

メデトミジン、リドカイン、ブトル
ファノールおよびプロポフォールを
用いた馬の全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA)
の開発

酪農学園大学大学院

獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

石塚 友人

伴侶動物医療学教室

指導教員 教授 山下和人

2013 年度

目 次

	頁
緒 言	1
第1章 馬におけるメデトミジン、リドカイン、ブトルファノールおよび プロポフォールを用いた全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) の実験的検討	
Ⅰ. 小 緒	3
Ⅱ. 材料と方法	4
1. 供試馬	4
2. 麻酔方法	5
3. 麻酔効果および麻酔回復の評価	7
4. 麻酔モニタリング	8
5. 統計学的分析	8
Ⅲ. 成 績	9
1. 麻酔導入の状況	9
2. 麻酔効果	9
3. 呼吸循環系モニタリング項目の変化	10
Ⅳ. 考 察	15
Ⅴ. 小 括	22
第2章 MLBP-TIVA で全身麻酔した馬における調節呼吸と保定体位が 呼吸循環系機能におよぼす影響	
Ⅰ. 小 緒	23
Ⅱ. 材料と方法	24
1. 供試馬	24
2. 麻酔方法および実験プロトコール	24
3. 呼吸循環系パラメーターの測定	25
4. 心係数、一回拍出量および全身血管抵抗の算出	26
5. 統計学的分析	26
Ⅲ. 成 績	27
1. 基準値測定時の呼吸循環系機能	27
2. 調節呼吸の影響	27
3. 保定体位の影響	28
Ⅳ. 考 察	30
Ⅴ. 小 括	34

第3章 馬臨床例における MLBP-TIVA の麻酔効果と有用性	
Ⅰ. 小 緒	35
Ⅱ. 材料と方法	36
1. 供試馬	36
2. 麻酔方法	38
1) 手術麻酔群	38
2) フィールド麻酔群	39
3. 麻酔モニタリング	39
4. 麻酔効果および麻酔回復の評価	40
5. 統計学的分析	40
Ⅲ. 成 績	41
1. 麻酔の実施状況と麻酔の質	41
1) 麻酔導入の状況	41
2) 麻酔移行の状況	41
3) 麻酔維持の状況	42
4) 麻酔回復の状況	42
2. 麻酔中の呼吸循環系機能の変化	43
Ⅳ. 考 察	48
Ⅴ. 小 括	51
総 括	52
謝 辞	54
引用文献	55

緒 言

現在の獣医療では全身麻酔下での外科手術が日常的に実施され、注射麻酔薬や揮発性吸入麻酔薬を用いた全身麻酔法が広く用いられている。しかしながら、吸入麻酔法では、吸入麻酔器や揮発性吸入麻酔薬と酸素を供給するための設備が必要であり、とくに、馬などの大型動物では大型の吸入麻酔器が必要となる。また、吸入麻酔法では、揮発性吸入麻酔薬を含んだ余剰ガスが大量に発生し、その多くは大気に放出されている。一方で、注射麻酔薬や鎮痛薬を用いた全静脈麻酔法（TIVA: total intravenous anesthesia）では、吸入麻酔器のような特別な装置が必要なく、さらに、投与されたすべての薬剤が体内で代謝され尿中へ排泄されることから、吸入麻酔法に比較して、大気汚染が格段に少ない。したがって、汎用性ならびに環境保全の観点から、臨床的に有用な馬の TIVA の開発が検討すべき課題となっている [30]。

実際、馬臨床では中枢性筋弛緩薬のグアイフェネシンやベンゾジアゼピン化合物、解離性麻酔薬のケタミンおよび α_2 -アドレナリン受容体作動薬（ α_2 -作動薬）のキシラジン、デトミジンまたはメデトミジンを組み合わせた TIVA が開発されている [20, 69, 70]。とくに、グアイフェネシン-ケタミン-キシラジン混合液を用いた “triple drip 法” は世界的に汎用されている [20, 70]。しかし、これらの TIVA は麻酔時間が延長するとケタミンの蓄積によって麻酔回復の質が悪くなることから、90 分未満の全身麻酔に推奨されている [70]。また、わが国では、2007 年 1 月よりケタミンが『麻薬』として法的規制の対象となったことから、ケタミンを用いない新しい馬の TIVA の開発が喫緊の課題となっている。

プロポフォールは、短時間作用型で蓄積性が少ない注射麻酔薬であり [26]、鎮痛効果はないものの持続静脈内投与（CRI: constant rate infusion）の速度調節で麻酔深度を容易に調節できることから、馬においても TIVA への応用が検討された [40]。プロポフォールは、単独投与による麻酔導入で倒馬後にパドリングや無呼吸などを引き起こすが [30]、2 時間を超えて麻酔維持しても馬の麻酔回復の質は良好であった [4, 16, 59]。この麻酔回復の質の良さは、馬の全身麻酔において魅力的であり、これまでもプロポフォールに他の鎮静薬と鎮痛薬を併用した TIVA の研究開発が進められてきた [3, 4, 33, 41, 46, 59]。

近年、獣医療の麻酔疼痛管理では、バランス麻酔（意識消失・鎮痛・筋弛緩作用を持つ薬物を組み合わせて麻酔効果を得る全身麻酔法）とマルチモーダル鎮痛（作用機序の異なる鎮痛薬を組み合わせて少ない副作用で相加的または相乗的な鎮痛効果を得る鎮痛法）の概念が導入され、馬においてもこれらの概念を導入した全身麻酔法が検討されている[2, 27, 41, 60, 62]。メデトミジンは、鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持つ α_2 -作動薬であり、 α_2 -受容体選択性が高く[61]、低用量で強力な鎮静鎮痛作用を示す[68]。馬では、麻酔前投薬にメデトミジンを静脈内投与（IV）することでプロポフォールの麻酔導入量を軽減し、麻酔導入の質を改善できる[8]。また、メデトミジンをCRIすることで外科麻酔の維持に要するプロポフォールのCRI速度を減少できることが報告されている[3, 4]。リドカインは、アミド型の Na^+ チャネルブロッカーであり局所麻酔に広く利用されているが、馬に全身投与することで麻酔維持に要する吸入麻酔薬の要求量を低減できる[12, 14, 50]。また、術中にリドカインとメデトミジンを同時にCRIすることで、リドカインを単独CRIで用いた場合よりも馬の麻酔回復の質を改善できることが報告されている[61]。ブトルファノールは、 μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、馬では α_2 -作動薬の鎮静鎮痛効果を増強する目的で併用されている[45]。また、ブトルファノールのCRIにより馬の開腹術の術後疼痛を軽減でき、術後回復の質を改善できることが報告されている[53]。

これらのことから、プロポフォールCRIにメデトミジン、リドカインおよびブトルファノールをCRIで併用してマルチモーダル鎮痛の概念を導入することで、麻酔中の鎮痛効果を高めてプロポフォール要求量を減少させ、大気を汚染することなく質の良い全身麻酔と麻酔回復を得られると期待される。そこで、本研究では、動物に優しく環境にも優しい新しい馬の全静脈麻酔法の開発を目指し、メデトミジン、リドカイン、ブトルファノールおよびプロポフォールを用いた馬のTIVA（MLBP-TIVA）について基礎的ならびに臨床的に検討した。まず、第1章では、MLBP-TIVAの麻酔効果について実験馬を用いて基礎的に検討した。続いて、第2章では、人工呼吸および保定体位がMLBP-TIVAで麻酔した馬の呼吸循環系に及ぼす影響について基礎的に検討した。そして、第3章では、馬臨床例にMLBP-TIVAを応用し、その臨床的有用性について検討した。

第1章

馬におけるメデトミジン、リドカイン、ブトルファノールおよびプロポフォールを用いた全静脈麻酔法（MLBP-TIVA）の実験的検討

I. 小 緒

近年、獣医療の麻酔疼痛管理では、作用機序の異なる鎮痛薬を組み合わせで投与し、少ない副作用で相加的または相乗的な鎮痛効果を得るマルチモーダル鎮痛の概念が導入され始めている。メデトミジンは鎮静、鎮痛、筋弛緩作用を併せ持つ α_2 -作動薬であり [68]、馬では術中にメデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI を用いることで外科麻酔の維持に要するプロポフォール投与速度を減少できると報告されている [3]。リドカインはアミド型の Na^+ チャネルブロッカーであり、馬では $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI で全身投与することで麻酔要求量を低減できると報告されている [12, 14, 50]。ブトルファノールは μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、馬では $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI で投与することで内臓痛に対して鎮痛効果を得られる血中濃度を維持できると報告されている [23]。これらのことから、プロポフォール CRI にメデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI、リドカイン $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI およびブトルファノール $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI を併用しマルチモーダル鎮痛の概念を導入することで、麻酔中の鎮痛効果を高めプロポフォール要求量を低減できると期待される。

馬にプロポフォールを投与する場合、獣医療で一般的に用いられている動物用医薬品の 1%プロポフォール製剤ではその投与容積がかなり大きくなることから、より高い濃度のプロポフォール製剤が検討されている [5, 38, 49]。一方、わが国では、すでに 2%プロポフォール製剤が医薬品として流通している。

以上のことから、本章では、実験馬を用いた実験的外科手術にメデトミジン ($3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) -リドカイン ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) -ブトルファノール ($24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) -プロポフォールを用いた MLBP-TIVA を用いて、その麻酔効果と呼吸循環系への影響を評価するとともに、1%プロポフォール製剤を用いた緩徐導入と 2%プロポフォール製剤を用いた急速導入による麻酔の質を比較検討した。

Ⅱ. 材料および方法

1. 供試馬

供試動物として、臨床上健康なサラブレッド種 10 頭を用い無作為に各群 5 頭の二群に分け、5 頭には 1%プロポフォル製剤 (1%P 群) を用いた MLBP-TIVA、残りの 5 頭には 2%プロポフォル製剤 (2%P 群) を用いた MLBP-TIVA で全身麻酔し、右頸動脈を外科的に皮下に固定する実験的手術 (頸動脈ループ形成術) を行った (表 1-1)。実験当日には、すべての供試馬を 12 時間以上絶食とし、実験開始 30 分前まで自由飲水とした。頸動脈ループ形成術では、右頸部中央 1/3 の腹側 1/2 の領域を術野として剪毛消毒した。頸溝に沿って約 50cm 皮膚切開し、筋層を分割して右頸動脈ならびに迷走神経を露出した。右頸動脈を迷走神経から分離して皮下に引き上げ、頸動脈の下で鈍性分離した筋層を縫合閉鎖することで右頸動脈を皮下に固定し、皮膚を縫合閉鎖した。なお、本研究は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を得て実施した (動物実験計画書 H21C11)。

表 1-1 供試馬の性別、年齢および体重

供試馬	品種	性別	年齢 (歳)	体重 (kg)
1%P 群				
No. 1	サラブレッド	雌	13	578
No. 2	サラブレッド	雌	20	610
No. 3	サラブレッド	雌	12	535
No. 4	サラブレッド	雌	7	560
No. 5	サラブレッド	雌	15	538
平均値±標準偏差			13.4±4.7	564±31
2%P 群				
No. 6	サラブレッド	雄	20	448
No. 7	サラブレッド	雄	2	449
No. 8	サラブレッド	雌	1	345
No. 9	サラブレッド	雄	1	379
No. 10	サラブレッド	雄	2	500
平均値±標準偏差			5.2±8.3	424±612
全供試馬の平均値±標準偏差			9.3±7.7	494±87

2. 麻酔方法

麻酔導入回復室にて供試馬の左頸静脈に 14G カテーテル（アンジオカット，日本ベクトン・ディッキンソン，東京）を留置して固定した。麻酔前投薬として、メデトミジン $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ （ドミツール，日本全薬工業，郡山）およびブトルファノール $0.02 \text{ mg}/\text{kg}$ （ベトルファール，明治製菓，東京）を左頸静脈に留置したカテーテルを用いて静脈内投与（IV）した。十分な鎮静効果が得られた時点で供試馬をスイングドア内に保定し（図 1-1a）、リドカイン $1 \text{ mg}/\text{kg}$ （キシロカイン注射液 2%，アストラゼネカ，大阪）およびプロポフォール $3 \text{ mg}/\text{kg}$ を混合 IV した。1%P 群では、1%プロポフォール製剤（ラピノベット，インターベット，東京）を用い $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ の投与速度で約 3 分間かけて緩徐に IV 投与した。2%P 群では、2%プロポフォール製剤（2%プロポフォール注「マルイシ」，丸石製薬，大阪）を用い $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ で約 30 秒間かけて急速 IV した。倒馬後、スイングドアを開いて供試馬を左側横臥位とし、上下切歯に噛ませた塩化ビニル製パイプのバイトブロックを通してカフ付き気管チューブ（内径 22～26 mm）を経口的に気管挿管した（図 1-1b）。

気管挿管後、供試馬をホイスト（ER020S，キトー，東京）で吊り上げて手術室内に移動し、手術台（SNELL VETERINARY SYSTEMS，SNELL2000，Castle Cary，U.K.）の上に左側横臥位に保定した（図 1-1c）。続いて、MLB 混合液（メデトミジン $17.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ -リドカイン $15 \text{ mg}/\text{mL}$ -ブトルファノール $0.12 \text{ mg}/\text{mL}$ ）を $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の CRI 速度で開始した（各薬物の投与量：メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ ，リドカイン $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ およびブトルファノール $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ ）。同時に、プロポフォールを $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI で投与を開始し、手術操作に対する供試馬の反応性（眼球振盪，体動，心拍数の増加，動脈血圧増加）の有無に応じてプロポフォールの CRI 速度を $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ 上昇または減少させ、頸動脈ループ形成術を円滑に実施できる必要最小限の麻酔深度に維持した。麻酔中には、大動物用吸入麻酔器（Model 2800 Large Animal Anesthesia Ventilator System，Mallard Medical，Inc.，Redding，Pennsylvania，U.S.A.）を用い、すべての供試馬に 100%酸素（5 L/分）を吸入させ、自発呼吸のままで呼吸管理した。また、麻酔中には、乳酸リンゲル液（ソルラクト，テルモ，東京）を $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の速度で静脈内輸液した。

手術終了後、各薬剤の投与を中止し、供試馬をホイストで吊り上げて麻酔導入覚醒室（3.9 m×4.4 m）に移動し、マット（厚さ 20 cm）の上に左側横臥位に保定した（図 1-1d）。起立時には、頭絡と尾にロープを結び起立動作を補助した。術後疼痛管理として、フルニキシメグルミン（バナミン，大日本住友製薬，大阪）1mg/kg IV、ベンジルペニシリンプロカイン 400 万単位/頭および硫酸ジヒドロストレプトマイシン（マイシリンゾル明治，明治製菓，東京）5 g/頭の筋肉内投与を 12 時間毎に 3 日間実施した。

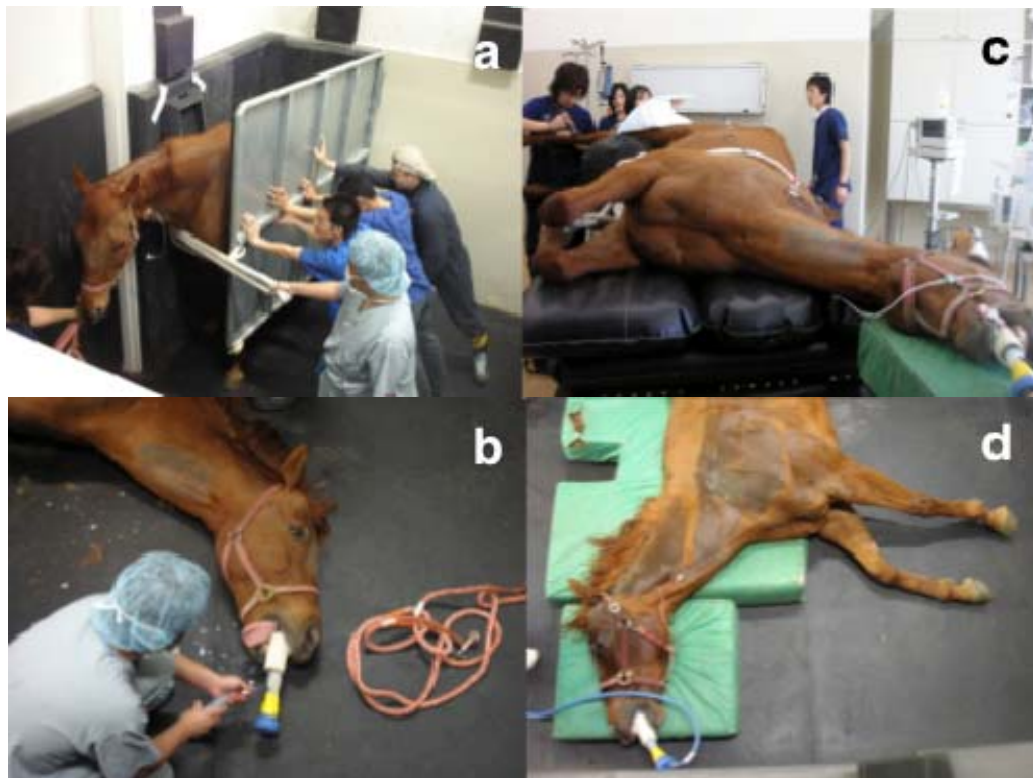


図 1-1 供試馬の麻酔導入、気管挿管、ポジショニングおよび麻酔回復の様子

麻酔前投薬後、供試馬を麻酔導入回復室内のスイングドア内に保定した（a）。麻酔導入して倒馬し、気管チューブを経口的に気管挿管した（b）。気管挿管後、供試馬をホイストでつり上げて手術室へ移動し、手術台の上に左側横臥位で保定した（c）。麻酔終了後に再びホイストでつり上げて麻酔導入回復室へ移動し、マットの上に右側横臥位に寝かせ、麻酔回復を待った（d）。

3. 麻酔効果および麻酔回復の評価

麻酔導入から倒馬するまでの時間（導入時間）、麻酔導入から麻酔終了までの時間（総麻酔時間）および麻酔中のプロポフォール CRI 速度の設定およびその総投与量を記録した。また、倒馬から手術開始までの時間（麻酔移行）、手術開始から終了まで（麻酔維持）、麻酔終了から起立まで（麻酔回復）における供試馬の状況についてスコアリングシステム（表 1-2）[24]を用いてスコア化して評価した。さらに、麻酔終了から初めて頭部や四肢を大きく動かすまでの時間（初動時間）、喉頭反射が回復して抜管するまでの時間（抜管時間）、胸骨座位になるまでの時間（胸骨座位時間）、麻酔終了から起立するまでの時間（起立時間）および起立するまでに要した起立回数をそれぞれ記録した。

表 1-2 麻酔の質の評価に用いたスコアリングシステム [24]

スコア	評価基準
導入スコア	
スコア 0	運動失調とパドリング；馬と人に危険あり
スコア 1	起立する試みを伴う、もしくは伴わない強いパドリング
スコア 2	パドリングを伴う、もしくは伴わない運動失調
スコア 3	倒馬前に 1-2 歩足踏み；パドリングを伴わない
スコア 4	スムーズに倒馬
移行スコア	
スコア 0	4 回以上のプロポフォールのボーラス投与(1mg/kg/回)が必要
スコア 1	2, 3 回のプロポフォールのボーラス投与(1mg/kg/回)が必要
スコア 2	1 回のプロポフォールのボーラス投与(1mg/kg/回)が必要
スコア 3	プロポフォールの追加投与はなくスムーズに移行
維持スコア	
スコア 0	4 回以上のプロポフォールのボーラス投与(1mg/kg/回)が必要
スコア 1	2, 3 回のプロポフォールのボーラス投与(1mg/kg/回)が必要
スコア 2	1 回のプロポフォールのボーラス投与(1mg/kg/回)が必要
スコア 3	プロポフォールの投与速度の増減によってスムーズに麻酔維持
回復スコア	
スコア 0	複数回の起立動作の後 2 時間以上立てない；興奮が明らか；損傷もしくは損傷の可能性が高い
スコア 1	複数回の起立動作；興奮が明らか；損傷の可能性が高い
スコア 2	複数回の起立動作；重度の運動失調
スコア 3	1-3 回の試みで起立；運動失調は長引くが興奮はない
スコア 4	1, 2 回の試みで起立；軽度で、短期間の運動失調
スコア 5	最初の試みで起立；運動失調はない

麻酔導入：麻酔導入薬投与開始から倒馬するまでの期間、麻酔移行：倒馬から手術開始までの期間、麻酔維持：手術開始から終了までの期間、麻酔回復：手術終了から起立までの期間

4. 麻酔モニタリング

各供試馬において、聴診器を用いて麻酔処置前の安静時の心拍数および呼吸数を馬房内で測定した。麻酔導入後には、供試馬を手術台に保定後、A-B誘導で心電図を記録して心拍数を測定し、麻酔器のベローズ（再呼吸バッグ）の動きを観察して呼吸数を測定した。また、右後肢の第三趾背側中足動脈に 18G カテーテル（スーパーキャス，メディキット，東京）を留置固定し、このカテーテルに圧トランスデューサー（CD ディスポ-ザブルトランスデューサー，ウベ循環，埼玉）を連結して観血的に動脈血圧を測定した。心電図および動脈血圧の測定には、患者監視用装置（DS-5300，フクダ電子，東京）を用いた。さらに、動脈血を同留置部からヘパリンナトリウム（ノボ・ヘパリン注 1 万単位，持田製薬，東京）でヘパリン化した 2ml 注射シリンジを用いて嫌氣的に採取し、血液ガス分析装置（GEM プレミア 3000，アイ・エル・ジャパン，東京）を用いて動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）および動脈血炭酸ガス分圧（ PaCO_2 ）を測定した。これらの麻酔モニタリング項目のうち、心拍数、動脈血圧および呼吸数は麻酔中に 5 分毎に測定記録するとともに、動脈血の血液ガス分析は 20 分毎に実施した。

5. 統計学的分析

麻酔モニタリング項目およびプロポフォール投与速度の推移は、重複測定分散分析法を用いて群間で比較した。また、プロポフォール投与速度、麻酔スコアおよび麻酔に関連して記録した時間の比較には、マンホイットニーの U 検定を用いた。いずれの統計学的分析においても、 $P < 0.05$ で有意な差があったとした。

Ⅲ. 成 績

1. 麻酔導入の状況

表 1-3 に、各群の麻酔導入、麻酔移行、麻酔維持、麻酔回復の各スコア、麻酔中のプロポフォール総投与量、総麻酔時間、初動時間、抜管時間、胸骨座位時間、起立時間および起立回数を要約した。麻酔導入直前の供試馬は、麻酔前投薬によって両群ともに頭を大きく下げ、プロポフォール投与によって麻酔導入するために十分な鎮静状態にあった。

導入時間は、2%P 群で 1%P 群に比較して有意に短かった ($P=0.009$)。1%P 群では、供試馬 1 頭においてプロポフォール投与開始後に頭を挙上しようとするなどの行動を認めたが、プロポフォール投与終了後には問題なく倒馬した。その他の供試馬の麻酔導入は円滑であり、供試馬 4 頭において麻酔導入スコアはスコア 2 であり、1 頭でスコア 3 であった。2%P 群においても、麻酔導入は円滑であり、麻酔導入スコアは供試馬 1 頭でスコア 2、その他の供試馬でスコア 3 であった。

倒馬後には、1%P 群の 5 頭中 4 頭 (80%) および 2%P 群の 5 頭中 2 頭 (40%) において、横臥のまま約 1 分間程度継続するパドリングを認めた。このパドリングの程度は個体によって違いがあったが、供試馬の頭部を押さえることでコントロール可能であった (図 1-2)。1%P 群および 2%P 群のいずれの群においても、すべての供試馬で容易に気管挿管可能であった。

2. 麻酔効果

総麻酔時間は 1%P 群で 111~157 分間および 2%P 群で 112~146 分間であり、すべての供試馬において、MLBP-TIVA によって約 2 時間にわたって実験的外科手術を実施可能な外科麻酔深度を維持することが可能であった。麻酔中のプロポフォールの平均投与速度は両群ともに $0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であった。MLBP-TIVA で使用した 2%プロポフォール製剤の総投与容積は、1%プロポフォール製剤の約半分であった ($P=0.009$)。

麻酔の質は、TIVA への移行期間を除いて両群に差は認められず同様であった。1%P 群では、麻酔導入後 20 分目までに眼球振盪や体動を認め、適切な麻酔深度

に維持するためにすべての供試馬でプロポフォールの追加投与 (1.48 ± 0.38 mg/kg) が必要であった。一方、2%P 群では、麻酔導入後に体動などは認められず、すべての供試馬において麻酔移行スコアはスコア 3 と評価され、1%P 群と比較して有意に高かった ($P=0.009$)。

麻酔維持スコアは、1%P 群の全頭、2%P 群の 3 頭でスコア 3 と評価された。2%P 群では、麻酔導入後 2 頭で眼球振盪や前肢を動かすなどの体動を認めたため (99 分、112 分)、プロポフォールを追加投与し、適切な麻酔深度を維持した (1.8 mg/kg、 2.5 mg/kg)。これら 2 頭はスコア 1 と評価された。

1%P 群における麻酔回復の質は、1 頭でスコア 3、3 頭がスコア 4 および 1 頭がスコア 5 であった。2%P 群の麻酔回復の質は、4 頭でスコア 4、1 頭がスコア 5 であった。初動時間は 1%P 群で 4~39 分および 2%P 群で 10~37 分、抜管時間は 1%P 群で 8~61 分および 2%P 群で 12~29 分、胸骨座位時間は 1%P 群で 28~54 分および 2%P 群で 23~39 分、起立時間は 1%P 群で 48~75 分および 2%P 群で 32~55 分であり、それぞれ群間に有意差は認められなかった。

PaO₂

3. 呼吸循環系モニタリング項目の変化

各群の呼吸循環系パラメーターの変化を表 1-4 に要約した。心拍数、平均動脈血圧は両群ともに臨床的な許容範囲で推移した。麻酔中の心拍数は、1%P 群で 31~33 回/分および 2%P 群で 34~36 回/分で推移し、群間に有意な差は認められなかった。また、平均動脈血圧は、1%P 群で 94~100 mmHg および 2%P 群で 104~110 mmHg で推移したが群間に有意な差は認められず、両群ともに循環機能は良好に維持された。

呼吸数は麻酔導入後、両群すべての馬で顕著に低下した。1%P 群では、麻酔移行期に追加投与したプロポフォールによる無呼吸が 3 頭で 14~17 分間認めたが、手術台に移動後 1~2 回/分の補助呼吸を自発呼吸が回復するまで実施した。外科手術中の呼吸数は両群で減少して 1%P 群で 2~4 回/分および 2%P 群で 4~7 回/分で推移し、両群に差は認められなかった。また、呼吸数の減少に一致して PaCO₂ は増加し、1%P 群で 65~73 mmHg および 2%P 群で 69~74 mmHg と高炭酸ガス血症を認めた。一方、PaO₂ は 1%P 群で 200~370 mmHg および 2%P 群で 238~262 mmHg を示し、両群ともに良好な酸素化状態を得られた。



図 1-2 倒馬後に認められた一時的なパドリング

倒馬後、1%P 群の 5 頭中 4 頭（80%）および 2%P 群の 5 頭中 2 頭（40%）で横臥のまま 1 分間程度継続する一時的なパドリング（写真上下で示すような前肢を交互に動かす）が認められた。このパドリングの程度は個体によって違いがあったが、供試馬の頭部を押さえることでコントロール可能であった。

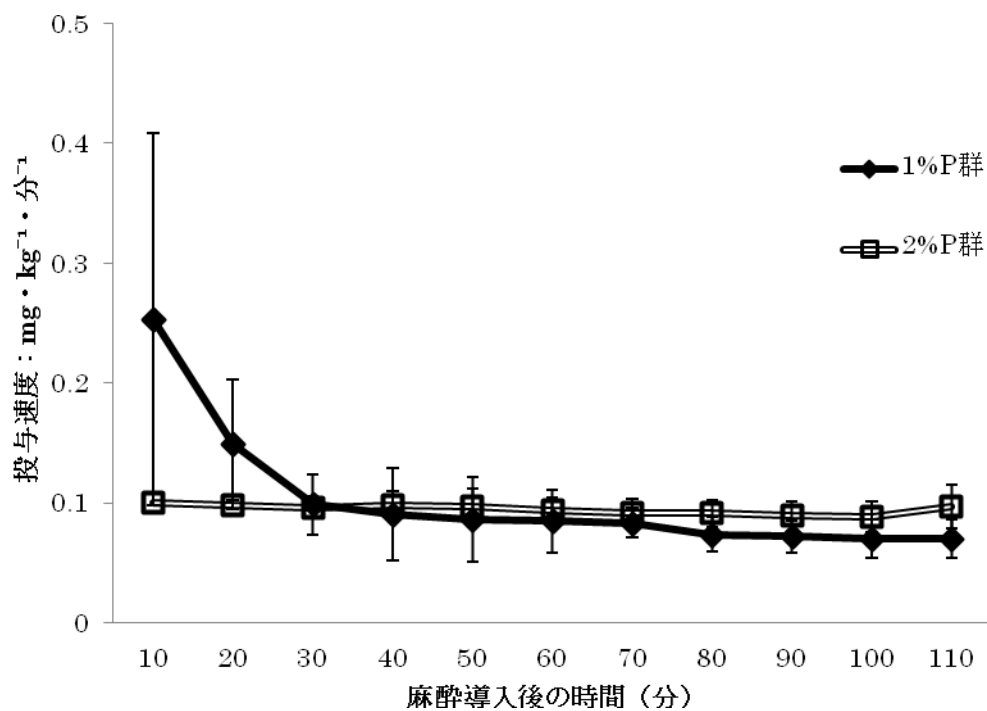


図 1-3 麻酔維持に要したプロポフォール投与速度の推移

プロットは各群の平均値、縦方向のバーは標準偏差を示す。術中のプロポフォールの追加投与分も含めて、それぞれ 10 分間のプロポフォールの平均投与速度を計算してグラフ化した。プロポフォール投与速度の推移には、群間に有意な差は認められなかった。

表 1-3 麻酔に関するスコアおよび麻酔回復の状況

	1%P 群	2%P 群	P 値
麻酔導入スコア	2 (2-3)	3 (2-3)	0.221
麻酔移行スコア	0 (0-1)	3	0.009
麻酔維持スコア	3	3 (0-3)	0.296
麻酔回復スコア	4 (3-5)	4 (4-5)	0.676
プロポフォール 総投与量(ml/kg)	1.15±0.21	0.62±0.15	0.009
プロポフォール 投与速度(mg・kg ⁻¹ ・分 ⁻¹)	0.10±0.02	0.10±0.01	0.347
導入時間 (秒)	149±77	51±12	0.009
総麻酔時間 (分)	130±17	129±14	0.917
初動時間 (分)	21±16	22±12	0.917
抜管時間 (分)	34±19	21±7	0.175
胸骨座位時間 (分)	40±10	32±7	0.21
起立時間 (分)	59±10	46±7	0.117
起立回数 (回)	2.4±1.7	1.2±0.4	0.21

数値は、平均値±標準偏差を示す。初動時間：麻酔終了後から初めて頭部または四肢を大きく動かすまでの時間、抜管時間：麻酔終了後から喉頭反射が回復して抜管するまでの時間、胸骨座位時間：麻酔終了後から胸骨座位になるまでの時間、起立時間：麻酔終了後から起立するまでの時間、起立回数：起立するまでに要した起立動作の回数。

表 1-4 麻酔中の呼吸、循環系パラメーターの変化

		麻酔導入後の時間（分）				
麻酔前値		20	40	60	80	100
心拍数（回/分）						
1%P 群	47±6	32±6	31±3	31±4	33±3	32±4
2%P 群	41±4	34±2	35±4	35±3	35±4	36±4
呼吸数（回/分）						
1%P 群	23±12	2±2	4±3	4±3	4±1	4±2
2%P 群	16±5	4±3	6±3	6±3	6±4	7±5
MABP (mmHg)						
1%P 群	N. D.	98±13	92±11	94±12	98±12	100±20
2%P 群	N. D.	110±8	108±7	104±8	106±9	108±12
PaCO ₂ (mmHg)						
1%P 群	N. D.	69±10	73±12	68±8	66±11	65±4
2%P 群	N. D.	69±5	73±10	69±7	72±6	74±10
PaO ₂ (mmHg)						
1%P 群	N. D.	195±106	292±109	328±124	347±133	368±161
2%P 群	N. D.	238±86	258±101	253±123	248±115	262±118

数値は、平均値±標準偏差を示す。MABP：平均動脈血圧、PaCO₂：動脈血炭酸ガス分圧、PaO₂：動脈血酸素分圧、N. D.：測定せず。麻酔中の呼吸循環系パラメーターの変化には、群間に有意な差は認められなかった。

IV. 考 察

本章では、MLBP-TIVA によって 2 時間にわたって馬の循環動態を良好に保った状態で外科麻酔を維持できることが明らかとなった。加えて、2%プロポフォール製剤を用いることで、プロポフォール製剤の投与容積を 1%製剤の約半分に減量できるだけでなく、プロポフォールの急速導入が可能になり麻酔導入から維持への移行も円滑になることが示された。しかし、MLBP-TIVA では、比較的呼吸抑制が強く、自発呼吸では高炭酸ガス血症を示すことが確認された。麻酔中の呼吸循環抑制の程度は 2%製剤を用いた場合でも 1%製剤と同様であり、2%プロポフォール製剤による悪影響は認められなかった。以上のことから、MLBP-TIVA は、高炭酸ガス血症に対する対応が必要であるが、長時間にわたって馬の循環動態を良好に保った状態で外科麻酔の維持が可能であり、臨床応用できるものと期待される。また、2%プロポフォール製剤で急速導入することで麻酔導入と麻酔移行の質を改善できると期待される。

マルチモーダル鎮痛は優れた鎮痛効果と投与量の低減のほか、有害な副作用を減少させるといわれている。メデトミジン、リドカインおよびブトルファノールは多くの国で馬に使用されている薬剤であり、それぞれ異なるメカニズムによる鎮痛効果をもたらす[12, 23, 24, 27, 60]。本章では、当初の期待通り、プロポフォールを用いた TIVA にメデトミジン、リドカインおよびブトルファノールを CRI で併用することによって、良好な麻酔効果を得ることができた。Bettschart-Wolfensberger ら[3, 4]は、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI に良質な鎮痛効果とプロポフォールの麻酔要求量減少効果があることを報告している。また、Doherty と Frazier[12]および Rezende ら[50]は、馬にリドカインを $3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI で全身投与することによりハロセンおよびセボフルランの麻酔要求量減少効果を得られることを報告している。Sallonen ら[53]は、ブトルファノールを $23.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI で投与することで鎮痛効果を得られる有効血漿中濃度を維持できると報告している。本章では、これらの報告[3, 4, 12, 50, 53]を参考にメデトミジン、リドカインおよびブトルファノールの CRI 投与量を決定した。

麻酔前投薬にデトミジンやメデトミジンを用いた馬において、プロポフォール

ル単独で外科麻酔を維持できる CRI 速度は $0.18 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ [33] および $0.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ [59] と報告されている。本章では、外科麻酔の維持に要したプロポフォール投与速度は $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ とこれらの研究報告と比較して約半分の投与量であったことから、MLBP-TIVA では外科麻酔深度を維持するためのプロポフォール要求量を効果的に減少できたと考えられる。これまでも、プロポフォールと同時に鎮痛薬を投与すると馬のプロポフォール要求量を減少できることが報告されている [4, 16, 59]。馬では、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI によって外科麻酔の維持に要するプロポフォール要求量を $0.098\text{--}0.108 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI [4]、ケタミン $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI とメデトミジン $1.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI によって $0.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI [59]、またケタミン $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI によって $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI [46] に減少させることが可能であると報告されている。本章におけるプロポフォール要求量は $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であり、MLBP-TIVA ではこれらの報告 [4, 46, 59] と同等以上にプロポフォール要求量を減少させることができた。

馬において、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI は、デスフルランの最小肺胞濃度 (MAC) を 28% 減少させると報告されている [1]。また、リドカイン $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI は、馬のセボフルラン MAC を 26.7% 減少させる [50]。これに対して、ブトルファノールはポニーのハロタン MAC を減少させないと報告されている [34]。加えて、馬のイソフルラン麻酔において、ブトルファノール $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ とメデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の同時 CRI は、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ 単独 CRI と比較してさらなる麻酔要求量の減少は得られなかったと報告されている [2]。一方で、ブトルファノールを投与することで術中の麻酔深度が深くなり、外科侵襲による交感神経刺激を抑制するとも報告されている [26]。また、腹部外科手術による術後疼痛管理において、ブトルファノールを投与すると臨床徴候の改善が認められる [53]。理論的に、メデトミジン、リドカインおよびブトルファノールの混合投与はマルチモーダル鎮痛をもたらし、顕著な麻酔要求量減少効果が期待される。馬の全静脈麻酔におけるブトルファノールの必要性については、さらなる研究が必要である。

低用量のプロポフォール (0.35 mg/kg , IV) は、馬に軽度の鎮静をもたらす [6]。しかし、麻酔用量 ($2\text{--}8 \text{ mg/kg}$, IV) は、馬に時として導入時に興奮、筋緊張およ

びパドリングなど予期できない副作用をもたらすことがあり[6, 67]、麻酔前投薬なしにプロポフォール[®]の麻酔量を投与した場合、予期せぬ副作用や重度の呼吸抑制を起こすことから、馬の麻酔導入には適さないと考えられている[30]。一方で、キシラジン、デトミジンまたはメデトミジンの麻酔前投薬により、有意に副作用を減らし、麻酔導入、覚醒の質を改善し、倒馬に必要なプロポフォール IV 投与量を減らせることも報告されている [31, 33, 48]。本研究では、両群ともにメデトミジンおよびブトルファノールの麻酔前投薬により十分な鎮静状態が得られ、これに続くプロポフォール投与ではほぼ問題なく倒馬できたが、既報 [30]と一致して、横臥後初期に一時的なパドリングを認めた。このパドリングは、 α_2 -作動薬であるキシラジンやデトミジンを麻酔前投薬として用いた場合にも完全には抑制できないと報告されている[31]。

興味深いことに、麻酔導入後の一時的なパドリングは 2%P 群においてその発生率が低かった。さらに、2%P 群において麻酔移行期の質は明らかに良好であった。本章では、Matthews ら[33]および Oku ら[48]の報告を参考に 1%P 群ではプロポフォールを 3 分間かけて緩徐に IV 投与したが、麻酔導入後 20 分までにすべての供試馬で眼球振盪や体動が認められ、麻酔深度を維持するためにプロポフォールの追加投与が必要であった。一方、プロポフォールを急速 IV した 2%P 群の麻酔移行は非常に円滑であった。全身麻酔の麻酔深度は、覚醒した正常意識レベルのステージ I から深麻酔のステージIVまでの 4 段階に分けられる[37]。外科手術に適切な麻酔深度はステージIIIであるが、ステージ I からステージIIIへの移行期であるステージ II では、意識的な運動は消失するものの上位中枢である大脳皮質運動領の抑制的支配が解除されることから、一時的に活動性の増加や異常興奮を呈することがある。この興奮状態を示す時期は「発揚期」と呼ばれ、注射麻酔薬や吸入麻酔薬での麻酔導入初期に認められることがある [30, 31]。プロポフォール投与で認められるパドリングは「発揚期」によるものと考えられ[30]、馬では体格が大きく薬物の分布できる容積も非常に大きくなることから、プロポフォール投与後にその効果器である脳内のプロポフォール濃度が十分に上がるまでに多少の時間を要し、発揚期を経過している際にパドリングが認められるものと推測される。1%P 群では、プロポフォールをゆっくり投与したことで、脳内のプロポフォール濃度が有効濃度に達するまでに時

間を要し、さらに有効濃度を十分な時間維持することができなかったものと考えられる。その結果、プロポフォールを追加投与と麻酔効果を得られるまでの待ち時間が必要となり、麻酔導入から手術開始までの時間が長くなったものと考えられる。これに対し、2%P 群ではプロポフォールを急速投与したことで脳内のプロポフォール濃度が速やかに上昇して有効濃度が維持され、手術開始まで円滑に麻酔維持できたと推測される。つまり、MLBP-TIVA の麻酔移行期を円滑にするためには、麻酔導入時に急速に脳内プロポフォール濃度を上昇させて有効濃度を得ることが重要であると考えられた。Brosna ら[7]は、プロポフォール (2 mg/kg, IV) の急速投与に続いてグアイフェネシン (78 ± 18 mg/kg, IV) を投与することで、プロポフォールによる導入時の副反応を効果的に抑制できたと報告している。麻酔前投薬に中枢性筋弛緩薬を追加することで麻酔導入の質を改善できるかもしれない。

プロポフォールを用いた TIVA は、鎮痛薬の有無に関わらず、馬の心血管系機能を良好に維持する [4, 16, 33, 47, 60, 67]。以前の報告と同様に、MLBP-TIVA においても心拍数および動脈血圧が良好に維持された。馬では、プロポフォール $0.14\text{--}0.3$ mg \cdot kg⁻¹ \cdot 分⁻¹CRI は用量依存性に 1 回拍出量の低下をもたらし、麻酔前投薬にキシラジン (1 mg/kg, IV) を用いた馬に高用量のプロポフォール (0.3 mg \cdot kg⁻¹ \cdot 分⁻¹CRI) を投与すると全身血管抵抗が減少する [50]。MLBP-TIVA では、プロポフォール要求量を 0.1 mg \cdot kg⁻¹ \cdot 分⁻¹CRI に低下させることができた。したがって、MLBP-TIVA で麻酔した馬では、プロポフォールによる用量依存性の心血管抑制を減少させることができると考えられる。リドカイン 3 mg \cdot kg⁻¹ \cdot 時間⁻¹CRI はセボフルラン麻酔下の馬の心血管系機能に影響せず [64]、ブトルファノール 25 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot 時間⁻¹CRI はイソフルランとメデトミジン 3.5 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot 時間⁻¹CRI で麻酔した馬の心血管系機能に影響しなかったと報告されている [2]。一方、メデトミジンは血管収縮を引き起こすことから [65]、この末梢血管収縮作用が血圧上昇や 1 回拍出量の低下を引き起こす因子になり得る。本章では、心血管機能の詳細な計測を実施していないが、心拍数と平均動脈血圧が臨床的な許容範囲に維持されていたことから、MLBP-TIVA の心血管機能の抑制は最小限であると推察される。

呼吸抑制や無呼吸はプロポフォールの IV 投与で認められる一般的な副反応の

一つであり、とくに急速投与した場合に顕著である[33]。また、呼吸数の低下や PaCO_2 の上昇は高用量 (8 mg/kg, IV) のプロポフォールを投与した際に観察される[6, 67]。キシラジン (0.5-1 mg/kg, IV) またはデトミジン (15-30 $\mu\text{g/kg}$, IV) を麻酔前投与した後に、プロポフォール (2 mg/kg, IV) で導入すると、プロポフォール単独で導入したときよりもより重大な呼吸抑制が生じる[30, 31]。馬にプロポフォールとメデトミジンを併用すると、その薬物相互作用で呼吸機能は悪化する[59]。さらに、デトミジン (20 $\mu\text{g/kg}$, IV) とブトルファノール (25 $\mu\text{g/kg}$, IV) で鎮静した馬では、デトミジン (20 $\mu\text{g/kg}$, IV) 単独で鎮静した馬よりも顕著な呼吸抑制と PaCO_2 の上昇が認められたと報告されている[45]。これらの報告と同様に、本章においても、メデトミジンとブトルファノールの麻酔前投与によって、プロポフォールで麻酔導入したすべての供試馬で呼吸数の低下と PaCO_2 の上昇を認めた。本章では、すべての供試馬に 100%酸素を吸入させたことから低酸素血症は認められなかったが、呼吸数の顕著な低下により高炭酸ガス血症は認められた。Flaherty ら[16]は、ポニーにおいて、プロポフォール $0.33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1} \text{CRI}$ により著しい呼吸抑制を生じたことを報告している。プロポフォールは呼吸中枢の二酸化炭素に対する感受性を低下させ、 PaCO_2 の上昇に対する呼吸数と一回換気量の増加 (つまり分時換気量の増加) といった代償反応が抑制され、 PaCO_2 を増加させる [29]。一方、中毒量のリドカインは呼吸抑制を引き起こすが[55]、リドカイン CRI (負荷用量 2.5 mg/kg, IV に続いて $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1} \text{CRI}$) では呼吸抑制は認められなかったと報告されており[64]、MLBP-TIVA におけるリドカインの呼吸機能への悪影響は少ないと考えられる。したがって、MLBP-TIVA で認められた呼吸数減少と PaCO_2 の上昇は、主にメデトミジン、ブトルファノールおよびプロポフォールの呼吸抑制作用によって生じたものと推測される。

全身麻酔下の馬では、横臥位や仰臥位などの体位変化による肺の低換気領域増大と麻酔薬による呼吸循環抑制によって換気-血流比の不均衡が顕著になり、低酸素血症を生じると考えられている[21, 41, 42]。プロポフォールで麻酔した馬では、 PaO_2 が低下し、低酸素血症を生じる危険性が報告されている[30, 31, 59]。とくに、仰臥位保定した場合に顕著な低酸素血症を引き起こす可能性が指摘されている[3, 33]。本章では、酸素吸入によって PaO_2 は高く維持され、1%P 群お

よび 2%P 群のいずれにおいても酸素化状態は良好であった。つまり、臨床的に健康な馬を横臥位で保定して MLBP-TIVA を実施した場合、呼吸数の低下（おそらく分時換気量の低下）によって高炭酸ガス血症を生じるが、酸素吸入によって低酸素血症を回避できることが示唆された。一般的に、麻酔中の馬の高炭酸ガス血症は調節呼吸による換気量の改善で対応されており[10]、メデトミジンとプロポフォールを併用した馬の TIVA においてもその呼吸管理に調節呼吸が必要であったと報告されている[4]。しかしながら、調節呼吸による陽圧換気は循環抑制を招来する危険性も指摘されていることから[36, 57]、MLBP-TIVA において調節呼吸による呼吸循環系機能への影響について検討する必要がある。

これまでに報告されているプロポフォールを用いた馬の TIVA では、麻酔中の循環機能が比較的良好に維持されることが報告されている[3, 46, 60]。本章においても、使用したプロポフォール製剤の濃度に関係なく、MLBP-TIVA を実施した供試馬の心拍数および動脈血圧が良好に維持された。動脈血圧は、心拍出量と全身血管抵抗（後負荷）で決定される[28, 39, 65]。MLBP-TIVA で用いたメデトミジンは、血管平滑筋の α_2 -受容体刺激による血管収縮を引き起こす[18, 65]。一回拍出量は、前負荷、心拡張性、心収縮力および後負荷で決定され、血管収縮による後負荷増大は、一回拍出量を減少させる可能性がある[28, 39, 65]。したがって、MLBP-TIVA では、メデトミジンの血管収縮作用によって一回拍出量が減少したにもかかわらず、動脈血圧が良好に維持された可能性もある。MLBP-TIVA を実施した馬の循環系機能に対する影響を明らかにするためには、心拍出量や全身血管抵抗などの基礎的な循環系パラメーターの変化について詳細に検討する必要がある。

馬の全身麻酔において、麻酔回復の過程は馬と馬を扱う人に多くの危険をおよぼす可能性がある。馬の麻酔関連死亡事故率は 1.6%と報告されており[25]、特に麻酔回復期において麻酔関連事故の生じる危険性が最も高い[13, 19, 58]。したがって、馬の麻酔関連死亡率を低下させるためには、麻酔回復の質が良好な麻酔プロトコルの開発が必要不可欠である。これまでに検討されてきたプロポフォールを用いた馬の TIVA に関する研究のほとんどにおいて、馬の麻酔回復の質は高いと一貫して報告されている[4, 16, 33, 47, 60, 67]。腹部外科手術でプロポフォール $0.18 \pm 0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI で 61 ± 19 分間麻酔された 12 頭

の馬が起立するのに要した時間は 62 ± 29 分と報告されている[33]。また、Umar ら[59]の外科的に頸動脈を皮下に固定する手術を行った実験では、プロポフォールを $0.22 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ で約 2 時間麻酔した馬 6 頭が起立するのに要した時間は 87 ± 36 分と報告している。さらに、Umar らは同様の研究で、プロポフォール $0.14 \pm 0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ 、ケタミン $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ 、およびメデトミジン $1.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の同時 CRI 投与で約 2 時間全身麻酔された馬が起立するのに要した時間は 62 ± 10 分であったと報告している[60]。Bettschart-Wolfensberger ら[4]は、様々な外科手術時にプロポフォール ($0.098\text{--}0.108 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI) とメデトミジン ($3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI) で 112 ± 41 分間全身麻酔した馬 50 頭において、麻酔終了後に起立するまでに要した時間は 42 ± 20 分であったと報告している。本章で用いた MLBP-TIVA においてもプロポフォール製剤の濃度に関係なく、起立するのに要した時間は 50~60 分であり、覚醒期の興奮なども認められず麻酔回復は良好であった。MLBP-TIVA で全身麻酔された馬の麻酔回復は良好であり、麻酔関連偶発死亡率を低下させることができると期待される。

本研究の結果から、MLBP-TIVA によって麻酔時間が 2 時間を超える馬の外科手術を円滑に実施でき、麻酔回復の質も良好であることが明らかとなり、MLBP-TIVA は馬の全身麻酔法として高い有用性を持つことが示唆された。また、2%プロポフォール製剤を用いることで、麻酔中の呼吸循環機能を増悪することなく、プロポフォール製剤の投与体積を半減でき、麻酔導入から維持への移行も円滑になることが示され、MLBP-TIVA に 2%プロポフォール製剤を用いることで、その有用性を高められると考えられた。

V. 小 括

メデトミジン、リドカイン、ブトルファノールおよびプロポフォールを用いた馬の全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) の有用性を検討した。臨床的に健康な軽種馬 10 頭 (平均年齢 9.3 歳 [SD7.7]、体重 494.2 kg [SD87]) を用い、1% (1%P 群 : 5 頭) または 2% プロポフォール (2%P 群 : 5 頭) を用いた MLBP-TIVA を用いて右頸動脈を外科的に皮下に移動固定した。すべての供試馬に、麻酔前投薬としてメデトミジン $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ およびブトルファノール $0.02 \text{ mg}/\text{kg}$ を静脈内投与 (IV) した。麻酔導入では、リドカイン $1 \text{ mg}/\text{kg}$ IV に続いて、1%P 群で 1% プロポフォール $3 \text{ mg}/\text{kg}$ を約 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ の速度で緩徐に IV し、2%P 群で 2% プロポフォール $3 \text{ mg}/\text{kg}$ を急速 IV した。気管挿管後、供試馬を左側臥位に保定してメデトミジン ($3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$)、リドカイン ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) およびブトルファノール ($24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) の持続静脈内投与を開始し、プロポフォールの投与速度を増減して外科麻酔を維持した。麻酔中には、心拍数、呼吸数および観血的平均動脈血圧を測定し、動脈血血液ガス分析を実施した。

1%P 群の 4/5 頭および 2%P 群の 2/5 頭に倒馬後の一時的なパドリングを認めた。1%P 群では、麻酔導入後 20 分目までに全頭でプロポフォール追加投与が必要であった。術中のプロポフォール平均投与速度は 1%P 群 $0.08\text{--}0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ 、2%P 群 $0.09\text{--}0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であり群間に差は認められなかったが、その総投与体積は 2%P 群で有意に半減できた ($P=0.009$)。麻酔中の呼吸循環機能は群間に差はなく、循環機能は良好に維持されたが、高炭酸ガス血症を認めた。麻酔回復は両群ともに良好であった。

以上のことから、MLBP-TIVA は自発呼吸での高炭酸ガス血症に注意を要するが、循環機能が良好に保たれ、麻酔回復は良好であることが明らかとなった。また、2% プロポフォール製剤を用いることでその投与容積を半減でき、麻酔導入から維持への移行が円滑であった。さらに、麻酔中の呼吸循環機能および麻酔回復に関しても 2% 製剤を用いたことによる悪影響は認められなかったことから、MLBP-TIVA は馬の全身麻酔法として有用性が高く、2% プロポフォール製剤を用いることでさらにその有用性を高められると考えられた。

第2章

MLBP-TIVAで麻酔された馬における調節呼吸と体位が 呼吸循環系機能におよぼす影響

I. 小 緒

第1章では、MLBP-TIVAによって2時間にわたって馬の循環動態を良好に保った状態で外科麻酔を維持できることが明らかとなった。加えて、2%プロポフォール製剤を用いることで、プロポフォール製剤の投与容積を1%製剤の約半分に減量できるだけでなく、プロポフォールの急速導入が可能になり麻酔導入から維持への移行も円滑になることが示された。しかし、MLBP-TIVAでは、比較的呼吸抑制が強く、自発呼吸では高炭酸ガス血症を示すことが確認された。

馬の麻酔関連偶発症の多くは、麻酔中の呼吸循環抑制の結果生じる低血圧および低換気によって引き起こされ [68]、麻酔中の循環抑制は麻酔覚醒後の運動機能障害などの合併症を増加させる [16]。馬の外科手術は、左右の側臥位その他、仰臥位でも実施されるが、麻酔中の呼吸循環抑制は術中の馬の保定体位や換気条件に強く影響され、とくに仰臥位では顕著な循環抑制を生じる [17, 27, 43]。したがって、MLBP-TIVAを馬の全身麻酔として臨床応用するためには、術中の保定体位による呼吸循環系への影響を明確にし、安全性を確認する必要がある。

MLBP-TIVAで認められた麻酔中の呼吸抑制は、間欠的陽圧換気 (IPPV) などの調節呼吸によって改善できる。しかしながら、IPPVは一時的な胸腔内圧増加によって右心房への静脈環流量を減少させ、心拍出量の低下を引き起こす可能性があり、すでに存在する麻酔薬による循環抑制をさらに増悪させてしまう傾向がある [36, 57]。MLBP-TIVAによる馬の長時間麻酔では、呼吸抑制を改善するために IPPV による呼吸管理は必要となる。したがって、MLBP-TIVAを馬に臨床応用するためには、MLBP-TIVAで全身麻酔した馬に IPPV を実施した際の馬の心血管系に及ぼす影響を明確にする必要がある。

以上のことから、本章では、MLBP-TIVAで全身麻酔した馬において、麻酔中の保定体位 (側臥位および仰臥位) および IPPV による呼吸管理の馬の呼吸循環機能への影響を基礎的に検討した。

II. 材料と方法

1. 供試馬

本研究では、実験の1ヶ月以上前に全身麻酔下で外科的に右頸動脈を皮下に移動固定した臨床上健康な軽種馬5頭（表2-1）を4週間間隔で繰り返し用い、自発呼吸で左側横臥位（SB-LR 群）、調節呼吸で左側横臥位（CV-LR 群）、および調節呼吸で仰臥位（CV-DR 群）として120分間全身麻酔する3回の麻酔実験を実施した。実験当日には、すべての供試馬を12時間以上絶食とし、実験開始30分前まで自由飲水とした。なお、本研究は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を得て実施した（動物実験計画書 H21C11）。

表 2-1 供試馬

供試馬	品種	性別	年齢(歳齡)	体重(kg)
No. 1	サラブレッド	雌	12	552
No. 2	サラブレッド	雌	1	406
No. 3	アングロアラブ	雄	20	456
No. 4	サラブレッド	雄	2	449
No. 5	サラブレッド	雄	2	497
平均値±標準偏差			8.8±9.0	472±55

2. 麻酔方法および実験プロトコル

すべての供試馬において、麻酔処置前に14Gカテーテル（アンジオカット，日本ベクトン・ディッキンソン，東京）を左頸静脈に留置固定し、麻酔前投薬としてメデトミジン $5 \mu\text{g/kg}$ （ドミトール，日本全薬工業，郡山）およびブトルファノール 0.02 mg/kg （ベトルファール，明治製菓，東京）をIVした。十分な鎮静効果が得られた後、供試馬をスイングドア内に保定し、リドカイン 1 mg/kg （キシロカイン注射液「2%」，アストラゼネカ，大阪）-プロポフォール 3 mg/kg （2%プロポフォール注「マルイシ」，丸石製菓，大阪）IVで麻酔導入した。倒馬後、カフ付き気管チューブ（内径22-26mm）を気管挿管した。

気管挿管後、供試馬をホイス（ER020S，キトー，東京）で手術台（SNELL VETERINARY SYSTEMS， SNELL2000， Castle Cary， U.K.）まで移動して CV-LR 群および SB-LR 群では左側臥位、CV-DR 群では仰臥位に保定した。続いて、MLB 混合液（メデトミジン $17.5 \mu\text{g/mL}$ -リドカイン 15 mg/mL -ブトルファノール 0.12 mg/mL ）を $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の CRI 速度で開始した（各薬物の投与量：メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ ， リドカイン $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ およびブトルファノール $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ ）。同時に、プロポフォールを第 1 章で明らかにした外科麻酔の維持に要する $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI で投与を開始し、呼吸循環系パラメーターを測定するためのカテーテル等の実験器材を設置した。麻酔中には、100%酸素を 5L/分で吸入させ、呼吸循環系パラメーターの基準値測定まで自発呼吸で管理した。また、乳酸リンゲル液（ソルラクト，テルモ，東京）を $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ で静脈内輸液した。

呼吸循環系パラメーターの基準値を測定後、SB-LR 群ではそのまま自発呼吸で 120 分間麻酔維持して呼吸循環系パラメーターを 20 分間隔で測定した。CV-LR 群および CV-DR 群では、基準値測定後に調節呼吸を開始し、120 分間麻酔維持して呼吸循環系パラメーターを 20 分間隔で測定した。調節呼吸では、大動物用吸入麻酔器（Model 2800 Large Animal Anesthesia Ventilator System, Mallard Medical, Inc., Redding, U.S.A）を用いて IPPV（呼吸数 6 回/分）を実施し、 PaCO_2 を 40～50mmHg に維持した。

3. 呼吸循環系パラメーターの測定

すべての供試馬において、MLBP-TIVA 開始後に、まず、皮下に移動固定した右頸動脈に 18G カテーテル（スーパーキャス，メディキット，東京）を留置した。次に、頸部の中央-尾側約 1/3 の領域を剪毛消毒し、無菌的操作で右頸静脈に 9Fr シースイントロデューサー（メディキットスーパーシス，メディキット）を設置し、これを通して 7Fr サーモダイリレーションカテーテル（FK2704NDX，フクダ電子，東京）を挿入し、先端部を肺動脈内に設置した。さらに、約 30cm 頭側の右頸静脈に無菌的操作でもう 1 本 9Fr シースイントロデューサーを設置し、8Fr ガイディングカテーテル（血管造影カテーテル，メディキット）を挿入してその先端部を右心房内に設置した。

呼吸系機能を評価するパラメーターとして、動脈血ガス分析を実施した。右頸動脈に留置したカテーテルより嫌氣的に採取し、血液ガス分析装置 (GEM3000, アイ・エル・ジャパン, 東京) を用いて PaO_2 および PaCO_2 を測定した。

循環系機能を評価するパラメーターとして、心拍数、動脈血圧 (ABP: arterial blood pressure)、肺動脈圧 (PAP: pulmonary artery pressure)、右心房圧 (RAP: right atrium pressure) および心拍出量 (CO: Cardiac output) を測定した。これらのパラメーターの測定には、患者監視用装置 (DS-5300, フクダ電子, 東京) を用いた。心拍数は、A-B 誘導で心電図を記録して測定した。ABP、PAP および RAP は、移動固定した右頸動脈、肺動脈および右心房内にそれぞれ留置したカテーテルに圧トランスデューサー (A090, ウベ循環研, 埼玉) を接続して測定した。CO は熱希釈法で測定し、右心房内に設置したガイディングカテーテルの先端より 0°C の 5% 糖液 (ブドウ糖注射液, テルモ, 東京) 40ml を手動的に約 2 秒間で注入し、肺動脈内の温度変化をサーモダイリューションカテーテルで計測して測定した。熱希釈法による CO 測定は最低 3 回繰り返し、その平均値を CO として記録した。

4. 心係数、一回拍出量および全身血管抵抗の算出

得られた CO 測定値より、以下の計算式を用いて心係数 (CI: cardiac index)、一回拍出量 (SV: stroke volume) および全身血管抵抗 (SVR: systemic vascular resistance) を算出した [27]。

$$\text{CI (ml} \cdot \text{分}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}) = \text{CO} / \text{体重} \cdot 1000$$

$$\text{SV (ml/回)} = \text{CO} / \text{心拍数} \cdot 1000$$

$$\text{SVR (dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}) = (\text{平均 ABP} - \text{平均 RAP}) / \text{CO} \cdot 80$$

5. 統計学的分析

調節呼吸による呼吸循環系機能への影響は、SB-LR 群および CV-LR 群の成績を比較して検討した。また、保定体位による呼吸循環系機能への影響は、CV-LR 群および CV-DR 群の成績を比較して検討した。得られた成績の比較には、重複測定分散分析法および paired t-検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差があったとした。

Ⅲ. 成 績

1. 基準値測定時の呼吸循環系機能

各群における麻酔中の呼吸循環系パラメーターの推移を表 2-2 に要約した。呼吸循環系パラメーターの基準値の測定までの約 60 分間自発呼吸で呼吸管理した結果、3 群とも PaCO_2 の基準値は 80 mmHg 前後に上昇し、高炭酸ガス血症を示した。また、CV-DR 群では、 PaO_2 の基準値が 70 mmHg 前後と CV-LR 群に比較して有意に低かった ($P=0.048$)。とくに、CV-DR 群の 2 頭では PaO_2 が 29 mmHg および 54 mmHg と重度の低酸素血症を示した。

一方、循環系パラメーターの基準値は 3 群ともに臨床的許容範囲であり、SB-LR 群および CV-LR 群では心拍数、平均 ABP (MABP)、平均 RAP (MRAP)、平均 PAP (MPAP)、CO、CI、SV および SVR には、群間に統計学的に有意な差は認められなかった (それぞれ $P=0.93$ 、 $P=0.16$ 、 $P=0.16$ 、 $P=0.71$ 、 $P=0.97$ 、 $P=0.99$ 、 $P=0.78$ および $P=0.49$)。また CV-LR 群および CV-DR 群では心拍数、MABP、CO、CI、SV および SVR には、群間に統計学的な有意な差は認められなかった (それぞれ $P=0.95$ 、 $P=0.34$ 、 $P=0.65$ 、 $P=0.59$ 、 $P=0.68$ および $P=0.27$)。MPAP および MRAP は、CV-DR 群で有意に低い基準値を示した ($P=0.04$ および 0.008)。

2. 調節呼吸の影響

自発呼吸で呼吸管理した SB-LR 群では、麻酔時間の経過に伴って高炭酸ガス血症が悪化し、 PaCO_2 は 83～103 mmHg で推移した。CV-LR 群では、調節呼吸開始後に高炭酸ガス血症は改善され、 PaCO_2 は 40～49 mmHg で推移した。また、調節呼吸の実施によって酸素化も改善され、 PaO_2 は CV-LR 群 (395～419 mmHg) で SB-LR 群 (155～171 mmHg) に比較して有意に高い値で推移した ($P=0.005$)。

SB-LR 群および CV-LR 群の両群で循環系パラメーターは臨床的許容範囲で推移し、MABP、MRAP および MPAP には群間に有意な差はなかった (それぞれ $P=0.74$ 、 $P=0.31$ および $P=0.82$)。しかし、CV-LR 群では、SB-LR 群に比較して CO、CI、SV および心拍数が有意に低く (それぞれ $P=0.004$ 、 $P=0.0004$ 、 $P=0.02$ および $P=0.02$)、CV-LR 群では、SB-LR 群に比較して有意に高い SVR で推移した ($P=0.0007$)。心拍数減少ならびに SVR 上昇に伴う SV の低下による CO の減少が示唆された。

3. 保定体位の影響

CV-LR 群および CV-DR 群の両群において、調節呼吸開始後に高炭酸ガス血症は改善され、 PaCO_2 は CV-LR 群で 40～49 mmHg および CV-DR 群で 42～56 mmHg で推移した。 PaO_2 は CV-LR 群で 395～419 mmHg と良好な酸素化状態を認めたが、CV-DR 群では 156～300 mmHg とやや低い値で推移し、供試馬 1 頭で酸素化の改善を得られず、 PaO_2 53-97 mmHg で推移し、低酸素血症が継続した。

CV-LR 群および CV-DR 群の両群において、循環系パラメーターは臨床的許容範囲で推移し、MABP、CO、CI および SVR には統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ $P=0.69$ 、 $P=0.95$ 、 $P=0.91$ および $P=0.35$ ）。しかし、CV-DR 群では、CV-LR 群に比較して、高めの心拍数で推移する傾向を認め、MPAP および MRAP は有意に低い値で推移した（それぞれ $P=0.0007$ および $P=0.003$ ）。

表 2-2 MLBP-TIVA 下の馬の呼吸循環系パラメーターの推移

パラメーター	Baseline	麻酔導入後の経過時間						
		20	40	60	80	100	120	
心拍数 (回/分)								
SB-LR群	36 ± 5	34 ± 4	35 ± 4 ^a	35 ± 2 ^a	35 ± 2 ^a	33 ± 3 ^a	33 ± 2 ^a	
CV-LR群	36 ± 5	31 ± 4	31 ± 4 ^a	31 ± 4 ^a	31 ± 3 ^a	29 ± 4 ^a	30 ± 4 ^a	
CV-DR群	36 ± 3	38 ± 5	39 ± 3	38 ± 5	37 ± 4	37 ± 4	37 ± 3	
MABP (mmHg)								
SB-LR群	108 ± 13	114 ± 11	116 ± 12	122 ± 6	121 ± 6	123 ± 4	120 ± 2	
CV-LR群	98 ± 16	111 ± 17	119 ± 13	123 ± 11	120 ± 12	119 ± 10	119 ± 8	
CV-DR群	115 ± 20	113 ± 24	112 ± 25	115 ± 19	111 ± 16	111 ± 15	109 ± 13	
MPAP (mmHg)								
SB-LR群	29 ± 7	29 ± 6	29 ± 6	28 ± 5	28 ± 6	29 ± 6	28 ± 6	
CV-LR群	31 ± 5 ^b	30 ± 2 ^b	30 ± 6 ^b	30 ± 3 ^b	29 ± 3 ^b	28 ± 2 ^b	27 ± 2 ^b	
CV-DR群	22 ± 5 ^b	19 ± 3 ^b	19 ± 4 ^b	18 ± 4 ^b	19 ± 4 ^b	18 ± 4 ^b	19 ± 4 ^b	
MRAP (mmHg)								
SB-LR群	21 ± 11	21 ± 11	20 ± 9	19 ± 6	19 ± 5	20 ± 7	20 ± 10	
CV-LR群	15 ± 4 ^b	16 ± 4 ^b	17 ± 4 ^b	17 ± 4 ^b	15 ± 4 ^b	15 ± 4 ^b	15 ± 4	
CV-DR群	9 ± 2 ^b	7 ± 2 ^b	8 ± 3 ^b	9 ± 3 ^b	8 ± 3 ^b	9 ± 3 ^b	9 ± 2	
CO (ml/min)								
SB-LR群	26 ± 3	29 ± 4 ^a	29 ± 6 ^a	30 ± 9 ^a	27 ± 3 ^a	30 ± 7 ^a	29 ± 4 ^a	
CV-LR群	26 ± 4	21 ± 2 ^a	19 ± 4 ^a	18 ± 3 ^a	17 ± 3 ^a	17 ± 3 ^a	17 ± 2 ^a	
CV-DR群	25 ± 3	21 ± 4	20 ± 3	19 ± 2	18 ± 2	17 ± 1	17 ± 1	
CI (ml/min/kg)								
SB-LR群	56 ± 7	61 ± 8 ^a	60 ± 8 ^a	62 ± 12 ^a	58 ± 5 ^a	64 ± 9 ^a	61 ± 6 ^a	
CV-LR群	56 ± 7	45 ± 4 ^a	40 ± 8 ^a	39 ± 7 ^a	37 ± 6 ^a	37 ± 8 ^a	36 ± 5 ^a	
CV-DR群	53 ± 7	45 ± 7	42 ± 5	39 ± 5	38 ± 5	37 ± 4	36 ± 5	
SV (ml/回)								
SB-LR群	731 ± 68	764 ± 122	740 ± 132 ^a	779 ± 184	732 ± 80 ^a	829 ± 154 ^a	774 ± 136 ^a	
CV-LR群	746 ± 137	693 ± 104	601 ± 96 ^a	593 ± 56	558 ± 36 ^a	594 ± 43 ^a	561 ± 54 ^a	
CV-DR群	710 ± 120	626 ± 128	571 ± 105	533 ± 59	522 ± 38	534 ± 45	514 ± 46	
SVR(dynes・sec・cm ⁻⁵)								
SB-LR群	286 ± 56	259 ± 60	264 ± 80 ^a	270 ± 70 ^a	271 ± 40 ^a	247 ± 45 ^a	251 ± 56 ^a	
CV-LR群	256 ± 58	355 ± 36	443 ± 65 ^a	472 ± 81 ^a	494 ± 65 ^a	486 ± 95 ^a	500 ± 65 ^a	
CV-DR群	322 ± 79	417 ± 98	444 ± 97	493 ± 74	504 ± 47	525 ± 26	527 ± 34	
呼吸数 (回/分)								
SB-LR群	5 ± 4	6 ± 5	7 ± 7	6 ± 5	6 ± 7	5 ± 4	5 ± 4	
CV-LR群	4 ± 4	6	6	6	6	6	6	
CV-DR群	5 ± 2	6	6	6	6	6	6	
PaCO ₂ (mmHg)								
SB-LR群	79 ± 10	84 ± 20 ^a	83 ± 16 ^a	87 ± 19 ^a	100 ± 28 ^a	101 ± 22 ^a	103 ± 21 ^a	
CV-LR群	83 ± 27	50 ± 6 ^a	46 ± 5 ^a	44 ± 3 ^a	44 ± 5 ^a	43 ± 4 ^a	42 ± 5 ^a	
CV-DR群	80 ± 7	58 ± 7	52 ± 7	48 ± 5	46 ± 5	44 ± 4	43 ± 4	
PaO ₂ (mmHg)								
SB-LR群	187 ± 105	167 ± 96 ^a	172 ± 88 ^a	169 ± 89 ^a	155 ± 66 ^a	161 ± 72 ^a	168 ± 66 ^a	
CV-LR群	209 ± 123	395 ± 103 ^{ab}	401 ± 104 ^{ab}	407 ± 88 ^a	419 ± 90 ^a	401 ± 79 ^a	403 ± 80 ^a	
CV-DR群	75 ± 42	156 ± 87 ^b	185 ± 88 ^b	242 ± 96	261 ± 111	286 ± 126	300 ± 143	

数値は、5頭の平均値±標準偏差で示した。PaO₂：動脈血酸素分圧、PaCO₂：動脈血炭酸ガス分圧、MABP：平均動脈血圧、MPAP：平均肺動脈圧、MRAP：平均右心房圧、CO：心拍出量、CI：心係数、SV：1回拍出量、SVR：全身血管抵抗 a:SB-LR群とCV-LR群で有意な差があり(P<0.05) b:CV-LR群とCV-DR群で有意な差があり(P<0.05)

IV. 考 察

本章の結果から、MLBP-TIVA では、馬を自発呼吸で長時間呼吸管理すると顕著な高炭酸ガス血症に陥るが、調節呼吸によって酸素化および換気状態を臨床的許容範囲に改善維持できることが明らかとなった。一方で、調節呼吸下では、前負荷の減少によって CO が減少するとともに、SVR が増大して ABP が正常に維持される傾向を認めた。とくに、仰臥位での調節呼吸では、側臥位の場合に比較して、さらなる前負荷の減少を招く可能性が示唆された。以上のことから、馬の MLBP-TIVA では仰臥位での調節呼吸における前負荷減少に注意を要するが、調節呼吸を実施することで、麻酔中の馬の呼吸循環系機能を臨床的許容範囲に維持できることが明らかとなった。

第 1 章では、MLBP-TIVA は呼吸抑制が比較的強く、高炭酸ガス血症に陥りやすいことを明らかにした [24]。本章においても、基準値の測定までの約 60 分間を自発呼吸で呼吸管理したことから、側臥位および仰臥位のいずれにおいてもすべての供試馬に PaCO_2 が 80 mmHg に達する顕著な高炭酸ガス血症を認めた。さらに、仰臥位では重度の低酸素血症に陥った供試馬も認めた。肺胞では気体と血液が密接することによりガス交換が行われるが、換気 (\dot{V}) と灌流 (\dot{Q}) の分布が見合わない場合、換気灌流比の不均衡 (\dot{V}/\dot{Q} ミスマッチ) が生じ、 PaO_2 の低下、すなわち低酸素血症を生じる [21, 41, 42]。 \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチは、肺にかかる重力による血流と換気の分布の不均衡や右-左血管シャントの結果生じ、肺の下方（従属領域）では重力によって血液の流入に比較して空気の流入が少なくなるために生じる [11]。麻酔下の馬は、その肺容量の大きさから、保定体位により血液と換気の分布が影響を受け、 \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチが増大し [21, 22]、肺胞-動脈血酸素分圧較差 ($A-a\text{DO}_2$) が増加して低酸素血症を生じやすい [21]。右-左血管シャントは、気道閉塞や急性肺炎由来の滲出物による肺胞虚脱（無気肺）、換気不全の結果生じる [42]。犬では、Kohn 孔を介する隣接した肺胞間における空気の連絡（側副換気）によって、上位の気道閉塞が生じても下部肺胞の虚脱を防ぐ機構が発達しており [51]、 \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチは増大しにくい。しかしながら、馬では結合織中隔によってほぼ完全に小葉間の連絡が隔てられているため、肺胞虚脱が重症化しやすい [51]。さらに、馬を仰臥位保定すると横隔膜が肺の多

