原 著

ウマのイソフルレン麻酔下におけるドブタミン 投与による循環動態の変化

内山孝志¹⁾, 水野豊香²⁾, 久保 厚³⁾, 石丸睦樹²⁾, 高橋敏之²⁾

Hemodynamic Changes by Dobutamine Administration
in Isoflurane-Anesthetized Horses

Takashi UCHIYAMA¹⁾, Yutaka MIZUNO²⁾, Atsushi KUBO³⁾,
Mutsuki ISHIMARU²⁾, and Toshiyuki TAKAHASHI²⁾

(平成 5 年 9 月 15 日受付/平成 6 年 4 月 15 日受理)

SUMMARY

Six horses were anesthetized with isoflurane and positioned in right lateral recumbency. End expiratory isoflurane concentration was maintained at $1.7 \pm 0.1\%$ and arterial carbon dioxide was maintained at 40 ± 5 mmHg by controlled mechanical ventilation. Three doses of dobutamine (0.5, 1.0 and 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$) were infused and hemodynamic responses were measured. Mean arterial pressure significantly increased dose-dependently by dobutamine infusions. Systemic vascular resistance also increased significantly but the response was not dose-dependent. Stroke volume slightly increased by dobutamine infusions at a dose of 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ and clearly increased at doses of 1.0 and 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$. Heart rate slightly decreased at doses of 0.5 and 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ of dobutamine and slightly increased at a dose of 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$. Accordingly, cardiac output was not significantly changed at a dose of 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ of dobutamine, but a slight increase in cardiac output at a dose of 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ and a significant increase at a dose of 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$ were observed. It was considered that increased mean arterial pressure by dobutamine infusion solely depended on the increase in systemic vascular resistance at a dose of 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ and on the increases in both systemic vascular resistance and cardiac output at 1.0 or 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$.

¹⁾ 日本中央競馬会栗東トレーニングセンター (滋賀
県栗太郡栗東町御園 1028, 〒520-30)

²⁾ 日本中央競馬会美浦トレーニングセンター (茨城
県稲敷郡美浦村美駒 2500-2, 〒300-04)

³⁾ 日本中央競馬会総合研究所常磐支所 (福島県いわ
き市常磐白鳥町上ノ原 71, 〒972)

¹⁾ Japan Racing Association, Ritto Training Cen-
ter (1028 Misono, Ritto-cho, Kurita-gun, Shiga-
ken)

²⁾ Japan Racing Association, Miho Training Cen-

ter (2500-2 Mikoma, Miho-mura, Inashiki-gun,
Ibaragi-ken)

³⁾ Japan Racing Association, Equine Reserch
Center, Jyoban Division (71 Uenohara, jyoban
shiratori-cho, Iwaki-si, Fukushima-ken)

1. は じ め に

吸入麻酔下のウマでは麻酔薬の作用, 間歇的陽
庄呼吸による静脈還流量の減少および保定体位の

変換による循環系の抑制が知られている^{3,5)}。循環不全は麻酔中の低血圧および麻酔後の筋疾患に関連するため⁴⁾、安全な麻酔を維持するには良好な循環系の維持が必要である。

合成カテコラミンであるドブタミンは、 β 受容体を選択性を有する強心薬として開発され²²⁾、ヒトでは循環不全の改善薬として有効性が良く知られている²³⁾。ウマにおいてはハロタン麻酔下でのドブタミン投与による循環動態の変化についての報告はみられるが^{1,19,20)}、イソフルレン麻酔下では検討されていない。

そこで、本研究ではイソフルレン麻酔下でのドブタミン 0.5, 1.0 または 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の各投与量における循環動態の変化を検討したので報告する。

2. 材料および方法

1) 供試馬

供試馬は臨床および血液検査により異常所見が認められなかった6頭で、その内訳はサラブレッド種5頭・アングロアラブ種1頭（牡4頭・牝2頭、4才5頭・3才1頭）、体重は410-528 kg（平均459 kg）である。

2) 麻酔方法

鎮静にはキシラジン（0.5 mg/kg, IV）およびミダゾラム（0.01 mg/kg, IV）を、導入にはケタミン（2.5 mg/kg, IV）を用いた。気管内挿管後、大動物用麻酔装置（LAVC2000, J.D. Medical）を用いてイソフルン酸素の吸入麻酔により維持した。手術台上での保定体位は右側横臥姿勢とした。

