

原 著

イソフルレン麻酔下におけるジルチアゼム
bolus 静注の心循環系への作用

岩月尚文* 今村 勉*
皆頼 敦* 古賀義久*

要 旨

Diltiazem (DL) bolus 投与による心循環系の反応を、犬を用い Isoflurane (Iso) 麻酔下とウレタン・クロラロース麻酔下 (対照群) で比較し、相互作用を検討した。心循環系への DL の作用態度は、LV dp/dt と心拍数以外、Iso 群と対照群でその程度に差がなく、Iso の存在により影響をうけないと考えられ、さらに DL と Iso の心循環系に対する抑制作用は相加的であると云える。LV dp/dt は高濃度 DL により Iso 下でより抑制され、心拍数は抑制程度は対照群と同じであるが、抑制持続時間が Iso 下でより長くなった。これらの DL の反応態度は、Halothane 下におけるものとほぼ同じであった。

はじめに

カルシウム拮抗薬 (Ca⁺⁺ 拮抗薬) は、特異な薬理作用より、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗高血圧薬などの心循環系治療薬として、広く臨床使用されている^{1)~3)}。一方では、心筋収縮力抑制作用、伝導抑制作用、血圧低下作用など心循環系の抑制作用を有するので^{1)~4)}、強い心循環系抑制作用を有する吸入麻酔薬の下での使用には、互の相互作用を充分理解しておかなければならない。

Ca⁺⁺ 拮抗薬とし verapamil (VR), diltiazem (DL), nifedipine (NF), nicardipine (NC), 吸入麻酔薬としてハロセン (Hal), エンフルレン (Enf),

イソフルレン (Iso) らが種々に組合され相互作用が検討されている^{5)~17)}。VR の抑制作用は Enf 下で最も強く出現し⁹⁾¹³⁾、また DL と Hal はその抑制作用が相加的であると報告されている⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹⁷⁾。DL と Iso では、心収縮力への直接抑制作用は両者で相加的であり¹⁰⁾、心循環系全体への作用は、Iso 下の DL 持続投与で DL 高濃度において左室内圧上昇速度 (LV dp/dt) が軽度低下する以外、他にはほとんど影響をおよぼさないと云う¹⁴⁾。この結果は、Hal や Enf 下における DL の反応と少し興きを異にしていること、Iso と DL との間の相互作用についての検討がなされていないこと、さらに我々が術中臨床で治療に DL を使用する時は、持続投与より bolus 静注することが一般的であることより、今回我々は、Iso と DL の相互作用を再検討する目的で、DL を bolus 投与した時の効果を、Iso 麻酔下とウレタン・クロラロース (U-C) 麻酔下で比較検討した。

方 法

雑種成犬 (7~10.5 kg) を対照群 (U-C 麻酔) 7頭、イソフルレン群 (Iso 麻酔) 6頭に無作意的に分けた。対照群では、ウレタン 800 mg/kg・クロラロース 60 mg/kg を混静注後気管内挿管し、パンクロニウム投与下に動物用従量式レスピレーターにて PaCO₂ が 35~40 mmHg となるよう、純酸素下で調節呼吸を行なった。BE は-4.0以上を保つようにメイロン®にて適時補正した。左開胸を行い、大動脈起始部に電磁プローベをつけ、電磁流量計 (MVF 1100: 日本光電) に

* 東北大学医学部麻酔学教室

て連続的に心拍出量 (CO) を測定した。頸静脈より肺動脈カテーテルを肺動脈に挿入し、肺動脈圧 (PAP), 右房圧 (RAP) を、右大腿動脈と左房へカニューレクションしそれぞれ動脈圧 (BP) と左房圧 (LAP) を、圧トランスデューサー (Statham P23ID) にて測定した。左大腿動脈よりカテ先ト

ランスデューサー (モデル110-4: Camino 社製) を左室内へ挿入し左室内圧 (LVP) とその最大上昇速度 (LV dp/dt) (EQ-601G: 日本光電) を測定した。心拍数 (HR) は心電図より積算計にて (AC-601G: 日本光電) 求めた。以上の測定は全て熱式ペンレコーダー (RM 6000: 日本光電) で

