総 説

キシラジンとその拮抗薬について

高 瀬 勝 昭

Xylazine and its Antagonists

Katsuaki TAKASE

は じ め に

塩酸キシラジン〔2-(2,6-dimethylphenyl amino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine hydrochloride〕は、1962年西ドイツバイエル社で合成された鎮静、鎮痛、筋弛緩剤であり、豚を除く各種動物において単独あるいは麻酔剤との併用により広く使用されている。この薬物が出た当時、その作用機序については明らかではなかったが、近年、クロニジンと同様 α_2 アドレナリン作動薬と考えられている^{9,24)}。ヒトではクロニジンの拮抗薬としてトラゾリンが使用されているが³⁰⁾、犬および猫、反芻獣においてもキシラジンの拮抗薬が開発され、一部臨床応用されている。

今回はキシラジンの薬理作用およびその拮抗薬について概説したい。

1. キシラジンの薬理作用

1) 中枢神経系への作用

キシラジンの鎮静、鎮痛、筋弛緩作用は中枢神経系の α_2 アドレナリン受容体を介して発現すると考えられている^{24,31)}。この受容体の多くはシナプス前抑制性の受容体で、その興奮によりノルエ

ピネフリンの放出を抑制するとされている^{45,55)}。

各種動物におけるキシラジンの薬用量は表1に示す如くであるが、動物種によりその感受性が異なる。特に牛では感受性が高く犬、猫および馬の1/10量で鎮静作用が発現する。しかし、いずれの動物においてもクロルプロマジンで見られるような精神安定作用は、キシラジンの鎮静用量では認められない²³⁾。用量を多くすると催眠状態となるが、麻酔状態に至ることはない。また、筋弛緩作用も強く、鎮痛作用も認められるが、馬では鎮痛作用はほとんど期待できず、牛でその作用が最も強い²³⁾。

2) 循環器系および呼吸器系への作用

キシラジン投与により心拍数は減少し（心ブロックを伴うことが多い）、血圧は一過性に上昇した後下降する^{2,39,43,52)}。キシラジン投与直後の血圧上昇は、血管床のアドレナリン受容体を介して血管が収縮するためであり、その後の血圧下降および徐脈は中枢性の交感神経抑制と、さらに迷走神経の緊張を高めるため^{2,52)}、ともにアドレナリン受容体を介するものと考えられている²²⁾。

キシラジンの徐脈を防止するためにアトロピンが使用されるが^{16,43)}、通常の投与量では必ずしも徐脈は抑えられないこともある^{39,43)}。また、アトロピンはキシラジンの初期の血圧上昇を助長するので³⁹⁾、心疾患を有する動物に対しては使用する場合には注意を要する。

呼吸数はキシラジン投与後減少するが、動脈血

表 1. キシラジン薬用量

種類	静脈内投与	筋肉内投与
馬	0.5~1.0 mg/kg	1~2 mg/kg
牛	0.03~0.2	0.05~0.3
綿 羊	0.05~0.2	0.1~0.3
山 羊	0.05~0.3	0.1~0.5
犬・猫	0.5~1.0	1~2*
鳥	—	5~10

* 皮下投与でも用いられる

PCO₂ はやや上昇するか変化ない^{8,43)}。従って、通常のキシラジン単独投与では、呼吸器系に及ぼす影響は比較的少ないものと考えられる。

3) その他の作用

犬および猫では、キシラジン投与後5分以内に嘔吐がみられ、特に猫ではその頻度が高い。キシラジンの嘔吐は延髄の第四脳室底にある chemo-receptor trigger zone (CTZ) を介して発現する^{7,27)}。また、この嘔吐は α_2 アドレナリン受容体が関与し、同じ CTZ を介するアポモルヒネの嘔吐とは、その作用機序が異なるものと考えられる^{26,27)}。

