

ホ. 薬理作用

アデノシンの生理作用	143
総括	143
1. 薬効を裏付ける試験	144
1) 冠動脈血流量増加作用及び心電図に及ぼす影響	144
(1) 冠動脈血流速度、血圧及び心拍数に対する作用	144
(2) 心電図に及ぼす影響	147
2) 冠動脈拡張作用	149
3) 冠動脈狭窄下における心筋組織血流量に対する作用	150
(1) 血行動態に対する作用	150
(2) 心筋組織血流量に対する作用	151
2. 一般薬理試験	152
1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響	152
2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響	152
(1) 呼吸数、血圧、心拍数、総頸動脈血流量及び心電図	152
(2) 心電図	152
3) 平滑筋に及ぼす影響	152
4) 消化器系に及ぼす影響	152
5) 泌尿器系に及ぼす影響	152
3. 考察	154

アデノシンの生理作用

アデノシンは生体内に存在するプリンヌクレオシドのひとつで、冠循環の生理的調節因子と考えられている¹⁾。アデノシン受容体 (A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 及び A_3) は生体内に広く分布し、多様な生理作用を有する^{2)、3)}。中枢神経系においては、 A_1 、 A_2 及び A_{2a} 受容体を介して鎮静作用や自発運動低下作用を、心血管系においては、 A_1 受容体を介して心拍数低下、房室伝導抑制、心筋収縮力抑制等を、 A_{2a}/A_{2b} 受容体を介して冠動脈や末梢動脈の拡張作用を惹起する。また、呼吸器系においては、中枢の A_2 受容体刺激により呼吸抑制が、末梢の A_1/A_2 受容体刺激により呼吸興奮が発現する。さらに、腎臓においては A_1 受容体刺激により腎動脈は収縮し、糸球体濾過率は抑制される。なお、 A_3 受容体の活性化は、肥満細胞の脱顆粒に参与していること⁴⁾ 等が報告されている。

総 括

1) 冠動脈血流量増加作用 - 麻酔イヌ -

アデノシン ($35\sim560\mu\text{g/kg/min}$ 、6 分間持続静脈内投与) は、用量依存的に冠動脈血流量 (冠動脈血流速度) を増加させた。また、用量依存的に血圧を低下させ反射性に心拍数を上昇させたが、心電図には影響を及ぼさなかった。なお、冠動脈血流量、血圧及び心拍数に対する作用の発現は早く、投与を終了すると速やかに作用は消失した。

2) 冠動脈拡張作用 - 麻酔イヌ -

アデノシン ($140\sim560\mu\text{g/kg/min}$ 、3 分間持続静脈内投与) は、心外膜側、心内膜側ともに $110\mu\text{m}$ 以下の冠細動脈を用量依存的に拡張させたが、その作用はより細い冠動脈ほど顕著であった。

3) 冠動脈狭窄下での心筋組織血流量に対する作用 - 麻酔イヌ -

左冠動脈回旋枝 (LCx) を狭窄したイヌにアデノシン ($280\mu\text{g/kg/min}$) を 6 分間持続静脈内投与すると、LCx 支配領域の心筋組織血流量はほとんど変化することはなかったが、正常領域である左冠動脈前下行枝 (LAD) 支配領域の心筋組織血流量は著明に増加し、正常領域と狭窄血管支配領域との間で心筋組織血流量に有意な差が生じた。

4) 一般薬理試験

アデノシンは高用量 (30 mg/kg) あるいは高濃度 (10^{-6} g/mL 以上) で中枢神経系及び平滑筋に影響を及ぼし、呼吸・循環器系に対しては $80\mu\text{g/kg/min}$ 以上で血圧低下等の作用を示したが、何れの作用も投与後速やかに消失した。

以上の結果よりアデノシンは冠動脈を拡張させて冠動脈血流量を増加させるが、その拡張作用はより細い冠動脈で強かった。さらに、冠動脈に狭窄が存在する場合には、アデノシンの投与により正常領域と狭窄血管支配領域との間で血流量に差 (正常領域 $\gg$ 狭窄血管支配領域) が生じることが明らかになった。また、アデノシンの循環器系以外に対する作用は高用量で発現し、その作用は一過性であった。

¹⁾ Berne RM, Circ. Res. 1980; 47(6): 807-813

²⁾ Belardinelli L, Linden J and Berne RM, Prog. Cardiovasc. Dis. 1989; 32: 73-97

³⁾ Collis MG and Hourani SMO, Trends Pharmacol. Sci. 1993; 14: 360-366

⁴⁾ Fozard JR, Pfannkuche HJ and Schuurman HJ, Eur. J. Pharmacol. 1996; 298: 293-297

