

討 論

カルシウム拮抗薬と循環管理

出席者 (発言順)

岡田和夫 (司会者)

矢崎義雄

今井昭一

小野 宏

春見建一

比江嶋一昌

上田慶二

遠藤真弘

上山英明

延吉正清

有田 真

斎藤隆雄 (オブザーバー)

帝京大学医学部麻醉学教室

東京大学医学部第三内科

新潟大学医学部薬理学教室

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

昭和大学藤が丘病院

東京医科歯科大学医学部第一内科

東京都養育院付属病院診療第一部循環器科

東京女子医科大学日本心臓血圧研究所外科

和歌山県立医科大学麻醉学教室

小倉記念病院循環器科

大分医科大学生理学教室

徳島大学医学部麻醉学教室

会 場 ホテルニューオータニ
昭和57年7月25日開催



前列 (左より):春見先生 上山先生 岡田先生 今井先生

後列 (左より):矢崎先生 上田先生 延吉先生 斎藤先生 比江嶋先生 有田先生
小野先生 遠藤先生

岡田 (司会): 先生方, お忙しいところをありがとうございます。

循環制御の誌上シンポジウムというのを毎号特集として組ませていただいておりますが, 今回先生方をお願いいたしまして, 「Ca 拮抗薬と循環管理」という題で会を持たせていただくことになりました。非常にご協力をいただきまして, 感謝している次第であります。

あらかじめお断わりさせていただきたいと思いますが, 私自身循環制御の editor をやらせていただいておりますけれども, それほどオールラウンドにカバーできないということもありますし, それから斎藤先生が chief editor でこの面の非常に権威の方でいらっしゃるのので, オブザーバーとして徳島大学の麻酔科の斎藤教授にご出席いただきました。

ほとんどのご先生方のご存じだと思うのですが, けれども, あらかじめ自己紹介を先に一通りさせていただきます。それから話の進め方といたしまして, ほかの方の論文を読んだうえで, こういうことを補いたいとか, またはこういう点が自分の論文の中でエッセンスだという点を, ほかとの相関関係のもとに討論いただければと思っています。

それでは一通り自己紹介をさせていただきます。

矢崎: 私の受け持ちのところは「心筋代謝とCa拮抗薬との関連」というテーマですが, 私自身は生化学的なCa拮抗薬の検討をやっておりませんし, 文献的に当たりましても電気生理学的な研究に比べて, 生化学的な面からの検討というのが非常に少なく, まだ理解が十分に進んでいない状態ではないかと思われまます。もしいまままでにわかっているようなことで何か先生方にお話しできる



岡田和夫先生

ものがあれば幸いと存じます。あまりお役に立てないかもしれません。

今井：私に与えられたテーマは Ca 拮抗の薬理ということでしたが、とくに新しいことは抄録には書きませんでした。私自身はとくに Ca 拮抗薬を専門としているわけではありません。ニトログリセリンを理解するために、Ca 拮抗薬というのはどういう性質の薬物かを逆に明らかにしていく必要があるということで手がけているような関係でございます。同じ薬理の関係から小野先生も来ておられますので、2人で薬理的な面の責任を果たしたいと思っております。

小野：私の所属しています機関については、さきに「循環制御 vol. 2, No. 1」に施設紹介をさせていただきましたので、あるいはご存じかと思えます。

私は前に東北大学の医学部の薬理で橋本虎六教授、平教授の下で研究をしていたわけなのですが、いまはこういう安全性研究という、いわば薬品の毒性試験などを中心に物を考える機関にあります。Ca 拮抗薬の薬理学といった基礎医学的な研究そのものは専門とする機関ではないのですけれども、従来こういったことを手がけておりました関係で、ここにお呼びいただくことになりました。

春見：リストをいただきましたところ、Caが入っていないのは私のところだけでございます。狭心症の定義だけここで話させていただければ、恐らく基礎の方々には多少はお役に立つのではなからうかと思えます。そっちの方面のかなり専門の方々がいらっしゃいますから、私が出る幕はないんじゃないかという感じがいたします。

比江嶋：私のは「Ca 拮抗剤と不整脈」ということですが、内容は電気生理を主体としまして、ことしの春の日循環会でのシンポジウムに発表したのが主になっております。話しは薬剤が効いたとか効かないとかということから始まりまして、おもに発作性“上室”性頻拍に対する電気生理学的検討が中心になっています。

Ca 拮抗剤もいろいろありますけれども、私どものところは verapamil を主にやっております。diltiazem はやっておらず、1例だけペーパーに載せておきました。そのほか nifedipine の成績も若干ありますが、ほとんどやっておりません。そういうことで、verapamil の話が中心になると思います。

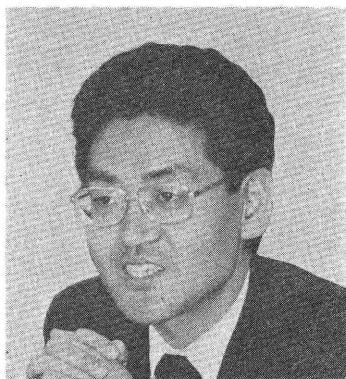
上田：私どもは Ca 拮抗薬の降圧作用に興味を持っておりますが、今後の問題点としては、降圧薬としての位置づけを検討していくべきであろうと考えています。

遠藤：私は心臓外科で週3例、4例切りまくっているのですけれども、私は弁膜症や先天性をやっている、いつも冠循環というのに興味を持っています。専門は coronary の外科を担当しています。そんなことで、どうしても内科的な仕事にも深く首を突っ込んでおる関係で、冠動脈の造影ということについてずっとやってきました。

異型狭心症ということについて私自身非常に興味を持ちまして、spasm theory というようなことを実証してきた仲間の一人であります。そういう関係で、Ca 拮抗剤の異型狭心症に対する薬理作用というようなことを手がけてきました。

こういう Ca 拮抗剤とは別に、たとえば dipyridamole などが日本でたくさん使われていて、ああいうものが抗狭心症薬、冠拡張剤の中に入っているのですけれども、私自身 double triple vessels disease を20例に一滴投与すると、12,3例ぐらいに発作が誘発するというようなこともやってきました。そんなような関係の方から述べさせていただきたいと思えます。

上山：私は Ca 拮抗剤を専門に勉強したという経験はございませんので、きょうはむしろいろいろ教えていただきたいと考えているわけなのですが、たまたま手術中にわれわれはよく hypertension に遭遇いたしまして、そのコントロールに



矢崎 義雄 先生

こういう Ca 拮抗剤を使ってみた経験についての話をさせていただくわけですが、orientation をいたしますと、Ca 拮抗剤としては非常に特殊な使い方に属する部類ではないかと思っているわけです。

それから、Ca 拮抗剤の将来といいますが、その血管拡張剤としての適応に対する見きわめというようなことについても、先生方からむしろ教えていただきたいと思っているわけでございます。

延 吉：私は「CCU における Ca 拮抗剤の使い方」という非常にむずかしいテーマをいただいたわけですが、遠藤先生と同じように、私はもともと冠動脈造影をしておりますので、しばしば spasm を冠動脈造影中に起こしております。これに対していろいろな薬の反応をみております。

Ca 拮抗薬は誘発された spasm は防止できませんけれども、ある程度防御する作用があるということです。とくに近年急性心筋梗塞の線溶療法をやっておりますと、初めにニトロールを冠動脈内に注入しますと、10何%ぐらいはニトロールだけで冠動脈が開くことがありますので、心筋梗塞に冠 spasm が何らかの形で関与しているということはどうも間違いのない事実です。

それからもうひとつは、血栓をつくりますと、そこから二次的に thromboxane A₂ や serotonin のようなものが出まして、それが血管を収縮します。このようなことにより、梗塞後にも大なり小なり梗塞を起こした冠動脈に spasm が誘発されている可能性があるということで、そういう心筋梗塞後の spasm を予防するために Ca 拮抗剤が



今井 昭一 先生

いいのじゃないかと思っています。私どもはもうほとんど全例急性心筋梗塞発症早期から Ca 拮抗剤を使っております。

それからもうひとつは、これはまだ私はデータも何も持っていないのでございますが、心筋梗塞を起こし、この時は冠動脈は完全閉塞でもその後に閉塞冠動脈がある時期に reperfusion が起こりますので、reperfusion injury に対して Ca 拮抗剤がいいのじゃないかという意味で使っています。

それから第3は、double product を落とすというような実験データも出ておりますので、もしかしたら Ca 拮抗剤で梗塞層の範囲が狭まるのじゃないかという3つの点から、CCU において Ca 拮抗剤が有効じゃないかと思っています。ただ、あとの2つについては、ちょっとデータがないので私の感じしかいえないというのが現状でございます。

有 田：私こういう席にお呼びいただいたのですけれども、とくに Ca antagonist を突っ込んでやったということではございません。私の Ca antagonist の経験を申し上げますと、最初にこれを使ったのは、もう7、8年前になります。当時心室固有筋の自動能の発生機序を研究しておりまして、これに応用したのが始まりです。従来から心筋の異所性自動能は、元来自動能を持っておるプルキンエ線維か、心房内ですと結節間伝導路そういったところからの自発性活動電位によると考えられております。しかし心室固有筋でも電流を流しまして膜電位を浅くしてやると、そこで自動能が起こってくるということがわかりました。

当時アメリカの Katzung が、モルモットの心



小野宏先生



春見建一先生

室筋を使いまして、やはり膜電位を浅くすると心室の作業筋に自動能が起こるということを最初に発表しております。私どももイスでやってみますとやはり出るわけです。そこで、この自動能の本体は何かということを探りました。この自動能は浅い膜電位レベルの現象であり、catecholamineによって非常に促進される。また外液のCa濃度をいろいろ変えてみますと、Ca濃度を10倍にしたときに、29mV オーバーシュートが増加することから、この自動性活動電位はCa依存性であるということを見つかりました。

それであれば、もし臨床レベルでこの種の異所性自動による不整脈が起こるとすれば、Ca antagonistがよく効くことが推定されます。事実この自動性活動電位に verapamil, diltiazem といったCa antagonist を作用させますと、これが非常によく抑えるのです。

一方、Na channelの阻害剤とされている lidocaine では全然効かないのです。すなわちその作用の違いが非常にクリアーに出てくる。また、Ca拮抗剤が自動能を抑える場合でも、膜電位が浅くなればなるほどよく効くのです。それでやはりCa依存性の自動能というのがあって、これによる異所性自動であれば、Ca antagonist でないと有効でないということを発表しました。

では、そういった固有筋の自動能がどういふときに出るかを考えてみますと、急性心筋梗塞の非常に初期の段階では可能性がある。すなわち、間質のK⁺が非常に増え、しかもこの時期にcatecholamine が放出されるからです。ところがこれらは一方では reentry を生じ易い条件でもあり

ます。そこで reentry の場合に、いわゆる slow conduction が slow channel による slow conduction であるのか、あるいは Na channel の抑制による slow conduction であるのかということが問題になり、現在は自動能よりもむしろ reentry の面から Ca antagonist の働きをみておるわけがあります。

たとえば、心室筋を梗塞に似た状態にするため細胞外のK⁺濃度を17~18mmolに上げて slow conduction をつくってみますと、実はその slow conduction を担っている channel は、期待に反し slow channel ではなく抑制された速い Na channel (depressed fast channel) であるということがわかりました。そうしますと、この reentry のループを断ち切るのにはどうしても lidocaine が必要ということで、結論として Ca antagonist は効かないということになったわけです。

しかしながら、これは非常に tricky でありまして、全く同じ高K⁺条件であっても、catecholamine を少々加えてやりますと、slow conduction は fast channel dependent から slow channel dependent に移行することが分かったのです。すなわちある程度 catecholamine が増えた状態、もしくは交感神経の緊張状態であれば、逆に slow channel inhibitor でないと reentry のループを切ることができないということになります。

そういうわけで、不整脈ということだけからいいますと、異所性自動によるものであれ、reentry によるものであれ、臨床レベルにおいても、Ca antagonist といいますが、slow channel inhibitor といいますが、このような薬物が effective であ



比江嶋一昌先生



上田慶二先生

る不整脈が必ず存在するであろうというのが、私たち基礎の側からみた印象であります。

司会：せっかく有田先生の基礎的な面、電気生理的な面からのお話もありますし、それからさっきお話の途中で定義を slow channel blockers, または Ca antagonist とか、今井先生も原稿の中でたしかこの辺の言葉の定義を慎重にしなきゃいけないということをおっしゃられているのですけれども、有田先生はどういうふうにお考えですか。

有田：私は slow channel inhibitor という言葉がやはり一番本当ではないかと思います。実際、切るのは Ca^{2+} だけではなく、いわゆる slow channel の阻害です。Slow channel であれば、そこを通るイオンが Na であろうと Ca であろうとブロックしてしまうわけですから、inhibitor とするのか blocker とするのか私はよく分からないのですが、冒頭はやはり slow channel という言葉を持ち出して、後に何かをつけるのが本当ではないかと思います。

司会：今井先生が何かそういうような趣旨のことをお書きになっていたと思いますが。

今井：いま有田先生がかなり詳しくいわれましたので、それ以上補足することはないと思うのですが、最近いろいろな人が Ca antagonist という言葉はどうもあまり適当じゃないということをやっているように見えます。Channel blocker とか、あるいは中には reentry blocker とかいったタイトルを実際に論文に載せている人がかなり多くなってきています。Ca antagonist というようないい方をしますと、たとえばニトログリセリンなど

も考え方によってはその中に入ってしまうというような問題も出てきますので、nifedipine とか verapamil とか diltiazem に共通の性質を表わすために何か言葉をつくるとすれば、slow channel inhibitor というような名称を使うのがいいのじゃないかと思います。

司会：では slow channel inhibitor というような考え方で問題を進めさせていただこうと思えます。

この inhibitor, blocker は、私どもが臨床で使う先生方の話を聞いていますと、たとえば hypertension に非常に適用があるのじゃないかというような問題、それから spasm に関してもどうだろうかということがあるのではすけれども、いまの不整脈ということから、有田先生は slow channel blocker としての効果が非常にはっきりしているというようなことなんです。

春見：臨床的な経験からいたしますと、よくいわれていますように不整脈には verapamil が一番有効で diltiazem は多少効きそうだが、nifedipine は、臨床的经验ではほとんど不整脈には使われないということであります。

それで、verapamil はご存じのように一番使われますのは上室頻拍をとめる。それからいまひとつは、洞徐脈を、それから房室ブロックを促進する目的で使用します。要するに心房サイドで頻拍がありますときに、それを抑制するのに使う。それから上室性の期外収縮に多少有効であろう。

臨床的に心室期外収縮に使うかということ、これはどうも効くか効かないかよく分からないというのが、いまのところ本当のところじゃないでしょう



遠藤真弘先生



上山英明先生

か、ですから、急性心筋梗塞のときに CCU で心室期外収縮に対し Ca 拮抗薬を使うかどうかは、いまのところはあまりありませんが、有田先生のお話がありますから、これから使うようになるかも知れません。

延 吉：私も春見先生と同じような意見でございまして、verapamil がほとんどでございまして、nifedipine は不整脈には使っておりません。現在上室性の不整脈に使いますが心室性で効いたというのは、いまのところまだ経験がありません。Systematic に使っていないので、もう少し control study すれば効く例が出てくるかも知りませんが、現状では上室性のものだけです。

司 会：私の読み間違いかもしれませんが、どなたかの論文に不整脈に効いたというような論文があったような気がしますが、いまのお話ではそういうことはなさそうだと。

比江嶋先生は verapamil を主におやりになっていまして、有田先生のお仕事に関して何かご意見などありますか。

比江嶋：有田先生が最近よくいわれているのは depressive の Na イオンですね。これは、いわゆる slow inward current が主に Ca イオンですが、一部 Na イオンをいうことで、よく (Na⁺) と書いてありますね。あの Na イオンを意味しているのですか。

