

氏名(本(国)籍)	和久野 愛(茨城県)
推薦教員氏名	帯広畜産大学 教授 南 保 泰 雄
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	獣医博乙第168号
学位授与年月日	令和2年3月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	帯広畜産大学
学位論文題目	サラブレッド馬における静脈麻酔薬アルファキサロンの臨床薬物特性に関する研究
審査委員	主査 帯広畜産大学 教授 南 保 泰 雄 副査 帯広畜産大学 教授 宮 原 和 郎 副査 岩手大学 教授 佐 藤 繁 副査 東京農工大学 教授 佐々木 一 昭 副査 岐阜大学 教授 森 崇 副査 岐阜大学 教授 佐 藤 文 夫

### 学位論文の内容の要旨

神経ステロイド系麻酔薬であるアルファキサロン(Alf)は、日本国内では2014年から犬・猫を対象として市販が開始された静脈麻酔薬である。麻酔導入や覚醒が円滑であることや、循環抑制が軽度であることが報告されており、小動物領域では広く普及しつつあるが、馬、特にサラブレッド種における使用報告は少なく、Alfを用いた麻酔法は未だ確立されていない。馬は他の動物種に比べて麻酔関連事故の発生率が高いことから、臨床応用にはより慎重な検討が必要である。そこで本研究では、サラブレッド種におけるAlfの臨床特性を明らかにするとともに、Alfを用いた麻酔法を検討した。

第1章では、サラブレッド種6頭を無作為に各3回供試し、メデトミジン(Med)(6.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )およびミダゾラム(Mid)(20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )による鎮静後、Alf(1.0  $\text{mg}/\text{kg}$ )、ケタミン(Ket)(2.5  $\text{mg}/\text{kg}$ )およびチオペンタール(Thi)(4.0  $\text{mg}/\text{kg}$ )のいずれかを投与し、同一条件下で導入・覚醒の臨床特性ならびに呼吸循環系に及ぼす影響を比較検討した。導入・覚醒のスコアは、3薬物ともグレード3.5以上であり、薬物間で有意差は認められなかった。導入時間は、Ket(67秒)がAlf(49秒)およびThi(48秒)と比較して有意に長かった。起立時間は、Alf(44分)およびThi(39分)がKet(25分)に比較して有意に長かった。いずれの薬物でも、麻酔中の循環動態は臨床的に許容できる範囲内で維持された。一方、呼吸数は有意に低値を示したものの、自発呼吸は消失せず、動脈血二酸化炭素分圧は50 mmHg前後で維持された。以上のことから、Alfは、KetおよびThiと同様に、麻酔導入薬として有用であると考えられた。

第2章では、サラブレッド種7頭を無作為に各2回実験に供試し、Med (6.0  $\mu$ g/kg) およびMid (20  $\mu$ g/kg) による鎮静後、通常量のAlf (1.0 mg/kg) または通常量の2倍量のAlf (2.0 mg/kg) を投与し、薬物動態学および薬力学的特性を評価した。導入・覚醒のスコアは、2用量ともグレード4以上であったが、起立時間は1.0 mg/kg (50分) に比較して、2.0 mg/kg (90分) は有意に延長した。高用量の2.0 mg/kg でも循環動態は安定して維持されたが、呼吸数は有意に低値を示し、低酸素血症に陥った。消失相半減期、総クリアランスおよび定常状態分布容積の値は、1.0 mg/kg では、58.2分、11.6 ml/min/kg、0.8 l/kg、2.0 mg/kg では、59.8分、14.7 ml/min/kg、0.9 l/kg であった。以上のことから、Alf は速やかに血漿中から消失することが明らかとなり、CRI (持続静脈内投与) に適した薬理学特性を有すると考えられた。ただし、呼吸抑制には留意すべきであると考えられた。

第3章では、サラブレッド種競走馬の長時間に及ぶ内固定術において、Med(6.0  $\mu$ g/kg)、ブトルファノール(25  $\mu$ g/kg) およびミダゾラム(20  $\mu$ g/kg) による鎮静後、Alf(1.0 mg/kg) および5%グアイフェネシン (500 ml) により導入し、セボフルラン (Sevo) 吸入麻酔にAlf (1.0 mg/kg/hr) およびMed (3.0  $\mu$ g/kg/hr) CRI を併用した部分的静脈麻酔により麻酔維持した1症例を報告した。手術時間は180分、麻酔時間は230分であった。術中の平均終末呼気Sevo濃度は1.8%であり、麻酔中の平均動脈圧は70 mmHg以上に維持された。吸入麻酔終了から起立までに要した時間は65分であった。以上のことから、本麻酔法は、長時間(約3時間)の整形外科手術における部分的静脈麻酔として有用である可能性が示唆された。

以上のことから、Alfを用いた麻酔法は、サラブレッド種において、安全かつ有用性の高い方法であることが明らかとなった。

## 審査結果の要旨

静脈麻酔薬アルファキサロン (Alf) は、犬・猫への用途として市販が開始された神経ステロイド系麻酔薬であるが、馬、特にサラブレッド種における使用報告は少なく、Alfを用いた麻酔法は未だ確立されていない。本研究では、サラブレッド種におけるAlfの臨床特性を明らかにするとともに、Alfを用いた麻酔法を検討した。

