

補遺 7 動物実験に用いられる代表的な麻酔薬と鎮痛薬

まえがき

動物実験は結果として疼痛と苦痛を引き起こす。疼痛と苦痛が多くの器官の生理学的反応に影響を及ぼし、実験結果を左右することがある。疼痛の排除または緩和はこれらの影響の大きさを減少させ動物モデルの有効性を向上させる。さらに倫理的にも動物福祉の観点からもそして 3R 特に **Refinement** を実現するためにも、動物実験における無用な疼痛や苦痛を極力軽減ないし排除することは実験実施者の責務である。

外科手術の際に生じる疼痛は適切な麻酔薬を用いることにより完全に阻止することができる。また、術後疼痛や外科的な実験手技以外によって生じる疼痛は鎮痛薬の投与により緩和される。しかしながら、麻酔薬や鎮痛薬は多くの器官に作用し実験プロトコールに少なからず影響を及ぼす。これらの影響を最小限にするために、関係する薬物の薬効薬理を考慮して麻酔薬や鎮痛薬を的確に選択することが、動物の苦痛の軽減と実験結果の安定につながる。

(1) 麻酔の目的と四要素

麻酔は動物の苦痛除去、実験実施を容易にする、そして実験中の生体管理を目的とする。全身麻酔を行うには、四つの要素が必要である。第一は意識喪失で、これにより鎮静（不安や苦しみの除去が得られる）が得られる。第二は鎮痛であり、第三は筋弛緩でこれにより動物を不動化する。第四は有害反射の抑制で、麻酔が原因となる循環不全や体温低下等の生理的な影響、特定の組織や器官に及ぼす影響、特定の外科処置等に伴う安全性への配慮が必要となる。しかし、一つで四要素を全て満たす薬物はないため、二剤や三剤を組み合わせて使用することが必要となる。

(2) 手術における麻酔管理の例

1) 術前管理

実験動物に全身麻酔薬を施す場合、動物が実験や麻酔に適した健康状態であるかどうかを確かめ、必要に応じて絶食や前投薬を施す。感染予防のための抗生物質や術中術後の効果的な疼痛緩和のために鎮痛薬を施すことも有効である。

2) 麻酔管理

麻酔薬を施したのちは、適切な麻酔状態であるかどうかを確かめる必要がある。麻酔が浅く動物が苦痛を感じてはいないか、または麻酔の過剰投与により麻酔が深すぎて死の危険にさらされていないか注意しなければならない。具体的な麻酔深度の判定法は各論に記述するが、一般的に刺激に対する反射の有無、呼吸数や深さの変化、心拍数や血圧の変化、他の痛み刺激に対する反応が麻酔深度の判定に用いられる。

3) 術後管理

動物に外科的処置などを行い覚醒させた場合、動物が満身に回復しているかどうかを注意深く観察することも重要である。食欲の有無や行動の異常には特に注意が必要である。大きな外科手術などを行う場合、手術直後に鎮痛剤や感染予防のための抗生物質を投与す

ることは手術からの早期回復にとっても有効である。

(3) 麻酔薬の法的管理

麻酔関連薬物は、譲渡、保管、施用等の取扱いが法的に規制されている。「麻薬及び向精神薬取締法」は動物実験において使用される薬物、例えば塩酸ケタミン(麻薬)、ミダゾラム、ブプレノルフィン、フェンタニル及びペントバルビタール(向精神薬)などが対象とされており、研究で使用する施設は、都道府県知事に登録しなければならない。(15. 麻酔薬、鎮痛薬等の商品名)

麻薬を研究用として実験室等で使用する場合は、研究者個人が麻薬研究者免許を取得し(問合せ先:宮城県保健福祉部薬務課)、その人を責任者として、法令に基づいた管理をする必要があり、違反には厳しい罰則を伴う。研究室においては責任者が麻薬研究者免許を取得すれば、他の研究員(学生等)は免許保持者の監督の下で、麻薬研究者の補助者としてその麻薬を使用することができる。

1. 動物実験において忌避すべき麻酔薬

本学動物実験専門委員会では、従来頻繁に使用されていた下記の4種類の薬剤は、全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認めていない。その特性から他の薬剤では代替できないと判断された場合は、科学的根拠を動物実験計画書に記述し動物実験委員会の審査を経てその指示に従う必要がある。場合によっては論文査読の時点で掲載を拒否される可能性がある。

また、医薬品として日本薬局方に掲載されていない薬剤は安全性が十分評価されていない。動物福祉の観点から、安全性が確認されている医薬品の使用が推奨される。

* 忌避すべき薬剤:

(1) ペントバルビタール、(2) アバチン (トリブromoエタノール)、(3) ウレタン、(4) ジエチルエーテル

(1) ペントバルビタール

1) 単独施用は忌避

ペントバルビタールナトリウム (PB) (商品名:ネンブタール、ソムノペンチル)、鎮痛効果に乏しく、麻酔有効濃度と致死量の閾値が近いことから、単独での使用は推奨されていない。両麻酔薬は現在製造・販売中止となっており、今後実験動物の麻酔薬、また安楽死用薬としての使用も不可能になる。

2) ペントバルビタールと他剤との併用

もし、種々の理由からペントバルビタールを使用しなければならない場合には、吸入麻酔薬(イソフルラン、セボフルラン等)と併用する場合と、他の注射麻酔薬(メドミジンとミダゾラム)と混合する方法がある。いずれの場合も、ペントバルビタールの量を大幅に減らすことにより呼吸抑制の危険性を低下させ、他剤で鎮痛と筋弛緩作用を補う。

(2) アバチン（トリブロモエタノール）

アバチンは、現在医薬品として市販されていない。高用量や高濃度、繰り返しの使用で刺激性があり、腹膜炎を起こし重篤な場合は死にいたる。保管状態が悪いと致死性のある分解産物が生じる。糖尿病や肥満のモデルや幼若マウスなどで見られる予期しない副作用も併せ、麻酔薬として適切ではない。以上のことから、本学動物実験専門委員会では、アバチンを全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認められない。

