

## 術中の麻酔と鎮痛：

麻酔とは全ての感覚が知覚できない状態をいう。薬効には差があるため、手術などの疼痛を伴う処置を開始する前に麻酔深度を判定しなければならない。

動物が外科的刺激に反応して疼痛を感じることがないように、適切な麻酔深度および鎮痛強度に達していなければならない。切開する前に両方の後足裏を傷つかない程度に 3~4 回強くつまんで (toe pinch 反射)、動物の感覚および疼痛の知覚を検査する。動物が肢を引っ込めたり、呼吸速度が上がったりした場合は、麻酔が軽すぎる。前肢に toe pinch 反射が認められなくても疼痛が知覚されていることがあるため、この指標は確実ではない可能性がある。麻酔薬投与後の経過時間を計測し、その時間を効果が最大となるまでの時間 (予想) と比較する。麻酔の効果が現れるまでに予想より時間がかかる場合もある。あるいは手術時間が延びた場合、麻酔が切れるおそれがある。麻酔が不十分で、それが上記のいずれの時間的要因によるものでもない場合は、麻酔用量を増量しなければならない可能性がある。

先制鎮痛とは疼痛が起きる前にこれを予防することである。全身麻酔を補うために、切開前に局所麻酔薬を投与して身体の一部を麻痺させる。局所麻酔によって術後および治療中の術創の疼痛が軽減される。疼痛発作が起きる前 (例、切開前) の全身鎮痛薬投与によっても先制鎮痛が行える。鎮痛薬は一般的に術前に投与した方が高い効果が得られる。

術後痛の多くは切開部の皮膚および体壁に生じる感覚によるものである。これらの組織を切開する前に局所神経麻酔を行うことにより術後の疼痛と苦痛が大きく軽減される。

皮膚および組織を切開すると、感覚神経が興奮して脳に刺激を伝達し、これが痛みと解釈される。全身麻酔下にある動物には意識がなく切開部位からの神経刺激を知覚できないため疼痛感覚を認識できない。しかし麻酔が切れると、脳がこれらの神経興奮性刺激を処理するようになり、この働きは術後切開部が治癒するまで持続する。その結果、術創に疼痛を生じ、触れたり動いたりすることに敏感になる。

切開前に全身鎮痛薬または局所麻酔薬が浸潤すると、組織切開により生じる感覚神経の興奮が遮断または低下する。動物が覚醒した時に、切開部位からの感覚刺激が減弱し、また術創の疼痛が初期および創の治療期間中を通じて大きく軽減される。

局所麻酔薬は皮下注射して切開部位の付近に浸潤させる。麻酔薬が拡散して効果を発揮するまで少し時間を置いてから手術を開始する。

効果的で簡単な鎮痛法 (麻薬取締局の規制下にある麻薬を必要としない) は、1~2% のリドカインと 0.5% のブピバカインの 50/50 混合液を調製して行う。この方法は低価格で投与しやすい。術者は閉鎖直前、できれば切開前に切開部に浸潤させることができる。リドカインは投与のほぼ直後から 20~40 分間疼痛を抑制し、ブピバカインは 4~6 時間とより長く疼痛を抑制する。ブピバカイン注射は刺激性が高い傾向があるため、動物を麻酔して

から注射することを推奨する。リドカイン／ブピバカイン注射は切開部の疼痛しか制御できないため、大手術には通常全身麻酔が必要である。リドカインとブピバカインの用量はそれぞれ 10 および 6 mg/kg を超過しないこと。これより用量が高いと心不整脈が起きるおそれがある。

### げっ歯類への吸入薬投与方法

げっ歯類に揮発性物質を投与する最も優れた方法は、高精度気化器と麻酔チャンバーを単独でまたはげっ歯類に適したサイズのフェイスマスクとともに使用することである。**LARC** には高精度気化器を使用して吸入麻酔薬（イソフルラン）をげっ歯類に安全かつ効果的に投与できる装置が用意されている。この装置の使用に関する詳細は **LARC** に問い合わせられたい。げっ歯類を導入チャンバーに入れる。麻酔が終了した動物はチャンバーから取り出し、フェイスマスクを装着して麻酔を維持する。チャンバーとマスクによる麻酔はともに動物に投与する麻酔ガスの濃度を正確に調節するために高精度気化器を使用する。気化器に注入した液状麻酔薬を気化するには酸素流が必要となるため、動物には酸素も供給して血中酸素飽和度の維持を助ける。チャンバーまたはフェイスマスクによる投与には、かなり大きい新鮮ガス流量を必要とするため、職員への曝露を防ぐために廃棄麻酔ガスを適切に排除する必要がある。一般的にイソフルラン麻酔は注射麻酔より優れている。動物への導入および回復速度がより速く、ガスのほぼ 100% が代謝されずに（代謝されるイソフルランは 1% 未満）肺から排出される。そのため麻酔深度の管理により優れ、実験変数が最小限に抑えられる傾向がある。

高精度気化器は製造業者の推奨する頻度で再認証を受けなければならない。製造業者による推奨頻度の規定がない場合は年 1 回認証を受けなければならない。

高精度気化器を使用せずにガスを送出する場合は前述のガイドラインに従ってもよい。

### げっ歯類の麻酔の監視

以下は、げっ歯類の麻酔深度の評価に用いることができるパラメータである：

- ・ 横臥、目的行動の喪失
- ・ 筋弛緩
- ・ 発声喪失
- ・ 嫌悪刺激（例、趾をつまむ）への反応喪失

ほとんどの場合、心血管と呼吸を評価するために行えるのは胸壁運動の観察による呼吸速度の確認と、胸壁を通じた心尖脈の触診に限られる。

げっ歯類はより大型の種と比べて体容積に対する体表面積の比率が高いため、げっ歯類を順調に麻酔から回復させるためには体温管理が不可欠である。体温は尾、足底、耳から放散され、深部体温と表面体温が急激に低下する。こうして低体温症に至ると麻酔代謝が低下して麻酔薬の尿中排泄量が減少する。

