

称号及び氏名 博士（獣医学） 奥 河寿臣

学位授与の日付 平成23年2月20日

論文名 プロポフォールを用いたウマの全静脈麻酔（TIVA）に関する研究

論文審査委員
主査 大橋 文人
副査 笹井 和美
副査 久保 喜平
副査 長谷川 貴史

論文要旨

新しい静脈麻酔薬であるプロポフォールは、体内への蓄積性が低く、効果発現が速やかで、作用時間が短いことなどから、ヒトの全静脈麻酔(TIVA)に広く応用されつつある。一方、本薬剤をウマの TIVA に応用するうえで明らかにされるべき特性、すなわち投与速度と麻酔作用との関係、循環系への影響、麻酔導入および覚醒時の行動特性は十分に検討されていない。本研究の目的はこれらプロポフォールのウマにおける基本的特性を明らかにすることであり、外科手術への応用についても併せて検討した。

第1章では適正な麻酔深度を維持するために必要なプロポフォール単独の持続投与速度を明らかにするために、吸入麻酔薬の最小肺胞内濃度(MAC)に相当する最小投与速度(MIR)を決定した。投与速度の変更に伴う麻酔深度の変化は、疼痛刺激に対する体動反応の有無により評価した。併せて、動脈血中プロポフォール濃度を測定し、MIR に対応する濃度 Cp_{50} (麻酔対象の 50%において疼痛刺激に対する体動反応を抑制する静脈麻酔薬の血液中濃度)を算出した。さらに、至適な麻酔深度を得る投与速度として 95%有効量(ED_{95})を算出した。MIR および Cp_{50} はそれぞれ 0.10 ± 0.02 mg/kg/min (平均±標準偏差) および 5.3 ± 1.4 μ g/ml であった。また、プロポフォール投与速度と体動反応が抑制された割合の間には高い相関性が認められ ($p < 0.01$)、これらの関係を示した近似回帰直線より算出した ED_{95} は 0.1384 mg/kg/min であった。以上のことから、外科手術を目的としたウマの TIVA におけるプロポフォールの至適投与速度は、概ね 0.14 mg/kg/min (1.4 MIR) と推測された。

第2章ではプロポフォールによる TIVA がウマの循環系に及ぼす影響を明らかにするために、3種類の持続投与速度 (0.14 、 0.20 および 0.30 mg/kg/min) における循環系指標の変化を検討した。なお、呼吸は間歇的陽圧換気(IPPV)法を適用し、動脈血二酸化炭素分圧 ($PaCO_2$) を $45 \sim 55$ mmHg に維持した。

投与速度の増加に伴い、1 回心拍出量(SV)および全身血管抵抗(SVR)は有意に減少した。また、前駆出時間(PEP)は有意に延長し、駆出時間(ET)に対する PEP の比率(PEP/ET)は有意に増加した。心拍出量(CO)、心係数(CI)、平均動脈圧(MAP)、平均右心房圧(MRAP)およびETに有意な変化は認められなかった。以上のことから、0.14~0.30 mg/kg/min の持続投与においては、心収縮力の低下に起因して SV が用量依存性に減少する一方、CO は減少しないこと、また SVR は用量依存性に低下するが、MAP は減少しないことが明らかとなった。

第 3 章ではプロポフォール麻酔における麻酔導入および覚醒時の特性を明らかにするために、一般的に普及しているチオペンタール加グアヤコール・グリセリン・エーテル(GGE)麻酔法のそれと臨床学的に比較した。キシラジン 1.0 mg/kg による麻酔前処置後のプロポフォール 3.0 mg/kg の投与(XPF 群)、キシラジン 1.0 mg/kg およびミダゾラム 20 μ g/kg による麻酔前処置後のプロポフォール 3.0 mg/kg の投与(XMPF 群)による倒馬においては、前肢帯筋の緊張を伴う一過性の頸部の挙上と前肢の伸展が特徴的であったが、キシラジン 1.0 mg/kg による麻酔前処置後のチオペンタール 4.0 mg/kg および 5%GGE 2.0 ml/kg の混合液の投与(XTGGE 群)による倒馬では、このような所見は観察されなかった。覚醒時間は XMPF 群で XTGGE 群に比較して有意に短時間で、その質も有意に優れていた。一方、XPF 群では倒馬直後のパドリングおよびホイストによる馬体懸垂時の体動が多く観察されたが、XMPF 群においては全く観察されなかった。また、麻酔薬投与開始から横臥するまでの時間は、XPF 群では XMPF に比較して有意に長時間であった。以上のことから、ウマにおけるプロポフォールを用いた麻酔導入は、倒馬時に筋緊張や前肢の伸展が発現し、チオペンタール加 GGE 麻酔に比較して必ずしも良質とはいえないものの、覚醒の質は極めて良好なこと、キシラジンにミダゾラムを併用した麻酔前処置はキシラジンのみによるそれと比較して、プロポフォールによる麻酔導入の質の改善および倒馬時間の短縮に有効であることが明らかとなった。

第 4 章においては、ウマのプロポフォールを用いた TIVA 法として臨床上有用と考えられる組合せのひとつとして、ケタミンとの併用持続投与法を選択し、その臨床的有用性を検討するために、サラブレッド種成馬 7 頭における骨折の螺子固定術に応用した。プロポフォールの持続投与開始速度は 0.15 mg/kg/min として、その後、適切な麻酔作用が得られるように投与速度を調節した。一方、ケタミンの投与速度は 50 μ g/kg/min で一定とした。呼吸は IPPV 法を適用し、PaCO₂ を 35~45 mmHg の範囲内に維持した。プロポフォールによる倒馬では、倒馬の質に個体差が認められた。維持麻酔のためのプロポフォール平均投与速度は 0.16 ± 0.02 mg/kg/min、平均投与時間は 124 ± 11 分間、であった。手術中の麻酔深度を示すバイタルサインは、特に問題なく良好に維持された。麻酔期間中の HR は有意に増加したが、MAP に有意な経時的変化はなく、100 mmHg 以上の値が維持された。麻酔終了から起立までの平均時間は 70 ± 23 分間であり、麻酔後の明らかな合併症は観察されなかった。以上のことから、プロポフォール-ケタミン TIVA は倒馬に問題が残るものの、競走馬における骨折の内固定術に対して、臨床応用可能な方法と考えられた。

以上の研究から、プロポフォールをウマの TIVA に臨床応用するうえで重要な基本的特性が明らかとなった。MIR は 0.10 ± 0.02 mg/kg/min であり、外科手術のために必要な至適投与速度は概ね 0.14 mg/kg/min (1.4 MIR)と推測された。持続投与は用量依存性に循環を抑制するものの、その程度は吸入麻酔に比較して軽度であると推察された。また、麻酔導入においては、筋緊張やパドリングを示す例が認められたが、麻酔前処置においてキシラジンにミダゾラムを併用することで倒馬の質は改善された。覚醒の質は極めて良好であった。さらに、プロポフォール-ケタミンによる TIVA は競走馬の骨折の内固定術に対して応用可能であった。以上のことから、プロポフォールを用いた TIVA はウマの外科手術を目的

とした麻酔法として臨床応用可能な方法と考えられた。ただし、プロポフォールを用いた麻酔導入の質の改善については、さらに検討する余地があると考えられた。

審査結果の要旨

馬は経済動物並びに伴侶動物としても社会的に重要な動物であり、その診断および治療に際しては、体格が大きいことから鎮静または麻酔が不可欠なことが多い。近年、ヒトの全静脈麻酔 (TIVA) に、新しい静脈麻酔薬であるプロポフォールが、体内への蓄積性が低く、効果発現が速やかで、作用時間が短いことなどから、広く応用されつつあるが、本薬剤をウマの TIVA に応用するうえで明らかにされるべき特性、すなわち投与速度と麻酔作用との関係、循環系への影響、麻酔導入および覚醒時の行動特性は十分に検討されていない。本研究では、これらプロポフォールのウマにおける基本的特性を明らかにすることを目的とし、外科手術への応用についても併せて検討し、以下の結果を得た。

