

2022年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	手術当日のピモベンダン経口投与の心腎連関の解明 ーピモベンダンの臨床的疑問を解決するー
キーワード	① ピモベンダン、② 心腎連関、③ 獣医麻酔

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	カトウ ケイコ 加藤 桂子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	酪農学園大学・獣医学群獣医学類・助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	酪農学園大学・獣医学群獣医学類・助教
プロフィール	2013年：獣医師として一般病院に勤務 2015年：酪農学園大学社会人大学院生 2019年：酪農学園附属医療センター麻酔科研修医 2021年～現在：酪農学園大学大学院修了・麻酔学ユニット助教 麻酔学を志したきっかけは水族館であり、また猫が大好きなことから今後は水棲動物や猫を中心とした麻酔を専門にできるようにしていきたいと思っています。また、腎臓を中心とした循環系に強く興味もあるため今後も自分の研究課題としていきたいと思っています。

1. 研究の概要

ピモベンダンの手術当日の投薬の有無に関しては明確な答えを獣医療では得ていない。その答えを得るべく本実験を計画した。

研究の概要として、ピモベンダンを供試犬6頭に実験2週間前より推奨投与量**0.25mg/kg**を添付文書に従い食事1時間前に朝8時および20時の1日2回経口投与した。実験当日8時にブラインドで偽薬もしくはピモベンダンを供試犬に投薬し、ピモベンダンを投薬した群を「**Pimo群**」、偽薬を投薬した群を「**Non-Pimo群**」とした。10時に麻酔導入薬であるアルファキサロン3mg/kg全量を1分かけて静脈内投与（IV）し、アルファキサロンを事前に測定した各供試犬の最小持続静脈内投与速度（MIR）を参考に1.25MIR mg/kg/minで麻酔維持を行った。そしてロクロニウムを0.5mg/kg IV後に1mg/kg/時間で持続投与し、EtCO₂を35～40mmHgになるように人工呼吸を設定した。その後、足背動脈に動脈留置を設置し右外頸静脈から肺動脈カテーテル（Swan-Ganzカテーテル）を設置した。12時、13時、14時、15時に熱希釈法を用いて心拍出量（CO）、肺動脈圧（PAP）、右心房圧（RAP）、肺動脈楔入圧（PAOP）、動脈血圧（ABP）、心拍数（HR）、呼吸数（RR）、血液温（Tb）を測定した。それらの心血管系項目を測定後、超音波パルスドプラ法を用いて右腎臓の葉間動脈を描出しPI（拍動係数）およびRI（抵抗係数）を算出し腎血流量を評価した。

本実験では、より臨床現場の条件に近づけられるように「時間」にもこだわった。多くの動物病院は当日手術の患者を午前中にお預かりし、お昼すぎから手術時間としている。そのため、手術設定時間をお昼すぎからと仮定し測定ポイントの設定を行った。またピモベンダンの投薬時間も実際のオーナー様の投与時間を推定して設定した。

2. 研究の動機、目的

ピモベンダン¹⁾は心筋の Ca 感受性を増強し心収縮力を高め、PDEⅢ阻害により血管を拡張させるため、2019年に発表された **ACVIM(American College of Veterinary Internal Medicine)** の定めるガイドラインで¹⁾、治療が必要となるステージ B2 での使用を推奨している。さらに、獣医療の進歩によりペットの寿命が延びたことで、心疾患に罹患した動物への麻酔案件も増加している。

従来心疾患の治療に用いられてきた ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) は血管拡張作用を有することから、人医療でも麻酔前の投薬は推奨されないが、獣医療においても ACEI の麻酔前の投薬が術中血圧を低下させることが報告された²⁾ことから麻酔前の投薬は基本的には推奨していない。しかし、ACEI と同様に血管拡張作用を示し、ACVIM のガイドラインで ACEI よりも強くその使用が推奨されるピモベンダンについて、麻酔前の投薬の有無について評価した報告はない。

人医療では麻酔前に投薬を制限する薬剤は検討されているが、獣医療では麻酔前の投薬制限に関しての確証となる研究報告は少ないため、獣医師の考えおよび薬剤の作用等を考慮して独自に判断を下している場面が多くあると感じる。実際、私自身も何度も手術前に「**飲ませているのか?**」という質問をいただき、明確な根拠を持って答えられたことがない。麻酔科医として麻酔前の投薬の有無はやはり重要な項目であるため、特に心循環系に作用する薬剤であることから、知るべき最たるものだと感じた。

さらに、心臓と腎臓は「双子」と言われるようにお互いが相互に影響を及ぼしている。「心腎連関」という心機能と腎機能の関連性への理解が深まり、周術期の低血圧の発生が術後の急性腎障害と関連していることから、腎臓を保護するような麻酔管理が獣医療でも求められている。そのため循環に影響を及ぼす薬剤の投与は、心血管系だけではなく腎臓への影響も考慮すべきだと感じる。よって手術当日のピモベンダン経口投与における心腎連関についての検討を行うこととした。

- 1) Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019 May;33(3):1127-1140. doi: 10.1111/jvim.15488. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30974015; PMCID: PMC6524084.
- 2) 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 Sep;43(5):482-94. doi: 10.1111/vaa.12338. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26848816.

