

10. Ca拮抗薬の心筋・血管平滑筋および骨格筋 に対する作用の差異

小野 宏*

1. はじめに

Ca拮抗薬は周知のように血管平滑筋に直接作用する血管拡張薬であり、心筋に対しても顕著な作用を有するものであるが、骨格筋に対してはとくに目立った作用がない。骨格筋・心筋・平滑筋はいずれも興奮性細胞であり、興奮にともなって細胞内に特定の構築をなして存在する収縮蛋白の収縮が起り、張力を発生し、あるいは短縮する、ということでは共通である。しかし、細胞膜の興奮におけるCa⁺⁺の関与と、収縮系に対するCa⁺⁺供給の方法について、3種の筋で相違があり、それがCa拮抗薬の効果の差となって現われている。

Ca拮抗薬のこれら3種の筋に対する作用の差異を通覧するのが本文の課題であるが、筆者らがえた実験成績を含めて述べることにしたいので、まずその方法を説明することからはじめたい。

2. 方法——血液灌流摘出標本——

薬理学の常套手段である摘出標本は、心房や乳頭筋にしても、血管条片にしても、組織の反応を周囲の影響（神経や体液）から独立して観察できることから、捨てがたい方法ではあるが、切り出された組織は人工栄養液中に浸され、酸素も栄養も薬物もその浴液からの浸透によって供給されるところがきわめて不自然である。われわれは、摘出した標本をその栄養血管を通じて血液で灌流する方法によって実験を行った。この方法が適用

できる組織は種々あり、洞房結節部分を含めた右心房標本、右心室乳頭筋標本、房室結節標本が確立されている。ここでは洞房結節標本について実験方法の概要を述べる。

ベントバルビタール麻酔雑犬を放血致死せしめ、開胸して心を摘出する。イヌの洞房結節は多くの場合1本の動脈、右冠状動脈の心房枝によって栄養されているので、この動脈にカニューレを挿入し、別に麻酔した供血犬からの血液を灌流してやると、洞房結節の自発活動が維持でき、また心筋筋の活動も観察できる。血液凝固はヘパリンを用いて阻止し、灌流は灌流ポンプと定圧装置を用いて100mmHg程度の定圧灌流を行う。薬物投与は動脈カニューレ前のゴム管内に注入（近接動注）するか、供血犬に静注する。後者の方法によれば、全身投与時の洞房結節の反応を反射や血圧変化による二次的影響から切り離して観察することができる。またこのとき供血犬の心拍数を同時に観察すれば、そのような影響下での総合的な反応と比較することができる。標本作製法の詳細は文献^{1,2)}にゆずる。乳頭筋標本^{1,3)}あるいは房室結節標本^{1,4)}についても文献を参照されたい。

上記の摘出心筋標本の血流量の変化を測定することにより、血管（冠血管の一部）の反応を調べることができる⁵⁾。血管反応は臓器血管床によってかなり相違することがあるので、心臓以外の部位でも灌流実験を行って比較検討する必要がある。

