

原 著

ハロセン/笑気麻酔下, 急性心筋虚血時における
Ca 拮抗薬の心循環系に及ぼす影響

—verapamil, diltiazem, nifedipine の比較—

仲 田 房 蔵* 劔 物 修**

要 旨

29頭のイヌを用いてハロセン麻酔下に急性の心筋虚血を作製後, 3種類のカルシウム拮抗薬を種々の濃度で投与し, verapamil (V), diltiazem (D), nifedipine (N) の心循環系に及ぼす作用を比較検討した. カルシウム拮抗薬の投与量 (mg/kg) は V (0.05, 0.1, 0.25), D (0.1, 0.2, 0.5), N (0.01, 0.02, 0.05) であった. Vは量依存性に平均血圧 (MAP) を4~15%, 全末梢血管抵抗 (SVR) を19~23%, 心拍数 (HR) を2~9%それぞれ低下ないし減少させた. 心拍出量 (CO), 肺動脈楔入圧 (PCWP) は対照値に比して 0.05 mg/kg では20%, 9%, 0.1 mg/kg では21%, 10%それぞれ増加ないし上昇した. 0.25 mg/kg では PCWP が上昇するが, CO は不変, LV dp/dt max は減少した. Dによる MAP, HR の変化はVと同様であったが, 最大投与量でも CO, LV dp/dt max は増加した. Nは MAP を15~35%, HR を4~9%それぞれ上昇ないし増加し, CO, LV dp/dt max もDと同様に増加した. 急性の心筋虚血に対しVの最大投与量を除き, ハロセン麻酔のもとでのカルシウム拮抗薬の使用は左心機能を亢進させる.

はじめに

臨床麻酔で多用されている吸入麻酔薬のハロセンの心循環系に及ぼす影響はよく知られており, 観血的, 非観血的のいずれの方法でも心循環系に

対して抑制的に働くとされている^{1)~4)}. 近年, カルシウム拮抗薬はその末梢血管拡張作用による後負荷の軽減および心筋収縮性の抑制は心筋酸素消費量を低下させ, また直接的に冠動脈を拡張させる作用をもつため虚血の心疾患の治療に盛んに応用されてきている^{5)~8)}. カルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine は単独投与および吸入麻酔薬のハロセン, エンフルレンとの同時投与のいずれの場合においても, イヌの右室摘出心筋標本を使用して量依存性に抑制することは, すでに報告した⁹⁾. これらのカルシウム拮抗薬はそれぞれ異なる変力, 変時作用を示し, 心筋虚血に際して吸入麻酔薬と同時使用される場合には, 負の変力, 変時作用が修飾され心循環系の抑制が增强されることが危惧される. しかしながら, ハロセン/笑気麻酔のもとで急性の心筋虚血が発生した場合に, カルシウム拮抗薬の投与が心循環系にどのように作用するかを検討した報告は見あたらない. そこでイヌにハロセン/笑気麻酔のもとで実験的に心筋虚血を作製し, verapamil, diltiazem, nifedipine の心循環系に及ぼす作用を比較検討した.

1. 方法

体重 9~15 kg の健康な雑種成犬29頭をペントバルビタール 20 mg/kg の静脈内投与で麻酔導入後気管内挿管を施行し, Harvard Respirator (model 613) により PaCO₂ が 40 mmHg 前後になるような調節呼吸とした. 麻酔は酸素 2 l/分, 笑気 2 l/分, ハロセン 1%で維持した. 左大腿動脈に血管内留置カテーテルを挿入し, 圧測定と採血用に供した. 左大腿静脈には Swan-Ganz カテー

*北里大学医学部麻酔科

**東邦大学医学部麻酔科学教室

テル(7F)を挿入し、肺動脈圧、肺動脈楔入圧および中心静脈圧の測定と、熱希釈法による心拍出量の測定に供した。胸骨正中切開にて開胸後に心臓を露出し、心尖部を通じて左心内腔にカニューレ(21G)を刺入し、圧トランスジューサーに接続して左心内圧波形が得られた所で固定した。心電図は四肢誘導(Ⅱ誘導)と共に左心室外壁の虚血を作製する部分に胸部誘導を直接に装着した。血圧は圧トランスジューサー(Statham P23Db), プリアンプを介して循環生理用ポリグラフ(三栄測器142-8)に同時記録した。循環動態が安定した時点を対照値として平均動脈圧(MAP), 心拍数(HR), 平均肺動脈圧(MPAP), 肺動脈楔入圧(PCWP), 左心内圧(LVP), 最大左心内圧一次微分(LV dp/dt max), 心拍出量(CO)を測定し, 得られたデータより一回拍出量(SV), 全末梢血管抵抗(SVR), 肺血管抵抗(PVR), 左室一回仕事量(LVSWI), 右室一回仕事量(RVSWI)を算出した。その後冠動脈左前下降枝を絹糸を用いて完全に結紮し, 5分, 10分, 20分, 30分後の循環諸量を測定した。結紮の30分後に Verapamil (8頭), diltiazem (13頭), nifedipine (8頭)の3つのグループに分け, verapamil では 0.05 mg/kg を30秒かけて静脈内投与し, 投与の5分, 10分, 20分, 30分後の循環諸量を測定した。その後, 0.1 mg/kg, 0.25 mg/kg と段階的に増量し, 同様の検索を行った。Diltiazem では 0.1, 0.2, 0.5 mg/kg を, nifedipine では 0.01, 0.02, 0.05 mg/kg をそれぞれ段階的に投与し, verapamil の場合と同様の操作を繰り返した。循環動態が安定した時点, 冠動脈結紮30分後, verapamil, diltiazem, nifedipine のそれぞれの投与の30分後に動脈血を採血し, カテコールアミンの測定に供した。血清カテコールアミンの測定は verapamil 5頭, diltiazem 5頭, nifedipine 4頭について行い, 永中保存後冷却遠沈して血漿を分離後, 北里ブリistolマイヤーにおいて, 自動高速液体クロマトグラフィー法により測定した。実験中の輸液には乳酸加リンゲル液を用いて, 3~4 ml/kg/hr の速度で右上肢の静脈内留置カテーテルを通して投与した。体温は Swan-Ganz カテーテルの体温計により肺動脈血流温度を間欠的に測定し, 動物用保温マットを用いて 38°C 前後に保持するようにした。すべての成績は平均値 \pm SEM で表現し, 統

