

犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩
作用に対する全身麻酔薬の
相互作用の検討

酪農学園大学大学院

獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

酒田尚志

伴侶動物医療学 獣医麻酔学

指導教員 教授 山下和人

2018 年度

目 次

	頁
凡 例	4
緒 言	5
第一章 ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランの相互作用	
1.1 小 緒	8
1.2 材料および方法	11
1.2.1 供試犬	
1.2.2 セボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) の測定実験	
1.2.2.1 麻酔方法と実験準備	
1.2.2.2 セボフルラン MAC の測定方法	
1.2.3 セボフルラン麻酔下の犬におけるロクロニウム投与実験	
1.2.3.1 麻酔方法および実験準備	
1.2.3.2 実験プロトコール	
1.2.3.3 筋弛緩作用の強度の評価法	
1.2.3.4 呼吸循環系機能の評価法	
1.2.3.5 血漿ロクロニウム濃度の測定法	
1.2.4 統計学的分析	
1.3 成 績	18
1.3.1 セボフルラン麻酔下でのロクロニウムの末梢性筋弛緩の発現と消失	
1.3.2 血漿ロクロニウム濃度の変化	
1.3.3 呼吸循環系測定項目の推移	
1.4 考 察	22
1.5 小 括	25
第二章 ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するプロポフォールの相互作用	
2.1 小 緒	26
2.2 材料および方法	27
2.2.1 供試犬	
2.2.2 プロポフォール最小注入速度 (MIR) の測定実験	
2.2.2.1 麻酔方法と実験準備	
2.2.2.2 プロポフォール MIR の測定方法	

2.2.3	プロポフォール麻酔下の犬におけるロクロニウム投与実験	
2.2.3.1	麻酔方法および実験準備	
2.2.3.2	実験プロトコール	
2.2.3.3	筋弛緩作用の判定法	
2.2.3.4	呼吸循環系機能の評価法	
2.2.3.5	血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォール濃度の測定	
2.2.4	統計学的分析	
2.3	成績	33
2.3.1	プロポフォール麻酔下でのロクロニウムの末梢性筋弛緩の発現と消失	
2.3.2	血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォール濃度の変化	
2.3.3	呼吸循環系測定項目の推移	
2.4	考察	38
2.5	小括	41
第三章 犬臨床例におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用へのセボフルランと プロポフォールの相互作用の比較		
3.1	小緒	42
3.2	材料および方法	43
3.2.1	供試犬	
3.2.2	麻酔方法および麻酔管理	
3.2.3	筋弛緩作用の強度の評価法とロクロニウムの投与量の調整	
3.2.4	統計学的分析	
3.3	成績	48
3.3.1	麻酔管理状況	
3.3.2	ロクロニウム投与による筋弛緩の発現と消失	
3.3.3	術中のロクロニウム持続静脈内投与速度と筋弛緩状態の推移	
3.3.4	麻酔モニタリング項目の変化と麻酔中の循環管理	
3.4	考察	52
3.5	小括	56
総括		
		58
謝辞		
		62
引用文献		
		63

凡 例

- AMG : acceleromyography, 加速度モニタ
- ASA 分類 : American Society of Anesthesiologists 分類
- AUC : area under the curve, 時間濃度曲線下面積
- CRI : constant rate infusion, 持続静脈内投与
- ETSEV : end-tidal concentration of sevoflurane, 終末呼気セボフルラン濃度
- GABA : gamma-aminobutyric acid, γ -アミノ酪酸
- HPLC : high performance liquid chromatography, 高速液体クロマトグラフィー
- IM : intramuscular administration, 筋肉内投与
- IV : intravenous administration, 静脈内投与
- LC/MS : liquid chromatography-mass spectrometry, 液体クロマトグラフィー質量分析法
- MABP : mean arterial blood pressure, 平均動脈血圧
- MAC : minimum alveolar concentration, 最小肺胞濃度
- MIR : minimum infusion rate, 最小注入速度
- MMG : mechanomyography, 筋張力モニタ
- NMBDs : Neuromuscular blocking drugs, 神経筋遮断薬
- PaO₂ : partial pressure of arterial oxygen, 動脈血酸素分圧
- PaCO₂ : partial pressure of arterial carbon dioxide, 動脈血二酸化炭素分圧
- PETCO₂ : partial pressure of end-tidal carbon dioxide, 終末呼気二酸化炭素分圧
- SpO₂ : saturation of percutaneous oxygen, 経皮的動脈血酸素飽和度
- TIVA : total intravenous anesthesia, 全静脈麻酔
- TOF 刺激 : Train-of-four 刺激, 四連刺激

緒 言

近年、わが国では、獣医療の発達に伴い、飼育動物の様々な疾患に対して高度で複雑な診断治療が実践されるようになってきている。とくに、犬猫をはじめとする伴侶動物は家族の一員として社会的に認識されており、人医療に準じる高度な診断治療を安全性高く実施することが強く求められている。中でも、外科手術を実施する際に必要不可欠となる全身麻酔では、全身麻酔の3要素（3A）である鎮痛（Analgesia：無痛）、意識消失（Amnesia：健忘）および筋弛緩（Akinesia：不動化）を安全かつ可能な限り少ない副作用で達成することが求められている [13]。しかしながら、単一の薬剤でこれらの3Aをバランスよく満たす麻酔薬はない。現在、獣医療に臨床応用されている吸入麻酔薬や静脈麻酔薬は、単独でも高用量で使用すれば中枢神経を強く抑制して痛み刺激を抑制することもできるが、強い循環抑制作用や覚醒遅延を招くなどの不利益を伴う。したがって、現在の獣医麻酔では、全身麻酔下の動物において安全かつ効果的に3Aを達成するために、鎮痛を鎮痛薬、意識消失を全身麻酔薬、そして筋弛緩を神経筋遮断薬（Neuromuscular blocking drugs, NMBDs）によって得るバランス麻酔の概念が導入されている [13]。また、NMBDsは、長期の人工呼吸管理が必要な集中治療症例において、動物の自発呼吸と人工呼吸器の呼吸のリズムの非同調（ファイティング）による肺損傷のリスクを排除するために用いられている [18]。さらに、NMBDsは、眼科手術において眼を正位に保定する目的 [4, 11] や猫における気管挿管時の喉頭反射抑制を目的 [42, 45] として用いられている。

NMBDsは、ニコチン性アセチルコリン受容体へ結合した後の作用によって、脱分極性 NMBDs と非脱分極性 NMBDs に分類される [5, 30, 33, 51]。脱分極性 NMBDs は神経筋接合部の伝達物質であるアセチルコリンに構造が似ており、神経筋接合部後膜の筋型ニコチン性アセチルコリン受容体に結合して電位依存性ナトリウムチャンネルを開口させるが、コリンエステラーゼによって分解され難く、筋収縮を生じた後にも電位依存性ナトリウムチャンネルを持続的に開口させたままで次の脱分極刺激に反応しない不応期を生じることによって、初期の筋収縮後に筋弛緩作用を発現する [5, 30, 33, 54]。一方、非脱分極性 NMBDs は、神経筋接合部後膜の筋型ニコチン性アセチルコリン受容体に競合拮抗性に作用してアセ

チルコリンに対する感受性を低下させると同時に、運動神経終末からのアセチルコリン放出を抑制して終板電位を低下することで完全な筋弛緩作用を発揮する[5]。前述のように、脱分極性 NMBDs は投与後に一時的な強い筋収縮を生じることから、眼輪筋の収縮によって眼圧上昇を引き起こす[5, 9, 33, 51]。さらに、脱分極性 NMBDs の投与は、頭蓋内圧の上昇、術後の筋肉痛およびヒスタミン放出の誘発などの有害事象を生じる可能性がある[5, 9, 33, 51]。これらのことから、伴侶動物の獣医療では眼科をはじめとする多くの領域で脱分極性 NMBDs の使用は避けられており、非脱分極性 NMBDs が広く利用されている。

非脱分極性 NMBDs は大きくアミノステロイド型とベンジルイソキノニウム型に分類され、アミノステロイド型にはパンクロニウム、ベクロニウムおよびロクロニウムなどがあり、ベンジルイソキノニウム型には d-ツボクラリンやアトラクリウムなどがある[33, 51]。現在、わが国において動物用医薬品として承認されている NMBDs は皆無であることから、獣医臨床では医薬品として承認されているアミノステロイド系非脱分極性 NMBDs のパンクロニウムやベクロニウムが広く用いられてきた。非脱分極性 NMBDs は、力価が低いほど多くの投与量が要求されるが、投与量が多いほど血中と神経筋接合部における非脱分極性 NMBDs の濃度差（濃度勾配）が大きくなる特徴を持つ[69]。したがって、力価の低い非脱分極性 NMBDs ほど血液中から神経筋接合部へ拡散しやすく、作用発現が速やかであると考えられている[69]。ロクロニウムは、2007年7月にわが国において医薬品として承認された比較的新しい非脱分極性 NMBDs であり、ベクロニウムの第3位のアセチル基を水酸基に置換することで、血液中および水溶液中での安定性が高められている[35]。さらに、ロクロニウムは、ベクロニウム D 環の4級アンモニウム基に結合するメチル基をアリル基に置換することによってその力価をベクロニウムの 1/6 に留めていることから[56]、他のアミノステロイド系の非脱分極性 NMBDs よりも筋弛緩作用の発現が速やかである[12, 39, 47]。また、ロクロニウムは体内ではほとんど代謝を受けずに胆汁中に排出され、その代謝産物の力価もロクロニウムの 1/20 程度しかなく、反復投与しても蓄積性が少ないことから、安定した筋弛緩作用を長時間にわたって得るために持続静脈内投与（CRI）で用いることも可能である[35]。従来、非脱分極性 NMBDs の筋弛緩作用の拮抗にはコリンエステラーゼ阻害薬が用いられてきたが、

投与後に増加するアセチルコリンの有害事象を予防するために抗コリン作動薬の前処置が必要であった[51]。ロクロニウムには、特異的拮抗薬のスガマデックスがあり、副作用なく迅速かつ確実に拮抗することが可能である[21,47]。これらのことから、ロクロニウムは今後のわが国の獣医臨床において広く臨床応用されると期待される。

麻酔中の末梢性筋弛緩は、NMBDs によって神経筋接合部のアセチルコリン受容体の約 70%が占拠された状態で初めて臨床的な筋弛緩効果が認識される[5]。NMBDs が神経筋接合部を遮断することで引き起こされる末梢性筋弛緩作用は、末梢神経を電気刺激した際の支配筋の収縮運動の程度で評価することが可能である。末梢神経の刺激法には、四連(TOF)刺激、ダブルバースト刺激、テタヌス刺激、ポストテタニックカウントなどがあり、獣医療では TOF 刺激が広く用いられている[33, 51]。TOF 刺激では、2Hz の 4 連続刺激を 1 周期として 12~15 秒ごとに繰り返し、各刺激に対する支配筋の収縮反応(最初から順番に T1、T2、T3、および T4)を検知する[33, 51]。NMBDs 投与前は TOF 刺激に対する T1 から T4 の収縮反応は同じであり、NMBDs 投与後には TOF 刺激に対する支配筋の収縮反応は消失する。非脱分極性 NMBDs による末梢性筋弛緩では、部分遮断時に支配筋の収縮反応が減衰し、TOF 刺激に対する筋収縮の回数(TOF カウント)または T1 の収縮反応に対する T4 の収縮反応の比率(TOF 比)で収縮反応の減衰の程度を示すことができる。筋弛緩の定量的モニタには、筋電図モニタ、筋張力モニタ(MMG)、圧電気モニタ、加速度モニタ(AMG)および phonomyogram がある[14, 24, 34, 51, 64, 65]。定量的モニタのゴールドスタンダードは MMG であるが[14, 24]、支配筋や腱と運動評価装置をワイヤー等で連結する必要があり、臨床応用するには煩雑である。AMG は MMG に比較して測定装置の設置は簡便であり、階段現象や TOF 比 > 1.0 (または 100%) となる現象などの注意すべき点があるが[14, 64, 65]、現時点でのクリニカルスタンダードであり、獣医療においても多くの基礎研究ならびに臨床研究に応用されている[2-4, 20, 32, 35, 41-44, 47, 53, 61, 72]。

前述のように、現在の獣医麻酔では、全身麻酔下の動物において安全かつ効果的に全身麻酔の 3A を達成するために、鎮痛を鎮痛薬、意識消失を全身麻酔薬、そして筋弛緩を NMBDs によって得るバランス麻酔の概念が導入されており[13]、麻酔維持を目的として揮発性吸入麻酔薬や注射麻酔薬が広く用いられている

[7, 24, 49, 50, 67]。揮発性吸入麻酔薬は、 γ アミノ酪酸サブタイプ A ($GABA_A$) 受容体に作用して全身麻酔の効果を発揮するとともに [15, 50]、脊髓腹角への強力な抑制作用によって中枢性に筋弛緩を生じる [31]。また、揮発性吸入麻酔薬は、運動神経末端からのアセチルコリン放出を抑制し、接合部後膜アセチルコリン受容体の感受性を減少させ、終板電位を低下して神経筋接合部の伝達を抑制する [30, 31]。セボフルランは血液/ガス分配係数が非常に低い揮発性吸入麻酔薬であり、麻酔の導入と覚醒が速やかで、麻酔深度の調節性に優れていることから、犬をはじめとする多くの動物種において全身麻酔の維持に広く臨床応用されている [50, 67]。アルキルフェノール系注射麻酔薬のプロポフォールは $GABA_A$ 受容体に作用して全身麻酔の効果および良好な筋弛緩作用を發揮し [15, 49]、セボフルランと同様に麻酔の導入と覚醒が速やかであり [15, 49]、多くの動物種において CRI で麻酔維持に用いられている [15, 49]。しかし、セボフルランとは異なり、プロポフォールには神経筋接合部を介した末梢性筋弛緩作用はないとされている [16, 55]。したがって、バランス麻酔として、麻酔維持にセボフルランを用いた場合とプロポフォールを用いた場合では、筋弛緩を目的に併用する非脱分極性 NMBDs の末梢性筋弛緩作用に対する相互作用は異なると考えられる。事実、揮発性吸入麻酔薬は、非脱分極性 NMBDs の筋弛緩作用を増強することが良く知られている [8, 19, 24]。一方、人ではプロポフォールは非脱分極性 NMBDs の末梢性筋弛緩作用を増強しないと報告されている [25, 55]。犬では、Kastrup ら [32] がセボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔においてアトラクリウムによる末梢性筋弛緩作用を比較し、セボフルラン麻酔下では筋弛緩作用の持続時間がプロポフォールよりも有意に延長したと報告している。また、長濱ら [53] は、ベクロニウムの末梢性筋弛緩作用はセボフルラン麻酔下の犬で増強され、プロポフォール麻酔下の犬では増強されなかったと報告している。さらに、Drange ら [18] は、犬臨床例において、イソフルラン麻酔とプロポフォール麻酔においてロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用を比較し、イソフルラン麻酔下では筋弛緩作用が延長し、プロポフォール麻酔下では延長しなかったと報告している。しかしながら、犬において、ロクロニウムの神経筋遮断作用による末梢性筋弛緩におけるセボフルランとプロポフォールとの相互作用の差を明確にした報告はない。前述のように、ロクロニウムは、力価が低く神経筋遮断

作用の発現が速やかであり、反復投与しても蓄積性が少なく、特異的拮抗薬のスガマデックスによって副作用を生じずに筋弛緩作用を拮抗することが可能であることから[21,47]、今後わが国の獣医臨床で筋弛緩薬の第一選択薬となることが期待される。したがって、ロクロニウムと全身麻酔薬との相互作用を明確にすることは、獣医麻酔の安全性を確保するためにも重要である。

以上のことから、本研究では、犬においてロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランとプロポフォールとの相互作用を明らかにすることを目的として、実験的検討ならびに臨床的検討を計画した。まず、第一章では、犬におけるロクロニウムの筋弛緩作用に対するセボフルラン麻酔の相互作用を実験的に評価した。続いて、第二章では、犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するプロポフォール麻酔の相互作用を実験的に評価し、第一章で明らかにしたロクロニウムの末梢性筋弛緩に対するセボフルラン麻酔の相互作用との差を考察した。加えて、第三章では、白内障手術において眼球を正位に固定するためにロクロニウムを投与した犬臨床例の麻酔維持にセボフルラン麻酔またはプロポフォール麻酔を応用し、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランとプロポフォールの相互作用を比較検討した。

第一章

ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランの相互作用

1.1. 小 緒

ロクロニウムは、これまでに獣医療に用いられてきた非脱分極性 NMBDs のパンクロニウムやベクロニウムよりも作用発現が速やかであり、作用持続時間も短いという特性を持ち[12, 39]、CRI によって長時間にわたって安定した筋弛緩作用を維持できる[35]。セボフルランは、血液ガス分配係数が非常に低い揮発性吸入麻酔薬であり、麻酔の導入と覚醒が速やかで、麻酔深度の調節性に優れていることから、犬をはじめとする多くの動物種において全身麻酔に広く臨床応用されている[50, 67]。一方、セボフルランなどの揮発性吸入麻酔薬は、脊髄腹角の強力な運動神経抑制作用によって中枢性に筋弛緩を生じることが報告されている[36, 59]。また、揮発性吸入麻酔薬は、運動神経末端からのアセチルコリン放出抑制および接合部後膜のアセチルコリン受容体の感受性を減少させて終板電位を抑制して神経伝達を抑制することで末梢性に筋弛緩を生じることが報告されている[10, 17, 33]。実際に、セボフルラン麻酔下の犬において、アトラクリウム[32]およびベクロニウム[21]の末梢性筋弛緩作用が増強されることが報告されており、松川ら[44]はセボフルラン麻酔下の犬においてロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強されることを示唆している。しかしながら、松川ら[44]の報告では、最大強度の筋弛緩（TOF カウント 0~1）を得られるロクロニウムの最小の持続投与速度を決定するために、供試犬に 6 時間を超えてロクロニウム CRI しており、この長時間投与で体内に蓄積したロクロニウムが実験結果に影響を及ぼした可能性がある。

以上のことから、本章では、セボフルラン麻酔下の犬にロクロニウムを一定の CRI 速度で投与し、TOF 刺激に対する支配筋の反応性を観察することによって、犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用へのセボフルランの吸入濃度の影響とロクロニウムとセボフルランの相互作用を基礎的に検討した。

1.2 材料および方法

1.2.1 供試犬

供試犬として、身体検査、血液検査および血清生化学検査によって明らかな異常がないことを確認したビーグル犬 6 頭を用いた (表 1-1)。本研究では、まず、各供試犬においてセボフルランの最小肺胞濃度 (MAC) を tail cramp 法にて測定した [74, 75]。続いて、セボフルラン MAC 測定実験の 1 ヶ月以上後より、各供試犬を最低 2 週間間隔で異なる 4 つの麻酔深度 (やや浅い: 1.25MAC、適切: 1.5MAC、やや深い: 1.75MAC、深い: 2.0MAC) のセボフルラン麻酔下でロクロニウム (0.5mg/kg IV 後に 0.2mg/kg/時間 CRI) を投与して筋弛緩作用の発現と回復を観察した。セボフルラン MAC 測定実験ならびに 4 回のセボフルラン麻酔下でのロクロニウム投与実験では、供試犬を各実験開始前に 12 時間以上絶食とし、飲水は自由とした。なお、本研究は酪農学園大学動物実験委員会の承認 (承認番号 VH15B20) を受けて実施した。

表 1-1. 供試犬

供試犬 No.	性別	体重 (kg)	年齢 (歳)
No. 1	雄	10.3	2
No. 2	雄	12.3	2
No. 3	雄	10.5	2
No. 4	雌	10.8	2
No. 5	雌	10.8	2
No. 6	雌	10.2	2
平均値 ± 標準偏差		10.8 ± 0.8	2

