

Xylazine과 pentobarbital로 마취한 개에서 yohimbine과 4-aminopyridine투여가 위십이지장 통과 시간에 미치는 영향

김동준 · 최민철 · 성재기
서울대학교 수의과대학
(1989. 12. 30 접수)

Effect of yohimbine and 4-aminopyridine on gastroduodenal transit time in xylazine-pentobarbital-anesthetized dogs

Dong-jun Kim, Min-chul Choi, Jai-ki Sung
College of Veterinary Medicine, Seoul National University
(Received Dec 30, 1989)

Abstract: The present study was undertaken to determine the effect of xylazine-pentobarbital anesthesia on the gastroduodenal transit time of barium sulfate and whether this condition can be antagonized by yohimbine, 4-aminopyridine and yohimbine+4-aminopyridine in dogs.

Xylazine-pentobarbital anesthesia prolonged the gastroduodenal transit time to 121.50 ± 21.25 minutes compared with 5.25 ± 0.90 minutes of control.

Yohimbine and yohimbine+4-aminopyridine reversed 121.50 ± 21.25 minutes of transit time of anesthetized dog to 25.25 ± 6.83 and 63.25 ± 15.69 minutes, respectively. 4-aminopyridine alone, 115.75 ± 18.35 minutes, was not effective in reversing the xylazine-pentobarbital-induced prolongation of gastroduodenal transit time.

Yohimbine was the most effective for reversal of xylazine-pentobarbital-induced prolongation of gastroduodenal transit time in dogs.

Key words: gastroduodenal transit time, xylazine, pentobarbital, yohimbine, 4-aminopyridine.

서 론

소동물의 위장관계 질환을 진단하는데 있어서 복부 X-선 촬영은 매우 유용한 방법으로 알려져 있다.¹⁻³ 보다 양질의 X-선 사진을 얻기 위해서는 동물의 동요를 최대한도로 줄여주기 위하여 물리적 또는 화학적 고정방법을 사용하고 있다. 또한 복강장기들은 원래가 X-선학적 대비도가 서로 비슷하기 때문에 복강내 여러 장기들을 보다 더 확실하게 관찰하기 위해서는 조영제의 투여가 필요하다.^{1,4} 특히 위장관의 운동성을 검사하기 위한 진단방법중의 하나로 위장관 조영제의 투여가 있으며 유문부에 이상이 있거나 소장의 폐쇄가 있을 경우에는 위장관에서의 조영제 이동이 현저하게

늦어진다.^{5,6} 그러나 친숙하지 못한 환경 때문에 발생하는 교감신경성 흥분 또는 물리적 고정시의 심리적 영향이나 위장관의 운동성에 영향을 미치는 진정제나 마취제를 사용함으로써 위장관의 고유한 운동성을 평가할 수 없는 어려움도 있다.^{2,7,8}

Zontine⁴은 진정이나 마취를 위해 사용되는 약제들 중, pentobarbital sodium, meperidine HCl, methoxyflurane 및 halothane 등은 개의 위장관 운동을 크게 억제하였다고 보고하였다. 한편 Hsu와 McNeel⁹ 및 McNeel과 Hsu¹⁰는 xylazine은 개의 위장관 운동성을 억제하고 통과시간을 지연시킨다고 하였으나, 이때 길항제인 yohimbine을 투여 하였더니 xylazine의 위장관 운동억제에 대한 길항효과가 있었으나 doxapram은 더

속 위장관 운동을 억제하였다고 하였다.

수의임상에 널리 이용되고 있는 pentobarbital 마취 시 전마취제로 xylazine을 사용하던, 외과마취에 필요한 pentobarbital 용량을 약 80% 감소시킬 수 있으며 또한 원만한 마취회복을 기대할 수 있을 뿐만 아니라 xylazine 단독사용시에 발생하는 서맥을 방지할 수 있다는 장점이 있다.¹¹⁻¹³

본 실험은 개에서 xylazine과 pentobarbital의 병용 마취가 위장관 조영제의 위장관 통과시간에 미치는 영향을 알아보고 이때 길항제인 yohimbine과 4-aminopyridine을 투여함으로써 이들의 길항효과를 관찰코자 본 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 실험에 사용된 동물은 임상적으로 건강하다고 인정된 생후 1년, 체중 12kg 내외의 잠종견 20두로 암수 구별없이 Table 1과 같이 배치하여, 기생충을 구제하고 기초사육한 후 실험에 사용하였다. 각 실험 동물은 실험개시전 24시간 결식시킨 후 실험에 사용하였다.

