

博士論文（要約）

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

氏名 飯塚 智也

目次

第1章

緒言	1
図表	16

第2章

プロポフォール-フェンタニル麻酔とイソフルラン-フェンタニル麻酔における術中低血圧発生率の比較 および犬におけるフェンタニルの Context-sensitive half-time	19
実験1	
材料と方法	21
結果	23
考察	24
図表	26
実験2	
材料と方法	28
結果	30
考察	31
図表	32

第3章

気道確保法の違いがプロポフォール麻酔におよぼす影響	34
材料と方法	36
結果	41
考察	42
図表	44

第4章

プロポフォールとフェンタニルの薬力学的相互作用の検討	47
材料と方法	48
結果	57
考察	60
図表	65

第 5 章

プロポフォールとフェンタニルの薬力学的特性に基づいたプロポフォール-フェン タニル麻酔法の臨床例における有効性の検証	78
実験 1	
材料と方法	80
結果	83
考察	84
図表	86
実験 2	
材料と方法	96
結果	100
考察	102
図表	104
総括	109
謝辞	113
参考文献	114

第 1 章

緒言

人医療における麻酔の発展

現在は麻酔薬として吸入麻酔薬と静脈麻酔薬が主に使用されているが、これらの使用は 19 世紀から 20 世紀初頭に始まった。吸入麻酔薬は 1842 年にエーテル麻酔が行われるようになってから、現在では様々な吸入麻酔薬が開発されており世界的に広く使用されている。静脈麻酔薬の開発も同時期に始まっており、1864 年にはバルビツール酸が発見されたが、当時発見された薬物には催眠作用がなかったため臨床使用されることはなかった(Dundee & McIlroy 1982)。1903 年には催眠作用を持つ最初のバルビツール酸が経口催眠薬として使用されており(Ball & Westhorpe 2001)、1921 年には静脈投与可能なバルビツール酸が使用できるようになった。1935 年にはチオペンタールが導入され、その臨床使用がすぐに報告された (Jarman & Lawrence Abel 1936)。チオペンタールはそれまでのバルビツール酸で問題視されていた興奮性が少なく、その速やかな作用発現と短時間作用性から臨床的に好んで用いられ、現在でも使用されている。しかし、チオペンタールを繰り返し投与した場合、組織への蓄積性により麻酔からの回復が著しく遅れるため(Hughes et al. 1992)、その使用は麻酔の導入に限定されるようになった。バルビツール酸の他には、フェンシクリジン誘導体のケタミンが 1965 年に初めて人に使用された(Corssen & Domino 1966)。ケタミンはフェンシクリジン特有の心理的副作用(幻覚およびせん妄)を有するため、代表的な静脈麻酔薬にはならなかったが、近年は鎮痛補助薬として再び注目されるようになってきている。続く 1972 年には、イミダゾール誘導体のエトミデートが臨床導入された(Doenicke 1974)。エトミデートは、血行動態の安定性、少ない呼吸抑制、持続投与後の回復が速いなどの特徴を持つため、

麻酔の導入と維持での使用が期待されたが、副腎皮質ホルモン合成を抑制することから、その使用が広く普及することはなかった。ステロイド麻酔薬のアルファキサロンとアルファドロンの合剤であるアルテシンは 1972 年に導入されたが、溶媒のクレモフォールがアナフィラキシーを引き起こしたため、やはり普及することはなかった(Kay & Stephenson 1980)。このように、これらの静脈麻酔薬は安全性や長時間投与による覚醒遅延などが問題視された一方で、吸入麻酔薬は調節性に優れたものが開発されたこともあり、長年にわたって麻酔維持は主に吸入麻酔薬によって行われてきた。

吸入麻酔薬が麻酔維持の代表的薬物であった当初は単剤で安全な麻酔を実施できる麻酔薬の開発が目指されたが、現在は麻酔薬以外に鎮痛作用を主体とした薬物を併用することが一般的になっている。その理由として、適切な麻酔を得るためには複数の要素を満たす必要があることが深く関係している。Rees らは、麻酔を意識消失、鎮痛、および筋弛緩の 3 つの要素から構成される状態であると定義し(Rees G. J. & Gray T. C. 1950)、続いて Woodbridge が Rees らの麻酔の 3 要素に有害反射の抑制を追加した 4 要素を提唱した(Woodbridge 1957)。これらの麻酔の概念は、適切な麻酔を達成するために複数の要素を満たす必要があることを示唆しており、吸入麻酔薬はこれらの要素を全て満たすことができる麻酔薬であると考えられていた。しかし、現在使用されている吸入麻酔薬は十分な鎮痛効果を持たないことが明らかにされ(Antognini & Schwartz 1993; Rampil et al. 1993)、吸入麻酔薬単独で前述の麻酔の要素を適切に満たそうとすると極めて高用量が必要となることが分かってきた。このため、吸入麻酔薬による心血管系抑制作用などが顕著に現れ、血圧低下などの臨床的に好ましくない副作用を惹起する問題が生じやすい(Mutoh et al. 1997)。したがって、現在では単一の麻酔薬で麻酔の全ての要素を満たすことは困難であると理解されるようになった。Kissin は麻酔の概念を再考し、麻酔とは異なる薬物の組み合わせによる幅広い薬理学的作用によって作り出されるものであると提唱した(Kissin 1993)。これは、各種薬物の薬理学的効果を麻酔

の各要素と考え、それぞれの要素を薬物毎に調整することで適切な麻酔が達成されるという考え方である。一方 Prys-Roberts は、痛みは侵害刺激の意識上の認知であるとする仮定のもと、麻酔を薬物によって侵害刺激に対する知覚も記憶もない無意識状態と再定義した(Prys-Roberts 1987)。Glass はこの概念をさらに拡張して、意識は大脳皮質での抑制と興奮のバランスとして考えることが可能であると提唱した(Glass 1998)。すなわち、大脳皮質に対する感覚入力、音刺激など侵襲性の少ない刺激と視床や中脳から投射される痛み刺激で構成され、麻酔薬がこの大脳皮質に対する感覚入力を抑制することで意識消失が生じる。反対に、強い感覚入力は大脳皮質を興奮させることにより覚醒が生じる。したがって、オピオイドなどの鎮痛薬は痛み刺激の大脳皮質への投射を抑制することで大脳皮質に対する感覚入力が増弱し、間接的に大脳皮質の抑制および意識消失に寄与すると考えられる (図 1.1)。このようにして、現在では適切な麻酔を達成するために、特に麻酔薬と鎮痛薬の併用が重要であり、これらを適切に使用することにより、無意識を維持しつつ侵害刺激に対する体動や血行動態反応などの様々な反応を十分に抑制することができると考えられている。

鎮痛薬併用の重要性は臨床的知見からも示されてきた。1969 年に Lowenstein は心臓手術患者においてオピオイドのモルヒネを大量に投与することで血行動態が安定することを発見した(Lowenstein et al. 1969)。この結果は、モルヒネの鎮痛効果によって吸入麻酔薬の必要量が減少し、上記のような高用量の吸入麻酔薬に伴う心血管系抑制作用が軽減されたためと考えられる。しかしながら、モルヒネはヒスタミン遊離作用による低血圧が問題とされたため(Lowenstein 1971)、モルヒネに変わるオピオイドの開発が進み、フェンタニルなど、ヒスタミン放出の副作用がなく強力な鎮痛作用を有するオピオイドがいくつか開発された(James et al. 1992; Kay & Pleuvry 1980; Stanley et al. 1979)。これらのオピオイドは共通して呼吸抑制作用を有し、投与方法に注意する必要があるが、麻酔中は比較的安全な呼吸管理が可能となったため、現在では欠くことので

きない重要な術中鎮痛薬として積極的に使用されている。

このように麻酔の概念の変遷と有効な鎮痛薬の開発に伴って吸入麻酔薬と鎮痛薬を併用する麻酔方法が確立され、麻酔の安全性が著しく向上した結果、術後悪心嘔吐、麻酔後せん妄、手術室の空気汚染など、それまであまり注目されなかった吸入麻酔薬の問題点が焦点となった。このような状況下で臨床導入された静脈麻酔薬のプロポフォールは(Dundee 1979)、これまでの静脈麻酔薬で課題とされてきた安全性や繰り返し投与による蓄積性などの問題が少なく、吸入麻酔薬のように速やかな覚醒が得られこと(Godet et al. 2001; Lauta et al. 2010; Mishra et al. 2011; Myles et al. 2000)、さらに、上記の吸入麻酔薬の欠点を解決できる可能性があったため、麻酔の維持にも次第に使用されるようになった。こうしてプロポフォールによる麻酔維持の普及に伴って吸入麻酔薬との比較試験が積極的に行われるようになった結果、吸入麻酔薬よりも術後悪心嘔吐が少ない(Hong et al. 2008; Moore et al. 2008; Smith & Thwaites 1999; Visser et al. 2001)、麻酔後せん妄が少ない(Abu-Shahwan 2008; Chandler et al. 2013; Cohen et al. 2003; Nakayama et al. 2007; Yu et al. 2010)、術後疼痛が少ない(Cheng et al. 2008; Hasani et al. 2013; Shin et al. 2010)、免疫抑制効果が少ない(Gottschalk et al. 2010; Heaney & Buggy 2012)など、吸入麻酔薬よりも優れた様々な利点が明らかとなった。しかしながら、プロポフォールは稀にアレルギー反応を惹起する(Cochico 2012)、吸入麻酔薬のように麻酔中に薬物濃度を直接モニタすることができない、吸入麻酔薬よりも個体差が大きい(Morimoto & Harada 2012)、コストが高い(Smith 2003; Smith et al. 1999)などの問題点もあり、現在の人医療では患者の状態や施設の設備状況などを鑑みて、吸入麻酔とプロポフォール麻酔のいずれかを選択することが一般的になっている。

獣医療におけるプロポフォールとフェンタニル

現在は術中鎮痛の重要性が獣医療においても提唱されるようになり、人医療と同様に

生体防御および安全性に優れた適切な麻酔が求められるようになった(American Animal Hospital Association et al. 2007)。人医療でプロポフォールが導入されると、獣医療でもプロポフォールが臨床使用されるようになり(Morgan & Legge 1989)、持続投与による麻酔維持も試みられるようになった(Vainio 1991)。さらに、犬でも麻酔薬と併用できる鎮痛薬がいくつかあるが(American Animal Hospital Association et al. 2007; Duke 2013; Dyson 2008)、その中でもフェンタニルは、術中の持続投与による調整が可能である、アルフェンタニルやレミフェンタニルなどの強力な鎮痛効果を発揮する他のオピオイドと比べて安価である、血中濃度が計算可能な犬の薬物動態モデルがあるなどの利点から、獣医療において極めて使用に適した鎮痛薬であると考えられている(Ilkiw 1999)。このように、現在は獣医療においてもプロポフォールおよびフェンタニルが使用可能であり、プロポフォールとフェンタニルを併用したプロポフォール-フェンタニル麻酔は、人のように吸入麻酔よりも優れた利点を有する可能性がある。しかしながら、獣医療ではプロポフォール-フェンタニル麻酔を適切に実施するための薬理的裏付けが乏しいため、あまり普及していない。また、プロポフォール-フェンタニル麻酔は吸入麻酔との比較がほとんど行われておらず、上記にあるような吸入麻酔に勝る利点が犬でも認められるのかは明らかになっていない。吸入麻酔との比較試験ではないが、犬においてプロポフォール-フェンタニル麻酔を経験則的に実施した例では、血行動態の安定化などの利点が報告されているものの、覚醒に長い時間を要しており適正な投与方法を検討する必要があるとされている(Andreoni & Lynne Hughes 2009; Hughes & Nolan 1999)。

麻酔薬や鎮痛薬の適正な投与量(濃度)は手術時の刺激の程度や併用薬物によって変化すると考えられる。犬においても、プロポフォールとフェンタニルの併用に限らなければ、投与量(濃度)がいくつか検討されている。麻酔導入におけるプロポフォール投与量の検討によると、プロポフォール単独では6.9 mg/kg 必要だったが、フェンタニル

