

# プロスタグランジンE<sub>1</sub>, イソプロテレノール のヒト肺循環に及ぼす影響

—in vivo, in vitro における検討—

小野 貞文, 那須 元一, 久保 裕司, 芦野 有悟, 千田 雅之  
鈴木 聡, 磯上 勝彦, 斎藤 秀行, 相良 勇三, 佐久間 勉  
谷田 達男, 小池加保見, 仲田 祐

## 要 旨

肺癌肺切除症例にて, プロスタグランジン E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>), イソプロテレノールの肺循環動態におよぼす影響を in vivo, および in vitro で検討した. プロスタグランジン E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>) は, in vivo にて肺血管抵抗を低下させた. 両薬剤とも, in vitro では肺動静脈に対し, 拡張作用を示したが, PGE<sub>1</sub> の拡張作用は肺動脈側に, イソプロテレノールの拡張作用は肺静脈側に強い傾向が認められ, 作用部位が異なる可能性が示唆された. この成績を根拠に, 肺高血圧症例に対して両薬剤を投与し, 肺循環動態におよぼす効果を比較検討した. 両者共に in vivo では肺血管抵抗を低下させた. 以上より, 肺切除術後に, 摘出した肺血管の in vitro における種々薬物への反応をみることにより, 術後肺高血圧症に対する的確な薬剤を見出し得る可能性が示唆された.

索引用語: ヒト摘出肺血管, 組織バイオアッセイ法, 肺高血圧症, プロスタグランジン E<sub>1</sub>, イソプロテレノール. Human pulmonary vessels, Tissue bioassay, Pulmonary hypertension, Prostaglandin E<sub>1</sub>, Isoproterenol.

## はじめに

肺切除後の血管床減少による続発性肺高血圧症は, 時として致命的な合併症となり得る<sup>1)</sup>. これに対し, 種々の薬剤投与が試みられている<sup>2,3)</sup>. しかし, 肺循環の特異性<sup>4)</sup>, 症例の個体差<sup>5)</sup> 等から, 薬物効果の評価は困難である<sup>4)</sup>. 摘出した肺血管の in vitro での薬物に対する感受性をみることにより, 薬物効果を直接知り得ると考えられる. しかし, ヒトにおいて, 薬物効果を in vivo, および in vitro で検討した報告は極めて稀である.

今回, 術後肺高血圧症に対する的確な薬剤を, in vitro にて見出し得るかを明らかにすることを目的とし, 肺癌肺切除症例にて, 種々の薬剤の効果を用いて in vivo, および in vitro で検討した. 血管拡張剤として広く臨床に用いられているプロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) に着目し, ヒト肺循環に対する効果を in vivo, および in vitro で検討し, イソプロテレノールの効果と比較した. さらに, この成績より, 肺高血圧症例に対して両薬剤を使用, 肺循環動態におよぼす効果を比較検討したので, あわせて報告する.

## 方 法

末梢型肺癌手術症例で, 気管支喘息, 肺高血圧の既往の無い男性 5 例 (年齢 43~76 歳, 平均

62.5歳)にて、術前右心カテーテル検査時、PGE<sub>1</sub>の肺循環動態におよぼす効果を検討した。安静仰臥位にて、右上腕静脈より、Swan-Ganz Thermo-dilution Catheter (Edwards 社, 93A-131H-7F)を肺動脈主幹に留置した。血行動態の測定、動脈血及び混合静脈血ガス分析を施行、コントロール値とした。この後、PGE<sub>1</sub> 5 $\mu$ g/kgをボラスで右房内投与した。30秒以内に血行動態、動脈血及び混合静脈血ガス分析を施行した。肺動脈圧、肺動脈楔入圧は圧 Transducer (P23ID, Gould 社)にて、心拍出量は熱希釈法 (Cardiac Output Computer 520, Edwards 社)にて測定した。動脈血及び混合静脈血ガス分析は自動血液ガス分析装置 (ABL-2, Radiometer 社)にて行なった。各測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差値で示し、paired-t testにて統計処理し、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

