プロスタグランジンの意義とその臨床応用

東島利夫・塩川優一*

Aspects of prostaglandin metabolism and its clinical use The prostaglandin field has advanced rapidly during past several years, and there is a rapidly increasing interest in the clinical significance and therapeutic use of prostaglandin for many diseases. The object of this paper is to review the present status of knowledge on the physiological roles, clinical significance and therapeutic uses of prostaglandins.

An outline is as follows:

- (1) Nomenclature and chemistry of Prostaglandins (PGs).
- (2) Ubiquity of PGs.
- (3) PG metabolism (arachidonic cascade).
- (4) Biologic activities and physiological roles of PGs.
 - a. Central nervous system.
 - b. Endocrine system.
 - c. Respiratory system.
 - d. Cardio-vascular system.
 - e. Hemostatic system.
 - f. Digestive system.
 - g. Renal and reproductive system.
 - h. eye.
- (5) Clinical implication of PGs.
 - A. Platelet and vascular wall.
 - B. Renin-angiotensin system.
 - C. Kallikrein-kinin system.
 - D. Salt and water homeostasis.
- (6) Clinical applications of PGs and its analogues.
 - ① Gynecologic ② Digestive ③ Cardio-vascular ④ Peripheral vascular ischemia and thromboembolism
 - ⑤ Respiratory ⑥ Extracorporeal circulation
 - ⑦ Others

Toshio Tohjima・Yuichi Shiokawa

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

prostaglandin (PG) は、1934年 Von Euler によって発見された脂肪酸の誘導体で、種々の生理作用を有する物質として知られていた。この物質は、1957年 Bergstrom と Sjovall によってヒツジ精囊腺から純粋に分離され、prostanoic acid を基本構造とした不飽和脂肪酸で、多くの類縁体を有することが明らかにされ、PG と命名された。

当時、PG はあまりにも多彩な生理作用があり、化学的にも不安定なため、その生理的意義が明らかでなかった。1969年、Willis¹⁾は、PG には紅斑や知覚過敏の惹起作用があり、炎症の mediator であろうと推定しているが、一般医家は PG の重要性にはあまり注目していなかった。しかし、1971年、Vane により、非ステロイド性

抗炎症剤の作用が PG 合成の抑制にあることが明らかにされるに及び、俄然、脚光を浴びたのは衆知のとおりである。さらに、この数年来の PG 研究の進展は目覚ましく、Hamberg, Samuelsson^{3,4)}による1974年 PGG₂, H₂, 1975年 thromboxane (TX)A₂の発見、1977年 Moncada, Vane⁵⁾による prostacyclin (PGI₂) の発見、1979年 Samuelsson⁶⁾による leukotriene (LT) の発見など、強力な生理作用を有する PG および PG 関連物質も明らかにされ、従来、不明であった種々の生体現象が解明され、PG に対する関心はますます高まっており、臨床医の立場から PG の意義とその臨床応用について述べてみたい。

PG の種類と構造

PG は図1に示すごとく、prostanoic acid を基本構造

* 順天堂大学医学部内科学教室

図 1 structures of PGs

図 2

としており、5員環部分の構造により、A～I群にわけられる（GとHのみは同じ）。さらに、側鎖の二重結合の数に応じて、1, 2, 3の化合物がある。PGの前駆物質は、リン脂質由来の bishomo- γ -linolenic acid (DHL), arachidonic acid (AA), icosapentaenoic acid (EPA) といった脂肪酸であり、phospholipase A₂ や phospholipase C—diglyceridelipase により細胞膜リン脂質から遊離され、それぞれ I series, II series, III series の PG 群が産生される。PG 関連物質である TX は、図 2 に

図 3 prostaglandins metabolism (arachidonic acid cascade)

示すごとく、トロンパン酸を基本構造としており、A, B の 2 群があり、側鎖の二重結合数によって 1～3 の化合物がある。また、LT は trans, trans, cis の 3 個の共役二重結合を基本構造とし、A～E 群があり、さらに二重結合の数によって 3, 4, 5 の化合物がある。

