

犬の全身麻酔における
ロベナコキシブの薬物動態と
麻酔要求量減少効果に関する研究

酪農学園大学大学院

獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

大山 紀彦

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 犬におけるロベナコキシブの薬物動態に対する加齢と吸入麻酔薬が及ぼす影響	
1.1 小 緒	8
1.2 材料と方法	10
1.2.1 供試犬	
1.2.2 セボフルラン MAC の決定	
1.2.3 安静覚醒時の犬における血清試料の採取	
1.2.4 セボフルラン麻酔下の犬における血清試料の採取	
1.2.5 血清ロベナコキシブ濃度の測定	
1.2.5.1 検量線用標準溶液の調製	
1.2.5.2 試料の前処置方法	
1.2.5.3 LC-MS/MS 分析装置および測定条件	
1.2.6 統計学的分析	
1.3 成 績	14
1.3.1 覚醒安静時の犬における血清ロベナコキシブ濃度の推移	
1.3.1.1 ロベナコキシブ投与後の供試犬の変化	
1.3.1.2 血清ロベナコキシブ濃度の推移	
1.3.2 セボフルラン麻酔下の犬における血清ロベナコキシブ濃度の推移	
1.3.2.1 セボフルラン MAC	
1.3.2.2 ロベナコキシブ皮下投与後の供試犬の呼吸機能の変化	
1.3.2.3 血清ロベナコキシブ濃度の推移	
1.4 考 察	18
1.5 小 括	21

第二章 犬のセボフルラン要求量に対するロベナコキシブ投与の影響

2.1 小 緒	22
2.2 材料と方法	23
2.2.1 供試犬	
2.2.2 麻酔方法および実験準備	
2.2.3 薬剤投与とセボフルラン MAC-BAR の測定	
2.2.4 統計学的分析	
2.3 成 績	25
2.3.1 ロベナコキシブ投与によるセボフルラン MAC-BAR 減少率	
2.3.2 MAC-BAR 決定時の麻酔中モニタリング項目	
2.4 考 察	27
2.5 小 括	29

第三章 犬の臨床麻酔例におけるロベナコキシブの術前投与の効果

3.1 小 緒	30
3.2 材料と方法	31
3.2.1 供試犬	
3.2.2 麻酔方法	
3.2.3 麻酔中の呼吸循環管理	
3.2.4 麻酔モニタリング	
3.2.5 統計学的分析	
3.3 成 績	34
3.3.1 麻酔管理状況	
3.3.2 麻酔要求量の推移	
3.3.3 麻酔中の呼吸循環系モニタリング項目の変化	
3.4 考 察	39
3.5 小 括	41
総 括	42

謝 辭.....44

引用文献.....45

英文要旨.....54

凡 例

α_2 -作動薬: α_2 -アドレナリン受容体作動薬

ASA 分類: American Society of Anesthesiologists 分類

BIS: bispectral index

CNS: 中枢神経系

COX: シクロオキシゲナーゼ

ETSEV: 終末呼気セボフルラン濃度

IM: 筋肉内投与

IV: 静脈内投与

LC-MS/MS: 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法

MABP: 平均動脈血圧

MAC (Minimum alveolar concentration):

侵害刺激に対し 50%の動物で体動を抑制可能な吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度

MAC-BAR (Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response):

侵害刺激に対し 50%の動物で交感神経系の反応を抑制可能な MAC

NMDA 受容体: N-メチル-D-アスパラギン酸受容体

NSAID: 非ステロイド系抗炎症薬

PETCO₂: 終末呼気二酸化炭素分圧

SC: 皮下投与

SD: 標準偏差

SpO₂: 経皮的動脈血酸素飽和度

緒言

近年、動物の福祉の向上に対する意識の高まりとともに、動物の痛みに対する治療の重要性が認識され[24, 30, 52, 59, 67]、獣医療においても伴侶動物の疼痛管理に関するガイドラインが策定されている[16, 49, 63, 67]。伴侶動物における疼痛管理では、オピオイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、 α_2 -アドレナリン受容体作動薬(α_2 -作動薬)、および局所麻酔薬など種々の鎮痛薬が用いられている[38, 49, 53, 54]。これらのガイドラインでは、作用機序の異なる複数の鎮痛薬を併用するマルチモーダル鎮痛が推奨されており、鎮痛薬を単独で用いる場合と比べ、より少ない副作用でより強力な鎮痛効果を得られるとされている。また、外科手術では、生体に外科的侵襲が加わる前に鎮痛薬によって痛みの伝達経路を遮断する先取り鎮痛により、外科的麻酔深度の維持に要する全身麻酔薬用量の低減や術後疼痛管理に要する鎮痛薬の投与量を軽減できることが示されている[13, 27, 30, 31, 51, 53, 56, 77]。この先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の概念を積極的に取り入れることで、全身麻酔薬による用量依存性の呼吸循環抑制を軽減でき、より安全で効果的な周術期疼痛管理が可能となる[16]。とくに、鎮痛薬や筋弛緩薬によって術中の麻酔要求量を軽減することはバランス麻酔と呼ばれ、先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛で全身麻酔薬による呼吸循環抑制を緩和することは、麻酔リスクの高い高齢動物を安全に麻酔管理するために有効な手段となる。犬においても、先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛によって効果的に麻酔要求量を軽減できることが基礎的および臨床的に示されている[14, 16, 24, 34, 35, 60, 71, 77, 80]。

NSAID は、アラキドン酸代謝経路においてシクロオキシゲナーゼ(COX)を競合的に阻害することで、炎症や疼痛の発現に深く関与しているエイコサノイド(プロスタグランジン)の産生を抑制し、抗炎症ならびに鎮痛作用を発揮する薬物である[8, 40, 41, 76]。COX は無脊椎動物からヒトに至るほとんどすべての動物に存在する酵素であり、生理的プロスタノイド産生に関わる COX-1 ならびに炎症性プロスタノイド産生に関わる COX-2 という2つのアイソフォームがある。一般的に、COX-2 選択性の高い NSAID は COX-1 阻害による副作用(凝固障害, 腎障害, 消化器障害など)が少ないとされている[39, 40, 44, 50, 66]。ロベナコキシブは新しいコキシブ系 NSAID であり、血中半減期が短く、COX-2 選択性と炎症部位への組織移行性が高いという特徴を持つ薬物である[22, 23, 29, 32]。わが国では、ロベナコキシブが 2011 年 11 月に犬猫の動物用医薬品として承

認められ、臨床応用されている。とくに、術前投与が承認された注射用製剤は周術期疼痛管理における先取り鎮痛への利用が期待されている。実際に、外科手術前の犬に対するロベナコキシブ 2 mg/kg の皮下投与 (SC) が周術期疼痛管理に有効であったと報告されている[19-21]。

セボフルランは、血液/ガス分配係数が 0.64 と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[9, 15, 57, 72]。わが国では、1991 年に世界に先駆けて、セボフルランが人体薬として承認され、獣医療にも応用されてきた。さらに、2006 年 7 月にはセボフルランの動物用医薬品が承認され、犬および猫をはじめとする多くの動物種に臨床応用されている。セボフルランは、他の揮発性吸入麻酔薬と同様に用量依存性に呼吸循環抑制を引き起こすことから[57, 62, 72]、外科手術が可能となる麻酔深度をセボフルラン単独で得ようとする呼吸循環抑制が顕著となる[57, 62, 72]。前述のように、先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の概念を同時に用いたバランス麻酔では、揮発性吸入麻酔薬による用量依存性の呼吸循環抑制を効果的に軽減でき、麻酔リスクの高い動物を安全に麻酔管理するために有効な手段となる。一方、揮発性吸入麻酔薬による用量依存性の呼吸循環抑制は、バランス麻酔として同時に投与される鎮痛薬などの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。

吸入麻酔薬の効力の指標として、最小肺胞内濃度 (minimum alveolar concentration ; MAC) という概念が広く用いられてきた[51, 72, 79]。MAC は、侵害刺激に 50% の動物が体動を示さない場合の吸入麻酔薬の肺胞内濃度として計測され[51, 79]、これまでに鎮痛薬による麻酔要求量減少効果の比較に広く利用されてきた[1, 34, 38, 68, 73]。しかしながら、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髄腹角の運動ニューロンに対する抑制が示されており[3, 4, 28, 64, 65]、MAC は中枢神経系 (CNS)、主に大脳皮質に対する麻酔効果の指標として適切ではない[51, 79]。一方、Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) は 50% の個体が侵害刺激に対して交感神経反応を示さない (血圧または心拍数の 15% 以上の増加を示さない) 最小麻酔濃度と定義されている[51]。MAC-BAR は、侵害刺激に対する心拍数増加や血圧上昇など交感神経系反応性の有無を指標として麻酔効果を評価することから、MAC のように脊髄腹角における筋弛緩の影響を受けることがなく、CNS への麻酔効果の指標としてより適切であるとされている[51]。

前述のように、ロベナコキシブは血中半減期が短く炎症部位への組織移行性が高いという特徴を持ち、犬および猫での術前投与が承認されている。しかしながら、安静覚醒時の犬や猫におけるロベナコキシブの薬物動態は詳細に報告されているものの[29]、犬猫の外科手術において麻酔維持に用いられるセボフルランをはじめとする揮発性吸入麻酔薬によるロベナコキシブの薬物動態への影響や、ロベナコキシブによる吸入麻酔薬要求量減少効果に関する検討はなされていない。つまり、術前投与されたロベナコキシブの薬物動態が全身麻酔薬によってどのような影響を受けるのか、また、ロベナコキシブの投与によって吸入麻酔薬の効果にどのような変化が生じるのかは全く明らかにされていない。

そこで、本研究では、犬の全身麻酔におけるロベナコキシブの薬物動態と麻酔要求量減少効果ならびに吸入麻酔薬がロベナコキシブの薬物動態に及ぼす影響について検討した。第一章では犬におけるロベナコキシブの薬物動態に関する基礎的検討として、加齢およびセボフルラン吸入麻酔がロベナコキシブの薬物動態へ及ぼす影響について検討し、第二章ではロベナコキシブが犬のセボフルラン要求量に及ぼす影響についてMAC-BARを指標として検討した。加えて、第三章では、犬臨床麻酔症例を用いて、ロベナコキシブの麻酔要求量減少効果と非麻薬性オピオイド鎮痛薬との併用によるマルチモーダル鎮痛の有効性について臨床的に評価した。

第一章

犬におけるロベナコキシブの薬物動態に対する加齢と吸入麻酔薬の影響

1.1 小 緒

ロベナコキシブは新しいコキシブ系 NSAID であり、アラキドン酸カスケードにおける COX を競合的に阻害することによって、炎症や疼痛の発現に関与しているプロスタグランジンの産生を抑制し、抗炎症作用や鎮痛効果を発揮する[8, 40, 41, 76]。安静覚醒時の犬や猫におけるロベナコキシブの薬物動態は詳細に報告されており[29]、本薬剤は血中半減期が短く、COX-2 選択性が高く、また炎症部位への移行性も高い NSAID であることから副作用は少なく、犬や猫の疼痛管理に広く臨床応用されている[21, 22, 29, 32, 33]。

近年、伴侶動物医療および予防獣医療の著しい発展や飼育環境の改善から、伴侶動物の長寿化が進んでおり、疾病のみを対象としてきたこれまでの診療体系に加えて、加齢が動物にもたらす影響を考慮して獣医療を実践していくことが獣医師の急務となっている。加齢動物は、呼吸器、循環器、腎臓や肝臓などの重要臓器の機能低下および予備能力の減少が、生理学的変化として顕性または潜在性に進行している[74, 75]。これらの加齢動物では、推奨量での薬剤投与により思わぬ有害作用が発現する可能性があり、慎重な投薬が推奨される。

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、その特性から麻酔導入と覚醒が速やかで麻酔深度の調節性に優れ、様々な動物種の全身麻酔に応用されている[9, 15, 57, 72]。しかしながら、セボフルランは他の揮発性吸入麻酔薬と同様に用量依存性に呼吸循環抑制を起こすため、生体の呼吸循環動態に影響を与える。また、揮発性吸入麻酔薬による心拍出量や局所血流分布の変化によって、同時に投与した薬物の動態に影響を与えることが犬において示されている[6, 7]。とくに、SC された薬物の吸収は心拍出量や局所の血流分布の変化に強く影響される可能性があり、セボフルランによる用量依存性の呼吸循環抑制は、先取り鎮痛で投与される鎮痛薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。

前述のように、ロベナコキシブは安全性の高い薬剤として認識されており、小動物臨床においても疼痛管理を目的に若齢から老齢に至る幅広い年齢の動物に応用されている[18]。近年の伴侶動物の長寿化により、高齢動物への使用頻度

も今後増加することが予想され、また動物の生理学的機能に大きく影響する全身麻酔時においても、周術期疼痛管理を目的に使用されていくと考えられる。このため加齢性変化に伴うロベナコキシブの薬物動態への影響を把握することは、周術期にロベナコキシブの使用を考慮する際に、非常に重要な事項となる。一方で、ロベナコキシブは犬や猫において術前投与が承認されているため、周術期疼痛管理において先取り鎮痛の利用に期待されている。しかしながら、その薬物動態に関して全身麻酔との相互作用に関する報告はなく、術前投与されたロベナコキシブの薬物動態が全身麻酔薬によってどのような影響を受けるのかは全く明らかにされていない。

以上のことから、本章では、若齢犬および加齢犬を用いて安静覚醒時におけるロベナコキシブの血中濃度の推移を観察し、加齢によるロベナコキシブの薬物動態への影響を検討した。加えて、揮発性吸入麻酔薬のセボフルランがロベナコキシブの薬物動態に及ぼす影響を明らかにするため、セボフルラン吸入麻酔下の犬にロベナコキシブをSCし、その血中ロベナコキシブ濃度の推移を観察し、その変化を安静覚醒時の結果と比較した。

1.2 材料と方法

1.2.1 供試犬

臨床上健康なビーグル犬 10 頭(若齢犬:雄 3 頭,雌 2 頭,年齢 1 歳齢,体重 9.3-11.2kg,加齢犬:雄 3 頭,雌 2 頭,年齢 9-11 歳齢,体重 10.0-14.3kg)を用いて、最低 28 日間の間隔で 3 回の実験を行なった。まず、各供試犬のセボフルラン MAC を測定した。続いて、安静覚醒時および酸素-セボフルラン吸入麻酔(OS 麻酔)下の各供試犬にロベナコキシブを SC し、血中ロベナコキシブ濃度の変化を観察した。本研究では、すべての供試犬を実験開始前の 12 時間以上絶食とし、実験開始 30 分前まで自由飲水とした。なお、本研究は酪農学園大学動物実験委員会の承認を受けて実施した(承認番号 VH14B6)。