くの領域を被覆し、その横隔膜を介して腹腔内臓器が肺を圧迫することから、機能的残気量（FRC）が減少する [35]。FRC が減少すると従属領域の肺が無気肺となり、右-左血管シャントが起こるため、酸素化されていない静脈血が体循環に流入して動脈血と静脈血の混合が生じ、その結果、低酸素血症が引き起こされる [30]。馬では右-左シャントの増加の結果、この静脈混合は CO の 51% 以上に及ぶと報告されている [41]。さらに、右-左血管シャントは意識下に比較して全身麻酔下で増大し、側臥位に比較して仰臥位で増大するとされている [42]。本章においても、仰臥保定した供試馬で低酸素血症が重度であった。したがって、MLBP-TIVA においても、馬を仰臥位保定する際には、 \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチを考慮した呼吸循環管理が重要となることが示唆された。

本章では、基準値測定後に IPPV を開始した供試馬において、換気状態は効果的に改善され、酸素化も促進された。とくに、側臥位で保定された CV-LR 群の供試馬では、臨床的に許容できる値の PaCO_2 と PaO_2 で推移した。一方、この CV-LR 群では、SB-LR 群と比較して低い CO、CI および SV で推移し、同時に心拍数は低値、SVR は高い値で推移したことから、心拍数ならびに SV の減少による CO 低下が示唆された。馬では、IPPV 吸気時の陽圧で胸腔内圧が上昇し、右心房への静脈環流量が減少して CO の低下を招くことが知られている [36, 57]。前述のように、MLBP-TIVA で全身麻酔した供試馬においても、IPPV による呼吸管理で静脈還流量の低下（前負荷の減少）に起因する CO 減少を認めたが、その程度は重度ではなく、循環器系パラメーターは臨床的許容範囲で推移した。したがって、MLBP-TIVA で全身麻酔した馬では、IPPV によって呼吸管理することで換気および酸素化状態を効果的に改善できるとともに、IPPV で引き起こされる循環抑制を代償できる程度に馬の循環機能を温存可能であると推測される。

自発呼吸で呼吸管理した供試馬では、調節呼吸を実施した供試馬に比較して CO、CI および SV が高く推移したにもかかわらず、MABP には差は認められなかった。その要因として、SB-LR 群の供試馬では SVR が基準値のまま推移したことが上げられる。MLBP-TIVA で用いたメデトミジンには血管収縮作用があり、SVR を増大させる [2, 18, 24, 65]。一方、中等度以上の高炭酸ガス血症は血管拡張を引き起こし、その結果 SVR が減少するため SV が増大し、その結果 CO および CI が増加する [63]。本章では、いずれの群においても、基準値測定までは自発呼

吸で呼吸管理し、高炭酸ガス血症を認めていた。したがって、基準値測定時には、高炭酸ガス血症により血管拡張が起こり、メデトミジンによる血管収縮を相殺していたものと推測される。自発呼吸によって高炭酸ガス血症が進行した SB-LR 群の供試馬では、メデトミジンによる血管収縮が相殺される状態が持続し、基準値とほぼ同等の SVR で推移したものと推察される。一方、IPPV を実施した CV-LR 群では、効率よく高炭酸ガス血症が改善されたことから、高炭酸ガス血症によって引き起こされていた血管拡張が消失し、メデトミジンによる血管収縮作用が顕著となり、SVR が増大したものと推察される。この結果、CV-LR 群の供試馬では、SB-LR 群に比較して CO、CI および SV が低いものの、SB-LR 群と同等の MABP で推移したものと推察される。

馬を仰臥位保定すると、腹腔内臓器によって後大静脈が圧迫され、前負荷が減少する[17, 43]。とくに、全身麻酔下の馬では仰臥位保定による心血管系抑制が強くなると報告されている[17]。また、仰臥位保定は、調節呼吸による心血管系抑制を増悪すると報告されている[17]。本章においても、仰臥位で保定した CV-DR 群では、CV-LR 群と比較して MPAP および MRAP が低値であり、これは仰臥位保定によって前負荷の減少が著しかったことを反映した結果と推察される。一方で、CV-DR 群では、CV-LR 群と比較して統計学的な有意差はなかったものの、やや高い心拍数で推移したことから CO および CI は CV-LR 群と同等に維持され、MABP にも有意な差は認めなかった。したがって、MLBP-TIVA では、仰臥位での前負荷減少を代償できる程度に馬の循環系機能を温存できるものと考えられる。

CV-DR 群では、供試馬 1 頭において、調節呼吸を開始したにも関わらず低酸素血症が改善されなかった。IPPV などの陽圧換気によって、肺上部は容積が増加するが、肺の従属領域では容積が増加しにくいとされている [35]。この結果、肺の従属領域では、換気量が過小である一方、循環量は過剰となり、 \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチが引き起こされる。本章では、基準値の測定までの約 55 分間を自発呼吸で呼吸管理しており、この間に肺の従属領域では無気肺領域が拡大したものと推察される。とくに、CV-DR 群の供試馬では、今回実施した IPPV の換気条件で無気肺領域の閉塞気道を再疎通させて \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチを改善することができず、低酸素血症を改善するには至らなかったと考えられる。馬の肺容量は大きく、コンプライアンスが低いことから [56]、広範囲に閉塞した気道を再疎通させて \dot{V}/\dot{Q}

\dot{V}/\dot{Q} ミスマッチを改善するには、より高い最大気道内圧や呼気終末陽圧換気 (PEEP) などの適用も検討すべきかもしれない。Selective Mechanical Ventilation は、肺の従属領域に選択的にカテーテルを挿入して PEEP を実施する調節呼吸の様式であり、最小限の循環抑制で下側の肺葉の肺胞虚脱防止と閉塞気道の再疎通が可能である [42]。しかしながら、この方法は臨床的に困難な手技を必要とする。また、人の虚脱肺胞の再疎通には、陽圧換気の最大気道内圧を 40cmH₂O とし 15 秒間保持することが必要であると報告され [52]、Recruitment maneuver (RM) が無気肺領域を再疎通させる方法として広く用いられている。RM は無気肺に対して 30 秒間ほど持続的に高い気道内圧を加える虚脱肺胞の再疎通法であり、PEEP との併用や段階的に PEEP を増加させていく方法が用いられている [10, 66]。RM は仰臥位保定した馬においても循環抑制が軽度であり、酸素化を改善できることが報告されている [66]。前述のように、MLBP-TIVA では、馬の循環系機能を温存できる可能性が高いことから、仰臥位保定した馬において顕著な低酸素血症が生じた場合には PEEP や RM などを用いた積極的な呼吸管理で \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチを改善できるかもしれない。MLBP-TIVA 下の馬における \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチへの効果的対応については、更なる検討が必要である。

肺胞中の窒素は血液中に吸収されにくく、肺胞骨格として存在し、FRC の維持に重要な役割を果たしている [9, 32]。吸入酸素濃度 ($F_I O_2$) を上昇させると、肺胞内の窒素は洗い出され (脱窒素)、酸素と入れ替わる。窒素と入れ替わった酸素は血液に容易に吸収されることから FRC が減少し、無気肺領域の増大によってシャントの増大を引き起こす [9, 32]。全身麻酔下の馬では、 $F_I O_2$ 85% 以上で自発呼吸させると肺内シャントが増加すると報告されている [32]。自発呼吸している馬で無気肺が生じた場合には、RM を実施しない限り $F_I O_2$ を低下させても無気肺は改善されない。自発呼吸や調節呼吸の際に無気肺を形成しない $F_I O_2$ の値については未だ明らかにされておらず、今後検討する余地があると思われる。

以上のことから、MLBP-TIVA では高炭酸ガス血症が引き起こされるが、仰臥位保定で調節呼吸を実施しても馬の循環機能を温存できることが明らかとなった。MLBP-TIVA では、馬の循環機能を比較的良好に温存可能であるが、長時間麻酔や仰臥位保定で \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチが生じた場合には、その改善のために RM などの積極的な調節呼吸で対応可能であることが示された。

V. 小 括

メデトミジン-リドカイン-ブトルファノール-プロポフォールの持続静脈内投与を用いた全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) で全身麻酔した馬において、保定体位と調節呼吸による呼吸循環系機能への影響を検討した。あらかじめ右頸動脈を外科的に皮下に移動固定した軽種馬 5 頭 (年齢 8.8 ± 9.0 歳) を 4 週間間隔で繰り返し用い、自発呼吸で左側横臥位 (SB-LR 群)、調節呼吸で左側横臥位 (CV-LR 群) または調節呼吸で仰臥位 (CV-DR 群) として MLBP-TIVA で 3 回の麻酔実験を実施した。各麻酔実験では、まず、各保定体位で MLBP-TIVA を自発呼吸で実施し、各種カテーテル設置して心拍数、観血的動脈血圧、肺動脈圧、右心房圧、心拍出量、心係数、一回拍出量、全身血管抵抗、動脈血酸素分圧 (PaO_2) および動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO_2) の基準値を記録した。続いて、調節呼吸を開始して PaCO_2 を 40~50 mmHg に呼吸管理し、120 分間麻酔維持して呼吸循環系機能を観察した。

基準値測定時には、すべての群において PaCO_2 は 80mmHg 前後であり、高炭酸ガス血症を示していた。また、CV-DR 群では、 PaO_2 が 75mmHg 前後と CV-LR 群に比較して有意に低かった ($P=0.048$)。調節呼吸開始後に高炭酸ガス血症は改善され酸素化が促進されたが、CV-DR 群の供試馬 1 頭で低酸素血症 (PaO_2 53-97 mmHg) が継続した。CV-LR 群および CV-DR 群では、SB-LR 群と比較して、心拍出量、心係数、および一回拍出量が減少し、全身血管抵抗が増大した。平均肺動脈圧は SB-LR 群で 28~29 mmHg、CV-LR 群 27~31 mmHg、および CV-DR 群 18~20 mmHg、平均右心房圧は SB-LR 群で 19~21 mmHg、CV-LR 群 14~18 mmHg、および CV-DR 群 7~10 mmHg であり、CV-DR 群で CV-LR 群より有意に低い肺動脈圧および右心房圧で推移した ($P=0.0007$ および $P=0.003$)。

以上のことから、MLBP-TIVA では高炭酸ガス血症が引き起こされるが、仰臥位保定で調節呼吸を実施しても馬の循環機能を温存できることが明らかとなった。MLBP-TIVA では、馬の循環機能が比較的良好に温存されることから、長時間麻酔や仰臥位保定で \dot{V}/\dot{Q} ミスマッチを生じた場合には、その改善のために積極的な調節呼吸を実施できるものと期待される。

第3章

馬臨床例における MLBP-TIVA の麻酔効果と有用性

I. 小 緒

現在の獣医療では、全身麻酔下での外科手術や検査が日常的に実施され、馬臨床においても注射麻酔薬や揮発性吸入麻酔薬を用いた全身麻酔法が広く用いられている。馬の吸入麻酔法は、大動物用人工呼吸器を搭載した大型の吸入麻酔器および医療ガスを供給するための設備施設を必要とすることから、これらの設備施設を持った二次診療施設の手術室で実施される外科手術や検査に利用されている。一方、馬の去勢術や外傷処置等を目的として牧場などの野外で実施されるフィールドでの麻酔（フィールド麻酔）では、大型の器材を必要としない注射麻酔法が適している。馬臨床では、フィールド麻酔として中枢性筋弛緩薬のグアイフェネシンやベンゾジアゼピン化合物、解離性麻酔薬のケタミンおよび α_2 -作動薬のキシラジン、デトミジンまたはメデトミジンを組み合わせた TIVA が開発され[20, 69, 70]、とくに、グアイフェネシン-ケタミン-キシラジン混合液を用いた“triple drip 法”が世界各国において広く利用されている[20, 70]。しかし、これらの TIVA では、麻酔時間が延長するとケタミンの体内蓄積によって麻酔回復が延長し覚醒の質も悪くなることから、総麻酔時間 90 分未満の全身麻酔に限定して行うべきと推奨されている[70]。

第1章および第2章において、MLBP-TIVA は、麻酔中の馬の循環動態を 120 分以上にわたって良好に保った状態で外科麻酔を維持でき、仰臥位保定で調節呼吸を実施しても馬の循環機能を温存でき、馬の長時間麻酔において有用性の高い全身麻酔法であることが明らかとなった。一方で、MLBP-TIVA は高炭酸ガス血症を示すものの自発呼吸での麻酔管理が可能であったことから、短時間の処置であれば、MLBP-TIVA を馬のフィールド麻酔として利用できると考えられる。つまり、MLBP-TIVA は、馬のフィールド麻酔および二次診療施設での長時間麻酔のいずれにも対応できる汎用性の高い馬の全身麻酔法として期待される。

そこで、本章では、馬臨床例の外科手術に MLBP-TIVA を実際に応用し、その有用性について検討した。

Ⅱ．材料と方法

1. 供試馬

2006 年 7 月から 2013 年 6 月の間に本学附属動物病院に来院し、手術室内で外科手術を実施した馬 15 頭(年齢 7 ヶ月齢-18 歳齢, 体重 248-542kg, 手術室麻酔群, 表 3-1)および手術室の外で去勢術を実施した馬 19 頭 (年齢 1 歳齢-20 歳齢, 体重 281-612kg, フィールド麻酔群, 表 3-2)、合計 34 頭の馬に MLBP-TIVA を臨床応用した。なお、これらの供試馬に関して、その術前の全身状態を American Society of Anesthesiologists (ASA) の分類に準拠して評価した[37]。

表 3-1. 手術室麻酔群の供試馬 15 頭の概要

供試馬	品種	年齢 (歳齢)	体重 (kg)	ASA 分類	手術内容 (保定体位)
No. 1	TB	18	480	Ⅲ	試験開腹術 (仰臥位)
No. 2	重種	0.6	248	I	臍ヘルニア整復 (仰臥位)
No. 3	TB	12	530	Ⅱ	創傷治療 (左側横臥位)
No. 4	TB	12	520	Ⅱ	創傷治療 (左側横臥位)
No. 5	TB	12	542	Ⅱ	創傷治療 (左側横臥位)
No. 6	ポニー	4	364	I	創傷治療 (左側横臥位)
No. 7	重種	0.6	359	I	臍ヘルニア整復 (仰臥位)
No. 8	TB	1	420	I	潜在精巣切除術 (仰臥位)
No. 9	TB	15	530	Ⅱ	創傷治療 (左側横臥位)
No. 10	TB	9	502	Ⅱ	眼結膜腫瘤切除 (左側横臥位)
No. 11	TB	1	496	I	白内障手術 (左側横臥位)
No. 12	TB	0.9	336	I	白内障手術 (左側横臥位)
No. 13	TB	9	481	Ⅱ	表層角膜切除 (左側横臥位)
No. 14	APL	4	433	I	潜在精巣切除術 (仰臥位)
No. 15	QH	2	396	I	潜在精巣切除術 (仰臥位)
平均値±SD		6.7±6.0	443±87		

ASA 分類 : American Society of Anesthesiologists による術前の全身状態の分類[37],
SD : 標準偏差, TB: サラブレッド, APL : アパルーサー, QH : クォーターホース

表 3-2. フィールド麻酔群の供試馬 19 頭の概要

供試馬	品種	年 齢 (歳齡)	体重 (kg)	ASA 分類	手術内容 (保定体位)
No. 16	TB	8	612	II	去勢術 (仰臥位)
No. 17	TB	3	455	I	去勢術 (仰臥位)
No. 18	道産子	19	378	II	去勢術 (仰臥位)
No. 19	道産子	7	363	II	去勢術 (仰臥位)
No. 20	TB	5	572	I	去勢術 (仰臥位)
No. 21	TB	3	475	I	去勢術 (仰臥位)
No. 22	TB	2	443	I	去勢術 (仰臥位)
No. 23	AA	20	518	II	去勢術 (仰臥位)
No. 24	TB	4	576	I	去勢術 (仰臥位)
No. 25	TB	1	388	I	去勢術 (仰臥位)
No. 26	TB	7	531	II	去勢術 (仰臥位)
No. 27	TB	2	489	I	去勢術 (仰臥位)
No. 28	TB	2	497	I	去勢術 (仰臥位)
No. 29	ポニー	3	281	I	去勢術 (仰臥位)
No. 30	中半	7	514	II	去勢術 (仰臥位)
No. 31	TB	1	422	I	去勢術 (仰臥位)
No. 32	TB	3	477	I	去勢術 (仰臥位)
No. 33	道産子	3	292	I	去勢術 (仰臥位)
No. 34	TB	3	487	I	去勢術 (仰臥位)
平均値±SD		5.9±5.6	466±90		

ASA 分類 : American Society of Anesthesiologists による術前の全身状態の分類[37],
SD : 標準偏差, TB:サラブレッド, AA : アングロアラブ, QH : クォーターホース

2. 麻酔方法

1) 手術室麻酔群

供試馬 No. 1-15 において、麻酔前に 12 時間以上絶食し、麻酔処置の 30 分前まで自由飲水とした。また、麻酔処置の直前に 14G カテーテル(アンジオカット, 日本ベクトン・ディッキンソン, 東京)を供試馬の左頸静脈に留置した。これらの供試馬に麻酔前投薬として、メデトミジン $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (ドミトール, 日本全薬工業株式会社, 福島) およびブトルファノール $0.02 \text{ mg}/\text{kg}$ (ベトルファール, Meiji Seika ファルマ, 東京) を混合して IV し、十分な鎮静を得られたところで口腔内を水道水で洗浄した。続いて、供試馬をスイングドア内に保定し、リドカイン $1 \text{ mg}/\text{kg}$ (キシロカイン注射液「2%」, アストラゼネカ, 大阪) およびプロポフォール (2%プロポフォール注「マルイシ」, 丸石製薬, 大阪) $3 \text{ mg}/\text{kg}$ を混合して急速 IV し、麻酔導入した。倒馬後、スイングドアを開いて左側横臥位とし、カフ付き気管チューブ (内径 22-26mm : V-PET22-26, Global Veterinary Product, Daphne, AL, U.S.A.) を気管挿管した。

気管挿管後、供試馬をホイスト (ER020S, キトー, 東京) で吊り上げて手術室へ移動し、手術内容に応じて手術台 (SNELL VETERINARY SYSTEMS, SNELL2000, Castle Cary, U.K.) に横臥位または仰臥位にポジショニングした。同時に、輸液ポンプ (TOP-220V, トップ, 東京) を用いて MLB 混合液 (メデトミジン $17.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ - リドカイン $15 \text{ mg}/\text{mL}$ - ブトルファノール $0.12 \text{ mg}/\text{mL}$) を $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ で左頸静脈に留置したカテーテルより CRI し、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ - リドカイン $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ - ブトルファノール $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の CRI を開始した。同時に、シリンジポンプ (TOP-5300, トップ, 東京) を用いてプロポフォール $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ の CRI を開始し、プロポフォールの投与速度を調整して外科麻酔を維持した。また、麻酔深度が不十分となり、プロポフォールの投与速度調整では間に合わないと判断された場合には、麻酔深度が安定するまでプロポフォール $1 \text{ mg}/\text{kg}$ を急速 IV して外科麻酔を維持した。