一方、骨格筋についても、上記心筋標本と同様の手技により、イヌ横隔膜標本が確立され⁶⁾、研

*財団法人 食品薬品安全センター
秦野研究所薬理学研究室

究が進められている。

3. 心筋に対する Ca 拮抗薬の作用

Ca 拮抗薬の薬理研究は、最初はおそらく心筋について進められた。Prenylamine や verapamil (最初 iproveratril と呼ばれた) および nifedipine をこのカテゴリーに分類した Fleckenstein は、それ以前から Kaufmann らと Ni^{++} , Co^{++} 等の 2 価陽イオンの心筋細胞に対する作用を研究していた⁷⁾が、これらの薬物の作用が、興奮収縮連関の障害などの点で Ca^{++} 拮抗性イオンのそれと類似していることをウサギやモルモットの摘出心筋標本を用いて示した⁸⁾。すなわち、心筋細胞の膜電位と収縮張力を同時に観察しながら Ca 拮抗薬を適用すると、静止電位や活動電位の立ち上がり速度は影響されることなく、収縮力の発生が抑制される。このとき、活動電位の plateau が短縮し、肩が落ちた格好になる。これは Ca 拮抗薬による遅い内向き電流の抑制と対応している。Slow channel を通しての細胞内への Ca^{++} 流入を Ca 拮抗薬が抑制することは、膜電位固定法を用いて証明された⁹⁾。また、verapamil が心筋細胞の ^{45}Ca 取り込みを抑制することも認められた¹⁰⁾。この Ca^{++} 流入減少が、Ca 拮抗薬の心筋収縮力抑制作用を説明する。

以上は固有心筋での出来事であるが、特殊心筋に対する作用も含めて、Ca 拮抗薬の心臓作用——陰性変力、陰性変時、陰性変導作用——は細胞膜 Ca channel の障害によってすべて説明されている。洞房結節細胞に対しては第 4 相脱分極(歩調取り電位)を担っている内向き Ca 電流を抑制するので、活動電位の発生頻度を減少して、拍動数を減少する。房室結節の活動電位も Ca 電流に依存する部分が大きいため、この部での興奮伝導が遅延する。また房室結節の機能的不応期も延長する。徐拍がある程度強くなると洞停止(あるいは洞房ブロック)が起こる。房室伝導遅延が高度になるとⅡ～Ⅲ度の房室ブロックに至る。このほか、Fleckenstein が初期から述べているように、Ca 流入抑制のおかげで心筋エネルギー消費の減少が起こる。

Ca 拮抗薬の心筋抑制作用は catecholamine によってよく拮抗される。古典的な摘出心筋標本に

よっても実験的に確認されているが、われわれの行った血流灌流摘出心筋標本での観察が、より明確なかたちで、その関係を示している。摘出イヌ洞房結節標本を血液で灌流し、標本の自発調律と供血犬の心拍数とを同時に観察しながら、薬物を供血犬に静注すると、同じ血液が標本にも灌流されているので、全身投与の薬物の摘出標本に対する作用を観察することができる。図 1 はこの方法によって調べた verapamil の作用である¹¹⁾。摘出標本(Right atrium)の洞房結節活動は、徐拍を起こしたのち、量が増すと洞停止に至るが、このとき供血犬の洞調律はまだ停止していない。交感神経活動によって維持されているためである。同様のことは房室結節活動についても顕著に認められる。すなわち、除神経をした心臓では Ca 拮抗薬により房室ブロックを起こし易い¹²⁾。

4. 平滑筋に対する Ca 拮抗薬の作用

平滑筋は横紋を欠如するという点では共通するが、部位によってかなりの差異がある。活動電位を発生するものとしなないものがある。自発的に活動する腸管平滑筋のようなものから、自発性のない(神経支配に依存した)瞳孔平滑筋のようなものまでである。Sarcoplasmic reticulum は一般に発達が悪く、actin と myosin を含んでいるがその構造は不規則である。ここでは血管平滑筋を中心として考えることとしたいが、それにも部位による差がある。

平滑筋活動における Ca^{++} の役割は心筋や骨格筋におけるよりも重大で、収縮力発生の mediator であるとともに膜興奮の主役でもある。平滑筋の活動電位は主として Ca^{++} によって担われている。

Ca 拮抗薬は平滑筋の収縮を抑制し、張力を低下、弛緩させるが、その作用には少なくとも 2 つの段階がある。ウサギ大動脈条片などの血管平滑筋標本の収縮を誘発するのには、標本を高カリウム液(40~120mM)に浸す方法(K-拘縮)と、norepinephrine 等の収縮薬を作用させる方法(NE-拘縮)とがある。この 2 つの方法は作用機序が同等ではなく、それぞれ刺激によって動員する Ca^{++} の source が異なるのである。K-拘縮で遊離されてくる Ca^{++} の貯蔵部位は細胞膜の(外側か内側かの)表層にあり、外液 Ca 濃度の影響

