



# 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	<a href="https://hdl.handle.net/2115/86042">https://hdl.handle.net/2115/86042</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KOJIMA_Kazuki_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：小 島 一 輝

審査委員	主査 教授	乙 黒 兼 一
	副査 教授	滝 口 満 喜
	副査 准教授	田 村 純
	副査 准教授	中 村 健 介

## 学位論文題名

### 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 の維持が必須である。小動物で一般的に利用され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有しているため、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 麻酔下でも 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いて、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 NA が、過度の血管収縮を伴わずに、用量依存性に MAP を上昇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。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る。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局所循環においてNA投与が血管収縮を誘起し、臓器血流を阻害している可能性を否定できない。

そこで第2章では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では赤血球と同程度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。ISO低血圧モデル犬(MAP < 60 mmHg)を用いて、NA ( $0.6 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ ) もしくは生理食塩水を休薬期間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。結果として、NA投与により全身循環指標である心拍出量及びMAPが有意に増加したが、生理食塩水との比較では投与後のMAPに有意な差は認められなかった。CEUSの臓器血流指標は流入曲線下面積にのみ有意な差が認められ、生理食塩水群と比較して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とされる最大造影強度や曲線下面積には有意な差は認められなかった。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、生理食塩水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と考えられるため、今回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臓器によって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、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。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者小島一輝氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。