

学位論文題名

ウマのセボフルラン吸入麻酔における臨床薬理学的研究

学位論文内容の要旨

セボフルランは1971年に開発された7個のフッ素を持つメチルプロピルエーテルで、血液/ガス分配係数が0.6と他の揮発性麻酔薬に比較して著しく低い特徴を有する新しい麻酔薬である。したがって、迅速な導入や覚醒を得ることが可能であり、麻酔深度の調節性に富むことから、すでにヒトおよび小動物においては広く臨床応用されている。しかし、ウマに応用した報告はなく、その特徴も明らかにされていない。そこで、本研究ではウマにおけるセボフルランの臨床応用に向けて、その臨床薬理学的知見を得ることを目的とした。

本研究の目的であるセボフルランの薬理学的知見を得るためには、他の薬物投与は行わず、麻酔の導入の際にはセボフルラン単独吸入によるマスク導入を実施した。

まず、ウマにおけるセボフルランの最小肺胞内濃度（MAC）の測定を行った。MACは吸入麻酔薬の薬効を客観的に現す指標であり、臨床応用には必須のデータであるといわれている。6頭の供試馬を使用して口腔粘膜への電気刺激法にてMACを測定したところ、 $2.31 \pm 0.11\%$ が得られた。測定に当たっては、MACの測定値に影響を及ぼすといわれている年齢、動脈血炭酸ガス分圧および体温などの値を一定範囲内に維持した。この値は他の揮発性麻酔薬と同様に本薬剤のイヌのMAC値と近似していた。

また、セボフルラン吸入時は発咳や息ごらえなどの気道系の刺激反

応は観察されず、良好な吸入が観察された。倒馬までに至る過程において1～2回の騒擾が観察され、吸入開始から約20分経過時において平均 2.54 ± 0.7 %の呼気セボフルラン濃度によって横臥状態の維持が可能であった。さらに、セボフルラン麻酔中および麻酔後において緊急処置を要する異常所見は観察されず、麻酔終了から約10分後に起立し、約30分後には正常な歩行が可能であった。

以上の成績はウマにおけるセボフルラン麻酔の臨床応用に不可欠な情報であり、ウマへの安全な応用の可能性を示している。

次にセボフルラン麻酔における血液性状の変化を観察した。ヒトにおいてセボフルランの代謝産物である無機フッ素は腎障害を引き起こすといわれており、 $50 \mu\text{mol}/\ell$ 以上の濃度が障害発生の目安と報告されている。そこで、この無機フッ素を含め肝・腎臓機能および電解質濃度の変化を観察した。

5頭の供試馬を使用し、1.0、1.5 および2.0 MACに相当する呼気セボフルラン濃度をそれぞれ20分間維持し、約150分間の麻酔を実施した。無機フッ素濃度は麻酔薬の吸入終了時まで漸増し、麻酔終了時には最高値 ($29.6 \pm 4.4 \mu\text{mol}/\ell$) を示した。アスパラギン酸アミノ基転移酵素、アラニンアミノ基転移酵素および血糖値は麻酔前値に比較して麻酔中および麻酔終了後に有意差が認められた。クレアチニン磷酸酵素は麻酔終了1時間後から急激に増加したが麻酔前値に比較して有意差は認められず、3日後には概ね麻酔前値までに回復した。その他の測定項目においては、いずれの測定時間においても正常範囲内の値を示した。これらのことから、セボフルランは肝・腎臓機能に及ぼす影響は少ないものと考えられた。

さらに、呼吸・循環系に及ぼす影響を心拍数、動脈圧、心拍出量、呼吸数、換気量、動脈血ガス分圧および炭酸ガス応答曲線などを指標に検討した。

実験馬16頭を供試し、呼気セボフルラン濃度を1.0、1.5 および2.0 MACに変化させて各指標を測定した。また、炭酸ガス応答曲線は2.5%および5.0%の炭酸ガスを呼気ガスに混合させる方法により求めた。

心拍数はMACの上昇と共に若干の増加傾向を示したが、有意な変

化ではなかった。動脈圧、心拍出量および一回拍出量は、MACの上昇と共に減少する傾向を示した。動脈圧と一回拍出量は麻酔前値と1.0 MAC間、心拍出量は1.0 および1.5 MAC間を除いて有意差が認められた。

呼吸数は麻酔前に比較して有意に減少して2.0 MACでは 2 ± 1 回/分を示したが、各MAC間においては1.0 および1.5 MAC間を除いて有意差が認められた。動脈血炭酸ガス分圧および動脈血pHはMACの上昇に伴い増加傾向を示したが、各MAC間での有意差は認められず、麻酔前値に比較して有意に高値を示した。一回換気量はほぼ一定の値で推移し、分時換気量は減少傾向を示したが有意差は認められなかった。1.5 MACにおける炭酸ガス応答曲線は 0.59 ± 0.8 l/min/mmHg ($y=0.59x-28$) であった。

