

## レミフェンタニルと低用量フェンタニルの持続静脈内投与を併用した犬の周術期疼痛管理法の臨床的検討

山下和人<sup>†</sup> 齊藤靖生 足立真美 伊丹貴晴 石塚友人

田村 純 福井 翔 三好健二郎

酪農学園大学獣医学群獣医学類 (〒069-8501 江別市文京台緑町582)

(2012年5月23日受付・2012年8月27日受理)

### 要 約

犬臨床例の周術期疼痛管理にレミフェンタニルと低用量フェンタニルを持続静脈内投与 (CRI) で併用し, その効果と副作用を検討した. 犬110頭を酸素-セボフルラン吸入麻酔で全身麻酔し, 術中にレミフェンタニル  $36\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIと術後にレミフェンタニル  $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIを用いた群 (R-R群,  $n = 55$ ) 及び術中にレミフェンタニル  $36\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ -フェンタニル  $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIと術後にフェンタニル  $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIを用いた群 (RF-F群,  $n = 55$ ) を比較した. 術中の終末呼気セボフルラン濃度はR-R群  $1.32 \sim 1.48\%$  及びRF-F群  $1.43 \sim 1.57\%$  であった. 麻酔中にはすべての犬で調節呼吸を実施した. 低血圧の発生率はRF-F群で有意に低かった (RF-F群  $13\%$  vs R-R群  $38\%$ ,  $P = 0.010$ ). いずれの群も麻酔回復は速やかであったが, 術後疼痛はRF-F群でR-R群よりも有意に軽減された ( $P = 0.041$ ). レミフェンタニルと低用量フェンタニルCRIによって, 麻酔中の循環機能が温存され, 術後疼痛を緩和できることが示唆された. —キーワード: 犬, フェンタニル, 周術期疼痛管理, レミフェンタニル.

----- 日獣会誌 66, 45~51 (2013)

全身麻酔では, 筋弛緩, 意識消失及び鎮痛が重要な要素である. しかし, これらすべての要素を吸入麻酔薬単独で得るためには高濃度が必要であり, 麻酔中の呼吸循環抑制が顕著となる. 一方, 鎮痛薬の併用で吸入麻酔薬の要求量を効果的に減少でき, 麻酔中の呼吸循環抑制を軽減できる.

フェンタニルは犬猫の周術期疼痛管理に広く用いられている麻薬性オピオイドであり, オピオイド  $\mu$  受容体を介して強力な鎮痛作用を発揮する [1]. 犬では, フェンタニル  $48\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  の持続静脈内投与 (CRI) によって吸入麻酔薬の要求量を  $64\%$  まで減少できる [2]. しかしながら, フェンタニルは2時間以上CRIを継続すると投与中止後の半減期 (context-sensitive half-time) が延長し, 高用量で用いると自発呼吸や喉頭反射の回復が遅れる [3].

レミフェンタニルは, 新しい麻薬性オピオイドであり, 犬においても優れた鎮痛効果を発揮し, 麻酔要求量を軽減できる [4-8]. また, レミフェンタニルは血液や

組織内に存在する非特異的エステラーゼによって速やかに加水分解されることから, 高用量で長時間投与してもそのcontext-sensitive half-timeは延長せず, CRI中止後に作用が急速に消失する [9, 10]. したがって, 犬で速やかな麻酔回復を得られるセボフルラン吸入麻酔 [11-14] にレミフェンタニルCRIを併用することで麻酔要求量の軽減と速やかな麻酔回復を期待できる. 犬の術後疼痛管理におけるレミフェンタニルの有用性は検討されていないが, 術中用量から術後用量に投与量を減量した場合や輸液ラインが閉塞した場合には血中レミフェンタニル濃度が急減し, 鎮痛効果が不十分になることが欠点として予想される.

わが国においても2007年1月にレミフェンタニルの製造が承認され, 犬の術中鎮痛にも臨床応用されている [15]. そこで, 本研究では, 犬臨床例の周術期疼痛管理におけるレミフェンタニルCRIの有用性を検討した. また, レミフェンタニルCRIでは投与中止後の血中レミフェンタニル濃度の減少が急激であり, 術中用量から術後

<sup>†</sup> 連絡責任者: 山下和人 (酪農学園大学獣医学群獣医学類伴侶動物医療学分野)

〒069-8501 江別市文京台緑町582 ☎・FAX 011-388-4792 E-mail: yamasita@rakuno.ac.jp

表1 供試犬の年齢, 体重, 術前の全身状態及び実施した外科手術

実験群	頭数	年齢 (歳)	体重 (kg)	術前の全身状態 (頭)		実施した外科手術 (頭)		
				ASA 分類 Class I	ASA 分類 Class II	整形外科	軟部外科	眼科
RF-F	55	8.1 [SD 4.4]	10.8 [SD 8.5]	5	50	17	33	5
R-R	55	7.7 [SD 4.4]	10.9 [SD 8.8]	12	43	14	37	4

術前の全身状態: American Society of Anesthesiologists による分類 (ASA分類). 年齢及び体重は各群の平均 [SD: 標準偏差] で示した. RF-F 群: 術中鎮痛としてレミフェンタニル 36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  - フェンタニル 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  の持続静脈内投与 (CRI) 及び術後疼痛管理にフェンタニル 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI を用いた犬. R-R 群: 術中鎮痛としてレミフェンタニル 36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI 及び術後疼痛管理にレミフェンタニル 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI を用いた犬.

