

特 集

# 麻酔薬と Ca<sup>++</sup> 拮抗薬の心機能における相互作用

— 摘 出 筋, 心 臓 —

仲 田 房 蔵\* 横 田 祥\* 劔 物 修\*

## I はじめに

近年、カルシウム拮抗薬は、術前の虚血性心疾患や高血圧治療の目的で長期連用されていたり、術中の心筋虚血、高血圧、不整脈に対して投与される機会が多い。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介するカルシウムの細胞内への流入を阻害して、心筋収縮性、洞結節での興奮自動能や房室伝導を抑制する。したがって、臨床麻酔で多用され、心筋細胞への作用機序や作用部位が重複する吸入麻酔薬を同時使用する場合の相互作用を把握する意義は大きい<sup>1)2)</sup>。本稿では、著者らが報告してきた各種吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の心筋収縮性と房室伝導に及ぼす相互作用の結果を比較検討し<sup>4)~8)</sup>、文献的考察を行いたい。

## II 方 法

### (1) 心筋収縮性に及ぼす相互作用<sup>4)~6)</sup>

雑種成犬をペントバルビタール 25 mg/kg の静脈内投与で麻酔後、心臓を速やかに取り出して右室摘出心筋標本を作成した。摘出心筋は 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 混合ガスで通気され 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デューサに連結している等張性バーに、他方を張力トランスデューサにそれぞれ接続し懸垂固定した。刺激電極装置を用い、白金電極により毎分12回の頻度で、持続時間 5 msec の矩形波を域値よりも20%高い電位で刺激した。静止筋長を前負荷 (0.5 g/mm<sup>2</sup>) とマイクロメータで設定し、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 mm/sec の速度で同時記録し、最小負荷時の最大短縮速度 (Vmax), 十分な後負荷を加えた時点での最大張力発生速度 (maximal dF/dt) を求めた。対照値を測定後以下の検索を行なった。

① ベラパミル、ジルチアゼム、ニカルジピンの単独投与は 10<sup>-7</sup> M から 10<sup>-4</sup> M, ニフェジピンは 3×10<sup>-8</sup> M から 3×10<sup>-6</sup> M をそれぞれ低濃度から順に 100 ml の器官槽中に添加した。各濃度投与の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、混合ガス回路内にハロセン、エンフルレン、イソフルレンの各専用気化器に接続し、Vmax を25%程度抑制するように各吸入麻酔薬を30分通気した。収縮高の安定した時点でカルシウム拮抗薬を①と同様に添加し、各コンポーネントに及ぼす効果を検討した。

### (2) 房室伝導に及ぼす相互作用<sup>7)8)</sup>

雑種成犬をケタミン 100 mg/kg の筋肉内投与とサイアミラル 25 mg/kg の静脈内投与で麻酔導入後、気管内挿管し調節呼吸とした。麻酔は半閉鎖循環回路を用いて笑気50%、酸素50%で維持した。大腿静脈からヒス束心電図用の、外頸静脈からは右心房内に心房心電図用の双極カテーテルをそれぞれ挿入した。右開胸後、心房ペーシング用の双極カテーテルを右心房壁に装着し、330 msec の基本ペーシングを行った。心行動態の安定した後、自発洞周期 (SCL), 心房ヒス束時間 (AH 時間), ヒス・プルキンエ系興奮伝導時間 (HV 時間), 房室結節有効不応期 (ERP), 房室結節機能的な不応期 (ERP) を測定した。AH 時間,

\*北海道大学医学部麻酔学講座

HV 時間の測定は 330 msec の基本周期で行い、ERP, FRP の計測は心房スキャンより求めた。対照値を測定後、以下の2つの実験を行った。

① ハロセンと同程度に血圧を下げる各種カルシウム拮抗薬の相互作用を比較するため、6群に分け1, 2群ではベラパミル 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 3, 4群ではジルチアゼム 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 5, 6群ではニフェジピン 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した。1, 3, 5群はハロセンを15分吸入後に各諸量を測定し、各カルシウム拮抗薬の投与の5分後にそれぞれの測定を繰り返した。2, 4, 6群では対照値の測定後直ちに各カルシウム拮抗薬を投与し、測定を繰り返した。

