

胃内視鏡を用いた健康子馬の胃粘
膜の発達過程と胃潰瘍を発病した
子馬の経時的胃粘膜病変の比較観
察および治療効果の経時的評価

酪農学園大学大学院
獣医学研究科

岡井 和彦

獣医病理学
指導教員 教授 谷山 弘行

2014 年度

目次

序論		1
第1章	健康子馬の胃粘膜の長期内視鏡観察における特徴	
	緒言	5
第1項	材料および方法	7
第2項	成績	10
第3項	考察	20
第4項	小括	24
第2章	胃潰瘍罹患子馬の臨床症状および胃潰瘍の好発生部位による発生要因の検討	
	緒言	25
第1項	材料および方法	28
第2項	成績	31
第3項	考察	40
第4項	小括	44
第3章	子馬の落屑と潰瘍発生との関係	
	緒言	46
第1項	材料および方法	47
第2項	成績	48
第3項	考察	53
第4項	小括	55

第 4 章	子馬胃潰瘍に対する治療効果の経時的観察	
	緒言	56
第 1 項	材料および方法	58
第 2 項	成績	61
第 3 項	考察	69
第 4 項	小括	74
総括		76
謝辞		81
引用文献		82

序 論

わが国の競走馬の主生産地域として知られる日高地方において、繁殖用牝馬は平成 22 年現在約 7,700 頭飼養されており、全国の約 79.5%にのぼる。また、子馬（生後 1 年未満の馬以下子馬）の生産率は約 75.0%で、毎年約 5,500 頭の出生が報告されている[64]。生産者ならびに臨床獣医師は共々、明日のダービー馬の誕生を目指して生産技術の向上に努めている。

その年に生まれた子馬は「当歳馬」と呼ばれ、競走馬として人間に対する信頼関係の醸成、鞍の装着、轡くつわ（ハミ（馬銜）とも言う）の装着などの馴致じゅんち、競走調教を行うためのトレーニングセンターへの入厩まで、およそ 2 年間当地にて育成される。そのため、この育成期にある当歳馬の健全な育成は軽種馬生産者にとって重要な課題となることは言うまでもない。

健全な子馬の育成には大きく二つの課題がある。

一つは子馬の出生から離乳期までの飼養管理である。特に離乳時のストレスが、子馬にとって肉体的、精神的に大きな負荷になることは容易に想像できる。その要因のひとつに、日本中央競馬会総合研究所発行の軽種馬飼養標準[60]では離乳適期は 180 日齢前後を基準としているのに対し、日高地方における子馬の離乳時期は生後 100 日齢前後に集中している現状がある。これには、この地域の生産管理者の労働形態、所有する放牧用地の面積、経費節減などが背景として挙げられる。

いま一つは、離乳時期に重複して罹患する疾病である[44]。中でも特に呼吸器病や消化器病などの感染症は、疾病が重篤化する。こ

の時期は、子馬にとって離乳ストレスによる体重の減少[17]や移行免疫の低下[13]が背景にあり、感染症の重篤化がしばしば発生することがある。

呼吸器病の中でも *Rhodococcus equi* の感染による肺炎は、肺のみならず体の各所に膿瘍を形成し重篤となることから古くから問題視されていた[61]が、樋口らにより診断法、治療法、予防法が確立され的確な早期の診断、加療が可能となったため、この疾病による経済的損失の軽減が認められるようになった [61、63]。また、*Equine Rotavirus* (ERV) の感染による下痢症は、大腸菌など細菌による二次感染を併発することが多く当歳馬の発育に大きな影響を与えていたが、近年になりワクチンの開発がなされ、ワクチン接種が普及するようになったため重篤化する症例は減少傾向にある[62]。

一方、消化器の一疾患である子馬の胃潰瘍は前述した疾病等との併発が多く認められ[25]、依然として子馬の育成の障害の原因となり経済的な損失となっている。近年内視鏡が獣医学領域において使用されるようになり、生体において視覚的に粘膜の性状を観察することができるようになった[3、27、30]。そこで、筆者は共同研究者らと共に、当地域の子馬の胃潰瘍の実態を明らかにすることは、わが国における子馬胃潰瘍の実態を明らかにすることと同等の意味があると考え、動物用電子内視鏡を用い当地域における子馬胃潰瘍の発生状況、母馬の濃厚飼料給与量と子馬胃潰瘍の関係、馬ロタウィルス病と胃十二指腸粘膜病変との関係、および、子馬胃潰瘍の血清学的診断方法の検討を行った。その結果、当地域における胃潰瘍における死亡率は子馬総死産率の10%前後であり、潰瘍の発生部位は無腺部では85%以上を呈し、腺部で60%を呈していることが明らか

になった[59]。また、同居する母馬へ多給された濃厚飼料を子馬が盗食した場合、その子馬が胃潰瘍を発症すると潰瘍の傷害度が高くなること[57]、およびERV感染と子馬胃潰瘍発症の因果関係はこれまで不明であったが、十二指腸に病変が認められた胃潰瘍子馬のERV感染陽性率は、陰性子馬と比べ有意に高いことも明らかとなった[58]。さらに、子馬胃潰瘍の血清学的診断方法においては、胃潰瘍子馬の血清において $\alpha 1$ -アンチトリプシンが特異的に検出されたことから、子馬胃潰瘍の早期診断の一助として有用性があることを示唆する報告も行った[47、56]。これらの研究により、日高地方における子馬胃潰瘍の実態の把握がなされ、今後の診断および治療の一助となる可能性を報告してきた。

しかし、筆者はこれらの結果が子馬胃潰瘍の診療の臨床現場に還元されても健康な子馬の胃粘膜の発達と粘膜性状の変化を検索し、その知見との対比がなされなければ、子馬胃潰瘍の診断、治療法ならびに治療効果を総合的に評価することはできないと考えた。子馬の胃の重層扁平上皮および腺部粘膜上皮は胎児後期及び生後直後から発達するといわれており[25]、重層扁平上皮からなる粘膜は、胎児後期には粘膜上皮細胞が増え薄い角化した上皮細胞に覆われた層に発達するとされている[25、27]。欧米諸国における内視鏡を利用した胃潰瘍の報告は成馬（1歳以上の馬や母馬など以下成馬）および子馬において多く報告されている。しかし、健康な胃粘膜の観察は成馬における報告は多いが子馬における報告は少なく、ある日齢での健康子馬の胃粘膜の紹介に留まっている[3]。このため、内視鏡による子馬胃潰瘍の診断および治療において、健康な子馬の胃粘膜の性状と日齢ごとの長期にわたる経時的変化の観察は必須である。

筆者は本研究において健康な子馬の胃粘膜の性状を、哺乳期から離乳期にわたる 125 日間にわたって日齢ごとの経時的変化の観察を行い、その知見をもとに、わが国における子馬胃潰瘍発生時の臨床症状、発生部位および健康な子馬の胃粘膜に見られた落屑と潰瘍発生部位等との関連性を考察する事とした。さらに胃潰瘍子馬の治療に汎用されている 2 種の制酸剤の効果について評価し、子馬胃潰瘍の病態の解明とその予防法および飼養管理法を検討することを目的とした。

第 1 章に、健康子馬の胃粘膜の長期内視鏡観察における特徴、第 2 章に、胃潰瘍罹患子馬の臨床症状および胃潰瘍の好発部位による発生要因の検討、第 3 章に、子馬の落屑と潰瘍発生の関係、第 4 章に、子馬胃潰瘍の治療効果の経時的観察結果を提示し、最後に本研究の総括をのべる。

第1章 健康子馬の胃粘膜の長期内視鏡観察における特徴

緒言

馬の胃は噴門で食道とつながり、幽門で十二指腸と接続する[54]。また、馬の胃は単腔胃であるが解剖学的に粘膜部分は2つに分けることができる。1つは食道粘膜から連続し、胃の粘膜の約1/3を占める無腺部と残り2/3の腺部である。また、無腺部と腺部間の鋸歯状隆起はヒダ状縁とも呼ばれ、同部位により無腺部と腺部が明確に分かれて観察される。胃の外観はU字型をしており、粘膜部分においては、噴門部から腹側方向に連続して幽門部が観察される小弯部と、噴門部の対局側に腺部である広い胃底が幽門部へと繋がっている大弯部である[51]。胃の容量はその体格や他の動物種に比べ非常に小さく8~150程度である[51] (図1)。子馬の胃についても基本的な構造に変わりはない。

胃の解剖学的観察は、死後の解剖によって説明されていたが、近年、内視鏡が獣医領域にも応用され、体腔内の観察や診断および治療等あらゆる方面で活用されるようになった。小動物分野においては肝生検に用いられる事が多く、腎臓、脾臓、腸管、腫瘍病変などの生検にも適応されている。内視鏡を活用した外科手術では卵巣や子宮全摘出術が最も多く、その他、潜在性精巣摘出術、膀胱結石摘出術などがある[53]。産業動物分野では診断的応用が多くを占め、牛においては、内視鏡による腹腔内の観察や膀胱炎の診断などに応用されている。馬においては肺炎の原因菌特定に肺還流液の採材に応用されている。また、近年では馬の去勢術にも応用され広く普及

しつつある[55]。一方、馬胃潰瘍の診断においても内視鏡が使用されており[20、25、37、45]、欧米諸国の馬胃潰瘍の報告は成馬と子馬について言及している。

しかし、正常胃粘膜の観察は成馬において多いが、子馬については少なく、特に生後の胃粘膜の変化を経時的に観察した報告はない。

そこで本章においては、生後6日から生後125日の健康な子馬の胃粘膜ならびに成馬（1歳馬、生後460日）の胃粘膜を観察した。子馬においては胃粘膜の経時的な発達の状況を観察し、成馬については子馬との胃粘膜の相違を比較検討する供試馬とした。さらに、子馬の胃粘膜で観察された落屑の発現と消失の過程を観察し、子馬の胃粘膜における落屑の意義を検討した。

第1項 材料および方法

検査：子馬の胃粘膜の日齢経過による変化の観察ならびに成馬の胃粘膜との比較

＜供試馬＞

臨床的になんら異常の認められない子馬ならびに成馬を検査に使用した（表1）。

子馬11頭の胃粘膜の日齢経過における変化を、生後6日から生後125日の期間に延べ27回および成馬1頭について延べ2回内視鏡を用いて検査した。

子馬については、生後6日、生後14日、生後21日、生後28日（生後6日、生後28日は同一子馬）の約7日間隔で延べ4回（表1：No. 1、2、3）、生後26日、生後44日、生後62日に3回（表1：No. 4、5、6）、生後約30日（生後29日から生後33日平均 31.2 ± 1.5 日）、生後約60日（生後60日から生後64日平均 61.6 ± 1.4 日）、生後約90日（生後80日から92日平均 87.0 ± 4.1 日）、生後約120日（生後119日から125日平均 123.3 ± 1.5 日）の約30日間隔で延べ20回検査をした（表1：No. 7、8、9、10、11）。成馬については、生後460日と生後480日の20日間隔で2回検査を行った（表1：1歳馬）。

<方法>

内視鏡検査

今検査で使用した動物用電子内視鏡は、オリンパス社製動物用電子内視鏡 (VQ-8303A)、有効長 3000mm、先端径 10.6mm とほか画像記録装置及び吸引器を備えている (図 2)。

胃内視鏡は人医領域において 1957 年にわが国ではオリンパス社が極細のグラスファイバーを束ねて製造したファイバースコープを発売した。これは今までの胃カメラと比べ画像が鮮明であること、操作性に優れていることなどにより広く普及した。その後、1985 年にスコープ先端部に CCD (Charge Coupled Device : 電荷結合素子) が組み込まれ、信号をビデオ信号に変換することにより、実際の色調に近く鮮明な画像をテレビモニターに表示することが可能となり、ファイバースコープでは技術者のみが観察出来ていた画像を複数の医療従事者で共有することが可能となった [50]。今回使用した電子内視鏡はスコープ部分の有効長を 3000mm とし大動物用に特別製造したビデオアэндスコープである。

内視鏡の操作手技は、検査馬に口かごを装着し、約 12 時間前後の絶食の後、Murray の報告 [25、26] に準じた。即ち、供試馬の鎮静、鎮痛を目的として、キシラジン (Xylazine) (商品名 : セデラック 2% 注射薬、日本全薬 K. K、(Nippon Zenyaku Kogyo Co., Ltd.) 福島) 0.5mg/kg ならびに酒石酸ブトルファノール (Butorphanol tartrate) (商品名 : スタドール注 (Stadol injection)、ブリストールマイヤーズ K. K、(Bristol-Myers Squibb Company) 東京) 0.01~0.02mg/kg を混合し頸静脈内投与した。検査馬は起立位にて保定さ

れ、必要に応じ鼻捻を使用した。検査馬の鼻腔より内視鏡を挿入し、内視鏡のバイオプシーチャンネルより微温水を噴霧することにより嚥下運動を誘発し、食道粘膜を観察して内視鏡を進めた。胃内への挿入時にバイオプシーチャンネルより送気し胃を拡張させて各部位の観察を行った。また、胃内容物の付着がある場合は微温水を噴霧し、内容物を洗い流し、胃粘膜を露出させ観察を行った。子馬の胃壁は成馬のそれと比べ菲薄であるため、拡張した胃内の内視鏡操作には常に細心の注意を必要とした。さらに、暖気の困難な動物種であることを考慮し、検査時、胃内に送気し貯留した空気は完全に吸気、排出し観察を終了した。

第2項 成績

検査：子馬の胃粘膜の日齢経過による変化の観察ならびに成馬の胃粘膜との比較

生後6日目の子馬において、ヒダ状縁は無腺部と腺部の境界として明確に確認できるが、鋸歯状の隆起としては確認できなかった。無腺部（小弯部および大弯部）は、透明感のある淡紅色として観察された。また、菲薄であるため当該部位を透して胃壁外壁に付着する脾臓の一部が観察された。また、腺部は淡紅色を呈する薄い膜様組織として認められた（図3a）。脾臓は生後約30日胃壁を透して観察された（図3d）。

生後14日の子馬ではヒダ状縁は明瞭に観察されたが、鋸歯状の隆起は認められなかった。無腺部は淡黄色として観察しやや厚みを帯び、半透明で潤沢に観察された。また、腺部は潤沢で淡紅色に観察された（図3b）。

生後21日において、ヒダ状縁は初めて鋸歯状の隆起として観察された。無腺部はこれまでより厚みを増し、白黄色を帯びていた。腺部は潤沢で、色調はこれまでより赤みを帯びて表面は明瞭な顆粒状の不規則な構造を呈していた（図3c）。

生後28日においては、無腺部は白黄色～白色を呈し、ヒダ状縁は鋸歯状隆起として明瞭に観察された。また、無腺部胃壁を走行する血管が明瞭に観察された。腺部は厚さを増し、より赤みを帯びた顆粒状粘膜面として観察された（図3e）。

一方、生後 6 日から生後 30 日の期間をとおして、無腺部全体において、上皮粘膜の落屑が観察された (図 3a、b、c、d、e、f、g)。落屑は、ヒダ状縁部付近では当部位に沿って痂皮状に観察され (図 3b、c、d、e、f)、生後 6 日と胃盲嚢部ではシート状を呈していた (図 3a、g)。また、落屑の発現状況は、生後約 60 日は小弯部、大弯部ともに高率に観察されたが、生後約 90 日は大弯部では全頭で観察され、小弯部では 1 頭のみであった。生後約 120 日には両弯部共に発現は減少していた。一方、胃盲嚢部においては、日齢の経過によって落屑の発現の減少が見られ、生後約 120 日までには消失していた (表 2、図 4)。

生後約 120 日には無腺部はより厚みを増し、ヒダ状縁は発達して 1 歳馬の無腺部と同様に観察された (図 3h)。生後 30 日以降は、腺部は厚さを増して、赤みを帯び、粘膜上皮の顆粒状構造は一層明瞭に観察された。これらは、1 歳馬の腺部とほぼ同様に観察された。1 歳馬の厚くなった無腺部においては、落屑は認められず、乾燥感を呈していた (図 3i)。胃盲嚢部の粘膜は淡明で、幽門部の粘膜面は平滑に観察された。

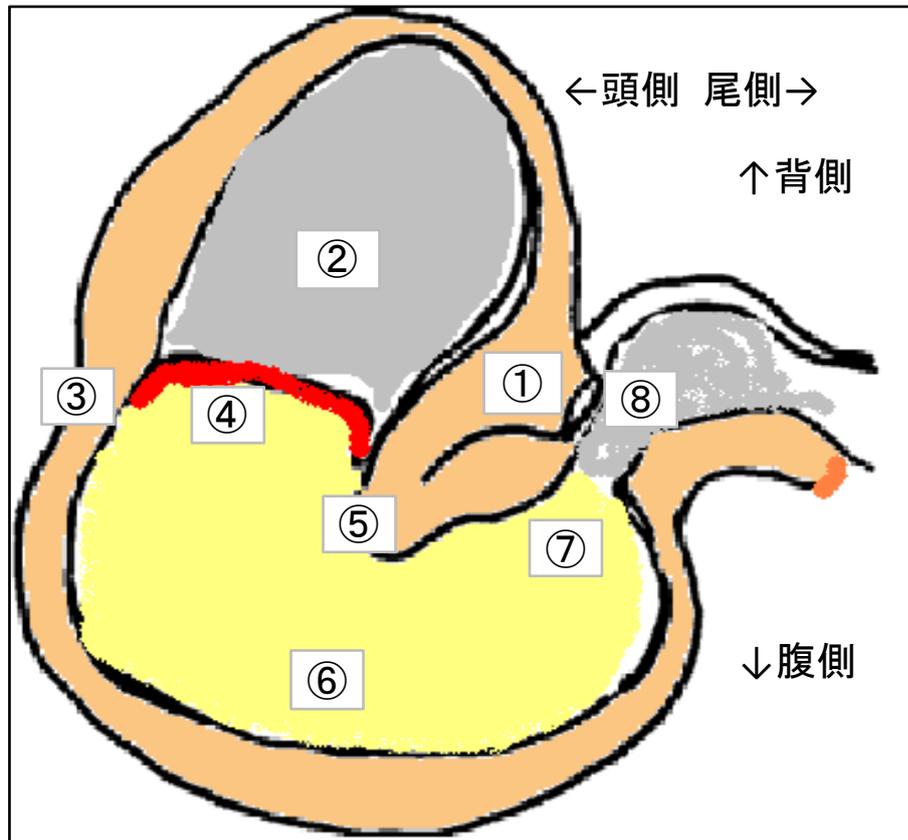


図1 馬の胃の模式図

①: 噴門部 ②: 無腺部(胃盲嚢部) ③: 大弯部 ④: ヒダ状縁
 ⑤: 小弯部 ⑥: 腺部 ⑦: 幽門部 ⑧: 十二指腸

原図 :Merritt,A.M. (2003).



