

心機能における  $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬と麻酔薬

岩月尚文\*

$\text{Ca}^{++}$  拮抗薬なる概念が1968年 Fleckenstein により提唱されて以来約20年、今日この種の薬は循環系の治療薬の花形として脚光をあびている。1970年代初頭、 $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬が狭心症、高血圧の治療薬としての有望性が指摘された頃、吸入麻酔薬の陰性変力作用の機序として、筋収縮に必要な細胞内  $\text{Ca}^{++}$  の減少が強く示唆された。将来両薬剤が併用される可能性が大であること、しかも共に細胞内  $\text{Ca}^{++}$  濃度の減少がその作用に関係していると思われることより、その相互作用を検討する必要性が感じられた。著者らはいち早く、1970年代中期より研究に着手、その成果を *Anesthesiology* に投稿したが、麻酔領域ではほとんど  $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬について知られておらず、特に米国では、意義不明とのことで掲載されなかった。その後、1983年麻酔に掲載された我々の論文<sup>1)</sup>が吸入麻酔薬と  $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬の相互作用を検討した最初のものであった。その前年 *Anesthesiology* に  $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬の麻酔領域における重要性についての総論が初めて掲載され<sup>2)</sup>、その後両薬剤の相互作用についての論文が相次いで発表されて来ている。今日それらの研究もほぼ出つくした感がするので、今回吸入麻酔薬と  $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬の心機能における相互作用につきまとめるシンポジウムを企画した。

先ず遠藤政夫先生が、 $\text{Ca}^{++}$  の心筋収縮に於ける一般的役割を  $\text{Ca}^{++}$  transient の変化を示しながら、細胞内  $\text{Ca}^{++}$  調節機構と共に解説した。さらにジヒドロピリジン系  $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬はL型  $\text{Ca}^{++}$  チャネルを抑制、しかもその抑制は頻度依存性であることなどを示した。吸入麻酔薬の抑制が、次の広田先生の報告にもあるごとく、頻度非

依存性であることと合せ考えると興味あることである。

次いで広田弘毅先生が、吸入麻酔薬の収縮性抑制の機序につき、先生自身の研究データを中心に説明した。抑制の作用部位とし、細胞膜における  $\text{Ca}^{++}$  移動部位、細胞内  $\text{Ca}^{++}$  濃度調節機構、収縮蛋白系の  $\text{Ca}^{++}$  に対する感受性の各々につき解説、細胞膜と細胞内  $\text{Ca}^{++}$  調節機構への可能性の高いことを示唆した。

次いで、 $\text{Ca}^{++}$  拮抗薬と吸入麻酔薬の心機能における相互作用を、本邦で実際にこの方面での研究を手がけていらっしゃる、仲田房蔵先生、真鍋雅信先生、福崎誠先生が、それぞれ摘出心筋、生体内心臓、ヒトにつき解説した。両薬剤の相互作用につき、1つ大きな興味ある点があった。すなわち、両薬剤共に心抑制作用を有するので、併用により心抑制が増強されるのは当然のことであるが、増強された抑制が  $1+1=2$  の単なる相加的なものであるのか、 $1+1=2+\alpha$  以上のものであるかと云うことである。単純な相加作用であれば、併用による抑制の程度は予測され得るのである。臨床使用上使いやすいものであるが、相加的以上のものであれば、相当注意して併用しなければならなくなる。この事につき、今回の報告とこれまでの文献を合せ簡単にまとめてみる。

摘出心を用いての両薬の心収縮力への真接作用の相互作用は、基本的におおむね相加的抑制であると考えられる。ただ仲田先生の今発表で、Isoflurane (Is) と Nifedipine (NF), Diltiazem (DL), Verapamil (VR) の組合せで相加抑制以上の抑制があると云う。

生体内心臓の反応は、摘出心のものとは全く異ってくる。Awake の動物を対照として血管拡張

\*東北大学医学部麻酔学教室

作用が主体である Nicardipine (NC), NF を投与すると、血圧低下に伴って反射性調節機構と後負荷の低下による心拍数の増加と心拍出量, LV dp/dt の増加が出現する。一方吸入麻酔薬存在下では、反射性の心拍数, 心拍出量の増加が麻酔薬で抑さえられた型となり、数字の上では相加以上の抑制となるが、本来低下していた血圧は、相加的抑制となる。血管作用が小さく心臓作用が主である VR, DL では、Awake 動物においては、LV dp/dt 低下に伴って軽い血圧の低下と心拍数の軽い増加を示すが、吸入麻酔薬下では LV dp/dt が相加的に抑制され、血圧・心拍数は低濃度麻酔薬下で相加的变化、高濃度では、対照の変化が小さいため計算上は相乗的な抑制となる傾向がある。対照群が Awake でなく静脈麻酔薬投与群である報告では、おおむね全ての index が相加的抑制を示している。

ヒトに於ける両薬の心循環系における相互作用を調べた報告はほとんど見られておらず、今回の福崎先生の発表は貴重なものである。Base を

NLA でキープし、NC 又は DL で血圧を約30% 低下させた時の循環系の変化を、0.7% の Enflurane 又は0.4%の Halothane の非存在および存在下で比較している。NC と DL の基本的な循環系の薬理作用は低濃度の吸入麻酔薬では影響を受けないことを示している。

結論をあえて短かい言葉でまとめると、臨床使用吸入麻酔薬と  $Ca^{++}$  拮抗薬の臨床使用量での併用は、心機能の抑制が増加させられるものの、予測される以上の著しいものとなることはないと思われる。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Reves JG., Kissin I., Lell WA., et al.: Calcium entry blockers. Use and implications for anesthesiologists, Anesthesiology, 57: 504-518, 1982.