用量に減量した場合に鎮痛効果が不十分になることが懸念されることから, その解決策の一つとして, 犬臨床例の周術期疼痛管理におけるレミフェンタニル CRI と低用量フェンタニル CRI の併用効果をあわせて検討した.

## 材料及び方法

**供試犬:** 本学附属動物病院で術前の全身状態が良好 (American Society of Anesthesiologists 分類クラス I または II [16]) と評価され, 術後疼痛が軽度~重度 [17] と予想される外科手術を実施する犬 110 頭を無作為に二群に分けた (表1).

**麻酔方法:** すべての供試犬で麻酔前投薬の前に左右いずれかの橈側皮静脈を血管確保した. 麻酔前投薬として, 供試犬 55 頭にミダゾラム (ダゾラム注「サンド」, 富士製薬工業株, 富山) 0.3mg/kg を静脈内投与 (IV), メロキシカム (メタカム注, ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカジャパン株, 東京) 0.2mg/kg を皮下投与 (SC) 及びアトロピン (硫酸アトロピン注射液, 扶桑薬品工業株, 大阪) 0.05mg/kg を筋肉内投与 (IM) した (R-R 群). 残りの 55 頭には, ミダゾラム 0.1mg/kg IV, フェンタニル (フェンタニル注, 第一三共株, 東京) 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV, メロキシカム 0.2mg/kg SC 及びアトロピン 0.05mg/kg IM を用いた (RF-F 群). 続いて, すべての供試犬に気管挿管可能になるまでプロポフォール (ラピノベット, 株インターベット, 東京) を to effect IV 投与して麻酔導入し, カフ付き気管チューブを気管挿管した. 麻酔維持には酸素-セボフルラン (セボフロ, DS ファーマアニマルヘルス株, 大阪) 吸入麻酔を用いた. 術中鎮痛として, RR 群にはレミフェンタニル (アルチバ静注用, ヤンセンファーマ株, 東京)

36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI を用い, RF-F 群ではレミフェンタニル 36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI に加えてフェンタニル 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI を併用した. 吸入麻酔では回路外気化器循環回路を半閉鎖で用い, セボフルラン吸入濃度を調節して外科麻酔を維持した. 麻酔中には 5% ブドウ糖加乳酸リンゲル液 (ソラクト D, テルモ株, 東京) またはリンゲル液 (リンゲル液, 扶桑薬品工業株, 大阪) を 10ml/kg/hr で静脈内輸液した. また, 温水循環マットで供試犬を保温した.

**麻酔モニタリング:** 麻酔中には, 動物用生体情報モニタ (BP-508V, オムロンコーリン株, 東京) を用い, 体温, 心拍数, 呼吸数, オシロメトリック法で非観血的動脈血圧, 終末呼気炭酸ガス分圧 (PETCO<sub>2</sub>), 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 及び終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) を測定した.

**麻酔中の呼吸循環管理:** 麻酔導入後に無呼吸や換気状態の悪化を認めた場合には, 調節呼吸 (1 回換気量 15ml/kg 前後, 換気回数 12 回/min, 吸気時間: 呼気時間 = 1 : 2, PETCO<sub>2</sub> の目標値 35 ~ 40mmHg) を実施した. また, 低血圧 (平均血圧 [MABP] 60mmHg 未満) を認めた場合には, 輸液速度の増加, ドブタミン, またはドパミン投与などの循環治療を実施した. また, 低血圧を伴う徐脈 (60 回/min 未満) を認めた場合には, アトロピン投与を実施した.

**麻酔回復と術後疼痛管理:** 外科手術終了直後にセボフルラン吸入を中止し, 供試犬の喉頭反射が回復した時点で気管チューブを抜管した. また, 術後疼痛管理として R-R 群ではレミフェンタニル 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI を, RF-F 群ではフェンタニル 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI のみを術後 24 時間目まで継続投与した.

術後 3 時間目までは頻繁にその後は 6, 12 及び 24 時間目の術後疼痛の程度を『動物のいたみ研究会』が開発した犬の急性痛ペインスケール (<http://www.dourinken.com/itami.htm>) を用いてレベル 5 段階 (0 : 疼痛徴候がない ~ 4 : 非常に強い疼痛) で評価し, レベル 2 以上の疼痛を認めた場合には, 術後疼痛管理に用いたレミフェンタニルまたはフェンタニルの投与量の増加やケタミン CRI を追加するなどの追加鎮痛処置を実施した.

**統計学的分析:** 以下のデータを群間で比較した. 麻酔導入に要したプロポフォール投与量, 麻酔前投薬から手術開始までの時間 (手術準備時間), 麻酔導入から麻酔終了までの時間 (総麻酔時間), 手術時間, 術中のレミフェンタニル総投与時間, 麻酔終了から自発呼吸再開までの時間 (自発呼吸再開時間) 及び麻酔終了から抜管までの時間 (抜管時間) を Mann-Whitney の U 検定で比較した. 術中の体温, 心拍数, 呼吸数, 平均動脈血圧 (MABP), PETCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> 及び ETSEV の経時的変化及び術後 3 時間目以降の疼痛レベルの経時的変化を重複測

定-分散分析で比較した。また、麻酔中の低血圧などの副作用の発生率について $\chi^2$ 検定で比較した。 $P < 0.05$ で統計学的に有意な差があったとした。

成 績

**麻酔管理状況：**プロポフォール麻酔導入量はRF-F群  $3.9 \pm 1.0$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)及びR-R群  $4.5 \pm 0.9$ mg/kgであり、RF-F群で有意に少なかった ( $P = 0.003$ )。手術準備時間、総麻酔時間、手術時間、術中のレミフェンタニル総投与時間及び自発呼吸回復時間には群間に差はなかったが、R-R群の抜管時間はRF-F群より有意に短かった ( $P = 0.012$ ) (表2)。

いずれの群も外科手術は円滑に進行した。術中(麻酔導入後40min以降)のETSEVの平均値はR-R群 1.32~1.48%及びRF-F群 1.43~1.57%で推移し、群間に差はなかった(表3)。麻酔導入後にはすべての供試犬に無呼吸を認め、調節呼吸を実施した。R-R群では21頭(38%)に低血圧または低血圧を伴う徐脈を認め、循環治療を実施した。一方、RF-F群では低血圧や徐脈に対する循環治療を実施した供試犬は7頭(13%)であり、R-R群よりも有意に少なかった ( $P = 0.010$ )。これらの

症例を含む供試犬の術中のMABPは80mmHg前後で推移した。

呼吸循環系モニタリング項目の変化：麻酔中の呼吸循

表2 各群における手術準備時間、総麻酔時間、手術時間、術中のレミフェンタニル総投与時間、自発呼吸再開時間及び抜管時間

	RF-F群	R-R群
手術準備時間 (min)	36 $\pm$ 12	43 $\pm$ 22
総麻酔時間 (min)	159 $\pm$ 70	168 $\pm$ 53
手術時間 (min)	103 $\pm$ 64	119 $\pm$ 44
術中のレミフェンタニル総投与時間 (min)	154 $\pm$ 68	152 $\pm$ 47
自発呼吸再開時間 (min)	4.5 $\pm$ 4.1	3.6 $\pm$ 3.2
抜管時間 (min)	7.9 $\pm$ 3.7*	6.4 $\pm$ 4.5

数値は供試犬55頭の平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。RF-F群：術中鎮痛としてレミフェンタニル 36 $\mu$ g/kg/hr-フェンタニル 2 $\mu$ g/kg/hrの持続静脈内投与(CRI)及び術後疼痛管理にフェンタニル 2 $\mu$ g/kg/hr CRIを用いた犬。R-R群：術中鎮痛としてレミフェンタニル 36 $\mu$ g/kg/hr CRI及び術後疼痛管理にレミフェンタニル 4 $\mu$ g/kg/hr CRIを用いた犬。\*：R-R群との有意差 $P < 0.05$ 。

表3 麻酔中の終末呼気セボフルラン濃度(ETSEV)と呼吸循環系モニタリング項目の変化

	麻酔経過時間 (min)							
	5	10	20	40	60	80	100	120
ETSEV (%)								
RF-F群	1.44 $\pm$ 0.42	1.29 $\pm$ 0.28	1.27 $\pm$ 0.25	1.43 $\pm$ 0.30	1.57 $\pm$ 0.38	1.53 $\pm$ 0.32	1.52 $\pm$ 0.32	1.51 $\pm$ 0.31
R-R群	1.74 $\pm$ 0.51	1.46 $\pm$ 0.38	1.41 $\pm$ 0.42	1.39 $\pm$ 0.30	1.41 $\pm$ 0.34	1.48 $\pm$ 0.43	1.46 $\pm$ 0.45	1.32 $\pm$ 0.51
体温 (°C)								
RF-F群	37.5 $\pm$ 0.6	37.4 $\pm$ 0.6	37.2 $\pm$ 0.7	36.8 $\pm$ 0.7	36.9 $\pm$ 0.7	37.0 $\pm$ 0.6	37.0 $\pm$ 0.6	37.1 $\pm$ 0.7
R-R群	37.6 $\pm$ 0.9	37.8 $\pm$ 0.9	37.4 $\pm$ 1.1	36.9 $\pm$ 1.2	36.7 $\pm$ 1.4	36.7 $\pm$ 1.4	36.7 $\pm$ 1.4	36.8 $\pm$ 1.3
心拍数 (回/min)								
RF-F群	152 $\pm$ 38	151 $\pm$ 32	137 $\pm$ 25	116 $\pm$ 17*	108 $\pm$ 18*	103 $\pm$ 20*	94 $\pm$ 20*	89 $\pm$ 18*
R-R群	163 $\pm$ 42	149 $\pm$ 33	142 $\pm$ 30	124 $\pm$ 24	116 $\pm$ 24	111 $\pm$ 22	104 $\pm$ 22	103 $\pm$ 23
MABP (mmHg)								
RF-F群	81 $\pm$ 20	81 $\pm$ 20	81 $\pm$ 19	85 $\pm$ 21	81 $\pm$ 18	80 $\pm$ 17	80 $\pm$ 21	77 $\pm$ 15
R-R群	90 $\pm$ 27	81 $\pm$ 20	79 $\pm$ 14	80 $\pm$ 17	82 $\pm$ 17	79 $\pm$ 15	79 $\pm$ 13	83 $\pm$ 19
呼吸数 (回/min)								
RF-F群	9 $\pm$ 8	12 $\pm$ 3	12 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1
R-R群	13 $\pm$ 11	13 $\pm$ 5	13 $\pm$ 6	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	13 $\pm$ 5	13 $\pm$ 8	13 $\pm$ 5
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)								
RF-F群	36.8 $\pm$ 5.8	37.6 $\pm$ 5.9	37.5 $\pm$ 4.2	36.4 $\pm$ 4.1	36.9 $\pm$ 3.8	37.2 $\pm$ 4.0	37.0 $\pm$ 4.4	36.6 $\pm$ 4.6
R-R群	34.2 $\pm$ 5.8	34.4 $\pm$ 4.5	35.2 $\pm$ 5.1	35.5 $\pm$ 5.6	36.3 $\pm$ 4.7	36.2 $\pm$ 4.3	36.1 $\pm$ 5.4	35.8 $\pm$ 5.7
SpO <sub>2</sub> (%)								
RF-F群	97.7 $\pm$ 1.6	97.6 $\pm$ 1.5	97.7 $\pm$ 1.4	97.9 $\pm$ 1.5	98.0 $\pm$ 1.6	97.9 $\pm$ 1.6	98.0 $\pm$ 1.7	98.0 $\pm$ 1.5
R-R群	97.1 $\pm$ 3.1	96.9 $\pm$ 2.8	97.5 $\pm$ 1.9	97.4 $\pm$ 2.2	97.7 $\pm$ 1.9	97.6 $\pm$ 2.4	97.6 $\pm$ 2.6	97.6 $\pm$ 2.1

数値は供試犬55頭の平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。また、麻酔経過時間は気管挿管時を0minとして示した。MABP：非観血的平均動脈血圧、PETCO<sub>2</sub>：終末呼気炭酸ガス分圧。RF-F群：術中鎮痛としてレミフェンタニル 36 $\mu$ g/kg/hr-フェンタニル 2 $\mu$ g/kg/hrの持続静脈内投与(CRI)及び術後疼痛管理にフェンタニル 2 $\mu$ g/kg/hr CRIを用いた犬。R-R群：術中鎮痛としてレミフェンタニル 36 $\mu$ g/kg/hr CRI及び術後疼痛管理にレミフェンタニル 4 $\mu$ g/kg/hr CRIを用いた犬。\*：R-R群との有意差 $P < 0.05$ 。

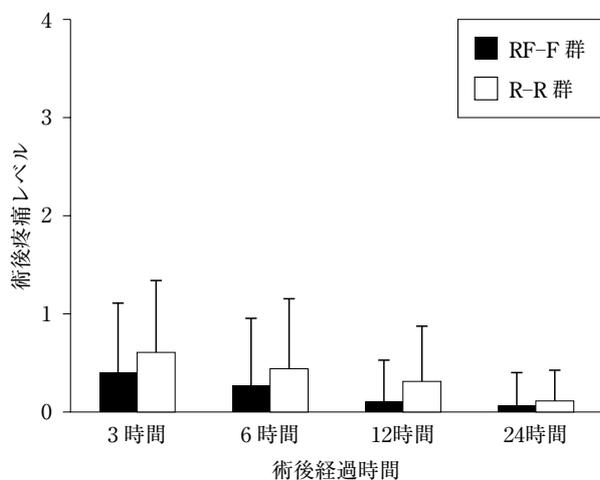


図 術後疼痛レベルの推移

カラムは供試犬55頭の平均値、エラーバーは標準偏差を示す。動物のいたみ研究会の開発した犬の急性痛ペインスケール (<http://www.dourinken.com/itami.htm>) を用いて術後疼痛のレベルを評価した。いずれの群も術後3時間目以降の疼痛は低いレベルで推移したが、RF-F群ではR-R群よりも有意に低い疼痛レベルで推移した( $P=0.041$ )。RF-F群：術中鎮痛としてレミフェンタニル $36\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ -フェンタニル $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の持続静脈内投与(CRI)及び術後疼痛管理にフェンタニル $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIを用いた犬。R-R群：術中鎮痛としてレミフェンタニル $36\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI及び術後疼痛管理にレミフェンタニル $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIを用いた犬。