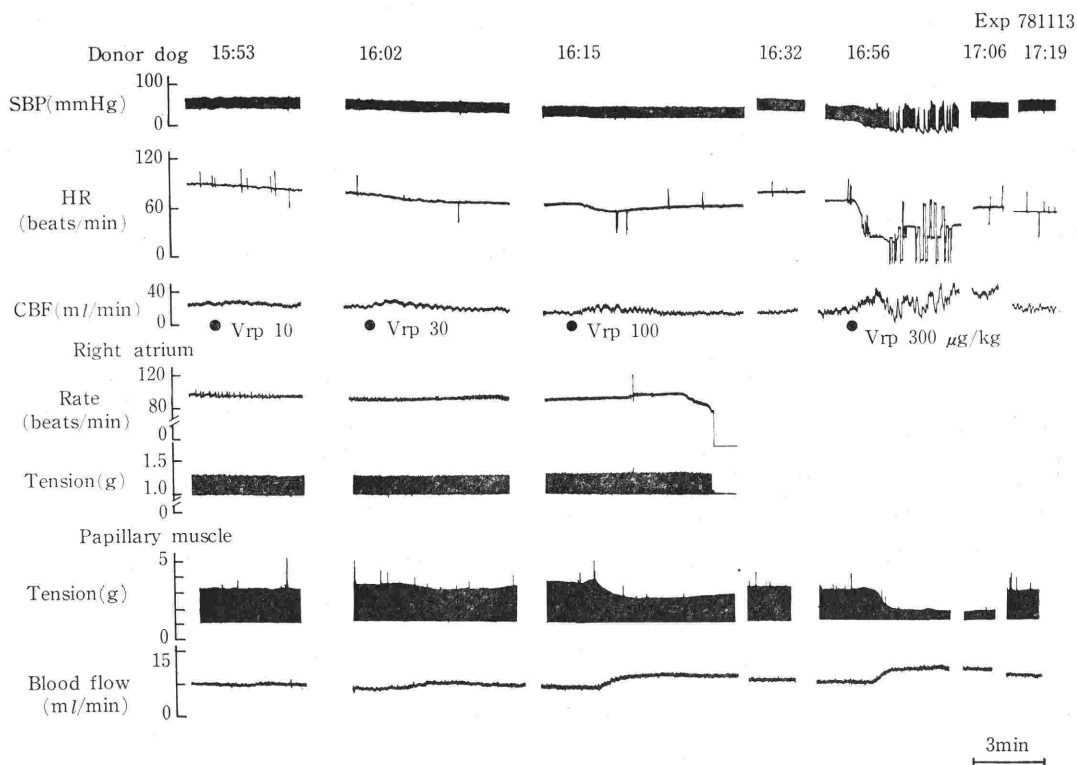


図 1. 血液灌流摘出イヌ心筋標本による Verapamil (Vrp) の作用の検討¹¹⁾

Vrp 100 µg/kg 静注で摘出標本 (Right atrium) には洞停止が起こったが、丸ごとの動物 (Donor dog) には徐拍が起こったのみである。その3倍量の静注では供血犬にも洞停止が起こったが、下位 pacemaker の活動により、回復まで持ちこたえた。

