

実験動物の麻酔法の基礎

国立国際医療研究センター研究所

岡村 匡史 D.V.M, Ph.D. DJCLAM.



疼痛が生体に及ぼす影響

疼痛は、生体にとって重要な防御機構であり、交感神経の刺激は、痛みからの脱出に、また炎症による血流増加は治癒促進に役立つ。しかし術後の疼痛については、この同じ機構が、様々な面に悪影響を及ぼし、外傷や手術からの回復を遅延させ、創傷治癒遅延を引き起こす。

1. 情動：気力の低下や不安感を引き起こし、これがさらに痛みを増幅させる。
2. 呼吸：肺活量、肺コンプライアンスおよび機能的残気量の低下と肺内シャント率の増加を引き起こし、全体としてガス交換能を低下させる。
3. 循環：交感神経が緊張することにより、血圧は上昇し、心拍数、末梢血管抵抗も増加する。結果的に心筋酸素消費量が増加し、心臓の負担が増加する。
4. 内分泌・代謝：交感神経緊張により糖新生が増加する一方、インスリン分泌が低下するため耐糖能が低下する。同時に体内異化の更新、タンパク分解の増加により創傷治癒機転の遅延が生じる。
5. その他：食欲や運動性の回復を遅らせ、術創感染率の上昇を引き起こす。

よくある疼痛の誤解

- 「痛みを緩和すると、動物は動いて縫合部や骨折整復を壊してしまう」
→痛みを利用して術後の動きを制御するのは**非倫理的**である。活動を制御する必要がある場合には、他の手段を利用すべきである(例:ケージレスト、リードでの歩行制限など)
- 「鎮痛薬を使うと症状悪化がわからない」
→痛みを適切に緩和すれば、症状悪化の兆候(例:頻脈)の原因となりうる痛みを除去できる。
- 「麻酔薬は鎮痛薬であり、したがって痛みを防ぐ」
→多くの麻酔薬(吸入麻酔薬、プロポフォール、バルビツール)は痛みの認識を抑制するが、無意識状態でも侵害受容は依然として生じているため鎮痛作用はない。全身麻酔状態で発生した痛みは麻酔回復とともに経験される。



営利目的でのご利用はご遠慮ください

疼痛の判別、診断と治療のガイドライン

Journal of Small Animal Practice © 2014 WSAVA

www.icrweb.jp

伴侶動物の周術期における疼痛管理指針 (獣医麻酔外科学会 麻酔・疼痛管理専門部会)

1. 術後疼痛の予測:

一般的に、外科手術に関連する痛みは組織損傷の程度が大きいほど強い。(中略) 伴侶動物の外科手術では、その外科手術によって引き起こされる術後疼痛の程度を予測し、痛みのレベルに応じて麻酔・疼痛管理プロトコルを計画する。

2. 先取り鎮痛とマルチモーダル鎮痛:

術後疼痛の治療効果と全身麻酔の安全性を高めるため、周術期(術前、術中、術後)に疼痛管理を実施する。(中略) 伴侶動物の周術期疼痛管理では「先取り鎮痛」と「マルチモーダル鎮痛」を採用することを推奨する。

3. 術後疼痛の認識と評価:

動物は痛みを感じているが、その表現は年齢、動物種、および個体によって差があり、外敵から自身を保護するために痛みを表現しないこともある。(中略) 定期的に痛み治療の効果判定と修正(継続、追加、停止)を実施する必要がある、痛みの評価が重要である。伴侶動物の術後疼痛管理では、ペインスケール等を用いてバイタルサインの一つとして痛みの程度を可能な限り定期的に評価することを推奨する。

4. 適切な看護:

「痛み」や「不快感」、動物病院の慣れない環境は、伴侶動物に不安を引き起こし、この不安が痛みを増大させる。入院症例では、伴侶動物が快適に過ごせる柔らかい寝床と温かで清潔な環境を準備し、適切な看護と優しい取り扱いによって不安をできる限り小さくする。