計学的処置は従属するデータの t-検定により行い, $p < 0.05$ のものを推計学的に有意と判定した。

2. 結果

冠動脈前下降枝の結紮により, それより末梢還流域の点状硬塞巣と心外膜胸部誘導で著明な ST 上昇が認められた(図1)。冠動脈結紮後の循環諸

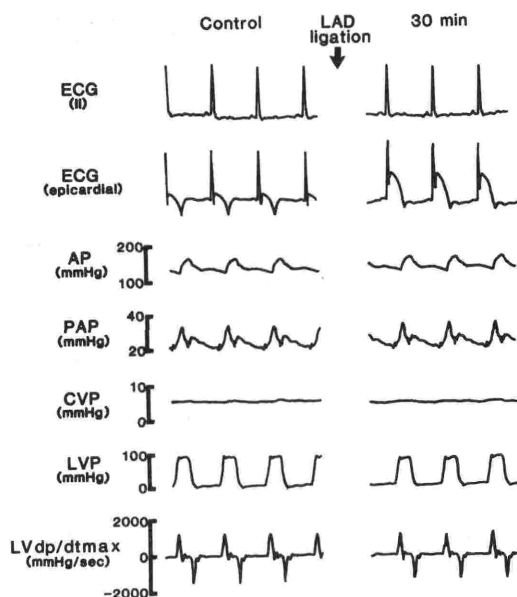


図1 Hemodynamic tracing obtained from control and thirty minutes after coronary ligation

量は MAP, SVR が時間経過と共に低下し30分後にはそれぞれ2~6%, 4~12%の低下ないし減少を示した。MPAP, PCWP, PVR は徐々に上昇ないし増加する傾向が認められた。CO, HR, LV dp/dt max は有意な変化が認められなかった。図2はハロセン/笑気麻酔後の値を対照値として, 冠動脈結紮30分, verapamil 0.05, 0.1, 0.25 mg/kg 投与の5分, 10分, 20分, 30分の MAP, HR, SVR, CO, PCWP, LV dp/dt max の値を示したものである。Verapamil は各投与量で MAP, HR, SVR を投与5分後に量依存性に低下ないし減少させた。MAP はどの投与量でも5分以降は上昇し, 30分後には対照値近くに回復した。HR はいずれの投与量でもさらに減少し, 0.1, 0.25 mg/kg の30分後には推計学的に有意は減少を示した。PCWP は量依存性に上昇し, 0.25 mg/kg で有意な上昇を示した。CO は PCWP と平行して0.05,

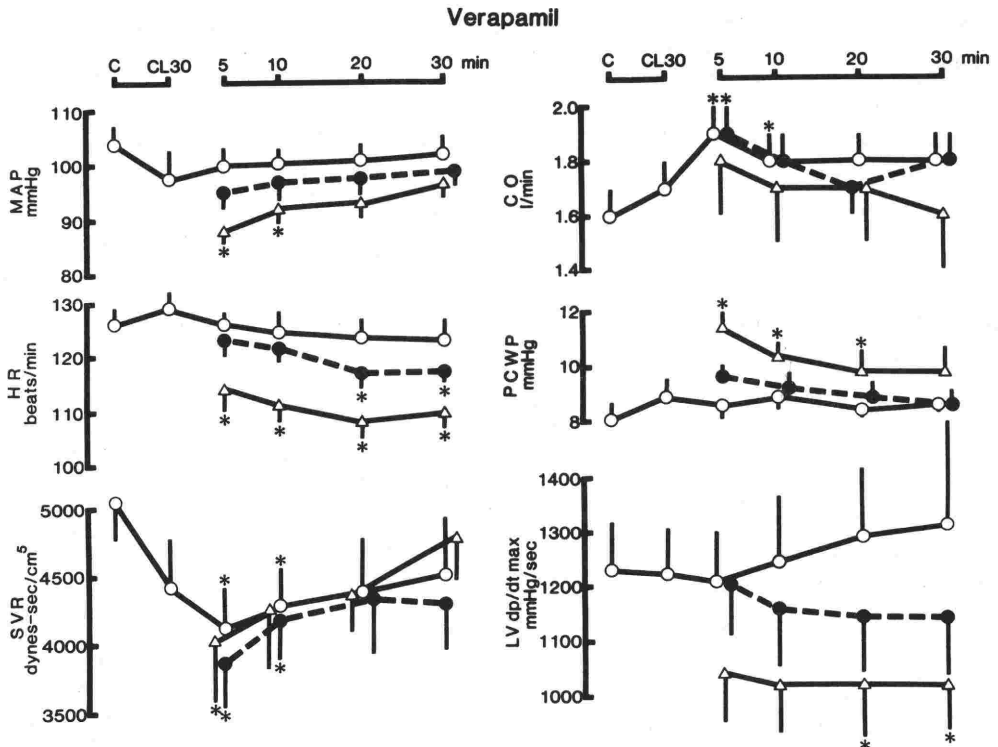


図2 Changes of hemodynamic variables after verapamil administrations
 ○—○ 0.05 mg/kg, ●---● 0.1 mg/kg, △—△ 0.25 mg/kg
 * indicates significant difference compared to control value.

