

Xylazine의 진정효과와 α -adrenergic 수용체 봉쇄약물의 길항효과

김충희·하대식*·김양미**·김종수
경상대학교 수의과대학·경남보건환경연구원*
경상대학교 의과대학**
(1992년 11월 2일 접수)

Xylazine-induced depression and its antagonism by α -adrenergic blocking agents

Chung-hui Kim, Dae-sik Hah*, Yang-mi Kim**, Jong-shu Kim
College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University
*Gyeongnam Provincial Government Institute of Health and Environment**
*College of Medicine, Gyeongsang National University***
(Received Nov 2, 1992)

Abstract : The central nervous system depressant effect of xylazine and xylazine-ketamine was studied in chicken and mice. Intraperitoneal injection of xylazine(1~30 mg/kg) and xylazine(1~30 mg/kg)-ketamine(100 mg/kg) induced a loss of the righting reflex in chicken and mice, respectively. These effects of xylazine were dose-dependent.

The results obtained were as follows ;

1. The effect of xylazine-induced depression was antagonized by adrenergic antagonists having α_2 -blocking activity(yohimbine, tolazoline, piperoxan and phentolamine).
2. Yohimbine was most effective in the reduction of the CNS depression by xylazine.
3. Phenoxybenzamine and prazosin did not reduced CNS depression by xylazine in both species.
4. Labetalol(α_1 , β_1 -adrenergic antagonist) and propranolol(β -adrenergic blocking agent) were not effective in reducing xylazine induced depression.
5. Cholinergic blocking agents(atropine and mecamlamine), a dopaminergic antagonist(Haloperidol), a histamine H_1 -antagonist(chlorpheniramine), a histamine H_2 -antagonist(cimetidine), a serotonergic-histamine H_1 antagonist(cyproheptadine) were not effective in reducing xylazine-induced depression.
6. Xylazine-induced depression is mediated by α_2 -adrenergic receptors and appears not to be involved in cholinergic, dopaminergic, serotonergic or histaminergic pathways.

Key words : xylazine-ketamine, adrenergic, cholinergic, antagonist.

서 론

Xylazine은 수의 임상과 생물학적 분야에서 오랫동안

진정·진통 및 근이완제로 단독 또는 다른 마취제와 병행하여 개, 고양이, 말, 반추류, 실험동물과 야생동물에 이르기까지 널리 이용되어 왔지만 아직도 진정, 진

통, 마취의 기전에 대하여서는 정확하게 밝혀져 있지 않다.^{1,2}

최근 연구로 xylazine [2(2, 6)dimethyl-phenylamino] 4-H-5, 6-dihydro-1, 3-thiazine]은 α_2 -adrenergic agonist로서 신경말단에서 calcium의 유입을 억제함으로써 presynaptic α_2 -adrenergic 수용체를 자극하고 norepinephrine의 분비를 막아 진정작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{3,4}

Xylazine은 pentobarbital에 비해 비교적 안전범위가 넓지만 소량으로 진정 작용을 유도하기 때문에 자칫 독성을 유발할 수 있는 다량을 투여할 우려가 있는데 이때 xylazine에 의한 과도한 중추신경억압효과와 다른 부작용이 나타난다.^{5,6}

Yohimbine(17 α -hydroxyohimban-16 α -carboxylic acid methylester)은 *Pausinystalia Yohimbe*에서 추출한 alkaloid로서 화학적으로는 reserpine과 비슷하여 α_2 -adrenergic 수용체를 상경적으로 길항작용하여 norepinephrine의 유출을 증가시켜 교감신경 유사작용을 일으켜 중추신경의 진정과 억압작용을 차단하므로 수의임상에서는 xylazine의 길항제로 이용함으로써 xylazine의 과량투여로 인한 독성의 위험과 범위를 최대한 줄여 동물의 건강과 생명을 안전하게 유도할 수 있다고 한다.^{7,8}

Walter^{4,9}는 1mg/kg의 yohimbine을 병아리와 생쥐의 복강내 투여로 xylazine에 의한 중추신경억압효과를 완전히 줄일 수 있으며 piperoxan, phentolamine, tolazoline도 xylazine에 대해 길항작용을 나타냈다고 보고하였다. Roger와 Nicholas¹⁰는 yohimbine 0.125mg/kg을 개에 정맥주사한 결과 길항작용의 효과가 아주 좋았다고 보고하였으며, Joanne와 Hatch⁷는 거세한 소에서 doxapram과 4-aminopyridine을 투여한 결과 xylazine의 진정효과에 대해 현저한 길항효과를 나타냈다고 하였다. Walter⁴는 xylazine(2.2 mg/kg)과 pentobarbital(14 mg/kg)을 병행하여 마취시킨 후 yohimbine을 투여한 결과 중추신경억압효과에 대해 30~78%의 감소효과를 나타내었다고 보고하였다. Jack¹¹은 아프리카 코끼리에 xylazine(0.2mg/kg)과 ketamine(1~1.5mg/kg)을 투여한 후 tolazolin(0.5 mg/kg)을 투여한 결과 xylazine과 ketamine의 진정 작용이 현저하게 감소하였고, Roger와 Nicholas¹²는 고양이에게 xylazine으로 진정시킨 후 4-aminopyridine(0.6 mg/kg)과 yohimbine(0.25 mg/kg)을 투여한 결과 상당히 빠른 회복을 나타내었다고 한다. Zahner¹³는 개에 xylazine(2.2mg/kg)을 투여한 후 황와자세가 되었을 때 yohimbine(0.03, 0.1 & 0.2 mg/kg), 4-aminopyridine(0.3, 0.6 & 0.9 mg/kg) 그리고 doxapram(0.5, 1.0, 2.0 & 4.0 mg/kg)을 투여하여 xylazine의 중추신경억압

