

# エンドトキシンショック時の末梢循環および肺循環 に対するプロスタグランディンの作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9035">http://hdl.handle.net/2297/9035</a>

## 正 誤 表

金沢大学十全医学会雑誌 第91巻 第6号 1055-1066 (1982)

### エンドトキシンショック時の末梢循環および肺循環に 対するプロスタグランディンの作用

金沢大学医学部麻酔学教室 (主任: 村上誠一教授)

岸 槌 進 次 郎

(昭和57年12月14日受付)

誤	正
p. 1064 結論 4) プロスタグランディンの <u>活性化</u> の低下が確かめられた。	不活性化

金沢大学十全医学会雑誌 第91巻 第6号 1125-1137 (1982)

### 灌流ラット豚ラ島細胞の器官培養による実験的保存に関する研究

金沢大学医学部第2外科学教室 (主任: 宮崎逸夫教授)

福井医科大学第1外科学教室 (主任: 中川原儀三教授)

竹 山 茂

(昭和57年12月25日受付)

誤	正
p. 1131 Table 2. Control $\pm$ <u>1.07</u> **	10.7**

## エンドトキシンショック時の末梢循環および肺循環に 対するプロスタグランディンの作用

金沢大学医学部麻酔学教室 (主任: 村上誠一教授)

岸 槌 進 次 郎

(昭和57年12月14日受付)

エンドトキシンショック時の循環系に対するプロスタグランディンの作用をみるため、イヌの腹腔内にヒト糞便を注入してショックを発症させたうえ、無治療群、インドメサシン前処置群、プロスタグランディン  $E_1$  投与群に分けて以下の測定を行った。体温、体動脈圧、血液ガス、呼気ガス濃度、肺泡気・動脈血中酸素張力較差 ( $A - aDO_2$ )、生理学的死腔率 ( $V_D/V_T$ )、心拍出量 (C. O.)、末梢血管低抗 (PVR)、肺血管低抗 (PAR) および動脈血中プロスタグランディン濃度を経時的に測定した。プロスタグランディンの生合成を阻害するインドメサシンの前処置では、C. O. の減少と PVR の上昇が無治療群に較べて緩徐であった ( $p < 0.005$ )。しかし、肺循環に対するインドメサシン前処置の効果については、明確な結論が得られなかった。また、プロスタグランディン  $E_1$  投与群においても C. O. の減少、PVR の上昇が無治療群より緩徐であった ( $p < 0.005$ ) が、PAR の上昇緩和は確認できなかった。なお、この群では、動脈血中酸素分圧の低下と  $A - aDO_2$  の増大が認められたが、これと同時に動脈血中のプロスタグランディン  $E_1$  濃度も増加した。このことは、エンドトキシンショック時の呼吸機能の低下にプロスタグランディンが強く関与していることを示唆するものと思われた。

---

**Key words** endotoxin shock, indomethacin, prostaglandin, circulation, peripheral, pulmonary

---

グラム陰性菌の感染によって発症するエンドトキシンショックでは、末梢循環や肺循環に多彩な変化が発生し、感染巣の除去、抗生物質の投与および一般的な抗ショック療法という処置のみでは全身状態を好転させ得ない場合がある。

エンドトキシンの本態は, phospholipids polysaccharide であるとされ<sup>1)2)</sup>, これは細胞膜を直接刺激することが知られている。刺激をうけた細胞膜からはアラキドン酸が遊離され, これは細胞壁でプロスタグランジンに変換されて血中に放出される。このような機序から, エンドトキシンショック時にはプロスタグランジンの産生が亢進すると想定される。事実, エンドトキシンショック時には, プロスタグランジン  $E_1$  ( $PGE_1$ ) や  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) が門脈血中に増加していることが確認されている<sup>3)</sup>。

プロスタグランディンは, 強い生物学的活性をもち, 自律神経系や内分泌系の作用を種々のレベルで調節していることが知られている。とくに, 血管平滑筋や気管支平滑筋に対する作用は特有である<sup>4)</sup>。したがって, エンドトキシンショック時の末梢循環や肺循環の変化とプロスタグランジンとの間には, 無視できない関係があるものと思われる。また, プロスタグランジンの生合成阻害剤であるアセチルサリチル酸系薬剤に抗ショック作用があるという報告<sup>5)~7)</sup>も, プロスタグランジンとエンドトキシンショック時の末梢循環や肺循環の変化との間に関係があることを示唆するものである。

今回著者は, エンドトキシンショックの治療に資することを目的として, プロスタグランジンと末梢循環や肺循環の関係を検索した。すなわち, プロスタグラ

---

The Effect of Prostaglandins on Peripheral and Pulmonary Circulation of Dogs with Endotoxin Shock. **Shinjiro Kishizuchi**, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University.

ンデインの生合成を阻害するインドメサシンを投与したイヌ、および PGE<sub>1</sub> を投与したイヌにエンドトキシンショックを発生させ、血圧、心拍出量、血液ガス分析、酸塩基平衡、肺でのガス交換状態などを経時的に測定し、末梢循環および肺循環の変化を検索した。

### 対象および方法

#### I. 対象と実験準備

体重 6.5~12.3 kg (平均 8.6 kg) の雑種成犬 26 頭を使用した。硫酸アトロピン 0.5 mg とケタミン (ketamine) 30 mg/kg の筋注によって麻酔を導入したのち動物を背位に固定し、ペントバルビタール (pentobarbital) 20 mg/kg の静注によって麻酔を維持しながら実験を行った。実験動物の股動・静脈にそれぞれカテーテルを挿入し、動脈カテーテルは動脈血採取と血圧の持続測定用に、静脈カテーテルは輸液と薬剤注入用にあてた。また、肺動脈圧の持続測定と混合静脈血採取のために右頸静脈よりスワンガンツカテーテル (サイズ: 5 F) を挿入し、その先端を肺動脈内に留置した。パンクロニウムブロマイド (pancronium bromide) 4 mg の静注により筋弛緩を得たうえ気管内挿管し、ピストン型従量式人工呼吸器 (Harvard respirator pump, model 618) を用いて室内空気による間歇的陽圧呼吸 (IPPB) を行った。なお、呼気時に気管内に陽圧がかかるように人工呼吸の回路を設定するとともに、呼吸をレスピロメーター (アイカ製 Benedict 型) のドラム内にみちびき、換気量の測定と呼気ガスの採取を行った。

人工呼吸開始後、動物の全身状態が安定するのをまって動脈血ガス分析を行い、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>) が 32~45 mmHg になるよう換気条件を再調整した。再調整後の条件は 1 回換気量が 10 ml/kg 前後、呼吸回数が 1 分間 18~20 回であり、以後はこの条件を変化させずに実験を行った。

実験中は、全ての動物に対し乳酸加リンゲル液を 10 ml/kg/hr の割合で点滴静注した。なお、この輸液の速度は、実験の全経過を通じて変化させなかった。また、実験中は、電気毛布を用いて直腸温を 37.0~39.0°C の間に保つようにした。さらに、動物が人工呼吸器と fighting するのを防ぐため、必要に応じてパンクロニウムブロマイド 1 mg を追加静注し、動物の非動化をはかった。実験中、浅麻酔の徴候があらわれる毎にペントバルビタール 50 mg づつを追加静注して、一定の麻酔深度を維持するようにつとめた。

