

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 CHEN I-YING

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 Interaction of alfaxalone on the neuromuscular blockade of rocuronium
in dogs
犬におけるロクロニウムの神経筋遮断作用に対するアルファキサロンの相互作用

審 査 委 員

主査 教 授 山下 和人（獣医麻酔学）

副査 教 授 鳥巢 至道（伴侶動物外科学）

副査 准教授 大田 寛（伴侶動物内科学）

副査 准教授 佐野 忠士（獣医麻酔学）

学位論文要旨

犬におけるロクロニウムの神経筋遮断作用に対するアルファキサロンの相互作用

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 CHEN I-YING

全身麻酔の基本要素として鎮痛 (Analgesia: 無痛)、意識消失 (Amnesia: 健忘)、および筋弛緩 (Akinesia: 不動化) が挙げられる。揮発性麻酔薬では、脊髓腹角の運動神経を抑制し中枢性に筋弛緩作用を生じるが、理想的な筋弛緩状態にするには深い麻酔深度を要する。揮発性麻酔薬を高用量で使用すると、容量依存性副作用のリスクが高まる。したがって、神経筋遮断薬 (NMBAs) を全身麻酔薬と併用することにより、適切な筋弛緩状態を維持するにあたり全身麻酔薬の需要量が減り、麻酔リスクを減らすことができる。

本研究では、犬における非脱分極性NMBAsのロクロニウムによる末梢性筋弛緩作用および特異的筋弛緩回復薬のスガマデクスに対する注射麻酔薬のアルファキサロンとの相互作用を明らかにすることを目的として、実験的検討を計画した。第一章では、犬におけるロクロニウム単回投与の筋弛緩作用に対するセボフルラン麻酔、プロポフォール麻酔およびアルファキサロン麻酔の相互作用を実験的に評価した。第二章では、アルファキサロン麻酔下の犬におけるロクロニウムの用量反応曲線を作成し、その力価およびED₅₀とED₉₅を実験的に検討した。第三章では、アルファキサロン麻酔下の犬におけるロクロニウム単回投与の筋弛緩作用に対する特異的筋弛緩回復薬のスガマデクスの筋弛緩逆転作用を評価した。

第一章では、临床上健康なビーグル犬8頭を用い、最低2週間間隔で測定した個々の供試犬のセボフルラン最小肺泡濃度 (MAC) の1.25倍 (SEVO群)、プロポフォールの最小注入速度 (MIR) の1.25倍 (PROP群)、またはアルファキサロンのMIRの1.25倍 (ALFX群) で麻酔維持した。神経筋機能は加速度感知型筋弛緩モニターによる総腓骨神経への四連 (TOF) 刺激で評価し、ロクロニウム1mg/kgを静脈内単回投与 (IV) した。臨床的筋弛緩持続時間 (TOFカウントが0から4になるまで) は、ALFX群やPROP群ではSEVO群に比較して有意に短かった。また、PROP群ではALFX群に比較して有意に短かった。総筋弛緩持続時間 (ロクロニウム投与からTOF比が0.9になるまで) は、ALFX群やPROP群ではSEVO群に比較して有意に短かった。結論として、犬において、アルファキサロンとプロポフォールはロクロニウムの末梢性筋弛緩作用をセボフルランほど増強延長しないと考えられた。

第二章では、临床上健康なビーグル犬8頭を用い、あらかじめ測定した個々の供試犬

の各供試犬のアルファキサロンのMIRを予め決定し、最低2週間間隔で1.25MIRのアルファキサロン麻酔下で3回のロクロニウム単回投与実験を実施した。ロクロニウムの単回投与量は、100、175または250 μ g/kg IV(R100群、R175群またはR250群)とし、投与前後に供試犬の神経筋機能を総腓骨神経へのTOF刺激に対する反応性で評価した。TOF刺激に対する支配筋の最初の収縮高(T1)の最低値をコントロール値で校正し、得られた値とロクロニウムの投与量を用い、用量反応曲線を作成した。用量反応曲線から算出したロクロニウムのED₅₀およびED₉₅は175 μ g/kgおよび232 μ g/kgであった。アルファキサロン麻酔下の犬における、TOFカウントを0にするにあたりロクロニウムの推奨投与量は0.5mg/kgと考えられた。