효과에 대해 상당한 길항효과를 보였다고 하였는데 길항제들을 단독 투여할 때보다 2가지 이상 병행할 때가 효과가 더 좋았으며, yohimbine은 0.2~0.4 mg/kg 투여시 가장 효과가 탁월하다고 하였다. McGrath와 Gross¹⁴는 ketamine이 병아리에 미치는 진정효과에 대해 보고하였고, Steve와 John¹⁵는 xylazine과 ketamine이 개에 미치는 진정효과에 대해 보고하였다.

Xylazine 단독으로 마취목적으로 사용시 서맥, 심한 혈압저하, 구토, 유산 등 여러가지 부작용을 나타내기 때문에 ketamine을 임상에서 병용하여 사용하는데 Richard¹⁶에 의하면 ketamine과 xylazine을 원승이에 투여한 결과 xylazine 단독 투여시는 심박수와 혈압이 현저하게 감소하였으나 ketamine을 병용하였을 때에는 상당히 완화되었다고 하였으며, Bensone¹도 개에 cardiopulmonary effects에 대하여 연구하였다.

과라서 xylazine과 ketamine 두 가지를 단독 또는 병용하여 병아리와 생쥐에 투여하여 마취 효과의 경도가 α_2 -adrenergic 수용체의 활성화에 의한 것인지 또는 다른 신경전달경로가 관여하는지의 여부와 xylazine-ketamine 과량 투여로 인한 중독시 길항제들이 xylazine의 중추신경억압작용에 미치는 효과를 알아보기 위하여 본 실험에 임하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 체중이 20~30g 정도되는 ICR 암컷 생쥐와 생후 4~6일령되는 Leghorn 병아리(45~65g)을 암·수구분없이 사용하였으며 각 군은 4~5마리 되게 하였다. 약물의 투여는 체중 10g당 투여용량이 0.1ml 되게 하여 복강투여하였다.

실험방법과 억압반응의 측정 : 중추신경억압제에 의해 수면 상태에 들어간 것을 정량반사 소실이라고 하고 이 시간을 측정하였다. 실험은 오전 10시에서 오후 4시 사이에 조용한 곳에서 이루어졌으며 실내온도는 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 가 되게 유지하였다. xylazine(10mg/kg)을 투여하기 10분전에 봉쇄약물들을 투여하였고, 생쥐에서는 xylazine만으로는 완전한 마취가 일어나지 않으므로 xylazine과 ketamine(100mg/kg)을 동시에 투여하여 마취를 유도하였다.

임상에서 응용시 비교하기 위하여 위 실험의 약물투여 순서를 바꾸어서 실시하였다.

실험 결과는 병아리에는 xylazine(10mg/kg)을, 생쥐에서는 xylazine(10mg/kg)과 ketamine(100mg/kg)을 투여한 것을 대조군으로 하고, 대조군에서의 righting reflex 소실 시간을 100으로 하여 여기에 처리군의 결과를 대조군과 비교하여 백분율로 나타내었다.

실험결과와 유의성 검정(T-test)은 Microstat Statistic Program Package(Mic. State Uni., USA)를 이용하여 실시하였다.

시험약제 :

진정제 : Xylazine HCl(Rompun, 한국바이엘약품, 한국)

Ketamine HCl(Ketalar, 유한양행, 한국)

α_2 -adrenergic 수용체 봉쇄약물 :

Yohimbine HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

α_1 -adrenergic 수용체 봉쇄약물 :

Prazosin HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

$\alpha_{1,2}$ -adrenergic 수용체 봉쇄약 :

Phenoxybenzamine(Sigma, Chem. Co., USA)

Piperoxan HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

Phentolamine HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

Tolazoline HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

β -adrenergic 수용체 봉쇄약물 :

Propranolo HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

Histamine-H₁ 수용체 봉쇄약물 :

Chlorpheniramine maleate(Sigma, Chem. Co., USA)

Histamine-H₂ 수용체 봉쇄약물 :

Cimetidine HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

Histamine-H₁, serotonergic 수용체 봉쇄약물 :

Cyproheptadine HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

Dopaminergic 수용체 봉쇄약물 :

Haloperidol(Sigma, Chem. Co., USA)

Muscarinic 수용체 봉쇄약물 :

Atropine sulfate(Sigma, Chem. Co., USA)

Nicotinic 수용체 봉쇄약물 :

Mecamylamine HCl(Sigma, Chem. Co., USA)

결 과

병아리에서 xylazine의 중추신경 억압효과 : 병아리에 xylazine을 10mg/kg을 투여하여 이의 중추억압효과는 진정제투여후 2~4분부터 나타나기 시작하였으며 고개와 날개를 떨고 정향반사 소실이 나타나기 시작하였는데 그 정도는 양에 비례하여 나타났다(Fig 1).

