用する可能性があるわけでありまして。しかも mast cell は血管の外膜の肺胞の中の oxygen tension を感知するのに都合のよい場所にあるのです。

そこで, mast cell に入っている物質が, まず mediator として一番考えられるわけで, その中でも histamine が一番注目されています。

histamine は先ほど言ひましたように, 体循環では拡張するけれども, pulmonary では収縮する場合が多い。そういう点でも話が合っているわけです。

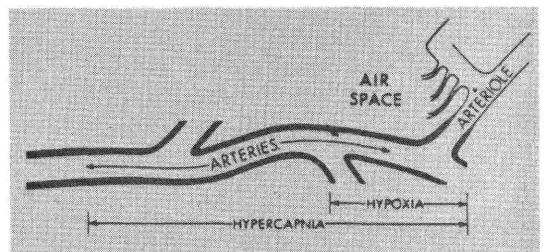


図12

以下に histamine 説を支持する成績を二、三おめにかけます。図13は Hauge の論文から採ったものです。H₁-blocker である chlorpheniramine を使った実験で、chlorpheniramine 投与前は何回繰り返しても hypoxia で同じように収縮が出ていますが、chlorpheniramine を入れますと収縮作用が全然出なくなります。

図の最後に、bradykinin の作用が載っています。Bradykinin が肺ではいろいろな動物で収縮を起こすようでして、これも systemic の circulation と比べると性質が違って非常におもしろいので、場合によっては bradykinin も候補者になり得るわけですが、きょうは時間の関係もありますので、bradykinin にはあまり触れませんが、この実験でも bradykinin では収縮が起っています。

これはラットでの実験であります。

同じような図が続きますので簡単にやっていきますが、図14は histamine デプリーターの作用です。これは Hauge and Melmon (1968) の仕事で、histamine を mast cell からデプリートさせる物

質として48/80が使われています。この物質は最初は histamine を遊離させますので、それ自身で血圧が上がっていますが、その後で hypoxia にしますと、先ほど同じように繰り返し出ていたものが全く出なくなります。特異的に抑えている事を示すためここでも最後に bradykinin が使われていますが bradykinin の収縮は抑えられていない訳であります。つまり antagonist できれいに抑えられるし、デプリーターでも抑えられるということです。mast cell にはもう一つ serotonin が入っています。serotonin も肺では収縮を起こしますが antagonist の methysergide をやっても serotonin による収縮は非常にきれいに抑えられますが、hypoxia による収縮は全く抑えられません(図15)。図15は再び Hauge (1967) の成績です。serotonin については、デプリートしても抑えないという成績もありますので一応除外してもよいと思われます。