약제투여 방법 : 본 실험에 사용한 전마취제와 마취제는 전마취제로 xylazine HCl (Rompun, 한국바이엘화학) 2.2mg/kg을 근육주사한 후 10분에 마취제로 pentobarbital sodium (Somnoplex, Pitman-Moore, USA) 6.0mg/kg을 정맥내 주사하였다.¹⁴ 길항제인 Yohimbine (Sigma Chemical Co., USA)과 4-aminopyridine (Sigma Chemical Co., USA)은 pentobarbital sodium 투여 10분 후에 각각 0.125mg/kg, 0.3mg/kg을 정맥내 주사하였다.¹⁴

조영제 투여 : 길항제 투여 5분 후에 위관을 사용하여 100% w/v barium sulfate 용액 (Baritop, Kaigen,

Japan)을 각군 동시 체중 kg당 13ml씩 경구투여하였다.¹

X-선 사진 촬영 : 120kvp, 300mAs의 X-선 촬영장치 (Shimadzu, Japan)를 사용하여 barium sulfate-용액투여 직후 처음 X-선 사진을 촬영한 시간을 기준으로 처음 10분간은 매 30초마다, 그 이후 계속 3분간격으로 barium sulfate용액이 cranial duodenal flexure, caudal duodenal flexure 그리고 duodenojejunal flexure를 통과하는 것을 확인할 수 있을 때까지 촬영하였다.

결 과

20두의 개에서 xylazine과 pentobarbital sodium으로 마취한 후 10분에 각 군별로 길항제인 yohimbine, 4-aminopyridine 그리고 yohimbine과 4-aminopyridine을 각각 주사하였다. 길항제 투여 5분 후 barium sulfate용액을 경구투여한 다음 barium sulfate용액이 cranial duodenal flexure, caudal duodenal flexure 및 duodenojejunal flexure를 통과할 때까지의 시간을 조사한 결과는 다음과 같다.

Cranial duodenal flexure의 barium sulfate 통과 시간 : xylazine-pentobarbital(X-P)투여군에서 barium sulfate의 cranial duodenal flexure통과시간은 76.50 ± 12.97 분으로서 대조군의 2.38 ± 0.65 분보다 훨씬 지연된 결과를 나타냈다(Table 2).

X-P+yohimbine투여군은 15.00 ± 5.79 분으로서 대조군의 2.38 ± 0.65 분보다는 다소 지연되었으나 X-P투여군보다는 훨씬 빠른 결과를 나타냈다(Table 2).

그러나 X-P+4-aminopyridine투여군은 82.50 ± 6.95 분으로서 X-P투여군과 거의 비슷한 결과로 길항효과가 없었다(Table 2).

X-P+yohimbine+4-aminopyridine투여군은 30.00 ± 3.54 분으로서 대조군의 2.38 ± 0.65 분보다는 다소 지연되었으나 X-P투여군이나 X-P+4-aminopyridine투여군보다 빠른 결과를 나타냈다(Table 2).

Caudal duodenal flexure의 barium sulfate통과 시간 : X-P투여군에서 barium sulfate의 caudal duodenal flexure통과시간은 103.25 ± 29.33 분 대조군의 4.38 ± 1.02 분보다 훨씬 지연된 결과를 나타냈다(Table 2).

X-P+yohimbine투여군은 20.25 ± 6.18 분으로서 대조군의 4.38 ± 1.02 분보다는 다소 지연되었으나 X-P투여군보다는 빠른 결과를 나타냈다(Table 2).

그러나 X-P+4-aminopyridine 투여군은 98.50 ± 16.19 분으로서 X-P투여군과 거의 비슷한 결과로 길항효과가 없었다(Table 2).

Table 1. Design of experiments

Group	No. of animals
Control	1
X—P*	4
X—P + Yohimbine	4
X—P + 4-Aminopyridine	4
X—P + Yohimbine + 4-Aminopyridine	4

* X—P: xylazine+pentobarbital.

