

## 実験動物の全身麻酔の現況と将来

倉 林 讓

岡山大学医学部附属動物実験施設

### I. 実験動物の全身麻酔の現況

動物の全身麻酔は、ウマ、ウシ等の経済大動物のほか、イヌ、ネコ、鳥類、魚類等<sup>2)</sup>の愛玩動物、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ等の実験用小動物ならびに動物園等に飼育されている野生動物などに、しばしば行われている。経済大動物においては、全身麻酔法のみならず、局所麻酔法のみで外科手術を行なうことも少なくないが、実験用小動物の大半ならびに野生動物のほとんどは、全身麻酔に依ることが多い。

全身麻酔法には、経口投与による内服麻酔や直腸麻酔のほかに、静脈内麻酔、筋肉内麻酔、腹腔内麻酔等の注射麻酔のほかに吸入麻酔が一般的であるが、特殊なものとして脳内麻酔、電気麻酔ならびにハリ麻酔等があり、これら特殊な方法は、動物の麻酔法として特別な実験研究以外はあまり繁用されていない。

長時間の全身麻酔を必要とする場合は、静脈内麻酔が、短時間麻酔を必要とする場合は、筋肉内麻酔あるいは吸入麻酔が、動物の全身麻酔法として一般に賞用されている。しかしながら、吸入麻酔によって長時間の全身麻酔を施すことも少なくない。また、麻酔薬により、麻酔時間の長短があり、また、動物自身の予後や、麻酔薬に対する感受性等によっても麻酔時間に相異があることが、最近の研究から解っている。この研究は実験小動物の系統差によって、高濃度ガスの吸入麻酔による死亡時間に相異があることを報告している。そして系統により、エーテル吸入麻酔剤に対する感受性が異なることを示唆した実験がある<sup>6),9)</sup>各動物に適合した麻酔薬ならびに麻酔法の選択が、安全な麻酔を施す場合に重要なことであると思われる。しかしながら、現在の実験動物の全身麻酔は、実験研究者の感に頼る方法しか行われていないのが

実状である。

### II. 全身麻酔の歴史

全身麻酔の歴史は、ヒトに行われたのが最初であると記録されている。1540年に、Paracelsus はエーテルを作って以来、ヒトにも動物（家禽に最初使用された）にも数多くの症例に応用した。我が国の麻酔の歴史で最も古いのは、1805年、華岡青洲が、曼陀羅華（マンダラゲ）の根から抽出した「麻沸湯」という麻酔剤により、乳癌剔出術を行ったのが初めてであるが、世界各国では、1754年、Black により炭酸ガスや酸素ガスが発見され、1800年には、Sir Humphrey Davy<sup>1)</sup>により亜酸化窒素（笑気）に麻酔性のあることを、1831年に、クロロフォルムが、Liebigによって発見された。1847年、Veterinarian に、動物へのエーテル吸入麻酔の応用に関する多くの報告があるが、その後、クロロフォルムがエーテルに入れ代わったのである。また、1875年、Ore は、抱水クロールを使用して、静脈内麻酔のモノグラフを出版し、その3年後には、Humbert が、馬での使用を記載している。直腸内麻酔は、やはり抱水クロールにより行う方法が、1847年、Pirogoff によって試みられたのである<sup>12)</sup>。静脈麻酔薬は、1920年、バルビツール剤の導入から、とくに1930年に、ペントバルビタールナトリウムが、1934年には、チオペンタールナトリウムが導入されたのである。その後、1950年には、フランスのCharpentier によるフェノチアジン誘導体の麻酔前投薬が導入された。また、1956年Suckling とRaventósによりエーテルの引火性爆発性のある欠点を補った非爆発性非引火性の吸入麻酔薬であるHalothane（ハロサン）の動物実験の業績により、近年、非常に多く使用され始めているのである。我が国でのヒトへの本薬の応用で最初に使用したのは、小坂

ら<sup>3)</sup>であり、動物(イヌ)への応用は、著者<sup>4)5)</sup>が最初である。ヒトへのHalothaneの応用は、Etherに代って、非爆発性、麻酔深度の調節性、気道確保の容易なこと等の特徴があることから、吸入麻酔剤として台頭するに至った。

しかしながら、その後、本剤に、急性肝障害、悪性過熱、手術室従事者の健康障害等の問題が生じ、反省期を迎えたが、現在でも数多くの国際学会や臨床例の報告が断えない。このように最近、麻酔学の発達、殊に、その後の新しい麻酔薬の出現は、IsofluraneならびにEnflurane等の出現を見ている。これらの麻酔薬は、現在研究中であり、未だ臨床上繁用されていないが、Halothaneが出現した時のような画期的な麻酔薬としての感激は薄く、Halothaneは、吸入麻酔薬(基準的薬物)として確固たる地位を占めるに至っている。