胃腸管の運動はキシラジン投与によって抑制される^{15,36,51)}。犬では胃拡張³⁾、反芻獣では鼓脹が生ずることがあるので注意を要する。

さらに、各種動物においてキシラジン投与後過血糖がみられる^{6,10,11,35,56,60,65)}。この要因としては、膵の β 細胞からのインスリン分泌抑制による血清インスリン濃度の減少と^{6,10,11,35,60,65)}、牛および山羊では血漿グルカゴン濃度の上昇に基く肝でのグルコース産生の増加が考えられている⁶⁾。

以上の如く、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が、それらはいずれも α_2 アドレナリン受容体の遮断作用を有する薬物で抑えられる。

2. キシラジンの拮抗薬

1) 犬および猫

小動物において、キシラジンの鎮静作用に対して拮抗効果を示す薬物としてヨヒンビン^{17,20,32,33,61,66)}、4-アミノピリジン (4-AP)^{17,20,66)}、ドキサ

プラム^{20,28,53,54)}およびトラゾリン (未発表) が知られている。

ヨヒンビンは α_2 アドレナリン受容体の特異的遮断薬であり¹⁴⁾、犬および猫ではキシラジンの鎮静、その他の作用に劇的に拮抗効果を示す^{17,20,32,33,61)}。現在、ヨヒンビンは注射薬としては発売されていないので、試薬 (和光、シグマ) を入手し、生理的食塩水あるいは滅菌蒸留水に溶解して使用する。ヨヒンビンの投与量は、キシラジンの投与量およびヨヒンビンの投与時期によって増減する必要があるが、通常 0.05~0.1 mg/kg で静脈内投与で用いる。

表2は猫にキシラジン 2 mg/kg を筋肉内投与し、15分後にヨヒンビン 0.05~0.30 mg/kg を静脈内投与した成績を示したが、対照例 (生理的食塩水を投与) に比べて鎮静の回復時間は著しく短縮され、またキシラジンの徐脈、体温下降も明らかに抑えられる。さらに、ヨヒンビンの投与量が多い程、その拮抗効果は著明であるが、0.30 mg/kg 以上の投与では興奮、立毛などの副作用も示す例も認められる。猫においては、キシラジン投与後の体温の下降が著しいが、それに対するヨヒンビンの拮抗効果は特に優れていると考えられる。

犬においても猫とほぼ同様な成績が得られており⁶¹⁾、ヨヒンビンの投与量が多いと興奮などの副作用の他に頻脈がみられる。

ヨヒンビンの筋肉内 (皮下) 投与では、その作用の発現は遅れるもののキシラジンの鎮静作用に拮抗する。投与量は静脈内投与のほぼ倍量 (0.10~0.20 mg/kg) が適当である。従って、緊急時を

表 2. 猫のキシラジン投与に対するヨヒンビンの拮抗効果

拮抗薬 (量/kg)	拮抗薬投与後の時間 (分, M $\pm$ SD)		副作用
	歩行可能時間	正常歩行時間	
生 食 水 (0.5 ml)	74 $\pm$ 22	194 $\pm$ 54	—
ヨヒンビン (0.05 mg)	29 $\pm$ 21	107 $\pm$ 23	—
ヨヒンビン (0.10 mg)	5 $\pm$ 5	17 $\pm$ 11	—
ヨヒンビン (0.03 mg)	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	+

除いては筋肉内投与でも臨床的には十分応用価値があり、副作用の発現も少ない。キシラジンを過剰投与 (5 mg/kg) した場合でも、ヨヒンビン 0.2~0.3 mg/kg の静脈内投与, 0.3~0.4 mg/kg の筋肉内投与により短時間で回復させることができる。従って、ヨヒンビンはその投与量に注意すれば、キシラジンの拮抗薬として極めて有効で、安全であると考えられる。

