福岡大医紀（*Med. Bull. Fukuoka Univ.*）：31(2), 91-96, 2004

A Comparison of the Effects of Lipo Prostaglandin E1 and Prostaglandin E1-CD on Free Flap Circulation

Kozo ERA, Tadayoshi FUJITA, Hiroyuki OHJIMI, Koji KINOSHITA,
Tsuyoshi MANABE and Tomomi OKABE

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Fukuoka University Hospital

Abstract：We investigated the effects of prostaglandin E1 derivatives, prostaglandin E1-CD and lipo prostaglandin E1, on free flap circulation after the administration of these drugs. Using a laser Doppler flow meter, the blood flow on the flap in fifteen patients was measured continuously after microvascular anastomosis. The intravenous administration of both prostaglandin E1-CD (60 μg) and lipo prostaglandin E1 (10 μg) increased the blood flow by up to 50%. After prostaglandin E1-CD was administered, the flap blood flow increased rapidly, while maintaining its peak level for two hours. It decreased to its original level within 2 more hours. The lipo prostaglandin E1 group required almost one hour to increase its flap blood flow and this effect continued for eight hours.

Key words：Free Flap, Circulation, Prostaglandin E1, PGE1-CD, Lipo-PGE1

遊離皮弁移植術に対するプロスタグランジン E1 製剤の作用効果
――PGE1-CD と Lipo-PGE1 の比較――

江良　幸三　　藤田　忠義　　大慈弥裕之
木下　浩二　　真鍋　　剛　　岡部　智美

福岡大学病院形成外科

要旨：プロスタグランジン E1 製剤である，PGE1-CD および Lipo-PGE1 の皮弁血流改善におよぼす効果を，遊離皮弁移植手術症例を対象にレーザードップラー血流計を用いて測定し，両薬剤の比較検討を行った．PGE1-CD 60μg，Lipo-PGE1 10μg をそれぞれ経静脈的に投与したところ，両者とも血流量が1.5倍に増加した．PGE1-CD では投与開始とともにすみやかに皮弁の血流は増加しはじめ，2 時間後に血流量は最大となった．その後，徐々に血流量は減少し 2 時間後に投与前のレベルに戻った．Lipo-PGE 1 では皮弁の血流増加に 1 時間近く要したが，その効果は 8 時間持続した．

索引用語：遊離皮弁，皮膚移植，血流，プロスタグランジン製剤，PGE1-CD, Lipo-PGE1

は　じ　め　に

プロスタグランジン E1 製剤（PGE1）は，末梢血管拡張作用，血小板凝集抑制作用，赤血球変形能改善作用，細胞膜安定化作用を有し，組織の血行改善を目的に臨床の場で広く用いられている．形成外科領域においても有茎および遊離皮弁移植後や切断指再接着の術後などに血流改善・維持目的で用いられ，良好な結果が得られている[1)2)]．

現在，臨床で使用が可能な PGE1 製剤には，PGE1-CD（一般名：アルプロスタジル・アルファデクス，商品

別刷請求先：〒814-0180　福岡市城南区七隈7-45-1　福岡大学病院形成外科　江良幸三
TEL：092-801-1011　ファックス：092-801-7639

名：プロスタグランディン）と Lipo-PGE1（一般名：アルプロスタジル，商品名：パルクス）の 2 種類がある．PGE1-CD あるいは Lipo－PGE1 の各製剤は 1 回投与量，1 日投与回数ともに異なるが，投与後の皮弁血流増加の程度や効果の持続時間に関して臨床的比較検討を行った報告は少ない．

今回，われわれは遊離皮弁移植手術症例を対象に，PGE1-CD あるいは Lipo-PGE1 の皮弁血流改善におよぼす効果をレーザードップラー血流計を用いて測定した．両薬剤の作用効果について比較検討を行ったので報告する．

材料と方法

対象症例：2000年12月から2003年 6 月までの間に，福岡大学病院形成外科において遊離皮弁移植術を施行した症例の内，術後に PGE1-CD または Lipo－PGE1 を全身投与し，さらにレーザードップラー血流計による皮弁の血流測定が可能であった15症例を対象とした．内訳は，男 6 例，女 9 例．年齢は16歳から68歳まで，平均年齢48.6歳であった．再建に用いた皮弁は，腹直筋皮弁が 9 例，前外側大腿皮弁および肩甲皮弁がそれぞれ 2 例，腓骨皮弁および前腕皮弁がそれぞれ 1 例であった．プロスタグランジン E1 製剤（PGE1）投与例の内，PGE1-CD のみの投与例が 5 例，Lipo－PGE1 のみの投与例が 3 例であり，残りの 7 例は，PGE1-CD 投与を行っていたが数日後に血管痛のため Lipo-PGE1 に変更した症例である．併用を行った 7 例については各薬剤ごとに測定を行った（表）．