図2 動物用電子内視鏡装置

商品名：VQ-8303A(オリンパス社製)

有効長：3000mm

先端径：10.6mm

付属機器：MO画像記録装置および吸引器

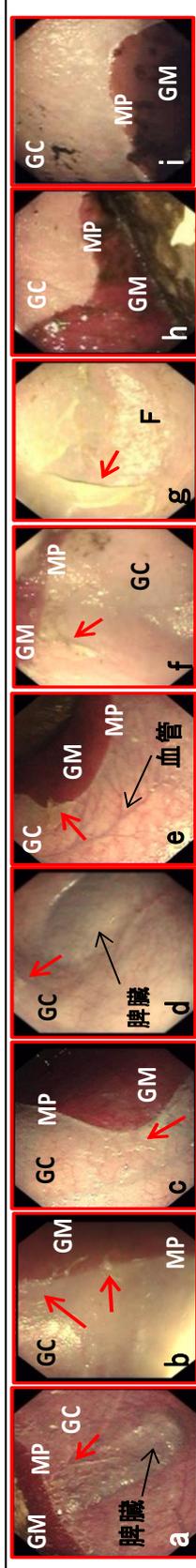


図3 生後6日から生後119日の子馬胃粘膜の日齢による変化および生後460日の1歳馬の胃粘膜

a: 生後6日(雄)、b: 生後14日齢(雌)、c: 生後21日齢(雌)、d: 生後26日齢(雌)、e: 生後28日齢(雄)、f: 生後30日齢(雄)、g: 生後30日齢(雄)、h: 生後119日齢(雄)、i: 生後460日齢(雌)

GC: 大弯部、MP: ヒダ状縁、GM: 腺部、F: 胃盲嚢部

a: ヒダ状縁は無腺部と腺部の境界として明確に確認できるが、鋸歯状の隆起としては確認できない。無腺部(小弯部および大弯部)は、菲薄を呈し、胃壁を透して当該部外壁に付着する脾臓の一部が観察される。腺部は淡紅色の薄い膜組織様に認められる。

b: ヒダ状縁は明瞭に観察されるが、鋸歯状の隆起は認められない。無腺部の壁はやや厚みを帯びているが、半透明で潤沢に観察される。また、腺部は潤沢で淡紅色に観察される。

c: ヒダ状縁は初めて鋸歯状の隆起として観察される。無腺部はこれまでより厚みを帯び、胃壁の透明性は失われている。腺部は潤沢で、表面は明瞭な荒い不規則とした構造に観察される。

d: 胃壁を透して観察される脾臓は、生後約30日まで観察される。

e: ヒダ状縁は無腺部と腺部の境界として明瞭に観察され、胃壁を走行する血管が明瞭に観察される。腺部は厚さを増し、より赤みを帯びた粘膜として観察される。

h: 無腺部はより厚みを増し、ヒダ状縁は成長して一歳馬の無腺部と同様に観察される。

i: 1歳馬の厚い無腺部においては、落屑した粘膜は認められず、乾燥感が認められる。

a、b、c、d、e、f、g: 生後6日から生後30日の期間をととして、無腺部全体において、落屑した上皮粘膜が観察される。(赤→)

表2 健康な子馬の無腺部に観察された落屑の発現状況

表1の子馬	31.2±1.5*		61.6±1.4*		87.0±4.1*		123.3±1.5*			
	L.C	G.C	F	L.C	G.C	F	L.C	G.C	F	
7	○	○	x	○	○	nt	x	○	x	x
8	○	○	○	○	○	nt	x	○	○	x
9	○	○	○	○	○	nt	x	○	○	x
10	○	○	○	○	○	x	x	○	x	○
11	x	○	nt	x	○	○	○	○	nt	nt

○、x：落屑の有無を表す * 内視鏡検査時の平均日齢±SD

L.C:小弯部、G.C:大弯部、F:盲嚢部

7、9、10、11：雄、8：雌

落屑は生後60日頃までは小弯部、大弯部ともに高率に観察されたが、生後90日頃からは大弯部では調査した全頭で観察され小弯部では1頭のみであった。一方、生後120日頃には小弯部、大弯部共に少なく観察さ

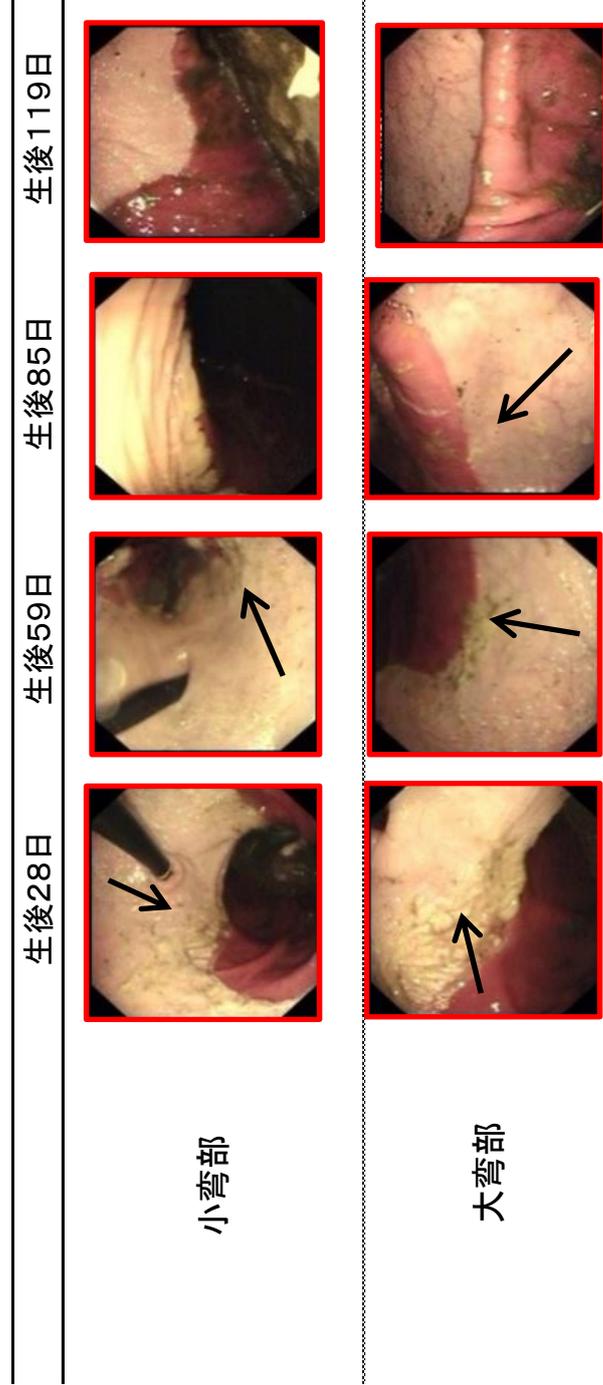


図4 表2で示した子馬(9)の内視鏡写真
 落屑(→)は、生後59日には小弯部、大弯部共に観察されるが、小弯部で85日、大弯部では119日には観察されず、粘膜は厚みを帯びてくる。

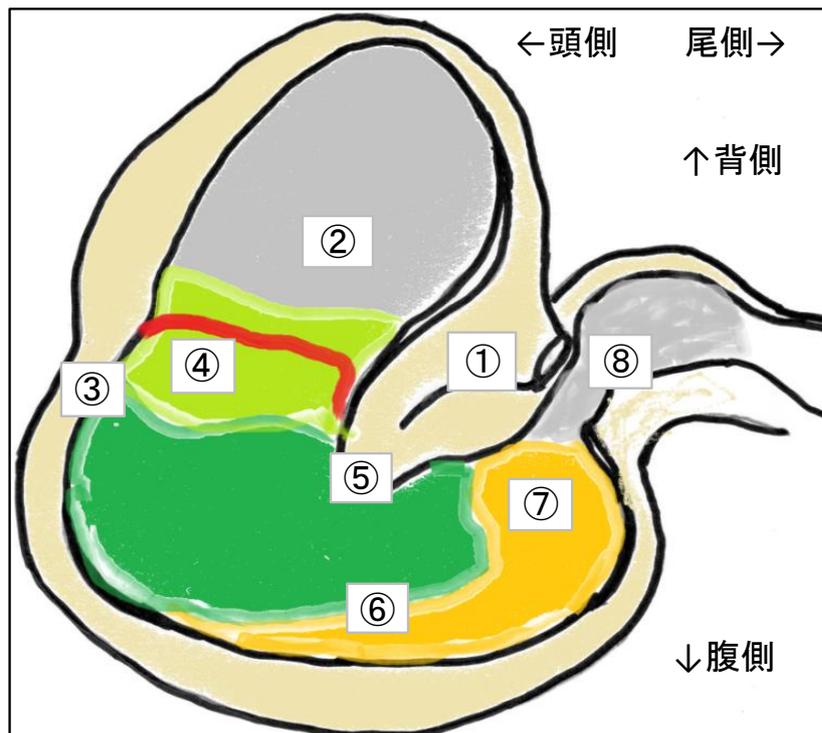


図5 馬の胃の模式図(固形飼料摂取時)

①: 噴門部、②: 無腺部(盲嚢部)、③: 大弯部、④: ヒダ状縁、
⑤: 小弯部、⑥: 腺部、⑦: 幽門部、⑧: 十二指腸

固形飼料を摂取時、盲嚢部②は空虚であるが、ヒダ状縁
付近④～腺部⑥～幽門部付近⑦に進むにつれ胃内容
物は液状化している。

原図および説明文 : Merritt, A. M. (2003).

表3 馬における1日あたりの養分要求量

日齢	体重 <Kg>	増体日量 <Kg/日>	可消化エネルギー <Mcal/Kg>	粗タンパク質 <g>	リジン <g>	カルシウム <g>	リン <g>	マグネシウム <g>	ビタミンA <1,000IU>
60日齢	130	1.15	8[7.9]	330[300]		23[12]	13[8]	3.4[0.6]	
120日齢	195	1.00	9[5.9]	430[220]		25[7]	14[5]	4.2[0.3]	
育成期	405	0.40	20.5(2.30)	920(10.3)	39(0.44)	29(0.33)	16(0.18)	6.6(0.07)	35(4)

日本中央競馬会競走馬総合研究所, 2004. 軽種馬飼養標準. アニマル・メディア社. 東京. から抜粋し1部加工して引用。

* 哺乳期の値は計算値。また、[]は母乳から摂取すると考えられる推定値。

* 表中の()内の値は、飼料中(乾物中)の養分含有量を示す。

* 粗タンパク質、リジン、カルシウム、リン、マグネシウム、ビタミンAはNRCを参考とした。

第3項 考察

欧米では内視鏡を用いた健康な子馬の胃粘膜を観察した報告は幾つかあるが [20、23、25-27、29]、生後直後から長い期間に亘って観察した報告は見あたらない。筆者は、今回の検査において、生後直後から約4か月間に亘って、健康な子馬の胃の粘膜を観察した。その結果、生後直後（生後6日）から生後21日の子馬の胃壁、特に無腺部は日齢の経過につれ透明感のある淡紅色～淡黄白色あるいは白色を呈し、無腺部や腺部の粘膜の厚さが増しつづけ、ヒダ状縁の隆起が明瞭化するなど刻々と変化していたが、この間、終止菲薄に観察され、外壁に付着する脾臓の一部が胃壁を透して認めることが可能であった。この脾臓の一部は生後30日まで確認された。さらに、ヒダ状縁は生後直後より無腺部と腺部の境界として明確に観察されていたが、今回の検査においてヒダ状縁部位は、生後21日ころより隆起して観察された。Murrayらは組織学的にヒダ状縁の形成は無腺部の粘膜上皮の過形成に由来しており、生後14日以降に認められると報告している [29]。しかし、この報告ではヒダ状縁の形状については言及していない。解剖学的にヒダ状縁の形状は鋸歯状隆起として説明されているが、本検査の生後30日までの幼若な子馬の場合、Murrayらが報告したヒダ状縁が上皮の過形成の結果であれば、胃粘膜は発達途上であるため、成馬で見られる様な鋸歯状隆起の形状として確認できなかったと推測された。今回の子馬の無腺部を観察することにより子馬の無腺部が日々の経過とともに発達する過程が明らかとなったが、これは子馬の胃の無腺部の重層扁平上皮および腺部の粘膜上皮は胎児後期及び生後直後から発達するといわれており

[25]、重層扁平上皮からなる粘膜は、胎児後期の粘膜上皮細胞が生後急速に増え、薄い角化した上皮細胞に覆われた層に発達する姿を内視鏡的にとらえたものと考えられ、解剖学的知見を反映する結果であると考えられた [25、27]。また、胃壁を透して観察された脾臓の位置や血管の走行は、内視鏡を用いることによって可能となったと思われる。

子馬と成馬の胃粘膜の比較において、子馬の無腺部の色調は、淡紅色～淡黄色あるいは白色で潤沢、光沢感を呈していたのに対し、成馬の無腺部は白色を呈し乾燥して観察された。Merritt [19] によれば、成馬の飼料は牧草等固形物が主であり胃内容物は食塊層を形成しているため、噴門部付近、つまり、無腺部付近の食塊は乾燥していることが多く、腺部、幽門部に進むにつれ液状化してゆくとしている (図5)。今回の検査において対象とした子馬の日齢は、生後120日頃までであり、生後60日頃までは必要な養分要求量はミネラル類やビタミンAの他は、母乳から摂取されると考えられている (表3)。子馬は生後1～2週間で固形物 (牧草あるいは母馬へ与えた飼料) を摂取するようになるが、その量はわずかである [60]。つまり、生後60日の子馬は哺乳を主としており、胃内容物は常に水分の含有量の多い食塊あるいは液状である。また、子馬の胃粘膜特に無腺部においては、前述したとおり、粘膜の入れ替えに伴う粘液の分泌も頻繁に行われているであろうことは容易に想像できる。一方、成馬においては、1日の養分要求量の粗飼料と濃厚飼料の飼料総量は体重の1.5%から3.0%が必要とされ、可消化エネルギーは乾物中2.30Mcal/Kgとなる [60]。つまり、放牧時間や季節によっても若干の違いはあるものの、約10Kg/日前後の飼料総量 (固形飼料) が必

要とされる（表3）。そのため、子馬は水分の含有量の多い胃内容物あるいは頻繁に分泌する粘液による胃粘膜の湿潤化であり、成馬は水分含有量の少ない乾物飼料による胃内容物となる。この摂取する飼料の相違が、今回の検査において、成馬の胃粘膜に乾燥感があるのに比較して、子馬の胃粘膜が湿潤、光沢に観察されたものと推測する。また、生後60日から120日頃には母乳の乳量、乳成分の低下に伴い、母乳に対する栄養上の依存度も低下するため（表3）、濃厚飼料等の給与を中心とした飼養管理が必要となってくるが、本研究の健康な子馬の場合、無腺部や腺部においても生後60日以前と同様に湿潤、光沢感が観察されたが（図4 生後59日、生後85日、生後119日）、両粘膜共に、生後90日頃までには一歳馬とほぼ同様の厚さに発達していた。しかし、この時期は子馬にとって離乳時期でもあり飼養管理の失宜があれば、子馬の母馬へ給餌した飼料の盗食が胃粘膜の正常な発達を妨げ、胃潰瘍の要因となりうる可能性がある。これについては、第2章に述べる。

無腺部粘膜表面から脱落する重層扁平粘膜の角化した粘膜を落屑と呼んでいるが、Murrayらによれば、この落屑は、胃の粘膜が種々の刺激を受け強固となる過程の生理的な粘膜の入替現象であり、剖検後の検査により生後2日目から落屑が確認され、40日齢までには観察されなくなったとしている[25、29]。筆者の生後6日から生後約4か月齢におよぶ今回の検査結果によれば、子馬の胃粘膜において生後6日目から落屑が確認され、小弯部においては生後約60日まで、大弯部においては生後90日頃まで観察された。つまり、大弯部における落屑の消失が小弯部より遅れて観察された。この現象の意義は不明であるが、馬の胃の外観はU字型をしており、頭側に大弯

部、尾側に小弯部が位置している。さらに小弯部は噴門部の腹側直下である。子馬は生後直後から胃酸の分泌が始まり胃内の pH は 2 以下となる [23]。無腺部における胃酸からの防御は、子馬の場合唾液や哺乳による乳汁の pH 緩衝作用に負うところが大きく [30]、解剖学的に噴門部腹側直下に位置する小弯部の方が、対局に位置する大弯部より頻繁に乳汁および唾液などの緩衝作用を受けると考えられ、大弯部における落屑の消失の遅延として観察されたものと推測される。また、90 日齢を過ぎたころから両弯部および胃盲囊部共に急速に落屑の発現が減少しているのは、この頃の子馬は牧草等の固形飼料の採食が始まり、成馬と同様に胃内に食塊の層を形成し、ヒダ状縁付近の胃内容物の pH は 4.0 以上となり [19]、胃酸による侵襲が減弱し重層扁平上皮も厚く成熟することが落屑の発現の減少となっていると推測された。