1. 薬効を裏付ける試験

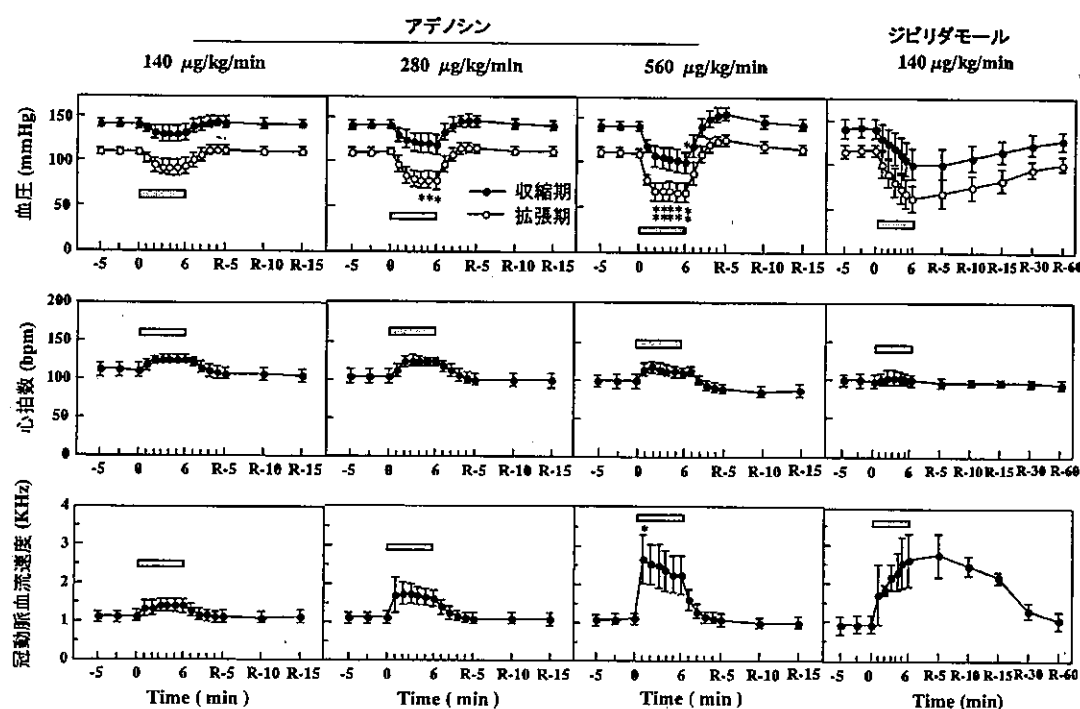
1) 冠動脈血流量増加作用及び心電図に及ぼす影響 — 麻酔イヌ —

心筋シンチグラフィーを施行する際の負荷誘導剤としての外国におけるアデノシンの用法用量 ($140 \mu\text{g/kg/min}$, 6 分間持続静脈内投与) を参考にし、麻酔開胸イヌに、アデノシンを $35 \sim 560 \mu\text{g/kg/min}$ の投与速度で 6 分間持続静脈内投与し、冠動脈血流量速度、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす作用を検討した。

(1) 冠動脈血流量速度、血圧及び心拍数に対する作用

アデノシンの冠動脈血流量速度増加作用は 3 分以内に最大に達し、投与中安定していた。また、対照薬として用いたジピリダモール ($140 \mu\text{g/kg/min}$, 6 分間持続静脈内投与、負荷心エコー図法で使用されている臨床用量を参考に設定した⁵⁾) の場合には、作用発現が緩徐であり投与中に最大に達することとはなかった (図ホ-1)。

アデノシンは、 $140 \mu\text{g/kg/min}$ 以上で用量依存的に冠動脈血流量速度を増加させ、最高用量である $560 \mu\text{g/kg/min}$ では 2 倍以上に増加させた。また、用量依存的に血圧を低下させ心拍数を上昇させた。一方、ジピリダモールは、冠動脈血流量速度を約 3 倍に増加させ、血圧を著明に低下させたが、心拍数はほとんど変化しなかった (図ホ-2)。



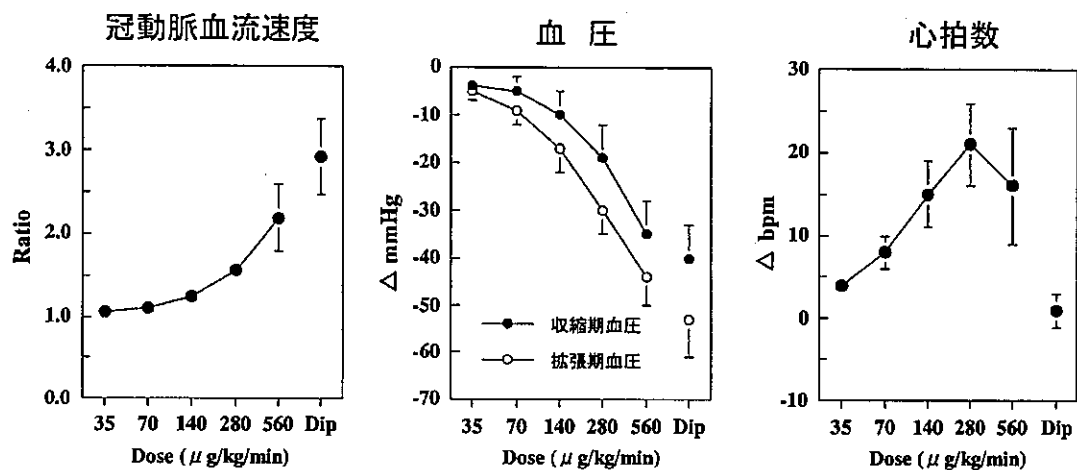
図ホ-1 アデノシン及びジピリダモールの冠動脈血流量速度、血圧及び心拍数に対する作用の経時変化 — 麻酔イヌ —

各ポイントは 6 例 (ジピリダモールは 3 例) の平均値 ± 標準誤差を示す。

R-5 ~ R-60 : アデノシンあるいはジピリダモール投与終了後の時間 (分)。

□ : 被験薬持続静脈内投与 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 0 time (Dunnett の多重比較検定)

⁵⁾ Picano E, Distanto A, Masini M, Morales MA, Lattanzi F and L'Abbate A, Am. J. Cardiol. 1985; 56: 452-456



