

メデトミジン、ブトルファノールおよび  
アルファキサロンを用いた  
犬の筋肉内注射麻酔法の開発

酪農学園大学院  
獣医学研究科  
獣医学専攻博士課程

加藤桂子

伴侶動物医療学 獣医麻酔学  
指導教員 教授 山下和人

2021 年度

## 目次

	頁
凡例	1
緒言	2
第Ⅰ章 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を筋肉内投与 で併用した犬の注射麻酔法の検討	
1.1 小 緒	7
1.2 材料および方法	
1.2.1 供試犬	8
1.2.2 実験プロトコール	8
1.2.3 鎮静・麻酔状態の評価	9
1.2.4 呼吸循環系機能の評価	12
1.2.5 統計学的分析	12
1.3 成績	
1.3.1 麻酔前投薬による犬の鎮静状態	14
1.3.2 アルファキサロン投与後の犬の変化	
1.3.2.1 鎮静・麻酔状態の変化	16
1.3.2.2 呼吸循環系機能の変化	21
1.4 考 察	28
1.5 小 括	34
第Ⅱ章 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を併用した 筋肉内注射麻酔法（MBA-IM 麻酔法）の犬の呼吸循環器系機能への影響	
2.1 小 緒	35
2.2 材料および方法	
2.2.1 供試犬	36
2.2.2 セボフルラン最小肺胞濃度（MAC）測定実験	36
2.2.3 MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響の評価実験	
2.2.3.1 実験プロトコール	37
2.2.3.2 呼吸循環系機能の評価法	39
2.2.4 統計学的分析	40
2.3 成績	
2.3.1 セボフルラン MAC	41
2.3.2 MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響	41
2.4 考 察	44
2.5 小 括	48

第Ⅲ章	MBA-IM 麻酔法の犬における吸入麻酔薬要求量の減少効果	
3.1	小 緒	49
3.2	材料および方法	
3.2.1	供試犬	50
3.2.2	実験プロトコール	50
3.2.3	セボフルラン MAC の測定方法	51
3.2.4	呼吸循環系機能の評価法	52
3.2.5	統計学的分析	53
3.3	成 績	54
3.4	考 察	56
3.5	小 括	59
第Ⅳ章	犬臨床例における MBA-IM 麻酔法の麻酔効果の検討	
4.1	小 緒	60
4.2	材料および方法	
4.2.1	供試犬	61
4.2.2	麻酔方法	62
4.2.3	麻酔モニタリング	63
4.2.4	麻酔中の呼吸循環管理	63
4.2.5	鎮静/麻酔効果の評価	64
4.2.6	統計学的分析	64
4.3	成 績	65
4.4	考 察	67
4.5	小 括	70
	総 括	71
	謝 辞	74
	引用文献	75
	英文要旨	82

## 凡例

ABP : arterial blood pressure, 動脈血圧

BSA : body surface area, 体表面積

CI : cardiac index, 心係数

CO : cardiac output, 心拍出量

ETSEV : end tidal concentration of sevoflurane, 終末呼気セボフルラン濃度

GABA : gamma-aminobutyric acid,  $\gamma$ -アミノ酪酸

HPCD : 2-alpha-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, 2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン

HR : heart rate, 心拍数

IM : intramuscular administration, 筋肉内投与

IV : intravenous administration, 静脈内投与

MABP : mean arterial blood pressure, 平均動脈血圧

MAC : minimum alveolar concentration, 最小肺胞濃度

MBA-IM 麻酔 : Intramuscular anesthesia with a combination of medetomidine, butorphanol, and alfaxalone-HPCD, 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注射麻酔

NMABP : non-invasive mean arterial blood pressure, 非観血的平均動脈血圧

PaCO<sub>2</sub> : partial pressure of arterial carbon dioxide, 動脈血二酸化炭素分圧

PaO<sub>2</sub> : partial pressure of arterial oxygen, 動脈血酸素分圧

PAOP : pulmonary arterial occlusion pressure, 肺動脈楔入圧

PAP : pulmonary arterial pressure, 肺動脈圧

PETCO<sub>2</sub> : partial pressure of end-expiratory carbon dioxide, 終末呼気二酸化炭素分圧

PVR : pulmonary vascular resistant, 肺血管抵抗

PVRI : pulmonary vascular resistance index, 肺血管抵抗係数

RAP : right atrial pressure, 右心房圧

RR : respiratory rate, 呼吸数

RT : rectal temperature, 直腸温

SpO<sub>2</sub> : saturation of percutaneous oxygen, 経皮的動脈血酸素飽和度

SV : stroke volume, 一回拍出量

SVI : stroke volume index, 一回拍出量係数

SVR : systemic vascular resistant, 全身血管抵抗

SVRI : systemic vascular resistance index, 全身血管抵抗係数

Tb : temperature of blood, 血液温

## 緒言

日本人の動物との関わりの歴史は縄文時代にまで遡ることができるとされ、狩猟において助けとなる犬や、農耕において害獣となるネズミなどを駆除してくれる猫などの小型肉食獣が珍重されてきた。現代に入って、1950年代には、郊外への住宅地の急激な展開を背景にして番犬用の犬の需要が高まり、スピッツのような小型の愛玩犬でありながらよく吠えて番犬としても役に立つ犬種が流行した(第1次ペットブーム)。続いて、高度経済成長期にあった1960年代以降には、第1次ペットブームで番犬として好まれていた犬種に替わって、豊かさの象徴である小型室内犬の大ブームが起こった(第2次ペットブーム)。その後、バブル経済を迎えた1980年代後半にはシベリアンハスキーやゴールデンレトリバーなどの大型犬も小型犬と同様に室内で飼養管理されるようになり、1990年代以降、犬猫の多くが家族の一員(伴侶動物)として日常生活を飼い主とともに過ごすようになっていく。一般社団法人「ペットフード協会」の全国犬猫飼育実態調査によると、わが国の犬猫の飼養頭数は2008年にピーク(犬1,310万頭および猫1,089万頭)に達し、2010年以降は犬が徐々に減少し、猫は2010年以降960~980万頭で推移していると推計される[24]。現在、わが国では1,800万頭を超える犬猫が伴侶動物として飼養管理されていると推計され(2020年犬850万頭および猫964万頭)[24]、その飼養頭数は15歳未満の子供の人口(2020年1,500万人)[54]より多い。

わが国の獣医療は、1989年に最初の東京大学附属家畜病院にX線コンピューター断層撮影(CT)装置が導入されて以来、獣医系大学の附属動物診療施設を中心に伴侶動物の二次診療が開始され、2005年以降には民間の動物二次診療施設の運営が開始されるなど、目覚ましい発展を遂げている。また、農林水産省への小動物診療に従事する獣医師の届出数/割合は、1986年に5,009名/19.0%(総届出数26,403名)であったが、2004年には10,046名/32.1%(総届出数31,333名)、そして2018年には15,774名/39.7%(総届出数39,710名)と増加している[42]。また、小動物診療施設も2008年以降には1万件を超える小動物診療施設が開設運営され、現在もその件数は増加している(2019年開設届出数12,116件)[43]。

このように、現在、わが国では1,800万頭を超える犬猫やウサギなどの動物種の伴侶動物に対して、15,000名超の獣医師が二次診療施設を含む12,000件超の小動物診

療施設において連携を取りながら高度な診断治療法を提供する獣医療体制にある。これらの小動物診療施設では、麻酔リスクが比較的小さな検査処置から大きなリスクを伴う外科手術までの幅広い伴侶動物症例に対して、数多くの鎮静不動化や全身麻酔が日常的に実施されている。一方、動物病院という不慣れな環境で大きな不安を感じ、検査処置などの際に非協力的となってしまう動物は少なくない。このような非協力的な動物では、経験豊富な臨床獣医師でも薬剤の静脈内投与（IV）は困難であり、動物を物理的に保定して薬剤を皮下投与や筋肉内投与（IM）することになる。とくに、非協力的な動物の鎮静不動化を目的として鎮静・麻酔薬を投与する際には、その効果発現を速やかかつ確実に得るために鎮静・麻酔薬のIMが古くから広く用いられている。

1970年代から、わが国の獣医療では非協力的な動物の鎮静不動化にIM可能なケタミンが使用されてきた。しかしながら、「麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令」（2006年3月23日公布）によってケタミンが麻薬指定され、2007年1月よりその使用管理は麻薬施用者免許を申請取得した医師、歯科医師、獣医師および薬剤師に厳しく制限され、動物の鎮静不動化への利用は煩雑となった。以来、わが国の獣医療では、ケタミンの使用を回避したIM鎮静麻酔法やケタミンに代るIM可能な鎮静・麻酔薬の開発が喫緊の課題となっていた[23]。

アルファキサロンは、シクロペンタ- $\alpha$ -フェナントレイン骨格を有するステロイド系注射麻酔薬あり、プロポフォールやバルビツール酸誘導体と同様に $\gamma$ -アミノ酪酸サブタイプA（GABA<sub>A</sub>）受容体に作用することで鎮静・麻酔効果を発揮する[7, 44]。アルファキサロンは、1970年代にアルファキサロン・アルファドロンの合剤として注射製剤が開発され、人および犬猫に臨床応用されたが、溶媒として用いられていたヒマシ油誘導体（Cremophor EL）による重篤なアレルギーが発生したことにより販売中止となった[4, 9]。その後、1989年に2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン（HPCD）と包接化合物を形成することでアルファキサロンの水溶性を高められることが確認されたことからアルファキサロン-HPCD製剤が開発され[2]、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において犬猫のIV注射麻酔薬として臨床応用が開始された。わが国では、2013年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、IVで麻酔導入に利用されている。アルファキサロン-HPCDは、同じく犬猫において動物用IV注射麻酔薬として承認され、広く臨床

応用されているプロポフォールと比較して組織刺激性が少なく[36]、用量依存性に心血管系を抑制させるが臨床量の10倍を用いても心血管系への影響が少ないこと[38]、用量依存性に呼吸抑制が認められ[38, 65]、無呼吸の発生も報告されているが[38]、プロポフォールよりも呼吸器系への影響が少ないこと[28]が知られている。また、犬猫を含む多くの動物種においてIMによって良好な鎮静・麻酔効果を得られると報告されている [1, 10, 17, 22, 29, 49, 56, 57, 61, 64]。

Tamuraら[58]は、犬においてアルファキサロン-HPCD 7.5~10mg/kg IMで気管挿管できる麻酔効果を得られ、呼吸循環抑制が少ないIM注射鎮静麻酔法として期待できることを報告した。したがって、アルファキサロン-HPCDは、ケタミンに代るIM可能な犬の鎮静・麻酔薬として強く期待されるが、現在、各国で承認販売されている製剤のアルファキサロン-HPCD濃度は10mg/mLであり、犬に気管挿管を可能にする麻酔効果を得られる投与量(7.5~10mg/kg IM)では大きな薬液量(0.75~1.0mL/kg)が必要となる。欧州製薬団体連合会および欧州代替法検証センターによるガイドラインでは、動物への推奨IM体積を0.25mL/kgとしており[8]、犬へのアルファキサロン-HPCD 7.5~10mg/kg IMでは動物福祉に配慮するために分割投与が不可欠となる。非協力的な犬の鎮静不動化を円滑かつ安全に進めるためには、鎮静・麻酔薬を推奨IM体積1回で投与完了できることが望ましい。最近、アルファキサロン-HPCDの含有濃度を40mg/mLとした試験製剤を用いた研究[20]が報告され、犬においても推奨IM体積より小さい投与体積のアルファキサロン-HPCD(7.5~10mg/kg IMを0.1825~0.25mL/kg IM)で鎮静・麻酔効果を得られると期待される。しかしながら、この試験製剤が動物用医薬品として広く利用できるようになるには、まだ数年間は必要であると推測される。したがって、各国で承認販売されているアルファキサロン-HPCD濃度10mg/mLの現行製剤を用い、推奨投与体積の0.25mL/kg未満の1回投与で鎮静不動化効果を得られる方策の検討が求められる。

現在の獣医麻酔・疼痛管理では、動物の鎮静不動化や全身麻酔の安全性と有効性を高めるため、作用機序の異なる鎮痛薬を併用することで副作用を増大することなく鎮痛作用を増強する目的でマルチモーダル鎮痛の概念や、全身麻酔の三要素(意識消失・鎮痛・筋弛緩)を全身麻酔薬、鎮痛薬および筋弛緩薬を組み合わせることで達成するバランス麻酔の概念が積極的に取り入れられている[35, 66]。現在、犬に利用できるIM可能な注射用鎮静麻酔薬には、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬( $\alpha_2$ -作動薬:キシラジン、メ

デトミジン、デクスメデトミジンなど)、オピオイド(モルヒネ、ブトルファノール、ブプレノルフィンなど)、ブチロフェノロン系トランキライザー(ドロペリドール)およびベンゾジアゼピン系トランキライザー(ジアゼパム、ミダゾラムなど)、ケタミンおよびアルファキサロン-HPCD などがあり、これらのうち、わが国で動物用医薬品として市販製剤を利用できるのは、キシラジン、メデトミジン、デクスメデトミジン(2021年3月に承認販売開始)、ブトルファノール、ケタミンおよびアルファキサロン-HPCD である。

メデトミジンは、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体( $\alpha_2$ -受容体)への選択性が高い $\alpha_2$ -作動薬であり[52]、低用量でも強力な鎮痛・鎮静作用を示し筋弛緩作用も持ち合わせている[14, 19]。しかし、メデトミジンは、血管平滑筋の $\alpha_2$ -受容体刺激を介した血管収縮による血圧上昇、この血圧上昇に対する圧受容反射と中枢からの交感神経系インパルスの低下による徐脈およびこの徐脈による心拍出量の低下など、犬の心血管系機能に対する一連の副作用を有する[30, 37, 47]。また、犬では、メデトミジンによる脳の青斑核に近い化学受容器引き金帯(CTZ)への刺激を介した嘔吐の発現が確認されている[52]。このメデトミジンによる犬の嘔吐は、オピオイドのブトルファノールを併用することで抑制できることが知られている[19, 67]。ブトルファノールは、 $\mu$ 受容体拮抗- $\kappa$ 受容体作動性の非麻薬性オピオイドであり、その鎮痛効果には天井効果があり、麻薬性のオピオイドであるフェンタニルやモルヒネなどと比べるとその鎮痛効果は弱い[39]、心血管系作用も比較的少ないことから[62]、わが国をはじめ世界各国で幅広く用いられている。犬では、メデトミジンと併用するとその鎮静・鎮痛効果を増強することが報告されており[14]、前述のように、メデトミジンによる嘔吐を抑制することも知られている[19, 67]。

以上のことから、マルチモーダル鎮痛とバランス麻酔の概念を取り入れ、アルファキサロン-HPCD をケタミンに代るIM可能な鎮静・麻酔薬としてメデトミジンおよびブトルファノールと併用して混合IMすることで、動物への推奨IM体積の範囲[8]で非協力的な犬の鎮静不動化にも利用できる筋肉内注射麻酔法を開発できると期待される。実際に、Leeら[31](韓国国立江原大学獣医学部小動物内科学)およびTamuraら[56](本学獣医学群獣医麻酔学)の2つの研究グループが、メデトミジン-ブトルファノール-アルファキサロン-HPCDの混合IMを用いた犬の鎮静不動化法について実験的に報告している。Leeら[31]は、健康なビーグル犬にメデトミジン10 $\mu$ g/kg-ブトル

ファノール 0.1mg/kg-アルファキサロン 1.5mg/kg を混合 IM して（総投与体積 0.18mL/kg）、90 分間程度横臥が持続する効果を得たが、比較的強い循環抑制を伴うことを報告している。Tamura ら[56]は、健康なビーグル犬にメデトミジン 2.5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.25mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM することで（総投与体積 0.31mL/kg）、中等度の心血管抑制が認められるものの、気管挿管を 60 分間程維持できる麻酔効果を得られたと報告している。

本研究では、本学獣医学群獣医麻酔学の研究グループであった Tamura ら[55]の実験的報告をベースに、犬におけるメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた新たな筋肉内注射麻酔法（MBA-IM 麻酔法）を開発することを目的とした。第 I 章では、健康犬を用いてメデトミジンおよびブトルファノールを IM 投与で麻酔前投薬した後に低用量～中用量のアルファキサロン-HPCD を IM 投与し、鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能の変化を検討した。第 II 章では、MBA-IM 麻酔法の呼吸循環系への影響を明確にするため、第 I 章で最も適切と考えられた用量を用いた MBA-IM 麻酔法を酸素-セボフルラン麻酔（OS 麻酔）下の健康犬に実施し、その呼吸循環系機能について観察した。第 III 章では、MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して吸入麻酔法で麻酔維持する際の揮発性吸入麻酔薬の要求量を明確にするために、健康犬を用いて MBA-IM 麻酔法によるセボフルランの最小肺胞濃度（MAC）の減少効果を検討した。そして、第 IV 章では、MBA-IM 麻酔法の鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能への影響および有害事象について犬臨床例を用いて検討し、MBA-IM 麻酔法の臨床的有用性について確定した。

## 第 I 章

### 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を 筋肉内投与で併用した犬の注射麻酔法の検討

#### 1.1 小 緒

動物に対して侵襲性のある処置を行う場合、全身麻酔もしくは鎮静処置が不可欠であり、恐怖や不安から興奮し、攻撃性を示す動物に対しては IM 可能な鎮静麻酔法が有用性である。アルファキサロン-HPCD は中枢神経における GABA<sub>A</sub> 受容体に作用するステロイド系注射麻酔薬であり[7, 13]、麻酔効果の発現と回復が速やかで呼吸循環系への作用が最小限である[13, 28, 38]。また、犬猫を含む多くの動物種ではアルファキサロン-HPCD の IM によって良好な鎮静・麻酔効果を得られ [1, 10, 17, 22, 29, 49, 56, 57, 61, 64]、欧州製薬団体連合会および欧州代替法検証センターによる推奨 IM 体積 (0.25mL/kg) [8]を大きく超えるものの、犬では 7.5~10mg/kg IM で気管挿管可能な麻酔効果を得られる[58]。

現在の獣医麻酔・疼痛管理では、動物の鎮静不動化や全身麻酔の安全性と有効性を高めるため、マルチモーダル鎮痛やバランス麻酔の概念が積極的に取り入れられている[35, 66]。これらの概念を取り入れ、アルファキサロン-HPCD をメデトミジンおよびブトルファノールと併用することで、推奨 IM 体積[12]の筋肉内注射麻酔法を開発できると期待される。実際、Tamura ら[56]は、健康なビーグル犬にメデトミジン 2.5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.25mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM し、総投与体積 0.31mL/kg として気管挿管を維持できる麻酔効果を得られることを報告した。

本章では、Tamura ら[59]の報告をベースに、犬におけるメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた新たな筋肉内注射麻酔法 (MBA-IM 麻酔法) を提案すべく、メデトミジンおよびブトルファノールを麻酔前投薬した後に低用量~中用量のアルファキサロン-HPCD を投与し、鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能の変化を検討した。

## 1.2 材料および方法

### 1.2.1 供試犬

身体検査、血球検査および血清生化学検査所見から健康と判断されたビーグル犬6頭（雌雄各3頭、年齢1歳、体重7.3~12.3kg、平均体重9.9kg）を最低7日間隔で繰り返し、各供試犬に3種類の麻酔前投薬（メデトミジン 5 $\mu$ g/kg 単独 IM、ブトルファノール 0.3mg/kg 単独 IM またはメデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg 混合 IM）と3用量のアルファキサロン-HPCD による麻酔導入（1.0mg/kg, 2.5mg/kg または 5.0 mg/kg IM）を組み合わせた9回の薬物投与実験を実施した。本実験は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を受けている（動物実験計画書承認番号 VH14B10）。

### 1.2.2 実験プロトコール

各供試犬における9回の薬物投与実験は無作為化クロスオーバー試験とし、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg の単独 IM とアルファキサロン-HPCD 1.0mg/kg IM、2.5mg/kg IM または 5.0 mg/kg IM を組み合わせた供試犬6頭を MA-1 群、MA-2.5 群または MA-5 群、ブトルファノール 0.3mg/kg の単独 IM とアルファキサロン-HPCD 1.0mg/kg IM、2.5mg/kg IM または 5.0 mg/kg IM を組み合わせた供試犬6頭を BA-1 群、BA-2.5 群または BA-5 群およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg の混合 IM とアルファキサロン-HPCD 1.0mg/kg IM、2.5mg/kg IM または 5.0 mg/kg IM を組み合わせた供試犬6頭を MBA-1 群、MBA-2.5 群または MBA-5 群とした。

薬物投与実験の開始前に、すべての供試犬を安静に保って鎮静・麻酔状態および呼吸循環系機能を評価した（ベースライン値）。続いて、麻酔前投薬として、MA-1~5 群にはメデトミジン（ドミツール、日本全薬工業株式会社、福島）5 $\mu$ g/kg の単独 IM（薬液量 0.005mL/kg）、BA-1~5 群にはブトルファノール（ベトルファール、Meiji Seika ファルマ株式会社、東京）0.3mg/kg の単独 IM（薬液量 0.06mL/kg）または MBA-1~5 群にはメデトミジン 5  $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3 mg/kg の混合 IM（薬液量 0.065mL/kg）を実施した。これらの麻酔前投薬の薬液投与には、23G 1 インチ注射針（TOP 注射針、株式会社トップ、東京）と 1-mL プラスチック注射筒（ニプロシリンジ、ニプロ株式会社、大阪）を用い、各薬液を供試犬の左腰背部筋肉内にゆっくり注入した。

麻酔前投薬 15 分後に、再度、すべての供試犬の鎮静・麻酔状態および呼吸循環系機能を評価した。続いて、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）を MA-1、BA-1 および MBA-1 群には 1.0 mg/kg IM、MA-2.5、BA-2.5 および MBA-2.5 群には 2.5 mg/kg IM または MA-5、BA-5 および MBA-5 群には 5.0 mg/kg IM（薬液量 0.1mL/kg, 0.25mL/kg または 0.5mL/kg）で投与した。供試犬へのアルファキサロン-HPCD 製剤の投与には、23G 1 インチ注射針（TOP 注射針, 株式会社 トップ）と 5-または 10-mL プラスチック注射筒（ニプロシリンジ, ニプロ株式会社）を用い、各薬液を供試犬の右腰背部筋肉内にゆっくり注入した。

すべての供試犬には、薬物投与実験開始前から実験終了まで室内の空気を自発呼吸で吸入させた。供試犬がアルファキサロン-HPCD 投与後に横臥位に至り、顎緊張が低下した時点でカフ付きの気管チューブ（内径 7.5 mm；気管内チューブ N, 富士システムズ, 東京）を使用して気管挿管を試み、その難易度を評価した。気管挿管が可能であった場合には、供試犬の喉頭反射が回復した時点で気管チューブを抜管した。さらに、麻酔前投薬後 15 分目のアルファキサロン-HPCD 投与開始時を 0 分とし、アルファキサロン-HPCD 投与後 5、10、15、20、30、45、60、90、120 および 180 分目に供試犬の鎮静・麻酔状態および呼吸循環系機能を評価した。

### 1.2.3 鎮静・麻酔状態の評価

各供試犬の鎮静・麻酔状態を、気管挿管の難易度を含む麻酔導入の質、麻酔回復の質および鎮静麻酔の程度で評価した。また、アルファキサロン-HPCD 投与開始から供試犬が横臥位に至るまでの時間（至横臥時間：秒）、アルファキサロン-HPCD 投与開始から供試犬への気管挿管が完了するまでの時間（気管挿管時間：分）、気管挿管後に供試犬の喉頭反射が回復して抜管するまでの時間（気管挿管維持時間：分）、供試犬が横臥位になってから再び頭を持ち上げるまでの時間（横臥持続時間：分）および供試犬が頭をもち上げてから起立するまでの時間（起立時間：分）を記録した。

麻酔導入の質および麻酔回復の質の評価には、犬における既報[52]で使用された単純記述スコアリングシステム（スコア 1：不良, スコア 2：中等度, スコア 3：良好, スコア 4：極めて円滑）による麻酔導入スコア（表 1-1）および麻酔回復スコア（表 1-2）を用いた。

表 1-1. 麻酔導入スコア[52]

スコア	内 容
スコア 1 (不良)	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 (中等度)	3 回以上の試みで気管挿管可能。嚔下が多く挿管実施時の半分以上に発咳、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 (良好)	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 (極めて円滑)	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 1-2. 麻酔回復スコア[52]

スコア	内 容
スコア 1 (不良)	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 (中等度)	興奮、遊泳運動、発声、振戦および嘔吐を認める。痙攣は認めない。
スコア 3 (良好)	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 (極めて円滑)	興奮、遊泳運動、発声、振戦、嘔吐および痙攣を認めない。