粘膜の落屑は、生後直後から生後 90 日頃まで観察されたが、この時期は子馬の胃潰瘍の発生時期と重複している。この粘膜の落屑と子馬胃潰瘍発生の関連は、子馬胃潰瘍に発生については第 2 章で、落屑と胃潰瘍の関連については第 3 章で述べる。

第4項 小括

生後6日から125日までの子馬の胃粘膜の内視鏡検査の結果、無腺部の厚みは発達をつづけ、生後約30日には無腺部の色調は淡黄色～白色、腺部の色調は淡紅色～赤色に観察され1歳馬と同様であった。しかし、無腺部は菲薄のため、胃壁を透して外壁に付着する脾臓や走行する血管が観察できた。

出生後も無腺部の粘膜の発達があるとの報告[25]があり、今回の検査においても、内視鏡により胃粘膜の発達、成熟する過程が確認できた。また、ヒダ状縁の鋸歯状隆起は生後21日齢で確認された。

健康な子馬の小弯部と大弯部に見られた落屑の消長は、噴門部を含む小弯部および大弯部において90日頃まで継続して認められ、その後は消失し観察されなかった。このことは、Murrayの報告[25]よりも長い間落屑が存在することが示唆された。

馬の胃粘膜は胃が空虚の時ですら常に胃酸が分泌されており[8]、子馬は生後直後から胃酸の分泌が始まり胃内のpHは2以下となる[23]。また、無腺部における胃酸に対する防御は粘膜上皮の入れ替えが主であるため、上皮粘膜が胃酸に暴露される機会が多い。落屑する上皮粘膜は、子馬の正常な胃粘膜の更新による発達および胃酸等の種々の刺激に対する防御反応の役割を担っていると思われ、胃潰瘍により傷害を受けた無腺部粘膜の修復、再生に関与していると推測された。

第2章 胃潰瘍罹患子馬の臨床症状および胃潰瘍の好発部位による発生要因の検討

緒言

子馬の胃潰瘍は、臨床現場では多くみられる疾病で、その発生率は25～80%と報告されている[20、21、30、34]。馬生産地域である当日高地方においても吉原らが、虚弱、疝痛、肺炎、多発性関節症および筋変性症が原因で死亡または淘汰された生後1日から生後73日の子馬45頭中12頭(26.7%)の胃に糜爛あるいは潰瘍を確認した[52]。筆者らの研究において、子馬の総死亡原因の7～16%が本病に起因する[58、59]。

馬の胃潰瘍の発生は攻撃と防御の不均衡の結果であると考えられている[1、7、25]。攻撃の要因としては、塩酸の分泌、揮発性脂肪酸の産生、ペプシンおよび十二指腸から逆流する胆汁酸が挙げられる。これらは、腺部における主細胞、壁細胞および副細胞の3種の細胞と内分泌性細胞から分泌される。主細胞はペプシンの前駆物質であるペプシノーゲンおよびレンニンを分泌、壁細胞は水素イオン、塩素イオンおよび胃内因子を放出および副細胞は粘液を分泌し、攻撃因子として胃潰瘍の発生を助長する。また、防御要因として、無腺部においては上皮の再生、腺部では重炭酸塩粘液層の分泌、上皮の再生、粘膜血流の増加およびプロスタグランジンEの産生が挙げられる[1、2、7、21、38]。また、馬の胃潰瘍は、子馬と成馬の発生機序は類似しているが、要因および予後が異なっているため分けてとらえられている[1、2、7]。成馬の場合、胃粘膜は胃が空虚

の時でさえ常に胃酸が分泌されており [8]、無腺部粘膜が胃酸に暴露される機会が多いことが主因である。その原因として穀物の多給 [28、38、39]、制限給餌 [6、7、21、31] といった飼養給与方法により胃が空虚になる時間があることや日常の調教あるいは強度なトレーニングの負荷により、胃腸内圧が上昇、胃内容が空虚となり、胃酸が直接無腺部粘膜に接触することが考えられる [14、18、48]。さらに、胃腸内圧の上昇は血清ガストリン濃度の上昇を促し、更なる胃酸分泌を促す負の連鎖に陥ると説明されている [11、12]。また、腺部における潰瘍は、輸送および飼養管理者の変更によるストレスにより胃粘膜血流量が減少すること [2、10、27、38、39]、また非ステロイド系抗炎症剤の投与によりプロスタグランディンの合成が阻害されることが原因となる [15、16、36]。

また、子馬においても、胃潰瘍の発生が攻撃と防御の不均衡の結果であることに変わりはないが、子馬は、出生直後から胃粘膜より塩酸および粘液が分泌され、胃内 pH は 2 以下となる。子馬は哺乳あるいは唾液によって胃内が緩衝され、pH が急激に上昇する。しかし、この緩衝作用の持続はなく約 20 分前後で再び pH が低下し、このことが繰り返されている [27、29、32]。これを踏まえれば、第 1 章で述べたとおり、子馬の胃壁特に無腺部は非常に菲薄であるため、疾病や離乳によるストレスが子馬の哺乳、唾液の分泌を減弱させた場合、胃粘膜の保護が低下し、糜爛や潰瘍に進行する可能性が指摘される。

胃潰瘍罹患馬の臨床症状は多様であり、特異的でない。成馬の臨床症状として軽度から中程度の疝痛および頻繁な横臥、腹部不快感、

食欲不振、活力減退、運動に対する不耐性、慢性下痢、被毛失沢および暖気などである [1、2]。

一方、子馬の胃潰瘍の臨床症状は、下痢、食欲不振、哺乳減退、元気減退、成長不良、歯ぎしり、流涎および疝痛（腹部違和感、横臥姿勢）であり、これらもまた子馬の胃潰瘍では特異的な臨床症状ではないとされている [1、27、45]。しかし、重度な呼吸器疾患や消化器疾患等との併発として発症し [1]、重篤となり時には潰瘍性の胃穿孔を呈し子馬が死に至る事もあり、生産牧場の経営に多大な損害を与える。

潰瘍の好発部位は成馬と同様、子馬においても無腺部であり、とくにヒダ状縁付近の小弯部および大弯部が好発部位であるとされている [30、33]。

本章において、潰瘍の傷害度をスコア化し、その度数（スコア）と子馬の胃潰瘍の臨床症状ならびに好発生部位を検討し、臨床現場における子馬胃潰瘍の1次診療への一助を目的とした。

第1項 材料及び方法

<供試馬>

検査1：胃潰瘍罹患子馬の臨床症状と発生日齢

胃潰瘍と診断された子馬 56 頭（雄：33 頭、雌：23 頭、検査時の生後日齢 4-198 日齢、初診時の平均生後日齢：67.4±35.2 日）について、内視鏡検査時の臨床症状および胃潰瘍の発生日齢を検査した。内視鏡検査回数は 56 回であった（表 4）。

検査2：傷害度のスコア化による子馬胃潰瘍発生部位の関係および性差による相違

検査1に供した子馬 56 頭の潰瘍の傷害度を 5 つにグレード化し、それぞれの段階をスコアとして評価、かつ発生部位との関連性を検査した。また、性差による潰瘍の発生状況および傷害度の相違を検査した。

<方法>

内視鏡検査

第1章、内視鏡検査で示した方法に準じた。

潰瘍の傷害度の判定

潰瘍の傷害度の判定は、Andrews ら [2] が提唱したグレードの基準を用いスコア 0、1、2、3、4 と区分した。

スコア 0 ; 粘膜は損なわれず赤味を帯びている部分や過角化が見られない。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色を呈し、腺部粘膜は淡紅色で顆粒状粘膜が認められ、幽門部粘膜においては淡紅色で平滑に観察される。この状態を正常な胃粘膜とした (図 6 スコア 0)。

スコア 1 ; 粘膜は損なわれていないが、赤みを帯びている部分や過角化がみられる。無腺部粘膜は淡黄色～白色を呈する。腺部は淡紅色、顆粒状粘膜に観察されるが所々に限局して糜爛が認められる。幽門部は平滑ではあるが、やや赤みを帯びている (図 6 スコア 1)。

スコア 2 ; 潰瘍部は小病巣、単独あるいは多巣性の傷害が認められる。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色と変わらないが、潰瘍周囲の粘膜はやや隆起感がある。腺部は淡紅色、顆粒状粘膜ではあるが、潰瘍部分は退色して観察される。幽門部粘膜は全体に赤みを増す (図 6 スコア 2)。

スコア 3 ; 潰瘍部は大病巣、単独あるいは多巣性の傷害または広がった表面の傷害が認められる。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色だが、粘膜面はやや粗像感を呈し、潰瘍周囲は隆起し、潰瘍部位は癒痕収縮様に観察される。腺部粘膜色調は退色感を呈し、顆粒状粘膜として観察不能。また、粘膜下において限局的な内出血様に観察される (図 6 スコア 3)。

スコア 4 ; 潰瘍部は明らかな深い潰瘍の領域を伴う傷害が認められる。無腺部粘膜の色調は赤みを帯びた黄色を呈し、粘膜表面の欠損部分は上皮粘膜下の粘膜が露出して観察される。また、傷害部位

と正常粘膜部位の境界は不明瞭に観察される。幽門部粘膜は赤みを帯び不潔感を呈している (図 6 スコア 4)

有意差は、基本統計量を実施し、生後日齢における胃潰瘍の発生頭数、各粘膜の平均スコア、性差を t の検定により判定した。

第2項 成績

検査1：胃潰瘍罹患子馬時の臨床症状と胃潰瘍発生日齢

内視鏡検査時に認められた臨床症状は、元気減退 56 頭中 49 頭 (87.5%)、腸蠕動異常 (亢進、停滞) 56 頭中 47 頭 (83.9%)、哺乳減少 56 頭中 43 頭 (76.8%)、下痢 56 頭中 47 頭 (75.0%)、齒軋り 56 頭中 15 頭 (26.8%) や流涎 56 頭中 7 頭 (12.5%) であった (表 5)。

内視鏡検査時の生後日齢において、胃潰瘍に罹患した子馬の最少日齢は生後 4 日であった。

30 日間隔で発生頭数を検討した結果、生後 4 日から生後 30 日：56 頭中 8 頭 (14.3%)、生後 31 日から生後 60 日：56 頭中 17 頭 (30.4%)、生後 61 日から生後 90 日：56 頭中 19 頭 (33.9%)、生後 91 日から生後 120 日：56 頭中 8 頭 (14.3%)、生後 121 日から生後 198 日：56 頭中 4 頭 (7.1%) であった (図 7)。

検査2：傷害度のスコア化した子馬胃潰瘍の発生部位の関係および性差による相違

各日齢における各粘膜のスコア 1 から 4 の傷害が観察されたものは、生後 4 日から生後 198 日の検査期間を通し、無腺部 (LC, GC) では 56 頭中 47 頭 (83.9%)、腺部 (GM) では 55 頭中 19 頭 (34.5%) および幽門部 (P) では 42 頭中 11 頭 (33.3%) であった (図 8)。

また、無腺部の傷害の発生率と腺部、幽門部の発生率に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

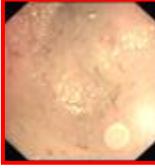
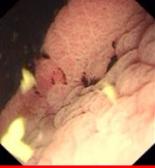
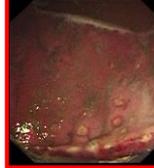
胃潰瘍子馬の日齢ごとの各粘膜全体の平均スコアは、生後日齢間に有意な差は認められないが、各日齢において、生後 30 日までは、平均スコア \pm SD : 0.49 ± 0.23 (LC : 0.13 ± 0.13 、GC : 0.75 ± 0.16 、GM : 0.88 ± 0.40 、P : 0.38 ± 0.26)、生後 31 日から生後 60 日では、平均スコア \pm SD : 0.67 ± 0.21 (LC : 0.24 ± 0.14 、GC : 0.71 ± 0.22 、GM : 0.69 ± 0.27 、P : 0.50 ± 0.20) と各粘膜の平均スコアは 1.0 以下であったが、生後 61 日から生後 90 日からは、平均スコア \pm SD : 1.03 ± 0.27 (LC : 0.61 ± 0.28 、GC : 1.26 ± 0.25 、GM : 2.00 ± 0.38 、P : 0.32 ± 0.13) を呈し、さらに、生後 91 日から生後 120 日では、平均スコア \pm SD : 1.05 ± 0.42 (LC : 0.88 ± 0.44 、GC : 1.12 ± 0.55 、GM : 1.50 ± 0.60 、P : 0.38 ± 0.18) と平均スコアは 1.0 以上が継続し、生後 121 日から生後 198 日までは、平均スコア \pm SD : 1.25 ± 0.59 (LC : 1.25 ± 0.75 、GC : 1.25 ± 0.75 、GM : 1.50 ± 0.99 、P : 0.75 ± 0.25) と高い傾向で推移した (図 9)。

一方、性別による発生頭数は、雄が 56 頭中 33 頭 (58.9%)、雌が 56 頭中 23 頭 (41.1%)、平均スコアでは、雄 1.97 ± 1.27 、雌 1.91 ± 1.35 でどちらも性別間に有意な差は認められなかった (図 10)。

表4 胃潰瘍子馬56頭の概要

	性別		初診時内視鏡検査日の生後日齢 (平均日齢±SD)	内視鏡検査の回数
	頭数	雄 雌		
胃潰瘍子馬	56	33 23	4~198 (67.4±35.2)	56

(頭、日齢、回)

	無腺部 (胃盲嚢部)	ヒダ状縁付近 (大弯部)	腺部	幽門部
スコア0				
スコア1				
スコア2				
スコア3				
スコア4				

粘膜は損なわれず赤味を帯びている部分や過角化が見られない。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色を呈し、腺部粘膜は淡紅色で顆粒状粘膜が認められ、幽門部粘膜は淡紅色で平滑に観察される。この状態を正常粘膜とした。

粘膜は損なわれずにいるが、赤味を帯びている部分や過角化の部分がある。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色を呈し、腺部粘膜は淡紅色で顆粒状粘膜が認められ、幽門部粘膜は淡紅色で平滑に観察される。

小さく単独の、あるいは多巣性の傷害。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色だが、潰瘍周囲の粘膜は隆起感が認められる。

大きく単独の、あるいは多巣性の傷害または広がった表面の傷害。無腺部粘膜の色調は淡黄色～白色だが、粘膜は粗像感を呈し、潰瘍部位は瘢痕収縮様に観察される。

明らかな深い潰瘍の領域を伴う傷害。無腺部粘膜の色調は赤みを帯びた黄色を呈し、傷害部位と正常粘膜部位の境界は不明瞭に観察される。幽門部は赤みを帯び平坦であるが、不潔感を呈する。

図6 胃潰瘍傷害の評価(スコア化)

Andrewsら[Andrews,F. et al.(1999)]の提唱したグレード0～4の分類を基準としスコア0、1、2、3、4に区分した。

表5 内視鏡検査時に認められた臨床症状の頭数と割合 (n=56)

臨床症状	頭数* (頭)	割合** (%)
元気減退	49	87.5
腸蠕動異常	47	83.9
哺乳減退	43	76.8
下痢	42	75.0
腹困膨満	26	46.4
腹部違和感	23	41.1
歯軋り	15	26.8
流延	7	12.5

* : 複数の症状を示したものもあわせて加えている。

** : 総頭数に対する個々の症状の占める割合を示している。

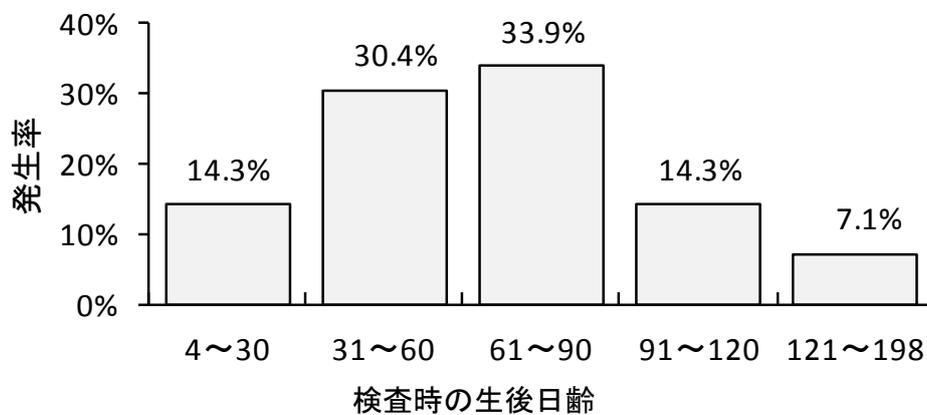


図9 内視鏡検査時の子馬日齢別胃潰瘍発生率 (n=56)
 内視鏡検査時の日齢における56頭の胃潰瘍の発生頭数を示す。
 胃潰瘍発生時期は生後31日齢から90日齢が64.3% (56頭中36頭)
 と他の日齢と比べ発生頭数が高い傾向にある。

