

ジルチアゼム塩酸塩の薬効薬理

緒言

ジルチアゼム塩酸塩は末梢血管, 冠血管等の血管平滑筋及び房室結節において, 細胞内への Ca^{2+} 流入を抑制することにより, 血管拡張作用及び房室結節伝導時間の延長作用を示し, 高血圧, 不整脈に効果を示す.

今回, ジルチアゼム塩酸塩の薬効薬理試験の一環として, DOCA/saline 高血圧ラットにおける降圧作用, 冠血流量に対する作用及び摘出心房に及ぼす影響について, また, 一般薬理試験の一環として血小板凝集能に対する作用, 中枢神経系に及ぼす影響, 摘出平滑筋に及ぼす影響について検討したので, その成績を報告する.

I. DOCA/saline 高血圧ラットにおける降圧作用

実験材料および実験方法

1. 薬物

被験薬としてジルチアゼム塩酸塩及びニフェジピンを生理食塩液に溶解あるいは懸濁して用いた. なお, 投与容量は体重 100g あたり 1mL とした.

2. 実験方法

(1) DOCA/saline 高血圧ラットの作製

体重 150g 前後の SD 系雄性ラットの左腎臓をエーテル麻酔下で摘出し, 閉腹後ペニシリン製剤 30 万単位/mL/rat を筋肉内投与した. 腎摘出 1 週間後より 1%アラビアゴム-生理食塩液に懸濁した DOCA (deoxycorticosterone acetate: 和光純薬) 15mg/kg を毎週 1 回背部皮下投与した. また, DOCA 投与開始と同時に飲料水として 1%食塩水を与え高血圧を発症させた.

なお, 毎週 1 回 DOCA 投与時に血圧を測定し, また投与 3~4 回後に収縮期血圧値が 180mmHg 以上の高血圧ラットを選択し, 群間の血圧値が一定となるように群分けをし, 実験に供した.

(2) 経口投与による降圧作用

DOCA/saline 高血圧ラットを 1 昼夜絶食させ, ジルチアゼム塩酸塩投与前及び投与後 0.5, 1, 2, 4 及び 6 時間後に非観血式尾動脈圧測定装置 (PE-300, NARCO) を用いて, 収縮期血圧の変化を測定した.

実験結果

収縮期血圧が 180mmHg 以上の DOCA/saline 高血圧ラットにジルチアゼム塩酸塩またはニフェジピンを各々 1, 10 及び 100mg/kg 経口投与して得られた降圧の経時変化を図 1 に示した. また, 各群の用量作用曲線を図 2 に示した.

図 2 に示した用量作用曲線の降圧率は, 次式によって算出した.

$$\text{降圧率 (\%)} = \frac{B-C}{B-A} \times 100$$

A : 正常血圧ラットの収縮期血圧値 (左腎摘出前)

B : 薬物投与前 DOCA/saline 高血圧ラットの収縮期血圧値

C : 薬物投与 30 分後 DOCA/saline 高血圧ラットの収縮期血圧値

ジルチアゼム塩酸塩及びニフェジピンともに投与後 30 分で、最大の血圧低下作用が認められ、その後、徐々に回復した。

塩酸ジルチアゼム100mg/kg投与群では最大27mmHgの降圧を示し、10mg/kg投与群では14mmHg及び1mg/kg投与群では7mmHgの降圧を示した。また、ニフェジピン100mg/kg投与群では最大85mmHgの降圧を示し、10mg/kg投与群では42mmHg及び1mg/kg投与群では23mmHgの降圧を示した。

各用量における最大降圧率は、ジルチアゼム塩酸塩100mg/kg投与群で28.4%、ニフェジピン100mg/kgで93.4%であった。

ジルチアゼム塩酸塩100mg/kgの降圧率は、ニフェジピン1mg/kgと同程度であり、ニフェジピンに比べ緩和な作用を示した。また作用維持時間においては、ジルチアゼム塩酸塩及びニフェジピンともほぼ同程度であった。