第三章では、臨床上健康なビーグル犬6頭を用い、各供試犬のALFXのMIRを予め決定し、2週間間隔で1.25MIRのALFX麻酔下で2回のRCRN投与実験を実施した。ロクロニウムの単回投与量は0.5mg/kg IVとし、投与前後に供試犬の神経筋機能を総腓骨神経へのTOF刺激に対する反応性で評価した。TOFカウントが0から1に回復した後、スガマデクス(4mg/kg、スガマ群)またはそれと同じ体積の生理食塩水(対照群)を静脈内投与した。TOF比0.9回復時間はスガマ群11.4(11.1-11.5)分、対照群21.1(19.2-22.1)分であった($p=0.031$)。最大筋弛緩持続時間(TOFカウントが0から1になるまで)は約10分であった。アルファキサロン麻酔下の犬において、スガマデクス4mg/kg IVはロクロニウムの筋弛緩作用を一分間以内に逆転できた。

以上のことから、犬において、アルファキサロンとプロポフォールはロクロニウムの末梢性筋弛緩作用をセボフルランほど増強延長しないと考えられた。アルファキサロン麻酔下の犬におけるロクロニウムのED₅₀およびED₉₅は175 μ g/kgおよび232 μ g/kgであった。また、ロクロニウム0.5mg/kg単回IV投与の最大筋弛緩持続時間は約10分、TOF比0.9回復時間は約21分であった。アルファキサロン麻酔下の犬においても、スガマデクス4mg/kg IVはロクロニウムの筋弛緩作用を有効に逆転できた。

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

本論文は、犬におけるステロイド系注射麻酔薬のアルファキサロンと神経筋遮断薬 (NMBA) のロクロニウムの相互作用を明らかにすることを目的とし、第一章ではロクロニウムの神経筋遮断作用に対するセボフルラン麻酔、プロポフォール麻酔およびアルファキサロン麻酔の相互作用を比較し、第二章ではアルファキサロン麻酔下のロクロニウムの 50% 有効量と 95% 有効量 (ED50 と ED95) を検討した。また、第三章において、ロクロニウムの特異的拮抗薬であるスガマデクスによる神経筋遮断拮抗効果をアルファキサロン麻酔下の犬において評価した。

研究の背景と目的

現在の獣医麻酔では、全身麻酔の 3 要素である鎮痛 (Analgesia: 無痛)、意識消失 (Amnesia: 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、この 3 要素を鎮痛薬、全身麻酔薬および NMBA によってそれぞれ得るバランス麻酔の概念が導入されている。しかし、一部の全身麻酔薬は、脊髄運動ニューロンの抑制による筋弛緩効果を有し、NMBA と全身麻酔薬の同時投与は様々な程度で筋弛緩状態を増強することから、その相互作用を明確にする必要がある。

アルファキサロンは、2013 年 12 月に β -シクロデキストリンに包接することで親水性を高めた製剤が犬猫の全身麻酔薬として承認され、獣医療において広く臨床応用されている。ロクロニウムは、2007 年 7 月に人体薬として承認されたアミノステロイド系非脱分極性 NMBA であり、 γ -シクロデキストリン誘導体であるスガマデクスと包接体を形成することでその筋弛緩効果を確実に拮抗できることから、獣医療においても犬猫のバランス麻酔に広く利用されている。しかしながら、ロクロニウムとアルファキサロンの相互作用は未調査のままであり、アルファキサロン麻酔下の犬におけるロクロニウムの有効量に関する情報は皆無であった。

本研究では、犬におけるアルファキサロンとロクロニウムの神経筋遮断に対する相互作用を明らかにするとともに、スガマデクスによるロクロニウムの神経筋遮断作用に対する拮抗効果をアルファキサロン麻酔下の犬において評価することを目的とした。

研究の成果

第一章では、臨床上健康なビーグル犬 8 頭を最低 2 週間間隔で繰り返し用い、個々の供試犬のセボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) の 1.25 倍 (SEVO 群)、プロポフォール最小注入速度 (MIR) の 1.25 倍 (PROP 群) またはアルファキサロン MIR の 1.25 倍 (ALFX 群) で麻

