

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 川瀬 広大

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 犬の救命救急治療における生存退院率向上を目指して

審査委員

主査 教授 山下 和人（獣医麻酔学）

副査 教授 鈴木 一由（生産動物外科学）

副査 教授 中出 哲也（画像診断学）

副査 准教授 佐野 忠士（動物集中管理学）

## 学位論文要旨

近年、獣医療の発展は目覚ましく、わが国の伴侶動物医療においても一次診療と二次診療の体制がほぼ確立され、日本各地で人医療に匹敵する高度な獣医療が展開されている。一方で、心肺停止（CPA）や重症の心原性肺水腫などの救命救急症例では、呼吸循環動態の至適化を目的とした集中治療が必要となる場合も多く、人工呼吸を用いた呼吸管理を含む高度な集中治療ではマンパワーが要求される。しかしながら、現在の日本の獣医療では、高度な集中治療を提供できる一次診療施設や救急医療施設は一般的ではない。また、犬猫の救命救急医療や重症例に対する集中治療についての臨床的検討は乏しく、世界的にもその治療成績は芳しくない状況が続いている。

獣医療では2012年6月に、“Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation”（RECOVER：獣医療における心肺蘇生[CPR]の再評価）と題した大規模な系統的文献調査による犬猫の科学的根拠に基づいて策定され、米国獣医救命救急治療専門医たちの合意を得た犬猫のCPR臨床ガイドライン（RECOVER臨床ガイドライン）が発表された。このRECOVER臨床ガイドラインは、人医療における国際的なCPR臨床ガイドラインと同様の手法で策定されており、犬猫のCPRの治療成績を大きく改善すると期待される。

CPRの最終目標は生存退院であり、そのためには自己心拍再開（ROSC）の達成とROSC達成後の集中治療の成功という二つの障壁を乗り越えなくてはならない。ROSC達成率を高めるためにはできるだけ早くCPRを開始することが重要であり、生存退院率を高めるためにはROSC達成後の集中治療（PCA治療）が重要であると指摘されている。RECOVER臨床ガイドラインにおいても、CPAの早期判断、一次救命処置（BLS：胸部圧迫と人工呼吸）の早期開始、適切な二次救命処置（ALS：モニタリングと薬物投与/除細動）、PCA治療における呼吸循環機能の至適化と脳の保護治療の重要性が強調されている。とくに、ALSの際にはBLSを継続しながら迅速に緊急薬の投与経路を確保することが求められ、末梢静脈が投与経路の第一選択として推奨されている。しかしながら、常にCPA症例が静脈内（IV）カテーテルで血管確保されているとは限らず、BLSを継続しながら血管確保することが困難な場面も多い。末梢静脈に代わる緊急薬の代替投与経路としては、骨髄内投与（IO）が推奨されており、最近開発された“EZ-IO電動骨髄ニードルシステム”を用いることで外科的カットダウンによるIVカテーテル設置と同等の成功率でより速やかに緊急薬の投与経路を確保できることが報告されて

いる。わが国でも“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”が承認され、その販売が開始されており、犬猫の CPR にも利用できる状況にある。

わが国の獣医療では、長らく、夜間救急治療の診療体制構築が課題となっていたが、主要都市では夜間の救急診療に対応する“夜間動物病院”が設立され、犬猫の救命救急治療も積極的に行われるようになってきている。札幌市では、2006 年 5 月に札幌夜間動物病院が設立され、年中無休で夜間診療を提供している。札幌夜間動物病院では、夜間治療の内容をその症例の主治医に報告し、翌日以降の治療は主治医で継続する。夜間診療の対象となる症例は夕方以降に様態が急変して受診する 경우가多く、小型犬に多発する僧帽弁閉鎖不全症に起因する重症の心原性肺水腫は典型的な症例である。犬の心原性肺水腫の重症例では、陽圧換気による呼吸管理の有用性が示されており、札幌夜間動物病院ではこのような症例に対して積極的に陽圧換気による人工呼吸を実施している。加えて、年間 60 例程度来院する CPA 症例では、前述の RECOVER 臨床ガイドラインを取り入れることで犬猫の CPR の治療成績を大きく改善できると期待される。これらのことから、札幌夜間動物病院では集中治療を必要とする症例の増加が予想される。しかしながら、主治医において集中治療を継続することは困難な場合が多く、飼主の要望に応えるためにも集中治療の継続は解決策を検討すべき大きな課題となっている。

