

【総説】

全静脈麻酔 (TIVA) の実践

石塚 友人

北海道大学附属動物医療センター
(〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

はじめに

現在の獣医療では全身麻酔下での外科手術が日常的に実施され、注射麻酔薬や揮発性吸入麻酔薬を用いた全身麻酔法が広く用いられている。しかしながら、吸入麻酔法では、吸入麻酔器や揮発性吸入麻酔薬と酸素を供給するための設備が必要となる。また、吸入麻酔法では、揮発性吸入麻酔薬を含んだ余剰ガスが大量に発生し、その多くは大気に放出されている。一方で、注射麻酔薬や鎮痛薬を用いた全静脈麻酔法 (TIVA: total intravenous anesthesia) では、吸入麻酔器のような特別な装置が必要なく、さらに、投与されたすべての薬剤が体内で代謝され尿中へ排泄されることから、吸入麻酔法に比較して、大気汚染は格段に少ない。

さらに、近年のTIVAをめぐる環境の変化として、レミフェンタニルと末梢神経ブロックにより十分な鎮痛が可能となったこと、ロクロニウムとスガマデクスにより十分な筋弛緩効果を得られるようになったことがあげられる。これらの登場により、TIVAは安全に、そして容易に実施することが可能となった。残った課題は、プロポフォールをいかにじょうずに使っていくかということである。医療におけるプロポフォールを用いたTIVAでは、術中覚醒が大きな問題となっている。術中覚醒や術後の覚醒遅延を避けながら、至適な目標血中濃度を設定する技術を身に付ける必要がある。

本稿では、目標血中濃度を設定するコツを中心に、筆者が行っているプロポフォールとレミフェンタニルを用いたTIVAの実際について概説する。

吸入麻酔と比較したTIVAの利点

吸入麻酔と比較すると、TIVAからの覚醒は穏やかで興奮が少ない。実際に筆者らは、TIVAを2時間実施した馬における麻酔回復の質は極めて高いことを報告している^[1]。

換気により導入および排出される吸入麻酔薬と異なり、静脈麻酔薬は静脈内に投与され、分布と代謝および排泄により血中濃度が低下する。すなわち、麻酔の導入・覚醒に換気が関与しない。換気が薬物動態に影響しないため、特に呼吸器外科の麻酔では有利である。吸入麻酔からの覚醒には十分な換気量が必要であり、一旦意識が回復しても、換気量の減少があると鎮静状態に戻ることがある。しかしTIVAでは、覚醒時に軽度の呼吸抑制があっても許容され、換気量を下げて換気ドライブを亢進させることも可能である。換気条件にかかわらず麻酔薬の血中濃度が低下するため、覚醒時に再鎮静状態に戻るとは少ない。また、発生頻度は少ないものの、吸入麻酔薬使用時には、悪性高熱の発生も考慮する必要がある。しかし、吸入麻酔薬を使用しないTIVAは悪性高熱を発生するリスクが小さい。そして、冒頭でも述べたが、吸入麻酔薬の漏れによる手術室の汚染は、医療従事者にとって大きな問題である。それだけでなく、大気汚染の観点からは、地球環境中の生物への影響も問題である。TIVAで麻酔管理した場合、麻酔回路から漏れるガスは酸素、窒素、二酸化炭素であり、生体への影響はない。イソフルランおよびセボフルランのような揮発性吸入麻酔薬はフッ素化合物であり、大気に放出された麻酔薬は地球温暖化およびオゾン層の破壊に影響を及ぼす。

連絡責任者：石塚 友人 (北海道大学附属動物医療センター)

〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目

Tel 011-706-5239 Fax 011-706-5278 E-mail t.ishizuka@vetmed.hokudai.ac.jp

TIVAの適応・禁忌

基本的にはほとんどの全身麻酔でTIVAを適応することができる。特に、呼吸器外科のうちでも肺および気道の手術では、揮発性吸入麻酔薬だと麻酔中に呼吸回路が大気に開放されてしまうため、TIVAは良い適応となる。また、脳腫瘍などにおける開頭術では、脳生理学的観点からも使用しやすい。

