

原著

吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の心筋収縮性に及ぼす相互作用

仲田房蔵*

要 旨

吸入麻酔薬の halothane, enflurane とカルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine の心筋収縮性に及ぼす相互作用を、イヌの右室摘出心筋標本を用いて比較検討した。麻酔薬により抑制された V_{max} (最大短縮速度), F_m (最大発生張力), maximal dF/dt (最大張力発生速度) は、カルシウム拮抗薬の単独投与と同様に同時投与により量依存性の抑制を示した。同時投与において麻酔薬により抑制された値を対照値とすると、両投与の抑制の程度は verapamil, diltiazem では同程度であるが、nifedipine では他の2者に比して有意な抑制を示した。カルシウム拮抗薬による V_{max} の抑制は、ヒトの最大有効血中濃度の $3 \times 10^{-7} M$ では verapamil, diltiazem とともに9%と弱く、生体では反射性交感神経緊張により相殺されるため両者の併用は許容し得る。しかしながら、nifedipine では24%と強く、その直接的な負の変力効果が $3 \times 10^{-7} M$ 以上の濃度では麻酔薬により増強されることより、臨床で使用する場合には慎重な配慮が必要と思われる。

はじめに

臨床麻酔で多用されている吸入麻酔薬の halothane, enflurane の心循環系に及ぼす影響はよ

く知られており^{1,2)}、これらの麻酔薬は心筋収縮性を直接的に抑制し、その抑制の程度は量依存性である^{3~5)}。近年、カルシウム拮抗薬はその血管平滑筋、心筋、洞結節での興奮自動能、房室伝導に対する作用から、狭心症、高血圧、不整脈の治療薬として確立されてきている^{6~11)}。したがって、術前に虚血性心疾患や高血圧の治療のためカルシウム拮抗薬が投与されていたり¹²⁾、術中の心筋虚血、高血圧、不整脈に対してカルシウム拮抗薬が投与されることもある¹³⁾。カルシウム拮抗薬は、細胞膜におけるカルシウムチャンネルを通してのカルシウムの細胞内への流入を抑制することから心筋収縮性を抑制する^{6,8,10)}。したがって、halothane, enflurane とカルシウム拮抗薬が同時に使用される場合には、①吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の負の変力効果が相加ないし相乗的に作用して心筋収縮性は著明に低下するのではないか、②吸入麻酔薬はカルシウム拮抗薬の負の変力効果を増強させる可能性はないか、あるいはカルシウム拮抗薬が吸入麻酔薬の負の変力効果を増強させる可能性はないか、という疑問が生じる。これらの疑問に対して、イヌの右室摘出心筋標本を用いて、halothane, enflurane とカルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine の心筋収縮性に及ぼす相互作用を検討した。

*北里大学医学部麻酔科

1. 方 法

雑種成犬 (9~15kg) を pentobarbital 25mg/kg の静脈内投与で麻酔後、心臓を摘出して右室摘出心筋標本を作製した。実験方法は劔物の方法⁴⁾に従ったが、ここではその要点のみを述べる。摘出心筋を95%O₂-5%CO₂混合ガスで持続的に通気され36℃に保持されている Krebs-Henseleit 溶液中で、一方を等張性収縮トランスジューサーに連結している等張性バーに、他方を張力トランスジューサーにそれぞれ接続し懸垂固定した (図1)。電気刺激装置を用い、白金双極電極により毎分12回の頻度で、持続時間 5msec の矩形波を域値よりも20%高い電位で刺激した。静止筋長を前負荷 (0.5g/mm²) とマイクロメーターで設定し、

90分間等張性収縮に放置して収縮高の安定を待った。短縮の長さ、張力を電気的微分装置による dl/dt, dF/dt とともに熱ペン式記録装置に 100mm/sec の速度で同時記録し、最小前負荷 (0.5g/mm²) 時の最大短縮速度 (maximal velocity of shortening: Vmax), 十分な後負荷を加えた時点での最大発生張力度 (maximal developed force: Fm), および最大張力発生速度 (maximal dF/dt) を求めた。対照値を測定後、以下の検索を行った。① verapamil, diltiazem の単独投与は、10⁻⁷M, 3×10⁻⁷M, 10⁻⁶M, 3×10⁻⁶M, 10⁻⁵M, 3×10⁻⁵M, 10⁻⁴M を、nifedipine は 3×10⁻⁸M, 10⁻⁷M, 3×10⁻⁷M, 10⁻⁶M, 3×10⁻⁶M をそれぞれ、低濃度から順に 100ml の muscle-bath 中にマイクロピペット (Eppendorf) を用いて、1回投与量が 0.3ml を越えないように添加した。各濃度投与の10分後に最大効果の得られた時点で、各コンポーネントの測定を繰り返した。② 麻酔薬との同時投与では対照値を測定後、混合ガス回路内に halothane, enflurane の専用気化器 (Fluotec 3, Enfluratec) を接続し、Vmax を 30% 程度抑制するように halotane 1~2%, enflurane 2~3% を30分間通気し、収縮高の安定した時点で①と同様の検索を行った。Verpamil, diltiazem は結晶を使用直前に蒸留水を用いて溶解液を作製し、nifedipine は アンプル溶液を使用した。それぞれ光による分解を防ぐため、溶液、muscle-bath をアルミホイルで被い遮光した。実験終了後に筋長と重量を計測して cross-sectional area を算出し、短縮速度は muscle length/sec (ML/sec), 張力は g/mm² で表現した。成績は平均値±SEM

