

ニフェジピンの薬理作用

緒言

ニフェジピンの冠血流量に対する作用、抗狭心症作用および降圧作用を検討したので、その結果を報告する。

実験方法

1. 冠血流量に対する作用

体重約 300 g の Hartley 系雄性モルモットを断頭により放血致死せしめ、心臓を摘出して上行大動脈にカニューレを挿入後、ランゲンドルフ装置 (KN-206、夏目製作所) に装着した。心臓を 95%O₂ + 5%CO₂ 混合ガスで通気し、37°C の 1%モルモット脱フィブリン血添加クレブス-ヘンゼライト液を用いて 50 mmHg 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、日本電気三栄) に記録した。薬液は大動脈カニューレから 0.1 mL/10 sec の速度で注入した。

2. 抗狭心症作用

6-7 週齢の Donryu 系雄性ラットを 1 群 5-6 例使用した。被検薬を経口投与した 30 分後に動物をペントバルビタールナトリウム (60 mg/kg, i. v.) 麻酔下で背位に固定し、大腿静脈より薬液注入用カニューレを挿入した。被検薬投与 60 分後にバソプレッシン (0.2 IU/kg) を静脈内投与した。心電図は第 II 誘導により導出し、バソプレッシン投与前ならびに投与 5 分後まで 30 秒毎に記録し、ST の下降度 (Δ ST, mm) を求めた。

3. 降圧作用

21-24 週齢で平均動脈圧 (MAP) が 150 mmHg 以上を示す雄性高血圧自然発生ラット (SHR) を 1 群 5 例使用した。動物をペントバルビタールナトリウム (30 mg/kg, i. p.) により麻酔し、ポリエチレン製のカニューレを大腿動脈より腹大動脈に逆行性に挿入した。このカニューレを動物の背部皮下を通して頸背部より体外に導いた。カニューレ内をヘパリン加生理食塩水 (500 U/mL) で満たして密栓した後、動物を飼育ゲージに戻した。1-2 日後、動物にハーネスを装着し、体外に導出したカニューレを防水型回転接続装置につなぎ、さらに圧トランスデューサー (SPU300、日本電気三栄) に接続した連続フラッシュシステム (CFS) に連結して動脈圧をレコーダー (8K-21、日本電気三栄) に記録した。なお、凝血を阻止する目的で CFS を介して 0.22% の滅菌食塩水を 1 mL/hr の速度で持続注入した。平均動脈圧 (MAP) は被検薬経口投与前と投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 および 10 時間に記録した。また、同時に血圧脈波を描記させ心拍数 (HR) を算出した。

実験結果および考察

1. 冠血流量に対する作用 (Fig. 1)

ニフェジピン 0.01、0.1 および 1 $\mu\text{g}/\text{heart}$ は用量依存的な冠血流量増加作用を示し、その最大増加率は各々 11 ± 3 、 26 ± 5 および $89 \pm 10\%$ であった。一方、対照薬として用いたジルチアゼム 1、10 および 100 $\mu\text{g}/\text{heart}$ も用量に依存した冠血流量増加作用を示し、その最大増加率は各々 17 ± 2 、 58 ± 5 および $81 \pm 11\%$ であった。両薬物の冠血流量を 50% 増加する用量はニフェジピンが 0.18 $\mu\text{g}/\text{heart}$ 、ジルチアゼムが 8.47 $\mu\text{g}/\text{heart}$ であり、ニフェジピンの方が 47 倍強力な冠血流量増加作用を有していた。

2. 抗狭心症作用 (Fig. 2)

ニフェジピン 0.03 および 0.1 mg/kg は用量依存的に ST 下降を抑制し、0.1 mg/kg ではほぼ完全な予防効果が認められた。一方、ジルチアゼム 10 および 30 mg/kg も用量に依存して ST 下降を抑制し、30 mg/kg ではほぼ完全な予防効果が認められた。ニフェジピンはラットにおいてバゾプレッシンにより誘発される ST 下降を著明に抑制し、その効果はジルチアゼムと比較して約 300 倍強力であった。