4-AP は中枢神経の興奮作用を有する¹²⁾。その作用部位は神経筋接合部であるが、神経末端からアセチルコリンや他の神経伝達物質の遊離を促進すると考えられている¹³⁾。4-AP は中枢神経抑制作用に対して拮抗効果を示すが^{1,4,5)}、キシラジンの鎮静作用にも一部同様な効果がみられる^{17,20,66)}。しかし、ヨヒンビンに比べてその効果は明らかに劣るため、4-AP 単独で使用するよりもヨヒンビンとの混合で用いることが多い。ヨヒンビンと同様に試薬を入手し、生理的食塩水に溶解して使用する。通常 0.30 mg/kg を静脈内投与するが、投与量が多いと筋肉のふるえ、痙攣などの副作用がみられる²⁰⁾。

以上の如く、ヨヒンビン単独あるいは 4-AP との混合剤がキシラジンの鎮静作用に著明な拮抗効果を示すが、キシラジン・ケタミン麻酔^{25,38,62~64)}あるいはキシラジン・ペントバルビタール麻酔^{18,19,21,34,49)}に対しても、上記の拮抗薬の投与によりそれらの麻酔の覚醒時間を短縮することができる。

表 3 は犬においてキシラジン (2 mg/kg) とケタミン (10 mg/kg) を混合して筋肉内投与し、15 分後にヨヒンビン (0.05 mg/kg) と 4-AP (0.03

mg/kg) を各々単独あるいは混合して静脈内投与した成績を示したが、ヨヒンビン単独投与でもヨヒンビン+4-AP と同程度の拮抗効果を示し、臨床的に懸念される副作用は認められない。また、猫のキシラジン・ケタミン麻酔に対して、ヨヒンビン+4-AP を静脈内および筋肉内投与した成績の比較では、初期の麻酔覚醒徴候 (疼痛反応、頭部挙上など) 出現時間は静脈内投与で明らかに早い²⁵⁾が、歩行可能時間および正常歩行回復時間は両者に著変はみられない²⁵⁾。従って、筋肉内投与でも臨床的に十分応用できる。

キシラジン・ペントバルビタール麻酔下の犬および猫においても、ヨヒンビン単独あるいは 4-AP との混合投与で、麻酔時間を短縮することができる^{18,19,21,34,49)}。ヨヒンビンおよび 4-AP はそれぞれ 0.10 mg/kg と 0.30 mg/kg の静脈内 (筋肉内) 投与が適当である。

ドキサプラムは呼吸興奮剤であるが、大量投与では大脳皮質と脊髄を興奮させる²⁰⁾。この薬物もキシラジンの鎮静作用に対して拮抗効果を示す^{20,28,53,54)}。

Hatch ら²⁰⁾は犬にキシラジン 2.2 mg/kg を筋肉内投与し、10~15 分後にヨヒンビン (0.05~0.20 mg/kg)、4-AP (0.3~0.9 mg/kg) およびドキサプラム (0.5~4 mg/kg) を各々単独あるいは混合して静脈内投与した成績を報告している。それによると、ドキサプラムも著明な拮抗効果を示すが、投与量が少ないと鎮静の逆戻りがみられ、投与量が多いと攻撃的な異常行動を示し、さらにヨヒンビン単独投与に比べて、他の拮抗薬やヨヒンビンとの混合投与では特に有利な点は認められないとしている。また、犬のキシラジン・ペントバルビタール麻酔に対しても、ドキサプラムが一部拮抗効果を示すが²¹⁾、ヨヒンビンに比べてその効果は明らかに劣る。

トラゾリンはヨヒンビン同様 α_2 アドレナリン受容体の遮断作用を有するが、必ずしも特異的ではない。この薬物もキシラジンの鎮静、キシラジンとケタミンあるいはペントバルビタール麻酔に対して一部拮抗効果を示すが (未発表)、投与直後一過性に立毛、充血などの副作用が認められる。

表 3. 犬のキシラジン・ケタミン麻酔に対するヨヒンビン、4-アミノピリジンの拮抗効果

拮抗薬 (量/kg)	拮抗薬投与後の時間 (分, M $\pm$ SD)		
	頭部 挙上	歩行 可能	回復
生 食 水 (0.2 ml)	57 $\pm$ 10	95 $\pm$ 16	137 $\pm$ 13
ヨヒンビン (0.05 mg) +4-AP (0.3 mg)	13 $\pm$ 4	42 $\pm$ 10	76 $\pm$ 13
ヨヒンビン (0.05 mg)	24 $\pm$ 9	49 $\pm$ 17	81 $\pm$ 12
4-AP (0.3 mg)	40 $\pm$ 15	70 $\pm$ 17	116 $\pm$ 7