薬剤投与方法：PGE1-CD あるいは Lipo－PGE1 は，経静脈的に全身投与した．投与期間は手術当日より術後 3 日目から 5 日目までとした． PGE1-CD は，1 回 60 μg を 5 %ブドウ糖液などの輸液製剤 100ml の中に溶解させ，1 日に 2 回，2 時間で点滴静注した．Lipo－PGE1 は，1 回 10 μg を生食100ml に溶解して 1 時間で点滴静注した．Lipo－PGE1 は 1 日 1 回投与とした．

皮弁血流測定方法：皮弁の血流測定には，レーザードップラー血流計（ALF21N，ADVANCE 社製）を用いた．皮弁の中央部に温度計センサーと SCH 型プローブを固定し，皮弁表面温度（℃）と血流量（ml/min/100g）を連続的に測定した．記録は UNIQUE MEDICAL 社製記録計（UR-3P）を用いた（図 1）．

薬剤投与後の皮弁血流量の変化を継時的に記録した．投与前の血流量を100%として，薬剤投与後の最大血流量から血流増加率（%）を算定した．投与開始から最大血流量に達するまでの時間を最大血流値までの時間（min）とした．また，投与開始後増加した皮弁血流量が投与前の値に戻るまでの時間を効果持続時間（min）とした．

PGE1-CD は12症例（単独使用 5 例，併用 7 例）に投与し，Lipo－PGE1 は10症例（単独使用 3 例，併用 7 例）に投与した．それぞれから得られた計測データを集計し，PGE1-CD 投与後のグループを PGE1-CD 群（n＝12），Lipo－PGE1 投与後のグループを Lipo－PGE1 群（n＝10）に分け，両群間での比較を行った．

統計処理：各検討項目で両群間をF検定後，Student の t 検定，Welch の検定を用いて比較検討した．$p < 0.05$ を有意とした．

図 1　皮弁血流測定装置
遊離皮弁を移植後，レーザードップラー血流および温度測定用プローベを皮弁に設置し，持続的に計測を行った．

表　PGE1 製剤使用症例数

皮弁	PGE1-CD	Lipo-PGE1
腹直筋皮弁	7	6
前外側大腿皮弁	2	1
腓骨皮弁	1	0
肩甲皮弁	1	2
前腕皮弁	1	1
計	12	10

結　　果

1. 皮弁の生着結果

移植した遊離皮弁は術後血栓形成などの合併症も無く全例生着した．PGE1-CD 単独使用例，Lipo-PGE1 単独使用例のいずれも生着率に差は認めなかった．また，PGE1-CD と Lipo-PGE1 を併用した症例にも差を認め無かった．

2. PGE1 製剤投与後の皮弁血流量の変化

PGE1-CD を点滴静注すると，開始15分以内に皮弁の血流量増加が観察された．血流量の増加は薬物を投与している間持続するが，投与終了すると速やかに投与前の値に戻った（図 2 a）．Lipo-PGE1 を全身投与した場合，投与開始後，皮弁の血流増加が明らかになるのに 1 時間程度を要した．しかし，血流量の増加は投与終了後も長時間持続する傾向が観察された（図 2 b）．

血流増加率は PGE1-CD 群では141.5±30.6%，Lipo-PGE1群では150.1±43.9%であった．両群間に有意差は認めなかった（図 3 ）．

最大血流値が得られるまでの時間は PGE1-CD 群では70.8±51.2分，Lipo-PGE1 群では235±65.8分であった．最大血流値が得られるまでの時間は PGE1-CD 群の方が有意に短かった（図 4 ）．

皮弁の血流増加効果の持続時間は，PGE1-CD 群が165.8±81分，Lipo-PGE1 群では482±164分であった．皮弁の血流増加効果の持続時間は Lipo-PGE1 群の方が有意に長時間，血流増加効果を示した（図 5 ）．