とドロペリドールの合剤を同時投与するとプロポフォールの必要量は 2.1 mg/kg になった(Geel 1991)。アセプロマジン+モルヒネを前投薬した場合、麻酔導入に必要なプロポフォール投与量は、プロポフォール単独、ミダゾラム同時投与、およびフェンタニル同時投与でそれぞれ 3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、および 2.9 mg/kg だった(Covey-Crump & Murison 2008)。一方、麻酔導入に必要なプロポフォール血中濃度の検討によると、前投薬を使用した場合は、アセプロマジン+モルヒネ前投与で 3.5 µg/mL、アセプロマジン+ブプレノルフィン前投与で 2.5 µg/mL、デクスメデトミジン+ブプレノルフィン前投与で 1.5~2.0 µg/mL だったとそれぞれ報告されている(Bell et al. 2011; Musk et al. 2005)。前投薬をしない状態で麻酔導入に必要なプロポフォール血中濃度は報告されていないが、Geelらの報告における 6.9 mg/kg のボーラス投与では 5~13 µg/mL 程度、2.1 mg/kg のボーラス投与では 1.5~4.0 µg/mL 程度まで血中濃度が上昇すると推定される(Beths et al. 2001; Cockshott et al. 1992; Lee et al. 2009)。このように前投薬および併用薬の有無や種類によって麻酔導入におけるプロポフォール必要量は変化すると考えられる。さらに、麻酔維持中は手術操作などによる様々な刺激によっても適正なプロポフォール投与量が増加すると考えられる。麻酔維持中におけるプロポフォール必要投与量の検討によると、犬の脳腫瘍における開頭術でアルフェンタニルを 15~90µg/kg/h で併用した場合、プロポフォールの投与速度は手術の準備で 12~30 mg/kg/h、手術中で 12~30 mg/kg/h、回復室への移動で 6~24 mg/kg/h 必要だった(Raisis et al. 2007)。様々な手術において 30 µg/kg/h のフェンタニルを併用した場合、麻酔維持に必要なプロポフォールの平均投与速度は 20 mg/kg/h だった(Andreoni & Lynne Hughes 2009)。麻酔維持に必要なプロポフォール血中濃度の検討では、犬の歯科外科において 66%の笑気を併用した時、2.5~4.7 µg/ml のプロポフォール血中濃度が麻酔維持に適切であると報告されている(Beths et al. 2001)。また、動脈管開存症の結紮術においてレミフェンタニルを併用した犬の症例報告では、手術侵襲に対してレミフェンタニルを 12~36

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で適宜調節することにより、プロポフォールを $3.0\text{-}3.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で維持することができた(Musk & Flaherty 2007)。このように、併用する薬物や様々な手術刺激によってプロポフォールの必要量が異なるため、プロポフォールと併用する鎮痛薬との相互作用の理解が、より安全でより快適な麻酔を確立するためには重要であると考えられる。

麻酔薬にフェンタニルを併用する利点は、前述のように、麻酔薬の必要量を減らすことにより高用量の麻酔薬に伴う心血管系抑制作用などの副作用を軽減できる点、さらに、十分な鎮痛効果により侵害刺激に対する様々な反応を抑制することで適切な麻酔を実施できる点にある。犬においても、吸入麻酔薬に関しては、フェンタニルの麻酔薬必要量減少効果が多数報告されている。フェンタニルの投与量に関する検討によると、フェンタニルを $5 \mu\text{g}/\text{kg} + 9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で 1.5 時間維持した場合、イソフルランの MAC (Minimum alveolar concentration: 50%の個体が侵害刺激に対する体動を抑制する吸入麻酔薬の最小肺胞濃度) は約 35%減少した(Ueyama et al. 2009)。症例での検討では、乳腺腫瘍の片側全切除において $5 \mu\text{g}/\text{kg} + 30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ のフェンタニルはイソフルラン必要量を 54~66%減少させ(Steagall et al. 2006)、卵巣子宮摘出術において $5 \mu\text{g}/\text{kg} + 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ のフェンタニルはイソフルラン必要量を平均 42%減少させた(Gutierrez-Blanco et al. 2013)。フェンタニルの血中濃度に関する検討では、血中濃度で $6.5 \text{ ng}/\text{mL}$ 程度のフェンタニルはエンフルランの MAC を半減させ、より高濃度のフェンタニルはエンフルラン MAC を最大で 66%減少させた(Murphy & Hug 1982)。他の研究では、エンフルラン MAC を半減させるフェンタニル血中濃度は $5.5 \text{ ng}/\text{mL}$ で、最大 MAC 減少率は 67.7%だった(Schwieger et al. 1991)。侵害刺激に対して不随意運動を含めた体動を抑制するセボフルランの最小肺胞濃度 (MAC_{NM}) を検討した研究では、 $12 \text{ ng}/\text{mL}$ 前後のフェンタニルが MAC_{NM} を 40%前後減少させたと報告している(Reilly et al. 2013)。このように吸入麻酔薬においてはフェンタニルの適正な投与量(濃度)に関していくつか検討されているが、プロポフォール-フェンタニル麻酔における

フェンタニルの適正な投与量はほとんどわかっていない。

以上のようにプロポフォールとフェンタニルは犬においてもそれぞれ研究がなされてきたものの、プロポフォールとフェンタニルを併用して麻酔維持するための適正な投与量（濃度）に関する薬理的な裏付けが極めて少ないのが現状である。様々な併用薬物によってプロポフォールの必要量が減少すること、そして、フェンタニルが様々な吸入麻酔薬の必要量を減少させることから、プロポフォールとフェンタニルの間にも何らかの薬理的相互作用が存在すると考えられる。したがって、犬においてプロポフォールとフェンタニルの薬理的相互作用を、特に薬力学的側面から解明することにより、犬のプロポフォール-フェンタニル麻酔における最適な投与量が明らかになると考えられる。

麻酔科学における薬力学と薬物動態学

薬力学は、投与した薬物が生体の機能を修飾し薬理作用の発現を定量的に研究する学問分野であり、薬物投与量（濃度）と薬物効果の関係性を解明することで、薬物の過小投与や過量投与による副作用を避け、最適な薬物の投与方法を明らかにすることが可能となる。薬物投与量（濃度）と薬物効果の関係性を表す指標として有効投与量（ED）が用いられ、中でも 50%の個体で有効な効果が認められる有効投与量（ED₅₀）が一般的に使用される。麻酔科学では、Eger らが吸入麻酔薬の力価の指標として MAC の概念を提唱し(Eger et al. 1965)、現在でも吸入麻酔薬の薬力学的評価に用いられている。MAC は ED₅₀ の概念を吸入麻酔薬に導入したものであり、50%の個体が侵害刺激に対する体動を抑制する吸入麻酔薬の最小肺胞濃度と定義される。これは「吸入麻酔薬の最小肺胞濃度」という薬物濃度と、「侵害刺激に対する体動抑制」という薬物効果の関係性を調べたものであると言い換えることもできる。同様な研究は静脈麻酔薬でも実施されており、Brett と Fisher は 50%の個体が侵害刺激に対する体動を抑制するチオペン

タールの投与量を MAC と同様に調べている(Brett & Fisher 1987)。

適切な麻酔には体動や血行動態反応などの様々な反応を十分に抑制することが重要であることから、「侵害刺激に対する体動抑制」以外の薬物効果も検討する必要がある。そこで、MAC の概念をさらに拡張した MAC_{BAR} (侵害刺激に対する血行動態反応抑制) (Roizen et al. 1981)、 MAC_{awake} (覚醒時における言葉による命令に対する開眼) (Stoelting et al. 1970)、 $MAC_{intubation}$ (気管挿管に対する体動や咳嗽の抑制) (Yakaitis et al. 1977)などが検討されており、MAC に対する比は MAC_{BAR} が 1.5~1.6、 MAC_{awake} が 0.3~0.7、 $MAC_{intubation}$ が 1.3 とそれぞれ報告されている。静脈麻酔薬でも同様に様々な刺激に対する様々な反応が検討されており、言葉による命令に対する応答、電気刺激に対する体動、僧帽筋のひねりに対する体動、喉頭展開に対する体動および咳嗽、気管挿管に対する体動および咳嗽を抑制するチオペンタールの ED_{50} は、それぞれ 15.6、30.3、39.8、50.7、78.8 $\mu\text{g/mL}$ と報告されている(Hung et al. 1992)。このような薬力学的評価を行うことによって、異なる薬力学的効果を定量的に比較することが可能となる。

さらに、臨床麻酔では麻酔薬と鎮痛薬が併用されるため、これらの薬物の薬力学的相互作用の検討が特に重要である。これは、特定の投与量の鎮痛薬が麻酔薬の必要量 (MAC や ED_{50}) をどれだけ減少させるか (変化させるか) を包括的に調べることにより検討可能である。Katoh らはセボフルランとフェンタニルの薬力学的相互作用が MAC 、 MAC_{BAR} 、 MAC_{awake} でそれぞれ異なり、フェンタニルによる MAC_{BAR} の減少作用がもっとも大きく、 MAC_{awake} はあまり変化しないことを報告した(Katoh et al. 1999)。同様に、Kazama らは皮膚切開、腹膜切開、腹膜牽引に対する体動や血行動態反応を抑制するのに必要なプロポフォール血中濃度がそれぞれ異なることを示し、フェンタニルは体動を抑制するプロポフォール必要量よりも血行動態反応を抑制するプロポフォール必要量を大きく減少させることを明らかにした(Kazama et al. 1998)。このように、麻酔薬と鎮痛薬の薬力学的相互作用を種々の刺激に対する種々の反応について包括的

に検討することが、より安全でより快適なプロポフォール-フェンタニル麻酔法を確立するために必要であると考えられる。

上記のような薬力学的相互作用の検討により薬物濃度と薬物効果の関係性を解明することができるが、その結果を臨床麻酔で活用するためには薬物投与量と薬物濃度との関係性を説明する薬物動態学の情報が必要不可欠である。さらに臨床麻酔でプロポフォール-フェンタニル麻酔を実施する場合、吸入麻酔薬のように麻酔中に薬物濃度を直接モニタすることが不可能であるため、人医療においては薬物動態モデルに基づいて血中濃度もしくは効果部位濃度（薬物が効果を発揮する部位の濃度）を算出しながら薬物投与量を調整する麻酔法が実施されている(Schuttler et al. 1988)。犬においてもプロポフォールおよびフェンタニルは薬物動態モデルがそれぞれ検討されており (Beths et al. 2001; Cockshott et al. 1992; Lee et al. 2009; Mandsager et al. 1995; Murphy et al. 1983; Sano et al. 2006)、さらに、プロポフォールの血中濃度に基づいて投与量を調整する投与方法が少しずつ試みられている(Novello & Carobbi 2010)。血中濃度の算出には血中濃度予測精度の高い薬物動態モデルが必要であるが、犬において薬物動態モデルの血中濃度予測精度はほとんど検証されていない(Beths et al. 2001; Lee et al. 2012)。特にプロポフォールとフェンタニルを併用した際の血中濃度予測精度はわかっていないため、プロポフォール-フェンタニル麻酔において血中濃度予測精度の高い薬物動態モデルを検討する必要がある。

麻酔科学における薬物動態学的検討は、コンパートメントモデルを用いて実施されることが多い。コンパートメントモデルは生体をバケツのような入れ物（コンパートメント）と仮定し、薬物投与をバケツに水を入れる様子に見立てることで、薬物血中濃度の推移を表すモデルである（図 1.2）(Hull 1991; Youngs & Shafer 1997)。現在使用される多くの薬物は濃度依存的な消失に従って指数的に血中濃度が減少するため、例えばある種の薬物をボーラス投与した時の血中濃度の推移は式[1.1]で求めることが可能であ

る。

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-kt} \quad [1.1]$$

C_0 :初期血中濃度 (指数関数の切片)

k :速度定数

t :ボース投与後の経過時間

$C(t)$:時間 t における血中濃度

これは生体を 1 つのコンパートメントから構成されると仮定するため、1 コンパートメントモデルと呼ばれる。これにあてはまる代表的な薬物としてヘパリンやワーファリンなどがあるが、より複雑な動態を示す薬物は、コンパートメントを増やしたマルチコンパートメントモデルを使用する。マルチコンパートメントモデルは 1 コンパートメントモデル (式[1.1]) の指数関数を増やしたものであり、2 および 3 コンパートメントモデルはそれぞれ式[1.2]および式[1.3]で表せる (図 1.3)。

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad [1.2]$$

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} + C \cdot e^{-\gamma t} \quad [1.3]$$