(3) ウレタン

ウレタンは、心血管系と呼吸器系の抑制が小さく血圧低下を伴うことなく長時間の不動化を可能にする麻酔薬という観点から生理学の研究で利用されてきた。しかし、この特徴は、交感神経の緊張に起因するものであり、高濃度のアドレナリン、ノルアドレナリンが分泌されている。また、ウレタンは変異原物質（ヒトに対する発癌性が疑われるグループ 2B）と分類されていることから、覚醒させる動物に適用できないだけでなく、研究者や実験動物飼養者への危険性もあり使用は推奨できない。もし他の薬剤では実験目的を達成することができず、ウレタンを用いる場合には、手袋やマスクを用い、乾燥粉末から薬剤を溶かすときにはドラフトを用いるなど中等度の発癌物質として扱うべきである。

以上のことから、本学動物実験専門委員会では、ウレタンを全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認められない。

(4) ジエチルエーテル

ジエチルエーテルは、引火性爆発性があり、労働安全衛生上極めて危険であることと動物に対しても気道刺激性が強い（流涎、気管分泌液の増加や喉頭痙攣の原因となる）という性質がある。このため、欧米でも我が国でも麻酔薬としてはほとんど使用されていない。さらに医薬品としても販売されていない。従って本学動物実験専門委員会では、ジエチルエーテルを全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認められない。また、動物の死体を保管したり、袋に入れて焼却処分する際に爆発するおそれがあることから、安楽死処置の目的でも使用することはできない。

2. マウス・ラットの全身麻酔法

げっ歯類胎児・新生児の麻酔法及び安楽死法については、補遺 9 を参照されたい。

(1) 注射麻酔

* 三種混合麻酔（塩酸メドミジン＋ミダゾラム＋酒石酸ブトルファノール）

（ミダゾラムは向精神薬であるので厳重な管理が必要である）

・マウス用

塩酸メドミジン0.3mg/kg＋ミダゾラム4mg/kg＋酒石酸ブトルファノール5mg/kgになるように注射用水※で希釈し、腹腔内、筋肉内、または皮下に投与する。これで1時間ほどの麻酔効果が期待できる。

実際の調合例：塩酸メデトミジン（商品名ドミトール・原液濃度1mg/ml）0.75ml+ミダゾラム（商品名ドルミカム・原液濃度5mg/ml）2ml+酒石酸ブトルファノール（商品名ベトルファール・原液濃度5mg/ml）2.5mlを注射用水で希釈して25mlにする。この混合液をマウス体重10g当たり0.1ml、腹腔内に投与する。

※注射用水：注射用蒸留水であり大塚製薬など数社から販売されている。

・ラット用

塩酸メデトミジン0.15mg/kg+ミダゾラム2mg/kg+酒石酸ブトルファノール2.5mg/kgになるように注射用水で希釈し、腹腔内、筋肉内、または皮下に投与する。

* 三種混合麻酔薬の拮抗剤

アチパメゾール（atipamezole）は合成 $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬であり、塩酸メデトミジンの鎮静、鎮痛作用の抑制作用を示す。商品名はアンチセダン。

基本的にはメデトミジン投与量と同量（マウス：0.3mg/kg、ラット0.15mg/kg）を腹腔内または筋肉内に投与すると数分間で覚醒する。アチパメゾール比較的安全な薬物なので、状況に応じて2倍量～5倍量を投与することも可能である。

* 【補足】 三種混合麻酔薬の投与量について

マウス・ラットに関する上記の投与量は標準的な目安であり、これのみで全ての研究手法が可能となるわけではない。この麻酔薬は長時間の強い鎮静を示すが、不動化および鎮痛が不十分な場合があるので、処置前に麻酔深度が十分であることを確認すること。必要に応じて組成を変えたり、後述の吸入麻酔薬を補助的に（あるいは二次的に）使用したりする等、研究の目的や手技の苦痛度（適切な麻酔深度の把握が重要）によってより良い方法を検討することが重要である。一方、組成を変更することによって、体温低下や血糖値上昇等、副作用の程度も変化する可能性があることにも注意が必要である。

* 二種混合麻酔（塩酸ケタミン+塩酸キシラジン）

塩酸ケタミンが麻薬指定を受けたことにより、実験に使用する場合は都道府県知事より麻薬研究者免許証を取得する必要がある。15～30分の深い鎮静ないしは浅い麻酔状態が得られるため、小処置に利用されているが、老齢動物にも使用できる。塩酸ケタミン単独では麻酔状態には至らず、塩酸キシラジンなどの $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬と併用することにより、筋弛緩作用が負荷された外科麻酔状態が得られる。キシラジンの代わりにメデトミジンでも同様の作用が得られる。いずれでも覚醒のためのアチパメゾール投与は有効である。

・マウス用

塩酸ケタミン+塩酸キシラジン=80～100mg/kg+10mg/kgになるように注射用水で希釈し、腹腔内投与する。

実際の希釈例：ケタラール（塩酸ケタミン57.8mg/ml含有）：セラクター（塩酸キシラジン23.3mg/ml含有）：注射用水＝2：0.6：12.4の割合で混合し、マウス体重10gあたり0.12mlを腹腔内投与する。

・ラット用

塩酸ケタミン+塩酸キシラジン=90mg/kg+10mg/kgになるように混合し、腹腔内投与する。実際の調合例：ケタラール（塩酸ケタミン57.8mg/ml含有）：セラクター（塩酸キシラジン23.3mg/ml含有）=18：5の割合で混合し、ラット体重100gあたり0.23mlを腹腔内投与する。

