

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 石川 友駿

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 ウサギにおけるアルファキサロンを用いた新たな鎮静麻醉法の
検討

審査委員

主査 教授 山下 和人（獣医麻醉学）

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

ウサギにおけるアルファキサロンを用いた新たな鎮静麻酔法の検討

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 石川友駿

ウサギは、実験動物として研究分野に広く用いられるとともに、食用動物、または愛玩動物として飼育され、伴侶動物としても認識されつつある。しかし、犬猫と比較するとウサギの獣医療は未だ発展途上の分野であり、多くの検討課題が山積した状況にある。とくに、獣医麻酔の成書に示されているウサギの鎮静薬や麻酔薬の投与量の多くは実験動物に強い効果を得られるものであり、臨床例に適した情報とは言い難い場合も多い。また、ウサギでは、ケタミンとキシラジンやメドミジンの混合 IM 投与による鎮静不動化法が広く用いられてきたが、わが国では 2007 年にケタミンが麻薬に指定されたことから、ケタミンを使用しない IM 投与による注射麻酔法の開発が喫緊の課題となっている。

アルファキサロンはステロイド系注射麻酔薬であり、近年開発された 2'- β -ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HPCD) と包接体を作ることでアルファキサロンの水溶性を劇的に高められた製剤は組織刺激性が極めて少なく、多くの動物種において筋肉内 (IM) 投与や皮下 (SC) 投与による鎮静不動化の効果が検討されている。また、組織刺激性が極めて少ないアルファキサロン-HPCD は、全身作用薬の新たな薬剤投与経路として注目されている経鼻 (TN) 投与にも適していると考えられる。しかしながら、現時点において、アルファキサロン-HPCD 製剤を 4 mg/kg 未満の低用量で IM 投与した際の鎮静不動化効果は未だ検討されておらず、TN 投与についての検討は皆無である。そこで、本研究では、まず、第一章でウサギにおいて低用量のアルファキサロン-HPCD の IM 投与で得られる鎮静不動化効果を検討した。次に、第二章では、アルファキサロン-HPCD のウサギにおいて IM、SC、および TN 投与によって得られる鎮静不動化効果を比較検討した。さらに、第三章ではウサギにおけるアルファキサロン-HPCD の TN 投与の至適投与量を検討した。

第一章では、健康なウサギ (日本白色種, 雌, 6 羽) を最低 1 週間間隔で繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD 1 mg/kg (IM1 群)、2.5 mg/kg (IM2.5 群)、または 5 mg/kg (IM5 群) を腰部背側筋肉内に投与した。アルファキサロン-HPCD 投与後には、IM2.5 群および IM5 群ではすべての供試ウ

サギが横臥したが、IM1 群では 3 羽が横臥しなかった。アルファキサロン-HPCD 1~5 mg/kg IM による鎮静不動化効果は用量依存性であり、2.5 mg/kg で確実に横臥位となる深い鎮静不動化効果を得られた。また、アルファキサロン-HPCD 1~5 mg/kg IM では顕著な呼吸循環抑制は認められなかった。健康なウサギでは、アルファキサロン-HPCD 1~5 mg/kg の低用量 IM 投与でも用量依存性の鎮静不動化効果を得られ、ウサギの短時間の鎮静不動化は 2.5 mg/kg の IM 投与が適していると結論された。

第二章では、健康なウサギ（日本白色種,雌, 6 羽）を最低 1 週間間隔で繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD 5 mg/kg (0.5 mL/kg) を腰部背側筋肉内 (IM 群) 頸部背側部皮下内 (SC 群) または鼻腔内 (TN 群) に投与した。すべての群の供試ウサギにおいて、アルファキサロン-HPCD 5 mg/kg 投与後に横臥位となる深い鎮静不動化を得た。至横臥時間は、TN 群で 0.5 分と最も速やかであり、横臥持続時間も 35 分間と最も短かった。アルファキサロン-HPCD 投与後には顕著な循環系機能の変化は認められなかったが、すべての群で呼吸数が有意に低下した。さらに、TN 群では投与直後に顕著な低酸素血症を認めた。アルファキサロン-HPCD の TN 投与は、ウサギの鎮静不動化に加え、迅速な麻酔導入法の投与経路となると期待できることが明らかになった。

第三章では、健康なウサギ（日本白色種,雌, 8 羽）を最低 1 週間間隔で繰り返し用い、生理食塩液 0.4 mL/kg (対照群) アルファキサロン-HPCD 1 mg/kg (TN1 群) 2 mg/kg (TN2 群) または 4 mg/kg (TN4 群) を鼻腔内に TN 投与した。アルファキサロン-HPCD の TN 投与後に TN1 群では供試ウサギ 3 羽が横臥し、TN2 群および TN4 群では TN 投与後 30 秒間ですべての供試ウサギが横臥した。横臥持続時間は、TN1 群で 6 分間、TN2 群で 14.5 分間、および TN4 群で 26 分間であり、アルファキサロン-HPCD の用量依存性に延長した。薬液投与後にはすべての群で自発呼吸が維持されたが、低酸素血症を対照群 5 羽、TN1 群 5 羽、TN2 群 7 羽および TN4 群 8 羽に認めた。健康なウサギでは、アルファキサロン-HPCD 2 mg/kg が適正な TN 投与量であると結論された。

以上の結果から、ウサギの臨床例におけるアルファキサロン-HPCD の至適投与量は、IM 投与で 2.5 mg/kg および TN 投与で 2 mg/kg であることが明確になった。とくに、アルファキサロン-HPCD の TN 投与は、ウサギの鎮静不動化に加え、迅速な麻酔導入法の投与経路となると期待できることが明らかになった。しかしながら、ウサギへのアルファキサロン-HPCD を TN 投与する際には、低酸素血症を防止するために酸素供給が推奨される。