第1章では、サラブレッド種6頭を各3回供試し、メデトミジン (Med) およびミダゾラム (Mid) による鎮静後、Alf、ケタミン (Ket) およびチオペンタール (Thi) のいずれかを投与し、臨床特性ならびに呼吸循環系に及ぼす影響を比較検討した。その結果、導入時間は、KetがAlfおよびThiと比較して有意に長かった。起立時間は、AlfおよびThiがKetと比較して有意に長かった。いずれの薬物でも、動脈血二酸化炭素分圧は50 mmHg前後で維持された。以上のことから、Alfは、KetおよびThiと同様に、麻酔導入薬として有用であると考えられた。

第2章では、サラブレッド種7頭を各2回供試し、MedおよびMidによる鎮静後、通常量のAlfまたは2倍量のAlfを投与し、薬物動態学的特性を評価した。その結果、2倍量投与では循環動態は安定して維持されたが、呼吸数は有意に低値を示した。消失相半減期、総クリアランスおよび定常状態分布容積の値から、Alfは速やかに血漿中から消失し、CRI (持続静脈内投与) に適した薬理学特性を有するものの、呼吸抑制に留意して使用する麻酔であると考えられた。

第3章では、長時間内固定術（180分）において、セボフルラン吸入麻酔に Alf および Med の CRI を併用した部分的静脈麻酔（PIVA）により麻酔維持した症例を報告した。麻酔中の平均動脈圧は 70 mmHg 以上に維持された。吸入麻酔終了から起立までに要した時間は 65 分であった。以上のことから、本麻酔法は、長時間整形外科手術における PIVA として有用である可能性が示唆された。

以上の結果から、アルファキサロンは、サラブレッド種において、安全性が高く有用な麻酔薬であり、CRI に適した薬物特性を有することが示唆された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

#### 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Comparison of alfaxalone, ketamine and thiopental for anaesthetic induction and recovery in Thoroughbred horses premedicated with medetomidine and midazolam  
著 者 名 : Wakuno, A., Aoki, M., Kushiro, A., Mae, N., Kodaira, K., Maeda, T., Yamazaki, Y. and Ohta, M.  
学術雑誌名 : Equine Veterinary Journal  
巻・号・頁・発行年 : 49 (1) : 94-98, 2017
  
- 2) 題 目 : Anesthetic management with sevoflurane combined with alfaxalone-medetomidine constant rate infusion in a Thoroughbred racehorse undergoing a long-time orthopedic surgery  
著 者 名 : Wakuno, A., Maeda, T., Kodaira, K., Kikuchi, T. and Ohta, M.  
学術雑誌名 : Journal of Equine Science  
巻・号・頁・発行年 : 28 (3) : 111-115, 2017
  
- 3) 題 目 : Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous alfaxalone in young Thoroughbred horses premedicated with medetomidine and midazolam  
著 者 名 : Wakuno, A., Aoki, M., Kushiro, A., Mae, N., Maeda, T., Yamazaki, Y., Minamijima, Y., Nagata, S. and Ohta, M.  
学術雑誌名 : Veterinary Record  
巻・号・頁・発行年 : 184 (13) : 411, 2019

#### 既発表学術論文

- 1) 題 目 : Effects of intravenous fentanyl administration on end-tidal sevoflurane concentrations in Thoroughbred racehorses undergoing orthopedic surgery  
著 者 名 : Ohta, M., Wakuno, A., Okada, J., Kodaira, K., Nagata, S., Ito, M. and Oku, K.  
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science  
巻・号・頁・発行年 : 72 (9) : 1107-1111, 2010

- 2) 題 目 : Effects of medetomidine constant rate infusion on sevoflurane requirement, cardiopulmonary function, and recovery quality in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery  
著 者 名 : Tokushige, H., Ohta, M., Okano, A., Kuroda, T., Kakizaki, M., Ode, H., Aoki, M., Wakuno, A. and Kawasaki, K.  
学術雑誌名 : Journal of Equine Veterinary Science  
卷・号・頁・発行年 : 35 (1) : 83-87, 2015
- 3) 題 目 : Validation of the bispectral index as an indicator of anesthetic depth in Thoroughbred horses anesthetized with sevoflurane  
著 者 名 : Tokushige, H., Kakizaki, M., Ode, H., Okano, A., Okada, J., Kuroda, T., Wakuno, A. and Ohta, M.  
学術雑誌名 : Journal of Equine Science  
卷・号・頁・発行年 : 27 (4) : 169-173, 2016
- 4) 題 目 : Clinical usefulness of intravenous constant rate infusion of fentanyl and medetomidine under sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing internal fixation surgery  
著 者 名 : Mizobe, F., Wakuno, A., Okada, J., Otsuka, T., Ishikawa, Y. and Kurimoto, S.  
学術雑誌名 : Journal of Equine Science  
卷・号・頁・発行年 : 28 (4) : 143-147, 2017
- 5) 題 目 : Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol-guaifenesin-medetomidine and alfaxalone-guaifenesin-medetomidine in Thoroughbred horses undergoing castration  
著 者 名 : Aoki, M., Wakuno, A., Kushiro, A., Mae, N., Kakizaki, M., Nagata, S. and Ohta, M.  
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science  
卷・号・頁・発行年 : 79 (12) : 2011-2018, 2017
- 6) 題 目 : Clinical evaluation of constant rate infusion of alfaxalone-medetomidine combined with sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing arthroscopic surgery  
著 者 名 : Tokushige, H., Kushiro, A., Okano, A., Maeda, T., Ito, H., Wakuno, A., Nagata, S. and Ohta, M.  
学術雑誌名 : Acta Veterinaria Scandinavica  
卷・号・頁・発行年 : 60・50, 2018