

心機能における Ca^{2+} 拮抗薬と麻酔薬

—臨床における相互作用—

福崎 誠* 柴田 治* 富安 志郎*
 辻田 俊也* 藤垣 徹* 後藤 裕*

要 旨

NLA 麻酔下にニカルジピン NCR, ディルチアゼム DL を単独に, または各々にエンフルレン Enf., ハロセン Hal. を併用し, 収縮期圧を投与前値の70%に低下させた際の心行動態に及ぼす相互作用を検討した. 投与中は心拍数は NCR 群で増加, DL 群で減少し, 心拍出量は NCR 群および DL 単独群で増加, DL+Enf., Hal. 併用群で減少した. 全末梢血管抵抗は NCR 群, DL 単独群で減少, DL+Enf., Hal. 併用群で不変を示した. 平均肺動脈楔入圧・右室仕事量は NCR 群と DL 単独群で軽度増加, DL+Enf., Hal. 併用群で軽度減少した. 左室仕事量は全群で減少した. DL 群では房室ブロックが出現した. 以上より, NCR は吸入麻酔薬の併用下でも血管拡張作用のみしか出現しないが, DL はその併用にて心抑制作用が相加される.

はじめに

Ca^{2+} 拮抗薬は心筋において主に細胞内への Ca^{2+} 流入抑制に基づき心収縮力低下等の心抑制作用を来す. また, 吸入麻酔薬も作用点は明確ではないが心収縮力低下をはじめ, 洞・房室結節機能低下の心抑制作用を来す^{1)~6)}. 従って, それらの併用により各々の心抑制作用が相加あるいは相乗的に出現することが考えられる. 近年, 高血圧患者の増加に伴い, 術前長期に Ca^{2+} 拮抗薬が服用されている症例の吸入麻酔を行う機会も多

く, あるいは麻酔中の血圧上昇に対して Ca^{2+} 拮抗薬が使用される機会も多い. これらの観点より, Ca^{2+} 拮抗薬と吸入麻酔薬の併用による心機能に及ぼす相互作用を検討することは重要である. これまで動物実験の結果から臨床的推察がなされている報告は多いが^{7)~10)}, 実際の臨床的相互作用も検討する必要がある. Ca^{2+} 拮抗薬は血管への作用が主体のニフェジピン, ニカルジピン (NCR) と心臓に対する作用が主体のベラパミル, ディルチアゼム (DL) に大別される. 今回, 麻酔中の血圧管理によく使用される NCR と DL を, 低血圧麻酔または持続的な血圧コントロールの目的で持続投与した際の心行動態に及ぼす影響を各々の単独投与時とエンフルレン (Enf.), ハロセン (Hal.) の吸入麻酔薬併用時とで検討を行った.

方 法

研究内容の承諾が得られた脳外科の予定手術 (慢性期の脳動脈瘤根治術または脳腫瘍摘出術) 32症例を対象とし, 術前の心電図にて高度の徐脈, 房室ブロックがなく, 他の合併症もないものとした. 各々を NCR 投与群17例 (単独群6例, Enf. 併用群6例, Hal. 併用群5例) および DL 投与群15例 (単独群5例, Enf. 併用群5例, Hal. 併用群5例) に分けた. 前投薬として麻酔導入1時間前にアトロピン 0.5 mg およびヒドロキシジン 1 mg/kg を筋注した. 局麻下に動静脈ライン確保後, サイアミラルル 3 mg/kg, タラモナル® 0.1 ml/kg およびパンクロニウム 0.1 mg/kg で導入, 気管内挿管を行った. 維持は N_2O 60% の NLA 麻酔下にフェンタニール, パンクロニウム

*長崎大学医学部麻酔学教室

を適宜使用し（研究期間中の追加投与は NCR, DL を単独または Enf., Hal. との併用投与開始前に、およびこれらの投与中止直後に行った.）、術中は Paco₂ 25~30 mmHg になるように調節呼吸を行った。尚、挿管後、内頸静脈よりスワンガンツカテーテルを挿入した。維持輸液量は 5 ml·kg⁻¹·hr⁻¹ 前後で行い、硬膜切開前までにマニトール 2 g/kg を点滴静注し、研究開始前までに尿量に見合うように輸液量を補充した。硬膜切開後、顕微鏡下に剥離が始まった時点で循環動態の安定後、NCR 1 mg または DL 10 mg を静注、以後持続投与し、それら単独にてあるいは各々に 0.7% Enf. または 0.4% Hal. を併用し、収縮期圧が投与前値の65~70%になるように低下させ30~60分間維持した。各々の単独または併用投与前（低血圧前）、投与中（低血圧中）5分・15分・30分または60分および投与中止後（低血圧後）30分または60分の循環動態と動脈血・混合静脈血の血液ガス分析ならびに NCR および DL の血中濃度の測定を行った。あとの詳細は以前報告している¹¹⁾ ので省略する。統計学的処理は投与前後の比較には Student paired t-test を、群間の比較は non-pairedを用いて行い、p<0.05 を有意差ありとした。