有 田：いえ、違うのです。

心筋の場合には、膜が興奮したときに内向きに流れるイオン電流を通す channel が 2 つありまして、最初の channel が fast channel、それに引き続いて slow channel があるわけです。それで、

fast channel というのは、これは万人の一致するところ、純粋に Na⁺ だけなのです。ところが、その後活性化される slow channel というのには、Ca²⁺ と Na⁺ と同時に流れ込んでおる。しかし、どちらかといえばこれは Ca がほとんどでありまして、Reuter が実際 conductance の変化から計算したところによると、心室筋では大体 70% が Ca²⁺ で、あと 30% が Na⁺ だということです。ですから slow channel にはこの 2 種のイオンが入ってくるわけです。

ただ、私が depressed fast channel, depressed sodium といっておるのは、性質としてはあくまでも速い Na⁺ channel であるけれども静止電位が浅くなったため二次的に抑制された状態にあるという意味なのです。

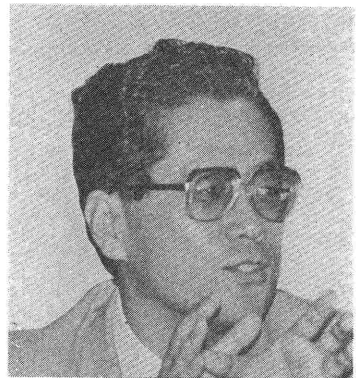
司 会：では、ひとまず次の方の、2 番目の矢崎先生、お願いします。

矢 崎：私どもも臨床で Ca 拮抗薬を使いますと非常に切れ味がいいのが分かるのですが、それがどういう作用機序で効いているかということが、非常に興味ある問題だと思います。しかも、それを生化学的に実証できるかがひとつの大きな問題です。

たとえば、ただいまの不整脈に関する研究においても、slow channel, fast channel という電気生理学的な検討によって、Ca を含めたイオンの動きが非常に克明に分かるのですが、果たしてそれが生化学的にどう作用しているかが、問題となります。究明する方法論の点からも、ひとつの大きな障害にさしかかっているのではないかと思います。



延吉正清先生



有田真先生

生化学的にみて、まず興味深いことは、たとえば β -遮断薬みたいな receptor に対する blocker ですと、構造的にある程度似たような固有の作用基があるのですが、Ca 拮抗薬の場合には、共通性の乏しいいろんな構造があるということです。したがって化学構造の点からは受容体に対する blocker というよりむしろ inhibitor という言葉の方が適切ではないかという感じがします。

そこで、実際に Ca 拮抗薬の心筋に対する作用としては、いま話題となった不整脈に対する作用と、それからもうひとつは虚血時の心筋障害に対する保護効果の2点が重要だと思います。初めの不整脈の問題は、slow channel における Ca^{2+} の流れを抑えるということで、ある程度理解できると思うのですが、問題は虚血時の心筋障害において果たして Ca 拮抗薬がどのように作用するかということだと思っております。

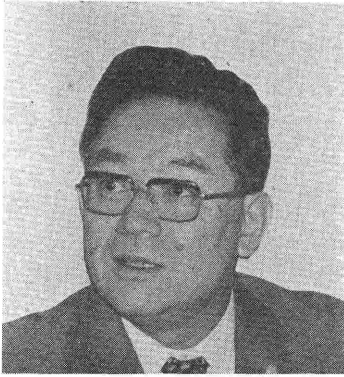
ひとつには、もちろんよく知られております強力な vasodilator としての作用で、それによって末梢血管抵抗を低下させて、血行動態を介して心筋の work を減少させ酸素消費量を減らすということがポイントだと思います。ところが、心筋には骨格筋と違いまして細胞外液の Ca^{2+} が収縮に重要であるということがあります。すなわち Ca イオンが脱分極時に slow channel を通して心筋細胞内に流入し、これが筋小胞体からさらに Ca イオンを放出させ、いわゆる Ca triggered, Ca release の機序が働いて心筋の収縮が起こります。そういうことがありますので、Ca 拮抗薬の直接作用として、心筋細胞内に Ca の流入が抑えられれば、negative inotropic 効果が出現して酸素消費

量を減少させて心筋保護が行われる可能性が考えられます。

もちろん Ca 拮抗薬は心筋細胞の表面で Ca の動きをブロックするわけですが構造上脂溶性でありますから、当然細胞内に入る可能性があります。しかし、たとえば細胞膜を除外したskinned fiberでの実験などでは、Ca 拮抗薬そのものは筋原線維の収縮に対する Ca イオンの感受性やその他には影響を与えません。さらに抽出したミトコンドリアに直接加えても、影響はないようです。

最近の報告では、verapamil, diltiazem が抽出したミトコンドリアに無機リンを加えたときに起こる機能障害を *in vitro* で抑制できるということで、完全に細胞内の作用を否定することはできないかもしれませんがこの薬剤の作用の場としては、やはり細胞表面の Ca の動きであろうと思えます。

ちょっと話を戻して、それでは Ca 拮抗薬の心筋保護効果において vasodilator としての間接作用以外に心筋自体に対する直接作用が実際に関与しているかどうかということですが取り出して灌流した心臓を用いますと、そういう血行動態を介した間接的な作用をある程度キャンセルできます。そういう方法で検討した報告でも虚血を心筋に与えたとき Ca 拮抗薬は細胞内への Ca の流入を防いでミトコンドリアへの Ca の沈着を軽減し、ミトコンドリアの機能を保つ作用があるとされています。したがって、現段階では Ca 拮抗薬は虚血時に何らかの機序で Ca^{2+} の流入を抑制すると考えられます。その機序としては、虚血時には、生理的な通路である slow channel を介して Ca が



齋藤隆雄先生

流入するという可能性は少なく細胞膜そのものの透過性が亢進しているものと思われますので、本来の Ca channel 拮抗作用による効果とは考えにくいようです。しかし、たとえば catecholamine の分泌が亢進している場合とか、脱分極の状態ではある程度 Ca の流入を Ca channel 拮抗作用で抑制することが可能かとも考えられます。Ca の流入が抑制されれば、細胞内のイオン環境を保持して、ミトコンドリアとかそのほかの細胞構築を崩壊させるようなタンパク分解酵素とか phospholipase の活性化を抑制することができるのではないかと考えられます。

ところで先に述べました灌流心による実験での虚血の状態というのは程度が軽く臨床でみられるような心筋梗塞の病態とは異なっております。したがって梗塞の場合には、Ca 拮抗薬が Ca^{2+} の流入を抑制するということは実際には考えにくいのではないかと思います。虚血時においては心筋に対してある程度の直接作用がありますが心筋梗塞になったような状態におきましては、Ca 拮抗薬の効果はやはり vasodilator としての血行動態を介した間接的な作用が主として心筋に効いているのではないかと思います。

司 会：循環器の臨床の先生方は、いまのお話はいかがですか。

春 見：矢崎先生のお話は3つにまたがっていると思うのです。ひとつは Ca 拮抗薬が心筋の作用する場合で膜のところに作用するのと、膜内で作用する場合のメカニズムで、いまひとつは血管平滑筋に対する作用で、この3つをいまお話しになったのだと思います。最終的には contraction

のところに行くんでしょうが、そこまでの過程として、Ca 拮抗薬がどこに作用するのか、膜で切るのか、中まで入るのか、最終の収縮タンパクのところまで作用するのか、ということが私どもとしては非常に興味があります。

矢 崎：一たん心筋細胞内に入った Ca を、Ca 拮抗薬が筋原線維までいくところをブロックするという作用は少なくともないようです。すなわち細胞膜を剝離した skinned fiber でやったところでは、加えた Ca と tension との相関関係は、verapamil を相当多く投与してもほとんど変わらないということで、細胞内の収縮機構には直接関係ないと思われます。ただ、Ca 拮抗薬というのは slow channel をブロックすると同時に、膜安定化作用みたいなものがあるのではないかと思います。たとえば Ca 拮抗薬が細胞内に入った場合には、ミトコンドリアの機能を保持する直接作用、先に述べたようにミトコンドリアを取り出してそこに無機リンを加えて起こる機能障害に対して、これを予防する力はある程度あるかもしれません。だから主として細胞膜において Ca 流入を抑制する作用で説明されますが、細胞内での作用というもの、すなわち膜安定化作用を介した効果は必ずしも否定できません。ただ収縮機序に関しては、Ca 拮抗薬の直接作用は何らないのではないかと思います。

それともうひとつは、春見先生のお話しになったことは、細胞内に Ca が入るところをブロックするときどのような影響があるかということに関連していると思います。私は心筋のみに関してお話しいたしましたが、血管平滑筋の収縮というものはほとんど Ca 依存性ですから、Ca の流入をブロックすればその収縮を強く抑制することができます。心筋の場合には細胞外の Ca が必要ですが、細胞内にも相当量の Ca を保持しておりますので、Ca 拮抗薬の作用というのは、そういう意味合いからも心筋に対して Ca 流入を抑制したときの心筋細胞の収縮機能としては、それほど落ちません。

結局生体に Ca 拮抗薬を投与したときには、vasodilator としての作用が表面に表われます。ただ、虚血になったときには Ca の過剰流入による心筋代謝障害が重要な意味を有してきます。た

たとえば、昔からイソプロテノールによる心筋障害は Ca 中毒ということで説明されています。ということは、心筋細胞内の Ca 濃度が上昇しますと、各種のタンパク分解酵素とか phospholipase が活性化して、細胞構築を壊してしまう。だから、そういうことを予防できれば心筋を保護できるのだという考え方があるわけです。それは収縮を抑えて酵素消費量を減少させる意味ではなくて、Ca の過剰流入をそこで抑制すれば、ある程度虚血による代謝障害を防御することによって心筋の保護作用が出現するのではないかということがいえるわけです。

そうしますと、Ca 拮抗薬の作用としては Ca の流入を抑制することに帰納されますが、臓器によって効果が非常に違ってきます。すなわち、収縮機能を抑える点では血管の方が優位に効きますが、Ca が入ったときの代謝障害という点では心筋の方が著しく強く受けるわけです。だから、虚血時に細胞内に Ca^{2+} が入るのを抑制できれば、それだけで相当心筋を保護する効果があるわけです。心筋の場合収縮機能からみればそれほど抑えないけれども、虚血の病態時にも Ca^{2+} の流入を防ぐことができれば、それは大きな保護作用があるのではないかということなのです。

春見：最後のところは今堀先生方がおやりになっておられる仕事に関係あるわけですね。心筋梗塞による心筋破壊は、Ca が細胞内に入らなければ、プロテアーゼが作用せず恐らく保護できるだろうということをこのあいだ教えていただきました。いまの先生のお話と全く同じで、それであれば将来は非常に明るいんじゃないかと思えます。

ですから、私が先ほどちょっと申し上げましたのは、そういう一連の心筋そのものに対する作用と血管平滑筋の作用、それから有田先生のおっしゃった膜作用、不整脈というのは膜の問題ですから、この三者を分けて話をしていくのがよいのではないかということをおっしゃったのです。

矢崎：結局、平滑筋と心筋は両方とも筋肉組織ですけれども、Ca 拮抗薬の収縮機能に与える影響は、抑制作用としては平滑筋の方が強く現われますが虚血時の代謝障害に対する直接的な保護作用という点では、大分心筋の方に意味が出てくる可能性があるということなのです。

司会：確かに CCU とか麻酔中の問題とかで、血管が先か心筋が先かというのはいろいろ問題なのですけれども、いまおっしゃった中で、心筋の細胞の中には Ca がわりと多いから、拡張作用が blocker でもあまり影響を受けない。ところが平滑筋の方は中に少なくて外には多いから、blocker の効果が非常にあるのだということを先生はおっしゃいましたね。

矢崎：簡単にいえばそうなります。

司会：どうして臓器別に差があるのかなと思ったのですけれども、そういう単純な理論で説明できるというのは、非常におもしろいなと思ってお聞きしたのです。

矢崎：それは、たとえば骨格筋と心筋では全く違うわけです。両方横紋筋ですが片一方は細胞外液に Ca が全くなくても電氣的刺激で収縮しますけれども、心筋の場合には Ca がないとだんだん収縮できなくなってしまうわけです。平滑筋の場合は私はよく存じませんが、電気生理学的により一層 Ca 依存性であると述べられています。詳しくは今井先生がご専門で後でお話し下さると存じます。

したがって、収縮に関しては Ca 拮抗薬を与えれば、平滑筋の方はすぐに弛緩されますが、心筋の方はある程度収縮可能です。それは Ca 拮抗薬の量の問題でもあります。心筋でも高濃度を投与しまして、slow channel を完全にブロックしてしまえば収縮はとまります。しかし通常量では感受性が著しく違うということではないでしょうか。

司会：春見先生がおっしゃいましたように、確かに Ca channel blocker をどういう時期に使うかということをおっしゃったようなことになって使い分けしなきゃいけないということが浮き彫りにされつつあるんじゃないかと思えます。

それでは今井先生と、続きまして小野先生のお二人のお話をお願いします。

今井：小野先生がまさにそういうタイトルで原稿を書いておられますので、私があまりそれを申し上げてしまうとどうかとも思うのですけれども、私が今回の原稿でまずいいたかったことは、もともと Fleckenstein は心筋でそういうことをいい出したのですけれども、実際に現在ある Ca 拮抗薬をいろいろ調べてみると、平滑筋での作用

の方がはるかに強いということです。先ほど来臨床的に効果が出た場合に心臓に効いているのか末梢に効いているのかという問題がいろいろ議論されていますけれども、そういう議論をする場合のひとつの根拠として申し上げますと、平滑筋での作用の方がずっと強いのであります。

化合物によって多少その割合に違いがありますが、おしなべて平滑筋の方が強い。そのことは、先ほど矢崎先生がいわれたようないろいろな事情がそのバックグラウンドにあると思えますが、事実としてそういうことがひとつあります。

それからもうひとついいたかったのは、カルシウム拮抗作用の有り様です。そこで定義の問題が出てくるわけですが一言でいうと膜電位に依存性の channel の inhibitor ということになるかと思えます。ということは、脱分極したときに開く Ca channel の抑制薬であるということで、これがまた非常に大事ではないかと思えます。何故なら平滑筋の場合に resting で membrane が polarized の状態を維持しているときには、そういう形の Ca flux はほとんどないからです。したがって、Ca 拮抗薬というのは normal の polarize の平滑筋にはほとんど作用しないはずであります。事実私は ^{45}Ca を使って Ca の influx に対する Ca 拡張薬の作用をみておりますが外液の K 濃度を上げたりして Ca flux を増やしてやると、その分はきれいに抑えられますけれども、resting の flux をそれ以上に下げるという作用は、Ca 拮抗薬には認められません。このことは臨床的な効果を考える場合にも重要なこと事実だと思えます。

平滑筋といっても消化管平滑筋などは外液 Ca に対する依存性が強いので一寸事情が異なる面がありますが血管平滑筋の場合には、細胞内の Ca store からの Ca が収縮に重要な役目を演じていますので外液の Ca を全部取ってしまっても、ある条件下には収縮を起こすことができますし安静時の緊張も専ら細胞内の Ca で維持されています。血管の場合にも外液から細胞の中へ入ってくる Ca flux もある場合にはもちろん大事なわけですが消化管平滑筋の場合などはほとんどそのみに依存しているわけで、そこが血管の場合と違うのです。

