

1. Ca^{2+} 拮抗の生理

有田 真* 清末達人*

はじめに

カルシウムイオン(Ca^{2+})が、骨格筋、心筋、平滑筋を問わず、興奮-収縮連関(excitation-contraction coupling)に必須の中介物質であることは周知の事実である。話を循環器系に限ると、心臓の律動的収縮と拡張、血管平滑筋のトーンスの増加、減少などは、すべて収縮蛋白 actin と myosin の複雑な相互反応によるもので、この反応を直接調節しているのが、細胞内(筋漿)の遊離 Ca^{2+} 濃度(以下 $[\text{Ca}]_i$ と記す)である。心筋では静止時の $[\text{Ca}]_i$ は 10^{-7}M 以下であり、actin と myosin の相互反応は抑制されている。興奮により $[\text{Ca}]_i$ が $10^{-7} \sim 10^{-5}\text{M}$ に増加すると、actin と myosin は ATP 存在下に急速に反応し収縮が発生する¹⁾。このさい利用される Ca^{2+} の大部分は、筋小胞体に予め貯えられていた Ca^{2+} の放出による。心筋では筋小胞体からの Ca^{2+} 放出は、活動電位のプラトー相で膜を介して流入する Ca^{2+} がきっかけとなって引き起こされる (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release)²⁾。

「 Ca^{2+} 拮抗」という言葉は、一般的にはこの「細胞膜を介する Ca^{2+} の流入(Ca^{2+} 電流)を阻止する」という意味で用いられる。本稿では、膜電位回定法の応用により、膜を介する Ca^{2+} の動きが比較的明らかになってきた心筋を例にとり、生理学的観点から「 Ca 拮抗」の機序と意味について考えてみたい。

1. 心筋の slow channel (Ca^{2+} channel)

図1は Beeler and Reuter³⁾による心室筋活動電位の数式モデルを用いて、活動電位とイオン電

流および $[\text{Ca}]_i$ の時間的变化を computer(Tandy TRS-80)により、われわれが再現したものである。この図より、心室筋の急速な立ち上がり相(0相)は fast channel を介する速い内向き Na^+ 電流 (i_{fast} , または $i_{\text{Na, fast}}$) によること、ついで slow channel を介して遅い内向き電流 (slow inward current (i_{slow} または i_{si})) が流れ、これが活電位位のプラトー相(第2相)を形成することが分かる。Slow channel は他の陽イオン Na^+ や K^+ に比し Ca^{2+} に対する透過性がきわめて高く(少なくとも100倍)⁴⁾、「 Ca^{2+} channel」の別名がある。しかし、 Na のイオン濃度は細胞内・外とも Ca^{2+} にくらべ著しく高いため、実際には遅い内向き電流 (i_{si}) の相当部分(約30%)は Na^+ によっても運ばれる⁴⁾。Slow channel を介して流入する Ca^{2+} と、これにより筋小胞体から放出される Ca^{2+} の両者によって、 $[\text{Ca}]_i$ は急激に増加し、 $[\text{Ca}]_i$ に応じた収縮張力を発生する。

一方、外向き電流 i_{K} は膜電位のみ依存する K^+ 電流であり、 i_{x} は膜電位と時間によって活性化される K^+ を主体とする外向き電流である。このように心筋は $i_{\text{Na, fast}}$ とこれにひき続く i_{si} によって脱分極するが、不活性化により i_{si} が減少し、反対に外向き電流 i_{x} が活性化により増加すると、正味電流が外向きとなりプラトーは終了し、活動電位は再分極する。

いわゆる「 Ca^{2+} 拮抗剤」は、この遅い内向き電流 (i_{si}) を比較的選択的に阻止することで知られている。ここで比較的といったのは、現在入手可能な Ca^{2+} 拮抗剤は i_{si} の外に $i_{\text{Na, fast}}$ をある程度抑制し^{5,6)}、外向き K^+ 電流にも変化を与える^{7,8)}