吸入麻酔開始15分まで酸素流量は8 l/分、それ以降は4 l/分とし、呼吸イソフルレン濃度を1.7 $\pm$ 0.1%に維持した。呼吸管理方法は調節呼吸とし、動脈血二酸化炭素分圧を40 $\pm$ 5 mmHgに維持した。輸液は乳酸加リンゲル液を8-10 ml/kg/hrの速度で投与した。

3) ドブタミンの投与方法

ドブタミン（ドブトレックス、塩野義製薬）100 mgを5%ブドウ糖液500 mlに希釈し、持続点滴装置（580型, IVAC）を用いて投与した。

吸入麻酔の開始後30分から0.5, 1.0, 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の順に投与し、各投与量の投与時間は15分間とした。また、投与量の変更時には15分間の投薬休止時間を設けた。投与終了は導入後105分とした。

4) 測定方法

まず、馬を枠馬内で起立位保定し、無麻酔下で心拍出量を測定するためにカテーテル挿入を行った。すなわち、左頸静脈に刺入した2個のイントロデューサーからスワングアンツカテーテル（7 F, 110 cm, SP5107, ビゴ・スペクトラメッド）および指示薬注入用カテーテル（7 F, 100 cm, インターベックカテーテル, 富士システムズ）を挿入し、それぞれ肺動脈および右心房にその圧波形を確認して固定した。測定は、オートインジェクター（M800, 根本杏林堂）で5°C以下の5%ブドウ糖液35 mlを2秒以内に指示薬注入用カテーテルから右心房内に注入し、スワングアンツカテーテルに接続した熱希釈心拍出量計（MTC-6210, 日本光電）により測定した⁹⁾。心拍出量は起立安静時、麻酔導入後27-30分およびドブタミン各投与量の投与開始後12-15分の間に、それぞれ3回測定して平均値を求めて算出した。その後、倒馬して全身麻酔下で顔面動脈に動脈圧および血液ガス測定のためのカテーテルを刺入、留置した。

肺動脈圧、右心房圧および動脈圧はそれぞれスワングアンツカテーテル、指示薬注入用カテーテルおよび顔面動脈に刺入したカテーテルより圧トランスデューサー（DX-312, ビゴ・スペクトラメッド）を介して、また、心電図はA-B誘導で多用途監視記録装置（バイオビューF, 日本電気三栄）を用いて同時に測定、記録した。圧トランスデューサーは起立安静時には肩甲関節、麻酔中には胸骨の高さに固定して0点を調節した。

動脈血ガス分析値は血液ガス分析装置（280型, チバ・コーニング）で、呼吸イソフルランガス濃度はYピースから回路内ガスを吸引して麻酔ガスモニター（1304型, ブリュール & ケア）でおのおの測定した。

測定したデータから以下のような算出方法によって1回拍出量、末梢血管抵抗（SVR）の値を得

Table 1. Hemodynamic responses of isoflurane-anesthetized horses given infusions of dobutamine

		preanesthesia	Dobutamine infusion ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					
			pre infusion	0.5	pause	1.0	pause	2.0
ABP	mean	(mmHg)	48.2 $\pm$ 2.1	66.8 $\pm$ 4.3*	50.8 $\pm$ 2.1	83.8 $\pm$ 5.3*	52.3 $\pm$ 2.5	103.3 $\pm$ 2.6*†☆
	systolic		73.2 $\pm$ 2.9	98.0 $\pm$ 3.1*	75.8 $\pm$ 4.3	115.3 $\pm$ 4.4*†	79.0 $\pm$ 2.5	140.7 $\pm$ 3.6*†☆
	diastolic		36.3 $\pm$ 2.8	52.0 $\pm$ 4.7*	39.8 $\pm$ 3.2	67.0 $\pm$ 5.9*	41.7 $\pm$ 3.4	82.2 $\pm$ 4.2*†
CO		(l/min)	23.9 $\pm$ 1.9	23.7 $\pm$ 2.3	22.2 $\pm$ 2.0	28.4 $\pm$ 2.0	22.7 $\pm$ 2.1	35.6 $\pm$ 4.2†
SV		(l/beat)	0.696 $\pm$ 0.102	0.806 $\pm$ 0.038	0.713 $\pm$ 0.032	0.872 $\pm$ 0.030*	0.710 $\pm$ 0.023	0.985 $\pm$ 0.031*†☆
HR		(bpm)	30.7 $\pm$ 1.5	29.2 $\pm$ 2.1	30.8 $\pm$ 2.1	32.2 $\pm$ 4.2	32.0 $\pm$ 2.9	35.7 $\pm$ 3.4
SVR		(dyn·s/cm ⁵)	141.2 $\pm$ 13.1	197.7 $\pm$ 13.1*	150.3 $\pm$ 18.3	213.8 $\pm$ 18.2*	149.7 $\pm$ 12.9	224.8 $\pm$ 34.6*
RAP		(mmHg)	5.3 $\pm$ 1.6	9.5 $\pm$ 1.2	10.5 $\pm$ 1.9	11.3 $\pm$ 1.6	10.7 $\pm$ 1.6	11.5 $\pm$ 1.5
PAP	mean	(mmHg)	21.8 $\pm$ 1.8	19.5 $\pm$ 2.0	19.3 $\pm$ 1.8	24.2 $\pm$ 2.1	20.0 $\pm$ 1.7	27.8 $\pm$ 3.9
	systolic		42.3 $\pm$ 1.5	34.8 $\pm$ 1.5	30.5 $\pm$ 1.9	39.0 $\pm$ 3.0	32.0 $\pm$ 1.7	50.0 $\pm$ 4.0*†
	diastolic		7.2 $\pm$ 2.5	7.3 $\pm$ 3.7	9.2 $\pm$ 3.2	11.5 $\pm$ 2.9	10.8 $\pm$ 3.4	14.7 $\pm$ 3.7

