

原 著

カルシウム拮抗薬ニカルジピンの
肝循環及び肝代謝に及ぼす影響影嶋 和幸* 宮野 和子* 佐藤 素生*
谷藤 泰正* 小林 建一* 木村 準**

要 旨

カルシウム拮抗薬であるニカルジピンの肝循環及び肝代謝への影響をイヌを用い検討した。麻酔はエンフルレン、酸素、パンクロニウムで導入挿管、1 MAC エンフルレン、100%酸素で維持した。麻酔安定後開腹し、門脈、肝動脈に超音波トランジットタイム血流計を装置、また、肺動脈に心拍出量測定のためのスワン・ガンツタテールを、門脈採血のため門脈にソーンズカテーテルを挿入した。各準備終了、麻酔安定後、ニカルジピン 1, 2.5, 5, 15, 30, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を各10分間点滴し5分間隔で各諸量を測定した。肝酸素供給量及び酸素消費量は計算により求めた。

5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与では心拍出量、総肝血流量及び肝酸素供給量は増加傾向を示したが60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では血圧、心拍出量は低下し、総肝血流量及び肝酸素供給量も減少した。

以上より、ニカルジピンの高濃度投与では肝血流量の低下に注意が必要と思われる。

はじめに

近年、高血圧及び心疾患を伴った患者の治療に、カルシウム拮抗薬が多く使用されている。一方、術中の異常高血圧時、或は人為的低血圧麻酔薬としても使用されつつある。しかし、カルシウム拮抗薬の肝循環に及ぼす影響についての報告は少ない。そこで、今回、われわれは脳、心、腎などの循環に良い効果をもつカルシウム拮抗薬ニカルジ

ピンの肝循環及び肝代謝への影響について、イヌを用い検討した。

対象及び方法

雑種成犬11頭 (16 \pm 1 kg) をエンフルレン、酸素、パンクロニウムで導入挿管し、1 MAC エンフルレン、100%酸素で維持し、呼吸は人工呼吸器で PaCO₂ 30-35 mmHg となるよう調節した。体温は 38°C 前後に保つよう温冷却マットで調節し、輸液は生理食塩水を用い全経過を通じて 7 ml/kg/h とした。血圧測定と動脈血採取の目的で大腿動脈に、輸液、薬剤投与ルートとして大腿静脈にそれぞれカニューレションした。更に、肝静脈血採取の目的で右外頸静脈より肝静脈にソーンズカテーテルを、心拍出量測定のために左外頸静脈より肺動脈にスワン・ガンツカテーテル (5F) を挿入し、熱希釈法により測定した (アメリカ・エドワーズ社製モデル9520)。

開腹し、臍十二指腸動脈結紮後、臍十二指腸静脈より門脈血採取の目的で門脈にカテーテルを挿入し、同時に肝動脈及び門脈に超音波トランジットタイム血流計プローベ (TSI 社製) を装着し、各々の分時血流量を測定した。準備終了後、エンフルレン 1 MAC で15分以上安定後、ニカルジピン 1, 2.5, 5, 15, 30, 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を各々10分間点滴静注し、5分間隔で各諸量を測定した。また、それぞれの投与量間での洗い出し時間は30分とした。

測定目的は平均動脈圧 (MAP)、心拍数 (HR)、心拍出量 (CO)、肝動脈血流量 (HABF) 及び門脈血流量 (PVBF) であり、心係数 (CI)、総肝血流量 (TLBF)、肝酸素供給量及び肝酸素消費量は測定諸

*東京慈恵会医科大学麻酔科学教室

**日本文化厚生財団成人病医学研究所

量より計算により求めた。各諸量の変化はニカルジピンの投与前値を対照とした投与後値の百分率(%)で表示した。なお、各測定値につきt検定により統計学処理を行い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

更に、各測定値につき相関関係を検討し、 $\gamma > 0.7$ をもって相関関係ありとした。

結 果

I. 平均動脈圧, 心係数 (表1, 図1)

平均動脈圧は各投与量とも低下し、特に $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意であった。心係数は $1-15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与量下で増加し、特に $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意であった。一方、高濃度 $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では減少傾向が認められた。

II. 門脈血流量, 肝動脈血流量, 総肝血流量 (表1, 図2)

門脈血流量は $1-5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までは増加し、特に $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意であった。 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上では投与量増加に伴い減少し、特に $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意であった。肝動脈血流量は $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意に減少し、 $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

kg/min で増加傾向が認められたが、他の投与量下では有意な変動が認められなかった。総肝血流量は $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ではほとんど変化が認められなかったが、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では増加傾向が認められた。しかし、 $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では減少し、特に $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意に減少した。