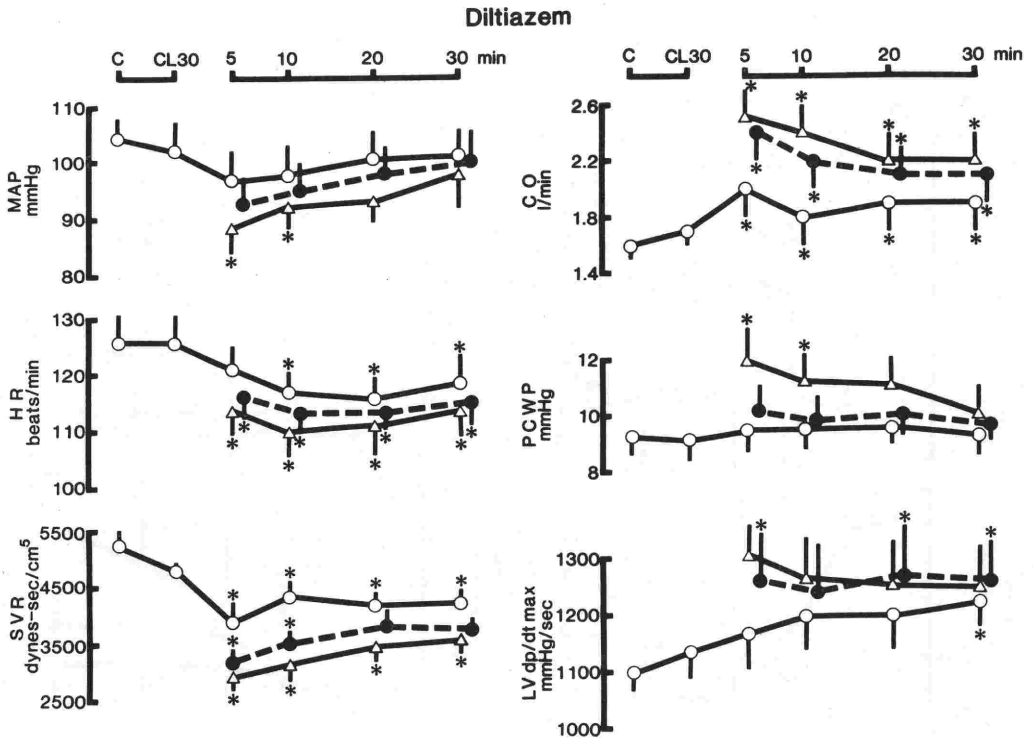


図3 Changes of hemodynamic variables after diltiazem administrations
 ○—○ 0.1 mg/kg, ●---● 0.2 mg/kg, △—△ 0.5 mg/kg
 * indicates significant difference compared to control value.

0.1 mg/kg 投与の5分後に有意な増加を示したが、0.25 mg/kg の5分値は 0.1 mg/kg の5分値より低く、0.1 mg/kg の30分値と比較すると全く変化がなく、さらに30分値は対照値に復した。LV dp/dt max は 0.05 mg/kg では時間経過に一致して増加するが、0.25 mg/kg の10分、20分、30分値はそれぞれ推計学的に有意な減少を示した。

Diltiazem 0.1, 0.2, 0.5 mg/kg 投与の5分、10分、20分、30分後における循環諸量を比較したものが図3である。MAP, HR, SVR は投与5分後に量依存性に低下ないし減少し、MAP は5分以降などの投与量でも上昇を示すが30分後には対照値近くまでに回復した。SVR は各投与量で投与の5分後に推計学的に有意に減少し、HR も0.2, 0.5 mg/kg で有意に減少した。SVR, HR は5分以降時間経過と共に増加傾向にあるが、対照値に比して有意な減少が保持された。CO, PCWP は投与5分後に量依存性に増加ないし上昇した。LV dp/dt max の5分値は 0.1 mg/kg

では有意な変化がみられないが、0.2, 0.5 mg/kg では推計学的に有意な増加を示し、30分後も有意な増加が保持された。

図4は nifedipine の 0.01, 0.02, 0.05 mg/kg 投与の5分、10分、20分、30分後における循環諸量をみたものである。MAP, SVR の各投与量の5分値は推計学的に有意な量依存性の低下ないし減少がみられた。5分以降は時間経過とともに回復傾向にはあるが、有意な変化が保持された。HR はどの投与量でも有意な変化がないが、CO, PCWP は量依存性に増加した。LV dp/dt max は 0.01, 0.02 mg/kg では有意な変化はみられないが、0.05 mg/kg では時間経過と共に有意に増加した。

表1はほぼ同程度の血圧下降をきたす verapamil 0.25 mg/kg, diltiazem 0.5 mg/kg, nifedipine 0.01 mg/kg 投与における循環諸量の対照値に対する変化率を比較したものである。MAP は verapamil 投与5分後に14.2%, nifedipine 投与の30分後に15.3%の減少となった。HR は ve-

