原 著

馬におけるメデトミジンの鎮静および鎮痛効果

山下和人, Hoque Md. Shafiqul, 米澤佳寿美,
阿部純也, 泉澤康晴, 小谷忠生

Sedative and Analgesic Effects of Medetomidine in Horses

Kazuto YAMASHITA, Md. Shafiqul Hoque, Kazumi YONEZAWA,
Junya ABE, Yasuharu IZUMISAWA, and Tadao KOTANI

(平成6年8月1日受付/平成6年12月26日受理)

SUMMARY

The sedative and analgesic effects of a new α_2 agonist medetomidine in horses were compared with those of xylazine. Five thoroughbred horses were treated on separate occasions with three intravenous doses of medetomidine (10 μ g/kg, 5 μ g/kg and 1 μ g/kg bodyweight) or with one intravenous dose of xylazine (1 mg/kg bodyweight). Saline (5 ml/horse) was given intravenously as a negative control. Medetomidine at 10 μ g/kg produced severer and more prolonged sedative effect and ataxia than 1 mg/kg xylazine. Effects of medetomidine at 5 μ g/kg were similar to that of 1 mg/kg xylazine in duration of sedation less sedation and ataxia were produced. Medetomidine at 1 μ g/kg produced no sedation and no ataxia. An appropriate dosage of medetomidine for sedation was estimated as at 5 μ g/kg to 10 μ g/kg. Medetomidine is a useful and economical sedative than xylazine in horses.

Key words : medetomidine (メデトミジン), α_2 agonist (α_2 作動薬), sedation (鎮静), horse (馬).

はじめに

キシラジンははじめとする α_2 -アドレナリン受容体作動薬は馬の鎮静剤として広く臨床応用されている⁹⁾。メデトミジンはデトミジンのメチル誘導体であり、犬および猫の鎮静剤として用いられはじめた^{11,12)}。メデトミジンの α_2 -アドレナリン

受容体選択率はキシラジンおよびデトミジンに比較して非常に高く¹⁴⁾、その行動抑制および神経化学的作用はデトミジンよりも強力とされている⁸⁾。

本研究では、メデトミジンまたはキシラジンを馬に静脈内投与し、おのおのの鎮静および生理学的作用を観察して両薬剤を比較検討し、メデトミジンの馬における適切な投与量を決定した。

酪農学園大学酪農学部獣医学科獣医外科学教室
(〒069 北海道江別市文京台緑町 582 番地)

Department of Veterinary Surgery, School of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University, 582-1 Bunkyo-dai, Ebetsu, Hokkaido 069, Japan.

材料および方法

供試馬として临床上健康な、体重 410~550 kg (平均 496 kg)、年齢 6~12 歳 (平均 8.2 歳) のサラブレッド種 5 頭 (雌 1 頭, 去勢馬 4 頭) を用

いた。供試馬は、1群を5頭として同一馬を繰り返し使用した。供試馬は薬剤の種類または投与量によって5群を設けた。すなわち、メデトミジン（ドミツール、明治製菓、東京）の1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群、キシラジン（セラクター、バイエル、東京）の1.0 mg/kg 投与群および対照として生理食塩水 5.0 ml を投与した。同一馬における投与実験の間隔は最低6日間とした。

馬を枠場内に起立保定し、標準肢誘導のうちII誘導で心電図を記録した。各薬剤は頸静脈から静脈内投与し、投与後120分まで経時的に体温、心拍数、呼吸数、および鎮静状態を観察した。また、床から鼻端までの高さを馬の頭の高さとして記録した。

馬の鎮静状態の程度を以下に示す指標にしたがい、薬剤投与前、投与後5分、10分、15分、30分、45分、60分、90分および120分で経時的に評価した。すなわち、Bryant ら¹⁾の方法にほぼ準拠して、運動失調、頭の高さおよび刺激に対する反応で鎮静程度を判断した。運動失調の程度は0から3にスコア化した。スコア0は鎮静していないときと同じ状態、スコア1は安定して起立しているがわずかに左右に動揺している状態、スコア2は左右に動揺して枠場にもたれかかっている状態、スコア3は後肢を交叉あるいは前肢を屈曲して枠場に完全にもたれかかっている状態とした。