PG の分布

PG 代謝を行っている臓器は、サル の PGE-9-Keto-reductase 活性の分布でみると、表 1 に示すごとく、脳、肝、血液、腎、脾、心、子宮、肺などで活発であり、この他にも消化管、目など、ほぼすべての臓器で PG 合成や代謝が行われていると推定されている。

PG 代謝

生体内における PG 系のなかで、アラキドン酸を前駆物質とする II series の PG 代謝がもっとも活発であるとされており、その主経路を図 3 に示す。すなわち、phospholipase A₂、C により、AA が遊離され、cyclo-oxygenase と lipoxygenase の二つの経路にわかれる。炎症に関与している PG 群は、cyclo-oxygenase 系では PGG₂, TXA₂, PGI₂, E₂, D₂, F₂ α である。

一方、lipoxygenase を介するものは、15-HPETE, 12-

表 1 NADPH-and NADH-dependent prosta
glandin E 9-ketoreductase activity in
different monkey and pigeon tissues

tissue	NADPH (units/mg protein)	NADH (units/mg protein)
monkey		
brain	1000	46
liver cytoplasmic fraction	960	100
liver microsomal fraction	52	450
blood, formed elements	770	44
kidney	480	34
spleen	305	41
heart	163	15
uterus	140	33
lung	98	21

(Lee & Levine, 1974)

表 3 PG 群の生理作用 (2)

臓器および機能	作 用	関与する PG
呼吸器系		
肺血管	収 縮	PGE ₂ , A ₂ , D ₂ , G ₂ , H ₂ , F _{2α} , TXA ₂
	弛 張	PGI ₂ , E, A
気 道	収 縮	PGG ₂ , H ₂ , F _{2α} , D ₂ , TXA ₂ , LTA, C, D, E
	弛 張	PGE ₁
循環器系		
血 圧	上 昇	PGF
	降 下	PGA, B, C, E, LTC, D
冠血管	収 縮	PGE ₂ , F _{2α}
	弛 張	PGE ₁ , I ₂
心筋収縮	促 進	PGE ₁ ?
脳動脈	収 縮	PGF _{2α}
	弛 緩	PGE ₁
臍帯動静脈	収 縮	PGE, F ₂ , G ₂ , H ₂
	弛 緩	PGI ₂
血 液 系		
血小板凝集粘着	惹 起	TXA ₂ , PGG ₂ , H ₂
	促 進	PGE ₂
	抑 制	PGE ₁ , I ₂ , D ₂ , I ₃
赤血球 deformability	上 昇	PGE ₁
	低 下	PGE ₂
erythropoiesis	促 進	PGE
多核白血球遊走	誘 導	LTB ₄
macrophage	食作用	TXA ₂
B cell PHA 反応	抑 制	PGE
抗体産生	促 進	PGE
supressor T cell 機能	抑 制	PGI ₂
mast cell ヒスタミン遊離	抑 制	PGE
SRS-A 産生	抑 制	PGE ₁ , I ₂

表 2 PG 群の生理作用 (1)

臓器および機能	作 用	関与する PG
中枢神経系		
発熱と体温調節 (anterior hypothalamic) (preoptic area)	刺 激	PGE
鎮静作用	促 進	PGE
脳神経	機能調節	PGD ₂ ?
内分泌系		
視床下部一下垂体		
{ LH/FSH ·	刺 激	PGE
{ ACTH	刺 激	PGA ₁ , B ₁ , E ₁ , F _{1α}
{ TSH	?	?
{ GH	刺 激	PGE
{ Prolactin	刺 激	PGE, F _{2α}
	刺 激	PGE
甲状腺	抑 制	PGF _{2α}
膵 { insulin	抑 制	PGE, I ₂
{ glucagon	刺 激	PGE, F _{2α}
副 腎	刺 激	PGE
卵 巢 { progesterone	?	?
{ 卵管運動	促 進	PGF
	抑 制	PGE

