

Catecholamine 剤 b. Dobutamine

上田元彦, 松村彰一, 中村忠生*
(塩野義製薬研究所, * 同製品部)

心不全治療薬には利尿薬,血管拡張薬,強心・血管拡張薬,強心薬等がある。Catecholamine(CA)は強心薬に属するが,心不全治療の第一次選択薬ではなく,急性心不全,重症心不全に単独あるいは他薬と併用して用いられる。Angiotensin I(Ang I)変換酵素阻害薬, β 遮断薬に心不全患者に対する生命予後の改善作用,延命効果が認められてより,傷害心臓の刺激に対する反省も生まれている。

しかしながら,急性の重症心不全時に Ang I 変換酵素阻害薬, β 遮断薬の循環改善作用は期待出来ず,CAに頼らざるを得ない。

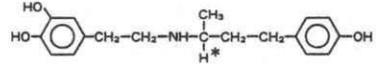
現在,臨床に用いられているCAには epinephrine, norepinephrine(NE),isoproterenol(ISO),dopamine(DA),dobutamine(DOB)等があるが,陽性変時作用,不整脈誘発作用,末梢血管作用等の副作用が弱いDAとDOBが頻用されている。DOBは Tuttleら¹⁾により発見された選択的な陽性変力作用を有すDA誘導体である。

著者らはDOBの実験動物とヒトにおける陽性変力作用,副作用を含めたその他の作用についてこれまでの知見をまとめた。

1. 薬効薬理作用

1) 摘出心筋における陽性変力,変時作用:DOBは分子内に1ケの不斉炭素原子を有するので,2種の光学活性体からなる。それらのネコ摘出乳頭筋,右心房に対する作用は表1²⁾にまとめられる。即ち,陽性変力・変時作用に関しては,(+)DOBの作用が最も強く,(±)DOB,(-)DOBの順にそれらの作用は減少する。

表1 ネコ摘出乳頭筋, 摘出右心房に対する Dobutamineの陽性変力・変時作用 (Ruffoloら, 1981)



Compound	n	Contractility		Rate	
		E _{max} ^a	-log ED ₅₀	E _{max} ^a	-log ED ₅₀
isoproterenol	28	1.00±0.09	6.91±0.10	1.00±0.05	8.19±0.13
(±)-Dobutamine	4	1.30±0.25	6.16±0.02	0.96±0.19	7.06±0.12
(-)-Dobutamine	4	0.74±0.08	5.82±0.02	0.92±0.10	6.10±0.03
(+)-Dobutamine	4	1.15±0.30	6.38±0.01	0.93±0.04	7.24±0.01

^a Each value is the mean ± S.E.M.
^b Maximal effect relative to isoproterenol.

DOBの陽性変力作用は practolol 前処置により右側へ平行移動するので, β_1 受容体を介した作用と考えられる(図1)³⁾。

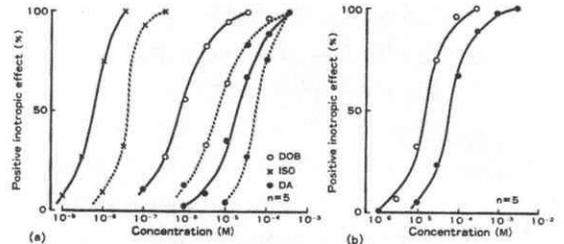


図1 (a) モルモット摘出乳頭筋におけるDOB, ISO, DAの陽性変力作用に対する practolol (10^{-6} M) 前処置の影響。(b) DAの陽性変力作用に対する practolol (10^{-6} M), phentolamine (10^{-6} M) 前処置の影響。(上田, 川上, 1979)

2) 麻酔犬における陽性変力作用:麻酔開胸犬においては,ISO,NE,DOB,DAの静脈内投与により用量依存性の陽性変力作用が認められるが,それらの作用強度は次の順に減少する:

ISO > NE > DOB > DA (図2)⁴⁾。

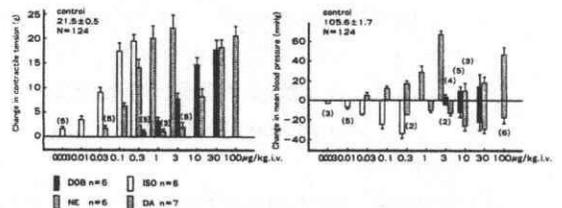


図2 麻酔開胸犬におけるDOBの陽性変力作用 (上田他, 1977)