Table 2. Effect of yohimbine and 4-aminopyridine on gastroduodenal transit time in xylazine-pentobarbital-anesthetized dogs

Group	Transit time from stomach to duodenal flexures (Minutes)		
	Cr. DF	Ca. DF	DJF
Control	2.38± 0.65	4.38± 1.02	5.25± 0.90
X—P	76.50±12.97	103.25±29.33	121.50±21.15
X—P + Yohimbine	15.00± 5.79	20.25± 6.18	25.25± 6.83
X—P + 4-Aminopyridine	82.50± 6.95	98.50±16.19	115.75±18.35
X—P + Yohimbine + 4-Aminopyridine	30.00± 3.54	58.25±17.53	63.25±15.69

Cr. DF and Ca. DF: cranial and caudal duodenal flexure.
DJF: duodenojejunal flexure.

X-P+yohimbine+4-aminopyridine투여군은 58.25±17.33분으로서 대조군의 4.38±1.02분보다는 다소 지연되었으나 X-P투여군이나 X-P+4-aminopyridine 투여군보다는 빠른 결과를 나타냈다(Table 2).

Duodenojejunal flexure의 barium sulfate 통과시간: X-P투여군에서의 barium sulfate의 duodenojejunal flexure 통과시간은 121.50±21.15분으로서 대조군의 5.25±0.90분보다 훨씬 지연된 결과를 나타내었다(Table 2, Fig 1, 2).

X-P+yohimbine투여군은 25.25±6.83분으로서 대조군의 5.25±0.90분보다는 다소 지연되었으나 X-P투여군보다는 빠른 결과를 나타내었다(Table 2, Fig 2).

그러나 X-P+4-aminopyridine 투여군은 115.75±18.35분으로서 X-P투여군과 거의 비슷한 결과로 길항 효과가 없었다(Table 2, Fig 2).

X-P+yohimbine+4-aminopyridine투여군은 63.25±15.69분으로서 대조군의 5.25±0.90분보다는 다소 지연되었으나 X-P투여군이나 X-P+4-aminopyridine 투여군보다는 빠른 결과를 나타냈다(Table 2, Fig 3).

고 찰

Xylazine은 α_2 -adrenoceptor의 agonist로서 개, 고양이 및 말에서 pentobarbital 마취의 전마취제로 사용되고 있다.^{11,13,15,16} Xylazine은 중추신경의 presynaptic α_2 -adrenoceptor를 자극해서 진정 및 진통작용을 유발하는데 이는 중추신경의 α_2 -adrenoceptor의 자극으로 인한 feedback inhibition에 의해 교감신경 말단에서 calcium의 유입이 차단되어 norepinephrine의 분비가

억제되기 때문이다.^{14,17-19}

Barbiturate계 약물은 여러 종류의 중추신경계 synapse의 신경결단을 억제하고 r-aminobutylic acid (GABA)와 그 수용기의 결합을 촉진함으로써 중추신경계 작용을 나타낸다.²⁰

Barbiturate계 약물인 pentobarbital마취시 전마취제로 xylazine을 사용하면 합병증으로 나타날 수 있는 '마취회복기 흥분'이 일어나지 않는다. 반면에 pentobarbital 단독으로 사용한 경우에는 흔히 마취회복이 거칠고, 흥분상태가 나타나며, 자해가 일어나기 쉽다.¹⁶

Pentobarbital은 마취용량이 LD50의 50~70%로서 안전영역이 극히 좁기 때문에²¹, pentobarbital의 전마취제로 xylazine을 사용하면 마취에 필요한 pentobarbital의 용량을 78%까지 줄일 수 있다는 것이 가장 큰 잇점이라 할 수 있다.¹² 본 실험에서도 xylazine을 사용한 결과 pentobarbital sodium 권장용량의 20%인 6.0mg/kg으로도 충분한 마취효과를 얻을 수 있었다.

