

称号及び氏名	博士（獣医学）	太田 稔
学位授与の日付	平成26年8月31日	
論文名	セボフルラン吸入麻酔下のサラブレッド種競走馬における麻酔管理法に関する研究 (Studies on anesthetic management of thoroughbred racehorses anesthetized with sevoflurane)	
論文審査委員	主査	大橋 文人
	副査	久保 喜平
	副査	岡田 利也
	副査	嶋田 照雅

## 論文要旨

サラブレッド種競走馬の外科手術は、そのほとんどが全身吸入麻酔下で行われている。中でもセボフルランを用いた吸入麻酔法は、他の麻酔法と比較して、麻酔深度の調節性に優れ、麻酔からの覚醒の質も良いことから、幅広く臨床応用されている。一方、セボフルラン吸入麻酔のデメリットとして、用量依存性の循環抑制があげられる。ウマでしばしば問題となる X 大腸炎、ミオパチー、蹄葉炎などの術後合併症の発生機序は、未だ十分に解明されていないが、麻酔中の循環機能の低下は、これら術後合併症の発生リスクを高めることになる。特に日頃から精神的にも、肉体的にもストレスにさらされている競走馬では、他の動物種に比較して術後合併症の発生率が格段に高いことから、麻酔中の循環機能の維持は、麻酔管理上の重要な課題となっている。本研究の目的は、セボフルラン吸入麻酔下のサラブレッド種競走馬において、麻酔中の循環改善を中心とした、より安全性の高い麻酔管理法について検討することである。

### 第1章：膠質輸液剤による循環改善効果

吸入麻酔薬によって引き起こされた循環機能の低下を改善する方法としては、輸液剤の投与が有効とされている。そこで本章では、晶質輸液剤よりも少ない輸液量で体液量

の増大を維持することが可能とされている膠質輸液剤が、セボフルラン吸入麻酔下のウマの血行動態に及ぼす影響を評価した。実験では、セボフルラン吸入麻酔下の6頭のサラブレッド種に6%ハイドロキシエチルスターチ液（HES）を投与した。麻酔中は終末呼気セボフルラン濃度（ $ET_{sevo}$ ）を2.8%に維持し、6%HES（5 ml/kg）を毎回15分かけて15分間隔で3回繰り返し静脈内投与した。また、HESに加え、乳酸リンゲル液（10 ml/kg/hr）も持続投与した。実験中は、心拍数（HR）および平均動脈圧（MAP）に有意な変化は認められなかった。平均右心房圧、1回拍出量（SV）および心拍出量（CO）は用量依存性に有意に増加した。一方、末梢血管抵抗（SVR）は有意に減少した。実験中は、血中電解質濃度（ $Na^+ \cdot K^+ \cdot Cl^-$ ）に有意な変化は認められなかったが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、総蛋白およびアルブミン濃度は用量依存性に減少した。以上のことから、HES投与は、SVRを減少させるため、MAPに有意な変化は認めないが、COを用量依存性に増加させることから、セボフルラン吸入麻酔下における循環改善に有効であることが明らかとなった。

## 第2章：ドブタミンおよびフェニレフリンによる循環改善効果

輸液剤の投与の他に、吸入麻酔薬によって引き起こされた循環機能の低下を改善する方法としては、心血管作動薬の投与も有効とされている。本章では、心血管作動薬（ドブタミンおよびフェニレフリン）が、セボフルラン吸入麻酔下のウマの心血管系に及ぼす影響を評価した。実験では、セボフルラン吸入麻酔下の6頭のサラブレッド種に3段階の用量のドブタミンおよびフェニレフリンを投与した。麻酔中は $ET_{sevo}$ を2.8%に維持し、3段階の用量（0.5, 1.0, 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）のドブタミンを各15分間連続投与した。30分間の投薬休止期間の後、続いて3段階の用量（0.25, 0.5, 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）のフェニレフリンを各15分間連続投与した。両薬物の投与中にHRの有意な変化は認められなかった。両薬物ともにMAPを同程度にまで上昇させた。ドブタミンは、SVを増加させることによって、MAPとCOを増加させた。一方、フェニレフリンは、SVRを上昇させることによって、MAPを上昇させたもののCOを減少させた。血漿中フェニレフリン濃度は、投与用量の増加に伴って上昇し、投与開始15、30および45分後の値は、それぞれ $6.2 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ 、 $17.0 \pm 4.8 \text{ ng/ml}$  および  $37.9 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$  であった。血漿中フェニレフリン濃度とMAPおよびSVRとの間には正の相関が、COの間には負の相関が認められた。以上のことから、両薬物ともにセボフルランによって引き起こされた低血圧を改善するが、フェニレフリンよりもドブタミンのほうが、より効果的であることが明らかとなった。