また、刺激に対する反応は；1) 馬の耳介内を指で触る、2) 前肢および3) 後肢の蹄冠部をボールペンの先端で強く圧迫する、4) 馬の後方3 m で手をたたく、5) 馬の頭の前方50 cm で布(20×20 cm)を振る、といった5種類の刺激を馬に加え、その反応性にしたがって0から3にスコア化した。スコア0は無反応、スコア1はゆっくりとした回避反応、スコア2は中等度の速さの反応、スコア3は鋭敏な反応とした。

体温、心拍数、呼吸数、および頭の高さについて、同じ経過時間の生理食塩水投与群あるいはキシラジン投与群とメデトミジンの各投与群を統計学的に分析した。分散の等しいときには Student

の t 検定、分散の異なるときには Welch 法を用いて平均値を比較し、 $p < 0.05$ で有意差があったとした。

成 績

メデトミジン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では鎮静効果を認めず、生理食塩水投与群とほぼ同様の経過を示した。メデトミジン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ およびキシラジン投与群では投与5分以内に鎮静効果を認めた。5頭の馬の運動失調スコアの総和はメデトミジン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ およびキシラジン投与群で投与5分後に最大値を示し、運動失調の持続時間はそれぞれ 20.0 ± 21.5 分間および 25.0 ± 21.2 分間であった。メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では投与5分後以降も運動失調スコアは増加し、15分後に最大値となった。また、運動失調の持続時間も 45.0 ± 19.7 分間と最も長かった。運動失調の程度はメデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で最も重度であり、次いでキシラジン投与群、メデトミジン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の順であった (Fig. 1)。全実験を通じて、各薬剤の投与後に倒れた馬はいなかった。

鎮静効果を認めたメデトミジン投与群とキシラジン投与群の馬が頭を下げ始めるタイミングはほぼ同時であった。メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ およびキシラジン投与群の馬の頭の高さは投与5分後には著しく低下したが、メデトミジン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ およびキシラジン投与群では頭の高さは投与90分後には完全に回復したが、メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Fig. 1 Changes in ataxia score in horses given either medetomidine at 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, or xylazine at 1 mg/kg .

Table 1. The value of head height (mean $\pm$ standard deviation) in 5 horses before and after intravenous injections of medetomidine, xylazine, and saline.

Variable	Minutes after injection								
	0	5	10	15	30	45	60	90	120
Medetomidine									
10 μ g/kg	130 $\pm$ 6	38 $\pm$ 21 ^{aa}	40 $\pm$ 16 ^{aa}	40 $\pm$ 12 ^{aa,b}	45 $\pm$ 10 ^{aa,bb}	64 $\pm$ 23 ^{aa,b}	52 $\pm$ 15 ^{aa,bb}	104 $\pm$ 13 ^{a,b}	124 $\pm$ 4
5 μ g/kg	129 $\pm$ 7	98 $\pm$ 34 ^{a,b}	81 $\pm$ 33 ^a	75 $\pm$ 28 ^a	80 $\pm$ 26 ^a	102 $\pm$ 13 ^a	109 $\pm$ 21	125 $\pm$ 10	125 $\pm$ 9
1 μ g/kg	123 $\pm$ 6	113 $\pm$ 13 ^{bb}	112 $\pm$ 9 ^{a,bb}	118 $\pm$ 6 ^{bb}	118 $\pm$ 8 ^{bb}	125 $\pm$ 3 ^{bb}	125 $\pm$ 4 ^b	124 $\pm$ 4	126 $\pm$ 4
Xylazine 1 mg/kg	124 $\pm$ 5	48 $\pm$ 10	42 $\pm$ 17	70 $\pm$ 22	73 $\pm$ 7	94 $\pm$ 10	101 $\pm$ 18	122 $\pm$ 6	124 $\pm$ 4
Saline	128 $\pm$ 5	123 $\pm$ 6	124 $\pm$ 6	123 $\pm$ 5	123 $\pm$ 5	126 $\pm$ 3	125 $\pm$ 3	126 $\pm$ 3	126 $\pm$ 2

Significantly different from values at the same time after injection of saline ^a $p < 0.05$, ^{aa} $p < 0.01$.