병아리에서 xylazine의 중추신경 억압효과에 대한 adrenergic 수용체 봉쇄약물의 효과 : α_2 -adrenergic 수용체 봉쇄약물인 yohimbine은 체중 kg당 0.01mg 이상에서 piperoxan, phentolamine과 tolazoline은 각각 5mg/kg 이상에서 xylazine에 의한 정향반사 소실을 나타내었고, yohimbine을 체중 kg당 1mg 투여시 xylazine에 의한 정향반사 소실이 나타나지 않았다. 대조적으로 다른 α -수용체 봉쇄약물인 prazosin은 xylazine의 효과를 감소시

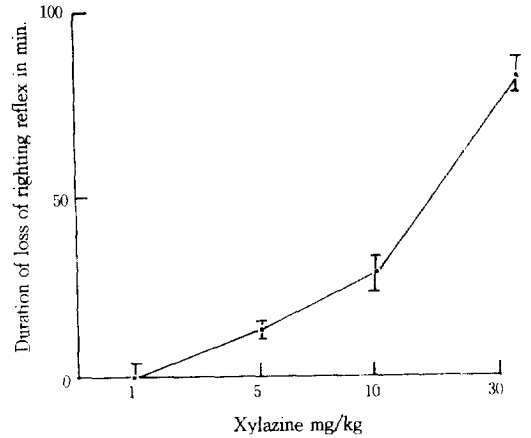


Fig 1. Dose-response of xylazine-induced loss of the righting reflex in chicken. Xylazine (1-30mg/kg) was injected i.p. in the 4 to 6-day-old Leghorn chicken weighing 45~65g. Each value represents the mean \pm S.E. for 4~5 chicken.

키지 못하였고 오히려 약간 증가시키는 경향을 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다.

α -, β -수용체 봉쇄약물인 labetalol과 β -수용체 봉쇄약물인 propranolol은 xylazine에 의한 정향반사 소실을 감소시키지 못하였고, propranolol을 체중 kg당 25mg 투여시 오히려 중추신경억압효과를 50% 연장시켰다($p < 0.05$)(Table 1).

병아리에서 xylazine의 중추신경 억압효과에 대한 histaminergic, serotonergic, dopaminergic 과 cholinergic 수용체 봉쇄약물들의 효과 : histamine-H₂ 수용체 봉쇄약물인 cimetidine 10, 20mg/kg 투여시 대조군에 비해 중추신경 억압효과가 증가하였으나 histamine-H₁수용체 봉쇄약물인 chlorpheniramine 10mg/kg 투여시는 오히려 중추신경 억압효과가 감소하였다.

Histamine H₁과 serotonergic 수용체 봉쇄약물인 cyproheptadine, muscarinic 수용체 봉쇄약물인 atropine 그리고 nicotinic 수용체 봉쇄약물인 mecamylamine은 대조군과 차이를 나타내지 않았으나 dopaminergic 수용체 봉쇄약물인 haloperidol 10mg/kg 투여시 중추신경 억압효과가 다소 회복하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 2).

생쥐에 있어서 xylazine과 ketamine 동시투여의 중추신경 억압효과 : 생쥐 체중 kg당 ketamine을 100mg과 xylazine 1, 5, 10, 30mg/kg을 용량별로 투여한 결과 중추신경 억압효과는 10~15분 후에 나타나기 시작하였으며 그 정도는 양에 비례하여 나타났다(Fig 2).

생쥐에 있어서 xylazine-ketamine 중추신경 억압 효과

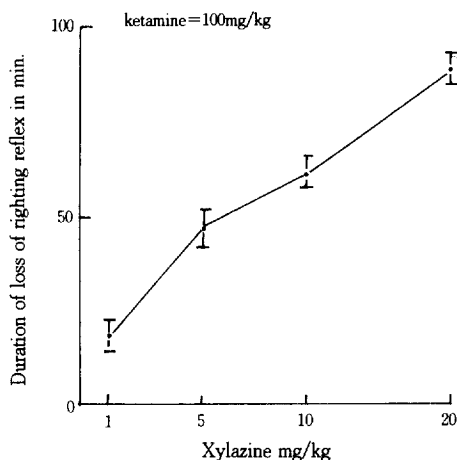


Fig 2. Dose-response of xylazine-ketamine-induced loss of the righting reflex in mice. Xylazine (1~30mg/kg) was injected i.p. concurrently with ketamine (100mg/kg) into female mice weighing 20 to 30g. Each value represents the mean \pm S.E. for 4 mice.

에 대한 adrenergic 수용체 봉쇄약물의 효과 : Yohimbine 3, 5, 10mg/kg 투여시 xylazine-ketamine에 의한 중추신경 억압효과가 현저하게 감소하였고($p < 0.001$), α_1 과 α_2 수용체 봉쇄약물인 tolazoline, piperoxan 은 5mg/kg 이상에서 그리고 phentolamine은 5mg/kg 이상에서 중추신경 억압효과가 감소하였다($p < 0.001$).

