

学 位 論 文 要 旨

氏名 朱 夏希

題 目 : Combined effects of dexmedetomidine and remifentanil on anesthetic requirement and cardiovascular and renal functions in dogs anesthetized with sevoflurane
(犬のセボフルラン麻酔下における麻酔薬要求量と循環および腎機能に対するデクスメ
ドミジンとレミフェンタニルの併用効果)

論文要旨 :

Opioids and α_2 -adrenoceptor agonists are useful adjunctive drugs for general anesthesia mainly due to potent analgesic properties, and their combination is known to be potentially beneficial in enhancing analgesic utility. Dexmedetomidine is a highly selective α_2 -adrenoceptor agonist with useful sedative and analgesic properties as an anesthetic adjunct. In recent years, constant rate infusion (CRI) method with dexmedetomidine has been applied to minimize cardiovascular side effects and to consistently provide its efficacy through the anesthetic period. Remifentanil is a very-short acting μ -opioid analgesic that are characterized by a rapid onset and elimination from circulation. Remifentanil brings certain advantages in facilitating rapid adjustments of its analgesic effect and in making recovery times brief, compared with other opioids. However, no study was found in the literature that investigated the combined effects of dexmedetomidine and remifentanil in dogs. To verify the clinical efficacy and adaptability of a concurrent CRI of dexmedetomidine and remifentanil, this study aimed to reveal both anesthetic potency and simultaneous influences on cardiovascular side effects with a combination of these two drugs in anesthetized dogs with sevoflurane.

In chapter 1, we evaluated the effects of CRI of dexmedetomidine and remifentanil alone and their combination on minimum alveolar concentration (MAC), which is a standard measure of inhaled anesthetic potency, of sevoflurane in dogs. A total of six healthy, adult neutered Beagle dogs (three males, three females) were recruited. Anesthesia was induced with sevoflurane in oxygen until endotracheal intubation was possible and anesthesia maintained with sevoflurane using positive pressure ventilation. Each dog was anesthetized five times and was administered each of the following treatments: saline (1 ml/kg/hr) or dexmedetomidine at 0.1, 0.5, 1.0 or 5.0 μ g/kg loading dose intravenously over 10 min followed by a CRI at 0.1, 0.5, 1.0 or 5.0 μ g/kg/hr, respectively. Following 60 min of CRI, sevoflurane MAC was determined in duplicate using an electrical stimulus (50 V, 50 Hz, 10 ms). Then, a CRI of successively increasing doses of remifentanil (0.15, 0.60 and 2.40 μ g/kg/min) was added to each treatment. MAC was also

determined after 30 min equilibration at each remifentanyl dose. Isobolographic analysis determined interaction from the predicted doses required for a 50% MAC reduction (ED_{50}) with remifentanyl, dexmedetomidine and remifentanyl combined with dexmedetomidine, with the exception of dexmedetomidine 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$, obtained using log-linear regression analysis. The sevoflurane MAC decreased dose-dependently with increasing infusion rates of dexmedetomidine and remifentanyl. The remifentanyl ED_{50} values were lower when combined with dexmedetomidine than those obtained during saline-remifentanyl. Synergistic interactions between dexmedetomidine and remifentanyl for MAC reduction occurred with dexmedetomidine at 0.5 and 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$. Combined CRIs of dexmedetomidine and remifentanyl synergistically resulted in sevoflurane MAC reduction. The combination of dexmedetomidine and remifentanyl effectively reduced the requirement of sevoflurane during anesthesia in dogs.

In chapter 2, we evaluated changes in cardiovascular and renal functions as well as arginine vasopressin (AVP) secretion, with remifentanyl and dexmedetomidine administration alone or in combination in sevoflurane-anesthetized dogs. Six healthy adult Beagle dogs received one of the following four treatments in a randomized crossover study: saline (C), remifentanyl alone at successively increasing doses (R; 0.15, 0.60, and 2.40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), dexmedetomidine alone (D; 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenously for initial 10 min followed by a constant rate infusion at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$), and a combination of remifentanyl and dexmedetomidine at the above-mentioned doses (RD). Sevoflurane doses were adjusted to 1.5 times of MAC equivalent according to MAC-sparing effects with remifentanyl and dexmedetomidine as previously reported. Cardiovascular measurements, renal function data, and plasma AVP concentrations were determined before and every 60 min until 180 min after drug administration as per each treatment. In the R, D and RD, heart rate significantly decreased and mean arterial pressure significantly increased from baseline or with C. Cardiac index significantly decreased and systemic vascular resistance index increased with D and RD. Oxygen extraction ratio, renal blood flow, and glomerular filtration rate were not affected. The plasma AVP concentrations significantly decreased in D and RD, but increased in R. Only in D, the natriuresis was elicited. The combination of remifentanyl and dexmedetomidine in sevoflurane-anesthetized dogs was acceptable in terms of the hemodynamics, oxygenation, and renal function. Remifentanyl may interfere with dexmedetomidine-induced diuresis and inhibition of AVP secretion.

In conclusion, the present study found that the cardiovascular effects with a combined CRI of dexmedetomidine at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ and remifentanyl were within acceptable range while synergistically reducing the anesthetic requirement in healthy dogs anesthetized with sevoflurane. This study provided the evidence for clinical application of the combination of dexmedetomidine and remifentanyl as an anesthetic adjunct and contributed to pave the way for its widespread utilization in small animal practice.

