

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

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	高瀬, 勝悟 日笠, 喜朗 小笠原, 成郎 小笠原, 明 福村, 俊美 安田, 賢蔵 橋本, 良也 苫米地, 隆 渡辺, 利久
巻/号	39巻9号
掲載ページ	p. 558-562
発行年月	1986年9月

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

高瀬勝昭*¹⁾ 日笠喜朗*¹⁾ 小笠原成郎*¹⁾ 小笠原 明*²⁾ 福村俊美*³⁾

安田賢蔵*⁴⁾ 橋本良也*⁴⁾ 苔米地 隆*⁵⁾ 渡辺利久*⁶⁾

(昭和 61 年 5 月 23 日受理)

Clinical Evaluation of Tolazoline as an Antagonist to Xylazine in Cattle
KATSUAKI TAKASE (Department of Veterinary Surgery, School of Veterinary
Medicine and Animal Sciences, Kitasato University, Towada, Aomori 034) et al.

SUMMARY

A study was performed to assess the effect of tolazoline as an antagonist to xylazine in clinical cases of cattle. Fifty-six cows were injected intravenously with 0.1 to 0.3 mg/kg of xylazine. When they showed sternal recumbency following injection, they were subjected to such operations as castration, dehorning, and treatment of the hoof. All of them, except five which served as controls, were injected intravenously with 0.7 to 1.3 mg/kg of tolazoline after operation. There was a marked reduction in standing time (time required for the animals to stand unaided) after xylazine injection in the animals injected with tolazoline than in the controls. Further, tolazoline depressed bradycardia, hypomotility, salivation and hyperglycemia induced by xylazine injection. No evident adverse reactions were seen in association with the administration of tolazoline. In conclusion, tolazoline could be used clinically as an antagonist of xylazine in cattle.

要 約

牛のキシラジン投与時における拮抗薬としてのトラゾリンによる鎮静解除の効果を臨床例で検討した。年齢 3 カ月から 8 才、体重 100~680 kg のホルスタイン種、黒毛和種および日本短角種、計 56 頭を使用した。キシラジンの投与量は 0.10~0.30 mg/kg で、すべて静脈内に投与し、伏臥した時点で各種の手術を実施した。手術例の内訳は去勢術 34 例、除角術 11 例、蹄の処置 4 例、その他 7 例(乳頭の処置、血腫など)である。手術終了後 51 例には拮抗薬としてトラゾリン 0.7~1.3 mg/kg (その内 40 例は 1.0 mg/kg) を静脈内に投与し、対照の 5 例には拮抗薬を投与しなかった。トラゾリンを投与した例では対照例に比較して明らかに起立時間が短縮し、鎮静解除の効果が確認された。また、キシラジン投与時にみられた第一胃の運動抑制、流涎、徐脈ならびに過血糖はトラゾリン投与によって防止することができた。さらに、心電図検査所見、血液検査所見においてもトラゾリン投与による悪影響はみられなかった。

以上のごとく、牛の臨床例において、キシラジン投与時における拮抗薬としてトラゾリンが有効な鎮静解除効果を示すことが確認され、同時に障害となる副作用も認められず、臨床的に応用性の高い拮抗薬であると考えられた。

キシラジンは各種動物の鎮静、鎮痛、筋弛緩剤として広く使用され、とくに牛においては少量でその作用が発

*¹⁾ 北里大学獣医畜産学部(青森県十和田市三本木前谷地149-2)

*^{2,4,5,6)} 青森県 開業 (2) 三戸郡田子町大字田子字田子59 (4) 上北郡六ヶ所村平沼 (5) 十和田市相坂高見97 (6) むつ市下北町21-19)

*³⁾ 青森県十和田湖町農業共済組合(上北郡十和田湖町中平)