考　　察

今回の研究結果より，プロスタグランジン製剤による遊離皮弁の血流増強作用が認められた．プロスタグランジン E1（PGE1）は末梢血管拡張作用，血流増加作用，血小板凝集抑制作用を持ち，組織の血行改善を目的に広

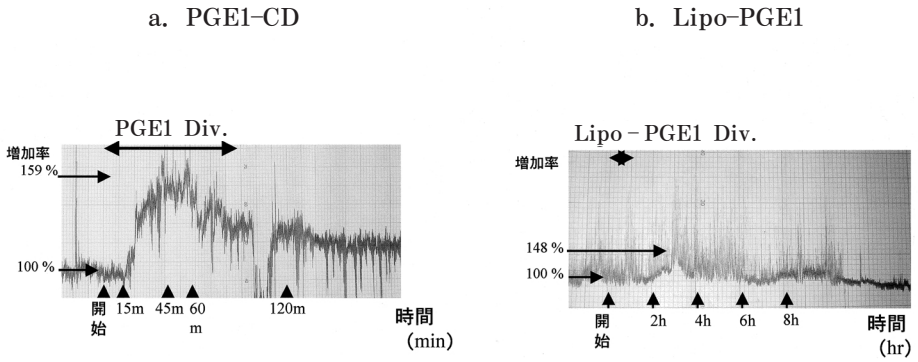

図 2　PGE1 製剤投与後の皮弁血流量の変化

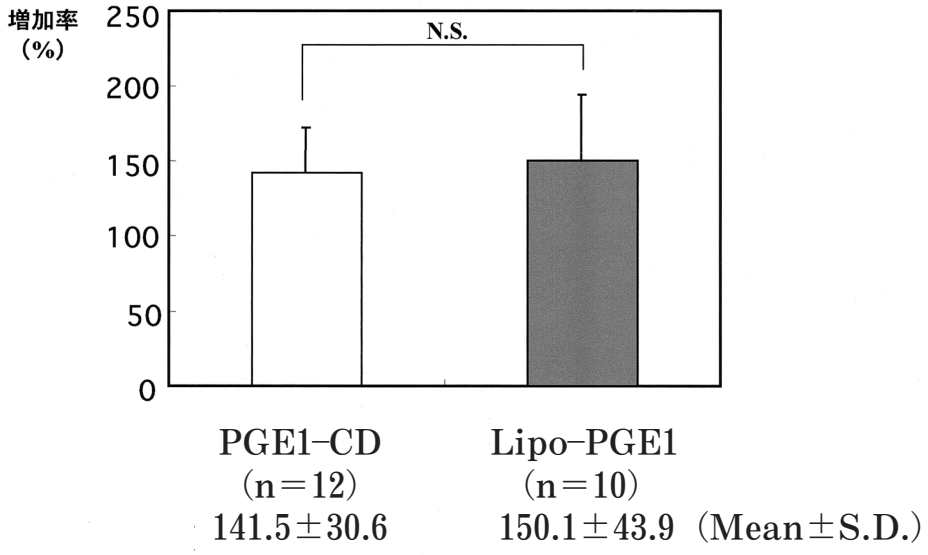

図 3　血流増加率（%）

く用いられている．肺で大半が代謝されてしまうため，当初は局所動脈注入から始まった．その後 PGE1 の静脈内投与でも効果が期待できることが分かり，副作用が少なく手技が容易なことから，間欠的に点滴静注する方法が普及した．

再建外科手術で用いられる皮弁移植では，移行した皮弁の血流が術後も維持されることが皮弁生着のための絶対条件となる．皮弁を栄養する血流量が不足すると皮弁が壊死を来し，欠損部を被覆するという本来の目的を達成することができなくなるだけでなく，壊死に伴う感染症の併発や瘻孔の発生，さらには術後に予定されていた化学療法や放射線治療の開始を遅延させることになる．このように皮弁の血流は，患者の QOL や予後にまで重大な影響を及ぼす．

血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する PGE1 は，有茎皮弁や遊離皮弁術後に用いる薬剤として有用である．形成外科領においては，1986年鈴木らが臨床例で乱走型皮弁（Random pattarn flap）の壊死救済に対する PGE1の有用性を報告したのが最初である[1]．その後，各種皮弁の術後や切断指再接着後などへの臨床応用が報告されてきた[2)3)]．