トラゾリンはヒトでは末梢血管拡張剤として発売され(山の内製薬), クロニジンの拮抗薬としても使用されているが³⁰⁾, 犬および猫では, キシラジンの拮抗薬としての臨床応用は, 今後さらに検討する必要がある。

2) 牛, 山羊および緬羊

牛においても, 小動物で述べた各種薬剤がキシラジンの鎮静作用に拮抗することが報告^{29,41,50,57~59,67)}されている。その中でもトラゾリンが最も優れていると考えられる。

表4はホルスタイン種成牛にキシラジン 0.1 mg/kg 静脈内投与し, 15分後にトラゾリン 1 mg/kg を静脈内投与した成績を示したが, 対照例(リンゲル液投与)に比べて起立時間および鎮静の回復時間は著明に短縮し, 鎮痛作用にも拮抗することが明らかである。また, 対照例でみられた第1胃の運動抑制, 流涎, 徐脈および過血糖もトラゾリン投与により抑えられる^{50,51,57~59)}。一方, トラゾリンの副作用として可視粘膜の一過性の充血あるいは投与直後に呼吸が荒くなる例も認められる。しかし, 各種血液検査においてもトラゾリン投与による悪影響はみられず, 上記の副作用も臨床的に特に問題はないものと考えられる。

トラゾリンを臨床例に応用した成績でもほぼ同様な所見が得られている⁵⁹⁾。また, キシラジンの過剰投与(1 mg/kg の筋肉内投与)でみられる諸作用に対しても, トラゾリン 5 mg/kg の静脈内投与で拮抗する。しかし, 分娩後の起立不能牛において, 実験的にキシラジンを投与した後, トラゾリンの急速静脈内投与により, 数秒間心停止した1例を経験している。従って, poor risk の症例に対しては, トラゾリンの投与量および投与速度には注意する必要がある。通常のキシラジンの投与量に対しては, トラゾリン 1 mg/kg の静

脈内投与が適当であると考えられる。

ヨヒンビン単独あるいは4-APとの混合剤は小動物においては, キシラジンの拮抗薬として最も優れているが, 牛に対しては必ずしも十分な効果は得られない。Kitzman ら⁴¹⁾は, 伏臥する量のキシラジン(0.2~0.3 mg/kg)を筋肉内投与後, ヨヒンビン 0.125 mg/kg と4-AP 0.3 mg/kg を混合して静脈内投与すると, 対照例に比べて起立時間は短縮するが, 鎮静の回復時間には著変ないことを報告している。また, キシラジン投与による第1胃の運動抑制はヨヒンビンによって拮抗されるが¹⁵⁾, 鎮静の回復には影響を及ぼさないと報告^{15,60)}もある。

4-AP も牛においてキシラジンの鎮静作用に拮抗し^{41,67)}, その投与量は 0.3 mg/kg の静注で用いられる。しかし, 牛においてはトラゾリンに比べ, ヨヒンビンと4-APの拮抗効果は明らかに劣るものと考えられる。

山羊(緬羊)においては, ヨヒンビンおよびトラゾリンが共にキシラジンの鎮静作用に拮抗効果を示す^{57,68)}。しかし, トラゾリンの方が安全域が広く, キシラジンの第1胃の運動抑制に対してもトラゾリンの拮抗作用が著明である。一方, ヨヒンビンではその投与直後に著しい頻脈が認められる。従って, 現時点では山羊(緬羊)において, キシラジンの拮抗薬としてヨヒンビンよりもトラゾリンが優れていると考えられる。トラゾリンの投与量は1~2 mg/kg が適当で, 静脈内投与で用いる。