3. 降圧作用 (Fig. 3)

ニフェジピン 3 および 10 mg/kg は用量依存的に血圧を降下した。3 mg/kg では投与 0.5 時間後に最大 33 ± 9 mmHg の血圧降下を示し、その後、徐々に回復し、6 時間以降は有意な変化ではなかった。10 mg/kg では投与 1 時間後に最大 45 ± 4 mmHg の血圧降下を示した。その後、徐々に回復するものの 10 時間後においてもなお有意な血圧降下が認められた。

また、心拍数に対しては 0.5 時間後においてのみ用量に依存した有意な増加がみられ、その後、徐々に回復した。

ニフェジピンはジルチアゼム同様、細胞膜を介する Ca^{++} 流入を抑制する、カルシウム拮抗薬である。狭心症患者に対しては、1) 冠動脈を拡張させてスパズムを緩解して虚血心筋への酸素供給を増加する、2) 末梢血管を拡張して血圧低下を導き後負荷を減少することにより心仕事量を減少し、心筋酸素需要を軽減する、3) 心筋収縮力を抑制することにより心筋酸素需要を軽減する等の作用により有効な薬剤とされている。

今回の実験結果よりニフェジピンはジルチアゼムと比較して低用量より強力な冠血管拡張作用および動物モデルでの抗狭心症作用を発現し、狭心症治療薬として有用な薬剤であることが再確認された。また、ニフェジピンは SHR に経口投与後、速やかに血圧降下を生じ、十分な降圧効果が認められた。なお、心拍数増加の原因としてはニフェジピンは心臓よりも末梢血管に対する親和性が強く、血管平滑筋の Ca^{++} 流入を抑制して血管拡張を生じ、その結果、血圧を降下し、反射性の頻脈を生じるものと考えられている。¹⁾

以上、ニフェジピン製剤は狭心症および高血圧症に対して有用な薬剤であることが期待される。

文献

- 1) Aoki, K. et al. : Japan Heart J. 17, 479 (1976)