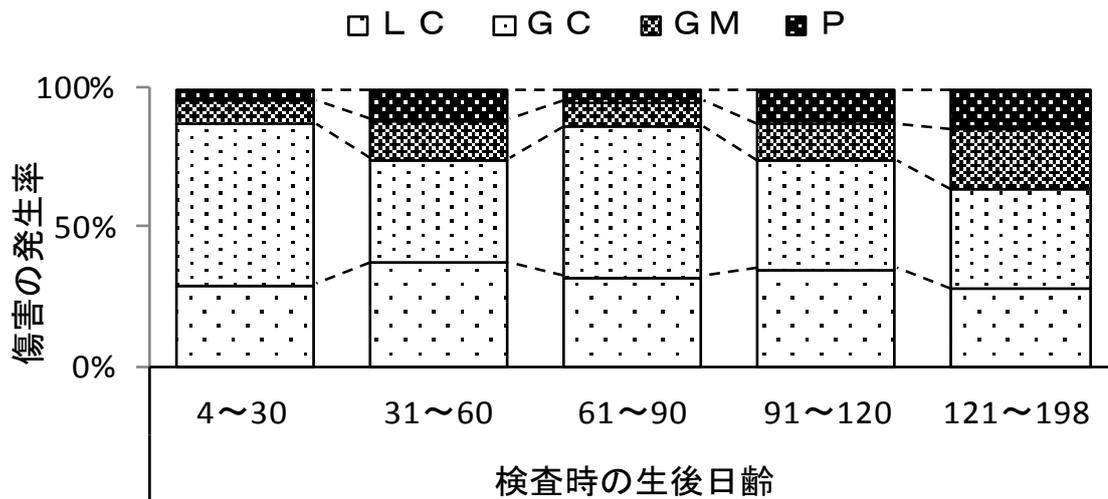


図8 胃粘膜各部の傷害の分布

*LC: 小弯部、GC: 大弯部、GM: 腺部、P: 幽門部

各日齢における各粘膜のスコア1から4の傷害が観察されたものは、無腺部(LC, GC)では56頭中47頭(83.9%)、腺部(GM)では55頭中19頭(34.5%)および幽門部(P)では42頭中11頭(33.3%)となり、傷害は無腺部に集中している(図8)。また、無腺部の傷害の発生率と腺部、幽門部の発生率に有意な差が認められる($p < 0.05$)。

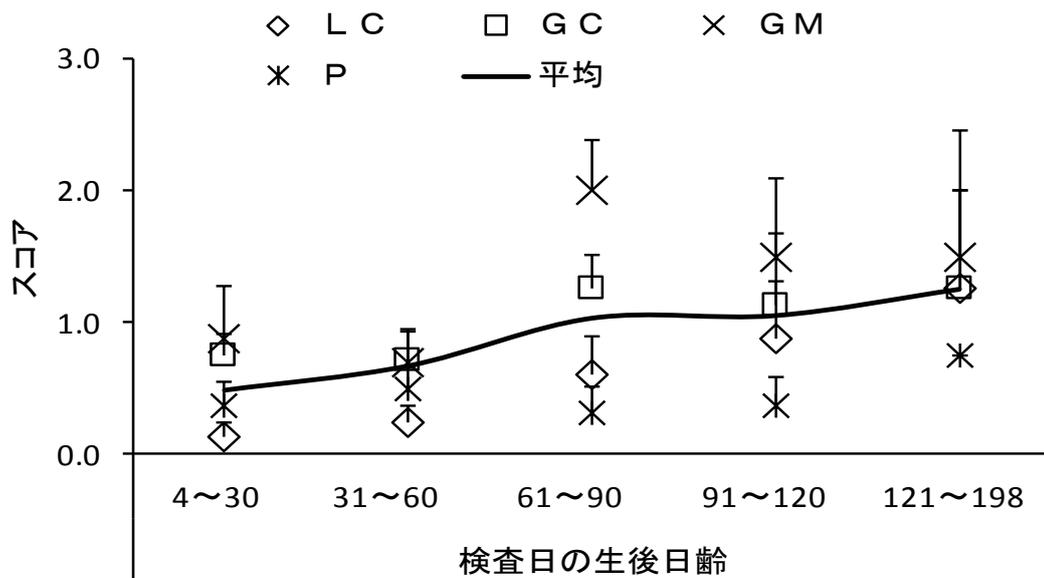


図9 胃潰瘍罹患子馬の日齢ごとの各粘膜の平均スコア

* LC:小弯部、GC大弯部、GM:腺部、P:幽門部

生後30日までは、各粘膜の平均スコアは1.0以下であるが、生後61日から生後90日および生後91日から生後120日では、平均スコアは1.0以上が継続し、さらに、生後121日から生後198日まで平均スコアは高い傾向で経過する。

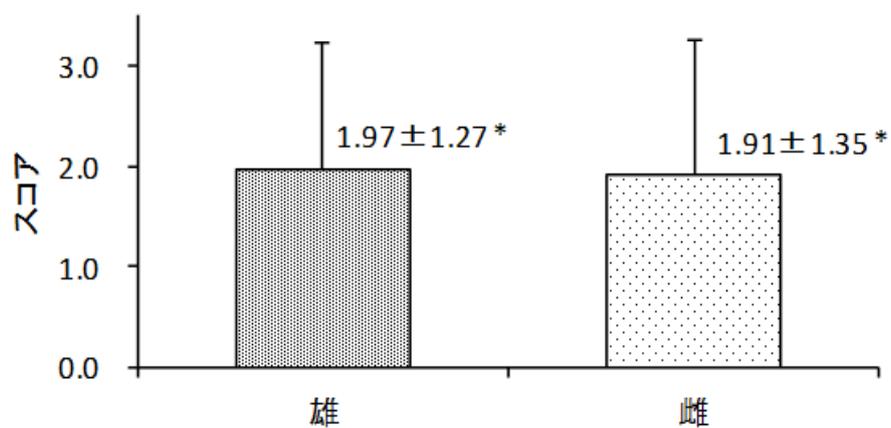


図10 子馬の性差による潰瘍の平均傷害度

*スコアの平均値±SD 雄:n=33、雌:n=23

性別による発生頭数は、雄が56頭中33頭(58.9%)、雌が56頭中23頭(41.1%)、スコアでは雄1.97±1.27、雌1.91±1.35で性別間に有意な差は認められない。

第3項 考察

胃潰瘍罹患子馬の臨床症状は、元気減退、腸蠕動異常（亢進、停滞）、食欲減少および下痢が多く見られ、歯軋りや流涎は少ない傾向にあった。Andrews らは、子馬の胃潰瘍の臨床症状に歯軋りや流涎がしばしば見られる。この場合十二指腸でも潰瘍が発生し、十二指腸の狭窄のため胃内容物の通過障害を呈し、胃内容物が逆流する結果、逆流性の胃食道潰瘍を併発し前述した症状を呈するとしている [1]。今回の調査では、十二指腸について内視鏡検査は行っておらず、十二指腸の傷害を確認していないため、歯軋りや流涎の臨床症状が少なかった理由については不明である。また、子馬では4か月齢までに無腺部で胃潰瘍に罹患した場合、多くは症状を示さず自然治癒の経過をとるとされている [4、5、37、45、46]。今検査では、本章に示す通り、胃潰瘍の罹患の日齢が生後90日頃までに多くみられ、潰瘍の発生部位の83.9%が無腺部に集中していた。つまり、前述した報告にある生後4か月齢以内の時期である。なおかつ、潰瘍の病変は無腺部に多く観察された。しかし、元気減少、腸蠕動異常、哺乳減退、下痢、などの臨床症状が認められたが、この結果についての説明には至らなかった。しかしながら、今回認められた子馬胃潰瘍の臨床症状は、一般消化器病と同様であり、臨床症状のみでは子馬胃潰瘍の診断は難しいと思われた。

胃潰瘍に罹患した子馬の生後日齢は、生後31日から生後90日が、ほかの日齢（生後4日から生後30日および生後91日から生後198日）より多く発生していた。さらに、生後31日から生後90日の期間で見れば56頭中36頭（64.3%）となり、わが国における子馬胃

潰瘍の発生時期は、生後約 30 日から生後約 90 日が多発時期と推測された。また、重篤化する呼吸器疾患 (*Rhodococcus equi* の感染による肺炎など) や消化器疾患 (*Equine Rotavirus* (ERV) の感染による下痢症など) へ罹患するのもこの時期である [61、62]。子馬が、これらの疾病へ感染し重篤化した場合、子馬がストレスを受け胃潰瘍発生の要因となりうることの想像は容易である。

検査した期間をとおして、胃粘膜の病変の 83.9%は無腺部 (ヒダ状縁に隣接した小穹部および大穹部) に集中しており、諸外国の報告 [3、27、37] と同様の結果であった。これは第 1 章で述べたとおり、子馬における胃の粘膜の発達の過程や、胃の構造が背景にあると推測される。吉原らは、子馬の胃潰瘍がヒダ状縁に隣接した無腺部に好発する理由として、ヒダ状縁は重層扁平上皮の末端で、その表面は角化上皮から成り、腺部上皮に比べ硬くしかも腺部へせり出しているため物理的に剥離しやすいうえ、ヒダ状縁部分の血管網は腺部に比べれば著しく粗であるため潰瘍発生の防御作用である血流量の増加が起こりにくく、潰瘍の好発部位となっていると説明している [52]。

筆者らが過去におこなった研究では、子馬胃潰瘍の発生部位が無腺部で 85%以上、腺部では 60%と報告したが、今回の検査においては無腺部の発生率は同様であったが、腺部における発生率が 34.5%と低い傾向にあった。この結果については不明である。

また、今回の検査において、大穹部に傷害が多くみられたのは、子馬の哺乳期間の腺部は表面の粘液細胞から分泌された粘液により胃酸から保護されており、消化液は活性化されていない。一方、無腺部 (小穹部、大穹部) の保護粘液細胞は乏しく、胃酸からの保護

は専ら唾液による緩衝作用が主であり、さらに、哺乳期間中は母乳による緩衝作用と粘膜上皮の増生である [35]。馬の胃の外観はU字型をしており、粘膜部分においては、噴門部から腹側方向に連続して幽門部が観察される小弯部と、噴門部の対局側に腺部である広い胃底が幽門部へと繋がっている大弯部である [51]。そのため、哺乳した乳汁や子馬の唾液が胃内へ流入した場合、胃酸の緩衝効果は噴門部付近、大弯部よりも小弯部が大きいと考えられる。この馬の解剖学上および機能上の胃の相違が、傷害部位や胃潰瘍のスコアの相違に現れ特に大弯部において頻繁におこると推測する。

日齢ごとの各粘膜の平均スコアにおいて、生後直後（生後6日）から生後60日までは平均スコアは1.0以下で推移しているが、生後61日から生後198日には、1.0以上であった。つまり、子馬が胃潰瘍を罹患した場合、その罹患日齢が進むほどスコアが高くなっており重篤化していると推測される。その上、生後60日以降は当地域における離乳時期とほぼ一致する。軽種馬飼養標準 [60] では、子馬の離乳時期の適期を生後180日前後としているが、当地日高地方においては一般的に生後100日頃からの離乳が多い。健康な子馬の胃粘膜は母乳と子馬の唾液により、無腺部上皮の増殖を刺激し粘膜を成熟させ離乳に備えている [35]。離乳処置は子馬を育成する上で不可欠なことであるが、弊害として急激な飼料の変換などの飼養管理失宜や母馬との隔離によるストレスにより、体重の減少および移行（液性）免疫から細胞性免疫への過渡期であるため、免疫力の低下が考えられる。また、成長期の子馬は母馬と同居している間、母馬に与えられた濃厚飼料を大量に盗食することがある [57]。子馬が盗食をすることで、哺乳の減少、唾液分泌の減少を来し、離乳する

以前に子馬の胃粘膜の正常な発達を妨げることが考えられる。このことが生後 60 日を過ぎてからの胃潰瘍発生の内的な要因と推測される。

性別による発生頭数および平均スコアに有意差が認められなかった。Rabuffo ら [43] は、2 歳から 7 歳の現役競走馬 260 頭（去勢馬、未經産雌馬、雌ロバ、雄馬および 4 歳以下のロバ）について、性差による胃潰瘍の発生を調査した結果、潰瘍のスコアにおいて有意差はないが、胃潰瘍の重傷度は雌馬の方が低い傾向にあったと報告している。今回の検査においては雌が若干低い傾向にあるが、雄、雌ともにスコアは変わらない結果であった。

第4項 小括

筆者は、子馬胃潰瘍の発生の原因には外的な要因と内的な要因が複雑に関係していると考えている。

外的な要因として、子馬胃潰瘍の発生日齢時期の種々の感染症を主体とした疾病が挙げられる。子馬胃潰瘍の発生日齢は、今回の検査において、生後 31 日から生後 90 日までが多かった。この時期は、*Rhodococcus equi* の感染による肺炎や *Equine Rotavirus* (ERV) の感染による下痢症の罹患時期と同じくし [61]、発熱、下痢などによる哺乳の減少、体力の低下などの精神的、肉体的ストレスは胃の血流量の減少を招き、胃潰瘍発生の要因となり得る [13、17、25]。

一方、内的な要因としては、当地域における子馬の離乳時期が挙げられる。第1章では、健康な子馬の胃粘膜は生後 90 日ごろまでに成熟をして1歳馬と同様に観察された。しかし、本章において胃潰瘍の発症する時期は生後 31 日から生後 90 日に多いことを述べた。当地域の一般的な離乳開始時期は、生後 100 日前後である。これは、軽種馬飼養標準において離乳時期を生後 180 前後としているよりも早期に離乳が開始されており、早期の離乳処置と飼養管理失宜による離乳前の濃厚飼料の大量の盗食は、子馬の胃粘膜の発達を妨げ、胃潰瘍の発生を助長する可能性があり、外的な要因で述べた感染症への罹患による発熱、下痢などによる哺乳の減少、体力の低下などの影響を受ければ、胃潰瘍の発生の可能性がさらに増大する。また、日齢ごとの各粘膜の平均スコアによれば、日齢が進むにつれ平均スコアが上昇していることが解る。特に生後 60 日以降は平均スコアが

1.0 をうわまわっていることから、当地域における離乳時期が潰瘍の発生に関連していると推測される。

第3章 子馬の落屑と潰瘍発生との関係

緒言

無腺部の粘膜表面から脱落する重層扁平粘膜の角化した粘膜を落屑と呼んでいる。第1章において、健康な子馬に見られた落屑は、重層扁平上皮である無腺部において観察された。この部位は胎児後期から粘膜上皮細胞が増え薄い角化した上皮細胞に覆われた層に発達すると言われている [25、34]。子馬は生後直後（2日目頃）から胃酸の分泌が始まり胃内の pH は 2 以下となる [23]。子馬の無腺部は種々の刺激を受けながら強固となっていく。つまり、重層扁平上皮は脱落と再生を繰り返しながら強固な粘膜となる。このことは正常な生理的粘膜の入れ替わりと考えられる。しかし、この生理的粘膜の入れ替わりの時期は、第2章でのべたとおり子馬胃潰瘍の発生時期とも重複し、子馬が疾病等何らかの理由により胃内の pH の緩衝作用のある唾液や乳汁の分泌量や哺乳量が減少した場合、上皮粘膜の脱落時の重層扁平上皮下の新生粘膜は胃酸に対する防御が極端に減弱し潰瘍の発生の原因となりうることが推測される。本章においては、第1章、において観察された落屑の発現時期に注目し、落屑と潰瘍発生の関連を調査した。

第1項 材料および方法

<供試馬>

検査：落屑と子馬潰瘍の発現状況の検討

第1章で供した子馬5頭（表1 No. 7、8、9、10、11）の平均生後日齢（ 31.2 ± 1.5 日、 61.6 ± 1.4 日、 87.0 ± 4.1 日、 123.3 ± 1.5 日）と第2章で供した胃潰瘍子馬56頭の内、上記子馬5頭と同時期の平均生後日齢の個体の生後25日、26日、29日、36日（3頭）、37日（平均生後日齢 32.1 ± 5.3 日）、生後54日（2頭）、57日、59日、60日（2頭）、61日、62日（2頭）、66日、68日（3頭）（平均生後日齢 61.5 ± 4.9 日）、生後77日（2頭）、80日、81日、83日、86日、87日、92日、94日（平均生後日齢 84.1 ± 6.1 日）および生後107日、109日、113日、115日、121日、128日（平均生後日齢 115.5 ± 7.8 日）の合計35頭（雄22頭、雌13頭）を抽出し、潰瘍の発生と落屑発現の関連を調査した。検査した合計頭数は40頭、（雄26頭、雌14頭）、検査回数は55回であった（表6）。

<方法>

内視鏡検査

第1章、内視鏡検査で示した方法に準じた。

検定方法

各粘膜における落屑の発現率をピアソンの相関係数およびtの検定によりおこなった。

第2項 成績

検査：落屑と子馬潰瘍の発現の検討

第1章、表1で用いた健康な子馬の検査平均日齢において観察された落屑と、同時期の胃潰瘍子馬35頭を抽出し観察された落屑の、無腺部（小弯部、大弯部および胃盲嚢部）における発現状況は、健康子馬と胃潰瘍子馬の各粘膜部位間の有意差は認められないが、健康な子馬と胃潰瘍子馬の小弯部および大弯部でそれぞれ強い相関関係が認められたが（小弯部 $r=0.72$ 、大弯部 0.85 ）、胃盲嚢部においては相関が認められなかった。また、生後120日においては、落屑の発現率が高い傾向にあり（図13赤点線）、胃潰瘍子馬の胃粘膜においては落屑と潰瘍が混在しており、落屑は生後116日齢まで観察された（図14）。

また、胃潰瘍子馬で観察された各粘膜の落屑と潰瘍の発現を比較すると、両者の小弯部および胃盲嚢部では相関関係は認められないが、大弯部においては強い相関関係が認められた（ $r=0.90$ ）（図15）。

表6 供試子馬の概要

供試子馬	頭数	性別		検査時平均日齢±SD	検査回数
		雄	雌		
健康子馬 (表1No. 7、8、9、10、11)	5	4	1	31.2±1.5 61.6±1.4 87.0±4.1 123.3±1.5	20
胃潰瘍子馬	35	22	13	32.1±5.3 61.5±4.9 84.1±6.1 115.5±7.8	35
合計	(40)	(26)	(14)		55