麻酔中には、頸静脈に留置したカテーテルを用いて乳酸リンゲル液 (ソルラクト, テルモ, 東京) を $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ で静脈内輸液するとともに、気管挿管後に大動物用人工呼吸装置を搭載した大動物用吸入麻酔器 (Model 2800

Large Animal Anesthesia Ventilator System, Mallard Medical, Inc., Redding, CA, U.S.A.) を用い、100%酸素を 2-5L/分で吸入させた。麻酔導入後に持続的な無呼吸や換気状態の悪化を認めた場合には、大動物用人工呼吸装置を用いて換気回数 6~8 回/分、吸気：呼気時間比=1：4~8 として IPPV を実施し、1 回換気量を調節して PaCO_2 を 40~50mmHg に維持した。眼科手術を実施した 3 頭 (No. 11、No. 12、No. 13) については、眼球位を正位に保つためにロクロニウム 0.2 mg/kg (エスラックス, MSD 株式会社, 東京) を IV し、必要に応じて追加投与を実施した。

2) フィールド麻酔群

供試馬 No. 16-34 において、手術麻酔群と同様に麻酔導入し、気管挿管した。気管挿管後、供試馬を仰臥位に保定した。同時に、輸液ポンプ (TOP-220V, トップ, 東京) を用いて MLB 混合液 (メデトミジン 17.5 $\mu\text{g/mL}$ -リドカイン 15 mg/mL-ブトルファノール 0.12 mg/mL) を $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ で左頸静脈に留置したカテーテルより CRI し、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ -リドカイン $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ -ブトルファノール $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ の CRI を開始した。同時に、シリンジポンプ (TOP-5300, トップ, 東京) を用いてプロポフォール $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ の CRI を開始し、プロポフォールの投与速度を調整して外科麻酔を維持した。また、麻酔深度が不十分となり、プロポフォールの投与速度調整では間に合わないと判断された場合には、麻酔深度が安定するまでプロポフォール 1 mg/kg を急速 IV して外科麻酔を維持した。麻酔中には、自発呼吸で空気を吸入させ、静脈内輸液は実施しなかった。

3. 麻酔モニタリング

手術室麻酔群では、患者監視用装置 (DS-5300, フクダ電子, 東京) を用いて心拍数および ABP を測定した。ABP は、保定体位に応じて顔面動脈 (仰臥位) または左右いずれかの背側中足動脈 (横臥位) に 18G カテーテル (スーパーキャス, メディキット株式会社, 東京) を留置し、圧トランスデューサー (A090, ウベ循環研, 埼玉) を連結して観血的に測定し、MABP を記録した。また、ヘパリンナトリウム (ノボ・ヘパリン注 1 万単位, 持田製薬, 東京) でヘパリン化し

た 3mL 注射シリンジを用いて動脈に留置した 18G カテーテルから動脈血を嫌気的に採取し、血液ガス分析装置（GEM プレミア 3000, アイ・エル・ジャパン, 東京）を用いて PaO_2 、 PaCO_2 、および動脈血 pH (pHa) を測定した。

フィールド麻酔群では、麻酔前および麻酔導入から麻酔終了まで 5 分毎に聴診または触診にて心拍数、および胸郭の動きを観察して呼吸数を測定記録した。

4. 麻酔効果および麻酔回復の評価

各供試馬において、麻酔導入から麻酔薬の CRI 中止までを総麻酔時間として記録するとともに、麻酔回復期には、麻酔終了から喉頭反射が回復して抜管するまでの時間（抜管時間）、麻酔終了後に初めて頭部または四肢を大きく動かすまでの時間（初動時間）、胸骨座位になるまでの時間（胸骨座位時間）、起立するまでの時間（起立時間）、および起立を試みた回数（起立回数）を記録した。また、麻酔導入（麻酔導入薬投与開始から倒馬するまでの期間）、麻酔移行（倒馬から手術開始までの期間）、麻酔維持（手術開始から終了までの期間）、および麻酔回復（手術終了から起立するまでの期間）の質を第 1 章と同様にスコア化して評価した [24]（第 1 章の表 1-2 参照）。

5. 統計学的分析

麻酔モニタリング項目およびプロポフォール投与速度の推移は、一元配置分散分析法を用いて群内で比較し、 $P < 0.05$ で有意な差があったとした。

Ⅲ. 成 績

1. 麻酔の実施状況と麻酔の質

表 3-3 に本研究の供試馬における麻酔の質（導入スコア、移行スコア、維持スコア、および回復スコア）、総麻酔時間、抜管時間、初動時間、胸骨座位時間、起立時間、および起立回数を要約した。

1) 麻酔導入の状況

いずれの供試馬もメデトミジンとブトルファノールによる麻酔前投薬で良好な鎮静状態を得られ、リドカイン-プロポフォール投与終了後 20 秒から 3 分で円滑に倒馬することができた。導入スコアの中央値は手術室麻酔群およびフィールド麻酔群でスコア 3（範囲：スコア 2-4）であり、倒馬までの麻酔導入は良好であった。しかしながら、手術室麻酔群 8 頭（53%）およびフィールド麻酔群 12 頭（63%）の供試馬において、倒馬後に横臥したままで前肢をゆっくりと数回パドリングする行動が観察された。

2) 麻酔移行の状況

手術室麻酔群における麻酔移行に要した時間は 41 ± 16 分間（平均値 \pm 標準偏差）であった。また、倒馬から手術室に移動して MLB 混合液の CRI を開始するまでの時間は 6.0 ± 2.0 分間、プロポフォール CRI を開始するまでの時間は 5.0 ± 2.0 分間であった。この麻酔移行期間には、供試馬 6 頭（40%：No. 3, No. 4, No. 5, No. 9, No. 11, No. 13）において麻酔深度が浅く、プロポフォール 1 mg/kg IV を 1-2 回追加投与した（No. 3：倒馬後 2 分目, No. 4：3 分目と 5 分目, No. 5：2 分目, No. 9：2 分目, No. 11：10 分目, No. 13：1 分目）。移行スコアは No. 4 の供試馬でスコア 1、その他の供試馬 5 頭でスコア 2 と評価された。

フィールド麻酔群では、麻酔移行期間に供試馬 6 頭（32%：No. 16, No. 20, No. 21, No. 28, No. 31, No. 34）で麻酔深度が浅く、プロポフォール 1 mg/kg IV を 1-3 回追加投与した（No. 16：倒馬後 21 分目, No. 20：11 分目, No. 28：13 分目, No. 31：10 分目, No. 34：9 分目, No. 21：21-22 分目に 3 回）。移行スコアは、供試馬 No. 21 でスコア 1、供試馬 No. 16, No. 20, No. 28, No. 31 と No. 34 でスコア 2、その他の供試馬でスコア 3 と評価された。

気管挿管は、両群ともすべての供試馬で倒馬後 5 分以内に円滑に実施できた。

3) 麻酔維持の状況

総麻酔時間は、手術室麻酔群で 57～195 分間、フィールド麻酔群で 20～63 分間であり、いずれの群においても外科麻酔を円滑に維持することができた。

手術室麻酔群の麻酔導入から麻酔維持におけるプロポフォール投与速度を図 3-1 に示した。手術室麻酔群の術中のプロポフォールの平均投与速度は $0.12 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であった。術中には、供試馬 3 頭 (20%) において外科的麻酔深度を維持するためにプロポフォール 1 mg/kg IV の追加投与を 1 回実施した (No. 3 : 手術開始後 22 分目, No. 5 : 2 分目, No. 14 : 3 分目)。手術室麻酔群の維持スコアの中央値はスコア 3 (範囲 : スコア 2-3) であった。

フィールド麻酔群における術中のプロポフォール平均投与速度は $0.09 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であった。フィールド麻酔群では、供試馬 19 頭中 5 頭 (26%) で術中にプロポフォールの追加投与が必要であった (供試馬 No. 17 : 手術開始後 31, 32 および 33 分目の 3 回, 供試馬 No. 21 : 手術開始後 27, 28, 29, 31, 33 および 36 分目の 6 回, 供試馬 No. 24 : 手術開始 26 分目の 1 回, 供試馬 No. 28 : 手術開始 19 分目の 1 回, 供試馬 No. 34 : 手術開始 24, 25, 27 および 29 分目の 4 回)。フィールド麻酔群の維持スコアの中央値はスコア 3 (範囲 : スコア 1-3) であった。

4) 麻酔回復の状況

手術室麻酔群の回復スコアは、供試馬 No. 4 を除いてスコア 4 または 5 と評価され、ほとんどの供試馬において麻酔回復の質は良好であった。供試馬 No. 4 を含めて、抜管時間は 30 ± 15 分、初動時間は 31 ± 17 分、胸骨座位時間は 46 ± 25 分、起立時間は 61 ± 34 分および起立回数は 1.3 ± 0.7 回であった。

手術室麻酔群の供試馬 No. 4 (総麻酔時間 59 分間) では、麻酔回復期に異常な興奮等は認められなかったが、麻酔終了後 120 分を経過後も起立できなかったことから、回復スコア 0 と評価した。供試馬 No. 4 では、麻酔終了後 126 分目に測定した血中乳酸値が 6.1 mmol/L であったため、末梢循環不全による筋機能障害を疑い、末梢循環の改善を目的として麻酔終了後 124 分目にアセプロマジン 0.01 mg/kg IV 投与と静脈内輸液を開始したところ、15 分後に起立した (起立時間 138 分)。起立後 43 分 (麻酔終了後 181 分目) には乳酸値は 2.9 mmol/L まで低下していた。

フィールド麻酔群の抜管時間は、 21 ± 5 分、初動時間は 22 ± 6 分、胸骨座位時間は 28 ± 7 分、および起立時間は 33 ± 8 分であった。また、起立回数は 1.3 ± 0.7 回であった。回復スコアの中央値はスコア 5（範囲：スコア 3-5）であり、麻酔回復の質は良好であった。

2. 麻酔中の呼吸循環系機能の変化

手術室麻酔群およびフィールド麻酔群における麻酔中の呼吸循環系パラメーターの変化をそれぞれ図 3-2 および図 3-3 に示した。手術室麻酔群では、麻酔中の心拍数は 35 回/分前後、MABP は 100～110 mmHg、 PaO_2 は 200～400 mmHg、 PaCO_2 は 50 mmHg 前後、pHa は 7.35～7.40 で推移した。麻酔導入後、供試馬 13 頭 (87%) に無呼吸を認めたことから、IPPV を実施した。供試馬 2 頭 (13%) では自発呼吸が維持され、 PaCO_2 は 60 mmHg 前後と高炭酸ガス血症を認めたが、そのまま自発呼吸で管理し、術中の呼吸数は 10～30 回/分で推移した。

術前の全身状態が ASA 分類クラスⅢと評価された供試馬 No. 1 では、術中に $\text{MABP} < 60$ mmHg の低血圧を認めたため、血圧の改善を目的として、合成カテコラミンであるドブタミンを $0.5 \sim 3.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ CRI で投与した。ドブタミン投与開始 15 分後に MABP が 90 mmHg まで回復したことからドブタミン投与を中止し、その後、血圧は良好に維持された。

手術室麻酔群において、麻酔回復が延長した供試馬 No. 4 では、麻酔移行期にパドリングを認め、麻酔導入後 13 分目および 15 分目に 1 mg/kg のプロポフォールを投与した。麻酔維持期においても手術侵襲に対して頸部筋肉の緊張や眼球振盪などを認めたため、プロポフォールの投与速度を $0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ に上昇させ、手術終了まで麻酔維持した。この間、麻酔中の MABP は 100 mmHg 前後で推移し、動脈血圧は良好に維持された。

フィールド麻酔群では、麻酔中の心拍数の平均値は 40 回/分前後で推移した。一方、呼吸数は、平均 8～12 回/分と低い値で推移した。

表 3-3. MLBP-TIVA 下で外科手術を実施した供試馬における麻酔の質、総麻酔時間、抜管時間、初動時間、胸骨座位時間、起立時間および起立回数

項 目	手術室麻酔群	フィールド麻酔群
麻酔の質		
導入スコア (0-4)	3 [2 - 4]	3 [3]
移行スコア (0-3)	3 [1 - 3]	3 [1 - 3]
維持スコア (0-3)	3 [2 - 3]	3 [1 - 3]
回復スコア (0-5)	4 [0 - 5]	5 [3 - 5]
総麻酔時間 (分)	95 ± 45	36 ± 8
抜管時間 (分)	30 ± 15	22 ± 5
初動時間 (分)	31 ± 17	23 ± 5
胸骨座位時間 (分)	46 ± 25	27 ± 7
起立時間 (分)	61 ± 34	33 ± 6
起立回数 (回)	1.3 ± 0.7	1.6 ± 0.9

数値は、各スコアを中央値 [最小値-最大値]、その他を平均値±標準偏差で示した。麻酔の質を示す各スコアに関しては表 2 を参照。総麻酔時間：麻酔導入から麻酔終了までの時間、抜管時間：麻酔終了から喉頭反射が回復して抜管するまでの時間、初動時間：初めて頭部または四肢を大きく動かすまでの時間、胸骨座位時間：胸骨座位になるまでの時間、起立時間：起立するまでの時間、起立回数：起立を試みた回数。

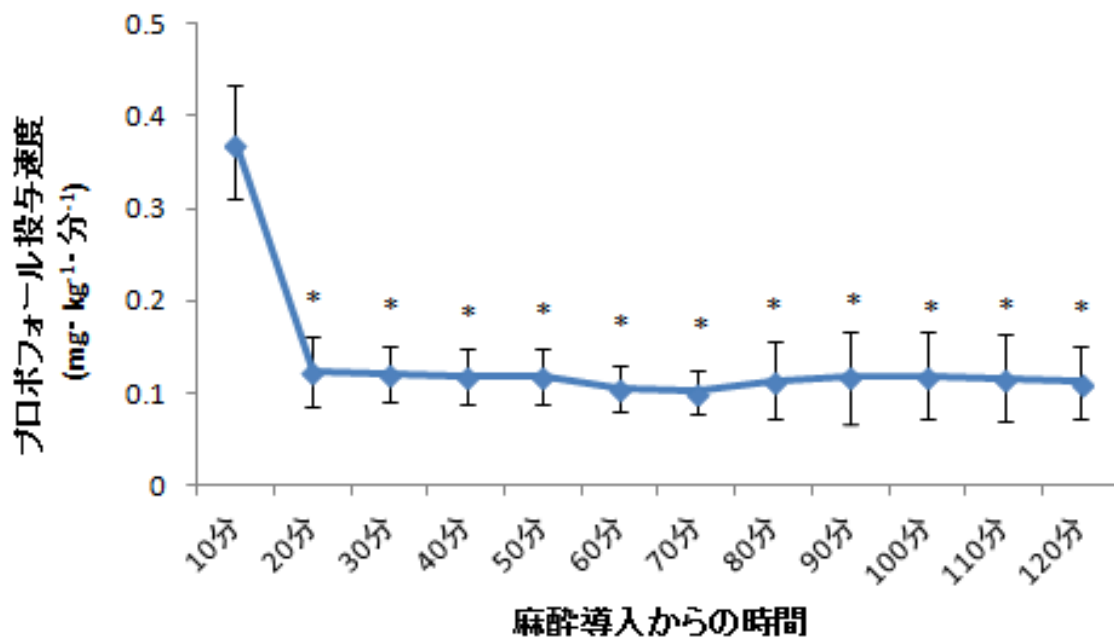


図 3-1. 手術室麻酔群における麻酔維持に要したプロポフォール投与速度の推移

メデトミジン-リドカイン-ブトルファノール-プロポフォールを用いた全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) で手術室内にて外科手術を実施した馬 (手術麻酔群) の麻酔維持に要したプロポフォール投与速度の推移を示した。各プロットは手術麻酔群の供試馬 15 頭の平均値、縦方向のバーは標準偏差を示す。なお、プロポフォール投与速度は CRI、導入、追加投与に要したプロポフォールから算出した。
* : 10 分目の値と比較して有意差 ($P < 0.05$) があることを示す。

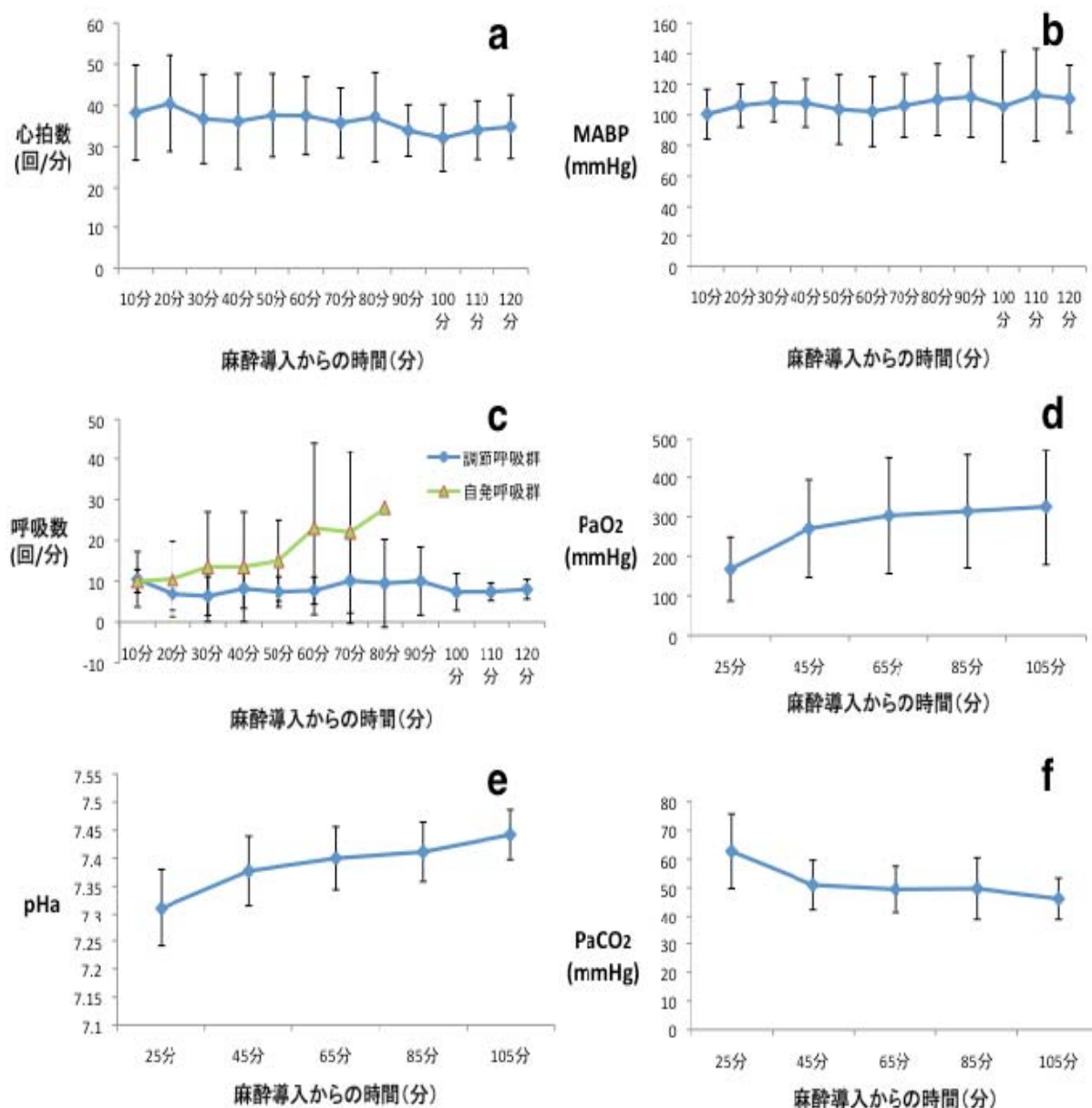


図 3-2. 手術室麻酔群の MLBP-TIVA 麻酔中の呼吸循環系機能の変化

メデトミジン-リドカイン-ブトルファノール-プロポフォールを用いた全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) で手術室内にて外科手術を実施した馬 (手術麻酔群) の麻酔中の心拍数 (a)、平均動脈血圧 (MABP, b)、呼吸数 (c)、PaO₂ (d)、pH_a (e)、および PaCO₂ (f) の変化を示した。各プロットは供試馬 15 頭の平均値、縦方向のバーは標準偏差を示す。なお、呼吸数に関しては、自発呼吸で呼吸管理した 2 頭と調節呼吸を実施した 13 頭におけるそれぞれの平均値と標準偏差を示す。

