



犬におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬投与時のイソフルレン麻酔が血行動態およびカテコールアミンへの反応に及ぼす影響

水野 祐^{1,2)}, 北川裕樹²⁾, 水越崇博^{1,2)}, 篠田麻子^{1,2)}, 山野茂樹^{1,2)}, 高橋新音^{1,2)},
上地正実^{1,2)*}

1)日本どうぶつ先進医療研究所 JASMINE どうぶつ循環器病センター(横浜市都筑区中川 2-7-3) 2)北里大学獣
医畜産学部 (十和田市東2 3 番町 35-1)

要約 本研究では、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を投与された犬におけるイソフルラン麻酔中の血行動態を評価し、ACE 阻害薬と麻酔による低血圧に対する手段を検討することを目的とした。健康犬 7 頭及び軽度な僧帽弁逆流症犬 7 頭に対し、プラセボまたはエナラプリル 0.5 mg/kg を経口投与した。ACE 阻害薬投与群における麻酔開始 40 分後の収縮期動脈血圧はプラセボ群と比べ低値を示した (プラセボ群 $-34.8 \pm 14\%$; ACE 阻害薬投与群 $-49.1 \pm 9\%$, mean \pm SD)。ACE 阻害薬投与下のイソフルラン麻酔で生じた低血圧に対しドパミン及びドブタミンの投与を行ったところ、どちらも血圧を約 20%回復させた。ドブタミンはドパミンと比べ、全身血管抵抗を増加させなかった。本研究により、ACE 阻害薬の投与後の全身麻酔時に血圧低下が誘発される可能性が示され、その対処としてドブタミンがより適していることが示唆された。

キーワード： ドブタミン、ドパミン、低血圧、血管拡張作用

連絡責任者：上地正実* E-mail: uechi.masami@jasmine-vet.co.jp

Influence of Isoflurane anesthesia on hemodynamics following the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor in dogs.

Masashi Mizuno^{1,2)}, Takahiro Mizukoshi^{1,2)}, Yuki Kitagawa²⁾, Asako Shinoda^{1,2)}, Shigeki Yamano^{1,2)}, Arane Takahashi^{1,2)}, Masami Uechi^{*1,2)}

1) Japan Animal Specialty Medical Institute Inc. Veterinary Cardiovascular Medical Center, 2-7-3 Nakagawa, Tsuzuki-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, Japan 2) Kitasato University, Higashi 23-35-1, Towada-shi, Aomori, Japan.

Abstract The objective of this study was to evaluate the influence of the anesthetic isoflurane on the hemodynamics in dogs given angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. The 7 healthy dogs and 7 mild mitral regurgitation dogs were received placebo or enalapril 0.5 mg/kg orally. The systolic arterial pressure from the baseline to 30 min postanesthesia in the ACE inhibitor group was significantly lower than that in the placebo group (placebo group -37 ± 12 ; ACE inhibitor group $-47 \pm 13\%$, mean \pm SD). Dopamine and dobutamine were effective for maintenance of hypotension in isoflurane anesthesia with ACE inhibitor. Dobutamine did not increase the total systemic vascular resistance. The present study showed significant hypotension in patients induced with isoflurane following ace inhibitor administration. The hypotension was reversed with dobutamine.

はじめに

僧帽弁閉鎖不全症は、小型犬に好発する心臓病である。加齢とともに僧帽弁閉鎖不全症の発症率は増加する [1]。僧帽弁閉鎖不全症発症時に歯石除去や他疾患による検査、事故などによる緊急処置で全身麻酔が必要となることがある [2,3]。僧帽弁閉鎖不全症などの心臓病の犬では全身麻酔薬の影響で血圧低下を生じることがある [4]。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は僧帽弁閉鎖不全症の犬における第一選択の血管拡張薬である [5,6]。ACE 阻害薬と麻酔薬との相互作用により循

環動態に影響を及ぼす可能性が考えられ [6,7]、特に低血圧には注意して対処する必要が生じる。本研究では健康犬と軽度僧帽弁閉鎖不全症犬を用い、ACE 阻害薬投与後のイソフルラン全身麻酔が循環動態に及ぼす影響について評価した。また、ACE 阻害薬投与後のイソフルラン全身麻酔によって生じた低血圧に対する手段として、強心薬であるドパミン及びドブタミンを投与し、循環動態の改善作用についても検討を行った。

