原 著

ウッドチャックに対する GOF 麻酔の応用

河村 美奈, 佐々木伸雄, 寺内 幸夫, 山添 和明, 周藤 行則
西村 亮平, 青山 弘*, 志賀 淳治*, 大野 康治*
大西 真**, 山本 孝史***, 竹内 啓

Inhalation Anesthesia with GOF in Woodchucks

Mina KAWAMURA, Nobuo SASAKI, Yukio TERAUCHI, Kazuaki YAMAZOE
Yukinori SUTOH, Ryohei NISHIMURA, Hiromu AOYAMA*,
Junji SHIGA*, Kouji OHNO*, Shin OHNISHI**,
Koshi YAMAMOTO***, and Akira TAKEUCHI

SUMMARY

Woodchucks (*Marmota monax*) with cysticercosis or with liver cancer induced by WHV were successfully operated under GOF anesthesia.

Premedication was carried out with atropine sulfate (0.05 mg/kg, IM), acetylpromazine maleate (0.05 or 0.10 mg/kg, IM) and ketamine hydrochloride (20 mg/kg, IM). Approximately 15 min after the premedication, the animals were well sedated and easily and safely restrained.

After mask in halation of GOF, they were intubated and maintained with 1~1.5% halothane ($O_2 : N_2O = 1 : 1$). During the surgery, changes in heart rate, respiratory rate and body temperature were not significant, except in the woodchuck with cysticercosis, in which dopamine was infused during the rest of the surgery.

Recovery from the anesthesia was very fast in all the animals except the one with cysticercosis and tracheal tubes were removed in approximately 10 min after the end of the halothane inhalation.

These results suggest that GOF anesthesia with this type of premedication is safe and practical in the surgery of woodchucks.

はじめに

ウッドチャック (*Marmota monax*) は、アメリカ合衆国東・中西部およびカナダに生息する体

重 2~7 kg の大型げっ歯類であり¹⁾, 近年, 肥満, 内分泌機能, 心・脳血管系および腫瘍などの研究分野において^{2,4)}, 実験動物としての有用性が評価されている。なかでも, ウッドチャック肝炎ウ

東京大学農学部獣医外科学講座 (文京区弥生 1-1-1, 〒113)

Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

* 東京大学医学部病理学教室, ** 第三内科, *** 実験動物施設 (文京区本郷 7-3-1, 〒113)

* Department of Pathology, ** The Third Department of Internal Medicine, and *** Division of Animal Research, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

Table 1. Anesthetized woodchucks and their surgical procedures

Case No.	Sex	Body Wt. (kg)	Surgical procedure
1	F	5.7	Excision of cervical nodule
2	F	6.1	Partial hepatectomy
3	F	3.4	
4	F	4.6	
5	F	4.9	
6	M	5.9	
7	M	4.0	
8	M	6.5	
9	F	6.0	
10	F	7.0	

イルス (WHV) 感染がウッドチャックに肝細胞癌を引き起こすことが明らかにされ¹¹⁾、さらにこのウイルスがヒトのB型肝炎ウイルスときわめて類似していることが知られるようになり^{1,9,12-14)}、とくにヒトB型肝炎ならびに肝炎ウイルス感染による肝細胞癌の自然発生モデルとして非常に注目を集めている。

このように実験動物としてのウッドチャックの利用が増加するのに伴い、各種検査や処置を行うための鎮静や麻酔の必要性が増加しているが、ウッドチャックに対する麻酔法についての検討は、ケタミンやペントバルビタールなどの投与量に関する報告⁸⁾を除けばほとんどなく、とりわけ吸入麻酔に関する報告は非常に少ない。

今回われわれは10頭のウッドチャックに対し、鎮静剤およびケタミンの投与後、ハロセンによる吸入麻酔下で結節摘出術および肝葉切除術を実施したところ良好な麻酔成績が得られるとともに、若干の知見が得られたのでその概要を報告する。

材料および方法

1. 対象動物

今回の報告で麻酔を実施したウッドチャックは、すでにその病理学的および寄生虫学的所見を他に報告した囊虫症による頸部結節摘出術を行った1例 (No. 1; 雌, 体重 5.7 kg)¹⁰⁾、およびWHVのキャリアで腹部超音波検査で肝臓に腫瘍と考えられる腫瘍性病変が確認され、腹部正中切開により肝臓の部分切除ないし肝葉切除術を