1.2.2 セボフルラン MAC の決定

すべての供試犬を酸素とセボフルラン(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、先端に気道内ガスサンプリングチューブ(アトム栄養チューブ, アトムメディカル, 埼玉)を取り付けたカフ付き気管チューブ(ラセン入り気管チューブ, 富士システムズ, 福島)を気管挿管した。供試犬を右側横臥位に保定し、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た吸入麻酔器(siesta21, 木村医科)を用いて終末呼気セボフルラン濃度(ETSEV)を 2.4% に設定して OS 麻酔を維持し、左側橈側皮静脈に 22Gカテーテル(サーフローF&F, テルモ, 東京)を留置した。麻酔中には、動物用患者監視装置(BP-608V, オムロンコーリン, 東京)を用い、体温、心拍数、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)、経皮的酸素飽和度(SpO₂)、および ETSEV をモニタリングした。また、従量式人工呼吸器(Nuffield Anesthesia Ventilation Series, Penlon, UK)を用いて間欠的陽圧換気(IPPV;換気回数 12 回/分, 吸気:呼気時間比=1:2)を実施し、PETCO₂ 35-40mmHg に維持した。また、橈側皮静脈のカテーテルより乳酸加リンゲル液(ソルラクト, テルモ)を 5mL/kg/時間で静脈内輸液し、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 37.5-38.5°Cに維持した。

セボフルラン MAC の決定には tail clamp 法[79]を用い、侵害刺激に対する供試犬の反応を観察した。OS 麻酔で 30 分間麻酔維持した後に、最初の侵害刺激(タオル鉗子による尾の鉗圧)を実施した。供試犬の尾を剪毛し、タオル鉗子(Backhaus タオル鉗子, 瑞穂医科, 東京)の把持部の径とほぼ同等の太さの部位の尾を鉗圧部位とした。タオル鉗子を、その先端が皮膚を穿孔しないように設定した鉗圧部位に配置し、3 番目の歯止めまで鉗圧した。鉗圧後 60 秒間経過するまでに、頭部や四肢に動きがあった場合を疼痛刺激に対して『反応あり』とした。タオル鉗子で尾を鉗圧中にまったく動きのない場合や、発咳や咀嚼、嚥下運動または努力性呼吸がみられても、頭部や四肢の動きを認められない場合には『反応なし』とした。侵害刺激に対して『反応あり』の場合には、ETSEV を 10-20% 増加させて 20 分間麻酔維持し、再度タオル鉗子で尾を鉗圧して侵害刺激に対する反応を観察した。以後、同様に麻酔維持と鉗圧を繰り返し、反応の変化(『反応あり』から『反応なし』または『反応なし』から『反応あり』)を認めた前後の ETSEV の平均値を MAC とした。最終的に、3 回測定したセボフルラン MAC の平均値をその供試犬のセボフルラン MAC 値として算出した。

1.2.3 安静覚醒時の犬における血清試料の採取

供試犬を右側横臥位に保定して左頸静脈上のカテーテル刺入部を剪毛消毒し、2%リドカイン(キシロカイン注射液 2%, アストラゼネカ株式会社, 大阪)約 1mL を皮下浸潤して局所麻酔して左頸静脈より中心静脈へ 18G 中心静脈カテーテル(血管留置カテーテルキット, メディキット, 東京)を設置した。中心静脈カテーテル設置後、供試犬をケージ内で安静に保ち、ロベナコキシブ(オンシオール 2% 注射液, ノバルティスアニマルヘルス株式会社, 東京)2mg/kg を SC した。ロベナコキシブ投与前、投与後 5、15、30、60、120、180、および 240 分後に中心静脈カテーテルより混合静脈血 4mL を採取し、遠心分離機(卓上多本架遠心機「型番 KN-70」, 久保田製作所, 東京)を用いて 3,000×g で 10 分遠心し、血清を分離してロベナコキシブ濃度の測定まで-80℃で冷凍保存した。

1.2.4 セボフルラン麻酔下の犬における血清試料の採取

セボフルラン MAC 測定実験と同様に供試犬を OS 麻酔でマスク導入して気管挿管後、右側横臥位に保定した。次に、外科麻酔を想定した麻酔深度として、各供試犬で決定したセボフルラン MAC の 1.3 倍の濃度(1.3MAC)に ETSEV を設定して麻酔維持した。続いて、左側橈側皮静脈に 22Gカテーテル(サーフローF&F, テルモ)を留置した。また、左頸静脈上を剪毛消毒して 2% リドカイン(キシロカイン注射液 2%, アストラゼネカ株式会社)約 1mL を皮下浸潤して局所麻酔し、左頸静脈より中心静脈へ 18G 中心静脈カテーテル(血管留置カテーテルキット, メディキット)を設置した。麻酔中には、動物用患者監視装置(BP-608V, オムロンコーリン)で麻酔モニタリングし、従量式人工呼吸器(Nuffield Anesthesia Ventilation Series, Penlon)で IPPV を実施した。また、乳酸加リンゲル液(ソララクト, テルモ)を 5mL/kg/時間で静脈内輸液し、温風ブランケット(FK-CL3, 三洋電機)で体温を 37.5-38.5°Cに維持した。中心静脈カテーテル設置後、セボフルラン 1.3MAC で 20 分間麻酔維持して安定化し、供試犬にロベナコキシブ 2mg/kg を SC した。ロベナコキシブ投与前、投与後 5、15、30、60、120、180、および 240 分後に中心静脈カテーテルより混合静脈血 4mL を採取して血清を遠心分離し(3,000×g, 10 分間)、ロベナコキシブ濃度の測定まで-80°Cで冷凍保存した。

1.2.5 血清ロベナコキシブ濃度の測定

血清ロベナコキシブ濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法(LC-MS/MS)で測定した。検量線作成用ロベナコキシブ標準溶液(後述)を LC-MS/MS で分析し、ロベナコキシブのピーク面積を縦軸、血清ロベナコキシブ濃度を横軸にとり、1/x の重み付けを行って検量線を作成した。同時に、供試犬 10 頭より採取保存した血清試料を解凍して LC-MS/MS で分析し、検量線を利用して血清ロベナコキシブ濃度を決定した。

1.2.5.1 検量線用標準溶液の調製

純度 98% のロベナコキシブ標準品(Lot No.L0513, サンタクルーズバイオテクノロジー社, USA)2.0mg を 50% アセトニトリル 20mL に溶解してロベナコキシブ標準原液(ロ

ベナコキシブ濃度 $100 \mu\text{g/mL}$)を調製し、さらに 50% アセトニトリルで段階希釈して 5、2、1、0.5、0.2、および $0.1 \mu\text{g/mL}$ の標準溶液系列を調製した。この標準溶液系列を以下の前処理方法で調製した LC-MS/MS 検液を検量線作成用標準溶液とした。

1.2.5.2 試料の前処理方法

測定試料として、血清検体またはロベナコキシブ標準溶液系列 $100 \mu\text{L}$ を採取し、水 $100 \mu\text{L}$ およびアセトニトリル $200 \mu\text{L}$ を添加して攪拌後に 1 分間超音波処理を行い、遠心分離 (5°C , $2,800\text{g}$, 10 分間)して上清を採取した。この上清 $50 \mu\text{L}$ にアセトニトリル $100 \mu\text{L}$ を加えて攪拌後、同様に遠心分離して上清を採取し、LC-MS/MS 検液とした。

1.2.5.3 LC-MS/MS 分析装置および測定条件

LC-MS/MS 分析には、ハイスループット LC/MS システム (1100 シリーズ, Agilent 社, 東京) および逆相カラム (Inertsil ODS-4, $3\mu\text{m}$, $2.1\text{mm} \times 150\text{mm}$, ジーエルサイエンス株式会社, 東京) を使用した。カラム温度を 40°C に設定し、移動相には 0.1% ギ酸と 0.1% ギ酸含有アセトニトリルの 1:19 混合液を用い、流速を 0.2mL/分 として LC-MS/MS 検液を $3 \mu\text{L}$ 注入した。質量分析には、タンデム型質量分析計 (API3000, 株式会社エービー・サイエックス, 東京) を用い、イオン化法にはエレクトロスプレー法のネガティブモード (イオン源温度 400°C , Ion Source Voltage -3.0kV) を用いた。また、モニターイオン (Q1Mass \rightarrow Q3Mass) の設定を $m/z326.0 \rightarrow 281.8$ 、Declustering Potential (DP) を -66V 、Collision Energy (CE) を -18V とした。

1.2.6 統計学的分析

得られた若齢犬と加齢犬の血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移について、重複測定-分散分析を用いて統計学的に比較した。また、若齢犬と加齢犬の最大血清ロベナコキシブ濃度 (C_{max})、最大血清濃度到達時間 (T_{max})、投与 240 分後の血清ロベナコキシブ濃度 (C_{240}) について、Mann-Whitney の U 検定を用いて比較した。また、安静覚醒時と OS 麻酔下の犬の C_{max} 、 T_{max} 、および C_{240} については Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。これらの統計学的分析結果は、 $P < 0.05$ で有意差があるとした。

1.3 成績

1.3.1 安静覚醒時の犬における血清ロベナコキシブ濃度の推移

1.3.1.1 ロベナコキシブ投与後の供試犬の変化

安静覚醒時の供試犬はロベナコキシブ投与後に興奮や沈鬱などの一般状態の変化は認められず、SC 部位においても腫脹や発赤などの変化は認められなかった。

1.3.1.2 血清ロベナコキシブ濃度の推移

若齢犬 5 頭および加齢犬 5 頭の安静覚醒時における血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移を図 1-1a および b に示した。また、 C_{max} 、 T_{max} 、および C_{240} を表 1-1 に要約した。安静覚醒時の若齢犬と加齢犬において、血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移 ($P=0.064$)、 C_{max} ($P=0.751$)、および C_{240} ($P=1.000$) に有意な差は認められなかった。安静覚醒時の C_{max} の中央値 [最小値-最大値] は若齢犬で $2.2 \mu\text{g/mL}$ [1.7-4.6] および加齢犬で $2.1 \mu\text{g/mL}$ [1.2-3.0] であった。 T_{max} の中央値は、若齢犬で 60 分 [60-120] および加齢犬で 120 分 [60-120] であり、加齢犬で延長する傾向にあったが、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.117$)。 C_{240} の中央値は、若齢犬で $0.4 \mu\text{g/mL}$ [0.2-0.9] および加齢犬で $0.5 \mu\text{g/mL}$ [0.3-0.8] であった。

1.3.2 セボフルラン麻酔下の犬における血清ロベナコキシブ濃度の推移

1.3.2.1 セボフルラン MAC

供試犬のセボフルラン MAC の中央値 [最小値-最大値] は、若齢犬で 2.2% [1.9-2.4]、および加齢犬で 2.0% [1.5-2.1] であった。このため本研究では 1.3MAC の濃度となるように、若齢犬で ETSEV 2.9% [2.5-3.1] および加齢犬で ETSEV 2.6% [2.0-2.7] で麻酔維持した。

1.3.2.2 ロベナコキシブ SC 後の供試犬の呼吸機能の変化

すべての供試犬で、ロベナコキシブ投与後に呼吸循環機能の副作用は認められず、SC 部位においても腫脹や発赤などの変化は認められなかった。

供試犬の OS 麻酔中のモニタリング項目を表 1-2 に要約した。OS 麻酔中には、すべての供試犬で、心拍数 112-114 回/分で推移し、体温、 PETCO_2 、および SpO_2 も臨床的に

許容できる良好な数値で推移した。平均動脈血圧 (MABP) は、供試犬 10 頭中 6 頭で麻酔中の目標値 (MABP > 60mmHg) の下限まで低下したものの、すべての供試犬において臨床的に問題となる循環異常は認められなかった。

1.3.2.3 血清ロベナコキシブ濃度の推移

若齢犬および加齢犬の OS 麻酔下における血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移を図 1-1c および d に示し、 C_{max} 、 T_{max} 、および C_{240} の概要について表 1-1 に示した。若齢犬と加齢犬の間に、OS 麻酔下における血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移、 C_{max} 、 T_{max} 、および C_{240} について、統計学的に有意な差は認められなかった (それぞれ、 $P=0.208$, $P=0.530$, $P=0.834$, および $P=0.676$)。

OS 麻酔下の供試犬 10 頭 (若齢犬および加齢犬) における C_{max} の中央値 [最小値-最大値] は $1.3 \mu\text{g/mL}$ [0.8-1.4] であり、安静覚醒時の供試犬 10 頭 (若齢犬および加齢犬) における C_{max} の中央値 $2.2 \mu\text{g/mL}$ [1.2-4.6] と比較して有意に低かった ($P=0.008$)。また、 T_{max} についても、安静覚醒時の供試犬 10 頭で 90 分 [60-120] および OS 麻酔下の供試犬 10 頭で 120 分 [120-240] であり、OS 麻酔下の供試犬で有意に延長した ($P=0.018$)。 C_{240} は、安静覚醒時の供試犬 10 頭で $0.5 \mu\text{g/mL}$ [0.2-0.9] および OS 麻酔下の供試犬 10 頭で $1.0 \mu\text{g/mL}$ [0.3-1.4] であり、OS 麻酔下の供試犬で有意に高値を示した ($P=0.011$)。