* 大分医科大学医学部生理学教室

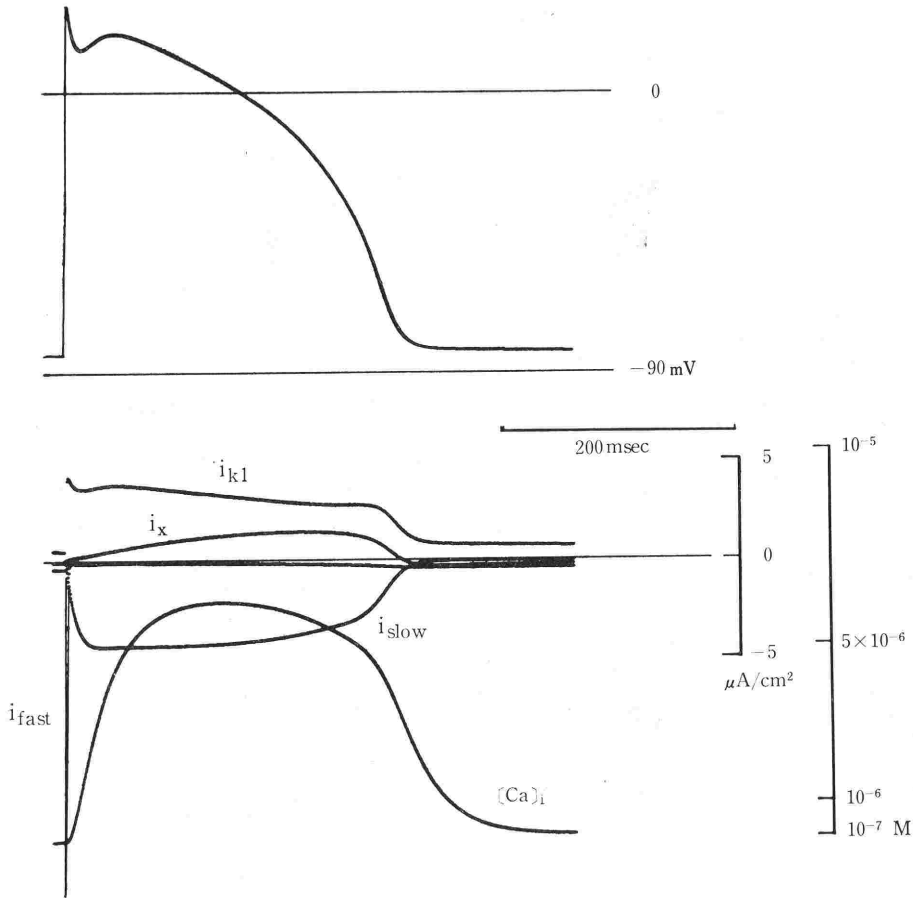


図 1. Beeler and Reuter モデル²⁾による活動電位の再構成(上)とイオン電流(下)および細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の変化

(有田, 清未: 未発表)

からである. 有機の Ca^{2+} 拮抗剤として, 現在 Verapamil, Diltiazem, Nifedipine の三者が臨床的に広く用いられているが, 無機の全金属イオン La^{3+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} にも同様の作用がある⁹⁾. Mn^{2+} は slow channel を阻止する一方で, 自体が slow channel を一部通過し電荷の運搬体にもなりうる (Mn^{2+} 電流)¹⁰⁾.

2. 脱分極による fast channel の不活性化と catecholamine による slow channel の活性化

図 2 にモルモット心室乳頭筋からえられた活動電位の実例を示す. 心筋は, 洞房結節や房室結節などの静止電位の浅い組織 (slow fiber) を除けば, A で示すごとく静止電位が深く ($-80 \sim -100 \text{ mV}$),

$i_{\text{Na, fast}}$ による速い立ち上がり速度 ($100 \sim 200 \text{ V/s}$) をもった活動電位を発生する (fast fiber)¹¹⁾. 外液 K^+ 濃度を増加すると, K^+ の平衡電位が減少するため膜は脱分極するが, このとき活動電位の最大立ち上がり速度も減少する (B). これは静止電位の減少により, fast channel が一部不活性化されるによる. さらに脱分極が進むと fast channel は完全に不活性化され, 膜は一旦興奮性を失う (C). しかし, ここで isoproterenol を添加すると活動電位が再開する (D). これは fast channel が完全に不活性化される -50 mV より浅い膜電位でも, slow channel は不活性化されないことを意味する (図 3). Catecholamine は slow channel の利用度を高め (後述), 先行する $i_{\text{Na, fast}}$ 無しに, 最初から i_{si} による活動電位の発生を可

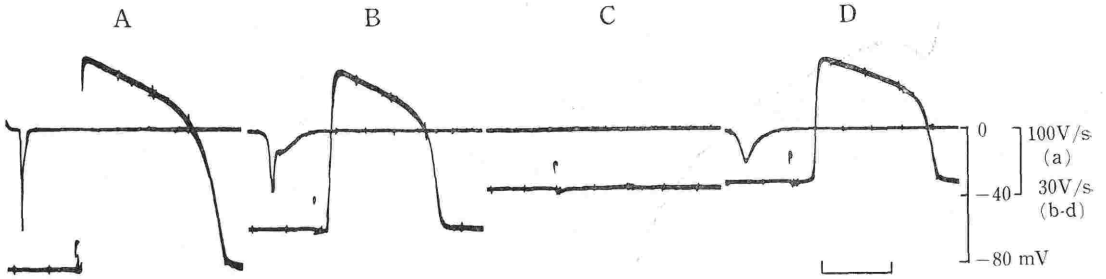


図 2. モルモット心室筋活動電位の外液 K^+ 濃度による変化. 各パネルとも下は活動電位を, 上は電位ゼロのレベルと活動電位の一次微分波形 (下振れがプラス) を示す.
 A : $[K^+]_o = 5.4 \text{ mM}$ D と C : $[K^+]_o$ を 5.4 mM から 40 mM に増加する途中経過 D : $[K^+]_o = 40 \text{ mM}$ に isoproterenol $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 添加.

(有田, 清未: 未発表)

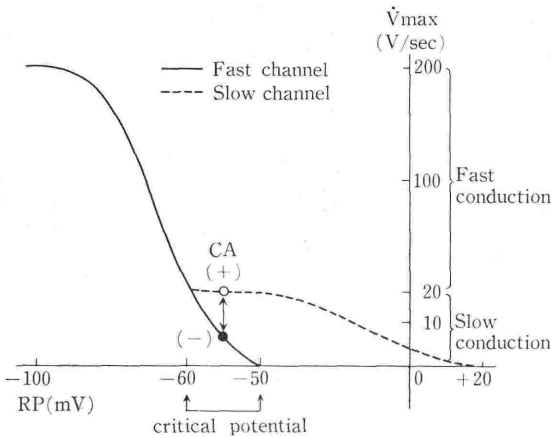


図 3. Catecholamine が存在しない場合 (実線) と存在する場合 (点線) の静止膜電位 (横軸) と活動電位最大立ち上がり速度 (縦軸) の関係 (略図)

能にする(図3). すなわち, 図2BとDで示す活動電位は, 形はよく似ているが, 立ち上がり相のイオン機序が全く異なる(Bは Na^+ 電流, Dは Ca^{2+} 電流) ことに注意すべきである.

