

## 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 加藤 桂子

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 メデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロンを用いた犬の筋  
肉内注射麻酔法の開発

#### 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（獣医麻酔学）

副査 准教授 伊丹 貴晴（獣医麻酔学）

## 学位論文要旨

メドミジン、ブトルファンールおよびアルファキサロンを用いた犬の筋肉内注射麻酔法の開発

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 加藤桂子

小動物診療施設に来院した伴侶動物の多くは、動物病院という不慣れな環境で大きな不安を感じ、非協力的となってしまうことは少なくない。非協力的な動物の診療ではたびたび鎮静・麻酔薬で鎮静不動化することが必要となるが、経験豊富な臨床獣医師でも攻撃的な動物に薬剤を静脈内投与(IV)することは困難であり、動物を物理的に保定して筋肉内投与(IM)することになる。アルファキサロンはシクロペンタ- $\alpha$ -フェナントレイン骨格を有するステロイド系注射麻酔薬あり、犬ではアルファキサロン-HPCD 7.5~10mg/kg IM で気管挿管できる麻酔効果を得られる。本学獣医学群獣医麻酔学の研究グループでは、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を取り入れた筋肉内注射麻酔法の開発に取り組み、動物用医薬品のメドミジン、ブトルファンールおよびアルファキサロン-HPCD を併用した筋肉内注射麻酔法を検討してきた。本研究では、この研究グループの実験的報告をベースに、犬におけるメドミジン、ブトルファンールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた新たな筋肉内注射麻酔法(MBA-IM 麻酔法)を開発することを目的とした。第I章では、健康犬を用いてメドミジンおよびブトルファンールをIM投与で麻酔前投薬した後に低用量~中用量のアルファキサロン-HPCD をIM投与し、鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能の変化を検討した。第II章では、第I章で最も適切と考えられた用量を用いたMBA-IM麻酔法を酸素-セボフルラン麻酔(OS麻酔)下の健康犬に実施し、その呼吸循環系機能について観察した。第III章では、健康犬を用いてMBA-IM麻酔法によるセボフルランの最小肺胞濃度(MAC)の減少効果を検討した。そして、第IV章では、MBA-IM麻酔法の鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能への影響および有害事象について犬臨床例を用いて検討し、MBA-IM麻酔法の臨床的有用性について確定した。

第I章では、健康なビーグル犬6頭を繰り返し使い、各供試犬に3種類の麻酔前投薬(メドミジン 5 $\mu$ g/kg 単独IM, ブトルファンール 0.3mg/kg 単独IM またはこれらの混合IM)と3用量のアルファキサロン-HPCD による麻酔導入(1.0, 2.5 または 5.0 mg/kg IM)を組み合わせた9回の薬物投与実験を実施した。健康な犬では、メドミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファンール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1~2.5mg/kg を併用するMBA-IM麻酔法によって、投与後8分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で90~100分間程度の麻酔効果を得られると結論された。

第Ⅱ章では、健康なビーグル犬 8 頭を用い、まず、本実験実施の 2 週間以上前にセボフルランの MAC を決定した。次に、本実験として各供試犬を個体のセボフルラン 1.3MAC の終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) とした OS 麻酔で麻酔維持し、メドミジン  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ -アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM を投与して呼吸循環系機能の影響を評価した。供試犬 1 頭において、実験準備完了後のベースライン値測定時に無呼吸が持続し、低血圧と心拍出量低下を示したことから、本供試犬を削除しデータ解析には残り 7 頭を用いた。MBA-IM 投与後に供試犬 2 頭に無呼吸を認め、用手人工呼吸を実施した。また、別の供試犬 1 頭に顕著な徐脈を認めた。MBA-IM 麻酔法は供試犬に 90~120 分間持続する呼吸数減少と中等度~重度の呼吸性アシドーシスを引き起こし、5~10 分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こした。以上のことから、MBA-IM 麻酔法では換気量の低下に留意するとともに、循環系機能に予備力のない犬への適用は慎重とすべきであると考えられた。

第Ⅲ章では、健康なビーグル犬 8 頭を用い、まず OS 麻酔で麻酔維持して各供試犬のセボフルラン MAC を決定し (SEV-MAC)、続いてメドミジン  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ -アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  を IM 後に再度セボフルラン MAC を決定した (MBA-MAC)。供試犬の SEV-MAC は 2.3% [2.1-3.4] および MBA-MAC は 1.0% [0.7-1.6] であり (中央値 [最小値-最大値])、MAC 減少率は 55.0% [27.3-69.6]% であった。犬の MBA-IM 麻酔法では強力な鎮痛効果を得られ、揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減できると期待された。