1.2.2 セボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) の測定実験

1.2.2.1 麻酔方法と実験準備

まず、供試犬をセボフルラン (セボフロ, DS ファーマアニマルヘルス, 大阪) でマスク導入し、不動化を得たところで先端に気道内ガスサンプリングチュー

ブ（8Fr, 100cm；フィーディングチューブ，テルモ，東京）を取り付けたカフ付き気管チューブ（35Fr；ファイコン，富士システムズ，福島）を気管挿管し、左側横臥位にて酸素-セボフルラン吸入麻酔（OS麻酔）を開始した。OS麻酔には、セボフルラン専用気化器（セボフルラン ASV-5，木村医科，東京）を回路外気化器として搭載した吸入麻酔器（シエスタ 21，木村医科）を用いた。麻酔導入後には、酸素流量を 2L/分およびセボフルラン専用気化器のダイヤルを 3.0%に設定して麻酔維持するとともに、動物用生体情報モニタ（BP-508V，オムロンコーリン，東京）を用い、体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非観血的動脈血圧、終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO₂）、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）および終末呼気セボフルラン濃度（ETSEV）の測定と記録を開始した。また、供試犬の尾の中央部でバックハウスタオル鉗子（アトムメディカル，埼玉）の先端部の径と同じ太さとなる部分を約 10cm 剪毛した。

麻酔中には、セボフルラン MAC 測定実験終了まで、従量式人工呼吸装置（Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon, UK）を用いて間欠的陽圧換気（IPPV；換気回数 12 回/分、吸気時間：呼気時間＝1：2）で呼吸管理し、換気量を調節して PETCO₂ 35～40mmHg に維持されるように換気量を調節した。また、麻酔導入後に左右いずれかの橈側皮静脈に 22G カテーテル（サーフロー留置針，テルモ）を留置し、このカテーテルより輸液ポンプ（TOP-2200，トップ，東京）を用いて乳酸加リンゲル液（ソルラクト，テルモ）を 5mL/kg/時間で静脈内輸液を実施した。さらに、温水循環マット（マイクロテンプ II 747，日本エム・ディ・エム，東京）および温風ブランケット（FK-CL3，三洋電機，大阪）を用いて加温し、体温を 37.5～38.0℃に維持した。

1.2.2.2 セボフルラン MAC の測定方法

実験準備完了後、すべての供試犬において、ETSEV 2.4%となるようにセボフルラン気化器のダイヤルを設定して OS 麻酔を 30 分間維持して安定化した後にセボフルラン MAC の測定を開始した。セボフルラン MAC は侵害刺激に対する供試犬の反応性で測定し、侵害刺激として tail clamp 法を用いた[76,77]。具体的には、各供試犬の尾中央部の剪毛した部位に皮膚を鉗圧しないようにバックハウスタオル鉗子の先端を配置して鉗圧（第 3 ラチェットまで閉鎖）し、侵害刺激に対する意図的な動き（頭頸部や四肢を動かすなどの大きな体動）が観察

されるまで最大 60 秒間鉗圧を継続した。この MAC 測定では、侵害刺激に対する意図的な動きが認められた場合を『陽性反応』とし、意図的な動きが認められなかった場合を『陰性反応』とした。また、発咳、咀嚼や嚥下反応、または努力性呼吸が認められても、頭頸部や四肢の動きを認めない場合には『陰性反応』とした。侵害刺激に対して『陽性反応』を示した場合には、ETSEV を約 0.2% 増加して 20 分間麻酔維持し、再度尾を鉗圧して侵害刺激に対する反応を観察した。また、『陰性反応』の場合には、ETSEV を約 0.2% 減少して 20 分間麻酔維持し、再度尾を鉗圧して侵害刺激に対する反応を観察した。以後、同様に刺激に対する反応性を観察し、反応の変化（『陽性反応』から『陰性反応』または『陰性反応』から『陽性反応』）を認めた前後の ETSEV の平均値を MAC 値として算出した。反応性の変化が 3 回得られるまで MAC 測定を継続し、最終的に得られた 3 つの MAC 値の平均値をその供試犬の MAC 値とした。

1.2.3 セボフルラン麻酔下の犬におけるロクロニウム投与実験

1.2.3.1 麻酔方法および実験準備

セボフルラン MAC 測定実験と同様に、まず、供試犬をセボフルランでマスク導入し、不動化を得たところで先端に気道内ガスサンプリングチューブを取り付けたカフ付気管チューブを気管挿管した。麻酔導入後、供試犬を右側横臥位に保定し、吸入麻酔器（シエスタ 21, 木村医科）とセボフルラン専用気化器（セボフルラン ASV-5, 木村医科）を用い、ETSEV を動物用生体情報モニタ（BP-608V, オムロンコーリン）で測定して各供試犬で予め測定したセボフルラン MAC 値の 1.25 倍（1.25MAC）に設定して OS 麻酔を開始した。また、左橈側皮静脈に 22G カテーテル（サーフロー留置針, テルモ）を留置した。

麻酔中には、左橈側皮静脈に留置した 22G カテーテルより輸液ポンプ（TOP-221, トップ, 東京）を用いて、乳酸加リンゲル液（ソルラクト, テルモ）を 5 mL/kg/時間で静脈内輸液した。また、従量式人工呼吸器（Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon）を用いて IPPV（換気回数 12 回/分、吸気時間：呼気時間＝1：2）を実施し、動脈血二酸化炭素分圧（PaCO₂）を 35～40mmHg に維持した。さらに、温風ブランケット（FK-CL3, 三洋電機, 大阪）を用いて体温を 37.5～38.0℃に維持した。

実験準備として、ロクロニウムの投与経路とするために、麻酔導入後に各供試犬の右橈側皮静脈に 22G カテーテル(サーフロー留置針, テルモ)を留置した。また、観血的動脈血圧測定と動脈血の採取に用いることを目的に、右足背動脈に 22G 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。さらに、筋弛緩モニタの刺激電極 (単回使用心電用電極, 積水化成品工業株式会社, 茨城) を左後肢の腓骨神経走行部位に設置し、加速度センサー (加速度トランスデューサ, MSD, 東京) を左後肢趾端に設置した (図 1-1a)。

1.2.3.2 実験プロトコール

実験準備終了後、ETSEV を各供試犬の 1.25MAC、1.5MAC、1.75 MAC、あるいは 2.0MAC に設定して約 40 分間麻酔維持し、供試犬の呼吸循環系機能を安定化した後に呼吸循環系項目 (体温、心拍数、観血的 MABP、pH、PaO₂、および PaCO₂) および筋弛緩作用の強度 (ベースライン TOF 比) のベースライン値を測定した。

各項目のベースライン値の測定後に、ロクロニウム (エスラックス静注, MSD) の負荷用量 (0.5mg/kg IV) を投与し、続いて、維持用量 (0.2mg/kg/時間 CRI) を 120 分間持続投与し、供試犬の筋弛緩作用の強度および呼吸循環系項目を経時的に測定した。また、筋弛緩作用の強度に関しては、ロクロニウム投与終了後に筋収縮が回復するまで評価した。

1.2.3.3 筋弛緩作用の強度の評価法

筋弛緩作用の判定には、TOF 刺激後の支配筋の反応性を用いた [36, 53]。筋弛緩モニタ (TOF ウォッチ SX®, MSD 株式会社) および左腓骨神経走行部位に設置した刺激電極を用いて腓骨神経に TOF 刺激 (50mA, 0.2sec, 2Hz の電気刺激 4 回) を加え、TOF 刺激に対する左腓骨神経の支配筋の反応性を左後肢趾端に設置した加速度センサーで筋運動による趾端の動きの加速度として測定した (図 1-1a)。TOF 刺激に対する支配筋の反応性は、最初の電気刺激に対する支配筋の反応における加速度 (T1) に対する 4 回目の電気刺激に対する支配筋の反応における加速度 (T4) の百分比 (TOF 比: 1~100%) として算出するか、TOF に対して支配筋が反応した回数 (TOF カウント: 0~4) として評価した (図 1-1b)。また、ロクロニウムの負荷用量投与直後より TOF カウント 0 となるまでの間は経時的に 15 秒間隔で TOF 刺激に対する支配筋の反応性を計測し、TOF カウント 0 となるまでに要した時間 (最大効果発現時間) を記録した。さらに、TOF カウ

ント 0 を確認した後には、TOF 刺激に対する支配筋の反応性をロクロニウム CRI 終了後に筋収縮が回復するまで経時的に 5 分間隔で記録し、TOF カウント 0 を確認後に TOF カウント 4 を再度検出するまでの時間（最大効果持続時間）、ロクロニウム CRI 開始から TOF 比が 70%に回復するまでに要した時間（筋弛緩 70% 回復時間）およびロクロニウム投与開始から TOF 比が 90%に回復するまでに要した時間（筋弛緩 90%回復時間）を記録した。

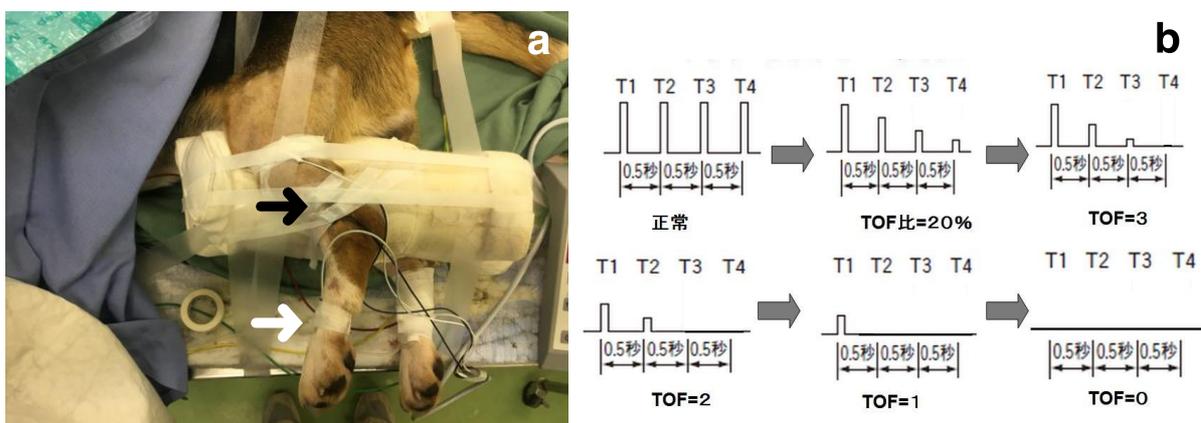


図 1-1. 筋弛緩作用の強度の判定法

左腓骨神経走行部位に設置した刺激電極（黒矢印）を用いて腓骨神経に四連刺激（TOF 刺激：50mA, 0.2sec, 2Hz の電気刺激 4 回）を加え、左後肢趾端に設置した加速度センサー（白矢印）で TOF に対する支配筋の反応性を加速度として感知した（a）。TOF 刺激に対する支配筋の反応は、最初の電気刺激に対する支配筋の反応における加速度（T1）に対する 4 回目の電気刺激に対する支配筋の反応における加速度（T4）の百分比を TOF 比（1～100%）として算出するか、TOF 刺激に対して支配筋が反応した回数を TOF カウント（0～4）として測定した（b）。

1.2.3.4 呼吸循環機能の評価法

麻酔中には、動物用生体情報モニタ（BP-608, オムロンコーリン）を用いて、5 分毎に TOF 刺激を加える前の体温、心拍数、観血的動脈血圧および ETSEV を測定するとともに、血液ガス分析装置（GEM premier 3000, アイ・エル・ジャパン, 東京）を用いて 20 分毎に動脈血の血液ガス分析を実施した。体温は、測定用プローブ（直腸・口腔用体温プローブ, オムロンコーリン）を肛門より直腸内に 5cm 挿入し、直腸温を測定した。心拍数は心電図（II 誘導）を記録して

測定した。呼吸数は動物用生体情報モニタのサイドストリーム式カプノメーターによる測定あるいは胸郭の動きを観察して測定した。観血的血圧測定では、足背動脈に留置した 22G カテーテルとこれに連結した圧トランスデューサ（ディスポトランスデューサ DT-12, アルゴンメディカルデバイスジャパン, 東京）を用い、胸骨の高さを 0 レベルとして平均動脈血圧（MABP）を測定した。動脈血血液ガス分析では、右足背動脈に留置したカテーテルからヘパリン化した注射筒を用いて動脈血約 3mL を嫌氣的に採取し、そのうち 0.5mL を血液ガス分析に利用して動脈血の pH (pHa)、酸素分圧 (PaO₂) および PaCO₂ を測定した。残りの動脈血 2.5mL については、血漿ロクロニウム濃度測定に用いた（後述）。

1.2.3.5 血漿ロクロニウム濃度の測定法

血漿ロクロニウム濃度は、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) (6120 single quadrupole LC/MS system および Agilent 1260 Infinity series, アジレントテクノロジー, 八王子) を用いて測定した。ロクロニウム投与前、ロクロニウム投与後 20、40、80、および 120 分後および TOF 比が 90% に回復した時点で採取した動脈血 2.5mL を用い、1,000g×15 分間で遠心分離して血漿を回収した。得られた血漿 1mL を 1M リン酸二水素ナトリウム 200 μL と混和し、血漿ロクロニウム濃度測定まで -80°C で保存した。

血漿ロクロニウム濃度測定では、凍結した血漿検体を溶解してメタノール 1mL およびクロロホルム 400 μL を加えて混合し、21,000g×5 分間で遠心分離した。得られた上清に超純水 400 μL およびクロロホルム 200 μL を加えて混合し、21,000g×2 分間で遠心分離した。得られた上清をダイアフラム型真空ポンプ (Ulvac DTU-20, トミー精工株式会社, 東京) および冷却トラップ (TU-500, トミー精工株式会社) を搭載した遠心エバポレーター (CC-105, トミー精工株式会社) を用いて濃縮乾燥し、クロロホルム 50 μL と混合し、18mg のグラファイト粉末（富士フィルム和光純薬株式会社, 大阪）で洗浄した。その溶液を再度濃縮乾燥し、得られた試料をアセトニトリル：ヘキサン：イソブタノール：1-ブタノール (9 : 1 : 0.5 : 0.5) 混合溶液 600 μL およびヘキサン 400 μL と混合して 21,000g×2 分間で遠心し、ヘキサンの上清を除去して乾燥濃縮した。その試料をピリジン 10 μL、レセルピン 2 μL、超純水 30 μL、およびアセトニトリル 58 μL と混合して LC/MS 装置に注入した。

液体クロマトグラフィーによる分離には表面多孔カラム (4.6×50mm, 2.7 μ m particle size; Poroshell 120 E C18, アジレントテクノロジー) を使用し、移動相は (A) 0.1%ギ酸塩混合水および (B) 0.1%ギ酸塩混合アセトニトリルの2種類を使用した。装置内の温度を 35°C に維持し、移動相の流速は 0.5mL/分で設定した。グラジエント分離のため、分離開始 1 分間は溶液 (B) 単独で流入させ、その後 4 分間は 70% の溶液 (A) と 30% の溶液 (B) の混合液、8 分間を 90% の溶液 A と 10% の溶液 (B) の混合液、最終的に溶液 (B) 単独で 15 分間流入した。質量分析はエレクトロスプレーイオン化法を用いた。測定条件は、ネブライザーガス流量 : 12 L/分、Fragmentor : 70V、Capillary voltage : 3,000V、乾燥ガス温度 : 350°C、データ取り込み時間 : 195 秒に設定した。検量曲線は、ロクロニウム濃度 5pg/mL~50ng/mL にて作成し、本測定法における定量下限値は 5pg/mL であった。得られたロクロニウム投与 (0 分) から投与終了 (120 分) までの血漿ロクロニウム濃度から、薬物濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-120}) を線形台数法にて算出した [58]。

1.2.4 統計学的分析

すべてのデータに対して Kolmogorov-Smirnov test にて正規性を検定し、各セボフルラン MAC (1.25MAC, 1.5MAC, 1.75MAC, 2.0MAC) の OS 麻酔下においてそれぞれ得られたベースライン TOF 比、最大効果発現時間、最大効果持続時間、 AUC_{0-120} 、および TOF 比 90% に回復した時の血漿ロクロニウム濃度を一元配置分散分析および Tukey-Kramer 法を用いてセボフルラン MAC 間で統計学的に比較した。また、筋弛緩 70% 回復時間および筋弛緩 90% 回復時間を Kruskal-Wallis 法および Steel-Dwass 法を用いてセボフルラン MAC 間で統計学的に比較した。pHa および PaCO₂ を除く呼吸循環系測定項目については反復測定二元配置分散分析および Tukey-Kramer 法、動脈血 pH および PaCO₂ は Kruskal-Wallis 法および Bonferroni 法にてセボフルラン MAC 間で統計学的に比較した。さらに、すべての呼吸循環系測定項目について、ロクロニウム投与前のベースライン値と投与中の測定値を一元配置分散分析および Dunnett 法を用いて統計学的に分析した。いずれの統計学的分析においても $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

1.3 成績

1.3.1 セボフルラン麻酔下でのロクロニウムの末梢性筋弛緩の発現と消失

表 1-2 に各供試犬のセボフルラン MAC およびロクロニウム投与実験で用いた ETSEV (1.25MAC, 1.5MAC, 1.75MAC, 2.0MAC) を要約した。ロクロニウム投与実験の総麻酔時間は、セボフルラン 1.25MAC で 245 ± 15 分間 (平均値 \pm 標準偏差)、1.5MAC で 232 ± 19 分間、1.75MAC で 241 ± 18 分間および 2.0MAC で 256 ± 13 分間であった。図 1-2 にロクロニウム投与前後の TOF 比の推移を示した。また、表 1-3 に最大効果発現時間、最大効果持続時間、筋弛緩 70%回復時間、および筋弛緩 90%回復時間を要約した。ロクロニウム投与後の最大効果発現時間および最大効果持続時間には、セボフルラン MAC 間で有意な差は認められなかった。筋弛緩回復時間はセボフルランの用量依存性に延長し、筋弛緩 70%回復時間および筋弛緩 90%回復時間にはセボフルラン 1.25MAC と 1.75MAC ($P=0.020$ および $P=0.020$)、1.25MAC と 2.0MAC ($P=0.020$ および $P=0.020$) ならびに 1.5MAC と 2.0MAC ($P=0.033$ および $P=0.032$) に有意な差を認めた。

1.3.2 セボフルラン麻酔下の犬における血漿ロクロニウム濃度の変化

図 1-3 に血漿ロクロニウム濃度の変化を示し、表 1-3 に AUC_{0-120} および TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度を要約した。血漿ロクロニウム濃度の推移および AUC_{0-120} にはセボフルラン MAC 間に有意な差は認められなかった。一方、TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度は、セボフルラン 1.25MAC 麻酔下の供試犬に比較して 2.0MAC 麻酔下の供試犬で有意に低かった ($P=0.046$)。

1.3.3 呼吸循環系測定項目の推移

表 1-4 に呼吸循環系測定項目の推移を示した。セボフルラン 1.25MAC 麻酔下の供試犬の心拍数は 1.5MAC、1.75MAC および 2.0MAC 麻酔下の供試犬より有意に低く推移し ($P=0.002$, $P<0.001$ および $P<0.001$)、1.75MAC 麻酔下の供試犬 4 頭および 2.0MAC 麻酔下の供試犬 5 頭に低血圧 (MABP < 60 mmHg) を認めた。pHa および PaCO₂ にセボフルラン MAC 間に統計学的有意差を認めたが、すべての供試犬で正常な酸-塩基平衡状態と換気状態が維持された。

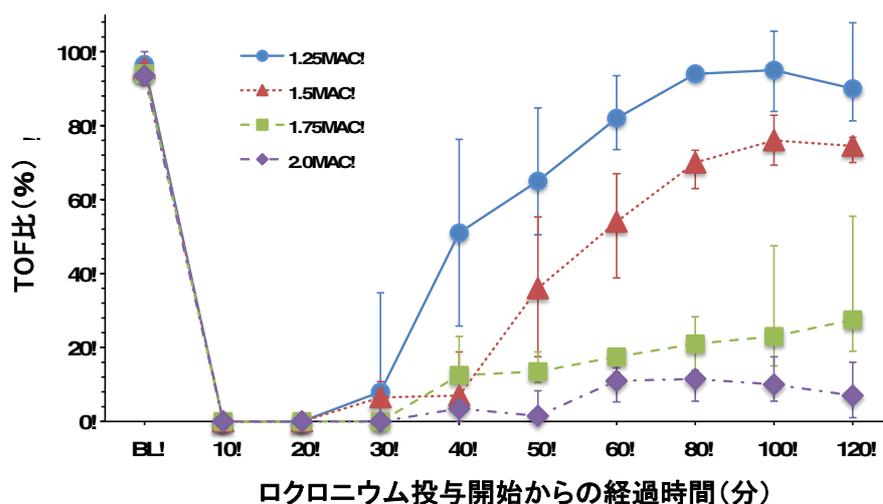


図 1-2. セボフルラン麻酔下の犬におけるロクロニウム投与中の TOF 比の推移

プロットは供試犬 6 頭の中央値、エラーバーは四分位範囲を示す。折れ線グラフは、セボフルラン終末呼気濃度を各供試犬においてあらかじめ測定したセボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) の 1.25 倍 (1.25MAC)、1.5 倍 (1.5MAC)、1.75 倍 (1.75MAC) および 2 倍 (2.0MAC) に設定して麻酔維持した犬の TOF 比の推移を示す。TOF カウント 0~3 は TOF 比 0% として計算した。MAC: 最小肺胞濃度、BL: ロクロニウム投与前のベースライン値 (ベースライン TOF)。

