

犬における
筋肉内投与による新たな
注射麻酔法の開発

酪農学園大学大学院

獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

田村 純

伴侶動物医療学 獣医麻酔学

指導教員 教授 山下和人

2014 年度

目 次

	頁
緒 言	1
第 1 章 犬における臨床用量のアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの 静脈内投与による鎮静/麻酔効果の比較	4
I. 小 緒	4
II. 材料および方法	5
1. 供試犬	5
2. 実験プロトコール	5
3. 鎮静/麻酔状態の評価	5
4. 生理機能測定項目	7
5. 統計学的分析	7
III. 成 績	8
1. 鎮静/麻酔効果	8
1) 各薬物投与前の供試犬の状態	8
2) 鎮静/麻酔効果の概要と関連する時間経過	8
3) 気管挿管スコア	8
4) 鎮静/麻酔スコア	9
5) 自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的姿勢	10
6) 麻酔回復スコア	11
2. 生理機能への影響	12
IV. 考 察	14
V. 小 括	22
第 2 章 犬臨床例におけるアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの静脈内 投与による麻酔導入の効果の比較	23
I. 小 緒	23

II. 材料および方法	24
1. 供試犬	24
2. 麻酔方法	24
3. 統計学的分析	25
III. 成績	26
1. 麻酔実施状況	26
2. 加齢性変化	26
3. 総麻酔時間と抜管時間	27
4. 性別と麻酔導入量および抜管時間	27
5. 血清肝逸脱酵素値の上昇と麻酔導入量および抜管時間	28
6. 麻酔導入時から麻酔回復期の有害事象	29
IV. 考察	30
V. 小括	35
第3章 犬におけるアルファキサロン-HPCDの筋肉内投与による麻酔効果 の検討	36
I. 小緒	36
II. 材料および方法	37
1. 供試犬	37
2. 実験プロトコール	37
3. 鎮静/麻酔状態の評価	38
4. 生理機能測定項目	38
5. 統計学的分析	38
III. 成績	39
1. 薬物投与実験による供試犬への影響	39
1) 各薬物投与前の供試犬の状態	39
2) IM投与の実施状況	39
2. 鎮静/麻酔効果	39
1) 鎮静/麻酔効果に関連する時間経過	39

2) 気管挿管スコア	40
3) 鎮静/麻酔スコア	41
4) 自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度	42
5) 麻酔回復スコア	44
3. 生理機能への影響	45
IV. 考察	47
V. 小括	54

第4章 犬におけるメデトミジンブトルファノール-アルファキサロン

筋肉内投与による麻酔効果と呼吸循環器系機能への影響	55
I. 小緒	55
II. 材料および方法	56
1. 供試犬	56
2. 実験プロトコール	56
1) 実験準備	56
2) 薬物投与実験	56
3. 鎮静/麻酔状態の評価	57
4. 体温および呼吸循環器系測定項目	58
5. 統計学的分析	59
III. 成績	60
1. 各薬物投与前の供試犬の状態	60
2. 各薬物の IM 投与时および投与直後の供試犬の状況	60
3. 鎮静/麻酔効果	60
1) 鎮静/麻酔効果に関連する時間経過	60
2) 気管挿管スコア	61
3) 鎮静/麻酔スコア	62
4) 鎮静/麻酔スコアの項目別推移	63
5) 麻酔回復スコア	64
4. 体温および呼吸循環器系機能への影響	65

IV. 考 察	70
V. 小 括	79
第5章 犬臨床例におけるメデトミジンブトルファノール アルファキサロン筋肉内投与による麻酔効果の検討	81
I. 小 緒	81
II. 材料および方法	82
1. 供試犬	82
2. 麻酔方法	83
3. 麻酔モニタリング	83
4. 麻酔中の呼吸循環管理	84
5. 鎮静/麻酔効果の評価	84
6. 統計学的分析	84
III. 成 績	85
1. 麻酔の実施状況	85
1) 麻酔導入の状況	85
2) 麻酔維持の状況	86
3) 麻酔回復の状況	87
2. 麻酔モニタリング項目の変化	87
IV. 考 察	89
V. 小 括	96
総括	97
謝辞	100
引用文献	102

緒 言

近年、わが国の伴侶動物医療では、MRI 検査や CT 検査等の画像診断や放射線治療を目的とした動物の不動化や外科手術を目的として全身麻酔が一般的に実施されるようになった。全身麻酔は、催眠、反射低下、無痛覚および筋弛緩を得られた感覚喪失を伴う意識喪失状態であり、目が覚めているが穏やかな中枢神経系（CNS）抑制状態にある鎮静とは区別される[110]。動物の全身麻酔では、麻酔導入に続いて、麻酔中の気道開存維持と呼吸管理を目的として気管挿管による気道確保が日常的に実施されている。この麻酔導入の際には、CNS 抑制を速やかに得られないと興奮状態（発揚期）に陥ることがあり[36]、動物の制御が非常に困難となる場合がある。したがって、発揚期を回避して動物を円滑に麻酔導入するためには、投与後急速に CNS へ移行する脂溶性の高い全身麻酔薬が求められる。

現在、動物の不動化や全身麻酔には、注射麻酔薬や揮発性吸入麻酔薬を用いた全身麻酔法が広く用いられている。しかしながら、吸入麻酔法では、吸入麻酔器や揮発性吸入麻酔薬と酸素を供給するための設備が必要であり、揮発性吸入麻酔薬を含んだ余剰ガスが大量に発生し、その多くは大気に放出される。一方、注射麻酔薬は、静脈内（IV）投与や筋肉内（IM）投与によって全身麻酔の効果を発揮する薬物であり、すべての薬剤が体内で代謝されて胆汁もしくは尿中へ排泄されることから、大気汚染は生じない。全身麻酔薬の標的臓器は脳や脊髄等の CNS であり、バルビツール酸誘導体やケタミンなどの従来から動物の不動化や全身麻酔に用いられてきた注射麻酔薬はその高い脂溶性により CNS へ急速に分布し、速やかに全身麻酔の効果を発現する[40]。とくに、ケタミンは IM 投与で全身麻酔の効果を発揮し、鎮痛作用も併せ持つことから、伴侶動物の外科手術の全身麻酔に広く用いられてきた。しかしながら、これらの注射麻酔薬は、体内での代謝排泄が遅く、蓄積作用があり、全身麻酔の効果を持続的に得るため反復投与するとその麻酔回復が著しく遅延する。また、わが国においても、2007 年 1 月よりケタミンが『麻薬』として法的規制の対象となり、その臨床使用は煩雑となった。したがって、わが国の伴侶動物の獣医療では、全身麻酔の効果の発現と回復が速やかであり、反復投与しても麻酔回復が延長せず、かつ IM 投与でも確実に全身麻酔の効果を発揮する注射麻酔法の開発が喫緊の課題となっている。

最近では、脂溶性が高く、代謝排泄も速やかないくつかの注射麻酔薬が開発され、

麻酔の導入と回復が極めて速やかな注射麻酔法が可能となっている[22, 98]。アルファキサロンは、ステロイド系注射麻酔薬であり、その化学構造は性ステロイドホルモンのプロジェステロンに類似するが、ステロイド活性は示さず[62]、プロポフォールやバルビツール酸誘導体と同様に γ -アミノ酪酸サブタイプ A ($GABA_A$) 受容体に作用することで麻酔効果を発現する[15, 71]。アルファキサロンは、1970年代にアルファキサロン/アルファドロン合剤として開発されたが、溶媒に用いられたヒマシ油誘導体 (Cremophor EL) によって重篤なアレルギー反応が引き起こされ、販売中止となった[12, 18]。その後、1989年に2- α -ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HPCD) を溶媒とすることでアルファキサロンの水溶性を劇的に高められることが見出され[9]、1990年代後半にはアルファキサロン-HPCD 製剤が開発され、オーストラリア、ニュージーランドおよび南アフリカ共和国で先行して犬猫に臨床応用が開始された。わが国では、2013年12月にアルファキサロン-HPCD 製剤が動物用注射麻酔薬として犬猫に承認された。

犬において、アルファキサロン-HPCD は臨床用量の10倍でも循環器系機能への安全性が確認されており[62]、プロポフォールと比較して呼吸抑制が少ないことが確認されている[47]。また、アルファキサロン-HPCD は、6週齢以降の子犬、サイトハウンドおよび犬の帝王切開術においてもプロポフォールと同様に安全に使用できると報告されている[58, 70, 72]。さらに、アルファキサロン-HPCD は反復投与しても蓄積性がないため全静脈麻酔への応用も可能である[103]。加えて、組織刺激性が極めて少ない[33]ことから、グリーンイグアナ[8]、ヨツユビリクガメ[28]、ミシシippアカミミガメ[48]、コモンマーモセット[106]、豚[89]および猫[27]などの動物種ではIM投与でのアルファキサロン-HPCD の麻酔効果が報告されている。したがって、犬においても、アルファキサロン-HPCD のIM投与で安全に麻酔効果を得られると期待できる。しかしながら、現在のアルファキサロン-HPCD 製剤のアルファキサロン濃度は10 mg mL⁻¹であり、犬に十分な麻酔効果を得られるIM投与量では、投与体積が大きくなると予想される。また、アルファキサロンには痛みの伝達経路を抑制する作用に乏しく[63]、ケタミンのような鎮痛効果を持たない。

近年、獣医療の麻酔・疼痛管理では、バランス麻酔（意識消失・鎮痛・筋弛緩をその特異的作用を持つ薬物を組み合わせて麻酔効果を得る全身麻酔法）とマルチモーダル鎮痛（作用機序の異なる鎮痛薬を組み合わせて少ない副作用で相加的または相乗的

な鎮痛効果を得る鎮痛法) の概念が導入され、犬においてもこれらの概念を導入した全身麻酔法が検討されている[6, 34]。メデトミジンは、鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持つ α_2 -アドレナリン受容体作動薬 (α_2 -作動薬) であり、 α_2 -受容体選択性が高く[99]、低用量で強力な鎮静鎮痛作用を示す[23, 31, 65]。犬では、麻酔前投薬にメデトミジンを IM 投与することでアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量を減量できることが報告されている [54]。ブトルファノールは、 μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、犬では α_2 -作動薬の鎮静鎮痛効果を増強する目的で併用されている [23]。メデトミジンとブトルファノールは、アルファキサロン-HPCD と同様にわが国において動物用医薬品として承認されており、個々の薬物としては、犬における安全性が担保されている。

これらのことから、アルファキサロン-HPCD にメデトミジンおよびブトルファノールを併用したマルチモーダル鎮痛の概念を導入することで、麻酔中の鎮痛効果を高めてアルファキサロン-HPCD の要求量を軽減し、大気を汚染することなく質の良い全身麻酔作用と全身麻酔維持を得られる IM 投与での注射麻酔法を開発できると期待される。そこで、本研究では、犬においてアルファキサロン-HPCD 製剤の麻酔導入薬としての効果を臨床的 IV 用量について基礎的および臨床的に再確認するとともに、IM 投与での麻酔効果を基礎的に確認し、メデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた犬の IM 投与での注射麻酔法 (MBA 麻酔) の臨床応用の可能性を基礎的ならびに臨床的に検討した。まず、第 1 章では、臨床 IV 用量のアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの麻酔効果について実験犬を用いて基礎的に検討した。次に、第 2 章では、犬臨床例においてアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの麻酔導入効果を比較した。第 3 章では、アルファキサロン-HPCD の単独 IM 投与による麻酔効果について実験犬を用いて基礎的に検討した。そして、第 4 章では、IM 投与での MBA 麻酔の麻酔効果について実験犬を用いて基礎的に検討した。さらに、第 5 章では、犬臨床例の麻酔導入に IM 投与で MBA 麻酔を応用し、その臨床的有用性について検討した。

第1章

犬における臨床用量のアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの 静脈内投与による鎮静/麻酔効果の比較

I. 小 緒

近年、脂溶性が高く代謝排泄も速やかないくつかの注射麻酔薬が開発され、麻酔の導入と回復が極めて速やかな注射麻酔法が可能となっている[22, 98]。プロポフォールは、脂溶性が高く代謝排泄も速やかな動物用注射麻酔薬として、わが国でも 2001 年 6 月に承認され、犬猫の全身麻酔の導入薬として広く用いられている。プロポフォールは、GABA_A 受容体に結合し[15, 71]、神経細胞内への塩素イオンの流入を促進することで過分極を起こして神経興奮を抑制し、急速な麻酔効果の発現と麻酔回復を引き起こす特徴を持つ [24, 61, 82, 86, 88]。プロポフォールは、脂溶性が極めて高いことから、現在流通しているプロポフォール製剤はその溶媒に大豆油および卵由来のリン脂質乳剤を用い親水性を得ている[24]。このため、現存するプロポフォール製剤は IM 投与による組織傷害が強く、IV 投与時にも血管痛を生じることがあり[58, 99]、大豆や卵にアレルギー反応を示す患者に使用できない、保存料が含まれないために細菌増殖しやすく保存性に劣る、といった欠点を持つ。

アルファキサロン-HPCD は、犬における呼吸循環器系機能への安全性が確認され[47, 62]、プロポフォールと同様に安全に使用できると報告されており [58, 70, 72]、わが国においても 2013 年 12 月に動物用注射麻酔薬として承認された。しかしながら、アルファキサロン-HPCD の IV 投与後の犬の麻酔回復は円滑であったとする報告[2, 62]や、プロポフォールより麻酔回復に必要とする時間は長く、痙攣、興奮および遊泳運動などが多く認められるとの報告もあり[45, 55]、有用性に関する見解は未だ一致していない。

以上のことから、本章では、犬におけるアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの麻酔効果と麻酔回復の質の差を明確にするため、実験用ビーグル成犬 6 頭を用い、臨床用量のアルファキサロン-HPCD またはプロポフォールを単独 IV 投与し、その鎮静/麻酔効果および有害事象について比較検討した。

II. 材料および方法

1. 供試犬

臨床上健康なビーグル犬 6 頭（雄 3 頭，雌 3 頭，年齢 3～8 歳，平均 4.2 歳 [標準偏差 {SD} 2.0]，体重 8.3～13.4 kg，平均 10.7 kg [SD 1.7]）を最低 7 日間隔で繰り返し用い、2 回の薬物投与実験を実施した。薬物投与実験では、臨床的な IV 投与による麻酔導入量としてアルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹（アルファキサン[®]，Meiji Seika ファルマ株式会社，東京）（ALFX 群，n=6）またはプロポフォール 7 mg kg⁻¹（動物用プロポフォール注 1%「マイラン」，インターベット，東京）（PRO 群，n=6）を、無作為に投与順番を割り振り、各供試犬に IV 投与した。すべての供試犬を実験開始前の 12 時間以上絶食とし、自由飲水とした。なお、本研究は酪農学園大学動物実験委員会の承認を受けた研究の一部として実施した（動物実験計画承認番号 VH22B6 および VH24B7）。

2. 実験プロトコール

ALFX 群および PRO 群では、供試犬の左右いずれかの橈側皮静脈に 22G カテーテル（スーパーキャス，メディキット，東京）を留置した後、供試犬を安静に保ち、鎮静/麻酔状態と生理機能測定項目の薬物投与前の値（baseline）を評価記録した。続いて、供試犬に各薬物を 1 分間かけて全量を IV 投与して内径 7.5 mm のカフ付き気管チューブ（ファイコンラセン入気管内チューブ，富士システムズ，東京）を気管挿管し、その難易度を評価した。薬物投与開始時を 0 分とし、薬物投与後 5、10、15、20、30、45 および 60 分に各供試犬の鎮静/麻酔状態および生理機能測定項目を評価した。これらの評価は、供試犬がふらつきなく歩行可能となるまで行い、薬物投与後 60 分までに歩行可能となった場合には、その時点で測定を終了とした。

3. 鎮静/麻酔状態の評価

供試犬の鎮静/麻酔状態を評価するため、鎮静/麻酔効果、気管挿管の難易度および麻酔回復の状況をそれぞれ鎮静/麻酔スコア、気管挿管スコアおよび麻酔回復スコアを用いてスコア化した。また、薬物投与開始から伏臥に至るまでの時間（伏臥時間）、気管挿管後に喉頭反射が回復して抜管するまでの時間（挿管維持時間）、薬物投与開

始から初めて体動が認められるまでの時間（初動時間）、横臥後に再び伏臥に至るまでの時間（横臥持続時間）および薬物投与開始から起立するまでの時間（起立時間）を記録した。

鎮静/麻酔スコアは、Young ら[119]が犬に用いたスコアリングシステムを改変して用いた [104]。具体的には、痛み刺激による鎮静/麻酔状態および生理機能測定項目への影響を考慮して Young ら[119]のスコアリングシステムのうち足先摘み反応を除いた5項目（自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度）について、各項目を3～5段階にスコア化して評価した（表1-1）。各項目のスコア合計を鎮静/麻酔スコア（0～16）として、鎮静/麻酔状態を評価した。また、気管挿管スコアおよび麻酔回復スコアは、Psatha ら[80]が犬に用いたスコアリングシステムを基にスコア1（Poor）～4（Very smooth）と改変して用いた（表1-2 および1-3）。

表1-1. 鎮静/麻酔スコア

スコア	評価項目				
	自然姿勢	横臥抵抗性	音への反応	顎緊張性	全体的態度
0	起立	強く抵抗	飛び跳ねる	緊張	興奮
1	怠惰な起立	抵抗	身体を動かす	わずかに緊張	覚醒
2	起き上がり可能な横臥	わずかに抵抗	耳を動かす	弛緩	静穏
3	起き上がり困難な横臥	無抵抗	わずかに反応	-	昏迷
4	横臥位	-	無反応	-	-

表1-2. 気管挿管スコア

スコア	内容
スコア1 (Poor)	気管挿管困難。挿管時間中常に発声や体動を認める。苦痛による攻撃性や興奮が見られる。気管挿管には薬物の追加投与が必要である。
スコア2 (Moderately smooth)	3回以上の試みで気管挿管可能。嚔下が多く挿管実施時間の半分以上に発咳、発声および体動を認める。わずかな苦痛や興奮を認める。
スコア3 (Quite smooth)	2～3回の試みで気管挿管可能。発咳や発声を認めず、わずかな嚔下と体動を認める。
スコア4 (Very smooth)	最初の試みで気管挿管可能。嚔下、発咳および発声を認めない。

表 1-3. 麻酔回復スコア

スコア	内 容
スコア1 (Poor)	極度の興奮、攻撃性、発声、激しい動き、および痙攣を認める。 鎮静薬や抗痙攣薬の投与を必要とする。
スコア2 (Moderately smooth)	興奮、遊泳運動、発声、振戦、および嘔吐を認める。痙攣を認めない。
スコア3 (Quite smooth)	わずかな興奮と頭部の動きや震えを認める。 遊泳運動、発声、振戦、嘔吐、および痙攣を認めない。
スコア4 (Very smooth)	興奮、遊泳運動、発声、振戦、嘔吐、および痙攣を認めない。

4. 生理機能測定項目

生理機能測定項目として、体温、心拍数、呼吸数、終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO₂)、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) および動脈血圧を測定した。体温は、動物用電子体温計 (サーモフレックス TF8731, アステック, 東京) を用いて直腸温を測定した。心拍数は、心電図または聴診して測定した。呼吸数は、胸郭の動きを観察して測定した。心電図、PETCO₂ および SpO₂ の測定には動物用生体情報モニタ (DS-7210, フクダ電子, 東京) を用い、心電図は II 誘導、PETCO₂ はメインストリーム法および SpO₂ は舌に SpO₂ 測定用プローブを取り付けて測定した。動脈血圧は、オシロメトリック法にて非観血的に測定した。具体的には、尾根部の毛を刈り全周長の 40~60% の幅の動物用血圧計専用カフ (クリッターカフ, アトムベッツメディカル, 京都) を装着し、動物用血圧計 (petMAP graphic™, アトムベッツメディカル, 京都) を用いて非侵襲的に平均動脈血圧 (NIMABP) を最低 3 回測定し、その平均値を記録した。

5. 統計学的分析

鎮静/麻酔スコアにフリードマン検定と Scheff 検定、生理機能測定項目に paired *t* 検定を用い、baseline を群間で比較した。また、伏臥時間、挿管維持時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間の比較には paired *t* 検定、鎮静/麻酔スコア、気管挿管スコアおよび麻酔回復スコアの比較にはフリードマン検定、生理機能測定項目の比較に二元配置分散分析とボンフェローニ検定、有害事象の発生率の比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。いずれの場合も $P < 0.05$ で有意差があるとした。

III. 成績

1. 鎮静/麻酔効果

1) 各薬物投与前の供試犬の状態

各薬物投与前において、すべての供試犬で前日の食欲や活動性に異常は認められなかった。鎮静/麻酔スコア、体温およびNIMABPのbaselineには、群間に有意な差を認めなかった（それぞれ $P=1.000$, 0.732 および 0.230 ）。心拍数および呼吸数のbaselineは、ALFX群で平均97回/分 [SD 12] および17回/分 [SD 3]、PRO群で平均110回/分 [SD 10] および26回/分 [SD 8] であり、群間に差を認めたが ($P=0.039$ および $P=0.021$)、いずれも健康な犬の正常範囲内であった。

2) 鎮静/麻酔効果の概要と関連する時間経過

いずれの群も、薬物投与開始後にすべての供試犬が速やかに伏臥し、横臥に至った。無呼吸や血管痛などの有害事象は認められなかった。また、すべての供試犬で気管挿管とその維持が可能であった。群間の伏臥時間、挿管維持時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間に有意差は認められなかった（表 1-4）。

表 1-4. 伏臥時間、挿管維持時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間

項目	ALFX群	PRO群	<i>P</i> 値
伏臥時間	23秒 [SD 3]	26秒 [SD 9]	0.600
挿管維持時間	16分 [SD 7]	15分 [SD 4]	0.259
初動時間	20分 [SD 7]	16分 [SD 6]	0.193
横臥持続時間	30分 [SD 9]	27分 [SD 7]	0.052
起立時間	38分 [SD 8]	49分 [SD 26]	0.304

数値は平均値 [SD : 標準偏差] を示す。

ALFX 群 : アルファキサロン-HPCD 3 mg kg^{-1} IV 投与、PRO 群 : プロポフォル 7 mg kg^{-1} IV 投与。

3) 気管挿管スコア

いずれの群においても、薬物投与終了後1分以内にすべての供試犬で円滑な気管挿管が可能であった。群間の気管挿管スコアに有意な差はなかった ($P=0.683$) (表 1-5)。

表 1-5. 気管挿管スコア

スコア	ALFX群	PRO群
スコア1: Poor	0頭	0頭
スコア2: Moderately smooth	2頭	1頭
スコア3: Quite smooth	1頭	1頭
スコア4: Very smooth	3頭	4頭
スコアの中央値 [四分位偏差]	4 [0.9]	4 [0.4]

数値は頭数または中央値[四分位偏差]を示す。

ALFX 群：アルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹ IV 投与、PRO 群：プロポフォール 7 mg kg⁻¹ IV 投与。

4) 鎮静/麻酔スコア

鎮静/麻酔スコアは、薬物投与後 5 分に ALFX 群 1 頭および PRO 群 3 頭で最大値 (16) に達し、中央値は最も高くなった (ALFX 群 15, PRO 群 15.5) (図 1-1)。鎮静/麻酔スコアの推移には、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.505$)。

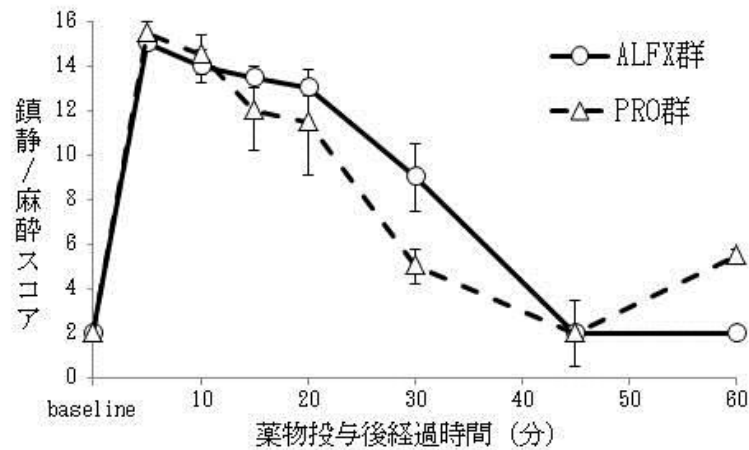


図 1-1. 鎮静/麻酔スコアの推移

シンボルと垂直方向の直線は各群のスコアの中央値と四分位偏差を示す。鎮静/麻酔スコアの推移は、群間の有意差は認められなかった。baseline: 薬物投与前値。ALFX 群: アルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹ IV 投与、PRO 群: プロポフォール 7 mg kg⁻¹ IV 投与。

5) 自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度

鎮静/麻酔スコアの算出に用いた5項目のスコアの中央値の推移を図1-2に示した。両群とも、すべての項目で中央値は薬物投与後5分に最高値となり、ALFX群では「顎緊張性」を除く4項目、PRO群では全5項目で中央値が各項目におけるスコア最大値に達した。中央値が各項目のスコア最大値となった期間は、「自然姿勢」で両群とも薬物投与後5～20分、「横臥抵抗性」でALFX群5～30分およびPRO群5～20分、「音への反応」でALFX群5～10分およびPRO群5分、「顎緊張性」でPRO群5分、「全体的態度」でALFX群5～20分およびPRO群5～10分であった。すべての項目のスコアの推移に、群間の差を認めなかった（それぞれ $P=0.505$, 0.243 , 0.243 , 0.182 および 0.243 ）が、ALFX群はPRO群と比較して強制的な横臥への抵抗性や音への反応性の消失/低下および昏迷/静穏状態が僅かに延長し、顎の弛緩がやや弱かった。

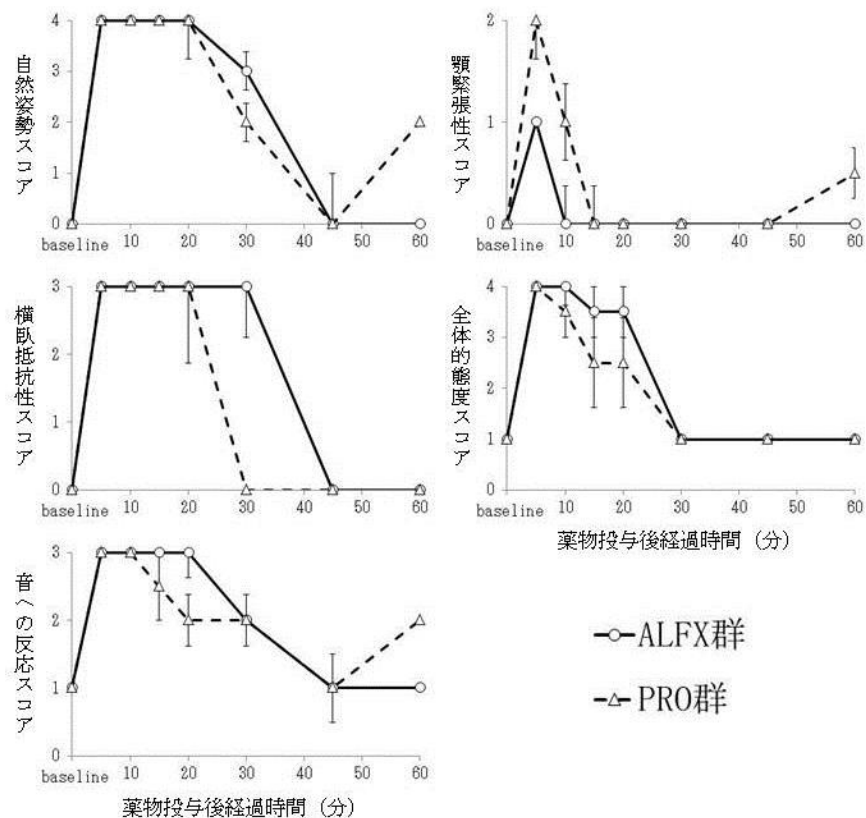


図1-2. 鎮静/麻酔スコアの項目別推移

シンボルと垂直方向の直線は各群のスコアの中央値と四分位偏差を示す。ALFX群でPRO群と比較して横臥抵抗性や音への反応性の消失/低下および昏迷/静穏状態が僅かに延長し、顎の弛緩がやや弱かったが、両群間に有意差は見られなかった。baseline: 薬物投与前値。ALFX群: アルファキサロン-HPCD 3 mg kg^{-1} IV投与、PRO群: プロポフォール 7 mg kg^{-1} IV投与。

6) 麻酔回復スコア

両群の麻酔回復スコアおよび麻酔回復期に認められた有害事象の発生率について、表 1-6 に要約した。群間に有意な差は認められなかったが、とくに麻酔回復の初期に筋振戦が ALFX 群で多く認められ（6 頭中 4 頭、 $P=0.242$ ）、ALFX 群では PRO 群より麻酔回復スコアは低かったが、有意差は見られなかった（ $P=0.102$ ）。また、ALFX 群において PRO 群とは異なり、麻酔回復の初期に発声や遊泳運動といった有害事象がそれぞれ 6 頭中 1 頭で認められた。いずれの群においても麻酔回復期に攻撃性や過剰な興奮を示した供試犬は認められなかったが、筋振戦、運動失調、奇声、もしくは遊泳運動などの有害事象を認めた供試犬は、ALFX 群で 6 頭中 5 頭と PRO 群の 6 頭中 2 頭に比較して多く、ALFX 群で麻酔回復の質が悪いと判断された。

表 1-6. 麻酔回復スコアおよび麻酔回復期の有害事象の発生率

スコア	ALFX群	PRO群
スコア1: Poor	0頭	0頭
スコア2: Moderately smooth	4頭	0頭
スコア3: Quite smooth	0頭	2頭
スコア4: Very smooth	2頭	4頭
.....		
スコア中央値 [四分位偏差]	2 [0.8]	4 [0.4]
下記いずれかの有害事象の発生率	83%	50%
筋振戦の発生率	67%	17%
運動失調の発生率	50%	33%
奇声の発生率	17%	0%
遊泳運動の発生率	17%	0%

数値は頭数または中央値[四分位偏差]および各群に占める割合を示す。

ALFX 群：アルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹ IV 投与、PRO 群：プロポフォル 7 mg kg⁻¹ IV 投与。

2. 生理機能への影響

生理機能測定項目の変化を図 1-3 に示した。体温は、いずれの群においても薬物投与後 20～60 分にかけて baseline と比較して有意な低下 ($P=0.002$) を示したが、群間に有意差は認められず ($P=0.580$)、その平均値は ALFX 群 37.4～38.3 °C および PRO 群 37.0～38.3 °C で推移した。心拍数の平均値は、ALFX 群 97～144 回/分 および PRO 群 89～111 回/分で推移し、ALFX 群では薬物投与後 5 分において一過性の有意な心拍数の増大を認め ($P<0.001$)、薬物投与後 5～15 分にかけて ALFX 群が PRO 群と比較して有意に高い心拍数を示した ($P=0.029$)。NIMABP の平均値は、ALFX 群 86～118 mmHg および PRO 群 84～108 mmHg で推移し、群間に有意差は認められず ($P=0.089$)、いずれの群も薬物投与後 5～60 分にかけて baseline と比較して有意な低下 ($P=0.026$) を示した。しかしながら、両群のすべての供試犬において、臨床上問題となる低血圧 (NIMABP < 60 mmHg) は認められなかった。

すべての供試犬において薬物投与後 5 分から呼吸数の低下を認めたが、自発呼吸は維持され、その平均値は ALFX 群 8～18 回/分 および PRO 群 12～42 回/分で推移し、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.117$)。PRO 群では、薬物投与後 15～20 分に呼吸数の平均値が大きく増加したが、これは供試犬の 1 頭で浅速呼吸 (160 および 120 回/分) を示したためであった。気管挿管が維持できた期間の PETCO₂ の平均値は ALFX 群 40～46 mm Hg および PRO 群 44～49 mm Hg で推移し、群間に有意な差は見られなかった ($P=0.297$)。SpO₂ の baseline は体動等で測定できなかったことから、薬物投与後 5 分から測定可能であった時点までの数値を示した。SpO₂ の平均値は、ALFX 群 91～100% および PRO 群 87～95% で推移し、PRO 群では有意に低い SpO₂ 値を示した ($P<0.001$)。薬物投与後 5 分において、一過性の低酸素血症 (SpO₂ < 90%) を ALFX 群 3 頭 および PRO 群 3 頭 (ともに SpO₂ 87～89%) に認め、PRO 群の 2 頭では薬物投与後 5～10 分にかけて低酸素血症 (SpO₂ 79～89%) が持続した。

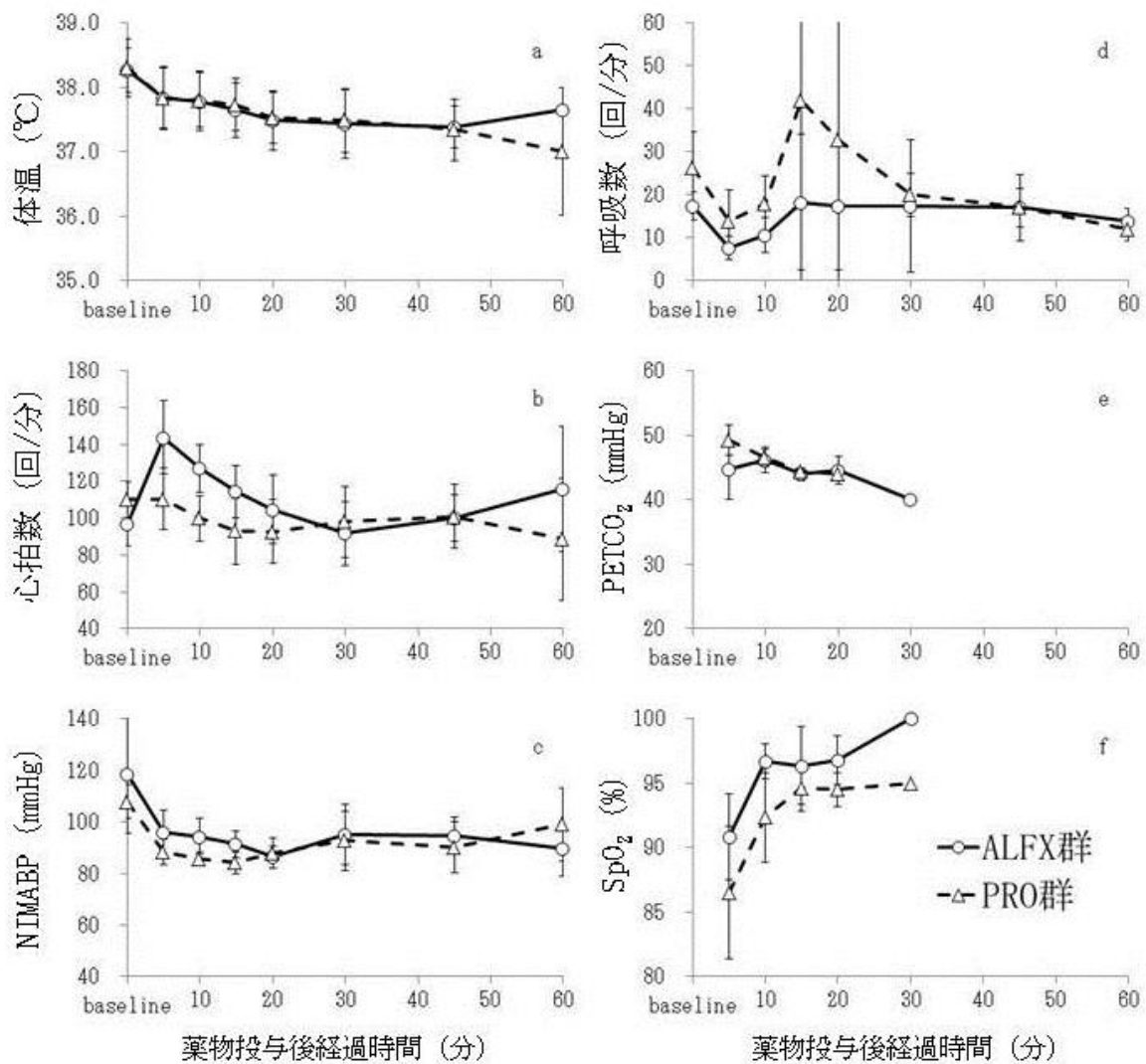


図 1-3. アルファキサロン-HPCD およびプロポフォールによる
生理機能定項目の変化

アルファキサロン-HPCD およびプロポフォール IV 投与前後の体温 (a)、心拍数 (b)、非侵襲的平均動脈血圧 (NIMABP, c)、呼吸数 (d)、終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO₂, e) および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂, f) の変化を示す。シンボルと垂直方向の直線は各群の平均値と標準偏差を示す。体温はいずれの群も薬物投与後に緩徐に低下した (a)。ALFX 群では薬物投与後に一過性の心拍数の増大を認め、ALFX 群が PRO 群と比較して高い心拍数を示した (b)。NIMABP はいずれの群も薬物投与後に低下した (c)。PRO 群では、薬物投与 15~20 分に供試犬 1 頭で浅速呼吸を認めたが、呼吸数 (d) および気管挿管中の PETCO₂ (e) には、群間に差を認めなかった。薬物投与後の SpO₂ は ALFX 群と比較して、PRO 群で有意に低値を示した (f)。baseline: 薬物投与前値。ALFX 群: アルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹ IV 投与、PRO 群: プロポフォール 7 mg kg⁻¹ IV 投与。