鎮静麻酔の程度の評価には、犬における既報[14, 56, 72]で使用された数値化スコアリングシステムによる鎮静麻酔スコアを用いた（表 1-3）。この複合的数値化スコアリングシステムは、自然な姿勢（スコア 0：起立～スコア 4：横臥位）、横臥抵抗性（スコア 0：強く抵抗～スコア 3：無抵抗）、音への反応（スコア 0：飛び跳ねる～スコア 4：無反応）、顎緊張性（スコア 0：緊張～スコア 2：弛緩）、全体的態度（スコア 0：興奮～スコア 3：昏迷）および足先摘み反応（スコア 0：強く抵抗～スコア 3：無抵抗）の 6 種類の評価項目で構成し、それぞれの項目について評価したスコアを合計して鎮静麻酔スコアを算出した（最小 0～最大 19）。

表 1-3. 鎮静麻酔スコア[14, 56, 72]

スコア	評価項目					
	姿勢	横臥抵抗性	音への反応	顎緊張性	全体的態度	足先摘み反応
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	—	—	—

6 種類の各評価項目で評価したスコアを合計して鎮静麻酔スコアとした（最小 0～最大 19）。

#### 1.2.4 呼吸循環系機能の評価

呼吸循環系機能の評価として、II誘導の心電図（ECG）、直腸温（RT：℃）、心拍数（HR：回/分）、呼吸数（RR：回/分）および非観血的動脈血圧を、麻酔前投薬の投与前、アルファキサロン-HPCDの投与前（麻酔前投薬後15分目）およびアルファキサロン-HPCD投与後5分目から180分目まで（もしくは供試犬が麻酔回復し頭を上げて測定できなくなるまで）、5分毎に測定し記録した。加えて、アルファキサロン-HPCD投与後には、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>：%）および終末呼気二酸化炭素分圧（PETCO<sub>2</sub>：mmHg）を5分毎に測定記録した。RTは動物用電子体温計（サーモレックス TF8731, アステック, 東京）を用い、ECG、HR、RR、SpO<sub>2</sub>およびPETCO<sub>2</sub>は生体情報モニター（DS-7210, フクダ電子, 東京）を用いて測定した。SpO<sub>2</sub>はSpO<sub>2</sub>測定プローブ（Nellcor Sensor DS-100A, フクダ電子）を舌に装着して測定した。PETCO<sub>2</sub>は気管挿管可能となった供試犬で記録し、メインストリーム法によるカプノグラフィー（メインストリームユニット MGU-721, フクダ電子）を用いて測定した。HRとRRについては、必要に応じて聴診器もしくは胸郭の動きを観察して測定した。非観血的動脈血圧測定は、動物用血圧計（petMAP graphic, アトムベッツメディカル, 京都）を使用してオシロメトリック法で測定し、平均血圧（NMABP）を記録した。具体的には、各供試犬の尾根部を剪毛してその全周の約40%の幅の動物用血圧計専門カフ（クリッターカフ, アトムベッツメディカル）を装着し、オシロメトリック法で最低2回血圧測定し、NMABPの平均値を記録した。

#### 1.2.5 統計学的分析

得られたデータは供試犬6頭の中央値 [最小値-最大値]で記載し、群間で統計学的に比較した。薬物投与後に横臥位となった供試犬の頭数および気管挿管を許容した供試犬の頭数はFisher's exact検定を用いて群間で比較した。アルファキサロン-HPCD投与前に得たデータは、Friedman検定を用いてベースライン値と麻酔前投薬後15分目の鎮静麻酔スコア、RT、HR、RRおよびNMABPについて比較した。アルファキサロン-HPCD投与後に得たデータは、麻酔プロトコールに応じて、同じ麻酔前投薬を用いた群間においてアルファキサロン-HPCD投与量の違いで統計学的に比較し、同一投与量のアルファキサロン-HPCDを用いた群間において麻酔前投薬の違いで統計学的に比較した。鎮静麻酔スコアと6種類の各評価項目のスコア、麻酔導入スコア、麻酔

回復スコアおよび呼吸循環系機能の各測定項目のアルファキサロン-HPCD 投与後の推移については Friedman 検定を用いて分析し、Scheffe 検定を post-hoc 検定として用いた。至横臥時間、挿管時間、挿管維持時間、横臥持続時間および起立時間については、麻酔プロトコールによっては供試犬に鎮静麻酔効果が得られずデータが欠損したため、Kruskal-Wallis 検定と Steel-Dwass 検定を用いて分析した。すべての統計学的分析は統計ソフトウェア (BellCurve for Excel, Social Survey Research Information, 東京) を用いて実施し、いずれの分析結果も  $P < 0.05$  で統計学的有意差ありとした。

## 1.3 成績

### 1.3.1 麻酔前投薬による犬の鎮静状態

麻酔前投薬としてメデトミジンとブトルファノールを併用 IM した MBA-1～5 群では、麻酔前投薬後 15 分目までに 18 頭中 15 頭 (83.3%) が脱力して横臥位となった。一方、麻酔前投薬としてメデトミジンを単独 IM した MA-1～5 群またはブトルファノールを単独 IM した BA-1～5 群では、すべての供試犬が横臥位に至らず、明らかな鎮静効果も得られなかった。すべての群において、嘔吐を認めた供試犬はいなかった。BA-1～5 群では、供試犬 18 頭中 3 頭 (16.7%) に顕著な流涎を認めた。

表 1-4 に麻酔前投薬前および麻酔前投薬後 15 分目の鎮静麻酔スコア、RT、HR、RR および NMABP を示した。鎮静麻酔スコアは、すべての群で麻酔前投薬前にスコア 1～2 であり、麻酔前投薬としてメデトミジンを単独 IM した MA-1～5 群およびブトルファノールを単独 IM した BA-1～5 群では麻酔前投薬後 15 分目にも鎮静麻酔スコアの中央値はスコア 2～4 であった。一方、麻酔前投薬としてメデトミジンとブトルファノールを併用 IM した MBA-1～5 群では、麻酔前投薬後に有意に上昇し、その中央値はスコア 11.5～12.5 であった。

いずれの群においても、麻酔前投薬前後に RT および NMABP には統計学的に有意差は認められなかった。麻酔前投薬後 15 分目の HR は、麻酔前投薬としてメデトミジンを単独 IM した MA-1～5 群およびメデトミジンとブトルファノールを併用 IM した MBA-1～5 群で中央値 43～48 回/分の徐脈を示し、麻酔前投薬前のベースライン値と比較して有意に減少した (いずれも  $P < 0.001$ )。また、メデトミジンとブトルファノールを併用 IM した MBA-1～5 群では、麻酔前投薬後 15 分目に RR の中央値 14～18 回/分とベースライン値より有意に減少したが ( $P = 0.022$ )、メデトミジンを単独 IM した MA-1～5 群の麻酔前投薬後 15 分目の RR と差は認められなかった。

表 1-4. 麻酔前投薬前（ベースライン値）および麻酔前投薬後 15 分目の鎮静状態および呼吸循環系機能

実験群	鎮静麻酔スコア		直腸温 (°C)		心拍数 (回/分)		呼吸数 (回/分)		非観血的平均動脈血圧 (mmHg)	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
MA-1 群	2 [1-2]	2 [2-7]	38.7 [38.0-38.8]	38.7 [38.0-38.9]	96 [64-112]	50 [36-64] <sup>a</sup>	26 [16-36]	24 [16-48]	142 [105-183]	102 [100-116]
MA-2.5 群	2 [1-2]	2 [1-3]	38.4 [37.7-39.4]	38.8 [37.5-39.1]	96 [80-108]	60 [44-72] <sup>a</sup>	20 [16-40]	20 [16-40]	119 [89-158]	116 [103-166]
MA-5 群	2 [1-2]	2.5 [1-4]	38.6 [38.3-39.1]	38.8 [37.8-39.1]	72 [64-108]	47 [34-56] <sup>a</sup>	39 [20-80]	24 [16-36]	129 [100-152]	113 [95-150]
BA-1 群	2 [1-2]	3.5 [3-5]	38.6 [38.2-39.0]	38.7 [38.1-39.2]	102 [72-124]	82 [68-100]	28 [24-96]	22 [16-92]	120 [89-141]	92 [82-99]
BA-2.5 群	2 [2-2]	4 [2-7]	38.7 [38.1-39.1]	38.9 [38.0-39.2]	92 [72-124]	79 [68-104]	37 [20-56]	24 [16-24]	112 [92-151]	96 [86-115]
BA-5 群	2 [2-2]	2 [2-6]	38.7 [38.4-39.0]	38.7 [38.4-39.2]	96 [88-124]	88 [68-116]	34 [24-92]	22 [12-48]	121 [101-140]	99 [80-111]
MBA-1 群	2 [1-2]	12.5 [9-15] <sup>a</sup>	39.0 [38.7-39.9]	39.0 [38.1-39.4]	128 [80-144]	46 [40-72] <sup>a</sup>	40 [28-96]	14 [8-20] <sup>a</sup>	121 [104-144]	105 [97-158]
MBA-2.5 群	2 [1-2]	11.5 [3-13] <sup>a</sup>	38.8 [38.0-39.0]	38.6 [38.3-39.0]	116 [88-164]	48 [32-60] <sup>a</sup>	38 [20-44]	18 [12-32] <sup>a</sup>	106 [92-124]	115 [54-121]
MBA-5 群	2 [1-2]	12.5 [9-15] <sup>a</sup>	38.6 [38.3-39.1]	38.7 [38.2-39.1]	116 [88-160]	43 [36-52] <sup>a</sup>	30 [20-36]	14 [10-20] <sup>a</sup>	118 [101-123]	118 [102-125]

数値は供試犬 6 頭の中央値 [最小値-最大値] を示す。麻酔プロトコールとしてメデトミジン 5 $\mu$ g/kg の単独筋肉内投与 (IM) とアルファキサロン-HPCD 1.0mg/kg IM、2.5mg/kg IM または 5.0mg/kg IM を組み合わせた供試犬 6 頭を MA-1 群、MA-2.5 群または MA-5 群、ブトルファノール 0.3mg/kg の単独 IM とアルファキサロン-HPCD 1.0mg/kg IM、2.5mg/kg IM または 5.0mg/kg IM を組み合わせた供試犬 6 頭を BA-1 群、BA-2.5 群または BA-5 群およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg の混合 IM とアルファキサロン-HPCD 1.0mg/kg IM、2.5mg/kg IM または 5.0mg/kg IM を組み合わせた供試犬 6 頭を MBA-1 群、MBA-2.5 群または MBA-5 群とした。鎮静麻酔スコアについては表 1-3 を参照。a : 麻酔前投薬前と比較して  $P < 0.05$  で統計学的有意差あり。

### 1.3.2 アルファキサロン投与後の犬の変化

#### 1.3.2.1 鎮静・麻酔状態の変化

アルファキサロン-HPCD の投与時に逃避、不安や興奮、攻撃性、鳴き叫ぶまたは奇声を上げるなどの痛みや不快感に関連した行動を示した供試犬は、MA-1 群、MA-2.5 群、MA-5 群および BA-1 群でそれぞれ 2 頭、BA-5 群および MBA-5 群でそれぞれ 1 頭観察された。

アルファキサロン-HPCD 投与後には、BA-1 群の 2 頭を除く他の群のすべての供試犬が横臥位を示した。気管挿管は、MA-2.5 群、BA-2.5 群および BA-5 群ではそれぞれ 4 頭、MA-5 群、MBA-1 群、MBA-2.5 群および MBA-5 群ではすべての供試犬で可能であった。麻酔導入スコアの中央値[最小値-最大値]は、MA-1 群でスコア 1 [1-2]、MA-2.5 群でスコア 2 [1-2]、MA-5 群でスコア 2 [2-2]、BA-1 群でスコア 1 [1-1]、BA-2.5 群でスコア 2 [1-2]、BA-5 群でスコア 2 [1-2]、MBA-1 群でスコア 2 [1-3]、MBA-2.5 群でスコア 2 [2-3]および MBA-5 群でスコア 4 [2-4]を示した。同一の麻酔前投薬の麻酔プロトコールでは、麻酔導入スコアは MA-1 群よりも MA-5 群で有意に高く ( $P=0.011$ )、MBA-1 群よりも MBA-5 群において有意に高く ( $P=0.024$ )、アルファキサロン-HPCD の用量依存性に麻酔導入が円滑であった。同一アルファキサロン-HPCD 投与量の麻酔プロトコールでは、麻酔導入スコアは MA-1 群および BA-1 群よりも MBA-1 群で有意に高く (それぞれ  $P=0.024$ )、BA-5 群よりも MBA-5 群で有意に高く ( $P=0.018$ )、麻酔前投薬としてメデトミジンとブトルファノールを併用 IM した麻酔プロトコールで麻酔導入が円滑であった。

麻酔回復スコアの中央値[最小値-最大値]は、MA-1 群、MA-2.5 群、MA-5 群および MBA-2.5 群でスコア 4 [4-4]、BA-1 群、BA-2.5 群、MBA-1 群および MBA-5 群でスコア 4 [2-4]および BA-5 群でスコア 3 [2-4]であった。麻酔回復スコアには、群間に有意な差は認められなかった。

表 1-5 にアルファキサロン-HPCD 投与後の至横臥時間、気管挿管時間、気管挿管維持時間、横臥持続時間および起立時間を示した。至横臥時間と気管挿管時間は MA 群および BA 群よりも MBA 群において短かった。気管挿管維持時間と横臥持続時間は MA 群および BA 群よりも MBA 群において長かった。起立時間においてはどの群間でも有意な差は認められなかった。

図 1-1 に麻酔前投薬別に各群のアルファキサロン-HPCD 投与後の鎮静麻酔スコアの推移を示し、図 1-2 にその鎮静麻酔スコアの算出に用いた 6 種類の評価項目におけるアルファキサロン-HPCD 投与後のスコアの推移を図 1-2 に示した。前述したように、MBA-1~5 群では麻酔前投薬後 15 分目までに 18 頭中 15 頭が横臥位となり、麻酔前投薬後 15 分目（アルファキサロン-HPCD 投与後 0 分目）の時点で鎮静麻酔スコアの中央値はスコア 11.5~12.5 であった。この MBA-1~5 群を含めて、すべての群において、鎮静麻酔スコアはアルファキサロン-HPCD 投与後に急速かつ用量依存性に上昇した。この鎮静麻酔スコアの上昇とその持続時間は、アルファキサロン-HPCD の用量依存性に高くそして延長した。最も高い鎮静麻酔スコアまで上昇したのは MBA-5 群であり、アルファキサロン-HPCD 投与後 10~20 分目にすべての供試犬が最大値のスコア 19 を示した。鎮静麻酔スコアの中央値がスコア 17 以上の高値で推移したのは MA-2.5 群、MB-5 群、MBA-1 群、MBA-2.5 群および MBA-5 群であり、その持続期間は MA-2.5 群でアルファキサロン-HPCD 投与後 5~20 分目、MBA-1 群で 5~15 分目、MB-5 群および MBA-2.5 群で 5~30 分目および MBA-5 群で 5~45 分目であった。

鎮静麻酔スコアの算出に用いた 6 種類の評価項目のうち、自然な姿勢、横臥抵抗性、音への反応、顎緊張性および全体的態度の 5 項目については、アルファキサロン-HPCD 5mg/kg IM を用いた MA-5 群、BA-5 群および MBA-5 群でそれぞれの最大スコアを示し、アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg IM を用いた MA-2.5 群および MBA-2.5 群、アルファキサロン-HPCD 1mg/kg IM を用いた MBA-1 群においても最大スコアを示した。これらの評価項目については、鎮静麻酔スコアと同様に、すべての群において、アルファキサロン-HPCD 投与後に急速かつ用量依存性に上昇し、その上昇とその持続時間はアルファキサロン-HPCD の用量依存性に高くそして延長した。

足先摘み反応は、麻酔前投薬にブトルファノール単独 IM を用いた BA-1~5 群においてアルファキサロン-HPCD 投与後にも強い反応が残存し、メデトミジン単独 IM を用いた MA-1 群と MA-2.5 群では減弱した反応が残存し、MA-5 群では一部の供試犬で短時間無反応となった。これに対し、麻酔前投薬としてメデトミジン-ブトルファノール併用 IM を用いた MBA-1 群と MBA-2.5 群では一部の供試犬が無反応となり、MBA-5 群ではすべての供試犬が無反応となった。

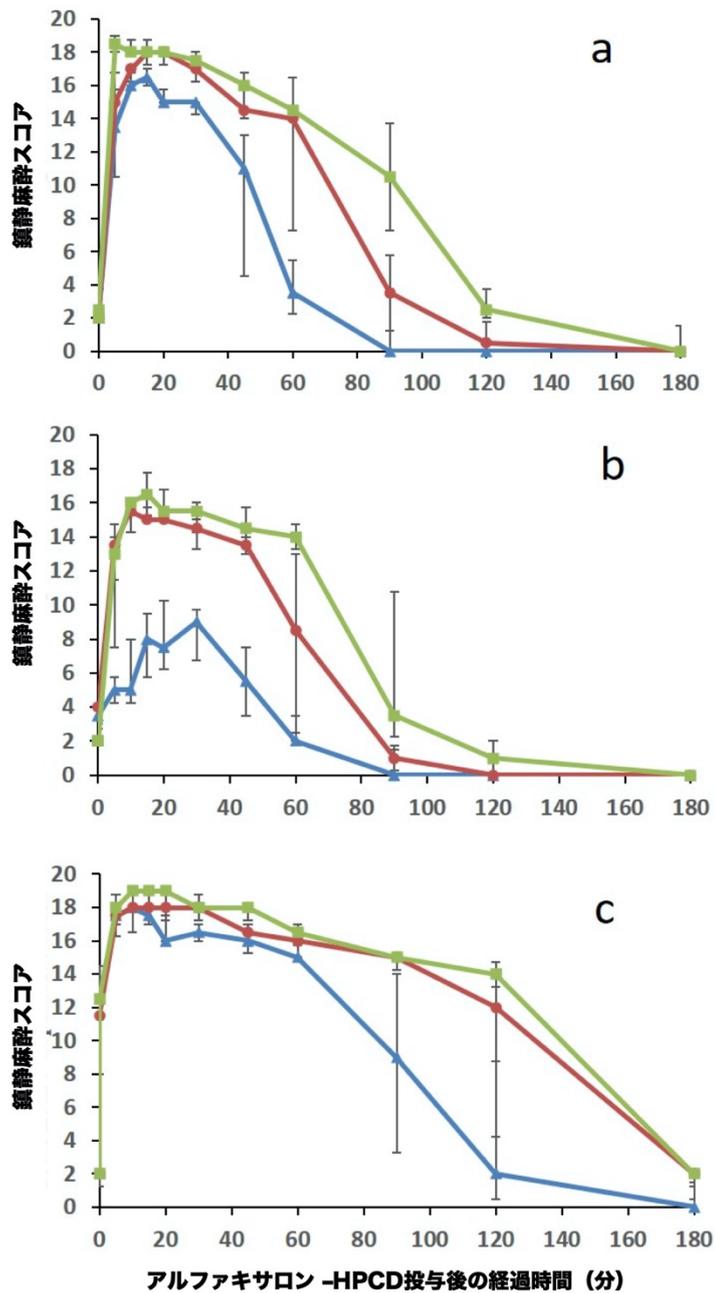


図 1-1. アルファキサロン-HPCD 投与後の鎮静麻酔スコアの推移

プロットと垂線は、供試犬 6 頭から得た中央値と四分位範囲を表す。グラフは、上から、麻酔前投薬としてメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  を単独筋肉内投与 (IM) した群 (a)、ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  を単独 IM した群 (b) およびメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  とブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  を混合 IM した群 (c) を示し、各色はアルファキサロン-HPCD を  $1\text{mg}/\text{kg}$  IM (青)、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM (赤) および  $5\text{mg}/\text{kg}$  IM (緑) で投与した群を示す。

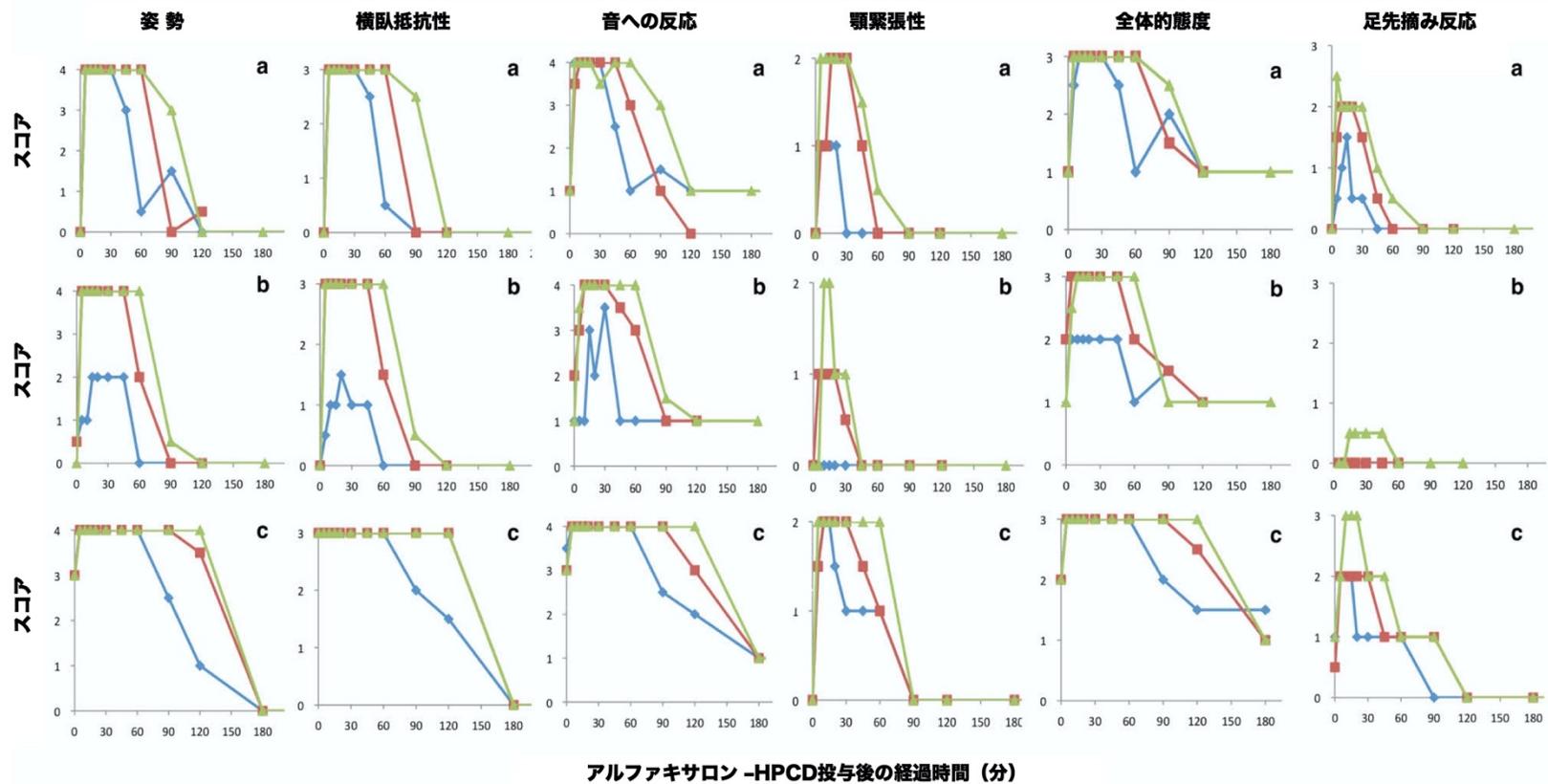


図 1-2. 鎮静麻酔スコアの算出に用いた 6 種類の評価項目における  
アルファキサロン-HPCD 投与後のスコアの推移

プロットは供試犬 6 頭から得た中央値を表す。グラフは、上から、麻酔前投薬としてメドトミジン 5µg/kg を単独筋肉内投与 (IM) した群 (a)、ブトルファノール 0.3mg/kg を単独 IM した群 (b) およびメドトミジン 5µg/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を混合 IM した群 (c) を示し、各色はアルファキサロン-HPCD を 1mg/kg IM (青)、2.5mg/kg IM (赤) および 5mg/kg IM (緑) で投与した群を示す。

