XX

キシラジンのヤギおよびイヌの消化管運動におよぼす影響

菅野 弘

Effects of xylazine on gastrointestinal motility in goats and dogs

and Hiroshi SUGENO

SUMMARY

The effects of xylazine on gastrointestinal motility in conscious goats and dogs were studied by using strain gauge force transducers and bipolar electrodes. Vomiting induced by xylazine in the dog was also observed under feeding, drugs injections or vagotomy.

1) Continuous activity and no activity for a short period in the abomasum, and migrating myoelectric complex (MMC) in the small intestine were observed cyclically in the goat.

2) Digestive and interdigestive contractions in the gastrointestinal tract were observed in the dog.

3) Contractile and electrical activity continued in the antrum of the goat after xylazine injection but were restricted in other parts of the antrum.

4) Vomiting induced by xylazine was observed in the dog with full stomach more than that with empty one. The reflex of vomiting were not inhibited completely by pretreatments of atropine and propionylpromazine, though phentoramine and yohimbine inhibited the phenomenon.

5) Antiperistaltic contractile and electrical activity from the lower part of the small intestine in the dog were observed before vomiting, and dysrhythmia of the basic electrical rhythm (BER) was also observed before and after vomiting following xylazine injection.

The results indicated that the affecting site of xylazine is the central nervous system (CNS) and that its actions are revealed by excitation of α_2 -adrenoceptor. Furthermore, the results suggested that the impulse to vomit is transmitted not only to the vagus but also outside the vagus.

I 緒 言

キシラジンは、鎮静、筋弛緩作用にすぐれ、ま

岩手大学農学部獣医学科家畜外科学教室
岩手県盛岡市上田 3-18-8 〒020
Department of Veterinary Surgery, Faculty of
Agriculture, Iwate University Ueda, Morioka,
020, Japan

た鎮痛作用をもつことなどから、大動物・小動物の臨床に広く用いられている。しかしキシラジンは、小動物ことにイヌ、ネコに対しての催吐作用が顕著であり、このことは副作用として多数報告されている^{24,25,26,27}。そのためキシラジンの誘発する嘔吐を含めて、そのメカニズムを明らかにすべく、多くの試みがなされてきた^{10,14,19,22,23,28,29}。

すなわち、嘔吐に伴う消化管運動についての研

究は、上部十二指腸、胃、食道等が中心に論議されているものが多く、下部小腸についてのものは少ない。さらに、嘔吐誘発性物質の中枢性・末梢性作用、嘔吐インパルスの発現ならびに遠心路等について、系統立った理解は現時点では困難と考えられる。

また中・大動物においては、嘔吐は認められないにしても、キシラジンの使用が普及している現在、これら動物における鎮静あるいは筋弛緩下の消化管運動についても、安全な麻酔管理上、基礎的ならびに臨床的に十分研究される必要があると思われる。

本研究では、ヤギとイヌを用いて、胃および上部・下部小腸に force transducer および電極を装着し、キシラジン投与下における消化管運動をヤギ・イヌで比較検討し、イヌでは特に嘔吐時に認められる下部消化管からの逆蠕動について、その特異的な収縮運動の解析を行った。また種々の薬物投与、迷走神経切断とキシラジン投与との組み合わせにより嘔吐効果を比較検討した。

II 実験材料と方法

1. 実験動物

反芻動物として臨床的に健康と認められた雌成山羊（ザーネン種系雑種、以下ヤギと記す）4頭（体重 28~35 kg）を用いた。飼料は日量にして乾草約 1.0 kg、麩約 0.6 kg、濃厚飼料約 0.3 kg を給与し、飲水は自由にさせた。単胃動物として、臨床的に健康と認められた雑種成犬19頭（体重 7~15 kg）を用いた。飼料は日量にして、ドッグフード（VITA-ONE、日本ペットフード製）200 g を1日1回給与し、飲水は自由にさせた。またヤギおよびイヌは舎飼とした。

2. 電極および force transducer の作成方法

電極は直径 200 μ m の脳波用針電極（日本光電製）2本を、極間距離 2.0 mm として歯科用セメント（パイル「B」、松風陶器製）で固め、双極電極を作成し使用した。

Force transducer は、直径 10 cm の彎曲を持ち、良好なバネ性を保つよう、治具にて熱処理したベリリウム銅を基盤とし、これにストレンゲ

ジ（KFC-5-C1-11, KFC-2-C1-11, 共和電業製）を接着し、シリコン（ガラスシール、東芝シリコン製）で全体を防水処理した。できあがった force transducer は 10~200 g の間で較正し、負荷に対する記録計のペンの振れが直線的に変化するものを使用した。電極および force transducer はリード線およびコネクターを含めて、装着前 24時間以上エチレンオキサイドガスで滅菌した。

