

Dibutyl Cyclic AMP (*アクトシン) の 低濃度持続投与の有効性

京都大学医学部心臓血管外科(指導: 伴敏彦教授)

野本 慎一, 西村 和修, 藤原 康典, 曾根田純一, 松本 雅彦
小西 裕, 岡本 好史, 伴 敏彦

[原稿受付: 昭和61年10月15日]

The Effects of Low Dose Continuous Infusion of Dibutyl Cyclic AMP (DBcAMP)

SHINICHI NOMOTO, KAZUNOBU NISHIMURA, YASUNORI FUJIWARA, JYUNICHI SONEDA,
MASAHIKO MATSUMOTO, YUTAKA KONISHI, YOSHIHUMI OKAMOTO
and TOSHIHIKO BAN

The Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. TOSHIHIKO BAN)

The effects of low dose continuous infusion of DBcAMP on hemodynamics and metabolism were studied during the early postoperative period in patients following open-heart surgery.

Cardiac output, stroke volume and urine output increased significantly, and systemic vascular resistance reduced significantly by continuous infusion of DBcAMP at a rate of $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ or above. No significant change was observed in arterial systolic pressure and heart rate during the infusion. DBcAMP caused hyperglycemia especially in the patients with impaired glucose tolerance due to the weak reaction to the insulin release-stimulating action of DBcAMP.

はじめに

Dibutyl Cyclic AMP (DBcAMP, *アクトシン) は細胞膜を容易に通過し、心筋に対しては、陽性変力ならびに変時作用を示し、末梢血管に対しては拡張的に働くことが示されている^{4,5,8,11,12,15}。しかし、それらの臨床効果の報告のほとんどは、DBcAMP を $50\sim 200$

$\mu\text{g/kg/min}$ の投与濃度で1ないし2時間投与した高濃度間欠投与の結果のもので、心機能は改善されるものの、副作用として血圧低下や、頻脈などをしばしばひきおこすことが報告されている^{8,17}。開心術直後の患者の場合、血圧低下が重篤な循環不全を惹起する可能性があるため、DBcAMP を使用するに際し、十分に注意が必要であった⁷。今回、開心術後患者に対し、

Key words: DBcAMP, Low dose continuous infusion, Diabetes mellitus, Insulin.

索引語: サイクリック AMP, 低濃度持続投与法, 糖尿病, インシュリン.

Present address: The Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, 606, Japan.

それらの副作用を引き起こさず心機能改善効果を与えるため従来から推奨されている DBcAMP の高濃度間欠投与法に対し、低濃度 ($10 \mu\text{g/kg/min}$ 以下) で持続的に投与し、心機能に及ぼす影響及び副作用を検討するとともに、その最低有効投与量を求めた。

症例と方法

症例は術後症例27例で、その内訳は、虚血性心疾患16例、弁疾患8例、その他3例で、年齢は27歳から70歳、平均52.7歳、体重は平均 60.2 kg であった。

DBcAMP は術後24-48時間後から、2.5, 5, 7.5, $10 \mu\text{g/kg/min}$ の各濃度でシリンジポンプを用いて各々6時間ずつ投与し、投与前、各濃度投与3時間後、投与中止後に心拍出量を測定し、心係数、一回拍出係数、末梢血管抵抗を求めた。心拍出量は Swan-Ganz catheter で熱希釈法により測定し、同時に血糖を測定した。インシュリン、グルカゴンの血中濃度は投与前、 $10 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時、 $5 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時および投与後にそれぞれ測定した。

尿量は、投与濃度変更3時間後の平均時間尿量で表わした。

術前に空腹時血糖、および 75 g 糖負荷試験により耐糖能を検査し、空腹時値が 110 mg/dl 以下、2時間値が 140 mg/dl 以下の症例を非糖尿病群とし、そのどちらも満たさない症例を糖尿病群とした。

