

ニカルジピンの心機能と心筋代謝に与える影響

久米正記* 檜本 温*
山口敏昭* 熊沢光生*

要 旨

カルシウム拮抗薬は現在、降圧薬としてよく用いられているが、その中でもニカルジピンは血管作用選択性が強く好んで使われる薬剤の一つである。今回我々は、ラットの心肺標本を用いて、大量のニカルジピンの心機能および心筋代謝に与える影響について調べた。ラットの心肺標本を作製し、ニカルジピンを 200 ng/ml, 400 ng/ml となるよう投与した。心拍出量、心拍数、心筋内 ATP、乳酸、グリコーゲンを測定した。心拍出量、心拍数は、200, 400 ng/ml 両群ともに低下したが特に 400 ng/ml 群で強かった。しかしながら心筋代謝は変化しなかった。我々の心肺灌流標本は自律神経系が遮断されているため、大量のニカルジピンの投与により強い心抑制を来したものと思われる。したがって、生体での臨床投与量においては、心抑制は起こりにくいと考えられ、むしろ心筋代謝を保護することにより優れた面を併せ持つと考えられるが、多少なりとも陰性変力作用を持つことを常に念頭においた使用が必要であろう。

はじめに

ニカルジピンは 1,4-dihydropyridine 系カルシウム拮抗薬で、ニフェジピンとよく似た作用を持つ¹⁾。今までにニカルジピンは心抑制を起こさずに有効に全身血管抵抗の減少あるいは冠血管拡張作用を来すとの報告²⁻⁹⁾があるが、ほとんどの報告が治療域の投与によるものである。一方、いくつかの研究はニカルジピンの心筋収縮力低下作用

を報告している^{10,11)}。ニカルジピンの有効血中濃度は、3.5~100 ng/ml とされるが^{15,16)}、いくつかの報告では、ニカルジピンの投与により最高血中濃度が 200 ng/ml 以上を示す症例が認められる^{27,28,29,30,31)}。したがって、実際の臨床の場合においても、降圧効果を期待して投与されたニカルジピンの血中濃度が治療域を越えた高濃度になる場合があることが予想される。今回我々は、ラットの心肺標本を用いて、治療域を越える高濃度のニカルジピンの心機能および心筋代謝に及ぼす直接作用を調べた。

方 法

今までに我々の行ってきたラットの心肺標本と同様に標本を作製した¹²⁾。すなわち、24匹の雄性ウイスター系ラットを 2 MAC のイソフルレンで麻酔し気管切開下に空気で人工呼吸をした。さらに開胸し氷冷生理食塩水で心停止させ上大静脈、下大静脈、大動脈にカニューレを挿入した。灌流血管は他のラットより採血し、以下の組成のクレブスリンゲル液 (NaCl 127, KCl 5.1, CaCl 2.2, KH₂PO₄ 1.3, MgSO₄ 2.6, NaHCO₃ 15 mM, およびヘパリン) で調節した。ヘマトクリットと pH は、それぞれ25%と7.4とした。大動脈から出た血液は空気抵抗を通して 37°C に保たれたリザーバーに貯められ、下大静脈に再び戻る系にした。

上大静脈よりトランスデューサー LPU-0.1A にて右房圧を、心電図を生体アンプ AB-621G、動脈圧を TP-101T、心拍出量を電磁血流系 MFV-1200 でそれぞれ測定した。

換気は、空気で80回/分とした。動脈収縮期圧 80 mmHg、心拍出量 30 ml/min となるよう灌流し、灌流開始5分で、ニカルジピンを 200, 400

*山梨医科大学麻酔科学教室

Table 1 Numbers of cardiac failure and cardiac arrhythmia (A-V block, ventricular rhythm or cardiac arrest).