IV. 考 察

本章では、犬の麻酔導入を目的とした臨床 IV 用量のアルファキサロン-HPCD およびプロポフォールの投与において同等の鎮静/麻酔効果を認め、速やかな麻酔導入と麻酔回復が得られることが明らかになった。しかしながら、アルファキサロン-HPCD 投与後の麻酔回復期には、プロポフォールと比較して筋肉の振戦を主とする有害事象を多く認める傾向にあった。一方、アルファキサロン-HPCD の投与後には、プロポフォールと比較して呼吸循環器系機能が温存される傾向を認めた。臨床 IV 用量のアルファキサロン-HPCD による犬の注射麻酔法は、麻酔回復の質でプロポフォールに劣るものの、同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。

犬臨床例 290 頭あるいは 77 頭を対象とした臨床的研究では、気管挿管を目的とした麻酔導入に要求されるプロポフォール単独 IV 投与量は、麻酔前投薬なしで平均 6.5 mg kg^{-1} であったと報告されている [61, 88]。また、犬臨床例を麻酔導入できるアルファキサロン-HPCD の IV 投与量は、麻酔前投薬なしで平均 2.2 mg kg^{-1} と報告されている [73]。これらの報告を基に、本章におけるプロポフォールの臨床 IV 投与量を 7 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD の臨床 IV 投与量を 3 mg kg^{-1} と設定した。また、本章では、犬の鎮静/麻酔効果の評価に Young ら [119] および Psatha ら [80] が犬に用いたスコアリングシステムを一部改変して応用した。Young ら [119] のスコアリングシステムでは、足先摘み反応、自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度で鎮静/麻酔効果の評価するが、アルファキサロン-HPCD は鎮痛効果をほとんど持たないことから [63]、痛み刺激が犬の鎮静/麻酔状態におよぼす影響を考慮し、足先摘み反応を除いた 5 項目のみを評価に用いた。また、鎮静/麻酔状態の評価に用いた気管挿管スコアおよび麻酔回復スコアは、Psatha ら [80] が犬におけるアルファキサロン-HPCD の IV 投与の麻酔効果の検討に用いたスコアリングシステムであるが、Psatha らはスコア 1 (Very smooth) ~ 4 (Poor) としていたことから、本章では鎮静/麻酔効果が強くなるほどスコアが大きくなる鎮静/麻酔スコアに合わせて、強い効果でスコアが大きくなるようにスコア 1 (Poor) ~ 4 (Very smooth) と改変して用いた。

Ferre ら [22] は、ビーグル犬 8 頭 (雄 4 頭, 雌 4 頭) にアルファキサロン-HPCD を単独 IV 投与した時の気管挿管維持時間は 2 mg kg^{-1} で平均 6.4 分間 [SD 2.9] および

10 mg kg⁻¹ で平均 26.2 分間 [SD 7.5]であったと報告している。Muir ら[62]は、雑種犬 8 頭 (雄 4 頭, 雌 4 頭) にアルファキサロン-HPCD を単独 IV 投与した場合、気管挿管維持時間は 2 mg kg⁻¹ で平均 9.8 分間 [SD 2.4]、6 mg kg⁻¹ で平均 31.4 分間 [SD 6.9]、20 mg kg⁻¹ で平均 75.1 分間 [SD 18.9]であり、用量依存性の麻酔効果持続時間を得られたと報告している。また、Keates ら[47]は、雑種犬 6 頭 (雄 3 頭, 雌 3 頭) にアルファキサロン-HPCD を単独 IV 投与した場合、気管挿管維持時間は 2 mg kg⁻¹ で平均 5.7 分間 [SD 2.5]、4 mg kg⁻¹ で平均 14.8 分間 [SD 4.2]、10 mg kg⁻¹ で平均 35.0 分間 [SD 23.6]であり、起立時間はそれぞれ平均 14.4 分 [SD 3.9]、29.0 分 [SD 7.0]、80.8 分 [SD 28.8]であったと報告している。本章においても、麻酔導入を目的とした臨床 IV 用量 (3 mg kg⁻¹) のアルファキサロン-HPCD で速やかに気管挿管可能な麻酔導入を得られ、気管挿管維持時間は平均 16 分間 [SD 7]、起立時間は 38 分 [SD 8]であった。本章におけるアルファキサロン-HPCD 単独 IV 投与による犬への麻酔効果持続時間は、これらの既報に矛盾しないものであった。

犬では、プロポフォールとアルファキサロン-HPCD の麻酔導入効果の比較に関して、実験動物を用いた基礎的研究が示されている[47, 55]。Keates ら[47]の雑種犬 6 頭 (雄 3 頭, 雌 3 頭) において、アルファキサロン-HPCD (2 mg kg⁻¹) とプロポフォール (6.5 mg kg⁻¹) の単独 IV 投与を比較した検討では、気管挿管維持時間がアルファキサロン-HPCD 2 mg kg⁻¹ で平均 5.7 分間 [SD 2.5]およびプロポフォール 6.5 mg kg⁻¹ で平均 9.0 分 [SD 5.2]であり、有意な差はなかったと報告している。Maney ら[55]の雑種犬 8 頭 (雌 8 頭) において、アルファキサロン-HPCD またはプロポフォールを気管挿管可能となるまでの必要量を緩徐に単独 IV 投与して麻酔導入効果を比較した検討では、気管挿管維持時間がアルファキサロン-HPCD の平均投与量 2.6 mg kg⁻¹ [SD 0.4]で平均 11 分間 [SD 7]、プロポフォールの平均投与量 5.2 mg kg⁻¹ [SD 0.8]で平均 6 分 [SD 4]であり有意な差はなかったと報告している。本章においても、これらの報告に一致して、アルファキサロン-HPCD (3 mg kg⁻¹) とプロポフォール (7 mg kg⁻¹) の単独 IV 投与では、気管挿管維持時間などの麻酔効果の持続時間に有意な差は認められなかった。アルファキサロン-HPCD とプロポフォールの犬における麻酔導入効果はほぼ同等であると再確認された。

これらの麻酔効果の持続時間に一致して、鎮静/麻酔スコアの推移は ALFX 群と PRO 群の間で類似していた。しかし、ALFX 群では、PRO 群と比較して、強制的な横臥への

抵抗性や音への反応性の消失/低下および昏迷/静穏状態がわずかに長く持続し、顎の弛緩がやや弱い傾向が認められ、鎮静/麻酔効果の質に差を認めた。アルファキサロン-HPCD およびプロポフォールはともに GABA_A 受容体に作用することで鎮静/麻酔効果を発現する [15, 71]。GABA_A 受容体は哺乳類の CNS に広く分布し、 γ -アミノ酪酸 (GABA) が結合することで塩素イオンを細胞内に流入させて過分極を生じ、活動電位発生を阻害して神経伝達を遮断する [86]。GABA_A 受容体は、19 種類のサブユニット (α 1~6、 β 1~3、 γ 1~3、 δ 、 ϵ 、 θ 、 π 、 ρ 1~3) の様々な組み合わせで 5 量体を形成している [15]。これらサブユニットの発現量は生体内の部位により異なっており、脳内で GABA_A 受容体は $\alpha \beta \gamma$ の組み合わせの 5 量体で形成される GABA_A 受容体が最も多い。プロポフォール、バルビツール酸誘導体およびエトミデートといった注射麻酔薬は、 α サブユニットと β サブユニットの間に結合部位が存在し、GABA を介さない直接的な GABA_A 受容体活性を有する [15, 71]。プロポフォールとエトミデートの意識消失作用は主に β 3 サブユニットを含む GABA_A 受容体への作用で引き起こされ、鎮静作用には β 2 サブユニットを含む GABA_A 受容体が関与すると報告されている [15, 71]。一方、アルファキサロンを含む神経ステロイドの麻酔/鎮静作用は、主に GABA_A 受容体のアロステリック部位に結合することで、GABA に対する GABA_A 受容体の反応性を増強することで生じる [52]。GABA_A 受容体に対する神経ステロイドの結合部位は、 α サブユニットと β サブユニット間にあると考えられているが、GABA、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体およびエトミデートとは全く異なる結合部位であると考えられている [15, 71]。加えて、高濃度の神経ステロイドは GABA_A 受容体周囲の細胞膜に蓄積し、細胞膜に埋もれた GABA_A 受容体に対する別の結合部位に作用することで、GABA を介さない直接的な GABA_A 受容体活性を示すとの報告もある [97]。すなわち、アルファキサロンが結合できる GABA_A 受容体とプロポフォールが結合できる GABA_A 受容体の CNS における分布や作用機序が異なる可能性が考えられ、これらの違いが ALFX 群と PRO 群の鎮静/麻酔効果の質に差をもたらしたと推察される。

現存する脂肪乳剤を含むプロポフォール製剤では、IV 投与時に血管痛を生じることが人および動物実験において報告されている [24, 76]。また、脂肪乳剤を含むプロポフォール製剤を犬に IV 投与した場合、血管痛に伴う行動変化を 3~7.5%に認めたと報告されている [59, 101]。一方、犬では、アルファキサロン-HPCD 製剤の IV 投与時には血管痛が生じなかったと報告されている [59]。本章では、ALFX 群および PRO 群の

いずれにおいても、IV 投与時の血管痛は認められなかったが、アルファキサロン-HPCD 製剤は組織刺激性が少ないことも報告されており [33]、現存するプロポフォール製剤より優れた注射麻酔薬であると言える。

本章では、いずれの薬物においても、その投与終了後 1 分以内にすべての供試犬で気管挿管可能となり、気管挿管は容易であった。しかし、ALFX 群の 2 頭および PRO 群の 1 頭において気管挿管時に発咳を認めた。したがって、いずれの薬物を用いた麻酔導入においても、咳嗽反射の抑制を目的としたリドカインスプレーの喉頭への噴霧 [88] や咳嗽反射の抑制を目的としたオピオイドの全身投与 [1] を併用することで、より円滑な気管挿管が可能になると考えられる。実際に、アルファキサロン-HPCD による麻酔導入では、メデトミジン $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ -ブトルファノール 0.1 mg kg^{-1} IM 投与やデクスメドミジン $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ -メサドン 0.1 mg kg^{-1} IM 投与を用いた麻酔前投薬を実施することで麻酔導入時に十分な鎮静を得ることができ、円滑な気管挿管が可能であり、かつ麻酔導入に要するアルファキサロン-HPCD の投与量を軽減できたと報告されている [54, 77]。

本章では、有意差は認められないものの、ALFX 群では麻酔回復期に一時的な筋の振戦などの有害事象を多く認め、PRO 群と比較して麻酔回復の質が悪いと判断された。犬では、アルファキサロン-HPCD の IV 投与後の麻酔回復期には顕著な有害事象が認められなかったとする報告 [2, 62] がある一方で、プロポフォール IV 投与時と比較して、筋の振戦、奇声、もしくは遊泳運動などの有害事象の発生率が多かったとの報告がある [45, 55]。Maney ら [55] は、臨床用量のアルファキサロン-HPCD を雑種犬 8 頭（雌 8 頭）に単独 IV 投与し、その麻酔回復期に運動失調は同程度に認められたものの、筋振戦（50%）、奇声（25%）および遊泳運動（12.5%）を認め、プロポフォール単独 IV と比較して有害事象の発生率が高かったと報告している。Jimenez ら [45] は、神経疾患を主訴に脳 MR 撮像を目的として全身麻酔を実施した犬臨床例の麻酔前投薬にメサドン（ $0.1 \sim 0.2 \text{ mg kg}^{-1}$ IM）を用い、アルファキサロン-HPCD もしくはプロポフォールで麻酔導入し、酸素-セボフルラン吸入麻酔で麻酔維持したところ、アルファキサロンで麻酔導入した供試犬で麻酔回復の質が悪かったと報告している。しかしながら、Jimenez らの報告 [45] では、その母集団が脳神経疾患を疑う症例であり、平均麻酔時間が 75 分と比較的長く、これらの供試犬の麻酔回復期には既にアルファキサロン-HPCD が代謝排泄されていた可能性が指摘されている [21]。Ferre ら [22] は、若

齢ビーグル（8～10 か月齢）におけるアルファキサロン-HPCD 2 mg kg^{-1} 単独 IV 投与時の薬物動態をノンコンパートモデルで解析検討し、平均分布容積が 2.4 L kg^{-1} 、排泄半減期が 24 分、平均滞留時間が 29.7 分および血漿クリアランスが $59.4 \text{ mL 分}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ であったと報告している。アルファキサロンは血漿クリアランスが高く、腎臓や肺などの肝臓外での代謝も考えられている[22, 93] が、主な代謝臓器は肝臓である[69]。すなわち、アルファキサロン-HPCD IV 投与後の麻酔回復は、肝臓を中心とする臓器の薬物の速やかな代謝排泄に基づくと考えられる。一方、Zoran ら[120]は、雑種犬でプロポフォールを平均 5.4 mg kg^{-1} 単独 IV 投与時の薬物動態を 2 コンパートモデルで解析検討し、分布容積は 18.0 L kg^{-1} 、排泄半減期が 122 分、平均滞留時間が 94.7 分および血漿クリアランスが $114.8 \text{ mL 分}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ であったと報告している。プロポフォールもアルファキサロン-HPCD と同じく代謝臓器は主に肝臓であるが、腎臓や肺などの肝臓外での代謝も考えられている[98]。プロポフォールの排泄半減期および平均滞留時間はアルファキサロン-HPCD と比較して長く、またそれらは麻酔効果の持続時間と比較しても長いため、プロポフォール投与後の麻酔回復は、肝臓を中心とする臓器による薬物の代謝排泄とともに、大きな分布容積による急速な効果部位濃度の低下に基づくと考えられる。これらの点から、両薬物単独投与後の麻酔回復期において、生体内のアルファキサロン-HPCD はほぼ代謝排泄されているのに対し、プロポフォールは血中濃度が低下しているものの、生体内には多くのプロポフォールが残存していると考えられ、有害事象発生率の違いを引き起こす要因になっていると推察される。また、前述のように、アルファキサロンが結合する GABA_A 受容体とプロポフォールが結合する GABA_A 受容体の CNS における分布は異なる可能性があり、この違いも ALFX 群と PRO 群の麻酔回復の質に差をもたらした要因の一つと推察される。

Carmona ら[83]は、ビーグル犬 6 頭（雄 3 頭、雌 3 頭）でアルファキサロン-HPCD を用いた全静脈麻酔を実施した基礎的研究では、アルファキサロン-HPCD を単独投与するよりも、同時にデクスメデトミジン (0.5 または $1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ 時間}^{-1}$) を持続静脈内投与した方が麻酔回復の質が良かったと報告している。また、犬の卵巣子宮摘出術にアルファキサロン-HPCD の全静脈麻酔を応用した臨床的研究では、麻酔前投薬にブプレノルフィン $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ とアセプロジン 0.05 mg kg^{-1} を IM 投与した方が、ブプレノルフィン $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ とデクスメデトミジン $10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ を IM 投与した場合よりも麻酔回復の質が良かったとの報告もある[35]。さらに、Hunt ら[39]は、犬の卵巣子宮

摘出術または去勢術を用いた臨床的研究において、麻酔前投薬にブプレノルフィン $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ とアセプロマジン 0.03 mg kg^{-1} またはデクスメドミジン $250 \mu\text{g m}^{-2}$ の IM 投与を用い、アルファキサロン-HPCD またはプロポフォールで麻酔導入して酸素-イソフルラン吸入麻酔で麻酔維持したところ、その麻酔回復の質についてアルファキサロン-HPCD とプロポフォールを使用した供試犬の間に差はなかったと報告している。これらの報告を元に考えると、アルファキサロン-HPCD を用いた犬の全身麻酔において、麻酔前投薬として鎮静薬または鎮痛薬を投与し、麻酔回復期に鎮静/鎮痛作用を残存させることで、アルファキサロン-HPCD の麻酔回復期に認められる有害事象の発生を軽減できると期待される。加えて、外科処置などの侵襲を伴う全身麻酔を実施する場合、術後の痛みが麻酔回復期の質に影響をおよぼす可能性がある[116]。アルファキサロン-HPCD はプロポフォールと同様に鎮痛効果に乏しいとされている[63]ことから、侵襲を伴う全身麻酔を実施する場合、バランス麻酔（意識消失・鎮痛・筋弛緩作用を持つ薬物を組み合わせて麻酔効果を得る全身麻酔法）とマルチモーダル鎮痛（作用機序の異なる鎮痛薬を組み合わせる少ない副作用で相加的または相乗的な鎮痛効果を得る鎮痛法）の概念を導入した麻酔疼痛管理法を実施することが望ましく、結果としてアルファキサロン-HPCD を用いた全身麻酔の麻酔回復期に認められる有害事象の発生を軽減できると考えられる。

Muir ら[62]は、犬において、アルファキサロン-HPCD 投与後に末梢血管拡張に伴う軽度の全身血管抵抗の低下と代償反応としての一時的な心拍数の増大を認め、心拍出量は維持されるものの血圧はわずかに低下したと報告している。この報告[62]に一致して、本章においても、ALFX 群の薬物投与直後に軽度の血圧低下と一過性の心拍数増加を認めた。一方、PRO 群では薬物投与直後に ALFX 群と同様に血圧低下を認めたにも関わらず、心拍数は増大しなかった。犬にプロポフォールを臨床用量で IV 投与した場合、末梢血管拡張に伴う全身血管抵抗の低下が生じ[115]、心臓への静脈還流量（前負荷）が減少することで一回心拍出量が低下すると報告されている[25]。加えて、プロポフォールは血圧低下に対する圧受容体反射を抑制することが報告されており[19, 114]、代償性の心拍数増加が生じにくいと考えられる。本章において、ALFX 群および PRO 群の間に薬物投与直後の血圧低下に有意な差は認められなかったが、アルファキサロン-HPCD は、プロポフォールと比較して、血圧低下に対する圧受容体反射を介した代償機構が働きやすく、循環器系機能が温存されやすいと推察された。

アルファキサロン-HPCD 投与後には、一回換気量は維持されるが、用量依存性に呼吸数が減少し、その結果として分時換気量が減少するとされている[62]。一方、プロポフォールでは、呼吸数と一回換気量の減少が同時に生じ、結果として、顕著な分時換気量の減少を生じるとされている[82]。アルファキサロン-HPCD とプロポフォールは用量依存性に無呼吸を発生するが [47, 62, 64]、プロポフォールは投与速度依存性に無呼吸を示し[64]、プロポフォールを麻酔導入に用いると、投与直後の無呼吸がアルファキサロン-HPCD による麻酔導入よりも多く生じたと報告されている[47]。本章では、いずれの薬物を使用した供試犬においても、呼吸数は薬物投与直後より有意に減少したが、無呼吸は認められなかった。Maney ら[55]は、臨床用量のアルファキサロン-HPCD またはプロポフォールを犬に IV 投与した直後に、両薬物ともに呼吸数の減少と軽度の動脈血二酸化炭素分圧の上昇を呈したと報告している。本章においても、気管挿管中の $PETCO_2$ が ALFX 群および PRO 群ともにやや高値を示していることから、両群ともに同程度の高二酸化炭素血症を伴う低換気を生じていたものと推察される。また、本章では、ALFX 群および PRO 群ともに薬物投与直後に一過性の SpO_2 の低値を認め、とくに PRO 群でより顕著であった。一般的に、低酸素血症の原因として、吸入酸素濃度の低下、肺胞換気量の低下、拡散障害、右-左シャント、および換気血流不均衡があげられる[53]。本章では、麻酔中の供試犬に室内の空気を呼吸させており、低酸素血症の発現も一過性であったことから、認められた低酸素血症の原因として吸入酸素濃度の低下および拡散障害の関与は否定的である。Maney ら[55]は、臨床用量のアルファキサロン-HPCD またはプロポフォールを犬に IV 投与した直後に、動脈血酸素分圧低下が認め、低換気に伴う酸素化能の低下が生じたと報告している。加えて、プロポフォール投与直後の肺胞気動脈血酸素分圧較差は、アルファキサロン-HPCD 投与直後と比較して有意に高かったと報告されており[55]、プロポフォールによる麻酔導入では肺において換気血流不均衡を引き起こしやすく、投与直後の酸素化能低下を引き起こしやすい可能性が考えられる。本章では、ALFX 群で薬物投与後の SpO_2 の低値がより軽度であり、アルファキサロン-HPCD はプロポフォールと比較して犬の換気および酸素化能が温存されやすい可能性が示唆された。しかしながら、いずれの薬物投与による麻酔導入時においても、低酸素状態を予防するためには供試犬への酸素供与が望ましいと考えられる。

本章では、犬において、アルファキサロン-HPCD とプロポフォールの臨床 IV 用量に

における鎮静/麻酔効果や麻酔回復期の有害事象の検討に重点を置き、供試犬に与える侵襲および物理的的刺激を最小限とするため、侵襲的な呼吸循環器系機能の評価法を避け、非侵襲的なオシロメトリック法による血圧測定や経皮的酸素飽和度測定による酸素化能評価を実施した。オシロメトリック測定法は観血的測定法と比較して、血圧の数値をやや過小評価する可能性が指摘されており[90]、また経皮的酸素飽和度測定法も測定部位の光透過性や体動などの影響を受けて誤差が生じる可能性が指摘されている[44]。アルファキサロン-HPCD の臨床 IV 用量が犬の呼吸循環器系におよぼす影響を確定するためには、観血的動脈血圧、心拍出量、換気量測定および動脈血と混合静脈血の血液ガス分析などのより精度の高い侵襲的な測定法を用いた評価が今後必要と考えられる。

以上の結果から、健常な犬に対してアルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹ IV 投与した場合、プロポフォール 7 mg kg⁻¹ IV 投与とほぼ同等の鎮静/麻酔効果を認め、速やかな麻酔導入と麻酔回復を得られることが明らかとなった。しかしながら、アルファキサロン-HPCD 投与後の麻酔回復期には、プロポフォールと比較して一時的な筋肉の振戦を主とする有害事象をより多く認める傾向を示した。一方、アルファキサロン-HPCD ではプロポフォールよりも圧受容体反射および換気/酸素化能などの呼吸循環器系機能が温存される傾向が認められた。臨床 IV 用量のアルファキサロン-HPCD による犬の注射麻酔法は、麻酔回復の質でプロポフォールに劣るものの、同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが明確となった。

V. 小 括

アルファキサロン-HPCD を臨床用量で単独 IV 投与し、犬における鎮静/麻酔効果および有害事象について、現在犬の麻酔導入に汎用されている注射麻酔薬のプロポフォールと直接比較検討した。临床上健康なビーグル犬 6 頭（雄 3 頭，雌 3 頭，平均年齢 4.2 歳 [SD 2.0]，平均体重 10.7 kg [SD 1.7]）を最低 7 日間隔で繰り返し用い、2 回の薬物投与実験を実施した。薬物投与実験では、アルファキサロン-HPCD 3 mg kg^{-1} （ALFX 群、 $n=6$ ）またはプロポフォール 7 mg kg^{-1} （PRO 群、 $n=6$ ）を 1 分間かけて IV 投与した。薬物投与開始時を 0 分とし、薬物投与前、薬物投与後 5、10、15、20、30、45 および 60 分に供試犬の鎮静/麻酔状態、体温および呼吸循環器系機能を非侵襲的に測定/評価した。また、薬物投与終了後に気管挿管を実施し、その難易度を気管挿管スコアで評価し、麻酔回復期の様子を麻酔回復スコアで評価した。これらの評価は、供試犬がふらつきなく歩行可能となるまで行い、薬物投与後 60 分までに歩行可能となった場合には、その時点で測定を終了とした。

ALFX 群および PRO 群ともに、投与開始後 1 分以内に速やかに伏臥状態に至り、気管挿管は容易であった。両群間で、挿管維持時間（ALFX 群 15 分，PRO 群 16 分）および横臥持続時間（ALFX 群 30 分，PRO 群 27 分）に差はなく、鎮静/麻酔スコア（自然姿勢，横臥抵抗性，音への反応，顎緊張性および全体的態度を評価）にも差は見られなかった。最終的な起立時間（ALFX 群 38 分，PRO 群 49 分）にも差はなかったが、ALFX 群は、麻酔回復期に PRO 群と比較して、筋肉の振戦（ALFX 群 67%，PRO 群 17%）を主とする有害事象をより多く認める傾向を示した。薬物投与後には、ALF 群で心拍数が上昇し、PRO 群で SpO_2 値の低値がより顕著であった点を除き、麻酔中の呼吸循環器系機能に差は見られなかった。

以上のことから、健常な犬に対してアルファキサロン-HPCD 3 mg kg^{-1} IV 投与した場合、プロポフォール 7 mg kg^{-1} IV 投与とほぼ同等の鎮静/麻酔効果を認め、速やかな麻酔導入と麻酔回復を得られることが明らかとなった。また、犬においてアルファキサロン-HPCD を用いた注射麻酔法は、筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するが、プロポフォールと比較して圧受容体反射および換気/酸素化能などの呼吸循環器系機能が温存されることが明らかとなった。

第2章

犬臨床例におけるアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの静脈内投与による 麻酔導入の効果の比較

I. 小 緒

プロポフォールは、脂溶性が高く、代謝排泄も速やかな動物用注射麻酔薬として、わが国でも 2001 年 6 月に承認されて以来、犬猫の全身麻酔の導入薬として広く用いられている。本学附属動物病院麻酔科（以下、本院麻酔科）においても、2004 年 4 月から 2014 年 3 月の 10 年間に犬臨床例 10,902 例および猫 1,457 例の麻酔導入にプロポフォールを臨床応用してきた。しかしながら、麻酔導入後の無呼吸の発生率が高く[61, 88]、本院麻酔科においても過去 10 年間に犬 67.5%および猫 54.9%に無呼吸を認めた。また、稀に IV 投与時の血管痛を生じることがあり[59, 101]、本院麻酔科においても過去 10 年間に 0.05%の犬で顕著な血管痛を認めた。さらに、現存するプロポフォール製剤に溶媒として大豆や卵由来の成分が含まれるため[24]に、これらに対してアレルギー反応を示す症例には使用できないおよび保存料が含まれないために細菌増殖しやすく保存性に劣るといった欠点を持つ。

アルファキサロンはステロイド系注射麻酔薬であり、HPCD を溶媒としたアルファキサロン-HPCD 製剤が開発され、2013 年 12 月にわが国でも犬猫の麻酔導入薬として承認された。第 1 章でも示したように、健常な犬では臨床 IV 用量のアルファキサロン-HPCD とプロポフォールの鎮静/麻酔効果はほぼ同等であり、アルファキサロン-HPCD 投与後の麻酔回復期には筋肉の振戦を主とする有害事象の発生を認めたものの、麻酔中の呼吸循環器系機能がプロポフォールよりも温存されたことから、アルファキサロン-HPCD の IV 投与による麻酔導入法は臨床的有用性が高いものと考えられた。

そこで、本章では、画像診断（CT 検査や MRI 検査）や悪性腫瘍に対する放射線治療における不動化を目的として全身麻酔を実施した犬臨床例の麻酔導入にアルファキサロン-HPCD あるいはプロポフォールを臨床応用し、有害事象の発生率を回顧的に調査し、比較検討した。また、犬臨床例におけるアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量と麻酔回復における性差、加齢性変化および肝障害との関連性を回顧的に調査した。

II. 材料および方法

1. 供試犬

2013年4月から2014年5月に本学附属動物病院に来院し、術前の全身状態が良好（American Society of Anesthesiologists 分類[14]で Class I または II）と判断され、画像診断（CT 検査あるいは MRI 検査）または放射線治療を目的として 60 分間以内の不動化を実施した犬臨床例のべ 370 頭を対象とした。このうち、2013年4月～2014年2月に不動化を実施した 272 頭の麻酔導入にはプロポフォールを用い（PRO 群）、2014年3～5月に不動化を実施した 98 頭の麻酔導入にはアルファキサロン-HPCD（ALFX 群）を用いた（表 2-1）。

表 2-1. 供試犬の平均年齢、平均体重、性別および術前の全身状態

	平均年齢	平均体重	性別		ASA分類*	
			雄	雌	Class I	Class II
ALFX群	11.3歳 [SD 2.7]	9.1 kg [SD 5.3]	66頭	32頭	0頭	98頭
PRO群	10.5歳 [SD 3.0]	11.7 kg [SD 7.9]	141頭	131頭	1頭	271頭

*American Society of Anesthesiologists 分類[14]

2. 麻酔方法

すべての供試犬において、麻酔処置を実施する前に左右いずれかの橈側皮静脈に 22G または 24G カテーテル（スーパーキャス，メディキット，東京）を留置した。このカテーテルを用い、ALFX 群ではアルファキサロン-HPCD（アルファキサン[®]，Meiji Seika ファルマ株式会社，東京）および PRO 群ではプロポフォール（動物用プロポフォール注 1% 「マイラン」，インターベツト，東京）を気管挿管可能となるまで緩徐に IV 投与した。麻酔導入後、すべての供試犬にカフ付き気管チューブ（ファイコンラセン入気管内チューブ，富士システムズ，東京）を気管挿管し、酸素-セボフルラン（セボフロ[®]，DS ファーマアニマルヘルス，大阪）吸入麻酔（OS 麻酔）で麻酔維持した。画像診断/放射線治療終了後にセボフルランの吸入を中止して OS 麻酔を終了し、供試犬の喉頭反射が回復したところで気管チューブを抜管した。

麻酔中には、『犬および猫の臨床例に安全に全身麻酔を行うためのモニタリング指針（獣医麻酔外科学会）』に従って、供試犬の麻酔深度、体温および呼吸循環器系機能をモニタリングするとともに、各供試犬の血清生化学検査所見等を基にリングル（リングル液「フソー」，扶桑薬品工業，大阪）、乳酸リングル（ソルラクト[®]，テルモ，東京）、または酢酸リングル（ソルアセト[®]，テルモ）を選択し、橈側皮静脈に留置したカテーテルを用いて 5～10 mL kg⁻¹ hr⁻¹ で静脈内輸液した。麻酔中に低血圧（NIMABP < 60 mmHg）を認めた場合には、状況に応じて硫酸アトロピン（アトロピン硫酸塩注 0.5 mg 「フソー」，扶桑薬品工業）投与による心拍数増加、6%ヒドロキシエチルデンプン加生理食塩水（6%サリンヘス[®]，大塚製薬，東京）投与による前負荷の増大、または塩酸ドブタミン（ドブトレックス注[®]100 mg，塩野義製薬，大阪）もしくは塩酸ドパミン（カコージン注[®]100 mg，日本製薬，東京）投与による心収縮力の増大、あるいはこれらを組み合わせて治療した。また、必要に応じて調節呼吸（換気回数 12 回/分、吸気時間：呼気時間比＝1：2）を実施し、終末呼気二酸化炭素分圧を 35～40 mmHg に維持した。

3. 統計学的分析

各供試犬について、年齢、性別、気管挿管に要した麻酔導入薬の総投与量（麻酔導用量）、アルファキサロンもしくはプロポフォール投与開始から OS 麻酔終了までの時間（総麻酔時間）、OS 麻酔終了から抜管するまでの時間（抜管時間）および麻酔導入後から麻酔回復期の有害事象を調査した。また、各供試犬の診療記録より、肝障害の有無の指標として、不動化処置前の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値を調査した。

各群における年齢と麻酔導用量、年齢と抜管時間、総麻酔時間と抜管時間の関連性について、一元配置分散分析とボンフェローニ検定を用いて統計学的に分析した。また、各群における麻酔導用量および抜管時間について、雄と雌、不動化前の ALT 値が基準値内（ALT 100 IU/L 以下）の供試犬と基準値を超えている（ALT > 100 IU/L）供試犬との差を student-*t* 検定を用いて統計学的に検討した。麻酔維持期における有害事象の発生率に関しては、 χ^2 検定を用いて ALFX 群と PRO 群との間で比較した。いずれも $P < 0.05$ の場合、有意差ありとした。

III. 成績

1. 麻酔実施状況

麻酔導入に要した各薬剤の平均投与量は、ALFX 群で 2.14 mg kg^{-1} [SD 0.53]、PRO 群で 5.47 mg kg^{-1} [SD 1.37] であった。総麻酔時間の平均は ALFX 群で 26.8 分間 [SD 13.3]、PRO 群で 30.4 分間 [SD 11.6] であり、抜管時間の平均は ALFX 群では 7.2 分間 [SD 3.7]、PRO 群では 6.7 分間 [SD 3.0] であった。

2. 加齢性変化

年齢別の麻酔導入量と抜管時間を図 2-1 に示した。ALFX 群では、加齢に伴う麻酔導入量の減少（6～9 歳： 2.43 mg kg^{-1} [SD 0.41]，10～13 歳： 2.12 mg kg^{-1} [SD 0.55]，14～17 歳： 1.82 mg kg^{-1} [SD 0.41]， $P < 0.001$ ）を認め、加齢に伴う抜管時間の延長（6～9 歳：5.1 分 [SD 2.1]，10～13 歳：7.8 分 [SD 3.8]，14～17 歳：8.6 分 [SD 4.2]， $P = 0.002$ ）を認めた。PRO 群にも、麻酔導入量および抜管時間に同様の変化を認めたものの、統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ $P = 0.087$ および $P = 0.057$ ）。

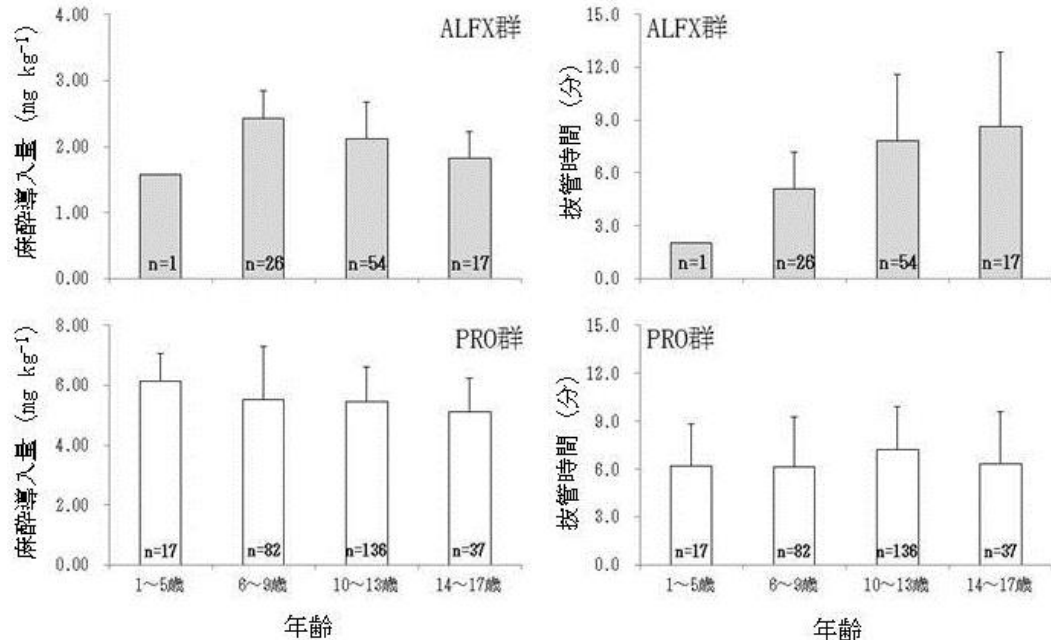


図 2-1. 年齢別の麻酔導入量および抜管時間

カラムは年齢別の平均値、垂直方向の直線は標準偏差、カラム内の数値は各年齢の供試犬の頭数を示す。ALFX 群では、加齢に伴う麻酔導入量の減少および抜管時間の延長を認めた。ALFX 群：アルファキサロン-HPCD 導入、PRO 群：プロポフォル導入。

3. 総麻酔時間と抜管時間

総麻酔時間と抜管時間の関係を図 2-2 に示した。ALFX 群では、総麻酔時間 15 分未満で抜管時間 8.0 分 [SD 4.0]、総麻酔時間 15~29 分で抜管時間 7.7 分 [SD 4.2]、総麻酔時間 30~60 分で抜管時間 6.1 分 [SD 2.4] であり、30 分未満の短時間麻酔において抜管時間がやや長かったものの、統計学的な有意差は認められなかった ($P=0.119$)。また、PRO 群においても同様の変化を認めたが、有意な差は見られなかった ($P=0.367$)。