DOBの作用はphenoxybenzamineにより影響されなかったが, propranolol前処置により著明に抑制された。ISOとNE投与時にはそれぞれ用量依存性の降圧作用または昇圧作用が認められたが, DOBとDA投与時には降圧, 昇圧の両作用がみられた。DOB, DAの心拍数に及ぼす影響は共に軽度であった。

3) 実験的ショック犬における陽性変力作用: 麻酔開胸犬において, その左冠動脈前下行枝の分枝8~10ヶ所を順次結紮し, さらにhexamethonium 10mg/kgを静脈内投与して実験的ショック犬が作製された。

DOB, DA生理食塩水溶液の静脈内注入は, 用量依存的にショック犬の各パラメーターを改善したが, ISO投与では末梢抵抗減少作用が強く, 心収縮力, 冠血流量, 静脈還流量の改善は不十分であった(図3) 5)。

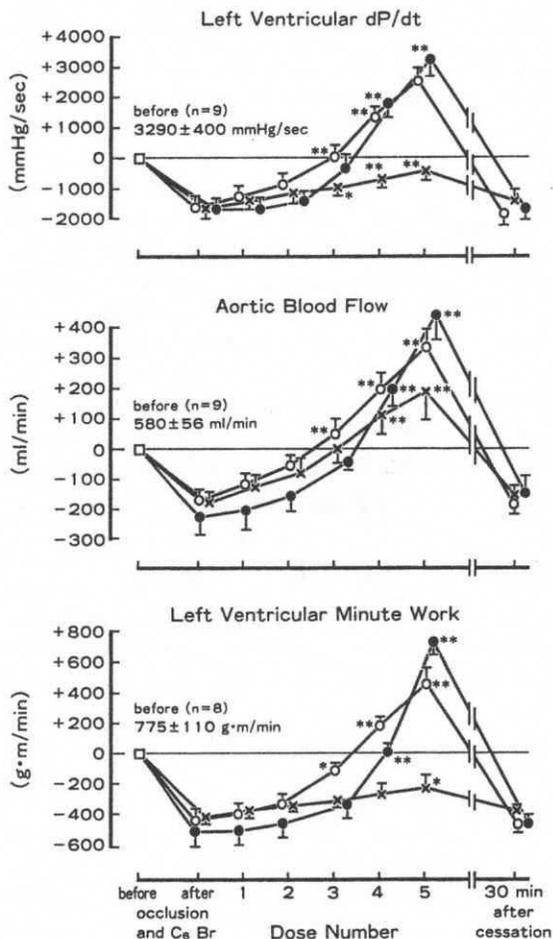


図3 実験的ショック犬におけるDOB, DA, ISOの心機能改善作用(松村ら, 1980)
 DOB (○-○) : 1, 2, 5, 10, 20 μg/kg/min
 DA (●-●) : 2, 4, 10, 20, 40 μg/kg/min
 ISO (x-x) : 0.01, 0.02, 0.05, 0.10, 0.20 μg/kg/min

ショック犬の循環動態の改善には, DOB, DAのβ受容体刺激作用と共にα受容体刺激作用が有効に働いていると考えられる(図4)。

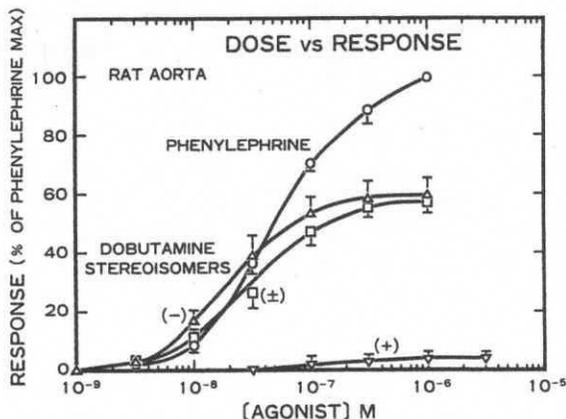


図4 ラット摘出大動脈におけるDOBのα刺激作用(Ruffoloら, 1981). (+)DOBのα受容体刺激作用は非常に弱い。

4) 血管系に対する作用

① ラット摘出大動脈に対する作用: 陽性変力作用とは逆に, (-) DOB, (±) DOBはα受容体に対して用量依存的な部分活性作用を示したが, (±) DOBのα受容体に対する作用はほとんど認められなかった(図4) 2)。

② イヌ各種摘出動脈に対する作用: P G F_{2α}により軽度に収縮させた脳, 冠, 上腸間膜, 腎動脈において, DOBは冠動脈においてのみ著明な弛緩作用を示した(図5) 6)。