図ホー 2 アデノシンの冠動脈血流速度、血圧及び心拍数に対する作用 — 麻酔イヌ —

各ポイントは 6 例の平均値 ± 標準誤差を示す。

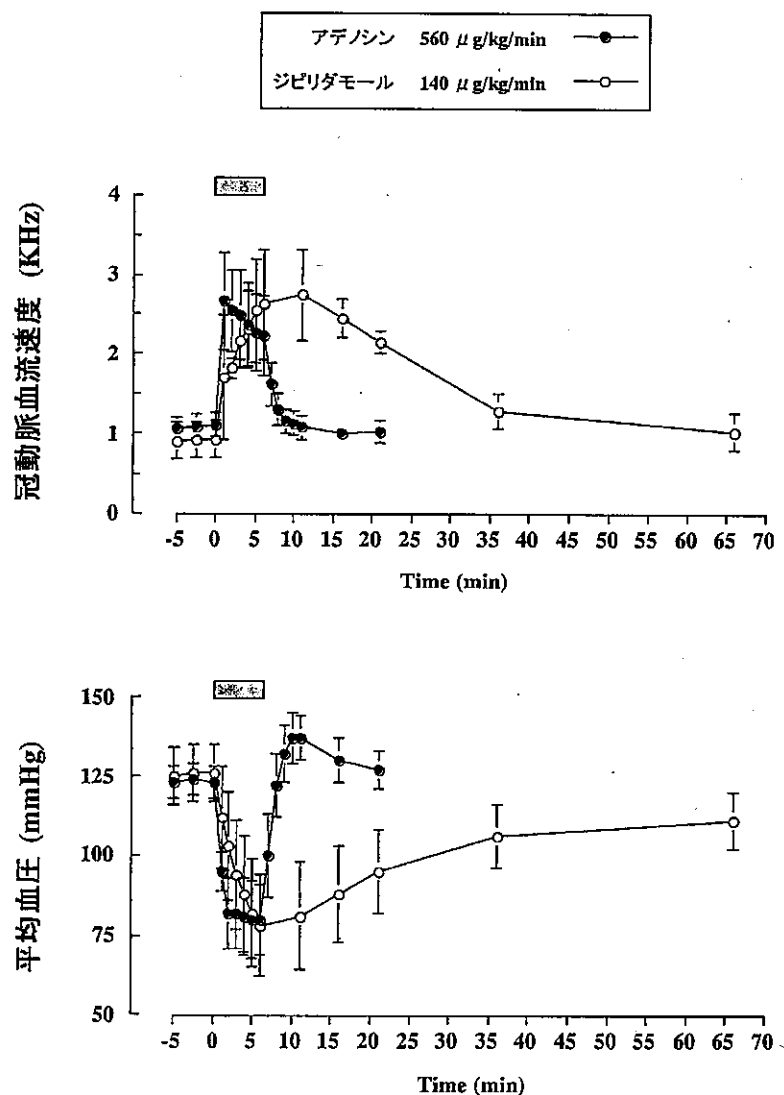
Dip : ジピリダモール 140 μg/kg/min (n=3),

Ratio : 投与前値と投与開始 3 分後の値の比 (ジピリダモールは 6 分後)

Δ mmHg, Δ bpm : 投与開始 3 分後の値と投与前値との差 (ジピリダモールは 6 分後)

アデノシンの場合、投与開始後 3 分以内に作用は最大に達し、その後作用はほぼ一定の値を維持していたので (図ホー 1)、投与開始 3 分後の値を、ジピリダモールの場合は投与中最大値に達することはなかった (図ホー 1)、投与最終時点である 6 分後の値を採用した。

アデノシンとジピリダモールの作用発現ならびに作用持続時間を比較するために、ジピリダモール (140 $\mu\text{g/kg/min}$) と同程度の冠動脈血流速度増加作用を示した用量 (560 $\mu\text{g/kg/min}$) での経時変化を図ホ-3に示した。アデノシンの作用は、投与開始後直ちに発現し 3 分以内に最大反応に達し、投与中その作用は維持され、投与を終了すると 3~5 分以内に投与前のレベルに回復した。なお、アデノシンの本投与量では血圧低下 (投与 3 分後：平均血圧で約 40 mmHg) が著しいため、冠動脈血流速度は投与中減少する傾向にあったが、2 倍以上の増加作用は維持していた。一方、ジピリダモールの場合、作用発現は緩徐であり、投与終了後の作用持続も長く、投与前のレベルに回復するまでに 30 分以上を要した (図ホ-3)。

