

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K15997

研究課題名（和文）低血圧を呈した僧帽弁閉鎖不全症犬の心血管機能に対する各昇圧剤の効果

研究課題名（英文）Effects of vasopressors on cardiovascular function in dogs with mitral valve insufficiency.

研究代表者

合屋 征二郎 (GOYA, Seijirow)

日本大学・生物資源科学部・助教

研究者番号：20836887

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：麻酔時低血圧を呈した犬に対して昇圧薬を使用する前にアトロピンを投与しておくことで反射性徐脈を予防することができ、より効果的な昇圧作用を得ることができていることを本研究は明らかにした。

血管収縮作用のみを有するフェニレフリンでは高用量によって十分な昇圧作用を得られたが、同時に左室前荷を増大させうっ血性心不全のリスクを上げる恐れがあった。一方、僧帽弁閉鎖不全症の犬に対するノルアドレナリンの持続静脈内投与は左室前荷を過度に増大させることなく十分な昇圧作用を示し、最も効果的な昇圧薬であることも明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低血圧は麻酔時に最も頻発する合併症であり、治療には昇圧薬が用いられる。僧帽弁閉鎖不全症は犬でよく認められる心疾患であるが僧帽弁閉鎖不全症の犬の麻酔時低血圧に対する適切な昇圧薬に関してよくわかっておらず、麻酔自体が忌避される理由の1つとなっていた。本研究成果は僧帽弁閉鎖不全症の犬の安全な麻酔管理に貢献した。また犬という動物種において昇圧薬誘発性の心拍数低下がよく認められることを明らかにしたことは、犬が迷走神経主体の動物である可能性を提示した点で学術的価値がある。

研究成果の概要（英文）：This study revealed that atropine premedication before administering vasopressors to dogs with hypotension during anesthesia prevents reflex bradycardia and obtain a more effective blood pressure increasing effect. Phenylephrine, which only has a vasoconstrictor effect, was able to obtain a sufficient blood pressure increasing effect at high doses, but it also potentially increasing the risk of congestive heart failure due to increased left ventricular preload. On the other hand, continuous intravenous administration of noradrenaline showed sufficient blood pressure increasing effect without excessively increasing left ventricular preload. We concluded that continuous intravenous administration of noradrenaline is the most effective procedure for hypotensive dogs with mitral valve regurgitation.

研究分野：循環器内科

キーワード：犬 僧帽弁閉鎖不全症 昇圧薬 低血圧

1. 研究開始当初の背景

僧帽弁逆流(Mitral valve regurgitation, MR)は小動物臨床で頻繁に認められる病態であり、実に高齢の小型犬の80%以上が罹患している。MRを有する犬では心拡大や左心房圧の上昇といった心血管機能の異常を引き起こしている。近年の愛玩動物の高齢化に伴い、MR犬に対して手術や検査のために麻酔をかける機会が増加しているが、麻酔維持薬は心血管機能を低下させるため低血圧を引き起こすことが問題となっている。この低血圧に対してドパミンやドブタミン、エピネフリンやエフェドリンなど様々なタイプの昇圧薬が用いられているが、これらの昇圧薬は用量依存性に作用・副作用を呈するため、どの昇圧薬をどの程度の用量で投与すればよいかは正常犬の心血管機能に対する影響を参考にすることでこれまで行われてきた。昇圧薬が正常犬の心血管機能に与える影響はこれまで十分に研究されてきたが、MR犬の心血管機能に対する影響に関しては不明な点が多い。犬における麻酔死亡事故の原因の多くが心血管系の問題によって生じており、MR犬の心血管機能に対する昇圧薬の影響を解明することは安全な麻酔を行う上で必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、麻酔時低血圧を呈した僧帽弁閉鎖不全症の犬に対する治療薬として最も適切な昇圧薬を決定することである。

3. 研究の方法

- (1) 回顧的調査や前向き研究にて、さまざまな昇圧薬が犬にどのような影響を与えるか基礎的な情報を得る。
- (2) 僧帽弁閉鎖不全症モデル犬を作成し、(1)の結果に基づいて圧用量曲線解析変法を用い、最適な昇圧薬を決定する。

4. 研究成果

(1) 麻酔時低血圧を呈した犬と猫に対してエフェドリンを投与した症例を回顧的に調査したところ、猫では心拍数の有意な上昇は認められなかったが、血圧が著しく上昇した。一方、犬ではエフェドリン投与により心拍数が有意に低下した。エフェドリン投与前と比較して投与後では犬においても平均血圧は有意に上昇したが、その昇圧作用は猫よりも弱かった。犬において昇圧作用が弱かったのはエフェドリン誘発性心拍数低下によるものと考えられた(図1)。本研究によりエフェドリンは動物種によって差が出るのが明らかとなった。犬と猫では優位な自律神経と循環血液量が異なるため、それらが結果に影響を及ぼしたと考察した。これらを証明するため、犬においてアトロピンを用いて薬理的に迷走神経を遮断した群とそうでない群、エフェドリン低用量群と高用量群を作成し、検討を行った。

