

氏名(本(国)籍)	合 屋 征二郎(福岡県)
主指導教員氏名	東京農工大学 准教授 田 中 綾
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	獣医博甲第505号
学位授与年月日	平成30年3月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	僧帽弁閉鎖不全症モデル犬における左室圧容量曲線解析法を応用した麻酔時心血管機能解明に関する研究
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 打 出 毅 副査 帯広畜産大学 教授 山 岸 則 夫 副査 岩 手 大 学 准教授 片 山 泰 章 副査 東京農工大学 准教授 田 中 綾 副査 岐 阜 大 学 教 授 森 崇

#### 学位論文の内容の要旨

僧帽弁閉鎖不全症(MI)は犬で最も多い後天性心疾患であり、小型犬では粘液腫様変性に起因する器質的MI、大型犬では拡張型心筋症(DCM)に続発する機能的MIが頻発する。近年、小動物臨床においてMIを有する犬に麻酔をかける機会が増加しているが、小動物臨床で汎用されている気化麻酔薬であるイソフルランは用量依存性に心機能を低下させるため麻酔中の低血圧が問題となっている。ドブタミンは麻酔による心機能低下時に使用される昇圧薬であり、用量依存性に陽性変力作用を示す。正常犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの効果はこれまで多くの研究で解明されてきたがMI犬の心血管機能に対する効果は十分に分かっておらず、正しい使用法の指針はない。ドブタミンの強心作用とイソフルランの心筋抑制作用は互いに拮抗し、両薬剤のバランスによっては期待通りの昇圧効果が得られない可能性がある。MI犬の心血管機能に対してイソフルランとドブタミンが用量依存性にどのような効果を示すか解明することは安全な麻酔管理において不可欠である。

左室圧容量曲線解析は心血管機能評価のゴールドスタンダードであり、収縮能、前負荷、後負荷、拍出量を個別に評価することができる。器質的MIモデル犬や機能的MIモデル犬に圧容量曲線解析を行うことでMI犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの用量依存性効果の解明を試みた。

しかし僧帽弁逆流を有する心臓において、圧容量曲線解析から得られる1回拍出量は前方1回拍出量(FSV)と僧帽弁逆流量の和を表しているため、FSVを正確に評価できないという問題が存在した。この問題を解決するため経食道心エコー(TEE)で計測したFSVを圧容量曲線解析に導入する方法を考案した。

TEEを用いて得られた血流波形からFSVを測定する研究はこれまで多く報告されてい

るが、過去の犬の報告では下行大動脈をもとに FSV を求めているため実際の FSV と乖離することが問題であった。上行大動脈を用いることでこの問題が解決できる可能性があるが、これまで犬の上行大動脈を基に FSV を求めた報告はない。

TEE は食道内から心臓を描出するため、体位変換によって食道と心臓の位置関係が変化し、体位によっては上行大動脈が描出できない可能性が考えられた。これまでに犬の体位が TEE の描出断面に及ぼす影響を検討した報告はなく、TEE から得られた FSV に体位変化が及ぼす影響も明らかにされてはいない。したがって体位の違いが TEE によって計測された FSV に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

第 1 章では TEE から得られた上行大動脈断面の描出および FSV への体位変換の与える影響を検討した。その結果、上行大動脈は左右横臥位、仰臥位、伏臥位のいずれにおいても描出が可能であり、FSV は左右横臥位であれば生理学的な影響を限りなく無視できることが示された。

第 2 章では TEE と圧容量曲線解析の 2 つの方法によって計測された FSV の一致性を検証するため、正常犬においてイソフルラン濃度およびドブタミン投与量をそれぞれ変化させた状態で 2 つの FSV を比較検討した。2 つの FSV の相対バイアスは  $-1.9 \pm 10.6\%$  であり、加算誤差や比例誤差は認められなかった。TEE から得られた FSV は圧容量曲線解析から得られた FSV と高い一致性を示し、代替となりうることが示された。

第 3 章では腱索断裂により作成した器質的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミン効果を TEE によって求めた FSV を導入した圧容量曲線解析を用いて評価した。器質的 MI モデル犬に対してイソフルランは用量依存性に心筋抑制作用を惹起し、血圧を低下させた。ドブタミンは用量依存性に心筋収縮能を増加させイソフルラン誘発性低血圧を改善させた。ドブタミン投与量によっては徐脈により心拍出量や平均血圧の上昇が得られないことがあるため、徐脈を引き起こさない投与量が望ましい。