* チオペンタール

投与量30～40mg/kgで5～10分の短時間麻酔が得られる。静脈内投与である。血管外に漏出すると刺激が強いので注意が必要である。それ自体に鎮痛作用はない。

(2) 吸入麻酔

*イソフルラン、セボフルラン等

吸入麻酔は注射麻酔法に比べ短時間、長時間にかかわらず麻酔深度についての調節が容易で、短時間で覚醒する安全な全身麻酔である。近年は小動物専用の吸入麻酔器が販売されており、簡便に使用できる。キャリアーガスに空気を用い、気化器により適正な濃度の吸入麻酔薬を供給する。当初4～5%の濃度で導入し、約2～3%で維持する。直接吸入させるためには、吸入麻酔器に連結したノーズコーンを用いるとよい。最近、内視鏡を用いたマウスやラットの気管挿管の簡便な方法が報告されている。侵襲度が高い場合は鎮痛薬との併用が推奨される。

短時間の麻酔では、麻酔瓶を使うこともできる。麻酔瓶に脱脂綿を置き吸入麻酔薬をしみこませる。その上に金網の台などを置き、動物を乗せ、蓋をして吸入させる。又、小型ビーカーやプラスチックの50ml遠心チューブに脱脂綿を詰め、吸入麻酔薬をしみこませ、動物の鼻に当て吸入させる方法等が一般的である。いずれも濃度調整ができないため、過剰で致死させたり、逆に不十分で苦痛を与えるおそれがあることから皮膚に接触させないことや慎重かつ注意深い観察が不可欠である。また、反応が予測できない遺伝子組換え動物等への使用には慎重な判断が求められる。

吸入麻酔の実施に際しては、回収(吸着)装置、排気装置、ドラフトチャンバー、あるいはそれと同等の設備等を用いて周辺への漏出防止措置を講じる。

(3) 麻酔の判定及び管理

まず立ち直り反射の消失を確かめ、次にピンセット等で眼瞼反射、足指や尾、耳への刺激への反射など数カ所の反射の消失を確かめる。一方、呼吸数が極端に減り（正常はマウス180回/分、ラット90回/分）、大きな息をするのは過剰麻酔の危険な状態である。吸入麻酔であれば麻酔薬を遠ざけ、胸部を圧迫したり、ゴムやシリコンのスポイト（乳首）等で人工呼吸することにより回復することがあるが、注射麻酔では回復しない。麻酔中には体温低下をきたすので、保温マット等で保温することが勧められる。

3. モルモットの全身麻酔法

モルモットは、他のげっ歯類に比べ安全性の高い注射薬が得難く、術後に呼吸器感染、消化器障害や摂餌量の減少等の各種障害が発生しやすい。加えて、モルモットは抗生剤に

感受性が高く、ペニシリン等の投与で腸炎を起こし死亡するため、実験目的別の効果的な麻酔薬を選択し、術前、術中、術後の管理を綿密に行う必要がある。

(1) 注射麻酔

モルモットは気道が狭いので、硫酸アトロピンの麻酔前投薬が欠かせない。これは心臓の迷走神経の過度の抑制を予防し、不整脈の発現を減少させ、副交感神経末端でアセチルコリンと拮抗し、気管平滑筋の弛緩作用、唾液や気道分泌物の抑制等の効果が期待される。通常は麻酔薬投与前約15～30分に0.05mg/kgを皮下注射しておく。

* 塩酸キシラジン+塩酸ケタミン

この組み合わせはモルモットの注射麻酔薬として比較的安全である。

ケタミンとキシラジンをそれぞれ40mg/kg+5mg/kgになるように混合し、腹腔内注射する。

* 塩酸ケタミン+ジアゼパム

硫酸アトロピン投与後、塩酸ケタミン5mg/kgとジアゼパム100mg/kgの割合で混合したものを筋肉内に投与する。

(2) 吸入麻酔薬

* イソフルラン、セボフルラン等

これらの吸入麻酔薬も推奨される。かつて使用されたハロタンには、肝毒性及び妊娠婦人に対する影響があるため推奨しない。フェイスマスクによる麻酔は、キャリアーガスに酸素を用い、気化器により適正な濃度の吸入麻酔薬を供給する。当初5%の濃度で導入し、約3%で維持する。ジャー等を用いるときは、あらかじめ、約3%の濃度のガスに容器内の空気を置換しておく。直接吸入させるためノーズコーンを用いるとよい。

(3) 麻酔の判定

浅麻酔：痛覚反射が残っているので、痛み刺激に対し呼吸数や心拍数が増加し、眼瞼反射や瞳孔の収縮、流涙が見られ、咽喉頭反射が残っている。

麻酔期（手術適期）：呼吸は減少するが、規則的な胸腹式呼吸を繰り返し、血圧や心拍数が安定し、眼瞼反射は鈍く、瞳孔は散大気味だが安定している。咽喉頭反射は消失し、顕著な筋弛緩効果が見られる。痛覚反射が消失する。内臓の牽引による引き込み反射の消失がある。

注1] 咽喉頭反射：口腔を大きく開け咽喉頭を綿棒等で刺激すると、咽喉頭部を狭搾させ、オエーとなるのがこの反射であり、麻酔期にはこの反射が消失する。又、舌を引き出すと引き込む反射があり、この反射の消失を基準にすることもできる。更に、咽頭を刺激すると咳嗽反射と言ってせき込むが、この反射も消失する。

注2] 内臓牽引による引き込み反射：消化管は自律神経のうち副交感神経（迷走神経）の支配を受けており、蠕動運動等により消化管運動が起きているので、開腹時に臓器等の牽引により、引き込み反射が見られる。

深麻酔：腹式呼吸となり、呼吸数が顕著に減少する。心拍数、血圧が低下し、眼瞼・角膜反射の消失、角膜乾燥、腹筋の異常運動等が見られる。

4. ハムスターの全身麻酔法

ハムスターは、必ずしも安全性の高い麻酔法の検討が十分に行われているわけではない。注射麻酔では鎮静薬・鎮痛剤と麻酔薬との併用がよく、吸入麻酔はイソフルランやセボフルランによる慎重な麻酔が望ましい。