3. 装着方法

ヤギは約 24 時間の絶食後、硫酸アトロピン（田辺製薬製）0.05 mg/kg を皮下投与（s.c.）して麻酔前処置を行った。グアヤコール・グリセリンエーテル溶液（フストジル、京都薬品工業製 50 g を 5% ブドウ糖液に溶解し全量を 1 l としたもの）100 mg/kg に、チオペンタールナトリウム（ラボナール、田辺製薬製）5 mg/kg を加え、100 ml/min の速さで静脈内投与（i.v.）を行ない、咽喉頭反射の消失した時点で投与を中止し、気管内チューブを挿入後、ハロセン（武田薬品製）吸入麻酔による全身麻酔を行った。ヤギは左側横臥位に保定し、右臍部を頭側上方より尾側下方に向け約 15 cm 切開し、第四胃から下部小腸を露出後、漿膜面に電極および force transducer を縫着固定した。

イヌも約 24 時間の絶食後、硫酸アトロピン（0.03 mg/kg s.c.）およびプロピオニルプロマジン（コンペレン、バイエル社製、0.03 mg/kg s.c.）で全身麻酔を施した。イヌは仰臥位保定とし、腹部正中線を剣状軟骨部より臍部に向け、約 10 cm 切開し、胃から下部小腸を露出後、漿膜面に電極および force transducer をイヌで 4~8 個、ヤギで 4~17 個各々縫着固定した。縫着方法はヤギの場合に準じた。

電極および force transducer のリード線は、皮下を通して背部に誘導し、体外に取りだして腹帯に固定した。

4. 記録方法

筋電図と収縮曲線の記録は、供試動物が手術侵襲より回復したと思われる術後 14 日以降から行った。筋電図の記録には 8 素子ポリグラフ（RM-85, 日本光電製）を用いた。記録にあたり時定数

は 0.003~0.03 sec の範囲で設定した。収縮曲線は, force transducer からのコードコネクターを, wheastone bridge を構成する抵抗ボックス (120 Ω) に接続し, 血圧アンプ (RP-5, 日本光電製) を通し, 4 素子レクチコーダー (RJG-3024; 日本光電製) を用いて機械的収縮曲線として記録した。

5. 迷走神経の切断

イヌは 24 時間以上絶食とし, 硫酸アトロピン (0.03 mg/kg s.c.) およびプロピオニルプロマジン (0.03 mg/kg s.c.) で麻酔前処置を行った後, チオペンタール (15~20 mg/kg i.v.) 処置下にて気道挿管し, ハロセン吸入麻酔を行った。右側または左側横臥位にて保定し, 第 9 第 10 肋間あるいは第 10 第 11 肋間にて開胸し, 胸腔内食道周囲にて背側および腹側両迷走神経を切断した。供試動物は実験終了後解剖し, 迷走神経の切断を確認した。

6. 薬物投与方法

キシラジン(バイエル社製)をヤギで 1 mg/kg, イヌで 2 mg/kg を静脈内投与した。ただしヤギにおいて用量依存性を検討するため硫酸アトロピン 1.5 mg/head, キシラジン 20 mg/head および 40 mg/head の静脈内投与を行った。

またイヌにおいてキシラジンの誘発する嘔吐を見る場合, キシラジンの作用部位は chemoreceptor trigger zone (CTZ) であり, 受容体は毛細血管内壁にあるため, 嘔吐は静脈内投与で発現しやすく筋肉内投与では発現頻度がやや落ちるといふ報告³⁶⁾もあり, 実験に即し筋肉内投与も行った。硫酸アトロピンおよびプロピオニルプロマジンは 0.03 mg/kg を皮下投与した。フェントラミン(武田薬品製)は 0.5 mg/head, ヨヒンビン(バイエル社製)は 10 mg/head を静脈内点滴投与し, 全量投与に 10 分以上の時間を用いた。これらの投与量・投与法は Could ら⁴⁾, Schmitt ら³³⁾の方法に準じて行った。キシラジンおよび他の薬物投与に際し, 約 24 時間の絶食をもって空腹時とし, 食餌直後をもって満腹時とした。

III 実験結果

1. 生理的状态下の消化管運動

イヌの胃体部から十二指腸にかけての収縮運動を Fig. 1 に示した。収縮運動には大きく分けて二つのパターンがあり, その一つは食餌直後から, 振幅の一樣でない収縮が約 8 時間ほど持続する, いわゆる食後期収縮として認められた。他の一つは, 食後期収縮に後続して強収縮の連続する時期と全く収縮の認められない時期が交互に出現する, いわゆる空腹期収縮として認められた。この空腹期収縮は次回の食餌で食後期の運動に移行した。

イヌの胃体部から小腸にかけての筋電図は, 普遍的に導出される単発性の basic electrical rhythm (BER) とこれに後続して, スパイクの集合の形で出現する spiking activity (SA) の二成分より成り, SA が収縮に一致して現れることが認められた (Fig. 2)。

Fig. 1 Contractile activity of gastro-duodenum in a dog.