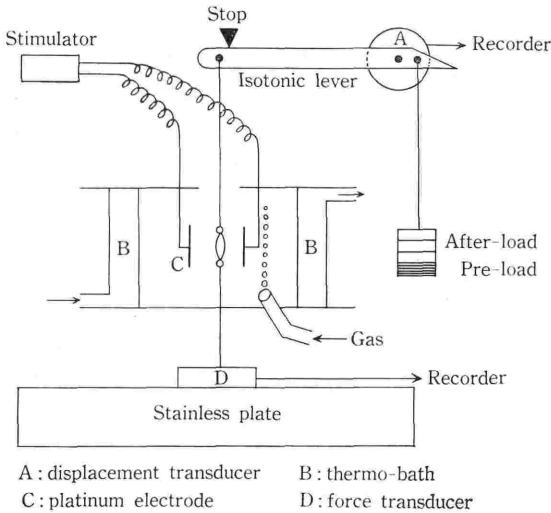


図 1. 実験装置の模式図

表 1. 各群における右室摘出心筋の静止筋長と cross-sectional area の平均値

	muscle length (mm)	cross-sectional area (mm ²)
Verapamil	8.20±0.64	1.42±0.12
Verapamil+Halothane	7.25±0.66	1.73±0.24
Verapamil+Enflurane	8.63±1.01	1.75±0.21
Diltiazem	7.40±0.74	1.82±0.32
Diltiazem+Halothane	7.87±0.83	1.76±0.30
Diltiazem+Enflurane	6.33±0.55	2.12±0.22
Nifedipine	5.81±0.41	2.11±0.18
Nifedipine+Halothane	7.54±0.43	1.88±0.16
Nifedipine+Enflurane	6.98±0.66	1.39±0.25

で表現し、統計学的処置はF-検定およびt-検定により行い、 $P < 0.05$ を推計学的に有意と判定した。

2. 実験結果

使用した右室摘出心筋標本は verapamil, diltiazem, nifedipine の単独投与, halothane との同時投与, enflurane との同時投与それぞれ10本ずつ計90本である。静止筋長および cross-sectional area の平均値は表1に示すとおりであり、単独投与および麻酔薬との同時投与において、3種の薬物使用群間に推計学的な差異がない。

Verapamil, diltiazem, nifedipine の単独投与における V_{max} , F_m , maximal dF/dt についての効果は表2に示す。Verapamil, diltiazem, nifedipine はそれぞれ V_{max} , F_m , maximal

dF/dt を量依存性に抑制する。 V_{max} について3者の薬物の効果を比較すると、verapamil, diltiazem では $10^{-7}M$, $3 \times 10^{-7}M$ では推計学的に有意な変化はみられないが、 $10^{-6}M$ の濃度から推計学的に有意な量依存性の抑制がみられる。しかしながら、nifedipine では $10^{-7}M$ の濃度から有意な量依存性の抑制が認められる。 F_m についてみると、 V_{max} よりもいずれの薬物のどの濃度においてもその抑制がより強く、 V_{max} と同様に verapamil, diltiazem は $10^{-6}M$ の濃度から、nifedipine では $10^{-7}M$ の濃度から有意な量依存性の抑制となる。Maximal dF/dt に対する効果は、 V_{max} とほぼ同程度である。

Halothane 投与後の verapamil, diltiazem, nifedipine の V_{max} , F_m , maximal dF/dt に及ぼす効果は表3に示す。Halothane 投与の30分

表 2. Verapamil, diltiazem, nifedipine 単独投与の各コンポーネントに及ぼす効果

	V_{max} (ML/sec)	F_m (g/mm ²)	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
Control	1.56 ± 0.12	5.21 ± 0.35	14.42 ± 1.03
Verapamil			
$10^{-7}M$	1.48 ± 0.03	4.59 ± 0.26	14.20 ± 0.41
$3 \times 10^{-7}M$	1.42 ± 0.03	4.63 ± 0.36	13.35 ± 0.91
$10^{-6}M$	1.26 ± 0.04*	4.07 ± 0.37*	12.05 ± 1.10*
$3 \times 10^{-6}M$	1.09 ± 0.07*	3.36 ± 0.36*	9.19 ± 1.05*
$10^{-5}M$	0.82 ± 0.05*	2.58 ± 0.22*	8.38 ± 0.93*
$3 \times 10^{-5}M$	0.67 ± 0.04*	1.67 ± 0.15	5.64 ± 0.79*
$10^{-4}M$	0.49 ± 0.04*	1.16 ± 0.03*	3.78 ± 0.29*
Control	1.39 ± 0.09	5.37 ± 0.52	15.25 ± 0.90
Diltiazem			
$10^{-7}M$	1.34 ± 0.12	5.04 ± 0.29	13.98 ± 0.95
$3 \times 10^{-7}M$	1.26 ± 0.11	4.77 ± 0.43	13.12 ± 1.21*
$10^{-6}M$	1.16 ± 0.12*	4.33 ± 0.65*	12.31 ± 1.38*
$3 \times 10^{-6}M$	1.03 ± 0.12*	3.72 ± 0.61*	10.98 ± 1.13*
$10^{-5}M$	0.71 ± 0.10*	3.00 ± 0.47*	9.15 ± 1.23*
$3 \times 10^{-5}M$	0.58 ± 0.11*	2.03 ± 0.28*	6.48 ± 1.19*
$10^{-4}M$	0.47 ± 0.10*	1.46 ± 0.13*	5.29 ± 0.48*
Control	1.52 ± 0.15	5.42 ± 0.40	15.38 ± 1.08
Nifedipine			
$3 \times 10^{-8}M$	1.45 ± 0.12	5.02 ± 0.60	14.70 ± 1.92
$10^{-7}M$	1.33 ± 0.11*	3.90 ± 0.51*	13.21 ± 1.67*
$3 \times 10^{-7}M$	1.16 ± 0.14*	3.51 ± 0.49*	10.98 ± 1.50*
$10^{-6}M$	0.88 ± 0.09*	2.23 ± 0.28*	8.03 ± 0.88*
$3 \times 10^{-6}M$	0.54 ± 0.05*	1.13 ± 0.13*	6.15 ± 0.60*