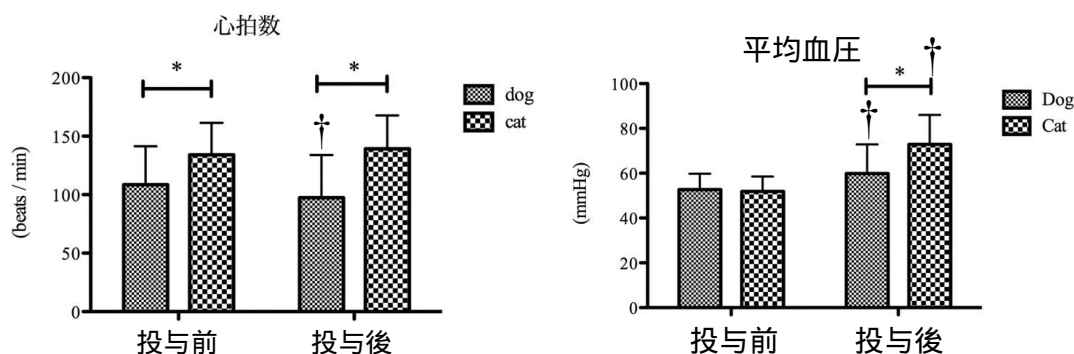


図1.エフェドリン投与が犬と猫の心拍数と平均血圧に与える影響の違い

(2) 麻酔時低血圧を呈した犬をA群:アトロピン前投与あり+エフェドリン低用量、B群:アトロピン前投与なし+エフェドリン低用量、C群:アトロピン前投与あり+エフェドリン高用量、D群:アトロピン前投与なし+エフェドリン高用量の4グループに分けて心拍数と血圧を調査した。アトロピンで迷走神経遮断をしていなかった群はエフェドリン投与で心拍数が著しく低下したが、アトロピンを投与した群では心拍数の低下は認められなかった。また、アトロピン投与下であれば血圧は用量依存性に上昇した(図2)。犬でより効果的な昇圧作用を得るためにはアトロピンの前投与が必要であることを本研究は示した。

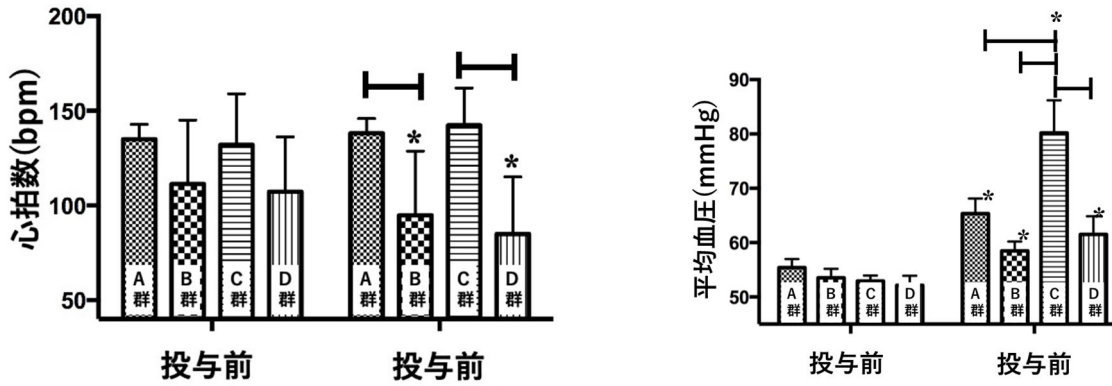


図2.アトロピン前投与の有無がエフェドリン投与による心拍数と平均血圧の変化に及ぼす影響

(3)犬においてエフェドリン投与で心拍数が低下するメカニズムが不明であったため、副交感神経モニタリング装置を応用し、生理食塩水+エフェドリン群とアトロピン+エフェドリン群で副交感神経指標(PTAi)にどのような違いがあるかを調査した。その結果、両群ともエフェドリン投与で一時的に交感神経優位になるも、生理食塩水+エフェドリン群では急激に副交感神経優位になり、心拍数が低下した。一方、アトロピン+エフェドリン群ではゆっくりと迷走神経優位になり、心拍数の低下は認められなかった(図3)。このことから、犬において認められる昇圧薬誘発性心拍数低下は迷走神経反射の結果であることが明らかになった。