II. 冠血流量に対する作用

実験材料および実験方法

1. 薬物

被験薬として、ジルチアゼム塩酸塩及びニトログリセリンを生理食塩液に溶解して用いた。

2. 実験方法

体重約 300g 前後の Hartley 系雄性モルモットの頭部を強打後頸動脈を切断して放血致死させ、心臓を摘出して上行大動脈にカニューレを挿入後、Langendorff 装置 (KN-206, 夏目製作所) に装着した。心臓を 95%O₂+5%CO₂ ガスで通気した 37°C の 1%モルモット脱線維血液添加 Krebs-Henseleit 栄養液を用いて、50mmHg 前後の一定圧で灌流した。冠血流量は滴数計 (KN-86, 夏目製作所) を用いて測定し、レコーダー (TYPE7704, 三栄測機) 上に記録した。なお、薬液は大動脈カニューレから 0.1mL/10sec. の速度で注入した。また、コントロールとして生理食塩液を用いた。

実験結果

生理食塩液は冠血流量に対して影響を及ぼさなかった。ジルチアゼム塩酸塩は用量依存的な冠血流量増加作用を示し、その最大増加率は、10⁻⁵, 5×10⁻⁵, 10⁻⁴及び 10⁻³g/mL (1, 5, 10 及び 100 μg/heart) において、各々16, 25, 58 及び81%であった (図3)。また、ジルチアゼム塩酸塩 10⁻⁵, 5×10⁻⁵及び 10⁻⁴g/mL においては、注入後 3 分以内に作用が消失したが、10⁻³g/mL では、5 分後においても著しい増加作用が認められた (表1)。

ニトログリセリンもまた用量依存的な冠血流量増加作用を示し、その最大増加率は、5×10⁻⁵, 10⁻⁴及び 10⁻³g/mL (5, 10 及び 100 μg/heart) において、各々3, 11 及び 17%であった (図3)。また、その作用は約 1 分で消失した (表1)。

ジルチアゼム塩酸塩は、冠血管平滑筋の収縮に参与する Ca²⁺に拮抗し、冠血管を拡張させる薬物である。Takeda ら¹⁾も犬において、冠血流量増加作用を報告しているが、今回の実験においても、ジルチアゼム塩酸塩は用量依存的な著しい冠血流量増加作用を示し、その作用はニトログリセリンよりも強かった。

表1 モルモット摘出心臓の冠血流量におけるジルチアゼムとニトログリセリンの効果 (N=5)

群	濃度 (g/mL)	血流量の増加率 (%)						
		0.5分	1分	1.5分	2分	3分	4分	5分
コントロール	—	-1±1	-2±1	-2±2	-3±1	-3±1	-2±1	-3±1
ジルチアゼム	10 ⁻⁵	16±2 ^{***}	12±1 ^{***}	7±1 ^{**}	4±2 ^{**}	-1±2	-4±2	-6±3
	5×10 ⁻⁵	25±4 ^{***}	19±4 ^{**}	10±3 ^{**}	3±3	0±3	-2±3	-2±3
	10 ⁻⁴	58±5 ^{***}	42±5 ^{***}	26±5 ^{***}	18±6 ^{**}	13±6 [*]	5±4	0±3
	10 ⁻³	67±12 ^{***}	81±11 ^{***}	76±9 ^{***}	65±7 ^{***}	56±4 ^{***}	48±4 ^{***}	40±5 ^{***}
ニトログリセリン	5×10 ⁻⁵	3±1 ^{**}	0±1	-1±0	-2±1	-4±1	-5±1	-7±1
	10 ⁻⁴	11±3 ^{**}	2±1 ^{**}	2±0 [*]	0±1 ^{**}	-2±2	-3±2	-4±3
	10 ⁻³	17±2 ^{***}	11±4 [*]	6±4	3±4	1±3	0±2	-2±2

平均±標準誤差 * , ** , *** : P<0.05, P<0.01, P<0.001 vs コントロール群

Ⅲ. 摘出心房に及ぼす影響

< 1 > 右心房の律動数及び収縮張力, 左心房の発生張力に及ぼす作用

実験材料および実験方法

1. 薬物

ジルチアゼム塩酸塩を最終濃度 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mL になるように生理食塩液に溶解して用いた.