III. 門脈酸素供給量, 肝動脈酸素供給量, 肝酸素供給量 (表1, 図3)

酸素供給諸量の変化では循環系とほぼ同じ結果が得られ、肝酸素供給量は $5-15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で増加傾向を示し、その後、減少し、特に $60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意であった。

IV. 肝酸素消費量 (表1, 図4)

肝酸素消費量では各投与量とも有意な変化が認められなかった。

V. 総肝血流量とニカルジピン投与量との相関関係 (図5)

総肝血流量とニカルジピン投与量の間には負の相関関係が、特に高濃度で認められた ($\gamma = -0.737$)。

VI. 門脈血流量, 肝動脈血流量, 総肝血流量と血圧との相関関係 (図6)

門脈血流量と血圧の間には相関関係が認められ

表1 肝循環, 肝代謝に対する nicardipine 各投与量下での比較 (Mean±SEM)

	control	$1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後	control	$2.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後	control	$5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後	control	$15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後	control	$30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後	control	$60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後
平均動脈圧 (mmHg)	91.7 ± 2.1 n=6	$79.7 \pm 2.5^*$	84.2 ± 4.0 n=6	$74.2 \pm 2.4^*$	87.5 ± 4.4 n=8	$71.9 \pm 2.3^*$	93.0 ± 6.0 n=5	82.6 ± 20.3	77.0 ± 8.2 n=5	62.0 ± 13.9	70.0 ± 6.9 n=5	$55.2 \pm 6.7^*$
心係数 ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	2.9 ± 0.5 n=6	$4.0 \pm 0.7^*$	3.6 ± 0.7 n=6	$4.8 \pm 0.4^*$	3.3 ± 0.4 n=8	$9.7 \pm 5.1^*$	3.0 ± 0.5 n=5	5.0 ± 1.0	5.2 ± 0.9 n=5	5.8 ± 1.6	6.3 ± 1.3 n=5	5.1 ± 1.3
肝動脈血流量 ($\text{ml}/\text{min}/100 \text{g}$)	80.1 ± 15.0 n=6	76.8 ± 20.0	74.6 ± 16.7 n=6	$60.8 \pm 15.0^*$	64.3 ± 14.2 n=8	55.5 ± 9.1	45.0 ± 8.6 n=5	51.5 ± 5.3	43.5 ± 4.7 n=5	41.9 ± 8.1	48.1 ± 5.8 n=5	42.1 ± 9.1
門脈血流量 ($\text{ml}/\text{min}/100 \text{g}$)	70.5 ± 18.2 n=6	82.0 ± 20.8	70.5 ± 19.8 n=6	75.7 ± 18.3	57.0 ± 10.1 n=8	$73.4 \pm 15.9^*$	51.2 ± 14.5 n=5	56.1 ± 21.0	61.0 ± 18.5 n=5	57.5 ± 18.9	67.4 ± 18.5 n=5	$54.5 \pm 16.9^*$
総肝血流量 ($\text{ml}/\text{min}/100 \text{g}$)	150.6 ± 29.4 n=6	158.7 ± 39.0	145.1 ± 30.3 n=6	136.5 ± 31.0	121.2 ± 17.4 n=8	128.9 ± 21.0	96.1 ± 14.0 n=5	107.6 ± 25.8	104.5 ± 21.5 n=5	99.4 ± 26.1	115.5 ± 21.5 n=5	$96.6 \pm 23.8^*$
肝動脈酸素供給量 ($\text{mlO}_2/\text{min}/100 \text{g}$)	13.4 ± 2.0 n=6	12.9 ± 2.7	12.5 ± 2.7 n=6	$10.4 \pm 2.3^*$	11.2 ± 2.7 n=8	10.3 ± 1.8	9.3 ± 2.6 n=5	9.8 ± 0.6	8.2 ± 1.0 n=5	7.0 ± 1.1	8.4 ± 1.1 n=5	7.1 ± 1.3
門脈酸素供給量 ($\text{mlO}_2/\text{min}/100 \text{g}$)	10.4 ± 2.6 n=6	11.9 ± 2.2	10.4 ± 2.7 n=6	12.0 ± 2.4	8.3 ± 1.2 n=8	$11.4 \pm 1.9^*$	7.4 ± 1.7 n=5	7.3 ± 1.4	9.3 ± 2.7 n=5	7.6 ± 2.5	10.1 ± 2.7 n=5	$6.7 \pm 2.4^*$
肝酸素供給量 ($\text{mlO}_2/\text{min}/100 \text{g}$)	23.8 ± 3.3 n=6	24.8 ± 3.9	22.9 ± 4.0 n=6	22.4 ± 3.8	19.4 ± 2.5 n=8	21.7 ± 2.6	16.7 ± 3.4 n=5	17.1 ± 1.6	17.5 ± 3.1 n=5	14.5 ± 3.3	18.6 ± 3.1 n=5	$13.8 \pm 3.3^*$
肝酸素消費量 ($\text{mlO}_2/\text{min}/100 \text{g}$)	5.4 ± 0.9 n=6	5.2 ± 1.3	4.5 ± 1.1 n=6	3.3 ± 0.8	6.7 ± 1.4 n=8	5.4 ± 0.9	3.9 ± 1.0 n=5	4.5 ± 1.0	5.6 ± 1.8 n=5	4.8 ± 0.7	4.2 ± 0.6 n=5	3.6 ± 1.4

