

循環作動薬の作用機序 (基礎編)

垣花泰之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 救急・集中治療医学分野 教授 / 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 救命救急センター センター長

Point 1 カテコラミン受容体 (α_1 , β_1 , β_2) の作用機序を説明できる。

Point 2 PDE III阻害薬の作用機序を説明できる。

Point 3 バソプレシン受容体の作用機序を説明できる。

Point 4 循環作動薬の使うタイミングとピットフォールを説明できる。

はじめに

本特集のテーマは「ER・ICUで知りたい薬の選択と投与のタイミング」であり、この章では、ER・ICUで使用する代表的な循環作動薬（アドレナリン [adrenaline : Ad], ノルアドレナリン [noradrenaline : Nad], ドパミン [dopamine : DOA], ドブタミン [dobutamine : DOB], フェニレフリン, バソプレシン, ホスホジエステラーゼ [phosphodiesterase : PDE] III阻害薬）を取り上げる。カテコラミン（生体内での生成順にドパミン, ノルアドレナリン, アドレナリン）は、神経伝達物質やホルモンとして、恒常性を乱すさまざまなストレスに対する生体の統合反応の中心的役割を演じているが、その制御可能な状況を逸脱したとき、循環は虚脱しショックが発生する。そのショックに対し、循環作動薬をいかにタイミングよく投与できるのかが、初期蘇生においては最も重要である。また、ショックの種類により病態が異なるため、それらを正確に把握し適切な薬剤を選択することも重要となる。循環作動薬を使いこなすためには、それらの薬剤の作用機序を知るべきである。

そこでまず、 α_1 , β_1 , β_2 カテコラミン受容体とそれに関連したPDE III阻害薬やバソプレシン受容体についての基礎的な作用機序をわかりやすく概説する。次に、「ER・ICUで使用する代表的な循環作動薬」の特長を解説し、最後に、ショックの病態と循環作動薬の使い方を簡単にまとめることにする。

1. カテコラミン受容体

カテコラミン受容体はG蛋白質共役型受容体 (G protein-coupled receptor ; GPCR) に属し、7回膜貫通型の分子構造であり、 α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 の受容体に分類される。しかし、ショックなどで用いられる循環作動薬に関しては、 α_1 , β_1 , β_2 受容体が重要であるため、本章ではこの3つのカテコラミン受容体を中心に解説する。

1. 循環作動薬の作用機序 (基礎編)