その理論や麻酔手技は、著しく進歩している。殊に麻酔器具に至っては、ICの発達からコンピューター制御の機器まで出現するに至っている。最近、酸素流量が何らかの原因で少なくなった場合、「酸素流量低下」と麻酔医に知らせるMonitor付麻酔器まで完成している。しかしながらこれは麻酔医に注意を促す利点はあっても安全な麻酔器作製の観点からすれば本質的なものではない。麻酔を施す患者に対し、いかに安全な麻酔を施すかを本質的に追求する必要性があり、更に精度の高い麻酔機器技術、モニタリング等が出現し、ほとんどヒトの手をわずらわさない麻酔方法まで出現する可能性があり、より安全な麻酔を施す欲望には際限がない。しかしながら、機械の行うことは、いずれ故障もあり得ることから、安全性において完璧とは言えない。その意味での優れた製品は未だ出現していないし、仮に完璧な麻酔機器が完成したとしても、麻酔器と患者の間に、必ずヒトを介して心拍数、呼吸数、瞳孔、血圧、筋弛緩状態等のVital signによる麻酔状態をチェックしながら麻酔深度を調整する必要があると思われる。

また、麻酔技術は日増しに向上しつつあるが、各人の麻酔技術の向上に待つものもあるため、全体的には徐々に進歩するものである。“麻酔ほど気骨の折れるものはない”等と言う人もいるが、

麻酔を施している間は、患者の生命は、すべて麻酔医が預っているとも言われるように、それだけ責任が重いのである。ドクターであれば誰でも麻酔が施せるのでありますが、更に技術の高度化を計るために、我国では専門医制度をとっている。アメリカでは、大卒後、レジデントを2年以上行い、やっと専門医認定試験の受験資格ができる程厳しくなっている。

以上のように、麻酔の歴史は、①麻酔薬、②麻酔機器類、③麻酔技術等の発展には、目ざましいものがある一方、動物麻酔の歴史は、ヒトのそれに追随しており、常に遅れて発展してきている傾向を有するが、ヒトには無い特殊な麻酔法については、ヒトのそれよりも先行しているところもあるのである<sup>7)</sup>。

### Ⅲ. 人医麻酔学と獣医麻酔学

人医での麻酔は、その対象はヒトのみであるが、獣医麻酔学は、その対象が、経済大動物、中動物、イヌ、ネコ、トリ等の愛玩動物、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サル等の実験動物<sup>11)</sup>のほか、動物園にいるライオン、ゴリラ、ゾウなどの全身麻酔があり、麻酔を施す対象が、極めて多い。このことから、人医の麻酔に比較し複雑である。実験小動物においては、同種動物でありながら、系統を異にするだけで、各麻酔薬に対する感受性(麻酔効果)が、異なる研究報告もある。その他、雌より雄、肥満よりヤセ、成熟動物より幼若動物、健康動物より病弱動物の方が麻酔薬に対する感受性が高い。獣医麻酔の発展の基盤には、根本的にヒトの麻酔に依存していて、ヒトの麻酔の裏付けは、実験動物の麻酔に依るところ多く、その関係は裏表一体となっている。

ヒトの全身麻酔の目的は、そのほとんどが外科手術等の治療目的であるが、獣医麻酔のそれは、治療目的のほかに、実験研究、輸送、保定、検査、診断、試料採取ならびに投与等適用範囲が広い点で、その目的に大きな相違がある。ヒトと実験動物との間で一般社会における生命の尊厳に多少軽重の差はあるが、実験小動物の身体は小さいものの、1個の貴重な生命を有しており、実験研究にその尊い生命を犠牲にし、医学に貢献するわけで

あるから、それを軽んじず、動物愛護精神に基いて、大切に取り扱う必要がある。いずれにしても麻酔は、動物の苦痛除去を主とした行為で、動物実験上の基本的な操作として重要である。麻酔薬は、いずれの薬物でも、生体への影響を皆無にすることは不可能であり、実験研究の目的に支障のない範囲において、可及的少ない麻酔薬の投与が望ましい。このことは、ヒトの麻酔でも同様であると思われる。実験動物の安楽(致)死法としては、動物愛護精神の観点から「麻酔死」が最も良い方法とされているが、この場合は麻酔薬を大量使用して行うことが多い。

