

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 村端 悠介

題 目 : Diuretic effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and their antagonism by antagonists in cats  
(ネコにおける  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬の利尿作用および遮断薬によるその拮抗効果)

論文要旨 : The  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists medetomidine and xylazine are used in veterinary medicine to induce reliable sedation and analgesia. Although both drugs are used similarly in practice, medetomidine is a more potent, selective, and specific  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist than is xylazine. In addition, in contrast to xylazine, medetomidine contains an imidazole ring that has an affinity for imidazoline receptors. The  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists can induce diuresis in several species. It has been suggested that several factors are involved in the mechanism of this diuresis. However, the exact mechanism of the diuretic effect of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists is still unknown, and may differ depending on the particular animal species. Given this effect, medetomidine and xylazine should be used with discretion in hypovolemic or dehydrated animals and avoided in those with urinary tract obstruction. In such cases,  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists may be used to reverse the diuretic actions. The  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonists atipamezole and yohimbine have been clinically used to reverse the sedative and analgesic effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists. Prazosin is known to be  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist. In contrast, atipamezole has an imidazoline ring structure, whereas yohimbine and prazosin are non-imidazoline agents. These differences among atipamezole, yohimbine and prazosin may influence their antagonistic effects in the effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists. However, there are no published reports described the diuretic effects of medetomidine or xylazine and regarding the effects of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists on medetomidine and xylazine-induced diuresis in cats.

In chapter 1, the study was aimed to investigate dose-related diuretic effects of medetomidine and xylazine in healthy cats. Five sexually intact cats were used randomly in each of 11 treatment groups. Cats were treated by intramuscularly administration of saline solution, medetomidine (20, 40, 80, 160, and 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), and xylazine (0.5, 1, 2, 4, and 8  $\text{mg}/\text{kg}$ ). Urine and blood samples were collected 9 times over a 24 h period. Variables measured were urine volume, pH, and specific gravity; plasma arginine vasopressin (AVP) concentration; and creatinine and electrolyte concentrations as well as osmolality in both urine and plasma. Both medetomidine and xylazine increased urine production for up to 5 h after injection. Xylazine had a dose-dependent diuretic effect, but medetomidine did not. Urine specific gravity and osmolality decreased in a dose-dependent manner for both treatments. Free water clearance increased for up to 5 h after injection, whereas glomerular filtration rate (GFR), osmolar clearance, plasma osmolality, and electrolyte concentrations did not change significantly. The area under the curve (AUC) for AVP concentration decreased in a dose-dependent manner for medetomidine but not for xylazine; however, this was not related to diuresis. Both medetomidine and xylazine induced profound diuresis in cats by decreasing the reabsorption of water in the kidneys. The diuretic effect of medetomidine, including the

change in AVP concentration, differed from that of xylazine. Care must be used in administration of both drugs to cats with urinary tract obstruction, hypovolemia, or dehydration.

In chapter 2, the study aimed to investigate and compare the antagonistic effects of atipamezole, yohimbine, and prazosin on medetomidine-induced diuresis in healthy cats. Five cats were repeatedly used in each of the 9 groups. One group was not medicated. Cats in the other groups received 40 µg/kg medetomidine intramuscularly, and saline, 160 µg/kg prazosin, or 40, 160, or 480 µg/kg atipamezole or yohimbine intravenously 0.5 h later. Volume, pH, and specific gravity of urine; AVP concentration; and creatinine, osmolality, and electrolyte levels in both urine and plasma were measured. Both atipamezole and yohimbine, but not prazosin, antagonized medetomidine-induced diuresis. The antidiuretic effect of atipamezole was more potent than that of yohimbine, but was not dose dependent, in contrast to the effect of yohimbine at the tested doses. Both atipamezole and yohimbine reversed medetomidine-induced decreases in both urine specific gravity and osmolality, and increases in plasma osmolality and free-water clearance. Antidiuresis of either atipamezole or yohimbine was not related to the AUC for AVP concentration, although the highest dose of both atipamezole and yohimbine initially and temporarily increased plasma AVP concentrations, suggesting that this may partly influence the antidiuretic effects of both agents. The diuretic effect of medetomidine in cats may be mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptors, but not  $\alpha_1$ -adrenoceptors. Atipamezole and yohimbine can be used as antagonistic agents against medetomidine-induced diuresis in healthy cats.