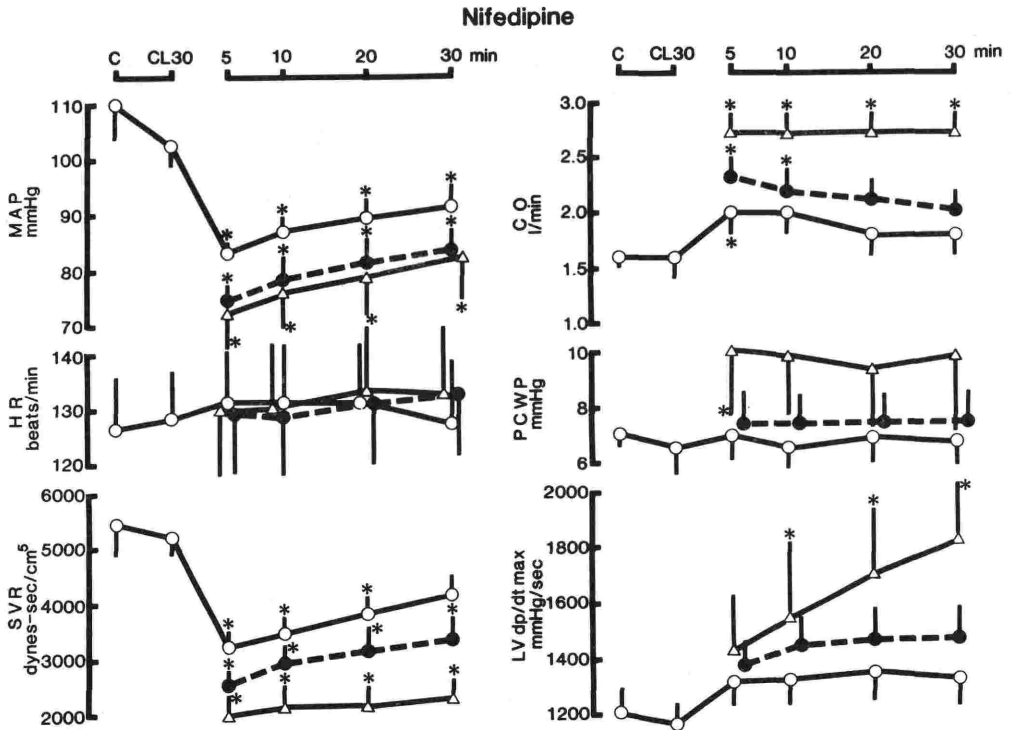


図4 Changes of hemodynamic variables after nifedipine administrations
 ○—○ 0.01 mg/kg, ●—● 0.02 mg/kg, △—△ 0.05 mg/kg
 * indicates significant difference compared to control value.

表1 Percent changes of hemodynamic variables at equihypotensive doses of verapamil, diltiazem, and nifedipine

	Verapamil (0.25 mg/kg)	Diltiazem (0.5 mg/kg)	Nifedipine (0.01 mg/kg)
MAP	-14.5±3.4*	-14.2±4.0*	-15.3±3.8*
HR	-9±3.4*	-8.8±3.6*	1.7±4.1
SVR	-20.3±6.6*	-42.5±4.4*	-17±5.9*
CO	11.5±5.9*	58.6±6.9*	10.9±5.3*
PCWP	44.8±5.6*	27.3±5.6*	5.7±5.5
SV	25.3±6.6*	74±6.5*	10.3±5.3*
LVSWI	3.2±6.3	39.4±5.7*	-8.6±5.0
LV dp/dt max	-13.7±4.6*	18.7±5.8*	14±5.6*

* significant difference from control

表2 Changes of catecholamine values after thirty minutes of verapamil, diltiazem, or nifedipine administrations

	Adrenalin (pg/ml)	Noradrenalin (pg/ml)
Verapamil		
control	176.2±14.6	159.6± 5.6
coronary ligation 30 min	89.8±18.0*	127.4± 15.3
0.05 mg/kg 30 min	59.0±14.1*§	140.4± 18.0
0.1 mg/kg 30 min	53.8±12.7*§	122.0± 20.8
0.25 mg/kg 30 min	40.8± 9.4*§	136.4± 33.2
Diltiazem		
control	207.4±14.1	188.6± 37.1
coronary ligation 30 min	126.6±14.4*	153.2± 13.6
0.1 mg/kg 30 min	87.6±15.0*§	160.6± 25.2
0.2 mg/kg 30 min	66.6±12.4*§	138.4± 20.7
0.5 mg/kg 30 min	45.6±11.0*§	139.7± 20.5
Nifedipine		
control	177.5±19.5	155.8± 31.4
coronary ligation 30 min	117.0±18.1*	151.0± 32.3
0.01 mg/kg 30 min	97.8±13.1*	167.3± 34.0
0.02 mg/kg 30 min	98.0±21.2*	298.8± 94.0*
0.05 mg/kg 30 min	109.3±27.6	475.8±123.8*

* Significant difference compared to control value.

§ Significant different compared to ligation value.

rapamil, diltiazem はそれぞれ9%, 8.8%減少するが, nifedipine では1.7%の増加がみられた。LV dp/dt max は verapamil では13.7%減少するが, diltiazem, nifedipine ではそれぞれ18.7%, 14%の増加であった。Diltiazem は verapamil, nifedipine に比較して SVR の減少, CO, SV, LVSWI の増加が著明であった。RVSWI は diltiazem,

nifedipine ではほぼ対照値の140%に増加した。

冠動脈結紮および各カルシウム拮抗薬投与後の血漿カテコールアミン値の変化は表2にまとめた。アドレナリンは冠動脈結紮後有意に低下するが, verapamil, diltiazem 投与によりさらに量依存性の有意な低下を示した。一方, nifedipine はアドレナリンには変化がみられないが, ノルアドレナリンは量依存性には上昇傾向を示し, 0.02 mg/kg 投与以上では推計学的に有意な上昇を示した。