ドキサプラムも牛において, キシラジンの鎮静作用に拮抗効果を示す。表5は体重186~241 kg の去勢牛にキシラジン 0.3~0.4 mg/kg を筋肉内投与し, 伏臥した後ドキサプラム単独あるいは他の拮抗薬と混合して静脈内投与した Zahner ら⁶⁷⁾

表 4. 牛のキシラジン投与に対するトラゾリンの拮抗効果

拮抗薬(量/kg)	キシラジン投与後の時間 (分, M±SD)				
	伏 臥	起 立	回 復	蹄冠部疼痛(+)	第1胃運動(+)
リンゲル液(0.1 ml)	4.9±7.3	86.2±11.7	213.3±35.2	72.5±17.5	125.0±31.0
トラゾリン(1.0 mg)	4.3±6.0	25.4±4.4	41.8±1.9	23.7±4.3	24.3±4.9

表 5. 牛のキシラジン投与に対する各種拮抗薬の効果

拮抗薬 (投与量, 量/kg)	拮抗薬投与後の時間 (分, M $\pm$ SD)	
	起立	回復
生 食 水 (1 ml)	49.8 $\pm$ 31.1	142.9 $\pm$ 31.8
ドキサプラム (1 mg)	17.0 $\pm$ 19.0	78.0 $\pm$ 41.1
ドキサプラム (1 mg) + ヨヒンビン (0.125 mg)	4.3 $\pm$ 2.4	133.3 $\pm$ 32.5
ドキサプラム (1 mg) + 4-AP (0.3 mg)	3.3 $\pm$ 2.4	81.6 $\pm$ 30.0
4-AP (0.3 mg) + ヨヒンビン (0.125 mg)	4.5 $\pm$ 5.8	156.5 $\pm$ 73.3

Zahner, J.M. et al. : Am. J. Vet. Res., 45, 2546-2551, 1984 より引用)

の成績を示したが、いずれの拮抗薬投与でも起立時間が明らかに短縮できる。しかし、ドキサプラム単独投与では、鎮静の逆戻りがみられ、鎮静の回復もスムーズでなく、総合的に判断して 4-AP とドキサプラムの組合せが、牛におけるキシラジンの拮抗薬として最も効果的であるとしている。

3) 馬

小動物あるいは牛でみられるようキシラジンの特異的な拮抗薬は、馬では報告されていない。しかし、ポニーにおいて、キシラジンとペントバルビタール⁴⁸⁾あるいはチオペンタール麻酔⁴⁷⁾に対してヨヒンビン 0.1 mg/kg の静脈内投与で拮抗効果を示すとの報告もある。さらに、Kitzman ら⁴²⁾はキシラジン・ケタミン麻酔に対してもヨヒンビンと 4-AP が拮抗すると報告している。

4) 鹿およびその他の動物

鹿においても、キシラジンの鎮静作用はヨンビン単独あるいは 4-AP との混合投与で拮抗される^{37,46)}。その投与量はヨヒンビン 0.2 mg/kg, 4-AP 0.4 mg/kg が適当であり、いずれも静脈内に投与する⁴⁶⁾。また、キシラジン・ケタミン麻酔に対してもヨヒンビンと 4-AP の投与により、麻酔の覚醒時間を短縮することができる^{40,46)}。

マウスやニワトリなどの実験動物でも α_2 アドレナリン受容体の遮断作用を有する薬物 (ヨヒンビン, トラゾリン, フェントラミン, ピペロキサン) でキシラジンの鎮静作用は拮抗されるが、そ

の中でもヨヒンビンが最も効果を示すことが明らかにされている⁸¹⁾。

お わ り に

キシラジンの諸作用は α_2 アドレナリン受容体の興奮によって発現することが明らかにされ、これによって多くの薬理作用が説明できるようになった。また、多くの動物でキシラジンの特異的な拮抗薬が開発されたが、同じ反芻獣の牛と山羊では、ヨヒンビン投与による拮抗効果について明らかな相違もみられる。今後、多くの研究者によってキシラジンあるいはその拮抗薬についての研究がさらに進展することを期待したい。