第 1 章では、適正な麻酔深度を維持するために必要なプロポフォール単独の持続投与速度を明らかにするために、最小投与速度 (MIR)、MIR に対応する濃度 Cp_{50} (麻酔対象の 50% において疼痛刺激に対する体動反応を抑制する静脈麻酔薬の血液中濃度) を算出し、さらに、至適な麻酔深度を得る投与速度として 95% 有効量 (ED_{95}) を算出した。その結果、MIR および Cp_{50} の平均±標準偏差は、それぞれ 0.10 ± 0.02 mg/kg/min および 5.3 ± 1.4 μ g/ml であり、 ED_{95} は 0.1384 mg/kg/min であり、外科手術を目的としたウマの TIVA におけるプロポフォールの至適投与速度は、概ね 0.14 mg/kg/min (1.4 MIR) と推測された。

第 2 章では、プロポフォールによる TIVA がウマの循環系に及ぼす影響を明らかにするために、3 種類の持続投与速度 (0.14 、 0.20 および 0.30 mg/kg/min) における循環系指標の変化を検討した。その結果、投与速度の増加に伴い、1 回心拍出量 (SV) および全身血管抵抗 (SVR) は有意に減少し、前駆出時間 (PEP) は有意に延長し、駆出時間 (ET) に対する PEP の比率 (PEP/ET) は有意に増加したが、心拍出量 (CO)、心係数 (CI)、平均動脈圧 (MAP)、平均右心房圧 (MRAP) および ET に有意な変化は認められなかった。以上の結果より、 $0.14 \sim 0.30$ mg/kg/min の持続投与においては、心収縮力の低下に起因して SV が用量依存性に減少する一方、CO は減少しないこと、また SVR は用量依存性に低下するが、MAP は減少しないことが明らかとなった。

第 3 章では、プロポフォール麻酔における麻酔導入および覚醒時の特性を明らかにするために、一般的に普及しているチオペンタール加グアヤコール・グリセリン・エーテル (GGE) 麻酔法のそれと臨床学的に比較した。その結果、ウマにおけるプロポフォールを用いた麻酔導入は、倒馬時に筋緊張や前肢の伸展が発現し、チオペンタール加 GGE 麻酔に比較して必ずしも良質とはいえないものの、覚醒の質は極めて良好なこと、キシラジンにミダゾラムを併用した麻酔前処置はキシラジンのみによるそれと比較して、プロポフォールによる麻酔導入の質の改善および倒馬時間の短縮に有効であることが明らかとなった。

第 4 章においては、ウマのプロポフォールを用いた TIVA 法として臨床上有用と考えられる組合せのひとつとして、ケタミンとの併用持続投与法を選択し、その臨床的有用性を検討するために、サラブレッド種成馬 7 頭における骨折の螺子固定術に応用した。プロポフォールの持続投与開始速度は 0.15 mg/kg/min として、その後、適切な麻酔作用が得られるように投与速度を調節し、ケタミンの投与速度は

50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で一定とした。その結果、維持麻酔のためのプロポフォール平均投与速度は 0.16 ± 0.02 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ 、平均投与時間は 124 ± 11 分間であり、手術中の麻酔深度は、特に問題なく良好に維持された。麻酔期間中の HR は有意に増加したが、MAP に有意な経時的変化はなく、100 mmHg 以上の値が維持され、麻酔終了から起立までの平均時間は 70 ± 23 分間であり、麻酔後の明らかな合併症は観察されなかった。以上のことから、プロポフォール-ケタミン TIVA は、競走馬における骨折の内固定術に対して、臨床応用可能な方法と考えられた。

本研究は、ウマにおけるプロポフォールによる TIVA 麻酔法の基本的特性を明らかにするとともに、実際の臨床応用としてプロポフォール-ケタミンによる TIVA は競走馬の骨折の内固定術に対して応用可能であることを明らかにし、ウマの診断・治療法に有効な麻酔法を明示した。これらの成績は、臨床獣医学ならびに畜産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結果と合わせて博士（獣医学）の学位を授与することを適当と認める。