2. 実験方法

体重約 350g の Hartley 系雄性モルモットを用いた. これを断頭, 放血致死させ心臓を摘出して, 32°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合ガスを十分に通気させた Krebs-Henseleit 栄養液 (NaCl 6.92 ; KCl 0.35 ; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.29 ; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.37 ; KH_2PO_4 0.16 ; NaHCO_3 2.1 ; dextrose 2.1g/L) に浸し, 自動運動をもつ右心房 (以下, 自動心房と略) 及び左心房 (以下, 心房筋と略) を取り出した. これら 2 標本をそれぞれ 32°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合ガスを十分に通気させた Krebs-Henseleit 栄養液を満たしたマグヌス装置の bath 内に懸垂固定した.

心房筋を駆動するために白金線刺激電極を標本の表面に接触させ電気刺激を与えた. 刺激条件は, 電位が閾値の 2 倍, パルス幅 5msec., 頻度 2Hz で行った. 刺激には, 電気刺激装置 (STIMULATOR SI-10, NARCO) を用いた.

自動心房の律動数はカウンターで計測し, 自動心房の収縮張力及び心房筋の発生張力は, ヘーベルを介して煤煙紙に記録させた. 標本は安定してから律動数, 収縮張力及び発生張力の対照値を決定し, 薬物添加後直ちに律動数, 収縮張力及び発生張力を測定した.

実験結果

1. 自動心房の律動数及び収縮張力に及ぼす作用

自動心房の律動数はジルチアゼム塩酸塩の 10^{-8} g/mL で減少傾向, 10^{-7} 及び 10^{-6} g/mL で減少が見られ, 薬物濃度に依存して減少した (図 4). この薬物による律動数の減少は栄養液を交換して薬物を除去すると, 薬物作用前の値まで回復した.

自動心房の収縮張力は, 10^{-8} 及び 10^{-7} g/mL で減少傾向, 10^{-6} g/mL では 15 分後で 60% の減少が見られた (図 5). なお, ジルチアゼム塩酸塩の 10^{-5} g/mL 以上では自動運動の停止が起こり, 実験群より除外した.

2. 電氣的に駆動した心房筋の発生張力に及ぼす作用

電気駆動心房筋の発生張力は, 薬物添加 10 分後において, 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} 及び 10^{-4} g/mL で減少が見られた. 特に 10^{-5} g/mL で約 85%, 10^{-4} g/mL で 100% 減少した (図 6).

< 2 > 電気刺激による不整脈誘発に及ぼす影響

実験材料および実験方法

1. 薬物

ジルチアゼム塩酸塩を最終濃度 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL になるように生理食塩液に溶解して用いた.

2. 実験方法

体重約 350g の Hartley 系雄性モルモットを用いた. 動物を断頭, 放血致死させた後心臓を摘出して, 32°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合ガスを十分に通気させた Krebs-Henseleit 栄養液に浸し, 自動運動をもつ右心房 (以下, 自動心房と略) を取り出しマグヌス装置の bath 内に懸垂固定した.

電気刺激は白金線電極を標本の表面に接触させ, 刺激条件は電位 1.5~2.5V, パルス幅 5msec. 及び頻度 2Hz で行った. 刺激には電気刺激装置 (STIMULATOR SI-10, NARCO) を用いた. 薬物による抗不整脈作用は薬物添加後 1 分毎に 15 秒間電気刺激を与え, 不整収縮に対する作用を検討した.

実験結果

ジルチアゼム塩酸塩 10^{-6} g/mL で電気刺激による不整収縮が抑制され, 5×10^{-7} g/mL ではわずかに抑制が認められた. 10^{-8} 及び 10^{-7} g/mL では不整収縮の抑制は認められなかった (図 7).