α_1 수용체 봉쇄약물인 prazosin, phenoxybenzamine도 다소 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다. α_2 수용체 봉쇄효과가 없는 labetalol과 propranolol은 대조군과 별 차이를 나타내지 않았고, propranolol은 오히려 중추신경 억압효과를 다소 연장시켰다(Table 3).

생쥐에서 xylazine-ketamine 중추신경 억압효과에 대한 histaminergic, serotonergic, dopaminergic과 cholinergic 수용체 봉쇄약물들의 효과 : 병아리에서 나타난 것과는 달리 haloperidol과 cyproheptadine은 5mg/kg 이상에서 대조군보다 xylazine-ketamine의 중추신경 억압효과를 1.5~3배까지 현저하게 연장시켰고($p < 0.001$), 10mg/kg에서는 치사하는 경우도 있었다.

Cimetidine 25mg/kg 투여시는 중추신경 억압효과를 연장시켰으나 유의성은 인정되지 않았고, chlorpheniramin, atropine, mecamlamine은 중추신경 억압효과를 감소시켰으나 역시 유의성은 인정되지 않았다(Table 4).

생쥐에서 ketamine의 중추신경 억압효과에 대한 각종 수용체 봉쇄약물의 효과 : Ketamine의 중추신경 억압효과에 대하여 각종 수용체 봉쇄약물의 약리학적 길항작용을 알아보기 위하여 각종 길항제를 투여한 후 ketamine만으로 마취시켰다. Yohimbine 1, 3mg/kg 투여시 정향반사 소실이 전혀 나타나지 않았으나 α_1 , α_2 수용체 봉쇄약물인 phentolamine 10mg/kg 투여시는 오히려 대조군에 비해 3배 가까이 중추신경 억압효과를 연장

Table 1. Influence of adrenergic antagonists on xylazine(10mg/kg)-induced loss of the righting reflex in chicken

Pretreatment	Primary type of antagonism	Dose mg/kg	Duration of loss of the righting reflex % control
None(Control)			100
Yohimbine	α -2	0.01	56 \pm 1.6*
		0.1	53 \pm 2.3**
		1	0
Piperoxan	α -1, α -2	5	36 \pm 3.5**
		10	24 \pm 6.1**
Phentolamine	α -1, α -2	5	60 \pm 4.2*
		10	43 \pm 4.4**
Tolazoline	α -1, α -2	5	39 \pm 3.8**
		10	43 \pm 3.0**
Prazosin	α -1	5	113 \pm 7.4
		10	133 \pm 2.1
Labetalol	α -1, β -1	10	86 \pm 5.9
		20	76 \pm 0.8
Propranolol	β -1, β -2	15	95 \pm 1.6
		25	150 \pm 6.8*

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.001$ when compared to the xylazine(10mg/kg) control. Each value represents the mean \pm S.E. for 4 to 5 chicken.

Table 2. Influence of histaminergic, serotonergic, dopaminergic and cholinergic antagonists on xylazine(10mg/kg)-induced loss of the righting reflex in chicken

Pretreatment	Primary type of antagonist	Dose mg/kg	Duration of loss of the righting reflex % control
None(Control)			100
Cimetidine	Histamine-H ₂	10	150±1*
		20	152±7.9*
Chlorpheniramine	Histamine-H ₁	5	96±5.3
		10	63±8.5*
Cyproheptadine	Histamine H ₁ + Serotonergic	5	105±1.9
		10	132±0.9
Haloperidol	Dopaminergic	5	75±9.8
		10	66±5.4
Atropine	Muscarinic	15	105±2
		25	110±5.3
Mecamylamine	Nicotinic	15	90±2.6
		25	95±5.5

* : p<0.05 when compared to the xylazine(10mg/kg) control.
Each value represents the mean±S.E. for 4 to 5 chicken.

Table 3. Influence of adrenergic antagonists on xylazine(10mg/kg)-ketamine (100mg/kg) induced loss of the righting reflex in mice

Pretreatment	Primary type of antagonist	Dose mg/kg	Duration of loss of the righting reflex % control
None(Control)			100
Yohimbine	α -2	0.1	105±5
		1	56±8.0*
		3	46±8***
		5	28±5***
		10	28±8***
Tolazoline	α -1, α -2	5	60±6.1*
		10	36±2.1***
Piperoxan	α -1, α -2	10	40±9.4***
		20	20±2.2***
Phentolamine	α -1, α -2	5	51±8.3**
		10	63±6.4
Phenoxybenzamine	α -1, α -2	5	73±5.4
		10	73±8.3
Prazosin	α -1	15	63±9.1
		25	67±5.2
Labetalol	α -1, β -1	15	94±5.1
		25	82±7.9
Propranolol	β -1, β -2	5	105±4.5
		10	120±6.9

* : p<0.05, ** : p<0.025, *** : p<0.001 when compared to the xylazine(10mg/kg)-ketamine(100mg/kg) control.
Each value represents the mean±S.E. for 4 to 5 mice.

