

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 上岡 尚民

題 目 : Antagonistic effects of atipamezole, flumazenil and 4-aminopyridine on anesthesia and stress-related neurohormonal and metabolic changes induced by medetomidine, midazolam and ketamine in cats

(ネコにおけるメデトミジン、ミダゾラムおよびケタミン併用麻酔とストレス関連性神経内分泌と代謝変化に対するアチパメゾール、フルマゼニルおよび4-アミノピリジンの拮抗効果)

論文要旨 : The  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist medetomidine (MED) is mainly used for sedation and analgesia in veterinary medicine. However, it induces undesirable effects such as hyperglycemia, hypoinsulinemia, emesis, diuresis and bradyarrhythmias in dogs and cats. The combination of MED, the benzodiazepine agonist midazolam (MID) and the dissociative anesthetic agent ketamine (KET) produce good anesthesia in cats with excellent muscle relaxation and analgesia. Antagonism may be required when the anesthetized animals show a profound depression of vital signs, adverse effects and/or delayed recovery from anesthesia. Atipamezole (ATI), flumazenil (FLU) and 4-aminopyridine (4AP) completely or partially antagonize the effects of MED, MID and KET, respectively, in cats. Stressors such as anxiety, excitement, pain and anesthesia are known to induce neurohormonal and metabolic changes. These changes are characterized by increases in blood levels of cortisol, catecholamines, glucose and non-esterified fatty acids (NEFA) and a decrease in blood insulin levels. Actions mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptors are closely coordinated with these events. However, there is no report on stress-related neurohormonal and metabolic influences of antagonism against the anesthesia with MED–MID–KET in cats. The present study aimed to investigate the effects of ATI, FLU and 4AP, both alone and in various combinations, on anesthesia and key stress-related neurohormonal and metabolic changes induced by MED–MID–KET in healthy cats.

In chapter 1, the antagonistic effects of ATI, FLU and 4AP alone and their combinations after anesthesia produced by a fixed dose of MED, MID and KET injected intramuscularly were evaluated in cats. Eight cats received eight different treatments. Each cat was given the mixture of 0.05 mg/kg MED and 0.5 mg/kg MID followed 10 min later by 10 mg/kg KET intramuscularly. Twenty min after KET injection, the cats were given either physiological saline solution (PSS) at a dose of 0.1 ml/kg (control), 0.2 mg/kg ATI, 0.1 mg/kg FLU, 0.5 mg/kg 4AP, ATI–FLU, FLU–4AP, ATI–4AP or ATI–FLU–4AP intravenously. Elapsed times to recovery of the palpebral reflex, pedal reflex and tail clamp reflex were recorded 13 times over 300 min period after the injection of antagonists. Recovery times to head movement, sternal recumbency, standing and walking were also recorded. The degree of antagonism for anesthesia was assessed using previously published scoring methods. Mean elapsed times to recovering the eyelid, pedal and tail clamp reflex after injection of potential antagonists were significantly shortened in the antagonists-injected groups

compared with the PSS-injected control. The cats in the ATI group had a significantly lower total score compared with PSS or non-ATI injected groups. The cats in the ATI-FLU-4AP group had the lowest total score after antagonist injection compared with the other groups. Rectal temperature decreased significantly or tended to decrease from pre-values until 240 min in the control and non-ATI injected groups. Rectal temperature in ATI, ATI-FLU and ATI-4AP groups recovered to pre-values at 180 min after administration of antagonists. Heart rates and respiratory rates in the ATI combined groups were significantly higher than those in control and non-ATI injected groups after injection of antagonists. However, the cats in the ATI-FLU-4AP group showed tachycardia and tachypnea. Excitement, vocalizing, aversion to body touch and congestion of the conjunctiva were observed in some of cats received combinations with ATI and in most of the cats received ATI-FLU-4AP. In addition, muscle tremors were observed in many cats that received ATI-4AP and ATI-FLU-4AP. Emesis was observed in the control and non-ATI injected groups during recovery. These results demonstrated that either FLU or 4AP alone did not markedly antagonize MED-MID-KET anesthesia. ATI alone and combinations with ATI are much more effective for antagonizing the anesthesia and side effects induced by MED-MID-KET. ATI alone can be used as a safe and effective agent for antagonizing the MED-MID-KET anesthesia in cats. However, the use of ATI-FLU-4AP may be not always produce smooth recovery from anesthesia.