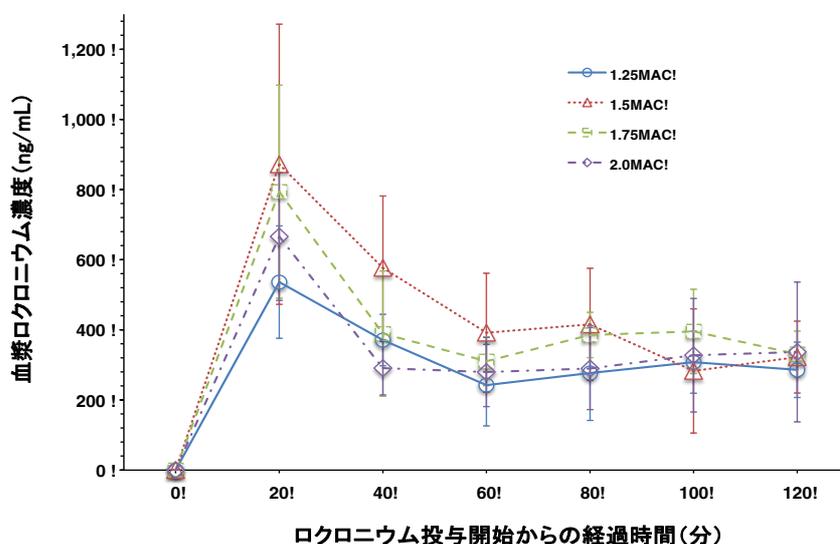


図 1-3. セボフルラン麻酔下の犬における血漿ロクロニウム濃度の変化

プロットは供試犬 6 頭の平均値、エラーバーは標準偏差を示す。折れ線グラフは、セボフルラン終末呼気濃度を各供試犬においてあらかじめ測定したセボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) の 1.25 倍 (1.25MAC)、1.5 倍 (1.5MAC)、1.75 倍 (1.75MAC) および 2 倍 (2.0MAC) に設定して麻酔維持した犬の血漿ロクロニウム濃度の推移を示す。

表 1-2. 各供試犬のセボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) とセボフルラン 1.25～2.0MAC 麻酔維持で設定した終末呼気セボフルラン濃度

供試犬 No.	セボフルラン MAC (%)	1.25MAC (%)	1.5MAC (%)	1.75MAC (%)	2.0MAC (%)
No. 1	2.1	2.6	3.2	3.7	4.2
No. 2	2.6	3.3	3.9	4.5	5.2
No. 3	2.1	2.6	3.2	3.6	4.2
No. 4	1.9	2.4	2.9	3.4	3.8
No. 5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
No. 6	2.4	3.0	3.6	4.1	4.8
平均値± 標準偏差	2.10±0.24	2.60±0.34	3.20±0.38	3.66±0.43	4.20±0.53

表 1-3. セボフルラン麻酔下の犬のベースライン TOF 比、最大効果発現時間、最大効果持続時間、筋弛緩 70%および 90%回復時間、AUC₀₋₁₂₀、および TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度

	セボフルラン濃度			
	1.25MAC	1.5MAC	1.75MAC	2.0MAC
ベースライン TOF 比 (%)	96±3	98±7	95±5	97±7
最大効果発現時間 (秒)	108±20	110±35	140±74	112±36
最大効果持続時間 (分)	26.0±4.2	31.7±9.3	30.8±5.8	39.2±12.8
筋弛緩 70%回復時間 (分)	55 (39-60)	98 (80-115)	122 (122-124) ^a	126 (125-128) ^{ab}
筋弛緩 90%回復時間 (分)	78 (56-80)	121 (121-121)	123 (122-125) ^a	131 (128-132) ^{ab}
AUC ₀₋₁₂₀ (ng/分/mL)	322±74	482±166	385±111	336±90
TOF 比 90%回復時の血漿 ロクロニウム濃度 (ng/mL)	312±142	193±107	137±49	123±82 ^a

数値は供試犬 6 頭の平均値±標準偏差または中央値 (四分位偏差) を示す。MAC: 最小肺胞濃度、ベースライン TOF 比: ロクロニウム投与前の腓骨神経への四連 (TOF) 刺激に対する支配筋の反応性 (TOF 比)、AUC₀₋₁₂₀: 120 分間の血漿ロクロニウムの時間濃度曲線下面積、1.25MAC との有意差: ^aP<0.05、1.5MAC との有意差: ^bP<0.05。

表 1-4. セボフルラン麻酔下の犬における呼吸循環系測定項目の推移

	ベースライン	ロクロニウム投与時間									
		10分	20分	30分	40分	50分	60分	80分	100分	120分	
心拍数 (回/分)											
1.25 MAC	101 ± 15	105 ± 15	102 ± 14	104 ± 15	106 ± 15	106 ± 14	108 ± 12	108 ± 12	107 ± 16	109 ± 16	
1.5 MAC ^a	106 ± 12	112 ± 14	112 ± 13	113 ± 12	114 ± 13	114 ± 12	115 ± 12	116 ± 18	113 ± 13	114 ± 12	
1.75 MAC ^a	118 ± 12	117 ± 11	115 ± 11	116 ± 11	116 ± 10	116 ± 11	116 ± 10	115 ± 9	116 ± 11	115 ± 12	
2.0 MAC ^a	115 ± 4	116 ± 7	117 ± 8	117 ± 7	117 ± 7	117 ± 7	116 ± 8	115 ± 7	114 ± 8	113 ± 7	
MBAP (mmHg)											
1.25 MAC	71 ± 9	72 ± 9	71 ± 7	72 ± 9	73 ± 7	74 ± 9	74 ± 9	74 ± 8	74 ± 8	74 ± 9	
1.5 MAC	67 ± 8	66 ± 6	66 ± 5	68 ± 6	70 ± 11	69 ± 9	70 ± 10	72 ± 11	71 ± 10	69 ± 8	
1.75 MAC	64 ± 13	64 ± 13	62 ± 13	63 ± 12	64 ± 11	63 ± 10	63 ± 11	63 ± 11	64 ± 11	63 ± 11	
2.0 MAC	56 ± 8	58 ± 6	59 ± 8	60 ± 8	61 ± 8	61 ± 10	61 ± 10	60 ± 8	59 ± 10	60 ± 9	
pHa											
1.25 MAC	7.41 (7.37-7.41)	N. A.	7.41 (7.40-7.42)	N. A.	7.41 (7.38-7.42)	N. A.	7.40 (7.38-7.41)	7.41 (7.39-7.42)	7.40 (7.37-7.40)	7.40 (7.38-7.41)	
1.5 MAC	7.39 (7.38-7.41)	N. A.	7.38 (7.37-7.40)	N. A.	7.38 (7.37-7.39)	N. A.	7.37 (7.35-7.39)	7.39 (7.38-7.39)	7.37 (7.36-7.39)	7.39 (7.37-7.40)	
1.75 MAC ^a	7.40 (7.38-7.40)	N. A.	7.38 (7.36-7.39)	N. A.	7.38 (7.37-7.40)	N. A.	7.38 (7.37-7.38)	7.39 (7.37-7.39)	7.37 (7.35-7.39)	7.36 (7.35-7.38)	
2.0 MAC ^{aa}	7.39 (7.37-7.39)	N. A.	7.38 (7.33-7.40)	N. A.	7.37 (7.33-7.39)	N. A.	7.37 (7.34-7.39)	7.39 (7.35-7.4)	7.38 (7.36-7.39)	7.38 (7.36-7.40)	
PaO ₂ (mmHg)											
1.25 MAC	495 ± 48	N. A.	495 ± 40	N. A.	510 ± 38	N. A.	490 ± 54	515 ± 33	495 ± 57	492 ± 47	
1.5 MAC	518 ± 19	N. A.	526 ± 25	N. A.	538 ± 26	N. A.	524 ± 63	519 ± 57	511 ± 84	518 ± 40	
1.75 MAC	496 ± 67	N. A.	500 ± 55	N. A.	499 ± 69	N. A.	497 ± 89	499 ± 59	508 ± 51	493 ± 64	
2.0 MAC	524 ± 44	N. A.	549 ± 36	N. A.	535 ± 51	N. A.	537 ± 33	519 ± 73	539 ± 60	535 ± 65	
PaCO ₂ (mmHg)											
1.25 MAC	39 (37-41)	N. A.	37 (36-37)	N. A.	36 (35-37)	N. A.	39 (37-40)	36 (34-37)	38 (36-38)	37 (36-37)	
1.5 MAC	36 (35-49)	N. A.	37 (35-37)	N. A.	37 (35-37)	N. A.	37 (36-38)	36 (34-37)	37 (36-39)	38 (37-39)	
1.75 MAC	35 (34-36)	N. A.	37 (36-38)	N. A.	38 (36-39)	N. A.	39 (37-40)	38 (37-38)	38 (37-39)	38 (36-39)	
2.0 MAC ^a	38 (34-42)	N. A.	38 (37-38)	N. A.	39 (38-40)	N. A.	39 (39-40)	39 (37-40)	38 (37-39)	38 (36-39)	

数値は供試犬 6 頭の平均値 ± 標準偏差または中央値（四分位偏差）を示す。MAC：最小肺胞濃度。MBAP：観血的平均動脈血圧、PaO₂：動脈血酸素分圧、PaCO₂：動脈血二酸化炭素分圧、N. A：測定せず、1.25MAC との有意差：^aP<0.05、^{aa}P<0.01。

1.4 考 察

本章では、松川ら[41]の報告に一致して、犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用がセボフルランの吸入濃度依存性に増強された。とくに、セボフルランはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用の回復を用量依存性に延長した。一方で、血漿ロクロニウム濃度の推移には、セボフルラン吸入濃度による影響は認められなかった。本研究では、供試犬の末梢性筋弛緩作用の強度を腓骨神経への TOF 刺激に対する支配筋の反応性よって神経筋接合部における神経筋遮断の程度を評価した。したがって、セボフルラン麻酔下で認めたロクロニウムの筋弛緩作用のセボフルラン用量依存性の増強は、ロクロニウムの薬物動態の変化に起因するものではなく、セボフルランによって引き起こされた神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用の強化との相互作用と推測された。

非脱分極性 NMBDs の筋弛緩作用に影響する因子として、症例の全身状態、性別、体重、麻酔方法、筋弛緩モニタリングの方法、体温、酸-塩基平衡状態が挙げられる[24]。本章では、供試犬の性別を雌雄同数とすることで、性別間のデータの偏りをなくした。また、体温も直腸温 37.5~38.5°C の範囲内に維持することでその影響を除外した。セボフルラン 2.0MAC 麻酔下の供試犬では、pHa および PaCO₂ に統計学的に有意な差を検出したが、臨床的に正常値範囲内であったことから、酸-塩基平衡異常による影響は生じていなかった。したがって、本研究で認められた末梢性筋弛緩作用の回復におけるセボフルラン MAC 間の差は、適用したセボフルラン吸入濃度の違いによって引き起こされたものとする。

本章では、Alderson ら[2]の犬における臨床研究を参考に、ロクロニウム投与量（負荷用量 0.5mg/kgIV 後に維持用量 0.2 mg/kg/時間 CRI）を採用した。セボフルラン麻酔下では麻酔維持に用いた MAC 値に関係なく、ロクロニウムの負荷用量投与後には迅速に完全な神経筋遮断による末梢性筋弛緩(TOF カウント 0)を得られ、最大効果発現時間は前述の Alderson ら[2]の報告（中央値：82 秒，範囲：38~184 秒）や犬にロクロニウム 0.4 mg/kg を単独 IV 投与した Dugdale ら[22]の報告（平均値±標準偏差：98±52 秒）と同程度であった。セボフルラン麻酔下の犬では、ロクロニウム 0.5mg/kgIV で急速に完全な神経筋遮断による

末梢性筋弛緩作用を得られ、その末梢性筋弛緩作用の発現はセボフルランの吸入濃度には影響されないと考えられた。

イソフルランやセボフルランなどの揮発性吸入麻酔薬は、脊髓腹角での運動神経抑制によって中枢性に筋弛緩作用を発揮する[36, 60]と同時に、用量依存性に神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体を抑制することが知られている[37, 58]。一方、ベクロニウムやロクロニウムなどの非脱分極性筋弛緩薬は、神経筋接合部後膜のアセチルコリンに対する感受性を低下させると同時に運動神経末端からのアセチルコリン放出を抑制して終板電位を低下し、さらに神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体とアセチルコリンとの結合を競合拮抗して遮断することで末梢性筋弛緩作用を発揮する[5]。本章では、腓骨神経への TOF 刺激に対する支配筋の反応性によって神経筋遮断の程度を末梢性筋弛緩作用の強度として評価しており、セボフルランの吸入濃度依存性に神経筋遮断による末梢性筋弛緩作用の増強が観察された。つまり、揮発性吸入麻酔薬のセボフルランと非脱分極性 NMBDs のロクロニウムはそれぞれ異なる機序を介して神経筋接合部に作用し、末梢性筋弛緩作用が増強されたものと推測される。

Ezzine ら[22]は、ペントバルビタール麻酔下の犬において、ロクロニウムを CRI (0.15mg/kg/分 CRI で 2 分間投与した後に 3.6mg/kg/時間 CRI で 118 分間投与)することで完全な筋弛緩状態を得られ、ロクロニウムの 50%効果濃度 (EC_{50}) は 353ng/mL であったと報告している。本研究では、ロクロニウム投与後の最大効果持続時間は 26.0~39.2 分であり、最大の筋弛緩効果 (TOF カウント 0) を得られていたロクロニウム投与開始 20 分目の血漿ロクロニウム濃度 (536~872ng/mL) は麻酔下の犬の EC_{50} [22]より高かった。また、ロクロニウム投与 60~120 分目のロクロニウム血漿中濃度 (242~396ng/mL) は EC_{50} [22]とほぼ同等であり、セボフルラン 1.25MAC 麻酔下ではすべて供試犬においてロクロニウム投与 60 分目に TOF 比 70%以上に回復していた。一方で、セボフルラン 1.75MAC 麻酔下および 2.0MAC 麻酔下の供試犬では、ロクロニウム投与 60~120 分目の血漿ロクロニウム濃度が EC_{50} [22]と同等であったにも関わらず、筋弛緩作用の回復は有意に延長した。さらに、セボフルラン 2.0MAC 麻酔下の供試犬では、TOF 比 90%以上に回復した時点の血漿ロクロニウム濃度はセボフルラン 1.25MAC 麻酔下の供試犬と比較して有意に低く、ロクロニウム投与中止後の末梢性筋弛緩

作用の回復期において、ロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用がセボフルラン吸入濃度依存性に増強された。Paul ら [57] は、セボフルランが受容体への拮抗親和性を増強することによって成マウスニコチン性アセチルコリン受容体を用量依存性に抑制し、非脱分極性 NMBDs のベクロニウムや d-ツボクラリンの神経筋遮断作用を増強することを示した。また、Liu ら [37] は、成マウスニコチン性アセチルコリン受容体における内向き電流に対するロクロニウムの抑制効果をセボフルランが用量依存性に増強することを示した。これらの *in vitro* 研究は、セボフルラン麻酔下で非脱分極性 NMBDs の作用が増強され、とくに、低濃度の非脱分極性 NMBDs ほどセボフルランの相互作用を強く受けることを示唆している [37, 57]。したがって、セボフルランは、神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用を強化することでロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を増強したものと推測される。とくに、血漿ロクロニウム濃度が低い場合にロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の増強が顕著になると考えられる。

Sakai ら [63] は、イソフルラン麻酔下の犬において、ロクロニウム投与 (0.6mg/kg IV) 後の筋弛緩作用の回復は、後肢よりも喉頭において遅かったと報告している。Tseng ら [71] は、麻酔下でアトラクリウムを CRI した犬において、アトラクリウムの筋弛緩作用が TOF 比 70~90% に回復した状況でも、披裂軟骨の外転運動の減少を伴って二酸化炭素濃度の上昇に対する換気反応が抑制されることを報告している。前述のように、セボフルランは血漿ロクロニウム濃度が低い場合にロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を顕著に増強すると考えられることから、ロクロニウムを使用する際には、セボフルラン麻酔下の犬ではロクロニウム投与中止後の神経筋遮断効果の残存とこれによって生じる呼吸不全の可能性に留意すべきである。

以上のことから、セボフルランとロクロニウムの間には相互作用があり、ロクロニウムの筋弛緩作用はセボフルランの吸入濃度依存性に増強されることが確認された。このセボフルランによるロクロニウムの筋弛緩作用の増強は、セボフルランが神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用を強化する相互作用によるものと推測された。とくに、セボフルランはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用の回復を用量依存性に延長することに注意が必要であると考えられる。

1.5 小 括

臨床上健康なビーグル犬 6 頭を用い、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランの相互作用を検討した。各供試犬をセボフルラン 1.25、1.5、1.75、または 2.0MAC で麻酔維持し、ロクロニウムを投与した (0.5mg/kg IV 後に 0.2 mg/kg/時間 CRI)。ロクロニウム投与直後から左腓骨神経への四連 (TOF) 刺激に対する支配筋の反応性を指標に、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の発現と消失を継時的に観察した。

末梢性筋弛緩の最大効果発現時間および最大効果持続時間には、セボフルラン MAC 間に有意な差は認められなかった。筋弛緩 70%回復時間および 90%回復時間の中央値 (四分位偏差) は、セボフルラン 1.25MAC 麻酔下で 55 分 (39~60) および 78 分 (56~80)、1.5MAC 麻酔下で 98 分 (80~115) および 121 分 (121~121)、1.75MAC 麻酔下で 122 分 (122~124) および 123 分 (122~125)、および 2.0MAC 麻酔下で 126 分 (125~128) および 131 分 (128~132) であり、筋弛緩 70% および 90%回復時間にはセボフルラン 1.25MAC と 1.75MAC ($P=0.020$ および $P=0.020$)、1.25MAC と 2.0MAC ($P=0.020$ および $P=0.020$)、ならびに 1.5MAC と 2.0MAC ($P=0.033$ および $P=0.032$) に有意差を認めた。AUC₀₋₁₂₀ にはセボフルラン MAC 間で有意差は認められず、セボフルラン 2.0MAC 麻酔下の供試犬における TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度 ($123 \pm 82 \text{ ng/mL}$) はセボフルラン 1.25MAC 麻酔下 ($312 \pm 142 \text{ ng/mL}$) よりも有意に低かった ($P=0.046$)。

犬において、セボフルランはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用の回復を用量依存性に延長した。一方、血漿ロクロニウム濃度の推移には、セボフルラン吸入濃度による影響は認められなかった。したがって、セボフルランによるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の増強は、ロクロニウムの薬物動態の変化によるものではなく、セボフルランが神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用を強化する相互作用によるものと推測された。セボフルランはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用の回復を用量依存性に延長することから、臨床獣医師は、セボフルラン麻酔下の犬においてロクロニウム投与中止後に神経筋遮断効果が残存する可能性に注意すべきであり、必要に応じてロクロニウムの特異的拮抗薬であるスガマデックスの投与を考慮すべきである。

第二章

ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するプロポフォールの相互作用

2.1 小 緒

わが国の獣医療では、揮発性吸入麻酔薬のイソフルランやセボフルランを用いた吸入麻酔法が広く利用されている[29]。しかしながら、吸入麻酔法では、吸入麻酔器などの医療ガスを安全に供給するための機材や設備が必要であり、余剰ガスによる大気汚染や健康被害といった問題点も指摘されている[29]。また、揮発性吸入麻酔薬には気道刺激や呼吸循環抑制などの副作用もある[52]。一方、注射麻酔薬を用いた全静脈麻酔法（TIVA）は、大気汚染の懸念がなく、ストレスや免疫抑制が少なく[38, 70]、呼吸循環抑制が軽度である[28]。TIVAには、作用時間が短く、蓄積性のない注射麻酔薬が適しており、犬ではプロポフォールやアルファキサロンがTIVAに用いられている[29, 66, 68]。