動物福祉：Animal Welfare

「人間が動物を所有や利用することを認めた上で、その動物が
受ける痛みや苦しみを最小限にすること」

(石川 創「動物福祉とは何か」、『Japanese Society of Zoo and Wildlife Medicine』第15巻第1号、2010年)

動物の愛護及び管理に関する法律

(動物を科学上の利用に供する場合の方法、事後措置等)

第四十一条

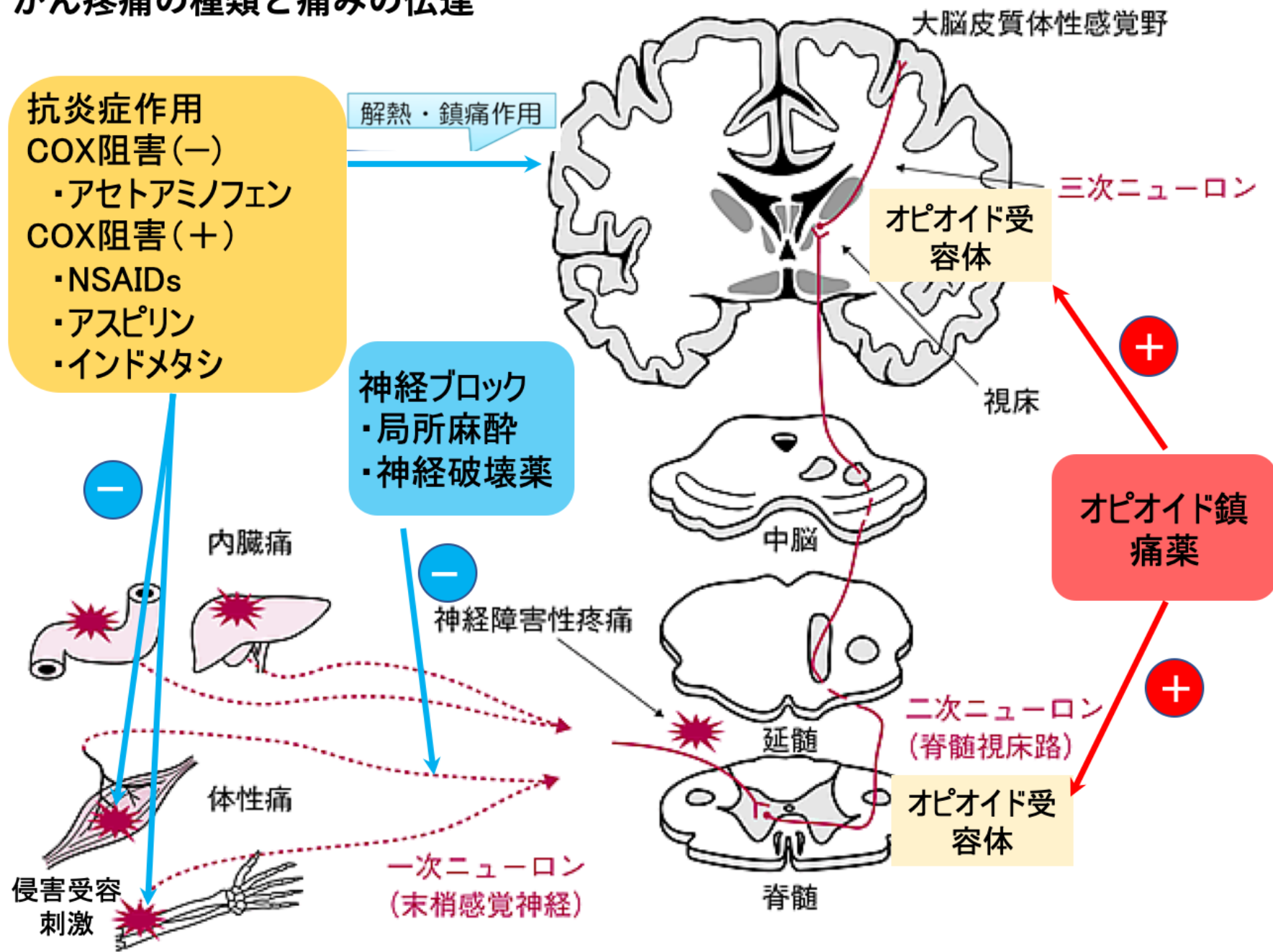
2 動物を科学上の利用に供する場合には、その利用に必要な限度において、**できる限り**その動物に**苦痛を与えない**方法によつてしなければならない。

実験動物の疼痛管理



伴侶動物の疼痛管理

がん疼痛の種類と痛みの伝達



オピオイドとは？

オピオイド受容体に作用薬として働き中枢性鎮痛作用が強く、ほとんどの痛みにも有効な鎮痛薬、麻薬鎮痛薬と非麻薬鎮痛薬（NSAIDsを除く）の総称

オピオイド	受容体作動性(μ 、 κ 、 δ)	作用時間	鎮静作用	鎮痛作用	副作用*
麻薬					
モルヒネ	μ を主体にすべての受容体	3～6時間	+	++	++
フェンタニール	μ を主体	10～45分	—	+++	++
非麻薬性鎮痛薬					
ブトルファノール	κ を主体	1～4時間	+/-	+	+/-
ブプレノルフィン	μ に部分的に結合	6～12時間	+/-	+	+

* μ 受容体の生理機能: 鎮痛、呼吸抑制、消化管運動抑制、耐性・依存性

- ・麻薬系鎮痛薬は、鎮痛効果は強力だが、多幸感や薬物依存性の問題などから取り扱いには免許が必要。
- ・非麻薬系鎮痛薬は副作用も少なく、薬物管理も比較的容易だが、鎮痛作用が麻薬系鎮痛薬に劣る。
- ・ブプレノルフィンは作用時間が長い（～12時間）である反面、効果の発現に時間がかかり呼吸抑制などの副作用が出たときに効果の拮抗が難しい（向精神薬）。

術後の重度～中等度の痛みには麻薬系鎮痛薬、
中等度～軽度の痛みには非麻薬系鎮痛薬が推奨される

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) とは？

アラキドン酸からプロスタグランジン (PG) を産生するシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤であり、末梢で発痛促進物質である PG の産生を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示す。PG が脊髄内での痛みの伝達にも重要な役割を持っていることが明らかとなり、新しい NSAIDs であるカルプロフェン、メロキシカムなどは術後疼痛にも有効。主な副作用は消化器障害、腎障害および血液凝固障害。

NSAIDs の処方量		
Drug	マウス	ラット
カルプロフェン	5mg/kg sc, daily	5mg/kg sc, daily
メロキシカム	5mg/kg sc, daily	1mg/kg sc, daily

Paul Flecknell, Laboratory Animal Anaesthesia, Third Edition, Academic Press

術後の疼痛管理

1. 疼痛が発生すると考えられる状況であれば、はっきりしなくても鎮痛処置を開始する。
2. 痛みが生じる前に先取り (先制) 鎮痛を行う。痛みを経験 (記憶) とより痛みが強くなる。

全身麻酔とは？

薬物によって、可逆的に鎮痛、筋弛緩および意識の喪失ならびに自律神経反射を喪失した状態。
生体にとって安全でかつ全く有害作用がないという理想的な麻酔薬は存在しない。各麻酔薬は全ての作用を均一に持っていないため、通常は様々な鎮静薬、鎮痛薬などを併用する(バランス麻酔)ことによって、実施する処置/手術に必要で、かつできるだけ安全で全身への影響がない方法が選択される。

全身麻酔の四要素：鎮痛、鎮静、筋弛緩、有害反射の消失

→これらの作用を一つでも欠く場合は、適切な麻酔薬とは言えない。

- ・吸入麻酔(イソフルラン、セボフルランなど)
麻酔深度の調整性に優れているが、気道の確保や専用気化器の用意、麻酔器の操作等で準備や人手が注射麻酔に比べ多く必要である。
- ・注射麻酔(ケタミン/キシラジン、三種混合麻酔薬など)
専用の機器が必要なく簡便にできるが、麻酔薬の投与後に麻酔深度の調整ができない。

