

実験動物の苦痛軽減

(麻酔法と安楽死法)



兵庫医科大学

不明な点は各キャンパス病態モデル研究センターの実験動物管理者にお尋ね下さい

マウスの推奨吸入麻酔薬（外科麻酔適用）

イソフルラン(劇)、セボフルラン(劇)

イソフルランのMAC 1.41%¹⁾

セボフルランのMAC 2.5%¹⁾

イソフルラン麻酔：導入4-5%、維持2-3%

セボフルラン麻酔：導入5%、維持2.5-4%

引用文献等

1) Laboratory Animal Anaesthesia(5th Ed.) Paul A. Flecknell 2023

ラットの推奨吸入麻酔薬（外科麻酔適用）

イソフルラン(劇)、セボフルラン(劇)

イソフルランのMAC 1.38%¹⁾

セボフルランのMAC 2.7%¹⁾

イソフルラン麻酔：導入5%、維持1.5-3%¹⁾

セボフルラン麻酔：導入8%、維持3.5-4%¹⁾

引用文献等

1) Laboratory Animal Anaesthesia(5th Ed.) Paul A. Flecknell 2023

エーテル(ジエチルエーテル)の麻酔薬としての使用について

本剤は吸入麻酔法が発見された時に用いられた歴史的に麻酔学上極めて重要な薬剤である。多くの吸入麻酔薬の作用機序等は本剤を中心に研究されてきた。

しかし、本剤は**引火性**があることに加えて、**気道刺激**にともなう気道分泌物過剰および喉頭痙攣などの副作用があることが報告された。

欧米の最近の専門教科書では本剤による吸入麻酔は不適切であるとしている。これらの短所を克服すべく、ハロセン、セボフルラン、イソフルランなどが新たに開発され、臨床的には十分普及している。また、その薬理作用なども十分研究がすすんでいる。

臨床的に使用されなくなったためもあり、本剤は麻酔薬としては既に市販されていない。試薬、工業用薬品として販売されているが、それらについては労働安全衛生法、消防法などにより規制されている。

麻酔に医薬品以外を用いることは倫理的に許されない。また、麻酔が苦痛の軽減のためであれば、健康被害が知られている化学物質を麻酔の目的に使用することは適切ではない。

実験動物へのエーテルの使用は禁止
エーテルの使用だけで論文のreject例あり

マウスの推奨注射麻酔薬（外科麻酔適用）

三種混合麻酔薬MMB

塩酸メドトミジン(劇) 0.75 mg/kg + ミダゾラム(向) 4 mg/kg
+ 酒石酸 ブトルファノール(劇) 5 mg/kg¹⁾

ケタミン配合麻酔薬

塩酸ケタミン(麻)(劇) 80-100mg/kg
+ 塩酸キシラジン(劇) 10 mg/kg + アセプロマジン 3 mg/kg²⁾

いずれも麻酔時間は30-40分程度。

メドトミジンおよびキシラジンと拮抗するアチパメゾールの投与（0.75-1 mg/kg）により、いずれの麻酔薬も部分的に反転させることができる。²⁾

引用文献等

1) 岡村匡史(2016)：新しい注射麻酔薬～三種混合麻酔薬の特性～, Labio 21. 66 : 5-9.

<http://www.nichidokyo.or.jp/labio/color25.pdf>

2) Laboratory Animal Anaesthesia (5th Ed.) Paul A. Flecknell 2023

ラットの推奨注射麻酔薬（外科麻酔適用）

三種混合麻酔薬MMB

塩酸メドトミジン(劇) 0.375 mg/kg + ミダゾラム(向) 2 mg/kg
+ 酒石酸 ブトルファノール(劇) 2.5 mg/kg¹⁾

ケタミン配合麻酔薬

塩酸ケタミン(麻)(劇) 40-50mg/kg
+ 塩酸キシラジン(劇) 2.5 mg/kg + アセプロマジン 0.75 mg/kg²⁾

いずれも麻酔時間は30-40分程度。

メドトミジンおよびキシラジンと拮抗するアチパメゾールの投与（0.75-1 mg/kg）により、いずれの麻酔薬も部分的に反転させることができる。²⁾

引用文献等

1) 岡村匡史(2016)：新しい注射麻酔薬～三種混合麻酔薬の特性～, Labio 21. 66 : 5-9.

<http://www.nichidokyo.or.jp/labio/color25.pdf>

2) Laboratory Animal Anaesthesia (5th Ed.) Paul A. Flecknell 2023

三種混合麻酔薬MMBの調整法

一般名	製品名	市販濃度	必要量
メデトミジン	ドミツール, メデトミン	1 mg/mL	0.75 mL
ミダゾラム	ドルミカム, ミダゾラム「NIG」	5 mg/mL	0.8 mL
ブトルファノール	ベトルファール, ブトルファール	5 mg/mL	1 mL
生理食塩水（合計10 mLに調整）			7.45 mL
マウスへの投与量：0.1 mL/体重10 g（MMB：0.75, 4, 5 mg/kg） ラットへの投与量：0.5 mL/体重100 g（MMB：0.375, 2, 2.5 mg/kg）			