現する。しかし、外科手術を行う場合など十分な鎮静・鎮痛効果を得るために投与量を多くすると、徐脈、第一胃の運動抑制、流涎などの副作用が増強され、鎮静の回復も遅延する。このような場合は鎮静効果の消退まで長時間牛を監視しなければならず、時間的な浪費が多い。

キシラジンは α_2 アドレナリン作動薬と考えられ⁵⁾、各種動物では α_2 アドレナリン受容体遮断薬のヨヒンビンでその作用が拮抗される^{2,3,5-9,14)}。しかし、牛ではヨ

ヒンビンで必ずしも拮抗効果が得られていない^{1,13)}。いっぽう, 牛ではトラゾリンがキシラジンの諸作用に拮抗効果を示すとの報告^{10,11,15)}がある。

そこで今回は, 牛にキシラジンを投与した場合の拮抗薬としてトラゾリンを臨床例に応用した結果, 比較的良好な成績が得られたので, その概要を報告する。

1. 材料および方法

供試牛は年齢3ヵ月から8才, 体重100~680 kg のホルスタイン種 24 例, 黒毛和種 22 例および日本短角種 10 例, 計 56 例である (表1)。

臨床例 56 例のうち 51 例に対するキシラジンの投与量は, 0.1~0.15 mg/kg 投与例 10 例, 0.16~0.20 mg/kg 投与例 33 例, 0.21~0.30 mg/kg 投与例 8 例 (キシラジンを追注した 4 例を含む) で, いずれも静脈内に投与した。キシラジン投与後伏臥状態に達した時点で外科手術を実施した。手術例の内訳は去勢術 34 例, 除角術 6 例,

蹄の処置 4 例, その他 7 例 (乳頭の処置, 血腫など) である。手術を終了した時点で生理的食塩液で 10 mg/ml に溶解したトラゾリン (シグマ社) を 0.7~1.3 mg/kg (40例は 1.0 mg/kg) を静脈内に投与し, 自力で起立するまでの時間 (キシラジン投与からの時間) および一般臨床所見 (流涎および第一胃運動の有無, 眼結膜など) を観察した。いっぽう, 対照として 5 例にキシラジン 0.13~0.18 mg/kg を投与し, 伏臥状態に達した時点で外科手術 (除角) を実施し, その後は拮抗薬を投与せず無処置とした。

さらに, 除角例のうちで対照の 2 例とトラゾリン投与の 2 例について, キシラジンをほぼ同量 (0.13~0.18 mg/kg) 投与し, 体温, 心拍数, 呼吸数および心電図所見 (A—B 誘導) を記録した。また, 上記それぞれ 2 例における血液性状について赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), 血球容積 (Ht), ヘモグロビン量 (Hb), 血糖, 血清 GOT, γ -GTP, 尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (CRE) を 24 時間まで経時的に測定した。

2. 成績

1) キシラジン投与後の伏臥時間および起立時間

キシラジンを追注した 4 例を除いた 47 例と対照 5 例におけるキシラジン投与後の伏臥時間および起立時間は表 2 に示すとおりである。キシラジンの投与量が多い程伏臥するまでの時間は短縮される傾向を示したが大差は

表 1 供 試 牛

種 類	例数	年 齢		性 別		体 重 (kg)
		1才未満	1才以上	雌	雄	
ホルスタイン種	24	6	18	14	10	100~680
黒毛和種	22	21	1	1	21	100~300
日本短角種	10	6	4	6	4	100~600

表 2 ト ラ ゾ リ ン 投 与 例 の 起 立 時 間

群	キシラジンの投与量 (mg/kg)	トラゾリンの投与量 (mg/kg)	例数	キシラジン投与後の経過時間(分)			トラゾリン投与後の起立時間 (分)
				伏臥	トラゾリン静注	起立	
対照	0.13~0.18	—	5	1.8±1.8*	—	104.6±33.2	—
ト ラ ゾ リン	0.10~0.15	0.9~1.2	10	3.0±3.7	19.7±6.3	26.7±8.5**	6.8±6.9
	0.16~0.20	0.7~1.3	33	1.8±1.0	11.1±4.9	16.6±6.4**	5.4±4.6
	0.21~0.30	0.8~1.0	4	0.8±0.3	21.3±17.0	22.9±17.3**	1.7±1.9