ただし、プロポフォールを用いたTIVAでは、プロポフォール製剤に大豆油と卵黄レシチンを含有しているため、これらにアレルギーがある動物には禁忌である。卵や大豆アレルギーに対してプロポフォールが安全であるとする報告もあるが、他の薬剤が使用できるのであれば、プロポフォールTIVAは避けるのが賢明である。

プロポフォールは胎盤を通過する。また乳汁への移行もあるため、妊娠動物の麻酔や帝王切開への使用は注意が必要である。筆者はこれらの動物にTIVAを用いることはない。その他、脂肪酸代謝異常の動物もTIVAを避けるべきであろう。また、猫は肝臓におけるグルクロン酸抱合能が低くだけでなく、赤血球膜に酸化障害を引き起こし、ハイנטツ小体を形成するなどのデメリットも存在するため、筆者は猫におけるプロポフォールTIVAは実施しない。

薬物動態・薬力学とモデル

呼吸中の薬物濃度をリアルタイムで実測可能な揮発性吸入麻酔薬と異なり、静脈麻酔薬は血中濃度を測定しながら投与することが現時点ではほぼ不可能である。そこで以前より、投与量や速度から血中濃度を推測する方法がなされている。この推測を行うには体内での薬物動態を説明するモデルが必要であり、獣医療においてもプロポフォールの薬物動態モデル（PKモデル）が検証され

表 プロポフォールの薬物動態モデル

	Bethsモデル
V1 (L/kg)	0.78
V2 (L/kg)	0.913
V3 (L/kg)	3.47
k_{10} (/min)	0.07
k_{12} (/min)	0.0365
k_{21} (/min)	0.0312
k_{13} (/min)	0.0049
k_{31} (/min)	0.0011
k_{e0} (/min)	0.723

ている(表)。PKモデルはコンパートメントモデルと生理学的モデルに大別されるが、広く用いられているのは数学的取り扱いが容易な前者である。コンパートメントモデルは太さの異なるパイプで結合した複数の容器に水を注ぐ様子を想像すればイメージを描きやすいが、その本質はコンパートメントの容積 V_i と各コンパートメント間の薬物動態にかかわる移行定数 k_{ij} の集合である[2](図1)。

コンパートメントモデルでは生体が1個以上の区画から構成されるとみなす。静脈内への薬物投与は、コンパートメントモデル上では薬物を中心コンパートメントに入れることに相当する。この場合、投与された薬物は一瞬でコンパートメント内に拡散して濃度が均一になると仮定する。一般的なコンパートメントモデルでは、中心コンパートメント濃度が薬物の血中濃度を表す。

効果部位濃度とは、効果の発現・消失と時間的タイミングが合致するようなコンパートメントを仮想空間とし

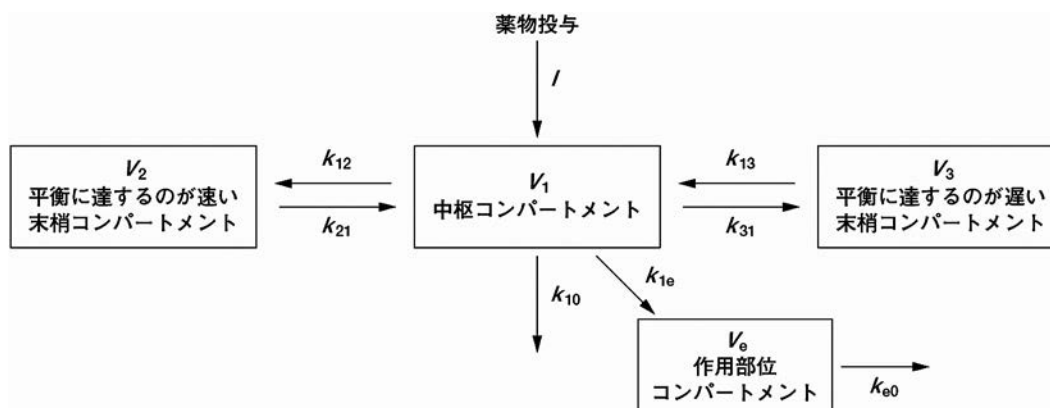


図1. 3コンパートメントモデルに効果部位濃度を加えたモデル [文献2]

て考える必要が生じ、そのコンパートメントを「効果部位濃度」と呼ぶ。効果部位濃度を表す記号はC_eである。「効果部位＝中枢神経内で薬物が作用する部位」として解説している成書を散見するが、この記述は定性的なイメージとして理解するには効果的ではあるが、定量的には誤りである。効果部位はほかのコンパートメントと同様に、解剖学的意義を全く持たない。3コンパートメントモデルに付加された第4のコンパートメントが効果部位であり、このコンパートメントはV₁とだけ連結している。

プロポフォールを静脈内投与しても、即座に効果が発現して意識を消失するわけではない。その他の投与経路と比較して、静脈内投与は確実に効果発現が速いが、その薬物は決して静脈内でその作用を発現しているわけではない。薬物によってそれぞれの異なる作用部位における濃度がある値以上になるまでは、臨床的に観察される効果は生じない。

コンパートメントモデルが取り扱うのは、あくまでも「血中濃度」である。臨床上最も重要なのは、どのタイミングで薬物の効果が発現あるいは消失するかであるため、血中濃度を予測するコンパートメントモデルだけでは臨床的には不十分である。そこで、薬物動態だけでなく、薬力学を合わせて考察するために必要とされる区画が効果部位である。

TIVA実践のポイント

薬物動態シミュレーションの方法を紹介する。筆者はPalma healthcare systemsが開発したAnestAssist PK/

PDを用いて薬物動態シミュレーションを実施している。様々なiPhone/iPad用アプリが存在するが、動物用にカスタマイズできるアプリであり、操作も簡単である(図2)。

犬の麻酔維持に必要なプロポフォール血中濃度の検討では、歯科処置において66%の亜酸化窒素併用下で、2.5～4.7 μg/mlのプロポフォール血中濃度が適切であると報告されている[3]。動脈管開存の結紮術においてレミフェンタニル12～36 μg/kg/hr併用下で、3.0～3.5 μg/mlでプロポフォール維持することで、外科手術可能であったと報告されている[4]。また、麻酔前投与なしで、プロポフォール単独で導入した際に、気管挿管可能になるプロポフォール血中濃度は6.0 μg/mlであると報告している[5]。麻酔前投与薬にアセプロマジンとモルヒネを使用した場合の、予測プロポフォール血中濃度は3.5 μg/mlが推奨されている[6]。しかし、ほかの研究では、麻酔前投与薬にアセプロマジンとモルヒネを同様に使用した場合の、予測プロポフォール血中濃度は7.18±0.39 μg/mlであると報告されている[7]。萩平らは、脳波モニターを使用して判断した麻酔維持に必要なプロポフォール濃度は個人差が大きい、セボフルランでは1.2～1.4%の間に集中していたと報告している[8]。

このように麻酔前投与薬や併用薬の有無、年齢および個々の感受性の差(薬力学的バリエーション)が存在するため、麻酔導入・維持や気管挿管におけるプロポフォール必要量は変化する。たとえば至適の濃度と考えて予測血中濃度を3.5 μg/mlで麻酔維持しても、覚醒している症例から、平坦脳波になっている症例まで様々な