最後に ATP が投与されています。ATP は、systemic では大体拡張を起しますが、肺循環で

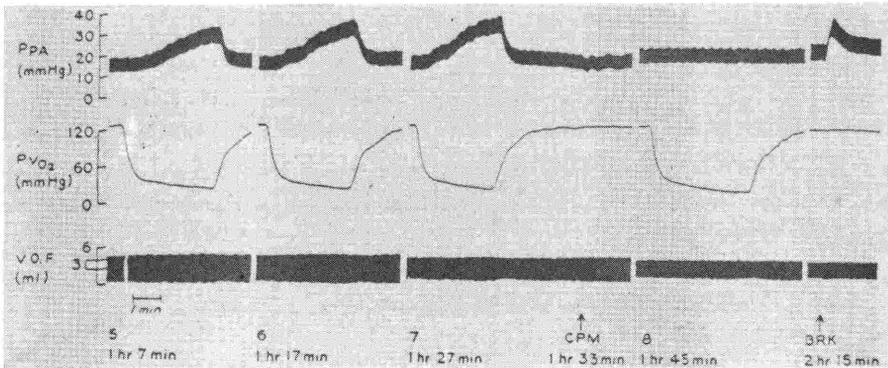


図13

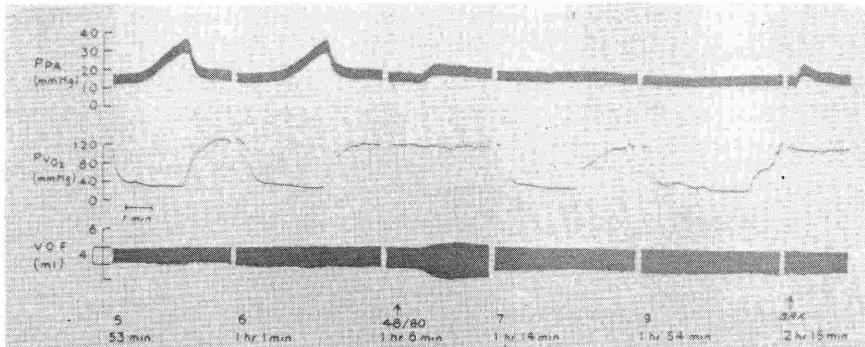


図14

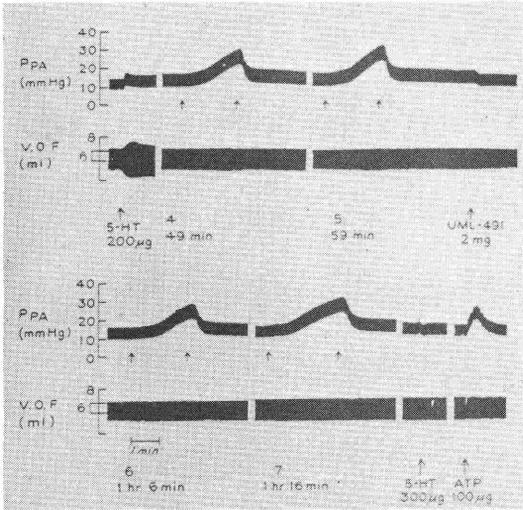


図15

は収縮性物質である事がこの図からわかります。serotonin だけが選択的に抑えられているということを行うために ATP をやっているわけですが、きれいに収縮が出ています。

そういうわけで、histamine についてはいろいろな事実が非常によく合っていて、今まで見た限りでは、histamine でいいじゃないかというような気がしますが、必ずしもそう簡単にはいかなないところがありまして、いろいろ反論もあります。例えば既に述べたように動物の種類によっては、histamine で必ずしも収縮が起らないとか、hypoxia にすると mastcell の顆粒が確かになくなるけれども顆粒のなくなり方は非常に遅い。一方 hypoxia による収縮は非常に早く出るとか、動物の種類による discrepancy, 時間的な discrepancy が主張されています。更に histamine の場合には静脈の方によく効くというような成績もあります。

このような反論の他にごく最近、新しい反論が加えられています。それは摘出の肺動脈標本でも比較的細いところを使えば、hypoxia でも収縮するから hypoxia による収縮は肺血管そのものの性質によるものであって、mediator を考える必要はないという論文であります。最初に申しましたように今日は摘出血管を使った実験は避けて話をする事に決めましたのでそのデータを持ってまいりませんでした。そういう反論もあるのであります。

しかし摘出血管でそういうことがあっても、生体内ではさらにそれに mediator が加わってもいいわけですし、いろいろな細かな解析がこれから必要なのではないかと思います。

最後に、mast cell の中には histamine, serotonin, ATP の他にもう一つ、slow reacting substance も入っているわけで、アラキドン酸の代謝産物も考慮しなければいけないので肺でアラキドン酸の代謝産物として肺血管を収縮させる物質が出てくるかどうかということを見ておきたいと思います。

アラキドン酸代謝産物については、あとで北村先生から詳しい話があると思いますので、ごく簡単にいたします。図16はネコを用いた Hyman (1980) の実験成績で四行目に肺循環の抵抗が算出されています。アラキドン酸の濃度の低いところでは拡張が起こって抵抗が小さくなってますが一番高い濃度ではむしろ収縮が出ています。要するに、アラキドン酸を与えた場合、通常は血管拡張性の prostaglandin が出てくるが非常に高濃度のアラキドン酸を与えると収縮性に変わるということであります。

	Pulmonary Arterial Pressure, mmHg	Aortic Pressure, mmHg	Cardiac Output, ml/min	Pulmonary Vascular Resistance, mmHg l ⁻¹ min	Systemic Vascular Resistance, mmHg l ⁻¹ min
Control	18 ± 1	151 ± 5	408 ± 23	39 ± 3	370 ± 31
Enhanced tone†	35* ± 1	166 ± 6	402 ± 22	81* ± 4	413 ± 34
Arachidonate infusion, µg/min (n = 13)					
68	33 ± 2	160 ± 9	391 ± 36	78 ± 7	401 ± 38
136	30 ± 1	155 ± 6	405 ± 20	66 ± 3	383 ± 29
340	26‡ ± 1	154 ± 6	429 ± 14	53‡ ± 3	359 ± 31
680	21‡ ± 2	130‡ ± 9	449 ± 25	40‡ ± 4	290* ± 28
1,360	19‡ ± 2	111‡ ± 9	446 ± 29	39‡ ± 6	249* ± 41
3,400	40 ± 1	69‡ ± 5	304‡ ± 13	123‡ ± 8	227* ± 37
After meclofenamic acid, 2.5 mg/kg iv (n = 5)					
680	33 ± 5	158 ± 3			

Values are means ± SE. *Significantly different (P < 0.05) from control, Dunnett's multiple range test. †Tone enhanced with infusion of a 11a, 9a PGH₂ analog or PGF_{2α}, 200-500 ng/min iv. ‡Significantly different (P < 0.05) from enhanced tone value, Dunnett's multiple range test.