結 果

1) 心係数は、投与前値の平均 $3.89 \pm 0.62 \text{ l/min/m}^2$ (平均±標準偏差、以下同じ) に比べ、 $10 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時で平均 $4.77 \pm 0.76 \text{ l/min/m}^2$ で23%増加し、 $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ 投与では $4.41 \pm 0.71 \text{ l/min/m}^2$ で13%有意に増加した。 $5 \mu\text{g/kg/min}$ 以下では有意な増加は認められなかった (図1)。

2) 一回拍出係数は、投与前値 $40.4 \pm 9.2 \text{ ml/m}^2$ に比べ、 $10 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時平均 $47.9 \pm 10.5 \text{ ml/m}^2$ で投与前に比べ19%増加し、 $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ 投与では $45.6 \pm 10.1 \text{ ml/m}^2$ で12%有意に増加した。 $5 \mu\text{g/kg/min}$ 以下では有意な増加は認められなかった (図2)。

3) 末梢血管抵抗係数は、投与前値 $1623 \pm 361 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ に比べ、 $10 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時で平均 $1252 \pm 251 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ で投与前に比べ23%減少し、 $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ 投与では $1413 \pm 340 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ で13%有意に減少した。 $5 \mu\text{g/kg/min}$ 以下では有意な減少は認められなかった (図3)。

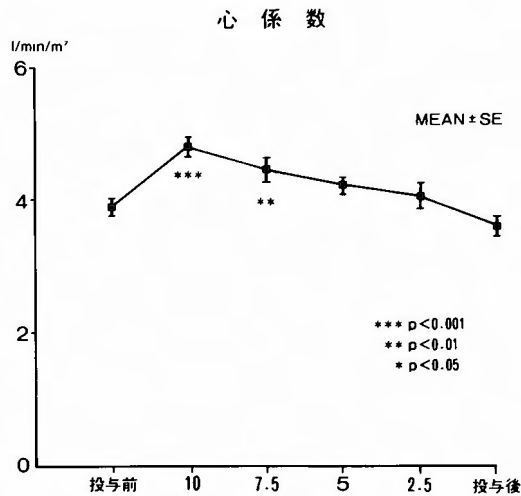


図1. 心係数の変化

4) DBcAMP の $10, 7.5, 5, 2.5 \mu\text{g/kg/min}$ の低濃度持続投与では、投与前および投与後と比べて血圧や心拍数の有意な変動はみられなかった。

5) 尿量は、投与前値 $63 \pm 25 \text{ ml/hr}$ に比べ、 $10 \mu\text{g/kg/min}$ 投与時で平均 $116 \pm 51 \text{ ml/hr}$ で84%増加し、 $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ 投与では $95 \pm 31 \text{ ml/hr}$ で51%有意に増加した。 $5 \mu\text{g/kg/min}$ 以下では有意な増加は認められなかった (図4)。

6) DBcAMP を $10 \mu\text{g/kg/min}$ 投与開始後の尿量の増加を1時間毎にみると、投与開始3時間後から投与前値に比べ、54%, 84%, 90%と時間とともに増加が認められた (図5)。