注) *: 平均±標準偏差 **: 対照群との有意差 (P<0.01)

表 3 キシラジン追注例におけるトラゾリン投与後の起立時間

種 類	体 重 (kg)	キシラジンの投与量(mg/kg)		ト ラ ゾ リ ン の 投 与 量(mg/kg)	伏臥および起立時間(分)	
		初回	追注		伏臥	起立
ホ ル ス	640	0.12	0.10	1.1	14 ^{a)} 1 ^{b)} 25 ^{c)} 23 ^{e)}	
黒 毛	295	0.20	0.05	1.0	7 2 23 4	
短 角	550	0.20	0.10	1.0	15 1 35 1/2	
ホ ル ス	650	0.15	0.10	0.9	15 5 15 5	

注) a): キシラジン投与後追注までの時間 b): キシラジン追注後伏臥するまでの時間 c): 手術に要した時間
d): トラゾリンの静注 e): トラゾリン静注後起立するまでの時間

認められなかった。症例により手術に要した時間が異なるのでトラゾリンの投与した時間は一定ではないが、キシラジンの投与量の多少にかかわらず対照例に比較して拮抗薬であるトラゾリン投与例の起立時間は明らかに短縮された($P < 0.01$)。この場合、キシラジンの投与量が多い群(0.21~0.30 mg/kg)でやや早い傾向を示したが、その他の投与群とは大差はみられなかった。

キシラジンの1回投与では伏臥状態にいたらず、追注して伏臥した後外科手術を実施し、それらにトラゾリンを投与した4例の成績は表3に示すとおりである。すなわち、トラゾリン投与後の起立時間は0.5~23分(平均8.1分)であり、追注例においてもトラゾリンの投与によって起立時間が著明に短縮されることが確認された。

2) 一般臨床所見

キシラジン投与によりほぼ全例において流涎および第一胃の運動抑制がみられた。手術時に去勢術を行った症例では四肢をロープで固定した例も多かったが、手術は比較的容易に実施することができた。対照例では流涎、第一胃の運動抑制は持続したが、トラゾリンを投与した例では数分後にこれらの症状は回復し、採食する例も多くみられた。トラゾリン投与後に一過性の眼結膜の充血と、投与直後やや呼吸数が増加する例も認められたが、その他懸念される悪影響はみられなかった。

3) 体温、心拍数、呼吸数および心電図所見

体温の変動は対照例、トラゾリン投与例ともに著変はみられなかった。心拍数はキシラジン投与後に減少を示したが、トラゾリン投与によってその回復は早められ、呼吸数においても同様の傾向を示した(表4)。

