Dibutyryl cyclic AMP の肺循環および 体循環に及ぼす影響

井 上 敏 行* 藤 井 真 行*
野 崎 洋 文* 奥 秋 晟*

(受付: 1979 年 10 月 15 日)

Effects of Dibutyryl cyclic AMP on Pulmonary and Systemic
Hemodynamics in the Dog

Toshiyuki INOUE* Mayuki FUJII*
Hirofumi NOZAKI* and Akira OKUAKI*

* Department of Anesthesiology, Fukushima Medical College

The hemodynamic effects on both pulmonary and systemic circulation of 10 mg/kg intravenously injected dibutyryl cyclic AMP (db-cAMP), a cyclic AMP derivative, were studied using Swan-Ganz catheterization and hemodilution methods with the following results:

1. Cardiac output increased about 40% maximally due to increased stroke volume and heart rate. Enhanced stroke volume played a more important role in cardiac output increase than did the heart rate.
2. Peripheral resistance was lowered, as evidenced by the increased cardiac output and decreased arterial pressure.
3. Pulmonary vascular resistance was also seen to be lowered slightly, from the relatively constant pulmonary arterial pressure and increased cardiac output.
4. The effects noted attained their peak values at 10 to 20 minutes after injection, continued for about 20 minutes, and returned gradually to the control values in 90 minutes.

From these results, db-cAMP at 10 mg/kg was found to have little adverse effect on pulmonary circulation. Therefore the usefulness of this drug as a therapeutic agent in the treatment of shock characterized by low cardiac output along with increased peripheral resistance may be presumed, provided that it be

* 福島県立医科大学麻酔科学教室
〒960 福島市杉妻町 5-75

administered with great care for low circulating volume.

Key words : dibutyryl cyclic AMP, cardiac output, peripheral resistance, pulmonary vascular resistance

1957年に Sutherland らにより認められた cyclic AMP (Fig. 1 左) はその後ホルモン作用の中間伝達物質であるという second messenger 説が唱えられ、種々のホルモンは細胞膜内側にある adenylyl cyclase を賦活し、細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させ、各々のホルモン作用を発現すると考えられている。現在 cyclic AMP を介するものとして epinephrine, glucagon, ADH, TSH, ACTH などが挙げられている。

一方 cyclic AMP の誘導体である dibutyryl cyclic AMP (以下 db-c AMP, Fig. 1 右) は cyclic AMP と異なり、細胞膜を通過し¹⁾細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させるといわれ、これまで我々はこの db-c AMP が心臓に対し positive inotropic, chronotropic action を有し心拍出量を増加せしめ、また、血管平滑筋を弛緩させ末梢血管抵抗を減ずることを報告してきた^{2)~5)}。Db-c AMP のこの作用は shock など種々の病態にも利用し得ると考えられるが、db-c AMP が肺循環に対してどのように作用するかについては良く知られていない。今回我々は db-c AMP をイヌに投与し Swan-Ganz カテーテル法を用いて肺循環および体循環に及ぼす影響について検討したので報告す

る。

方 法

体重 13~23 kg の雑種成犬 14 頭を用い、pentobarbital 25 mg/kg, iv し、SCC 40 mg を筋注した後気管内挿管を行い、空気呼吸下に PaCO₂ が 35~40 mmHg になるように適正換気量を決定し動物用 respirator (成茂科学社製 AR-3) で調節呼吸を行った。次に動脈圧測定、ガス分析用動脈血採血および薬液注入用として大腿動、静脈より canulation を行った。また、肺動脈圧、肺動脈楔入圧および心拍出量測定のため左外頸静脈より Swan-Ganz カテーテル (Kimray 社製 multi-purpose thermodilution balloon catheter model T 4, 5) を肺動脈に挿入した。心拍出量は thermodilution 法により心拍出量計 (Kimray 社製 thermodilution cardiac output computer) を用いて測定した。更に心拍数測定、不整脈監視のため ECG を装着した。以上の準備終了後に db-c AMP 10 mg/kg を生理的食塩水 5 ml に溶解し約 30 sec かけて静注し、db-c AMP 投与前および投与後 5, 10, 20, 30, 60, 90 min の心拍数、平均動脈圧、平均肺動脈圧、平均肺動脈楔入圧、心拍出量を測定した。更にこれら parameter から計算により 1 回拍出量、肺血管抵抗、全末梢血管抵抗を求め同様にこれらの変化を検討した。推計学的処理は Student t-test を用いた。

