

## 利尿作用を有する急性循環不全改善剤 塩酸ドパミン

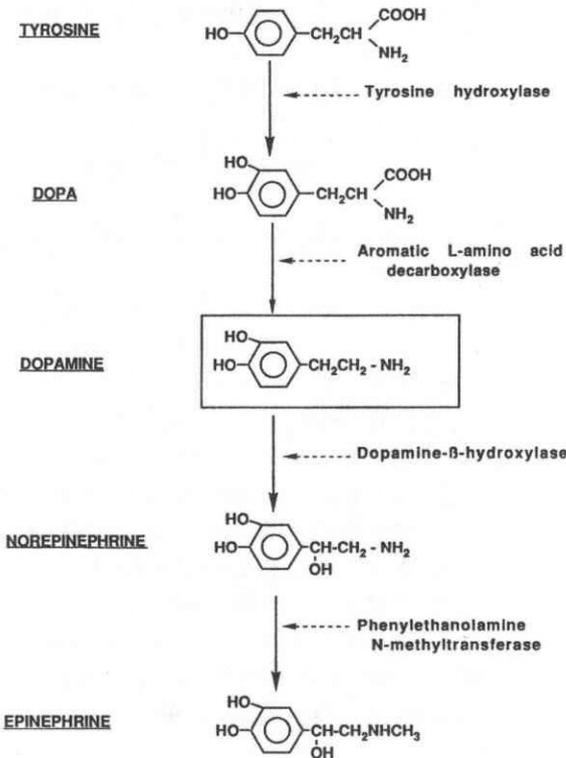
協和発酵工業株式会社 医薬研究所

久保和博

Dopamine(以下 DA と略)は norepinephrine や epinephrine の生合成の前駆物質としての存在意義以外に DA 自体が独自の受容体(ドパミン受容体)を介して他のカテコールアミンとは違った作用を示す。(図1)

図1 カテコールアミン生合成経路

### Biosynthesis of catecholamines



急性循環不全薬としての DA の歴史は Barger および Dale による昇圧作用の報告が最初であり、臨床薬理試験は1960年代に Goldberg 一派によって実施され、DA が心拍出量増加、全末梢血管抵抗減少、腎血流量および糸球体濾過量増加作用を示すことが明らかにされ、急性循環不全等に有効であることが示唆された。臨床では MacCannell らが心筋梗塞および心臓手術によるショック症状を呈する患者に用いてその有効性を証明した。(表1)

表1

### ドパミンの歴史

1910 合成	Mannich および Barger
1910 昇圧作用	Barger および Dale
1930 cocaine で昇圧作用の増強 ergotoxine で抑制 (降圧作用に反転)	Tainter, Raymond-Hamet
1931 イヌ腎血管収縮	Hamet
1937 陽性変力作用 (ネコ心)	Gurd ら
1942 低用量での降圧作用	Holtz および Credner
1962 臨床薬理試験 心拍出量増加、全末梢血管抵抗減少 腎血流量および糸球体濾過量の増加	Goldberg, McDonald, McNay, Tuttle
1964 上腸間膜動脈血流増加	Eble
1966 ショック患者で有効	MacCannell ら
1972 cAMP 増加	Kebabian ら
1979 D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> 受容体 (中枢神経)	Kebabian および Calne
1980 尿管への直接作用	McGrath ら
1983 DA <sub>1</sub> , DA <sub>2</sub> 受容体 (末梢)	Goldberg および Kohli
1984 ネフロン内受容体分布	Felder ら

生化学の分野では DA 受容体を細分類することが行われ adenylyate cyclase の活性化の有無によって DA<sub>1</sub>, DA<sub>2</sub> の2つに分類されている。

DA<sub>1</sub> 受容体の刺激は腎、腸間膜、冠状動脈の拡張を生じ、近位尿管には DA<sub>1</sub>, DA<sub>2</sub> の両方が分布し Na 再吸収阻害作用を介する Na 利尿効果に関与している。しかし、同じ腎に分布する DA<sub>1</sub> 受容体でも傍糸球体細胞 (juxtaglomerular cell, JG 細胞) ではその刺激によりレニン分泌亢進を来とし、尿管や腎循環を介する前出の利尿作用を打消すように働く。DA<sub>2</sub> 受容体は交感神経節や神経末端に分布し、DA によるその刺激は交感神経の伝達抑制を生じ、結果として血圧低下や心拍数減少に寄与する。又、DA<sub>2</sub> 受容体の刺激に伴う aldosterone 分泌抑制作用も報告されている<sup>3)</sup>。(表2)

