血行動態変化時の肺循環系における prostaglandin I₂ の 産生およびその役割の検討

石井芳樹・北村 諭*

Prostaglandin I₂ production by pulmonary vessels in response to an acute blood flow increase and its role for modulation of pulmonary hemodynamics Vascular endothelial cells produce or metabolize vasoactive substances, which regulate or modulate vascular tone. A potent vasodilator, prostaglandin I₂ (PGI₂) is known to be released from vascular endothelium in increased quantities in response to not only various chemical stimuli but also mechanical stimuli such as a increased blood flow. We performed this study to know whether pulmonary hemodynamic forces would affect lung PGI₂ production and PGI₂ acts on pulmonary vessels to maintain a low resistance in the pulmonary circulation. We measured plasma 6-keto-PGF_{1α}, the metabolite of PGI₂, during pulmonary blood flow alterations in rabbits.

The alterations were made by unilateral complete pneumothorax or pulmonary artery occlusion, which decreased pulmonary vascular bed and increased blood flow in the residual pulmonary vessels. Plasma 6-keto-PGF_{1α} level increased during such procedures but the rise of pulmonary arterial pressure was small and transient. Cyclooxygenase inhibition did not affect the change of pulmonary arterial pressure during pulmonary artery occlusion.

These data suggest that PGI₂ is produced by pulmonary vessels in response to the increased blood flow but it may not participate in modulation of pulmonary hemodynamics.

Yoshiki Ishii・Satoshi Kitamura*

* Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical School

key words : prostaglandin I₂, pneumothorax, pulmonary artery occlusion, pulmonary arterial pressure, indomethacin

生体はホメオスタシスとして種々の循環動態の変化に対し、vascular tone を調節することで対応している。この vascular tone の制御メカニズムにおける血管内皮細胞の役割が、近年注目されている。血管内皮細胞は、endothelium-derived relaxing factor (EDRF) や prostaglandin I₂ (PGI₂) などの血管拡張性物質および endothelin など血管収縮性物質を産生するほか、angiotensin converting enzyme (ACE) により angiotensin I を angiotensin II に変換することなどにより、血管平滑筋のトーンスを調節している。これらの物質は、種々の薬剤による刺激で放出されるほか、圧負荷やずり応力などの機械的刺激によっても制御されている。

今回、筆者らは、人工気胸および一側肺動脈閉塞により肺血管床量を急激に減少させた場合の、循環動態変化と PGI₂ 値の変動および循環動態安定化における PGI₂ の役割を検討した

方 法

(1) 人工気胸実験

体重 3 kg 前後の日本白色種家兔を sodium pentobarbital (25 mg/kg) にて麻酔後、背臥位に固定した。酸素マスクにて酸素吸入下で自発呼吸させ、X線透視下で 19 G のエラストー針を用い、右胸膜腔内に、室内気 30 ml 程度を注入することにより、ほぼ完全な右肺の虚脱を惹起させた。気胸作製後 6 時間まで経時的に、頸動脈カテーテルより採血し、PGI₂ の安定代謝産物である 6-keto-PGF_{1α} 値を測定した。なお、経過中経時的に動脈血酸素分圧の測定も行った。

また、レントゲンにて 6 時間後も気胸の改善していないことを確認した。

(2) 一側肺動脈閉塞実験

家兔を sodium pentobarbital (25 mg/kg) にて麻酔後、仰臥位に固定し気管切開および挿管し、小動脈用レスピレーター (Harvard rodent ventilator model 683) を装着、100% 酸素にて換気した。頸動脈よりカテーテルにて大動脈圧を、頸静脈より Swan-Ganz カテーテル (5 Fr) を挿入して肺動脈圧を測定した。左肋間にて開胸し状態が安定したのち、左肺動脈基部を剥離し結紮、2 時間後に解除した。この間、経時的に大腿動脈より採血し、6-keto-PGF_{1α} 値を測定した。

* 自治医科大学呼吸器内科学教室

図1 change of plasma 6-keto-PGF_{1α} levels after the artificial pneumothorax

また、cyclooxygenase inhibitor である indomethacin を肺動脈閉塞30分前に 10 mg/kg 静注して同様な実験を行った。

(3) 血中 6-keto-PGF_{1α} 値の測定

血液サンプルは indomethacin と EDTA を含む Tris-HCl buffer (pH 8.0) 0.1 ml 入り氷冷チューブに採取し混和後、3,000 rpm で10分間冷却遠沈し、上清を分取し、測定まで -20°C で保存した。血中 6-keto-PGF_{1α} 値は得られた血漿を抽出操作を行わず、直接 New England Nuclear 社の ¹²⁵I-6-keto-PGF_{1α} radio-immunoassay (RIA) kit を用いて測定した。RIA の原理は、competitive binding によるもので、血漿 100 μl に ¹²⁵I-6-keto-PGF_{1α} 100 μl とウサギ抗 6-keto-PGF_{1α} 抗体 100 μl を加え、overnight で反応させた後、polyethylene glycol 溶液を加え遠沈分離し、得られた抗原抗体結合物をガンマカウンターにて測定した。