X-P 투여군에서의 barium sulfate의 duodenojejunal flexure 통과시간은 평균 121.50±21.50분으로서 대조군의 평균 5.25±0.90분과 비교해서 약 23배 지연되었다. 이 결과는 xylazine 투여시 duodenojejunal flexure 통과시간이 평균 157.5분, 95.0분이었다는 Hsu와 McNeel⁹ 및 McNeel과 Hsu¹⁰의 보고와 유사하였고, pentobarbital 투여시 60~270분이었다는 Zontine⁴의 보고와도 비슷한 경향이였다.

Xylazine은 α -sympathomimetic agent로써 위벽 및 장관벽의 평활근을 이완시키고 긴장도를 떨어뜨리며 연동운동을 억제한다고 하였다.¹⁵ Pentobarbital과 같

은 barbiturate계 약물인 thiopental은 토끼의 적출 십이지장에서 해당과정을 억제하며 이 해당과정의 억제가 십이지장의 운동성 감소를 나타내는 한 원인으로 작용한다고 하였다.²²

Yohimbine은 선택적으로 중추성 α_2 -adrenoceptor를 차단함으로써 개와 고양이에서 xylazine에 의한 진정을 길항하며 barbiturate계 약물과 benzodiazepine계 약물을 부분적으로 길항한다.^{13,20,23,24}

4-aminopyridine은 presynaptic nerve ending에서 신경전달물질의 분비(주로 acetylcholine)를 촉진하여 중추신경을 활성화시킨다.²⁵

그러나 4-aminopyridine의 길항효과에 대해서는 연구자에 따라 약간의 차이가 있는데 Hatch et al¹¹은 pentobarbital로 마취한 개에서 yohimbine+4-aminopyridine 합제가 우수한 길항효과를 나타냈다고 하였고, Hsu⁹는 xylazine에 대한 길항작용에 대해서 yohimbine+4-aminopyridine 합제가 yohimbine 단독투여보다 효과적이라는 증거는 없으며 4-aminopyridine에는 경련을 일으키는 작용이 있어서, 다량 투여시 경련을 일으킬 수 있는 xylazine에 대해 길항제로 사용하는 것은 오히려 위험하다고 하였다.

반면에 Kitzman et al²⁶은 소에서 4-aminopyridine이 xylazine에 의한 진정을 매우 빠르게 단축시켰다고 보고하였고, Kitzman et al²⁷은 말에서 xylazine과 ketamine으로 마취시켰을 때 yohimbine+4-aminopyridine 합제보다 4-aminopyridine 단독으로 사용했을 때가 훨씬 마취회복이 빠르고 유연하다고 보고하였다.

본 실험에서 X-P+yohimbine 투여군에서는 barium sulfate의 duodenojejunal flexure 통과시간이 평균 25.25 ± 6.83 분으로서 X-P 투여군의 평균 121.50 ± 18.35 분에 비해 약 17% 정도로 단축되는 효과가 있었으나 X-P+4-aminopyridine 투여군에서는 평균 115.75 ± 18.35 분으로 X-P 투여군의 121.50 ± 21.15 분과 거의 차이가 없었다. 또한 X-P+yohimbine+4-aminopyridine 투여군에서는 평균 63.25 ± 15.69 분으로서 X-P 투여군의 121.50 ± 21.15 분에 비해서는 50%정도 단축되었으나 X-P+yohimbine 투여군의 25.25 ± 6.83 분에 비해서는 효과가 적었다.

Xylazine-pentobarbital에 의한 위장관 운동성 저하에 대해 4-aminopyridine이 전혀 효과가 없다는 본 실험의 결과는 xylazine에 의한 위장관 운동성의 저하를 길항하기 위해서 비선택적 중추신경계 흥분제인 doxapram을 투여했을 때 xylazine에 의한 진정은 회복되었지만 위장관 운동성은 더욱 저하되었다는 McNeel과 Hsu¹⁰의 보고와 유사하다고 할 수 있다.

Hsu¹³는 개에서 xylazine-pentobarbital 마취시의 마취 길항제로 yohimbine+4-aminopyridine 합제보다 yohimbine 단독으로 사용하는 것이 더욱 효과적이라고 보고하였는데, 본 실험의 결과 xylazine-pentobarbital 마취에 의해 유도된 위장관 운동성 저하에 대해서도 yohimbine 단독 사용이 가장 효과적이었다.