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	朱 夏 希
審 査 委 員	主 査：鳥取大学 教授 今川智敬
	副 査：鳥取大学 教授 日笠喜朗
	副 査：鳥取大学 教授 竹内 崇
	副 査：山口大学 准教授 板本和仁
	副 査：鳥取大学 准教授 原田和記
題 目	Combined effects of dexmedetomidine and remifentanil on anesthetic requirement and cardiovascular and renal functions in dogs anesthetized with sevoflurane (犬のセボフルラン麻酔下における麻酔薬要求量と循環および腎機能に対するデクスメデトミジンとレミフェンタニルの併用効果)
<p>審査結果の要旨：</p> <p>オピオイドとα_2アドレナリン受容体作動薬の鎮痛・麻酔薬要求量削減効果は麻酔補助薬として有用で、特にその併用は鎮痛作用の増強という点において潜在的な有効性が知られている。獣医療においてα_2アドレナリン受容体作動薬は、その循環に対する顕著な副作用から、健康な動物の鎮静や麻酔前投薬に限られていたが、近年α_2アドレナリン受容体作動薬の1つであるデクスメデトミジンは、ヒト医療において定量持続静脈内点滴(CRI)による周術期投与の有効性が認められつつある。一方、レミフェンタニルは比較的新しい超短時間作用型μオピオイド鎮痛薬で、作用発現および回復が早く、その代謝は肝腎機能に影響されないことから、他のオピオイドに比較して作用および副作用の調節性に優れている。発表者は、犬において未検討であるデクスメデトミジンとレミフェンタニルのCRIによる吸入麻酔下の犬に対する併用効果を、麻酔深度および循環動態という観点から明らかにし、臨床的な適応性の評価を行った。</p> <p>研究の第一章では、健康犬におけるデクスメデトミジンとレミフェンタニルの併用CRI時の、吸入麻酔薬セボフルランの最少肺胞内濃度(MAC)に対する相互作用を検証した。実験は6頭のビーグル犬を用いて、セボフルランによる全身麻酔下において、生理食塩液あるいは4種の投与量のデクスメデトミジン(0.1, 0.5, 1.0あるいは5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)を投与する計5群のランダム化クロスオーバー試験として実施した。レミフェンタニルはすべての群において0.15, 0.6および2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$へと漸増して投与され、MAC測定はレミフェンタニル投与前および各用量での投与時に行った。デクスメデトミジンおよびレミフェンタニルによるMAC減少効果を減少率として算出し、線形回帰分析により投与量との間で用量反応解析を</p>	

行った。また、50%MAC 減少に必要な投与量 (ED₅₀) を算出し、アイソボログラム解析により MAC 減少に対する両薬剤の相互作用を検討した。その結果、デクスメドミジンとレミフェンタニルは用量依存性に犬のセボフルラン MAC を減少させ、特にデクスメドミジンを 0.5 および 1.0 µg/kg/hr 併用時には、レミフェンタニルとの相乗的な相互作用が認められることが明らかとなった。同時に、それらの投与量のデクスメドミジンはレミフェンタニルの ED₅₀ を 80% 近く減少させたことから、デクスメドミジンとレミフェンタニルの CRI による併用は、効率的な麻酔薬およびオピオイド要求量削減に貢献することが示された。

研究の第二章では、セボフルラン麻酔下の健康犬において、デクスメドミジンとレミフェンタニルの CRI による併用時の心血管機能、腎機能および抗利尿ホルモンであるバソプレシン分泌動態について検証した。実験は 6 頭のビーグル犬を用いて、セボフルランによる全身麻酔下において、生理食塩液、デクスメドミジン (0.5 µg/kg/hr)、レミフェンタニル (0.15, 0.6 および 2.4 µg/kg/min に漸増) あるいはデクスメドミジンとレミフェンタニルを併用で投与する 4 群のランダム化クロスオーバー試験として実施した。肺動脈熱希釈カテーテルを用いた心血管機能評価、尿量や腎血流量等を用いた腎機能評価および血漿中バソプレシン濃度測定を、薬剤投与前および投与後の 60 分毎 (180 分まで) に繰り返し行った。その結果、レミフェンタニルとデクスメドミジンはいずれも心拍数を減少させるが、デクスメドミジンによる心係数減少はレミフェンタニルにより増強されなかった。腎血流量および糸球体濾過量は、いずれの群においても有意な変化を認めなかった。血漿中バソプレシン濃度はデクスメドミジンにより有意に低下し、レミフェンタニルで有意に増加したが、その併用時には、レミフェンタニルは投与量に応じてデクスメドミジンに拮抗的に作用した。また、デクスメドミジン単独時のナトリウム利尿はレミフェンタニルの併用によりその利尿効果が消失した。これらの結果から、デクスメドミジンとレミフェンタニルの併用は麻酔下の犬の全身酸素需給バランスや臓器血流維持に許容的であり、その一方で尿量やバソプレシン分泌に対して未報告の拮抗的な相互作用を示すことが明らかとなった。

本研究によって、犬においてデクスメドミジンの 0.5 µg/kg/hr の投与量における CRI は、オピオイド鎮痛薬との併用において、効率的な麻酔補助で、循環動態に対する影響も許容的であり、バランス麻酔として多くの利点をもたらすことが明らかとなった。本研究で得られた新知見は、これらの薬物の併用が獣医臨床麻酔で用いる上で非常に有用であると判断された。

以上により、本論文は博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと判定した。