



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	犬におけるイソフルラン麻酔下でのノルアドレナリンを用いた循環管理に関する実験的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	小島, 一輝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15029号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86042
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KOJIMA_Kazuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：小 島 一 輝

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

犬におけるイソフルラン麻酔下での
ノルアドレナリンを用いた循環管理に関する実験的研究
(An Experimental Study on Cardiovascular Management with
Noradrenaline under Isoflurane Anesthesia in Dogs)

低血圧 [平均血圧 (MAP) < 60 mmHg] は最も一般的な全身麻酔による合併症である。低血圧は周術期の予後不良因子であり、麻酔中は MAP の維持が必要である。小動物で一般的に利用されている吸入麻酔薬のイソフルラン (ISO) は用量依存性の循環抑制作用を有しており、主に血管拡張性の低血圧を引き起こす。ノルアドレナリン (NA) はアドレナリン $\alpha 1$ 受容体を介した強力な血管収縮作用と $\beta 1$ 受容体を介した弱い陽性変力・変時作用を有する薬剤である。このような背景から臨床現場では ISO 麻酔下の低血圧に対して NA が使用されてきた。しかし、NA が臨床的な ISO 麻酔下で全身及び局所循環に及ぼす作用を検討した研究は存在しない。NA は強力な血管収縮作用を呈しているため、MAP を維持しても過剰な血管収縮により臓器血流を阻害する危険性がある。そこで、ISO 麻酔下の低血圧治療において NA 投与は全身及び局所循環の維持に有用という仮説を立て、ISO 麻酔下の健常犬における NA が全身及び局所循環に及ぼす影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

第 1 章では ISO 麻酔下の健常犬において NA 投与が全身循環に及ぼす影響を検討した。これまで、NA が循環動態に及ぼす影響は主に敗血症モデルで検討され、その結果を吸入麻酔下に外挿する形で使用されてきた。敗血症では血管拡張や血管透過性亢進などの異常を伴うだけでなく、カテコラミンへの反応性も低下することが報告されている。よって、臨床的な麻酔下とはベースとなる心血管機能が大きく異なるため、過去の敗血症モデルを用いた研究とは結果も異なる可能性がある。そこで第 1 章では ISO 麻酔下の NA 投与は過度の血管収縮を伴わずに、MAP を増加させるという仮説のもと、ISO 麻酔下の健常犬における NA の全身循環への影響を評価することを目的とした。実験は終末呼気 ISO 濃度 1.6% で麻酔を維持した健常犬に対して、NA を 0.05、0.125、0.25、0.5、1.0 及び 2.0 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ にて連続的に増量投与し、全身循環に及ぼす影響を検討した。結果として、ISO 麻酔下の健常犬において NA 投与は用量依存性に心拍出量と MAP を増加させた。一方で、全身血管抵抗に有意な変化は認められなかったことから、

NA 投与は心拍出量を増加させることによって平均血圧を用量依存性に増加させたと考えられる。また、前負荷の指標は有意な変化がなく、心拍数及び後負荷の指標はより高用量で増加傾向にあったことから、心収縮力の増強が1回拍出量の増加及び心拍出量の増加に寄与した可能性が示唆された。さらに、乳酸濃度及び酸素消費量についても有意な変化は認められなかったことから、NA 投与により全身循環を著しく妨げるような血管収縮は実験を通して起きていないと考えられる。一方で、全身循環と局所循環は必ずしもパラレルに変動しないことがわかっている。そのため、第1章の研究結果からはNA 投与が局所循環において血管収縮を誘起し、臓器血流を阻害している可能性を否定できない。

第1章の結果を受けて、第2章ではISO 麻酔下の健常犬においてNA 投与が局所循環に及ぼす影響を検討した。循環作動薬が全身循環と局所循環に及ぼす影響は必ずしも一様ではない。さらに、臓器によっても影響は異なることが報告されている。これまで、NA が局所循環に及ぼす影響を臨床的な麻酔条件下で検討した報告はない。そこで、ISO 麻酔下の健常犬においてNA 投与は局所循環を阻害しないという仮説のもと、ISO 低血圧モデルを用いてNA が臓器血流に及ぼす影響を造影超音波 (CEUS) により評価することを目的とした。CEUS は赤血球と同程度の大きさのマイクロバブルを造影剤として用いることにより、描出した領域の血流情報を評価できる。また、画像中に設定した任意の関心領域における時間造影輝度曲線 (TIC) を作成する事で、血流量を定量的に評価することも可能である。実験はISO 低血圧モデル犬 (MAP < 60 mmHg) に対して、NA ($0.6 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$) もしくは0.9%生理食塩水 (生食) を休薬期間2週間以上のクロスオーバー形式で投与し、全身循環指標及びCEUS の TIC から得られる血流指標を比較した。臓器血流評価は右腎臓及び十二指腸を対象とした。結果はNA 投与によりMAPは有意に増加し75 mmHgを超えたが、生食投与でも有意に増加し処置間の比較で有意な差はなかった [生食; 投与前 中央値 53 mmHg 四分位範囲(51-59), 投与後 65 mmHg (61-66), NA; 投与前 53 mmHg(44-57), 投与後 75 mmHg (71-81)]。CI 及び DO_2I はNA でのみ投与前後で有意に増加した。処置間の比較では、投与後 SVI がNA で有意に高く、投与前・投与後 HR がNA で有意に低かった以外に、有意差が認められた循環指標はなかった。SVRI 及び乳酸値はどの比較でも有意差はなかった。CEUS の臓器血流指標は流入曲線下面積に有意な差が認められ、生食と比較してNA 群では腎臓において有意に低く、十二指腸では有意に高かった。しかし、臓器血流と強い相関がある最大造影強度や曲線下面積は、流入曲線下面積と同様の変化傾向を示したものの、有意な差は認められなかった。CEUS の血流指標に処置間で差がなかった要因として、循環指標に処置間で大きな差がなかったことから、臓器血流自動調節能が両群で同様に働いた可能性が挙げられる。生食と比較してNA が過剰に臓器血流を低下させた可能性は低い、流入曲線下面積は血流量により規定されるため、腎臓と十二指腸でNA が臓器血流に与えた影響は異なる可能性がある。本実験で検討したNA の用量は、実際の低血圧治療での利用を想定して設定した。このことから、NA が健常犬のISO による低血圧治療目的で使用される場合、生食と比較して著しく臓器血流を阻害する可能性は低いと考えられる。一方で、第1章の検討からNA は用量依存性に心血管系へ作用するため、本研究で検討した用量よりも高いもしくは低い用量では異なる結果となることが予想される。また、NA が臓器血流に及ぼす影響は本研究で検討していない臓器でも異なる可能性がある。今回は腎臓・十二指腸という限られた臓器への影響しか検討していないため、臓器血流指標変化の臨床的意義や周術期予後に与える影響を含めて今後更なる検討が必要である。

本研究結果からは、NA 投与が心拍出量や臓器血流を著しく阻害するほどの血管収縮を引き起こす可能性は低いと考えられ、ISO 麻酔下の低血圧治療に有用である可能性が示唆された。今後はISO 麻酔に鎮痛剤を併用した条件下やより長時間の研究デザイン、他の循環作動薬との

比較検討など、臨床現場での使用を想定した条件でさらなる検討を行う必要がある。