同時に灌流した摘出乳頭筋標本 (Papillary muscle) には、その用量における陰性変力効果が見られる。

を受け易く、 La^{++} で置換される性質を有する labile Ca store と呼ばれるものである。Norepinephrine も低濃度 ($10^{-8}M$ 程度) ではもっぱらこの store に作用する。一方、高濃度 ($10^{-6} \sim 10^{-5} M$) の norepinephrine は細胞内 store と呼ばれるそれとは別の貯蔵部位から Ca^{++} を動員する。したがって、外液から Ca^{++} を除去した場合や La^{++} を適用した場合には、 K^{-} 拘縮は抑制されるが、NE-拘縮は抑制されない (低濃度の部分は抑制されるから、濃度反応曲線は勾配が急峻になる)。Ca 拮抗薬の作用はまず細胞表層の store に及ぶので、Ca-free 液中と同様の効果を現わす。 K^{-} 拘縮と低濃度 NE-拘縮を抑制するが、NE-拘縮の最大反応は抑制しない¹³⁾。その関係は図 2 によく示されると思う。また norepinephrine の用量反応曲線が“立って”きて、勾配が急峻になる

ことは図 3 をみられたい。Ca 拮抗薬の血管平滑筋に対する作用も、心筋作用と同様に catecholamine によってよく拮抗されるのである。しかし、Ca 拮抗薬の高用量においては、NE-拘縮の最大反応も抑制される (図 2, 3)。

Ca 拮抗薬の循環機能に対する総合的な効果を考えるとき、その心筋に対する作用と血管平滑筋に対する作用との比重が問題となる。血液灌流摘出心筋標本において心筋標本機能と血流量との変化を比較すれば、その関係がよく分かる。血液で灌流された乳頭筋標本に近接動注して発生張力を半減させる Ca 拮抗薬の量と、標本を流れる血流量を 2 倍にする量とを比較すると、あらゆる Ca 拮抗薬について血管拡張量の方が小さく、陰性変力作用量は (上記の基準で比較する限り) その 3 ~ 5 倍である^{5,14)}。つまり Ca 拮抗薬はまず血管拡

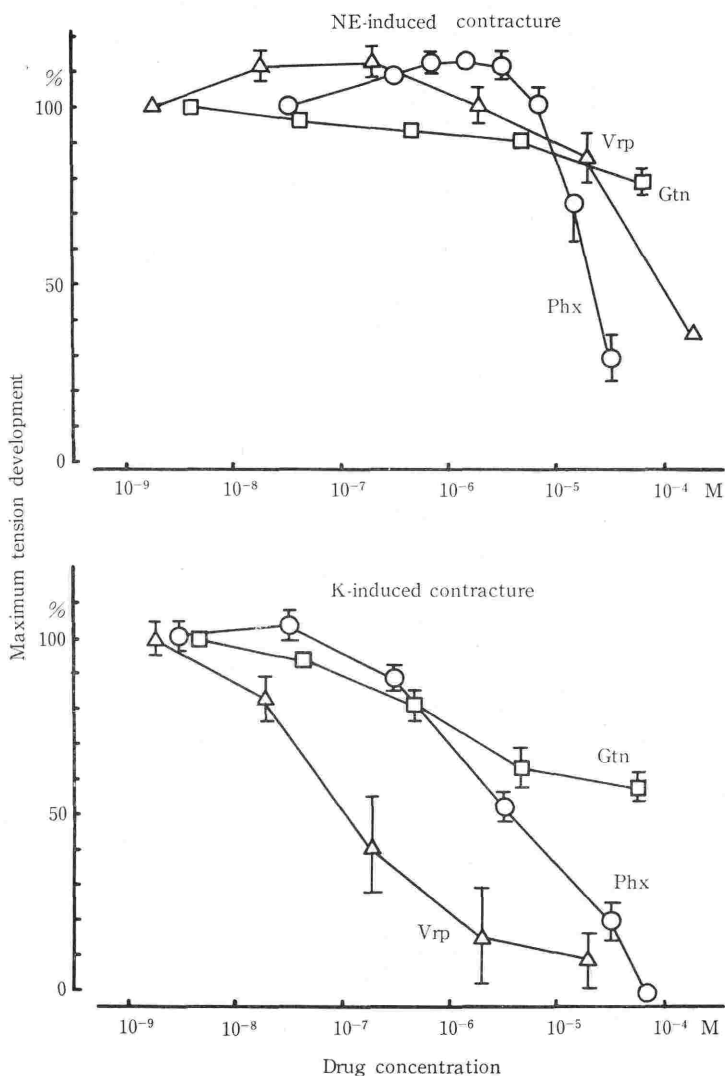


図 2. 摘出ウサギ大動脈条片における norepinephrine 誘発最大反応(上段)と 40mM KCl による収縮(下段)に対する血管拡張薬の影響の比較¹³⁾

