

## 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 酒田 尚志

学位の種類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 犬における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

#### 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 北澤多喜雄（獣医薬理学）

副査 准教授 佐野 忠士（動物集中管理学）

## 学位論文要旨

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

獣医麻酔学 酒田 尚志

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、临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0.2 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。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、临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。本邦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。

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

### 論文の概要について

酒田氏は、犬において非脱分極性筋弛緩薬のロクロニウムの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または注射麻酔薬のプロポフォールとの相互作用の差を基礎的ならびに臨床的に十分な根拠を基に、他の研究機関に先駆けて明確に示した。また、提出された論文は、博士論文としての体裁が整えられており、その内容は、獣医学、とくに臨床獣医学の分野の発展に寄与すると期待される。

### 研究の背景と目的

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。

### 研究の成果

第一章では、临床上健康なビーグル犬6頭をセボフルラン最小肺胞濃度(MAC)の1.25~2.0倍で麻酔維持してロクロニウム投与による末梢性筋弛緩作用の発現と消失を観察し、セボフルランは用量依存性にロクロニウム投与終了後の筋弛緩作用の回復を延長すること、セボフルランの吸入濃度は血漿ロクロニウム濃度の推移に影響を及ぼさないことを明らかにした。

第二章では、临床上健康なビーグル犬6頭をプロポフォールの最小注入速度(MIR)の1.25~2.0倍で麻酔維持してロクロニウム投与による末梢性筋弛緩作用の発現と消失を観察し、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、プロポフォール麻酔下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投与終了後の筋弛緩作用の回復が速やかであることを明らかにした。第一章と第二章におけるロ

クロロニウムの薬物動態と薬力学の変化と比較し、セボフルラン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を増強すると考察した。

第三章では、本学附動物医療センター眼科にて白内障手術を実施した犬臨床例 27 頭を対象に、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 (16 頭) とプロポフォール麻酔 (11 頭) の相互作用を観察比較し、セボフルラン麻酔では、プロポフォール麻酔に比較して、最大の筋弛緩作用を得るために要するロクロニウム投与量が有意に低いこと、ロクロニウム投与後の筋弛緩の回復時間が有意に延長することを明らかにした。犬臨床症例においても、セボフルラン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を明らかにした。

以上のことから、本研究は、犬におけるロクロニウムの薬物動態および薬力学に対するセボフルランとプロポフォールによる影響は大きく異なることを基礎的および臨床的に明らかにした。具体的には、セボフルランは、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すること、一方、プロポフォール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ことを明確にした。

## 研究の評価

バランス麻酔の概念は、全身麻酔の 3A である鎮痛、意識消失、および筋弛緩を安全かつ可能な限り少ない副作用で達成するために現在の獣医麻酔に広く取り入れられている。しかしながら、本研究は、バランス麻酔において併用される全身麻酔薬の種類によって末梢性 NMBDs の薬物動態および薬力学への影響が異なり、全身麻酔下で得られる筋弛緩作用に大きな差があることを明確に問題提起した。とくに、今後の獣医療で広く臨床応用されると期待されるセボフルラン、プロポフォール、およびロクロニウムを研究対象に基礎的および臨床的検討によって問題点を明確にしたことは、犬においてより安全なバランス麻酔を実現するための土台となる研究成果であると評価する。

## 学位論文の一部を公表した論文

Sakata H, Ishikawa Y, Ishihara G, Oyama N, Itami T, Umar MA, Sano T, Yamashita K. 2019. Effect of sevoflurane anesthesia on neuromuscular blockade produced by rocuronium infusion in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 81: *in press*. (2019 年 1 月 2 日受理, 2019 年 1 月 30 日 doi: 10.1292/jvms.18-0479. [Epub ahead of print])

以上のことから、酒田 尚志 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。

2019年 2月13日

審査委員

副査 教授 山下 和人

副査 教授 鈴木 一由

副査 教授 北澤多喜雄

副査 准教授 佐野 忠士