原 著

キシラジン・リドカインによる牛腰椎分節硬膜外麻酔の評価

田口 清, ニノ宮青葉, 阿部紀次, 山田明夫

Evaluation of Xylazine/Lidocaine for Segmental Lumbar Epidural Analgesia in Cows

Kiyoshi TAGUCHI, Aoba NINOMIYA, Noritsugu ABE, and Haruo YAMADA

(平成6年10月24日受付/平成7年9月30日受理)

SUMMARY

Segmental lumbar epidural analgesia was evaluated in 8 adult cows (four cows were used twice at weekly interval) using 2% lidocaine (Group L), a combination of lidocaine and xylazine (Group LX), and 2% lidocaine with an intravenous injection of xylazine (Group LivX). Analgesia was defined as a lack of response to pinprick and towel forceps pinch on the skin of the flank. A significant difference in time from drug administration to onset of analgesia among the groups was not found. Duration of analgesia was significantly longer in Group LX (110.6 ± 1.7 min) than in Group L (51.2 ± 28.5 min). Analgesic area in Group L was significantly smaller than those of the other two groups. Time to obtain maximum analgesic area after epidural injection in Group LivX (12.5 ± 11.0 min) was faster than in Group L (38.7 ± 18.8 min). Mild sedation in Group LX developed at 20 ± 11.5 min after epidural injection and lasted for 100.0 ± 11.5 min, which was significantly longer than 40.0 ± 17.3 min in Group LivX. Pulse rate was not significantly altered in any of the groups. Respiratory rate in Group LX and Group LivX decreased at 30 and 60 min after epidural injection, but significant decrease in PaO_2 was observed only in Group LivX at 10 min after epidural injection (89.7 ± 8.9 mmHg). Epidural lidocaine/xylazine provided prolonged duration of analgesia, large analgesic area on the flank, mild sedation, and no effects on arterial blood gas values.

Key words : cow (牛), epidural analgesia (硬膜外麻酔), xylazine (キシラジン)

プロカインによるウシの腰椎分節硬膜外麻酔は Arthur¹⁾ および Skarda²⁰⁾ によって報告され、起立位での臍部切開および乳房の手術に応用可能であることが報告されている。近年、 α_2 アドレナリン受容体作動薬であるキシラジンによる牛^{4,5,12)} および馬^{13,15)} の尾椎硬膜外麻酔が報告され、安全

かつ効果的な無痛法であることが報告されている。また牛²⁴⁾、馬¹⁰⁾、ラマ¹¹⁾ におけるキシラジン・リドカイン混合液による硬膜外麻酔では鎮痛効果の発現が迅速で、かつ鎮痛効果の持続時間が延長することが認められている。本研究では起立位のリドカインによる腰椎分節硬膜外麻酔時のキシラジン投与による効果を知る目的でキシラジンを硬膜外腔または静脈内投与した場合の鎮痛および鎮静効果と酸・塩基平衡に及ぼす影響をリドカイン単独の腰椎分節硬膜外麻酔と比較した。

帯広畜産大学獣医学科家畜外科学講座 (帯広市稲田町, 〒080)

Department of Veterinary Surgery, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Obihiro, Hokkaido 080, Japan

材料および方法

供試牛：体重 433～628 kg の 8 頭のホルスタイン種雌牛に対して 12 回の前腰椎分節硬膜外麻酔を行った。同一牛では 1 週間以上の間隔をおいて実施した。

