

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 蒲原 裕和

題 目 : Effects of medetomidine, midazolam, ketamine and alfaxalone on stress-related neuroendocrine, metabolic and cardiovascular responses in isoflurane-anesthetized cats undergoing surgery and their antagonism by potential antagonists

(ネコにおけるイソフルラン麻酔と手術時のストレス関連性神経内分泌、代謝および循環器反応に及ぼすメデトミジン、ミダゾラム、ケタミンおよびアルファキサロンの影響と拮抗薬の効果)

論文要旨 : A combination of an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist medetomidine (Me) with midazolam (Mi) and/or ketamine (Ke) produces good analgesia and anesthesia in cats. Alfaxalone (Af) is a newly developed anesthetic that is effective for cats. This agent compared to propofol produces more adverse events such as ataxia and muscular tremors. Stressors such as excitement, pain and anesthesia induce hormonal and metabolic changes that are characterized by increases in blood levels of cortisol, catecholamines, glucose and non-esterified fatty acids (NEFA) and a decrease in insulin level. Actions mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptors are coordinated with these events. Atipamezole (Ati), flumazenil (Flu) and 4-aminopyridine (Ap) completely or partially antagonize the effects of medetomidine + midazolam (MM) + ketamine (MMK) in cats. The use of antagonists may be advantageous to post-surgical recovery if the sympathoadrenal system is adequately but not excessively activated. This study aimed to investigate the effects of pretreatments with Me, Mi, Ke and Af alone and in combinations, on stress-related neurohormonal, metabolic and cardiovascular responses in isoflurane-anesthetized cats undergoing surgery, and their antagonism by potential antagonists. This study was designed to assess stress responses during perioperative stages.

In chapter 1, the effects of pretreatments with Me, Mi and Ke alone and in combinations on stress-related neurohormonal and metabolic responses were evaluated in isoflurane-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy or castration. In both surgeries, the cats were divided into seven groups: non-treatment (control), Me (50  $\mu$ g/kg), Mi (0.5 mg/kg), Ke (5 mg/kg), MM, Me + Ke and MMK administered intramuscularly. Plasma adrenaline and noradrenaline decreased during isoflurane anesthesia in all groups. Plasma cortisol increased during anesthesia and at early-recovery in non-Me-treated groups, whereas it decreased in Me-treated groups in both surgeries. Plasma insulin and NEFA decreased and glucose increased during anesthesia in all groups, but hyperglycemia and the decrease in NEFA were greater in Me-treated groups. These results indicated that in isoflurane-anesthetized cats undergoing surgery, premedication with Me alone and in combinations is useful for reducing perioperative stress-related increase in cortisol and catecholamines except for hyperglycemia.

In chapter 2, the effects of pretreatments with Af alone and in combinations with Me and Mi, on stress-related neurohormonal and metabolic responses were investigated in isoflurane-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy or castration. In both surgeries, the cats were divided into six groups: Af intravenously (IV); Af intramuscularly (IM); Me IM + Af IV; Me IM + Af IM; MM IM + Af IV; and MM

IM + Af IM. Dosages of Af, Me and Mi were 5 mg/kg, 50 µg/kg and 0.5 mg/kg, respectively. Plasma adrenaline and noradrenaline decreased during isoflurane anesthesia in cats premedicated with Af alone and in combination with Me, except for MM + Af IM. Treatment with MM + Af prevented an excessive decrease in catecholamine during anesthesia. Combinations of Me or MM with Af suppressed an excessive increase in postoperative plasma cortisol in ovariohysterectomized cats. The addition of Me or MM to Af facilitated hyperglycemia during anesthesia. Pretreatments with Me or MM combined with Af, compared to Af IV, greatly reduced pre- and/or postoperative NEFA concentrations. The addition of Me or MM to Af improved the quality of recovery from anesthesia. The results indicated that pretreatments with Me or MM combined with Af are useful for preventing stress responses except for hyperglycemia during isoflurane anesthesia and surgery, and for improving recovery quality in cats.

