

## 原著

Dibutyryl cyclicAMP (DBcAMP) の  
長期間持続投与による高カルシウム血症

平田隆彦\* 田中一彦\* 公文啓二\*  
 榊原恭子\* 山本文雄\*\* 八木原俊克\*\*  
 藤田毅\*\*

## 要約

DBcAMP を10日間以上の長期間、低濃度持続投与 ( $5.6 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) した19例中11例に高カルシウム血症 ( $12 \text{ mg}/\text{dl}$  以上) を認めた。DBcAMP 投与中止により、尿中無機リンの排泄は有意に低下し ( $17.4 \pm 6.8$  から  $9.8 \pm 8.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ )、カルシウムの排泄は増加する傾向があった ( $4.5 \pm 3.3$  から  $5.3 \pm 3.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ )。また血中副甲状腺ホルモン濃度は有意な変化を示さなかった ( $0.42 \pm 0.18$  から  $0.44 \pm 0.28 \text{ ng}/\text{ml}$ )。

低濃度持続投与であっても、長期間にわたってDBcAMP を投与する場合は高カルシウム血症を来す可能性があることを考慮し、血清カルシウム濃度が上昇傾向にあるときは速やかに投与量を減量するか、投与を中止する必要があると思われる。

## はじめに

cyclicAMP の誘導体である dibutyryl cyclicAMP (DBcAMP) は、心収縮力増強作用<sup>1)</sup>、末梢血管拡張作用<sup>2)</sup>、腎血流・尿量増加作用<sup>3)</sup> を有し、循環不全の治療薬として注目されている。我々は開始量  $3-5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  と少量の持続投与で開始し、必要に応じて漸増する方法をとり、臨床的には満足すべき結果を得ている<sup>4)</sup>。しかし最近、長期間使用するうちに高カルシウム血症を来

した症例を経験したので報告する。

## 対象および方法

1986年7月から1987年2月まで当ICUにてDBcAMP を10日間以上使用した19例中、11例(58%) に高カルシウム血症 ( $12 \text{ mg}/\text{dl}$  以上) を認めた。これら11例中十分なデータの取れた8例について検討を加えた。8例の投与量は  $5.6 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (平均±標準偏差)、投与中の最高血清カルシウム濃度は  $14.0 \pm 1.5 \text{ mg}/\text{dl}$ 、投与開始後  $12 \text{ mg}/\text{dl}$  に達するまでの期間は  $8.9 \pm 5.2$  日であった(表1)。この8例について、DBcAMP の投与中止前後の血清カルシウム濃度 ( $S_{\text{Ca}}$ )、血清無機リン濃度 ( $S_{\text{IP}}$ )、尿中カルシウムおよびリンの排泄量 ( $U_{\text{Ca}} \times V$ ,  $U_{\text{IP}} \times V$ ;  $V$  尿量)、血清副甲状腺ホルモン濃度 (PTH) について検討を加えた。なお全例カルシウムを含まない高カロリー輸液で管理されており、術中および術後早期を除いてカルシウムは投与されていなかった。

なお  $S_{\text{Ca}}$ ,  $U_{\text{Ca}}$  は OCPC 法,  $S_{\text{IP}}$  は酵素法,  $U_{\text{IP}}$  はリンモリブテン酸還元法, PTH は RIA 法で測定した。

統計的数値は、平均±標準偏差で表し、有意差検定は paired-t-test で行った。

## 結果

DBcAMP の投与を中止した日を中心にその前後での推移を見ると、 $S_{\text{Ca}}$  は投与を中止した日には  $14.0 \pm 1.5 \text{ mg}/\text{dl}$  まで上昇していたが、投与中