腰椎分節硬膜外麻酔法および薬液投与法：12 cm, 16 G の Tuohy 針を第 13 胸椎・第 1 腰椎間から正中法¹⁹⁾で硬膜外腔に刺入し、Hanging-drop 法³⁾で針が硬膜外腔に刺入されたことを確認した。硬膜外腔に刺入された Tuohy 針から側孔タイプの持続硬膜外ブロック用カテーテル^{a)}を挿入し、針先からカテーテルが約 10 cm 出るように留置し、カテーテルをゆっくり引き戻しながら 2 ml/min の速度で薬液を注入した。薬液投与は次の 3 種類の方法で、各 4 頭ずつ、同一牛に同種の薬液を使用することなく実施した。すなわち、L 群は 2% 塩酸リドカイン 6 ml と生理食塩液 0.0025 ml/kg の混合液の硬膜外投与群、LX 群は 2% 塩酸リドカイン 6 ml と 2% 塩酸キシラジン 0.0025 ml/kg (0.05 mg/kg) の混合液の硬膜外投与群、LivX 群は 2% 塩酸リドカイン 6 ml の硬膜外投与中 3 ml を注入したところで 2% 塩酸キシラジン 0.0025 ml/kg (0.5 mg/kg) を頸静脈内注射した群である。いずれも硬膜外腔に薬液を注入し終わった時点をも 0 分とした。

鎮静および鎮痛効果の判定法：鎮静効果は外界への無関心、上眼瞼の下垂、頭頸部の下垂いずれかの症状がみられた場合とし、L 群、LX 群、LivX 群間の鎮静効果の発現時間、鎮静効果の持続時間を比較した。鎮痛効果は第 13 胸神経から第 3 腰神経までの各神経の知覚領域の pin prick²⁰⁾および pinch test によって行った。pin prick 法は 18 G 注射針を用いて皮膚および筋肉に刺入する方法および pinch test はタオル鉗子によって皮膚を鉗圧する方法で、いずれも同一箇所を数回行った。これらに対する牛の後肢の蹴上や踏み変え、刺激皮膚周囲皮膚の反応および頭頸部を上下あるいは左右に振る反応のすべてが認められない

場合、痛覚消失と判定した。皮膚の無痛領域の評価によって麻酔されていると判断された脊髄神経の最大数（最大麻酔脊髄神経数）および最大無痛領域の得られた時間を測定した。鎮静および鎮痛効果の判定は薬液投与直前 (baseline), 投与後 5, 10, 30, 60, 90 および 120 分に行った。鎮静および鎮痛効果の持続時間は効果の発現後、最後に鎮静および鎮痛効果の認められた時間までの時間差とした。鎮痛効果の判定は各牛において左側と右側についてそれぞれ実施し、L 群、LX 群および LivX 群の左右側平均の鎮痛効果の発現時間、鎮痛効果の持続時間、最大麻酔脊髄神経数、最大無痛領域の得られた時間を比較した。聴診による心拍数と呼吸数の測定を薬液投与直前 (baseline), 投与後 10, 30, 60, 90 および 120 分に実施し、これらの各群内の変動の有意性について検定した。

血液ガス分析検査法：耳介動脈に 22 G, 32 mm のカテーテル^{b)}を留置し、これより血液ガス測定用採血器具セット^{c)}を用いて、薬液投与直前 (baseline), 投与後 10, 30, 60, 90 および 120 分に採血した。採血後直ちに血液ガス分析装置^{d)}を用いて、血液 pH, PaCO₂ および PaO₂ を測定し、得られた値を検査牛の baseline の体温で補正して用いた。また重炭酸濃度 (HCO₃) および過剰塩基 (BE) は薬液投与直前のヘモグロビン濃度を加味して同装置で演算されたものを用いた。各群内の血液 pH および血液ガス値の経時的変動の有意性について検定した。

統計解析法：LX 群、L 群および LivX 群の 3 群間の鎮痛効果の発現時間、鎮痛効果の持続時間、最大麻酔脊髄神経数、最大鎮痛領域の得られた時間の比較は Kruskal-Wallis 法を用いて 5% の有意水準で検定し、有意なものに対してどの群間に差があるかを Wilcoxon 順位和検定を用いて 1% 以下の有意水準で検出した。LX 群と LivX 群間の鎮静効果の発現時間および鎮静持続時間の比較は Wilcoxon 順位和検定を用い、有意水準を 5% 以下とした。各群内の心拍数、呼吸数、血液 pH

b) サーフロー留置針 C 型, テルモ, 東京。

c) ニプロセフラー G-25, ニプロ, 東京。

d) pH/血液ガス分析装置 238, チバ・コーニングダイアクリティクス, 東京。

a) 1 PENRIFIX-Katheter, ビー・ブラウンジャパン, 東京)

