

原 著

# フェンタニール単独およびベラパミルとの併用の房室伝導系に及ぼす影響

横田 祥\* 瀧川 千鶴子\* 中村 功\*  
 粕野 繁雄\* 劔物 修\*

要 旨

房室伝導に対するフェンタニールの作用とベラパミルとの相互作用を検討する目的で、イヌ29頭を使用し、フェンタニール 20 µg/kg, ベラパミル 100 µg/kg, アトロピン 0.1 mg/kg, ないし 0.4 mg/kg の投与方法により4群に分け、さらに迷走神経刺激のモデルとしてネオスチグミンを単独投与した1群を加えて、合計5群に分けた。観察したパラメータは自発洞周期 (SCL), 房室結節内興奮伝導時間 (AH), 房室結節有効不応期 (FRP) などである。フェンタニールにより SCL, AH, FRP は有意に延長し、アトロピン 0.4 mg/kg, を同時に投与することにより完全に拮抗された。また、ネオスチグミン 0.1 mg/kg によりフェンタニールと同様の効果を得ることができた。ベラパミルは SCL に対しては一定の効果は持たないが、AH, FRP に対しては延長効果があり、フェンタニールと併用した場合には相加的効果がみられた。

はじめに

近年心臓手術において、大量フェンタニール麻酔が多く用いられるようになり<sup>1,2)</sup>, この薬物の心循環系に及ぼす薬理作用に関する研究は多い<sup>3-6)</sup>. 虚血性心疾患や高血圧の治療薬としてカルシウム拮抗薬が術前から投与されている患者に対して大量フェンタニール麻酔を用いる機会も多くなっている。また、麻酔中の不整脈や高血圧に対してカルシウム拮抗薬の静脈内投与も応用されてい

る<sup>7,8)</sup>.

したがって、フェンタニールとカルシウム拮抗薬の相互作用を知ることは、心臓麻酔をより安全に行うために必要となっている。フェンタニールによる徐脈は迷走神経の興奮によるとされ<sup>9-13)</sup>, カルシウム拮抗薬の房室伝導系に対する抑制効果との相互作用により、重篤な徐脈などが危惧される。しかしながら、房室伝導系に及ぼすフェンタニールの作用およびベラパミルとの併用による影響に関しての報告は見あたらない。本研究の目的は、フェンタニールの房室伝導系に対する影響とその作用機序および、ベラパミルの静脈内投与との房室伝導系に対する相互作用を検討することにある。

方 法

雑種成犬29頭を用い、図1の様に5群に分けた。ケタミン 100-150 mg を筋肉内投与およびサイアミラル 25 mg/kg を静脈内投与後、気管内挿管した。パンクロニウム 2 mg を筋肉内投与し、酸