#### II. 実験の組分けおよび腹腔内糞便注入によるショックの作成

前述したような準備のち動物を、腹腔内に糞便を

注入しない i) 非ショック群と、注入した ii) ショック群に分け、ショック群をさらに (a) 無治療群、(b) インドメサシン前処置群、(c) プロスタグランディン 4 回投与群の 3 群に細別した。

i) 非ショック群 (6 頭): 人工呼吸と輸液のみを続け、経時変化を観察したものである。

#### ii) ショック群

(a) 無治療群 (6 頭): ヒト糞便を腹腔内に注入した後は何ら治療を加えず、また輸液や人工呼吸の条件も変更せずに経過を観察した。この際使用した糞便液は、抗生物質の投与を受けていない成人の新鮮な糞便をホモジネートし、2 層の市販ガーゼで濾過したのち、生理食塩水で 10% の濃度になるように懸濁したものである。また、その注入量は動物の体重 1 kg あたり 10 ml とし、腹壁中央に設けた約 0.5 cm の切開創より腹腔内に注入した。なお、使用した糞便の性状をできるだけ一定にするため、糞便の提供者は全実験を通して同一人とし、実験前 2 日間の食事内容もほぼ同一のものにした。本糞便中に含まれるグラム陰性菌は、Escherichia coli, Bacteroides fragilis などであった。これら以外の菌種については検索していない。

(b) インドメサシン前処置群 (7 頭): 体重 1 kg あたり 1.5 mg のインドメサシンを 15 分間かけて点滴静注し、その 30 分後に無治療ショック群と同じ方法で糞便注入処置をほどこしたものである。この群においても、注入糞便後は何ら特別の治療を加えず、輸液速度や人工呼吸の条件も変化させなかった。なお、インドメサシンは、その 3.75 g に無水炭酸ナトリウム 1.14 g を加え、1,000 ml の注射用蒸留水に溶解したものを所定量投与した。

(c) PGE<sub>1</sub> 4 回投与群 (7 頭): 糞便注入処置の直前、処置 45 分後、2 時間 45 分後、5 時間 45 分後に、それぞれ体重 1 kg あたり 23 μg の PGE<sub>1</sub> を 15 分間かけて点滴静注した他は、無治療ショック群と同じ条件で経過を観察したものである。

#### III. 測定および計算

全被検動物について PaCO<sub>2</sub> が正常値に近くなるように人工呼吸の条件が再調整されたのち、30 分間経過した時点に対照時とした。非ショック群では、対照時およびその後 1 時間目、3 時間目、6 時間目に各種の測定を実施した。ショック群のうち、無治療群では、対照時および糞便注入処置後 1 時間目、3 時間目、6 時間目を実施した。インドメサシン前処置群と PGE<sub>1</sub> 4 回投与群では、対照時およびそれぞれの薬物投与終了直後、糞便注入処置後 1 時間目、3 時間目、6 時間目を実施した。

1) 大動脈圧および肺動脈圧の測定: 大動脈圧は、

股動脈に留置したカテーテルを圧トランスデューサーに接続し、ペン書きオシログラム（日本光電社製レクテコーダー）で連続記録した。また、肺動脈圧は、肺動脈内に留置したスワンガンツカテーテルを低圧用圧トランスデューサーに接続し、同様に連続記録した。

2) 血液ガスおよびヘモグロビン濃度の測定：動脈カテーテルおよびスワンガンツカテーテルより無気的に採取した動脈血および混合静脈血の酸素飽和度(%) (SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>), 酸素分圧(mmHg) (PaO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>), 炭酸ガス分圧(mmHg) (PaCO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>), 水素イオン濃度 (pHa, pHv), base excess (BEa, BEv) およびヘモグロビン濃度 (g/dl) (Hba, Hbv) を自動血液ガス分析器(Radiometer 社製 ABL - 2)で測定した。これらの測定は 37°Cで行われた。

3) 換気量の測定と呼気ガスの分析：1回換気量 (ml) (V<sub>T</sub>) および分時換気量 (l/min) (V̇<sub>E</sub>) をレスピロメーターに集めた約 50 回分の呼気ガス量から求めた。これらの量は、酸素消費量や心拍出量の計算に使用するため、0°C, 1気圧, 乾燥状態(STPD)に換算された。また、レスピロメーターに集めた呼気ガスの酸素分画濃度 (F<sub>E</sub>O<sub>2</sub>) と炭酸ガス分画濃度 (F<sub>E</sub>CO<sub>2</sub>) は、Sholander microgas analyzer で測定された。

4) 酸素消費量 (ml/min) (V̇O<sub>2</sub>), 炭酸ガス排泄量 (ml/min) (V̇CO<sub>2</sub>) および呼吸商 (R) の計算：全例に空気を用いた人工呼吸を行っているため、V̇O<sub>2</sub>, V̇CO<sub>2</sub> および R を下記の計算式にしたがって求めた。式のなかの 0.2095 は吸気中酸素分画濃度 (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>), 0.0005 は吸気中炭酸ガス分画濃度 (F<sub>I</sub>CO<sub>2</sub>) である。なお、これらの値は実験室内の空気を Sholander microgas analyzer 法で測定したものの平均値 (n=12) である。

$$\begin{aligned} \dot{V}O_2 &= (0.2095 - F_E O_2) \dot{V}_E \\ \dot{V}CO_2 &= (F_E CO_2 - 0.0005) \dot{V}_E \\ R &= \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2 \end{aligned}$$

5) 肺泡酸素分圧 (mmHg) (P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>) および肺動脈血酸素分圧較差 (mmHg) (A - aDO<sub>2</sub>) の計算：P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> は肺泡気の炭酸ガス分圧 (mmHg) (P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>) と PaCO<sub>2</sub> を等しいとみなした Bohr<sup>9)</sup> の alveolar air equation にしたがって計算した。この際、吸気中の酸素分圧 (mmHg) (P<sub>I</sub>O<sub>2</sub>) は、大気圧 (mmHg) (P<sub>B</sub>) から 37°Cにおける水蒸気分圧 (47 mmHg) を引いた値に F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> (0.2095) を乗じたものを使用した。また、A - aDO<sub>2</sub> は、P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> と PaO<sub>2</sub> の差より求めた。

$$\begin{aligned} P_A O_2 &= P_I O_2 - PaCO_2 (F_I O_2 + \frac{1 - F_I O_2}{R}) \\ &= (P_B - 47) (0.2095) \\ &\quad - PaCO_2 (0.2095 + \frac{1 - 0.2095}{R}) \\ A - aDO_2 &= P_A O_2 - PaO_2 \end{aligned}$$

6) 心拍出量 (C. O.) の計算：この値は酸素の出納を指標とし、Fick<sup>9)</sup>の原理を用い、下記の式より求めた。  
C. O. (dl/min)

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{酸素消費量 (ml/min)}}{\text{動脈血酸素含有量 (ml/dl)} - \text{混合静脈血酸素含有量 (ml/dl)}} \\ &= \frac{\dot{V}O_2}{\{(1.34) (Hba) (\frac{SaO_2}{100}) + (0.003) (PaO_2)\} - \{(1.34) (Hbv) (\frac{SvO_2}{100}) + (0.003) (PvO_2)\}} \end{aligned}$$

上の式で、常数 1.34 は 1g のヘモグロビンが化学的に結合し得る酸素の量 (標準状態での ml) であり、0.003 は血液中に物理的に溶解する酸素の量、すなわち溶解度係数 (ml/dl/mmHg) である。