外科的麻酔深度の判定

全身麻酔の深度

第1期: 自発運動期とも呼ばれ、麻酔薬投与から意識消失までの期間を指す。

第2期: 興奮期と呼ばれ、意識消失から呼吸のリズムが一定となる第3期までの間を指す。動物は外部からの刺激に反応して暴れる。

第3期: 手術麻酔適期と呼ばれ、呼吸、心拍数なども安定し、喉頭反射、眼瞼反射なども完全に消失し、十分な筋弛緩が得られ、多くの手術にとって手術適期である。

第4期: 中枢神経系が著しく抑制された状態で、呼吸は微弱あるいは停止し、血圧は低下する。この状態を放置すれば死に至る。

外科的麻酔深度の判定法:

まず正向反射の消失を確かめ、次に有鉤ピンセット等で足指や尾への刺激に対する反射の消失を確かめる。

安定した呼吸から、深く遅い呼吸になったら麻酔がかかりすぎ、逆に浅く早い呼吸は、麻酔から覚める兆候です。

実験動物の不適切な麻酔法

・ジエチルエーテルによる吸入麻酔

歴史的に麻酔薬として広く使われてきたが、引火性、気道刺激それに伴う気道分泌物過剰および咽頭痙攣などの副作用ある。本剤は麻酔薬としてはすでに市販されておらず、試薬、工業用薬品として販売されているが、労働安全衛生法、消防法などにより規制されている。また、麻酔に医薬品以外を用いることは倫理的に問題がある。

・ペントバルビタールナトリウム単独投与

これまで広く麻酔薬、催眠薬として使用され、実験動物では注射麻酔薬として多くの教科書に記載されている。しかし、本剤には鎮痛作用はほとんどなく、強力な催眠作用により、意識喪失の状態にする事により、外科麻酔が得られるとされてきた。意識喪失状態となる用量は、致死量に近く、死亡事故が多発する事が知られている。近年出版された実験動物麻酔学の教科書(Fish, et al 2008, Flecknell, 2010)では本剤の単独投与による全身麻酔は不適切であると明言されている。安楽死薬としては推奨される(AVMA Guidelines on Euthanasia,2007)。

実験動物の不適切な麻酔法

・非医薬品グレード(試薬)の薬剤による麻酔(アバチン、トリブロモエタノールなど)

医薬品グレードの薬剤を利用することにより、望ましくない副作用を確実に排除できる。医薬品グレードの化合物が入手可能な場合は、それを用いるべきである(ILAR Guide, 8th edition)。アバチンは高容量や高濃度、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至る。保管状態が悪いと、致死性のある分解産物が生じ、麻酔薬として適切ではない。



・ウレタン

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、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。さらに、ウレタンは変異原物質(ヒトに対する発がん性が疑われる グループ2B)と分類されている。覚醒させる生存実験には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推奨されない。

実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準の解説より抜粋、一部改変

マウス・ラットの推奨吸入麻酔薬（外科麻酔）

- ・イソフルラン（商品名：フォーレン 販売元：アッヴィ 薬価69.50円/mL）（薬価は2013年の既算値）
（商品名：エスカイン 販売元：マイラン製薬 薬価30.10円/mL）
- ・セボフルラン（商品名：セボフレン 販売元：丸石製薬 薬価63.40円/mL）
（商品名：セボフルラン「マイラン」 販売元：マイラン製薬 薬価49.10円/mL）

