

氏 名 (本籍)	李 仁 炯 (大韓民国)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第138号
学 位 授 与 年 月 日	平成15年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1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	Dorsolumbar Epidural Anesthesia Induced by $\alpha_2$ -adrenergic Agonists in Cattle ( $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬によるウシの 腰椎硬膜外麻酔に関する研究)
審 査 委 員	主査 帯広畜産大学 教授 山 田 明 夫 副査 帯広畜産大学 教授 宮 原 和 郎 副査 岩 手 大 学 教 授 原 茂 雄 副査 東京農工大学 教 授 小久江 栄 一 副査 岐 阜 大 学 教 授 工 藤 忠 明

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

$\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬 ( $\alpha_2$ -作動薬) によるウシの腰椎硬膜外麻酔 (硬膜外麻酔) は、起立位での第四胃変位整復術、第一胃切開術、帝王切開術などに対する理想的な麻酔法として臨床現場で広く応用されている。しかし、本麻酔法の欠点として鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間に個体差が大きいことが挙げられ、また、 $\alpha_2$ -作動薬による硬膜外麻酔の鎮静・鎮痛効果の発現機序については未だ不明な点が多く残されている。したがって、本研究では、これらの解明およびウシの腰椎硬膜麻酔法の確立を目的に以下の検索を行った。

#### 1. ウシの腰椎硬膜外麻酔時に見られる鎮静・鎮痛効果の個体差発現因子の解明。

第2章では、個体差発現因子の一つと考えられている硬膜外腔内の解剖学的構築を検索する目的で、硬膜外腔に投与した new methylene blue (NMB) の拡散状態を観察した。その結果、NMB の拡散は、骨膜-脂肪組織間と脂肪組織-硬膜間の2タイプに分けられたことから、硬膜外腔内の脂肪組織の存在が、鎮静・鎮痛効果の個体差発現因子の一つとなっていることが強く示唆された。

第3章および第4章では、個体差発現因子として腰椎硬膜外腔内圧 (LEP) に着目し、ウシの起立位における LEP および LEP と年齢・妊娠・体位との関連について検索した。その結果、起立位での LEP は陰圧 ( $-11.4 \pm 5.0$  mmHg; ヒトでは陽圧) を示し、未経産牛では加齢性に下降し、乾乳牛では搾乳牛に比べて有意に上昇し、body condition score (BCS)、右側第2腰椎横突起から心冠部までの高さの差および月齢と密接に関連し、また、横臥位では陽圧を示した。これらの成績から、ウシの起立位における LEP の変化は、腹腔内圧 (陰圧) と静脈内圧の変化 (硬膜外腔内と心冠部の静脈内圧の差による流体力学的変化)

に基づくことが示唆され、LEP の変化が注入薬液の拡散に影響を及ぼし、鎮静・鎮痛効果が個体差をもたらすことが強く示唆された。

第 5 章では、第 2 章で個体差発現因子として挙げられた硬膜外腔内の脂肪組織の影響を明らかにする目的で、硬膜外針先端（針先）が骨膜－脂肪組織間または脂肪組織－硬膜間に達した時点で NMB（剖検例）と  $\alpha_2$ -作動薬である xylazine (Xy)（硬膜外麻酔適応例）を投与し、NMB の拡散状態と Xy による鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間について観察した。その結果、NMB の拡散は、脂肪組織－硬膜間投与群が骨膜－脂肪組織間投与群に比べて個体差が少なく、また、Xy による硬膜外麻酔では、脂肪組織－硬膜間投与群で有意に鎮静・鎮痛効果が少なく、発現時間が短く、持続時間が長かったことから、針先が脂肪組織－硬膜間に達した時点で薬液を注入することによって、個体差をより少なくできることが明かとなった。

## 2. $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬によるウシの腰椎硬膜外麻酔の発現機序の解明。

第 6 章では、 $\alpha_2$ -作動薬による硬膜外麻酔の鎮静・鎮痛効果の発現機序を明らかにする目的で、Xy を腰椎硬膜外腔に投与後、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬である atipamezole (At) を腰椎硬膜外腔あるいは頸静脈内に投与し、Xy の硬膜外投与による鎮静・鎮痛効果の影響を検討した。その結果、Xy の硬膜外投与による鎮静・鎮痛効果は、At の硬膜外投与によって鎮静・鎮痛効果とも消失したが、At の頸静脈内投与では鎮静効果は消失したが、鎮痛効果は持続した。したがって、Xy の硬膜外投与による鎮静効果は、硬膜外腔に投与された Xy が腰椎硬膜外腔に分布する血管から吸収され、脳内の受容体に作動して発現し、Xy の硬膜外投与による鎮痛効果は、脊髄あるいは硬膜外腔周辺組織に存在する受容体に作動して発現すると考えられた。