上記症例の切除肺より、区域肺動静脈を約3 $\times$ 4 mm 大のリング状に切出し、直ちに4 $^{\circ}$ Cの Krebs-Henseleit 液 (NaCl 118.3, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, glucose 11.1mM)に浸し保存した。4 $^{\circ}$ Cの Krebs-Henseleit 液内にて結合組織を除去した後、薬物反応性を組織バイオアッセイ法にて検討した。肺血管片を95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>で飽和した37 $^{\circ}$ C Krebs-Henseleit 液 20 mlを含むorgan bathにセットし、force displacement transducer (TB-611T, 日本光電)にて張力を測定し、増幅機 (AP-601G, 日本光電)を介してink-writing oscillograph (WI-680G, 日本光電)に反応を記録した。初期張力は1 gとした。15分ごとに Krebs-Henseleit 液を交換、60~90分で平衡状態を得た後、拡張作用の有無を顕在化させる目的で肺動静脈とも10<sup>-3</sup>Mヒスタミンにて張力を加え、PGE<sub>1</sub>10<sup>-10</sup>~10<sup>-5</sup>Mを順次添加した。また、他の7例(年齢43~76歳, 平均62.5歳)の切除肺より区域肺動静脈を切り出し、イソプロテレノール10<sup>-10</sup>~10<sup>-5</sup>MによるDose-response curveをPGE<sub>1</sub>と同様に検討した。各種薬剤とも、低濃度から添加を開始し、反応が平衡状態となった時点で次濃度を添加、順次高濃度まで添加し、組織片の弛緩を記録し

た。10<sup>-3</sup>Mヒスタミンによる最大収縮を100%とし、各濃度での拡張を最大収縮に対する比で表わした。各測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差値で表示した。

## 成 績

PGE<sub>1</sub>投与により、平均肺動脈圧は12.2 $\pm$ 2.7 mmHgから、12.3 $\pm$ 2.3 mmHgと変化しなかったが、心拍出量は4.86 $\pm$ 0.82 l/minから、6.68 $\pm$ 1.13 l/minと有意に増大した。体表面積当たりの全肺血管抵抗は、314 $\pm$ 53 dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup>から、243 $\pm$ 37 dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup>と有意に低下した (Fig. 1)。この間、収縮期大動脈圧は127 $\pm$ 12 mmHgから126 $\pm$ 16 mmHg, 心拍数は、78 $\pm$ 12/minから71 $\pm$ 8/min, PaO<sub>2</sub>は、74.4 $\pm$ 11.2 Torrから、76.8 $\pm$ 10.0 Torr, PaCO<sub>2</sub>は42.9 $\pm$ 1.8 Torrから、42.6 $\pm$ 2.1 Torrと有意の変化を認めなかった。

PGE<sub>1</sub>及び、イソプロテレノールによるDose-response curveをFig. 2に示す。両者とも肺動静脈に対し、若干の拡張作用のあることを認めたが、PGE<sub>1</sub>の拡張作用は肺動脈側に、イソプロテレノールの拡張作用は肺静脈側に強い傾向が認められた (Fig. 3)。