## 麻酔下のげっ歯類の支持療法

麻酔下のげっ歯類の体温が環境中に放散されるのを最小限に抑えるには、次のような方法がある。手術室の室温を上げる；保温毛布（例、温水循環式毛布）またはドレープを動物とステンレス鋼製の手術台の間に敷く；保温ランプを使用する（設置場所に注意！）；術中、体腔から器官が露出するのを最小限に抑える；動物を保温毛布の上で、または温度管理したケージ内で回復させる；麻酔エピソードの前、間またはその後に加温輸液を皮下または腹腔内に注射する；断熱材として機能する床敷の上で回復させる；回復中、ケージに複数の動物を入れて身を寄せ合えるようにし、体温調節を促す。意識のないげっ歯類を意識があるげっ歯類と同じケージに入れてはならない（活発なげっ歯類は麻酔下のげっ歯類を傷つける傾向がある）。

げっ歯類は体格が小さく代謝速度が速いためエネルギー必要量が多いが、必要エネルギーを供給するために動員できる脂質の蓄積量は非常に少ない（特にマウスの場合）。低血糖症を防ぐために回復中の栄養補給が不可欠である。栄養補給は動物が歩行、摂食できるまでに十分回復した後、できるだけ速やかに高品質のげっ歯類用のペレット飼料を与えるだけでよい（注記—げっ歯類は嘔吐しないため、通常麻酔前の絶食は行わない）。

水分欠乏は加温生理食塩水、乳酸加リンガー液、補液（例、Normosol）のいずれかを皮下または腹腔内注射すれば補正できる。

げっ歯類の麻酔には瞬きを抑制する注射麻酔薬（例、ケタミン）を使用することが多いことから、角膜潰瘍を予防するための眼の潤滑を保つことが重要である。

### 術中管理

#### ・監視：

- 麻酔下の動物は術中を通じて監視し、適切な麻酔レベルにあることを確認しなければならない。
- 麻酔レベルは動物の趾、尾、耳のいずれかをつまんで反射反応をみれば確認できる。
- 動物に少しでも反応が見られる場合は麻酔が軽すぎることを示しており、さらに麻酔薬を投与しなければならない。
- 監視しやすいのは粘膜や桃色の足底など露出している組織の色である。暗くくすんだ灰色や青色ではなく鮮やかな桃色や赤色であれば、組織に灌流が認められ、酸素が供給されていることを示している。
- 呼吸パターンと呼吸数も麻酔深度を示す指標である。
- ラットおよびマウスの深部体温を監視してもよい。
- パルスオキシメーターを用いて脈拍および酸素飽和度を監視することができる。
- 心電図も用いてもよい。

**\*\*呼吸—低酸素状態に陥ると動物は「蒼白」になる（無毛部位）。**

—酸素供給が必要かどうか評価する…専用装置は不要である。タンク（低流量に設定）から酸素を供給するチューブを動物の鼻の付近で手術台にテープで留めてもよい。またはシリンジのケースすなわちバレルでフェイスマスクを作成してもよい。

—気道の開存性維持

- 動物の頭部と頸部の位置を慎重に決定する。
- 血液、粘液、その他の物質による気道の遮断を防ぐ。

—呼吸速度が徐々に低下している場合：

- 術中であれば胸部を軽く圧迫して換気を補助する。
- 手術が終了している場合は麻酔拮抗薬（場合に応じて）または呼吸刺激薬（例、ドキサプラム）を投与する。

**\*\*心血管機能—組織灌流が低下すると動物の無毛部分（通常桃色）が「白色」に変化する。**

—心機能障害の原因を突き止める。

- **過剰麻酔**—場合に応じて拮抗薬または抗コリン作用薬（例、アトロピン）を投与する。
- **低体温症**—げっ歯類の手術死の最大の原因。
- **出血**—200 g のラットの出血量が 3~4 ml に達すると不可逆性ショックが起きる。
  - 外科手技により失血を最小限に抑える。
  - 輸血—近交種には最適；交差適合試験は不要（出血リスクが高い場合はすぐに使用できるドナーを準備しておく）。  
\*\*非近交種—1 回の輸血なら問題はないと考えられる。
  - 血液体積は約 70 ml/kg である。体積の 10% の失血は許容範囲内であるが、20~25% を失うとショックが起きる。

	Blood Vol	10% loss	20% loss (shock risk)
Mouse 20 g	1.5 ml	0.15 ml	0.3 ml
Rat 200 g	15 ml	1.5 ml	3.0 ml

—輸液療法を検討する—心血管機能の支援または脱水の予防。

術後 1~2 日は動物の食餌および水分摂取量が減少する。滅菌、加温した生理液を投与（皮下、腹腔内、静脈内）すれば術後の失血量と水分摂取の減少量を補うことができる。

- マウスの推奨補液量は皮下投与で 17~33 ml/kg（20 g のマウスで~0.3-0.7 ml）、腹腔内投与で 33 ml/kg（20 g のマウスで~0.7 ml）である；ラットの場合は皮下投与または腹腔内投与で 25 ml/kg（200 g のラットで~5 ml）である。回復期間が長引くことが予想される、あるいは大量出血の可能性がある場合は、体

温まで加温した滅菌 LRS または生理食塩水を術前に注射してもよい。

- あるいは 2 ml/100 g/時の速度で静注する。必要に応じて静注できるように、術前に尾静脈カテーテルを挿入してもよい。

—術後 12～24 時間の間、動物の水分摂取量が減少するかどうかを判断する。前項のガイドラインに従い補液する。

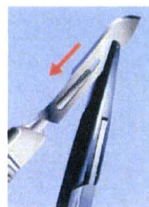
ECG—低振幅と高レートをモニタリングできる性能が必要。  
血圧測定用尾カフ。

### 外科手技：

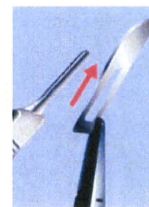
- 術中は手袋をはめた手の動作と滅菌器具の移動を制限して術野の汚染を最小限に抑える。
- 皮膚または体壁にある大血管を回避するために計画的に切開する。
- 壊死の原因となるため組織は丁寧に扱い、組織を圧排する際には過剰な力を加えない。
- 出血は回避または最小限に抑えなければならないが、出血した場合は滅菌ガーゼスポンジ、綿棒、ゲルフォーム・スピアで血液を吸い取る。組織を損傷し、新たな出血が生じる原因となるおそれがあるため、拭き取るような動作は避け、吸い取るようにすること。
- 創が汚染した場合は加温した滅菌 LRS または生理食塩水で汚染部位を流し洗う。

