

原 著

## 吸入麻酔薬と nicardipine の心筋収縮性に及ぼす影響

仲田房蔵\* 劔物 修\*\* 田中 亮\*

### 要 旨

吸入麻酔薬の halothane, enflurane とカルシウム拮抗薬の nicardipine 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。Nicardipine の単独投与及び halothane, enflurane により抑制された状態での同時投与は、 $V_{max}$  (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) を量依存性に抑制した。 $V_{max}$  の  $DC_{50}$  (50% Depression of Contractility) は単独投与  $1.0 \times 10^{-4}$ , halothane 同時投与  $3.0 \times 10^{-6}M$ , enflurane 同時投与  $7.0 \times 10^{-6}M$  であり、他のカルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine に比べ高かった。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、両投与の抑制は同程度であった。Nicardipine の  $V_{max}$  の抑制はヒトの最大有効血中濃度の  $3 \times 10^{-7}M$  では 12% と弱く、生体では反射性交感神経緊張のより相殺されるため両者の併用は許容しうる。むしろ頻脈や心筋酸素消費量の増加に対する慎重な配慮が必要と思われる。

### はじめに

カルシウム拮抗薬の心循環系に対する電気生理、代謝、内分泌、病理組織などの基礎的検討は近年益々盛んとなり、その作用機構も徐々に解明されつつある<sup>1)2)3)</sup>。内科領域ではその血管平滑筋、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

として確立されている<sup>4)5)</sup>。新しく開発された 1,4-dihydropyridine 誘導体の nicardipine は当初その血管拡張作用は cyclic AMP phosphodiesterase 阻害作用による組織 cyclic AMP の蓄積によると考えられていた。しかしながら、最近では主に平滑筋細胞へのカルシウムイオン流入抑制作用によるものとされている。Nicardipine は他のカルシウム拮抗薬に比べて脳および冠血流量を選択的に増加させ、速やかな血圧下降をもたらす。さらに、水溶性で遮光を必要とせず注射製剤として容易に入手できるため麻酔科領域での臨床応用が今後大いに期待される。しかしながら、心筋収縮性を直接抑制させる吸入麻酔薬との心筋収縮性に及ぼす影響を検索した報告は見あたらない。そこで犬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 nicardipine の心筋収縮性に及ぼす相互作用を検討した。

### 1. 方 法

雑種成犬 (9~15 kg) を pentobarbital 25 mg/kg の静脈内投与で麻酔後、心臓を摘出して右室摘出標本を作製した。実験方法はすでに報告したが<sup>6)</sup>、ここでは要点のみを述べる。摘出心筋を 95%  $O_2$  - 5%  $CO_2$  混合ガスで持続的に通気され 36°C 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。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 5 msec の矩形波を域値よりも 20%

\*北里大学医学部麻酔科

\*\*東邦大学医学部麻酔科

高い電位で刺激した。静止筋長を前負荷 ( $0.5 \text{ g/mm}^2$ ) とマイクロメーターで設置し、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、張力を電氣的微分装置による  $dl/dt$ ,  $dF/dt$  とともに熱ペン式記録装置に  $100 \text{ mm/sec}$  の速度で同時記録し、最小前負荷 ( $0.5/\text{mm}^2$ ) 時の最大短縮速度 (maximal velocity of shortening:  $V_{\max}$ ), 十分な後負荷を加えた時点での最大発生張力 (maximal developed force:  $F_m$ ), 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) nicardipine の単独投与は  $10^{-7}\text{M}$ ,  $3 \times 10^{-7}\text{M}$ ,  $10^{-6}\text{M}$ ,  $3 \times 10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-5}\text{M}$ ,  $3 \times 10^{-5}\text{M}$ ,  $10^{-4}\text{M}$  を低濃度から順に  $100 \text{ ml}$  の muscle-bath 中にマイクロピペット (Eppendorf) を用いて添加し、各投与の10分後に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、混合ガス回路に halothane, enflurane の専用気化器 (Fulotec 3, Enfluratec) を接続し、 $V_{\max}$  を30%程度抑制するように halothane 1~2%, enflurane 2~3%を30分間通気し、収縮高が安定した時点で(1)と同様の操作を繰り返した。Nicardipine は結晶を使用直前に蒸留水を用いて溶解液を作製し、最大投与量は  $0.3 \text{ ml}$  を越えないようにした。実験終了後に筋長と重量を測定して cross-sectional area を算出し、短縮速度は  $\text{muscle length/sec}$  (ML/sec), 張力は  $\text{g/mm}^2$  で表現した。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、 $p < 0.05$  を推計学的に有意と判断した。

