

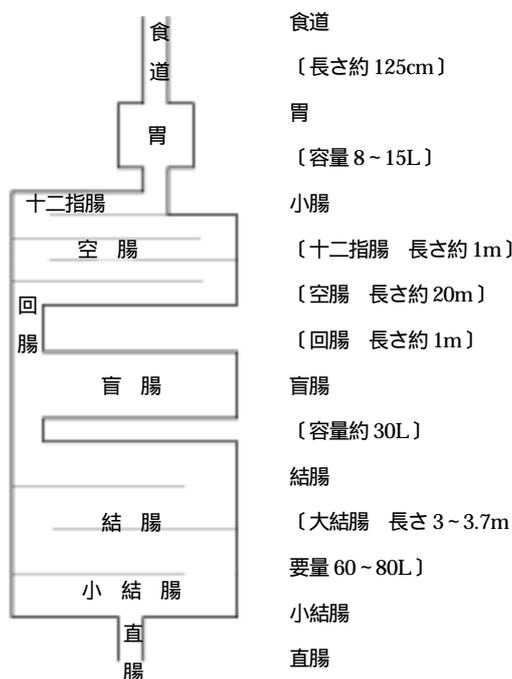
### 3 調査・研究

## 馬の便秘症の治療に対するクエン酸モサプリド経口投与の効果

軽種馬育成調教センター 軽種馬診療所 安藤 邦英

#### はじめに

皆さんご承知のように馬は草食動物であるため消化管が非常に長く、しかも消化管の太さが部位により著しく異なっているという特徴があります(図1)。このような解剖学的特徴から馬は便秘を起こしやすいといえます。便秘とは、糞便の量が少ない、硬い、排便しにくい、回数が少ないなど種々のものが含まれますが、獣医学的には通常の排便習慣より著しく排便回数が減少した状態と定義されます。



\* 体重約 500 kgの成馬の場合で大きさを表示。

図1 馬の消化管の模式図

馬は風気疝、痙攣疝、便秘症、寄生症など様々な種類の疝痛を起こしますが、その中でも便秘症の発症は比較的多くみられ、放牧や調教運動の中止、舎飼い休養による運動量の減少などが原因となり、消化管機能の低下および消化管内容物の貯留が生じます。その経過は1週間以上の長期に及ぶこともあり、腸捻転や胃破裂などの重篤な経過を辿る恐れがあります。そのようなことから、早期に症状を改善することが望まれるわけです。

便秘症では、糞塊やガスの貯留による疼痛が発生するため、治療には疼痛をコントロールするための鎮痛剤の投与に加え、貯留した糞塊を排出させるための消化管蠕動運動の亢進が必要とされます。こうしたことから、消化管運動を賦活化する消化管運動促進剤の投与は、有効な治療法であると考えられるわけです。

消化管運動促進剤であるメトクロプラミドは、ドーパミン受容体遮断およびセロトニン受容体刺激により消化管運動を亢進させますが、中枢におけるドーパミン受容体遮断作用が出現し、興奮したり、落ち着きがなくなる、あるいは発汗が著しいといった錐体外路症状の発現が認められることが知られています。また、セロトニン受容体に作用するシサプリドもドーパミン受容体遮断作用を併せ持ち、心電図ではQT間隔の延長を伴う心室性不整脈という副作用が起こることが知られています。このように、これまで使用されてきた消化管運動促進剤は、副作用が強いものが多く、安全面での問題が指摘されてきました。このため、高い治療効果が期待され、かつ副作用の少ない治療薬が求められていたわけです。

近年、わが国で新規の消化管運動促進剤であ

るクエン酸モサプリドが開発されました。この薬剤は、消化管壁内神経叢のコリン作動性神経上にあるセロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体に結合して、アセチルコリンの遊離を増加させ、消化管蠕動運動を促進する作用を持つとされています。また、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断作用が少なく、より選択的に消化管に作用するため、中枢神経系に対する作用は少ないとされています(図2)。佐々木らは、モサプリドが馬の小腸および盲腸に対する運動賦活化作用を有することを報告しています。一方、馬の便秘症の臨床症例に対するモサプリド投与の検討は十分になされていません。

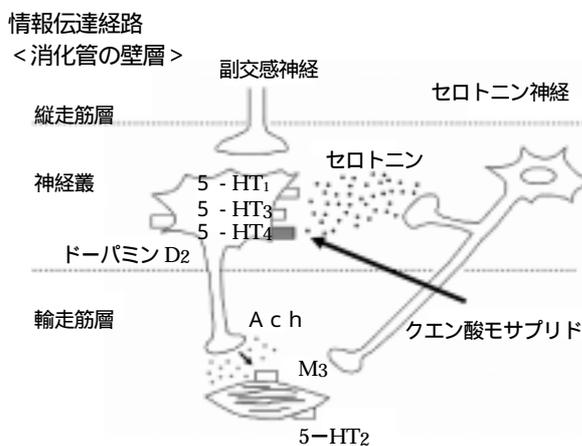


図2 クエン酸モサプリドの生体での作用機序

わが国で開発された消化管運動促進剤であるクエン酸モサプリドは、消化管壁内神経叢のコリン作動性神経上にあるセロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体に選択的に結合して、副交感神経からアセチルコリン (ACh) の遊離を増加させ、消化管蠕動運動を促進する作用を持つとされている。また、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体の遮断作用が少ないことから、より選択的に消化管に作用するため、中枢神経系に対する影響は少ない。