器具の取り扱い： 通常はハサミと止血鉗子は親指と薬指で持つ。ピンセットはペンシルグリップで持つ。

以下の写真は器具の正しい（または誤った）持ち方である：



Safe surgical blade loading

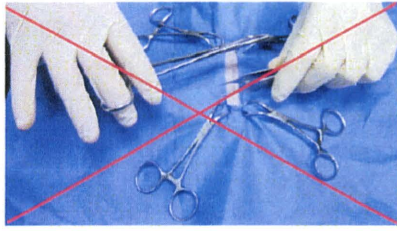


Safe surgical blade unloading

外科用ブレードの安全な取り付け方

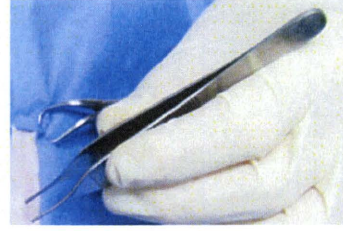
外科用ブレードの安全な取り外し方





Wrong instrument holding

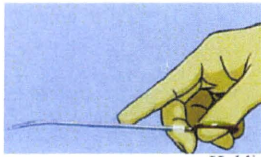
器具の間違った持ち方



Pencil grip technique for holding thumb forceps

ペンシルグリップでピンセットを持つ

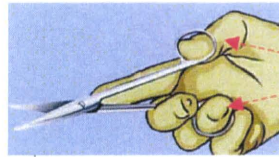
前頁のピンセットの握り方の写真を参考にして、この資料の2ページの写真をについて考えてみよう。2ページの写真の持ち方で誤っている点はどこか？



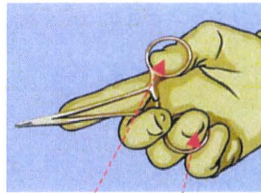
Holding hemostats or scissors  
Thumb & Ring finger

親指と薬指

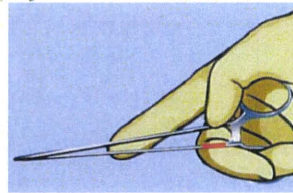
止血鉗子またはハサミの持ち方



Thumb &  
Ring finger



Holding the needle driver  
Thumb & Ring finger



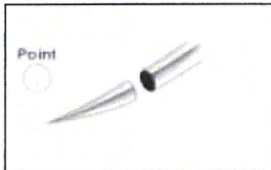
Palming the needle driver

ニードルドライバーの持ち方 ニードルドライバーの握り方

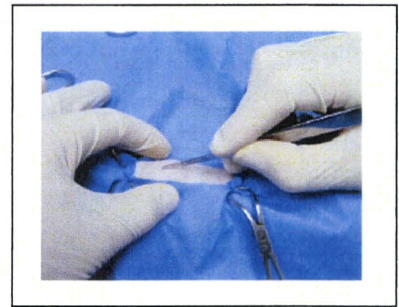
皮膚切開： 利き手でない方の親指と人差し指で切開部の両側を押さえ、利き手でメスのハンドルを握る。

ニードルの種類：ニードルで縫合する場合は組織の種類に合った種類のニードルを使用する。

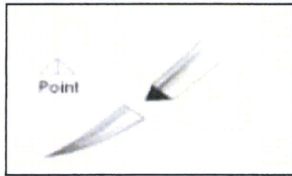
軟組織－内部組織（例、腸、筋肉、腹膜）にはテーパード（丸型）ニードルを使用する。この種のニードルは軟組織



を損傷せずに貫通し、ニードルが通過した後の組織は「閉じられて」ゆく。一般的に軟組織には角型ニードルは使用しないほうがよい。その理由はこの種のニードルは組織を亀裂させるため縫合線が埋入してしまうこと、また血管を貫通して維管束組織（例、筋肉）からの出血の原因となる可能性はさらに高いことである。



皮膚－皮膚には角型ニードル（カッティングまたはリバースカッティングニードル）を使用する。真皮は固い繊維状組織である。これにニードルを貫通させるためには、



ニードルを皮膚に通せる角型のエッジが必要である。角型を使えば皮膚に加わる損傷と刺激が最小限に抑えられ、結果的に動物が縫合した切開部を自傷する可能性も低い。テーパードニードルの場合、ニードルを強く引かないと通らない。強く引いて皮膚を伸ばせば皮膚創の痛みが増す。

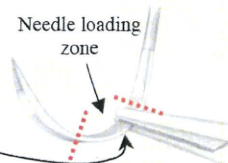
スエージ加工ニードルは縫合系を取り付けるニードルと比べて組織の損傷が少ない。



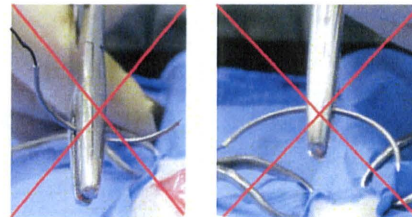
ニードルのはさみ方：

**ARMING THE NEEDLE:**

Load the needle in its middle third (the loading zone)



Hold the needle with the tip of the needle holder with the needle perpendicular to the jaws of the needle holder



Holding the needle too close to the site of suture attachment will result in needle bending.