表 4 PG 群の生理作用

臓器および機能	作 用	関与する PG
消化器系		
唾液腺分泌	刺 激	PGE, F _{2α}
食道収縮	促 進	PGF _{2α}
(lower sphincter tone)	抑 制	PGE
胃	収 縮	PGE
胃液分泌	抑 制	PGA, E, I ₂
胆汁分泌	促 進	PGA, E ₁
脾外分泌	軽度促進 ?	PGE ₂
小腸蠕動	促 進	PGE, LTC, D, E, PGF _{2α}
腸内水電解質流出	促 進	PGD ₂ F _{2β}
尿路・生殖器系		
腎血流量	増 加	PGA, E ₂ , I ₂
	減 少	TXA ₂
水電解質排泄	促 進	PGE, A, F
renin 分泌	促 進	PGE ₂ I ₂
膀 胱	収 縮	PGF _{2α}
	弛 緩	PGE
子 宮 { 非妊娠	収 縮	PGF
{ 妊 娠	収 縮	PGE, F
感 覚 器		
眼 圧	上 昇	PGE

図4 interaction of platelet function and PG formation between platelet and vascular wall.

図5 renal PGs system

HPETE, leukotriene(LT)A, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄などがある。これらのPGは、各臓器内に貯蔵され、分泌されるのではなく、必要に応じて、その部位で新たに産生され、生物学的活性を発揮しており、turn overも早く、TXA₂を例にとると、30秒で失活する。そして、PGIを除き、肺の一循環で90～95%が代謝され、さらに、腎、肝においても代謝、排泄されている。

PGの生理作用

PGの生理作用については、生体反応の調節機序の解明にも繋がるものであり、種々の検討がなされている。すなわち、外因性にPGを作用させると、中枢神経系、内分泌系、呼吸器系、循環器系、尿路・生殖器系、支持

組織系、感覚器系、血液系といった、ほぼ全身の臓器機能に種々の変化をきたす。PGの主たる生理作用は表2～4に示す。

(1) 中枢神経系

PGE群は、発熱中枢の刺激作用と、鎮静作用が認められている。また、脳にはPGD₂が多く含まれており、脳機能の調節を行っていると推定されている。

(2) 内分泌系

視床下部-下垂体系では、黄体ホルモン/卵胞刺激ホルモン(LH/FSH)、および生長ホルモン(GH)に対して、PGEは刺激作用がある。ACTHは、I seriesのPG群により分泌が刺激される。また、prolactinに対し、PGE、PGF_{2α}は刺激作用がある。

甲状腺では、PGEには甲状腺ホルモンの分泌刺激作用がみられるが、PGF_{2α}には、逆に分泌抑制作用がある。膵では、PGEおよびPGI₂は耐糖能を悪化させるが、特にPGE₁にはinsulin分泌抑制作用がある^{7,8)}。一方、glucagon分泌に対してPGE、PGF_{2α}は、刺激作用があり、insulin分泌の抑制とあいまって、PGには血糖上昇作用が認められるのであろう。副腎に対しては、PGEは分泌刺激作用がある。

(3) 呼吸器系

肺血管に対しては、II seriesのPG群は、PGI₂を除きいずれも収縮作用がある。一方、PGI₂、PGE₁、A₁には拡張作用がある。気道に対しては、II seriesのPG群およびLT群には、収縮作用がある⁹⁾。しかし、PGE₁には、拡張作用がある。

(4) 循環器系

PGFは、血圧上昇作用、その他のPG群、およびLTC、Dには降下作用がある。冠血管に対しては、PGE₂、F_{2α}は収縮作用があり、PGE₁、I₂には拡張作用がある。脳動脈に対しては、PGF₂は収縮作用、PGE₁には弛緩作用がある。