10⁻⁷~10⁻⁵M の verapamil (Vrp) によってK-拘縮は著明に抑制を受けるが、それと同濃度ではNE-拘縮の最大反応は抑制されない。Perhexiline (Phx) でも同様の性質が認められたが、nitroglycerine (Gtn) ではNE-拘縮もK-拘縮も同程度ずつ抑制された。

なお、Vrp と Phx の低用量ではNE-拘縮の最大反応は若干増強された。

張薬であり、心筋に対する作用は副作用である。心筋収縮力抑制、洞性徐脈、房室ブロック等は大量投与時のみ出現し、しかも通常は血管拡張による血圧低下のために反射性交感神経緊張亢進が起こって、それらの心作用は被覆されてしまうであろう。

血管以外の平滑筋でも、Ca拮抗薬はそれを弛緩させるが、その強弱には部位によって差異があ

る。消化管には比較的良好に効き、とくに食道痙攣に有効であるとされている。気管平滑筋に対する作用は弱いといわれている。

5. 骨格筋に対するCa拮抗薬の作用

筋収縮の生理は骨格筋についてまず確立され、活動時のCa取り込み増加も早くから知られていた¹⁵⁾にも拘わらず、骨格筋に対してCa拮抗薬は作

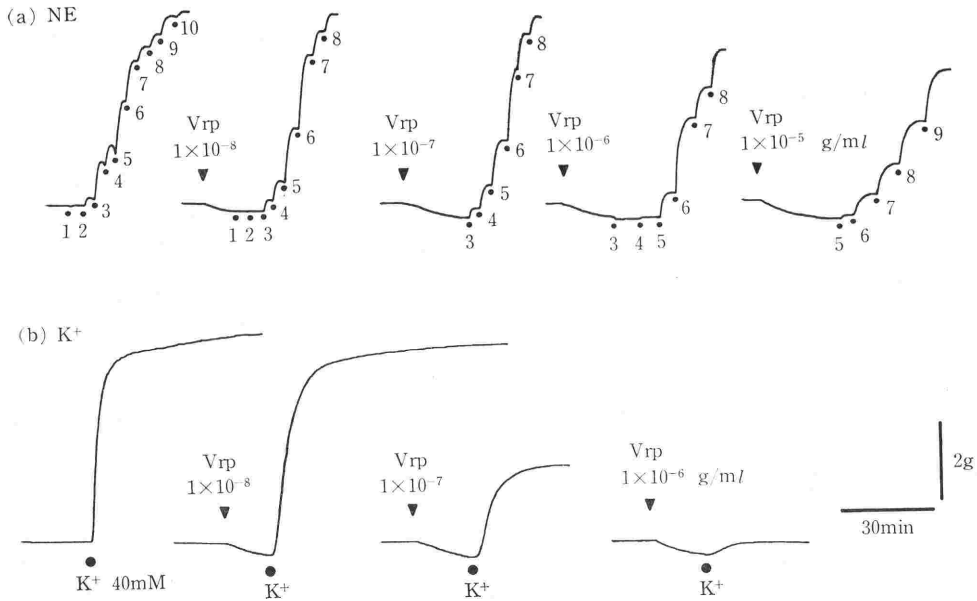


図 3. 図 2 と同じ実験を実例について示す。

加えた norepinephrine (NE) の量を小数字で示した (1: 1×10^{-9} , 2: 2×10^{-9} , 3: 5×10^{-9} , 4: 1×10^{-8} , 5: 2×10^{-8} , 6: 5×10^{-8} , 7: 1×10^{-7} , 8: 2×10^{-7} , 9: 5×10^{-7} g/ml). Verapamil (Vrp) の添加によって血管標本の弛緩と収縮の抑制が起こる。抑制は NE 低用量と K による拘縮について著明であるが, NE 高用量の作用は抑制されにくい。