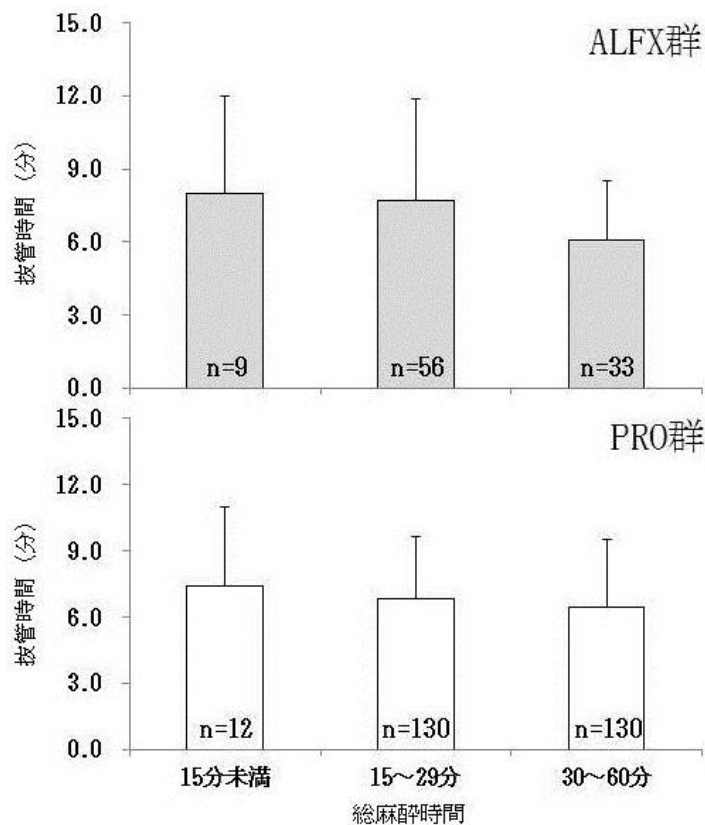


図 2-2. 総麻酔時間と抜管時間

カラムは総麻酔時間別の抜管時間の平均値、垂直方向の直線は標準偏差、カラム内の数値は各年齢の供試犬の頭数を示す。両群ともに、30 分未満の総麻酔時間において抜管時間がやや長かったものの、有意差は認められなかった。ALFX 群：アルファキサロン-HPCD 導入、PRO 群：プロポフォル導入。

4. 性別と麻酔導入量および抜管時間

各性別の麻酔導入量および抜管時間を図 2-3 に示した。ALFX 群では、麻酔導入量が雄 2.09 mg kg^{-1} [SD 0.55] および雌 2.26 mg kg^{-1} [SD 0.48]、抜管時間は雄 7.7 分 [SD

3.4]および雌6.2分 [SD 4.2]であり、雌で僅かに抜管時間が短いものの、性別による有意差は認められなかった（それぞれ $P=0.148$ および $P=0.060$ ）。PRO 群では、麻酔導入量および抜管時間ともに有意差を認めなかった（ $P=0.454$ および $P=0.450$ ）。

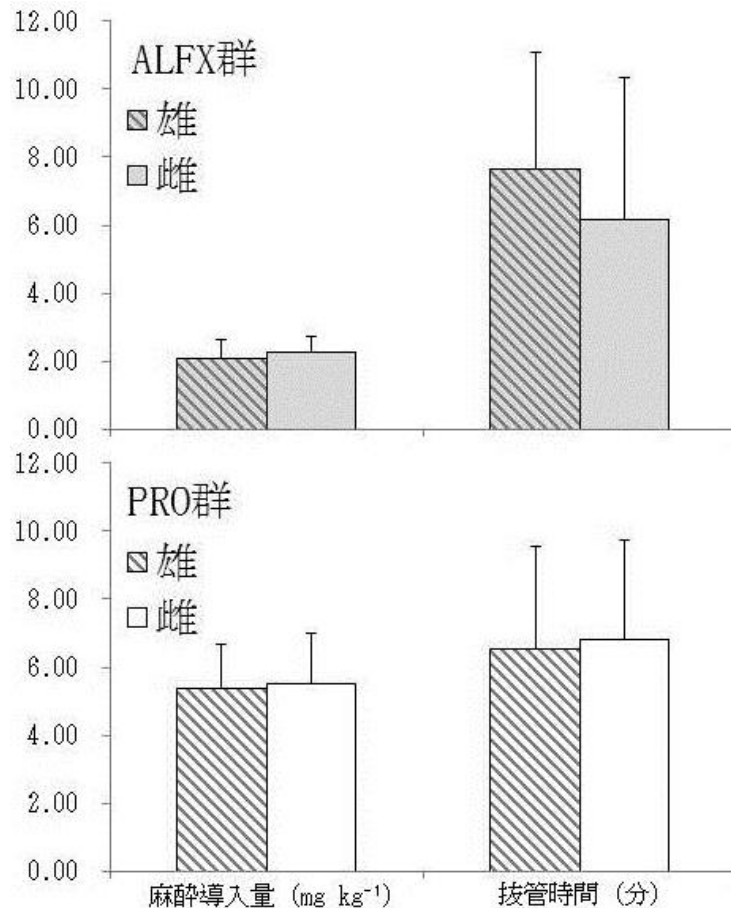


図 2-3. 各性別の麻酔導入量および抜管時間

カラムは年齢別の平均値、垂直方向の直線は標準偏差を示す。ALFX 群では、雌で僅かに抜管時間が短いものの、両群ともに麻酔導入量および抜管時間に性別による差は認められなかった。ALFX 群：アルファキサロン-HPCD 導入、PRO 群：プロポフォール導入。

5. 血清肝逸脱酵素値の上昇と麻酔導入量および抜管時間

ALFX 群 98 頭では、術前検査で 18 頭に血清肝逸脱酵素値の上昇 ($ALT > 100$ IU/L) を認めた。これら 18 頭のアルファキサロンの麻酔導入量は 1.90 mg kg⁻¹ [SD 0.58] および抜管時間は 9.8 分 [SD 5.1] であり、肝逸脱酵素値上昇を認めなかった残りの 80 頭 (麻酔導入量 2.20 mg kg⁻¹ [SD 0.50] および抜管時間 6.6 分 [SD 3.1]) との間 に有意な差を認めた ($P=0.026$ および $P < 0.001$)。

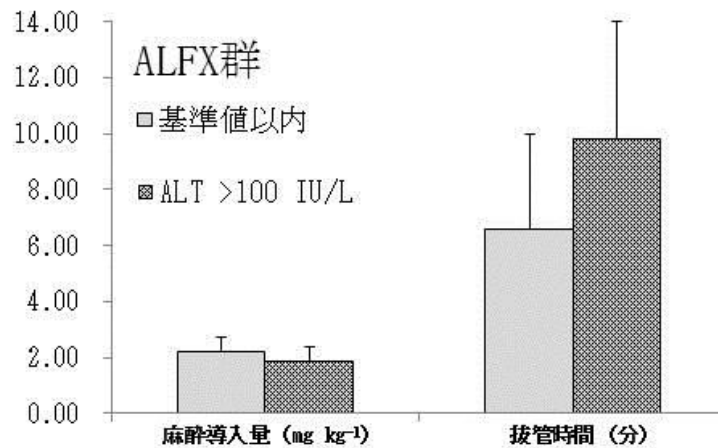


図 2-4. 不動化前の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値とアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量と抜管時間

カラムは年齢別の平均値、垂直方向の直線は標準偏差を示す。術前検査で血清肝逸脱酵素値の上昇 (ALT >100 IU/L) を認め、肝障害の存在が示唆された ALFX 群の 18 頭では、麻酔導入量が少なく、抜管時間の延長を認めた。ALFX 群：アルファキサロン-HPCD 導入。

6. 麻酔導入時から麻酔回復期の有害事象

麻酔導入時において、PRO 群の同一個体で注射部位を気にして足を強く引く様子が繰り返し認められた。ALFX 群では注射部位を気にする供試犬はいなかったが、1 頭 (1.0%) で麻酔導入開始直後に一時的に鳴き叫ぶ様子を認めた。麻酔導入直後の無呼吸は、ALFX 群の 20 頭 (20.4%) で認められた。しかし、PRO 群では麻酔導入直後の麻酔記録の記載が不十分であり、十分に評価できなかった。麻酔維持期には、ALFX 群の 53 頭 (54.1%) および PRO 群の 179 頭 (65.8%) で調節呼吸を実施していた。また、低血圧 (NIMABP < 60 mmHg) を ALF 群の 40 頭 (40.8%) および PRO 群の 104 頭 (38.2%)、徐脈 (心拍数 60 回/分未満) を ALF 群の 1 頭 (1.0%) および PRO 群の 12 頭 (4.4%)、頻脈 (心拍数 180 回/分以上) を ALF 群の 21 頭 (21.4%) および PRO 群の 16 頭 (5.9%)、第二度房室ブロックを ALF 群の 1 頭 (1.0%) および PRO 群の 1 頭 (0.4%)、および心室性期外収縮を ALF 群の 3 頭 (3.1%) および PRO 群の 16 頭 (5.9%) を認めた。麻酔維持期の無呼吸および調節呼吸実施は PRO 群で有意に多く ($P=0.040$)、一方で頻脈の発生は ALFX 群で有意に多かった ($P<0.001$)。麻酔回復期において、ALFX 群 2 頭 (2.0%) で流涎が強く認められたが、ALFX 群および PRO 群ともに顕著な発揚および興奮は認められなかった。

IV. 考 察

本章では、犬臨床例において加齢に伴うアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量の減少と抜管時間の軽度延長を認め、血清肝逸脱酵素値の上昇を認めた犬臨床例において麻酔導入量の減少と抜管時間の軽度延長を認めた。また、抜管時間は、雌犬で雄犬よりやや短い傾向を認めた。アルファキサロン-HPCD で麻酔導入した供試犬の麻酔維持期には頻脈の発生率がやや高かったが、その他の循環器系機能への影響はプロポフォールで麻酔導入した供試犬と同様であり、麻酔回復もプロポフォールと同様に円滑であった。一方、麻酔維持期の呼吸抑制はアルファキサロン-HPCD で麻酔導入した供試犬で軽度であった。これらの結果から、犬臨床例にアルファキサロン-HPCD を気管挿管可能となる必要最低限の量まで緩徐に IV 投与すること (to effect IV 法) によって、プロポフォールより少ない呼吸循環抑制で安全かつ円滑な麻酔導入が得られることが再確認された。加えて、老齢動物および肝障害のある犬では麻酔導入量が減少し、麻酔回復が軽度に遅延することを予測すべきであることが明確になった。また、犬におけるアルファキサロン-HPCD の麻酔回復には性差がある可能性が示唆された。

犬臨床例において、麻酔導入に要するアルファキサロン-HPCD の IV 投与量は、麻酔前投薬なしで平均 2.2 mg kg^{-1} と報告されている [73]。本章では、犬臨床例 98 頭の麻酔導入に要したアルファキサロン-HPCD の平均投与量は 2.14 mg kg^{-1} [SD 0.53] であり、この報告とほぼ一致するものであった。プロポフォールでは、犬臨床例 290 頭あるいは 77 頭を対象とした臨床的研究において、麻酔前投薬なしで犬の麻酔導入に要する IV 投与量は平均 6.5 mg kg^{-1} であったと報告されている [61, 88]。本章では、犬臨床例 272 頭の麻酔導入に要したプロポフォールの平均投与量は 5.47 mg kg^{-1} [SD 1.37] であり、既報に比較してやや少なかった。Sano らの報告 [88] では、平均年齢 4.8 歳かつ健常な供試犬 (ASA 分類 Class I : 77 頭中 54 頭) が多く含まれていたが、本章においても、1~5 歳齢 (282 頭中 17 頭) の供試犬における麻酔導入に要したプロポフォール投与量は平均 6.13 mg kg^{-1} であり、既報に近い値を示していると考えられる。

第 1 章で示したとおり、実験犬に臨床用量のアルファキサロン-HPCD (3 mg kg^{-1}) もしくはプロポフォール (7 mg kg^{-1}) を単独 IV 投与した場合、最初の体動を認めるまでに 20 分程度を要し、横臥位は 30 分間程度持続した。本章における総麻酔時間は、ALFX 群で平均 26.8 分間および PRO 群で平均 30.4 分間であり、麻酔時間 30 分未満の

供試犬の麻酔回復期には麻酔導入薬のアルファキサロン-HPCD またはプロポフォールの鎮静/麻酔効果が残存していたものと考えられる。しかしながら、いずれの群も抜管時間は7分間程度であり、総麻酔時間30分未満の供試犬では抜管時間が幾分長かったものの有意な差はなかった。今回、麻酔維持に用いたセボフルランは血液/ガス分配係数が極めて低く、その95~98%が肺での換気によって急速に排泄される[7]。また、犬におけるアルファキサロン-HPCDの排泄半減期は24分と極めて短い[22]。一方、プロポフォールの排泄半減期は122分とやや長いものの[120]、その分布容積は 18.0 L kg^{-1} と極めて大きく（アルファキサロン-HPCDの分布容積 2.4 L kg^{-1} ）、この大きな分布容積によって効果部位である脳内のプロポフォール濃度が急速に低下すると考えられる。本章では、これらの代謝排泄の速やかな注射麻酔薬と吸入麻酔薬を用いたことから、犬臨床例において速やかな麻酔回復を得られ、総麻酔時間が15分未満と極めて短い麻酔管理においても、アルファキサロン-HPCDはプロポフォールと同様に速やかな麻酔回復を得られることが明らかとなった。

本章において、ALFX群の麻酔導入量は加齢に伴い有意に減少し、PRO群においても同様の傾向を認めた。動物では加齢に伴って体内の水分量が減少する結果、水溶性の高い薬剤の分布容積が減少し、薬剤の血中濃度が上昇しやすくなることが知られている[56]。しかしながら、アルファキサロン-HPCDとプロポフォールはともに脂溶性が極めて高い薬剤であり、加齢性の体内の水分量減少に伴う分布容積変化の影響は少ないと考えられる。一方、人では、プロポフォールのCNS抑制効果が加齢性に増強したと報告されており[91]、本章においてもPRO群で有意ではないものの、加齢に伴い麻酔導入量が減少する傾向を認め、CNS抑制効果が加齢性に増強される可能性が示唆された。また、ALFX群において統計学的に有意な麻酔導入量の加齢性減少を認めており、アルファキサロン-HPCDでは加齢性のCNS抑制増強が顕著であることが示唆された。以上のことから、アルファキサロン-HPCDを用いた犬の麻酔導入では、老齢動物において要求量の減少を予測する必要があるとあり、to effect IV法が推奨される。

また、本章では、ALFX群においてOS麻酔終了後の抜管時間が加齢性に有意に延長し、PRO群においても有意ではないが同様の傾向を認めた。今回、麻酔維持に用いたセボフルランは血液/ガス分配係数と代謝率が極めて低く、95~98%が肺での換気によって排泄され、残りの2~5%程度が肝臓などの臓器で代謝されることから、その代謝排泄に加齢性変化の影響は少ないと考えられている[7]。アルファキサロンの代謝経

路は一部に腎臓や肺などの肝外代謝も考えられているが、その主体は肝臓であり[22, 93]、肝機能の低下はアルファキサロンの代謝排泄低下につながり、その麻酔作用持続時間を延長させると報告されている[69, 94]。本章においても、血清肝逸脱酵素値の上昇 (ALT > 100 IU/L) を認めた供試犬 18 頭で抜管時間の有意な延長を認めた。薬物の肝臓代謝は、肝酵素活性と肝血流の 2 つに依存する[37]。しかしながら、肝臓の加齢に伴う変化として、個々の肝酵素活性は変化しないものの、肝臓の大きさが委縮し、肝臓全体の代謝酵素機能は減弱する[37]。また、心血管系の加齢に伴う変化として心拍出量や血圧の低下が生じ、結果として引き起こされる肝血流量の減少は肝臓における薬物代謝経路の第 1 相反応に比較的大きな抑制効果を与え、薬物代謝を遅延させる[37, 56]。したがって、ALFX 群において認められた加齢性の抜管時間の延長は、肝臓の代謝酵素機能と肝血流の加齢に伴う減少によるアルファキサロン-HPCD の肝内代謝遅延によるものと推測される。一方、プロポフォールも肝臓が主要な代謝経路であるが[69, 98]、腎臓や肺などの肝外代謝もより大きな役割を担っていることから[98]、加齢性変化に伴う肝内代謝遅延の影響は少なかったと考えられる。ALFX 群および PRO 群において認められた抜管時間の加齢性延長は極めて軽度であり、加齢性変化が麻酔回復におよぼす影響は臨床的に許容できる範囲であったが、肝機能低下が推測される老齢犬や肝障害のある症例では、アルファキサロン-HPCD 投与後の麻酔回復の延長に注意すべきであると示唆された。

動物の筋肉量や脂肪量などの生体の構成成分の比率には性差があることから薬物の分布容積は雌雄で異なり、生体内の性ステロイドホルモンが薬物の代謝経路における酵素活性に影響をおよぼすことから薬物代謝にも性差が生じる可能性が指摘されている[13]。実際に、人において、プロポフォールの麻酔覚醒は、男性に比較して女性で速やかであることが報告されている[13, 30]。アルファキサロンは化学的構造が内因性の性ホルモンであるプロジェステロンと類似した物質であるが、雄 4 頭および雌 4 頭のビーグル犬を用いた検討では、アルファキサロン-HPCD の薬物動態パラメーターに性差を認めなかったと報告されている[22]。しかし、プロジェステロンなどの内因性ステロイドが、アルファキサロンやプロポフォールの作用部位である GABA_A 受容体に直接的に作用し、その鎮静/麻酔作用に影響をおよぼす可能性も指摘されている[13]。本章では、プロポフォールにおいて、その麻酔導入量と抜管時間に有意な性差は認められず、アルファキサロン-HPCD の麻酔導入量にも有意な性差は認められな

かった。一方、アルファキサロン-HPCD で麻酔導入した雌犬では、有意な差ではないものの、抜管時間が僅かに短くなる傾向を認め、アルファキサロン-HPCD の薬力価に犬の性別が影響をおよぼす可能性が示唆された。しかし、今回認められた性差は臨床問題となるほど大きなものではなかった。

本章では、PRO 群の 1 頭で脱力するまでの間に注射部位を気にして足を強く引く様子などが繰り返し観察され、プロポフォールの血管痛[59, 101]と考えられた。一方、ALFX 群では、供試犬 1 頭で薬物投与開始直後に一時的に鳴き叫ぶ様子を認めたが、投与部位を気にする様子はまったく認められず、30 秒後には鳴き止み、その後円滑に脱力して麻酔導入された。全身麻酔の麻酔深度は、覚醒した正常意識レベルのステージ I から深麻酔のステージ IV までの 4 段階に分けられ [36]、ステージ II はステージ I から外科手術に適切な麻酔深度のステージ III への移行期であり、意識的な運動は消失するものの上位中枢である大脳皮質運動領の抑制的支配が解除されることから一時的に活動性の増加や異常興奮を呈する「発揚期」があり [36]、注射麻酔薬や吸入麻酔薬での麻酔導入初期に認められることがある [43]。アルファキサロン-HPCD の IV 投与による血管痛の報告はなく [59]、ALFX 群の供試犬では投与部位を気にする様子はまったくなかった。ALFX 群の 1 頭では、薬物投与開始後 10 秒以内に鳴き叫ぶ様子を認めたが、30 秒後には鳴き止み、その後円滑に脱力および麻酔導入がなされた点を考慮すると、この様子は「発揚期」と関連するものと考えられる。これらの有害事象の発生率は極めて低かったことから、臨床的にはその発生を念頭に止めておく程度で良いと考えられる。

第 1 章ではアルファキサロン-HPCD ($3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IV}$) での麻酔導入にすべての供試犬で自発呼吸が維持されたが、本章では ALFX 群の供試犬の約 20% に麻酔導入/挿管直後の無呼吸を認め、麻酔維持期には約 54% に調節呼吸を実施していた。PRO 群において麻酔導入/挿管直後の無呼吸は評価できなかったが、麻酔維持期には約 65% に調節呼吸を実施していた。麻酔維持期の調節呼吸の必要性は、麻酔維持に使用したセボフルランの用量依存性の呼吸抑制作用 [67] が影響しているものと考えられる。Sano ら [88] は、プロポフォールで麻酔導入した犬臨床例 77 頭のうち 67 頭 (87.0%) に無呼吸を認めたと報告している。アルファキサロン-HPCD はプロポフォールと同様に用量依存性に無呼吸を発生するが [47, 62, 64]、その発生率は低いと報告されている [47]。以上のことから、アルファキサロン-HPCD は、プロポフォールと比較して、自発呼吸

を温存しやすく、呼吸抑制が軽度であると再確認された。

本章では、ALFX 群および PRO 群の麻酔維持期における低血圧の発生率はいずれも約 40%であった。第 1 章においても、アルファキサロン-HPCD またはプロポフォール投与後に有意な血圧の低下を認めたが、臨床上問題となる低血圧は認められなかった。本章で麻酔維持に使用したセボフルランには用量依存性の心血管系抑制作用があり [67]、麻酔維持期に実施された調節呼吸は胸腔内圧の上昇によって心臓への静脈灌流を抑制して心拍出量を低下させる [57]。本章で認められた麻酔維持期の低血圧の発生には、これらの影響が関与しているものと推察される。ALFX 群では、第 1 章での結果と同様に、アルファキサロン-HPCD 投与後に心拍数 180 回/分以上の頻脈を高率に認めた。これは、アルファキサロン-HPCD 投与後の末梢血管拡張に伴う血圧低下に対する一時的な代償反応と考えられ、アルファキサロン-HPCD 投与後には圧受容体反射を介した代償機構が温存されることが犬臨床例においても再確認できた。

第 1 章では、アルファキサロン-HPCD を単独 IV 投与した供試犬で、麻酔回復期の遊泳運動などの有害事象発現を比較的高率に認めた。しかしながら、本章では、麻酔回復期に ALFX 群の 2 頭で流涎が多い様子が認められたものの、顕著な発揚や興奮は認められず、OS 麻酔からの回復は比較的円滑であった。セボフルランを含む揮発性吸入麻酔薬の CNS における麻酔効果発現の作用機序は明確ではないが、GABA_A 受容体を含む CNS の複数のイオンチャンネルに作用を示すとされている [11]。第 1 章においてアルファキサロン-HPCD 単独 IV 投与後の麻酔回復期において多くの有害事象を認めた時間帯は、本章では OS 麻酔からの麻酔回復期にあたりと考えられる。すなわち、麻酔回復期におけるセボフルランの麻酔作用の残存によってアルファキサロン-HPCD の麻酔回復期の有害事象の発生が抑制されたものと推測される。以上のことから、吸入麻酔の麻酔導入にアルファキサロン-HPCD を用いることにより、アルファキサロン-HPCD 誘発性の麻酔回復期の有害事象を軽減できると考えられた。

以上の結果から、犬臨床例においても、アルファキサロン-HPCD を to effect IV 法で用いることによってプロポフォールより少ない呼吸循環抑制で安全かつ円滑な麻酔導入が得られることが再確認された。加えて、老齢動物および ALT 値上昇などから肝障害の存在が示唆される犬では麻酔導入量が軽減され、麻酔回復が軽度に遅延することを予測すべきであることが明確になった。また、犬におけるアルファキサロン-HPCD の麻酔回復には性差がある可能性が示唆された。

V. 小 括

2013年4月から2014年5月に本学附属動物病院で画像診断または放射線治療を目的として不動化を実施した犬370頭を用い、アルファキサロン（ALFX群：98頭）またはプロポフォール（PRO群：272頭）を気管挿管可能となるまで緩徐にIV投与して麻酔導入し、気管挿管後に酸素-セボフルラン吸入麻酔（OS麻酔）で麻酔維持した。気管挿管に要した麻酔導入薬の総投与量（麻酔導入量）および吸入麻酔終了から抜管するまでの時間（抜管時間）について、年齢と気管挿管から吸入麻酔終了までの時間（総麻酔時間）との関連性を検討した。また、ALFX群において、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値の上昇（ALT>100 IU/L）を認めた18頭と基準値（ALT 100 IU/L以下）にあった80頭において、アルファキサロン-HPCDの麻酔導入量および抜管時間について比較した。

ALFX群では、アルファキサロン-HPCDの麻酔導入量が増齢に伴い減少（6～9歳平均2.43 mg kg⁻¹、10～13歳2.12 mg kg⁻¹、14～17歳1.82 mg kg⁻¹）し、抜管時間は増齢に伴い延長（6～9歳平均5.1分、10～13歳7.8分、14～17歳8.6分）した。PRO群では有意な増齢変化を認めなかった。血清ALT値の上昇を認めた供試犬18頭のアルファキサロンの麻酔導入量は平均1.90 mg kg⁻¹および抜管時間は9.8分であり、血清ALT値の上昇を認めなかった供試犬（麻酔導入量平均2.20 mg kg⁻¹および抜管時間は6.6分）と比較して有意な差を認めた。また、ALFX群では雌で抜管時間が僅かに短い傾向を認めた。ALFX群の20.4%で麻酔導入直後に無呼吸を認め、麻酔維持期の頻脈がPRO群と比較してALFX群で多く認められたが（ALFX群21.4% vs PRO群5.9%）、不整脈の発現頻度に有意な差は見られなかった。麻酔回復期には、ALFX群2頭で流涎が強く認められたが、いずれの群も顕著な発揚および興奮は認められなかった。

以上の結果から、犬臨床例においても、アルファキサロン-HPCDを気管挿管可能となる必要最低限の量まで緩徐にIV投与する方法で用いることによってプロポフォールより少ない呼吸循環抑制で安全かつ円滑な麻酔導入が得られることが再確認された。加えて、老齢動物およびALT値上昇などから肝障害の存在が示唆される犬では麻酔導入量が軽減され、麻酔回復が軽度遅延することを予測すべきであることが明確になった。また、犬におけるアルファキサロン-HPCDの麻酔回復には性差がある可能性が示唆された。

第3章

犬におけるアルファキサロン-HPCD の筋肉内投与による麻酔効果の検討

I. 小 緒

非協力的な動物に対する全身麻酔には、揮発性吸入麻酔薬を用いたボックス導入や注射麻酔薬もしくは鎮静薬の IM 投与による化学的保定後に吸入麻酔薬や注射麻酔薬で麻酔導入する方法が利用されている。しかしながら、大型犬ではボックス導入の実施は困難であり、吸入麻酔薬に起因する動物の気道刺激[68]や多量の吸入麻酔薬の排气による大気汚染[42]などの問題もある。一方、 α_2 -作動薬、オピオイドおよびケタミンの単独もしくは混合 IM 投与による化学的保定法[31, 46, 65, 109]が伴侶動物の鎮静/不動化に広く用いられている。とくに、ケタミンは IM 投与が可能で呼吸循環抑制作用も少なく [29]、伴侶動物の全身麻酔に広く用いられてきたが、2007 年 1 月より『麻薬』としてわが国での法的規制対象となったことから、その臨床使用は煩雑となった。したがって、わが国の伴侶動物の獣医療では、ケタミンに代わる IM 投与でも確実に全身麻酔の効果を発揮し、呼吸循環抑制の少ない注射麻酔薬の開発が喫緊の課題となっている。

第1章および第2章で示したように、犬では臨床 IV 用量のアルファキサロン-HPCD 製剤でプロポフォールとほぼ同等の麻酔効果を少ない呼吸循環抑制で得られる。また、アルファキサロン-HPCD 製剤は組織刺激性が少ないことが報告されており [33]、グリーンイグアナ[8]、ヨツユビリクガメ [28]、ミシシippアカミミガメ [48]、コモンマーモセット [106]、豚 [89] および猫 [27] で IM 投与での麻酔効果が報告されている。したがって、犬でもアルファキサロン-HPCD の IM 投与で少ない呼吸循環抑制で速やかな麻酔導入と麻酔回復を得られると期待できる。しかしながら、犬においてアルファキサロン-HPCD の IM 投与による鎮静/麻酔効果は検討されていない。

以上のことから、本章では、ビーグル犬を用い、アルファキサロン-HPCD の IM 投与による鎮静/麻酔効果および有害事象について基礎的に検討した。

II. 材料および方法

1. 供試犬

臨床上健康なビーグル犬6頭(雄3頭, 雌3頭, 年齢3~5歳, 平均4.2歳 [SD 1.0], 体重9.0~11.5 kg, 平均10.1 kg [SD 0.8]) を1日おきに繰り返し用い、3回の薬物投与実験を5日間で実施した。この薬物投与実験では、第1日目にアルファキサロン 5 mg kg⁻¹ (アルファキサン[®], Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京) (IM5群, n=6)、第3日目にアルファキサロン 7.5 mg kg⁻¹ (IM7.5群, n=6)、第5日目にアルファキサロン 10 mg kg⁻¹ (IM10群, n=6) をIM投与した。すべての供試犬について、実験開始前の12時間以上絶食とし、実験開始30分前まで自由飲水とした。なお、本章の実験は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を受けて実施した(動物実験計画承認番号 VH25B7)。

2. 実験プロトコール

すべての薬物投与実験において、まず、供試犬を安静に保ち、鎮静/麻酔状態と生理機能測定項目の薬物投与前の値 (baseline) を評価記録した。続いて、23ゲージ、1インチ注射針 (TOP注射針, 株式会社トップ, 東京) を用い、供試犬の腰背部筋肉にアルファキサロン-HPCD製剤をゆっくりとIM投与した(約10 mL 分⁻¹)。また、1か所あたりのIM投与体積は0.5 mL kg⁻¹を上限とした。すなわち、アルファキサロン-HPCD製剤は1 mLあたり10 mgのアルファキサロンを含有することから、IM7.5およびIM10群では左右の腰背部筋肉内に2~3か所に分割してIM投与した。その後、供試犬が横臥位に至り、顎緊張度が低下したところでカフ付き気管チューブ (内径7.5 mm: ファイコンラセン入気管内チューブ, 富士システムズ, 東京) の気管挿管を試み、その難易度を評価した。気管挿管できた場合には、供試犬の喉頭反射の回復が確認された時点で気管チューブを抜管した。

薬物投与開始時を0分とし、薬物投与後5、10、15、20、30、45、60、90、120および180分に供試犬の鎮静/麻酔状態および生理機能測定項目を評価した。これらの評価は供試犬がふらつきなく歩行可能となるまで行い、薬物投与後180分までに歩行可能となった場合にはその時点で測定を終了とした。

3. 鎮静/麻酔状態の評価

供試犬の薬物投与前後の鎮静/麻酔状態を評価するため、第1章と同様に、鎮静/麻酔スコア（第1章の表 1-1 参照）、気管挿管スコア（第1章の表 1-2 参照）および麻酔回復スコア（第1章の表 1-3 参照）を用い、鎮静/麻酔効果、気管挿管の難易度、および麻酔回復の状況の評価した。また、薬物投与開始から横臥に至るまでの時間（横臥時間）、薬物投与開始から気管挿管に至るまでの時間（挿管実施時間）、気管挿管後に喉頭反射が回復して抜管するまでの時間（挿管維持時間）、薬物投与開始から初めて体動が認められるまでの時間（初動時間）、横臥後に再び伏臥に至るまでの時間（横臥持続時間）および薬物投与開始から起立するまでの時間（起立時間）を記録した。

4. 生理機能測定項目

生理機能の評価項目として、第1章と同様の測定方法で、体温、心拍数、呼吸数、終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO₂）、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）および非観血的平均動脈血圧（NIMABP）を測定した（第1章の材料と方法 4. 生理機能測定項目を参照）。

5. 統計学的分析

得られたデータを群間で統計学的に比較した。baseline との比較として、鎮静/麻酔スコアの比較にはフリードマン検定と Scheff 検定、生理機能測定項目の比較には一元配置分散分析とボンフェローニ検定を実施した。また、横臥時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間の比較には一元分散分析とボンフェローニ検定、挿管実施時間および挿管維持時間の比較には paired *t* 検定、鎮静/麻酔スコア、気管挿管スコアおよび麻酔回復スコアの比較にはフリードマン検定と Scheff 検定、生理機能測定項目の比較には二元配置分散分析とボンフェローニ検定、有害事象の発生率の比較に χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ である場合、有意差があるとした。

III. 成績

1. 薬物投与実験による供試犬への影響

1) 各薬物投与実験前の供試犬の状態

各薬物投与実験前において、すべての供試犬で食欲や活動性に異常は認められなかった。鎮静/麻酔スコア、体温、心拍数、呼吸数および NIMABP の baseline には、群間に差は認められなかった（それぞれ $P=0.311$, 0.453 , 0.658 , 0.105 および 0.866 ）

2) IM 投与の実施状況

アルファキサロン-HPCD 製剤の総 IM 投与体積は、IM5 群で平均 5.1 mL [SD 0.4]、IM7.5 群で 7.4 mL [SD 0.5]、IM10 群で 10.2 mL [SD 0.9] であった。IM 投与中には、疼痛と関連すると疑われる行動変化（投与部位を気にする、攻撃性を示す、もしくは奇声をあげるなど）を薬物投与実験合計 18 回のうち 6 回（33%）で認めたが、その発生状況に用量依存性は認められなかった（IM5 群 3 頭、IM7.5 群 1 頭、IM10 群 2 頭、 $P=0.472$ ）。また、実験中および実験終了後においても、すべての供試犬において、注射部位の腫脹もしくは発赤などの肉眼的な変化は認められず、供試犬が注射部位を気にする様子もなかった。

2. 鎮静/麻酔効果

1) 鎮静/麻酔効果に関連する時間経過

表 3-1 に、各群の横臥時間、挿管実施時間、挿管維持時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間を要約した。IM5 群は薬物投与後 6 分、IM7.5 群は 7 分、IM10 群は 4 分までにすべての供試犬が横臥し、群間の横臥時間に有意差はなかった ($P=0.103$)。気管挿管は、IM5 群では 1 頭のみで実施可能であり、IM7.5 群および IM10 群では全頭で実施可能であった。挿管実施時間および挿管維持時間を IM7.5 群および IM10 群の 2 群間で比較したが、群間に有意差はなかった（挿管実施時間 $P=0.302$, 挿管維持時間 $P=0.276$ ）。初動時間および起立時間は、IM10 群が IM5 群と比較して有意に長かった（初動時間 $P=0.010$, 起立時間 $P=0.002$ ）。また、横臥持続時間は、IM7.5 群および IM10 群が IM5 群と比較して有意に長かった（それぞれ $P=0.003$ および $P<0.001$ ）。

表 3-1. 鎮静/麻酔効果に関連する時間経過

項目	アルファキサロン-HPCD IM投与		
	IM5群	IM7.5群	IM10群
横臥時間	232秒 [SD 90]	228秒 [SD 88]	167秒 [SD 25]
挿管実施時間	9分*	8分 [SD 1]	10分 [SD 2]
挿管維持時間	50分*	46分 [SD 20]	58分 [SD 21]
初動時間	26分 [SD 18]	48分 [SD 17]	61分 [SD 20] [†]
横臥持続時間	36分 [SD 28]	87分 [SD 26] [†]	115分 [SD 29] [†]
起立時間	84分 [SD 31]	109分 [SD 38]	130分 [SD 28] [†]

数値は平均値[SD: 標準偏差]を示す。*IM5 群において1頭のみ気管挿管が実施可能であった。[†]IM5 群と比較して有意差あり ($P < 0.05$)。IM5 群: アルファキサロン-HPCD 5 mg kg⁻¹ IM 投与、IM7.5 群: アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg⁻¹ IM 投与、IM10 群: アルファキサロン-HPCD 10 mg kg⁻¹ IM 投与。

2) 気管挿管スコア

表 3-2 に各群の気管挿管スコアを要約した。IM10 群において、3頭で挿管時の発咳もなくスコア 3~4 の円滑な気管挿管が可能であったが、残り 3頭は挿管時に一時的な発咳を認めスコア 2 に分類された。IM7.5 群では、すべての供試犬で挿管時の一時的な発咳を認め5頭がスコア 2 に分類され、とくに発咳が著しかった1頭でスコア 1 に分類された。IM5 群では、5頭で気管挿管不可能であったためスコア 1 に分類され、気管挿管できた1頭では挿管時の一時的な発咳を認めたためスコア 2 に分類された。気管挿管スコアには、IM5 群と IM10 群の間に有意な差を認めた ($P=0.014$)。

表 3-2. 気管挿管スコア

スコア	アルファキサロン-HPCD IM投与		
	IM5群	IM7.5群	IM10群
スコア1: Poor	5頭	1頭	0頭
スコア2: Moderately smooth	1頭	5頭	3頭
スコア3: Quite smooth	0頭	0頭	2頭
スコア4: Very smooth	0頭	0頭	1頭
スコアの中央値 [四分位偏差]	1 [0.0]	2 [0.0]	2.5 [0.5]

数値は頭数または中央値[四分位偏差]を示す。IM5 群: アルファキサロン 5 mg kg⁻¹ IM 投与、IM7.5 群: アルファキサロン 7.5 mg kg⁻¹ IM 投与、IM10 群: アルファキサロン 10 mg kg⁻¹ IM 投与。

3) 鎮静/麻酔スコア

鎮静/麻酔スコアの推移を図 3-1 に示した。鎮静/麻酔スコアの最大値 (16) は、IM5 群 1 頭、IM7.5 群 3 頭、IM10 群 6 頭において認められた。また、鎮静/麻酔スコアの中央値は、IM5 群で薬物投与後 10 分 (中央値 14.5)、IM7.5 群で薬物投与後 10~30 分 (中央値 15)、IM10 群で薬物投与後 10~30 分 (中央値 16) において最大値を示し、その後は緩徐に低下した。鎮静/麻酔スコアは用量依存性に有意な高値を示した ($P < 0.001$)。

