

Lipo PGE₁ 投与膠原病患者におけるサーモグラフィの検討

野口 修 · 中山 昇二

国立療養所村山病院 内科

Thermographic Study in Patients with
Collagen Disease Following
Administration of Lipo PGE₁

Osamu Noguchi Shoji Nakayama

Murayama-Byohin National Sanatorium
Department of Internal Medicine

Abstract

- (1) In 5 patients with peripheral blood flow disturbances associated with collagen disease, efficacy of Lipo PGE₁ in improving blood flow was evaluated using thermography.
- (2) In all cases treated with Lipo PGE₁, improvement in subjective symptoms was observed.
- (3) Already at 2 weeks after start of administration, Lipo PGE₁ was found effective and there was no specific problem concerning safety. Thus, Lipo PGE₁ was considered to be a useful drug.
- (4) Thermographic index obtained locally at diseased site was useful as an index for use in evaluation of improvement in blood flow.
- (5) Using thermographic index, improvement of blood flow by Lipo PGE₁ could be followed up in function with time until 77 minutes after its single i. v. injection.

はじめに

皮膚の表面温度は、局所の末梢血行状態をよく反映すると考えられており、ある広さをもった面における皮膚温の分布の画像化は、サーモグラフィによって可能である。そこで、我々は、サーモグラフィを末梢血行状態の指標として用い、Lipo PGE₁^{1,2)}の末梢血行改善効果を検討した。

従来より、サーモグラムの数値化の試みの一つとして、Thermographic Index (TI) が提唱されている。^{3,4)} TIは本質的に平均温度と変わるものではないが、局所の温度分布状態の変化をより鮮鋭に表現しうることで、また、ある温度幅毎にとった皮膚温のヒストグラムから真のTIに対する近似値を簡便に算出しうるなどが利点である。そこで、今回、特にTIを中心に検討を行った。

対象ならびに方法

(1)二重盲検試験による検討

膠原病に伴う末梢血行障害を有する国立療養所村山病院内科入院患者5名〔進行性全身性硬化症(PSS)3名、慢性関節リウマチ(RA)2名〕を対象とし、二重盲検試験を実施した。

試験薬剤は、実薬であるLipo PGE₁ (1A中PGE₁ 5μgを含有する脂肪乳剤1ml)及びplaceboとして脂肪乳剤(外見上実薬と全く区別ができないもの)を使用し、実薬、placebo共に2Aを5%ブドウ糖液200mlに混和し、90分間かけ1日1回点滴静注した。

投与期間は原則として4週間としたが、投与2週間で効果の全くみられなかった2症例については、3週目に降は実薬(Lipo PGE₁)を投与した。

表1に症例一覧を示した。

サーモグラムの撮像は、投与前、投与2週後、4週後とした。撮像の条件は全症例で一定とした。すなわち、室温25℃、湿度50%の人工気象室に撮像部位を露出させたまま30分間放置し馴化させた後、日本電子製Thermoviewer MBにより撮像した。同時に、附属のdata processorにより皮膚温のヒストグラム(0.5℃幅)および皮膚温の分布図を得た。

撮像の時刻は午後1時半～3時の間とし、試験薬剤投与の直前、すなわち、前日の投与から約24時間後であった。なおレイノー現象は、いずれの撮像時においても、自覚症状及び肉眼的観察所見として認めなかった。

TIの計算式は、次式の通りである³⁾。

$$TI = \sum (\Delta T \times a) / A$$

ΔT : 皮膚温と基準温度(26℃)との温度差

a : ある温度(温度範囲)を示す皮膚面積

A : 全測定面積

原法では0.5℃毎に皮膚面積を算出しているが、我々は永島⁴⁾に従い、1℃の温度幅毎に算出し、また基準温度も30℃(TI-30)とした。このTI-30は原法より4.0低値となるが、本質的には原法と同じなので、本稿ではTIと表記した。

(2) Lipo PGE₁ の経時的効果の検討

二重盲検試験終了後、症例4にLipo PGE₁ をshot静注し、その経時的効果を検討した。

投与量は、2A(PGE₁として10μg)とし、1～5分毎、77分間に亘りサーモグラムを追跡した。

サーモグラム撮像条件、方法は前述と同様である。

なお、本試験は昭和59年10月～昭和60年4月に実施された。

結 果

(1) 二重盲検試験による検討

表1に示すように、投与2週後、不変もしくは症状悪化のためLipo PGE₁ 投与に変更した症例はkey code openによりplaceboであったことが判明した。