表 1-5. アルファキサロン-HPCD 投与後の至横臥時間、気管挿管時間、気管挿管維持時間、横臥持続時間および起立時間

実験群	至横臥時間 (秒)	気管挿管時間 (分)	気管挿管持続時間 (分)	横臥持続時間 (分)	起立時間 (分)
MA-1 群	262 [150-915] (6)	N. D. (0)	N. D. (0)	41 [16-60] (6)	2 [0-26] (6)
MA-2.5 群	245 [141-630] (6)	12 [12-17] (4)	34 [28-34] (4)	52 [35-86] (6)	1 [0-30] (6)
MA-5 群	113 [70-175] (6) <sup>a, b</sup>	9.5 [7-14] (6)	50 [34-82] (6)	85 [43-126] (6) <sup>a</sup>	4 [1-9] (6)
BA-1 群	1,000 [276-1,250] (4)	N. D. (0)	N. D. (0)	1 [0-42] (6)	0 [0-0] (6)
BA-2.5 群	209 [165-990] (6)	15 [7-18] (4)	19 [0-50] (4)	49 [30-72] (6) <sup>d</sup>	1 [0-2] (6)
BA-5 群	311 [115-440] (6) <sup>c</sup>	10 [8-23] (4)	67 [0-81] (4)	83 [56-118] (6) <sup>d, e</sup>	1 [0-9] (6)
MBA-1 群	0 [0-105] (6) <sup>aa, d</sup>	8 [4-13] (6)	82 [57-89] (6)	89 [61-92] (6) <sup>a, d</sup>	1 [0-91] (6)
MBA2.5 群	0 [0-180] (6) <sup>b, e</sup>	7.5 [4-13] (6) <sup>b</sup>	97 [84-120] (6) <sup>b</sup>	105 [90-130] (6) <sup>b, e</sup>	1 [0-35] (6)
MBA-5 群	0 [0-0] (6) <sup>cc, ff</sup>	6 [3-7] (6) <sup>c, f</sup>	116 [84-217] (6) <sup>c, g</sup>	122 [90-220] (6) <sup>f, g</sup>	1 [0-28] (6)

数値は供試犬 6 頭の中央値（最小値-最大値）を示す。実験群の説明は表 1-4 を参照。横臥時間：アルファキサロン-HPCD 投与開始から供試犬が横臥位に至るまでの時間、挿管時間：アルファキサロン-HPCD 投与開始から供試犬への気管挿管が完了するまでの時間、挿管維持時間：気管挿管後に供試犬の喉頭反射が回復して抜管するまでの時間、横臥持続時間：供試犬が横臥位になってから再び頭を持ち上げるまでの時間、起立時間：供試犬が頭を持ち上げてから起立するまでの時間。a：MA-1 群との有意差あり ( $P<0.05$ )。aa：MA-1 群との有意差あり ( $P<0.01$ )。b：MA-2.5 群との有意差あり ( $P<0.05$ )。c：MA-5 群との有意差あり ( $P<0.05$ )。cc：MA-5 群との有意差あり ( $P<0.01$ )。d：BA-1 群との有意差あり ( $P<0.05$ )。e：BA-2.5 群との有意差あり ( $P<0.05$ )。f：BA-5 群との有意差あり ( $P<0.05$ )。ff：BA-5 群との有意差あり ( $P<0.01$ )。g：MBA-1 との有意差あり ( $P<0.05$ )。

### 1.3.2.1 呼吸循環系機能の変化

表 1-6～表 1-11 に、アルファキサロン-HPCD 投与後の呼吸循環系機能の測定項目の推移を示した。これらの測定項目は、鎮静麻酔状態が浅く、体動等で測定できない場合もあったことから、表 1-6～表 1-11 にデータを得られた供試犬の頭数を示した。

RT は、アルファキサロン-HPCD 投与後にすべての群で徐々に低下し、最低値は 36～37°C 程度を示した。麻酔前投薬後に徐脈を示していた MA-1～5 群および MBA-1～5 群では、アルファキサロン-HPCD 投与後にも徐脈が持続した。一方、BA-1～5 群の HR はアルファキサロン-HPCD 投与後に低下したが、徐脈を示した供試犬はなかった (HR < 60 回/分)。いずれの群もアルファキサロン-HPCD 投与後に低血圧 (NMABP < 60mmHg) を示した供試犬は認められず、MA-1～5 群および MBA-1～5 群では BA-1～5 群より高い NMABP で推移した。

RR は、すべての群においてアルファキサロン-HPCD 投与後に減少し、10～20 回/分程度で推移した。SpO<sub>2</sub> 測定が可能であった供試犬 (MA-1 群 6 頭, MA-2.5 群 6 頭, MA-5 群 6 頭, BA-1 群 5 頭, BA-2.5 群 6 頭, BA-5 群 6 頭, MBA-1 群 5 頭, MBA-2.5 群 6 頭, MBA-5 群 6 頭) では、軽度～中等度の低酸素血症 (90% ≤ SpO<sub>2</sub> < 95%) を MA-1 群 3 頭、MA-2.5 群 2 頭、MA-5 群 4 頭、BA-2.5 群 5 頭、BA-5 群 6 頭、MBA-1 群 4 頭、MBA-2.5 群 6 頭および MBA-5 群 3 頭に認め、重度な低酸素血症 (SpO<sub>2</sub> < 90%) を MBA-5 群 2 頭に認めた。これらの低酸素症の発生には、群間に有意な差は認められなかった。気管挿管可能で気管挿管を維持でき、PETCO<sub>2</sub> 測定が可能であった供試犬 (MA-2.5 群 4 頭, MA-5 群 6 頭, BA-2.5 群 2 頭, BA-5 群 3 頭, MBA-1 群 5 頭, MBA-2.5 群 6 頭, MBA-5 群 6 頭) では、MA-5 群の 1 頭を除いて PETCO<sub>2</sub> 30～40mmHg で推移し、MA-5 群の 1 頭では軽度の高炭酸ガス血症 (45 < PETCO<sub>2</sub> ≤ 50mmHg) を認めた。

表 1-6. アルファキサロン-HPCD 投与後の直腸温 (°C) の推移

実験群	ベースライン値	アルファキサロン -HPCD 投与後の経過時間 (分)										
		0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180
MA-1 群	38.3 [38-38.8] (6)	38.7 [38-38.9] (6)	38.5 [37.8-39.0] (6)	38.4 [37.7-39.1] (6)	38.3 [37.4-38.8] (6)	38.1 [37-38.7] (6)	37.7 [36.4-38.5] (6)	37.2 [35.8-37.9] (6) i	37.1 [36.2-37.9] (6) i	N. D.	N. D.	N. D.
MA-2.5 群	38.4 [37.7-39.4] (6)	38.8 [37.5-39.1] (6)	38.8 [37.2-39.2] (6)	38.5 [37.2-39.0] (6)	38.4 [37.1-38.8] (6)	38.2 [36.7-38.6] (6)	37.7 [36.3-38.3] (6)	37.1 [35.8-37.8] (6)	37.1 [35.3-37.5] (6) i	36.9 [35.2-37.7] (6) i	36.3 [35.2-36.7] (3)	N. D.
MA-5 群	38.6 [38.3-39.1] (6)	38.8 [37.8-39.1] (6)	38.4 [37.6-39.2] (6)	38.1 [37.0-38.9] (6)	38.0 [36.5-38.8] (6)	37.9 [36.5-38.6] (6)	37.6 [36.2-38.4] (6)	37.1 [35.6-38.0] (6) i	36.7 [35.0-38.2] (6) i	36.2 [34.9-37.9] (5) i	36.1 [34.9-37.2] (4)	N. D.
BA-1 群	38.6 [38.2-39.0] (6)	38.7 [38.1-39.2] (6)	38.5 [38.0-39.2] (6)	38.4 [37.9-39.0] (6)	38.3 [37.8-39.0] (6)	38.3 [37.7-38.8] (6)	38.0 [37.4-38.7] (6)	37.8 [37.0-38.7] (6)	37.9 [37.5-38.6] (6)	N. D.	N. D.	N. D.
BA-2.5 群	38.7 [38.1-39.1] (6)	38.9 [38.0-39.2] (6)	38.8 [37.5-39.0] (6)	38.5 [37.6-38.8] (6)	38.3 [37.2-38.7] (6)	38.3 [37.1-38.7] (6)	38.2 [37.1-38.7] (6)	37.9 [36.7-38.1] (6) i	37.6 [36.6-38.1] (6) i	37.4 [37.1-38.5] (3)	N. D.	N. D.
BA-5 群	38.7 [38.4-39.0] (6)	38.7 [38.4-39.2] (6)	38.7 [38.3-39.1] (6)	38.6 [38.3-38.9] (6)	38.4 [38.1-38.7] (6)	38.4 [38.0-38.5] (6)	38.1 [37.5-38.2] (6) i	37.8 [37.4-37.9] (6) i	37.5 [37.1-37.7] (6) i	37.2 [36.4-37.4] (6) i	38.0 [36.5-38.3] (3)	N. D.
MBA-1 群	39.0 [38.7-39.9] (6)	39.0 [38.1-39.4] (6)	38.5 [37.5-39.0] (6)	38.3 [37.3-38.8] (6)	38.2 [37.2-38.7] (6)	38.1 [37.0-38.5] (6) i	37.5 [36.7-38.2] (6) i	37.3 [36.2-37.8] (6) i	36.8 [35.8-37.6] (6) i	36.5 [35.0-37.0] (6) i	35.9 [35.7-37.0] (4)	N. D.
MBA-2.5 群	38.8 [38.0-39.0] (6)	38.6 [38.3-39.0] (6)	38.4 [38.0-38.8] (6)	38.5 [37.6-38.7] (6)	38.3 [37.4-38.4] (6)	37.9 [37.0-38.4] (6)	37.8 [37.0-38.2] (6)	37.5 [36.5-38.0] (6) i	37.2 [36.2-37.9] (6) i	36.6 [35.5-37.6] (6) i	36.3 [35.5-37.3] (6) i	37.1 [36.6-37.7] (4)
MBA-5 群	38.6 [38.3-39.1] (6)	38.7 [38.2-39.1] (6)	38.4 [38.1-38.8] (6)	38.3 [37.7-38.8] (6)	38.2 [37.6-38.6] (6)	38.1 [37.4-38.7] (6)	37.9 [37.0-38.3] (6) i	37.5 [36.3-38.0] (6) i	37.1 [35.9-38.0] (6) i	36.4 [35.2-37.4] (6) i	36.4 [35.0-37.0] (6) i	36.5 [35.2-37.7] (5)

数値は中央値 [最小値-最大値]を示し、括弧内にデータを得た供試犬の頭数を示した。N. D.: 体動等により測定不可。a : MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。aa : MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。b : MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。bb : MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。c : MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。cc : MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。d : BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。dd : BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。e : BA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。f : BA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。g : MBA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。h : MBA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。i : ベースライン値と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。

表 1-7. アルファキサロン-HPCD 投与後の心拍数 (回/分) の推移

実験群	ベースライン値	アルファキサロン -HPCD 投与後の経過時間 (分)										
		0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180
MA-1 群	96 [64-112] (6)	50 [36-64] (6)	44 [24-60] (6) i	43 [28-52] (6) i	41 [30-56] (6) i	41 [32-50] (6) i	43 [24-52] (6) i	41 [34-72] (6)	53 [28-78] (6)	N. D.	N. D.	N. D.
MA-2.5 群	96 [80-108] (6)	60 [44-72] (6) i	44 [40-60] (6) i	48 [44-64] (6) i	56 [40-60] (6) i	56 [38-64] (6) i	52 [34-64] (6) i	52 [38-64] (6) i	44 [34-66] (6) i	56 [38-84] (6)	36 [34-58] (3)	N. D.
MA-5 群	72 [64-108] (6)	47 [34-56] (6)	54 [47-68] (6) a, i	59 [50-78] (6) a	59 [50-78] (6) aa	64 [50-80] (6) aa	56 [42-82] (6)	58 [44-64] (6)	55 [38-64] (6) i	70 [40-92] (6)	64 [36-72] (5)	N. D.
BA-1 群	102 [72-124] (6)	82 [68-100] (6) a	88 [68-124] (6) a	78 [68-116] (6) aa	76 [64-120] (6) a	82 [68-112] (6) aa	70 [64-104] (6) aa	66 [60-104] (6)	86 [64-96] (6)	N. D.	N. D.	N. D.
BA-2.5 群	92 [72-124] (6)	79 [68-104] (6)	80 [52-120] (6)	84 [72-124] (6)	88 [64-124] (6) b	84 [72-116] (6)	81 [68-116] (6) b	76 [44-88] (6) b	86 [64-132] (6) b	88 [88-124] (3)	N. D.	N. D.
BA-5 群	96 [88-124] (6)	88 [68-116] (6)	102 [68-128] (6) c, e	88 [76-148] (6) c	98 [76-136] (6) cc	88 [80-124] (6) cc	86 [72-108] (6) c	76 [72-92] (6) c	70 [60-83] (6) e, i	99 [68-184] (6)	86 [72-108] (3)	N. D.
MBA-1 群	128 [80-144] (6)	46 [40-72] (6) d, i	42 [32-60] (6) d, i	50 [32-76] (6) i	48 [32-72] (6) d, i	48 [32-72] (6) i	50 [28-72] (6) i	52 [28-68] (6) i	51 [28-80] (6) i	50 [44-76] (6) i	46 [36-56] (4)	N. D.
MBA-2.5 群	116 [88-164] (6)	48 [32-60] (6) ee, i	44 [32-60] (6) ee, i	42 [36-64] (6) ee, i	48 [40-64] (6) e, i	50 [40-60] (6) i	48 [36-60] (6) e, i	48 [40-60] (6) e, i	48 [36-60] (6) e, i	42 [40-56] (6) i	46 [32-76] (6) i	75 [68-80] (4)
MBA-5 群	116 [88-160] (6)	43 [36-52] (6) f, i	52 [36-68] (6) f, i	70 [56-92] (6) h	74 [48-100] (6) g, h	72 [48-96] (6) g	62 [44-86] (6) i	54 [40-72] (6) f, i	54 [36-76] (6) f, i	52 [32-64] (6) i	50 [36-92] (6)	80 [50-120] (5)

数値は中央値 [最小値-最大値]を示し、括弧内にデータを得た供試犬の頭数を示した。N. D.: 体動等により測定不可。a : MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。aa : MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。b : MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。bb : MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。c : MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。cc : MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。d : BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。dd : BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。e : BA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。f : BA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。g : MBA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。h : MBA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。i : ベースライン値と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。

表 1-8. アルファキサロン-HPCD 投与後の非観血的平均血圧 (mmHg) の推移

実験群	ベースライン値	アルファキサロン -HPCD 投与後の経過時間 (分)										
		0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180
MA-1 群	142 [105-183] (6)	102 [100-116] (6)	120 [92-154] (6)	106 [96-111] (6)	114 [102-151] (5)	108 [103-134] (5)	107 [90-112] (5)	105 [90-117] (6)	104 [95-161] (5)	N. D.	N. D.	N. D.
MA-2.5 群	119 [89-158] (6)	116 [103-166] (6)	122 [101-144] (6)	127 [96-133] (6)	123 [100-125] (6)	114 [101-119] (6)	110 [101-120] (6)	101 [93-118] (6)	103 [94-137] (6)	119 [84-139] (6)	123 [119-123] (3)	N. D.
MA-5 群	129 [100-152] (6)	113 [95-150] (6)	136 [101-176] (6) a	124 [105-150] (6) a	121 [105-145] (6)	113 [97-141] (6)	108 [97-135] (6)	98 [77-130] (6)	94 [76-144] (6)	107 [96-163] (6)	112 [95-116] (5)	N. D.
BA-1 群	120 [89-141] (6)	92 [82-99] (6)	88 [74-107] (6)	89 [77-107] (6)	88 [76-96] (6) aa	89 [80-101] (6) aa	88 [79-99] (6) a	94 [84-102] (6)	97 [77-109] (6)	N. D.	N. D.	N. D.
BA-2.5 群	112 [92-151] (6)	96 [86-115] (6)	89 [74-117] (6) b	87 [82-106] (6) b	87 [79-96] (6) b	87 [81-95] (6) bb	81 [75-101] (6) b	82 [71-96] (6) b	91 [78-99] (6)	100 [88-128] (3)	N. D.	N. D.
BA-5 群	121 [101-140] (6)	99 [80-111] (6) c	90 [82-109] (6) c	88 [80-110] (6) c	84 [76-98] (6) c, i	82 [75-102] (6) c	87 [74-101] (6) c, i	86 [65-91] (6) d, i	83 [81-94] (6) i	92 [82-132] (6)	97 [89-107] (3)	N. D.
MBA-1 群	121 [104-144] (6)	105 [97-158] (6) dd	115 [105-120] (6)	111 [101-120] (6) dd	104 [96-110] (6)	98 [89-122] (6)	94 [78-106] (6)	85 [73-91] (6) a, i	84 [74-92] (6) aa, i	93 [69-109] (6)	86 [69-104] (4)	N. D.
MBA-2.5 群	106 [92-124] (6)	115 [54-121] (6)	120 [94-126] (6)	117 [76-130] (6)	109 [91-149] (6) e	107 [98-109] (6)	95 [83-113] (6)	88 [82-104] (6)	88 [79-104] (6)	85 [70-108] (6)	94 [78-121] (6)	104 [96-122] (4)
MBA-5 群	118 [101-123] (6)	118 [102-125] (6) f	125 [106-167] (6)	126 [118-163] (6) f	117 [109-139] (6) f	112 [99-137] (6)	101 [89-110] (6)	89 [83-95] (6) i	88 [79-99] (6) i	80 [75-141] (6)	85 [76-117] (6)	104 [81-114] (5)

数値は中央値 [最小値-最大値]を示し、括弧内にデータを得た供試犬の頭数を示した。N. D.: 体動等により測定不可。a : MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。aa : MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。b : MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。bb : MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。c : MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。cc : MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。d : BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。dd : BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。e : BA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。f : BA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。g : MBA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。h : MBA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。i : ベースライン値と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。

表 1-9. アルファキサロン-HPCD 投与後の呼吸数 (回/分) の推移

実験群	ベースライン値	アルファキサロン -HPCD 投与後の経過時間 (分)										
		0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180
MA-1 群	26 [16-36] (6)	24 [16-48] (6)	16 [12-20] (6)	15 [12-20] (6)	13 [10-16] (6) i	12 [12-14] (6) i	12 [10-16] (6) i	16 [14-36] (6)	18 [10-24] (6)	N. D.	N. D.	N. D.
MA-2.5 群	20 [16-40] (6)	20 [16-40] (6)	16 [12-24] (6)	14 [12-18] (6)	12 [12-20] (6)	14 [12-22] (6)	12 [12-18] (6)	12 [12-18] (6)	12 [10-28] (6)	18 [12-28] (6)	13 [12-28] (3)	N. D.
MA-5 群	39 [20-80] (6)	24 [16-36] (6)	16 [10-20] (6) i	9 [8-16] (6) i	8 [6-16] (6) i	9 [8-12] (6) i	10 [8-16] (6) i	12 [10-16] (6) i	11 [8-16] (6) i	13 [8-32] (6)	24 [12-52] (5)	N. D.
BA-1 群	28 [24-96] (6)	22 [16-92] (6)	18 [12-28] (6)	16 [12-32] (6)	16 [16-20] (6) i	12 [10-20] (6) i	14 [6-28] (6)	16 [8-23] (6) i	18 [10-28] (6)	N. D.	N. D.	N. D.
BA-2.5 群	37 [20-56] (6)	24 [16-24] (6)	20 [16-36] (6)	16 [12-24] (6)	16 [12-20] (6) i	16 [12-20] (6) i	16 [12-20] (6) i	12 [12-18] (6) i	12 [12-20] (6) i	20 [16-32] (3)	N. D.	N. D.
BA-5 群	34 [24-92] (6)	22 [12-48] (6)	30 [16-56] (6)	16 [12-32] (6)	16 [12-22] (6) i	16 [12-18] (6) i	16 [12-20] (6) i	13 [8-16] (6) i	13 [8-20] (6) i	16 [10-32] (6)	28 [8-60] (3)	N. D.
MBA-1 群	40 [28-96] (6)	14 [8-20] (6) i	12 [4-28] (6) i	9 [6-16] (6) i	10 [6-14] (6) i	12 [6-14] (6) i	12 [6-12] (6) i	12 [6-16] (6) i	9 [8-16] (6) i	14 [8-20] (4)	12 [8-16] (4)	N. D.
MBA-2.5 群	38 [20-44] (6)	18 [12-32] (6)	12 [8-24] (6)	12 [10-28] (6)	12 [8-28] (6)	12 [10-24] (6) i	12 [8-16] (6) i	12 [6-16] (6) i	12 [8-20] (6) i	12 [8-16] (6) i	16 [12-24] (6)	22 [16-28] (4)
MBA-5 群	30 [20-36] (6)	14 [10-20] (6)	16 [10-28] (6)	8 [4-16] (6) i	8 [6-12] (6) i	8 [6-16] (6) i	11 [6-24] (6)	12 [8-16] (6) i	14 [8-20] (6)	12 [8-24] (6)	14 [8-16] (6) i	28 [14-48] (5)

数値は中央値 [最小値-最大値]を示し、括弧内にデータを得た供試犬の頭数を示した。N. D.: 体動等により測定不可。a: MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。aa: MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。b: MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。bb: MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。c: MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。cc: MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。d: BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。dd: BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。e: BA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。f: BA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。g: MBA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。h: MBA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。i: ベースライン値と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。

表 1-10. アルファキサロン-HPCD 投与後の経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>; %) の推移

実験群	ベースライン値	アルファキサロン -HPCD 投与後の経過時間 (分)										
		0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180
MA-1 群	N. D.	N. D.	N. D.	96 [93-99] (5)	95 [94-99] (6)	96 [94-99] (6)	96 [95-99] (4)	98 [97-98] (3)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
MA-2.5 群	N. D.	N. D.	95 [95-95] (4)	97 [94-98] (5)	95 [93-98] (6)	95 [94-96] (6)	95 [95-96] (6)	97 [95-98] (5)	96 [95-98] (3)	N. D.	N. D.	N. D.
MA-5 群	N. D.	N. D.	94 [93-98] (5)	94 [90-97] (6)	96 [92-97] (6)	96 [92-98] (6)	97 [93-98] (6)	96 [95-97] (6)	97 [96-98] (5)	96 [95-97] (3)	N. D.	N. D.
BA-1 群	N. D.	N. D.	93 [91-96] (4)	93 [92-94] (5)	93 [92-94] (5)	93 [92-95] (5)	95 [92-96] (5)	97 [93-97] (6)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
BA-2.5 群	N. D.	N. D.	93 [91-96] (4)	93 [92-94] (5)	93 [92-94] (5)	93 [92-95] (5)	95 [92-96] (5)	97 [93-97] (6)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
BA-5 群	N. D.	N. D.	93 [91-96] (4)	93 [92-94] (5)	93 [92-94] (5)	93 [92-95] (5)	95 [92-96] (5)	97 [93-97] (6)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
MBA-1 群	N. D.	N. D.	92 [91-96] (5)	94 [93-96] (5)	93 [91-96] (5)	94 [92-95] (5)	94 [93-96] (5)	96 [94-97] (5)	95 [93-97] (5)	97 [95-98] (4)	N. D.	N. D.
MBA-2.5 群	N. D.	N. D.	94 [90-95] (6)	94 [91-96] (6)	92 [90-94] (6)	94 [91-96] (6)	94 [91-95] (6)	94 [90-95] (6)	95 [92-97] (6)	95 [93-97] (6)	96 [95-97] (3)	N. D.
MBA-5 群	N. D.	N. D.	93 [91-94] (6)	90 [89-92] (6)	91 [86-92] (6)	92 [88-92] (6)	93 [90-95] (6)	93 [92-96] (6)	95 [92-97] (6)	96 [93-97] (6)	97 [94-98] (4)	N. D.

数値は中央値 [最小値-最大値]を示し、括弧内にデータを得た供試犬の頭数を示した。N. D.: 体動等により測定不可。a: MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。aa: MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。b: MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。bb: MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。c: MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。cc: MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。d: BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。dd: BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。e: BA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。f: BA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。g: MBA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。h: MBA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。i: ベースライン値と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。

表 1-11. アルファキサロン-HPCD 投与後の終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO<sub>2</sub>; mmHg) の推移

実験群	ベースライン値	アルファキサロン-HPCD 投与後の経過時間 (分)										
		0	5	10	15	20	30	45	60	90	120	180
MA-1 群	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
MA-2.5 群	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	40 [39-44] (4)	40 [38-43] (4)	40 [39-43] (4)	40 [39-43] (4)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
MA-5 群	N. D.	N. D.	N. D.	44 [42-45] (3)	44 [42-48] (6)	44 [41-47] (6)	42 [39-45] (6)	41 [38-43] (6)	40 [39-43] (4)	N. D.	N. D.	N. D.
BA-1 群	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
BA-2.5 群	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	36 [36-36] (2)	35 [34-36] (2)	35 [35-35] (2)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
BA-5 群	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	36 [33-37] (3)	36 [35-38] (3)	36 [36-37] (3)	36 [34-36] (3)	35 [34-35] (3)	N. D.	N. D.	N. D.
MBA-1 群	N. D.	N. D.	N. D.	35 [32-38] (4)	36 [33-39] (5)	36 [33-38] (5)	35 [33-38] (5)	36 [32-37] (5)	33 [30-34] (5)	33 [30-34] (3)	N. D.	N. D.
MBA-2.5 群	N. D.	N. D.	N. D.	38 [35-39] (4)	37 [34-39] (6)	37 [32-39] (6)	36 [34-38] (6)	36 [34-36] (6)	35 [34-36] (6)	34 [32-35] (6)	33 [31-34] (3)	N. D.
MBA-5 群	N. D.	N. D.	N. D.	40 [38-43] (6)	41 [41-46] (6)	40 [39-44] (6)	38 [36-41] (6)	36 [34-38] (6)	35 [33-36] (6)	34 [31-35] (6)	34 [31-34] (4)	N. D.

