原 著

ビーグル犬のキシラジン-ケタミン麻酔に対する
4-アミノピリジンとヨヒンビンの血液ガスおよび
酸・塩基平衡からみた拮抗作用の検討

中間 實徳*, 陶村 結子*

Antagonism of 4-aminopyridine and yohimbine on arterial pH, oxygen and carbon dioxide tensions in xylazine-ketamine anesthesia of Beagles.

Sanenori NAKAMA* and Yuko SUEMURA*

SUMMARY

Effects of 4-aminopyridine (4-AP) and yohimbine on arterial pH, PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3^- , base excess, and blood glucose were examined in xylazine-ketamine anesthetized beagles. Each group received the following drugs intravenously 10 minutes after intramuscular injection with ketamine (15 mg/kg). The drugs used were; group A (control) : Physiological saline, group B : 4-AP (0.3 mg/kg), group C : Yohimbine (0.125 mg/kg), and group D : A combination of 4-AP (0.3 mg/kg) and yohimbine (0.125 mg/kg). Arterial pH and PaO_2 decreased significantly in all groups after the injection of ketamine, and recovery to normal was slow in groups A and B, while it was rapid in groups C and D. Conversely, PaCO_2 increased markedly by the anesthesia in all groups. The recovery in groups A and B was slow and was rapid in groups C and D. Changes in HCO_3^- and base excess were negligible in the experimental course of all groups. Blood glucose levels in groups A and B increased significantly, however, the increase in groups C and D was small. Respiratory rates and minute volume decreased markedly after the injection of ketamine, with the slow recovery in groups A and B, and rapid recovery in groups C and D. Heart rates decreased in all groups after the injection of xylazine, and increased after injection of ketamine. The heart rates decreased slowly in groups A and B, but increased in groups C and D through awakening. Recovery time for pedal, righting, laryngeal and palpebral reflexes was significantly short in groups C and D compared to group A. Arousal time was also short in groups C and D as compared to that in group A, with of 43% and 40% respectively. In conclusion, intravenous injection of the 4-AP+yohimbine mixture to dogs with xylazine-ketamine anesthesia was rapid in action and was thought to be safe and effective.

* 山口大学農学部家畜外科学教室 山口市大字吉田 1677-1 (〒753)

* Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, Yamaguchi University, 1677-1, Yoshida, Yamaguchi City 753, Japan

キシラジンとケタミンの併用麻酔は今日小動物臨床で広く用いられている。また、これに対する拮抗薬の研究も近年盛んに行なわれその報告も多い^{9,10,20,22~24)}。キシラジンはアドレナリン作動性神経終末部のシナプス前にある α_2 -アドレナリン受容体を刺激して、鎮痛、筋弛緩、鎮痛作用を発現させると考えられている^{12,17)}。また、ケタミンは前頭葉を除く大脳皮質に抑制的に作用し、視床皮質系の遮断を行ない麻酔作用を発現させると考えられている¹⁹⁾。

一方、これらの拮抗薬であるヨヒンビン⁸⁾は α_2 -アドレナリン受容体の遮断薬であるだけでなく、コリン作動性、セロトニン作動性などの受容体を刺激すると考えられ¹⁸⁾、キシラジンのほか、バルビタール、ペンゾジアゼピン、クロルプロマジン、アセプロマジンなどのようなシナプス機構に影響するいくつかの鎮静剤にも部分的に拮抗することが知られている^{8,10,11)}。また、4-アミノピリジン(4-AP)は、シナプス前神経終末部からアセチルコリンやその他の神経伝達物質を遊離させることによって、中枢神経抑制作用ならびに神経筋接合部および神経節の遮断に対し拮抗作用を現わすと考えられている^{4,6,7)}。4-APは人、猿、ラット、犬、猫のケタミン麻酔のほか人のケタミン-ジアゼパム麻酔¹⁾、犬のドロペリドール-フェンタニール麻酔³⁾、アセプロマジン-キシラジン麻酔⁵⁾、また、犬と猫でバルビツレイト麻酔¹¹⁾に部分的に拮抗することが報告されている。