In chapter 2, the effects of ATI, FLU and 4AP, both alone and in various combinations on key stress-related neurohormonal and metabolic variables after anesthesia with MED-MID-KET were investigated in healthy cats. Seven cats received eight different treatments. Experimental groups and dosages of tested agents were same as those in chapter 1. Blood samples were collected 10 times during the 24-h test period from a central venous catheter introduced into the jugular vein. Plasma glucose, insulin, cortisol, epinephrine, norepinephrine and NEFA concentrations were measured. MED-MID-KET administration resulted in hyperglycemia and decreases in epinephrine, norepinephrine and NEFA concentrations. FLU or 4AP alone or FLU-4AP combination did not effectively antagonize the effects induced by MED-MID-KET but enhanced hyperglycemia. ATI alone was effective in antagonizing these effects. Compared with non-ATI regimens, combinations with ATI were more effective in antagonizing the effects induced by MED-MID-KET; however, ATI-FLU-4AP caused large increases in cortisol, epinephrine and norepinephrine concentrations. ATI, both alone and in combination, is effective in antagonizing the neurohormonal and metabolic effects of MED-MID-KET in cats. However, the ATI-FLU-4AP combination is not suitable because of large stress-related hormonal responses.

In conclusion, this study revealed that ATI, both alone and in combination, is effective in antagonizing the neurohormonal and metabolic effects of MED-MID-KET in cats. The use of 4AP and FLU is not clinically recommended in the antagonism of the hormonal and metabolic effects induced by MED-MID-KET. ATI alone may give appropriate antagonism without large stress responses for the recovery from anesthesia. However, the triple combination is not suitable for smooth antagonism because of large stress-related hormonal responses, as well as poor recovery from anesthesia, including hypersensitivity and aggression. This study provided new information on the antagonism for anesthesia with MED-MID-KET and its stress-related hormonal and metabolic changes in cats.

## 学位論文審査の結果の要旨

氏 名	上 岡 尚 民
審 査 委 員	主 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 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
題 目	<p>Antagonistic effects of atipamezole, flumazenil and 4-aminopyridine on anesthesia and stress-related neurohormonal and metabolic changes induced by medetomidine, midazolam and ketamine in cats (ネコにおけるメデトミジン、ミダゾラムおよびケタミン併用麻酔とストレス関連性神経内分泌と代謝変化に対するアチパメゾール、フルマゼニルおよび4-アミノピリジンの拮抗効果)</p>
<p>審査結果の要旨：</p> <p><math>\alpha_2</math>-アドレナリン受容体作動薬のメデトミジン (MED) は獣医臨床において優れた鎮静および鎮痛薬として主に用いられているが、ネコでは顕著な過血糖、低インスリン血症、嘔吐、利尿および徐脈のような副作用が認められる。ネコにおいて MED、ベンゾジアゼピン受容体作動薬のミダゾラム (MID) および解離性麻酔薬のケタミン (KET) の併用は MED の副作用を軽減し、良好な麻酔効果と優れた鎮痛、筋弛緩効果が得られる。一方、注射麻酔では深麻酔によるバイタルサインの悪化や覚醒遅延に対して拮抗薬の使用が有用である。アチパメゾール (ATI)、フルマゼニル (FLU) および 4-アミノピリジン (4AP) はそれぞれ MED、MID および KET に対する完全または部分的拮抗薬であるが、ネコにおいて各拮抗薬の組み合わせによる麻酔拮抗効果、神経内分泌および代謝性変化は明らかでない。また、麻酔、不安や興奮によるストレスは動物の神経内分泌および代謝に強い影響を及ぼす。<math>\alpha_2</math>-アドレナリン受容体を介する反応はこれらの変化と密接に関わっており、MED との併用麻酔およびその拮抗薬の使用は神経内分泌や代謝に強く影響する可能性がある。このような背景から、本研究ではネコにおける MED-MID-KET 併用麻酔とそのストレス関連性神経内分泌と代謝変化に対する ATI、FLU および 4AP の拮抗効果を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-MID-KET 併用麻酔にする ATI、FLU および 4AP の単独もしくは組み合わせによる拮抗効果を一般臨床所見の面から比較検討した。実験では MED 0.05</p>	

