第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

循環血中抱合型ドーパミンの意義

南 勝*¹ 遠 藤 泰*¹ 吉 岡 充 弘*²
斎 藤 秀 哉*² 安 田 寿 一*³

循環血中の遊離型と抱合型を合わせたトータル・カテコールアミン濃度のうち硫酸抱合型ドーパミン濃度は、ほぼ70%を占めている。しかし、その生理学的ならびに薬理学的意義については不詳である。交感神経系の亢進が、その代償機序として重要な役割を果たしているうっ血性心不全患者と慢性維持透析患者について血漿カテコールアミン濃度(CA)とdopamine-beta-hydroxylase(DBH)活性を同時に測定することによって硫酸抱合型ドーパミン(DA)の意義について検討した。

方法：対象は北大病院と市立札幌病院の入院および外来通院中のうっ血性心不全患者(CHF)ならびに河口透析クリニック通院中の維持透析患者(RF)である。CHFはニューヨーク心臓協会(NYHA)の機能分類にしたがって4群に分けた。採血は安静仰臥位20分間の後に行った。抱合型CAの水解は希釈した血漿にsulfatase(Sigma; VI type)を加えることによって行った。Tris bufferにてpHを7.8に合わせた後、37°C、60分間インキュベートした。血漿CAはHPLC-ECD法によって測定した¹⁾。DBH活性は永津変法によって。DBH活性は $\mu\text{mol/l/min}$ を1 unitとして表した。さらに摘出したイヌ腹部大動脈標本を用いて合成したDA-4-O-sulfateの血管に対する直接作用の有無を検討した。

結果：1) NYHA 分類Ⅲ群(free NE; $467.1 \pm 269.3 \text{ pg/ml}$, DBH; $24.1 \pm 19.7 \text{ unit}$) ないしⅣ

群(free NE; $807.3 \pm 621.7 \text{ pg/ml}$, DBH; $15.1 \pm 8.4 \text{ unit}$)のCHFは、性と年齢を一致させた健常者(free NE; $203.2 \pm 84.1 \text{ pg/ml}$, DBH; $29.8 \pm 13.1 \text{ unit}$)に比し有意に高い遊離型ノルエピネフリン(NE)レベルと有意に低いDBH活性を示した。2) CHFの硫酸抱合型DA($9,740.0 \pm 6,785.8 \text{ pg/ml}$)は健常者($3,405.8 \pm 1,814.2 \text{ pg/ml}$)に比し有意な高値($P < 0.01$)を示した。3) 健常対照者に比し心拍数と収縮期血圧が有意な高値を示し交感神経活性の亢進がうかがわれたRF(透析前値)²⁾は、血漿遊離型NE濃度($189.2 \pm 97.1 \text{ pg/ml}$)とDBH活性(40.6 unit)は健常者(free NE; $205.5 \pm 72.2 \text{ pg/ml}$, DBH; $37.7 \pm 21.0 \text{ unit}$)とほぼ同値であった。しかしRFの硫酸抱合型のNE($17,565.0 \pm 8,309.1 \text{ pg/ml}$)および抱合型DA($38,148.0 \pm 32,037.0 \text{ pg/ml}$)は著明な高値($P < 0.001$)を示した。4) 一回の透析により体重、血清カリウム、血清クレアチニンおよびBUN(血液尿素窒素)は透析前に比し有意($P < 0.001$)に減少した。遊離型NE($323 \pm 115 \text{ pg/ml}$)および遊離型DA($81 \pm 57 \text{ pg/ml}$)は不変であったが、硫酸抱合型のNE($5,776 \pm 2,805 \text{ pg/ml}$)および抱合型DA($12,064 \pm 6,491 \text{ pg/ml}$)は有意($P < 0.001$)に減少した。しかし健常者のレベルまでは復さなかった。5) CHFのトータルカテコールアミンは健常者($4,545 \pm 1,876 \text{ pg/ml}$)に比して $11,640 \pm 7,106 \text{ pg/ml}$ と約2.5倍となり、RFは $55,765 \pm 38,572 \text{ pg/ml}$ と健常者の約12倍以上となった。その割合は硫酸抱合型DAが健常者で75%, CHFで84%, ならびにRFで67%といずれの群においても、硫酸抱合型DAが非常に多い割合を示した。6) ヒトと同じく硫

*¹ 東日本学園大学薬学部薬理学教室
〒061-02 石狩郡当別町字金沢 1757

*² 北海道大学医学部薬理学教室

*³ 同 循環器内科

	HR	Free NE	DBH	DA Sulfate
Patients with Congestive Heart Failure	↑	↑	↓	↑
Maintenance-Hemodialysis Patients	↑	→	→	↑

Fig.

酸抱合型を示すイヌの摘出血管に対して、合成した DA-4-O-sulfate はほとんど影響を示さなかった。

考案：CHF および RF は健常者に比して心拍数が高く、交感神経活性が亢進していることがうかがわれた。しかし従来から交感神経活性の指標となる血漿遊離型 NE については、CHF は上昇したが、RF では健常者と変わらなかった。さらに、DBH 活性についても CHF では低下し、RF では不変であった。しかしながら、硫酸抱合型 DA は、CHF も RF も、ともに高値を示した (Fig.)。このことから、硫酸抱合型 DA は交感神経活性の一つの指標となることが示唆された。

まとめ：1) CHF では、健常者に比べ有意に高い遊離型 NE 濃度および硫酸抱合型の DA 濃度を示した。2) RF は健常者にくらべ心拍数と血圧が有意な高値を示し交感神経活性の亢進がうかがわれたが、遊離型の NE 濃度は健常者とほぼ同値であった。しかし硫酸抱合型の NE および DA は著明に増加していた。3) DA-4-O-sulfate はイヌ血管において無影響であった。

結論：交感神経活性の亢進していると思われる疾患については、遊離型の CA の血中濃度のみならず抱合型 DA 濃度を測定し総合的に見直しする必要があると思われた。

文 献

- 1) Minami, M., Yasuda, H., Yamazaki, N. et al.: Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 67: 1324-1329 (1983).
- 2) Minami, M., Kawaguchi, M., Sano, M. et al.: Plasma catecholamines serotonin concentrations and dopamine-beta-hydroxylase activity of maintenance-hemodialysis patients. *Biogenic Amines*, 4: 473-485 (1987).