② 各種吸入麻酔薬の同じ MAC での房室伝導に及ぼす影響を比較するため4群に分け、それぞれの専用気化器を用いてハロセン 0.8% (Group 1), エンフルレン 1.6% (Group 2), イソフルレン 1.2% (Group 3), セボフルレン 1.7% (Group 4) を投与し、15分後に各諸量を測定した (ピリオド 1)。その後、ベラパミルを 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の順で投与し、それぞれの5分後をピリオド 2, 3, 4 とし、最後に吸入麻酔薬の濃度を2倍に上げて15分後をピリオド 5 とし測定を繰り返した。5群はベラパミルを同じ方法で投与して各諸量を測定した。

すべての成績は平均値士標準偏差で表わした。同一群内の有意差検定には分散分析を行い、有意差がある場合には non paired student t-test を使用した。p<0.05 を推計学的に有意と判定した。

### III 結 果

#### (1) 心筋収縮性

ベラパミル, ジルチアゼム, ニフェジピンは  $V_{\text{max}}$  を用量依存性に抑制した。ハロセン, エンフルレン投与により  $V_{\text{max}}$  を25%程度抑制した状態でベラパミル, ジルチアゼム, ニフェジピンを投与すると、単独投与の場合と同様な用量依存性の抑制を示した。Fm, maximal dF/dt についても同様の傾向を示した。図1は  $V_{\text{max}}$  について、ハロセンで抑制された値を対照値とした時の抑制率を単独投与の抑制率と重ねあわせて比較したものである。ベラパミル, ジルチアゼムの両曲線はほぼ重なりあり、両者の抑制率は同程度である。しかしながら、ニフェジピンは  $3 \times 10^{-7} \text{ M}$

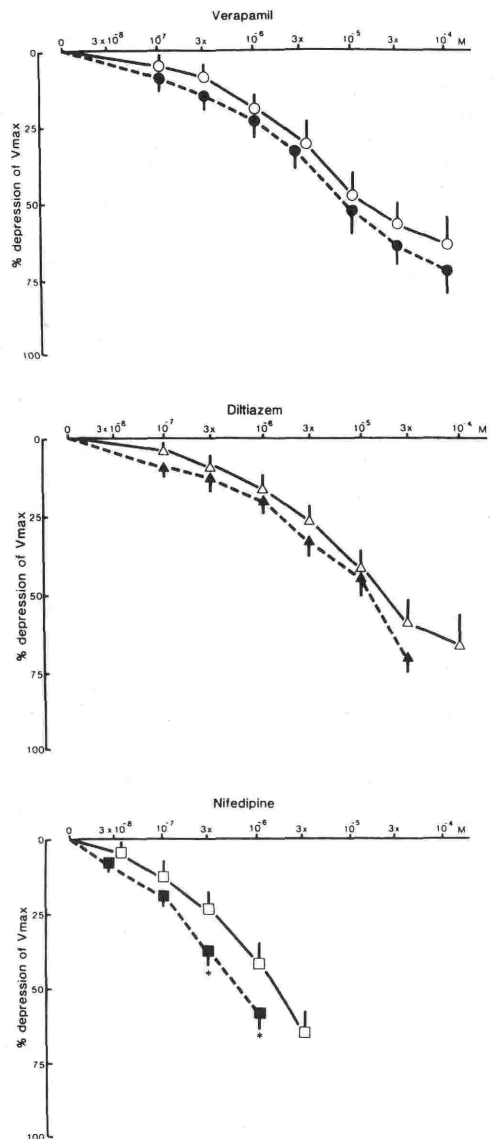


Fig. 1 Percent depressions of  $V_{\text{max}}$  by verapamil, diltiazem, and nifedipine with and without halothane