表2 末消におけるドパミン受容体  
Peripheral dopamine receptor

Location	Receptor	Response
Blood vessel (renal,mesenteric,coronary,cerebral)	DA <sub>1</sub>	Vasodilation
Renal tubule (proximal)	DA <sub>1</sub> , DA <sub>2</sub>	Diuresis, Natriuresis
Juxtaglomerular cells	DA <sub>1</sub>	Renin release ↓
Sympathetic ganglia	DA <sub>2</sub>	Transmission ↓
Sympathetic nerve terminal	DA <sub>2</sub>	NA release ↓
Adrenal cortex	DA <sub>2</sub>	Aldosterone release ↑

カテコールアミンの作用と関連する各種受容体に対するDAの親和性はDA受容体(DA<sub>1</sub>, DA<sub>2</sub>)に最も高い事は前出の通りであるが、α受容体(α<sub>1</sub>=α<sub>2</sub>)およびβ受容体(β<sub>1</sub>>β<sub>2</sub>)に対してもDA受容体に比べて低いものの親和性を有する。(表3)

ドパミンの各種受容体に対する作用  
表3 一他のカテコールアミンとの比較

	ドパミン	ドブタミン	ノルエピネフリン	イソプロテレノール
α <sub>1</sub> 受容体	+	0	+	0
α <sub>2</sub> 受容体	+	0	+	0
β <sub>1</sub> 受容体	+	+	+	+
β <sub>2</sub> 受容体	+	+	0	+
ドパミン受容体	+	0	0	0

+: 刺激又は増加, 0: 作用なし

(Wong K.C. et al. 1989)

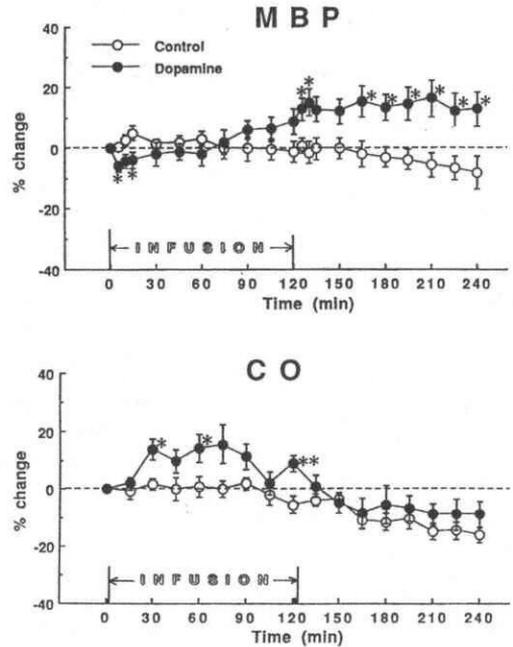
DAはこれら各種受容体に対して同一のdoseあるいは濃度で一様に働くのではなく各受容体に対する作用には用量依存性が存在し、低用量(0.5~5 μg/kg/min)ではDA受容体を介する作用(利尿, 腎動脈拡張作用)が優位であり、中用量(2~10 μg/kg/min)ではβ<sub>1</sub>受容体を介する心筋収縮力増加作用が、高用量(10 μg/kg/min以上)ではα作用が優位となり血圧上昇作用が出現する。

以上のDAの作用をまとめると 1. 心筋収縮力増加作用 2. 腎血流量増加, 利尿作用 3. 腸間膜動脈, 門脈血流量の増加作用, 4. 昇圧作用となる。これらの各作用について具体例を以下に示す。

I. 心拍出量増加作用

麻酔下のイヌに臨床用量であるDAの3 μg/kg/minを2時間i.v.infusionすると血圧には影響せず心拍出量の増加のみが認められる<sup>4)</sup>。(図2)