結果

(1) 人工気胸実験

人工気胸後の血中 6-keto-PGF_{1α} 値は、前値 473 pg/ml より、気胸作製 60分後には、2,184 pg/ml と上昇したが、その後漸減し、6時間後には、522 pg/ml とほぼ前値に戻った(図1)。経過中気胸の改善はみられず、動脈血酸素分圧は、80 Torr 以上を保ち、低酸素血症は認めなかった。

(2) 一側肺動脈閉塞実験

血中 6-keto-PGF_{1α} 値は、閉塞前 677 pg/ml から、閉塞 5分後には、1,194 pg/ml と急上昇し、その後も高値を示したが、閉塞解除後 15分 で 893 pg/ml、60分では、725 pg/ml と低下した。インドメタシン投与群では、6-keto-PGF_{1α} 値の上昇は有意に抑制された(図2)。

図3に代表的な1例の気道内圧、平均肺動脈圧、体血

図2 change of plasma 6-keto-PGF_{1α} levels during the unilateral pulmonary artery occlusion

図3 change of intratracheal pressure (P_{TR}), mean pulmonary arterial pressure (P_{PA}) and systemic blood pressure (P_{SY}) after the pulmonary artery occlusion

圧の実記録を示した。平均肺動脈圧は、前値 12 mmHg より、閉塞後急速に上昇し 1分以内に 16 mmHg と最高値を示したあと、徐々に下降し15分ほどでほぼ前値に近づくというパターンを示した。体血圧、気道内圧には、変化がみられなかった。

平均肺動脈圧を前値を基準とした変化率であらわすと、閉塞直後のピークで +23%、30分後には +10% 以下となった。インドメタシン投与群でもこの変化は同様であり、非投与群との間に有意差はみられなかった(図4)。

図4 change in pulmonary arterial pressure after the unilateral pulmonary artery occlusion

考察

気胸発生時の血行動態の変化は単純でなく、気胸が中等度以下の場合、肺容積の減少により肺血管抵抗が減少し、虚脱肺の血流が増加するが、一側肺の完全虚脱といった高度気胸の場合は患側の肺血管床は著明に減少し、肺血流は対側肺にシフトする¹⁾。

今回の実験では、家兎の右肺は完全に虚脱していることを確認しており、肺血流はほぼ完全に対側肺にシフトしたものと考えられる。このような血行動態の変化に伴い、血中の 6-keto-PGF_{1α}、すなわち PGI₂ が産生放出されることが示された。しかし、その上昇は一過性であり、気胸の改善がないにも係わらず6時間後にはほぼ前値に復した。さらに、病態を明確にし PGI₂ の産生増加の機序およびその意義を知るため一側肺動脈閉塞実験を行った。一側肺動脈閉塞により、やはり、肺血流は対側肺にシフトし、対側の肺血流量は、ほぼ2倍に増加するといわれている²⁾。これに対して肺動脈圧の変化は、本実験でもみられたように、軽度で一過性である³⁾。このような肺循環における血流の増加への adaptation は、主として、血管の拡張と予備血管の recruitment によってまかなわれる。血管拡張による肺血管抵抗の減少の機序としては、たんなる機械的な容量血管としての予備力や神経性因子なども考えられるが、血管内皮細胞から産生される血管作動性物質による血管壁トーンの調節も重要である³⁾。

血管内皮細胞は、種々の化学物質による刺激のほか、血行動態の変化といった物理的刺激によっても細胞内代謝を変化させ、血管作動性物質を産生放出する。この血管作動性物質としては、血管拡張性作用を有する PGI₂⁴⁾ と EDRF (endothelium-derived relaxing factor)⁵⁾、血管収縮作用を持つ endothelin⁶⁾ や thromboxane A₂ (TxA₂)⁷⁾ が知られている。PGI₂ が vascular tone を調節していることは、sheep に cyclooxygenase inhibitor を長期投与することにより肺動脈圧が上昇すること⁸⁾、cyclooxygenase inhibitor により PGI₂ の産生を抑制することが hypoxic vasoconstriction を増強するこ