In chapter 3, the post-operative effects of Ati and Flu on stress-related neurohormonal and metabolic responses were evaluated in isoflurane-anesthetized cats premedicated with MMK and undergoing ovariohysterectomy or castration. All cats were treated with 50 µg/kg Me and 0.5 mg/kg Mi, followed by 5 mg/kg Ke IM, and maintained under isoflurane anesthesia. After surgery, the cats were divided into nine groups: saline IM (control), 50 µg/kg Flu IM or IV, 100 µg/kg Ati IM or IV, 200 µg/kg Ati IM, 100 µg/kg Ati + 50 µg/kg Flu IM or IV, and 200 µg/kg Ati + 50 µg/kg Flu IM. Ati IV rapidly reversed the decreased catecholamine and cortisol concentrations during MMK–isoflurane anesthesia in ovariohysterectomized cats, and tended to rapidly reverse hyperglycemia and the decrease of NEFA. Compared to IM, the IV administration of Ati alone and Ati + Flu induced more rapid recovery from anesthesia. Compared to Ati alone, Ati + Flu combination improved the quality of recovery. The results showed that Ati IV is effective for rapidly reversing hormonal and metabolic changes in MMK-isoflurane anesthetized cats. Ati + Flu IM aids in rapid recovery without largely altering post-operative hormonal and metabolic changes.

In chapter 4, the effects of Ati, Flu and Ap, both alone and in combinations, on changes in arterial blood pressure and heart rate induced by MMK were examined under isoflurane anesthesia with controlled ventilation in healthy cats. Under isoflurane anesthesia, cats were administered Me (50 µg/kg) and Mi (0.5 mg/kg), followed 10 minutes later by Ke (10 mg/kg) IM. Subsequently, the cats received IV injection with physiological saline solution (control), or one of seven variations of drugs, alone or in combination: Ati (0.2 mg/kg), Flu (0.1 mg/kg), Ap (0.5 mg/kg), Ati + Flu, Flu + Ap, Ati + Ap, and Ati + Flu + Ap. All antagonists, alone and in combination, did not significantly alter the bradycardia induced by MMK. Flu, Ap and Flu + Ap did not significantly alter the increase in blood pressures induced by MMK. Meanwhile, Ati alone or in combination reversed the increase in blood pressures induced by MMK but transiently caused excessive hypotension. Ati alone or in combination is effective for antagonizing hypertension induced by MMK; however, attention should be paid to temporary hypotension in cats anesthetized with isoflurane.

In conclusion, pretreatments with Me alone and in combinations with Mi, Ke or Af are useful for the prevention of stress-related hormonal and metabolic responses, other than hyperglycemia, during isoflurane anesthesia and surgery in feline practice. This study demonstrated that differences in the route and timing of Ati and Flu administration produce different effects on postoperative hormonal and metabolic changes induced by MMK-isoflurane anesthesia and surgery. This study also revealed that the IV use of Ati alone and in combination is effective for antagonizing hypertension induced by MMK in isoflurane-anesthetized cats but should be monitored closely due to the risk of temporary hypotension.

## 学位論文審査の結果の要旨

氏 名	蒲原裕和
審査委員	主 査： 鳥取大学 教授 日笠喜朗
	副 査： 山口大学 教授 水野拓也
	副 査： 鳥取大学 教授 太田利男
	副 査： 鳥取大学 教授 今川智敬
	副 査： 鳥取大学 教授 竹内 崇
題 目	Effects of medetomidine, midazolam, ketamine and alfaxalone on stress-related neuroendocrine, metabolic and cardiovascular responses in isoflurane-anesthetized cats undergoing surgery and their antagonism by potential antagonists (ネコにおけるイソフルラン麻酔と手術時のストレス関連性神経内分泌、代謝および循環器反応に及ぼすメデトミジン、ミダゾラム、ケタミンおよびアルファキサロンの影響と拮抗薬の効果)
審査結果の要旨： $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬のメデトミジン(Me)、ミダゾラム(Mi)およびケタミン(Ke)の組み合わせは、ネコに優れた鎮痛を伴う良好な麻酔効果を示す。新しい麻酔薬のアルファキサロン(Af)はプロポフォールに比べネコの鎮静時と麻酔覚醒時の運動失調や筋の振戦などの副作用が強い。不安、興奮、痛み、麻酔ストレスは血漿コルチゾール、カテコラミン、グルコースおよび遊離脂肪酸(NEFA)の増加とインスリンの低下を伴う神経内分泌と代謝性変化を起こす。 $\alpha_2$ -受容体を介する作用はこれらの変化と密接に関連する。一方、アチパメゾール(Ati)、フルマゼニル(Flu)、4-アミノピリジン(Ap)はそれぞれMe、Mi、Keの完全または部分的拮抗薬であり、麻酔と手術後の覚醒を早める利点がある。しかし、ネコにおける各種前処置後の吸入麻酔と手術時のストレス関連性神経内分泌と代謝への影響および拮抗薬の効果は明らかでない。本研究はネコにおけるイソフルラン(I)麻酔と手術時のストレス関連性神経内分泌、代謝および循環器反応に及ぼすMe、Mi、Ke、Af単独および組み合わせの影響ならびに拮抗薬の効果を調べることを目的とし、特に周術期のストレス反応を臨床学的に評価したものである。 第1章では、I麻酔と手術(避妊または去勢)時のストレス関連性神経内分泌と代謝反応に及ぼすMe(50 $\mu$ g/kg)、Mi(0.5 mg/kg)、Ke(5 mg/kg)単独および組み合わせの筋肉内投与による前処置の影響を評価した。血漿アドレナリンとノルアドレナリンは非前処置コントロール群と各前処置群でI麻酔中に減少した。血漿コルチゾールは両手術で麻酔中と覚醒早期に非Me投	

