

馬におけるフェニルブタゾンとシクロオキシゲナーゼ-2 選択阻害薬投与による胃粘膜への影響

山家崇史¹⁾ 都築 直^{1), 2)} 徐 鍾筆^{1), 2)} 大下のえ¹⁾

中尾奨吾¹⁾ 田邊貴史¹⁾ 佐々木直樹^{1)†}

1) 帯広畜産大学臨床獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

2) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

(2011年10月21日受付・2012年3月15日受理)

要 約

馬6頭を14日間の休薬期間で繰り返し用いて非ステロイド系抗炎症薬のフェニルブタゾン (4.4mg/kg), シクロオキシゲナーゼ-2 選択阻害薬のフィロコキシブ (5mg/kg), フェニルブタゾン (4.4mg/kg) とプロトンポンプ阻害薬のオメプラゾール (1mg/kg) 及び生理食塩水 (20ml) を1日1回7日間経口投与する4回の薬物投与実験を実施し, 胃内視鏡を用いて胃粘膜への影響を評価した. フェニルブタゾン投与では, ヒダ状縁の無腺部領域に胃潰瘍病変が観察された. 一方, その他の薬物投与では, 顕著な胃潰瘍形成は観察されなかった. 以上のことから, 馬において, フィロコキシブは胃潰瘍発生の危険性が少ない薬物であり, オメプラゾールはフェニルブタゾン誘発性胃潰瘍の予防効果を有することが示唆された. —キーワード: シクロオキシゲナーゼ-2, フィロコキシブ, 胃潰瘍, 馬, オメプラゾール.

日獣会誌 65, 597~600 (2012)

シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase: 以下, COX) には2種のアイソフォーム (COX-1及びCOX-2) が存在する. すなわち, COX-1は胃腸の粘膜保護などの生理機能の調整に関与しており, COX-2は炎症部位のプロスタグランジンの産生に関与している [1]. 馬で広く用いられている非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) であるフェニルブタゾンは, COX-2のみならず, COX-1も阻害するため胃潰瘍を誘発することが知られている [2]. オメプラゾールはプロトンポンプ阻害薬であり, 胃潰瘍の治療薬として知られているが [3], フェニルブタゾンとの併用による効果は知られていない. 一方, 犬のCOX-2 選択阻害薬として開発されたフィロコキシブは胃粘膜保護に関与しているCOX-1は阻害せず, 炎症に関与するCOX-2を選択的に阻害するため, 胃潰瘍の発生の少ない薬剤とされている [4]. 現在, 馬にCOX-2 選択阻害薬を投与した際の胃粘膜への影響は十分に研究されていない [5]. そこで, 本研究ではサラブレッド種馬においてフェニルブタゾン投与時のオメプラゾールによる胃潰瘍予防効果について検討するとともに, COX-2 選択阻害薬投与による胃粘膜への影

響を検討した.

材料及び方法

供試馬は健康なサラブレッド種馬6頭 (年齢 3.0 ± 2.6 歳 (平均 \pm 標準偏差); 体重 415.5 ± 132.0 kg, 雄2頭, 雌4頭) を用いた. これらの供試馬を14日間の休薬期間において以下の4回の薬物投与実験に繰り返し用いた. 薬剤として1日1回, フェニルブタゾン (BUTE TABS[®], VEDCO, U.S.A.) 4.4mg/kg 経口投与 (フェニルブタゾン群), フェニルブタゾン4.4mg/kg 経口投与及びオメプラゾール (ガストロガード[®], メリアルジャパン(株), 東京) 1mg/kg 経口投与 (フェニルブタゾン・オメプラゾール群), フィロコキシブ (プレビコックス[®], メリアルジャパン(株), 東京) 5mg/kg 経口投与 (フィロコキシブ群) 及び生理食塩水 (大塚生食注, 大塚製薬(株), 東京) 20ml 経口投与 (コントロール群) を7日間投与し, 投与前後の胃潰瘍の発生状況を内視鏡検査で評価した.