環系モニタリング項目の変化を表3に要約した。前述のようにすべての供試犬に調節呼吸を実施したことによってPETCO<sub>2</sub>はほぼ目標値で維持され、SpO<sub>2</sub>は97%前後で推移し、良好な換気及び酸素化状態が得られた。体温は麻酔導入後低下し、RF-F群11頭(20%)及びR-R群12頭(22%)で36℃未満の低体温を認めた。しかしながら、これらの症例を含む供試犬の平均体温は両群とも37℃前後で推移した。心拍数はいずれの群も麻酔前投薬のアトロピン投与後に上昇し麻酔導入時に150~160回/min前後に達したが、レミフェンタニルCRI開始後に顕著に低下した。術中の心拍数は時間経過とともにRF-F群90回/min前後及びR-R群100回/min前後まで低下し、群間の心拍数低下の程度に有意な差を認めた( $P=0.014$ )。

**術後疼痛管理：**抜管直後にはRF-F群21頭(38%)及びR-R群29頭(53%)で一時的に鳴くなどの発揚を認め、その程度が比較的激しかったRF-F群11頭(20%)及びR-R群17頭(31%)をアセプロマジン $0.05\text{mg}/\text{kg}$  IVで再鎮静した。また、術後3時間目までにRF-F群20頭(36%)及びR-R群26頭(47%)に強い疼痛徴候を認めたことから、RF-F群10頭でフェンタニル $5\mu\text{g}/\text{kg}$  IV、R-R群10頭でレミフェンタニル

$5\mu\text{g}/\text{kg}$  IV、R-R群5頭でレミフェンタニルCRI速度の増加( $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ )、RF-F群2頭及びR-R群10頭でケタミンCRI投与の追加(負荷用量 $0.5\text{mg}/\text{kg}$  IVの後に $0.12\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI)、またはRF-F群8頭及びR-R群5頭にアセプロマジン $0.05\text{mg}/\text{kg}$ -ケタミン $0.5\text{mg}/\text{kg}$  IVなどの追加鎮痛処置を単独または組み合わせて実施した。これらの追加鎮痛処置で疼痛が緩和された後に疼痛徴候を再燃した供試犬はなかった。

犬の急性痛ペインスケールで評価した術後3時間目以降の術後疼痛レベルの変化を図に示した。いずれの群においても、追加鎮痛処置を実施した供試犬を含めて術後3時間目以降には低い疼痛レベルで推移し、特にRF-F群ではR-R群より有意に低い疼痛レベルで推移した( $P=0.041$ )。

## 考 察

Murrellら[7]は、犬の選択的卵巣子宮全摘出術においてレミフェンタニル $0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ( $36\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) CRI及びプロポフォール $0.33 \pm 0.33\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  CRIで外科麻酔を維持できたと報告している。本研究では、この報告をもとに術中のレミフェンタニルCRI速度を $36\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ とした。一方、レミフェンタニルの術後鎮痛用量は明確ではないが、その効力はフェンタニルの約半分とされている[17]。一般的に犬の術後疼痛管理にはフェンタニル $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIが用いられることから[1]、本研究ではRF-F群のフェンタニルの投与速度を $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIとするとともに、R-R群の術後レミフェンタニルの投与速度をフェンタニルの2倍( $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI)に設定した。

本研究で外科麻酔の維持に要したETSEVはR-R群1.32~1.48%及びRF-F群1.43~1.57%であった。犬のセボフルラン最小肺泡濃度(MAC)を2.34% [18]とすると、セボフルランの要求量はR-R群0.56~0.64MAC及びRF-F群0.62~0.68MACと計算される。健康な動物では1.5MACで適切な外科麻酔を得られることから[18]、本研究では吸入麻酔薬の要求量をR-R群で57~63%及びRF-F群で55~59%まで減少できたと考えられる。

麻酔前投薬に使用したメロキシカムは非ステロイド系抗炎症薬であり、シクロオキシゲナーゼ阻害によってプロスタグランジン産生を抑制して消炎鎮痛作用を発揮する。犬では、メロキシカム $0.2\text{mg}/\text{kg}$  SCによってセボフルランMACを12~14%程度減少できる[19]。一方、術中鎮痛に用いたレミフェンタニルは $\mu$ -作動性オピオイド鎮痛薬であり、犬では用量依存性のMAC減少効果を示す[4, 6, 17]。レミフェンタニルは $60\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIでエンフルランMACを $63.0 \pm 10.4\%$ 減少し、 $43.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRIでMACを50%減少すると報

告されている [17]。したがって、レミフェンタニル 36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI では 40% 程度の MAC 減少効果を得られると推測される。前述のように、本研究ではレミフェンタニル CRI の鎮痛効果で吸入麻酔薬の要求量を 57~63% 軽減できた。この R-R 群における麻酔要求量減少効果の大部分は、麻酔前投薬に用いたメロキシカムと術中レミフェンタニル CRI によるマルチモーダル鎮痛の効果によって得られたと推測される [19, 20]。