結 果

各々の群間での患者背景因子には有意差は認められなかった（表1）。NCR または DL の各群における1回静注後の平均投与量（収縮期圧を投与前値の65~70%に低下させ30分または60分間維持した量）は、NCR 単独群で 7.9 μg·kg⁻¹·

min⁻¹, NCR+Enf. 併用群で 3.7 μg·kg⁻¹·min⁻¹, NCR+Hal. 併用群で 5.0 μg·kg⁻¹·min⁻¹, DL 単独群で 13.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹, DL+Enf. 併用群で 6.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹, DL+Hal. 併用群で 8.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹ であった。

(1) 各群での NCR・DL の血中濃度（図1）

① NCR+Hal. 併用群：NCR 投与中は十分な有効血中濃度が維持され、中止後は速やかに減少したが、60分後も有効血中濃度の最低レベルが維持された。

② DL 群（単独群, Enf. 併用群, DL 併用群）：DL 投与中は3群とも十分な有効血中濃度が維持された。Enf. 併用群では投与30分・60分値では単独群に比し有意に低濃度であり、Hal. 併用群では単独群と同レベルに維持された。投与中止後は3群とも時間と共に減少したが、60分後も 100 ng/ml 以上の有効血中濃度が維持された。

以上のように十分な血中濃度が得られたが、DL 単独群のみ収縮期圧は有意ではあるが投与前値の80%前後にしか低下しなかった。他の群は全て目的の収縮期圧が維持された。

以下、各々の投与前値（低血圧前値）を対照値（100%）として比較した。（図2, 3）

(2) 心拍数 HR（図4）

① NCR 群（単独群, Enf. 併用群, Hal. 併用群）：投与中は3群とも対照値の各々115%・110%・104%に増加傾向を示したが、その増加の程度は Hal. 併用群で最も小さい傾向がみられた。中止後は3群とも軽度増加したままであった。

② DL 群（単独群, Enf. 併用群, Hal. 併用群）：投与中は3群とも対照値の各々87%・84%

表1 症例背景因子

	NCR 群			DL 群		
	単独群	Enf.併用群	Hal.併用群	単独群	Enf.併用群	Hal.併用群
性別	男 2例 女 4例	男 1例 女 5例	男 3例 女 2例	男 4例 女 1例	男 4例 女 1例	男 2例 女 3例
年齢(歳)	48.3 ± 10.7	58.8 ± 17.7	61.0 ± 9.7	53.0 ± 14.0	53.4 ± 5.1	47.8 ± 17.2
身長(cm)	156.2 ± 5.2	154.8 ± 4.3	162.8 ± 7.4	165.4 ± 10.0	162.3 ± 3.4	162.3 ± 7.3
体重(kg)	52.8 ± 7.4	53.0 ± 11.8	56.3 ± 10.4	58.9 ± 12.3	57.8 ± 6.2	58.8 ± 4.8
手術時間(分)	220 ± 54	189 ± 47	230 ± 81	273 ± 43	239 ± 37	232 ± 36
輸液量(ml)	2535 ± 421	2532 ± 656	2680 ± 443	3535 ± 879	3024 ± 298	2884 ± 303
出血量(ml)	206 ± 190	265 ± 136	447 ± 197	513 ± 73	349 ± 185	295 ± 81
尿量(ml)	2060 ± 410	1927 ± 420	1950 ± 663	2725 ± 646	2050 ± 477	2100 ± 729
	Mean ± SD					