Significantly different from values at the same time after injection of xylazine ^b $p < 0.05$, ^{bb} $p < 0.01$.

投与群では 120 分後にようやく回復した (Table 1)。メデトミジン 10 μ g/kg 投与群の全例およびキシラジン投与群の 1 例において、投与後 40 分から 60 分の間に上部気道からいびき様の異常呼吸音を認めた。

鎮静効果を示したメデトミジンおよびキシラジン投与群の 5 種類の刺激に対する反応のスコアの総和の推移を Fig. 2 に示した。スコアはメデトミジン 10 μ g/kg 投与群で最も低下し、次いでキシラジン投与群、メデトミジン 5 μ g/kg 投与群の順であった。メデトミジン 10 μ g/kg 投与群では、投与 10 および 15 分後に後肢蹄冠部への刺激に対する反応性が全頭でほぼ消失した。

体温、心拍数および呼吸数の変化を Table 2 に示した。すべての投与群において、体温および呼吸数には著変を認めなかった。メデトミジン 1 μ g/kg, 5 μ g/kg, 10 μ g/kg およびキシラジン投与群において、投与直後から心拍数の低下を認めた。また、これらの群では投与直後に一過性の第 II 度房室ブロックを認めた (Fig. 3)。

その他、メデトミジン 5 および 10 μ g/kg 投与群では投与後に口唇の脱力、去勢馬において陰茎露出などのキシラジン投与群と同様の变化を認めた。メデトミジンおよびキシラジン投与実験終了後に障害を認めた馬はいなかった。

考 察

$\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬は中枢性および

Fig. 2 Changes in scores for touch stimuli to ear, front and back feet, clapping hands behind the animal, and waving a piece of cloth towards its head in horses given either medetomidine at 10 μ g/kg or 5 μ g/kg, or xylazine at 1 mg/kg.

末梢性作用を併せ持つ⁹⁾。中枢性作用には、鎮静、鎮痛、徐脈、呼吸抑制、軽度の低血圧および抗利尿ホルモンの分泌低下などがある。末梢性作用には、一過性に高血圧を引き起こす血管収縮および腸管運動抑制がある。本研究において、メデトミジンは馬に対しキシラジン類似の鎮静を誘導し、中枢神経系の抑制および徐脈といった典型的な $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動性の作用を示した。

メデトミジンは馬に対し用量依存性の鎮静効果を示し、1 μ g/kg の静脈内 1 回投与では鎮静効果を認めなかった。起立位を維持した状態で良好な鎮静を得るための至適静脈内 1 回投与量は 5~10 μ g/kg と考えられ、Bryant らの報告¹⁾ に一致した。Bryant らはメデトミジン 10 μ g/kg の鎮静

Table 2. Changes in rectal temperature, heart rate, and respiratory rate (mean±standard deviation) in 5 horses before and after intravenous injections of medetomidine, xylazine and saline.

