膠原病の末梢循環障害、肺高血圧に対する prostaglandin E_1 (PGE_1) およびその誘導体の効果

鈴木康夫・市川陽一・川合眞一・大島久二・吉田 正・半田俊之介・本間光夫*

Effects of prostaglandin E_1 and its derivative on peripheral circulatory disturbance and pulmonary hypertension of collagen diseases

Yasuo Suzuki · Yoichi Ichikawa · Shin-ichi Kawai · Hisaji Oshima · Tadashi Yoshida · Shunnosuke Handa · Mitsuo Honma*

慢性閉塞性動脈疾患や膠原病の末梢循環障害に prostaglandin (PG) E_1 の動注や点滴静注の有効性が報告されている^{1,2)}。しかし、外来患者で実施が難しい、作用が長時間持続しないという問題点もある。

今回、経口投与可能で代謝酵素で不活化され難い PGE_1 誘導体、OP-1206[17(s)-methyl- ω -homo-trans- Δ^2 - PGE_1] の膠原病の末梢循環不全に及ぼす効果を検討した。また、従来治療が困難であった肺高血圧症に対して PGE_1 点滴静注の効果を検討した。

対象と方法

対象は Raynaud 現象、皮膚潰瘍など末梢循環不全を伴う膠原病患者 9 例 (SLE 3 例, overlap 症候群 3 例, PSS 1 例, MCTD 1 例, Sjögren 症候群 1 例) で、6 例に肺高血圧症が合併していた。OP-1206 は 30 $\mu\text{g}/\text{day}$, 2 週間～10 カ月間投与、前後の末梢循環動態を比較した。

なお、検査は全例冬季 (11～2 月) に実施した。また、肺高血圧合併の 5 例に右心カテーテル施行中、 PGE_1 0.01～0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の点滴を行い、肺循環・体循環動態の変化を観察した。

結 果

(1) OP-1206 の末梢循環不全に対する効果 (図 1)

① Raynaud 現象：6 例中 3 例で頻度の減少がみられ、2 例ではほぼ消失した。

② 指先脈波：投与前 5 例が plateau 波、1 例が狭窄波であったが、投与後 3 例で波高の増大がみられ 2 例は正常波に改善した。

③ ドブラー指数：投与前 4 例で 1.0 以下と低値を示したが、投与後 3 例で改善した。

④ 末梢酸素飽和度：5 例で 90% 以下と著明に低下していたが 4 例で投与後増加した。

⑤ 指先温度：OP-1206, 20 μg 経口投与後の指先皮膚温を一定室温下で経時的に測定した結果、投与前 28.7 ± 1.7 ($\text{m} \pm \text{SD}$) $^{\circ}\text{C}$ より投与後 2～3 時間で $31.0 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ まで上昇した。overlap 症候群例における指先温度の上昇を図 2 に示す。

⑥ 皮膚潰瘍：3 例中 2 例で潰瘍の縮小、数の減少が認められた。

⑦ 血小板機能：collagen, epinephrine, ADP による血小板凝集は、同濃度の最大凝集率で比較すると、1 例を除き投与後抑制され、解離がみられるようになった。

(2) 肺高血圧に対する PGE_1 の効果

① 右心カテーテル成績： PGE_1 点滴静注を施行した 5 例の肺動脈平均圧 (PA) は $38 \sim 52$ mmHg (42.4 ± 5.8)、肺毛細管楔入圧 (PCW) は $0 \sim 7$ mmHg (4.0 ± 2.5) と、全例中等度以上の precapillary pulmonary hypertension を示した。心係数 (CI) は 2 例で 2.0 l/min/ m^2 と低心拍出量を示したが、PCW は正常下限と心不全所見はなかった。肺小動脈抵抗 (PAR) は $585 \sim 1,434$ dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ (895 ± 360) と、正常の 10～20 倍に著増していた。