文 献

- 1) Agostone, S., Salt, P.J., Erdmann, W. : Antagonism of ketamine-diazepam anesthesia by 4-aminopyridine in human volunteers. Br. J. Anaesthesiol., 52, 367-370, 1980.
- 2) Antonaccio, M.J., Robson, R.D., and Kerwin, L. : Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor activity after xylazine in anesthetized dogs. Eur. J. Pharmacol., 23, 311-315, 1973.
- 3) Bargai, U. : The effect of xylazine hydrochloride on radiographic appearance of the stomach and intestine in the dog. Vet. Radiology, 23, 60-63, 1982.
- 4) Booth, N.H., Hatch, R.C., and Crawford, L.M. : Reversal of the neurolept-analgesic effect of droperidol-fentanyl in the dog by 4-aminopyridine and naloxane. Am. J. Vet. Res., 43, 1227-1231, 1982.
- 5) Bowman, W.C., Marshall, R.J., Rodger, I.W., et al. : Action of 4-aminopyridine on the cardiovascular systems of anesthetized cats and dogs. Br. J. Anaesth.,

- 53, 555-564, 1981.
- 6) Brockman, R.P. : Effect of xyazine on plasma glucose, glucagon and insulin concentration in sheep. *Res. Vet. Sci.*, 30, 383-384, 1981.
- 7) Colby, E.D., McCarthy, L.E., and Borson, H.L. : Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 4, 93-96, 1981.
- 8) De Moor, A., and Desmet, P. : Effect of Rompun on acid-base equilibrium and arterial O₂ pressure in cattle. *Vet. Med. Rev.*, No. 2/3, 163-169, 1971.
- 9) Doxey, J.C., and Roach, A.G. : Pre-synaptic α -adrenoceptors : in vitro methods and preparations utilized in the evaluation of agonists and antagonists. *J. Auton. Pharmacol.*, 1, 73-99, 1980.
- 10) Eichner, R.D., Prior, R.L., and Kvasnicka, W.G. : Xylazine-induced hyperglycemia in beef cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 40, 127-129.
- 11) Feldberg, W., and Symonds, H.W. : Hyperglycemic effect of xylazine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 3, 197-202, 1980.
- 12) Galvan, M., Grafe, P., and Bruggencate, G.T. : Convulsant actions of 4-aminopyridine on the guinea-pig olfactory cortex slice. *Brain Res.*, 241, 75-86, 1982.
- 13) Glover, W.E. : The aminopyridine. *Gen. Pharmacol.*, 13, 259-285, 1982.
- 14) Goldberg, M.R., and Robertson, P. : Yohimbine: A pharmacological probe for study of the α -adrenoceptors. *Pharmacol. Rev.*, 35, 143-180, 1983.
- 15) Guard, C.L., and Schwark, W.S. : Influence of yohimbine on xylazine induced depression of central nervous, gastrointestinal and cardiovascular function in the calf. *Conell. Vet.*, 74, 312-321, 1984.
- 16) Haskins, S.C., Peiffer, R.L., and Stome, C.M. : A clinical comparison of CT-1341, ketamine and xylazine in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 36, 1537-1543, 1975.
- 17) Hatch, R.C., Booth, N.H., Clark, J.D., et al. : Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 1009-1014, 1982.
- 18) Hatch, R.C., Clark, J.D., Booth, N.H., et al. : Comparison of five preanesthetic medicaments it pentobarbital anesthetized dogs : Antagonism by 4-aminopyridine, yohimbine and naloxane. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 2312-2319, 1983.
- 19) Hatch, R.C., Kitzman, J.V., Clark, J.D., et al. : Reversal of pentobarbital anesthesia with 4-aminopyridine and yohimbine in cats pretreated with acepromazine and xylazine. *Am. J. Vet. Res.*, 45, 2586-2590, 1984.
- 20) Hatch, R.C., Kitzman, J.V., Zahner, J.M., et al. : Antagonism of xylazine sedation with yohimbine, 4-aminopyridine and doxapram in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 371-375, 1985.
- 21) Hatch, R.C., Wilson, R.C., Jernigan, A.D., et al. : Reversal of thiopental-induced anesthesia by 4-aminopyridine, yohimbine and doxapram in dogs pretreated with xylazine or acepromazine. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 1473-1478, 1985.
- 22) Hausler, G. : Central α -adrenoceptors involved in cardiovascular regulation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 4, 72-76, 1982.
- 23) 吐山豊秋 : キシラジンの薬理, 動薬研究, 33, 6-10, 1983.