Fig. 2 Electromyograms of gastro-duodenum in a dog. Time constant : 0.003 sec

ヤギの幽門部と小腸の収縮運動のパターンが, イヌのそれとは異なったものであることが認められた。すなわち, ヤギでは幽門部において, 連続する運動期と短時間の休止期とが観察され, この休止期にほぼ一致して十二指腸に収縮が認められた。各部位で記録した収縮運動の結果より, この収縮は下部小腸に伝播することが認められた (Fig. 3)。またヤギでは, 食餌により別のパターンへ移行することはなかった。すなわち食餌とは無関係に, 常に上述の収縮運動が観察された。

Fig. 3 Contractile activity of abomasum and small intestine in a goat.

Fig. 4 Electromyograms of abomasum and duodenum in a goat. Time constant: 0.003 sec

筋電図的にも、幽門部の休止期、すなわち SA の減弱ないし消失している時期にほぼ一致して、十二指腸に電氣的活動の亢進が認められた (Fig. 4)。すなわち SA の連続した出現が観察され、これらは頭側より尾側へ伝播した。なお幽門部が休止期にあるにもかかわらず、十二指腸に SA が伴わなかった場合もあった。

2. ヤギの消化管運動に対するキシラジンの影響

ヤギにおいて、キシラジン投与の影響としての嘔吐は観察されず、さらに逆蠕動性の収縮や電氣的活動の逆伝播も認められなかった。しかし、幽門部の収縮運動は投与後も持続したが、胃体部お

よび小腸等、幽門部以外の部位では、投与後に収縮運動の抑制が顕著であった。さらに、キシラジン投与後、幽門部に電氣的活動が持続していることが観察され、幽門部の収縮運動が筋の電氣的活動を伴ったものであることが認められた。Fig. 5 は、幽門部および十二指腸において、キシラジンの運動抑制に関する用量依存性を示したものである。すなわち、キシラジン 20 mg/head に比較し、2 倍量の 40 mg/head 投与では、幽門部の収縮運動の抑制は著しかった。なお、硫酸アトロピン投与の場合でも軽度の抑制が認められた。

Fig. 5 Contractile activity of abomasum and small intestine in a goat after xylazine (X) injection (20 mg/head i.v.).

3. イヌの消化管運動に対するキシラジンの影響

キシラジン投与によりイヌでは高率に嘔吐が観察された。嘔吐が発現した場合、必ずその直前に Fig. 6 に示すような逆蠕動、あるいは同時収縮性の運動が下部小腸より出現した。逆蠕動および同時収縮が認められなかった場合には、嘔吐の出現も観察されなかった。同時収縮に比べ、逆蠕動のタイプは高率で発生した。さらに、キシラジン投与による嘔吐の際出現するこれらの収縮は一過性であった。Fig. 7 は収縮運動 (Fig. 6) と同時記録したものである。筋電図的には、嘔吐の直前に、BER の乱れおよび SA の幽門部への逆伝播が認められたが、SA について、胃体部までの伝播は認められなかった。

以上の如く、イヌは逆蠕動あるいは同時収縮を見せた後麻酔状態に入り、収縮運動にも抑制が認められた。イヌは覚醒し、痛覚が戻った後も収縮運動の減弱はしばらく続いた。

4. 逆蠕動の発現部位

次にキシラジン投与により出現する逆蠕動の発現部位について検討した。イヌは、嘔吐の直前に上部小腸から逆蠕動が出現したことを収縮曲線に

Fig. 6 Contractile activity of antrum and small intestine in a goat after the administration of atropine (upper), xylazine 20 mg (middle) and 40 mg/head (under).

Fig. 7 Antiperistaltic contractile activity (↑) from duodenum to antrum in a dog before vomiting.
X : xylazine, 2.0 mg/kg, i.m.

よって確認したもののみ使用した。Fig. 8は、記録された収縮を偶発した単収縮と区別する目的で、記録部位を上部腸管より順次下げて得られた

Fig. 8 Antiperistaltic electrical activity before vomiting, and dysrhythmia before and after vomiting (simultaneous record with Fig. 7)
X : xylazine 2.0 mg/kg i.m.
Time constant : 0.003 sec

結果である。

この結果から、イヌにおける逆蠕動の始発部位は、回腸口より頭側 45~105 cm の範囲の部位で認められた。逆蠕動の発現部位は個々のイヌで再現性があったが、収縮の波形は一樣ではなかった。

5. イヌにおける食餌、薬物、迷走神経切断のキシラジン誘発性嘔吐に対する影響

(1) 食餌および薬物による影響 (Table 1)

食餌およびキシラジン投与による嘔吐の発現は、空腹時では8例中5例に認められ、満腹時で

Table 1 Effects of xylazine injections on the dogs under feeding and drugs injections.

Dog No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Sex	♂	♂	♀	♂	♀	♀	♂	♂
Body Weight(Kg)	14	15	13	9	9	10	9	12
Xylazine 2.0mg/Kg i.m. in full stomach	+	+	+	+	+	+	+	+
	7*	6.5*	5*	10*	5*	5.5*	3.5*	4*
Xylazine 2.0mg/Kg i.m. in empty stomach	+	+	+	-	+	-	+	±
	7*	5*	5*		4*		5*	
Xylazine 10.0mg/Kg i.m. in empty stomach	+	+	+	+	-	±	+	-
Xylazine 2.0mg/Kg i.m. 10min after Atropine 0.03mg/Kg s.c.	-	-	+	±	-	+	+	+
Xylazine 2.0mg/Kg i.m. 10min after Phentolamine 0.5mg/head s.c.	-	-	-	-	-	-	-	-
Xylazine 2.0mg/Kg i.m. 10min after Yohimbine 10mg/head i.v.	-	-	-	-	-	-	-	-
Xylazine 2.0mg/Kg i.m. 50min after Propionylpromazin 0.2mg/Kg s.c.	-	+	-	-	+	-	-	-

+ : vomiting ± : retching - : no vomiting and retching

* : response time (min) till the dog vomits or retches after xylazine injection

Fig. 9 Origin of antiperistaltic contractile activity (↑) in a dog after xylazine (X) injection. (2.0 mg/kg i.m.)
OS : ostium iliocolicum

は全例に認められた。また空腹時に 1/2 量を投与した場合でも、嘔吐は 8 例中 5 例に認められた。

嘔吐は、キシラジン投与後 10 分以内に発現し、多くは 5 分前後であった。

フェントラミンによる影響：非選択的 α_2 -adrenoceptor blocker であるフェントラミンを、0.5 mg/head で静脈内点滴投与し、10 分後キシラジンを投与した場合、嘔吐は全く出現しなかった。

ヨヒンビンによる影響：選択的 α_2 -adrenoceptor blocker であるヨヒンビンを、10 mg/head で静脈内点滴投与し、10 分後キシラジンを投与した場合、嘔吐は全く出現しなかった。

硫酸アトロピンによる影響：muscarinic receptor blocker である硫酸アトロピンを、0.03 mg/kg で皮下投与し、10 分後キシラジンを投与した場合、嘔吐の出現を 8 例中 2 例に認めた。

プロピオニールプロマジンによる影響：中枢性鎮静剤であるコンペレンを、0.03 mg/kg で皮下投与し、10 分後キシラジンを投与した場合、嘔吐の出現を 8 例中 2 例に認めた。

(2) 迷走神経切断による影響

迷走神経切断を施したイヌにおけるキシラジン投与において、満腹時では 18 例中 10 例に、空腹時では 18 例中 5 例に嘔吐の出現を認めた。

IV 考 察

1. 生理的状態下で導出される筋電図および収縮曲線

消化管縦走筋に沿って装着された電極より、生理的状態下で導出記録された筋電図は二つの成分より構成される。その一つは BER または slow wave, control activity と呼ばれるものである。

市河¹⁷⁾は、胃と小腸では BER の出現頻度が異なると報告している。

イヌの、胃と十二指腸における BER 出現頻度の差違については、胃と十二指腸の異なる BER 発現様式を示唆するものと考えられる。市河¹⁷⁾は、BER の発現に関与する pacemaker が種々あり、胃あるいは他の部分に比べ十二指腸の pacemaker の BER 出現頻度は大きく、このためある部位で、十二指腸から伝播された BER に、その部分の固有のリズムが追従できないところがあると報告している。

本実験では、イヌの BER の出現頻度は、幽門部でおよそ毎分 5.2 回、十二指腸でおよそ毎分 18 回であった。また小腸では下部になるに従い、頻度にいくらかの低下が見られた。さらに、BER の出現頻度は、生理的状態下ではほぼ一定であった。また BER は、胃体部より幽門部へ、十二指腸上部より小腸下部へと伝播することが観察された。しかし、幽門部と十二指腸との関連性は認められなかった。

一方ヤギにおいて、原ら^{7,8,9)}は、BER の出現は幽門部のみであったと報告している。Ruckebusch³⁰⁾は、BER の伝播は幽門部で終り、十二指腸との関連性はなかったと報告している。

筋電図を構成する他の成分は、SA または spike potential, spike burst と呼ばれ、BER に後続し、あるいはヤギの小腸等 BER の出現が認められない部位では単独かまたは spike の集合した形で出現した。Ruckebusch ら³¹⁾は、ヒツジ等反芻動物の小腸より導出した筋電図に出現する電気的活動を migrating myo-electric complex (MMC) と呼び、SA が連続して出現する時期を regular spike potential (RSP) 期、間歇的に出現を見せる時期を irregular spike potential (ISP) 期とした。さらに、SA が消失する時期、すなわち休止期を含め、3つの phase に分類している。