mg/kg と MID 0.5 mg/kg を混合筋肉内投与し、10 分後に KET 10 mg/kg を筋肉内投与した。KET 投与 20 分後、対照群として生理食塩液 0.1 ml/kg、拮抗薬を単独もしくは併用投与として ATI 0.2 mg/kg、FLU 0.1 mg/kg、4AP 0.5 mg/kg、ATI-FLU、FLU-4AP、ATI-4AP および ATI-FLU-4AP をそれぞれ静脈内投与した計 8 群を設けた。拮抗薬投与後、眼瞼反射、指間反射、テールクランプ反射、頭部挙上、伏臥、起立および歩行までの回復時間を測定した。麻酔深度に対する拮抗効果を明確にするために、体位、鎮痛、筋弛緩および音刺激の反応程度をスコア化して評価した。麻酔からの回復時間は対照群に比べ拮抗薬投与の全群で早められた。総スコアは、拮抗薬投与 15～240 分まで ATI 投与群が非 ATI 投与群に比べ有意に低値を示し、3 薬併用群は 1～60 分まで他群に比べ有意に低値を示した。MED-MID-KET 麻酔による低体温、徐脈および徐呼吸は、非 ATI 投与群では対照群に比べ顕著に早い回復を示さなかったが、ATI 単独および併用群ではそれらの作用からの回復を効果的に早めた。しかし、ATI-FLU-4AP の 3 薬併用投与では逆に強い頻脈と過呼吸を示した。副作用として、ATI 投与群には興奮様症状、結膜充血、四肢硬直および筋振戦がみられ、特に 3 薬投与群に高率にみられた。嘔吐は非 ATI 投与群でみられた。以上より、ATI 併用投与は麻酔からの覚醒を効果的に早め、3 薬の組み合わせは覚醒を最も早めるが、臨床的副作用の面からは 3 薬の組み合わせが必ずしも最適でないことを明らかにした。

第二章では、第一章と同様の麻酔および拮抗薬の組み合わせ投与が血中のストレス関連性ホルモンと代謝性物質に及ぼす影響を検討した。麻酔薬および拮抗薬の投与方法は第一章と同様に行った。採血は、中心静脈カテーテルより経時的に実験前から 24 時間後まで計 10 回行い、グルコース、インスリン、遊離脂肪酸(NEFA)、コルチゾール、エピネフリン(E)およびノルエピネフリン(NE)濃度を測定した。MED-MID-KET 投与により、グルコースの増加、E、NE および NEFA 値の減少が認められた。FLU 単独、4AP 単独および FLU-4AP 併用群では MED-MID-KET 投与による作用に拮抗を示さず、逆に高血糖の増強を認めた。非 ATI 投与群に比較して、ATI 単独および ATI 併用は MED-MID-KET 投与による作用をより効果的に拮抗した。しかし、3 薬併用投与は血中コルチゾール、E および NE 濃度を過剰に増加した。以上より、ATI 単独および ATI 併用はネコの MED-MID-KET 併用麻酔時の神経ホルモンおよび代謝への作用を効果的に拮抗するが、3 拮抗薬の併用は過剰なストレス関連性のホルモン分泌を起こすため、ふさわしい組み合わせではないことを明らかにした。

本研究はネコにおける MED-MID-KET 併用麻酔およびそれに対する ATI、FLU および 4AP の拮抗効果を臨床症状ならびにストレス関連性ホルモンと代謝変化の面から初めて明らかにした。本研究で得られた知見は、これらの薬物を獣医臨床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。