3. 考察

Verapamil 0.05 mg/kg 投与では MAP, SVR の減少に伴い CO は増加し, LV dp/dt max も時間経過と共に増加する。0.1 mg/kg の投与の場合には後負荷はさらに軽減し CO は増加するが, HR, LV dp/dt max は減少傾向を示す。最大投与量の 0.25 mg/kg では PCWP は上昇するが CO は他の投与量ほど増加を示さず, 30分では対照値に復する。このことから, Verapamil 0.05~0.1 mg/kg の投与ではこの薬物の有する心筋収縮性抑制, 房室伝導系抑制が表面化することはなく, 末梢血管拡張により後負荷を軽減し, 心ポンプ機能は増強されるが, 0.25 mg/kg になると心筋収縮性, 房室伝導は抑制されることが示めされた。一方, diltiazem, nifedipine は verapamil とは異なり, 量依存性に末梢血管拡張により後負荷を軽減して静脈還流を促がし, 心ポンプ機能を増強させた。特に LV dp/dt max は両者ともに有意に増加し, HR は nifedipine で増加したことより, diltiazem, nifedipine のもつ負の変力, 変時効果は末梢血管拡張に伴う反射性交感神経緊張により相殺されたことが推測される。Nifedipine 投与による血漿カテコールアミンの変化はこれを裏づけていると判断される。すなわちアドレナリンには変化が認められないが, ノルアドレナリンが量依存性に増加しており, これは血圧低下に対して圧受容体反射により交感神経が興奮し, 交感神経末端よりノルアドレナリンが遊離されて心筋収縮性が増強されたものと考えられる。

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血管平滑筋弛緩, 心筋収縮性抑制, 洞結節での興奮自動能および房室伝導を抑制する^{5)~8)}。Verapamil は diltiazem, nifedipine に比べ房室伝導抑制が最も強く¹⁰⁾, 心筋収

縮性, 心ポンプ機能は少量では増加もしくは不変¹¹⁾, 多量では低下させる¹²⁾. 一方, nifedipine は末梢血管拡張作用が心筋収縮性抑制作用を凌駕するため心ポンプ機能を亢進させる¹³⁾. さらに内因性交感神経緊張により負の変力, 変時効果は相殺され, むしろ増強される¹⁴⁾. Diltiazem の作用は verapamil, nifedipine の中間的な効果を示し, 心筋収縮性, 心拍数, 心ポンプ機能は増加, 不変とさまざまである¹⁵⁾¹⁶⁾. 吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の相互作用については, Kapur ら¹⁷⁾は verapamil とハロセンの心循環系に及ぼす相互作用を比較し, verapamil は用量依存性に心筋収縮性を抑制すると報告している. Kates ら¹⁸⁾も verapamil とイソフルレンについて同様の成績を報告している. 一方, Tosone ら¹⁹⁾はハロセン 1% と 2% の各々に nifedipine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与し, 1% では心拍数, 心拍出量が増加するが, 2% では減少することより, 麻酔深度により nifedipine の心循環系の反応が異なると報告している. 今回の実験は臨床でハロセン/笑気麻酔のもとで急性の心筋虚血が発生した場合を想定し, カルシウム拮抗薬の投与が心循環系にどのように作用するかをみたものであるが, ほぼこれらの報告と一致するものである.

心筋虚血と麻酔薬の心循環系に及ぼす相互作用について Brand と Lowenstein²⁰⁾ 以来種々の報告がなされ²¹⁾²²⁾, ハロセンは虚血心筋に対して心筋酸素需給バランスを改善させるため心臓被護作用を有するとされている. 今回の急性心筋虚血30分では心ポンプ機能は障害されなかったが, これは Hickey ら²³⁾の成績と一致する. すなわち, 雑種成犬を 1% ハロセン麻酔下に冠動脈左前下降枝を狭窄し冠血流量を対照値の 40% 低下させた30分後でも, 左心機能の低下は認められない. しかしながら, Merin ら²⁴⁾はブタを用いて 0.5% ハロセン麻酔下に冠血流量を 60% 低下させた 30 分後では, 心拍出量, 一回拍出量の低下, LVEDP の増加を認めている. したがって, 種属差, 冠状動脈の狭窄部位および程度, 麻酔深度などを考慮する必要があると思われる.

急性心筋虚血が発生すると, その末梢還流域では冠血流が遮断され, 心筋細胞内 ATP の産生を障害する. ATP の減少に伴い筋小胞体によるカルシウムの取り込み, 細胞外へのカルシウムの排

泄が抑制される. また, Na-K 交換が障害されることより細胞内へカルシウムが過剰に流入する. 心筋細胞内のカルシウム過剰はホスホリパーゼや蛋白分解酵素を活性化して細胞膜の構造を崩壊し, ミトコンドリアに蓄積したカルシウムは酸化的磷酸化による ATP 産生を障害する⁵⁾. 一方, 虚血に伴う細胞内アシドーシスは細胞膜や筋小胞体におけるカルシウムの親和性を低下させるために心筋収縮性の障害が起こるともいわれる²⁵⁾. カルシウム拮抗薬が虚血心筋を保護し, 梗塞巣を減少させる機序は 1) 末梢血管拡張による後負荷の軽減と心筋収縮性抑制は心筋の酸素消費量を低下させること, 2) 冠血管を直接拡張させると同時に側副血行路を増加させ虚血部への血流を増加する^{25)~28)}, 3) 硬塞に伴う過剰な心筋組織へのカルシウム流入に対してミトコンドリア機能を保護し, ATPase 活性を抑制して心筋代謝障害を抑制する²⁹⁾, などが考えられている.