イヌの筋電図について、Szurszeuski³⁶⁾は、伝播性のある活動電位群を migrating electric complex と呼んでいる。Code ら³⁾は、interdigestive migrating myo-electric complex (IMMC) と呼び、さらに 4つの phase に分類し

ている。

一方、収縮曲線と筋電図の同時記録によって、SA の出現頻度・振幅が大きいほど、収縮の度合いが強いことが明らかにされている^{5,6)}。またさらに、収縮曲線上でも、SA の出現を反映したパターンが観察され、食間収縮、すなわち *interdigestive migrating contraction* (IMC) と呼ばれ、Itoh ら¹⁸⁾はイヌの胃体部で導出した収縮曲線における食間の収縮運動パターンを、*regular pattern* と *irregular pattern* に分類している。

本実験ではヤギおよびイヌにおいて、ISP・RSP および IMMC、ならびそれぞれに相当する IMC を確認し、またその伝播性を認めた。ヤギでは胃体部より幽門部にかけて、連続する運動期と短時間の休止期とが観察された。この休止期にほぼ一致して、十二指腸に運動、すなわち RSP 期を認め、小腸下部に向け漸次伝播することを認めた。ヤギの第四胃・十二指腸間に、このような収縮の関係があることについて、Bueno ら²⁾は、*entero-gastric reflex* の結果であると報告し、イヌでも十二指腸の緊張により、類似の効果が認められると報告している。

2. キシラジンの消化管運動への影響

以上の生理的状态を把握した上で、キシラジン投与による消化管運動への影響を観察した。

キシラジンは中枢性に、 α_2 -adrenoceptor を興奮せしめることで鎮静作用は発現し、一般の麻酔薬に比べ致死量が高く、麻酔管理上安全域が広いとされている。鎮痛効果については、モルヒネ等と異なり非麻薬系物質でありながら、特異的に痛覚伝導系に拮抗するものである。しかしキシラジンは、投与により心拍数・体温の低下が著しく、とりわけ小動物で出現する嘔吐は今もって副作用とされ、キシラジン使用の際、特に注意が要される事項である^{24~27,37)}。

ヤギのキシラジン投与において、小腸の SP の出現頻度、収縮運動の減弱ないし消失が認められたが幽門部のみは運動が残存した。Hsu ら¹⁴⁾はマウス腸管で、Seifelnasr ら³⁴⁾はヒツジの第一胃で運動の抑制を認めている。さらに Ruckebusch ら³¹⁾は牛で第一胃、第二胃、十二指腸の抑制にた

いし、幽門部運動の持続したことを報告している。本実験結果において、イヌの胃、小腸においても、嘔吐後抑制状態が続いた。

以上の結果について、幽門部では、小腸運動の抑制による *entero-gastric reflex* を介した運動亢進があるためだと仮定するならば、胃体部における運動の抑制に対し矛盾を生じる。また、キシラジンが末梢的に α^2 -adrenoceptor を刺激した結果、交感神経と効果器との伝達が阻害され、迷走神経性の作用が強まり、運動が亢進されたと仮定するならば、他の部位における運動の抑制に対し矛盾を生じる。さらに硫酸アトロピンによる同様の効果は、これがキシラジン特有の作用ではないことを示唆している。

以上により、幽門部は胃体部と十二指腸の連絡にあたり、独自の神経機構および自動能があるように推測されるが、詳細については今後の研究に待ちたい。

イヌにおけるキシラジンの特徴的な効果は、高率に発生する嘔吐であった。本実験では、嘔吐にさきだち、収縮曲線上で逆蠕動を、筋電図上で BER の乱れと、これに後続する SA の逆伝播を観察した。これらは投与後 5 分以内に認め一過性であった。根岸ら²³⁾は、小腸上部を絞扼した実験で、下部小腸から導出した逆蠕動を導出記録し、アポモルヒネ投与においても、同部位より逆蠕動が出現したと報告している。Stewart ら³⁵⁾および大橋²⁹⁾は、モルヒネ、アポモルヒネ等薬物を外側脳室あるいは腹腔に投与し、遠位小腸に発する特徴的な SA を観察した。さらにこの出現に続いて BER は減退し、これらの動きは嘔吐にさきだち頭側に伝播したと報告している。一方、BER, SA の混乱が嘔吐の誘因になるとの報告²¹⁾もある。Bass ら¹⁾は、腸管を結紮すると、その前後で BER, SA が乱れると報告している。また You ら³⁸⁾は、胃における BER の *pacemaker* の異所性が、嘔吐の誘因となると報告している。