$A \sim C$:各指数関数の切片

$\alpha \sim \gamma$:各指数関数の速度定数

t :ボース投与後の経過時間

$C(t)$:時間 t における血中濃度

コンパートメントの増加に伴いモデルのパラメータ (切片と速度定数) が増加することによってデータの再現性が高くなるが、パラメータが多すぎると過剰適合の問題により逆に血中濃度予測精度が低下する可能性があるため、極力パラメータの少ないシンプルなモデルが良いとされる。さらに、コンパートメントを増加することにより血中濃度を

予測するための数学的な構造がより複雑になってしまう。このように、モデルの再現性や数学的な扱いやすさを考慮して、臨床麻酔では 2 または 3 コンパートメントモデルを使用することが多い。

血中濃度を予測するためには、式[1.1]~[1.3]のパラメータを変換する必要があり、2 および 3 コンパートメントモデルの各パラメータは以下のように算出できる(Hull 1991)。

- 2 コンパートメントモデル

$$V_1 = \frac{X_d}{A + B}$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{10} - k_{21}$$

$$V_2 = V_1 \cdot \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

X_d :投与量

V_1, V_2 :中心および末消コンパートメントの分布容積

k_{10} :消失速度定数

k_{12}, k_{21} :コンパートメント間移行速度定数

- 3 コンパートメントモデル

$$V_1 = \frac{X_d}{A + B + C}$$

$$b = \frac{\alpha(C+B) + \beta(A+C) + \gamma(A+B)}{A + B + C}$$

$$c = \frac{\alpha\beta C + \alpha\gamma B + \beta\gamma A}{A + B + C}$$

$$k_{21} = \frac{b + \sqrt{b^2 - 4c}}{2}$$

$$k_{31} = \frac{b - \sqrt{b^2 - 4c}}{2}$$

$$k_{10} = \frac{\alpha\beta\gamma}{k_{21}k_{31}}$$

$$k_{12} = \frac{(\beta\gamma + \alpha\beta + \alpha\gamma) - k_{21}(\alpha + \beta + \gamma) - k_{10}k_{31} + (k_{21})^2}{k_{31} - k_{21}}$$

$$k_{13} = \alpha + \beta + \gamma - (k_{10} + k_{12} + k_{21} + k_{31})$$

$$V_2 = V_1 \cdot \frac{k_{12}}{k_{21}}$$

$$V_3 = V_1 \cdot \frac{k_{13}}{k_{31}}$$

X_d :投与量

V_1, V_2, V_3 : 中心および末消コンパートメントの分布容積

k_{10} :消失速度定数

$k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$:コンパートメント間移行速度定数

コンパートメントモデルを活用する利点は、麻酔中の血中濃度を予測することが可能になるだけでなく、薬力学的相互作用の検討にコンピュータ・シミュレーションを組み合わせた解析が可能になることである。Vuyk らはプロポフォールと様々なオピオイドの薬力学的相互作用の検討にコンピュータ・シミュレーションを組み合わせることで、プロポフォール-オピオイド麻酔からの覚醒時間を検討しており、プロポフォールとオピオイドの血中濃度の組み合わせにより覚醒時間は変化し、適切な濃度の組み合わせを維持するように麻酔することで速やかな覚醒が期待できることを示唆した(Vuyk et al. 1997)。さらに、この研究では、麻酔時間の長さにより覚醒時間が延長し、それに伴って覚醒時間を最短にするプロポフォールとオピオイド血中濃度の組み合わせが変化することが明らかとなった。臨床麻酔では、長時間麻酔における薬物の蓄積による覚醒遅延が問題視されることがあるが、これは、薬物が組織に蓄積することで投与終了後の血中濃度の低下が遅くなるために覚醒遅延が生じると考えられている(Eger & Shafer 2005)。そこで、麻酔時間の長さが血中濃度低下におよぼす影響を考慮するために CSHT (Context-sensitive half time) と呼ばれる指標が考案された(Hughes et al. 1992)。CSHT はある薬物を任意の血中濃度を維持するように持続投与した場合に、投与を終了してから血中濃度が半減するまでの時間と定義され、投与持続時間によって CSHT は変化することが明らかとなっている。特に、人ではフェンタニルを長時間投与した場合は CSHT が著しく長くなるために、投与方法に注意をする必要があるとされている。

獣医療においても CSHT の概念は紹介されているものの(Duke 2013)、実際に犬の CSHT を検討した報告はない。したがって、プロポフォールフェンタニル麻酔の薬力学的検討にコンピュータ・シミュレーション解析を加え、さらに CSHT を検討することにより、犬において最も安全で快適なプロポフォールフェンタニル麻酔の確立ができると考えられる。

本研究の目的

以上のような背景から、本研究は犬におけるプロポフォールフェンタニル麻酔の薬物動態／薬力学的特性を検討することにより、最も安全かつ快適な麻酔法を確立することを目的として以下の検討を行った。まず、予備的検討として犬において現在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、特に術中低血圧の発生頻度に注目して回顧的に比較し、さらに犬におけるフェンタニルの CSHT をすることでフェンタニル投与の安全性を検討した(第 2 章)。次に、プロポフォールフェンタニル麻酔の薬力学的検討に影響すると予想される気道管理法による影響の違いを、プロポフォール麻酔において検討した(第 3 章)。続いて、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、電気刺激に対する血行動態反応(「電気刺激」、「自発呼吸」、「人工呼吸不耐」、「覚醒」)に関して実験犬を用いて検討した(第 4 章)。最後に、プロポフォールフェンタニル麻酔の臨床応用を視野に入れて、血中濃度のシミュレーションに適した薬物動態モデルを検討し、第 4 章の結果に基づいたプロポフォールフェンタニル麻酔法の有効性を臨床例で検証した。さらに、安全な麻酔と抜管を実現しつつ、より速やかな覚醒とより低コストの投与方法を臨床例のデータを用いたシミュレーションにより検討した。(第 5 章)。

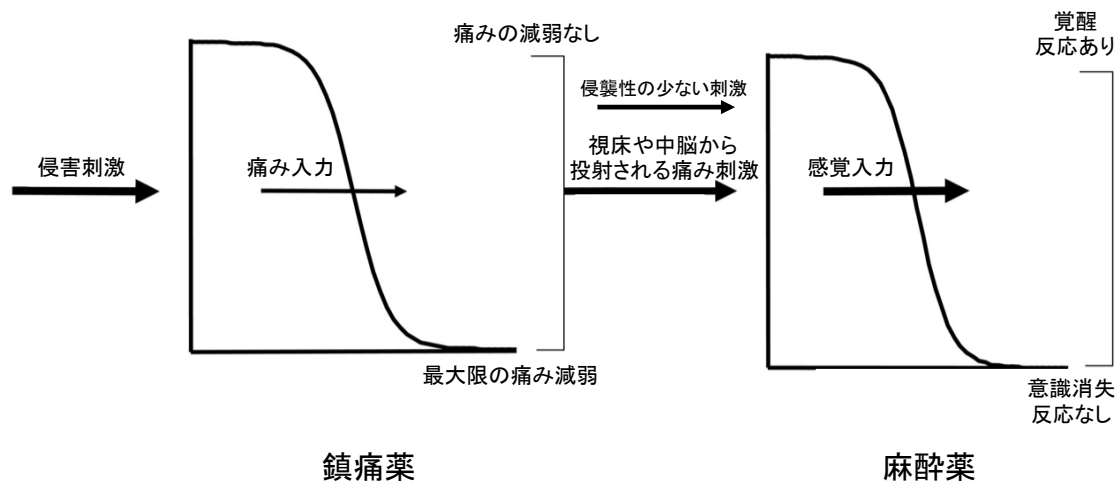


図 1.1 Glass の麻酔の定義における鎮痛薬と麻酔薬の関係性 (Bouillon et al (2004) Anesthesiology より改変引用)

麻酔薬が音刺激など侵襲性の少ない刺激と視床や中脳から投射される痛み刺激で構成される感覚入力を抑制することで、意識消失が得られる。鎮痛薬は侵害刺激による痛み入力を減弱し、視床や中脳から投射される痛み刺激を減弱することで、間接的に意識消失に寄与する。

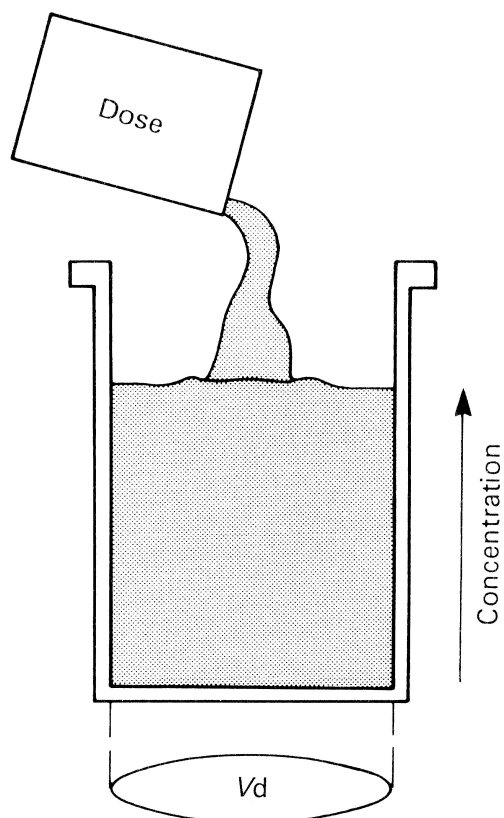


図 1.2 コンパートメントモデルの概念図 (Hull CJ (1991) Pharmacokinetics for anaesthesia より引用)

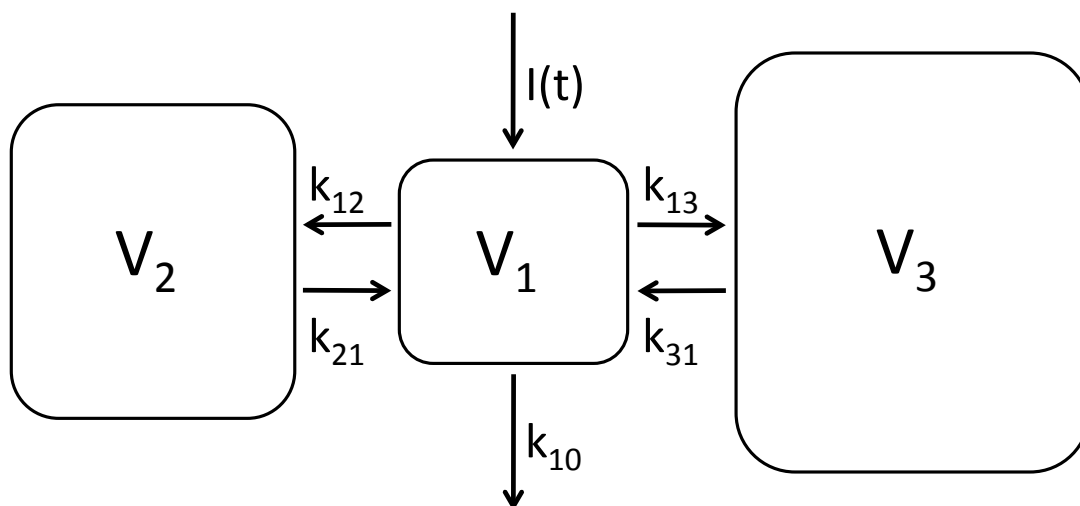


図 1.3 コンパートメントモデルの模式図

$I(t)$: 定速注入速度

V_1, V_2, V_3 : 中心および末梢コンパートメントの分布容積

k_{10} : 消失速度定数

$k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$: コンパートメント間移行速度定数

図は 3 コンパートメントモデルを示す。1 コンパートメントモデルは V_1 のみ、2 コンパートメントモデルは V_1 および V_2 から構成される。

第 2 章

プロポフォール-フェンタニル麻酔とイソフルラン-フェンタニル麻酔における術中低血圧発生率の比較 および犬におけるフェンタニルの **Context-sensitive half-time**

プロポフォールが臨床導入されてから、人では吸入麻酔の代わりにプロポフォールによる麻酔維持が増加してきており、約 42%の患者でプロポフォール-レミフェンタニル麻酔が行われているとする報告がある(Morimoto et al. 2011)。犬においてもプロポフォールは麻酔導入薬として広く使われており、人と同様に吸入麻酔薬に代わる麻酔維持薬となることが期待できる。実際、犬においてもいくつかの実験例の報告や臨床例の報告がなされているが(Andreoni & Lynne Hughes 2009)、第 1 章で述べたように薬理学的な検討や裏付けがあまりない状況で小数例で行われているのが現状である。