および血液ガスの経時的変動は一元配置分散分析法の反復測定法および多重比較 (Scheffe 法) によって検定し、有意水準を 5% 以下とした。

成 績

鎮痛効果：鎮痛効果の発現は 3 群間に差はみられなかった。鎮痛効果の持続時間は LX 群で L 群より有意に延長した ($p < 0.05$)。最大麻酔脊髄神経数は LX 群および LivX 群で L 群より有意に多かった ($p < 0.05$)。また、LivX 群は L 群より有意に ($p < 0.05$) 短時間で最大無痛領域が得られた (Fig. 1)。硬膜外麻酔を実施したすべての個体の膝部における最大無痛領域は左側と右側で相違することはなかった。

鎮静効果：L 群では鎮静効果は認められなかった。LX 群では 20.0 ± 11.5 分に鎮静効果が発現し、 100.0 ± 11.5 分持続した。これらは LivX 群の鎮静効果の発現時間 (5.0 ± 11.5 分) より有意 ($p < 0.05$) に遅く、また LivX 群の鎮静効果持続時間 (40.0 ± 17.3 分) より有意 ($p < 0.05$) に長かった (Fig. 2)。なおどの群においても過度の鎮痛効果や鎮静効果のため重度の運動失調を示したり、腹臥してしまう例は認められなかった。

心拍数および呼吸数への影響：心拍数はすべての群内で有意な経時的変動は認められなかった。

Fig. 2 Comparison of sedative effects between group LX and group LivX. Asterisks indicates significant ($p < 0.05$) differences.

呼吸数は L 群で有意な経時的変動は認められなかったが、LX 群および LivX 群の 30 および 60 分値はそれぞれの baseline 値より有意 ($p < 0.05$) に減少した (Fig. 3)。

血液 pH および血液ガス値への影響：どの群においても血液 pH および PaCO_2 の有意 ($p < 0.05$) な経時的変動は認められなかった。LivX 群の PaO_2 の 10 分値は baseline 値に比較して有意に低下したが、L 群および LX 群では PaO_2 の経時的変動は認められなかった。また、 HCO_3^- と BE

Fig. 1 Comparison of analgesic effects between group L, group LX and group LivX. □ = group L, ▨ = group LX, ▩ = group LivX. Asterisks indicate significant ($P < 0.05$) differences from group L.

Fig. 3 Changes in mean heart rate and respiratory rate after epidural injection in each group. Asterisks indicate significant ($p < 0.05$) differences from baseline values; bars indicate SD; B=baseline.

は LivX 群の 30 および 60 分値, LX 群の 60, 90 および 120 分値はそれぞれの baseline 値と比べて有意 ($p < 0.05$) に増加した (Fig. 4)。

考 察

本研究では、リドカインによる腰椎分節硬膜外麻酔時にキシラジンを同時に硬膜外投与することによって鎮痛持続時間が延長し、広範囲の無痛領域が得られること、またキシラジンを同時に静脈内投与することによって広範囲の無痛領域がより短時間で得られることが確かめられた。

キシラジンの硬膜外投与による鎮痛持続時間の延長はリドカインの血管拡張作用を抑制し、硬膜外腔から血中への薬物吸収を遅延させることによると考えられる^{2,6)}。しかし、血管拡張薬の投与によって鎮痛効果を逆転させることができないこと¹⁸⁾から必ずしもこの機序によってのみ説明することはできない。その他には α_2 受容体作動薬が

Fig. 4 Changes in mean arterial blood gas, gas tensions, bicarbonate and base excess after epidural injection in each group. Asterisks indicate significant ($p < 0.05$) differences from baseline values; bars indicates SD; B=baseline.

