原 著

犬におけるキシラジンの拮抗薬としてのヨヒンビンの応用

高瀬勝晤, 高橋加津子, 角田知子
日笠喜朗, 小笠原成郎

Application of Yohimbine as an Antagonist of Xylazine in Dogs

Katsuaki TAKASE, Katsuko TAKAHASHI, Tomoko KAKUTA,
Yoshiaki HIKASA and Shigeo OGASAWARA

SUMMARY

Yohimbine was studied at various dosages to examine its effectiveness in preventing xylazine-induced sedation and hyperglycemia in dogs.

An α_2 -adrenergic blocking agent, yohimbine (0.05 to 0.50 mg/kg iv) was given fifteen minutes after injection of xylazine (2 mg/kg im). Xylazine alone appeared to sedation, bradycardia, decrease of respiratory rate and hyperglycemia. These effects of xylazine were prevented by yohimbine. But, yohimbine at dosages of 0.25 to 0.50 mg/kg appeared to excitement, salivation and tachycardia for 30 to 60 minutes. In addition, effects of over dosage of xylazine (5 mg/kg im) were prevented by yohimbine (0.50 mg/kg iv).

The results suggested that effects of xylazine are thought to be due to stimulation of α_2 -adrenergic receptors and yohimbine can be used as an antagonist of xylazine. For this purpose, it seemed that yohimbine at dosages of 0.05 to 0.10 mg/kg is suitable.

緒 言

キシラジン [2-2,6-dimethy-phenylamino)-4 H-5,6-dihydro-1,3-thiazine] は, 各種動物の鎮静剤として単独あるいは他の麻酔剤との併用により広く使用されている。

近年, アドレナリン受容体は α_1 と α_2 に分類され^{2,9)}, キシラジンは α_2 受容体を刺激して鎮静作用が発現すると考えられている^{8,10)}。この α_2 受

容体はアドレナリン作動性神経終末部のシナプス前にあり, エピネフリンの放出を抑制するとされている^{2,9)}。

一方, α_2 受容体の遮断作用を有するヨヒンビン, トラゾリンなどでマウスとニワトリ¹⁰⁾, 犬^{7,12,23)}, 羊²⁴⁾ ではキシラジンでみられる鎮静作用に拮抗効果を示すことが知られている。しかしながら, 牛においてはキシラジンの伏臥させる量に対して, 起立時間を早めるとの報告¹³⁾ もあるが, 拮抗薬として効果がないとの報告²¹⁾ もみられる。

また, キシラジンでみられる過血糖^{1,3-6,11,14-22)} はヨヒンビン, フェントラミンで抑えられることから α_2 受容体を介するものと考えられている。

Table 1. Dogs and drugs used in the experiments

Group	Number of dogs	Body weight (kg)	Xylazine (mg/kg)	Yohimbine (mg/kg)
1	5	8-20(12.0)	2	—
2	5	5-12(8.6)	2	0.50
3	5	8-13(10.5)	2	0.25
4	5	9-22(14.8)	2	0.10
5	5	7-17(10.5)	2	0.05
6	3	8-10(9.5)	5	0.50

る^{11,21)}。

そこで著者らは、犬においてキシラジンの拮抗薬としてヨヒンビンを応用する目的で、その投与量について臨床的な面から観察し、さらに、過血糖に対するヨヒンビンの影響についても併せて検討したのでその概要を報告する。

材料および方法

1. 供 試 犬

体重 5~22 kg (平均 11.0 kg) の雑種成犬 28 頭を用い、表 1 に示す通り 6 群に分けて使用した。なお、実験前 12 時間は絶食とした。

2. 投与量および投与方法

キシラジンとヨヒンビンの投与量は表 1 に示す如く、1 群は対照としてキシラジン 2 mg/kg を単独で筋肉内注射した。一方、2~5 群には同量のキシラジン投与後 15 分にヨヒンビン 0.05 mg/kg (2 群), 0.25 mg/kg (3 群), 0.10 mg/kg (4 群), 0.05 mg/kg (5 群) いずれも静脈内注射した。さらに、6 群にはキシラジン 5 mg/kg の過剰投与に対し、ヨヒンビン 0.50 mg/kg を同様に投与した。なお、ヨヒンビンは試薬として入手したものを蒸留水に溶解し、0.5 mg/ml のものを使用した。

