

イヌ摘出交叉灌流心臓標本実験系における フェンタニール麻酔の影響

岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室 (指導: 平川方久教授)

石 岡 一 成

(平成6年8月17日受稿)

Key words: 麻薬, フェンタニール, Emax, PVA, 酸素消費量

結 言

近年の循環器学の進歩には多くの動物における循環系基礎実験が下敷きになっている。しかし動物実験において使われている麻酔薬の多くは必ずしも十分な基礎的研究を経ていない。動物実験における麻酔薬の循環系に対する影響の評価を早期に確立することが求められている。

本研究ではフェンタニール麻酔がイヌ交叉灌流摘出心臓標本実験系に及ぼす影響を調べた。この実験系における循環システムの評価法は既に菅により確立され¹⁾, その普遍性は高く評価されているが, 従来ペントバルビタールを麻酔薬として多く用いてきた。しかしペントバルビタール麻酔は供血犬の循環系に与える影響が大きく, 必ずしも最適な麻酔であるとはいえなかった。循環系に与える作用が比較的少ないといわれるフェンタニール麻酔であるが, この実験系に与える影響について調べた報告はまだない。本研究においてその基礎的知見を得たので報告する。

材 料 と 方 法

1. 理論的背景

左心室の収縮性の指標である Emax と 1 拍左室酸素消費量 (VO_2), 収縮期圧容積面積 (PVA) の関係は次のような生理学的な意義を持っている。収縮期末の圧容積関係の勾配である Emax は心室の収縮性を表しており, 中等度の圧容積負荷, 収縮性の変化には独立している (図 1 A)¹⁻⁴⁾。PVA は心室の収縮によって発生する全

機械的エネルギーの指標である。PVA は等容性収縮においては, 収縮期末圧容積関係直線, 拡張期末圧容積関係曲線と収縮期間中に圧容積点描く軌跡で囲まれる三角形の面積として計算される (図 1 A)^{1,2,5,6)}。PVA はある一定の Emax をもつ安定した収縮状態では 1 拍左室酸素消費量に非常に良く直線的に比例している (図 1 B)。 VO_2 -PVA 関係の勾配は機械的エネルギーの酸素コストとよばれ, その逆数は収縮効率^{1,6)}とよばれる。 VO_2 は VO_2 -PVA 関係の VO_2 切片において PVA 依存性 VO_2 と PVA 非依存性 VO_2 とに分割される (図 1 B)。PVA 依存性 VO_2 は収縮の際の PVA のために使われているエネルギーに対応している。PVA 非依存性 VO_2 とは興奮収縮連関と基礎代謝のために使われているエネルギーに対応している^{1,6)}。

Emax の増加にともなって VO_2 -PVA 関係は平行に上昇する (図 1 C)^{1,6)}。ある一定の左室容積において Emax が増加したり減少したりするとき, VO_2 -PVA 関係の点はもとの VO_2 -PVA 関係よりも上方や下方に向かって偏り, 新しく急峻な VO_2 -PVA 関係をつくっていく。この新しい直線は異なる収縮レベルに応じて, 多くの容積負荷 VO_2 -PVA 関係の直線を横切るようにして動く。収縮力を変化させる実験で得られるこのような急峻な VO_2 -PVA 関係を複合 VO_2 -PVA 関係と呼ぶ (図 1 D)^{7,8)}。この実験では PVA 非依存性 VO_2 は Emax の増加や減少に応じて増加, あるいは減少する (図 1 E)^{1,5,7)}。PVA 非依存性 VO_2 と Emax との間に見られる関係の勾配は Emax (収縮性) の酸

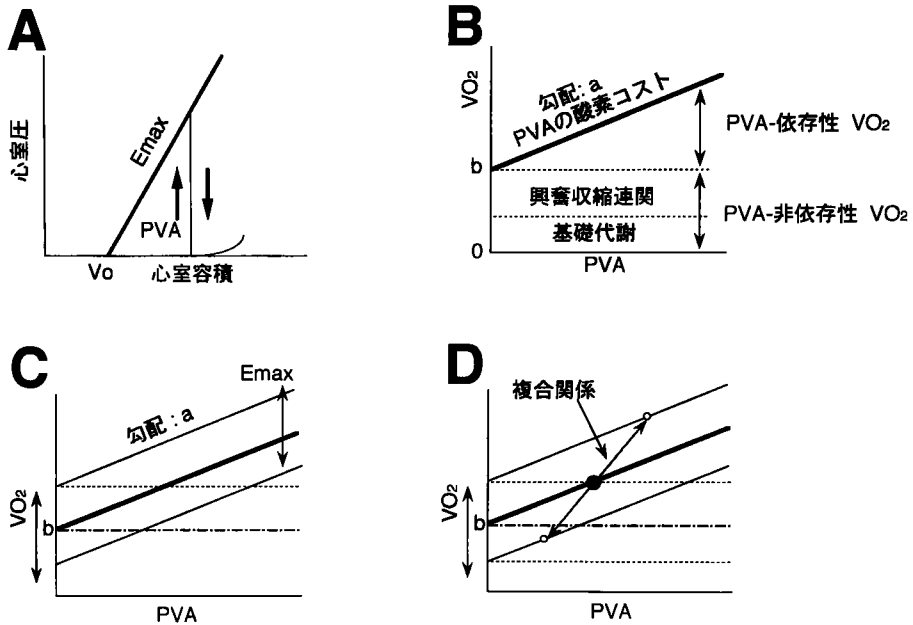


図1 Emax, PVA, VO₂ の関係

パネルA: 等容性収縮における圧容積の模式図において Emax と PVA を示す。Emax は収縮期末圧容積関係の勾配として定義される。PVA (左室圧容積面積) は, Emax 直線と拡張末期圧容積曲線, 収縮期圧容積軌跡によって囲まれる領域である。等容性収縮の間, 圧容積の各データは圧容積軌跡上を矢印のように上・下方に動く。

