

氏名（本籍）	中村一男（和歌山県）
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	獣医博甲第48号
学位授与年月日	平成9年9月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岩手大学
学位論文題目	α_2 -アドレナリン作用薬が犬の消化管運動に及ぼす影響に関する研究
審査委員	主査 岩手大学 教授 原 茂 雄 副査 帯広畜産大学 教授 山 田 明 夫 副査 東京農工大学 教授 山 根 義 久 副査 東京農工大学 教授 小久江 栄 一 副査 岐阜大学 教授 工 藤 忠 明 副査 岩手大学 教授 小 林 晴 男 副査 岩手大学 教授 竹 内 啓

論 文 の 内 容 の 要 旨

α_2 -アドレナリン作用薬の犬の消化管運動に及ぼす影響について明らかにすることを目的として、 α_2 -アドレナリン作用薬の犬の胃前庭部、十二指腸球部、空腸中央部、回腸の運動に対する影響、ガストリンの血中動態ならびに胃排出能への影響を検討した。次いで α_2 -アドレナリン作用薬であるメデトミジンによる胃運動抑制下におけるアチパメゾールの拮抗効果、および外因性ガストリンの影響について検討した。

犬の正常消化管運動は1日1回あるいは2回の定時定量給餌では、摂食を境として食後期運動と消化の終わった空腹期運動に分類された。さらに空腹期には運動の出現しない休止期と強収縮波群（phase III）が一周期として繰り返し出現した。胃に出現したphase IIIは順次下部小腸に伝播して回腸末端に達し、再び胃に戻る現象すなわちIMC（interdigestive migrating contractions）として認められた。

これらの結果をもとに、食後期と空腹期における α_2 -アドレナリン作用薬の消化管収縮運動、およびガストリン動態についてメデトミジンと同様の作用を有するキシラジンとの比較、検討を行った。メデトミジン（40 μ g/kg）は空腹期および食後期の収縮運動およびガストリン分泌を抑制し、その作用はキシラジン（2,000 μ g/kg）

よりも強力であった。またメデトミジンとキシラジンの消化管運動の抑制時間には差があり、両薬剤の α 2-アドレナリン受容体に対する感受性の差および食後期においてはガストリン分泌に対する作用の差も関連していることが認められた。

メデトミジンの消化管運動に対するアチパメゾールの拮抗効果を、血中ガストリン動態、胃排出能に及ぼす影響から検討した。メデトミジン ($40\mu\text{g}/\text{kg}$) による消化管運動の抑制は、アチパメゾール ($240\mu\text{g}/\text{kg}$) により速やかに拮抗されたが、アチパメゾール投与後もメデトミジンの抑制は完全には回復されなかった。メデトミジン投与により減少したガストリン濃度は、アチパメゾールにより再び増加した。これら血中ガストリン濃度の変化は食後期運動の停止、再開に同調していた。すなわちガストリン分泌は消化管運動と同様にアドレナリン作動性神経に抑制的な支配を受けていることが示唆された。X線透視による胃内容物の排出は、メデトミジンにより停止したが、アチパメゾールにより胃の収縮運動とともに排出が再び観察された。

さらに、外因性ガストリンとメデトミジン投与時の胃運動に及ぼす影響を検討した。空腹期および食後期にメデトミジンを投与し、胃前庭部の収縮運動が停止した状態でテトラガストリン ($6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) を投与した結果、食後期様の収縮運動が認められた。このことはメデトミジンにより内因性ガストリン分泌が抑制されて胃前庭部の食後期運動は停止したが、外因性ガストリンの作用により食後期様の収縮運動が誘発されたことから、 α 2-アドレナリン受容体に対する直接作用による運動抑制に加えて摂食刺激によるガストリン分泌をメデトミジンが抑制することにより胃前庭部の食後期運動を抑制することが認められた。

以上、本研究は犬を用いて臨床的に複雑な作用機序をもつ α 2-アドレナリン作用薬について臨床薬理学ならびに臨床生理学的観点から実施された研究であり、それら薬剤の作用機序について獣医臨床に有益な示唆を与えるものである。

審 査 結 果 の 要 旨

犬の胃前庭部、十二指腸球部、空腸中央部、回腸における α 2-アドレナリン作用薬が犬の消化管運動に及ぼす影響について明らかにすることを目的として、 α 2-アドレナリン作用薬の影響、ガストリンの血中動態ならびに胃排出への影響を検討した。次いで α 2-アドレナリン作用薬であるメデトミジンによる胃運動抑制下におけるアチパメゾールの拮抗効果、および外因性ガストリンの影響について検討した。

犬の正常消化管運動は1日1回あるいは2回の定時定量給餌では、摂食を境として食後期運動と消化の終わった空腹期運動に分類された。さらに空腹期には運動の出現しない休止期と強収縮波群 (phase III) が一周期として繰り返し出現した。胃に出現したphase IIIは順次下部小腸に伝播して回腸末端に達し、再び胃に戻る現象すなわちIMC (interdigestive migrating contractions) として認められた。

これらの結果をもとに、食後期と空腹期における α 2-アドレナリン作用薬の消化管

収縮運動，およびガストリン動態についてメデトミジンと同様の作用を有するキシラジンとの比較，検討を行った．メデトミジン（40 μ g/kg）は空腹期および食後期の収縮運動およびガストリン分泌を抑制し，その作用はキシラジン（2mg/kg）よりも強力であった．またメデトミジンとキシラジンの消化管運動の抑制時間には差があり，両薬剤の α 2-アドレナリン受容体に対する選択性の差およびガストリン分泌と関連していることが認められた．

メデトミジンの消化管運動に対するアチバメゾールの拮抗効果を，血中ガストリン動態，胃排出能に及ぼす影響から検討した．メデトミジン（40 μ g/kg）による消化管運動の抑制は，アチバメゾール（240 μ g/kg）により速やかに拮抗されたが，アチバメゾール投与後もメデトミジンの抑制は完全には回復されなかった．メデトミジン投与により減少したガストリン濃度は，アチバメゾールにより再び増加した．これら血中ガストリン濃度の変化は食後期運動の停止，再開に同調していた．すなわちガストリン分泌は消化管運動と同様にアドレナリン作動性神経に抑制的な支配を受けていることが示唆された．X線透視による胃内容物の排出は，メデトミジンにより停止したが，アチバメゾールにより胃の収縮運動とともに排出が再び観察された．しかし経時的には胃排出能の低下傾向が認められた．

さらに，外因性ガストリンとメデトミジン投与時の胃運動に及ぼす影響を検討した．空腹期および食後期にメデトミジンを投与し，胃前庭部の収縮運動が停止した状態でテトラガストリン（6 μ g/kg/h）を投与した結果，食後期様の収縮運動が認められた．このことはメデトミジンにより内因性ガストリン分泌が抑制されて胃前庭部の食後期運動は停止したが，外因性ガストリンの作用により食後期様の収縮運動が誘発されたことから，摂食刺激によるガストリン分泌をメデトミジンが抑制することにより胃前庭部の食後期運動を抑制するとが認められた．

以上，本研究は犬を用いて臨床的に複雑な作用機序をもつ α 2-アドレナリン作用薬について臨床薬理学ならびに臨床生理学的観点から実施された研究であり，それら薬剤の作用機序について獣医臨床に有益な示唆を与えるものである．

以上について，審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた．