

博士学位論文

学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 田村 純

学位の種類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 犬における筋肉内投与による新たな注射麻酔法の開発

審査委員

主査教授 山下 和人（獣医麻酔学）

副査教授 北澤 多喜雄（獣医薬理学）

副査教授 鈴木 一由（生産動物外科学）

副査准教授 佐野 忠士（動物行動学）

## 学位論文要旨

注射麻酔薬は、静脈内（IV）投与や筋肉内（IM）投与によって全身麻酔の効果を発揮する薬物であり、吸入麻酔薬に比較して大気汚染が格段に少ない。とくに、ケタミンは IM で全身麻酔の効果と同時に鎮痛作用も示すことから、動物の全身麻酔に広く用いられてきたが、2007年1月より『麻薬』として法的規制対象となり、その臨床使用は煩雑となった。現在、わが国の獣医療では、麻酔効果の発現と回復が速やかであり、IMでも確実に麻酔効果を発揮する注射麻酔法の開発が喫緊の課題となっている。

アルファキサロンはステロイド系注射麻酔薬であり、わが国では2013年12月に動物用注射麻酔薬として2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン（HPCD）を溶媒としたアルファキサロン-HPCD製剤の犬猫での使用が承認された。アルファキサロン-HPCDは痛みの伝達経路遮断する鎮痛作用を持たないが、麻酔導入と回復が速やかで反復IVによる蓄積性もなく、呼吸循環器系抑制は軽度である。また、アルファキサロン-HPCDは組織刺激性が極めて少なく、様々な動物種においてIMで全身麻酔できることが報告されている。したがって、犬においても、アルファキサロン-HPCDのIMで速やかな麻酔導入と回復を得られると期待される。

近年、獣医療の麻酔・疼痛管理では、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を導入した全身麻酔法が検討されている。 $\alpha_2$ -作動薬のメデトミジンは鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持ち、犬ではIMすることでアルファキサロン-HPCDの麻酔導入量を軽減できる。非麻薬性オピオイドのブトルファノールは、鎮静鎮痛効果を増強する目的でメデトミジンに併用される。したがって、アルファキサロン-HPCDにメデトミジンおよびブトルファノールを併用して混合IMすることで、鎮痛効果を高めてアルファキサロン-HPCDの要求量を軽減し、質の良い全身麻酔が得られると期待される。また、メデトミジンとブトルファノールは、アルファキサロン-HPCDと同様にわが国で動物用医薬品として承認されており、個々の薬物としては、犬における安全性が担保されている。そこで、本研究では、犬においてアルファキサロン-HPCD製剤の麻酔導入薬としての効果を臨床的IV用量を用い、基礎的および臨床的に再確認するとともに、IMでの麻酔効果を基礎的に確認した。次いで、アルファキサロン-HPCDに鎮静および鎮痛作用をもつメデトミジンおよびブトルファノールを併用した犬のIMでの注射麻酔法の臨床応用の可能性を基礎的ならびに臨床的に検討した。

第1章では、臨床IV用量のアルファキサロン-HPCDとプロポフォールの麻酔効果を基礎的に再検討するため、临床上健康なビーグル犬6頭を繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD  $3 \text{ mg kg}^{-1}$  またはプロポフォール  $7 \text{ mg kg}^{-1}$  をIVした。犬において、アルファキサロン-HPCDは、筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するものの、同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。

第2章では、犬臨床例においてアルファキサロン-HPCDとプロポフォールの麻酔効果を再確認した。画像診断または放射線治療を目的として不動化を実施した犬臨床例をアルファキサロン-HPCD (98頭) またはプロポフォール (272頭) を用い、気管挿管可能となる必要最低限の量まで緩徐にIVする方法 (to effect IV法) で麻酔導入し、気管挿管後にOS麻酔で麻酔維持した。犬臨床例においても、アルファキサロン-HPCDをto effect IV法で用いることによってプロポフォールより少ない呼吸循環抑制で安全かつ円滑な麻酔導入が得られることが再確認された。加えて、老齢動物および肝障害のある犬では麻酔導入量が軽減され、麻酔回復が軽度に遅延することを予測すべきであることが明確になった。また、犬におけるアルファキサロン-HPCDの麻酔回復には性差がある可能性が示唆された。

