

動物実験において忌避すべき麻酔薬

本学動物実験委員会では、ここに示した4種類の薬剤は、全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認められません。他の薬剤では実験目的を達成することができず、どうしても使用せざるを得ない場合には、その理由を示さなければなりません。

忌避すべき薬剤

1. ペントバルビタール
2. アバチン（トリブロモエタノール）
3. ウレタン
4. エーテル

1. ペントバルビタール

麻酔薬としてペントバルビタールを単独で使用することは、本学動物実験委員会では許していません。理由は次の通りです。

1) ペントバルビタールの不使用について

この薬剤は睡眠作用が強力ですが、心臓血管系及び呼吸器系の抑制作用が強く、麻酔期が得られる用量では呼吸中枢の抑制が著しく強く、呼吸停止量に近い（LD50は50mg/kg前後であり、従来単独麻酔薬として使用している量に近い）、さらに鎮痛作用や筋弛緩作用はありません。従って本学動物実験委員会では、ペントバルビタールナトリウムを単独で全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認められません。ただし、安楽死用薬剤としては、極めて有用です。

2) ペントバルビタールと他剤との併用

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

* ペントバルビタール＋吸入麻酔薬の場合

まず、睡眠状態を得る薬剤として（麻酔導入）、ペントバルビタール10～15mg/kgをマウスやラットの場合は腹腔内へ、イヌ等の大型実験動物の場合は静脈にゆっくりと投与し、その後イソフルランやセボフルランを気化器により揮発させ（1.5～2%）、小動物の場合はマ

スク麻酔、大型動物の場合は気管挿管による麻酔装置を用いた麻酔を施す（維持麻酔）。ペントバルビタールの薬用量は、動物種により異なるので必要量を事前に確認する。

この場合は、イソフルランを使用することによりペントバルビタールの量を単独投与で用いられていた 50mg/kg から 10-15mg/kg に減らし、安全性を高めています。

ただ、小型げっ歯類などの場合、イソフルランやセボフルランで吸入麻酔装置を使用し、導入箱で麻酔導入し、マスク麻酔等で維持ができるのであれば、ペントバルビタールを使用する必要もありません。

* ペントバルビタール+メドミジン+ミダゾラム

この場合は注射麻酔ですので、気化器等は不要。メドミジン（鎮静・鎮痛）0.02mg/kg とミダゾラム（鎮静）0.3mg/kg を筋注、15 分後にペントバルビタール 5~10mg/kg を静注する。これで 1 時間前後の全身麻酔が得られます。

利点として、塩酸メドミジンの鎮静、鎮痛作用の抑制作用を示す拮抗剤アチパメゾール（atipamezole：合成 $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬）があり、手術後アチパメゾールを投与して速やかに覚醒することができます。またペントバルビタールの投与量が少ないために覚醒時の興奮もほとんどありません。この方法は各種の動物実験に使用しやすい方法の一つです。

2. アバチン（トリブロモエタノール）

アバチンかつてはマウスの麻酔薬として腹腔内投与により用いられていましたが、現在では下記のような副作用が認められています。

1) 特に高用量や高濃度、繰り返しの使用で刺激性があり、腹腔内に投与すると腹膜癒着を起こす可能性がある。特定のマウス系統では、腹腔での炎症により死にいたる重篤な副作用を発生するという研究がある。

2) 熱で容易に分解し、分解産物は腎臓や肝臓に毒性をもつ。分解したアバチンを投与すると外科手術 24 時間で死に至る場合がある。

3) 投与数週間後に腸閉塞を起こしうる。腸運動を止め、死に至ることもある。またアバチンを光や熱のある場所で貯蔵したり、推奨量や推奨濃度以上で貯蔵すると、より起こしやすくなる。

4) 16 日齢より幼弱なマウスや炭水化物代謝異常症、例えば糖尿病や肥満のモデルマウスなどは予期しない効果が発生しうる。

アバチンは、現在医薬品として市販されていません。従って麻酔薬として使用する場合は、研究者自ら非医薬品グレードの化学薬品から調整しなければなりません。しかし、麻酔薬等の動物実験に用いる薬品は、研究対象の薬品以外は、医薬品を用いるべきです。