行った9例 (No. 2~10; 雌6頭, 雄3頭, 体重 3.4~7.0 kg) である (Table 1)。

麻酔前の状態は、No. 1では、右眼球突出ならびに右頸部から下顎へかけて 5×5×6 cm 大の腫脹が認められ、さらに食欲低下および消瘦が強くみられるなど全身状態は極度に悪化していた。一方、No. 2~10については、いずれも一般状態は良好であり、肝臓内腫瘍を除けばなんら異常は認められなかった。

2. 麻酔方法

麻酔を実施するにあたっては、まず動物をスクイジングケージ内に保定し、No. 1については、アトロピン 0.05 mg/kg 筋肉内投与約 15 分後にアセプロマジン 0.1 mg/kg、水性デキサメサゾン 3 mg/kg ならびにケタミン 20 mg/kg の筋肉内投与を行った。しかし十分な鎮静状態に至らなかったため 10 分後にケタミン 20 mg/kg 量を追加投与し、その 10 分後に再度同量の追加投与を行った。No. 2 および 3 では、アセプロマジン 0.05 mg/kg およびケタミン 20 mg/kg を、No. 4~10 では、アセプロマジン 0.1 mg/kg およびケタミン 20 mg/kg をそれぞれ筋肉内注射により投与した。これらの薬剤による鎮静状態が得られた後、酸素と笑気を 1 : 1、ハロセン濃度を 2~5 % として、マスクにより麻酔の導入を行った。いずれも咽喉頭反射消失を確認した後、内径 3.0~3.5 mm の気管チューブを気管内に挿管した。なお、いくつかの症例では鎮静後、気管挿管前に超

Table 2. Changes in body temperature and heart rate during GOF anesthesia, anesthetic time, operation time and maintenance halothane concentration

Case No.	Maintenance halothane concentration (%)	Body temperature (°C)		Heart rate (beats/min.)			Anes. T. (min.)	Ope. T. (min.)
		I. V.	F. V.	I. V.	L. V.	F. V.		
1	0~0.5	—	—	210	180	254	135	105
2	1.0~2.0	35.5	33.9	178	146	217	70	50
3	1.5~3.0	37.8	35.2	275	213	216	105	—
4	1.0~1.5	35.0	32.6	260	225	240	124	97
5	0.8~1.5	36.6	—	270	220	245	60	29
6	0.8~1.5	35.8	—	241	136	217	83	72
7	1.0~1.5	36.6	34.3	220	189	217	55	30
8	0.8~1.5	35.7	33.2	250	208	216	125	95
9	1.0~1.5	36.5	34.5	272	238	241	66	40
10	1.0~1.5	36.7	34.4	253	220	220	95	70
means of Nos. 2~10		35.3	34.0	246.6	199.4*	225.4	87.0	69.0
SD		2.8	0.9	31.0	35.8	12.5		

I.V. : Initial value (Initial : After administrations of preanesthetic agents), L.V. : Lowest value, F.V. : Final value, * : $p < 0.05$ (compared to I.V.), — : Not determined

音波検査を行った。

麻酔の維持は、半閉鎖循環式回路を用い、ハロセンにより行った。酸素：笑気は 1 : 1 とし、吸入ハロセン濃度はダイヤルセット 1~1.5% の範囲で麻酔深度により調節した。また術中の輸液は乳酸加リンゲル液を用い、静脈内持続点滴とし、No. 1 については、手術途中よりドーパミンの点滴も行った。

さらに麻酔導入直後より、心拍数、呼吸数および体温について経時的なモニターを行った。

結 果

アセプロマジンおよびケタミン筋注後、No. 1 以外では、いずれもおおよそ 15 分で保定に十分な鎮静状態が得られた。すなわち、体を動かすことはできるが、攻撃的な行動はなく、超音波検査あるいは麻酔導入に必要な用手保定が可能であった。

マスクによる導入時のハロセン濃度は原則として 5 % で 5 分間としたが、No. 8 では 2 %、5 分間で、また No. 9 では 3 %、4 分間の吸入で気

管内挿管が可能となった。気管内挿管にあたっては喉頭蓋を十分確認することが困難なため、動物を背臥位に保定し、スタイレットを通した気管チューブにより喉頭蓋を下から軽く押し上げて挿入した。気管チューブのサイズは 5 kg 以下の例では内径 3mm のチューブが、体重 6 kg 以上の例では内径 3.5 mm のチューブが比較的容易に挿管できた。