#### IV. 我国と外国との麻酔

麻酔薬、麻酔機器等においては、現在では我が国で作られたものもあるが、以前は、そのほとんどが外国に依存していたと言っても過言ではない。米国の機器類は、エレクトロニクスをふんだんにとり入れ、非常に派手で、デザインのスマートなものが多いが、ヨーロッパでは、型にとらわれず、安全な麻酔の追究を地道に行う様子が伺える。今までは、外国に良いものが多かったが、現在では、我国で製造された機器類も、かなり使い易く、品質も良いものが増えて来ている。外国偏重の時代は、過ぎ去ったともいえる。

実験動物の全身麻酔法は、吸入麻酔にはEtherが主流で、N<sub>2</sub>O, Halothane, Influrane, Isoflurane, 等を使用する吸入麻酔法は、未だ差程行われていない。注射麻酔としてのバルビタール系麻酔薬であるPentobarbital, Thio pental 系の静脈麻酔薬を使用する静脈麻酔法や、塩酸ケタミン等の筋内麻酔法、腹腔内麻酔は、内外国とも比較的良く行われている。経口投与による麻酔、あるいは直腸麻酔、特殊なものとして脳内麻酔法等は、実験研究のみに限られる。カナダにおける注射麻酔による各実験動物の麻酔量は、Fig. 1に示すように、おおよその薬用量が示されているが、吸入麻酔に至っては、内外国共にデシケーターやピーカー等によるエーテル吸入麻酔が、もっぱら応用されており、実験研究者の感に頼る麻酔法が定着している。どのような実験動物に、何%のガスを吸入させたら、何分で導入でき、どの位の時

間持続させ得るか等の詳細なデータは実験的には行われているものの、確立された方法は、国内外を通じてまだ見当たらない。

したがって、貴重な実験動物を、実験処置前の全身麻酔の段階で、生命を断ってしまうことも少なくないのである。また、全身麻酔を施した後、体温低下を来しているため保温、湿度管理等適切な対策を構じたり、麻酔覚醒期に、騒揺による事故の予防措置を構じたり、獣医学的看護を完璧に行う必要が、国内外共まだ十分ではないと思われる。国内外における実験動物の全身麻酔は、このように非常に遅れているため、早急に具体的な、Manual を確立する必要があると思われる。

#### V. 麻酔の基礎

麻酔薬が細胞に働いたら、何故、脳細胞の機能を抑制し麻酔作用があるのかは、まだ不明である。1901年、Overton およびMeyer によって提唱された、リポイド説を始めとし、コロイド説、吸着説、表面張力説、細胞膜透過説、酸素消費抑制説等<sup>10)</sup>、数多くの説がある。

麻酔の基礎は不明ではあるが、その基礎的因子は不変であるので、十分に理解する必要がある。麻酔によって影響される呼吸、循環の生理学、自律神経の臨床解剖学については、生化学、薬理学、病態生化学、臨床病理学等の研究に負うところ大であり、一体に融合していることがわかる。

本麻酔を行う前に、必ず必要と言って良い前投与として、気管内分泌物の抑制薬である0.01%硫酸アトロピンを0.5ml/100g b.w 皮下注射することは、重要であり<sup>8)</sup>、全身麻酔への導入薬であるトランクライザー(鎮静薬例えばクロールプロマジン等)も必要な場合がある。また、筋弛緩薬も自発呼吸をなくし、気道確保をし、レスピレーター等により呼吸管理をする必要性ある場合に、その作用機序ならびにその技術をマスターすること等は、非常に基礎的で重要な事項である。

#### VI. 実験動物の全身麻酔の将来

実験動物の種類は非常に多いので、個々の動物種別に麻酔法を確立し、各麻酔剤別に薬用量の決定をすべきであると思われる。その後に各種動物

Fig. 1 INJECTABLE ANESTHETIC AGENTS—DOSAGE

SPECIES	Pentobarbital		Thiopental		Ketamine HCl <sup>1</sup>		Chloral Hydrate <sup>2</sup>		Urethane <sup>3</sup>	
	Mg/kg	Route	mg/kg	Route	mg/kg	Route	mg/kg	Route	mg/kg	Route
CAT	25	IV	28	IV	15–30	IM	300	IV	1.25	IV
									1.50	IP
CATTLE							163–275	IV		
Calf	—	—	—	—	—	—	90–140	IV	—	—
Adult										
DOG	30	IV	25	IV	—	—	125	IV	1.0	IV
GOAT	30	IV	—	—	—	—	—	—	—	—
GUINEA PIG	30	IV	20	IV	22–44	IM	200–300	IP	1.5	IP
	40	IP	55	IP						
HAMSTER	35	IP	20	IV	—	—	200–300	IP	—	—
			40	IP						
MOUSE	35	IV	25	IV	22–44	IM	400	IP	—	—
	50	IP	50	IP						
MONKEY	35	IV	25	IV	15–40	IM	—	—	—	—
			60	IP						
RABBIT <sup>4</sup>	30	IV	20	IV	22–44	IM	—	—	1.0	IV IP
	40	IP								
RAT	25	IV	20	IV	22–44	IM	300	IP	0.75	IP
	50	IP	40	IP						
SHEEP	30	IV	—	—	—	—	—	—	—	—
SWINE	<45kg	30–20	IV	10–7	IV	10–15	IM	—	—	—
	>45kg	15	IV	5	IV					