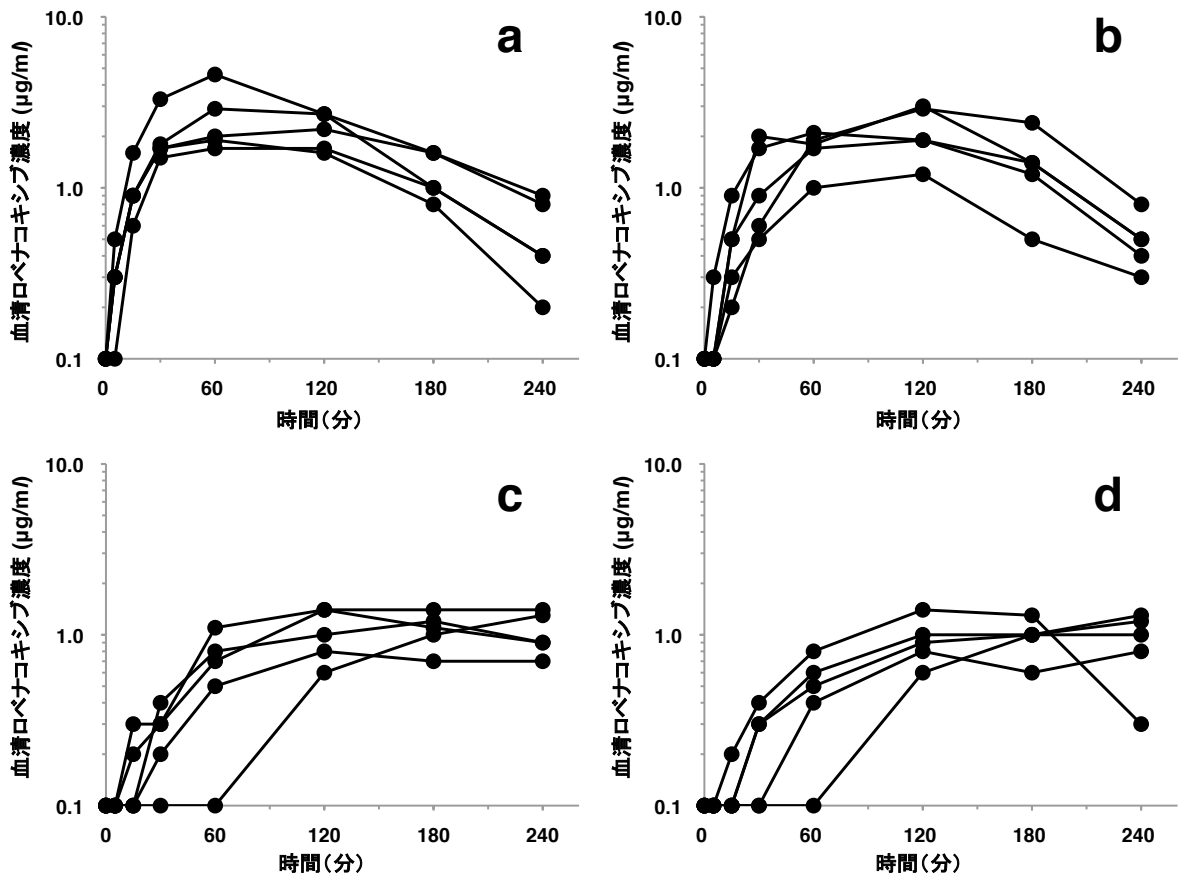


図 1-1. 安静覚醒時および酸素-セボフルラン吸入麻酔(OS 麻酔)下における若齢犬と加齢犬の血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移

各シンボルはそれぞれ各供試犬の血清ロベナコキシブ濃度を示す。安静覚醒時の若齢犬 (a) および加齢犬 (b) の血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移について、群間に有意な差は認められなかった。OS 麻酔下における若齢犬 (c) および加齢犬 (d) の血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移について、群間に有意な差は認められなかった。

表 1-1. 安静覚醒時および酸素-セボフルラン吸入麻酔 (OS 麻酔) 下の供試犬における最大血清ロベナコキシブ濃度 (C_{max})、最大血清濃度到達時間 (T_{max})、および投与 240 分後の血清ロベナコキシブ濃度 (C_{240}) の概要

	安静覚醒時			OS 麻酔下		
	全体	若齢犬	加齢犬	全体	若齢犬	加齢犬
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.2 [1.2-4.6]	2.2 [1.7-4.6]	2.1 [1.2-3.0]	1.3 [0.8-1.4]**	1.3 [0.8-1.4]*	1.2 [0.8-1.4]
T_{max} (min)	90 [60-120]	60 [60-120]	120 [60-120]	120 [120-240]*	120 [120-240]	120 [120-240]
C_{240} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.5 [0.2-0.9]	0.4 [0.2-0.9]	0.5 [0.3-0.8]	1.0 [0.3-1.4]*	0.9 [0.7-1.4]	1.0 [0.3-1.3]

データは中央値 [最小値-最大値]で示した。安静覚醒時との有意差 *: $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$ 。

表 1-2. 酸素-セボフルラン吸入麻酔 (OS 麻酔) 下における供試犬 10 頭の各パラメーターの経時的推移

	ロベナコキシブ投与後時間 (分)					
	0	30	60	120	180	240
体温 ($^{\circ}\text{C}$)	38.0 [37.7-38.4]	38.1 [37.8-38.2]	38.2 [37.7-38.5]	38.1 [37.8-38.5]	38.1 [37.9-38.5]	38.1 [37.8-38.5]
心拍数 (回/分)	112 [82-124]	112 [80-130]	114 [81-132]	113 [76-140]	114 [84-144]	114 [66-137]
呼吸数 (回/分)	12	12	12	12	12	12
SpO ₂ (%)	99 [95-100]	99 [96-100]	99 [97-100]	99 [97-100]	99 [96-100]	99 [98-100]
PETCO ₂ (mmHg)	37 [36-41]	36 [35-39]	38 [35-40]	37 [35-40]	36 [35-39]	36 [35-38]
MABP (mmHg)	64 [60-77]	69 [62-80]	81 [66-96]	81 [68-95]	78 [64-118]	79 [61-87]

データは中央値 [最小値-最大値]で示した。SpO₂: 経皮的酸素飽和度、PETCO₂: 終末呼気二酸化炭素分圧、MABP: 平均動脈血圧 (オシロメトリック法)。

1.4 考 察

本研究の結果から、安静覚醒時の健常犬に SC されたロベナコキシブの血清濃度の推移には若齢犬と加齢犬の間で有意な差はなく、供試犬の年齢(1-11 歳齢)においては、加齢によるロベナコキシブの薬物動態への影響は認められないことが示された。

Jung らの報告[29]では、健常犬にロベナコキシブ 1mg/kg を SC した時の T_{max} は約 30 分であり、その C_{max} は 657 ng/mL であったと報告している。本研究では、安静覚醒時のロベナコキシブ 2mg/kg SC 後の C_{max} は 1.2-4.6 μ g/mL、 T_{max} は 60-90 分であった。ロベナコキシブの投与量や全血と血清濃度の違いを考慮すると、安静覚醒時のロベナコキシブの血清濃度は前述の報告と概ね一致していると考えられる。

さらに、安静覚醒時の犬における血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移について、若齢犬と加齢犬との間に有意な差は認められなかった。ロベナコキシブの薬物動態解析に関する研究では、性別、年齢、犬種、肝・腎機能などの要因がロベナコキシブの薬物動態に与える影響は認められなかったことが示されている[18]。実際に、ロベナコキシブは 1-2mg/kg の用量で老齢犬や様々な基礎疾患をもつ慢性骨関節炎の犬に使用されており[18]、本研究の結果からも、少なくとも 11 歳齢までの犬では、加齢によるロベナコキシブの薬物動態への影響は最小限と考えられ、特別な用量調整の必要性は低いと考えられた。加えて、OS 麻酔下の若齢犬と加齢犬においても、血清ロベナコキシブ濃度の経時的な推移、 C_{max} 、 T_{max} 、および C_{240} に有意な差は認められず、加齢によるロベナコキシブの薬物動態への影響は OS 麻酔下でも最小限であると考えられた。

OS 麻酔下の犬における血清ロベナコキシブ濃度推移には、安静覚醒時と比較すると C_{max} の著しい低下、 T_{max} の延長、および高値の C_{240} が観察され、健常犬に SC したロベナコキシブの薬物動態は OS 麻酔による影響を受けることが明らかとなった。これらの変化は、SC されたロベナコキシブの薬剤分布に OS 麻酔と陽圧換気が影響をおよぼしたためと考えられる。SC された薬物は、皮下組織に浸潤し毛細血管から吸収され体循環へ移行する[5]。OS 麻酔と陽圧換気によって循環抑制が生じたことで、SC 部位の末梢血管における血流が減少し、薬物の吸収および体循環への移行が遅れ、血中濃度の上昇も遅延したと考えられる。Avram ら[6]は、静脈内投与されたインドシアニグリーン、イヌリン、およびアンチピリンの薬物動態が、イソフルランによる心拍出量や局所血流分布の変化によって影響を受けることを報告している。この研究によると、イソフルラン吸入麻酔と陽

圧換気によって麻酔維持された犬(体重 24-37kg)において、1.15MAC のイソフルラン吸入麻酔によって心拍出量が 4.55 ± 1.13 L/min(覚醒時)から 3.64 ± 0.36 L/min(麻酔時)へ減少し、平均血圧が 102 ± 8 mmHg(覚醒時)から 78 ± 6 mmHg(麻酔時)に低下したことが示されている[6]。セボフルランはイソフルランと同様に、用量依存性に呼吸循環抑制を引き起こす[57, 62, 72]。吸入麻酔薬単独で外科手術が可能な麻酔深度を達成するためには 1.2-1.5MAC が必要とされる[72]。本研究では、供試犬に対して、外科麻酔に類似した麻酔深度である 1.3MAC の OS 麻酔を行っており、これによって循環抑制が引き起こされたと考えられた。また、陽圧換気は胸腔内圧の上昇によって心臓への静脈還流を減少させることから、陽圧換気も循環抑制の一因と推測される[55]。実際に、OS 麻酔を実施した供試犬 10 頭中 6 頭において、MABP は 60-65 mmHg まで低下した。以上のことから、OS 麻酔下におけるロベナコキシブの血中濃度推移の変化は、OS 麻酔ならびに陽圧換気による胸腔内圧の上昇によって循環抑制が生じ、その結果、供試犬の局所血流分布の減少を引き起こし、ロベナコキシブの注射部位から全身循環への吸収および移行が遅延したことによるものと考えられた。

一般的には、COX-2 を 80% 阻害する濃度 ($IC_{80, COX2}$) が臨床的な鎮痛効果を得るために必要とされ[41]、ロベナコキシブでは 77.01 ng/mL (およそ 0.08μ g/mL) と報告されている[33, 70]。Silber らの報告[70]によると、実験的に骨関節炎を誘導した健常犬へのロベナコキシブ 1.5mg/kg の経口投与後に、血中ならびに炎症組織中のロベナコキシブ濃度が $IC_{80, COX2}$ を超えるまでにかかる時間は 3.5 ~ 4 時間であることが示されている。本研究では、ロベナコキシブの C_{max} は安静覚醒時と OS 麻酔時すべてにおいてこの $IC_{80, COX2}$ を超えていた。犬の PCV の基準値(40-50%)を用いて、全血中のロベナコキシブ $IC_{80, COX2}$ 濃度を血清中 $IC_{80, COX2}$ 濃度に変換すると、血清中ロベナコキシブ $IC_{80, COX2}$ 濃度は $0.16-0.2 \mu$ g/mL となる。供試犬 10 頭の安静覚醒下におけるロベナコキシブ投与後 30-180 分での血清ロベナコキシブ濃度はすべて 0.2μ g/mL 以上であった。また、OS 麻酔の条件下では、供試犬 10 頭すべてでロベナコキシブ投与後 120-240 分での血清ロベナコキシブ濃度が 0.2μ g/mL を超えていた。それゆえ、OS 麻酔下でのロベナコキシブの C_{max} の水準は、抗炎症作用と鎮痛作用を達成するためには十分な濃度であると考えられた。したがって、犬では、OS 麻酔がロベナコキシブの抗炎症作用と鎮痛作用に及ぼす影響は最小限であると考えられた。

COX-1 を 20% 阻害する濃度 ($IC_{20,COX1}$) は、NSAID の安全性を推測するマーカーとして用いられる[33]。NSAID の COX 選択性は $IC_{20,COX1}:IC_{80,COX2}$ で表され、この値はロベナコキシブ (19.8) が、デラコキシブ (2.3)、カルプロフェン (2.5, 2.1)、ニメスリド (1.8)、エトドラク (0.76)、メロキシカム (0.46)、ケトプロフェン (0.21) と比較して最も高い[32]。ロベナコキシブの $IC_{20,COX1}$ は 1,524.8 ng/mL (およそ $1.5 \mu\text{g/mL}$) であり、犬の PCV 基準値を用いて血清中濃度へ変換すると $3.0\text{--}3.8 \mu\text{g/mL}$ となる。本研究では、安静覚醒時の若齢犬 (投与 60 分後の C_{max} : $4.6 \mu\text{g/mL}$) を除くと、 C_{max} が $IC_{20,COX1}$ に到達することはなかった。それゆえ、OS 麻酔下でロベナコキシブを推奨量 ($1\text{--}2\text{mg/kg}$) で SC する場合には、ロベナコキシブの副作用を増強する可能性は低いと考えられた。

以上の結果から、SC されたロベナコキシブの薬物動態は、OS 麻酔による循環動態の変化によって明らかに影響を受けることが判明した。しかし、OS 麻酔によるロベナコキシブの抗炎症作用と鎮痛効果への影響は最小限であると考えられた。また、安静覚醒時および OS 麻酔下の健常犬では、少なくとも供試犬の年齢 (1-11 歳齢) において加齢によるロベナコキシブの薬物動態への影響は最小限であると考えられた。しかしながら、全身麻酔時における、ロベナコキシブの排泄半減期等を含めた薬物動態パラメーターの詳細については、今後さらなる検討が必要である。

1.5 小 括

本研究では、臨床上健康な 1 歳齢のビーグル犬 5 頭(若齢犬:雄 3 頭、雌 2 頭)および 9~11 歳齢のビーグル 5 頭(加齢犬:雄 3 頭、雌 2 頭)を用いて、安静覚醒時または OS 麻酔下でロベナコキシブ 2mg/kg を SC し、血中濃度の経時的推移を比較することにより、OS 麻酔によるロベナコキシブの薬物動態への影響ならびに加齢によるロベナコキシブの薬物動態への影響について検討した。

実験は 28 日間隔で 3 回実施し、すべての供試犬におけるセボフルラン MAC の測定、安静覚醒時または 1.3 倍の MAC にて OS 麻酔を施した各供試犬におけるロベナコキシブ 2mg/kg SC 後の血中濃度(投与前、投与 5、15、30、60、120、180、および 240 分後)を測定し、安静覚醒時および OS 麻酔下におけるロベナコキシブの血中濃度の推移を比較した。

OS 麻酔下の供試犬 10 頭の C_{max} の中央値 [最小値-最大値] は $1.3 \mu\text{g/mL}$ [0.8-1.4] であり、安静覚醒時の供試犬 10 頭の C_{max} ($2.2 \mu\text{g/mL}$ [1.2-4.6]) と比較して有意に低かった ($P=0.008$)。また、OS 麻酔下の供試犬 10 頭の T_{max} は 120 分 [120-240] であり、安静覚醒時供試犬 10 頭の T_{max} (90 分 [60-120]) と比較して有意に延長した ($P=0.018$)。 C_{240} の中央値 [最小値-最大値] は、安静覚醒時の供試犬 10 頭で $0.5 \mu\text{g/mL}$ [0.2-0.9] および OS 麻酔下の供試犬 10 頭で $1.0 \mu\text{g/mL}$ [0.3-1.4] であり、有意に高値を示した ($P=0.011$)。若齢犬と加齢犬の血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移、 C_{max} 、 T_{max} 、および C_{240} については、安静覚醒時ならびに OS 麻酔下のいずれにおいても、有意な差は認められなかった。