第Ⅳ章では、本学附属動物医療センターにおいて術前の全身状態が良好で術後疼痛が軽度~中程度と予測される外科的処置を計画した犬臨床例 24 頭を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入し、OS 麻酔で麻酔維持した。MBA-IM 麻酔法ではメドミジン  $15.9\mu\text{g}/\text{mL}$ -ブトルファノール  $0.95\text{mg}/\text{mL}$ -アルファキサロン  $8.1\text{mg}/\text{mL}$  に調整した MBA カクテルを  $0.315\text{mL}/\text{kg}$  で IM 投与した。MBA カクテル投与後に供試犬 23 頭が伏臥に至った。6 頭で気管挿管でき、18 頭でアルファキサロン-HPCD  $0.5\sim 1\text{mg}/\text{kg}$  を追加 IV して気管挿管した。目的の処置完了には OS 麻酔が必要であり、処置中の ETSEV は 1.2~1.7% であった。OS 麻酔中には 12 頭に徐脈を認めて 1 頭にアトロピンを投与し、15 頭に低血圧を認めて 3 頭に代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプンを投与した。麻酔回復期には、興奮や発揚を示す供試犬はいなかった。

本研究では、メドミジン  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ -アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  を併用する MBA-IM 麻酔法を開発し、動物福祉の観点から許容できる IM 投与体積 ( $0.315\text{mL}/\text{kg}$ ) で投与可能であり、健康な犬に比較的少ない呼吸循環抑制で麻酔導入効果と麻酔維持に要する揮発性吸入麻酔薬を半減する強い鎮痛効果を得られることを明らかにした。

# 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

加藤氏は動物用医薬品として利用されている $\alpha$ 2-アドレナリン受容体作動薬のメドミジン、非麻薬性オピオイドのブトルファノールおよびステロイド系注射麻酔薬のアルファキサロンを併用した犬の筋肉内注射麻酔法を考案し、その麻酔効果と呼吸循環系への影響を明らかにするとともに、犬臨床例に応用してその有用性を確定した。

### 研究の背景と目的

現在、わが国では1,800万頭を超える犬猫やウサギなどの伴侶動物に対して15,000名超の獣医師が二次診療施設を含む12,000件超の小動物診療施設において連携を取りながら獣医療が提供され、伴侶動物に対して日常的に数多くの鎮静不動化や全身麻酔が実施されている。一方、動物病院という不慣れた環境で大きな不安を感じ診察の際に非協力的となる動物は多く、筋肉内投与(IM)で確実に速やかに効果を得られる注射麻酔法が求められている。アルファキサロンはシクロペンタ- $\alpha$ -フェナントレイン骨格を有するステロイド系注射麻酔薬あり、2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンと包接化合物を形成することで水溶性を高めたアルファキサロン-HPCD製剤はIMで速やかに麻酔効果を発揮する。しかし、アルファキサロン-HPCD製剤の濃度は10mg/mLであり、犬で気管挿管可能な麻酔効果を得られる投与量(7.5~10mg/kg IM)では非常に大きな体積(0.75~1.0mL/kg IM)が必要となる。

加藤氏は、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を取り入れ、動物福祉に配慮した投与体積となる犬の筋肉内注射麻酔法を開発することを本研究の目的とした。

### 研究の成果

加藤氏は、本研究を基礎的検討(第I~III章)および臨床的検討(第IV章)で構成し、基礎的検討においてメドミジン5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kgを併用する動物福祉の観点から許容できるIM体積(0.315mL/kg)で投与可能な犬のMBA-IM麻酔法を開発し、健康な犬に比較的少ない呼吸循環抑制で麻酔導入効果と麻酔維持に要する揮発性吸入麻酔薬を半減する強い鎮痛効果を得られることを明らかにした。加えて、臨床的検討によって犬のMBA-IM麻酔法は気道確保を目的とした麻酔導入ならびに外科麻酔の基礎麻酔として有用であると結論した。各章における具体的な成績は以下の通りであった。

