

# Adenosine-5-monophosphate と Dihydroxypropyltheophylline 混合液の一般薬理作用

昭和34年9月1日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

松岡 義忠      鈴木 義政      山岸 行雄

## Pharmacological Actions of the Mixture of Adenosine-5-monophosphate and Dihydroxypropyltheophylline

Yoshitada Matsuoka, Yoshimasa Suzuki and Yukio Yamagishi

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Jiro Akabane)

Adenosine-5-monophosphate (AMP) は Adenyl 化合物に属し Adenosine-triphosphate (ATP) と近縁の特異な生体内の成分であり、それらの生理学的な役割についてはすでに多くの報告<sup>①</sup>がある。AMP の薬理作用については Winbury<sup>②</sup>らの報告もあるが、松岡<sup>③</sup>らも ATP と比較しつつ研究し、AMP は著明な末梢血管拡張作用、血圧降下作用ならびに腸運動抑制作用を有することを示した。

また Dihydroxypropyl-theophylline (DPT) は Theophylline-ethylendiamine (TE)<sup>④</sup>とならんで臨床、心臓血管系の疾患や気管枝喘息などにしばしば用いられており、前者は主として皮下筋肉注射用に、後者は静脈注射用として用いられる。ともに Theophylline 誘導体であるが、薬理作用の点では若干の相違がある。松岡<sup>⑤</sup>らは DPT の心臓血管系にたいする作用を TE と比較研究し、前者は後者に比して一般に作用は緩和で副作用も少ないが、著明な利尿作用、末梢血管拡張作用ならびに平滑筋の弛緩作用を有することを指摘した。

Adenyl 化合物の中でも AMP は ATP に比して化学的にはるかに安定であり、薬理作用の面でも毒性は少く、かつ適確な血管拡張作用を有する利点をもち、一方 DPT も TE に比し毒性ならびに副作用が少なく、かつ局所刺激作用がないため臨床的に広汎に用いできる長所を有している。

このような点にかんがみて、AMP と ATP との併用は薬理作用のうえからも副作用ないしは毒性を最小限にとどめ、かつ有効適確な効果を期待できるのではないかと考えて、今回の実験をおこなった。

### 実験方法ならびに成績

I. 被検薬物……実験に用いた薬物は AMP および DPT の混合溶液であり、1 アンプル 2cc 中の AMP、

DPT の含有量はそれぞれ 5.0mg および 200mg で、使用目的に応じて、適宜生理的食塩水あるいは Ringer 液で希釈して用いた。

### II. 実験成績

1) 毒性ならびに中毒症状:—— 成熟雄マウスをもち、薬液は背部皮下に注射し、急性中毒症状を観察した。0.5cc/10g (AMP: 0.125mg, DPT: 5mg) の注射では、注射後 30~60m にわたり軽度の鎮静状態を示すが、徐々に回復し 8~10h 後は全く注射前の状態にもどる。0.1cc/10g (AMP: 0.25mg, DPT: 10mg) ならびに 0.25cc/10g (AMP: 0.625mg, DPT: 25mg) では注射後一過性の軽度の興奮状態を示すが、間もなく閉眼、自発運動の停止をきたし、腹位をとり嗜眠状となり、0.1cc/10g では 7~8h 後、0.25cc/10g には 1~2h 後に死亡する。0.5cc/10g (AMP: 1.25mg, DPT: 50mg) では注射後間もなく不安、興奮状態を呈し、ついで呼吸促進して苦悶状となり、注射後 20~30m 以内に死亡する。

AMP-DPT 混合液の致死量はマウスの皮下注射で、体重 10g 当り 0.1cc (AMP: 0.25mg, DPT: 10mg) 前後と考えられる。

2) カエル生体内心臓にたいする作用:——

Engelmann 法<sup>⑥</sup>にしたがい、Urethane 麻酔したカエルをもち、薬液は両側大腿リンパ腔内に分割して注射した。0.5cc/10g (AMP: 1.25mg, DPT: 50mg) の注射にても、注射後 10m, 20m, 30m と心搏動数、心動振幅にほとんど変化はみられなかつた (図 1)。

3) カエル摘出心臓にたいする作用:——

Straub 法<sup>⑦</sup>によるカエル摘出心臓にたいしては AMP 0.5mg% + DPT 20mg% 含有 Ringer 液の灌

流により著明な心動振幅の増大がみられるが、搏動数には著変なく、わずかに減少する傾向を示す。かかる心動振幅の増大は、灌流液を Ringer 液にかえてもかなり長時間持続した。いづれの例でも心動の抑制ないしは房室ブロックは全くみられなかつた(図2)。