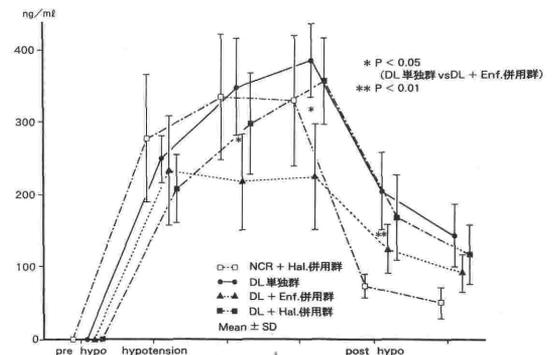


図1 各群における NCR および DL の血中濃度の推移

	pre-hypotension (control)			hypotension												post-hypotension					
	単独群	Enf.併用群	Hal.併用群	5min			15min			30min			60min			30min			60min		
syst.	147±23	124±26	143±13	93±13*	77±13*	106±9*	93±12*	79±14*	98±9*	92±13*	78±13*	94±6*	96±5*	121±11	105±22	121±13	124±23	142±15			
A.B.P.mean	105±17	87±17	100±7	66±9*	53±9*	75±8*	66±9*	54±10*	70±5*	65±9*	54±9*	68±8*	70±5*	85±8	72±16	86±8	63±15	98±7			
(mmHg) diast.	84±15	68±13	73±9	53±6*	42±6*	53±9*	53±6*	42±9*	52±6*	52±9*	42±6*	51±6*	52±7*	67±9	55±13	64±12	62±12	75±12			
HR (beats/min)	77±8	80±10	69±6	69±11	87±12	72±7	88±13	85±12	70±6	91±16	87±11	68±6	69±7	91±16	87±12	69±5	87±14	73±8			
CI (L/min/m ²)	3.49±0.77	3.02±0.85	3.18±0.66	4.28±0.74*	3.97±1.23	3.47±0.40	4.31±0.93	3.86±1.31	3.33±0.41	4.24±0.81	3.87±1.15	3.36±0.29	3.24±0.49	4.02±0.96	3.41±0.81	3.20±0.34	3.05±0.61	3.24±0.23			
SVI (ml/beats/m ²)	61±36	39±10	47±11	62±32	46±11	49±10	64±35	46±11	49±9	63±37	43±10	50±9	46±8	64±30	40±10	47±8	37±9	45±4			
SVRI (dynes·sec·cm ⁵ /m ²)	2554±707	2432±784	2509±575	1290±230*	1152±367*	1633±181	1292±311*	1253±574*	1902±197*	1295±300*	1262±428*	1501±175*	1685±144	1854±592*	1767±626	2104±373	2194±353	2296±192			
meanPAP (mmHg)	14±3	13±3	14±2	15±3	14±2	16±3	15±3	14±2	14±4	15±3	13±2	13±1	15±3	14±3	13±4	14±4	13±4	16±3			
meanPCWP (mmHg)	8±3	7±3	7±2	8±3	7±2	8±3	8±2	7±2	7±3	9±3	7±3	7±3	7±3	8±3	7±3	7±2	7±3	8±2			
P.V.R.I (dynes·sec·cm ⁵ /m ²)	139±35	173±55	181±53	139±25	152±39	183±56	124±28	156±43	195±45	123±40	155±39	172±47	162±50	137±44	165±46	167±47	182±47	177±47			
LVSWI (g·m/m ²)	61±11	43±10	59±10	37±8*	29±13	44±11	38±7*	29±13	42±10	38±8*	28±11	41±9	39±6	47±10*	36±14	50±10	38±14	54±7			
RVSWI (g·m/m ²)	8±2	7±3	7±2	10±2	9±4	7±1	10±3	9±3	7±1	10±3	8±3	7±1	7±1	8±3	7±3	7±1	7±3	7±1			
RPP (x10 ³)	11±3	10±2	10±1	8±2	7±1*	8±1	8±2	7±1*	7±1*	8±2	7±1*	6±1*	7±1*	11±2	9±2	6±1	11±3	10±2			
Pao ₂ (mmHg)	150±25	156±54	149±23				162±28	149±32	155±55	159±26			161±29	149±31	173±32		159±53	173±28			
O ₂ /O ₁ (%)	8±3	8±3	13±5				13±5	8±4	10±4	15±4			12±5	9±3	11±5		9±3	12±5			

+ P < 0.05 + P < 0.01 * P < 0.001 Significant difference compared to control value Mean ± SD