脊髄背角膠様質に多く分布する²⁵⁾受容体と結合し、痛覚に関連する神経伝達物質である substance P の放出を抑制する機序¹⁷⁾が説明されている。キシラジンの硬膜外投与による無痛領域の拡大はキシラジンが硬膜外腔から脳脊髄液中に移行し、脊髄内の広い範囲へ拡散するため²⁶⁾であるとも考えられる。 α_2 受容体作動薬を後方の硬膜外腔に投与して得られる無痛効果は脊髄切断によって減退されないことから、この無痛効果は α_2 受容体作動薬の脊髄での局所効果が主体であると考えられている^{16,21)}。本研究でもキシラジンを硬膜外腔に投与した方 (LX 群) が静脈内に投与する (LivX 群) より鎮痛持続時間の延長する傾向

がみられた。しかし、キシラジンの静脈内投与 (LivX 群) においても無痛領域の拡大が得られ、キシラジンの中枢内での α_2 受容体に対する作用も牛における痛覚伝達調節に重要であると思われた。

本実験は起立位での膝部切開術のための麻酔を想定したため、膝部領域の支配神経である第 13 胸神経から第 3 腰神経までの脊髄神経の麻酔効果のみ評価した。したがって、LX 群および LivX 群における無痛領域の拡大時には膝部領域支配脊髄神経より多い脊髄神経が麻酔された可能性も考えられるが、後肢の運動失調がみられなかったこと、および心拍数の変動が認められなかったことから大腿神経枝を含む第 4 腰神経から尾側、および心臓支配神経枝を含む第 4 胸神経から頭側の脊髄神経までは麻酔効果が及んでいなかったと考えられた。

α_2 受容体作動薬を硬膜外投与した場合に得られる鎮静効果は硬膜外腔から血中に吸収されたキシラジンによる中枢性のものと考えられている⁸⁾。本実験でキシラジンを硬膜外腔へ投与することによって得られた鎮静効果は牛の起立位の手術において保定や衛生的手術を実施する上で非常に有益であると思われた。また、キシラジンの硬膜外腔への投与は静脈内投与に比較して鎮静効果の発現が遅いが、鎮静持続時間が 2 倍以上延長し、長時間の鎮静が必要な手術ではキシラジンの硬膜外腔への投与がよいと考えられた。

LX 群および LivX 群では呼吸数の減少がみられたが、LivX 群のみに PaO_2 の有意な低下がみられた。羊のキシラジンの静脈内投与では末梢の α_2 受容体作用を介する気道収縮または肺血流量の変化²³⁾、あるいは羊に対する α_2 受容体作動薬であるクロニジン⁹⁾ の静脈内投与では一時的な血小板凝集と肺の微小塞栓による低酸素血症の機序が推察されている。LivX 群にみられた PaO_2 の低下は PaCO_2 の増加を伴っておらず、羊にみられるような末梢での α_2 受容体の作動効果も推測され、その機序についてはさらに検討が必要である。一方、牛のキシラジン 0.05 mg/kg 単独の尾椎硬膜外投与では呼吸数の減少とともに PaO_2 の

低下および PaCO_2 の増加がみられ、これらは低換気によるものと考えられている¹²⁾。また、この時キシラジンの尾椎硬膜外投与後 5 分以内に鎮静効果が発現したが、これは本研究における腰椎硬膜外投与よりもキシラジンが急速に血中に吸収されたことを示すと考えられる。おそらく硬膜外腔の部位によって硬膜外腔の容積や脂肪量が異なり、血中への吸収速度が異なるためであると考えられる。

LivX 群にみられた PaO_2 の低下は一時的で、その後前値に復したが、心肺系に疾病を有する動物や胎子がすでに危険な状態に陥っている場合の帝王切開術などにおいては悪影響を及ぼす可能性がある。これに対してキシラジン・リドカイン混合液による腰椎分節硬膜外麻酔では PaO_2 の有意な低下は認められず、安全であることが確かめられた。牛のキシラジンの通常使用量の全身投与^{7,22)} あるいは 0.05 mg/kg 単独の尾椎硬膜外投与¹²⁾ では代謝性アルカローシスの所見が認められ、LX 群および LivX 群においても HCO_3^- 、BE の増加がみられたが、その要因は不明であった。