表1 Nicardipine 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 <sup>2</sup> )	maximal $dF/dt$ (g/mm <sup>2</sup> /sec)
control	$1.35 \pm 0.07$	$4.46 \pm 0.36$	$12.74 \pm 1.01$
nicardipine			
$10^{-7}\text{M}$	$1.27 \pm 0.03$	$3.97 \pm 0.30$	$12.10 \pm 0.90$
$3 \times 10^{-7}\text{M}$	$1.21 \pm 0.04$	$3.57 \pm 0.38$	$11.45 \pm 1.20$
$10^{-6}\text{M}$	$1.15 \pm 0.06$	$3.34 \pm 0.26$	$10.83 \pm 1.00$
$3 \times 10^{-6}\text{M}$	$1.03 \pm 0.04^*$	$3.13 \pm 0.29^*$	$9.94 \pm 0.93^*$
$10^{-5}\text{M}$	$0.97 \pm 0.07^*$	$2.67 \pm 0.24^*$	$9.05 \pm 0.99^*$
$3 \times 10^{-5}\text{M}$	$0.84 \pm 0.05^*$	$2.32 \pm 0.11^*$	$8.03 \pm 0.81^*$
$10^{-4}\text{M}$	$0.69 \pm 0.04^*$	$2.05 \pm 0.06^*$	$7.26 \pm 0.80^*$

\*significant difference compared to control valve

表2 Halothane 投与後の nicardipine の各コンポーネントに及ぼす効果

	$V_{\max}$ (ML/sec)	$F_m$ (g/mm <sup>2</sup> )	maximal $dF/dt$ (g/mm <sup>2</sup> /sec)
control	$1.48 \pm 0.10$	$4.65 \pm 0.34$	$13.10 \pm 1.01$
halothane	$1.11 \pm 0.09^{**}$	$2.84 \pm 0.40^{**}$	$9.96 \pm 1.65^{**}$
nicardipine			
$10^{-7}\text{M}$	$0.99 \pm 0.07$	$2.51 \pm 0.38$	$9.17 \pm 1.14$
$3 \times 10^{-7}\text{M}$	$0.90 \pm 0.09$	$2.09 \pm 0.37$	$7.99 \pm 1.35$
$10^{-6}\text{M}$	$0.84 \pm 0.08^*$	$1.91 \pm 0.29^*$	$7.73 \pm 1.41^*$
$3 \times 10^{-6}\text{M}$	$0.75 \pm 0.07^*$	$1.72 \pm 0.28^*$	$7.07 \pm 1.23^*$
$10^{-5}\text{M}$	$0.65 \pm 0.08^*$	$1.53 \pm 0.17^*$	$6.29 \pm 0.96^*$
$3 \times 10^{-5}\text{M}$	$0.61 \pm 0.05^*$	$1.30 \pm 0.10^*$	$5.50 \pm 0.53^*$
$10^{-4}\text{M}$	$0.53 \pm 0.04^*$	$1.07 \pm 0.06^*$	$4.85 \pm 0.46^*$