国際的にもアバチンの使用については疑問視されていることから、研究成果の国際ジャーナルへの投稿に際して、アバチンを用いた研究報告は不採択のリスクを伴います。

以上のことから、本学動物実験委員会では、アバチンを全身麻酔薬として使用することは

特別な理由がない限り認められません。

3. ウレタン

ウレタン (urethane) は変異原物質であり、IARC (国際ガン研究機構 : WHO の外郭団体) から” ヒトに対する発癌性が疑われる (Possibly Carcinogenic) 化学物質 (2B 発がん物) ” と分類されています。皮膚から吸収され、多くの臓器がターゲットになり、骨髄を抑制し、臍帯を通り、胎児性の腫瘍を誘導し、皮膚に前腫瘍変化を引き起こします。これが動物実験に使用されると、研究者のみならず実験技術者や実験動物飼育技術者などが健康被害にさらされます。

従来言われていた麻酔薬としての薬効 : ウレタンは長時間持続する (6-10 時間) 麻酔を得ることができ、心血管系と呼吸器系の抑制は最小であると言われていています。しかしウレタンの心血管系に対する安定は、交感神経の緊張によってもたらされているものであり、高濃度のアドレナリン、ノルアドレナリンが出ていることを知っておくべきです。

もし他の薬剤では実験目的を達成することができず、ウレタンを用いる場合には、手袋やマスクを用い、乾燥粉末から薬剤を溶かすときにはドラフトを用いるなど中等度の発癌物質として扱うべきです。

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

4. エーテル

エーテルは、引火性爆発性があり、労働安全衛生上極めて危険であることと動物に対しても気道刺激性が強い (流涎、気管分泌液の増加や喉頭痙攣の原因となる) という性質があります。このため、欧米でも我が国でも麻酔薬としてはほとんど使用されていない。さらに医薬品としても販売されていません。

従って本学動物実験委員会では、エーテルを全身麻酔薬として使用することは特別な理由がない限り認められません。

吸入麻酔薬としては、イソフルランやセボフルランを推奨します。

動物実験において推奨する麻酔薬
三重大学動物実験委員会

マウスの麻酔法

マウスは体が小さく、他の動物種と同様の麻酔方法が適用できません。特に代謝は大きな動物と比べて速く、血管もたいへん細く、静脈ラインを確保するのも困難です。さらに、全身麻酔中は体温低下が起こりやすいので注意が必要です。トランスジェニックマウス、ノックアウトマウスなどの貴重な個体で、そのフェノタイプが明らかでない場合には、麻酔深度の調節が可能な吸入麻酔を行うことを推奨します。

1. それぞれの麻酔方法で用いる麻酔薬と期待される効果

麻酔法	医薬品名		用量	投与経路	麻酔効果	麻酔時間(分)	覚醒時間(分)
注射	3種混合	メドミジン(ドミトール)+	0.3 mg/kg	ip	外科麻酔	20-30	60-90
		ミタゾラム(ドルミカム)+	4 mg/kg				
ブトルファノール(ベトルファール)	5 mg/kg						
	プロポフォール(ラビノベット)		26 mg/kg	iv	外科麻酔	5-10	10-15
吸入	イソフルラン		導入濃度: 4-5%	inhaled	外科麻酔	一定時間維持	マスクを用いた簡易麻酔では数分以内
	セボフルラン		維持濃度: 2-3%				
			導入濃度: 5%				
			維持濃度: 2.5-4%				

投与経路: im: 筋肉内投与 iv: 静脈内投与 inhaled: 吸入

* 他の麻酔方法については施設獣医師にお尋ね下さい。

2. 麻酔に用いる医薬品の作用解説

麻酔法	医薬品名		長所と短所	
注射	3種混合	メドミジン(ドミトール)+ ミタゾラム(ドルミカム)+ ブトルファノール(ベトルファール)	長所	安定した麻酔・鎮痛効果が得られます。 用量を調整する事により麻酔時間を増減できます。
			短所	メドミジンは血糖値に作用する為、糖尿病モデルには不向きです。
	プロポフォール(ラビノベット)	長所	麻酔導入・覚醒が速やかです。	
		短所	鎮痛作用が弱いとされています。 投与のための静脈確保が難しいです。	
吸入	イソフルラン セボフルラン		長所	維持麻酔時の麻酔深度の調整が容易です。
			短所	高濃度では呼吸抑制、筋弛緩、血圧低下が見られます。