第I章では、健康なビーグル犬6頭を繰り返し用い、各供試犬に3種類の麻酔前投薬(メドミジン5 $\mu$ g/kg単独IM, ブトルファノール0.3mg/kg単独IMまたはこれらの混合IM)と3用量のアルファキサロン-HPCDによる麻酔導入(1.0, 2.5または5.0mg/kg IM)

を組み合わせた9回の薬物投与実験を実施した。健康な犬では、メドトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  およびアルファキサロン-HPCD  $1\sim 2.5\text{mg}/\text{kg}$  を併用する MBA-IM 麻酔法によって、投与後8分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で90~100分間程度の麻酔効果を得られると結論した。

第II章では、健康なビーグル犬8頭を用い、各供試犬をセボフルランの最小肺胞濃度 (MAC) の1.3倍の終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) とした OS 麻酔で麻酔維持し、メドトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ -アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM の呼吸循環系機能への影響を評価した。ベースライン値測定時に無呼吸が持続し低血圧と心拍出量低下を示した供試犬1頭を削除し、データ解析には残り7頭を用いた。供試犬2頭に無呼吸を認め人工呼吸を実施し、別の供試犬1頭に顕著な徐脈を認めた。MBA-IM 麻酔法は供試犬に90~120分間持続する呼吸数減少と中等度~重度の呼吸性アシドーシスを引き起こし、5~10分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こした。以上のことから、MBA-IM 麻酔法では換気量の低下に留意するとともに、循環系機能に予備力のない犬への適用は慎重とすべきであるとした。

第III章では、健康なビーグル犬8頭を用い各供試犬のセボフルラン MAC を決定し (SEV-MAC)、続いてメドトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ -アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM 後に再度セボフルラン MAC を決定した (MBA-MAC)。SEV-MAC は  $2.3\%$  [2.1-3.4] (中央値 [最小値-最大値]) および MBA-MAC は  $1.0\%$  [0.7-1.6] であり、MAC 減少率は  $55.0\%$  [27.3-69.6] であった。犬の MBA-IM 麻酔法は強力な鎮痛効果を有し、揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減できることを明らかにした。

第IV章では、本学附属動物医療センターにおいて術前の全身状態が良好で術後疼痛が軽度~中程度と予測される外科的処置を計画した犬臨床例24頭を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入し、OS 麻酔で麻酔維持した。MBA-IM 麻酔法ではメドトミジン  $15.9\mu\text{g}/\text{mL}$ -ブトルファノール  $0.95\text{mg}/\text{mL}$ -アルファキサロン  $8.1\text{mg}/\text{mL}$  に調整した MBA カクテルを  $0.315\text{mL}/\text{kg}$  で IM した。MBA カクテル投与後に供試犬23頭が伏臥に至った。6頭で気管挿管でき、18頭でアルファキサロン-HPCD  $0.5\sim 1\text{mg}/\text{kg}$  を追加 IV して気管挿管した。処置完了には OS 麻酔が必要であり、処置中の ETSEV は  $1.2\sim 1.7\%$  であった。OS 麻酔中には12頭に徐脈を認め1頭にアトロピン投与、15頭に低血圧を認め3頭に代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプン投与の治療を実施した。犬の MBA-IM 麻酔法は気道確保を目的とした麻酔導入ならびに外科麻酔の基礎麻酔として有用であると結論した。

## 研究の評価

加藤氏は、動物用医薬品として犬での安全性が確認されているメドトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を併用し、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を取り入れて鎮痛効果を付加するとともに動物福祉に配慮した IM 体積となる MBA-IM 麻酔法を開発した。犬の MBA-IM 麻酔法では換気量の低下に留意するとともに、循環系機能に予備力のない犬への適用は慎重とすべきであると考えられるが、「犬に優しく (高い鎮痛効果と動物福祉に配慮した IM 体積) 獣医師にも易しい (IM で確実に速やかに効果を得られる)」新たな筋肉内注射麻酔法であり、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

Kato, K., Itami, T., Nomoto, K., Endo, Y., Tamura, J., Oyama, N., Sano, T. and Yamashita, K. 2021. The anesthetic effects of intramuscular alfaxalone in dogs premedicated with low-dose medetomidine and/or butorphanol. J. Vet. Med. Sci. 83:53-61.

以上のことから、加藤 桂子 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5名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2021年 9月 10日

### 審査委員

主査	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
副査	准教授	伊丹	貴晴