< 3 > 左心房筋及び右心室筋の最大駆動頻度に及ぼす作用

実験材料および実験方法

1. 薬物

ジルチアゼム塩酸塩を最終濃度 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL となるように生理食塩液に溶解して用いた.

2. 実験材料及び方法

体重約 350g の Hartley 系雄性モルモットを用いた. 動物を断頭, 放血致死させた後心臓を摘出して, 32°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合ガスを十分に通気させた Krebs-Henseleit 栄養液に浸し, 左心房 (以下, 心房筋と略) 及び右心室の乳頭筋 (以下, 心室筋と略) を取り出しマグヌス装置の bath 内に懸垂固定した.

心房筋及び心室筋の最大駆動頻度 (Maximam driven frequency: 以下 MDF と略) は, Tanz¹⁾ の方法に準じて行った. すなわち電気刺激は白金線電極を標本の表面に接触させ, 刺激条件は電位 3~5V, パルス幅 5msec. (心房筋) 及び 10msec. (心室筋) とし, 頻度を 2Hz から 15 秒毎に 1Hz ずつ増加させた. 駆動刺激の各々に心筋の収縮反応が対応しなくなった頻度よりも 1Hz だけ少ない値を MDF とした. 刺激には電気刺激装置 (STIMULATOR SI-10, NARCO) を用いた. 心房筋及び心室筋の各々についてあらかじめ対照値を測定し, その後に薬物を添加して, 10 分後における MDF を測定し, 対照値に対する変化率で表した.

実験結果

対照値の MDF は 8~10Hz であった. これに対してジルチアゼム塩酸塩は, いずれの標本に対しても, 用量に依存した MDF の減少を示した (図 8).

文献

1) Tanz, R. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **191**, 232, 1974

< 4 > 左心房筋及び右心室筋の不応期に及ぼす作用

実験材料および実験方法

1. 薬物

ジルチアゼム塩酸塩を最終濃度 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL となるように生理食塩液に溶解して用いた。

2. 実験方法

体重約 350g の Hartley 系雄性モルモットを用いた。動物を断頭、放血致死させた後心臓を摘出して、 32°C , $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合ガスを十分に通気させた Krebs-Henseleit 栄養液に浸し、左心房（以下、心房筋と略）及び右心室の乳頭筋（以下、心室筋と略）を取り出しマグヌス装置の bath 内に懸垂固定した。

心房筋及び心室筋の不応期は Govier¹⁾ の方法に準じて行った。すなわち、電気刺激は白金線電極を標本の表面に接触させ、刺激条件は電位 3~5V, パルス幅 5msec. (心房筋) 及び 10msec. (心室筋), 頻度 2Hz とし、これを基礎刺激とした。基礎刺激から 10 ないし 500msec. 遅れて同種の電気刺激を試験刺激として加えた。もし基礎刺激と試験刺激との時間間隔が短い場合には、試験刺激に対する心筋の収縮は起こらない。この時間間隔を徐々に増加させると、基礎刺激に対する心筋の収縮張力が増加しはじめるので、その時の基礎刺激と試験刺激との時間間隔をもって、その心筋の収縮発現についての不応期（以下、不応期と略）とした。心房筋及び心室筋のそれぞれについて、先ず対照値を測定し、その後に薬物を添加し、添加後 10 分において不応期を測定して対照値に対する変化率として表した。

実験結果

心房筋の不応期はジルチアゼム塩酸塩 10^{-8} 及び 10^{-7} g/mL でほとんど影響が見られなかったが、 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL で不応期の延長が見られ、 10^{-5} g/mL では対照値の約 2 倍まで延長した。心室筋の不応期はジルチアゼム塩酸塩の 10^{-8} g/mL ではほとんど影響が見られず、 10^{-7} g/mL で不応期の延長傾向が見られ、 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL で不応期の延長が見られた (図 9)。

文献

1) Govier, W. C. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **148**, 100, 1965