以上の結果から、犬に SC したロベナコキシブの薬物動態は、OS 麻酔および陽圧換気による循環動態の変化によって影響を受けることが明らかとなった。一方、供試犬の年齢(1-11 歳齢)においては加齢による薬物動態への影響は安静覚醒時ならびに OS 麻酔下のいずれにおいても認められなかった。OS 麻酔によってロベナコキシブの薬物動態は影響を受けるが、SC 後のロベナコキシブの C_{max} は抗炎症作用と鎮痛作用を達成するためには十分な濃度であると考えられ、OS 麻酔によるロベナコキシブの抗炎症作用と鎮痛作用への影響は最小限であると考えられた。

第二章

犬のセボフルラン要求量に対するロベナコキシブ投与の影響

2.1 小 緒

NSAID は COX を競合的に阻害することによってプロスタグランジン産生を抑制し、抗炎症作用と鎮痛効果を発揮する[8, 40, 41, 76]。犬では、カルプロフェンおよびメロキシカムの SC によってセボフルラン MAC が減少することが報告されている[80]。ロベナコキシブは新しいコキシブ系 NSAID であり、犬において血中半減期が短く、COX-2 選択性と炎症部位への組織移行性が高いという特徴を持つ[22, 23, 29, 32]。ロベナコキシブは、カルプロフェンやメロキシカムと同様に、犬において吸入麻酔の要求量を軽減できると期待される。ロベナコキシブの術前投与により得られる麻酔要求量低減効果は、吸入麻酔下の犬の呼吸循環抑制を軽減することができ、より安全な麻酔が実施可能になると考えられる。

吸入麻酔薬の麻酔効果の評価には、侵害刺激に対する動物の動きの有無を指標とした MAC が広く利用されてきた[51, 72, 79]。MAC は、侵害刺激に 50% の動物が体動を示さない場合の吸入麻酔薬の肺胞内濃度として計測され[51, 79]、これまでに鎮痛薬による麻酔要求量減少効果の比較に広く利用されてきた[1, 34, 38, 68, 73]。しかしながら、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髄腹角での神経抑制が示されており[3, 4, 28, 64, 65]、MAC は中枢神経系 (CNS)、主に大脳皮質に対する麻酔効果の指標として適切ではないとの指摘がある[51, 79]。一方、MAC-BAR は、侵害刺激に対する心拍数増加や血圧上昇など交感神経系反応性の有無を指標として麻酔効果の評価することから、MAC のように脊髄腹角における運動ニューロン抑制の影響を受けることがなく、CNS への麻酔効果の指標としてより適切であるとされている[51]。実際に、イソフルランの MAC-BAR は、脳波の変動を示す bispectral index (BIS) の変化を指標としたイソフルランの MAC-BIS に近いことが猫において報告されている[47]。また、犬では、解離性麻酔薬のケタミン[45]がセボフルラン MAC-BAR の減少効果を示すことが報告されている。

以上のことから、本章では犬におけるロベナコキシブの麻酔要求量低減効果について、セボフルランの MAC-BAR を用いて検討した。

2.2 材料と方法

2.2.1 供試犬

臨床上健康なビーグル犬 6 頭(雄 3 頭, 雌 3 頭, 年齢 1~3 歳齢, 体重 8.0~12.5kg) を 7 日間間隔で 2 度用い、ロベナコキシブ(オンシオール 2% 注射液, ノバルティスアニマルヘルス株式会社) 2mg/kg を SC した場合(RBCX 群)およびロベナコキシブと同体積の生理食塩液(テルモ生食, テルモ)を SC した場合(対照群)についてセボフルラン MAC-BAR 測定を行なった。すべての供試犬は実験開始前の 12 時間以上絶食、実験開始 30 分前まで飲水は自由とした。なお、本研究は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を受けて実施した(動物実験計画書:VH23B12)。

2.2.2 麻酔方法および実験準備

セボフルラン専用気化器(セボフルラン ASV-5, 木村医科)を回路外気化器とした吸入麻酔器(siesta 21, 木村医科)を用い、供試犬を酸素-セボフルラン(セボフロ, DS ファーマアニマルヘルス)吸入麻酔でマスク導入後、先端に気道内ガスサンプリングチューブ(アトム栄養チューブ, アトムメディカル)を取り付けたカフ付き気管チューブ(ラセン入り気管内チューブ, 富士システムズ, 福島)を気管挿管して左側横臥位に保定し、ETSEV 3.0% 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 麻酔を開始した。麻酔中には、従量式人工呼吸器(Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon)を用いて間欠的陽圧換気(換気回数 12 回/分, 吸気:呼気時間比=1:2)を実施し、換気量を調節して PETCO₂ 35-40mmHg に維持した。また温風ブランケット(FK-CL3, 三洋電機)を用いて加温し、体温を 37.5-38.5°C に維持した。

麻酔導入後に橈側皮静脈および足背動脈に 22Gカテーテル(スーパーキャス, メディキット)を留置した。橈側皮静脈に留置したカテーテルより乳酸加リンゲル液(ソルラクト, テルモ)を 10mL/kg/時間で静脈内輸液し、足背動脈に留置したカテーテルに圧トランスデューサー(血圧モニタリング・キット, 日本ベクトン・ディッキンソン, 福島)を連結した。また、MAC-BAR 測定時の侵害刺激に利用する刺激電極(トップ注射針 25G×5/8, トップ, 東京)2 本を右上顎口唇粘膜に 5mm 間隔で刺入した。

麻酔中には、実験開始直前にガス校正キット(AIO 校正ガス, オムロンコーリン)で校正した動物用生体情報モニター(BP-608V, オムロンコーリン)を用い、体温、心拍数、動

脈血圧、呼吸数、PETCO₂、ETSEV、および SpO₂ を測定した。PETCO₂ および ETSEV は、気管チューブ先端に固定したサンプリングチューブより気管胸部の呼気ガスをサイドストリーム方式でサンプリングして測定した。動脈血圧は足背動脈に留置した 22Gカテーテルに圧トランスデューサーを連結して観血的に測定した。

2.2.3 薬剤投与とセボフルラン MAC-BAR 測定

実験準備終了後、供試犬にロベナコキシブ 2mg/kg (RBCX 群) または生理食塩液 0.1mL/kg (対照群) を SC した。続いて、ETSEV 3.0% で 60 分間麻酔維持して血中薬物濃度上昇のための時間をおき、セボフルラン MAC-BAR の測定を開始した。セボフルラン MAC-BAR は、侵害刺激に対する交感神経の反応性を心拍数または動脈血圧の変化で評価した[78]。侵害刺激として、電気刺激発生装置 (SEN-3301, 日本光電, 東京) および上顎口唇粘膜に刺入した針電極を用いて電気刺激 (50V, 50Hz, 10msec) を 10 秒間加えた。電気刺激開始から刺激終了後 30 秒間までの間に MABP または心拍数が、刺激前値より 15% 以上上昇した場合に『陽性反応』、上昇が 15% 未満の場合を『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 0.25% 増加し、『陰性反応』を示した場合には ETSEV を 0.25% 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 ETSEV の平均値を MAC-BAR 値として算出した。反応性の変化が 2 回得られるまで MAC-BAR 測定を継続し、最終的に得られた測定値の平均値をその供試犬の MAC-BAR とした。

2.2.4 統計学的分析

ロベナコキシブ投与による MAC-BAR 減少率を以下の計算式を用いて算出した。

$$\text{MAC-BAR減少率(\%)} = \frac{\text{RBCX群のMAC-BAR} - \text{対照群のMAC-BAR}}{\text{対照群のMAC-BAR}} \times 100$$

セボフルラン MAC-BAR および呼吸循環系パラメーターについて Kolmogorov-Smirnov の適合度検定により正規性を確認し、対応のある *t* 検定 (paired *t* test) を用い、*P* < 0.05 で統計学的に有意差があるとした。

2.3 成績

2.3.1 ロベナコキシブ投与によるセボフルラン MAC-BAR 減少率

表 2-1 に対照群および RBCX 群の各供試犬におけるセボフルラン MAC-BAR の測定値と減少率(%)、ならびに MAC-BAR の平均値と標準偏差(SD)を示した。セボフルラン MAC-BAR の決定に要した時間は、対照群で 190 分間 [SD 65]、RBCX 群で 162 分間 [SD 35]であった。セボフルラン MAC-BAR は対照群で 3.44% [SD 0.53]、RBCX 群で 2.84% [SD 0.38]であり、RBCX 群で有意に低い値を示した ($P=0.039$)。ロベナコキシブ皮下投与による MAC-BAR 減少率は 16.5% [SD 12.3]であった。

2.3.2 MAC-BAR 決定時の麻酔中モニタリング項目

表 2-2 に MAC-BAR 決定時の麻酔中モニタリング項目の概要を示した。体温および PETCO₂ は、保温および調節呼吸(呼吸数 12 回/分)によって目標範囲に維持することができた。また、その他の呼吸循環パラメーターも臨床的許容範囲内にあった。これらの数値には群間に有意な差はなかった(体温 $P=0.426$, 心拍数 $P=0.079$, MABP $P=0.423$, SpO₂ $P=0.065$, PETCO₂ $P=0.530$)。

表 2-1 ロベナコキシブ投与によるセボフルラン MAC-BAR の変化と減少率

供試犬	年齢 (歳)	性別	セボフルランMAC-BAR (%)		
			対照群	RBCX群	減少率 (%)
No.1	1	雌	3.50	3.35	4.3
No.2	3	雌	4.25	2.70	36.5
No.3	3	雌	3.25	2.90	10.8
No.4	1	雄	3.83	3.03	20.9
No.5	1	雄	3.03	2.88	5.0
No.6	2	雄	2.80	2.20	21.4
平均値 [SD]	1.8 [1.0]		3.44 [0.53]	2.84 [0.38]*	16.5 [12.3]

*: 対照群との間に有意差あり ($P < 0.05$)

表 2-2 MAC-BAR 決定時の麻酔中モニタリング項目

	対照群	RBCX群	P値
体温 (°C)	37.9 [0.3]	37.9 [0.2]	0.740
心拍数 (回/分)	108 [15]	112 [17]	0.279
MABP (mmHg)	65 [22]	64 [17]	0.399
SpO ₂ (%)	99 [1]	99 [1]	0.438
呼吸数 (回/分)	12	12	—
PETCO ₂ (mmHg)	38 [1]	37 [5]	0.310

数値は平均値 [標準偏差]を示す。MABP: 観血的平均動脈血圧、SpO₂: 経皮的動脈血酸素飽和度、PETCO₂: 終末呼気二酸化炭素分圧

2.4 考 察

本研究の結果から、犬にロベナコキシブを SC することで、セボフルラン MAC-BAR が減少することが明らかとなった。対照群のセボフルラン MAC-BAR は 3.44% [SD 0.53] であり、中年齢犬(9-11 歳齢)で報告されているセボフルラン MAC-BAR(3.33%)とほぼ同程度であった[78]。しかしセボフルラン MAC-BAR が 2.77%[43]、2.50%[69]とする報告もあり、MAC-BAR には個体差による要因が存在する可能性や、研究デザインの違いによる影響が考えられた。

術前のカルプロフェン(4mg/kg)もしくはメロキシカム(0.2mg/kg)の SC によってセボフルラン MAC がそれぞれ $11.3 \pm 8.3\%$ および $12.9 \pm 10.2\%$ 減少すると報告されている[80]。しかし一方で、術前のカルプロフェン(2.2mg/kg)の経口投与では、イソフルラン MAC が $6.24 \pm 3.42\%$ 低下するものの、有意な低減効果が認められなかったとする報告もある[34]。本研究では、ロベナコキシブ(2mg/kg)の SC によって、セボフルラン MAC-BAR の有意な低下(減少率:16.5% [SD 12.3])が認められた。上顎歯肉に加えられた電気刺激(侵害刺激)は A δ 線維や C 線維などの一次知覚神経自由終末の受容器で認識される。A δ 線維は機械的または温度刺激に対して反応し、C 線維は機械的、化学的、もしくは温度刺激に対して反応するとされる[10,12]。NSAID は傷害を受けた組織における COX-2 を阻害することによりプロスタグランジン E₂ と I₂ の産生を抑制する[37]。それゆえ、NSAID は末梢侵害受容器の過敏化を防ぎ、C 線維における化学刺激に対する反応性を低下させる。また、実験動物で NSAID の中枢における鎮痛効果を示した報告がある[46]。ラットでは、COX-2 は脊髄の背角で恒常的に発現していると報告されており[46]、犬では COX-プロスタグランジン系が中枢神経系の全領域に分布していることが示されている[25]。さらに、Lizarraga ら[42]は、炎症病変が存在しない羊に対してケトプロフェンを静脈内投与すると痛覚鈍麻が引き起こされること、その効果はナロキソンまたはアチパメゾールのクモ膜下腔内への投与によって打ち消されることを報告している。それゆえ、NSAID は COX 阻害作用に加えて、CNS でのオピオイドやアドレナリン系の下行性抑制経路を介した鎮痛効果を有している可能性がある。本研究では、ロベナコキシブの脳脊髄液中の濃度を測定していないが、ロベナコキシブによる脊髄でのこのような中枢性鎮痛効果がセボフルラン MAC-BAR の低減効果に関与していると推測された。ロベナコキシブやその他の NSAID による MAC または MAC-BAR 低減効果につ