一般名	ジエチルエーテル*	イソフルラン	セボフルラン
沸点(°C)	34.6	48.5	58.6
爆発性	+	－	－
血液/ガス分配係数	12.0	1.4	0.63
導入・覚醒	遅	速	より速
MAC(%)イヌ	3.04	1.28	2.4
ネコ	－	1.63	2.58
気道刺激	+++	+	－
呼吸抑制	－	++	++
筋弛緩	+++	++	++
循環抑制	－	+	+
末梢血管	一部拡張	拡張	拡張
血圧	上昇	下降	下降
心拍数	上昇	上昇	上昇

*ジエチルエーテルは推奨麻酔薬ではありません。
営利目的でのご利用はご遠慮ください

佐々木伸雄監修、獣医臨床麻酔学、学窓社
www.icrweb.jp

MAC値 (Minimum Alveolar Concentration: 最小肺胞濃度) とは？

50%の動物が疼痛刺激に対して反応を示さなかったときの麻酔薬肺胞濃度 (通常は終末呼気濃度)。吸入麻酔薬強度の指標である。**1.3~1.5MAC**の濃度で手術麻酔期、**2MAC**で深麻酔となる。

MACは体温低下、中枢抑制作用を持つ薬物投与、重篤な疾患、妊娠などで低下する。

吸入麻酔薬の動物種別MAC値 (%)

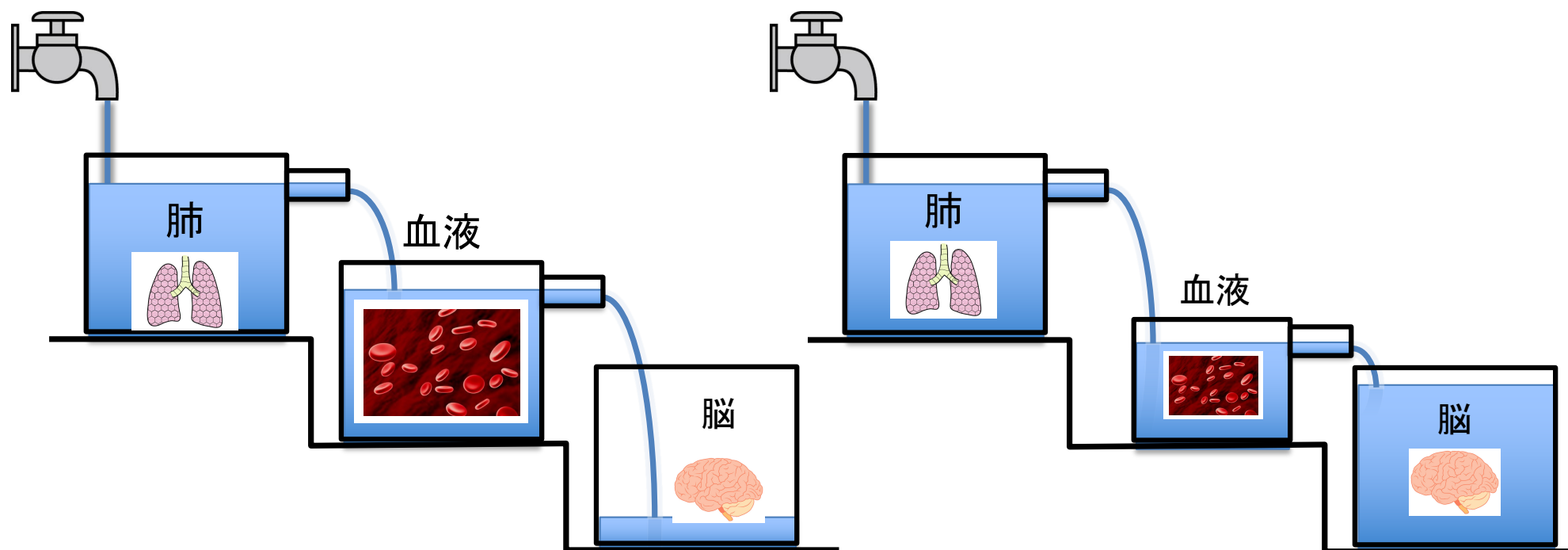
	イソフルラン (1.5MAC)	セボフルラン (1.5MAC)
ヒト	1.17	1.8
霊長類	1.28	—
イヌ	1.28	2.1–2.36
ブタ	1.45	3.5
ヒツジ	1.58	3.3
ネコ	1.63	3.4
ラット	1.38 (2%)	2.7 (4.05)
マウス	1.41 (2.1%)	2.5 (3.75)
ウサギ	2.05	3.7