ウシの脊髄、背・腹根における  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体（受容体）の分布状態については不明である。したがって、第 7 章では、この部における受容体の分布状態を [ $^3\text{H}$ ]yohimbine と [ $^3\text{H}$ ]clonidine を用いた radioligand binding assay 法、 $\alpha_{2D}$ -アドレナリン受容体 mRNA の分布状態を RT-PCR 法により検索した。その結果、受容体は脊髄の灰白質、背・腹根に多く存在し、白質にも少量存在し、また、 $\alpha_{2D}$ -アドレナリン受容体 mRNA も脊髄、背・腹根に存在することが明らかとなった。したがって、硬膜外腔に注入された  $\alpha_2$ -作動薬による鎮痛効果は、脊髄、背・腹根に分布する受容体に作動して発現すると考えられた。

## 3. $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬によるウシの腰椎硬膜外麻酔法の確立。

第 8 章では、硬膜外麻酔の個体差発現因子として挙げられた脂肪組織および LEP の影響を除く目的で、針先が硬膜外骨膜を穿孔した時点で、LEP を大気圧程度にまで上昇させた後、針先を脂肪組織－硬膜間にまで刺入し、Xy 0.05 mg/kg、Xy 0.025 mg/kg、Xy 0.025 mg/kg と lidocaine 0.1 mg/kg 混合液、lidocaine 0.2 mg/kg を投与した各群における鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間について観察した。この結果、Xy 0.025 mg/kg と lidocaine 0.1 mg/kg の混合液投与による硬膜外麻酔が、鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間の個体差が有意に少なく、良好な鎮静効果が得られ、鎮痛持続時間も長く、At の頸静脈内投与による鎮静効果のコントロールが可能で、他の薬剤投与で認められた運動失調、疼痛反応は認められなかった。したがって、ウシの起立位でのけん部切開による外科的手術には、硬膜外腔内圧および脂肪組織による影響を排除後、xylazine 0.025 mg/kg と lidocaine 0.1 mg/kg 混合液を投与する腰椎硬膜外麻酔法の応用が最適であると判断された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

申請者は、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬（ $\alpha_2$ -作動薬）によるウシの腰椎硬膜外麻酔（硬膜外麻酔）の鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間の個体差発現因子および鎮静・鎮痛発現機序の解明、そしてウシの腰椎硬膜外麻酔法の確立を目的に以下の検索を行った。

まず、個体差発現因子を明かにする目的で、硬膜外腔に投与した new methylene blue (NMB) の拡散状態、ウシの起立位での LEP および LEP と年齢・妊娠・体位との関連について検索した。その結果、NMB の拡散は、骨膜-脂肪組織間と脂肪組織-硬膜間の 2 タイプに分けられ、また、起立位での LEP は陰圧 ( $-11.4 \pm 5.0$  mmHg) を示し、未経産牛では加齢性に下降し、乾乳牛では搾乳牛に比べて有意に上昇し、BCS、右側第 2 腰椎横突起から心冠部までの高さの差および月齢と密接に関連し、横臥位では陽圧を示したことから、硬膜外腔内の脂肪組織の存在とウシの起立位における LEP の変化が、鎮静・鎮痛効果の個体差発現因子であることを強く示唆した。

次いで、硬膜外腔内の脂肪組織の存在と LEP の影響を除いた状態下での NMB の示唆した。

次いで、硬膜外腔内の脂肪組織の存在と LEP の影響を除いた状態下での NMB の拡散状態と  $\alpha_2$ -作動薬である xylazine (Xy) による鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間を観察した。その結果、NMB の拡散状態は、個体差が少なく、また、Xy による硬膜外麻酔は、鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間がほぼ一定していたことから、脂肪組織の存在と LEP の変化が個体差発現因子であることを明かにした。

さらに、 $\alpha_2$ -作動薬による硬膜外麻酔の鎮静・鎮痛効果の発現機序を明らかにする目的で、Xy を腰椎硬膜外腔に投与後、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬である atipamezole (At) を腰椎硬膜外腔あるいは頸静脈内に投与した結果、Xy の硬膜外投与による鎮静効果は、硬膜外腔に投与された Xy が腰椎硬膜外腔に分布する血管から吸収され、脳内の受容体に作動して発現し、Xy の硬膜外投与による鎮痛効果は、脊髄あるいは硬膜外腔周辺組織に存在する受容体に作動して発現すると推察した。