数値は中央値 [最小値-最大値]を示し、括弧内にデータを得た供試犬の頭数を示した。N. D.: 体動等により測定不可。a: MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。aa: MA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。b: MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。bb: MA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。c: MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。cc: MA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。d: BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。dd: BA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.01$ )。e: BA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。f: BA-5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。g: MBA-1 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。h: MBA-2.5 群と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。i: ベースライン値と比較して有意差あり ( $P<0.05$ )。

## 1.4 考察

本章では、麻酔前投薬としてメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  の単独 IM、ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  の単独 IM およびメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  とブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  の併用 IM を用いた犬において、アルファキサロン-HPCD 製剤の IM は用量依存性の麻酔効果を示し、円滑な麻酔回復を認めた。麻酔前投薬にブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  の単独 IM を用いた犬では、アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM 以上ですべての供試犬に横臥位が持続する鎮静効果認めた。また、麻酔前投薬にメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  の単独 IM を用いた犬では、アルファキサロン-HPCD  $1\text{mg}/\text{kg}$  IM 以上で横臥位を維持する鎮静効果、アルファキサロン-HPCD  $5\text{mg}/\text{kg}$  IM で気管挿管を維持できる麻酔効果を得られた。一方、麻酔前投薬にメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  とブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  の併用 IM を用いた犬では、アルファキサロン-HPCD  $1\text{mg}/\text{kg}$  IM 以上で気管挿管を維持できる麻酔効果を得られ、メデトミジンとブトルファノールの併用によるマルチモーダル鎮痛でアルファキサロン-HPCD の要求量を効果的に軽減できた。しかしながら、ブトルファノールの単独 IM を用いた犬ではアルファキサロン-HPCD 投与後に呼吸数減少による軽度の低酸素血症、メデトミジンの単独 IM を用いた犬では徐脈と呼吸数減少による軽度の低酸素血症およびメデトミジンとブトルファノールの併用 IM を用いた犬では徐脈と呼吸数減少による軽度～重度の低酸素血症を認めた。以上のことから、健康な犬では、ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  IM およびアルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM を組み合わせることで軽度の呼吸抑制で 40 分間程度の鎮静効果を得られ、メデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 、およびアルファキサロン-HPCD  $1\sim 2.5\text{mg}/\text{kg}$  を併用する IM 注射麻酔法 (MBA-IM 麻酔法) によって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で気管挿管を 90～100 分間程度維持できる麻酔効果を得られると結論された。

本章で使用した複合的数値化スコアリングシステムは、犬においてメデトミジンやブトルファノールあるいはアルファキサロン-HPCD の鎮静麻酔効果を判定する手段として使用されている[14, 56, 72]。本章において、麻酔前投薬としてメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  を単独 IM した犬およびブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  を単独 IM した犬では明らかな鎮静効果を得られなかったが、メデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  とブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$

を併用 IM した犬では投与後 15 分以内に多くの供試犬が横臥位となる鎮静効果を得られた。このメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM した犬で認められた鎮静麻酔スコア（中央値：スコア 11.5～12.5）は、Young ら[72]が同様の複合的数値化スコアリングシステムを用いて評価したメデトミジン 10～20 $\mu$ g/kg を単独 IM した犬の鎮静状態に相当していた。一方、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM した犬で認めた呼吸循環抑制は、犬において低用量のメデトミジンとブトルファノールを IM もしくは IV で併用した過去の報告 [14, 46] と同様に、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg を単独 IM した犬とほぼ同等であった。これまでの報告[14, 46]と同様に、本章においても低用量のメデトミジンとブトルファノールを併用 IM することで、低用量のメデトミジンを単独 IM した場合と同様の呼吸循環抑制で相加的な鎮静効果を得ることができることが再確認された。

Tamura ら[58]の報告によると、犬においてアルファキサロン-HPCD の単独 IM は用量依存性の麻酔導入効果を示し、7.5mg/kg 以上で気管挿管可能であったとしている。Maddern ら[33]は、犬において、メデトミジン 4 $\mu$ g/kg 単独 IM、ブトルファノール 0.1mg/kg 単独 IM またはメデトミジン 4 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.1mg/kg の併用 IM を実施した後におけるアルファキサロン-HPCD の IV 麻酔導入要求量を検討し、メデトミジンとブトルファノールの併用 IM 後では平均 0.8mg/kg、メデトミジン単独 IM とブトルファノール単独 IM 後ではそれぞれ平均 1.2mg/kg で気管挿管可能となり、メデトミジンとブトルファノールの併用 IM によりアルファキサロン-HPCD の IV 麻酔導入量を相加的に減量できたと報告している。本章においても、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM した犬において、メデトミジン単独 IM とブトルファノール単独 IM よりも少ないアルファキサロン-HPCD の IM 麻酔導入量（1mg/kg IM）で気管挿管可能な麻酔導入効果を得ることができた。つまり、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg の併用 IM によって相加的なアルファキサロン-HPCD の IM 麻酔導入量減量効果を得られ、極めて少ない IM 麻酔導入量（1mg/kg）で気管挿管可能な麻酔導入効果を得られた。

Lee ら[31]は、犬にメデトミジン 10 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.1mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1.5mg/kg を混合 IM することで気管挿管を 90 分間維持できる麻酔効果を得た報告している。Tamura ら[56]は、メデトミジン 2.5mg/kg、ブトルファノ

ール 0.25mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM した健康な犬 6 頭のうち 5 頭で 60 分間気管挿管を維持できる麻酔効果を得た報告している。本章においても、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD 1mg/kg を IM することで 82 分間、アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を IM することで 97 分間気管挿管を維持できる麻酔効果を得ることができ、これまでのメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を併用した IM 注射麻酔法の既報[31, 56]と同等以上の麻酔効果を得られた。したがって、健康な犬では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1~2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法によって、気管挿管可能な 60~90 分間程度の麻酔効果を得られると結論された。

本章では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg 単独 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬に徐脈を観察したが、どの供試犬においても低血圧は観察されなかった。また、ブトルファノール 0.3mg/kg を単独 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬では、徐脈さえ観察されなかった。Tamura ら[58]は、犬にアルファキサロン-HPCD 7.5~10mg/kg IM を実施した際の循環抑制は少ないことを報告している。Pypendop ら[47]は、メデトミジンを低用量で IV した犬において、メデトミジンの用量依存性に一時的な高血圧、徐脈およびメデトミジン投与初期におこる末梢血管収縮による心拍出量低下などの循環抑制を観察したと報告している。これらのメデトミジンによる循環抑制は、血管平滑筋の  $\alpha_2$ -受容体刺激を介した血管収縮による血圧上昇、この血圧上昇に対する圧受容反射と中枢からの交感神経系インパルスの低下による徐脈およびこの徐脈による心拍出量の低下など、犬の心血管系機能に対する一連の副作用として引き起こされる [30, 47, 52]。Girard ら[14]は、犬において、低用量のメデトミジンにブトルファノールを併用 IM した場合の循環抑制は、低用量のメデトミジン単独 IM によって引き起こされる循環抑制と同等であることを報告している。以上のことから、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した犬には、主にメデトミジンを原因とする循環抑制が引き起こされるが、その程度は中等度であり、許容範囲にあると考え

られた。しかし、本章では心拍出量や血管抵抗などの詳細な循環系機能の評価を実施していないことから、さらなる検討が必要である。

本章では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg 単独 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬、ブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬のすべてにおいて自発呼吸が維持されたが、RR 低下に関連した低酸素血症を認めた。とくに、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD 5mg/kg を IM した供試犬では、2頭に重度の低酸素血症 (SpO<sub>2</sub><90%) を認めた。Lee ら[31]は、健康な犬においてメデトミジン 10 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.1mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1.5mg/kg の混合 IM が RR 低下に関連した重篤な低酸素血症を引き起こしたと報告している。Tamura ら[56]は、健康な犬においてメデトミジン 2.5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.25mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg の混合 IM が RR 低下を引き起こしたが、臨床的に問題となるような低酸素血症は認めなかったと報告している。また、Maney ら[34]は、アルファキサロン-HPCD 2mg/kg IM を単独 IM した犬において RR に変化はなかったと報告しており、Cruz-Benedetii ら[5]はアルファキサロン-HPCD 4mg/kg を単独 IM した犬では、RR は低下したが酸素化状態には影響を認めなかった報告している。以上のことから、本章で認めた低酸素血症は、メデトミジンとブトルファノールに関連した呼吸抑制によって引き起こされたと考えられた。一方、本章では、PETCO<sub>2</sub> 測定が可能であったメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬では PETCO<sub>2</sub> 30~40mmHg で推移し、ほぼ正常な換気状態にあった。以上のことから、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1~2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法は、健康な犬に軽度~中等度の低酸素血症を伴う呼吸抑制を引き起こすと考えられ、麻酔中には犬に酸素を補助吸入させるなど、低酸素血症防止法をとるべきであると考えられた。

嘔吐はメデトミジンを投与した犬猫によく見られる副作用であり、中用量~高用量のメデトミジンを投与した犬の8~20%で嘔吐発生が確認されている[52]。本章では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg を単独 IM した供試犬およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファ

ノール 0.3mg/kg を併用 IM した供試犬どちらにも嘔吐を認めた犬はいなかった。低用量 (1-2.5 $\mu$ g/kg) のメデトミジンを単独 IV した犬では、嘔吐の発生は記録されていない[14, 46]。また、メデトミジンによる犬の嘔吐は、ブトルファノールを併用することで抑制できることが知られている[19, 67]。メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1~2.5mg/kg を併用する IM 注射麻酔法では、メデトミジンが低用量であり、ブトルファノールによってメデトミジン誘発性嘔吐は抑制されることから、嘔吐が発生する可能性は非常に低いと期待され、実際に本章においても嘔吐は認められなかった。

アルファキサロン-HPCD を単独 IV または単独 IM した犬では、麻酔回復期に不随意的な筋肉の振戦や運動失調などが発生し、麻酔回復の質が劣ることが報告されている [27, 34, 58]。これらのアルファキサロン-HPCD 投与の麻酔回復の質の悪さは、ブプレノルフィンとアセプロマジンの麻酔前投薬 [21]、デクスメデトミジンの同時投与[56]、またはメデトミジンとブトルファノールの同時投与[59]によって改善されることが報告されている。本章においても、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg 単独 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬、ブトルファノール 0.3mg/kg を単独 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を併用 IM 後にアルファキサロン-HPCD を IM した供試犬のほとんどにおいて、麻酔回復の質は良好または極めて円滑であり、頭を上げてから起立するまでに要した時間は非常に速やかであった。したがって、健康な犬では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1~2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法の麻酔回復の質は良好円滑であると結論された。

本章では、アルファキサロン-HPCD 5mg/kg IM を計画した実験群において、その IM 薬液体積が 0.5mL/kg となり、欧州製薬団体連合会および欧州代替法検証センターのガイドラインにおける動物への推奨 IM 体積の 0.25mL/kg [8]を大きく超えた。そこで、動物福祉に配慮するために、各群の薬剤投与を麻酔前投薬としてメデトミジンの単独 IM、ブトルファノールの単独 IM またはメデトミジンとブトルファノールの併用 IM とアルファキサロン-HPCD の IM 麻酔導入に分けて検討し、アルファキサロン-HPCD 5mg/kg IM を計画した実験群では 2ヶ所へ 0.25mL/kg の分割投与とした。本章の結果より、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサ

ロン-HPCD 1~2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法は、健康な犬において中等度の呼吸循環抑制で 60~90 分間程度の麻酔効果を得られ、麻酔回復の質も良好円滑であると期待される。この MBA-IM 麻酔法では、薬剤を混合 IM する際の投与体積は 0.165~0.315mL/kg であり、臨床的には許容範囲の投与体積であると考えられる。また、最近、アルファキサロン-HPCD の含有濃度を 40mg/mL とした試験製剤を用いた研究[20]が報告されたことから、数年後にはこの犬の MBA-IM 麻酔法においてもその IM 体積を 0.09~0.1275mL/kg まで小さくできるようになると期待される。

以上のことから、健康な犬では、ブトルファノール 0.3mg/kg IM およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg IM を組み合わせることで軽度の呼吸抑制で 40 分間程度の鎮静効果を得られ、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg IM、ブトルファノール 0.3mg/kg IM およびアルファキサロン-HPCD 1~2.5mg/kg IM を併用する MBA-IM 麻酔法によって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で気管挿管を 90~100 分間程度維持できる麻酔効果を得られると結論された。しかし、本章では心拍出量や血管抵抗などの詳細な循環系機能の評価を実施していないことから、さらなる検討が必要である。

## 1.5 小括

本章では、これまでの報告[56, 58]をベースに、犬におけるメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた新たな筋肉内注射麻酔法 (MBA-IM 麻酔法) を提案すべく、メデトミジンおよびブトルファノールを麻酔前投薬した後に低用量～中用量のアルファキサロン-HPCD を投与し、鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能の変化を検討した。

健康なビーグル犬 6 頭を繰り返し用い、各供試犬に 3 種類の麻酔前投薬 (メデトミジン 5 $\mu$ g/kg の単独 IM, ブトルファノール 0.3mg/kg の単独 IM またはメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg の混合 IM) と 3 用量のアルファキサロン-HPCD による麻酔導入 (1.0mg/kg IM, 2.5mg/kg IM または 5.0 mg/kg IM) を組み合わせた麻酔プロトコールで 9 回の薬物投与実験を実施し、その鎮静麻酔効果および呼吸循環系機能への影響を観察した。

各麻酔前投薬において、アルファキサロン-HPCD の IM 麻酔導入は用量依存性の鎮静麻酔効果と円滑な麻酔回復を示した。ブトルファノール 0.3mg/kg 単独 IM を用いた犬では、アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg IM 以上で横臥位が持続する鎮静効果を得た。メデトミジン 5 $\mu$ g/kg 単独 IM を用いた犬では、アルファキサロン-HPCD 1mg/kg IM 以上で横臥位を維持する鎮静効果、アルファキサロン-HPCD 5mg/kg IM で気管挿管を維持できる麻酔効果を得た。一方、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg 併用 IM を用いた犬では、アルファキサロン-HPCD 1mg/kg IM 以上で気管挿管を維持できる麻酔効果を得た。しかし、ブトルファノール単独 IM を用いた犬ではアルファキサロン-HPCD 投与後に呼吸数減少による軽度の低酸素血症、メデトミジン単独 IM を用いた犬では徐脈と呼吸数減少による軽度の低酸素血症およびメデトミジンとブトルファノールの併用 IM を用いた犬では徐脈と呼吸数減少による軽度～重度の低酸素血症を認めた。以上のことから、健康な犬では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 1～2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法によって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で 90～100 分間程度の麻酔効果を得られると結論された。

## 第Ⅱ章

### 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を併用した筋肉内注射麻酔法（MBA-IM 麻酔法）の犬の呼吸循環器系機能への影響

#### 2.1 小 緒

現在の獣医麻酔・疼痛管理では、動物の鎮静不動化や全身麻酔の安全性と有効性を高めるため、マルチモーダル鎮痛やバランス麻酔の概念が積極的に取り入れられている[35, 66]。これらの概念を取り入れ、アルファキサロン-HPCD をメデトミジンおよびブトルファノールと併用することで、動物福祉的に推奨される IM 体積の範囲[8]で投与可能な筋肉内注射麻酔法を開発できると期待される。

第Ⅰ章では、マルチモーダル鎮痛とバランス麻酔の概念を取り入れた麻酔プロトコール（麻酔前投薬としてメデトミジン 5 $\mu$ g/kg の単独 IM、ブトルファノール 0.3mg/kg の単独 IM またはメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.3mg/kg の併用 IM を用い、アルファキサロン-HPCD で IM 麻酔導入）を健康な犬に実験的に実施し、その鎮静麻酔効果と呼吸循環系機能への影響を観察した。その結果、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を併用する筋肉内注射麻酔法（MBA-IM 麻酔法）によって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、気管挿管を 100 分間程度維持できる麻酔効果を得られるが、徐脈および呼吸数減少を伴う軽度～中等度の低酸素血症を認め、中等度の呼吸循環抑制を生じることを明らかにした。しかし、第Ⅰ章における呼吸循環系機能の評価では、心拍出量や血管抵抗などの詳細な循環系機能の評価を実施しなかったことから、MBA-IM 麻酔法の犬の呼吸循環系機能への影響を明確にするためにはさらなる検討が必要であると考えられた。

そこで、本章では、MBA-IM 麻酔法の犬の呼吸循環系機能への影響を明確にするため、健康な犬に酸素-セボフルラン吸入麻酔下でメデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM する MBA-IM 麻酔法を実施し、MBA-IM 麻酔法前後に心拍出量や血管抵抗などの詳細な循環系機能の評価を含む呼吸循環系機能の測定項目について評価した。

## 2.2 材料および方法

### 2.2.1 供試犬

身体検査、血球検査および血清生化学検査所見から健康と判断されたビーグル犬 8 頭(雄 4 頭, 雌 4 頭, 年齢 3~6 歳, 平均年齢 4.5 歳, 体重 10.0~18.1kg, 平均体重 13.2kg) を用いた。各供試犬において、まず、本実験実施の 2 週間以上前にセボフルランの最小肺胞濃度 (MAC) を決定した。次に、本実験として、各供試犬を個体ごとのセボフルラン MAC の 1.3 倍 (1.3MAC) の終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) とした酸素-セボフルラン吸入麻酔 (OS 麻酔) で麻酔維持し、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファンール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM する MBA-IM 麻酔法の実施前後に呼吸循環系機能を評価した。すべての供試犬は、実験開始前 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、本実験は、酪農学園大学動物実験委員会の承認を受け実施した (動物実験計画承認番号 VH18B12)。

### 2.2.2 セボフルラン最小肺胞濃度 (MAC) 測定実験

まず、各供試犬をマスク導入し、先端に気道内ガスサンプリングチューブ (アトム栄養チューブ, アトムメディカル株式会社, 埼玉) を取り付けたカフ付き気管チューブ (サイズ: 8.0, Mallinckrodt 気管チューブ, コヴィディエンジャパン株式会社, 東京) を経口的に気管挿管した。気管挿管後、供試犬を左横臥位に保定し、OS 麻酔を開始した。OS 麻酔には、セボフルラン専用気化器 (セボフルラン ASV-5, 木村医科器械株式会社, 東京) を回路外気化器とした吸入麻酔器 (シエスタ 21, 木村医科器械株式会社) を用い、再呼吸式回路を用いて酸素流量 2L/分でセボフルラン (セボフロ, ズエティスジャパン, 東京) を供給した。麻酔導入後、各供試犬の橈側皮静脈に 22G カテーテル (テルモサーフロー F&F, テルモ株式会社, 東京) を留置し、輸液ポンプ (TOP-2200, 株式会社トップ, 東京) を用いて乳酸加リンゲル液 (ソルラクト, テルモ株式会社, 東京) を 5mL/kg/時間で静脈内輸液を開始した。麻酔中には、セボフルラン MAC 測定実験終了まで従量式人工呼吸装置 (Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon, Abingdon, UK) を用いて間欠的陽圧換気 (IPPV; 換気回数 12 回/分, 吸気時間: 呼気時間比=1:2) を実施し、換気量を調節して PETCO<sub>2</sub> を 35~40mmHg 前後に維持し

た。また、温風ブランケット（FD-F06A7，パナソニック株式会社，大阪）で加温し、体温を 37.0～38.0°Cに維持した。麻酔が安定したところで、供試犬の右前肢背側面皮下に 5cm 間隔をあけて 2 本の 25G 1 インチ注射針（TOP 注射針，株式会社トップ）を刺入して電気刺激装置（Electronic stimulator SEN-3301，日本光電，東京）と繋ぎ、ETSEV が 2.5%となるようセボフルラン気化器のダイヤルを調整し、OS 麻酔で 30 分間安定化した。

セボフルラン MAC は、侵害刺激として電気刺激を加え、その侵害刺激に対する供試犬の反応性で評価した[68]。OS 麻酔を ETSEV 2.5%で 30 分間安定化後、電気刺激装置で電気刺激（50 V, 50 Hz, 10 ミリ秒）を 10 秒間加え、この侵害刺激に対する各供試犬の反応性を 60 秒間観察した。体動を認めた場合を『陽性反応』、体動を認めなかった場合を『陰性反応』とした。陽性反応の体動は頭頸部または四肢の動きとし、発咳、咀嚼、嚥下または呼吸増加は陽性反応の体動と判定しなかった。侵害刺激に『陽性反応』を示した場合には ETSEV 値を約 0.2%増加し、『陰性反応』を示した場合には ETSEV 値を約 0.2%減少して 20 分間麻酔維持し、再度、侵害刺激を加えて反応性を観察した。以後、同様に刺激に対する反応性を観察し、反応の変化（『陽性反応』から『陰性反応』または『陰性反応』から『陽性反応』）を認めた前後の ETSEV の平均値を MAC 値として算出した。各供試犬の MAC 値は 3 回測定し、3 回の平均値をその供試犬のセボフルラン MAC とした。

セボフルラン MAC の測定実験では、実験開始前にガス校正キット（AIO 校正ガス，オムロンコーリン株式会社，東京）を用いて校正した動物用生体情報モニタ（BP-608V，オムロンコーリン株式会社）を用い、体温、心拍数、呼吸数、オシロメトリック法による NMABP、SpO<sub>2</sub>、PETCO<sub>2</sub> および ETSEV を測定した。PETCO<sub>2</sub> および ETSEV は、気管チューブ先端に固定したサンプリングチューブより気管胸部の呼気ガスをサイドストリーム方式で回収して赤外線吸収法で測定した。

## 2.2.3 MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響評価実験

### 2.2.3.1 実験プロトコール

実験準備として、各供試犬を「2.2.2 セボフルラン MAC 測定実験」と同様に麻酔導入して気管挿管し、OS 麻酔をセボフルラン 1.3MAC で麻酔維持し、自発呼吸で呼

吸管理した。麻酔導入後に、すべての供試犬の橈側皮静脈に 22G カテーテル（テルモサーフロー F&F, テルモ株式会社）を留置し、輸液ポンプ（TOP-2200, 株式会社トップ）を用いて乳酸加リンゲル液（ソルラクト, テルモ株式会社）を 5mL/kg/時間で静脈内輸液を開始した。さらに、足背動脈に 22G カテーテル（テルモサーフロー F&F, テルモ株式会社）を留置した。続いて、各供試犬を左臥位で保定し、右側頸部を剪毛消毒してシースイントロデューサー刺入部位の皮下に 2%リドカイン（キシロカイン, アストラゼネカ, 大阪）約 0.5ml を浸潤投与して局所麻酔を実施した。局所麻酔薬投与後に、シースイントロデューサー刺入部位に小切開を加え、無菌的に 6Fr シースイントロデューサー（カテーテルイントロデューサー, メディキット株式会社, 東京）を経皮的に右頸静脈へ刺入固定し、5Fr サーマダイリレーションカテーテル（Swan-Ganz Catheter model:132F5, Edwards Lifesciences, Irvine, USA）をイントロデューサーに通してカテーテル先端を肺動脈に設置した。足背動脈に設置した 22G カテーテルおよび 5Fr サーマダイリレーションカテーテルの近位ポートと遠位ポートにそれぞれ圧トランスデューサー（圧力モニタリング用チューブセット, メリットメディカル・ジャパン株式会社, 東京）を接続し、0 レベルを胸骨の高さに設定した。

以上の実験準備が完了した後に ETSEV が各供試犬のセボフルラン 1.3MAC になるようにセボフルラン気化器のダイヤルを再調整し、供試犬の呼吸循環系機能を 15 分間安定化した。安定化後、各呼吸循環系機能の測定項目（後述）のベースライン値を測定記録した。続いて、メデトミジン（メデトミン注「Meiji」, Meiji Seika ファルマ株式会社）5 $\mu$ g/kg、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）0.3mg/kg 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）2.5mg/kg を混合 IM した（MBA-IM）。具体的には、メデトミジン製剤 0.005mL/kg、ブトルファノール製剤 0.06mL/kg およびアルファキサロン-HPCD 製剤 0.25mL/kg の混合液（総投与体積 0.315mL/kg）を 23G 1 インチ注射針（TOP 注射針, 株式会社トップ）と 5-mL または 10-mL プラスチック注射筒（ニプロシリンジ, ニプロ株式会社）を用いて供試犬の右腰背部筋肉内に約 1 分間かけてゆっくり投与し、MBA-IM 投与後 5、10、15、20、30、45、60、90 および 120 分目に各呼吸循環系機能の測定項目を測定記録した。