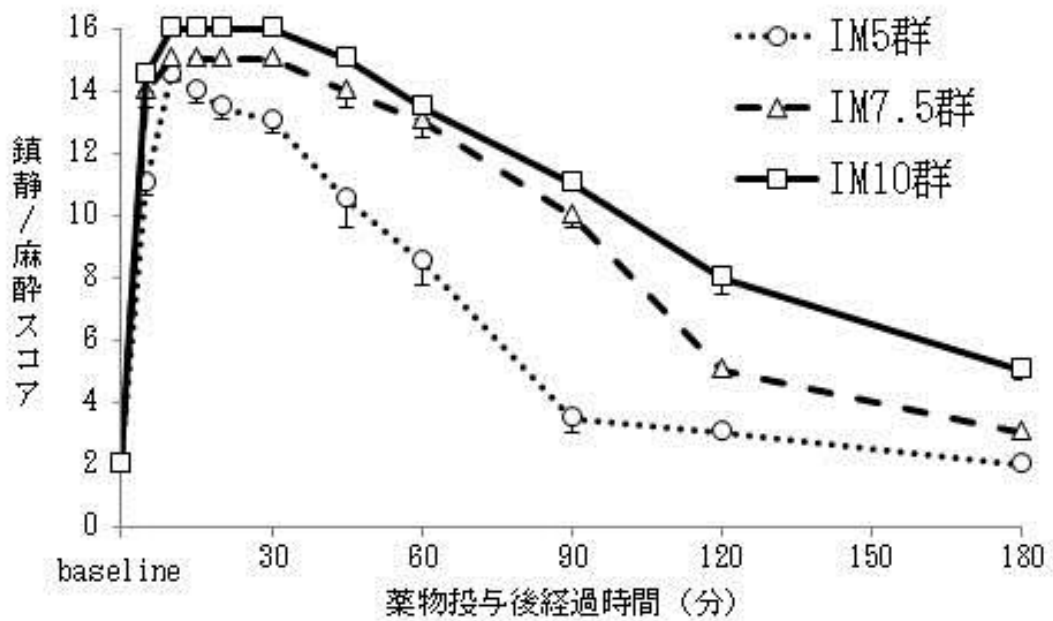


図 3-1. 鎮静/麻酔スコアの推移

シンボルと垂直方向の直線はそれぞれ各群のスコアの中央値と四分位偏差を示す。鎮静/麻酔スコアは用量依存性に高値で推移した。baseline: 薬物投与前値。IM5 群: アルファキサロン-HPCD 5 mg kg^{-1} IM 投与、IM7.5 群: アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg^{-1} IM 投与、IM10 群: アルファキサロン-HPCD 10 mg kg^{-1} IM 投与。

4) 自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度

鎮静/麻酔スコア算出のために評価した 5 項目のスコアの推移を図 3-2 に示した。いずれの群においても、すべての評価項目において、薬物投与後 5 分からスコアの著しい増大を示した。

「顎緊張性スコア」の中央値は IM10 群においてのみ、同項目におけるスコア最大値（スコア 2）を示した。結果として、「顎緊張性スコア」は IM10 群において、薬物投与後 10～30 分後においてスコア最大値（スコア中央値 2）を示し、IM7.5 群では薬物投与後 10 分（スコア中央値 1.5）、また IM5 群では薬物投与後 10～15 分（スコア中央値 0.5）でスコアが最大に達した。これらの「顎緊張性スコア」の変化は用量依存性に有意な高値を示した ($P < 0.001$)。

その他の 4 項目は、いずれの群においても、スコアの中央値が各項目のスコア最大値に達した。「自然姿勢スコア」は、IM5 群で薬物投与後 10～30 分にスコア最大値（スコア 4）を示し、IM7.5 群および IM10 群では薬物投与後 5～60 分においてスコア最大値を示した。「横臥抵抗性スコア」は IM5 群で薬物投与後 5～30 分にスコア最大値（スコア 3）を示し、IM7.5 群および IM10 群では薬物投与後 5～90 分においてスコア最大値を示した。「音への反応スコア」は IM5 群で薬物投与後 10～15 分にスコア最大値（スコア 4）を示し、IM7.5 群および IM10 群では薬物投与後 5～45 分においてスコア最大値を示した。「全体的態度スコア」は IM5 群で薬物投与後 10～30 分にスコア最大値（スコア 3）を示し、IM7.5 群で薬物投与後 15～30 分、また IM10 群では薬物投与後 10～60 分においてスコア最大値を示した。

「自然姿勢スコア」および「音への反応スコア」は、IM7.5 群および IM10 群において、IM5 群と比較して有意に高かった（それぞれ $P = 0.013$ および $P < 0.001$ ）。「横臥抵抗性スコア」および「全体的態度スコア」において、群間に有意な差は認められなかった ($P = 0.105$ および $P = 0.108$)。

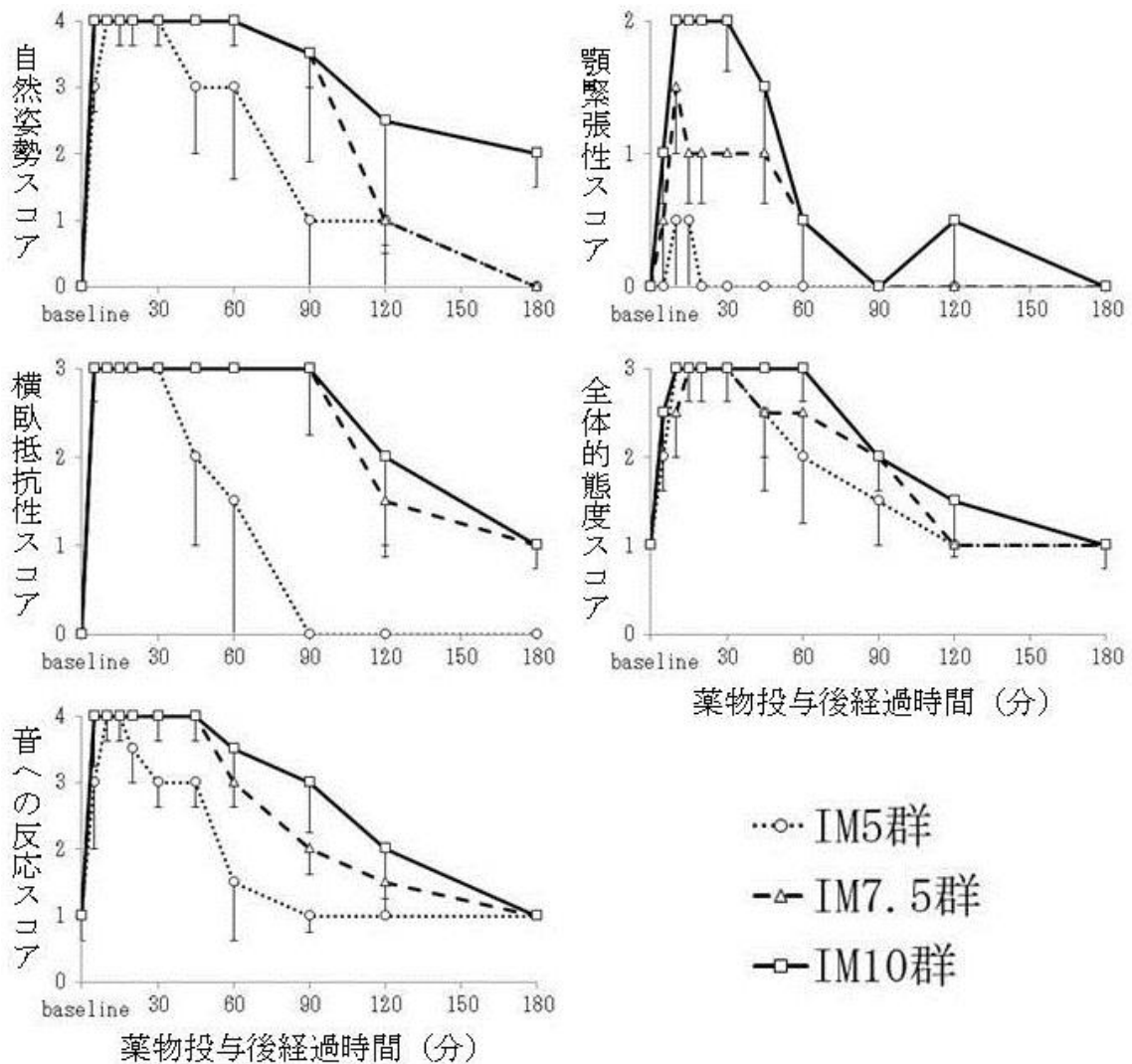


図 3-2. 鎮静/麻酔スコアの項目別推移

シンボルと垂直方向の直線はそれぞれ各群のスコアの中央値と四分位偏差を示す。「自然姿勢スコア」、「横臥抵抗性スコア」および「音への反応スコア」は、IM7.5 群および IM10 群において、IM5 群と比較して有意に高かった。また、「顎緊張性スコア」は用量依存性に有意な高値を示した。「全体的態度スコア」は群間に有意な差は認められなかった。baseline: 薬物投与前値。IM5 群: アルファキサロン-HPCD 5 mg kg^{-1} IM 投与、IM7.5 群: アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg^{-1} IM 投与、IM10 群: アルファキサロン-HPCD 10 mg kg^{-1} IM 投与。

5) 麻酔回復スコア

表3-3に各群の麻酔回復スコアおよび麻酔回復期に認められた有害事象の発生率を要約した。各群のすべての供試犬において、麻酔回復の初期に一時的な筋振戦と歩行開始時の運動失調を認めた。また、麻酔回復の初期に四肢を伸展する姿勢を間欠的に呈する供試犬が、IM5群で4頭、IM7.5群で3頭、IM10群で5頭認められた。加えて、同じく麻酔回復の初期において、前肢の遊泳運動が、IM5群で3頭、IM7.5群で2頭、IM10群で3頭認められた。本研究の麻酔回復期において過剰な興奮もしくは発揚や攻撃性を呈する供試犬は認められなかった。結果として、麻酔回復スコアは、すべての供試犬においてスコア3に分類された。

表 3-3. 麻酔回復スコアおよび麻酔回復期の有害事象の発生率

スコア	アルファキサロン-HPCD IM投与		
	IM5群	IM7.5群	IM10群
スコア1: Poor	0頭	0頭	0頭
スコア2: Moderately smooth	6頭	6頭	6頭
スコア3: Quite smooth	0頭	0頭	0頭
スコア4: Very smooth	0頭	0頭	0頭
スコア中央値 [四分位偏差]	3 [0]	3 [0]	3 [0]
筋振戦の発生率	100%	100%	100%
運動失調の発生率	100%	100%	100%
四肢伸展の発生率	67%	50%	83%
遊泳運動の発生率	50%	33%	50%

数値は頭数または中央値[四分位偏差]および各群に占める割合を示す。

IM5群：アルファキサロン-HPCD 5 mg kg⁻¹ IM投与、IM7.5群：アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg⁻¹ IM投与、IM10群：アルファキサロン-HPCD 10 mg kg⁻¹ IM投与。

3. 生理機能への影響

生理機能測定項目の変化を図 3-3 に示した。体温は、薬物投与後に緩徐に低下し、いずれの群においても薬物投与後 20~180 分にかけて baseline と比較して有意な低下を示した ($P=0.011$) が、群間に有意差は認められなかった ($P=0.179$)。薬物投与後の体温の平均値は IM5 群で 35.5~38.0°C、IM7.5 群で 35.8~38.0°C、IM10 群で 35.7~37.7 °C を推移した。薬物投与後の心拍数は、統計学的に有意な変化は認められないものの ($P=0.789$)、いずれの群も薬物投与後 10 分に最大値を示し、その平均値は IM5 群で 110~126 回/分、IM7.5 群で 90~130 回/分、IM10 群で 85~138 回/分で推移し、群間に有意差は認められなかった ($P=0.617$)。NIMABP は、いずれの群においても、薬物投与後 5~90 分に baseline と比較して有意に低下した ($P=0.012$) が、臨床上問題となる低血圧 (NIMABP < 60 mmHg) は認められず、その平均値は IM5 群で 99~128 mmHg、IM7.5 群で 88~145 mmHg、IM10 群で 86~139 mmHg で推移した。しかし、IM10 群では、IM5 群と比較して有意に低い NIMABP で推移した ($P=0.005$)。薬物投与後 120 分以降には、IM5 群のすべての供試犬で体動を示し、NIMABP 測定が困難となった。

薬物投与後にはすべての供試犬で自発呼吸は維持されたが、呼吸数はいずれの群においても薬物投与後 5~120 分に baseline と比較して有意な低下を示し ($P=0.015$)、その平均値は IM5 群で 16~24 回/分、IM7.5 群で 11~24 回/分、IM10 群で 6~20 回/分で推移し、用量依存性に低値を示した ($P<0.001$)。気管挿管中の PETCO₂ は薬物投与後 15 または 20 分に最大値を示し、その平均値は IM5 群で 44~49 mmHg、IM7.5 群で 41~46 mmHg、IM10 群で 40~52 mmHg を推移した。SpO₂ の baseline は体動等で測定できなかったことから、測定可能となった薬物投与後 5 分以降から測定不可能となるまでの数値を示した。SpO₂ の平均値は、IM5 群で 92~96%、IM7.5 群で 92~99%、IM10 群で 88~97% を推移し、IM10 群では IM5 群および IM7.5 群と比較して有意な低値を示した ($P=0.013$ および $P=0.034$)。薬物投与後には、一過性の低酸素血症を IM5 群の 1 頭 (薬物投与後 10 分に SpO₂ 78%) および IM7.5 群の 2 頭 (薬物投与後 10 分に SpO₂ 86% および 15 分に SpO₂ 88%) を認め、IM10 群の 2 頭において持続的な低酸素血症を認めた (薬物投与後 5 分~15 分に SpO₂ 85~89% および 10 分~20 分に SpO₂ 75~86%)。

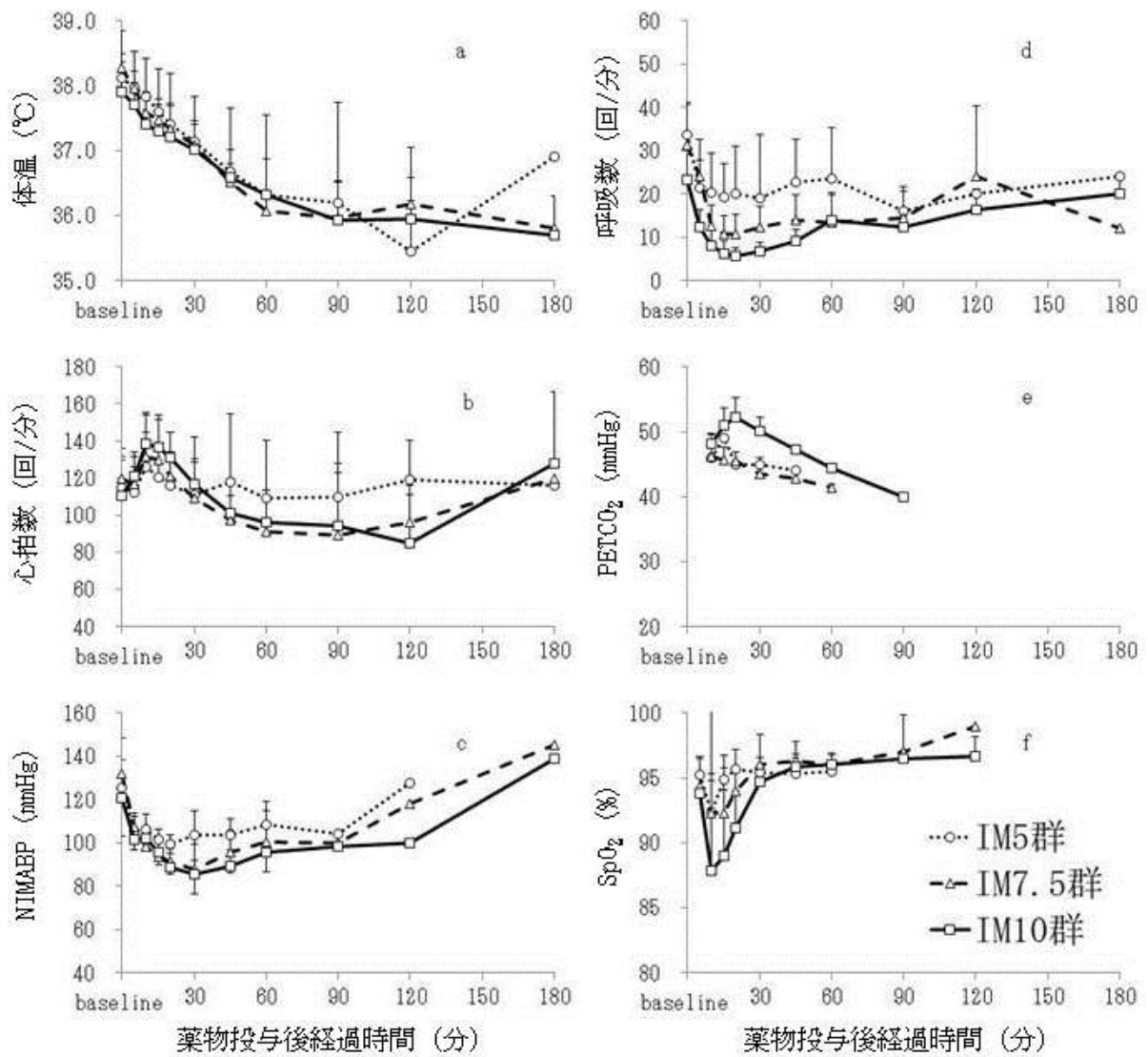


図 3-3. 生理機能測定項目の変化

各薬物 IM 投与前後の体温 (a)、心拍数 (b)、非侵襲的平均動脈血圧 (NIMABP, c)、呼吸数 (d)、終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO₂, e) および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂, f) の変化を示す。シンボルと垂直方向の直線は各群の平均値と標準偏差を示す。体温はいずれの群も薬物投与後に徐々に低下した (a)。心拍数の変化に群間における差は認められなかった (b)。NIMABP はいずれの群も薬物投与後に一時的に低下した (c)。呼吸数はいずれの群も薬物投与後に一時的に低下し、用量依存性に低値を示した (d)。気管挿管中の PETCO₂ は一過性に高値を示した (e)。薬物投与後の SpO₂ は IM10 群で、IM5 群および IM7.5 群と比較して、有意に低値を示した (f)。baseline: 薬物投与前値。IM5 群: アルファキサロン-HPCD 5 mg kg⁻¹ IM 投与、IM7.5 群: アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg⁻¹ IM 投与、IM10 群: アルファキサロン-HPCD 10 mg kg⁻¹ IM 投与。

IV. 考 察

本章では、健常なビーグル犬を用いてアルファキサロン-HPCD の 5 mg kg^{-1} 、 7.5 mg kg^{-1} 、 10 mg kg^{-1} の IM 投与の麻酔効果を検討し、犬においてアルファキサロン-HPCD 製剤の IM 投与によって用量依存性の鎮静/麻酔作用を得られることを初めて明らかにした。とくに、アルファキサロン-HPCD 製剤 7.5 mg kg^{-1} および 10 mg kg^{-1} の IM 投与では、気管挿管を許容する全身麻酔を得られた。また、アルファキサロン-HPCD 製剤 IM 投与後の呼吸循環抑制は比較的軽度であった。しかしながら、麻酔回復初期には一時的な筋肉の振戦および歩行開始時の運動失調を主とする有害事象を認めた。アルファキサロン-HPCD の単独 IM 投与による犬の注射麻酔では、麻酔回復初期の一時的な振戦等に注意を要するが、 7.5 mg kg^{-1} 以上の IM 投与で気管挿管が可能となる麻酔効果を得られ、 5 mg kg^{-1} の IM 投与では鎮静/不動化の効果を得られることから、犬の新たな IM 注射麻酔法として期待できる。

猫では、オーストラリアにおいてアルファキサロン-HPCD の IM 投与が承認されており、アルファキサロン-HPCD の薬剤添付文書には 10 mg kg^{-1} IM 単独投与によって深い鎮静効果もしくは軽度の麻酔効果が得られると記載されている。猫におけるアルファキサロン-HPCD の IV 投与による麻酔導入量は 5 mg kg^{-1} とされており [113]、動物種は異なるものの、アルファキサロン-HPCD 製剤の IM 投与による麻酔導入量は IV 投与の 2 倍程度と推察された。犬において、アルファキサロン-HPCD の IV 投与による麻酔導入量は $2\sim 3 \text{ mg kg}^{-1}$ と報告されており [55]、Muir ら [62] はアルファキサロン-HPCD 2 または 6 mg kg^{-1} の単独 IV 投与で軽度の呼吸循環抑制作用とともに短時間の良好な麻酔状態を得たと報告している。これらの報告から、アルファキサロン-HPCD 製剤の IM 投与におけるの至適な麻酔導入量を $4\sim 12 \text{ mg kg}^{-1}$ 程度と予想した。現在、入手可能なアルファキサロン-HPCD 製剤は、アルファキサロンを 10 mg mL^{-1} 含むことから、想定される至適 IM 麻酔導入量の投与体積は $0.4\sim 1.2 \text{ mL kg}^{-1}$ となる。一方で、欧州連邦製薬工業協会および欧州代替法バリデーションセンターは、動物福祉の観点から、実験犬での推奨 IM 投与体積を 0.25 mL kg^{-1} とし、その最大投与体積を 0.5 mL kg^{-1} と定めている [17]。これらのことを考慮し、本章では、麻酔効果を検討するアルファキサロン-HPCD 製剤の IM 投与量を 5 mg kg^{-1} (0.5 mL kg^{-1})、 7.5 mg kg^{-1} (0.75 mL kg^{-1})、および 10 mg kg^{-1} (1.0 mL kg^{-1}) に設定するとともに、注射部位 1 か所あたりの最大

IM投与体積を0.5 mL kg⁻¹とした。

本章において、合計18回の薬物投与実験のうち6回でIM投与中に疼痛と関連すると疑われる行動変化(投与部位を気にする、攻撃性を示す、もしくは奇声をあげるなど)を投与量に関係なく認めた。現在、入手可能であるアルファキサロン-HPCD製剤は、1%のアルファキサロンと10%以下のHPCDを水で溶解した中性(pH 6.5~7.0)かつ等張(比重1.02-1.03)の水溶液であり、第1章および第2章で示したようにIV投与時に疼痛はなく、皮下投与時の疼痛や組織刺激性もないと考えられている[33]。本章においても、33%の供試犬でアルファキサロン-HPCDのIM投与中に疼痛反応を認めたが、その後の実験中および実験終了後の供試犬に疼痛反応や注射部位の病的変化は認められなかった。したがって、アルファキサロン-HPCDをIM投与しても組織刺激性はないと考えられ、本章で認められた供試犬の疼痛反応はIM投与による物理的な刺激に関連したものと考えられる。したがって、アルファキサロン-HPCDのIM投与時の疼痛を軽減するためには、投与体積を少なくするために、他の鎮静作用を持つ薬剤の混合IM投与方法の確立やより高濃度のアルファキサロン-HPCD製剤の開発が期待される。

第1章では、ビーグル犬にアルファキサロン-HPCD 3 mg kg⁻¹を単独IV投与し、平均16分の気管挿管維持が可能である速やかな麻酔導入効果が得られた。また、第2章では、犬臨床例にアルファキサロン-HPCDを2.14 mg kg⁻¹ [SD 0.53]の単独IV投与で気管挿管できた。Ferreら[22]は、犬にアルファキサロン-HPCD 2 mg kg⁻¹または10 mg kg⁻¹の単独IV投与によって速やかに麻酔状態を得られ、平均挿管維持時間は6.4分または26.2分であったと報告している。加えて、Muirら[62]は、犬に2 mg kg⁻¹、6 mg kg⁻¹、または20 mg kg⁻¹の単独IV投与によって、速やかな麻酔導入と用量依存性の麻酔効果を得られ、平均挿管維持時間は9.8分、31.4分または75.1分であったと報告している。本章では、犬にアルファキサロン-HPCDを単独IM投与することによって用量依存性の鎮静/麻酔効果を得られ、とくにIM7.5およびIM10群において、第1章および第2章でのアルファキサロン-HPCDの単独IV投与と同様に、すべての供試犬で気管挿管が可能であった。IM7.5およびIM10群では、同様の用量のアルファキサロン-HPCDをIV投与した場合[22, 62]と比較して鎮静/麻酔効果の発現は遅く、挿管維持時間や鎮静/麻酔効果の持続時間は長かった。一方で、IM5群ではほとんどの個体で気管挿管が実施困難であったが、30~45分程度の鎮静/不動化を得られた。今回、犬におけるアルファキサロンのIM投与時の薬物動態は検討していないが、IV投与時と比較して定常状態におけ

る分布容積の増大もしくはクリアランスの低下などの違いにより、アルファキサロンが体内で比較的長い時間滞留し、鎮静/麻酔効果が持続するものと推察される。

犬では、メデトミジン $20\sim 80\ \mu\text{g kg}^{-1}$ 単独IM投与によって平均 $12.6\sim 14.7$ 分で横臥に至り、メデトミジン $20\ \mu\text{g kg}^{-1}$ -ミタゾラム $0.3\ \text{mg kg}^{-1}$ 混合IM投与では平均 6.7 分、メデトミジン $20\ \mu\text{g kg}^{-1}$ -ブトルファノール $0.1\ \text{mg kg}^{-1}$ 混合IM投与では平均 6.9 分、メデトミジン $20\ \mu\text{g kg}^{-1}$ -モルヒネ $0.2\ \text{mg kg}^{-1}$ -ケタミン $5\ \text{mg kg}^{-1}$ 混合IM投与では平均 7.1 分で横臥に至ると報告されている[31, 109]。本章では、アルファキサロン-HPCDの単独IM投与によってIM5群で薬物投与後6分、IM7.5群で7分、IM10群で4分までにすべての供試犬が横臥に至り、メデトミジン単独IM投与の報告と比較して顕著に短かった。とくに、IM10群では、メデトミジン-ミタゾラム、メデトミジン-ブトルファノール、またはメデトミジン-モルヒネ-ケタミン混合IM投与における報告と比較しても速やかに横臥位に至っており、最大鎮静/麻酔効果の発現（薬物投与後10分）も極めて速やかであった。アルファキサロン-HPCDのIM投与による鎮静/麻酔効果の発現は非常に速やかであり、円滑な鎮静もしくは麻酔導入を期待できる。また、麻酔前投薬を実施していない犬におけるアルファキサロン-HPCD製剤の単独IM投与による気管挿管を目的とした麻酔導入用量は $5\ \text{mg kg}^{-1}$ よりも多いと考えられるが、 $5\ \text{mg kg}^{-1}$ IM投与は低侵襲の検査/処置（画像診断もしくは静脈血管確保など）を目的とした鎮静/不動化への臨床応用が期待できる。

本章では、アルファキサロン-HPCDのすべてのIM投与量において、麻酔回復初期に筋振戦や歩行再開時における運動失調などの有害事象を多く認めた。これらの所見は、第1章で示した臨床IV用量のアルファキサロン-HPCDを投与した犬の麻酔回復期やManeyらの報告[55]におけるアルファキサロン-HPCDをIV投与した犬の麻酔回復期における有害事象と類似していた。ラットや猿における動物実験では、HPCDのIV投与による筋振戦発現の報告はなく[9]、これらの有害事象はアルファキサロン自体の作用に関連すると推測される。第1章および本章において、供試犬の麻酔回復初期に認められた筋振戦は、頭部拳上～胸骨座位に至る前後で顕著に認められ、とくに体動時に強まる様子を認めた。これらの所見は小脳機能障害時に認められる企図振戦[16, 49]と類似しており、同時期に認められた四肢の伸展は、外観上、除脳固縮または除小脳固縮の反応[79]と類似していた。小脳のプルキンエ細胞は、生理的に脳内における神経ステロイドの主要な合成部位であり、同時に神経ステロイドが結合するGABA_A受容体

が存在し、プルキンエ細胞の活動に対して抑制性に働きかけると報告されている [108]。アルファキサロン-HPCD投与後の麻酔回復期に見られる筋振戦などの原因や作用機序について言及した報告はないが、アルファキサロン-HPCDが他のCNS領域と比較して小脳におけるGABA_A受容体に対して比較的長く作用することにより、一時的に残存する小脳活動の抑制が顕在化し、その結果として、麻酔回復初期に筋振戦、四肢伸展、および運動失調などの有害事象が認められた可能性がある。また、投与量の違いはあるものの、第1章における臨床IV用量のアルファコサロン-HPCDを投与した供試犬の麻酔回復における有害事象の発生率（83%）やManeyら [55] が報告したアルファキサロン-HPCDをIV投与した後の犬の麻酔回復における有害事象の発生率（75%）と比較して、本章におけるアルファキサロン-HPCD製剤IM投与後の有害事象発生率（100%）は極めて高く、麻酔回復の質は悪かった。第1章と比較して、本章の観察期間中における体温低下はより顕著であったことから、本章で認められた筋振戦は生理的な体温調節機構としてのシバリングを含んでいる可能性もある。しかしながら、本章と第1章における麻酔回復期の有害事象発生率の違いは、アルファキサロン-HPCDの投与経路による薬物動態の差異と関連している可能性も考えられ、今後アルファキサロン-HPCDのIM投与時における薬物動態解析が重要であると考えられる。

一方、第2章において、アルファキサロン-HPCDをIV投与して麻酔導入し、OS麻酔で麻酔維持した供試犬における麻酔回復期に流涎過多が2.0%で認められたが、四肢伸展や発揚などの有害事象は認められず、麻酔回復期における有害事象の発生率は、本章および第1章に比較して極めて低かった。第1章の考察において述べたように、アルファキサロン-HPCDを用いた犬の全身麻酔において、麻酔前投薬として鎮静薬または鎮痛薬を投与し、麻酔回復期に鎮静/鎮痛作用を残存させることで、アルファキサロン-HPCDの麻酔回復期に認められる有害事象の発生を軽減できると期待される。アルファキサロン-HPCDのIM投与では、アルファキサロン-HPCDの投与体積の減少に加えて、最小限の有害事象で円滑な麻酔回復を得るためにも、他の鎮静作用を持つ薬剤を併用することが重要であると考えられる。また、第2章で述べたようにアルファキサロン-HPCDのIV投与による麻酔導入後OS麻酔を維持することでも、アルファキサロン-HPCD麻酔後に見られる有害事象発生が軽減されたことから、アルファキサロン-HPCDのIM投与を麻酔導入法として用い、その後OS麻酔で全身麻酔を維持することで、麻酔回復がより円滑になると考えられる。

本章では、第1章での臨床IV用量のアルファキサロン-HPCD投与と比較して、アルファキサロンIM投与後の鎮静/麻酔効果の時間経過に伴って、持続的に体温が低下した。全身麻酔中における体温の低下は、①比較的温度が高い中枢温が、麻酔/鎮静薬による血管拡張作用により四肢などの比較的温度の低い末梢へ再分布する「再分布性低体温」により急速に中枢温が低下、②麻酔/鎮静薬の不動化作用により行動性の体温調整機構が抑制されるのと同時に、視床下部の体温調整中枢が抑制を受けることで自律性の体温調整機構も抑制されることで熱産生が低下、一方で周辺環境温と体温の差による熱輻射が生じることで体温が持続的に低下、③末梢血管の収縮により末梢からの輻射が抑制されることで、中枢温はほぼ横ばいとなる、の3つの相に分かれるとされている[95]。第1章と比較して、本章では、アルファキサロン-HPCDのIM投与により、麻酔/鎮静持続時間が顕著に延長しており、初期の再分布性低体温のみならず、周辺環境温と体温の差により、時間経過とともに体温が持続的に低下したものと考えられる。輻射による熱放散に対しては、外部からの体幹部の保温により生体の周辺環境温を上昇することが有用であり[10]、低体温に関連する凝固異常の防止、術後疼痛の軽減および麻酔回復時のシバリングの予防効果が期待できる[87]。

Muirら[62]は、アルファキサロン-HPCDを 6 mg kg^{-1} または 20 mg kg^{-1} でIV投与した犬において一時的な心拍数増大と用量依存性の動脈血圧低下および肺動脈血圧の低下を認め、全身血管抵抗も低下傾向を示すが、心拍出量は維持されたと報告している。本章においても、第1章における臨床IV用量のアルファキサロン-HPCD投与と同様に、薬物投与後10分までに心拍数の増大傾向用量依存性の血圧低下を認めており、末梢血管拡張に伴う全身血管抵抗の低下と代償反応としての一時的な心拍数増大であると考えられる。なお、このアルファキサロン-HPCDをIM投与した際に認めた血圧低下では、臨床上問題となる低血圧(NIMABP $<60 \text{ mmHg}$)は認められなかった。したがって、犬にアルファキサロン-HPCDを $5\sim 10 \text{ mg kg}^{-1}$ でIM投与した場合に認められる心血管系へ作用(末梢血管拡張による全身血管抵抗の低下)は、同様の用量をIV投与した報告[62]と類似しており、心拍数増大によって代償され、循環器系機能は十分に温存されると考えられる。

アルファキサロン-HPCDを犬にIV投与すると用量依存性に呼吸回数が減少し、IV投与量 6 mg kg^{-1} 以下では一回換気量は維持されるものの、 20 mg kg^{-1} では一回換気量の低下も生じ、これらのIV投与量では分時換気量低下と関連する軽度の動脈血炭酸ガ

ス分圧の上昇を認めたと報告されている[62]。また、アルファキサロン-HPCDを6 mg kg⁻¹ または20 mg kg⁻¹ でIV投与した場合、1～3分程度持続する無呼吸を認めたと報告されている[62]。本章においても、アルファキサロン-HPCDを5～10 mg kg⁻¹ でIM投与後に供試犬の呼吸数は用量依存性に減少し、気管挿管後のPETCO₂も用量依存性に高くなる傾向を認めたが、無呼吸は認められなかった。アルファキサロン-HPCDを5～10 mg kg⁻¹ でIM投与した場合、犬に軽度の低換気および低酸素血症を用量依存性に生じるが、自発呼吸は維持されることから、安全性の高い鎮静/麻酔法と考えられる。しかしながら、アルファキサロン-HPCDをIM投与する際には、低換気および低酸素血症を検出するためのモニタリングの実施と併せ、低酸素血症を予防するため、犬に補助的に酸素吸入させることが望ましいと考える。

本章では、供試犬にアルファキサロン-HPCDを1日おきに繰り返しIM投与した。アルファキサロンIM投与後の薬物動態の報告はないが、犬にアルファキサロン-HPCDをIV投与した場合、高い血漿クリアランス (59.4 ml 分⁻¹ kg⁻¹) と短い排泄半減期 (24分) を示し、組織蓄積も乏しいことから[22, 62]、持続静脈内投与による全静脈麻酔法にも応用が可能であるとされている[35, 83]。また、アルファキサロンの主要な代謝経路は肝臓であり、肝臓におけるCYP450sなどの酵素活性が抑制されると、アルファキサロン-HPCDの麻酔効果の強さは変わらないが、その作用持続時間は延長すると報告されている[69, 94]。本章では、アルファキサロン-HPCDを5～10 mg kg⁻¹ でIM投与した場合において用量依存性の麻酔効果を認めたが、その作用持続時間には群間に差は見られなかった。これらのことから、アルファキサロンを1日おきに繰り返しIM投与したことで組織への蓄積もしくは代謝遅延が生じた可能性は乏しいと推察され、むしろ繰り返したIM投与の結果、アルファキサロンの代謝臓器である肝臓において酵素誘導が生じ、3回目の薬物投与実験となったIM10群では、麻酔効果の持続時間が短縮した可能性が考えられる。

本章において、犬では、アルファキサロン-HPCDを7.5 mg kg⁻¹ または10 mg kg⁻¹ でIM投与することで気管挿管可能となる麻酔状態を得られ、同様の用量をIV投与した場合[62]よりも長く気管挿管が維持され、無呼吸も認められないことが明らかとなった。さらに、アルファキサロン-HPCDのIM投与には呼吸数低下に関連する低酸素血症を認めたものの、呼吸循環器系機能の抑制は比較的軽度であった。一方、アルファキサロン-HPCDを5 mg kg⁻¹ でIM投与した場合、気管挿管可能となる麻酔状態は得

られなかったものの、軽度の呼吸循環器系抑制で短時間の鎮静/不動化作用を得られた。以上のことから、アルファキサロン-HPCD の IM 投与は、呼吸循環器系機能の抑制が少ない新たな犬の IM 注射鎮静/麻酔法として期待できる。しかしながら、アルファキサロン-HPCD の IM 投与を犬に臨床応用するためには、投与体積に起因する考えられる IM 投与時の疼痛反応、麻酔回復初期の一時的な筋肉の振戦および歩行開始時の運動失調など、今回認められた有害事象を最小限とすることが重要な課題であると考えられた。

(本章の内容の一部は, Tamura, J., Ishizuka, T., Fukui, S., Oyama, N., Kawase, K., Miyoshi, K., Sano, T., Pasloske, K. and Yamashita, K. 2014. The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J. Vet. Med. Sci.* in press として公表した。)