パネルB: VO₂ は1拍当たりの酸素消費量を示す。太線は容積負荷を変えていった時の VO₂ - PVA 関係を示す。その勾配である a は機械的エネルギー (PVA) の酸素コストと呼ばれその逆数である $1/a$ は収縮効率と呼ばれる。その y 切片である b は PVA 非依存性 VO₂ と呼ばれる。

パネルC: 2つの異なる収縮条件で, 容積負荷を変えた時の VO₂ - PVA 関係を示す (細線)。

パネルD: 対照の VO₂ - PVA のデータ点 (●) から Emax の増加 (減少) に応じて, データ点 (○) が上方 (下方) に移動している。この変力作用による勾配の大きい VO₂ - PVA 関係を "複合 VO₂ - PVA 関係" (矢印細線) と呼ぶ。

パネルE: Emax と PVA 非依存性 VO₂ の関係を示す。その関係の勾配の c は Emax (収縮性) の酸素コストである。その y 切片の d は Emax が0の時の PVA 非依存性 VO₂ である。

素コストを意味している。これらの VO₂ - PVA - Emax の関係の特徴は菅によって概説されている¹⁾。

2. 実験手技

体重5.5-17kg (10.4±2.7kg, 平均値±標準偏差) の8組 (16頭) の雑種成犬を用いた。実験手技は菅の従来記述されてきた方法に従った^{9,10)}。各実験で, 2頭のうち体重の軽い方を心

摘出犬として, 他の1頭を供血犬とし代謝のサポートとして用いた。両者ともに1頭あたり塩酸ケタミン50mg筋注後, ペントバルビタールナトリウム25mg/kg静注にて麻酔を行った。また1頭あたりヘパリン10,000units静注によって血液凝固を阻止した。心摘出犬において, 人工呼吸下に胸骨正中切開を行い心臓に到達し, 左鎖骨下動脈に送血管を, 右心耳より右心室に脱血

管を挿入し、それぞれを供血犬の総頸動脈および外頸静脈に接続した。ついで下行大動脈、下大静脈、腕頭動脈、上大静脈、奇静脈、左右肺動静脈、左右気管支を結紮切断し、摘出心は体循環、肺循環より分離し交叉循環を開始するとともに心臓を摘出した。標本作成中に冠灌流の途絶はなかった。交叉灌流に起因すると考えられる輸血反応によって供血犬の体血圧が低下するのを予防するために、1頭あたり塩酸ジフェンヒドラミン10mgとインドメタシン5mgを供血犬に静注した。

摘出心の左室心尖部を切開して細カニューラを挿入しベントとした。左房壁を切開し、僧帽弁に付着する腱索を切断した後、薄いゴム風船(非伸展容量50-60ml)を僧帽弁口より左室内に挿入した。この風船を特注の心室容積サーボポンプ(ボクスイブラウン社製)に接続した。風船とポンプは水で満たした。サーボポンプによって正確に左室容積を制御した。風船内の圧ゲージ(Konisberg社製P-7型)によって左室圧を測定した。左室容積と左室圧の信号はモニターしながらシグナルプロセッサ(日本電気三菱社製, 7T18)に取り込み処理しフロッピーディスクに保存した。

左室の心臓表面に装着した電極により心電図(ECG)を記録した。もう一組のペースング電極を左房に取り付け、全実験を通じて、各実験中心拍数を 151 ± 10 beat/minに設定した。この心拍数は不整脈を防ぐために、自然な洞調律よりも20%速く設定した。

心臓の温度は冠動脈灌流用チューブを恒温槽に入れるとともに、心臓を入れている箱の下からヒーターで加温し 36 ± 1 °Cに維持した。

この実験では供血犬の体血圧が、摘出心の冠灌流圧として用いられた。心摘出犬から取り出した血液を保存し必要に応じて輸血したり、デキストランを輸液することによって、体血圧を維持した。全実験中を通じて体血圧は 93.1 ± 24.1 mmHgであった。ABL330 Acid-Base Laboratory(ラジオメーター社製)を用いて、動脈血ガスデータ(pH, PO_2 , PCO_2)を実験中繰り返し測定した。そして人工呼吸の回数と換気量の調節、酸素の投与、重炭酸の静注によってその

生理学的な範囲を保った。

中隔を含む左室と右室自由壁はそれぞれ実験終了時にその重量を計測した。左室重量は 61.2 ± 17.2 g, 右室重量は 26.0 ± 7.7 gで、全心室重量に対する右室重量の比率は $29.8 \pm 3.3\%$ であった。Emax と PVA と VO_2 を100g左室重量で標準化するのにこれらの左室と右室の重量を用いた。

3. 摘出心臓の評価

1) Emax

全実験を通じて等容性収縮を収縮様式として用いた。左心室圧 $[P(t)]$ と左心室容積 $[V(t)]$ のデータは2ms毎に取り込まれシグナルプロセッサで処理した。左室の収縮性はEmaxを使って評価した。左室のEmaxは $P(t)/[V(t) - V_0]$ の最大値として決定した。 V_0 は等容性収縮時の最高圧が0(この時PVAも0となる。)のときの左室容積として決定した。Emaxは左室重量で標準化し、その単位は $mmHg \cdot ml^{-1} \cdot 100g$ で表す。TmaxはECGのR波の始まりからEmaxまでの時間を表す。Tmaxは収縮の持続時間を表す指標である。

