

動物の麻酔におけるケタミン

山下和人

酪農学園大学獣医学部

ケタミンは、安全な注射麻酔薬として多くの動物種に利用されてきた。しかし、2007 年 1 月 1 日より『麻薬』として法的規制を受けることから、様々な分野の獣医師が『麻薬施用者免許』または『麻薬研究者免許』を取得してケタミンの使用を継続するか、あるいはケタミンを使用しない不動化法/麻酔疼痛管理法に転換するかの岐路に立たされている。ここでは、麻酔薬としてのケタミンの作用を確認するとともに、霊長類におけるケタミンを用いない不動化法/麻酔疼痛管理法を考える。

1. ケタミンとは？[12,17]

ケタミンは解離性麻酔薬の一つであり、その化学名を 2-(2-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノンという。2 つの光学異性体として存在し、臨床的に使用されているケタミン製剤はラセミ混合物である。右旋異性体(*d*-ケタミン)の催眠・鎮痛作用は、左旋異性体(*l*-ケタミン)よりも強力である。代謝産物のノルケタミンにも鎮痛作用があり、低用量でも鎮痛作用が持続する。

ケタミンは、1965 年に人の麻酔、1970 年に獣医麻酔に使用された。その後活発に研究論文が公表された[1,5,8,9,10,13]。また、ケタミンは強力な鎮痛作用を持つ点で、当時用いられていた他の注射麻酔薬と大きく異なり、外科手術の疼痛管理に関してその概念を変えてしまった薬物でもある[3]。獣医臨床では、1970 年に Commons[2]が、猫における全身麻酔薬としての使用経験を初めて紹介し、その後、数多くの動物種に利用されるようになった[4,7,11]。

ケタミンの安全性は非常に高く、その LD₅₀/ED₅₀ はペントバルビタールの 5 倍もある。また、ケタミンは、静脈内投与(IV)のみならず筋肉内投与(IM)でも確実な不動化/麻酔効果を得られることから、展示動物や実験動物など伴侶動物や生産動物以外の多くの動物種の不動化や全身麻酔に利用されてきた。さらに、最近では、ケタミンの疼痛管理における効果がクローズアップされるようになり、医療や伴侶動物医療では、急性痛、慢性痛、および癌性痛の治療において鎮痛補助薬として頻繁に使用されるようになってきている[18]。

2. ケタミンの作用とその機序[12,17]

1) 中痛神経系(CNS)への作用

ケタミンによる催眠作用は、視床-皮質投射系の選択的な抑制によって生じる。ケタミ

ンは、CNS における γ -アミノ酪酸 (GABA) 伝達系を介して CNS 抑制を増強する。また、セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリンなどのモノアミン伝達物質による神経伝達経路の阻止し、視床-皮質投射系を選択的に抑制する。一方で、ケタミンは、網様体賦活系と大脳辺縁系を刺激し、脳血流と酸素消費量を増大し、脳脊髄圧や脳圧を上昇させる。大脳皮質の抑制と大脳辺縁系の刺激の結果、筋硬直が生じ、特徴的なカタレプシー様症状を示す。また、全身痙攣を認める場合もある。筋硬直や全身痙攣は、トランキライザーや α_2 -アドレナリン受容体作動薬 (α_2 -作動薬) を併用することで効果的に抑制できる。とくに、ベンゾジアゼピン系化合物 (ミダゾラム、ジアゼパム) が効果的である。また、ケタミン麻酔の回復期には、妄想や錯乱を生じやすいが、トランキライザー、 α_2 -作動薬、オピオイドの併用によって抑制できる。

他の注射麻酔薬と比較して、ケタミンが決定的に異なる点は、疼痛信号の伝達経路を遮断することによって強力な鎮痛作用 (とくに体性痛に対して) を引き起こすことである。ケタミンによる鎮痛作用は、網様体脊髄路の遮断、内側髄質網様体核の抑制、脊髄経路の抑制、CNS と脊髄のオピオイド受容体との相互作用、そして、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDA 受容体) の拮抗によって引き起こされる。とくに、NMDA 受容体への拮抗作用は、疼痛管理の分野で大きな注目を集めている。大きな外科手術や外傷によって非常に強い痛み刺激が脊髄背角に輸入される場合や、慢性痛や癌性痛のように繰り返し持続的に痛み刺激が脊髄背角に輸入される場合には、脊髄背角の中枢側で興奮性伝達物質に対する受容体発現が増加するなどの変化が生じ、痛み信号が増強されて非常に強い痛みを感じるようになる (中枢感作)。NMDA 受容体は、興奮性神経伝達物質である L-グルタミン酸の受容体であり、中枢感作による痛みの増強に重要な役割を担っている。したがって、NMDA 受容体の拮抗薬であるケタミンは、中枢感作を効果的に抑制する。