*significant difference compared to control value

表 3. Halothane 投与後の verapamil, diltiazem, nifedipine の各コンポーネントに及ぼす効果

	Vmax (ML/sec)	Fm (g/mm ²)	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
Control	1.43±0.08	5.35±0.29	15.20±0.92
Halothane	1.06±0.09**	3.39±0.49**	11.61±1.25**
Verapamil			
10 ⁻⁷ M	0.93±0.11	3.04±0.38	10.96±1.14
3×10 ⁻⁷ M	0.86±0.09*	2.78±0.35*	10.20±1.40
10 ⁻⁶ M	0.78±0.09*	2.40±0.27*	8.85±1.34*
3×10 ⁻⁶ M	0.68±0.06*	2.08±0.26*	7.72±1.22*
10 ⁻⁵ M	0.48±0.07*	1.54±0.17*	5.86±0.95*
3×10 ⁻⁵ M	0.36±0.03*	1.07±0.09*	4.35±0.50*
10 ⁻⁴ M	0.27±0.04*	0.83±0.06*	3.80±0.48*
Control	1.40±0.10	5.25±0.38	15.42±0.86
Halothane	1.03±0.12**	3.41±0.38**	10.93±1.78**
Diltiazem			
10 ⁻⁷ M	0.93±0.09	2.95±0.26	9.85±1.20
3×10 ⁻⁷ M	0.89±0.09*	2.69±0.19*	8.97±1.06*
10 ⁻⁶ M	0.81±0.07*	2.27±0.09*	8.53±1.10*
3×10 ⁻⁶ M	0.67±0.07*	1.76±0.11*	6.63±0.48*
10 ⁻⁵ M	0.56±0.08*	1.13±0.06*	4.07±0.29*
3×10 ⁻⁵ M	0.30±0.04*	0.74±0.42*	2.62±0.13*
Control	1.50±0.13	5.37±0.35	15.43±0.98
Halothane	1.08±0.09**	3.43±0.41*	11.42±1.23**
Nifedipine			
3×10 ⁻⁶ M	1.01±0.11	3.07±0.41	10.42±1.08
10 ⁻⁷ M	0.89±0.09*	2.47±0.26*	9.17±1.24*
3×10 ⁻⁷ M	0.69±0.06*	1.72±0.20*	6.39±0.80*
10 ⁻⁶ M	0.45±0.05*	1.00±0.10*	4.58±0.54*

*significant difference compared to halothane value

**significant difference compared to control value

後に Vmax, Fm, maximal dF/dt はそれぞれ対照値に比較して有意な抑制を示すが, verapamil, diltiazem, nifedipine の投与により, さらに量依存性に各コンポーネントを抑制する. Vmax について verapamil, diltiazem による抑制を, halothane で抑制された値と比較すると, 10⁻⁷M では有意な差異はみられないが, 3×10⁻⁷M 以上の濃度では有意な量依存性の抑制となる. Nifedipine では 10⁻⁷ 以上の濃度で有意な抑制を示す. 表 4 は enflurane 同時投与における Vmax, Fm, maximal dF/dt の変化をまとめたものである. Enflurane 投与の30分後に各コンポーネントは対照値に比較して有意な抑制となる. Halothane の

場合と同様に各薬物の投与により verapamil, diltiazem では 10⁻⁶M 以上の濃度で, nifedipine は 10⁻⁷M 以上の濃度で各コンポーネントの抑制は有意な変化となる.

図 2 は verapamil, diltiazem, nifedipine 単独投与における Vmax, Fm, maximal dF/dt の変化率を示したものである. Vmax の抑制は verapamil, diltiazem, では, どの濃度においてもほぼ同程度である. しかしながら, nifedipine の抑制率は 3×10⁻⁷M 以上の濃度では verapamil, diltiazem に比して推計学的に有意に高くなっている. Fm, maximal dF/dt についても Vmax と同様の傾向を示す. 図 3 は halothane により

表 4. Enflurane 投与後の verapamil, diltiazem, nifedipine の各コンポーネントに及ぼす効果

	Vmax (ML/sec)	Fm (g/mm ²)	maximal dF/dt (g/mm ² /sec)
Control	1.48±0.11	5.23±0.42	15.08±0.83
Enflurane	1.13±0.09**	3.41±0.41**	12.34±1.68**
Verapamil			
10 ⁻⁷ M	1.08±0.08	3.12±0.41	11.51±1.54
3×10 ⁻⁷ M	1.02±0.12	2.89±0.40*	10.59±2.45*
10 ⁻⁶ M	0.94±0.12*	2.60±0.41*	9.46±1.65*
3×10 ⁻⁶ M	0.77±0.09*	2.04±0.26*	7.62±1.08*
10 ⁻⁵ M	0.57±0.08*	1.41±0.17*	5.53±0.76*
3×10 ⁻⁵ M	0.34±0.04*	1.03±0.10*	3.21±0.35*
10 ⁻⁴ M	0.21±0.02*	0.47±0.02*	1.99±0.15*
Control	1.45±0.12	5.52±0.32	15.40±1.01
Enflurane	1.12±0.12**	3.51±0.47**	11.95±1.09**
Diltiazem			
10 ⁻⁷ M	1.06±0.12	3.24±0.38	10.95±1.17
3×10 ⁻⁷ M	1.01±0.14	2.99±0.36	10.61±0.99
10 ⁻⁶ M	0.91±0.13*	2.65±0.76*	9.15±5.20*
3×10 ⁻⁶ M	0.75±0.11*	2.09±0.30*	7.79±1.28*
10 ⁻⁵ M	0.51±0.07*	1.41±0.21*	4.83±0.87*
3×10 ⁻⁵ M	0.33±0.03*	0.98±0.08*	3.85±0.35*
10 ⁻⁴ M	0.23±0.02*	0.68±0.05*	1.74±0.21*
Control	1.49±0.09	5.36±0.47	15.36±0.96
Enflurane	1.04±0.07**	3.27±0.29**	11.64±1.30**
Nifedipine			
3×10 ⁻⁸ M	0.96±0.07	2.79±0.40	10.33±0.88
10 ⁻⁷ M	0.85±0.08*	2.30±0.32*	8.90±0.95*
3×10 ⁻⁷ M	0.62±0.07*	1.61±0.16*	6.74±0.87*
10 ⁻⁶ M	0.38±0.04*	0.96±0.20*	4.67±0.54*
3×10 ⁻⁶ M	0.31±0.03*	0.43±0.09*	2.69±0.38*

*Significant difference compared to halothane value

**Significant difference compared to control value

抑制された値を対照値とした時の, verapamil, diltiazem, nifedipine 投与による変化率を示したものである. Vmaxの抑制率を単独投与の抑制率と比較すると, verapamil, diltiazem では両者間に有意差がない. しかしながら, nifedipine では 3×10⁻⁷M 以上の濃度では halothane 同時投与による抑制が推計学的に有意に大きくなっている. Fm, maximal dF/dt についても Vmaxと同様の傾向を示す. 図4は enflurane により抑制された値を対照値とした時の verapamil,

diltiazem, nifedipine 投与による変化率を示したものである. 各コンポーネントは halothane 同様, 単独投与と比較して verapamil, diltiazem の抑制率はほぼ等しいが, nifedipine では 3×10⁻⁷M 以上の濃度では enflurane 同時投与による抑制率が有意に大きくなる.