と⁹⁾、心臓や冠状動脈では、圧負荷によって PGI₂ が放出され adaptation を行うこと¹⁰⁾などの報告によって示されている。

本実験では、気胸や肺動脈の閉塞といった肺血管床の急激な減少に伴い、血中 6-keto-PGF_{1α} 値の増加を認めており、この PGI₂ の産生により血管のトーンスが低下し、急激な肺血流増加に対応した可能性が考えられた。これを確認するため、インドメタシンの投与で PGI₂ の産生を阻止した場合の肺動脈圧変化を検討したところ、PGI₂ の産生は抑制されたが、肺動脈圧の変化は非投与群に比し、有意差を認めなかった。このことから、PGI₂ が放出されるものの血管の拡張は EDRF など他の因子でまかなわれ、PGI₂ の関与する部分が少ないという可能性が考えられる。あるいは、本実験では、PGF_{2α} や TxA₂ など血管収縮性 PG の関与は検討していないが、インドメタシンの投与では、PGI₂ のみならず、これらの PG もブロックされてしまい、圧に対する効果が相殺されてしまう可能性なども考えられる。これに対しては、PGI₂ synthetase inhibitor の使用による検討などが必要と思われる。

本実験における急速な肺血管床減少による PGI₂ 産生の機序として、対側肺血管の flow の増加により、血管壁の伸展あるいは血流によるずり応力による刺激で血管内皮細胞より PGI₂ が産生放出されたものと考えられる。予備血管の recruitment による PGI₂ の可能性もあるが、閉塞肺動脈の解除により閉塞肺血管に血流が再還流したとき、PGI₂ は増加せず減少したことからすると、この影響は少ないと思われる。肺静脈圧を増加させ capillary の recruitment を起こすだけでは PGI₂ は産生されないという報告もある¹¹⁾。また、血行動態の変化による PGI₂ の産生は、一過性の傾向が強いことが *in vitro* の shear stress の実験で示されており^{12,13)}、筆者らの気胸実験でも経過とともに、PGI₂ の産生は前値に復した。これらのことから、PGI₂ の役割は血管拡張よりも血小板凝集抑制など他の作用に比重がある可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第28回日本胸部疾患学会(1988年4月、仙台)、第10回日本炎症学会(1989年7月、東京)において報告した。

文献

- 1) 新野晃敏：心肺動態。自然気胸。気胸研究会編，鳳鳴堂書店，1986，p 105-124。
- 2) Dexter, L.: Unilateral pulmonary arterial ballooning occlusion. In: Pulmonary vascular disease. (ed. Moser, K.M.), Marcel Dekker, New York, 1979, p 444-455.
- 3) Hill, N.S., Fanburg, B.L.: Clinical correlates of endothelial dysfunction. In: Pulmonary endothelium in health and disease. (ed. Ryan, U.S.),

- Marcel Dekker, New York, 1987, p 351-374.
- 4) Moncada, S.: Biological importance of prostacyclin. *Br. J. Pharmacol.* 76: 3-31, 1982.
 - 5) Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980.
 - 6) Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
 - 7) Salzman, P.M., Salmon, J.A., Moncada, S.: Prostacyclin and thromboxane A₂ synthesis by rabbit pulmonary artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 215: 240-247, 1980.
 - 8) Meyrick, B., Niedermayer, M.E., Ogletree, M.L., Brigham, K.L.: Pulmonary hypertension and increased vasoreactivity caused by repeated indomethacin in sheep. *J. Appl. Physiol.* 59: 443-452, 1985.
 - 9) Weir, E.K., McMurtry, I.F., Tucker, A., Reeves, J.T., Grover, R.F.: Prostaglandin synthetase inhibitors do not decrease hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 41: 714-718, 1976.
 - 10) Imaizumi, M., Ito, Y., Ito, T., Ogawa, K., Satake, T.: Effects of acute pressure overload on prostacyclin release and myocardial blood flow in canine hearts: Inhibition of prostacyclin synthesis with 15-hydroxyeicosatetraoic acid. *Heart Vessels* 3: 14-20, 1987.
 - 11) Van Grondelle, A., Worthen, S., Ellis, D., Mathias, M.M., Murphy, R.C., Strife, R.J., Reeves, J.T., Volkel, N.F.: Altering hydrodynamic variables influences PGI₂ production by isolated lungs and endothelial cells. *J. Appl. Physiol.* 57: 388-395, 1984.
 - 12) Fragos, J.A., Eskin, S.G., McIntire, L.V., Ives, C.L.: Flow effects of prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science* 227: 1477-1479, 1985.
 - 13) Grabowski, E.F., Jaffe, E.A., Weksler, B.B.: Prostacyclin production by cultured endothelial cell monolayers exposed to step increases in shear stress. *J. Lab. Clin. Med.* 105: 36-43, 1985.