3. 検査項目および方法

ヨヒンビン投与後の起立時間および挙動、流涎の有無などの臨床所見を中心として 180 分まで観察した。また、体温、心拍数および呼吸数についても計測した。さらに、キシラジン投与前、投与後 30 分、90 分、120 分、180 分の計 5 回採血し、血漿グルコース濃度 (酵素法) を測定した。

実 験 成 績

1. 起立時間および臨床所見

キシラジン投与 10~15 分後 1~5 群では全例とも伏臥し、著明な鎮静状態を示した。一方、6 群では麻酔様状態を呈して横臥した。

その後、対照の 1 群では鎮静状態が持続し、キシラジン投与後平均 30.2 分 (15~60 分) で起立した。しかし、鎮静状態はさらに持続し、前の状態に回復するには 90~150 分を要した。

一方、2 および 3 群ではヨヒンビン投与後 1~2 分で起立して鎮静状態から回復した。しかし、その後は興奮状態などが観察された。すなわち、落ち着きなく歩き回るものは 2 群で 100%, 3 群で 80%, 泣鳴するもの 2 群で 40%, 3 群で 60%, 流涎を認めたもの 2 群で 80%, 3 群で 60%, 震せんを呈したもの 2 群で 60%, 3 群で 100% であった。その他、肛門周囲をしきりになめるなどの動作が観察され、2 群で強く現われる傾向を示した。これらの所見は 30~60 分間は持続した。

4 群ではヨヒンビン投与後 1.5~2.5 分で起立して鎮静状態から回復した。その後 2, 3 群に比べ軽度ではあるもののやや興奮状態を示した例 (40%) もみられた。しかし、その回復も早く 30 分以内には前の状態に戻った。

5 群では、ヨヒンビン投与後その効果の発現はやや遅れるものの頭部を挙上し、外部の刺激に対して明らかに反応を示した。平均起立時間は 7 分 (3~15 分) であり、その後は副作用と認められる所見は観察されず、やや鎮静状態が残る例もみされた。

キシラジン過剰投与の 6 群では、2, 3 群と同様ヨヒンビン投与後 1~2 分で起立し、その後は 2 例で興奮状態が観察された。また、3 例とも流涎、震せんが認められた。

その他の臨床所見として、ヨヒンビン投与群では軟便を認めた例もあり、特に 2, 3, 6 群で多くみられた。

2. 体温、心拍数および呼吸数

成績は表 2 に示す通りである。すなわち、体温は I 群ではキシラジン投与後 60~180 分で下降

Table 2. Effect of yohimbine on body temperature, pulse and respiration rate to xylazine in dogs

Group		Time (min) after injection of xylazine						
		0	15	20	30	60	120	180
Temperature (°C)	1	39.1±0.4	39.3±0.3	—	38.9±0.5	38.2±0.7*	37.7±0.6**	38.1±0.3**
	2	38.8±0.4	39.0±0.5	—	39.0±0.3	39.0±0.3	38.8±0.3	38.7±0.3
	3	38.9±0.4	39.1±0.5	—	39.0±0.2	39.0±0.8	38.7±0.7	39.0±0.4
	4	39.1±0.9	39.0±0.7	—	38.8±0.6	38.6±0.6	38.8±0.5	38.9±0.6
	5	38.9±0.4	38.9±0.5	—	38.6±0.5	38.6±0.4	38.9±0.2	38.9±0.3
	6	39.1±0.6	39.2±0.4	—	39.2±0.4	39.1±0.6	38.7±0.5	38.5±0.3
pulse (beats/min)	1	109±10	55±5***	—	46±7***	52±5***	58±18***	77±16**
	2	123±8	53±7***	172±23**	135±16	131±23	126±28	125±21
	3	113±17	56±14***	158±34*	167±32*	138±28	126±44	122±21
	4	110±17	59±8***	120±44	97±31	101±25	113±25	123±27
	5	111±24	49±5***	70±13**	94±38	95±22	90±18	108±21
	6	112±23	50±16*	218±51*	170±80	165±54	182±15*	167±41
Respiration (breaths/min)	1	29±9	13±7*	—	9±5**	10±3**	16±4*	17±2*
	2	27±9	12±4*	—	42±10	35±6	37±5	35±2
	3	28±5	18±4*	—	37±13	30±9	24±6	25±11
	4	30±7	18±5*	—	31±17	35±22	36±19	32±13
	5	28±6	16±5*	—	21±9	18±3*	22±7	24±9
	6	27±9	11±2*	—	51±40	63±33	36±13	31±9

Yohimbine (Group 2 to 6) was given 15 minutes after injection of xylazine.