それからこのところは実はまだちょっと証明

がないのですけれども、私などが非常に頭を悩ましておりますのは、血管平滑筋の場合に外液から入ってくる Ca が直接収縮系に効いていくのか、あるいは心筋などの場合のように、細胞内からもう一度 Ca を release させて効くのかの問題があります。直接効くとすると血管平滑筋の場合には細胞内から出てくる Ca と細胞外から入ってくる Ca という2つの Ca 供給系があることになります。Parallel の系といってもいいかと思えます。反対に外から入ってきた Ca は、一たん中の Ca を release させるという形で効くとすると、Ca 供給系は結局ひとつになりますので series の系といういい方をしてもいいと思うのですが、parallel の系なのか、series の系なのかというのが非常に問題になります。この問題について結論を申し上げてしまうと series の系なのじゃないかということになります。その理由をこれから少し述べます。さてニトログリセリンのような薬は、先ほどのような flux の実験をしますと flux を全然抑えないわけです。したがって、ニトログリセリンは Ca channel blockers という意味での Ca antagonist でないわけですが、しかし細胞内の Ca を利用して収縮を起こすと考えられるいろいろな収縮モデルを使って実験すれば、ニトログリセリンはそれを抑える。したがって、細胞内での Ca の利用を抑えていることは確かなのですが、そういう細胞内で効くと思われるニトログリセリンが片方にある、それから片方に外からの Ca flux を抑えると思われる Ca antagonist がある。これらの臨床効果については後でいろいろお話を伺いたいと思えますが、この作用の異なる2群の薬物について冠動脈の太い部分に対する作用を *in vivo* で調べてみますと Ca 拮抗薬ではあまり拡張が起こらないわけです。この点はよく誤解があるようですので、はっきりしておいた方がいいかと思うのですが、私どもが実験しておりますのは、あくまでも normal と考えられる polarized の状態の冠動脈で、特別 spastic になっているというようなことのない場合ですがそういう冠動脈に対しては、Ca 拮抗薬はそれ以上拡張させる作用はない。ところがニトログリセリンはそれを非常によく拡張させる事実があるわけです。

ところが、人間で spasmus が起こったときには、

Ca antagonist が非常によく効く。ニトログリセリンももちろんよく効く。そうすると先程の問題はやはり series の系と考えた方がよく、spasmus というのは血管の Ca 透過性が異常に高まった状態であると考えればすべてがすっきり説明できることになります。

Ca flux を抑制する Ca 拮抗薬が有効なのはそう考えれば当然だしニトログリセリンは収縮過程のさらにもうひとつ先で効くのですから、そういう状態でもなお効いてよいというわけでありませう。

繰り返しになりますけれども以上をまとめますと Ca 拮抗薬というのは心筋よりも平滑筋によく効く薬物であること、そして血管平滑筋の場合には、Ca 拮抗薬の効くような Ca の流入だけで収縮が起こるのではなく、細胞内に蓄えられている Ca の利用も、恐らく非常に重要な意味を持っていること、細胞外から流入したカルシウムは恐らく細胞内からカルシウムを遊離させて収縮を起こすこと、この3つがとくに私の申し上げたかったことで、このこと念頭に置いて、臨床でのいろいろな効果を考えてみたいというのが私が今回の原稿でとくに強調したかった点であります。

司 会：いまの今井先生のお話、とくに最後の方の *in vivo* の冠動脈の灌流実験などについて臨床のデータをお持ちの先生方いかがですか。

遠 藤：Normal の tension に対して、いわゆる Ca 拮抗薬が冠動脈を広げないという実験の結果を示していただいたのですけれども、私どもの臨床例では、いわゆる spastic な異型狭心症に関しては、明らかに広げることが周知の事実だと思えます。

それで、先生の実験は、太いレベルの冠動脈の抵抗が1とすると、冠動脈造影でみえないような細い血管の抵抗が5倍ですか、非常に強いということ、ですからみえる血管の抵抗の測定は非常に微妙な、小さい範囲で動くのをとらえるのは非常にむずかしいかもしれないのですが、冠動脈造影では最近機械もよくなりまして、50ミクロンくらいの細い血管まで非常にシャープな映像がとらえられるようになってきました。

それで、私どもそういう異型狭心症の症例を省いて、普通の労作性狭心症、あるいは心筋梗塞など

でやってみますと、nifedipine では 0.6mg の投与ということで、かなりの量だと思えますけれども、それでも太い冠動脈の拡張性が直径でいいますと8.9%拡張します。Diltiazem ですと 10mg を5分で静注するわけですが、10数%拡張するという事実があるわけで、冠動脈の血流自身は、狭心症とか心筋梗塞の場合ですと、どうしても抵抗血管というよりは、冠動脈造影でみえる太いレベルの血管が狭いか太いか、あるいは spasm しているかということに尽きると思うのですが、75%くらいまで狭窄しても全然血流は減らない。75%から5%単位で急激に冠動脈の血流は減るわけで、もしも5%の狭窄度が寛解すれば臨床的にはかなり大きくそれをとらえられるのではないかと考えるわけです。

そうしますと、そういうわずかな、いわゆる Ca 拮抗剤での太いレベルの冠動脈の拡張性は臨床上無視しえないのではないかと。いわゆる異型狭心症以外に関しても、私自身は考えているのです。

司 会：春見先生は、狭心症全般のご意見を拝しておられるわけですが、いまの遠藤先生のご意見はどうですか。

春 見：少しずれた質問になると思うのですが、心臓の収縮メカニズムの際脱分極がトリガーになって Ca が細胞の中に入って出ていくという話は理解できるのですが、血管平滑筋の場合、Ca が働いて収縮しますというときの trigger は何になるのでしょうか。

というのは、血管は周期性に収縮したり拡張したりすることが見出されていますが、その際 Ca の流入、流出のメカニズムがきいているのでしょうか。また何か機械的、電気的な刺激が Ca の流入する機会を与えるのでしょうか。われわれ狭心症を扱っていますときに冠血管収縮をドライブするメカニズムは何であろうかと思っているのですが。

今 井：いまのお話で問題になっているのは artery ですが、artery は興奮しない平滑筋であるということは大体間違いないように思います。非常に特殊な条件をつくれればスパイクを出したりしますけれども、そうでない限りは、興奮性のない細胞であると現在考えられています。

それに対して消化管平滑筋は action potential を出すわけで、action potential は Ca potential

であるといわれているわけです。Artery の場合にも膜を脱分極させると Ca が流入するわけですが、活動電位は出ません。したがって活動電位が全体に伝わって、全体が収縮するという形での収縮は少なくとも考えられないと思われま

ただ今話はあくまで artery のことです。flow を考える場合には、今度は arterioles が話の中心になるわけで arterioles については、研究の方法がないものですから、直接研究した仕事は恐らくないと思いますが、いろんな間接的な証拠からはスパイクを出すのではないかと、どちらかというと、消化管平滑筋に近い性質を持っているのではないかと、ということがいわれているのです。それで、つまり同じ動脈でも場所によって収縮の仕方がかなり違うわけです。

春 見：そうしますと、先ほどの遠藤先生のお話にも関係するかもしれませんが、動脈が収縮するとすると、一番初めのメカニズムは何ですか。

今 井：Artery の場合切り出した平滑筋標本は全然 tonus がないわけです。そのために、われわれが実験するときには必ず何かで収縮させる必要がありますが、その方法として使われているのは引っ張るとか、あるいはKを少し加えてやるのかといった手段です。ところが、生体内ではある tonus を維持しているわけで、それがなぜかが非常に大きな問題です。カテコールアミンの関与とか、いろいろなことがいわれていますけれども、必ずしもまだよく分かっていません。

春 見：冠動脈がある tonus をもっているのが、狭心症の時にはある時期によけい tonus を増すこととなります。それを trigger するものが何であるかがちょっと分からない気がするのですけれども……。

今 井：それが、たとえば thromboxane であるとか、いろいろなことがいわれているわけです。

春 見：それはその物質が中に入り込んだから起きるのでしょうか。たとえば心臓からフェージックに血流が行っていますね。そういうものが刺激になるのですか。それともそういうことは全く関係なしに、血管そのもので代謝が変われば tonus が自然に増したり、落ちたりするのですか。

今 井：それはよく分かりませんが、切り出し、血管平滑筋でも thromboxane を加える

とか、Kを非常に高くするとすれば膜の性質が変わって収縮をするのでとりあえずは血管平滑筋のレベルで何かが起こっていると考えてもいいのではないかと思います。しかしそのうえで先生がおっしゃいますように、たとえば血流の影響というような何かが外から作用するというのももちろん考えられると思います。

春 見：血管平滑筋が収縮するときは、depolarize しているのではないと思うのですが depolarization もない。活動電位がないとおっしゃいますけれども。

今 井：冠動脈は、たとえばKの濃度を上げると depolarize して収縮します。しかし、血管平滑筋によっては、全然 depolarize しなくて収縮するという現象も知られています。

春 見：そうすると、冠動脈とか一般血管は膜の depolarization とは関係なしに収縮という現象は起きる。

今 井：先ほどちょっと申し上げましたように、細胞内にも確かに Ca の store があって、そこからの release というのも収縮に関係していますから、膜電位に関係なく Ca を release するような物質があれば、当然収縮するわけですから、必ずしも膜電位の変化と関係なく収縮が起こってもいいわけです。

春 見：そうすると、さっきは Ca 拮抗薬は膜に効くという話ですね。そうすると、depolarization と関係なしにということになりますか。

今 井：ですから、どういう場合に Ca 拮抗薬が臨床的に効いているかを、私どもはぜひ知りたいわけです。それが動物実験とどういうふうに対応しているかがぜひ知りたいわけです。少なくとも異型狭心症に Ca 拮抗薬がよく効くということは確かなようですので、異型狭心症は恐らく膜の Ca 透過性が異常に上がった状態ではないかと考えているわけですが、そういう推理を進めるためにも臨床結果をぜひ教えていただきたいわけです。

遠 藤：ひとつは、実験動物とヒトとの違いも大きく関係するのではないかという感じを持っています。たとえばイヌは、冠動脈造影をしても、ニトログリセリンでの冠動脈の拡張性がヒトほどない。ヒトですと、異型狭心症でも、いわゆる normal tension の正常のものでも、ニトログ

リセリンを投与すると、直径比で38%くらい拡張するという事実がある。断面積に直すと、すごい断面積になるわけです。たとえば10頭のイヌに ergonovine をぶち込んで、spastic にならないということで、冠動脈が拡張したり、収縮したりする幅が狭い気がするのです。

もしも異型狭心症を除いた狭心症でヒトに効くものが関係ないとすれば、血行動態だけで説明しなければいけない感じがするのですけれども、私は臨床的に太い冠動脈の拡張性は無視できない。延吉先生、造影して全然そういう感じを受けませんか。

延吉：遠藤先生と同じでございますが、ただ Ca の拮抗剤でもいろいろありますけれども、ずいぶん作用機序が違うのではないかと。といいますのは、われわれは ergonovine で spasm を起こして、その後に verapamil とか nifedipine とか、いろいろなものを注射したり、飲まして冠動脈造影しているのですが、verapamil は血管にはほとんど効かないといっているくらい拡張しないのです。Nifedipine と diltiazem は非常によく効きますし、最近出ましたニカルドピンも同じくらいの作用機序があります。少し効き方が違うというのが実感でございます。

それからもうひとつ、春見先生がおっしゃっていたことの話でございますが、心筋と血管平滑筋は作用が違う、これはあたりまえでございますが、心臓の筋肉はずっと長いあいだ拘縮が続くと心臓がとまりますから、当然そういう状態はないと思うのですが、冠動脈は何分でも同じ状態が続くのです。そういうことを考えますと、action potential は少し考えにくいのではないかと。というのは、ずっと長く続いて、5分でも10分でも続いておられますので、そのあいだには活動電位は停止しておることになるでしょうから、恐らく心臓の血管——冠動脈はフェイジックには動いていないのではないかと私は思っています。

それからもうひとつの問題は、冠動脈は午前中やった造影と午後やった造影と多少大きさが違って、午後やった方が大体大きくなるのが一般論でございますので、みた見ですぐに冠動脈が広がるわけではありませんが、時間単位くらいで少しずつ動いておるのではないかと感じるのです。

です。われわれが冠動脈造影をして、たとえば10分とか1時間くらいのあいだでは、冠動脈の径はそんなに動く気がしないのが実感でございます。

司会：薬を投与したためにですか、それとも自然に動くということですか。

延吉：同じヒトを午前中と午後に冠動脈造影を行うわけにはいきませんが、統計をとりますと、朝、施行した方が冠動脈径は小さくて午後が太くなる。10%くらい太くなるのじゃないかと思っています。

斎藤：いま冠動脈造影のお話が出たので、関連してお伺いしたいのですが、麻酔中とかあるいは術後 ICU に入ってから、いわゆる冠動脈の spasm と思われる症状を起こす例がこのごろいろいろ取りあげられております。このあいだ座談会をさせていただいたときにも、心臓術後の ICU で Ca 剤を投与したら spasm と思われるものが起きてきたということを循環器センターの先生が報告されたのを記憶しています。心臓術後には Ca 製剤を陽変力薬としてよく使いますしまた使いたいわけなのですが、そういうときに、予防的にたとえば Ca 拮抗薬をニトログリセリンのように使っているものかどうか。また、そもそも Ca 剤をやると spasmus を起こしやすくなるものなのでしょうか。

延吉：やはり Ca を投与すると起こるのじゃないですか。

斎藤：造影しておられて、そういうことをごらんになったことがありますか。

遠藤：塩化 Ca はやっていないですね。ぜひやらなくちゃいけない仕事なのですけれども……。

斎藤：私もよく分からないものですから、ここに各ご専門の先生がいらっしゃるのとお伺いしたいと思います。Ca をやったら spasm を起こすわけですか。

延吉：みんな起こるといってわけではないでしょうけれども、理論的には起こっていいのではないかと感じる感じがします。

斎藤：ただ血中濃度、Ca 濃度が高まったら、それがそのまま細胞の中に入って行って細くなるということの意味するかどうかは大変問題があると思うのでお伺いしているわけです。

司会：Normal な場合でなく spasm が起こっ

たときにどうなるかという実験をしてここで Ca を投与すると起こるようなら単純に断定できると思います。何かバック・グラウンドがなければ起こらないのではないかという気がします。

斎藤：何かバリアーのようなものが血管にあるかどうか知りませんが、何かそこに入れたら、すぐストンといくものでもないでしょうが、その辺をぜひ教えていただきたいわけです。

今井：私は、spasm が起こっている状態は、何らかの形で膜の Ca permeability が異常に上がっているということだと思のです。そういうときに外から Ca をやれば、さらにそれを強めるということがあってもいいのじゃないかと思います。

一方、normal の tone を維持している血管の場合には、Ca permeability はもともとたかくなないので、その場合には外液の Ca を上げると、膜に対する Ca の効果が効いてひよっとすると、stabilizing 的な効果が起こってもよいわけです。反応は条件によって違うのではないかと思います。

遠藤：麻酔の方に関連しているもので、私どもの経験では筋弛緩剤のディアルフェリンを使うと起きたのが 2 例あって、その 1 例は再現性を持って起きた。2 回ともショックになりました。それで注意して、3 回目にはミオブロックでやって、そのまま手術ができたのがあります。

斎藤：そのお話は女子医大の古谷先生から伺ったことがあるのですけれども、両方とも非脱分極性の筋弛緩薬に属するものなのに、どうしてそんなに違うのかと思って、実は不思議に思っているわけです。それも薬理の先生に教えていただければ非常にありがたいと思います。

司会：両薬剤はクラールと同じ系統のものなのですけれども、その疾患はもともと何ですか。

遠藤：異型狭心症です。もちろん狭窄が合併している例です。

斎藤：ついでもうひとつ申し上げます。このあいだ、ほかの理由で呼吸がなかなか返ってこないというケースに doxapram を使いまして、それが原因で spasm と思われるものが起きた症例がありますけれども、これは泰江先生がいらっしゃられるような hyperventilation が原因ということでしょうか。

遠藤：Hyperventilation は、冠動脈を攣縮さ

せる。

斎藤：Doxapram 自身にはそういう性質はないのでしょうか。

小野：多分 histamine release が関係あるのだろうと思いますが……。

司会：Histamine の放出に関しては、ディアルフェリンの方が多いのじゃないですか。

今井：東北の内科の先生が、人間の coronary は histamine はで収縮するという結果を出しています。

司会：Ca 拮抗薬が効くわけですか。

小野：効くんです。Spasm のモデルでいいのができれば、こういうことを理解するのに楽だと思います。

上山：Nifedipine の話なのですが、normal の coronary は拡張させるけれども、いわゆる ischemic になった心筋、たとえば sclerosis になったような coronary では、開いてほしいのに Ca 拮抗薬はそれほど効かないという話を聞いたことがあるように覚えているのですけれども、そういうケースで、たとえば狭心症における spasmus に対する効き方が、年を取ったヒト、あるいは DM のあるようなヒトの場合には、Ca 拮抗薬の効き方に差があるのでしょうか。ご経験がございましたら教えてほしいのです。