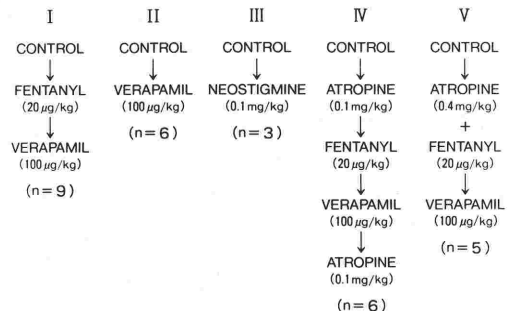


図1 I群からV群の薬物投与方法と投与量

\*北海道大学医学部麻酔学教室

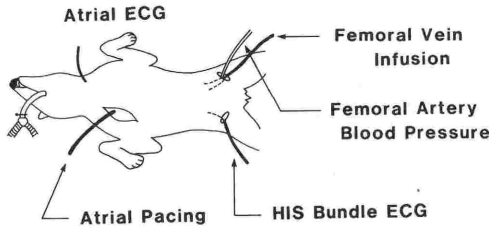


図2 実験方法の模式図

素：笑気（1：1）にて麻酔を維持した。呼吸は調節呼吸とし、動脈血炭酸ガス分圧が 35-40 mmHg となるように換気量を調節した。図2に示すように、大腿動脈より動脈圧測定用カテーテル、大腿静脈より輸液用カテーテルおよびヒス束心電図用双極カテーテルを挿入し、外頸静脈より心房内心電図用の双極カテーテルを挿入した。右開胸し、右心房壁に心房ペーシング用双極カテーテルを縫着した。自発洞周期 (SCL: Sinus Cycle Length) を測定し、基本周期 330 msec にてペーシングし、房室結節内興奮伝導時間 (AH: Atrium His Interval), ヒス-プルキンエ系興奮伝導時間 (HV: His Ventricle Interval) を測定した。房室結節の機能的不应期 (FRP: Functional Refractory Period), 有効不应期 (ERP: Effective Refractory

Period) を求めるために基本周期 330 msec で10拍のペーシングをし、10拍目の刺激を S1 とした。11拍目に早期刺激 S2 をいれ、S1S2 によりできるA波H波をそれぞれ A1A2, H1H2 とした。S1S2 の間隔を 320 msec より 10 msec ずつ短縮していき、最小の H1H2 を FRP とし、ヒス束に刺激が伝導しない最大の A1A2 を ERP とした。房室結節の ERP よりも心房の不应期の方が長い場合には心房内でのブロックが先に起るため、房室結節の ERP は正確には測定できなかった。酸素・笑気による麻酔中の諸量を対照とし、各群毎の薬物を静脈内投与の5分後に各パラメータを測定した。各測定値は平均値±標準偏差で表現し、統計学的検定には Student t-test を用い、 $p < 0.05$  を推計学的に有意と判定した。

結 果

成績を表に示す。I, II, III群においてフェンタニール 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ベラパミル 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ネオスチグミン 0.1 mg/kg はそれぞれ AH, FRP を延長し、その程度はほぼ同じであった。また、フェンタニール ( $p < 0.05$ ), ネオスチグミン ( $p = 0.06$ ), は SCL を延長したがベラパミル ( $p = 0.2$ ) では一定しなかった (図3)。I, IV, V群にお

表 I 群からV群の SCL, AH, HV, FRP-AV, ERP-AV

群	SCL	AH	HV	FRP	ERP
CONTROL	384±36	71±11	23±2	222±11	159±12
I FENTANYL	515±178*	90±23*	24±2	248±25**	181±26
VERAPAMIL	472±92**	102±29**	25±3	280±30**††	214±58
II CONTROL	396±71	62±21	22±2	220±26	155±6
VERAPAMIL	432±58	99±44*	23±3	258±31**	183±29
III CONTROL	353±82	80±7	23±3	225±43	140±9
NEOSTIGMINE	429±37	99±7*	25±3	244±27	161±43
CONTROL	441±68	76±23	24±2	223±22	157±15
ATROPINE ①	411±66	75±17	24±2	217±23	149±11
IV FENTANYL	481±43*	88±21	24±2	231±16	158±17
VERAPAMIL	491±26*	95±26*	24±2	261±25**	192±44
ATROPINE ②	406±44†	85±24	23±2	246±18**††	164±14
CONTROL	518±122	78±16	24±3	235±34	168±18
V ATROPINE+FENTANIL	467±209	75±19	25±6	234±39	177±25
VERAPAMIL	491±131	106±23**†	27±7	281±34**†	215±46

MEAN±S. D. (msec) Paired to Control or atropine ① (IV群)