なお 1 回拍出量、肺血管抵抗、全末梢血管抵抗は次の式より求めた。

$$1 \text{ 回拍出量} : \frac{\text{心拍出量 (l/min)}}{\text{心拍数 (beats/min)}}$$

肺血管抵抗 :

$$\frac{\text{平均肺動脈圧} - \text{平均肺動脈楔入圧 (mmHg)}}{\text{心拍出量 (l/min)}}$$

Fig. 1 Cyclic AMP および dibutyryl cyclic AMP の構造式。

Fig. 2 Dibutyryl cyclic AMP 投与後の心拍数, 平均動脈圧, 1 回拍出量, 心拍出量の経時的変化.

Fig. 3 Dibutyryl cyclic AMP 投与後の平均肺動脈圧, 平均肺動脈楔入圧, 肺血管抵抗および全末梢血管抵抗の経時的変化.

全末梢血管抵抗: $\frac{\text{平均動脈圧 (mmHg)}}{\text{心拍出量 (l/min)}}$

結 果

各 parameter の変化を db-c AMP 投与前値に対する百分率変化で検討すると、心拍数 (Fig. 2 左上) は db-c AMP 投与後 10 min に最高 8 % と軽度ながら増加し、以後僅かに減少傾向を示した。平均動脈圧 (Fig. 2 左下) は db-c AMP 投与後漸減し 30 min に最高 23 % 減少したが、以後漸次回復し 90 min にはほぼ control レベルにまで戻った。1 回拍出量 (Fig. 2 右上) は db-c AMP 投与後急速に増加し投与後 20 min には最高 30 % 増加し、以後漸次回復し 60 min にはほぼ control レベルに戻った。心拍出量 (Fig. 2 右下) は 1 回拍出量同様 db-c AMP 投与後急速に増加し 10 min に最高 38 % 増加したが、この高値は投与後 30 min にも続いており、その後回復し 90 min にはほぼ control レベルに戻った。平均肺動脈圧 (Fig. 3 左上) は db-c AMP 投与後ほとんど変化せず、平均肺動脈楔入圧 (Fig. 3 左下) は db-c AMP 投与後平均値では 5 % 前後増加したが推計学的には有意の変化ではなかった。肺血管抵抗 (Fig. 3 右上) は db-c AMP 投与後急速に低下し 30 min まで 35 % 前後の低値を持続した後、漸次回復し 90 min にはほぼ control レベルに戻った。全末梢血管抵抗 (Fig. 3 右下) は肺血管抵抗とはほぼ同様な傾向を示し、db-c AMP 投与後急速に低下し 30 min まで 30 % 前後の低値を持続した後、60 min にはほぼ control レベルに回復した。

考 案

Db-c AMP の心臓に及ぼす影響については、*in vivo* の実験で、Nozaki ら²⁾ はイヌで電磁流量計を用いて循環動態を検討し、db-c AMP が 1 回拍出量、心拍出量、心拍数を増加させ、動脈圧を軽度に変化させ、全末梢血管抵抗を減少させるとし、Okuaki³⁾ はイヌでこれらの作用が 5~40 mg/kg の投与量で dose dependent であると報告している。今回の我々の実験では開胸することなく