V. 小 括

アルファキサロン-HPCD を 5、7.5 および 10 mg kg⁻¹ で供試犬に繰り返し単独 IM 投与し、その鎮静/麻酔効果および有害事象について基礎的に検討した。臨床上健康なビーグル犬 6 頭 (雄 3 頭, 雌 3 頭, 平均年齢 4.2 歳 [SD 1.0], 平均体重 10.1 kg [SD 0.8]) を 1 日おきに繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD 製剤を第 1 日目に 5 mg kg⁻¹ IM (IM5 群、n=6)、第 3 日目に 7.5 mg kg⁻¹ IM (IM7.5 群、n=6)、第 5 日目に 10 mg kg⁻¹ IM (IM10 群、n=6) を投与した。薬物投与開始時を 0 分とし、薬物投与後 5、10、15、20、30、45、60、90、120 および 180 分に供試犬の鎮静/麻酔状態、体温および呼吸循環器系機能を非侵襲的に測定/評価した。また、薬物投与終了後に気管挿管を実施し、その難易度を気管挿管スコアで評価し、麻酔回復期の様子を麻酔回復スコアで評価した。これらの評価は、供試犬がふらつきなく歩行可能となるまで行い、薬物投与後 180 分までに歩行可能となった場合には、その時点で測定を終了とした。

すべての供試犬が薬物投与後 7 分までに横臥位に至り、持続時間は用量依存性に延長した (横臥維持時間: IM5 群平均 36 分、IM7.5 群 87 分、および IM10 群 115 分)。IM7.5 および IM10 群では、すべての供試犬で気管挿管維持が可能であった (挿管維持時間: IM7.5 群平均 46 分、IM10 群 58 分) が、IM5 群では 1 頭のみで気管挿管できた。また、臨床上問題となる低血圧は発生しなかったが、用量依存性の体温低下、呼吸数減少および血圧低下を認め、呼吸数低下を原因とする一時的な低酸素血症を認めた (IM5 群 1 頭、IM7.5 群 2 頭および IM10 群 2 頭)。IM 投与中における疼痛反応 (33%)、麻酔回復初期の一時的な筋肉の振戦 (100%) および歩行開始時の運動失調 (100%) を主とした有害事象を認めた。

以上のことから、犬では、アルファキサロン-HPCD の 7.5~10 mg kg⁻¹ IM 投与では、気管挿管可能となる麻酔状態を得られることが明らかとなった。また、IM 投与後には呼吸数低下に関連する低酸素血症を認めたものの、呼吸循環抑制は比較的軽度であった。一方、アルファキサロン-HPCD の 5 mg kg⁻¹ IM 投与では、軽度の呼吸循環抑制で短時間の鎮静/不動化作用を得られた。アルファキサロン-HPCD の IM 投与は、呼吸循環器系機能の抑制が少ない犬の IM 注射鎮静/麻酔法として期待できるが、犬に臨床応用するためには、投与体積に起因する IM 投与時の疼痛反応、麻酔回復初期の一時的な振戦や運動失調などの有害事象を最小限とすることが重要な課題である。

第 4 章

犬におけるメデトミジン-ブトルファノール-アルファキサロン筋肉内投与による 麻酔効果と呼吸循環器系機能への影響

I. 小 緒

第 3 章では、犬にアルファキサロン-HPCD 製剤の IM 投与によって、比較的軽度の呼吸循環抑制で用量依存性の鎮静/麻酔効果を得られることを明らかにした。具体的には、アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg^{-1} および 10 mg kg^{-1} の IM 投与で気管挿管でできる麻酔状態を得られ、 5 mg kg^{-1} IM では短時間の鎮静/不動化を得られた。しかし、アルファキサロン-HPCD の IM 投与を犬に臨床応用するためには、投与体積に起因する投与時の疼痛反応、麻酔回復初期の一時的な筋肉の振戦および歩行開始時の運動失調などの有害事象を最小限とすることが重要な課題であることも明確になった。

近年、獣医療の麻酔・疼痛管理では、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念が導入され、犬においてもこれらの概念を導入した全身麻酔法が検討されている [6, 34]。メデトミジンは、鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持つ α_2 -作動薬であり、強力な鎮静鎮痛作用を示す [31, 99, 111]。ブトルファノールは、 μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、犬では α_2 -作動薬の鎮静鎮痛効果を増強する目的で併用されている [23, 31, 65]。メデトミジンとブトルファノールは、アルファキサロン-HPCD と同様にわが国において動物用医薬品として承認され、すでに 10 年以上に渡って広く臨床応用されており、個々の薬物として犬における安全性が担保されている。

以上のことから、アルファキサロン-HPCD にメデトミジンおよびブトルファノールを併用することで、鎮痛効果を高めてアルファキサロン-HPCD の要求量を軽減（つまり投与体積を減少）し、鎮静効果の付加によって麻酔回復期の有害事象を最小限にできると期待される。そこで、メデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた犬の IM 投与での注射麻酔法 (MBA 麻酔) の臨床応用の可能性を基礎的ならびに臨床的に検討した。まず、本章では、実験用ビーグル犬 6 頭を用い、MBA 麻酔の鎮静/麻酔導入効果および有害事象について基礎的に検討した。

II. 材料および方法

1. 供試犬

臨床上健康なビーグル犬6頭(雄3頭, 雌3頭, 年齢1~5歳, 平均2.9歳 [SD 1.5], 体重 8.6~16.8 kg, 平均 11.5 kg [SD 3.2]) を最低 10 日間隔で繰り返し用い、3 回の薬物投与実験を実施した。すべての供試犬は、実験開始前の 12 時間以上絶食とし、自由飲水とした。なお、本章の研究内容は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を受けた(動物実験計画承認番号 VH22B17)。

2. 実験プロトコール

すべての薬物投与群において、まず、供試犬を OS 麻酔下でカテーテル設置等の実験準備を実施した。続いて、全身麻酔から回復させ、その 1 時間後に安静時の鎮静/麻酔状態、体温および呼吸循環器系パラメーターを測定した (baseline)。baseline を測定した後、各供試犬に被検薬を投与した。被検薬投与後には、投与後 120 分まで経時的に鎮静/麻酔状態、体温および呼吸循環器系測定項目を測定した。

1) 実験準備

すべての供試犬をセボフルラン (セボフロ[®], DS ファーマアニマルヘルス, 大阪) でマスク導入してカフ付き気管チューブ (内径 7.5 または 8.5mm, 株式会社トップ, 東京) を気管挿管し、セボフルラン気化器のダイヤルを 3% に設定して OS 麻酔を開始した。OS 麻酔下で横臥保定し、足背動脈に 22G カテーテル (サーフローF&F, テルモ, 東京) を留置した。また、右頸静脈から 18G 中心静脈カテーテル (血管留置カテーテルキット, メディキット, 東京) を挿入し、その先端を中心静脈に留置した。実験準備完了後に OS 麻酔を中止し、喉頭反射の回復を確認して気管チューブを抜管した。

2) 薬物投与実験

すべての供試犬において、実験準備完了後の抜管後 1 時間目に安静時の鎮静/麻酔状態、体温ならびに呼吸循環器系測定項目の baseline を測定した。続いて、供試犬に、メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} の混合 IM 投与 (MBA 群, n=6)、メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} の混合 IM 投与 (MB 群, n=6)、またはアルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} の単独 IM 投与 (ALFX 群, n=6) を実施した。

具体的には、MBA 群では、アルファキサロン 10 mg mL⁻¹ を含有するアルファキサロン-HPCD (アルファキサン[®], Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京) 10 mL にメデトミジン 1 mg mL⁻¹ を含有する塩酸メデトミジン製剤 (ドミツール[®], 日本全薬工業株式会社, 福島) 0.1 mL およびブトルファノール 5 mg mL⁻¹ を含有する酒石酸ブトルファノール製剤 (ベトルファール[®], Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京) 2 mL を混合してメデトミジン 8.3 μg mL⁻¹-ブトルファノール 0.83 mg mL⁻¹-アルファキサロン 8.3 mg mL⁻¹ とした MBA 混合液を調整し、この MBA 混合液 0.3 mL kg⁻¹ を各供試犬に IM 投与した。また、MB 群および ALFX 群では、MBA 混合液の投与体積に合わせて、その最終投与体積を生理食塩水 (生理食塩液, 大塚製薬, 東京) で 0.3 mL kg⁻¹ に希釈調整して IM 投与した。IM 投与では、23 ゲージ 1 インチ注射針 (TOP 注射針, 株式会社 トップ, 東京) を用い、各供試犬の腰背部筋肉に注入投与した。

各薬物投与後 2、5、10、15、20、30、45、60、90 および 120 分に供試犬の鎮静/麻酔状態を評価するとともに、体温ならびに呼吸循環器系測定項目を測定した。また、120 分以降も、供試犬が起立および自力歩行可能となるまで行動観察を継続した。

3. 鎮静/麻酔状態の評価

供試犬の薬物投与前後の鎮静/麻酔状態を評価するため、第 1 章および第 3 章と同様に、鎮静/麻酔スコア (表 4-1)、気管挿管スコア (第 1 章の表 1-2 参照) および麻酔回復スコア (第 1 章の表 1-3 参照) を用い、鎮静/麻酔効果、気管挿管の難易度および麻酔回復の状況の評価した。また、薬物投与開始から横臥に至るまでの時間 (横臥時間)、薬物投与開始から気管挿管に至るまでの時間 (挿管実施時間)、気管挿管後に喉頭反射が回復して抜管するまでの時間 (挿管維持時間)、薬物投与開始から初めて体動が認められるまでの時間 (初動時間)、横臥後に再び伏臥に至るまでの時間 (横臥持続時間) および薬物投与開始から起立するまでの時間 (起立時間) を記録した。

鎮静/麻酔スコアについては、この鎮静/麻酔スコアのオリジナルである Young ら [119] の報告に基づき、第 1 章および第 3 章で用いた供試犬の自然姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度の 5 項目に加えて、コッヘル止血鉗子 (瑞穂医科, 東京) を用いて後肢の第 4 趾端を鉗圧した際の供試犬の反応性を「足先摘み反応」として 0~3 の 4 段階のスコアで評価し、全 6 項目のスコア合計を鎮静/麻酔スコア (0~19) として評価した。

表 4-1. 鎮静/麻酔スコア

スコア	評価項目					
	自然姿勢	横臥抵抗性	音への反応	顎緊張性	全体的態度	足先摘み
0	起立	強く抵抗	飛び跳ねる	緊張	興奮	強く抵抗
1	怠惰な起立	抵抗	身体を動かす	わずかに緊張	覚醒	抵抗
2	起き上がり可能な横臥	わずかに抵抗	耳を動かす	弛緩	静穏	わずかに抵抗
3	起き上がり困難な横臥	無抵抗	わずかに反応	-	昏迷	無抵抗
4	横臥位	-	無反応	-	-	-

4. 体温および呼吸循環器系測定項目

供試犬の薬物投与前後の体温、心拍数、呼吸数、観血的収縮期動脈血圧（SABP）、平均動脈血圧（MABP）、拡張期動脈血圧（DABP）および中心静脈圧（CVP）を測定し、動脈血および静脈血の血液ガス分析を実施した。

体温、心拍数、呼吸数、観血的動脈血圧およびCVPの測定には、動物用生体情報モニタ（DS-7210、フクダ電子、東京）を用いた。体温は、体温測定用プローブ（サーミスタ温度プローブ、フクダ電子、東京）で直腸温を測定した。心拍数は、II誘導で測定した心電図を元に記録するか、聴診器で直接心音を聞いて測定した。呼吸数は、胸郭の動きを観察して測定した。SABP、MABPおよびDABPは、足背動脈に留置した22G血管カテーテルに圧トランスデューサー（CDX Press マイクロ 120cm, JUNKEN MEDICAL, 埼玉）を連結して測定した。CVPは、右頸静脈を介して、中心静脈に留置した18G中心静脈カテーテルに圧トランスデューサーを連結して測定した。

また、動脈血を足背動脈に留置したカテーテルから動脈血をヘパリン化した注射シリンジに嫌氣的に採取し、ほぼ同時に静脈血をCVPカテーテルから同様に嫌氣的に採取し、ただちに血液ガス分析装置（GEM プレミア 3000, アイ・エル・ジャパン, 東京）を用いて血液ガス分析を実施した。血液ガス分析では、動脈血 pH (pHa)、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂)、動脈血の乳酸濃度 (Lac)、中心静脈血酸素分圧 (PcvO₂) を測定し、動脈血の重炭酸濃度 (HCO₃⁻)、過剰塩基 (B. E.)、動脈血酸素飽和度 (SaO₂) および中心静脈血酸素飽和度 (ScvO₂) を算出した。pHa、PaCO₂、

PaO₂、および PcvO₂ の測定値は、採血直前の直腸温を元に温度補正を実施した。また、室内気の酸素濃度を 21%、大気圧を 760 mmHg、呼吸商 0.8 として、採血直前の直腸温、PaO₂ および PaCO₂ より以下の計算式で飽和水蒸気圧および肺泡気動脈血酸素分圧較差 (PA-aDO₂) を算出した[54]。

$$\text{飽和水蒸気圧 (mmHg)} = 4.58 \times 10^{[7.5 \times \text{体温} / (\text{体温} + 237.3)]}$$

$$\text{PA-aDO}_2 \text{ (mmHg)} = (760 - \text{飽和水蒸気圧}) \times 0.21 - \text{PaCO}_2 / 0.8$$

5. 統計学的分析

得られたデータを群間で統計学的に比較した。baseline との比較として、鎮静/麻酔スコアの比較にはフリードマン検定と Scheff 検定、体温および呼吸循環器系測定項目の比較には一元配置分散分析とボンフェローニ検定を実施した。また、横臥時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間の比較には一元分散分析とボンフェローニ検定、鎮静/麻酔スコア、気管挿管スコアおよび麻酔回復スコアの比較にはフリードマン検定と Scheff 検定、体温および呼吸循環器系測定項目の比較には二元配置分散分析とボンフェローニ検定、有害事象の発生率の比較に χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ である場合、有意差があるとした。

III. 成績

1. 各薬物投与前の供試犬の状態

すべての供試犬において、薬物投与前の全身状態や活動性に異常は認められなかった。鎮静/麻酔スコア、体温、心拍数、呼吸数、SABP、MABP、DABP、CVP、pHa、PaCO₂、PaO₂、SaO₂、HCO₃、B. E.、Lac、PA-aDO₂、PcvO₂および ScvO₂の baseline には、群間に有意な差は認められなかった（それぞれ $P=0.687$, $P=0.336$, $P=0.603$, $P=0.548$, $P=0.883$, $P=0.477$, $P=0.390$, $P=0.567$, $P=0.769$, $P=0.990$, $P=0.409$, $P=0.918$, $P=0.982$, $P=0.980$, $P=0.197$, $P=0.822$, $P=0.355$ および $P=0.617$ ）。

2. 各薬物の IM 投与时および投与直後の供試犬の状況

いずれの群も、保定者による通常の物理的保定によって IM 投与は円滑に実施できた。また、試験期間を通じて、すべての供試犬の注射部位には腫脹や発赤などの肉眼的な変化は認められず、注射部位を気にする供試犬も認められなかった。また、薬物投与後に横臥に至るまでの間に MB 群 2 頭および MBA 群 3 頭で悪心を認めたが、すべての供試犬において嘔吐は認められなかった。

3. 鎮静/麻酔効果

1) 鎮静/麻酔効果に関連する時間経過

表 4-2 に、各群の横臥時間、挿管実施時間、挿管維持時間、初動時間、横臥持続時間および起立時間を要約した。MB 群では、すべての供試犬が薬物投与後に伏臥位に至ったが、2 頭は横臥位に至らなかった。ALFX 群および MBA 群では、それぞれ薬物投与後 8 分および 14 分までにすべての供試犬が横臥した。気管挿管は、MB 群で 1 頭、ALFX 群で 5 頭、MBA 群で 6 頭において実施可能であったが、このうち気管挿管を維持できた供試犬は ALFX 群 1 頭および MBA 群 5 頭のみであった。このため、挿管実施時間および挿管維持時間の統計学的分析は実施できなかった。横臥持続時間および起立時間は MBA 群で ALFX 群と比較して有意に長く（横臥持続時間 $P=0.048$, 起立時間 $P=0.010$ ）、初動時間は MBA 群で MB 群および ALFX 群と比較して有意に長かった（それぞれ $P=0.001$ および $P=0.002$ ）。最終的に、MB 群 1 頭および MBA 群 3 頭で起立時間が 120 分を超え、MBA 群の 1 頭では 195 分の起立時間を要した。

表 4-2. 鎮静/麻酔効果に関連する時間経過

項目	MB群	ALFX群	MBA群
横臥時間 [#]	850秒 [SD 563] [†]	224秒 [SD 110] [*]	391秒 [SD 264]
挿管実施時間 [†]	—	12分	19分 [SD 6]
挿管維持時間 [†]	—	20分	60分 [SD 24]
初動時間 [#]	32分 [SD 6]	40分 [SD 11]	79分 [SD 22] ^{*†}
横臥持続時間 [#]	48分 [SD 28]	46分 [SD 13]	100分 [SD 48] [†]
起立時間	80分 [SD 25]	59分 [SD 21]	123分 [SD 44] [†]

数値は平均値 [SD : 標準偏差] を示す。[#] MB 群において、4 頭のみが横臥位に至り、また不動化効果を認めた。[†] 維持可能な気管挿管は、MB 群 0 頭、ALFX 群 1 頭および MBA 群 5 頭で実施可能であった。^{*} MB 群と比較して統計学的有意差あり ($P < 0.05$)。[†] ALFX 群と比較して有意差あり ($P < 0.05$)。MB 群：メドトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX 群：アルファキサロン 2.5mg kg^{-1} IM 投与。MBA 群：メドトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

2) 気管挿管スコア

表 4-3 に各群の気管挿管スコアを要約した。MB 群 1 頭、ALFX 群 5 頭、MBA 群 6 頭で気管挿管可能であったが、ALFX 群 1 頭および MBA 群 5 頭のみで気管挿管を維持できた (前述)。気管挿管スコアの中央値 [四分位偏差] は、MBA 群でスコア 2 [0.8]、ALFX 群でスコア 2 [0.0]、MB 群でスコア 1 [0.0] であり、群間に有意な差は見られなかった ($P=0.130$) が、気管挿管が実施可能であった供試犬の頭数および気管挿管を維持できた供試犬の頭数には群間に有意な差を認めた (ともに $P=0.005$)。

表 4-3. 気管挿管スコア

スコア	MB群	ALFX群	MBA群
スコア1: Poor	5頭	1頭	1頭
スコア2: Moderately smooth	1頭	5頭	3頭
スコア3: Quite smooth	0頭	0頭	0頭
スコア4: Very smooth	0頭	0頭	2頭
スコアの中央値 [四分位偏差]	1 [0.0]	2 [0.0]	2 [0.8]

数値は頭数または中央値 [四分位偏差] を示す。MB 群：メドトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX 群：アルファキサロン 2.5mg kg^{-1} IM 投与。MBA 群：メドトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

3) 鎮静/麻酔スコア

鎮静/麻酔スコアの推移を図 4-1 に示した。鎮静/麻酔スコアの最大値 (19) には、MBA 群 1 頭のみが薬物投与後 30 分に到達した。鎮静/麻酔スコアの中央値は、MB 群で薬物投与後 30~45 分、ALFX 群で薬物投与後 10~20 分、MBA 群で薬物投与後 10~30 分に最大値 (MB 群 : 12.5, ALFX 群 : 15.0, MBA 群 : 中央値 17.0) を示し、その後は緩徐に低下した。MBA 群の鎮静/麻酔スコアは、MB 群および ALFX 群と比較して、有意に高値で推移した (ともに $P < 0.001$)。

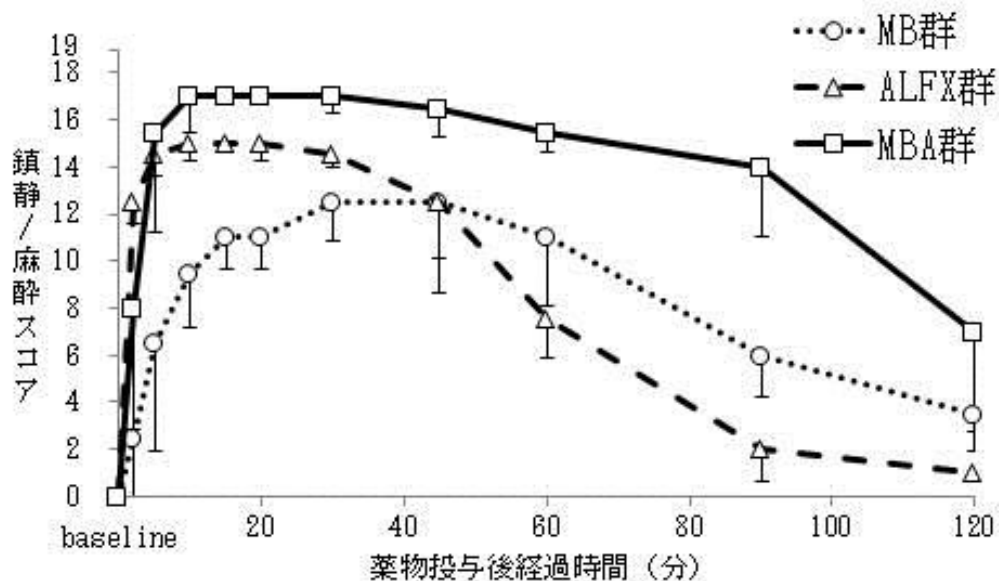


図 4-1. 鎮静/麻酔スコアの推移

シンボルと垂直方向の直線はそれぞれ各群のスコアの中央値と四分位偏差を示す。MBA 群の鎮静/麻酔スコアは、MB 群および ALFX 群と比較して、高値で推移した。MB 群 : メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX 群 : アルファキサロン 2.5mg kg^{-1} IM 投与。MBA 群 : メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

4) 鎮静/麻酔スコアの項目別推移

鎮静/麻酔スコア算出のために評価した 6 項目のスコアの推移を図 4-2 に示した。MB 群では、「横臥抵抗性スコア」および「音への反応スコア」を除く 4 項目において

スコア中央値が各項目におけるスコア最大値に到達しなかった。また、ALFX 群では、「顎緊張性スコア」、「全体的態度スコア」および「足先摘み反応スコア」の3項目においてスコア中央値が各項目におけるスコア最大値に到達しなかった。これに対し、MBA 群では、「足先摘み反応スコア」を除く5項目においてスコアの中央値が各項目におけるスコア最大値に到達した。

「自然姿勢スコア」のスコア中央値は、MB 群の薬物投与後 15～45 分（中央値 3.0）、ALFX 群の薬物投与後 2～30 分（中央値 4.0＝最大スコア）、MBA 群の薬物投与後 5～90 分（中央値 4.0＝最大スコア）において最大値を示し、ALFX 群および MBA 群において、MB 群と比較して有意に高値で推移した（それぞれ $P=0.003$ 、 $P<0.001$ ）。

「横臥抵抗性スコア」のスコア中央値は、MB 群の薬物投与後 30 分、ALFX 群の薬物投与後 2～45 分、MBA 群の薬物投与後 5～90 分において本スコアの最大値（スコア 3）に到達し、MBA 群、ALFX 群、MB 群の順に有意に高い値で推移した（ $P<0.001$ ）。

「音への反応スコア」のスコア中央値は、MB 群の薬物投与後 15 分、ALFX 群の薬物投与後 5～30 分、MBA 群の薬物投与後 5～90 分において本スコアの最大値（スコア 4）に到達し、MBA 群では MB 群および ALFX 群と比較して有意に高値で推移した（それぞれ $P<0.001$ および $P=0.024$ ）。

「顎緊張性スコア」のスコア中央値は、MB 群の薬物投与後 15～45 分（中央値 1.0）、ALFX 群の薬物投与後 5～30 分（中央値 1.0）、MBA 群の薬物投与後 10～15 分（中央値 2.0＝最大スコア）において最大値を示し、MBA 群では MB 群および ALFX 群と比較して有意に高値で推移した（それぞれ $P<0.001$ および $P<0.001$ ）。

「全体的態度スコア」のスコア中央値は、MB 群の薬物投与後 15～60 分（中央値 2.0）、ALFX 群の薬物投与後 2～45 分（中央値 2.0）、MBA 群の薬物投与後 30～60 分（中央値 3.0＝最大スコア）において最大値を示し、MBA 群では MB 群および ALFX 群と比較して有意に高値で推移した（それぞれ $P<0.001$ および $P=0.002$ ）。

「足先摘み反応スコア」のスコア中央値は、MB 群の薬物投与後 30 分（中央値 0.5）、ALFX 群の薬物投与後 15 分（スコア中央値 1.5）、MBA 群の薬物投与後 10～20 分（スコア中央値 2.0）において最大値を示し、MBA 群では MB 群および ALFX 群と比較して有意に高値で推移した（それぞれ $P<0.001$ および $P<0.001$ ）。また、ALFX 群では、MB 群と比較して高いスコアで推移したが、有意差は見られなかった（ $P=0.081$ ）

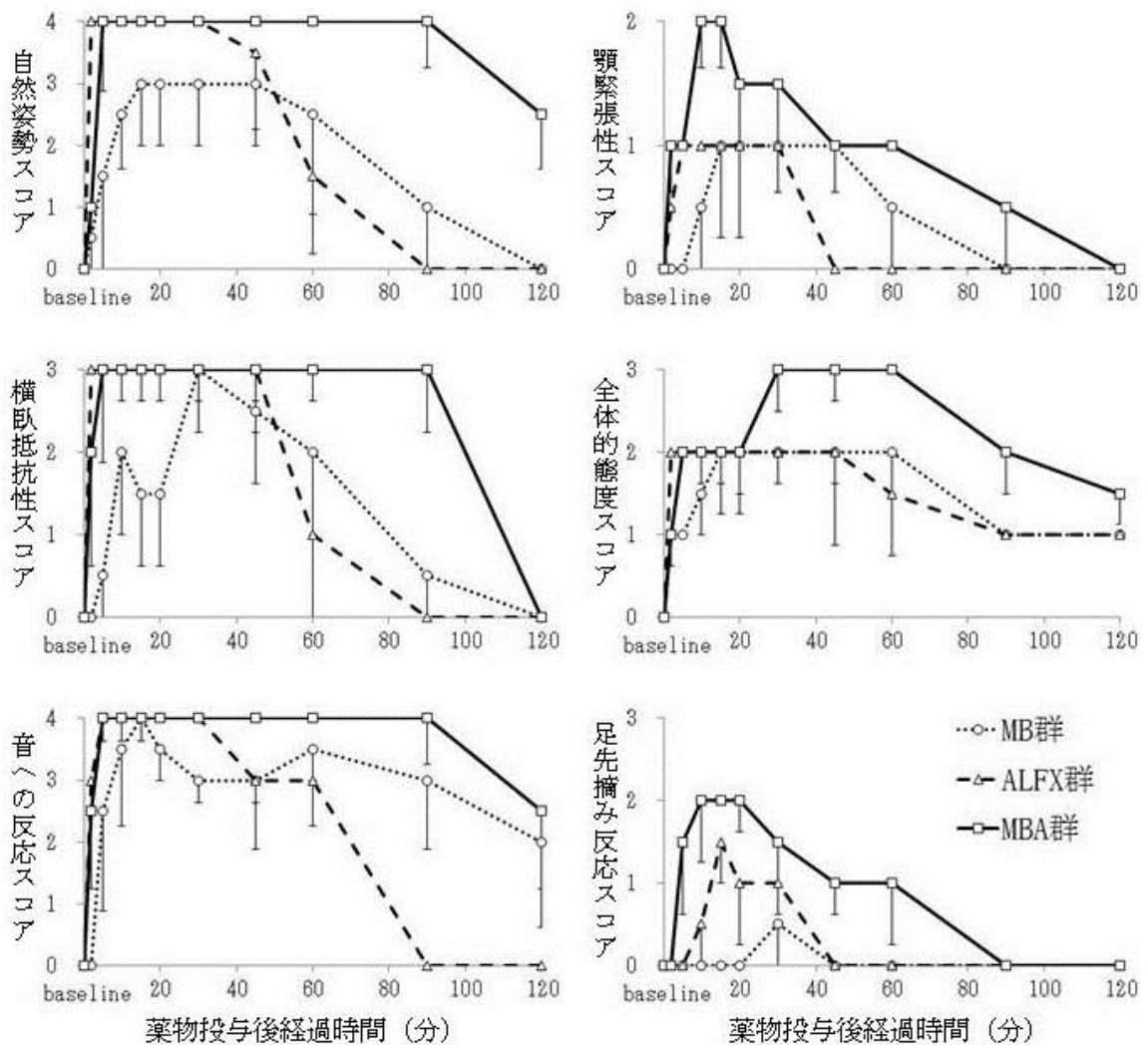


図 4-2. 鎮静/麻酔スコアの項目別推移

シンボルと垂直方向の直線はそれぞれ各群のスコアの中央値と四分位偏差を示す。「自然姿勢スコア」は、ALFX 群および MBA 群において、MB 群と比較して高値で推移した。「横臥抵抗性スコア」は、MBA 群、ALFX 群、MB 群の順に高い値で推移した。「音への反応スコア」、「顎緊張性スコア」、「全体的態度スコア」および「足先摘み反応スコア」は、MBA 群において、ALFX 群および MB 群と比較して、高値で推移した。baseline：薬物投与前値。MB 群：メドミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX 群：アルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} IM 投与。MBA 群：メドミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} 、およびアルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

5) 麻酔回復スコア

表 4-4 に各群の麻酔回復スコアおよび麻酔回復期に認められた有害事象の発生率を要約した。麻酔回復期の筋振戦、運動失調、四肢伸展および奇声/興奮の発生率にお

いて、群間に有意な差を認めないものの（それぞれ $P=0.135$, $P=0.472$, $P=0.347$ および $P=1.000$ ）、麻酔回復期の筋振戦は MBA 群で多く認められた。また、MB 群および ALFX 群では、麻酔回復期に一時的な発揚を認め、MBA 群 1 頭では奇声の発現を認めた。しかし、鎮静薬の追加投与を必要とする過度の発揚や攻撃性を呈する供試犬は認められなかった。結果として、麻酔回復スコアは多くの供試犬においてスコア 3 に分類され、群間に有意な差は認められなかった ($P=0.747$)。

表 4-4. 麻酔回復スコアおよび麻酔回復期の有害事象の発生率

スコア	MB群	ALFX群	MBA群
スコア1: Poor	0頭	0頭	0頭
スコア2: Moderately smooth	0頭	1頭	1頭
スコア3: Quite smooth	4頭	4頭	4頭
スコア4: Very smooth	2頭	1頭	1頭
スコア中央値 [四分位偏差]	3 [0.4]	3 [0.0]	3 [0.0]
筋振戦の発生率	33%	33%	83%
運動失調の発生率	17%	33%	50%
四肢伸展の発生率	0%	17%	0%
奇声/発揚の発生率	17%	17%	17%

数値は頭数または中央値[四分位偏差]、および各群に占める割合を示す。MB 群：メドミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX 群：アルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} IM 投与。MBA 群：メドミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

4. 体温および呼吸循環器系機能への影響

体温、心拍数、呼吸数、動脈血圧 (SABP, MABP, DABP) および CVP の変化を図 4-3、血液ガス分析結果を図 4-4 に示した。これらの体温および呼吸循環器系測定項目は、

MBA 群の体温および MBA 群と MB 群の心拍数を除いて犬の臨床的許容範囲内[85]で推移した。

いずれの群も薬物投与後に体温が緩徐に低下し、baseline より有意に低くなった ($P < 0.001$)。ALFX 群 (平均 37.3~37.7 °C) および MBA 群 (平均 36.6~37.8 °C) では、MB 群 (平均 37.3~37.9 °C) より大きな体温低下を示した ($P=0.030$ および $P < 0.001$)。とくに、MBA 群では、薬物投与後 60 分以降の体温低下が ALF 群と MB 群に比較して著しく、平均 36.6~36.9 °C で推移した。

心拍数の平均値は、MB 群で薬物投与後 10 分以降 (平均 62~69 回/分) および MBA 群で薬物投与後 5 分以降 (平均 58~77 回/分) に baseline より有意に低値で推移し ($P=0.005$ および $P < 0.001$)、MB 群および MBA 群の各 4 頭で徐脈 (心拍数 < 60 回/分) を示した。さらに、薬物投与後 10~60 分には ALFX 群 (平均 98~121 回/分) と比較しても有意に低い心拍数で推移した ($P=0.019$ および $P=0.006$)。

SABP、MABP、および DABP は、いずれの群も薬物投与後に有意に低下したが ($P < 0.001$)、群間に有意な差はなかった (それぞれ $P=0.064$, $P=0.824$ および $P=0.804$)。MABP の平均値は薬物投与後に MB 群で 85~120 mmHg、ALFX 群で 96~102 mmHg、MBA 群で 86~117 mmHg を推移し、いずれの群も薬物投与後に有意に低下した ($P < 0.001$) が、臨床問題となる低血圧 (MABP < 60 mmHg) は認められなかった。

CVP には薬物投与後の有意な変化は認められなかったが ($P=0.075$)、MB 群 (平均 3~6 mmHg) および MBA 群 (平均 3~6 mmHg) では ALFX 群 (平均 1~3 mmHg) と比較して有意に高い CVP 値で推移した (いずれも $P < 0.001$)。これらの CVP 値は、犬の臨床的許容範囲内[85]にあった。

いずれの供試犬においても、薬物投与後に自発呼吸は維持され、呼吸数は MB 群で平均 11~17 回/分、ALFX 群で平均 20~33 回/分、MBA 群で平均 14~22 回/分で推移した。いずれの群においても、これらの呼吸数は baseline と比較して有意に低下し ($P < 0.001$)、MB 群および MBA 群の呼吸数は ALFX 群と比較して有意に少なかったが (ともに $P < 0.001$)、いずれも臨床的許容範囲内[85]で推移した。

pHa は、薬物投与後に MB 群で平均 7.34~7.39、ALFX 群で平均 7.36~7.39、MBA 群で平均 7.33~7.36 の範囲で推移し、いずれの群も baseline より有意に低下し ($P < 0.001$)、さらに MBA 群、MB 群、ALFX 群の順番に有意に低値で推移した ($P < 0.001$)。しかし、すべての供試犬において、臨床的に異常なアシドーシスやアルカローシスは

認められなかった。

PaCO₂には、薬物投与後に有意な変化は見られなかった ($P=0.198$)。MB 群 (平均 39~43 mmHg) および MBA 群 (平均 41~44 mmHg) では、ALFX 群 (平均 36~41 mmHg) と比較して有意に高値で推移したが ($P=0.006$ および $P<0.001$)、これらの変化は犬の正常値の範囲内[41]であり、臨床的に異常な高二酸化炭素血症や低二酸化炭素血症は認められなかった。

いずれの群においても、薬物投与後の PaO₂に有意な変化は認められなかった ($P=0.068$)。MBA 群 (平均 87~92 mmHg) では、MB 群 (平均 89~96 mmHg) と比較して有意に低い PaO₂ 値で推移したが ($P=0.009$)、薬物投与後の SaO₂は MB 群で平均 95.7~97.0%、ALFX 群で平均 96.0~97.3%、MBA 群で平均 95.7~96.3%の範囲で推移しており、临床上問題となる低酸素血症 (SaO₂<90%) を発症した供試犬はなかった。

ALFX 群の PcvO₂は薬物投与後に有意に増加し (平均 41~54 mmHg, $P=0.034$)、MB 群では薬物投与後 5~20 分に ALFX 群と比較して有意に低値を示し (MB 群平均 38~44 mmHg, ALFX 群平均 52~54 mmHg, $P=0.023$)、MBA 群では薬物投与後 5~45 分に ALFX 群と比較して有意に低値を示した (MBA 群平均 38~43 mmHg, ALFX 群平均 50~54mmHg, $P=0.004$)。薬物投与後の ScvO₂は、MB 群で平均 64.5~78.0%、ALFX 群で平均 72.3~85.3%、MBA 群で平均 67.2~73.5%の範囲で推移し、PcvO₂と同様の変化を示した。薬物投与後の PA-aDO₂は、MB 群で平均 4.5~8.6 mmHg、ALFX 群で平均 4.0~12.2 mmHg、MBA 群で平均 5.9~10.2 mmHg で推移し、baseline との比較および群間の比較において有意な差を認めなかった ($P=0.852$ および $P=0.085$)。

薬物投与後 HCO₃ および B. E. に関しては、有意な変化はなく ($P=0.995$ および $P=0.562$)、群間にも差は認められなかった ($P=0.510$ および $P=0.331$)。薬物投与後の Lac 値は、MB 群で平均 0.9~1.5 mmol/L、ALFX 群で平均 0.7~1.0 mmol/L、MBA 群で平均 0.8~1.2 mmol/L で推移し、いずれの群においても薬物投与後に緩徐に減少したが ($P<0.001$)、正常範囲内[38, 41]での推移であった。