## 第3章：フェンタニル constant rate infusion（CRI）の臨床有用性

近年、吸入麻酔薬による呼吸循環抑制を軽減するため、吸入麻酔薬と鎮静薬や鎮痛薬を組み合わせることにより吸入麻酔薬の必要量を減少させる「バランス麻酔法」が、ウ

マにおいても幅広く応用されている。オピオイド性鎮痛薬であるフェンタニルは、強力な鎮痛効果を発現し、ヒトや小動物領域で幅広く応用されているが、ウマにおける効果は未だ十分に検討されていない。そこで本章では、フェンタニルのウマにおける鎮痛効果を評価すると同時に、セボフルラン吸入麻酔とフェンタニルの **CRI** を併用したバランス麻酔法の臨床有用性を検討した。実験では、セボフルラン単独により麻酔維持した群 (**S 群 ; n=9**) とセボフルランーフェンタニル **CRI** により麻酔維持した群 (**SF 群 ; n=9**) との間で、内固定術に必要な **ET<sub>SEVO</sub>** および循環機能の指標を比較した。**SF 群** では、麻酔中に負荷量のフェンタニル (**5.0 µg/kg**) を **15** 分かけて投与し、続いて維持量 (**0.1 µg/kg/min**) を持続投与した。術中の平均 **ET<sub>SEVO</sub>** は、**SF 群** (**2.6±0.2 %**) が **S 群** (**3.0±0.3 %**) に比較して有意に低値を示した。また、**SF 群** の **9** 頭中 **7** 頭で血漿中フェンタニル濃度を測定した結果、術中の濃度 (**6.12±0.88~7.78±1.12 ng/ml**) は安定しており、有意な変動は認められなかった。両群の **MAP** に有意差は認められなかったが、循環改善に用いたドブタミンの平均投与速度は、**SF 群** (**0.56±0.30 µg/kg/min**) が **S 群** (**0.90±0.16 µg/kg/min**) に比較して有意に低値を示した。以上のことから、フェンタニル **CRI** は、サラブレッド種競走馬の内固定術において、セボフルランの必要量を約 **13%**減少させ、麻酔中の循環抑制を軽減することが明らかとなった。ただし、フェンタニルは一定の鎮痛効果を発現したものの、ウマでは他の動物種ほどの鎮痛効果は得られないと推察された。

#### 第 4 章 : メデトミジン **CRI** の臨床有用性

本章では、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体作動薬であるメデトミジンの **CRI** の臨床有用性を検討した。実験では、セボフルラン単独により麻酔維持した群 (**S 群 ; n=25**) とセボフルランーメデトミジン **CRI** (**0.05 µg/kg/min**) により麻酔維持した群 (**SM 群 ; n=25**) との間で、関節鏡手術に必要な **ET<sub>SEVO</sub>** および循環機能の指標を比較した。また、**S 群** では麻酔終了時にメデトミジン (**1.0 µg/kg**) を静脈内ボラス投与し、**SM 群** では麻酔終了時に追加の薬物は投与せず、両群の覚醒状態を比較した。術中の平均 **ET<sub>SEVO</sub>** は、**SM 群** (**2.5±0.1 %**) が **S 群** (**2.8±0.1 %**) に比較して有意に低値を示した。術中の **MAP** は、**SM 群** (**71±7 mmHg**) が **S 群** (**67±5 mmHg**) に比較して有意に高値を示した。一方、平均ドブタミン投与速度は、**SM 群** (**0.55±0.34 µg/kg/min**) が **S 群** (**0.89±0.21 µg/kg/min**) に比較して有意に低値を示した。各覚醒所見の出現時間および起立までの時間に有意差は認められなかったが、**S 群** より **SM 群** の方が、起立を試みた回数が有意に少なく、起立スコアも有意に優れていた。以上のことから、メデトミジン **CRI** は、サラブレッド種競走馬の関節鏡手術において、セボフルランの必要量を約 **10%**減少させ、麻酔中の循環抑制を軽減すると同時に、覚醒の質を向上させることが明らかとなった。