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

Paired to Fentanyl

†  $p < 0.05$  ††  $p < 0.01$

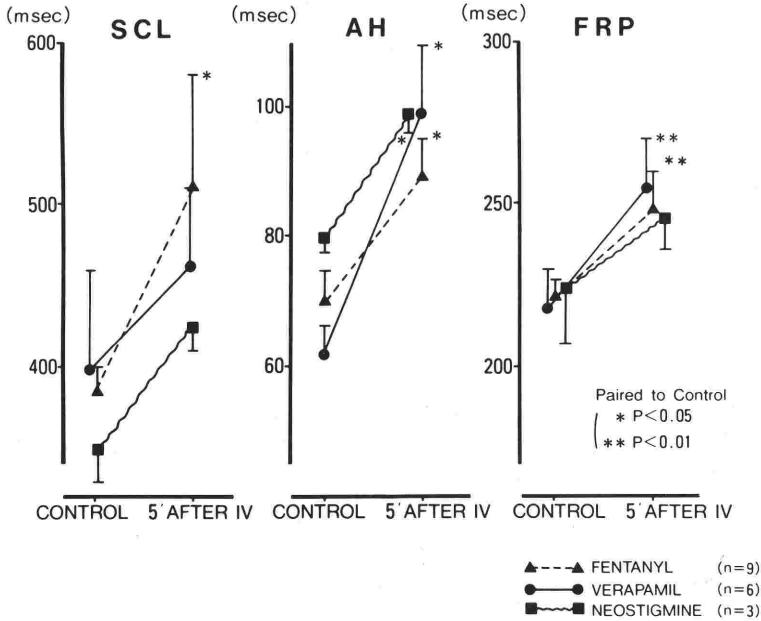


図3 フェンタニール, ベラパミル, ネオスチグミン単独投与時の SCL, AH, FRP-AV

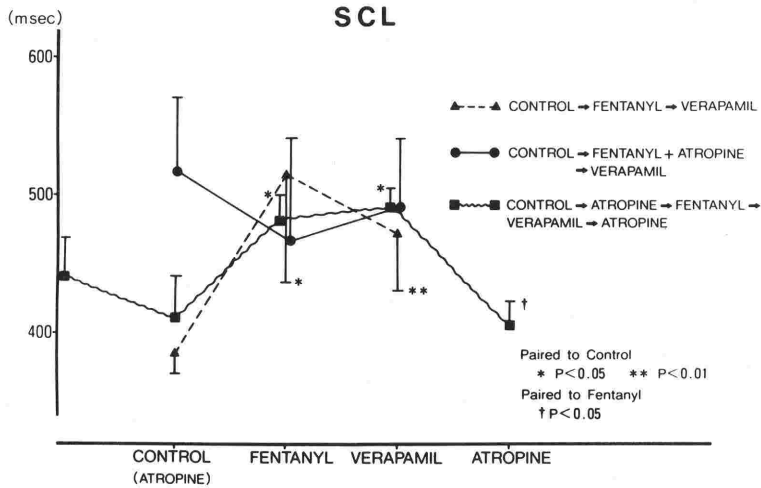


図4 I, IV, V群における SCL

る SCL. AH. FRP の変化を図4～6に示す。フェンタニールの SCL に対する延長効果はアトロピン 0.1 mg/kg の前処理ではほとんど抑制されないが、アトロピン 0.4 mg/kg の同時投与により完全に拮抗される(図4)。また、IV群ではアトロピン 0.1 mg/kg の追加投与によってアトロピンの積算投与量が 0.2 mg/kg となり SCL は完全に対照値のレベルに戻った。ベラパミルの SCL に対する影響は一定の変化がみられず、平

均値にはほとんど差異がなかった。フェンタニールの AH, FRP に対する延長効果はアトロピン 0.1 mg/kg ではほとんど抑制されないが、アトロピン 0.4 mg/kg の同時投与により完全に拮抗された(図5, 6)。ベラパミルの AH, FRP に対する延長効果はアトロピン 0.4 mg/kg の大量投与によっても全く抑制されなかった(図5, 6)。I 群, II 群において得られた。ベラパミル投与時の AH, FRP の延長効果は同程度であった。いず