第3章では、アルファキサロン-HPCDの単独IMによる麻酔効果について基礎的に検討するため、临床上健康なビーグル犬6頭を繰り返し用い、アルファキサロン-HPCDを  $5 \text{ mg kg}^{-1}$ 、 $7.5 \text{ mg kg}^{-1}$ 、または  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  を単独IMした。アルファキサロン-HPCDの  $7.5 \sim 10 \text{ mg kg}^{-1}$  IMでは、気管挿管できる麻酔効果を得られた。また、IM後には呼吸数低下に関連する低酸素血症を認めたものの、呼吸循環抑制は比較的軽度であった。アルファキサロン-HPCDの  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  IMでは、軽度の呼吸循環器系抑制で短時間の鎮静/不動化を得られた。アルファキサロン-HPCDのIMは、呼吸循環抑制が少ない犬の注射鎮静/麻酔法として期待できるが、臨床応用するためには、投与体積に起因する投与時の疼痛反応、麻酔回復初期の振戦や運動失調などの有害事象を最小限とすることが重要な課題であることが明らかとなった。

第4章では、第3章で明らかになった課題を解決するため、 $\alpha_2$ -作動薬のメドミジン ( $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ )、非麻薬性オピオイドのブトルファノール ( $0.25 \text{ mg kg}^{-1}$ ) およびアルファキサロン-HPCD ( $2.5 \text{ mg kg}^{-1}$ ) を混合IMする注射麻酔法(MBA麻酔)の麻酔効果と呼吸循環器系機能への影響について基礎的に検討した。臨床的に健康なビーグ

ル犬 6 頭を繰り返し用い、メデトミジン  $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$  およびブトルファノール  $0.25 \text{ mg kg}^{-1}$  を混合 IM、アルファキサロン-HPCD  $2.5 \text{ mg kg}^{-1}$  を単独 IM、またはメデトミジン  $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール  $0.25 \text{ mg kg}^{-1}$  およびアルファキサロン-HPCD  $2.5 \text{ mg kg}^{-1}$  を混合 IM した。犬の MBA 麻酔では、気管挿管できる麻酔効果を 60 分間程得られた。また、犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移し、アルファキサロン-HPCD に起因する麻酔回復期の有害事象の発生を軽減できることも明らかになった。一方で、MBA 麻酔ではメデトミジンとブトルファノールによる心拍数低下に起因する心拍出量と酸素運搬量の低下に留意する必要があることも明らかとなった。

第 5 章では、第 4 章で検討した MBA 麻酔を犬に臨床応用し、その有用性について検討した。術後疼痛が軽度～中等度と予測される外科処置を目的として全身麻酔を実施した犬 17 頭の麻酔導入に MBA 麻酔を応用した。各供試犬に MBA 混合液（メデトミジン  $8.3 \mu\text{g mL}^{-1}$  -ブトルファノール  $0.83 \text{ mg mL}^{-1}$  -アルファキサロン  $8.3 \text{ mg mL}^{-1}$ ）を  $0.3 \text{ mL kg}^{-1}$  で IM し、気管挿管できない場合は同量の MBA 混合液を追加 IM した。必要に応じて OS 麻酔を併用して外科麻酔を維持した。すべての供試犬で MBA 混合液 IM 後 12 分目までに横臥位に至り、供試犬 12 頭（71%）で気管挿管できる麻酔効果を得られた。残りの供試犬 5 頭中 4 頭では MBA 混合液の追加投与 1 回で気管挿管可能となり、1 頭で 2 回の追加投与が必要であった。MBA 麻酔の効果持続時間は平均 15.1 分間であり、すべての供試犬で外科麻酔の維持に OS 麻酔併用が必要であった。MBA 混合液投与後の呼吸抑制は軽度であったが、心拍数低下を認めた。また、OS 麻酔開始後には供試犬 7 頭で低血圧を認め、2 頭で血圧改善の治療が必要であった。