用が乏しく, そのためもあってか研究は少なかった。実際 Ca 拮抗薬の骨格筋に対する作用は, 摘出標本でも生体位標本でも, 平滑筋や心筋に対する作用にくらべて弱く, 臨床的に問題になることはないと考えられる。

イヌの骨格筋にきわめて大量の Ca 拮抗薬を近接動注すると, 神経筋接合部の伝達を促進して間接刺激による筋の単収縮は増強される¹⁶⁾。筋直接刺激を行うとき単収縮の強さにはほとんど影響しない。摘出骨格筋(横隔膜)標本を血液で灌流しながら, 塩化カリの持続注入を行うと, 筋の拘縮が起こるが, このとき Ca 拮抗薬を投与すると, 心筋に対して作用を現わすのと同程度の用量で拘縮の弛緩が起こる¹⁷⁾。すなわち, ある条件では骨格筋の収縮も Ca 拮抗薬に感受性の source からの Ca 供給に依存しているということがいえる。

骨格筋の単収縮に用いられる Ca^{++} は sarcoplasmic reticulum から十分に供給されるので Ca 拮抗薬の影響は及ばないが, 持続的収縮を強いられる条件では, 細胞膜を通しての Ca^{++} 流入が必要になってくると考えられる。この考え方にとって都合のよい臨床報告がわずかながら存在する。

家族性の特発性のこむらがえりが verapamil によって寛解したとするものである¹⁸⁾。この方面も今後慎重な研究が必要であると思われる。

6. Controversies on Ca antagonists

最後に Ca 拮抗薬の作用について, 現在説の分かれている問題, 未解決の問題を 2, 3 取り上げて短く論じたい。

1) 狭心症への奏効機序

Fleckenstein は Ca 拮抗薬の重要な性質として, 心筋酸素消費量の抑制作用をあげ, 狭心症への奏効機序をその心筋抑制作用に求めた。それに対して, Ca 拮抗薬の冠血管拡張作用をまず重視すべきだとの主張が東北大学平教授らによってなされている。英米では元来冠拡張薬の狭心症への有効性は疑問視されており, 心筋抑制による奏効機序の説明の方が通りがよかったわけである。この問題の経緯と考え方の詳細は, 平教授の解説¹⁹⁻²²⁾にゆずることとしたい。ここでただその要点のみを述べれば, まず上にも述べたごとく, Ca 拮抗薬の血管拡張作用はその心筋抑制作用より 3~5 倍強力であり, 臨床使用のさいには血管拡張なし

に効果的な心筋抑制が起こっているとは考えにくいこと、さらにそのとき全身の血管拡張によって血圧低下が起こり、交感神経緊張が亢進するはずなので、Ca拮抗薬の心抑制作用は現われにくくなるであろうこと、そしてCa拮抗薬の最良の適応は冠動脈スパズムを病因とする異型狭心症であって、冠拡張薬が効くはずがないとの論理から退けられている器質的狭窄に基づく労作型狭心症ではないことから、血管拡張作用を主たる奏効機序と考えるべきだということである。

2) Ca拮抗薬の陽性変力作用

血液灌流摘出イヌの乳頭筋標本を用いて用量反応関係を調べていたとき、われわれは低用量のdiltiazemでは、収縮力の増強が起こることに気づいた²³⁾。同様の現象はnifedipineでも認められたが、verapamilでは起こらなかった。不十分な組織循環が血管拡張作用で改善されたためではないか、といわれたが、そのような理由からとは考えられない。古典的な摘出心筋標本でnifedipineの陽性変力作用を認めたとの報告もある²⁴⁾。この理由は結局まだ解明されていない。