4-AP やヨヒンビンのキシラジン-ケタミン麻酔に対する拮抗作用については、覚醒時間の比較^{11,21,22,24)}、血圧、心血管系への影響、ECG、EMG、EEG 所見など^{9,10,13,14,20)} について報告されているが、血液ガスや酸・塩基平衡に関して検討された報告は認められない。

本研究では、ビーグル犬において、キシラジン-ケタミン麻酔時およびこれらの麻酔薬投与後に4-AP とヨヒンビンを静脈内に投与して、一般状態の観察のほか、血液 pH、PaO₂、PaCO₂、塩基余剰 (B.E.)、HCO₃⁻ 濃度さらに血糖値の変動を調べ拮抗薬のこれらに対する影響を検討した。

材 料 と 方 法

臨床的に健康とみられる犬糸状虫の寄生していないビーグル犬 (1~5 才、体重 8~19 kg) 15 頭 (雌 10 頭、雄 5 頭)、のべ 24 頭を用いた。実験は 6 頭を 1 群として、次の 4 群に分けて行なった。麻酔前投薬として、(1)硫酸アトロピン 0.05 mg/kg と(2)キシラジン (セラクター®) 2 mg/kg を混合して皮下に投与し、10 分後に(3)塩酸ケタミン (ケタラール 50 筋注用®) 15 mg/kg を筋肉内に投与した。なお、各群ともすべて、(1)、(2)、(3)の薬剤を投与した。

A 群：対照として、ケタミン投与 10 分後に生理的食塩液 0.2 ml/kg を静脈内に投与した。

B 群：ケタミン投与 10 分後に 4-AP 0.3 mg/kg (0.2 ml/kg) を静脈内に投与した。

C 群：ケタミン投与 10 分後にヨヒンビン 0.125 mg/kg (0.2 ml/kg) を静脈内に投与した。

D 群：ケタミン投与 10 分後に 4-AP 0.3 mg/kg とヨヒンビン 0.125 mg/kg の混合溶液 (0.2 ml/kg) を静脈内に投与した。

なお、大腿動脈へのカニューレーションは、実験の 6 日前にベントバルビタール 25 mg/kg の静脈麻酔下で行ない、カニューレの端に三方活栓を付け、ヘパリン加生理食塩液で 1 日 1 回フラッシングを実施した。

検 査 項 目 と 方 法

実験に供するまえに、全頭について血液一般検査のほかに、GOT、GPT の測定を行なった。A 群の 2 頭で GPT のわずかな上昇がみとめられた以外はすべて正常範囲内であった。血液ガスの測定は、実験前に予め大腿動脈から腹大動脈へ挿入したカニューレより、嫌氣的に採血し、直ちに血液ガス分析装置 (Radiometer 社製 BMS-MK・2) によって、血液 pH、PaO₂、PaCO₂ の測定を行なった。また、ヘモグロビン (Hb) 値を測定し、Siggaard-Andersen algnment モノグラムを用い

て、酸素飽和度 (SO_2), HCO_3^- , 塩基余剰 (B.E.) を算出した。さらに、動脈血中の血糖値をユニテストシステム・グルコース測定用キット (マルコ製薬) により、ケムテック® (Bio-Dynamics 社) で測定した。採血は麻酔薬投与直前, 投与後 5 分, 10 分, 15 分, 20 分, 25 分, 30 分, 35 分, 50 分, それ以降はイヌが起立するまで 30 分ごと

に行なった。

Vital signs では、呼吸数、換気量、心拍数、体温を 5 分ごとに測定した。換気量はケタミン投与後気管チューブを挿入し、換気量計を接続して分時換気量を測定した。また、眼瞼、耳介、ペダル、正向の各反射の消失と回復、筋強直、痙攣などの徴候を随時記録した。

成 績

1) PaO_2 (Fig. 1)

A 群では注射前の PaO_2 値 ($100.1 \pm 85 \text{ mmHg}$,

Fig. 1. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on PaO_2 in xylazine-ketamine anesthesia.

Fig. 2. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on PaCO_2 in xylazine-ketamine anesthesia.

