

論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成22年度博士課程 入学

氏名 飯塚 智也

指導教員名 西村 亮平

論文題目 犬における薬物動態／薬力学的特性に基づいた最適な
プロポフォール-フェンタニル麻酔法の開発

静脈麻酔薬のプロポフォールは、人医療において麻酔導入・維持薬として広く普及しており、維持薬として用いた場合、吸入麻酔薬と比べて術後の悪心・嘔吐、せん妄、疼痛、免疫抑制が少ないなどの利点が報告されている。獣医療においてもプロポフォールは麻酔導入薬として広く用いられているが、維持薬としての使用は一部に限られている。その理由の1つとして手術麻酔時に必須となる強力な鎮痛薬と併用したときの薬力学的相互作用に関する情報がほとんど存在しないことが挙げられる。

合成オピオイドであるフェンタニルは、獣医療において強力な術中鎮痛として頻用されている薬剤の1つである。麻酔中にフェンタニルなどの強力な鎮痛薬を併用する理由は、全身麻酔薬が十分な鎮痛作用（侵害刺激遮断作用）を持たないためであるが、併用により麻酔薬必要量の大幅な減少効果による血行動態の安定、術後疼痛の減少、抜管時間の短縮など副作用の軽減にも有用なためである。

複数の薬物を併用した場合、薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用の両方を考慮する必要がある、犬でプロポフォールとフェンタニル麻酔を併用した場合の薬物動態学的相互作用については、プロポフォール単独麻酔と比較して分布容

積が変化するものの全身クリアランスはあまり変化しないことなどが報告されている。一方、薬力学的相互作用についてはフェンタニル併用による吸入麻酔薬の最小肺胞濃度減少効果が報告されているが、それ以外はほとんど検討されておらず詳細は不明である。犬においてプロポフォール-フェンタニル麻酔を安全かつ効果的に実施可能とし、臨床現場で広く使用可能とするためには、これら薬剤の薬力学的相互作用を明らかにすることが重要と考えられる。

そこで本研究では、これらの点を明らかにするためにいくつかの検討を行った。まず薬力学的相互作用の検討に先立ち、犬においてもプロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔と比べて優位性を持つのか薬物相互作用を考慮していない臨床例を用いて回顧的に検討した（第2章）。次に、薬力学的効果を評価するうえで懸念される、侵襲性の異なる気道管理法による影響を検討した（第3章）。これらの点をふまえた上で、プロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的相互作用を異なる薬力学的効果で評価し、その関係性を検討した（第4章）。最後に臨床例を用いた前向き検討により、プロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的相互作用を評価し、臨床麻酔における最適なプロポフォールおよびフェンタニルの投与方法を検討した（第5章）。

第2章では、術中血圧維持の点から、プロポフォール-フェンタニル麻酔と吸入麻酔を比較するため、薬物相互作用が考慮されていない臨床例490例を用いて、プロポフォール-フェンタニル麻酔とイソフルラン-フェンタニル麻酔の術中低血圧発生率（IOH）を多重ロジスティック解析にて検討した。その結果、プロポフォール-フェンタニル麻酔のIOHの調整オッズ比は0.2であり、イソフルラン-フェンタニル麻酔より有意にIOHの発現頻度が低かった。IOHの関連因子として、他に性別、術式、フェンタニル投与速度が挙げられた。本検討で、犬におけるプロポフォール-フェンタニル麻酔の優位性が示されるのと同時に、薬物相互作用による影響も十分に考慮する必要があることを示唆する結果も得られた。

全身麻酔における気道管理には気管チューブを使用することが多いが、気管への挿管刺激などが以降の検討における薬力学的評価に有意な影響を与えれば、その解釈が難しくなると予想される。そこで、第3章では侵襲性が異なると考えられる気管チューブ、ラリングルマスク、フェイスマスクがプロポフォール麻酔からの覚醒にどのような影響をおよぼすか検討した。その結果、各気道管理法における覚醒時プロポフォール効果部位濃度には、気道管理法の違いによる有意差は認められなかった。この結果から、気道管理法による覚醒時プロポフォール濃度に対する影響は少ないと考えられ、以後の検討における麻酔時気道管理法には臨床麻酔で最も一般的に使用されている気管チューブを用いた。