- ・麻酔導入時は濃度を少し上げるとよい。
- ・それぞれの麻酔薬専用の気化器を使用する。
- ・動物の状態により、麻酔濃度を調節する。

Paul Flecknell, Laboratory Animal Anaesthesia, Third Edition, Academic Press

血液/ガス分配係数とは？

平衡状態に達した吸入麻酔薬の濃度に対する血液中の吸入麻酔薬の濃度の比。
この係数が小さいほど吸入麻酔薬の導入と麻酔からの回復が早い。



血液に麻酔薬が溶けやすいと、血液が麻酔薬で飽和されるのに時間がかかり、脳に到達するのに時間がかかる。
→麻酔の導入・回復が遅い。

血液に麻酔薬が溶けにくいと、血液が麻酔薬で早く飽和し、脳に移行しやすい。
→麻酔の導入・回復が早い。



VETEQUIP社製吸入麻醉器(ハムリー株式会社のHPより転載)

NARCOBIT

KN-1071
マウス・ラット等小動物実験用簡易吸入麻醉装置



NARCOBIT-E (Ⅱ型)



Tail cutや採血、安楽死の時に吸入
 麻醉薬を使用すると、動物の苦痛
 を軽減できると共に、実験者も安全
 に実験することができます！

吸入麻醉器(夏目製作所のHPより転載)

営利目的でのご利用はご遠慮ください

www.icrweb.jp

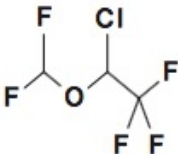
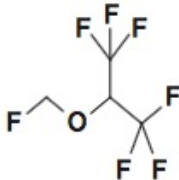
研究用試薬

イソフルラン・セボフルラン

イソフルラン及びセボフルランは、
中枢神経系に作用して麻酔作用を示す化合物です。

注意!

本品は、研究用試薬であり、医薬品ではありません。
ヒト及び動物の医療用途に用いることはできません。

	イソフルラン	セボフルラン
構造式		
CAS No.	26675-46-7	28523-86-6
分子量	$C_3H_2ClF_5O = 184.49$	$C_4H_8F_7O = 200.05$
導入時間	早い	イソフルランより早い
覚醒時間	早い	イソフルランより早い
組織侵襲(脳) ^{※1}	セボフルランと比較すると高い	低い
臭い	やや刺激臭	エーテル様臭

※1: Liang, G. et al. : *Anesthesiology*, **112**, 1325 (2010).

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
099-06571 095-06573	イソフルラン	生化学用	250ml 1L	17,000 57,000
193-17791	セボフルラン	生化学用	250ml	14,500