本実験ではキシラジン単独の腰椎分節硬膜外麻酔について検討しなかったが、馬¹⁰⁾ やラマ¹¹⁾ におけるキシラジン・リドカイン混合液による後方硬膜外麻酔ではキシラジン単独の後方硬膜外麻酔に比べて鎮痛効果の発現が速く、鎮痛効果の持続時間も長いとされている。牛のキシラジン・リドカイン混合液による腰椎分節硬膜外麻酔においてもこのような効果が認められるかどうか今後検討する必要がある。

本実験ではキシラジン・リドカイン混合液による腰椎分節硬膜外麻酔はリドカイン単独の硬膜外麻酔に比較して広範囲の無痛領域が得られ、鎮痛持続時間も延長した。さらにこの麻酔による血液ガスの変動も認められず、有効かつ安全な麻酔法であると考えられた。

要 約

8 頭の成乳牛に 12 回の腰椎分節硬膜外麻酔を行った。リドカインの硬膜外注射 (L 群)、キシ

ラジン・リドカイン混合液の硬膜外注射 (LX 群), およびリドカインの硬膜外注射と同時にキシラジンを静脈内投与した場合 (LivX 群) の鎮痛効果, 鎮静効果および酸・塩基平衡に及ぼす影響を比較した。鎮痛効果の発現時間は 3 群間に差がみられなかったが, LX 群は L 群に比べて鎮痛効果の持続時間が延長した。L 群の膝部における無痛領域は LX 群および LivX 群に比較して狭かった。また LivX 群の最大鎮痛領域が得られるまでの時間は L 群のそれより短かった。LX 群では硬膜外注射後 20 ± 11.5 分で軽度の鎮静効果が発現し, 100 ± 11.5 分持続した。これは LivX 群の鎮静効果の持続時間 (40.0 ± 17.3 分) より有意に長かった。全群で心拍数の変動は認められなかったが, LX 群および LivX 群で硬膜外薬液投与 30 および 60 分後に呼吸数の有意な減少がみられた。しかし, LivX 群のみに硬膜外薬液投与 10 分後に PaO_2 の有意な低下がみられた。キシラジン・リドカイン混合液による腰椎分節硬膜外麻酔はリドカイン単独の硬膜外麻酔に比べて鎮痛効果の持続時間の延長, 膝部のより広範囲の無痛効果, および軽度の鎮静効果が認められた。また, 硬膜外麻酔中の血液ガス値の変動も認められなかった。