\*significant difference compared to halothane value

\*\*significant difference compared to control value

表3 Enflurane 投与後の nicardipine の各コンポーネントに及ぼす効果

	Vmax (ML/sec)	Fm (g/mm <sup>2</sup> )	maximal dF/dt (g/sec/mm <sup>2</sup> )
control	1.41 ± 0.07	4.63 ± 0.34	13.01 ± 1.01
enflurane	1.06 ± 0.10**	2.82 ± 0.36**	9.89 ± 0.95**
nicardipine			
10 <sup>-7</sup> M	0.97 ± 0.08	2.45 ± 0.35	9.37 ± 0.90
3 × 10 <sup>-7</sup> M	0.89 ± 0.07	2.13 ± 0.30	8.20 ± 0.97
10 <sup>-6</sup> M	0.79 ± 0.08*	1.99 ± 0.27*	7.81 ± 0.81*
3 × 10 <sup>-6</sup> M	0.76 ± 0.05*	1.76 ± 0.20*	7.16 ± 0.75*
10 <sup>-5</sup> M	0.66 ± 0.04*	1.57 ± 0.14*	6.64 ± 0.70*
3 × 10 <sup>-5</sup> M	0.59 ± 0.03*	1.34 ± 0.09*	6.16 ± 0.74*
10 <sup>-4</sup> M	0.54 ± 0.03*	1.20 ± 0.06*	5.74 ± 0.63*