以上の結果から、犬において、アルファキサロン-HPCD の IV は、筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するが、プロポフォールと同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。アルファキサロン-HPCD の IM は呼吸循環器系機能の抑制が少ない犬の注射鎮静/麻酔法として利用でき、アルファキサロン-HPCD ( $2.5 \text{ mg kg}^{-1}$ ) にメデトミジン ( $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) とブトルファノール ( $0.25 \text{ mg kg}^{-1}$ ) を併用して混合 IM する MBA 麻酔は、中等度の心血管抑制が認められるものの、投与体積に起因する IM 時の疼痛反応ならびに麻酔回復期の有害事象を最小限でき、ケタミンに代わる IM 可能な新たな麻酔導入法として臨床的有用性が高いと結論された。

## 論文審査の要旨および結果

### 1 論文審査の要旨および結果

審査は、1) 体裁が整い、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2) 科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

#### 論文の概要について

田村氏は、犬における筋肉内投与による新たな注射麻酔法の開発を目的として、2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン (HPCD) を溶媒とするステロイド系注射麻酔薬のアルファキサロン-HPCD に着目し、本研究を計画実施した。まず、第1章および第2章において、現在わが国の獣医療で犬の麻酔導入に汎用されているプロポフォールと今回着目したアルファキサロン-HPCD の静脈内投与による麻酔効果を基礎的ならびに臨床的に比較再検討した。第3章では、アルファキサロン-HPCD の単独筋肉内投与による麻酔効果について基礎的に検討した。第4章では、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬のメデトミジン ( $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ )、非麻薬性オピオイドのブトルファノール ( $0.25 \text{mg kg}^{-1}$ ) およびアルファキサロン-HPCD ( $2.5 \text{mg kg}^{-1}$ ) を混合筋肉内投与する新たな注射麻酔法 (MBA 麻酔) の麻酔効果と呼吸循環器系機能への影響について基礎的に検討した。そして、第5章では、MBA 麻酔を犬に臨床応用し、その有用性を検討した。

#### 研究の背景と目的

注射麻酔法は、簡便な全身麻酔法として獣医療に広く用いられてきた。とくに、ケタミンは筋肉内投与で意識消失と鎮痛作用を得られることから、動物の注射麻酔法に汎用されてきたが、2007年1月より『麻薬』として法的規制対象となった。したがって、現在、わが国の獣医療では、筋肉内投与でも確実に麻酔効果を発揮する注射麻酔法の開発が喫緊の課題となっている。

田村氏は、この獣医療における課題の解決に取り組むべく、2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン (HPCD) を溶媒とするステロイド系注射麻酔薬のアルファキサロン-HPCD に着目した。このアルファキサロン-HPCD は、犬猫において静脈内投与による麻酔導入と回復が速やかで蓄積性もなく、呼吸循環器系抑制が軽度であり、組織刺激性が極めて少なく様々な動物種において筋肉内投与で全身麻酔できることが報告されている。しかしながら、アルファキサロン-HPCD は痛みの伝達経路遮断する鎮痛作用を持たないことから、アルファキサロン-HPCD 製剤を用いた筋肉内投与による注射麻酔法の開発においては鎮痛効果の付加が必要と考えられた。そこで、田村氏は、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を導入し、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬のメデトミジンと非麻薬性オピオイドのブトルファノールをアルファキサロン-HPCD とともに混合