図16

それをさらに裏づけるようなのが Kadowitz ら (1975) の成績 (図17) で, cyclooxygenase の inhibitor であります meclofenamate を使いますと収縮が起こる事を示しています. インドメサシンでも同じようなことが起こりますので間違いのないと思われます. 従って通常は血管拡張性の prostaglandin がアラキドン酸の代謝産物としてはできているので インドメサシンとか meclofenamate をやると収縮が起こるという結論になります. 事実 hypoxic constriction は meclofenamate とかインドメサシンで増強されるということが言われております. しかし先ほどお見せしましたように, アラキドン酸の量を非常に多くしますと, 収縮性の物質が出てくる可能性もあるわけで hypoxic constriction の関係が全くないというわけには言えないと思います.

先ほど, 摘出血管でも比較的細いところを使えば hypoxia で収縮が起るといふ仕事があるという事に一寸触れましたがその後同じ研究者が mikroelectrode で膜電位をとるといふようなこともやっております, hypoxia による収縮は外液のカルシウム濃度に応じて強くなり verapamil で非常によく抑制されるという成績を出しています. 又, mikroelectrode を使って電位をとると, 脱分極が起こって, 活動電位が発生するということまで報告されております.

これらの成績は hypoxia によって脱分極が起り膜電位依存性の Ca channel を通って細胞内に入って来るカルシウムが増加する事によって収縮が起こっている可能性を示していますが循環のレベルでも収縮に膜電位依存性のカルシウムチャネルが関与しているのではないかと考えさせるような成績がありますので, 最後にそれをおめにかけます (図18).

McMurtry ら (1976) の実験成績で angiotensin による収縮と hypoxia による収縮に対して verapamil がどう作用するかを見たもので, hypoxia の収縮が非常によく抑えられる事がわかります. angiotensin の収縮もある程度抑えられますが, 抑えられ方は非常に悪いし, また, 抑制がすぐとれてしまいます. この成績からカルシウム拮抗薬, verapamil は代表的なカルシウム拮抗薬とは必ずしも言えませんが, カルシウム拮抗薬は, hypoxic constriction に比較的好く効くの

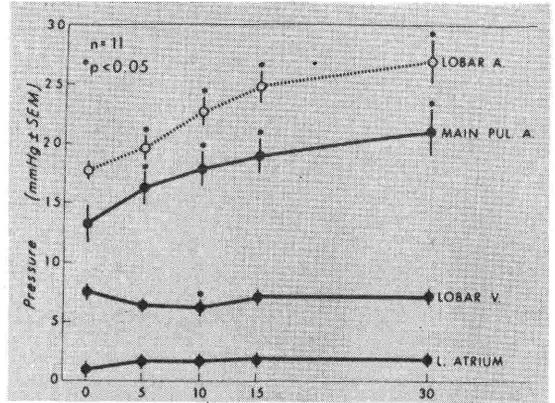


図17

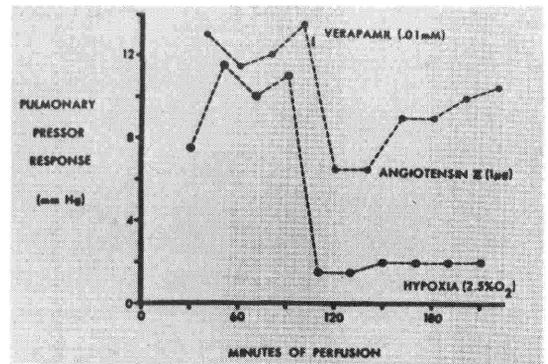


図18

ではないかと考えられる訳です. ここで見られた拮抗が摘出血管で見られたのと同じ出来事である可能性はある訳であります, mediator 説もなかなか魅力がある説でありますし, hypoxic constriction については, これからますます研究を進めていく必要があるのではないかと思います.

以上で私の話を終わらせていただきたいと思ひます.

座長 今井先生どうもありがとうございました.

あとで総合的な質問もいたしますけれども, このセミナーは学会ではございませんので, もしここで今井先生に伺いたいということがありましたらどなたか, 機会はたくさんございますけれども, とりあえず今伺っておきたいということがありましたら, いかがでしょうか.

非常に薬理学的観点から肺循環を明快に話していただけたと思います. 特にないようでしたら, また後ほどということ, 今井先生ありがとうございました.