呼吸循環系機能の測定終了後には、すべての供試犬に、実験後の疼痛管理としてメロキシカム（メタカム 0.5%注射液, ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン, 東京) 0.2mg/kg を皮下投与し、感染予防としてセファゾリンナトリウム（セファメジン, LTL pharma, 東京) 25mg/kg IV を投与し、セボフルラン吸入を中止して麻酔回復させた。

#### 2.2.3.2 呼吸循環系機能の評価法

呼吸循環系機能の評価は、既報[26, 71]に従って実施した。呼吸循環系機能の評価項目として、RR (回/分)、動脈血 pH (pHa)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO<sub>2</sub>: mmHg)、動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>: mmHg)、HR (回/分)、心拍出量 (CO: L/分)、平均動脈血圧 (MABP: mmHg)、右房圧 (RAP: mmHg)、肺動脈圧 (PAP: mmHg)、肺動脈楔入圧 (PAOP: mmHg) および血液温 (Tb: °C) を測定し、得られた測定値を用いて心係数 (CI: mL/分/m<sup>2</sup>)、一回拍出量 (SV: mL/回)、一回拍出量係数 (SVI: mL/回/m<sup>2</sup>)、全身血管抵抗 (SVR: dynes・秒・cm<sup>-5</sup>)、全身血管抵抗指数 (SVRI: dynes・秒・cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>)、肺血管抵抗 (PVR: dynes・秒・cm<sup>-5</sup>) および肺血管抵抗指数 (PVRI: dynes・秒・cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>) を算出した。

RR は胸郭の動きを観察して測定した。pHa、PaCO<sub>2</sub> および PaO<sub>2</sub> の測定には血液ガス分析装置 (GEM Premier 3500, Instrumentation Laboratory, 東京) を用い、足背動脈に設置した 22G カテーテルより動脈血 1.0mL をヘパリンナトリウム 60 単位 (1,000 単位/mL; ノボヘパリン, 持田製薬株式会社, 東京) で抗凝固処理して 2.5mL プラスチック注射筒 (ニプロシリンジ 2.5mL, ニプロ株式会社) に嫌氣的に採取し、5 分以内に動脈血の血液ガス分析を実施して pHa、PaCO<sub>2</sub> および PaO<sub>2</sub> を測定した。

HR、CO、ABP、PAP、RAP、PAOP および Tb の測定には、生体情報モニタ (DS-7210, フクダ電子) を用いた。HR は心電図 (II 誘導) で測定した。CO の測定には、熱希釈法[26, 71]を用いた。具体的には、熱指示薬として 0°C の生理食塩液 (テルモ生食, テルモ株式会社) 3mL を 5Fr サーモダイリユーションカテーテルの近位ポートから右房内にボラス投与し、サーモダイリユーションカテーテル遠位先端の温度センサーによって Tb を測定して肺動脈内の Tb 変化を検出して CO を測定した。各 CO 測定は 3 回実施し、その平均値を CO 値として算出した。MABP は足背動脈に設置した 22G カテーテルに、PAP と RAP は 5Fr サーモダイリユーションカテーテルの近位ポ

ートと遠位ポートにそれぞれ連結した圧トランスデューサーで測定し、PAOP はサーモダイリレーションカテーテルの遠位先端バルーンに空気 0.7mL を注入して肺動脈を閉塞して遠位ポートに連結した圧トランスデューサーで測定した。

以下の算出式 1~8 を用いて、CI は体表面積 (BSA; m<sup>2</sup>) と CO から、SV は HR と CO から、SVI は CI と HR から、SVR は MABP、CO および RAP から、SVRI は SVR と BSA から、PVR は平均 PAP と PAOP から、PVRI は PVR と BSA から算出した [25]。

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = (10.1 \times \text{体重 kg}^{0.67}) / 100 \quad \dots \dots \dots \text{式 1}$$

$$\text{CI (mL/min/m}^2\text{)} = \text{CO} / \text{BSA} \quad \dots \dots \dots \text{式 2}$$

$$\text{SV (mL/回)} = \text{CO} / \text{HR} \quad \dots \dots \dots \text{式 3}$$

$$\text{SVI (mL/回/m}^2\text{)} = \text{CI} / \text{HR} \quad \dots \dots \dots \text{式 4}$$

$$\text{SVR (dynes} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)} = (\text{MABP} - \text{RAP}) / \text{CO} \times 79.92 \quad \dots \dots \dots \text{式 5}$$

$$\text{SVRI (dynes} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5} / \text{m}^2\text{)} = \text{SVR} / \text{BSA} \quad \dots \dots \dots \text{式 6}$$

$$\text{PVR (dynes} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)} = (\text{平均 PAP} - \text{PAOP}) / \text{CO} \times 79.92 \quad \dots \dots \dots \text{式 7}$$

$$\text{PVRI (dynes} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5} / \text{m}^2\text{)} = \text{PVR} / \text{BSA} \quad \dots \dots \dots \text{式 8}$$

#### 2.2.4 統計学的分析

すべてのデータは中央値 [最小値-最大値] で記載した。まず、各呼吸循環系機能測定項目について Friedman 検定を用いて統計学的有意差の有無を検討し、有意差を認めた場合には Scheffe の一対比較法を用いてデータを比較し、ベースライン値と MBA-IM 投与後の差を確認した。すべての統計分析は統計分析ソフト (BellCurve for Excel, Social Survey Research Information) を使用した。いずれの分析結果も  $P < 0.05$  で統計学的有意差ありとした。

## 2.3 成績

### 2.3.1 セボフルラン MAC

供試犬のセボフルラン MAC の決定に要した総麻酔時間は 151~186 分間であり、セボフルラン MAC の中央値 [最小値-最大値] は 2.0% [1.6-2.2] であった。したがって、MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響評価実験では、各供試犬の麻酔深度をセボフルラン 1.3MAC とするために ETSEV 2.6% [2.1-2.9] として麻酔維持した。

### 2.3.2 MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響

供試犬 8 頭の実験準備ならびに MBA-IM 投与前後の呼吸循環系機能の測定に要した総麻酔時間は 212~298 分間であった。供試犬 1 頭において、実験準備完了後のベースライン値測定時に無呼吸が持続したため、用手での IPPV による呼吸管理が必要であった。これに伴うと考えられる低血圧 (MABP 58mmH) および CI のベースライン値も 2.67L/分/m<sup>2</sup> と他の供試犬 7 頭 (3.07~4.20L/分/m<sup>2</sup>) と比較して明らかな低値を示したことから、本供試犬をデータから除外し、データ解析には残りの供試犬 7 頭の数値を用いた。

表 2-1 に供試犬 7 頭における呼吸循環系機能測定項目のベースライン値と MBA-IM 投与後の推移を示した。呼吸循環系機能ベースライン値測定時の供試犬は、自発呼吸が維持され (RR : 30 回/分 [16-40])、犬における基準範囲[25]と比較すると、正常~軽度の高二酸化炭素血症 (PaCO<sub>2</sub> : 42mmHg [40-49]) と正常~軽度のアシドーシス (pHa : 7.32 [7.30-7.37]) および酸素吸入による高酸素血症 (PaO<sub>2</sub> : 532mmHg [507-571]) を示していた。また、供試犬の HR はほぼ正常範囲にあったが (104 回/分 [67-126])、犬における基準範囲[25]と比較すると、CI (3.23L/分/m<sup>2</sup> [3.07-4.20])、SVI (31mL/回/m<sup>2</sup> [25-48])、MABP (75mmHg [71-88]) および PVRI (137dynes・秒・cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> [101-178]) は下限~下限値以下を示し、SVRI (5,367dynes・秒・cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup> [3,291-8,228]) は上限値を軽度に超えていた。供試犬の RAP (3mmHg [2-6])、PAP (14mmHg [10-16]) および PAOP (7mmHg [5-9]) は、犬における基準値範囲[25]とほぼ同等であった。

MBA-IM 投与後に供試犬 2 頭に無呼吸を認め、それぞれ自発呼吸が回復するまで MBA-IM 投与後 2~59 分目の 57 分間および 4~19 分目の 15 分間に 3 回/分の用手に

よる IPPV を実施した。MBA-IM 投与後の呼吸器系機能の測定項目に関しては、MBA-IM 投与後 15～20 分目をピークに RR および pHa が最も低下し、PaCO<sub>2</sub> が最も増加した。ベースライン値と比較して、HR は 90 分目に有意に低下 ( $P=0.037$ ) した。RR は MBA-IM 投与後 10～20 分目に有意に減少し (それぞれ  $P=0.026$ ,  $P=0.020$  および  $P=0.018$ )、この呼吸数減少に一致して、PaCO<sub>2</sub> は 10～20 分目に有意に上昇し (それぞれ  $P=0.047$ ,  $P<0.001$  および  $P=0.011$ )、pHa は 10～20 分目に有意に減少した (それぞれ  $P=0.013$ ,  $P<0.001$  および  $P=0.011$ )。MBA-IM 投与は、供試犬に投与後 90～120 分間持続する呼吸数減少と中等度～重度の呼吸性アシドーシスを引き起こした。

MBA-IM 投与後には、無呼吸を示した供試犬 2 頭とは異なる別の供試犬 1 頭に顕著な徐脈 (31～52 回/分で 120 分目まで持続) を認めた。MBA-IM 投与後の循環器系機能の測定項目に関しては、MBA-IM 投与後 5～10 分目をピークに、CI が最も低下し、MABP、RAP、PAP、PAOP および SVRI が最も増加した。ベースライン値と比較して、CI は MBA-IM 投与後 5 および 10 分目に有意に低下し (それぞれ  $P<0.001$  および  $P=0.007$ )、SVRI は MBA-IM 投与後 5 および 10 分目 ( $P=0.009$  および  $P=0.036$ )、RAP は 10～20 分目 ( $P<0.001$ ,  $P=0.016$  および  $P=0.036$ )、PAP は 10 分目 ( $P=0.014$ ) および PAOP は 5 および 10 分目 ( $P=0.039$  および  $P=0.050$ ) に有意に上昇した。MABP はベースライン値と比べて 5 分目に上昇しているが統計学的有意差は見られなかった。しかし、MABP の最高値を示した 5 分目と比較すると 60～120 分目に有意に低下 ( $P=0.024$ ,  $P=0.002$  および  $P=0.012$ ) を示した。MBA-IM 投与は、投与直後の供試犬に 5～10 分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こした。

表 2-1. 酸素-セボフルラン麻酔下の供試犬にメデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン 2.5mg/kg の混合筋肉内投与 (MBA-IM) を実施した後の呼吸循環系機能測定項目の推移

測定項目	ベースライン値	MBA-IM 投与後の経過時間								
		5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分	120分
RR (回/分)	30 [16-40]	10 [0-22]	7* [0-18]	6* [0-11]	6* [5-11]	8 [6-11]	9 [6-13]	9 [7-20]	11 [8-28]	13 [11-34]
pHa	7.32 [7.30-7.37]	7.23 [7.17-7.31]	7.17* [7.05-7.30]	7.14* [7.06-7.27]	7.14* [7.11-7.28]	7.21 [7.15-7.29]	7.23 [7.19-7.30]	7.25 [7.20-7.31]	7.25 [7.23-7.32]	7.27 [7.23-7.32]
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42 [40-49]	53 [47-69]	70* [47-95]	81* [50-87]	73* [49-79]	61 [50-72]	60 [49-66]	58 [48-65]	53 [47-56]	53 [49-58]
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	523 [507-571]	521 [505-550]	506 [477-546]	512 [424-548]	513 [449-555]	519 [463-562]	518 [471-574]	507 [464-583]	527 [466-570]	515 [458-562]
HR (回/分)	104 [67-126]	90 [31-113]	92 [39-116]	93 [42-123]	96 [44-120]	96 [40-117]	88 [44-117]	81 [47-113]	79* [52-107]	80 [49-102]
Tb (°C)	37.5 [37.2-38.1]	37.9 [37.3-38.1]	37.8 [37.4-38.0]	37.7 [37.3-38.0]	37.7 [37.1-38.0]	37.5 [36.9-37.9]	37.4 [36.7-38.1]	37.3 [36.7-38.1]	37.2 [37.5-38.1]	36.9 [37.4-38.1]
CI (L/分/m <sup>2</sup> )	3.23 [3.07-4.20]	1.68* [1.35-2.53]	1.98* [1.10-2.71]	2.72 [1.36-3.50]	2.96 [1.38-4.21]	2.72 [1.40-4.14]	2.69 [1.79-3.89]	2.62 [1.78-3.53]	2.34 [1.89-3.41]	2.44 [1.70-3.30]
SVI (mL/回/m <sup>2</sup> )	31 [25-48]	18 [15-44]	22 [17-30]	27 [19-36]	32 [20-42]	33 [21-42]	34 [20-43]	34 [20-43]	31 [19-44]	31 [17-45]
MABP (mmHg)	75 [71-88]	98 [80-112]	85 [76-102]	84 [67-97]	78 [68-94]	75 [65-86]	74 [62-80]	72 [60-74]	66 [58-74]	65 [60-76]
RAP (mmHg)	3 [2-6]	8 [6-15]	10* [8-16]	9* [6-13]	9* [5-13]	6 [4-11]	6 [3-10]	6 [4-9]	6 [3-10]	6 [3-9]
PAP (mmHg)	14 [10-16]	16 [14-23]	17* [15-25]	17 [15-24]	17 [13-24]	15 [12-21]	14 [11-20]	13 [11-19]	13 [10-18]	13 [10-19]
PAOP (mmHg)	7 [5-9]	13* [10-20]	15* [9-20]	12 [7-18]	11 [6-18]	10 [6-14]	9 [5-13]	8 [5-13]	6 [5-13]	7 [4-14]
SVRI (dynes · 秒 · cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	5367 [3291-8228]	10501* [9253-23775]	8584* [5548-28984]	6373 [4406-22903]	5367 [3860-22121]	5341 [3208-19960]	5684 [3261-14347]	5406 [3616-13311]	5580 [3706-11496]	6155 [3787-10710]
PVRI (dynes · 秒 · cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	137 [101-178]	143 [90-287]	188 [74-218]	176 [91-235]	198 [46-250]	176 [110-230]	179 [120-223]	165 [122-180]	171 [98-227]	174 [138-220]

データは供試犬7頭の中央値 [最小値-最大値]で表した。RR：呼吸数、pHa：動脈血 pH、PaCO<sub>2</sub>：動脈血二酸化炭素分圧、PaO<sub>2</sub>：動脈血酸素分圧、HR：心拍数、Tb：血液温、CI：心係数、SVI：一回拍出量係数、MABP：平均動脈血圧、RAP：右房圧、PAP：肺動脈圧、PAOP：肺動脈楔入圧、SVRI：全身血管抵抗指数、PVRI：肺血管抵抗指数、\*：ベースライン値との有意差  $P < 0.05$ 。

## 2.4 考 察

第 I 章では、健康な犬に室内の空気を呼吸させた状況下でメデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を用いた MBA-IM 麻酔法によって徐脈と呼吸数減少を伴う中等度の低酸素血症を認めた。一方、本章では、同じ投与量の MBA-IM 麻酔法によって、持続的な呼吸数減少を伴う中等度～重度の呼吸性アシドーシスならびに一過性の中等度の心拍出量低下と血圧上昇を認めた。本章で確認された MBA-IM 麻酔法による呼吸循環器系機能の変化は、単独でも外科的処置が可能なセボフルラン 1.3MAC の OS 麻酔下の犬で観察されたものであり、持続する呼吸数減少と呼吸性アシドーシスを認めるが、徐脈が顕著とならないという第 I 章における MBA-IM 麻酔法と多少異なる呼吸循環系機能への影響を示した。また、本章では OS 麻酔の酸素吸入下で高酸素血症を呈した犬に MBA-IM 麻酔法を実施したことから、第 I 章において室内の空気を呼吸していた犬に認めた低酸素血症は認められなかった。しかしながら、MBA-IM 麻酔法による呼吸系機能の抑制は投与後 90～120 分間持続するものの酸素吸入によって防止でき、循環系機能の抑制はメデトミジンによる血管収縮作用によって投与直後に 5～10 分間の短時間持続することが明らかになった。

本章では、MBA-IM 麻酔法の犬の呼吸循環系機能への影響を明確にするため、熱希釈法による心拍出量測定、観血的血圧測定および動脈血の血液ガス分析など測定値の精度と信頼性の高い呼吸循環系機能評価を応用した[18, 26, 71]。これらの呼吸循環系機能の評価には、頸静脈から右心房・右心室を介して肺動脈へのサーモダイリユーションカテーテルの設置や末梢動脈へのカテーテル留置などの侵襲的な処置の実施が必要であり、全身麻酔下での実験準備と呼吸循環系機能の評価が不可欠である[26, 71]。本章では、この全身麻酔による供試犬の呼吸循環系機能への影響を明確にするため、その麻酔導入と麻酔維持にセボフルランのみを用いた OS 麻酔を採用した。また、OS 麻酔による供試犬の呼吸循環系機能への影響を均一にするために予め各供試犬のセボフルラン MAC を決定し、MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響評価の本実験では、実験準備と呼吸循環系機能の評価を外科的処置が可能な麻酔深度となるセボフルラン 1.3MAC で OS 麻酔を実施した[26, 71]。Mutoh ら[40]は、セボフルランが

健康な犬の呼吸循環系機能に及ぼす影響を検討し、セボフルラン 1.0~2.0MAC は、用量依存性に呼吸数と換気量を減少して PaCO<sub>2</sub> 増加と pHa 減少（すなわち呼吸性アシドーシス）を引き起こすが、酸素吸入下では PaO<sub>2</sub> は高い値で一定であり、全身血管抵抗、動脈血圧および一回拍出量は用量依存性に減少するが、心拍数の大幅増加により心係数は変化しないことを報告している。本章では、セボフルラン 1.3MAC で麻酔維持した際の呼吸循環系機能測定項目のベースライン値は、犬における基準範囲[25]と比較すると、正常~軽度の高二酸化炭素血症と正常~軽度のアシドーシスおよび酸素吸入による高酸素血症を示し、心拍出量、一回拍出量、動脈血圧が下限~下限値以下を示し、全身血管抵抗は上限値をやや超えており、Mutoh ら[40]の報告におけるセボフルラン 1.0~1.5MAC における呼吸循環系機能とほぼ一致していた。

本章では、MBA-IM 麻酔法によって供試犬は持続的な呼吸数減少を伴う中等度~重度の高二酸化炭素血症による呼吸性アシドーシスを示した。また、MBA-IM 麻酔後には供試犬 2 頭が無呼吸を示した。一方、OS 麻酔の酸素吸入で MBA-IM 麻酔下の供試犬は高酸素血症を呈し、第 I 章において室内の空気を呼吸していた犬に認めた低酸素血症は引き起こされなかった。前述したように、セボフルランには用量依存性の呼吸循環抑制を示し[40]、本章における MBA-IM 麻酔下の犬の呼吸循環系機能の変化は少なからず OS 麻酔の影響を受けており、MBA-IM 麻酔法により生じる実際の呼吸抑制は今回得られた結果より小さいと考えられる。メデトミジンは中枢神経系の  $\alpha_2$ -受容体に作用することで、呼吸数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[52]。また、犬では、メデトミジン単独 IV とメデトミジンとブトルファノールの混合 IV を比較した場合、メデトミジン単独 IV では呼吸数が減少するものの PaCO<sub>2</sub> に変化はなく、メデトミジンとブトルファノールの混合 IV では呼吸数減少と PaCO<sub>2</sub> の軽度上昇を認めたと報告されている[30]。ブトルファノールは中枢神経系のオピオイド受容体に作用して PaCO<sub>2</sub> の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[51]。犬にアルファキサロン-HPCD を IV すると一回換気量は維持されるが、呼吸数が用量依存性に減少し、その結果分時換気量が減少すると報告されている[38]。また、Tamura ら[58]は犬にアルファキサロン-HPCD を IM すると呼吸数が用量依存性に減少したと報告している。これらのことから、MBA-IM 麻酔法では、自発呼吸が維持され呼吸抑制は軽度~中等度であり、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とともに、犬に酸素を補助的に吸入させるなどの低酸素血症発生の防止法をとるべきであると考えられた

本章では、MBA-IM 麻酔法は、供試犬に短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こしたが、第 I 章で認められたような徐脈を認めた供試犬は少なかった。前述したように、セボフルランには用量依存性の呼吸循環抑制があり[40]、本章における MBA-IM 麻酔下の犬の呼吸循環系機能の変化は少なからず OS 麻酔の影響を受けており、MBA-IM 麻酔法の正味の循環抑制とは多少異なると考えられる。犬において、セボフルラン 1.0~2.0MAC は用量依存性に全身血管抵抗、動脈血圧および一回拍出量を減少するが、心拍数の大幅増加により心係数は変化しない[40]。本章のセボフルラン 1.3MAC で麻酔維持した際のベースライン値測定時には、犬における基準範囲[18]と比較して、心拍出量が下限~下限値以下を示しており、全身血管抵抗は上限をやや超えていたものの、動脈血圧も下限~下限値以下を示していた。つまり、本章では、セボフルランによる全身血管抵抗、動脈血圧および一回拍出量の減少と心拍数の増加によって心係数が保持されていた犬に MBA-IM 麻酔法を実施し、その循環系機能の変化を観察したことになる。

アルファキサロン-HPCD は、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を生じ、全身血管抵抗も低下傾向を示すが、心拍出量は良好に維持される[38, 58]。一方、メデトミジン単独またはメデトミジンとブトルファノールの混合投与後には、犬の心拍数と心拍出量の低下および全身血管抵抗と動脈血圧の上昇が生じることが報告されている [30]。メデトミジン投与直後の心拍数低下は、メデトミジンの中枢神経系における  $\alpha_2$ -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  $\alpha_2$ -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[52]。また、メデトミジンは、低用量（1~2 $\mu$ g/kg IV）でも犬に心拍数低下および血圧上昇を認めることが報告されている[47]。中用量（0.2mg/kg IV）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[15]。したがって、第 I 章で認められた MBA-IM 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。本章では、MBA-IM 麻酔法によって有意な RAP および PAP の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ものの、前述したように、セボフルランによる全身血管抵抗、動脈血圧および一回拍出量の減少と心拍数の増加によって心係数が保持されていた犬に MBA-IM 麻酔法を実施したことから、メデトミジンの血管収縮に起因した血圧上昇や圧受容体反射による心拍数減少が緩和されていたと考えられる。MBA-IM 麻酔法の正味の循環系機能の変化は、本章の結果よりも強い血管収縮を反映すると考えられることから、循環系機能に予備力のない症例犬への MBA-IM 麻酔法の適用は慎重に行うべきである。

以上の結果より、MBA-IM 麻酔法では、自発呼吸が維持され呼吸抑制は軽度～中等度であるものの、比較的重度の高二酸化炭素血症を生じることから換気量の低下に留意するとともに、循環系機能に予備力のない犬への適用は慎重とすべきであると考えられた。また、MBA-IM 麻酔法を実施する際には、犬に酸素を補助吸入させるなどの低酸素血症の防止法をとるべきである。

## 2.5 小括

本章では、MBA-IM 麻酔法の犬の呼吸循環系機能への影響を明確にするため、健康な犬に酸素-セボフルラン吸入麻酔下でメドトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM する MBA-IM 麻酔法を実施し、MBA-IM 麻酔法前後に心拍出量や血管抵抗などの詳細な循環系機能の評価を含む呼吸循環系機能項目を測定・評価した。

健康なビーグル犬 8 頭を用い、まず、本実験実施の 2 週間以上前にセボフルランの MAC を決定した。次に、本実験として、各供試犬を個体ごとのセボフルラン 1.3MAC の ETSEV とした OS 麻酔で麻酔維持し、メドトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を混合 IM する MBA-IM 麻酔法の実施前後に呼吸循環系機能の評価した。

供試犬のセボフルラン MAC は 2.0% [1.6-2.2]であり、MBA-IM 麻酔法による呼吸循環系機能への影響評価実験ではセボフルラン 1.3MAC とするために ETSEV 2.6% [2.1-2.9] として麻酔維持した。供試犬 1 頭において、実験準備完了後のベースライン値測定時に無呼吸が持続し、低血圧と心拍出量低下を示したことから、本供試犬を解析評価から除外しデータ解析には残りの供試犬 7 頭を用いた。MBA-IM 投与後に供試犬 2 頭に無呼吸を認め、用手による IPPV を実施した。また、別の供試犬 1 頭に顕著な徐脈を認めた。MBA-IM 麻酔法は、供試犬に 90～120 分間持続する呼吸数減少と中等度～重度の呼吸性アシドーシスを引き起こし、5～10 分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こした。

以上のことから、MBA-IM 麻酔法では、自発呼吸が維持され呼吸抑制は軽度～中等度であり換気量の低下に留意するとともに、循環系機能に予備力のない犬への適用は慎重とすべきであると考えられた。また、MBA-IM 麻酔法を実施する際には、犬に酸素を補助吸入させるなどの低酸素血症の防止法をとるべきである。