**SUTURE MATERIAL:** Use the right kind of suture material for the type of tissue.



ニードルの先端から 1/3～2/3 の部分（把持部分）を挟む。

ニードルをニードルホルダーのジョー（先端のギザ部分）に対して垂直にあて、ニードルホルダーの先端部でニードルを挟む。

ニードルを把持する位置が縫合系取付け部に近すぎるとニードルが曲がる。

**縫合材：** 組織の種類に適した縫合材を使用する。

- 内層－永久結紮の必要がない限り、吸収性材料を使用する。

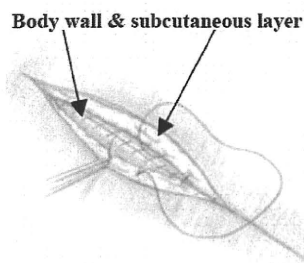
材料の例： Vicryl、PDS、Dexon、Maxon、ラットはサイズ 3-0 および 4-0；マウスは 4-0 および 5-0。心血管の縫合には絹糸が使われることが多い。

- 皮膚層－皮膚には非吸収性モノフィラメント縫合糸（Prolene、ナイロン、ステンレス鋼）、創傷クリップ、ステープルおよび／または組織接着剤を使用する。

- 「絹糸」など組み糸の縫合糸は細菌を吸収して組織反応や感染を引き起こす傾向があるため、使用してはならない。組織反応や感染によって動物が自傷する可能性が高くなる。

- ラットはサイズ 3-0 および 4-0 ; マウスはサイズ 4-0 および 5-0。
- 皮膚をステンレス鋼 (SS) で縫合する場合は、30 ゲージの SS 整形外科用ワイヤーを 1 巻購入して使用するのが経済的である。
  - ▷ 指定の長さの SS ワイヤーを 22 ゲージのニードルに通す。
  - ▷ ニードルを約 120° に曲げてニードルに通したワイヤーを固定する (ねじる)。
  - ▷ ニードルのハブは折り取って廃棄する。
  - ▷ 生存手術の場合は縫合糸とニードルを使用前にオートクレーブ滅菌しなければならない。
  - ▷ 皮膚を閉鎖する場合、縫合糸は 2 回結べば十分安定する。

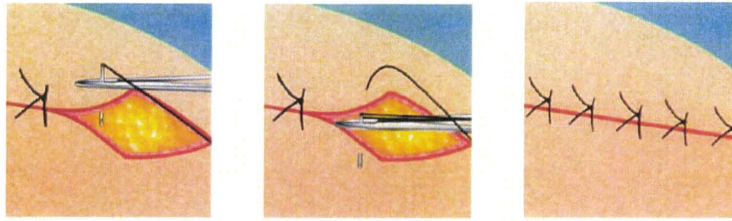
### 縫合する層と縫合パターン



体壁および皮下層

1. 体壁 (腹部) — 吸収性縫合材を用いて単純で断続的なパターンの縫合線を作成すること。連続的パターンでもよいが、いくつかの難点がある。体壁層は動物の運動によって生じる張力が加わる重要な部分であり、この層は張力にしっかり耐えなければならない。連続的に縫合した場合、結び目が解けたり縫合糸が切れたりすると切開部全体が裂開してしまう。しかし単純かつ断続的に縫合すれば縫合線をより確実に保護することができる。
2. 皮下組織 — 吸収性縫合糸を用いて連続的パターンの縫合線を 1 本作成すること。皮下組織が厚い、より大型のラットにはこの方法を用いること。この方法は一般的にマウスには用いない。この層を閉鎖すると組織層間に空間が生じるおそれがあるため、気泡形成による漿液腫および膿瘍の発現が予防できる。皮下層には体壁からの張力が加わらないため、縫合糸に強度は必要としない。従って縫合が早いという利点がある連続的パターンを用いても安全である。
3. 皮膚 — 体壁層の場合と同じ理由から縫合線には単純な断続的パターンを用いる。非吸収性 / モノフィラメント縫合糸を用いる。
  - ・ 創縁部から約 5 mm の位置にニードルを刺す。
  - ・ 縫合糸 (またはクリップ) を 5~8 mm 間隔で断続的に縫い付けてゆく。
  - ・ 後になって解けるおそれがあるため、切断後の縫合糸が短すぎではならない。

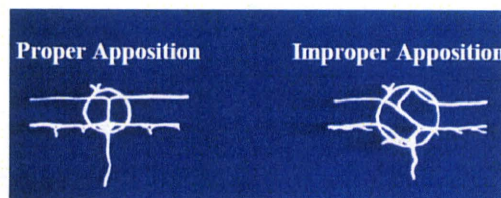




- 表面に出た縫合糸を齧るげっ歯類が多いため、縫合線または創傷クリップは埋入することを推奨する。
- 張力が加わらない創の場合は、短い切開部の皮膚を接着する、または縫合糸間の皮膚切開部を補強するためにシアノアクリレート皮膚接着剤（例、Vetbond、Nexaband、Dermabond）を使用してもよい。皮膚表面に接着剤が残っていると動物がその部分を自傷する可能性が高いため、皮膚創に大量に塗布しないこと。塗布チューブから慎重に少量を絞り出し、皮下組織または皮膚に直接載せる。プローブを使用して向かい合った皮膚の縁を端から端まで押し合せてゆく。後になって動物が体毛から接着剤を除こうとして創を開いてしまうおそれがあるため、体毛に接着剤が付かないようにすること。

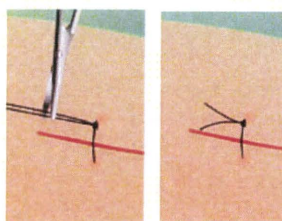
#### 4. 閉鎖—正しい接合法

- 組織を元通りに接合する。
- 確実に閉鎖するが、縫合糸を使いすぎない。縫合糸は異物であるため使用量が多すぎると治癒に影響する。
- 切開層を重ね合わせるのではなく、切開縁を接合して皮膚を閉鎖すること。



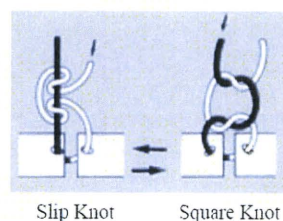
#### 結紮

- 全ての縫合糸（いずれの層でも）を3回（3～4回）結びの本結びにする。本結びは引き結びと比べて解けにくい。Prolene およびナイロンは解け易いため5回結びにしなければならない場合がある。
- 結び目の糸を短く切りすぎてはならない。短すぎると後で解けてしまう。
- 結び目の糸が長すぎると、動物が噛んで縫合糸を取ってしまうことがある。