#### 4) ウサギの呼吸、血圧、心動にたいする作用:—

Urethane 麻酔したウサギについて、血圧は一側頸動脈にカニユーレを挿入、水銀マンローメーターに接続し、呼吸は気管にカニユーレを挿入、Marey のタンブールに接続し、心動は心臓を露出し、心尖部に糸をかけてヘーベルに接続し、いづれも煤理紙上にキモグラフを描記せしめながら観察した。

薬液は耳介静脈に注射した。0.05cc/kg(AMP:0.125mg, DPT:5mg)の静注では一過性の血圧下降がみられるが、呼吸は著変を示さない(図3)。心動振幅は一過性に軽度の増大傾向を示す。注射量をますと血圧下降、心動振幅の増大はさらに著明となり、持続も長くなる。0.5cc/kg(AMP:1.25mg, DPT:50mg)以上の静注では血圧下降、呼吸抑制がいちぢるしく、とくに注射速度の早いときは心房細動に陥り、呼吸も完全に停止して死亡する例もみられた(図4)。

#### 5) ウサギのECGにたいする作用:—

Urethane麻酔ウサギを背位に固定し、誘導には針電極をもちいて標準肢誘導の第2誘導をとつた。薬物は耳介静脈にきわめて緩徐に注射した。薬物注射前の心電図をコントロールとし、注射後のそれと比較した。

0.5cc/kg(AMP:1.25mg, DPT:50mg)以上の静注ではTの平低化の傾向と頻脈がみられた。なおECGの変化には薬物の投与量のほかに注射速度がかなり大きな影響を示し、比較的大量にてもごく緩徐に静注されるときは変化の度が少なかつた(図5)。

#### 6) ウサギ耳介血管にたいする作用:—

Krawkow-Pissemiski 法<sup>⑥</sup>によりおこなつた。もちいた耳介は分離後、数時間氷室に保存したものが主であるが、一部新鮮標本も使用した。薬液はカニユーレ上方のゴム管部にマリョット瓶内の圧を変えないように注意しつつ徐々に注入した。

灌流液中にAMP-DPT混合液を注入するとすべての例において、著明な灌流量の増加をきたし、耳介血管の拡張を示す。かかる血管拡張は注入後間もなくおこり、40~50m持続する(図6)。

#### 7) ヒキガエル後肢血管にたいする作用:—

Laewoen-Trendelenburg 法<sup>⑥</sup>にしたがつておこなつた。灌流液中に薬液を注入すると、大多数例において軽度の灌流量の増加がみられ、後肢血管の拡張を示す(図7)。

#### 8) ウサギ利尿にたいする作用:—

Urethane 麻酔下に両側輸尿管を露出し、それぞれに輸尿管カニユーレを挿入し、尿排出量を測定した。なお薬液はいわゆる Urethane diuresis の時期をさけて、尿量の一定となるのをまつて耳介静脈に注射した。

0.2cc/kg(AMP:0.5mg, DPT:20mg)ないし0.5cc/kg(AMP:1.25mg, DPT:50mg)の静注では著明な利尿の亢進をきたし、尿量は注射前の2~3倍にも達する。しかし作用の持続は比較的にみじかく、約10m後には注射前の尿量にもどる(図8)。

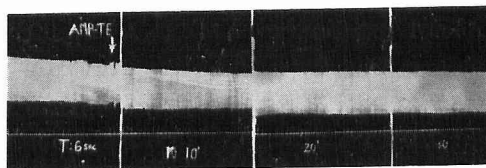
#### 9) ウサギ摘出腸管にたいする作用:—

Magnus 法<sup>⑥</sup>により撲殺直後のウサギの小腸の一部を摘出した摘出腸標本について実験した。

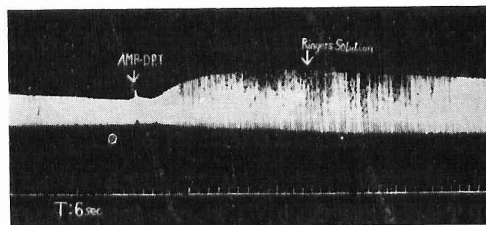
AMP 2.5mg% + DPT 100mg% の濃度では腸運動はしだいに減弱を示し、振幅は小となり、緊張も低下して運動停止の傾向となる。

AMP:6.25mg% + DPT 25mg% では著明な蠕動抑制、緊張低下をきたすが、AMP 12.5mg% + DPT 500mg% 以上の高濃度では腸管はたゞちに蠕動停止、緊張低下をおこし、腸管は弛緩状態となつて運動は全く停止する(図9)。