## 症 例

症 例 : 18歳, 男性

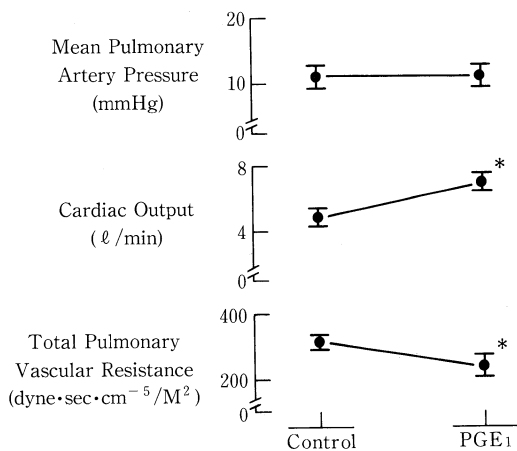
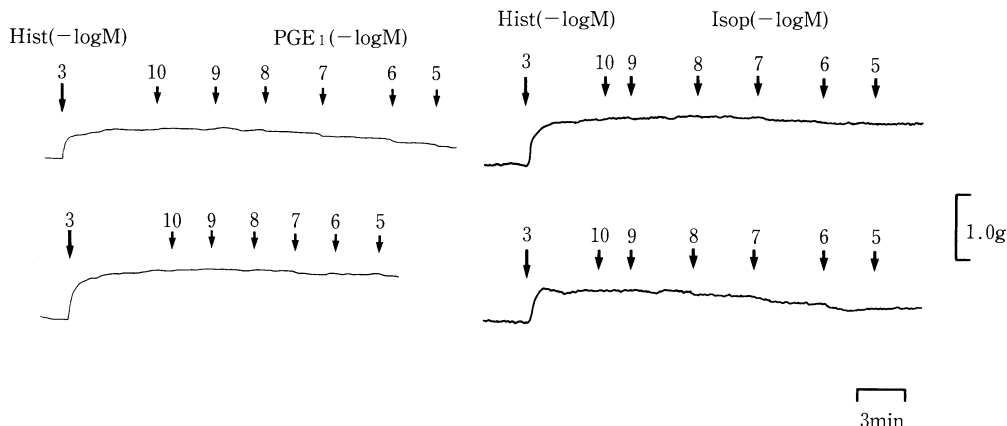


Fig. 1: PGE<sub>1</sub>の肺循環動態におよぼす影響 (n=5, \* $p < 0.05$ ).



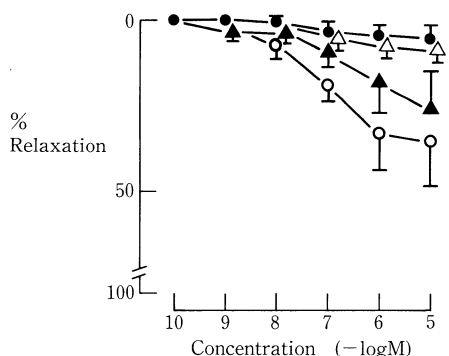
**Fig. 2 :** Dose-response curve の実測例. 上段は肺動脈, 下段は肺静脈, 左は PGE<sub>1</sub>, 右はイソプロテレンオール. 拡張作用の有無を顕在化させる目的で肺動静脈とも 10<sup>-3</sup>M ヒスタミンにて張力を加えた.

**現病歴:** 左膝打撲にて, 約1ヶ月間安静, 離床後, 呼吸困難となった. 肺血流シンチにて, 肺血栓塞栓症の診断, 抗凝固療法を受けた. 右心カテーテル検査: 安静仰臥位にて, 右上腕静脈より, Swan-Ganz Thermo-dilution Catheter を肺動脈主幹に留置した. 血行動態の測定, 動脈血及び混合静脈血ガス分析を施行, コントロール値とした後, PGE<sub>1</sub>, 5 μg/kg をボラスで右房内投与した. 30秒以内に血行動態, 動脈血及び混合静脈血ガス分析を施行した. 次いで, 0.3 μg/min のイソプロテレンオールを右房内投与し, 5分後より血行動態, 動脈血及び混合静

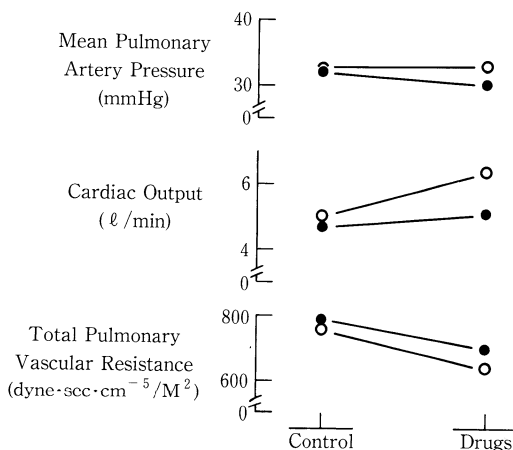
脈血ガス分析を施行した. この間, 1分ごとに, 大動脈圧, 心拍数を計測した.