(1) 注射麻酔

* 塩酸ケタミンと塩酸キシラジンの混合

塩酸ケタミン100～200mg/kgと塩酸キシラジン10mg/kgを腹腔内に投与する。

(2) 吸入麻酔

* イソフルラン・セボフルラン等

これらの吸入麻酔薬が推奨される。麻酔はキャリアーガスに酸素を用い、気化器により適正な濃度の吸入麻酔薬を供給する。ジャー等を用いるときは、あらかじめ約3%の濃度のガスに容器内の空気を置換しておく。直接吸入させるためノーズコーンを用いるとよい。

(3) 麻酔の判定

「3. モルモットの全身麻酔法 (3) 麻酔の判定」参照。

5. ウサギの全身麻酔法

ウサギは、ストレスに対する感受性が高い動物であり、できれば飼育室内で鎮静薬の投与（塩酸ケタミン25～50mg/kg筋肉内注射あるいは、メデトミジン 0.25mg/kg筋肉内注射、キシラジン2～5mg/kg筋肉内注射）を行い、その効果が現れるのを待って次の処置を始めると良い。又、ウサギは嘔吐、胃内容物を逆流することがきわめて少ない動物で、イヌ、ネコ等のように麻酔中の気道閉塞予防のために絶食絶水させる必要はない。

(1) 注射麻酔

ウサギは大きな耳を持ち耳静脈の確保が容易なことから、一般的には静脈内投与が行われる。しかし、術者にあまり麻酔の経験がない場合には、筋肉内注射を勧める。

* 塩酸ケタミン10mg/kgと塩酸キシラジン3mg/kgを別々に静脈内投与することにより30分程度の外科麻酔が得られる。

* 塩酸ケタミン35mg/kgと塩酸キシラジン5mg/kgを筋肉内投与することにより20～40分程度の麻酔が得られる。ただし、上記の静脈内投与とこの筋肉内投与を麻酔時及び覚醒時に比較すると、動脈血圧が30%程度抑制するので、注意を要する。

(2) 吸入麻酔

* 吸入麻酔薬は、その臭いによってウサギの忌避行動や呼吸の停止（息を止める）を引き起こすことが指摘されており、単剤での麻酔導入は望ましく無く、事前の鎮静薬投与または注射麻酔薬の投与による麻酔導入が推奨される。吸入麻酔を行う際は、麻酔濃度を制御できる麻酔器に接続した吸入マスク（ネコ用吸入マスクが市販され、利用できる）を使用することが望ましい。

* 気管挿管法については成書を参考にされたい。

(3) 麻酔の判定

「3. モルモットの全身麻酔法 (3) 麻酔の判定」参照。

6. ネコの全身麻酔法

ネコの麻酔には獣医学の十分な知識と技術が必要であり、安易な麻酔は行うべきではない。専門家の指導を仰ぎ、又医学領域で多くの成書があるので、それらを参考にすべきである。

(1) 麻酔前投薬

* 硫酸アトロピン

抗コリン作動抑制薬として、流涎や気道の粘膜分泌を抑制し、気管支を拡張する。全ての麻酔の前投薬として有効である。麻酔30分前に0.03～0.1mg/kgを皮下又は筋肉内に投与する。

* 鎮静薬として塩酸クロルプロマジン、ジアゼパム、塩酸キラジン等の前投薬は、それぞれの麻酔薬の量を減少させたり副作用を抑えるのに有効である。使用方法等は各注射麻酔の項に併記した。

(2) 注射麻酔

* チオペンタール

10～20mg/kgの静脈内投与で数分から10数分の麻酔が得られる。上述の硫酸アトロピンや鎮静薬の前投薬が有効である。それ自体に鎮痛作用はない。

* 塩酸ケタミン

15～35mg/kgの筋肉内投与により15～20分の麻酔が得られる。投与後は5～8分後にネコは盛んに舌なめずりをして舌を出し、眼は開いて瞳孔は散大し、横臥する。硫酸アトロピンの投与は有効である。

* 塩酸ケタミン+塩酸キシラジン

塩酸キシラジン1～2mg/kgを筋肉内注射し、10分後に10～15mg/kgの塩酸ケタミンを筋肉内注射をする。3～5分で外科的麻酔期が得られ、2時間程度持続する。

* 塩酸ケタミン+ジアゼパム

0.5～1.0mg/kgのジアゼパムと6～8mg/kgの塩酸ケタミンを混合し静脈内注射を行うと、15分程度の麻酔が得られる。

(3) 吸入麻酔

短時間、長時間にかかわらず麻酔深度についての調節が容易で、短時間で覚醒する安全な全身麻酔である。しかし、吸入麻酔用の器材設備と専門知識及び技術が必要であり、専門家の指導を仰ぐ必要である。ここでは、「10. イヌ、ブタ、ネコ、霊長類における吸入麻酔法の概念」として最後に紹介した。

(4) 麻酔の判定

「3. モルモットの全身麻酔法 (3) 麻酔の判定」参照。

7. イヌの全身麻酔法

イヌの麻酔には獣医学の十分な知識と技術が必要であり、安易な麻酔は行うべきではない。専門家に相談し、又獣医学的領域で多くの成書があるので、それらを参考にすべきである。

一般に全身麻酔をかけるときは、鎮痛（無痛）、意識の消失、筋弛緩、そして有害な反射がないことが求められる。事前の準備として全身状態の把握はもちろんのこと、イヌでは麻酔により嘔吐の見られることがあるので、絶食を行う。通常は12時間以上の絶食及び2～3時間の絶水を行う。次に、鎮静、分泌物の抑制、麻酔薬投与量の減少、迷走神経反射抑制、嘔吐抑制、覚醒時の興奮や体動抑制を目的として麻酔前投薬を行う。