いての詳細なメカニズムについては今後さらなる研究が必要である。

セボフルランは 1.0MAC、1.5MAC、2.0MAC と吸入濃度を増やしていくと、用量依存性に動脈血圧や全身血管抵抗を低下させる[62]。本研究では、麻酔中の心拍数は正常値範囲内であったが、MAC-BAR 決定時の MABP は対照群と RBCX 群ともに目標数値下限レベル(60mmHg)まで低下した。侵害刺激に対する自律神経系の反応を抑制するセボフルラン濃度(つまり MAC-BAR)は、体動を抑制するセボフルラン濃度(つまり MAC)よりも高く、犬における MAC-BAR/MAC 比は 1.61 だったと報告されている[78]。セボフルランは用量依存性の心血管系抑制を引き起こすため、侵害刺激に対する自律神経系の反応を抑制するセボフルラン濃度ではその抑制作用が著しいものになる。本研究では、ロベナコキシブの SC によってセボフルラン MAC-BAR の低減効果が認められているにもかかわらず、対照群と RBCX 群の MABP には有意な差は認められなかった。犬へのカルプロフェンやメロキシカムの投与によるセボフルラン MAC の低減効果により、動脈血圧の改善が得られたとの報告がある[80]。本研究において、セボフルラン MAC-BAR 低減効果があるにもかかわらず、呼吸循環器系の機能への有益さが認められなかった理由として、自律神経系の反応を抑制するためのセボフルラン濃度が非常に高く、ロベナコキシブ単独で得られる MAC-BAR 低減効果では呼吸循環器系機能の保護には不十分であった可能性が考えられる。犬では、NSAID とオピオイドの併用によって MAC が相加的に減少したとの報告がある[34, 35, 80]。高濃度となるセボフルラン MAC-BAR によって著しい心血管系抑制が生じ、ロベナコキシブの SC によるセボフルラン MAC-BAR の低減効果のみでは心血管系機能の保護効果は不十分であり、オピオイドなどの他の鎮痛薬を併用することでセボフルランの心血管系機能への弊害をより有効に減少させることができると考えられた。

以上のことから、犬における術前のロベナコキシブの SC はセボフルラン MAC-BAR を 17% 程度低減させる効果をもたらすことが明らかとなった。ロベナコキシブを先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の概念を合わせたバランス麻酔に積極的に取り入れることで、セボフルランによる用量依存性の呼吸循環抑制を効果的に軽減でき、より安全かつ有効な麻酔疼痛管理を遂行するのに役立つと期待される。

2.5 小 括

本研究では、セボフルラン麻酔下の臨床上健康なビーグル犬 6 頭(雄 3 頭、雌 3 頭、1-3 歳齢)を用いて、ロベナコキシブ (2mg/kg) SC によるセボフルラン MAC-BAR の変化を観察し、犬のセボフルラン要求量に対するロベナコキシブの影響について検討した。

各供試犬において、セボフルラン MAC-BAR 測定実験を 7 日間隔で 2 回行い、電氣的侵害刺激(50V、50Hz、10 秒間)に対する犬の反応を観察してセボフルラン MAC-BAR を測定した。供試犬には、MAC-BAR 測定 1 時間前に生理食塩液 0.1ml/kg(対照群)またはロベナコキシブ 2mg/kg(RBCX 群)を SC した。

セボフルラン MAC-BAR は、対照群 3.44% [SD 0.53]および RBCX 群 2.84% [SD 0.38]であり、RBCX 群では対照群と比較して有意に低下した($P=0.039$)。

本研究の結果から、ロベナコキシブは術前の SC によって麻酔要求量の有意な減少効果を得ることができ、バランス麻酔に積極的に取り入れることによってより安全な麻酔管理を実施するための一役を担える薬剤であると考えられた。

第三章

犬の臨床麻酔例におけるロベナコキシブの術前投与の効果

3.1 小 緒

近年、獣医療においても、適切な疼痛管理によって動物の痛みを緩和することで動物患者の QOL 向上や手術成績の向上など良好な治療経過が得られるようになり、その重要性が広く認識されるようになった[24, 30, 52, 59, 67]。とくに、外科手術時に経験される急性痛は、動物に対して非常に大きなストレスを身体的かつ精神的にも与える有害事象であり[59]、獣医師は動物の愛護と福祉の観点からも積極的に痛みの緩和に努めなくてはならない。周術期疼痛管理では、手術操作による疼痛刺激が加わる前に鎮痛薬を用いて痛みの伝達経路をあらかじめ遮断する先取り鎮痛によって、術中の麻酔要求量や術後の鎮痛薬の使用量を減らすことができる[13, 30, 31, 51, 53, 56]。先取り鎮痛に作用機序の異なる鎮痛薬を複数併用するマルチモーダル鎮痛を組み合わせることによって、周術期の疼痛管理をより有利に遂行できるとされている[14, 16, 24, 34, 35, 60, 71, 77, 80]。ロベナコキシブは犬において術前投与が承認されており、第一章および第二章において、ロベナコキシブはセボフルラン麻酔下の犬においても鎮痛効果を発揮するための有効血中濃度を維持することができ、その SC によってセボフルラン要求量を減少させることを明らかにした。

トラマドールは、非麻薬性オピオイド鎮痛薬に分類され、 μ オピオイド受容体作動作用に加えて神経終末におけるノルアドレナリンと 5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) の再取り込みを阻害し、5-HT の放出を促進する作用を併せ持ち、これらの中枢作用が本薬剤の鎮痛効果に関与していると考えられている[26, 30]。トラマドールは非麻薬性のオピオイドであることから、その使用に際して法的な規制は少なく、動物の疼痛管理の重要性に対する認識向上から、小動物臨床において広く用いられるようになってきている。実際に、犬において、術前のトラマドールの投与によって卵巣・子宮摘出後の疼痛管理への有効性が示されている[36, 48]。また、トラマドールの静脈内投与による犬のセボフルラン MAC の低減効果も報告されている[26]。

以上のことから、本研究では、犬臨床例の麻酔前投薬としてロベナコキシブとトラマドール併用した先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛が術中の麻酔要求量に及ぼす影響を臨床的に検討した。

3.2 材料と方法

3.2.1 供試犬

2015年7月-2017年3月に本学附属動物医療センターに来院し、術前の全身状態が American Society of Anesthesiologists (ASA) 分類[2]の Class I (まったく健康)あるいはII (軽度の全身性疾患を有するが全身状態は良好)と評価され、予想される術後疼痛の程度[13]が軽度から中等度と評価された、全身麻酔下で外科手術を実施した犬 50 頭を用いた。これらの供試犬を無作為に对照群 (25 頭) と RBCX 群 (25 頭) の 2 群に分類した (表 3-1)。

表 3-1 供試犬の年齢、体重、術前の全身状態、および実施した外科手術

実験群	頭数	年齢(歳)	体重(kg)	術前の全身状態		手術内容	
				Class I	Class II	軟部外科	眼科手術
		10.3 [SD					
対象群	25		7.0[SD 3.8]	2	23	21	4
		3.5]					
RBCX 群	25	10.1[SD 3.6]	11.5[SD 6.4]	1	24	19	6

術前の全身状態: American Society of Anesthesiologists (ASA) による分類。体重は群間に有意な差を認めた ($P=0.003$)。

3.2.2 麻酔方法

麻酔前投薬の前に、22 あるいは 24G カテーテル (スーパーキャス、メディキット株式会社) を供試犬の左右いずれかの橈側皮静脈あるいは外側伏在静脈に留置した。麻酔前投薬として、すべての供試犬にミダゾラム (ミダゾラム注 10mg「サンド」、富士製薬工業株式会社、東京) 0.1mg/kg とトラマドール (トラマール注 100mg、日本新薬株式会社、東京) 4mg/kg を混合静脈内投与 (IV) し、RBCX 群にはミダゾラムとトラマドールに加えて、ロベナコキシブ (オンシオール 2% 注射液、ノバルティスアニマルヘルス株式会社) 2mg/kg を SC した。

麻酔前投薬後 5 分目に、プロポフォール（動物用プロポフォール注 1%「マイラン」, インターベット, 東京）を喉頭反射消失が得られるまで to effect IV で投与して麻酔導入した。その後、カフ付き気管チューブ（ファイコン, 富士システムズ）を気管挿管した。気管挿管後、酸素（1-2 L/分）およびセボフルラン（セボフロ, DS ファーマアニマルヘルス）の吸入を開始し、OS 麻酔で麻酔維持した。OS 麻酔には、セボフルラン専用気化器（S 型 MKIII, アコマ医科工業, 東京）を回路外気化器とした吸入麻酔器（VigorIIIST, アコマ医科工業）を用いて OS 麻酔を実施した。呼吸回路は、すべての供試犬において半閉鎖で再呼吸循環回路を用いた。麻酔深度は、手術操作に対する供試犬の反応（体動、心拍数、血圧、および呼吸の変動）を指標として、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。

麻酔終了後、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。また、術後疼痛管理として、ブプレノルフィン（レペタン注 0.3mg, 大塚製薬, 東京）0.01mg/kg を筋肉内投与した。術中に低体温(36°C未満)を認めた供試犬では、温風ブランケット(FK-CL3, 三洋電機)を用いて体温 37°C以上に回復するまで復温した。

3.2.3 麻酔中の呼吸循環管理

麻酔中には、リンゲル液（リンゲル液「フソー」, 扶桑薬品工業, 大阪）を輸液ポンプ（サブラテック 3030, ジェイ・エム・エス, 広島）を用いて 10mL/kg/時間の投与速度で静脈内輸液した。また、40°Cに加温した温水を循環させた温水マット（マイクロテンプ II, 東レ・メディカル, 東京）を用いて供試犬を保温した。

麻酔中は原則として自発呼吸で呼吸管理したが、持続的な無呼吸や換気状態の悪化を認めた場合には、従量式人工呼吸器（ACE-3000a, アコマ医科工業）を用い、IPPV（換気回数 12 回/分、吸気：呼気時間比＝1：2）を実施し、1 回換気量を調節して PETCO₂ を 40mmHg 前後に維持した。

低血圧（MABP < 60mmHg）を認めた場合には、コロイド液である 6%ヘタスターチ製剤（サリンヘス, フレゼニウス・カービ・ジャパン, 東京）5-10ml/kg を急速 IV し、前負荷の増大を図った。この治療によって血圧が改善しない場合には、塩酸ドブタミン（ドブトレックス注射液 100mg, 塩野義製薬, 大阪）または塩酸ドパミン（カコージン注 100mg, 武田薬品工業, 大阪）を 3-10 μg/kg/分で持続静脈内投与して心収縮力の増大を図った。

徐脈(心拍数 60 回/分未満)と低血圧を認めた場合には、硫酸アトロピン(硫酸アトロピン注, 扶桑薬品工業)0.05mg/kg IV で心拍数の増大を図った。

3.2.4 麻酔モニタリング

麻酔中には、獣医麻酔外科学会の『犬および猫の臨床例に安全な全身麻酔を行うためのモニタリング指針』(添付資料)に従って麻酔モニタリングを実施した。麻酔導入前には、直腸温を電子体温計(ET-C37S, テルモ)、心拍数を聴診または股動脈の脈拍として触知し、呼吸数を聴診または胸部の動きで測定した。麻酔中には、動物用生体情報モニタ(BP-608V, 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 MABP、PETCO₂、SpO₂、および ETSEV を測定した。オシロメトリック法による MABP 測定では、各供試犬においてカフ装着部の全周長の 40-60% の幅の血圧測定用カフ(新生児用ディスポカフ, オムロンコーリン)を選択し、尾根部、下腿部あるいは前腕部に取り付けて測定した[11]。PETCO₂ 値は、動脈血炭酸ガス分圧の指標としての信頼性を考慮し、カプノグラムで肺泡相プラトーを得られた場合のみ記録した。

以上のデータに加え、麻酔前投薬投与から麻酔導入までの時間(導入時間)、麻酔導入から麻酔終了までの時間(総麻酔時間)、麻酔終了から抜管までに要した時間(抜管時間)、および手術時間を記録した。

3.2.5 統計学的分析

得られたデータの比較には、以下の統計学的分析を行った。年齢、体重、ASA 分類、導入時間、総麻酔時間、抜管時間、および手術時間に対して Kolmogorov-Smirnov の適合度検定により正規性を確認し、正規性が認められた場合には Student の *t* 検定、正規性が認められなかった場合には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

体温、心拍数、呼吸数、MABP、PETCO₂、SpO₂、ETSEV など麻酔モニタリング項目の経時的変化の比較には、重複測定-分散分析法を用いた。また導入後の無呼吸、低血圧の発生率、および IPPV の実施率の比較には χ^2 独立性の検定法を用いた。結果は、 $P < 0.05$ で有意差があるとした。

3.3 成績

3.3.1 麻酔管理状況

各群の導入時間、総麻酔時間、手術時間、抜管時間、および麻酔中の呼吸循環管理状況の概要を表 3-2 に示した。これらの項目について、対照群と RBCX 群の間に有意な差は認められなかった。

表 3-2 麻酔管理および麻酔中の呼吸循環管理の状況

	対照群 (n=25)	RBCX 群 (n=25)	P 値
導入時間 (分)	8 [SD 2]	9 [SD 2]	0.466
手術時間 (分)	52 [SD 32]	44 [SD 32]	0.408
総麻酔時間 (分)	92 [SD 36]	83 [SD 34]	0.327
抜管時間 (分)	6 [SD 3]	8 [SD 4]	0.076
低血圧の発生率 (%)	28 (7/25 頭)	36 (9/25 頭)	0.544
IPPV の実施率 (%)	76 (19/25 頭)	88 (22/25 頭)	0.269
低体温の発生率 (%)	16 (4/25 頭)	4 (1/25 頭)	0.157

数値は平均値[標準偏差]を示す。導入時間:麻酔前投薬投与から麻酔導入までの時間、総麻酔時間:麻酔導入から麻酔終了までの時間、抜管時間:麻酔終了から抜管までに要した時間、IPPV:間欠的陽圧換気。

3.3.2 麻酔要求量の推移

術中の麻酔維持に要した ETSEV の平均値は対照群 2.10-2.86% および RBCX 群 1.82-2.42% で推移し、RBCX 群では対照群より 15% 程度有意に低い ETSEV で外科麻酔の維持が可能であった ($P=0.007$, 図 3-1)。