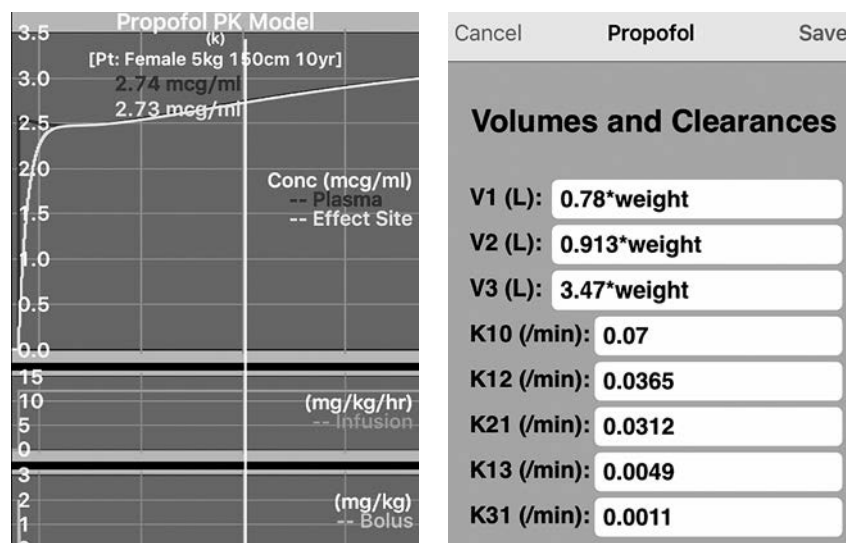


図2. 薬物動態シミュレーションの一例

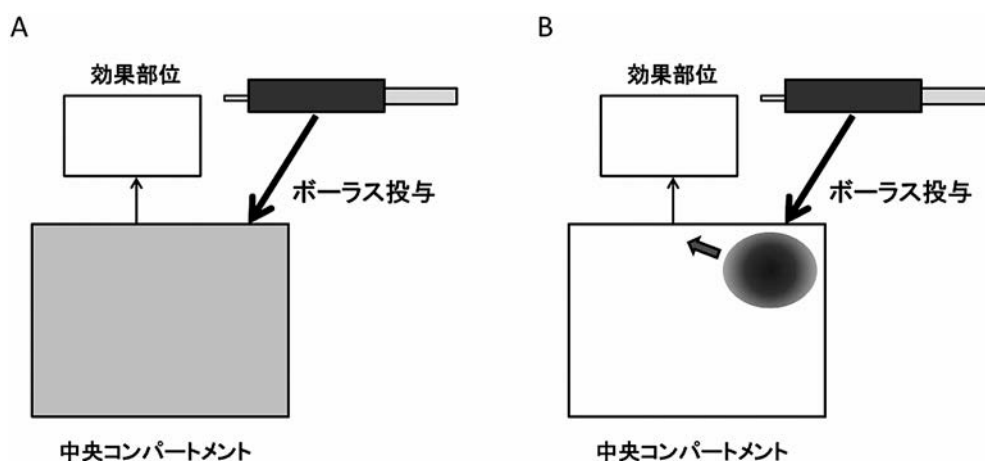


図3. コンパートメントモデルとプロポフォールボラス投与 [文献10]

A: 3コンパートメントモデルの場合

B: 実際の子想

状態が存在しうる。プロポフォールの効果を評価して、予測血中濃度にフィードバックする必要がある。至適な鎮静を得る方法として、動物の就眠時のプロポフォール効果部位濃度が重要となる。

まず、就眠の定義であるが、筆者は動物が横臥となり周囲の音や呼びかけに反応がなくなった時点就眠としている。本来は、脳波などを用いて就眠を確認する必要があるかもしれないが、脳波モニターは必ずしもモニターできる環境ではないため、このような対応をしている。Iwakiriら^[9]はボラランテアを用いて、target controlled infusion (TCI) でプロポフォール濃度を徐々に上げてゆき、意識消失時のプロポフォール濃度と、逆にプロポフォール濃度を下げてゆき、意識回復時のプロポフォール濃度の関係について検討した。意識消失時のプロポフォール濃度は個人差が大きかったが、意識回復時のプロポフォール濃度とよく相関していた。そこで、患者の就眠時のプロポフォール効果部位濃度を麻酔維持の指標とすることが勧められている。