本実験により記録された逆蠕動の収縮波は、回腸口手前より出現し、*phase III* における収縮とほぼ同じ大きさであった。波形はイヌによりさまざまであったが、伝播する過程で減退はなく、消

化管内容物を逆流せしめるには十分なものと考えられる。嘔吐の際、胆汁等黄褐色の腸内容の排出がみられるのは、その為であると考えられる。

次に、筋電図上での電気的变化について、BERの混乱、SAの逆伝播が観察されたが、これらは胃体部まで伝播されず、収縮曲線と異なる点であった。このことは、レントゲンや腹窓形成術などにより観察される、嘔吐時の胃体部の特異的運動^{20,29)}が、胃平滑筋原性というよりも、胸腔・腹腔の陰・陽圧等の外部的作用によるところが大きいことを示唆している。McCarthyら²⁰⁾は、悪心時には胸腔は陰圧にあり、嘔吐に移行するためには陽圧に逆転することが必要であると報告している。木村¹⁹⁾も、嘔吐運動の主力は呼吸筋であると報告している。

3. イヌのキシラジン投与による嘔吐の発生機序および拮抗

嘔吐を誘発する物質は、中枢においてCTZに影響すると言われる³⁵⁾。木村¹⁹⁾は、この部位における電気刺激で、胃および結腸に異常な運動が観察されたと報告している。一方、Millerら²²⁾は、ネコを用い、同部位における電気刺激で起こる嘔吐は再現性に乏しく、実験例のわずかに認められたにすぎないと報告している。このため、現段階では一概にここを嘔吐中枢であるとは言いきれないものと考えられる。しかし、CTZの破壊により、モルヒネ、アポモルヒネ等による嘔吐が抑制されたとの報告³⁵⁾もあり、この部位が嘔吐に関し、何らかの働きをもつことは明らかである。

キシラジンも中枢性に嘔吐を誘発する。このことは、日笠ら¹⁰⁾によるCTZを含むarea postremaを破壊したイヌで、キシラジン投与による嘔吐が全く認められなかったとの報告や、中枢性鎮静剤であるコンベレン等投与による抑制の報告¹¹⁾が裏付けている。本実験においても、コンベレンによる前処置下のイヌで、嘔吐が抑制されたことを確認している。

またキシラジンの鎮静作用が、 α_2 -adrenoceptorの興奮により出現するという報告は多く^{14,15,16,33)}、本実験でもフェントラミン、ヨヒンビン等薬物を使用して、このことを確認した。さ

らに嘔吐についても α_2 -adrenoceptorの興奮により発現するものと考えられる。すなわち、キシラジンの鎮静作用と催吐作用は、同じ機序によるものであると考えられる。

一方、Holenweger¹²⁾は、中枢を非選択的に興奮せしめるドキサプラムが、Ruckebuschら³²⁾は α_2 -adrenoceptorをブロックするトラゾリンが、キシラジンに良く拮抗したと報告している。さらに、嘔吐が硫酸アトロピンにより完全には抑制されない点について、その理由を明確にする目的から迷走神経切断を行った。すなわち遠心性自律神経には迷走神経と交感神経とがあり、迷走神経にはcholinergicなものnon-cholinergicなものが含まれる。Non-cholinergicな神経における刺激伝達物質は、アセチルコリンではなく、VIP, substance-P等種々の物質が報告されている²⁸⁾。硫酸アトロピンによりブロックされるのはmuscarinicレセプターであり、cholinergicな成分のみである。以上のことから硫酸アトロピン前処置下、キシラジン投与をした結果、嘔吐の出現が認められても、嘔吐の遠心性インパルスが迷走神経外に存在するとは言いきれないであろう。

実験の結果、迷走神経切断後のイヌにおいて、キシラジン投与後嘔吐が出現した。キシラジンの作用部位が中枢であることを考えあわせ、迷走神経外に嘔吐のインパルスが下降する可能性は、十分示唆されたと考える。

大橋²⁹⁾は、アポモルヒネ投与でイヌに出現する嘔吐について、迷走神経切断あるいは交感神経切断では、完全なる抑制は得られなかったが、両神経切断後、嘔吐の出現はなくなったと報告している。さらに嘔吐の機序について、嘔吐時発生した強烈なインパルスが、延髄迷走神経核および脊髄内臓神経核等交感神経核をすべて興奮せしめ、生理的状态下の消化管運動における迷走神経の消化管運動亢進機構および交感神経の抑制機構以外に、各々逆の作用機構をも発動し、これがBER・SA等の混乱を招き、かくして嘔吐が発現すると述べている。

以上の如く、キシラジンが反芻動物としてのヤギの幽門部における運動の持続、単胃動物として

のイヌにおける嘔吐は種特異性を示す一例でもあり、キシラジンに限らず一般の鎮静あるいは麻酔薬の使用に関し、新たな問題を提示しているように思われる。

さらに、ヤギの幽門部における収縮運動の持続は、開腹手術下でこの周囲に手を下す場合、念頭におかれるべき注意事項であると考ええる。またイヌにおいて、キシラジン注射時に発現する嘔吐は、誤嚥性肺炎等の危険を伴うもので、硫酸アトロピン前処置では完全な抑制は不可能であり、副作用として認めざるを得ないであろう。