Table 4. Influence of histaminergic, serotonergic, dopaminergic and cholinergic antagonists on xylazine (10mg/kg)-ketamine (100mg/kg) induced loss of the righting reflex in mice

Pretreatment	Primary type of antagonism	Dose mg/kg	Duration of loss of the righting reflex % control
None(Control)			100
Cimetidine	Histamine-H ₂	15	79±3.5
		25	134±9.1
Chlorpheniramine	Histamine-H ₁	10	74±9.9
		20	82±2.4
Atropine	Muscarinic	10	69±1.5
		20	67±7.8
Mecamylamine	Nicotinic	10	70±2.5
		20	82±9.4
Haloperidol	Dopaminergic	1	143±3.2
		3	111±2.8
		5	196±2.9***
		10	283±9.4***
Cyproheptadine	Histamine H ₁ + Serotonergic	5	155±6.2**
		10	208±9.8***

** : p<0.025, *** : p<0.001 when compared to the xylazine(10mg/kg)-ketamine(100mg/kg) control.

Each value represents the mean±S.E. for 4 to 5 mice.

Table 5. Influence of pharmacological antagonists on ketamine (150mg/kg) induced loss of the righting reflex in mice

Pretreatment	Primary type of antagonism	Dose mg/kg	Duration of loss of the righting reflex % control
None(Control)			100
Yohimbine	α-2	1	0**
		3	0**
Phentolamine	α-1, α-2	10	280±5**
Haloperidol	Dopaminergic	1	91±6
		3	0
		5	185±0**
		10	419±0**
Chlorpheniramine	Histamine H ₁	5	84±0
		10	85±4
Atropine	Muscarinic	20	88±1
		10	82±8
		20	73±4

** : p<0.001 when compared to the Ketamine(150mg/kg) control.

Each value represents the mean±S.E. for 4 to 5 mice.

시켰다(p<0.001).

Haloperidol 3mg/kg 투여시는 yohimbine과 같은 효과를 나타내었으나 5, 10mg/kg에서는 오히려 ketamine의 중추신경 억압효과를 약 2~4배까지 현저하게 연장시켰다(p<0.001). Chlorpheniramine 과 atropine 은 다소

감소현상은 있으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 5).

병아리에서 xylazine, 생쥐에서 xylazine과 ketamine의 중추신경 억압효과에 대한 yohimbine의 효과 : 임상 응용시 비교하기 위하여 진정제를 먼저 투여한 후 정향

Table 6. Influence of yohimbine on xylazine-ketamine induced loss of the righting reflex in chicken and mice (mean \pm S.E.)

Animals	Dosage of yohimbine mg/kg	MAT (min)	Duration of loss of the righting reflex %
Chicken	1	5.2	25 \pm 4.4
Mice	5	18.79	21 \pm 6.6

MAT : mean arousal time.

반사 소실 즉시 yohimbine을 투여하였다. 병아리에 yohimbine 1mg/kg 투여시 MAT가 5.2분으로 25%를 나타내었고, 생쥐는 5mg 투여시 18분으로 21%를 나타내었는데 생쥐에서 수용체 봉쇄약물을 먼저 투여하고 나중에 진정제를 투여한 것에 비해 7%의 중추신경 억압 회복현상을 나타내었다(Table 6).

고 찰

병아리에는 xylazine을, 생쥐에는 xylazine과 ketamine을 투여한 결과 정향반사의 소실을 가져왔으며 생쥐에서는 xylazine, ketamine을 병용하여 정향반사의 소실을 가져왔는데 소실의 정도는 투여한 용량과 밀접한 관계가 있었다. 이러한 결과로 보아 xylazine의 중추신경 억압작용은 α_2 -adrenergic 수용체를 통하여 나타나는 것 같다. 왜냐하면 xylazine의 중추신경 억압효과는 yohimbine, piperoxan, phentolamine과 tolazoline 등과 같이 α_2 -adrenergic 수용체 봉쇄작용을 가지고 있는 adrenergic antagonist에 의해 현저하게 억제되었거나 또는 완전히 소실되었으며, α_2 봉쇄작용을 가지고 있지 않는 prazosin, thymoxamine과 α_2 봉쇄작용이 미약한 phenoxybenzamine에 의해서는 xylazine의 중추신경 억압효과가 회복되지 않았기 때문이다. 따라서 중추신경 억압효과는 α_2 -adrenergic 수용체의 활성화에 기인한다는 가설을 뒷받침해 줄 수 있다. 예를 들면 xylazine과 같이 α_2 -adrenergic agonist로써 clonidine이라는 물질은 강력한 중추신경 억제효과가 있는데 이 억제효과는 α_2 -adrenergic 수용체 봉쇄 약물에 의해 그 효과가 차단되지만 α_1 -adrenergic 수용체 봉쇄 약물에 의해 그 효과가 차단되지 않는다.^{17,18}