表5は Vmax, Fm, maximal dF/dt を50%抑制するカルシウム拮抗薬の濃度(50% Depression of Contractility: DC₅₀)を示したものである. Vmaxの単独投与の DC₅₀を比較すると, vera-

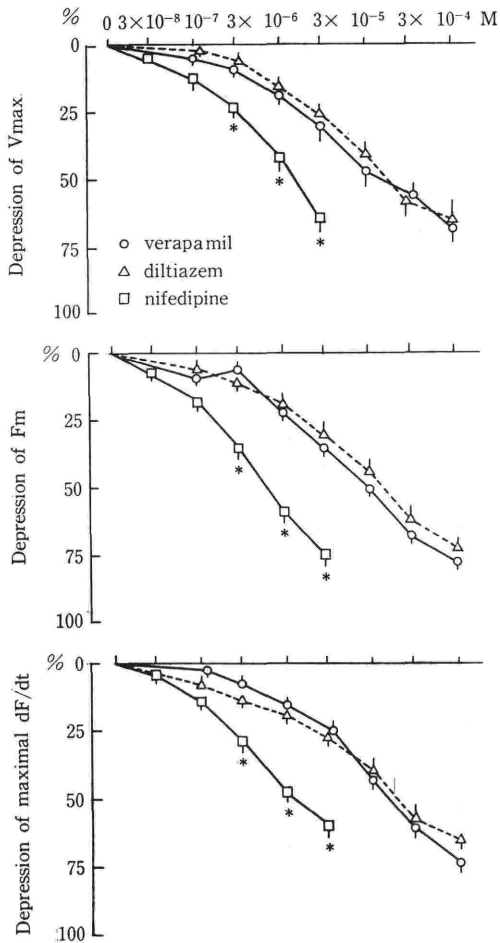


図 2. Verapamil, diltiazem, nifedipine 単独投与による各コンポーネントの変化率
* verapamil, diltiazemに比較して有意の変化.

pamil $1.4 \times 10^{-5}M$, diltiazem $1.8 \times 10^{-5}M$, nifedipine $1.5 \times 10^{-6}M$ である。Halothane 同時投与における DC_{50} は verapamil $2.0 \times 10^{-6}M$, diltiazem $2.3 \times 10^{-6}M$, nifedipine $2.0 \times 10^{-7}M$ であり、単独投与の DC_{50} に比較して有意に低い濃度で V_{max} を 50% 抑制し、単独投与、halothane 同時投与においても V_{max} の抑制は nifedipine でもっとも強く、verapamil, diltiazem では同程度である。Fm, maximal dF/dt についても同様のことが観察される。

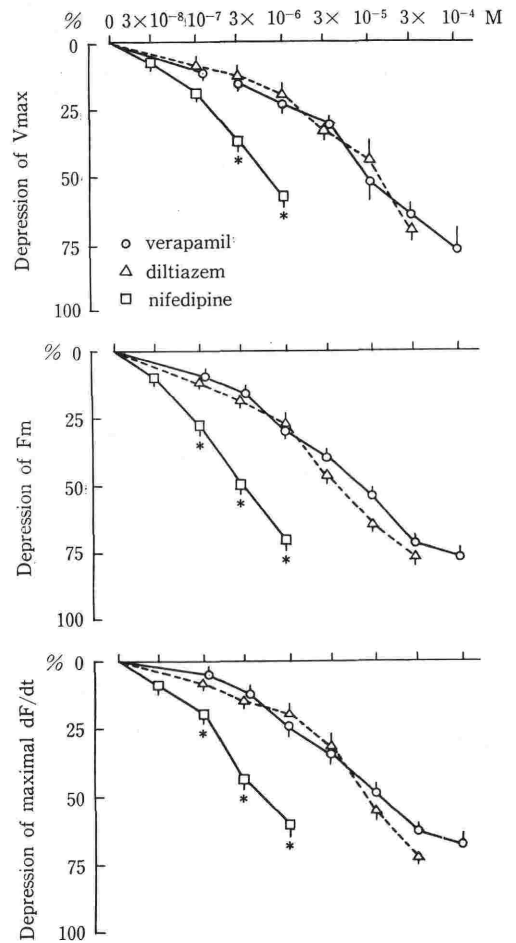


図 3. Halothane により抑制された値を対照値にした時の、verapamil, diltiazem, nifedipine の投与による各コンポーネントの変化率
* verapamil, diltiazem に比較して有意の変化.