筋肉内投与することで鎮痛効果を高めてアルファキサロン-HPCD の要求量を軽減し、質の良い全身麻酔が得られると考えた。

以上のことから、田村氏は、犬における筋肉内投与による新たな注射麻酔法の開発を目的として、メドトミジン ( $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ )、ブトルファノール ( $0.25 \text{mg kg}^{-1}$ )、およびアルファキサロン-HPCD ( $2.5 \text{mg kg}^{-1}$ ) を混合筋肉内投与する MBA 麻酔を考案し、その臨床応用の可能性を基礎的ならびに臨床的に検討した。

## 研究の成果

第 1 章では、犬において、アルファキサロン-HPCD は、筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するものの、同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。第 2 章では、犬臨床例においても、アルファキサロン-HPCD を気管挿管が可能となる必要量まで静脈内投与することによってプロポフォルより少ない呼吸循環抑制で安全かつ円滑な麻酔導入が得られることが再確認された。加えて、老齢動物および肝障害のある犬では麻酔導入量が軽減され、麻酔回復が軽度に遅延することを予測すべきであることが明確になった。また、犬におけるアルファキサロン-HPCD の麻酔回復には性差がある可能性が示唆された。第 3 章では、アルファキサロン-HPCD  $7.5\sim 10 \text{mg kg}^{-1}$  の筋肉内投与によって少ない呼吸循環抑制で気管挿管できる麻酔効果を得られるが、臨床応用するためには、投与体積に起因する投与時の疼痛反応、麻酔回復初期の振戦や運動失調などの有害事象を最小限にすることが重要な課題であることが明らかとなった。第 4 章では、MBA 麻酔 (メドトミジン  $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール  $0.25 \text{mg kg}^{-1}$ 、およびアルファキサロン-HPCD  $2.5 \text{mg kg}^{-1}$  の混合筋肉内投与) によって、気管挿管できる麻酔効果を 60 分間程得られ、麻酔中の犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移し、アルファキサロン-HPCD に起因する麻酔回復期の有害事象の発生を軽減できることが明らかになった。また、MBA 麻酔ではメドトミジンとブトルファノールによる心拍数低下に起因する心拍量と酸素運搬量の低下に留意する必要があることも明らかとなった。第 5 章では、術後疼痛が軽度～中等度と予測される外科処置を目的として全身麻酔を実施した犬 17 頭の麻酔導入に MBA 麻酔を応用し、すべての供試犬で横臥位に至り、供試犬 12 頭 (71%) で気管挿管できる麻酔効果を得られた。MBA 麻酔の効果持続時間は平均 15.1 分間であり、麻酔中の呼吸抑制は軽度であったが、心拍数低下を認めた。

以上の結果から、犬において、アルファキサロン-HPCD の静脈内投与による麻酔導入では、筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するが、プロポフォルと同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。アルファキサロン-HPCD の筋肉内投与は呼吸循環器系機能の抑制が少ない犬の注射鎮静/麻酔法として利用でき、アルファキサロン-HPCD にメドトミジンとブトルファノールを併用して混合筋肉内投与する MBA 麻酔は、中等度の心血管抑制が認められ

るものの、投与体積に起因する筋肉内投与時の疼痛反応ならびに麻酔回復期の有害事象を最小限にすることができた。それゆえ、MBA 麻酔法は、筋肉内投与による新たな犬の麻酔導入法として臨床的有用性が高いと結論された。

## 研究の評価

本論文は、博士論文としての体裁が整えられており、筋肉内投与による新たな犬の麻酔法を開発した点で新規性があり、その内容にも明確に十分な根拠があると判断された。また、本論文は、わが国の獣医療における喫緊の課題を解決する内容を含んでおり、科学および獣医学の発展に寄与する内容であると判断される。以上のことから、田村 純氏は、博士(獣医学)の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

## 2 最終試験の結果

審査委員4名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2015年 2月17日

### 審査員

主査	教授	山下	和人
副査	教授	北澤	多喜雄
副査	教授	鈴木	一由
副査	准教授	佐野	忠士