- 24) Helder, L., Stamm, G., Weitzell, R., et al. : Functional characterization of central α -adrenoceptors by yohimbine diastereoisomers. *Eur. J. Pharmacol.*, 70, 43-52, 1981.
- 25) 日笠喜朗, 高瀬勝悟, 角田知子, 他 : 猫におけるキシラジン・ケタミン混合麻酔に対するヨヒンビンと 4-アミノピリジンの拮抗効果. *獣医麻酔*, 16(2), 25-33, 1985.
- 26) Hikasa, Y., Takase, K., Saito, K., et al. : Antagonism of the emetic action of xylazine by α -adrenoceptor blocking agents. *Eur. J. Pharmacol.*, 130, 229-236, 1986.
- 27) Hikasa, Y., Takase, K., Osada, T., et al. : Xylazine-induced vomiting in dogs: Elimination by ablation of the area postrema and blockade by yohimbine. *J. Vet. Med. A.*, in press.
- 28) Holenweger-Dendi, J.A. : Antagonistic effect of doxapram after Rompun treatment in the dog. *Vet. Med. Rev.*, No. 2, 103-105, 1979.
- 29) Holenweger-Dendi, J.A., and Parada, H.L. : Analeptic effect of doxapram after Rompun treatment in cattle. *Vet. Med. Rev.*, No.1, 70-74, 1981.
- 30) Houston, M.C. : Clonidine hydrochloride : Review pharmacologic and clinical aspects. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 231, 337-350, 1981.
- 31) Hsu, W.H. : Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha adrenergic blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218, 188-192, 1981.
- 32) Hsu, W.H. : Effect of yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 182, 698-699, 1983.
- 33) Hsu, W.H. : Antagonism of xylazine-induced CNS depression by yohimbine in cats. *Calif. Vet.*, 37, 19-21, 1983.
- 34) Hsu, W.H. : Xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs and its antagonism by yohimbine. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 852-855, 1985.
- 35) Hsu, W.H., and Hummel, S.K. : Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: A possible involvement of α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology*, 109, 825-829, 1981.
- 36) Hsu, W.H., and McNeal, S.V. : Effect of yohimbine on xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 183, 297-300, 1983.
- 37) Hsu, W.H., and Sculaw, W.P. : Effect of yohimbine on xylazine-induced immobilization in white-tailed deer. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 185, 1301-1303, 1984.
- 38) Hsu, W.H., and Lu, Z.X. : Effect of yohimbine on xylazine-ketamine anesthesia in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 185, 886-888, 1984.
- 39) 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.
- 40) Jessup, D.A., Clark, W.E., Gullett, P.A., et al. : Immobilization of mule deer with ketamine and xylazine, and reversal of immobilization with yohimbine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 183, 1339-1340, 1983.
- 41) Kitzman, J.V., Booth, N.H., Hatch, R.C., et al. : Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 43, 2165-2169, 1982.