*: $p < 0.05$ vs control

nicardipine 各投与量による比較

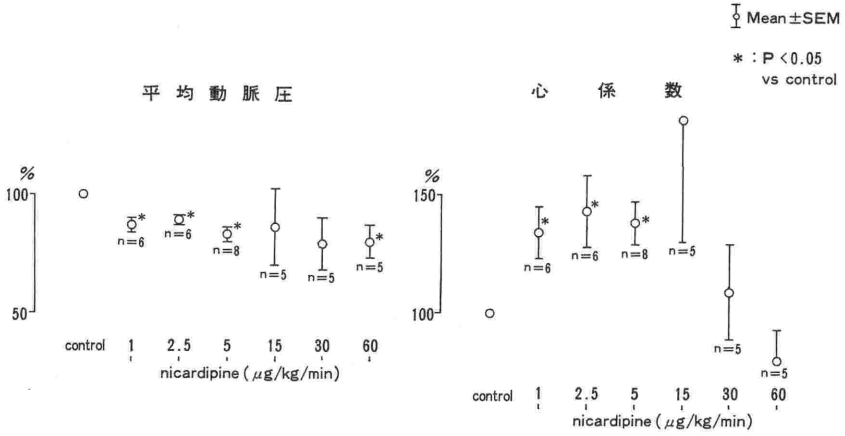


図1 平均動脈圧, 心係数の変化

nicardipine 各投与量による比較

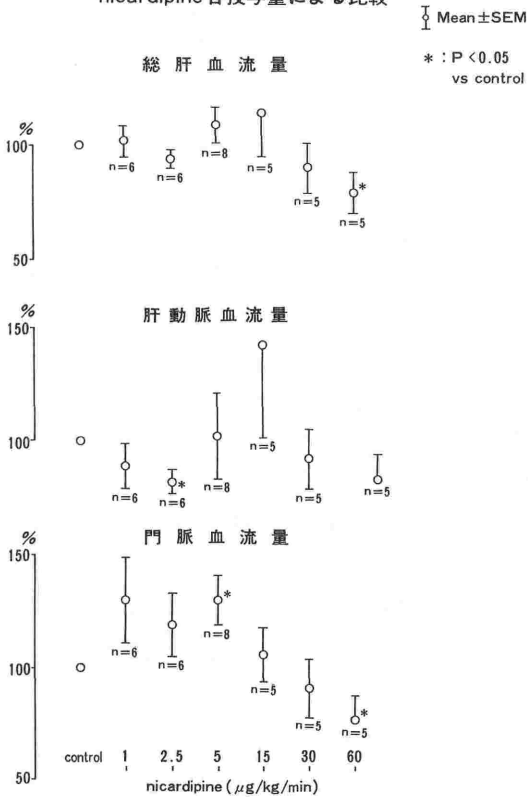


図2 総肝血流量, 門脈血流量, 肝動脈血流量の変化

nicardipine 各投与量による比較

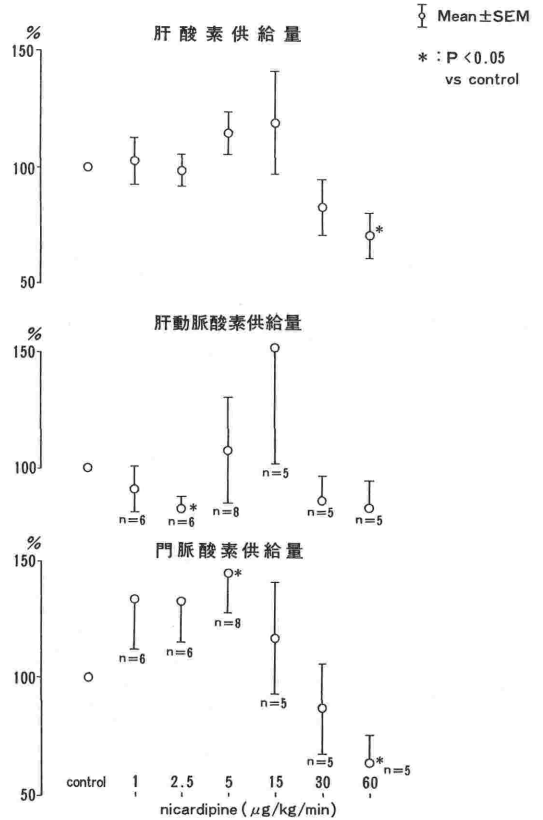


図3 肝酵素供給量, 肝動脈酵素供給量, 門脈酵素供給量の変化

nicardipine各投与量による比較

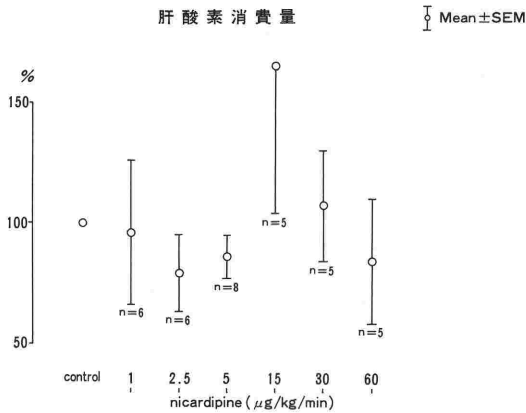


図4 肝酵素消費量の変化

総肝血流量とニカルジピン投与量との関係