본 실험의 결과로 볼 때 임상적 응용의 측면에서 위장관계 이상을 진단하기 위한 방법으로 위장관 조영시 xylazine-pentobarbital 마취를 사용한다면 보다 손쉽게 보정 및 조영제 투여가 가능하고 길항제인 yohimbine 투여에 의해서 외부 환경이나 환축의 기질에 따라서 크게 영향을 받는 위장관의 운동성을 정확하게 평가할 수 있다고 사료된다.

결 론

개에서 xylazine-pentobarbital 투여가 barium sulfate의 위십이지장 통과시간에 미치는 영향 및 이에 대한 길항제인 yohimbine, 4-aminopyridine 단독 및 yohimbine과 4-aminopyridine 병용투여의 효과를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

개에서 barium sulfate의 cranial duodenal flexure, caudal duodenal flexure 및 duodenojejunal flexure 통과시간은 xylazine-pentobarbital 투여군은 대조군에 비해 크게 지연되었고, xylazine-pentobarbital+yohimbine 투여군에서는 대조군보다 다소 지연되었으나 xylazine-pentobarbital 투여군보다는 크게 단축되었다. 그리고 xylazine-pentobarbital+4-aminopyridine 투여군에서는 대조군보다는 크게 지연되었으나 xylazine-pentobarbital 투여군과는 차이를 나타내지 않았고, xylazine-pentobarbital+yohimbine+4-aminopyridine 투여군에서는 xylazine-pentobarbital 투여군과 xylazine-pentobarbital+4-aminopyridine 투여군보다는 크게 단축시켰으나 xylazine-pentobarbital+yohimbine 투여군과 대조군보다는 크게 지연되었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 개에서 xylazine-pentobarbital 마취로 barium sulfate의 위십이지장 통과시간이 크게 지연되었으며 이러한 지연에 대해 길항제인 yohimbine 단독 투여가 가장 효과적이었으나 4-aminopyridine 단독 투여는 전혀 효과가 없었다.

참 고 문 헌

1. Brawner WR, Bartels JE. Contrast radiography of the digestive tract: Indications, techniques, and complications. *Vet Clin North Am* 1983;13: 599~626.

2. Robert GS. Diseases of the small bowel. In: Ettinger SJ, ed. *Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and cat*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1983;1296~1297.
3. O'Brien TR. *Radiographic diagnosis of abdominal disorders in the dog and cat*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1978;1~8, 204~320.
4. Zontine WJ. Effect of chemical restraint drugs on the passage of barium sulfate through the stomach and duodenum of the dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1973;162:878~885.
5. Strombeck DR. *Small animal gastroenterology*. Davis, CA: Stonegate publishing, 1980;294~295.
6. Burk RL, Ackerman, N. *Small animal radiology: A diagnostic atlas and text*. New York: Churchill Livingstone, 1986;41.
7. Kealy, JK. *Diagnostic radiology of the dog and cat*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1979;9~144.
8. Morgan JP. Diagnosing and managing canine GI problems: Radiographing the alimentary canal. *Mod Vet Prac* 1964;45:48~49.
9. Hsu WH, McNeel SV. Effect of yohimbine on xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1983;183:297~300.
10. McNeel SV, Hsu WH. Xylazine-induced prolongation of gastro-intestinal transit in dogs: Reversal by yohimbine and potentiation by doxapram. *J Am Vet Med Assoc* 1984;185:878~881.
11. Hatch RC, Clark JD, Booth NH, et al. Comparison of five preanesthetic medicaments in pentobarbital-anesthetized dogs: Antagonism by 4-aminopyridine, yohimbine, and naloxone. *Am J Vet Res* 1983;44:2312~2319.
12. Hatch RC, Kitzman JV, Clark JD, et al. Reversal of pentobarbital anesthesia with 4-aminopyridine and yohimbine in cats pretreated with acepromazine and xylazine. *Am J Vet Res* 1984;45:2586~2590.
13. Hsu WH. Xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs and its antagonism by yohimbine. *Am J Vet Res* 1985;46:852~855.
14. Hatch RC, Booth NH, Clark JD, et al. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982;43:1009~1014.
15. Booth NH *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 5th ed., Ames: The Iowa state university press, 1982;203~254.
16. McGruder JP, Hsu WH. Antagonism of xylazine-pentobarbital anesthesia by yohimbine in ponies. *Am J Vet Res* 1985;46:1276~1281.
17. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981;32:337~362.
18. Zahner JM, Hatch RC, Wilson RC, et al. Antagonism of xylazine sedation in steers by doxapram and 4-aminopyridine. *Am J Vet Res* 1984;45:2546~2551.
19. Virtanen R. Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoceptor antagonists in the brain. *Acta Vet Scand* 1986;82:35~39.
20. Hatch RC. Experiments on antagonism of barbiturate anesthesia with adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants given alone and in combination. *Am J Vet Res* 1973;34:1321~1331.
21. Booth NH. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 5th ed., Ames: The Iowa state university press, 1988;224~229.
22. 정주호, 경지창, 고계창 등 Thiopental의 장관운동 억제기전에 관한 연구, 경희의대논문집 1986; 11:189~195.
23. Goldberg MR, Robertson D. Yohimbine: A pharmacological probe for study of the α_2 -adrenoceptor. *Pharmacol Rev* 1983;35:143~180.
24. Hsu WH. Effects of atropine on xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs: Preliminary study. *Am J Vet Res* 1985;46:856~858.
25. Hatch RC, Kitzman JV, Zahner JM, et al. Antagonism of xylazine sedation with yohimbine, 4-aminopyridine, and doxapram in dogs. *Am J Vet Res* 1985;46:371~375.
26. Kitzman JV, Booth NH, Hatch RC, et al. Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. *Am J Vet Res* 1982;43:2165~2169.
27. Kitzman JV, Wilson RC, Hatch RC, et al. Antagonism of xylazine and ketamine anesthesia by 4-aminopyridine and yohimbine in geldings. *Am J Vet Res* 1984;45:875~879.