No. 1~10 の麻酔維持ハロセン濃度、麻酔導入時および終了時の体温、心拍数、麻酔時間および手術時間を Table 2 に示した。また、No. 2~10 の代表的な変動パターンとして Fig. 1 に No. 2 の麻酔経過を示した。

麻酔の維持は、きわめて衰弱していた No. 1 では、ハロセン濃度 0.5 % 以下で可能であった。一方、No. 2~10 ではほとんどの例で 1~1.5 % のハロセン濃度で維持されたが、No. 2 および 3 では麻酔維持にそれぞれ 1 ~ 2 % および 1.5 ~ 3 % と比較的高濃度を要した。これにより切皮時の若干の心拍数の上昇を除いて、痛覚および眼瞼反射は消失し、開腹手術に十分な筋弛緩が得られた。

Fig. 1. Changes in heart rate, respiratory rate and body temperature during GOF anesthesia

At : Atropine, Keta : Ketamine, Ace : Acepromazine, In : Intubation, Ex : Extubation, S : Operation start, E : Operation end

体温は、すべての例で経時的に低下する傾向が認められたが、麻酔導入時と終了時の体温間では有意な差は認められなかった。

心拍数は、No. 1 では手術開始 20 分後頃から、240 回/分前後で安定していた心拍数が低下傾向を示したため、直ちにハロセン吸入を中止し、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の割合でドーバミンの点滴静注を開始したところ、間もなく心拍数は上昇し、手術開始時とほぼ同じ 230 回/分前後にまで回復した。その後はハロセン濃度の調節により、心拍数を 250 回/分前後に維持した。No. 2~10 では、麻酔導入時では 246.6 ± 31.0 回/分、術中の最低値では 199.4 ± 35.8 回/分であり、 t 検定において 5% の危険率で有意な低下を示したが、麻酔終了時には 225.4 ± 12.5 回/分にまで回復した。No. 6 においては心拍数 136 回/分に低下したため、ハロセン吸入を中止し、アトロピン $0.025 \text{ mg}/\text{kg}$ を静脈内投与したところ、心拍数は徐々に増加し麻酔終了時には 217 回/分となった。またほとんどの例で皮膚縫合時より徐々にハロセン濃度を減少さ

せたが、これにより心拍数は徐々に増加する傾向にあった。

呼吸数は、多少の増減はあるもののほぼ安定していた。しかし、No. 2 では気管内挿管時には 104 回/分であったが、約 10 分後より自発呼吸が認められなくなったため、およそ 20 回/分の割合で約 40 分間補助呼吸を行った。その後自発呼吸が回復し、呼吸数はおよそ 60 回/分で維持された。

麻酔時間は No. 1 では 135 分、No. 2~10 では 55~125 分 (平均 87.0 分) 手術時間は No. 1 では 105 分、No. 2~10 では、30~97 分 (平均 69.0 分) であった。ハロセン吸入中止から咽喉頭反射が出現し、抜管するまでの覚醒時間は、3 分ないし 10 分で概ね 5 分と極めて短時間であり興奮もなくスムーズな覚醒が得られた。

考 察

現在までに報告されているウッドチャックの麻酔法としては Table 3 に示すように、ケタミン、ベントバルビタール、あるいはドロペリドール・フェンタニール、ケタミン・キシラジンの併用などの注射麻酔、あるいはハロセンまたはエンフルレンを用いた吸入麻酔などが挙げられるが、それらの麻酔効果あるいは麻酔経過などについては不明点が多い。

今回の多発嚢胞の切除あるいは開腹手術による肝葉切除を行うためには長時間の麻酔が必要である一方、きわめて貴重な実験動物であるので、できるだけ安全性が高く、調節性に富んだ麻酔法を用いる必要があった。

さらにウッドチャックのような大型げっ歯類では、素手による保定は危険を伴うため、麻酔の導入にあたってはスクイジングケージ等による物理的な保定に引き続き、鎮静剤あるいは麻酔薬の筋肉内投与による化学的な保定が望まれる。獣医学領域においては、化学的保定法として、筋弛緩、鎮静ならびに鎮痛効果を合わせ持つキシラジンが多用されているが、ラット、マウス、ウサギ等のげっ歯類においては、比較的高用量が必要であり¹⁵⁾、また、キシラジンはハロセン麻酔時の心筋