一方で、麻酔要求量は、術前の全身状態、加齢及び低体温によっても低下する。供試犬 110 頭の半数は全身状態が良好な 9 歳以上の犬であった。また、RF-F 群 11 頭及び R-R 群 12 頭に 36℃ 未満の低体温を認めた。犬では、加齢によってイソフルラン MAC が 20% 減少することや [21]、セボフルラン MAC が 17% 減少することが報告されている [22]。さらに、犬では体温低下とともにハロタン MAC が直線的に低下し、28℃ で半減することが報告されている [23]。本研究においても加齢と体温低下による麻酔要求量減少が考慮されるが、その程度はメロキシカムとレミフェンタニルによる相加的な麻酔要求量減少効果を否定できるほど大きくなかったと推測する。

前述のように、本研究では術中のセボフルラン要求量をレミフェンタニル CRI で 57~63% 及びレミフェンタニル-低用量フェンタニル CRI で 55~59% 減少できた。フェンタニルはレミフェンタニルと同様に  $\mu$ -作動性オピオイドであり、犬に用量依存性の MAC 減少効果を示し [2, 24]、フェンタニルを 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV に続いて 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (18  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) CRI で用いるとイソフルラン MAC は 53% まで低下する [24]。したがって、レミフェンタニル-低用量フェンタニル CRI を用いた RF-F 群では、レミフェンタニル CRI のみを用いた R-R 群よりも低いセボフルラン要求量となることが推測された。しかしながら、群間の ETSEV に差はなかった。Hellyer ら [24] は、ベンゾジアゼピン誘導体のジアゼパムを 0.5  $\text{mg}/\text{kg}$  IV した後 0.5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$  CRI で投与することによって、フェンタニル CRI によるイソフルラン MAC 減少効果をさらに 20% 程度増強すると報告している。本研究で用いたミダゾラムはジアゼパムとほぼ同等の作用を有するベンゾジアゼピン誘導体であり、RF-F 群では麻酔前投薬にミダゾラム 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  IV を負荷用量のフェンタニル 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV とともに投与した。一方、レミフェンタニルでは CRI による血中濃度上昇が非常に速やかで負荷用量は必要ないことから、確実な鎮静効果を得るために R-R 群ではミダゾラムの投与量を 0.3  $\text{mg}/\text{kg}$  IV とした。したがって、R-R 群ではミダゾラム 0.3  $\text{mg}/\text{kg}$  IV によって RF-F 群のミダゾラム 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  IV 及び低用量フェンタニル CRI とほぼ同等の麻酔要求量減少効果を得られ、その結果セボフルラン要求量に差を認め

なかったと推測される。

本研究で用いた犬の急性痛ペインスケールは日本人研究者 (獣医師) 5 名が外科手術後の犬が示す 43 の疼痛行動を日本語で列挙し、臨床獣医師 53 名がこれらの疼痛行動から連想する犬の痛みの程度をそれぞれ Visual analogue scale で数値化し、順位付けして作成された。このペインスケールで評価した犬の術後疼痛レベルと血漿コルチゾル濃度の変動が一致したとする報告があり (畠山ら: 獣医麻酔外科誌, 42, Supplement-1, 224 [2011])、本研究でも術後の犬の疼痛症状とペインスケールで評価した疼痛レベルが大きく異なることはなかった (データは示していない)。犬の急性痛ペインスケールの精度確定にはさらなる研究が必要であるが、犬における術後疼痛評価の有用なツールと考えられる。

本研究では、術後疼痛管理にレミフェンタニルまたはフェンタニル CRI を用いた半数以上の供試犬で追加鎮痛処置を必要としなかった。また、多くの供試犬で術後 3~24 時間目の疼痛レベルを 1 以下に維持することができた。しかしながら、麻酔回復期に発揚を示した供試犬や追加鎮痛処置を必要とした供試犬の割合及び術後 3~24 時間目の疼痛レベルは R-R 群で有意に高かった。これらは、術中から術後用量へのレミフェンタニル投与量の減量で急激に鎮痛効果が減弱したことによって引き起こされたと推測される。これに対し、術中術後に低用量フェンタニル CRI を継続して用いた RF-F 群では麻酔回復期に安定した鎮痛効果を得られたと考えられる。

レミフェンタニルは、延髄呼吸中枢の  $\mu$  及び  $\delta$  受容体に作用して二酸化炭素蓄積に対する感受性閾値を上昇させ、呼吸抑制を生じる [25]。本研究においても、低用量フェンタニル併用の有無に関係なくすべての供試犬で無呼吸を認めた。したがって、犬の術中鎮痛にレミフェンタニル CRI を用いる際には、調節呼吸による呼吸管理を考慮すべきである。