2) 心血管系および呼吸器系への作用

ケタミンによる呼吸循環抑制は、一般的に少ない。ケタミンは、CNS のアドレナリン作動性神経の刺激やカテコールアミンの利用抑制によって間接的に心血管系を刺激し、心拍数、心拍出量、動脈血圧、肺動脈圧、中心静脈圧を上昇させる。また、心筋には選択的な陽性変力作用を生じる。この結果、心筋の酸素消費量が増大する。ケタミンによる心血管系への刺激作用は、トランキライザー (フェノチアジン、ベンゾジアゼピン)、 α_2 -作動薬、吸入麻酔薬によって抑制される。

ケタミンは、呼吸数や分時換気量の減少、高用量で不規則な浅速呼吸を引き起こすが、低酸素血症に対する呼吸反射は維持される。したがって、動脈血血液ガス (動脈血酸素分圧 [PaO_2]、動脈血炭酸ガス分圧 [PaCO_2]) への影響は少ない。しかし、吸気後の呼吸停止期が延長する持続性吸気性無呼吸パターンや喉頭痙攣や気管支痙攣

を生じることもある。また、唾液・気道分泌の亢進によって、抗コリン作動薬(アトロピン)の投与が必要となる場合がある。

3. ケタミンの代謝と排泄[12,17]

ケタミンは、非常に脂溶性が高く、タンパク結合率が高いことから、IM 投与しても急速に全身に分布し、作用発現が速やかである。IM 投与した際のケタミンの生体内利用率は 90%を越える。また、ケタミンは、経口投与によっても粘膜から吸収されて作用を発現するが、肝臓において初期通過効果を受けることから、経口投与した際の生体内利用率は 20%程度に留まる。

犬、馬、人などでは、ケタミンは主に肝臓においてシクロヘキサノン環の N-脱メチル化と水酸化を受けて代謝され、その代謝産物は水溶性で尿中に排泄される。しかしながら、猫はケタミンをほとんど代謝できず、その大部分は尿中にそのまま排泄される。したがって、肝疾患(犬など)や腎疾患(とくに猫)のある場合には、ケタミンの使用を避けるべきである。

ケタミン麻酔からの回復は、再分布によって生じる。IV 投与では 30-90 秒間で姿勢反射が失われ、麻酔作用は 3-10 分間持続する。IM 投与では、3-5 分間で姿勢反射が消失し、10-15 分で最大効果を得られる。IM 投与後の作用持続時間は、犬で 20-30 分間、猫で 30-60 分間である。

4. ケタミンを用いた霊長類の不動化プロトコール

ケタミンは、①安全な注射麻酔薬である、②IM 投与できる、③強い鎮痛作用がある(とくに体性痛)、④中枢感作を抑制できる、⑤呼吸循環抑制が少ない、といった大きな利点を持つ。霊長類の不動化では、IM 投与できることと呼吸循環抑制が少ないことが重要であり、ケタミンはこれまでも多くのプロトコールに利用されている。最近では、アカゲザルでメデトミジン 50 μ g/kg とケタミン 20mg/kg の混合 IM 投与 [14]、ゴールデンライオンタマリンでメデトミジン 20 μ g/kg とケタミン 10mg/kg の混合 IM [15]、ワオキツネザルとパタスモンキーでメデトミジン 40 μ g/kg、ブトルファノール 0.4mg/kg およびケタミン 3mg/kg の混合 IM 投与 [6,16]など、ケタミンと α_2 -作動薬やオピオイドを併用した不動化プロトコールが報告されている。

5. ケタミンを用いないということは？

ケタミンには強力な鎮痛作用(とくに体性痛に対して)がある。霊長類の研究では、個体を捕獲して処置をする目的でケタミンが用いられてきた。霊長類に限らず、何かしら外科的処置を加える実験を実施するために実験動物を不動化する目的でケタミンを