ABP : Arterial Blood Pressure, CO : Cardiac Output, SV : Stroke Volume, HR : Heart Rate, SVR : Systemic Vascular Resistance, RAP : Right Atrial Pressure, PAP : Pulmonary Arterial Pressure, n=6, Values represent mean $\pm$ SEM.

Asterisks indicate a significant difference (p<0.05, * vs. pre infusion, † vs. 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ☆ vs. 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dobutamine infusion)

Fig.1 Hemodynamic responses of isoflurane-anesthetized horses given infusions of dobutamine.

MABP (Mean Arterial Blood Pressure), SVR (Systemic Vascular Resistance), CO (Cardiac Output), SV (Stroke Volume), HR (Heart Rate) $n=6$, Values represent mean $\pm$ SEM.

Asterisks indicate a significant difference ($p<0.05$, * vs. pre infusion, † vs. 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$, ☆ vs. 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ dobutamine infusion)

た。すなわち，1回拍出量は心拍出量を心拍数で除して，末梢血管抵抗 (SVR) は平均動脈圧 (MABP)，平均右心房圧 (MRAP) および心拍出量 (CO) から次式を用いて算出した。

$$\text{SVR (dyn}\cdot\text{s/cm}^5\text{)} = [\text{MABP (mmHg)} - \text{MRAP (mmHg)}] \div \text{CO (l/min)} \times 79.9$$

5) 統計処理方法

各測定値および算出値の有意差検定はウィルコクソンのU検定を用い， $p<0.05$ を有意差ありと

した。

3. 結 果

馬の無麻酔下での起立保定時および全身麻酔下でのドブタミン投与時における循環器系パラメーターの測定結果を Table 1 および Fig. 1 に示した。

1) 動脈圧

動脈圧はドブタミン投与前に比べて，いずれの

投与量においても有意 ($p < 0.01$) に増加し、用量依存的な傾向がみられた。

2) 末梢血管抵抗

末梢血管抵抗はドブタミン投与前に比べ、いずれの投与量においても有意 ($p < 0.05$) に増加した。投与量間での有意差はみられなかった。

3) 心拍出量

心拍出量はドブタミン投与前に比べて $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ではわずかな減少傾向、 1.0 および $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では増加傾向を示した。 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の値に比べて有意 ($p < 0.05$) に増加した。起立安静時とドブタミン $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与では同程度の値であった。

4) 1回拍出量

1回拍出量はドブタミン投与前に比べ、 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では増加傾向、 1.0 および $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では有意 ($p < 0.05$) に増加し、用量依存的な増加傾向がみられた。

5) 心拍数および心電図所見

心拍数は投与前に比べてドブタミン 0.5 および $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では減少傾向、 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では増加傾向がみられた。不整脈は1例において上室性期外収縮の散発が $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与中にみられた。

6) 肺動脈圧

平均肺動脈圧はドブタミン投与前に比べ、いずれの投与量においても増加傾向がみられた。

7) 右心房圧

右心房圧はドブタミン投与前に比べ、いずれの投与量においても増加傾向を示した。

4. 考 察

イソフルレンのウマにおける最小肺胞濃度 (MAC) は 1.31% といわれており¹⁵⁾、一般に臨床応用が可能な MAC は $1.2-1.3$ であることから呼吸イソフルレン濃度を 1.7% (MAC 1.3) に設定した。また、高炭酸ガス血症では血中カテコラミンが増加して循環系の機能が亢進することが知られている^{2,8)} ことから、間歇的陽圧呼吸法の適応により動脈血炭酸ガス分圧を、ウマの安静正常