7) 末梢血管抵抗および肺血管抵抗の計算：下記の計算式より求めた。

$$\begin{aligned} \text{全末梢血管抵抗 (mmHg/dl/min/kg)} \\ &= \frac{\text{平均大動脈圧 (mmHg)} - \text{中心静脈圧 (mmHg)}}{\text{心拍出量}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{肺血管抵抗 (mmHg/dl/min/kg)} \\ &= \frac{\text{平均肺動脈圧 (mmHg)} - \text{平均左房圧 (mmHg)}}{\text{心拍出量}} \end{aligned}$$

$$= \frac{\text{平均肺動脈圧}}{\text{心拍出量}}$$

8) 生理的死腔率 (V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>) の計算：下記に示す式にしたがって求めた。

$$V_D / V_T = \frac{PaCO_2 - (P_B - 47) (F_E CO_2)}{PaCO_2}$$

9) 動脈血中プロスタグランジン量の測定：ヘパリン加動脈血をプラスチック製注射器に採血し、4°Cで 1,500 rpm, 5分間遠心分離した血清を -20°Cで冷凍保存しておき、採取後 24 時間以内に測定した。すなわち、1 ml の血清からクロロホルムとメタノール (2 : 1, v : v) の混合液により<sup>10)</sup>、まず脂質成分を抽出した。次いで、残存している非脂質成分を Sephadex G - 25 に吸着させて除去した。プロスタグランジン以外の脂質成分を四塩化炭素で除去した。得られたプロスタグランジンの量は、<sup>3</sup>H PGE Radioimmunoassay Kit (二抗体法) を用いチャコールデキストラン法により測定した。なお、PGE はアルカリ下では容易に PGB に異性化するため、検体中の PGE を PGB に変換させて測定した。Sample (被検血清), <sup>3</sup>H PGB<sub>1</sub>, Anti - PGB<sub>1</sub> serum の 3 者を混合し、4°Cで一昼夜反応させた。次いで、dextran coated charcoal 溶液を添加して遠心分離した後、dioxane scintillation cocktail に添加し、液体 scintillation counter で放射能を計測した。同様に、PGB<sub>1</sub> standard についても放射能

を計測し、この検量線より PGE 濃度を求めた。

以上の各測定値および計算値は、すべて算術平均±標準誤差 (mean±S. E.) で表わし、有意差の判定は Student の t 検定によった。

### 成 績

非ショック群の対照時における諸測定値を表 1 に示した。この群では、6 時間以上にわたって人工呼吸を続けたにもかかわらず、全測定項目とも終始有意な変化を示さなかった。したがって、今回施行した人工呼吸法は実験動物の呼吸、循環系に特別な変化をもたらすものでないと判断された。なお、ショック 3 群での測定結果を示すすべての図の中では、非ショック群の測定値 (mean±S. E.) を点で陰影をつけて示すことにより対比の便をはかった。

1) 平均大動脈圧および肺動脈圧: 図 1 はショック 3 群の平均大動脈圧を示す。無治療群では、糞便の腹腔内注入 30 分後より徐々に下降傾向を示し、6 時間目では  $46.6 \pm 4.6$  mmHg と著しい低下を示した。インドメサシン前処置群では、インドメサシンの点滴静注後わずかな上昇を示し、糞便の腹腔内注入後も血圧の低下は緩徐であった。3 時間目以降には血圧低下の程度が強くなったが、6 時間目の値は  $85.0 \pm 6.7$  mmHg で、無治療群のそれより有意に高かった ( $P < 0.05$ )。PGE<sub>1</sub> 4 回投与群では糞便注入処置後 3 時間目に一過性の血圧上昇がみられたが、6 時間目には  $63.0 \pm 8.8$  mmHg に低下した。しかし、無治療群との差はいずれも有意なものとはみなされなかった。

平均肺動脈圧については、ショック 3 群間に有意な

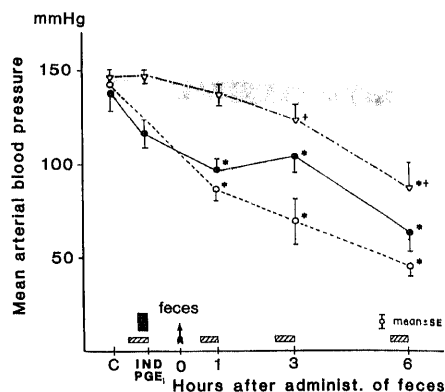


Fig.1 Sequential changes in the mean arterial blood pressure of dogs before and after administration of human feces. Shaded area represents the changing range (mean±S. E.) of the control group (n=6). ◻·····untreated group (n=6), ◻-·-·-·indomethacin pretreated group (n=7), ◻—PGE<sub>1</sub> 4 times administered group (n=7). ◼=indomethacin (1.5 mg/kg) infused for 15 minutes. ◻◻=PGE<sub>1</sub> (23μg/kg) infused for 15 minutes. C=time when the control values were measured. O=time when the human feces was administered. IND=indomethacin, PGE<sub>1</sub>=prostaglandin E<sub>1</sub>. \* indicates a significant difference in comparison with the initial value ( $p < 0.05$ ). + and ± indicate the significant differences in comparison with the changes of untreated group ( $p < 0.1$  and  $p < 0.05$ ).

Table 1. Control values of cardiovascular and pulmonary parameters in non-shock dogs (n=6)

Mean arterial blood pressure (mmHg)	136±7
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	86.5±5
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.2±2
pH	7.375±0.2
Base excess (mEq/L)	-2.1±0.8
Cardiac output (l/min)	1.79±0.15
A-aDO <sub>2</sub> (mmHg)	29.5±4.1
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub>	0.51±0.7
Peripheral vascular resistance (mmHg/dl/min/kg)	1.6±1.1
Pulmonary arterial resistance (mmHg/dl/min/kg)	0.25±0.3
Arterial PGE (ng/ml)	1020±144

差はみられなかった (図2)。

2) 動脈血ガス分圧および酸塩基平衡: ショック群のうち、無治療群とインドメサシン前処置群では6時間目まで PaO<sub>2</sub> に有意な変化を認めなかった。しかし、PGE<sub>1</sub> 4 回投与群では、PaO<sub>2</sub> が3時間目より低下し始

め、6時間目には 69±7 mmHg と対照値に比べて有意な低下を示した (P<0.05)。また、これは無治療群のそれと比べても有意な低下 (P<0.1) であった (図3)。

PaCO<sub>2</sub> はショック3群でいずれも多少上昇傾向を示したが、各群間には有意差が認められなかった (図4)。

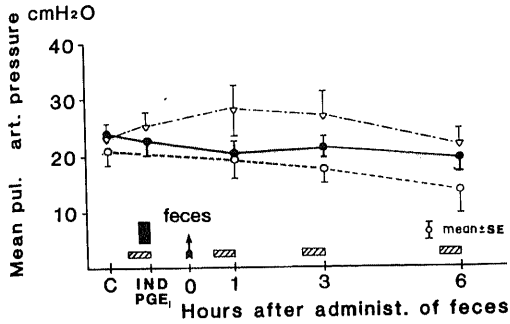


Fig. 2. Sequential changes in the mean pulmonary arterial pressure of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1

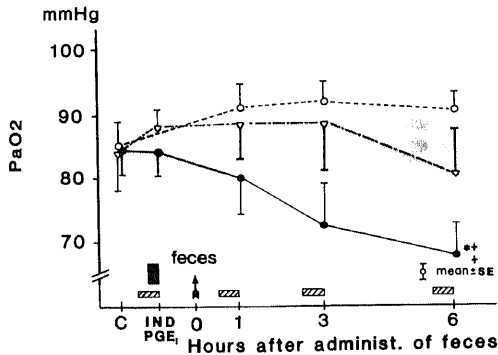


Fig. 3. Sequential changes in the arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