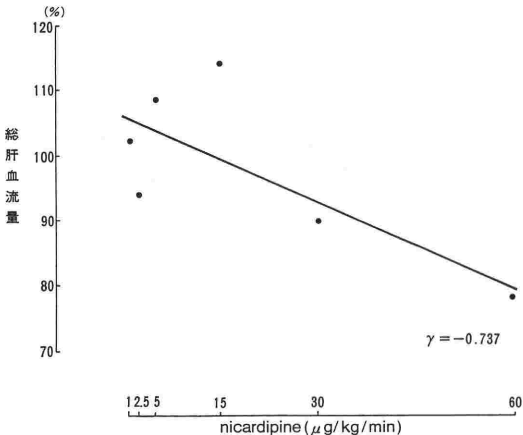


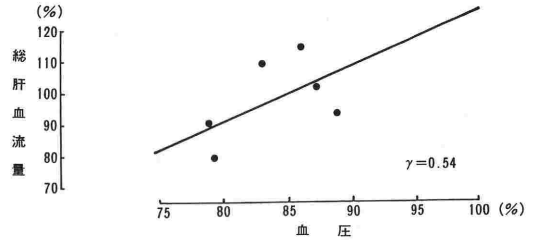
図5 総肝血流量とニカルジピン投与量との相関関係

た ($\gamma=0.73$) が、肝動脈血流量とでは相関関係は認められず、結果として総肝血流量にも相関関係が認められなかった。

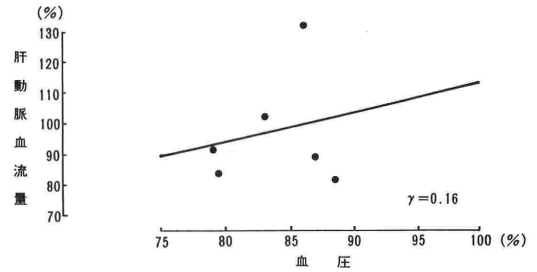
考 察

術中、術後の高血圧に対し、種々の降圧薬が用いられているが、近年、カルシウム拮抗薬が注目されている。なかでも、最近、本邦で Takenaka ら¹⁾ によって開発されたニカルジピンはニフェジピンと同様な作用をもち、ベラパミル及びジルチアゼムと比較し、心臓抑制作用よりも血管拡張作用の方が強く²⁾³⁾、安全域が広いと考えられている。しかも同様の薬理作用をもつニフェジピンと異なり、ニカルジピンは光に対して安定で⁴⁾、水溶性