2) PVA

各々の等容性収縮におけるPVAはデジタル化された $P(t)$ と $V(t)$ のデータから計算した。収縮期末圧容積関係と、拡張期末圧容積曲線と、等容性の収縮時の垂直な圧の直線によって囲まれる三角形の面積である(図1A参照)。PVAは100g左室心筋によって標準化した。その単位は $mmHg \cdot ml \cdot beat^{-1} \cdot 100g^{-1}$ である。

3) 冠血管抵抗 (CVR)

供血犬の体血圧の測定は交叉灌流チューブの動脈側で行った。これは摘出心の冠灌流圧に相当している。平均冠血流量で平均血圧を除することによって冠血管抵抗を求めた。

4) 1拍当たりの心筋酸素消費量 (VO_2)

心臓全体の酸素消費量は冠血流量と冠動静脈酸素濃度較差(AVO₂D)の積として算出した。右室よりドレナージして集められた全ての冠血流は、交叉灌流チューブの静脈側の中央にある電磁流量計(日本光電社製MFV-3200)を使って冠血流量(ml/min)を測定した。冠動静脈酸素濃度較差(vol%)は酸素濃度計(SHOE TECHNICA社製PWA-200S)によって連続的に

測定した。この酸素濃度計は各実験毎に IL-382 CO-オキシメータ (Instrumentation Laboratory 社製) によって校正したり、この値は心拍数によって除し、1 拍当たりの酸素消費量とした。1 分間当たりの酸素消費量と 1 拍当たりの酸素消費量はコンピュータを用いて計算した。無負荷時の両心室酸素消費量に、右心室重量/両心室重量を乗ずることによって無負荷時の右室の自由壁の酸素消費量を求めた。それぞれの安定した収縮状態においては、従来通り右心室無負荷酸素消費量は左心室の PVA にかかわらず一定であると仮定した。この無負荷右室酸素消費量を全酸素消費量から差し引くことによって、各々の収縮状態での 1 拍左室酸素消費量を求めた。最後に 1 拍酸素消費量を 100g の左心室重量によって標準化した。

5) 不整脈数の計測

実験中に発生した不整脈数を数えた。対照実験、及びフェンタニール血中濃度 20 ng/ml, 130 ng/ml の 3 点で、10 分間に発生した不整脈数を求めた。

4. 供血犬への影響の評価

供血犬のデータサンプリング時点でのフェンタニール総投与量と血圧、脈拍数を記録した。供血犬の血中に遊離されるカテコラミンの摘出心臓への影響を調べるために血漿カテコラミン (エピネフリン、ノルエピネフリン) 濃度を測定した。カテコラミンの測定は計 6 組の実験において、対照実験時、およびフェンタニール血中濃度が 20 ng/ml, 240 ng/ml の 3 点で行った。

5. 実験のプロトコール

実験は 3 つのプロトコールからなる。心臓標本が完成した後、1) 対照実験を行った。ほぼこの実験に 40—60 分を要した。次に、2) フェンタニール増量実験を行った。そしてその途中で、3) フェンタニール下容積変化実験を行った。2) から 3) で 120—180 分を要した。

1) 対照実験

PVA と VO_2 を幅広い範囲で得るために V_0 を含む異なる 4—6 点の拡張期末容積で等容性収縮を行わせた。8 例の心臓において、等容性収縮の最高圧は V_0 での 0 から 217 mmHg であった。Emax と PVA と VO_2 のデータは各左

室容積で 3 回の測定をし、その平均値を求めた。

2) フェンタニール増量実験

左室容積は中間のレベルに設定 (27.2 ± 9.4 ml) した。その時の等容性収縮の最高圧は 139 ± 27 mmHg であった。フェンタニールは生理食塩水に希釈してその濃度を 5 μg/ml, 20 μg/ml に決めた。フェンタニールは持続注入ポンプを用いて冠動脈灌流チューブから注入した。フェンタニールの血中濃度は 5 分毎に段階的に増加させた。その濃度はほぼ正確に 1, 5, 10, 15, 20, 40, 90, 130, 180, 240 ng/ml であった。この濃度は注入速度を冠血流量で除して算出した。実際には、その時の冠血流量に対し予定された濃度になるようにフェンタニールの注入速度を設定した。Emax と PVA, VO_2 のデータは図 1 D に示すように得られた。

3) フェンタニール下容積変化実験

フェンタニールの濃度を段階的に増加し、その濃度がほぼ 20 ng/ml に達したときに、対照実験とおなじ手続きに従って 4—5 点の PVA, VO_2 のデータを得た。

6. データの分析

1) フェンタニール増量実験

フェンタニール濃度 0—240 ng/ml の血中濃度のうち 3 群 0, 20, 130 ng/ml を代表値として摘出心、供血犬の状態を検討した。

2) 対照実験とフェンタニール下容積変化実験における VO_2 —PVA の関係

対照実験とフェンタニール下容積変化実験における VO_2 —PVA のデータは直線回帰分析を行いその回帰式 $VO_2 = aPVA + b$ を得た。この式における a は回帰直線の傾きであり、 b は VO_2 の y 切片である (図 1 B—D)。その傾き a は機械的エネルギーの酸素コストを意味する。1/ a は収縮効率を示す。 $aPVA$ は PVA 依存性 VO_2 であり、 b は PVA 非依存性 VO_2 である。

3) 収縮性の酸素コスト

フェンタニールの投与に従って摘出心の収縮性 (Emax) が低下した場合には、この時の収縮性の酸素コストを計算した^{1,6,9)}。減少した Emax の各レベルにおける PVA 非依存性 VO_2 は PVA 非依存性 $VO_2 = 左室 VO_2 - aPVA$ で表せる。フェンタニール増量実験において Emax に対し

てPVA非依存性VO₂をプロットすると, Emax に対する PVA 非依存性 VO₂ の回帰直線が得られる (図 1 E). この回帰直線の傾き *c* によって収縮性の酸素コストが決定される⁸⁾. この回帰直線の *y* 切片 *d* は Emax の 0 における PVA 非依存性 VO₂ である.