(別紙様式第 10 号)

与群で増加したが、Me 投与群では減少した。各処置群で麻酔中に血漿インスリンと NEFA の減少およびグルコースの増加を認めたが、過血糖と NEFA の減少は Me 投与群が非 Me 投与群より顕著であった。以上より、ネコの I 麻酔および手術時において、Me 単独および Mi、Ke との併用前処置は高血糖を除く周術期のストレス反応の軽減、特にコルチゾール分泌の抑制に有用であることを明らかにした。

第 2 章では、I 麻酔と手術(避妊または去勢)時のストレス関連性神経内分泌と代謝反応に及ぼす Af (5 mg/kg) 単独の静脈内投与 (IV) または筋肉内投与 (IM) および Me (50  $\mu$ g/kg)、Mi (0.5 mg/kg) IM との組み合わせによる前処置の影響を評価した。血漿アドレナリンとノルアドレナリンは Me+Mi+Af IM を除き、Af 単独および Me との併用群で I 麻酔中に有意に減少した。Me+Mi+Af 前処置は麻酔中の血漿カテコラミンの減少を軽減した。Me+Af または Me+Mi+Af 前処置は Af 単独に比べ避妊手術後の血漿コルチゾールの増加を軽減した。Me または Me+Mi と Af の併用は、Af 単独に比べ麻酔中の高血糖が促進された。Me または Me+Mi と Af との組み合わせは Af 単独 IV に比べ麻酔からの覚醒の質を向上した。以上より、Af と Me または Me+Mi との組合せは、Af 単独に比べ、I 麻酔および手術中の過血糖を除くストレス反応の軽減と覚醒の質の改善に優れることを明らかにした。

第 3 章では、Me (50  $\mu$ g/kg)、Mi (0.5 mg/kg) および Ke (5 mg/kg) (MMK) IM 前処置後の I 麻酔と手術(避妊または去勢)時のストレス関連性神経内分泌と代謝反応に対する術後の Ati (100、200  $\mu$ g/kg)、Flu (50  $\mu$ g/kg) 単独および併用 IM または IV 効果を評価した。両手術において、MMK+I 麻酔は血漿カテコラミン、コルチゾールおよび NEFA の減少と過血糖を起こした。Ati 単独 IV および Flu との併用 IV は、去勢と避妊間の投与時期の違いに関係なく、IM に比べ麻酔からの覚醒を早め、Ati 単独 IM に比べ覚醒の質も良好であった。Ati IV は避妊ネコで血漿カテコラミン、コルチゾール、NEFA 濃度の減少と過血糖からの回復を早めたが、この効果は去勢ネコでは顕著でなかった。MMK+I 麻酔時のカテコラミンとコルチゾール遊離抑制と過血糖に対する Ati の拮抗効果は、その投与時期、投与経路および外科侵襲度により異なることを示唆した。

第 4 章では、I 麻酔下における Me (50  $\mu$ g/kg)、Mi (0.5 mg/kg)、Ke (10 mg/kg) (MMK) IM 後の動脈血圧と心拍数の変化に対する Ati、Flu、Ap の単独および組み合わせ IV の影響を調節呼吸下で調べた。MMK 投与は徐脈と血圧上昇を示し、全ての拮抗薬投与は MMK 投与後の徐脈に有意な拮抗効果を示さなかった。MMK 投与後の血圧上昇は Ati 単独および併用投与により拮抗されたが、一過性の低血圧を起こした。Ati 単独と併用 IV は MMK 投与後の血圧上昇に拮抗するが、一時的な低血圧には注意を払う必要があることを示唆した。

本研究はネコにおける I 麻酔と手術時のストレス関連性ホルモン、代謝および循環器系反応に対する Me、Mi、Ke および Af 前処置の影響およびそれに対する拮抗薬である Ati、Flu および Ap 投与の効果を初めて明らかにした。本研究で得られた新知見は、上記の薬物をネコの麻酔と手術時に応用する上で非常に有用であると評価された。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。