* (): 実頭数

頭、日齢、回

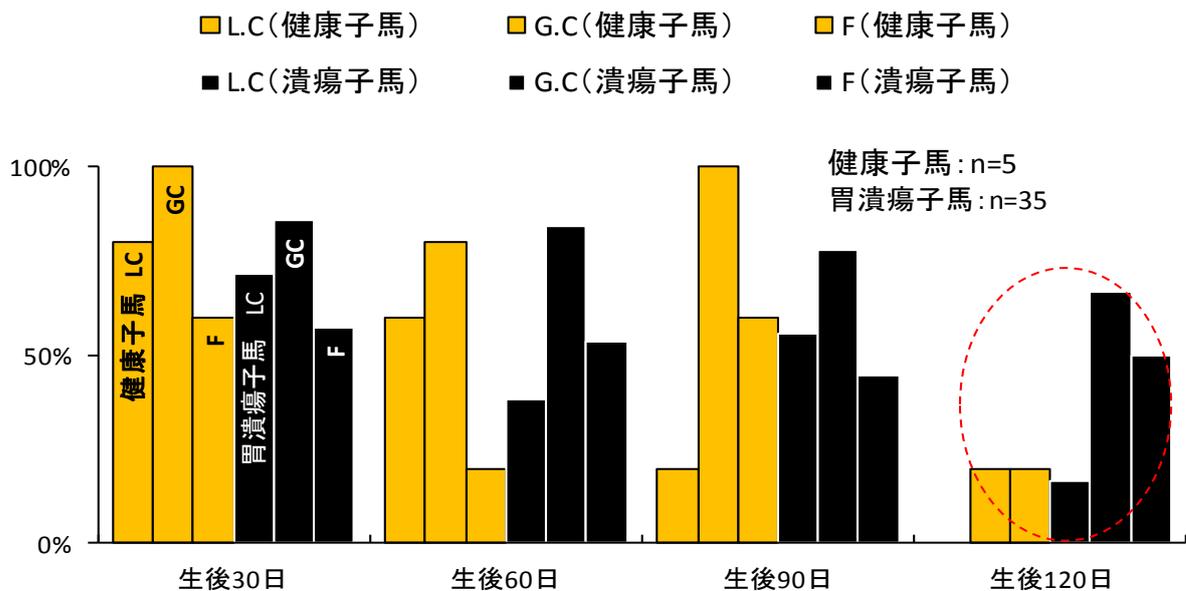


図13 健康子馬および胃潰瘍子馬の落屑の発現率状況

L.C:小弯部、G.C:(GC)、F:胃盲嚢部

健康子馬(生後30日:平均31.2±1.5日、生後60日:平均61.6±1.4日、生後90日:平均87.0±4.1日、生後120日:平均123.3±1.5日)

胃潰瘍子馬(生後30日:平均32.1±5.3日、生後60日:平均61.5±4.9日、生後90日:平均84.1±6.1日、生後120日:平均115.5±7.8日)

健康子馬と胃潰瘍子馬の各粘膜において有意差は認められないが、健康な子馬と胃潰瘍子馬の小弯部および大弯部で強い相関関係が認められる(小弯部 $r=0.72$ 、大弯部 0.85)。胃盲嚢部では相関が認められない。また、生後120日においては、胃潰瘍子馬の発現率が高い傾向にある(赤点線)。

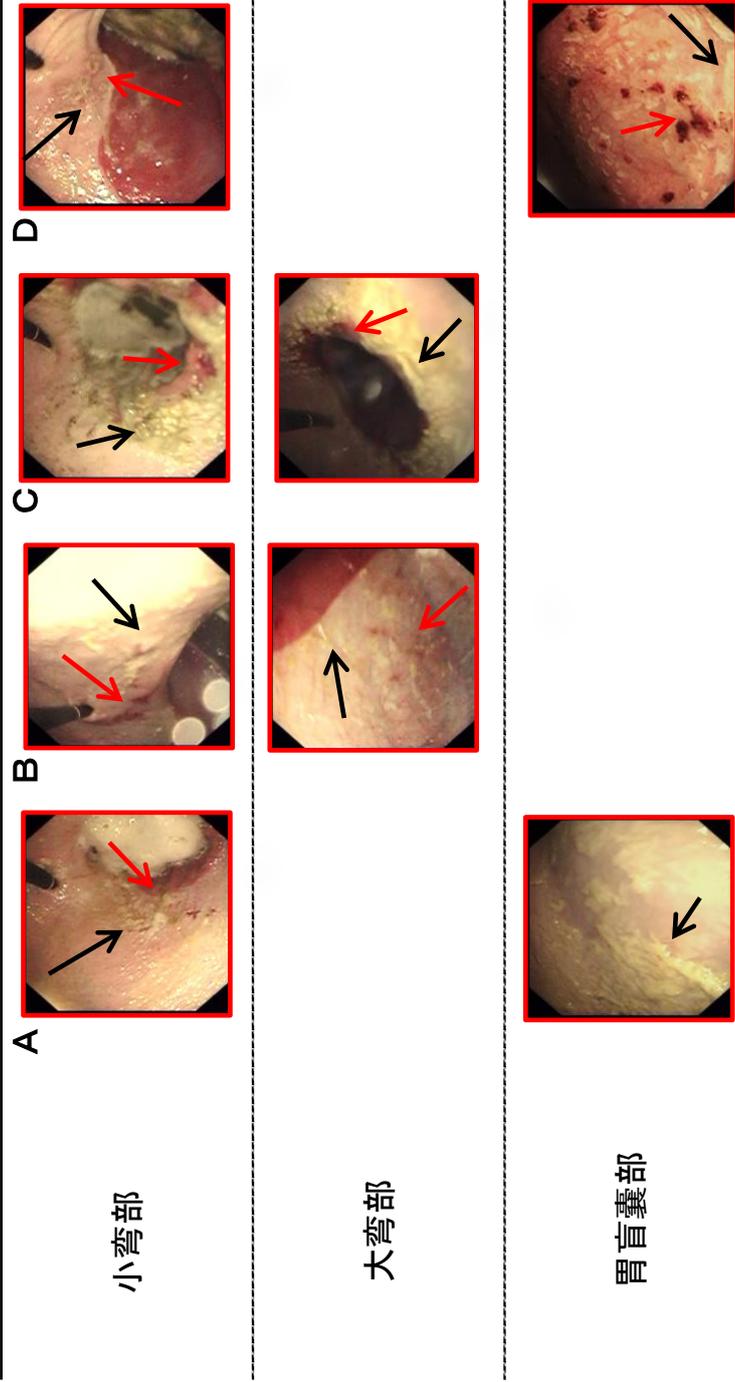


図14 胃潰瘍を発症した子馬において観察された落屑を示す

* →: 落屑、→: 潰瘍

* A: 生後32日(雌)、B: 生後63日(雌)、C: 生後88日(雌)、D: 生後116日(雄)
 健康な子馬においては落屑は生後90日頃以降は観察されないが、胃潰瘍を発症した子馬の胃粘膜では各日齢、各粘膜部位において落屑は観察される。

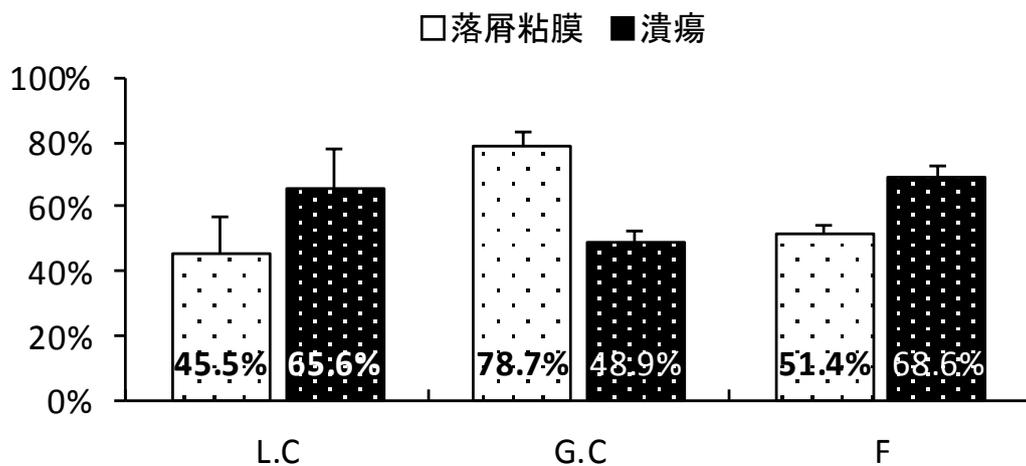


図15 胃潰瘍子馬における粘膜別の落屑と潰瘍の発生状況 (n=35)

LC:小弯部、GC:大弯部、F:胃盲囊部

胃潰瘍子馬における粘膜別の潰瘍発生状況と落屑の発生状況を示している。両者の小弯部および胃盲囊部では相関関係は認められないが、大弯部においては強い相関が認められる($r=0.90$)。

第3項 考察

Murray は、子馬の胃の無腺部における落屑は、生後約 30 日齢に落屑が見られ生後 40 日齢までには観察されなくなったとしている [24]。また、Bain らは、日齢や粘膜部位は不明ではあるが、新生子馬の無腺部における落屑と潰瘍の混在を示している [3]。今回の検査において、健康な子馬と胃潰瘍子馬の小弯部および大弯部で落屑の発現に強い相関関係が認められたが（小弯部 $r=0.72$ 、大弯部 0.85 ）、胃盲嚢部では相関が認められなかった（図 13）。しかし、第 1 章で述べたとおり、健康な子馬の落屑は生後約 90 日齢までには観察されなかった。しかしながら、本章では胃潰瘍子馬において、生後 116 日まで落屑が確認された（図 14）。また、胃潰瘍子馬における落屑は、大弯部において潰瘍の存在と落屑の発現に、強い相関関係が認められた（ $r=0.90$ ）（図 15）。つまり、子馬の胃の無腺部において健康な場合も潰瘍に罹患している場合にも常に落屑は存在していることが確認された。

落屑は、子馬の無腺部粘膜の発達過程における入れ替え現象として捉えられているが、無腺部における潰瘍形成に対する防御因子は、この粘膜の入れ替え現象、言い換えれば、粘膜の落屑現象が主体となっている。無腺部粘膜が剥離した後の防御の減弱した新生粘膜に対し胃酸による浸食がなされ、潰瘍に発展するのか、あるいは、潰瘍に罹患しその防御あるいは再生効果として粘膜の剥離が起こるのかは不明であるが、その病態には落屑の存在が関与していると推測される。また、特に大弯部においては、第 2 章に述べたとおり、落屑現象の遅延が潰瘍の治癒あるいは潰瘍の進行に影響を与えている

ことが推測される。

第4項 小括

落屑は、健康な子馬においては、無腺部粘膜の発達に関与し、無腺部全体において、生後 90 日頃までには見られなくなるが、胃潰瘍に罹患すると、胃粘膜の防御あるいは再生のため、脱落と再生を繰り返す結果、通常よりも長く存在することが推測された。また、潰瘍の修復する速度は、大穹部よりも小穹部が遅いとの報告があるが [15]、今回の検査において胃潰瘍に罹患した胃粘膜について、無腺部各部位の回復の相違は認められなかった。しかし、胃潰瘍罹患子馬では大穹部において、潰瘍と落屑に強い相関が認められた。つまり、子馬が胃潰瘍を発症した場合、大穹部においては落屑が長く認められ、潰瘍の治癒あるいは潰瘍の進行に影響を与えていることが推測された。

第4章 子馬胃潰瘍に対する治療効果の経時的観察

緒言

馬の胃潰瘍は、胃酸、ペプシン、胆汁酸などによる胃粘膜に対する攻撃因子と胃粘液、緻密な粘膜細胞の構造、粘膜血流の増加、重炭酸塩の分泌などによる防御因子の均衡が崩れ、攻撃因子が優位となって胃粘膜を浸食し発生する[5, 49]。Andrews らおよび Nadeau ら [2, 37] は馬胃潰瘍の治療薬として以下の薬物を上げて説明している。胃酸の中和を主作用とする薬剤には、アルミニウム水酸化物(Aluminum hydroxide)・マグネシウム水酸化物(Magnesium hydroxide)である商品名、マーロックス(Maalox)が多く使用されている。しかし、当該剤は、胃内の pH を上昇させるが、その作用時間は短いため3時間から6時間ごとに投与しなければならない。そのため、畜主の馬看護の労力負担が大きい。粘膜血流量の増加をさせる効果のある薬剤は、プロスタグランディン誘導体がある。当該剤は、粘膜への刺激によって、粘膜保護を高め、重炭酸塩の生産を高めることで胃潰瘍の治療、発生に効果がある。しかし、人医領域において、疝痛、下痢、胃鼓張症の報告があり、馬においてもこれらの副作用の可能性が否定できない。また、アルミニウム水酸化物である Sucralfate は潰瘍表面の蛋白質と結合し、皮膜を形成し粘膜を保護、修復、ペプシンの分泌を抑制およびプロスタグランディン E₂ を増加させ、胃の血流を増加する。しかし、馬の潰瘍治療に大きな効果はなく、後段で述べる H₂ 受容体拮抗薬との併用でその効果がある [37]。さらに、潰瘍治療の補助剤として、Bethanechol

は、胃の運動を促進し胃内容物の停留解消に効果があると報告している [2]。制酸作用剤としては、 H_2 受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害剤が挙げられる。この 2 剤の相違は、 H_2 受容体拮抗薬は、胃の壁細胞にあるヒスタミン受容体を競合的に拮抗することにより、胃酸の分泌を抑制する。一方、プロトンポンプ阻害剤は、壁細胞にあるプロトンポンプ ($H^+, K^+ ATPase$) を阻害し、その効果は H_2 受容体拮抗薬に比べて持続的である。

この 2 種の制酸作用剤は、近年の馬潰瘍治療として汎用され、子馬の胃潰瘍の治療にも多く使われており、Murray ら [23] は、プロトンポンプ阻害剤を投与しその後 H_2 受容体拮抗薬を 8 週間に亘って投与、内視鏡にて観察して、胃潰瘍に罹患した胃粘膜の修復に効果があったとしている。しかし、この 2 剤それぞれを単独で胃潰瘍子馬に投与し、その効果を経時的に内視鏡にて観察した報告は見あたらない。

本章では、子馬の胃潰瘍の治療の主軸となるこの 2 剤をそれぞれ単独で投与し、経時的に内視鏡にて胃粘膜の修復の状況を検討した。さらに、この結果を検討することにより、臨床現場における子馬の胃潰瘍の治療について、投与薬剤の的確な効果を把握し、薬剤の投与の継続あるいは中止の時期の適期を知り、子馬の胃潰瘍の治療対策の一助とすることを目的とした。

また、実験に供した子馬の投与前、投与後のそれぞれの血液検査を行ってこの 2 剤の子馬に与える影響についても検討した。

第1項 材料および方法

検査：2種類の制酸作用治療薬（プロトンポンプ阻害薬と H₂ 受容体拮抗薬）投与後のスコアの変化と胃粘膜面の変化の検討

<供試馬>

胃潰瘍と診断された子馬 19 頭の中の 10 頭（雄 6 頭、雌 4 頭、平均投与時日齢 80.6 ± 27.3 ）に対し、人医用抗潰瘍剤のプロトンポンプ阻害薬（薬品名：オメプラゾール(Omeprazole)商品名：オメプラール アストラゼネカ K.K (AstraZeneca PLC) 大阪市) を投与し、オメプラール投与群（以下オメプラール群）とした。また、9 頭（雄 6 頭、雌 3 頭、平均投与時日齢 54.9 ± 26.7 ）に人医用抗潰瘍剤の H₂ 受容体拮抗薬（薬品名：シメチジン (Cimetidine) 商品名：タガメット 大日本製薬株式会社 ((現)Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.) 大阪市) を投与し、タガメット投与群（以下タガメット群）とした。これらの 2 つの投与試験に供した子馬について、投与時、投与後および最終検査日に内視鏡検査を行い、胃粘膜とスコアの変化を検査した。

検査に供した 19 頭の治療時の診断病名は、白痢 6 頭、胃潰瘍 4 頭、ロタウィルス感染症 3 頭、腸炎 2 頭およびロドコッカス肺炎、関節炎、角膜炎がそれぞれ 1 頭であった。さらに、出生時重度の胎便停滞を発症した虚弱子馬 1 頭であった（表 7）。

また、投与時、最終検査日に、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘマトクリット値(Ht)、フィブリノゲン値(Fib)、血清総タンパク値

(Tp)、アルブミン値(Alb)およびグロブリン値(gl)の項目について血液検査をおこなった。

血液検査頭数は、投与前の頭数 19 頭全頭の検査がされたが、投与後の検査頭数は、オメプラール群は 4 頭、タガメット群は 2 頭の合計 6 頭であった (表 8、9)。

<方法>

薬剤投与方法及び投与期間

オメプラール群は、2mg/Kg を 1 日 1 回、経口投与した。投与期間は、4~14 日間 (平均投与日数 8.2 ± 3.2) であった。タガメット群は、20~40mg/Kg を 1 日 3 回、経口投与した。投与期間は、3~30 日間 (平均投与日数 9.8 ± 8.5) であった (表 7)。

近年、わが国においてもペースト状の動物用オメプラゾール製剤の入手が可能となったが、検査当時は入手困難であった。使用したオメプラールは人医用であった。この剤形は腸溶剤の錠剤形状のため、子馬に投与するためには粉碎し懸濁液として使用した。その場合胃酸による当該剤が失活 [39] する可能性を考慮し酸中和剤 (薬品名：アルミニウム水酸化物(Aluminum hydroxide)・マグネシウム水酸化物(Magnesium hydroxide)商品名：マーロックス(Maalox)アステラス製薬 K.K(Astellas K.K) 東京 以下マーロックス) 100ml から 150ml を投与時に同時併用した。