なお, 図2Bの活動電位微分波形が2つの成分から成ることに注目されたい. 前方の鋭い成分は fast channel の, 後方の緩やかな成分は slow channel の活性化に由来し, 前方成分は fast channel 拮抗剤(Tetrodotoxin や Lidocaine)により, 後方成分は Slow channel 拮抗剤(Verapamil, Diltiazem) によって, それぞれ選択的に抑制される¹²⁾.

Ca^{2+} channel の概念を理解するため, slow channel の開放と閉鎖の機構を Reuter のモデル⁴⁾

に習い模式的に示すと図4のごとくなる. このモデルでは slow channel 内に Ca^{2+} の通過に対し3つの閥門を想定し, 外側から Ca^{2+} 選択性の S-filter, 脱分極によって開く g-gate, channel 蛋白のリン酸化によって開く g' -gate とする. Catecholamine は交感神経 β -受容体を介して, cyclic AMP を増加させATP存在下に g' -gate をリン酸化するので, g' は開き (p-g, で示す) slow channel は利用され易くなる.

Isoproterenol 存在下で, $i_{Na, fast}$ 無しに i_{si} による活動電位がえられた(図2D)のはそのためである. すなわち, catecholamine は slow channel の利用度 (availability) を高め i_{si} を増加させるので, Ca拮抗剤とは反対の作用を有する.

3. Ca 拮抗剤の作用部位と作用機序

Ca拮抗剤が細胞膜に作用し, i_{si} を阻止することは確かであるが, 膜内における作用部位と作用機序は Ca 拮抗剤の種類によっても異なり, 詳細は不明である. たとえば, Verapamil は plasmalemma のリポ蛋白内層に結合し Ca^{2+} activated ATPaseを阻害する¹³⁾. その結果膜表面の結合 Ca^{2+} が減少し, i_{si} が減少する可能性がある. しかし Diltiazem は plasmalemma の内層には結合しないし, また Mn^{2+} は細胞膜表面に硬く結合し, Ca^{2+} の流入を阻止するといわれており¹³⁾作用は一樣でない.

一般に slow channel を流れるイオン電流(i_{si})は,

$$i_{si} = \bar{g}_{si} d \cdot f(E_m - E_{si}) \dots (1)$$

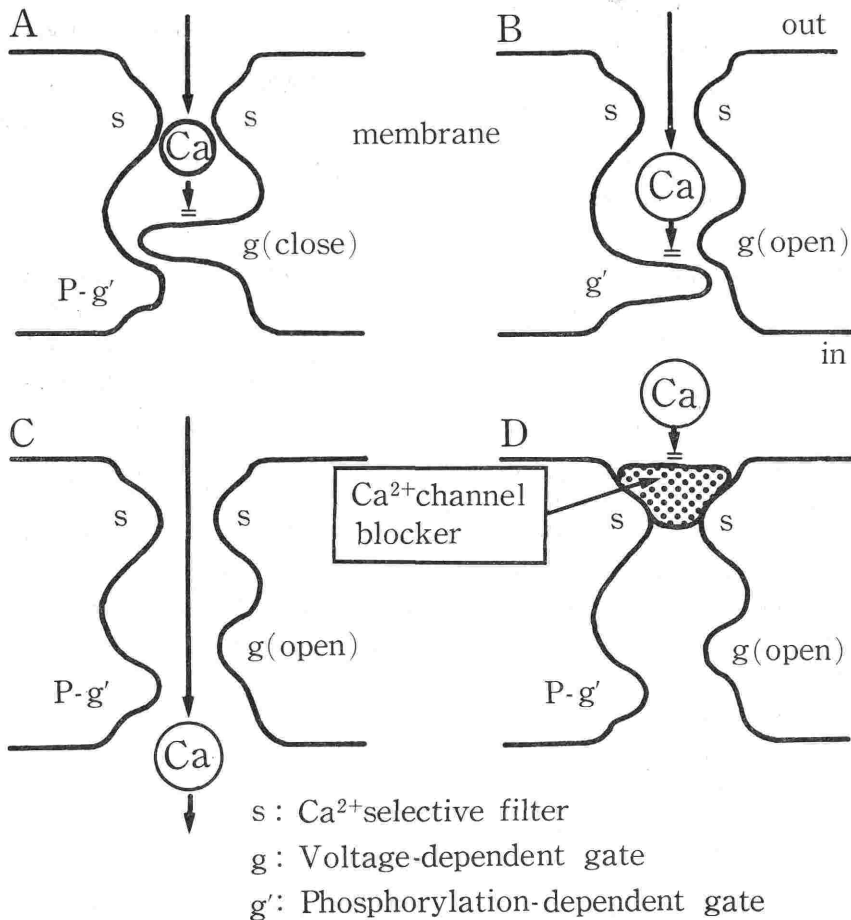


図 4. 心筋における Ca²⁺ channel 仮説

Ca²⁺ channel (slow channel) は、① Ca²⁺ 選択性の filter S, ② 膜電位依存性の gate g, ③ リン酸化によって開く gate g' の閥門を有する。Aでは g' がリン酸化によって開いているので、脱分極（膜興奮）により g が開けば Cのごとくなり、Ca²⁺ は透過性となる。しかし、この状態でも Ca 拮抗剤 (Ca²⁺ channel blocker) によって s が閉塞されると Ca²⁺ は透過性でなくなる。Bは g が開いても、g' が閉じていれば Ca²⁺ は通らないことを示す。細胞内 cyclic AMP の減少、および ATP の欠乏(たとえば虚血)ではBの状態が生じ、s と g は正常に機能しても Ca²⁺ 電流は流れない。