3. 研究の結果

本実験においてどの供試犬にも有害反応を示す個体はいなかった。

【心拍出量 (CO) について】 (図 1)

Pimo 群で Non-Pimo 群よりも、12 時、13 時、14 時に有意に上昇を示したが ($P=0.028$)、15 時には有意な差は認められなかった。また、12 時の CO は 15 時よりも有意に高かった ($P=0.01$)。

【血圧/全身血管抵抗指数 (SVRI) について】 (図 2)

平均動脈血圧においては 2 群間に有意な差は認められなかったが、実測値より算出した SVRI は 12 時のみ Pimo 群で優位に低下した ($P=0.028$)。しかし、SVRI はその他のポイントで統計学的な有意差は 2 群間に認められなかったが、Pimo 群で低下傾向を示した。

【心拍数 (HR) について】

HR については Pimo 群で 12 時に Non-Pimo 群よりも有意に上昇を示した。

【PI/RI について】

PI および RI については、2 群間に有意な差を認めなかった。

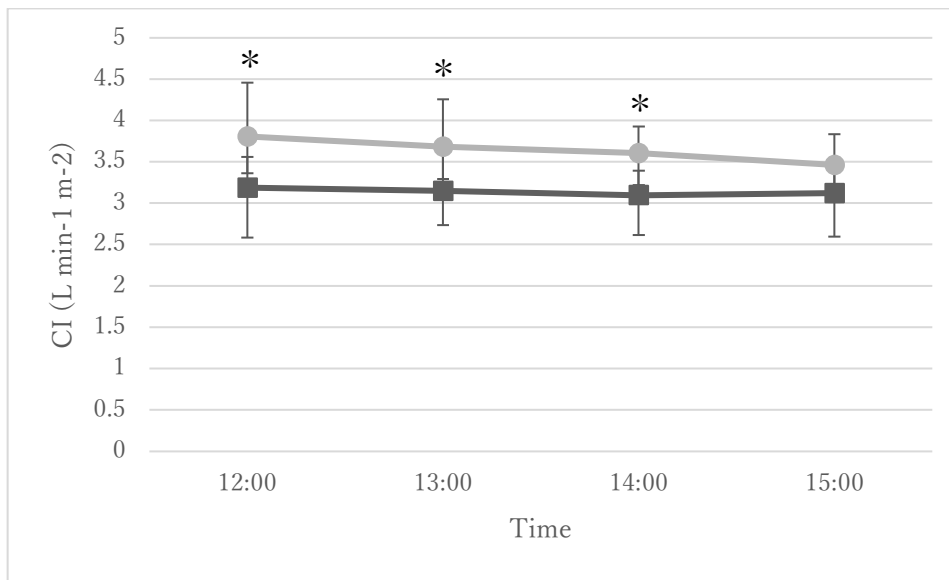


図 1 : 心拍出量係数 (CI) のグラフ ● : Pimo 群/■ : Non-Pimo 群

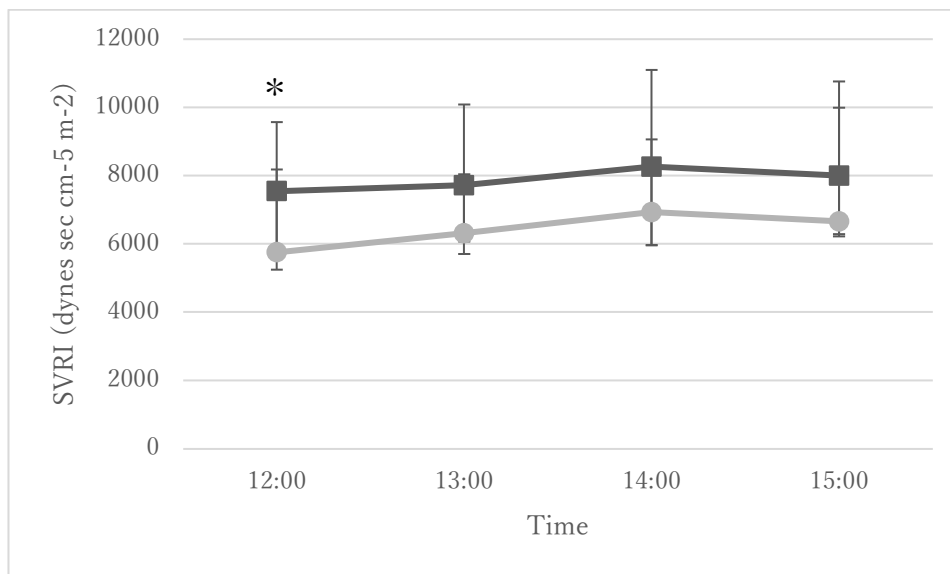


図 2 : SVRI のグラフ ● : Pimo 群/■ : Non-Pimo 群

その他の項目については特筆すべき結果は得られなかった。

仮説として心拍出量はPimo群で上昇し、ピモベンダンは血管拡張作用も有することから血圧を下げSVRIも低下すると考えた。それらの作用により腎臓の血流量も増加しPIおよびRIもPimo群で上昇すると考えた。

しかし実際はピモベンダンはCOを上げることは本実験でも証明されたが、腎臓への影響はほぼ軽微でPIおよびRIを変化させなかったことからピモベンダンの経口投与は腎臓には影響しないと結論づけることができると考えられる。この理由としては、血圧が犬の腎臓の自己調節能を維持可能な血圧で推移していたため自己調節能が保たれていたことが大きな要因ではないかと考えられた。今回麻酔維持に用いた全静脈麻酔法は吸入麻酔薬よりも循環動態が安定しやすいことが犬で報告されていることから、血圧の維持の原因の一つであると考えられた。

本実験のまとめとして、手術当日のピモベンダンの経口投与は腎臓への影響はほとんどなく、心拍出量を投与後6時間までは上昇させ血圧を維持できることから当日朝の投薬は麻酔管理に有用である可能性が高いと結論付けた。

4. 研究者としてのこれからの展望

私はいち獣医師であり、麻酔科医であり、研究者の端くれである。やはり昔からなぜか興味が惹かれ自分のスペシャリティとして選んだ「麻酔」に関する知識欲は尽きない。