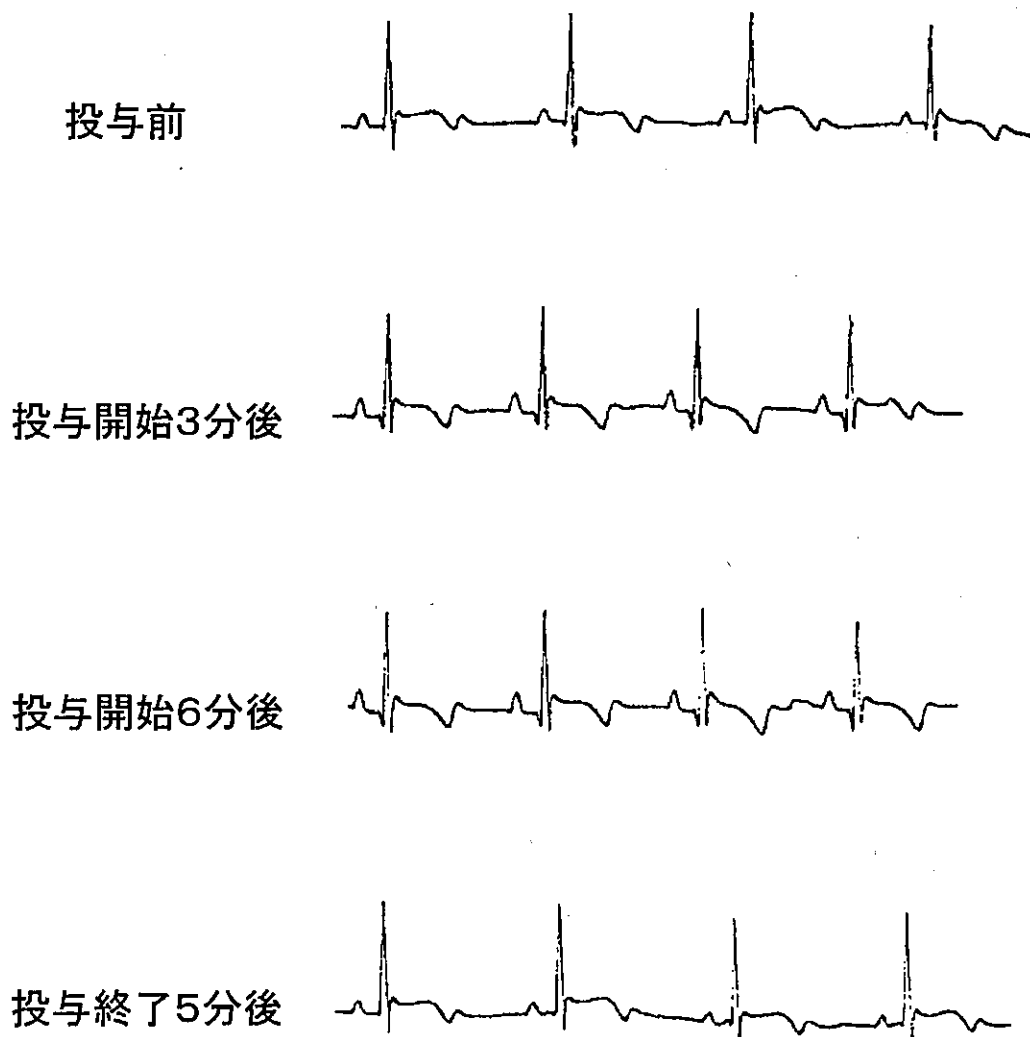


図ホ-3 アデノシンとジピリダモールの作用発現及び作用持続時間の比較 —麻酔イヌ—
各ポイントは 6 例の平均値±標準誤差を示す (ジピリダモールは 3 例)。

■ : 被験薬持続静脈内投与

(2) 心電図に及ぼす影響

アデノシン ($35 \sim 560 \mu\text{g/kg/min}$, 6 分間持続静脈内投与) は、いずれの用量においても、PR 時間、QRS 幅、QTc には影響を及ぼさず、心電図上に変化はみられなかった (図ホ-4、表ホ-1)。



図ホ-4 アデノシンの心電図に及ぼす影響 — 麻酔イヌ —
最高用量である $560 \mu\text{g/kg/min}$ を持続静脈内投与した時の心電図変化。

表ホ-1 アデノシンの心電図に及ぼす影響 - 麻酔イヌ -

	投与前	投与開始3分後	投与開始6分後	投与終了5分後
PR 時間 (msec)				
35 $\mu\text{g/kg/min}$	103 $\pm$ 6	100 $\pm$ 4	100 $\pm$ 4	101 $\pm$ 6
70 $\mu\text{g/kg/min}$	103 $\pm$ 5	101 $\pm$ 4	101 $\pm$ 4	105 $\pm$ 5
140 $\mu\text{g/kg/min}$	106 $\pm$ 5	100 $\pm$ 4	101 $\pm$ 3	108 $\pm$ 6
280 $\mu\text{g/kg/min}$	107 $\pm$ 6	104 $\pm$ 6	105 $\pm$ 6	114 $\pm$ 6
560 $\mu\text{g/kg/min}$	110 $\pm$ 6	107 $\pm$ 6	110 $\pm$ 6	117 $\pm$ 6
QRS 幅 (msec)				
35 $\mu\text{g/kg/min}$	61 $\pm$ 3	61 $\pm$ 3	63 $\pm$ 3	62 $\pm$ 3
70 $\mu\text{g/kg/min}$	63 $\pm$ 5	63 $\pm$ 3	64 $\pm$ 4	65 $\pm$ 7
140 $\mu\text{g/kg/min}$	65 $\pm$ 7	63 $\pm$ 3	64 $\pm$ 3	67 $\pm$ 8
280 $\mu\text{g/kg/min}$	67 $\pm$ 7	63 $\pm$ 3	63 $\pm$ 3	67 $\pm$ 8
560 $\mu\text{g/kg/min}$	67 $\pm$ 7	63 $\pm$ 3	64 $\pm$ 3	66 $\pm$ 7
QTc				
35 $\mu\text{g/kg/min}$	387 $\pm$ 16	392 $\pm$ 13	387 $\pm$ 12	387 $\pm$ 15
70 $\mu\text{g/kg/min}$	385 $\pm$ 16	385 $\pm$ 19	384 $\pm$ 19	390 $\pm$ 13
140 $\mu\text{g/kg/min}$	384 $\pm$ 19	394 $\pm$ 14	385 $\pm$ 20	382 $\pm$ 22
280 $\mu\text{g/kg/min}$	389 $\pm$ 23	411 $\pm$ 6	410 $\pm$ 15	404 $\pm$ 10
560 $\mu\text{g/kg/min}$	392 $\pm$ 18	415 $\pm$ 5	400 $\pm$ 16	389 $\pm$ 14

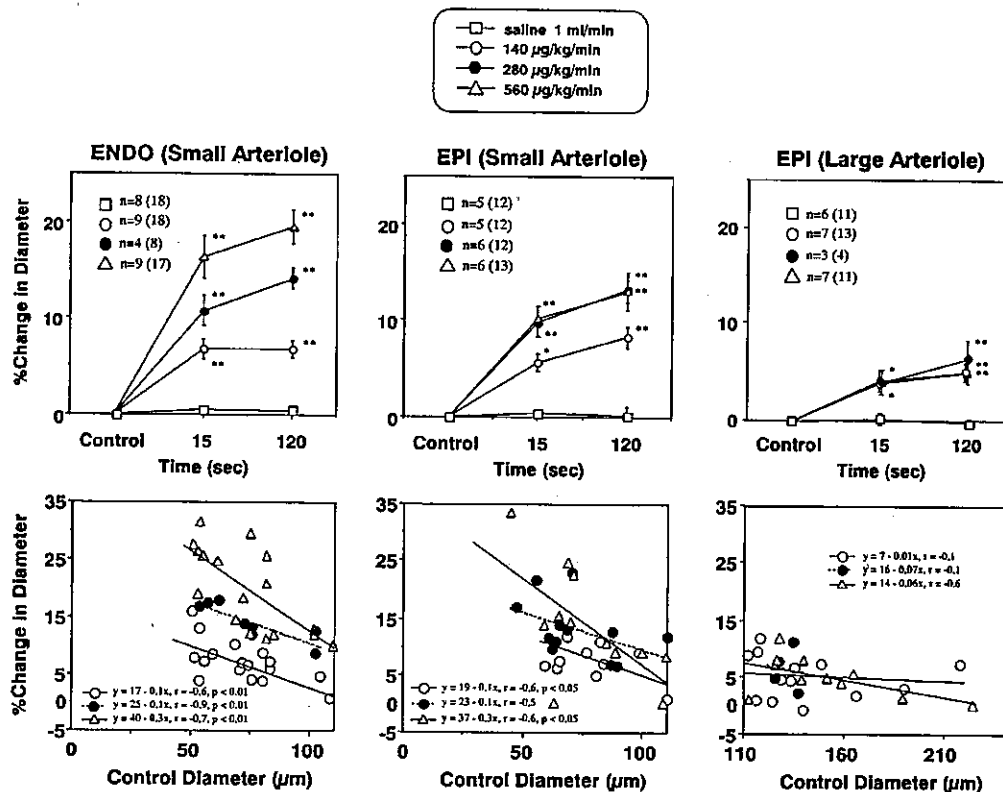
各値は6例の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す。投与前との間で Dunnett の多重比較検定を行ったが有意差は認められなかった。