 **Wako** 試薬

営利目的でのご利用はご遠慮ください

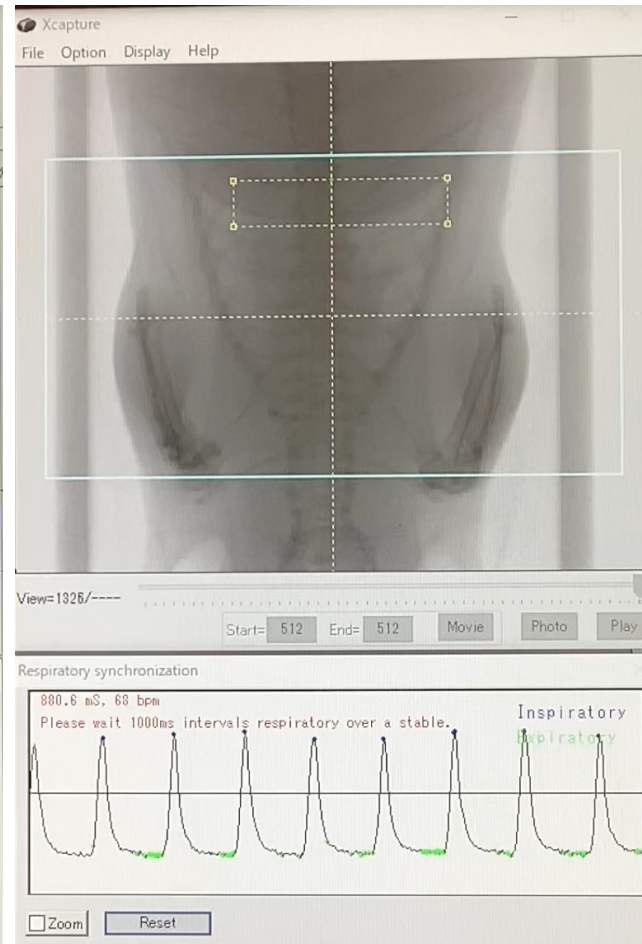
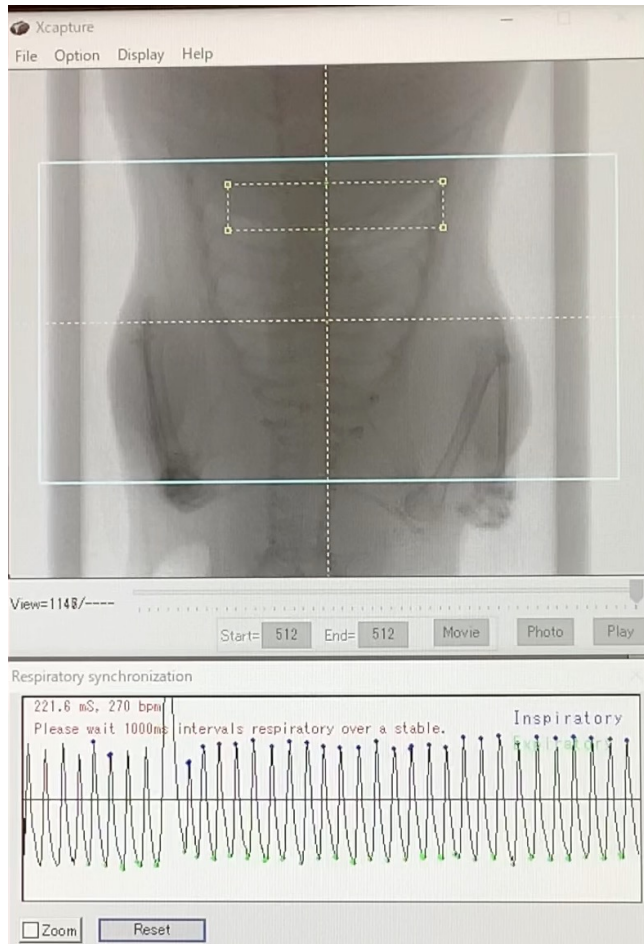
www.icrweb.jp

イソフルラン吸入麻酔の呼吸機能への影響

1 %

2 %

3 %



マウス・ラットの簡易な麻醉法



透明な麻醉瓶に十分量の麻醉薬をしみこませた脱脂綿（キムワイプ）などの吸収材をあらかじめ入れておき、十分揮発し、麻醉瓶内に充満した後にマウスを麻醉瓶内にいれ、蓋を閉める。この際に吸収剤にマウスの体壁が触れないよう、金網などで隔離しておく。濃度がコントロールできないので、**過剰麻醉**には十分注意する。

また、揮発性麻醉薬は温度の上昇により濃度が上昇するので、連続して使用するときには温度上昇に注意が必要であると共に、瓶内の酸素不足と二酸化炭素濃度の上昇も考慮する。



