

氏名(本籍)	新居 康行(京都府)
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	甲第 181 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 2 項該当
学位論文題名	犬の僧帽弁修復術後の血糖値についての研究
論文審査委員	(主査) 勝 俣 昌 也 (副査) 藤 井 洋 子 青 木 卓 磨

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【緒言】

血糖値は動物の体内で狭い範囲で厳格に調節されており、そこから逸脱すると高血糖・低血糖となる。血糖調節ホルモンには、血糖値を低下させるインスリンと、上昇させるグルカゴン、アドレナリン、コルチゾール、成長ホルモン、甲状腺ホルモンなどがある。

医療では手術後、特に侵襲度の高い心臓手術後にはストレス反応により、非糖尿病患者でも高血糖になることが知られている。術後の高血糖を避けることで手術部位感染の発生率が改善するとされているため、インスリンを使用した血糖値管理が推奨されている。一方、術後の低血糖はインスリンの過剰投与が主な原因であり、インスリンの過剰投与以外での発生は非常にまれだとされている。我々はこれまでに、僧帽弁修復術(MVR)後に突然呼吸停止、または痙攣発作を呈したイヌで、いずれもインスリンの投与なく低血糖を認めた症例を経験し報告した。しかし、それ以外に獣医療において心臓手術後の血糖値に関する情報はない。そこで本研究では MVR 後の血糖値の変動(高血糖および低血糖)について調査することとした。

本研究の第 1 章では MVR の周術期の血糖値を後ろ向きに調査し、血糖値の変動について整理することとした。その結果、イヌの MVR 後にも高血糖が認められたが、一方で低血糖の発生がヒトの心臓手術後での報告よりも多く認められた。そこで第 2 章以降は MVR 後の低血糖に注目し、MVR 後の低血糖とインスリン・グルカゴンの関連を、第 3 章では MVR 後の低血糖とコルチゾールの関連を調査することとした。また第 2 章では MVR や MVR を受けたイヌの特徴を変数として低血糖のリスク因子を調査した。

本研究の目的は MVR の術後の血糖値の変動について明らかにし、術後併発症として挙げられた低血糖の原因とリスク因子について調査することである。

### 【第 1 章】イヌにおける僧帽弁修復術後の血糖値の調査

[目的] 医療における心臓手術後の血糖値の異常には、ストレス反応による高血糖や、インスリンの過剰投与による低血糖が知られている。心臓手術後の高血糖の発生率は最大 80%と報告されている。またインスリン非使用時の低血糖は非常にまれとされている。我々はこれまでに、僧帽弁修復術 (MVR) 後に突然呼吸停止、または痙攣発作を呈したイヌで、いずれもインスリンの投与なく低血糖を認めた症例を経験し報告した。しかし、それ以外に獣医療において心臓手術後の血糖値に関する情報はない。そこで本研究では MVR 後の血糖値の変動について調査することとした。

[方法] 後ろ向きコホート研究として、2018 年 11 月～2019 年 1 月に MVR を受けたイヌ 49 頭のカルテ情報・手術記録から周術期の血糖値および術後経過を抜粋し、調査した。

[結果] 周術期高血糖の発生は 13 頭で認められ、発生率は 26.5%であった。そのうち重度の高血糖を示した症例は 3 頭 (手術後) と少なく、一定時間後に無治療で血糖値の低下が認められていた。高血糖が発生した全ての症例は入院中に感染を疑うイベントはなく退院していた。低血糖の発生は術後のみ 5 頭で認められ、10.2%の発生率であった。低血糖を発症した症例は「食欲があれば給餌し、食欲はないが飲水可能な場合は 50%グルコースを経口投与し、経口投与不可能な場合は 25%グルコースを経静脈投与する」といった治療介入が行われたことで低血糖は改善し、その後の入院中に低血糖を再発することなく退院していた。

[小括] イヌの MVR 後の高血糖の発生率はヒトの心臓手術後で報告されている最大 80%という発生率の約 3 分の 1 程度であり、高血糖が手術部位感染の発生を招く証拠は得られなかった。一方、ヒトの心臓手術後ではまれなインスリン非使用時の低血糖が、イヌの MVR 後には約 10%で認められた。低血糖は長引けば死亡の可能性があることから、早期の発見と治療が必要である。本章の結果からイヌの MVR 後には高血糖ではなく低血糖の早期発見を目的とした血糖値モニタリングの必要性が示された。