値に近似した $40 \pm 5 \text{ mg}^{17)}$ に維持した。ドブタミン投与量の選択にあたっては、ハロタン麻酔下での臨床応用においては平均 $1.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量で平均動脈圧が有意に上昇することが報告されていることから¹⁾、本実験においては $0.5-2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量を選択して実験を行った。

ウマにおいてイソフルレン麻酔下では心拍出量および末梢血管抵抗の減少により動脈圧は低下するといわれている^{16,18)}。本実験においても麻酔開始 30 分後の平均動脈圧は $48.2 \pm 2.1 \text{ mmHg}$ と低値であった。しかし、ドブタミン投与により動脈圧は用量依的に上昇した。この上昇は全ての投与量における末梢血管抵抗の増加および 1.0 , $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量では、これに心拍出量の増大が加わったことによると考えられた。

イヌにおけるドブタミン投与では α_1 作用に比較して β_2 作用が優位に発現することにより心拍出量は増大するが、末梢血管抵抗が減少するために平均動脈圧の上昇はみられないことが知られている^{11,12,22)}。しかし、本実験においては末梢血管抵抗および平均動脈圧の上昇が観察された。ドブタミンは等量の光学異性体で構成されており、左旋性のものは α_1 作用を、右旋性のものは β_1 および β_2 作用を示すといわれている¹³⁾。本実験でみられた末梢血管抵抗の上昇は、 α_1 作用がより強く発現したためと推測されたが、ウマにおける血管の α_1 受容体の分布および感度に興味をもたれる。また、ウマのハロタン麻酔下におけるドブタミン投与によっても末梢血管抵抗の増加は観察されていない¹⁹⁾が、これは今回の成績と異なるものであった。このことは、イソフルレン麻酔下ではハロタン麻酔下に比べて末梢血管抵抗が著しく低下するためにドブタミンの作用発現が影響を受けるためと思われた¹⁶⁾。

一方、Gwendolyn らはウマのハロタン麻酔下でのドブタミン投与時に、低用量での血圧上昇に起因する副交感神経の緊張による心拍数の減少、高用量でのドブタミンの陽性変時作用を報告している⁶⁾。今回観察されたドブタミン $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ における心拍数の減少傾向と、 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ における心拍数の増加傾向は、彼らの報告と

同様の所見と考えられた。

ドブタミン 0.5, 1.0 および 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与時の平均動脈圧は, 66.8 ± 4.3 , 83.8 ± 5.3 および 103.3 ± 2.6 mmHg であった。麻酔中の平均動脈血圧は 70 mmHg 以上が望ましいといわれている²¹⁾ことから, 良好な血圧を維持するためのドブタミン投与量は 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ を中心とした調節が有効であることが示唆された。また, 心拍出量の低下が知られる間歇的陽圧換気法の適応下⁶⁾においても 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与時の心拍出量は 28.4 ± 2.0 l/min と麻酔前値に近似した値であった。

本実験ではドブタミン投与による循環動態の変化を検討した。その結果, 動脈圧および心拍出量は満足すべき値を得たことから, ドブタミンはウマにおいてもイソフルレン麻酔下での循環不全改善薬として優れていると考えられた。

要 約

6頭のウマを用いて, 右側横臥姿勢においてイソフルレン麻酔下(呼気イソフルレン濃度 $1.7 \pm 0.1\%$)で調節呼吸により動脈血二酸化炭素分圧を 40 ± 5 mmHg に維持し, 3用量(0.5, 1.0 および 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$)のドブタミンによる循環動態の変化を観察した。ドブタミン投与により平均動脈圧は用量依存的に上昇した。末梢血管抵抗は投与前に比べて明らかに増加したが, 投与量間での有意差はみられなかった。1回拍出量は投与前に比べて 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では増加傾向, 1.0 および 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$ では明らかに増加し, 用量依存的な増加傾向を示した。心拍数は 0.5 および 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ では減少傾向, 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$ では増加傾向を示した。したがって, 心拍出量は 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では投与前値からほとんど変化せず, 1.0 $\mu\text{g/kg/min}$ では増加傾向, 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$ では明らかな増加を示した。このことから, ドブタミン投与による平均動脈圧の上昇は, 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ では体血管抵抗の増加のみで, 1.0 および 2.0 $\mu\text{g/kg/min}$ ではこれに心拍出量の増加が伴ったものと考えられた。