臍帯動静脈に対しては、PGE、F_{2α}、G₂、H₂には収縮作用があり、PGI₂には弛緩作用がある。また、腸間膜血管床に対しては、PGD₂、F_{2α}は血流を減少させるが、PGE₂、I₂は増加させる¹⁰⁾。以上の成績は、血流の調節をPG自体が行っている可能性を示している。

(5) 血液系

血小板凝集および粘着に対しては、TXA₂、PGG₂、H₂は惹起作用、PGE₂は促進作用、PGE₁、I₂、D₂、I₃には抑制作用がある。赤血球のdeformabilityに対しては、PGE₁は上昇作用、PGE₂には低下作用がある。

さらに、PGは、白血球機能にも影響を及ぼしており、炎症および免疫にも重要な役割を果たしている。すなわち、LTB₄は多核白血球の遊走を誘導し¹¹⁾、TXA₂はmacrophageの食作用を促進し¹²⁾、PGEはβ-cellの抗体産生を促進し¹³⁾、mast cellのヒスタミンの遊離を抑

表 5

system	indication	PG or PG analogue
gynecologic	induction of labor artificial abortion atonic bleeding of uteri	PGE ₁ , PGE ₂ , PGF _{2α} ON0802 15-methyl-ester PGE ₂ 15-methyl-ester PGF _{2α} , 16, 16-dimethyl PGE ₂
digestive	gastric ulcer steroid ulcer (cytoprotection) ileus constipation	PGI ₂ , carbacyclin 15-methyl (R) PGE ₂ methyl ester 15-methyl (S) PGE ₂ methyl ester 16, 16-dimethyl PGE ₂ ONO 481 LTD, PGF ONO 1308
cardiovascular	congenital cardiovascular anomaly (blue baby) hypertention shock	PGE ₁ , PGE ₂ PGD ₂ , PGI ₂ , LTC. LTD PGE ₁ , PGF _{2α}
thromboembolism and peri- pheral vascular	angina pectoris myocard infarction thrombophlebitis Buerger' s disease diabetic gengrene Raynaud's phenomenon ischemic skin ulcer intermittent claudication	PGE ₁ PGI ₂ carbacyclin 6-keto-PGE ₁
respiratory	asthma bronchiale nasal obstruction	PGI, 20-methyl PGI ₂
extracorporeal circulation	hemodialysis cardiopulmonary bypass	PGE ₁ , PGD ₂ , PGI ₂
others	renal transplant rejection atonic bladder diabetic neuropathy	PGI ₂ , carbacyclin PGF _{2α} PGE ₁

制する¹⁴⁾。また、PGI₂ は suppressor T cell 機能を抑制し、SRS-A 産生も抑制するとされている。

(6) 消化器系

PG群は唾液腺、胆汗および胆汁の分泌を促進するが、胃液の分泌は抑制する¹⁵⁾。さらに、食道、胃を収縮させ、小腸の蠕動を促進する。

(7) 尿路・生殖器官系

腎血流量を PGA, E₂, I₂ は増加させ、TXA₂ は減少させる。

PGE, A, Fは水電解質の排泄を促進し、PGE₂, I₂ は renin 分泌を促進する。また、膀胱に対しては、PGF_{2α} は収縮作用がある。子宮に対しては、非妊娠時には PGE は弛緩、PGFは収縮作用があるが、妊娠時には PGE, F ともに収縮作用がある。

(8) 感覚器

PGE には眼圧の上昇作用があることが認められる。

生体内における PG 動態

すでに述べたごとく、PG には種々の生理作用があり生体内における PG 動態とその意義については、この面での研究がやっと端緒についてばかりであり、現時点では、主として外因性に投与された PG の生理作用からの

推測の域をでていない。特に、血中に存在している PG およびその代謝産物がいかなる臨床的意義を有しているかについては、ほとんど不明に近く、今後、解明されるべき分野である。これらの観点から、血中 PG の主要由来臓器である脈管系における PG の役割について血小板—血管壁系、腎 rein-angiotensin 系、kallikrein-kinin 系、Na 利尿系に区分し、最近の知見を含め述べてみたい。