表 5. 単独投与、同時投与の各コンポーネントを 50% 抑制するカルシウム拮抗薬の濃度 (DC_{50}) (V: Verapamil D: Diltiazem N: Nifedipine H: Halothane E: Enflurane)

	Vmax	Fm	maximal dF/dt
V	1.4×10^{-5}	9.6×10^{-6}	1.6×10^{-5}
V and H	2.0×10^{-6}	4.1×10^{-7}	3.1×10^{-6}
V and E	3.5×10^{-6}	9.5×10^{-7}	3.0×10^{-6}
D	1.8×10^{-5}	1.4×10^{-5}	1.9×10^{-5}
D and H	2.3×10^{-6}	3.8×10^{-7}	1.6×10^{-6}
D and E	3.4×10^{-6}	1.0×10^{-6}	3.1×10^{-6}
N	1.5×10^{-6}	6.4×10^{-7}	1.2×10^{-6}
N and H	2.0×10^{-7}	6.5×10^{-8}	1.8×10^{-7}
N and E	1.6×10^{-7}	3.8×10^{-8}	1.9×10^{-7}

(molar concentration)

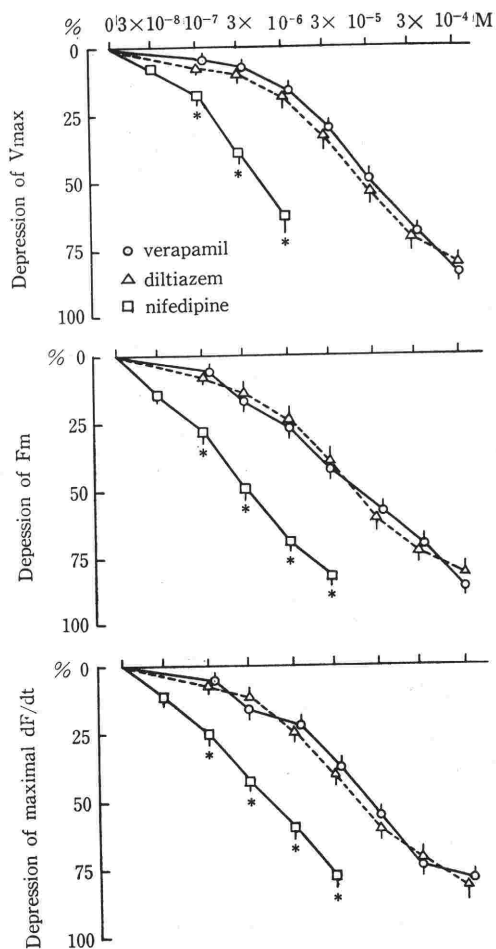


図 4. Enflurane により抑制された値を対照値にした時の、verapamil, diltiazem, nifedipine 投与による各コンポーネントの変化率
* verapamil, diltiazem に比較して有意の変化

3. 考 察

実験に使用した 3 種類のカルシウム拮抗薬は、それぞれ単独に投与した場合および halothane, enflurane により抑制された状態に対して投与した場合にも、量依存性の負の変力効果を有することが認められた。同時投与における心筋収縮性の抑制を、吸入麻酔薬で抑制された値をそれぞれ対照値として比較した場合、nifedipine を除いては単独投与における抑制と同程度である。すなわち、halothane, enflurane 同時投与における心筋収縮性の抑制は nifedipine では増強されるが、verapamil, diltiazem では増強されないと判断

される。しかしながら、すでに halothane, enflurane により抑制されている心筋収縮性は、カルシウム拮抗薬というもうひとつの負の変力効果を有する薬物を投与された場合には、麻酔薬とカルシウム拮抗薬の相加作用により、カルシウム拮抗薬の単独投与による抑制よりも大きくなる。これは同時投与による収縮性の低下を単独投与の場合と比較することで把握される。図 5 はこの関係を Vmax, Fm, maximal dF/dt についてカルシウム拮抗薬の最高有効血中濃度の 3×10^{-7} M の濃度で示したものである。同時投与の Vmax,

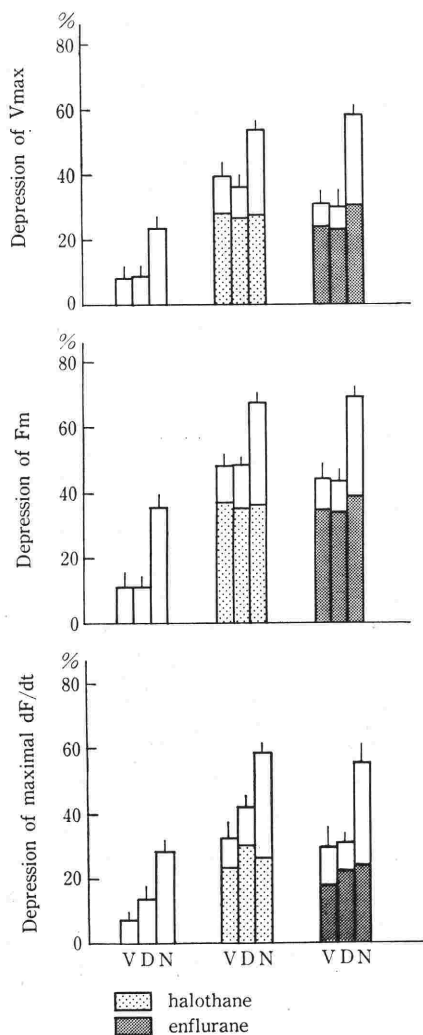


図 5. 各薬物の 3×10^{-7} M の濃度における単独投与と同時投与の抑制率の比較
(V : verapamil, D : diltiazem, N : nifedipine)

Fm, maximal dF/dt の抑制の大部分は, halothane, enflurane 自身によるものである。Halothane との同時投与による Vmax の変化についてみると, verapamil-40%, diltiazem-36%, nifedipine-54%となる。Fm, maximal dF/dt についても, また enflurane 同時投与における各コンポーネントの変化についても, 図5にみるように halothane の場合と同様のことが観察される。Himori ら¹⁴⁾はイヌの灌流右室乳頭筋を用い各種カルシウム拮抗薬の負の変力効果を張力の変化, すなわち Fm, maximal dF/dt について検討し, nifedipine > verapamil > diltiazem の順に抑制し, その効力比は nifedipine を 1 とすると verapamil 1/13, diltiazem 1/40 と報告している。Perez ら¹⁵⁾もモルモットの心房の張力の変化について同様の結果を報告している。今回の成績で等尺性収縮については, これらの成績とほぼ一致するが, 等張性収縮についての報告はこれまではみあたらない。Sonnenblick により提唱された Vmax は純粋に心筋収縮性を評価する指標とされている¹⁶⁾。しかしながら, これに対する批判も多く, 張力・速度関係で負荷ゼロ時に外挿すると誤差を生ずる¹⁷⁾, 静止時の筋長に影響される¹⁸⁾, 時間依存性がある¹⁹⁾などがある。これらの批判に対して, Brutsaert と Sonnenblick は Vmax は静止時の筋長さすなわち前負荷に影響されない心筋収縮性の最適な指標であると反論している²⁰⁾, Vmax は種々の正ないし負の変力効果を有する薬物の心筋収縮性に及ぼす効果を比較するうえに有用な手段であり, 剣物らもこれまでに麻酔薬あるいは麻酔中に使用される薬物の効果を比較してきている^{3, 4, 21, 22)}。Vmax の変化をみることは, Fm, maximal dF/dt の変化を観察すると同等に薬理学的価値はあるものと考えられ, 今回の成績もこのことをうらづけていると思われる。