Tail cutや採血、安楽死の時に吸入麻醉薬を使用すると、動物の苦痛を軽減できると共に、
実験者も安全に実験することができます！

マウス・ラットの推奨注射麻酔薬（外科麻酔）

マウス

薬剤名	用量	麻酔時間 (分)	覚醒時間 (分)
メデトミジン+ミダゾラム+ブトルファノール*	0.3mg/kg + 4mg/kg + 5mg/kg ip	30	60
チオペンタール	30-40mg/kg iv	5～10	10～15
プロポフォール	26mg/kg iv	5～10	10～15
ケタミン+メデトミジン	75mg/kg + 1mg/kg ip	20～30	60～120
ケタミン+キシラジン	80-100mg/kg + 10mg/kg ip	20～30	60～120

*:アチパメゾール 0.3mg/kg ip追注で直ちに覚醒。

チオペンタール、プロポフォールは鎮痛作用が弱い

ラット

薬剤名	用量	麻酔時間 (分)	覚醒時間 (分)
メデトミジン+ミダゾラム+ブトルファノール*	0.15mg/kg + 2mg/kg + 2.5mg/kg ip	30	60
チオペンタール	30mg/kg iv	10	15
プロポフォール	10mg/kg iv	5	10
ケタミン+メデトミジン	75mg/kg + 0.5mg/kg ip	20～30	120～240
ケタミン+キシラジン	75-100mg/kg + 10mg/kg ip	20～30	120～240

*:アチパメゾール 0.15mg/kg ip追注で直ちに覚醒。

Kawai S. et al, *Exp. Anim.* 60(5), 481-487 (2011)

P. Flecknell著、倉林譲監修、ラボラトリーアニマルの麻酔、学窓社
久和茂/編、実験動物学、朝倉書店

ウサギに麻酔をする際の注意点

- ・ストレスに対する感受性が高いため、処置に際してはストレスを最小限にするように配慮する。
- ・嘔吐、胃内容物を逆流することが極めて少ない動物なので、術前の絶食絶水は必要ない。
- ・オープンマスク方式による麻酔をする場合、**激しく抵抗したり呼吸が停止する場合**もあるため、あらかじめ注射薬で鎮静あるいは麻酔導入する。
- ・アトロピンエステラーゼを有するため、アトロピンなどの抗コリン薬が効きにくい。

ウサギ注射用麻酔薬処方例

薬剤	用量	用途	麻酔時間(分)
ケタミン/キシラジン	35 mg/kg + 5mg/kg, im	外科麻酔	25—40
	10 mg/kg + 3 mg/kg, iv		20—30
ケタミン/メドミジン	15 mg/kg + 0.25 mg/kg, im, sc	外科麻酔	20—30
メドミジン/ミダゾラム/ブトルファノール	0.5 mg/kg + 2 mg/kg + 0.5 mg/kg, ip	外科麻酔	60
チオペンタール	30 mg/kg, iv	外科麻酔	5—10
プロポフォール	10 mg/kg, iv	軽麻酔	5—10

麻酔をする際の注意点

- ・麻酔事故を防ぐため、健康なSPF動物を使用する。
- ・輸送後は7日間程度の馴化期間を設ける。
- ・麻酔導入に伴う嘔吐はほとんど起こらないので、マウス・ラットでは術前の絶食は不要。
マウスでは術前まで飲水を供給すべきである。
- ・モルモットは、食餌が口腔内に残り、これが食道を閉鎖することがあるので、
短時間の絶食が必要。
- ・表現型が明らかでない遺伝子改変動物は、注射麻酔より麻酔深度の調節性にすぐれた
吸入麻酔を行うべきである。
- ・マウスでは全身麻酔時の体温低下対策が必要。
- ・1時間を超える手術では、気管挿管による吸入麻酔を行う。
- ・術中の低酸素状態を回避するためには、キャリアガスを純酸素にし、
人工呼吸器を用いるのが望ましい。

全く副作用がない麻酔薬は、理想的な麻酔薬は存在しないので、
実験目的、手術の侵襲度などを考慮し、適切な麻酔薬を選択することが重要！！