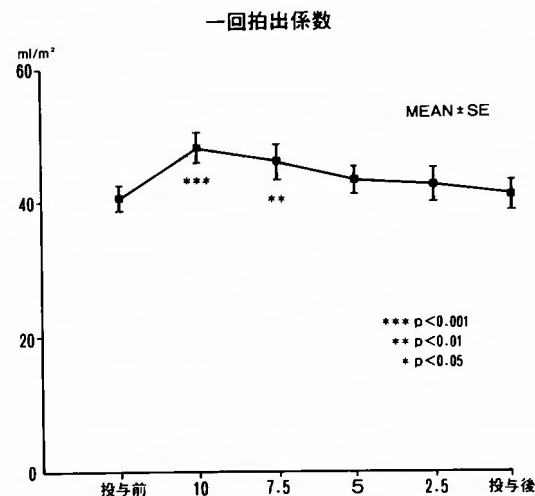


図2. 一回拍出係数の変化

末梢血管抵抗

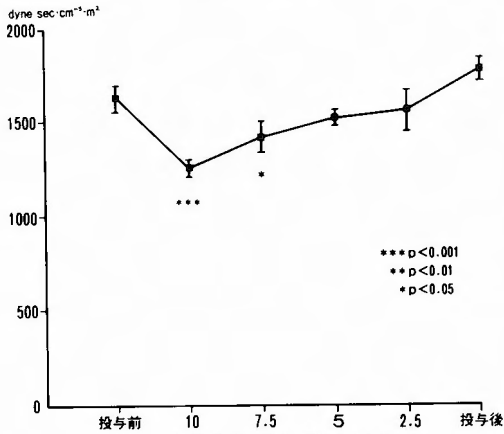


図3. 末梢血管抵抗係数の変化

尿量の時間変化

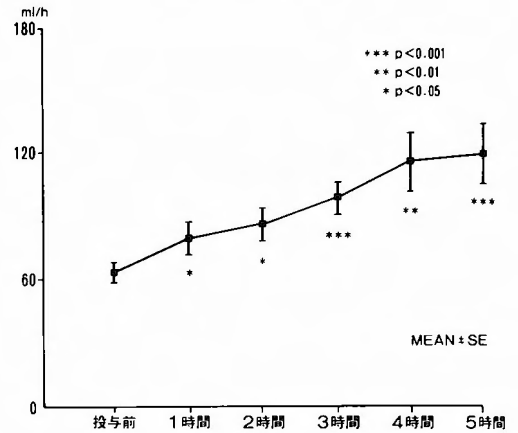


図5. DBcAMP 10 μ g/kg/min 投与時の一時間尿量の推移

7) 血糖は、投与前値 171 ± 48.1 mg/dl に比べ、10 μ g/kg/min 投与時 290 ± 61 mg/dl、5 μ g/kg/min 投与時 231 ± 103 mg/dl、2.5 μ g/kg/min 投与時 231 ± 84 mg/dl で有意に増加した (図6)。耐糖能の低下している一部の症例では、血糖は著明に高値を示し、インシュリンの静脈投与でもコントロールの困難な症例が認められた。

8) DBcAMP はインシュリンの分泌を促し、投与前値 34.1μ U/ml に対し、10 μ g/kg/min 投与で 61.5μ U/ml と 91%有意な増加が認められた (図7)。

一方、グルカゴンは投与前値 253 pg/ml に比べ、10 μ g/kg/min 投与時 155 pg/ml、5 μ g/kg/min 投与時 165 pg/ml と有意に減少した (図7)。

9) 糖尿病群8例、非糖尿病群8例について各濃度投与時の血糖の変化は図8に示した。10 μ g/kg/min 投与時、糖尿病群 312 ± 42 mg/dl、非糖尿病群 294 ± 64 mg/dl でともに有意に増加するが、糖尿病群は、DBcAMP の極めて低濃度持続投与でも高血糖を呈した (図8)。

インシュリン血中濃度は、非糖尿病群では、投与前値 $29 \pm 18 \mu$ U/ml から、10 μ g/kg/min 投与時 $94 \pm 39 \mu$ U/ml と有意に増加するが、糖尿病群では有意な増加はみられなかった (図9)。