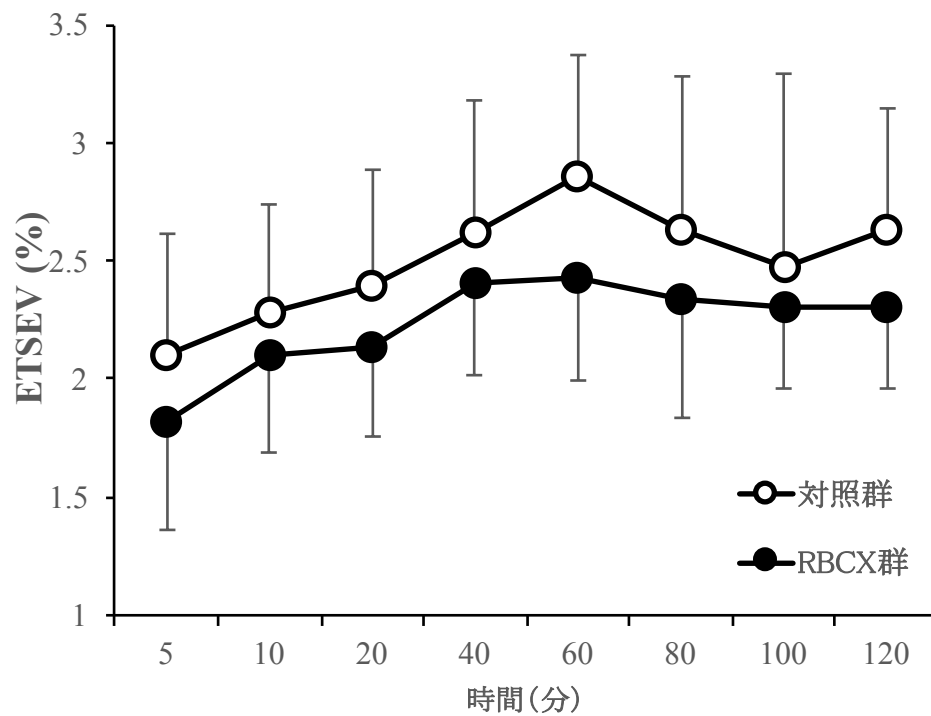


図 3-1 術中の終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) の推移

シンボルとエラーバーはそれぞれ各群の平均値と標準偏差を示す。全身麻酔の維持に要した ETSEV の平均値は、対照群 2.10-2.86% および RBCX 群 1.82-2.42% で推移し、RBCX 群において有意に低値で推移していた ($P=0.007$)。

3.3.3 麻酔中の呼吸循環系モニタリング項目の変化

麻酔中の呼吸循環系モニタリング項目の変化を表 3-3 に要約した。術中の体温は、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.227$) が、対照群 4 頭 (16%) および RBCX 群 1 頭 (4%) に 36°C未満の低体温を認めた。心拍数は、対照群 102-134 回/分および RBCX 群 99-129 回/分で推移し、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.850$)。MABP は、対照群 75-85 mmHg および RBCX 群 70-81 mmHg であり群間に有意な差は認められなかった ($P=0.544$) が、対照群 7 頭 (28%) および RBCX 群 9 頭 (36%) に MABP 60 mmHg 未満の低血圧を認めた。これらの供試犬では、コロイド液やドパミン、ドブタミンの投与により、血圧を正常範囲に回復させることができた。術中の IPPV 実施率は、対照群 76% (19 頭) および RBCX 群 88% (22 頭) であり、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.269$)。呼吸数は、対照群 13-18 回/分および RBCX 群 12-16 回/分で推移し、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.506$)。PETCO₂ は対照群 35-43 mmHg および RBCX 群 39-44 mmHg で推移し、群間に有意な差は認められず、良好な換気状態を得られた ($P=0.181$)。SpO₂ は両群とも 95% 以上で推移し、群間に有意な差は認められず ($P=0.384$)、良好な酸素化状態を得られた。

表 3-3 麻酔中の呼吸循環系モニタリング項目の変化

	麻酔経過時間 (分)							
	5	10	20	40	60	80	100	120
ETSEV (%)								
対照群	2.1 [SD 0.5] (25)	2.3 [SD 0.5] (25)	2.4 [SD 0.5] (25)	2.6 [SD 0.6] (25)	2.9 [SD 0.5] (19)	2.6 [SD 0.6] (17)	2.5 [SD 0.8] (10)	2.6 [SD 0.5] (6)
RBCX群	1.8 [SD 0.5] (25)	2.1 [SD 0.4] (25)	2.1 [SD 0.4] (25)	2.4 [SD 0.4] (25)	2.4 [SD 0.4] (17)	2.3 [SD 0.5] (12)	2.3 [SD 0.3] (6)	2.3 [SD 0.3] (5)
体温 (°C)								
対照群	37.8 [SD 0.5] (7)	37.9 [SD 0.5] (8)	37.5 [SD 0.6] (11)	37.1 [SD 0.7] (13)	36.9 [SD 0.8] (11)	36.8 [SD 0.9] (10)	36.4 [SD 1.1] (7)	35.8 [SD 0.9] (4)
RBCX群	38.0 [SD 0.8] (7)	37.9 [SD 0.8] (9)	37.6 [SD 0.9] (11)	37.6 [SD 0.9] (14)	37.2 [SD 1.1] (8)	37.5 [SD 1.1] (6)	37.7 [SD 1.2] (3)	37.7 [SD 1.1] (3)
心拍数 (回/分)								
対照群	134 [SD 39] (25)	127 [SD 44] (25)	107 [SD 36] (25)	114 [SD 31] (25)	109 [SD 29] (19)	109 [SD 30] (17)	107 [SD 37] (10)	102 [SD 40] (6)
RBCX群	129 [SD 36] (25)	121 [SD 34] (25)	109 [SD 30] (25)	112 [SD 27] (25)	109 [SD 24] (17)	105 [SD 20] (12)	99 [SD 24] (6)	114 [SD 17] (5)
MABP (mmHg)								
対照群	85 [SD 28] (23)	78 [SD 23] (24)	75 [SD 15] (25)	82 [SD 18] (25)	84 [SD 18] (19)	82 [SD 18] (17)	77 [SD 11] (10)	78 [SD 19] (6)
RBCX群	81 [SD 19] (25)	70 [SD 15] (25)	71 [SD 15] (25)	71 [SD 15] (25)	72 [SD 14] (17)	70 [SD 13] (12)	71 [SD 10] (6)	73 [SD 12] (5)
呼吸数 (回/分)								
対照群	18 [SD 16] (25)	13 [SD 7] (25)	13 [SD 4] (25)	16 [SD 8] (25)	14 [SD 5] (19)	17 [SD 12] (17)	15 [SD 4] (10)	14 [SD 4] (6)
RBCX群	13 [SD 6] (25)	13 [SD 6] (25)	13 [SD 5] (25)	16 [SD 9] (25)	15 [SD 7] (17)	13 [SD 7] (12)	12 [SD 6] (6)	14 [SD 5] (5)
PETCO₂ (mmHg)								
対照群	35 [SD 7] (25)	38 [SD 8] (25)	40 [SD 7] (25)	41 [SD 6] (25)	40 [SD 7] (19)	42 [SD 6] (17)	39 [SD 5] (10)	43 [SD 6] (6)
RBCX群	39 [SD 9] (25)	41 [SD 9] (25)	44 [SD 7] (25)	43 [SD 8] (25)	43 [SD 7] (17)	44 [SD 8] (12)	43 [SD 6] (6)	43 [SD 9] (5)
SpO₂ (%)								
対照群	98 [SD 2] (24)	99 [SD 2] (24)	98 [SD 2] (24)	98 [SD 2] (25)	98 [SD 2] (19)	98 [SD 3] (17)	98 [SD 2] (10)	98 [SD 1] (6)
RBCX群	98 [SD 1] (24)	98 [SD 2] (24)	99 [SD 1] (24)	98 [SD 2] (24)	99 [SD 1] (16)	99 [SD 1] (11)	99 [SD 1] (6)	99 [SD 1] (4)

数値は平均値[標準偏差 (SD)]、() 内は数値を算出したデータ数を示した。また、麻酔経過時間は麻酔導入時を 0 分とし、そこからの経過時間として示した。ETSEV: 終末呼気セボフルラン濃度、MABP: 平均動脈血圧、PETCO₂: 終末呼気二酸化炭素分圧、SpO₂: 経皮的酸素飽和度

添付資料

犬および猫の臨床例に安全な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 麻酔・疼痛管理専門部会

全身麻酔管理の目的は、「全身麻酔下の動物の安全を守る」、「検査や手術が円滑に進行する場を提供する」ことにある。したがって、麻酔を担当する獣医師は、麻酔深度を適切に維持すると同時に、動物の呼吸・循環・代謝などを可能な限り正常範囲に維持することが要求される。獣医麻酔外科学会では、全身麻酔中の動物の安全を維持するために、以下の看視（モニタリング）の実施を推奨する。

1) 麻酔看視系の配置と麻酔記録

麻酔看視係を配置し、動物の麻酔深度および呼吸循環状態を五感とモニタリング機器によって絶え間無く監視する。動物の状態が変化した場合には、麻酔看視係は麻酔担当獣医師に警告できるようにする。麻酔看視係は麻酔記録に麻酔実施日時、患者情報、投与した全ての薬物名と投与量、および投与経路、そして使用した麻酔器（回路）とガスの種類および流量を記録するとともに、以下のモニタリング項目を定期的（少なくとも5分毎）に麻酔開始時から動物が麻酔から回復するまでの間記録する。

2) 五感を用いたモニタリング

全身麻酔下の動物の眼瞼および角膜反射、瞳孔の大きさ、心音と呼吸音、脈圧、心拍数または脈拍数、呼吸数および呼吸様式、可視粘膜の色調、毛細血管再充填時間（CRT）、筋肉の緊張度などを人の五感を駆使して監視する。

3) 循環のモニタリング

心拍数（脈拍数）および動脈血圧の測定を行うこと。必要に応じて観血式動脈血圧測定を実施する。心電図モニター、心音、心拍数（脈拍数）、動脈の触診、動脈波形、または脈波（プレスチモグラフ）のいずれかを連続的に看視すること。心調律の看視には心電図モニターを用いること。数値の測定と記録は原則として5分間隔で行い、必要ならば頻回に実施すること。また、必要に応じて尿量の測定と記録を30分毎に行う。

4) 酸素化のモニタリング

可視粘膜、血液の色などを看視する。酸素化と脈拍数を同時に把握できるパルスオキシメータの装着を推奨する。

5) 換気のモニタリング

呼吸数、呼吸音、および換気様式（胸郭や呼吸バッグの動きなど）を看視する。動物の気道を確保し、カプノメーターを装着することを推奨する。換気量モニターを適宜使用することが望ましい。

6) 体温のモニタリング

体温測定を行うこと。

7) 筋弛緩のモニタリング

筋弛緩モニターは筋弛緩薬を使用する場合になど必要に応じて行う。

8) 麻酔回復期の動物のモニタリング

全身麻酔薬の投与終了時に呼吸循環状態が安定した動物を麻酔看視係が連続的に看視できない場合には、自力で頭を支持できるようになるまで、定期的（少なくとも5分毎）に動物の状態を確認する。

3.4 考 察

本研究の結果から、犬臨床例にロベナコキシブ 2mg/kg を麻酔前投薬として皮下投与することにより、麻酔中の呼吸循環機能を増悪することなく、外科麻酔の維持に要するセボフルラン吸入濃度を 15% 程度軽減できることが明らかになった。

本研究では、外科麻酔の維持に要した術中の ETSEV が対照群で 2.1-2.9% および RBCX 群で 1.8-2.4% であり、ロベナコキシブの術前投与によって麻酔要求量を有意に軽減できた。吸入麻酔薬の麻酔効果の強さの比較には MAC が用いられており[51, 72, 79]、犬のセボフルランの MAC は 2.34% である[57]。したがって、外科麻酔の維持に要したセボフルラン濃度は対照群で 0.89-1.24 MAC および RBCX 群で 0.77-1.02 MAC と算出される。外科麻酔を吸入麻酔薬のみで維持するためには 1.2-1.5 MAC が必要とされていることから[72]、対照群で 0.25-0.3 MAC 程度、RBCX 群で 0.4-0.5 MAC 程度の麻酔要求量減少効果を得られたと推測され、ロベナコキシブ 2mg/kg の術前 SC によってセボフルランの要求量を 0.15-0.2 MAC 程度軽減できたものと考えられる。第 2 章において、犬にロベナコキシブ 2mg/kg を術前に SC すると、17% 程度のセボフルラン MAC-BAR 減少効果が得られることが示されており、犬臨床例においてもロベナコキシブ 2mg/kg の術前投与によってほぼ同等のセボフルラン要求量減少効果が得られることが明らかとなった。ロベナコキシブは炎症反応に深く関与しているアラキドン酸代謝経路において、COX-2 を選択的に阻害することでプロスタグランジンの産生を抑制し、抗炎症作用や鎮痛作用を発揮する薬剤である[8, 40, 41, 76]。本研究の犬臨床例において、セボフルラン要求量の低減効果を示したことから、犬の麻酔前投薬としてロベナコキシブ 2mg/kg の SC は有効であると考えられる。

トラマドールは非麻薬性オピオイド鎮痛薬に分類され、 μ オピオイド受容体作動作用に加えて、神経終末における神経伝達物質であるノルアドレナリンや 5-HT の再取り込みを阻害し、さらに 5-HT の放出を促進する作用を併せ持つ[26, 30]。またトラマドールの代謝産物である O-desmethyiltramadol (M1) も μ 受容体に高い親和性を持つことが示されており[26]、これらの中枢作用が本薬剤の鎮痛効果に関与しているとされている。トラマドールは非麻薬性のオピオイドであ

ることから、モルヒネやフェンタニルといった麻薬性オピオイド鎮痛薬のような厳しい法的規制はなく、近年の動物の疼痛管理に対する認識向上から、小動物臨床において広く用いられるようになってきている。トラマドール 4mg/kg の静脈内投与投与により、犬のセボフルラン MAC が約 22% 減少することが報告されている[26]。麻薬性鎮痛薬であるモルヒネは、エンフルラン MAC を用量依存性に減少 (0.5mg/kg IV で 17%、2mg/kg IV で 32%、7mg/kg IV で 63%、27mg/kg IV で 67%) させることが示されており[61]、トラマドール 4mg/kg IV はモルヒネ 0.5mg/kg IV と同程度の比較的強い鎮痛効果があると考えられる。また犬において、術前のトラマドールの投与によって卵巣子宮摘出後の疼痛管理への有効性が示されている[36, 48]。

本研究では、対照群で 0.25-0.3MAC 程度および RBCX 群で 0.4-0.5MAC 程度セボフルラン MAC が減少しており、トラマドールに加えてロベナコキシブを併用することにより、相加的または相乗的な鎮痛効果を得られたものと推測される。本研究の結果は、オピオイド鎮痛薬であるトラマドールと NSAID であるロベナコキシブの併用により、マルチモーダル鎮痛の効果が得られることを示唆しており、この点においても犬の麻酔前投薬としてロベナコキシブの SC は有用であると考えられる。

以上のことから、犬における術前のロベナコキシブの SC は、臨床例においてもセボフルラン要求量を減少させる効果が期待でき、さらにオピオイド鎮痛薬との併用によって、先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の効果が得られることが明らかとなった。周術期に先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の概念を合わせたバランス麻酔を積極的に取り入れることで、より安全かつ有効な麻酔疼痛管理の遂行達成に役立つと期待される。

3.5 小 括

犬臨床例を用い、麻酔前投薬としてロベナコキシブとトラマドールの同時投与による先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の併用によって、術中の麻酔要求量に及ぼす影響を検討した。