PGE1 製剤の PGE1-CD による，さまざまな皮弁に対する血流促進効果は，数多く報告されている．川上らは皮弁や切断指再接着術後に使用し，超音波ドップラー血流計を用いて測定した結果，血流速度は PGE1-CD 使用後上昇したと報告した[3]．山本らは皮膚表面を含めた皮弁全体の血流量の増加には，PGE1-CD を 120 μg/日投与する必要があるとした[2]．しかし，120 μg/日投与では最高血圧が平均値で 12mmHg 降下し，統計学的に有意差が認められた．血管痛も 60 μg の点滴静注で高い頻度で発生した[2]．

PGE1 の作用効果時間に関して，松田らは PGE1-CD による細動脈の拡張効果作用が，ほぼその投与時に限られており，120 μg/日量を 1 日に 2 回投与しても，合計 6 時間程度しか効果が持続しないと報告した．したがって PGE1-CD は間欠的投与よりも持続投与の方が有効であると述べている[4]．

PGE1 は 1 回の肺循環で，大部分が失活される．また静脈内投与では，大量投与による血管痛，血圧低下などの副作用の出現が問題となる．実際，PGE1-CD では，

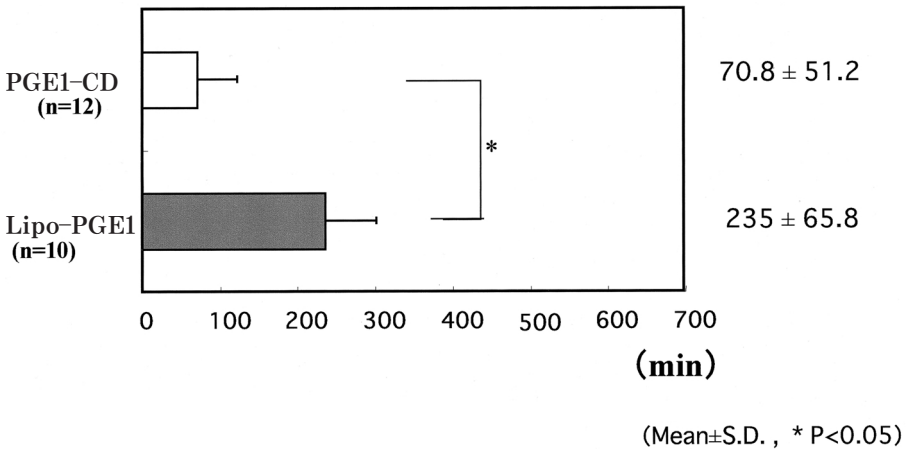

図 4　最大血流値までの時間

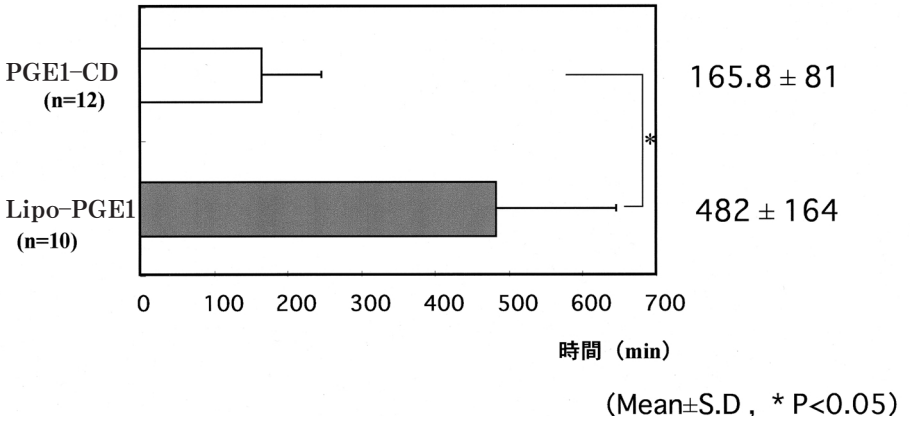

図 5　効果持続時間

末梢静脈からの投与の際に疼痛や血管炎の合併症が高頻度に出現し，投与の中止を余儀なくされる場合も多い[3]．今回のわれわれの症例でも，術後当初は PGE1-CD を投与していたが，血管炎や疼痛，局所の発赤などが出現したため，Lipo－PGE1 に変更したものが 7 例あった．

