末梢循環障害に対する lipid microsphere PGE₁ 療法

星 恵子・柳川 明・水島 裕*

Novel prostaglandin therapy using a lipid microsphere in peripheral vascular disease Intra-venous infusion of PGE₁ is one of the most useful treatment of peripheral vascular diseases such as scleroderma, Buerger's disease and diabetic angiopathy. Since PGE₁ is rapidly inactivated in the lungs, PGE₁ must be administered into the obstructive artery or a large amount of it has to be given intravenously. The distribution of PGE₁ to a whole body induces its systemic effects, diarrhea and hypotension. Moreover, PGE₁ causes an irritation in the blood vessels near the site of injection. To avoid these therapeutic problems of PGE₁, we incorporated PGE₁ in lipid microsphere (a small lipid particle) with an average particle size of 0.2 μ m, whose suspension is in widespread use for parenteral nutrition in man, and we compared its vasodilator property in man with that of commercially available PGE₁.

Keiko Hoshi・Akira Yanagawa・Yutaka Mizushima*

* Department of Internal Medicine, St. Marianna University

プロスタグランディン E₁ (PGE₁) には、血小板凝集抑制作用や血管拡張作用のあることが知られている。臨床応用もすでに行われ、Buerger 病や Raynaud 病などの血管障害のある疾患で、その有効性が報告されている^{1,2)}。しかしながら、PGE₁ は、一般に肺で急速に不活化されることから、静脈投与する場合は、肺で不活化されることを考慮して、大量の PGE₁ を用いなければ効果が得られない。この場合、比較的多量の PG が全身に及ぶため、下痢とか、血圧低下などの全身的な作用がみられたり、このほか注射部位やこれより中枢側の血管に発赤、疼痛など局所の刺激性も生じやすくなる。それゆえ、PGE₁ 療法を行ううえで、これらのいくつかの問題点を補うため、下記のように工夫した新しい製剤を作った。すなわち、すでに hyperalimentation に広く用いられている脂肪乳剤（イントラリポス、ミドリ十字）の脂肪粒子（lipid microsphere, 平均 0.2 μ m 大）に PGE₁ を溶解し、PGE₁ lipid microsphere 製剤 (lipo PGE₁) を作製した。基礎実験から、強力な血管拡張作用のあることが確認されたので³⁾、今回は、末梢血管障害のある患者を対象に、すでに市販されている PGE₁ と、その有用性などについて比較検討した。

方 法

lipo PGE₁ 製剤の作製法は、まず大豆油に PGE₁ を溶解させ、これにレシチンを加え乳化したもので、詳細はすでに報告したとおりである⁴⁾。ここで用いた製剤に含まれる PGE₁ の最終濃度は、およそ 3 μ g/ml で、

濃度測定は、Terragno らの方法⁵⁾に従った。なお、PGE₁ CD (プロスタンディン) は小野薬品から提供を受けた。

末梢血管障害のある 9 症例を対象とした。内訳は、強皮症が 5 人（男 1, 女 4）、糖尿病 4 人（男女各 2）である。それぞれの患者年齢は、強皮症 19~68 歳、糖尿病 41~75 歳であった。強皮症患者全例に Raynaud 現象があり、そのうち 1 例は、下腿に多発性の大きな皮膚潰瘍があり、他の 1 例は、手指爪部に皮膚潰瘍のある症例であった。糖尿病患者では、全例に下肢のしびれ感や、下腿から足趾にかけて、知覚鈍麻あるいは冷感を認める症例で、1 例のみ下腿に皮膚壊疽があった。

方法は、lipo PGE₁ と PGE₁ CD を交互に行う crossover 法で、いずれかの PGE₁ をまずはじめに投与し、その後、最低 3~5 日間の間隔をおいた後、もう一方の PGE₁ を投与する方法である。9 例中、lipo PGE₁ をはじめに用いた症例は 6 例で、残り例が PGE₁ CD から行った。用量は、lipo PGE₁ の場合は 3 μ g を 5% glucose 250 ml、あるいは 5% kilit 250 ml（糖尿病患者の場合）内に注入し、約 90 分かけて点滴静注した。PGE₁ CD の場合は、40~60 μ g を同じく 5% glucose 500 ml か 5% kilit 500 ml に溶解し、2~3 時間かけて点滴静注した。容積脈波の検査は、光電容積脈波計（フクダ電子、モデル PT-300）を用い、室温 25°C、湿度 60% のもとで行った。

結 果

PGE₁ 療法の効果判定は、患者自身の自覚症状の改善度と、PGE₁ 投与前後の容積脈波の検査結果をこれに供

* 聖マリアナ医科大学第一内科学教室

図1 changes in plethysmogram (pulse wave) induced by infusion of PGE_1 (PGE_1 CD) and lipo- PGE_1 (PGE_1 incorporated in lipid microsphere)
 □ : mV/V
 case 1 : scleroderma
 case 2 : diabetes