2015年7月-2017年3月に本学附属動物医療センターで外科手術を実施した犬50頭を無作為に対照群(25頭)およびRBCX群(25頭)の2群に分けた。麻酔前投薬としてすべての供試犬にミダゾラム 0.1mg/kg とトラマドール 4mg/kg を静脈内投与し、RBCX群にはさらにロベナコキシブ 2mg/kg をSCした。麻酔前投薬投与後5分目にプロポフォールで麻酔導入して、OS麻酔で麻酔維持した。麻酔中には、体温、心拍数、呼吸数、非観血的MABP、PETCO₂、SpO₂ およびETSEVを測定した。

外科麻酔の維持に要した平均ETSEVは対照群2.10-2.86% およびRBCX群1.82-2.42% で推移し、RBCX群で有意に減少した($P=0.007$)。総麻酔時間は対照群92分間[SD 36] およびRBCX群83分間[SD 34] であり、群間に有意な差は認められなかった。麻酔中の体温、心拍数、呼吸数、MABP、PETCO₂ およびSpO₂には群間に有意な差は認められなかった。対照群7頭(28%) およびRBCX群9頭(36%)にMABP 60 mmHg未満の低血圧を認めたが、これらの供試犬では、コロイド液あるいはドパミン、ドブタミンの投与により、血圧を正常範囲に回復させることができた。

本研究の結果から、犬臨床例にロベナコキシブ 2mg/kg を麻酔前投薬としてSCすることにより、麻酔中の呼吸循環機能を憎悪することなく、外科麻酔の維持に要するセボフルラン吸入濃度を15%程度軽減できることが明らかになった。また、オピオイド鎮痛薬との併用により、先取り鎮痛だけではなくマルチモーダル鎮痛の効果も得られることが示唆され、より有効な周術期疼痛管理の達成に役立つものと期待される。

総括

近年、動物の福祉の向上に対する意識の高まりとともに痛み治療の重要性が認識され、周術期疼痛管理では先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の二つの概念を積極的に取り入れ、複数の鎮痛薬を全身麻酔の麻酔前投薬や術中鎮痛に併用して用いることが推奨されている。ロベナコキシブは非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) であり、アラキドン酸代謝経路におけるシクロオキシゲナーゼ (COX) を競合的に阻害し、炎症や疼痛に関与するプロスタグランジンの産生を抑制することにより抗炎症作用と鎮痛作用を発揮する薬剤である。ロベナコキシブは血中半減期が短く、COX-2 選択性と炎症部位への組織移行性が高いといった特徴をもち、安全性の高い NSAID として犬や猫に臨床応用されており、ロベナコキシブの注射用製剤は術前投与が犬および猫で承認されている。しかしながら、安静覚醒時の犬や猫におけるロベナコキシブの薬物動態は詳細に報告されているが、犬猫の外科手術において麻酔維持に用いられるセボフルランをはじめとする揮発性吸入麻酔薬によるロベナコキシブの薬物動態への影響や、ロベナコキシブによる吸入麻酔薬の MAC-BAR への影響に関する検討は全くなされていない。そこで、本研究では、犬の全身麻酔におけるロベナコキシブの薬物動態と麻酔要求量減少効果ならびに吸入麻酔薬がロベナコキシブの薬物動態に及ぼす影響について検討した。

第一章では、臨床的に健康なビーグル犬 10 頭 (若齢犬 5 頭、加齢犬 5 頭) を用いて、ロベナコキシブの薬物動態に関する基礎的検討として加齢および酸素-セボフルラン麻酔 (OS 麻酔) がロベナコキシブの薬物動態へ及ぼす影響について検討した。安静覚醒時の若齢犬と加齢犬における血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移や薬物動態 (最大血清ロベナコキシブ濃度 [C_{max}]、最大血清濃度到達時間 [T_{max}]、投与 240 分後の血清ロベナコキシブ濃度 [C_{240}]) に有意な差はなく、安静覚醒時の供試犬の年齢 (1-11 歳齢) においては、加齢による薬物動態への影響は最小限であると考えられた。一方、OS 麻酔下でロベナコキシブを投与した供試犬における C_{max} と T_{max} は、安静覚醒時にロベナコキシブを投与した C_{max} と T_{max} と比較すると、有意に低下および延長した。また、 C_{240} も OS 麻酔下でロベナコキシブを投与した供試犬で有意に高値を示し、SC したロベナコキシブの

薬物動態は、OS 麻酔と陽圧換気による循環動態の変化によって影響を受けることが明らかとなった。一方で、年齢による薬物動態への影響は、安静覚醒時と同様に OS 麻酔下においても認められなかった。また、OS 麻酔下でロベナコキシブを投与した供試犬における血清ロベナコキシブ濃度は文献的に抗炎症作用や鎮痛作用を得られるレベルに達しており、OS 麻酔による抗炎症作用や鎮痛作用への影響は最小限と考えられた。

第二章では、臨床的に健康なビーグル犬 6 頭を用い、ロベナコキシブが犬のセボフルラン要求量に及ぼす影響について Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) を指標として検討した。ロベナコキシブ 2mg/kg を SC することにより、減少率 17% 程度の有意なセボフルラン MAC-BAR 減少効果が認められ、ロベナコキシブ 2mg/kg の SC によって犬の麻酔要求量を低減できる鎮痛作用を得られることが示された。

第三章では、ロベナコキシブの麻酔要求量減少効果と非麻薬性オピオイド鎮痛薬の併用によるマルチモーダル鎮痛の有効性について臨床的に検討した。本学附属動物医療センターで外科手術を実施した犬 50 頭に麻酔前投薬としてミダゾラムとトラマドールを静脈内投与し、加えてロベナコキシブ 2mg/kg を SC した 25 頭 (RBCX 群) およびロベナコキシブを投与しなかった 25 頭 (対照群) について、外科麻酔の維持に要するセボフルラン濃度を比較した。RBCX 群では術中のセボフルラン濃度が対照群より 15% 程度有意に低く、呼吸循環器系へ及ぼす影響も最小限であり、ロベナコキシブによる麻酔要求量の減少効果を臨床的にも確認できた。この検討により、ロベナコキシブとトラマドールによる先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の有効性が示された。

以上の結果から、ロベナコキシブの薬物動態はセボフルラン麻酔および陽圧換気による循環動態の変化により影響を受けるが、その血中濃度の水準は抗炎症作用と鎮痛作用を達成するためには十分な濃度であり、OS 麻酔によるロベナコキシブの抗炎症作用と鎮痛作用への影響は最小限であると考えられた。また、ロベナコキシブの術前投与により、麻酔維持に要するセボフルラン濃度を有意に軽減できることが実験的および臨床的に明らかとなった。ロベナコキシブは、犬のバランス麻酔に積極的に取り入れることによってより安全な麻酔管理を実施するための一役を担える薬剤であると結論された。

謝 辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、終始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 獣医学群 獣医保健看護学類 動物行動学ユニット 佐野忠士准教授、獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療学分野 伴侶動物外科学Ⅰユニット 上野博史教授、ならびに 獣医学群 獣医保健看護学類 北澤多喜雄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 伴侶動物医療分野 画像診断学ユニット 中出哲也教授、伴侶動物外科学Ⅱユニット 廉澤 剛教授ならびに遠藤能史前講師、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分野の学生各位に心より感謝いたします。

引用文献

1. Alvillar, B. M., Boscan, P., Mama, K. R., Ferreira, T. H., Congdon, J. and Twedt, D. C. 2012. Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 201-205.
2. Ament, R. 1979. Origin of the ASA classification. *Anesthesiology* **51**: 179.
3. Antognini, J.F. and Carstens, E. 1999. Increasing isoflurane from 0.9 to 1.1 minimum alveolar concentration minimally affects dorsal horn cell responses to noxious stimulation. *Anesthesiology* **90**: 208-214.
4. Antognini, J.F. and Schwartz, K. 1993. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* **79**: 1244-1249.
5. 浅井史敏, 東 泰孝, 池田正浩, 伊藤勝昭, 伊藤茂男, 海野年弘, 太田利男, 尾崎博, 唐木英明, 北澤多喜雄, 小林晴男, 小森成一, 下田 実, 鈴木忠彦, 竹内正吉, 種池哲朗, 中嶋秀満, 西村昌数, 古濱和久, 宮本 篤. 2010. 第 3 章 薬の体内動態. pp19-34, *In*: 新獣医薬理学 第三版 (伊藤勝昭, 伊藤茂男, 尾崎 博, 下田 実, 竹内正吉 編), 近代出版, 東京.
6. Avram, M. J., Krejcie, T. C., Niemann, C. U., Enders-Klein, C., Shanks, C. A. and Henthorn, T. K. 2000. Isoflurane alters the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers. *Anesthesiology* **92**: 1757-1768.
7. Avram, M. J., Krejcie, T. C., Niemann, C. U., Klein, C., Gentry, W. B., Shanks, C. A. and Henthorn, T. K. 1997. The effect of halothane on the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers. *Anesthesiology* **87**: 1381-1393.
8. Baraf, H.S., Fuentealba, C., Greenwald, M., Brzezicki, J., O'Brien, K., Soffer, B., Polis, A., Bird, S., Kaur, A., Curtis, S.P. and EDGE Study Group. 2007. EDGE Study Group. Gastrointestinal side effects of etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J. Rheumatol.* **34**: 408-420.
9. Behne, M., Wilke, H. J. and Harder, S. 1999. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin. Pharmacokinet.* **36**: 13-26.

10. Bessou, P. and Perl, E. R. 1969. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated bers to noxious stimuli. *J. Neuro-physiol.* **32**: 1025–1043.
11. Bodey, A. R., Young, L.E., Bartram, D. H., Diamond, M. J. and Michell, A. R. 1994. A comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in anaesthetised dogs, using tail and limb cuffs. *Res. Vet. Sci.* **57**: 265-269.
12. Burgess, P. R. and Perl, E. R. 1967. Myelinated afferent bers responding speci cally to noxious stimulation of the skin. *J. Physiol.* **190**: 541–562.
13. Carroll, G. L. 2007. Perioperative Multimodal Analgesic Therapy. pp.130-145 *In*: Small Animal Surgery, 3rd ed. (Fossum, T. H., Hedlund, C. H., Johnson, A. L., Schulz, K. S., Seim, H. B., Willard, M. D., Bahr, A. and Carroll, G. L. eds.), Mosby, St. Louis.
14. Davila, D., Keeshen, T.P., Evans, R.B., Conzemius, M.G. 2013. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **243**: 225-231.
15. Eger, E. I.II. 1994. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* **80**: 906-922.
16. Epstein, M. E., Rodanm, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty M. C., Robertson, S. A. and Simpson, W.2015. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J. Feline. Med. Surg.* **17**: 251-272.
17. Ewing, K. K., Mohammed, H. O., Scarlett, J. M. and Short, C. E. 1993. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **54**: 294-299.
18. Fink, M., Letellier, I., Peyrou, M., Mochel, J. P., Jung, M., King, J. N., Gruet, P. and Giraudel, J. M. 2013. Population pharmacokinetic analysis of blood concentrations of robenacoxib in dogs with osteoarthritis. *Res. Vet. Sci.* **95**: 580-587.
19. Friton, G., Thompson, C., Karadzovska, D., King, S. and King, J. N. 2017. Efficacy and safety of injectable robenacoxib for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **31**: 832-841.
20. Gruet, P., Seewald, W. and King, J. N. 2011. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and

- inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **72**: 184–193.
21. Gruet, P., Seewald, W. and King, J. N. 2013. Robenacoxib versus meloxicam for the management of pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs: a randomized, non-inferiority clinical trial. *BMC. Vet. Res.* **9**: 92.
 22. Giraudel, J. M., King, J. N., Jeunesse, E. C., Lees, P. and Toutain, P. L. 2009. Use of a pharmacokinetic/pharmacodynamics approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **32**: 18-30.
 23. Giraudel, J. M., Toutain, P. L., King, J. N. and Lees, P. 2009. Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes by the NSAID robenacoxib. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **32**: 31-40.
 24. Hellyer, P. W., Robertson, S, A. and Fails, A, D. 2007. Pain and Its Management. pp. 31-57. *In*: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Iowa.
 25. Holmes, S. W. and Horton, E. W. 1968. The identification of four prostaglandins in dog brain and their regional distribution in the central nervous system. *J. Physiol.* **195**: 731–741.
 26. Itami, T., Kawase, K., Tamura, N., Ishizuka, T., Tamura, J., Miyoshi, K., Umar, A. M., Inoue, H., and Yamashita, K. 2013. Effects of a single bolus intravenous dose of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **75**: 613-618
 27. 伊丹貴晴, 熊本奈津子, 石塚友人, 田村純, 福井翔, 大山紀彦, 川瀬広大, 三好健二郎, 佐野忠士, 上野博史, 泉澤康晴, 山下和人. 2013. 犬の片側椎弓切除術におけるモルヒネ-リドカイン-ケタミン混合液の静脈内持続投与を用いたマルチモーダル術中鎮痛法の臨床的検討. *獣医麻酔外科誌* **44**: 23-30.
 28. 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.

29. Jung, M., Lees, P., Seewald, W. and King, J. N. 2009. Analytical determination and pharmacokinetics of robenacoxib in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **32**: 41-48.
30. Karol, A., Mathews. 2009. 小動物臨床における疼痛管理－最新の知見と技術－ (金山喜一, 加藤実, 渋谷鉦 監訳), インターズー, 東京.
31. Katz, J., Kavanagh, B. P., Sandler, A. N., Nierenberg, H., Boylan, J. F., Friedlander, M. and Shaw, B. F. 1992. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* **77**: 439-446.
32. King, J. N., Dawson, J., Esser, R. E., Fujimoto, R., Kimble, E. F., Maniara, W., Marshall, P. J., O'Byrne, L. O., Quadros, E., Toutain, P. L. and Lees, P. 2009. Preclinical pharmacology of robenacoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **32**: 1-17.
33. King, J. N., Rudaz, C., Borer, L., Jung, M., Seewald, W. and Lees, P. 2010. In vitro and ex vivo inhibition of canine cyclooxygenase isoforms by robenacoxib: a comparative study. *Res. Vet. Sci.* **88**: 497-506.
34. Ko, J. C., Lange, D. N., Mandsager, R. E., Payton, M. E., Bowen, C., Kamata, A. and Kuo, W. C. 2000. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **217**: 1025-1028.
35. Ko, J. C., Weil, A. B. and Inoue, T. 2009. Effects of carprofen and morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **45**: 19-23.
36. Kongara, K., Chambers, J. P. and Johnson, C. B. 2012. Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on perioperative electroencephalographic responses and post-operative pain. *N. Z. Vet. J.* **60**: 129-135.
37. KuKanich, B., Bidgood, T. and Knesl, O. 2012. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 69-90.
38. Lamont, L. A. and Mathews, K. A. 2007. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatory, and Analgesic Adjuvants. pp. 241-271. *In*: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Iowa.