しかし、このことは、キシラジンの催吐剤としての使用の適否について、一つの視点を与えているように思われる。すなわちキシラジンは作用機序がほぼ明らかであり、有効な拮抗薬としてトラゾリンやヨヒンビンが存在する。また前述のとおりキシラジンは安全域が広い。アポモルヒネにより誘発される嘔吐が、一分間に数回出現する^{20,29)}のに対し、キシラジンにより発現する嘔吐は一過性であり、その出現部位、収縮の程度等明らかである。以上のことを理解して使用するならば、キシラジンは十分催吐剤としての使用に適するものと考ええる。実際にキシラジンを催吐剤として使用した臨床報告¹⁹⁾もあり、本研究室においてもいくつかの症例があり、今後期待される面であろうと考える。

V 要 約

ヤギとイヌの胃・小腸に force transducer と電極を縫着固定し、キシラジンの影響について意識下で観察した。さらにイヌについて、食餌および薬物投与、迷走神経切断下でのキシラジンの影響についても観察し、次のような結果を得た。

1) ヤギの第四胃では持続的な運動期と一時的な休止期とが周期的に繰り返され、小腸では MMC が認められた。2) イヌの胃・小腸では、食後期の運動と空腹期の運動に大別され、空腹期には IMMC が認められた。3) キシラジンにより、ヤギの幽門部の収縮運動と電氣的活動は持続し、胃体部と小腸運動の抑制が認められた。4) キシラジンにより、イヌの小腸下部では BER の

不規則化と SA の逆伝播及び逆蠕動が認められた。5) イヌのキシラジン誘発性の嘔吐は、空腹時よりも満腹時に多く出現した。アトロピン、プロピオニールプロマジン前処置、迷走神経切断では完全に抑制されなかった。しかし、フェントラミン、ヨヒンビン前処置で嘔吐は抑制された。

以上の結果は、キシラジンの作用部位が中枢神経系であることと、その作用は α_2 アドレナリン受容体の刺激によることを示した。さらに、嘔吐のインパルスが迷走神経のみならず迷走神経外の経路を介することも示唆された。

参 考 文 献

- 1) Bass, P. and Wiley, J.N. : Effects of ligation and morphine on electric and motor activity of dog duodenum. *Am. J. Physiol.*, 208 : 908-913, 1964.
- 2) Bueno, L., Fioramonti, J., Ruckebusch, Y. and Thivend, P. : Digestive physiology and metabolism in ruminants, Sec 1-3 rhythms of abomaso-intestinal motility. *Avi Publishing Company Inc.*, pp. 53-80, 1980.
- 3) Code, C.F. and Marlett, J.A. : The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.*, 246 : 289-309, 1975.
- 4) Could, L., Zahir, M. and Ettinger, S. : Phentolamine and cardiovascular performance. *Brit. Heart J.*, 31 : 154-162, 1969.
- 5) Daniel, E.E. and Irwin, J. : The electrical activity of the stomach and upper intestine as determinant of mechanical activity. *Jap. J. Smooth Muscle Res.*, 6 : 97-98, 1970.
- 6) Grivel, M.L. and Ruckebusch, Y. : The propagation of segmental contractions along the small intestine. *J. Physiol.*, 277 : 611-625, 1972.
- 7) 原 茂雄 : ヤギ第四胃の筋電図, 日平滑筋