Lipo PGE₁ 投与後は、いずれの症例においても自覚症状(疼痛、冷感、しびれ感など)の改善が得られ、又、潰瘍の縮小もみられた。

この改善効果をサーモグラフィで検討した。

図1に症例1のサーモグラムを示した。この症例においては、placebo投与にも拘わらず、手背全体としてはむしろ皮膚温は上昇したことがサーモグラム上明らかであった。ところが罹患部位である右第3指に着目すると、投与2週目(placebo投与中)にその他の指、手背の温度は上昇したのに対し、逆に低下を示しており、投与4週後(Lipo PGE₁投与2週後)のサーモグラムでは、手背の強い高温化は消失したが、右第3指の皮膚温は比較的良好に保たれていた。同様の傾向が症例5についても認められた。

そこで、全症例について罹患部位の狭い領域でのTIを検討した(図2)。

症例1, 5ではplacebo投与2週後にTIが下降し、Lipo PGE₁投与に切り換えた後は、ほとんど変動しなかった。症例2は、Lipo PGE₁投与によりTIは上昇

し、症例4は、投与2週後には下降したが、4週後には投与前値に比べ上昇していた。症例3については、TIは一様に下降した。

表2に罹患部位のTIをLipo PGE₁投与群(5例; placebo投与後にLipo PGE₁を投与した症例を含む)とplacebo投与群に分けて示した。

Lipo PGE₁投与群では、2週後のTIの平均がわずかに低下したものの、4週後には投与前値の0.98±1.84に対し、1.29±1.3と上昇した。

一方、placebo投与群では、投与前値に対して下降の程度が大きかった。

また、2週後と投与直前のTIの差を検討すると、Lipo PGE₁投与群はplacebo投与群に比べ下降の差が小さい傾向にあることが統計学的に裏付けられ(p<0.1)、Lipo PGE₁が血行障害の進行を阻止したものと考えられた。

(2) Lipo PGE₁ の経時的効果の検討

図3に経時的効果の推移を示した。

罹患部位のTIは逆S字状に上昇し、投与42分後に頂値を示し、77分後においてもなお投与前値に比べ高値であった。

考 察

Lipo PGE₁は、PGE₁を直径約0.2μmの脂肪乳剤に溶解した製剤で、PGE₁の肺での代謝を受けにくくし、さらに炎症巣や障害血管に選択的にPGE₁を作用させることができると考えられている⁵⁾。

そこで、皮膚血行状態を鋭敏に検出し得るサーモグラフィによって膠原病に伴う末梢血行障害に対するLipo PGE₁の効果の検討を行った。

今回はTIを中心に検討し、特に罹患部位の小局面におけるTIが血行状態の改善の指標として適当であると考えられた。

Lipo PGE₁を投与した全例で自覚症状の改善が認められ、血行障害の改善効果が示唆されたが、必ずしも症状の改善とTIの上昇とが一致しない場合があり、サーモグラムのみでは血行改善の判定が容易ではなかった。今後、撮像時期(今回は試験薬剤投与24時間後の時点で撮像した)の検討も必要であろう。また、対象症例がいずれも疾患の進行期であったこともサーモグラムや、TIの解釈を複雑化した要因であったと考える。すなわち、自覚症状等の改善傾向がみられたにも拘わらずTIが上昇しなかったのは、血行障害が増悪期にあったことと関連があると思われる。しかし、投与2週後の検討におけるTIは、Lipo PGE₁投与群ではplacebo投与群の下降とは対照的に変動はなく、Lipo PGE₁が血行障害の進行を阻止したものと考えられる。

また、末梢血行には多数のバイパスが存在し、盗血現

象が認められており⁶⁾、placebo 投与で手背全体の皮膚温上昇がみられたのも、狭窄が強まることにより、反応性に周囲の血行が高まったためとも考えられる。盗血現象はサーモグラムの解釈上常につきまとう問題であり、今後さらに検討すべきことと思われる。

Lipo PGE₁ の機能検査における経時的血行改善効果は、すでに指尖脈波によって示されているが⁷⁾、我々もサーモグラフィ上、同様な血行改善効果を認めた。このような、いわば機能的改善が最終的に、おそらく毛細血管の新生を伴う器質的改善に至ると考えられるが、その辺の詳細は今後の検討を要するところであろう。