引き結び

本結び



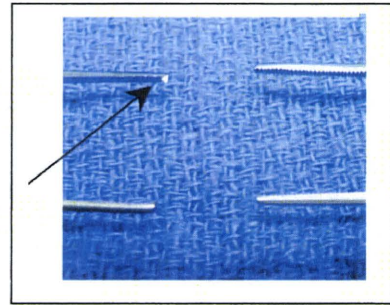
Slip Knot

Square Knot

### ピンセットで組織を把持する

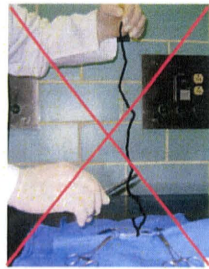
- ・ 皮膚と体壁（白線）は通常、小型の有鉤ピンセットまたは Brown Adson ピンセットで把持する。
- ・ 有鉤ピンセットは軟組織を損傷するおそれがある。

有鉤ピンセット



### 縫合糸を持つ位置が遠すぎる、または近すぎる

- ・ 縫合の際は、縫合糸の長い方の端を、結び目から適切な位置（遠すぎず、近すぎず）で、非利き手で持つ。



Suture held too far

縫合糸を持つ位置が遠すぎる



Suture held too close

縫合糸を持つ位置が近すぎる

### 速度と精度を上げながら、組織損傷を減らす方法

(覚えていませんか：手術は優しく！！そして時間による損傷！！！)

なるべく震えないように両手をタオル、動物、テーブルで固定する。

中指、薬指、小指で器具と手を固定しつつ、両手が使いやすく、安定し、楽な位置を体得する。

非利き手の親指と人差し指で「V」字を作り縫合糸の長い方を持つ。動かしやすいようにニードルドライバーのジョーを「V」字に当てる。

親指と人差し指の先を縫合糸の結び目と切開部に当て、「V」字の「頂点」は切開部から離す。

利き手と非利き手を同時に使ってニードルドライバーのジョーを縫合糸の短い方に向かって進める。

ニードルドライバーのジョーで縫合糸の短い方を挟む。

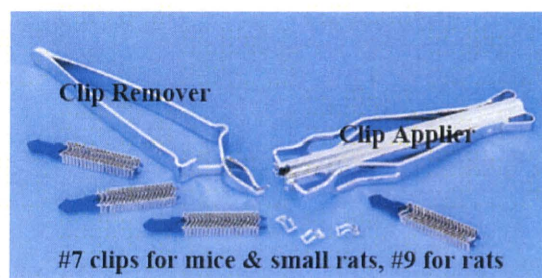


非利き手の中指の背（末節骨）を使って縫合糸の長い方を押さえながらニードルドライバーで短い方を引っ張る。

上の写真のとおり非利き手の親指と人差し指でつくった「V」字でニードルドライバーのジョーを固定しながらニードルドライバーで縫合糸の短い方を挟む。

利き手以外の中指の腹（末節骨）を使って縫合糸の長い方を引きながらニードルドライバーで短い方を引っ張る。

なるべく縫合糸やピンセットで組織を損傷しないようにする。縫合糸で組織を引っ張りすぎて損傷させないようにする…流れるような滑らかな動きを心がけること。



EZ クリップ

- ・ EZ クリップ取付け装置は、迅速かつ簡単に行える優れた皮膚創閉鎖法である。表面の縫合糸を噛む傾向がある動物に特に便利である。
- ・ クリップは除去用ピンセットで容易に除去できる。
- ・ クリップは約 5～8 mm 間隔で取り付ける。

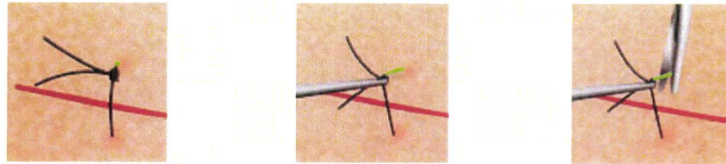
裂開－縫合線が開く。

- ・ 動物は苛立って縫合糸を噛み取ってしまうことがある。
- ・ 結び目の糸が身体の一部や皮膚のひだを突いていないかどうか確認する。皮膚のひだの中に結び目の糸が突き刺さって刺激となることがある。モノフィラメントナイロン糸の場合、切離端が固いためにこの現象が起きる。皮膚のひだに対する刺激は、縫合糸の位置を変える、結び目の糸の長さを変える、縫合糸の端部にだけワセリンを毎日塗布して縫合材を柔らかくすることによって防ぐことができる。
- ・ 縫合糸を強く締めすぎないこと。創縁部は通常、中等度の浮腫状態となる。強く結んだ縫合糸は組織を圧迫して疼痛を引き起こす。動物が縫合糸を除去してしまう理由の中で最も多いのが、縫合糸による皮膚の締め付けすぎである。
- ・ 常に正しい無菌操作を行う。感染は創縁部を浸軟させ、縫合糸が緩んで取れる原因となる。

## 抜糸

縫合糸またはステープルのいずれを用いる場合も、通常術後 10～14 日目にこれらを除去

しなければならない。この期間は手術部位によって異なる。縫合糸またはクリップを除去しないと皮膚に埋入して刺激や、場合によっては感染の原因となる。一定期間が過ぎると動物は刺激症状のために縫合糸やクリップを噛んで取ろうとする。結び目を持ち上げて皮膚の下にあった部分を切断して縫合糸を除去するが、この時に汚染された縫合糸が皮膚内に入らないように可能な限り皮膚に近い部分で切断する。