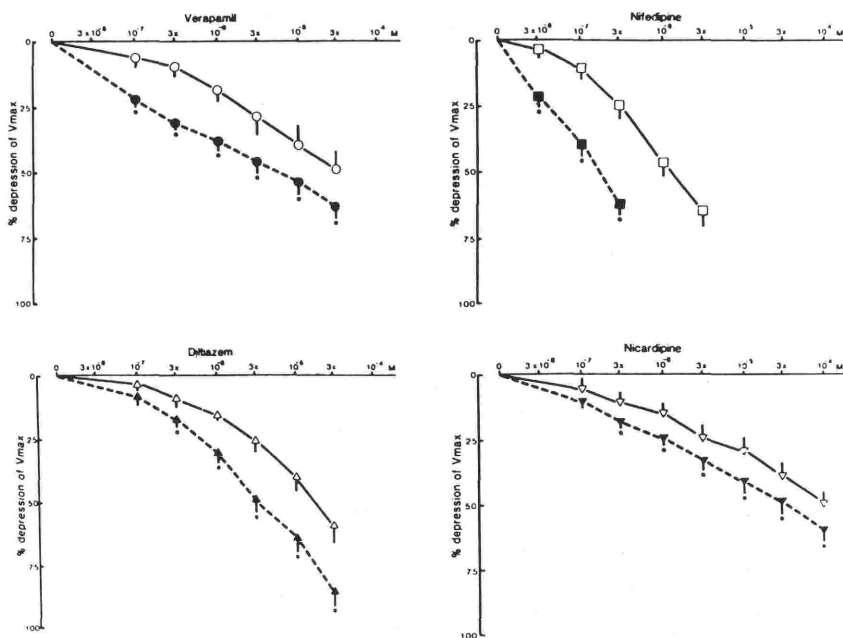
○, △, □: without halothane

●, ▲, ■: with halothane

\* p<0.05 significant difference compared to without halothane

以上ではハロセン同時投与による抑制が有意となる。エンフルレンの同時投与でも同様の傾向を示した。

イソフルレンもハロセン, エンフルレンと同様に、各カルシウム拮抗薬の同時投与での抑制は用量依存性の抑制を示した。イソフルレンで抑制さ



**Fig. 2** Percent depressions of Vmax by verapamil, diltiazem, and nifedipine and nicardipine without isoflurane

○, □, △, ▽: without halothane  
 ●, ■, ▲, ▼: with isoflurane

\* p<0.05 significant difference compared to without halothane

**Table 1** Concentrations of calcium channel blockers to produce 50% depression of contractility (DC<sub>50</sub>) with and without anesthetics.

	Vmax	Fm	maximal dF/dt
Verapamil	1.4 × 10 <sup>-6</sup>	9.6 × 10 <sup>-6</sup>	1.6 × 10 <sup>-5</sup>
Verapamil and Halothane	2.0 × 10 <sup>-6</sup>	4.1 × 10 <sup>-7</sup>	3.1 × 10 <sup>-6</sup>
Verapamil and Enflurane	3.5 × 10 <sup>-6</sup>	9.5 × 10 <sup>-7</sup>	3.0 × 10 <sup>-6</sup>
Diltiazem	1.8 × 10 <sup>-6</sup>	1.4 × 10 <sup>-6</sup>	1.9 × 10 <sup>-5</sup>
Diltiazem and Halothane	2.3 × 10 <sup>-6</sup>	3.8 × 10 <sup>-7</sup>	1.6 × 10 <sup>-6</sup>
Diltiazem and Enflurane	3.4 × 10 <sup>-6</sup>	1.0 × 10 <sup>-6</sup>	3.1 × 10 <sup>-6</sup>
Nifedipine	1.5 × 10 <sup>-6</sup>	6.4 × 10 <sup>-7</sup>	1.2 × 10 <sup>-6</sup>
Nifedipine and Halothane	2.0 × 10 <sup>-7</sup>	6.5 × 10 <sup>-8</sup>	1.8 × 10 <sup>-7</sup>
Nifedipine and Enflurane	1.6 × 10 <sup>-7</sup>	3.8 × 10 <sup>-8</sup>	1.9 × 10 <sup>-7</sup>
Nicardipine	1.0 × 10 <sup>-4</sup>	3.7 × 10 <sup>-5</sup>	1.0 × 10 <sup>-4</sup>
Nicardipine and Halothane	3.0 × 10 <sup>-6</sup>	8.6 × 10 <sup>-7</sup>	6.6 × 10 <sup>-6</sup>
Nicardipine and Enflurane	1.5 × 10 <sup>-6</sup>	1.5 × 10 <sup>-6</sup>	1.1 × 10 <sup>-5</sup>

