

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 森本 啓子

疼痛は生体の防御機構の一つであるが、術後の疼痛は、手術からの回復を遅らせたり、不安や恐怖、循環動態の変化など生体に悪影響を及ぼす。これらの抑制のために種々の鎮痛法が開発されてきたが、それらの中でオピオイドや局所麻酔薬による硬膜外鎮痛は、少量の薬剤で長時間の鎮痛効果を得ることができ、かつ副作用も少ないことから注目されている。しかし、モルヒネなどの麻薬はその取り扱いに規制があり、本邦では広く普及するにはいたっておらず、代替法の開発が急がれている。

一方、動物の鎮痛法の開発には、その効果の評価が極めて重要であるが、動物の疼痛の評価は非常に難しく、これまでも動物の姿勢や行動のスコアリング、血中コルチゾール濃度、心拍数や血圧などの測定が試みられてきたが、未だその方法は充分には確立されていない。

最近、心電図データを用いた心拍の間隔の解析から、自律神経系機能の変動を評価する心拍変動解析の有用性が報告されている。心拍変動解析は、心電図の記録を基にしており、これによって疼痛や鎮痛薬の効果を自律神経系機能の変動から解析できれば非侵襲的で実施の容易な評価法になり得るものと思われる。

このような背景から、本論文ではまず第2章において雄の Sprague-Dawley ラットを用い、体性痛および内臓痛の評価法を応用し、種々の濃度のプピバカインとブプレノルフィンを単独または組み合わせて用いた場合の硬膜外鎮痛効果を、モルヒネ (100 μ g/kg) と比較して評価した。

その結果、モルヒネ、プピバカインとブプレノルフィンの組み合わせを投与した群では、いずれも投与後から対照とした生理食塩水投与群 (生食群) と比較して有意な鎮痛効果が発現し、その効果は投与後2時間持続した。また、モルヒネおよびプピバカイン (125 μ g/kg) とブプレノルフィン (10 μ g/kg) の組み合わせについてはさらに12時間後まで測定を行い、その鎮痛効果について検討した。その結果、非規制オピオイドであるブプレノルフィンと局所麻酔薬プピバカインの組み合わせは、モルヒネと同等な鎮痛効果を示すが、その鎮痛持続時間はモルヒネより短いことが示された。

次に、ラットの自律神経系の変化を心拍変動解析によって検討した。その結果、熱による体性痛刺激では、交感神経系の一過性の興奮 (体性-交感神経反射) が起こった。モルヒネ硬膜外投与群では、投与後60分で体性痛刺激による交感神経の興奮は抑制され、投与後90分以降では交感神経系の活動自体も抑制されることが明らかとなった。これらの結果から、体性痛刺激に伴う自律神経系の変化は、モルヒネ投与による鎮痛効果の発現と関連して変動すると考えられ、心拍変動解析が鎮痛効果の評価法として

有用である可能性が示唆された。

第3章においては、ラットにテレメータ送信器を外科的に装着し、まず硬膜外鎮痛に用いた薬剤自体のラットに及ぼす影響を検討するために、意識下で硬膜外に鎮痛薬投与を行った。その結果、心拍変動解析による自律神経系の成分で有意に変化したものではなく、意識下での硬膜外への鎮痛薬投与によっては自律神経系機能に変化は起こらないことが示唆された。

さらに、テレメータ送信器設置という軽手術後にこれらの硬膜外鎮痛薬の投与を行った場合についてみると、硬膜外にモルヒネやブピバカイン・ブプレノルフィンを投与した群では、副交感神経系が優位になっていた。このことは、これらの硬膜外鎮痛によって交感神経系の抑制が出現した可能性を示唆した。

これらの結果から、第4章では実際の犬の臨床手術症例を用いて手術ならびにその時の硬膜外鎮痛の自律神経系への影響を検討した。まず、各薬剤の自律神経系への影響を検討するため、実験犬を用い、犬に広く用いられているミダゾラム・ブトルファノールを前投与し、イソフルランの吸入麻酔を行い、併せて硬膜外鎮痛を行ったときの心拍変動解析をホルター心電計を用いて記録したデータをもとに実施した。その結果、前投与薬や硬膜外鎮痛薬の違いによる自律神経系への影響にはほとんど差がないと考えられた。

次に実際の手術症例犬を対象に、術後の自律神経系機能の変化を検討した。その結果、同麻酔法で手術を行い術後にブトルファノールの筋肉内投与を行った群では、術後に交感神経系が優位になっていたと考えられ、鎮痛が十分ではなかったことが示唆された。モルヒネあるいはブピバカイン・ブプレノルフィンの硬膜外投与を行った群では、術後に副交感神経系優位になっており、術後疼痛による交感神経系への刺激がこれらの硬膜外鎮痛によって抑制されたものと考えられた。また、これらの解析からブピバカイン・ブプレノルフィンの硬膜外投与は、モルヒネとほぼ同等の鎮痛効果を示すことが示唆された。

以上の成績から、心拍変動解析によって得られる各成分は、術後疼痛や硬膜外鎮痛の自律神経系機能に与える影響をよく反映しており、術後疼痛程度ならびに鎮痛法の評価法として十分に応用できる可能性が示唆された。

以上要するに、本研究は犬に対する新しい硬膜外鎮痛法を開発し、同時にその鎮痛効果の評価法としての心拍変動解析の有用性を示したものであり、学術上、応用上、その貢献は少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の論文として価値あるものと認めた。