で示される⁹⁾。ここで \bar{g}_{si} は最大限利用可能な slow channel の conductance を表わす。d と f は膜電位と時間の函数で、d は脱分極により 0 から 1 へ増加、f は 1 から 0 へ減少する変数である。E_m は膜電位、E_{si} は slow channel の電荷担体となるイオン（主として Ca²⁺）の平衡電位を表わす。

すでに述べたごとく、Ca拮抗剤の作用は必ずしも slow channel に特異的ではない。しかし、Verapami¹⁴⁾、D600⁸⁾、Diltiazem¹⁵⁾、Nifedipine¹⁶⁾ に共通してみられるもっとも重要な作用は、 \bar{g}_{si} (したがって \bar{g}_{ca}) の減少であろう。 \bar{g}_{ca} が細胞膜構

造のいかなる部位と関係があるのかは知る由もないが、 \bar{g}_{ca} の減少を図 4 のモデルにあてはめると、filter s の閉塞 (図 4 D) を考えるのが、実験事実に比較的近いと思われる。すなわち図 4 Dのごとく、Ca拮抗剤で閉塞された Ca²⁺ channel の数が増えるほど、単位面積あたり機能しうる channel 数が減少することになり、 \bar{g}_{ca} は減少する。とくに Nifedipine の i_{si} 抑制作用は、もっぱら \bar{g}_{si} の抑制によるもので、channel の kinetics (d と f の膜電位と時間依存性) には変化がみられない¹⁶⁾。

一方、D600 では i_{si} 減少の 70% は \bar{g}_{si} の減少に

由来し、残り30%が活性化速度の遅延(τ_d の延長)による⁸⁾。すなわち図4AがCに移行する過程の阻害(g-gateの開放速度の著しい遅延による i_{si} の減少)が関係しているといえる。Diltiazemについては報告が少ないが、Morad¹⁵⁾は最近、カエル心室筋にて、Diltiazemが i_{si} の減少では説明のつかない収縮力の減弱をもたらすことより、本剤が i_{si} 以外の未知の Ca^{2+} 供給路(後述のNa-Ca exchangeとも異なる)を阻害すると考えている。

以上はいずれも Ca^{2+} 拮抗剤の作用部位が、もっぱら細胞膜にあるとする主張であるが、これに対し、 Ca^{2+} 拮抗剤が膜を通過し、細胞内で作用を発揮することを示唆するいくつかの事実がある。たとえば、VerapamilとDiltiazemは心筋細胞内で濃縮され¹⁷⁾、無機リンの蓄積(心筋の虚血状態で生じる)によって生じるミトコンドリアの膨化を直接防止するという¹⁸⁾。このように Ca^{2+} 拮抗剤が細胞表面でも、細胞内でも効果を発揮するとすれば、これらの作用を一元的に説明する機構はないのであろうか? Millardら¹⁹⁾はこの視点よりCa拮抗剤の多様な作用が、細胞膜、細胞内の両者に存在する Ca^{2+} 受容蛋白calmodulinを介する可能性に注目している。

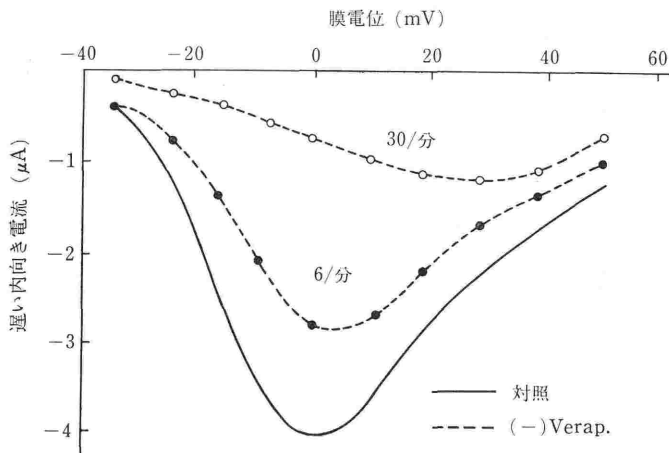


図5. (-) Verapamilによる遅い内向き電流(i_{si})阻害作用が刺激頻度依存性であることを示す。

実線は(-) Verapamil非作用下で刺激頻度30/分の場合(6/分の刺激頻度でも同じ曲線となる) 点線は(-) Verapamil作用下で刺激頻度30/分(○)と6/分(●)の場合 頻度が大なるほど遅い内向き電流の減少が顕著なことに注意。

(Ehara and Kaufmann²⁰⁾より改変)