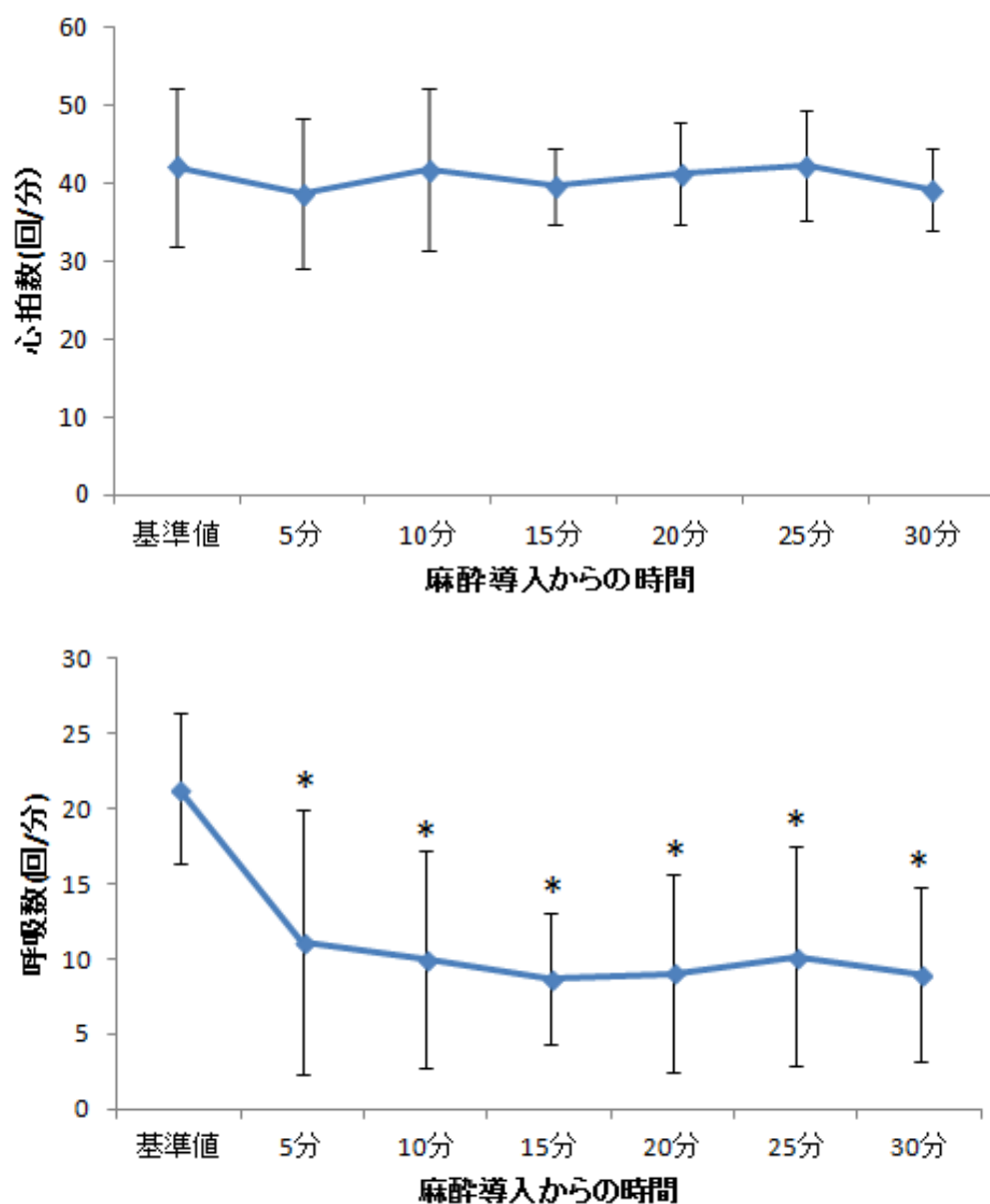


図 3-3 フィールド麻酔群の麻酔中の心拍数および呼吸数の変化

メデトミジン-リドカイン-ブトルファノール-プロポフォールを用いた全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) 下で手術室外にて去勢術を実施した馬 (フィールド麻酔群) の麻酔中の心拍数および呼吸数の変化を示した。プロットはフィールド麻酔群の平均値、縦方向のバーは標準偏差を示す。*: 基準値と比較して有意差 ($P < 0.05$) があることを示す。

IV. 考 察

本章の結果より、MLBP-TIVA によって、当初の期待通り、手術室で実施される馬の外科手術における 90 分以上の長時間麻酔ならびに馬の去勢術におけるフィールド麻酔の双方において、臨床的に求められる意識消失・鎮痛・筋弛緩の作用を得られることが明らかとなった。つまり、MLBP-TIVA は、二次診療施設での長時間麻酔ならびに馬のフィールド麻酔のいずれにも対応できる汎用性の高い馬の全身麻酔法であると結論された。

本章におけるプロポフォール麻酔導入による倒馬後のパドリングの発生率（59%）は、第 1 章で確認された 2%プロポフォール製剤の急速 IV によるパドリングの発生率（40%）よりやや高い値であるが、1%プロポフォール製剤の緩徐 IV（80%）よりも低い発生率であったことから、臨床例においてもプロポフォールの急速 IV によって緩徐 IV よりも倒馬後のパドリングの発生率を軽減できることが確認された。第 1 章でも考察したように、プロポフォール投与で認められるパドリングは「発揚期」によるものと考えられ[30]、馬では体格が大きく薬物の分布する容積も非常に大きいことから、プロポフォール投与後にその効果器である脳内のプロポフォール濃度が十分に上がるまでに多少の時間を要し、発揚期を経過している際にパドリングを認めるものと推察される。プロポフォールを急速 IV することで脳内のプロポフォール濃度が速やかに上昇し、発揚期の発生率を軽減できたものと考えられる。しかしながら、倒馬後のパドリングは手術室麻酔群およびフィールド麻酔群の供試馬 34 頭中 20 頭（59%）と比較的高率に認められ、プロポフォールの急速 IV によってもパドリングを完全に防止することはできなかった。MLBP-TIVA のようにプロポフォールを用いた馬の麻酔導入では、麻酔前投薬で発揚を軽減できるが、倒馬後に様々な程度でパドリングを示すことを予測しておくべきである。

本章において、馬の外科麻酔の維持に要したプロポフォールの平均投与速度は、手術室麻酔群で $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ 、フィールド麻酔群で $0.09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であった。今回の MLBP-TIVA におけるプロポフォール要求量は、麻酔前投薬-麻酔導入にデトミジン（ 0.015 mg/kg , IV）およびプロポフォール（ 2 mg/kg , IV）を用いてプロポフォール CRI で外科手術（手術内容：開腹手術）を実施し

た報告（プロポフォール要求量 $0.18 \pm 0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ ）[36]より少なく、麻酔前投薬-麻酔導入にデトミジン（ $20 \text{ } \mu\text{g/kg}$, IV）、プロポフォール（ 0.5 mg/kg , IV）、およびケタミン（ 2.2 mg/kg , IV）を用い、ケタミンを $0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI とプロポフォール CRI で外科手術（手術内容：去勢）を実施した報告（プロポフォール要求量 $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ ）[16]および麻酔前投薬-麻酔導入にメデトミジン（ $7 \text{ } \mu\text{g/kg}$, IV）、ジアゼパム（ 0.02 mg/kg , IV）、およびケタミン（ 2 mg/kg , IV）を用い、メデトミジンを $3.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI とプロポフォール CRI で外科手術（手術内容：整形外科、外傷処置、予定開腹手術）を実施した報告（プロポフォール平均投与速度 $0.06 \sim 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ ）[4]とほぼ同程度であった。また、麻酔前投薬-麻酔導入にメデトミジン（ $5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, IV）、ミダゾラム（ 0.02 mg/kg , IV）およびケタミン（ 2.5 mg/kg , IV）を用い、ケタミンを $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI、メデトミジンを $1.25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ CRI、およびプロポフォール CRI で外科手術（手術内容：頸動脈ループ形成術）を実施した報告（プロポフォール要求量 $0.14 \pm 0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ ）[59]と同程度であった。このように今回検討した MLBP-TIVA の麻酔プロトコルによって、これまでに報告されたプロポフォールを併用した TIVA とほぼ同程度のプロポフォール要求量で馬の外科麻酔を維持できることが明らかになった。

本章では手術室麻酔群で麻酔導入後に無呼吸や高炭酸ガス血症を高率に認め、IPPV による呼吸管理の必要性が高かった。プロポフォールは用量依存性に呼吸抑制と投与直後の無呼吸を生じ [30]、馬においてもプロポフォールを用いた麻酔導入や TIVA で呼吸抑制や無呼吸を認めると報告されている [30, 31]。また、メデトミジンとプロポフォールを併用した馬の TIVA においても、その呼吸管理に調節呼吸が必要であったと報告されている [3, 4]。本研究においても、第 1 章において MLBP-TIVA 下の供試馬に高炭酸ガス血症を生じることを示し、第 2 章においてこの呼吸抑制は調節呼吸によって効率よく改善できることを示した。さらに、MLBP-TIVA では調節呼吸を実施しても馬の循環機能が温存されることを明らかにした。さらに、本章では、手術室麻酔群において MABP は $100\text{--}110 \text{ mmHg}$ 、心拍数は 40 回/分 前後で推移し、呼吸管理に IPPV を実施しても馬の循環系機能が温存された。以上のことから、MLBP-TIVA は、馬臨床例においても有効な長時

間麻酔法であると結論された。

一方で、馬を空気で自発呼吸させた場合、麻酔中の PaO_2 および PaCO_2 はそれぞれ 50～60 mmHg および 50 mmHg 前後で推移し、低酸素血症が生じることが示されている[69]。第 1 章ならびに第 2 章では、自発呼吸で呼吸管理した供試馬において酸素を吸入させたことから低酸素血症は認められなかったが、高炭酸ガス血症は認められた。本章では、空気で自発呼吸させたフィールド麻酔群において、麻酔中の PaO_2 および PaCO_2 は測定していないことから、低酸素血症や高炭酸ガス血症などの呼吸抑制がどの程度生じていたのかを明らかにできないが、比較的低い呼吸数で推移していたことから、低酸素血症を呈していた可能性を否定できない。本章のフィールド麻酔群の総麻酔時間 (36 ± 11 分間) は短く、麻酔回復の質も非常に良好で術後に大きな問題を生じた供試馬はいなかった。診療施設外で実施する馬のフィールド麻酔では酸素吸入が困難であることから、酸素吸入できない状況においてフィールド麻酔として MLBP-TIVA を利用するためには、30 分程度の短時間の麻酔に限定すべきであると考ええる。

馬の全身麻酔において、とくに麻酔回復は馬自身と馬を扱う人にとって多くの危険をおよぼす可能性があり、とくに麻酔回復期は最も危険性が高い時期である[27]。MLBP-TIVA で麻酔維持した供試馬では、良好な麻酔回復が得られた。プロポフォールは、代謝排泄が非常に速やかで、反復投与しても蓄積作用が少ない優れた特徴を持ち[26]、馬でもプロポフォールを用いた TIVA の麻酔回復は速やかであり、起立後の運動失調も最小限であると報告されている[31, 40]。MLBP-TIVA は、これらの既報に一致して麻酔回復の質が良好であったことから、馬の全身麻酔法として有用性が高いことを臨床例において確認できた。

以上のことから、MLBP-TIVA は、プロポフォールを麻酔導入に用いたこれまでの麻酔プロトコールと同様に、麻酔導入における倒馬後のパドリングと麻酔維持期の呼吸抑制に注意を要するものの、長時間麻酔においても循環機能が良好に温存されるとともに良好で円滑な麻酔回復が得られ、フィールド麻酔にも手術室での長時間麻酔にも利用できる汎用性が高い馬の全身麻酔法であることが確認された。MLBP-TIVA は、動物に優しく環境にも優しい馬の全静脈麻酔法であると結論された。

V. 小 括

本学附属動物病院に来院し、手術室内で外科手術を実施した馬 15 頭(手術室麻酔群)ならびに手術室の外で去勢術を実施した馬 19 頭 (フィールド麻酔群)にメデトミジン-リドカイン-ブトルファノール-プロポフォールを用いた全静脈麻酔法 (MLBP-TIVA) を臨床応用し、その麻酔効果と臨床的な有用性を検討した。麻酔前投薬としてメデトミジン $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ とブトルファノール $0.02 \text{ mg}/\text{kg}$ を静脈内投与 (IV) し、リドカイン $1 \text{ mg}/\text{kg}$ -プロポフォール $3 \text{ mg}/\text{kg}$ IV で麻酔導入した。倒馬した後、メデトミジン $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ 、リドカイン $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ およびブトルファノール $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$ を持続静脈内投与 (CRI) するとともに、プロポフォールの CRI 速度を調整して外科麻酔を維持した。倒馬後に気管挿管し、手術室麻酔群では 100%酸素を吸入させ、フィールド麻酔群では空気を吸入させた。これらの供試馬において、麻酔導入、麻酔移行、麻酔維持および麻酔回復の状況を評価した。

いずれの群も麻酔導入は円滑であったが、手術室麻酔群 15 頭中 8 頭およびフィールド麻酔群 19 頭中 12 頭で倒馬後に一時的なパドリングを示した。総麻酔時間は、手術麻酔群で 57~195 分間およびフィールド麻酔群で 20~63 分間であり、いずれの群においても外科麻酔を円滑に維持することができた。麻酔維持に要したプロポフォールの投与速度は、手術室麻酔群で $0.12 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ (平均値 \pm 標準偏差)、フィールド麻酔群で $0.09 \pm 0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{分}^{-1}$ であった。手術室麻酔群では、麻酔導入後 13 頭に無呼吸を認めて調節呼吸を実施したが、術中の呼吸循環状態は良好に推移し、麻酔回復も良好であった。フィールド麻酔群では、すべての供試馬において自発呼吸で麻酔管理可能であり、麻酔回復も良好であった。

以上のことから、MLBP-TIVA は、麻酔導入における倒馬後のパドリングと麻酔維持期の呼吸抑制に注意を要するものの、長時間麻酔においても循環機能が良好に温存されるとともに良好で円滑な麻酔回復が得られ、フィールド麻酔にも手術室での長時間麻酔にも利用できる汎用性が高い馬の全身麻酔法であることが確認された。MLBP-TIVA は、動物に優しく環境にも優しい馬の全静脈麻酔法であると結論された。

総 括

現在の獣医療では全身麻酔下での外科手術が日常的に実施され、注射麻酔薬や揮発性吸入麻酔薬を用いた全身麻酔法が広く用いられている。しかしながら、吸入麻酔法では、吸入麻酔器や揮発性吸入麻酔薬と酸素を供給するための設備が必要であり、とくに、馬などの大型動物では大型の吸入麻酔器が必要となる。また、吸入麻酔法では、揮発性吸入麻酔薬を含んだ余剰ガスが大量に発生し、その多くは大気に放出されている。一方で、注射麻酔薬や鎮痛薬を用いた TIVA では、吸入麻酔器のような特別な装置が必要なく、さらに投与されたすべての薬剤が体内で代謝されて尿中へ排泄されることから、吸入麻酔法に比較して、大気汚染が格段に少ない。したがって、汎用性と環境保全の観点から、臨床的に有用な馬の TIVA の開発が検討すべき課題となっている。また、わが国では、2007 年 1 月よりケタミンが『麻薬』として法的規制の対象となったことから、ケタミンを用いない新しい馬の TIVA の開発が喫緊の課題となっている。

プロポフォールは、短時間作用型で蓄積性が少ない注射麻酔薬であり、持続静脈内投与（CRI）の速度を調節することで麻酔深度を調節できることから、馬においても TIVA への応用が検討されている。メデトミジンは、鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持つ α_2 -受容体選択性が高い α_2 -アドレナリン受容体作動薬（ α_2 -作動薬）であり、馬でも低用量で強力な鎮静鎮痛作用を示す。リドカインは、アミド型の Na チャネルブロッカーであり馬に全身投与することで麻酔維持に要する吸入麻酔薬の要求量を減少できる。ブトルファノールは μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、馬では α_2 -作動薬の鎮静鎮痛効果を増強する目的で併用されている。これらはいずれも非麻薬性薬剤であり、プロポフォール CRI にメデトミジン、リドカインおよびブトルファノールを CRI で併用してマルチモーダル鎮痛の概念を導入することで、鎮痛効果を高めてプロポフォール要求量を減少させ、大気を汚染することなく質の良い全身麻酔と麻酔回復を得られると期待される。そこで、本研究では、動物に優しく環境にも優しい新しい馬の全静脈麻酔法の開発を目指し、メデトミジン、リドカイン、ブトルファノールおよびプロポフォールを用いた馬の TIVA（MLBP-TIVA）について基礎的ならびに臨床的に検討した。