吸入麻酔薬のハロセンの心循環系に及ぼす影響はよく知られており, 量依存性に, 心筋収縮性抑制³⁰⁾³¹⁾, 洞結節での自動興奮能および房室伝導抑制³²⁾³³⁾を起こす. 心筋収縮性の抑制の機序は明白に理解されていないが, 細胞内へのカルシウム流入抑制³⁴⁾³⁵⁾, 筋小胞体のカルシウム取り込み抑制³⁶⁾が近年になり有力な要因として注目されている. したがって, ハロセンとカルシウム拮抗薬を虚血心筋に対して同時に使用すると, 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は著明となり, 心筋収縮性の抑制が増強される可能性がある. 著者の一人, 仲田は摘出心筋を用いて verapamil, diltiazem, nifedipine の単独投与およびハロセン, エンフルレン同時投与における心筋収縮性に及ぼす相互作用を検討し, 単独投与および同時投与ともに量依存性に心筋収縮性抑制をおこすが, 同時投与における心筋収縮性抑制は nifedipine で増強されることを報告した⁹⁾. しかしながら, カルシウム拮抗薬の有効使用量は verapamil 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, diltiazem 70~150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, nifedipine 5~15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とされ³⁷⁾, この投与量では今回の実験からカルシウム拮抗薬の有する負の変力, 変時作用が増強されることはなく, nifedipine では反射性交感神経緊張によりむしろ心筋収縮性は亢進する. さらに

後負荷の軽減は心ポンプ機能を増強されることを考慮すると、ハロセン麻酔中の急性心筋虚血に対して、verapamil, diltiazem, nifedipine が負の変力、変時作用を増強させることはなく、臨床での使用は許容しうるものと考ええる。

Verapamil, diltiazem, nifedipine は異なる変力、変時作用を示し、臨床的に重要な意義をもつことはよく知られている。特に虚血心筋に対して心筋酸素需給バランスは心拍数、心筋収縮性、壁張力によって決定されるため、それぞれの因子を適正な状態に改善させることが肝要となる。したがって、3種類のカルシウム拮抗薬を同程度に血圧下降させた状態で、それぞれの変力、変時作用を比較することが重要と思われる。15%前後の血圧下降をきたした状態での verapamil, nifedipine の反応は Nakaya ら³⁸⁾, Urguhart ら³⁹⁾の成績とほぼ一致した。すなわち、Nakaya らは覚醒犬に verapamil 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, diltiazem 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, nifedipine 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与して10%前後平均血圧が低下した状態をつくり、それぞれの変力、変時効果を比較している。Verapamil は LV dp/dt max が最も抑制され、nifedipine は心拍数、LV dp/dt max とともに増加する。Diltiazem はこれらの反応が認められない。Urquhart らは覚醒犬に急性心筋虚血を作製し、同様の成績を報告している。吸入麻酔薬との同時使用については、Kates ら⁴⁰⁾は正常のブタで 1 MAC ハロセン麻酔下にやはり3種類のカルシウム拮抗薬により平均血圧を30%低下させた状態で血行動態と同様に比較している。Verapamil, diltiazem は全末梢血管抵抗の低下よりも心拍出量低下により血圧が低下するが、nifedipine は全末梢血管抵抗の低下により血圧は低下する。しかしながら、Kates らの成績は30%血圧下降を行うため臨床有効血中濃度より大量の verapamil, diltiazem が使用されており、結果として心筋収縮性抑制、心ポンプ機能低下が表面化したと思われる。今回の成績で diltiazem は verapamil, nifedipine に比較して全末梢血管抵抗の減少が43%と著明であり、心拍出量、一回拍出量、左心一回仕事量は他の2者より著明に増加している。単独投与における diltiazem の末梢血管拡張作用は nifedipine, verapamil より弱い。私どもの成績では diltiazem 0.25 mg/kg をハロセンと同時に投与すると末梢血管拡張作用は増強されて

いる。

今回の実験は正常な心機能を有するイヌにハロセン/笑気麻酔のもとで急性心筋虚血を製作し、ハロセンとカルシウム拮抗薬の心循環系に及ぼす影響を比較検討したものであり、これを直接臨床にあてはめることには問題が残る。心の子備力が低下している患者や交感神経系の抑制が伴う場合、交感神経をブロックする薬物を併用している場合には、心筋収縮抑制、心ポンプ機能低下が表面化する可能性がある。事実、 β -遮断薬のプロプラノロールで前処置すると nifedipine の反射性交感神経興奮作用は消失し、verapamil の心筋収縮性抑制は増強される¹⁰⁾。Chew ら⁴¹⁾は駆出分画が著しく低下していたり、肺動脈楔入圧が 20 mmHg 以上の患者に verapamil を投与すると心不全を誘発するとし、verapamil 投与による著明な徐脈、房室ブロックも報告されている⁴²⁾⁴³⁾。Maze ら⁴⁴⁾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ハロセン MAC を25%減少させることから、その使用には十分な注意を払う必要があることを警告している。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、心不全を誘発し⁴⁵⁾、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¹⁹⁾。また、nifedipine による末梢血管拡張作用が吸入麻酔薬により増強され、著しい血圧低下を招き、冠血管だけでなく、脳や肝・腎血管の灌流圧も低下させる危険性がある。したがって、重症冠不全や交感神経系を介しての代償機転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

29頭のイヌを用いてハロセン/笑気麻酔下に急性心筋虚血を作製後、カルシウム拮抗薬である verapamil (V), diltiazem (D), nifedipine (N) の心循環系に及ぼす作用を比較検討し、以下の結果を得た。

1. Vは最依存性に平均血圧 (MAP) を4~15%, 全末梢血管抵抗 (SVR) を19~23%, 心拍数 (HR) を2~9%それぞれ減少させた。心拍出量 (CO), 肺動脈楔入圧 (PCWP) は対照値に比して

0.05 mg/kg では20%, 9%, 0.1 mg/kg では21%, 10%それぞれ増加した. 0.25 mg/kg ではPCWPが増加するが, COは不変, LV dp/dt maxは減少した.