Swan-Ganz カテーテルを用い、thermodilution 法で心拍出量を測定したが、体循環動態についてはほぼ同様の結果が得られた。その作用の peak は静注後 10~20 min にみられ、30 min 位から次第に回復し、60~90 min にはほとんど投与前値まで回復することがわかった。この心拍出量増加作用は心拍数の増加が軽度な点や、Okuaki³⁾ の報告などより、主として心筋の positive inotropic action によるもので、心筋の positive inotropic action は db-c AMP が細胞膜を通過し¹⁾、deacylation され cyclic AMP に転換し、細胞内 cyclic AMP 濃度を高めることにより生じたものと思われる。Entman⁶⁾ によると epinephrine, glucagon は cyclic AMP を介して心筋の sarcotubular calcium pool を増大させ、この calcium pool 増大が inotropic action の本態ではないかと推定している。最近 Tuganowski⁷⁾ は catecholamine の特異的合成阻害剤である α -methyltyrosine や、noradrenaline, dopamine の neuron vesicles への uptake を抑制する reserpine は摘出した cardiac pacemaker の自発活動を抑制するが、db-c AMP はこの抑制に拮抗するとし、pacemaker fiber 内での impulse の自発活動における cyclic AMP 生成増加の重要性を強調しているが、chronotropic action の一部にはこのような機構が働いていると推定される。また、epinephrine, isoproterenol などの β 作用を持つ薬剤は adenylyl cyclase を活性化し、cyclic AMP の増加が結局 sarcoplasmic reticulum などの Ca^{2+} の uptake を増加させ free myoplasmic Ca^{2+} を減少し筋弛緩を起こすこと⁸⁾ が推定されている。我々の実験では動脈圧が軽度下降したことより、db-c AMP が直接血管平滑筋の tonus を減じ、末梢血管抵抗を減少させたものと思われる。

Db-c AMP の肺循環に及ぼす影響についての報告は少ない。Takahashi⁹⁾ はイヌで開胸下に電磁血流計を用いて心拍出量を測定し、左房、肺動脈内にカテーテルを挿入して圧測定に用いて、db-c AMP 30 mg/kg を投与し、肺動脈圧は軽度増加したが、左房圧はほとんど変化せず、平均肺

動脈駆出圧が増加したことから、肺血管抵抗の減少は心拍出量の増加によるもので、肺血管に対して直接拡張、収縮作用を及ぼさなかったとしている。我々の実験では、非開胸下に比較的侵襲の少ないと考えられる Swan-Ganz カテーテルを用いて測定したところ、平均肺動脈圧には有意な上昇はみられず、肺動脈楔入圧も平均で5%程度の上昇で有意な上昇は認められなかった。元来、肺動脈圧は肺血流が2倍に増加しても、閉鎖している微小血管の再開通により変化しないこともあり、計算された肺血管抵抗は呼吸、循環を介する受動的影響を受け易い¹⁰⁾。従って肺動脈圧の違いが、db-c AMP の使用量の違いにより心拍出量の変化によってもたらされたのか、開胸操作、呼吸条件の違いによるのかは不明である。しかしながら、Kaukel¹¹⁾は in vivo でブタの肺血行動態を検討し、hypoxia 下では肺血管抵抗が増加するが、この増加は orciprenalline, aminophylline, Ca^{2+} によって抑制され、この時 orciprenalline, aminophylline では cyclic AMP 濃度の増加が認められ、更に cyclic AMP 濃度と肺血管抵抗には dose dependent の逆相関が成立するとしている。また、平滑筋弛緩と cyclic AMP 濃度上昇の間には密接な関係があることが一般に知られており、この関係は、肺血管が α -receptor 優位¹²⁾ともいわれ、機能的にも肺血管系と体血管系を同次元でみることはできないが、db-c AMP が直接細胞膜を通過し細胞内で cyclic AMP として作用する点を考えると、肺血管についても成立し、db-c AMP が直接肺血管拡張作用を及ぼしたと推定される。