(molar concentration)

れた各コンポーネントの値を対照値とした場合のベラパミル, ジルチアゼム, ニフェジピン, ニカルジピンの同時投与による変化率を単独投与の変化率と比較すると, いずれのカルシウム拮抗薬においても 3 × 10<sup>-7</sup> M 以上の量では同時投与の方が有意な抑制を示した (図 2)。

表 1 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: DC<sub>50</sub>) を示した。Vmax でみると単独投与, 同時投与の DC<sub>50</sub> はニカルジピンで最も高く, ついでベラパミル, ジルチアゼムでほぼ同程度であり, ニフェジピンで最も低い濃度で Vmax を 50% 抑制する。Fm, maximal dF/dt についても同様なことが観察された。

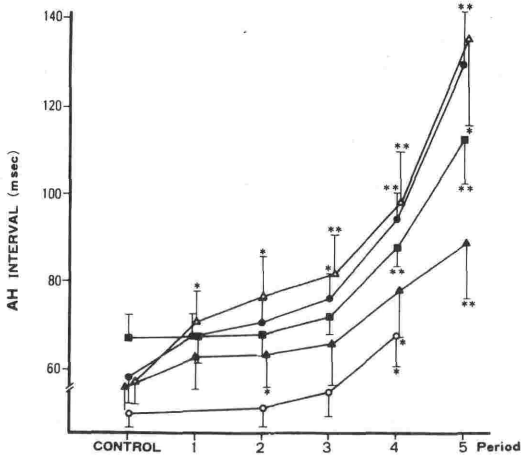
(2) 房室伝導系

ハロセンは AH 時間を有意に延長し, ベラパミル, ジルチアゼムはさらに延長させた。ニフェジピンはハロセン麻酔下においても AH 時間を変化させなかった。2, 4, 6 群の単独投与群でも同様の傾向を示した。HV 時間はハロセン及び各カルシウム拮抗薬により軽度延長した。FRP はハロセンによって有意に延長し, ベラパミル, ジルチアゼムの同時投与ではさらに延長するが, ニフェジピンでは変化がなかった。SCL はハロセン及びベラパミル, ジルチアゼムの単独投与, 同時投与ともに有意に延長した。しかしながら, ニフェジピンは単独投与では短縮し, ハロセン麻酔

**Table 2** Effects of halothane and verapamil, diltiazem, or nifedipine on SCL, AH terval, HV interval FRP, and ERP

Group(n)		SCL	AH	HV	FRP of AVN	ERP of AVN
I (7)	Control	430±25	68±5	23±2	223±7	155±3
	Halothane	597±52**	96±6**	24±2	269±6**	185±9
	Verapamil	617±36**	118±7**	26±2**	311±4**	251±7
II (7)	Control	390±25	63±7	23±1	215±10	154±2
	Verapamil	425±21	96±15*	23±1	250±13**	179±11
III (9)	Control	401±12	74±6	25±1	224±10	158±8
	Halothane	523±24**	99±10**	26±1*	248±10**	184±12
	Diltiazem	554±19**	118±12**	28±1*	283±12**	215±16
IV (5)	Control	426±20	64±7	21±1	206±4	153±3
	Diltiazem	448±20	85±8**	21±2	233±4**	164±3
V (8)	Control	414±16	76±7	26±1	234±10	169±9
	Halothane	516±19**	96±8*	26±2	267±10**	202±15
	Nifedipine	534±19**	99±8*	28±2	272±9**	202±14
VI (5)	Control	418±26	74±3	22±0.4	209±3	154±4
	Nifedipine	394±22	75±4	23±1	206±3	141±4