第1図、カエル生体内心臓にたいする作用  
AMP-DPT 0.5cc  
(AMP:1.25mg, DPT:50mg)/10g

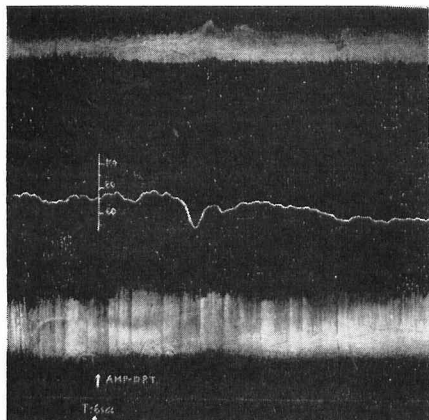


第2図、カエル摘出心臓にたいする作用  
AMP:0.5mg%, DPT:20mg%,



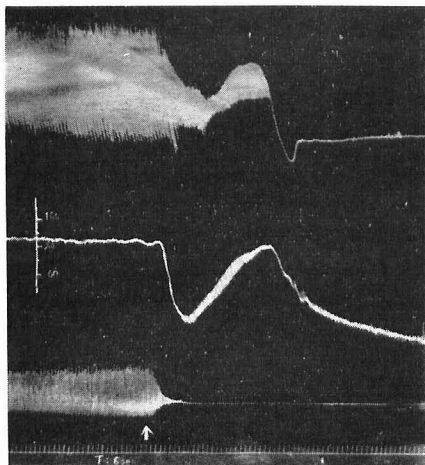
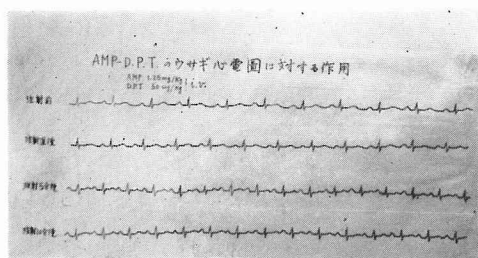
第3図, ウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいする作用

AMP: 0.125mg/kg,  
DPT: 5mg/kg,



第4図, ウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいする作用

AMP: 1.25mg/kg  
DPT: 50mg/kg

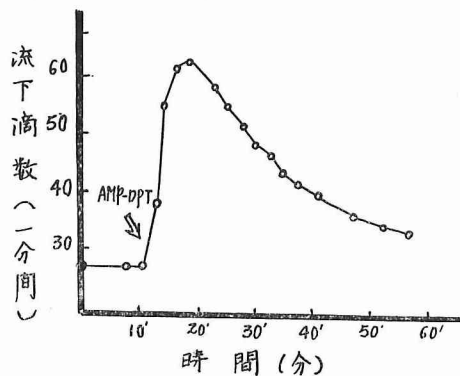
第5図, ウサギのECGにたいする作用  
AMP: 1.25mg/kg, DPT: 50mg/kg

(標準肢誘導の第Ⅱ誘導)

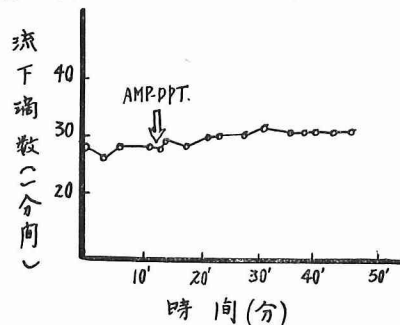
## 考 察

さきに松岡らはウサギにおけるAMPの薬理作用の

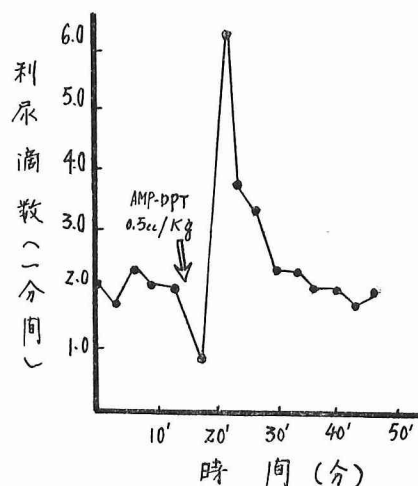
第6図, ウサギ耳介血管にたいする作用



第7図, ヒキガエル後肢血管にたいする作用



第8図, ウサギ利尿にたいする作用

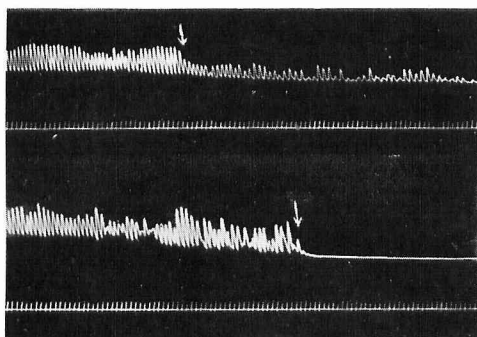


うちで血圧降下作用, 末梢血管拡張作用に注目した。

しかしこの際AMPは利尿作用を示さず, むしろ血圧下降とはほぼ同時期に利尿の抑制傾向があることをみとめた。さらにDPTについては60mg/kg以上の投与量で, はじめて利尿作用の出現をみている。今回の