遠藤：冠動脈の拡張性だけを問題にしてみますと、ただの spasm に対して、拡張性はニトログリセリンを初め、Ca 拮抗薬はもちろん作用はうんと弱いですが、われわれ認めているわけです。器質的狭窄があるその部位に対してどうかということなのですが、これは 2 種類ありまして、たとえば病的にすばと狭窄部を切ってみますと、90% 狭窄があって、アテロームで石灰化がばっちりある。残っている 5% の壁なのですけれども、これがほぼ正常に近い壁が一部残っている場合がある。またそういうところも全部石灰化というか、内膜が肥厚して、病的に speculation ですけれども、拡張も収縮もしないだろうと思われる病理組織もある。

確かに unstable angina へ入ってきて発作がぼんぼん起きている。誘発でなく自然発作の最中に冠動脈造影をしてみると、ほぼサブトータルで、通ったとしても delayed filling で、ほかの

血管が全部造影剤がウオッシュアウトされるのに、狭窄部の冠動脈だけがおくれて造影されるといふくらい物すごく血流が下がっていつてしまう。そういうのにニトログリセリンを投与すると、狭窄はもちろん残るのだけれども、流れがスムーズになるということで、局所そのものの心筋の血流も増えただろうと想定できますし、その狭窄部そのものもよく分析すると、わずかに拡張しているということが認められるのです。それは5%拡張しただけでそういうようなことがあるわけですが、nifedipineとかdiltiazemの拡張性はごく低いですから、そこのところの何パーセントということで、造影上では判定不能のところに入るわけです。

延吉：私のところは、ergonovineの反応を冠動脈でみておまして、1枝疾患、2枝疾患、3枝疾患、それから石灰化の有無によって検討したところ、動脈硬化が強くなるほど1枝疾患よりも2枝疾患、2枝疾患よりも3枝疾患の方がergonovineに対する反応性が低くなって、spasmが起りにくくなるのです。ある程度冠動脈がかたいほどspasmが起らない。手術でも、3枝疾患とか重症疾患は、まずspasmは起らないだろうと思ってオペしても間違いない。一番危ないのが1枝疾患これが非常に起りやすいという結果が出た。それともうひとつは、私のspeculationでございますが、どうしてspasmが起ることについては分かりませんが、spasmが起る最低のバック・グラウンドとしては、冠動脈がある程度かたいというのがなければ起らない。かたいといっても非常に石灰化があるのではなくて、内膜がある程度肥厚してくる。もし動脈が非常にべらべらであれば、たとえば20歳以下はほとんど動脈硬化がありませんが、そういうヒトは異型狭心症はないのです。これは間違いなくvariantではないかということ入院させて、ergonovineをやったことが何例もあるのですが、全然起らない。ある程度の年齢がなければ起らないということ、そこにはsclerosisかどうか分かりませんが、血管壁がかたくなっておるといふ背景があるのではないのでしょうか、それがかた過ぎると、また起らない。ちょうどいいかたさになると起るといふのが、spasmが起る最低の条件で

ある。アメリカでspasmが少ないというのは、日本よりも動脈硬化がきついから起りにくいのではないかと私は理解しております。

司会：かたさの程度は何でみるのですか。

延吉：それはないのでございますが、いわゆる年齢とか、そういうことを考えて高血圧のヒトに起りやすいとか、いろいろ考えますと、やはり血管がある程度のかたさを持つことが最低の条件です。この冠動脈が硬くなってもすべてに起るわけではありません。冠動脈が硬くないとちょっと起らないのじゃないかと思っております。

有田：素人的な質問なのですが、虚血心筋の保護という視点からCa拮抗薬を考えると、最初矢崎先生が強調されたと思うのですが、myocardiumのprotectionもあるだろうけれども、もっとdominantなのは、血管の拡張作用ではないかということでした。それで、遠藤先生のお話をいまお聞きしていると、かなりsclerosisの強い冠血管でも拡張性のある部分が残っておるといふお話のようです。一方、いろんなCa antagonistとくにverapamil, nifedipine, diltiazemを使って、梗塞巣の拡大を有意に防止できたという報告が、最近いくつもあるようです。このようなCa拮抗薬の心筋salvage効果の解釈として非常にsclerosisの強い個所がなお拡張して血液supplyを増加したのか、それとも側副血行路の拡張に重きを置いた方がいいのか、どちらなのでしょう？ 遠藤先生はどういうふうにお考えおられますか。

遠藤：心筋のsalvageという話になりますと、極限状態に血流が少なく、狭窄度も99%から100%前後のところだと思っております。そういうレベルでの拡張性というものは、私は期待できないのじゃないかと思う。もう少し緩いレベルの話です。ですから心筋保護といいますが、それは冠動脈の拡張性から求めるべきではないのではないかという印象を持っているのです。

司会：小野先生の話に戻るのですがけれども、血流動態hemodynamicsの問題をおっしゃいましたけれども、冠自身の血行動態を治すことか、または体内の血管全体に作用し、afterload, preloadの問題を含めて、血管の拡張作用は全身

血管において差があるのかどうかということも知りたい点です。これは高血圧の治療効果にもつながってくるのですが小野先生の方からお話をお願いします。

小 野：私は平滑筋、心筋、それから骨格筋の三者での Ca 拮抗薬の効き方の違いというテーマで原稿を書かせていただきました。平滑筋がもっとも感受性が強く、臨床的にも一番強い作用を出すのは血管平滑筋だということは意見が一致していると思います。

なぜかということになりますとあまりはっきりしたことはいえません。要するに現象として、平滑筋細胞は他の筋より外からの Ca の流入により多く depend しているのだという理解しかできないのではないかと思います。もちろんそのほかに細胞内の store とか、そういうものも関係があるのは、先ほどからのお話のとおりですが……。

ここで私がこのごろ手がけました骨格筋での Ca channel の問題を紹介させていただきますと、骨格筋でも非常に特殊な条件にして、具体的にいうと高 K の環境においてやったときに、contracture が起こりますが、その状態では収縮が外液からの Ca 流入に depend しているということが分かりました。これは Ca 拮抗薬によって血管平滑筋と同じ程度の sensitivity で dose-dependent に骨格筋標本の contracture の relaxation が起こるということで分かります。それを今度紹介させていただいたのですが、臨床的にどれほど意義があるかはまだ分かりません。ただ臨床的にこむらがえりの例に verapamil を使ってよかったという報告がひとつありまして、あるいはそういうような持続的な tetanic contraction とか、そういうときにもしかしたらこういうものの利用価値があるかもしれないと考えられる程度でございます。

今日の主題は循環器系の問題ですから、そこを離れて平滑筋と心筋との問題にいくわけですが、私どもは基礎実験の成績から、臨床効果を理解するという作業をしているわけですが、そのときにはとくに *in vitro* の dose レベルから *in vivo*、あるいは臨床的な用量関係の翻訳がひとつの大きな作業になっております。もうひとつ、動物実験の標本から臨床の人間への翻訳の問題がありますけれども、摘出標本でやっているものから生体内

ではどうなっているかを理解していく作業が必要なのわけです。摘出した標本で Ca 拮抗薬をやってみますと、いろんな作用がみつかるわけです。細胞膜にはもちろんいろんな作用がある。その作用は細胞の種類によって違う。それからミトコンドリアとか S-R とか、そういうところに対する作用がどうだというお話もあるわけで、実際それはやってみればそういうふうに出るわけです。

その場合、それぞれの作用の relative な potency を同時にみていかないと臨床に翻訳できないわけです。それで私どもが用いておりますのが、血液灌流の摘出乳頭筋標本でして、これはイヌの乳頭筋を切り出して、そこへいっています栄養血管にカニューレションしまして、そこから血液で灌流する。そして血中に薬物を投与していくというものです。そうしますと、乳頭筋の収縮、心筋に対する positive ないしは negative の inotropic action と血管の拡張作用とが同時にみられるわけです。

同じような原理で sinus node とか AV node とか、そういうところも研究できますが、乳頭筋標本を例にとってお話ししますと、そういう negative な inotropic action が確かに Ca 拮抗薬にはあるわけですが、それが現われるよりもっと早く血管拡張が現われる。心筋の抑制が出る 3 分の 1 くらいの量で血管拡張が明らかに起こってくるということが分かるわけです。

そうしますと、定量的にいけますと、数字自体はあまり過剰に信頼を置いてはいけませんけれども、nifedipine でも verapamil でも diltiazem でも negative な inotropic action を起こす量は、血管拡張を起こす量の 3.5 倍くらいなのです。どの薬でも大体そのくらい、3 倍ないし 5 倍拡の用量になるわけです。これは臨床的にも血管張の方が main effect だということと対応するわけです。

上 山：その 3 倍ないし 5 倍というのは灌流液中のレベルなのでしょうか、それとも投与量なのでしょうか。

小 野：投与量です。灌流液中濃度といいましてもそれは同じことだと思います。動脈内にやりましたが、donor (供血犬) に投与しても同じことなのです。そういうわけで血管拡張作用が Ca

拮抗薬の第1の作用である。その差はかなりのものであるということがいえると思うのです。

それはそのほかの negative の chronotropic action でもそうですし、それから AV node の伝導遅延でも同じことです。ですから血管拡張作用を考えないでは Ca 拮抗薬の作用は十分には理解できないのではないかと。たとえば、抗不整脈作用でも心筋の Ca channel を抑制する作用とか、いろいろな問題がありまして、実際そういう機序もあるだろうと思うのですけれども、その以前に不整脈の大もとの原因になっています ischemia とか、そういうものを改善するという作用、血管拡張作用が基礎にあるのだと理解すれば完全なのではないかと思えます。病態でどうかというのが基礎実験からの翻訳の場合にはまた問題で、病的な状態では channel がどうなっているとか、心筋の Ca に対する vulnerability とかそういうもの問題はありますけれども、Ca 拮抗薬の作用機序としては血管拡張作用を強調しておくべきだというのがひとつです。

上 山：それでちょっと私お伺いしたいのですが、私、麻酔科医はニトロプルシッドとか、それからニトログリセリンなど血管拡張剤を使ったときには arterioles, venulus, どっちによく効くか、あるいは両方に効くのかということについて気にするわけですが、こういうような Ca slow channel の inhibitor の場合は、いままであまりそういうデータをみたことがないのですが、speculation としては、やはり arterioles の方が平滑筋が多いから、やはりそっちの方によく効くということでしょう。結局 afterload を減らすのか、preload を減らすのか、教えていただきたいのです。

小 野：Preload ということからいいますと、Ca 拮抗薬は一般に venous return を増やしますね。ニトログリセリンとは反対なのです。それがなぜかということは、いろんな解釈があるわけなのですけれども、venous return はちょっと増えるのですね。そのせいもありまして cardiac output が少し増える。もちろん血圧が下がったために、反射性に交感神経の緊張が高まってきたりしますので、そのせいもあるのですけれども、それ以外に venous return が増えるということもあざっ

て、一時 cardiac output が増えることもあります。ですから preload の方は減らすというよりは増やす。

上 山：そうすると、venous side に対しては拡張作用がないのではないだろうかというような……。

小 野：その辺がむずかしいのですね。静脈の標本でみると、やはり静脈も relaxation が起きるから、別に収縮させるとはいえないけれども、ひとつの説明としては、静脈の relaxation のために還流血に対する抵抗が減るのではないかとというのがございます。返りやすくなるのだらうというわけですが、その辺は私も十分に理解できないところです。

司 会：臨床でいまのご経験がありますればどうぞ。

遠 藤：心拍出量に関しては、nifedipine は増やして、diltiazem はほぼ同じか、わずかに下がる。心拍数が nifedipine は 14.5% くらい増加して、diltiazem が 5.3% くらい低下するというところで、心拍数に比較的 parallel なものですから、一概に血管の拡張性だけではないようで、リズムの方も一緒に関与してきてしまうと思えます。

上 田：動脈壁と静脈壁のお話が出ましたが、臨床的に使用されている量の Ca 拮抗薬は、異常な Ca 透過性を抑制するが正常状態の Ca influx にはあまり効いていないのじゃないかとも考えられます。

動脈の平滑筋細胞では、確かにある状態において非常に Ca 透過性が亢進して、血管の tonus が高まる状態があるようです。それは高血圧の状態であり、また冠動脈の spasm だと思います。静脈壁については非常に特殊な状況を除けば、あまりそういう状態がないのではないのでしょうか？そういう点については基礎的にはどうでしょうか。

小 野：切り出し標本と全体でみたのでは混乱しているのですけれども、まだ十分にそういうデータがとれていないと思うのです。静脈還流が増えるというお話は、イヌで vena cava の流量をはかったもので、これは全体の hemodynamics の話です。

上 田：それは心拍出量が増えて venous return が増えるということですか？

小 野：そうではありませんので、venous returnが増えるのが primary だと思います。

それで、先ほどの話に戻るのですけれども、正常の血管の tonus というところです。実際に体の中である程度の tonus を持っているけれども、それはどういう状態なのかという理解の問題で、それは大変むずかしくて私が断言するわけにはいかないのですけれども、spasm の状態になった場合は、明らかに Ca 拮抗薬の作用が認められる。正常の tonus を維持する機構が spasm を起こすものと全く違うものなのか、それとも連続的に異常に亢進した状態まで正常の tonus から移行していくものなのかという理解の仕方があると思うのです。そここのところは、私はある程度連続的に理解しておいた方が楽じゃないかという考え方をしているのです。正常の状態では血管はある程度 tonus を維持していますが、細胞のレベルでいえば Ca channel のある程度の働きが常に関与していると考えた方がよいのではないかと。

それで、春見先生のご質問のそういうものの刺激になっているものは何かという問題では、たとえば正常の状態でも血管にかかっている stretch のようなものが刺激になってやしないかと考えられる。それは心臓ではないのですけれども、腎臓の血管での auto-regulation という現象で説明できると思います。

これは腎動脈の灌流圧をいろいろ変えてやりますと、腎臓の血管が自動的に収縮したり、拡張したりしまして、腎血流を一定に保つという現象なのです。これが腎血管では非常に強力に働いておりまして、血圧が90か80くらいから200くらいまで変動しましても、腎血流は大体一定に保たれるという現象があるわけです。それは神経にもよらないし、humoral の mediator にもよらない、血管平滑筋の自動的な調節だということになっております。それはいろいろな血管拡張薬、平滑筋麻痺薬といいますか、そういうものでこの regulation がなくなるということから平滑筋の働きであるということが分かるわけですが、Ca拮抗薬も auto-regulation を障害するわけです。つまりプレッシャーの変化に対する平滑筋の自動的な regulation がなくなるということがありまして、これはそういった普通の状態でも、tonus の維持は血圧によ

る stretch に反応して、平滑筋が自動的にやっているのではないかと考えさせます。さらに、その場合、Ca を同時に注入しますと、Ca 拮抗薬の作用が拮抗されまして、ちゃんと auto-regulation が残るのです。ですから、生体の血圧の変化、あるいは tissue pressure の変化によるある程度の血管平滑筋にかかる stretch に対する血管平滑筋の active な tension development が、いつもある程度起こっているのじゃないか、そしてそれは Ca 拮抗薬で抑えられるものではないかと理解しております。

上 山：Auto-regulation に関連してちょっと教えていただきたいのですが、脳血流の auto-regulation については、よく知られていますが、あの場合は私の知る範囲では、血管の局所の hydrogen イオンの増減によるという一元的な説明が行われているのですが、そのような脳血管の auto-regulation に対しては、この Ca antagonist でどうなのでしょう。