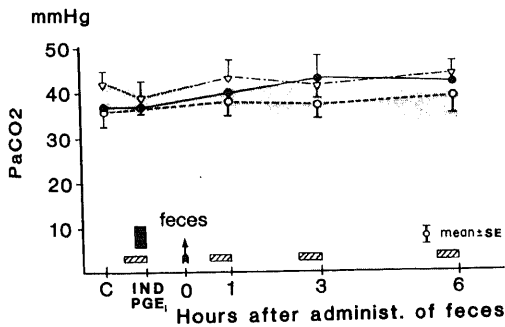


Fig. 4. Sequential changes in the arterial carbon dioxide tension (PaCO<sub>2</sub>) of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

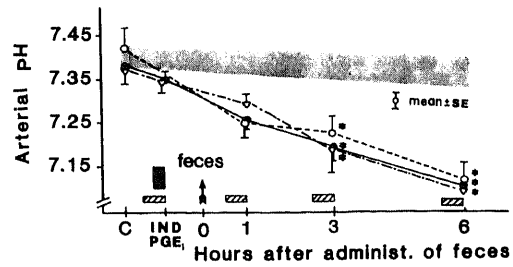


Fig. 5. Sequential changes in the arterial pH of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

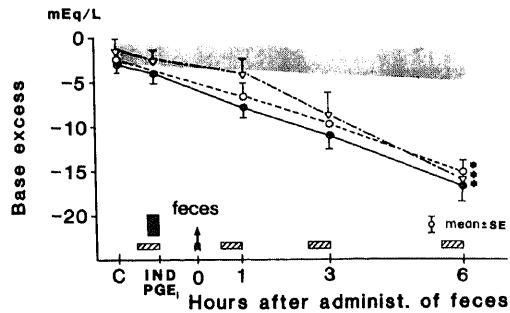


Fig. 6. Sequential changes in the arterial base excess of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

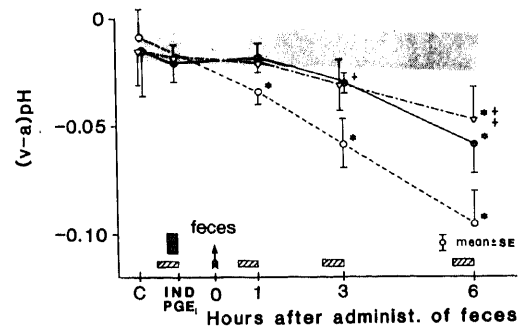


Fig. 7. Sequential changes in the venous - arterial pH difference of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

動脈血 pH はショック 3 群とも経時的に低下し、3 時間目以降の値と対照時の値にはいずれも有意の差がみられた ( $P < 0.05$ ) (図 5)。しかし、無治療群、インドメサシン前処置群、 $PGE_1$  4 回投与群の 3 群間には有意な差はなかった。

また、ショック 3 群の base excess (B. E.) は各群とも時間とともに低下し、6 時間目の値と対照時の値との差はいずれも有意であった ( $P < 0.05$ ) (図 6)。

3) 動・静脈血 pH 較差：無治療群の動・静脈血 pH 較差は、糞便の腹腔内注入後 1 時間目より対照時と比べて有意に増大し ( $P < 0.05$ )、時間とともにその傾向は強くなった。一方、インドメサシン前処置群、 $PGE_1$  4 回投与群の動・静脈血 pH 較差には無治療群ほどの増大はみられなかった。なお、インドメサシン前処置群の 6 時間目の値と無治療群のそれとの間には有意差がみられた ( $P < 0.05$ ) (図 7)。

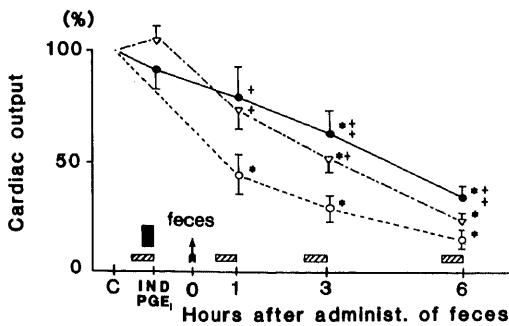


Fig. 8. Sequential percent changes in cardiac output of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

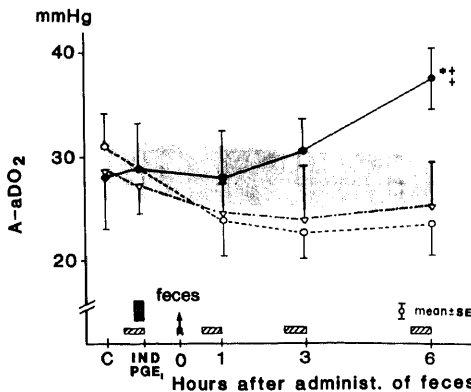


Fig. 9. Sequential changes in the alveolar - arterial oxygen difference (A - aDO<sub>2</sub>) of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

4) 心拍量：ショック 3 群中、無治療群では糞便の腹腔内注入後 1 時間目より急激な減少を示し、6 時間目には対照時の  $15.1 \pm 4\%$  になった ( $P < 0.05$ )。また、インドメサシン前処置群や  $PGE_1$  4 回投与群でも心拍量は経時的に減少し、6 時間目にはそれぞれ対照時の  $20.4 \pm 2\%$  と  $31.1 \pm 4\%$  に減少した ( $P < 0.05$ )。糞便の腹腔内注入 1 時間目以降の両群での心拍量の減少は、無治療群のそれとくらべて有意に軽度であった ( $P < 0.1$ ) (図 8)。

5) A - aDO<sub>2</sub>：ショック 3 群中、無治療群とインドメサシン前処置群の A - aDO<sub>2</sub> は、ショックが進行してもむしろ減少する傾向を示した。一方、 $PGE_1$  4 回投与群では 3 時間目より増大傾向を示し、6 時間目には対照値および無治療群でのそれと比べて、いずれも有意差 ( $P < 0.05$  および  $P < 0.1$ ) を示した (図 9)。

6)  $V_D/V_T$ ：ショック 3 群とも経時的に有意な変化

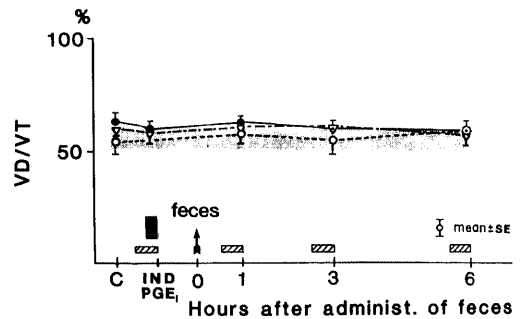


Fig. 10. Sequential changes in the ratio of dead space ventilation to tidal volume ( $V_D/V_T$ ) of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

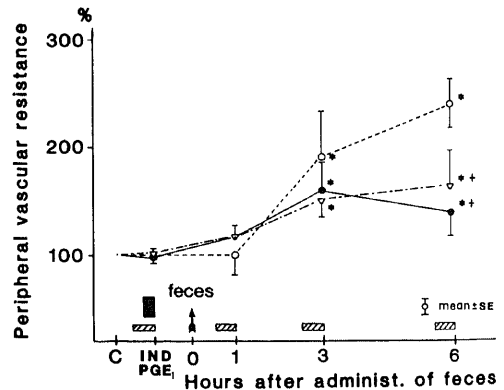


Fig. 11. Sequential percent changes in peripheral vascular resistance of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.