また、ウシの脊髄、背・腹根における  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体 (受容体) および  $\alpha_{2D}$ -アドレナリン受容体 mRNA の分布状態を radioligand binding assay 法および RT-PCR 法で検索し、これらの受容体は脊髄の灰白質、背・腹根に多く存在し、白質にも少量存在することを明かにした。

以上の研究成績に基づき、個体差発現因子を除外した手技での Xy 単独あるいは Xy・lidocaine 混合液による硬膜外麻酔を実施し、Xy 0.025 mg/kg と lidocaine 0.1 mg/kg の混合液投与による硬膜外麻酔法が、一定した鎮静・鎮痛効果の発現・持続時間が得られ、At による鎮静効果のコントロールが可能で、他の薬剤投与で認められた運動失調、疼痛反応が認められなかったことから、ウシの起立位でのけん部切開による外科的手術には本法による腰椎硬膜外麻酔が最適であると判断した。

以上について、審査委員会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 : Distribution of new methylene blue injected into the dorsolumbar epidural space in cows  
著 者 名 : LEE Inhyung SOEHARTONO Raden Harry YAMAGISHI, Norio TAGUCHI, Kiyoshi and YAMADA, Haruo  
学術雑誌名 : Veterinary Anaesthesia and Analgesia  
巻・号・頁・発行年 : 28(3) : 140~145, 2001

- 2) 題 目 : Lumbar epidural pressure in cattle  
 著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio and YAMADA, Haruo  
 学術雑誌名 : The Veterinary Record  
 卷・号・頁・発行年 : 149 : 525~526, 2001
  
- 3) 題 目 : Multivariate regression analysis of epidural pressure in cattle  
 著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio OBOSHI, Kenji YAMADA, Haruo  
 and OHTANI, Masayuki  
 学術雑誌名 : American Journal of Veterinary Research  
 卷・号・頁・発行年 : 63(7) : 954~957, 2002
  
- 4) 題 目 : Effect of postural change on lumbar epidural pressure in cattle  
 著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio OBOSHI, Kenji and  
 YAMADA, Haruo  
 学術雑誌名 : The Veterinary Journal  
 卷・号・頁・発行年 : in press
  
- 5) 題 目 : Effect of epidural fat on xylazine-induced dorsolumbar epidural  
 analgesia in cattle  
 著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio OBOSHI, Kenji and  
 YAMADA, Haruo  
 学術雑誌名 : The Veterinary Journal  
 卷・号・頁・発行年 : in press
  
- 6) 題 目 : How to eliminate the effect of the epidural fat from dorsolumbar  
 epidural analgesia in cattle  
 著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio OBOSHI, Kenji and  
 YAMADA, Haruo  
 学術雑誌名 : Veterinary Anaesthesia and Analgesia  
 卷・号・頁・発行年 : in press
  
- 7) 題 目 : Antagonistic effect of atipamezole on xylazine-induced  
 dorsolumbar epidural analgesia in cattle  
 著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio OBOSHI, Kenji and  
 YAMADA, Haruo  
 学術雑誌名 : The Veterinary Journal  
 卷・号・頁・発行年 : in press

#### 既発表学術論文

- 1) 題 目 : 子馬の喉嚢鼓脹症の1例  
 著 者 名 : 山田明夫, 山岸則夫, 李 仁炯, ラデン・ハリー・スハルトノ,  
 田口 清, 大島茂幸  
 学術雑誌名 : 動物臨床医学  
 卷・号・頁・発行年 : 9(3): 155~158, 2000

- 2) 題 目 : Plasma atrial natriuretic peptide concentrations in hypocalcaemic cows  
著 者 名 : YAMAGISHI, Norio KOBAYASHI, Shuichi MIYAMOTO, Akio SOEHARTONO Raden Harry LEE Inhyung MIYAHARA, Kazurou NAITO, Yoshihisa and YAMADA, Haruo  
学術雑誌名 : Veterinary Record  
巻・号・頁・発行年 : 148: 628~629, 2001
- 3) 題 目 : Left paramedian abomasopexy in cattle  
著 者 名 : LEE Inhyung YAMAGISHI, Norio OBOSHI, Kenji and YAMADA, Haruo  
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Science  
巻・号・頁・発行年 : 3(1) : 59~60, 2002
- 4) 題 目 : Expression of calbindin-D<sub>9k</sub> messenger ribonucleic acid in the gastrointestinal tract of dairy cattle  
著 者 名 : YAMAGISHI, Norio AYUKAWA, Yu ISHIGURO, Naotaka SOETA, Satoshi LEE Inhyung OBOSHI, Kenji and YAMADA, Haruo  
学術雑誌名 : Journal of Veterinary Medicine A  
巻・号・頁・発行年 : 49(9):461~465, 2002