小 野：そここのところは私は分からないのです。脳の血管は全然いじったことはございません。あそこは、ひとつは方法論の問題がありまして、なかなか実験しにくいところですので、その意味では手をつけられないのです。

上 田：高血圧例で末梢血管抵抗の変化をみますと、Ca 拮抗薬では、diltiazem でも nifedipine でも、異常に高い末梢血管抵抗値を示す例では、確かに末梢血管抵抗は下がりますが、その下がる程度は血管抵抗値の高い例ほど大きいのが特徴的です。しかし末梢血管抵抗が正常範囲の場合には、ほとんど血管抵抗は変わらなくなります。すなわち正常血圧にはほとんど影響を与えないことになります。変化率がほぼ零になる血管抵抗値の領域が nifedipine も diltiazem でもほぼ類似するのは非常に興味があります。しかし nitroprusside では正常の血管の tonus の例でも血管抵抗は下がるようです。Ca 拮抗薬では正常の tonus より過剰に tonus が亢進している分だけ下がると考えると、正常血圧者ではあまり降圧作用がなくて、高血圧例で非常によく効くことは説明がつくように思うのですが、しかし、先生のおっしゃるように異常と正常とは明確に分かれるものではなくて、連続するものですから、どうしてある点ではっき

りした降圧効果がみられなくなるかという点に興味があります。

齋藤：そういたしますと、腎血管の auto-regulation については、Ca拮抗薬とCaのいわゆる一次的な拮抗関係がみられるということですね。

小野：みられますね。私は血管拡張薬の分類といえますか、薬理的な仕分けをするのにはいい指標になるのじゃないかとも思っています。

司会：私、前からひとつ疑問に思ってお聞きしたかったのですけれども、Ca antagonist が血管に働くとなると、動脈か静脈のどちらかという話になったのですが、冠動脈の spasm に対して effective であることは、明らかになったと思います。血管全般では高血圧の場合に、血管抵抗が異常に高いものを normalize してくれるだろうということが先生の論文に発表されていると思うのですけれども、臓器別の血流、たとえば腎血流は測られていますか。

上田：臨床的にみますと、本態性高血圧例で、あまり腎機能障害がないケースでは腎機能が改善するようです。ところが腎性高血圧で腎障害がありますと、GFR と RBF はほぼ不変、または低下する例もあります。

遠藤：Ca拮抗薬とちょっと離れるのですけれども、血圧が20だけ下がるようにニトログリセリンとフェントールアミンとニトロプルシドで10分間 stationary の状態をつくって前後で造影をしてみますと、ニトログリセリンは非常に拡張性が強いわけですけれども、フェントールアミンとニトロプルシドはほとんど開かないのです。ですから臓器の選択性は各薬剤で当然ある。同じ血圧が下がる程度でも、全然違うのではないかという印象は私も持っています。

司会：今回は心筋が問題になっているのですけれども、血管は各臓器でどう反応するかをお聞きしたい。たとえば脳循環をみますと、脳循環改善剤と称する薬でCa拮抗薬が結構あります。この種の薬は、あまり冠血流のことを問題にしないし、ほかの臓器血流のことも気にしない。実は私も diltiazem が発売される前に、動物実験で microsphere 法で全身臓器血流分布をみました。もちろん正常の状態でのイヌの実験なのですが、実は冠とともに脳循環も増えるだろうという期待

のもとに行いましたが脳血流は増えなかった。そのかわり腎血流が増えたというので私の論文があちこちに引用されているのですがそんなふうなことで、どうもそれ以来同じCa antagonist といわれるものの中でも、近ごろ発表されたニカルジピンに関しても脳が増えるけれども、coronaryが増えるということは、逆にニフェジピンに類似なものだから冠血流も増えるのではないかと思いやってみたら、期待どおりのことが証明されたことになります。いずれにしろ血管壁特異性は臓器によって違うのではないかなという気がいたします。

いまの血管の臓器特異性について、昨年ペインクリニック研究会がありました。上山先生は最後までいらしたのでご存じだと思いますが福岡大学の麻酔科でこういう論文を出したのです。Ca拮抗薬を使うと上腹部痛がとれた。Mesenteric artery の spasm みたいなものがあって、3カ月 diltiazem を飲ますと痛みがとれた。それで、血管造影をされたかただしたら、それはしていないといわれたのですけれども、それを nifedipine に変えたらもっとよかった。わがままの患者で血管造影をさせなかったという話を檀教授から聞いたのですけれどもいかがですか。

上山：それは私も聞いていました。けれども mesenteric artery を開かせたのではなかろうかという speculation なので、ああそうですかと思っただけで確証はないですね。ですからいままではおおまかにCa拮抗薬には血管拡張作用があるといっていたのですが、これからは mesenteric artery に対してはどうなのだろう、脳の血管にはどうなのだろうというふうに問題にしていかなければならないだろうと思えるわけです。そこでもし mesenteric artery に対しても拡張作用があるという可能性が出てくれば、ショックに対してもCa拮抗薬は非常に有利であるということになります。ですからCa拮抗薬の適応に関して、そろそろその辺りにひとつの目標を合わせてもいいのではないのでしょうか。

司会：先月の終わりにハワイで日米ショック・シンポジウムというのがありまして、そこにハーバードの Hess という人が来ていました。彼は前からショックのときにCa channel blocker が非常にいいということを書いていまして、どっち

かといえば vasodilator をショックのときに使うためのひとつの方法論として提示していたのですが、Ca blocker の適用の新しいひとつを示唆する発表があったということもご紹介させていただきます。

上山：それに関して、先ほどから verapamil が不整脈には有効だけれども、vasodilator としてはもうひとつというお話が出ていましたけれども、臨床の実験はないのですが、動物実験で、これはもう4、5年前だろうと思いますが、私が読みました文献では verapamil を hemorrhagic shock に使っていて結果をえたというのがありました。

だけれども、Ca antagonist のショックへの適用の文献というのは、あまりみない。むしろこれからの問題だろうと思います。そしていままで、もしそういう文献がたとえあったとしても、verapamil ぐらいしかないと私は思っています。Nifedipine あるいは nicardipine というような薬剤が出てきましたが、それらが heart に対する inotropic な effect よりもむしろ vasodilation としてより有効であるということであればニトログリセリンなんかと同じように使えるのじゃないかと思っているわけなのです。

司会：いままでお聞きしたところだと、大体心筋の inotropism 以上に血管拡張の方が強いということはお意見が一致しているのじゃないかというふうに感じました。

それでは今度は臨床の方で、狭心症の方からお話をお伺いしたいと思います。

春見：狭心症の従来のいろいろな名前を整理しただけなので、先生方のお役に立つかどうか分からないのですが、angina pectoris にはいまのお話のように冠動脈の spasmus と atheroma と、メカニズムとしては2つあると思います。狭心症のひとつに、労作狭心症があり、それから安静狭心症があります。それから先ほどお話が出ました異型狭心症があります。労作・安静というタイプがあることも知られています。

先ほど遠藤先生がちょっとおっしゃっていた不安定狭心症というのは、心筋梗塞の前駆になる狭心症のなかに、症状の頻度増加、狭心痛の増悪等があり、これを unstable (不安定) angina と呼ばれ、それに対して従来の労作狭心症を stable (安

定) angina というようになったのです。それで unstable angina という言葉が一般的になりましたら、今度はまた逆に spontaneous angina と effort angina に分類した方がいいというように、一番新しい WHO と ISFC から意見が出されています。

狭心症には結局 effort, effort+resting, resting および variant のタイプが基本的にあり、この狭心症の起こり方、症状の進行の仕方、いろいろな名前がつけられていると考えるのがよいと思います。Unstable angina は new angina, effort の中で crescendo のもの、および最近起きてきた resting ということになるのです。ただ unstable には最近起きてきたという条件があって、少なくとも最近3週間以内ということ。この期間には人により異なり Hurst らは最近の60日といっています。少なくとも最近始まったという観念があるのです。一方、最近 WHO と ISFC で分類した狭心症のなかで effort angina のなかには、stable というのがひとつ入っています。他に、new から crescendo があげられています。

こうやってみますと、結局狭心症というのは整理すれば、先ほどいいましたように effort と resting と、両方あるケースと、variant である。そして原因からみると Maseri がいったように、spasmus があるのは primary、それから atheroma ができて、それが原因となるのが Secondary ということになります。Spasmus がどのような狭心症に関係するかといいますと、全部に関係しているということがいえます。Stable というのは大体 organic な変化が主体であり、unstable というのは基礎には organic なものがありましても、それを誘発するのが大体 spasmus であろうということです。

結局、狭心症というのは胸が痛くなる症状がある病気で、その原因が冠動脈が狭くなって冠血流が減ることであると定義した方が臨床的であると思います。冠血流が減るというメカニズムには organic な狭窄があって、その末梢の方の酸素の供給量のバランスが崩れるという昔からの概念のものと、いまひとつは spasmus という概念であって冠動脈に organic な狭窄があってもなくても、spasm により冠動脈の狭窄を起こすというもので

す。Spasm の概念は organic よりも前の1800年代からある概念なのです。それがまた最近再び返ってきて、話題になっているわけです。

そうしますと、われわれが——狭心症という言葉を使いますときには、それがどのような意味を有しているか考えて使えばいいのじゃないかと思えます。不安定というときには、これはもともと心筋梗塞になりやすいという狭心症を分けていこうという立場から出てきたわけです。ですから、不安定という言葉を使うときには、これは心筋梗塞になりやすい狭心症だということを使っておるわけです。最近出てきた ISFC の狭心症の考え方はそういった概念をやめてしまって、むしろメカニズム的にはっきりさせていった方がいいのじゃないかという立場に立っているようです。以上狭心症の考え方を述べましたがあまり今日のお役に立たないとは思いますが。

遠藤：これからはメカニカルな大動脈弁閉鎖不全に合併するような狭心症やなんかは外れるわけですか。

春見：そうですね。前にもいいましたが狭心症という場合は冠動脈に起因するというようにした方がよいと思います。

司会：いまの実験をするモデルのうえで、正常なバックグラウンドにそういうものがある場合と、それから spasm 自身が出てくる場合で、モデルは非常につくりにくいのですけれども、臨床の場で実際の分類をされるとうようになったということで、非常に分かりやすいと思います。

延吉：狭心症というのは、春見先生がいわれたように片一方には非常に高度のすなわち99%程度 organic stenose がある人から、また一方には全く stenose のない人まで、非常に幅が広い。そのあいだにいろいろな病態が込み合っただけで狭心症の病態をつくっていると思います。それは organic stenose が少ないのは当然 spasm が関与しておりますし、organic stenose が強いのは spasm の関与が少ない場合が多いと思うのです。もちろん spasm もあると思うのですけれども、動脈硬化と spasm が入りまじったのが狭心症であるというふうに理解しております。大体それでいいのですね。

春見：そうですね。言葉はいろいろなのが出

てくるものですから、大体同じようなことをいっている言葉がたくさんあります。

延吉：それにプラス現象の問題とか長さの問題、頻度の問題、それからいつ発症したか、いつ起こるか、そういうことでいろいろな呼び名が出てくると思います。

いままでの狭心症の分類というのは自覚症状の分類でありまして、effort angina、これは自覚症状によって分類しているのですけれども、もう少しメカニズムの面から分類しますと、いま春見先生がいわれましたように atheroma と spasm の2つがあって、そのなかにいろいろある。Rest of the angina というのは spasm が大部分で、effort of the angina は動脈硬化である。Effort のなかにももちろん spasm がありますが、これは非常に少ないということで、自覚症状から angina が起こっている原因が大体推測できる。

司会：Ca channel blocker にはいろんなものがあるとして、どの疾患、病状にどの薬を使うとよいと春見先生はお考えになっていますか。

春見：昔は本当に雑な臨床的な考え方から、労作狭心症には nitrate と β -blockers を主体にして、安静狭心症は Ca blocker を主体にした使い方をしたらいいのじゃないかという表をつくったことがあるのです。ただ、これを実際に臨床のときに使っていきますと、Ca 拮抗薬を初めから労作狭心症に使うと、それで十分効果があるという場合もおきてきて、臨床的には Ca 拮抗薬は、どの狭心症にも使ってもいいのだというような印象で使われているのが実情じゃないかと思えます。一番の基本からいえば、労作狭心症には、まず nitrate を使って、それから β -blockers を使う。一方、安静狭心症には Ca 拮抗薬を使い、だめだったら切り変えるというのが本当なんでしょうが、いまは実際にはもう初めから Ca 拮抗薬を使って、それでそのまま効いてしまったというケースがずいぶんあるように思います。

司会：その Ca 拮抗薬としては何がありますか。

春見：外来的に治療する狭心症だと diltiazem じゃないかと思えます。それから入院させなきゃいけないような unstable angina の場合大体 nifedipine で押して行って、それが効いたらその

まま外来につながってしまうというケースが多いように思うのですけれども、これは諸先生方のそれぞれの臨床経験によってずいぶん違うと思うのです。狭心症、とくに resting angina に関しては、どうも nifedipine が一番効果が強くて、diltiazem はちょっとそれに劣るんじゃないかという感じはあります。

それで、非常に重症な crescendo タイプの不安定狭心症が入ってきましたときに、多くの場合には nifedipine を使うのですが作用時間がちょっと短いのです。その場合そのうえにまた diltiazem を加えてよかったというような症例があります。これはそれぞれ専門の方がたくさんいらっしゃいますから、違った方法でお使いになっていらっしゃるんじゃないかと思えます。

上 田：それは血中濃度の問題ですか？ Nifedipine のカプセルでは血中濃度が急峻に上がりますね。その高い血中濃度のピークがある場合には有効だということではありませんか？ Diltiazem では血中濃度は比較的徐々に上昇します。したがって対象により効果に差が出ることも考えられますか？ あるいは今井先生のお仕事も拝見すると、diltiazem と nifedipine は、Ca channel に対する抑制が違うのだというようなお話もありましたが。

春 見：どうでしょう。実際には、ちょうど薬効が切れたところにまた発作が起きるので、nifedipine ですと3時間置きにならなきゃいけなくなりますね。これはとつてもかなわないというので、ベースに diltiazem を十分やっておいたら、ちょっとはその穴を埋めるのじゃないかとか、そんな変な使い方をして発作をなくした経験があるものですから nitrate と nifedipine をばっちり使用するためには夜もしょっちゅう患者を起こして飲ませなければならぬ。患者も医者もまいてしまう。かといって、diltiazem だけではとても足りない。そういうことがありますね。

延 吉：Ca拮抗薬も verapamil は効が悪いというのは、皆さんも同じ意見と思うのです。では nifedipine と diltiazem がどのように違うかという、nifedipine の場合日本人では 10mg は少し多過ぎて、低血圧をきたしたり、いろいろ副作用があります。私たちは春見先生と同じように、

first choice は diltiazem を使っています。ただ、切れのよさからいいますと、やはり nifedipine の方が切れがいいのじゃないか。効く人はすばっと効く。これは血中濃度が上がるのと関係しておるかもわかりませんが、どうしても diltiazem が効かない人は、nifedipine を使うと全く狭心症が起こらなくなるという経験をしております。

上 田：私もそう思います。最初に急峻に血中濃度が上昇することも効果に関係する例もあるように思います。

延 吉：ただ、diltiazem は胃腸障害がちょっとありますけれども、低血圧とか頭痛というのはないので、first choice としてはどうも diltiazem の方が多く用いられておるのじゃないかという感じを受けるのです。

遠 藤：Diltiazem と nifedipine の違いとして、nifedipine の 10mg では日本人に対して効き過ぎることですが、やや頻脈にして心拍出量を増やすという話をしましたけれども、double product をはかってみますと、nifedipine の方は +3.3% で diltiazem の方が -10.1、triple product をはかると両方とも下がるのですけれども、double product ですとちょっと差が出る。それから心拍数が nifedipine は増やして diltiazem は下げるといふようなこと。これもかなり違ってくる事実だと思います。臨床的にそういうことで、労作狭心症がやや強い方ですと diltiazem、それから spasm がやや強い方ですと nifedipine という使い方を私はしているのです。