## 第9図, ウサギ摘出腸管にたいする作用

上図, AMP:2.5mg% 下図, AMP:12.5mg%  
DPT:100mg% DPT:500mg%



実験ではAMP:0.5mg/kgとDPT:20mg/kgを併用するといづれも単独投与時には全く期待できない著明な利尿の亢進がみとめられた。

DPTは血圧にたいしては比較的作用の少ないもので100mg/kgの投与にてもほとんど影響はみられないが、AMPは0.125mg/kg以上の投与では著明な血圧降下作用を有している。この両者の併用はAMP単独投与時の血圧下降にたいし、いくぶん抑制的にはたらくようにおもわれた。カエル生体内心臓にてAMPの1.25mg/10gで搏動数の減少をみるが、これに単独では全く作用のない50mg/10gのDPTを併用すると、AMPの心臓抑制作用はみとめられなくなる。かかる傾向はウサギの心臓にたいする作用をECGで観察した際にもみとめられ、AMPの心臓抑制作用は単独では作用のみられない程度の比較的小量のDPTを併用することによつていくぶん防止されることをみとめた。

Adenyl化合物とTheophylline系薬物は薬理作用において類似の点が多く、臨床的適応の面からも共通の点がすくなくない。しかし前記松岡らの報告のごとくAMPとDPTとの間にも利尿作用にみられるがごとき相反する作用や、また今回の併用投与でみられたAMPの血圧降下作用、心臓抑制作用にたいするDPTの防止傾向がうかがわれ、両薬物の作用の様式については単純には論じられない。しかしすでに報告された各薬物の単独投与時の作用と今回の併用投与時の効果をあわせ考えてみると、これら薬物の併用は臨床応用上からも有効であり、かつ適応の範囲の点でも優れた特長を有すると思われる。

## 総 括

Adenosine-5-monophosphateとDihydroxypropyl-theophyllineの混合液の一般薬理作用をしらべ、さきに報告した各薬物単独使用時の薬理作用と比較して論じた。

1. マウスの皮下注射による致死量はAMP:0.25mg+DPT:10mg per 10g前後であり、その急性中毒症状は比較的小量投与時は鎮静、麻痺作用であるが、大量では不安、興奮にひきつづいて呼吸困難におちいつて死亡する。

2. カエル生体内心臓にはかなり大量の注射にても著変なく、摘出心臓には振幅増大がみられるが、心搏数には著変はない。

3. ウサギの血圧にたいしては一過性の下降を、呼吸には抑制を、心動には振幅増大作用をみとめる。これらの作用の強さは注射量のみならず、注射速度に大なる関係を有している。

4. ウサギのECGにたいしては比較的大量にてTの平低化ならびに頻脈がみとめられる。

5. ウサギの摘出耳介の血管には著明な拡張をしめし、またヒキガエル後肢血管にたいしても血管拡張の傾向がみられる。

6. ウサギの利尿にたいしても著明な亢進作用をしめす。

7. ウサギの摘出腸管にたいしては蠕動抑制ならびに緊張低下をしめす。

赤羽治郎教授の御指導、校閲を深謝致します。また薬品を提供された橋生薬品工業会社に感謝致します。

## 文 献

- ①Baldwin, E.: Dynamic Aspects of Biochemistry, 第2版, Cambridge Univ. Press, 1952
- ②Winbury, M. M., Papierski, D. H., Hemmer, M. L. and Hambour, W. E.: J. Pharmacol. & Exp. Therap., 109, 1953
- ③松岡義忠・伊古美文雄・鈴木義政: 信州医誌, 8, 1478, 昭34
- ④Wilson, A. and Schield, H. O.: Clark's Applied Pharmacology, 第8版, J. & A. Churchill Ltd., 1952
- ⑤松岡義忠, 山岸行雄: 信州医誌, 8, 1357, 昭34
- ⑥小林芳人: 薬理学実習講義, 第5版, 南江堂, 昭和18年11月