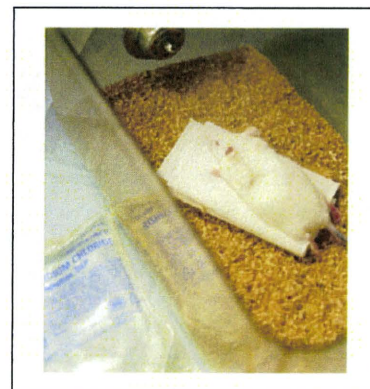


### 抗生物質の予防的投与

- ・ 無菌法を忠実に遵守すれば必要になることはほとんどないが、使用する場合は以下の指針を念頭に置くこと：
  - 抗生物質は三流の外科医を二流の外科医にしてくれることはあるが、二流の外科医が抗生物質によって一流外科医になれることは絶対はない
  - 術中に高い組織内濃度に達するように術前に投与する
  - 術前の抗生物質投与によって複雑な手術の感染リスクを低減することができる
  - 一般的に術後に抗生物質を投与する必要はない
  - 広スペクトルの抗生物質を使用する
  - 「優れた抗生物質も下手な手術の尻拭いはしてくれない」。「指針」は、抗生物質の予防的投与は正しい無菌手術の実践に代わるものではない、と述べている。
- ・ モルモット、ウサギ、ハムスターの場合、抗生物質の不適切な使用により死亡するおそれがある。

### 術後管理

- ・ 可能であれば動物がより早く麻酔から回復するように麻酔／鎮静拮抗薬を用いる。
  - ヨヒンビンおよびアチパメゾールそれぞれキシラジンおよびメデトミジンと拮抗する。
  - 呼吸抑制—ドキサプラム 5~10 mg/kg の静脈内または腹腔内投与。必要に応じて再投与する（15分間隔）。
- ・ 動物の意識が十分に回復するまで保温を継続する。立ち直り反射が回復した動物は完全に意識があると考えられる。立ち直り反射は動物を横向きまたは仰向きに寝かせて検査する。動物が自分で腹ばいになったら立ち直り反射は回復している。
- ・ 創感染を防止するために清潔な床敷を使用する。



- 数日間食餌および水分摂取量を確認する。
  - 動物が術後1日以上水を飲まず、その結果脱水を起こすことがある。次の補液法を推奨する。マウスは皮下投与なら17~33 ml/kg、腹腔内投与なら33 ml/kg；ラットは皮下投与または腹腔内投与で25ml/kg。
  - 動物が脱水を起こした場合はさらに輸液療法を行い、静注補液も検討する。ただしげっ歯類の場合静注は難しいため、皮下投与または腹腔内投与でもよい。頭蓋から肩甲骨にかけての部分をつまんで離し、脱水を検査する（「皮膚のテンティング」）。水分補給状態が正常な場合は皮膚がすぐに元に戻る。脱水している場合は皮膚がゆっくり元に戻る。
  - 毎日の計量は、動物を監視する高精度な方法である。活動や食欲の僅かな変化は観察できないこともあるが、体重の変化はすぐに検出できる。鎮痛薬の中には食欲を減退させるものがあるため、これと動物の体調が悪いため食欲減退とを区別する必要がある。
  - 普段より柔らかく、風味がよく、食べ易い飼料を与えると動物が食べる気を起こすことがある。
- 環境：ラットおよびマウスは薄暗く静かな隠れ場所を好む。覆いをかける：ケージにドレープをかける。
- 術後、動物の疼痛や苦痛の徴候を観察する。
  - ラットおよびマウスは夜行性で日中は活動量が少ないため、活動がピークに達していない時間帯に行動を評価するのは難しいことを覚えておく。
  - 姿勢および活動を正常な動物のものと比較する。
  - ラットおよびマウスは疼痛を隠すことができる。したがって行動の変化によって疼痛が顕在化することもある。疼痛が最もはっきり現れるのが食餌および水分摂取量の減少である。
  - ヒトに疼痛を与える可能性がある処置は、動物にとっても疼痛を伴うものであると考えるべきであり、鎮痛薬を投与して処置を行うこと。
  - 異常を示す徴候一次の徴候が現れる可能性がある：背弯姿勢、乱れた体毛、赤着色した目および外鼻孔（ラット）、発声、組織の色が濃くなるまたは薄くなる、活動性が上昇または低下する、触られるのを嫌がる、動かされるのを嫌がる、異常歩行、攻撃性、水分または食餌摂取量の低下、僅かな体重変化。
  - 疼痛管理には最初の24時間が最重要である。
- **新生児：**
  - 新生児または長時間の手術から回復中の動物には低血糖症が発現するおそれがある。
  - これらの動物にはブドウ糖の経口投与が効果を発揮する可能性がある
  - ブドウ糖は決して皮下または腹腔内投与しないこと。
- **一般的に、術直後期には次のガイドラインに従うこと：**
  - 意識のない動物を監視なしで放置しないこと（立ち直り反射すなわち胸骨横臥が回復するまで監視を継続する）。
  - 実験計画書に規定されているとおりに鎮痛薬を投与しなければならない



- 必要に応じて支持療法を行う（例、保温、加温輸液の皮下または腹腔内投与）。
- 切開部を毎日（5日以上）監視する。
- 合併症が発現した場合は獣医師団に報告する。
- 術後の監視には、3×5インチのインデックスカードを使用するとよい。

FRONT	BACK												
<p>Surgery Date _____</p> <p>Sutures/Clips Removal (date) _____</p> <p style="text-align: center;"><b>RODENT POST-SURGICAL CARE CARD</b></p> <p>Protocol # _____</p> <p>Animal ID _____</p> <p>PI _____</p> <p>Contact Ph # _____</p> <p>Surgery Site (e.g. abdomen, hind leg, head, etc.) _____</p> <p>_____</p> <p>Drugs, Doses and Routes (Anesthetics, Analgesics, Antibiotics, fluids, etc.)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p style="text-align: right;">CDLARC003</p>	<p style="text-align: center;">Post-operative monitoring/notes must be continued minimum of 5 days after surgery</p> <p style="text-align: center;">Date Time    Remarks (Incision, Pain, Rx, Behavior, etc)    Initial:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> <tr><td style="height: 20px;"> </td></tr> </tbody> </table>												

・鎮痛薬

- 「マウスとラットの術後痛の評価と治療のためのガイドライン」（GDLARC001）は LARC のウェブサイト（<http://vpr.utsa.edu/larc.php>）を閲覧されたい。
- 鎮痛薬の種類：オピオイドおよび非ステロイド抗炎症薬（NSAID）。
- 1 種しか選択できないということはない。併用は可能で、その方が効果が高い。