	10	15	20	25	30 min
Numbers of cardiac failure					
control (n=8)	0	0	0	0	0
200 ng/ml (n=8)	3	3	1	1	0
400 ng/ml (n=8)	4*	6**	6**	5**	4*
Numbers of cardiac arrhythmia					
control (n=8)	0	0	0	0	0
200 ng/ml (n=8)	1	1	1	1	0
400 ng/ml (n=8)	4*	5**	5**	5**	5*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ as compared with the control values

ng/ml となるようリザーバーより投与した。コントロール群には 0.1 ml の生理食塩水を投与した。

ニカルジピン投与後に右房圧が 80 cmH₂O を越えたものはリザーバーよりの灌流量を調節し 80 cmH₂O を越えないようにした。心拍出量が 20 ml/min 以下のものを心抑制ありとした。

灌流開始30分で心筋を液体窒素で瞬間凍結し、6日間凍結乾燥した後、心筋内 ATP、乳酸、グリコーゲンを測定した^{13,14}。測定値は $\mu\text{mol/g}$ で表した。

心抑制の発現頻度は χ^2 検定で心拍数、心拍出量は、ニカルジピン投与前と後の値を Two-way ANOVA with repeated measures と paired-T test で、心筋内代謝物は 3 群間の比較を

One-way ANOVA でおこない、Dunnett test にてコントロール群と有意差を検定した。 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

心抑制の出現頻度は 400 ng/ml 群で灌流開始 10, 15, 20, 25, 30分でコントロール群に比して有意に高かった。200 ng/ml 群は心抑制の見られたものもあったが、出現頻度はコントロール群と有意差はなかった。また、房室伝導障害の出現頻度も同様の結果であった (Table 1)。

心拍出量は 200 ng/ml 群では、灌流開始10分で有意な減少を認めたが、その後、時間の経過とともに徐々に灌流開始時の値に近づいていった。

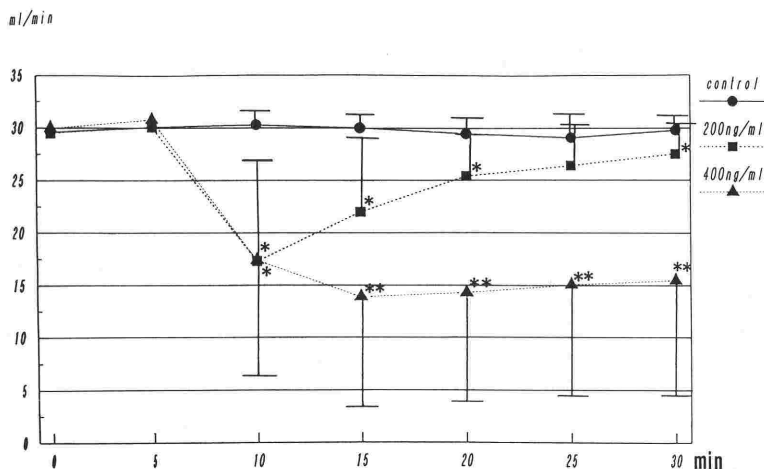


Fig. 1 Changes in cardiac output after the administration of nicardipine.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ as compared with the values at 5 minutes.

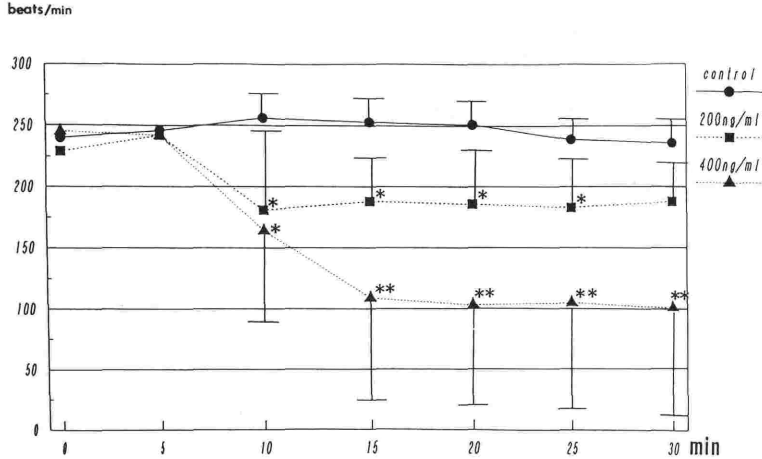


Fig. 2 Changes in heart rate after the administration of nicardipine. *p<0.05, **p<0.01 as compared with the values at 5 minutes.