プロポフォールをボラス投与した場合、3コンパートメントモデルでは中央コンパートメントのプロポフォール濃度は投与量と分布容量により決定され、コンパートメント内では均一に上昇し、それに遅れて中枢神経の濃度、つまり効果部位濃度が上昇する (図3A)。しかし、実際にはボラス投与直後はプロポフォール濃度の高い部分とゼロの部分が混在し、濃度の高い部分が徐々に拡散しながら中枢神経に到達、一気に濃度が上昇する (図3B)。つまり、プロポフォール投与初期の効果部位濃度上昇は、ボラス投与の場合は薬物動態モデルでの予測よりも早く、急激である可能性がある^[10]。犬で一般的に用いられるプロポフォール6 mg/kgを約

1分程度かけて投与すると、就眠時のプロポフォール効果部位濃度を正しく評価できない可能性がある。したがって、筆者は麻酔導入の際にはシリンジポンプを用いたプロポフォールの持続静脈内投与 (CRI) を用いている。具体的には、プロポフォール0.5 mg/kg/minもしくは1 mg/kg/minで開始し、就眠が確認できた時点での効果部位濃度を記録する。あくまでも参考ではあるが、おおよその麻酔導入に要する時間は5~10分程度である。この効果部位濃度をもとに麻酔維持濃度を決定する。

プロポフォールの投与以外に前投与薬やオピオイドの併用は就眠時濃度を低下させる。したがって、就眠時のプロポフォール効果部位濃度を正確に把握するには、麻酔前投与薬を投与せず、オピオイドの投与前にプロポフォールCRIを開始し、就眠時効果部位濃度を把握する必要がある。

ハイブリット麻酔：静脈麻酔薬と吸入麻酔薬の併用

静脈麻酔薬プロポフォールと吸入麻酔薬セボフルランは、併用により相加作用を示す^[11]。TIVAで全身麻酔を実施する際には、プロポフォールに症例ごとの薬力学的バリエーションが存在する、すなわちプロポフォールに対する感受性を、患者就眠時プロポフォール効果部位濃度のみで評価するのは限界があり、麻酔維持中にはBISモニターの併用が望ましいとされる。しかし、獣医療においてはルーチンに使用されることは少なく、すべての施設で実施するには限界がある。吸入麻酔薬はプロポフォールと異なり個体差が少なく、TIVAのみでは術中覚醒が心配な際に予防的に低用量の吸入麻酔薬を使用することが可能である。

プロポフォールとセボフルランに相加作用があるという
ことを、式で表すと以下ようになる。

$$Ce_{add} = a \times Ce_{prop} + b \times Ce_{sev}$$

ここで、 Ce_{prop} 、 Ce_{sev} はそれぞれプロポフォール、セボフルランの
効果部位濃度であり、 Ce_{add} は総和の効果部位濃度である。係数a、bは定数で、Schumacherら^[11]に従えば、
プロポフォールに換算する場合は、 $a = 1$ 、 $b = 2.33$ 、セボフルランに換算する場合は、 $a = 0.43$ 、 $b = 1$ である。例えばプロポフォール効果部位濃度 $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で投与し、セボフルラン 0.5% を追加する場合、総和の
効果部位濃度は、プロポフォール換算で $3.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、セボフルラン換算で 1.4% になる。

ただし、この式から推定される効果部位濃度の総和は、ヒトにおける薬物動態モデルに基づいたものであるため、獣医療にそのまま代用することは不可能である。併用する際の
プロポフォールとセボフルランの比率も含めて、今後検討を要するが、有用な方法であると考える。