4. Slow channel 阻害の膜電位と時間依存性

Ca拮抗剤によるslow channel阻害がNifedipine¹⁶⁾のごとくもっぱら g_{si} の減少によるならば、活動電位の発生頻度や先行拡張期の長短によって、channel阻害の程度が変化することはないはずである。しかし、Eharaら²⁰⁾は、ネコ心室筋で(-) Verapamilの i_{si} 減少作用が刺激頻度依存性であり、刺激頻度が多いほど減少効果が強く表われることを示した(図5)。この作用は局麻剤系の抗不整脈剤Quindine²¹⁾やPhenothiazine系誘導体Chlorpromazine²²⁾がfast channelを阻害するときの態度によく似ている。Eharaらは(-) Verapamilの頻度依存性の i_{si} 抑制は、本剤が、①slow channelの不活性化からの回復を遅延させるか、②細胞膜外側表面(おそらくglycocalyx)に結合している Ca^{2+} がslow channel内に移動する速度を遅延させるためであろうとしている。その後McDonaldら²³⁾は、D600による i_{si} と収縮力の抑制効果が、刺激に休止期間を置くと消失すること、また抑制効果の消失が先行休止期の膜電位(-50~-110mV)と休止期の長さ(3~300sec)に依存し、膜電位が深いほど、期間が長い

ほど著明であることを示した。すなわち、VerapamilやD600は、①slow channelが活性化され、open状態のとき(図4C)にchannel蛋白に結合しこれを閉塞(図4D)するが、②脱分極の持続により不活性化されたchannelからは徐々に、③静止状態にあるchannel(図4A)からは急速に離脱し、阻害効果が減弱するものと考えられる。すなわち、 Ca^{2+} 拮抗剤による抑制効果は、slow channelの利用度に左右され、利用頻度が高いほど抑制作用が強まる(use-dependent)²³⁾。Diltiazemでも、臨床上の有効血中濃度(0.05~0.5 μ g/ml)で摘出心室筋の i_{si} は十分に阻害され、その作用はやはり頻度と膜電位に依存するという²⁴⁾。

Nifedipine以外の Ca^{2+} 拮抗剤によるこのような頻度依存性の i_{si} 抑制作用は、頻拍の頻度が大なるほど、

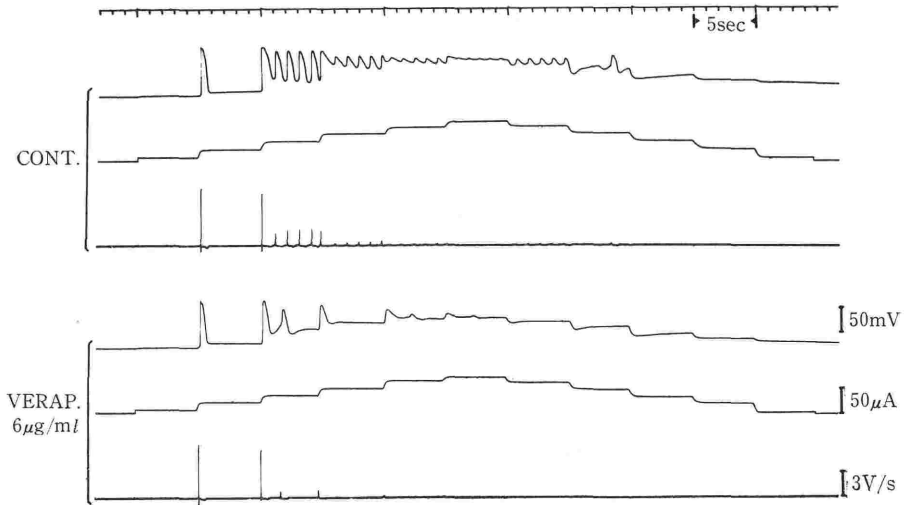


図 6. イヌ心室乳頭筋の脱分極誘発自動反復性放電（上段）と、これに対する Verapamil (6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 20分間作用) の効果（下段）

上段, 下段とも上の記録は活動電位, 中の記録は通電電流の大きさ, 下の記録は活動電位の微分波形.

(有田, 犀川: 未発表)

また傷害による脱分極の程度が強いほど channel 阻害効果が強いことを意味しており, 不整脈治療の観点からは好都合な性質である.

図 6 の上段は, イヌ心室乳頭筋に階段状に増加する脱分極性電流を与え, 静止電位を減少 (脱分極) させたときに出現する自動反復性放電を示す. このような反復性放電のイオン機序は, モルモットやイヌ心室筋で詳細に検討されており²⁵⁾, ①出現の膜電位レベルが -60mV より浅い電位にあること, ② overshoot が外液の Ca^{2+} 濃度に依存すること, ③ catecholamine によって強く促進されることなどより, slow channel を介する Ca^{2+} 流入による放電と考えられる. 図 6 下段はこれらに対する Verapamil (6 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 20分作用後の記録であるが, 自動反復放電の振幅, 発生頻度がともに著しく抑制されていることが分かる. 図 7 は, 同様な実験において自動反復電が完全に消失するまでの途中経過を, 放電周期 (縦軸) と膜電位 (横軸) との関係でみたのである. Verapamil 作用後, 時間の経過とともに放電周期が延長 (頻度の減少) するが, その作用は膜電位が浅いほど著明である. すなわち, Verapamil の slow channel 阻害作用の発現には, 放電頻度と膜電位が重要であることが分かる.