### 第三章

#### MBA-IM 麻酔法の犬における吸入麻酔薬要求量の減少効果

##### 3.1 小 緒

現在、わが国では 1,800 万頭を超える犬猫やウサギなどの動物種の伴侶動物に対して、15,000 名超の獣医師が二次診療施設を含む 12,000 件超の小動物診療施設において連携を取りながら高度な診断治療法を提供する獣医療体制にある。これらの小動物診療施設では、麻酔リスクが比較的小さな検査処置から大きなリスクを伴う外科手術までの幅広い伴侶動物症例に対して、数多くの鎮静不動化や全身麻酔が日常的に実施されている。このうち、外科手術を目的とした全身麻酔の多くでは、注射麻酔薬を用いた麻酔導入後に気管チューブを気管挿管し、OS 麻酔などの揮発性吸入麻酔薬による吸入麻酔法で麻酔維持されている。

第 I 章では、犬においてメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いたマルチモーダル鎮痛とバランス麻酔の概念を取り入れた新たな筋肉内注射麻酔法を検討し、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法によって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で気管挿管を 100 分間維持できる麻酔効果を得られることを明らかにした。第 II 章では、この MBA-IM 麻酔法による犬の呼吸循環系機能への影響を酸素-セボフルラン吸入麻酔下において詳細に観察し、90～120 分間持続する呼吸数減少と軽度～中等度の呼吸性アシドーシス、5～10 分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性血管収縮による血圧上昇を確認した。これらの検討より、MBA-IM 麻酔法は循環系機能に予備力のある健康な犬を吸入麻酔法で麻酔維持する際の気管挿管を目的とした麻酔導入に有用であることが示された。

本章では、犬を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して気管挿管後に OS 麻酔で麻酔維持することを想定し、MBA-IM 麻酔法を実施した際の吸入麻酔薬の要求量を基礎的に検討した。具体的には、MBA-IM 麻酔法実施前および実施後の犬でセボフルラン MAC を測定し、MBA-IM 麻酔法による MAC 減少程度を確定した。

## 3.2 材料および方法

### 3.2.1 供試犬

身体検査、血球検査および血清生化学検査から健康と判断されたビーグル犬 8 頭（雌雄各 3 頭、年齢 6～10 歳、平均年齢 7.4 歳、体重 11.2～14.1kg、平均体重 12.4kg）を用い、まず、各供試犬においてセボフルランの MAC を決定し、引き続いて、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg 混合液を IM 投与した後に再度セボフルラン MAC を決定した。すべての供試犬については、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、本研究は、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 VH21B6）。

### 3.2.2 実験プロトコール

まず、各供試犬をセボフルラン（セボフロ、ゾエティスジャパン）でマスク導入し、カフ付きの気管チューブ（サイズ：7.5～8.0, Mallinckrodt 気管チューブ, コヴィディエンジャパン株式会社）を用いて気管挿管した。気管挿管後、供試犬を右横臥位に保定し、OS 麻酔を開始した。OS 麻酔には、セボフルラン専用気化器（セボフルラン ASV-5, 木村医科器械株式会社）を回路外気化器とした吸入麻酔器（シエスタ 21, 木村医科器械株式会社）を用い、再呼吸系回路を用いて酸素流量 2L/分でセボフルランを供給した。麻酔導入後、各供試犬の橈側皮静脈に 22G カテーテル（テルモサーフロー F&F, テルモ株式会社）を留置し、輸液ポンプ（TOP-2200, 株式会社トップ）を用いて乳酸加リンゲル液（ソルラクト, テルモ株式会社）を 5mL/kg/時間で静脈内輸液を開始した。さらに、足背動脈に 22G カテーテル（テルモサーフロー F&F, テルモ株式会社）を留置し、観血的血圧測定のための圧トランスデューサー（圧力モニタリング用チューブセット, メリットメディカル・ジャパン株式会社）を接続して 0 レベルを胸骨の高さに設定した。麻酔中には、セボフルラン MAC 測定実験終了まで従量式人工呼吸装置（Nuffield Anesthesia Ventilation Series 200, Penlon）を用いて間欠的陽圧換気（IPPV；換気回数 12 回/分、吸気時間：呼気時間比＝1：2）を実施し、換気量を調節して PETCO<sub>2</sub> を 35～40mmHg 前後に維持した。また、温風ブランケット（FD-

F06A7, パナソニック株式会社) で加温し、体温を 37.0~38.0°C に維持した。麻酔状態が安定したところで、供試犬の尾根部腹側面皮下に 5cm の間隔をあけて 2 本の 25G 1 インチ注射針 (TOP 注射針, 株式会社トップ) を刺入して電気刺激装置 (Electronic stimulator SEN-3301, 日本光電) と繋ぎ、ETSEV が 2.4% となるようにセボフルラン気化器のダイヤルを調整し、OS 麻酔で 30 分間安定化した。

OS 麻酔安定化後、まず、各供試犬におけるセボフルラン MAC を測定した (SEV-MAC)。各供試犬において、SEV-MAC 測定のための侵害刺激を加える際には、毎回その直前に呼吸循環系機能の測定項目を測定記録した。

続いて、メデトミジン (メデトミン注「Meiji」, Meiji Seika ファルマ株式会社) 5 $\mu$ g/kg、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) 0.3mg/kg 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) 2.5mg/kg 混合液 (薬液量 0.315mL/kg) を供試犬の腰背部に IM 投与し、ETSEV が 1.5% となるようにセボフルラン気化器のダイヤルを調整して 30 分間安定化した。安定化後、再び、各供試犬におけるセボフルラン MAC を測定した (MBA-MAC)。各供試犬において、MBA-MAC 測定のための侵害刺激を加える際には、毎回その直前に呼吸循環系機能の測定項目を測定記録した。

実験終了後、供試犬に実験後の疼痛管理としてメロキシカム (メタカム 0.5% 注射液, ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン) 0.2mg/kg の皮下投与とブプレノルフィン (レペタン注 0.3mg, 大塚製薬, 東京) 0.01mg/kg IM を実施し、感染予防としてセファゾリンナトリウム (セファメジン, LTL pharma) 25mg/kg IV を投与し、セボフルラン吸入を中止して麻酔回復させた。

### 3.2.3 セボフルラン MAC の測定方法

セボフルラン MAC の測定では、ETSEV をセボフルランの肺胞内濃度として測定した。実験開始前にガス校正キット (AIO 校正ガス, オムロンコーリン株式会社) を用いて校正した動物用生体情報モニタ (BP-608V, オムロンコーリン株式会社) を用い、気管チューブ先端に固定したサンプリングチューブより胸部気管の呼気ガスをサイドストリーム方式で回収して ETSEV を赤外線吸収法で測定した。

セボフルラン MAC は、侵害刺激として尾根部腹側面皮下に電気刺激を加え、その侵害刺激に対する供試犬の反応性で評価した[68]。OS 麻酔を ETSEV 2.5%で 30 分間安定化後、電気刺激装置で電気刺激 (50 V, 50 Hz, 10 ミリ秒) を 10 秒間加え、この侵害刺激に対する各供試犬の反応性を 60 秒間観察した。体動を認めた場合を『陽性反応』、体動を認めなかった場合を『陰性反応』とした。陽性反応の体動は頭頸部または四肢の動きとし、発咳、咀嚼、嚥下または呼吸増加は陽性反応の体動と判定しなかった。侵害刺激に『陽性反応』を示した場合には ETSEV 値を約 0.2%増加し、『陰性反応』を示した場合には ETSEV 値を約 0.2%減少して 20 分間麻酔維持し、再度、侵害刺激を加えて反応性を観察した。以後、同様に刺激に対する反応性を観察し、反応の変化 (『陽性反応』から『陰性反応』または『陰性反応』から『陽性反応』) を認めた前後の ETSEV の平均値を MAC 値として算出した。MBA-IM 麻酔法実施前および実施後の各供試犬の MAC 値はそれぞれ 2 回測定し、各 2 回の平均値を算出してその供試犬の SEV-MAC および MBA-MAC とした。

#### 3.2.4 呼吸循環系機能の評価法

OS 麻酔中には、動物用生体情報モニター (BP-608V, オムロンコーリン) を用いて、各供試犬の食道温 (°C)、HR (回/分)、心電図 (II 誘導)、オシロメトリック法による非観血的動脈血圧 (mmHg)、観血的動脈血圧 (mmHg)、RR (回/分)、PETCO<sub>2</sub> (mmHg) および SpO<sub>2</sub> (%) を 5 分毎に測定した。また、SEV-MAC および MBA-MAC 測定のための侵害刺激を加える際には、毎回その直前に呼吸循環系機能の測定項目として、食道温 (°C)、HR (回/分)、観血的動脈血圧測定による MABP (mmHg)、RR (回/分)、pHa、PaCO<sub>2</sub> (mmHg) および PaO<sub>2</sub> (mmHg) を測定記録した。各供試犬の pHa、PaCO<sub>2</sub> および PaO<sub>2</sub> は、侵害刺激を加える直前に足背動脈に設置した 22G カテーテルより動脈血 1.0mL をヘパリンナトリウム 60 単位 (1,000 単位/mL; ノボヘパリン, 持田製薬株式会社) で抗凝固処理した 2.5mL プラスチック注射筒 (ニプロシリンジ 2.5mL, ニプロ株式会社) に嫌氣的に採取し、血液ガス分析装置 (GEM Premier 3500, Instrumentation Laboratory) を用いて 5 分以内に動脈血の血液ガス分析を実施して測定した。

### 3.2.5 統計学的分析

各供試犬における MBA-IM 麻酔法によるセボフルラン MAC の減少効果を以下の式にて MAC 減少率 (%) として算出した。また、呼吸循環系機能の評価項目に関して、SEV-MAC 値および MAB-MAC 値の算出に利用した 2 回の MAC 値決定時の侵害刺激を加える直前に測定記録した 12 個のデータ (供試犬 1 頭当たり 2 個のデータで 6 頭分) を収集した。

$$\text{MAC 減少率 (\%)} = (\text{SEV-MAC} - \text{MBA-MAC}) / \text{SEV-MAC} \times 100$$

この MAC 減少率を含むすべてのデータについて、中央値 [最小値-最大値] で示した。SEV-MAC と MBA-MAC および SEV-MAC 決定時と MAB-MAC 決定時の間の呼吸循環系機能の評価項目について、ウィルコクソンの符号和検定を用いて比較し、 $P < 0.05$  で有意差ありとした。

### 3.3 成績

本実験における総麻酔時間の中央値[最小値-最大値]は486分間 [348-774]であり、マスク導入開始から気管挿管完了までは9.5分間 [6-35]、マスク導入開始からOS麻酔安定化開始までは61分間 [35-82]、マスク導入開始から最初の侵害刺激実施までは94分間 [65-112]、マスク導入開始からMBA-IM麻酔の薬液投与までは228.5分間 [142-315]、マスク導入開始から最後の侵害刺激実施までは479分間 [314-739]、マスク導入開始から抜管までは493.5分間[356-752]およびセボフルラン吸入停止から抜管までは9分間 [4-11]であった。

OS麻酔安定化開始からSEV-MAC決定までに要した時間は142分間 [88-273]およびMBA-IM麻酔の薬液投与からMBA-MAC決定までに要した時間は224分間 [179-496]であり、供試犬のSEV-MACは2.3% [2.1-3.4]およびMBA-MACは1.0% [0.7-1.6]であった(図3-1)。MBA-MACはSEV-MACよりも有意に低く ( $P=0.006$ )、MAC減少率は55.0% [27.3-69.6]であった。

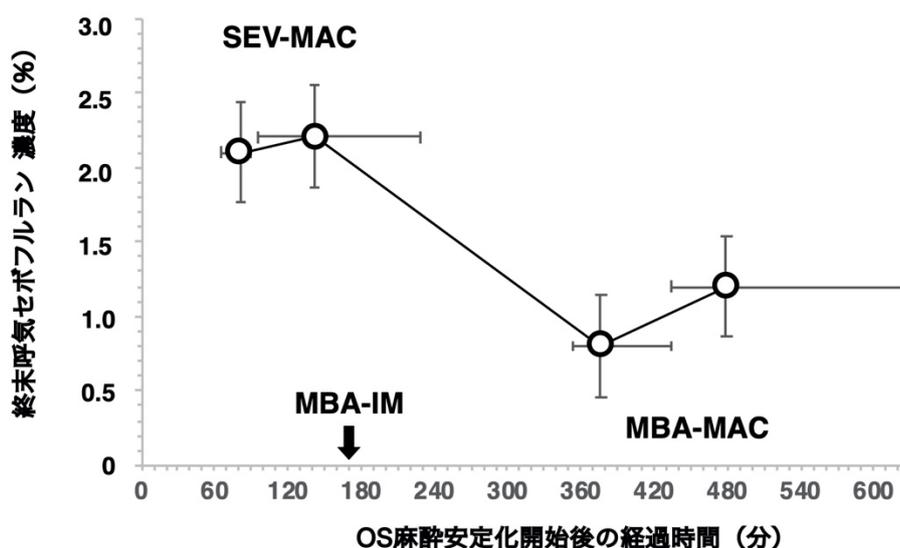


図3-1. MBA-IM麻酔法の犬におけるセボフルランMACの減少効果

プロットは供試犬6頭の中央値、エラーバーは四分位偏差を示す。各供試犬では、酸素-セボフルラン吸入麻酔(OS麻酔)で安定化後、まずセボフルランの最小肺胞内濃度(MAC)を決定した(SEV-MAC)。続いてメデトミジン5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD2.5mg/kg混合液を筋肉内投与し(MBA-IM)、再度セボフルランMACを決定した(MBA-MAC)。SEV-MACおよびMBA-MACはそれぞれ2回測定したMAC値の平均として算出した。

表 3-1 に SEV-MAC および MBA-MAC 決定時の呼吸循環系機能の評価項目を要約した。HR は MBA-MAC で SEV-MAC よりも有意に低値を示し ( $P<0.001$ )、 $\text{PaCO}_2$  は臨床的に正常範囲にあったが、MBA-MAC で SEV-MAC よりも有意に低値を示した ( $P=0.032$ )。

表 3-1. SEV-MAC および MBA-MAC 決定時の呼吸循環系機能の評価項目

	SEV-MAC 決定時	MBA-MAC 決定時
食道温 (°C)	37.4 [37.2-37.6]	37.4 [37.2-37.6]
HR (回/分)	86 [64-125]	53 [40-81]*
MABP (mmHg)	77.5 [68-86]	71.5 [58-109]
RR (回/分)	12 [12-12]	12 [12-12]
pHa	7.38 [7.34-7.42]	7.39 [7.34-7.43]
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	40 [36-43]	37.5 [33-44]*
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	505.5 [420-566]	528 [416-576]

各供試犬において、まずセボフルランの最小肺胞濃度 (MAC) を測定し (SEV-MAC)、引き続いてメドトミジン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール 0.3mg /kg-アルファキサロン-HPCD 2.5 mg /kg を筋肉内投与した後に再度セボフルランの MAC を測定した (MBA-MAC)。数値は、セボフルランの MAC を決定した 2 回の MAC 値を測定した際に侵害刺激を加える直前に測定記録したデータ (各供試犬で 2 個, 供試犬 6 頭で 12 個) の中央値 [最小値-最大値]を示す。HR: 心拍数、MABP: 観血的に測定した動脈血圧の平均血圧、RR: 呼吸数、pHa: 動脈血 pH、 $\text{PaCO}_2$ : 動脈血二酸化炭素分圧、 $\text{PaO}_2$ : 動脈血酸素分圧、\*: SEV-MAC 決定時との有意差  $P<0.01$ 。

### 3.3 考 察

臨床上健康な犬において測定された SEV-MAC と比較しメデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を用いた MBA-IM 麻酔法による MAC 減少率は 55.0%であったことから、MBA-IM 麻酔法を用いた麻酔導入によって吸入麻酔薬の要求量を半減できると考えられる。MBA-IM 麻酔法後の供試犬におけるセボフルラン MAC は 1.0%であったことから、健康な犬を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して気管挿管後に OS 麻酔で麻酔維持する際には、術中に ETSEV 1.5%程度とすることで外科手術を実施可能であると推測される。

揮発性吸入麻酔薬の力価の評価には、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[11]。ビーグル犬における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[68]。本章では、供試犬の SEV-MAC は 2.25%であり、これまでに犬で報告されているセボフルラン MAC に一致する結果であった[25, 60, 68, 69]。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 MAC の 1.4 倍 (1.4MAC) 程度とされており[55]、すべての症例において外科的処置を円滑に実施するためには 1.5MAC 程度の吸入麻酔薬濃度を要し、本章の供試犬では 3.15%程度のセボフルラン濃度が必要と推測される。これに対し、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg の MBA-IM 麻酔法を実施した犬の MBA-MAC は 1.0%であり、MAC 減少率は 55.0%に達した。MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して気管挿管後に OS 麻酔で麻酔維持する際には、本章の供試犬の MBA-MAC の 1.5 倍程度、すなわち術中の ETSEV を 1.5%程度とすることで外科手術を実施可能であると推測される。

メデトミジンは $\alpha_2$ -作動薬であり、脳や脊髄に存在する  $\alpha_2$ -受容体を活性化することで鎮静・鎮痛・筋弛緩作用を発揮し[52]、その鎮痛作用は主に脊髄背角のサブタイプ  $\alpha_{2A}$ -受容体への刺激を介して発揮するとされている[41]。ブトルファノールは $\mu$ 拮抗- $\kappa$ 作動性の非麻薬性オピオイドであり、今回用いた IM 投与量では中枢神経系におけるオピオイド受容体を介した軽度～中等度の鎮痛作用を示す[45, 63]。犬では、メデトミジン投与によって麻酔要求量が大きく軽減されることが報告されており、イソフ

ルラン MAC はメデトミジン 5 $\mu$ g/kg IV によって約 29%減少し[32]、30 $\mu$ g/kg IV によって約 47%[12]減少することが報告されている。また、犬では、ブトルファノール 0.3 mg/kg 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[70]。さらに、Grimm ら[16]は、イソフルラン 0.9MAC 麻酔下の犬にメデトミジン 5 $\mu$ g/kg 単独 IM、ブトルファノール 0.2mg/kg 単独 IM またはメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.2mg/kg の混合 IM を投与後に尾を鉗子で鉗圧する侵害刺激を 15 分毎に加え、この侵害刺激に対してメデトミジン 5 $\mu$ g/kg IM で投与後 2.63 時間、ブトルファノール 0.2mg/kg IM で投与後 1.5 時間およびメデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.2mg/kg 混合 IM で投与後 5.58 時間にわたって無反応（つまり鎮痛作用）が持続し、メデトミジンとブトルファノールを併用することで鎮痛作用が相乗的に増強されたと報告している。一方、アルファキサロン-HPCD は、GABA<sub>A</sub> 受容体に作用することで鎮静・麻酔効果を発揮するが、鎮痛作用は乏しく[7, 44]、犬への IM 投与では用量依存性に鎮静麻酔効果を示すが[34, 58]、2.5mg/kg IM では横臥状態が 50 分程度持続する程度の鎮静麻酔効果しか得られず、足先摘みに対する抵抗が残存することが報告されている[56]。第 I 章においても、アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg とブトルファノール 0.3mg/kg を混合 IM した実験群は足先摘みに強い抵抗反応を示した。本章では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を用いた MBA-IM 麻酔法によって MAC 減少率 55.0% を得られ、MBA-IM 麻酔法の薬液投与時点（マスク導入開始から MBA-IM 麻酔の薬液投与までの中央値 228.5 分間）から最後の侵害刺激実施まで（マスク導入開始から最後の侵害刺激実施までの中央値 479 分間）の MBA-MAC 決定に要した時間は約 250 分間（4.2 時間）であった。前述のように、メデトミジン 5~30 $\mu$ g/kg IV 投与によってイソフルラン MAC が約 29~47%減少し[12, 32]、ブトルファノール 0.3 mg/kg IM によってセボフルラン MAC が 11.3%低下したと報告されている[70]。加えて、イソフルラン 0.9MAC 麻酔下の犬ではメデトミジン 5 $\mu$ g/kg とブトルファノール 0.2mg/kg の混合 IM によって鎮痛作用が 5.58 時間持続したと報告されている[16]。以上のことから、MBA-IM 麻酔法ではメデトミジンとブトルファノールの併用によって強力な鎮痛効果を得られ、犬を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入した吸入麻酔法では揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減可能であることが示された。

二酸化炭素には麻酔効果があり、高二酸化炭素血症はハロタン麻酔下の犬の脳波に影響を及ぼすことが知られている[53]。本章では、セボフルラン MAC 決定における高二酸化炭素血症の影響を排除するために、供試犬を調節呼吸で呼吸管理してほぼ正常な PaCO<sub>2</sub> レベルを維持し、OS 麻酔下でセボフルラン MAC を決定した。したがって、第 I 章で MBA-IM 麻酔法を実施した供試犬で認められた低酸素血症や、第 II 章の供試犬に認められた高二酸化炭素血症と呼吸性アシドーシスを回避することができた。一方、本章では、第 I 章および第 II 章と同様に、MBA-MAC 決定時には SEV-MAC 決定時と比較して HR が有意に低下し、徐脈を示す供試犬も認められたが、顕著な低血圧は認めなかった。アルファキサロン-HPCD は、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を生じ、全身血管抵抗も低下傾向を示すが、心拍出量は良好に維持される[38, 58]。一方、メデトミジン単独またはメデトミジンとブトルファノールの混合投与後には、犬の心拍数と心拍出量の低下および全身血管抵抗と動脈血圧の上昇が生じる[30]。メデトミジン投与直後の心拍数低下は、中枢神経系における  $\alpha_2$ -受容体刺激を介した中枢性心拍数低下に加え、末梢血管平滑筋の  $\alpha_2$ -受容体刺激による血管収縮で生じる血圧上昇に対する圧受容体反射による心拍数低下が関与している[52]。あわせて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[15]。したがって、犬の MBA-IM 麻酔法で認められた心拍数減少は、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。本章では、MBA-MAC 決定時の ETSEV は 0.7~1.6%であり、セボフルラン 1.3MAC (ETSEV 2.1~2.9%) で麻酔維持した第 II 章に比較して、循環系機能へのセボフルランの影響は小さかったと考えられる。

以上のことから、犬の MBA-IM 麻酔法はメデトミジンとブトルファノールの併用によって強力な鎮痛効果を得られ、揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減可能であると期待される。

### 3.4 小 括

本章では、犬を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して気管挿管後に OS 麻酔で麻酔維持することを想定し、MBA-IM 麻酔法を実施した際の吸入麻酔薬の要求量を基礎的に検討した。具体的には、MBA-IM 麻酔法実施前および実施後の犬でセボフルラン MAC を測定し、MBA-IM 麻酔法による MAC 減少の程度を確定した。

健康なビーグル犬 8 頭を用い、まず OS 麻酔で麻酔維持し、各供試犬のセボフルランの MAC を決定した (SEV-MAC)。SEV-MAC 決定に続いて、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg 混合液を IM 投与し、再度セボフルラン MAC を決定した (MBA-MAC)。セボフルラン MAC は、侵害刺激として供試犬の尾根部腹側面皮下に電気刺激 (50 V, 50 Hz, 10 ミリ秒) を 10 秒間加え、その侵害刺激に対する供試犬の反応性で評価した[68]。以下の式を用い、各供試犬における MBA 麻酔法によるセボフルラン MAC の減少効果を MAC 減少率 (%) として算出した。

$$\text{MAC 減少率 (\%)} = (\text{SEV-MAC} - \text{MBA-MAC}) / \text{SEV-MAC} \times 100$$

OS 麻酔安定化開始から SEV-MAC 決定までに要した時間は 142 分間 [88-273]および MBA-IM 麻酔の薬液投与から MBA-MAC 決定までに要した時間は 230 分間 [179-496]であり、供試犬の SEV-MAC は 2.3% [2.1-3.4]および MBA-MAC は 1.0% [0.7-1.6]であった。MBA-MAC は SEV-MAC よりも有意に低く ( $P=0.006$ )、MAC 減少率は 55.0% [27.3-69.6]であった。

以上のことから、犬の MBA-IM 麻酔法ではメデトミジンとブトルファノールの併用によって強力な鎮痛効果を得られ、揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減できると期待される。MBA-IM 麻酔法後の供試犬におけるセボフルラン MAC は 1.0%であったことから、健康な犬を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して気管挿管後に OS 麻酔で麻酔維持する際には、術中に ETSEV 1.5%程度とすることで外科手術を実施可能であると推測される。