胃内視鏡検査では, 胃内視鏡検査の12時間前より供試馬を絶食とした. 供試馬を鼻捻子保定後, 鼻孔からよ

† 連絡責任者: 佐々木直樹 (帯広畜産大学臨床獣医学研究部門大動物外科学研究室)

〒080-8555 帯広市稲田町西2線11 ☎・FAX 0155-49-5378 E-mail: naoki@obihiro.ac.jp

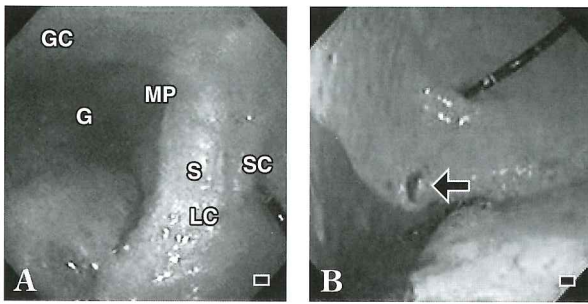


図1 フェニルブタゾン投与前及び投与後7日目の胃内視鏡所見

A：フェニルブタゾン投与前

B：フェニルブタゾン投与後7日目

矢印(←)は無腺部に発生した胃潰瘍病変(スコア3)。スケール(■)は8mmを示す。

SC：噴門部 S：無腺部 G：腺部
LC：小弯 GC：大弯 MP：ヒダ状縁

り有効長3mの動物用ビデオエンドスコープ(VQ-8303A, スコープ長300mm, 外径8.6mm, オリンパス株, 東京)を挿入した。内視鏡検査は胃のヒダ状縁に沿って大弯から小弯に向かい、ヒダ状縁及び無腺部領域の病変を観察した。動画像をDVDに録画し、胃粘膜上皮における胃潰瘍病変を観察した。胃潰瘍病変はAndrewsら[6]のスコアリングシステムを参考にスコア1(正常な粘膜上皮, または発赤や角化も含める), スコア2(直径8mm未満の小さな単発性または小さな多発性の潰瘍), スコア3(直径8mm以上の大きな単発性または大きな多発性の潰瘍), スコア4(深部潰瘍形成を伴い、広範でしばしば癒合した潰瘍)で評価した。各群の投与前後の胃潰瘍の発生状況に関して、マン・ホイットニー検定で統計学的に比較し、危険率5%未満を有意差ありとみなした。

また、各投薬は休薬期間として14日間の間隔を設けて実施した。統計解析にはマン・ホイットニー検定を実施し、危険率5%未満を有意差ありとみなした。本研究は国立大学法人帯広畜産大学動物実験委員会の承認(No. 23-134)を得て実施した。

成 績

フェニルブタゾン投与によりヒダ状縁の無腺部領域に直径2.0cmに及ぶ胃潰瘍病変(スコア3)が観察された(図1)。フェニルブタゾン投与群では、投与後胃潰瘍スコアは投与前の胃潰瘍スコアと比較して有意に高値を示した($P < 0.01$, 図2)。一方、コントロール群、フィロコキシブ投与群、フェニルブタゾン・オメプラゾール投与群では投与前後で胃潰瘍スコアに変化は認められなかった。

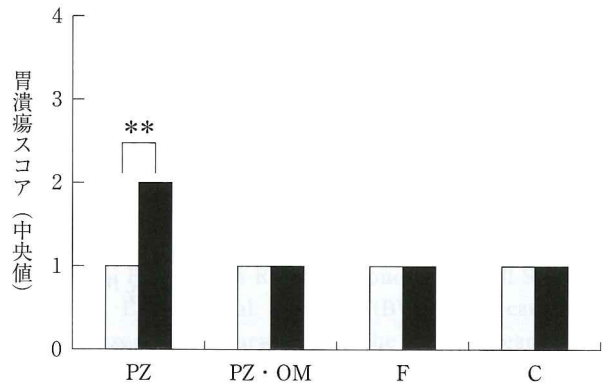


図2 各群の胃潰瘍スコア(中央値)

□：投薬前 ■：投薬後 **： $P < 0.01$

PZ：フェニルブタゾン群

PZ·OM：フェニルブタゾン・オメプラゾール群

F：フィロコキシブ群

C：コントロール群

フェニルブタゾン投与後に胃潰瘍スコアの有意な増加が認められた($P < 0.01$)

考 察

NSAIDsはアラキドン酸をプロスタグランジンG/Hに代謝するCOXを阻害し、プロスタグランジンE₂等の炎症伝達物質生成を抑制することにより抗炎症作用を示す[7]。NSAIDsの投与により人、犬並びに馬などで胃潰瘍の発生が知られている[4, 8]。