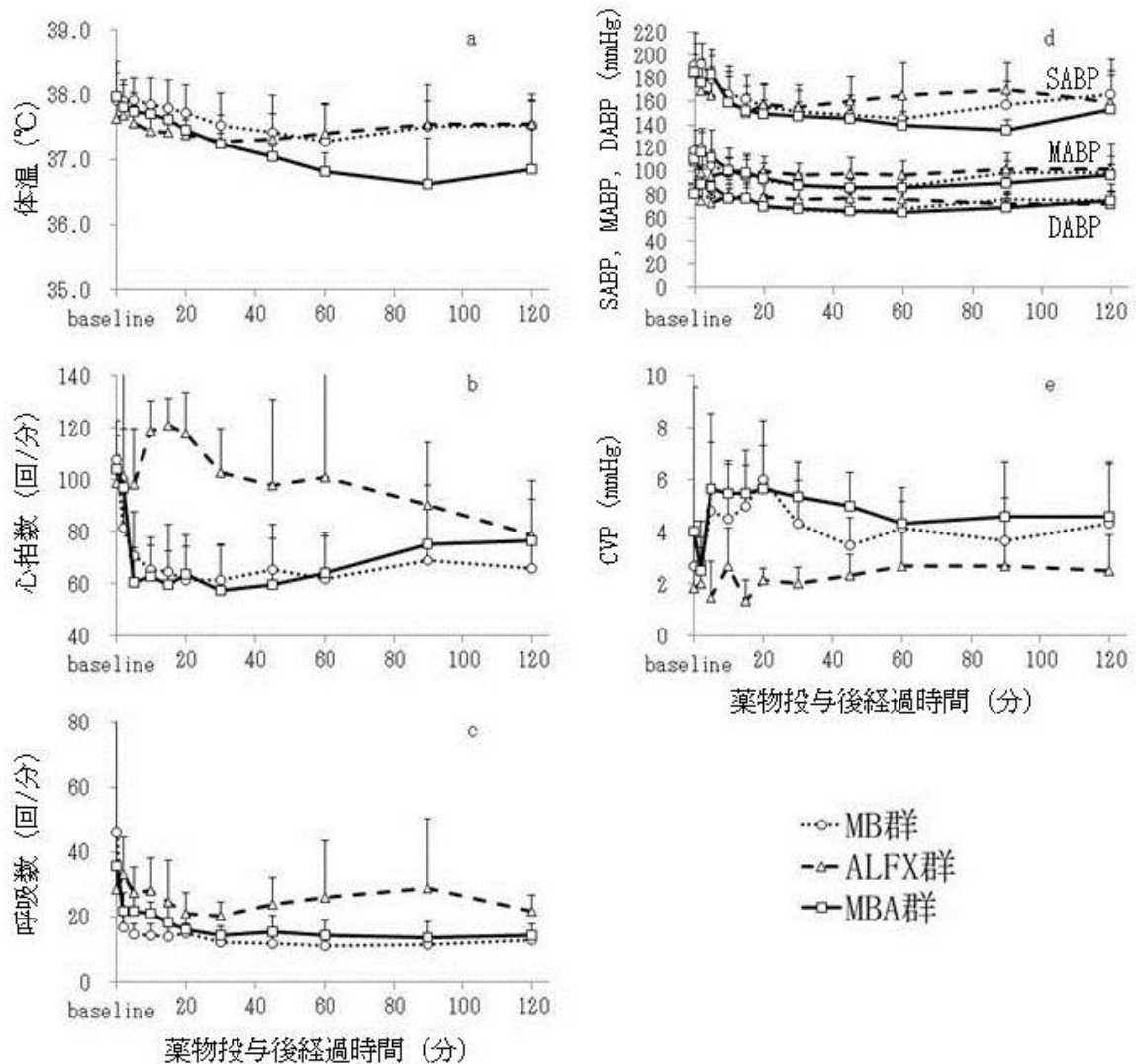


図 4-3. 呼吸循環器系測定項目の変化

各薬物 IM 投与前後の体温 (a)、心拍数 (b)、呼吸数 (c)、収縮期、平均、拡張期観血的動脈血圧 (SABP, MABP, DABP, d) および中心静脈血圧 (CVP, e) の変化を示す。シンボルと垂直方向の直線は各群の平均値と標準偏差を示す。体温はいずれの群も薬物投与後に緩徐に低下した (a)。心拍数は MB 群および MBA 群で薬物投与後に有意に低下した (b)。呼吸数 (c)、SABP、MABP および DABP (d) はいずれの群も薬物投与後に減少したが、いずれも臨床的許容範囲内 [85] であった。CVP は、MB 群および MBA 群で ALFX 群と比較して、高値で推移した (e)。baseline: 薬物投与前値。MB 群: メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファンール 0.25mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX 群: アルファキサロン 2.5mg kg^{-1} IM 投与。MBA 群: メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファンール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

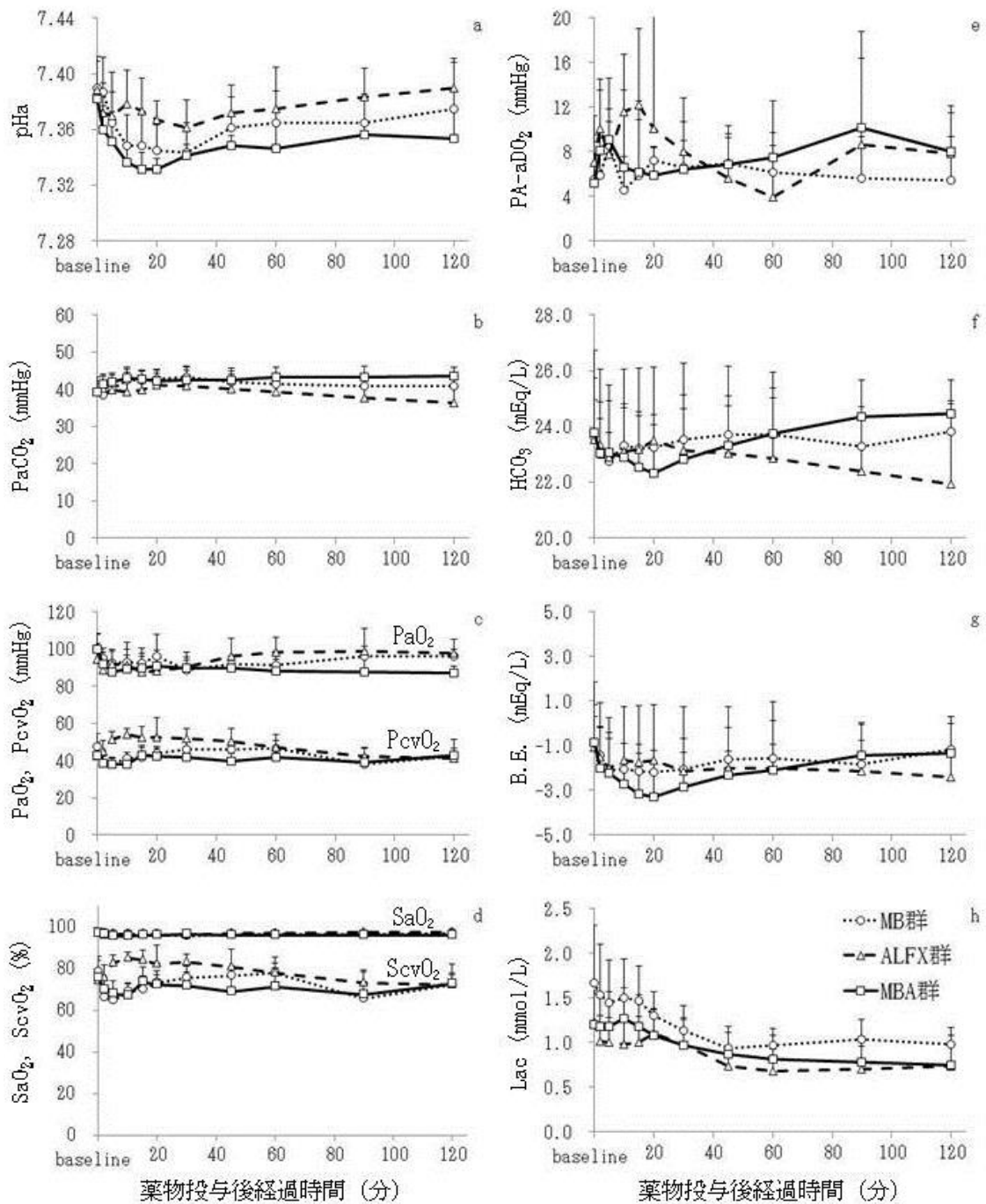


図 4-4. 血液ガス分析結果の変化

各薬物 IM 投与前後の pHa(a)、PaCO₂(b)、PaO₂(c : 上段)、PcvO₂(c : 下段)、SaO₂(d : 上段)、ScvO₂(d : 下段)、PA-aDO₂(e)、HCO₃(f)、B. E. (g)および Lac (h)の変化を示す。シンボルと垂直方向の直線は各群の平均値と標準偏差を示す。いずれの値も薬物投与前後において、犬の臨床的許容範囲[38, 41]で推移した。baseline : 薬物投与前値。MB群 : メドトミジン 2.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} 混合 IM 投与。ALFX群 : アルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} IM 投与。MBA群 : メドトミジン 2.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} 混合 IM 投与。

IV. 考 察

本章の結果から、犬にメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5mg kg^{-1} を混合 IM 投与する MBA 麻酔によって、薬物投与後 20 分までに気管挿管が可能となる麻酔深度を 60 分間程度維持できることが明らかとなった。また、MBA 麻酔中には、心拍数と呼吸数が減少するものの、犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移した。以上のことから、若齢かつ健常な犬における MBA 麻酔では、アルファキサロン-HPCD (2.5mg kg^{-1}) にメデトミジン ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$) およびブトルファノール (0.25mg kg^{-1}) を併用することで、呼吸循環器系機能を増悪することなく、気管挿管可能な麻酔効果を持続的に得られることが明らかとなった。

メデトミジンは、鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持つ α_2 -作動薬であり、用量依存性に鎮静鎮痛作用を示す[31, 99, 111]。低用量 ($2\sim5 \mu\text{g kg}^{-1}$) のメデトミジンの単独 IM 投与では、鎮痛効果は乏しいものの弱い鎮静効果を認めたと報告されている[65]。同様に、メデトミジン $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 単独 IV 投与によっても弱い鎮静効果を認め[23, 81]、メデトミジン $2\sim10 \mu\text{g kg}^{-1}$ の単独 IV 投与によって中等度の鎮静/不動化効果を得られたと報告されている[81]。ブトルファノールは、 μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、犬では $0.1\sim0.3 \text{mg kg}^{-1}$ の IM 投与で中等度の鎮痛作用と軽度の鎮静作用を示し[23, 75, 107]、高用量で用いた場合、天井効果を有するものの鎮痛/鎮静作用を示すことが知られている[66]。犬では、メデトミジン ($10\sim20 \mu\text{g kg}^{-1}$) とブトルファノール ($0.1\sim0.2 \text{mg kg}^{-1}$) を混合 IM 投与することで鎮静/鎮痛作用が増強されたと報告されている[31, 65]。さらに、低用量のメデトミジン ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) と中用量のブトルファノール (0.1mg kg^{-1}) の混合 IV 投与によって鎮静作用の増強が認められたと報告されている[23]。犬では、気管挿管を目的とした麻酔導入に必要なアルファキサロン-HPCD の IV 投与量は、麻酔前投薬なしで平均 2.6mg kg^{-1} [SD 0.4] であり[55]、麻酔前投薬にメデトミジン $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ とブトルファノール 0.1mg kg^{-1} を混合 IM 投与した場合には平均 0.8mg kg^{-1} [SD 0.3]であったと報告されている[54]。これらの報告から、低用量のメデトミジンと中用量のブトルファノールの混合 IM 投与によって麻酔導入に要するアルファキサロン-HPCD の IV 投与量を 1/3 程度に軽減できると考えられる。第 3 章の結果から、犬の麻酔導入に要するアルファキサロ

ン-HPCD の単独 IM 投与量は 7.5 mg kg^{-1} 以上と考えられ、低用量のメデトミジンと中用量のブトルファノールを IM 投与することで、犬の麻酔導入に要するアルファキサロン-HPCD の IM 投与量は 2.5 mg kg^{-1} 程度に減量できると想定される。一方、犬におけるメデトミジンの呼吸循環抑制は用量依存性であり [81, 99]、Pypendop ら [81] はメデトミジン $1\sim 20 \mu\text{g kg}^{-1}$ の単独 IV 投与による犬の循環器系機能へおよぼす影響を検討し、低用量 ($1\sim 2 \mu\text{g kg}^{-1}$) のメデトミジン IV 投与直後においても心拍数低下と血圧上昇を認めるが、その程度は軽度であったと報告している。そこで、本章では、最小限の呼吸循環抑制で効果的なアルファキサロン-HPCD 要求量の軽減を得るため、犬の MBA 麻酔を構成する各薬剤の投与量を、それぞれメデトミジンでは $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノールでは 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD では 2.5 mg kg^{-1} に設定した。

CNS においてアルファキサロンを含む神経ステロイドは、主に GABA_A 受容体のアロステリック部位に結合することで、ベンゾジアゼピンと同様に、GABA に対する GABA_A 受容体の反応性を増強して鎮静効果が発現することが知られている [52]。加えて、より高濃度の神経ステロイドは GABA_A 受容体周囲の細胞膜に蓄積し、細胞膜に埋もれた GABA_A 受容体に対する別の結合部位に作用することで、GABA を介さない直接的な GABA_A 受容体活性を示し、バルビツール酸誘導体やプロポフォールと同様に麻酔効果を発現するとの報告もある [15, 71, 97]。第 3 章で示したように、アルファキサロン-HPCD 単独 IM 投与によって得られる鎮静/麻酔効果は用量依存性であり、犬にアルファキサロン-HPCD 5 mg kg^{-1} を IM 投与した場合には単時間の鎮静/不動化効果が得られた。本章においても、アルファキサロン-HPCD を 2.5 mg kg^{-1} で IM 投与した ALFX 群において、同様に鎮静/不動化効果を得られた。低用量のアルファキサロン HPCD 製剤 $2.5\sim 5 \text{ mg kg}^{-1}$ ($0.25\sim 0.5 \text{ mL kg}^{-1}$) の単独 IM 投与では気管挿管可能な麻酔効果は得られないものの、低侵襲の検査/処置（画像診断もしくは静脈血管確保など）を目的とした鎮静/不動化への臨床応用が期待できる。

本章では、MB 群においても ALFX 群に匹敵する鎮静/不動化効果を認めた。犬ではメデトミジン $20\sim 80 \mu\text{g kg}^{-1}$ 単独 IM 投与により用量依存性の鎮静および鎮痛効果が得られたと報告されている [31, 111]。また、メデトミジン $2\sim 5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 単独 IM 投与によっても鎮痛効果は乏しいものの 78%の犬で弱い鎮静効果を認めたと報告されている [65]。同様に、メデトミジン $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ 単独 IV 投与によっても犬に弱い鎮静

効果を認め[23, 81]、メデトミジン $2\sim 10 \mu\text{g kg}^{-1}$ 単独 IV 投与によって軽度～中等度の鎮静/不動化効果を得られたと報告されている[81]。犬では、メデトミジン ($10\sim 20 \mu\text{g kg}^{-1}$) とブトルファノール ($0.1\sim 0.2 \text{mg kg}^{-1}$) を混合 IM 投与した場合に鎮静/鎮痛作用の増強を認め[31, 65]、さらに低用量のメデトミジン ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) とブトルファノール (0.1mg kg^{-1}) を混合 IV 投与しても同じく鎮静作用の増強が認められたと報告されている[23]。本章においても、低用量のメデトミジン ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$) とブトルファノール 0.25mg kg^{-1} を併用して犬に混合 IM 投与することによって低用量のアルファキサロン-HPCD (2.5mg kg^{-1}) 単独 IM に匹敵する鎮静/不動化効果を得られた。しかしながら、MB 群における呼吸循環器系機能の変化、とくに心拍数の低下は ALFX 群より大きく、低用量のアルファキサロン-HPCD 単独 IM 投与による鎮静/不動化は犬の呼吸循環器系機能に与える影響が少ないと考えられる。低用量のメデトミジン ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$) とブトルファノール (0.25mg kg^{-1}) 混合 IM 投与は、低用量のアルファキサロン-HPCD 単独 IM 投与と同様に血管確保などの低侵襲の処置を目的とした鎮静/不動化に臨床応用可能と考えられるが、老齢動物や心疾患などにより心血管系機能の予備力の少ない症例では、呼吸循環器系機能への影響が少ない低用量のアルファキサロン-HPCD 製剤単独 IM 投与を用いた鎮静/不動化が適切であると考えられる。

MBA 群では、すべての供試犬で気管挿管が可能であり、5 頭で気管挿管を 60 分間程度維持できる麻酔効果が得られた。本章と第 3 章では、実験プロトコールについて、鎮静/麻酔スコアの評価項目に「足先摘み反応」が含まれているか否かおよび薬物投与実験の実験準備を約 1 時間前に OS 麻酔下で実施したか否かの差があるが、MBA 群における麻酔効果は、第 3 章のアルファキサロン 7.5 または 10mg kg^{-1} 単独 IM 投与で認められた麻酔効果に類似しており、加えて、MBA 群の初動時間、横臥持続時間および起立時間もアルファキサロン 10mg kg^{-1} 単独 IM 投与で認められたものと類似していた。したがって、IM 投与でメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ とブトルファノール 0.25mg kg^{-1} をアルファキサロン-HPCD に併用することによって、Maddern ら[54]と Maney ら[55]の報告および第 3 章の結果を元に当初想定したように（前述）、アルファキサロン-HPCD の IM 投与による麻酔導入量を $1/4\sim 1/3$ 程度に減少できたと推測される。本章の結果から、メデトミジンとブトルファノールの組み合わせは、麻酔導入に要するアルファキサロン-HPCD の投与量を IV 投与の場合と同様に IM 投与においても効果的に減少できることが確認された。

第3章において、アルファキサロン-HPCD 製剤を犬に単独 IM 投与して気管挿管可能な麻酔効果を得られる投与量は 7.5 mg kg^{-1} 以上であることを明らかにした。しかし、現在入手可能なアルファキサロン-HPCD 製剤のアルファキサロン含量は 10 mg mL^{-1} であり、 7.5 mg kg^{-1} 以上で IM 投与する際には 0.75 mL kg^{-1} 以上で投与する必要がある。欧州連邦製薬工業協会および欧州代替法バリデーションセンターは、実験犬での推奨 IM 投与体積を 0.25 mL kg^{-1} および最大投与体積を 0.5 mL kg^{-1} としていることから[17]、現存するアルファキサロン-HPCD 製剤を単独 IM 投与して気管挿管可能な全身麻酔を得ることは、動物福祉の観点から避けるべきである。一方、本章で検討した MBA 麻酔では、前述のようにメドトミジンとブトルファノールの鎮静/鎮痛効果によってアルファキサロン-HPCD の要求量を効果的に軽減でき、メドトミジン $8.3 \mu\text{g mL}^{-1}$ -ブトルファノール 0.83 mg mL^{-1} -アルファキサロン 8.3 mg mL^{-1} に調整した MBA 混合液を犬に 0.3 mL kg^{-1} で IM 投与することで気管挿管可能な全身麻酔を得ることができた。つまり、犬の MBA 麻酔は、欧州連邦製薬工業協会および欧州代替法バリデーションセンターが推奨している IM 投与体積の範囲で麻酔効果を得られ、動物福祉の観点からも許容される麻酔法であると言える。

全身麻酔において、侵害刺激に対する生体反応の抑制（鎮痛）は、催眠と筋弛緩と同様に重要な構成要素である[110]。第1章および第3章の薬物投与実験における鎮静/麻酔状態の評価では、アルファキサロン-HPCD が鎮痛効果をほとんど持たないことから[63]、痛み刺激が犬の鎮静/麻酔状態におよぼす影響を考慮して、鎮静/麻酔スコアでは Young ら[119]が犬に用いたスコアリングシステムの評価項目のうち「足先摘み反応」を除いた5項目を採用した。本章では、アルファキサロン-HPCD の麻酔要求量の軽減を目的としてマルチモーダルの概念を取り入れて鎮痛/鎮静作用のある α_2 -作動薬のメドトミジンと非麻薬性オピオイドのブトルファノールを併用したことから、鎮静/麻酔スコアの評価項目に「足先摘み反応」を加えた Young ら[119]のスコアリングシステムをオリジナルのまま利用し、侵害刺激に対する供試犬の反応性も評価した。

本章において、MBA 群では、「足先摘み反応」以外の5つの評価項目でスコア中央値が最大スコア値に達し、ALFX 群および MB 群と比較して、有意に高い鎮静/麻酔スコアで推移した。また、「足先摘み反応」においても、MBA 群ではその反応性が ALFX 群および MB 群より有意に低下する（高いスコア）で推移し、ALFX 群では MB 群と比較して

反応性が低くなる傾向を認めた。揮発性吸入麻酔薬の侵害刺激に対する体動の抑制効果には、脊髄腹角における運動神経の活動抑制が関与していることが指摘されている [3, 4, 84]。また、注射麻酔薬のプロポフォールにも、吸入麻酔薬と比較して軽度ではあるものの、脊髄腹角における運動神経の活動抑制が侵害刺激に対する体動の抑制効果に関与していると考えられている [5]。MBA 群および MB 群で用いたブトルファノールは μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、今回用いた IM 投与量では CNS におけるオピオイド受容体を介した鎮痛作用を示す [75, 107]。一方、MBA 群および MB 群で用いたメデトミジンは、低用量では脊髄上位の α_2 -受容体を介して鎮痛作用を示し、高用量では脊髄の α_2 -受容体に対する直接的な作用を介して鎮痛作用を示す [73]。本章で用いた低用量のメデトミジンでは、犬における鎮痛効果は乏しく、軽度の鎮静効果を示すことが報告されている [65]。また、アルファキサロン-HPCD は、プロポフォールと同様に鎮痛効果の乏しい注射麻酔薬である [63]。これらのことから、本章の ALFX 群で認められた「足先摘み反応」の低下は、アルファキサロン-HPCD による脊髄腹角の運動神経の抑制作用によるものであり、MBA 群ではアルファキサロン-HPCD の運動神経抑制作用に加えてメデトミジンおよびブトルファノールによる脊髄上位および脊髄を介した鎮痛作用の付加が生じたことで顕著な「足先摘み反応」の反応性低下を得られたものと推測される。しかしながら、今回の MBA 麻酔では、「足先摘み反応」を完全に抑制できなかったことから、外科的侵襲を伴う処置に用いる場合には、局所麻酔法などの併用による鎮痛作用の増強が必要であると考えられた。

MBA 群、MB 群および ALFX 群のすべての群において、薬物投与後に緩徐に体温が低下した。とくに、MBA 群では、薬物投与後 60 分以降に MB 群および ALFX 群より低い体温 (36.6~36.9 °C) で推移した。また、ALFX 群の体温低下 (37.3~37.7 °C) は、第 3 章で示したアルファキサロン-HPCD 5~10 mg kg⁻¹ の単独 IM 投与後に認められた体温低下 (35.5~38.0 °C) に比較して軽度であり、アルファキサロン-HPCD の単独 IM 投与による体温低下は 5 mg kg⁻¹ 以下で用量依存性であると考えられた。MBA 麻酔では、麻酔中の体温低下に留意すべきであり、顕著な体温低下を認めた場合には、外部からの体幹部の保温などによって、低体温に伴い生じるシバリング (ふるえ産熱) などの異常状態を回避するべきである [10, 87]。

本章では、MB 群と MBA 群では薬物投与直後から心拍数が有意に減少し、ALFX 群では心拍数が有意に増加したが、いずれの群も動脈血圧に有意な変化は見られなかった。

第1章および第3章の結果から、アルファキサロン-HPCD投与後の心血管系への影響として、末梢血管拡張に伴う全身血管抵抗の低下に対する代償反応として一時的に心拍数が増加する可能性を考察した。本章のALFX群も一時的な心拍数増加を認めたことから、アルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} の単独IM投与においても同様の反応を示し、動脈血圧が維持されたものと考えられる。一方、犬ではメデトミジン $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ またはメデトミジン $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ -ブトルファノール 0.2 mg kg^{-1} のIV投与後に心拍数と心拍出量の低下および全身血管抵抗、動脈血圧とCVPの上昇が生じることが報告されている[50]。メデトミジン投与直後の心拍数低下は、メデトミジンのCNSにおける α_2 -受容体への刺激を介した交感神経系抑制による中枢性の心拍数低下に加え、末梢の血管平滑筋の α_2 -受容体刺激による血管収縮（全身血管抵抗の上昇、後負荷の増大）の結果として生じた血圧上昇に対する圧受容体反射によって生理的に生じる心拍数低下が関与している[99]。また、CVP上昇は、メデトミジンによる静脈血管の収縮および後負荷の増大に伴う心拍出量低下による静脈うっ滞が関与している[50]。Pypendopら[81]は、低用量のメデトミジン（ $1\sim 2 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ ）IV投与直後の犬に心拍数低下（ $57\sim 104$ 回/分）および血圧上昇（平均動脈血圧 $99\sim 138$ mmHg）を認めたが、メデトミジン $5\sim 20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ のIV投与と比較して軽度であったと報告している。MB群およびMBA群では、犬の正常範囲内[85]ではあるが有意なCVP上昇を認めたことからメデトミジンによる血管収縮はある程度生じていたものと考えられるが、低用量（ $2.5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ IM）のメデトミジン自体による心拍数低下や血圧上昇の程度は軽度であったと推察される。しかし、MB群とMBA群の心拍数低下の程度は比較的大きく、MB群およびMBA群各4頭で心拍数60回/分未満の徐脈を認めた。MB群とMBA群で併用した中用量のブトルファノールは、副交感神経刺激によって心拍数を低下させることが知られている[26]。したがって、MB群とMBA群で認められた比較的大きな心拍数減少は、低用量のメデトミジンによる交感神経緊張の低下と血管収縮に起因した圧受容体反射に加えて、ブトルファノールの副交感神経刺激によって引き起こされたと考えられる。したがって、MBA麻酔では、低用量のメデトミジンとブトルファノールの併用によって比較的大きな心拍出量低下を生じた一方で、低用量のメデトミジンによる比較的弱い血管収縮作用により、動脈血圧には顕著な上昇を認めなかったと推察される。

本章では、いずれの群においても、薬物投与後の呼吸器系測定項目は犬の正常範囲内[41, 85]で推移し、MBA麻酔による犬の呼吸器系機能の抑制は軽度であった。しか

し、MB 群と MBA 群では、ALFX 群と比較して薬物投与後の呼吸数が少なく、高い PaCO₂ で推移したことから、ALFX 群よりも分時換気量の低下が大きかったと考えられる。メデトミジンは CNS の α_2 -受容体に作用することで、呼吸数の減少を主体とする軽度の呼吸抑制作用を生じることが知られている[99]。また、犬では、メデトミジン 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ の単独 IV 投与とメデトミジン 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.2 mg kg⁻¹ の混合 IV 投与を比較した場合、メデトミジンを単独 IV 投与した犬では呼吸数が減少するものの PaCO₂ に変化はなく、メデトミジン-ブトルファノールを混合 IV 投与した犬では呼吸数減少と PaCO₂ の軽度上昇を認めたと報告されている[50]。ブトルファノールは、CNS のオピオイド受容体に作用して PaCO₂ 増大に対する感受性を低下させ、軽度の呼吸抑制作用を示す[96]。これらのことから、MBA 麻酔では、自発呼吸が維持され呼吸抑制は軽度ではあるものの、メデトミジンとブトルファノールの中枢性呼吸抑制による換気量の低下に留意する必要があると考えられる。

本章では、薬物投与後の MBA 群の PaO₂ が MB 群と比較して低値で推移したものの、すべての群で犬の正常範囲内[41]で推移し、SaO₂ も 95~97%前後で推移しており、臨床問題となる低酸素血症は認められなかった。一方、PcvO₂ および ScvO₂ は ALFX 群で MB 群と MBA 群より有意に高い値で推移した。近年、PcvO₂ および ScvO₂ の変化は、組織における酸素需給バランスを反映している可能性が指摘されている[32]。酸素需給バランスとは、末梢組織への酸素運搬量と末梢組織における酸素消費量の関係であり、酸素運搬量の増加または酸素消費量の低下が生じると PcvO₂ と ScvO₂ は増加し、酸素運搬量の低下または酸素消費量の増加が生じると PcvO₂ と ScvO₂ は低下する。一般に全身麻酔下の動物では、組織の活動性低下に伴って酸素消費量が低下する[60]。したがって、PcvO₂ と ScvO₂ が高かった ALFX 群では、MB 群と MBA 群に比較して酸素運搬量が高かったと言える。前述のように、ALFX 群では MB 群と MBA 群よりも高い心拍数で推移し、血圧は同程度であったことから、心拍出量は比較的高く維持されていたと推測される。一方、PcvO₂ と ScvO₂ が低かった MB 群と MBA 群では、メデトミジンとブトルファノールの併用で比較的大きな心拍出量低下が生じていたと推測され、酸素運搬量は低下していたと考えられる。前述のように、本章ではすべての群において低酸素血症は認められず、末梢組織での低酸素代謝の指標となる Lac は緩徐に減少していたことから、末梢組織への酸素供給は代償範囲内で保たれていたと考えられるが、MBA 麻酔では、酸素運搬量が低下する可能性に留意し、酸素運搬能の低下が予想され

る症例（例：貧血、心機能低下など）では慎重に使用すべきであると考えられる。

本章では、すべての群の麻酔回復期に筋振戦、運動失調および奇声もしくは発揚の発現などの有害事象を認めたが、第3章におけるアルファキサロン-HPCDの5~10 mg kg⁻¹ 単独 IM 投与後に認められたこれらの有害事象の発現頻度と比較すると、アルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg⁻¹ を IM 投与した ALFX 群における発現頻度は少なかった。したがって、アルファキサロン-HPCD IM 投与後の麻酔回復期に認められる有害事象の発生率は、低用量で減少する可能性が示唆された。一方で、MBA 群における麻酔回復期の筋振戦は、ALFX 群と比較して高率に認められる傾向にあり、MB 群においても筋肉の振戦は認められた。犬猫において、メデトミジンやキシラジンなどの α_2 -作動薬の投与後に、機序は不明であるが、筋肉の攣縮が生じることが報告されている[99]。また、第3章でも考察したように、アルファキサロン-HPCD 5~10 mg kg⁻¹ 単独 IM 投与に顕著な体温低下（35.5~38.0 °C）を認めたことから、麻酔回復期の筋振戦は生理的な体温調節機構としてのシバリングを含んでいる可能性を否定できない。MBA 群では、第3章でのアルファキサロン-HPCD 単独 IM 投与後よりも体温は維持されたが、ALFX 群および MB 群に比較して、薬物投与後 60 分以降の体温低下（36.6~36.9 °C）は著しかった。これらのことから、MBA 群において、ALFX 群および MB 群より高率に筋振戦を認めた理由として、アルファキサロン-HPCD とメデトミジンの併用による筋肉振戦の増強、体温低下に対する生理的反応としてのシバリング、またはその両方が推測される。MBA 群における麻酔回復期の筋振戦および歩行開始時の運動失調の発現頻度は第3章で示したアルファキサロン-HPCD 製剤の単独 IM 投与後より少なく、麻酔回復スコアも改善されていた。当初の想定どおり、MBA 麻酔では、アルファキサロン-HPCD にメデトミジンおよびブトルファノールを併用することで、鎮静効果の付加によって麻酔回復期の有害事象を最小限にできると期待される。また、アルファキサロン-HPCD 製剤 IM 投与後の麻酔回復期に認められる有害事象の発生率は低用量で減少する可能性が示唆されたことから、MBA 麻酔ではメデトミジンとブトルファノールの併用による鎮静効果の付加に加えてアルファキサロン-HPCD の投与量減少によっても麻酔回復期の有害事象の発生率を軽減できると期待される。

犬では、メデトミジンをはじめとする α_2 -作動薬の副作用として、CNS の化学受容器引金帯を介した嘔吐があり、その発生率は20~50%程度と報告されている[99]。一方、ブトルファノールは中枢性の制吐作用を持ち[92]、犬ではメデトミジンとブトル

ファノールを併用することによってメデトミジン誘発性の嘔吐を抑制できると報告されている[31]。本章においても、MB 群および MBA 群で悪心の発現は見られたものの、嘔吐は認められず、犬におけるブトルファノールによるメデトミジン誘発性嘔吐の抑制作用を IM 投与においても確認できた。

本章の結果から、犬にメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} を混合 IM 投与する MBA 麻酔によって、気管挿管が可能となる麻酔効果を 60 分間程得られることが明らかとなった。また、MBA 麻酔中には、犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移し、アルファキサロン-HPCD に起因する麻酔回復期の有害事象の発生を軽減できることも明らかになった。しかしながら、MBA 麻酔中には、体温低下およびメデトミジンとブトルファノールによる心拍数低下に起因する心拍出量減少と酸素運搬量の低下に留意する必要があることも明らかとなった。以上のことから、MBA 麻酔（メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} の混合 IM 投与）は、ケタミン麻酔に代わる新たな犬の注射麻酔導入法として期待できる。

V. 小 括

第3章では、犬にアルファキサロン-HPCD を IM 投与することで、比較的軽い呼吸循環抑制で用量依存性の鎮静/麻酔効果が得られたが、投与時の疼痛反応や麻酔回復期の振戦や運動失調などの有害事象も認めた。近年、獣医療の麻酔・疼痛管理では、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を導入した全身麻酔法が検討されている。メデトミジンは鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を有する α_2 -作動薬であり、犬では μ 拮抗- κ 作動性の非麻薬性オピオイドのブトルファノールを併用することでその鎮静鎮痛効果を増強できる。アルファキサロン-HPCD にメデトミジンとブトルファノールを併用することで、アルファキサロン-HPCD の要求量を軽減し、また鎮静効果の付加によって麻酔回復期の有害事象を最小限にできると期待される。そこで、メデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた犬の IM 投与による注射麻酔法 (MBA 麻酔) について、その麻酔効果と呼吸循環器系への影響を基礎的に検討した。

臨床的に健康なビーグル犬 6 頭 (雄 3 頭, 雌 3 頭, 年齢 1~5 歳, 平均 2.9 歳 [SD 1.5], 体重 8.6~16.8 kg, 平均 11.5 kg [SD 3.2]) を最低 10 日間隔で繰り返し用い、3 回の薬物投与実験を実施した。各薬物投与実験では、まず実験準備として、OS 麻酔下で供試犬の足背動脈および中心静脈にカテーテルを留置して麻酔回復させた。続いて、麻酔回復 60 分後にメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25mg kg^{-1} を混合 IM 投与 (MB 群, $n=6$)、アルファキサロン-HPCD 2.5mg kg^{-1} を単独 IM 投与 (ALFX 群, $n=6$) またはメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg kg^{-1} を混合 IM 投与し (MBA 群, $n=6$)、十分な麻酔導入効果を得られたところで気管挿管を試みた。薬物投与開始時を 0 分とし、薬物投与前、各薬物投与後 2、5、10、15、20、30、45、60、90 および 120 分に供試犬の鎮静/麻酔状態を評価するとともに、体温および呼吸循環器系機能を測定/評価した。

MB 群では薬物投与後に横臥したのは 4 頭のみであったが、ALFX 群では薬物投与後 8 分、MBA 群では 14 分までにすべての供試犬が横臥に至り、横臥持続時間は MBA 群で ALFX 群より長かった (ALFX 群平均 46 分, MBA 群 100 分)。ALFX 群 1 頭および MBA 群 5 頭で気管挿管可能であり、MBA 群では気管挿管を平均 60 分間維持可能であった。

薬物投与後の体温および呼吸循環器系測定項目は、MBA 群の体温および MBA 群と MB 群の心拍数を除いて犬の臨床的許容範囲内 [40, 83] で推移した。MBA 群では、薬物投

与後 60 分以降も体温低下が持続した。薬物投与後の心拍数は、MB 群および MBA 群で有意に低下し、MB 群および MBA 群各 4 頭で徐脈（心拍数 <60 回/分）を示した。いずれの群も薬物投与後に血圧低下を示したが、臨床上問題となる低血圧（MABP <60 mmHg）は認められなかった。薬物投与後の CVP には有意な変化は見られなかった。

いずれの供試犬においても、薬物投与後に自発呼吸は維持された。動脈血の血液ガス分析では、すべての供試犬において、臨床的に異常なアシドーシスやアルカローシス、異常な高二酸化炭素血症や低二酸化炭素血症も認められず、臨床上問題となる低酸素血症の発現も認められなかった。薬物投与後の ScvO₂ および PcvO₂ は、MB 群および MBA 群で ALFX 群と比較して有意に低値を示した。

本章の結果から、犬にメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} を混合 IM 投与する MBA 麻酔によって、気管挿管が可能となる麻酔効果を 60 分間程得られることが明らかとなった。また、MBA 麻酔中には、犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移し、アルファキサロン-HPCD に起因する麻酔回復期の有害事象の発生を軽減できることも明らかになった。しかしながら、MBA 麻酔中には、体温低下およびメデトミジンとブトルファノールによる心拍数低下に起因する心拍出量減少と酸素運搬量の低下に留意する必要があることも明らかとなった。以上のことから、MBA 麻酔（メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} の混合 IM 投与）は、ケタミン麻酔に代わる新たな犬の注射麻酔導入法として期待できる。