一方、人では過去にはフェンタニルを鎮痛薬として併用して麻酔維持がなされることが一般的であったが、麻酔時間が長くなると覚醒遅延や覚醒後の呼吸抑制の遷延などの問題が生じやすく、レミフェンタニルやアルフェンタニル、スフェンタニルなどの超短時間作用性オピオイド鎮痛薬に置き換わってきている。しかし、これらの超短時間作用性鎮痛薬は費用の問題や、使用法のむずかしさなどの面から、獣医学領域への一般的な導入は難しい面もある。これに対してフェンタニルは獣医療で長くかつ広く使用されてきており、経験的には長時間持続投与しても明らかな覚醒遅延や覚醒後の呼吸抑制の遷延が生じることはなく、またそのような報告も見当たらない。

人においてフェンタニルを長時間持続投与した場合に覚醒遅延や呼吸抑制が生じる原因は、持続投与時間が長くなると血中濃度が減少する時間が急激に延長することによ

る。この指標として一定時間持続投与したあと血中濃度が半減するまでの時間を指標とした Context-sensitive half-time (CSHT) が用いられており、人ではこれが一定時間経過すると大幅に延長することが報告されている(Hughes et al. 1992)。しかしながら、犬においてはフェンタニルの CSHT について検討した報告はない。

そこで、以降の検討を行うに先立ち、薬物動態等の面から十分検討されたものではないが、現在少数の犬臨床例で行われているプロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔に比べて優位性を持つ可能性があるのかをまず回顧的に検討した。検討は、麻酔管理上とくに重要な問題である術中低血圧 (IOH) の発生に注目し、吸入麻酔例と比較して実施した (実験 1)。さらに、犬においてフェンタニルを安全に併用することができるのかを確認するために、犬におけるフェンタニルの CSHT について検討した(実験 2)。

実験 1

材料と方法

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

結果

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

考察

犬の症例におけるプロポフォール-フェンタニル麻酔とイソフルラン-フェンタニル麻酔の IOH 発生状況を回顧的に検討した結果、IOH 発生率はプロポフォール-フェンタニル麻酔の方が有意に低かった。したがって、本検討では薬物動態学的／薬力学的な裏付けがあまりないものの、プロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔と比較して血圧が下がりにくいという優位性が示唆され、薬物動態学的／薬力学的検討をさらに加えることで、プロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔よりもより優れた麻酔法として確立できる可能性が示された。

プロポフォール群とイソフルラン群で IOH 発生率が異なった理由として、両麻酔薬の心血管系におよぼす影響の違いが考えられる。過去の報告では 1.5 MAC（最小肺泡濃度）以上のイソフルランは体血管抵抗および平均血圧を有意に減少させ、収縮期血圧は 1 MAC のイソフルランでも有意に減少した(Mutoh et al. 1997)。本研究における終末呼気イソフルラン濃度は 1.2%であり、これはイヌの 0.9 MAC に相当するため、イソフルランの血圧低下作用が IOH 発生に関連したと考えられた。一方、プロポフォールは血中濃度が $\leq 10 \mu\text{g/mL}$ ならば体血管抵抗は有意な減少を示さない(Goodchild & Serrao 1989)。本研究におけるプロポフォール投与量（6 mg/kg+15 mg/kg/h）は血中濃度がおよそ 3.3~7.4 $\mu\text{g/mL}$ と計算できる(Beths et al. 2001; Cockshott et al. 1992; Lee et al. 2009; Mandsager et al. 1995)。したがって、今回の検討におけるプロポフォール投与量では心血管系への影響が比較的軽度だった可能性があり、結果的に IOH 発生率がイソフルラン群よりも低かったと考えられた。

本研究では麻酔法他に、フェンタニル投与速度が速いほど IOH が発生しやすい結果となった。フェンタニルは迷走神経増強による徐脈とそれに伴う心拍出量の低下を引き起こすが(Arndt et al. 1984; De Hert 1991)、血圧に対しては様々な報告がある。覚

醒下の犬においてフェンタニルを投与した場合はあまり血圧が低下しないと報告されているが(Arndt et al. 1984; Grimm et al. 2005; Hendrickx et al. 2008)、エンフルラン麻酔下の犬にフェンタニルを投与した研究では、有意な平均血圧の減少を認めた(Flacke et al. 1983; Hirsch et al. 1993)。したがって、フェンタニルを単独で使用する場合は明らかな血圧低下作用を示さないが、麻酔薬と併用することにより麻酔薬の血圧低下作用を増強する可能性が考えられるため、今後はより安全なプロポフォールとフェンタニルの投与法を検討する必要があると考えられた。

多重ロジスティック回帰モデルによると、性別および術式も IOH 発生率に関連していると考えられた。人では男性の方が事故や外傷の発生率が女性よりも多いため、低血圧発生率が高いとする報告があるが(Taffe et al. 2009)、本研究では事故や外傷は少なく、性別と IOH の関連性の明らかな原因は不明である。術式に関して硬部外科の方で IOH 発生率が低かった理由として、硬部外科の症例の方が若く全身状態が比較的安定していたため IOH 発生率が低かった可能性が考えられるが、この点についても詳細な原因は不明である。

以上の結果から、プロポフォール-フェンタニル麻酔は術中低血圧発生率が低い点でイソフルラン-フェンタニル麻酔より優れているが、併用するフェンタニルの投与量によっては低血圧を惹起する可能性が考えられた。したがって、今後、薬物動態学的／薬力学的検討を重ねて適切なプロポフォールとフェンタニルの投与法を調べることにより、プロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔に比べてより安全でより快適な麻酔法となることが期待できると考えられた。

実験 2

材料と方法

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

結果

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

考察

今回の検討結果から、犬ではフェンタニルを比較的長時間投与しても、CSHT は人のようには延長せず、麻酔後の覚醒遅延や呼吸抑制遷延の原因となる可能性は低いと考えられた。犬と人でフェンタニルの CSHT が異なった理由としては、フェンタニルの薬物動態学的特性の違いに起因すると考えられる。脂溶性が高いフェンタニルの末梢コンパートメントは比較的分布容積が大きく、投与持続時間が長くなるほど、多くのフェンタニルが末梢コンパートメントに移行し蓄積する。その結果、長時間投与後は末梢コンパートメントに蓄積したフェンタニルが中心コンパートメントに流入するために、投与終了後の血中濃度減少が遅延することにより CSHT が延長する。この時、中心-末梢コンパートメント間の移行のしやすさを表すパラメータが k_{12} や k_{13} などのコンパートメント間移行速度定数であり、2 コンパートメントの場合は k_{12} と、3 コンパートメントの場合は k_{13} と k_{10} の比 (k_{12}/k_{10} もしくは k_{13}/k_{10}) が大きいほどフェンタニルは速やかに末梢コンパートメントに蓄積し、また、投与終了後は速やかに中心コンパートメントに流入するため、CSHT が長くなりやすくなる。表 2.3 から明らかなように、犬におけるフェンタニルの k_{12}/k_{10} もしくは k_{13}/k_{10} は約 1.8 であり、人における k_{13}/k_{10} (約 3.0) よりも相対的に小さいため、犬はフェンタニルを長時間投与してもあまり CSHT が変化しないと考えられた。したがって、犬では長時間におよぶフェンタニルの持続投与が比較的安全に行えるため、フェンタニルはプロポフォール併用に適した鎮痛薬であると考えられた。

このように、本章の結果から、プロポフォール-フェンタニル麻酔は吸入麻酔より優位性を持ち、安全に実施することが可能であることが示唆されたため、以降は最も安全かつ快適な麻酔と

。

第3章

気道確保法の違いがプロポフォール麻酔におよぼす影響

麻酔の重要な要素である意識消失は、様々な刺激による影響を受けるため(Glass 1998)、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検討するにあたって、極力他の刺激がない状態で実験を行う必要がある。しかしながら、全身麻酔中は安全確保のために気道の管理が重要であり、気道確保をするための器具による刺激は避けることができない。したがって、以降の検討に先立ち、これらの刺激が薬力学的評価におよぼす影響について検証しておく必要がある。

現在の獣医療では全身麻酔時の気道確保法として一般的に気管チューブ (ETT) が用いられる。しかし、人では ETT の挿管刺激は比較的強いとされており(Hung et al. 1992)、全身麻酔時における低侵襲な気道確保法としてラリングルマスク (LMA) も用いられている。LMA は、使用頻度は低いですが犬でも利用可能であることが報告されており、犬においても LMA の方が ETT よりも少ない量のプロポフォールで挿管できたとする報告がある(Wiederstein et al. 2006)。その他の気道確保法としてフェイスマスク (Mask) もあり、刺激性は少ないが(Brett & Fisher 1987)、安全性の面から全身麻酔時の気道確保法としては推奨されていない。

前述のように全身麻酔時の気道確保は、安全性の面から ETT もしくは LMA が必要であると考えられ、以降の検討においてもいずれかの方法を用いることが望ましい。また本研究の成果を今後の臨床に生かすためには、麻酔方法が実際の臨床に即したものであることが求められる。以上のことから、本章ではプロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的検討を行うに先立ち、ETT と LMA による気道確保が、プロポフォール麻

酔にどのような影響をおよぼすのか、薬力学的効果として麻酔維持中の呼吸状態と麻酔からの覚醒に注目して、Mask法と比較・検討した。

材料と方法

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

結果

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

考察

プロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的検討は極力他の刺激がない状態で行うのが理想的であり、その点では最も刺激の少ない Mask を用いるのが適していると考えられる。しかしながら、Mask は安全性の面から全身麻酔時の気道確保法として推奨できないため、より臨床に即し、より侵襲性の少ない気道確保法を評価する必要があるため、ETT と LMA による気道確保法がプロポフォール麻酔における薬力学的検討におよぼす影響を Mask 法を対照として比較した。

本実験の結果から、実際には気道確保法の違いが「覚醒」のプロポフォール血中濃度に影響をおよぼさないことが示された。人の報告によると気管挿管は比較的強い刺激を伴うため、挿管に多くの麻酔薬が必要であり(Hung et al. 1992)、犬においても LMA よりも ETT の挿管に多くのプロポフォールを要したと報告されている(Wiederstein et al. 2006)。したがって、ETT で気道を管理した場合は、LMA や Mask で管理した場合よりも、まだプロポフォール濃度が比較的高い段階で覚醒してしまう可能性が考えられたが、「覚醒」の EC₅₀は有意差が認められなかった。このことから、気管への挿管は強い刺激を伴う操作であると考えられるが、1度 ETT が気管内に挿管されてしまうと、気管内に ETT が存在すること自体はそこまで大きな刺激にはならず、LMA や Mask による刺激とあまり変わらないことが推察された。人で麻酔終了時からの覚醒時間を ETT、LMA、Mask で比較した検討によると、気道確保によって覚醒時間に有為差は認められなかった(Joshi et al. 1997; Smith & White 1992)。これらの報告では覚醒時の麻酔薬濃度は検討していないが、麻酔中はいずれの群も同程度の麻酔薬を投与していたため、本実験と同様に気道確保法の違いが麻酔からの覚醒に及ぼす影響は少ないと解釈できる。

一方で、Mask 群は最も刺激性が少ないと予想されたが、HR および MAP が高い傾

向にあった。急性高炭酸血症は交感神経を刺激し、血中ノルエピネフリン濃度を上昇させるため(Rose et al. 1983)、Mask 群では PaCO₂ の刺激により HR と MAP が上昇したと考えられた。さらに、高炭酸血症は交感神経以外にも呼吸を刺激するため(Serebrovskaya 1992)、Mask 群では自発呼吸が促進されたことにより「自発呼吸」の EC₅₀ が他の群と比較して有意に高かったと考えられた。本実験では、EtCO₂ が 35~45 mmHg の範囲に収まるように人工呼吸器を設定したが、Mask 群では EtCO₂ と PaCO₂ の差が大きかったことから、EtCO₂ の測定誤差が大きかったと考えられた。これは、カフを有する ETT や LMA と異なり Mask は密着性が若干劣り、終末呼気のサンプリングが十分に行えなかったためと考えられる。高炭酸血症は交感神経および呼吸刺激作用を持つだけでなく、覚醒状態を低下させる報告もあることから(Xu et al. 2011)、PaCO₂ の管理が困難な Mask はこの点からも以降の薬力学的検討に使用すべきではないと考えられた。