図2 麻酔犬におけるドパミン接続注入(3 μg/kg/min)による平均血圧および心拍出量の変動



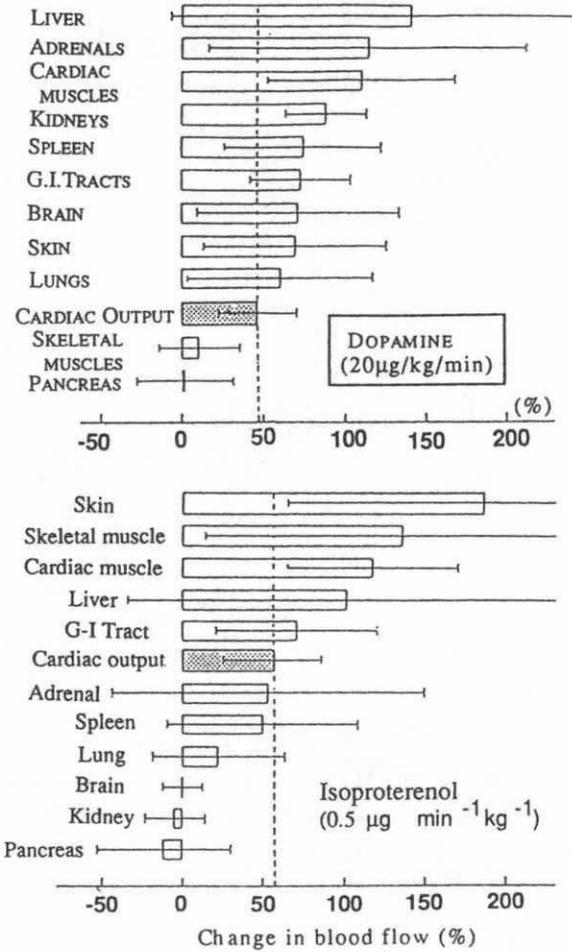
平均血圧(MBP)および心拍出量(CO)の変動  
\* P<0.05 (VS. Control)  
\*\* P<0.01 (VS. Control)

II. 腎血流量増加および利尿作用

DAがisoproterenolとは全く違った全身臓器血流分布を示すことは放射性同位元素標識microsphere法を用いた岡田の実験成績が示している<sup>5)</sup>。彼らは心拍出量を50%増加する用量で分布率を観察しているが、DA(20 μg/kg/min)が肝, 副腎, 心筋, 腎などの重要臓器の分布率を増加させたのに対し, isoproterenolは皮膚や骨格筋の分布率の増加を生じ著しい対比を示している。(図3)

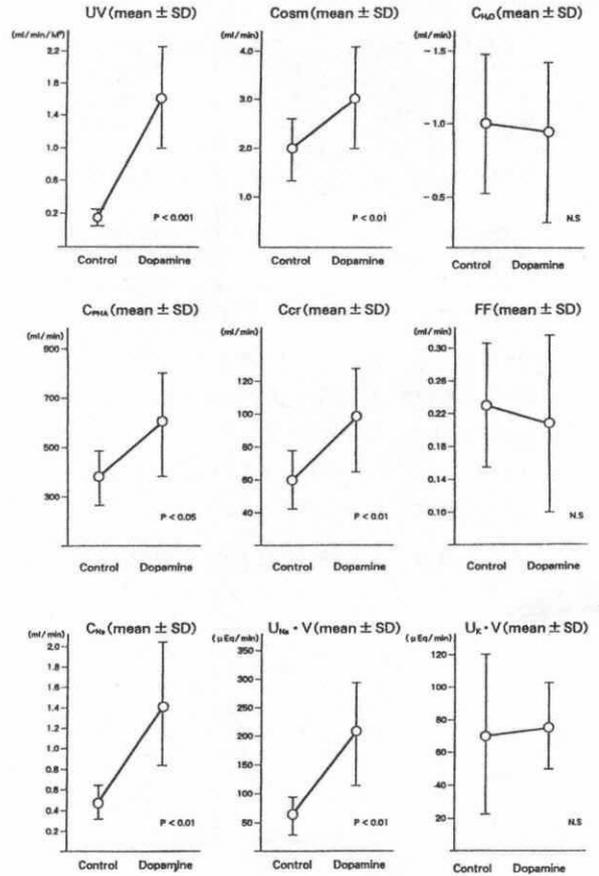
図3 全身臓器血流分布に及ぼすドパミンおよびイソプロテロールの影響

PERCENT CHANGES IN BLOOD FLOWS



腎循環に対する好ましい作用は Neiberger ら<sup>6)</sup> の脱血性低血圧犬の腎皮質内・外層の血流減少に対して DA が改善作用を示すという報告からも明らかである。臨床においても開心術後の患者の腎機能に対して DA はパラミノ馬尿酸、クレアチニン、浸透圧および Na の各種クリアランスの上昇、尿量および Na 排泄量の増加を示すことが報告されている<sup>7)</sup>。(図4)

