

## 薬剤紹介

## DBcAMP (アクトシン)

曾根 健之\* 山本 道雄\*

最近市販されたアクトシンは一般名をブクラデシンナトリウムといい、DBcAMP と略称される。DBcAMP は cyclicAMP (以下 cAMP) 誘導体であり、細胞膜を通過しやすく<sup>1)</sup> 細胞内で cAMP となり<sup>2)</sup> 作用を発揮するとされている。このため cAMP の関与する種々の臓器での作用がみられ、またその臨床応用が検討され始めている。ここでは DBcAMP の循環動態に及ぼす影響を中心に概説する。

## 1. 心 臓

心臓に対する作用として先ず挙げられるのは心収縮力増強作用であり、これによる心拍出量増大作用である。これは実験的にも<sup>3)4)5)</sup>、臨床的にも<sup>6)7)8)</sup> 認められている。しかし作用発現までにやや時間を要することは他のカテコラミンと相違している。このことよりも DBcAMP の作用が細胞内での代謝を要することが想像される。この心収縮力増強作用の機序は DBcAMP が心筋細胞内へ入り、deacylate されて cAMP となり<sup>2)</sup> cAMP 依存性プロテインキナーゼを賦活化しその結果として細胞質内カルシウムイオンを上昇させるためであるとされている。DBcAMP はホスホジエステラーゼにより分解されにくく<sup>9)</sup>、投与中止後長時間作用が持続する。また心収縮力増強作用は  $\beta$ -受容体遮断剤の存在下でもみられ、 $\beta$ -受容体を介するものではない<sup>10)</sup>。このためドーパミン、ドブタミンに反応しなくなった症例でも効果が期待される。

DBcAMP により心拍数は増加する<sup>5)6)</sup>。しかしこの心拍数増加はカテコラミンと比して少ない<sup>11)</sup>。また通常の臨床投与量では少ないとする報告が多い<sup>8)12)</sup>。この陽性変時作用の機序は刺激伝

導系に対する直接的作用<sup>13)</sup>、または圧受容器を介する二次的作用<sup>14)</sup> の二つが考えられている。

## 2. 末梢循環

DBcAMP により末梢血管抵抗は減少する<sup>5)</sup>。これは血管平滑筋の弛緩によるものであり、この作用は POB 存在下でもみられ<sup>7)</sup>、直接作用である。機序は血管の  $\beta$ -受容体が刺激された時と同様にカルシウムイオンの細胞外への排出や小胞体への取り込みを増すことが想定されている。その他、血管平滑筋への細胞外からの DBcAMP 関与も考えられている<sup>10)</sup>。

DBcAMP は同時に冠血管拡張作用を有する。この結果冠血流量は増大する。Imai ら<sup>15)</sup> は DBcAMP の冠血流量増大作用はアデノシンとイソプロテレノールの間中であるとしており、心筋酸素消費量を上回る冠血流量の増大をみている。また DBcAMP の効果がアミノフィリンによって増強されることを報告している。このように DBcAMP による冠血流量の増大は代謝亢進による二次的なものよりは、直接冠血管を拡張するためと考えられ、心筋内血流分布へ及ぼす悪影響が危惧される。山田ら<sup>14)</sup> は開心術後の症例で心筋酸素摂取率の減少を認め、これは心筋内血流シャントによらないことを乳酸摂取量/酸素摂取量よりみている。筆者も<sup>16)</sup> 実験的前下行枝結紮犬において左回旋枝血流量の増大、同血管抵抗および酸素摂取率の減少、そして EVR が 0.7 を下回らないことをみている。DBcAMP による酸素消費量の増大(+46%) よりも冠血流量の増大(+120%) という結果を得ている。しかしこの血流量の増大が虚血部および心筋内外層の血流に及ぼす影響についての詳細な検討は今後の課題である。