- 42) Kitzman, J.V., Wilson, R.C., Hatch, R.C., et al. : Antagonism of xylazine and ketamine anesthesia by 4-aminopyridine and yohimbine in geldings. *Am. J. Vet. Res.*, 45, 875-879, 1984.
- 43) Klide, A.M., Calderwood, H.W., and Soma, L. : Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 36, 931-935, 1975.
- 44) Langer, S.Z. : Presynaptic regulation of catecholamines. *Pharmacol. Rev.*, 32, 337-362, 1981.
- 45) Makelvey, W.A.C., and Simpson, C.A. : Reversal of the effects of xylazine and xylazine/ketamine in red deer. *Vet. Rec.*, 117, 362-363, 1985.
- 46) McGruder, J.P., Hsu, W.H., and Lu, Z.X. : Effect of yohimbine on xylazine/thiopental anesthesia in ponies. *V.M.S.A.C.*, 80, 69-72, 1985.
- 47) McGruder, J.P., and Hsu, W.H. : Antagonism of xylazine-pentobarbital anesthesia by yohimbine in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, 46, 1276-1281, 1985.
- 48) 西村亮平, 田原秀樹, 高橋恵理, 他 : 犬のキシラジン・ペントバルビタール麻酔に対するヨヒンビンおよびドキサプラムの拮抗効果. *獣医麻酔*, 17(1), 2-9, 1986.
- 49) Roming, L.P.G. : Tolazolin als Xylazin Antagonist bim Rind. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.*, 91, 154-157, 1984.
- 50) Ruckebusch, Y., and Toutain, P.L. : Specific antagonism of xylazine on reticulo-rumen motor function in cattle. *Vet. Med. Rev.*, No.1, 3-12, 1984.
- 51) Schmitt, H., Fournadjiev, G., and Schmitt, H. : Central and peripheral effect of 2-(2,6-dimethylphenyl amino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470) on the sympathetic system. *Eur. J. Pharmacol.*, 10, 230-238, 1970.
- 52) Short, C.E., Gleed, R.D., Bristol, D., et al. : Antagonistic effects of Dopram-V on xylazine and acepromazine in dogs. *V.M.S.A.C.*, 77, 1761-1764, 1982.
- 53) Sodikoff, C. : Reversal of xylazine sedation with doxapram. *Mod. Vet. Pract.*, 63, 563-566, 1982.
- 54) Starke, K. : Presynaptic receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 7-30, 1981.
- 55) 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.
- 56) 高瀬勝悟 : 牛のキシラジンに対する拮抗薬について. *獣医麻酔*, 17(1), 21-25, 1986.
- 57) Takase, K., Hikasa, Y., and Ogawara, S. : Tolazoline as an antagonist of xylazine in cattle. *Jpn. J. Vet. Sci.*, 48, 859-862, 1986.
- 58) 高瀬勝悟, 日笠喜朗, 小笠原成郎, 他 : 牛のキシラジン投与時における拮抗薬(トラゾリン)の臨床応用. *日獣会誌*, 39, 558-562, 1986.
- 59) 高瀬勝悟, 杉浦 広, 安藤和幸, 他 : 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*, 15, 7-12, 1984.
- 60) 高瀬勝悟, 高橋加津子, 角田知子, 他 : 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, 7-12, 1985.
- 61) 武部正美 : 犬のキシラジン・ケタミン併用麻酔に対する4-アミノピリジン+ヨヒンビンの拮抗効果. *獣医麻酔*, 15, 13-21, 1984.
- 62) 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, 1980.
- 63) 武部正美 : 猫のキシラジン・ケタミン併用麻酔に対する拮抗剤投与の実験的検討. *日*

- 獣会誌, 39, 215-221, 1986.
- 65) Thurmon, J.C., Davis, C.N., Davis, L.E., et al. : Xylazine hydrochloride-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia in thoroughbred horses. J. Vet. Pharmacol Therap., 5, 241-245, 1982.
- 66) Wallner, B.M., Hatch, R.C., Booth, N.H., et al. : Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine : Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. Am. J. Vet. Res., 43, 2259-2265, 1982.
- 67) Zahner, J.M., Hatch, R.C., Wilson, R.C., et al. : Antagonism of xylazine sedation in steers by doxapram and 4-aminopyridine. Am. J. Vet. Res., 45, 2546-2551, 1984.
- 68) Zigoni, M.R., Garcia-Villar, R., and Toutain, P.L. : La tolazoline comme antagoniste de la xylazine chez le mouton. Revue Méd. Vét., 133, 335-339, 1982.