それともうひとつ、併用剤の違いなのですが、β-blockers とくに強いインデラルを使用するような場合、インデラルと diltiazem とを併用すると、通常量ずつを併用しても、1度のブロックがわりとみられます。

それからもうひとつは、左室造影からして心機能がかなり落ちているというような症例には、ジギタリス剤を併用します。そういうように、ジギタリス剤プラス diltiazem を併用すると、また一度のブロックがみられる。私どもはそれ以上のブロックはすぐキャッチしてストップしているものですから、実験例はないのですけれども、そういう刺激伝導障害を併用剤によって容易に起こすというのを経験しております。

上 田：おっしゃるとおりだと思います。Nifedipine は反射性の交感神経の興奮があるので伝導障害が出現することがまれですが diltiazem では伝導障害について注意して使う必要があります。

延 吉：日本人は240mg以上使うと副作用が出ます。私のところも3例ほど完全房室ブロックになった症例を経験していますが、やはり240mg投与なのです。もちろん nifedipine では全然経験がありません。

ただ、非常に tachycardia で少し動悸がするというような人は diltiazem がよいようでございますし、bradycardia の人には私は diltiazem を使わなくて nifedipine を使っております。それから血圧が非常に高い人は nifedipine を使って、血圧が低い人は逆に diltiazem を使う、そういう使い分けをしております。

司 会：皆さん個々の問題に関してですか。

延 吉：そうです。

司 会：それいかによって、また薬の使い分けをします。

延 吉：ええ、使い分けをします。

司 会：いまのお話も含めて私の聞きたかったことは、併用剤の組合わせで何か悪いことがあるはしないかということです。それから高血圧の場合は、Ca channel blocker というのは飲み出したらずっと飲むようなのです。そうすると、Ca channel blocker というのは永遠に飲み続けるということで、生体に対して全然悪いことがないとはいえないような気がしました。

上 田：Ca 拮抗剤が降圧剤として使われるきっかけになったのは、nifedipine の高血圧における著しい降圧作用の記載であると思います。その後血管拡張剤として重症高血圧や高血圧緊急症に nifedipine が使われるようになりました。Nifedipine については日内変動があるとか、heart rate が速くなるという成績もあり、その後他剤との併用療法が試みられていきました。α-メチルドーパとかβブロッカーを nifedipine と併用しますと、日内変動がみられなくなりますので、重症高血圧に対して併用療法というものが行われてきていると思います。

一方、diltiazem, verapamil あるいは nicardipine は、比較的緩徐な降圧作用を呈するために、

軽症の高血圧に使用してはどうかという検討がなされて現在に至っています。

そういうことになりますと、Ca 拮抗薬が降圧剤として first choice であるかどうかということが問題になります。高血圧緊急症で nifedipine を最初に投与することには問題はありませんが、他の Ca 拮抗薬をも含めて一般的に first choice と考えるにはまだもう少し検討が要ると思っています。先ほどお話がありましたように、first choice という薬はその上に他の降圧剤を重ねていくわけですから、そのときに合併症が出にくいということがひとつの条件になるわけですが、β-blockers を併用しますと伝導障害が起こるといふような副作用も出易くなります。

それから長期の連用に際して副作用がどうかという点については、まだよく分かっていません。降圧剤として使われてからの期間が短いのでまだ十分に調べられていません。また降圧薬の併用ではありませんが、verapamil あるいは nifedipine 投与に際して、digoxin の血中濃度が上昇するという副作用があります。したがって併用薬、とくにβ-blockers とか digoxin を併用する場合にはやはり気をつけなくちゃいけないと思います。

司 会：いま降圧剤の choice というのはどういうふうなのですか。

上 田：たとえば WHO あるいはアメリカの Joint Committee などは高血圧に対して stepped care (段階的治療) を提唱しています。その考え方にはその国により多少受けとめ方が異なり、イギリスでは β-blocker が first choice という考え方をとる人が多いようですが、アメリカでは利尿薬あるいは β-blockers のどちらかを最初に投与していく方式が多いようです。

血管拡張薬は、普通は第三次治療薬ですから、降圧利尿薬に β-blockers を併用し、その上に血管拡張薬を重ねるという方式です。その他第二次薬として他の交感神経抑制薬を使用し、さらに血管拡張薬へいくわけですから、血管拡張薬としての作用の非常に強い nifedipine は第三次治療薬という考え方も出来ます。しかしこの stepped care の原則は Ca 拮抗薬が降圧薬として認められていない時代のものですから、もう一度考え直す必要があります。nifedipine を緊急的に使用するの是一次

薬としての使用ですし、また二次薬として重症高血圧に使用されている場合も多いように思います。作用の比較的弱い diltiazem, verapamil あるいは nifedipine は、第三次薬としてはちょっと不適當で、軽症高血圧に対して二次薬として使われるようになるのではないかという気がします。

司 会： α -blockers に属する prazosin というのがありますね。あれとの併用とかはどうですか。

上 田：Prazosin そのものは第二次治療薬であると思います。ですから nifedipine はそれのもうひとつ上の第三次治療薬としての位置づけであらうというふうに私は思っています。ただ降圧利尿薬であるサイアザイドが副作用の点で使えない例もあり、交感神経抑制薬、 α -ブロッカーとか β -ブロッカーを最初に使って、次に Ca 拮抗薬を併用する例があり、かかる意味では二次薬と考えられます。

春 見：いま α -blockers の話が出ましたけれども、薬理の先生にちょっと教えていただきたいと思っているのですが、 α -blockers の血管拡張作用といいますが、高血圧に効く作用は、いまお話のプラゾシンのときにはどこに効いておるのですか。たとえば Ca channel に効いておるのですか、それとも全然別の作用なのですか。 α -receptor に効くというのは Ca を通じて血管を拡張しておるのですか。

上 田：Catecholamine による Ca の流入というの、slow channel を介するというのですか。

春 見：プラゾシンは末梢で α_1 選択性といわれていますが、血管の α -receptor に効くということは、それ自体が血管を拡張させるわけですか、または Ca の流入をそこで抑制しているという話がありますが、それを介して効いているのか、それとも全く別のメカニズムで効いているのかというのをちょっと教えていただこうかと思っているのです。

今 井：いまの問題を考える場合に基本的に問題になるのは noradrenaline によって起こる収縮の機序であると思います。Ca blocker が効くような外液から入ってくる Ca の関与がメインであるとすれば、noradrenaline の場合には、外液の Ca を取ってしまえば収縮しなくなるわけですが、

noradrenaline の場合には外液から Ca を取り去ってもなお収縮がある程度残るといことがいわれていますので、全部が外液からの flux によるものではないと思われます。ただし、Ca 拮抗薬で抑えられる部分もあってよいわけで確か小野先生も書いておられたと思いますが、濃度の低いところは抑えられ濃度が高くなってくると、抑えられない部分の contribution が大きくなっていくという傾向であります。

春 見：生体では Ca 拮抗薬とプラゾシンの作用している場所は同じところなのかまたは違ったところなのか。薬用量のときの濃度は、両方ともかなり低いと思うのですが単独使用がよいのか、併用してもよいのか、また併用した方がより良い効果がえられるか悩んでいるところなのです。

小 野：Ca 拮抗薬が抑制しにくくなる noradrenaline の“高濃度”というのは $3 \times 10^{-7}M$ 程度以上の濃度です。つまり、約 $50mg/l$ です。そんな非常に高濃度の noradrenaline が生体内で実際に働くことは、めったにないことだと思います。普通の条件だったら Ca 拮抗薬と α -遮断薬の抑制する部分はやはり共通なのじゃないかと思っています。

春 見：そうしますと、先ほど上田先生のお話で、2つを併用するという事はそういう立場からすると、ばかみたいなことになるのじゃないかという感じを持っていたものですから。Ca 拮抗薬が効いているときだったら、何も α -blockers を使わないでもそのままやっっていけばいいんで、ほかのものを使った方がいいんじゃないかと思うのですが。

有 田：これは直接ご返事にはならないかと思いますが、最近の“Journal of Molecular and Cellular Cardiology”に Nayler のところからレポートが出ています。Ca antagonist と一概にしているけれども、全然 homogeneous なものではない。そのひとつの証拠に、彼らは Ca antagonist の α -blocking action を検討しているわけです。あれは確か prazosin と α_1 -receptor との結合阻害の程度でみていたと思います。そうしますと、D-verapamil がもっとも α -blocking effect が強い。これは確か、ラットの心室筋だったと思うのですが、 α_1 -blocking action は D-verapamil が一番強く、その次が L-verapamil、

あと nifedipine, diltiazem と弱くなり、nifedipine はもう全然ないというわけです。

結局、高血圧に効くということで、確かに Ca は内向きの動きを抑えるということが主体でしょうけれども、Ca antagonist を詳細に調べてみると、 α -blocking effect を有するものが確かにあるということを書いていました。

そういうわけですから、この結果がヒト冠血管にも当てはまるとすれば verapamil と prazosin の併用には疑問があるが、nifedipine と prazosin との併用であれば何か重要な意味があるのかもしれない。

そういうことで、同じ Ca antagonist でも、 α -receptor の blocking action という視点から眺めると非常に異質なものをわれわれはみていることになる。そういうことも Ca antagonist の血管に対する作用を複雑にしているひとつの要件ではなからうかと思えます。

春見：Ca blocking agent というのは、中枢作用は全くないのですか。中枢の catecholamine の代謝系には全く作用がないのですか。中枢作用で血圧を下げるというメカニズムは全く考えなくて、血管の末梢作用だけで Ca 拮抗薬の降圧作用を考えてよろしいのですか。

上田：中枢の receptor に効くという報告はないように思います。

小野：それからそれが神経系に効くとすると、nerve ending かシナプスのところで効くということになるでしょう。Ca entry で transmitter release が影響されるという部分だと思います。それは末梢神経系で知られている限りではかなり感受性が低いので、なかなか効かないのです。理論的には抑えると考えられますけれども、N-M junction だと非常に大量ですけれども、むしろ transmitter release が増えるらしいのです。そういうことがありまして、なかなか一概にはいえないし、いずれにせよ神経系には非常に作用が弱いというふうに思います。

矢崎：先ほどの春見先生の、 α -blocker と Ca 拮抗薬は同じところをブロックするのだから併用はあまり意味ないのではないかということですが、結局、最終的には Ca の entry を抑えるという意味では同じかもしれません。たとえば prazosin は

確か α -blocker ということが分かる前は、強力な血管拡張作用について cyclic GMP や AMP などの nucleotide が関係しているのではないかということから始まって、最初から α -blocker として分かっていた薬品ではなかったと思います。

そういうことですので、verapamil とか nifedipine は細胞膜に結合して Ca の entry を抑制するのであって、細胞内の nucleotide を介して Ca の透過性を変えるということではありません。一方、prazosin は固有の receptor と結合して細胞内の代謝経路を通して Ca の透過性を変えます。それは slow channel の gate のリン酸化などの機序が働いているかと思えます。したがって、最終的には slow channel に働くのですが、作用の場所が違う可能性がありますから、両者の併用の可能性もあるのではないかと思います。

司会：上田先生はいまの prazosin を使われて nifedipine とか Ca blocker を加えたときに、よく効くとか、あまり効かなかったとかいうご経験はありますか。

上田：私どもは α -blockers との併用という点をとくに考えたことはありませんので、よく判りません。 α -blocking action については、一部の Ca 拮抗剤には非特異的な交感神経抑制があるという報告もあります。Diltiazem と verapamil にはあるが、nifedipine にはないともいわれています。ただ、論文によってそれがあるといふ論文とないという論文があって、そこはまだ確定していない点だと思います。

司会：それでは次の「不整脈」というところに移らせていただきます。

比江嶋先生の方からお話をいただきまして、有田先生の基礎の面からのご意見もいただければと思います。

比江嶋：「不整脈と Ca 拮抗剤」ということなのですけれども、前にもお話しましたように話の中心は verapamil についてであります。

Verapamil との出会いは 1974 年ぐらいですか、ご存じのように当時 verapamil はヨーロッパで不整脈に対して盛んに用いられていまして、南アとかイギリスから出された論文をみますと、verapamil (注射) は頻脈性不整脈に非常に有効だと書いてある。当時私は、恥ずかしながら、市販され

ているワソランという薬が verapamil ということを知らなかったものですから、verapamil は日本にはないものかと思っていたのです。ところがその後 verapamil はワソランと同じであることを知りまして、取り寄せまして、まずヒトの房室伝導系に対する作用を電気生理学的に検討したわけです。その後、発作性“上室”性頻拍に使ってみましたところ、切れ味が非常にいいわけです。その頃 diltiazem も取り寄せまして、1例だけ静注を試みましたが、ほとんど房室伝導系に作用しないということで、それから diltiazem は give up したわけです。その後高木先生の diltiazem に関する論文が出ましたが、少しは効くんじゃないかと思っています。

ところでさっき PAT という言葉が出ましたが、この PAT という用語は捨て去らるべき用語じゃないかと思えます。なぜかといいますと、最近では、発作性“上室”性頻拍のメカニズムが分かってきて、PAT は邦訳しますと発作性心房性頻拍ということで、発作性“上室”性頻拍には atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT) あるいは副伝導路を介したのが多いことが分かってきました。その意味で発作性“上室”性頻拍、すなわち PSVT 全部を PAT というには語弊がある。それから、たとえば PAT with block というのはジギタリス中毒で出てくるわけですが、これはリエントリ性頻拍ではなくジギタリスによる自動能亢進により起こるわけです。だから、PAT という言葉は、自動能による心房性頻拍ということに限ってのみ使われたらいいのではないかと思っています。

それで、話を戻しますけれども、AVNRT あるいは副伝導路を介した PSVT には房室結節が関与しているわけですから、verapamil は両方効くわけです。切れ味がいいというのは、大体30秒から1分間で one shot で静注すると、1分ないし2分以内にほとんど100%に PSVT は sinus rhythm に戻る。

最近治験されている disopyramide の静注も非常に有効ですが、これは静注開始後数分しないと効かない。そういう点では verapamil は非常に切れ味がいい。それから verapamil には副作用がほとんどない、血圧の低下もほとんどな

い。ただ sinus arrest がまれに出現しますが、すぐ元に戻るのです。そんなに支障をきたさない。しかし、sick sinus syndrome なんかがある例では、やはり気をつけなきゃいけない。

さっき diltiazem はブロック例には使えないとおっしゃったのですけれども、かるい P-R 延長がありましても、切れるところは A-H であって下位中枢の自動能がよければ、そんなに心配することはないんじゃないかと思えます。それから、私自身は、verapamil とさっき出ました digoxin を一緒にかかり使っているわけですが、verapamil が digoxin の血中濃度を高め、その結果ジギタリス中毒を起した例は経験しておりませんですから、そんなに心配はないようです。論文をみますと verapamil は倍ぐらい digoxin の血中濃度を高めると書いてありますが……。

上 田：そうですね。倍ぐらい上がりますね。

比 江 嶋：だから、腎機能なんかをチェックされて使われれば、特別に心配はないのじゃないかと思えます。

最近一概に発作性“上室”性頻拍といいますが、電気生理学的アプローチでその発生機序が細かく分けられてきました。それによりますと、PSVT に対しての verapamil の効き方はいろいろある。たとえば A-H ブロックでとまるものと、H-A ブロックでとまるものがあります。私どものデータによりますと common type の AVNRT (P' 波と QRS とが重なるタイプ) では A-H と H-A ブロックが半々でした。一方、P' 波が QRS のあとにくる uncommon type の AVNRT では、みな H-A ブロックでとっております。興味あるのは、A-H ブロックでも H-A ブロックでも停止する際には H-A 間隔の延長が全然みられない。したがって、本当に房室結節が dual pathways で二重経路であるのかという点については問題が出てくるわけです。なぜ verapamil は H-A 区間に効かないのか? Verapamil は副伝導路には効かないということですから、James 路みたいな副伝導路が AVNRT の発生に関与している可能性もあるわけです。これに関しては今後の問題になると思います。