第5章

犬臨床例におけるメデトミジン-ブトルファノール-アルファキサロン筋肉内投与による麻酔効果の検討

I. 小 緒

ケタミンは IM 投与が可能で吸循環抑制作用の少ない注射麻酔薬であり、鎮痛効果も併せ持つことから、わが国においても長年伴侶動物の全身麻酔に広く用いられてきた。しかしながら、2007年1月より『麻薬』として法的規制対象となったことから、その臨床使用は煩雑となった。現在、わが国の伴侶動物の獣医療では、ケタミンに代わる IM 投与で確実に全身麻酔の効果を発揮し、呼吸循環抑制の少ない注射麻酔法の開発が喫緊の課題となっている。

第3章では、犬にアルファキサロン-HPCD 製剤の IM 投与によって、比較的軽度の呼吸循環抑制で用量依存性の鎮静/麻酔効果を得られることを明らかにした。加えて、第4章では、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念[6, 34]に基づいた MBA 麻酔について実験犬を用いて基礎的に検討し、MBA 麻酔によって気管挿管可能となる麻酔効果を60分間程得られることを明らかにした。また、MBA 麻酔下の犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移することを明らかにした。さらに、MBA 麻酔の IM 投与体積は 0.3 mL kg^{-1} であり、欧州連邦製薬工業協会および欧州代替法バリデーションセンターが実験犬で推奨する IM 投与体積 (0.25 mL kg^{-1}) [17] に近いことから、動物福祉の観点からも許容される。加えて、メデトミジンとブトルファノールは、わが国において動物用医薬品として承認され、すでに10年以上に渡って広く臨床応用されており、個々の薬物として犬における安全性が担保されている。アルファキサロン-HPCD 製剤についても、2013年12月にわが国において動物用医薬品として承認され、第2章において IV 投与での麻酔導入の安全性を犬臨床例で再確認した。したがって、MBA 麻酔は、ケタミンに代わる犬の注射麻酔導入法として犬臨床例においても安全に利用できると思われる。

そこで、本章では、本学附属動物病院の犬臨床例に MBA 麻酔を臨床応用し、その臨床的有用性を検討した。

II. 材料および方法

1. 供試犬

2011年6月から2014年10月に本学附属動物病院に来院し、術前の全身状態が良好 (American Society of Anesthesiologists 分類[14]で Class I または II) と判断され、術後の疼痛が軽度～中等度と予測される外科処置 (骨折整復時のインプラント除去術もしくは去勢手術) を目的として全身麻酔を実施した犬臨床例 17 頭を用いた (表 5-1)。いずれの供試犬も麻酔実施前に、問診等にて心疾患の既往歴がなく、また聴診にて心雑音が聴取されないことを確認した。

表 5-1. 供試犬 17 頭の概要

供試犬	犬種	性別	年齢	体重 (kg)	ASA分類*	手術内容
No.1	チワワ	雄	1歳	1.5	2	インプラント除去術
No.2	フレンチブルドック	雄	6ヶ月	6.5	2	インプラント除去術
No.3	ヨーキー	雄	8ヶ月	1.5	2	インプラント除去術
No.4	トイプードル	雌	3歳	3.2	2	インプラント除去術
No.5	柴	雄	11歳	16.2	2	去勢術
No.6	トイプードル	雌	1歳	2.1	1	インプラント除去術
No.7	トイプードル	雌	3歳	3.3	2	インプラント除去術
No.8	パピヨン	雌	1歳	2.6	2	インプラント除去術
No.9	雑種	雌	11歳	5.5	2	インプラント除去術
No.10	イタリアン グレーハウンド	雌	2歳	6.2	1	インプラント除去術
No.11	パピヨン	雌	1歳	2.4	2	インプラント除去術
No.12	トイプードル	雄	1歳	5.0	2	インプラント除去術
No.13	雑種	雄	10歳	24.2	2	去勢術
No.14	雑種	雌	11歳	5.6	2	インプラント除去術
No.15	ポメラニアン	雄	5ヶ月	1.9	2	インプラント除去術
No.16	トイプードル	雌	1歳	3.3	1	インプラント除去術
No.17	トイプードル	雄	3歳	3.5	1	インプラント除去術
	平均値		3.6歳	5.5		
	標準偏差		4.2	5.9		

*American Society of Anesthesiologists 分類[14]

2. 麻酔方法

すべての供試犬において、麻酔処置前に左右いずれかの橈側皮静脈に 22G または 24G カテーテル（スーパーキャス，メディキット，東京）を留置した。その後、供試犬を安静に保ち、薬物投与前の直腸温、心拍数および呼吸数を記録した（baseline）。続いて、23 ゲージ、1 インチ注射針（TOP 注射針，株式会社トップ，東京）を用い、メデトミジン（ドミツール[®]，日本全薬工業株式会社，福島） $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール（ベトルファール[®]，Meiji Seika ファルマ株式会社，東京） 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD（アルファキサン[®]，Meiji Seika ファルマ株式会社） 2.5 mg kg^{-1} を混合 IM 投与した。具体的には、事前に調整した MBA 混合液（第 4 章「材料と方法」2. 実験プロトコルを参照）を供試犬の腰背部筋肉に 0.3 mL kg^{-1} で IM 投与した。薬物投与後、供試犬が横臥位に至り、顎緊張度が低下したところでカフ付き気管チューブ（内径 3.5~10 mm：ファイコンラセン入気管内チューブ，富士システムズ，東京）の気管挿管を試みた。また、最初の IM 投与後 10 分以上経過しても気管挿管が困難な場合には、同量の MBA 混合液を追加 IM 投与し、気管挿管した。

気管挿管実施後は、セボフルラン専用気化器（S 型 MKIII，アコマ医科工業，東京）を回路外気化器とした全身吸入麻酔器（Vigor II ST，アコマ医科工業）および再呼吸回路を用い、100%酸素（酸素流量 1~2 L/分）の吸入を開始し、供試犬に顕著な眼瞼反射、嚥下反射、咳嗽反射、もしくは体動が認められた時点でセボフルラン（セボフロ[®]，DS ファーマアニマルヘルス，大阪）の吸入を開始し（OS 麻酔）、セボフルラン吸入濃度を調節して外科麻酔を維持した。

外科手術終了後、OS 麻酔を実施した供試犬ではセボフルランの吸入を中止し、供試犬の喉頭反射が回復したところで気管チューブを抜管した。また、麻酔回復期には、術後鎮痛を目的として、メロキシカム（メタカム注[®]0.5%，ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン，東京） 0.2 mg kg^{-1} 皮下投与およびブプレノルフィン（レペタン注[®]0.3 mg，大塚製薬，東京） 0.01 mg kg^{-1} を IM 投与した。

3. 麻酔モニタリング

麻酔中には『犬および猫の臨床例に安全に全身麻酔を行うためのモニタリング指針（獣医麻酔外科学会）』に従って麻酔モニタリングを実施し、動物用生体情報モニタ（BP-608V，オムロンコーリン，東京）を用いて、食道温、心拍数、呼吸数、オシロ

メトリック法による非観血的動脈血圧 (NIMABP)、終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO₂)、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) および終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) を最低 5 分毎に測定および記録した。

4. 麻酔中の呼吸循環管理

麻酔中に 1 分間以上の自発呼吸消失を認めた場合、無呼吸と判断し、用手にて補助換気 (1 分間に 6 回程度) を実施した。麻酔中は、リンゲル (リンゲル液「フソー」、扶桑薬品工業, 大阪) を橈側皮静脈に留置したカテーテルを用いて 10 mL kg⁻¹ 時間⁻¹ で静脈内輸液し、低血圧 (NIMABP < 60 mmHg) を認めた場合には、必要に応じて 6% ヒドロキシエチルデンプン加生理食塩水 (6% サリンヘス[®], 大塚製薬, 東京) 5~20 mL kg⁻¹ IV 投与による前負荷増大で治療した。加えて、温水循環マット (マイクロテンプポンプ, 東レ・メディカル, 東京) を用いて、麻酔中の供試犬を保温した。

5. 鎮静/麻酔効果の評価

各供試犬に対して、MBA 混合液を追加 IM 投与した回数およびその時間を記録した。また、最初の IM 投与開始から伏臥に至るまでの時間 (伏臥時間)、最初の IM 投与開始から横臥に至るまでの時間 (横臥時間)、最初の IM 投与開始から気管挿管に至るまでの時間 (挿管実施時間)、最初の IM 投与開始から OS 麻酔終了までの時間 (総麻酔時間)、最初の IM 投与開始から外科手術の開始までの時間 (外科手術開始時間)、気管挿管の実施から OS 麻酔開始までの時間 (MBA 麻酔維持時間)、OS 麻酔開始から OS 麻酔終了までの時間 (OS 麻酔維持時間) および OS 麻酔終了後から喉頭反射が回復して抜管するまでの時間 (抜管時間) を記録した。

6. 統計学的分析

供試犬における MBA 麻酔実施前後における直腸温、心拍数および呼吸数の変化に関して student-*t* 検定を用いて統計学的に検討した。また、MBA 追加回数 0 回と MBA 追加回数 1 回の供試犬における麻酔導入、維持および回復に関連する時間経過について student-*t* 検定を用いて統計学的に検討した。加えて、MBA 追加回数 0 回の供試犬の麻酔モニタリング項目の変化に関して、一元配置分散分析とボンフェローニ検定を用いて統計学的に分析した。いずれも $P < 0.05$ である場合、有意差ありとした。

III. 成績

1. 麻酔の実施状況

表 5-2 に麻酔導入、麻酔維持および麻酔回復に関連する時間経過を要約した。

表 5-2. 麻酔導入、維持および回復に関連する時間経過

項目	MBA追加回数			全体 17頭
	0回 12頭	1回 4頭	2回 1頭	
伏臥時間	2.6分 [SD 1.2]	4.5分 [SD 1.7]*	3分	3.1分 [SD 1.5]
横臥時間	3.8分 [SD 2.4]	6.8分 [SD 4.1]	3分	4.5分 [SD 3.0]
挿管実施時間	8.8分 [SD 3.4]	20.3分 [SD 5.1]*	26分	12.5分 [SD 7.1]
総麻酔時間	62.6分 [SD 12.2]	67.3分 [SD 5.7]	73分	64.3分 [SD 10.8]
MBA麻酔維持時間	16.7分 [SD 7.4]	10.3分 [SD 11.1]	15分	15.1分 [SD 8.2]
OS麻酔維持時間	53.8分 [SD 13.1]	47.0分 [SD 9.4]	47分	51.8分 [SD 12.1]
抜管時間	14.3分 [SD 9.9]	19.0分 [SD 5.5]	5分 [#]	14.9分 [SD 9.1]

数値は平均値[SD：標準偏差]を示す。[#] 酸素-セボフルラン吸入麻酔（OS 麻酔）終了後にアチパメゾールを投与。^{*} MBA 追加回数 0 回と比較して、統計学的有意差あり（ $P < 0.05$ ）。

MBA：メデトミジン、ブトルファノール、アルファキサロン混合液 IM 投与。

1) 麻酔導入の状況

すべての供試犬で、MBA 混合液の IM 投与は通常の物理的保定下で円滑に実施できた。供試犬 7 頭（41%）で IM 投与時に疼痛と関連すると疑われる行動変化（投与部位を気にする、攻撃性を示す、または奇声をあげるなど）を認めたが、試験期間を通じてすべての供試犬の注射部位には腫脹や発赤などの変化は認められず、注射部位を気にする供試犬もなかった。また、MBA 混合液投与後に悪心や嘔吐は認められなかった。

鎮静効果の発現は円滑であり、すべての供試犬が MBA 混合液投与後 12 分までに横臥に至った。供試犬 12 頭（71%）で最初の MBA 混合液投与で気管挿管可能であり、挿管実施時間は平均 8.8 分であった。残りの供試犬 5 頭では、意識消失が不十分もしくは顎緊張が顕著であったことから、MBA 混合液の追加投与を 4 頭で 1 回（供試犬 No. 5, No. 11, No. 12, No. 14）、1 頭で 2 回実施した（供試犬 No. 6）。1 回目の追加投与は最初の MBA 混合液後平均 15.8 分、2 回目が 23 分であり、最初の MBA 混合液投与後に追加投与が 1 回であった 4 頭における挿管実施時間は平均 20.3 分であった。気管挿管時には、MBA 混合液を追加投与しなかった供試犬の 5 頭、1 回追加投与した供試犬の 3 頭および 2 回追加投与した供試犬 1 頭の合計 9 頭（52.9%）で咳嗽反射が残存していた。

2) 麻酔維持の状況

麻酔維持には、すべての供試犬で OS 麻酔の追加が必要であり、MBA 麻酔維持時間は平均 15.1 分、OS 麻酔維持時間は平均 51.8 分、総麻酔時間は平均 64.3 分、外科手術開始時間は平均 34.9 分 [SD 7.9]、気管挿管から手術開始までの時間は平均 23.1 分 [SD 7.2] であった。MBA 混合液の追加投与が必要なかった供試犬と 1 回追加投与した供試犬の間には有意な差は認められなかった ($P=0.202$)。

MBA 混合液の追加投与を必要としなかった供試犬 12 頭において、その気管挿管時を 0 分として麻酔維持に要した ETSEV の推移を図 5-1 に示した。これらの供試犬では、外科手術開始前までに OS 麻酔が開始されており、6 頭では気管挿管後から手術用ドレープ設置開始までの間、残り 6 頭ではドレープ縫合またはタオル鉗子を用いたドレープ固定の際に OS 麻酔が開始された。術中の ETSEV は平均 1.8~2.4% であった。

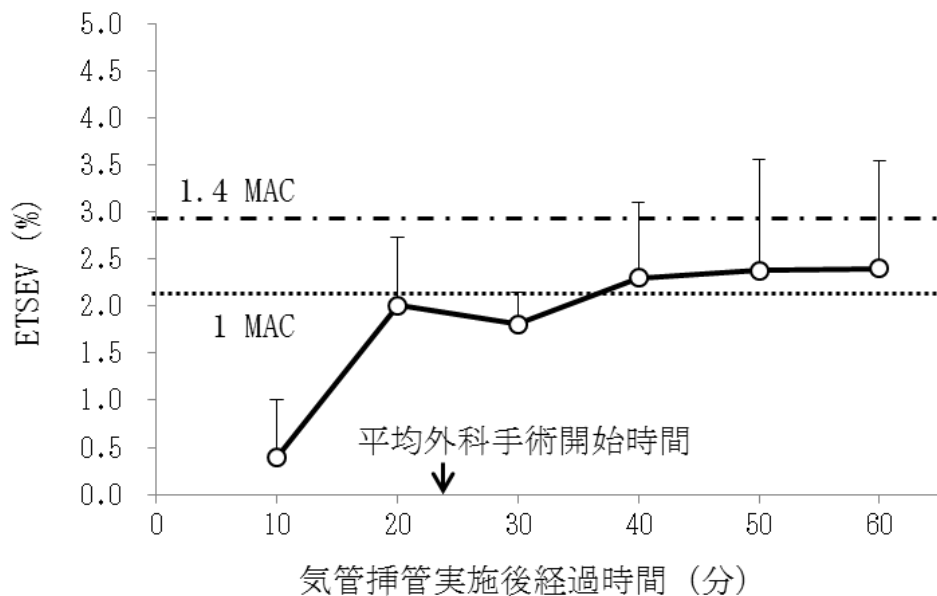


図 5-1. 外科麻酔の維持に要した終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) の推移

気管挿管に MBA 混合液の追加投与を必要としなかった供試犬 12 頭の ETSEV の推移を示す。横軸は気管挿管時を 0 分とした気管挿管実施後の経過時間を示し、シンボルと垂直方向の直線はそれぞれ ETSEV の平均値と標準偏差を示す。すべての供試犬で外科手術開始前までに OS 麻酔は開始されていた。図中の 1 MAC は 50% の動物が侵害刺激に対して体動を示さない犬におけるセボフルランの肺胞濃度 (2.10% [118]) であり、1.4 MAC は約 95% の動物が侵害刺激に対して体動を示さないセボフルランの肺胞濃度 (2.94%) である。

3) 麻酔回復の状況

抜管時間は平均 14.9 分であり、MBA 混合液の追加投与の有無では有意な差は認めなかった ($P=0.391$)。しかしながら、MBA 混合液を追加投与しなかった供試犬 2 頭において抜管時間の延長を認めた (供試犬 No. 2 : 32 分, 供試犬 No. 13 : 36 分)。MBA 混合液を 2 回追加投与した供試犬 (供試犬 No. 6) では、OS 麻酔終了と同時にメデトミジンの 5 倍量のアチパメゾールを IV 投与して拮抗し、その抜管時間は 5 分であった。加えて、追加投与 1 回の供試犬 1 頭 (供試犬 No. 5) では、抜管後 15 分以上経過した後も強い鎮静状態が持続したため、同様にアチパメゾールを投与した。麻酔回復期には、抜管前に筋振戦を 2 頭 (12%)、眼振と四肢伸展を 1 頭 (6%) で認め、抜管後に一時的な運動失調を 8 頭 (47%)、一時的な発揚を 2 頭 (12%) および流涎過多を 1 頭 (6%) で認めたが、過度の発揚や攻撃性を呈する供試犬はなかった。

2. 麻酔モニタリング項目の変化

供試犬における MBA 混合液の IM 投与前の baseline と 5 分後の体温、心拍数および呼吸数を表 5-3 に要約した。MBA IM 投与前と比較して、MBA 混合液 IM 投与後 5 分の心拍数は有意に減少した ($P<0.001$) が、体温および呼吸数に有意な変化は認められなかった (それぞれ $P=0.966$ および $P=0.452$)。

表 5-3. MBA 混合液 IM 投与前後における体温、心拍数および呼吸数の変化

	MBA IM投与前	MBA IM投与5分後
直腸温 (°C)	39.2 [SD 0.5]	39.2 [SD 0.5]
心拍数 (回/分)	146 [SD 33]	77 [SD 21]*
呼吸数 (回/分)	48 [SD 22]	40 [SD 36]

数値は平均値 [SD : 標準偏差] を示す。* MBA 混合液 IM 投与前と比較して、統計学的有意差あり ($P<0.05$)。MBA: メデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン混合液。

MBA 混合液を追加投与しなかった供試犬 12 頭における麻酔中の麻酔モニタリング項目の変化を図 5-2 に示した。これらの供試犬では、食道温は麻酔時間の経過とともに有意に低下した ($P=0.015$)。麻酔中の心拍数、呼吸数、NIMABP、PETCO₂ および SpO₂ には有意な変化を認めなかった ($P=0.051$, $P=0.784$, $P=0.268$, $P=0.769$ および $P=0.772$)。気管挿管直後に 2 頭 (17%) で一時的な無呼吸を認め、用手補助呼吸を約 5 分間実施した。OS 麻酔開始後に低血圧を 6 頭 (50%) に認め、2 頭 (17%) で血圧

改善に膠質輸液剤投与による前負荷増大の治療が必要であった。また、第2度房室ブロックを1頭(8%)、洞房ブロックと思われる洞性不整脈を2頭(17%)で認めた。

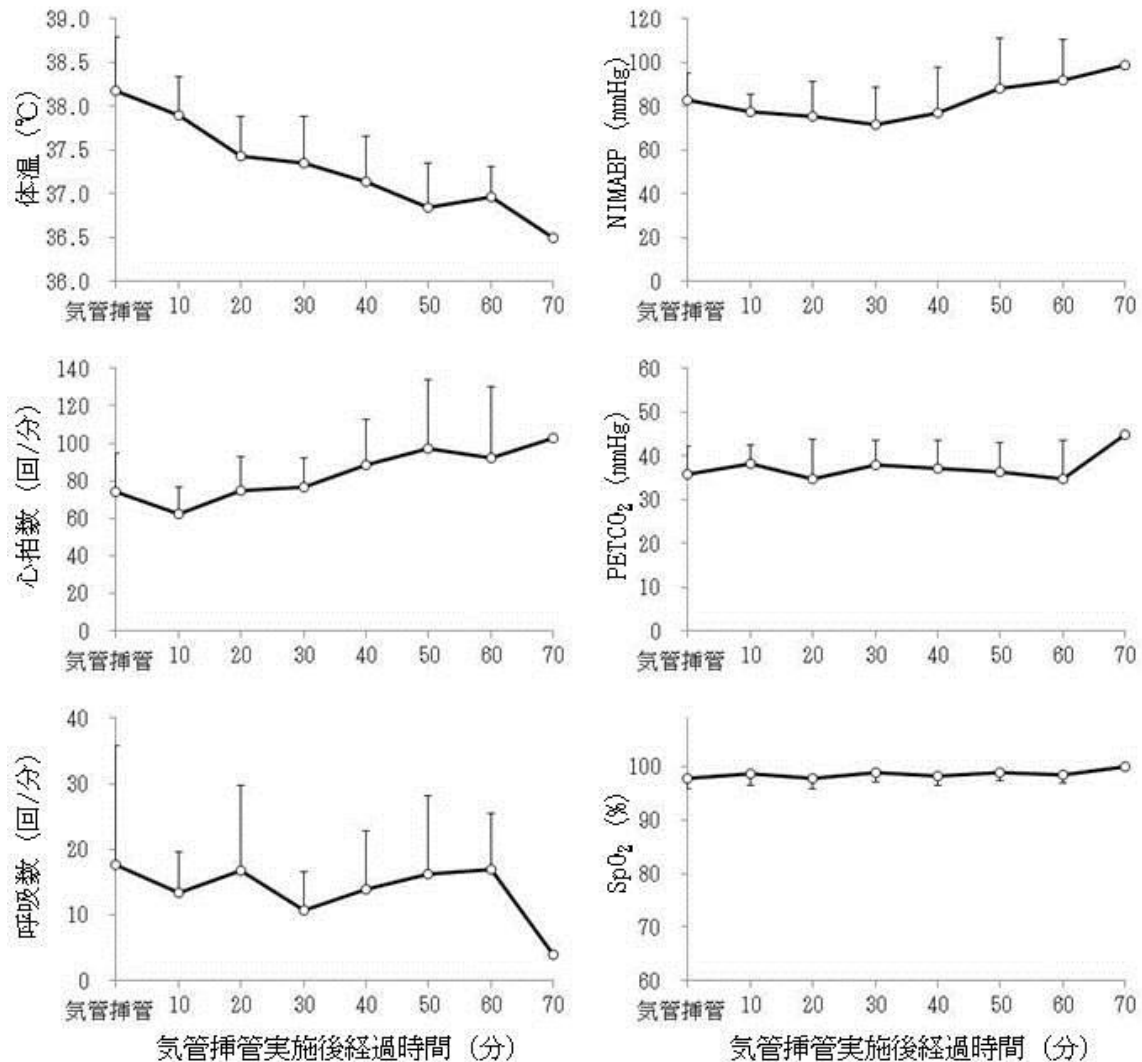


図 5-2. 麻酔中の麻酔モニタリング項目の変化

気管挿管にMBA混合液の追加投与を必要としなかった供試犬12頭の体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による非侵襲的平均動脈血圧(NIMABP)、終末呼気炭酸ガス分圧(PETCO₂)および経皮的酸素飽和度(SpO₂)の変化を示す。シンボルと垂直方向の直線はそれぞれ平均値と標準偏差を示す。体温は麻酔時間の経過とともに徐々に低下した。麻酔中の心拍数、呼吸数、NIMABP、PETCO₂およびSpO₂には有意な変化は認められなかった。

IV. 考 察

犬臨床例の外科手術にメデトミジン ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$)、ブトルファノール (0.25mg kg^{-1}) およびアルファキサロン-HPCD (2.5mg kg^{-1}) の混合 IM 投与による MBA 麻酔を応用し、投与後 12 分までに横臥位に至る鎮静効果を認め、約 7 割の症例で気管挿管可能な麻酔導入効果を得られた。しかし、MBA 麻酔の麻酔効果は軽度かつ短時間であり、OS 麻酔の追加による麻酔維持が必要であった。MBA 麻酔の呼吸機能抑制作用は軽度であり、OS 麻酔開始後には約 2 割の症例で低血圧に対する治療が必要であった。以上のことから、MBA 麻酔は、犬臨床例において、比較的少ない呼吸循環抑制で気管挿管可能となる短時間の麻酔導入効果を得られることが明らかとなった。

本章では、第 4 章と同様に、アルファキサロン 10mg mL^{-1} を含有するアルファキサロン-HPCD 製剤 10mL にメデトミジン 1mg mL^{-1} を含有する塩酸メデトミジン製剤 0.1mL およびブトルファノール 5mg mL^{-1} を含有する酒石酸ブトルファノール製剤 2mL を混合してメデトミジン $8.3 \mu\text{g mL}^{-1}$ -ブトルファノール 0.83mg mL^{-1} -アルファキサロン 8.3mg mL^{-1} とした MBA 混合液を調整し、この MBA 混合液 0.3mL kg^{-1} を各供試犬に IM 投与した。この MBA 混合液の IM 投与により、17 頭中 7 頭で注射時に疼痛と関連すると疑われる行動変化を認めた。これらの発生状況は第 3 章で示したアルファキサロン-HPCD の $5\sim 10 \text{mg kg}^{-1}$ を犬で IM 投与した場合の反応と類似していたが、動物病院で実施される動物病院スタッフによる通常の物理的保定のみで円滑に短時間で実施できた。また、第 3 章および第 4 章の結果と同様に、MBA 混合液の IM 投与部位にはいかなる肉眼的な病変も認められなかった。MBA 混合液 0.3mL kg^{-1} の IM 投与は、欧州連邦製薬工業協会および欧州代替法バリデーションセンターが示す実験犬の最大 IM 投与体積 (0.5mL kg^{-1}) よりも少なく推奨 IM 投与体積 (0.25mL kg^{-1}) に近いことから [17]、動物福祉の観点からも許容され、犬臨床例においても実用的な注射麻酔法であることが確認された。

MBA 混合液の IM 投与後の鎮静効果は、すべての供試犬において短時間で発現し、横臥位に至るまでの時間は第 4 章で示した実験犬を用いた基礎的検討と同様であった。また、第 4 章と同様に、本章においても、MBA 混合液の IM 投与後に有意な心拍数の低下を認め、 α_2 -作動薬のメデトミジンによる交感神経緊張の低下と血管収縮に起因した圧受容体反射 [99] に加えて、オピオイド作動-拮抗薬のブトルファノールの副交感

神経刺激によって引き起こされた[26]ものと考えられた。このように MBA 混合液 IM 投与後には心拍数の低下を認めたものの、気管挿管後の NIMABP は平均 83 mmHg であり、OS 麻酔の開始までに臨床上問題となる低血圧は認められなかった。また、すべての供試犬において自発呼吸は維持され、気管挿管後の PETCO₂ および SpO₂ はそれぞれ平均 35.9 mmHg および平均 97.8%であった。以上のことから、MBA 混合液 IM 投与後の心血管系機能、換気能および酸素化能は、第 4 章における基礎的検討と同様に、犬臨床例においても許容範囲内で維持されることが明らかとなった。

本章では、MBA 混合液 0.3 mL kg⁻¹ の単回 IM 投与によって犬臨床例 17 頭中 12 頭 (71%) で気管挿管が可能で平均 16.7 分間挿管を維持できる麻酔効果を得られた。第 4 章において、MBA 混合液 0.3 mL kg⁻¹ を単回 IM 投与した実験犬 6 頭において全頭で気管挿管可能であり、5 頭 (83%) において気管挿管の維持が可能であった。犬臨床例においても、第 4 章の実験犬とほぼ同等の麻酔導入効果を得られたと言えるが、気管挿管できた供試犬の割合は低かったと考えられる。生体における代謝能は体表面積と相関関係にあるとされており、抗がん剤などの薬物投与では体表面積に基づいた薬物投与量の決定が推奨されている[78]。とくに、小型動物では、体重に対して体表面積の比率が高く、体重に基づいて薬物投与量を決定した場合には過小用量となる可能性がある[100]。今回、MBA 混合液に用いたメデトミジンも体表面積に基づいて薬物投与量を決定することを推奨する報告もある[112]。本章では、供試犬 17 頭のうち 11 頭は体重 5kg 以下の小型犬であったことから、第 4 章で用いたビーグル犬と比較して、体重に基づいて決定した用量では鎮静/麻酔効果が少なかった可能性がある。しかし、本章では体重 10 kg 以上の供試犬 1 頭においても初回の MBA 混合液投与では気管挿管できず、追加投与が必要であった。第 4 章では、カテーテル設置を目的として、MBA 混合液 IM 投与実験を開始する 1 時間前に OS 麻酔を実施していることから、実験準備段階においても MBA 混合液 IM 投与による麻酔導入効果発現にセボフルランが少なからず影響をおよぼしていた可能性も考えられる。今回検討した犬の体重を基に MBA 混合液の IM 投与量 (0.3 mL kg⁻¹) を決定する MBA 麻酔では、気管挿管可能となる麻酔効果を得られないことも想定しておくべきであると考えられた。

本章では、供試犬 9 頭 (52.9%) において、気管挿管時に咳嗽反射が残存していた。一方、第 3 章では、アルファキサロン-HPCD 7.5 mg kg⁻¹ の単回 IM 投与によってすべての供試犬で気管挿管できたが、挿管時にすべての供試犬で咳嗽反射が残存していた。

つまり、メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25mg kg^{-1} をアルファキサロン-HPCD 2.5mg kg^{-1} に併用して IM 投与することで、気管挿管に要するアルファキサロン-HPCD の要求量を $1/3$ に軽減し、挿管時の咳嗽反射の発生を半減できたといえる。犬臨床例において、メデトミジン $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ とブトルファノール 0.1mg kg^{-1} を麻酔前投薬として IM 投与した後にアルファキサロン-HPCD を to effect IV 法で麻酔導入した場合、気管挿管可能となるアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量が減少したと報告されている [54]。Pinelas らは [77]、犬臨床例においてメデトミジンの薬理作用の主体となる活性右旋体であるデクスメデトミジン ($0, 1$ および $3 \mu\text{g kg}^{-1}$) をオピオイドのメサドン (0.2mg kg^{-1}) とともに麻酔前投薬として IM 投与した後にアルファキサロン-HPCD を to effect IV 法で麻酔導入した場合、デクスメデトミジンの投与量は気管挿管の質に関係せず、デクスメデトミジン $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ でアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量が減少したと報告している。すなわち、メサドンやブトルファノールなどのオピオイドには咳嗽反射の抑制作用があり、オピオイドを麻酔前投薬に併用することで挿管時の咳嗽反射を軽減して気管挿管の質を向上できる [1]。したがって、MBA 麻酔では、低用量のメデトミジンとブトルファノールの併用によって、アルファキサロン-HPCD の麻酔導入量の減少効果と咳嗽反射の抑制効果を得られたと考えられる。

しかしながら、MBA 混合液を追加投与しなかった供試犬 12 頭中 5 頭 (42%)、1 回追加投与した供試犬 5 頭中 3 頭 (60%) および 2 回追加投与した供試犬 1 頭 (100%) で挿管時の咳嗽反射の残存を認めた。MBA 混合液を追加投与しなかった供試犬ではメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg kg^{-1} を混合 IM 投与し、1 回追加投与した供試犬ではメデトミジン $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.5mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 5mg kg^{-1} を混合 IM 投与し、2 回追加投与した供試犬ではメデトミジン $7.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.75mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 7.5mg kg^{-1} を混合 IM 投与したことになる。メデトミジンの鎮静/鎮痛効果の力価はデクスメデトミジンの半分と報告されており [51]、Pinelas ら [77] の用いたデクスメデトミジン $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ はメデトミジン $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、デクスメデトミジン $3 \mu\text{g kg}^{-1}$ はメデトミジン $6 \mu\text{g kg}^{-1}$ の鎮静/鎮痛効果に匹敵すると考えられる。つまり、Pinelas ら [77] のデクスメデトミジンの投与量が気管挿管の質に関係しなかったとする所見と同様の所見が、本章の MBA 麻酔においても

得られた。また、ブトルファノールは高用量で用いてもその鎮静/鎮痛作用は天井効果を示すことが知られている[66]。つまり、メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} の混合 IM 投与によって犬の挿管時の咳嗽反射はある程度抑制されるものの、MBA 混合液の IM 投与量を増加しても完全には咳嗽反射を抑制できないことも示唆された。MBA 混合液を追加 IM 投与することで気管挿管が可能となる麻酔深度が得られるものの、その気管挿管の質を改善させる効果は乏しいと考えられる。

第 4 章では、MBA 混合液 0.3 mL kg^{-1} の単回 IM 投与を実施した場合の「足先摘みスコア」はスコア最大値に到達せず、薬物投与 20 分以降はスコアが緩徐に低下したことから、MBA 麻酔による侵害刺激抑制効果は不完全かつ短時間である可能性が示唆された。本章においても、MBA 麻酔維持時間は平均 15.1 分と短時間であり、すべての供試犬がドレープ縫合もしくはタオル鉗子を用いたドレープ固定などの軽度な外部刺激に対して体動を示し、外科手術開始前に OS 麻酔による麻酔維持が必要となった。アルファキサロン-HPCD は鎮痛効果が乏しく[63]、低用量 ($2\sim 5 \mu\text{g kg}^{-1}$) のメデトミジンの単回 IM 投与による鎮痛効果は軽度であり[65]、ブトルファノールの鎮痛作用には天井効果がある[66]。第 4 章ならびに本章の結果からも、犬臨床例において、MBA 混合液 0.3 mL kg^{-1} の 1~2 回追加 IM 投与では気管挿管可能な麻酔導入効果を得られるものの、鎮痛作用はあまり強くないことが明らかとなった。

揮発性吸入麻酔薬の力価の評価では、侵害刺激に対する反応性が用いられている。例えば、50%の動物が侵害刺激に対して体動を示さないときの吸入麻酔薬の肺胞濃度は、MAC として麻酔力価の指標として用いられている[20]。ビーグル犬において、電気刺激法で測定したセボフルラン MAC は 2.10%であったと報告されている[118]。また、95%の動物が侵害刺激に対して体動を示さない吸入麻酔薬の肺胞濃度は 1.4MAC 程度とされており[102]、犬では 2.94%程度のセボフルラン濃度が必要と推察される。本章では、気管挿管後の外科手術開始時間は平均 23.1 分であり、MBA 混合液 0.3 mL kg^{-1} の単回 IM 投与にて麻酔導入できた供試犬 12 頭における外科手術開始後の ETSEV は平均 1.8~2.0%であったことから、犬のセボフルラン MAC (2.10%) を下回っていた。その後、時間経過とともに外科麻酔の維持に要した ETSEV は徐々に上昇したが、術中の ETSEV は平均 1.8~2.4% (0.86~1.14MAC) で推移し、1.4MAC より明らかに少ないセボフルラン濃度で麻酔維持可能であり、セボフルラン要求量を 20~30%減量できた。

犬では、ブトルファノール 0.3 mg kg^{-1} IM によってセボフルラン MAC が 11.3% 低下し、その作用は少なくとも 3 時間程度持続したと報告されている [117]。また、第 4 章で示したように、MBA 混合液 0.3 mL kg^{-1} の単回 IM 投与による鎮静/麻酔効果は、IM 投与後 10~30 分に最大に達し、その後緩徐に低下した。本章では、挿管実施の平均時間は 8.8 分であったことから、外科手術開始時には IM 投与から 30 分程度経過していたと考えられる。したがって、外科手術開始以降には MBA 混合液 IM 投与による麻酔/鎮静効果および鎮痛効果は緩徐に低下し、麻酔維持に要した ETSEV が増大したと考えられるが、術中にも MBA 混合液による麻酔/鎮痛作用は持続しており、麻酔維持に要求されるセボフルラン濃度を 20~30% 程度軽減できたものと推察される。

本章における抜管時間は平均 14.9 分であり、MBA 混合液の追加投与による麻酔回復期の延長は認められなかった。しかしながら、MBA 混合液 0.3 mL kg^{-1} の単回 IM 投与で気管挿管できた供試犬 2 頭で抜管時間は 30 分を超えた。この 2 頭の供試犬ともに術前検査にて肝逸脱酵素値の上昇は認められなかったが、その年齢は 6 ヶ月齢および 10 歳齢であり、薬物代謝能の低下が推測された。一方、気管挿管のために MBA 混合液を 2 回追加投与し麻酔回復の遅延が予測された供試犬 1 頭および抜管後の鎮静作用の残存が強かった供試犬 1 頭では、アチパメゾールを IV 投与してメデトミジンの作用を拮抗することで円滑な抜管もしくは鎮静回復を認めた。メデトミジンに伴う鎮静および鎮痛作用は、アチパメゾールにより速やかかつ円滑に拮抗されることが報告されており [119]、MBA 麻酔における麻酔回復の遅延では、アチパメゾールを使用してメデトミジンの作用を拮抗することが有用と考えられる。

本章における犬臨床例の麻酔回復期における有害事象の発生状況は、第 4 章とほぼ同様であったが、筋振戦の発生は比較的少なく (12%)、麻酔維持に併用したセボフルランの影響によって筋振戦が抑制された可能性が考えられる。一方、麻酔回復期に一時的な軽度の発揚を供試犬 2 頭 (12%) で認めた。外科手術後の麻酔回復期に認められる発揚は、術中の外科的侵襲や術後疼痛に影響を受けて発現することが知られている [116]。第 4 章と異なり、本章の供試犬ではすべてに外科的侵襲が加わっていたことを考慮すると、麻酔回復期に認められた発揚は一時的で軽度であり、鎮静薬の追加投与を必要とする過度の発揚や攻撃性を呈する供試犬は認められず、麻酔回復は比較的円滑であった。MBA 麻酔で麻酔導入し、麻酔維持に OS 麻酔を併用した本章の供試犬では、メデトミジンとブトルファノールの鎮静/鎮痛効果によって比較的良好な麻