	Mouse	Rat	Class
Buprenorphine*	0.05-0.1 mg/kg SC q 12 h	0.01-0.05 mg/kg SC, IV q 8-12 h	Opioid
Buprenorphine		0.1-0.25 mg/kg PO	Opioid
Butorphanol	1-2 mg/kg SC q 4 h	1-2 mg/kg SC q 2-4 h	Opioid
Morphine	2-5 mg/kg SC q 4 h	2-5 mg/kg SC q 4 h	Opioid
Ketoprofen	5 mg/kg SC q 24 h	5 mg/kg SC q 24 h	NSAID**
Carprofen	5 mg/kg SC q 24 h	5 mg/kg SC q 24 h	NSAID
Flunixin	2.5 mg/kg SC, IM q 12 h	1.1-2.5 mg/kg SC, IM q 12 h	NSAID
Meloxicam	1-2 mg/kg SC, PO q 12 h	1-2 mg/kg SC, PO q 12 h	NSAID

\*ブプレノルフィン は唯一げっ歯類に対する効果が長時間持続するオピオイドである。

\*\*NSAID：非ステロイド抗炎症薬

*NSAID* の投与に関する注意事項：

1. 腎障害を防ぐために、NSAID の投与に先立ち動物が十分に水分補給されていることを確認する（皮膚ピンチテストまたは血清総蛋白質濃度の測定）。
2. NSAID は胃腸粘膜に有害な作用を及ぼすおそれがあるため、3 日以上投与する場合は慎重を期すこと。ケトプロフェンおよびフルニキシンの場合は特に注意すること。

#### オピオイドの投与に関する注意事項：

1. オピオイド剤は麻酔薬の鎮静および呼吸抑制作用を増強する。
2. げっ歯類を呼吸補助（挿管、換気、酸素補給）なしで麻酔する場合は、手術が終了するまでオピオイド投与を考慮に入れることが望ましい。
3. この場合の先制鎮痛薬としては、一般的に NSAID が適していると考えられる。
4. 換気補助を行うことができ、オピオイドを先制鎮痛薬として使用する場合は、麻酔薬（ペントバルビタール、イソフルランなど）の用量を 30～50%減らす必要がある。

#### 経口投与に関する注意事項：

1. 術前に動物を経口投与に慣れさせておくこと。飲料水に添加すると、げっ歯類はその味に慣れるまでは飲みたがらないので、術後に非常に困ることになる。
2. 鎮痛薬を飲料水に添加する場合は、一般的に疼痛発作が生じると予想される時期の 5～7 日前に投与すること。
3. 鎮痛薬を飲料水に添加することを検討する場合は、術後に動物の水分摂取量が減少するため目標用量の鎮痛薬を投与できない可能性があることを考慮しなければならない。

#### ・局所麻酔薬—先制麻酔：

術前（これが望ましい）または術中に切開部位と内部組織に 1～2%のリドカイン／0.25～0.5%のブピバカイン（体積比 50／50 の混合液）を浸潤させることを忘れてはならない。これにより追加鎮痛は不要となるか、または最長 6 時間延期することができる。先制麻酔薬を全身投与することもできるが、鎮痛薬と麻酔薬の併用により増強される副作用に注意すること。

Local Anesthetic	Onset	Duration	Do not exceed (toxic dose)
Lidocaine (xylocaine)	1-3 minutes	20-40 minutes	10 mg/kg
Bupivacaine	~20 minutes	4-6 hours	6 mg/kg

鎮痛補助薬：投与直前にエピネフリン（1：50,000～1：200,000）を局所麻酔薬の単独溶液に添加することにより、作用発現までの時間が短く、また作用時間が長くなる。1：1000 のエピネフリン 0.1 ml を（ツベルクリンシリンジで）局所麻酔薬 20 ml に添加すると 1：200,000 の希釈液が得られる。エピネフリンは側副循環が不良な部位、例えば指や尾の末梢神経遮断に用いないこと。心疾患がある動物の場合は注意すること。

鎮痛薬を使用しないことに関する論争—研究結果に影響するかも…！！  
神話か真実か???

鎮痛薬を使用しない（鎮痛薬が動物の免疫系に及ぼす「実際の」あるいは「考えられる」潜在的影響のため）ことを正当化しようとするときは、研究者は疼痛が軽減されない場合に動物および実験結果が受ける影響を考慮しなければならない。

研究者は、疼痛自体が動物の生理と免疫系全体に影響することを考慮すること。こうした影響は、鎮痛薬自体が研究結果に及ぼす影響よりも有意に大きい可能性がある。

以下は疼痛を軽減しないことによる影響の一部である：

1. 交感神経系の活性化
2. 心拍出量の増加
3. 全身の血管抵抗性の増大
4. 血圧の上昇
5. 酸素消費量の増加
6. 冠動脈の収縮
7. 脾臓虚血
8. 腎臓への悪影響
9. アルドステロンなどのホルモン分泌量増加

1. 免疫抑制作用をもつ内因性グルココルチコイドの放出

10. ナトリウムおよび水分貯留量の増加

**Examples of Injectable Mouse Anesthetics, Anesthetic Cocktails and Sedatives**

<b>Drug</b>	<b>Dose</b>	<b>Route</b>	<b>Indications &amp; Comments</b>
Ketamine	90-120	mg/kg	IP, IM Surgical anesthesia
Xylazine	10.00		
Ketamine	50-75	mg/kg	Moderate surgical anesthesia. Not for major surgery
Medetomidine	1.00		
Ketamine	30.00		Surgical anesthesia
Xylazine	6.00	mg/kg	
Acetylpromazine	1.00		
Tribromoethanol	125-250	mg/kg	IP 15-45 min surgical anesthesia, 60-120 min sleep time
Pentobarbital	40-85	mg/kg	IP Surgical anesthesia
Yohimbine	2.1	mg/kg	IP Xylazine antagonist for reversal of ketamine/xylazine anesthesia
Atipamezole	1	mg/kg	IP, SC, IV Medetomidine antagonist for reversal of ketamine/medetomidine anesthesia
Acetylpromazine	2-5	mg/kg	IM, IP Sedation
Diazepam	5	mg/kg	IP Sedation
Xylazine	10	mg/kg	IP Sedation