Each value are mean ± SD.

Significantly different from normal values(* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001)

(P < 0.05 ~ 0.01) したが、ヨヒンビン投与群 (2 ~ 6 群) では変化はみられなかった。

心拍数はキシラジン投与後 15 分では全群とも明らかに減少した (P < 0.05 ~ 0.001)。その後対照の 1 群では回復することなく 180 分でも有意の減少 (P < 0.01) を示した。一方, 2, 3 群のヨヒンビン投与後 5 分 (キシラジン投与後 20 分) では逆に明らかに増加した (2 群: P < 0.01, 3 群: P < 0.05)。しかし, 4 群ではヨヒンビン投与後前値に回復し, 以後著変はみられなかった。5 群ではヨヒンビン投与後 5 分でも有意な減少を示し (P < 0.01), その後前値に回復した。6 群ではヨヒンビン投与後 2, 3 群と同様に増加し, その回復はやや遅れた。

呼吸数は, キシラジン投与後 15 分で全群とも減少し (P < 0.05), 対照の 1 群では 180 分でも回復しなかった。一方, ヨヒンビン投与群では, 投与量の少ない 5 群でやや回復は遅れたものの, その他の群では前値に回復した。

Table 3. Effect of yohimbine on plasma glucose to xylazine in dogs

Group		Time(min) after injection of xylazine				
		0	30	90	120	180
Plasma glucose (mg/dl)	1	92±8	—	169±46**	168±50**	149±37**
	2	93±3	93±19	75±9**	94±12	101±10
	3	103±18	117±17	104±19	102±10	103±16
	4	104±12	100±21	106±22	104±7	101±13
	5	105±15	101±18	104±6	100±13	94±12
	6	87±9	124±11	81±4	99±17	91±5

Yohimbine (Group 2 to 6) was given 15 minutes after

injection of xylazine. Each value are mean ± SD.

Significantly different from normal values(** P < 0.01)

3. 血漿グルコース濃度

表 3 に示した如く, 1 群ではキシラジン投与後 90, 180 分では著明な上昇がみられた (P < 0.01)。一方, ヨヒンビン投与では 2 群の 90 分で減少 (P < 0.01) を示し, その他の群では著変はみられなかった。

考 察

鎮静剤および麻酔剤の使用に際し, 不注意な過

剰投与や覚醒の遅延などに対して拮抗薬があれば、その利用価値は極めて大きいものと考えられる。

近年、キシラジンに対する拮抗薬として、特にヨヒンビンあるいは4-アミノピリジンをを用いた研究が報告されている^{7,12,13,23)}。

犬におけるヨヒンビンの投与量について、Hsu (1983)¹²⁾ が報告し、0.33 mg/kg 以上の単独投与では 20~60 分間不安状態がみられ、キシラジン 1, 3, 10 mg/kg の筋注に対し、ヨヒンビン 0.1 mg/kg が適当であると述べている。しかし、臨床所見の詳細については明らかでない。また、Hatch ら (1982)⁷⁾ は、キシラジン 2.2 mg/kg に、Wallner ら (1982)²³⁾ もキシラジン 2.2 mg/kg とアトロピン 0.5 mg/kg の大量投与に対し、いずれもヨヒンビン 0.125 mg/kg 単独投与あるいは4-アミノピリジン 0.3 mg/kg との混合投与で、キシラジンでみられる鎮静作用に拮抗効果があることを報告している。

本研究では、キシラジンの臨床的薬用量である 2 mg/kg 筋注に対し、ヨヒンビン 0.50, 0.25, 0.10, 0.05 mg/kg の4段階について検討したが、いずれの投与量でもキシラジンでみられる鎮静作用、徐脈、呼吸数の減少および体温の下降に拮抗効果が認められた。特に、ヨヒンビン 0.10~0.50 mg/kg 投与では、2.5 分以内に起立して鎮静状態から回復するが、ヨヒンビンの投与量が多くなると興奮状態、震せん、流涎、頻脈などの副作用が発現し、0.25, 0.50 mg/kg 投与では臨床的にやや過剰であると考えられた。一方、0.05 mg/kg 投与では、その効果の発現はやや遅れるものの、副作用と思われる所見は観察されず、従って、0.05~0.10 mg/kg が臨床上使用できるものと考えられた。