(1) 麻酔前投薬

* 硫酸アトロピン（副交感神経遮断薬で唾液流涎や気管粘膜からの分泌抑制、迷走神経反射抑制を行う）：0.02～0.05mg/kgを筋肉内に投与する。投与後15～30分で効果が現れはじめ、1～2時間持続する。

* 塩酸クロロプロマジン（鎮静作用、自律神経遮断作用、抗ヒスタミン作用、制吐作用がある）：1～6mg/kgを筋肉内注射する。0.5～2.0mg/kgの静脈内注射、又は経口的に錠剤を投与する場合は0.5～8.0mg/kgで効果が得られる。

* ジアゼパム（強力な静穏・鎮静作用、自律神経安定化作用、抗痙攣作用及び筋弛緩作用を有し、血圧、呼吸等に及ぼす副作用が少ない）：一般に静脈内又は筋肉内注射で用いられ、2～3mg/kgで脱力、5mg/kgで横臥して1～2時間鎮静作用が持続する。

(2) 注射麻酔

イヌの静脈内注射は、前肢では橈側皮静脈、後肢では伏在（サフェナ）静脈で行う。

* チオペンタール

超短時間作用性麻酔薬なので、比較的大型のイヌの吸入麻酔の導入や5～15分程度の小手術時に単独で使用される。呼吸抑制作用が強いので過剰に投与しないように注意しなければならない。それ自体に鎮痛作用はない。

通常25mg/kgを静脈内に投与するが、個体差が大きく15～35mg/kgの範囲で適宜増減する、標準量の半量を比較的速やかに注入し、その後イヌの様子を見ながら残りの半量をゆっくりと追加注入する。最初の半量を注入したところでイヌは脱力し、倒れかかるようになる。その後さらに半量を注入すると、一旦瞳孔は散大するがしばらくすると縮小し、眼球の内方回転が見られ、ついには白い瞬膜が出てきて覆うようになる。眼瞼反射も麻酔期に入る。

* 塩酸ケタミン

鎮痛作用は強力であるが、一般に内臓痛は残り、筋肉が弛緩しないため硬直したカタレプシー状態を示す。瞳孔は開いたままで、意識の完全消失もない。投与後まもなく痙攣性発作の生ずることがあるが、しばらくするとおさまる。咽喉頭反射が残るが、イヌの場合は塩酸ケタミン投与による気管チューブの挿管ができる。

塩酸ケタミン投与により強い流涎や気管粘膜からの分泌亢進がみられるので、硫酸アトロピンの前投薬は不可欠である。しかし、これにより角膜の乾燥や損傷が起こる恐れがあるので、眼軟膏を塗布する。

投与は10～20mg/kgを静脈内に投与する。安全域が広いので追加投与が可能であり、麻酔時間の延長が可能である。又、小型イヌには10mg/kgを筋肉内注射を行うことにより20～30分の麻酔期が得られるが、個体差は大きい。筋肉内注射時に疼痛があるので、ゆっくりと注入する。

*** 塩酸ケタミン+塩酸キシラジン**

筋肉を弛緩させるためにトランキライザーの前投薬が望ましい。ジアゼパム1～2mg/kg又は塩酸キシラジン1～2mg/kgを皮下もしくは筋肉内注射を行う。これにより塩酸ケタミンを半量程度に減らすことができる。例えば、硫酸アトロピン0.03～0.05mg/kgの皮下注射と同時に塩酸キシラジン1～2mg/kgを皮下注射し、20分後に塩酸ケタミン5～15mg/kgを筋肉内注射する。10～15分後に筋の弛緩と痛覚の消失が見られ、20～30分間にわたり外科的麻酔期が得られる。簡単な開腹手術も可能である。

*** プロポフォル**：血液—脳関門を容易に通過するため、投与後迅速に麻酔作用が発現する。鎮静/催眠作用が作用の本質であり、鎮痛作用は非常に弱い。全身麻酔薬として用いる場合は、オピオイドあるいは局所麻酔を併用する必要がある。麻酔導入役として用いる場合：6～8mg/kg静脈投与

(3) 吸入麻酔

「10. イヌ、ブタ、ネコ、霊長類における吸入麻酔法の概念」参照。

(4) 麻酔の判定

「3. モルモットの全身麻酔法 (3) 麻酔の判定」参照。

8. ブタの全身麻酔法

ブタの麻酔には獣医学の十分な知識と技術が必要であり、安易に麻酔を行うべきではない。専門家の指導を仰ぎ、又、獣医学領域で多くの成書があるので、それらを参考にすべきである。

ブタは繊細な動物で興奮しやすい性質があり、物理的拘束が困難である。よって、全身麻酔を行う際に麻酔前投薬を投与することによって麻酔の導入を容易にし、ブタのストレスを軽減させることができる。また、ブタでは麻酔により嘔吐が見られることがあるので、絶食を行う。通常は12時間以上の絶食及び2～3時間の絶水を行う。

(1) 麻酔前投薬

大量の注射薬(10ml以上)を筋肉内投与する際にシリンジと針を延長チューブでつなぎ、ブタの筋肉内に針を刺し、ケージ内で拘束せずに投与する方法は有用である。

*** 硫酸アトロピン**

0.05mg/kgの硫酸アトロピンを筋肉内投与することにより唾液および気管支粘液の分泌が抑制される。吸入麻酔のために気管挿管を行う際に有効である。

***塩酸ケタミン+塩酸キシラジン**

10~20mg/kgの塩酸ケタミンと2~4mg/kg塩酸キシラジンを混合し、筋肉内注射を行う。重度の鎮静および不動化が得られる。

***塩酸メデトミジン+ミダゾラム**

0.04~0.06mg/kgの塩酸メデトミジンと0.2~0.3mg/kgのミダゾラムとの混合液を筋肉内投与する。重度の鎮静が得られるが、不動化は完全ではない。

***ジアゼパム**

1~2mg/kgのジアゼパムを筋肉内投与することにより急速な鎮静を得られるが、完全な不動化を得るためには10~15mg/kgの塩酸ケタミンの追加投与を行う。

(2) 注射麻酔

ブタの静脈内注射の最も簡単な方法は耳の静脈からであり、確実に血管を確保するために留置針を留置することが望ましい。

***プロポフォール**

2.5~3.5mg/kgのプロポフォールを静脈内注射することで10分ほどの外科麻酔が得られる。麻酔は追加投与(10~15分後とに1~2mg/kg)または持続注入(8~9mg/kg/h)によって延長できる。ただしプロポフォールは強い呼吸抑制があり補助呼吸が必要となる。