献 文

- 1) Arthur, G. (1956) : Some notes on a preliminary trial of segmental epidural anesthesia of cattle. *Vet. Rec.* 36 : 254-256.
- 2) Bedder, M.D., Kozody, R., Palahniuk, R.J. (1986) : Clonidine prolongs caudal tetracaine spinal anaesthesia. *Can. Anesth. Soc. J.* 33 : 591-596.
- 3) Botelho, R.J. (1992) : 局所麻酔法. MGH 麻酔の手引き, 第2版 (稲田 豊 監訳) pp. 181-204. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京.
- 4) Caulkett, N., Cribb, P.H., Duke, T. (1993) : Xylazine epidural analgesia for cesarean section in cattle. *Can. Vet. J.* 34 : 674-676.
- 5) Caulkett, N.A., MacDonald, D.G., Janzen, E.D., Cribb, P.N., Fretz, P.B. (1993) : Xylazine hydrochloride epidural analgesia : A method of providing sedation and analgesia to facilitate castration of mature bulls, *Comp. Cont. Edu. Pract. Vet.* 15 : 1155-1159.
- 6) Crosby, G., Russo, M. (1987) : The spinal blood flow effect of subarachnoid clonidine (abs). *Anesthesiology* 67 : A417.
- 7) DeMoor, A., Desmet, P. (1971) : Effect of rompun on acid-base-equilibrium and arterial O_2 pressure in cattle. *Vet. Med. Rev.* 213 : 163-169.
- 8) Drew, G.M., Gower, A., Marriott, A.S. (1979) : α_2 adrenoceptors mediate clonidine induced sedation in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 67 : 133-141.
- 9) Eisenach, J.C. (1988) : Intravenous clonidine produces hypoxemia by a peripheral α_2 adrenergic mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244 : 247-252.
- 10) Grubb, T.L., Riebold, T.W., Huber, M.J. (1992) : Comparison of lidocaine, xylazine, and xylazine/lidocaine for caudal epidural analgesia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201 : 1187-1190.
- 11) Grubb, T.L., Riebold, T.W., Huber, M.J. (1993) : Evaluation of lidocaine, xylazine, and a combination of lidocaine and xylazine for epidural analgesia in llamas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203 : 1441-1444.
- 12) Jean, G.S., Skarda, R.T., Muir, W.W., Hoffsis, G.F. (1990) : Caudal epidural analgesia induced by xylazine administration in cows. *Am. J. Vet. Res.* 51 : 1232-1236.
- 13) LeBlanc, P.H., Caron, J.P., Patterson, J.S. (1988) : Epidural injection of xyla-

- zine for epidural analgesia in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 193 : 1405-1408.
- 14) LeBlanc, P.H., Caron, J.P. (1990) : Clinical use of epidural xylazine in the horse. Equine Vet. J. 22 : 180-181.
- 15) LeBlanc, P.H., Eberhart, S.W. (1990) : Cardiopulmonary effects of epidurally administered xylazine in the horse. Equine Vet. J. 22 : 389-391.
- 16) Murata, K., Nakagawa, I., Kumeta, Y. (1989) : Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. Anesth. Analg. 69 : 185-191.
- 17) Pernow, B. (1983) : Substance P. Pharmacol. Rev. 35 : 85-141.
- 18) Reddy, S.V.R., Maderdrut, J.L., Yaksh, T.L. (1980) : Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. J. Pharmacol. Exp. Ther. 213 : 525-532.
- 19) 佐々木博一 (1988) : 獣医麻酔の基礎と実際, 獣医麻酔外科学会編, 161-166, 学窓社, 東京.
- 20) Skarda, R.T., Muir, W.W. (1979) : Segmental lumbar epidural analgesia in cattle. Am. J. Vet. Res. 40 : 52-57.
- 21) Spaulding, T.C., Venafro, J.J., Ma, M.G. (1979) : The dissociation of the antinociceptive effect of clonidine from supraspinal structures. Neuropharmacology. 18 : 103-105.
- 22) 高瀬勝悟, 小笠原成郎, 笹森知子, 小笠原俊実, 加藤千恵子 (1974) : 牛に対する Bay Va 1470 の鎮静, 鎮痛効果について. 獣畜新報 606 : 15-22.
- 23) Waterman, A.F., Nolan, A., Livingstone, A. (1987) : Influence of idazoxan on respiratory blood gas changes induced by α_2 adrenoceptor agonist drugs in sheep. Vet. Rec. 121 : 105-107.
- 24) 山田明夫, 田口 清, 阿部紀次 (1993) : 牛の局所麻酔—硬膜外麻酔を中心として—. 獣医麻酔外科誌. 24 (Suppl) (2) : 23-27.
- 25) Young, M.B., Kuhar, M.S. (1980) : Noradrenergic alpha 1 and alpha 2 receptors : light microscopic autoradiographic localization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77 : 1696-1700.
- 26) Zaugg, J.L., Nussbuaum, M. (1990) : Epidural injection of xylazine a new option for surgical analgesia of the bovine abdomen and udder. Vet. Med. 85 : 1043-1046.