

## 実験動物の不適切な麻酔方法などについて

動物実験における麻酔の主たる目的は、動物倫理の見地から、実験動物の苦痛軽減を図ることである。とくに我が国の動物愛護法では動物実験を「できるだけ苦痛の少ない方法によってしなければならない」と規定していることから、最新の情報を入手し、適切な麻酔施行を行わなければならない。

実験動物の麻酔法には伝統的な手法があり広く普及しているが、麻酔薬に関する知識は日々進展している。慣習的に用いられてきた薬剤でも、現在では不適切とされるようになったものもある。このため、動物実験委員会では不適切な麻酔方法に関する情報を以下（１）～（４）で提供することとした。また、（５）で他機関において推奨されているマウスおよびラットの麻酔方法について情報提供する。

### 不適切な麻酔法

#### （１）ジエチルエーテル（エーテル）吸入麻酔

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極めて重要な麻酔薬である。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、本剤には引火性があり、気道刺激とそれともなう過剰な気道分泌や喉頭痙攣などの副作用があることが報告されている。最近の教科書によると、本剤による吸入麻酔は不適切であるとされている（Fish et al 2008, Flecknell 2010）。これらの短所を克服する薬剤として、ハロセン、セボフルレン、イソフルレンなどが新たに開発され、エーテルに替わって汎用されるようになった。

臨床的に使用されなくなったこともあり、本剤は麻酔薬としてはもはや市販されていない。試薬、工業用薬品として販売されているが、その使用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。

医薬品以外を麻酔に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。

#### （２）麻酔のためのペントバルビタール単独使用（安楽死のための過剰投与は適切）

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。1980年代までの麻酔学、獣医麻酔学の教科書には、本剤による全身麻酔についての記載があり、実験動物学の教科書にも多く記載されている（黒澤 2009）。

しかし、本剤には鎮痛作用はほとんどなく、強力な催眠作用によって意識喪失の状態がもたらされる。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。

とくに近年は3Rの考え方が普及し、できるだけ実験動物使用数を少なくしなければならぬという立場から、麻酔死するような麻酔方法は不適切であるとされている。とくに近年出版された実験動物麻酔学の教科書（Fish, et al 2008, Flecknell, 2010）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。

また、他の注射麻酔法も多く開発され、その鎮痛作用、副作用、広い安全域などから本剤より適切な麻酔法が普及している。したがって、「できるだけ苦痛の少ない方法」の原則にしたがって、より適切な他の注射麻酔法を用いるべきであり、本剤の単独投与による外科麻酔は不適切な方法とされるようになった。

なお本剤は動物の安楽死薬として広く使用されているだけでなく、その薬理作用等からも安楽死薬としての的確性は十分備えているものとして、安楽死薬として推奨されている（AVMA, 2007）。

### （3）ウレタン

ウレタンは、長時間（6-10 時間）持続する麻酔を得ることができ、しかも心血管系と呼吸器系の抑制は極めて少ないと言われている。しかし、ウレタンの心血管系に対する低い侵襲性は、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放出されていることを知っておくべきである。

さらに、ウレタンは変異原物質であり、「ヒトに対する発癌性が疑われる化学物質（2B 発がん物）」に分類されている（国際ガン研究機構 IARC : WHO の外郭団体）。皮膚から吸収され、多くの臓器がターゲットになる。骨髄を抑制し、臍帯を通して胎児性の腫瘍を誘導し、皮膚に前腫瘍変化を引き起こす。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ることになる。

もし、やむをえずウレタンを用いる必要がある場合には、中等度の発癌物質として扱うべきである。すなわち、扱う際には手袋やマスクを装着し、乾燥粉末の溶解はドラフトで行う。

以上のことから、本学動物実験委員会では、ウレタンを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ない。

### （4）クロロホルム

肝毒性と発癌性があることが知られているため、作業者に対する危険性が非常に高い。ウレタンと同様に、本学動物実験委員会では、クロロホルムを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ない。

## 推奨される麻酔法

### (5) 三種混合麻酔方法・吸入麻酔方法の案内

推奨されるマウスおよびラットの麻酔方法として、三種混合麻酔方法および吸入麻酔方法の情報を提供する。

#### ① 三種混合麻酔方法（塩酸メデトミジン＋ミダゾラム＋酒石酸ブトルファノール） （ミダゾラムは向精神薬であるので厳重な管理が必要である）

<マウス用>

塩酸メデトミジン 0.3 mg/kg、ミダゾラム 4 mg/kg、酒石酸ブトルファノール 5 mg/kg になるように注射用蒸留水で希釈し、腹腔内か筋肉内に投与する。これで 1 時間ほどの麻酔効果が期待できる。

実際の調合例：

- ・塩酸メデトミジン（商品名ドミツール・原液濃度 1 mg/ml）0.75 ml
  - ・ミダゾラム（商品名ドルミカム・原液濃度 5 mg/ml）2 ml
  - ・酒石酸ブトルファノール（商品名ベトルファール・原液濃度 5 mg/ml）2.5 ml
- を注射用水で希釈して 25 ml にする。

この混合液をマウス体重 10 g 当たり 0.1 ml、腹腔内か筋肉内に投与する。

<ラット用>

塩酸メデトミジン 0.15 mg/kg、ミダゾラム 2 mg/kg、酒石酸ブトルファノール 2.5 mg/kg になるように注射用水で希釈する。

すなわちマウス用に希釈した溶液を、注射用水でさらに 2 倍希釈することで使用できる。腹腔内か筋肉内に投与する。

#### ② 吸入麻酔方法（イソフルラン、セボフルラン等）

吸入麻酔は注射麻酔法に比べ短時間、長時間にかかわらず麻酔深度についての調節が容易で、短時間で覚醒する安全な全身麻酔である。近年は小動物専用の吸入麻酔器が販売されており、簡便に使用できる。キャリアーガスに空気をを用い、気化器により適正な濃度の吸入麻酔薬を供給する。当初 4~5%の濃度で導入し、約 2~3%で維持する。直接吸入させるためには、吸入麻酔器に連結したノーズコーンを用いるとよい。最近、内視鏡を用いたマウスやラットの気管挿管の簡便な方法が報告されている。

短時間の麻酔では、麻酔瓶を使うこともできる。麻酔瓶に脱脂綿を置き吸入麻酔薬をしみこませる。その上に金網の台などを置き、動物を乗せ、蓋をして吸入させる。又、小型ビーカーやプラスチックの 50 ml 遠心チューブに脱脂綿を詰め、吸入麻酔薬をしみこませ、動物の鼻に当て吸入させる方法等が一般的である。