

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 飯塚 智也

従来、麻酔維持は吸入麻酔で行われることが多かったが、調節性に優れた静脈麻酔薬プロポフォールが登場後は、人においてはオピオイドとの組み合わせによる静脈麻酔も広く用いられている。これは、吸入麻酔と比べて合併症が少なく、血行動態も安定するなどの利点を持つことによる。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、麻酔維持薬としての利用は少数例に限られている。これは、フェンタニルなどのオピオイドとの相互作用を含めた薬力学的検討がほとんど行われておらず、適切な麻酔法が明確でないことが理由の一つとなっている。そこで、本研究では犬におけるプロポフォール、フェンタニルの薬力学的相互作用を調べることで、安全で質の高いプロポフォール-フェンタニル麻酔法を確立することを目的に薬力学的検討を行った。

第 2 章では、薬力学的検討は十分でないものの、現状で行われているプロポフォール-フェンタニル麻酔とイソフルラン-フェンタニル麻酔を回顧的に比較した。さらに、人で問題となっているフェンタニルを長時間使った時の蓄積性について検討するために、血中濃度減少時間の指標である Context-sensitive half-time (CSHT) を用いて検討した。その結果、現状でもプロポフォール-フェンタニル麻酔は術中低血圧の発生率が低いこと、犬ではフェンタニルを長時間投与しても CSHT は増加せず、覚醒遅延や覚醒後呼吸抑制遷延な安全性の問題は生じにくいことが示され、以後の検討を行う価値があることが示された。

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による麻酔状態におよぼす影響を検討した。その結果、覚醒および人工呼吸不耐を示すプロポフォール血中濃度は群間で有意差を認めず、気管チューブによる刺激が薬力学的評価におよぼす影響は少ないことが示された。したがって、4 章の麻酔管理には、臨床で一般的に用いられている気管チューブを使用することとした。

第 4 章では、プロポフォール-フェンタニル麻酔における麻酔導入から麻酔維持および覚醒を想定して、覚醒、電気刺激に対する血行動態反応、自発呼吸、人工呼吸不耐の各項目について薬力学的に検討した。なお実験は薬物の血中濃度を Beth らおよび Sano らの薬物動態モデルに基づいてシミュレーションして行い、薬力学的解析は後で測定した実測値に基づいて行った。その結果、いずれの項目に関してもプロポフォールとフェンタニルは相乗的作用を示すことが明らかとなり、円滑な麻酔導入にはプロポフォールの血中濃度が 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度、フェンタニルの血中濃度が 2.5~5 ng/mL となるように両剤を投与するとよいと考えられた。一方、手術操作中はプロポフォールの血中濃度を 3~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、フェンタニルの血中濃度を 10~15 ng/mL に維持することで安定した状態に保つことが可能であり、さらにフェンタニルによる抜管後の呼吸抑制を防止するためには、フェンタニルの血中濃度を 5 ng/mL 以下にしてから、麻酔を終了するとよいと考えられた。一方、本実験で用いた

薬物動態モデルによってシミュレーションした血中濃度と血中濃度の実測値が乖離する例が少なからず存在することが明らかとなった。

第5章では、第4章で得られたプロポフォールー フェンタニル麻酔法を臨床例に応用し、その有用性と安全性を検討した。臨床例での検討に先立ち、犬の臨床例でより精度の高い血中濃度シミュレーションが可能な薬物動態モデルについて検討し、プロポフォールは Cockshott. i モデル、フェンタニルは Murphy_{2.5} モデルがより適した薬物動態モデルであることが示された。この薬物動態モデルを利用してプロポフォールー フェンタニル麻酔を手術症例で実施したところ、安定した麻酔が得られ、手術刺激に対してもほぼ対応可能であることが示された。しかし、フェンタニルの血中濃度を 10 ng/mL 以上に維持しても手術刺激に対して反応する個体が少数例存在したことから、手術操作に伴う強い刺激が予想される場合は、プロポフォールとフェンタニルの血中濃度を一時的に増加させるとよいと考えられた。今回の麻酔法では、抜管後の覚醒遅延や呼吸抑制の遷延は認められず、この面からも有用性の高い麻酔法であると考えられた。さらに、症例データを用いた追加解析から、麻酔終了から抜管に要する時間を短縮させたり、麻酔維持に必要なコストを減少させることも可能であることが示された。

以上本研究により、犬において安全かつ質の高いプロポフォールーフェンタニル麻酔を実施するための麻酔法が開発され、学術上、臨床応用上貢献するところが大きい。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）論文として価値あるものと認めた。