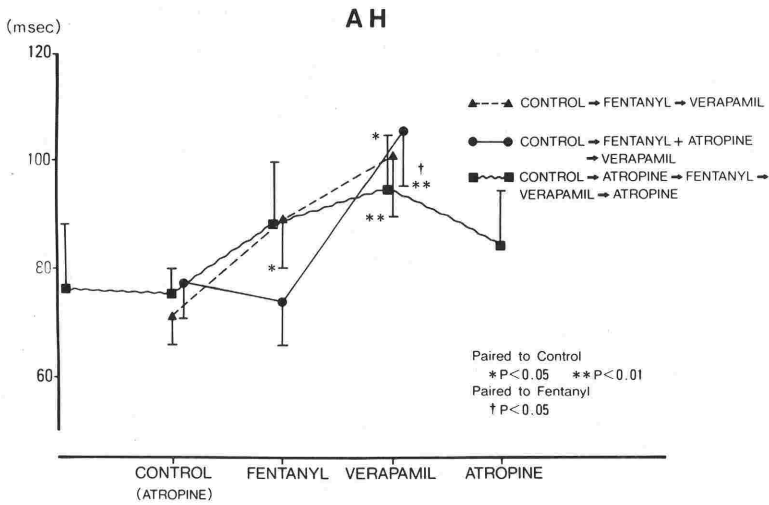


図5 I, IV, V群におけるAH

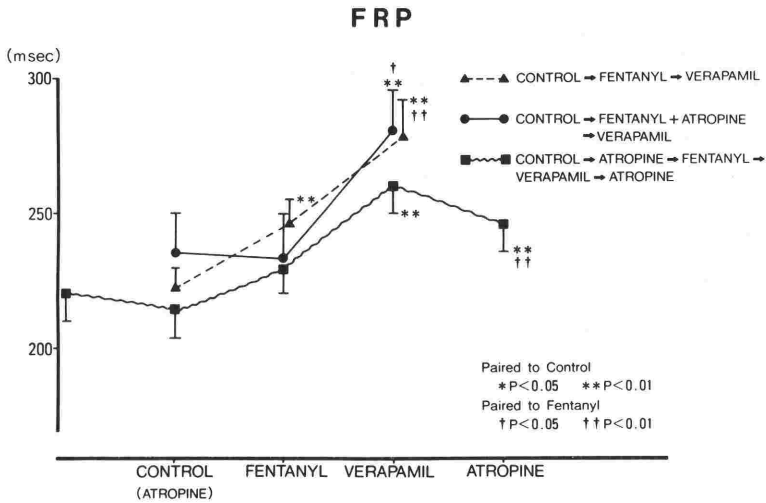


図6 I, IV, V群におけるFRP-AV

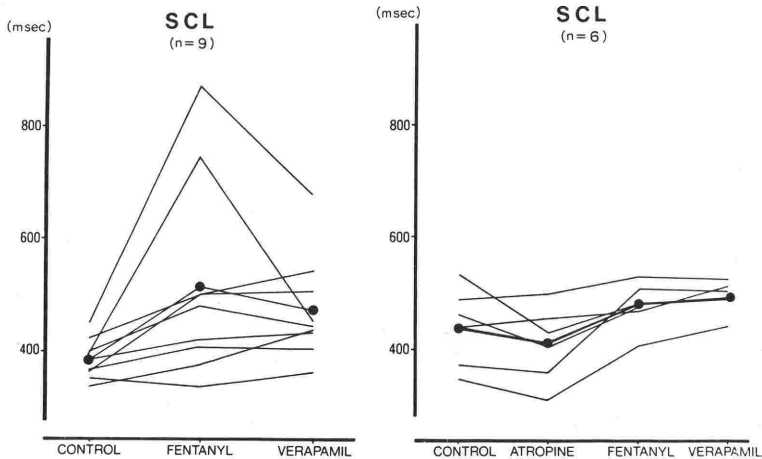


図7 I群(左側)とIV群(右側)におけるSCLの偏差

れの群に於ても HV の有意な変化はなかった。また、ERP の変化は FRP に類似していたが、ERP を正確に測定できないことが多かったために統計学的検討は行わなかった。