アルキルフェノール系注射麻酔薬のプロポフォールはGABA_A受容体に作用して全身麻酔および筋弛緩作用を発揮し[7, 15, 49]、セボフルランと同様に麻酔導入と覚醒が速やかであり[7, 49]、多くの動物種でTIVAに用いられている[6, 49, 68]。第一章で検討したセボフルランとは異なり、プロポフォールには神経筋接合部を介した末梢性筋弛緩作用はないとされ、人ではプロポフォールは非脱分極性NMBDsの末梢性筋弛緩作用を増強しないと報告されている[16, 55]。犬では、Kastrupら[32]がセボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔においてアトラクリウムの筋弛緩作用を比較し、セボフルランでは筋弛緩作用がプロポフォールより延長したと報告している。また、長濱ら[53]は、ベクロニウムの筋弛緩作用はセボフルラン麻酔下の犬で増強され、プロポフォール麻酔下では増強されなかったと報告している。しかしながら、犬において、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用におけるプロポフォールの相互作用を明確にした報告はない。

以上のことから、本章では、プロポフォール麻酔下の犬にロクロニウムを一定のCRI速度で投与し、TOF刺激に対する反応性の経時的変化を観察することによって、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するプロポフォールの影響とロクロニウムとプロポフォールの相互作用を犬において基礎的に検討した。

2.2 材料と方法

2.2.1 供試犬

第一章と同じ供試犬 6 頭を用いた(表 2-1)。本実験開始前に、すべての供試犬において、身体検査、血液検査および血清生化学検査によって明らかな異常がないことを確認した。本研究では、まず、各供試犬においてプロポフォールの最小注入速度(MIR)を電気刺激法にて測定した[40]。続いて、プロポフォールMIR測定の前より、各供試犬を最低 2 週間間隔で異なる 3 つの投与速度(やや浅い麻酔深度:1.25MIR, 適切な麻酔深度:1.5MIR, 深い麻酔:2.0MIR)のプロポフォール麻酔下でロクロニウム(0.5mg/kg IV 後に 0.2mg/kg/時間 CRI)を投与して末梢性筋弛緩作用の発現と回復を観察した。プロポフォールMIR測定実験および3回のプロポフォール麻酔下でのロクロニウム投与実験では、供試犬を各実験開始前に12時間以上絶食とし、飲水は自由とした。なお、本研究は酪農学園大学動物実験委員会の承認(承認番号 VH17B10)を受けて実施した。

表 2-1. 供試犬

供試犬 No.	性別	体重 (kg)	年齢 (歳)
No. 1	雄	12.5	3
No. 2	雄	13.0	3
No. 3	雄	12.2	3
No. 4	雌	12.2	3
No. 5	雌	11.0	3
No. 6	雌	12.3	3
平均値±標準偏差		12.2±0.7	3

2.2.2 プロポフォールの最小注入速度 (MIR) 測定実験

2.2.2.1 麻酔方法と実験準備

まず、麻酔導入前に右橈側皮静脈に 22G カテーテル (サーフロー留置針, テルモ) を設置し、1%プロポフォール (マイラン, インターベット, 大阪) を 6mg/kg IV 投与で麻酔導入してカフ付き気管チューブ (35Fr; ファイコン, 富

士システムズ) を気管挿管した。続いて、供試犬を右側横臥位に保定し、気管チューブを吸入麻酔器 (シエスタ 21, 木村医科) および再呼吸回路に接続して酸素吸入 (酸素流量 2L/分) およびプロポフォール 0.4mg/kg/分 CRI を開始した。プロポフォール CRI には、シリンジポンプ (TOP-5300E, トップ, 東京) を用いた。麻酔導入後には、動物用生体情報モニタ (BP-508V, オムロンコーリン) を用い、体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非観血的動脈血圧、PETCO₂、SpO₂ の測定記を開始した。また、供試犬の左前肢の前腕外側皮下に 25G 注射針 (長さ 1.5 インチ; テルモ注射針, テルモ) 2 本を 5cm 間隔で平行に刺入設置し、電気刺激装置 (SEN-3301, 日本光電, 東京) を接続した。

麻酔中には、プロポフォール MIR 測定実験終了まで、従量式人工呼吸装置 (Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon) を用いて IPPV (換気回数 12 回/分、吸気時間: 呼気時間 = 1:2) で呼吸管理し、PETCO₂ 35~40mmHg に維持されるように換気量を調節した。また、橈側皮静脈に留置したカテーテルより輸液ポンプ (TOP-2200, トップ) を用いて乳酸加リンゲル液 (ソルラクト, テルモ) を 5mL/kg/時間で静脈内輸液を実施した。さらに、温水循環マット (マイクロテンプ II 747, 日本エム・ディ・エム) および温風ブランケット (FK-CL3, 三洋電機) を用いて体温を 37.5~38.0°C に維持した。

2.2.2.2 プロポフォール MIR の測定方法

すべての供試犬において、プロポフォール 0.4mg/kg/分 CRI で 60 分間麻酔維持して安定化した後にプロポフォール MIR の測定を開始した。プロポフォール MIR は侵害刺激に対する供試犬の反応性で測定した [40]。具体的には、各供試犬の前腕外側皮下に刺入設置した 2 本の 25G 注射針に電気刺激装置を接続し、侵害刺激として電気刺激 (50V, 50Hz, 10ms) を 60 秒間加え、侵害刺激に対する意図的な動き (頭頸部や四肢を動かすなどの大きな体動) の有無を観察した。MIR 測定では、侵害刺激に対する意図的な動きが認められた場合を『陽性反応』とし、意図的な動きが認められない場合は『陰性反応』とした。また、発咳、咀嚼や嚥下反応、または努力性呼吸が認められても、頭頸部や四肢の動きが認められない場合には『陰性反応』とした。侵害刺激に対して『陽性反応』を示した場合には、プロポフォール CRI 速度を約 0.025mg/kg/分増加して 20 分間麻酔維持し、再度電気刺激を加えて侵害刺激に対する反応を観察した。また、『陰

性反応』を示した場合には、プロポフォール投与速度を約 0.025mg/kg/分減少して 20 分間麻酔維持し、再度電気刺激を加えて侵害刺激に対する反応を観察した。以後、同様に刺激に対する反応性を観察し、反応の変化（『陽性反応』から『陰性反応』または『陰性反応』から『陽性反応』）を認めた前後のプロポフォール CRI 速度の平均値を MIR 値として算出した。反応性の変化が 3 回得られるまで MIR 測定を継続し、最終的に得られた 3 つの MIR 値の平均値をその供試犬の MIR 値とした。

2.2.3 プロポフォール麻酔下の犬におけるロクロニウム投与実験

2.2.3.1 麻酔方法および実験準備

プロポフォール MIR 測定実験と同様に、まず、供試犬の右橈側皮静脈に 22G カテーテル（サーフロー留置針，テルモ）を設置し、プロポフォール 6mg/kg IV で麻酔導入してカフ付き気管チューブ（35Fr；ファイコン，富士システムズ）を気管挿管した。続いて、供試犬を右側横臥位に保定し、吸入麻酔器（シエスタ 21，木村医科）および再呼吸回路に接続して酸素流量 2L/分で酸素吸入を開始し、シリンジポンプ（TOP-5300E，トップ）を用いて予め測定したプロポフォール MIR の 1.25 倍（1.25MIR）の投与速度でプロポフォール麻酔を開始した。

実験準備として、ロクロニウムの投与経路として用いるために各供試犬の左橈側皮静脈に 22G カテーテル（サーフロー留置針，テルモ）を留置した。また、右足背動脈に 22G カテーテル（スーパーキャス，メディキット）を留置した。さらに、筋弛緩モニタの刺激電極（単回使用心電用電極，積水化成工業株式会社）を左後肢の腓骨神経走行部位に設置し、加速度センサー（加速度トランスデューサ，MSD 株式会社）を左後肢趾端に設置した。

麻酔中には、右橈側皮静脈に留置した 22G カテーテルより輸液ポンプ（TOP-221，トップ）を用いて、乳酸加リンゲル液（ソルラクト，テルモ）とプロポフォールの投与速度の合計が 5mL/kg/時間となるように、乳酸加リンゲル液の投与速度を調節投与した。また、従量式人工呼吸器（Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200，Penlon）を用いて IPPV（換気回数 12 回/分，吸気時間：呼気時間＝1：2）を実施し、PaCO₂ 35～40mmHg に維持した。さらに、温風ブランケット（FK-CL3，三洋電機）を用いて体温を 37.5～38.0℃に維持した。

麻酔中には、動物用生体情報モニタ (BP-608, オムロンコーリン) を用いて、体温、心拍数および観血的動脈血圧を経時的に測定した。また、血液ガス分析装置 (GEM premier 3000, アイ・エル・ジャパン) を用いて動脈血の血液ガス分析を実施した。体温は、測定用プローブ (直腸・口腔用体温プローブ, オムロンコーリン) を肛門より直腸内に 5cm 挿入し、直腸温を測定した。心拍数は、心電図 (II 誘導) を記録して測定した。呼吸数は、動物用生体情報モニタのサイドストリーム式カプノメーターによる測定あるいは胸郭の動きを観察して測定した。観血的動脈血圧測定では、足背動脈に留置した 22G カテーテルとこれに連結した圧トランスデューサ (ディスポトランスデューサ DT-12, アルゴンメディカルデバイスジャパン株式会社) を用い、胸骨の高さを 0 レベルとして MABP を測定した。動脈血血液ガス分析では、右足背動脈に留置したカテーテルから動脈血約 2mL をヘパリン化した注射筒を用いて嫌氣的に採取し、そのうち 0.5mL を用いて pHa、PaO₂ および PaCO₂ を測定した。

2.2.3.2 実験プロトコール

実験準備終了後、プロポフォル投与速度を各供試犬の 1.25MIR、1.5MIR、あるいは 2.0MAC に設定して約 60 分間麻酔維持し、供試犬の呼吸循環系機能を安定化した後に呼吸循環系項目 (体温、心拍数、MABP、pH、PaO₂ および PaCO₂) および筋弛緩作用の強度 (ベースライン TOF 比) のベースライン値を測定した。

第一章と同様に、各項目のベースライン値の測定後に、ロクロニウム (エスラックス静注, MSD) の負荷用量 (0.5mg/kg IV) を投与し、続いて、維持用量 (0.2mg/kg/時間 CRI) を 120 分間持続投与した。供試犬の筋弛緩作用の強度および呼吸循環系項目を経時的に測定した。また、筋弛緩作用の強度に関しては、ロクロニウム投与終了後に筋収縮が回復するまで評価した。

2.2.3.3 筋弛緩作用の強度の評価法

第一章と同様に、筋弛緩作用の判定には TOF 刺激後の支配筋の反応性を用いた [34, 51]。筋弛緩モニタ (TOF ウォッチ SX[®], MSD 株式会社) および左腓骨神経走行部位に設置した刺激電極を用いて腓骨神経に TOF 刺激 (50mA, 0.2sec, 2Hz の電気刺激 4 回) を加え、TOF 刺激に対する左腓骨神経の支配筋の反応性を左後肢趾端に設置した加速度センサーで筋運動による趾端の動きの加速度として測定した。TOF 刺激に対する支配筋の反応性は、TOF 比 (1~100%) および

TOF カウント (0~4) として評価した (図 1-1 参照)。また、最大効果発現時間、最大効果持続時間、筋弛緩 70% および 90% 回復時間を記録した。

2.2.3.4 呼吸循環系機能の評価法

麻酔中には、動物用生体情報モニタ (BP-608, オムロンコーリン) を用いて、5 分毎に TOF 刺激を加える前の体温、心拍数、観血的動脈血圧および ETSEV を測定するとともに、血液ガス分析装置 (GEM premier 3000, アイ・エル・ジャパン) を用いて 20 分毎に動脈血の血液ガス分析を実施した。体温は、測定用プローブ (直腸・口腔用体温プローブ, オムロンコーリン) を肛門より直腸内に 5cm 挿入し、直腸温を測定した。心拍数は心電図 (II 誘導) を記録して測定した。呼吸数は動物用生体情報モニタのサイドストリーム式カプノメーターによる測定あるいは胸郭の動きを観察して測定した。観血的動脈血圧測定では、足背動脈に留置した 22G カテーテルとこれに連結した圧トランスデューサ (ディスポトランスデューサ DT-12, アルゴンメディカルデバイスジャパン) を用い、胸骨の高さを 0 レベルとして MABP を測定した。動脈血血液ガス分析では、右足背動脈に留置したカテーテルからヘパリン化した注射筒を用いて動脈血約 5mL を嫌氣的に採取し、そのうち 0.5mL を血液ガス分析に利用して pHa、PaO₂ および PaCO₂ を測定した。残りの動脈血 4.5mL については、血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォル濃度測定に用いた (後述)。

2.2.3.5 血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォル濃度の測定

血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォル濃度測定のため、ロクロニウム投与前、ロクロニウム投与後 20、40、80 および 120 分目、および TOF 比が 90% に回復した時点で動脈血 4.5ml を採取し、1,000g×15 分間で遠心分離して血漿を回収した。得られた血漿のうち 1 mL を 1M リン酸二水素ナトリウム 200 μL と混和して血漿ロクロニウム濃度測定まで -80°C で保存し、残りの血漿を血漿プロポフォル濃度測定まで -80°C で保存した。

第一章と同様に、血漿ロクロニウム濃度の測定には LC/MS (6120 single quadrupole LC/MS system および Agilent 1260 Infinity series, アジレントテクノロジー) を用い、得られた血漿ロクロニウム濃度から薬物濃度時間曲線下面積 (AUC₀₋₁₂₀) を線形台数法にて算出した [58]。

血漿プロポフォール濃度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC) (Prominence, 島津, 京都)を用いて測定した。凍結血漿を溶解後、血漿 400 μ L に内部標準物質としてチモール溶液 (100 μ g/mL) 10 μ L を添加し、アセトニトリル:メタノール混合溶液 (75:25) 1mL と混和した。4°Cで 10 分間静置後、1,000g \times 15 分間で遠心分離した。得られた上清にアセトニトリル:メタノール混合溶液 0.5mL を添加し、再度 4°Cで 10 分間静置後、1,000g \times 15 分間で遠心分離した。得られた上清 20 μ L を HPLC 測定に用いた。HPLC 測定機器は、逆相カラム (Kinetex C18; 150mm \times 4.6mm 粒子径 5 μ m, Phenomenex, CA, USA)、ガードカラム (Security Guard Ultra Cartridge; C18, Phenomenex)、および蛍光検出器 (RF-20A/20Axs, 島津) で構成され、移動相はアセトニトリル:超純水 (50:50) の混合溶液を 1.2mL/時間で流入した。また、蛍光検出器の励起光を 276nm、蛍光を 310nm、およびゲインを 12 倍に設定した。検量曲線は、プロポフォール濃度 0.5 μ g/mL から 50 μ g/mL で作成し、本測定方法における定量下限値は 0.5 μ g/mL であった。

2.2.4 統計学的分析

全てのデータは Kolmogorov-Smirnov test にて正規性の検定を行い、各プロポフォール MIR 麻酔下で得られた、ベースライン TOF 比、ロクロニウムの最大効果発現時間、最大効果持続時間、筋弛緩 70%および 90%回復時間、AUC₀₋₁₂₀、および TOF 比 90%に回復した時の血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォール濃度は、一元配置分散分析および Tukey 法で 1.25~2.0MIR 間で分析した。呼吸循環系測定項目は、反復測定二元配置分散分析および Tukey 法で 1.25~2.0MIR 間で統計学的に分析した。すべての呼吸循環系測定項目について、ロクロニウム投与前のベースライン値とロクロニウム投与中の測定値を一元配置分散分析および Dunnett 法を用いて統計学的に分析した。いずれの統計学的分析においても $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

2.3 成績

2.3.1 プロポフォール麻酔下でのロクロニウム投与による筋弛緩の発現と消失

表 2-2 に各供試犬のプロポフォール MIR およびロクロニウム投与実験で用いたプロポフォール投与速度、表 2-3 に最大効果発現時間、最大効果持続時間、および筋弛緩 90%回復時間を要約した。また、図 2-1 にロクロニウム投与前後の TOF 比の推移を示した。ロクロニウム投与実験の総麻酔時間は、プロポフォール 1.25MIR で 199 ± 10 分間（平均値±標準偏差）、1.5MIR で 200 ± 7 分間、および 2.0MIR で 200 ± 11 分間であった。ベースライン TOF 比、最大効果発現時間、最大効果持続時間、および TOF 比 90%回復時間について、プロポフォール MIR 間に有意な差は認めなかった。ロクロニウムの末梢筋弛緩作用の発現と回復は麻酔維持に用いたプロポフォールの投与速度に関係なく、すべての供試犬でロクロニウム投与開始後 20~35 分で TOF 比 90%以上に回復した。

2.3.2 血漿ロクロニウム濃度および血漿プロポフォール濃度の変化

図 2-2 に血漿ロクロニウム濃度および図 2-3 に血漿プロポフォール濃度の変化を示した。また、表 2-2 に AUC_{0-120} および TOF 比 90%回復時の血漿中ロクロニウム濃度およびプロポフォール濃度を要約した。プロポフォール麻酔下のロクロニウム AUC_{0-120} および TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度に関してプロポフォール MIR 間で有意な差は認められなかった。

血漿プロポフォール濃度はプロポフォール 2.0MIR 麻酔下で 1.25MIR および 1.5MIR 麻酔下より有意に高値で推移した（いずれも $P < 0.001$ ）。また、TOF 比 90%回復時の血漿プロポフォール濃度は、プロポフォール 2.0MIR 麻酔下で 1.25MIR および 1.5MIR 麻酔下より高値であった（いずれも $P < 0.001$ ）。

2.3.3 呼吸循環系測定項目の推移

表 2-4 にロクロニウム投与前後の呼吸循環系測定項目の推移を示した。すべての呼吸循環系測定項目において、MIR 間で有意な差を認めなかった。また、すべての呼吸循環系測定項目において、ロクロニウム投与前のベースライン値と投与中の測定値には有意な差は認められなかった。

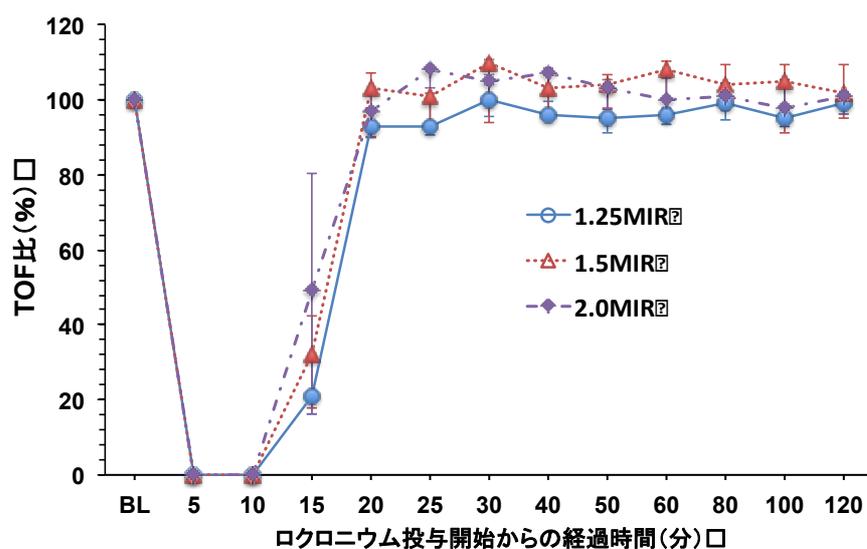


図 2-1. プロポフォール麻酔下の犬におけるロクロニウム投与中の TOF 比の推移

プロットは供試犬 6 頭の中央値、エラーバーは四分位範囲を示す。折れ線グラフはプロポフォール投与速度を各供試犬であらかじめ測定したプロポフォールの最小注入速度 (MIR) の 1.25 倍 (1.25MIR)、1.5 倍 (1.5MIR) および 2 倍 (2.0MIR) に設定して麻酔維持した場合の TOF 比の推移を示す。