Xylazine은 presynaptic α_2 -adrenergic 수용체를 자극하여 feedback norepinephrine의 분비를 차단하여 진정 및 진통작용을 유발한다.¹⁹ 그런데 yohimbine은 α_2 -adrenergic 수용체를 선택적으로 차단하여 0.33~1.5 \times 10⁻⁶M의 norepinephrine을 유출하여 xylazine의 약리학 적 효과를 차단한다고 한다.³ 그외에 yohimbine은 cholinergic, serotonergic, dopaminergic 및 γ -aminobutyric acid 수용체를 차단하는 작용이 있다고 한다.¹²

Xylazine의 중추신경 억압효과에 대한 길항제로 yohimbine 이외에 4-aminopyridine, doxapram 그리고 caffeine 등이 있으나 그 기전이 yohimbine과는 차이가 난다.³ Roger와 Nicholas¹⁰는 4-aminopyridine은 acetylcholine의 분비와 관련이 있으며 신경말단의 potassium channels에 voltage를 차단하여 간접적으로 calcium의 유입을 증가시킨다고 한다.

Joanne과 Hatch⁷는 Doxapram은 교감신경을 자극하여 뇌의 혈관운동을 촉진시키며 norepinephrine의 분비를 증가시킨다. 그리고 caffeine은 adenosine receptor를 차단하여 중추신경의 활동을 자극한다고 한다.³ xylazine을 마취의 목적으로 단독사용시 혈압저하, 심박수의 감소, 호흡수의 감소 등 여러 부작용이 유발되지만 ketamine과 병용하여 사용하면 이러한 부작용을 감소시킬 수 있으며²⁰, 마취의 안전범위를 넓히며 효과를 상승시킬 수 있다고 한다.²¹

Ketamine의 약리학적 작용은 중추신경의 피질부위에 선택적으로 작용하여 전신 마취를 일으키는 것으로 알려져 있으며 serotonin, dopamine 그리고 γ -aminobutyric acid 수용체와 관련이 있다고 Juzar와 Kara²²가 보고 하였으나 아직 명확한 기전은 밝혀져 있지 않다.

본 실험에서 병아리의 xylazine 중추신경 억압작용에 대한 yohimbine의 길항효과를 보면 1mg 투여시 정향반사의 소실이 나타나지 않았는데 이는 Walter⁴의 보고와 일치하였다. 생쥐에서 yohimbine 1mg/kg 투여시 본 실험에서는 대조군 100%에 대해 56%로써 Walter⁴의 보고와 상이한 결과를 나타내었는데 이는 본 실험에서는 xylazine과 ketamine으로 마취를 유도하였고, Walter⁴는 xylazine, chloral hydrate로 마취를 유도하였는데, chloral hydrate는 α_2 -adrenergic 수용체 agonist로 작용하기 때문에 yohimbine에 의해서 거의 완전히 차단된 것 같으나 ketamine은 α_2 -adrenergic 수용체 이외의 다른 부위에 작용하기 때문에 yohimbine에 의해서 일부만 차단되기 때문에 상이한 결과가 나타난 것으로 사료된다.

병아리에서 α_1 , α_2 수용체 봉쇄약물인 piperoxan, phentolamine, tolazoline 5, 10mg/kg 투여시 xylazine의 중추신경 억압효과를 현저하게 감소시켰는데 특히 pip-

eroxan 10mg 투여시 억제효과가 현저하게 나타났는데 이는 Jack¹¹, Walter⁴의 보고와 일치하였으며, 생쥐에서도 α_1 , α_2 수용체 봉쇄약물들에 의해 병아리와 아주 유사한 결과를 나타내어 Jack¹¹, Walter⁴의 보고와 일치하였다.

α_2 -adrenergic 봉쇄작용 효과가 없는 prazosin α_2 -adrenergic 봉쇄효과가 미약한 phenoxybenzamine은 병아리에서 xylazine의 중추신경 억압반응에 감소를 나타내지 않았고, 생쥐에서 다소 길항효과가 있었으나 유의성은 인정되지 않았는데 이는 Jack¹¹, Walter⁴의 보고와 일치하며, 이러한 결과로 중추신경 억압유발은 α_2 -adrenergic 수용체의 활성때문이라고 볼 수 있다.

α_1 과 β_1 -adrenergic 수용체 봉쇄작용제인 labetalol은 병아리와 생쥐에서 중추신경 억압효과의 감소에 영향을 미치지 않았으며 β_1 과 β_2 차단제인 propranolol은 병아리와 생쥐에 각각 5~25mg/kg 투여시 오히려 중추신경 억압효과의 상승을 가져왔는데 이것은 Muir와 Skarda^{21,23}, Richard¹⁶ 및 Walter⁴의 보고와 일치하였다. 이러한 결과로 보아 다량의 propranolol은 비특이적 억압효과를 가져오며 또한 xylazine과 ketamine의 마취효과의 상승을 가져오는 것 같다.

Histamine- H_2 수용체 봉쇄약물인 cimetidine의 중추신경 억압반응에 대한 효과는 병아리와 생쥐에서 모든 상승작용을 나타내는 반면에 histamine- H_1 수용체 봉쇄약물 chlorpheniramine은 오히려 xylazine의 중추신경 억압반응에 감소효과를 나타내었다.