\*significant difference compared to enflurane value

\*\*significant difference compared to control value

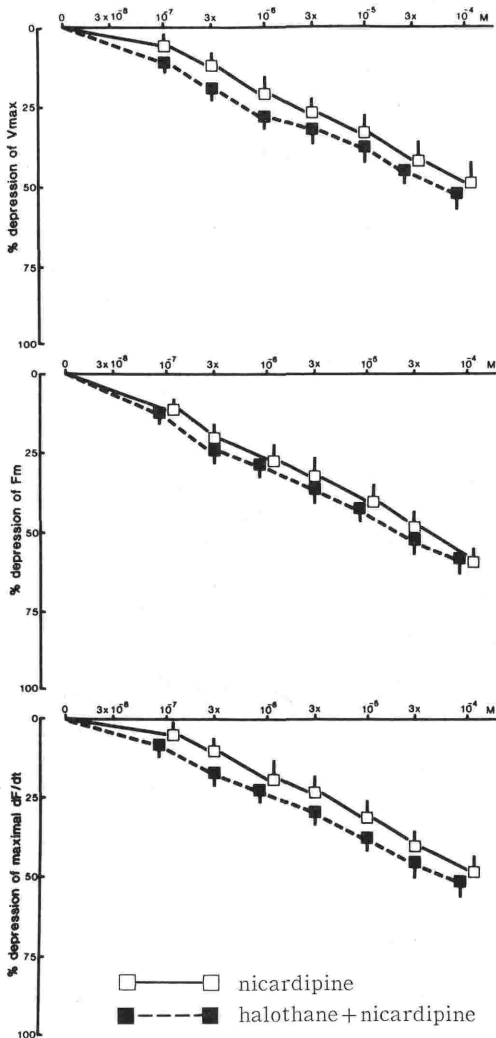


図1 説明は本文を参照

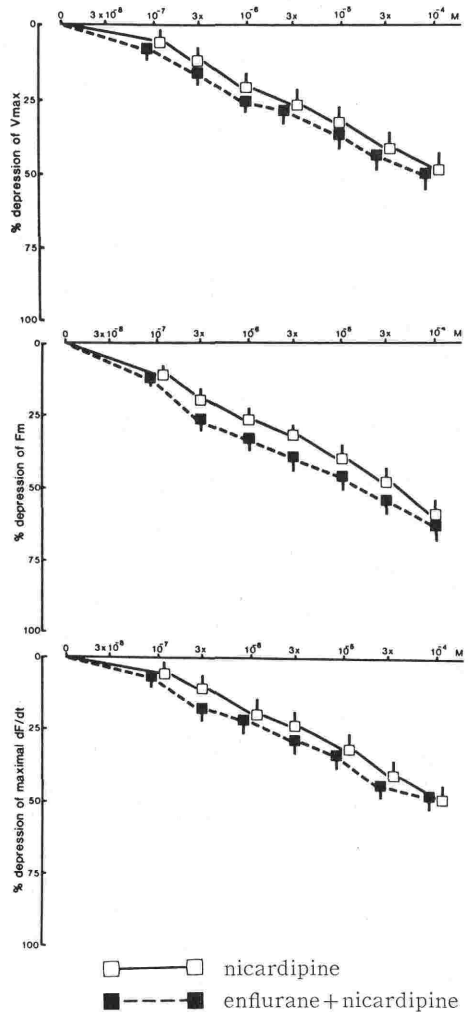


図2 説明は本文を参照

表4 単独投与, 同時投与の各コンポーネントを50%抑制する nicardipine の濃度 ( $DC_{50}$ )

	Vmax	Fm	maximal dF/dt
Nicardipine	$1.0 \times 10^{-4}$	$3.7 \times 10^{-5}$	$1.0 \times 10^{-4}$
Halothane and Nicardipine	$3.0 \times 10^{-6}$	$8.6 \times 10^{-7}$	$6.6 \times 10^{-6}$
Enflurane and Nicardipine	$1.5 \times 10^{-6}$	$1.5 \times 10^{-6}$	$1.1 \times 10^{-5}$

(molar concentration)

## 2. 実験結果

使用した右室摘出標本は nicardipine の単独投与7, halothane との同時投与8, enflurane との同時投与7の計22本である。静止筋長および cross-sectional area の平均は3者で有意差はなかった。単独投与における Vmax, Fm, maximal dF/dt に対する効果は表1にまとめた。Nicardipine は, Vmax, Fm, maximal dF/dt を量依存性に抑制し  $3 \times 10^{-6}M$  の濃度から有意な抑制となる。各濃度での抑制率を比較すると,  $10^{-6}M$  では Vmax-21%, Fm-27%, maximal dF/dt-19%,  $10^{-5}M$  では33%, 40%, 31%,  $10^{-4}M$  では49%, 59%, 58%となる。Vmax, maximal dF/dt の抑制率はどの濃度をとっても同程度であるが, Fm は Vmax, maximal dF/dt に比べその抑制率が大きい。

Halothane 投与の30分後に Vmax, Fm, maximal dF/dt はそれぞれ25%, 39%, 44%の減少を示すが, nicardipine 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(表2)。Vmax について halothane で抑制された値と比較すると,  $10^{-7}M$ ,  $3 \times 10^{-7}M$  では差異が見られないが,  $10^{-6}M$  以上の濃度では有意な量依存性の抑制となる。Enflurane についても halothane 同様にして enflurane で抑制された値と比較した場合に, nicardipine の投与により  $10^{-6}M$  以上の濃度で Vmax は有意な量依存性の抑制となる(表3)。Fm, maximal dF/dt に及ぼす変化は Vmax と同様である。

図1は nicardipine の単独投与と halothane により抑制された値を対照値とした時の nicardipine 投与による Vmax, Fm, maximal dF/dt の変化率を比較したものである。各コンポーネントの抑制率はどの濃度においても同程度である。

図2は nicardipine の単独投与と enflurane により抑制された値を対照値とした時の nicardipine 投与による Vmax, Fm, maximal dF/dt 変化率を比較したものである。Halothane と同様に, 各コンポーネントの抑制率はどの濃度においても同程度である。表4は Vmax, Fm, maximal dF/dt を50%抑制する nicardipine の濃度 ( $DC_{50}$ : % Depression of Contractility) を示したものである。Vmax についてみると単独投与の  $DC_{50}$  は  $1.0 \times 10^{-4}M$  である。吸入麻酔薬と同時投与した時の  $DC_{50}$  は halothane  $3.3 \times 10^{-6}M$ , enflurane  $7.0 \times 10^{-6}M$  であり単独投与の  $DC_{50}$  に比較して有意に低い濃度で Vmax を50%抑制する。Fm, maximal dF/dt の  $DC_{50}$  は Vmax と同様の傾向を示す。