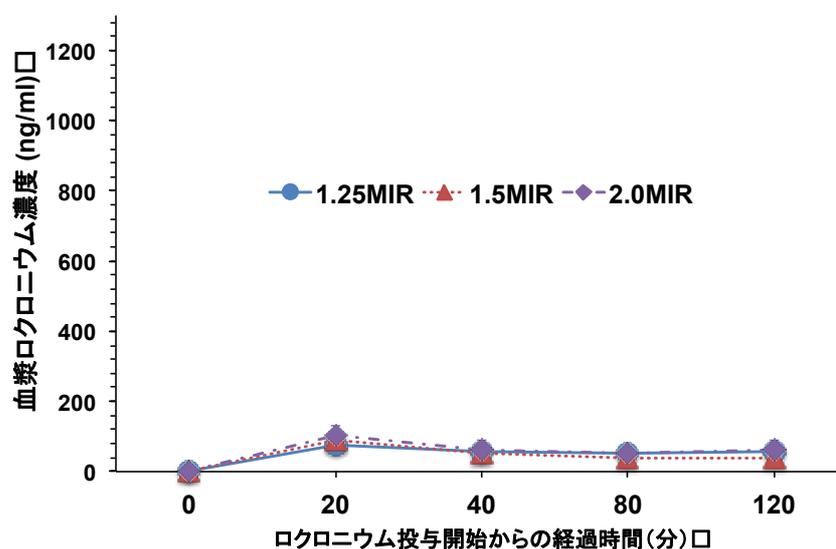


図 2-2. プロポフォール麻酔下の犬における血漿ロクロニウム濃度の変化

プロットは供試犬 6 頭の平均値、エラーバーは標準偏差を示す。折れ線グラフはプロポフォール投与速度を各供試犬であらかじめ測定したプロポフォールの最小注入速度 (MIR) の 1.25 倍 (1.25MIR)、1.5 倍 (1.5MIR) および 2 倍 (2.0MIR) に設定して麻酔維持した場合の血漿ロクロニウム濃度の推移を示す。

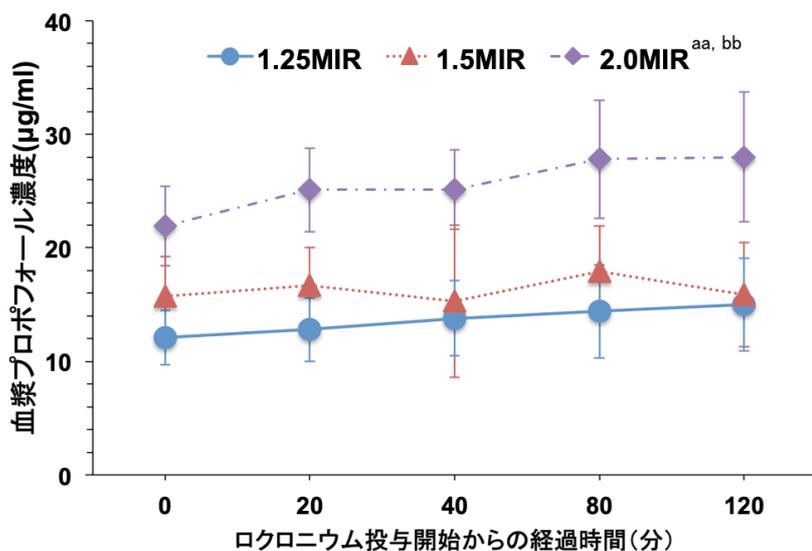


図 2-3. プロポフォール麻酔下の犬における血漿プロポフォール濃度の変化

プロットは供試犬 6 頭の平均値、エラーバーは標準偏差を示す。折れ線グラフはプロポフォール投与速度を各供試犬であらかじめ測定したプロポフォールの最小注入速度 (MIR) の 1.25 倍 (1.25MIR)、1.5 倍 (1.5MIR)、および 2 倍 (2.0MIR) に設定して麻酔維持した場合の血漿プロポフォール濃度の推移を示す。プロポフォール 1.25MIR 麻酔との有意差：^{aa} $P < 0.01$ 、プロポフォール 1.5MAC との有意差：^{bb} $P < 0.01$ 。

表 2-2. 各供試犬のプロポフォール最小注入速度 (MIR) とプロポフォール 1.25 ~2.0MIR 麻酔維持で設定したプロポフォールの投与速度

供試犬 No.	プロポフォール MIR (mg/kg/分)	1.25MIR (mg/kg/分)	1.5 MIR (mg/kg/分)	2.0 MIR (mg/kg/分)
No. 1	0.36	0.45	0.54	0.72
No. 2	0.43	0.54	0.65	0.86
No. 3	0.36	0.45	0.54	0.72
No. 4	0.45	0.56	0.68	0.90
No. 5	0.39	0.49	0.59	0.78
No. 6	0.36	0.45	0.54	0.72
平均値± 標準偏差	0.39±0.04	0.49±0.05	0.59±0.06	0.78±0.08

表 2-3. プロポフォール麻酔下のベースライン TOF 比、最大効果発現時間、最大効果持続時間、筋弛緩 90%回復時間、AUC₀₋₁₂₀ および TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度と血漿プロポフォール濃度。

	プロポフォール投与速度		
	1.25MIR	1.5MIR	2.0MIR
ベースライン TOF 比 (%)	96±3	98±7	97±7
最大効果発現時間 (秒)	114±30	114±66	120±24
最大効果持続時間 (分)	13.3±2.6	12.5±2.7	14.2±3.8
筋弛緩 90%回復時間 (分)	21.7±4.1	25.0±6.3	20.8±2.0
AUC ₀₋₁₂₀ (ng/分/mL)	55.2±20.4	46.3±11.5	60.6±18.0
TOF 比 90%回復時の 血漿ロクロニウム濃度 (ng/mL)	79.7±18.8	82.3±37.0	105.4±26.1
TOF 比 90%回復時の血漿プロ ポフォール濃度 (μg/mL)	12.5±2.9	16.4±3.6	25.1±4.1 ^{ab}

数値は供試犬 6 頭の平均値±標準偏差を示す。MAC：最小肺胞濃度、ベースライン TOF 比：ロクロニウム投与前の腓骨神経への四連 (TOF) 刺激に対する支配筋の反応性 (TOF 比)、AUC₀₋₁₂₀：120 分間の血漿ロクロニウムの時間濃度曲線下面積、1.25MIR との有意差：^aP<0.05、1.5MIR との有意差：^bP<0.05。

表 2-4. プロポフォール麻酔下の犬における呼吸循環系測定項目の推移

	ベースライン	ロクロニウム投与時間								
		10分	20分	30分	40分	50分	60分	80分	100分	120分
心拍数(回/分)										
1.25 MIR	97 ± 17	100 ± 19	98 ± 18	100 ± 19	97 ± 19	97 ± 17	97 ± 19	96 ± 17	103 ± 20	100 ± 18
1.5 MIR	99 ± 15	102 ± 16	99 ± 24	97 ± 21	98 ± 19	94 ± 20	94 ± 20	93 ± 18	94 ± 21	96 ± 19
2.0 MIR	94 ± 12	95 ± 15	93 ± 16	95 ± 21	92 ± 16	96 ± 26	99 ± 27	100 ± 23	98 ± 18	96 ± 16
MABP (mmHg)										
1.25 MIR	92 ± 15	92 ± 15	91 ± 16	94 ± 13	96 ± 13	98 ± 12	97 ± 12	95 ± 8	96 ± 10	94 ± 9
1.5 MIR	91 ± 19	92 ± 16	91 ± 15	91 ± 15	90 ± 15	91 ± 13	94 ± 15	93 ± 16	93 ± 16	91 ± 16
2.0 MIR	87 ± 9	83 ± 13	84 ± 13	84.7 ± 11	88.7 ± 11	87 ± 9	89 ± 9	92 ± 11	87 ± 4	87 ± 5
pHa										
1.25 MIR	7.38 ± 0.03	N. A.	7.37 ± 0.01	N. A.	7.39 ± 0.04	N. A.	7.38 ± 0.04	7.37 ± 0.03	7.37 ± 0.04	7.38 ± 0.03
1.5 MIR	7.40 ± 0.04	N. A.	7.38 ± 0.02	N. A.	7.37 ± 0.01	N. A.	7.37 ± 0.02	7.37 ± 0.03	7.37 ± 0.02	7.36 ± 0.01
2.0 MIR	7.38 ± 0.03	N. A.	7.36 ± 0.03	N. A.	7.35 ± 0.02	N. A.	7.35 ± 0.02	7.35 ± 0.02	7.35 ± 0.02	7.34 ± 0.04
PaO ₂ (mmHg)										
1.25 MIR	540 ± 38	N. A.	527 ± 52	N. A.	560 ± 31	N. A.	537 ± 60	552 ± 31	523 ± 98	562 ± 27
1.5 MIR	555 ± 29	N. A.	540 ± 69	N. A.	577 ± 27	N. A.	567 ± 12	560 ± 27	572 ± 19	564 ± 68
2.0 MIR	577 ± 28	N. A.	572 ± 33	N. A.	584 ± 32	N. A.	594 ± 33	569 ± 59	587 ± 30	599 ± 40
PaCO ₂ (mmHg)										
1.25 MIR	36 ± 3	N. A.	36 ± 2	N. A.	36 ± 2	N. A.	37 ± 2	39 ± 2	40 ± 4	36 ± 2
1.5 MIR	36 ± 3	N. A.	38 ± 1	N. A.	37 ± 1.9	N. A.	36 ± 2	36 ± 2	36 ± 2	38 ± 1.5
2.0 MIR	37 ± 4	N. A.	35 ± 2	N. A.	37 ± 2	N. A.	38 ± 1	38 ± 3	38 ± 2	38 ± 2

数値は供試犬 6 頭の平均値 ± 標準偏差を示す。MIR：最小注入速度、MABP：観血的平均動脈血圧、PaO₂：動脈血酸素分圧、PaCO₂：動脈血二酸化炭素分圧、N. A.：測定せず。

2.4 考 察

本章では、プロポフォール麻酔下の供試犬において、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用はプロポフォールの投与速度を増加させても変化しなかった。また、末梢性筋弛緩作用の最大効果発現時間、最大効果持続時間、筋弛緩回復時間、および血漿ロクロニウム濃度の推移と AUC_{0-120} に関して、プロポフォール麻酔 1.25~2.0MIR の間で有意な差を認めなかった。一方、麻酔中の血漿プロポフォール濃度は 2.0MIR 麻酔下において 1.25 および 1.5MIR 麻酔下のほぼ 2 倍程度高い値で推移し、末梢性筋弛緩が TOF 比 90% に回復した時点の血漿プロポフォール濃度は 2.0MIR 麻酔下の供試犬で有意に高値であった。これらのことから、プロポフォールの投与速度はロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用の発現と強度ならびに作用持続時間およびロクロニウムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。また、第一章で示したセボフルラン麻酔下の供試犬と比較すると、プロポフォール麻酔下の供試犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の持続時間は圧倒的に短く、プロポフォールはセボフルラン麻酔下の犬で認められたようなロクロニウムの末梢性筋弛緩作用への相互作用をほぼ持たないものと推測される。加えて、プロポフォール麻酔下の供試犬における血漿ロクロニウム濃度と AUC_{0-120} はセボフルラン麻酔下の供試犬と比較すると明らかに低かった。プロポフォール麻酔下とセボフルラン麻酔下の犬では、ロクロニウムの薬物動態と薬力学的作用に対する影響が大きく異なると考えられた。

非脱分極性 NMBDs の末梢性筋弛緩作用に影響する因子として、症例の全身状態、性別、体重、麻酔方法、筋弛緩モニタリングの方法、体温、酸-塩基平衡状態が挙げられる [24]。本章では、第一章と同一の供試犬を用いて雌雄同数とすることで、性別間のデータの偏りをなくした。また、体温も直腸温 37.5~38.5℃ の範囲内に維持することでその影響を除外し、pHa および PaCO₂ についても IPPV で呼吸管理することで酸-塩基平衡異常による影響を除外した。加えて、本章では、第一章と同様の筋弛緩モニタリング法で末梢性筋弛緩作用の強度を評価した。したがって、本章と第一章の結果におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の発現と回復の差は、適用した麻酔方法の違い（プロポフォール麻酔とセボフルラン麻酔）によって引き起こされたものと考えられる。また、本章で用いたプ

ロポフォールの MIR は、侵害刺激に対して 50%の動物が体動を示さない注射麻酔薬の投与速度であり [27, 56]、第一章で用いたセボフルランにおける MAC と同様の定義であり、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を評価したセボフルラン 1.25~2.0MAC 麻酔とプロポフォール 1.25~2.0MIR 麻酔における麻酔深度の範囲はほぼ同等（やや浅い~深い麻酔）であったと考えられる。

本章では、第一章と同様に、Alderson ら [2] の犬における臨床研究を参考に、ロクロニウム投与量（負荷用量 0.5mg/kgIV 後に維持用量 0.2 mg/kg/時間 CRI）を採用した。プロポフォール麻酔下では麻酔維持に用いた MIR 値（プロポフォール投与速度）に関係なく、ロクロニウムの負荷用量投与後には迅速に完全な筋弛緩（TOF カウント 0）を得られ、最大効果発現時間は前述の Alderson ら [2] の報告（中央値：82 秒，範囲：38~184 秒）や犬にロクロニウム 0.4 mg/kg を単独 IV 投与した Dugdale ら [20] の報告（平均値±標準偏差：98±52 秒）と同程度であり、第一章のセボフルラン麻酔下での結果とも一致していた。プロポフォール麻酔下の犬ではロクロニウム 0.5mg/kg IV で急速に完全な神経遮断を得られ、セボフルラン麻酔下と同様に、ロクロニウムの神経筋遮断作用による末梢性筋弛緩の発現はプロポフォールの投与量に影響されないものと考えられた。

プロポフォールの神経筋接合部への作用は十分には解明されていないが、麻酔導入薬として使用する際は意識消失だけでなく、喉頭の筋緊張が失われることで気管挿管可能になると考えられている [7]。Ruschulte ら [62] は、麻酔導入時の気管挿管の際にロクロニウムを投与した人の 2 症例において、気管挿管後に筋弛緩効果が減弱していく過程でプロポフォールを追加投与することで筋弛緩効果が増強され、一時的に TOF 比が低下したことを報告している。しかし、この 2 症例は、第一章で示したセボフルランと同様にロクロニウムの末梢性筋弛緩効果を増強する可能性のある揮発性吸入麻酔薬のデスフルランを併用した症例と基礎疾患として糖尿病を併発している症例であり、プロポフォール単独の影響を評価したものではない。Ruschulte ら [62] の報告とは異なり、人ではプロポフォールは非脱分極性 NMBDs のベクロニウムやアトラクリウムといった末梢性筋弛緩作用を増強しないと報告されている [16, 55]。また、犬では、長濱ら [50] および Kastrup ら [32] が、ベクロニウムおよびアトラクリウムの末梢性筋弛緩作用はプロポフォール麻酔下の犬では増強されなかったとそれぞれ報告

している。本章においても、プロポフォール投与量の増加に応じた TOF 比の低下は認められず、既報[16, 32, 50, 55]に一致して、プロポフォール麻酔下の犬においてロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の増強は認められなかった。また、血漿プロポフォール濃度はプロポフォール 2.0MIR 麻酔下で 1.25 および 1.5MIR 麻酔下に比較して有意に高値で推移したが、MIR 間の TOF 比の推移および筋弛緩回復時間に関してはほぼ同様であった。以上のことから、ロクロニウムによる神経筋遮断作用はプロポフォールの投与速度ならびに血漿濃度の影響を受けないと考えられた。

本章におけるプロポフォール麻酔下の供試犬における血漿ロクロニウム濃度は、第一章で検討したセボフルラン麻酔下の供試犬と比較して明らかに低い値で推移し、末梢性筋弛緩の強度はプロポフォールの投与速度に関係なくすべての供試犬でロクロニウム投与開始後 20~35 分で TOF 比 90% 以上に回復した。これらの供試犬のロクロニウム投与後 20 分目の血漿ロクロニウム濃度は 52~153ng/mL であり、Ezzine ら[22]の報告したロクロニウムの EC_{50} (353ng/mL) より明らかに低かった。ロクロニウムは主に未変化体のまま肝臓から胆汁中に排出されることからロクロニウムは肝機能の影響を受けづらいが[35]、そのクリアランスは肝血流量の影響を大きく受けることが推測される。薬物の臓器からのクリアランスは、臓器血流量×除去率により決定される[6]。第一章で検討したセボフルランは用量依存性に肝血流を減少することから[23]、肝臓からのロクロニウムのクリアランスが低下し、高い血漿ロクロニウム濃度で推移した可能性がある。一方で、犬では、プロポフォールは肝血流を変化させないことが報告されている[26]。事実、第一章では、セボフルラン 1.75MAC 麻酔下の供試犬 4 頭および 2.0MAC 麻酔下の供試犬 5 頭に低血圧 (MABP < 60mmHg) を認めた。一方、プロポフォール麻酔下の供試犬では血圧は良好に維持され、高用量のプロポフォール投与速度 (2.0MIR) においても低血圧を認めなかった。したがって、プロポフォール麻酔下の犬ではロクロニウムの肝臓からのクリアランスが低下せず、血漿ロクロニウム濃度の減少に影響を及ぼさなかったと推測される。つまり、プロポフォール麻酔下の犬ではロクロニウムの肝臓からの体外排泄能が保たれ、ロクロニウムを 0.2mg/kg/時間 CRI で持続投与しているにも関わらず血漿ロクロニウム濃度が低く推移し、その結果、ロクロニウムの神経筋遮断

による末梢性筋弛緩作用もロクロニウム投与開始後 20～35 分には回復したものと推測される。セボフルラン麻酔下の犬では、肝血流低下によってロクロニウムの肝臓からの体外排泄が遅延し、血漿ロクロニウム濃度がプロポフォール麻酔下の犬よりも高く推移したものと推測される。加えて、第一章でも考察したように、セボフルランは神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用を強化し、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を増強すると推測される[37, 57]。本章で得られたプロポフォール麻酔下におけるロクロニウムの薬物動態と薬力学の変化と比較すると、セボフルラン麻酔下ではロクロニウムの薬物動態の抑制と薬力学の強化によってロクロニウムの神経筋遮断による末梢性筋弛緩作用が増強されるものと考えられた。

以上のことから、プロポフォールはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用を増強しないことが確認された。また、本章で得られたプロポフォール麻酔下におけるロクロニウムの薬物動態と薬力学の変化と比較すると、セボフルラン麻酔下ではロクロニウムの排泄遅延と神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学の強化によってロクロニウムの神経筋遮断による末梢性筋弛緩作用が増強され、末梢性筋弛緩作用の回復も延長するものと考えられた。

2.5 小 括

臨床上健康なビーグル犬 6 頭を用い、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するプロポフォールの相互作用を検討した。各供試犬をプロポフォール 1.25、1.5、または 2.0MIR で麻酔維持してロクロニウムを投与し (0.5mg/kg IV 後に 0.2 mg/kg/時間 CRI)、左腓骨神経への四連 (TOF) 刺激に対する支配筋の反応性を指標にロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の発現と消失を継時的に観察した。

末梢性筋弛緩の最大効果発現時間および最大効果持続時間には、プロポフォール MIR 間に有意な差は認められなかった。ロクロニウムの末梢筋弛緩作用の発現と回復は麻酔維持に用いたプロポフォールの投与速度に関係なく、すべての供試犬でロクロニウム投与開始後 20~35 分で TOF 比 90%以上に回復した。また、血漿ロクロニウム濃度の AUC_{0-120} 、TOF 比 90%回復時の血漿ロクロニウム濃度においてもプロポフォール MIR 間で有意な差を認めなかった。一方、TOF 比 90%回復時の血漿プロポフォール濃度はプロポフォール 2.0MIR 麻酔下で有意に高値であった。以上のことから、プロポフォールはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用を増強しないことが確認された。

第一章で検討したセボフルラン麻酔下の供試犬と比較して、プロポフォール麻酔下の供試犬では明らかに低い血漿ロクロニウム濃度で推移し、ロクロニウムの末梢筋弛緩作用の回復も速やかであった。プロポフォール麻酔下の犬ではロクロニウムの肝臓からの体外排泄能が保たれ、血漿ロクロニウム濃度が低く推移し、その結果、ロクロニウムの神経筋遮断による末梢性筋弛緩作用も急速に回復したものと推測される。一方、セボフルラン麻酔下の犬では、ロクロニウムの体外排泄が遅延して血漿ロクロニウム濃度が高く推移するとともに、第一章で考察したように神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用を増強したものと推測される。プロポフォール麻酔下の犬におけるロクロニウムの薬物動態と薬力学の変化と比較すると、セボフルラン麻酔下の犬ではロクロニウムの排泄遅延と薬力学的作用の強化によってロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強されるものと考えられた。