本研究では、便秘症発症馬に対してモサプリドの経口投与を実施し、その効果を判定するとともに、従来から馬で使用されている消化管運動促進剤であるメトクロプラミド投与症例との比較を行い、その有用性について検討したものです。

### 便秘症の罹患馬 90 頭を研究対象として調査した

2003 年 1 月～2005 年 12 月の 36 ヶ月間に、財団法人軽種馬育成調教センター診療所において日常診療を行なった例の中から、便秘症の治療を行ったサラブレッド種軽種馬 90 頭 (雄 38 頭、雌 46 頭、セン 6 頭、平均年齢 2.7 ± 1.8 歳) を対象に検討しました。対象馬は、初診時の稟告、臨床症状、各種検査 (直腸検査、一般血液検査など) から判断して、腸捻転や変位などの機械的イレウスが否定され、便秘症が疑われた症例としました。また、治療として、フルニキシメグルミン (パナミン, 大日本住友製薬, Japan) 1.0mg/kg 静脈内投与後に症状の改善傾向が認められたものを対象として消化管運動促進剤の投与を行いました。消化管運動促進剤は、クエン酸モサプリド (ガスモチン, 大日本住友製薬, Japan) 1.0 ~ 1.2mg/kg を 40 頭に、メトクロプラミド (プリンペラン, シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, Japan) 0.25 ~ 0.30mg/kg を 50 頭に経口投与しました。効果の判定は投与 24 時間後に行い、再発の有無により 2 グループに分類し、Wilcoxon の順位和検定により評価を行い、有意水準 P < 0.05 を有意差ありとみなしました。

### モサプリドの経口投与は腸蠕動を促進し疝痛症状が改善した

モサプリドを経口投与した 40 頭全てにおいて症状の改善がみられ、疝痛症状の再発も認められずに良好な経過をたどりました。モサプリド投与馬の腸蠕動は、概ね 1 時間後から活発になり、2 ~ 4 時間後に最初の排糞が観察されました。また、投与後の蠕動促進による疼痛は観察されませんでした。一方、メトクロプラミドを経口投与した 50 頭中 7 頭 (14%) で再発が認められ、翌日以降も治療が行われました。両群間において有意差が認められました (P < 0.05) (表 1)。

表1 便秘症発症馬に対する2種類の薬剤投与に対する効果

薬剤名	便秘症		投与例数
	再発あり	再発なし	
モサプリド	0	40	40
メトクロプラミド	7	43	50

\*メトクロプラミド、モサプリド投与の両群間において有意差が認められた ( $P<0.05$ )。

モサプリド投与馬では、薬剤の投与に起因すると考えられる異常所見は認められませんでした。一方、メトクロプラミド投与馬では、投与約1時間後に過剰な反応や逃避といった異常な行動が観察されました。その異常な行動は数十分後には消失し、疼痛感や疝痛の再発といった兆候は認められませんでした。

#### 便秘症の治療にはモサプリドの経口投与が有効である

モサプリドは馬の小腸では1.0~1.5mg/kg、盲腸では1.5~2.0mg/kgの投与で消化管運動の賦活化作用があることが報告されています。本研究では、小腸ならびに盲腸で有効とされている用量を参考として、投与量は1.0~1.2mg/kgに設定しました。

従来、疝痛発症馬に対する消化管運動促進剤として、経口で投与できるメトクロプラミドが比較的多く使用されてきました。この研究では、メトクロプラミドとモサプリドの効果を、再発の有無により比較検討しました。十分な消化管運動の亢進が得られることで消化管内の便秘が解消され、鎮痛剤の影響がなくなった後も疼痛は回帰しないはずで、聴診による腸蠕動の評価は主観的であり、また個体差もあることから、本研究では再発の有無を指標とする効果判定を行いました。モサプリド投与馬では、初診の際に認められた食欲の廃絶、腸蠕動の低下といった所見が、投与24時間後には全て改善され、

疝痛症状を再発することなく治癒に至りました。また、メトクロプラミドとの比較においても統計的な有意差が認められました。モサプリド投与馬では鎮痛剤投与下にはあるものの、胃腸にだけ作用し、貯留した糞便の排出に伴う疼痛も認められず、これまで同類薬にみられたホルモン異常や不整脈その他モサプリド投与に起因すると考えられる副作用は認められませんでした。一方、メトクロプラミド投与馬で異常な行動が観察されました。これは、メトクロプラミドが持つドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を起因とする錐体外路症状の出現と考えられました。モサプリドではドーパミンD<sub>2</sub>受容体に対する作用が少ないため、このような副作用が観察されなかったものと考えられました。

本研究では、鎮痛剤としてフルニキシメグルミンを併用しました。フルニキシメグルミンは腸の正常な運動を妨げず、変位疝などの外科手術適応症以外のほとんどの疝痛で鎮痛効果を示すことから、重症度を判定するのにも適しているとされています。疼痛のコントロールは疝痛の治療で最も重要であり、鎮痛効果を得られた状態で消化管運動を促進することで、ストレスを与えずに速やかな便秘の解消を行えるものと考えられました。

以上のことから、便秘症の治療にモサプリドの経口投与が有効であると考えられました。一方、変位疝などの外科手術適応症においては疼痛を増大させることが予想され、重度の便秘症では補液療法や緩下薬などとの併用が必要と思われました。このため、投与前の診断は慎重に行う必要があります。今後は重度の便秘症症例における投与方法について検討していく必要があるものと考えられました。