**結 果**

PGE<sub>1</sub> 投与により平均肺動脈圧は 33 mmHg から 32 mmHg, 心拍出量は 5.06 l/min から 6.29 l/min と変化した. 体表面積当たりの全肺血管抵抗は, 760 dyne・sec・cm<sup>-5</sup> から, 630 dyne・sec・cm<sup>-5</sup> と低下した. 一方, イソプロテレンオール投与により平均肺動脈圧は 33 mmHg から 30 mmHg と低下した. 心拍出量



**Fig. 3 :** PGE<sub>1</sub>, イソプロテレンオールの dose-response curve. (▲: 肺動脈-PGE<sub>1</sub>, n=5 △: 肺静脈-PGE<sub>1</sub>, n=5 ●: 肺動脈-イソプロテレンオール, n=7 ○: 肺静脈-イソプロテレンオール, n=7)



**Fig. 4 :** 肺高血圧患者の肺循環動態におよぼす PGE<sub>1</sub>, イソプロテレンオールの影響. (○: PGE<sub>1</sub>, ●: イソプロテレンオール)

は 4.81 l/min から 5.08 l/min と増大、体表面積当たりの全肺血管抵抗は、798 dyne · sec · cm<sup>-5</sup> から、709 dyne · sec · cm<sup>-5</sup> と低下した (Fig. 4). この間、動脈血及び混合静脈血ガス、大動脈圧、心拍数に変化は見られなかった。

### 考 察

in vivo にて、肺血管抵抗を低下させた PGE<sub>1</sub> は、in vitro では肺動静脈に対し、若干の拡張作用がみられ、in vivo の成績と一致するものと考えられた。一方、イソプロテレノールも、in vitro では肺動静脈に対し、若干の拡張作用のあることを認めたが、PGE<sub>1</sub> の拡張作用は肺動脈側に、イソプロテレノールの拡張作用は肺静脈側に強い傾向が認められ、作用部位が異なる可能性が示唆された。また、このことより、肺高血圧症の治療に対するイソプロテレノールの有効性が考えられた。そこで、肺高血圧症に対して両薬剤を使用、肺循環動態におよぼす効果を比較検討した。PGE<sub>1</sub> 投与により、肺動脈圧はあまり変化しなかったが、心拍出量は増加し、肺血管抵抗は低下した。一方、イソプロテレノール投与により、肺動脈圧は低下し、PGE<sub>1</sub> 投与時と同程度の肺血管抵抗の低下が認められた。

肺切除による血管床の減少により、特に高齢者等肺予備能力の低下している症例では、術後、種々の程度に続発性の肺高血圧症が招来され、時に致死的となり得る<sup>1)</sup>。肺血管拡張剤は、残存肺血管床を拡張させ、右心後方負荷を軽減させ得ると考えられる<sup>4)</sup>。現在、続発性の肺高血圧症や原発性肺高血圧症に対し、種々の薬剤が試みられている<sup>2,3)</sup>。しかし、肺循環の特異性から、それらの薬物効果の評価は、in vivo においては困難である<sup>4)</sup>。摘出肺血管の in vitro におけるこれらの薬物に対する感受性をみることに、薬物効果を直接知り得ると考えられるが、ヒトにおいて、薬物効果を in vivo、および in vitro で検討した報告は見当たらない。