## 第IV章

### 犬臨床例における MBA-IM 麻酔法の麻酔効果の検討

#### 4.1 小 緒

第 I 章では、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 を用いたマルチモーダル鎮痛とバランス麻酔の概念を取り入れた新たな犬の筋肉内注射麻酔法について検討し、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を併用することによって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環系機能抑制で気管挿管を 100 分間維持できる麻酔効果を得られることを明らかにした。第 II 章では、この MBA-IM 麻酔法による犬の呼吸循環系機能への影響を酸素-セボフルラン吸入麻酔下において詳細に観察し、90～120 分間持続する呼吸数減少と軽度～中等度の呼吸性アシドーシス、5～10 分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性血管収縮による血圧上昇を確認した。第 III 章では、MBA-IM 麻酔法実施前および実施後の犬においてセボフルラン MAC を測定し、MBA-IM 麻酔法による MAC 減少率は約 55%であることを確認した。

これらの第 I 章～第 III 章の検討から、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg、ブトルファノール 0.3mg/kg およびアルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を用いた犬の MBA-IM 麻酔法では、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における動物への推奨 IM 投与体積 (0.25mL/kg) を超えるものの、臨床的に許容できる薬液量 (0.315mL/kg) の単回 IM 投与によって投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で 90～100 分間程度の麻酔効果を得られ、かつ強力な鎮痛効果で麻酔維持に要する揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減できることが明らかになった。

以上のことから、本章では、本学附属動物医療センターに来院し全身麻酔下での処置が必要な犬臨床例に MBA-IM 麻酔を臨床応用し、その臨床的有用性を検討した。

## 4.2 材料および方法

### 4.2.1 供試犬

2020年10月から2021年2月に本学附属動物医療センターに来院し、術前の全身状態が良好（American Society of Anesthesiologists の分類[6]で Class I または II）と判断され、術後の疼痛が軽度～中程度と予測される外科的処置を目的として全身麻酔を実施した犬臨床例 24 頭を用いた（表 4-1）。いずれの供試犬も術前の問診等にて心疾患の既往歴がなく、聴診にて心雑音がないことを確認した。

表 4-1. 供試犬 24 頭の概要

供試犬	犬種	年齢	性別	体重	処置内容
No. 1	雑種	12歳	去勢雄	4.5kg	耳洗浄
No. 2	フレンチブルドッグ	8歳	避妊雌	9.5kg	耳洗浄
No. 3	雑種	8ヶ月	避妊雌	7.9kg	チェリーアイ整復術
No. 4	トイプードル	12歳	去勢雄	4.9kg	歯石除去
No. 5	チワワ	8歳	雌	3.1kg	抜ピン
No. 6	ウェルシュコーギー	12歳	避妊雌	12.4kg	PEG チューブ交換
No. 7	トイプードル	9歳	去勢雄	6.4kg	CT 検査/内視鏡
No. 8	シベリアンハスキー	2歳	雄	26.1kg	抜ピン
No. 9	ミニチュアシュナウザー	1歳	雄	6.1kg	去勢術
No.10	ビーグル	15歳	避妊雌	13.2kg	放射線治療/歯石除去
No.11	フレンチブルドッグ	9歳	避妊雌	10.2kg	角膜格子状切開術/瞬膜フラップ形成術
No.12	ミニチュアピンシャー	10歳	避妊雌	3.2kg	角膜格子状切開術/瞬膜フラップ形成術
No.13	ウェストハイランド ホワイトテリア	12歳	去勢雄	8.1kg	角膜格子状切開術/瞬膜フラップ形成術
No.14	柴犬	11歳	去勢雄	14.6kg	角膜格子状切開術/瞬膜フラップ形成術
No.15	ゴールデンレトリバー	9歳	避妊雌	36.6kg	角膜格子状切開術/瞬膜フラップ形成術
No.16	雑種	14歳	去勢雄	7.2kg	硝子体内薬液注入による 眼球瘻形成/眼瞼縫合
No.17	柴犬	9歳	雌	8.4kg	卵巣子宮全摘出術
No.18	ジャックラッセルテリア	9歳	避妊雌	6.2kg	腫瘍切除術/生検
No.19	雑種	12歳	去勢雄	4.5kg	CT 検査/耳洗浄
No.20	ミニチュアシュナウザー	12歳	避妊雌	8.6kg	CT 検査/生検/歯石除去
No.21	ウェルシュコーギー	11歳	避妊雌	6.4kg	角膜格子状切開術/瞬膜フラップ形成術
No.22	柴犬	10歳	雄	11.4kg	肩甲骨腫瘍切除術
No.23	フレンチブルドッグ	11ヶ月	雄	12.1kg	去勢術/軟口蓋切除術
No.24	フレンチブルドッグ	11ヶ月	雄	12.1kg	去勢術/軟口蓋切除術

#### 4.2.2 麻酔方法

まず、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 カテーテル針(スーパーキャス, メディキット株式会社)を留置した。次に、メデトミジン(ドルベネ, 共立製薬株式会社, 東京) 5 $\mu$ g/kg、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) 0.3mg/kg 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) 2.5mg/kg を 23G 1 インチ注射針(TOP 注射針, 株式会社トップ)を用いて、腰背部に混合 IM 投与した。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 は事前にアルファキサロン-HPCD 製剤 10mL(アルファキサロン-HPCD 100mg)が入ったバイアルにメデトミジン製剤 0.2mL(塩酸メデトミジン 0.2mg) およびブトルファノール製剤 2.4mL(酒石酸ブトルファノール 12mg)を混合して「MBA カクテル」を調整し、すべての供試犬に MBA カクテル 0.315mL/kg を IM 投与した。なお、MBA カクテル投与の際には、通常の診療業務に準じて、動物看護師またはスチューデントドクターが供試犬を用手保定し、獣医師またはスチューデントドクターが供試犬に MBA カクテルを投与した。

MBA カクテル投与後 10 分目に供試犬にカフ付きの気管チューブ(ファイコンラセン入気管内チューブ, 富士システムズ)を用いて気管挿管を試み、気管挿管ができなかった場合には投与後 15 分目に再度気管挿管を試みた。MBA カクテル投与後 15 分目に気管挿管が困難な場合には、気管挿管可能となるまでアルファキサロン-HPCD を 0.5mg/kg ずつ追加 IV 投与した。

気管挿管後に、セボフルラン専用気化器を回路外気化器とした全身吸入麻酔器(Vigor21 II ST, アコマ医科工業株式会社, 東京) および再呼吸式回路(ユニバーサル F2 100S, アコマ医科工業株式会社)を用いて酸素流量 2L/分で供試犬への酸素吸入を開始した。供試犬に顕著な眼瞼反射、嚥下反射、咳嗽反射または体動が認められた時点もしくは外科処置が困難であると判断した時点でセボフルラン専用気化器のダイヤルを 2%に設定し、セボフルラン(セボフロ, ゴエティスジャパン)の吸入を開始した(OS 麻酔)。OS 麻酔では、目的の処置が円滑に進行していた場合には 5 分毎に供試犬の眼球の位置、顎緊張の程度および外科的処置に対する反応(体動, HR と血圧の同時上昇など)によって麻酔深度を確認し、麻酔深度が浅くなければセボフルラン気化器のダイヤル設定を 0.25%ずつ下げた。麻酔深度が浅いと判断された場合には、

随時、気化器のダイヤル設定を 0.25% 上げ、5 分後に麻酔深度を確認して目的の処置が円滑に進行している場合には気化器のダイヤル設定をそのまま維持した。過度な体動を認めた場合には気化器のダイヤル設定を 5% まで上昇させ、不動化を得られた際の ETSEV を確認して気化器のダイヤル設定を調整し、その後目的の処置が円滑に進行している場合には 5 分毎に麻酔深度を確認し、前述のように気化器のダイヤル設定を 0.25% ずつ下げた。

目的の処置が終了後、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。麻酔回復期には、術後鎮痛を目的にメロキシカム（メタカム注 0.5%，ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン）0.2mg/kg の皮下投与およびブプレノルフィン（レペタン注 0.3mg，大塚製薬）0.01mg/kg の筋肉内投与を実施した。

#### 4.2.3 麻酔モニタリング

薬剤投与前および MBA カクテル投与後に 5 分毎に供試犬の HR および RR を胸部聴診で確認し、直腸温を体温計（動物用デジタル体温計 DIGIFLASH, Génia, Chaléons, France）で測定した。また、OS 麻酔中には患者モニタリングシステム（DS-7000, フクダ電子）を用いて、食道温もしくは直腸温、HR、RR、オシロメトリック法による NMABP、PETCO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub> および ETSEV を測定し、5 分毎に記録した。

#### 4.2.4 麻酔中の呼吸循環管理

麻酔中には、基本的に供試犬を自発呼吸で呼吸管理し、1 分間以上の自発呼吸消失を認めた場合には無呼吸と判断して用手的に補助換気（1 分間に 6 回程度）を実施した。麻酔中には、供試犬の術前の血液検査/血清検査所見をもとに選択した乳酸加リンゲル（ソルラクト輸液, テルモ株式会社）もしくは酢酸加リンゲル（ソルアセット F 輸液, テルモ株式会社）を橈側皮静脈に留置したカテーテルを介して 5ml/kg/時間で静脈内輸液を行った。また、保温マット（ユカペット EX, 貝沼産業, 愛知）を用いて供試犬を保温し、体温が 37.5°C 以下になった場合に加温した。

麻酔中に低血圧（NMABP < 60mmHg）を認め、顎緊張や眼瞼反射等の生体反応から麻酔深度が深いと判断された場合にはまずセボフルランの吸入濃度を下げ、麻酔深度

が適切と判断された場合には血圧支持治療を実施した。血圧支持治療では、供試犬に低血圧と同時に徐脈（HR<60 回/分）を認めた場合には抗コリン作動薬のアトロピン（アトロピン硫酸塩注，扶桑薬工，大阪）0.01～0.05mg/kg を滴定 IV 投与して HR 増加を試み、HR が正常または上昇していた場合には代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプン（ボルベン輸液 6%，フレゼニウスカービジャパン株式会社，東京）5～10mL/kg IV で前負荷増大を試みた。これらの治療でも低血圧が改善されない場合には、さらに、カテコールアミンのドブタミン（ドブトレックス注射液 100mg，共和薬品工業株式会社，大阪）またはドパミン（ドパミン塩酸塩点滴静注液 100mg，ファイザー株式会社，東京）を必要に応じて 3～10 $\mu$ g/kg/分で持続静脈内投与し、心拍出量の増大を図った。

#### 4.2.5 鎮静・麻酔効果の評価

すべての供試犬において、気管挿管の状況と追加 IV 投与したアルファキサロン-HPCD の投与量を記録した。また、MBA カクテル IM 投与から供試犬が伏臥するまでの時間（至伏臥時間）、MBA カクテル IM 投与から横臥するまでの時間（至横臥時間）、MBA カクテル IM 投与から気管挿管完了までの時間（挿管時間）、MBA カクテル IM 投与から OS 麻酔終了までの時間（総麻酔時間）、気管挿管から OS 麻酔開始までの時間（MBA 効果時間）、OS 麻酔開始から OS 麻酔終了までの時間（OS 麻酔時間）、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）および目的の処置開始から終了までの時間（処置時間）を記録した。また、麻酔回復期の状態も併せて記録し、その際に認められた有害事象等も記録した。

#### 4.2.6 統計学的分析

得られたデータは中央値 [最小値-最大値]で示した。HR、RR および体温は、MBA カクテル IM 投与前の測定値を baseline 値として MBA カクテル IM 投与後 80 分目までのデータを比較した。麻酔中に記録した ETSEV、NMABP、PETCO<sub>2</sub> および SpO<sub>2</sub> については、気管挿管完了 5 分後（MBA カクテル IM 投与後 25 分目）を baseline 値として 80 分目までのデータを比較した。データに比較には Friedman 検定と Scheffe 法を用い、 $P<0.05$  で有意差ありとした。

### 4.3 成績

MBA カクテルの IM 投与後に、供試犬 23 頭が伏臥に至り、そのうち 13 頭が横臥し、さらに 6 頭で気管挿管可能であった。供試犬 18 頭では MBA カクテル IM 投与後 15 分目までに気管挿管できず、9 頭にアルファキサロン-HPCD 0.5mg/kg および 9 頭にアルファキサロン-HPCD 1mg/kg を追加 IV して麻酔導入した。至伏臥時間 271 秒 [116-1,225]、至横臥時間 435 秒 [114-1,161]、挿管時間 18.5 分 [12-27]、総麻酔時間 79 分 [45-150]、MBA 効果時間 4.0 分 [0.5-16]、OS 麻酔時間 57 分 [27-128]、抜管時間 12 分 [4-36] および処置時間 36 分 [8-109] であった。

目的の処置の完了のためにはすべての供試犬で OS 麻酔が必要であり、処置中の ETSEV の中央値は 1.2~1.7% であった (表 4-1)。処置中の麻酔モニタリング項目の中央値は、HR 66~79 回/分、RR 11~17 回/分、体温 37.0~37.6°C、NMABP 69~86mmHg、PETCO<sub>2</sub> 35~42mmHg、および SpO<sub>2</sub> 98~99% で推移した。MBA カクテル IM 投与前の測定値と比較して、HR は 15 および 25 分目に有意に低下し ( $P=0.003$  および  $P=0.048$ )、RR は 30、40 および 50 分目に有意に低下し ( $P=0.008$ ,  $P=0.035$  および  $P=0.046$ )、体温は 20、50、60、70 および 80 分目に有意に低下した ( $P<0.001$ ,  $P=0.012$ ,  $P=0.002$ ,  $P=0.004$  および  $P<0.001$ )。OS 麻酔中の NMABP、PETCO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub> および ETSEV は気管挿管完了 5 分後 (MBA カクテル IM 投与後 25 分目) の測定値と比較して有意な差は認められなかった。

供試犬 10 頭が MBA カクテルの IM 投与時に痛がる、嫌がる、嘔もうとするなどの反応を示した。MBA カクテルの IM 投与後には、眼振を 1 頭に認め、房室ブロックを 1 頭、遊泳運動を 2 頭に認め、1 頭では MBA カクテルの IM 投与後 7 分目に補充収縮を認めたことからアトロピン投与で治療した。また、アルファキサロン-HPCD 追加 IV 投与後に 1 頭で四肢硬直を認めた。OS 麻酔中には 12 頭に徐脈を認めそのうち 1 頭にアトロピンを IV 投与し、15 頭に低血圧 (平均血圧 < 60mmHg) を認めそのうち 3 頭に代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプンを投与した。麻酔回復期には、興奮や発揚を示す供試犬はいなかった。

表 4-2. 麻酔モニタリング項目の経時的推移

メドミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファンール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 混合 (MBA カクテル) 筋肉内投与後の経過時間 (分)												
	Pre	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80
HR (回/分)	120 [74-216] (24)	102.5 [39-160] (24)	72 [38-164] (24)	68.5** [41-116] (24)	66 [41-148] (20)	65* [44-156] (22)	71 [46-153] (22)	74.5 [51-143] (24)	76 [43-133] (24)	71 [41-134] (24)	79 [47-131] (20)	72 [39-120] (15)
RR (回/分)	36 [20-156] (20)	36 [12-186] (15)	30 [10-208] (18)	21 [4-126] (18)	11.5 [0-120] (16)	13 [4-52] (21)	11** [0-57] (22)	14* [4-75] (23)	14.5* [2-53] (24)	16 [1-43] (24)	17 [2-86] (20)	13 [5-80] (15)
体温 ( $^{\circ}$ C)	38.7 [37.7-39.5] (22)	38.6 [37.6-40.3] (23)	38.6 [37.8-39.6] (23)	38.6 [36.9-39.4] (17)	37.15** [36.4-37.9] (6)	37.5 [36.0-38.9] (13)	37.6 [36.1-38.9] (18)	37.5 [35.4-39.1] (23)	37.4* [36.0-39.0] (20)	37.3** [36.1-39.0] (19)	37.4** [35.5-38.9] (16)	37.5** [35.2-38.9] (13)
PETCO <sub>2</sub> (mmHg)						37 [17-55] (21)	40 [21-47] (23)	41 [26-53] (24)	39.5 [9-53] (24)	39.5 [18-57] (24)	37 [23-59] (20)	36 [13-57] (15)
SpO <sub>2</sub> (%)						99 [95-100] (21)	99 [95-100] (22)	99 [94-100] (23)	99 [94-100] (22)	98 [93-100] (23)	99 [92-100] (20)	99 [89-100] (15)
NMABP (mmHg)						80 [51-145] (19)	82 [62-120] (19)	68 [53-92] (24)	71.5 [53-92] (22)	69 [57-97] (23)	74 [45-95] (20)	71 [51-84] (13)
ETSEV (%)						1.2 [0.9-1.9] (17)	1.4 [1.1-3.2] (21)	1.5 [0.6-2.7] (24)	1.5 [0.5-2.4] (23)	1.5 [0.1-3.1] (22)	1.7 [0.4-2.9] (16)	1.7 [0.1-2.6] (13)

データは中央値 [最小値-最大値]で示し、( ) 内にデータ数を示した。HR：心拍数、RR：呼吸数、PETCO<sub>2</sub>：終末呼気二酸化炭素分圧、SpO<sub>2</sub>：経皮的動脈酸素飽和度、NMABP：非観血的的平均動脈血圧、ETSEV：終末呼気セボフルラン濃度。HR、RR および体温は MBA カクテル筋肉内投与前の測定値 (Pre) を baseline 値、ETSEV、NMABP、PETCO<sub>2</sub> および SpO<sub>2</sub> については気管挿管完了 5 分後 (25 分目) の測定値を baseline 値として比較し、その有意差を\* :  $P < 0.01$ 、\*\* :  $P < 0.05$  で示した。

#### 4.4 考察

犬臨床例 24 頭の外科的処置にメドトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg-メドトミジンの混合 IM 投与による MBA-IM 麻酔法を応用し、そのほとんどが投与後 8 分目程度で横臥位に至る鎮静・麻酔効果を認め、投与後 15 分目までに 1/4 の供試犬 (6 頭) で気管挿管でき、3/4 の供試犬 (18 頭) についてもアルファキサロン-HPCD を低用量 (0.5~1mg/kg) 追加 IV することで気管挿管できた。すべての供試犬において、目的の処置完了には OS 麻酔による麻酔維持が必要であったが、外科麻酔に要する ETSEV は 1.2~1.8% であり。比較的低い濃度の揮発性吸入麻酔薬で麻酔維持できた。MBA-IM 麻酔法による麻酔導入と OS 麻酔による麻酔維持では、麻酔中の HR と RR がやや低く、1/8 の供試犬 (3 頭) に血圧支持治療を要する低血圧を認めたが、呼吸機能の抑制作用は軽度であった。以上のことから、MBA-IM 麻酔法は、犬臨床例において、比較的少ない呼吸循環系機能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、アルファキサロン-HPCD 10mg/mL を含有するアルファキサロン-HPCD 製剤 10mL に塩酸メドトミジン 1mg/mL を含有するメドトミジン製剤 0.2mL および酒石酸ブトルファノール 5mg/mL を含有するブトルファノール製剤 2.4mL を混合してメドトミジン 15.9 $\mu$ g/mL-ブトルファノール 0.95mg/mL-アルファキサロン 8.1mg/mL とした MBA カクテルを 0.315mL/kg で各供試犬に IM 投与した。この MBA カクテルの IM 投与により、24 頭中 10 頭で IM 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 Tamura ら[58]が報告した犬にアルファキサロン-HPCD 5~10mg/kg を IM 投与した場合の反応と類似していたが、本学附属動物医療センターで実施される通常の用手保定のみで円滑に短時間で実施可能であった。MBA カクテル 0.315 mL/kg 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 (0.5 mL/kg) よりも少なく推奨 IM 投与体積 (0.25 mL/kg) に近いことから[8]、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。最近、アルファキサロン-HPCD 40mg/mL の試験製剤を用いた研究[20]が報告され、犬の MBA-IM 麻酔法を推奨 IM 体積より小さい投与体積で実施可能となることも期待される。

MBA カクテルの 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、ほとんどの供試犬が投与後 8 分目程度で横臥位に至る麻酔効果を認めた。また、第 2 章と同様に、本章においても、MBA カクテルの IM 投与後に有意な HR の低下を認め、これは  $\alpha_2$ -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[52]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[15]ものと考えられた。このように MBA カクテル IM 投与後には HR 低下を認めたものの気管挿管後の NMABP の中央値は 80 mmHg であり、血圧支持治療を要する低血圧を 1/8 の供試犬 (3 頭/24 頭) のみに認められた。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 PETCO<sub>2</sub> および SpO<sub>2</sub> の中央値はそれぞれ 35~42mmHg および SpO<sub>2</sub> 98~99%で推移した。以上のことから、MBA-IM 麻酔法を実施した健康な犬の心血管系機能、換気能および酸素化能は、第 II 章における健康な犬の基礎的検討と同様に、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。

揮発性吸入麻酔薬の力価の評価には、一般的に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[11]。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[68]。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 程度とされている[55]。第 III 章では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg の MBA-IM 麻酔法を実施した犬の MBA-MAC は 1.0%であり、メデトミジンとブトルファノールの併用によって MAC 減少率が 55.0%に達する強力な鎮痛効果を得られたと考察した。また、第 III 章では MBA-IM 麻酔法で麻酔導入して気管挿管後に OS 麻酔で麻酔維持する際には、術中に ETSEV を 1.5%程度とすることで外科手術を実施可能であると推測された。本章では、各供試犬に目的とする処置中の ETSEV の中央値は 1.2~1.7%で推移し、第 III 章での推測に一致した。犬を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入した後の吸入麻酔法では、確実に揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減でき、セボフルランを用いた場合術中に ETSEV を 1.5%程度とすることで外科手術を実施可能であることが犬臨床例においても確認された。

本章では、麻酔時間の経過に伴って体温の低下が認められた。第 I 章で示された MBA-IM 麻酔法は体温を緩徐に低下させる。加えて、セボ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 [50]。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、ほとんどの供試犬で 36.0°C以上の体温で推移した。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[3, 48]。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 [59]。

本章では、MBA カクテル IM 投与後に供試犬 1 頭に房室ブロック、別の 1 頭に補充収縮を認め、OS 麻酔中には 12 頭に徐脈を認めた。第 III 章においても、本章と同様の心拍数低下を認めた。メデトミジンは中枢神経系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、HR 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[52]。加えて、ブトルファノールは中枢神経系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 HR 減少作用をさらに助長する [15]。また、第 II 章では、MBA-IM 麻酔法が OS 麻酔下の犬に中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こした。MBA-IM 麻酔法は、中等度の心血管系機能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られる。

本章では、RR は OS 麻酔中に有意に低下したが、PETCO<sub>2</sub> および SpO<sub>2</sub> は臨床的許容範囲で推移し、重度の呼吸系機能の抑制は認められなかった。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[40]、前述のように術中には MBA-IM 麻酔法の麻酔効果によって 1.2~1.7%程度の低い ETSEV で外科麻酔を維持できたことから、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。

以上のことから、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg-メデトミジンの混合 IM 投与による犬の MBA-IM 麻酔法によって、比較的少ない呼吸循環系機能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。また、メデトミジン 15.9 $\mu$ g/mL-ブトルファノール 0.95mg/mL-アルファキサロン 8.1mg/mL に調整した MBA カクテルを用いることで、動物福祉の観点からも許容される薬液量の IM 投与体積で実用的な犬の注射麻酔法として MBA-IM 麻酔法を臨床応用できることが明らかとなった。

#### 4.5 小 括

本章では、2020年10月から2021年2月に本学附属動物医療センターに来院し、術前の全身状態が良好と判断され、術後の疼痛が軽度～中程度と予測される外科的処置を目的として全身麻酔を実施した犬臨床例24頭を対象に、MBA-IM麻酔法で麻酔導入し、必要に応じてアルファキサロン-HPCDのIVおよびOS麻酔で麻酔維持した。MBA-IM麻酔法には、メデトミジン15.9 $\mu$ g/mL-ブトルファノール0.95mg/mL-アルファキサロン8.1mg/mLに調整したMBAカクテルを用い、供試犬に0.315mL/kgでIM投与した。MBAカクテル投与後10～15分目に供試犬に気管挿管を試み、気管挿管できなかった不可能であった場合には気管挿管可能となるまでアルファキサロン-HPCDを0.5mg/kgずつ追加IV投与した。気管挿管後に、供試犬への酸素吸入を開始し、供試犬に顕著な眼瞼反射、嚥下反射、咳嗽反射または体動が認められた時点もしくは外科処置が困難であると判断した時点でOS麻酔を開始した。

MBAカクテルのIM投与後に、供試犬23頭が伏臥に至り、そのうち13頭が横臥し、さらに6頭で気管挿管可能であった。供試犬18頭ではアルファキサロン-HPCD0.5～1mg/kgを追加IVして気管挿管した。目的の処置完了にはすべての供試犬でOS麻酔が必要であり、処置中のETSEVは1.2～1.7%であった。処置中には、HR66～79回/分、RR11～17回/分、体温37.0～37.6 $^{\circ}$ C、NMABP69～86mmHg、PETCO<sub>2</sub>35～42mmHgおよびSpO<sub>2</sub>98～99%で推移した。OS麻酔中には12頭に徐脈を認めて1頭にアトロピンを投与し、15頭に低血圧（平均血圧<60mmHg）を認めて3頭に代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプンを投与した。麻酔回復期には、興奮や発揚を示す供試犬はいなかった。