総肝血流量と血圧との関係



肝動脈血流量と血圧との関係



門脈血流量と血圧との関係

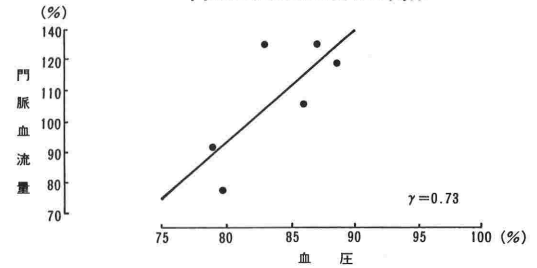


図6 総肝血流量、門脈血流量、肝動脈血流量と血圧との相関関係

のため経静脈的投与が可能である。ニカルジピンの血圧下降機序は他のカルシウム拮抗薬と同様、 Ca^{2+} の細胞内への流入を抑制し、血管平滑筋を弛緩させ血圧を下降させるとされている²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

塩酸ニカルジピンの投与方法として経静脈的1回投与⁸⁾⁹⁾あるいは持続点滴投与⁹⁾¹⁰⁾が報告されているが、今回は、点滴投与による肝循環への影響について検討した。ニカルジピンの各臓器血流に及ぼす影響については脳、心、腎などの血流を増加させる¹⁾²⁾⁵⁾¹¹⁾⁻¹³⁾が、肝臓に及ぼす影響についての報告例は少ない。Senoo ら¹⁴⁾のイヌ、或は Hof¹⁵⁾のネコを用いた動物実験では肝血流量はほとんど変化しないとのことである。一方、中田ら¹⁶⁾のラットでの検討では、ニカルジピン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与で肝血流量は有意に増加し、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与でも増加傾向を認めるとの異なる結果が報告されている。このような異なる結果が得ら

れた原因としては動物の種差及び測定法の相違が挙げられる。そこで、今回、われわれはニカルジピン投与量を 1-60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の 6 段階の濃度に分け、低濃度から高濃度までの濃度差による肝臓に対する影響について、イヌを用い検討した。

その結果、ニカルジピンの投与量としては 1-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ までは肝循環及び代謝に大きな影響を与えず、特に 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では心拍出量は増加し、総肝血流量及び肝酸素供給量も増加傾向が認められた。一般にニカルジピンの血管に対する作用は動脈系の拡張作用が主で、容量血管系の拡張作用は軽度であると考えられている。竹中²⁾の報告によれば、心拍数の増加は血圧低下による反射性交感神経緊張のためと考えられ、しかも、この反射のため陽性変力作用が出現することも示唆されている。われわれの 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 濃度下での心拍出量の増加は、主に心拍数の増加によるもので竹中の結果を支持している。

一方、高濃度の 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では血圧及び心拍出量は低下し、総肝血流量及び肝酸素供給量も減少した。総肝血流量とニカルジピン投与量の関係では負の相関関係が特に高濃度でみられ、ニカルジピン高濃度投与では総肝血流量が減少するため肝庇護の観点から注意が必要と思われる。

次に、ニカルジピン投与下での総肝血流量と血圧との関係を検討すると、門脈血流量と血圧の間には相関関係がみられたが、肝動脈血流量では相関関係はみられず、結果として総肝血流量にも相関関係が認められなかった。この結果から、ニカルジピン高濃度投与下での総肝血流量の減少は血圧低下のみに起因するものではなく、ニカルジピンが肝循環に対して何らかの影響を及ぼしていることが考えられる。

まとめ

雑種成犬を用い、1 MAC エンフルレン麻酔下におけるニカルジピン各投与量 1-60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ での肝血流量及び代謝への影響を検討した。

1. 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では心拍出量、総肝血流量及び肝酸素供給量は増加傾向を示した。
2. 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では血圧及び心拍出量は低下し、総肝血流量及び肝酸素供給量も減少した。

以上より、ニカルジピンは 1-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では肝血流、代謝に大きな影響はみられないが、高