を示さなかった (図 10)。

7) 末梢血管抵抗および肺血管抵抗: 末梢血管抵抗は、無治療群で糞便の腹腔内注入後 3 時間目より増大しはじめ、6 時間目には対照時の 200% を越した。また、インドメサシン前処置群および PGE<sub>1</sub> 4 回投与群でも経時的に増大傾向を示したが、6 時間目の値は無治療群のそれよりも有意に低かった (P<0.05) (図 11)。

一方、肺血管抵抗は、ショック 3 群とも経時的に増大し、3 時間目以降の値と対照時の値には有意の差がみられた (P<0.05)。しかし、3 群間には有意な差がみられなかった (図 12)。

8) 動脈血中プロスタグランジン E 量: ショック 3 群中、無治療群とインドメサシン前処置群では、いずれも 6 時間目まで殆んど変化を認めなかった。一方、PGE<sub>1</sub> 4 回投与群では、PGE<sub>1</sub> の持続点滴を行ったにもかかわらず 1 時間目までは変化がみられなかった。しかし、3 時間目より増大傾向を示し、6 時間目の動脈血中 PGE 量は対照値および無治療群でのそれに比べ、いずれも有意に増大した。(P<0.05 および P<0.1) (図 13)。

考 察

化学療法の発達は感染の発生頻度を著しく低下させているが、反面、耐性菌の出現や菌交代現象によるグラム陰性菌の繁殖をもたらしめていることも事実である。グラム陰性菌の感染によって発症するエンドトキシンショックでは、静脈帰来 (cardiac venous return) の変化、末梢血管床の変化、門脈血液量の変化などによって各種重要臓器が障害されるため、治療の極めて困難な病態と考えられている。

今回の実験の非ショック群では、6 時間にわたる人

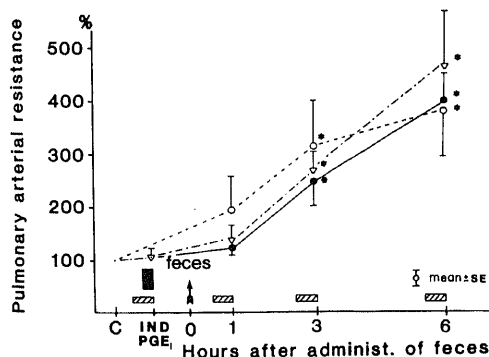


Fig. 12. Sequential percent changes in pulmonary arterial resistance of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

工呼吸中、諸測定項目には有意な変化が認められなかった。一方、糞便を腹腔内に注入したのち何ら治療を施さなかった無治療群では、血圧が経時的に低下するとともに、動脈血の pH の低下や B. E. の減少が起こり代謝性 acidosis に傾いた (図 5, 6)。また、ショックの程度を判定する上で重要な目安となる心拍出量も、糞便の腹腔内注入 1 時間後より有意な低下を示した (図 8)。以上のような所見から、無治療ショック群の動物では、エンドトキシンショックが発症したものと判定しても差し支えないものと思われる。

臨床でみられる進行したエンドトキシンショックの症状は、血圧の著しい低下、皮膚蒼白、四肢冷却、cyanosis、乏尿、acidosis などであるが、ショックの初期には高心拍出量、末梢血管抵抗低下、中心静脈圧上昇などを特徴とする hyperdynamic state のみられることがある<sup>11)</sup>。しかし、動物実験では hyperdynamic state がはっきり発現したという報告は少なく<sup>12)</sup>、早期より低心拍出量、高末梢血管抵抗、低血圧などを示す hypodynamic state を呈するのが普通である。

このように、臨床でみられるエンドトキシンショックの症状と動物実験でのそれとの間には解離がある。この相違は、種属特異性のほかに、臨床例では各種の抗ショック療法が精力的に行われているということに起因するものと思われる。したがって、臨床例でみられるものと同じ状態を動物で再現することは困難であろう。しかし、動物にショックを発症させる方法とし

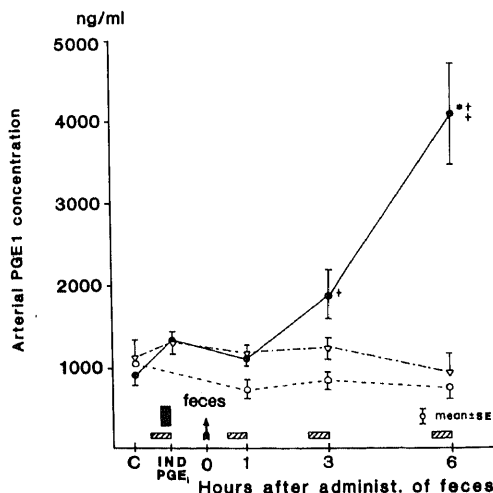


Fig. 13. Sequential changes in the arterial PGE1 concentration of dogs before and after administration of human feces. Symbols in figure are the same meaning as shown in Fig. 1.

ては、できるだけ臨床例での発症機序に類似したものが望ましい。

動物にエンドトキシンショックを発症させるには、菌体より抽出したエンドトキシンそのものを静注する方法<sup>13)14)</sup>と、培養した大腸菌を静脈内に持続注入する方法<sup>15)16)</sup>とが一般に用いられている。エンドトキシンを使用した場合と生菌を使用した場合の症状はかなり異なると言われており、発症機序と症状の間には重要な関係のあることがうかがわれる。しかし、いずれの方法を用いても、臨床例でのエンドトキシンショックの発症機序と同じであるとは言い難い。一方、今回の実験で用いた腹腔内に糞便を注入する方法は、汎発性腹膜炎をモデルにしたものであり、現在一般に用いられる方法に比べ、より臨床例に近いショック発症処置と言うことができよう。

今回の実験方法では、各被験動物で発現したショックが同一程度のものであったか否かに疑問が残っている。すなわち、著者が用いた糞便は、同一人から同一条件で採取したものとはいえ、個々のイヌに投与したものは採取日が異なっている。培養した大腸菌をイヌの静脈内に投与してエンドトキシンショックを発症させる方法では、投与した菌体数が  $1 \times 10^9$  個/kg 程度では被験動物の生存時間が 15 時間前後、 $5 \times 10^9$  個/kg ではその時間が 11 時間前後であり、菌体数と生存時間の間には、dose dependency があると言われている<sup>14)</sup>。しかし、菌体数が  $10^{10}$  個/kg をこえると dose dependency は消失し、投与を受けたイヌはほぼ 6 時間内外で死亡すると言われている。すなわち、十分量の細菌数を静注されたイヌのショックの進行は、菌体数よりもエンドトキシンに対する宿主の反応速度に左右されると考えられている<sup>17)18)</sup>。