7. 統計処理

フェンタニール増量実験における 3 群間の測定値の比較は分散分析で, *F* 値が有意なものについて行った. 対照実験とフェンタニール下容積変化実験における VO₂-PVA 関係の検討は共分散分析で行った. その差は *F*-test によって検定した. 8 例の収縮効率の値の比較は paired-t test で行った. *p*-値が 0.05 以下を統計学的に有意であるとした. データは平均値±標準偏差で表した.

結 果

1. フェンタニールの摘出心臓に及ぼす影響

1) 摘出心臓の収縮性に及ぼす影響

表 1 に示すようにフェンタニールを 20 ng/ml, 130 ng/ml 加えたときにおいて, 摘出心臓の収縮性 Emax は 8 例の平均においては有意に低下した. しかしその幅広い SD が示すように低下の程度は個々の心臓標本において様々であった. 図 2 に, 反応の異なる 2 例の濃度-反応曲線を示す.

実験 2 ではフェンタニール血中濃度の増加に従って Emax の低下が見られた. しかしその低

下度はフェンタニール濃度 40 ng/ml でほぼ一定となった. これ以上の濃度では, それに応じた Emax の低下はほとんど見られなかった. 実験 4 ではフェンタニール濃度の増加にもかかわらずほとんど反応を示さなかった.

Tmax は対照において 169±15 msec であり, フェンタニール (20 ng/ml) 処理後において 172±26 msec であった. 従って, フェンタニールは Tmax を延長しなかった. このことは, 収縮の持続時間は影響されなかったことを示している.

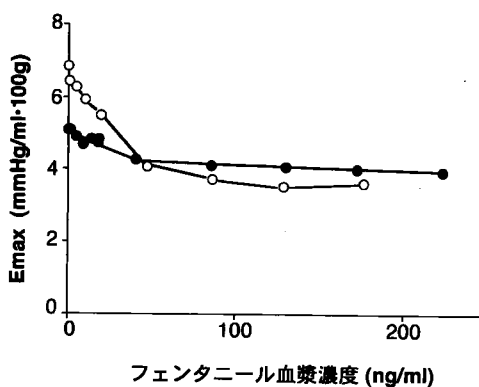


図 2 フェンタニール (冠動脈血漿濃度 0-240 ng/ml) の摘出心臓の Emax に対する濃度反応曲線

○印は実験 2 より得られたデータで濃度依存性に Emax を低下させた. 40 ng/ml でその効果はほぼ一定となった. ●印は実験 4 より得られたデータでありフェンタニールの効果はほとんど見られなかった.

表 1 フェンタニールの摘出心臓に与える影響

3 群の各データは分散分析で比較し有意差があるときは Scheffe の検定を行った. 全データはフェンタニール増量実験においてサンプリングし, その拡張期末容積は 27.2±9.4 ml·100g⁻¹ (平均値±標準偏差) であった.

	Emax	PVA	VO ₂	CVR	CF	AVO ₂ D	不整脈
対照 (n=8)	10.2±5.8	1096±412	0.0393±0.0113	0.9±0.6	155±89	5.9±2.7	17.1±22.8
フェンタニール I ^a	7.4±3.6*	850±390*	0.0312±0.0068*	1.1±0.9 ^{NS}	116±56*	5.9±2.3 ^{NS}	5.9±6.0 ^{NS}
フェンタニール II ^b	5.7±2.9*	622±219***	0.0259±0.0052*	1.3±1.1*	101±50*	5.9±2.7 ^{NS}	3.1±3.2 ^{NS}

Emax: 収縮期末圧容積関係の勾配 (mmHg·ml⁻¹·100g). PVA: 収縮期圧容積面積 (mmHg·ml·100g⁻¹). VO₂: 1 拍左心室酸素消費量 (mlO₂·beat⁻¹·100g⁻¹). CVR: 冠血管抵抗 (mmHg·ml⁻¹·min·100g). CF: 冠血流量 (ml·min⁻¹·100g⁻¹). AVO₂D: 冠動脈酸素濃度較差 (vol%). 不整脈: 各濃度における 10 分間の不整脈数. a: 20 ng/ml (n=8). b: 130 ng/ml (n=8). *: 対照に比して 5% で有意. **: フェンタニール (20 ng/ml) に比して 5% で有意. NS: 5% で有意差なし.