平均値 $\pm$ S.D. 以下同様) から, キシラジン投与 (キシラジン投与時を 0 分として表示) 後は下降し, ケタミン投与後ではさらに急速に下降し, その 10 分後 (キシラジン投与後 20 分) に最低値 (67.0 ± 6.9 mmHg) に達した。0 分値と 30 分値との間には有意の差が認められた ($P < 0.005$)。B 群では初め A 群とはほぼ同様の変動を示したが, 4-AP 投与後は 80 分まで速やかに上昇し (114.2 ± 7.1 mmHg), 110 分後には 0 分値へ戻った。C 群ではヨヒンビン投与前値 62.0 ± 7.6 mmHg から急激に上昇し, 30 分後 (キシラジン投与後

50 分) にはほぼ 0 分値へ回復した。D 群では拮抗剤投与直後から PaO_2 は急激に上昇し, 15 分後 (35 分値) では 0 分値に回復した。30 分値で, A 群と B 群の間には有意差はなかったが, A 群と C, D 群との間には有意の差が認められた ($P < 0.005$)。

2) PaCO_2 (Fig. 2)

A 群では PaCO_2 の 0 分値 32.7 ± 2.6 mmHg から, ケタミン投与後に上昇しその 15 分後 (25 分

Fig. 3. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on blood pH in xylazine-ketamine anesthesia.

Fig. 4. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on HCO_3^- in xylazine-ketamine anesthesia.

値)で最高値($45.0 \pm 6.9 \text{ mmHg}$)に達し、その後は徐々に低下した。0分値と30分値の間には明らかな有意差がみられた($P < 0.005$)。B群では、4-AP投与後の PaCO_2 の上昇はごくわずかで、その10分後(30分値)以降は徐々に低下した。C群では、ヨヒンビン投与後より緩やかに下降し、D群では拮抗剤投与後速やかに低下した。30分値において、A群とB群との間に有意差はなかったが、A群とC、D群との間には有意の差が認められた($P < 0.05$)。

Fig. 5. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on base excess in xylazine-ketamine anesthesia.

3) pH (Fig. 3)

A群では0分値のpH (7.367 ± 0.022)から、キシラジン投与後には上昇し、ケタミン投与後は逆に急激に低下し、その15分後(25分値)で最低値(7.3028 ± 0.0268)に達した。その後は覚醒まで緩やかに上昇した。B群では、4-AP投与後はあまり下降せず増加へ向い、A群とほぼ同様にゆっくりと回復した。C群ではヨヒンビン投与後pHは急激に上昇した。D群では拮抗剤投与後急激に上昇し、その5分後にはほぼ正常値に戻った。そしてさらに上昇したあと、やや高いレベル

Fig. 6. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on blood glucose in xylazine-ketamine anesthesia.

で推移した。

4) HCO_3^- (Fig. 4)

全群とも変動は小さく平均値で 20 mEq/L 前後を推移した。A 群ではキシラジン投与後徐々に上昇し、30 分頃にピーク (22.5 ± 4.2 mEq/L) があり、50 分以降は注射前値に回復した。B, C, D の各群では、 HCO_3^- の上昇はさらに小さく 20~21 mEq/L のピークを示した。

5) 塩基余剰 (B.E.) (Fig. 5)

全群とも変動幅は小さく、平均値は -5 mEq/L 前後で推移した。また、その変動には一定の傾向はみられなかった。

6) 血漿グルコース値 (Fig. 6)

A 群でのグルコース値(投与前 119.7 ± 3.4 mg/dl) は、キシラジン投与後直線的に上昇し、80 分では 250.8 ± 37.1 mg/dl, 110 分後では 263.0 ± 50.7 mg/dl と有意の増加を示した。これに対し、4-AP 投与後 10 分間位はほとんど変化がなく、その後徐々に増加し 80 分値では 229.2 ± 39.9 mg/dl のピークのあと下降を示した。C 群ではごくわずかしき増加せず、80 分値で 139.7 ± 4.8 mg/dl のピークを示した。D 群でも C 群と同様ごくわずかな増加にとどまった。

7) 呼吸数 (Fig. 7)