表1 Isoflurane 投与下での Diltiazem の心循環系への作用

DL 静注後時間		DL 0.1 mg/kg						DL 0.3 mg/kg				
		前	1	5	10	20	30(分)	1	5	10	20	30(分)
HR (beat/min)	U-C	155	145	145*	145*	148	152	133*	138*	140	142	150
	SE	10	9	8	8	9	12	9	9	8	10	9
	Iso	133	125*	124*	124*	110	125*	110*	109*	110*	113*	114*
	SE	6	5	5	6	7	6	5	5	5	6	6
BP (mmHg)	U-C	109	92*	107	108	109	112	82*	103	105	108	113
	SE	10	9	11	11	10	9	10	9	9	9	8
	Iso	72'	59*	68'	71'	71'	69'	53*	64*	64*	64*	66*
	SE	3	4	3	3	4	3	3	3	4	4	3
CO (L/min)	U-C	1.54	1.82	1.64	1.57	1.49	1.47	1.92*	1.74*	1.59*	1.49	1.51
	SE	0.18	0.26	0.19	0.17	0.13	0.14	0.22	0.15	0.14	0.15	0.18
	Iso	1.23	1.24	1.20	1.21	1.20	1.16*	1.22*	1.17'	1.19	1.17	1.19
	SE	0.14	0.16	0.16	0.16	0.16	0.15	0.15	0.17	0.18	0.17	0.18
SVR (a)	U-C	5799	4119*	5252*	5549	5582	6143	3287*	4678*	5273*	6008	6521
	SE	726	526	578	663	741	806	341	536	626	1023	1382
	Iso	4708	3833*	4610	4725	4877	4845	3475*	4360*	4211*	4468*	4614
	SE	386	329	446	434	476	485	332	473	412	523	556
LVP (mmHg)	U-C	125	112*	128	127	128	130	118	136	135	135	139
	SE	10	11	12	11	11	10	14	16	15	15	13
	Iso	88'	79*	86'	88'	89'	86'	71*	83*	82*	82'	84'
	SE	5	4	5	5	5	5	4	4	5	5	5
LAP (mmHg)	U-C	4.3	4.8	4.7*	4.7*	4.6*	4.5	5.8*	5.3*	5.0*	4.8	4.6
	SE	0.6	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
	Iso	4.2	4.5*	4.5*	4.5*	4.6*	4.5	5.4*	5.5*	5.3*	5.1*	5.1*
	SE	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
RAP (mmHg)	U-C	3.6	4.2	3.9	3.7	3.9	4.0	5.1*	4.7*	4.4*	4.3	4.1
	SE	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5
	Iso	3.4	3.8	3.7	3.6	3.6	3.7	4.6*	4.4*	4.4*	4.3*	4.2*
	SE	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4
PAP (mmHg)	U-C	17.2	19.4	18.3	17.7	17.8	18.1	22.8	20.9*	19.6	19.4	19.8
	SE	1.5	2.2	1.8	1.6	1.9	1.9	2.7	1.9	1.9	2.0	2.1
	Iso	16.0	16.0	16.1	16.2	16.1	15.7	15.7	16.2'	16.0	15.7	15.7
	SE	1.5	1.5	1.6	1.6	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PVR (a)	U-C	864	855	886	884	928	968	867	902	942	990	1032
	SE	130	143	170	161	176	185	130	148	173	158	166
	Iso	826	815	846	840	844	853	797*	802*	797*	810*	823
	SE	109	124	130	127	119	115	122	120	122	119	122

a: dyne·sec·cm⁻⁵, U-C: Urethane-Chloralose 麻酔, Iso: Isoflurane 麻酔.

英大文字による略号の内容については本文参照. *:各濃度の DL 投与直前値と有意差有(p<0.05 以上), ':群間で有意差有(p<0.05 以上).