***チオペンタール**

6~9mg/kgを静脈内投与することにより5~10分の外科麻酔が得られる。

(3) 吸入麻酔

「10. イヌ、ブタ、ネコ、霊長類における吸入麻酔法の概念」参照

(4) 麻酔の判定

「3. モルモットの全身麻酔法 (3) 麻酔の判定」参照。

9. 霊長類の全身麻酔法

霊長類の麻酔には獣医学の十分な知識と技術が必要であり、安易に麻酔を行うべきではない。専門家の指導を仰ぎ、又、獣医学領域で成書があるので、それらを参考にすべきである。

霊長類では麻酔により嘔吐の見られることがあるので、全身麻酔の前に絶食を行う。通常は12時間以上の絶食及び2~3時間の絶水を行う。霊長類は保定が困難であるためケージの筐体板を利用し保定を行う。この状態で大腿部または上腕部の筋肉に筋肉内注射または静脈内注射が行える。

(1) 注射麻酔

***塩酸ケタミン10mg/kg+塩酸キシラジン0.5mg/kg**の筋肉内注射により30分程度の外科麻酔が得られる。

***塩酸メデトミジン0.06mg/kg+ミダゾラム0.3mg/kg**

投与ルート：筋肉内投与する。重度の鎮静が得られ、採血などの簡単な処置が行える。また、塩酸メデトミジンには拮抗剤(塩酸アチパメゾール、商品名アンチセダン)がある。

塩酸アチパメゾール 0.24mg/kg の筋肉内投与により速やかに鎮静状態から覚醒する。

* 塩酸メドミジン 0.04mg/Kg+ミダゾラム 0.3mg/Kg+酒石酸ブトルファノール 0.4mg/Kg、カニクイザル、アカゲザル、ニホンザルに使用可能、投与ルート：筋肉内、作用：十分な麻酔深度、筋弛緩作用が得られ、術中、術後も安定した麻酔状態が得られる。作用時間：約 60 分。

拮抗剤：アチパメゾール、用量：0.2mg/kg（メドミジンの 4－6 倍）、投与ルート：筋肉内筋肉内、作用：10 分程度で速やかに覚醒状態に回復する。

(2) 吸入麻酔

「10. イヌ、ブタ、ネコ、霊長類における吸入麻酔法の概念」参照

(3) 麻酔の判定

「3. モルモットの全身麻酔法 (3) 麻酔の判定」参照。

10. イヌ、ブタ、ネコ、霊長類における吸入麻酔法の概念

吸入麻酔は注射麻酔法に比べ短時間、長時間にかかわらず麻酔深度についての調節が容易で、短時間で覚醒する安全な全身麻酔である。しかし、麻酔チャンバー等で簡便に行える実験小動物と異なり、イヌ、ブタ、ネコ、霊長類の吸入麻酔には専用の吸入麻酔器が必要である。又、専門知識及び技術が必要である。従って、ここでは方法の紹介程度にとどめた。吸入麻酔の実施を希望する人は、吸入麻酔器等の整備と技術の習得のために専門家の指導を仰ぐ必要がある。

(1) 吸入麻酔薬：吸入麻酔薬にはガス麻酔薬と揮発性麻酔薬がある。

* ガス麻酔薬

ガス麻酔薬では笑気（亜酸化窒素N₂O）だけが使用されている。わずかに臭気のある非爆発性ガスである。麻酔作用は極めて弱いため笑気と酸素との混合ガスにイソフルラン、セボフルラン等の揮発性麻酔薬との併用により使用する。

* 揮発性麻酔薬

イソフルラン：理想的な麻酔薬に近く、人の臨床では汎用されている。イソフルランはハロタンに比べ麻酔の導入、覚醒が早く、麻酔深度の調節や安定性が良い。麻酔作用も強力である。肝臓、腎臓に対する毒性もなく、心筋収縮に対する抑制も少なく、不整脈の発生もない。軽度の呼吸抑制作用や気道刺激性があるが、あまり問題にはならない。気化器は専用のものであるが、ハロタン気化器を転用できる。

セボフルラン：イソフルランよりも少しは劣るが強力な麻酔作用を持つ。導入は速やかに蓄積性もないため、覚醒も早い。麻酔深度の調節性にも優れている。認可されたのが1990年と新しく、今後極めて有望な麻酔薬である。気化器は専用のものである。

(2) 麻酔導入手技の実際

* 必要器材：閉鎖循環式吸入麻酔器、気化器、酸素ガス、酸素ガス減圧弁、フローメーター（流量計）、呼吸バック、Yピースと蛇管、気管チューブ、咽頭鏡等

* 実施の手順：

1. 動物の準備(順化、健康状態の確認、絶食、絶水等)
2. 前投薬(副交感神経遮断薬、精神安定剤、鎮静薬、鎮痛薬等の投与)
3. 導入薬の投与(チオペンタールやプロポフォール等の投与)
4. 剃毛(手術室外)消毒、固定・モニター機器の装着
5. 気道の確保(意識の消失を確認後、気管挿管、吸入マスク)
6. 維持麻酔(きちんと挿管されていることを確認し、吸入麻酔薬を導入)
7. 麻酔モニター(安全な麻酔維持)
8. 麻酔からの覚醒(キャリアーガス = 酸素のみの吸入、自発呼吸の確認)
9. 抜管、回復処置(5分ごとに、胸の動き、呼吸音、粘膜の色、皮膚の色等チェック)