図2 NCR群における人為血圧制御前・中・後の各パラメータの変動

	pre-hypotension (control)			hypotension												post-hypotension					
	単独群	Enf.併用群	Hal.併用群	5min			15min			30min			60min			30min			60min		
syst.	148±14	138±13	142±16	120±12*	101±22*	112±13	117±11*	86±16*	109±14*	119±14*	92±14*	104±14*	116±14*	99±22*	108±14*	127±16	127±22	121±26	139±17	140±24	135±22
A.B.P.mean	109±5	102±14	110±10	89±8*	78±21	86±10	85±5*	67±15*	84±9*	86±4*	74±13*	80±9*	84±5*	78±20	83±10*	89±10*	98±20	92±20	99±12	106±17	102±16
(mmHg) diast.	82±6	78±16	85±8	67±7*	61±18	65±9*	64±7*	52±14	65±7*	64±6*	58±13	63±8*	62±6*	62±19	65±9*	66±11	76±19	71±15	74±12	81±17	78±12
HR (beats/min)	84±9	82±9	71±8	80±9	72±8	70±9	77±10	71±5	68±7	74±9	73±7	68±7	73±7	69±5	65±6	73±8	72±6	61±7	76±15	75±10	66±8
CI (L/min/m ²)	3.60±0.62	3.60±0.58	3.37±0.39	3.81±0.70	3.52±0.81	3.36±0.42	3.84±0.97	3.18±0.69	3.09±0.34	3.43±0.63	2.62±0.64	3.07±0.22	3.59±0.63	2.72±0.51	2.67±0.20	3.05±0.87	3.00±0.81	2.90±0.24	3.48±0.76	3.45±0.85	3.42±0.49
SVI (ml/beats/m ²)	43±4	45±10	48±5	47±5	49±13	48±8	49±6	45±12	45±5	46±7	36±11	47±4	49±6	39±9	41±6	47±7	43±12	48±5	46±7	47±14	52±8
SVRI (dynes·sec·cm ⁵ /m ²)	2409±371	2097±372	2577±475	1854±345	1851±505	2012±406	1768±370	1589±487	2121±392	2026±426	2220±806	2008±340	1799±278	2236±679	2298±453	1967±434	2609±840	2408±436	2244±352	2447±663	2327±404
meanPAP (mmHg)	15±4	18±5	14±2	15±4	17±5	14±2	16±4	17±5	13±3	15±4	16±4	13±3	15±4	16±4	13±2	14±3	17±5	13±3	15±3	17±4	15±2
meanPCWP (mmHg)	8±3	12±5	9±2	9±3	12±4	8±2	9±3	10±4	7±2	8±2	10±4	7±2	8±3	11±4	8±2	7±2	10±5	8±2	7±2	11±3	8±2
P.V.R.I (dynes·sec·cm ⁵ /m ²)	172±30	170±45	153±27	154±29	156±53	139±10	150±32	160±41	147±33	158±39	160±40	131±31	153±51	163±35	150±26	157±48	179±35	159±24	177±22	175±21	158±24
LVSWI (g·m/m ²)	59±8	54±11	66±5	54±9	46±12	50±4	53±10	35±12	46±5*	49±10*	31±10	46±3*	51±13	36±10	41±6*	52±15	50±13	55±13	58±9	62±9	68±8
RVSWI (g·m/m ²)	7±3	7±2	7±2	8±3	7±3	7±2	8±3	6±2	6±2	7±2	5±2	5±2	7±2	5±2	5±1	6±2	6±3	6±1	7±3	7±3	7±2
RPP (x10 ³)	13±2	11±2	10±2	10±2	7±2*	8±2	9±2	6±2*	8±2	9±2	7±1*	7±2	9±1	7±2*	7±2	9±2	9±2	8±2	11±3	10±1	9±2
Pao ₂ (mmHg)	164±28	166±11	158±18				166±32	165±18	181±24	168±32	173±24	168±19	173±24	185±16	193±17	183±25	178±32	171±33	179±28	183±26	196±16
O ₂ /O ₁ (%)	11±4	11±3	10±4				11±4	12±4	14±4	11±4	11±3	12±3	13±4	13±4	12±2	11±4	11±4	10±4	10±4	10±4	10±2