フェニルブタゾンは、世界的に馬の治療に広く用いられているNSAIDsであり、多くの研究で4.4mg/kgを24時間ごとに投与することが効果的とされている[9]。しかしながら、フェニルブタゾンの過剰投与、個体の感受性、年齢、品種並びに他のNSAIDsとの併用による胃粘膜への毒性が報告されている[10]。フェニルブタゾンは、おもな副作用として胃のヒダ状縁並びに無腺部に潰瘍を形成する。フェニルブタゾンの毒性は非選択的なCOXの阻害に起因している。すなわち、フェニルブタゾンは炎症に関与するCOX-2のみならず粘膜保護に関与するCOX-1も阻害するため、胃腸粘膜の酸抵抗性が弱まり潰瘍を形成する。本研究においてもフェニルブタゾン(4.4mg/kg)1日1回7日間の経口投与によって胃潰瘍の形成が認められた。このことから、COX選択性のないNSAIDsの投与は胃潰瘍発生の原因になりうる事が示唆された。一方、Andrewsら[11]による研究ではフェニルブタゾン(2.6mg/kg)1日1回14日間の投与による胃潰瘍形成効果は認められなかったと報告している。本研究ではフェニルブタゾンの用量を4.4mg/kgと高用量で設定したため、軽度から中程度の胃潰瘍が発生したものと考えられた。

胃潰瘍の発生には胃酸が強く関係しており、馬では胃酸に対して抵抗性の低い無腺部やヒダ状縁に付着するこ

とで胃潰瘍を形成する [12]. オメプラゾールは胃粘膜壁細胞のプロトンポンプを阻害することにより, 胃酸分泌を抑制して胃潰瘍を治癒させることが明らかにされている [13]. 馬におけるオメプラゾール製剤の用量は 4mg/kg/日である [14]. 最近の研究では, オメプラゾール 1mg/kg/日の用量を投与することで, 競走馬のトレーニングが要因となる胃潰瘍の発生を予防できることが報告されている [15]. そこで, 本研究ではオメプラゾールの投与量を 1mg/kg/日に設定した. 今回, フェニルブタゾン・オメプラゾール群に胃潰瘍の発生は少なかったことから, 1mg/kg/日の用量で投与したオメプラゾールでもフェニルブタゾン誘発性胃潰瘍の発生を抑制することが判明した. したがって, フェニルブタゾンを用いる際にオメプラゾールを併用することで胃潰瘍の発生を予防し, 安全に消炎鎮痛効果を得ることが可能であると考えられた.

COX-2 選択阻害薬は, COX-1 と COX-2 の立体構造の違いを利用して効果を発現する. すなわち, COX-1 には結合できないが, COX-2 では内部構造のポケットにスルホンアミド基が結合して, その酵素活性を阻害する. アラキドン酸は, COX-2 の活性部位に到達できずプロスタグランジン産生が抑制される. その結果, COX-2 選択阻害薬は選択的に COX-2 を阻害する [16]. 一方, 馬に COX-2 選択阻害薬を投与した報告は限られており, 胃粘膜への影響は不明であった. 本研究では犬で推奨されている 5mg/kg を使用したが, 馬では犬の約 1/50 に相当するフィロコキシブ 0.1mg/kg で軽度関節炎の鎮痛効果があることが認められている [9]. 本研究では馬で効果が認められた最低用量の約 50 倍のフィロコキシブを投与したが胃潰瘍の発生は認められなかった. このことから馬の胃潰瘍誘発に関しては, フィロコキシブは比較的安全な薬剤であることが示唆された.

今回 COX-2 選択阻害薬であるフィロコキシブを投与した結果, 胃潰瘍の発生は認められなかったことから, 馬においても COX-2 選択阻害薬は胃粘膜に対して影響の少ない薬剤ということが示唆された.

以上のことから, フェニルブタゾン投与により胃潰瘍が発生したが, プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールの併用によりその予防効果が観察された. また, COX-2 選択阻害薬であるフィロコキシブは, 馬の胃粘膜に対して胃潰瘍発生のリスクの少ない薬剤であることが明らかとなった.