A 群では、投与前 47.2 ± 42.1 回/分からキシラジン投与後は急速に減少し、20 分後(ケタミン投与後 10 分)で最低値 (6.3 ± 1.2 回/分) を示した。35 分値から徐々に増加がみられ、20 回/分前後で推移した。B 群では 4-AP 投与後徐々に増加したが、A 群よりわずかに高いレベルで推移した。C 群ではヨヒンビン投与後急速に呼吸数は増加した。D 群では、拮抗剤投与後急激に増加し、その 10 分後では 0 分値を越えそのあと徐々に回復した。

8) 換気量 (Fig. 8)

分時換気量については、ケタミン麻酔後挿管し測定を行ったため、キシラジン投与後 20 分以降に測定した。A 群では初め 1.3 l/分前後の低値であったが、その後徐々に増加し、40 分値からは急激に増加した。そして 50 分値以降は 4 l/分付近で維持された。B 群では A 群よりも幾分高めで推

Fig. 7. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on respiratory rate in xylazine-ketamine anesthesia.

移した。これらに対し、C 群ではヨヒンビン投与後急速に換気量が増加し、その 10 分後(30 分値)では 3.9 ± 3.2 l/分 となった。D 群ではさらに急激に増加し、その 10 分後(30 分値)では 5.9 ± 3.8 l/分と対照群の 3.5 倍にも増加した。

9) 心拍数

各群ともキシラジン投与 5 分前後で 50~70 回/分(投与前値の 55~68%) に低下した。A, B 群ではその後増加し、30~40 分値で 145 回/分前後に達したあと、0 分値に戻った。これに対し、C, D 群では拮抗剤投与後の心拍数の増加は急速

Fig. 8. Effect of 4-Aminopyridine and Yohimbine on minute volume in xylazine-ketamine anesthesia.

で、40～50 分値でピーク（平均 190 回/分前後）がみられ、幾らか減少して覚醒した。

10) 各反射の消失と回復時間 (Table 1)

ペダル反射の消失は各群とも 16 分前後で起こり、その回復は A 群 50.3 分に対し、B 群 42.7 分

(84.9%), C 群 26.8 分 (53.3%), D 群 24.5 分 (48.7%) であった。喉頭反射の回復はこれより幾分遅く、おのおの 66.3 分, 53.2 分, 39.2 分, 35.7 分であった。眼瞼反射の回復時間は、各群ともペダル反射と喉頭反射のほぼ中間値を示した。

起立するまでの時間は、A 群の 143 分に対し、B 群 113 分 (79%), C 群 61.7 分 (43%), D 群 57.8 分 (40%) であり、とくに C, D 群では著明に短縮が認められた。

考 察

麻酔薬や鎮静薬は概して呼吸を抑制する傾向がある。キシラジンも呼吸数を減少させることが知られている^{17,21,26)}。ケタミンは少量 (5mg/kg) では呼吸数を増加させるが¹⁵⁾、常用量 (10～30 mg/kg) ではある程度減少させることが報告されている^{10,25)}。

一方、血液ガス分圧および酸・塩基平衡は肺での換気の状態によって大きく影響を受ける。本実

Table 1. Time required to recover in the test groups.

(mean $\pm$ S.D. min.)

	Group A (Cont.)	Group B (4-AP)	Group C (Yo)	Group D (4-AP+Yo)
Pedal reflex				
disappeared	16.67 $\pm$ 2.05	15.50 $\pm$ 2.87	16.00 $\pm$ 2.00	15.17 $\pm$ 1.77
recovered	50.25 $\pm$ 11.99	42.67 $\pm$ 10.67	26.75 $\pm$ 2.73***	24.50 $\pm$ 3.15***
Laryngeal re.				
disappeared	16.17 $\pm$ 2.11	16.25 $\pm$ 2.34	15.67 $\pm$ 1.37	16.67 $\pm$ 2.56
recovered	66.33 $\pm$ 14.20	53.17 $\pm$ 9.10	39.17 $\pm$ 9.75**	35.67 $\pm$ 6.34***
Palpebral re.				
disappeared	15.75 $\pm$ 3.36	15.25 $\pm$ 1.82	15.17 $\pm$ 1.95	15.00 $\pm$ 0.82
recovered	56.00 $\pm$ 13.67	45.00 $\pm$ 12.48	35.00 $\pm$ 8.87*	26.33 $\pm$ 4.57***
Ear re.				
disappeared	7.75 $\pm$ 2.49		9.80 $\pm$ 2.73	8.75 $\pm$ 2.49
recovered	90.25 $\pm$ 24.78		64.20 $\pm$ 15.90	60.25 $\pm$ 7.08
Righting re.				
recovered	99.33 $\pm$ 30.18	81.67 $\pm$ 11.44	50.00 $\pm$ 10.57**	49.50 $\pm$ 9.31**
Stand-up	143.00 $\pm$ 49.35	113.00 $\pm$ 21.42	61.67 $\pm$ 11.13**	57.75 $\pm$ 8.24**

