



Title	The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits
Author(s)	西田, 朋代
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44646
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	にし だ とも よ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 1 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 9 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	The effects of dexmedetomidine on the ventilatory response to hypercapnia in rabbits (二酸化炭素負荷に対する換気応答に及ぼす dexmedetomidine の兎における効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真 下 節 (副査) 教 授 杉 本 壽 教 授 三 木 直 正

論 文 内 容 の 要 旨

(目的) Dexmedetomidine (以下、DEX) は、選択性の高い α_2 -agonist である。降圧作用のほか、鎮痛・鎮静作用を持つことから集中治療室における鎮静に有用であると臨床使用されつつある。この薬の利点に呼吸抑制作用が少ないことが挙げられている。同じ α_2 -agonist である clonidine は呼吸抑制作用がほとんどないといわれていたが、最近呼吸抑制作用があることを示唆する症例報告があった。これは、 α_2 -agonist が呼吸抑制作用を有する可能性があることを示唆している。そこで家兎を用いて二酸化炭素負荷を行い、DEX の呼吸に対する効果を調べた。

(方法) 対象は家兎 28 羽。DEX の投与量 (1、10、30、50 μ g/kg) によって 4 群に割り振った (各グループ 7 羽)。セボフルランによるマスク麻酔をかけて気管切開を行い気管切開用チューブを挿入した。呼気のセボフルランが 0.03% 未満になったあと、安静時の呼吸回数、一回換気量、吸気時間を測定し、平均吸気流量を算出した。測定終了後、5%CO₂ と 95%O₂ の混合ガスを呼気終末 CO₂ 濃度が 10% になるまで再呼吸させ、安静時と同じ測定を行った。測定終了後、DEX を静脈内投与し投与後 15 分と 45 分と同じ測定を繰り返した。投与後 15 分の二酸化炭素負荷による呼吸応答の傾きを応答曲線の直線部分から求めた。また、安静時呼吸の時の動脈血ガスを DEX の投与前、投与後 15 分、45 分に測定した。

(成績) 分時換気量は安静時呼吸のときと呼気終末 CO₂ 濃度が 10% のときともに群間差はなかったが、1-30 μ g/kg の投与範囲で用量依存性に減少する傾向を示した。また、全ての群のデータを結合すると安静時呼吸のときと呼気終末 CO₂ 濃度が 10% のときともに、投与後 15 分および 45 分で投与前に比して分時換気量は低下した。一回換気量は、安静時呼吸においては 10 μ g/kg の群が 1 μ g/kg の群より低く、呼気終末 CO₂ 濃度が 10% のときには 10 μ g/kg の群が 50 μ g/kg の群より低かった。また、30 μ g/kg の群は呼気終末 CO₂ 濃度が 10% のときに他の全ての群に比べて一回換気量が有意に低かった。投与前後の比較では、安静時呼吸において 10 μ g/kg と 30 μ g/kg の群で一回換気量が投与後 15 分に有意に低下した。全ての群を結合すると、投与後 15 分、45 分ともに一回換気量は投与前に比べて低下した。呼吸回数は安静時呼吸において群間差はなかったが、呼気終末 CO₂ 濃度が 10% のときには 50 μ g/kg の群が 30 μ g/kg の群より呼吸回数が少なかった。また、30 μ g/kg の群では投与前に比し、投与後 15 分に呼吸回数が低下した。すべての群を結合すると、投与後 15 分には呼吸回数が有意に低下した。平均吸気流速は投与後 15 分には全ての群で、投与後 45 分には 50 μ g/kg の群を除く全ての群で投与前に比べて低下した。CO₂ 負荷に対する換気応答の傾

きは DEX を $50 \mu\text{g/kg}$ 投与した群が $30 \mu\text{g/kg}$ 投与した群より有意に高かった。動脈血ガスに関しては、全ての群を結合すると投与前に比し、 pH と PaO_2 は投与後 15 分に低く、 PaCO_2 は投与後 15 分、45 分ともに有意に高かった。しかし、深刻な血液ガスの悪化は起こらなかった。

(総括) 安静時呼吸において、分時換気量、一回換気量、平均吸気流速は DEX 投与後 15 分、45 分ともに減少し、呼吸回数は投与後 15 分に減少した。二酸化炭素を負荷しても同じ結果であった。分時換気量、呼吸回数、平均吸気流速、二酸化炭素負荷に対する換気応答は $1\text{--}30 \mu\text{g/kg}$ において用量依存性に、一回換気量は用量非依存性に減少する傾向を示した。これらのことから、DEX の分時換気量、平均吸気流速、二酸化炭素負荷に対する換気応答に及ぼす用量依存性の効果は呼吸回数によるものであることが示唆された。DEX の呼吸抑制作用が高用量では、却って少なくなるという結果は他の報告と一致するが、一回換気量と呼吸回数それぞれに対する効果を調べた結果は報告によってまちまちであり、いまだ議論の余地がある。血液ガスの悪化が軽度であったこと、臨床では投与量が $1 \mu\text{g/kg}$ 未満と少量であること、対象が人ではなく小動物であることから、この呼吸抑制作用が臨床問題になるかどうかは不明である。しかし、消耗している患者や呼吸状態の悪い患者では注意が必要と思われる。

論文審査の結果の要旨

dexmedetomidine は α_2 受容体を選択性が高く、短時間作用性で静脈投与可能な新しい α_2 アゴニストで、集中治療領域の鎮静薬や麻酔の補助薬として期待されている。 α_2 アゴニストは呼吸抑制が少ないと言われているが、現在臨床使用されているクロニジンでも、临床上呼吸抑制が起こったことが報告されている。そこで、この新しい薬の呼吸に及ぼす影響を家兎を用いて評価した。家兎 28 羽の dexmedetomidine 投与前 (投与量は 1、10、30、 $50 \mu\text{g/kg}$ のいずれか)、投与後 15 分、45 分時の一回換気量、呼吸回数、分時換気量、平均吸気流速の変化を安静時呼吸および二酸化炭素を負荷して調べた (各群 7 羽ずつ)。二酸化炭素の負荷は呼気終末二酸化炭素濃度が 10% になるまで行い、10% の時の値を比較した。また、薬投与後 15 分時の二酸化炭素に対する呼吸応答の傾きを群間比較した。一回換気量、呼吸回数、分時換気量、平均吸気流速は安静時、二酸化炭素負荷時ともにすべての群のデータを合せると有意に低下し、呼吸回数、分時換気量、平均吸気流速は、有意ではないが、 $1\text{--}30 \mu\text{g/kg}$ の間で用量依存性の低下を認めた。二酸化炭素負荷に対する呼吸応答曲線の傾きは $50 \mu\text{g/kg}$ の群で $30 \mu\text{g/kg}$ の群より有意に増加した。しかし、いずれの量でも動脈血液ガスは深刻な悪化を示さなかった。これら結果から呼吸抑制は軽度であることがわかったが、消耗した患者に用いる際には注意が必要であると考えられた。この研究は麻酔の領域で将来使用されるであろう鎮静薬の呼吸抑制効果を明らかにしたことで意義があり、学位の授与に値すると考えられる。