

## 論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成 11 年度博士課程 入学

氏名 佐野 忠士

指導教官者名 佐々木 伸雄

論文題目 犬における完全静脈麻酔法確立のための基礎的研究

全身麻酔に求められる必要条件としては、「意識消失」、「鎮痛」、「筋弛緩」および「有害反射抑制」の 4 つが挙げられるが、これを単一の麻酔薬で満たそうとすると非常に深い麻酔が必要となり、低血圧など様々な問題を引き起こす。このため、現在では各必要条件に対し各種薬剤を比較的低用量で組み合わせる麻酔状態を作り出す「バランス麻酔」の概念が主流となっている。一方、従来麻酔薬の中心として吸入麻酔薬が用いられてきたが、生体に及ぼす様々な影響の他、大気に放出された後の影響も無視できないことが明らかとなってきた。近年作用発現が迅速で、蓄積性が無く持続投与速度の調節により麻酔深度を容易に変えられる静脈麻酔薬プロポフォールが導入され、これに鎮痛薬や筋弛緩薬を組み合わせる薬物の経静脈投与のみで麻酔状態を得る、完全静脈麻酔法 (TIVA; Total Intravenous Anesthesia) が人医領域では広く行われるようになってきた。しかし獣医学領域においては TIVA はまだあまり普及していない。その理由の 1 つには、使用される静脈薬に関する薬物動態学および薬力学について不明な点が多く、更に使用薬物間での相互作用に関する知識がほとんどないためである。そこで本研究では犬における TIVA 確

立の為に、TIVA において催眠要素達成の為に全身麻酔導入および維持薬として用いられるプロポフォール (Prop) および鎮痛要素達成の為に用いられるオピオイド鎮痛薬のフェンタニル (Fent) の薬物動態および薬力学的な作用の特徴を、実験犬および臨床例を用いて明らかにする事を目的とした。

まず健康な実験用ビーグル犬を用いて、麻酔導入に必要な Prop 量を求め、その時の麻酔持続時間および副作用についても検討した。更に麻酔維持に必要な血漿中濃度を求める基礎として、抜管時血漿中 Prop 濃度測定も行った。次に、臨床例において同様の評価を行い、臨床応用を行う上での問題について検討した。その結果、前投与薬を用いない場合、実験犬および臨床例のいずれにおいても約 6.0mg/kg で円滑な麻酔導入を行う事が可能であった。一方、各種前投与薬の使用により導入に必要な Prop 量を 30~60% 減少させることができた。導入前の動物の取り扱いが容易となり、麻酔導入もより円滑となり、更に麻酔維持に必要な血漿中 Prop 濃度も低下し、麻酔時間も延長したがその程度は用いた麻酔前投与薬の種類によった。様々な疾患を有する臨床例への使用においては、動物の状態に合わせた前投与薬の適切な選択が重要で、導入時の Prop 過量投与にも注意する必要があることが示された。一方、臨床例のメドミジン前投与群を除いたいずれの群においても、Prop 投与により高率に無呼吸の発生が認められた。これらは全て気管内挿管および人工換気によって対処し、これによる臨床的に明らかな問題は生じなかった。その他生じた徐脈、低血圧、頻脈などの副作用も軽度であり、臨床的に大きな問題を引き起こすことはなく、犬における麻酔導入薬としての Prop の臨床的有用性が示された。

次に犬における Prop の薬物動態を明らかにするために、Prop をボラス投与した場合と、その後一定速度で 4 時間まで持続投与した場合の血漿中濃度の変化について検討し、併せて循環呼吸器系および覚醒時間等の薬力学的な測定も行った。ボラス投与後の血漿中濃度の変化は 3 コンパートメントモデルに当てはまり、分布相半減期が短く、消失相半減期がやや長い事が明らかとなった。一方、持続投与群では投与時間にかかわらず動物は横臥し自発運動のない安定した麻酔状態が維持されていた。その間の血漿中濃度はわずかに上昇する傾向が認められたが、検討した範囲では投与方法や投与持続時間には影響を受けない大きな分布容積、高いクリアランスを有し、持続投与終了後の血漿中薬物濃度は bolus 群と同様速やかに低下した。また麻酔状態からの覚醒も投与方法および投与持続時間に関係なく速やかであったが、抜管