- 1 Ketamine useful for birds at 15–20 mg/kg for immobilization and from 40–100 mg/kg for anesthesia in healthy birds, alone or in combination with a suitable tranquilizers.
- 2 Chloral hydrate contraindicated in individuals with cardiac disease, low blood pressure, etc.
- 3 May only be used for non-survival surgery — gives prolonged anesthesia. CAUTION—Urethane is carcinogenic.
- 4 Subclinical respiratory disease is common in rabbits. Consequently, inhalation anesthetics and readily reversible neuroleptanalgesia are recommended. Barbiturate anesthesia although still widely used, is not recommended.

(Coradian Council on Animal Care, Guide to the Care and Use of Experimental animal vol. 1, 1980, より引用)

における系統差, 性差, 個体差等<sup>10)</sup>をも検討すべきことと思われる。そして, 各動物毎に最も適合した麻酔薬, 麻酔法を選択しつつ, より安全な麻酔法に向かって行く必要がある。特に, 麻酔の可能性と危険性, 麻酔前後の問題点, 麻酔中のモニタリング方法の改良および麻酔中のpoor risk動物に対する偶発事故が潜んでいるため, 麻酔事故に対する予防と救急処置を追究し, より安全な麻酔方法を考慮する必要がある。従来通りの麻酔法では, 麻酔実施にあたり, 慎重を期さなければ麻酔死の事故も絶えないと思われる。より安全な麻酔が行える方向に今後の新しい麻酔薬, 麻酔機器類, 麻酔法等の研究に発展するであろうし, 早急に行われなければ貴重な実験動物を失うことになり, よって実験研究の発展の妨げとなりかねないことを注告したい。

## 文 献

- 1) J. F. Smithcors : History of Veterinary Anesthesia, Textbook of Veterinary Anesthesia, 1-23, 1979.
- 2) 獣医麻酔研究会編 : 実験用小動物の麻酔法, 獣医麻酔ハンドブック, 245-249, 学窓社, 東京, 1978.
- 3) 小坂二度見 : Fluothane の摂取・代謝・排出・免疫と肝障害, フローセン麻酔の手引, 18-58, 武田薬品工業(株), 大阪, 1984.
- 4) 倉林 謙 : イヌのFluothane 麻酔に関する研究, 日本大学農獣医学部学術研究報告, 28号, 55, 1971.
- 5) 倉林 謙 : イヌのFluothane 麻酔に関する研究, 特にガスクロマトグラフ「直接注入法」による血液ならびに組織中Fluothane 濃度測定について, 麻酔, 19, 7, 755, 1970.
- 6) 小林嘉代ら : マウスのエーテル麻酔に対する反応の系統差, 日本実験動物学会・第29回談話会講演要旨集, 53, 1982.
- 7) 増田 明ら : ラット気管内挿管の工夫, 麻酔, XXXIII 1, 88-89, 1984.
- 8) M. Westhues et al (宮川知典訳) : 実験動物の麻酔, 動物の麻酔, 第2巻, 全身麻酔 195-202, 学窓社, 東京, 1968.
- 9) SUMIKO GAMO et al : Strain Differences in Minimum Anesthetic Concentrations in *Drosophila melanogaster*, Anesthesiology, 54, 4, 289-293, 1981.
- 10) 鈴木 潔 : 動物実験の基礎的手技—麻酔法, 実験動物学(各論), 453-455, 朝倉書店, 東京, 1978.
- 11) 田嶋嘉雄 : 各種動物の入手, 繁殖, 実験手技(麻酔), 実験動物学(技術編), 151-428, 朝倉書店, 東京, 1979.
- 12) WILLIAM V. Lumb et al : An outline of Animal Anesthesia, 1-5, 1973.
- 13) 山村秀夫 : 麻酔の理論, 改訂新版臨床麻酔学, 9-18, 医歯薬出版, 東京, 1971.
- 14) 山村秀夫ら : 麻酔と神経, 新臨床麻酔学全書, A. 27-232, 金原出版, 東京, 1983.