TIVAと吸入麻酔における血圧の違い

吸入麻酔薬は鎮静、筋弛緩およびごく軽度の鎮痛効果を持つが、用量依存的に心血管系を抑制し、心収縮力の低下ならびに血管拡張を引き起こし、低血圧を生じる。重度の低血圧は腎臓などの臓器障害をもたらし、麻酔関連合併症を増加させる。過去の報告では、 1.5 MAC （最小肺胞濃度）以上のイソフルランは体血管抵抗および平均血圧を有意に減少させ、収縮期血圧は 1 MAC のイソフルランでも有意に減少したと報告されている^[12]。一方、プロポフォールは血中濃度が $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下ならば体血管抵抗は有意な減少を示さないと報告されている^[13]。Iizukaらは、犬臨床例で行われているプロポフォール-フェンタニル麻酔が吸入麻酔に比べて優位性

を持つ可能性があるかを回顧的に検討し、プロポフォール-フェンタニル麻酔は術中低血圧発生率が低い点でイソフルラン-フェンタニル麻酔より優れているが、併用するフェンタニルの投与量によっては低血圧を惹起すると報告している^[14]。ほかの報告では、プロポフォール $5.3 \pm 1.1 \text{ mg}/\text{kg}$ に続き、 $0.6 \pm 0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ でCRIした際には、低血圧を引き起こさず、循環管理可能であった^[15]（図4）。

これらの結果から、プロポフォールを用いたTIVAが吸入麻酔に比べてより安全な麻酔法になることが予想される。

麻酔維持中に血圧が低下した場合の対処法

基本的に、麻酔維持中の血圧低下に対しては、輸液や循環作動薬で対処する。やむを得ず麻酔薬を減量する場合でも、鎮静・鎮痛が確保できる血中あるいは効果部位濃度を維持して術中覚醒を防止する。

麻酔薬を減量すると、麻酔薬の血中濃度は低下する。その結果、鎮静・鎮痛は浅くなり覚醒傾向となるため血圧上昇および心拍出量の増加をきたす。さらに、プロポフォールは肝代謝を受けるため、肝血流の増加によるクリアランスが増加するため、実際の血中濃度はさらに低下する。このように血圧を中心とした麻酔管理は、麻酔の基本条件である鎮静および鎮痛を十分に満たせず、動物にストレスを与えかねない。就眠時プロポフォール効果部位濃度をもとにTIVAで全身麻酔管理している症例で血圧が低下した場合は、輸液負荷や血管収縮薬ならびに昇圧薬を投与し、血圧と心拍出量を維持する。これにより麻酔薬の血中濃度が安定させることが可能となる。

ただし、これらの処置を行っても血圧が保てない場合には麻酔薬を減量して調節する。筆者は、プロポフォールが $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下では、循環に与える影響が少ないことを考慮して、血圧が低下した場合は、まずフェンタニルやレミフェンタニルの投与速度を減らすことから始める。これにより、術中覚醒は起こりにくいと考える。

レミフェンタニルの薬力学

レミフェンタニルは、新しい麻薬性オピオイドであり、犬において優れた鎮痛効果を発揮し、麻酔要求量を軽減できる。レミフェンタニルは全身に存在する非特異的エステラーゼによって速やかに加水分解されるため、高用量で長時間投与しても、投与中止後の半減期（context-sensitive half time）は延長せず、CRI中断後に作用が急速に消失する。

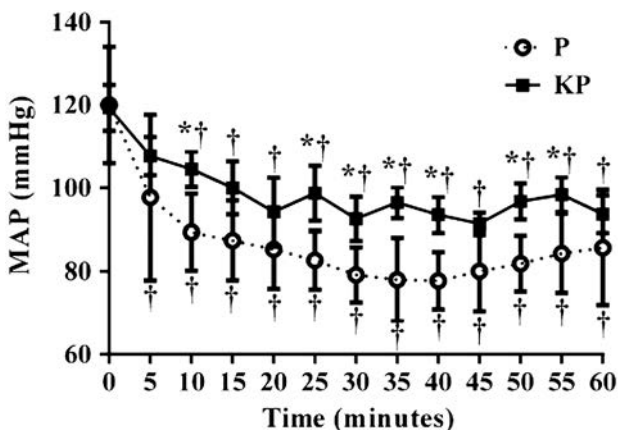


図4. 血圧の推移 [文献15]