Mean±SEM(msec) Paired to Control; \*p<0.05 \*\*p<0.01  
Paired to Halothane (in groups I, III, and V); \*p<0.05 \*\*p<0.01



**Fig. 3** Effects of inhalation anesthetics and verapamil on AH interval

- △—△ HALOTHANE
- ENFLURANE
- SEVOFLURANE
- ▲—▲ SEVOFLURANE
- VERAPAMIL ALONE

Paired to Control

\* p<0.05, \*\* p<0.01

下では延長した(表2)。

図3は同じMACでの各種吸入麻酔薬によるAH時間の変化を比較したものである。ハロセンは最も強力にAH時間を延長し、エンフルレン、セボフルレンでは同程度であった。イソフルレンの1MACではAH時間は影響されないが、ベラパミル100µg/kg投与下での2MACの場合には強い延長効果が認められた。ベラパミルのAH

時間への効果は、ハロセン、エンフルレンで強調される傾向を示した。FRPの変化はAH時間とほぼ同様の傾向を示し、ハロセン、エンフルレンはイソフルレン、セボフルレンに比較して強い延長傾向を示した。ベラパミルはどの吸入麻酔薬でも相加的に働き、用量依存性にFRPを抑制した。

#### IV 考 察

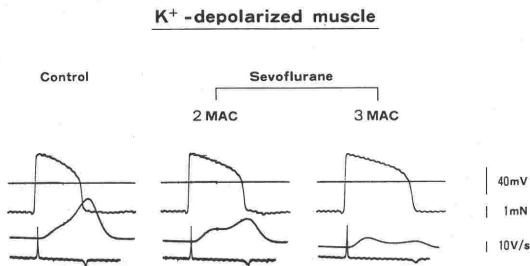
##### (1) 心筋収縮症

現在、吸入麻酔薬による心筋収縮性抑制の機序としてエネルギー産生の化学的機構、すなわち好氣的解糖によるATP産生の低下、細胞内へのカルシウム流入の抑制<sup>3)</sup>、筋小胞体へのカルシウムの取り込みと遊離の抑制<sup>9)</sup>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AT-Pase活性の低下<sup>10)</sup>などが提唱されている。これらの中でハロセン、エンフルレン、イソフルレンによる心筋収縮性の抑制は細胞内へのカルシウムの流入抑制、筋小胞体へのカルシウムの取り込みや遊離の抑制などが有力な要因と考えられている<sup>1)</sup>。したがって、これらの麻酔薬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さらに顕著となる。

今回の実験結果から、ハロセン、エンフルレンの同時投与時の心筋収縮性の抑制はニフェジピンでは増強され、ベラパミル、ジルチアゼムでは増強されないことが認められた。すなわち、ハロセン、エンフルレンでVmaxが25%抑制された時点での細胞内カルシウムは平衡に達しており、この時点でのベラパミル、ジルチアゼムの投与は麻酔薬とは独立して細胞内へのカルシウムの流入を阻害し、両者の同時投与は相加的に働くと考えられる。ニフェジピンの収縮抑制の増強作用は、ラット摘出灌流心臓を用いたハロセンとの相互作用において、高濃度のニフェジピンと低濃度のハロセンの組合せでも認められている<sup>11)</sup>。その説明としてニフェジピンはラジオリガンド結合実験で心筋細胞膜での作用部位が異なること、細胞内での作用、効力が最も強いことなどが示唆されるが、その詳細は不明である。表3は心筋収縮性に及ぼす吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の相互作用に関するこれまでの報告をまとめたものである。種差、灌流液の温度、刺激頻度、薬物の濃度などの影響