\*国立循環器病センター ICU

\*\* // 心臓外科

表1 高カルシウム血症を来した症例

症例	年齢	性	転帰	病名	症名	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	最高血清カルシウム濃度 ( $\text{mg}/\text{dl}$ )	血清カルシウム濃度が $12 \text{ mg}/\text{dl}$ 以上になる までの期間 (日)
1. KK	3y	M	S	cTGA, VSD, PS	MVR	2.7	12.2	20
2. YM	54y	F	S	AsR, MR, TR	AVR, MVR, TAP	2.7	15.2	10
3. NS	3y	M	S	TRUNCUS	RASTELLI	4.8	13.7	9
4. FW	49y	F	S	MSR, TR, GLA	MVR, TAP, LAP	7.8	13.4	4
5. YN	2y	M	S	CAVC, PH	RADICAL	4.5	12.9	8
6. YN	11y	M	S	MCLS	ACBG	7.0	17.2	5
7. FK	57y	F	S	MSR, TR, GLA	MVR, TAP, LAP	6.9	13.9	4
8. KN	67y	F	D	AR, MSR	AVR, MVR	8.3	13.6	11
						$5.6 \pm 2.2$	$14.0 \pm 1.5$	$8.9 \pm 5.2$
(mean $\pm$ SD)								

〈略語の説明〉

S : 生存, D : 死亡

cTGA : 修正大血管転位, VSD : 心室中隔欠損, PS : 肺動脈弁狭窄, AsR : 大動脈弁狭窄兼閉鎖不全, MR : 僧帽弁逆流, TR : 三尖弁逆流, TRUNCUS : 総動脈幹遺残, MSR : 僧帽弁狭窄兼閉鎖不全, GLA : 巨大左房, CAVC : 共通房室弁口, PH : 肺高血圧, MCLS : 川崎病, AR : 大動脈弁逆流, MVR : 僧帽弁置換, AVR : 大動脈弁置換, TAP : 三尖弁形成, LAP : 左房縫縮, ACBG : 大動脈冠動脈吻合

止により速やかに低下傾向を示した。  $U_{Ca} \times V$  は DBcAMP 投与中に比べて中止後は増加する傾向があったが有意な変化ではなかった (図1)。

$S_{iP}$  は DBcAMP の投与中止後上昇する傾向があった。一方  $U_{iP} \times V$  は投与中止後2日目4日目は減少し、6日目は正常値に復した (図2)。

そこで DBcAMP 投与中止前後の各4日間の

$U_{Ca} \times V$  および  $U_{iP} \times V$  を比べると、 $U_{Ca} \times V$  は  $4.5 \pm 3.3$  から  $5.3 \pm 3.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  へと増加する傾向があった。一方  $U_{iP} \times V$  は  $17.4 \pm 6.8$  から  $9.8 \pm 8.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  へと有意に低下した (図3)。

また DBcAMP 投与中で  $12 \text{ mg}/\text{dl}$  以上の高カルシウム血症を呈していた時期と、投与中止後血清カルシウム濃度が正常域に復した時期に測定し

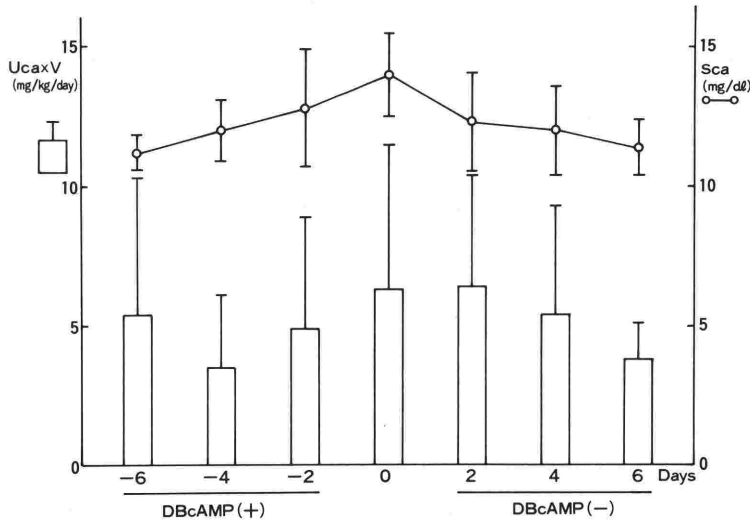


図1 DBcAMP 投与を中止した日を中心にした血清カルシウム値 ( $S_{Ca}$ ) および尿中カルシウム排泄量 ( $U_{Ca} \times V$ ) の推移