第1章では、実験馬の外科手術にメデトミジン ($3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) - リドカイン ($3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) - ブトルファノール ($24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) - プロポフォルを用いた MLBP-TIVA を応用してその麻酔効果と呼吸循環系への影響を評価するとともに、1%プロポフォル製剤を用いた緩徐導入と 2%プロポフォル製剤を用いた急速導入による麻酔の質を比較検討した。その結果、MLBP-TIVAによって麻酔時間が2時間を超える馬の外科手術を円滑に実施できることが明らかとなった。また、2%プロポフォル製剤を用いることで、麻酔中の呼吸循環機能を増悪することなく、プロポフォル製剤の投与容積を半減でき、麻酔導入から維持への移行も円滑になることが示され、麻酔回復に関しても 2%プロポフォル製剤を用いたことによる悪影響は認められなかったことから、2%プロポフォル製剤は馬の MLBP-TIVA に有用性が高いことを示した。

第2章では、MLBP-TIVA で全身麻酔した馬において、麻酔中の保定体位（側臥位および仰臥位）および間欠的陽圧換気 (IPPV) による呼吸管理の馬の呼吸循環機能への影響を基礎的に検討した。その結果、MLBP-TIVA ではいずれの体位によっても高炭酸ガス血症が引き起こされるが、仰臥位保定で調節呼吸を実施しても馬の循環機能を温存できることが明らかとなった。また、MLBP-TIVA ではどのような体位および呼吸様式においても、馬の循環機能が比較的良好に温存されることから、長時間麻酔や仰臥位保定で換気灌流比のミスマッチを生じた場合にその改善のために積極的な調節呼吸を実施しても循環機能への悪影響は少ないと考えられた。

第3章では、馬臨床例の手術室内での外科手術 15 頭および手術室外での去勢術 19 頭に MLBP-TIVA を応用した。その結果、MLBP-TIVA は短時間のフィールド麻酔および手術室での長時間麻酔のいずれにも対応できる汎用性の高い馬の全身麻酔法であることが臨床例において確認できた。

以上のことから、MLBP-TIVA は、麻酔導入における倒馬後のパドリングと麻酔維持期の呼吸抑制に注意を要するものの、長時間麻酔においても循環機能が良好に温存されるとともに良好で円滑な麻酔回復が得られ、フィールド麻酔にも手術室での長時間麻酔にも利用できる汎用性が高い馬の全身麻酔法であることが確認された。MLBP-TIVA は、動物に優しく環境にも優しい馬の全静脈麻酔法であると結論された。

謝 辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり終始御指導ならびに御校閲を賜りました酪農学園大学 大学院 獣医学研究科 獣医伴侶動物医療学教室 山下和人教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行において御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました酪農学園大学大学院 獣医学研究科 生産動物医療学教室 鈴木一由教授、酪農学園大学 獣医学群 獣医保健看護学類 動物看護学ユニット 北澤多喜雄教授ならびに酪農学園大学 獣医学群 獣医保健看護学類 動物行動学ユニット 佐野忠士准教授に深謝致します。

臨床例における研究に多大なるご協力をいただきました酪農学園大学 大学院 獣医学研究科 生産動物医療学教室 田口清教授に深謝致します。また、実験動物の管理および実験遂行へ大変な御協力を頂きました、伴侶動物医療教育群獣医麻酔学ユニットの学生各位に心より感謝致します。

最後に、10 年間におよび大学・大学院生活を経済面で支えて頂いた家族に心から感謝の意を表すと共に、獣医師としてだけでなく、兄として様々なことを教えて頂きました、北海道大学 附属動物医療センター 特任助教 伊丹貴晴獣医師、酪農学園大学 大学院 獣医学研究科 伴侶動物医療学教室 大学院生 田村純獣医師、さらに社会人大学院生 福井翔獣医師、大山紀彦獣医師ならびに川瀬広大獣医師に多大なる感謝の意を表し、ここに御礼申し上げます。

引用文献

1. Akkerdass, L. C., Mioch, P., Sap, R. and Hellebrekers, L. J. 2001. Cardiopulmonary effects of three different anaesthesia protocols in cats. *Vet. Q.* **23**: 182-196.
2. Bettschart-Wolfensberger, R., Dicht, S., Vullo, O., Frotzler, A., Kuemmerle, J. M. and Ringer, S. K. 2011. A clinical study on the effect in horses during medetomidine-isoflurane anesthesia, of butorphanol constant rate infusion on isoflurane requirements, on cardiopulmonary function and on recovery characteristics. *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 186-194.
3. Bettschart-Wolfensberger, R., Freeman, S. L., Jägglin-Schmucker, N. and Clarke, K. W. 2001. Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long-term anesthesia in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **62**: 500-507.
4. Bettschart-Wolfensberger, R., Kalchofner, K., Neges, K., Kästner, S. and Fürst, A. 2005. Total intravenous anaesthesia in horses using medetomidine and propofol. *Vet. Anaesth. Analg.* **32**: 348-354.
5. Boscan, P., Rezende, M. L., Grimsrud, K., Stanley, S. D., Mama, K. R. and Steffey, E. P. 2010. Pharmacokinetic profile in relation to anaesthesia characteristics after a 5% micellar microemulsion of propofol in the horse. *Br. J. Anaesth.* **104**: 330-337.
6. Brosnan, R. J. and Steffey, E. P. 2009. Sedative effects of propofol in horses. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**: 421-425.
7. Brosnan, R. J., Steffey, E. P., Escobar, A., Palazoglu, M. and Fiehn, O. 2011. Anesthetic induction with guaifenesin and propofol in adult horses. *Am. J. Vet. Res.* **72**: 1569-1575.
8. Cullen, L. K., and Reynoldson, J. A. R. 1993. Xylazine or medetomidine premedication before propofol anesthesia. *Vet. Rec.* **132**: 378-383.
9. Cuvelliez, S. G., Eicker, S. W., Mclauchlan, C. and Brunson, D. B. 1990.

- Cardiovascular and respiratory effects of inspired oxygen fraction in halothane anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* **51**: 1226-1231.
10. Day, T.K., Gaynor, J.S., Muir, W.W., Bednarski, R.M. and Mason, D.E. 1995. Blood gas values during intermittent positive pressure ventilation and spontaneous ventilation in 160 anesthetized horses positioned in lateral or dorsal recumbency. *Vet. Surg.* **24**: 266-276.
 11. Dobson, A., Gleed, R. D., Mayer, R. E. and Stewart, B. J. 1985. Changes in blood flow distribution in equine lungs induced by anesthesia. *Q. J. Exp. Physiol.* **70**: 283-297.
 12. Doherty, T. J. and Frazier, D. L. 1998. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet. J.* **30**: 300-303.
 13. Dyson, S., Taylor, P. and Whitwell, K. 1988. Femoral nerve paralysis after general anesthesia. *Equine Vet. J.* **20**: 376-380.
 14. Dzikiti, T. B., Hellebrekers, L. J. and van Dijk, P. 2003. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* **50**: 190-195.
 15. England, G. C. W. and Clarke, K. W. 1996. Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse a review. *Br. Vet. J.* **152**: 641-657.
 16. Flaherty, D., Reid, J., Welsh, E., Monteiro, A. M., Lerche, P. and Nolan, A. 1997. A pharmacodynamic study of propofol or propofol and ketamine infusions in ponies undergoing surgery. *Res. Vet. Sci.* **62**: 179-184.
 17. Gasthuys, F., De Moor, A. and Parmentier, D. 1991. Haemodynamic Effects of change in position and respiration mode during a standard halothane anaesthesia in ponies. *J. Vet. Med. A.* **38**: 203-211.
 18. Gasthuys, F., Parmentier, D., Goossens, L. and De Moor, A. 1990. A preliminary study on the effects of atropine sulphate on bradycardia and heart blocks during romifidine sedation in the horse. *Vet. Res.*

Commun. **14**: 489-502.

19. Grandy, J. L., Steffey, E. P., Hodgson, D. S. and Woliner, M. J. 1987. Arterial hypotension and the development of postanesthetic myopathy in halothane anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* **48**: 192-197.
20. Greene, S. A., Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J. and Benson, G. J. 1986. Cardiorespiratory effect of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **47**: 2364-2367.
21. Hall, L. W., Gillespie, J. R. and Tyler, W. S. 1968. Alveolar-arterial oxygen tension differences in anaesthetized horses. *Br. J. Anaesth.* **40**: 560-568.
22. Hall, L. W. and Trim, C. M. 1975. Positive end expiratory pressure in anesthetized spontaneously breathing horses. *Br. J. Anaesth.* **47**: 819-824.
23. Hofmeister, E. H., Mackey, E. B. and Trim, C. M. 2008. Effect of butorphanol administration on cardiovascular parameters in isoflurane-anesthetized horses- a retrospective clinical evaluation. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 38-44.
24. Ishizuka, T., Itami, T., Tamura, J., Saitoh, Y., Saitoh, M., Umar, M. A., Miyoshi, K. and Yamashita, K. 2013. Anesthetic and Cardiorespiratory effect of propofol, medetomidine, lidocaine and butorphanol total intravenous anesthesia in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **75**: 165-172.
25. Johnston, G. M., Taylor, P. M., Holmes, M. A. and Wood, J. L. N. 1995. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Vet. J.* **27**: 193-200.
26. Keith, R. B. 2007. Injectable and alternative anesthetic techniques, pp. 291-292. *In*: Lumb and Jones' Veterinary anesthesia and analgesia 4th ed. (Tranquilli, W.J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Iowa.

27. Kushiro, T., Yamashita, K., Umar, M. A., Maehara, S., Wakaiki, S., Abe, R., Seno, T., Tsuzuki, K., Izumisawa, Y. and Muir, W. W. 2005. Anesthetic and cardiovascular effects of balanced anesthesia using constant rate infusion of midazolam-ketamine-medetomidine with inhalation of oxygen sevoflurane in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **67**: 379-384.
28. Lang, R. M., Borow, K. M., Neumann, A. and Janzen, D. 1986. Systemic vascular resistance: an unreliable index of left ventricular afterload. *Circulation.* **74**: 1114-1123.
29. Langley, M. S. and Heel, R. C. 1988. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* **35**: 334-372.
30. Mama, K. R., Steffey, E. P. and Pascoe, P. J. 1995. Evaluation of propofol as a general anesthetic for horses. *Vet. Surg.* **24**: 188-194.
31. Mama, K. R., Steffey, E. P. and Pascoe, P. J. 1996. Evaluation of propofol for general anesthesia in premedicated horses. *Am. J. Vet. Res.* **57**: 512-516.
32. Marntell, S., Nyman, G. and Hedenstierna, G. 2005. High inspired oxygen concentrations increase intrapulmonary shunt in anaesthetized horse. *Vet. Anaesth. Analg.* **32**: 338-347.
33. Matthews, N. S., Hartsfield, S. M., Hague, B., Carroll, G. L. and Short, C. E. 1999. Detomidine-propofol anesthesia for abdominal surgery in horses. *Vet. Surg.* **28**: 196-201.
34. Matthew, N. S. and Lindsay, S. L. 1990. Effect of low-dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet. J.* **22**: 325-327.
35. McDonnell, W. N., Hall, L. W. and Jeffcott, L. B. 1979. Radiographic evidence of impaired pulmonary function in laterally recumbent anaesthetized horses. *Equine Vet. J.* **11**: 24-32.
36. Mizuno, Y., Aida, H., Hara, H. and Fujinaga, T. 1994. Cardiovascular effects of intermittent positive pressure ventilation in the

- anesthetized horse. *J. Vet. Med. Sci.* **56**: 39-44.
37. Muir, W. W. 2007. Considerations for General Anesthesia, pp7-30. In: Lumb and Jones' Veterinary anesthesia and analgesia 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds), Blackwell Publishing, Iowa.
 38. Muir, W. W., Lerche, P. and Erichson, D. 2009. Anaesthetic and cardiorespiratory effects of propofol at 10% for induction and 1% for maintenance of anaesthesia in horses. *Equine Vet. J.* **41**: 578-585.
 39. Nichols, W. W., Conti, C. R., Walker, W. E. and Milnor, W. R. 1977. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ. Res.* **40**: 451-458.
 40. Nolan, A. M. and Hall, L. W. 1985. Total intravenous anaesthesia in the horse with propofol. *Equine Vet. J.* **17**: 394-398.
 41. Nolan, A. M., Reid, J., Welsh, E., Flaherty, D., McCormack, R. and Monteiro, A. M. 1996. Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. *Res. Vet. Sci.* **60**: 262-266.
 42. Nyman, G. and Hedenstierna, G. 1989. Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetized horse. *Equine Vet. J.* **21**: 274-281.
 43. Nyman, G., Frostell, C. and Blomqvist, H. 1987. Selective Mechanical Ventilation of dependent lung regions in the anaesthetized horse in dorsal recumbency. *Br. J. Anaesth.* **59**: 1027-1034.
 44. Nyman, G., Funkquist, B. and Kvart, C. 1988. Postural effects on blood gas tension, blood pressure, heart rate, ECG and respiratory rate during prolonged anaesthesia in the horse. *J. Vet. Med. A.* **35**: 54-62.
 45. Nyman, G., Marntell, S., Edner, A., Funkquist, P., Morgan, K. and Hedenstierna, G. 2009. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. *Acta. Vet. Scand.* **22**: 1-9.
 46. Ohta, M., Oku, K., Mukai, K., Akiyama, K. and Mizuno, Y. 2004. Propofol-ketamine anesthesia for internal fixation of fractures in racehorses. *J. Vet. Med. Sci.* **66**: 1433-1436.

47. Oku, K., Ohta, M., Katoh, T., Moriyama, H., Kusano, K. and Fujinaga, T. 2006. Cardiovascular effects of continuous propofol infusion in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **68**: 773-778.
48. Oku, K., Yamanaka, T., Ashihara, N., Kawasaki, K., Mizuno, Y. and Fujinaga, T. 2003. Clinical observations during induction and recovery of xylazine-midazolam-propofol anesthesia in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **65**: 805-808.
49. Rezende, M. L., Boscan, P., Stanley, S. D., Mama, K. R. and Steffey, E. P. 2010. Evaluation of cardiovascular, respiratory and biochemical effects, and anesthetic induction and recovery behavior in horses anesthetized with a 5% micellar microemulsion propofol formulation. *Vet. Anaesth. Analg.* **37**: 440-450.
50. Rezende, M. L., Wagner, A. E., Mama, K. R., Ferreira, T. H. and Steffey, E. P. 2011. Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in horses. *Am. J. Vet. Res.* **72**: 446-451.
51. Robinson, N. E. and Sorenson, P. R. 1978. Collateral flow resistance and time constants in dog and horse lungs. *J. Appl. Physiol.* **44**: 63-68.
52. Rothen, H. U., Neumann, P., and Berglund, J. E. 1999. Dynamics of reexpansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **82**: 551-556.
53. Sallonen, D. C., Roberts, M. C., Blikslager, A. T., Ulibarri, C. and Papich, M. C. 2004. Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *J. Vet. Intern. Med.* **18**: 555-563.
54. Sasada, M. P., and Smith, S. P. 1997. pp 208-211 and 216-218. *In*: Drug in Anaesthesia and Intensive Care, 2nd edn, Oxford University Press, New York.
55. Scott, D. B. 1986. Toxic effects of local anaaesthetic agents on the central nerveous system. *Br. J. Anaesth.* **58**: 732-735.

56. Sorenson, P, R. and Robinson, N, E. 1980. Postural effects on lung volumes and asynchronous ventilation in anesthetized horses. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* **48**: 97-103.
57. Steffy, E. P., Wheat, C. L., Meagher, D. M., Norrie, R. D., Mckee, J., Brown, M. and Arnold, J. 1997. Body position and mode of ventilation influence arterial pH, oxygen, and carbon dioxide tensions in halothane-anesthetized horses. *Am. J. Vet. Res.* **38**: 379-382.
58. Tute, A, S., Wikins, P, A., Gleed, R, D., Credille, K, M., Murphy, D, J. and Ducharme, N, G. 1996. Negative pressure pulmonary edema as post anesthetic complication associated with upper airway obstruction in a horse. *Vet. Surg.* **25**: 519-523.
59. Umar, M. A., Yamashita, K., Kushiro, T. and Muir, W. W. 2006. Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol or ketamine-medetomidine-propofol combination in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **228**: 1221-1227.
60. Umar, M. A., Yamashita, K., Kushiro, T. and Muir, W. W. 2007. Evaluation of cardiovascular effects of total intravenous anesthesia with propofol or a combination of ketamine- medetomidine-propofol in horses. *Am. J. Vet. Res.* **68**: 121-127.
61. Valverde, A., Ricky, E., Sinclair, M., Rioja, E. Pedernera, J., Hathway, A. and Cruz, A. 2010. Comparison of cardiovascular function and quality of recovery in isoflurane-anaesthetised horses administered a constant rate infusion of lidocaine or lidocaine and medetomidine during elective surgery. *Equine Vet. J.* **42**: 192-199
62. Virtanen, R., Savola, J. M., Saano, V. and Nyman, L. 1988. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.* **150**: 9-14.
63. Wagner, A. E., Bednarski, R. M. and Muir, W. W. 1990. Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in

- horses. *Am. J. Vet. Res.* **51**: 1922-1929.
64. Wagner, A. E., Mama, K. R., Steffey, E. R., Ferreira, T. H. and Rezende, M. L. 2011. Comparison of the cardiovascular effects of equipotent anesthetic doses of sevoflurane plus an intravenous infusion of lidocaine in horses. *Am. J. Vet. Res.* **72**: 452-460.
 65. Wagner, A.E., Muir, W. W. and Hinchcliff, K. W. 1991. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am. J. Vet. Res.* **52**: 651-657.
 66. Wettstein, D., Moens, Y. and Schatzmann, U. 2006. Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **67**: 152-159.
 67. Yamashita, K., Akashi, N., Katayama, Y., Uchida, Y., Umar, M. A., Itami, T., Inoue, H., Sams, R. A. and Muir, W. W. 2009. Evaluation of bispectral index (BIS) as an indicator of central nervous system depression in horses anesthetized with propofol. *J. Vet. Med. Sci.* **71**: 1465-1471.
 68. Yamashita, K., Kishihara, K., Haramaki, S., Tukiya, K., Tagami, M., Izumisawa, Y. and Kotani, T. 1999. Sedative effects of medetomidine, detomidine, and xylazine in horses. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **52**: 498-503 (*in Japanese with English summary*).
 69. Yamashita, K., Wijayathilaka, T. P., Kushiro, T., Umar, M. A., Taguchi, K. and Muir, W.W. 2007. Anesthetic and cardiopulmonary effects of total intravenous anesthesia using a midazolam, ketamine and medetomidine drug combination in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **69**: 7-13.
 70. Young, L. E., Bartram, D. H., Diamond, M. J., Gregg, A. S. and Jones, R. S. 1993. Clinical evaluation of an infusion of Xylazine, guaifenesin and ketamine for maintenance of anesthesia in horses. *Equine Vet. J.* **25**: 115-119.