イソフルラン麻酔下の犬では、レミフェンタニル 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) 及び 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) CRI によって、それぞれ 21% 及び 42% に徐脈を認め [4]、レミフェンタニル 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) CRI によって心拍数と心拍出量が 55% 減少したことが報告されている [26]。本研究では、アトロピンの麻酔前投薬で徐脈発生率を RF-F 群 4% 及び R-R 群 5% に軽減できた。また、RF-F 群では低血圧発生率が R-R 群より低く、R-R 群より低い心拍数で血圧が維持された。したがって、RF-F 群では 1 回拍出量が高く保持されたと推測され、低用量フェンタニル CRI 併用によって麻酔中の循環機能が温存された可能性がある。RF-F 群では麻酔前投薬にフェンタニル 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV を用いたことから、R-R 群より少ないプロポフォール投与量で麻酔導入できた。犬ではプロポフォールが用量依存性

の血管拡張作用を持つことから [27], プロポフォール投与量の差がRF-F群で低血圧が少なかった要因の一つと考えられる。しかし, プロポフォール投与量の差は0.6mg/kgにすぎない。その他, 循環抑制の要因となるセボフルランの要求量 [28] や陽圧換気の実施 [29] に関して群間に差はなかった。低用量フェンタニルCRI併用による循環機能の温存効果を確定するためには, 今後さらなる基礎的検討が必要と考える。

以上のことから, 犬の周術期疼痛管理にレミフェンタニルCRIまたはレミフェンタニル-低用量フェンタニルCRIを用いることで麻酔要求量が大きく軽減され, 速やかな麻酔回復を得られることが確認された。特に, レミフェンタニル-低用量フェンタニルCRIは, 麻酔中の循環機能の温存と安定した術後疼痛管理を期待できることから, 犬の周術期疼痛管理法として有用性が高いと考えられた。

### 引用文献

- [1] Wagner AE : Opioids, Handbook of Veterinary Management, Gaynor JS and Muir WW 3rd eds, 2nd ed, 163-182, Mosby Elsevier, St Louis (2009)
- [2] Murphy MR, Hug CC : The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC, *Anesthesiology*, 57, 485-488 (1982)
- [3] Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR : Context-sensitive half-time in multi-component pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs, *Anesthesiology*, 76, 334-341 (1992)
- [4] Allweiler S, Brodbelt DC, Borer K, Hammond RA, Alibhai HI : The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl in dogs, *Vet Anaesth Analg*, 34, 388-393 (2007)
- [5] Beier SL, de Araujo Aguiar AJ, Vianna PT, Mattoso CR, Massone F : Effect of remifentanyl on requirements for propofol administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anesthesia in dogs, *Am J Vet Res*, 70, 703-709 (2009)
- [6] Monteiro ER, Teixeira-Neto FJ, Campagnol D, Alvaides RK, Garofalo NA, Matsubara LM : Effects of remifentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs, *Am J Vet Res*, 71, 150-156 (2010)
- [7] Murrell JC, Van Notten RW, Hellebrekers LJ : 2005. Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs, *Vet Rec*, 156, 804-808 (2005)
- [8] Musk GC, Flaherty DA : 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 (2007)
- [9] Chism JP, Rickert DE : The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanyl, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions, *Drug Metab Dispos*, 24, 34-40 (1996)
- [10] Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL : The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male Volunteers, *Anesthesiology*, 79, 881-892 (1993)
- [11] 山下和人, 原田 圭, 横山季子, 都築圭子, 前原誠也, 瀬野貴弘, 泉澤康晴, 小谷忠生 : 犬の全身吸入麻酔における前投薬としてのドロペリドール-ブトルファンノールの効果, *日獣会誌*, 56, 325-331 (2003)
- [12] 山下和人, 石村尚子, 都築圭子, 小池政紀, 井坂光宏, 瀬野貴弘, 加藤澄江, 泉澤康晴, 小谷忠生, Muir WW : 犬の麻酔前投薬としてのミダゾラム-ブトルファンノールの効果, *日獣会誌*, 55, 799-804 (2002)
- [13] 山下和人, 小滝雄一, 横山季子, 都築圭子, 前原誠也, 瀬野貴弘, 泉澤康晴, 小谷忠生 : 犬の全身吸入麻酔の麻酔前投薬としてのプロピオニールプロマジンとアセプロマジンの比較, *日獣会誌*, 55, 799-804 (2002)
- [14] 山下和人, 中島真由美, 戸田博子, 佐々木 康, 都築圭子, 小池政紀, 泉澤康晴, 小谷忠生, Muir WW : 犬の全身吸入麻酔の麻酔前投薬-導入薬としてのメドミジン-チオペンタール, メドミジン-ケタミン, メドミジン-プロポフォールの臨床的検討, *日獣会誌*, 54, 282-287 (2001)
- [15] 岡野公禎, 安田伸巨, 永岡大典, 金谷友広, 永岡勝好 : 小型犬の卵巣子宮摘出術におけるレミフェンタニルの持続静脈内投与によるイソフルラン要求量の減少効果, *獣医麻酔外科誌*, 41, 71-77 (2011)
- [16] Ament R : Origin of the ASA classification, *Anesthesiology*, 51, 179 (1979)
- [17] Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr, Szlam F, VanderMeer D : Anesthetic potency of remifentanyl in dogs, *Anesthesiology*, 84, 865-872 (1996)
- [18] Muir WW, Hubbell JA, Bednarski RM, Skarda RT : 吸入麻酔, *獣医臨床オペレーション・ハンドブック* 第4版, 山下和人, 久代季子共訳, 173-186, インターズー, 東京 (2009)
- [19] Yamashita K, Okano Y, Yamashita M, Umar MA, Kushiro T, Muir WW : Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs, *J Vet Med Sci*, 70, 29-35 (2008)
- [20] Carroll GL : 周術期のマルチモーダル鎮痛, *スモールアニマルサージャリー* 第3版・上巻, 山下和人訳 (若尾義人ら監訳), 105-128, インターズー, 東京 (2008)
- [21] Magnusson KR, Scanga C, Wagner AE, Dunlop C : Changes in anesthetic sensitivity and glutamate receptors in the aging canine brain, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55, B448-454 (2000)
- [22] Yamashita K, Iwasaki Y, Umar MA, Itami T : Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs, *J Vet Med Sci*, 71, 1509-1512 (2009)
- [23] Regan MJ, Eger EI 2nd : Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneatic doses of inhalation agents. Determination of the anesthetic index (Apnea/MAC), *Anesthesiology*, 28, 686-700 (1967)
- [24] Hellyer PW, Mama KR, Shafford HL, Wagner AE,