### 【第 2 章】イヌの僧帽弁修復術後の低血糖に関わる因子の調査

[目的] 第 1 章の結果から MVR 後には低血糖に注意する必要性が示された。そこで本章では、MVR 後のイヌにおける低血糖の発生率を改めて前向きに調査し、その原因の追及のためにインスリン濃度・グルカゴン濃度を測定することとした。さらに MVR および MVR を受けたイヌの特性に基づいて選択した低血糖に関連するリスク因子を検討した。

[方法] 低血糖の発生率を把握するために MVR を受けたイヌの血糖値を術前から術後にかけて複数回測定した。同時に、低血糖を起こしたイヌでインスリンとグルカゴンの血中濃度を術前と術後で比較し、低血糖に対する生理学的な反応を検証した。さらに MVR や MVR を受けたイヌの特性に基づい

て選択した変数（年齢、体重、性別、疾患の重症度、インスリン濃度・グルカゴン濃度、他家血輸血の有無、麻酔時間など）を使用し、低血糖に関連するリスク因子を検討した。

〔結果〕MVR 術後の低血糖の発生率は 14.2%であり、それらのイヌでは術前よりも血漿グルカゴン濃度が上昇し、血清インスリン濃度が低下していた。すなわち術後の低血糖の原因は高インスリン血症や低グルカゴン血症ではなかった。また低血糖のリスク因子は体重が小さいことと無徴候性の粘液腫様変性性僧帽弁疾患（MMVD）であった。

〔小括〕MVR 後の低血糖の原因は高インスリン血症や低グルカゴン血症ではなかった。また体重が小さいイヌ、あるいは無徴候性の MMVD を有するイヌでは、特に術後の低血糖に注意する必要がある。

### 【第 3 章】イヌの僧帽弁修復術後の低血糖とコルチゾールの関連についての調査

〔目的〕第 2 章の結果から MVR 後の低血糖の原因として高インスリン血症と低グルカゴン血症の可能性は低いと判断した。そのため他の血糖値に影響するホルモンについて調べる必要があると判断し、ストレスホルモンかつ血糖値に影響するホルモンであるコルチゾールに注目した。心臓手術というストレスによりコルチゾール濃度が上昇する可能性がある一方で、重篤なストレスによりコルチゾールの需要の増加に対して産生が不十分となる重症関連コルチコステロイド障害（CIRCI）が発生する可能性もある。MVR 後の低血糖と CIRCI に関連があった場合、ステロイドによる治療が有効な可能性がある。そこで MVR 後のモニタリング中に低血糖を起こしたイヌの血清コルチゾール濃度を測定するとともに、ACTH 刺激試験を実施し、低血糖とコルチゾールの関連を調査することとした。

〔方法〕MVR 後翌日の血液検査で低血糖を認めたイヌ 5 頭（低血糖群）と、低血糖を認めなかったイヌ 25 頭、合計 30 頭を対象とし、術前・術後の血清コルチゾール濃度を測定するとともに、ACTH 刺激試験を実施した。この結果を 2 群間で比較し、MVR 後の低血糖とコルチゾールの関連を前向きに検討した。

〔結果〕術前・術後（ACTH 刺激試験前および後）のどの時点でも低血糖群と比較群のコルチゾール濃度に差は認められなかった。低血糖群において、術後（ACTH 刺激試験前）のコルチゾール濃度は術前よりも上昇しており、ACTH 刺激試験によりコルチゾール濃度はさらに上昇していた。また ACTH 刺激試験によってコルチゾールの上昇を認めたにもかかわらず、低血糖は回復することなく低血糖のままであった。

〔小括〕MVR 後の低血糖の原因として絶対的あるいは相対的なコルチゾール不足の可能性は低く、低血糖時にステロイド治療は不要であると考えた。

### 【総括】

本研究ではイヌの MVR において術後の血糖値の変動について調査することとしたが、MVR 後の低血糖の発生がヒトの心臓手術後での報告より多いことを示した。

さらに MVR 後に低血糖を発症したイヌでのホルモン濃度の測定により、術後の低血糖の原因とし

て高インスリン血症、低グルカゴン血症ならびに低コルチゾール血症の可能性は低いことを見出した。残された理由として、「グルコース需要の増加」、「グルカゴン・コルチゾール以外の血糖上昇ホルモンの不足あるいはインスリン様成長因子の増加」、「グリコーゲン分解または糖新生経路の代謝障害」の可能性が考えられる。