## 3. 考察

実験に使用した nicardipine は, 単独投与した場合および halothane, enflurane により抑制された状態に投与した場合に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た場合, 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増強されないと判断される。

著者の一人仲田はカルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine と吸入麻酔薬の halothane, enflurane 同時投与における  $DC_{50}$  をすでに報告した<sup>7)</sup>。Vmax の単独投与の  $DC_{50}$  は verapamil  $1.4 \times 10^{-5}M$ , diltiazem  $1.8 \times 10^{-5}M$ , nifedipine  $1.5 \times 10^{-6}M$  である。Halothane, enflurane 同時投与における  $DC_{50}$  は verapamil  $2.0 \times 10^{-6}M$ ,  $3.5 \times 10^{-6}M$ , diltiazem  $2.3 \times 10^{-6}M$ ,

$3.4 \times 10^{-6} \text{M}$ , nifedipine  $2.0 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $1.6 \times 10^{-7} \text{M}$  である。今回の nifedipine の成績では単独投与における  $\text{DC}_{50}$  は  $1.0 \times 10^{-4} \text{M}$ , halothane, enflurane 同時投与における  $\text{DC}_{50}$  は  $3.3 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $7.0 \times 10^{-6} \text{M}$  であった。したがって、nifedipine は他のカルシウム拮抗薬に比較して単独投与の  $\text{DC}_{50}$  が有意に高く、吸入麻酔薬と同時投与した場合にも高い濃度でなければ  $V_{\text{max}}$  は50%抑制されない。

新しい1,4-dihydropyridine 誘導体の nifedipine は血管平滑筋を直接弛緩させる。その作用機序は血管平滑筋細胞膜の  $\alpha$ ,  $\beta$ , コリン作動性などの特殊な受容体を介さない、細胞膜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<sup>8)</sup>、細胞内 cyclic AMP phosphodiesterase 阻害作用<sup>9)</sup> の2つが示唆されている。しかしながら、papaverine の約7倍の効力をもつ phosphodiesterase 阻害作用からは nifedipine の心筋収縮性に及ぼす影響は説明がつかない。すなわち、Sato<sup>ら</sup><sup>10)</sup> はイヌの灌流右室乳頭筋を用いて、nifedipine が用量依存性に等張性収縮を抑制することを、さらに Endo<sup>ら</sup><sup>11)</sup> は nifedipine は K 拘縮と isoprenalin による心筋収縮性増強作用を抑制し、細胞外カルシウムの投与により拮抗されることを報告している。また、Razzetti<sup>ら</sup><sup>12)</sup> はモルモットの等張性収縮について同様の報告をしている。したがって、nifedipine は細胞内へのカルシウム流入を抑制させることによって心筋収縮性を抑制させるといえるが、他のカルシウム拮抗薬と比較した場合、D600の1/10と弱い<sup>11)</sup>。その原因として、低濃度の nifedipine は細胞内への内向き電流がむしろ増加し、結果として phosphodiesterase 阻害により cyclic AMP を増加させることが他のカルシウム拮抗薬と比較して、心筋収縮性抑制作用が弱いとする報告がある<sup>13)</sup>。また、低濃度の nifedipine は心筋収縮性を増加させ、その作用機序として phosphodiesterase 阻害作用による cyclic AMP の増加が関与するという報告もある。今回の成績でも nifedipine 単独投与および halothane, enflurane で抑制された状態での同時投与は、 $10^{-7} \text{M}$  から量依存性に  $V_{\text{max}}$ ,  $F_{\text{m}}$ , maximal  $dF/dt$  を抑制するが、その程度が verapamil,

diltiazem, nifedipine に比較し弱いことより、nifedipine の phosphodiesterase 阻害作用も考慮しなければならない。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。