獣医麻酔の分野は、獣医療の中ではとてもニッチな世界で、とても重要であるにも関わらず軽視されている分野でもある。そのため、人の論文や研究等を外挿することも多いのが現状である。しかし、人と動物では取り巻く環境や生理学等が違うためすべてを当てはめることができず、いつも手探りである。

そんな中でも「麻酔」以外に私にはとても興味深いものが2つある。それは「猫」と「水棲動物」である。猫に関しては犬とはまったく違う生理学を有し、犬よりも麻酔管理が難しい。薬剤の代謝や効果も違うが、なかなかわからないことも多い。さらに腎臓というキーワードとは切ってもきれない動物である。さらに猫特有の心臓疾患である肥大型心筋症についても個人的にはとても興味が惹かれる。そのため私は今回いただいた貴重な機会を皮切りに、「腎臓」および「心臓」に関連した猫の研究を麻酔科医という視点から突き詰めていきたいと考えている。そして臨床に活かしていきたい。さらに、もう一つの「水棲動物」に関しては、まるっきり私が普段相手とする動物とは違うだけでなく、わからないことがより多い動物たちである。特に麻酔なんてもっともである。よって、具体的なプランはなくて恐縮ではあるが、水棲動物においても麻酔科医として、研究者として何かしらかわっていききたいと思う。

将来の大きな目標として、「猫といたら…」「水棲動物といたら…」という言葉のあとや、Pub Medの検索で「Cat Anesthesia」や「Dolphin Anesthesia」と検索した時に自分の名前が続くような研究者になりたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度はこのような貴重な機会をいただき誠にありがとうございました。

実は私は研究者としてはまだまだ未熟で、この「若手・女性研究者奨励金」に応募させていただいた時は大学院を修了し博士号をいただいたばかりでした。ですので、研究費というものをいただいて研究させていただいたのははじめてのことでした。

なんでもそうですが、やはり「はじめて」のものは自分にとっては特別で、正直ちょうど研究者として自分が向いているのかどうか、いったい私は何をやりたいのだろうという明確な答えが出せない中でのこの機会でしたので、自分の立ち位置を、やりたいことを再度思い出させてくれました。

そのような側面からも今回このような機会をいただけましたこと本当に感謝しております。

自分の興味を追求するという楽しさを今回の実験で改めて感じました。それが自分のライフワークである麻酔で、臨床の現場で生かされるのだと思うととても嬉しく思います。

私は研究者でもあり、臨床で実際に命と向き合う獣医師でもあります。常にこれからも「命」と向き合う最前線で活かされるような研究を、そして寄り添えるような研究者でありたいと思っています。

本当にこの度はありがとうございました。