39. Lascelles, B. D. X., Blikslager, A. T., Fox, S. M. and Reece, D. 2005. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor; 29 cases (2002-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **227**: 1112-1117.
40. Lascelles, B. D. X., McFarland, J. M. and Swann, H. 2005. Guidelines for safe and effective use of NSAID in dogs. *Vet. Ther.* **6**: 237-251.
41. Lees, P., Giraudel, J., Landoni, M.F. and Toutain, P. 2004. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **27**: 491-502.
42. Lizarraga, I. and Chambers, J. P. 2006. Involvement of opioidergic and alpha2-adrenergic mechanisms in the central analgesic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in sheep. *Res. Vet. Sci.* **80**: 194–200.
43. Love, L., Egger, C., Rohrbach, B., Cox, S., Hobbs, M. and Doherty, T. 2011. The effect of ketamine on the MAC_{BAR} of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 292–300.
44. Luna, S. P. L., Basilio, A. C., Steagall, P. V. M., Machado, L.P., Moutinho, F.Q., Takahira, R.K., and Brandao, C.V.S. 2007. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **68**: 258-264.
45. Lydia, L., Christine, E., Barton, R., Sherry, C., Meredith, H., Doherty, T. and Thomas, T. 2011. The effect of ketamine on the MAC_{BAR} of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 292-300.
46. Malmberg, A. B. and Yaksh, T. L. 1992. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **263**: 136–146.
47. March, P. A. and Muir, W. W. 3rd. 2003. Minimum alveolar concentration measures of central nervous system activation in cats anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.* **64**: 1528-1533.
48. Mastrocinque, S. and Fantoni, D. T. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.* **30**: 220–228.

49. Mathews, K., Kronen, P, W. Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P, V., Wright, B. and Yamashita, K. 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council. *J. Small Anim. Pract.* **55**: E10-68.
50. Moreau, M., Daminet, S., Martel-Pelletier, J., Fernandes, J. and Pelletier, J.P. 2005. Superiority of the gastroduodenal safety profile of licofelone over rofecoxib, a COX-2 selective inhibitor, in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **28**: 81-86.
51. Muir, W. W. 2007. Considerations for general anesthesia. pp. 7-30. **In**: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Iowa.
52. Muir, W. W. 2007. Pain and Its Management. pp. 31-57. **In**: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Iowa.
53. Muir, W. W. 2009. Physiology and pathophysiology of pain. pp. 13-41. **In**: Handbook of Veterinary Pain Management, 2nd ed. (Gaynor, J. S. and Muir, W. W. eds.), Elsevier, St. Louis.
54. Muir, W. W. 2009. Drugs Used to Treat Pain. pp. 141-162. **In**: Handbook of Veterinary Pain Management, 2nd ed. (Gaynor, J. S. and Muir, W. W. eds.), Mosby, St. Louis.
55. Muir, W.W.III., Hubbell, J.A., Bednarski, R. and Lerche, P. 2016. 第13章 換気と人工呼吸. pp287-308, **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 訳), インターズー, 東京.
56. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E., Bednarski, R. M. and Skarda, R. T. 2007. Drugs Used for Preanesthetic Medication. pp. 23-50. **In**: Handbook of Veterinary Anesthesia, 4th ed. (Muir, W. W. and Hubbell, J. A. E. eds.), Elsevier, PA.
57. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E., Bednarski, R. M. and Skarda, R. T. 2007. Inhalation Anesthesia. pp. 164-176. **In**: Handbook of Veterinary Anesthesia, 4th ed. (Muir, W. W. and Hubbell, J. A. E. eds.), Elsevier, PA.
58. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E., Bednarski, R. M. and Skarda, R. T. 2007. Pharmacology of inhalation anesthetic drugs. pp. 177-194. **In**: Handbook of Veterinary Anesthesia, 4th ed. (Muir, W. W. and Hubbell, J. A. E. eds.), Elsevier,

- PA.
59. Muir, W. W., Hubbell, J. A. E., Bednarski, R. M. and Skarda, R. T. 2007. Pain. pp. 323-345. **In:** Handbook of Veterinary Anesthesia, 4th ed. (Muir, W. W. and Hubbell, J. A. E. eds.), Elsevier, PA.
 60. Muir, W. W., Wiese, A. J. and March, P. A. 2003. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.* **64**: 1155-1160.
 61. Murphy MR and Hug CC Jr. 1982. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology* **57**: 489-492.
 62. Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H. Y., 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.
 63. 獣医麻酔外科学会, 麻酔疼痛管理専門部会. 2012. 伴侶動物の周術期における疼痛管理指針. https://www.jsvas.net/download/committee/anesthanalg/PainControlGuideline_20121208.pdf
 64. Rampil, I. J. and King, B. S. 1996. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* **85**: 129-134.
 65. Rampil, I. J., Mason, P. and Singh, H. 1993. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* **78**: 707-712.
 66. Reimer, M. E., Johnston, S. A., Leib, M. S., Duncan Jr, R.B., Reimer, D.C., Marini, M. and Gimbert, K. 1999. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **13**: 472-477.
 67. Rollin, B. E. 2009. The ethics of pain management. pp. 2-12. **In:** Handbook of Veterinary Pain Management, 2nd ed. Elsevier, St. Louis.
 68. Santos, M., Kunkar, V., Garcia-Iturralde, P. and Tendillo, F. J. 2004. Meloxicam, a specific COX-2 inhibitor, dose not enhance the isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat. *Anesth. Analg.* **98**: 359-363.
 69. Seddighi, R., Egger, C. M., Rohrbach, B. W., Hobbs, M. and Doherty, T. J. 2012.

- Effect of nitrous oxide on the minimum alveolar concentration for sevoflurane and the minimum alveolar concentration derivatives that prevent motor movement and autonomic responses in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **73**: 341–345.
70. Silber, H. E., Burgener, C., Letellier, I. M., Peyrou, M., Jung, M., King, J. N., Gruet, P. and Giraudel, J. M. 2010. Population pharmacokinetic analysis of blood and joint synovial fluid concentrations of robenacoxib from healthy dogs and dogs with osteoarthritis. *Pharm. Res.* **27**: 2633-2645.
71. Steagall, P. V., Teixeira, N. F. J., Minto, B. W., Campagnol, D. and Corrêa, M. A. 2006. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **229**: 552-557.
72. Steffey, E. P. and Mama, K. R. 2007. Inhalation Anesthetics. pp. 355-393. *In*: Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Iowa.
73. Valverde, A., Morey, T. E., Hernández, J. and Davies, W. 2003. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am. J. Vet. Res.* **64**: 957-962.
74. William, D. Fortney. 2012. 高齢動物の医学(長谷川篤彦 監訳), インターズー, 東京.
75. William, D. Fortney. 2005. 犬と猫の老齢医学(丸尾幸嗣 監訳), インターズー, 東京.
76. Yaksh, T. L., Dirig, D. M. and Malmberg. A. B. 1998. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Cancer Invest.* **16**: 509-527.
77. 山下和人, 安東真里, 中津卓也, 松本宣子, 真船直人, 久代季子, Umar Mohammed Ahmed, 都築圭子, 前原誠也, 瀬野貴弘, 泉澤康晴. 2004. 犬の吸入麻酔および術後疼痛管理におけるモルヒネ, ブトルファノール, またはブプレノルフィンを用いた先取り鎮痛の効果. *獣医麻酔外科雑誌.* **35**: 37-46.
78. Yamashita, K., Furukawa, E., Itami, T., Ishizuka, T., Tamura, J. and Miyoshi, K. 2012. Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic responses (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **74**: 507-511.

79. 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.
80. 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.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of robenacoxib in anesthetized dogs.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in veterinary practice for control of pain and inflammation associated with acute and chronic disease, especially orthopedic disorders and surgery. These drugs affect the arachidonate cascade associated with inflammatory responses and, consequently, inhibit cyclooxygenase (COX) activity, resulting in anti-inflammatory and analgesic effects. Two primary forms of COX have been identified such as COX-1 and COX-2. Initially, COX-1 was identified as a constitutive isoform mainly responsible for synthesis of physiological prostanoids, which serve to protect various organs, whereas COX-2 was identified as an inducible isoform responsible for inflammatory responses, but further studies have shown that both isoforms are constitutive and inducible.

Robenacoxib is a novel coxib NSAIDs that strongly inhibits COX-2 and it has been demonstrated to produce analgesic effects with minimal side effects in dogs. Robenacoxib has several favorable pharmacokinetic properties including a short time to achieve a maximum blood concentration and a high bioavailability after a subcutaneous administration in dogs. Owing to its acidic nature, robenacoxib is highly bound to plasma proteins with the result that it concentrates in inflamed tissues such as an arthritic joint, thereby displaying the property of tissue selectivity. Preoperative administration of robenacoxib has been demonstrated to be effective for control of pain and inflammation associated with soft-tissue and orthopedic surgeries in dogs. Therefore, the pre-anesthetic medication with robenacoxib is considered feasible in terms of safety and efficacy for anesthesia and analgesia in dogs. In fact, the preoperative subcutaneous administration of robenacoxib to dogs has been approved in some countries including Japan.

Currently, volatile anesthetics are widely used for maintenance of anesthesia in many species. Sevoflurane is a volatile anesthetic that has a property of low blood/gas solubility resulting in rapid anesthetic induction and recovery, and faster control of anesthetic depth than isoflurane. On the other hand, the pharmacokinetics of drugs are affected due to the altered cardiac output and regional blood flow distribution caused by volatile anesthetics in dogs. Thus, the pharmacokinetics of drugs administered as pre-anesthetic medication may be affected during the maintenance of anesthesia with volatile anesthetics. Although the pharmacokinetic properties of robenacoxib in the conscious dogs have been reported in detail, as far as we know, there is no study regarding pharmacokinetic properties of robenacoxib in dogs under inhalation anesthesia.

Therefore, the purpose of present study was to evaluate the pharmacokinetics of robenacoxib, sparing effect of robenacoxib on sevoflurane requirement, and influence of sevoflurane anesthesia on the distribution of subcutaneously administered robenacoxib in dogs. In more detail, the chapter 1 was planned to investigate the effects of aging and sevoflurane anesthesia on pharmacokinetics of robenacoxib in dogs, the chapter 2 was planned to investigated the sparing effects of robenacoxib on minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs, and the chapter 3 was planned to investigate sparing effect of anesthetics and usefulness of multimodal analgesic approach using a combination of robenacoxib and non-narcotic opioid in canine clinical cases.

In the chapter 1, ten healthy beagle dogs (1 to 11 years old, 9.3 to 14.3 kg body weight, 6 males and 4 females) were subcutaneously administered robenacoxib (2mg/kg) under conscious condition or sevoflurane anesthesia inhaled a 1.3-fold predetermined individual minimum alveolar concentration of sevoflurane at a 28-day interval. The dogs under sevoflurane anesthesia were also mechanically ventilated and received fluid-therapy. On each occasion, serum samples were collected from the dogs before and at 5, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 min after the robenacoxib administration. Serum robenacoxib concentration was measured by a liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Maximum serum concentration of robenacoxib (C_{max}) was 2.2 $\mu\text{g/ml}$ [range: 1.2-4.6] (median [range: minimum-maximum]) and time of C_{max} (T_{max}) was 90 min [range: 60-120] in the conscious dogs. In the sevoflurane-anesthetized dogs, the C_{max} significantly declined (1.3 $\mu\text{g/ml}$ [range: 0.8-1.4], $P=0.008$) and T_{max} was delayed (120 min [range: 120-240], $P=0.018$) compared with those in the conscious dogs. The serum robenacoxib concentration at 240 min (C_{240}) decreased to 0.5 $\mu\text{g/ml}$ [range: 0.2-0.9] in the conscious dogs, while it remained higher in the sevoflurane-anesthetized dogs (1.0 $\mu\text{g/ml}$ [range: 0.3-1.4], $P=0.011$). In conclusion, the anesthetic procedure with sevoflurane, mechanically ventilated, and received fluid-therapy might affect the pharmacokinetics of subcutaneously administered robenacoxib in dogs.

In the chapter 2, sevoflurane MAC-BAR was determined by judging dogs' response to a noxious electrical stimulus (50 V, 50 Hz and 10 msec) for 10 sec in 6 beagle dogs on two occasions at least a 7-day interval. In each occasion, saline (0.1 ml/kg) or robenacoxib (2 mg/kg) was administered subcutaneously at 1 hr prior to the MAC-BAR determination. Robenacoxib significantly decreased the sevoflurane MAC-BAR ($3.44 \pm 0.53\%$ for saline vs. $2.84 \pm 0.38\%$ for robenacoxib, $P=0.039$). A subcutaneous administration of robenacoxib (2mg/kg) decreased sevoflurane MAC-BAR to approximately 17% in dogs. These results suggest that subcutaneous robenacoxib provides a clinically relevant sparing effect on anesthetic requirement.

In the chapter 3, twenty-five owner-owned dogs each were premedicated with midazolam (0.1mg/kg IV) and tramadol (4mg/kg IV) with or without robenacoxib (4mg/kg SC) and anesthesia was induced with propofol and maintained with sevoflurane in oxygen for surgeries in all dogs. The requirement of sevoflurane to maintain surgical anesthesia was reduced to 10% in the dogs receiving the combination of tramadol and robenacoxib compared to the dogs receiving tramadol alone. The sparing effect of robenacoxib on sevoflurane requirement was confirmed in canine clinical cases. These results suggest that subcutaneous robenacoxib provides a clinically relevant sparing effect on anesthetic requirement and the preemptive and multimodal analgesia with the combination of tramadol and robenacoxib was useful for clinical cases of dogs undergoing surgeries.

In conclusion, the pharmacokinetics of subcutaneously administered robenacoxib was affected in the dogs anesthetized with sevoflurane, mechanically ventilated, and received fluid-therapy. However, these anesthetic procedures may minimally disturb the anti-inflammatory and analgesic effects of robenacoxib in dogs. In addition, it was clarified that subcutaneous robenacoxib provides a clinically relevant sparing effect on anesthetic requirement in dogs by experimental and clinical studies. It is concluded that robenacoxib is a useful NSAID for providing safety pain management when it is incorporated into the balanced anesthesia in dogs.