

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 石塚 友人

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 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

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

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であり、汎用性に乏しい。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)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。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チャン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ドミジン ($3.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) - 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すことができた。

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に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しても循環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、プロポフォルを用いた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、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の高い馬の全身麻酔法であることが確認された。

論文審査の要旨および結果

現在の獣医療では、吸入麻酔法にて様々な外科手術が日常的に実施されている。しかしながら、馬の吸入麻酔法では大型の機材や特別な施設が必要であり、揮発性吸入麻酔薬を含む大量の余剰ガスによる大気汚染も懸念されている。注射麻酔薬と鎮痛薬を用いる全静脈麻酔法 (Total Intravenous anesthesia, TIVA) では、特別な装置が必要なく、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 の開発を検討すべきである。加えて、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馬の TIVA の開発が喫緊の課題となっている。石塚友人氏は、このような獣医療における課題を踏まえ、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、メドミジン ($3.5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{時間}^{-1}$) - 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 TIVA (MLBP-TIVA) について基礎的および臨床的に検討した。本論文は以下の 3 章で構成されている。

第 1 章では、実験馬の実験的外科手術に MLBP-TIVA を応用し、その麻酔効果と呼吸循環系への影響を評価し、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を明らかにした。また、2%プロポフォール製剤を用いることで、馬の MLBP-TIVA の有用性を高められることを示した。

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、MLBP-TIVA では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を明らかにした。

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、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を臨床例において明らかにした。

以上のことから、MLBP-TIVA は、全身麻酔下の馬の循環機能を良好に温存でき、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り、動物に優しく環境にも優しい馬の全静脈麻酔法として利用できることを提言した。

これらの知見は、馬臨床の現場において、全身麻酔下での検査や外科処置を安全に実施していくために極めて意義深いものであり、獣医臨床麻酔の分野に大きく貢献するものである。また、論文内容の一部はすでに原著論文として学術雑誌 (英語) に公表されていることから、審査委員会は、石塚友人氏が学位を授与されるのに十分な資質を持つものと判断した。

2014年2月19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