

< Editorial Comment >

Adenosine と肺循環

東邦大学第一小児科 佐地 勉

ATP は adenosine にリン酸が 3 分子 high energy 結合した nucleotide である。ATP は加水分解され ADP や AMP になるときに high energy を放出する。つまり adenosine は ATP の中間代謝産物である。

内皮細胞上には図 1 に示すような様々な血管作動物質に対する受容体があり、血管の tonus を恒常的に保持している¹⁾。その中の一つが ADP、ATP に対する P₂ 受容体である。

通常、ATP は血管内皮細胞の P₂ 受容体に結合し、EDRF/NO を産生する。血中の ATP は血管内皮細胞で加水分解され adenosine が産生されるが、adenosine は血管内皮細胞に存在する A_{2b} 受容体を介してさらに肺血管拡張作用として働くため adenosine 自体にくらべると ATP の血管拡張作用はより強力である²⁾。このことに着目して行われた研究が糸井氏の論文「Adenosine triphosphate-2 Na 肺動脈内 bolus 投与法による先天性心疾患の肺動脈拡張能の評価」の特徴と考えられる。

Adenosine の肺循環における作用や受容体の分布はまだはっきりしない点が多い。adenosine の作用点は血管内皮細胞、平滑筋細胞共に A_{2b} 受容体であり^{3,4)}、cAMP を介して全身血管、冠動脈、頸動脈での拡張作用があり、lipolysis の阻害作用と血小板凝集作用がある。肺循環での拡張作用は内皮非依存性であり、EDRF を介さない拡張であると考えられている。その半減期は約 5 秒~10 秒であるため、殆どが組織で作用するものと思われる。PPH では肺血管拡張能の有無を test する負荷薬剤として用いられることがある。そして adenosine に対する反応は、PGI₂ や Ca 阻害薬に対する反応を予測する事ができる結果とも言われている^{5,6)}。

PPH における adenosine の負荷試験は、通常、50 ng/kg/min から開始し、2~10 分毎に、胸痛、胸部圧迫感など副作用がでるまで漸増するとされている。PSVT を停止させる時のように、bolus で静注することはしないようである⁷⁾。Adenosine は PPH の成人において 5~15 単位の肺血管抵抗 (Rp) の患者に対しては、39% の低下が dose-dependent に得られ、同時に心拍出量も 52% 増加する。体血管抵抗 (Rs) も同時に 31% 低下するが、Rp/Rs 比は 11% 低下している。以上より、ATP は肺動脈に優先的に作用する血管拡張薬と思われる⁸⁾。

ATP は一方、内皮細胞の P₂ 受容体を介して、EDRF/NO の産生を促し血管平滑筋内の cGMP を増加させ弛緩作用を発揮すると解釈されている(図 1)。細胞外の ATP は血管内皮細胞の ATPase により代謝されるため