一般名	製品名	市販濃度	必要量
アチパメゾール	アンチセダン, メパチア	5 mg/mL	0.3 mL
生理食塩水（合計10 mLに調整）			9.7 mL
マウスへの投与量：0.1 mL/体重10 g（1.5 mg/kg）*メデトミジン投与量の2倍量 ラットへの投与量：0.5 mL/体重100 g（0.75 mg/kg）*メデトミジン投与量の2倍量			

引用文献等

- 1) 小泉誠(2022)：マウス・ラットの実践麻酔法, Drug Delivery System 37. 2：174-178.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/dds/37/2/37_174/_pdf
- 2) 国立国際医療研究センター研究所HP：<https://www.ri.jihs.go.jp/departament/lab/200/pdf/mouse.pdf>

ペントバルビタールの外科麻酔での単独使用について

本剤はこれまで広く麻酔薬、催眠薬として使用されてきた。特に実験動物では注射麻酔薬として多くの教科書に記載されたことから、外科麻酔時にも単独で広く使用されてきた。しかし、本剤には鎮痛作用はほとんどなく、その強力な催眠作用により、意識喪失の状態にすることにより外科麻酔が得られる。

しかし、意識喪失の状態が得られる用量は致死量に極めて近く、さらに本剤の呼吸抑制作用のため、外科麻酔が得られる程の投与量では死亡事故が多発することが知られてきた。

近年出版された実験動物麻酔学の教科書（Fish, et al 2008, Flecknell, 2009）では本剤の単独投与による全身麻酔は不適切であると明言されている。

Pentobarbital should be diluted to provide a 30 mg/ml solution and up to 40-50 mg/kg administered intraperitoneally. Severe respiratory depression invariably accompanies the onset of surgical anaesthesia and this agent has a narrow safety margin. Until an appropriate dose rate is established, both inadequate and excessively deep anaesthesia may result, so this drug is best avoided in rats. Intraperitoneal administration of pentobarbital may also cause pain, as a result of the low pH of the solution (Svendsen et al., 2007).

本剤の単独投与による外科麻酔は推奨しない。

麻酔の使用上の注意

- ☞ 薬剤の感受性は系統差や雌雄差があることに留意すること
- ☞ マウスはラットより低体温になる傾向がある（保温を十分に）
- ☞ 体温（保温、室温等により変化）、年齢、併用薬物、操作された遺伝子等により、同じ投与量でも麻酔深度が変わることがある。

(麻)：麻薬

麻薬研究者免許が必要

(向)：向精神薬

麻薬及び向精神薬取締法の適応を受け、学内での適正な保管・管理が求められる

(劇)：劇薬

薬事法の適応を受け、他の薬品と区別して保管

安楽死の一般原則

動物の愛護及び管理に関する法律

第四十条 動物を殺さなければならない場合には、できる限りその動物に苦痛を与えない方法によつてしなければならない。

2 環境大臣は、関係行政機関の長と協議して、前項の方法に関し必要な事項を定めることができる。→ 動物の殺処分方法に関する指針

3 前項の必要な事項を定めるに当たつては、第一項の方法についての国際的動向に十分配慮するよう努めなければならない。

動物の殺処分方法に関する指針（総理府告示第40号）

管理者及び処分実施者は、処分動物の生理、生態、習性等を理解し、生命の尊厳性を尊重することを理念として、その動物にできる限り苦痛を与えないように努める。又、処分方法については、化学的又は物理的方法を用いて当該動物を意識の喪失状態にし、心機能又は肺機能を非可逆的に停止させる方法によるほか、社会的に容認されている通常の方法による。

容認される安楽死の方法¹⁾

- バルビツール酸塩（ペントバルビタール等）の過剰投与
- ケタミン配合麻酔薬の過剰投与
- 吸入麻酔薬の過剰投与
気化器による吸気では致死までに時間がかかるため、麻酔瓶の使用が望ましい。動物が麻酔薬に直接触れないように配慮する。
- 二酸化炭素吸入
ケージ等の容器に動物を入れ、高圧ボンベからCO₂を1分間に容器の30～70%置換する流量で充満させる。CO₂濃度の上昇により麻酔効果が発現すると考えられているが、流量により動物に息苦しさや恐怖などの不快感を与えるため、軽麻酔下での実施が望ましい。

引用文献等

1) AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition

容認される安楽死の方法¹⁾

- 頸椎脱臼
熟練者による実施は無麻酔下で許容されている。
熟練のために麻酔下での実施や死体での訓練が必要。
軽麻酔下での実施が望ましい。
体重200 g以上のラットへの適用は推奨されない。
- 断頭
熟練のために麻酔下での実施や死体での訓練が必要。
- 放血
十分な麻酔下での実施で許容される。
- 塩化カリウムの静脈内投与
十分な麻酔下での実施で許容される。
- 神経筋遮断薬（サクシニルコリン等）の投与
十分な麻酔下での実施で許容される。

引用文献等

安楽死の実施上の注意

☞ 安楽死を実施後、その動物が完全に死亡したことを確認すること

特に頸椎脱臼、吸入麻酔薬を用いた安楽死処置で完全に死亡していない事例が知られている。