また、キシラジンの過剰投与 (5 mg/kg) に対しても、ヨヒンビンで拮抗効果が認められたが、副作用が発現し、本実験での 0.50 mg/kg 投与はやや過剰であると考えられた。従って、この点についてはさらに検討する必要がある。

一方、キシラジン投与でみられる過血糖については、各種動物でいずれも低インスリン血症を伴

うことが知られている^{3~6,11,15,17,21,23)}。

本研究においては、ヨヒンビンのいずれの投与量でもキシラジンによる過血糖は抑えられ、ヨヒンビン、フェントラミンを使用した他の動物での報告^{11,15,21)}と一致した成績が得られた。

以上の如く、キシラジンの諸作用は、ヨヒンビンで拮抗効果が認められ、 α_2 アドレナリン受容体を介して鎮静作用が発現するとの報告^{8,10)}を支持する成績であった。さらに、犬においてはキシラジンの臨床的薬用量に対して、拮抗薬としてヨヒンビン 0.05~0.10 mg/kg が適量であり、今後臨床応用できるものと考えられる。

要 約

雑種成犬 28 頭を使用し、キシラジンの拮抗薬としてヨヒンビンを応用する目的で、その投与量について検討し、得られた成績は次の如くである。

1. ヨヒンビン (0.05~0.50 mg/kg I.V.) でキシラジン投与 (2 mg/kg, IM) でみられる鎮静作用、徐脈、呼吸数の減少、体温の下降および過血糖に対し著明な拮抗作用が認められた。
2. ヨヒンビン 0.25 mg/kg 以上の投与では興奮状態、流涎、頻脈などが発現し、0.05~0.10 mg/kg 投与では副作用の発現も少なかった。
3. キシラジンの過剰投与 (5 mg/kg IM) に対してもヨヒンビン (0.5 mg/kg IV) で拮抗作用が認められた。

以上の結果から、キシラジンの諸作用は α_2 アドレナリン受容体を介して発現するものと考えられ、キシラジンの拮抗薬としてのヨヒンビンを応用する場合、0.05~0.10 mg 静脈内注射が適当であると考えられる。

稿を終るにあたり、本実験に御協力頂いた本学大学院生の安藤和幸、篠永佳信、杉浦広の各位に感謝する。

文 献

- 1) 網本昭輝, 相見和宏, 多川政弘, 黒川和雄:
小動物におけるキシラジンの投与成績; 2

- 犬におけるキシラジン投与後の血液性状の変化について, 獣畜新報, 686, 512-515, 1978.
- 2) Berthelsen, S. and Pettinger, W.A. : A functional basis for classification of α -adrenergic receptors. *Life Sciences*, **21**, 595-606, 1977.
 - 3) Brockman, R.P. : Effect of xylazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentration in sheep. *Res. Vet. Sci.*, **30**, 383-384, 1981.
 - 4) Eichner, R.D., Prior, K.L. and Kvasnicka, W.G. : Xylazine-induced hyperglycemia in beef cattle. *Am. J. Vet. Res.*, **40**, 127-129, 1979.
 - 5) Feldberg, W. and Symonds, H.W. : Hyperglycaemic effect of xylazine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **3**, 197-202, 1980.
 - 6) Doldfine, I.D. and Arieff, A.I. : Rapid inhibition of basal and glucose-stimulated insulin release by xylazine. *Endocrinology*, **105**, 920-922, 1979.
 - 7) Hatch, R.C., Booth, N.H., Kitzman, J.V. and Wallner, B. : Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 1009-1014, 1982.
 - 8) Helder, L., Stam, G., Weitzell, R. and Starke, K. : Functional characterization of central α -adrenoceptors by yohimbine diastereomers. *Eur. J. Pharmacol.*, **70**, 43-52, 1981.
 - 9) Hoffman, B.B. and Lefkowitz, R.J. : Alpha-adrenergic receptor subtypes. *N. Engl. J. Med.*, **320**, 1390-1396.
 - 10) Hsu, W.H. : Xylazine-induced depression and its antagonism by α -adrenergic blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **218**, 188-192, 1981.
 - 11) Hsu, W.H. and Hummel, S.K. : Xylazine-induced hyperglycemia in cattle; a possible involvement of α -adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology*, **109**, 825-828, 1981.
 - 12) Hsu, W.H. : Effect of yohimbine on xylazine induced central nervous system depression in dogs. *Am. J. Vet. Med. Asso.*, **182**, 698-699, 1983.
 - 13) Kitzman, J.V., Booth, N.H., Hatch, R.C. and Wallner, B. : Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 2165-2169, 1982.
 - 14) Kumar, A. and Thurmon, J.C. : Cardio-pulmonary, hemocytologic and biochemical effects of xylazine in goats. *Lab. Anim. Sci.*, **29**, 486-491, 1979.
 - 15) Muggaberg, J. and Brockman, R.P. : Effect of adrenergic drugs on glucose and plasma glucagon and insulin responses to xylazine in sheep. *Res. Vet. Sci.*, **33**, 118-120, 1982.
 - 16) Symonds, H.W. : The effect of xylazine upon hepatic glucose production and blood flow rate in the lactating dairy cow. *Vet. Rec.*, **99**, 234-236, 1976.
 - 17) Symonds, H.W. and Mallinson, C.B. : The effect of xylazine and xylazine-followed by insulin on blood glucose and insulin in the dairy cow. *Vet. Rec.*, **102**, 27-29, 1978.
 - 18) 高瀬勝晤, 小笠原成郎, 笹森知子, 小笠原俊実, 加藤千恵子 : 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, 1974.
 - 19) 高瀬勝晤, 小笠原成郎, 笹森知子, 小笠原俊実, 加藤千恵子 : 牛の各種外科手術時における Bay Va 1470 の鎮静, 鎮痛効果について, 獣畜新報, **607**, 79-83, 1974.
 - 20) 高瀬勝晤, 小笠原成郎, 小笠原俊実, 武居治義 : 牛に対する xylazine の多量投与の際の安全性に関する研究. *日獣会誌*, **32**,