以上のことから、本研究では、犬の救命救急治療における生存退院率の向上を目指し、RECOVER 臨床ガイドライン導入の効果、“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”による IO 経路の応用、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施設との連携による集中治療の継続について検討した。第一章では、札幌夜間動物病院における犬 CPA 症例の CPR に RECOVER 臨床ガイドラインを導入し、その治療成績を RECOVER 臨床ガイドライン導入前の治療成績と比較検討した。第二章では、IO 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系への作用を末梢 IV (PIV) 経路および中心静脈内 (CIV) 経路を用いた場合と実験的に比較し、IO 経路を用いて投与したエピネフリンまたはバソプレシンの犬の心血管系機能に及ぼす用量依存性の影響を実験的に検討した。第三章では、PCA 治療と重症心原性肺水腫の犬臨床例を対象として札幌夜間動物病院と本大学附属動物医療センター集中治療科の連携による集中治療の継続を試み、その効果と有用性について検討した。

第一章では、札幌夜間動物病院で CPR を実施した犬 141 頭を対象に、従来の獣医学の

手技に準じて CPR を実施した 68 頭と RECOVER 臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した 73 頭について、CPR 成績を回顧的に調査した。全体的な ROSC 達成率は、RECOVER 臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した症例で 43% であり、従来の CPR を実施した症例 (ROSC 達成率 17%) より高く、RECOVER 臨床ガイドラインに従った CPR では ROSC 達成率の大幅な改善を得られた。しかしながら、生存退院率は 5% と人医療における CPR 症例の生存退院率と比較すると依然として低かった。獣医療において、CPR 症例の生存退院率を改善するためには、ROSC 達成後の集中治療 (PCA 治療) として高度な集中治療を可能とする診療体制の構築、飼い主への CPR 教育、および BLS 継続中にも緊急薬投与経路を迅速に確保できる方策の確立が急務であると強く示唆された。第二章では、実験犬 6 頭を用い、CPR に使用されるエピネフリンとバソプレシンについて、IO 経路で投与した際の心血管系作用を PIV および CIV 経路と比較した。各供試犬を予め決定したセボフルラン最小肺胞内濃度 (MAC) の 1.3 倍 (1.3MAC) で麻酔維持し、被検薬として IO 経路よりエピネフリン 0.001、0.002、0.004 mg/kg、バソプレシン 0.04、0.08、0.16 単位/kg、および生理食塩液 1mL、PIV および CIV 経路よりエピネフリン 0.002 mg/kg およびバソプレシン 0.16 単位/kg を投与し、呼吸循環パラメーターとして体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非観血的平均動脈血圧 (MABP)、終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub>)、および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の変化を 300 秒間観察した。各被検薬投与後の MABP の変化を基に考えると、エピネフリンとバソプレシンに求められる血管収縮作用は、今回検討した 3 つの投与経路で投与した際に発現する作用の強さは同等であるが、IO 経路での作用発現は PIV と CIV 経路に比べてわずかに遅延することが明らかになった。また、IO 経路では、エピネフリン投与直後には投与量に関係なく、心拍数が 150~160 回/分程度、PETCO<sub>2</sub> が 50mmHg 程度まで上昇したが、MABP はエピネフリンの用量依存性に 160~200mmHg まで上昇した。IO 経路でのバソプレシン投与直後には、心拍数が 120 回/分程度まで増加し、その後用量依存性に徐々に減少した。MABP は 120mmHg 程度まで増加したが、最大効果発現時間は用量依存性に短かった。PETCO<sub>2</sub> はバソプレシンの用量依存性に低下した。以上のことから、IO 経路は作用発現が遅れる可能性に注意を払う必要があるが、IO 経路でエピネフリンまたはバソプレシンを投与することで用量依存性の血管収縮を得られると推測された。IO 経路は犬の CPR における緊急薬の投与経路として有効な手段であり、IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与すると期待される。