そこで、今回、血管拡張剤として広く臨床に用いられている PGE<sub>1</sub> に着目、肺循環に対する効果を in vivo、及び in vitro で検討した。in vivo では、PGE<sub>1</sub> 投与により、心拍出量は

増加し、肺血管抵抗の低下が得られた。この成績は、過去の報告<sup>2,6)</sup> と一致し、肺高血圧、右心後方負荷に対する PGE<sub>1</sub> の有効性を示唆するものと考えられる。しかし、肺動脈圧の有意の低下は得られなかった。PGE<sub>1</sub> の肺動脈圧に対する効果<sup>7)</sup> や、in vitro に於ける成績<sup>5)</sup> から、その作用には個体差のあることが示唆される。本研究では、in vitro では、PGE<sub>1</sub> にて肺動静脈とも若干の拡張作用がみられたが、その程度にはやはり個体差が認められ、個々の症例別の感受性の検討の必要性を示唆するものであった。一方、イソプロテレノールも、in vitro では肺動静脈に対し、若干の拡張作用のあることを認め、肺高血圧症の治療に対するイソプロテレノールの有効性が示唆された。そこで、肺高血圧症症例に対して両薬剤を使用したか、両薬剤とも肺血管抵抗の低下をもたらす、右心後方負荷を低下させた。

肺血管拡張剤は、換気不良肺胞の血管床をも拡張させ、その血流量を増大させて PaO<sub>2</sub> の低下をもたらす可能性がある<sup>4)</sup>。PGE<sub>1</sub> の、低酸素性肺血管収縮に対する作用は明らかとはされていない<sup>2,4,6)</sup> が、投与により、PaO<sub>2</sub> の低下を認めたとする報告も多い<sup>6,8)</sup>。本研究では、PaO<sub>2</sub> の低下を認めた例は無かった。この理由として、今回 PGE<sub>1</sub> を投与した症例では PGE<sub>1</sub> 投与前の PaO<sub>2</sub> は全例 65 Torr 以上に保たれており、低酸素性肺血管収縮が存在しなかった可能性、投与による肺動脈圧の有意の低下は得られなかったことから、肺血管の拡張の程度はさほど強いものではなかった可能性等が考えられる。投与量や、方法、対象例による PaO<sub>2</sub> におよぼす影響の差については今後の検討が必要であろう。

一方、肺高血圧症の患者に対するイソプロテレノールの投与の有効性が散見される<sup>9)</sup> が、in vitro での、ヒト肺血管、特に肺静脈に対してのイソプロテレノールの作用に関しては知見に乏しい<sup>10,11)</sup>。本研究より、in vitro では、イソプロテレノールは、肺動脈だけでなく肺静脈に対しても拡張作用を有すること、さらに、PGE<sub>1</sub> の拡張作用は肺動脈側に、イソプロテレノールの拡張作用は肺静脈側に強い傾向が認められ、

作用部位が異なる可能性が明らかとなった。肺高血圧症症例にて、両薬剤による肺血管抵抗の低下は同程度であったのに対し、PGE<sub>1</sub>では、肺動脈圧の低下がわずかであり、イソプロテレノールでは肺動脈圧の低下が大であったことは、作用部位の差異による可能性が示唆され、興味深い知見であった。