検査に供した子馬は症状に応じて補液、抗生剤等の対処療法も併用された。

血液検査

検査方法は赤血球数(RBC)・白血球数(WBC) (自動血球計数装置 K100、東亜医療電子工業、東京)、ヘマトクリット値(Ht) (遠心法)、フィブリノゲン値(Fib) (イアトロセット Fbg 三菱化学ヤトロン、東京)、血清総タンパク値(Tp) (自動分析装置 7020、日立、東京)、アルブミン値(Alb)およびグロブリン値(gI) (電気泳動装置 A E S 310、オリンパス、東京) であった。また、ロタウィルスの有無については、ラテックス凝集反応 (ロタレックスドライ、第一科学薬品、東京) を行った。

内視鏡検査

第1章、内視鏡検査で示した方法に準じた。

内視鏡検査はオメプラール群またはタガメット群では、初診時内視鏡検査 (以下初診時)、投与後内視鏡検査 (以下投与後)、最終内視鏡検査 (以下最終時) におこない、それぞれの検査間隔は5日から7日であった。

潰瘍の傷害程度の判定

第2章、潰瘍のスコア化した傷害度の判定に準じた。

治療効果の検定

各粘膜の平均スコアを t 検定により判定した。

第2項 成績

検査：子馬胃潰瘍に制酸作用治療薬（プロトンポンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬）投与後のスコアと胃粘膜の変化

オメプラール群；初診時において、平均スコアが 2.9 ± 0.9 を呈していたが、最終時においては、 0.3 ± 0.0 を呈し、初診時および最終時の間に有意な差が認められた ($p < 0.05$) (図 16)。さらに、無腺部の各部位における初診時と最終時の平均スコアにおいても有意な差が認められた ($p < 0.01, 0.05$) (図 17)。また、治療した同一馬の無腺部の内視鏡検査においても初診時、投与後および最終時の平均スコアに有意な差が認められ、暫時、胃粘膜の修復が確認された ($p < 0.05$) (図 18)。当該子馬の臨床症状は改善され、その後胃潰瘍の再発はなかった。

タガメット群；初診時の平均スコアは、 1.5 ± 0.0 、最終時では 1.3 ± 0.0 を呈し、初診時と最終時の平均スコアに有意な差を認めなかった (図 16)。また、無腺部の各部位における初診時、投与後および最終時の平均スコアは、小弯部 (LC：初診時 2.4 ± 0.4 、最終時 0.9 ± 0.3) に有意な差が認められたが ($p < 0.01$)、大弯部、胃盲囊部において差は認められず、大弯部においては、初診時と最終時は、同等のスコアを呈し、胃盲囊部においては上昇する傾向にあった (図 17)。また、この群の同一馬の内視鏡検査では、初診時、投与後および最終時の平均スコアに有意な差は認められなく、胃粘膜の修復も認められなかった (図 19)。

オメプラール群の投与期間は4～14日間 (平均 8.2 ± 3.2 日間) で

あった。タガメット群の投与した期間は3～30日間（平均 9.8 ± 8.5 日間）で両者には差が認められなかった（表7）。両群は適時内視鏡にて潰瘍の修復状況を確認し、オメプラール群は潰瘍の修復状況および臨床症状の改善を確認し投薬を中止した。一方、タガメット群も同様に内視鏡検査を実施し、一部供用馬の潰瘍の修復がなされていない場合は、オメプラールに変更した。その他の供用馬については、当初から臨床症状が軽度な個体が多く、自然治癒の経過を取ったものもいた。

血液検査結果は、投与前はフィブリノゲン値(Fib)が、オメプラール群は平均 752.0 ± 247.9 mg/dl、タガメット群は 750.0 ± 301.1 mg/dlであった。また、血清総タンパク値(Tp)がオメプラール群で低い傾向にあった。ほかの項目については正常範囲内であった。

投与後のフィブリノゲン値(Fib)は、オメプラール群が 652.0 ± 61.8 mg/dl、タガメット群は 610.0 ± 40.0 mg/dl、変更群は600 mg/dlとなお高い傾向にあった。投与前のオメプラール群の血清総タンパク値(Tp)の低下は、正常範囲内を示した。他の項目については正常範囲内であった（表8、9）。

表7 治療方法の内容

供試子馬	治療頭数	性別	投与時日齢 (平均投与時日齢±SD)	投与量/回/日	投与方法	投与期間 (平均投与日数±SD)	診断病名
		雄 雌					
オメガブルー*群	10	6 4	42~128日齢 (80.6±27.3)	2mg/kg/day P.O		4~14日間 (8.2±3.2)	白痢(6頭)、胃潰瘍(4頭)、ロタウイルス感染症(3頭)、腸炎(2頭)、ロドコッカス肺炎(1頭)、関節炎(1頭)、角膜炎(1頭)、胎便停滞(1頭)
タガメット**群	9	6 3	21~108日齢 (54.9±26.7)	20~40mg/kg/3/day P.O		3~30日間 (9.8±8.5)	
合計	19	12 7					

*薬剤名:オメガブルー(アストラゼネカPLC, 大阪) Maaloxと併用。 **薬剤名:シメヂン(大日本住友製薬 Co.,Ltd., 大阪)

P.O.:経口投与

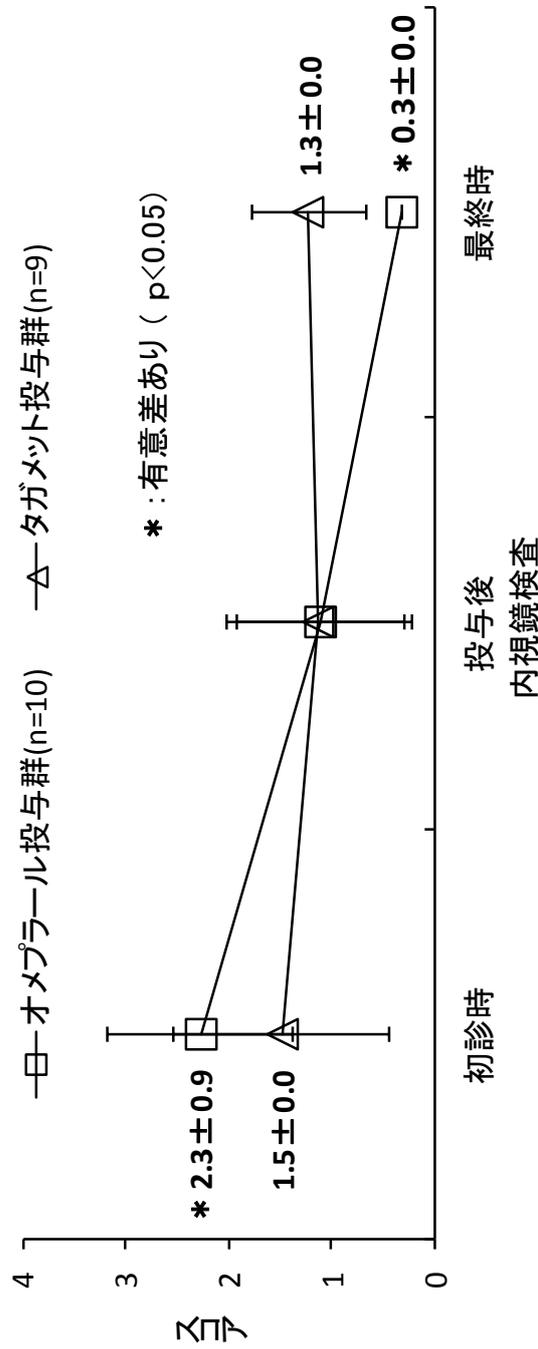


図16 オメプラールおよびタガメット投与後のスコアの変化を示す

グラフ内の数字はスコアの平均値±SDを表す。

初診時：初診時内視鏡検査、投与後：投与後内視鏡検査、最終時：最終内視鏡検査を示す。

オメプラール群は、初診時（投与前）のスコアと最終内視鏡検査のスコアで有意な差が認められる(p<0.05)。一方、タガメット群においては有意な差は認められない。

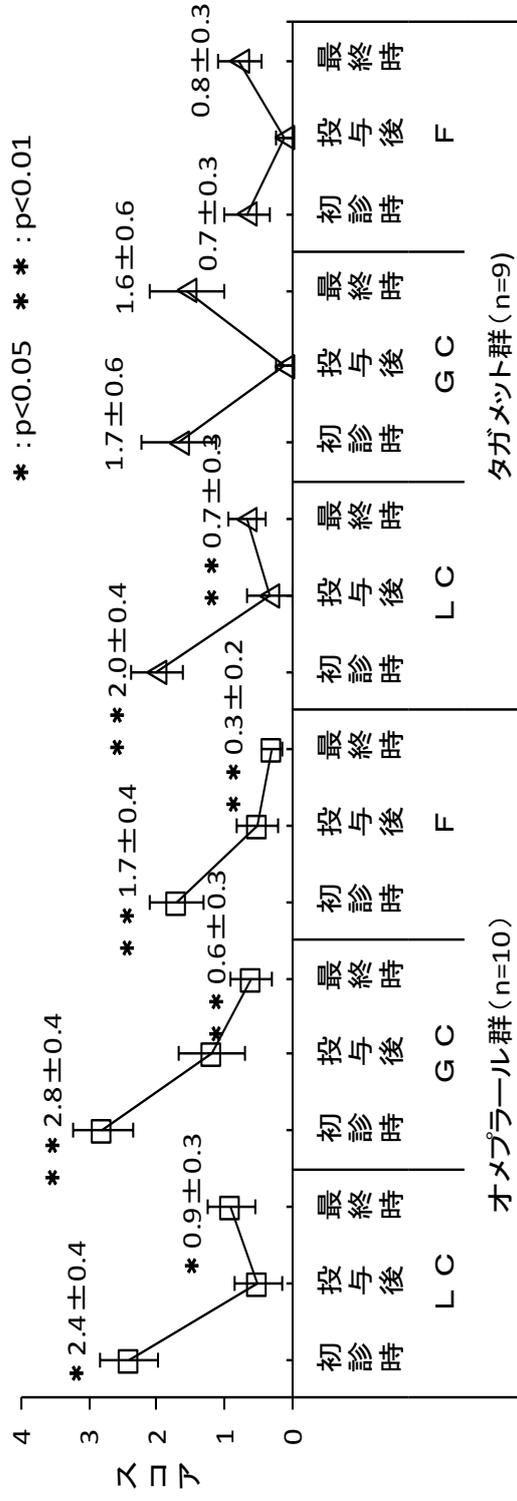


図17 オメプラールおよびタガメット投与後の無腺部の各部位におけるスコアの変化を示す

初診時: 初診時内視鏡検査、投与後: 投与後内視鏡検査、最終時: 最終内視鏡検査を示す

グラフ内の数字は初診時および最終検査時のスコアの平均値 ± SDを表す

LC: 小弯部、GC: 大弯部、F: 胃盲嚢部

初診時と最終時において、オメプラールを投与した群は各粘膜部位共に有意にスコアの改善が認められる(p<0.05, p<0.01)。一方、タガメットを投与した群は小弯部において有意なスコアの改善が認められるが(p<0.01)、大弯部、胃盲嚢部においては、有意差は認められず傷害が悪化する傾向がみられる。

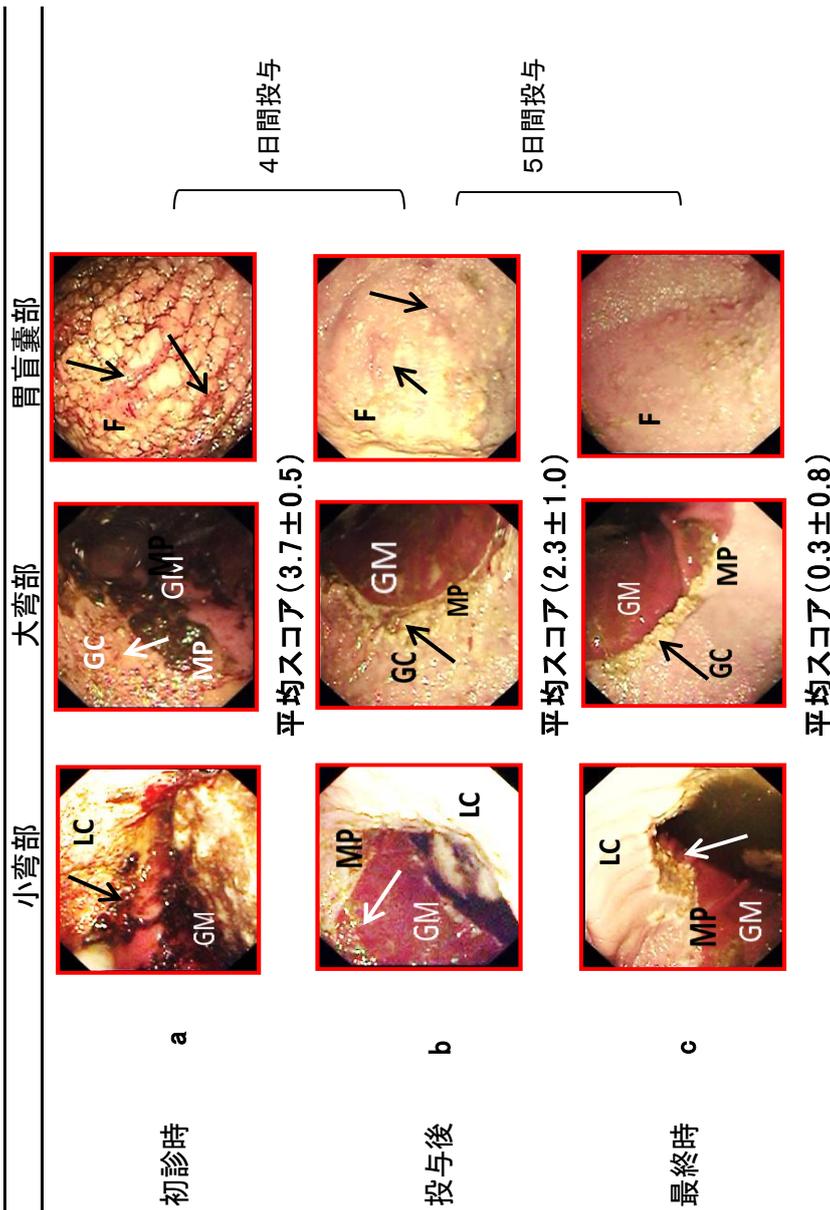


図18 オメプラール投与後の無腺部粘膜の変化 (同一子馬)

LC: 小弯部, G.C: 大弯部, F: 胃盲嚢部 MP: ヒダ状縁 GM: 腺部

* a,b,c間のスコアに有意差あり(p<0.05)、→: 潰瘍部

初診時には無腺部全体でスコア3-4(平均3.7±0.5)の潰瘍が認められるが、投与後4日目にはスコア2-3(平均2.3±1.0)程度に粘膜の修復が認められる。その後最終時には、スコア0-1(平均0.3±0.8)まで改善し、初診時、投与後および最終検査時のそれぞれの間に有意な差が認められる。臨床症状においても食欲の発現、通常便への回復などの改善が認められる。

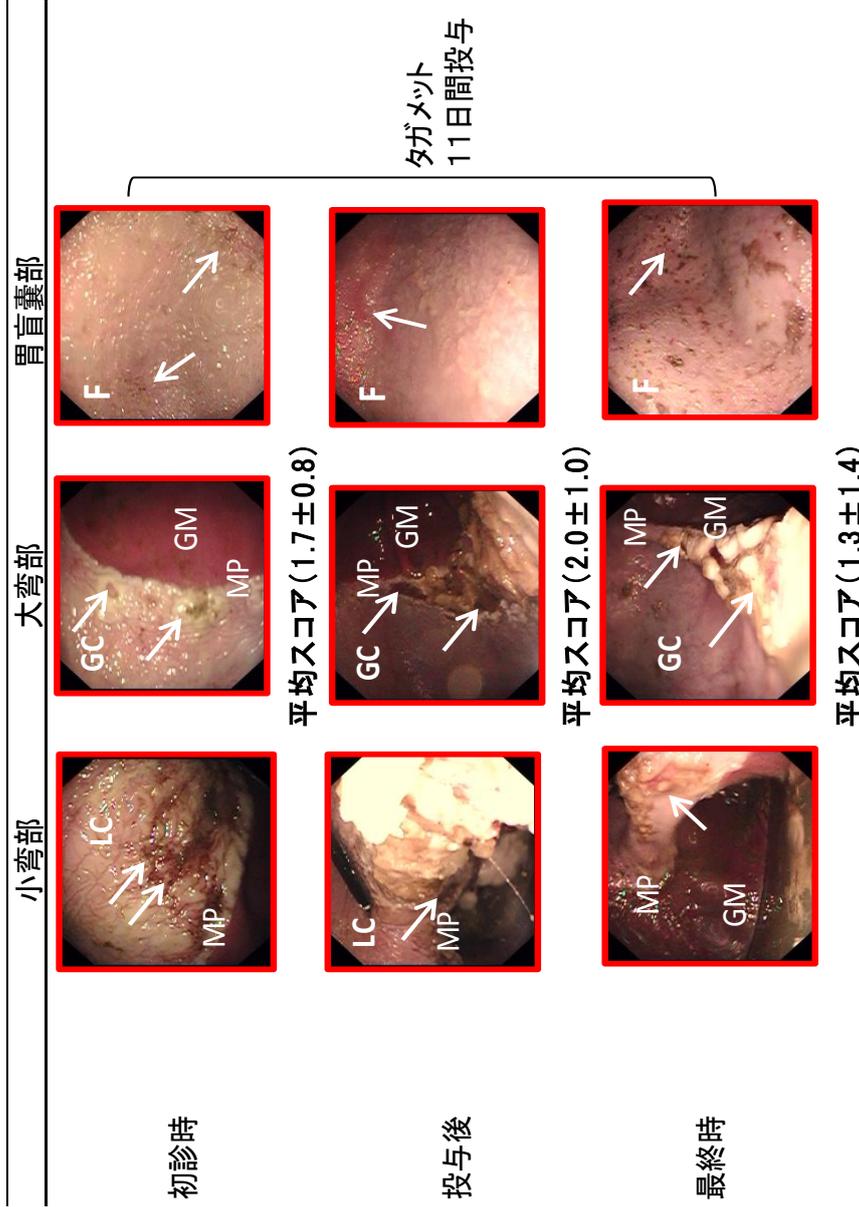


図19 タガメット投与後の無腺部粘膜の変化(同一子馬)
 LC:小弯部、G.C:大弯部、MP:ヒダ状縁、GM:腺部、→:潰瘍部
 タガメットを11日間投与した例では初診時スコア0-2(平均1.7±0.8)、投与後スコア1-3(平均2.0±1.0)、最終時スコア0-3(平均1.3±1.4)となり、初診時、投与後および最終時のそれぞれの間に有意な差は認めず、投与後6日後に行った内視鏡検査では、スコアの平均値は上昇傾向にある。また、臨床症状の改善も認められない。