第三章では、札幌夜間動物病院で重症心原性肺水腫と診断され、本大学附属動物医療センター (RGU-AMC) に搬送し、集中治療を継続した犬 12 頭の治療成績を調査した。陽圧換気実施時間は中央値 49 時間 (範囲 5~132 時間)、12 頭中 7 頭 (58%) が生存退院した。生存退院した 7 頭の陽圧換気時間中央値は 39 時間 (範囲 14~84 時間)、安楽死した 4 頭の陽圧換気実施時間は中央値 90 時間 (範囲 42~132 時間) であり、生存退院した犬では安楽死した犬よりも陽圧換気実施時間が短い傾向を認めた。生存退院した 7 頭の入院期間は中央値 3 日間 (範囲 2~5 日間) であった。夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試みによって、単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが示された。

以上の結果から、RECOVER 臨床ガイドライン導入によって犬の CPR における ROSC 達成率が大きく改善されること、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム” による I0 経路は犬の CPR における緊急薬の投与経路として有効な手段であり、IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与すると期待されること、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施設との連携による集中治療の継続によって単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが明らかになった。RECOVER 臨床ガイドライン導入、“EZ-I0 電動骨髄ニードルシステム” による I0 経路の応用、および夜間動物病院と大学附属動物二次診療施設との連携による集中治療の継続システムの構築は、犬の救命救急治療における生存退院率の向上に寄与するものと期待される。

## 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、3) 学位論文評価基準（獣医学専攻博士課程）を満たしているか、の3点を重点に行われた。

#### 論文の概要について

川瀬広大氏は、犬の救命救急治療における生存退院率の向上を目的として、犬臨床における心肺蘇生（CPR）の現状と課題を把握し、その課題の解決法を提案した。まず、第1章において、"Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation"（RECOVER：獣医療における CPR の再評価）と題した大規模な系統的文献調査による犬猫の科学的根拠に基づいて策定され米国獣医救命救急治療専門医の合意を得て 2012 年 6 月に公表された犬猫の CPR 臨床ガイドライン（RECOVER 臨床ガイドライン）を札幌夜間動物病院の犬の心肺停止（CPA）症例に応用し、その有用性と現状の CPR における課題を検討した。続いて、第一章で明らかにした課題を解決すべく、第二章において、人の CPA 症例で迅速な緊急薬投与を可能にしている“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”を用いた骨髄内投与（IO）について犬を用いて実験的に検討した。さらに、第三章において、夜間動物病院と大学動物二次診療施設の連携による集中治療を試みた。

#### 研究の背景と目的

近年、獣医療の発展は目覚ましく、わが国の伴侶動物医療においても一次診療と二次診療の体制がほぼ確立され、日本各地で人医療に匹敵する高度な獣医療が展開されている。一方、CPA や重症心原性肺水腫などの救命救急症例では呼吸循環動態の至適化を目的とした高度な集中治療が必要となる場合も多く、高度な集中治療を継続実施するためにはマンパワーが要求される。しかしながら、現在の日本の獣医療では、高度な集中治療を提供できる一次診療施設や救急医療施設は一般的ではない。また、犬猫の救命救急医療や重症例に対する集中治療についての臨床的検討は乏しく、世界的にもその治療成績は芳しくない状況が続いている。CPR の最終目標は生存退院であり、そのためには自己心拍再開（ROSC）の達成と ROSC 達成後の集中治療の成功という二つの障壁を乗り越えなくてはならない。ROSC 達成率を高めるためにはできるだけ早く CPR を開始することが重要であり、生存退院率を高めるためには ROSC 達成後に適切な集中治療（PCA 治療）を継続することが重要であると指摘されている。

川瀬氏は、犬の救命救急治療における生存退院率の向上を目指し、第一章で RECOVER 臨床ガイドライン導入の効果、第二章で“EZ-IO 電動骨髄ニードルシステム”による IO 経路の応用、および第三章で夜間動物病院と大学附属動物二次診療施設との連携による集中治療の継続実施を試み、その効果と有用性について検討した。