DBcAMP により肺血管抵抗は減少する<sup>8)16)</sup>。し

\* 岐阜大学麻酔学教室

かし他の血管拡張剤と同様に  $\text{PaO}_2$  は低下する<sup>8)</sup>ので、HPVを抑制するようである。

気管支平滑筋を弛緩させる<sup>17)</sup>。このため気管支喘息の治療への応用が考えられている。

尿量は増加する。<sup>8)</sup> これは腎血流量の増大によるとされているが、遠位尿細管での Na 再吸収抑制も考えられている。

脳血管については報告が見当たらない。他の血管拡張剤と同様に脳血流を増し、脳圧を上昇させる可能性がある。今後の検討を待ちたい。

### 3. 代 謝

DBcAMP 投与により血糖値および血漿インシュリン値は増大し、遊離脂肪酸値は減少する。<sup>19)</sup> 肝のグリコーゲンよりグルコースへの変換を促進するため血糖値は上昇する。同時に脾臓のラ氏島よりのインシュリンの分泌を促進する。このためグルコース・インシュリン療法の如き状態をもたらす。このことは大量の血中カテコラミンによってインシュリンの分泌が抑制されグルコースを取り込みにくくなっている不全心において代謝の改善となる。DBcAMP 自体は遊離脂肪酸を増大させるが<sup>20)</sup> 生体に投与したときは減少させる。グルコースの取り込みが増す結果による二次的なものと考えられている。遊離脂肪酸の減少は心筋の酸素消費量を減少し不整脈の閾値を上げる結果心臓に対して有利に働く。<sup>21)</sup>

### 4. 臨床応用

開心術後に用いて血行動態および心筋代謝の面から良好な結果を得たとする報告は多い。<sup>7)10)12)14)</sup>  
<sup>22)</sup> 投与方法は 0.05~0.2 mg/kg/min の範囲で 30~120分間、1日数回、間欠投与をくり返すのが良いとされている。

左心不全時に用いて肺動脈楔入圧の減少、心係数の増加、遊離脂肪酸の減少をみて有用であるとの報告が多い。<sup>8)23)</sup> 投与方法は開心術後よりはやや少量の 0.025~0.05 mg/kg/min の範囲がすすめられている。

種々のショックについても臨床応用が考慮されているが現在のところ実験的研究が主で臨床からの報告はこれからである。

この他各種の病態に関して cAMP の関与および DBcAMP 投与の効果が検討され始めている。詳細は最近の特集を参照されたい。<sup>24)</sup>

Sutherland<sup>25)</sup> による cAMP 発見から4分の1世紀経った現在、DBcAMP という cAMP 誘導体が臨床使用可能になったのは画期的なことといえる。特に従来のカテコラミンではコントロールできない重症心不全状態に対して我々は全く新たな手段を一つ手に入れたともいえる。しかし2, 3の問題は残っている。DBcAMP の効果発現の機序に未だ不明な点があること、<sup>15)23)</sup> S-Gカテなどで血行動態を測定中でなければ使用しにくいこと、効果が不明な症例がみられることなどである。いずれにせよこれから DBcAMP の臨床報告は増えることと思われるが作用機序を踏まえつつ知見を積み重ねてゆくべきと考える。