心電図所見は図1に示すとおり、トラゾリン投与によ

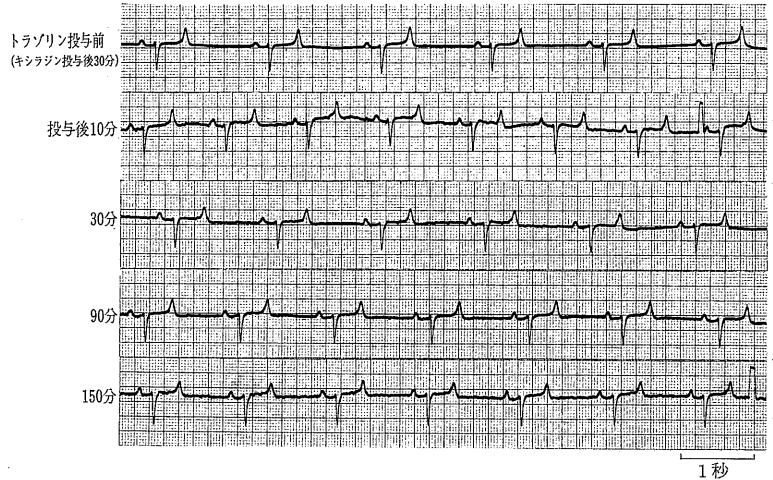


図1 トラゾリン投与例の心電図所見

る異常は全く認められなかった。

4) 血液性状

血液検査所見は図2に示すとおり、対照例ではキシラジン投与によって、RBC, WBC, Ht 値および Hb 量の減少がみられたが、トラゾリンを投与した例では、これらの減少は抑えられ、反対に上昇傾向を示した。血液生化学的所見は図3に示すとおり、血糖値は対照例においてはキシラジン投与後3~5時間値で前値の約2.5倍に上昇したが、トラゾリン投与例では3時間値でかなり抑制され、5時間値では回復しており、対照例に比較して明らかに血糖値の回復が早められた。いっぽう、血清 GOT, γ -GTP, BUN および CRE については対照例、トラゾリン投与例ともに著変はみられなかった。

3. 考 察

キシラジンは牛の外科手術ならびに外科的処置時に広く応用されており、臨床的な安全性も高いことが知られている¹²⁾。近年、キシラジン投与による鎮静は犬^{2,3,6,14)}、猫⁷⁾、鹿⁸⁾などでは、 α_2 アドレナリン受容体遮断薬のヨヒンビンで拮抗されることが明らかとなっている。牛に

表4 トラゾリン投与例の体温、心拍数および呼吸数

検査項目	群	キシラジン投与後の時間(時間)					
		0	1	2	3	5	8
体温(°C)	対照	38.8	38.9	38.3	38.4	38.6	39.0
	トラゾリン	39.0	38.6	38.9	38.7	38.9	38.9
心拍数(回/分)	対照	60	45	42	41	44	52
	トラゾリン	62	45	46	48	61	59
呼吸数(回/分)	対照	42	13	11	18	14	21
	トラゾリン	32	17	17	16	20	30

注) 対照群、トラゾリン群ともキシラジン 0.13~0.18 mg/kg を静注し、トラゾリン群では30分後にトラゾリン 1.0 mg/kg を静注した(各々2例の平均値)

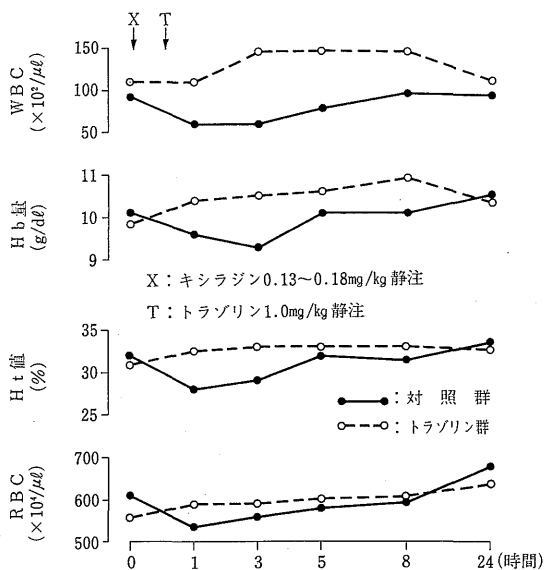


図2 トラゾリン投与例の血液所見 (各群とも2例の平均)