文 献

- 1) Donaldson, L.L. (1988) : Retrospective assesment of dobutamine therapy for hypotension in anesthetized horses. *Vet. Surg.* 17 : 53-57.
- 2) Dunlop, C.I., Steffey, E.P., Miller, M.F. and Woliner, M.J. (1987) : Temporal effects of halothane and isoflurane in lateral recumbent ventilated male horses. *Am. J. Vet. Res.* 48 : 1250-1255.
- 3) Ebery, V.E., Gillespie, J.R. and Tyler, W.S. (1968) : Cardiovasucular values in the horse during halothane anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* 29 : 305-314.
- 4) Grandy, J.L., Steffey, E.P. and Hodgson, D.S. (1987) : Arterial hypotention and the development of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* 48 : 192-197.
- 5) Hodgson, D.S., Steffy, E.P. and Grandy, J.L. (1986) : Effects of spontaneous, assisted and controlled ventilatory modes in halothane-anesthetized geldings. *Am. J. Vet. Res.* 147 : 992-996.
- 6) Holloway, G.A. and Frederikson, E.L. (1974) : Dobutamine, a new beta agonist. *Anesth. Anal.* 53 : 616-622.
- 7) Light, G.S., Heller, P.W. and Swanson, C.S. (1992) : Parasympathetic influence on arrhythmogenecity of graded dobutamine infusions in halothane-anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* 53 : 1154-1160.
- 8) Low, J.M., Lee, T.W. and Fung, K. (1988) : Effects of respiratory acidosis on plasma catecholamines. *Br. J. Anesth.* 61 : 502-503.
- 9) Muir, W.W., Scarda, R.T. and Milne, D.W. (1976) Estimation of cardiac output in the horse by thermodilution

- techniques. *Am. J. Vet. Res.* 37 : 697-700.
- 10) Nyman, G. and Helenstierna, G. (1989) : Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetized horse. *Equine Vet. J.* 21 : 274-281.
- 11) Robie, N.W., Nutter, D.O., Moody C. and McNay, J.L. (1974) : In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine. *Circ. Res.* 34 : 663-671.
- 12) Robie, N.W. and Goldberg, L.I. (1975) : Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am. Heart J.* 90 : 340-345.
- 13) Ruffolo, R.R.Jr., Spradlin, T.A., Pollock, G.D., Waddel, J.E. and Murphy, P.J. (1981) : Alpha and beta Adrenergic effect of the stereoisomers of dobutamine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 219 : 447-452.
- 14) Steffey, E.P., Wheat, J.D. and Meagher, D.M. (1977) : Body position and mode of ventilation influences arterial pH, oxygen and carbon dioxide tensions in halothane anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* 38 : 379-382.
- 15) Steffey, E.P., Howland D. and Egar, E.I. (1977) : Enflurane, halothane and isoflurane potency in horses. *Am. J. Vet. Res.* 38 : 1037-1039.
- 16) Steffey, E.P. and Howland, D. (1980) : Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* 41 : 821-825.
- 17) Steffey, E.P. (1981) Mechanical ventilation of the anesthetized horse. *Vet. Clin. North Am.* 3 : 97-109.
- 18) Steffey, E.P., Dunlop, C.I., Farver, T.B., Woliner, M.J. and Schults, L.J. (1987) : Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* 48 : 7-12.
- 19) Swanson, C.R., Muir, W.W. and Bednarski, R.M. (1985) : Hemodynamic responses in halothane-anesthetized horses given infusions of dopamine or dobutamine. *Am. J. Vet. Res.* 46 : 365-370.
- 20) Swanson, C.R. and Muir, W.W. (1988) : Hemodynamic and respiratory responses in halothane-anesthetized horses exposed to positive end-expiratory pressure alone and with dobutamin. *Am. J. Vet. Res.* 49 : 539-542.
- 21) Trim, C.M. (1990) : Anesthesia for acute abdominal disease. *In* : The equine acute abdomen (Nathaniel A. White II), pp. 190-207. Lea & Feibger, Malvern. Pennsylvania. USA.
- 22) Tuttle R.R. and Mills, J. (1975) : Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ. Res.* 36 : 185-196.
- 23) 藤田達士, 古川幸道, 菅井直介, 山村秀夫 (1979) : 急性循環不全とドブタミン. 臨床麻酔 3 : 31-37.