文 献

- 1) 水島 裕他：日本医事新報. No 3096,
15~19, 1983
- 2) 水島 裕他：最新医学. 40(4),1806~1813,
1985
- 3) Collins,A.J. et al.: Ann. Rheum. Dis.
33,113~115, 1974
- 4) 永島 誠：日本電子ニュース. 19(2), 24~28,
1979
- 5) 星 恵子他：医学のあゆみ. 154(4),291~295,
1985
- 6) 浅野牧茂：微小循環 — 医学と理工学の接点.
(東 健彦, 神谷 瞭編) コロナ社. 1983,
P.272~290
- 7) 柳川 明他：最新医学. 38(7),1416~1426,
1983

Table 1. List of cases

症例	性	年齢(才)	疾患名	血行障害の部位及び症状	薬剤(投与期間)	総合評価		
						全般改善度	副作用安全度	有用度
1	女	36	PSS	指尖の小潰瘍(右第3指)	P(2w)	不変	安全	どちらともいえない
					L(2w)	改善	安全	有用
2	男	51	PSS	指尖の小潰瘍(左第2指)	L(4w)	改善	安全	有用
3	男	49	PSS	指尖の小潰瘍(左第3,4指)	L(4w)	改善	安全	有用
4	女	71	RA	足背遠位部の潰瘍(左第1~5趾)	L(4w)	改善	安全	有用
5	女	73	RA	足趾のチアノーゼ(右第1~3趾)	P(2w)	悪化	安全	好ましくない
					L(2w)	改善	安全	極めて有用

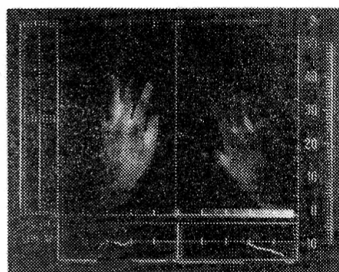
L: Lipo PGE₁, P: placebo

Table 2. Thermographic index of diseased site

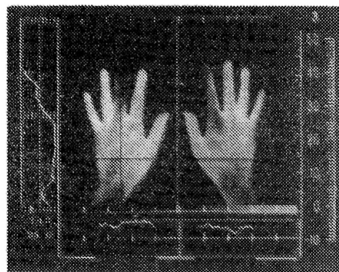
薬剤	症例	投与直前	2週後	4週後	2週後一直前
Lipo PGE ₁	1	2.91	2.85	ND	-0.06
	2	2.37	2.56	2.92	0.19
	3	1.99	1.71	1.19	-0.28
	4	-0.48	-0.79	-0.25	-0.31
	5	-1.87	-1.87	ND	0
mean ± S.D. (n)		0.98 ± 1.84 (5)	0.89 ± 1.88 (5)	1.29 ± 1.3 (3)	-0.09 ± 0.19 (5)
Placebo	1	3.35	2.91	ND	-0.44
	5	-1.49	-1.87	ND	-0.38
mean ± S.D. (n)		0.93 ± 2.42 (2)	0.52 ± 2.39 (2)	ND	-0.41 ± 0.03 (2)

ND: not done, *: P<0.1 (U-test, 両側検定)

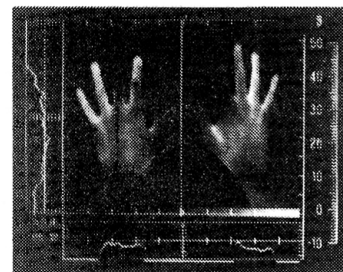
Fig 1. Changes in thermogram (Case 1)



Immediately before administration



2 w
(After 2 weeks placebo administration)



4 W
(2 weeks after change to Lipo PGE₁)

Fig 2. Change in thermographic index (TI) at diseased site

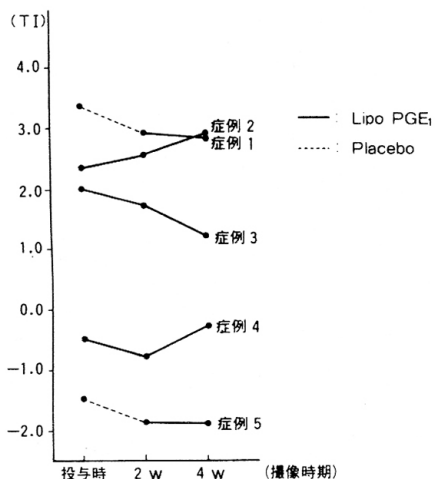


Fig 3. Time course changes in efficacy of Lipo PGE₁ as evaluated by thermography (Case 4)