## 考 察

フェンタニールにより徐脈が引き起こされることは数多く報告<sup>9-13)</sup>されており、この徐脈はナロキソンによって拮抗され<sup>10)</sup>、またアトロピンによっても弱められ<sup>9)</sup>、両側の迷走神経切断を行ったイヌでは90%以上の拮抗作用があったと報告<sup>12)</sup>されている。心拍数に影響を与える因子としては、(1)中枢性の迷走神経刺激、(2)交感神経興奮の減少、(3)心筋細胞の抑制、(4)末梢性の直接的迷走神経刺激が考えられるが、Reitan らはフェンタニールの徐脈誘因作用の90%以上は、(1)の中枢性迷走神経刺激作用に起因しており、残りは(2)交感神経興奮の減少ではないかとしている<sup>11)</sup>。また、Inoue らは迷走神経の単繊維より得られた神経興奮により、フェンタニールが心臓を抑制するA型の迷走神経だけを興奮させることを明らかにした<sup>13)</sup>。今回の成績で、フェンタニールの自発洞周期 (SCL) に対する延長効果が 0.1 mg/kg のアトロピンでやや抑制され 0.2-0.4 mg/kg では完全に拮抗されたことは上記の報告とよく一致する。

図7に示すようにフェンタニールの SCL に対する作用はアトロピンの前処置がない場合には個体差が大きい。これは対照群における麻酔深度が比較的浅いために、交感神経の興奮状態にあると思われ、そこにフェンタニールを投与するとこの交感神経興奮を抑制する作用が顕性化して大きな個体差が生じたものと推測される。フェンタニールの房室伝導に及ぼす影響はこれまでほとんど報告されておらず、今回の成績からフェンタニールの房室伝導抑制作用が洞結節に対する抑制作用と同様に迷走神経を介していることが示された。アトロピンの前処置またはアトロピンの大量同時投与により、AH、FRP は対照値とほとんど同レベルであったのに対して、SCL はむしろ対照値よりも短縮した。このことから迷走神経の洞結節に対するより強い関与が示唆された。

ベラパミルは静脈内投与が可能なカルシウム拮抗薬として繁用されており、その房室伝導抑制作用は直接的であり、アトロピンによっては拮抗さ

れない。フェンタニールとベラパミルを併用した場合には I 群、II 群の比較から房室結節機能の抑制作用は相加的であり、これはそれぞれの薬物の作用機序が異なるためと考えられる。SCL に対する相互作用に関しては一定の成績が得られず、むしろベラパミル投与により SCL が短縮することもある。このような場合でも房室伝導は抑制されている可能性があることは注意すべきである。本研究に用いたフェンタニールの量は 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であったが、この理由は 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の量ではアトロピンを併用しない場合のイヌにおいては高率に AV ブロックが引き起こされ、330 msec の基本ペーシングが不可能となったためである。AH、FRP を比較する場合には一定の心拍数が必要であり、このために心房ペーシングによる基本周期を用いた。比較的浅い麻酔の対照状態と、フェンタニールおよびベラパミルを投与した後と同一の基本周期でペーシングすることは時には困難であり、330 msec でペーシングできなかったイヌは研究対象から除外した。先に急性心筋虚血時に於ける心室内伝導遅延がフェンタニール 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  およびフェンタニール 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  とフルニトラゼパム 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の併用によっても変化をしないことを報告した<sup>14)</sup> が、フェンタニール 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の麻酔中は洞結節を破壊し、400 msec の心房ペーシングを行ったものである。図5、6において、アトロピン 0.4 mg/kg をフェンタニールと同時に投与した場合にはベラパミルの薬理効果が強調されているが、V群でのアトロピンの投与方法がフェンタニールとの同時投与であったため、作用時間の比較的短いアトロピンの効果が早く減少して相対的にベラパミルの効果が強く表われたものと考えられる。

## 結 語

1. フェンタニールとベラパミルは、イヌの房室結節を抑制し、併用した場合には相加的に作用する。
2. フェンタニール 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の房室結節抑制作用はアトロピン 0.4 mg/kg の同時投与により完全に拮抗される。
3. フェンタニールの房室伝導系に対する抑制作用は迷走神経を介するものと考えられる。

