

メドトミジンを利用した犬の不動化処置時の心室性期外収縮 における危険因子の多変量解析

山瀬新悟^{1), 2)} 森 崇^{2)†} 伊藤祐典²⁾ 山崎美史²⁾ 丸尾幸嗣²⁾

1) 愛知県 開業 (やませどうぶつ病院: 〒480-0151 丹羽郡大口町さつきヶ丘1-65)

2) 岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

(2013年3月27日受付・2013年6月21日受理)

要 約

岐阜大学動物病院腫瘍科に来院し、検査や治療目的のためにメドトミジンを利用して不動化させた犬977頭に対し、心室性期外収縮(以下VPC)の発現率を回顧的に調査したところ、43頭(4.4%)において心電図上でVPCが認められた。さらにVPCのリスクファクターについて、併用薬剤、年齢、体重、性差、犬種及び心雑音の有無を多変量解析で分析した結果、ラブラドルレトリバーとゴールデンレトリバーがVPCに対して有意なリスクファクターを保有する犬種であった。——キーワード: 犬, メドトミジン, 心室性期外収縮。

----- 日獣会誌 66, 630~632 (2013)

メドトミジンは α_2 -アドレナリン受容体作動薬の一つで、筋肉内投与や静脈内投与によって速やかに鎮静や不動化を誘起することができる。しかし、確実な不動化を得るためには比較的高用量が必要なため、用量依存性に生じる徐脈や第2度房室ブロックが副作用として認められる。これはメドトミジン投与初期の α_{2B} -受容体の活性化による血管収縮、血圧上昇、及び反射性徐脈とこれに続く α_{2A} -受容体の活性化による中枢性交感神経緊張低下と心拍数減少、及び低血圧によるものである [1]。これに対し、低用量のメドトミジンをミダゾラムやブトルファノールと併用すると、心血管系への影響が少なく、メドトミジン単独高用量と同等の効果が得られる [2]。特に、ブトルファノールの併用は、嘔吐の抑制、鎮痛効果の増強と麻酔時間の延長が期待できる [3, 4]。アチパメゾールはメドトミジンの特異的拮抗薬であるが、メドトミジンとミダゾラムを併用して投与した後にも、速やかでスムーズな拮抗作用で動物を覚醒させることができる [1, 5]。これらの理由から、低用量のメドトミジンをミダゾラムやブトルファノールと併用した不動化処置プロトコールは臨床的にも有用性が高く、アチパメゾールで拮抗できる利点が存在する。

しかし、われわれはこれらの方法を用いる中で、経験的ではあるが、少数例において心室性期外収縮や心室性頻拍を認めている。特に、心室性頻拍は血行動態を変化

させ、心室細動に移行する可能性があるため注意が必要であるが [6]、われわれの知りうるかぎりではメドトミジンとVPC発現に関する報告は見当たらない。

今回、メドトミジンを使用して不動化した症例におけるVPCの発現率について回顧的調査を行い、VPCの発現が特定のリスクファクターを保有するかどうか、多変量解析を用いて分析した。

材料及び方法

2010年4月~2012年2月までに岐阜大学動物病院腫瘍科に来院し、おもにCT検査や放射線治療目的のためにメドトミジンを用いて不動化させた犬977頭を対象とした。VPC発現のリスクファクターは、併用薬、症例群の年齢、体重、性差、心雑音の有無及び犬種を用いて、多変量解析の一種である多重ロジスティック回帰分析によるオッズ比で分析した (JMP, SAS Institute Japan (株), 東京)。不動化のためにメドトミジン $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ドミトール $0.03\text{ml}/\text{kg}$, 日本全薬工業(株), 福島) にミダゾラム $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ドルミカム $0.03\text{ml}/\text{kg}$, アステラス製薬(株), 東京) を加えた混合液 (以下MM) を用いて、侵害刺激による体動の抑制が生じるまで少量ずつ静脈内投与した。症例によっては、ブトルファノール $0.1\text{mg}/\text{kg}$ (ベトルファール $0.02\text{ml}/\text{kg}$, Meiji Seika ファルマ(株), 東京) をメドトミジン・ミダゾラム混合液

† 連絡責任者: 森 崇 (岐阜大学応用生物科学部獣医学課程分子病態分野)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎・FAX 058-293-2928 E-mail: tmori@gifu-u.ac.jp

表1 メデトミジンを使用して不動物化処置を実施した977例の特徴

年 齢	10.4 ± 3.1 歳 (0.4~18.8 歳)
体 重	14.7 ± 10.7 kg (1.4~69.0 kg)
性 差	雄1：雌1.04
心雑音あり	23頭 (2.4%)
不動物化薬	MM 3.6：MMB 1
犬 種	64犬種
VPCあり	43頭 (4.4%)