Lipo－PGE1 は PGE1 を微細な脂肪粒子中に封入した drug delivery system（DDS）製剤である[5]．そのため Lipo-PGE1 は血管炎などの副作用が少ないのが特徴で，循環の改善に利用されている．One shot で投与できることと，1 日 1 回の投与が特徴である．Lipo-PGE1 は，PGE1-CD でよく出現する血圧下降，下痢，嘔吐などの全身的副作用，注射部位の疼痛，血管炎，腫脹などの局所的副作用を軽減するとともに，肺通過による失活の抑制，病巣血管壁への選択的移行性などの利点も明らかにされている[6)7]．

Lipo－PGE1 は One shot 静注しても，ごく短時間の血圧下降は見られるものの数分で回復し，皮弁血流には悪影響を及ぼさず，この血流増加作用は少なくとも60分間持続することが確認された[8]．動物モデルにおいて，Lipo－PGE1 は軸走型皮弁（Axial pattern flap）および乱軸型皮弁（Randam pattern flap）の生着域を拡大する効果があることが報告されている[9)10]．Lipo-PGE1 の皮弁に対する臨床例の報告は少ないが，山本らは，Lipo－PGE1 投与（10 μg，1 日 1 回，One shot 静注）で，皮弁表面温度が軽度上昇したと報告した[11]．

今回のわれわれの臨床研究では，2 種類の PGE1 製剤である PGE1-CD と Lipo－PGE1 を遊離皮弁移植術後に投与し，レーザードップラー血流計を用いて薬剤投与後の皮弁の血流変化について比較検討を行った．レーザードップラー血流計は，非侵襲的で，持続的測定が可能，測定方法が簡便，即時応答に優れるなど利点を有し皮弁術後の血流モニターとして臨床利用されている．レーザードップラー血流計はプローブに接する表皮下半径 0.7mm の半球内の組織の毛細血管血流量を測定するものである．血流量の単位は絶対値比較に基づいて ml/mim/100g と表示されるが，精度の方は水素クリアランス法の方が高く，絶対値の測定には水素クリアランス法が適している．しかし，水素クリアランス法は侵襲的で持続測定が不可能であり，臨床には利用できない．レーザードップラー法の測定値と水素クリアランス法の測定値との間に正の相関が認められているが，絶対値の間に約 3 倍の開きがある[12)13]．したがって，今回の計測結果は相対値として評価した．

レーザードップラー血流計による遊離皮弁の持続測定の結果，PGE1-CD を 60 μg，2 時間かけて点滴静注すると，投与開始後15分以内に血流増加作用が出現し，すみやかに最大血流量に達した．投与終了とともに効果は消失してゆき，投与終了後 1 時間以内に効果は消失した．PGE1-CD の平均作用時間は，2 時間45分であった．一方，Lipo－PGE1（10 μg，1 時間で点滴静注）は効果が発現するまでに時間を要した．しかし，作用時間は長く平均 8 時間程度皮弁の血流増加が持続した．最大血流増加率は両者とも投与前の1.5倍程度で，両薬剤の間に差を認めなかった．

PGE1-CD の作用は，効果出現は早いが作用時間が短い，という特徴を有していた．この特性は，過去の報告にも一致していた[4)14]．この理由は，PGE1-CD が静脈投与により全身に投与された後，肺で70％が失活され早期に効果が消失することに起因すると考える．一方，Lipo－PGE1 は，PGE1 を脂肪粒子（Lipid Microsphere）で包み込むことで肺での失活を軽減することができ，ターゲッティング効果も有するため，PGE1-CD より少ない 1 回投与量，1 日投与回数でも同程度の血流増加率が得られると考えられている．今回の研究においても，Lipo－PGE1 は効果持続時間が長く，投与終了後も長時間にわたり血流増強効果が認められ，1 日 1 回投与でも PGE1-CD の 1 日 2 回投与と同等以上に効果が持続することが明らかとなった．作用発現までに 1 時間程度を要したが，投与条件を 1 時間の点滴静注から15分程度の点滴静注もしくは One shot 静注にすれば，血流増加の立ち上がりが速くなり，効果発現までの時間が短縮されると考えられる．なお，両薬剤とも重大な副作用は認めなかった．

遊離皮弁移行後の血栓予防，および血流増強作用を目的に PGE1-CD，Lipo-PGE1 などのプロスタグランジン製剤を使用する場合，それぞれの薬剤の薬理作用の特性を熟知することで合目的な活用が可能になる．両薬剤の特性に合わせて使い分けることで，遊離皮弁を含めた組織移植術後の血栓形成予防効果ならびに血流改善効果を，安全で効率的に得ることが可能になると考えた．