考 察

DBcAMP の血行動態におよぼす作用は陽性変力作

一時間尿量

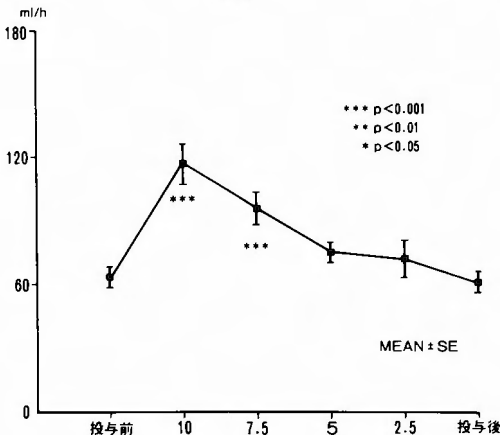


図4. 一時間平均尿量の変化

血 糖

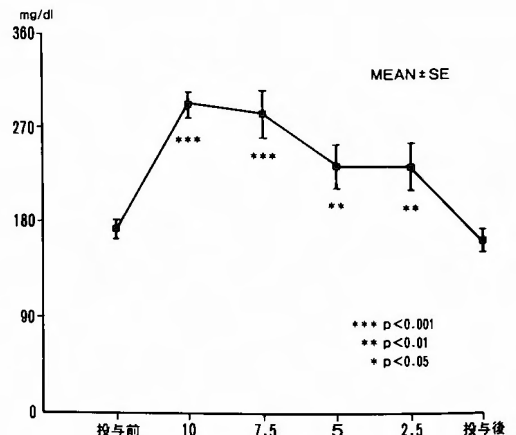


図6. 血糖 の 変化

インシュリン、グルカゴンの血中濃度

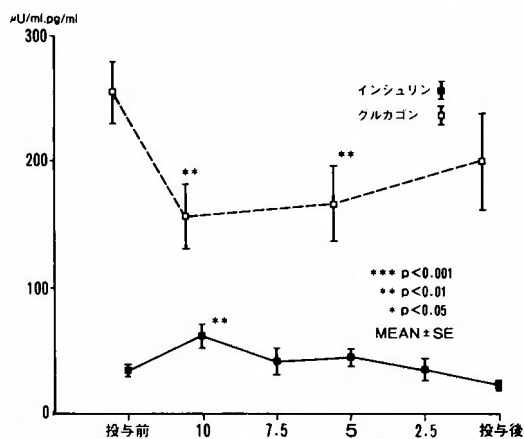


図7. インシュリン、グルカゴン血中濃度の変化

用、冠血流増加作用を示し、さらに心拍数および拍出量の増加、平均血圧および末梢血管抵抗低下作用を示すことが認められているが^{3,4,5,8,9,11,12,13}、一方では、急激な末梢血管拡張による血圧低下が報告されている^{8,16,17}。開心術後には、この血圧低下が重篤な循環不全を惹起する可能性があるため投与上十分な注意が必要であった。これらの血圧低下作用が高濃度間欠投与による急激な末梢血管拡張の結果であると考え、それらの副作用を起こさず、血行動態に対する良好な効果を得るため低濃度持続投与を行ない、その最低有効濃度を検討した。

従来から推奨されている投与方法は、100-300 μg/

糖尿病群、非糖尿病群のインシュリン血中濃度

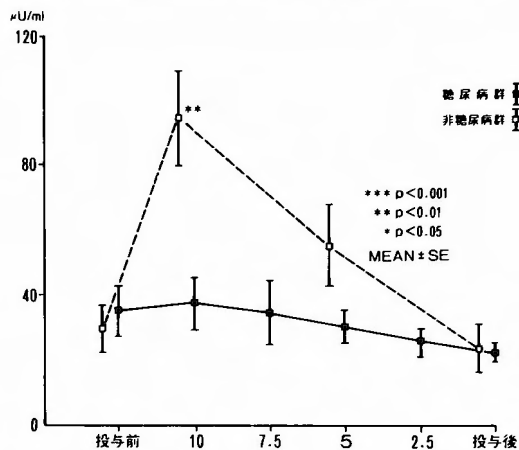


図9. 糖尿病群、非糖尿病群における各濃度投与時のインシュリンの血中濃度の変化

kg/min 30分間投与の場合、その作用持続時間はほぼ120分間であることから、50-200 μg/kg/min を30-60分間で投与し、60-120分間おきに間欠的に頻回に投与するもので^{14,15}有効濃度について吉武らは200 μg/kg/min 以上の投与濃度を推奨している¹⁸。一方、松井らは200 μg/kg/min で血圧低下や不整脈を認めたことからDBcAMPの至適投与量は50-100 μg/kg/minであり、25-50 μg/kg/min から投与開始する方法を推奨している⁷。われわれが今回提唱した10 μg/kg/min以下の低濃度持続投与によるDBcAMPの効果を検討した報告はみられなかった。