心筋収縮の2相(プラトー相)でのカルシウムチャンネルを通して細胞に入るカルシウム量は比較的少ないが, このカルシウムが筋小胞体からの細胞内へカルシウム動員の引き金になると考えられている^{6, 8)}。そこで細胞内カルシウムは増加し収縮蛋白のアクチンとミオシンのスライディングを生じて心筋収縮をもたらす。カルシウム拮抗薬によりこの引き金となるカルシウム量が減少

すると, 収縮性は低下することになる。また, verapamil, diltiazem は細胞膜を構成するリポ蛋白層と結合し, カルシウム流入を促進するATPase 活性を阻外する²³⁾。一方, nifedipine は細胞膜外層の電位依存性のフィルターを閉塞することにより, カルシウムイオンの流入を抑制するといわれる²⁴⁾。最近の研究では細胞膜のカルシウム拮抗薬に対する受容体が想定されており, やはり3種のカルシウム拮抗薬の作用態度は異なる。すなわち, 心筋筋鞘のカルシウム拮抗薬に対する特異的な受容体に対する取り込みを nifedipine は阻外し, verapamil は部分的に阻外し, diltiazem は促進させる²⁵⁾。このことは, nifedipine が他のカルシウム拮抗薬と心筋細胞膜での作用部位が異なり, しかも効力がもっとも強いことに関係している。さらに今回の実験から, nifedipine による halothane, enflurane 同時投与による心筋収縮性の抑制がほかのカルシウム拮抗薬に比して大きく, しかも nifedipine のもつ負の変力効果は麻酔薬との同時投与により増強されたことと関連していると思われる。しかしながら, その詳細は今回の実験からは不明であり, 今後の検討が必要と思われる。

吸入麻酔薬による心筋収縮性の抑制がどのような機序によるものかはいまだに明白に理解されていないが, エネルギー産生の化学的機構, すなわち好氣的解糖作用による ATP 産生の低下²⁶⁾, 細胞内へのカルシウム流入抑制^{27, 28)}, 筋小胞体へのカルシウム取り込みの抑制^{29, 30)}など興奮・収縮連関に関するカルシウムイオンの変化, 筋原線維の ATPase 活性の低下³¹⁾などが提唱されている。これらの中で, halothane, enflurane による心筋収縮性の抑制は細胞内へのカルシウム流入抑制, 筋小胞体へのカルシウム取り込み抑制などが有力な要因と考えられている。したがって, halothane, enflurane とカルシウム拮抗薬を同時に使用する場合, カルシウム拮抗薬によるカルシウムチャンネルを介しての細胞内カルシウム量の減少がより著明となり, 心筋収縮性の抑制はより顕著となるものと推測される。吸入麻酔薬による抑制とカルシウム拮抗薬による抑制が相加された場合, $3 \times 10^{-7}M$ の濃度において halothane 同時投与では verapamil-40%, diltiazem-36%, nifedipine-

54%, enflurane 同時投与では verapamil-31%, diltiazem-31%, nifedipine-59% の収縮性の抑制としてあらわれる。

カルシウム拮抗薬の心筋収縮性の抑制は量依存性であることが認められたが、これは諸家の成績^{15, 32)}と一致している。麻酔薬との同時投与については、岩月ら³³⁾は halothane と diltiazem の心筋収縮性に及ぼす相互作用をイヌ摘出心筋標本を用いて検討し、 10^{-6}M 以上の濃度で量依存性の抑制を示すが、halothane で抑制された値を対照値とした用量反応曲線は diltiazem 単独の曲線と重なりあうことから、両者は心筋収縮性に関しては独立していると推測した。Marshall ら³⁴⁾は halothane と nifedipine の心筋収縮性に及ぼす相互作用をラット摘出灌流心臓を用いて検討し、両者の併用は相加的であると報告している。これらの成績では、今回の結果で得られたと同程度の抑制をもたらす halothane の吸入濃度は低く、nifedipine の投与量は少ない。この実験結果の相違の理由としては、種属差、実験条件の差、摘出灌流心臓の場合には心筋細胞への酸素供給不足による心筋の虚血などが考えられる。

生体における verapamil, diltiazem, nifedipine の心循環系への効果は、血管平滑筋拡張作用が心筋収縮性抑制作用を凌駕するため、心筋収縮性抑制作用は少なく、むしろ末梢血管拡張による血圧低下は、後負荷を軽減して静脈還流を促がし左心機能を改善するとともに、内因性の交感神経緊張をもたらす⁹⁻¹¹⁾。とくに nifedipine でこの作用が強く、頻脈を避けるため β -遮断薬との併用も行われることがある。今回の成績は摘出心筋に対する直接的効果について麻酔薬とカルシウム拮抗薬の相互作用を検討したものであり、これをそのまま臨床にあてはめることには当然問題が残る。しかしながら、臨床で使用される verapamil, diltiazem, nifedipine の有効血中濃度は $7 \times 10^{-8}\text{M} \sim 3 \times 10^{-7}\text{M}$ とされており³⁵⁾、この濃度での V_{max} の抑制は今回の成績では最大でも verapamil-9%, diltiazem-9%, nifedipine-24%と、nifedipine を除いては軽度である。また、halothane 麻酔下に verapamil を投与しても覚醒時と同様に、左心機能の改善と反射性交感神経緊張をもたらす、verapamil の心筋収縮性の抑制は相殺