Table 3. Recommended anesthetic dosages in the woodchuck

Drug	Route	Dose (/kg body weight)	Ref.
Ketamine HCl	IM	20 mg	4
	IM	35 mg	3
Sodium Pentobarbital	IP	35~50 mg	4
	IP	30 mg	16
	IM	32 mg	3
Tribromethanol	IP	0.09 (g/lb)	7
Phencyclidine	IM	2~5 mg	3
Innovar-VET*	IM	0.3~0.4 ml	3, 4
Ketamine/Xylazine	IM	40 mg/4 mg	6
	IM	25 mg/2.5 mg	5
Ketamine/Xylazine and Halothane	nose cone and open		5
Ketamine/Xylazine and Enflurane	anesthesia system		5

Innovar-VET* : Droperidol (20 mg/ml) and Fentanyl (0.4 mg/ml)

のエピネフリンに対する感受性を増加させることが知られており、ハロセン麻酔の前投薬として用いることはあまり適切ではないと考えられた。そこで今回は、化学的保定法としてアセプロマジンおよびケタミンの組合せを用いた。これらの薬剤はいずれも筋肉内への投与が可能であり、また循環器系あるいは呼吸器系への抑制作用が比較的小さいとされている。また両者の併用によりケタミン投与量を減少させることができ、かつ、適切な筋弛緩を伴った鎮静あるいは麻酔作用が期待される。同時に麻酔前投薬として使用すれば、全身麻酔剤の必要量を減少させることが可能である。

今回用いたアセプロマジンおよびケタミンは、げっ歯類としては比較的低用量であったが、投与約 15 分後にはマスクによる導入を容易に行えるほどの鎮静状態を得ることができたことからすると、前投薬の量としては十分であったものと推察された。また、手術直前に行った超音波検査はこれらの薬剤による鎮静下で十分に行えたことから、種々の検査時においても、この鎮静法は有効な方法となり得るものと考えられた。

一方、一般にげっ歯類は体に比べて口腔が小さく、かつ口が十分には開かないため挿管は容易ではないが、今回十分な深度に麻酔を導入し、内径 3mm あるいは 3.5 mm の気管チューブを用

い、さらにスタイレットを併用すれば挿管は可能であった。その結果、麻酔は調節性にとみ、術中の体動に対してはハロセン濃度をやや高くすることですみやかに適切な麻酔深度に導くことができた。また呼吸停止等に対しても適切な呼吸管理が容易にかつ安全に行え、安全性の高い、調節性に富んだ麻酔を得ることができたと思われる。

麻酔の維持は、No. 4~10 においてはハロセン濃度 1~1.5% で可能であった。No. 6 では心拍数が一時的に 136 回/分までに低下したが、これは、アトロピン前投与からすでに 75 分を経過していたことも一因と考えられる。他の例では、ハロセン濃度を調節することにより心拍数は概ね維持することができ、体温も有意に低下することはなく、呼吸もほぼ規則的であった。また術中は痛覚および眼瞼反射は消失し、安定した麻酔深度が得られた。これに対し、No. 2 および 3 では、やや高濃度を要した。これは、No. 2 および 3 では、前投薬として用いたアセプロマジンがその他の例の半量であったためではないかと思われた。ハロセンの呼吸抑制および心筋収縮力抑制作用は吸入濃度に比例するといわれているので、これらのことより比較的健康なウッドチャックでは前投薬のアセプロマジン 0.1 mg/kg を用い、維持麻酔としてはハロセン濃度 0.8~1.5% に保つ方がより

よい麻酔効果が得られるものと思われた。

これに対し、No. 1 では術前の状態が極めて悪く、ショックが予想されたため、術前にデキサメサゾン投与を行い、維持濃度も 0.5% としたが、術中心拍数が減少し、さらに血圧の低下も十分予想されたので、ハロセン吸入を中止し、ドーパミンを点滴投与した。この例では術後の覚醒は悪かったが、翌日には自力で動き回り、多少は食欲も回復を示したことから、このような poor risk の例においても適切な麻酔管理を行えば本麻酔法は十分実行可能であると思われた。

覚醒については、No. 2~10 では個体差があるものの 10 分以内には抜管が可能であり、覚醒状態も良好であった。さらに、抜管後はいずれも軽い鎮静状態にあったが、翌日からは通常の食欲を呈する程度の回復が得られ、この点においても本麻酔は良好な方法であると考えられた。