連続記録された。体血管抵抗 (SVR) は $BP - RAP / CO$, 肺血管抵抗 (PVR) は $PAP - LAP / CO$ より算出した。大腿静脈にカニューレシオンし, 輸液 ($6 \sim 8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}, \text{hr}^{-1}$: ラクテック D[®]) と薬物投与経路とした。Iso 群では以上の準備を, サイオペンタール 25 mg/kg 静注下にて行なった。

約 1 時間の上記準備終了後, 対照群には初回量の $1/3$ の U-C を追加静注, Iso 群では 1.25% の Iso 吸入 (Fortec : Cyprane 社) を開始, 循環の安定した時点 ($30 \sim 40$ 分後) に実験を開始した。

DL は塩酸ジルチアゼム粉末 (CRD-401 : 田辺製薬) を, 各実験開始直前に新たに蒸留水にて溶解し, 先ず 0.1 mg/kg を $10 \sim 15$ 秒かけ静注し, 投与直前とその後 30 分間の各指標の測定を行い, 次いで 0.3 mg/kg を同様に投与し, さらに 30 分間の測定を行った。

DL 投与前後の比較は Student paired t-test にて, 対照群と Iso 群間の比較は non-paired にて検定を行い, $p < 0.05$ を有意の差ありとした。全

ての実測結果は平均値 ± 標準誤差 (SE) にて表わした。

結 果

実測絶対値は表 1 に, % 変化 (DL 0.1 mg/kg 投与では投与前値を, 0.3 mg/kg 投与ではその 0.3 mg/kg 投与直前値を基準) を図 1 ~ 3 に示した。

1) 体循環への作用 (図 1) : DL 静注により, 対照群では平均 BP, SVR の低下と, CO の増加が一過性に出現した。これらの変化は 0.1 より 0.3 mg/kg で大きかった。Iso 投与下でも同様な変化が見られ, 0.3 mg/kg 投与の CO を除いて, その程度は対照群と差がなかった。 0.3 mg/kg 投与の CO は, 直後の上昇程度が Iso 群で小さかった。しかし, 絶対値で比較すると, BP は Iso 群で全ての時点でより低く, CO は Iso 群で低い傾向がある (表 1)。SVR は Iso 群で低い傾向があるが有意の差ではなかった (表 1)。

2) 心臓への作用 (図 2) : LVP は DL 投与直後のみ両群共同程度の低下が見られる。絶対値は Iso 群で全ての時点でより低かった (表 1)。LV dp/dt は, Iso 群 DL 0.3 mg/kg でのみ 30 分間にわたる低下が出現した。HR は, DL 投与直

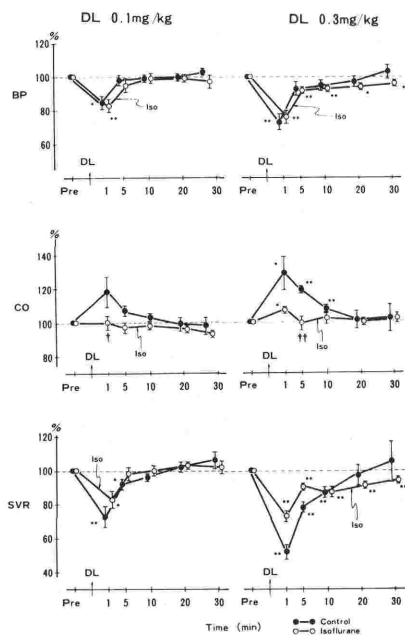


図 1 ジルチアゼム (DL) 静注による平均血圧 (BP), 心拍出量 (CO), 末梢血管抵抗 (SVR) の % 変化。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ 対各 DL 静注直前値 (Pre)。†: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$ 対対照群。

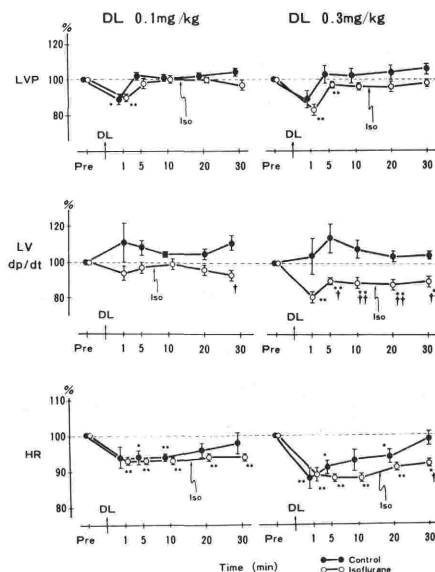


図 2 ジルチアゼム (DL) 静注による左室内圧 (LVP), 左室内圧最大上昇速度 (LV dp/dt), 心拍数 (HR) の % 変化。*, † は図 1 と同じ。