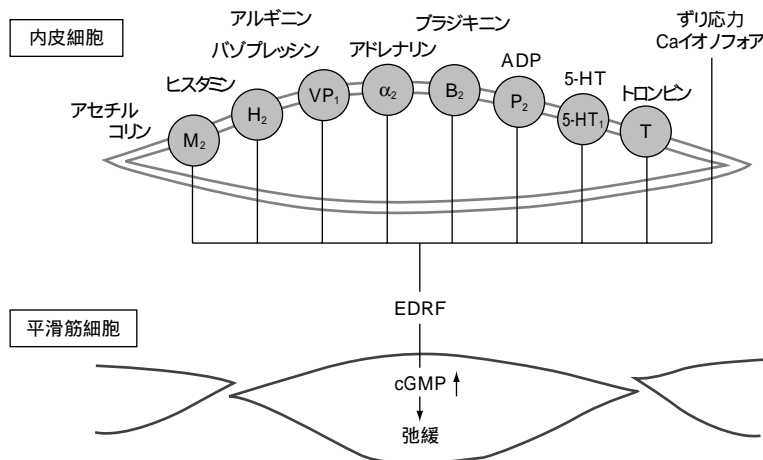


図 1 Receptors on Endothelium

半減期が短い。事実肺の一回の通過で ATP の殆どが排除されるとされている⁹⁾。

ATP はある条件下では血管収縮に作用する事があるが、低酸素性肺血管攣縮下では血管拡張に作用する事が古くから知られている¹⁰⁾。先天性心疾患に伴う PH に対しても、ATP-MgCl₂ (0.1 mg/kg/min) は肺動脈圧を 24%、Rp も 47% 低下させる¹¹⁾。しかし ATP と異なり治療薬としての adenosine は、nitroprusside との比較で、肺動脈楔入圧の上昇があるため、心不全などに伴う PH には適していないとの報告がある¹²⁾。

今回の糸井らの研究の主旨は、この ATP-2 Na の bolus 注入により、短時間に doppler flow wire によって末梢肺動脈血流の変化を観察し得たものであり、PH の判断に利用できるものとして興味深い。その作用時間も 10 秒で peak となり、30 秒で基礎値に復帰するという事で、test に用いる薬剤として満足できる性質を持っている。PPH の様な極めて Rp の高い非短絡性肺高血圧での ATP の拡張作用がどうであるかが今後極めて興味の持たれる処である。しかし ATP の持続的な治療に関しては、本文中にも触れられているが COPD に合併した PH では中止後の rebound があり、どちらかと言えば適切でないと思われる¹³⁾。また、A_{2b}、P₂ 受容体の年齢的発達に関しては研究成果に乏しく、小児期における受容体分布の変化、受容体数の変化、末梢肺動脈における局在などが明らかになれば、治療においても貴重な情報になると思われる。他の肺血管拡張薬との作用の比較を表 1 に示す。

表 1 PPH に用いられる血管拡張薬の性質

薬剤	投与経路	薬用量	半減期
Prostacyclin	静脈内	2 24ng/kg/min	3min
PGE1	静脈内	0.005 0.03 µg/kg/min	2 4min
Adenosine	静脈内	50 200ng/kg/min	5 10sec
nitric oxide	吸入	10 80ppm	15 30sec
Nifedipine	経口	30 240mg/day	2 5hr
Diltiazem	経口	120 900mg/day	2 4.5hr

文 献

- 1) Lucher TF, et al : endothelium-derived relaxing and contracting agents. In : The Pulmonary Circulation and Acute Lung Injury (Said. ed) 2 nd ed, pp 79 116, Futura NY, 1991
- 2) Konduri GG, et al : Adenosine triphosphate and adenosine increase the pulmonary blood flow to postnatal levels in fetal lambs. Pediatric Res 1992 ; 31 : 451 457
- 3) Pearl RG : adenosine produces pulmonary vasodilation in the perfused rabbit lung via an adenosine A₂ receptor. Anesthe Analg 1994 ; 79 : 46 51
- 4) Haynes J, et al : Adenosine-induced vasodilatation : receptor characterization in pulmonary circulation. Am J Physiol 268 : H 1862 1868
- 5) Schrader BJ, et al : Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1992 ; 19 : 1060 1064
- 6) Nootens M, et al : Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Chest 1995 ; 107 : 54 57
- 7) Rubin LJ, et al : In Primary pulkonaru hypertension. by Rubin LJ and Rich S, 1997 Dekker, NY , : Medidcal management, p 271 286
- 8) Morgan JM : Adenosine as a vasodilator in primay pulmonary hypettenson. 1991 ; 84 : 1145 1149
- 9) Fiscus RR : Molecular mechaniosn of endothelium-mediated vasodolation. Semin Thromb Hemost. 1988 ; 12 : 12 22
- 10) Mentzer RM, et al : Release of adenosine by hypoxic canine lung tissueand its possible role in pulmonary circulation. Am J Physiol 1975 ; 229 : 1625
- 11) Brook MM, et al : Use of ATP-MgCl₂ in the evaluation and treatment of children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. Circulation 1994 ; 90 : 1287 1293
- 12) Haywood GA, et al : Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. Circulation 1992 ; 86 : 896 902
- 13) Gaba SJM, et al : Effects of adenosine trophosphate on pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986 ; 134 : 1140 1144