第4章ではプロポフォールとフェンタニルの薬力学的相互作用を明らかにするため、電気刺激に対する血行動態反応（「電気刺激」）、「自発呼吸」、ファイティング（「人工呼吸不耐」）、および「覚醒」を薬力学的効果として選びそれぞれ検討した。本実験では薬力学的効果と血中濃度の関係性を Loewe synergistic モデルで解析し、各薬力学的効果における相互作用をそれぞれ検討した。その結果、プロポフォール単独投与の EC₅₀（50%の患者が薬力学的効果を示すプロポフォール血中濃度）は、「電気刺激」、「自発呼吸」、「人工呼吸不耐」、および「覚醒」で、12.4、7.3、6.8、および 5.1 μg/mL であった。これら各薬力学的効果においてプロポフォールおよびフェンタニルの相乗作用が認められ、フェンタニルを血中濃度が 3.8~5.9 ng/mL になるように併用することでそれぞれの EC₅₀ は半減し、フェンタニルの血中濃度が 25 ng/mL になるように併用した場合は全ての薬力学的効果において EC₅₀ が 8 割以上減少した。同時に、併用するフェンタニル血中濃度が高濃度の場合は EC₅₀ 減少効果が比較的小さくなる天井効果も確認された。フェンタニルの EC₅₀ 減少効果を各薬力学的効果で比較すると、EC₅₀ 減少割合は「電気刺激」が最も大きく、「覚醒」がもっとも小さかった。本実験により、犬においてプロポフォール-フェンタニル麻酔の相乗作用が各薬力学的効果にて明らかとなり、プロポフォール必要量を減らすためにフェンタニルの併用は非常に効果的であることが示された。

第5章では第4章までの結果に基づいて臨床例において検討を行ったが、症例では複数回におよぶ採血が困難であるため、血中濃度をシミュレーションして行うことが必要となる。しかしながら、現在犬で利用可能な薬物動態モデルは、それぞれプロポフォールとフェンタニル単独で作製されたものであり、これらの薬物動態モデルがプロポフォール-フェンタニル麻酔でも利用可能かは不明である。そこで、第5章の検討に先立ち、第4章のデータを使って薬物動態モデルの血中濃度予測精度を算出することによりプロポフォール-フェンタニル麻酔で利用可能な薬物動態モデルを検討した。検討には薬物動態モデル精度の指標である MDAPE および MDPE を用い、精度が十分である指標とされる MDAPE<30%、-20<MDPE<20%に収まるか検討した。薬物動態モデルの精度比較において、プロポフォールは Cockshott らが報告したモデル（MDAPE=29.7%および MDPE=7.9%）、フェンタニルは Murphy らが報告したモデル（MDAPE=27.2%および MDPE=-4.6%）が最も精度が高かった。従って、以下の検討には、これらの薬物動態モデルを用いた。

第5章では侵害刺激に対する血行動態反応、体動、ファイティングの抑制を合わせて1つの薬力学的効果（「手術刺激」）、症例が抜管可能となる時点を「抜

管」としてそれぞれ評価し、プロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的相互作用を「手術刺激」と「抜管」の関係で検討した。さらに、「手術刺激」におけるEC₅₀の様々なプロポフォールおよびフェンタニル血中濃度の組み合わせで麻酔を維持したと仮定し、その際に生じるプロポフォールとフェンタニルの費用を直接経費として、さらに、麻酔終了後から両薬物の血中濃度が「抜管」のEC₅₀に減少するまでの時間を抜管時間としてシミュレーションした。その結果、プロポフォール単独でのEC₅₀は、「手術刺激」および「抜管」で、15.6および5.2 μg/mLであり、フェンタニルを血中濃度が2.0および4.6 ng/mLになるように併用することでそれぞれのEC₅₀が半減し、フェンタニルの血中濃度が25 ng/mLになるように併用した場合はEC₅₀が9割近く減少した。直接経費はフェンタニルの併用により減少するが、併用するフェンタニル血中濃度が高すぎると逆に増加した。麻酔を30分間維持した場合の抜管時間は、プロポフォール単独だと36.2分であり、フェンタニル血中濃度が1.2 ng/mLになるように併用することで抜管時間は半減するが、フェンタニルの抜管時間短縮効果には天井効果が認められた。本実験では、プロポフォール-フェンタニル麻酔の臨床例における薬力学的相互作用が明らかとなり、フェンタニルを併用することで抜管時間や直接経費の削減が可能であることが示された。

以上の結果から、導入時にフェンタニルを併用することで、就眠に必要なプロポフォール量を減少させることが可能であり、術中はフェンタニルを十分に併用してプロポフォール投与量を極力抑えることにより、麻酔後は速やかな覚醒が期待できると考えられた。大きな手術操作に伴う強い刺激に対しては、フェンタニルの増量が必要であると考えられるが、フェンタニルの天井効果を鑑みると、すでにフェンタニル血中濃度が十分に高い場合はプロポフォールの一時的な増量も考慮すべきであると考えられた。さらに、覚醒に向けてフェンタニルも適宜に減量することにより、麻酔の経費も削減することができると考えられた。