+ P < 0.05 * P < 0.01 Significant difference compared to control value Mean ± SD

図3 DL群における人為血圧制御前・中・後の各パラメータの変動

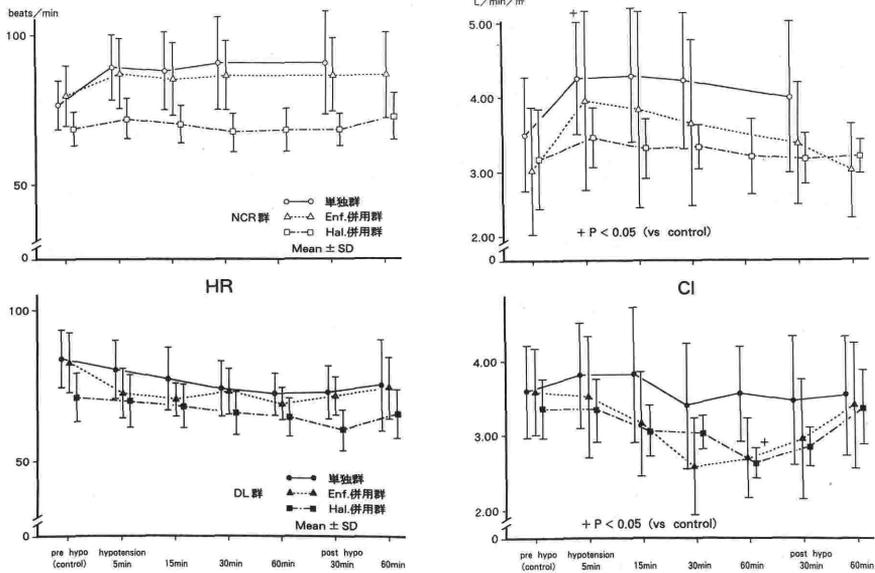


図4 NCR群, DL群における人為血圧制御前・中・後の心拍数および心係数

・85%に減少傾向を示したが、その減少の程度はEnf・Hal.併用群の方が単独群より大きい傾向がみられた。中止60分後では各々対照値の90~85%に軽度減少したままであった。

(3) 心係数 CI (図4)

① NCR群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 投与中は3群とも対照値の130~115%に増加した。単独群では投与5分値で有意な増加を示し, Hal.併用群で増加の程度は最も小さい傾向がみられた。中止30~60分後には対照値に復した。

② DL群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 単独群では投与15分後まで軽度増加した後, 対照値レベルに減少したまま維持された。Enf・Hal.併用群では投与中は対照値の72~79%に減少し, Hal.併用群では投与60分値で有意な減少を示したが, 各群間には有意差は認められなかった。中止60分後にはいずれもほぼ対照値に復した。

(4) 全末梢血管抵抗係数 SVRI (図5)

① NCR群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 投与中は3群とも対照値の47~55%に有意に減少した。中止30~60分後にはほぼ対照値に復した。

② DL群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 単独群では投与中は対照値の80%前後に減少した。Enf・Hal.併用群ではいずれも投与15分

後まで軽度減少した後, 対照値レベルに増加したまま維持された。中止60分後には単独群はほぼ対照値に復した。

(5) 平均肺動脈楔入圧 PCWP

① NCR群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 投与中は3群とも対照値に比し軽度増加~不変を示した。

② DL群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 投与中は単独群では対照値に比し軽度増し, Enf・Hal.併用群では軽度減少した。

(6) 左室1回仕事係数 LVSWI および右室1回仕事係数 RVSWI (図5)

① NCR群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 左室1回仕事量は, 投与中は3群とも対照値の59~68%に減少し, 単独群では有意な減少を示した。右室1回仕事量は3群とも軽度増加~不変を示した。中止30~60分後にはほぼ対照値に復した。

② DL群(単独群, Enf.併用群, Hal.併用群) : 左室1回仕事量は, 投与中は3群とも対照値の84~70%に減少し, Hal.併用群では有意な減少を示した。右室1回仕事量は単独群では不変~軽度増加し, Enf・Hal.併用群では軽度減少傾向を示した。中止60分後にはほぼ対照値に復した。