Variable	Minutes after injection								
	0	5	10	15	30	45	60	90	120
Rectal temperature (°C)									
Medetomidine 10 µg/kg	37.8±0.4	37.7±0.4	37.6±0.6	37.7±0.5	37.5±0.6	37.6±0.5	37.6±0.4	37.7±0.4	37.8±0.4
5 µg/kg	37.9±0.6	37.9±0.5	37.8±0.4	37.8±0.3	37.7±0.3	37.7±0.3	37.7±0.3	37.8±0.3	37.8±0.4
1 µg/kg	37.5±0.6	37.5±0.5	37.5±0.5	37.5±0.4	37.5±0.4	37.5±0.4	37.6±0.4	37.5±0.4	37.5±0.4
Xylazine 1 mg/kg	37.9±0.4	37.9±0.4	37.9±0.4	37.9±0.4	37.8±0.5	37.9±0.5	38.0±0.5	37.9±0.4	37.9±0.4
Saline	38.1±0.5	38.1±0.5	38.1±0.4	38.0±0.5	38.0±0.4	38.0±0.4	38.0±0.4	38.0±0.4	38.0±0.4
Heart rate (beats/min)									
Medetomidine 10 µg/kg	61±12	31±6 ^{aa}	27±7 ^{aa}	28±3 ^{aa}	30±5 ^{aa}	33±6 ^{aa}	33±5 ^a	39±10	41±14
5 µg/kg	46±7	30±9 ^a	33±7 ^a	32±7 ^{aa}	32±9 ^{aa}	33±8 ^a	38±15	38±9	44±9
1 µg/kg	43±11	37±8	36±10	37±5 ^{a,b}	33±3 ^{aa}	31±5 ^{aa}	34±5 ^a	31±3 ^{aa}	29±4 ^{aa}
Xylazine 1 mg/kg	39±2	29±5	29±8	27±7	30±6	29±3	30±4	32±3	32±6
Saline	52±11	46±7	44±5	46±5	44±3	44±4	44±5	41±2	43±4
Respiratory rate (breaths/min)									
Medetomidine 10 µg/kg	22±13	16±8	14±5	16±5 ^b	12±4	13±4	12±2	13±3	15±2
5 µg/kg	19±10	15±5	15±3 ^b	12±5	12±4	13±3	15±5	16±5	16±3
1 µg/kg	23±15	18±10	15±3 ^b	14±3 ^b	13±3	15±5	17±4 ^b	13±1	17±5
Xylazine 1 mg/kg	10±4	10±3	10±3	10±3	9±2	11±2	12±1	13±2	12±4
Saline	13±5	12±4	13±3	12±4	13±3	14±2	14±3	14±3	15±3

Significantly different from values at the same time after injection of saline ^a p<0.05, ^{aa} p<0.01.Significantly different from values at the same time after injection of xylazine ^b p<0.05, ^{bb} p<0.01.

Fig. 3 Atrioventricular blocks (white arrows) observed immediately after an I.V. injection of medetomidine and xylazine.

効果はキシラジン 1 mg/kg と同等であるが、運動失調は重度で持続時間も長いと報告した¹⁾。し

かしながら、本研究では運動失調および持続時間のみならず鎮静効果においてもメデトミジン 10 µg/kg がキシラジン 1 mg/kg よりも強力であった。Bryant ら¹⁾ の報告ではポニー 4 頭 (体重 270~365 kg) およびサラブレッド 1 頭 (体重 520 kg) を用いており、サラブレッド種成馬のみを用いた本研究とは供試動物の構成が異なる。したがって、馬の品種間における感受性の差あるいは実験群の体重差が異なる結果を得た要因として考えられる。

本研究および Bryant ら¹⁾ によって示された馬に対するメデトミジンの用量依存性の特性から、静脈内1回投与ではメデトミジン 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 前後でキシラジン 1 mg/kg と同等の効果が得られるものと推測される。England ら²⁾ はキシラジン、デトミジンおよびロミフィジンといった $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬の馬における鎮静効果を比較し、キシラジン 1 mg/kg と同等の鎮静効果をデトミジン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ およびロミフィジン 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で得られたと報告した。デトミジンは欧米で広く馬の鎮静に用いられており^{3-5,7,8)}、その至適投与量は 10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とされている。これらの報告と比較するとメデトミジンでは非常に低い用量で鎮静効果を得られる。これはメデトミジンの $\alpha 2$ -アドレナリン受容体への高い選択性を反映しているものと考えられる¹⁴⁾。

鎮静効果を示した投与量のメデトミジンおよびキシラジンでは投与後に頭部の下垂を認め、メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で最も持続時間が長かった。メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の全頭およびキシラジン投与群の1頭に認められた異常呼吸音は頭部下垂時間の延長によるものと考えられ、これまでの報告と一致した^{1,3)}。メデトミジンおよびキシラジン投与後に認められた徐脈の程度は各投与群においてはほぼ同程度であった。この作用は $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬に共通した所見である^{3,9,10)}。Bryant ら¹⁾ はメデトミジン 5 および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与において同様の結果を報告しているが、本研究では鎮静効果を示さなかった 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の低用量でも徐脈を生ずることが明らかになった。また、これらの徐脈はキシラジンと同様にメデトミジン投与後の房室ブロックに関連していた。本研究では、これらの副作用により何らかの障害を認めた馬はいなかった。