一方、丸ごとの動物で循環動態に対するCa拮抗薬の作用を調べると、比較的低用量(心筋抑制作用が著明でない量)では心拍出量が増加することが観察される。しかし、これは必ずしも陽性変力作用のためではなく、主として静脈還流量が増大するためである。

3) 細胞膜 Ca-channel 以外の作用部位

Ca⁺⁺の細胞内流入を抑制することがCa拮抗薬の主作用であることは異論がないとしても、その他の作用、ことに細胞内諸器官への作用もあるのではないかと考えての研究が多数ある。初期には(実際は現在でも)、Ca拮抗薬の心筋代謝への作用が強調されたので、心筋ミトコンドリア機能への影響が盛んに調べられた。心筋虚血実験でミトコンドリアの形態変化に注目し、それがCa拮抗薬で保護されることを示したものもある。しかし、それはミトコンドリアへの直接作用とはいえない。分画したミトコンドリアの酸素取り込みに対して、Ca拮抗薬はきわめて高濃度でないと影響がない。

Sarcoplasmic reticulum (SR) 分画に対する影響も調べられているが、これも高濃度でなければ

作用が現われない。

Endo, Ishizuka はカエル骨格筋 skinned fiber を用いて細胞内器官に対する diltiazem の作用を調べた²⁵⁾。それによると、diltiazem は SR の Ca 取り込みを抑制し、caffeine による SR からの Ca 遊離を抑制する。ただし、diltiazem 自身が SR からの Ca 遊離を起こす。こうした作用は局所麻酔薬のものによく似ている。ただし、これらの作用は $10^{-8} \sim 10^{-2} M$ という高濃度で現われるものである。(膜の健全な筋の単収縮に対する影響は $10^{-5} \sim 10^{-4} M$ で現われる)。一方、収縮系の Ca 感受性は $10^{-5} M$ によって亢進したという。これは単収縮の増強の認められた濃度と一致しているので、2) で取り上げた低用量での陽性変力作用を説明するかも知れない。

最近話題となった calmodulin に対する作用についてはまだ完全な実験成績に接してはいないが、Ca拮抗薬によって差があるといわれている。

7. おわりに

Ca拮抗薬の薬理作用を標的筋細胞の種類に従って述べた。Ca拮抗薬の作用の強弱は細胞のCa⁺⁺への依存度による。生体内でもっとも感受性の高い部分は血管平滑筋であろう。

文 献

- 1) 千葉茂俊：血液灌流心臓部分標本。田辺恒義，安田寿一，平則夫，菅野盛夫編：心臓薬理実験法。丸善，東京，p.22~30，1980。
- 2) Chiba, S., Kimura, T., Hashimoto, K.: Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 289:315~325, 1975.
- 3) Endoh, M., Hashimoto, K.: Pharmacological evidence of autonomic nerve activities in canine papillary muscle. *Am. J. Physiol.* 218:1459~1463, 1970.
- 4) Iijima, T., Hashimoto, K., Taira, N., Hashimoto, K.: Dromotropic effects of optical isomers of beta-blockers on the cross-circulated canine atrioventricular node preparation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 186:145~151, 1973.
- 5) Himori, N., Ono, H., Taira, N.: Simultaneous assessment of effects of coronary vasodilators on the coronary blood flow and the myocardial contractility