(7) 肺血管抵抗係数 PVRI

投与中は全ての群で軽度減少~不変を示した。

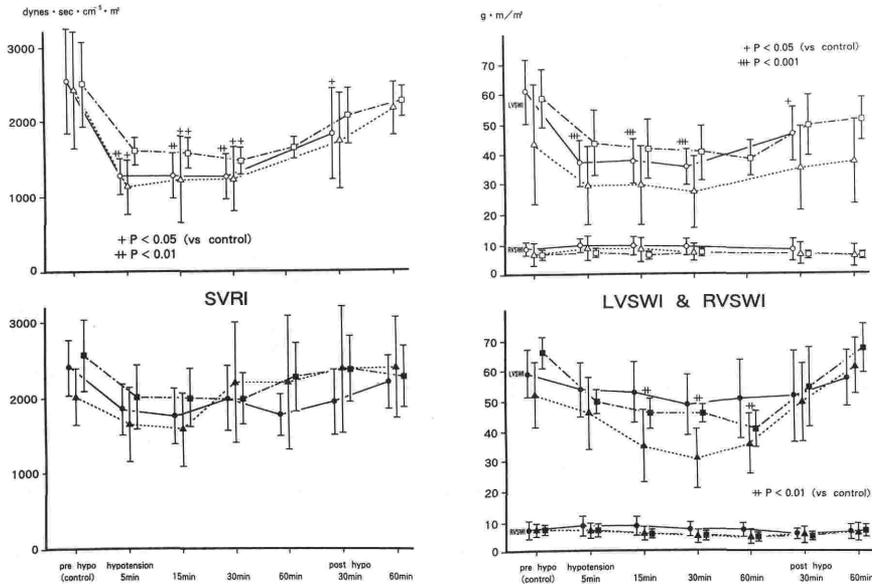


図5 NCR群, DL群における人為血圧制御前・中・後の全末梢血管抵抗係数および左・右室1回仕事係数

(8) シャント率 Q_s/Q_T および P_{aO_2}

投与中は全ての群でシャント率は軽度増加したのみで、 P_{aO_2} は著変を示さなかった。

(9) Rate Pressure Product

投与中は全ての群で有意な減少～減少傾向を示し、中止30～60分後には対照値に復した。

(10) 不整脈の発生

全経過を通じ NCR 群では3群とも PQ 時間の延長ならびに不整脈の発生は1例も認められなかった。一方、DL 群では単独群の2例、Enf. 併用群の1例、Hal. 併用群の2例に房室結節部調律が出現し、また各々の群で2例、1例、1例にI度またはII度房室ブロック (Mobitz I型) が認められたのでアトロピン投与を行った。

考 案

生体における Ca²⁺ 拮抗薬の心循環系に対する反応は、血圧低下のための反射性交感神経緊張作用により Ca²⁺ 拮抗薬自体のもつ心抑制作用がマスクされやすい¹²⁾。一方、吸入麻酔薬の中でもハロセン、エンフルレンは圧受容体反射および心収縮力の抑制が強く、更には洞結節機能、房室伝導をも強力に抑制するとされる^{1)～6)13)14)}。従って、臨床的に両者を併用した場合の心循環系に対する相互作用は、Ca²⁺ 拮抗薬の反射性緊張作用が吸入麻酔薬により阻害されるのか否か、もし阻害さ

れた場合は両者の心抑制作用が相加あるいは相乗されて出現するのかが問題となる。

動物実験において Ca²⁺ 拮抗薬と吸入麻酔薬の併用による心循環系に対する相互作用はほとんど影響しないとする報告と著明な心抑制を来たとする報告がみられる^{7)～10)15)～17)}。これらの結果は、開胸下または非開胸下あるいは急性または慢性といった実験系の相違によるとされ、また Ca²⁺ 拮抗薬の種類あるいはその投与経路の相違にもよるとされる。NCR の場合は in vitro, in vivo においても単独投与では血管拡張作用量では心抑制は来たさず、吸入麻酔薬との併用投与でも高濃度でなければ心抑制は認めないとされる¹⁸⁾¹⁹⁾。一方、DL は単独でも程度の差はあるも血管拡張作用量で心抑制を来た²⁰⁾、吸入麻酔薬との併用により相加または相乗的に抑制されるが、臨床使用濃度ではその併用は許容されるであろうと推測されている⁹⁾。これらの総括として Merin²¹⁾ は、特殊な状況下を除き両者の併用は適切な使用濃度であればその相互作用は有益であると述べている。

今回の臨床における結果でも、NCR 単独では強力な血管拡張作用のみが出現し、房室伝導障害や心収縮力低下等の心抑制作用は認められなかった。これは NCR 自体の作用は心筋よりも血管平滑筋により強く、しかも動脈系に作用すること、更には血圧低下による強力な反射性交感神経緊張