**Table 3** Summary of References

Authors	References	Animals	Parameters	Frequency (Hz)	Temperature (C°)	Inhalation Anesthetics	Calcium Blockers	Effects
Iwatuki N.	Jpn. J. Anesth. 32:81, 1983	Mongrel dog	Fm maximal dF/dt	0.2	30	halothane	diltiazem	additive
Marshall A. G.	J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:592~597, 1983	Rat	LVP LV dp/dt max	5	37	halothane	nifedipine	additive
Nakata F.	Circ. Cont. 5:367~378, 1984	Mongrel dog	Vmax, Fm, maximal dF/dt	0.2	36	halothane enflurane	verapamil diltiazem nifedipine	additive
Nakata F.	Circ. Cont. 6:345~352, 1985	Mongrel dog	Vmax, Fm, maximal dF/dt	0.2	36	halothane enflurane	nifedipine	additive
Broadbent	Br. J. Anaesth. 57:1018~1021, 1985	Guinea pig	Fm, maximal dF/dt	3.5	34	isoflurane	diltiazem	additive
Caplan R. A.	Anesth. Analg. 65:463~468, 1986	Rabbit	Fm, maximal dF/dt	0.2	30	halothane	verapamil	additive
Lynch	Anesth. Analg. 67:1036~1046, 1988	Guinea pig	Fm, maximal dF/dt	0.1~3	37	halothane enflurane isoflurane	diltiazem	additive
Marijic J.	Anesthesiology, 69:914~922, 1988	Guinea pig	LVP	spon-taneous beat	36	halothane enflurane isoflurane	verapamil	additive
Nakata F.	J. Anesth. (in press)	Mongrel dog	Vmax, Fm, maximal dF/dt	0.2	35	isoflurane	verapamil diltiazem nifedipine	supra-additive



**Fig. 4** A representative example of change in slow action potential configuration and tension developed with sevoflurane

でその結果は異なるが、概ね著者らの報告と同様に相加作用とするものが多い。

一方、イソフルレンはベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン、ニカルジピンのどのカルシウ

ム拮抗薬においても、その抑制が増強された。その可能性として、Lynch が報告した様にイソフルレンはハロセン、エンフルレンと心筋収縮抑制の機序が異なる事に起因するかもしれない<sup>3)</sup>。著者らはモルモット右室乳頭筋を用いて、セボフルレンがイソフルレンと同様の心筋収縮抑制機序を示唆する結果を得ている<sup>12)</sup>。図4は乳頭筋標本をNaチャンネルが不活性化されるように高カリウム溶液で灌流して脱分極させ、10<sup>-7</sup>Mのイソプロテレノールを加えてslow action potentialsを発生させ、セボフルレンのslow action potentialsと収縮張力に及ぼす影響を検討したものである。セボフルレンは活動電位持続時間(APD)を濃度依存性に延長するが、Ca電流を反映する活動電位最大立ち上がり速度(Vmax)には影響を与えない。イソプロテレノールで増加した収縮張力

(DT) は early と late の2相性のピークを示し、セボフルレンは濃度が高くなるほど late ピークを選択的に抑制する。Slow action potentials で APD が有意に延長するのは、外向きK電流の抑制も示唆されるが、むしろ Na-Ca 交換系が活性化し、その結果内向き電流として現われたと解釈される。Vmax を抑制せずに収縮張力の late ピークを選択的に抑制したことは、セボフルレンの心筋収縮性の機序として Ca 電流の抑制というよりは、筋小胞体を含めた細胞内 Ca 動態への影響が主たる原因であると推測している。Lynch は late ピークは筋小胞体機能に密接に関与し、イソフルレンは遅い内向き電流を介する Ca 流入よりも筋小胞体機能に及ぼす影響が大きい事を示唆している<sup>3)</sup>。しかしながら、early ピークはリアノジンにより late ピークは Ca 拮抗薬で特異的に拮抗されること、細胞内貯蔵部位から遊離される Ca 量を反映する potentiated-state contraction はハロセンに比較してイソフルレンで影響されないこと、刺激頻度が増すと収縮力抑制がハロセン、エンフルレンに比べ減弱することなどを考慮すると、イソフルレン、セボフルレンの心筋収縮性の抑制の機序についてはさらに検討が必要と思われる。うっ血性心不全に陥った摘出心筋の収縮抑制がイソフルレンで増強される<sup>13)</sup> ことを含め、今回の心筋収縮抑制増強のメカニズムについては、今後の検討が必要と思われる。