$\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬の中樞性および末梢性作用はヨヒンビン、イダズキサンおよびアチパメゾールといった特異的な拮抗薬を用いることにより回復できる^{3,6,10)}。とくに、アチパメゾールは最も強力な拮抗薬であり、小動物に広く応用されている¹⁸⁾。馬においてもこれら拮抗薬の効果を詳細に検討することにより、メデトミジンをは

じめとする $\alpha 2$ -アドレナリン受容体作動薬の安全性を高めることができるであろう。

以上の結果から、メデトミジンは馬においても有用な鎮静剤であり、至適投与量は 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であると考えられた。また、この投与量に要する費用はキシラジン 1 mg/kg よりもいくぶん安価であり、臨床現場における経済的要求も満足するものであった。しかしながら、運動失調の程度がキシラジンに比較して重度であったことから、メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量では注意を要すると考えられる。

要 約

メデトミジンの馬における鎮静効果をキシラジンと比較した。臨床上健康なサラブレッド種成馬 5 頭を繰り返し用い、3 種類のメデトミジン投与量 (1, 5, および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、キシラジン 1 mg/kg 、および生理食塩水 5 ml を静脈内投与した。メデトミジン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ではキシラジン 1 mg/kg より強い鎮静効果および運動失調を認め、作用時間も延長した。メデトミジン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ではキシラジン 1 mg/kg と同様の作用時間であったが、鎮静効果および運動失調の程度はやや少なかった。メデトミジン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では鎮静効果および運動失調を認めなかった。以上の結果から、サラブレッド種において、起立性で良好な鎮静状態を得られるメデトミジン至適投与量は 5 から 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の間であると考えられた。また、至適投与量におけるメデトミジン経済性はキシラジンより高かった。

文 献

- 1) Bryant, C.E., England, C.W., and Clarke, K.W. (1991): Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. Vet. Rec. 129: 421-423.
- 2) England, G.C.W., Clarke, K.W., and Goossens, L. (1992): A comparison of the sedative effects of tree $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists (romifidine, de-

- tomidine, and xylazine) in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 15 : 194-201.
- 3) Hall, L.W. and Clarke, K.W. (1991) : *Veterinary Anaesthesia*, 9th ed., pp. 58-64. B. Tindall, London.
- 4) Joche, W. and Hamm, D. (1986) : Sedation and analgesia with DOMOSSEDAN (Detomidine hydrochloride) in horses: dose response studies on efficacy and its duration. *Acta Vet. Scand.* 82 : 69-84.
- 5) Lowe, J.E. and Hilfiger, J. (1986) : Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using I.V. and I.M. routes of administration. *Acta Vet. Scand.* 82 : 85-95.
- 6) Luna, S.P.L., Beale, N.J., and Taylor, P.M. (1992) : Effects of atipamezole on xylazine sedation in ponies. *Vet. Rec.* 130 : 268-271.
- 7) Matthews, N.S., Hartsfield, S.M., Cornick, J.L., Williams, J.D., and Beasley, A. (1991) : A comparison of injectable anesthetic combinations in horses. *Vet. Surg.* 20 : 268-273.
- 8) MacDonald, E., Scheinin, H., and Scheinin, M. (1988) : Behavioral and neurochemical effects of medetomidine, a novel veterinary sedative with potent adrenoceptor agonistic actions. *Eur. J. Pharmacol.* 158 : 119-127.
- 9) Muir, W.W. (1991) : Standing chemical restraint in horses; tranquilizers, sedatives, and analgesics. In : *Equine anesthesia, monitoring and emergency therapy* (Muir, W.W. and Hubbell, A.E. ed.), pp. 247-280. Mosby-Year Book, St. Louis.
- 10) Savola, J.-M. (1989) : Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet. Scand.* 85 : 39-47.
- 11) Nilsfors, L., Garmer, L. and Adolfsson, A. (1989) : Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs—clinical study. *Acta Vet. Scand.* 85 : 155-159.
- 12) Vaha-Vahe, T. (1989) : The clinical efficacy of medetomidine. *Acta Vet. Scand.* 85 : 151-153.
- 13) Vainio, O., and Vaha-Vahe, T. (1989) : Sedative and analgesic effect of medetomidine in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 12 : 225-231.
- 14) Virtanen, R. (1989) : Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta. Vet. Scand.* 85 : 29-37.