이러한 결과는 McGrath와 Lee²⁴, Michael과 David³, Walter⁴의 보고와 비교해 볼 때 병아리에서는 일치하나 Juzar와 Kara²²가 말에서 보고한 성적과 Richard¹⁶가 원숭이에서, Roger와 Nicholas¹⁰가 개에서 보고한 것과는 상이한 결과를 나타내었는데 이는 동물의 품종과 사용량의 차이라고 추측된다.

본 실험에서의 결과로 미루어 볼 때 histamine- H_1 과 histamine- H_2 및 serotonergic 수용체 차단제인 cyproheptadine은 병아리에서는 대조군과 차이를 나타내지 않았으나 생쥐에서는 xylazine과 ketamine의 중추신경 억압반응을 현저하게 증가시켰으며 치사하는 경우도 있었다. 따라서 생쥐에서의 cyproheptadine은 마취제로서의 역할이 아닌 독성의 효과 때문에 수면상태가 상당히 지속된 것 같다. Cholinergic 수용체 봉쇄약물 중 muscarinic 수용체 봉쇄작용제인 atropine과 nicotinic 수용체 봉쇄작용제인 mecamylamine은 xylazine 단독으로 마취시킨 병아리에서는 대조군과 차이가 없으나 xylazine과 ketamine로 마취시킨 생쥐에서는 현저한 중추신경 억압반응에 감소효과를 나타내는 것으로 보아 xylazine은 m-

uscarinic 수용체와 nicotinic 수용체에 영향을 미치지 않았으나 ketamine은 cholinergic 수용체인 muscarinic, nicotinic 수용체를 통한 중추신경 억압반응에 대하여 영향을 나타낸다는 것을 알 수 있다. 또한 Roger¹²의 보고에 따르면 ketamine으로 마취시킨 고양이에 4-aminopyridine과 yohimbine을 투여하였을 때 ketamine에 의한 중추신경 억압반응이 상당히 감소하였다고 한다. 이로 보아 ketamine의 중추신경 억압반응기전은 α_2 -adrenergic receptor와 muscarinic 그리고 nicotinic 수용체를 통하여 나타난다는 것을 알 수 있다. 즉, xylazine은 cholinergic 기전에 관련되어 있지 않으나 ketamine은 cholinergic 기전과 adrenergic 기전에 관련되어 효과를 나타내는 것 같다. 이러한 결과는 Walter⁴ 및 Jack¹¹의 보고와 일치하나 Delbarre와 Schmitt²의 보고와는 일치하지 않았다.

Dopaminergic 수용체 봉쇄약물인 haloperidol은 병아리에서는 대조군과 차이를 나타내지 않았고 생쥐에서는 현저하게 증가를 나타내었다. 이 결과는 Michael과 Davis³, Stever와 John¹⁵ 및 Walter⁴의 보고와 일치하는데 xylazine과 ketamine을 병행하여 마취할 때 haloperidol은 상승효과를 나타내는 것 같다. ketamine 단독으로 마취시킨 생쥐에 haloperidol 3mg/kg을 투여할 때 ketamine의 중추신경 억압반응을 완전히 감소시켰으나 5, 10mg/kg에서는 약 2~4배까지 중추신경 억압효과를 현저하게 증가시켰는데($p < 0.001$) 이는 Juzar와 Kara²² 및 Muir와 Skarda²¹의 보고와 일치하였다.

생쥐에 xylazine 10mg/kg과 ketamine 100mg/kg을 먼저 투여하여 정향반사가 소실된 직후 yohimbine 5mg/kg을 투여하였을 때 MAT가 21% 나타내었는데 이는 yohimbine을 먼저 투여하고 난 뒤 진정제를 투여하였을 때 보다 중추신경 억압반응의 소실 시간은 약 7% 감소를 나타내었는데 이 결과로 보아 진정제 투여 후 yohimbine의 효과가 더 좋으며 나아가 yohimbine을 임상에서 xylazine과 ketamine 과량의 마취로 인한 중독시 해독제로 사용 가능하다는 것을 보여준다.

본 실험으로 통하여 xylazine 투여시 중추신경 억압반응은 α_2 -adrenergic 수용체에 의해 이루어지며 cholinergic 수용체, dopaminergic, serotonergic 또는 histaminergic 수용체는 포함되지 않는 것으로 추측된다. 그리고 ketamine은 α -adrenergic 수용체와 dopaminergic 그리고 cholinergic 수용체를 포함한다.

결 론

병아리에는 xylazine을, 생쥐에는 xylazine-ketamine을 병행하여 중추신경계 억압반응에 미치는 길항제들에 관하여 연구하였다. 병아리에 xylazine(1~30mg/kg)을

복강 주사하였을 때 정향반사의 소실이 나타났으며 생쥐에 xylazine(10mg/kg)과 ketamine(100mg/kg)을 동시에 복강주사할 때와 ketamine(150mg/kg)을 단독 투여하였을 때 정향반사와 소실이 나타났다. Xylazine 또는 xylazine과 ketamine의 영향은 양에 비례하여 나타났다.

1. α_2 수용체 봉쇄작용을 가지고 있는 adrenergic antagonist인 yohimbine, tolazoline, piperoxan 그리고 phenolamine이 xylazine의 중추신경 억압작용을 감소시켰다.