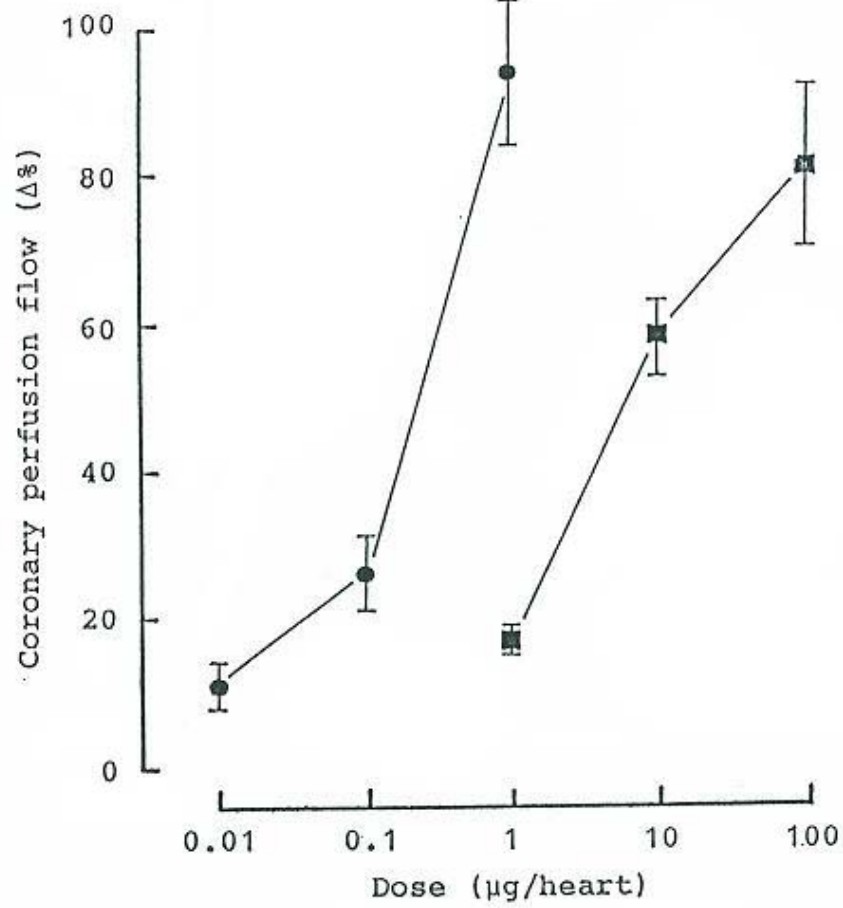


Fig.1 モルモット摘出心臓の冠血管灌流における
ニフェジピンとジルチアゼムの作用
●：ニフェジピン ■：ジルチアゼム
n=5、平均±標準誤差

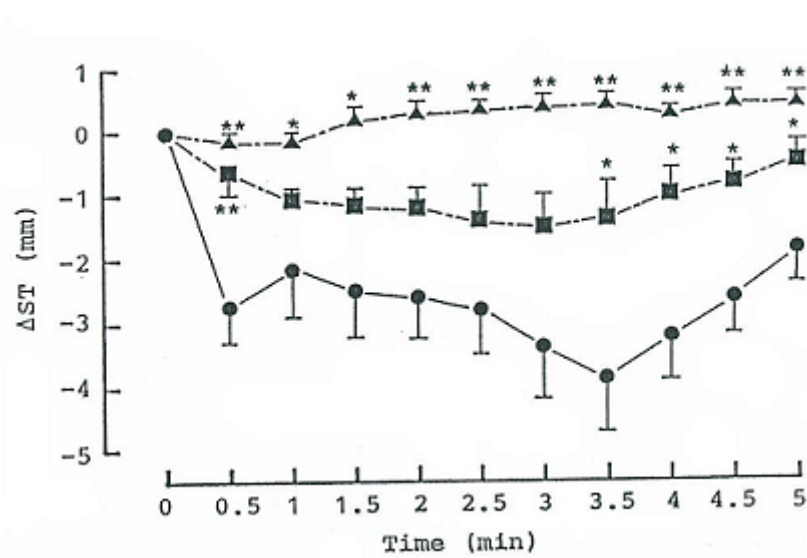
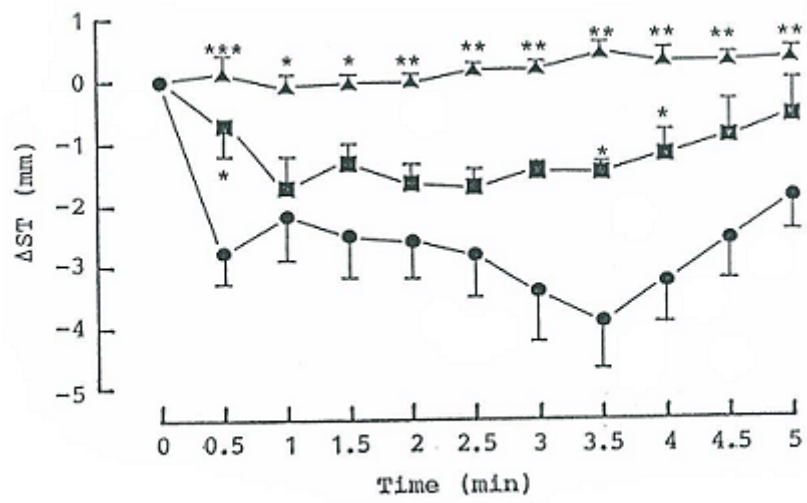


Fig.2 ラットにおけるバソプレッシン誘発のST降下の抑制作用
(ニフェジピン(上)、ジルチアゼム(下)は
バソプレッシン静脈注射の60分前に経口投与)