酔回復の質を得られたと考えられる。

本章では、麻酔時間の経過に伴って体温の低下を認めた。第4章で示した通り、MBA麻酔では薬物投与後に体温が緩徐に低下した。加えて、セボフルランやイソフルランなどの揮発性吸入麻酔薬には末梢血管拡張作用があり、周術期の体温低下に関連する[95]。本章では、温水マットによる保温を実施したことから、体温低下は緩徐であり、 36.0°C 未満の低体温は認められなかった。麻酔中の低体温は、凝固異常や麻酔回復時のシバリングにつながることから十分な注意が必要である[10, 87]。本章においても、温水マットを用いた体幹部の保温により顕著な体温低下を防ぐことができた[105]。

本章では、供試犬2頭で気管挿管直後に一時的な無呼吸を認め、5分程度の補助呼吸を実施した。麻酔導入期には、揮発性吸入麻酔薬の気道刺激によって一時的な息止めもしくは無呼吸が発生することが知られている[68]。本章では、気管挿管前の自発呼吸は正常であったことから、気管挿管による気道への物理刺激が一時的な息止めもしくは無呼吸を発現したものと推察される。一方、麻酔維持期には、呼吸数、 PETCO_2 および SpO_2 に有意な変化は認められず、臨床的許容範囲で推移した。麻酔維持に併用したセボフルランには用量依存性の呼吸抑制作用があるが[67]、前述のように麻酔維持期のセボフルラン濃度はMBA麻酔の麻酔効果によって $0.86\sim 1.14\text{MAC}$ 程度に軽減できたことから、セボフルランによる呼吸抑制作用は最小限であったと考えられる。

本章では、麻酔前のbaselineに比較して麻酔維持期の心拍数は低下し、麻酔維持期には第2度房室ブロック(1頭)と洞房ブロックと思われる洞性不整脈(2頭)を認めた。メデトミジンはCNSにおける交感神経抑制作用を示すことで、相対的に副交感神経優位となり、心拍数を減少させ、房室ブロックや洞房ブロックなどの徐脈性不整脈を呈することが知られている[99]。加えて、ブトルファノールはCNSにおける副交感神経刺激作用を示すことから、メデトミジンによる心拍数減少作用をさらに助長する可能性がある。また、OS麻酔開始後には、低血圧($\text{NIMABP} < 60\text{ mmHg}$)を17頭中7頭(41%)に認めた。第4章で考察したように、MBA麻酔ではメデトミジンとブトルファノールの併用によって心拍数低下に起因して比較的大きな心拍出量低下を生じた可能性があるが、低用量のメデトミジンによる比較的弱い血管収縮作用により動脈血圧を維持できたものと推察される。一方、 $1.0\sim 1.5\text{MAC}$ のセボフルランは、犬において血管拡張作用を主とする心血管系機能抑制作用を示すことが報告されている[67]。本章では、MBA麻酔に続いてOS麻酔を併用したことから、セボフルランによる

血管拡張作用によって血圧が低下し、一部の供試犬で低血圧を引き起こしたと考えられる。MBA 麻酔は、メデトミジンとブトルファノールによって中等度の心血管系抑制作用を引き起こすことから、心血管系機能に問題のある犬臨床例には慎重に使用すべきであると考ええる。

以上のことから、犬臨床例においても、MBA 麻酔は速やかな鎮静/麻酔効果を生じ、気管挿管可能な麻酔導入効果を得られることが明らかとなった。また、MBA 麻酔による呼吸抑制作用は軽度であった。しかしながら、MBA 麻酔の麻酔効果は軽度かつ短時間であり、中等度の心血管系抑制を引き起こすことも明らかになった。アルファキサロン-HPCD (2.5 mg kg^{-1}) にメデトミジン ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$) およびブトルファノール (0.25 mg kg^{-1}) の混合 IM 投与による MBA 麻酔は、中等度の心血管抑制作用を示すため心血管系機能に問題のある犬臨床例には慎重に使用すべきであるが、ケタミンに代わる犬の IM 注射麻酔導入方法の一つとして臨床的有用性は高いと結論された。

小 括

第4章において、基礎的に検討したアルファキサロン 2.5 mg kg^{-1} 、メデトミジン $2.5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} を混合 IM 投与する MBA 麻酔を犬臨床例 17 頭に臨床応用し、その有用性を検討した。

2011年6月から2014年10月に本学附属動物病院に来院し、術前の全身状態が良好と判断され、術後の疼痛が軽度～中等度と予測される外科処置を目的として全身麻酔を実施した犬臨床例 17 頭を用い、MBA 混合液（第4章の材料と方法参照）を腰背部筋肉に 0.3 mL kg^{-1} で IM 投与した。供試犬が横臥位に至り、顎緊張度が低下したところで気管挿管を試みた。また、最初の IM 投与後 10 分以上経過した時点で気管挿管が困難な供試犬では、同量の MBA 混合液を追加 IM 投与し、気管挿管した。気管挿管後には、供試犬に 100%酸素を吸入させ、顕著な眼瞼反射、嚥下反射もしくは咳反射が認められた場合もしくは体動が認められた時点で OS 麻酔を開始し、セボフルラン吸入濃度を調節して外科麻酔を維持した。外科手術終了後には、術後鎮痛を目的としてメロキシカム 0.2 mg kg^{-1} 皮下投与およびブプレノルフィン 0.01 mg kg^{-1} を IM 投与した。

すべての供試犬で MBA 混合液 IM 投与後 12 分までに横臥位に至り、供試犬 12 頭 (71%) で気管挿管が可能な麻酔導入効果を認めた。残りの供試犬 5 頭のうち 4 頭では、MBA 混合液の追加投与 1 回で気管挿管可能となり、1 頭で 2 回の追加投与が必要であった。MBA 麻酔の効果持続時間は平均 15.1 分間であり、すべての供試犬で外科手術開始前に麻酔維持に OS 麻酔の併用が必要であった。MBA 混合液投与後の呼吸抑制作用は軽度であったが、有意な心拍数低下を認めた。また、OS 麻酔開始後には供試犬 7 頭で低血圧を認め、2 頭で血圧改善の治療が必要であった。

以上のことから、アルファキサロン-HPCD (2.5 mg kg^{-1}) にメデトミジン ($2.5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$) およびブトルファノール (0.25 mg kg^{-1}) の混合 IM 投与による MBA 麻酔は、中等度の心血管抑制作用を示すことから、心血管系機能に問題のある犬には慎重に使用すべきであるが、ケタミンに代わる犬の IM 注射麻酔導入方法の一つとして臨床的有用性は高いと結論された。

総 括

注射麻酔薬は、IV 投与や IM 投与によって全身麻酔の効果を発揮する薬物であり、吸入麻酔薬に比較して大気汚染が格段に少ない。とくに、ケタミンは IM 投与で全身麻酔の効果を発揮し鎮痛作用も併せ持つことから、動物の全身麻酔に広く用いられてきたが、2007 年 1 月より『麻薬』として法的規制対象となり、その臨床使用は煩雑となった。現在、わが国の獣医療では、麻酔効果の発現と回復が速やかであり、IM 投与でも確実に麻酔効果を発揮する注射麻酔法の開発が喫緊の課題となっている。

アルファキサロン-HPCD はステロイド系注射麻酔薬であり、わが国では 2013 年 12 月に動物用注射麻酔薬として犬猫での使用が承認された。アルファキサロン-HPCD は痛みの伝達経路遮断する鎮痛作用を持たないが、麻酔導入と回復が速やかで IV 反復投与による蓄積性もなく、呼吸循環器系抑制は軽度である。また、アルファキサロン-HPCD は組織刺激性が極めて少なく、様々な動物種において IM 投与で全身麻酔できることが報告されている。したがって、犬においても、アルファキサロン-HPCD の IM 投与で速やかな麻酔導入と回復を得られると期待される。

近年、獣医療の麻酔・疼痛管理では、バランス麻酔とマルチモーダル鎮痛の概念を導入した全身麻酔法が検討されている。 α_2 -作動薬のメデトミジンは鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を併せ持ち、犬では IM 投与することでアルファキサロン-HPCD の麻酔導入量を軽減できる。非麻薬性オピオイドのブトルファノールは、鎮静鎮痛効果を増強する目的でメデトミジンに併用される。したがって、アルファキサロン-HPCD にメデトミジンおよびブトルファノールを併用して混合 IM 投与することで、鎮痛効果を高めてアルファキサロン-HPCD の要求量を軽減し、質の良い全身麻酔と麻酔回復を得られると期待される。また、メデトミジンとブトルファノールは、アルファキサロン-HPCD と同様にわが国において動物用医薬品として承認されており、個々の薬物としては、犬における安全性が担保されている。そこで、本研究では、犬においてアルファキサロン-HPCD 製剤の麻酔導入薬としての効果を臨床的 IV 用量を用い、基礎的および臨床的に再確認するとともに、IM 投与での麻酔効果を基礎的に確認した。次いで、アルファキサロン-HPCD に鎮静および鎮痛作用をもつメデトミジンおよびブトルファノールを併用した犬の IM 投与での注射麻酔法の臨床応用の可能性を基礎的ならびに臨床的に検討した。

第1章では、臨床IV用量のアルファキサロン-HPCDとプロポフォールの麻酔効果を基礎的に再検討するため、临床上健康なビーグル犬6頭を繰り返し用い、アルファキサロン-HPCD 3 mg kg^{-1} またはプロポフォール 7 mg kg^{-1} をIV投与した。犬において、アルファキサロン-HPCDは、筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するものの、同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。

第2章では、犬臨床例においてアルファキサロン-HPCDとプロポフォールの麻酔効果を再確認した。画像診断または放射線治療を目的として不動化を実施した犬臨床例をアルファキサロン-HPCD (98頭) またはプロポフォール (272頭) を用い、気管挿管可能となる必要最低限の量まで緩徐にIV投与する方法 (to effect IV法) で麻酔導入し、気管挿管後にOS麻酔で麻酔維持した。犬臨床例においても、アルファキサロン-HPCDをto effect IV法で用いることによってプロポフォールより少ない呼吸循環抑制で安全かつ円滑な麻酔導入が得られることが再確認された。加えて、老齢動物および肝障害のある犬では麻酔導入量が軽減され、麻酔回復が軽度に遅延することを予測すべきであることが明確になった。また、犬におけるアルファキサロン-HPCDの麻酔回復には性差がある可能性が示唆された。

第3章では、アルファキサロン-HPCDの単独IM投与による麻酔効果について基礎的に検討するため、临床上健康なビーグル犬6頭を繰り返し用い、アルファキサロン-HPCDを 5 mg kg^{-1} 、 7.5 mg kg^{-1} 、または 10 mg kg^{-1} を単独IM投与した。アルファキサロン-HPCDの $7.5 \sim 10 \text{ mg kg}^{-1}$ IM投与では、気管挿管できる麻酔効果を得られた。また、IM投与後には呼吸数低下に関連する低酸素血症を認めたものの、呼吸循環抑制は比較的軽度であった。アルファキサロン-HPCDの 5 mg kg^{-1} IM投与では、軽度の呼吸循環器系抑制で短時間の鎮静/不動化を得られた。アルファキサロン-HPCDのIM投与は、呼吸循環抑制が少ない犬の注射鎮静/麻酔法として期待できるが、臨床応用するためには、投与体積に起因する投与時の疼痛反応、麻酔回復初期の振戦や運動失調などの有害事象を最小限とすることが重要な課題であることが明らかとなった。

第4章では、第3章で明らかになった課題を解決するため、 α_2 -作動薬のメデトミジン ($2.5 \mu \text{g kg}^{-1}$)、非麻薬性オピオイドのブトルファノール (0.25 mg kg^{-1}) およびアルファキサロン-HPCD (2.5 mg kg^{-1}) を混合IM投与する注射麻酔法 (MBA麻酔) の麻酔効果と呼吸循環器系機能への影響について基礎的に検討した。臨床的に健康なビ

ーグル犬 6 頭を繰り返し用い、メデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ およびブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} を混合 IM 投与、アルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} を単独 IM 投与、またはメデトミジン $2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ 、ブトルファノール 0.25 mg kg^{-1} およびアルファキサロン-HPCD 2.5 mg kg^{-1} を混合 IM 投与した。犬の MBA 麻酔では、気管挿管できる麻酔効果を 60 分間程得られた。また、犬の呼吸循環器系機能は臨床的に許容される範囲で推移し、アルファキサロン-HPCD に起因する麻酔回復期の有害事象の発生を軽減できることも明らかになった。一方で、MBA 麻酔ではメデトミジンとブトルファノールによる心拍数低下に起因する心拍出量と酸素運搬量の低下に留意する必要があることも明らかとなった。

第 5 章では、第 4 章で検討した MBA 麻酔を犬に臨床応用し、その有用性について検討した。術後疼痛が軽度～中等度と予測される外科処置を目的として全身麻酔を実施した犬 17 頭の麻酔導入に MBA 麻酔を応用した。各供試犬に MBA 混合液（メデトミジン $8.3 \mu\text{g mL}^{-1}$ -ブトルファノール 0.83 mg mL^{-1} -アルファキサロン 8.3 mg mL^{-1} ）を 0.3 mL kg^{-1} で IM 投与し、気管挿管できない場合は同量の MBA 混合液を追加 IM 投与した。必要に応じて OS 麻酔を併用して外科麻酔を維持した。すべての供試犬で MBA 混合液 IM 投与後 12 分までに横臥位に至り、供試犬 12 頭（71%）で気管挿管できる麻酔効果を得られた。残りの供試犬 5 頭中 4 頭では MBA 混合液の追加投与 1 回で気管挿管可能となり、1 頭で 2 回の追加投与が必要であった。MBA 麻酔の効果持続時間は平均 15.1 分間であり、すべての供試犬で外科麻酔の維持に OS 麻酔併用が必要であった。MBA 混合液投与後の呼吸抑制は軽度であったが、心拍数低下を認めた。また、OS 麻酔開始後には供試犬 7 頭で低血圧を認め、2 頭で血圧改善の治療が必要であった。

以上の結果から、犬において、アルファキサロン-HPCD の IV 投与は筋肉の振戦を主とする麻酔回復期の有害事象に注意を要するが、プロポフォルと同等の鎮静/麻酔効果をより少ない呼吸循環器系機能への影響で得られることが再確認された。アルファキサロン-HPCD の IM 投与は呼吸循環器系機能の抑制が少ない犬の注射鎮静/麻酔法として利用でき、アルファキサロン-HPCD (2.5 mg kg^{-1}) にメデトミジン ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1}$) とブトルファノール (0.25 mg kg^{-1}) を併用して混合 IM 投与する MBA 麻酔は、中等度の心血管抑制が認められるものの、投与体積に起因する IM 投与時の疼痛反応ならびに麻酔回復期の有害事象を最小限でき、ケタミンに代わる IM 投与可能な新たな麻酔導入法として臨床的有用性が高いと結論された。

謝 辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたり、終始ご指導およびご校閲を賜りました酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療学分野 獣医麻酔学ユニット 山下和人教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文の作成において、終始適切なご指導ならびにご助言を賜りました酪農学園大学 獣医学群 獣医保健看護学類 動物看護学ユニット 北澤多喜雄教授、酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 生産動物医療学分野 生産動物外科学ユニット 鈴木一由教授ならびに酪農学園大学 獣医学群、獣医保健看護学類 動物行動学ユニット 佐野忠士准教授に深く感謝いたします。

臨床例における研究に多大なるご協力をいただきました酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療分野 画像診断学ユニット 中出哲也教授、伴侶動物外科学 I ユニット 上野 博史教授、伴侶動物外科学 II ユニット 廉澤 剛教授ならびに遠藤能史講師、獣医麻酔学ユニット 三好健二郎講師に感謝いたしますとともに、酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 伴侶動物医療分野 伴侶動物外科学 I ユニット 前教授 泉澤康晴先生に深謝いたします。また、実験動物の管理および実験の遂行にあたり快くご協力をいただきました獣医麻酔学ユニットの大学院生および学生をはじめとする伴侶動物医療分野の学生各位に心より感謝いたします。

最後に、長きにわたる大学院生活をあらゆる面で支えていただきました妻、父、母、兄ならびにアニマルランド北島動物病院 北島哲也先生、北島伸子様感謝の意を表しますとともに、ともに獣医麻酔学を専攻して大学院生活を過ごしました親友である北海道大学 獣医学研究科 附属動物病院 特任助教 伊丹貴晴先生ならびに同附属動物病院 特任助教 石塚友人先生に感謝いたします。本当にありがとうございました。

引用文献

1. Adcock, J. J. 1991. Peripheral opioid receptors and the cough reflex. *Respir. Med.* **85 Suppl. A**: 43-46.
2. Ambros, B., Duke-Novakovski, T. and Pasloske, K. S. 2008. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **69**: 1391-1398.
3. Antognini, J. F. and Schwartz, K. 1993. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* **79**: 1244-1249.
4. Antognini, J. F. and Carstens, E. 1999. Increasing isoflurane from 0.9 to 1.1 minimum alveolar concentration minimally affects dorsal horn cell responses to noxious stimulation. *Anesthesiology* **90**: 208-214.
5. Baars, J. H., Mager, R., Dankert, K., Hackbarth, M., von Dincklage, F. and Rehberg, B. 2009. Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex. *Anesthesiology* **111**: 72-81.
6. Bednarski, R., Grimm, K., Harvey, R., Lukasik, V. M., Penn, W. S., Sargent, B. and Spelts, K. 2011. AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **47**: 377-385.
7. Behne, M., Wilke, H. J. and Harder, S. 1999. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin. Pharmacokinet.* **36**: 13-26.
8. Bertelsen, M. F. and Sauer, C. D. 2011. Alfaxalone anaesthesia in the green iguana (*Iguana iguana*). *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 461-466.
9. Brewster, M. E., Estes, K. S. and Bodor, N. 1990. An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats and monkeys. *Int. J. Pharm.* **59**: 231-243.
10. Cabell, L. W., Perkowski, S. Z., Gregor, T. and Smith, G. K. 1997. The effects of active peripheral skin warming on perioperative hypothermia in dogs. *Vet. Surg.* **26**: 79-85.
11. Campagna, J. A., Miller, K. W. and Forman, S. A. 2003. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N. Engl. J. Med.* **348**: 2110-2124.

12. Child, K. J., Currie, J. P., Dis, B., Dodds, M. G., Pearce, D. R. and Twissell, D. J. 1971. The pharmacological properties in animals of CT1341--a new steroid anaesthetic agent. *Br. J. Anaesth.* **43**: 2-13.
13. Ciccone, G. K. and Holdcroft, A. 1999. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **82**: 255-265.
14. Daabiss, M. 2011. American society of anaesthesiologists physical status classification. *Indian J. Anaesth.* **55**: 111-115.
15. Davies, P. 2014. GABAA receptor genetics and clinical pharmacology. *Curr. Anesthesiol. Rep.* **4**: 42-48.
16. Deuschl, G., Wenzelburger, R., Loffler, K., Raethjen, J. and Stolze, H. 2000. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* **123**: 1568-1580.
17. Diehl, K. H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., Vidal, J. M. and van de Vorstenbosch, C. 2001. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J. Appl. Toxicol.* **21**: 15-23.
18. Dodman, N. H. 1980. Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet. Rec.* **107**: 481-483.
19. Dorantes-Mendez, G., Aletti, F., Toschi, N., Guerrisi, M., Coniglione, F., Dauri, M., Baselli, G., Signorini, M. G., Cerutti, S. and Ferrario, M. 2012. Effects of propofol anesthesia induction on the relationship between arterial blood pressure and heart rate. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2012**: 2835-2838.
20. Eger, E. I. 2nd., Saidman, L. J. and Brandstater, B. 1965. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* **26**: 756-763.
21. Ferchichi, S., Troncy, E., Guillot, M., Rialland, P., Truchetti, G. and del Castillo, J. R. 2013. Excitement in dogs recovering from alfaxalone anaesthesia: is the absent drug blamed in error? *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 655-656.
22. Ferre, P. J., Pasloske, K., Whittem, T., Ranasinghe, M. G., Li, Q. and Lefebvre, H. P. 2006. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet. Anaesth. Analg.* **33**: 229-236.
23. Girard, N. M., Leece, E. A., Cardwell, J., Adams, V. J. and Brearley, J. C. 2010. The

- sedative effects of low-dose medetomidine and butorphanol alone and in combination intravenously in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **37**: 1-6.
24. Glen, J. B. and Hunter, S. C. 1984. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868. *Br. J. Anaesth.* **56**: 617-626.
 25. Goodchild, C. S. and Serrao, J. M. 1989. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br. J. Anaesth.* **63**: 87-92.
 26. Greene, S. A., Hartsfield, S. M. and Tyner, C. L. 1990. Cardiovascular effects of butorphanol in halothane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* **51**: 1276-1279.
 27. Grubb, T. L., Greene, S. A. and Perez, T. E. 2013. Cardiovascular and respiratory effects, and quality of anesthesia produced by alfaxalone administered intramuscularly to cats sedated with dexmedetomidine and hydromorphone. *J. Feline Med. Surg.* **15**: 858-865.
 28. Hansen, L. L. and Bertelsen, M. F. 2013. Assessment of the effects of intramuscular administration of alfaxalone with and without medetomidine in Horsfield's tortoises (*Agrionemys horsfieldii*). *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: e68-75.
 29. Hartsfield, S. M. 1992. Advantages and guidelines for using ketamine for induction of anesthesia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **22**: 266-267.
 30. Hay Kraus, B. L., Greenblatt, D. J., Venkatakrishnan, K. and Court, M. H. 2000. Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. *Xenobiotica* **30**: 575-588.
 31. Hayashi, K., Nishimura, R., Yamaki, A., Kim, H., Matsunaga, S., Sasaki, N. and Takeuchi, A. 1994. Comparison of sedative effects induced by medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-butorphanol in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **56**: 951-956.
 32. Hayes, G. M., Mathews, K., Boston, S. and Dewey, C. 2011. Low central venous oxygen saturation is associated with increased mortality in critically ill dogs. *J. Small Anim. Pract.* **52**: 433-440.
 33. Heit, M., Schnell, M., Whittam, T. and Pasloske, K. 2004. Safety and efficacy of Alfaxan[®]-CD RTU administered once to cats subcutaneously at 10 mg/kg. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine, Minneapolis, MN*, pp.432.
 34. Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E. and Robertson, S. A. 2007.

- AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs & cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **43**: 235-248.
35. Herbert, G. L., Bowlt, K. L., Ford-Fennah, V., Covey-Crump, G. L. and Murrell, J. C. 2013. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 124-133.
36. Hewer, C. L. 1937. The stages and signs of general anaesthesia. *Br. Med. J.* **2**: 274-276.
37. Hughes, J. 2008. Anaesthesia for the geriatric dog and cat. *Ir. Vet. J.* **61**: 380-387.
38. Hughes, D., Rozanski, E. R., Shofer, F. S., Laster, L. L. and Drobatz, K. J. 1999. Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* **60**: 521-524.
39. Hunt, J. R., Grint, N. J., Taylor, P. M. and Murrell, J. C. 2013. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 297-307.
40. Ilkiw, J. E. 1992. Other potentially useful new injectable anesthetic agents. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **22**: 281-289.
41. Ilkiw, J. E., Rose, R. J. and Martin, I. C. 1991. A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood-gas and acid-base status in the dog. *J. Vet. Intern. Med.* **5**: 294-298.
42. Ishizawa, Y. 2011. Special article: general anesthetic gases and the global environment. *Anesth. Analg.* **112**: 213-217.
43. Ishizuka, T., Itami, T., Tamura, J., Saitoh, Y., Saitoh, M., Umar, M. A., Miyoshi, K., Yamashita, K. and Muir, W. W. 2013. Anesthetic and cardiorespiratory effects of propofol, medetomidine, lidocaine and butorphanol total intravenous anesthesia in horses. *J. Vet. Med. Sci.* **75**: 165-172.
44. Jacobson, J. D., Miller, M. W., Matthews, N. S., Hartsfield, S. M. and Knauer, K. W. 1992. Evaluation of accuracy of pulse oximetry in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **53**: 537-540.
45. Jimenez, C. P., Mathis, A., Mora, S. S., Brodbelt, D. and Alibhai, H. 2012. Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of

- anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 151-159.
46. Karas, A. Z. 1999. Sedation and chemical restraint in the dog and cat. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* **14**: 15-26.
47. Keates, H. and Whittam, T. 2012. Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Res. Vet. Sci.* **93**: 904-906.
48. Kischinovsky, M., Duse, A., Wang, T. and Bertelsen, M. F. 2013. Intramuscular administration of alfaxalone in red-eared sliders (*Trachemys scripta elegans*)--effects of dose and body temperature. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 13-20.
49. Kornegay, J. N. 1986. Cerebellar vermian hypoplasia in dogs. *Vet. Pathol.* **23**: 374-379.
50. Kuo, W. C. and Keegan, R. D. 2004. Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **65**: 931-937.
51. Kuusela, E., Raekallio, M., Vaisanen, M., Mykkanen, K., Ropponen, H. and Vainio, O. 2001. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* **62**: 1073-1080.
52. Lambert, J. J., Belelli, D., Peden, D. R., Vardy, A. W. and Peters, J. A. 2003. Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Prog. Neurobiol.* **71**: 67-80.
53. Love, L. C. 2011. Anesthesia case of the month. Hypoxemia during anesthesia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **239**: 442-445.
54. Maddern, K., Adams, V. J., Hill, N. A. and Leece, E. A. 2010. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet. Anaesth. Analg.* **37**: 7-13.
55. Maney, J. K., Shepard, M. K., Braun, C., Cremer, J. and Hofmeister, E. H. 2013. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 237-244.
56. Mangoni, A. A. and Jackson, S. H. 2004. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**: 6-14.
57. Mesquida, J., Kim, H. K. and Pinsky, M. R. 2011. Effect of tidal volume, intrathoracic

- pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med.* **37**: 1672-1679.
58. Metcalfe, S., Hulands-Nave, A., Bell, M., Kidd, C., Pasloske, K., O'Hagan, B., Perkins, N. and Whitem, T. 2014. Multicentre, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of alfaxalone administered to bitches for induction of anaesthesia prior to caesarean section. *Aust. Vet. J.* **92**: 333-338.
59. Michou, J. N., Leece, E. A. and Brearley, J. C. 2012. Comparison of pain on injection during induction of anaesthesia with alfaxalone and two formulations of propofol in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 275-281.
60. Mikat, M., Peters, J., Zindler, M. and Arndt, J. O. 1984. Whole body oxygen consumption in awake, sleeping, and anesthetized dogs. *Anesthesiology* **60**: 220-227.
61. Morgan, D. and Legge, K. 1989. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet. Rec.* **124**: 31-33.
62. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whitem, T. 2008. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 451-462.
63. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whitem, T. 2009. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**: 42-54.
64. Muir, W. W. 3rd. and Gadawski, J. E. 1998. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **59**: 157-161.
65. Muir, W. W. 3rd., Ford, J. L., Karpa, G. E., Harrison, E. E. and Gadawski, J. E. 1999. Effects of intramuscular administration of low doses of medetomidine and medetomidine-butorphanol in middle-aged and old dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **215**: 1116-1120.
66. Murphy, M. R. and Hug, C. C. Jr. 1982. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology* **57**: 489-492.
67. Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H. Y., Matsunaga, S. and Sasaki, N. 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **58**: 885-890.

68. Mutoh, T., Kanamaru, A., Suzuki, H., Tsubone, H., Nishimura, R. and Sasaki, N. 2001. Respiratory reflexes in spontaneously breathing anesthetized dogs in response to nasal administration of sevoflurane, isoflurane, or halothane. *Am. J. Vet. Res.* **62**: 311-319.
69. Novelli, G. P., Marsili, M. and Lorenzi, P. 1975. Influence of liver metabolism on the actions of althesin and thiopentone. *Br. J. Anaesth.* **47**: 913-916.
70. O'Hagan, B., Pasloske, K., McKinnon, C., Perkins, N. and Whittam, T. 2012. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in dogs less than 12 weeks of age. *Aust. Vet. J.* **90**: 346-350.
71. Olsen, R. W. and Li, G. D. 2011. GABA(A) receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can. J. Anaesth.* **58**: 206-215.
72. Pasloske, K., Sauer, B., Perkins, N. and Whittam, T. 2009. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single, intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **32**: 510-513.
73. Pasloske, K., Gazzard, B., Perkins, N., Dunlop, C. and Whittam, T. 2005. A multicentre clinical trial evaluating the efficacy and safety of Alfaxan[®]-CD RTU administered to dogs for induction and maintenance of anaesthesia. *Proceedings 48th Annual British Small Animal Veterinary Congress*, Birmingham, UK, pp.556.
74. Pertovaara, A., Kauppila, T., Jyvasjarvi, E. and Kalso, E. 1991. Involvement of supraspinal and spinal segmental alpha-2-adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. *Neuroscience* **44**: 705-714.
75. Pfeffer, M., Smyth, R. D., Pittman, K. A. and Nardella, P. A. 1980. Pharmacokinetics of subcutaneous and intramuscular butorphanol in dogs. *J. Pharm. Sci.* **69**: 801-803.
76. Picard, P. and Tramer, M. R. 2000. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth. Analg.* **90**: 963-969.
77. Pinelas, R., Alibhai, H. I. K., Mathis, A., Jimenez Lozano, A. and Brodbelt, D. C. 2014. Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone – a clinical trial. *Vet. Anaesth. Analg.* **41**: 378-385.
78. Pinkel, D. 1958. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer

- chemotherapy. *Cancer Res.* **18**: 853-856.
79. Platt, S. 2005. Evaluation and treatment of the head trauma patient. *In Pract.* **27**: 31-35.
80. Psatha, E., Alibhai, H. I., Jimenez-Lozano, A., Armitage-Chan, E. and Brodbelt, D. C. 2011. Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. *Vet. Anaesth. Analg.* **38**: 24-36.
81. Pypendop, B. H. and Verstegen, J. P. 1998. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet. Surg.* **27**: 612-622.
82. Quandt, J. E., Robinson, E. P., Rivers, W. J. and Raffae, M. R. 1998. Cardiorespiratory and anesthetic effects of propofol and thiopental in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **59**: 1137-1143.
83. Quirós Carmona, S., Navarrete-Calvo, R., Granados, M. M., Domínguez, J. M., Morgaz, J., Fernández-Sarmiento, J. A., Muñoz-Rascón, P. and Gómez-Villamandos, R. J. Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Res. Vet. Sci.* **97**: 132-139.
84. Rampil, I. J., Mason, P. and Singh, H. 1993. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* **78**: 707-712.
85. Redondo, J. I., Rubio, M., Soler, G., Serra, I., Soler, C. and Gomez-Villamandos, R. J. 2007. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* **54**: 470-477.
86. Roth, F. C. and Draguhn, A. 2012. GABA metabolism and transport: effects on synaptic efficacy. *Neural Plast.* **2012**: 1-12.
87. Sajid, M. S., Shakir, A. J., Khatri, K. and Baig, M. K. 2009. The role of perioperative warming in surgery: a systematic review. *Sao Paulo Med. J.* **127**: 231-237.
88. Sano, T., Nishimura, R., Mochizuki, M., Hara, Y., Tagawa, M. and Sasaki, N. 2003. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* **65**: 641-643.
89. Santos Gonzalez, M., Bertran de Lis, B. T. and Tendillo Cortijo, F. J. 2013. Effects of intramuscular alfaxalone alone or in combination with diazepam in swine. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 399-402.

90. Sawyer, D. C., Guikema, A. H. and Siegel, E. M. 2004. Evaluation of a new oscillometric blood pressure monitor in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **31**: 27-39.
91. Schnider, T. W., Minto, C. F., Shafer, S. L., Gambus, P. L., Andresen, C., Goodale, D. B. and Youngs, E. J. 1999. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* **90**: 1502-1516.
92. Schurig, J. E., Florczyk, A. P., Rose, W. C. and Bradner, W. T. 1982. Antiemetic activity of butorphanol against cisplatin-induced emesis in ferrets and dogs. *Cancer Treat. Rep.* **66**: 1831-1835.
93. Sear, J. W. 1996. Steroid anesthetics: old compounds, new drugs. *J. Clin. Anesth.* **8**: 91s-98s.
94. Sear, J. W. and McGivan, J. D. 1981. Metabolism of alphaxalone in the rat: evidence for the limitation of the anaesthetic effect by the rate of degradation through the hepatic mixed function oxygenase system. *Br. J. Anaesth.* **53**: 417-424.
95. Sessler, D. I. 2000. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* **92**: 578-596.
96. Shook, J. E., Watkins, W. D. and Camporesi, E. M. 1990. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am. Rev. Respir. Dis.* **142**: 895-909.
97. Shu, H. J., Eisenman, L. N., Jinadasa, D., Covey, D. F., Zorumski, C. F. and Mennerick, S. 2004. Slow actions of neurosteroids at GABAA receptors. *J. Neurosci.* **28**: 6667-6675.
98. Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Knott, S. and Ruane, R. J. 1991. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* **21**: 1243-1256.
99. Sinclair, M. D. 2003. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.* **44**: 885-897.
100. Singer, D. 2006. Size relationship of metabolic rate: Oxygen availability as the “missing link” between structure and function? *Thermochimica Acta* **446**: 20-28.
101. Smith, J. A., Gaynor, J. S., Bednarski, R. M. and Muir, W. W. 1993. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **202**: 1111-1115.
102. Steffey, E. P. and Mama K. R. 2007. Inhalation anesthetics. pp. 355-394. *In: Lumb and*

- Jones' veterinary anesthesia and analgesia, 4th ed. (Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Grimm, K. A. eds.), Blackwell Publishing, Ames.
103. Suarez, M. A., Dzikiti, B. T., Stegmann, F. G. and Hartman, M. 2012. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **39**: 236-244.
104. Tamura, J., Ishizuka, T., Fukui, S., Oyama, N., Kawase, K., Miyoshi, K., Sano, T., Pasloske, K. and Yamashita, K. 2014. The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J. Vet. Med. Sci.* [Epub ahead of print]
105. Tan, C., Govendir, M., Zaki, S., Miyake, Y., Packiarajah, P. and Malik, R. 2004. Evaluation of four warming procedures to minimise heat loss induced by anaesthesia and surgery in dogs. *Aust. Vet. J.* **82**: 65-68.
106. Thomas, A. A., Leach, M. C. and Flecknell, P. A. 2012. An alternative method of endotracheal intubation of common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Lab. Anim.* **46**: 71-76.
107. Troncy, E., Besner, J. G., Charbonneau, R., Cuvelliez, S. G. and Blais, D. 1996. Pharmacokinetics of epidural butorphanol in isoflurane-anaesthetized dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **19**: 268-273.
108. Tsutsui, K., Sakamoto, H. and Ukena, K. 2003. A novel aspect of the cerebellum: biosynthesis of neurosteroids in the Purkinje cell. *Cerebellum* **2**: 215-222.
109. Ueyama, Y., Waselau, A. C., Wiese, A. J. and Muir, W. W. 2008. Anesthetic and cardiopulmonary effects of intramuscular morphine, medetomidine, ketamine injection in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 480-487.
110. Urban, B. W. and Bleckwenn, M. 2002. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **89**: 3-16.
111. Vainio, O., VÄHa-VÄHe, T. and Palmu, L. 1989. Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **12**: 225-231.
112. Valtolina, C., Robben, J. H., Uilenreef, J., Murrell, J. C., Aspegren, J., McKusick, B. C. and Hellebrekers, L. J. 2009. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Vet.*

- Anaesth. Analg.* **36**: 369-383.
113. Whittam, T., Pasloske, K. S., Heit, M. C. and Ranasinghe, M. G. 2008. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **31**: 571-579.
114. Whitwam, J. G., Galletly, D. C., Ma, D. and Chakrabarti, M. K. 2000. The effects of propofol on heart rate, arterial pressure and delta and C somatosympathetic reflexes in anaesthetized dogs. *Eur. J. Anaesthesiol.* **17**: 57-63.
115. Wouters, P. F., Van de Velde, M. A., Marcus, M. A., Deruyter, H. A. and Van Aken, H. 1995. Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanolone and propofol in dogs. *Anesth. Analg.* **81**: 125-131.
116. Wu, C. L. and Richman, J. M. 2004. Postoperative pain and quality of recovery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **17**: 455-460.
117. Yamashita, K., Okano, Y., Yamashita, M., Umar, M. A., Kushiro, T. and Muir, W. W. 2008. 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.
118. Yamashita, K., Furukawa, E., Itami, T., Ishizuka, T., Tamura, J. and Miyoshi, K. 2012. Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic responses (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **74**: 507-511.
119. Young, L. E., Brearley, J. C., Richards, D. L. S., Bartram, D. H. and Jones, R. S. 1990. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *J. Small Anim. Pract.* **31**: 554-559.
120. Zoran, D. L., Riedesel, D. H. and Dyer, D. C. 1993. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* **54**: 755-760.