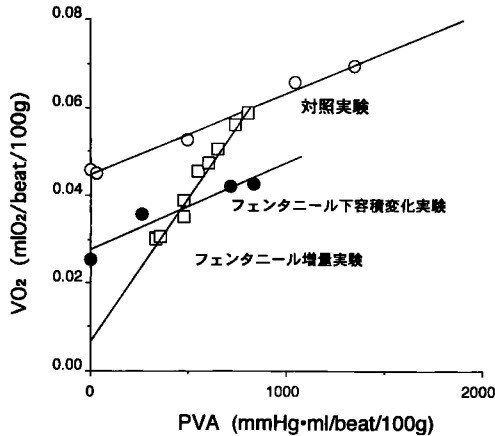


図3 実験5より得られた圧容積面積 (PVA) と酸素消費量 (VO_2) の関係
3本の直線は回帰直線で、それぞれ対照実験 (○)、フェンタニール下容積変化実験 (20 ng/ml) (●)、フェンタニール増量実験 (0-240 ng/ml) (□) を意味する。

2) 摘出心臓の VO_2 -PVA 関係に及ぼす影響

図3において VO_2 -PVA 関係の実際例を示す (実験5)。この実験における VO_2 と PVA の相関係数は対照実験において0.994であり、フェンタニール下容積変化実験において0.991であった。8組の平均で対照実験において0.991であり、フェンタニール下容積変化実験において0.975であった。

この例ではフェンタニールは VO_2 -PVA の回帰直線を平行に下げ、 VO_2 切片は 0.045 から $0.028 \text{ mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ に下がった (図3)。しかし他の例では下がらなかった場合もある。8組の平均では VO_2 切片は 0.024 ± 0.009 から $0.019 \pm 0.005 \text{ mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ ($P < 0.05$) に下がった。

この例では VO_2 -PVA 関係の回帰直線の勾配は対照実験においては $1.86 \times 10^{-5} \text{ mlO}_2 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ で、フェンタニール下容積変化実験においては $1.98 \times 10^{-5} \text{ mlO}_2 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ で変わらなかった。他の全例でも同様に変わらなかった。8組の平均では回帰直線の勾配は対照実験においては $(1.55 \pm 0.41) \times 10^{-5} \text{ mlO}_2 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ で、フェンタニール下容積変化実

験においては $(1.44 \pm 0.43) \times 10^{-5} \text{ mlO}_2 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ で有意の差は見られなかった。

3) 収縮効率

対照実験とフェンタニール下容積変化実験において VO_2 -PVA 関係の勾配の逆数として、PVA 依存性 VO_2 から PVA へのエネルギー変換効率を表す収縮効率を求めた。同じエネルギーの単位として J/beat を用いて $\text{mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1}$ と $\text{mmHg} \cdot \text{ml} \cdot \text{beat}^{-1}$ を変換した。変換係数として $1 \text{ mlO}_2 = 20 \text{ J}$, $1 \text{ mmHg} \cdot \text{ml} = 1.33 \times 10^{-4} \text{ J}$ を用いた。その収縮効率は対照実験においては $45.9 \pm 13.9\%$ で、フェンタニール下容積変化実験においては $49.8 \pm 15.2\%$ であった。この間に有意差はなかった。

4) 収縮性の酸素コスト

フェンタニール増量実験において E_{max} が減少した実験においては方法に述べたように PVA 非依存性 VO_2 を計算した。 E_{max} が減少しなかった例も含めて E_{max} の酸素コストは8組の平均で $(1.50 \pm 0.93) \times 10^{-3} \text{ mlO}_2 \cdot \text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-2}$ であった。 E_{max} が0のときの PVA 非依存性 VO_2 は $0.009 \pm 0.007 \text{ mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ であった。

5) 冠血管抵抗 (CVR)

表1にフェンタニール増量実験において対照時、フェンタニール血中濃度20 ng/ml, 130 ng/mlのときの E_{max} , PVA, VO_2 , CVR, 冠血流量 (CF), AVO_2D のデータを示す。冠血流量は高濃度 (130 ng/ml) において対照時に比べ E_{max} , PVA, VO_2 の有意な低下を伴いながら有意に低下した。CVR は増加したが AVO_2D は変化しなかった。この傾向は5例において認められたが、3例についてははっきりとした傾向は認められなかった。

6) 不整脈数の変化

表1に実験中に生じた不整脈数を示す。フェンタニールの血中濃度が上昇するに従って不整脈数は減少する傾向はあったが、その差は有意ではなかった ($P = 0.12$)。個体差が大きく、対照時からほとんど不整脈のなかった例 (実験4, 6, 8)、極端に多い例 (実験7) が含まれている。

表2 フェンタニールの供血犬に与える影響

フェンタニール低投与量群のデータは摘出心臓における冠血中濃度が20 ng/mlの時に測定されたものである。高投与量群のデータは冠血中濃度が130 ng/mlの時のデータであるが、カテコラミンのみは冠血中濃度が240 ng/mlで測定された時のデータを用いている。3群の各データは分散分析で比較し有意差があるときは Scheffe の検定を行った。全データはフェンタニール増量実験においてサンプリングし、その拡張期末容積は $27.2 \pm 9.4 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ (平均値 \pm 標準偏差)であった。

	循環動態(n=8)			カテコラミン(n=6)	
	Dose	HR	BP	Epi	NEpi
対 照	0 \pm 0	134.8 \pm 19.4	95.9 \pm 12.3	0.318 \pm 0.335	0.668 \pm 0.661
フェンタニールI ^a	2.9 \pm 2.8	126.1 \pm 22.7 ^{NS}	95.3 \pm 22.6 ^{NS}	0.168 \pm 0.176 ^{NS}	1.443 \pm 1.646 ^{NS}
フェンタニールII ^b	9.2 \pm 6.5 ^{***}	108.0 \pm 24.9 [*]	92.1 \pm 29.2 ^{NS}	0.078 \pm 0.052 ^{NS}	1.356 \pm 1.622 ^{NS}

Dose: その時点までに入った供血犬へのフェンタニールの蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$). HR: 心拍数. BP: 平均血圧. Epi: 血漿エピネフリン濃度 (ng/ml). NEpi: 血漿ノルエピネフリン濃度 (ng/ml). a: フェンタニール低投与群. b: フェンタニール高投与群. *: 対照に対比して5%で有意. **: 20 ng/mlに対比して5%で有意. NS: 5%で有意差なし.