文 献

- 1) Stanley, T. H., Webster, L. R.: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 57:411-416, 1978.
- 2) Bovill, J. G., Sevel, P. S., Stanley, T. H.: Opioid analgesics in anesthesia: With special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology* 61:731-735, 1984.
- 3) Hicks, H. C., Mowbray, A. G., Yhap, E. O.: Cardiovascular effects of and catecholamine responses to high dose fentanyl-02 for induction of anesthesia in patients with ischemic coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 60:563-568, 1981.
- 4) Sonntag, H., Larsen, R., Hiefilker, O., et al: Myocardial blood flow and oxygen consumption during high-dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 56: 417-422, 1982.
- 5) 熊沢光生, 榎本 温, 田中行夫ほか: 心筋虚血後の血行動態と心筋代謝に与えるフェンタニールとモルヒネの影響に関する研究. *麻酔* 34: 423-428, 1985.
- 6) 坂田正策, 高田和子, 島海信一, ほか: 冠動脈狭窄犬におけるフェンタニールの局所心筋酸素需給平衡ならびに心筋虚血に及ぼす影響. *麻酔* 36: 1182-1188, 1987.
- 7) Brichard, G., Zimmermann, P. E.: Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. *Brit. J. Anaeth.* 42:1005-1012, 1970.
- 8) Kates, R. A., Zaggy, A. P., Norfleet, E. A., et al: Comparative cardiovascular effects of verapamil, nifedipine, and diltiazem during halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 61:10-18, 1984.
- 9) Eisele, J. H., Reitan, J. A., Torten, M., et al: Myocardial sparing effect of fentanyl during halothane anesthesia in dogs. *Br. J. Anaesth.* 47: 937-940, 1975.
- 10) Freye, E.: Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. *Anesth. Analg.* 53:40-47, 1974.
- 11) Reitan, J. A., Stengert, K. B., Wymore, M. L., et al: Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth. Analg.* 57:31-36, 1978.
- 12) Flacke, J. W., Davis, L. J., Flacke, W. E., et al: Effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. *Anesth. Analg.* 64: 1053-1059, 1985.
- 13) Inoue, K., Samodelov, L. F., Arndt, J. O.: Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory. *Arch. Pharmacol.* 312:57-61, 1980.
- 14) 後藤康之, 尾崎鈴子, 横田 祥, ほか: 虚血心筋の興奮伝導に及ぼすフェンタニールの影響. *麻酔* 36: 1761-1765, 1987.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*

## EFFECTS OF FENTANYL AND VERAPAMIL ON ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION IN DOGS

Sho Yokota, Chizuko Takigawa, Isao Nakamura,  
Shigeo Kaseno and Osamu Kemmotsu

Department of Anesthesiology, Hokkaido University  
School of Medicine, Sapporo 060 Japan

Verapamil is used for treatment of both hypertension and dysrhythmias during anesthesia. Although it is well documented that fentanyl stimulates vagal tone, there are only few reports on interaction of fentanyl with verapamil which has inhibitory effects on AV conduction. Therefore, the present study was designed to evaluate the combined effects of fentanyl and verapamil on sinus and AV nodal function. Twenty-nine mongrel dogs were divided into 5 groups. The following parameters were measured; the sinus cycle length (SCL), atrium-His (AH) interval, functional refractory period (FRP) of AV node, etc. All parameters except SCL were measured in the basic cycle which was obtained by atrial pacing on 330 msec intervals. After control measurements, all

measurements were repeated 5 minutes after intravenous administration of following drugs; (I) fentanyl->verapamil (II) verapamil alone (III) neostigmine alone (IV) atropine->fentanyl->verapamil->atropine (V) atropine+fentanyl->verapamil. Atropine 0.4 mg/kg completely inhibited the prolongations of SCL by fentanyl. AH interval and FRP were significantly prolonged by fentanyl and verapamil. The additive effect of fentanyl and verapamil on AV conduction was obtained in this study. The prolongation of AH interval and FRP by fentanyl 0.02 mg/kg were completely inhibited by atropine 0.4 mg/kg. Our results showed that the effects of fentanyl on AV conduction was generated by vagus.

**Key words:** fentanyl, verapamil, AV conduction, drug interaction, His bundle electrocardiogram