(1) 血小板と血管壁の PG 代謝 (図 4)

血小板における PG 代謝は、非凝集時には HGLA 系の I series の PG 代謝が活発で、血小板凝集を抑制する PGE₁ 代謝が主体である^{16,17)}。PGE₁ の血小板凝集抑制作用は、cAMP の上昇を介する系のほかに、直接作用もあるとされている。凝集惹起時には、AA 系の II series の PG 代謝が中心であり、cyclo-oxygenase を介して産生され、強力な血小板凝集作用のある TXA₂ が主役を演じている。同じ II series の PGE₂ も、血小板凝集促進作用を有しているが、同じ primary PG である PGD₂ は逆に血小板凝集抑制作用がある。なお、PGD₂ の血小板凝集抑制作用は、PGE₁ と同じく cAMP を介するとされているが¹⁸⁾、PGE₁ にくらべ、cAMP の上昇は緩徐であり、血小板凝集過程の後期に頂値を示すことから、feed back 機構により血小板機能を調節して

図 6

図 7

いる可能性がある。

一方、血管内皮細胞の PG 代謝は、強力な血小板凝集抑制作用と、血管拡張作用を有する II series の PG 系の一つである PGI_2 が主役である。この PGI_2 の血小板凝集抑制機序は、 PGD_2 とは異なった receptor を介するとする説と同一の receptor によるとする説がある^{19,20)}。

最近、グリーンランドのエスキモーの心筋梗塞の発生率が低いのは、サバやタラの肝臓に多く含まれる EPA を多く食すため、血小板凝集抑制作用のある III series の PG 群の一つである PGI_3 産生が増加するためであるとされている。なお、 PGI_2 、 I_3 の血小板凝集抑制作用は、 PGE_1 、 D_2 と同じく cAMP の上昇を介していると思われる。

一方、血小板—血管系の PG 代謝には、lipoxygenase 系のものがあり、その一つである 12HPETE は、cyclooxygenase と thromboxane synthetase を阻害するとされているが、まだ詳細は不明であり、今後の解明が待たれる分野である。

(2) renin-angiotensin (R-A)系と PG 代謝(図5)

PG も renin も腎で産生されるが、PG と R-A 系は、腎循環に対し、正反対に作用しており、両者のバランスにより、腎循環の調節が行われていると推定されている。すなわち、 PGE_1 、 I_2 の腎動脈注入により腎血流量が増大するが、angiotensin II は、腎血管を収縮させる。また、PG 合成阻害剤は、renin 分泌を低下させること、逆に PG 前駆物質である AA、 PGG_2 、 H_2 、 I_2 、 E_2 といった PG および PG 関連物質を腎に注入すると、renin 分泌が増加すること、angiotensin II は PGI_2 産生を増

加させることなど、PG と R-A 系の関連性が示唆される²¹⁾。

一方、 PGE_2 は、腎血管のみを拡張させ、全身の血圧には影響を与えないが、 PGI_2 には全身の血圧も低下させる作用がある。これは、 PGE_2 は、肺の一循環で 90～95% で不活性化されるのに対し、 PGI_2 は、わずかしかな不活性化されないためであるとされている。なお、 $\text{PGE}_{2\alpha}$ は腎血流量に変化を与えないとされている。

(3) kallikrein-kinin (K-K) 系と PG 代謝(図6)

腎皮質の腺性 kallikrein は、尿細管周囲組織間液に存在する kininogen に作用し、kinin 群を産生している。その一つである bradykinin は、phospholipase A_2 活性を高め、PG 産生を促進することが明らかにされ、bradykinin による腎血管拡張作用は、PG を介する作用であるとされている。さらに、Na 貯留ホルモンである mineralocorticoid を投与すると、尿 kallikrein の排泄、増加とともに PGE の増加をきたすが、kallikrein inhibitor の投与により、 PGE 排泄も低下することは、PG と K-K 系の密接な関連性を示唆している。