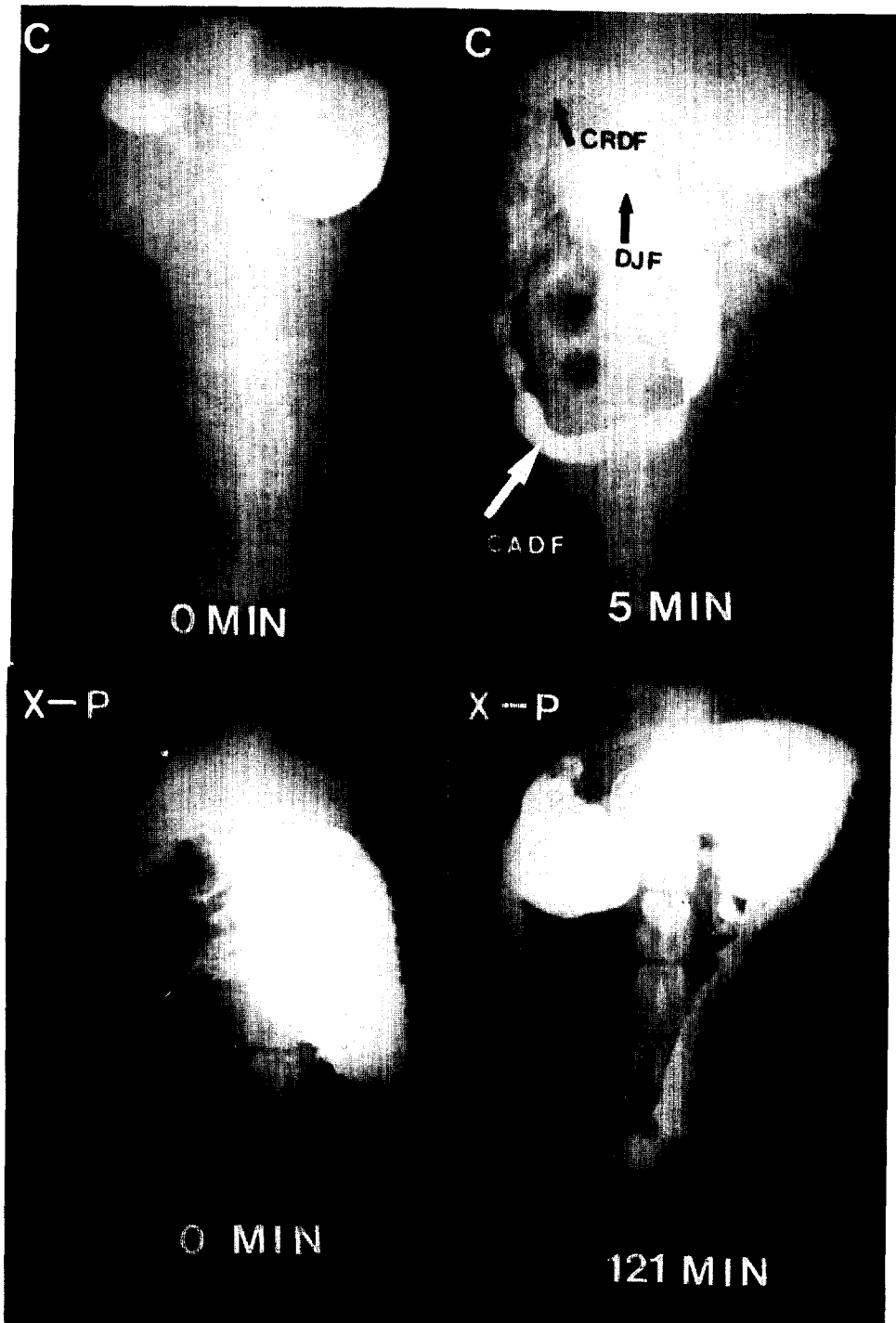


Fig 1. Radiographs showing that barium sulfate has reached the duodenojejunal flexure.
C : control.
X-P : xylazine-pentobarbital-anesthetized dog.