低濃度持続投与時の心機能増大作用は高濃度間欠投与時と同様の結果が得られ、心係数、一回拍出量の増加、末梢血管拡張作用は7.5 μg/kg/min 以上で認められた。高濃度投与時みられる頻脈、血圧低下^{8,17}は、低濃度持続投与ではみられなかった。

われわれの今回の検討から、10 μg/kg/min 以下の低濃度持続投与方法では、血圧低下、頻脈をきたさず、十分な血行動態改善作用が認められ推奨されるべき方法と考える。

岡原は、DBcAMPを犬に300 μg/kg/min投与後、尿量は投与開始直後より著明に増加し10分後に対象値の約2倍、30-60分後には4-5倍に増加し、60分後に最大の効果が観察されたと報告し、その作用機序を、腎血流の増加、遠位尿細管でのナトリウムの再吸収抑制によると考えた¹⁰。われわれの低濃度持続投与では、10 μg/kg/minで投与前に比べ約1.8倍、7.5 μg/kg/

糖尿病群、非糖尿病群の血糖値

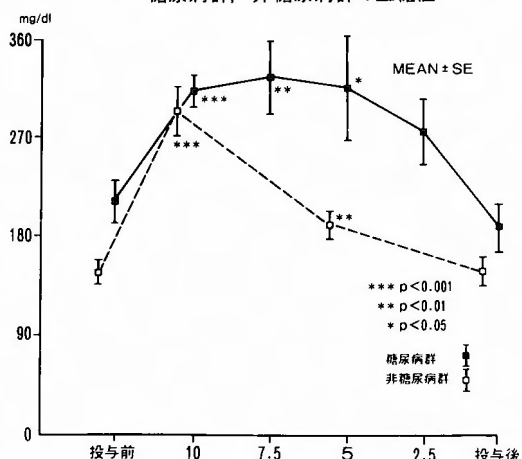


図8. 糖尿病群、非糖尿病群における各濃度投与時の血糖値の変化

min で 1.5 倍になりその効果は用量依存性であった。利尿効果²⁾は、低濃度持続投与ではフルセマイドなどの利尿剤に対する反応と比べ遅く、尿量の増加は投与後約 3 時間後から認められた。DBcAMP は利尿作用に対しても、 $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ 以上の投与が必要と考えられる。しかし、われわれの症例のなかには、心拍出量が増加しているにもかかわらず尿量の増加がみられないものがあり⁷⁾、利尿機序についてはさらに検討が必要と思われる。

DBcAMP は血糖値、血中インシュリン濃度、ならびにインシュリン/血糖比の上昇作用を有するとされている。作用機序としては DBcAMP が肝細胞に直接作用し糖新生および解糖反応の亢進を促し、膵臓の β 細胞にも作用してインシュリンの分泌を促進させることがあげられている^{6,7,13)}。術前の糖負荷試験において耐糖能障害がみられた群 (糖尿病群) は、血行動態に影響をおよぼさない $2.5\text{--}5 \mu\text{g/kg/min}$ 程度の低濃度でも投与前値に比し有意に高い血糖値を示した。それに対し、非糖尿病群は $7.5 \mu\text{g/kg/min}$ 以上投与濃度で血糖の上昇がみられた。血中インシュリン濃度は非糖尿病群では投与前値に比べ約 3 倍になるが、糖尿病群では有意な増加は認められなかった。インシュリン分泌能が低下している耐糖能障害例においては、DBcAMP の β 細胞に対する細胞賦活作用は効果を示さないものと考えられる。したがって、糖尿病群では、糖新生による血糖上昇をコントロールするだけのインシュリンが分泌されないため極く少量の DBcAMP でも高血糖を呈するものと思われる。DBcAMP による血中インシュリン濃度の上昇は、血糖上昇に伴う二次的な刺激によるものか⁹⁾、一次的な膵細胞に対する刺激によるもの¹⁴⁾ かさらに検討する必要があると思われる⁶⁾。虚血性心疾患のように耐糖能の低下している症例の多い場合には、血糖の上昇に対し十分な注意が必要である。