以上より、麻酔イヌにおいて、アデノシンの持続静脈内投与は、冠動脈血流量を増加させるとともに、血圧を低下させ心拍数を増加させるが、その作用発現は速く3分以内に最大に達し、作用の消失も投与終了後3~5分と速やかであった。また、心電図には影響を及ぼさず、副作用として懸念される房室ブロックの発現は認められなかった。

2) 冠動脈拡張作用 — 麻酔イヌ —

ニードル型 CCD (charge coupled device) 生体顕微鏡を用いて、麻酔開胸イヌの拍動下での心内膜側及び心外膜側の冠細動脈径に対するアデノシンの作用を検討した。なお、麻酔イヌにおいて、アデノシンは $140 \sim 560 \mu\text{g/kg/min}$ で用量依存的に冠動脈血流量増加作用を示したので (図ホー 1、2)、この用量範囲を用いた。

アデノシン ($140 \sim 560 \mu\text{g/kg/min}$, 3 分間持続静脈内投与) は、心内膜側、心外膜側ともに $110 \mu\text{m}$ 以下の冠細動脈を用量依存的に拡張させたが (図ホー 5、上段)、その作用は何れの用量においても細い血管ほど強く発現した (図ホー 5、下段)。また、 $110 \mu\text{m}$ 以上の心外膜側の冠細動脈拡張作用の用量依存性は明確でなく、作用は $110 \mu\text{m}$ 以下の冠細動脈に比べて弱かった (図ホー 5、右側)。



図ホー 5 アデノシンの冠細動脈径に対する作用 — 麻酔イヌ —

血管径は拡張末期 (心電図 R 波の直前) に計測した。

上図の各ポイントは 4~18 例 (計測した血管数を括弧内に示した) の平均値 ± 標準誤差を示し、

n は使用した動物数を示す。

ENDO: 心内膜側, EPI: 心外膜側, Small: 動脈径 $\leq 110 \mu\text{m}$, Large: 動脈径 $> 110 \mu\text{m}$

下図の直線は各用量毎に、被験薬投与前の血管径と投与開始 120 秒後の血管径の変化率との回帰直線を表す。

Control Diameter: 被験薬投与前の血管径

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs saline (Dunnett の多重比較検定)

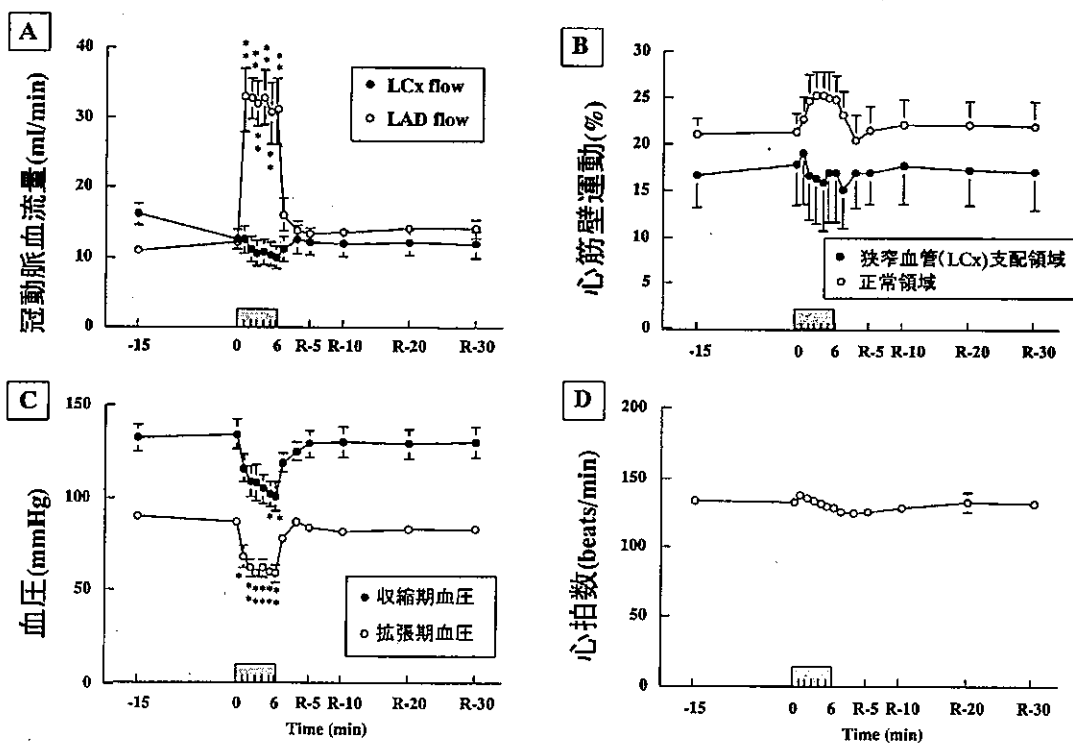
以上より、アデノシンの冠動脈拡張作用は $110 \mu\text{m}$ 以下のより細い血管に対して強く発現することが確認された。