酔維持してロクロニウム 1 mg/kg を単回静脈内投与 (IV) し、加速度感知型筋弛緩モニターを用いて神経筋機能を総腓骨神経への四連 (TOF) 刺激に対する反応性で評価した。ロクロニウム単回 IV による臨床的筋弛緩持続時間 (TOF カウントが 0 から 4 に回復するまでの時間) は、SEVO 群 [27.3 (26.0-30.3) 分, 中央値 (第 1-第 3 四分位数)] に比較して ALFX 群 [22.4 (18.6-23.1) 分; $p = 0.017$] および PROP 群 [16.6 (15.4-18.0) 分; $p = 0.002$] では有意に短く、PROP 群では ALFX 群より有意に短かった ($p = 0.020$)。総筋弛緩持続時間 (ロクロニウム投与から TOF 比 0.9 に神経筋遮断作用が回復するまでの時間) は、SEVO 群 (43.7 ± 9.9 分, 平均値 \pm 標準偏差) に比較して ALFX 群 (32.5 ± 8.4 分; $p = 0.036$) および PROP 群 (25.1 ± 2.7 分; $p < 0.001$) で有意に短かった。これらの結果から、犬において、アルファキサロン 1.25 MIR 麻酔およびプロポフォール 1.25 MIR 麻酔は、ロクロニウムの神経筋遮断作用をセボフルラン 1.25 MAC 麻酔ほど増強延長しないことが明らかとなった。

第二章では、臨床上健康なビーグル犬 8 頭を最低 2 週間間隔で 3 回用い、あらかじめ個々の供試犬で測定したアルファキサロン MIR の 1.25 倍で麻酔維持してロクロニウム 100、175 または 250 $\mu\text{g/kg}$ IV を単回投与し (R100 群、R175 群または R250 群)、加速度感知型筋弛緩モニターを用いて神経筋遮断効果を総腓骨神経への TOF 刺激に対する反応性で評価した。TOF 刺激に対する支配筋の最初の収縮高 (T1) の最低値をコントロール値で校正し、ロクロニウムによる神経筋遮断作用の用量反応曲線を作成し、ED50 および ED95 を求めた。アルファキサロン 1.25 MIR 麻酔下の犬におけるロクロニウムの ED50 は 175 $\mu\text{g/kg}$ および ED95 は 232 $\mu\text{g/kg}$ であった。アルファキサロン麻酔下の犬において、TOF カウント 0 の神経筋遮断効果を得られるロクロニウムの推奨単回投与量は 0.5 mg/kg IV と考えられた。

第三章では、臨床上健康なビーグル犬 6 頭を 2 週間間隔で 2 回用い、あらかじめ個々の供試犬で測定したアルファキサロン MIR の 1.25 倍で麻酔維持してロクロニウム 0.5 mg/kg を単回 IV し、加速度感知型筋弛緩モニターを用いて神経筋遮断効果を総腓骨神経への TOF 刺激に対する反応性で評価した。TOF カウントが 0 から 1 に回復した時点で、スガマデクス 4 mg/kg IV (SGDX 群) または同体積の生理食塩液の IV を実施した (対照群)。ロクロニウム投与後の最大筋弛緩持続時間 (TOF カウントが 0 から 1 になるまで) は、両群とも約 10 分であった。ロクロニウム投与から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間は、SGDX 群で 11.4 (11.1-11.5) 分および対照群で 21.1 (19.2-22.1) 分であり、SGDX 群で有意に短縮した ($p = 0.031$)。アルファキサロン麻酔下の犬において、スガマデクス 4 mg/kg IV によりロクロニウムの神経筋遮断効果を 1 分間以内に逆転できた。

本論文の研究成果として、犬のアルファキサロン麻酔とプロポフォール麻酔はロクロニウムの神経筋遮断作用をセボフルラン麻酔ほど増強延長しないこと、アルファキサロン麻酔下の犬におけるロクロニウムの ED50 は 175 $\mu\text{g/kg}$ および ED95 は 232 $\mu\text{g/kg}$ であること、スガマデクスはアルファキサロン麻酔下の犬においてもロクロニウムの神経筋遮断効果を速やかかつ確実に逆転できることが明らかとなった。

研究の評価

本論文は、犬におけるアルファキサロンとロクロニウムの神経筋遮断に対する相互作用

を明らかにするとともに、アルファキサロン麻酔下の犬においてもスガマデクスはロクロニウム神経筋遮断効果を速やかかつ確実に逆転できることを明らかにした。本論文で得られた成果は、犬におけるバランス麻酔の開発に有用な情報であり、犬臨床の発展に寄与すると期待される。

学位論文の一部を公表した論文

Chen I-Y, Tamogi H, Wei Y, Kato K, Itami T, Sano T, Yamashita K. 2022. Effects of sevoflurane, propofol or alfaxalone on neuromuscular blockade produced by a single intravenous bolus of rocuronium in dogs. Vet Anaesth Analg 49:36-44.

以上のことから、CHEN I-YING 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。

2023 年 2 月 7 日

審査委員

主査	教 授	山下	和人
副査	教 授	鳥巢	至道
副査	准教授	大田	寛
副査	准教授	佐野	忠士