(4) Na 利尿と PG 代謝(図4)

angiotensin II は aldosterone を介して、あるいは、直接に腎尿細管に作用して、水および Na 排泄を抑制しているが、 PGE_2 には、Na 利尿作用がある²¹⁾。この PGE_2 による Na 利尿作用は、 PGE_2 と同じく、腎血流量の増加作用のある PGI_2 には、Na 利尿作用がないところから、腎尿細管への直接作用、すなわち、Henle 上行脚および集合管での Na 輸送抑制作用あるいは、抗 ADH 作用によると推定されているが、副甲状腺ホルモン (PTH) 刺激作用を介する系も否定できない。

図 8

図 9

PG の臨床応用

PG には多彩な生理作用があるところから、ふるくから種々の疾患に対する治療薬としての使用が試みられており、臨床的にも、主として、婦人科領域で用いられてきた。しかし最近では、バジャー病を中心とした末梢循環障害の治療にも広く用いられ、われわれは、膠原病患者の皮膚潰瘍、機能性イレウス、レイノー現象の治療、糖尿病性壊疽や、神経障害の治療にも用い、その有効性を確認している。この項では、PG およびその誘導体の臨床応用について、自験例を含め現況を述べてみたい。

(1) 婦人科領域

すでに述べたごとく、PG の臨床応用としてももっとも早く実用化されたのは、婦人科領域である。表5に示すごとく、分娩誘発、人口妊娠中絶、産科の出血、さらに

図 10 plasma PG levels before, during and after PG E₁ treatment

は子宮頸部の拡大などに、腔剤、子宮腔の卵膜外投与、静注法、経口用など種々の製剤が開発され用いられている。その種類も PGE₁, E₂, F_{2α} といった primary PG のほかに、15-methyl-ester PGE₂, F_{2α}, 16-16-dimethyl PGE₂ など生体内で分解されにくい誘導体も開発され、用いられている。

(2) 消化器領域

消化器系では胃潰瘍やステロイド潰瘍の予防および治療剤として、PGI₂ や PGI₂ の potent stable analogue である carbacyclin がまずあげられる¹⁵⁾。この carbacyclin は、PGI₂ にくらべ胃液分泌抑制作用は 2～4 倍弱い。また、PGE₂ の analogue である 15-methyl-PGE₂ methyl ester, 16-16-dimethyl PGE₂ などが用いられている²²⁾。一方、イレウスや腸管蠕動促進剤として、PGF_{2α}, LTD などが用いられており、われわれも、イレウスの際に PGF_{2α} 療法を行っており、その有効性を確認している。図6は、mesenteric artery の血管炎により機能性イレウスを起こした SLE 患者の腹部レ線写真（臥位）であり、腹部全体に著明なガス像と腸管の拡大が認められる。

図7は、PGF_{2α} 2000μg を点滴静注し、著明な排ガス、排便があり、イレウス症状が軽快した後の腹部レ線像であり、明らかなガス像の減少と、腸管像の縮小が認められる。なお、便秘の治療剤として ONO 1308 などが用いられている。

図 11 clinical course of diabetic neuropathy

(3) 心臓血管系

新生児期の先天性疾患（すなわち blue baby）では動脈管の開存が肺血流維持に必要であり、これらの治療として、PGE₁、E₂ が用いられている。また、高血圧症の治療剤として、PGD₂、I₂、PGE₂ analogue、さらには LTC、LTD などの使用が試みられている。

(4) 種々の血栓症や末梢循環障害

PGE₁ やその analogue である OP 1206、PGI₂ や PGI₂ の biological active metabolite である 6-Keto-PGE、PGI₂ anagluue である carbocyclin などが用いられている²³⁾。

われわれは、昨年度の本学会において、膠原病における皮膚潰瘍の治療に PGE₁ が有効であることを報告したが²⁴⁾、その後、Clifford ら²⁵⁾も PSS にみられるレイノー現象や指尖潰瘍に PGE₁ や I₂ 療法の有効性を報告しており、炎症性疾患を含む末梢性循環障害に対する PG 療法が注目されているところから、膠原病における PGE₁ 療法の成績を簡単に紹介したい。われわれの PG の投