引用文献

- [1] 小森成一, 海野年弘: オータコイドとその拮抗薬, 新獣医薬理学, 第三版, 105-107, 近代出版, 東京 (1999)
- [2] Brideau C, Van Staden C, Chan CC: *In vitro* effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats, *Am J Vet Res*, 62, 1755-1760 (2001)
- [3] Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjöstrand SE, Wallmark B: Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺) ATPase, *Nature*, 290, 159-161 (1981)
- [4] Doucet MY, Bertone AL, Hendrickson D, Hughes F, Macallister C, McClure S, Reinemeyer C, Rossier Y, Sifferman R, Vrins AA, White G, Kunkle B, Alva R, Romano D, Hanson PD: Comparison of efficacy and safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis, *J Am Vet Med Assoc*, 232, 91-97 (2008)
- [5] Back W, MacAllister CG, van Heel MC, Pollmeier M, Hanson PD: The use of force plate measurements to titrate the dosage of a new COX-2 inhibitor in lame horses, *Equine Vet J*, 41, 309-312 (2009)
- [6] Andrews FM, Reinemeyer CR, McCracken MD, Blackford JT, Nadeau JA, Saabye L, Sötell M, Saxton A: Comparison of endoscopic, necropsy and histology scoring of equine gastric ulcers. *Equine Vet J*, 34, 475-478 (2002)
- [7] Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers, *Aliment Pharmacol Ther*, 30, 517-531 (2009)
- [8] Dhikav V, Singh S, Pande S, Chawla A, Anand KS: Non-steroidal drug-induced gastrointestinal toxicity: mechanisms and management, *Jacm*, 4, 315-322 (2003)
- [9] Soma LR, Uboh CE, Maylin GM: The use of phenylbutazone in the horse, *J Vet Pharmacol Ther*, 35, 1-12 (2012)
- [10] Goodrich LR, Furr MO, Robertson JL, Warnic LD: A toxicity study of eltenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in horses, *J Vet Pharmacol Ther*, 21, 24-33 (1998)
- [11] Andrews FM, Reinemeyer CR, Longhofer SL: Effects of top-dress formulations of suxibuzone and phenylbutazone on development of gastric ulcers in horses, *Vet Ther*, 10, 113-120 (2009)
- [12] Andrews FM, Sifferman RL, Bernard W, Hughes FE, Holste JE, Daurio CP, Alva R, Cox JL: Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses, *Equine Vet J Suppl*, 29, 81-86 (1999)
- [13] Nieto JE, Spier S, Pipers FS, Stanley S, Aleman MR, Smith DC, Snyder JR: Comparison of paste and suspension formulations of omeprazole in the healing of gastric ulcers in racehorses in active training, *J Am Vet Med Assoc*, 221, 1139-1143 (2002)
- [14] MacAllister CG, Sifferman RL, McClure SR, White GW, Vatistas NJ, Holste JE, Ericsson GF, Cox JL: Effects of omeprazole paste on healing of spontaneous gastric ulcers in horses and foals: a field trial, *Equine Vet J Suppl*, 29, 77-80 (1999)
- [15] McClure SR, White GW, Sifferman RL, Bernard W, Doucet MY, Vrins A, Holste JE, Fleishman C, Alva R, Cramer LG: Efficacy of omeprazole paste for pre-

- vention of gastric ulcers in horses in race training, J Am Vet Med Assoc, 226, 1681-1684 (2005)
- [16] Kato M, Nishida S, Kitasato H, Sakata N, Kawai S : Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs : investigation using human peripheral monocytes, J Pharm Pharmacol, 53, 1679-1685 (2001)

Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitor on Equine Gastric Mucosa

Takashi YAMAGA*, Nao TSUZUKI, Jong-pil SEO, Noe OSHITA, Syogo NAKAO, Takafumi TANABE and Naoki SASAKI†

* *Department of Clinical Veterinary Science, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Inada, Obihiro, 080-8555, Japan*

SUMMARY

This study was performed to evaluate the effects of Cyclooxygenase-2 inhibitor on equine gastric mucosa. Six healthy thoroughbred horses each received saline (20 ml), phenylbutazone (4.4 mg/kg), firocoxib (5.0 mg/kg), and a combination of omeprazole and phenylbutazone (1.0 and 4.4 mg/kg, respectively) perorally once a day for 7 days with a 14-day washout period between treatments. Gastric mucosa was evaluated using gastric endoscopy before and seven days after treatment. In phenylbutazone treatment, an ulcer of 2.0 cm in diameter was observed in margo plicatus, and the ulcer score increased significantly at day 7. With the other treatments, the ulcer score did not change. These results indicate that the omeprazole has a preventive effect on gastric ulcer induced by phenylbutazone, and firocoxib has less effect on equine gastric mucosa than phenylbutazone does. — Key words : cyclooxygenase-2, firocoxib, gastric ulcer, horse, omeprazole.

† *Correspondence to : Naoki SASAKI (Department of Clinical Veterinary Science, Obihiro University of Agriculture and Veterinary)*

Inada, Obihiro, 080-8555, Japan

TEL · FAX 0155-49-5378 E-mail : naoki@obihiro.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 65, 597 ~ 600 (2012)