In chapter 3, the study aimed to investigate and compare the antagonistic effects of atipamezole, yohimbine, and prazosin on xylazine-induced diuresis in healthy cats. Five cats were repeatedly used in each of the 9 groups. One group was not medicated. Cats in the other groups received 2 mg/kg xylazine intramuscularly, and saline, 160 µg/kg prazosin, or 40, 160, or 480 µg/kg atipamezole or yohimbine intravenously 0.5 h later. Urine and blood samples were collected 10 times over 8 h. Urine volume, pH, and specific gravity; plasma AVP concentration; and creatinine, osmolality, and electrolyte values in both urine and plasma were measured. Both atipamezole and yohimbine antagonized xylazine-induced diuresis but prazosin did not. Antidiuretic effect of atipamezole was more potent than that of yohimbine but not dose-dependent, in contrast to the effect of yohimbine at the tested doses. Both atipamezole and yohimbine reversed xylazine-induced decreases in both urine specific gravity and osmolality, and the increase in free water clearance. GFR, osmolar clearance, and plasma electrolyte concentrations were not significantly altered. Antidiuresis of either atipamezole or yohimbine was not related to the AUC for AVP concentration, although the highest dose of both atipamezole and yohimbine increased plasma AVP concentrations initially and temporarily, suggesting that this may in part influence antidiuretic effects of both agents. Diuretic effect of xylazine in cats may be mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptors but not  $\alpha_1$ -adrenoceptors. Atipamezole and yohimbine can be used as antagonistic agents against xylazine-induced diuresis in healthy cats.

In conclusion, both medetomidine and xylazine induced profound diuresis in cats and these diuretic effects can be reversed effectively by both atipamezole and yohimbine but not prazosin. This study provided the clinical meaning of the diuresis of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and their antagonism by antagonists from a clinical biochemical and hormonal changes in cats and improvement of the mechanism of the diuretic effect.

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	村端 悠介
審査委員	主査： 鳥取大学 教授 日笠喜朗
	副査： 山口大学 教授 奥田 優
	副査： 鳥取大学 教授 岡本芳晴
	副査： 鳥取大学 教授 今川智敬
	副査： 鳥取大学 准教授 原田和記
題目	Diuretic effects of $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists and their antagonism by antagonists in cats (ネコにおける $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬の利尿作用および遮断薬によるその拮抗効果)
審査結果の要旨： <p><math>\alpha_2</math>-アドレナリン受容体 (AR) 作動薬のメデトミジン (MED) とキシラジン (XYL) は獣医臨床において主に鎮静と鎮痛効果を目的に同様に使用されている。しかし、両薬物の比較において、MED は XYL に比べ <math>\alpha_2</math>-AR 選択性が高く、XYL と異なりイミダゾリン受容体に親和性があるという差異がある。<math>\alpha_2</math>-AR 作動薬は複数の動物種で利尿作用が報告されているが、その詳細な機序は明らかでない。また、ネコにおける両薬物の利尿作用に関する詳細な報告はなく、その機序も明確ではない。MED や XYL による鎮静下の利尿作用は、尿路閉塞、脱水または循環血液量減少時に使用が制限される。このような場合、尿量の増加を拮抗する薬剤の投与が望まれる。しかし、ネコにおいて MED と XYL の利尿作用に着目した拮抗効果についての報告はない。アチパメゾール (ATI) およびヨヒンビン (YOH) は <math>\alpha_2</math>-AR 遮断薬であり、プラゾシン (PRA) は <math>\alpha_1</math>-AR 遮断薬である。ATI は YOH に比べ <math>\alpha_2</math>-AR 選択性が高く、ATI は YOH および PRA と異なりイミダゾリン誘導体である。これらの薬物間の違いを踏まえた上で、本研究はネコにおける <math>\alpha_2</math>-AR 作動薬の MED および XYL の利尿作用ならびに両薬物の利尿作用に対する <math>\alpha</math>-AR 遮断薬の ATI、YOH および PRA の拮抗効果を臨床生化学的性状とホルモン動態の面から比較検討したものである。</p> <p>第一章では、健康ネコにおける MED と XYL の利尿効果を検討した。実験では、生理食塩液、MED 20、40、80、160、320 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>、XYL 0.5、1、2、4、8 <math>\text{mg}/\text{kg}</math> を筋肉内投与した。尿および血液のサンプルは 24 時間で 9 回採取し、尿量、尿 pH、尿比重、血漿アルギニンバソプレシン (AVP) 濃度、尿中および血漿浸透圧、クレアチニンおよび電解質 (Na、K、Cl) 濃度の測定を行った。尿量は MED と XYL 投与後増加したが、XYL は MED と異なり用量依存性に増加した。自由水クリアランスは 5 時間まで増加したが、糸球体濾過量 (GFR)、浸透圧クリアランス、電解質は有意な変動は見られなかった。AVP の血漿中濃度-時間曲線下面積値は、XYL と異なり MED</p>	