## (2) 房室伝導系

ハロセンを同時使用した 1, 3, 5 群は SCL, AH 時間, FRP を有意に抑制し、すでに報告されているハロセンの刺激伝導系に対する効果ともよく一致する<sup>14)</sup>。洞房結節での自動能と同様に房室伝導は、カルシウムを主とする遅い内向き電流に依存している。したがって、心筋での遅い内向き電流を直接的に抑制する吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬が併用される場合、高度の房室伝導の延長やブロックを起こすことも危惧される。ベラパミル、ジルチアゼムはハロセン麻酔下あるいは単独投与の場合でも、AH 時間および FRP を延長し、同時投与の抑制は有意な抑制を示した。そこで、カルシウム拮抗薬の効果を単独投与とハロセン麻酔下で比較するため、1, 3, 5 群ではカルシウム拮抗薬投与の値からハロセン麻酔下での値を差し引き、2, 4, 6 群ではカルシウム拮抗薬投与

時の値から対照値の値を差し引いて比較すると、ハロセン投与の有無に関係なく、各パラメーターの変化量に有意差はなかった。しかしながら、ハロセン麻酔下でのニフェジピンの SCL に対する効果は、単独投与の場合に比較して有意差が認められた。これは、ベラパミル、ジルチアゼムと吸入麻酔薬の併用は AH 時間, FRP を有意に延長するが、臨床使用量では房室伝導に及ぼす効果は相加的に働くかと判断される。ニフェジピンは単独投与、同時投与も房室伝導にほとんど影響を与えないが、ハロセン麻酔下での SCL の延長による圧受容体反射の抑制によるものと推察された。

ハロセン、エンフルレン、イソフルレン、セボフルレンの房室伝導に対する効果は、今回の結果から質的には同等であり、吸入麻酔薬の興奮細胞膜へのカルシウムの流入抑制を示した報告と一致する。房室伝導に対する作用の力価は本研究で使用した濃度ではハロセン、エンフルレンでやや強く、イソフルレン、セボフルレンはほぼ同じと考えられた。ベラパミルの房室伝導に対する効果は吸入麻酔薬の投与に関係なく量依存性であったが、その効果はハロセン、エンフルレンではイソフルレン、セボフルレンに比べてやや強く、相対的作用はハロセン、エンフルレンでは多少強調された。血行動態から相互作用をみた諸家の成績では、エンフルレンはハロセン、イソフルレンに比較して房室伝導系を強く抑制するが、その詳細は不明である<sup>15)</sup>。いずれにせよ、ハロセン、エンフルレン麻酔下にベラパミルが併用されると房室伝導は相加的に抑制され、とくに高濃度で使用した場合には著明に抑制することが示唆された。

## V 結 語

吸入麻酔薬とカルシウム拮抗薬の心筋収縮性と房室伝導に及ぼす相互作用を比較検討し、以下の結論を得た。

1. ハロセン、エンフルレン、イソフルレンにより抑制された Vmax, Fm, 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用量依存性の抑制を示した。
2. ハロセン、エンフルレンの同時投与におけるエンフルレンの同時投与における心筋収縮性の抑制は、ベラパミル、ジルチアゼムでは相加的に働き、ニフェジピンでは増強される。イソフ

ルレンの同時投与ではベラパミル, ジルチアゼム, ニフェジピン, ニカルジピンのどのカルシウム拮抗薬でも心筋収縮性の抑制は増強された。

3. ハロセンとベラパミル, ジルチアゼム, ニフェジピンを併用した場合の AH 時間, FRP は, ベラパミル, ジルチアゼムでは用量依存性に延長し, その効果は相加的であった。ニフェジピンはハロセン麻酔中でも房室伝導に効果を示さなかった。
4. ハロセン, エンフルレンはイソフルレン, セボフルレンに比較して房室伝導を強力的に抑制し, カルシウム拮抗薬を併用するとその抑制の程度はさらに顕著であった。