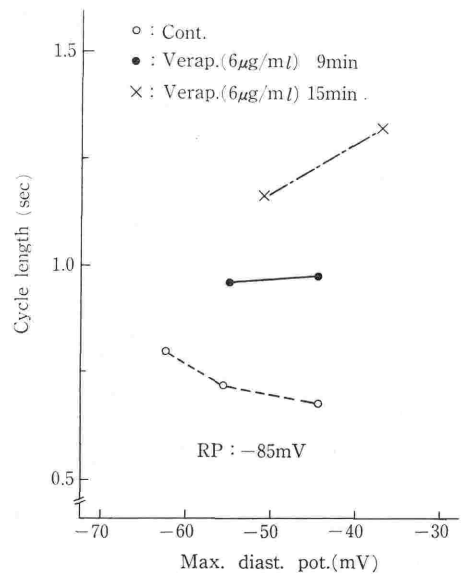


図 7. イヌ心室乳頭筋の自動反復性放電周期 (縦軸) と拡張期膜電位 (横軸) の関係 (有田, 犀川: 未発表)

5. 細胞内 Ca^{2+} 過剰によって生じる膜電位変動と Ca 拮抗剤

Slow channel を介する Ca^{2+} 流入 (i_{sl}) による活動電位は, いわゆる slow response であり, 伝導遅延と一方向性伝導途絶をきたし易く, reentry による不整脈の原因となる²⁶⁾. また, 図 6 で示し

たように i_{si} は異常自動能の発現にも関与するので、異所性自動能による不整脈の原因としても重要である。しかし、これらについては別著^{25, 26)}に譲り、ここでは slow channel を経由しない Ca^{2+} の移動に伴う膜電位変動について述べる。

心筋の興奮にさいし、プラトー相で流入した Ca^{2+} は、最終的には外液の Na^+ と交換の形で細胞外へ排出されることが知られており、これを Na-Ca exchange mechanism¹⁾と呼ぶ。これは、 Na^+ の細胞内外の濃度差を原動力とした細胞内 Ca^{2+} の汲み出し機構であり、ATP の分解エネルギーには直接依存しない点が Na-K-pump とは異なる。

従来 Na-Ca exchange は、膜電位 (E_m) には左右されず、2 個の Na^+ に 1 個の Ca^{2+} が対応して輸送される、電気的には中性の交換機構 (electroneutral exchange) であると考えられていた。すなわち、細胞内 (i)、と細胞外 (o) の Ca^{2+} と Na^+ 濃度をそれぞれ $[Ca]_i$, $[Ca]_o$, $[Na]_i$, $[Na]_o$ で表わすと、定常状態では次式が成立¹⁾。

$$\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i} = \frac{[Na]_o^2}{[Na]_i^2} \dots \dots \dots (2)$$

しかしその後の研究により Na-Ca exchange は electroneutral でなく、1 個の Ca^{2+} に少なくとも 3 個以上 (3~4 個) の Na^+ が対応して輸送される (electrogenic) と考えられるに至った。Mullins²⁸⁾によれば、正常心筋の $[Ca]_i$ から考えて $Na^+ : Ca^{2+} = 4 : 1$ の結合比を考えるのがもっとも妥当であり、その場合には次式が成立¹⁾。

$$\frac{[Ca]_o}{[Ca]_i} = \left(\frac{[Na]_o}{[Na]_i} \right)^4 \exp \left(- \frac{2E_m F}{RT} \right) \dots \dots \dots (3)$$

ここでは、 E_m は膜電位、 F は Faraday 定数、 R は gas 定数、 T は絶対温度である。すなわち、Na-Ca exchange による $[Ca]_i$ の調節は Na^+ の濃度勾配と E_m に依存する。生理的条件では $[Na]_o / [Na]_i \doteq 10$, $E_m \doteq -75mV$ であるから (3) 式より、 $[Ca]_o / [Ca]_i = 4 \times 10^6$ を得る。したがって $[Ca]_o = 2 \times 10^{-3} M$ とすれば理論上、 $[Ca]_i = 0.5 \times 10^{-9} M$ となる。しかし、細胞膜には常に Ca^{2+} の leak があるので、実際には静止時の $[Ca]_i$ はこれほどは低くならず、 $10^{-7} \sim 10^{-8} M$ に保たれる²⁸⁾。

一方、最近の見解によれば、細胞内に過剰の Ca^{2+} が load された状態では、細胞内の Ca^{2+} 貯蔵器官 (主として筋小胞体 SR) が Ca^{2+} で満たさ

れ overload の状態となり、わずかの電氣的、化学的刺激で SR から Ca^{2+} が繰り返し放出され、これが膜電位の変化を惹起する可能性が示されている³⁰⁾。(3) 式で示すごとく、Na-Ca exchange が、その運搬比 4 : 1 の electrogenic exchange であれば、1 回の exchange につき 2 個の陽電荷が Na^+ によって細胞内に運ばれるので、膜は脱分極するであろう。もし、通常の活動電位発生の時相以外に、SR から Ca^{2+} が細胞内に放出されると、その処理のため Na-Ca exchange が作動し、 Ca^{2+} 排出に共役して Na^+ が流入し一過性の脱分極が生じることになる (図 8)。 $[Ca]_i$ の増加自体が、膜の K^+ 透過性を増加させることが知られている²⁹⁾。しかし、Na-Ca exchange が electrogenic であると、膜透過性に何ら変化がなくても、膜電位が変動しうるので、不整脈の発生にとっても重要な意味をもつ。