以上のように、アセプロマジン・ケタミン投与により検査ならびに麻酔導入に必要な筋弛緩を伴った鎮静が得られ、その後の半閉鎖循環式回路を用いたハロセン麻酔では、体温は漸減する傾向にあり、心拍数も維持麻酔に使用する 1.0~1.5% のハロセン濃度では低下傾向にあるものの、調節性に富んだ麻酔を可能にし、覚醒ならびに術後の経過から判断して動物に大きな侵襲を与えず、有用な麻酔法であると思われた。

文 献

- 1) 青山 弘, 志賀淳治, 大西 真, 井廻道夫, 三田村圭二, 板井悠二, 橋本大定, 山本孝史, 佐々木伸雄, 興水 馨, 森 亘. (1988) : ウッドチャック肝細胞癌の発生様式—腹部超音波画像診断による経過観察ならびにウッドチャック肝炎ウイルス DNA 組込み様式の解析からみた検討—肝臓, 29巻 : 404-405.
- 2) Eagles, D.A., Jacques, L.B., Taboada, J., Wager, C.W. and Diakun, T.A. (1988) : Cardiac arrhythmias during arousal from hibernation in three species of rodents. Am. J. Physiol. 254 : R 102-108.
- 3) Fowler, M.E. (1978) : Zoo and Wild Animal Medicine. pp. 467-468. W.B. Saunders, Philadelphia.
- 4) Fox, J.G., Cohen, B.J., and Loew, F.M. (1984) : Laboratory Animal Medicine. pp. 186-188. Academic Press, New York.
- 5) Hornbuckle, W.E., Graham, E.S., Roth, L., Baldwin, B.H., Wickenden, C., and Tannant, B.C. (1985) : Laboratory assessment of hepatic injury in the woodchuck (*Marmota monax*). Lab. Anim. Sci. 35(4) : 376-381.
- 6) Kallfelz, F.A., Hornbuckle, W.E., Harvey, H.J., Wallace, R.J., Potkewitz, L.G., Roth, L., and Tannant, B.C. (1986) : Scintigraphic diagnosis of primary hepatocellular carcinoma in the woodchuck (*Marmota monax*). Am. J. Vet. Res. 47(3) : 573-576.
- 7) Lumb, W.V., and Jones, E.W. (1984) : Veterinary Anesthesia, 2nd ed., pp. 422. Lea & Febiger, Philadelphia.
- 8) Noyes, D.H., and Siekierski, D.M. (1975) : Anesthesia of marmots with sodium pentobarbital, ketamine hydrochloride, and a combination of droperidol and fentanyl. Lab. Anim. Sci. 25(5) : 557-562.
- 9) Ohnishi, S., Aoyama, H., Shiga, J., Itai, Y., Moriyama, T., Ishikawa, T., Sasaki, N., Yamamoto, K., Koshimizu, K., Kaneko, S., Murakami, S., Hattori, N., and Imawari, M. (1988) : Establishment of a new cell line from a woodchuck hepatocellular carcinoma. Hepatology 8 : 104-107.
- 10) Shiga, J., Aoyama, H., Yamamoto, K., Imai, S., Saeki, H., Sasaki, N., and Koshimizu, K. (1987) : A case report of cysticercosis caused by *cysticercus longi-*

- collis*, a larval form of *Taenia crassiceps* in a woodchuck (*Marmota monax*). Exp. Anim. 36 : 213-217.
- 11) Snyder, R.L., Tyler, G., and Summers, J. (1982) : Chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma associated with woodchuck hepatitis virus. Am. J. Pathol. 107(3) : 422-425.
 - 12) Stannard, L.M., Hantz, O., and Trepo, C. (1983) : Antigenic crossreactions between woodchuck hepatitis virus and human hepatitis B virus shown by immune electron microscopy. J. Gen. Virol. 64 : 975-980.
 - 13) Summers, J.S., and Snyder, R.L. (1978) : A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. Proc. Natl. Acad. Sci. 75 : 4533-4537.
 - 14) Werner, B.G., Smolec, J.M., Snyder, R.L., and Summers, J. (1979) : Serological relationship of woodchuck hepatitis virus to human hepatitis virus. J. Virol. 32 : 314-322.
 - 15) White, W.J., and Field, K.J. (1987) : Anesthesia and surgery of laboratory animals. Vet. Clin. North Am. 17(5) : 989-1017.
 - 16) Zatzman, M.L., and Thornhill, G.V. (1988) : Effects of anesthetics on cardiovascular responses of the marmot *Marmota flaviventris*. Cryobiology. 25(3) : 212-226.