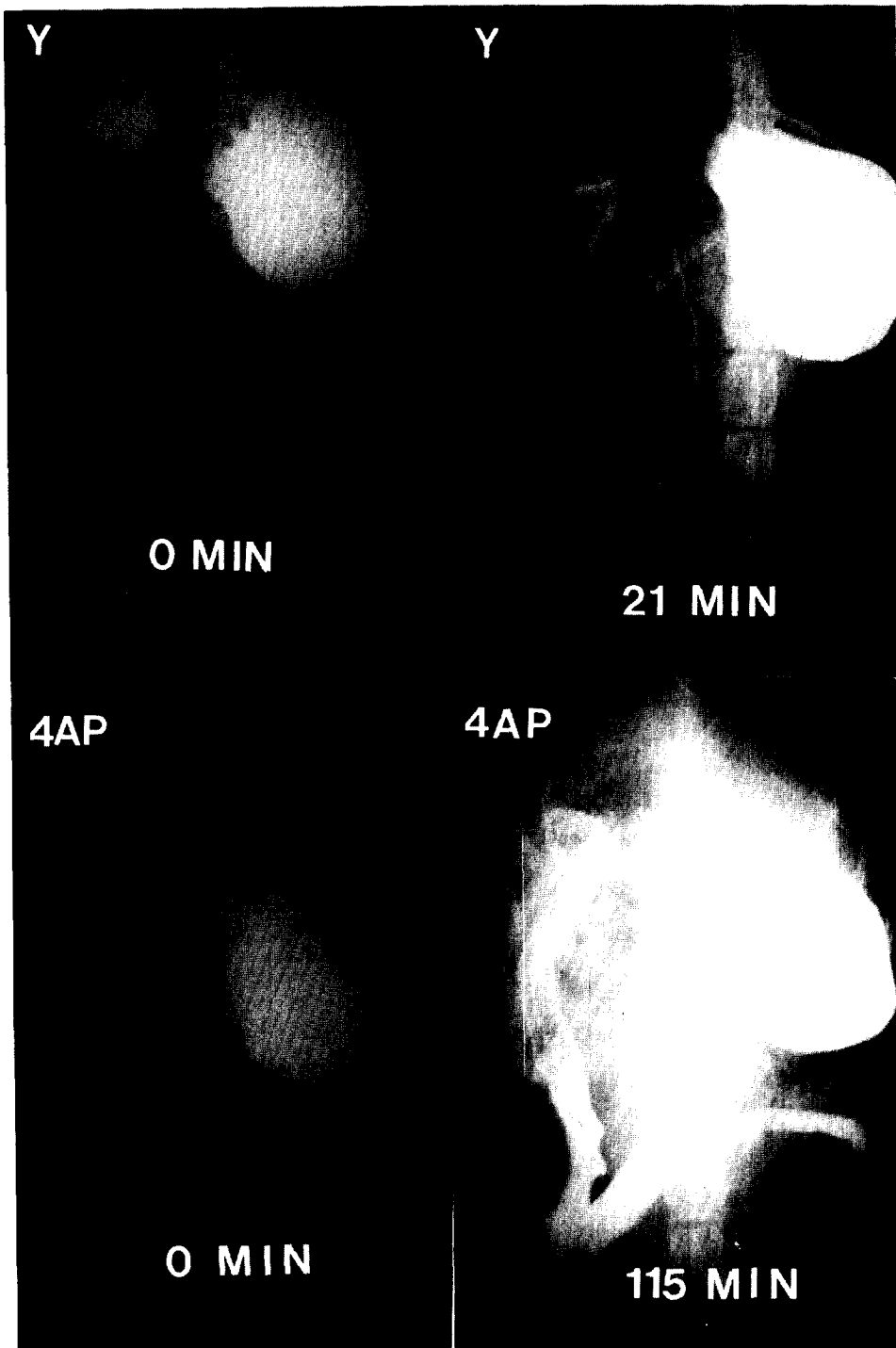


Fig 2. Radiographs showing that barium sulfate has reached the duodenojejunal flexure.
Y : yohimbine treatment in the xylazine-pentobarbital-anesthetized dog.
4-AP : 4-aminopyridine treatment in the xylazine-pentobarbital-anesthetized dog.