濃度では肝血流が低下することに注意が必要と思われる。

本論文の要旨は、第36回日本麻酔学会総会(1989, 山口)及び第10回日本循環制御医学会(1989, 東京)において発表した。

引用文献

- 1) Takenaka, T., Usuda, S., Nomura, T., et al.: Vasodilator profile of a new 1, 4-dihydropyridine derivative, 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). *Arzneimittel-Forsch* 26:2172, 1976.
- 2) 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-Dihydropyridino-3, 5 Dicarboxylic Acid 3-(2-(N-Benzyl-N-Methylamino)) Ethyl Ester 5-Motykl 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. *東邦医会誌* 26: 48-81, 1979.
- 3) 宮崎正夫: カルシウム拮抗薬の体循環におよぼす作用. *日本臨床麻酔学会誌* 5: 235, 1985.
- 4) M. Iwanami, T. Shibamura, M. Fujimoto, et al.: Synthesis of new watersoluble dihydropyridine vasodilators. *Chem Pharmacol Bull* 27:1426, 1979.
- 5) 竹中登一ほか: Nicardipine Hydrochloride (YC-93)の循環作用および抗高血圧作用. *薬理と臨床* 14(14): 4477-4494, 1980.
- 6) Terai, M., et al.: Inhibition of calcium influx in rabbit aorta by nicardipine hydrochloride.
- 7) Sugimoto, J., et al.: Influence of nicardipine and verapamil on the calcium-induced contraction of isolated guinea-pig vas deferens and the probable existence of two kinds of calcium inflow channels in smooth muscle membrane. *JAP J Pharmacol* 31(S):181, 1981.
- 8) Y. Kishi, F. Okumura and H. Furuya: Haemodynamic effects on nicardipine hydrochloride. *Br J Anaesth* 56:1003, 1984.
- 9) 江畑俊哉, 岡崎久恒, 謝宗安ほか: 全身麻酔中におけるニカルジピンの降圧効果と血中濃度. *臨床麻酔* 9: 1071, 1985.
- 10) 吉矢生人, 森健次郎, 宮崎正夫ほか: 塩酸ニカルジピン注射液 (YC-93 注)の術中高血圧に対する降圧作用の検討. *麻酔* 35: 520, 1986.
- 11) 横山正一, 鍋木恒男: カルシウム拮抗薬, Nicardipine 血管内投与の腎機能におよぼす効果について. *日腎誌* 23: 1143, 1981.
- 12) Nakaya, H., et al.: Effects of nicardipine, a new dihydropyridine vasodilator, on coronary circulation and ischemia-induced conduction delay in dogs. *Arzneimittel-Forsch* 32(6):626-629, 1982.
- 13) Hasimoto, H., et al.: Effect of nicardipine on regional myocardial oxygen tension and ischemia-induced conduction abnormalities in

dogs. JPN J Pharmacol 32:172, 1982.
14) Senoo, Y., Murakami, T. and Kawakami, S.: Changes in systemic redistribution of blood flow by vasodilators. Jap. Circ. J., 48:414-420, 1984.

15) Hof, R.: Calcium antagonist and the peripheral circulation: differences and similarities between PY108-068, nicardipine, verapamil and diltiazem. Brit. J., 78:375-394, 1983.

Effects of nicardipine hydrochloride on hepatic circulation and metabolism

Kazuyuki Kageshima*, Kazuko Miyano*, Motor Sato*
Yasumasa Tanifuji*, Kenichi Kobayashi* and Jun Kimura**

*The Jikei University School of Medicine, Department of Anesthesiology

**Aizu Research Institute for Adult Disease

Effects of a calcium entry blocker, nicardipine hydrochloride in a dose of 1, 2.5, 5, 15, 30 and 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ on hepatic blood flow and hepatic metabolism were studied in eleven mongrel dogs during 1 MAC enflurane anesthesia. Portal venous blood flow and hepatic arterial blood flow were measured by ultrasonic blood flowmetry. Hepatic oxygen supply and consumption were calculated from blood flows and oxygen contents.

Nicardipine decreased mean arterial pressure but increased cardiac index, especially in 1, 2.5,

and 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ doses significantly.

Total hepatic blood flow and hepatic oxygen supply increased in high dose administration (5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), however decreased significantly in the highest dose (60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). There were not significant changes in hepatic oxygen consumption with each dose.

It seemed that high dose of nicardipine should be used carefully in hepatic circulation and metabolism.

Key words: nicardipine, hepatic circulation, hepatic metabolism