本実験の結果から、気管チューブとラリゲルマスクに大きな違いは認められず、いずれも安定した麻酔維持および薬力学的評価が可能であると思われた。フェイスマスクは麻酔中の動脈血二酸化炭素分圧の管理が困難であるため、薬力学的検討には使用しない方が良く考えられた。したがって、最も安全であり臨床でも一般的に使用されていることを考慮すると、以降のプロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的検討には気管チューブの使用が適切であると考えられた。

第4章

プロポフォールとフェンタニルの薬力学的相互作用の検討

これまで述べてきたように現在の麻酔では麻酔薬と鎮痛薬を併用することが一般的であるが、これは麻酔薬と鎮痛薬の相互作用により、様々な刺激に対する反応を十分に抑制しつつ薬物必要量の減少により副作用を軽減することを目的とする。したがって、安全で快適な麻酔法を確立するためには、麻酔薬と鎮痛薬の、薬力学的相互作用を十分に理解することが重要である。犬では吸入麻酔薬との薬力学的相互作用の検討によりフェンタニルの有用性が示されているが、(Murphy & Hug 1982; Reilly et al. 2013; Schwieger et al. 1991; Ueyama et al. 2009)、プロポフォールとフェンタニルの薬力学的相互作用の詳細はほとんど分かっていない。第2章の結果からプロポフォール-フェンタニル麻酔がイソフルラン-フェンタニル麻酔に比べ優位性を持つ可能性が示唆されたことから、プロポフォールとフェンタニルの薬力学的相互作用を検討することにより、さらに安全で快適なプロポフォール-フェンタニル麻酔法が確立できると期待される。

そこで、本章では犬におけるプロポフォールとフェンタニルの薬力学的相互作用を、電気刺激に対する血行動態反応（「電気刺激」）、「自発呼吸」、「人工呼吸不耐」、および「覚醒」を評価の対象としてそれぞれ検討し、適切な麻酔を維持するために必要なプロポフォールとフェンタニルの血中濃度を求めた。

材料と方法

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

結果

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

考察

電気刺激に対する血行動態反応は、ロジスティックモデルにおいてプロポフォールとフェンタニルの相乗効果が認められ、さらに、アイソボログラムや応答曲面のいずれも、フェンタニルがプロポフォールの必要量を相乗的に減少することを示していた。プロポフォールは用量依存的な心血管抑制を有するため(Goodchild & Serrao 1989)、それらの副作用を軽減する意味でもフェンタニル併用によるプロポフォール必要量減少作用は非常に重要であると考えられた。人の報告では、皮膚切開、腹膜切開、腹膜牽引などの様々な手術刺激に対する血行動態反応に関して、プロポフォールとフェンタニルは相乗効果が示されており、フェンタニルを併用することにより効果的にプロポフォールの要求量が減少可能であることが明らかになっている(Kazama et al. 1998)。吸入麻酔薬のセボフルランも同様に、フェンタニルを併用することでMAC-BAR (50%の個体において皮膚切開に対して自律神経反応を抑制する吸入麻酔薬最小肺胞濃度)が大幅に減少することが示されている(Katoh et al. 1999)。フェンタニルは1次求心神経から中枢神経に至るまで幅広く分布するオピオイド受容体を介して鎮痛効果を発揮する(Inturrisi 2002; Lamont 2008; Minami & Satoh 1995; Stein et al. 2003)。プロポフォールは中枢神経系のGABA受容体に結合することで主に鎮静作用を發揮する。さらに、プロポフォールは鎮痛効果を持たないとされる一方で(Grounds et al. 1987; Petersen-Felix et al. 1996)、意識を消失させないほど低用量のプロポフォールが電気刺激、寒冷刺激およびターニケットによる疼痛を抑制したとする報告もある(Bandschapp et al. 2010; Hand et al. 2001; Zacny et al. 1996)。さらに、ラットの脊髄レベルにおけるプロポフォールの抗侵害刺激作用が*in vivo*および*ex vivo*で示されている(Jewett et al. 1992; Takechi et al. 2013; Wang et al. 2004)。このように、プロポフォールも鎮痛に関連していることが示唆されており、本実験ではオピオイド作動薬のフェンタニルと併用する

ことで鎮痛効果が相乗的に増強したと考えられた。

「電気刺激」において、フェンタニル血中濃度が 4.3 ng/mL になるようにすることでプロポフォール単独麻酔の EC_{50} が半減したが、フェンタニルの EC_{50} の減少作用には天井効果があり、フェンタニル血中濃度が ≥ 15 ng/mL の高濃度ではさらなる EC_{50} 減少作用があまり期待できないと考えられた。したがって、この点からは手術中はプロポフォールの血中濃度が 3~6 μ g/mL、フェンタニルの血中濃度が 5~15 ng/mL の範囲に収まるように維持し、手術刺激の強度に合わせて適宜調整する方法が適切であると考えられた。さらに、プロポフォールの血中濃度が 4.3 μ g/mL 以下の場合には血圧が有意に高く保たれていたことから、フェンタニルの併用によりプロポフォールの投与量を極力減らすことが、術中の低血圧防止には重要であると考えられた。したがって、手術中は、プロポフォールを 3~4 μ g/mL、フェンタニルを 10~15 ng/mL で併用する方法がより適切であると示唆された。大きな手術操作に伴う強い刺激に対しては、フェンタニル血中濃度を高濃度で維持していても反応する可能性があるが、さらなるフェンタニル増量による EC_{50} 減少作用は少ないため、プロポフォールの一時的な増量も考慮する必要があると考えられる。しかしながら、プロポフォールと MAP の有為な相関関係は認められなかったものの、プロポフォール血中濃度の急激な増加は血圧の低下を招く可能性が有るため、プロポフォールの増量には注意を要すると考えられた。

本検討では「覚醒」においてもプロポフォールとフェンタニルの相乗作用が認められた。人ではフェンタニルが口頭刺激に反応するセボフルラン最小肺胞濃度 (MAC-awake) や意識消失するプロポフォール血中濃度を減少させることが報告されている (Katoh & Ikeda 1998; Katoh et al. 1994; Smith et al. 1994)。犬ではフェンタニル 40 μ g/kg のボラス投与により意識消失様状態になると報告されていることから (Arndt et al. 1984; Kamata et al. 2012)、フェンタニルがプロポフォールの意識消失作用を相乗的に増強させると考えられた。過去の報告ではフェンタニルを併用することに

より、刺激がない状態での麻酔維持に必要なプロポフォール投与量が減少するとされている(Hughes & Nolan 1999)。本実験の結果は、フェンタニルが麻酔維持に必要なプロポフォール量を減少させることを示しているため、フェンタニル併用により麻酔導入時におけるプロポフォール必要量も減少すると考えられる。フェンタニルによる「覚醒」の EC_{50} 減少作用を考慮すると、麻酔導入時はフェンタニルを血中濃度で 2.5 ~5.0 ng/mL 併用することで、おおよそ 3.0 μ g/mL 前後のプロポフォールで導入できると考えられ、手術直前にフェンタニルの血中濃度を増加させることにより、プロポフォールの血中濃度をそのまま 3~4 μ g/mL で維持することができると考えられる。このように、併用するフェンタニルの投与量を適切に調節することにより、麻酔の導入を円滑に行うことができると考えられた。

一方麻酔からの覚醒については、手術終了時までプロポフォール血中濃度を 3~4 μ g/mL、フェンタニル血中濃度を ≥ 10 ng/mL で維持し続けた場合、プロポフォールの血中濃度が半分以上減少しないと「覚醒」の EC_{50} に到達しないため、覚醒までに長い時間を要し、覚醒遅延の原因となり得る。したがって、強い刺激を伴う手術操作が終了した後は、覚醒に向けてプロポフォールの維持濃度を減少させるよりも、フェンタニルの血中濃度を < 10 ng/mL 未満に減少させることが速やかな覚醒には効果的であると考えられた。

自発呼吸および人工呼吸不耐においてもフェンタニルとプロポフォールの相乗作用が確認され、さらに、抜管直前のフェンタニル血中濃度が > 5 ng/mL だった 5 例では、抜管直後に一時的な SpO_2 の減少が認められた。覚醒下の犬では、フェンタニルのボラス投与により、呼吸数、 SpO_2 、動脈血酸素分圧が低下することが報告されている(Bailey et al. 1987; Grimm et al. 2005; Kamata et al. 2012)。これらの文献において、覚醒下の犬では 15~3000 μ g/kg のフェンタニルをボラス投与しても無呼吸に陥ることとはなかった。しかしながら、エンフルラン麻酔下の犬では、フェンタニル 10 μ g/kg

のボラス投与 1.5 分以内には無呼吸が認められたことから(Hug & Murphy 1979)、麻酔薬を併用することでフェンタニルによる呼吸抑制作用が増強されると考えられる。したがって、本実験において抜管直後の SpO₂ 低下は速やかに回復したものの、特に呼吸機能が低下しているような症例では、抜管までにフェンタニルを適切に減量する必要があると考えられる。人の手術症例ではフェンタニルの血中濃度が 2 ng/mL 以下であれば、自発呼吸が十分に回復するとされている(Glass et al. 1990)。グレイハウンドにおけるプロポフォール-フェンタニル麻酔では、自発呼吸が抜管前に回復した時点の平均フェンタニル血中濃度は 0.77~1.17 ng/mL であった(Hughes & Nolan 1999)。これらの結果からは、麻酔終了までにフェンタニル血中濃度を <5 ng/mL に減少させてからプロポフォールの血中濃度を <3~4 µg/mL に減少させ始めることで、抜管後の呼吸抑制を回避し、より安全な抜管が可能になると考えられた。

薬物相互作用を検討する際は、両薬物の単独での効果を両方検討することが望ましいが、本実験では倫理的な理由からフェンタニル単独での評価を実施することができなかった。しかしながら、犬では仮にフェンタニルを 2000 µg/kg のような高用量を投与したとしても麻酔を達成することはできなかったと報告されていることから(Bailey et al. 1987)、実際の手術症例では麻酔薬との併用が必須であると考えられる。したがって、本実験における薬物投与方法は臨床麻酔の現状を反映していると考えられた。

以上のことから、犬におけるプロポフォール-フェンタニル麻酔は電気刺激に対する血行動態反応、自発呼吸、人工呼吸不耐および覚醒においてそれぞれ相乗効果を示すことが明らかとなった。本実験の結果を鑑みると、フェンタニルを血中濃度が 2.5~5.0 ng/mL になるように併用することで、血中濃度が 3 µg/mL 前後のプロポフォールで麻酔導入および麻酔維持への円滑な移行が可能であると考えられ、手術中はプロポフォールの血中濃度が 3~4 µg/mL、フェンタニルの血中濃度が 10~15 ng/mL の範囲に収まるように維持することで術中の侵害刺激を抑えつつ安定した血行動態が得られると考え

られた。フェンタニルのプロポフォール必要量減少作用には天井効果があるため、すでにフェンタニル血中濃度が十分に高い場合は、大きな手術操作に伴う強い刺激に対して、血圧低下に注意しながらプロポフォールの一時的な増量を考慮すべきであると考えられた。そして、麻酔終了までにフェンタニルの血中濃度を $<5 \text{ ng/mL}$ に減少させてからプロポフォールの血中濃度を $<3\sim 4 \mu\text{g/mL}$ に減少させ始めることで、安全かつ速やかな抜管が実施可能であると考えられた。実際の手術では様々な侵害刺激が加わり、さらに血行動態反応以外にも体動などの様々な反応を十分に抑制することが安全な手術には重要である。さらには、より安全な抜管をより速やかに行うことも臨床では重要な要素となる。したがって、これらの詳細を解明するに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臨床例でさらに検討する必要があると考えられた。