作用により心収縮力低下が相殺されたためと考えられる²²⁾。従って、左心後負荷の減少が著明に生じること、静脈還流が保持されること、心拍数が増加すること、および心収縮力低下を来たさないことなどより心拍出量はむしろ増加したものと推察される。今回のエンフルレン、ハロセンの濃度の併用下では心拍出量は維持されたが、これは、これら吸入麻酔薬の静脈系への影響が NCR の強力な動脈系拡張作用のため出現せず、更には NCR による反射性緊張作用が阻害されなかったためと思われる。しかしながら、ハロセン併用下では単独群およびエンフルレン併用群に比し、心拍出量の増加の程度は最も小さく、今回の併用濃度以上では心抑制を来たす可能性も示唆される。一方、DL 単独ではある程度の血管拡張作用と房室伝導障害がみられたが、心収縮力低下の可能性は示唆されなかった。これは DL 自体の作用は血管平滑筋と同等あるいはそれ以上に心筋に対する作用も強いが、血管では動脈系に作用すること、更には血圧低下による反射性交感神経緊張作用がある程度保持されることにより心収縮力低下が相殺された結果と考えられる。従って、左心後負荷の減少が得られること、静脈還流が保持されること、心拍数の減少が軽度であること、および心収縮力低下を来たさないことなどより心拍出量が維持されたものと推察される。しかしながら、エンフルレン、ハロセンの併用下では心拍出量は減少を来たした。これは、DL 自体の動脈系への拡張作用が比較的弱いため、吸入麻酔薬の静脈系への影響が出現し、更には DL による反射性緊張作用が阻害されたためと考えられる。従って、吸入麻酔薬併用下では左心後負荷の減少が軽度であること、静脈還流が減少方向に傾くこと、および心収縮力低下の出現する可能性があることより心拍出量は減少したものと示唆され、統計学的な差を除けばエンフルレン、ハロセンは同等に抑制を来たすものと考えられる。

今回の Ca^{2+} 拮抗薬の血中濃度をみると、DL+Enf. 併用群では単独群より DL の平均投与量は半分で、しかも血中濃度は有意に低濃度であったことより、DL+Enf. 併用群における心抑制作用は明らかにエンフルレンの影響が加わったものと考えてよい。更に DL+Hal. 併用群では単独群より DL の投与量は少ないにもかかわらず、血

中濃度は単独群のそれとほぼ同レベルの増加が得られた。NCR+Hal. 併用群では NCR 単独群との比較がないため不明であるが血中濃度のレベルとしては DL+Hal. 併用群と同程度であった。このことは、ハロセン併用下ではハロセンによる肝血流量低下が生じ DL や NCR のクリアランスが低下した結果、血中濃度が高く維持された可能性が考えられる。従って、このためにハロセン併用下ではハロセン自体の心抑制作用と相まって Ca^{2+} 拮抗薬の心血管系に対する作用が強く出現したと思われる。ハロセンの心収縮力抑制に心筋細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下の関与が示唆されているが¹⁾²⁾、in vitro, in vivo において DL とハロセンは心収縮力に対して互いに独立して作用し、作用点は異なっていると考えられることより臨床における併用は許容されうるとされる⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら、今回の結果からはハロセンの併用により心拍出量の有意な減少が認められた。これに心収縮力低下作用がどの程度相加されているかは不明であるが、前後負荷への影響も無視できない。また、DL の場合、単独群と吸入麻酔薬併用群との DL の投与量および血中濃度よりみて房室ブロックの出現率に差がなかったことより、DL による房室伝導障害はエンフルレン、ハロセンの併用により相加されうると思われる。

以上より、臨床的には NCR 単独では心促進的に作用し、この促進作用は高濃度のハロセン併用により阻害される可能性がある。一方、DL 単独では心抑制的に作用し、この抑制作用はエンフルレン、ハロセンの併用により相加されうると考えられる。

尚、肺血管系に対しては単独投与および併用投与における差はなくシャント率、 Pao_2 に著変はみられなかった。しかしながら、吸入麻酔薬併用下での心拍出量減少に基づく換気血流比の不均等が生じる可能性は否定できない。心筋酸素需給バランスについても単独投与および併用投与における差はなく、比較的良好に保たれ得ると推察される。