Murrelらは、犬の卵巣子宮摘出術においてレミフェンタニル0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ CRIおよびプロポフォール0.33 \pm 0.33 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ CRIで外科手術を実施できたと報告している[16]。また、レミフェンタニル1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ CRIでエンフルランMACを63.0 \pm 10.4%減少、0.72 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ CRIでMACを50%減少すると報告されている[17]。筆者らは、術後疼痛が軽度から重度と予想され、外科手術を実施する犬110頭に対して、レミフェンタニル0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ CRIを実施し、セボフルラン要求量を57~63%軽減することを報告している[18]。

レミフェンタニルを高用量で使用することのメリットは多いが、血圧低下や徐脈を来しやすい。レミフェンタニル0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ CRIで投与すれば、侵害刺激が強い、もしくは患者の予備能力がある状態でなければ循環抑制の可能性は高いと考えられる。実際に21/55頭(38%)で低血圧または低血圧を伴う徐脈を認め、循環治療を必要とした[18]。

レミフェンタニルとプロポフォールの同時投与による循環抑制が生じた場合には、プロポフォールの効果部位濃度を下げることを行ってはならない。術中覚醒を来すからである。高用量レミフェンタニル投与中に循環抑制が起きた場合、多くはレミフェンタニル濃度が高すぎると考えられる。この場合はレミフェンタニル濃度を下げることが効果的である。オピオイドとプロポフォール両者

の濃度が適切と考えられる場合は、昇圧薬を投与するか輸液を行う。両者の濃度が適切であっても循環抑制が生じることは少なからず存在するが、薬物の投与濃度が適切であるかを常に評価することは、薬物投与の基本中の基本である。

高用量レミフェンタニルのもうひとつの問題は、急性耐性と慢性痛増加である。レミフェンタニル濃度をどの程度にするのがよいのか、高濃度投与を避けるべきなのか、明確な答えは不明である。しかし、このような事実があることは常に考慮されるべきである。しかし、0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ CRIで維持された犬では、術後疼痛レベルの推移においてそのような傾向を認めなかったことから、2~3時間の手術にレミフェンタニル0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ CRIで維持することは臨床的に有用である可能性がある(図5)。

ま と め

聞きなれない言葉や筆者の説明が不十分であるため途中で放棄してしまった読者もいるかもしれないが、最後まで読んでいただき感謝いたします。安全なTIVAの実践には、動物の個体差を考慮した麻酔管理が必要となる。このためには、TIVAの基本となる薬物動態モデルの理解が欠かせない。薬物動態モデルを理解することが、TIVAの敷居をあげている可能性もあるが、吸入麻酔のダイヤルを回すだけでなく、一歩進んだ麻酔管理を行うきっかけになれば幸いである。獣医療においては、まだまだ発展途上の分野であり、今後の研究が期待される。

引用文献

- [1] Ishizuka T, Itami T, Tamura J, Saitoh Y, Saitoh M, Umar MA, Miyoshi K, Yamashita K: Anesthetic and cardiorespiratory effect of propofol, medetomidine, lidocaine and butorphanol total intravenous anesthesia in horses, *J Vet Med Sci*, 75, 165-172 (2013)
- [2] Shafer SL, Schwinn DA: Basic principles of pharmacology related to anesthesia, *In*: Miller's Anesthesia, Miller RD ed, 6th ed, 67-104, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005)
- [3] Beths T, Glen JB, Reid J, Monteiro AM, Nolan AM: Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anesthetic technique during dental surgery, *Vet Rec*, 148, 198-203 (2001)