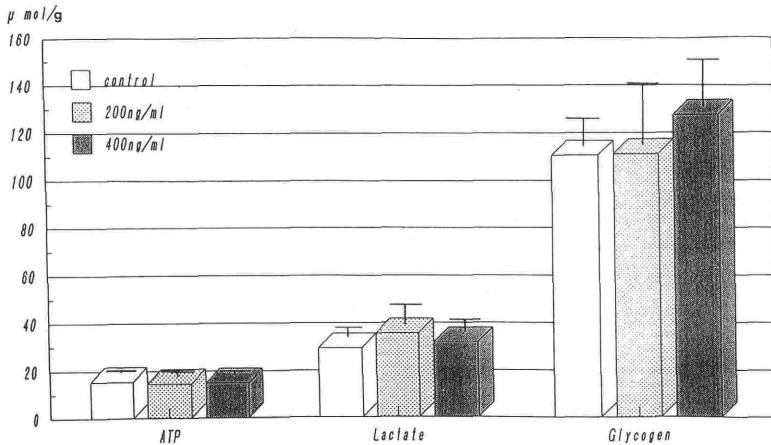


Fig. 3 Myocardial concentrations of ATP, lactate and glycogen.

400 ng/ml 群においては、灌流開始10分で有意に低下しその後もずっと低下したままであった (Fig. 1).

心拍数も同様に 400 ng/ml 群で灌流開始10, 15, 20, 25, 30分で有意に減少し, 200 ng/ml 群でも灌流開始10分で有意に減少し, その後徐々に回復した (Fig. 2).

しかし、心筋代謝に関しては、ATP、乳酸、グリコーゲンともに、3群間で有意差はなかった (Fig. 3).

考 察

ニカルジピン静脈内注入法は異常高血圧に対して広く用いられている治療法である。今回我々の

実験では、400 ng/ml のニカルジピン投与で有意な心抑制が認められた。一般にニカルジピンの有意血中濃度は 3.5~100 ng/ml とされる^{15,16)}。多くの研究において、この濃度でのニカルジピンは心抑制はないか¹⁷⁾ 非常に弱い陰性変力作用を持つ¹⁸⁻²²⁾ とされる。我々の投与した 400 ng/ml というニカルジピンの投与量は一般に臨床上用いられる投与量の数十倍の濃度であり、おそらくこの濃度の差が今までの報告と我々の実験の結果の違いの原因の一つであろう。すなわち、今回の我々の実験でも 200 ng/ml のニカルジピンの投与では心拍数、心拍出量が軽度には低下したが、重篤な心抑制は見られず、臨床投与量で行われた過去の多くの実験結果を必ずしも否定するものではな

いと考えられる。しかしながら、20 mg の反復経口投与中にニカルジピン静脈内一回投与後のニカルジピン未変化体の血中濃度を経時的に計測した報告の中には、ニカルジピンの血中濃度が一時的に 200 ng/ml を越えるものがあり³¹⁾、また、40 mg のニカルジピンの一回経口投与で最高血中濃度が 253 ng/ml を示すという報告もある³⁰⁾。さらに 0.16 mg/kg あるいは 5 mg, 10 mg のニカルジピン静脈内一回投与後の血中濃度を計測した報告の中には、ニカルジピンの血中濃度が一時的に 150 ng/ml を越えるものが見られる^{27, 28, 29)}。我々の実験した濃度が臨床の場で発現する可能性はあり、その使用には注意が必要であろう。

さらに、我々の用いた心肺灌流標本は心臓及び肺以外の臓器は灌流されず、内分泌カテコラミン、ホルモン、末梢血管抵抗等の影響を排除でき、ニカルジピンの直接の心機能あるいは心筋代謝への影響を見ることができる。過去の研究においてニカルジピンの陽性変時ならびに変力作用は、生体における圧受容体を介した反射性交感神経活性の増大によるとの解釈がなされている^{23, 24, 25)}。したがって、交感神経反射の起こらない我々の実験モデルでは、ニカルジピンの直接の心抑制作用が生体より起こり易いため、400 ng/ml の投与で有意な心抑制が現れたと考えられる。