Nifedipine の心循環系への効果は、血管平滑筋弛緩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下降は、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交感神経緊張をもたらす<sup>14)</sup><sup>15)</sup>。虚血性心疾患々者に nifedipine 2 mg を静脈内投与すると、SVR, CVR はそれぞれ38%, 60%減少し、HR, CO, CBF はそれぞれ17%, 36%, 44%増加し、LVEDP, RPP は不変である。しかも nifedipine の CVR の減少は SVR よりも他のカルシウム拮抗薬に比較した場合に強く、冠血管に選択的に作用して冠血流量を増加させるといえる<sup>16)</sup>。Rousseau<sup>ら</sup><sup>17)</sup> は nifedipine の冠血流量増加作用は反射性交感神経緊張と相俟って左室心筋代謝を改善し、心筋酸素消費量を増加させると報告している。さらに治療学的見地から nifedipine の CBF と心筋収縮性に及ぼす効力を比較すると、心筋収縮性を1/2に減少させるための投与量は、CBF を2倍に増加させる投与量の6倍である<sup>10)</sup>。すなわち nifedipine の有効使用量以内であれば、心筋収縮性の抑制はおこらないと思われる。今回の成績は摘出心筋に対する直接的効果について吸入麻酔薬と nifedipine 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、臨床で使用されるカルシウム拮抗薬の有効血中濃度は  $7 \times 10^{-8} \text{M} \sim 3 \times 10^{-7} \text{M}$  と推測され、この濃度での nifedipine の  $V_{\text{max}}$  の抑制は今回の成績では最大でも12%と軽度である。さらに nifedipine は血圧が過度に低下しても反射による内因性カテコラミンの遊離が起り、カルシウム拮抗作用による心筋収縮性の抑制を相殺する。これらを考慮すると、halothane, enflurane 麻酔下に nifedipine の使用は臨床で安全に使用しうると考える。また、遮光を必要とせず注射製剤として容易に入手できることは、麻酔科領域での使用が期待できることを示唆している。Kishi<sup>ら</sup><sup>19)</sup> は NLA 麻酔中の

高血圧に対して nicardipine を投与し、覚醒時と同様に良好な血圧下降と左心機能の改善をもたらすことを報告している。しかしながら、nicardipine は nifedipine と同様に血圧下降に伴う反射性交感神経緊張が強く頻脈、心筋酸素消費量増加をもたらし、心筋酸素受給バランスをむしろ悪化させる危険性があること、血漿カテコラミン増加を  $\beta$ -遮断薬では抑制できない<sup>17)</sup> ことを念頭におかなければならない。さらに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 nicardipine を併用する場合には心筋収縮性の抑制が表面化する可能性を充分考慮し、心循環系の連続的な注意深い監視のもとで行うことが肝要となる。

### 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 nicardipine 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) Nicardipine の単独投与および halothane, enflurane により抑制された状態での同時投与は、 $V_{max}$ ,  $F_m$ , maximal  $dF/dt$  が量依存性の抑制を示すが、両投与の  $DC_{50}$  は他のカルシウム拮抗薬の verapamil, diltiazem, nifedipine に比較し高かった。

(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、両投与の抑制は同程度であった。

(3) Nicardipine 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 12% 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うる。むしろ、頻脈や心筋酸素消費量の増加に対する慎重な配慮が必要と思われる。

### 参 考 文 献

- 1) Singh BN, Hecht HS, Nademane K, Chew CYC.: Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 25: 103-132, 1982.
- 2) Vanhoutte PM.: Calcium-entry blockers, vascular muscle and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 55: 17B-23B, 1985.
- 3) Reimer KA, Jennings RB.: Effects of calcium-