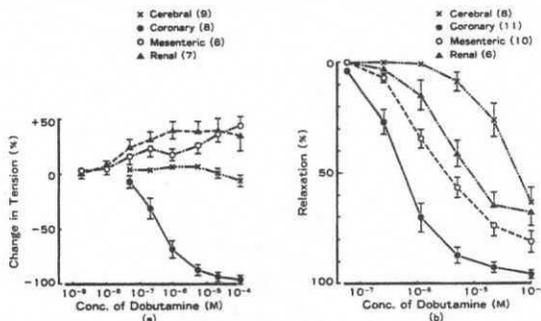


図5 イヌ各種摘出血管に対するDOBの作用。摘出血管はPGF_{2α} (2×10⁻⁷~2×10⁻⁸M)で予め収縮させた後使用された(a)(b)。(b)ではphenoxybenzamine 10⁻⁸Mが前処置された。(Ozakiら, 1982)

DOBの冠動脈弛緩作用はmetoprololにより抑制されたので, β₁受容体の刺激を介した作用と考えられる。他の血管系においては, β₂受容体を介した弛緩機序が推定されている。

③ 麻酔犬の局所血流量に対する作用: 麻酔開胸犬

において、DOBの静脈内持続的注入は、冠血流量を用量依存的に増加したが、太腿、腎動脈血流量をほとんど増加しなかった⁷⁾。一方、DAは腎動脈血流量を比較的強く増加し、ISOとNEは共に冠動脈血流量を増加したが、腎動脈血流量増加作用はISOのみに認められた。

④ 静脈循環系に対する作用：実験的ショック犬において、DOBとDAの持続的静脈内注入は下大静脈圧、静脈還流量の増加および静脈収縮期圧・左心室弛緩期圧差の増加を示したが、ISOの作用はほとんど認められなかった(図6,表2)⁵⁾。DOB、DAの静脈系α受容体に対する刺激作用の関与が推測される。

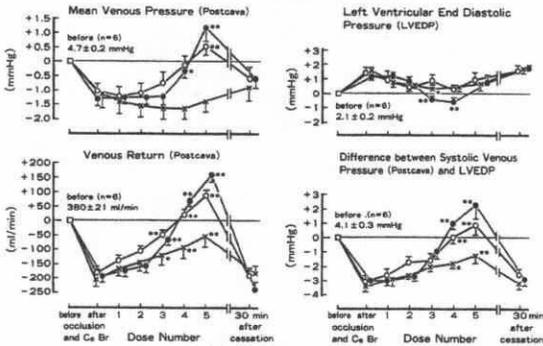


図6 実験的ショック犬の静脈循環に対するDOB, DA, ISOの改善作用(松村ら, 1980)
DOB: ○-○, DA: ●-●, ISO: ▲-▲
各投与量は図3と同じ。

表2 実験的ショック犬の循環動態に対するDOB, DA, ISOの作用比較(松村ら, 1980)

	Dobutamine	Dopamine	Isoproterenol
Blood pressure	↑	↑	-
Cardiac output	↑	↑	/
Total peripheral resistance	-	-	↓
Cardiac contractility (LVdp/dt)	↑	↑	/
Heart rate	↑	↑	↑
Coronary flow & MVO ₂	↑	↑	/
Venous return	↑	↑	/

↑: increase, /: slight increase, ↓: decrease, -: no change, MVO₂: myocardial oxygen consumption.

2. ヒトにおける陽性変力作用

最近、DOBとDAはそれぞれの単独使用ばかりではなく、両薬の適当量を組み合わせる併用療法が行われその効果が認められている。

齊藤と今井⁸⁾はNYHA II, III度の心不全患者について、その開心術右心機能に及ぼすDOB, DA併用投与の影響を検討した。DOB, DAの総量が20 μg/kg/min以内の投与量で維持されている患者では、DOB投与比率を高くするか等量投与で陽性変力作用が強く、変時作用が少なく、循環動態的に優れていることが明らかとなった(図7)。その際、DOB単独投与群では陽性