表8 各薬剤投与前の血液検査所見(n=19)

投与群	血液検査項目 (平均値±SD)									
	RBC($\times 10^4/\mu\text{l}$)	WBC($\times 10^2/\mu\text{l}$)	Ht(%)	Fib(mg/dl)	Tp(g/dl)	A/G	Alb(g/dl)	a ₁ g(g/dl)	a ₂ g(g/dl)	Y g(g/dl)
オメプラーール群(n=10)	971.1±175.8	108.1±69.9	35.1±7.4	752.0±247.9	4.7±0.4	1.1±0.1	2.6±0.2	0.9±0.1	0.6±0.1	0.4±0.14
タガメット群(n=9)	1016.6±100.5	88.7±15.6	39.4±3.3	750.0±301.1	5.3±0.3	1.3±0.1	3.0±0.2	0.3±0.2	0.6±0.1	0.77±0.2

表9 各薬剤投与後の血液検査所見(n=6)

投与群	血液検査項目 (平均値±SD)									
	RBC($\times 10^4/\mu\text{l}$)	WBC($\times 10^2/\mu\text{l}$)	Ht(%)	Fib(mg/dl)	Tp(g/dl)	A/G	Alb(g/dl)	a ₁ g(g/dl)	a ₂ g(g/dl)	Y g(g/dl)
オメプラーール群(n=4)	1002.3±94.3	114.3±16.6	37.6±4.3	652.0±61.8	5.1±0.3	1.4±0.1	2.9±0.2	0.8±0.1	0.6±0.1	0.5±0.1
タガメット群(n=2)	963.0±16.0	122.5±9.5	36.9±1.8	610.0±40.0	5.6±0.2	1.2±0.1	3.0±0.0	0.9±0.0	0.6±0.0	0.7±0.1

第3項 考察

オメプラールとタガメットをそれぞれ単独で子馬胃潰瘍の治療に使用し、その後の経過を内視鏡にて継続的に観察した結果、オメプラールを使用した場合、臨床症状と胃潰瘍のスコアの改善はタガメットを使用した場合より有意に効果があった。これは、現役競走馬に投与した報告と同等であり [37、38]、子馬の胃潰瘍においても有効であることが解った。オメプラールによる治療報告の投与量の多くは 0.7mg/Kg~4mg/Kg が多い [24、27、37、42]。今回、筆者らは子馬に対し、2mg/Kg の投与を基本に実験を行ったところ既報告と同等の結果を得た。なおかつ、その後に胃潰瘍の再発は認められなかった。このことから、子馬にオメプラールを投与する場合の投与量としては、2mg/kg1 日 1 回で満足な結果が得られることが示唆された。

また、オメプラールの競走馬に対しての投与期間は 14 日間の報告が多く、今回の検査によれば投与期間は 4-14 日間（平均 8.2±3.2 日間）と報告との差は認められないが、若干の治療期間の短縮が認められた。これは、現役競走馬では、調教、トレーニング、給餌制限 [7、22、23] などの飼養管理が必要とされ、肉体的や精神的な負荷が加療中も継続される。生産地における子馬の場合は、前述したような負荷がなく、加療中は放牧中止が一般的であり、特別な給餌制限がない。このような相違があるため、胃潰瘍の治療に多くの時間を必要としないことが要因の一つと思われた。

タガメットの効果については、Nadeau ら [37] によれば、H₂ 受容体拮抗薬の Ranitidine の方が Cimetidine であるタガメットよ

り効果が強く、タガメットは最大投与量として 25mg/Kg を 6 から 8 時間ごとに投与すべきであり、より低い投与量の場合には、胃潰瘍のわずかな痛みは和らげることは可能であるが、14 日間から 21 日間の持続投薬が必要とし、また、回復は馬により異なると報告している。また、諸報告 [7, 24] においては、馬（子馬も含まれる）の H₂ 受容体拮抗薬の投与量は、25～60mg/Kg、1 日 3 回である。今回使用したタガメットの投与量は、20～40mg/Kg を 1 日 3 回の投与であるため、タガメットの投与量と投与間隔は適当であった。しかし、タガメットを投与した子馬は、その臨床症状が軽度であったため、現場獣医師が胃潰瘍の予防を念頭にタガメットを処方した可能性が高い。このことも胃潰瘍の悪化に繋がっていたと推測される。即ち、予防を念頭に薬剤の処方した場合、投与量および投与方法は適当であっても、投与期間にそれぞれの獣医師の考えが加わり、疝痛や食欲減退が解消された時点で投薬を中止するケースが多い。今回の検査において、タガメットの投与期間が 3～30 日間と幅が広がったのは、この予防を念頭にした治療方針において、臨床症状が軽度ため早期に投薬の中止をしたものや、反対に漫然と投薬を継続したものがあつた、このことが投薬期間の幅の広さに現れたと推測される。また (表 17) において、タガメット投与群の平均スコアのうち、小弯部では高い有意差があるにもかかわらず、大弯部と胃盲囊部における効果が認められず初診時と最終時には同等か逆に悪化していた。第 2 章において述べたとおり、子馬の無腺部の胃酸に対する緩衝作用は母馬の乳汁および子馬の唾液が主であるため、噴門部より胃内へ流入した乳汁や唾液の緩衝作用は、馬の胃の構造上、小弯部が緩衝されやすく、大弯部や胃盲囊部は緩衝されにくいと考えられ

る。タガメットは、オメプラールと比較し、効果の持続時間が短いことは、胃酸の分泌作用抑制が持続しない事であり、疾病に罹患している子馬においては、胃酸の緩衝作用である哺乳減少や唾液の分泌減少が起こり、負のスパイラルとなって胃潰瘍の進行、悪化を招いていると推測された。

Nieto ら [40] によれば現役競走馬においてタガメットを投与する場合薬効作用の持続時間が短いため、トレーニングなどによる腹圧上昇による胃内 pH の低下を考慮し、トレーニングを終了するまでの期間 H₂ 受容体拮抗薬の投与を続けることが必要であると報告している。トレーニング等の負荷のない子馬において、持続して投与の必要性は不詳である。しかし、Nadeau らの報告にあるように、タガメットの薬理作用を鑑みれば、14 日間から 21 日間の持続投薬が必要であろうと考える。

オメプラールを投与すると短時間の内に一般症状の改善、特に食欲の改善が認められることが多い。これは、投与後短時間においてオメプラールの制酸作用が早急に行われ、胃内の環境改善により食欲が発現したと思われる。しかし、子馬の胃内容物が常に液状であることや胃の無腺部粘膜の解剖学的な位置において、ヒダ状縁付近の大弯部、小弯部は胃酸に常に暴露されていることが推測される。MacAllister らによれば、潰瘍治療の際、大弯部と比較し小弯部での修復に時間がかかると報告しているが [15]、今回の検査において潰瘍の修復に関わる無腺部の部位による明確な相違は確認出来なかった。しかし、第 3 章において述べたように、健康子馬では生後 90 日頃までには見られなくなった大弯部における落屑が、胃潰瘍子馬では認められた。この結果を考慮すれば、この落屑する現象が、

大弯部の潰瘍の治癒および悪化に影響を与えていると考えられ、小弯部よりもむしろ大弯部における潰瘍の治癒転帰に影響を与えている可能性があると考えられる。

現役競走馬においては治療時の投与量を減量し胃潰瘍の発生予防や再発予防として約 30 日間投与し、効果があったとの報告がある [41]。一方、子馬では予防としての当薬剤使用の報告は見当たらないが、子馬の場合は現役競走馬のように調教のための運動負荷による異常な腹圧の上昇による胃内容物の無腺部への逆流 [41] や特別な給餌制限によるストレス等による再発の機会は少ない。さらに、子馬に予防を目的としてオメプラールを継続して投与することは、薬効の持続時間が長いことため胃内 pH の上昇による胃内アルカリ化を招き細菌感染や敗血症の危険性が高まることが懸念される [41]。このことを考えれば、子馬胃潰瘍の予防あるいは再発を防ぐためには、既報告にあるように、現役競走馬で行われている抗潰瘍剤の持続投与ではなく、飼養管理によって胃潰瘍罹患リスクの軽減をかけるべきと思う。田原口らの調査報告によれば、子馬の母馬に与える濃厚飼料の量が多く、給餌容器が子馬の採食可能な高さにある場合の牧場で、子馬の胃潰瘍の病変が重度であったと報告している [57]。第 2 章でも述べたが、子馬の濃厚飼料盗食と潰瘍発生の関係は無視できない。胃潰瘍の予防や再発の防止において同居する母馬への給餌方法を考慮することが必要と思われる。つまり、母馬と同居する子馬への飼料管理において、子馬専用の飼槽(クリープフィーダー)を用い、母馬の飼槽を子馬の届かない高さに設置して盗食を防ぐ方法があり [60]、この考え方も一つの方法と考える。

血液検査結果において、初診時および投与後のフィブリノゲン値

(Fib)が高く経過したのは、実験に供した子馬は何らかの疾病に罹患しており、その併発として胃潰瘍治療をしていたため、非特異的炎症のマーカであるフィブリノゲン値(Fib)が高くなったものと推測できる。また、胃潰瘍と当初から診断したものについても、同様にフィブリノゲン値(Fib)が高い傾向にあった。しかし、この血液検査の結果からでは胃潰瘍に特異的な反応とは言い切れないと思われた。Carrickら [9] は、子馬に胃潰瘍の発生を助長する非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug) を6日間投与し、WBC, 血清総タンパク値 (Tp) などの血液検査を行った結果、血清総蛋白質の値が有意に低下したと報告している。非ステロイド系抗炎症剤は主に腺部の潰瘍の誘発に関与することが知られている [16、19]。今検査において、潰瘍の83.9%が無腺部に集中していた。オメプラール群の血清総タンパク値 (Tp) の低下が認められたが、オメプラールを処方された子馬は、既存の疾病の重篤化した個体が多く、胃潰瘍による血清総タンパク値 (Tp) の低下より、むしろ疾病の重篤化による哺乳の減少による影響と考えられた。

一方、今回の血液検査項目においては、当2剤による子馬に対する影響は認められなかった。

第4項 小括

制酸剤投与による治療効果の経時的観察において、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラールの投与は、スコアの改善と臨床症状の回復に満足な結果が得られた。また当薬剤の投与量が一般的に4mg/Kgであるが、今回2mg/kgの投与であったが、投与期間は、4-14日間（平均8.2±3.2日間）と現役競走馬に投与した場合より若干の短縮を認められ、その後の再発も認められなかった。このことから、現場における子馬胃潰瘍の治療にオメプラールを使用する場合、その投与量、投与回数および投与期間は、2mg/Kg、1日1回、9~10日間が推奨される。

H₂受容体拮抗薬であるタガメットの治療効果は認められなかったが、H₂受容体拮抗薬は安価でありこの薬剤の有用性は高い。そのため、当該剤の持続時間が短い特性や投与期間を考慮する必要がある。また、既報告[37]にあるようにSucralfateなどの粘膜保護剤との併用も考慮する必要がある。

欧米においては、現役競走馬に、胃潰瘍の場合オメプラールの投与を行い、再発防止のため、投与量を減量して約30日間する方法や、胃潰瘍予防のため通常の半量を調教やトレーニングの間投与する方法が一般的であるが、子馬の胃潰瘍再発防止および胃潰瘍予防には、調教やトレーニングといった環境はない。子馬の特に無腺部における胃潰瘍の再発防止や予防には、第1章で述べた子馬の胃の粘膜の発達の特徴を前提に、第2章で述べた子馬胃潰瘍の発生に係る、外的要因である生後30日から生後90日までの疾病に対するワクチン接種などによる感染症予防や内的要因である離乳時期の盗食

防止や早期離乳の是正の検討および第3章で述べた胃潰瘍における落屑の発現を考慮し、総合的な飼養管理の検討が必要である。

総括

1、健康な子馬の胃粘膜の成馬との比較では子馬の無腺部は湿潤・菲薄に観察されていたが、生後 30 日頃までには 1 歳馬と同様になった。また、ヒダ状縁の鋸歯状隆起は生後 21 日齢ころから認められた。

健康な子馬の胃の無腺部は湿潤で光沢感があり、菲薄で半透明に観察され、子馬の胃壁は菲薄であるとの諸外国の報告と同様であった。さらに、菲薄な胃壁のため、この部位を透して外郭に付着している脾臓の一部と胃壁を走行する血管が観察された。腺部においても、日齢の経過により子馬の腺部粘膜は薄い粘膜として観察された。走行する血管の観察や脾臓の観察の実際は、内視鏡を用いて観察によることにより可能となったと思われた。特に、生後直後（6 日目）の観察記録は貴重なものと思われた。前述した子馬の胃粘膜の性状は、生後 30 日頃には、1 歳馬と菲薄感はあるものの同様に観察された。

2、子馬胃潰瘍の発生には、外的な要因と内的な要因が複雑に関連していた。

子馬胃潰瘍の発生の外的な要因は、胃潰瘍の発生する生後日齢に多く罹患する疾病が挙げられた。胃潰瘍の発生する生後日齢は、生後 30 日頃から 90 日の間が最も多く、母馬から初乳によって獲得した移行免疫（液性免疫）が細胞性免疫に移行する過渡期であり、その上、種々の感染症（*Rhodococcus equi* による肺炎、*Equine Rotavirus* による下痢症および感染性関節炎など）に感染する時期

である。これらの感染症は、子馬が重篤化した場合、胃潰瘍の発症に移行することが推測された。

内的な要因は、早期の離乳処置が挙げられる。早期の離乳処置と飼養管理失宜による離乳前の子馬の濃厚飼料の大量の盗食は、哺乳の減退、唾液の分泌抑制を誘発し、子馬の胃粘膜の発達を妨げ、胃潰瘍の発生を助長する可能性がある。また、移行免疫から細胞性免疫への過渡期であるため、外的な要因で述べた感染症への罹患の影響を受ければ、胃潰瘍の発生の可能性がさらに増大する。また、日齢が進むにつれ胃潰瘍の平均傷害スコアが上昇する傾向があり、特に生後 60 日以降は平均スコアが 1.0 をうわまわっていることから、当地域における離乳時期が潰瘍の発生に関連していると推測される。外的な要因と内的な要因は複雑に関連して子馬胃潰瘍を発症させていると推測する。

3、健康な子馬に見られた無腺部における落屑は、既報告よりも長く存在していた。また、胃潰瘍発症子馬では、特に大弯部において落屑は常に存在し、胃潰瘍の治癒あるいは進行に影響を与えていると考えられた。

健康な子馬における落屑は、Murray の報告よりも長く生後 90 日頃まで確認された。また、胃潰瘍子馬における落屑の発現は、生後 120 日頃まで確認され、健康な子馬の場合より長く存在し、特に大弯部において潰瘍と落屑に強い相関関係と有意な差が認められ、この部位の潰瘍の治癒や進行に影響を与えていることが示唆された。

4、子馬胃潰瘍の治療薬はプロトンポンプ阻害薬が効果的である。

また、胃潰瘍子馬に対するプロトンポンプ阻害薬の投与量は **2mg/Kg**、1日1回、9日から10日間、経口投与が推奨された。

しかし、子馬に対する H₂ 受容体拮抗薬の効果は不明であった。

子馬胃潰瘍の治療として、プロトンポンプ阻害薬のオメプラールまたは H₂ 受容体拮抗薬のタガメットを投与し、胃粘膜の変化を経時的に観察をした結果、臨床症状の改善とスコアの改善において、オメプラールにおいて有意に効果が認められた ($p<0.05$)。

オメプラールの投与量は、4mg/kg1日1回の報告が多いが、本検査においては **2mg/kg1日1回**を投与し満足な結果が得られた。投与期間は4-14日間(平均 8.2 ± 3.2 日間)良好な結果が得られた。このことから、オメプラールの投与量、投与回数および投与期間は **2mg/Kg**、1日1回、9~10日間が適当と推測する。

一方、タガメットの効果については今回の検査では、結論に至らなかったが、その薬効および持続効果を考慮し、他の薬剤、例えば酸中和剤である Sucralfate との併用や、投与期間の再考が必要と思われた。

5、子馬胃潰瘍の予防に関する検討

健康な子馬の胃粘膜は、出生直前より発達をつづけ生後 30 日以降には、1歳馬とほぼ同様に観察されたが、特に無腺部においてはそれ以後も重層扁平上皮の入れ替えが続く。この粘膜の入れ替え現象が落屑として観察される。この落屑は、生後 90 日頃まで続き当該粘膜を強固なものとしている。言い換えれば、子馬の胃粘膜の特徴は、生後直後より生後 90 日頃までは、成馬の胃粘膜と比較し、

未成熟な状況であるといえる。胃潰瘍の防御因子として、腺部においては種々の分泌作用においてなされているが、無腺部においては前述した上皮粘膜の入れ替えおよび乳汁、唾液による胃酸の緩衝作用のみである。無腺部における胃潰瘍の発生は全体の 83.9%を占めており、この未熟な部位に集中している。このことを踏まえれば、子馬の胃潰瘍発生において、無腺部位における胃潰瘍の予防措置が重要となる。

