

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 鎌田正利

痛みは生体防御に不可欠な機構であるが、過剰あるいは持続する痛みは情動面や生体に様々な負担をかける。獣医療で鎮痛薬の主流であるオピオイドの作用には種差があるとされ、とくに猫では興奮作用などの副作用に対する懸念が強く、積極的な使用が避けられる傾向が強い。多くの成書に猫に対するオピオイドの副作用が記述されているが、根拠が曖昧であり、明確な情報がほとんどない。

本研究では犬と猫におけるオピオイドの作用について、意識および行動の変化について検討し（第2章）、侵害刺激遮断作用について自律神経反応および神経内分泌反応から検討した（第3章、第4章）。さらに作用の違いが生じる原因を明らかにする目的で、薬物動態学の観点から検討を加えた（第5章）。

第2章では、覚醒下の犬猫に広く使用されるモルヒネとフェンタニルの静脈内投与が、意識や行動に与える影響について検討した。モルヒネは犬では活動性低下を引き起こし、高用量では姿勢の変化や意識レベルの低下も生じたが、呼吸抑制や嘔吐も用量依存性に生じた。一方、猫では活動性は低下したが、姿勢や意識レベルの変化を認めなかった。また、興奮や攻撃行動は認められず、呼吸抑制や嘔吐も認めなかった。フェンタニルは犬ではモルヒネと同様の活動性低下を引き起こし、用量依存性に呼吸抑制を生じたが、嘔吐は認めなかった。猫では一過性に活動性が上昇したが、興奮や攻撃行動は認められず、呼吸抑制や嘔吐も認めなかった。従って、オピオイドは犬では意識と行動を用量依存性に強く抑制して呼吸抑制や嘔吐も惹起するのに対し、猫では活動性に影響を与えるが、明らかな興奮作用や呼吸抑制などは生じないことが明らかとなった。

第3章では、術中鎮痛に使用されることが多いフェンタニルの持続投与が吸入麻酔薬イソフルランの MAC-BAR : MAC-blocking adrenergic responses（侵害刺激による心拍数と血圧の上昇を抑制する最小濃度）に与える影響を犬と猫で比較検討した。犬では、イソフルランの MAC-BAR はフェンタニルの用量依存性に最大 75% 低下したが、猫では最大 38% しか低下しなかった。猫では血漿中濃度を高くしても犬と同等の MAC-BAR 低下効果は得られないことも明らかとなった。MAC-BAR の低下はフェンタニルの侵害刺激遮断作用を反映すると考えられるため、猫におけるフェンタニルの侵害刺激遮断作用は、犬に比べて低い可能性が示された。

第4章では、イソフルランとフェンタニルの持続投与により麻酔下で手術を行った犬猫で、手術刺激に対する神経内分泌反応（心拍数、血圧、血中コルチゾール濃度、血糖値）の変動を比較検討した。犬では、術中の神経内分泌反応は抑制されていたが、猫では、血中コルチゾール濃度以外の神経内分泌反応は抑制されなかった。従って、

手術による侵害刺激が犬では十分に抑制されていたのに対し、猫では十分に抑制されなかったことが示唆され、猫ではフェンタニルの侵害刺激遮断作用が犬よりも低いことが示唆された。

以上の結果から、犬と猫におけるオピオイドの中樞神経作用には明確な違いが認められることが明らかとなり、第 5 章では違いを生じる要因を明らかにする目的で、薬物動態学の観点から検討を行った。モルヒネ、フェンタニル、および臨床応用の始まったレミフェンタニルの薬物動態を犬と猫で比較した。モルヒネおよびフェンタニルの投与後の血漿中濃度は常に猫のほうが犬よりも高く、全身クリアランスおよび分布容積が猫では犬の 1/2~1/3 程度であることが明らかとなった。レミフェンタニルの投与後の血中濃度は常に猫の方が犬よりも低く、全身クリアランスおよび分布容積が猫では犬の 2 倍程度であることが明らかとなった。また、モルヒネとフェンタニルの投与による行動変化は第 2 章と同様であり、レミフェンタニルの投与によりフェンタニルと同様に犬では活動性低下、猫では活動性上昇が生じた。犬と猫ではオピオイドの薬物動態に違いが認められたが、レミフェンタニルの投与による行動変化から血中濃度の高さが中樞神経作用の種差に影響する可能性は低く、血中濃度以外にも種差に影響する要因がある可能性が示唆された。

以上、本研究ではこれまで明確な根拠なく猫ではオピオイドにより強い興奮状態を引き起こし、低用量でのみ使用すべきとされていた点を明確に否定し、同時に他の動物種のように強い侵害刺激作用を持たないことも明らかにした。また薬物代謝にも種差が存在すること、作用の違いにはオピオイド受容体の分布や機能の違いが関与している可能性が高いことを示した点でも学術上、臨床応用上貢献するところが多大であり、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。