### 結 論

肺切除術後に、摘出した、肺動静脈の *in vitro* における種々薬物への反応をみることにより、術後肺高血圧症に対する的確な薬剤を見出し得るかを明らかとすることを目的とし、肺癌肺切除症例にて、種々の薬剤の効果を *in vivo*, および *in vitro* で検討した。 *In vivo* にて肺血管抵抗を低下させた PGE<sub>1</sub> は、*in vitro* では肺動静脈に対し、若干の拡張作用を示したが、その作用には個体差が認められ、症例別の感受性の検討の必要性が示唆された。イソプロテレノールは、*in vitro* では肺動静脈に対し、拡張作用を示したが、その作用部位は PGE<sub>1</sub> と異なる可能性が示唆された。肺高血圧症に対して、PGE<sub>1</sub>, イソプロテレノール共に肺血管抵抗を低下させた。以上より、肺切除術後に、摘出した肺血管の *in vitro* における種々薬物への反応をみることにより、術後合併症に対する的確な薬剤を見出し得る可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) 仲田 祐, 新田澄郎, 藤村重文, 等: 肺機能からみた肺切除の適応限界の設定. 日呼外会誌 1:1-12, 1987.
- 2) Naeije, R., Melot, C., Mols, P., et al: Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandinE<sub>1</sub> in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 125:1-5, 1982.
- 3) Fuheid, S. D., John, T. R., and Dennis, B. K.: Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary pulmonary hypertension. Am. J. Cardiol. 42:817, 1978.
- 4) 大村昭人: 肺血管拡張薬. 呼吸 3:231-243, 1984.
- 5) Joiner, P. D., Kadowitz, P. J., Hughes, J. P., et al: Actions of prostaglandinE<sub>1</sub> and F<sub>2</sub>α on isolated intrapulmonary vascular smooth muscle. Proc Soc Exp Biol Med 150:414-421, 1975.
- 6) 角田 裕, 高橋岳夫, 山森雅彦, 等: 二次性肺高血圧症の血行動態, 血液ガスに及ぼすプロスタグランディンE<sub>1</sub> の影響—アミノフィリンとの併用効果—. 血管 6:15-24, 1983.
- 7) Bergstrom, S., Duner, H., Euler, U. S. V., et al: Observations on the effects of infusion of prostaglandinE in man. Acta Physiol Scand 45: 145-151, 1959.
- 8) 福崎 恒, 加堂哲治: 肺高血圧症(呼吸器疾患とプロスタグランディン) 最新医学 38:1988-1993, 1983.
- 9) Eulo, L. H., David, B., and Angel, S.: The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology (primary): short- and long-term evaluation. Chest, 79:292, 1981.
- 10) J. Boe and B. G. Simonsson: Adrenergic receptors and sympathetic agents in isolated human pulmonary arteries. Eur J Respir Dis, 61:195-202, 1980.
- 11) R. G. Goldie, J. W. Paterson and J. L. Wale: Pharmacological responses on human and porcine lung parenchyma, bronchus and pulmonary artery. Br J Pharmac, 76:515-521, 1982.

**Effects of Prostaglandin E<sub>1</sub> and Isoproterenol on Human Pulmonary Hemodynamics in vivo and in vitro: Application of Tissue Bioassay of Human Pulmonary Vessels to Post-operative Care**

*Sadafumi Ono, Gen-ichi Nasu, Hiroshi Kubo, Yugo Ashino, Masayuki Chida, Satoshi Suzuki, Katsuhiko Isogami, Hideyuki Saitoh, Yuzoh Sagara, Tsutomu Sakuma, Tatsuo Tanita, Kaoru Koike, and Tasuku Nakada*

Department of Surgery, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,  
Tohoku University, Sendai, Japan

The effects of prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) and isoproterenol (Isop) on human pulmonary hemodynamics were studied in vitro and in vivo in patients with lung cancer who had lobectomy. PGE<sub>1</sub> decreased the pulmonary vascular resistance in vivo. Both PGE<sub>1</sub> and Isop relaxed strips of pulmonary arteries and veins in vitro. The relaxation of pulmonary arteries induced by PGE<sub>1</sub> was greater than that of veins, while that of pulmonary arteries induced by Isop was less than that of veins. Next, we gave these agents to the patient with pulmonary hypertension and studied the dilatation of pulmonary vessels. Pulmonary vascular resistance was reduced by both PGE<sub>1</sub> and Isop. The mean pulmonary arterial pressure was reduced more by Isop than by PGE<sub>1</sub>. These results should aid in the choice of drugs for post-operative pulmonary hypertension.