強心配糖体や外液 K^+ の除去は、Na-K pump の抑制による $[Na]_i$ の増加を介した catecholamine、外液 Ca^{2+} 濃度の増加、高頻度刺激などの操作は直接に $[Ca]_i$ を増加させ、細胞内に Ca^{2+} 過剰状態を作り出す^{29~33)}。このような条件下では通常の活動電位発生の直後に、しばしば 5~15 mV の緩徐な脱分極性振動電位 (transient depolarization) が出現する。そのイオン機序は十分明らかでないが、 Na^+ の関与があることは確かであり、Na-Ca exchange による Na^+ 流入による電位である可能性が考えられる^{29, 30)}。この transient depolarization が閾値に達すると 1~数個の新たな活動電位を発生し、これを triggered activity と呼ぶ²⁹⁾。Goshima ら³¹⁾によれば、培養心筋においては、ouabain 処置により $[Na]_i$ または $[Ca]_i$ の摂取速度を 1.5~2.0 倍に増加させると、細胞様の不規則収縮が発現するという。したがって、Digitalis 中毒や虚血心筋でみられる不整脈発生の原因として、これら $[Ca]_i$ の異常増加による膜電位変動が関与している可能性を否定できない。このように細胞内で増加した Ca^{2+} は、結局膜を介して流入する外液の Ca^{2+} に由来するから、このような異常膜電位変動を抑制するには、 i_{si} を減少させる Ca 拮抗剤が有効ではないかと想像されるが、事実そのとおりである^{29, 30, 32, 33)}。

以上の理由により、Ca 拮抗剤は Ca^{2+} が電荷の

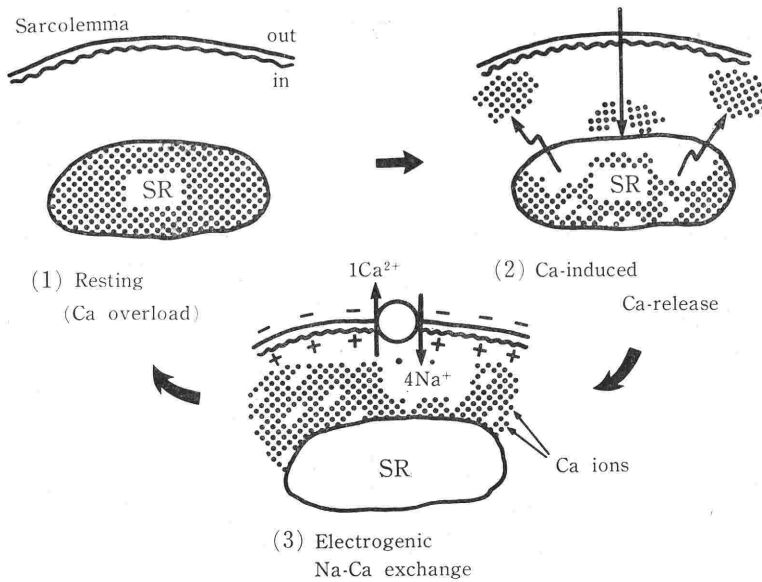


図 8. 細胞内の Ca²⁺ が過剰状態にある心筋細胞でみられる異常電気現象発現の機序
各図とも黒点はCa²⁺を示す。1:筋小胞体(SR)に過剰に貯蔵されたCa²⁺。2:先行活動電位によって流入したCa²⁺, およびSRから放出されたCa²⁺が再びSRからCa²⁺を放出させる(Ca²⁺ induced-Ca²⁺ release)。3:図(2)で放出されたCa²⁺ 1個が4個のNa⁺と交換される結果, 細胞内電位は一過性に増加(脱分極)する(electrogenic Na-Ca exchange)。筋線内へ放出されたCa²⁺は時間とともに細胞外へ排出, またはSR内に再吸収されて図(1)に戻る。

担体となって発生する異常電気現象(slow response)を直接抑制するのみならず, [Ca]_iを減少させることにより, electrogenic Na-Ca exchangeによる膜の異常電気現象(transient depolarization)をも間接的に抑制することが期待される³⁴⁾。したがって, 今後心筋電気現象の異常(不整脈)において「Ca拮抗」を考えるには, 少なくとも2つの効果, すなわち, 直接効果(i_{si}の阻止)と間接効果(Na-Ca exchangeの修飾)の2面から考える必要があろうと思われる。

ま と め

心筋におけるCa²⁺拮抗剤の主作用は, slow channelを介するCa²⁺電流を減少させることにある。しかし, その作用機序は複雑で画一的でなく, かつ不明な点が多い。臨床的に抗不整脈作用, 抗狭心症作用, 降圧作用, 虚血心筋保護作用など数々の有効性が知られるにつれ, 細胞レベルにおける作用機序が必ずしも明らかでないままに, 臨床応用が拡大されつつあるのがCa拮抗剤の現実の

姿であろう。心臓, 血管系を含め, 代謝面からの基礎的臨床的研究が, 電気生理学的研究と相携えて, 今後益々深められることを期待したい。

文 献

- 1) Reuter, H.: Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium. Mechanism and physiological significance. *Circ. Res.* 34:599~605, 1974.
- 2) Fabiato, A. and Fabiato, F.: Contractions induced by a calcium-triggered release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of single skinned cardiac cells. *J. Physiol.* 249:469~495, 1975.
- 3) Beeler, G. W. and Reuter, H.: Reconstruction of ventricular myocardial fibres. *J. Physiol.* 268:117~210, 1977.
- 4) Reuter, H.: Properties of two inward membrane currents in the heart. *Ann. Rev. Physiol.* 41:413~424, 1979.
- 5) Bayer, R., Kalusche, D., Kaufmann, R., Mannhold, R.: Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D600 in mammalian myocardium. III. Effects of optical isomers on transmembrane