② PGE_1 点滴中の肺・体循環動態の変化 (図 3)：PA は、 PGE_1 0.03～0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の点滴速度で 2 例において明らかに低下、ほかの 2 例では軽度低下した。CI は肺動脈圧が著明に低下した 1 例を除き明らかに増加、投与前著明な低心拍出量を示した 2 例ではほぼ正常値まで増加した。PAR は全例で明らかに点滴中に低下、すなわち右室の afterload は減少したと考えられる。大動脈平均圧 ($\bar{A}_o$) も全例で低下したが、症候性低血圧は認めなかった。

③ 肺高血圧症患者への OP-1206 投与の試み：点滴静注で PGE_1 の効果が認められた SLE 例に OP-1206 60 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与した。投与後 1 カ月で労作時呼吸困難は軽減、心プールのスキップ上右室および左室駆出率の増加、心電図上 SFT 変化の改善、さらに胸部 X 線上心胸比の縮小が認められた。

結論と考案

OP-1206 は 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase により不活化され難く、しかも経口投与で PGE_1 同様の抗血小板作用、血管拡張作用をもつ PGE_1 誘導体である³⁾。今回の検討で、OP-1206 投与例の半数以上で、Raynaud 現象をはじめ末梢循環不全の改善がみられ、皮膚潰瘍も軽快した。これは OP-1206 の血管拡張作用、血小板抑制による微少血栓形成抑制により、末梢循環が改善した結果と考えられる。副作用は顔面紅潮 2 例、嘔気 2 例、皮疹 1 例であったが、皮疹以外は投与継続中に消失した。

以上の結果、外来患者にも投与可能なうえ、重篤な副作用もなく臨床応用が可能であると考えられる。

一方、弁膜症に伴う肺高血圧⁴⁾や原発性肺高血圧症患者⁵⁾の循環動態が PGE_1 や PGI_2 点滴中に改善することが報告されている。われわれの検討でも PGE_1 点滴中、肺小動脈抵抗は低下し、その血管拡張作用は肺血管に特異的でないものの、右室の afterload を減少させ、心拍出量を増加させることにより循環動態を改善した。また、OP-1206 投与例で自覚症状改善、右室・左室駆出率増加がみられたことより、 PGE_1 や OP-1206 は膠

* Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University 慶応義塾大学医学部内科学教室

図1 effects of oral OP-1206 on peripheral circulation in patients with collagen diseases

図2 case F.S. 29 y/o.F. (SLE+PSS) changes of central and peripheral temperatures after an oral administration of 20 µg of OP-1206 in a patient with SLE, PSS overlap syndrome

図3 effects of intravenous prostaglandin E_1 on pulmonary and systemic circulation in patients with pulmonary hypertension due to collagen diseases

PA: pulmonary arterial mean pressure, CI: cardiac index, PAR: pulmonary arteriolar resistance, Ao: aortic mean pressure

原病の肺高血圧の治療薬剤としても期待される。

文献

- 1) Carlson, L.A., Erikson, I.: Femoral arterial infusion of prostaglandin E_1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* I: 155, 1973.
- 2) Martin, M.F.R., Doward, D.M., Ring, E.F.J., Cooke, E.D., Dieppe, P.A., Kirby, J.D.T.: Prostaglandin E_1 infusion for vascular insufficiency in progressive systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 40: 350, 1981.
- 3) Tsuboi, T., Hatano, N., Nakatsuji, K., Fujitani, B., Yoshida, K., Shimizu, M., Kawasaki, A.,

Sakata, M., Tsuboshima, M.: Pharmacological evaluation of OP-1206, a prostaglandin E_1 derivative, as an antianginal agent. *Arch. Intern. Pharm. Ther.* 247: 89, 1980.

- 4) Szezklik, J., Dubiel, J.S., Mysik, M., Pyzik, Z., Krol, R., Horzela, T.: Effects of prostaglandin E_1 on pulmonary circulation in patients with pulmonary hypertension. *Br. Heart J.* 40: 1397, 1978.
- 5) Watkins, W.D., Peterson, M.B., Crone, R.K., Shannon, D.C., Levine, L.: Prostacyclin and prostaglandin E_1 for severe idiopathic pulmonary hypertension. *Lancet* II: 1083, 1980.