## 研究の成果

第一章では、札幌夜間動物病院で CPR を実施した犬 141 頭を対象に、従来の獣医学の手技に準じて CPR を実施した 68 頭と RECOVER 臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した 73 頭について CPR 成績を回顧的に調査した。ROSC 達成率は、RECOVER 臨床ガイドラインに準じて CPR を実施した症例で 43% であり、従来の CPR を実施した症例（ROSC 達成率 17%）より高く、RECOVER 臨床ガイドラインに従うことで ROSC 達成率を大幅に改善できることを明らかにした。しかし、生存退院率は 5% と人医療における CPR 症例の生存退院率と比較すると依然として低く、CPR 症例の生存退院率を改善するためには、ROSC 達成後の集中治療を可能とする診療体制の構築、飼い主への CPR 教育、および一次救命処置継続中にも緊急薬投与経路を迅速に確保できる方策の確立が急務であることを明らかにした。

第二章では、実験犬 6 頭を用い、CPR に使用されるエピネフリンとバソプレシンについて、I0 経路で投与した際の心血管系作用を PIV および CIV 経路と比較した。各供試犬を予め決定したセボフルラン最小肺胞濃度（MAC）の 1.3 倍（1.3MAC）で麻酔維持し、被検薬として I0 経路よりエピネフリン 0.001、0.002、0.004 mg/kg、バソプレシン 0.04、0.08、0.16 単位/kg、および生理食塩液 1mL、PIV および CIV 経路よりエピネフリン 0.002 mg/kg およびバソプレシン 0.16 単位/kg を投与し、呼吸循環パラメーターとして体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非観血的平均動脈血圧（MABP）、終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO<sub>2</sub>）、および経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）の変化を観察した。CPR でエピネフリンとバソプレシンに求められる血管収縮作用は 3 つの投与経路で同等の強さを得られるが、I0 経路での作用発現は PIV と CIV 経路に比べてわずかに遅延することが明らかになった。また、I0 経路では、エピネフリン投与直後には投与量に関係なく、心拍数が 150～160 回/分程度、PETCO<sub>2</sub> が 50mmHg 程度まで上昇したが、MABP はエピネフリンの用量依存性に 160～200mmHg まで上昇した。I0 経路でのバソプレシン投与直後には、心拍数が 120 回/分程度まで増加し、その後に用量依存性に徐々に減少した。MABP は 120mmHg 程度まで増加したが、最大効果発現時間は用量依存性に短かった。PETCO<sub>2</sub> はバソプレシンの用量依存性に低下した。以上のことから、I0 経路は作用発現が遅れる可能性に注意を払う必要があるが、I0 経路でエピネフリンまたはバソプレシンを投与することで用量依存性の血管収縮を得られると推測された。I0 経路は犬の CPR における緊急薬の投与経路として有効な手段であり、IV 経路の代替経路として ROSC 達成率の改善に寄与することを明らかにした。

第三章では、札幌夜間動物病院で重症心原性肺水腫と診断されて集中治療を開始し、本大学附属動物医療センターに搬送して集中治療を継続した犬 12 頭の治療成績を回顧的に調査した。陽圧換気実施時間は中央値 49 時間（範囲 5～132 時間）、12 頭中 7 頭（58%）が生存退院した。生存退院した 7 頭の陽圧換気実施時間は中央値 39 時間（範囲 14～84 時間）、安楽死した 4 頭の陽圧換気実施時間は中央値 90 時間（範囲 42～132 時間）であり、生存退院した犬では安楽死した犬よりも陽圧換気実施時間が短い傾向を認めた。生存退院した 7 頭の入院期間は中央値 3 日間（範囲 2～5 日間）であった。夜間動物病院と大学動物診療施設の連携による救命救急治療とその後の集中治療継続の試みによって、単独の二次診療施設で実施される重症心原性肺水腫の急性期治療と遜色のない治療成績を得られることが示された。

## 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、犬臨床への RECOVER 臨床ガイドライン導入の効果を世界で初めて明かし、夜間動物病院と大学附属動物二次診療施設との連携による集中治療の継続の効果と有用性を明確に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た。

以上のことから、川瀬 広大 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。

2018年2月6日

### 審査委員

主査	教授	山下	和人
副査	教授	鈴木	一由
副査	教授	中出	哲也
副査	准教授	佐野	忠士