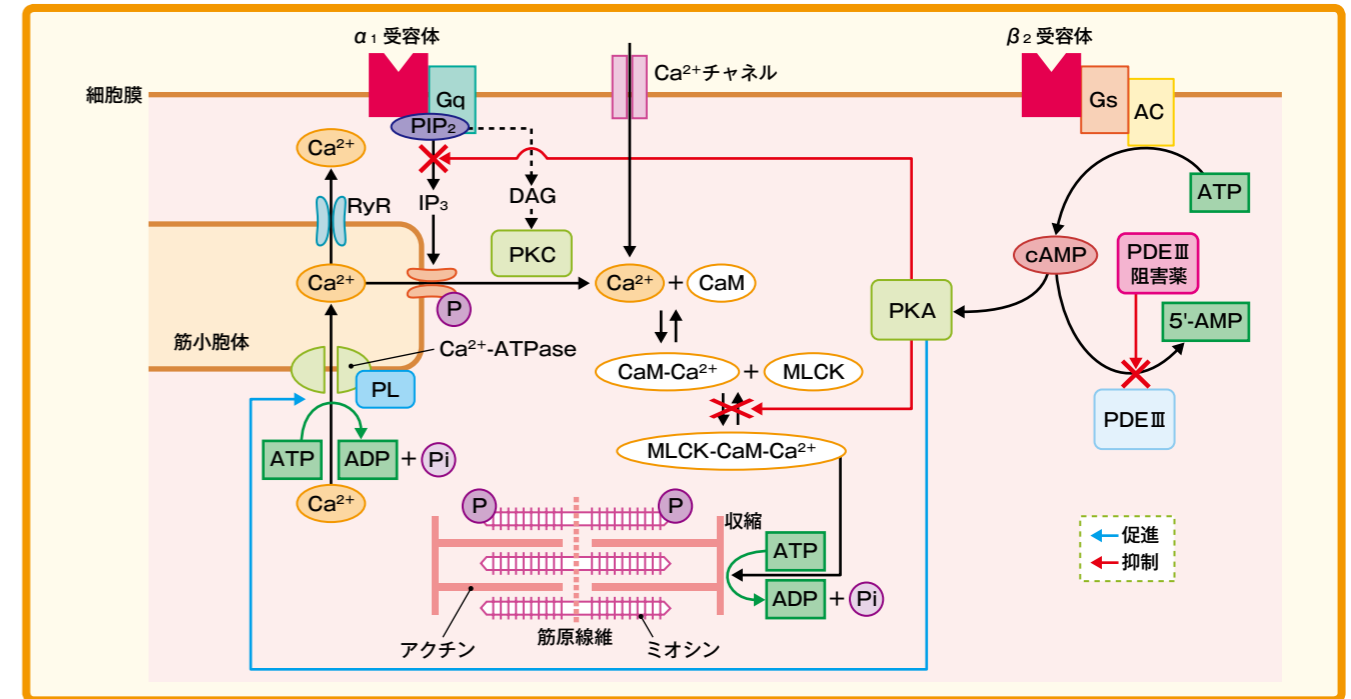


図1 α_1 受容体, β_2 受容体, PDE III阻害薬の血管平滑筋への作用 (文献¹⁾より引用)
AC:アデニル酸シクラーゼ, CaM:カルモジュリン, DAG:ジアシルグリセロール, Gq:Gq蛋白質共役型受容体, Gs:Gs蛋白質共役型受容体, IP₃:イノシトール1,4,5-3リン酸, MLCK:ミオシン軽鎖キナーゼ, P:リン酸, Pi:無機リン酸, PIP₂:ホスファチジルイノシトール2リン酸, PKA:プロテインキナーゼA, PKC:プロテインキナーゼC, PL:ホスホランパン, RyR:リアノジン受容体

α_1 受容体 (血管平滑筋収縮作用) (図1¹⁾)

血管平滑筋の収縮と弛緩は、主として細胞内Ca²⁺濃度に依存している²⁾。 α_1 受容体はGq蛋白質に共役しており、受容体の刺激により脂肪分解酵素のひとつであるホスホリパーゼC (phospholipase C ; PLC) を活性化し、PLCはホスファチジルイノシトール2リン酸 (phosphatidylinositol diphosphate ; PIP₂) を加水分解して、イノシトール3リン酸 (inositol trisphosphate ; IP₃) とジアシルグリセロール (diacylglycerol ; DAG) を生成する。このうちIP₃は細胞内Ca²⁺ストア (筋小胞体) に存在するIP₃受容体を介して細胞内Ca²⁺濃度を上昇させ³⁾、さらに細胞膜にある電位依存型Ca²⁺チャネルを開口させることで細胞外からのCa流入を促進し、結果的に細胞内Ca²⁺濃度が上昇する。増加した細胞内Ca²⁺は、平滑筋細胞内のCa²⁺受容体蛋白であるカルモジュリンと複合体を形成する。この複合体が不活性状態のミオシン軽鎖キナーゼ (myosin light chain kinase ; MLCK) を活性化し、活性化したMLCKはミオシン軽鎖 (myosin light chain ; MLC) をリン酸化する。リン酸化されたMLCは、もう1つの収縮蛋白であるアク

チンと作用して、アクチン-ミオシンのクロスブリッジが形成され収縮が発生する。細胞内Ca²⁺濃度が低下すると、MLCのリン酸化は減少し、リン酸化されたMLCもホスファターゼにより脱リン酸化されて収縮は終了する。DAGはプロテインキナーゼC (protein kinase C ; PKC) を活性化し、活性化したPKCは収縮蛋白のCa²⁺感受性を亢進させ、低いCa²⁺濃度で大きな収縮を引き起こすことが報告されている⁴⁾。

トピックス

血管平滑筋にはCa²⁺に依存しない収縮機構がある。 α_1 受容体の刺激により、Rho (ras homologous) ファミリー低分子G蛋白 (Rho) にGTPが結合するとRhoが活性化され、活性化RhoはRhoキナーゼを介してCa²⁺非依存性にMLCのリン酸化を促進する。それにより血管平滑筋の収縮が増強されることが報告されている⁵⁾。くも膜下出血後の脳血管攣縮防止に使用している塩酸ファスジル (エリル[®]) は、Rhoキナーゼ阻害薬である。

β_1 受容体 (心拍数増加, 強心作用) (図2¹⁾)

β_1 受容体の刺激は、正の変時作用 (心拍数の増加) と