11. 動物の痛みの臨床的判定

ヒトにとって痛いと感じられる刺激は動物にとっても同様に痛いと感じられ、それぞれ独特の方法で痛みを表現する。従って、動物が痛みを感じているか否かは、術後の動物の動作を注意深く観察したり(表1)、実施する手術の種類を知ることによりある程度判定することができる。近年、マウスなどでも、眼の細め方、鼻のふくらみ、頬のふくらみ、耳の動き、ひげの動きの5つの尺度を使ってマウスの表情から苦痛を読み取る「マウス・グリマス(しかめっつら)・スケール(Mouse Grimace Scale)」により、習熟した者は苦痛の程度を正確に判断できることが示された。

急性痛の生理学的徴候には、頻脈、頻呼吸、血圧の上昇、心拍数の増加、可視粘膜蒼白、流涎、高血糖、沈鬱、食欲減少、活動性の低下が含まれ、呼吸数もしばしば増加する。疼痛に対する反応は種や個体によって異なるが、行動パターンと徴候の変化が見られることが多い。表情の変化(目を細める、耳を下げるなど)、発声パターンの変化(うなる、鳴くなど)、行動の変化(臆病になる、攻撃的になる、痛みを感じている部位に触るとかみつくななどの防御的動作をしたり、その部位をなめたり、痛みを最も少なくできるように盛んに位置を変える、狂乱したように暴れるなど)、姿勢の変化(うずくまる、弓状になるなど)などがある。また、疼痛によって食欲が減退するので食餌の摂取量が減少し、グルーミング行動が減るので外見がみすぼらしくなる。

表1 疼痛行動

| | |
|-----------|---|
| 表情 | 目を細める、耳を下げる |
| 発声パターンの変化 | 吠える、うなる、鳴く |
| 防御行動 | 逃げようとする、噛みつこうとする、患部をなめる |
| 休みなく動く | 落ち着きなく歩き回る、横になったり起きあがったりを繰り返す |
| 異常な姿勢 | 伏臥の回避（折りの姿勢）、腹部を弓なりに持ち上げて保護している、銅像のように立ったまま動かない、頭を下げている、腹部に頭を巻き付けたまま横になっている |
| 横たわる | 動くのをいやがる、起き上がれない |
| その他 | 震えている、人への反応が乏しい、立毛、毛繕いをしない、流涎 |
| 生理学的徴候 | 頻呼吸、浅速呼吸、頻脈 |

12. 実験動物の術後管理と疼痛緩和

実験動物に外科的処置を行った後には鎮痛が必要である

痛みの伝達経路を遮断する薬物には、オピオイド、 α_2 -作動薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs：Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs）、局所麻酔薬、NMDA拮抗薬（ケタミン）などがある。購入や使用に免許が必要となる麻薬を使用しない場合、疼痛管理に利用できる薬物は、非麻薬性オピオイド（ブトルファノール、ブプレノルフィンなど）、 α_2 -作動薬（メドミジン、キシラジンなど）、NSAIDs（アスピリン、インドメタシン、カルプロフェン、メロキシカム、ケトプロフェンなど）、局所麻酔薬（リドカイン、ブピバカイン、マーカインなど）である。

一般的にオピオイドは術後疼痛のコントロールに使われる。ブプレノルフィンは多くの種で長時間（6～12時間）効果が続き、安全に使い、鎮痛効果が高い。NSAIDsは一般的に鎮痛作用は弱い、メロキシカムやカルプロフェンやその他の最近市販されている薬剤の多くはオピオイドに匹敵する効果を持つ。多くの例から術後24時間はオピオイドで、その後24時間以上をNSAIDsで行うのが効果的である。

鎮痛剤は特定の実験プロトコルを邪魔する副作用がある。臨床的にはあまり重要ではないがオピオイドは呼吸抑制、低血圧、便秘の原因となりうる。またNSAIDsはプロスタグランジンの産生を抑え、創傷治癒過程において血液凝固を阻害し、腎機能に影響を及ぼす可能性がある。しかし、市販されている様々な鎮痛薬の薬理を慎重に評価することにより、実験プロトコルに影響の少ない鎮痛剤投与計画を実施することが可能になる。鎮痛薬が禁忌の場合、手術の傷に比較的長期間効果が持続する局所麻酔薬のブピバカインを浸潤させ、4～6時間の鎮痛を行う。

実験処置後1日に数回は動物の様子を見に行かなければならない。手術の傷に注意をし、動物が噛んだり、なめたり、引っ掻いたりして体を傷つけたり、埋め込まれた器具（カテーテルやトランスデューサーなど）を壊さないようにしなければならない。肉食動物や霊

長類では傷をなめるのを防ぐために時々首に付けるカラーが必要である。慢性実験では皮下にカテーテルや他の機器を埋め込んだほうがよい。

また、術後の感染防止のために衛生的な外科処置を行うことと術中や術後に適切な抗生物質を投与することが重要である。

表2 鎮痛薬の用法

| 区分 | 薬品名 | 商品名 | 用量、投与経路 | 持続時間* | 適応 |
|-----------------|--------------|---------|--------------------------------------|----------|--------|
| NSAIDs | カルプロフェン | リマダイル | 4.4mg/kg : PO,IM, SC | 12~24 時間 | 軽度~中程度 |
| | メロキシカム | メタカム | 0.2mg/kg : PO,IM, SC | 24 時間 | 軽度~中程度 |
| | ケトプロフェン | メジエイド | 0.5-1.0/kg: PO, | 12~24 時間 | 軽度~中程度 |
| | ジクロフェナクナトリウム | ボルタレン | 50mg/1 回 : 直腸(座薬) | 12~24 時間 | 軽度~中程度 |
| 非麻薬性オピオイド | ブプレノルフィン | レペタン | 0.005~0.02mg/kg : IM, SC, IV, 直腸(座薬) | 6~8 時間 | 軽度~中程度 |
| | 酒石酸ブトルファノール | ベトルファール | 0.1~0.3mg/kg : IM, IV, SC | 1~3 時間 | 軽度~中程度 |
| α_2 -作動薬 | メデトミジン | ドミトール | 0.02~0.08mg/kg : IM | 1~2 時間 | 軽度 |