論文審査の要旨および結果

1 論文審査の要旨および結果

審査は、1)体裁を整え、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

石川氏は、アルファキサロンを2-β-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPCD)と包接体を作って水溶性としたアルファキサロン製剤を用いたウサギにおける新たな鎮静麻醉法の開発を目的として実験的に模索した。本論文では、健康なウサギを用い、第一章で低用量のアルファキサロン-HPCDの筋肉内(IM)投与で得られる鎮静不動化効果、第二章でアルファキサロン-HPCDのIM、皮下(SC)および経鼻(TN)投与によって得られる鎮静不動化効果、および第三章でアルファキサロン-HPCDのTN投与の至適投与量を検討した。その結果、ウサギにおけるアルファキサロン-HPCDの至適投与量はIM投与で2.5mg/kgおよびTN投与で2mg/kgであり、とくに、アルファキサロン-HPCDのTN投与は鎮静不動化に加え、迅速な麻醉導入法の投与経路となることを明らかにした。

研究の背景と目的

ウサギは、実験動物として研究分野に広く用いられるとともに、食用動物、または愛玩動物として飼育され、伴侶動物としても認識されつつある。しかし、犬猫と比較するとウサギの獣医療は未だ発展途上の分野であり、多くの検討課題が山積した状況にある。とくに、獣医麻醉の成書に示されているウサギの鎮静薬や麻醉薬の投与量の多くは実験動物に強い効果を得られるものであり、臨床例に適した情報とは言い難い場合も多い。また、ウサギでは、ケタミンとキシラジンやメドミジンの混合IM投与による鎮静不動化法が広く用いられてきたが、わが国では2007年にケタミンが麻薬に指定されたことから、ケタミンを使用しないIM投与による注射麻醉法の開発が喫緊の課題となっている。

アルファキサロンはステロイド系注射麻醉薬であり、近年開発されたアルファキサロン-HPCD製剤は組織刺激性が極めて少なく、多くの動物種においてIMやSC投与で鎮静不動化効果が検討されている。また、アルファキサロン-HPCD製剤は組織刺激性が極めて少なく、その物理化学的性状は全身作用薬の新たな投与経路として注目されているTN投与に適していると考えられる。石川氏は、アルファキサロン-HPCD製剤を用いたウサギにおける新たな鎮静麻醉法の開発を目的として実験的に模索した。

研究の成果

本研究では、まず、第一章において、健康なウサギ(日本白色種,雌,6羽)を最低1週間間隔で繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD 1mg/kg、2.5mg/kg、または5mg/kgを腰部背側筋肉内に投与し、鎮静不動化効果および呼吸循環への作用を評価した。その結果、健康なウサギでは、アルファキサロン-HPCD 1~5mg/kgの低用量IM投与でも用量依存性の鎮静不動化効果を得られ、2.5mg/kgのIM投与が適していると結論された。

第二章では、健康なウサギ(日本白色種,雌, 6羽)を最低1週間間隔で繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD 5mg/kg(0.5mL/kg)を腰部背側部にIM投与、頸部背側部にSC投与、または鼻腔内にTN投与し、鎮静不動化効果および呼吸循環への作用を評価した。その結果、すべての投与経路において横臥位となる深い鎮静不動化を得られ、とくに、TN投与では至横臥時間で0.5分と最も速やかであり、横臥持続時間も35分間と最も短かった。アルファキサロン-HPCDのTN投与は、ウサギの迅速な麻酔導入法の投与経路となると期待できることが明らかになった。

第三章では、健康なウサギ(日本白色種,雌,8羽)を最低1週間間隔で繰り返し用い、生理食塩液(対照群)、アルファキサロン-HPCD 1mg/kg、2mg/kg、または4mg/kgを鼻腔内にTN投与し、鎮静不動化効果および呼吸循環への作用を評価した。その結果、健康なウサギでは、アルファキサロン-HPCD 2mg/kgが適正なTN投与量であると結論された。

以上の結果から、ウサギにおけるアルファキサロン-HPCD の至適投与量は、IM 投与で 2.5mg/kg および TN 投与で 2mg/kg であることが明確になった。とくに、アルファキサロン-HPCD の TN 投与は、ウサギの鎮静不動化に加え、迅速な麻酔導入法の投与経路となると期待できることが明らかになった。

研究の評価

本研究では、ウサギにおいて、アルファキサロン-HPCD の低用量 IM 投与で得られる鎮静不動化効果を基礎的に明確にした。加えて、ウサギへのアルファキサロン-HPCD の新しい投与経路としての TN 投与によって得られる鎮静不動化効果を基礎的に明確にするとともに、その至適投与量を明らかにした。とくに、アルファキサロン-HPCD の TN 投与は、静脈内投与に代わる迅速なウサギの麻酔導入法となることを明らかにした。本研究の成果は、実験動物としてウサギを用いる研究分野ならびに愛玩動物として飼育されるウサギを対象とする伴侶動物医療分野の発展に寄与するものと期待される。

学位論文の一部を公表した論文

Ishikawa, Y., Sakata, H., Tachibana, Y., Itami, T., Oyama, N., Umar, M. A., Sano, T., and Yamashita, K. 2019. Sedative and physiological effects of low-dose intramuscular alfaxalone in rabbits. *J. Vet. Med. Sci.* **81**: 851-856.

以上のことから、石川 友駿 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。

2020年 2月10日

審査委員

主査 教授 山下 和人

副査 教授 鈴木 一由

副査 教授 北澤多喜雄

副査 准教授 佐野 忠士