VPCは4.4%の症例に認められた

MM：メデトミジン+ミダゾラム

MMB：メデトミジン+ミダゾラム+ブトルファノール

表2 VPCが認められた20犬種における犬種別症例数

犬 種	症例数	
	VPC (+)	VPC (-)
L. レトリバー	13	68
G. レトリバー	6	63
雑 種	5	153
B. マウンテンドッグ	2	14
M. シュナウザー	2	14
M. ダックス	1	117
W. コーギー	1	59
シーズー	1	52
柴 犬	1	46
シェルティ	1	33
チワワ	1	29
ヨーキー	1	18
F. ブルドッグ	1	14
ボーダーコリー	1	13
パピヨン	1	11
F. C. レトリバー	1	11
G. シェパード	1	10
イングリッシュセッター	1	1
ドーベルマン	1	1
ポーリッシュローランド	1	1
合 計	43	728

に加えた(以下MMB)。不動物化中は、心拍数、オシロメトリック法による非観血的動脈血圧、経皮的酸素飽和度(SpO2)を測定し、症例をモニターした。その他、症例に応じて気管内チューブ挿管やマスクによる酸素吸入、静脈内点滴を実施した。検査や処置が終了した後は、メデトミジン投与量の5倍量のアチパメゾール(アンチセダン、日本全薬工業(株)、福島)を静脈内投与あるいは皮下投与し、動物を覚醒させた。不動物化中に異常が確認された場合は、原則的にアチパメゾールで拮抗し覚醒させるか、他の麻酔薬に切り替えた。

結 果

症例群977頭の平均年齢は10.4 ± 3.1歳、平均体重は14.7 ± 10.7kg、性差は雄1：雌1.04、MMとMMBの

表3 多重ロジスティック回帰分析結果

説明変数	オッズ比	95%信頼区間
性別(雄/雌)	1.35	0.98~1.92
心雑音の有無	3.94	0.59~15.23
L. レトリバー	7.99	3.63~17.27
G. レトリバー	4.14	1.45~10.41
F. C. レトリバー	4.55	0.24~25.98
G. シェパード	4.39	0.23~25.28
B. マウンテンドッグ	6.23	0.93~25.01
M. シュナウザー	6.01	0.89~24.13

説明変数はステップワイズ法(変数増減法)により選択し、変数の追加及び除去する基準はP値=0.2とした。

使用割合は3.6：1、犬種は64犬種であった。これらのうちVPCが発現した症例は43頭(4.4%)であった(表1)。このVPCが発現した43頭の平均年齢は10.0 ± 3.1歳、平均体重は20.1 ± 10.6kg、性差は雄1：雌2.1、MMとMMBの使用割合は1.4：1であった。犬種は20犬種で、ラブラドルレトリバー13頭について、ゴールデンレトリバー6頭、雑種5頭、バーニーズマウンテンドッグ2頭及びミニチュアシュナウザー2頭、その他であった(表2)。また、心雑音を認めた症例は977頭中23頭(2.4%)で、そのうち2頭がVPCを発現した。

多重ロジスティック回帰分析によるオッズ比は、ラブラドルレトリバーが7.99倍(95%CI 3.63~17.27)、ゴールデンレトリバーが4.14倍(95%CI 1.45~10.41)と2犬種で有意差を認めた(表3)。

考 察

本研究において、この不動物化処置プロトコールによるVPCの発現率を回顧的に調査したところ、症例全体の4.4%に発現していた。さらに、多重ロジスティック回帰分析からは、ラブラドルレトリバーとゴールデンレトリバーの2犬種のオッズ比に有意差を認めたことから、VPCが特定の犬種に偏って発現することが推計学的に示唆された。

一般的に周術期においては、麻酔薬の種類、虚血、低酸素、低血圧、高炭酸ガス症、電解質や酸塩基平衡の異常、心疾患の有無等が誘因となって不整脈が誘発される[7]。特にVPCは周術期以外でも、内分泌疾患や代謝性疾患などに伴って続発性に生じることがある[6]。また、犬種において有意差が認められたラブラドルレトリバーでは、三尖弁異形成や拡張型心筋症等の心疾患に罹患しやすく、ゴールデンレトリバーでは、大動脈弁狭窄、拡張型心筋症等の心疾患や甲状腺機能低下症に罹患しやすいといわれているが[6, 8]、今回の結果と周術期による影響や、好発疾患との関連性については明らかでない。腫瘍とVPCの関連性においては、心臓の腫

瘍 [6, 9] や脾臓の腫瘍, 特に血管肉腫において指摘されており [10], ラブラドルレトリバーやゴールデンレトリバーでは罹患率が高い [9]. しかし, 今回の2犬種におけるVPC発生例では, 心臓や脾臓の血管肉腫は認められなかったため, 腫瘍との関連は否定的である.