変時作用が強く認められ、DA単独投与群においては1回拍出係数が軽度であった。

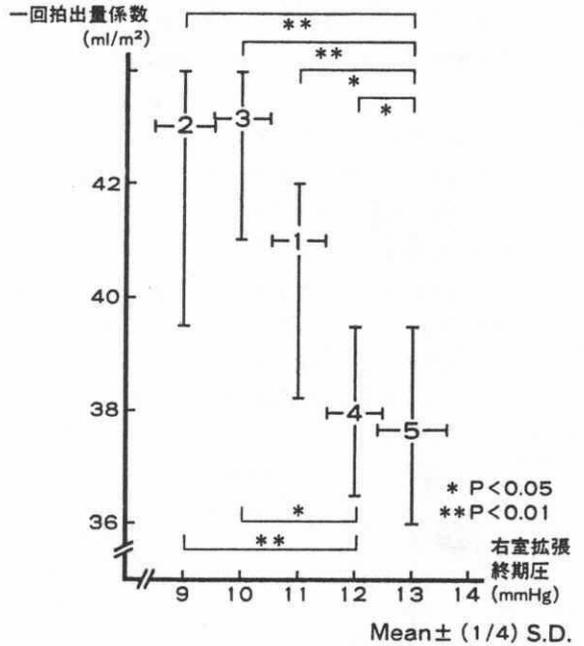


図7 開心術後右心室機能に及ぼすDOB, DA混合投与の影響。(齊藤, 今井, 1989).
DOB/DA 混合比: 1 (1/1), 2 (1.5/0.5), 3 (2.0/0), 4 (0.5/1.5), 5 (0/2.0).

3. その他の作用

1) 催不整脈作用

① ネコ摘出乳頭筋における作用：摘出乳頭筋を Krebs Ringer を満たしたガラス容器中に固定し、短型波電気刺激による収縮を記録しながら各種CAを累積的に投与し、それらの収縮張力増大作用と自動能発生との相関が検討された。DOBとDAの自動能誘発作用は、ISO, Epi, NEより軽度であった(図8)⁴⁾。

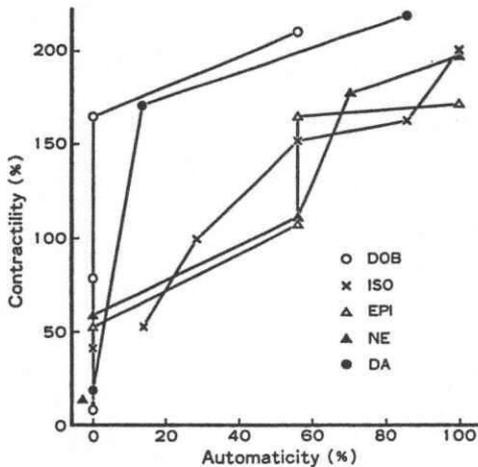


図8 ネコ摘出乳頭筋におけるCatecholamineの陽性変力作用と自動能誘発作用。(上田ら, 1977). 摘出乳頭筋は短型波電気刺激により駆動された。(12 beats/min, 3volts, 5msec).

② 心筋梗塞犬における作用：麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝をHarris法により結紮2-6hr後に、各種CA静脈内投与による催不整脈作用が比較されたが、DOBとISOのそれはNE, DAのそれらに比較して軽度であった(図9) 4)。

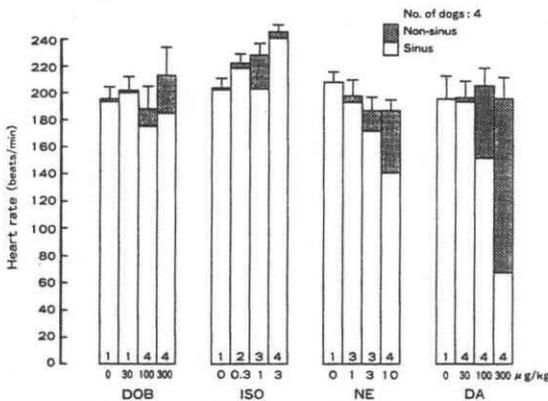


図9 急性心筋梗塞犬におけるCatecholamineの不整脈誘発作用(上田ら, 1977). Catecholamineは左冠動脈前下行枝結紮後2-6hr内に静脈内投与された。

2) 耐性

CAによる治療上の問題点として、CAに対する耐性の出現があげられる。DOBによる治療時には、そのα受容体刺激作用のため耐性が生じ難いとも言われるが、DOBの3日間連続注入は耐性を生じることが報告されている9)。CAに対する耐性出現の抑制には、その間歇的投与が行われる。