また MVR 後に低血糖が生じるリスク因子は体重が小さいことと無徴候性の MMVD であり、これらのイヌでは特に術後の低血糖に注意が必要である。

ただし、原因の特定には至らなかったため、今後も原因の探索を継続すると同時に、MVR 後の低血糖に対する効果的な予防的措置に関しても探索する予定である。

## 論文審査の結果の要旨

### 1. 論文内容

ヒトの医療では、手術後、とくに侵襲度の高い心臓手術を受けると、ストレス反応により、非糖尿病患者でも高血糖になることが知られている。このような高血糖を回避することで手術部位感染の発生率を低く抑えることができるので、インスリンによる血糖値管理が推奨されている。一方で、心臓手術後の低血糖はインスリンの過剰投与がおもな原因であり、インスリン過剰投与以外で低血糖が発生することはきわめてまれだとされている。申請者らは、僧帽弁修復術 (MVR) 後に突然呼吸停止、または痙攣発作を呈したイヌで、インスリンを投与していないにもかかわらず、低血糖を認めた症例を経験し報告している。また、イヌの心臓手術後に、ヒトと同様に、高血糖が発生しやすいのかも不明であった。以上が、本研究の背景である。

本論文は3章からなっている。第1章では、MVR 後の血糖値の変動 (高血糖ならびに低血糖) について回顧的に調査した。その結果、イヌの MVR 後は、高血糖よりも低血糖が問題となることを示唆するデータを得た。その結果を受けて、第2章で MVR 後の低血糖の原因を明らかにすることに取り組んだが、高インスリン・低グルカゴンにより低血糖がもたらされることは否定された。また、MVR や MVR を受けたイヌの特性に基づいて選択した変数を使用し、低血糖に関連するリスク因子を検討したところ、体重が小さいことと無兆候性の粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD) が因子として選択された。さらに、糖新生を促進するなどして血糖値を高くする作用を持つコルチゾールの影響も第3章で検討したが、MVR 術後の低血糖にコルチゾールの関与はないことを示唆するデータを得た。イヌの心臓手術 (MVR) 後には、高血糖ではなく、低血糖が問題になることを指摘したことは新規の知見であった。一方、MVR 後に低血糖が発生するメカニズムについては明確な解答を得ることはできず、グリコーゲン分解や糖新生の機構が正常に発動しないのではないかと考察するにとどまっている。

本研究の新規性は、イヌの心臓手術 (MVR) 後には、高血糖ではなく、低血糖が問題になることを指摘

した点にあり、イヌの心臓外科の臨床に有用な知見を加えた研究となった。

なお、本研究の一部は以下の学術論文に公表済みである。

Nii, Y., Takahashi, E., Tabata, E., Tabata, M., Furusato, S., Katsumata, M., Uechi, M., Hypoglycemia after Mitral Valve Repair in Dogs, *Veterinary Sciences*, 11(2), 79; <https://doi.org/10.3390/vetsci11020079>  
(1, 2 章)

## 2. 論文審査

### 1) テーマのたて方

申請者は、小動物（おもにイヌ）の心臓外科を専門とする臨床獣医師であり、イヌの MVR などイヌの心臓手術を多く手がけている。その申請者の診療活動のなかで、僧帽弁修復術（MVR）後に突然呼吸停止あるいは痙攣発作を呈したイヌで、低血糖を認めた症例を経験した。一方で、ヒトの医療では心臓手術後の高血糖が問題になっている。これらのことは、イヌの心臓手術でも術後の血糖値の変動に問題が生じることを示唆している。しかし、イヌの心臓手術後の血糖値の変動について調査した事例がなかったため、本研究を着想した。心臓手術後のイヌの血糖値を適切に管理して回復のサポートを目指そうとする研究であり、適切にテーマが設定されている。