それから、心房細動の除細動に対しては verapamil は全然効かないのです。心房粗動にもほと

んど効かない。ただ Knoll の文献によれば、10% から16%効くということが出ていますが……。しかし両者のレートコントロールには非常に有効です。ですから、臨床的には、長期間のコントロールに際しては、ワソランを6錠 (240mg), それから lanirapid などを併用しているわけですが、ジギタリス中毒は幸いみられておりません。

それからひとつの問題は、WPW 症候群に心房細動が合併した場合に、verapamil を与えると、かえって心拍数が増える、つまり paradoxical effect があるということです。Verapamil により副伝導路の不応期が短縮するためという説もありますが、これは先程、申し上げました通り、verapamil の副伝導路へ対する作用はありませんから、この説は否定できます。それから、verapamil により房室結節が抑制されますと、そこを通るインパルスの数は減ります。同時に、房室伝導系から副伝導路への concealed retrograde, conduction も減少し、この結果、副伝導路上の正伝導がより容易になるということもいえますが、むしろ verapamil による末梢血管拡張作用のため、二次的に交感神経緊張を惹き起こし、その結果副伝導路の不応期が短縮したのではないかと最近考えられております。

司 会：不整脈に対しての verapamil の非常に特異的な効果を強調していただいたのですけれども、有田先生、いまの臨床の経験に対してご意見はございますか。

有 田：私も自分で実験して確かめるまでは、実は slow channel blocker, fast channel blocker というけれども、生体内にあるものに対しそんなにかぎ穴にかぎを差し込むように理屈どおりにいくものだろうかと非常に疑いを持っておりました。しかし自分で実験条件をいろいろ変えて摘出心筋でこれら薬物の効果をみても、あまりにもみごとに2つ薬剤の作用が分かれてくる。そういう目で比江嶋先生のレポートを読ませいただきますと、快刀乱麻を断つじゃございませんが、非常に理屈どおりにいっておるという感じがいたしました。私たち基礎的な実験をやっている者にとっては、まことに心強いわけなのです。

ただ、比江嶋先生にちょっと質問があるので

けれども、先生が分類しておられます AVNRT の A 型, B 型というのですか、あれは、slow で下行し、fast で上行しようと、fast で下行し、slow で上行しようと、Ca-antagonist の理屈からいえば常に slow pathway の方でブロックが起こってもいいように思えるのですが、必ずしもそうではございませんね。これについて先生はどうお考えですか。

比江嶋：A 型, B 型という分類は便宜的なもので、実際 Ahktar が3型に分けたのです。つまり P' 波と QRS が重なるのが I 型で、AVNRT ではこれが一番多いのです。Negative P 波が QRS のかなりあとに出ている、すなわち、次の QRS 直前に出ているのを、II 型といっています。それから WPW 症候群における PSVT と同様に、P' 波が QRS のすぐあとに出てくるのが III 型です。

I 型は common type の AVNRT で、リエントリー様式は slow-fast conduction, II 型は uncommon type で fast-slow conduction, III 型はその中間でして、私は、仮に Ahktar のいう I 型を A 型, II, III 型をまとめて B 型としたままです。そうしますと、A 型では verapamil により A-H ブロックと H-A ブロックとが半数ずつ、B 型では全部 H-A ブロックでとっております。したがって、fast-slow conduction の場合は H-A ブロックが起こる理由は分かりますが、slow-fast conduction (common type) に H-A ブロックの起こる理由はよく分かりません。

それから、最近 concealed atrio-His bypass というのが問題になっています。これは実際、電気生理学的に証明するにもむずかしいのです。心房の頻回刺激で A-H 間隔はどんどん延びるけれども、逆伝導は大して延びない。しかし通常の Kent 束伝導と異なるところは心室の早期刺激の際逆伝導性 His 束電位が記録され、2つ H-A 間隔が短い。また、verapamil は、そういう例の逆伝導路には効かないのです。普通の房室結節だったら効くわけですが……。だから、そういうのは逆伝導だけ可能な atris-Hio bypass が関与しているのではないかと考えられています。

有 田：そういうことで、普通は心臓内で slow channel dependent の activity があるのは sinus node と A-Vnode の2箇所だから、もともとそう

いう組織の関与した reentry 型の不整脈には、verapamil がすばらしくよく効くということを証明なさったわけですね……。

比江 嶋：S-Anode には確かに verapamil は効くわけです。しかし、S-A node が関する SANRT の頻度は低い。あとは intraatrial reentrant tachycardia があります。これには slow fiber がないということで、verapamil が効かないということが診断基準のひとつにあげられています。

有 田：それはもう slow channel が関与していないからということですね。

比江 嶋：ええ。だから、verapamil は PSVT の鑑別診断にも有用といえます。

それから VT です。Mason という人は、ヒトの recurrent VT (reentry による) 18例に verapamil を投与 (i. v.) し、6例 (33%) に効いたという報告を、今年の米国の学会で報告しております。ですから、なぜ VT に効くかというのは今後の問題なのでしょうけれども、早川先生なんかかなり効いたとおっしゃっています。それは二次的に効いたのか直接効いたのかは今後検討しなければなりません。心室筋 ischemia により slow inward current が主役を演ずるようなことがあれば、verapamil が有効性を発揮するかも知れぬと想像しています。

有 田：実際にはなかなか臨床で経験する機会が少ないだけで、私も slow channel inhibitor が有効な心室性不整脈があることを確信しています。

たとえば、私たちの摘出心室乳頭筋の微小電極実験で、外液の K を 17mmol ぐらいに増加しますと、静止電位は約 -58mV に減少し fast channel がぐっと抑えられ、それにつれて conduction velocity が大体 30cm/sec に落ちてきます。そういう slow conduction であっても、よく調べてみますと、この伝導は依然として fast channel dependent なのです。これをわれわれは “depressed fast channel dependent-slow conduction” と呼んでいます。したがって、lidocaine が非常によく効きます。

たとえば急性心筋梗塞の非常に初期を考えてみますと、梗塞部間質の K⁺ の濃度というのはせいぜい上がって 17~8mmol ですから、そこで reentry

が起こっておるとすれば、これはやはり fast channel dependent であろう。だから lidocaine が効くのだということになり、ここまではそれで話がよく分かるわけです。しかし、同じ実験条件下に isoproterenol が noradrenaline を 10^{-8} mol ぐらいから灌流液に添加していきまると、 10^{-7} mol 前後で channel dependency がくるってひっくり返ってしまうのです。すなわち、いままで lidocaine に非常に sensitive であった slow conduction が、catecholamine の濃度がほんの 5~6 倍変わっただけで、ずっと verapamil dependent に変化してしまうのです。Ca 拮抗薬が心室性不整脈に効かないといわれる先生方は、恐らくそういう生体の条件における reentry に対し Ca 拮抗薬をたまたま使っておられないだけのことであって、多数例を検討していけば、必ず Ca antagonist でない effective でない reentry 型の心室性頻拍あるいは心室性期外収縮に遭遇されるのじゃないかと思っ、非常に期待をして待っておるわけです。

ところが実際は、たとえば CCU の場合なんかでも、最初から negative inotropic action がはっきりしているものを使えるかというふうにおっしゃるわけです。せめて retrospective にでも、いままで狭心症であらかじめ Ca antagonist を投与されておったようなヒトが、ぱっと梗塞になった場合に、不整脈による sudden death を起こす率が多いか少ないかということで調査してみるもしくは、先ほどの小野先生のお話を聞いてみましても、negative inotropic action というのは vasodilating action に比べると非常に少ないということもございますので、症例を選んで、不整脈の多発するもの、lidocaine 抵抗性のものに slow channel inhibitor を多少併用してみて、その効果がどうであったかを調べるなどが考えられます。とくに私は梗塞の初期数時間以内の不整脈というのがつかまえられるならば、この時期には catecholamine の間質濃度も非常に上がっているという報告がありますので、そういうときにこそ slow channel dependent の VPC, VT が起こるのじゃないかと想像しているわけなのです。

比江 嶋：Channel が変わるということがいたずらすということになると、Ca blocker と β -blockers の併用が非常にいいということになりま

すね。

有 田：そうですね。併用の問題はさておくとして β -blocker の使用は一応合理的に思えます。ところが、 β -blocker はちょっとプラスアルファの作用がありまして、propranolol は局麻作用がありますから先ほどの depressed fast channel-dependent slow conduction を抑えますけれども、fast channel の抑制作用がない pindlol をやってみますと活動電位の \dot{V}_{max} が増加し pindlol 自体が depressed fast channel を非常に促進するという奇妙な性質が認められました。この理由はちょっと分からないのです。

ですから、catecholamine concentration が上がっているときには fast channel dependent が slow channel dependent になった。これに対し Ca antagonist が効いたから β -遮断剤でも同じであろうとはにはわかにはいい切れません。これはこれでまた別に検討してみる必要があります。

司 会：有田先生の方から、心室性のものでもある状況によっては有効だというご意見が出ましたが、延吉先生はどうですか。

延 吉：原則として verapamil を心室性期外収縮の患者にやっていないが、verapamil を入れておる患者もいます。ただ、それで統計をとっていないから、効いておるか効いていないか分からないのですが、verapamil はほかの意味で効いておるか分かりませんが、何例か少なくなったという症例は経験しています。それをほかの薬を使わなくて、もう少し verapamil と他の薬とクロスオーバーしてみなければ、いまははっきり効いておるとはちょっといいにくいと思います。

ただ、効かないときは有田先生がいらっしゃるように verapamil の方を入れることにしております。

有 田：急性心筋梗塞の非常に初期の段階で、逆に Ca antagonist を使ったために、たとえば contractility が落ちて心不全になって困ったとか、そういう経験はございますか。

延 吉：それは、いまのところはありません。いまは血圧が高い場合には nifedipine、あまり高くない場合は diltiazem、それで、ブロックがある場合はもちろん diltiazem は使いませんが、心筋梗塞直後より使っています。ただ、大量には使

っておりませんから、心不全が非常に増悪したという例はいままでありません。

上 田：急性心筋梗塞の急性期というのは、trial が非常にできにくい stage なのです。それが一たん回復した時点で、同じ症例で2種類のCa拮抗薬を使いますと、ある種のものには左室の拡張終期圧が下がり、あとの2種類は左室の拡張終期圧が統計的に有意に上がります。それは急性期ではなくて、3週間～1カ月以上経っているケースですが。

そういうデータをみますと急性期にどの例にもある薬効を期待する分量を使うというのは、勇気を要します。ただ、先ほどお話がありましたように、心室性の不整脈が出て lidocaine が効かなくて次に何かを使うというときに、われわれはよく disopyramide を使うのですけれども、そのような例に verapamil を少し使うことはできると思います。

延 吉：それは VPC ですか。

上 田：VT などで。かなり血中濃度を上げませんと、lidocaine が効かない例も確かにあるわけですが。ただ、全体としてみるとそういう negative inotropic な作用の強いものの方が抗不整脈作用も強いということですので、やはりちょっとこわいという気はあります。

司 会：いまおっしゃった lidocaine が比較的効かないものというのは、上室性の場合と同じような量でよろしいのですか。

比 江 嶋：VT の例は、うちも2例ほど効いた例があるのですが、それは PSVT と同じ量でできます。

延 吉：上室性の場合には普通ワンショットです。

有 田：それで、比江嶋先生の場合は効いた例というのは血中濃度が大体200～500ng/ml ぐらいになっていますね。

比 江 嶋：全部はかっちはいないのです。AV-NRT の停止時1例で500ぐらい高い例がありました。あとは心房細動の例ですが、これは全部正常に戻らず静注開始5分後の値は100ぐらいであったと思います。

上 山：スライドは、手術中に血圧が上昇して、ventricular arrhythmia が出てきた症例なのですけれども、そのときの収縮期圧が180、これに

M.K., ♀, 58歳
 肺癌に対する肺葉切除術 GOF麻酔



手術開始後、血圧の100/80mmHgより180/120mmHg への上昇にともなって出現したPulsus Bigeminy



Nifedipine 10mgの投与後、血圧の160/110mmHg への下降にともなうPulsus Bigeminyの消失

10mg の nifedipine を口腔内へ投与しますと、スライドにみられるように、きれいな心電図になった。そしてその時の血圧は 120 だったわけです。われわれは、nifedipine が直接 arrhythmia に効いたとは思っていないので、血圧が 180 より 20 くらい下がった時点ですでにこういうふう効いた、ところ解釈してよしいのですね。

有 田：このケースは、やはり血行動態の改善を介して効いたと思われます。しかし血圧が高い状態とくに左室拡張期圧の上昇を伴うときは、内膜側のプルキンエ線維が機械的に stretch をうけることが考えられます。摘出プルキンエ線維に stretch を加えると、大体において膜は脱分極しまして、conduction velocity が遅くなり、極端な場合にはいわゆる slow response に変化する可能性もあります。

ですから、この場合も、あそこで起こっている期外収縮が reentry によるといたしますとその reentry のルートが depressed fast channel ではなくて、slow channelであった、だから nifedipine が効いたという可能性も否定はできないと思うのです。

上 山：Slow channel であったかどうかについてはそうでないとは思っているのですが、最終的にはよく分かりません。

矢 崎：いまの心筋梗塞後の心室細動ですが私どもはイヌで心筋梗塞をつくって実験を行っているのですが、その際に非開胸下で覚醒時に心筋梗塞をつくりますと、心筋梗塞の大きさに関係なく、多いときは25%くらいの率で心室細動を起こして死んでしまいます。

その場合に、あらかじめ lidocaine を投与していても、ほとんど効かないものが多く、臨床における心筋梗塞のときよりも lidocaine の効が悪い感じがします。それで、有田先生のお話を伺って、もしそういうものが slow channel を介しているものであれば、verapamil がそういう不整脈に非常に効くわけで、私どもも実験が非常にしやすくなります。臨床例では lidocaine がずいぶん効くの、動物実験ではほとんど効かないので、どうしたらいいかということで非常に悩んでいたわけです。

延 吉：私は、いま心筋梗塞に urokinase による線溶の療法をやっています。Urokinase を投与して再疎通が起こりますと reperfusion injury と思われませんが時に arrhythmia が出ます。この arrhythmia が出ました場合再疎通を起こしたというのが分かるのです。初め心室性期外収縮が散発しましてそのうちひどい場合は VT になる場合があります。この VT は時には lidocaine でとめられない場合があります。

上 田：Ca 拮抗薬はどうですか。

有 田：Verapamil は効くという報告はありますね。Nifedipine はだめなのだそうです。

延 吉：それで、私は verapamil か、もしくは diltiazem を梗塞冠動脈に少しだけ入れてみようかと思っています。Reperfusion 後に起こる不整脈は非常に強烈なものが多いようです。動物実験ではまだ多いそうです。Urokinase を冠動脈に選択的注入療法を80例ほどやっていますけれども、2例非常に手こずったのがあります。一過性ですがそれでも非常にしっこい期外収縮 (short run) が

出てカウンターショックをかけないととれないのです。VTなのですけれども、非常に困ってそれに Ca 拮抗薬を入れてみようかと思っております。

比江嶋：先ほどの話ですけれども、まずVTの機序を検討しなければいけないと思います。Re-entry か自動能かということですが、まず1~2個の刺激を入れてVTがとまるかどうかをみる必要があるんじゃないでしょうか。

有田：これは今井先生からご紹介いただいた方が適当かもしれませんが山梨医大の橋本先生がイヌの冠動脈結紮のときの心室性不整脈に対する lidocaine の effect を詳しくみておられます。それによるとリドカインはものすごく大量にやらないと効かないそうで、矢崎先生の結果もこれと一緒にだと思のです。そのときもいろいろ問題になりましたが、いままさに比江嶋先生がおっしゃったように、そこでみておるVTの発生メカニズムが何かということが一番問題になります。たとえばイヌの場合、梗塞を起こして24時間目を中心に多発する心室性頻拍は、梗塞層の内膜側で生き残ったプルキンエ線維の異常自動能による場合が多いとされています。矢崎先生がみておられるのは梗塞の直後でございますか。