### Examples of Injectable Rat Anesthetics, Anesthetic Cocktails and Sedatives

Drug	Dose	Route	Indications & Comments
Ketamine	80-90 mg/kg	IP, IM	Surgical anesthesia
Xylazine	8-10		
Ketamine	75 mg/kg	IP	Moderate surgical anesthesia. Not for major surgery
Medetomidine	0.5 mg/kg		
Ketamine	31.25 mg/kg		
Xylazine	6.25 mg/kg	SC	Simple to moderate surgical procedures, e.g. laparotomy, certain stereotaxic procedures
Acetylpromazine	1.25 mg/kg		
Ketamine	37.5		
Xylazine	7.5 mg/kg	SC	Extensive surgical procedures
Acetylpromazine	1.5		
Pentobarbital	40-50 mg/kg	IP	Surgical anesthesia. For perfusion use 80-120 mg/kg
Yohimbine	2.10 mg/kg	IP	Xylazine antagonist for reversal of ketamine/xylazine anesthesia
Atipamezole	1.00 mg/kg	IP, SC	Medetomidine antagonist for reversal of ketamine/medetomidine anesthesia
Acetylpromazine	1-2 mg/kg	IM	Sedation
Diazepam	2-4 mg/kg	IM, IP	Sedation
Xylazine	1-3 mg/kg	IM	Sedation



## References

1. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Institute of Laboratory Resources Commission on Life Sciences. National Research Council. National Academy Press: Washington, DC: 1996.
2. Blass EM; Cramer CP; Fanselow MS. The development of morphine-induced antinociception in neonatal rats: a comparison of forepaw, hindpaw, and tail retraction from a thermal stimulus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1993 Mar. 44(3):643-9.
3. Bradfield, Schachtman, McLaughlin, Steffen. Behavioral and Physiologic Effects of Inapparent Wound Infection in Rats. 1992, *Lab. Animal Science*, 42 (6), 572-578. Errata, Vol 43 (2), 20, 1993.)
4. Brown, M. J. 1994. Aseptic surgery for rodents. Pp. 67-72 in *Rodents and Rabbits: Current Research Issues*. S. M. Niemi, J. S. Venable, and H. N. Guttman, eds. Bethesda, Md.: Scientists Center for Animal Welfare.
5. Cunliffe-Beamer, T.L. Pathological changes associated with ovarian transplantation. *The 44th Annual Report of The Jackson Laboratory*, Bar Harbor, ME. 1972-73.
6. Cunliffe-Beamer, T. L. 1983. Biomethodology and surgical techniques. Pp. 419-420 in *The Mouse in Biomedical Research*, Vol III. Normative Biology, Immunology and Husbandry. H. L. Foster, J. D. Small and J. G. Fox, eds. New York: Academic Press.
7. Cunliffe-Beamer, T.L. Biomethodology. *The Mouse in Biomedical Research*. Vol. 3. Foster, H.L., Small, J.D. and Fox, J.G., eds., Academic Press, New York, 1983, p. 419
8. Cunliffe-Beamer, T. L. 1990. Surgical Techniques. Pp. 80-85 in *Guidelines for the Well-Being of Rodents in Research*. H. N. Guttman, ed. Bethesda, Md.: Scientists Center for Animal Welfare.
9. Cunliffe-Beamer, T. L. 1993. Applying principles of aseptic surgery to rodents. *AWIC News*. 4(2):3-6.
10. Fitzgerald, M. (1994) Neurobiology of Foetal and Neonatal Pain. In: *Textbook of Pain*. Eds. Patrick Wall & Ronald Melzack pp. 153 - 163. Pubs. London: Churchill Livingstone. 3rd Edition. ISBN 0-443-04757-X.
11. Flecknell PA, Orr HE, Roughan JV, Stewart R. Comparison of the effects of oral or subcutaneous carprofen or ketoprofen in rats undergoing laparotomy. *Vet Rec*. 1999 Jan 16;144(3):65-7.
12. Kohane DS; Sankar WN; Shubina M; Hu D; Rifai N; Berde CB. Sciatic nerve blockade in infant, adolescent, and adult rats: a comparison of ropivacaine with bupivacaine. *Anesthesiology*. 1998 Nov. 89(5):1199-208; discussion 10A.
13. Morris T., *Laboratory Animals* 1995 vol 29 page 26.
14. Page GG; Ben-Eliyahu S; Liebeskind JC. The role of LGL/NK cells in surgery-induced promotion of metastasis and its attenuation by morphine. *Brain, Behavior, and Immunity*. 1994 Sep. 8(3):241-50.
15. Steenbergen JM; Koolhaas JM; Strubbe JH; Bohus B. Behavioural and cardiac responses to a sudden change in environmental stimuli: effect of forced shift in food intake. *Physiology and Behaviour* 45, 729-733.
16. Taddio A; Katz J; Hersich AL; Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997 Mar 1;349(9052):599-603
17. van Ruiven R, Meijer GW, et al. Adaptation period of laboratory animals after transport: a review. *Scand J Lab Anim Sci*. 23(4) 1996 pp 185-190.
18. Vermeulen JK, Vries de A, Schlingmann F & Rennie R. (1997) Food deprivation: common sense or nonsense?. *Animal Technology*. Vol 48, No 2, pg 45-54.
19. Waynforth, H.B. and Flecknell, P.A. *Experimental and Surgical Technique in the Rat*, 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press, London, 1992.
20. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. DF Kohn, SK Wixson, WJ White and GJ Benson (eds). American College of Laboratory Animal Medicine Series, Academic Press, New York, 1997.
21. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2<sup>nd</sup> ed. RK Stoelting, JB Lippincott, Philadelphia, 1991.
22. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5<sup>th</sup> ed. D. Plumb, Blackwell Publishing, Ames, 2005.
23. *Formulary for Laboratory Animals*, 3<sup>rd</sup> ed. T. Hawk, S. Leary, Iowa State University Press, Ames, 2005.
24. *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia*, 4<sup>th</sup> ed. JC Thummon, WJ Tranquilli, GJ Benson & K Grimm (eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 2007.