は用量依存性に減少した。以上の結果から、MED と XYL はネコにおいて顕著な利尿作用を示し、その作用は主に腎臓での水の再吸収抑制によることを示した。また、両薬の利尿効果の用量依存性とホルモン濃度の動態は異なることも初めて明らかにし、それらの作用の違いは受容体の選択性や親和性の違いなどの要因が関与することを示唆した。

第二章では、ネコにおける MED の利尿作用に対する ATI、YOH および PRA の拮抗効果を比較検討した。実験は MED 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  筋肉内投与し、30 分後に生理食塩液 (MED 群)、PRA 160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (PRA 群)、ATI 40、160、480  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (ATI 群)、YOH 40、160 もしくは 480  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (YOH 群) を静脈内投与した。MED 投与前から拮抗薬投与後 8 時間まで尿と血液を計 10 回採取し、第一章と同様の項目を測定した。MED 群における尿量増加に対して、ATI 群と YOH 群はその拮抗効果を示したが、PRA 群では示さなかった。総尿量の拮抗効果は、YOH 群は ATI 群と異なり用量依存性を示した。GFR、浸透圧クリアランスは有意に変動しなかった。MED 投与で増加した自由水クリアランスは尿量にほぼ相関して変動した。血漿 AVP 濃度は MED と PRA 群において利尿後に増加し、ATI と YOH 群では高用量のみ投与後に一過性の増加がみられた。以上より、MED の利尿作用は  $\alpha_2$ -AR への作用が主要因であり、 $\alpha_1$ -AR への関与はないことを明らかにした。ネコでは ATI が YOH より利尿作用に対する拮抗効果が顕著であり、これは  $\alpha_2$ -AR やイミダゾリン受容体への選択性、親和性の違いによる可能性を示唆した。ATI と YOH の高用量投与は血漿 AVP 濃度を一時的に増加し、抗利尿作用への AVP 増加の一部関与も示唆された。

第三章では、ネコにおける XYL の利尿作用に対する ATI、YOH および PRA の拮抗効果を比較検討した。本実験では、第二章における MED 投与を XYL 2 mg/kg 投与に変更した以外は、第二章と同様の方法にて各拮抗薬投与および各検査を実施した。XYL 投与で増加した尿量は、ATI 群、YOH480 群で抑制されたが、PRA 群では抑制されなかったことから、XYL による尿量増加作用は  $\alpha_2$ -AR への作用が主な要因であり、 $\alpha_1$ -AR は関与していない可能性が示唆された。GFR、浸透圧クリアランスは各群で有意な変動を示さず、XYL 投与で増加した自由水クリアランスは尿量とほぼ相関して変動した。血漿 AVP 濃度の増加は各群において尿量増加のピークの後に見られたが、ATI と YOH の高用量投与では投与直後に血漿 AVP 濃度を一時的に増加し、抗利尿作用への AVP 増加の一部関与も示唆された。

本研究はネコにおける  $\alpha_2$ -AR 作動薬の MED および XYL の利尿作用並びにその作用に対する  $\alpha_2$ -AR 遮断薬の ATI および YOH の拮抗効果を臨床生化学的性状とホルモン動態の面から初めて明らかにした。本研究で得られた知見はこれら薬物をネコの臨床へ応用する上で有用であり、本知見は利尿作用のメカニズムを研究する上でも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。