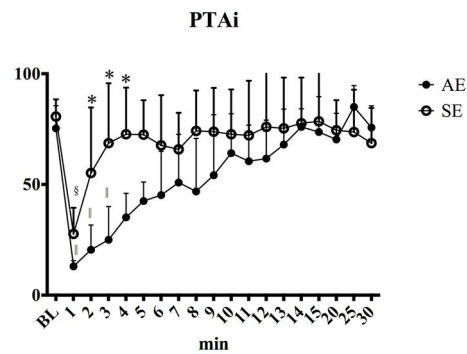


図3.アトロピン前投与なしではエフェドリン投与後瞬時に迷走神経優位になる

(4)麻酔時低血圧の要因として心筋収縮能の低下があることから、強心薬であるピモベンダンの前投与によって犬の麻酔時低血圧が予防できるかを前向きに調査した。ピモベンダン投与群と生理食塩水群を比較したところ、ピモベンダン投与群では心筋収縮能の上昇が認められたものの、平均血圧は生理食塩水群よりも低下し、低血圧を助長する結果となった(図4)。これはピモベンダンの有する血管拡張作用に由来するものと考えられた。このことから強心作用だけでなくある程度の血管収縮作用がなければ十分な昇圧作用が得られないことが本研究で明らかとなった。

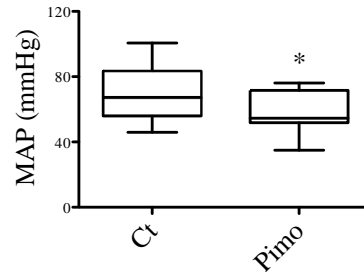


図4.ピモベンダン投与による低血圧の助長

(5)僧帽弁閉鎖不全症は重要度によって血行動態が異なることから、心拡大の有無によってフェニレフリンによる昇圧作用に影響がどうかを回顧的に調査した。その結果、心拡大を呈する僧帽弁閉鎖不全症では心拡大のない僧帽弁閉鎖不全症の犬よりも多量のフェニレフリンが低血圧治療に必要であることが明らかとなった(図5)。このことは僧帽弁閉鎖不全症の犬における昇圧薬の使用には、僧帽弁閉鎖不全症の重症度が関与することが示唆された。

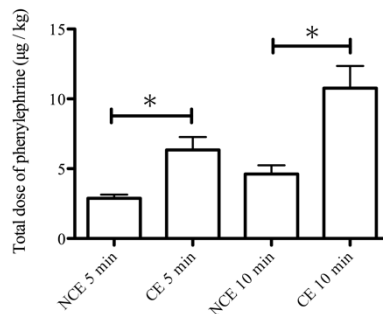


図5.僧帽弁閉鎖不全の重症度によるフェニレフリン必要量の違い

(6)上記(1)~(5)の結果を踏まえ、健常犬と僧帽弁閉鎖不全症モデル犬(ステージ B2 相当)に対して圧容量曲線解析変法を用いてエフェドリンボラス投与、フェニレフリンボラス投与、フェニレフリン持続静脈内投与、ノルアドレナリン持続静脈内投与が血行動態に与える影響を調査した。

エフェドリンボラス投与は心拍出量の上昇と血圧の上昇が認められたが、その昇圧時間は短かった。フェニレフリン投与は血圧を上昇させたが、心拍出量を上昇させずに左室前負荷を過度に上昇させてしまった。

一方、ノルアドレナリン持続静脈内投与は左室前負荷を過度に上昇させずに心筋収縮能と血管

抵抗の上昇による血圧上昇を示した。このことから、麻酔時低血圧を呈した僧帽弁閉鎖不全症の犬に対する最適な昇圧薬はアトロピン投与した状態でのノルアドレナリン持続静脈内投与であると結論づけた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 越川史子・合屋征二郎・手島健次・山谷吉樹
2. 発表標題 僧帽弁閉鎖不全症に起因する左心拡大の有無がフェニレフリンの昇圧作用に及ぼす影響
3. 学会等名 第102回日本獣医麻酔外科学会オンライン学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 星信宏・合屋征二郎・高橋舞子・手島健次・中山智宏
2. 発表標題 犬のエフェドリン投与による心拍数低下作用に対するアトロピン前投与の有用性
3. 学会等名 第102回日本獣医麻酔外科学会オンライン学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸田菜央・合屋征二郎・手島健次・山谷吉樹
2. 発表標題 吸入麻酔誘発性低血圧および心血管機能抑制に対するピモベンダン前投与の予防効果
3. 学会等名 第103回日本獣医麻酔外科学会オンライン学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉村真奈, 合屋征二郎, 手島健次, 中山智宏
2. 発表標題 麻酔下低血圧に対するエフェドリン昇圧効果の犬猫における差異
3. 学会等名 第98回獣医麻酔外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関大智, 合屋征二郎, 手島健次, 中山智宏, 山谷吉樹
2. 発表標題 副交感神経活動指数モニターを用いた犬の麻酔下におけるエフェドリン誘発性迷走神経反射の評価
3. 学会等名 第107回日本獣医麻酔外科学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関