材料及び方法



実験犬として、フィラリア予防をし、超音波検査により健常と判断された成犬 7 頭 (健常犬群; 雑種、体重 8.96 ± 2.07 kg、年齢 2–6 歳、オス 3 頭、メス 4 頭) 及び心臓椎体比 10.5<、左心房大動脈比 1.7<、International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) の分類のグレード IIb に相当する軽度僧帽弁閉鎖不全症犬 7 頭 (mitral regurgitation: MR 犬群; 体重 8–11 kg、年齢 2–6 歳、オス 4 頭、メス 3 頭) を用いた。本研究は北里大学実験動物倫理委員会に承認された。

全ての実験は、午前 11 時から 16 時の間に実施された。各実験犬には、プラセボとしてピオフェルミン錠 (武田薬品工業、大阪) またはマレイン酸エナラプリル 0.5 mg/kg (メーカー推奨投与量、メリアルジャパン、東京) をそれぞれ経口投与し、3 時間経過後に麻酔前投与薬として酒石酸ブトルファンール (0.2 mg/kg, IV, Meiji Seika ファルマ株式会社、東京)、硫酸アトロピン (0.025 mg/kg, SC, 扶桑薬品工業株式会社、東京) を投与した。その後プロポフォル (6 mg/kg, IV, 日医工株式会社、富山) にて麻酔導入し、気管挿管後は 100%酸素及びイソフルラン (1.9–2.0%、株式会社インターベット、東京) で麻酔を維持した。麻酔を 60 分間維持し、以下に示す評価項目を測定した。呼吸をベンチレーション (10 回/分)、吸気圧 8–10 cmH₂O にて管理し、体温を 38°C に保った。実験はそれぞれの犬について交差反復法で 2 週間以上の休薬期間を設けて行った。

評価項目として、プラセボまたはマレイン酸エナラプリル投与前及び麻酔導入前の ACE 活性、麻酔導入前の血圧 (安静時血圧)、麻酔中の収縮期血圧、心拍数及び体温を測定した。また、経食道プローブ (Hemosonic 100 Arrow International, Inc. U.S.A) を用いて非観血的に胸大動脈血流量、大動脈内一回拍出量、推定分時心拍出量、推定一回拍出量及び大動脈血流量を測定し、収縮期動脈血圧と分時心拍出量から全末梢血管抵抗を算出した。

血圧を、オシロメトリック法にて左前腕遠位端 1/3 に測定部位周囲長の 0.4–0.6 倍幅のカフを使用して測定した。血圧を 3 回測定しその平均値を使用した。

麻酔導入前に橈側皮静脈から採血を行い、血中 ACE 活性の測定を Cushman 法にて行った [8]。

イソフルレン麻酔後のカテコラミン強心薬の反応の評価は 2 週間以上の休薬期間を置いて改めて実験を行った。イソフルラン麻酔後血圧が安定したことを確認した後にドパミン (協和発酵キリン株式会社、東京) 及びドブタミン (シオノギ製薬株式会社、東京)

を投与した。ドパミンとドブタミンは 5%ブドウ糖で点滴総量が 10 ml 以内になるようにそれぞれ希釈調整し、橈側皮静脈より 2.5、5 および 10 µg/kg/min でそれぞれ持続点滴投与を行った。投与後 5–10 分に各評価項目を測定し、変化率をグラフに表した。

全ての統計は分析ソフト GraphPad PRISM ver. 5 (GraphPad Software, San Diego, USA) により解析された。すべての値を平均値±標準偏差で表した。ANOVA 検定を行い、PostHoc 検定は Bonferoni 検定を用いた。P<0.05 をもって統計学的に有意な差があるものとみなした。

結果

ACE 阻害薬投与後の血漿 ACE 活性は、健常犬 ACE 阻害薬群 (n=7, 44.9±8.0%) 及び MR 犬 ACE 阻害薬群 (n=7, 55.7±10.1%) ともに抑制され、ACE 阻害薬の効果を確認された。

麻酔導入前の心拍数は健常犬 ACE 阻害薬投与及びプラセボ投与群と比較して MR 犬 ACE 阻害薬投与及びプラセボ投与群の方が有意 (P<0.05) に高値を示した。麻酔導入後 30 分の心拍数はどの群も 100 (回/分)