最近、Schoemaker R.G.ら10)は左冠動脈前下行枝結紮により心筋梗塞ラットを作成後、3週から5週後の2週間にかけてDOBを間歇的に投与し、DOB

の心機能改善作用を確認している(図10)。

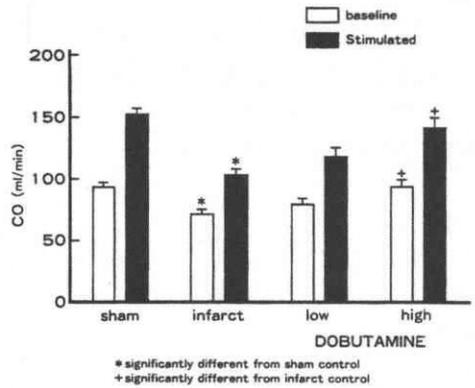


図10 無麻酔心筋梗塞ラットにおけるDOB2週間間歇腹腔内投与の心機能改善作用(Schoemakerら, 1991). Low DOB:2×0.2mg/kg/day High DOB:2×1.0mg/kg/day

考案・結語

Tuttleらにより選択的な陽性変力作用を示すDA誘導体として発見されたDOBも、分子内の不斉炭素原子のため2種の光学異性体から成るラセミ体である。(+)DOBはβ₁受容体に対するfull agonistであるが、(-)DOBはα₁受容体に対するpartial agonistであり(+)DOBのβ₂受容体刺激作用を打ち消していると考えられる。したがって、生体実験においては血圧変動を伴わない陽性変力作用が認められる。

実験的ショック犬では、ISOよりはDOB, DA両薬に優れた循環改善作用が認められるが、それらのα₁受容体刺激作用の寄与する点が大いだろう。両薬のα₁刺激作用が容量血管を収縮して静脈環流量を増加し、生体の血流配分を動脈側優位とするのも心機能不全の改善に役立つと考えられる。冠動脈におけるα受容体の密度は少ないので、DOBが選択的に冠動脈の拡張を惹起することは非常に興味深い。最近DOB, DAを組み合わせたカクテル療法の評価が高いが、DOBの優れた陽性変力作用と冠血管拡張作用に加えてDAの腎血流量増加作用が期待できるので、両薬の至適混合療法は心不全に対する治療効果を更に高めるであろう。

Schoemaker, R.G.らによって行われた心筋梗塞ラットに対するDOBの間歇的治療効果は、DOB耐性の防止法を示すと共に、DOBの心筋に対する持続作用を示唆するものとして興味深い。梗塞心筋におけるmyosin isoenzymeの移行(V₁/V₂比の減少)からの回復がDOBの作用機序として考えられている。

以上, DOBは二つの光学活性体からなるラセミ体であるが, (+) DOBの β_1 , β_2 受容体刺激作用と (-) DOBの α_1 受容体刺激作用により, 血圧変動を伴わない陽性変力作用を示す。優れた陽性変力作用と冠血管拡張作用を有するDOBとDAのカクテル療法は今後ますます有用性を増すだろう。

文 献

1. Tuttle, R.R. and Mills, J. :Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility, *Circulation Res.*, 36, 185-196 (1975).
2. Ruffolo, R.R. et al.: Alpha and Beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine, *J. pharmacol. Exp. Ther.*, 219, 447-452(1981).
3. 上田元彦, 川上 勝: Dobutamine hydrochloride の薬理学的研究 (その1) -摘出右心房ならびに乳頭筋標本に対する Dobutamine の作用: 薬理と治療, 7, 349-356(1979).
4. 上田元彦 他: 心収縮力, 心律動におよぼす Dobutamine と数種 Catecholamine の作用比較, *日薬理誌*, 73,501-516(1977).
5. 松村彰一 他: 実験的ショック犬の循環動態におよぼす Dobutamine, Dopamine および Isoproterenol の作用比較, *日薬理誌*, 76,131-141(1980).
6. Ozaki, N., Kawakita, S., Toda, N. : Effects of dobutamine on isolated canine cerebral, coronary, mesenteric, and renal arteries., *J. Cardiovas. Pharmacol.*, 4,456-461(1982).
7. 上田元彦 他: Dobutamine と各種 Catecholamine のイヌ全身ならびに局所循環動態におよぼす影響, *応用薬理*, 16,327-335(1978).
8. 斉藤 清, 今井孝祐: ドブタミン, ドパミン併用投与の開心術後右心機能に及ぼす効果の検討, *北関東医学*, 39,435-446(1989).
9. Unverferth, D.V. et al.:Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion, *Am.J. Med.*, 69,262-266(1980).
10. Schoemaker, R.G. et al.: Two weeks of intermittent dobutamine therapy restores cardiac performance and inotropic responsiveness in conscious rats with heart failure, *J. Cardiovas. Pharmacol.*, 17,949-956(1991).