### 2) 研究の背景

グルコースはイヌをはじめとした哺乳動物にとって重要なエネルギー基質である。全身の多くの組織では脂肪酸もエネルギー基質として使用できるが、脳および赤血球はグルコースが必須であり、組織に絶えずエネルギーを供給するためには血糖値を一定に調節しなければならない。血糖値は血糖調節ホルモンによって厳密に調節されているが、そこから逸脱すると、高血糖あるいは低血糖となる。血糖値を調節するホルモンには、血糖値を低下させるインスリンと、上昇させるグルカゴン、アドレナリン、コルチゾール、成長ホルモン、甲状腺ホルモンなどがあり、これらの平衡によって血糖値が維持されている。

ところで、ヒトの医療では、手術後、とくに侵襲度の高い心臓手術を受けると、ストレス反応により、非糖尿病患者でも高血糖になることが知られている。このような高血糖を回避することで手術部位感染の発生率を低く抑えることができるので、インスリンによる血糖値管理が推奨されている。一方で、心臓手術後の低血糖はインスリンの過剰投与がおもな原因であり、インスリン過剰投与以外で低血糖が発生することはきわめてまれだとされている。申請者らは、僧帽弁修復術（MVR）後に突然呼吸停止、または痙攣発作を呈したイヌで、インスリンを投与していないにもかかわらず、低血糖を認めた症例を経験し報告している。また、イヌの心臓手術後に、ヒトと同様に、高血糖が発生しやすいのかも不明であった。

以上が、本研究の背景である。

### 3) 研究の方法

第1章：回顧的研究として、申請者が所属する JASMINE どうぶつ循環器病センターで2018年11月～2019年1月にMVRを受けたイヌ49頭のカルテ情報・手術記録からMVR前後の血糖値およびMVR後の経過を抜粋し、調査している。MVR前の検査のデータを参照し、糖尿病、悪性腫瘍、肝不全、クッシング症候群、アジソン症候群など血糖値に影響する可能性がある全身疾患に罹患しておらず、さらに、糖代謝に影響する可能性があるステロイドが使用されていないイヌのデータのみを供した。このように、MVRと交絡するおそれがある要因を適切に排除して解析を実施している。血糖値は手術中および入院中の定時検査のデータから、術前、覚醒前、術後6-8時間、術後12-16時間4のポイントを抜粋している。術後12-16時間を最後のポイントとしたのは、それ以降全頭で食事が開始されたためである。血糖値は測定に使用した臨床化学分析装置富士ドライケム4000Vに示されている範囲(75-128mg/dL)を基準範囲とし、これより低ければ低血糖、高ければ高血糖と定義している。

第2章：2019年1月～5月に粘液腫様変性性僧帽弁疾患(MMVD)の治療のためMVRを受けたイヌを対象とした。第2章でも、血糖値に影響する可能性がある全身疾患に罹患しておらず、ステロイドが使用されていないイヌのサンプルとデータのみを供している。第1章と同じポイントで血糖値を測定するとともに、MVRの前後のインスリンとグルカゴンの濃度を測定した。低血糖に関連するリスク因子を検討するために、犬種、年齢、体重、性別、MMVDの重症度、ボディーコンディションスコア(BCS)などのイヌの情報ならびに血液希釈率、他家血輸血の有無、術中の自己血貯血の有無などのMVRに関わる情報を使って解析した。リスク因子の解析は単変量と多変量のロジスティクス解析を組み合わせる形で実施している。

第3章：2023年10月～2024年2月にMMVDの治療のためMVRを受けたイヌの中で、手術翌日の血液検査で低血糖を認めたイヌ5頭、および低血糖を認めなかったイヌ25頭、合計30頭を対象とした。これらのイヌに対して、血清コルチゾール濃度を測定するとともに、ACTH刺激試験を実施した。第3章でも、血糖値に影響する可能性がある全身疾患に罹患しておらず、ステロイドが使用されていないイヌのサンプルとデータのみを供している。さらに、血清コルチゾール濃度測定に影響する可能性があるスピノラクトンが使用されていないことと、MVR前のコルチゾール濃度が $2\mu\text{g/dL}$ よりも高いことを条件として加えた。