与方法は Olsson ら²⁶⁾ に準じて経静脈的に 1 ng/kg/min の濃度の PGE₁ を 72 時間持続点滴する方法により行なっている。

深部体温計にて測定すると、PGE₁ の投与により体温の上昇が認められ、末梢血流の増大をきたす。図 8、9 は左外足部に難治性の皮膚潰瘍をきたした MRA 患者の PGE₁ 療法前と治療後 6 週目の写真である。皮膚潰瘍の大きさ、数により治療までに必要な PGE₁ 療法の回数は異なるが、この症例では、3 回の PGE₁ 療法により、潰瘍はほぼ塞ぎきっている。PGE₁ 療法により、PGI₂ の代謝産物である 6-Keto-PGF_{1α} の血中 level が図 10 に示すごとく、有意に低下するところから、治療前にくらべ、末梢循環障害に伴う hypoxia が改善されることは間違いない²⁷⁾。

(5) 呼吸器系

喘息や鼻道閉塞の治療剤として PGI₂ や 20-methyl PGI₂ の吸入療法が試みられている。

(6) 人口透析や人口心肺

体外循環路内にみられる凝血現象を防止するために、 PGE_1 I_2 がヘパリンとの併用剤として用いられている。 PGD_2 は PGE_1 の 6 倍の効力があり、単独でも使用可能であるとされている。

(7) その他

腎移植の際の拒絶反応の防止の阻止剤として、 PGI_2 やその analogue が用いられ、atonic bladder には $\text{PGF}_{2\alpha}$ が用いられている。さらに、われわれは、diabetic neuropathy に対し、 PGE_1 療法を行っている。図 11 に示すごとく、hyperesthesia に対しては、 PGE_1 療法は無効であるが、hypesthesia に対しては、非常に有効であった。

おわりに

以上、PG の臨床的意義と PG 療法の現況を自験例も含め紹介したが、この数年間の PG 研究の進展は目を見はるばかりであり、PG および PG analogue の臨床応用もますます盛んになるものと思われる。