●—● : コントロール

■—■ : ニフェジピン 0.03 mg/kg ■---■ : ジルチアゼム 10 mg/kg

▲—▲ : ニフェジピン 0.1 mg/kg ▲---▲ : ジルチアゼム 30mg/kg

一群5または6匹、*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

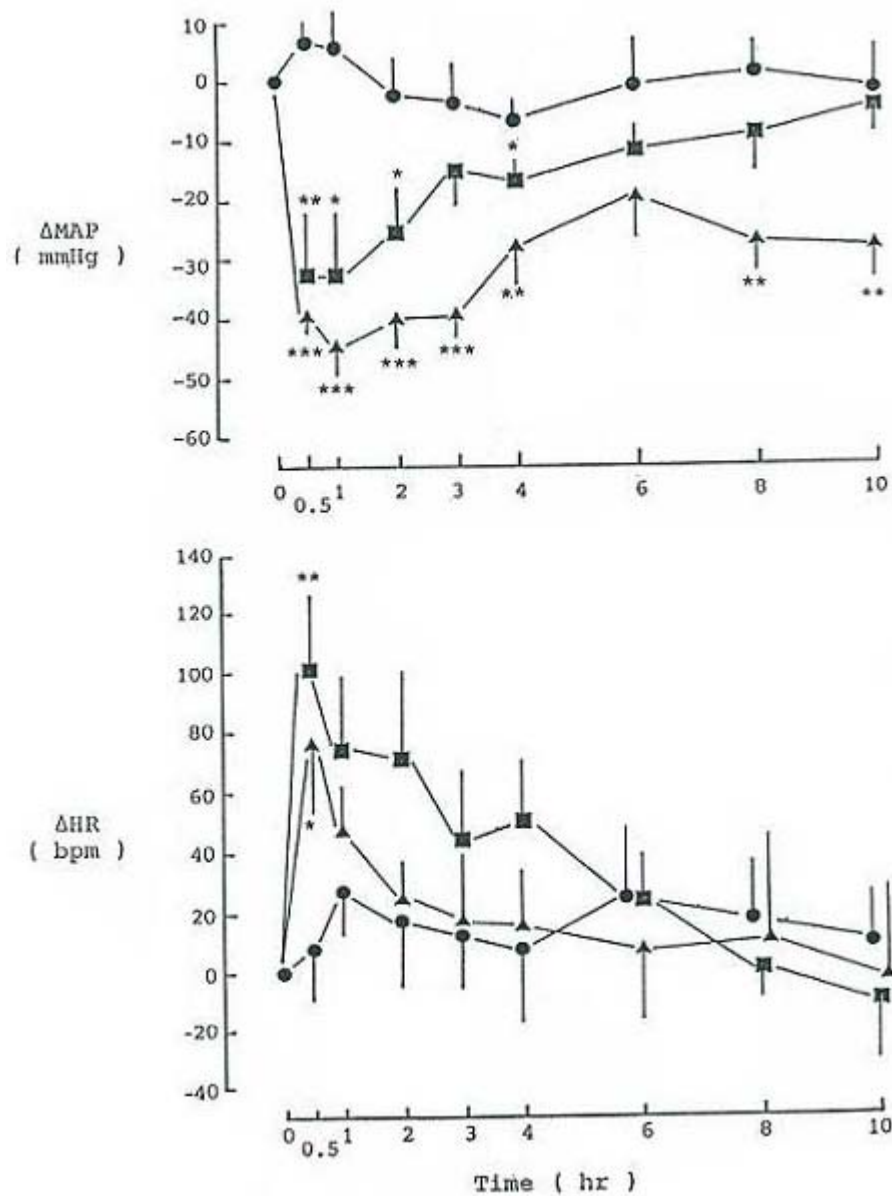


Fig.3 ニフェジピンの高血圧自然発症ラット (SHR) における
平均動脈圧 (MAP) と心拍数 (HR) への作用
n=5、平均±標準誤差、(*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001)

- : コントロール
- : ニフェジピン 3 mg/kg p. o.
- ▲ : ニフェジピン 10 mg/kg p. o.