3) 冠動脈狭窄下における心筋組織血流量に対する作用 — 麻酔イヌ — 3

左冠動脈回旋枝 (LCx) に装着したオクルーダー (狭窄器) を用いて、LCxを10秒間完全閉塞し再灌流後に生じる反応性充血 (短時間の冠閉塞後に再灌流を行うと血流量が数倍増加する現象) が消失するまで狭窄した。この程度狭窄することにより末梢の細い冠動脈はほぼ最大限に拡張した状態にあるため、冠閉塞後再灌流を行っても血流量はほとんど増加しない。この条件下で、アデノシンを持続静脈内投与した時の左冠動脈前下行枝 (LAD) 支配領域である正常領域と狭窄血管 (LCx) 支配領域の心筋組織血流量変化を比較検討した。また、同時に、血圧、冠動脈血流量 (LCx血流量、LAD血流量) 及び両部位の心筋壁運動 (局所心機能の指標) に対する作用も検討した。なお、予備実験において、アデノシン $560 \mu\text{g/kg/min}$ の投与では、血圧の過低下によると思われる局所心機能の低下が認められたため、アデノシンの投与量は、再現性良く冠動脈血流増加作用を示し、血圧の過低下を来さなかった $280 \mu\text{g/kg/min}$ に設定した。

(1) 血行動態に対する作用

アデノシン ($280 \mu\text{g/kg/min}$, 6分間持続静脈内投与) 投与により、LCx血流量はほとんど変化せず、LAD血流量は約3倍に増加した (図ホ-6 A)。この時、血圧は低下し、心拍数は軽度上昇した (図ホ-6 C, D)。狭窄血管 (LCx) 支配領域の心筋壁運動は軽度抑制されたが、正常領域の壁運動は逆に亢進する傾向を示した (図ホ-6 B)。なお、アデノシン投与開始後の作用発現及び投与終了後の作用の消失は1~5分と速やかであった。



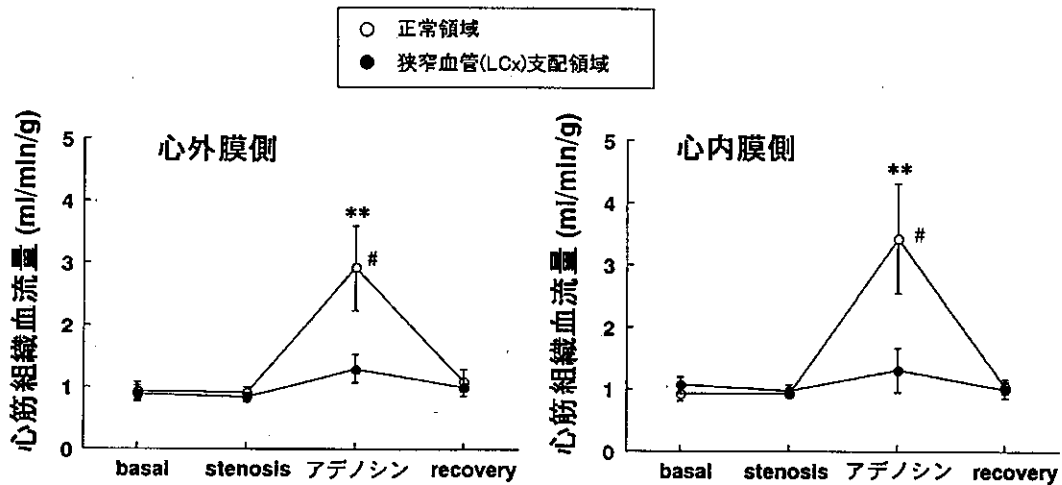
図ホ-6 アデノシンの冠動脈血流量、血圧、心拍数及び心筋壁運動に対する作用 — 麻酔イヌ —
各ポイントは7例の平均値±標準誤差を示す。R-5~R-30: アデノシン投与終了後の時間 (分)。

LCx flow: 狭窄下左冠動脈回旋枝の血流量、LAD flow: 左冠動脈前下行枝の血流量。

□: 被験薬持続静脈内投与 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 0 time (Dunnettの多重比較検定)。

(2) 心筋組織血流量に対する作用

アデノシン (280 μ g/kg/min、6 分間持続静脈内投与) 投与により、心外膜側及び心内膜側ともに、狭窄血管 (LCx) 支配領域の心筋組織血流量はほとんど変化しなかったが、正常領域 (LAD 支配領域) の心筋組織血流量は約 3 倍に増加した。その結果、正常領域と狭窄血管支配領域の組織血流量に有意な差が生じた (図ホ-7)。



図ホ-7 アデノシンの心筋組織血流量に対する作用 — 麻酔イヌ —

心筋組織血流量は4種類のカラードマイクロスフェアを、LCx狭窄前 (basal)、狭窄15分後 (stenosis)、アデノシン投与開始3分後 (アデノシン) 及び投与終了10分後 (recovery) に左心房内に注入して測定した。

各ポイントは7例の平均値±標準誤差を示す。

** $p < 0.01$ vs stenosis (Dunnettの多重比較検定)。

$p < 0.05$ vs 狭窄血管 (LCx) 支配領域 (対応のないt検定)。

以上のように、アデノシンは、冠動脈に狭窄が存在する場合には、狭窄血管支配領域と正常領域との間で心筋組織血流量に明瞭な差を生じさせた。この時、狭窄血管支配領域における心筋組織血流量はアデノシンの投与で減少せず (図ホ-7)、局所壁運動の抑制は軽度であったことから (図ホ-6 B)、狭窄血管支配領域においては、心筋虚血が誘発されるほどの血流量低下は生じていないものと考えられる。