以上のことから、セボフルラン麻酔においても他の揮発性麻酔薬と同様にMACの上昇に伴い呼吸・循環系の抑制傾向が観察された。また、これらの成績は他の動物(ヒト、イヌ、サル)におけるセボフルラン麻酔の報告と同様であった。

最後に、前投薬を使用してより臨床応用に近い麻酔導入方法を用いた場合のセボフルラン麻酔の影響を観察した。

ウマの全身麻酔においては、麻酔前投薬として鎮静剤などを投与し、次いで麻酔薬を静脈内投与して導入・倒馬後、吸入麻酔などで麻酔を維持するのが一般的である。そこで、麻酔前投薬としてキシラジン、ミダゾラム、麻酔導入薬としてケタミンを使用して倒馬し、セボフルラン吸入麻酔で維持して経時的な各指標の変化を観察した。

供試馬5頭を用い、麻酔導入・倒馬後にセボフルラン濃度を外科麻酔期の維持が可能と考えられる1.2 MACに維持し、セボフルラン吸入開始から20分間隔で120分まで経時的に心拍数、動脈圧、心拍出量および右心房圧を測定した。その結果、心拍数は経時的な変化を示さずほぼ一定であった。平均動脈圧は経時的に減少し、麻酔60分後に最低値(42mmHg)を示したが、その後増加傾向を示した。心拍出量は時間の経過とともに減少したが、最低値を示した120分値は麻酔終了3時間後の値の55%であった。

このように、経時的な循環系の抑制傾向が観察されたものの、麻酔前投薬の投与後においても容易に麻酔の維持が可能であった。しかし、平均動脈圧は50mmHg以下に減少したことから、何らかの循環改善策が必要であろうと考えられた。

以上のように、ウマにおけるセボフルランのMACは2.31%であること、速やかな覚醒が得られること、呼吸数に対する抑制傾向が強いこと、動脈圧が有意に低下することなどのウマにおけるセボフルラン麻酔の特徴が明らかとなった。これらのことから、疝痛や複骨折などによる疼痛の激しい症例や幼駒などの速やかな麻酔導入が望まれる症例における応用価値は高く、また、早期に覚醒するため長時間の横臥の維持による筋変性の危険性を低下させる可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 藤 永 徹
副 査 教 授 菅 野 富 夫
副 査 教 授 中 里 幸 和
副 査 助 教 授 謝 宗 安 (帝京大学)

学位論文題名

ウマのセボフルラン吸入麻酔における臨床薬理学的研究

セボフルランはハロゲン化エーテル系の吸入麻酔薬で、血液/ガス分配係数が他の吸入麻酔薬と比較して特に低いため、麻酔の導入・覚醒が迅速で、麻酔深度の調節性に優れていることから、ヒトおよび小動物において広く臨床応用されている。申請者は本剤をウマへ臨床応用するに当たって必須と考えられる次の様な臨床薬理学的知見を明らかにした。

まず、ウマにおけるセボフルランの最小肺胞内濃度(MAC)を測定して $2.31 \pm 0.11\%$ であり、本剤の吸入時には発咳などの気道粘膜刺激がなく、吸入開始から約20分で麻酔導入が完了し、吸入終了から約10分で起立が可能であることを認めた。次に、セボフルラン吸入麻酔時の血液性状および無機フッ素濃度の変動を検討し、肝・腎機能に及ぼす影響は殆どないことを明らかにした。さらに、ウマの呼吸・循環器系に及ぼすセボフルランの影響を検討し、何れに対しても吸入濃度依存性の抑制傾向を認めたが、ハロタンに比べて呼吸器系の抑制は強く、循環器系の抑制は軽度であったが、イソフルランとは何れも同程度であることを明らかにした。最後に、実際の臨床応用時に行われる方法と同様に麻酔前投薬および麻酔導入薬を用い、麻酔維持にセボフルランを使用して麻酔管理を行った結果、特に異常所見は観察されず、臨床応用に当たっては、他の麻酔薬と同様な呼吸・循環管理を行うことで、臨床応用が可能であることを確認した。

以上の通り、申請者はウマにおけるセボフルランの吸入麻酔薬としての臨床応用に必要な臨床薬理学的知見を明らかにした。よって、審査員一同は間弘子氏が博士(獣医学)の学位を授与される資格を有するものと認めた。