用いた場合、その獣医師や研究者が意図していなくても、痛みの刺激を加える前に鎮痛作用のある薬物を投与していたことから、外科処置による痛みは効果的に緩和されてきた。この痛み刺激が加わる前に鎮痛薬を投与する手段は、『先取り鎮痛』と呼ばれ、外科手術の疼痛管理に非常に効果的な治療法と考えられている。ケタミンが多用されてきた伴侶動物および生産動物の獣医療においても、臨床獣医師は知らず知らずのうちに『先取り鎮痛』を長年実施してきたと言える。

ケタミンは、2007年1月1日より麻薬として『麻薬および向精神薬取締法』の規制を受け、獣医師は『麻薬施用者』または『麻薬研究者』の免許を申請取得しないと、ケタミンを使用できないことになる。ケタミンを用いないということは、強力な鎮痛(先取り鎮痛)、安全で便利な注射麻酔、IM投与での全身麻酔が困難になるということであり、ケタミンを用いずにこれまでと同様の不動化や全身麻酔を実施しようとするれば、戦略的な疼痛管理法、他の注射麻酔薬の使用法、吸入麻酔法、全静脈麻酔法(TIVA)の技術を身につける必要性が生じる。

戦略的に疼痛管理するためには、『先取り鎮痛』と『マルチモーダル鎮痛』を応用する。『先取り鎮痛』とは痛みの刺激を加える前に痛みの伝達経路を抑制する薬物(鎮痛薬)を投与することであり、『マルチモーダル鎮痛』とは作用機序の異なる鎮痛薬を併用することである。痛みの伝達経路を遮断する薬物には、オピオイド、 α_2 -作動薬、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、局所麻酔薬、ケタミンなどがある。ケタミンを用いない、すなわち、『麻薬』を使用しない場合、疼痛管理に利用できる薬物は、非麻薬性オピオイド(ブトルファノール、ペンタゾシン、ブプレノルフィンなど)、 α_2 -作動薬(メデトミジン、キシラジンなど)、NSAIDs(アスピリン、インドメタシン、カルプロフェン、メロキシカム、ケトプロフェンなど)、および局所麻酔薬(リドカイン、メピバカイン、ブピバカイン、ロピバカインなど)に制限される。

ケタミンを用いない霊長類の不動化プロトコールとしては、メデトミジン $40 \mu\text{g/kg}$ 、ミダゾラム 0.3mg/kg およびブトルファノール 0.4mg/kg を混合 IM 投与する方法が報告されている[6,16]。このプロトコールによる不動化は、アチパメゾール 0.2mg/kg IM(メデトミジンなどの α_2 -作動薬の拮抗薬)、ナロキソン 0.02mg/kg IM(ブトルファノールなどのオピオイドの拮抗薬)およびフルマゼニル 0.02mg/kg IV(ミダゾラムなどのベンゾジアゼピンの拮抗薬)の併用によって完全に拮抗できる[6]。この不動化プロトコールでは、鎮痛作用のあるメデトミジン(α_2 -作動薬)とブトルファノール(非麻薬性オピオイド)を併用していることから、処置後に拮抗しなければ『先取り鎮痛』と『マルチモーダル鎮痛』の効果をえられる。

麻酔回復に関しては、プロポフォールがケタミンの代用候補に挙げられるが、IM投与が可能であることや鎮痛作用があること、呼吸循環抑制が少ないといった点でケタミン

の代用となる注射麻酔薬は、わが国には存在しない。したがって、霊長類をケタミンなしで全身麻酔して外科的処置を加える場合には、IM 投与できるフェノチアジンや α_2 -作動薬を用いて不動化した上で、プロポフォールによる TIVA や吸入麻酔に移行する必要がある。プロポフォールや吸入麻酔薬には、用量依存性の呼吸循環抑制があることから、麻酔中には気管内挿管による気道確保および静脈留置による血管確保を実施し、人工呼吸や輸液などの呼吸循環管理が可能な体制を準備する必要がある。また、動物福祉の観点からも、非麻薬性オピオイド、NSAIDs、局所麻酔薬を用いた『先取り鎮痛』および『マルチモーダル鎮痛』を考慮すべきである。