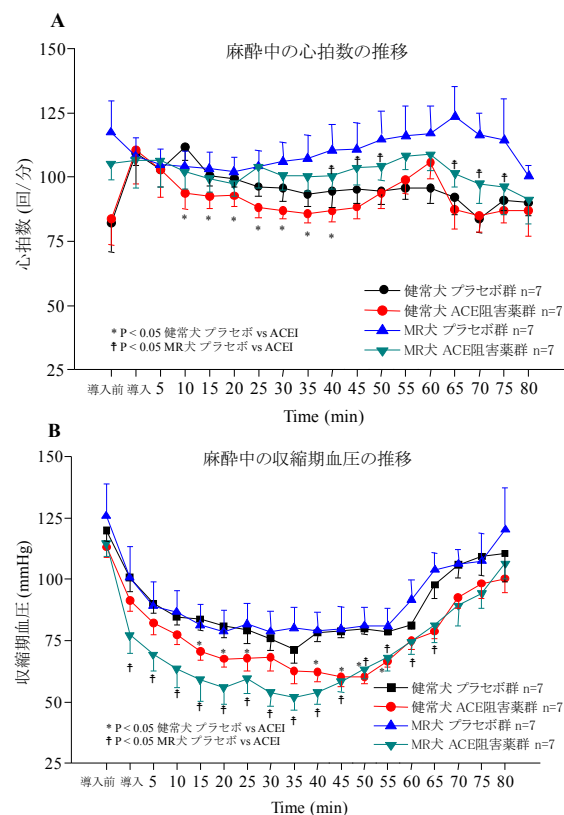


図 1-A, B: 各群における麻酔導入前、及び麻酔中の時間経過による心拍数(A)および収縮期血圧(B)の推移を示した。麻酔導入後 30 分の心拍数はいずれの群も 100 (回/分) 前後を示した。また、エナラプリル投与により血圧の低下が見られた。

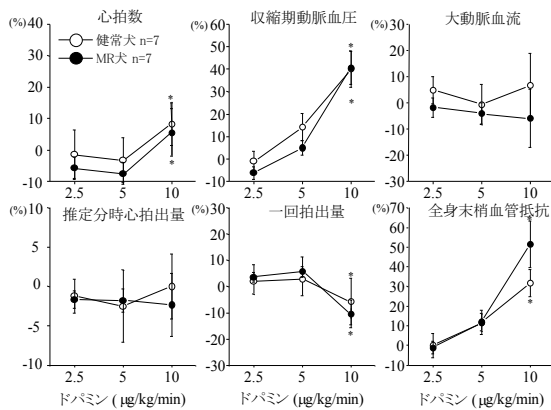


図2. ACE 阻害薬を投与された健康犬群及び MR 犬群における麻酔下でのドパミン (2.5, 5 及び 10 µg/kg/min)投与後 5 分時の測定項目の変化率を示した。高用量の投与により、平均動脈血圧は増加したが、全身血管抵抗も増加した。P<0.05 vs. 2.5, 5.

前後を示した(図1A)。

健康犬及び MR 犬の両群ともエナラプリル投与時の安静時血圧は低下した。プラセボを投与された健康犬群及び MR 犬群において、麻酔後の収縮期血圧は 70 mmHg 以上で維持され、収縮期血圧が 50 mmHg 以下に低下することはなかった。ACE 阻害薬投与群では、麻酔中の収縮期血圧が 60 mmHg を下回る個体が健康犬群で 7 頭中 3 頭、MR 犬群で 7 頭中 6 頭認められた (図 1B)。麻酔導入前の収縮期血圧に比べ、麻酔導入 40 分後の収縮期血圧が健康犬プラセボ群では 34.6±6.5%、MR 犬プラセボ群では 35.0±20.1% 低下した。ACE 阻害薬投与群では健康犬で 44.7±9.9%、MR 犬で 53.1±8.2%収縮期血圧が低下した。また、麻酔導入 40 分後において、MR 犬 ACE 阻害薬投与群の収縮期血圧は健康犬プラセボ群、健康犬 ACE 阻害薬群及び MR 犬プラセボ群の収縮期血圧と比較