2. 供血犬への影響

1) 循環パラメータ

表2に供血犬の循環系のデータを示す。フェンタニールの供血犬への蓄積量は、供血犬の体重や実験時間の長さにも関わらずほぼ一定しており $2.9 \pm 2.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ (20 ng/ml注入時)と $9.2 \pm 6.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (130 ng/ml注入時)と有意な差がでた。しかし供血犬の平均血圧は有意な低下を起さなかった。心拍数はフェンタニールの蓄積量が $9.2 \pm 6.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の時に有意な減少を示し、8例の平均で対照時の $79.9 \pm 14.2\%$ に低下した。しかしこれらの血圧や心拍数は各イヌによって反応が異なり必ずしも全て同じ傾向ではなかった(表2)。

2) 血漿カテコラミンの測定

表2に血漿カテコラミンの濃度を示す。血漿エピネフリンはフェンタニール冠動脈血中濃度20 ng/ml, 240 ng/mlの時にも有意には減少しなかった。血漿ノルエピネフリンはフェンタニール冠動脈血中濃度20 ng/ml, 240 ng/mlの時にも有意には増加しなかった ($P > 0.05$)。しかしその大きなSDが示すように個体差が大きかった。血漿エピネフリンは、フェンタニール冠動脈血中濃度が増加するに従って明らかに下がる例(実験5, 7)と、全く下がらない例(実験4, 6)とがあった。

考 察

1. フェンタニールの摘出心臓に与える質的変化

本実験において得られた最も重要な知見はフェンタニールが交叉灌流摘出心臓標本に対して心力学的、エネルギー学的見地から見て質的な変化をもたらさなかったことである。このことはフェンタニールがこの実験系において有益な麻酔薬でありうることを示唆する。

フェンタニールの投与は VO_2 -PVA 関係が下方に移動したものも、ほとんどしなかったものも、その勾配を変えることがなかった。過去の同様の薬物 (β -ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、ベントバルビタール) における知見^{9,11)}に基づいて推測すれば、フェンタニールの投与によって生じる VO_2 -PVA 関係が下方へ平行移動した例では Emax の減少に関連して興奮収縮連関において扱われているカルシウムの総量が減少していると思われるが、 VO_2 -PVA 関係の勾配が変わらなかったことは、PVA 依存性 VO_2 から PVA にエネルギーを変換する収縮効率が変わらなかったことを意味する¹⁾。表3は様々な変力作用薬における収縮効率のリストである^{5,9,11,12)}。

このようにフェンタニールが心力学的・心エネルギー学的には摘出心臓の心筋に対して質的

表3 種々変力作用薬の収縮効率
数値の右上の数字は引用文献の番号を示す。

条 件	収縮効率(%)
対照 (n=8)	45.9±13.9*
カルシウム	45.5± 4.4 ⁹⁾ , 40.3±6.8 ¹³⁾ 36.0± 9.7 ⁵⁾
エピネフリン	37.2±10.4 ¹³⁾ , 33.9±6.5 ⁵⁾
プロプラノロール	44.3±13.7 ¹¹⁾
ペントバルビタール	42.9± 8.9 ⁹⁾
フェンタニール	49.8±13.9*

*: 今回の実験を示す

な変化を与えないことは、今後この実験系で行われる実験結果に対して予測されないような影響を及ぼさないとすることである。従って安心してフェンタニールを使用することができる。

2. フェンタニールの摘出心臓に与える量的な変化

本実験プロトコールにおいてフェンタニールは多くの例で心収縮性を抑制する結果を示した。*In vivo* のイヌにおいてフェンタニールによって心収縮性を抑制したという報告は多い¹³⁻¹⁷⁾。これらの報告の多くはフェンタニールの全身投与であり必ずしも本実験とは条件が一致しない。本実験においても摘出心臓を1つの末梢臓器と考えればほぼ *in vivo* に近い実験系ともいえるが、*in vivo* と決定的に異なる点は心臓に分布している自律神経の支配が断たれていることである。*In vivo* の場合心臓への直接作用よりは延髄への作用が強く、延髄から自律神経を介しての間接的な作用によって心臓を抑制すると考えられている¹⁸⁾。本実験系ではこの作用が除かれている。しかし供血犬よりの血液を介しての体液性因子は除外できない。供血犬の血中に遊離されるカテコラミンの影響を調べるために血漿のカテコラミン濃度を測定したが平均値においては有意な差を示さなかった。しかし個々のイヌによってその差が大きかったことから必ずしもカテコラミンが低下していなかったとは断定できない。供血犬にフェンタニール9.2μg/kgが蓄積された時点では供血犬の心拍数が有意に減少したことを考慮に入れば、供血犬に対して麻酔作用が生じているとも考えられる。