今回の実験で用いたものと同じ糞便懸濁液をイヌの腹腔内に注入し、注入量と症状の関係をみた予備実験では、注入量が 7 ml/kg 以上になるとイヌの生存時間、血圧、心拍出量などと投与糞便量との間の dose dependency は認められなくなった。すなわち、糞便懸濁液が 7 ml/kg 以上では、糞便の量よりも宿主の反応速度によってショックの進行速度が決められるという所見を得た。したがって、10 ml/kg の糞便懸濁液を投与した今回の実験は、dose dependency による影響を考慮しなくても良い状態であると考えられる。事実、今回のショック 3 群中、無治療群の血圧、心拍出量、酸塩基平衡などの変化速度および生存期間は、個々の動物で大きい差がみられなかった。以上の所見と考察から、今回のショックモデルで無治療群、インドメサシン前処置群および PGE<sub>1</sub> 4 回投与群の各群間を比較し、インドメサシンや PGE<sub>1</sub> の効果を判定することが可能であると

考えられた。

エンドトキシンショック時には、静脈血、とくに門脈血中のプロスタグランジンが増加する<sup>3)</sup>。これは前述したように、細胞膜のリン脂質中に貯えられたアラキドン酸がエンドトキシンの刺激により遊離し、種々のプロスタグランジンに転換される結果である。

1960 年代の初頭に Bergström ら<sup>19)</sup> によつてはじめて結晶化されたプロスタグランジンは、炭素が 20 個のモノカルボン酸の一種であり、5 員環に 2 本の側鎖が結合した基本骨格を持っている。5 員環部分につく水酸基、オキソ基、二重結合の有無などによつて、プロスタグランジンは PGE、PGF、PGA、PGB 群などに大別され、さらに側鎖の二重結合の数により 1、2、3 と分類されている。また、PGF 群は 5 員環につく水酸基の立体配置から  $\alpha$  と  $\beta$  に区別されている<sup>20)21)</sup>。一般に、PGE 群は血管拡張作用を持っており、この群の中で最も強い生物学的活性を示すのは PGE<sub>1</sub> である。一方 PGF 群は血管収縮作用を持ち、この群の中で最も強い生物学的活性を示すのは PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  である<sup>22)</sup>。エンドトキシンショックでは、生物学的活性の強い PGE<sub>1</sub> や PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  の両者がともに増加し、これらが末梢血管や肺血管に作用してショックの症状を修飾している。したがって、プロスタグランジンの生合成を阻害すれば、エンドトキシンショック時の血行動態の変化が軽減され、ショック状態の改善にもつながる可能性がある。

今回の実験では、プロスタグランジンの生合成を阻害する目的でインドメサシン静注法を用いた。インドメサシンはアラキドン酸からプロスタグランジンの前駆物質である、endoperoxide への転換を阻害する<sup>23)24)</sup>。インドメサシンの、プロスタグランジン生合成阻害力は、アスピリンの 200~700 倍<sup>25)26)</sup> であり、一般には 1~3 mg/kg の静注投与で十分な阻害効果が得られると言われている<sup>27)</sup>。また、静注投与されたインドメサシンの効果は、約 24 時間持続するとも言われている<sup>28)</sup>。したがって、今回の実験では、6 時間の観察期間中、プロスタグランジンの生合成は十分に阻害されていたものと考えられる。

各種の血管作動薬に対し、末梢血管と肺血管はしばしば異なった反応を示すことがある。このことを考慮すると、インドメサシンの前処置効果を判定する際には、末梢循環系への効果と肺循環系への効果を分離して解析した方が良いと思われる。

今回の実験結果から判定すると、エンドトキシンショック時の末梢循環系の障害は、インドメサシンの前処置により軽減されると考えられた。すなわち、インドメサシン前処置群での末梢血管抵抗の上昇や心拍出量の低下は、無治療群より有意に軽度であった(図 8、

11). また、動・静脈 pH 較差の変化も軽微であった(図 7). インドメサシン前処置群でみられたこれらの現象は、末梢血管の収縮度および心臓に対する after load が無治療群にくらべて少ないという結果によるものと解釈するのが妥当であろう。

$\text{PGE}_1$  は、種々の麻酔薬、atropine、 $\beta$  型アドレナリン遮断薬などに影響されることはなく、血管平滑筋に直接作用して末梢の血管を拡張する。一方、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  は、大腿動脈の灌流血圧は変化させないが、小静脈圧を上昇させ静脈抵抗を増加させるといわれている<sup>20,21</sup>。一般に、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  の血管収縮作用は交感神経系を介して作用するものと考えられており、noradrenaline や angiotensin よりも作用は弱いとされている<sup>27,28</sup>。インドメサシンは、末梢血管に対してこのように相反する作用を持つ  $\text{PGE}$  群と  $\text{PGF}$  群の両方の生合成を同時に阻害する筈である。しかし、今回のエンドトキシンショック時にインドメサシンを投与した実験からは、末梢血管では  $\text{PGE}$  群の阻害効果より  $\text{PGF}$  群の阻害効果の方が前面に現われたと考えられる。このことから、インドメサシンには、エンドトキシンショック時に末梢循環を保護する効果があると言えよう。

次に、肺循環に対するインドメサシン前処置の効果に関する判定は、今回の実験結果からは明確にすることができなかつた。すなわち、無治療群とインドメサシン前処置群の肺血管抵抗は、ショック発症処置後いずれも急激に増大しており(図 12)、両群間には有意の差をみるることができなかつた。このことは、インドメサシン前処置群でも肺血管の強い収縮が起こったことをうかがわせるものである。また、肺循環と肺胞換気の兼ね合いで変化する  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$ 、 $\text{A} - \text{aDO}_2$  などにも、無治療群とインドメサシン前処置群の間で有意の差がみられなかつた。

$\text{PGE}_1$  は末梢血管に対すると同様に肺血管を拡張させ、肺動脈圧を低下させる。一方、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  は肺静脈を収縮させ、2 次的に肺動脈圧を上昇させることが知られている。また、気管支系に対して、 $\text{PGE}_1$  は拡張作用、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  は収縮作用を持っている<sup>29-31</sup>。

広瀬<sup>32</sup>はイヌにエンドトキシンを投与して肺血管収縮をおこさせると、肺リンパ液中に  $\text{PGF}_{2\alpha}$  が増加することを見出ししている。また、ヒツジ、ウシ、ネコなどを用いた実験では、インドメサシンの投与によりエンドトキシンショック時の肺血管収縮を緩和できたという報告がある<sup>33</sup>。このような知見から、エンドトキシンショック時の肺血管抵抗の増大には  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の関与していることがうかがわれる。Paratt らもエンドトキシンによる肺血管収縮に  $\text{PGF}_{2\alpha}$  が関与していると報告している<sup>34</sup>。しかし、今回の実験結果では、インドメサシン

前処置群でも肺血管抵抗の強い増大が認められた。この所見は、プロスタグランジン阻害剤の投与で肺血管の収縮が緩和されたという前述の報告とはやや異なっている。この原因に関しては、エンドトキシンショックを発症させる方法の違い、動物の種属特异性、プロスタグランジン以外の因子、たとえばセロトニン、ブラディキニン等が考えられる<sup>13-16,18,35</sup>。さらに詳細な検討を要する事項であろう。

エンドトキシンショックとプロスタグランジンの関係を明らかにするためには、インドメサシン前処置実験の他に、プロスタグランジンそのものの投与により生体におよぼす影響も検討する必要がある。

今回の実験で、 $\text{PGE}_1$  4 回投与群の所見を末梢循環系からみた場合、末梢血管抵抗の上昇および心拍出量の減少は無治療群にくらべて軽度であった(図 8, 11)。このことは、エンドトキシンショックにより末梢血管を収縮させる  $\text{PGF}_{2\alpha}$  群の血中濃度が上昇してきても、それに打ち勝つ量の  $\text{PGE}_1$  が投与された場合には末梢血管拡張や心臓の after load の軽減効果が期待できることを示すものと思われる。