第三章

犬臨床例におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用へのセボフルランと プロポフォールの相互作用の比較

3.1 小 緒

獣医臨床では、外科手術時の筋弛緩や人工呼吸におけるファイティング防止を目的として NMBDs が用いられている [3, 4, 20, 53]。とくに、白内障の水晶体超音波乳化吸引術などの眼科手術では、眼球を正位に保持するために NMBDs が頻繁に用いられるが [4, 33, 51]、脱分極性 NMBDs は投与初期に眼輪筋を収縮して眼内圧上昇を生じることから使用が避けられており、非脱分極性 NMBDs が広く用いられている [33, 51]。非脱分極性 NMBDs のロクロニウムは、これまで獣医療に用いられてきたパンクロニウムやベクロニウムより低力価で作用発現が速やかであり、作用持続時間も短いという特性を持つ [33, 34, 51]。ロクロニウムは主に肝臓で代謝され、その代謝産物には筋弛緩作用がないことから、CRI 速度を調整することで長時間にわたる筋弛緩作用の維持が可能である [2, 45, 73]。また、ロクロニウムの筋弛緩作用は CRI を中止することで速やかに消失するが、特異的拮抗薬のスガマデックスで迅速に拮抗することも可能である [47]。犬では、ロクロニウムを負荷用量 0.5 mg/kg IV に続いて 0.2 mg/kg/時間 CRI を維持量とすることで持続的に筋弛緩作用を得られることが報告されている [2]。

第一章および第二章の検討結果から、犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用は、セボフルランの用量依存性に増強され、プロポフォールによって増強されないことが実験的に確認された。プロポフォール麻酔下の犬におけるロクロニウムの薬物動態と薬力学の変化と比較すると、セボフルラン麻酔下の犬ではロクロニウムの排泄遅延と薬力学的作用の強化によってロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強されるものと考えられた。

本章では、第一章ならびに第二章で明らかになったロクロニウムとセボフルランまたはプロポフォールの相互作用を臨床的に確認することを目的に、犬の白内障手術症例を対象に、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用におけるセボフルラン吸入麻酔とプロポフォール麻酔の相互作用を比較した。

3.2 材料と方法

3.2.1 供試犬

2012年2月～2018年2月に本学附属動物医療センター眼科にて白内障を治療する目的で水晶体超音波乳化吸引術を実施した犬27頭を用い、無作為にセボフルラン麻酔群（SEV群）とプロポフォール麻酔群（PROP群）の二群に分けた（表3-1）。

表 3-1 供試犬の年齢、体重、術前の全身状態

実験群	頭数	年齢	体重	術前の全身状態（頭）	
				ASA 分類 Class I	ASA 分類 Class II
SEV 群	16	4.9±1.8 歳	10.7±9.0kg	3	13
PROP 群	11	6.3±2.9 歳	6.8±2.9kg	2	9

術前の全身状態：American Society of Anesthesiologists による分類（ASA 分類）。年齢および体重は各群の平均値±標準偏差で示した。

3.2.2 麻酔方法および麻酔管理

各供試犬の麻酔疼痛管理プロトコルの計画および周術期の麻酔疼痛管理は、『伴侶動物の周術期における疼痛管理指針（獣医麻酔外科学会）』に従って実施した。また、麻酔中には、『犬および猫の臨床例に安全に全身麻酔を行うためのモニタリング指針（獣医麻酔外科学会）』に従って、麻酔モニタリングを実施した。具体的には、供試犬の術前の全身状態と予想される術後疼痛の大きさから麻酔前投薬、麻酔導入、麻酔維持、術中鎮痛、および術後疼痛管理に用いる薬物の種類と投与方法などの麻酔疼痛管理プロトコルを決定した。

麻酔前投薬の前に、供試犬の左右いずれかの橈側皮静脈に 22G または 24G カテーテル（サーフロー留置針，テルモ）を用いて血管確保した。麻酔前投薬として、供試犬にミダゾラム（ミダゾラム注「サンド」，富士製薬工業株式会社，富山） 0.1 mg/kg とブトルファノール（ベトルファール，Meiji Seika ファル

マ株式会社, 東京) 0.2mg/kg を橈側皮静脈のカテーテルより混合 IV 投与した。麻酔前投薬後 5 分以上経過した時点で供試犬にリドカイン (静注用キシロカイン 2%, アスペンジャパン, 東京) 1mg/kg IV を投与し、プロポフォール(マイラン, MSD 株式会社)を気管挿管可能になるまで to effect IV して麻酔導入した。麻酔導入後、カフ付き気管チューブ (スパイラル入気管内チューブ, 富士システムズ, 福島) を経口的に気管挿管し、吸入麻酔器 (Isepo, アコマ医科工業株式会社, 東京) と再呼吸循環回路を用いて酸素吸入 (1L/分) を開始するとともに、術中鎮痛としてブトルファノール 0.2mg/kg/時間 CRI およびリドカイン 3mg/kg/時間 CRI を開始した。実際には、ブトルファノール 0.04mg/mL およびリドカイン 0.6mg/mL を含有したリンゲル液 (リンゲル液, 扶桑薬品工業, 大阪) を橈側皮静脈に留置したカテーテルより輸液ポンプ (TOP-2200, トップ) を用いて 5mL/kg/時間で静脈内輸液した。

麻酔維持には、SEV 群で酸素 - セボフルラン (セボフロ, DS ファーマアニマルヘルス) 吸入麻酔 (OS 麻酔) および PROP 群でプロポフォール CRI を用いた。SEV 群では、セボフルラン専用気化器 (S 型 MK III, アコマ医科工業株式会社) を回路外気化器とした吸入麻酔器 (Isepo, アコマ医科工業株式会社) を用い、気化器の設定濃度を 2.5% として OS 麻酔を開始し、術中にはセボフルランの吸入濃度を調節して外科手術に適切な麻酔深度を維持した。PROP 群では、シリンジポンプ (TOP - 5300, トップ) を用いてプロポフォール 0.3 mg/kg/分 CRI を開始し、術中には CRI 速度を増減して外科手術に適切な麻酔深度を維持した。

術野の剪毛消毒が終了した時点で、非脱分極性筋弛緩薬のロクロニウム (エスラックス静注, MSD) の負荷用量 (0.5mg/kg IV) を投与し、続いて維持用量の初期投与速度として 0.2mg/kg/時間 CRI で投与開始した。このロクロニウム CRI では、生理食塩液 (テルモ生食, テルモ, 東京) でロクロニウム 0.2mg/mL に希釈したロクロニウム溶液を 0.2mL/kg/時間 CRI でシリンジポンプ (TOP - 5300, トップ) を用いて投与した。その後、超音波乳化吸引術が終了するまで、最大の筋弛緩状態が得られるようにロクロニウム CRI の投与速度を調整した(3.2.3 筋弛緩モニタリングの項を参照)。

ロクロニウム CRI の開始後から投与終了後に筋弛緩作用が消失するまでの間、すべての供試犬において従量式人工呼吸器 (Assist, アコマ医科工業株式会社)

を用いて IPPV (換気回数 8~12 回/分, 吸気時間:呼気時間=1:2)による呼吸管理を実施し、PETCO₂ 35~40 mmHg を目標として 1 回換気量を調整した。また、麻酔中には、温水循環マット (マイクロテンプ II 747, 日本エム・ディ・エム) を用いて供試犬を保温した。

麻酔中には、生体情報モニタ (DS-7000, フクダ電子, 東京)を用いて、体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法で非観血的に測定した MABP、PETCO₂、および SpO₂ を経時的に測定した。また、SEV 群では ETSEV を測定した。麻酔中に低血圧 (MABP < 60 mmHg) を認めた場合には、まず、セボフルラン吸入濃度またはプロポフォール CRI 速度を減量して麻酔深度を調節し、それでも低血圧が改善されない場合には以下の循環治療を実施した。低血圧と同時に徐脈 (心拍数 60 回/分未満) を認めた場合には、徐脈が改善される最小限の用量でアトロピン (アトロピン硫酸塩注, 扶桑薬品工業) を滴定投与した。徐脈を伴わない低血圧の場合には、前負荷の増大、心収縮性の増大、またはその両方で対応した。具体的には、術前検査で心機能に異常を認めなかった供試犬では前負荷増大を先行し、血圧改善が得られなかった場合に心収縮力増大を目的とした治療を追加した。術前検査で僧帽弁閉鎖不全症などの心機能の異常を認めた供試犬では、心収縮力増大を目的とした治療を先行し、血圧改善が得られなかった場合に前負荷増大を追加した。前負荷増大を目的とした治療には 6%ヘタスターチ (サリンヘス, フレゼウスカービジャパン, 東京) 2.5~5 mL/kg のボラス IV 投与を用い、心収縮性増大を目的とした治療にはドブタミン (ドブトレックス注, 塩野義製薬, 大阪) もしくはドパミン (カコージン注, 日本製薬, 東京) の 3~10 μ g/kg/分 CRI を用いた。

すべての供試犬において、外科手術終了直後にロクロニウム CRI を終了し、ロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用が消失した時点 (3.2.3 筋弛緩モニタリングの項を参照) でプロポフォール CRI または OS 麻酔を中止した。麻酔終了後には、供試犬の喉頭反射が回復した時点で気管チューブを抜管した。

3.2.3 筋弛緩作用の強度の評価法とロクロニウムの投与量の調整

麻酔導入後、水晶体超音波乳化吸引術のための保定体位として、すべての供試犬を仰臥位に保定した。末梢性筋弛緩作用の判定には、第一章および第二章

と同様に TOF 刺激法[36, 53]を用い、筋弛緩モニタ (TOF ウォッチ SX®, MSD 株式会社) および右脛骨神経走行部位に設置した貼付け刺激電極 (レクトロード, アドメデック, 東京) を用いて脛骨神経に TOF 刺激 (50mA, 0.2msec, 2Hz, の電気刺激 4 回) を加え、右後肢趾端に設置した加速度センサー (加速度トランスデューサ, MSD 株式会社) で電気刺激に対する支配筋の反応性を加速度として検出した。TOF に対する支配筋の反応は、TOF 比 (1~100%) または TOF カウント (0~4) として測定した。

ロクロニウムの負荷用量投与直前から投与後に TOF カウント 0 となるまでの間に右後肢の TOF 刺激に対する反応性を 15 秒間隔で計測し、TOF カウント 0 となるまでに要した時間 (最大効果発現時間) を記録した。さらに、TOF カウント 0 を確認した後は TOF 刺激に対する反応性を 5 分間隔で計測し、TOF カウント 2 以上を検出するまでの時間 (初期の最大筋弛緩持続時間) を記録するとともに、ロクロニウム CRI 速度を増加して最大筋弛緩 (TOF カウント 0~1) を維持した。超音波乳化吸引術終了後に術中の麻酔深度を維持したままロクロニウム CRI を終了し、筋収縮が回復するまで TOF 刺激に対する反応性を 15 秒間隔で計測した。筋収縮が TOF 比 90%に回復した時点で OS 麻酔またはプロポフォール CRI を中止した。

3.2.4 統計学的分析

両群において、気管挿管に要したプロポフォールの投与量 (麻酔導入量)、麻酔導入から OS 麻酔またはプロポフォール CRI を中止するまでの時間 (総麻酔時間)、切皮開始から皮膚縫合終了までの時間 (総手術時間)、麻酔中の循環管理の状況、ロクロニウム負荷用量投与からロクロニウム CRI を終了するまでの時間 (ロクロニウム総投与時間)、ロクロニウム CRI 終了から自発呼吸が回復するまでの時間 (自発呼吸回復時間)、および麻酔終了から喉頭反射が回復して気管チューブを抜管するまでの時間 (抜管時間) を記録した。また、ロクロニウム CRI 終了から TOF 比 70%および 90%に回復するまでに要した時間 (筋弛緩 70%回復時間および筋弛緩 90%回復時間) を記録した。また、SEV 群の術中の ETSEV および PROP 群の術中のプロポフォール CRI 速度を記録した。

得られたデータは、すべて正規性の検定を用いて正規性を確認した。麻酔導

入量、総麻酔時間、総手術時間、ロクロニウム総投与時間、最大効果発現時間、初期の最大筋弛緩持続時間、および筋弛緩回復時間については、正規性の有無に応じて Student の t 検定または Welch の t 検定のいずれかを用いて群間で比較した。術中の心拍数、MABP、PETCO₂、SpO₂、およびロクロニウム CRI 速度については、手術開始直後 (T1)、水晶体超音波乳化吸引開始時点 (T2)、水晶体超音波乳化吸引終了時点 (T3)、および手術終了直前 (T4) のデータを使用し、重複測定 - 分散分析で群間を比較した。これらの統計学的分析では、 $P < 0.05$ で群間に有意な差があったとした。

3. 3 成 績

3. 3. 1 麻酔管理状況

図 3-1 に外科麻酔の維持に要した SEV 群の ETSEV および PROP 群のプロポフォール CRI 速度を示した。いずれの群も麻酔深度の調節は容易であり、すべての供試犬で水晶体超音波乳化吸引術は円滑に進行した。外科麻酔の維持に要した麻酔薬の投与量は、SEV 群で ETSEV 2.1%前後であり、PROP 群でプロポフォール 0.35mg/kg/分前後であった。

3. 3. 2 ロクロニウム投与による筋弛緩の発現と回復

表 3-2 に各群の麻酔導入量、総麻酔時間、総手術時間、自発呼吸回復時間、抜管時間、ロクロニウム総投与時間、最大効果発現時間、初期の最大筋弛緩持続時間、筋弛緩 70%回復時間および筋弛緩 90%回復時間を要約した。プロポフォールの麻酔導入量、総麻酔時間、総手術時間、自発呼吸回復時間、および抜管時間には群間に有意な差は認められなかった。ロクロニウム総投与時間は SEV 群で PROP 群より有意に長かった ($P=0.008$)。ロクロニウム負荷用量投与後の最大効果発現時間には、群間に有意な差は認められなかった。初期の最大筋弛緩持続時間は、SEV 群で有意に延長した ($P=0.003$)。筋弛緩の回復はいずれの群も速やかであったが、筋弛緩 70%回復時間は SEV 群で PROP 群よりも有意に延長した ($P=0.030$)。

3. 3. 3 術中のロクロニウム持続静脈内投与速度と筋弛緩状態の推移

図 3-2 に各群の術中のロクロニウム CRI 速度と筋弛緩状態の推移を要約した。術中に TOF カウント 0~1 を維持するために要したロクロニウム CRI 速度は、SEV 群で T1~T4 において 0.4mg/kg/時間前後で推移したのに対し、PROP 群では T1 で 0.3mg/kg/時間前後、T2 で 0.6mg/kg/時間前後、T3 および T4 で 0.9mg/kg/時間前後と麻酔時間の経過に伴って増加させる必要があり (図 3-2a)、SEV 群と PROP 群のロクロニウム CRI 速度の間には有意な差が認められた ($P<0.001$)。TOF カウント 0~1 の最大筋弛緩状態を、T1 には SEV 群 8 頭および PROP 群 6 頭、T2 には SEV 群 7 頭および PROP 群 5 頭で得られていたが、一部の供試犬では TOF

比 50%程度まで筋弛緩が回復していた。一方、T3 および T4 では、SEV 群でそれぞれ 15 頭および PROP 群で 7 頭および 6 頭で TOF カウント 0～1 を示し、ほとんどの供試犬で最大の筋弛緩状態が得られていた (図 3-2b)。

3.3.4 麻酔モニタリング項目の変化と麻酔中の循環管理

麻酔モニタリング項目の変化を表 3-3 に要約した。ロクロニウム投与後にすべての供試犬で無呼吸を認め、IPPV を実施した。IPPV により PETCO₂ をほぼ 35 mm Hg 前後で維持することができ、SpO₂ は 99%前後で推移した。心拍数は、両群において 90 回/分前後で推移した。術中に低血圧を呈し循環治療を実施した供試犬は、SEV 群 7 頭 (44%) および PROP 群で 4 頭 (36%) であり、群間に有意な差は認められなかった。これらの低血圧の治療を実施した供試犬を含む各群の術中の MABP は、SEV 群では 65mmHg 前後および PROP 群では 75mmHg 前後で推移し、群間に有意な差を認めた ($P=0.002$)。

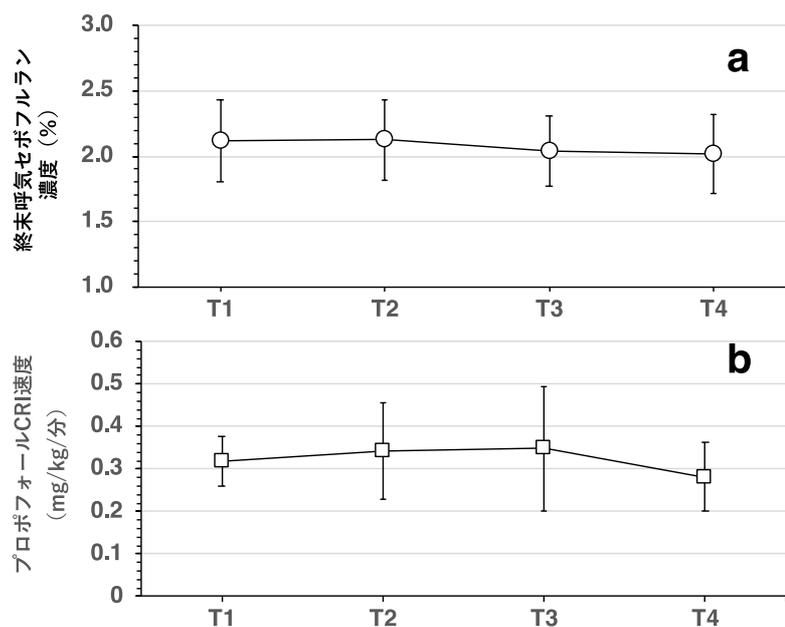


図 3-1. 外科麻酔の維持に要した麻酔維持薬の投与量

プロットは平均値、エラーバーは標準偏差を示す。手術開始直後 (T1)、水晶体超音波乳化吸引の開始時点 (T2)、終了時点 (T3)、および手術終了直前 (T4) の SEV 群の終末呼気セボフルラン濃度 (a) および PROP 群のプロポフォール持続静脈内投与 (CRI) 速度 (b)。

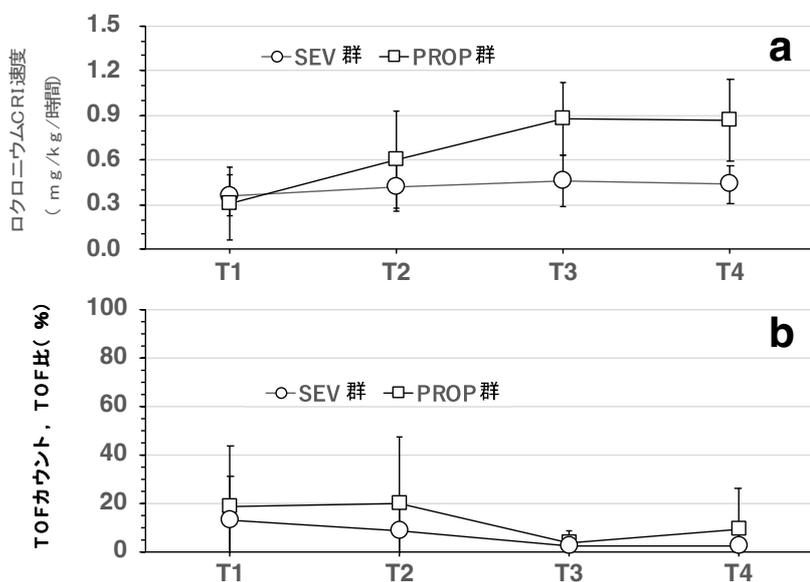


図 3-2. ロクロニウムの持続静脈内投与 (CRI) 速度と筋弛緩状態の推移

プロットは平均値、エラーバーは標準偏差を示す。手術開始直後 (T1)、水晶体超音波乳化吸引の開始時点 (T2) 終了時点 (T3)、および手術終了直前 (T4) の各群のロクロニウム CRI 速度の推移 (a) と四連 (TOF) 刺激に対する反応性 (TOF カウント、TOF 比) の推移 (b)。

表 3-2. 各群の麻酔導入量、麻酔導入量、総麻酔時間、総手術時間、自発呼吸回復時間、抜管時間、ロクロニウム総投与時間、最大効果発現時間、筋弛緩 70%回復時間、および筋弛緩 90%回復時間