### 文 献

- 1) Henion, W. F., Sutherland, E. W. and Posternak, T. H.: Effect of derivatives of adenosine 3', 5'-phosphate on liver slices and intact animals. *Biochim Biophys. Acta.* 148: 106, 1967.
- 2) Kaukel, E. and Hiltz, H.: Permeation of dibutyl cAMP into HeLa cell and its conversion to monobutyl cAMP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46: 1011, 1972.
- 3) Kukovetz, W. E., Pösch, G.: Cardiostimulatory effect of cyclic 3', 5'-adenosin monophosphate and its acylated derivatives. *Naunyn-Schmiedeberges. Arch. Pharmak.* 266: 236~254, 1970.
- 4) Skelton, C. L., Levey, G. S., Epstein, S. E.: Positive inotropic effect of dibutyl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate. *Circ. Res.* 26: 35~40, 1970.
- 5) 野崎洋文, 毛利勝也, 奥秋 辰: cyclic-AMP, dibutyl cyclic AMP の心拍出量および臓器血流量に及ぼす影響。脈管学 15: 329~333, 1975.
- 6) 国文寿子, 高橋光太郎, 新井 敏: 代謝および循環に及ぼす dibutyl cyclic AMP の臨床的検討。麻酔 25: 40~45, 1976.
- 7) 山田崇之, 伊藤雅史, 丸山俊之: Dibutyl cyclic AMP の血行動態, 心筋代謝に及ぼす影響。第一編 開心術後急性期における血行動態変化の臨床的研究。日胸外会誌 30: 1712, 1982.
- 8) 西川英郎, 森本美典, 岡野秀治: 重症心不全に対する dibutyl cyclic AMP の急性効果—血行動態, 代謝および血液ガスによる検討。心臓 16: 450~459, 1984.
- 9) Posternak, T., Sutherland, E. W. and Henion, W. F.: Derivatives of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *Biochim. Biophys. Acta.* 65: 558~561, 1962.
- 10) Yoshitake, T., Asano, K., Yamamura, H.: Experimental and clinical studies on the hemodynamic and metabolic effect of dibutyl cyclic AMP.: *Molecular and Cellular Aspects*

- of Shock and Trauma. Alan R. Liss, Inc., NY, 211-227, 1983.
- 11) 坂井 誠, 松下 哲, 岩崎 勤: 犬冠動脈内 dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP) 投与の心血行動態, 心筋 Protein Kinase 活性に及ぼす影響. 心筋の構造と代謝 2: 225~235, 1979.
  - 12) 佐藤清春: Dibutyryl cyclic AMP の体外循環下開心手術後における糖代謝と血行動態におよぼす影響について. 日胸外会誌 28: 425~437, 1980.
  - 13) Narimatsu, A., Taira, N.: Positive dromotropic effect of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate on the atrioventricular node. European J. Pharmacol. 42: 71, 1977.
  - 14) 山田崇之, 金子 博, 今関隆雄: Dibutyryl cyclic AMP の血行動態, 心筋代謝に及ぼす影響. 第二編特に dose response 並びに作用持続時間に関する臨床的検討. 日胸外会誌 30: 1719~1724, 1982.
  - 15) Imai, S., Otorii, T., Takeda, K.: Effect of cyclic AMP and dibutyryl cyclic AMP on the heart and coronary circulation. Jpn. J. Pharmacol. 24: 499~510, 1974.
  - 16) 曾根健之, 加藤利政, 山本道雄: 虚血心に及ぼすアクトシン® の影響. 第75回日本麻酔学会東海地方会総会抄録集 p. 37, 1985.
  - 17) 佐々木憲二, 北村 諭, 石原陽子: 気管支筋作動薬の作用機序に関する実験的研究—気管支筋弛緩剤としての cAMP, DBcAMP. 呼と循 24: 143~147, 1976.
  - 18) 岡原 猛: Cyclic AMP および dibutyryl cyclic AMP の腎機能および renin 分泌におよぼす影響. 大阪市立大学医学雑誌 23: 71~83, 1974.
  - 19) 末盛郁男: Dibutyryl cyclic AMP に関する実験的研究. 一第1報ヒトの代謝に及ぼす影響—麻酔 25: 457~464, 1976.
  - 20) Blecher, M.: Evidence for the involvement of cyclic 3, 5-adenosine monophosphate in glucose utilization by isolated rat epididymal adipose cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 27: 560, 1967.
  - 21) Oliver, M. F., Kurien, V. A., Greenwood, T. W.: Relation between serum-free-fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. Lancet 1: 710, 1968.
  - 22) 末盛郁男: 外科における急性循環不全. 最新医学 40: 326~332, 1985.
  - 23) 松下 哲, 三船順一郎, 坂井 誠: 循環不全における cyclic AMP —心不全に対する dibutyryl cyclic AMP の効果について— 最新医学 40: 333~338, 1985.
  - 24) Cyclic AMP の現状と展望. 最新医学 40: 235~349, 1985.
  - 25) Sutherland, E. W. and Rall, T. W.: Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. J. Biol. Chem. 232: 1077~1091, 1958.

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*