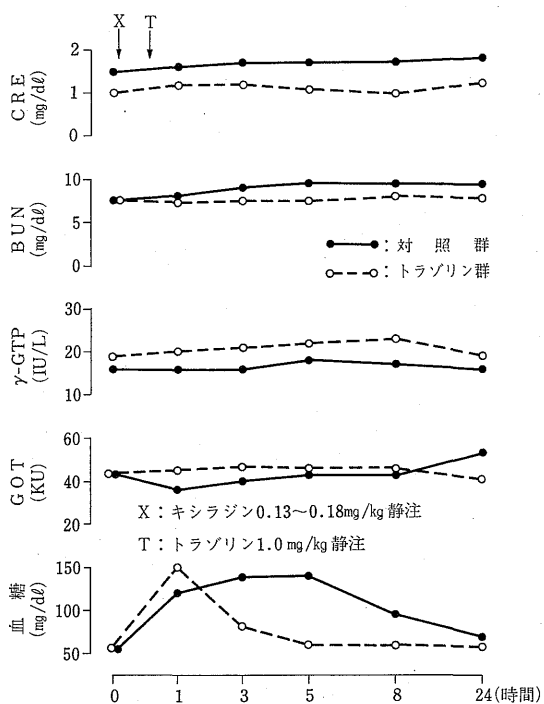


図3 トラゾリン投与例の血液生化学的所見 (各群とも2例の平均)

においては, KITZMAN ら⁹⁾ が伏臥状態にいたるキシラジンの投与量 (0.2~0.3 mg/kg の筋肉内投与) に対し, 拮抗薬としてヨヒンビンと 4-アミノピリジンの各々単独投与ならびに混合投与すると起立時間は短縮できるが, 鎮静が回復するまでの時間には著変がないと報告してい

る. いっぽう, ヨヒンビンではキシラジン投与による鎮静に対して拮抗効果は認められないとの報告^{1,13)} もあり, これらの拮抗薬は必ずしも十分な拮抗効果が得られないものと考えられる. また, ドキサプラムもキシラジンの鎮静状態に対して, 拮抗するとの報告⁴⁾ もあるが, 実際には臨床的に応用されていない.

今回使用したトラゾリンは, ヨヒンビンと同様 α₂ アドレナリン受容体の遮断作用を有する^{5,11)}. ZIGONI ら¹⁶⁾ は, 羊においてトラゾリンがキシラジン投与時の鎮静に対して拮抗することを明らかにし, 牛においても同様な報告^{10,11,15)} がみられる.

著者らの基礎実験の成績¹⁵⁾でもキシラジン投与でみられる鎮静, 鎮痛に対して, トラゾリンが著明な拮抗効果を示し, さらに, キシラジンの副作用 (徐脈, 第一胃の運動抑制, 流涎, 過血糖) を防止し, とくにトラゾリン投与による臨床的な悪影響は認められなかったことを報告した. このことから今回は実際の臨床例に応用し, その実用性について検討してみた.

まず, キシラジンの投与量によってトラゾリンの拮抗効果に相違がみられるかどうかについて検討したが, いずれの投与量においてもトラゾリンの投与によってキシラジンの鎮静作用が拮抗された. 牛においてはキシラジン投与後, 長時間にわたって横臥状態を継続すると鼓脹症を合併することが多いことから, 術後できるだけ早く起立位にすることが望ましい. 今回の臨床例に応用した成績から明らかのごとく, キシラジン投与によって伏臥状態を示し, 外科手術または外科的処置を実施したのち拮抗薬としてトラゾリンを投与することにより, かなり早期に起立させることが可能であり, 同時にキシラジンの副作用を軽減または防止できることは臨床的に極めて有用で, 利用価値が高いと考えられる. また, トラゾリン投与による副作用として眼結膜の充血と一部呼吸数がやや増加する例も認められたが, その他, 臨床的支障となる異常も認められない. さらに, 心電図所見, 肝機能ならびに腎機能においても影響がなく, トラゾリン 0.7~1.3 mg/kg の投与量では臨床的に問題はないものと考えられる.

トラゾリンの投与量については, 一般にキシラジンの投与量が多いほど, あるいは鎮静が深いほど多くする必要があると考えられるが, 今回の臨床応用した成績から必ずしも比例的な結果は得られなかった. この点に関しては今後さらに検討する余地がある. しかしながら, 今回の成績からキシラジン 0.10~0.30 mg/kg の投与量に対しては, トラゾリン 1.0 mg/kg 前後の静脈内投与が至適投与量であると考えられる.