Asteriks keynote statistically significant changes from control,

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.025$, *** : $p < 0.001$.

験には、獣医臨床で頻繁に用いられているキシラジン-ケタミンの併用麻酔に対し、その拮抗薬の効果を主として、血液ガス、pH、 HCO_3^- 、B.E. の変化について検討した。

犬のキシラジン-ケタミン麻酔の拮抗薬として、近年応用されている 4-AP とヨヒンビンを選び、これまでの報告^{22,26)}を参考に、それぞれ 0.3 mg/kg と 0.125 mg/kg を静脈に投与した。

PaO_2 は麻酔によって低下したが、麻酔前値への回復は 4-AP+ヨヒンビンの混合投与がもっとも優れ、ヨヒンビン単独投与がこれに次いだ。4-AP 単独投与は対照の生理的食塩液の投与と比較して大差がなかった。一方、 PaCO_2 はキシラジン-ケタミン麻酔で PaO_2 の変動とは逆に上昇した。これに対し、4-AP+ヨヒンビンの混合投与は PaCO_2 値を急激に低下させ、ヨヒンビン単独投与よりも優れていた。pH の変動は、全群とも PaO_2 の変動とよく平行しており、 PaCO_2 とは逆の変動を示した。また、 HCO_3^- と B.E. は全群とも著変はみられず、血液中の固定酸の影響はほとんどなかったものと思われる。従って、pH の変動はもっぱら呼吸性因子に依存しているものと判断された。

動脈血中のグルコース値については、キシラジン-ケタミン麻酔で 80~110 分後にかなりの上昇が認められたが、ヨヒンビンの投与でその上昇は抑えられ、高瀬ら²⁰⁾の報告ともよく一致した。

呼吸数はキシラジン-ケタミン麻酔によって全頭とも減少し、拮抗薬投与直前ではキシラジン投与前値の 1/4~1/6 に減じていた。これに対し、4-AP とヨヒンビンはそれぞれ呼吸数を増加させたが、とくにそれらの混合投与は急激な増加をもたらした。これまでの報告^{5,20,22,24,26)}とも一致した。また、換気量に関してもこれと同様の傾向がみられた。Hatch ら¹⁰⁾は猫において、4-AP+ヨヒンビンの混合投与で呼吸数と分時呼吸量が増加したことを報告している。

心拍数は呼吸数の変化とは異なる様相を示した。すなわち、対照群と 4-AP 群では、心拍数はキシラジン投与後に減少し、ケタミン投与後は上昇してその後緩やかに減少し、覚醒時にはキシラ

ジン投与前値にほぼ回復した。これに対し、ヨヒンビン群と 4-AP+ヨヒンビン群では拮抗薬投与後も心拍数はケタミン投与後に引き続いて上昇を続けた。アトロピンは副交感神経興奮の遮断作用を有し、迷走神経緊張を解消して心拍数を増加させるが、キシラジンは α_2 -アドレナリン受容体作動薬であり、迷走神経緊張を強め心拍数を著明に減少させる^{2,9,16)}。一方、ヨヒンビンは α_2 -アドレナリン受容体遮断薬であり心拍数を増加させることが報告されている^{5,21,22,26)}。今回の実験成績でもこれらの報告と同様に心拍数の著明な増加が認められた。

Hatch らは犬のキシラジン麻酔⁹⁾および猫のケタミン麻酔¹⁰⁾に対し、4-AP とヨヒンビンの混合投与の方がそれぞれの単独投与よりも覚醒時間に短縮が認められたことから、その拮抗薬としての有用性を述べている。また、4-AP とヨヒンビンのキシラジン拮抗に対する作用部位について、それらは全く同一の部位ではないのではないかと考えている⁹⁾。