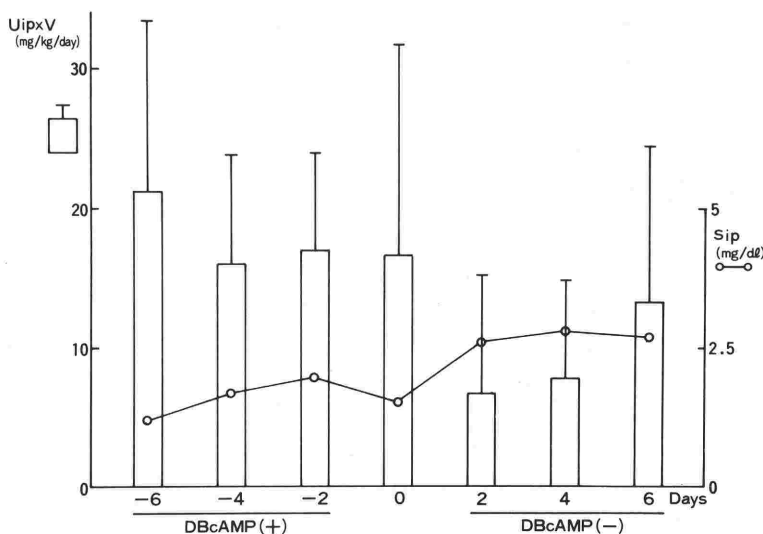


図2 DBcAMP 投与を中止した日を中心にした血清無機リン値 (S<sub>ip</sub>) および尿中無機リン排泄量 (U<sub>ip</sub>×V) の推移

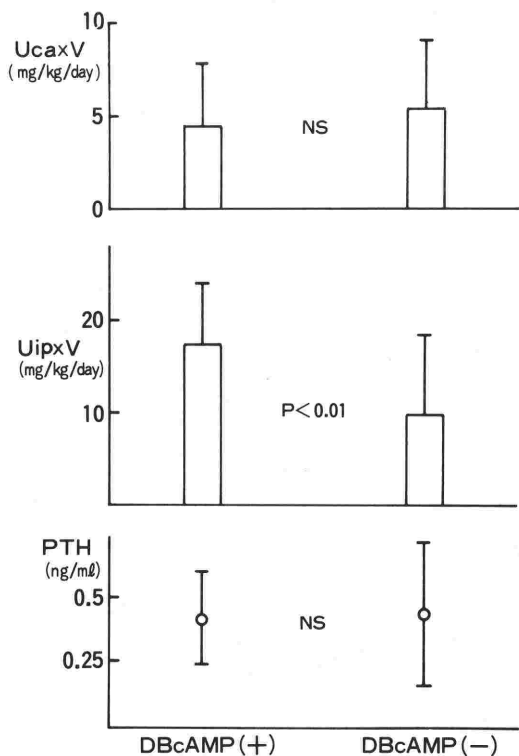


図3 DBcAMP 投与中止前後各4日間の尿中カルシウム (U<sub>Ca</sub>×V), 無機リン排泄量 (U<sub>ip</sub>×V), および副甲状腺ホルモン値 (PTH)

なお全例、高カルシウム血症の副作用としての心電図上の変化、消化器症状、神経・精神症状、腎障害等は見られなかった。

### 考案

DBcAMP は従来より高濃度で間欠的に投与されることが多く、心機能の改善は得られるものの、副作用として低血圧や頻脈等を引き起すことも報告されている<sup>5)6)</sup>。これに対して最近、低濃度持続投与の有効性が注目され、低濃度でも循環動態に悪影響を与えることなく心機能の改善が得られることが報告されている<sup>4)7)8)</sup>。この結果 DBcAMP は使いやすい薬剤となり比較的長期間にわたって投与される機会が増えている。低濃度持続投与では低血圧や頻脈は来さないものの副作用として高血糖を来したとの報告はある<sup>7)</sup>。しかし高カルシウム血症に関する報告はなかった。