ま　と　め

遊離皮弁移行術後の皮弁の血流測定において，2 つの PGE 製剤 PGE1-CD および Lipo－PGE1 の作用効果を比較検討した．PGE1-CD は 1 日 2 回，1 回 60 μg を 2 時間で点滴静注し，Lipo PGE1 は 1 日 1 回 10 μg を 1 時間で点滴静注した．

PGE1-CD 群，Lipo-PGE1 群ともに平均140～150％の血流量の増加を認めたが，両群間に有意差はなかった．

PGE1-CD 群では投与開始後すみやかに皮弁血流増加効果が発現した．一方，Lipo－PGE1 群では効果が出現するまで時間を要した．最大血流量に達するまでの時間も PGE1-CD 群の方が有意に短かった．しかし，効果持続時間は Lipo-PGE1 群482分，PGE1-CD 群165.8分と

Lipo－PGE1 群で有意に長かった．

参 考 文 献

1）鈴木茂彦，一色信彦，小川　豊，平本道昭，冨士森良輔：皮弁壊死救済を目的としたプロスタグランジン E1 の臨床使用経験．日形会誌，6：933–940，1986.

2）山本有平，大浦武彦，桑原広昌・他：有茎および遊離皮弁移植術後のプロスタグランジン E1 の至適投与方法についての検討．現代医療，27：2603–2609，1995.

3）川上茂彦，塚田貞夫，石倉直敬・他：皮弁移植および切断指再接着術におけるプロスタグランジン E1 の臨床使用効果について．現代医療，25：3932–3939，1993.

4）松田　智，中土幸男，杉本良洋，下川寛一，内田茂晴：手指血行再建術および皮弁移植術後第 1 病日の PGE1 量と生着率．日手会誌，17：329–331，2000.

5）Mizushima, Y., Yanagawa, A., and Hoshi, K.：Prostaglandin E1 is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular diseases in man.　J. Pharm. Pharmacol., 35：666–667, 1983.

6）名倉一晶，浜野哲夫，新留正和，渡辺正弘：Lipo PGE1 の血管内分布．基礎と臨床，20(10)：5195–950，1986.

7）清川重人，原本俊一，玉手純子，東海林陽子，星　恵子，水島　裕，渡辺正弘，浜野哲夫：PG 含有リピッドマイクロスフェアーの動脈硬化部位へのターゲッテイング．Drug. Delivery. Syst., 2：35–40，1987.

8）桑原広昌，杉原平樹，大浦武彦，井川浩晴，山本有平：Lipo Prostaglandin E1 の random pattern flap に対する効果についての実験的研究．医学と薬学，31：677－683，1994.

9）Kuwahara, H., Yamamoto, Y., Sugihara, T., Ohura, T., and Igawa, H.：The effects of lipo－prostaglandin E1 on axial pattern flaps in rabbits.　Ann. Plast. Surg., 35：620–626, 1995.

10）Kuwahara, H., Sugihara, T., Ohura, T., Igawa, H., and Yamamoto, Y.：Effect of lipo－prostaglandin E1 on random pattern flaps in rabbits.　Scan. J. Plast. Reconstr. Hand. Surg., 30：23–28, 1996.

11）山本有平，杉原平樹，船山恵美，堀内勝巳，小浦場祥夫，木村　中，本田耕一，浅見謙二，大浦武彦：皮弁移植後における Lipo PGE1 の臨床使用効果―色彩色差計とサーモグラフィーを用いた検討―．医学と薬学，38：319–322，1997.

12）Nitzen, M., Fairs, S. L. E., and Roberts, V. C.：Simultanous measurement of skin blood flow by the transient thermal－clearance method and laser doppler flowmetry.　Med. Biol. Eng. Comput., 26：407–410, 1988.

13）宮尾　孝，野間弘康：血管柄付遊離皮弁における血行動態に関する実験的研究―術後の初期における観察―．歯科学報，98：471–483，1998.

14）岡本泰岳，中島龍夫，吉村陽子，大西　清，榊原章洋，西山智広，関塚永一：プロスタグランジン E1 局所持続動脈内注入時の皮弁内微小循環の変化．Progress in Medicine., 12：2918–2920，1992.