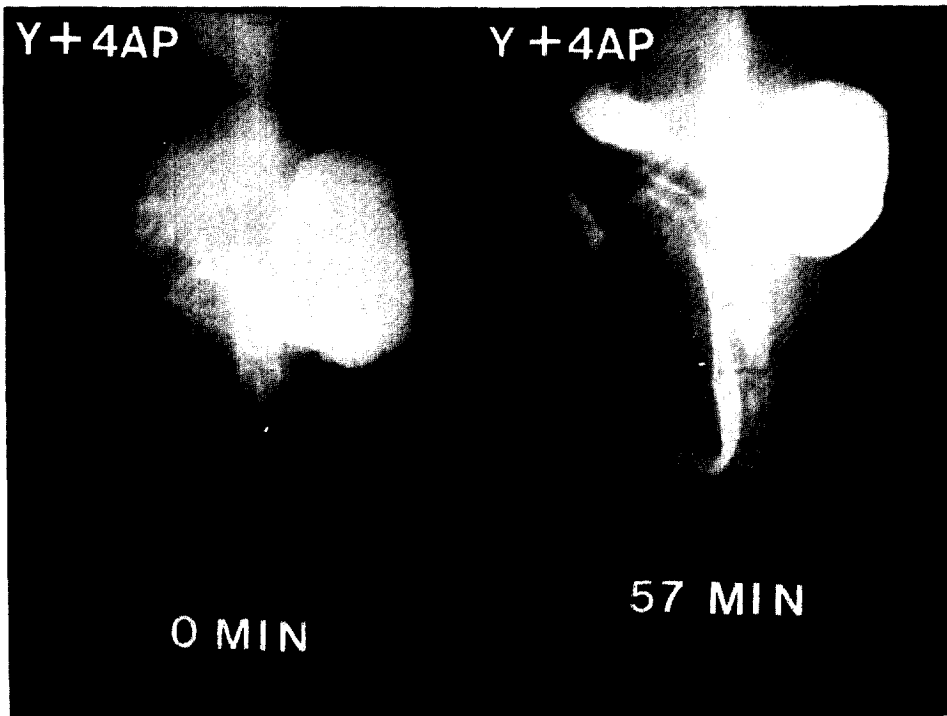


Fig 3. Radiographs showing that barium sulfate has reached the duodenojejunal flexure.

Y+4AP : yohimbine + 4-aminopyridine treatment in the xylazine-pentobarbital-anesthetized dog.