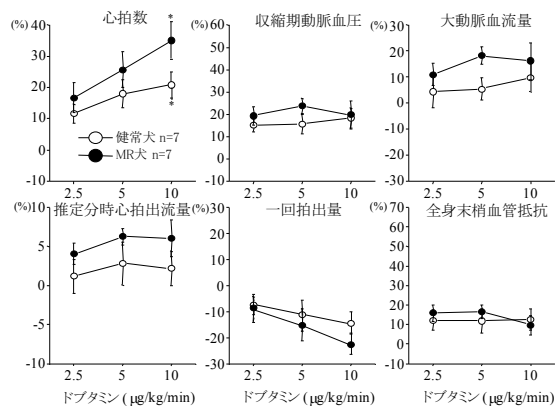


図3. ACE 阻害薬を投与された健康犬群及び MR 犬群における麻酔下でのドパミン (2.5, 5, 及び 10 µg/kg/min)投与後 5 分時の測定項目の変化率を示した。平均動脈血圧及び全身血管抵抗は両群ともわずかに増加した。

して有意に低値を示した。60 分の維持麻酔後の覚醒中の血圧は全ての群で上昇した。(図 1B) MR 犬 ACE 阻害薬投与群の推定一回拍出量(11.5±1.8 ml)は健康犬 ACE 阻害薬群(9.3±1.8 ml)に比較して有意に (P<0.05)高値を示したが、末梢血管抵抗(3173±592 mmHg/l/min、3494±494 mmHg/l/min) に差は認められなかった。

ドパミン 2.5 µg/kg/min 投与では、健康犬群及び MR 犬群共に心拍数、収縮期動脈血圧、推定 1 回拍出量、末梢血管抵抗及び推定分時心拍出量に明らかな変化を認めなかった。ドパミン 5 µg/kg/min 投与では、両群共に心拍数は変化せず、収縮期動脈血圧、一回拍出量及び全身末梢血管抵抗は増加した。ドパミン 10 µg/kg/min 投与では、両群とも一回拍出量は低下し、収縮期動脈血圧、心拍数及び全身末梢血管抵抗は増加した。分時心拍出量は、健康犬群と MR 犬群ともに変化は認められなかった(図 2)。

ドパミンは両群共に用量依存性に心拍数が増加し、一回拍出量は減少した。分時心拍出量は用量依存性に増加した。収縮期動脈血圧及び末梢血管抵抗は両群共に投与前から 10~20%ほど増加した(図 3)。

考察

ACE 阻害薬は心不全治療の標準的な薬剤である。しかしながら血管拡張薬である ACE 阻害薬はイソフルラン麻酔の血圧降下作用を助長することが本研究で明らかとなった。これらのことから、ACE 阻害薬が投与された犬に対してイソフルラン麻酔をかける場合は血圧のモニターが重要であることが示された。

ACE 阻害薬投与下におけるイソフルラン麻酔は、血圧を著しく低下させ、その作用は MR 犬でより顕著であった。ラットやヒトの麻酔中や術中の血圧調節はレニン-アンギオテンシン(RAS)系やカテコールアミンに依存している[9-11]。MR 犬では通常時から RAS 系が活性化されており、健康犬に比べ MR 犬では ACE 阻害薬による RAS 系の抑制効果が大きいと推測される。これにより本実験において ACE 阻害薬による RAS の抑制が顕著な血圧降下と関連していることが示唆された。Coleman らは ACE 阻害薬を反復投与しており[7]、単回投与に比較してより ACE 阻害薬の効果が強く発現していたと考えられた。本論文では単回投与であったが、ACE 阻害薬の有効期間であれば同様の血圧効果作用が認められると考えられた。したがって、ACE 阻害薬が投与されている犬にイソフルラン麻酔をかける際は、その影響がほとんど無くなる 1 日前から休業し、麻酔中の過度な血圧低下を予防する



必要がある[12]。

ACE 阻害薬投与時のイソフルラン麻酔で生じる低血圧に対処するためにドパミン及びドブタミンを投与してその作用を評価した。ドパミンは、陽性変力作用と陽性変時作用を示すが、血管平滑筋の $\alpha 1$ アドレナリン受容体にも作用し血管収縮を起こし血圧を上昇させる作用がある[13]。ドパミン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では両群ともに心拍数及び血圧は上昇したものの一回拍出量は低下した。MR 犬群では分時心拍出量も低下した。ドパミンの 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では末梢血管抵抗の過剰な上昇により後負荷が増加したため、心拍出量が減少したと考えられた。特に MR 犬群では、後負荷の増加によって僧帽弁の逆流が増加し、心拍出量の減少に繋がったと推察された。ドパミンは、用量依存性に血圧を上昇させるが、高用量では末梢血管抵抗の上昇により心拍出量を減少させることが明らかとなった。