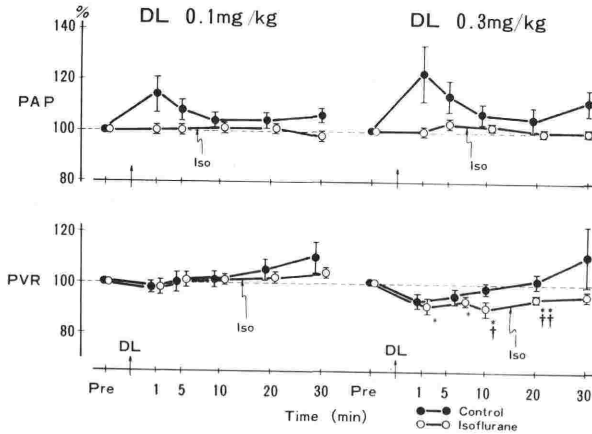


図3 ジルチアゼム (DL) 静注による平均肺動脈圧 (PAP), 肺血管抵抗 (SVR) の%変化. *, †は図1と同じ.

後に両群同程度の減少が見られるが、その後 Iso 群の方が HR 減少持続時間が長いため、30分値で両群に有意の差が生じた。絶対値は Iso 群で全て対照群より小さかった (表1)。LAP は絶対値の変化は小さいながら、両群共 DL 投与により有意の上昇が認められた (表1)。

3) 肺循環 (図3): 平均 PAP には有意の変化, 差は認められなかった。PVR は, 0.3 mg/kg 投与の Iso 群にのみ投与後30分にわたる有意の減少が見られ, 対照群と有意の差が生じた。RAP は, 絶対値の変化は小さいながら, 対照群 0.3 mg/kg 投与と Iso 群両投与量で共に有意の上昇が出現したが, 両群間に差は認められなかった (表1)。

考 察

ウレタン・クロロロス (U-C) 麻酔下での diltiazem (DL) bolus 静注による急性の心循環系の反応は, 先に我々が報告したものと同じであった⁷⁾。

イソフルレン (Iso) と DL の相互作用を検討するのが今実験の目的の一つであった。そこで, U-C 下 (対照群) でのそれと比較して見ると, BP, SVR, LVP, LAP, PAP, RAP における変化の態度および程度 (変化率) に両群で差がなかった。これらの指標では, Iso が DL の作用に影響をおよぼしていないと考えられる。しかし, BP, SVR, LVP の絶対値は, Iso と DL による抑制が

加わり, Iso 群でより低い値となる。すなわち, 臨床において Iso によりこれらの指標がひどく低下している時に DL を投与すれば, 危険値まで低下する可能性があるため, 十分に注意する必要がある。このような変化は, 先に我々が報告したハロセン (Hal) 下での DL の作用態度と同じ傾向であり, BP, SVR, LVP の抑制の程度もほぼ同じであった⁷⁾。Hal, Iso が共に DL の作用態度に影響をおよぼさないとする我々の推論に元ずけば, 両薬下で同程度の変化が示されたのは当然の結果であろう。

Iso 投与下で DL の反応態度に対照群と差が見られたのは, CO, LV dp/dt, HR, PVR においてであった。DL 投与直後に出現した CO の上昇が, Iso 下で対照群より小さかった。この CO の一過性の上昇は, 末梢血管の拡張による左室後負荷減少⁷⁾と, 血圧低下により惹起される交感神経系の亢進¹⁷⁾¹⁸⁾によると推察されるが, Iso 下では, 左室収縮性を示す指標の一つである LV dp/dt がより大きく低下していることと HR がより低下する傾向が強かったことが, この CO の増加を小さくしたことに関与しているであろう。

DL は心筋収縮性を直接抑制することが, 摘出心筋標本を用い示されているので⁵⁾⁸⁾¹⁷⁾, 対照群において LV dp/dt が低下しなかったのは, 無麻酔下の生体において心循環系の変化に対して存在する代償作用¹⁷⁾¹⁸⁾が対照群では働いていること, 指標とした LV dp/dt が必ずしも単純に独立して