以上、本実験は in vivo の実験であるが故に肺血管に対する直接作用を結論づけることはできないが、10 mg/kg の db-c AMP は肺循環に対して悪影響はないと考えられ、利尿作用¹³⁾も報告されていることから、本物質を shock などのように心拍出量が低下し、末梢血管抵抗が高まっている時に、治療手段の1つとして、循環血液量の不足に注意しつつ投与してみることは、臨床的に意義あることと考えられる。

結 論

Dibutyryl cyclic AMP をイヌに投与し Swan-Ganz カテーテル法を用い肺、体循環に及ぼす影響を検討した。その結果、10 mg/kg の db-c AMP は次のような作用を有することが明らかになった。

- 1) 心拍数および1回拍出量を増加させることにより心拍出量を増加させるが、この心拍出量の増加には特に1回拍出量増加による影響が強い。
- 2) 心拍出量を増加させ動脈圧を下降させることにより全末梢血管抵抗を減少させる。
- 3) 心拍出量は増加するにもかかわらず肺動脈圧は著変せず、肺血管抵抗を減少させる。
- 4) その作用は静注投与後 10~20 min に peak となり約 30 min 続いた後、90 min にほとんど回復する。

文 献

- 1) Henion, W. F., Sutherland, E. W. and Posternak, T. H.: Effects of derivatives of adenosine 3', 5'-phosphate on liver slices and intact animals. *Biochim. Biophys. Acta*, 148 : 106 (1967).
- 2) Nozaki, H. and Okuaki, A.: Responses to exogenous dibutyryl adenosine 3', 5'-monophosphate of cardiac output and blood flow in the renal, superior mesenteric and carotid arteries in anesthetized dogs. *Tohoku J. exp. Med.*, 115 : 145 (1975).
- 3) Okuaki, A.: Effects of dibutyryl cyclic AMP on cardiac output and myocardial contractility in dogs. *Tohoku J. exp. Med.*, 123 : 139 (1977).
- 4) Nozaki, H. and Okuaki, A.: Effects of dibutyryl cyclic AMP on the cardiac output and organ blood flow of anesthetized dogs. *Fukushima J. Med. Soc.*, 23 : 39 (1977).
- 5) 野崎洋文, 毛利勝也, 奥秋 昊: Cyclic AMP, dibutyryl 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 (1975).
- 6) Entman, J. L., Levery, G. S. and Epstein, S. E.: Mechanism of action of epinephrine and glucagon on the canine heart. *Circulat. Res.*, 25 : 429 (1969).
- 7) Tuganowski, W., Krause, M. and Korczak,

- K. : The effect of dibutyryl 3', 5'-cyclic AMP on the cardiac pacemaker, arrested with reserpine and 2-methyltyrosine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **280** : 63 (1973).
- 8) Andersson, R. et al. : Role of cyclic AMP and Ca^{2+} in metabolic and mechanical events in smooth muscle. *In* Greengard, P. et al. (Eds.) : *Advances in cyclic nucleotide research*, Raven Press, New York, p. 213 (1972).
 - 9) Takahashi, K. and Iwatsuki, K. : Effects of dibutyryl cyclic AMP on pulmonary hemodynamics. *Tohoku J. exp. Med.*, **113** : 365 (1974).
 - 10) 原沢道美 : 肺循環. 基礎と臨床, 金原出版, 東京, p. 35 (1968).
 - 11) Kaukel, E. et al. : cAMP dependent and cAMP independent alternations of lung hemodynamic in the pig. *Biochem. Pharmacol.*, **24** : 2159 (1975).
 - 12) Porcelli, R. J. and Bergofski, E. W. : Adrenergic receptors in pulmonary vasoconstrictor responses to gaseous and humoral agents. *J. Appl. Physiol.*, **34** : 483 (1973).
 - 13) 安部陽一 : Adenosine 3', 5'-monophosphate およびその関連物質の薬理学的研究 (第一報) Adenosine 3', 5'-monophosphate および N^6 -2'-O-dibutyryl 3', 5'-adenosine monophosphate の腎機能に及ぼす影響について. *日薬理誌*, **65** : 161 (1969).