一方、肺循環系から  $\text{PGE}_1$  投与効果をみた結果では、期待されたような肺血管抵抗の減少は認められなかつた。さらに、 $\text{PGE}_1$  4 回投与群ではショックの進行とともに  $\text{PaO}_2$  が低下し、 $\text{A} - \text{aDO}_2$  もショック発症処置後 6 時間目には無治療群にくらべて有意に増大した。一般に、 $\text{A} - \text{aDO}_2$  の増大は、肺において右→左のシャントが増大し、venous admixture が増加していることを反映する。この意味で、エンドトキシンショック時に  $\text{PGE}_1$  を投与すると血液の酸素化が阻害されると言えよう。

Raflo<sup>36</sup>らはエンドトキシンを静注したイヌに  $\text{PGE}_1$  を投与し、循環動態、myocardial depressant factor, cathepsin - D, survival time などを検討している。その結果、 $\text{PGE}_1$  を投与したグループでは、平均動脈圧や心拍出量の低下が軽度であったと報告し、 $\text{PGE}_1$  には抗エンドトキシンショック作用があると述べている。今回の実験結果は、末梢循環からみれば Raflo らの見解と一致する。しかし、エンドトキシンショック時に投与された  $\text{PGE}_1$  は、肺循環系には却って悪影響をおよぼす可能性があると言えよう。

エンドトキシンショックでは門脈血中のプロスタグランジンが増加するという Anderson ら<sup>3</sup>の報告、インドメサシンはプロスタグランジンの生合成を阻害するという事実、および  $\text{PGE}_1$  を静注投与するという今回の実験内容を踏まえて考えた場合、ショック群中の無治療群、インドメサシン前処置群および  $\text{PGE}_1$  4 回投与群の静脈血中プロスタグランジン濃度は、それぞれ異なる筈であると推定される<sup>37</sup>。しかし、実測した動

脈血中のプロスタグランディンの濃度は、 $\text{PGE}_1$  4 回投与群において糞便注入処置後 3 時間目および 6 時間目における有意な上昇のほかは、いずれも対照時のそれとは変わらず、また各群間に有意差もみられなかった。点滴静注されたプロスタグランジンが動脈血中の濃度を有意に上昇させないというこの結果は、プロスタグランジンの不活性化に肺が重要な働きをしていることを示唆するものであろう。

プロスタグランジンは、肺を 1 回通過するだけでその 90~95% が不活性化されるといわれている<sup>4)28)</sup>。また、Crutchley ら<sup>39)</sup>は肺でのプロスタグランジンの不活性化が 95% から 90% へと 5% 低下するだけで、動脈血中の濃度は 2 倍に増加すると報告している。これらの報告をふまえて今回の実験結果をみると、ショック発症処置後 3 時間目までは、肺におけるプロスタグランジンの不活性化能は殆んど障害されていないと言い得る。しかし、6 時間目に至ると、不活性化能が低下しはじめるために、これ以降に  $\text{PGE}_1$  が投与された場合、動脈血中のプロスタグランジンが増加したものと考えられる。

今回の実験では、 $\text{PGE}_1$  4 回投与群の動脈血中にプロスタグランジンが増加した時期と  $A - a\text{DO}_2$  が増加した時期が一致している。臨床例では、ショック発症後数時間ないし数日間の不顕状態を経て  $A - a\text{DO}_2$  が増大しはじめ、通常の酸素療法や人工呼吸では十分な  $\text{PaO}_2$  の上昇を得ることがむづかしくなる。この状態はショック肺と呼ばれ、発生機序については今なお不明な点が多く、治療法も確立されていない。しかし、今回の実験で、動脈血中のプロスタグランジン量と  $A - a\text{DO}_2$  の間に正の相関がみられたことは、ショック肺の成因と肺でのプロスタグランジン不活性化能との間に関連があることを示唆しているように思われる。さらに、肺局所で産生されるヒスタミン、ブラディキニン、プロスタグランジン等のいわゆる local hormone が肺毛細管の血流を左右しているという報告<sup>39)</sup>をあわせ考えると、ショック肺の成因とプロスタグランジンをめぐる問題については、さらに詳細な検討を要するものと思われる。

エンドトキシンショックの治療としては、感染源の除去、抗生物質の投与、副腎皮質ホルモンの大量投与、酸一塩基平衡の補正などが行われている。また、ショック肺が発生した場合には呼吸管理も必要となる。しかし、これらの治療を行っても状態を改善できない症例が存在する。

今回の実験から、エンドトキシンショックに対しては前述の治療法に加えて、インドメサシンを投与すると  $\text{PGF}$  群の生合成が阻害される結果、治療効果の増大

が期待できるものと判定された。一方、 $\text{PGE}_1$  の投与は肺循環を障害する可能性があり、エンドトキシンショック時の使用には注意が必要であろうと結論された。

## 結 論

麻酔イヌに対して、ヒト糞便濾液を腹腔内に投与してエンドトキシンショックと類似の病態を作製し、末梢循環および肺循環の変化を明らかにするとともに、これに対するプロスタグランジンの作用について検討し、以下の結論を得た。

- 1) ヒト糞便濾液の腹腔内投与により、確実にショック状態を作製し得た。
- 2) インドメサシンの前処置には、エンドトキシンショック時の末梢循環に改善をもたらすという点で、抗ショック作用が証明された。しかし、肺循環に関するインドメサシン前処置の効果に関しては、今回の実験からは明確な判定は下し得なかった。
- 3) エンドトキシンショック時にプロスタグランジン  $\text{E}_1$  ( $\text{PGE}_1$ ) を投与すると、末梢循環に改善傾向がみられた。しかし、肺循環や肺機能に関しては、悪影響がみられた。
- 4) エンドトキシンショックが進行し、ショック肺の症状が明らかとなった時点で  $\text{PGE}_1$  を投与すると、肺でのプロスタグランジンの活性化の低下が確かめられた。こりことは、肺機能低下とプロスタグランジン不活性化能の間に密接な関連があることを示唆するものである。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師村上誠一教授に衷心より深甚なる謝意を表します。また、紙始御教示と御助言をいただいた小林勉助教授、ならびに研究の遂行に御助言をいただいた教室の諸兄に深謝致します。なお、プロスタグランジンを提供していただいた小野製薬工業に感謝します。

本論文の要旨は、第 26 回ならびに第 27 回日本麻酔学会関西地方会において発表した。

## 文 献

- 1) 石山賢・玉熊正悦：エンドキシン。救急医学，5，291 - 296 (1981)。
- 2) 稲田豊：新麻酔科学，398 - 411 頁，東京，医歯薬出版。(1982)。
- 3) Anderson, F. L., William, J., Tsagaris, T. J. & Kuida, H.: Endotoxin induced prostaglandin E and F release in dog. Am. J. Physiol., 228, 410 - 414 (1975)。
- 4) 鹿取信：プロスタグランジン，69 - 83 頁，東京，

講談社。(1978).