2. Xylazine의 중추신경 억압작용을 감소시키는 데에는 yohimbine이 가장 우수하였다.

3. α_2 수용체 봉쇄작용이 없는 prazosin과 α_2 수용체 봉쇄작용이 극히 미약한 phenoxybenzamine은 중추신경 억압작용을 감소시키지 않았다.

4. α_1 , β_1 -adrenergic antagonist인 labetalol 그리고 β_1 -adrenergic 수용체 봉쇄작용제인 propranolol은 xylazine의 중추신경 억압작용에 영향을 미치지 않았다.

5. Cholinergic 수용체 봉쇄약물인 atropine과 mecamylamine, Dopaminergic antagonist인 haloperidol, Histamine- H_1 antagonist인 cimetidine, serotonergic, histamine H_1 -antagonist인 cyproheptadine도 xylazine의 중추신경 억압작용에 영향을 미치지 않았다.

6. Xylazine의 중추신경 억압작용은 α_2 -adrenergic 수용체를 통해서 이루어지며 cholinergic, dopaminergic, serotonergic, histaminergic 수용체는 관여하지 않았다.

참 고 문 헌

- Benson GJ. Cardiopulmonary effects of an intravenous infusion of guaiphenesin, ketamin, and xylazine in dogs. *Am J Vet Res* 1985 ; 46 : 1896~1898.
- Delbarre B, Schmitt H. Sedative effects of α -sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. *Eur J Pharmacol* 1971 ; 13 : 356~363.
- Michael RG, David R. Yohimbine : A pharmacological probe for study of the α_2 -adrenoreceptor. *Am Soc Pha Exp Therap* 1983 ; 35 : 143~180.
- Walter HH. Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha adrenergic blocking agents. *J Pha Exp Therap* 1981 ; 218 : 188~192.
- Eichner RD, Kvasnicka WG. Xylazine-induced hyperglycemia in beef cattle. *Am J Vet Res* 1979 ; 40 : 127~129.
- Howland D, Giri, S. Enflurance, halothane, and isoflurane potency in horses. *Am J Vet Res* 1977 ; 37 : 1037~1039.
- Joanne MZ, Hatch RC. Antagonism of xylazine sedation in steers by doxapram and 4-aminopyridine. *Am J Vet Res* 1984 ; 45 : 2546~2551.
- Muir W, Piper FS. Effect of xylazine on induces of myocardial contractility in the dog. *Am J Vet Res* 1977 ; 38 : 931~934.
- Walter HH. Xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs and its antagonism by yohimbine. *Am J Vet Res* 1985 ; 46 : 852~855.
- Roger CH, Nicholas HP. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982 ; 43 : 1009~1014.
- Jack LA. Use of tolazoline as an antagonist to xylazine-ketamine-induced immobilization in African elephants. *Am J Vet Res* 1986 ; 47 : 781~783.
- Roger CH, Nicholas HB. Antagonism of ketamine anesthesia in cats by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1983 ; 44 : 418~423.
- Zahner JM. Antagonism of Xylazine sedation with yohimbine, 4-aminopyridine, and doxapram in dogs. *Am J Vet Res* 1985 ; 46 : 371~375.
- McGrath CJ, Gross WB. Effects of social stress on response to ketamine anesthesia in chicken. *Am J Vet Res* 1984 ; 45 : 1422~1424.
- Steve CH, John DP. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 1986 ; 47 : 636~641.
- Richard A. Effects of ketamine HCl-xylazine HCl combination on cardiovascular and pulmonary values of the Rhesus Macaque (*Macaca mulatta*). *Am J Vet Res* 1980 ; 41 : 1453~1457.
- Hampshire JH, Alszuler N. Xylazine as provocative tests for growth hormone secretion in the dog. *Am J Vet Res* 42 : 1074~1079.
- Wakade AR, Wakade TD. Release of noradrenaline by one pulse : Modulation of such release by alpha adrenoreceptor antagonists and uptake blockers. *Nauryn-Schmiedeber's Arch Pharmacol* 1981 ; 47 : 211~221.
- Tranquilli WJ, Thurmon JC. Hyperglycemia and hypoinsulinemia during xylazine-ketamine anesthesia in Thorough bred horses. *Am J Vet Res* 1984 ; 45 : 11~14.
- Mark VH, John RR. Hemodynamics in the guinea p-

- ig after anesthetization with ketamine-xylazine. *Am J Vet Res* 1984 ; 45 : 2328~2330.
21. Muir W, Skarda RT. Evaluation of xylazine-ketamine hydrochloride anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1977 ; 38 : 195~'01.
22. Juzar S, Kara AK. Pharmacokinetics of ketamine in the horse. *Am J Vet Res* 1981 ; 40 : 1978~1981.
23. Muir WW, Skarda RT. Evaluation of xylazine, guaiphenesin, and ketamine hydrochloride for restraint in horses. *Am J Vet Res* 1978 ; 39 : 1274~1278.
24. McGrath CJ, Lee JC. Dose-response anesthetic effects of ketamine in the chicken. *Am J Vet Res* 1984 ; 45 : 531~534.
-