以上のように、MVRの影響と交絡するおそれがある全身疾患などの要因は適切に排除しつつ、低血糖と高血糖の基準を明確に設定し、適切な統計解析でリスク因子を解析するなど、研究テーマと目的に対応してふさわしい方法で研究を進めた。

### 4) 研究の結果

第1章：低血糖はMVR後にのみ49頭中5頭で発生し、発生率は10.2%だった。低血糖を発症した症

例は食欲の有無などによって「食事を与える、50%グルコースの経口投与、25%グルコースの経静脈投与」といった治療介入により改善し、その後の入院中に低血糖を再発することなく退院した。MVR 前後の高血糖の発生は調査した 49 頭中の 13 頭で認められ、発生率は 26.5%であった。そのうち MVR 後に重度の高血糖を示した症例は 3 頭と少なく、一定時間後に無治療で血糖値が低下した。さらに、高血糖が発生した全ての症例は入院中に感染等を疑うイベントはなく退院できた。このように、イヌの MVR 後に低血糖が約 10%の割合で発生することを認めた。申請者がすでに経験したように、低血糖が長引くと突然呼吸停止あるいは痙攣発作などで死に至るおそれがあることから、早期発見と治療介入が必要である。一方、イヌの MVR 後の高血糖の発生率はヒトの心臓手術後で報告されている最大 80%という発生率の約 3 分の 1 であり、高血糖が手術部位感染などの発生を招く証拠は得られなかった。

第 2 章：MVR 後の低血糖の発生率は 14.2% (84 頭中 12 頭) であり、それらのイヌでは術前よりも血清インスリン濃度が低下し、血漿グルカゴン濃度は上昇していた。すなわち、MVR 後の低血糖の原因を高インスリン血症や低グルカゴン血症では説明できない結果となった。また、低血糖のリスク因子として「体重が小さい」と「無徴候性の粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD)」を選択した。このように、血糖値を調節する主要なホルモンであるインスリンとグルカゴンは MVR 後の低血糖に関与しない可能性を示すとともに、体重が小さいイヌや無徴候性の MMVD を有するイヌに MVR を実施するときは、術後の低血糖に注意する必要があることを示した。

第 3 章：MVR 前後 (ACTH 刺激試験の前後) のどの時点でも、低血糖とならなかった比較群と低血糖群のコルチゾール濃度に差はなかった。低血糖群では、MVR 後 (ACTH 刺激試験前) のコルチゾール濃度は術前よりも上昇しており、ACTH 刺激試験によりコルチゾール濃度はさらに上昇した。また ACTH 刺激試験によってコルチゾール濃度が上昇したにもかかわらず、血糖値は上昇せず低血糖のままであった。

## 5) 考察と結論

第 1 章：イヌの心臓外科手術では術後の時間経過にともない血糖値が低下するおそれがあるため、術後の低血糖に注意する必要性を示唆する結果となった。MVR 後の高血糖も観察したが、ヒトで報告されている 80%の発生率の 3 分の 1 (49 頭中 13 頭、26.5%) の発生率であった。加えて、重度の高血糖となった 3 頭も、MVR 後 6-8 時間 (あるいは 12-16 時間) には、高血糖から回復していた。本研究の結果は、イヌの心臓手術後の高血糖の発生は一時的であり、無治療で一定時間以内に低下することを示唆している。また、高血糖が発生した全ての症例は入院中に感染を疑うイベントはなく退院し、高血糖が手術部位感染の発生を招く証拠を得ることはできなかった。低血糖の発生率は 10.2%だった。この低血糖は MVR 後だけで観察したものであり、MVR の影響で発生した可能性が高い。低血糖 (グルコースの欠乏) は、中枢神経系の機能を低下させ、意識障害やけいれんなどの症状をまねき、長引けば後遺症の発症や死亡のおそれがある。治療介入しなければ症例悪化のおそれが高く、MVR 後には低血糖の早期発見を目的とし