心収縮性を示すものでない¹⁹⁾ ことによるのであろう。すでに Hal で示唆されたと同様¹⁷⁾、Iso 下でもこの代償作用がある程度抑制され、DL 高濃度投与の時にのみ LV dp/dt の抑制が出現したのであろう。しかも bolus 投与による低下の程度は Hal 下におけるそれとほぼ同程度である⁷⁾。

HR へは DL bolus 静注よっても、他の指標への作用とは異なり、一過性ではなく持続した減少が見られ、減少の程度は同じながらその持続時間が Iso 群で長く、対照群との間に差が生じた。このことは、DL の洞房結節への作用が、心収縮力・末梢血管への作用とは異なった作用態度を有することを示唆し、さらに Iso 存在は HR の抑制の程度に影響をおよぼさないが、作用回復時間を遅らせて作用時間を長びかせるような形で DL の作用に影響をおよぼしていることを示している。このような傾向は Hal 投与下においても認められており⁷⁾、またその減少程度もほぼ同程度であった。

PVR は、対照群が DL 投与にもかかわらず時間の経過と共に増加してくるのに対し、Iso 群では DL 大量投与時に軽微ながら減少が認められた。Hal 下では認められなかった反応で⁷⁾、この実験法で出現する時間経過に伴う PVR の上昇傾向を、Hal に比し Iso の有する強い血管拡張作用が主となり DL の作用と合わさり、抑制したためであろう。

Iso 下での DL の持続投与では、LV dp/dt の軽度低下、P-R 間隙の延長以外に他の心循環系の指標に変化がなかったと¹⁴⁾、我々の bolus 投与とは異なった結果が示されている。これは、DL の血中濃度の差（我々はたぶん非常に高いであろうと思われる bolus 投与直後の血中濃度を測っていないが）が主因と思われる。事実彼らの実験においても、持続投与に先き立って行なった bolus 投与 (0.1~0.4 mg/kg) により、全例に一過性の血圧低下が見られたとしている。

これまで Ca⁺⁺ 拮抗薬と吸入麻酔薬が共に有する直接心筋収縮性抑制作用（負の変力作用）における相互作用については、Hal と DL・VR・NF・NC、Enf と DL・VR・NF・NC、Iso と DL 間で摘出心・心筋を用い検討され、いずれも単に相加的 (additive) 抑制となると一致した結果となっている^{5-7, 10, 11, 15, 17)}。その抑制の程度は、

モル濃度で比較すると、DL・VR よりも NF・NC で強いが、麻酔薬の存在自体はこれら Ca⁺⁺ 拮抗薬の作用態度に影響をおよぼさない⁸⁾¹¹⁾。一方循環系全体での相互作用については、VR の作用態度は Hal と Iso 下ではよく似ているが、Enf 下では抑制作用が最も強く出現する^{12)~14)}。我々の結果と合せ考えると、DL と VR の循環系に対する作用態度は、Iso 下と Hal 下では差がないと考えられる。吸入麻酔薬では Enf、Ca⁺⁺ 拮抗薬では NF、NC (共に dihydropyridine 系) が特異な位置にあると考えられる。

結 論

- ① LV dp/dt と心拍数以外の心循環系の指標へのジルチアゼム (DL) の作用態度は、イソフルレン (Iso) の存在によって影響を受けない。
- ② Iso と DL の互の抑制作用は、相加的な型をとる。
- ③ LV dp/dt は、DL 高濃度投与により、Iso 下でより抑制程度が強くなる。
- ④ 心拍数は、Iso 下で抑制程度は変化しないが、抑制持続時間が長くなる。
- ⑤ これらはハロセン下における作用態度とほぼ同じである。

参 考 文 献

- 1) Ellrodt, G., Chew, C. Y. C., Singh, B. N.: Therapeutic implication of slow-channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation* 62:669-679, 1980.
- 2) Antman, E. M., Stone, P. H., Muller, J. E., 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.
- 3) Stone, P. H., Antman, E. M., Muller, J. E., 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.
- 4) Singh, B. N., Hecht, H. S., Nademanee, K., Chew, C. Y. C.: Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 25:103-132, 1982.
- 5) 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力に及ぼす相互作用. *麻酔* 32: 81~87, 1983.
- 6) Marshall, A. G., Reves, J. G., Kissin, I., Blackstone, E. H., Bradley, E. L.: Interaction between negative inotropic effects of halothane and nifedipine in the rat heart. *Anesth. Analg.*