2. DによるMAP, HRの変化はVと同様であったが, 最大投与量の0.5 mg/kgでもCO, LV dp/dt maxは増加した.

3. NはMAPを15~35%, HRを4~9%増加し, CO, LV dp/dt maxもDと同様に量依存性に増加した.

4. 急性心筋虚血に対しVの最大投与量を除き, ハロセンとカルシウム拮抗薬の同時使用は左心機能を亢進させる.

(稿を終えるにあたり, 本研究に御協力をいただいた, 北里大学医学部実験動物系真崎義彦, 丸山茂善の両氏に感謝申し上げます. 尚, 本論文の要旨は第57回日本薬理学会総会において発表した)

文 献

- 1) Eger, E. I. II., Smith, N. T., Cullen, D. J., et al.: A comparison of cardiovascular effects of halothane, fluoroene, ether and cyclopropane in man: A Resume. *Anesthesiology* **34**: 25-41, 1971.
- 2) 釧物 修, 一瀬広道, 真弓享久ほか: Halothane/N₂O および enflurane/N₂O 麻酔の PEP, LVET に及ぼす影響麻酔 **27**: 578-583, 1978.
- 3) 釧物 修, 真弓享久, 一瀬広道ほか: 吸入麻酔における各種交感神経作動薬の心機能に及ぼす影響—非観血的方法による評価—麻酔 **27**: 947-953, 1978.
- 4) Hickey, R. F., Eger, E. I. II.: Circulatory pharmacology of inhaled anesthetics, in "Anesthesia" edited by Miller R. D., New York, Churchill Livingstone, pp. 331-348, 1981.
- 5) Braunwald, E.: Mechanism of action of slow-channel blocking agents. *N. Eng. J.M.* **307**: 1618-1627, 1981.
- 6) Singh, B. N., Hecht, H. S., Nademonee, K., et al.: Electro-physiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Prog Cardiovasc Dis* **25**: 103-132, 1982.
- 7) Reves, J. G., Kissin, I., Lell, W. A., et al.: Calcium entry blockers: Uses and indication for anesthesiologists. *Anesthesiology* **57**: 504-518, 1982.
- 8) Stone, P. H., Artman, E. M., Muller, J. E., et al.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II: Hemodynamic effects and clinical applicatins. *Ann Intern Med* **93**: 886-904, 1980.
- 9) 仲田房蔵: 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, *循環制御* **5**: 367-378, 1984.
- 10) Taira, N.: Effects of diltiazem and other calcium-antagonists on cardiac functions and coronary blood flow assessed in blood-perfused dog-heart preparations. In *Diltiazem Hakone Symposium, New drug therapy with a calcium antagonist*, edited by R. J. Bing. Amsterdam Excerpte Medica, pp. 91-105, 1982.
- 11) Millard, R. W., Grupp, G., Grupp, L. L., et al.: Chronotropic, inotropic and vasodilator actions of diltiazem, nifedipine and verapamil. *Circ Res* **52 (Suppl)**: 29-39, 1983.
- 12) Mangiardi, L. M., Hariman, R. J., McAllister, R. G. Jr., et al.: Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil-correlation with plasma drug concentration. *Circulation* **57**: 366-372, 1978.
- 13) Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **17**: 149-166, 1977.
- 14) Gross, R., Kirchheim, H., Olshausen, K.: Effects of nifedipine on coronary and systemic hemodynamics in the conscious dog. *Arznein Forsch* **29**: 1361-1368, 1979.
- 15) Flaim, S. F., Zelis, R.: Effects of diltiazem on total cardiac output distribution in conscious rats. *J. Pharmacol Exp Ther* **222**: 359-366, 1982.
- 16) Bourassa, M. G., Cote, P., Theroux, P., et al.: Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and humans. *Chest* **78 (Suppl)**: 224-230, 1980.
- 17) Kapur, P. A., Flacke, W. E.: Epinephrine-induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in teh dog. *Anesthesiology* **55**: 218-225, 1981.
- 18) Kates, R. A., Kaplan, J. A., Guyton, R. A., et al.: Hemodynamic interactions of verapamil and isoflurane. *Anesthesiology* **59**: 132-138, 1983.
- 19) Tosone, S. R., Reves, J. G., Kissin, I., et al.: Hemodynamic responses to nifedipine in dogs anesthetized with halothane. *Anesth Analg* **62**: 903-908, 1983.
- 20) Brand, J.H.L., Lowenstein, E.: Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* **45**: 287-293, 1976.
- 21) Verrier, E. D., Edelist, G., Consigny, P. M., et al.: Greater coronary vascular reserve in dogs Anesthesiology **53**: 445-459, 1980.
- 22) Smith, G., Rogers, K., Thorburn, J.: Halothane improves the balance of oxygen supply to demand in acute experimental myocardial ischemia. *Br. J. Anesth* **52**: 577-583, 1980.
- 23) Hickey, R. F., Verrier, E. D., Baer, R. W., et al.: A canine model of acute coronary artery stenosis: Effects of deliberate hypotension. *Anesthesiology* **59**: 226-236, 1983.