- Kollias-Baker C : Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl, *Am J Vet Res*, 62, 555-560 (2001)
- [25] Stucke AG, Zuperku EJ, Sanchez A, Tonkovic-Capin M, Tonkovic-Capin V, Mustapic S, Stuth EA : Opioid receptors on bulbospinal respiratory neurons are not activated during neuronal depression by clinically relevant opioid concentrations, *J Neurophysiol*, 100, 2878-2888 (2008)
- [26] Monteiro ER, Neto FJ, Campagnol D, Garofalo NA, Alvaides RK : Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane, *Am J Vet Res*, 71, 1133-1141 (2010)
- [27] Wouters PF, Van de Velde MA, Marcus MA, Deruyter HA, Van Aken H : Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanolone and propofol in dogs, *Anesth Analg*, 81, 125-131 (1996)
- [28] Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N : Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs, *Am J Vet Res*, 58, 885-890 (1997)
- [29] Muir WW, Hubbell JA, Bednarski RM, Skarda RT : 換気と人工呼吸, 獣医臨床オペレーション・ハンドブック第4版, 山下和人, 久代季子共訳, 263-282, インターズー, 東京 (2009)

---

### Clinical Evaluation of Peri-Operative Pain Control Using Constant Rate Infusions of Remifentanil Combined with Low Dose Fentanyl in Dogs

Kazuto YAMASHITA\*†, Yasuo SAITOH, Mami ADACHI, Takaharu ITAMI,  
Tomohito ISHIZUKA, Jun TAMURA, Shou FUKUI  
and Kenjirou MIYOSHI

\* *Department of Small Animal Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582 Bunkyo-dai-Midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan*

#### SUMMARY

Peri-operative analgesia using constant rate infusion (CRI) of remifentanil combined with a low dose fentanyl CRI was evaluated in surgical cases of dogs. One hundred and ten dogs were premedicated with midazolam, meloxicam, and atropine. Anesthesia was induced with propofol and maintained with sevoflurane inhalation anesthesia in all dogs. During surgery, the dogs had been administered remifentanil (36 µg/kg/hr, CRI) alone (group R-R, n = 55) or combined with fentanyl (2 µg/kg/hr, CRI) (group RF-F, n = 55). The dogs had received remifentanil (4 µg/kg/hr, CRI) or fentanyl (2 µg/kg/hr, CRI) for 24 hours after the surgery in groups R-R and RF-F, respectively. The end-tidal concentrations of sevoflurane required for maintaining surgical anesthesia ranged from 1.32 to 1.48% in group RR and from 1.43 to 1.57% in group RF-F. During the anesthesia, all dogs were controlled by artificial ventilation. A smaller number of dogs required treatment for hypotension in group RF-F (13% versus 38% in group R-R,  $P = 0.010$ ). Recovery from anesthesia was prompt in all dogs. Postoperative pain was significantly reduced in group RF-F compared with group R-R ( $P = 0.041$ ). In conclusion, it is suggested that peri-operative analgesia using a combination of remifentanil and low dose fentanyl CRIs preserves cardiovascular function during anesthesia and provides better quality of postoperative analgesia.

—Key words : Dog, Fentanyl, Peri-operative pain management, Remifentanil.

† *Correspondence to : Kazuto YAMASHITA (Department of Small Animal Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University)  
582 Bunkyo-dai-Midorimachi, Ebetsu, 069-8501, Japan  
TEL · FAX 011-388-4792 E-mail : yamasita@rakuno.ac.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 66, 45 ~ 51 (2013)