第 4 章では DCM に続発した機能的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミン効果を第 3 章と同様に評価した。機能的 MI モデル犬に対してイソフルランは用量依存性に心筋抑制作用と血管拡張作用を惹起し、血圧を低下させた。ドブタミンは用量依存性に収縮能の上昇と動脈抵抗の低下を引き起こし、結果的に収縮期血圧の上昇と同時に拡張期血圧を低下させたため平均血圧は上昇しなかった。一方でドブタミン投与は左室拡張末期圧および容積を軽減させ、僧帽弁逆流を低下させた。これらの結果からイソフルラン麻酔下の機能的 MI 犬に対するドブタミンは昇圧剤としてよりもうっ血改善薬として有用であることが示唆された。

以上のように、本研究は MI がある心臓においても TEE を用いた FSV を導入することにより圧容量曲線解析による詳細な心血管機能評価を可能にし、器質的 MI モデル犬や機能的 MI モデル犬に対するイソフルランとドブタミンの用量依存性効果を明らかにした。両 MI は同様に僧帽弁逆流を呈するが、イソフルランやドブタミンが心血管機能に与える効果は大きく異なった。このことは僧帽弁逆流を呈する犬に麻酔をかける際は、術前に器質的な MI か機能的な MI かを把握することが重要であることを示している。本研究成果は、腱索断裂による器質的 MI モデル犬および DCM 続発性機能的 MI モデル犬において圧容量曲線解析の利用を可能にし、様々な麻酔薬および循環器薬の効果の解明の一助となり、安全な麻酔に大きく貢献するものと考えられる。

## 審査結果の要旨

僧帽弁閉鎖不全症(MI)は犬で最も多い後天性心疾患であり、小型犬では粘液腫様変性

による器質的 MI，大型犬では拡張型心筋症に続発する機能的な MI 頻発する。近年小動物臨床において MI 犬に麻酔をかける機会が増加しており，気化麻酔薬であるイソフルランの心血管機能抑制作用が問題となっている。その治療に昇圧剤であるドブタミンが用いられるが，イソフルランやドブタミンが MI 犬の心血管機能に対して及ぼす影響はよくわかっていない。圧容量曲線解析は心血管機能の評価するためのゴールドスタンダードであるが，僧帽弁逆流を有する心臓では前方一回拍出量(FSV)の正確な評価が困難であるという問題が存在した。そこで本論文は経食道心エコー(TEE)を用いて得られた FSV を圧容量曲線解析に導入する手法によって，実験的に作成した器質的 MI モデル犬および機能的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの効果を調べたものである。第1章では体位変化が TEE によって計測した FSV に及ぼす影響を調査し，仰臥位では左右横臥位と比べて FSV は低下するが，左右横臥位間では生理的な変化を無視できることが明らかとなった。第2章では TEE から得られた FSV が圧容量曲線解析から得られた FSV の代替として有用であるかを明らかにするため，両計測法の一致性を調べた。その結果，2つの FSV の一致性は非常に高く，TEE から得られた FSV は圧容量曲線解析から得られた FSV の代替として利用可能であることが明らかとなった。第3章では TEE から得られた FSV を導入した圧容量曲線解析を用いて，器質的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの効果を調べた。その結果，イソフルランは血管拡張作用よりも心筋抑制作用によって血圧を低下させた。また，ドブタミン投与は収縮能を上昇させることで収縮期血圧と平均血圧を上昇させた。第4章では第3章と同様の方法で機能的 MI モデル犬の心血管機能に対するイソフルランとドブタミンの効果を調べた。その結果，イソフルランは心筋抑制作用と血管拡張作用の両方によって血圧を低下させた。また，ドブタミン投与は収縮能を上昇させたが，収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下を同時に惹起したため平均血圧は上昇させなかった。

本申請者の研究結果は，僧帽弁逆流を有する心臓においても圧容量曲線解析を可能にしたことから新たな実験系を確立するとともに，小動物臨床における MI 犬の安全な麻酔管理に貢献することが期待された。

以上について，審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

#### 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Effects of postural change on Transesophageal echocardiography views and parameters in healthy dogs  
著 者 名 : Goya, S., Wada, T., Shimada, K., Hirao, D., Fukushima, R., Yamagishi, N., Shimizu, M., and Tanaka, R.  
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science  
巻・号・頁・発行年 : 79 (2) : 380-386, 2017