

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 大山 紀彦

学位の種類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 犬の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

審査委員

主査 教授 山下 和人（獣医麻酔学）

副査 教授 北澤多喜雄（獣医薬理学）

副査 教授 上野 博史（運動器・神経病治療学）

副査 准教授 佐野 忠士（動物集中管理学）

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、全身麻酔の麻酔前投薬や術中鎮痛に複数の鎮痛薬を併用す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消炎鎮痛薬 (NSAID) であり、アラキドン酸カスケード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って抗炎症作用と鎮痛作用を発揮する。ロベナコキシブは、COX-2 選択性が高く、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もち、安全性の高い NSAID として犬および猫への術前投与が承認されている。

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。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、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。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。

前述のように、ロベナコキシブは犬および猫での術前投与が承認されており、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、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侵害刺激に対する交感神経反応の有無を指標とした最小肺胞濃度 (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。

第一章では、臨床的健康なビーグル犬 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セボフルラン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パラメーター (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、覚醒安静時に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、セボフルラン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} および T_{max} は、覚醒時安静時にロベナコキシブを投与した C_{max} および T_{max} と比較すると、有意に低下および延長した。また、 C_{240} もセボフルラン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、皮下投与したロベナコキシブの薬物動態は、セボフルラン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、加齢による薬物動態への影響は、安静覚醒時と同様にセボフルラン吸入麻酔下においても認められなかった。また、セボフルラン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、セボフルラン麻酔による抗炎症作用や鎮痛作用に対する影響は最小限であると考えられた。

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 を皮下投与することで、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、ロベナコキシブの皮下投与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、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。本学附属動物医療センターで外科手術を実施した犬 50 頭を用い、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 を皮下投与した 25 頭としなかった 25 頭について、外科麻酔の維持に要するセボフルラン濃度を比較した。ロベナコキシブを投与した症例では、麻酔維持に要したセボフルラン濃度が 10% 程度有意に低く推移し、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、その血中レベル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、セボフルラン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って、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。

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

大山氏は、セボフルラン麻酔下の犬におけるロベナコキシブの薬物動態と薬力学について基礎的ならびに臨床的に検討し、ロベナコキシブの薬物動態はセボフルラン麻酔により影響を受けるが、その血中濃度は消炎鎮痛作用を達成するためには十分なレベルであり、セボフルラン麻酔によるロベナコキシブの薬力学への影響は最小限であることを十分な根拠を基に、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

近年、動物の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概念を積極的に取り入れ、全身麻酔に複数の鎮痛薬を併用することが推奨されている。非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAID) は、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で消炎鎮痛作用を発揮する。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つ NSAID であり、2011年に犬猫への術前投与が承認された。セボフルランは麻酔の導入と覚醒が速やかで麻酔深度の調節性に優れた揮発性吸入麻酔薬であり、2006年に犬猫への使用が承認された。セボフルランは用量依存性に呼吸循環抑制を引き起こすが、鎮痛薬を併用するバランス麻酔によって効果的に呼吸循環抑制を軽減し、麻酔リスクの高い動物においても安全な麻酔管理が可能になる。しかしながら、全身麻酔下の動物における NSAID の薬物動態および薬力学の変化は明らかにされていない。本研究は、セボフルラン麻酔がロベナコキシブの薬物動態と薬力学に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、犬を対象に基礎的ならびに臨床的に検討した。第一章では犬におい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基礎的に検討し、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基礎的に検討した。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。

研究の成果

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) を用いて加齢およびセボフルラン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、覚醒安静時には血清ロベナコキシブ濃度の経時的推移や薬物動態パラメーター (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[C240])に加齢性変化は最小限であること、セボフルラン麻酔下ではロベナコキシブの薬物動態が遅くなる(C_{max}の低下、T_{max}の延長、C240の上昇)ものの血清ロベナコキシブ濃度は文献的に消炎鎮痛作用を得られるレベルに達していること、セボフルラン麻酔下におけるロベナコキシブの薬物動態について加齢性変化は認められないことを明らかにした。

第二章では、臨床的に健康なビーグル犬6頭を用いて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、ロベナコキシブ 2mg/kg を皮下投与することでセボフルラン MAC-BAR が 17%程度減少することを明らかにした。

第三章では、外科手術を実施した犬臨床例 50 頭を対象に、非麻薬性オピオイド鎮痛薬のトラマドールを単独投与した場合(25頭)とトラマドールにロベナコキシブを併用した場合(25頭)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、トラマドールとロベナコキシブを併用することでセボフルラン要求量がより減少するマルチモーダル鎮痛を得られることを明らかにした。

以上のことから、本研究は、セボフルラン麻酔がロベナコキシブの薬物動態と薬力学に及ぼす影響について犬を対象に基礎的ならびに臨床的に明らかにした。具体的には、ロベナコキシブの薬物動態はセボフルラン麻酔によって影響を受けるが、その血中濃度は消炎鎮痛作用を十分に得られるレベルであり、ロベナコキシブの薬力学へセボフルラン麻酔の影響は最小限であることを明らかにした。また、ロベナコキシブとトラマドールを術前投与することで臨床的に有効な先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛の効果を得られることを明確に示した。

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

Oyama N, Sano T, Yamamori M, Tamura J, Umar MA, Endo Y, Ishikawa Y, Itoh A, Miyoshi K, Yamashita K. 2018. Influence of sevoflurane anesthesia with mechanical ventilation and fluid-therapy on distribution of subcutaneously administered robenacoxib in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 80:1450-1455.

以上のことから、大山 紀彦 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 北澤多喜雄

副査 教授 上野 博史

副査 准教授 佐野 忠士