6. おわりに

今後、ケタミンを使用しないと決断する道、『麻薬施用者』あるいは『麻薬研究者』の免許を申請取得してケタミンの使用を継続する道、いずれの道を選択しようとも、獣医師は、動物の痛みを適切に治療することを社会から強く求められている。ケタミンの使用を継続するのであれば、『麻薬施用者』または『麻薬研究者』として法律を遵守した薬剤管理が要求されるが、同時にモルヒネやフェンタニルなどの麻薬性オピオイドを使用することも可能になり、強力な疼痛管理が可能になる。一方、安全で便利なケタミンを使用しないのであれば、ここで紹介した『先取り鎮痛』と『マルチモーダル鎮痛』を駆使した戦略的な疼痛管理とプロポフォールの TIVA や吸入麻酔による麻酔管理を考慮しなくてはならない。いずれにせよ、動物の診療施設や研究施設では、獣医師に対して、麻酔薬や鎮痛薬に関する知識、麻酔や鎮痛の手法に関する知識と技術を習得することが、これまで以上に要求されていることは間違いない。

引用文献

1. Bree MM, Feller I, Corssen G. 1967. Safety and tolerance of repeated anesthesia with CI 581 (Ketamine) in monkeys. *Anesth. Analg.* 46:596-600.
2. Commons M. 1970. Clinical experiences with ketamine hydrochloride as an intramuscular general anesthetic in the cat. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 65:1151-1152.
3. Corssen G, Miyasaka M, Domino EF. 1968. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. A progress report. *Anesth Analg.* 47:746-759.
4. Fuentes VO, Tellez E. 1974. Ketamine dissociative analgesia in the cow. *Vet Rec.* 94: 482.

5. Fujimori M, Nakajima M, Izumitani R, Kitamori Y, Sato E. 1968. Dissociative anesthetics 2-(o-chlorophenyl)-2-methyl-amino cyclohexane HCL (CI-581). *Masui*. 17:522-527.
6. Kalema-Zikusoka G, Horne WA, Levine J, Loomis MR. 2003. Comparison of the cardiorespiratory effects of medetomidine-butorphanol-ketamine and medetomidine- butorphanol-midazolam in patas monkeys (*Erythrocebus patas*). *J. Zoo Wildl. Med.* 34:47-52.
7. Kaplan B. 1972. Ketamine HCl anesthesia in dogs: observation of 327 cases. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 67:631-634.
8. Kreuscher H, Gauch H. 1967. The effect of phencyclidine derivatives ketamine (CI 581) on the cardiovascular system of the man. *Anaesthesist*. 16:229-233.
9. Kreuscher H, Grote J. 1967. Effect of the phencyclidine derivative ketamine (CI-581) on blood circulation and oxygen consumption of the dog brain. *Anaesthesist*. 16:304-308.
10. Langrehr D, Alai P, Andjelkovic J, Kluge I. 1967. On anesthesia using ketamine (CI-581): Report 1st experience in 500 cases. *Anaesthesist*. 16:308-318.
11. Muir WW, Skarda RT, Milne DW. 1977. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am. J. Vet. Res.* 38:195-201.
12. 西村亮平. 2006. 注射麻酔薬. pp.23-32. 獣医臨床麻酔学(佐々木伸雄, 多川政弘, 西村亮平 監修), 学窓社, 東京.
13. Podlesch I, Zindler M. 1967. 1st experience with the phencyclidine derivative ketamine (CI-581), a new intravenous and intramuscular anesthetic. *Anaesthesist*. 16:299-303.
14. Pulley AC, Roberts JA, Lerche NW. 2004. Four preanesthetic oral sedation protocols for rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *J. Zoo Wildl. Med.* 35:497-502.
15. Selmi AL, Mendes GM, Figueiredo JP, Barbudo-Selmi GR, Lins BT. 2004. Comparison of medetomidine-ketamine and dexmedetomidine-ketamine anesthesia in golden-headed lion tamarins. *Can. Vet. J.* 45:481-485.
16. Williams CV, Glenn KM, Levine JF, Horne WA. 2003. Comparison of the efficacy and cardiorespiratory effects of medetomidine-based anesthetic protocols in ring-tailed lemurs (*Lemur catta*). *J. Zoo Wildl. Med.* 34:163-170.
17. 山下和人 訳. 2005. 静脈麻酔薬. pp.159-178. 獣医臨床麻酔オペレーション・ハンドブック(山下和人訳), インターズー, 東京.
18. 山下和人 訳. 2006. 疼痛管理に使用されるその他の薬物. 印刷中. 獣医疼痛

管理ハンドブック(山下和人, 今井彩子訳), ファームプレス, 東京.