今回の血液ガスや pH の回復からも 4-AP とヨヒンビンの明らかな協力作用が認められた。このことは、4-AP とヨヒンビンの混合投与が麻酔持続時間や起立までの覚醒時間を短縮させるというこれまでの報告を血液ガスや pH の面からも裏付けたものと考ええる。

ま と め

ビーグル犬に硫酸アトロピン (0.05 mg/kg) とキシラジン (2 mg/kg) を同時に皮下に投与したのち、10 分後にケタミン (15 mg/kg) を筋肉内投与した。その後各群について、ケタミン投与 10 分後に、生理的食塩液 (A 群)、4-AP 0.3 mg/kg (B 群)、ヨヒンビン 0.125 mg/kg (C 群)、4-AP 0.3 mg/kg+ヨヒンビン 0.125 mg/kg (D 群) をそれぞれ静脈内投与して、血液ガス分圧及び酸・塩基平衡における変化を中心に拮抗作用を検討した。その結果、以下の成績を得た。

1) 血液 pH、 PaO_2 はケタミンの投与後全群とも著しく低下した。その後の回復は A、B 群では緩徐であったが、C、D 群では急速であった。

- 2) PaCO_2 はケタミンの投与後全群とも著明に上昇した。この後の回復はA, B群では緩徐であったがC, D群では急速であった。
- 3) HCO_3^- 及び塩基余剰は全群とも著変は認められなかった。
- 4) 血漿グルコース値はA, B群では有意に上昇したが, C, D群ではその上昇は抑えられた。
- 5) 呼吸数, 分時換気量はケタミン投与後著しく減少した。その後の回復はA, B群では緩徐であったが, C, D群では顕著であった。
- 6) 心拍数は全群ともキシラジン投与後減少し, ケタミン投与後急激に増加した。A, B群では, その後緩やかに減少したが, C, D群では拮抗剤投与後もなお増加しそのまま覚醒に至った。
- 7) ペダル, 正向, 喉頭, 眼瞼の各反射の回復時間は, A群に比較してC, D群で明らかに短縮された。また, 覚醒時間もC, D群ではA群のそれぞれ43%と40%に短縮された。

以上の結果より, 犬のキシラジン-ケタミン麻酔において, 4-APとヨヒンビンの混合静脈内投与は, 拮抗薬として速効性があり, 安全かつ有効であると考えられる。

文 献

- 1) Agoston, S., Salt, P.J., Erdmann, W., Hilkmeyer, T., Bencini, A. and Langrehr, D. : Antagonism of ketamine-diazepam anesthesia by 4-aminopyridine in human volunteers. *Br. J. Anaesth.*, 52, 367-370, 1980.
- 2) Antonaccio, M.J., Robson, R.D. and Kerwin, L. : Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine in anesthetized dogs. *Eur. J. Pharm.*, 23, 311-315, 1973.
- 3) Booth, N.H., Hatch, R.C. and Crawford, L.M. : Reversal of the neuroleptanalgesic effect of droperidol-fentanyl in the dog by 4-aminopyridine and naloxane. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 1227-1231, 1982.
- 4) Bowman, W.C., Marshall, R.J., Rodger, I.W. and Savage, A.O. : Actions of 4-aminopyridine on the cardiovascular systems of anaesthetized cats and dogs. *Br. J. Anaesth.*, 53, 555-565, 1981.
- 5) Cronin, M.F., Booth, N.H., Hatch, R.C. and Brown, J. : Acepromazine-xylazine combination in dogs; Antagonism with 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2037-2042, 1983.
- 6) Durant, N.N., Lee, C. and Katz, R.L. : 4-Aminopyridine reversal of sympathetic ganglionic blockade in the anesthetized cat. *Anesthesiology*, 52, 381-384, 1980.
- 7) Folgering, H., Rutten, J. and Agoston, S. : Stimulation of phrenic nerve activity by an acetylcholine releasing drug; 4-aminopyridine. *Pflügers Arch.*, 379, 181-185, 1979.
- 8) Hatch, R.C. : Experiments on antagonism of barbiturate anesthesia with adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants given alone and in combination. *Am. J. Vet. Res.*, 34, 1321-1331, 1973.
- 9) Hatch, R.C., Booth, N.H., Clark, J.D. and Crawford Jr., L.M. : Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 1009-1014, 1982.
- 10) Hatch, R.C., Booth, N.H., Kitzman, J.V., Wallner, B.M. and Clark, J.D. : Antagonism of ketamine anesthesia in cats by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 417-423, 1983.
- 11) Hatch, R.C., Clark, J.D., Booth, N.H. and Kitzman, J.V. : Comparison of five preanesthetic medicaments in pentobarbital-anesthetized dogs : Antagonism by 4-aminopyridine, yohimbine, and nalo-