心筋代謝に関して、ニカルジピンの投与による有意な変化は認められなかった。このことは、ニカルジピン投与によってもたらされた心機能抑制時にも心筋内の酸素需要供給関係は均衡が保たれていた事を示唆している。ニカルジピンには冠血管拡張作用があることが報告されており^{23, 26)} これにより心拍出量の減少にも関わらず酸素供給が保たれたと考えられる。さらに、ニカルジピンの直接の陰性変力作用による心筋収縮力の減少により心筋の酸素需要量が減少したことによる影響も考えられる。

以上より、ニカルジピンはラットの心肺標本において 400 ng/ml 投与で有意な心抑制を認め、200 ng/ml 投与でも徐々に回復する心抑制を認めた。心筋代謝は 200 ng/ml および 400 ng/ml 投与で有意な変化を示さなかった。したがって、生体においては心筋代謝の面を併せて考えればニカルジピン投与による低血圧招来時にも、心筋内酸素需要供給均衡を保ち心筋保護に関しては優れた

薬剤と考えられる。しかしながら、陰性変力作用を報告した研究もいくつかあり^{10, 11)}、大量投与時には注意を怠ってはならないと考えられる。

Reference

- 1) Lambert, L. C., Hill, J. A., Nichols, W. W. et al.: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. *Am J Cardiol* 55:652-656, 1985.
- 2) Iliopoulou, A., Turner, P., Warrington, S. J.: Acute haemodynamic effects of a new calcium antagonist, nicardipine, in man. *Br J Clin Pharmacol* 15:59-66, 1984.
- 3) Rousseau, M. F., Etienne, J., Van Mechelen, H. et al.: Hemodynamic and cardiac effects of nicardipine in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:833-839, 1985.
- 4) Rousseau, M. F., Vincent, M. F., Van Hoof, F. et al.: Effects of nicardipine and nisoldipine on myocardial metabolism, coronary blood flow and oxygen supply in angina pectoris. *Am J Cardiol* 54:1189-1194, 1984.
- 5) Silke, B., Verma, S. P., Nelson, G. I. C. et al.: Haemodynamic dose-response effects of i. v. nicardipine in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 18:717-724, 1984.
- 6) Rousseau, M. F., Vincent, M. F., Cheron, P. et al.: Effects of nicardipine on coronary blood flow, left ventricular inotropic state and myocardial metabolism in patients with angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 20:147S-157S, 1985.
- 7) Campbell, B. L., Kelman, A. W., Hillis, W. S.: Non-invasive assesment of the haemodynamic effects of nicardipine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 20:55A-61S, 1985.
- 8) Lipkin, D. P., Poole-Wilson, P. A.: Effect of nicardipine on left ventricular function and on angina induced by atrial pacing in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 9:303-310, 1985.
- 9) Lambert, C. R., Hill, J. A., Feldman, R. L., Pepine, C. J.: Effects of nicardipine on left ventricular function and energetics in man. *Int J Cardiol* 10:237-249, 1986.
- 10) 小川 剛, 関口彦彦, 石井正徳・ほか: 本態性高血圧患者における nicardipine hydrochloride 静脈内投与の全身ならびに末梢血行力学に及ぼす急性効果. *心臓*, 22: 1134-1139, 1990.
- 11) Watanabe, H. Furukawa, Y., Iwatsuki, K., Chiba, S.: Effects of nicardipine on the crossperfused canine atrium. *Jap J Pharmacol* 31:725, 1981.
- 12) Kume, M., Kashimoto, S., Kumazawa, T.: Functional and metabolic effects of mexiletine in the rat heart-lung preparation. *Euro J Anaesth* 9: 223-228, 1992.
- 13) Bergmeyer, H. U.: Neue Werte für die molaren Extinktions-koeffizienter von NADPH zum Gebrauch im Routine-Laboratorium. *Z Klin Chem Klin Biochem* 13:507-508, 1975.
- 14) Werner, W., Rey, H-G., Wielinger, H.: Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die

- Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD Method. *Z Anal Chem* 252:224-228, 1970.
- 15) Rousseau, M. F., Hanet, C., Pardonge-Lavenne, E. et al.: Changes in myocardial metabolism during therapy in patients with chronic stable angina: a comparison of long-term dosing with propranolol and nicardipine. *Circulation* 73: 1270-1280, 1986.
 - 16) Rocha, P., Zannier, D., Baron, B. et al.: Acute hemodynamic effects of intravenous nicardipine in patients treated chronically with propranolol for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 775-781, 1987.
 - 17) Bongrani, S., Razzetti, R., Schiantarelli, P.: Cardiovascular effects of nicardipine in anesthetized openchest dogs in the absence and presence of β -adrenergic receptor blockade: A comparison with nifedipine and verapamil. *J Cardiovasc Pharmacol* 7:899-905, 1985.
 - 18) Rousseau, M. F., Pouleur, H.: Calcium antagonism free of negative inotropic effects? A comparison of intracoronary nifedipine and nicardipine (abst). *Circulation* 70:supple II:II-304, 1984.
 - 19) Nakaya, H., Kannno, M.: Effects of niardipine, a new dihydropyridine vasodilator, on coronary circulation and ischemia-induced conduction delay in dogs. *Arzneimittelforsch* 32:626-629, 1982.
 - 20) Satou, K., Yanagisawa, T., Taira, N.: Mechanisms underlying the cardiovascular action of a new dihydropyridine v asodilator, YC-93. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 7:249-262, 1980.
 - 21) Razzetti, R., Bongrani, S., Schiantarelli, P.: "In vitro" effects of nicardipine on vascular and cardiac muscle preparations. *Pharmacol Res Commun* 16:759-808, 1984.
 - 22) Bongrani, S., Razzetti, R., Schiantarelli, P.: Regional vasodilating and cardiac effects of nicardipine in an aesthetized open chest dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 273:226-236, 1985.
 - 23) 竹中登一, 浅野雅晴, 宮崎石基・ほか: Nicardipine hydrochloride (YC-93) の循環作用および抗高血圧作用. *基礎と臨床*, 14: 4477-4494, 1980.
 - 24) Vater, W., Schlossmann, K.: Effects of nifedipine on the haemodynamics and the oxygen consumption of the heart in animal experiments. In: Jatene AD, Lichtlen PR (eds) Third international adalat symposium. *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 33-41, 1976.
 - 25) 玉井 淳, 南都伸介, 谷浦弘一・ほか: 血行動態, 冠循環および心筋代謝に対する Nicardipine hydrochloride の急性効果に関する検討. *呼吸と循環*, 35: 549-552, 1987.
 - 26) Lambert, C. R., Hill, J. A., Nichols, W. W. et al.: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. *Am J Cardiol* 55:652-656, 1985.
 - 27) Silke, B., Verma, S. P., Hafizullah, M. et al.: Haemodynamic effects of nicardipine in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 60(Suppl 4):29-34, 1984.
 - 28) Thomassen, A. R., Bagger, J. P., Nielsen, T. et al.: Dose-related haemodynamic effects of nicardipine during rest and exercise and variable anti-anginal effects in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 8:271-276, 1987.
 - 29) David, D., Guize, J., Leheuzey, Y. et al.: Electrophysiologic effects of intravenous nicardipine on sinus node function and conduction in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:130-137, 1990.
 - 30) Higuchi, S., Shiobara, Y.: Comparative pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride, a new vasodilator, in various species. *Xenobiotica* 15: 447, 1980.
 - 31) Higuchi, S., Sasaki, T., Seki, T.: Pharmacokinetic studies on nicardipine hydrochloride, a new vasodilator, after repeated administration to rats, dogs and humans. *Xenobiotica* 10: 897-903, 1980.

**Functional and metabolic effects of nicardipine
in the rat heart-lung preparation.**

M. Kume, S. Kashimoto
T. Yamaguchi and T. Kumazawa

Department of Anesthesiology, Yamanashi Medical University

Nicardipine is one of the most popular calcium antagonists, used for the treatment of hypertension. In this study, we examined functional and metabolic effects of nicardipine in the rat heartlung preparation. Following the nicardipine administration, cardiac function was depressed significantly in 400 ng/ml group and slightly depressed in 200 ng/ml group. But, there were no significant differences in myocardial ATP, lactate and glycogen levels between

the three groups after the 30 minutes perfusion. These results suggest that large doses of nicardipine may induce cardiac depression, but no deleterious effects on myocardial metabolism. In some reports, patients showed high plasma concentration of nicardipine after the administration of therapeutic doses of nicardipine. Therefore, a large dose of nicardipine should be used with caution.