以上のごとく, 牛におけるキシラジン投与時の鎮静に対する拮抗薬としてのトラゾリンの投与が極めて有用で, 安全性が高いことが確認された. しかし, 今回応用

した臨床例は、臨床的に異常が認められない症例が多かったため、今後は全身的にリスクが高い症例に対する検討が必要と考えられる。

[本研究は昭和60年度北里大学獣医学畜産学部特別研究費(No.6007)によるものである]

引用文献

- 1) GUARD, C. L. and SCHWARK, W. S.: *Conell Vet.*, 77, 312~321 (1984).
- 2) HATCH, R. C., BOOTH, N. H., CLARK, J. D., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, 43, 1009~1014 (1982).
- 3) HATCH, R. C., KIZMAN, J. W., ZAHNER, J. W., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, 46, 371~375 (1985).
- 4) HOLENWEGER-DENDI, J. A. and PARADA, H. L.: *Vet. Med. Rev.*, No. 1, 70~74 (1981).
- 5) Hsu, W. H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218, 188~192 (1981).
- 6) Hsu, W. H.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 182, 689~699 (1983).
- 7) Hsu, W. H.: *Calif. Vet.*, 37, 19~21 (1983).
- 8) Hsu, W. H. and SCHULAW, W. P.: *Am. J. Vet. Med., Assoc.*, 185, 1301~1303 (1984).
- 9) KITZMAN, J. V., BOOTH, N. H., HATCH, R. C., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, 43, 2165~2169 (1982).
- 10) ROMING, L. P. G.: *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, 91, 154~157 (1984).
- 11) RUCKENBUSCH, Y. and TOUTAIN, P. L.: *Vet. Med. Rev.*, No. 1, 3~12 (1984).
- 12) 高瀬勝晤, 小笠原成郎, 小笠原俊実, ほか: 日獣会誌, 31, 404~409 (1978).
- 13) 高瀬勝晤, 杉浦 広, 安藤和幸, ほか: 獣医麻酔, 15, 7~12 (1984).
- 14) 高瀬勝晤, 高橋加津子, 角田知子, ほか: 獣医麻酔, 16, 7~12 (1985).
- 15) 高瀬勝晤, 日笠喜朗, 角田知子, ほか: 第100回日本獣医学会講演要旨集, 266 (1985).
- 16) ZIGONI, M. R., GARCIA-VILLAR, R. and TOUTAIN, P. L.: *Revue Méd. Vét.*, 133, 335~339 (1982).

明治の 動物用医薬品

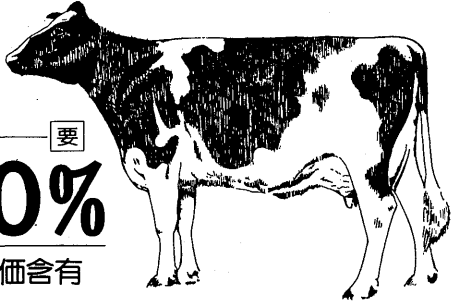
要:要指示医薬品

牛の大腸菌性下痢・サルモネラ症に!
 新系統の抗生物質 ホスホマイシン製剤

抗生物質経口投与剤 要


ホスミン細粒40%

●本剤1g中にホスホマイシンカルシウム400mg力価含有



<p style="text-align: center;">特 長</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特異な構造と抗菌作用。 2. 広い抗菌力と殺菌的作用。 	<ol style="list-style-type: none"> 3. 他剤耐性菌にも有効。 4. 高い安全性と低い毒性。 5. 臓器・組織への高い移行。
---	--

★包装 1g×100分包



明治製薬株式会社
 104東京都中央区京橋2-4-16