図4 開心術後患者におけるドパミンの腎機能に及ぼす影響 (14症例)

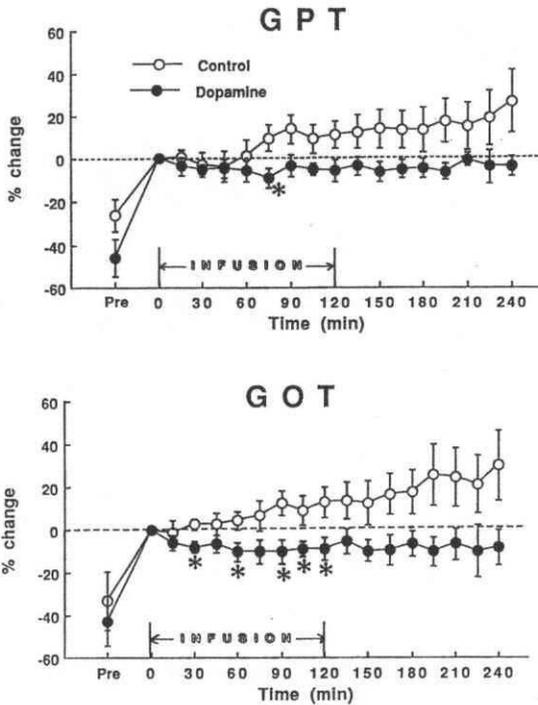


尿量(UV)、浸透圧クリアランス(Cosm)、自由水クリアランス(C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>)、パラミノ馬尿酸クリアランス(C<sub>PAH</sub>)、クレアチニンクリアランス(C<sub>cr</sub>)、濾過率(FF)、ナトリウムクリアランス(C<sub>Na</sub>)、尿中Na排泄量(U<sub>Na</sub> · V)、尿中K排泄量(U<sub>K</sub> · V)

Ⅲ. 上腸間膜動脈・門脈血流増加作用

矢尾ら<sup>4)</sup>は麻酔犬に DA を 3 µg/kg/min を持続注入すると上腸間膜動脈血流量の増加とともに門脈血流量も増加し、DA 非投与群でみられる GOT および GPT の上昇を DA 投与群は抑制すると報告している。影嶋ら<sup>8)</sup>も脱血性低血圧ブタで DA が肝循環に対する改善作用を有することを認めている。(図5)

図5 麻酔犬におけるドパミン持続注入(3 μg/Kg/min)によるGPTおよびGOT値の変動



以上、DAは単独でも他のカテコールアミンに比べ優れた特徴を有する薬剤であるが、症例によってはDAの単独療法でなくDAとdobutamineあるいはニトログリセリンなどとの併用も行われている。

- 1) McDonald, R.H.Jr., Goldberg, L.I., McNay, J.L. and Tuttle, E.P. Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal blood flow. *J. Clin. Invest.* 43, 1116 - 1124 (1964)
- 2) MacCannell, K.L., McNay, J.L., Meyer, M.B. and Goldberg, L.I. Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *N. Engl. J. Med.* 275, 1389 - 1398 (1966)
- 3) Lokhandwala, M.F. and Hegde, S.S. Cardiovascular dopamine receptors: Role of renal dopamine and dopamine receptors in sodium excretion. *Pharmacol. Toxicol.* 66, 237 - 243 (1990)
- 4) 矢尾幸三, 吉竹郁文, 久保和博: 肝血流量および肝機能に対するDopamineの作用. *基礎と臨床* 25, 251 - 257 (1991)
- 5) 岡田和夫: 種々の病態における臓器血流分布と薬剤の影響. *最新医学* 35, 1119 - 1127 (1980)
- 6) Neiberger, R.E. and Passmore, J.C. Effects of dopamine on canine intrarenal blood flow distri-

bution during hemorrhage. *Kidney Int.* 15, 219 - 226 (1979)

- 7) 十九浦敏男, 山田崇之, 浅野献一, 平沼 進, 竹村 克二: 開心術後管理におけるDopamineの応用. *ICUとCCU* 3, 19 - 24 (1979)
- 8) 影嶋和幸, 宮野和子, 谷藤泰正, 小林健一, 木村 準: 脱血性低血圧ブタにおけるドパミンの肝循環および肝代謝に及ぼす影響. *麻酔* 39, 592 - 599 (1990)