- 62:273-274, 1983.
- 7) 岩月尚文, 天羽敬祐, 古賀義久, 星 邦彦, 小原正一: Ca^{2+} 拮抗薬ジルチアゼムとハロセンの心循環系における相互作用. 麻酔 33: 1196~1203, 1984.
 - 8) 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: 367~377, 1989.
 - 9) Kapur, P. A., Bloor, B. C., Flacke, W. E., Olewine, S. K.: Comparison of cardiovascular responses to verapamil during enflurane, isoflurane, or halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 61:156-160, 1984.
 - 10) Broadbent, M. P., Swan, P. C., Jones, R. M.: Interactions between diltiazem and isoflurane. An in vitro investigation in isolated guineapig atria. *Br. J. Anaesth.* 57:1018-1021, 1985.
 - 11) 仲田房蔵, 剣物 修, 田中 亮: 吸入麻酔薬と nicardipine の心筋収縮性に及ぼす影響. 循環制御 6: 345~351, 1985.
 - 12) Chelly, J. E., Rogers, K., Hysing, E. S., Taylor, A., Hartley, C., Merin, R. G.: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. I. Verapamil and halothane. *Anesthesiology* 64:560-567, 1986.
 - 13) Rogers, K., Hysing, E. S., Merin, R. G., Taylor, A., Hartley, C., Chelly, J. E.: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. II. Verapamil, enflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 64:568-575, 1986.
 - 14) Kapur, P. A., Campos, J. H., Tippit, S. E.: Influence of diltiazem on cardiovascular function and coronary hemodynamics during isoflurane anesthesia in the dog: Correlation with plasma diltiazem levels. *Anesth. Analg.* 65:81-87, 1986.
 - 15) Caplan, R. A., Su, J. Y.: Interaction of halothane and verapamil in isolated papillary muscle. *Anesth. Analg.* 65:463-468, 1986.
 - 16) Kapur, P. A., Campos, J. H., Buchea, O. C.: Plasma diltiazem levels, cardiovascular function, and coronary hemodynamics during enflurane anesthesia in the dog. *Anesth. Analg.* 65:918-924, 1986.
 - 17) 元村 成, 真鍋雅信: Diltiazem の心血管作用に及ぼす Halothane 麻酔の影響—無麻酔供血犬による血液灌流心筋標本を用いて. 薬理と治療 14: (suppl. 6) 1223~1237, 1986.
 - 18) Nakaya, H., Schwartz, A., Millard, R. W.: Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel-blocking agents in conscious dogs. Diltiazem, verapamil and nifedipine compared. *Cir. Res.* 52:302-311, 1983.
 - 19) Mahler, R., Ross, J. Jr., O'Rourke, R. A., Covell, J. W.: Effects of changes in preload, afterload and inotropic state on ejection and isovolemic phase measures of contractility in conscious dogs. *Am. J. Cardiol.* 35:626-634, 1972.

Interaction of isoflurane and diltiazem upon cardiovascular function in the dog

Naofumi Iwatsuki, Tsutomu Imamura, Atsushi Kaise
and Yoshihisa Koga

Department of Anesthesiology, Tohoku University School
of Medicine, Sendai 980, Japan.

Effects of bolus injection of diltiazem (DL) upon cardiovascular functions were compared between under 1-MAC of isoflurane (Iso group) and urethane-chloralose anesthesia (C group). Blood pressure, systemic vascular resistance, left ventricular pressure transiently (5 min) decreased, cardiac output (CO) and left atrial pressure transiently increased, and left ventricular (LV) dp/dt, pulmonary arterial pressure and resistance (PVR) were not altered in C group. The percent changes in these indices of

C group did not differ to those of Iso group, except in CO, LV dp/dt and PVR. The increase in CO was smaller, and LV dp/dt and PVR depressed only with the higher dose of DL in Iso group. DL decreased heart rate (HR) in the same degree (in %) in both group, but the duration of this decrease was longer in Iso group.

Thus, Iso does not modified cardiovascular responses to DL, and both drugs interact additively to each other, except on HR and LV dp/dt.

Key Words: Cardiovascular function, Isoflurane, Diltiazem, Interactions.