2. 一般薬理試験^{※4}(表ホ-2)

1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響

ラットに 30 mg/kg を静脈内投与した場合、一般症状観察で活動性の低下、散瞳及び皮膚の蒼白等が投与直後から 3 分以内に認められたが、その後は速やかに消失した。また、30 mg/kg の静脈内投与でマウスの自発運動量を抑制し、ラットの体温を軽度低下させたが、いずれも一過性であった。痙攣、睡眠時間及び痛覚には 30 mg/kg でも影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

(1) 呼吸数、血圧、心拍数、総頸動脈血流量及び心電図

麻酔イヌに 80 μ g/kg/min 以上を 6 分間持続静脈内投与した場合、投与開始直後から投与中に血圧の低下、心拍数の上昇及び総頸動脈血流量の一過性の増加がみられたが、投与終了後速やかに回復した。また、200 μ g/kg/min では呼吸数の増加した例もあった。心電図にはいずれの投与量においても明らかな影響は認められなかった。

(2) 心電図

麻酔モルモットに 1 mg/kg 以上、麻酔ラットに 3 mg/kg 以上を静脈内投与した場合、Ⅱ度の房室ブロックが発現し、投与終了後には速やかに消失した。

3) 平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸を用いたアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対して、 10^{-4} g/mL でアセチルコリン、ヒスタミンによる収縮を、 10^{-5} g/mL 以上で塩化バリウムによる収縮をそれぞれ抑制した。また、ラット摘出胃底標本のセロトニンによる収縮を 10^{-4} g/mL で抑制した。ウサギ大動脈の KCl による収縮に対しては、 27×10^{-6} g/mL においても影響を及ぼさなかった。

4) 消化器系に及ぼす影響

ラットに 30 mg/kg を静脈内投与しても小腸の炭末輸送能に影響は認められなかった。

5) 泌尿器系に及ぼす影響

ラットに 30 mg/kg を静脈内投与すると尿中ナトリウムイオン排泄量の減少及び尿酸排泄量の増加が認められた。その他の項目には 30 mg/kg においても明らかな影響は認められなかった。

表ホ-2 一般薬理試験成績

試験項目		動物種等 (例数)	投与量 (mg/kg) 処理濃度	投 与 経 路	試験結果	実施 施設
一般 症状 及 中 枢 神 經 系	1. 一般症状(Irwin 法) 及び行動観察	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	10 mg/kg 以下: 影響なし 30 mg/kg で活動性の低下、 散瞳、皮膚色蒼白等	(1)
	2. 自発運動量	マウス (15)	1, 3, 10, 30	静脈内	10 mg/kg 以下: 影響なし 30 mg/kg で抑制	
	3. ヘキサメチタル誘発睡眠	マウス (8)	1, 3, 10, 30	静脈内	影響なし	
	4. 痙攣 a. 電撃痙攣 b. ペンテタール誘発	マウス (8) マウス (8)	1, 3, 10, 30 1, 3, 10, 30	静脈内 静脈内	影響なし 影響なし	
	5. 痛覚 (Haffner 法)	マウス (8)	1, 3, 10, 30	静脈内	影響なし	
	6. 正常体温	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	10 mg/kg 以下: 影響なし 30 mg/kg で軽度低下	
呼 吸 ・ 循 環 器 系	1. 呼吸数、血圧、心電図、 心拍数、総頸動脈血流量	麻酔イヌ (4)	20, 80, 140, 200 μ g/kg/min x 6 min.	持 続 静脈内	80 μ g/kg/min 以上で血圧低下、 心拍数増加及び総頸動脈血流量 の一過性増加 200 μ g/kg/min で呼吸数増加 (1/4 例) 心電図には影響なし	(2)
	2. 心電図	麻酔 モルモット (3)	0.3, 1, 3	静脈内	1 mg/kg 以上で房室ブロック (II 度)	
		麻酔ラット (3)	1, 3, 10	静脈内	3 mg/kg 以上で房室ブロック (II 度)	
平 滑 筋	1. アセチルリン、ヒスタミン及び 塩化バリウムによる収縮	モルモット 摘出回腸 (5)	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	<i>in vitro</i>	10^{-4} g/mL でヒスタミン、アセチルリンに よる収縮抑制 10^{-6} g/mL 以上で Ba^{++} による収 縮抑制	(1)
	2. セロトニンによる収縮	ラット 摘出胃 (5)	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	<i>in vitro</i>	10^{-4} g/mL で収縮抑制	
	3. KCl による収縮	ウサギ 摘出血管 (8)	0.027~ 27×10^{-6} g/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	(2)
消 化 器 系	腸管輸送能	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	影響なし	(1)
泌 尿 器 系	腎機能 a. 尿量 b. 尿中電解質排泄 c. 尿酸排泄	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	10 mg/kg 以下: 影響なし 30 mg/kg で Na イオン排泄量減少、 尿酸排泄量増加	

実施施設

(1) :

(2) : サントリー株式会社 医薬開発研究所 (現: 第一サントリーファーマ株式会社 開発研究所)

3. 考 察

アデノシンは、麻酔イヌにおいて $140 \sim 560 \mu\text{g/kg/min}$ の用量範囲で冠動脈血流量を増加させ、 $560 \mu\text{g/kg/min}$ では2倍以上に増加させた。一方、血圧は $35 \mu\text{g/kg/min}$ より用量依存的に低下し、 $140 \mu\text{g/kg/min}$ 以上では、約 $15 \sim 40 \text{ mmHg}$ の低下が認められた。これらの作用は投与開始3分以内に最大反応に達し、投与終了後3～5分以内に消失した。

アデノシンは、イヌ拍動心において、 $140 \sim 560 \mu\text{g/kg/min}$ の持続静脈内投与で心内膜側、心外膜側ともに $110 \mu\text{m}$ 以下の細い冠血管を、血管径が小さい程より強く拡張させた。これまでに、アデノシンは、心外膜側の冠動脈において、 $100 \sim 150 \mu\text{m}$ 以下の細い冠動脈を拡張させる^{6), 7)}ことが報告されていたが、今回、心内膜側でも同様の作用が確認された。

