

氏 名 (本籍)	成 田 達 矢 (青森県)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第208号
学 位 授 与 年 月 日	平成18年9月15日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第3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	犬における非ステロイド系抗炎症剤の副作用に関する研究
審 査 委 員	主査 岩 手 大 学 教 授 内 藤 善 久 副査 帯広畜産大学 教 授 宮 原 和 郎 副査 岩 手 大 学 教 授 小 林 晴 男 副査 東京農工大学 教 授 山 根 義 久 副査 岐 阜 大 学 教 授 丸 尾 幸 嗣

論 文 の 内 容 の 要 旨

伴侶動物の寿命延長によって老齢性疾患が急増し、慢性痛を伴う変形性関節症などの骨関節疾患がペットの生活の質 (Quality of Life) を大きく脅かしている。

非ステロイド系抗炎症剤 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs) は、麻薬性鎮痛薬とは異なり生体の意識に影響なく強力な鎮痛作用が得られる薬剤であり、慢性痛を伴う疾患に対して使用される頻度の高い薬剤である。しかしながら、NSAIDs は、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) 阻害によると考えられる消化管粘膜障害、腎障害、血小板止血機能障害などの副作用を発生させ、時として生命に関わる重篤な副作用も発生することが知られている。NSAIDs 関連性の副作用は動物種により異なった程度で発生することから、NSAIDs を小動物に適応する場合には、その動物種固有の安全性を確認する必要がある。しかし、現在までに犬の NSAIDs 長期投与による副作用に関しては、最も発生頻度の高い消化管粘膜障害のみが非常に限られた条件下で検討されているだけであり、腎臓や血小板の副作用に関しての研究は少ない。よって、本論文は、犬における NSAIDs の副作用に着目し、NSAIDs 長期投与時の消化管粘膜障害、腎障害、血小板止血機能障害などの発生程度や発生頻度の高い消化管粘膜障害の発現機序を解明することを目的として行ったものである。

はじめに NSAIDs 関連性の副作用が認められた臨床例の犬 2 例について検討した。1 例は胃穿孔、1 例は重度多発性胃潰瘍が認められ、いずれも重篤な症状を示した。副作用が発生するまでの投薬回数は 1 ないし 2 回であり、その発生のしやすさからも、犬における NSAIDs の安全性試験の必要性が示唆された。

それらの症例報告から、犬での使用が承認されているケトプロフェンに着目し、急性疼痛管理用量の 1mg/kg のケトプロフェンを、30 日間にわたり健康犬に経口投与した。その結果、軽度から中程度の胃粘膜障害が普遍的に、また腎機能障害と腎尿細管細胞障害が 5 頭中 1 頭に認められた。これらの所見から、ケトプロフェン 1mg/kg 経口投与は消化管粘膜と腎臓に対する副作用を誘導し、長期投与時における安全性が低い可能性が示唆された。

次に、近年、慢性疼痛に対して良好な鎮痛効果が認められた低用量ケトプロフェンに着目し、低用量による副作用の減弱を期待して、0.25mg/kg のケトプロフェンを、30 日間にわたり健康犬に経口投与した。その結果、腎障害と血小板止血機能障害は認められず、また投薬 14 日までであれば消化管粘膜障害はほとんど発生しないことが判明した。しかしながら、21 日間以上の投薬では 1mg/kg のケトプロフェンと同様の中程度の胃粘膜障害が認められた。これらの所見から低用量ケトプロフェンでも長期投与する際には消化管粘膜障害を定期的にスクリーニングし、必要に応じて粘膜保護剤などで治療する必要性が示唆された。

また、NSAIDs とコルチコステロイド剤併用禁忌を検討するため、COX 選択性の異なる 2 種類の NSAIDs (COX-1 選択的阻害剤としてケトプロフェン、COX-2 選択的阻害剤としてメロキシカム) とコルチコステロイド剤 (プレドニゾロン) を併用して投薬した。その結果、COX-1 選択性のケトプロフェンとプレドニゾロン併用により胃腸粘膜、腎臓、血小板に対して重度の副作用が認められた。一方で、COX-2 選択性のメロキシカムとプレドニゾロン併用でも異常な酵素尿症と腎尿細管細胞障害が認められた。これらの所見から健康犬においてさえ NSAIDs とコルチコステロイド剤の併用は、例え消化管粘膜障害に関して高い安全性の確認された COX-2 選択性の NSAIDs であっても禁忌であることが示唆された。

さらに、NSAIDs 関連性の副作用として最も発生頻度の高いと考えられた消化管粘膜障害に対して、その発生メカニズムを消化管運動と消化管ホルモンの面から検討した。その結果、COX 非特異的 NSAIDs のインドメタシンにより胃潰瘍が発生する前に、空腹期の Interdigestive migrating contractions (IMCs) と呼ばれる規則的な運動が障害され、代わりに異常な持続性収縮が認められた。この空腹期異常運動下では高モチリン血症が発生していることが判明した。さらにインドメタシン投薬により十二指腸と空腸におけるモチリン細胞の分布が、陰窩深部から陰窩上部ならびに絨毛へと変化していることも判明した。一方で、メロキシカムでは、これらの異常は全く認められなかった。これらの所見から、インドメタシンは、食後期における胃排出能低下と空腹期における IMCs 阻害から粘膜障害を引き起こす可能性が示