される³⁶⁾。これらを考慮すると、halothane, enflurane 麻酔下に verapamil, diltiazem の使用は臨床で安全に使用しようとする。しかしながら、nifedipine は心筋収縮性の抑制が verapamil, diltiazem に比して強く、今回の成績から nifedipine のもつ直接の負の変力効果が halothane, enflurane により増強されたこと、光に敏感に反応し容易に分解される性質を有することなどから、verapamil, diltiazem と同じようにつかうことには問題があり、臨床での使用も制限されると思われる。生体における吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の相互作用において、心の子備力が減少している患者や交感神経系の抑制が伴う場合、propranolol などの交感神経系をブロックする薬物を併用している場合には、心筋収縮性の抑制がより表面化する可能性がある。また、麻酔中に使用される lidocaine, thiopental, diazepam などはタンパク結合能が強く、これらを併用するとタンパク結合を競合し活性型のカルシウム拮抗薬の血中濃度が増加して心筋組織に作用する程度が大となる可能性がある。肝機能障害、低蛋白血症、輸液による血液希釈などはタンパク結合能を低下させるので、やはり非結合型が増加することになり、心筋収縮性の抑制を助長する。Chew ら³⁷⁾は駆出分画が著しく低下していたり、肺動脈楔入圧が 20mmHg 以上の患者に verapamil を投与すると心不全を誘発するとし、Maze ら³⁸⁾は verapamil はカルシウムチャンネルだけでなくナトリウムチャンネルも阻外して halothane MAC を 25% 減少させることから、その使用には十分な注意が必要であると警告している。Nifedipine も左心機能が障害されている患者に投与すると、肺水腫、心不全を誘発する³⁸⁾。深い麻酔の場合には nifedipine による交感神経系の反応が低下する³⁹⁾。したがって、重症心疾患や交感神経系を介しての代償機構が低下している患者に吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬を併用する場合には、吸入麻酔薬の深度やカルシウム拮抗薬の選択、投与量、投与速度を心循環系の連続的な注意深い監視のもとに行うことが肝要となる。

4. 結 語

イヌの右室摘出心筋標本を用いて、吸入麻酔薬

の halothane, enflurane とカルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine の心筋収縮性に及ぼす相互作用を比較検討し、以下の結果を得た。

① Halothane, enflurane により抑制された V_{max} , F_m , maximal dF/dt は、カルシウム拮抗薬の単独投与と同様に、同時投与により量依存性の抑制を示した。

② 同時投与において麻酔薬により抑制された値を対照値とすると、両投与の抑制の程度は verapamil, diltiazem では同程度であるが、nifedipine では他の2者に比して有意な抑制を示した。

③ カルシウム拮抗薬による V_{max} の抑制は、最大有効血中濃度の $3 \times 10^{-7}M$ では verapamil, diltiazem とともに9%と弱く、生体では反射性交感神経緊張により相殺されるため両者の併用は許容し得る。しかしながら、nifedipine では24%と強く、その直接的な負の変力効果が $3 \times 10^{-7}M$ 以上の濃度では麻酔薬により増強されることから、臨床で使用する場合には慎重な配慮が必要と思われる。

(本論文の要旨は第31回日本麻酔学会総会および第6回 Annual Meeting of American Society of Cardiovascular Anesthesiologists において発表した。

稿を終わるに当たり、研究の機会と懇切なご指導をいただいた恩師北里大学医学部麻酔科田中亮教授に深謝申し上げます。研究計画、研究方法、研究成績の処置など、終始適切なご指導をいただいた北里大学医学部麻酔科劔物修助教授(現東邦大学医学部麻酔科学教室教授)に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Hickey RF, Eger EII.: Circulatory pharmacology of inhaled anesthetics. in "Anesthesia" edited by Miller, RD New York, Churchill Livingstone, p. 331~348, 1981.
- 2) Dripps RD, Eckenhoff E, Vandam LD.: Introduction to Anesthesia-The principle to safe practice (5th Ed.), Philadelphia, WB Saunders, p. 144~145, 1977.
- 3) Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S.: The effects of fluroxene and enflurane on contractile performance of isolated papillary muscles from failing hearts. *Anesthesiology* **40**: 252~260, 1974.
- 4) 劔物 修: 各種吸入麻酔薬の心筋の収縮性に及ぼす影響: 1. 正常心筋に対する効果. *麻酔* **25**: 402~413, 1974.
- 5) Shimosato S, Yasuda I, Kemmotsu O, C Gambles, C Shanks.: Effect of halothane on altered contractility of isolated heart muscle obtained from cats with experimental produced ventricular hypertrophy and failure. *Br. J. Anaesth.* **45**: 2~9, 1973.
- 6) Braunwald E.: Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. *N.Eng. J. Med.* **307**: 1618~1627, 1982.
- 7) Ellrodt G, Chew CYC, Sigh BN.: Therapeutic implication of slow-channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation* **62**: 669~679, 1980.
- 8) Antman EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Intern. Med.* **93**: 875~885, 1980.
- 9) Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann. Intern. Med.* **93**: 886~904, 1980.
- 10) Singh BN, Hecht HS, Nademanee K, Chew CYC.: Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **25**: 103~132, 1982.
- 11) Reves JG, Kissin I, Lell WA, Tosone SR.: Calcium entry blockers. Uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology* **57**: 504~518, 1982.
- 12) Prys-Roberts C.: Anaesthesia and hypertension. *Br. J. Anaesth.* **56**: 711~724, 1984.
- 13) Brichard G, Zimmerman PE.: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **42**: 1005~1012, 1970.
- 14) 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. *Jpn. J. Pharmacol.* **26**: 427~435, 1976.
- 15) Perez JE, Borda L, Schuchleib R, Henry PD.: Inotropic and chronotropic effects of vasodilators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **221**: 609~613, 1982.
- 16) Sonnenblick EH.: Force-velocity relations in mammalian muscle. *Am. J. Physiol.* **202**:

- 931~939, 1962.
- 17) Brady AJ.: Time and displacement dependence of cardiac contractility: problems in defining the active state and force-velocity relations. *Fed. Proc.* **24**: 1410~1420, 1965.
 - 18) Noble MIM, Bowen TE, Hefner LL.: Force-velocity relationship of cat cardiac muscle, studied by isotonic and quick-released technique. *Circ. Res.* **24**: 821~833, 1969.
 - 19) Edman KAP, Nilsson E.: Mechanical parameters of myocardial contraction studies at a constant length of the contractile element. *Acta. Physiol. Scand.* **72**: 205~219, 1968.
 - 20) Brutsaert D, Sonnenblick EH.: Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function.: Problems, concepts and directions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **16**: 337~361, 1973.
 - 21) 劔物 修, 田中 亮: Trimetaphan, nitroprusside の心機能に及ぼす影響. 麻酔 **29**: 254~260, 1980.
 - 22) 劔物 修, 田中 亮: エンフルレン抑制心筋に対するドパミン, ドブタミンの効果. 麻酔 **30**: 948~953, 1981.
 - 23) Nayler WG, Mas-Oliva J, Williams AJ.: Cardiovascular receptors and calcium. *Circ. Res.* **46**: 161~166, 1980.
 - 24) Kohlhardt M, Fleckenstein A.: Inhibition of the slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **298**: 267~272, 1977.
 - 25) Millard RW, Grupp G, Grupp IL, Disalvo J, DePover A, Schwartz A.: Chronotropic, inotropic, and vasodilator actions of diltiazem, nifedipine, and verapamil—A comparative study of physiological responses and membrane receptor activity. *Circ. Res.* **52**(Suppl. 1): 29~39, 1983.
 - 26) Ko KC, Paradise RR.: Multiple mechanisms of action of halothane and methoxyflurane on force of contraction of isolated rat atria. *Anesthesiology* **39**: 278~284, 1973.
 - 27) Lynch C, Vogel S, Sperelakis N.: Halothane depression of myocardial slow channel potentials. *Anesthesiology* **55**: 360~368, 1981.
 - 28) Price HL, Ohnishi ST.: Effects of anesthetics on heart. *Fed. Proc.* **39**: 1574~1579, 1980.
 - 29) Su JY, Glenn W, Kerrick L.: Effects of halothane on caffeine-induced tension transients in functionally skinned myocardial fibers. *Pfugers. Arch.* **380**: 29~34, 1980.
 - 30) Su JY, Glenn W, Kerrick L.: Effects of enflurane on functionally skinned myocardial fibers from rats. *Anesthesiology* **52**: 385~389, 1980.
 - 31) Merin RG, Kumasawa T, Honig CR.: Reversible interaction between halothane and Ca^{++} on cardiac actomyosin adenocine triphosphatase: Mechanism and significance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **190**: 1~14, 1974.
 - 32) Morgan JP, Wier WG, Hess P, Blincks J.: Influence of Ca^{++} -channel blocking agents on calcium transients and tension development in isolated mammalian heart muscle. *Circ. Res.* **52**(Suppl. 1): 47~52, 1983.
 - 33) 岩月尚文, 古賀義久, 天羽敬祐: Ca^{++} 拮抗薬, diltiazem とハロセンの心筋収縮性に及ぼす相互作用. 麻酔 **32**: 81~87, 1983.
 - 34) Marshall AG, Kissin I, Reves JG, Brandley EL, Blackstone EH.: Interaction between negative inotropic effects of halothane and nifedipine in the isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **5**: 592~597, 1983.
 - 35) Henry PD.: Comparative pharmacology of calcium antagonists; nifedipine, verapamil, and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* **46**: 1047~1058, 1980.
 - 36) Kapur PA, Placke WE.: Epinephrine induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* **55**: 218~225, 1981.
 - 37) Chew CYC, Heart HS, Collett JT.: Influence of severity of ventricular dysfunction on hemodynamic responses to intravenous administered verapamil in ischemic heart disease.: *Am. J. Cardiol.* **47**: 917~922, 1981.
 - 38) Maze M, Mason DM Jr, Kates RE.: Verapamil decreases MAC for halothane in dogs. *Anesthesiology* **59**: 327~329, 1983.
 - 39) Robson RH, Vishwanath MC.: Nifedipine and beta-blockade as a cause of cardiac failure. *Br. Med. J.* **284**: 104, 1982.
 - 40) Tosone SR, Reves JG, Kissin I, Smith LR, Fournier SE.: Hemodynamic responses to nifedipine in dogs anesthetized with halothane. *Anesth. Analg.* **62**: 903~908, 1983.

Interactions on myocardial contractile state between inhalation anesthetics and calcium channel blockers in canine isolated heart muscles

Fusazo Nakata*

*Department of Anesthesiology
Kitasato University School of Medicine
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-City, Kanagawa 228

Combined effects of inhalation anesthetics (halothane, enflurane) and calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, nifedipine) on myocardial contractile state were compared utilizing canine isolated heart muscle preparations. Dose-dependent decreases in maximal velocity of shortening (V_{max}), maximal developed isometric force (F_m), and maximal dF/dt were assessed by either verapamil, diltiazem, or nifedipine alone. Dose-dependent decreases of these variables of muscle mechanics were augmented by additional administration of either halothane or enflurane. Percent reductions of these variables by verapamil or diltiazem were similar both in groups with and without anesthetics, when anesthetics-depressed values were used for the control in groups with halothane or enflurane. However,

the negative inotropic effect of nifedipine was potentiated by either halothane or enflurane administration.

These data suggest that clinical use of verapamil and diltiazem during halothane or enflurane anesthesia may be acceptable, because the depression of V_{max} with the highest therapeutic concentration of these agents were 9%, and because the direct negative inotropism of these calcium channel blockers might be counterbalanced by a reflex sympathetic response in vivo. However, this is not true for the case of nifedipine, because percent depression (24%) was much higher than other two agents at the highest therapeutic concentration and because negative inotropic effect of nifedipine was potentiated with either halothane or enflurane.

(原稿受付: 昭59.7.27)

* *

* *

* *