心雑音の有無とVPC発現とは推計学的に有意差は認められなかった. したがって, 心雑音の有無からVPCの発生を予測することは困難であることが考えられる. その他, メドミジンに対して犬種特異的に感受性が高いということも考えられるが, そのような報告はわれわれが調べたかぎりでは見当たらない.

今後, メドミジンを用いた不動物化処置プロトコルをより安全に使用できるよう, より詳細な周術期のモニタリング分析, 血液学的そして画像検査等の分析から, メドミジン使用時のVPCの発生要因につなかりうる項目を検討していきたいと考えている.

引用文献

- [1] Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, Kim H, Matsunaga S, Sakai N, Takeuchi A : Cardiopulmonary Effects of Medetomidine, Medetomidine-Midazolam, and Medetomidine-Midazolam-Atipamezole in Dogs, *J Vet Med Sci*, 57, 99-104 (1995)
- [2] Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, Kim H, Matsunaga S, Sakai N, Takeuchi A : Comparison of Sedative Effects Induced by Medetomidine, Medetomidine-midazolam and Medetomidine-Butorphanol in Dogs, *J Vet Med Sci*, 56, 951-956 (1994)
- [3] Itamoto K, Hikasa Y, Sakonjyu I, Itoh H, Kakuta T, Takase K : Anaesthetic and Cardiopulmonary Effects of Balanced Anaesthesia with Medetomidine-Midazolam and Butorphanol in Dogs, *J Vet Med A*, 47, 411-420 (2000)
- [4] 山下和人, 越 道明, 泉澤康晴, 小谷忠生 : 犬の麻酔前投薬としてのメドミジン-ブトルファノールの効果, *獣医麻酔外科誌*, 30, 15-25 (1999)
- [5] Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, Kim H, Matsunaga S, Sakai N, Takeuchi A : Antagonistic Effects of Atipamezole on Medetomidine-Midazolam Induced Sedation in Dogs, *J Vet Med Sci*, 56, 1009-1011 (1994)
- [6] Tilley LP : 臨床家のための犬と猫の心臓病マニュアル 第4版, 金山喜一監修, 250-430, インターズー, 東京 (2012)
- [7] Muir WW, Hubbell JA, Bednarski RM, Skarda RT : 心臓エマージェンシー, 獣医臨床麻酔オペレーション・ハンドブック第4版, 山下和人, 久代季子共訳, 591-607, インターズー, 東京 (2005)
- [8] Gough A, Thomas A : Breed Predispositions To Disease In Dogs & Cats, 79-98, Blackwell Publishing Ltd, Oxford (2004)
- [9] Withrow SJ : 心臓の腫瘍, 小動物臨床腫瘍学の実践 第4版, 加藤 元監訳代表, 835-840, インターズー, 東京 (2010)
- [10] Morrison WB : 血管, リンパ管および脾臓の腫瘍, 犬と猫の腫瘍, 小川博之他監修, 657-660, 学窓社, 東京 (2004)

Multivariate Analysis of Risk Factors for Ventricular Premature Contraction in Dogs After Immobilization with Medetomidine

Shingo YAMASE^{1), 2)}, Takashi MORI^{2)†}, Yusuke ITO²⁾, Mifumi YAMAZAKI²⁾
and Kohji MARUO²⁾

1) Yamase Animal Hospital, 1-65 Satsukigaoka, Ooguchi-cho, Niwa-gun, 480-0151 Japan

2) Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

SUMMARY

We retrospectively evaluated 977 dogs immobilized with intravenous medetomidine injection for examination or treatment at the Gifu University Veterinary Medical Center to clarify the incidence of ventricular premature contraction (VPC). Of these, 43 (4.4%) had VPC confirmed by electrocardiography. Using age, body weight, gender, breed, and presence of heart murmur as outcome measures, we performed multivariate statistical analyses to identify the risk factors for VPC during immobilization. Our multivariate analysis showed that two breeds, Labrador Retriever and Golden Retriever, had significant risk factors for VPC.

— Key words : dogs, medetomidine, ventricular premature contraction.

† Correspondence to : Takashi MORI (Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

TEL · FAX 058-293-2928 E-mail : tmori@gifu-u.ac.jp

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 66, 630 ~ 632 (2013)