以上の研究から、いずれの方法も、サラブレッド種競走馬において、セボフルラン吸入麻酔の安全性向上につながる有効な麻酔管理法であると考えられた。

## 審査結果の要旨

サラブレッド種競走馬の外科手術は、主に全身吸入麻酔下で行われており、中でもセボフルランを用いた吸入麻酔法は、濃度の調節性ならびに覚醒の質などの点から、幅広く臨床応用されている。一方、セボフルラン吸入麻酔のデメリットとして、用量依存性の循環抑制があげられる。麻酔中の循環機能の低下は、術後合併症の発生リスクを高めること等から、麻酔中の循環機能の維持は、麻酔管理上の重要な課題となっている。本研究では、セボフルラン吸入麻酔下のサラブレッド種競走馬において、麻酔中の循環改善を中心とした、より安全性の高い麻酔管理法について検討することを目的として試験供試馬および臨床例による試験を行い、下記の結果を得た。

第1章では、一般的な輸液製剤である晶質輸液剤よりも少ない輸液量で体液量の増大を可能とする膠質輸液剤がセボフルラン吸入麻酔下のウマの血行動態に及ぼす影響を評価するために、セボフルラン吸入麻酔下の6頭のサラブレッド種に6%ヒドロキシエチルスターチ液（HES）を投与して血行動態を評価した。その結果、心拍数（HR）および平均動脈圧（MAP）に有意な変化は無く、末梢血管抵抗（SVR）は有意に減少したが、平均右心房圧、1回拍出量（SV）および心拍出量（CO）は用量依存性に有意に増加し、HES投与がセボフルラン吸入麻酔下における循環改善に有効であることを明らかにした。

第2章では、心血管作動薬（ドブタミンおよびフェニレフリン）が、セボフルラン吸入麻酔下のウマの心血管系に及ぼす影響を評価するために、6頭のサラブレッド種に3段階の用量のドブタミンおよびフェニレフリンを投与して循環動態を評価した結果、両薬物ともにMAPを同程度にまで上昇させ、ドブタミンはSVを増加させることによってMAPとCOを増加させ、フェニレフリンはSVRを上昇させることによってMAPを上昇させたもののCOを減少させた。そのため、両薬物ともにセボフルランによって引き起こされた低血圧を改善するが、フェニレフリンよりもドブタミンのほうが、より効果的であることを明らかとした。

第3章では、セボフルラン吸入麻酔の呼吸循環抑制の軽減法として、オピオイド性鎮痛薬であるフェンタニル持続注入法の併用の有用性を評価するために、下肢亀裂骨折症例馬の螺子内固定術実施症例においてセボフルラン単独投与群を対照群として麻酔状況の評価した結果、併用群ではセボフルラン濃度を有意に減少させることが可能であり、血圧維持のためのドブタミンの投与量も有意に低下させることが可能であることを明

らかにした。

第4章では、 $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬であるメデトミジンの持続注入法の臨床的有用性を検討するために、関節部離断骨折症例馬の関節鏡手術例においてセボフルラン単独麻酔群を対照群として、セボフルランーメデトミジン持続注入群の麻酔維持状況を評価した結果、併用群ではセボフルラン濃度およびドブタミン投与速度を有意に減少させることが可能であり、覚醒もより良好であることを明らかにした。

本研究は、サラブレッド種競走馬の外科手術に際して、より安全でより速やかで安定した覚醒の得られる麻酔法として、セボフルラン麻酔にオピオイド性鎮痛薬または $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬の持続注入法の併用がより有用性が高いことを明らかにし、状況に応じての膠質輸液剤の輸液、心血管作動薬の使用が有効であることを明らかにした。これらの成績は、馬臨床学、臨床獣医学、麻酔学に大きく貢献するものと評価する。

本論文の審査および学力確認と併せて博士（獣医学）の学位を授与することを適当と認める。