



Title	生体内降圧物質Prostaglandin E1の作用機序に関する研究
Author(s)	岡田, 文郎
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30432
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	岡	田	文	郎
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	2368	号	
学位授与の日付	昭和46年7月14日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	生体内降圧物質 Prostaglandin E ₁ の作用機序に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授	阿部 裕		
	(副査) 教授	山村 雄一	教授	坂本 幸哉

論文内容の要旨

〔目的〕

すでに動物実験により Prostaglandin E₁ (PGE₁) に降圧作用のあることが認められているが、その機序については、明確な結論は得られていない。

そこで PGE₁ の in vitro における血管平滑筋反応性と、in situ での末梢血行動態に対する作用を検討した。さらに PGE₁ の各種高血圧症患者への臨床適用は、まだなされていないので、種々の原因による高血圧症患者に PGE₁ を投与し、降圧効果がえられるか、えられるとすれば高血圧の原因により、その降圧効果に相違がみられるか、などを検討しこれらの成績より PGE₁ の降圧作用機序を解明せんとした。

〔研究方法ならびに成績〕

〔I〕 PGE₁ の血管反応性および末梢血行動態に関する動物実験

- ① 家兔胸部大動脈ラセン状切片に対する PGE₁ の効果および Norepinephrine (NE) の反応におよぼす影響：

家兔を sodium pentobarbital 20mg/kg で静脈麻酔後、胸部大動脈を切断。4℃ の bubbling せる Krebs-Ringer bicarbonate 液で1時間処理後、大動脈を約3mm巾でラセン状に切り、その切片をブドウ糖180mg/dl を含む50ml の Krebs-Ringer bicarbonate 液を有する水槽に1.5g の負荷をかけて懸垂し、37℃ で約2時間平衡を保った後、それぞれの薬剤添加に対する血管平滑筋の反応をキモグラフで記録観察した。

- (A) PGE₁ 10、50、100ng/ml、1μg/ml の単独添加では、大動脈平滑筋に影響を与えなかった。また NE の収縮反応にも影響をおよぼさなかった。

PGE₁ 1.6、2.5、5、10μg/ml の高濃度では、濃度の上昇に応じて収縮的に作用した。PGE₁

1.6、2.5 μ g/ml の濃度で収縮している途中でNE を添加すると、NE による収縮反応が助長され、感作作用がみられた。

(B) PGE₁ 0.1、1 μ g/ml の濃度では、Angiotensin に対する大動脈平滑筋の収縮反応にも、ほとんど影響をおよぼさなかった。

② Krawkow-Pissemuski 氏家兔耳殻血管灌流法による小血管に対するPGE₁の効果、ならびにNE、および Angiotensin の反応におよぼすPGE₁の影響：

家兔耳を切断し冷却後、耳殻中心動脈より37℃の Locke-Ringer 氏液で灌流し、流出する液を集め、薬剤投与後5分間の30秒毎の滴数の多寡で流量の増減を算定して、血管反応の度合とした。

(A) PGE₁ 0.01、0.1、1 μ g の単独添加では影響を与えなかった。

(B) PGE₁ をおのおの0.01、0.1、1 μ g/ml の濃度で含む Locke-Ringer 氏液にて灌流中には、いずれもNE の反応が有意に抑制されるのを認めた。そのNE の収縮反応に対するPGE₁ による阻害度は、PGE₁ 0.01、0.1、1 μ g/ml の濃度での灌流時には、おのおの平均29.8、67.1、59.9%で0.1 μ g/ml の濃度で最も強く阻害した。

(C) PGE₁ を0.1 μ g/ml の濃度で含む Locke-Ringer 氏液で灌流する場合は、Angiotensin の収縮反応をも抑制した。

③ 犬後脚での血流、血圧に対するPGE₁の影響：

体重10～15kgの成犬を sodium pentobarbital 30mg/kgで静脈麻酔後、大腿動脈を手術的に露出し、矩形波電磁血流計および電気血圧計を接続し、ポリグラフで血流、血圧波形を記録させた。

PGE₁ 0.3 μ g/kgを大腿動脈に動脈内注射すると、注射直後より血流は徐々に増加し、血圧は徐々に下降し、20～25秒後にその変化は最高となった。一方PGE₁動注時と静注時とでは、明らかにそのパターンが異なった。

〔Ⅱ〕 臨床面への適用

被検者を安静仰臥させ、血圧安定後、PGE₁ 50 μ gを生理食塩水4 ml に溶解し、3分間で静注しその後1分毎に10分間、投与10分以後は5分毎に血圧を測定した。血圧の降下程度を比較するために、最大降下率{投与後最も低値を示した血圧の降下率[(PGE₁投与前血圧値－後値 / PGE₁投与前血圧値) × 100]}と、投与後始めの5分間に著明な降圧をみるところより、5分間降下率(PGE₁投与終了後5分間以内の5回測定値の降下率の平均)とを求めた。