- action potentials. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **290**:81~97, 1975.
- 6) Saikawa, T., Nagamoto, Y. and Arita, M.: Electrophysiologic effects of diltiazem, a new slow channel inhibitor, on canine cardiac fibers. *Jpn. Heart J.* **18**:235~245, 1977.
 - 7) Kass, R. S. and Tsien, R. W.: Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.* **66**:169~192, 1975.
 - 8) Nawrath, H., TenEick, R. E., McDonald, T. F. and Trautwein, W.: On the mechanism underlying the action of D-600 on slow inward current and tension in mammalian myocardium. *Circ. Res.* **40**:408~414, 1977.
 - 9) Reuter, H.: Divalent cations as charge carriers in excitable membranes. in Calcium movement in excitable cells, ed. by Baker, P. S. and Reuter, H., Pergamon Press, New York, p.57~100, 1975.
 - 10) Ochi, R.: The slow inward current and the action of manganese ions in guinea-pig's myocardium. *Pflügers Arch.* **316**:81~94, 1970.
 - 11) 有田 真: 心筋の細胞内電位(膜電位)・山田和生編 最新心電図・ベクトル心電図学. メディカル出版, 東京, p.23~56, 1978.
 - 12) Arita, M. and Kiyosue, T.: Effects of isoproterenol on "residual fast channel-dependent slow conduction" produced in guinea pig ventricular muscle. *Am. J. Cardiol.* **47**:475, 1981.
 - 13) Nayler, W. G. and Grinwald, P.: Calcium entry blockers and myocardial function. *Fed. Proc.* **40**:2856~2861, 1981.
 - 14) Kohlhardt, M., Mnich, Z.: Studies on the inhibitory effect of verapamil on the slow inward current in mammalian ventricular myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10**:1037~1052, 1978.
 - 15) Morad, M.: Effect of diltiazem on calcium transport and development of tension in heart muscle. *Am. J. Cardiol.* **49**:595~601, 1982.
 - 16) Kohlhardt, M. and Fleckenstein, A.: Inhibition of the slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **298**:267~272, 1977.
 - 17) Lullman, H., Timmermans, P. B. and Ziegler, A.: Accumulation of drugs by resting and beating cardiac tissue. *Eur. J. Pharmacol.* **60**:277~285, 1979.
 - 18) Vaghy, P. L., Matlib, M. A., Szekeres, L., Schwarz, A.: Protective effects of verapamil and diltiazem against inorganic phosphate induced impairment of oxidative phosphorylation of isolated heart mitochondria. *Biochem. Pharmacol.* **30**:2603~2610, 1981.
 - 19) Millard, R. W., Lathrop, D. A., Grupp, G., Ashraf, M., Grupp, I. L. and Schwarz, A.: Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: Potential mechanisms. *Am. J. Cardiol.* **49**:499~506, 1982.
 - 20) Ehara, T. and Kaufmann, R.: The voltage- and time-dependent effects of (-)-Verapamil on the slow inward current in isolated cat ventricular myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **207**:49~55, 1978.
 - 21) Heistracher, P.: Mechanism of action of antiarrhythmic drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **269**:199~212, 1971.
 - 22) Arita, M. and Surawicz, B.: Electrophysiologic effects of phenothiazines on canine cardiac fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **184**:619~630, 1973.
 - 23) McDonald, T. F., Pelzer, D. and Trautwein, W.: On the mechanism of slow calcium channel block in heart. *Pflügers Arch.* **385**:175~179, 1980.
 - 24) 金谷庄蔵, 藤野武彦, Katzung, B. G.: Diltiazem のカルシウム依存性自動能とカルシウム電流に対する抑制効果の特異性について. *Jpn. Circ.* **46** (Suppl.):146, 1982.
 - 25) 有田 真: 心室筋興奮における slow channel の役割. 心室筋自動能における検討. 山田和生編, 心臓の興奮と伝導. メディカル出版, 東京, p.97~117, 1978.
 - 26) 有田 真: 不整脈の発生機序. *治療学* **3**:280~288, 1979.
 - 27) Kaufmann, A. J. and Aramendia, P.: Prevention of ventricular fibrillation induced by coronary ligation. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* **164**:326~332, 1968.
 - 28) Mullins, L. J.: Ion transport. Raven Press, New York, p.20~26, 1981.
 - 29) Cranefield, P. F.: Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ. Res.* **41**:415~423, 1977.
 - 30) Tsien, R. W., Kass, R. S., Weingart, R.: Cellular and subcellular mechanism of cardiac pacemaker oscillations. *J. Exp. Biol.* **81**:205~215, 1979.
 - 31) Goshima, K. and Wakabayashi, S.: Involvement of an Na^+ - Ca^{2+} exchange system in genesis of ouabain-induced arrhythmias of cultured myocardial cells. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **13**:489~509, 1981.
 - 32) Kass, R. S., Lederer, W. J., Tsien, R. W. and Weingart, R.: Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* **281**:187~208, 1978.
 - 33) Hiraoka, M., Okamoto, Y. and Sano, T.: Effects of Ca^{2+} and K^+ on oscillatory afterpotentials in dog ventricular muscle fibers. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **11**:999~1015, 1979.
 - 34) Clusin, W. T., Bristow, M. R., Kranguenzian, H. S., Katzung, B. G. and Schroeder, J. S.: Do calcium-dependent ionic currents mediate ischemic ventricular fibrillation? *Am. J. Cardiol.* **49**:606~612, 1982.