- by using the blood-perfused canine papillary muscle. *Jap. J. Pharmacol.* 26:427~435, 1976.
- 6) Sato, T., Ono, H. : Isolated, blood-perfused phrenic nerve-diaphragm preparation of the dog: description of a new method and effects of neuromuscular blocking agents on twitch tension and blood flow. *J. Pharmacol. Methods* 6:5~12, 1981.
- 7) Kaufmann, R., Fleckenstein, A. : Ca⁺⁺-kompetitive elektro-mechanische Entkoppelung durch Ni⁺⁺- und Co⁺⁺-Ionen am Warmblütermyokard. *Pflügers Arch.* 282:290~297, 1965.
- 8) Fleckenstein, A., Tritthart, H., Döring, H.-J., Byon, Y. K. : BAYa1040—ein hochaktiver Ca⁺⁺-antagonistischer Inhibitor der elektomechanischen Koppelungsprozesse in Warmblütermyokard. *Arzneim. Forsch.* 22:22~33, 1972.
- 9) Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, H., Fleckenstein, A. : Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. *Pflügers Arch.* 335:309~322, 1972.
- 10) Langer, G. A., Serena, S. D., Nudd, L. M. : Localization of contractile-dependent Ca: comparison of Mn and verapamil in cardiac and skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 229:1003~1007, 1975.
- 11) Ono, H., Hashimoto, K. : Ca²⁺-antagonism in various parameters of cardiac function including coronary dilation with the use of nifedipine, perhexiline and verapamil. Winbury, M. M., Abiko, Y. eds. : "Ischemic myocardium and antianginal drugs." Raven Press, New York. p.77~88, 1979.
- 12) Taira, N., Motomura, S., Narimatsu, A., Iijima, T. : Experimental pharmacological investigation of effects of nifedipine on atrioventricular conduction in comparison with those of other coronary vasodilators. Lochner, W., Braasch, W., Kroneberg, G. (eds). : "New therapy of ischemic heart disease." (2nd International Adalat Symposium), Springer-Verlag, Berlin, p.40~48, 1975.
- 13) Oguro, K., Ono, H. : Effects of perhexiline on contractile response of rabbit aorta to norepinephrine and potassium. *Europ. J. Pharmacol.* 68:61~64, 1980.
- 14) Ono, H., Hashimoto, K. : *In vitro* tissue effects of calcium flux inhibition. Antman, E., Stone, P. (eds). : "Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders." Futura Publishing, (in press).
- 15) Bianchi, C. P., Shanes, A. M. : Calcium influx in skeletal muscle at rest, during activity and during potassium contracture. *J. Gen. Physiol.* 42:803~815, 1959.
- 16) Sato, T., Ono, H. : Facilitation of neuromuscular transmission by calcium antagonists, diltiazem, nifedipine and verapamil, in the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 249:235~246, 1981.
- 17) Sato, T., Ono, H. : Demonstration of slow channel activation in skeletal muscle of the dog. *Europ. J. Pharmacol.* (in press).
- 18) Walton, J. : Diffuse exercise-induced muscle pain of undetermined cause relieved by verapamil. *Lancet* i:993, 1981.
- 19) 平 則夫 : カルシウム拮抗剤. *臨床科学* 14:1166~1169, 1978.
- 20) 平 則夫 : Ca-antagonists の薬理. 「Ca-antagonists 薬理と臨床」. 田辺製薬, 大阪, p.1~35, 1979.
- 21) 平 則夫 : Ca拮抗薬とは. *治療学* 6:171~175, 1981.
- 22) 平 則夫 : Ca⁺⁺拮抗薬の薬理, *Medical Tribune*, 3月19日~4月2日, 1981.
- 23) Himori, N., Ono, H., Taira, N. : Dual effects of a new coronary vasodilator, diltiazem, on the contractile force of the blood-perfused papillary muscle of the dog. *Jap. J. Pharmacol.* 25:350~352, 1975.
- 24) Strauer, B. E. : Inotropic effects of nifedipine: A new coronary dilating agent. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 9:101~107, 1974.
- 25) Endo, M., Ishizuka, T. : Effects of diltiazem on skinned muscle fibers. Symposium on calcium blocking agents. Tokyo, July 25~26, 1981.