結 論

1. DBcAMP は $7.5\text{--}10 \mu\text{g/kg/min}$ の低濃度持続投与で心機能改善効果や利尿効果がえられ、術後の心機能の改善には有効である。
2. 低濃度持続投与では従来の高濃度間欠投与に比べ血圧や、心拍数の変動はみられなかった。
3. 耐糖能の低下を示す症例では、低濃度持続投与でも血糖の上昇をきたすため注意が必要である。

参 考 文 献

- 1) Cameron DP, Slauffacher W, Orci L, et al: Detectable immunoreactive insulin secretion in the *acomys cahirinus*. *Diabetes*. **21**: 1060, 1972.
- 2) Gill JR and Alfred GT: Renal effects of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate and dibutyladenosine 3', 5'-cyclic monophosphate. *J Clin Invest* **50**: 1231, 1971.
- 3) Hashimoto H, Okumura K, Nizoe K, et al: Effects of dibutyl cyclic AMP on patients with severe heart failure. *Jap Heart J* **23**: 1021-1027, 1974.
- 4) Imai S, Otori T, Takada K: Effects of cyclic AMP and dibutyl cyclic AMP on the heart and coronary circulation. *Jap J Pharmacol* **24**: 499-510, 1974.
- 5) 国分寿子, 高橋光太郎, 荒井 敏, 他: 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.
- 6) Lambert AE, Kanazawa Y, Burr IM, et al: On the role of cyclic AMP in insulin release. I. Overall effects in cultured fetal rat pancreas. *Ann New York Acad Sci*. **185**: 232, 1971.
- 7) 松井 忍, 村上暎二, 他: Dibutyl cyclic AMP の心不全治療への応用. *心臓* **15**: 206-214, 1983.
- 8) 西川英郎, 森本美典, 岡野秀治, 他: 重症心不全に対する dibutyl cyclic AMP の急性効果. *心臓* **16**: 450-459, 1984.
- 9) 野崎洋文, 毛利勝也, 奥秋 晟: Cyclic-AMP, dibutyl cyclic-AMP の心拍量および臓器血流量に及ぼす影響. *脈管学* **15**: 329-333, 1975.
- 10) 岡原 猛: Cyclic AMP および Dibutyl Cyclic AMP の腎機能及び Renin 分泌におよぼす影響. *大阪市大雑誌* **23**: 71-83, 1974.
- 11) 佐藤清春: Dibutyl cyclic AMP の体外循環下開心術における糖脂質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.
- 12) Skelton CL, Levey GS, Epstein SE: Positive inotropic effects of dibutyl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate. *Circulat Res*. **26**: 35, 1970.
- 13) 末盛郁男: Dibutyl cyclic AMP に関する実験的研究. 第一報 ヒトの代謝に及ぼす影響. *麻酔* **25**: 457-464, 1976.
- 14) 山田崇之, 伊藤雅史, 丸山俊之, 他: 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**: 1712-1718, 1982.
- 15) 山田崇之, 金子 博, 今関隆雄, 他: Dibutyl 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研究. *日胸外会誌* **30**: 1719-1724, 1982.
- 16) 山村秀夫, 吉武潤一, 吉竹 毅, 他: 急性循環不

- 全に対する DBcAMP の効果. 医学のあゆみ **123**: 1100-1114, 1982.
- 17) 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 Dibutyl cyclic AMP の効果. 臨床と研究 **60**: 1279-1286, 1983.
- 18) Yoshitake T, Asano K, Yamamura H: Experimental and clinical studies on the hemodynamic and metabolic effects of dibutyl cyclic AMP. In Molecular and Cellular Aspects of Shock and Trauma. New York, Alan R. Liss, Inc., 1983, p. 211.