筆者は、胃潰瘍の発生要因に外的、内的要因が複雑に関連していると考えているが、予防措置を生後直後から生後 90 日頃までの前期と生後 90 日以降の後期に分けて検討した。

馬は季節繁殖性のため子馬が出生する時期は、春から初夏に限定され、前期はこの期間に位置をする。また、この時期は肺炎、腸炎など重篤化する疾病も多い。田原口の報告によると子馬の死亡頭数もこの時期が多いとされ、胃潰瘍が主因で死亡する子馬も多い [56]。さらに、前期の後半は、子馬の移行免疫が減弱する時期でもある。前期における胃潰瘍の予防措置としては、出生直後には初乳を十分に与えることが望ましい。近年は *Rhodococcus equi* の感染に対する診断、治療、予防が確立されている。また、*Equine Rotavirus* のワクチンも普及していることから、症状の重篤化を未然に防ぐためにもワクチンの接種は必須である。

後期は、早期の離乳処置が大きな課題となる。当地の一般的な離乳処置は生後約 100 日に始まり、生後 180 日までつづく。軽種馬飼養標準[62]によれば、子馬の離乳時期を生後 180 日頃からを推奨している。離乳処置は子馬育成のためにも欠くべからざるものだが、弊害として飼養内容の急激な変化や母馬からの隔離によって、子馬

は肉体的、精神的ストレスを受け体重の減少、前期後半から続く移行免疫の減弱も考えられる。また、このころの子馬は発育に伴う栄養素要求量が増加し、母乳への依存が減少する。その結果、同居する母馬へ与えた濃厚飼料等を盗食ことがある。筆者らは濃厚飼料多給牧場では胃潰瘍の傷害スコアが高い傾向にあることを報告した [57]。この状況と離乳時期が重なれば胃潰瘍を悪化させることは想像できる。クリープフィーディングの考え方があり [60]、子馬専用の飼槽（クリープフィーダー）を用い増飼をし、母馬の飼槽を子馬の届かない高さに設置して盗食を防ぐ方法がありこの考え方も一つの方法と考える。

子馬胃潰瘍は、外因、内因要因それぞれ単独で発生するものではなく、前述した要因が複雑に関連しているものと推測される。

胃潰瘍に罹患した子馬は、抗潰瘍剤の投与により、症状を寛解させ排除することは可能である。しかし、その後の子馬の発育、競走能力にどれだけのリスクがあるか、健康に経過した子馬と比較することの想像は容易にできる。当然のことながら、胃潰瘍に罹患させないことが、最も重要と思われ、これら予防措置は必須の課題と考える。

我が国の最大の軽種馬生産地である日高地方の生産者は、春先の繁殖時期には子馬が無事出生することを願い、良血の種牡馬と交配に奔走し、子馬の育成をする。このサイクルの中で胃潰瘍馬のみならず病馬を抱えることは、相当の負担となることは疑う余地がない。われわれ獣医師に与えられた責務には、生産者への負担を幾分でも軽減させることも含まれる。競馬サークルにおいては「無事是名馬」とよく言われる。生産地においても同様な事が言える。

謝辞

本論文を終了するにあたり、終始ご指導いただいた酪農学園大学獣医学群獣医感染・病理学ユニット谷山弘行教授ならびに酪農学園大学獣医学群獣医生化学ユニット横田博教授に深謝いたします。また、論文作成にあたり貴重なご助言とご校閲を賜った酪農学園大学獣医学群獣医麻酔学ユニット山下和人教授に謝意を表します。

研究にご協力いただいた(株)ひだかC.L.C 田原口貞生先生、日高地区農業共済組合中部支所織田康裕支所長ならびに日高地区農業共済組合の獣医師および業務職員の方々に感謝いたします。

当研究にあたり、動物用電子内視鏡を貸与していただいた日本中央競馬会生産地疾病対策室の方々に感謝いたします。

共同研究者である田原口貞生先生と共に「子馬胃潰瘍」について研究を始めてから十数年の歳月が流れ、筆者も一昨年度末で職場を定年退職いたしました。持久力や思考力の低下を感じつつ僣越ながら本論文を執筆いたしました。この成果が、わが国最大の競走馬生産地である日高地方において、筆者を臨床獣医師として育てていただいた関係各位へのご恩返しに変える事ができれば光荣と思っております。

この間、指導、協力をしていただいた先生方はもとより、常に私の精神的な支えとなってくれた妻久美子や朋也、亜季子、裕佳子の子供達に感謝の意を込め付記いたします。

引用文献

- 1 Andrews, F. M. and Nadeau, J. A. 1999. Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. *Equine Vet. J. Suppl.* **29**:30-33.
- 2 Andrews, F., Bernard, W., Byars, D., Corhen, N., Divers, T., MacAllister, C., McGladdery, A., Merrit, A., Murray, M., Orsini, J., Snyder, J. and Vastistas, N. 1999. Recommendations for diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome(EGUS). *Equine Vet. Educ.* **11**:262-272.
- 3 Bain, F. T., Petrizzi, L., Valbonetti, L. and Muttini, A. 2003. Gastroscopy and duodenoscopy. pp. 147-169. *In* : Atlas of Equine Endoscopy. 1st ed.(Slovis,N.M. ed.) Mosby, St. Louis
- 4 Baker, S. J. and Gerring, E. L. 1993. Gastric pH monitoring in healthy, suckling pony foals. *Am. J. Vet. Res.* **54**:959-964.
- 5 Becht,J.L. and Byars,T.D. 1986. Gastroduodenal ulceration in foals. *Equine vet. J.* **18**:307-312.
- 6 Berschneider, H. M., Blikslager, A. T. and Rberts, M. C. 1999. Role of duodenal reflux in nonglandular gastric ulcer disease of the mature horse. *Equine Vet. J., Suppl.* **29**: 24-29.
- 7 Buchanan, B. R. and Andrews, F. M. 2003. Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. *Vet. Clin. Equine.* **19**:575-597.
- 8 Campbell-Thompson, M.L. and Merritt, A.M. 1990. Basal and pentagasrin-stimulated gastric secretion in young horses. *Am. J. Physiol.* **259**:1259-1266.

- 9 Carrick, J.B., Papich, M.G., Middleton, D.M., Naylor, J.M., and Townsend, H. G.G. 1989. Clinical and pathological effect of flunixin meglumine administration to neonatal foals. *Can. J. Vet. Res.* **53**:195-201
- 10 Furr, M. O., Murray, M. J. and Ferguson, D. C. 1992. The effect of stress on gastric ulceration, T3, T4, reverse T3 and cortisol in neonatal foals. *Equine Vet. J.* **24**:37-40.
- 11 Furr, M., Taylor, L. and Kronfeld, D. 1994. The effects of exercise training on serum gastrin responses in the horse. *Comell Vet.* **84**:41-45.
- 12 Lanas, A., Royo, Y., Ortego, J., Molina, M. and Sáinz, R. 1999. Experimental esophgitis induced by acid and pepsin in rabbits mimicking human reflux esophagitis. *Gastroenterology* **116**:97-107.
- 13 LeBlanc, M. M. Immunologic Consideration. pp. 275-294 *In*: Equine clinical neonatology. (Koterba, A. M., Drummond, W. H. and Kosch, P. C. eds.) Lea & Febiger. Philadelphia.
- 14 Lorenzo-Figueras, M. and Merritt, A. M. 2002. Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses. *Am. J. Vet. Res.* **63**:No.11.
- 15 MacAllister, C. G. and Sangiah, S. 1993. Effect of ranitidine on healing of experimentally induced gastric ulcers in ponies. *Am. J. Vet. Res.* **54**:1103-1107.
- 16 MacAllister, C. G., Morgan, S. J., Borne, A. T. and Pollet, R. A. 1993. Comparison of adverse effects of phenylbutazone,

- flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **202**:71-77.
- 17 Malinowski, K., Hallquist, N. A., Helyar, L., Sherman, A. R. and Scanes, C. G. 1990. Effect of different separation protocols between mares and foals on plasma cortisol and cell-mediated immune response. *J. Equine Vet. Sci.* **5**:363-368.
- 18 McClure, S. R., Carithers, D. S., Gross, S. J. and Murray, M. J. 2005. Gastric ulcer development in horses in a simulated show or training environment. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **227**: 775-777.
- 19 Merritt, A. M. 2003. The Equine Stomach : A personal perspective (1963-2003). *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* **49**: 75-102.
- 20 Murray, M. J. 1989. Endoscopic appearance of gastric lesions in foals: 94 cases (1987-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **195**: 1135-1141.
- 21 Murray, M. J. 1992. Aetiopathogenesis and treatment of peptic ulcer in the horse: a comparative review. *Equine Vet. J.* **13**:63-74.
- 22 Murray, M. J. 1994. An equine model of inducing alimentary squamous epithelial ulceration. *Dig. Dis. Sci.* **12**:2530-2535
- 23 Murray, M. J. 1997. Foal stomach and duodenum. pp. 159-171 *In*:Equine Endoscopy. Vol. II (Josie, L. and Christopher, M. B. eds.) Mosby. St.Louis.

- 24 Murray, M. J. 1997. Gastroduodenal ulceration. pp.191-197
In: Current Therapy in Equine Medicine. Vol.IV(Robinson, N. E. ed.) WB Saunders. Philadelphia.
- 25 Murray, M. J. 1997. Overview of Equine Gastroduodenal Ulceration. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* **43**: 382-387.
- 26 Murray, M. J. 2002. How to Perform Gastroduodenoscopy. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* **48**:282-286.
- 27 Murray, M. J. 2002. Stomach diseases of the foal. pp. 469-476.
In: Manual of Equine Gastroenterology (Vol. 48). Tim, M. and Tom, D. eds.) WB Saunders. London.
- 28 Murray, M. J. and Eichorn, E. S. 1996. Effect of intermittent feed deprivation, intermitten feed deprivation with ranitidine administration, and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in horses. *Am. J. Vet. Res.* **57**:1599-1603.
- 29 Murray, M. J. and Mahaffey, E. A. 1993. Age-related characteristics of gastric squamous epithelial mucosa in foals. *Equine Vet. J.* **25**: 514-517.
- 30 Murray, M. J. and Murray, C. M. 1990. Prevalence of gastric lesions in foals without signs of gastric disease: An endoscopic survey. *Equine Vet. J.* **22**:6-8.
- 31 Murray, M. J. and Schusser, G. F. 1993. Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling Ph electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Vet. J.* **25**: 417-421.

- 32 Murray, M. J., Grodinsky, C., Anderson, C. W., Radue, P. F. and Schmidt, G. R. 1989. Gastric ulcers in horses: a comparison of endoscopic findings in horses with and without clinical signs. *Equine Vet. J.* **21**: 68-72.
- 33 Murray, M. J., Grodinsky, C., Cowles, R. R., Howkins, L. W., Forfa, J. R. and Luba, K. N. 1990. Endoscopic evaluation of changes in gastric lesions of Thoroughbred foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **196**:1623-1627.
- 34 Murray, M. J., Hart, J. and Parker, A. G. 1987. Equine gastric ulcer syndrome : Prevalence of gastric lesions in asymptomatic foals. *Proc. Am. Ass. Equine Pract.* **32**: 769-776.
- 35 Murray, M. J., Schaudies, R. P., and Cavey, D. M. 1992. Epidermal growth factor-like activity in mares' milk. *Am. J. Vet. Res.* **53**: 1729-1731.
- 36 Murray, M. J., Schusser, G. F., Pipers, F. S. and Gross, S. J. 1996. Factors associated with gastric lesions in thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* **28**: 368-374.
- 37 Nadeau, J. A. and Andrews, F. M. 2003. Gastric Ulcer Syndrome. pp. 94-98. *In* : Current Therapy in Equine Medicine. Vol. V. (Robinson, N. E. ed.) Sanders. Philadelphia.
- 38 Nadeau, J. A., Andrews, F. M., Mathew, A. G., Argenzio, R. A., Blackford, J. T., Sohtell, M. and Saxton, A. M. 2000. Evaluation of diet as a cause of gastric ulcers in horses. *Am. J. Vet. Res.* **61**: 784-790.

- 39 Nadeau, J. A., Andrews, F. M., Patton, C. S., Argenzio, R. A., Mathew, A. G. and Saxton, A. M. 2003. Effect of hydrochloric, acetic, butyric, and propionic acidson pathogenesis of ulcers in the nonglandular portion of the stomach of horses. *Am. J. Vet. Res.* **64**:404-412.
- 40 Nieto, E. J., Spier, S., Pipers, S. F., Stanley, S., Aleman, R. M., Smith, C. D. and Snyder, R. J. 2002. 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.
- 41 Nieto, J. E., Spier, S. J., Hoogmoed, L. V., Pipers, F., Timmerman, B. and Snyder, J. R. 2001. Comparison of omeprazole and cimetidine in healing of gastric ulcers and prevention of recurrence in horses. *Equine Vet. Educ.* **13**: 260-264.
- 42 Orsini, J. 2000. Gastric ulceration in the mature horse: a review. *Equine Vet. Educ.* **12**:24-27
- 43 Rabuffo, T. S., Orsini, J. A., Sullivan, E., Engiles, J., Norman, T. and Boston, R. 2002. Association between age or sex and prevalence of gastric ulceration in Standardbred racehorses in training. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **221**:1156-1159.
- 44 Rose, R. J. and Hodgson, D. R. 1993. pp. 275-294 *In* : Manual of equine practice. W.B. Saunders.Philadelphia.

- 45 Sanchez, L. C. 2004. Diseases of the stomach. pp.863-873. *In*: Equine Internal Medicine. Vol. II (Stephen, M.R., Warwick, M.B. and Debra, C.S. eds) Saunders. Philadelphia.
- 46 Sanchez, L. C., Lester, G. D. and Merritt, A. M. 1998. Effect of ranitidine on intragastric pH in clinically normal neonatal foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **212**:1407-1412.
- 47 Taharaguchi, S., Nagano, A., Okai, K., Miyasho, T., Kuwano, M., Taniyama, H. and Yokota, H. 2007. Detection of an isoform of $\alpha 1$ -antitrypsin in serum samples from foals with gastric ulcers. *Vet. Rec.* **8**: 338-342.
- 48 Vatistas, N. J., Sifferman, R. L., Holste, J., Cox, J. L., Pinalto, G. and Schultz, K. T. 1999. Induction and maintenance of gastric ulceration in horses in simulated race training. *Equine Vet. J. Suppl.* **29**:40-44.
- 49 Wilkins, P. A. 2004. Disorders of foals. pp.1381-1431 *In*: Equine Internal Medicine. Vol. II (Stephen, M.R., Warwick, M.B. and Debra, C.S. eds) Saunders. Philadelphia.
- 50 オリンパス株式会社 . (日付不明). オリンパス株式会社. 参照先: 医療事業: 内視鏡の歴史とオリンパス:
<http://www.olympus.co.jp/jp/medical/gastroenterology/history/>
- 51 加藤嘉太郎. 1973. 消化器系. pp. 208-209. *In*: 家畜比較解剖図説 養賢堂 東京
- 52 吉原豊彦, 兼子樹広, 及川正明, 兼丸卓美, 長谷川充弘, 富岡義雄. 1986. 子馬の前胃部胃潰瘍の病理学的所見. *日本中央競馬会競走馬総合研究所報告* **23**:7-13.

- 53 江原郁也. 2010. 獣医療における内視鏡手術の現状と今後の展望. *日本獣医師会雑誌* 670-674.
- 54 山田安正. 1986. 消化器系. pp.228-313. *In:現代の組織学.Vol.2.*金原出版.東京.
- 55 大村昂也, 吉原英留, 東樹宏太, 額田紀雄. 2014. 腹腔鏡を用いた Henderson 式去勢術の観察. *馬の科学* 51:112-113.
- 56 田原口貞生. 2008. 子馬胃潰瘍の発生疫学、発生要因および早期診断法の研究. 酪農学園大学. 日本
- 57 田原口貞生, 岡井和彦, 織田康裕, 桑野睦敏, 上野孝範, 谷山弘行. 2004. 母馬の濃厚飼料給与と子馬胃潰瘍の関係. *日本獣医師会雑誌* 57: 366~370.
- 58 田原口貞生, 岡井和彦, 織田康裕, 桑野睦敏, 上野孝範, 谷山弘行. 2007. 日高地方における子馬の下痢とくに馬ロタウィルス病と胃十二指腸粘膜病変との関係. *日本獣医師会誌* 60: 569-572.
- 59 田原口貞生, 岡井和彦, 織田康裕, 樋口徹, 谷山弘行. 2001. 日高地方における子馬胃潰瘍の発生状況. *日本獣医師会雑誌* 54 : 435-438.
- 60 日本中央競馬会競走馬総合研究所. 2004. 軽種馬飼養標準. アニマル・メディア社. 東京
- 61 日本中央競馬会競走馬総合研究所栃木支所. 2005. 子馬のロドコックス感染症. pp. 50-51. *In: 馬の感染症 (第3版)* 社団法人 全国家畜畜産物衛生指導協会 東京
- 62 日本中央競馬会競走馬総合研究所栃木支所. 2005. 馬ロタウィルス感染症. pp. 30-32. *In: 馬の感染症 (第3版)* 社団法人 全国家畜畜産物衛生指導協会 東京

- 63 樋口徹. (1998). 子馬の *Rhodococcus equi* 感染症の診断と予防に関する研究. 北里大学. 日本
- 64 北海道日高振興局馬産地対策室 軽種馬生産を巡る情勢. 平成 23 年 6 月 27 日. 北海道日高振興局. 参照先: 日高振興局農務課:
<http://www.hidaka.pref.hokkaido.lg.jp/ss/num/basanchi.htm>