- xone. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2312-2319, 1983.
- 12) Hsu, W.H. : Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha adrenergic blocking agents. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 218, 188-192, 1981.
- 13) Hsu, W.H., Lu, Z-X. and Hembrough, F.B. : Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 186, 153-156, 1985.
- 14) Huchet, A-M., Chelly, J. and Schmitt, H. : Role of α_1 - and α_2 -adrenoceptors in the modulation of the baroreflex vagal bradycardia. *Eur. J. Pharmacol.*, 71, 455-461, 1981.
- 15) Kelly, R.W., Wilson, R.D., Traber, D.L. and Priano, L.L. : Effects of two new dissociative anesthetic agents, ketamine and CL-1848C, on the respiratory response to carbon dioxide. *Anesth. Analg.*, 50, 262-269, 1971.
- 16) Klide, A.M., Calderwood, H.W. and Soma, L.R. : Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 37, 931-935, 1975.
- 17) 熊谷丑二, 中村憲, 森本隆芳, 安藤啓子, 笠井千石, 名越譲治, 宮野のり子, 竹内啓 : イヌおよびネコの麻酔におけるキシラジンの臨床応用に関する検討. *獣医麻酔*, 7, 19-30, 1976.
- 18) Papeschi, R. : An investigation on the behavioral and hypothermic effects of yohimbine : Interaction with drugs affecting central and peripheral monoamines. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 208, 61-80, 1974.
- 19) Sparks, D.L., Corssen, G., Aizenman, B. and Black, J. : Further studies of the neural mechanism of ketamine-induced anesthesia in the Rhesus Monkey. *Anesth. Analg.*, 54, 189-195, 1975.
- 20) 高瀬勝晤, 入江康子, 伊藤洋一, 川本達朗, 高橋啓, 日笠喜朗, 角田知子, 小笠原成郎 : 犬のキシラジン・ケタミン混合麻酔に対するヨヒンビン, 4-アミノピリジンが麻酔時間, 血圧に及ぼす影響. 昭和59年度日本臨床獣医学会年次総会講演要旨, 126-127, 1985.
- 21) 高瀬勝晤, 高橋加津子, 角田知子, 日笠喜朗, 小笠原成郎 : 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. *獣医麻酔*, 16(1), 7-12, 1985.
- 22) 武部正美 : 犬のキシラジン・ケタミン併用麻酔に対するアミノピリジン+ヨヒンビンの拮抗効果. *獣医麻酔*, 15, 13-21, 1984.
- 23) 武部正美 : 犬の小外科手術におけるキシラジン・ケタミン併用麻酔に対する拮抗剤4-アミノピリジン・ヨヒンビンの臨床応用. *獣医麻酔*, 15(2), 13-20, 1984.
- 24) 武部正美 : 犬ならびに猫のキシラジン・ケタミン併用麻酔に対する4-アミノピリジン・ヨヒンビンの覚醒効果の検討, *獣医麻酔*, 17(1), 11-20, 1986.
- 25) 田中喬一, 内山利満, 鈴木政美, 畑中桂一, 平岩 徹 : Ketamine Hydrochloride によるイヌの一般状態および呼吸, 血圧の変化, *東邦医会誌*, 19(1-2), 158-162, 1972.
- 26) Wallner, B.M., Hatch, R.C., Booth, N.H., Kitzman, J.V., Clark, J.D. and Brown, J. : Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine : Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 2259-2265, 1982.