第5章

プロポフォールとフェンタニルの薬力学的特性に基づいたプロポフォール-フェンタニル麻酔法の臨床例における有効性の検証

第4章では、プロポフォール血中濃度を 3 $\mu\text{g/mL}$ 、フェンタニル血中濃度を 2.5~5 ng/mL にして導入し、手術中はプロポフォール血中濃度を 3~4 $\mu\text{g/mL}$ 、フェンタニル血中濃度を 10~15 ng/mL で維持し、フェンタニル血中濃度を 5 ng/mL 未満に減量してから麻酔を終了することにより、安全かつ快適な麻酔および安全かつ速やかな抜管が可能であると考えられた。しかしながら、実際の手術症例では電気刺激よりも強い刺激を伴う手術操作が必要になることもあり、また、血行動態反応以外にも体動など様々な反応を十分に抑制する必要があるため、上記の投与方法の有効性を、実際の手術症例を用いて確認する必要がある。さらに、第4章では、供試犬が気管チューブを噛み始める、もしくは頭部挙上を示した瞬間を覚醒と定義したが、覚醒してからも呼吸状態などを十分に確認してから抜管した方が安全面の上では望ましいため、実際に抜管するまでの時間は、臨床例では必ずしも一致しないと考えられる。

臨床例でプロポフォール-フェンタニル麻酔を応用するためには、これまでの研究と同様に血中濃度シミュレーションに基づいて投与量を調節する方法が有効であると考えられる。しかしながら、第4章のとくにフェンタニルの場合、血中濃度シミュレーションでは最高値でも 8 ng/mL と想定して維持していたのにも関わらず、実測血中濃度が 8 ng/mL を大幅に上回る例が少なからず存在した。第4章での薬力学的評価では最終的に実測血中濃度に基づいて解析を行ったため、シミュレーションの血中濃度と実測血中濃度の乖離は解析上の問題とはならなかったが、臨床例ではリアルタイムで実測血

中濃度を測定することが不可能であるため、血中濃度シミュレーションの予測精度が重要になる。犬では Beths らが報告したプロポフォールの薬物動態は比較的血中濃度予測精度が高いとされているが、フェンタニル併用時における薬物動態モデルの血中濃度予測精度は検討されていない(Beths et al. 2001)。

以上のことより、本章ではまず、犬のプロポフォール-フェンタニル麻酔における、より血中濃度予測精度の高い薬物動態モデルを4章での結果に基づいて検討した(実験1)。次に、これと4章までで得られた成果に基づいて臨床例に対してプロポフォール-フェンタニル麻酔を実施し、その有効性を主として薬力学的相互作用の面から評価し、さらに麻酔終了後気管チューブの抜管までの時間を最短にする投与方法についても検討した。これに加え、安全な麻酔と抜管を実現しつつ、より速やかな覚醒とより低コストの投与方法を経済的な側面から検討した(実験2)。

実験 1

材料と方法

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

結果

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

考察

臨床麻酔では実際に血中濃度を測定することが困難であるため、人医療では薬物動態モデルを使用した血中濃度シミュレーションにより麻酔薬の投与を調整する Target-controlled infusion が広く普及しており、血中濃度予測精度の高い薬物動態モデルが使用されている (Gepts et al. 1987)。獣医療でも Target-controlled infusion が臨床および研究で使用されるようになってきており、プロポフォールは Beths モデルが主に使用されている (Bell et al. 2011; Mair et al. 2009; Ribeiro et al. 2012)。Beths モデルの血中濃度予測精度を検討した報告では MDAPE は 27.7%、MDPE は -3.1% であり (Beths et al. 2001)、いずれも血中濃度予測精度の許容範囲内であった (MDAPE : <30%、MDPE : -20~20%)。しかしながら、本結果から、Beths モデルは犬のプロポフォール-フェンタニル麻酔において血中濃度予測精度があまり高くないことが明らかとなった。この違いとして併用している薬物の種類や投与方法が影響している可能性が考えられる。すなわち、Beths らの研究ではアセプロマジンおよびメタドンもしくはペチジンを前投薬しており、麻酔維持中は 66% の笑気を投与していたが、本実験では麻酔前投薬は使用しておらず、麻酔維持中はフェンタニルを持続投与していた。フェンタニルは本実験でも認められた通り、明らかな徐脈を呈するため心拍出量の低下の原因となりうる (Arndt et al. 1984)。プロポフォールは肝臓にて主にグルクロン酸抱合によって代謝され、抱合体が尿中へ排泄されるため、プロポフォールの代謝速度は心拍出量、そして肝血流量の影響を受ける。今回は心拍出量を直接測定はしていないが、徐脈に伴う心拍出量の低下が Beths モデルの血中濃度予測精度が低くなった原因の一つと考えられた (Kurita et al. 2002)。さらに、プロポフォールの代謝には P-450 のサブタイプである CYP2B6 が主に関係しているため、併用薬物による酵素誘導や酵素阻害の影響も考えられる。しかしながら、フェンタニルは主に CYP3A4 によって代謝され、併用も一

時的であるため、フェンタニルによる代謝酵素への影響は少ないと考えられた。さらに、代謝酵素は年齢や性別の影響を受けると考えられるため、供試犬の年齢や性別の違いが本結果に影響した可能性が考えられた。今後は、年齢や性別の影響を考慮した薬物動態モデルがより望ましいと考えられる。

獣医療においてフェンタニルの薬物動態モデルの血中濃度精度予測を検討した研究は現在のところ報告されていない。犬でエンフルラン、セボフルランもしくはプロポフォール麻酔下にてフェンタニル血中濃度を測定した研究によると、6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で持続投与した場合の平均フェンタニル血中濃度は、報告によって 2~6.5 ng/mL と様々であり (Hughes & Nolan 1999; Murphy & Hug 1982; Reilly et al. 2013)、併用する麻酔薬の種類や投与量がフェンタニル血中濃度に影響する可能性が考えられる。今回検討した薬物動態モデルのうち、Sano らの研究に基づくものはフェンタニル単独投与で得られたデータに基づいて作製したが (Sano et al. 2006)、Murphy らの研究では平均終末呼気濃度 2.4%のエンフルラン麻酔下にてフェンタニルを投与している (Murphy et al. 1983)。結果的には、犬におけるプロポフォール-フェンタニル麻酔においては、麻酔下で薬物動態モデルを作製した Murphy_{2.5}モデルが比較的 blood concentration prediction accuracy が高かった。しかしながら、上述のように麻酔薬の種類によってフェンタニルの血中濃度予測精度が変化する可能性があるため、今後、よりプロポフォール-フェンタニル麻酔に適した薬物動態モデルについて検討する必要があると考えられた。今回の検討からは、犬でプロポフォール-フェンタニル麻酔を実施する場合、現在報告されている薬物動態モデルの中では Cockshott.i モデルおよび Murphy_{2.5}モデル (図 5.1~5.6, 表 5.3,5.4) が比較的 blood concentration prediction accuracy が高い薬物動態モデルであると考えられ、以降の症例を用いた検討ではこれらのモデルを使用するのが妥当であると考えられた。

実験 2

この検討は、東京大学附属動物医療センター倫理委員会の承認を得た後、症例の飼い主からインフォームド・コンセントを得て実施した。

材料と方法

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

結果

本項の内容は共同著作物であり、インターネット公表に対する共著者全員の同意が得られていないため公表できない。

考察

臨床例を用いた検討では、平均血中濃度が $4.5 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$ のプロポフォールと $7.3 \pm 1.3 \text{ ng/mL}$ のフェンタニルで手術刺激に対する反応を抑制できていたことから、第4章で提唱した麻酔法は臨床例でも十分に適応できると考えられた。一方で、フェンタニルの血中濃度が 10 ng/mL 以上で維持していても反応を示す例があった。したがって、手術の進行具合をよく観察し、比較的刺激の大きな手術操作が予想される場合には、予めプロポフォールやフェンタニルを一時的に増量することも考慮した方が良いと考えられた。

第4章で高濃度のフェンタニルによる抜管後の呼吸抑制が示唆されたため、臨床例を用いた本検討では、主要な手術操作が終了したのち閉創、麻酔終了までにフェンタニル投与量を積極的に減量する投与計画とした。その結果、抜管時にはフェンタニルの血中濃度を $3.8 \pm 1.4 \text{ ng/mL}$ まで減少させることにより、抜管後も明らかな呼吸抑制を呈する例はなく安全に覚醒させることができた。このように、麻酔終了までにフェンタニルの血中濃度が $<5 \text{ ng/mL}$ になるように目標を設定することにより、臨床例において安全な麻酔覚醒および抜管が可能になることが確認された。

抜管時間のシミュレーションでは、フェンタニルの併用は覚醒時間を短縮させるためにも有効であることが示された。人でもセボフルラン単独よりもレミフェンタニルを併用した方が速やかな覚醒ができると報告されている(Manyam et al. 2006)。抜管時間はフェンタニルの血中濃度依存的に短縮するものの、その効果には天井効果があるため、フェンタニルを 5 ng/mL 以上の血中濃度で維持し続けるメリットは少ないと考えられた。

麻酔コストのシミュレーションでは、適切な量のフェンタニルを併用することによりプロポフォールおよびフェンタニルの直接経費が減少することが明らかとなり、この面

からも両剤併用の利点が示された。

以上のことより、第4章で提示されたプロポフォール-フェンタニル麻酔法は、臨床例でも十分に応用できると考えられた。しかしながら、手術中は時として極めて刺激の強い操作が加わることもあるため、プロポフォールおよびフェンタニルの一時的な増量の必要性が示唆された。また、覚醒に向けてはフェンタニルの血中濃度を 5 ng/mL 未満にすることは安全な抜管のために極めて有効であることが確認された。さらに、シミュレーションの結果よりフェンタニルの併用により抜管時間の短縮や麻酔コストの削減も可能であることが示された。

総括

従来麻酔の維持は吸入麻酔によって行われることが多かったが、調節性に優れた静脈麻酔薬であるプロポフォールが臨床応用されてからは、人では吸入麻酔に比べて様々な優れた点を持つ麻酔法として静脈麻酔が広く使われるようになってきている。犬においても、プロポフォールは麻酔導入薬として広く用いられており、またフェンタニルなどのオピオイド鎮痛薬と組み合わせた麻酔法は、様々な利点を示す麻酔法となることが期待されるが、維持麻酔としての使用は小数例に限られている。その大きな理由の一つとして、両剤を用いたときの薬力学的検討がほとんどなされておらず、また麻酔中の様々な状況下での至適投与量も分かっていないことが挙げられる。そこで本研究では犬におけるプロポフォール-フェンタニル麻酔をより安全でより快適な麻酔法として確立することを目的として、薬力学的評価を中心に検討を進めた。

まず第2章では、以降の検討に先立ち、薬力学的検討は十分なされていないものの、犬において小数例で現状行われているプロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔よりも優位性を持つ可能性があるのかを、特に麻酔管理で重要な問題である術中低血圧の発生率に着目して回顧的に検討した。さらに、血中濃度減少に要する時間の指標である **Context-sensitive half-time** の検討から、人において問題とされているフェンタニルを維持麻酔のために長時間投与した時の安全性についても検証した。その結果プロポフォール-フェンタニル麻酔における術中低血圧の発生率はイソフルラン-フェンタニル麻酔よりも有意に低く、プロポフォール-フェンタニル麻酔は術中の血圧を保ちやすい点で吸入麻酔よりも優位性を持つ可能性が示された。さらに、犬におけるフェンタニルの **Context-sensitive half-time** は、投与持続時間が長くなっても人のように著しく延長することはないことが明らかとなった。これらの結果に基づき、プロポフォールとフェン

タニルの薬力学的検討を様々な面から加えることで、犬においてプロポフォール-フェンタニル麻酔がより安全でより快適な麻酔として確立されることをめざし以降の検討を行うこととした。

第3章では、プロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的検討を行う場合に、安全性の確保のために必要な気道確保法（気管チューブ、ラリングルマスク、フェイスマスク）により、薬力学的評価の結果に有意な影響が生じるのか検討を加えた。その結果、気管チューブとラリングルマスクは自発呼吸、人工呼吸に対するファイティングの抑制、麻酔からの覚醒に関して、最も刺激が少ないと考えられるフェイスマスクと比べても有意な影響は認められず、いずれも安定した薬力学的評価が可能であると考えられた。逆に、フェイスマスクは換気の管理が難しく、動脈血二酸化炭素分圧の上昇を抑制できず、この面から薬力学的評価に影響を及ぼすと考えられた。以上の結果より、以降のプロポフォール-フェンタニル麻酔の薬力学的検討には、獣医療での気道確保法として一般的である気管チューブを気管挿管して用いることとした。