- 327-331, 1979.
- 21) 高瀬勝晤, 杉浦 広, 安藤和幸, 篠永佳信, 高橋加津子, 角田知子, 日笠喜朗, 小笠原成郎: 牛のキシラジンによる鎮静, 過血糖に対するヨヒンビンの影響. 獣医麻酔, 16, 7-12, 1984.
- 22) Thurmon, J.C., Davis, C.N., Davis, L.E., Stoker, R.A., Benson, G.J. and Lock, T.F.: Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in throughbred horese. J. Vet. Pharmacol. Ther., 5, 241-245, 1982.
- 23) Wallner, B.M., Hatch, R.S., Booth, N.H., Kizman, J.V., Clark, J.D. and Brown, J.: Complete immobility produced in dogs xylazine-atropine; Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. Am. J. Vet. Res., 43, 2259-2265.
- 24) Zingoni, M.R., Garcia-Villar, R., and Toutain, R.: La tolazoline comme antagoniste de la sedation par la xylazine chez le mouton. Rev. Med. Vet., 133, 335-339, 1982.

犬でのキシラジンによるバリウム通過時間の延長 に対するヨヒンビンの回復効果とドキサプラムの 協力効果について

Sandra V. McNeel, and Walter H. Hsu,
J.A.V.M.A. 185; 878-881, 1984.

キシラジン投与によって胃十二指腸の硫酸バリウム通過時間が延長した5頭の犬について、ヨヒンビンおよびドキサプラムの効果を観察した結果、次のことがわかった。

犬が鎮静剤を投与せず、しかもおちついている場合の胃十二指腸硫酸バリウム通過時間は 5.6 ± 4.0 分 (平均 $\pm$ SD) であった。キシラジンを 1.0 mg/kg 静脈内投与すると、その通過時間は 95.0 ± 14.6 分 (平均 $\pm$ SD) に延長され、その間、正常な胃あるいは十二指腸の蠕動運動は認められなかった。さらに、 α_2 -アドレナリン遮断薬であるヨヒンビンを 0.1 mg/kg 静脈内投与すると、その通過時間は 22.0 ± 5.7 分 (平均 $\pm$ SD) に短縮され拮抗作用を示した。

また、興奮剤である塩酸ドキサプラムを単独で 5.5 mg/kg 静脈内投与すると、その時の通過時間は 43.0 ± 22.8 分 (平均 $\pm$ SD) であり、さらにドキサプラムとキシラジンを併用すると、ドキサプラムの協力作用によりさらに延長され 148.0 ± 32.7 分 (平均 $\pm$ SD) となった。

結果として、ヨヒンビンはキシラジンが引き起こした胃腸内バリウム通過時間の延長を回復させるといった解毒剤としての効果があることがわかったが、ドキサプラムにおいては、その点に関して効果がみられないことがわかった。

橋本孝子 訳抄