まとめ

臨床的には DL は NCR より心抑制作用が出現しやすく、それは吸入麻酔薬の併用により相加されうると考えられる。

引用文献

- 1) Lynch C. III., Vogel S., Sperelakis N.: Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 55:360-368, 1981.
- 2) Su J. Y., Kerrick W. G. L.: Effects of halothane on caffeine-induced tension transients in functionally skinned myocardial fibers. *Pflügers Arch* 380:29-37, 1979.
- 3) Bernard J. M., Wouters P. F., Doursout M. F. et al.: Effects of Sevoflurane and Isoflurane on Cardiac and Coronary Dynamics in Chronically Instrumented Dogs. *Anesthesiology* 72:659-662, 1990.
- 4) Pratala M. G., Pratala V.: Anesthetic agents and cardiac electromechanical activity. *Anesthesiology* 49:338-360, 1978.
- 5) Lynch C. III., Vogel S., Pratala M. G. et al.: Enflurane Depression of Myocardial Slow Action Potentials. *J Pharmac Exp Therap* 322:405-409, 1982.
- 6) Atlee J. L., Rusy B. F.: Atrioventricular Conduction Times and Atrioventricular Nodal Conductivity during Enflurane Anesthesia in Dogs. *Anesthesiology* 47:498-503, 1977.
- 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* 5:367-377, 1984.
- 8) 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* 14:1223-1237, 1986.
- 9) 岩月尚文, 古賀義久, 天羽敬祐: Ca²⁺ 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.
- 10) 岩月尚文, 天羽敬祐, 古賀義久ほか: Ca²⁺ 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.
- 11) 福崎 誠, 島田真由美, 柴田 治ほか: ニカルジピン持続投与とエンフルレン併用による人為血圧制御のさいの血行動態に及ぼす影響. *麻酔* 37:327-333, 1988.
- 12) 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. *Circ Res* 52:302-311, 1983.
- 13) Bosnjak Z. J., Kampine J. P.: Effects of Halothane, Enflurane and Isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* 58:314-321, 1983.
- 14) 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.
- 15) Chelly J. E., Rogers K, Hysing E. S. et al.: Cardiovascular effects of and interactions between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. I. Verapamil and halothane. *Anesthesiology* 64:560-567, 1986.
- 16) Priebe H. J., Skarvan K.: Cardiovascular and electrophysiologic interactions between diltiazem and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 66:144-121, 1987.
- 17) Merin R. G., Chelly J. E., Hysing E. S. et al.: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking agents and anesthetics in chronically instrumented dogs. N. Chronically administered oral verapamil and halothane, enflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 66:140-146, 1987.
- 18) 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.
- 19) Bongrani S., Razzetti R., Schiantarelli P.: Cardiovascular Effects of Nicardipine in Anesthetized Open-Chest Dogs in the Absence and Presence of β -Adrenergic Receptor Blockade: A Comparison with Nifedipine and Verapamil. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:899-905, 1985.
- 20) Himori N., Ono H., Taira N.: Dual effects of a new coronary vasodilator, diltiazem on the contractile force of the blood-perfused papillary muscle of the dog. *Jpn J Pharmacol* 25:350-352, 1975.
- 21) Merin R. G.: Calcium channel blocking drugs and anesthesia; Is the drug interaction beneficial or detrimental? *Anesthesiology* 66:111-113, 1987.
- 22) 福崎 誠, 新谷貞代, 島田真由美ほか: ニカルジピン持続投与による人為血圧制御時の血漿カテコラミン濃度—ニカルジピン単独およびエンフルレン併用時—. *麻酔と蘇生* 24:309-313, 1988.

Clinical interactions between calcium channel blocking drugs and inhalation anesthetics on cardiovascular effects

Makoto Fukusaki, Osamu Shibata, Shiro Tomiyasu
Toshiya Tsujita, Toru Fujigaki and Yutaka Goto

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
University of Nagasaki, Nagasaki852

This study examines the interactions of induced hypotension with the combination of calcium channel blocking drugs (Nocardipine NCR, Diltiazem DL) and inhalation anesthetics (0.7% Enflurane, 0.4% Halothane) upon hemodynamics during neurosurgery under neuroleptanesthesia (N₂O 60%). (Group I=NCR only, Group II=NCR+Enf., Group III=NCR+Hal., Group IV=DL only, Group V=DL+Enf., Group VI=DL+Hal.)

A 30% reduction in systolic blood pressure was achieved and maintained for 30-60 minutes.

The following effects were observed.

- 1) Heart rate was increased in group I and II, but was decreased in group IV, V and VI.
- 2) Cardiac output was increased in group I

- and II, but was decreased in group V and VI.
- 3) Systemic vascular resistance was decreased in group I, II, III and IV, but showed no change in group V and VI.
- 4) Mean pulmonary capillary wedge pressure was slightly increased in group I, II, III and IV, but was slightly decreased in group V and VI.
- 5) Left ventricular stroke work was decreased in all groups.
- 6) AV-block was observed in 4 cases of group IV, V and VI.

These results suggest that cardiac dysfunction is not observed during induced hypotension with the combination of NCR and inhalation anesthetics, but is observed with the combination of DL and inhalation anesthetics.

Key words: cardiovascular effects, interaction, calcium channel blocking drugs, inhalation anesthetics