	SEV 群	PROP 群
麻酔導入量 (mg/kg)	3.92 ± 0.25	2.95 ± 0.25
総麻酔時間 (分)	112 ± 12	104 ± 29
総手術時間 (分)	57 ± 11	55 ± 16
自発呼吸回復時間 (分)	15 ± 10	25 ± 12
抜管時間 (分)	8 ± 2	7 ± 4
ロクロニウム総投与時間 (分)	82 ± 11 ^{aa}	59 ± 23
最大効果発現時間 (秒)	72 ± 26	94 ± 70
初期の最大筋弛緩持続時間 (分)	34 ± 29 ^{aa}	14 ± 5
筋弛緩 70%回復時間 (分)	13 ± 6 ^a	8 ± 3
筋弛緩 90%回復時間 (分)	17 ± 7	12 ± 10

数値は平均値 ± 標準偏差で示した。PROP 群の有意差：^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$

表 3-3. 麻酔モニタリング項目の変化

	T1	T2	T3	T4
心拍数 (回/分)				
SEV 群	94 ± 25	87 ± 22	89 ± 26	96 ± 30
PROP 群	97 ± 36	95 ± 30	81 ± 17	76 ± 15
MABP (mmHg)				
SEV 群 ^a	65 ± 7	63 ± 7	66 ± 8	71 ± 10
PROP 群	82 ± 7	83 ± 15	73 ± 11	75 ± 15
PETCO ₂ (mmHg)				
SEV 群	36 ± 4	37 ± 4	38 ± 4	37 ± 4
PROP 群	33 ± 4	30 ± 5	34 ± 5	35 ± 4
SpO ₂ (%)				
SEV 群	99 ± 2	98 ± 2	100 ± 1	99 ± 1
PROP 群	98 ± 1	98 ± 2	98 ± 2	99 ± 1

数値は平均値と [SD: 標準偏差] で示した。MABP: 非観血的平均動脈血圧、PETCO₂: 終末呼気炭酸ガス分圧、SpO₂: 経皮的動脈血酸素飽和度、PROP 群の有意差：^a $P < 0.01$

3.4 考 察

本研究では、SEV 群および PROP 群のいずれの麻酔法も円滑に水晶体超音波乳化吸引術を進行でき、IPPV で呼吸循環機能も良好に維持できた。SEV 群では、PROP 群に比べて初期の最大筋弛緩持続時間が有意に延長し、最大筋弛緩効果を得られるロクロニウムの投与速度が低く維持されるなど、第一章および第二章の結果と同様に、臨床例においてもセボフルラン麻酔下ではプロポフォール麻酔下よりもロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強されることが示された。

ロクロニウムは、神経筋接合部後膜のアセチルコリンに対する感受性を低下させると同時に運動神経終末からのアセチルコリン放出を抑制して終板電位を抑制し、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体を遮断することで末梢性筋弛緩作用を発揮する [5]。セボフルランなどの揮発性吸入麻酔薬は脊髄腹角での運動神経抑制によって中枢性筋弛緩作用を発揮するとともに [36, 60]、神経筋接合部においてニコチン性アセチルコリン受容体におけるイオン透過性を用量依存性に抑制することが知られている [37, 58]。一方、プロポフォールの神経筋接合部への作用は十分には解明されていないが、全身麻酔の効果とともに良好な中枢性筋弛緩作用を発揮するものの [7, 49]、人や犬では非脱分極性 NMBDs による末梢性筋弛緩作用を増強しないと報告されている [16, 21, 32, 55]。第二章で考察したように、第一章および第二章で明らかにしたロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランとプロポフォールの相互作用を比較すると、セボフルラン麻酔下の犬ではロクロニウムの薬物動態の抑制と神経筋接合部における薬力学の強化によってロクロニウムの神経筋遮断による末梢性筋弛緩作用を増強するものと考えられる。これに対して、プロポフォール麻酔下の犬ではロクロニウムの薬物動態を抑制することなく、神経筋接合部における薬力学の強化も認められず、ロクロニウムの神経筋遮断による末梢性筋弛緩作用を増強しないと考えられる。本章においても、ロクロニウムの負荷用量投与後初期の最大筋弛緩持続時間および筋弛緩 70% 回復時間は SEV 群で PROP 群に比較して有意に延長し、最大筋弛緩状態を維持するために要したロクロニウム CRI 速度も SEV 群で有意に低く、SEV 群における手術終了直前のロクロニウム CRI 速度は PROP 群の約 1/3 であり、第一章ならびに第二章の結果を裏付けた。

本章では、第一章および第二章と同様に、Alderson ら[2]の犬における臨床研究を参考に、ロクロニウム投与量（負荷用量 0.5mg/kgIV 後に維持用量 0.2 mg/kg/時間 CRI）を採用した。SEV 群および PROP 群ともに、ロクロニウムの負荷用量投与後には迅速に完全な筋弛緩（TOF カウント 0）を得られ、最大効果発現時間は前述の Alderson ら[2]の報告（中央値：82 秒，範囲：38～184 秒）や犬にロクロニウム 0.4 mg/kgを単独 IV 投与した Dugdale ら[20]の報告（平均値±標準偏差：98±52 秒）、さらに、第一章および第二章で評価したセボフルラン麻酔下およびプロポフォール麻酔下の犬における最大効果発現時間とほぼ同程度であった。本章では、第一章および第二章での検討と異なり、犬臨床例に対して麻酔前投薬（ミダゾラム，ブトルファノール）、麻酔導入薬（リドカイン，プロポフォール）、および術中鎮痛薬（ブトルファノール CRI およびリドカイン CRI）を投与したセボフルラン麻酔下またはプロポフォール麻酔下でロクロニウムの負荷用量投与後の末梢性筋弛緩作用の発現を検討したが、これらの併用薬によるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用発現への顕著な影響は認められなかった。ロクロニウムの負荷用量投与後の末梢性筋弛緩作用の発現に関しては、併用される麻酔薬や鎮痛薬の影響を受けにくいと考えられた。

ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の消失は、非脱分極性 NMBDs の中でも速やかであるとされており[12]、酸素-イソフルラン吸入麻酔下で外科手術を実施した犬臨床例ではロクロニウム 0.3 mg/kgまたは 0.6 mg/kgの単回 IV 投与によってそれぞれ 23.8±6.6 分間（平均値±標準偏差）または 31.9±6.7 分間で末梢性筋弛緩作用が完全に回復したと報告されている[3]。一方、Alderson ら[2]は、全身麻酔下でロクロニウム CRI（0.5mg/kg IV 後に 0.2 mg/kg/時間 CRI）した犬の外科手術症例において、ロクロニウムの CRI 後（総投与時間の中央値 76 分間 [範囲 20～146 分間]）に TOF カウント 4 に回復するまでには平均 68.5 分間を要し、ロクロニウム CRI では末梢性筋弛緩の回復が延長する可能性を示唆している。本章では、SEV 群でロクロニウム総投与時間が有意に長かったことから、このことが SEV 群で TOF 比 70%回復時間が有意に延長した要因として考慮されるが、両群ともに TOF カウント 0～1 の最大筋弛緩を得られていた水晶体乳化吸引術終了時のロクロニウム CRI 速度は SEV 群で PROP 群の約 1/2 程度であり、初期の最大筋弛緩持続時間も SEV 群で有意に延長したことから、セボフルラン麻

酔ではロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強されたものと考えられる。一方、TOF比90%回復時間と自発呼吸回復時間に関してはSEV群とPROP群の間に有意差を認めなかった。第一章において、セボフルランはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用の回復を用量依存性に延長しており、本章のSEV群における術中のETSEVは2.0%前後と第一章で検討したセボフルラン濃度よりも低いETSEVで麻酔維持できたことから、セボフルランによる末梢性筋弛緩作用の回復に顕著な遅延を認めなかったものと考えられる。

犬において、セボフルランとプロポフォールはその用量依存性に呼吸循環抑制を引き起こすことが知られており[1, 48, 50, 52, 65]、セボフルラン麻酔ではプロポフォール麻酔に比べて術中に低血圧を生じやすいことが示されている[28]。本章では、麻酔中の循環系機能はSEV群とPROP群のいずれにおいても良好に維持されたが、術中に循環治療を要する低血圧を呈した供試犬はSEV群で多く、PROP群では術中のMABPがSEV群よりも有意に高く推移したことから、PROP群ではSEV群よりも供試犬の循環系機能が良好に温存されていたと考えられる。第一章ならびに第二章におけるセボフルラン麻酔下およびプロポフォール麻酔下の血圧変動と血漿ロクロニウム濃度の推移を考慮すると、循環系機能がより良好に温存されたPROP群ではロクロニウムの薬物動態の抑制が少なく、ロクロニウムの代謝排泄と血漿ロクロニウム濃度の減少はSEV群より速やかであったと推測される。このセボフルランとプロポフォールによる犬の循環系機能への影響の差も、セボフルラン麻酔でプロポフォール麻酔よりもロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強された一因となったと考えられる。

Sakaiら[64]は、イソフルラン麻酔下の犬にロクロニウム0.6mg/kg IVを投与した際に、喉頭部の筋弛緩の回復が四肢の筋弛緩の回復よりも遅延することを報告している。また、Tsengら[71]は、プロポフォール-デクスメトミジンCRI麻酔下の犬に非脱分極性NMBDsのアトラクリウムを投与した際の筋弛緩回復期において、高二酸化炭素負荷に対する最大吸気反応としての1回換気量が減少するとともに、披裂軟骨の外転が抑制されることを報告している。これらの筋弛緩回復期の呼吸抑制は、筋弛緩作用がTOF比70~90%に回復した犬においても認められている[64, 71]。これらの既報が警告する非脱分極性NMBDsの筋弛緩回復期における呼吸抑制作用と本研究で明らかにしたセボフルラン麻酔下の

犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の増強を考慮すると、麻酔回復期の筋弛緩作用の残存による合併症を回避するためには、TOF 比 90%以上の回復を確認すべきであると考ええる。

以上のことから、セボフルラン麻酔は、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を増強する相互作用を示すことが臨床症例においても確認された。セボフルラン麻酔では、麻酔回復期のロクロニウムによる末梢性筋弛緩残存作用に注意が必要であり、筋弛緩作用の残存による麻酔回復期の合併症を回避するためには、臨床例においても TOF 刺激法などによる筋弛緩モニタリングの適用が望ましい。

3.5 小 括

本章では、第一章および第二章で実験的に明らかにした犬におけるロクロニウムとセボフルランまたはプロポフォールとの相互作用を臨床的に確認することを目的として、犬の白内障手術例を対象に、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用におけるセボフルラン吸麻酔とプロポフォール麻酔の相互作用を比較した。

本学附動物医療センター眼科にて水晶体超音波乳化吸引術を実施した犬27頭を用い、ミダゾラム0.1mg/kg-ブトルファノール0.2mg/kg IVで麻酔前投薬し、リドカイン1mg/kg IVとプロポフォール to effect IVで麻酔導入した。術中鎮痛としてブトルファノール0.2mg/kg/時間-リドカイン3mg/kg/時間CRIを実施し、16頭をセボフルラン麻酔 (SEV 群) および11頭をプロポフォール麻酔 (PROP 群) で麻酔維持した。麻酔中には、通常の呼吸循環系モニタリングに加えて、筋弛緩モニタを用いて脛骨神経へのTOF刺激に対する支配筋の反応性を評価した。手術開始前にロクロニウム投与 (0.5mg/kg IV 後に0.2mg/kg/時間CRI)を開始し、術中にはロクロニウム投与速度を調節して最大筋弛緩 (TOF カウント0~1)を維持した。手術開始直後 (T1)、水晶体超音波乳化吸引開始時 (T2)、終了時 (T3)、および手術終了直前 (T4)のETSEVまたはプロポフォール投与速度、およびロクロニウム投与速度を記録した。また、ロクロニウム投与後の筋弛緩発現時間、筋弛緩70%回復時間、および筋弛緩90%回復時間を記録した。

外科麻酔の維持に要した麻酔薬の投与量は、SEV群でETSEV 2.1%前後であり、PROP群でプロポフォール0.35mg/kg/分前後であった。ロクロニウム投与速度 (平均値±標準偏差)は、SEV群でT1:0.36±0.14、T2:0.41±0.16、T3:0.46±0.17、およびT4:0.44±0.12 mg/kg/時間、PROP群でT1:0.31±0.24、T2:0.60±0.33、T3:0.88±0.24、およびT4:0.87±0.28mg/kg/時間であり、SEV群で有意に低いロクロニウム要求量で推移した ($P<0.001$)。また、筋弛緩70%回復時間はSEV群で13±6分およびPROP群で8±3分であり、SEV群において有意に延長した ($P=0.030$)。

以上のことから、セボフルラン麻酔は、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を増強する相互作用を示すことが臨床症例においても確認された。セボフルラン麻酔では、筋弛緩作用の残存による麻酔回復期の合併症を回避するために臨床例においてもTOF刺激法などによる筋弛緩モニタリングの適用が望ましい。

総 括

現在の獣医麻酔では、全身麻酔の3要素(3A)である鎮痛(Analgesia:無痛)、意識消失(Amesia:健忘)および筋弛緩(Akinesia:不動化)を安全かつ可能な限り少ない副作用で達成することが求められ、鎮痛を鎮痛薬、意識消失を全身麻酔薬、そして筋弛緩を神経筋遮断薬(NMBDs)によって得るバランス麻酔の概念が導入されている。本研究では、犬における非脱分極性NMBDsのロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用に対する揮発性吸入麻酔薬のセボフルランと注射麻酔薬のプロポフォールとの相互作用を明らかにすることを目的として、実験的検討ならびに臨床的検討を計画した。第一章では、犬におけるロクロニウムの筋弛緩作用に対するセボフルラン麻酔の相互作用を実験的に評価した。第二章では、犬におけるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するプロポフォール麻酔の相互作用を実験的に評価した。第三章では、白内障手術において眼球を正位に固定するためにロクロニウムを投与した犬臨床例の麻酔維持にセボフルラン麻酔またはプロポフォール麻酔を応用し、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用に対するセボフルランとプロポフォールの相互作用を比較検討した。

第一章では、臨床上健康なビーグル犬6頭を用い、各供試犬をあらかじめ測定した個々の供試犬のセボフルラン最小肺胞濃度(MAC)の1.25、1.5、1.75、または2.0倍(1.25, 1.5, 1.75, または2.0MAC)で麻酔維持し、ロクロニウムを投与した(0.5mg/kg IV後に0.2mg/kg/時間CRI)。ロクロニウム投与直後から左腓骨神経への四連(TOF)刺激に対する支配筋の反応性を指標に、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の発現と消失を継時的に観察した。セボフルラン麻酔は用量依存性にロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の回復を延長した。一方、血漿ロクロニウム濃度の推移には、セボフルラン吸入濃度による影響は認められなかった。セボフルランによるロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の増強は、セボフルランが神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学的作用を強化する相互作用によるものと推測された。

第二章では、臨床上健康なビーグル犬6頭を用い、あらかじめ測定した個々の供試犬のプロポフォールの最小注入速度(MIR)の1.25、1.5、または2.0倍(1.25, 1.5, または2.0MIR)で麻酔維持してロクロニウムを投与し(0.5mg/kg

IV 後に 0.2 mg/kg/時間 CRI)、左腓骨神経への TOF 刺激に対する支配筋の反応性を指標にロクロニウムの末梢性筋弛緩作用の発現と消失を継時的に観察した。プロポフォールはロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用を増強しないことが確認された。第一章で検討したセボフルラン麻酔下の供試犬と比較して、プロポフォール麻酔下の供試犬では明らかに低い血漿ロクロニウム濃度で推移し、ロクロニウムの末梢筋弛緩作用の回復も速やかであった。プロポフォール麻酔下の犬におけるロクロニウムの薬物動態と薬力学の変化と比較すると、セボフルラン麻酔下ではロクロニウムの排泄遅延と薬力学的作用の強化によってロクロニウムの末梢性筋弛緩作用が増強されるものと考えられた。

第三章では、犬の白内障手術例を対象に、ロクロニウムの末梢性筋弛緩作用におけるセボフルラン麻酔とプロポフォール麻酔の相互作用を比較した。本学附動物医療センター眼科にて水晶体超音波乳化吸引術を実施した犬 27 頭を用い、ミダゾラム 0.1mg/kg-ブトルファノール 0.2mg/kg IV で麻酔前投薬し、リドカイン 1mg/kg IV とプロポフォール to effect IV で麻酔導入した。術中鎮痛としてブトルファノール 0.2mg/kg/時間-リドカイン 3mg/kg/時間 CRI を実施し、16 頭をセボフルラン麻酔 (SEV 群) および 11 頭をプロポフォール麻酔 (PROP 群) で麻酔維持した。術中にはロクロニウム投与速度を調節して最大筋弛緩 (TOF カウント 0~1) を維持した。外科麻酔の維持に要した麻酔薬の投与量は、SEV 群で ETSEV 2.1% 前後、PROP 群でプロポフォール 0.35mg/kg/分前後であった。SEV 群および PROP 群のロクロニウム投与速度は平均 0.36~0.46mg/kg/時間および 0.31~0.88mg/kg/時間の範囲であり、ロクロニウム要求量は SEV 群で有意に低かった ($P<0.001$)。また、筋弛緩が TOF70%に回復するまでの時間は SEV 群で有意に延長した ($P=0.030$) ことから、セボフルラン麻酔はロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を増強する相互作用を示すことが臨床症例においても確認された。

以上のことから、プロポフォール麻酔下とセボフルラン麻酔下の犬では、ロクロニウムの薬物動態および薬力学に対する影響が大きく異なることが明らかになった。セボフルラン麻酔は、ロクロニウムの排泄遅延と神経筋接合部におけるロクロニウムの薬力学の強化によってロクロニウムの末梢性筋弛緩作用を増強し、末梢性筋弛緩作用からの回復を延長させるものと考えられた。一方、プロポフォール麻酔はロクロニウムによる神経筋遮断作用に顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

謝 辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、終始ご指導およびご校閲を賜りました酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療学分野 獣医麻酔学ユニット 山下和人教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文の作成において、終始適切なご指導ならびにご助言を賜りました、酪農学園大学 獣医保健看護学類 動物集中管理研究室 佐野忠士准教授、比較動物薬理研究室 北澤多喜雄教授ならびに 獣医学群 獣医学類 生産動物医療学分野 国際化担当 鈴木一由教授に深く感謝いたします。

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 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療学分野 前原誠也准教授、獣医麻酔学ユニット 三好健二郎講師に感謝いたします。また、実験動物の管理および実験の遂行にあたり快くご協力をいただきました獣医麻酔学ユニットの大学院生および学生をはじめとする伴侶動物医療学分野の学生各位に心より感謝いたします。

最後に、長きにわたる大学院生活を経済・精神面で支えていただきました家族ならびにパートナーに心から感謝の意を表すとともに、ともに獣医麻酔学を専攻して大学院生活を過ごした、酪農学園大学 大学院 博士課程 獣医学専攻 石川友駿先生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. Akazawa, S., Shimizu, R., Kasuda, H., Nemoto, K., Yoshizawa, Y. and Inoue, S. 1988. Effects of sevoflurane on cardiovascular dynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *J. Anesth.* **2**:227-241.
2. Alderson, B., Mark, S. J., Jones, R. S. and Dugdale, A. H. 2007. Use of rocuronium administered by continuous infusion in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **34**:251-256.
3. Auer, U. 2007. Clinical observations on the use of the muscle relaxant rocuronium bromide in the dog. *Vet. J.* **173**: 22-427.
4. Auer, U., Musing, M. and Moens, Y. P. 2007. The effect of low dose rocuronium on globe position, muscle relaxation and ventilation in dogs: a clinical study. *Vet. Ophthalmol.* **10**:295-298.
5. Appiah-Ankam, J. and Hunter, J. M. 2004. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* **4**:2-7.
6. Benet, L. Z. and Zia-Amirhosseini, P. 1995. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol. Pathol.* **23**:115-123.
7. Berry, S. H. 2017. Injectable aesthetics, pp. 277-292. *In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 5th ed.* (Grimm, A, K., Lamont, L, A., Tranquilli, W, J., Greene, S, A and Robertson, S, A. eds). John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA.
8. Bock, M., Klippel, K., Nitsche, B., Bach, A., Martin, E. and Motsch, J. 2000. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **84**:43-47.
9. Book, W, J., Abel, M. and James B. E. 1994. Adverse Effects of Depolarising Neuromuscular Blocking Agents Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety.* **10**:331-349.
10. Brett, R. S., Dilger, J. P. and Yland, K. F. 1988. Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: observations using the patch clamp. *Anesthesiology.* **69**:161-170.
11. Briganti, A., Barsotti, G., Portela, D. A., Di Nieri, C. and Breggi, G. 2013. Effects of rocuronium bromide on globe position and respiratory function in isoflurane-anesthetized dogs: a comparison between three different dosages. *Vet. Ophthalmol.* **18**:89-94.
12. Cason, B., Baker, D. G., Hickey, R. F., Miller, R. D. and Agoston, S. 1990. Cardiovascular and neuromuscular effects of three steroidal neuromuscular blocking drugs in dogs (ORG 9616, ORG 9426, ORG 9991). *Anesth. Analg.* **70**:382-388.

