

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 佐野 忠士

従来、小動物領域では人と同様、吸入麻酔薬による麻酔法が最も広く用いられてきたが、設備、器具による使用場所の制約、あるいは麻酔ガスによる汚染といった問題も提起されてきた。

近年、作用発現が迅速で蓄積性が無く、投与速度調節により麻酔深度変更可能な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た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) が人医領域では広く行われるようになった。しかし静脈麻酔薬の薬物動態・薬力学について不明な点が多く、薬物間の相互作用に関する動物でのデータがほとんどないため獣医学領域においてはあまり普及していない。

そこで本研究では、犬における TIVA 確立を目的とし、TIVA において催眠要素達成に用いられるプロポフォール (Prop) および鎮痛要素達成に用いられるフェンタニル (Fent) の薬物動態・薬力学的作用の特徴を検討し、あわせて臨床応用の可能性を検討した。

まず実験犬および臨床例における導入時の標準 Prop 量を求め、その時の麻酔持続時間と副作用について検討した。その結果、前投与薬を用いない実験犬および臨床例の導入時標準 Prop 量は約 6.0mg/kg であった。前投与薬を用いると、Prop 用量は 30~60%減少し、麻酔時間は延長した。また、抜管時 (麻酔覚醒時) の Prop 濃度も前投与薬の使用で低下した。臨床例では高率に無呼吸が発生したが、一般的な気管内挿管、人工換気で対処し問題は生じなかった。

次に犬における Prop の薬物動態を明らかにするために、Prop ボーラス投与 (単回投与: bolus) と、その後持続投与した場合の血漿中濃度変化について検討し、生理機能の変化も記録した。bolus 後の Prop 血中濃度推移は 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ことが認められた。持続投与群ではいずれも安定した麻酔状態が得られ、持続投与中血漿中濃度は軽度上昇したが、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投与終了後の濃度は速やかに低下した。また覚醒も持続時間に関係なく速やかであったが、抜管時濃度は投与時間により変化した。麻酔時の生理機能の変化も投与持続時間に依存せず比較的軽度であり、安定した麻酔状態を得ることができた。

次に鎮痛要素を担う Fent について同様に薬物動態と生理機能への影響について調べた。bolus 後の濃度推移は 2 コンパートメントモデルに当てはまった。持続投与ではいずれも血漿中濃度は比較的安定しており、従来の報告と同様 10 μ g/kg bolus+10 μ g/kg/hr 持続投与で有効な鎮痛効果を示すことが示され、これが犬における Fent 持続投与方法の一つの基準と考えられた。また分布容積は大きい個体差があり、クリアランスも投与量の増加によって低下する傾向にあった。投与終了後の濃度低下も持続時間により遅延する傾向を示した。心拍数は比較的大きく低下し、それが持続投与中は継続し、体温も持続投与により低下した。これらの変化は臨床的に正常範囲内であったが、臨床例への応用、他の薬物との併用には注意が必要と考えられた。

最後に Prop-Fent 併用持続投与が各薬剤の薬物動態や生理機能に及ぼす相互作用について検討し、さらに Prop-Fent による TIVA を実際の手術症例へも適用した。その結果、Prop 濃度は単独投与時よりもやや高値を示したが有意ではなく、薬物動態にも有意な変化は生じなかった。一方、Fent 濃度は単独投与時より有意に高値で維持され、クリアランスが低下した。併用時には麻酔からの覚醒に長時間を要し、より最適な血漿中薬物濃度維持および良好な覚醒を得るための投与法の調節が必要と考えられた。また、血圧低下、呼吸抑制、体温低下等の生理機能の変化は増強される傾向にあり、臨床応用の際には注意を要すると考えられた。一方、TIVA を適用した症例には様々な全身状態、手術内容が含まれていたが、Prop;6.0mg/kg bolus+0.4mg/kg/min と Fent;10 μ g/kg bolus+10 μ g/kg/hr で安定した麻酔状態を得ることができた。全症例で導入時の無呼吸が生じたが挿管と人工換気により特に問題は生じず、他の副作用も軽度で、Prop-Fent 併用の TIVA は臨床的に有用で安全であることが示された。しかし覚醒、血漿中薬物濃度には大きな個体差が認められ、動物の状態や手術内容に合わせた薬物投与量・投与法および併用薬物の選択などの検討が必要と考えられた。

以上本研究は Prop と Fent による TIVA 確立のための薬物動態・薬力学的基礎を確立し、あわせて TIVA の臨床的有用性、安全性を示したもので、学術上、応用上貢献するところは少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の博士論文として価値あるものと認めた。