以上のことから、メデトミジン5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD2.5mg/kgの混合IM投与による犬のMBA-IM麻酔法によって、比較的少ない呼吸循環系機能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。また、メデトミジン15.9 $\mu$ g/mL-ブトルファノール0.95mg/mL-アルファキサロン8.1mg/mLに調整したMBAカクテルを用いることで、動物福祉の観点からも許容される薬液のIM投与体積で実用的な犬の注射麻酔法としてMBA-IM麻酔法を臨床応用できることが明らかとなった。

## 総括

現在、わが国では1,800万頭を超える犬猫が伴侶動物として飼養管理されていると推計され（2020年犬850万頭および猫964万頭）、これらの伴侶動物に対して15,000名超の獣医師が二次診療施設を含む12,000件超の小動物診療施設において連携を取りながら高度な獣医療が提供されている。小動物診療施設に来院した伴侶動物の多くは、動物病院という不慣れな環境で大きな不安を感じ、非協力的となってしまうことは少なくない。非協力的な動物の診療ではたびたび鎮静・麻酔薬で鎮静不動化することが必要となるが、経験豊富な臨床獣医師でも攻撃的な動物に薬剤を静脈内投与（IV）することは困難であり、動物を物理的に保定して筋肉内投与（IM）することになる。1970年代から動物の鎮静不動化にIM可能なケタミンが使用されてきたが、2006年3月にケタミンは麻薬指定されてその使用管理は厳しく制限され煩雑となった。以来、わが国の獣医療では、ケタミンの使用を回避したIM鎮静麻酔法やケタミンに代るIM可能な鎮静・麻酔薬の開発が喫緊の課題となっていた。

アルファキサロンはシクロペンタ- $\alpha$ -フェナントレイン骨格を有するステロイド系注射麻酔薬あり、1989年に2- $\alpha$ -ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン（HPCD）と包接化合物を形成して水溶性を高めたアルファキサロン-HPCD製剤が開発された。犬ではアルファキサロン-HPCD 7.5~10mg/kg IMで気管挿管できる麻酔効果を得られるが、各国で承認販売されているアルファキサロン-HPCD製剤の濃度は10mg/mLでありIM投与量は0.75~1.0mL/kgと動物への推奨IM体積（0.25mL/kg）を大きく超え、動物福祉に配慮するためには分割投与が不可欠であり、臨床応用は困難であった。

本学獣医学群獣医麻酔学の研究グループでは、全身麻酔の三要素（意識消失・鎮痛・筋弛緩）を全身麻酔薬、鎮痛薬および筋弛緩薬を組み合わせる「バランス麻酔」と作用機序の異なる鎮痛薬を併用することで副作用を増大することなく鎮痛作用を増強する「マルチモーダル鎮痛」の概念を取り入れ、動物の推奨IM体積の範囲で非協力的な犬の鎮静不動化にも利用できる筋肉内注射麻酔法の開発に取り組み、動物用医薬品のメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCDを併用した筋肉内注射麻酔法を検討してきた。

本研究では、この本学獣医学群獣医麻醉学の研究グループの実験的報告をベースに、犬におけるメデトミジン、ブトルファノールおよびアルファキサロン-HPCD を用いた新たな筋肉内注射麻醉法 (MBA-IM 麻醉法) を開発することを目的とした。第 I 章では、健康犬を用いてメデトミジンおよびブトルファノールを IM 投与で麻醉前投薬した後に低用量～中用量のアルファキサロン-HPCD を IM 投与し、鎮静麻醉効果と呼吸循環系機能の変化を検討した。第 II 章では、MBA-IM 麻醉法の呼吸循環系機能への影響を明確にするため、第 I 章で最も適切と考えられた用量を用いた MBA-IM 麻醉法を酸素-セボフルラン麻醉 (OS 麻醉) 下の健康犬に実施し、その呼吸循環系機能について観察した。第 III 章では、MBA-IM 麻醉法で麻醉導入して吸入麻醉法で麻醉維持する際の揮発性吸入麻醉薬の要求量を明確にするために、健康犬を用いて MBA-IM 麻醉法によるセボフルランの最小肺胞濃度 (MAC) の減少効果を検討した。そして、第 IV 章では、MBA-IM 麻醉法の鎮静麻醉効果と呼吸循環系機能への影響および有害事象について犬臨床例を用いて検討し、MBA-IM 麻醉法の臨床的有用性について確定した。

第 I 章では、健康なビーグル犬 6 頭を繰り返し用い、各供試犬に 3 種類の麻醉前投薬 (メデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  単独 IM, ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  単独 IM またはメデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  とブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  の混合 IM) と 3 用量のアルファキサロン-HPCD による麻醉導入 ( $1.0\text{mg}/\text{kg}$ ,  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  または  $5.0\text{mg}/\text{kg}$  IM) を組み合わせた麻醉プロトコールで 9 回の薬物投与実験を実施し、その鎮静麻醉効果および呼吸循環系機能への影響を観察した。健康な犬では、メデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$  およびアルファキサロン-HPCD  $1\sim 2.5\text{mg}/\text{kg}$  を併用する MBA-IM 麻醉法によって、投与後 8 分程度で気管挿管可能になり、中等度の呼吸循環抑制で 90～100 分間程度の麻醉効果を得られると結論された。

第 II 章では、健康なビーグル犬 8 頭を用い、まず、本実験実施の 2 週間以上前にセボフルランの MAC を決定した。次に、本実験として各供試犬を個体のセボフルラン  $1.3\text{MAC}$  の終末呼気セボフルラン濃度 (ETSEV) とした OS 麻醉で麻醉維持し、メデトミジン  $5\mu\text{g}/\text{kg}$ -ブトルファノール  $0.3\text{mg}/\text{kg}$ -アルファキサロン-HPCD  $2.5\text{mg}/\text{kg}$  IM を投与して呼吸循環系機能の影響を評価した。供試犬 1 頭において、実験準備完了後のベースライン値測定時に無呼吸が持続し、低血圧と心拍出量低下を示したことから、本供試犬を除外しデータ解析には残り 7 頭を用いた。MBA-IM 投与後に供試犬 2 頭に

無呼吸を認め、用手人工呼吸を実施した。また、別の供試犬 1 頭に顕著な徐脈を認めた。MBA-IM 麻酔法は供試犬に 90～120 分間持続する呼吸数減少と中等度～重度の呼吸性アシドーシスを引き起こし、5～10 分間の短時間持続する中等度の心拍出量低下と全身性の血管収縮による血圧上昇を引き起こした。以上のことから、MBA-IM 麻酔法では換気量の低下に留意するとともに、循環系機能に予備力のない犬への適用は慎重とすべきであると考えられた。

第Ⅲ章では、健康なビーグル犬 8 頭を用い、まず OS 麻酔で麻酔維持して各供試犬のセボフルラン MAC を決定し (SEV-MAC)、続いてメデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を IM 後に再度セボフルラン MAC を決定した (MBA-MAC)。供試犬の SEV-MAC は 2.3% [2.1-3.4]および MBA-MAC は 1.0% [0.7-1.6] (中央値 [最小値-最大値]) であり、MAC 減少率は 55.0% [27.3-69.6]%であった。犬の MBA-IM 麻酔法では強力な鎮痛効果を得られ、揮発性吸入麻酔薬の要求量を半減できると期待された。

第Ⅳ章では、本学附属動物医療センターにおいて術前の全身状態が良好で術後疼痛が軽度～中程度と予測される外科的処置を計画した犬臨床例 24 頭を MBA-IM 麻酔法で麻酔導入し、OS 麻酔で麻酔維持した。MBA-IM 麻酔法ではメデトミジン 15.9 $\mu$ g/mL-ブトルファノール 0.95mg/mL-アルファキサロン 8.1mg/mL に調整した MBA カクテルを 0.315mL/kg で IM 投与した。MBA カクテル投与後に供試犬 23 頭が伏臥に至った。6 頭で気管挿管でき、18 頭でアルファキサロン-HPCD 0.5～1mg/kg を追加 IV して気管挿管した。目的の処置完了には OS 麻酔が必要であり、処置中の ETSEV は 1.2～1.7%であった。OS 麻酔中には 12 頭に徐脈を認めて 1 頭にアトロピンを投与し、15 頭に低血圧を認めて 3 頭に代用血漿剤ヒドロキシエチルデンプンを投与した。麻酔回復期には、興奮や発揚を示す供試犬はいなかった。

本研究では、メデトミジン 5 $\mu$ g/kg-ブトルファノール 0.3mg/kg-アルファキサロン-HPCD 2.5mg/kg を併用する MBA-IM 麻酔法を開発し、動物福祉の観点から許容できる IM 投与体積 (0.315mL/kg) で投与可能であり、健康な犬に比較的少ない呼吸循環系機能抑制で麻酔導入効果と麻酔維持に要する揮発性吸入麻酔薬を半減する強い鎮痛効果を得られることを明らかにした。

## 謝 辞

本研究の遂行および本論文作成にあたり、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 山下和人教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文作成において、終始丁寧かつ適切なご指導および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 北澤多喜雄教授、獣医学類 上野博史教授、伊丹貴晴准教授、佐野忠士准教授ならびに北海道大学 大山紀彦特任助教に深く感謝の意を申し上げます。

また、実験動物の管理および実験の遂行にあたりご協力をいただきました、獣医麻醉学ユニットの大学院生および学生、そして伴侶動物医療学分野の学生各位、そして勤務しながらの大学院生活にご協力いただき臨床医としてもご指導して下さった、ヨシノ動物病院 吉野由美院長ならびに動物看護師の皆様・スタッフの皆様、アレックス動物病院 鈴木淳一院長ならびに動物看護師の皆様、伊達の街どうぶつ病院 伊東則道院長ならびに動物看護師・スタッフの皆様、オーク動物病院 羽田亮院長ならびに動物看護師・スタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

最後に私の意志を常に尊重しこの大学院生活ならびに研修医生活を支えてくれた家族に心より感謝の意を表し、ここに御礼申し上げます。

## 引用文献

1. Bertelsen, M. F. and Sauer, C. D. 2011. Alfaxalone anaesthesia in the green iguana (*Iguana iguana*). *Vet. Anaesth. Analg.* **38**:461-466.
2. Brewster, M. E. and Estes, K. S. 1990. An intravenous toxicity study of 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, a useful drug solubilizer, in rats monkeys. *Int. J. Pharm.* **59**: 231-243.
3. 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.
4. 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.
5. Cruz-Benedetti, I. C., Bublot, I., Ribas, T., Fourel, I., Vogl, C., Dubois, C., Milani, M., Ida, K. K. and Portier, K. 2018. Pharmacokinetics of intramuscular alfaxalone and its echocardiographic, cardiopulmonary and sedative effects in healthy dogs. *PLoS One.* **13**:e0204553.
6. Daabiss, M. 2011. American society of anaesthesiologists physical status classification. *Indian J. Anaesth.* **55**: 111-115.
7. Davis, P. 2014. GABAA receptor genetics and clinical pharmacology. *Curr. Anesthesiol. Rep.* **4**: 42-48
8. Diehl, K. H., Hull, R., Morton, D., Pfister, R., Rabemampianina, Y., Smith, D., Vidal, J. M., van de Vorstenbosch, C.; European Federation of Pharmaceutical Industries Association and European Centre for the Validation of Alternative Methods. 2001. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J. Appl. Toxicol.* **21**:15-23.
9. Dodman, N. H. 1980. Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet. Rec.* 1980 **107**:481-483.
10. d'Ovidio, D., Marino, F., Noviello, E., Lanaro, E., Monticelli, P. and Adami, C. 2017. Sedative effects of intramuscular alfaxalone in pet guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Vet. Anaesth. Analg.* **45**:183-189.

11. Eger, E. I. 2<sup>nd</sup>., Saidman, L. J. and Brandstater, B. 1965. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* **26**: 756-763.
12. Ewing, K. K., Mohammed, H. O., Scarlett, J. M. and Short, C. E. 1993. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **54**: 294-299.
13. Ferré, P. J., Pasloske, K., Whittam, 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.
14. 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.
15. 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.
16. Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C. and Benson, G. J. 2000. Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **61**:42-47.
17. 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.
18. Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K. and Aldrich, J. 2005. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comp. Med.* **55**:156-161.
19. 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.
20. Hector, R.C., Mama, K.R., Fisher, M.C., Green, S.A., Pasloske, K. and Wolfe, L.L. 2021. Evaluation of two medetomidine azaperone-alfaxalone combinations in captive rocky mountain elk (*Cervus Elaphus Nelsoni*). *J. Zoo Wildl. Med.* **51**:825-833.

21. 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.
22. Huynh, M., Poumeyrol, S., Pignon, C., Le Teuff, G. and Zilberstein, L. 2014. Intramuscular administration of alfaxalone for sedation in rabbits. *Vet. Rec.* **176**:255.
23. 今井彩子, 山下和人, 西村亮平. 2007. 麻薬指定後のケタミン:ケタミンの特徴と犬と猫においてケタミンの使用を回避する方法. 日獣会誌. **60**:79-91.
24. 一般社団法人 ペットフード協会. 2021. 全国犬猫飼育実態調査 (2004~2020) , <https://petfood.or.jp/data/>
25. Itami, T., Kawase, K., Tamaru, N., Ishizuka, T., Tamura, J., Miyoshi, K., Umar, M. A., Inoue, H. and Yamashita, K. 2013. Effects of a single bolus intravenous dose of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **75**:613-618.
26. Itami, T., Tamaru, N., Kawase, K., Ishizuka, T., Tamura, J., Miyoshi, K., Inoue, H. and Yamashita, K. 2011. Cardiovascular effects of tramadol in dogs anesthetized with sevoflurane. *J. Vet. Med. Sci.* **73**, 1603-1609.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. Lee, J., Suh, S., Choi, R. and Hyun, C. 2015. Cardiorespiratory and anesthetic effects produced by the combination of butorphanol, medetomidine and alfaxalone administered intramuscularly in Beagle dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **77**:1677-1680.
32. Lerche, P. and Muir, W. W. 2006. Effect of medetomidine on respiration and minimum alveolar concentration in halothane- and isoflurane- anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* **67**: 782-789.
33. 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.
34. Maney, J. K. 2016. Sedative and physiologic effects of low-dose intramuscular alfaxalone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **44**:1184-1188.
35. Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Wright, B. and Yamashita, K. 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document: *J. Small Anim. Pract.* **55**:E10-68.
36. 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.
37. Muir, W. W., 3rd, Ford, J. L., Karpa, G. E., Harrison, E. E., 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.
38. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whittam, T. 2008. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 451-462.
39. Murphy, M. R. and Hug, C. C. Jr. 1982. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology* **57**:489-492.
40. 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.

41. Nazarian, A., Christianson, C. A., Hua, X. Y. and Yaksh, T. L. 2008. Dexmedetomidine and ST-91 analgesia in the formalin model is mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptors: a mechanism of action distinct from morphine. *Br. J. Pharmacol.* **155**: 1117-1126.
42. 農林水産省. 2021. 獣医師の届出状況（平成 16～30 年）, <https://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/zyui/>
43. 農林水産省. 2021. 飼育動物診療施設の開設届出状況（診療施設数）（平成 16 年～令和元年）, <https://www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/animal/>
44. 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.
45. 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.
46. Puighibet, Z., Costa-Farré, C., Santos, L., Canfrán, S. and Gómez de Segura, I. A. 2015. The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **42**:590-596.
47. Pypendop, B. H. and Verstegen, J. P. 1998. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet. Surg.* **27**: 612-622.
48. 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.
49. Santos González, M., Bertrán 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.
50. Sessler, D. I. 2000. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* **92**: 578-596.
51. 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.
52. 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.
53. Smith, L. J., Greene, S. A., Moore, M. P. and Keegan, R. D. 1994. Effects of altered arterial

- carbon dioxide tension on quantitative electroencephalography in halothane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* **55**:467-471.
54. 総務省統計局. 2021. 人口推計（令和2年11月 平成27年国勢調査を基準とする推計値, 令和3年4月概算値）, <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html>
55. 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.
56. Tamura, J., Hatakeyama, N., Ishizuka, T., Itami, T., Fukui, S., Miyoshi, K., Sano, T., Pasloske, K. and Yamashita, K. 2016. The pharmacological effects of intramuscular administration of alfaxalone combined with medetomidine and butorphanol in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **78**:929-936.
57. Tamura, J., Ishizuka, T., Fukui, S., Oyama, N., Kawase, K., Itami, T., Miyoshi, K., Sano, T., Pasloske, K. and Yamashita, K. 2015. Sedative effects of intramuscular alfaxalone administered to cats. *J. Vet. Med. Sci.* **77**: 897-904.
58. Tamura, J., Ishizuka, T., Fukui, S., Oyama, N., Kawase, K., Miyoshi, K., Sano, T., Pasloske, K. and Yamashita, K. 2015. The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **77**:289-296.
59. 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.
60. Thengchaisri, N. and Mahidol, C. 2019. Evaluating the effects of continuous intravenous infusions of tramadol and tramadol-lidocaine on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) and entropy values in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **81**:682-688.
61. 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.
62. Trim, C. M. 1993. Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **44**:329-331.
63. 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.
64. Wada, S., Koyama, H. and Yamashita, K. 2020. Sedative and physiological effects of alfaxalone intramuscular administration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J. Vet. Med. Sci.* **82**:1021-1029.
65. Warne, L. N., Beths, T., Whittem, T., Carter, J. E. and Bauquier, S. H. 2015. A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *Vet. J.* **203**:141-148.
66. 山下和人. 2017. 麻酔の概要と歴史. pp 7-13. In: 獣医学教育モデル・コア・カリキュラム準拠 獣医臨床麻酔学 (山下和人著, 日本獣医麻酔外科学会編), 学窓社, 東京.
67. 山下和人, 中馬哲弥, 泉澤康晴, 小谷忠生. 1998. 犬の麻酔前投薬としてのメドトミジン静脈内投与の効果. *日獣会誌.* **51**:85-90.
68. 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.
69. Yamashita, K., Iwasaki, Y., Umar, M. A., and Itami, T. 2009 . Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **71**:1509-1512.
70. 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.
71. Yamashita, K., Ueyama, Y., Miyoshi, K., Igarashi, R., Kushiro, T., Umar, M. A., Muir, W. W. 2007. Minimally invasive determination of cardiac output by transthoracic bioimpedance, partial carbon dioxide rebreathing, and transesophageal Doppler echocardiography in beagle dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **69**, 43-47.
72. 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.

**Development of a new intramuscular injectable anesthesia with a combination of  
medetomidine, butorphanol and alfaxalone in dogs**

Keiko Kato

Veterinary Anesthesiology, Doctoral course of Veterinary Medicine,  
Graduate School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University

Most companion animals brought to the small animal clinics and hospitals feel great anxiety in the unfamiliar environment and often become uncooperative and aggressive. Non-cooperative animal care often requires sedation and immobilization with sedatives and/or anesthetics, but even experienced clinical veterinarians find it difficult to administer the drugs intravenously (IV) to aggressive animals. Our research group has adopted the concepts of "balanced anesthesia" and "multimodal analgesia", and is working on the development of intramuscular (IM) injectable anesthesia in cats, dogs, and rabbits.

The purpose of this study is to develop a new IM injectable anesthesia (MBA-IM anesthesia) using medetomidine, butorphanol and alfaxalone-HPCD in dogs. In Chapter I, healthy dogs were premedicated with an IM administration of medetomidine and/or butorphanol, followed by an IM administration of low to medium dose of alfaxalone-HPCD, and their sedative/anesthetic effect and changes in cardiorespiratory functions were observed. In Chapter II, in order to clarify the effects of MBA-IM anesthesia on the respiratory and circulatory system, detailed cardiorespiratory functions were examined in healthy dogs receiving MBA-IM anesthesia under oxygen-sevoflurane (OS) anesthesia. In Chapter III, in order to clarify the required amount of volatile inhalation anesthetic when anesthesia is induced with MBA-IM anesthesia and maintained with inhalation anesthesia, the sparing effect of MBA-IM anesthesia on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane was observed in healthy dogs. Then, in Chapter IV, the sedative/anesthetic effect, respiratory circulation suppression, and side effects of MBA-IM anesthesia were examined using clinical cases of dogs, and the clinical usefulness of MBA-IM anesthesia was confirmed.

In Chapter I, 6 healthy beagle dogs were used repeatedly in 9 experiments of anesthesia protocol combining one of 3 pre-anesthetic medications (medetomidine 5 µg/kg IM, butorphanol 0.3 mg/kg IM alone or IM combination of medetomidine 5 µg/kg and butorphanol 0.3 mg/kg) with one of 3 doses of alfaxalone-HPCD for induction of anesthesia (1.0 mg/kg, 2.5 mg/kg or 5.0 mg/kg IM) and their sedative/anesthetic effects and changes in cardiorespiratory functions were examined. In healthy dogs, the MBA-IM anesthesia with medetomidine 5 µg/kg, butorphanol 0.3 mg/kg and alfaxalone-HPCD 1-2.5 mg/kg allowed a tracheal intubation within 8 minutes after administration and provided anesthetic effects with moderate cardiorespiratory depressions for about 90 to 100 minutes.

In Chapter II, 8 healthy beagle dogs were used, and firstly the MAC of sevoflurane was determined more than 2 weeks before the cardiorespiratory experiment. Secondary, each dog was maintained anesthesia with OS anesthesia at an end-tidal sevoflurane concentration (ETSEV) of 1.3-fold of individual sevoflurane MAC, then its cardiorespiratory function was evaluated before and after an IM administration of medetomidine 5 µg/kg-buttorphanol 0.3 mg/kg-alfaxalone-HPCD 2.5 mg/kg. One dog was deleted because of a persisted apnea with hypotension and decrease in cardiac output when the baseline value was measured after the preparation for the experiment. The remaining 7 dogs were used for data analysis. After the administration of MBA-IM, 2 dogs showed apnea and were treated the apnea by manual artificial respiration. In addition, another dog showed a severe bradycardia. The MBA-IM anesthesia caused a decrease in respiratory rate and moderate to severe respiratory acidosis longer lasting for 90-120 minutes, and a moderate decrease in cardiac output and an increase in arterial blood pressure due to vasoconstriction shorter lasting 5-10 minutes. The MBA-IM anesthesia should be carefully applied to dogs without circulatory function reserve, while paying attention to the decrease in ventilation volume.

In Chapter III, 8 healthy beagle dogs were used, and firstly the sevoflurane MAC of each dog was first determined (SEV-MAC). Subsequently, sevoflurane MAC was determined again after an IM administration of medetomidine 5 µg/kg-buttorphanol 0.3 mg/kg-alfaxalone-HPCD 2.5 mg/kg (MBA-MAC). The SEV-MAC was 2.3% [2.1-3.4] (median [minimum-maximum]) and the MBA-MAC was 1.0% [0.7-1.6], and the MAC reduction rate was 55.0%

[27.3- 69.6]. The MBA-IM anesthesia method for dogs has a potent analgesic effect and is expected to reduce the requirement of volatile inhalation anesthetic by half.

In Chapter IV, 24 owner-owned dogs planned surgical procedures with mild to moderate postoperative pain were anesthetized with MBA-IM anesthesia and maintained surgical anesthesia with OS anesthesia. The MBA-IM anesthesia was performed by administering to dogs an MBA cocktail adjusted to medetomidine 15.9 µg/mL-butorphanol 0.95 mg/mL-alfaxalone 8.1 mg/mL at 0.315 mL/kg. After the administration of MBA cocktail, 23 dogs were prone and 6 dogs were able to intubate the trachea. The remaining 18 dogs required an additional IV of alfaxalone-HPCD 0.5-1 mg/kg for tracheal intubation. The OS anesthesia with ETSEV 1.2-1.7% was required to complete syrgical procedures. During OS anesthesia, bradycardia was observed in 12 dogs and hypotension was observed in 15 dogs. Of these, atropine was administered to a dog, and the plasma substitute hydroxyethyl starch was administered to 3 dogs. The quality of recovery from anesthesia was very smooth in the dogs.

In this study, it was successfully developed the MBA-IM anesthesia for dogs in combination with medetomidine 5 µg/kg-butorphanol 0.3 mg/kg-alfaxalone-HPCD 2.5 mg/kg. The MBA-IM anesthesia can be performed at an IM administration volume (0.315 mL/kg) that is acceptable from the viewpoint of animal welfare, and showed anesthesia induction effect with relatively mild caediorespiratory depression in healthy dogs. In addition, it was clarified that the induction of anesthesia by the MBA-IM anesthesia exerts a potent analgesic effect that halves the amount of volatile inhalation anesthetic required to maintain anesthesia.