- 誌, 10 : 53-64, 1974.
- 8) 原 茂雄, 菅野 弘, 西川春雄, 新宅敏博, 熊谷丑二, 竹内 啓, 臼井和哉, 幡谷正明 : ウシ第四胃の筋電図, 日平滑筋誌, 11 : 123-134, 1975.
 - 9) 原 茂雄 : 消化管における自律神経系薬剤の応用, 家畜診療, 253 : 3-15, 1984.
 - 10) 日笠喜郎, 長田 武, 高松広子, 高瀬勝晤, 角田知子, 小笠原成郎 : 犬におけるキシラジン投与の影響について—chemoreceptor trigger zone の関与および α -2 アドレナリン作動性遮断薬の影響—, 第98回日本獣医学会講演要旨集, 248, 1984.
 - 11) Holenweger, D.J.A. : The anti-emetic effect of Combelen after combined administration with Rompun in the dog. Vet. Med. Rev., No.1 : 10-13, 1979.
 - 12) Holenweger, D.J.A. : Antagonistic effect of doxapram after Rompun treatment in the dog. Vet. Med. Rev., No. 2 : 103-105, 1979.
 - 13) Holenweger, D.J.A. : The importance of knowing the pharmacological action of drugs. (the emetic property of Rompun saves a dogs life who had eaten rat poison.) Vet. Med. Rev., No. 1 : 75-77, 1981.
 - 14) Hsu, W.H. : Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha adrenergic blocking agents. J. Pharmacol. Exp. Ther., 218 : 188-192, 1981.
 - 15) Hsu, W.H. : Xylazine-induced delay of small intestinal transit in mice. Eur. J. Pharmacol., 83 : 55-60, 1982.
 - 16) Hsu, W.H., Lee, P. and Betts, D.M. : Xylazine induced mydriasis in rats and its antagonism by α -adrenergic blocking agents. J. VET. Pharmacol. Ther., 4 : 97-101, 1981.
 - 17) 市河三太 : 消化管を中心とした平滑筋の slow wave について, 日平滑筋誌, 8 : 16-31, 1972.
 - 18) Itoh, Z., Aizawa, I., Honda, R. and Mori, K. : Regular and irregular cycles of interdigestive contractions in the stomach. Am. J. Physiol., 238 : G85-G90, 1980.
 - 19) 木村進匡 : 嘔吐中枢に関する研究—Retching center の局在について—, 日平滑筋誌, 2 : 93-98, 1966.
 - 20) McCarthy, L.E., Borison, H.L., Spiegel, P.K. and Friedlander, R.M. : Vomiting : radiographic and oscillographic correlates in the decerebrated cat. Gastroenterology 67 : 1126-1130, 1974.
 - 21) McCoy, E.J. and Bass, P. : Chronic electrical activity of gastroduodenal area : effects of food and certain catecholamines. Am. J. Physiol., 205 : 439-445, 1963.
 - 22) Miller, A.D. and Wilson, V.J. : Vomiting center reanalyzed : an electrical stimulation study. Brain Res., 270 : 154-159, 1983.
 - 23) 根岸 健, 鈴木知明, 中村光雄, 高橋逸夫, 相沢 勇, 伊藤 漸, 中村卓次 : 嘔気, 嘔吐時の消化管運動, 日平滑筋誌, 17 : 185-187, 1981.
 - 24) 農林水産省畜産局衛生課 : 動物用医薬品副作用情報(7), 家畜衛生週報, 1728 : 391-394, 1982.
 - 25) 農林水産省畜産局衛生課 : 動物用医薬品副作用情報(8), 家畜衛生週報, 1737 : 38-39, 1983.
 - 26) 農林水産省畜産局衛生課 : 動物用医薬品副作用情報(10), 家畜衛生週報, 1742 : 84-85, 1983.
 - 27) 農林水産省畜産局衛生課 : 動物用医薬品副作用情報(11), 家畜衛生週報, 1745 : 107-108, 1983.
 - 28) 岡田博匡 : 消化管支配自律神経の遠心性活動と作用, 日生理誌, 46 : 125-138, 1984.

-
- 29) 大橋勝彦：悪心，嘔吐時の胃および小腸運動について，日生理誌，17：736-750, 1968.
- 30) Ruckebusch, Y. : The electrical activity of the digestive tract of the sheep as an indication of the mechanical events in various regions. *J. Physiol.*, 210 : 857-882, 1970.
- 31) Ruckebusch, Y. and Bueno, L. : Migrating myoelectrical complex of the small intestine. *Gastroenterology*, 73 : 1309-1314, 1977.
- 32) Ruckebusch, Y. and Toutain, P.L. : Specific antagonism of xylazine effects on reticulo-rumen motor function in cattle. *Vet. Med. Rev.*, No.1 : 3-12, 1984.
- 33) Schmitt, H., Douarec, J.-C. Le and Petillot, N. : Antagonism of the antinociceptive action of xylazine, an —sympathomimetic agent, by adrenoceptor and cholinergic blocking agents. *Neuropharmacology*, 13 : 295-303, 1974.
- 34) Seifelnasr, E., Saeh, M. and Soliman, F.A. : In-vivo investigations on the effect of Rompun on the rumen motility in sheep. *Vet. Med. Rev.*, 2 : 158-165, 1974.
- 35) Stewart, J.J., Burks, T.F. and Weisbrodt, N.W. : Intestinal myoelectric activity after activation of central emetic mechanism. *Am. J. Physiol.*, 233 : E131-E137, 1977.
- 36) Szurszewski, J.H. : A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.*, 217 : 1757-1763, 1969.
- 37) 吐山豊秋：キシラジンの薬理，動薬研究，33 : 6-10, 1979.
- 38) You, C.H., Chey, W.Y., Lee, K.Y., Menguy, R. and Bortoff, A. : Gastric and small intestinal myoelectric dysrhythmia associated with chronic intractable nausea and vomiting. *Ann. Intern. Med.*, 95 : 449-451, 1981.