- 24) Merin, R. G., Verdouw, P. D., Jong, J. W.: Myocardial function and metabolic responses to ischemia in swine during halothane and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* **56** : 84-92, 1982.
- 25) Cobbe, S. M., Poole-Wilson, P. A.: The time of onset and severity of acidosis in myocardial infarction. *J. Mol Cell Cardiol* **12** : 745-760, 1980.
- 26) Weintraub, W. S., Hattori, S., Agarwal, I. B., et al.: The effects of nifedipine on myocardial blood flow and contraction during ischemia in the dog. *Circulation* **65** : 49-53, 1982.
- 27) Millard, R. W.: Changes in cardiac mechanics and coronary blood flow of regional ischemic porcine myocardium induced by diltiazem. *Chest* **78 (Suppl)** : 193-199, 1978.
- 28) Franklin, S., Millard, R. W., Nago, T.: Responses of coronary collateral flow and dependent myocardial mechanical function to the calcium antagonist, diltiazem *Chest* **78** : 200-209, 1980.
- 29) Weishaar, R., Ashikawa, K., Bing, R. J.: Effects of diltiazem, a calcium antagonist on myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol* **43** : 1137-1143, 1979.
- 30) 観物 修: 各種吸入麻酔薬の心筋の収縮性に及ぼす影響. I. 正常心筋に対する効果. *麻酔* **25** : 402-413, 1974.
- 31) Bosnjak, Z. J., Kampine, J. P.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the S. A. node. *Anesthesiology* **58** : 314-321, 1983.
- 32) Atlee, J. L. III, Alexander, S. C.: Halothane effects on conductivity of the A. V. node and His-Purkinje system in the dog. *Anesth Analg* **56** : 378-386, 1977.
- 33) Lynch, C., Vogd, S., Sperelakis, N.: Halothane depression of myocardial slow channel potentials. *Anesthesiology* **55** : 360-368, 1981.
- 34) Price, H. L., Ohnishi, S. T.: Effects of anesthetics on the heart. *Fed Proc* **39** : 1574-1579, 1980.
- 35) Su, J. Y., Glenn, W., Kerrick, : Effects of halothane on caffeine-induced tension transients in functionally skinned myocardial fibers. *Pflugers Arch* **380** : 29-34, 1980.
- 36) Henry, P. D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists, nifedipine, verapamil, and diltiazem. *Am. J. Cardiol* **46** : 1047-1058, 1980.
- 37) Nakaya, H., Schwartz, A., Millard, W.: Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel-blocking agents in conscious dogs. *Circ Res* **52** : 302-311, 1983.
- 38) Urquhart, J., Patterson, R. E., Bacharach, S. L., et al.: Comparative effects of verapamil, diltiazem and nifedipine on hemodynamics and left ventricular function during acute myocardial ischemia in dogs. *Circulation* **69** : 382-390, 1984.
- 39) Kates, R. A., Zaggy, A. P., Norfleet, E. A., et al.: Comparative cardiovascular effects of verapamil, nifedipine, and diltiazem during halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* **61** : 10-18, 1984.
- 40) Chew, C. Y. C., Heart, H. S., Collett, J. T.: Influence of severity of ventricular dysfunction on hemodynamic responses to intravenous administered verapamil in ischemic heart disease. *Am. J. Cardiol* **47** : 917-922, 1981.
- 41) Mitchell, L. B., Schroeder, J. S., Mason, J. W.: Comparative clinical electrophysiological effects of diltiazem, verapamil and nifedipine. A review. *Am. J. Cardiol* **49** : 629-635, 1982.
- 42) Kawai, C., Konishi, T., Matsuya, E., et al.: Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil, nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Experimental and clinical studies. *Circulation* **63** : 1035-1042, 1981.
- 43) Maze, M., Mason, D. M. Jr., Kates, R. E.: Verapamil decreases MAC for halothane in dogs. *Anesthesiology* **59** : 327-329, 1983.
- 44) Packer, M. M., Meller, J., Medina, N., et al.: Hemodynamic consequences of combined beta-adrenergic and slow calcium channel blockade in man. *Circulation* **65** : 660-668, 1982.

Comparative hemodynamic effects of verapamil, diltiazem and nifedipine in acute myocardial ischemia in dogs during halothane/N₂O anesthesia.

Fusazo Nakata* and Osamu Kemmotsu**

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

** Department of Anesthesiology, Toho University School of Medicine
6-11-1, Omori-Nishi, Ota-Ku, Tokyo 143

Comparative hemodynamic effects of three calcium entry blockers, verapamil (V), diltiazem (D) and nifedipine (N) in acute myocardial ischemia during halothane/N₂O anesthesia were evaluated in 29 mongrel dogs. Serum catecholamine levels were examined at 30 min after each administration of three calcium entry blockers by the method of high-performance liquid chromatography. Myocardial ischemia was produced by ligation of the left anterior descending coronary artery. Three different i. v. doses (mg/kg) of V (0.05, 0.1, 0.25), D (0.1, 0.2, 0.5) or N (0.01, 0.02, 0.05) were used. Each dose was administered at 30 min intervals. V reduced systemic vascular resistance (SVR) by 19-23%, mean arterial pressure (MAP) by 4-15% and heart rate (HR) by 2-9%, dose-dependently. Percent increases in cardiac output (CO) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) were 20 and 9 by 0.05 mg/kg, and 21 and 10 by 0.01 mg/kg, respectively. CO was unchanged and LV dp/dt max was slightly reduced with increased

PCWP by 0.25 mg/kg. Although changes in MAP, HR and PCWP by D were similar to those of V, CO and LV dp/dt max were increased by the highest dose. N decreased MAP by 13-35% and increased HR by 4-9%. However, changes of CO and LV dp/dt max were similar to those of D. Plasma adrenalin levels were significantly decreased by coronary ligation while noradrenalin levels were not changed. Both verapamil and diltiazem significantly decreased adrenalin further, but nifedipine did not. Although no changes in noradrenalin levels by verapamil and diltiazem, nifedipine increased the levels significantly. Mechanism of changes of catecholamine levels by calcium entry blockers was not clear by this study. Our results may indicate that calcium entry blockers for acute myocardial ischemia during halothane/N₂O anesthesia augment left ventricular function except the high dose of V, and that use of these agents during anesthesia could be safe.