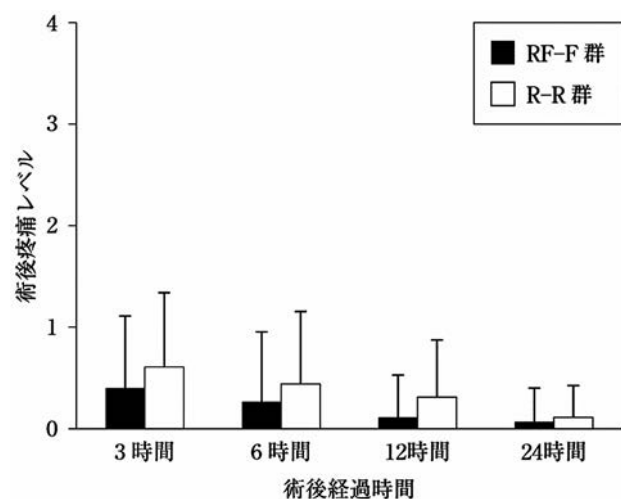


図5. 術後疼痛レベルの推移

カラムは供試犬55頭の平均値、エラーバーは標準偏差を示す。動物のいたみ研究会の開発した犬の急性痛ペインスケールを用いて術後疼痛レベルの評価をした。RF-F群：術中鎮痛としてレミフェンタニル0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ - フェンタニル0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ および術後鎮痛としてフェンタニル0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を用いた。R-R群は術中鎮痛としてレミフェンタニル0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ および術後鎮痛としてレミフェンタニル0.07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を用いた [文献18]。

- [4] Gabrielle CM, Derek AF: Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanyl for anaesthesia of a dog with patent ducts arteriosus, *Vet Anaesth Analg*, 34, 359-364 (2007)
- [5] Beier SL, de Araujo Aguiar AJ, Vianna PT, Mattoso CR, Massone F: Effect of remifentanyl on requirements for propofol administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anaesthesia in dogs, *Am J Vet Res*, 70, 703-709 (2009)
- [6] Musk GC, Pang DS, Beths T: Target-controlled infusion of propofol in dogs-evaluation of four targets for induction of anaesthesia, *Vet Rec*, 157, 766-770 (2005)
- [7] Riberio LM, Ferreira DA, Bressan NM, Nunes CS, Amorim P, Autunes LM: Brain monitoring in dogs using the cerebral state index during the induction of anaesthesia via target-controlled infusion of propofol, *Res Vet Sci*, 85, 227-232 (2008)
- [8] 萩平 哲: TIVAと術中覚醒、脳波モニタリング、今日から実践できるTIVA、木山秀哉編、115-132、真興交易医書出版部、東京 (2006)
- [9] Iwakiri H, Nishihara N, Nagata O, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler DI: Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening, *Anesth Analg*, 100, 107-110 (2005)
- [10] 森本康裕、原田 郁: 研修医から指導医まで役立つTIVAの実際、日臨麻会誌、32、52-58 (2012)
- [11] Schumacher PM, Dossche J, Mortier EP, Luginbuehl M, Bouillon TW, Struys MM: Response surface modeling of the interaction between propofol and sevoflurane, *Anesthesiology*, 111, 790-804 (2009)
- [12] Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N: Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs, *Am J Vet Res*, 58, 885-890 (1997)
- [13] Goodchild CS, Serrao JM: Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog, *Br J Anaesth*, 63, 87-92 (1989)
- [14] Iizuka T, Kamata M, Yanagawa M, Nishimura R: Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs, *Vet J*, 198, 289-291 (2013)
- [15] Martin JK, Lesley JS: A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anaesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs, *Vet Anaesth Analg*, 42, 350-359 (2015)
- [16] Murrell JC, Van Notten RW, Hellebrekers LJ: Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs, *Vet Rec*, 156, 804-808 (2005)
- [17] Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr, Szlam F, VanderMeer D: Anesthetic potency of remifentanyl in dogs, *Anesthesiology*, 84, 865-872 (1996)
- [18] 山下和人、齋藤靖生、足立真美、伊丹貴晴、石塚友人、田村 純、福井 翔、三好健二郎: レミフェンタニルとフェンタニルによる犬の周術期疼痛管理、日獣会誌、66、45-51 (2013)