#### 文 献

- 1) Rusy B. F., Komai H.: Anesthetic depression of myocardial contractility: A review of possible mechanisms. *Anesthesiology* 67:745-766, 1987.
- 2) Reves J. G., Kissin L., Lell W. A., et al.: Calcium entry blockers. Use and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology* 57:504-518, 1982.
- 3) Lynch C.: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 64:620-631, 1986.
- 4) 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.
- 5) 仲田房蔵, 剣物 修, 田中 亮: 吸入麻酔薬と nifedipine の心筋収縮性に及ぼす影響. *循環制御* 6: 345-352, 1985.
- 6) Nakata F., Kemmotsu O.: Combined negative inotropic effect of calcium entry blockers and isoflurane on canine isolated heart muscles. *J. Anesth.*
- 7) 横田 祥: 各種麻酔薬の房室伝導に及ぼす影響とカルシウム拮抗薬との相互作用. *北海道医学雑誌* 64: 43-54, 1989.
- 8) Yokota S., Harada K., Takigawa C., et al.: Effects of halothane and calcium entry blockers on atrioventricular conduction. *J. Anesth.* 2: 219-226, 1988.
- 9) Komai H., Rusy B. F.: Direct effects of halothane and isoflurane on the function of the sarcoplasmic reticulum in intact rabbit atria. *Anesthesiology* 72:694-698, 1990.
- 10) Pask H. T., England P. J., Prys-Roberts C.: Effects of volatile anaesthetic agents on isolated bovine cardiac myofibrillar ATP-ase. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 13:293-301, 1981.
- 11) Marshall A. G., Kissin I., Reves J., et al.: Interaction between negative inotropic effects of halothane and nifedipine in the isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5592-597, 1983.
- 12) Nakata F., Ueda M., Sakuraya N., et al.: Electromechanical effects of sevoflurane and halothane in isolated cardiac tissues. *Anesthesiology* 71(3A):510, 1989.
- 13) Kemmotsu O., Hashimoto Y., Shimosato S.: Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 39: 470-477, 1973.
- 14) Atlee J. L., Alexander S. C.: Halothane effects on conductivity of the AV node and His-Purkinje system in the dog. *Anesth Analg* 56:378-385, 1977.
- 15) Marijic J., Bosnjak Z. J., Stowe D. F., et al.: Effects and interaction of verapamil and volatile anesthetics on the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 69:914-922, 1988.

## Interactions between inhalation anesthetics and calcium channel blockers on myocardial contractility and AV nodal function

Fusazo Nakata, Show Yokota and Osamu Kemmotsu

Department of Anesthesiology, Hokkaido University School of Medicine

Combined effects of inhalation anesthetics and calcium channel blockers on were evaluated utilizing dog preparations.

1. Dose-dependent decreases in maximal velocity of shortening ( $V_{max}$ ), maximal developed isometric force ( $F_m$ ) and maximal  $dF/dt$  by verapamil, diltiazem, nifedipine and nicardipine were obtained either with or without volatile anesthetics: halothane, enflurane, or isoflurane.
2. When anesthetic depressed values for  $V_{max}$ ,  $F_m$  and maximal  $dF/dt$  were used for the control in groups with halothane and enflurane, there were additive effects with verapamil or diltiazem. However, the negative inotropic effect of verapamil,

diltiazem and nifedipine were potentiated by isoflurane.

3. Prolongations of atrium-His intervals and functional refractory period of the atrio-ventricular node induced by verapamil or diltiazem were augmented by additional administration of halothane. Comparing effects of verapamil, diltiazem and nifedipine with and without halothane, there were additive effects of halothane with verapamil or diltiazem were obtained. And nifedipine had little effect on electrophysiological changes.
4. Halothane and enflurane depressed AV nodal function as compared with isoflurane and sevoflurane. These effects were potentiated by verapamil.