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について検討を加えた。フェンタニルは電気刺激に対する血行動態反応、自発呼吸、人工呼吸に対するファイティングを抑制し、麻酔から覚醒するプロポフォール血中濃度を相乗的に約80%まで減少させた。しかしながら、フェンタニルのプロポフォール必要量減少作用には天井効果があることから非常に高濃度のフェンタニルを併用する利点は少ないと考えられた。また各薬力学的効果におけるプロポフォールとフェンタニルの相互作用を勘案すると、血中濃度で2.5~5.0 ng/mLのフェンタニルを併用することにより、プロポフォールの血中濃度は3 µg/mL前後で円滑な導入が可能であり、手術中はプロポフォールの血中濃度が3~4 µg/mL、フェンタニルの血中濃度が10~15 ng/mLの範囲に収まるように維持することで安定した麻酔が得られると考えられた。そして、覚醒時のフェンタニル血中濃度が高い場合は、抜管後に動脈血酸素飽和度の低下を伴う呼吸抑制を認めるこ

とがあったため、麻酔終了前にフェンタニルの血中濃度を $<5 \text{ ng/mL}$ に減少させてからプロポフォールの血中濃度を $<3\sim 4 \text{ } \mu\text{g/mL}$ に減らすことで、最も安全で快適な麻酔状態が得られると考えられた。臨床例では様々な手術刺激が加わり、さらに、血行動態反応以外の様々な反応に対応する必要があるため、本章で提案されたプロポフォール-フェンタニル麻酔を実際の手術症例でその有効性を検証する必要があると考えられた。

第4章において犬のプロポフォール麻酔を安全かつ快適に行う際の推奨薬物投与方法を提示することができたが、第5章ではこれらのデータを臨床例に応用した時に同様な結果が得られるのか、あるいは当てはまらない面があるのか検討を加えた。また、これらの検討に先立ち、将来の犬におけるプロポフォール-フェンタニル麻酔の幅広い臨床応用を考えたときに必要となる血中濃度のシミュレーションを行う際に、報告されている犬におけるプロポフォールとフェンタニルの薬物動態モデルうちどれが最も適しているのかについて検討を加えた。その結果、薬物動態モデルに関しては、Cockshottらが報告したプロポフォールの薬物動態モデル、Murphyらが報告したフェンタニルの薬物動態モデルの血中濃度予測精度がもっとも高いことが明らかとなり、これらの薬物動態モデルを利用しながら臨床における検討を進めた。検討は24例の手術症例を用い、第4章で有効であると考えられたプロポフォール-フェンタニル麻酔法を実施し、手術刺激に対する体動やファイティング、明らかな心拍・血圧の上昇などの反応を合わせて評価し、その発生頻度とプロポフォールおよびフェンタニルの血中濃度との関係を調べた。さらに、安全な麻酔と抜管を実現しつつ、より速やかな覚醒とより低コストの投与方法を臨床例のデータを用いたシミュレーションにより検討した。その結果、第4章で提唱した麻酔法は臨床例でも十分に適応できると考えられたが、比較的刺激の大きな手術操作が予想される場合には、予めプロポフォールやフェンタニルを一時的に増量することも考慮した方が良いと考えられた。また、覚醒に向けてフェンタニルの血中濃度を 5 ng/mL 未満にすることは安全な抜管のために極めて有効であることが確認された。さ

らに、シミュレーションの結果から、フェンタニルを適切に併用することで抜管時間の短縮や麻酔コストの削減も可能であることが示された。

以上の結果から、犬においてプロポフォールとフェンタニルは様々な薬学的相互作用を有することが明らかとなり、これらの相互作用を適切に活用することにより、プロポフォール-フェンタニル麻酔は吸入麻酔と比べてより安全でより快適な麻酔になると考えられた。フェンタニルは基本的にプロポフォール麻酔の必要量を相乗的に減少させることを踏まえて麻酔を実施することが重要であり、麻酔導入時には血中濃度が 2.5~5 ng/mL のフェンタニルを併用することにより 3 µg/mL 程度のプロポフォールで円滑な導入が可能となる。手術中は、プロポフォールの血中濃度が 3~4 µg/mL、フェンタニルの血中濃度が 10~15 ng/mL になるように維持することにより安定した麻酔が得られるが、大きな手術操作による極めて強い刺激が加わった場合には、手術の進行具合をよく確かめ、プロポフォールおよびフェンタニルの一時的な増加を適切に行うことが重要であると考えられた。主要な手術手技が終了し、閉創に向かい大きな刺激が無くなった段階でフェンタニルの血中濃度を積極的に減量し、麻酔終了までにフェンタニルの血中濃度を 5 ng/mL 未満にし、さらにはプロポフォールの投与量も意識消失が確保できる範囲で極力抑えていくことにより、安全かつ速やかな抜管が可能となることが示された。

謝辞

本研究を実施する機会を与えて頂き、研究の遂行および論文の作成にあたり、終始懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医外科学研究室 西村亮平 教授に心より感謝いたします。

血中薬物濃度の測定にあたり、多大なご協力、ご指導を頂きました、慶応義塾大学大学院 薬学研究科 創薬物理化学講座 金沢秀子 教授、伊藤佳子 講師、ならびに西尾忠 助教に深謝いたします。

薬物動態／薬力学的解析にあたり、多大なご協力、ご指導を頂きました、防衛医科大学 学校 麻酔学講座 増井健一 講師に深謝いたします。

本研究を進めるにあたり、ご助言、ご支援を頂いた、東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医外科学研究室 中川貴之 助教、藤田直己 先生、ならびに鎌田正利 先生に心からお礼申し上げます。

研究を進めるにあたり、度々のご助言を頂き、議論に参加して頂いた、東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医外科学研究室 柳川将志 君、ならびに長久保大 君に深く感謝いたします。

最後に、本研究に取り組むにあたり、ご援助を頂きました、東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医外科学研究室の皆様、高度医療科学研究室の皆様、附属動物医療センターの皆様、慶応義塾大学大学院 薬学研究科 創薬物理化学講座の皆様、友人の皆様、そして、これまで支えてくださった家族に心より感謝いたします。

参考文献

- Abu-Shahwan I (2008) Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 18, 55-59.
- American Animal Hospital Association, American Association of Feline Practitioners, AAHA/AAFP Pain Management Guidelines Task Force Members, Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SA (2007) AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs & cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 43, 235-248.
- Andreoni V, Lynne Hughes JM (2009) Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Vet Anaesth Analg* 36, 523-531.
- Antognini JF, Schwartz K (1993) Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79, 1244-1249.
- Arndt JO, Mikat M, Parasher C (1984) Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 61, 355-361.
- Bailey PL, Port JD, McJames S, Reinersman L, Stanley TH (1987) Is fentanyl an anesthetic in the dog? *Anesth Analg* 66, 542-548.
- Ball C, Westhorpe R (2001) The history of intravenous anaesthesia: the barbiturates. Part 1. *Anaesth Intensive Care* 29, 97.
- Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W, Ruppen W (2010) Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a

- human pain model. *Anesthesiology* 113, 421-428.
- Bell AM, Auckburally A, Pawson P, Scott EM, Flaherty D (2011) Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg* 38, 15-23.
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Stat Soc, B* 57, 289-300.
- Beths T, Glen JB, Reid J, Monteiro AM, Nolan AM (2001) Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Vet Rec* 148, 198-203.
- Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL (2004) Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 100, 1353-1372.
- Brett CM, Fisher DM (1987) Thiopental Dose-Response Relations in Unpremedicated Infants, Children, and Adults. *Anesth Analg* 66, 1024-1027.
- Chandler JR, Myers D, Mehta D, Whyte E, Groberman MK, Montgomery CJ, Ansermino JM (2013) Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil to inhalational sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth*

- 23, 309-315.
- Chang YW, Yao HT, Chao YS, Yeh TK (2007) Rapid and sensitive determination of fentanyl in dog plasma by on-line solid-phase extraction integrated with a hydrophilic column coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 857, 195-201.
- Cheng SS, Yeh J, Flood P (2008) Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg* 106, 264-269.
- Cochico SG (2012) Propofol Allergy: Assessing for Patient Risks. *AORN J* 96, 398-408.
- Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ (1992) The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* 22, 369-375.
- Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM (2003) Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* 13, 63-67.
- Corssen G, Domino EF (1966) Dissociative Anesthesia: Further Pharmacologic Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivative Cl-581. *Anesth Analg* 45, 29-40.
- Covey-Crump GL, Murison PJ (2008) Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 463-472.

- De Hert SG (1991) Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). *Acta Anaesthesiol Belg* 42, 3-39.
- Doenicke A (1974) Etomidate, a new intravenous hypnotic. *Acta Anaesthesiol Belg* 25, 307-315.
- Duke T (2013) Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. *Can Vet J* 54, 276-282.
- Dundee JW (1979) New I.V. anaesthetics. *Br J Anaesth* 51, 641-648.
- Dundee JW, McIlroy PDA (1982) The history of the barbiturates. *Anaesthesia* 37, 726-734.
- Dyson DH (2008) Perioperative pain management in veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1309-1327.
- Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26, 756-763.
- Eger EI, 2nd, Shafer SL (2005) Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 101, 688-696.
- Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Olewine S (1983) Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. *Anesth Analg* 62, 305-313.
- Geel JK (1991) The effect of premedication on the induction dose of propofol in dogs and cats. *J S Afr Vet Assoc* 62, 118-123.
- Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ (1987) Disposition of propofol

- administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 66, 1256-1263.
- Glass PS, Jacobs JR, Smith LR, Ginsberg B, Quill TJ, Bai SA, Reves JG (1990) Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: assessment of accuracy. *Anesthesiology* 73, 1082-1090.
- Glass PS, Shafer S, Reves JG (2004) Intravenous drug delivery systems. In: Miller's anesthesia. (6th edn edn). Miller RD (ed). Elsevier, Pennsylvania, USA. pp. 439-480.
- Glass PSA (1998) Anesthetic Drug Interactions: An Insight into General Anesthesia - Its Mechanism and Dosing Strategies. *Anesthesiology* 88, 5-6.
- Godet G, Watremez C, El Kettani C, Soriano C, Coriat P (2001) A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol, and propofol/isoflurane anesthesia in patients undergoing carotid surgery: a quality of anesthesia and recovery profile. *Anesth Analg* 93, 560-565.
- Goodchild CS, Serrao JM (1989) Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 63, 87-92.
- Goodchild CS, Serrao JM (1989) Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 63, 87-92.
- Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M (2010) Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 110, 1636-1643.
- Greco WR, Bravo G, Parsons JC (1995) The search for synergy: a critical

- review from a response surface perspective. *Pharmacol Rev* 47, 331-385.
- Grimm KA, Tranquilli WJ, Gross DR, Sisson DD, Bulmer BJ, Benson GJ, Greene SA, Martin-Jimenez T (2005) Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res* 66, 1222-1226.
- Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M (1987) Propofol infusion for sedation in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294, 397-400.
- Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA, Sauri-Arceo CH, Bolio-Gonzalez ME, Acevedo-Arcique CM, Marin-Cano G, Steagall PV (2013) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*, in press.
- Hand R, Jr., Riley GP, Nick ML, Shott S, Faut-Callahan M (2001) The analgesic effects of subhypnotic doses of propofol in human volunteers with experimentally induced tourniquet pain. *AANA J* 69, 466-470.
- Hasani A, Gecaj-Gashi A, Llullaku S, Jashari H (2013) Postoperative analgesia in children after propofol versus sevoflurane anesthesia. *Pain Med* 14, 442-446.
- Heaney A, Buggy DJ (2012) Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth* 109 Suppl 1, i17-i28.

- Hendrickx JF, Eger EI, 2nd, Sonner JM, Shafer SL (2008) Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 107, 494-506.
- Hirsch LJ, Rooney MW, Mathru M, Rao TL (1993) Effects of fentanyl on coronary blood flow distribution and myocardial oxygen consumption in the dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7, 50-54.
- Hong JY, Kang YS, Kil HK (2008) Anaesthesia for day case excisional breast biopsy: propofol-remifentanyl compared with sevoflurane-nitrous oxide. *Eur J Anaesthesiol* 25, 460-467.
- Hug CC, Jr., Murphy MR (1979) Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. *Anesthesiology* 50, 342-349.
- Hughes JM, Nolan AM (1999) Total intravenous anesthesia in greyhounds: pharmacokinetics of propofol and fentanyl--a preliminary study. *Vet Surg* 28, 513-524.
- Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR (1992) Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76, 334-341.
- Hull CJ (1991) *Pharmacokinetics for anaesthesia*. Butterworth-Heinemann, Boston, USA, pp. 143-223.
- Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR (1992) Thiopental Pharmacodynamics II. Quantitation of Clinical and Electroencephalographic Depth of Anesthesia. *Anesthesiology* 77, 237-244.