- channel blockers on myocardial preservation during experimental acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55: 107B-115B, 1985.
- 4) Braunwald E.: Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. *N Eng J Med* 307: 1618-1627, 1982.
- 5) 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.
- 6) 剣物 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.
- 7) 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.
- 8) Terai M, Takenaka T, Maeno H.: Inhibition of calcium influx in rabbit aorta by nicardipine hydrochloride (YC-93). *Biochemi Pharmacol* 30: 375-378, 1981.
- 9) Sakamoto N, Terai M, Takenaka T, Maeno H.: Inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase by 2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)] ethyl ester 5-methyl-ester hydrochloride (Y-93), a potent vasodilator. *Biochem Pharmacol* 27: 1269-1274, 1978.
- 10) Satoh K, Yanagisawa T, and Taira N.: Mechanisms underlying the cardiovascular action of a new dihydropyridine vasodilator, YC-93. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 7: 249-262, 1980.
- 11) Endoh M, Yanagisawa T, and Taira N.: Dissociation of cyclic AMP and contractile response to isoprenaline: Effects of dihydropyridine derivative, nicardipine (YC-93), on canine ventricular muscle. *Eur J Pharmacol* 61: 225-233, 1980.
- 12) Razyetti R, Bongrani S and Schiantarelli P.: In vitro effects of nicardipine on vascular and cardiac muscle preparations.: *Pharmacol Res Commun* 16: 795-808, 1984.
- 13) Iijima T, Yanagisawa T, and Taira N.: Increase in the slow inward current by intracellularly applied nifedipine and nicardipine in single ventricular cells of the guinea-pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 16: 1173-1177, 1984.
- 14) Seki T, and Takenaka T.: Pharmacological evaluation of YC-93, a new vasodilator, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol* 15: 267-274, 1977.
- 15) 竹中登一:  $Ca^{++}$ 拮抗薬の薬理学的研究: 新  $Ca^{++}$ 拮抗性血管拡張薬 2, 6-Dimethyl-4-(3-Nitrophenyl)-1, 4-Dihydropyridine-3, 5-Dicarboxylic Acid 3-[2-(N-Benzyl-N-Methylamino)] Ethyl Ester 5-methyl Ester Hydrochloride (YC-93) の循

環、自律神経および平滑筋に対する作用とその作用機序の解析. 東邦医学会誌 26: 48-81, 1979.

- 16) Lambert Cr, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, and Pepine CJ.: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. Am J Cardiol 55: 652-656, 1985.
- 17) Rousseau MF, Vincent MF, Hoof FV, Berghe GVD, Charlier AA, and Pouleur H. Effects of

nicardipine and nisoldipine on myocardial metabolism, coronary blood flow and oxygen supply in angina pectoris. Am J Cardiol 54: 1189-1194, 1984.

- 18) Kishi Y, Okumura F and Furuya H.: Haemodynamic effects of nicardipine hydrochloride. Br J Anaesth 56: 1003-1007, 1984.

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

\* \*

**Combined effects of inhalation anesthetics and nicardipine on myocardial contractile state in canine isolated heart muscle**

Fusazo Nakata\*, Osamu Kemmotsu\*\*, Ryo Tanaka\*

\* Department of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine 1-15-1, Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228.

\*\* Department of Anesthesiology, Toho University School of Medicine 6-11-1, Omori-Nishi, Ohta-ku, Tokyo, 143

Interactions on myocardial contractile state between inhalation anesthetics (halothane, enflurane) and calcium channel blocker (nicardipine) were compared utilizing canine isolated heart muscle preparations. Nicardipine alone and additional administration of either halothane or enflurane decreased in maximal velocity of shortening ( $V_{max}$ ), maximal developed isometric force ( $F_m$ ), maximal  $dF/dt$  dose-dependently.  $DC_{50}$  (50% Depression of Contractility) by nicardipine were higher than verapamil, diltiazem or nifedipine with and without anesthetics as previously reported. Percent reductions of these variables were similar

with nicardipine alone and with anesthetics, when anesthetics-depressed values were used for the control.

From these data, it is concluded that clinical use of nicardipine during halothane or enflurane anesthesia may be acceptable, because the depression of  $V_{max}$  with the highest therapeutic concentration of nicardipine was 12%, and because the direct negative inotropism of nicardipine might be counteracted by a reflex sympathetic response in vivo. However, severe reflex tachycardia should be avoided in order to prevent increase of myocardial oxygen demand.