- 5) Northover, B. J. & Subramanian, G.: Analgesic - antipyretic drugs as antagonists of endotoxin shock in dogs. *J. Pathol. Bacteriol.*, **83**, 463 - 468 (1962).
- 6) Ferreira, S. H., Moncada, S. & Vane, J. R.: Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature [New Biol.]*, **231**, 237 - 239 (1971).
- 7) Hinshaw, L. B., Solomon, L. A., Erdos, E. G., Reins, D. A. & Gunter, B. J.: Effect of acetylsalicylic acid on the canine response to endotoxin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **157**, 665 - 671 (1967).
- 8) Comroe, T. H., Jr., Forster, R. E., Dubois, A. B. & Briscoe, W. A.: 肺-臨床生理学と肺機能検査 (村尾誠, 本間威訳), 第2版, 380 - 388頁, 東京, 医歯薬出版, (1978).
- 9) Kety, S. S., Schmidt, C. F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. *J. Clin. Invest.*, **27**, 476 - 482 (1948).
- 10) 稲川寿夫・大木史郎・沢田正文・平田文雄: Radioimmunoassay 法による prostaglandin の分離定量に関する検討. *薬学雑誌*, **92**, 1187 - 1194 (1972).
- 11) 早坂晃: エンドトキシンショックの臨床的特殊性. *日本臨床*, **38**, 83 - 86 (1980).
- 12) 山口佳晴: ショック時の血流の体内分布. *臨床生理*, **3**, 394 - 400 (1973).
- 13) Hinshaw, L. B., Solomon, L. A., Holmis, D. D. & Greenfield, L. J.: Comparison of canine responses to *Escherichia coli* organisms and endotoxin. *S. G. O.*, **127**, 981 - 988 (1968).
- 14) Hinshaw, L. B., Benjamin, B., Holmes, D. D., Beller, B., Archer, L. T., Coalson, J. J. & Whitsett, T.: Responses to the baboon to live *Escherichia coli* organisms and endotoxin. *S. G. O.*, **145**, 1 - 11 (1977).
- 15) Guenter, C. A., Florica, V. & Hinshaw, L. B.: Cardiorespiratory and metabolic responses to live *E. coli* and endotoxin in the monkey. *J. Appl. Physiol.*, **26**, 780 - 786 (1969).
- 16) Burton, A. W.: Gram - negative shock and endotoxin shock. *Am. J. Med.*, **36**, 819 - 824 (1964).
- 17) 三枝正裕: ショックその基礎と臨床, 318 - 345頁, 東京, 真興交易, 1969.
- 18) Gilbert, R. P.: Mechanism of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol. Rev.*, **40**, 245 - 279 (1960).
- 19) Bergström, S., Ryhage, R., Samuelson, B. & Sjovall, J.: Prostaglandins and related factors. *J. Biol. Chem.*, **238**, 3555 - 3564 (1963).
- 20) 鹿取信: プロスタグランジン, 11 - 20頁, 東京, 講談社. (1978).
- 21) 林正樹・宮本積: プロスタグランディンの化学. *代謝*, **12**, 3 - 18 (1975).
- 22) Weir, R. K. & Grover, R. F.: The role of endogenous prostaglandins in the pulmonary circulation. *Anesthesiology*, **48**, 201 - 212 (1978).
- 23) 鹿取信: プロスタグランディンの吉抗薬とその合成阻害薬. *代謝*, **12**, 1529 - 1542 (1975).
- 24) Smith, J. B. & Willis, A. L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature [New Biol.]*, **231**, 235 - 237 (1971).
- 25) Flower, R. J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharm. Rev.*, **26**, 33 - 67 (1974).
- 26) Vane, J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature [New Biol.]*, **231**, 232 - 235 (1971).
- 27) Harris, R. H., Zmudka, M., Maddox, Y., Ramwell, P. W. & Fletcher, J. R.: Relationships of TXB<sub>2</sub> and 6 - Keto PGF<sub>1α</sub> to the hemodynamic changes during baboon endotoxic shock. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, **7**, 843 - 849 (1980).
- 28) Hamberg, M.: Inhibition of prostaglandin synthesis in man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **49**, 720 - 726 (1972).
- 29) Land, W. E., Cook, H. W. & Rome, L. H.: プロスタグランジン及びトロンボキサン研究の進歩 (B. Samuelson & R. Paolotti 編), 7 - 15頁, 東京, 日本メディカルセンター・出版部. (1977).
- 30) Piper, P. & Vane, J.: The release of prostaglandin from lung and other tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180**, 363 - 385 (1971).
- 31) 国府達朗: プロスタグランジンと肺. *代謝*, **12**, 1597 - 1604 (1975).
- 32) 広瀬隆士: プロスタグランジン. *医学のあゆみ*, **117**, 608 - 615 (1981).
- 33) Cock, J. A., Wise, W. C. & Halushka, P. V.: Elevated thromboxane levels in the rat during endotoxic shock. *J. Clin. Invest.*, **65**, 227 - 234 (1980).
- 34) Parratt, J. R. & Sturgess, R. M.: The

possible roles of histamine, 5-hydroxytryptamine and prostaglandin  $F_{2\alpha}$  as mediators of the acute pulmonary effects of endotoxin. *Br. J. Pharmacol.*, **60**, 209-219 (1977).

35) **Berti, F.**: The species specificity of prostaglandin  $E_1$  effects on isolated heart. *Med. Pharmacol. Exp.*, **13**, 233-240 (1965).

36) **Raflo, G. T., Wangensteen, S. L., Glenn, T. M. & Lefer, A. M.**: Mechanism of the protective effects of prostaglandin  $E_1$  and  $F_{2\alpha}$  in canine

endotoxin shock. *Eur. Pharm.*, **24**, 86-95 (1973).

37) **Robertson, R. P.**: Differential in vivo pulmonary degradation of prostaglandins  $E_1$ ,  $B_1$ , and  $A_1$ . *Am. J. Physiol.*, **228**, 68-70 (1975).

38) **Crutchley, D. J. & Piper, P. J.**: Prostaglandin inactivation in guinea-pig lung and its inhibition. *Br. J. Pharmacol.*, **52**, 197-203 (1974).

39) 北村論: 代謝臓器としての肺。呼と循, **27**, 464-469 (1979).

**The Effects of Prostaglandins on Peripheral and Pulmonary Circulation of Dogs with Endotoxin Shock** Shinjiro Kishizuchi, Department of Anesthesiology (Director: Prof. S. Murakami), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—*J. Jusen Med. Soc.*, **91**, 1055-1066 (1982)

**Key words:** endotoxin shock, indomethacin, prostaglandin, circulation, peripheral, pulmonary.

#### Abstract

The effects of prostaglandins on endotoxin shock were studied in mongrel dogs that were pretreated with indomethacin or administered prostaglandin  $E_1$ . The shock was induced by intraperitoneal instillation of human feces, and the following parameters were measured: Rectal temperature, mean arterial blood pressure, mean pulmonary arterial pressure, blood gas, expired gas composition, alveolar-arterial oxygen difference ( $A-aDO_2$ ), ratio of dead space ventilation to tidal volume ( $V_D/V_T$ ), cardiac output (C.O.), peripheral vascular resistance (PVR), pulmonary arterial resistance (PAR) and prostaglandin  $E_1$  concentration in the arterial blood. In the indomethacin-pretreated animals, the decrease of C.O. and the increase of PVR were significantly mild as compared with those of the untreated shock animals ( $p < 0.05$ ). But the effects of pretreatment with indomethacin on the pulmonary circulation were not clear. In the prostaglandin-administered animals, the decrease of C.O. and the increase of PVR were also milder, but the blood gas findings were more deteriorated than those of the untreated animals. A relationship between the deterioration of blood gas findings and prostaglandin  $E_1$  concentration in the arterial blood was found suggesting a contribution of prostaglandin on the respiratory dysfunction following an endotoxin shock.