アデノシンは、冠動脈に狭窄を有するイヌにおいて、 $280 \mu\text{g/kg/min}$ の持続静脈内投与で狭窄血管支配領域の心筋組織血流量をほとんど変化させず、正常領域の心筋組織血流量を約3倍に増加させた。すなわち、アデノシンの投与により、正常領域と狭窄血管支配領域との間で心筋組織血流量に顕著な差が生じた。図ホー8に示すように、冠動脈に狭窄が存在する場合、その末梢側の細い冠動脈は、血流不足を補うために内因性にアデノシンが産生され十分に拡張した状態にあり、側副血行路を介して血液が供給され血流量は維持されている(図ホー8 B)。この状態においてアデノシンを投与すると、正常部の細い冠動脈は拡張するが、狭窄側の細い冠動脈はそれ以上拡張しない。その結果、血液は正常部に多く流れ込み、正常領域と狭窄血管支配領域との間で、心筋組織血流量に差が生じる(図ホー8 C)。

心筋シンチグラフィーは、心筋虚血巣の検出や心筋 viability の判定に用いられている画像診断法であるが、その時に使用されるタリウム (^{201}Tl) やテクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 標識心筋血流製剤は、血流量に比例して心筋細胞内に取り込まれる^{8), 9)}。従って、アデノシンの投与により虚血心筋と正常心筋との間で血流量に差が生じると、 ^{201}Tl や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識心筋血流製剤の分布にも差が生じるために、心筋虚血巣の検出が可能となる。

アデノシンは、イヌにおいて、冠動脈血流量を2倍以上増加させた $560 \mu\text{g/kg/min}$ で血圧を約 40 mmHg 低下させた。また、モルモットやラットでは、1ないし 3 mg/kg 以上の静脈内投与でII度の房室ブロックを発現させた。ヒトにおいても同様の副作用が発現する可能性が示唆されたが、アデノシンの作用は極めて速やかに消失するため、投与を中止することで容易に回避できると考えられる。

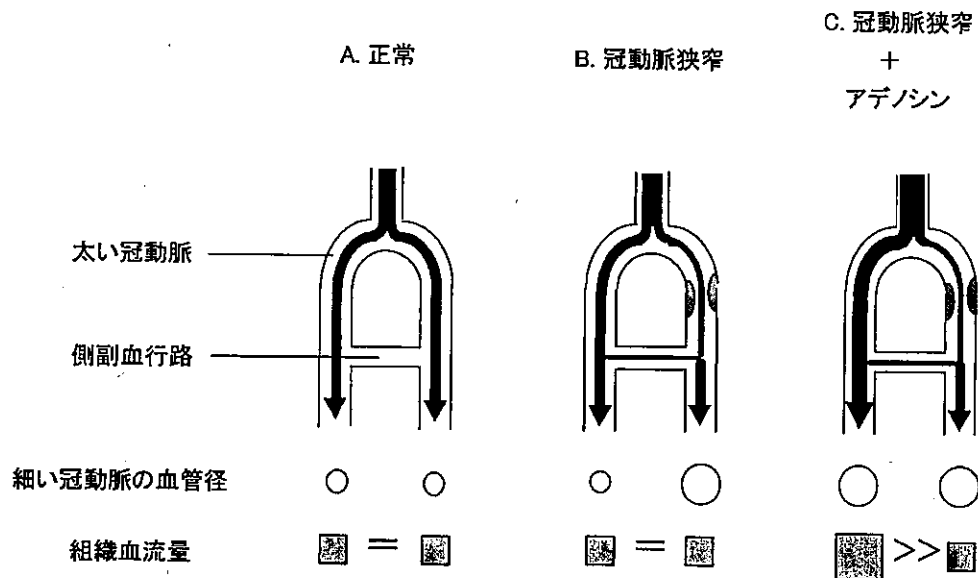
以上より、アデノシンは $110 \mu\text{m}$ 以下の細い冠動脈をより強く拡張させて冠動脈血流量を増加させるが、冠動脈に狭窄が存在する場合、狭窄血管支配領域と正常領域との間で心筋組織血流量に明瞭な差を生じさせることから、心筋シンチグラフィーを行う際の有用な診断補助剤となると考えられる。

⁶⁾ Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Dellspenger KC and Marcus ML, Circ. Res. 1989; 65: 1296-1305

⁷⁾ Habazettl H, Vollmar B, Christ M, Baier H, Conzen PF and Peter K, J. Appl. Physiol. 1994; 76(5): 1951-1960

⁸⁾ Chu A, Murdock RH Jr and Cobb FR, Am. J. Cardiol. 1982; 50(5): 1141-1144

⁹⁾ Nishiyama H, Deutsch E, Adolph RJ, Sodd VJ, Libson K, Saenger EL, Gerson MC, Gabel M, Lukes SJ, Vanderheyden JL, Fortman DL, Scholz KL, Grossman LW and Williams CC, J. Nucl. Med. 1982; 23(12): 1093-1101



図ホ-8 アデノシン投与による冠血流量及び組織血流量の変化

- A. 正常状態では、左右の細い冠動脈の血管径は同じであり、等圧であるために側副血行路は機能的に役割を果たしていない。
- B. 狭窄が存在する場合は、狭窄部以下の血流は減少するが、細い冠動脈は虚血により産生が亢進した内因性のアデノシンの作用で最大に拡張するため、側副血行路を介して血液が供給され、組織血流量は正常部とほぼ等しくなる。
- C. 狭窄が存在する場合にアデノシンを投与すると、狭窄部の細い冠動脈はもはや拡張しえず、正常部の細い冠動脈が拡張するため、正常部により多くの血液が流れ込み、正常領域と狭窄血管支配領域との間で血流量に差が生じる。