した。

強皮症に lipo PGE_1 3 μ g 使用したところ、全例で Raynaud 症状は改善し、脈波でも脈波高の増高をみた。このうちの1例を図に示す(図1, case 1)。そして、この脈波高の増高は、 PGE_1 CD 40~60 μ g 使用した場合よりも持続的であった。

糖尿病5例についても、 PGE_1 CD 40~60 μ g 使用して、このうち2例は、ほとんど効果が認められなかったが、lipo PGE_1 3 μ g 使用して、全例しびれ感や下肢の冷感が著明に改善し、脈波でも lipo PGE_1 を使用した場合のほうが脈波高の増高は著明であった。同じく、うち1例を図に示す(図1, case 2)。

これら強皮症および糖尿病に lipo PGE_1 を用いた場合と、 PGE_1 CD を用いた場合での脈波高の変動を一括してグラフに示す(図2)。すなわち、 PGE_1 投与前と投与後2時間、5時間後に行った9例の脈波高の平均値をプロットしたものであるが、lipo PGE_1 のほうが脈波高の増大は著明で、5時間経過した後でも脈波の増高がみられ、効果の持続することが観察された。グラフには示さなかったが、強皮症と糖尿病とを比較すると、糖尿病のほうが脈波高の増大は著明で、これは患者自身の自覚症状の改善度とも一致し、また糖尿病患者のなかには、lipo PGE_1 の点滴終了24時間経ても下肢の温かさを

図2 changes in plethysmogram induced by PGE_1 CD and lipo PGE_1 before and after infusion of PGE_1 in patients with peripheral vascular disease. The values are averages in 9 patients, 5 with scleroderma and 4 with diabetes.
 * $P < 0.01$
 ** $P < 0.001$ (t test) in relation to PGE_1 CD

感じ、同時に脈波でも持続して脈波高が増高している症例もあった。

なお、注射部位および血管に沿って痛みを訴える症例が PGE_1 CD 投与で3例あったが、血圧低下、下痢などを呈する症例はなかった。

考 察

PGE_1 は、Buerger 病をはじめ、強皮症や糖尿病などの末梢血管障害の治療にもっとも有用な薬剤の1つであることはいうまでもないが、冒頭で述べたようないくつかの難点がある。その点 lipo PGE_1 の場合は、 PGE_1 は lipid microsphere (脂肪粒子) に溶解されているので、free の PGE_1 と比較して酵素的に不活化されにくく、したがって安定である。さらに microsphere は炎症巣に選択的に分布することが確認されており⁴⁾、おそらく障害された血管病変部位にもかなり選択的に移行する。すなわち targeting が行われるものと思われる。なお、使用する PGE_1 量が少ないことも手伝って、局所での刺激性もきわめて少ない。この刺激性については、ヒトで PGE_1 の吸入法による上気道の刺激をみた結果でも、 PGE_1 CD と比べて lipo PGE_1 のほうが明らかに少ないことを確認している⁶⁾。一方、 PGE_1 CD も、free の PGE_1 に比べ安定であり、水溶性でもあるうえ、free の PGE_1 と同じ薬理学的効果をもっている⁷⁾。しかし、前述の成績でも

示したように PGE₁ CD に比べて lipo PGE は、さらに不活化されにくくなったことと、targeting 効果が得られたことから、用量は PGE₁ CD の 1/10~1/20 の量で同等、あるいはそれ以上の効果が期待でき、なおかつ効果も持続する。以上、いくつかの特性を備える lipo PGE₁ は、末梢循環障害のある疾患に対して、現在使用されている PGE₁ 製剤と比較して、さらに有益な効果をもたらすものと思われる。

本研究にあたり、協力してくださいました清川重人、渡辺裕代両氏、ならびに製剤の作製や PG の濃度の測定をしてくださいましたミドリ十字、大正製薬両社に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Clifford, P.C., Martin, M.F.R., Sheddon, E.J., Kirby, J.D., Baird, R.N., Dieppe, P.A.: Br. Med. J. 281: 1031-1034, 1980.
- 2) Martin, M.F.R., Dowd, P.M., Ring, E.F.J., Cooke, E.D., Dieppe, P.A., Kirby, J.D.T.: Ann. Rheum. Dis. 40: 350-354, 1981.
- 3) 水島 裕, 相原弘和, 大友 進, 土田勝晴: 医学のあゆみ 124: 769, 1983.
- 4) Mizushima, Y., Hamano, T., Yokoyama, K.: Ann. Rheum. Dis. 41: 263-267, 1982.
- 5) Terragno, A., Rydzik, R., Terragno, N.A.: Prostaglandins 21: 101-113, 1981.
- 6) Mizushima, Y., Hoshi, K., Aihara, H., Kurachi, M.: J. Pharm. Pharmacol. 1983 (in press).
- 7) Kawasaki, A., Ishii, K., Kitagawa, T.: Öyö-yakuri 17: 859-880, 1979.