岡本らの遊離牛副甲状腺細胞を用いた実験によれば<sup>9)</sup>、cyclicAMP 分解酵素である cyclicAMP phosphodiesterase (PDE) 阻害剤の theophylline と効果を比較したところ、DBcAMP は PDE 活性の制御による細胞内 cyclicAMP の上昇に加えて、DBcAMP 自身が細胞内 cyclicAMP 濃度を上昇させ PTH 分泌促進作用を持つことが示されている。これらのことより高カルシウム血症を来す機序としては、図4に示したごとく DBcAMP により、①PTH の分泌を促進する、②直接腎臓

た PTH は、それぞれ $0.42 \pm 0.18$ ,  $0.44 \pm 0.28$  ng/ml と有意な差はなく両群とも 0.5 ng/ml 以下の正常範囲内であった (図3)。

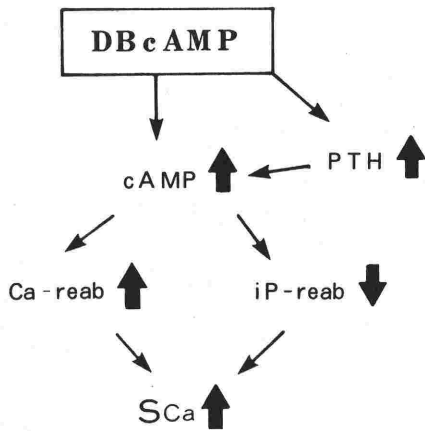


図4 DBcAMPにより高カルシウム血症を来す機序

DBcAMPそのものにより、あるいはPTH分泌亢進を介して腎尿細管内のcyclicAMP濃度が上昇し、近位尿細管でのカルシウムの再吸収が亢進、遠位尿細管での無機リンの再吸収が抑制され、血清カルシウム濃度が上昇するものと思われる。

内に取り込まれて腎臓内のcyclicAMPが増加する。③ステロイドホルモン、カテコールアミン、ビタミンDなどを介してcyclicAMPの濃度が増加する<sup>10)</sup>。これらのことより最終的には腎尿細管細胞内で増加したcyclicAMPにより、遠位尿細管ではカルシウムの再吸収が亢進し、近位尿細管では無機リンの再吸収が抑制され<sup>11)</sup>、血清カルシウム濃度は上昇する方向に傾くものと考えられる。今回の結果からはPTHの分泌促進の関与やカルシウム排泄の関与については断定できなかったが、少なくとも無機リンの再吸収の抑制、すなわち排泄の増加が関与している可能性が示唆された。

DBcAMPと高カルシウム血症の関係については腎尿路結石の成因の面から研究されている。郡らのラットを用いた実験によれば<sup>10)</sup>、体重100g当り50mgのDBcAMPの腹腔内投与により血清カルシウム濃度の上昇、無機リンの低下が見られる。さらに5~50mg/100gの50日間にわたる連日投与により尿中カルシウム、リンの排泄の漸増がみられ、腎組織内のcyclicAMP濃度は皮質および髄質とも著明に増加している。50mg/100

gはLD<sub>50</sub>に相当する量であるが、今回の我々の症例のように5μg/kg/minというごく少量にもかかわらず高カルシウム血症を来すことは興味深くまた注意を要する。

高カルシウム血症は、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、サルコイドーシスなどにみられ、その症状として、心電図上のQT短縮、消化器症状、神経精神症状などがよく知られている<sup>12)</sup>。さらに最近では長期間の高カルシウム血症により心筋や冠動脈にカルシウムが沈着し、冠動脈硬化の危険因子になることも報告されている<sup>13)</sup>。幸いにも今回の症例ではこうした副作用は来さなかったが、DBcAMPを長期間投与することが必要な場合には血清カルシウム濃度に注意し、上昇傾向を示す場合は投与量の減量、または早期に投与を中止することが必要であると思われる。

## 結 語

- 1) DBcAMPを10日以上長期間投与した19例中11例に12mg/dl以上の高カルシウム血症を認めた。
- 2) DBcAMPの投与の中止により、尿中無機リンの排泄は有意に低下し、カルシウムの排泄は増加する傾向があった。また副甲状腺ホルモン値は有意な変化を示さなかった。
- 3) DBcAMPを長期間投与する際は血清カルシウム濃度にも注意し、上昇傾向が認められれば速やかに投与を減量または中止すべきであると思われる。