供血犬よりの間接的な影響があることを考慮に入れながら今回の心筋抑制の作用様式を推論する。本実験においてフェンタニールは濃度依存性に心筋抑制効果を生じ、ほぼ冠動脈血中濃度にして40ng/mlにおいてその効果に頭打ちが見られた。これはイヌにおいて全身投与を行いその天井効果を指摘した Arndt らの報告¹⁴⁾と酷似する。Arndt らはこれらがオピエート受容体を介した反応であり、40ng/ml以上ではオピエート受容体が飽和したためそれ以上の反応がでなかったと解釈している。先に述べたように Arndt らの推論は自律神経を介しての心臓抑制メカニズムを前提としている。カテコラミンに有意な変化が見られなかった今回の実験においてそのまま適応する事はできないが、この濃度反応曲線の結果だけからいえば Arndt らの推論の適用が可能であるかもしれない。しかし本実験結果からは心臓のオピエート受容体に作用したかどうか推定することは困難である。

しかしその一方でフェンタニールの全身投与は全く心臓の収縮性を減少しないという報告もある。Hill (1988) は基礎麻酔が全くない慢性実験犬モデルを作成し覚醒状態から500μg/kgの大量のフェンタニールを投与し全く心筋抑制も心拍数の減少もなかったと報告している¹⁹⁾。1976年にはじめて Liu が大量フェンタニールを *in vivo* でイヌに用いた実験でも100μg/kg以上でなければ心抑制はないと報告している²⁰⁾。これらの報告は心抑制があるとする前出の報告¹³⁻¹⁷⁾と全く矛盾している。*In vivo* では生体への侵襲を避けるために圧トランスデューサーのみを挿入し *dp/dt* を計測し、これを心筋の収縮性の指標としている。*dp/dt* は前負荷、後負荷、心拍数により容易に影響を受けることが知られている²¹⁾。また心拍出量もこれらの負荷に影響を受ける。これらのことが *in vivo* での成績の不一致の原因とも考えられる。またフェンタニールには陰性変時作用があるため心筋収縮力の評価に影響を及ぼしていることも考えられる。

以上より供血犬への麻酔作用が間接的に心臓に作用しているのではないかという立場で推論したが、イヌの場合麻酔作用と心拍数の抑制効果は必ずしも一致していない。Bailey によれば

個々のイヌによつての麻酔必要量は個体差が大きく、かつ麻酔量としては大量に必要で(125—3,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$)短時間しか有効でなかったと報告している²²⁾。Baileyらの量に比べれば本実験のフェンタニールの量は3から7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、麻酔作用は期待できず、麻酔作用に因らない徐脈が起こっている可能性もある。この点はイヌの麻酔においてまだ解明されていない問題である。

また、フェンタニールは直接心筋に作用して抑制しているという報告もある^{23—25)}。しかしこれらは摘出乳頭筋標本を用いた実験系であり、使用薬液濃度も生体内の1,000倍程度の濃度で初めて抑制を生じているので、本実験と単純に比較することはできない。同様な実験において心筋には直接作用しないという報告もある²⁶⁾。

以上よりフェンタニールの心抑制作用の有無、もし有とするならその作用が間接的か、直接的かは本実験結果のみから断定することは困難であるが、今回のプロトコールに従えば、摘出交叉灌流心臓標本において量的な変化を与える可能性は否定できない。しかし大越ら²⁷⁾も述べているように、時間経過とともに心筋の収縮力が徐々に低下していることも考慮に入れる必要がある。

3. 実験の意義

フェンタニールは動物実験における麻酔薬として使用されるにはまだ一般的でないが、予備実験の結果では安定な麻酔レベルの維持に必要な量はごく少ない。予備実験では1回量3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 程度を必要に応じて静注するので血中濃度は5 ng/ml を越えることはまずない。本実験において

は冠動脈血中濃度5 ng/ml 以下では心収縮性についても有意な影響は示さなかった。従つて本実験系における麻酔薬としての摘出心臓に心力学的・エネルギー学的な影響を与えることはほとんどないことが予想される。また大量のフェンタニールを投与しても心力学的・エネルギー学的に見て質的に異なった変化を起さなかったので実験結果を質的に変える危険性はないと思われる。有意ではないが不整脈の数を減らす傾向のあることや、供血犬の血圧は安定に維持されることを考えれば、循環系に対して強い抑制作用を有するペントバルビタール麻酔に比べてフェンタニールは摘出交叉灌流心臓標本において極めて安全に使用できる麻酔薬になりうると思われる。

結 論

フェンタニールは摘出交叉灌流心臓標本において質的な変化を生じなかった。その作用のメカニズムは不明であるが大量投与で量的に軽度の変化を生じた例が見られた。通常使用する投与量のフェンタニールは摘出交叉灌流心臓標本において安心して使用することのできる麻酔薬である。

稿を終えるにあたり、御指導、ご校閲を賜りました岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室平川方久教授、また、実験システムの使用を快諾くださった第二生理学教室菅弘之教授に心から感謝いたします。また本研究にご協力いただきました研究室の皆様にも心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Suga H : Ventricular energetics. *Physiol Rev* (1990) **70**, 247—277.
- 2) Suga H : Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* (1979) **236**, H498—H505.
- 3) Igarashi Y, Goto Y, Yamada O, Ishii O and Suga H : Transient vs. steady end-systolic pressure-volume relation in dog left ventricle. *Am J Physiol* (1987) **252**, H998—H1044.
- 4) Burkhoff D, de Tombe PP, Hunter WC and Kass DA : Contractile strength and mechanical efficiency of left ventricle are enhanced by physiological afterload. *Am J Physiol* (1991) **260**, H569—H578.
- 5) Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O and Igarashi Y : Effect of positive inotropic agents on the

- relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res* (1983) **53**, 306—318.
- 6) Takaki M, Namba T, Araki J, Ishioka K, Ito H, Akashi T, Zhao LY, Zhao DD, Liu M, Fujii W and Suga H : How to measure cardiac energy expenditure; in *Ischemia-Reperfusion in Cardiac Surgery*, Piper HM and Preusse CJ eds, Dordrecht, Kluwer (1993) pp 403—419.
 - 7) Burkhoff D, Yue DT, Oikawa RY, Franz MR, Schaefer J and Sagawa K : Influence of ventricular contractility on non-work-related myocardial oxygen consumption. *Heart Vessels* (1987) **3**, 66—72.
 - 8) Ohgoshi Y, Goto Y, Futaki S, Yaku H and Suga H : New method to determine oxygen cost for contractility. *Jpn J Physiol* (1990) **40**, 127—138.
 - 9) Namba T, Takaki M, Araki J, Ishioka K and Suga H : Energetics of the negative and positive inotropism of pentobarbitone sodium in the canine left ventricle. *Cardiovasc Res* (1994) **28**, 557—565.
 - 10) Zhao DD, Namba T, Araki J, Ishioka K, Takaki M and Suga H : Nipradiol depresses cardiac contractility and O₂ consumption without decreasing coronary resistance. *Acta Med Okayama* (1993) **47**, 29—34.
 - 11) Suga H, Goto Y, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Tanaka N and Uenishi M : Oxygen consumption of dog heart under decreased coronary perfusion and propranolol. *Am J Physiol* (1988) **254**, H292—H303.
 - 12) Ohgoshi Y, Goto Y, Kawaguchi O, Takaoka H, Hata K, Takasago T and Suga H : Epinephrine and calcium have similar oxygen costs of contractility. *Heart Vessels* (1992) **7**, 123—132.
 - 13) Hirsch LJ, Rooney MW, Mathru M and Rao TLK : Effects of fentanyl on coronary blood flow distribution and myocardial oxygen consumption in the dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth* (1993) **7**, 50—54.
 - 14) Arndt JO, Mikat M and Parasher C : Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* (1984) **61**, 355—361.
 - 15) van der Vusse GJ, van Belle H, van Gerven W, Kruger R and Reneman RS : Acute effect of fentanyl on haemodynamics and myocardial carbohydrate utilization and phosphate release during ischaemia. *Br J Anaesth* (1979) **51**, 927—935.
 - 16) 和気幹子 : 大量フェンタニールによる単純超低体温麻酔時の循環動態と血中カテコラミン濃度に関する実験的研究. *岡山医誌* (1990) **102**, 435—452.
 - 17) 伊藤田雄三 : 鎮痛薬の冠循環動態と心収縮能に及ぼす影響. *麻酔* (1982) **31**, 998—1009.
 - 18) Boville FG : Opioids; in *Clinical anesthetic pharmacology*, Dundee JW, Clarke RSJ and McCaughey W eds, Churchill Livingstone, London (1991) pp 203—230.
 - 19) Hill DC, Chelly JE, Dlewati A, Abernethy DR, Doursout M-F and Merin RG : Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. VI. Verapamil and fentanyl-pancuronium. *Anesthesiology* (1988) **68**, 874—879.
 - 20) Liu W-S, Bidwai AV, Stanley TH and Isern-amaral J : Cardiovascular dynamics after large doses fentanyl and fentanyl plus N₂O in the dog. *Anesth Analg* (1976) **55**, 168—172.
 - 21) Little WC : The left ventricular dp/dt_{max} -end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* (1985) **56**, 805—815.
 - 22) Bailey PL, Port JD, McJames S, Reinersman L and Stanley TH : Is fentanyl an anesthetic in the

- dog? *Anesth Analg* (1987) **66**, 542—548.
- 23) Goldberg AH and Padget CH: Comparative effects of morphine and fentanyl on isolated heart muscle. *Anesth Analg* (1969) **48**, 978—982.
- 24) Strauer BE: Contractile responses to morphine, piritramide, meperidine, and fentanyl. *Anesthesiology* (1972) **37**, 304—310.
- 25) Reves JG, Kissin I, Fournier SE and Smith LR: Additive negative inotropic effect of a combination of diazepam and fentanyl. *Anesth Analg* (1984) **63**, 97—100.
- 26) Faulkner SL, Boerth RC and Graham TP: Direct myocardial effects of precatheterization medications. *Am Heart J* (1974) **88**, 609—614.
- 27) 大越祐一: 内因性, 外因性カテコラミンのイヌ摘出交叉灌流心臓の収縮性および酸素消費量に及ぼす影響に関する実験的研究. *岡山医誌* (1989) **101**, 517—528.

**Effects of fentanyl anesthesia on the canine
excised cross-circulated heart preparation system**

Kazunari ISHIOKA

Department of Anesthesiology and Resuscitology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. M. Hirakawa)

Sodium pentobarbital has been used as a representative anesthetic in the experimental system using the canine excised cross-circulated heart preparation. In the present study, fentanyl was established as a new anesthetic in this experimental system. The mechanoenergetic effects of fentanyl on the excised heart were investigated by using the framework of E_{max} (the slope of the end-systolic pressure-volume relation), PVA (pressure-volume area) and VO_2 (left ventricle oxygen consumption per beat). To determine the effects of fentanyl on the support dog, the systemic arterial blood pressure, heart rate, and plasma catecholamine concentration were measured.

In the excised heart, fentanyl did not change the slope of the PVA- VO_2 relation. This indicated that the cardiac mechanoenergetics was not qualitatively changed by fentanyl. In the support dog, fentanyl decreased the heart rate, but did not change the systemic arterial blood pressure.

Fentanyl anesthesia is considered to be useful as an anesthetic for the experimental system using the canine excised cross-circulated heart preparation.