ドブタミンは、ドパミンと同じく陽性変時作用と陽性変力作用を有するが、血管平滑筋の $\beta 2$ アドレナリン受容体を刺激して血管拡張作用を示す[14]。本研究においてドブタミン投与で両群共に収縮期動脈血圧を上昇させ、全身末梢血管抵抗を変化させることなく分時心拍出量を増加させた。MR 犬では左室の血液の一部が左房へ逆流するが、ドブタミンは、後負荷を過度に増加させず、分時心拍出量を増加させるため MR 犬においても僧帽弁逆流を増加させずに血圧と心拍出量を維持することが示唆された。また、ドブタミンの用量により平均動脈血圧の上昇率に大きな差は見られなかったが、これは用量依存性に心拍数は上昇するが、一回拍出量は用量の増加に伴い減少し、なおかつ全身末梢血管抵抗が用量により大きく変化しないためこのような結果になったと推測される。

本論文の Limitation として、イソフルレンの麻酔濃度を気化器によって調節していたことが挙げられる。Coleman ら[7]のように呼気終末イソフルレン濃度を測定することが望ましかったが、本研究実施時にはイソフルレン濃度を測定することができなかった。

本研究により、ACE 阻害薬投与下のイソフルラン麻酔は血圧を有意に低下させ、健常犬に比べ MR 犬においてこの反応が顕著となることが明らかとなった。この ACE 阻害薬投与下のイソフルラン麻酔における低血圧に対してはドパミン及びドブタミンの投与が血圧維持に有効であった。MR 犬においては高用量ドパミンの後負荷増強によって僧帽弁逆流量の増加が示唆されたため、全身末梢血管抵抗を変えないドブタミンが血圧を維持する強心薬として適していること

が示唆された。

引用文献

- [1] Whitney JC. Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *J Small Anim Pract* 1974;15:511–22.
- [2] Skarda RT, Bednarski RM, Muir WW, Hubbell JA, Mason DE. Sedation and anesthesia in dogs and cats with cardiovascular diseases I Anesthesia plan considering risk assessment, hemodynamic effects of drugs and monitoring. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1995;137:312–21.
- [3] Hughes J. Anaesthesia for the geriatric dog and cat. *Vet J* 2008; 61:380–87.
- [4] Ishikawa Y, Uechi M, Ishikawa R, Wakao Y, Higuchi S. Effect of isoflurane anesthesia on hemodynamics following the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor in cats. *J Vet Med Sci* 2007;69:869–71.
- [5] Woodfield JA: Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure results of the cooperative veterinary enalapril study group. *J Vet Intern Med* 1995;9:243–52.
- [6] Woodfield JA, Bauer TG, Rush JE, Bright JM, Bonagura JD, Lehmkühl L, Kittleson MD, DeLellis LA, Sisson DD. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter Prospective veterinary evaluation of enalapril study. *J Vet Intern Med* 1995;9:234–42.
- [7] Coleman AE, Shepard MK, Schmiedt CW, Hofmeister EH, Brown SA. Effects of orally administered enalapril on blood pressure and hemodynamic response to vasopressors during isoflurane anesthesia in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 2016;43: 482–94.
- [8] Cushman DW, Cheung HS. Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* 1971; 20:1637–48.
- [9] Ullman J. Vasopressin and angiotensin II in blood pressure control during isoflurane anesthesia in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:860–65.
- [10] Miller ED Jr, Ackerly JA, Peach MJ. Blood pressure support during general anesthesia in a renin-dependent state in the rat. *Anesthesiology*;48:404–08.
- [11] Pettinger WA: Anesthetics and the rennin-angiotensin aldosterone axis. *Anesthesiology* 1998;48: 393–96.
- [12] Hamlin RL, Nakayama T. Comparison of some



- pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal beagles. *J Vet Intern Med* 1998;12:93-5.
- [13] Brown RA, Farmer JB, Hall JC, Humpies RG, O'Connor SE, Smith GW. The effects of dopexamine on the cardiovascular system of the dog. *Br J Pharmacol* 1985;85:609-19.
- [14] Tuttle RR, Mills J. Dobutamine development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;36:185-96.