矢崎：2つのピークがございますね。心筋梗塞に直接関連した直後に起こるのと、しばらくしてから起こるものがあります。

有田：しばらくして起こるものが梗塞層の内膜に生き残ったプルキンエ線維の異常自動能によるとしますと、これには lidocaine は効かないということになっています。Ca antagonist は効くようです。先生のみておられるのがもしそういうものであれば、lidocaine は効かなくていいのではないのでしょうか。

一方、梗塞を起こした直後から30分以内に起こってくる不整脈がたくさんあると思うのですけれども、そういうものについては同時に間質に Catecholamine が release されているので、私の推定では lidocaine は効かないであろう。それでは何が効くかという、Ca antagonist ではなからうかと想像したくなるのです。

遠藤：そういうとき pindolol はどうですか。

有田：Pindolol は結論が出ていないのです。

先ほど申し上げたように、実は、pindolol は slow channel を抑えるだけではなくて、高 K⁺ 条件下では depress された fast channel をかえって増強してしまうのです。ですから depress された fast channel を促進することが conduction の改善ということで、re-entry の鎖を断つのか、あるいはせつかく眠っていた fast channel をたたき起こし reentry 誘発的に作用することになるのか、それが分からないのです。それで、そういう stage における β -遮断剤の effect については現在実験を進めているところです。

遠藤：私、臨床で、よく学会へ出したのですけれども、250回VT、VFを起こして、DCも100回くらいかけましたが、そういう症例でいまいったような薬を全部試してだめだったのですけれども、pindolol でびしゃっといった例があります。

有田：以前ならそういう話を聞きますと単細胞的に考えまして、 β -receptor を遮断すれば、最終的には slow channel が抑えられるであろうから、それは slow channel dependent の re-entry であったのであろうと結論したと思います。

でも実験をしてみますと、確かに pindolol で slow channel は抑えられるのですが、そのかわりに fast channel がだんだん成長してきますので、一体 conduction としてはどうなるのか、ちょっとお答えしにくくなったところが現状です。

司会：それでは、次の演題で遠藤先生お願いします。

遠藤：いままでしゃべらせていただいたとおりなのですが、抗狭心剤、あるいは冠拡張剤といわれるものの直接的な作用、あるいは狭心症そのものに対する薬効機序などを造影学的な dynamic angiography からみて調べてみたことがあるのです。

代表的なニトログリセリンは冠動脈を非常に拡張するし、いわゆる normal の tension 以上に広げるといわれるものが特徴だと思うのですが、そのほかにももちろん末梢血管にも作用するし、いろんな意味で代表的なニトログリセリンと対比しつつ調べてみますと、たとえば日本中でよく開業医レベルで採用されている dipyridamole 等は、重症の冠動脈、二次、三次障害では非常に高率に狭心症

を誘発する。その心電図の変化が労作をかけたときの心電図のSTの低下部位と一致しているわけですけれども、このときの造影所見をみてみますと、発作中造影するわけですが、冠動脈がとくに広がっているわけではない。いわゆる太いレベルの冠動脈が広がっているわけではないし、spasmも起きていない。ですからもっと違ったレベルで発作を起こしている。

それから、 β -blockerに関しては、普通の状態では冠動脈を広げませんでした。これもやはり違った機序から薬効機序があるだろう、いわゆる冠動脈の拡張性ではないだろうということ。

ただ、これは私のものではないのですが、金沢医大の内科助教授竹越襄（専門循環器）先生の臨床例では、10mg 静注すると、冠動脈の spasm が誘発されたという報告があります。

それから肝心の Ca 拮抗薬は先ほどお話ししましたとおり、spastic な狭心症に関しては、冠動脈の拡張性は認めるわけです。非常に spastic な状態の患者さんを Ca 拮抗薬で治療して、数カ月後に再造影をすると著明に広がっていることもあります。

そういう異型狭心症の患者さんに自然発作で、自然に spasm が起きて完全閉塞を起こした症例に2例出くわしまして、nifedipine を 0.6mg 静注したのですが、これが spasm を解除した。しかし解除はしたけれども、冠動脈の拡張度はその後投与したニトログリセリンに比べるとはるかに少ない。そういう意味ではニトログリセリンが非常に切れがいいわけです。効くまでの時間なのですが、ニトログリセリンですと1分、2分、非常に短い時間で効くのですけれども、Ca 拮抗薬の場合、これは nifedipine ですが、5分くらいかかるわけで、何もしなくても自然に治って spasm が解除したのか、薬の効果なのかは症例が少ないので確証はない。

それから、spastic angina でない症例に投与した場合は、先ほどいいましたように nifedipine では8.9%、diltiazem では10数%拡張性を認めたわけです。

ただ、diltiazem の場合には、10mg を5分間くらいかけてゆっくり静注しても、8例中3例に非常に多彩な不整脈が出るということで、狭心症

の発作に急速に投与することは、diltiazem に関してはしていないわけです。Introduction としてはそんなことです。

司 会：冠拡張ということで、Ca 拮抗薬の位置をおっしゃっていただいたのですけれども、いかがでしょうか。

斎 藤：われわれ手術のときに、虚血性心疾患がある患者を心臓以外手術のために麻酔をかけるチャンスが多いのですけれども、その最中に、たとえば tachycardia が起きてくるとか、血圧が上がってくるといいうときに、やはり β -blocker をどうしても使いたくなるわけですけれども、たとえば propranolol を投与いたしますと、その反面 spasm のことを考えなければならぬだろうと思います。やはりこれはジレンマだと思うのですが、Ca-antagonist とか、あるいはニトログリセリンあたりが、そういうときにその spasm に対する予防といえますか、あるいはひとつのとおきの手段として考えられるということになりましたか。

遠 藤：私は、術中から術後は、やはり Ca 拮抗薬よりは、コントロールしやすいニトログリセリンの点滴静注が first choice ではないかと思っております。

斎 藤：ニトログリセリンの静注薬はまだ発売されていませんし、あれはビニールに吸収されてしまって、定量的にきちんとやることはむずかしいと思うのですけれども、そういう点はいかがでしょう。

遠 藤：確かにそれはそうなのですけれども、これは話が離れますけれども、ニトログリセリンはやわらかいビニールは一切だめで、可塑剤に関して物すごく吸着されるということで、点滴のセットそのものからも注意して使わなければだめなのですけれども、そういうことを注意してやりますと、非常に使いやすい薬ですし、後で話が出ると思うのですけれども、nifedipine を麻酔中チューニングすることは調節がしにくい。それで昔、そういう薬もないころは、ニトログリセリンを麻酔中に口から入れていたのですけれども、どうしても唾液が出ないものですから、後で粉でたくさん出てきたり、そういうこともありました。それから亜硝酸アルミを麻酔のバックに発作を起こし

たときに入れたのですけれども、閉鎖回路になっていますので、普通に使う以上に、血圧が40くらいまで下がった苦い経験があるということから、そういう意味ではニトログリセリンが一番使いやすいと思っております。

齋藤：Nifedipineの静注用とか、ニトログリセリンの静注用が臨床的にどんどん使えるようになる見込みはどうでしょうか。

遠藤：ニトログリセリンはすぐ出ます。

齋藤：Nifedipineの方はどうでしょうか。

延吉：Nifedipineは不安定ですからね。

司会：それでは「麻酔中の管理」ということで上山先生のお話がございます。そもそも循環制御という考えで、麻酔科では低血圧麻酔で血圧を任意なレベルに下げるという積極的な、人為的なコントロールが行える立場です。こういうタイトルの雑誌を麻酔科の先生が中心になって発行させていただいているわけで、低血圧麻酔や上山先生の発表のように、血圧が上がり過ぎて、un-controllableになったときの対応の仕方というときに、Ca拮抗薬の存在はどうかという2つの面があると思います。

それから私自身が考えていたのは、たとえば高血圧治療にいろんな薬を投与されている患者が手術をうけてこの患者のhomeostasisがある侵襲が加わったときにうまく保てず、血行動態が急変するようなことが麻酔中に起こらないかと疑問に思っていました。上山先生にはこのような点をおききたいと思えます。

上山：麻酔学の教科書には、麻酔中は血圧が下がるから気をつけろとは書いてあるけれども、上がるから気をつけろとは決して書いていないわけです。

けれども、実際には麻酔中には、血圧が下がることはめったになく、吸入麻酔では大体半分くらいのケースで血圧が上がる。それからneuroleptanalgesiaとかmodified neuroleptanalgesiaではそれ以上の頻度で血圧が上がる。ということはなぜか知りませんが、世界的に浅い麻酔が大はやりなのです。したがってmajor surgeryでは手術によるストレスを遮断できずにこのように血圧の上昇をみるのが非常に多いわけです。

そこでこのような血圧の上昇に際して一番われ

われが気にしますことは心に対するafterloadが増えるであろうということから心筋の酸素消費量が増加することなのです。ですから心臓のよくない、hypertensionで長く治療を受けている、あるいはsclerosisのある症例などではとくに、このような上昇した血圧を黙って放置するわけにはいかないわけです。

そういうことで、それをコントロールするには、いま齋藤先生からpropranololのお話が出ましたが、私も10年くらい前にこのpropranololを使ってみました。これによって血圧はうまく下がりますけれども、何しろpropranololは心にはnegative inotropicに働くことから、あまり安全ではないと思うわけです。そんなことで私たちはnifedipineを使ってみたのですが、静注ではなく口腔内への投与ですからこれは使いにくいだろうと思っていたのですが、使った結果、フェントラミンだとか、ニトログリセリンのときのように、常にそのスピードに注意しなければならない点滴静注でないことが、かえって非常にhandyであるという印象をえたわけです。

というのは、麻酔科医は麻酔をかけているときは非常に忙しいもので、流量計をみたり、血圧をみたり、出血量はどうか、どんな手術をしているとか、いろいろなことに1人で気を配らなければならないのですが、そのようなときに点滴静注で、切れ味のいいものでコントロールすることは具体的には非常に煩わしいということにもなるわけです。そんなことでnifedipineの口腔内投与で本当にうまくいくのだろうかと思ったのですが、カメラでいえばウルトラパカチョンみたいなもので、比較的速く、また確実に血圧が下がりしかも下がり過ぎてひやとした経験もないのです。もう200例くらい経験しているのですが、収縮期圧は大体20%くらい下降し、その効果は4,50分くらい持続する。また1回の投与で効果の不十分な場合にはもう1回投与すれば、さらに15%くらい下がるというふうに非常に重宝しているわけです。

ただここで、先ほどの先生方とちょっと違う点は、tripleは増えないけれども、double productが増える、すなわち脈拍数が増えるということなのですが私たちの経験では、脈拍数は増えても

減りもしないということですから、したがって systolic の pressure が下がることから double product は減少することになるわけです。最近、nicardipine の静注がサンプルで提供されましたので、その0.5mg を bolus で静注しますと、まだ2,30例の経験ですけれども、平均29分くらい持続する血圧下降がえられるという結果をえているわけです。

司 会：いまの上山先生のお話と、最後の延吉先生の CCU での応用ということで、すべてをまとめたお話をさせていただこうと思いますが、延吉先生からのお話を最初にお願いします。

延 吉：私は、introduction のときにいいたように、CCU で使う場合には spasm が関与しておるといって、私がいま使っているおまな目的は spasm を予防することです。

ただもうひとつの問題としましては、心筋梗塞の壊死層が縮小できるのではないかと。動物実験でそういう報告もありますので、多少そういう期待を持っています。Nifedipine の場合は、血行動態が多少よくなるということで、そういう点でも使っております。

それから、非常に心機能の悪い人は別でございますが、血圧が一過性に上がる人は、ニトロプルシッドを使っていたのでございますけれども、最近では nifedipine を舌下投与して血圧を下げています。

それからもうひとつ、これは比江嶋先生のところの問題ですが、上室性頻拍症が起こった場合には、CCU でよく verapamil の注射をする。Ca 拮抗薬は大きく分けると血圧、spasm の予防、不整脈、こういう使い分けをしております。薬の使い方は高血圧だったら nifedipine、上室性頻拍症には verapamil、それから spasm には nifedipine も使っておりますし、diltiazem も使っておるといのが現況でございます。

比 江 嶋：心房細動に対してはどうか？

延 吉：心房細動は心筋梗塞の急性期でございますが、やはりジギタリス剤を使います。

比 江 嶋：Dispyramide はお使いになりますか？

延 吉：Dispyramide も使います。ただ先生がいわれましたように、心房細動はとまらないので

す。しかし rate が遅くなりますので、患者さんは結構楽になったといえますし、とまらなくても効果は相当ありますから、一応 verapamil を使うことにしております。

司 会：いままでのすべてを含めまして、追加しておきたいというお話がありましたらどうぞ。

有 田：今井先生に抗不整脈剤の血中濃度のことで教えていただきたいことがあります。先生のお書きになりましたものの中に、Ca antagonist の plasma concentration は、effective dosis が大体20から 200ng/ml ということですが、血清タンパクとの結合が非常に多いようで、もしこれらが血清タンパクに90%も結合しておるとしますと、たとえば抗不整脈剤として使った場合に、effective dosisはこの10分の1くらいで効いていると考えておくべきでしょうか。

今 井：私はそう思っています。

有 田：そうしますと、われわれが摘出心筋でやっている dosis はかなり大量での実験ということになるわけですね。

今 井：そういうことになります。

比 江 嶋：Verapamil の経口投与の場合の血中濃度については、まだよく分かっていないようです。われわれが 80mg を投与して2時間で測ったのは30から40ng/ml くらい、そうしますと発作性上室性頻拍の予防には十分でないような気もするわけです。

延 吉：発作性頻拍を起こす人に verapamil を8錠投与して、ほとんど発作が起っていない。ほかの薬は効かないのです。

比 江 嶋：発作性上室性頻拍は起こり出すとしばしば起こる傾向があります。したがって、その時期に十分服用させる……。

延 吉：いえ、ずっと起こるのです。それで quinidine を入れたり、いろいろ変えていって verapamil で……。

比 江 嶋：1日8錠を4回、そのくらいだったらいいのじゃないでしょうか。普通の6錠というのは、少し量が少ない気がします。私も8錠、あるいは9錠(分3)、多い時には11錠(分4)飲ませたことがあります。

遠 藤：今井先生に教えていただきたいのですが、Ca 拮抗薬の細胞に対する作用を聞か

せていただいたのですけれども、何か hormonal な二次的なある期間を経て、またそれが作用するという、何かそういう機序はございませんか。先生の論文にそんなことをちらっと触れていたように思うのですが……。

今 井：Excitation secretion couplingに効くという話でしょうか。ちょっと濃度が高いとは思いますが、そういう作用が確かにいろんなところでみつかっています。しかしわれわれはそれが実際に臨床的にどれだけ意味を持っているかについて臨床経験をお聞きしたいわけです。いずれにしても収縮系での作用に比べますと、濃度は少し高いような気がします。

遠 藤：10倍くらいですか。

今 井：はい。

上 田：その件に関して、インシュリンの合成という点ですが糖尿病性腎症があって高血圧を呈する例に nifedipine が悪影響があるのではない

かと考え、nifedipine 投与時の IRI を測定しましたがわれわれの使っている範囲ではあまり影響がないのです。

ただ、insulinoma の例にCa拮抗薬が効いたという報告がありますから、どこかで影響があるのではないかと思います。

司 会：今後の問題として第一はやはり膜は生体の細胞に全部あるわけですから、Ca blockerがどう影響するかを今後広い意味で安全性も含めて検討する必要があると思います。第二は kinetics の問題で、やはりある程度は投与ルートで変わってくるということ、第三は長期連用を考えますと、心臓は治ったけれども、ほかのところが悪いというのでは困りますので、そういう分野の研究も今後残されていると思います。

今日はお忙しいところ、お集まりいただき熱心に、ディスカッションしていただきまして、どうも有難うございました。