## 参考文献

- 1) 秋場 斉：実験的心筋梗塞による心源性ショックの治療。昭和医学会雑誌 37：5-12, 1977。
- 2) 野崎洋文, 美濃口洋一, 蕭 光麟・他：Halothane, 笑気麻酔, Dibutyryl cyclic AMPの心拍出量及び血糖値に及ぼす影響。臨床麻酔 11：65-70, 1980。
- 3) 岡原 猛：Cyclic AMP及びDibutyryl cyclic AMPの腎機能及びRenin分泌に及ぼす影響。大阪市立大学医学雑誌 23：71-83, 1974。
- 4) 平田隆彦, 田中一彦, 公文啓二・他：先天性心疾患術後心不全に対するDibutyryl cyclic AMPの効果。(診断と治療・投稿中)
- 5) 西川英朗, 森本美典, 岡野秀治・他：重症心不全に対するdibutyryl cyclic AMPの急性効果。心臓 16：450-459, 1984。
- 6) 吉武潤一, 吉村 望, 花野英城・他：開心術後の急性循環不全に対するDibutyryl cyclic AMPの効果。臨床と研究 60：1279-1286, 1983。

- 7) 野本慎一, 西村和修, 藤原康典・他: Dibutyl Cyclic AMP (アクトシン) の低濃度持続投与の有効性. 日外宝 56: 40-45, 1987.
- 8) 安部十三夫, 高木伸之, 岩田美佐男・他: 開心術における DBcAMP の効果. 胸部外科 30: 787-792, 1986.
- 9) 岡本幸春, 平野和彦, 仲河憲明・他: Dibutyl cyclic AMP の副甲状腺ホルモン分泌への作用—遊離牛副甲状腺細胞を利用して—. 和歌山医学 35: 311-315, 1985.
- 10) 郡健二郎, 高田昌彦, 加藤良成・他: 副甲状腺の内分泌代謝に関する研究, I ; cyclic AMP による尿路結石の形成実験. 泌尿紀要 31: 2141-2148, 1985.
- 11) 松本充司, 西尾俊治, 若月 昌・他: 尿路結石症におけるカルシウム代謝の研究—第4報; カルシウム負荷試験と尿中 cyclic AMP との関係. 西日泌尿 44: 683-687, 1982.
- 12) 竹田亮祐, 東福要平: 水・電解質代謝, 上田英夫, 武内重五郎編: 内科学. 朝倉書店, 東京, 697-706, 1980.
- 13) Roberts, W. C. and Waller, B. F.: Effect of chronic hypercalcemia on the heart. Am. J. Med 71: 371-384, 1981.

### Hypercalcemia due to long-term use with low concentration of DBcAMP

Takahiko Hirata, Kazuhiko Tanaka, Keiji Kumon,  
Kyouko Sakakibara, Fumio Yamamoto, Katsutoshi Yagihara  
and Tsuyoshi Fujita

Intensive Care Unit and Department of Cardiac Surgery,  
National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai,  
Suita, Osaka, 564, Japan

Continuous infusion of DBcAMP has been recommended for the treatment of low cardiac output state after cardiac surgery. But hypercalcemia (more than 12 mg/dl) had occurred in eleven of 19 patients after long-term use (more than 10 days) with low concentration of DBcAMP ( $5.6 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

In eight of 11 patients, from whom we could get data in detail to analyze, the highest level of serum calcium was  $14.0 \pm 1.5 \text{ mg}/\text{dl}$ . Serum calcium level had decreased and serum inorganic phosphorus level increased to the normal ranges immediately after

cessation of infusion of DBcAMP. Urinary excretion of calcium had increased (from  $4.5 \pm 3.3$  to  $5.3 \pm 3.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) and that of inorganic phosphorus had significantly decreased (from  $17.4 \pm 6.8$  to  $9.8 \pm 8.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) after stopping DBcAMP. But serum parathyroid hormone level did not change (from  $0.42 \pm 0.18$  to  $0.44 \pm 0.28 \text{ ng}/\text{ml}$ ).

We have to pay attention to serum calcium level when we use DBcAMP for a long time despite continuous infusion with low concentration.

**Key word:** DBcAMP, Hypercalcemia