た血糖値モニタリングは必須であることを示した。

第2章：この章の研究に供した MVR を受けたイヌ 84 頭のうち 12 頭 (14.2%) が MVR 後の低血糖を示し、第1章の結果 (MVR 後の低血糖発生率 10.2%) は再現性があると言える。この 12 頭の MVR 前後のインスリン濃度とグルカゴン濃度を比較したところ、MVR 後にはインスリン濃度が低下する一方でグルカゴン濃度は上昇、さらに、インスリン/グルカゴン比 (I/G 比) は低下した。低血糖をまねく理由として MVR 後のインスリン濃度の上昇とグルカゴン濃度の低下の可能性を申請者は考えていたが、このことを否定する結果となった。すなわち、コルチゾールなどの血糖値を調節するほかのホルモンの影響を疑わせる結果である。また、一般論では、絶食により哺乳動物が低血糖に陥ろうとすると、肝臓や筋肉でのグリコーゲン分解あるいは糖新生の促進によって血糖値を維持するメカニズムが作動する。この章の結果は、これらのメカニズムが正常に作動していない可能性を示唆している。

この章の研究のもうひとつの柱である低血糖のリスク因子の解析では、「体重が小さい」ことと「無徴候性の粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD)」を選択した。ベルクマンの法則が教えるとおり、体重が小さい動物は体重あたりの体表面積が大きく、したがって熱放散量が大きいため、体重あたりの熱発生量 (酸素消費量) が大きくなければ体温を維持できない。体重が小さい動物はグルコース消費量が高い可能性があり、このことが、リスク因子として「体重が小さい」ことを選択した理由ではないかと考察している。一方で、体重が小さいイヌ (たとえばチワワ種) のインスリンやグルカゴンへの感受性は体重が大きいイヌの感受性には差がある可能性も否定できない。しかし、残念ではあるが、本研究ではこれらの感受性に関するデータは取得できておらず、今後の課題として残された。

もう一つのリスク因子として「無兆候性の MMVD」を選抜した。MMVD の重症度が高いほうが低血糖のリスクが高いと考えていたので、申請者にとっては予想外の結果となった。それだけに無兆候性の MMVD と MVR 後の低血糖の関連を考察するのは難しく、心不全との関連が示唆されている内因性カテコラミンやコルチゾールに関する調査が今後の課題として残された。

さらに、MVR にあたって使用した薬剤が低血糖に関連した可能性も検討した。低血糖が発生した全頭でピモベンダンを使用していた。ピモベンダンはインスリン分泌を促進するとされているが、前述したように MVR 後にインスリン濃度は低下しており、ピモベンダンがインスリン分泌を促進したため低血糖が発生した可能性は低いと考察している。そのほかに、抗凝固剤、血液の保存液、低血圧に対応するためのドブタミンの影響も検討したが、これらの薬剤の影響は低いだらうと結論している。

第3章：第2章の結果は、インスリンとグルカゴン以外の血糖値調節ホルモンの影響を疑わせる結果であった。そのため、この章では MVR 前後のコルチゾール濃度の測定と MVR 後の ACTH 刺激試験により、MVR 後の低血糖にコルチゾールが関与しているかどうか検討した。MVR 前のコルチゾール濃度は比較群と低血糖群で差がなかったため、MVR 前のコルチゾール濃度が低血糖に関与した可能性は否定された。また、低血糖群であっても MVR 後のコルチゾール濃度は MVR 前の濃度より高くなっており、手



術によるストレスが副腎からのコルチゾール分泌を促したことを示唆している。さらに、MVR後のACTH刺激試験により低血糖群も全頭で血清コルチゾール濃度が上昇した。にもかかわらず、低血糖は改善できなかった。したがって、MVR後の低血糖がコルチゾール不足によって誘引されている可能性は低いと考察している。そして、この結果から、MVR後に低血糖が発生したときに、コルチゾール治療は不要であると結論している。

いずれの章も結果から論理的に考察している。本研究では MVR後の低血糖発生のメカニズムを特定できなかったが、糖新生経路がどのように影響を受けているかなど、メカニズムの探索を継続すると述べている。さらに、MVR後の低血糖に対する効果的な予防的措置についても探索するとしている。

#### 6) 参考文献

適切な参考文献が必要な数だけ適切に引用されている。

### 3. 審査結果

本論文の内容、発表会の質疑応答での適切な応答、発表会後の主査・副査による口頭試問での回答から、専門知識を十分に有することが認められ、本研究は獣医学上意義ある業績として高く評価できることから、博士（獣医学）の学位を授与するのにふさわしいと判定した。