時の血漿中 Prop 濃度は投与持続時間が延びると上昇する傾向を示した。一方、Prop 投与による循環呼吸器系および体温などの生理機能へ及ぼす影響は投与方法、投与持続時間に依存せず比較的軽度で、臨床的には大きな問題とならない程度であり、更に投与終了後の麻酔状態からの回復に伴って麻酔前の状態に回復した。これらの結果から、犬において Prop 持続投与によって安定した麻酔状態を得ることができ、少なくとも 4 時間までであれば薬物動態に大きな影響はなく、覚醒も速やかで安全性にも大きな問題が無いことが明らかとなった。

次に TIVA において鎮痛要素を担う Fent について、Prop と同様の観点から犬における Fent の薬物動態の特徴を明らかにすると同時に、循環呼吸器系および体温など生理機能に及ぼす影響について調べた。ボラス投与後の血漿中 Fent 濃度の変化は 2 コンパートメントモデルに当てはまり、投与後速やかな血漿中濃度の低下が認められた。持続投与を行った群では、いずれも血漿中 Fent 濃度は比較的安定しており  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  ボラス投与後  $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  の速度での持続投与により、人および犬において有効な鎮痛効果を示すと報告されている血漿中濃度範囲の値を維持することが可能であった。従って、この投与量・投与方法が犬における Fent 持続投与方法の一つの基準になると考えられた。また大きな分布容積を有し、これは投与方法および投与持続時間による影響は軽度であったが、比較的大きな個体差が存在し、投与方法による影響を受けるクリアランスは持続投与および投与量の増加により減少する傾向を示した。また投与終了後の血漿中濃度の低下も投与持続時間により遅延する傾向を示した。一方、心拍数は比較的大きく低下し、持続投与中はこれが継続した。また体温も持続投与により徐々に低下した。いずれの変化も臨床的に問題を引き起こす程度では無かったが、実際の臨床例への Fent 投与および他の薬物との併用時にはこれらに対する注意深い観察および適切な処置が行えるようにしておく必要があると考えられた。

最後に Prop-Fent を併用して持続投与した場合の血漿中濃度の解析を行い、薬物動態パラメーターや生理機能に両剤の併用が及ぼす相互作用について検討した。更に Prop-Fent 持続投与による TIVA の実際の手術症例への応用を行った。その結果、Prop-Fent を併用して持続投与することにより血漿中 Prop 濃度はやや上昇する傾向を示したが有意な変化ではなく、薬物動態パラメーターも有意な変化は受けなかった。一方、血漿中 Fent 濃度は Fent 単独持続投与時と比較して有意に高い値で維持され、クリアランスも低下した。また Prop-

Fent 持続投与併用時には麻酔状態からの覚醒にも長時間を要しており、より適する血漿中 Fent 濃度維持および良好な麻酔状態からの覚醒を得るために、人の TCI を適用した投与方法による調節を行う必要があると考えられた。また心拍数減少、血圧低下、呼吸抑制および体温低下が Prop 単独あるいは Fent 単独使用時より強く現れることが明らかとなり、臨床応用を行う場合にはこれらの点に注意する必要があると考えられた。一方、TIVA を適用した手術症例には、様々な全身状態の動物が含まれ、手術内容も様々であったが、Prop 6.0mg/kg ボーラス投与で麻酔導入した後 Prop 0.4mg/kg/min および Fent 10 $\mu$ g/kg ボーラス投与+10 $\mu$ g/kg/hr の併用によって安定した外科手術を行うのに十分な麻酔状態を継続して得る事が可能であった。全ての症例で無呼吸の発生が認められたが、気管内挿管および 100%酸素吸入による調節呼吸により臨床的に大きな問題を引き起こすことなく、また生じた徐脈などの他の副作用の程度も軽度で、アトロピン投与もしくは無処置で改善し Prop-Fent 持続投与併用による TIVA は臨床的に有用で安全である事が示された。麻酔からの覚醒は個体差が大きく、今後は動物の状態や手術内容に合わせて薬物投与量、投与方法および併用薬物を選択する必要がある、更なる検討を要すると考えられた。

以上本研究では、TIVA における催眠要素達成の為の Prop の全身麻酔導入薬/維持麻酔薬としての臨床的有用性、鎮痛要素達成のための Fent の臨床的有用性、および様々な手術症例に対する Prop-Fent 持続投与併用による TIVA の臨床的有用性および安全性を示す事ができた。本研究の結果を基礎として、今後獣医学領域において TIVA をより良い麻酔法として臨床応用していく為には、個々の動物の状態に合わせた薬物選択および投与量調節、速やかな麻酔状態からの回復を確実にするための、より最適な投与方法に関する更なる研究が必要であり、麻酔深度や有効な鎮痛状態など、各薬剤の効果判定を客観的にそしてリアルタイムに行うことのできる評価法およびモニター類の開発なども期待される。