13. Clarke, K.W., Trim, C. M. and Hall, L. W. 2014. An introduction to anaesthesia and general considerations, pp. 3-18. *In: Veterinary Anaesthesia 11 th ed.* (Clarke, K.W., Trim, C. M., and Hall, L. W. eds.), Saunders Elsevier, Edinburgh.
14. Claudius, C. and Viby-Mogensen, J. 2008. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*. **108**:1117-1140.
15. Davies, P. 2014. GABA_A receptor genetics and clinical pharmacology. *Curr. Anesthesiol. Rep.* **4**:42-48.
16. De Grood, P. M., Van Egmond, J., Van De Wetering, M., Van Beem, H. B., Booij, L. H. and Crul, J. F. 1985. Lack of effects of emulsified propofol on vecuronium pharmacodynamics – preliminary results in man. *Postgrad. Med. J.* **61**: 28-30.
17. Dilger, J. P., Vidal, A. M., Mody, H. I. and Liu, Y. 1994. Evidence for direct actions of general anesthetics on an ion channel protein. A new look at a unified mechanism of action. *Anesthesiology*. **81**:431-442.
18. Doorduyn, J., Nollet, J. L., Roesthuis, L. H., Hieronymus W. H., Brochard, L. J., Sinderby, C. A., Hoeven, J. G. and Heunk, L. 2016. Partial neuromuscular blockade during partial ventilatory support in sedated patients with high tidal volumes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**:1033-1042.
19. Dragne, A., Varin, F., Plaud, B. and Donati, F. 2002. Rocuronium pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship under stable propofol or isoflurane anesthesia. *Can. J. Anaesth.* **49**:353-360.
20. Dugdale, A. H., Adams, W. A. and Jones, R. S. 2001. The clinical use of the neuromuscular blocking agent rocuronium in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **29**:49-53.
21. Duvaldestin, P., Kuizenga, K., Saldien, V., Claudius, C., Servin, F. and Klein, J. 2010. A Randomized, Dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium or vecuronium induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* **110**: 74-82.
22. Ezzine, S. 2004. Interstitial muscle concentrations of rocuronium under steady-state conditions in anaesthetized dogs: actual versus predicted values. *Br. J. Anaesth.* **94**:49-56.
23. Frink, E. J., Morgan, S. E., Coetzee, A., Conzen, P. F. and Brown, B. R. 1992. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*. **76**:85-90.
24. Fuchs-Buder, T., Claudius, C., Skovgaard, L. T., Eriksson, L. I., Mirakhur, R. K. and Viby-Mogensen, J. 2007. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **51**:789-808.

25. Goodchild, C. S and Serrao, J. M. 1989. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br. J. Anaesth.* **63**:87-92.
26. Haberer, J. P., Audibert, G., Saunier, C. G., Muller, C., Laxenaire, M. C. and Hartemann, D. 1993. Effect of propofol and thiopentone on regional blood flow in brain and peripheral tissues during normoxia and hypoxia in the dog. *Clin. Physiol.* **13**:197-207.
27. Hall, L. W. and Chambers. J. P. 1987. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.* **28**:623-637.
28. Iizuka, T., Kamata, M., Yanagawa, M. and Nishimura, R. 2013. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane–fentanyl and Propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. *Vet. J.* **198**:289-291.
29. 石塚友人. 2016. 全静脈麻酔 (TIVA) の実践. *北獣会誌.* **60**:41-47.
30. 岩崎 寛. 2010. 基礎編 3 筋弛緩薬の作用機序, pp: 80-90. *In: 筋弛緩薬, 克誠堂, 東京.*
31. Jinks, S. L., Bravo, M. and Hayes, S. G. 2008. Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* **108**: 1016-1024.
32. Kastrup, M. R., Marsico, F. F., Ascoli, F. O., Becker, T., Soares, J. H. N. and Gomez, I. A. 2005. Neuromuscular blocking properties of atracurium during sevoflurane or propofol anaesthesia in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **32**:222-227.
33. Keegan, R. D. Muscle relaxants and neuromuscular blockade, pp. 260- 274. *In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 5th ed. (Grimm, A, K., Lamont, L, A., Tranquilli, W, J., Greene, S, A and Robertson, S, A. eds). John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA.*
34. Kennedy, R. D. and Galindo, A. D. 1975. Comparative site of action of various anaesthetic agents at the mammalian myoneural junction. *Br. J. Anaesth.* **47**:533-540.
35. Khuenl-Brady, K., Castagnoli, K. P., Canfell, P. C., Caldwell, J. E., Agoston, S. and Miller, R. D. 1990. The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology.* **72**: 669-674.
36. Kim, J., Yao, A., Atherley, R., Carstens, E., Jinks, S. L. and Antognini, J. F. 2007. Neurons in the ventral spinal cord are more depressed by isoflurane, halothane, and propofol than are neurons in the dorsal Spinal Cord. *Anesth. Analg.* **105**:1020-1026.
37. Liu, L., Li, W., Wei, K., Cao, J., Luo, J., Wang, B. and Min, S. 2012. Synergistic effect of sevoflurane and isoflurane on inhibition of the adult-type muscle nicotinic acetylcholine receptor by rocuronium. *J. Anesth.* **27**:351–358.

38. Luna, S. P., Taylor, P. M. and Wheeler, M. J. 1996. Cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes in ponies undergoing intravenous or inhalation anaesthesia. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **19**: 251-258.
39. Magorian, T., Flannery, K. B. and Miller, R. D. 1993. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology.* **79**:913-918.
40. Mannarino, R., Luna, S. P. L., Monteiro, E. R., Beier, S. L. and Castro, V. B. 2012. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**:160-173.
41. Martin-Flores, M., Lorenzutti, A. M., Litterio, N. J., Rossetti, V. L., Zarazaga, M. P., Bonetto, C. C. and Aguirre, G. E. 2017. Speed of reversal of vecuronium neuromuscular block with different doses of neostigmine in anesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**:28-34.
42. Martin-Flores, M., Sakai, D. M., Campoy, L. and Gleed, R. D. 2016. Recovery from neuromuscular block in dogs: restoration of spontaneous ventilation does not exclude residual blockade. *Vet. Anaesth. Analg.* **41**:269-277.
43. Martin-Flores, M., Sakai, D. M., Portela, D. A., Borlle, L., Campoy, L. and Gleed, R. D. 2016. Prevention of laryngospasm with rocuronium in cats: a dose-finding study. *Vet. Anaesth. Analg.* **43**:511-518.
44. Matsukawa, S. 2013. 犬におけるロクロニウムの筋弛緩維持量の検討～ロクロニウムとセボフルランの相互作用. 酪農学園大学獣医学部獣医学科 2013 年度伴侶動物医療アドバンスコース研究論文. 江別.
45. Miller, D. R., Wherett, C., Hull, K., Watson, J. and Legault, S. 2000. Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. *Can. J. Anaesth.* **47**: 943-949.
46. Moreno-Sala, A., Ortiz-Martínez, R., Valdivia, A. G., Torres-de-Moreno, M. G. and Martínez, A. 2013. Use of neuromuscular blockade with rocuronium bromide for intubation in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**:351-358.
47. Mosing, M., Auer, U., West, E., Jones, R. S. and Hunter, J. M. 2012. Reversal of profound rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex in isoflurane-anaesthetised dogs. *Vet. J.* **192**:467-471.
48. Muir, W. W. 3rd. and Gadawski, J. E. 1998. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **59**:157-161.
49. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E, Bendnarski, R. M. and Lerche, P. 2009. 第 8 章 注射麻酔薬, pp:169-196. *In*: 獣医臨床麻酔オペレーションハンドブック 第 5 版 (山下和人, 久代-バンカー季子 監訳), インターズー, 東京.

50. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E, Bendnarski, R. M. and Lerche, P. 2009. 第9章 吸入麻酔, pp:197-225. *In: 獣医臨床麻酔オペレーションハンドブック 第5版* (山下和人, 久代-バンカー季子 監訳), インターズー, 東京.
51. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E, Bendnarski, R. M. and Lerche, P. 2009. 第10章 筋弛緩薬, pp:227-244. *In: 獣医臨床麻酔オペレーションハンドブック 第5版* (山下和人, 久代-バンカー季子 監訳), インターズー, 東京.
52. Mutoh, T., Nishimura, R., WoolKim, H., Matsunaga, S. and Sasaki, N. 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 58:885-890.
53. Nagahama, S., Nishimura, R., Mochizuki, M. and Sasaki, N. 2006. The effects of propofol, isoflurane and sevoflurane on vecuronium infusion rates for surgical muscle relaxation in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 33:169-174.
54. Naguib, M. and Lien, C. A. 2007. 筋弛緩薬とその拮抗の薬理学, pp. 383-452. *In: ミラー麻酔学*. Miller, RD 編, 武田純三監修, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京.
55. Nightingale, P., Petts, N. V., Healy, T. E. J., Kay, B. and McGuinness, K. 1985. Induction of anaesthesia with propofol or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium. *Postgrad. Med. J.* 61:31-34.
56. Pandey, K, Badola, R. P. and Kumar, S. 1972. Time course of intraocular hypertension produced by suxamethonium. *Br. J. Anaesth.* 44:191-196.
57. Paul, M., Fokt, R. M., Kindler, C. H., Dipp, N. C. J. and Yost, C. S. 2002. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth. Analg.* 95:362-367.
58. Purves, R. D. 1992. Optimum numerical integration methods for estimating area under the curve (AUC) and area under the moment curve (AUMC). *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 20:211-226.
59. Rampil, I. J. and King, B. S. 1996. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology.* 85:129-134.
60. Roberts, F. and Freshwater-Turner, D. 2007. Pharmacokinetics and anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 7:25-29.
61. Romano, M., Martin-Flores, M., Sakai, D. M., Tseng, C. T., Campoy, L. and Gleed, R. D. 2017. Effects of neostigmine or edrophonium on force of contraction when administered at a train-of-four ratio of 0.9 in anesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 44:1-20.

62. Ruschulte, H., Ward, T. A., Miller, R. D. and Braehler, M. R. 2011. Possible augmentation of neuromuscular blockade by propofol during recovery from rocuronium. *J. Anesth.* **25**:438-441.
63. Sakai, D. M., Martin-Flores, M., Romano, M., Tseng, C. T., Campoy, L., Gleed, R. D. and Cheetham, J. 2017. Recovery from rocuronium-induced neuromuscular block was longer in the larynx than in the pelvic limb of anesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**:246-253.
64. Sakai, D. M., Martin-Flores, M., Tomak, E. A., Martin, M. J., Campoy, L. and Gleed, R. D. 2014. Differences between acceleromyography and electro-myography during neuromuscular function monitoring in anesthetized Beagle dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **42**:233-241.
65. Sakai, D. M., Romano, M., Tseng, C. T., Flanders, A. and Martin-Flores, M. 2018. Bias, limits of agreement, and percent errors between acceleromyography and mechanomyography in anesthetized dogs. *Vet. J.* **233**:3-7.
66. Schwarz, A., Kalchofner, K., Palm, J., Picek, S., Hartnack, S. and Bettschart-Wolfensberger R. 2014. Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.* **41**:480-490.
67. Steffey, E. P., Mama, K. R. and Brosnan, R. J. Inhalation Anesthetics. pp. 297-323. *In: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 5th ed.* (Grimm, A. K., Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., Greene, S. A. and Robertson, S. A. eds). John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA.
68. Suarez, M. A., Dziki, B. T., Stegmann, F. G. and Hartman, M. 2012. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**:236-244.
69. Takeda, Z. and Kouji, S. 2007. 第1章 ロクロニウムの基礎 pp:9-34. *In:ロクロニウムの基礎と臨床, 真興貿易医書出版部, 東京.*
70. Taylor, P. M., Luna, S. P., Sear, J. W. and Wheeler, M. J. 1995. Total intravenous anaesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaiphenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. *Res. Vet. Sci.* **59**:17-23.
71. Tseng, C. T., Sakai, D. M., Libin, M., Mostowy, M., Cheetham, J., Campoy, L., Gleed, R. D. and Martin-Flores, M. 2017. Partial neuromuscular block impairs arytenoid abduction during hypercarbic challenge in anesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**:1049-1056.
72. Tsukahara, T. 2014. 全身麻酔下の犬臨床例において最大の筋弛緩効果を維持できるロクロニウム持続静脈内投与量の検討. 酪農学園大学獣医学部獣医学科 2014年度伴侶動物医療アドバンスコース研究論文, 江別.

73. Wierda, J. M., Beaufort, A. M., Kleef, U. W., Smeulers, N. J. and Agoston, S. 1994. Preliminary investigations of the clinical pharmacology of three short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents, Org 9453, Org 9489 and Org 9487. *Can. J. Anaesth.* **41**:213-220.
74. Yamashita, K., Iwasaki, Y., Umar, M. A. and Itami, T. 2009. Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **71**:1509–1512.
75. Yamashita, K., Okano, Y., Yamashita, M., UMAR, M. A., Kushiro, T., and Muir, W. W. 2008. Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **70**:29–35.

Interaction between general anesthetics and rocuronium on neuromuscular blockade in dogs.

Hisashi Sakata.

Doctoral course, Graduate School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University.

In veterinary anesthesia, several drugs including sedatives, general anesthetics, analgesics, and neuromuscular blocking agents are used simultaneously to provide three vital essential factors, such as Analgesia, Amnesia and Akinesia, to achieve safe general anesthesia with minimum adverse effect. Currently, inhalation anesthesia with volatile inhalation anesthetics such as isoflurane and sevoflurane are widely used and total intravenous anesthesia with short-acting injectable anesthetics such as propofol becomes to be practical in current veterinary practice. Rocuronium bromide is a monoquateryary analogue of the bisquateryary aminosteroid pancuronium that was developed to create non-depolarizing muscular blocking agent (NDMBA) with an onset time and duration of action shorter than that of atracurium or vecuronium. Under clinical conditions, rocuronium has been used with incremental dosing or infusion to maintain an adequate level of neuromuscular blockade in dogs. In comparison with incremental dosing regimens, infusions provide a greater stability of drug concentration and effect, reduce dosing and cost, and increase safety by promoting more rapid recoveries. It was reported that a constant rate infusion of rocuronium (0.2 mg/kg/hr CRI following 0.5 mg/kg IV) provided effective muscular relaxation for surgical procedure to dogs under isoflurane anesthesia. The rocuronium infusion may become more common in veterinary practice, in particular, for prolonged surgeries.

Many factors influence the effect of NDMBAs and the most important factors are age, physical status, gender, body weight, anesthetic technique, the method of monitoring used, body temperature, and acid-base differences. Among these, the volatile inhalation anesthetics are well known to potentiate the effect of NDMBAs. Sevoflurane is used in various animal species to maintain general anesthesia because it has a low blood/gas solubility coefficient resulting in a rapid induction and recovery from anesthesia. It was reported that sevoflurane caused a dose-dependent inhibition of adult mouse muscle nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and enhanced neuromuscular blockade produced by NDMBAs *in vitro*. In addition, it was reported that sevoflurane anesthesia potentiated the neuromuscular blockade produced by NDMBAs such as atracurium and vecuronium in dogs. On the other hand, no report to date has shown that propofol could clinically potentiate neuromuscular blockade produced by NDMBAs, but propofol has been reported to potentiate the effects of vecuronium, pancuronium, and suxamethonium *in vitro*. As mentioned above, rocuronium may be used more frequently by infusion in veterinary practice for prolonged surgeries. It is speculated that sevoflurane anesthesia and propofol may potentiate the neuromuscular blockade with rocuronium infusion. However, there is no study to evaluate interaction between rocuronium infusion and sevoflurane anesthesia or propofol anesthesia in dogs.

The purpose of present study was to evaluate effect of sevoflurane and propofol on neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion in dogs. In more detail, the chapter 1 was planned to experimentally investigate the effects of sevoflurane anesthesia on neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion in dogs, the chapter 2 was planned to experimentally investigated the effects of propofol anesthesia on neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion in dogs, and the chapter 3 was planned to clinically investigate differences in the condition of neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion between sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia in dogs undergoing cataract surgery.

In the chapter1, six healthy beagle dogs were anesthetized with sevoflurane in oxygen four times. On each occasion, the dogs were anesthetized with 1.25, 1.5, 1.75, or 2.0 times of predetermined individual minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane and simultaneously received rocuronium infusion (loading dose of 0.5mg/kg followed by maintenance dose of 0.2mg/kg/hr) for 120 min. Neuromuscular blockade was evaluated by train-of-four (TOF) stimuli using an acceleromyography monitor. Sevoflurane anesthesia potentiated the neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion in a dose-dependent manner. It was speculated that sevoflurane potentiated the neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion through strengthening on the pharmacodynamics of rocuronium at the neuromuscular junction.

In the chapter 2, six healthy beagles were anesthetized with propofol infusion three times. On each occasion, the dogs were anesthetized with 1.25, 1.5, or 2.0 times of predetermined their individual minimum infusion rate (MIR) of propofol and simultaneously received rocuronium infusion (loading dose of 0.5mg/kg followed by maintenance dose of 0.2mg/kg/hr) for 120 min. Neuromuscular blockade was evaluated by TOF stimuli using an acceleromyography monitor. Propofol anesthesia did not affect the neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion. The plasma concentration of rocuronium and the recovery from the neuromuscular blockade in dogs under propofol anesthesia were very low and rapid compared with those observed in the dogs under sevoflurane anesthesia. It seemed that sevoflurane anesthesia might delay rocuronium excretion and potentiate the effect of rocuronium at the neuromuscular junction.

In the chapter 3, the condition of neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion was clinically compared between the dogs anesthetized with sevoflurane anesthesia and propofol anesthesia. Twenty-seven dogs underwent phacoemulsification for cataract under sevoflurane anesthesia (16 dogs) or propofol anesthesia (11 dogs) combined with intraoperative analgesia using butrphanol (0.2mg/kg/hr) and lidocaine (3 mg/kg/hr) infusions at the Rakuno Gakuen University-Animal Medical Center. During anesthesia, neuromuscular blockade was evaluated by TOF stimuli using an acceleromyography monitor and the infusion rate of rocuronium was adjusted to maintain a maximum level of neuromuscular blockade (TOF count 0-1). Surgical depth of anesthesia was provided by 2.1% of end-tidal concentration of sevoflurane in the dogs under sevoflurane anesthesia and 0.35 mg/kg/min of propofol infusion rate in the dogs under propofol anesthesia. The mean infusion rate of rocuronium

required for maintaining TOF count 0-1 at the end of phacoemulsification was significantly higher in the dogs under propofol anesthesia compared with those in the dogs under sevoflurane anesthesia (0.88 versus 0.46 mg/kg/hr, $P < 0.001$). Moreover, the time to recover to TOF ratio 70% after the cessation of rocuronium infusion was prolonged in the dogs under sevoflurane anesthesia compared with that in the dogs under propofol anesthesia (13 versus 8 min, $P = 0.030$). Thus, the interaction between sevoflurane and rocuronium was re-confirmed under clinical situation. Sevoflurane anesthesia potentiated the neuromuscular blockade by rocuronium infusion in clinical canine cases.

In conclusion, this study revealed that sevoflurane anesthesia greatly affected to pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium compared to propofol anesthesia in dogs. Sevoflurane anesthesia potentiates the neuromuscular blockade by rocuronium infusion through delaying the clearance of rocuronium and strengthening on the pharmacodynamics of rocuronium at the neuromuscular junction. On the contrary, propofol anesthesia does not produce any influence on the neuromuscular blockade by rocuronium infusion.