文 献

- Release of histamin, kinin and prostaglandin during carrageenin induced inflammation in the rat. Im: Montegazza, P. and Horton, E.W. (eds.), Prostaglandins, Peptides and Amines. Academic Press, London-New York, 1969, p. 31-38.
- Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biology 231: 232-235, 1971.
- Hamberg, M., Samuelsson, B.: Prostaglandin endoperoxides. Novel transformation of arachidonic acid in human platelets. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 71: 3400-3404, 1974.
- Hamberg, M., Svensson, J., Samuelsson, B.: Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Pro. Nat. Acad. Sci. (USA) 72: 2994-2998, 1975.
- Moncada, S., Vane, J.R.: The discovery of prostacyclin (PGX): A fresh insight into arachidonic acid metabolism. Proc. of an Intrascience Foundation Conference on Prostaglandins Santa Monica, 1976, p. 1-3.
- Samuelsson, B., Borgeat, P., Hammarstrom, S. et al.: Introduction of nomenclature: Leukotriens. Prostaglandins, 17: 785-787, 1979.
- Robertson, P., Chen, M.: A role for prostaglandin E in defective insulin secretion and carbohydrate intolerance in diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 60: 747-753, 1977.
- Szczklik, A., Pieton, R., Sieradzki, J. et al.: The effects of prostacyclin on glycemia and insulin release in Man. Prostaglandins 19(6): 959-968, 1980.
- Hedquist, P.: Pulmonary and microvascular effects of the leukotriens. International Symposium on Leukotrienes and Other Lipooxygenase Products. (Abstract, p 19), Florence, 1981.
- Chapnick, B.M., Feigen, L.P., Hyman, A.L. et al.: Differential effects of prostaglandins in the mesenteric vascular bed. Am. J. Physiol. 234: H 326-332, 1978.
- Palmblad, J.: Leukotrien B_4 is a potent and stereospecific stimulator of neutrophil chemotaxis and adherence. International Symposium on Leukotrienes and Other Lipooxygenase Products. (Abstract, p. 29), Florence, 1981.
- Goldstein, I.R., Malmsten, C.L., Samuelsson, B. et al.: Prostaglandins, thromboxanes, and polymorphonuclear leukocytes. -Medication and Modulation of Inflammation 2(4): 309-317, 1977.
- Herscovitz, H.B.: Prostaglandin-induced enhancement of the *in vitro* anamnestic response. Prostaglandins 10(1): 87-93, 1975.
- Platshon, L.F., Kaliner, M.: The effects of the immunologic release of histamine upon human lung cyclic nucleotide levels and prostaglandin generation. J. Clin. Invest. 62: 1113-1121, 1978.
- Whittle, B.J.R., Steel, G., Roughton-Smith, N.K.: Gastrointestinal action of carbacyclin, a stable mimic of prostacyclin. Communications, J. Pharm. Pharmacol. 32: 603-604, 1980.
- Lagarde, M., Dechavanne: Basal level of human platelet prostaglandins. PGE_1 is more elevated than PGE_2 . Prostaglandins, 17(5): 685-705, 1979.
- 東島利夫, 塩川優一, 植田伸夫: 糖尿病における血小板凝集能と血小板プロスタグランディン代謝異常について. 医学のあゆみ. 117(13): 1081-1083, 1981.
- Mills, D.C.B., Macfarlane, D.E.: Stimulation of human platelet adenylate cyclase by prostaglandin D_2 . Thrombosis Research 5: 401-412, 1974.
- Miller, O.V., Gorman, R.R.: Evidence for distinct prostaglandin I_2 and D_2 receptors in human platelets. J. Pharmacol. Experim. Therapeutics 210(1): 134-140, 1979.
- Schafer, A.I., Cooper, B., O'Hara, D. et al.: Identification of platelet receptors for prostaglandin I_2 and D_2 . J. Biol. Chem. 254(8): 2914-2917, 1979.
- Bolger, P.M., Eisner, G.M., Shea, P.T. et al.: Effects of PGD_2 on canine renal function. Nature 267: 628-630, 1977.
- Gibinski, K., Rybicka, F., Mikos', E. et al.: Double-blind trial on gastroduodenal ulcer healing with prostaglandin E_2 analogues. Gut. 18: 636-639, 1977.
- Quilley, C.P., McGiff, J.C., Lee, W.H. et al.: 6-keto- PGE_1 : A possible metabolite of prostacyclin platelet antiaggregatory effects. Hypertension 2: 524-528, 1980.

- 24) 東島利夫, 上原直樹, 杉本正邦・他: 膠原病患者の炎症性皮膚潰瘍に対する PGE_1 の治療効果. 炎症 1(2): 255-260, 1981.
- 25) Clifford, P.C., Martin, M.F.R., Sheddon, E.J. et al.: Treatment of vasospastic disease with prostaglandin E_1 . Br. Med. J. 281: 1031-1034, 1980.
- 26) Olsson, A.G., Jøgestrand, T.: Effects of prostaglandin E_1 in peripheral artery disease. International Conference on Atherosclerosis, edited by Carlson, J.A. et al. Raven Press, New York, 1978, p. 403-407.
- 27) Tohjima, T., Uehara, N., Sawada, K. et al.: Effect of prostaglandin E_1 on inflammatory or ischemic skin ulcer in the patients with peripheral vascular disease. the International Congress on Thrombosis and Haemostasis. (Abstract p 616), Toronto, 1981.
- 28) Tohjima, T., Sawada, K., Funayama, H. et al.: Treatment of diabetic neuropathies with prostaglandin E_1 . International Symposium on Diabetic Neuropathy and its Treatment. edited Goto, N. Tokyo, 1981.