- Ilkiw JE (1999) Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 27-37.
- Inturrisi CE (2002) Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 18, S3-13.
- James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE (1992) Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 263, 84-91.
- Jarman R, Lawrence Abel A (1936) Intravenous anaesthesia with pentothal sodium. *Lancet* 227, 422-423.
- Jewett BA, Gibbs LM, Tarasiuk A, Kendig JJ (1992) Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission. *Anesthesiology* 77, 1148-1154.
- Joshi GP, Inagaki Y, White PF, Taylor-Kennedy L, Wat LI, Gevirtz C, McCraney JM, McCulloch DA (1997) Use of the laryngeal mask airway as an alternative to the tracheal tube during ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 85, 573-577.
- Kamata M, Nagahama S, Kakishima K, Sasaki N, Nishimura R (2012) Comparison of behavioral effects of morphine and fentanyl in dogs and cats. *J Vet Med Sci* 74, 231-234.
- Katoh T, Ikeda K (1998) The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88, 18-24.
- Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K (1999) The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 90,

- 398-405.
- Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K (1994) Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. *Br J Anaesth* 73, 322-325.
- Kay B, Pleuvry B (1980) Human volunteer studies of Alfentanyl (R39209), a new short-acting narcotic analgesic. *Anaesthesia* 35, 952-956.
- Kay B, Stephenson DK (1980) ICI 35868 (Diprivan): a new intravenous anaesthetic. A comparison with Althesin. *Anaesthesia* 35, 1182-1187.
- Kazama T, Ikeda K, Morita K (1998) The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 89, 894-906.
- Kissin I (1993) General Anesthetic Action: An Obsolete Notion? *Anesth Analg* 76, 215-218.
- Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S (2002) Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology* 96, 1498-1503.
- Lamont LA (2008) Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1173-1186.
- Lauta E, Abbinante C, Del Gaudio A, Aloj F, Fanelli M, de Vivo P, Tommasino C, Fiore T (2010) Emergence times are similar with sevoflurane and total intravenous anesthesia: results of a multicenter RCT of patients scheduled for elective supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 22, 110-118.

- Lee SH, Ghim JL, Song MH, Choi HG, Choi BM, Lee HM, Lee EK, Roh YJ, Noh GJ (2009) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new reformulated microemulsion and the long-chain triglyceride emulsion of propofol in beagle dogs. *Br J Pharmacol* 158, 1982-1995.
- Lee SH, Park HW, Kim MJ, Noh MH, Yoon HS, Choi BM, Lee EK, Noh GJ (2012) External validation of pharmacokinetic and pharmacodynamic models of microemulsion and long-chain triglyceride emulsion propofol in beagle dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 35, 329-341.
- Lobo F, Beiras A (2007) Propofol and remifentanyl effect-site concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and bispectral index monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor resection. *J Neurosurg Anesthesiol* 19, 183-189.
- Lowenstein E (1971) Morphine "Anesthesia"-a perspective. *Anesthesiology* 35, 563-565.
- Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB (1969) Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med* 281, 1389-1393.
- Mair AR, Pawson P, Courcier E, Flaherty D (2009) A comparison of the effects of two different doses of ketamine used for co-induction of anaesthesia with a target-controlled infusion of propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 532-538.
- Mandsager RE, Clarke CR, Shawley RV, Hague CM (1995) Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds. *Am J Vet Res* 56, 95-99.

- Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, Egan TD (2006) Opioid-volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology* 105, 267-278.
- McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS (1993) Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 78, 864-869.
- Minami M, Satoh M (1995) Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci Res* 23, 121-145.
- Mishra L, Pradhan S, Pradhan C (2011) Comparison of propofol based anaesthesia to conventional inhalational general anaesthesia for spine surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 27, 59-61.
- Miyabe-Nishiwaki T, Masui K, Kaneko A, Nishiwaki K, Shimbo E, Kanazawa H (2010) Hypnotic effects and pharmacokinetics of a single bolus dose of propofol in Japanese macaques (*Macaca fuscata fuscata*). *Vet Anaesth Analg* 37, 501-510.
- Moore JK, Elliott RA, Payne K, Moore EW, St Leger AS, Harper NJ, Pollard BJ, Kerr J (2008) The effect of anaesthetic agents on induction, recovery and patient preferences in adult day case surgery: a 7-day follow-up randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 25, 876-883.
- Morgan DW, Legge K (1989) Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec* 124, 31-33.
- Morimoto Y, Harada K (2012) Safe practice of total intravenous anesthesia. *日臨麻会誌* 32, 52-58(Japanese).

- Morimoto Y, Nogami Y, Harada K, Tsubokawa T, Masui K (2011) Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth* 25, 72-77.
- Murphy MR, Hug CC, Jr. (1982) The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 57, 485-488.
- Murphy MR, Hug CC, Jr., McClain DA (1983) Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesiology* 59, 537-540.
- Musk GC, Flaherty DA (2007) Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanyl for anaesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. *Vet Anaesth Analg* 34, 359-364.
- Musk GC, Pang DS, Beths T, Flaherty DA (2005) Target-controlled infusion of propofol in dogs-evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Vet Rec* 157, 766-770.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 58, 885-890.
- Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Smart J, Jackson T (2000) Part I: propofol, thiopental, sevoflurane, and isoflurane-A randomized, controlled trial of effectiveness. *Anesth Analg* 91, 1163-1169.
- Nakayama S, Furukawa H, Yanai H (2007) Propofol reduces the incidence of emergence agitation in preschool-aged children as well as in school-aged children: a comparison with sevoflurane. *J Anesth* 21, 19-23.
- Novello L, Carobbi B (2010) Survey of the current use of pharmacokinetic

- model-driven drug delivery in small animal anaesthesia and analgesia in Italy. *Vet Rec* 167, 784-788.
- Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Zbinden AM (1996) Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth* 77, 165-171.
- Prys-Roberts C (1987) Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 59, 1341-1345.
- Raisis AL, Leece EA, Platt SR, Adams VJ, Corletto F, Brearley J (2007) Evaluation of an anaesthetic technique used in dogs undergoing craniectomy for tumour resection. *Vet Anaesth Analg* 34, 171-180.
- Rampil IJ, Mason P, Singh H (1993) Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 78, 707-712.
- Rees G. J., Gray T. C. (1950) Methyl-n-propyl ether. *Br J Anaesth* 22., 83-91.
- Reilly S, Seddighi R, Egger CM, Rohrbach BW, Doherty TJ, Qu W, Johnson JR (2013) The effect of fentanyl on the end-tidal sevoflurane concentration needed to prevent motor movement in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 290-296.
- Ribeiro LM, Ferreira DA, Bras S, Gonzalo-Orden JM, Antunes LM (2012) Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs with different target-controlled infusions of propofol. *Vet Anaesth Analg* 39, 21-28.

- Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM (1981) Anesthetic Doses Blocking Adrenergic (Stress) and Cardiovascular Responses to Incision-MAC BAR. *Anesthesiology* 54, 390-398.
- Rose CE, Jr., Althaus JA, Kaiser DL, Miller ED, Carey RM (1983) Acute hypoxemia and hypercapnia: increase in plasma catecholamines in conscious dogs. *Am J Physiol* 245, H924-H929.
- Sano T, Nishimura R, Kanazawa H, Igarashi E, Nagata Y, Mochizuki M, Sasaki N (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 266-273.
- Schuttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H (1988) Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia* 43 Suppl, 2-7.
- Schwieger IM, Hall RI, Hug CC, Jr. (1991) Less than additive antinociceptive interaction between midazolam and fentanyl in enflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 74, 1060-1066.
- Schwilden H, Schuttler J, Stoekel H (1983) Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Theoretical considerations. *Anaesthesia* 38 Suppl, 51-52.
- Serebrovskaya TV (1992) Comparison of Respiratory and Circulatory Human Responses to Progressive Hypoxia and Hypercapnia. *Respiration* 59, 35-41.
- Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW, Kim KH, Kwon JY (2010) Maintenance anaesthetics during remifentanil-based

- anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 105, 661-667.
- Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, Canada AT, Glass PS (1994) The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81, 820-828.
- Smith I (2003) Total intravenous anaesthesia: is it worth the cost? *CNS drugs* 17, 609-619.
- Smith I, Terhoeve PA, Hennart D, Feiss P, Harmer M, Pourriat JL, Johnson IA (1999) A multicentre comparison of the costs of anaesthesia with sevoflurane or propofol. *Br J Anaesth* 83, 564-570.
- Smith I, Thwaites AJ (1999) Target-controlled propofol vs. sevoflurane: a double-blind, randomised comparison in day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 54, 745-752.
- Smith I, White PF (1992) Use of the laryngeal mask airway as an alternative to a face mask during outpatient arthroscopy. *Anesthesiology* 77, 850-855.
- Srinivasan V, Pendergrass JA, Jr., Kumar KS, Landauer MR, Seed TM (2002) Radioprotection, pharmacokinetic and behavioural studies in mouse implanted with biodegradable drug (amifostine) pellets. *Int J Radiat Biol* 78, 535-543.
- Stanley T, Philbin D, Coggins C (1979) Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Canad Anaesth Soc J* 26, 168-172.

- Steagall PV, Teixeira Neto FJ, Minto BW, Campagnol D, Correa MA (2006) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229, 522-527.
- Stein C, Schafer M, Machelska H (2003) Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 9, 1003-1008.
- Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI, II (1970) Minimum Alveolar Concentrations in Man on Awakening from Methoxyflurane, Halothane, Ether and Fluroxene Anesthesia: MAC Awake. *Anesthesiology* 33, 5-9.
- Taffe P, Sicard N, Pittet V, Pichard S, Burnand B (2009) The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 53, 995-1005.
- Takechi K, Carstens MI, Klein AH, Carstens E (2013) The antinociceptive and antihyperalgesic effects of topical propofol on dorsal horn neurons in the rat. *Anesth Analg* 116, 932-938.
- Ueyama Y, Lerche P, Eppler CM, Muir WW (2009) Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 70, 1459-1464.
- Vainio O (1991) Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetomidine. *Vet Anaesth Analg* 18, 35-37.
- Valverde A, Morey TE, Hernandez J, Davies W (2003) Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar

- concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res* 64, 957-962.
- Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL (1992) Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 20, 63-94.
- Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, Moen J, Kalkman CJ (2001) Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* 95, 616-626.
- Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Griever GE, Olofsen E, Bovill JG (1996) Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology* 84, 288-299.
- Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG (1997) Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87, 1549-1562.
- Wang QY, Cao JL, Zeng YM, Dai TJ (2004) GABAA receptor partially mediated propofol-induced hyperalgesia at supraspinal level and analgesia at spinal cord level in rats. *Acta pharmacologica Sinica* 25, 1619-1625.
- Wiederstein I, Auer U, Moens Y (2006) Laryngeal mask airway insertion

- requires less propofol than endotracheal intubation in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 201-206.
- Woodbridge PD (1957) Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 18, 536-550.
- Xu F, Uh J, Brier MR, Hart J, Jr., Yezhuvath US, Gu H, Yang Y, Lu H (2011) The influence of carbon dioxide on brain activity and metabolism in conscious humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 31, 58-67.
- Yakaitis RW, Blitt CD, Angiulo JP (1977) End-tidal Halothane Concentration for Endotracheal Intubation. *Anesthesiology* 47, 386-388.
- Youngs EJ, Shafer SL (1997) Basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principle. In: *Textbook of intravenous anesthesia*. (1st edn). White PF (ed). Williams & Wilkins, Baltimore, USA. pp. 10-26.
- Yu D, Chai W, Sun X, Yao L (2010) Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 57, 843-848.
- Zacny JP, Coalson DW, Young CJ, Klawns JM, Lichtor JL, Rupani G, Thapar P, Apfelbaum JL (1996) Propofol at conscious sedation doses produces mild analgesia to cold pressor-induced pain in healthy volunteers. *J Clin Anesth* 8, 469-474.