対象は、健常男性7名、本態性高血圧症患者21名、腎性高血圧症患者10名、糖尿病を伴う高血圧症患者5名、腎血管性高血圧症2名、大動脈炎症候群、褐色細胞腫症、両腎摘出術後なお高血圧を呈した Kimmelstiel-Wilson 症候群、各1名であった。

健常人では、PGE₁ 静注により拡張期血圧でわずかな降下をみる程度であるが、高血圧症患者では、各症例とも注射直後より血圧は降下し、その降圧効果は注射後約30分間持続してほぼ前値に復した。各病型による降圧程度およびその降圧様式の違いには、一定の傾向を見出しえなかった。

〔PGE₁による血圧降下率〕 平均値(%)±S. D.

	収縮期血圧 最大降下率	収縮期血圧 5分間降下率	拡張期血圧 最大降下率	拡張期血圧 5分間降下率
健 常 人	4.3±3.9	2.5±2.2	7.7±3.8	4.4±2.8
本 態 性 高 血 圧 症	15.9±7.8	11.4±6.4	15.6±6.8	10.6±5.6
腎 性 高 血 圧 症	20.0±6.3	14.2±5.5	20.4±9.3	13.6±7.1
糖尿病を伴う高血圧症	16.5±5.0	10.5±4.5	16.5±7.5	9.6±5.7

本態性高血圧症患者では、症例によって、PGE₁による血圧降下率およびその降圧様式にかなりの違いがあるので、試みに諸検査の成績と各血圧降下率との間で相関分析を行なった。その結果血圧降下率と単相関で有意なのは、年齢、P S P (15分)値(これは逆相関)、眼底所見(Scheieの分類の動脈硬化性変化：S)であった。

〔考 按〕

家兎でPGE₁を投与して、降圧をもたらす濃度においては、胸部大動脈平滑筋に対しては、無影響であるが、末梢血管反応性を検する家兎耳殻血管灌流実験で、PGE₁は生体内昇圧物質であるNEの反応を抑制すると同時に、Angiotensinに対する反応をも抑制した。すなわち、PGE₁の末梢血管収縮抑制反応は、NEに特異的なものではなかった。さらにin situにおける犬の実験で、大腿動脈内に投与したPGE₁の再循環のおこる以前に、すでに動注直後より血流量の増加、血圧の低下が認められている。

これらのことよりPGE₁の降圧機構には、直接末梢血管壁に作用する機序が関与しているものと推察される。もし末梢血管壁に作用することがその降圧起点であるならば、各種の原因によりおこる高血圧症患者に投与した場合、原因の如何にかかわらず降圧効果をみるはずである。

前述のように、正常血圧者に対しては、その血圧にあまり影響を与えないにも拘らず、高血圧症患者において著明な降圧効果が確認された事実は、動物実験での推察を裏付けるものであると共に、すでに高血圧を来している患者の末梢血管は、PGE₁に対する感受性が増大しているものとも考えられる。

一方、本態性高血圧症において、年齢の高いものほど、またP S P値の低いものほど、PGE₁の降圧効果が優るといふ現象は、このものが生体内に存在していて、加齢と共にその含有量が減少するのではなからうか、と考えられるだけに興味深い。

〔総 括〕

生体内に存在し、降圧作用のあるといわれているPGE₁の降圧機序は、大動脈平滑筋反応、家兎耳殻血管灌流法、犬後脚での血流、血圧測定等の動物実験により、末梢血管の直接拡張作用が関与していることを実証した。そして今日まで試みられていなかった各種高血圧症患者へのPGE₁の適用を行なうことにより、基礎実験で考察されたPGE₁の降圧機序を、臨床的にも実証し得た。

各種の臨床検査成績と、PGE₁による血圧降下率との相関分析において、本態性高血圧症患者での降圧効果は、高令者ほど、またP S P値の低いものほど、著明であることを見出した。

論文の審査結果の要旨

本研究は、Prostaglandin E_1 の降圧作用機序を家兎胸部大動脈平滑筋反応性、家兎耳殻血管灌流法、犬後脚での血行動態等の動物実験において、本剤が大動脈平滑筋には無影響、もしくは収縮的であるに拘らず、末梢血管を直接拡張せしめると共に、Norepinephrine, Angiotensin の収縮反応を抑制する作用を有する特性を明らかにした。

また本態性高血圧症患者において、年令、PSP (排泄15分) 値、眼底所見等の臨床諸所見と、Prostaglandin E_1 による血圧の降圧効果の関係を検討して、本症の進展要因をも予測せしめる興味ある成績を得ている。更に、他の降圧剤で降圧をみない様な高血圧症例においても、降圧をみるところより、臨床面への応用の可能性を示している。