*持続時間は投薬量と投与経路によって変動する。静脈内 (IV)、筋肉内 (IM) では、一般的に作用発現が早く、経口投与 (PO) より持続時間が短い。

1.3. バランス麻酔の概念と疼痛管理

吸入麻酔単独の全身麻酔は痛みを感じていないと考えている人は多いと思われるが、麻酔薬には鎮痛作用がほとんどないものも多く、その場合は脊髄や脳幹部では痛みを感じるのである。侵害刺激による循環動態反応や反射性の運動が吸入麻酔薬により抑制され、表面上、疼痛が認識されていないように見えるが、脊髄には常に刺激が与えられており、繰り返しの侵害刺激によりニューロンは敏感になっている。このような状態では、痛み刺激が強く認識されるため麻酔覚醒後の痛みは強くなる。

そこで、麻酔薬と鎮痛薬を併用することによって手術中のストレスを最小限にとどめるような工夫をされたバランス麻酔が考案された。つまり吸入麻酔薬には意識の消失を求め、鎮痛は別の鎮痛に求めることにより各々の薬剤の利点を最大限に引き出し、欠点を最小にしたコンビネーション麻酔がいわゆるバランス麻酔である。バランス麻酔における鎮痛薬投与の目的は、単なる痛み止めというわけではなく、安定した麻酔維持に必要な吸入麻酔薬の必要量を減少させること、低濃度で維持することにより循環抑制に代表される副作用を減少させること、術後の覚醒を促進すること、また、スムーズに術後鎮痛に移行させることにより術後管理の質を向上させることにも貢献する。

14. 先制鎮痛法とマルチモーダル鎮痛法

先制鎮痛 (preemptive analgesia) とは、手術という侵害刺激にさらされる前に痛みの伝達経路を遮断する鎮痛薬を投与することをいう。いわゆる術前の痛みの管理法の一つである。Woolf は、局所麻酔薬を用いて知覚神経を麻痺させておくと侵害刺激を繰り返し与えても痛覚過敏が起こらないことを示した。先制鎮痛法は、術後の痛みを緩和しウェルビーイングを高め、動物の回復を促進する効果があるだけでなく、術後鎮痛薬の使用量を減らすことができる。一方で、術前に投与した鎮痛薬の作用による呼吸抑制や麻酔からの覚醒遅延にも留意しなければならない。

一方、マルチモーダル鎮痛 (multimodal analgesia) とは、適切な鎮痛効果を得るため、作用の異なる鎮痛薬を複数併用することである。術後痛の発症には複数の機序が関与していることから、それに対する鎮痛方法も複数の治療法を組み合わせることにより、相乗効果が得られ、かつ副作用を最小限にして鎮痛を得ることができる。術中だけでなく術後の侵害刺激を抑えることも考慮し、持続時間の長い鎮痛薬を選択すると良い。また、術中に急性神経刺激による侵害刺激を抑えても、術後も炎症による侵害刺激が持続するため、末梢神経や中枢神経の過敏性がすぐに生じてしまう。従って、炎症がおさまる時期まで侵害刺激を抑制することが重要になる。

15. 麻酔薬、鎮痛薬等の商品名

ここで取り上げた麻酔薬、鎮痛薬等の一部の商品名を掲載した。なお、現在ではこの他に多数のジェネリック薬品が市販されており、それぞれ商品名が異なる。

| 薬品名 | 商品名 | 薬品含有濃度 |
|-------------|---------------------|------------------------------|
| チオペンタール | ラボナール | 300mg/ml, 500mg/ml, 5g/ml |
| 塩酸ケタミン* | ケタラール静注用 | 10mg/ml |
| | 動物用ケタラール50 | 50mg/ml |
| 塩酸キシラジン | セラクター | 23.3mg/ml |
| ジアゼパム* | セルシン | 5mg/ml, 10mg/ml |
| | ホリゾン | 10mg/ml |
| プロポフォール | ラピノベット | 1% |
| | 動物用プロポフォール注1%「マイラン」 | |
| 塩酸メデトミジン | ドミトール | 1mg/ml |
| | ドルペネ注 | |
| | メデトミン注「Meiji」 | |
| 塩酸アチパメゾール | アンチセダン | 5mg/ml |
| ミダゾラム* | ドルミカム | 5mg/ml |
| | 「ミダゾラム注」サンド | |
| 塩酸クロロプロマジン | コントミン | 10mg/2ml, 25mg/5ml, 50mg/5ml |
| 硫酸アトロピン | 硫酸アトロピン塩注「フソー」 | 0.05mg/ml |
| 酒石酸ブトルファノール | ベトルファール | 5mg/ml |
| ブプレノルフィン* | レペタン注 | 0.2mg/ml |
| カルプロフェン | リマダイル注射液 | 50mg/ml |
| メロキシカム | メタカム0.5%注射液 | 5mg/ml |
| リドカイン | リドカイン注「NM」 | 1% |
| | ポリフローション | |
| イソフルラン | 動物用イソフルラン | 100% |
| | イソフル | 100% |
| セボフルラン | セボフロ | 100% |
| | セボフルラン吸入麻酔液「マイラン」 | |

*印の薬品は麻薬及び向精神薬取締法に定められた麻酔薬を示す。

(平成8年3月初版、平成22年4月第二版、平成23年4月第三版、平成26年5月第四版、平成28年5月第五版、令和4年4月第六版)