唆された。

以上のことから、本論文は、犬に対する COX-1 選択性の高い NSAIDs であるケトプロフェン投与によって消化管粘膜障害と腎障害を発生させるが、低用量化により腎障害は予防できることを明らかにした。また NSAIDs と併用が禁忌と考えられていたコルチコステロイド剤との併用では COX-2 選択性の NSAIDs であっても副作用が認められることから併用禁忌である証拠を示した。さらに最も発生頻度の高い消化管粘膜障害は消化管運動と消化管ホルモンの異常からも発生することを明らかにし、これらの改善から消化管粘膜障害を予防することが出来る可能性を示唆した。

審 査 結 果 の 要 旨

非ステロイド系抗炎症剤 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs) は、麻薬性鎮痛薬とは異なり生体の意識に影響なく強力な鎮痛作用が得られる薬剤であり、慢性痛を伴う疾患に対して使用される頻度の高い薬剤である。NSAIDs を小動物に適応する場合には、その動物種固有の安全性を確認する必要がある。

本論文は、犬における NSAIDs の副作用に着目し、NSAIDs 長期投与時の消化管粘膜障害、腎障害、血小板止血機能障害などの発生程度や発生頻度の高い消化管粘膜障害の発現機序を解明することを目的として行ったものである。

はじめに NSAIDs 関連性の副作用が認められた臨床例の犬 2 例について検討した。1 例は胃穿孔、1 例は重度多発性胃潰瘍が認められ、いずれも重篤な症状を示した。

それらの症例報告から、犬での使用が承認されているケトプロフェンに着目し、急性疼痛管理用量の 1mg/kg のケトプロフェンを、30 日間にわたり健康犬に経口投与した。その結果、軽度から中程度の胃粘膜障害が普遍的に、また腎機能障害と腎尿細管細胞障害が 5 頭中 1 頭に認められた。

次に、近年、慢性疼痛に対して良好な鎮痛効果が認められた低用量ケトプロフェンに着目し、低用量による副作用の減弱を期待して、0.25mg/kg のケトプロフェンを、30 日間にわたり健康犬に経口投与した。その結果、腎障害と血小板止血機能障害は認められず、また投薬 14 日までであれば消化管粘膜障害はほとんど発生しないことを明らかにした。

また、NSAIDs とコルチコステロイド剤併用禁忌を検討するため、COX 選択性の異なる 2 種類の NSAIDs とコルチコステロイド剤を併用して投薬した。その結果、COX-1 選択性のケトプロフェンとプレドニゾロン併用により胃腸粘膜、腎臓、血小板に対して重度の副作用が認められた。

さらに、NSAIDs 関連性の副作用として最も発生頻度の高いと考えられた消化管粘膜障害に対して、その発生メカニズムを消化管運動と消化管ホルモンの面から検討した。その結果、COX 非特異的 NSAIDs のインドメタシンにより胃潰瘍が発生する前に、空腹期の Interdigestive migrating contractions (IMCs) と呼ばれる規則的な運動が障害され、代わりに異常な持続性収縮が認められた。この空腹期異常運動下では高モチリン血症が発生し

ていることが判明した。これらの所見から、インドメタシンは、食後期における胃排出能低下と空腹期における IMCs 阻害から粘膜障害を引き起こす可能性が示唆された。

これらのことから、本論文は、犬に対する COX-1 選択性の高い NSAIDs であるケトプロフェン投与によって消化管粘膜障害と腎障害を発生させるが、低用量化により腎障害は予防できることを明らかにした。また、NSAIDs の副作用の中でも最も発生頻度の高い消化管粘膜障害は消化管運動と消化管ホルモンの異常からも発生することを明らかにし、これらの改善により消化管粘膜障害を予防することが出来る可能性を示唆した。

以上について、審査委員全員は一致して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のあるものと認めた。

基礎となる学術論文

題 目 : Effects of long-term oral administration of ketoprofen in clinically healthy beagle dogs

著 者 名 : Narita, T., Tomizawa, N., Sato, R., Goryo, M. and Hara, S.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : 67(9) : 847-853, 2005

題 目 : 非ステロイド系抗炎症剤により重度胃粘膜障害を起こした犬の 2 例

著 者 名 : 成田達矢, 佐藤れえ子, 安田準, 谷健二, 小守忍, 御領政信, 原茂雄

学術雑誌名 : 日本獣医師会雑誌

巻・号・頁・発行年 : 59 (3) : 197-202, 2006

題 目 : Safety of reduced-dosage ketoprofen for long-term oral administration in healthy dogs

著 者 名 : Narita, T., Sato, R., Tomizawa, N., Tani, K., Komori, S. and Hara, S.

学術雑誌名 : American Journal of Veterinary Research

巻・号・頁・発行年 : 67 (7) : 1115-1120, 2006