博士学位論文

学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏　　名　　岡井　和彦

学 位 の 種 類　　博士（獣医学）

学位授与の条件　　酪農学園大学学位規程第３条第４項に該当

学位論文の題目　　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

審　査　委　員

主査　教　授　　谷山　弘行（獣医病理学）

副査　教　授　　横田　　博（獣医生化学）

副査　教　授　　山下　和人（獣医麻酔学）

学位論文要旨

岡井和彦

標題

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

目的

獣医領域における内視鏡は、1980年代以降広く普及されている。馬の臨床現場における内視鏡の活用は、胃潰瘍についての診断、治療が多く、欧米においても報告が多い。しかし、欧米における報告は成馬（競走馬、乗用馬、母馬など1歳以上の馬以下成馬）が多く、AndrewsやMurrayらにより診断方法と治療方法が確立され、さらに、子馬における胃潰瘍の診断、治療への言及もされている。しかし、成馬における健康な胃粘膜の紹介は多いが、子馬（1歳未満の馬以下子馬）についての健康な胃粘膜の紹介はBainにより、ある時期の紹介のほか見あたらない。筆者らは過去に、競走馬生産地である日高地方において、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。しかし、この結果においても健康な子馬の胃粘膜が明らかとならなければ、胃潰瘍の診断、治療において不十分と考えた。そこで、本研究においては、健康な子馬における胃粘膜を、生後6日から生後125日の119日の期間、継時的に胃粘膜の発達する様を観察した。また、胃潰瘍罹患子馬の臨床症状、好発部位、健康な子馬に見られた落屑する胃粘膜と潰瘍の関係、および2種の抗潰瘍剤の効果の比較検討を行うことにより、子馬胃潰瘍の実態を明らかとし、診断、治療、予防を臨床現場へ還元することを目的とした。

以下、第1章から第4章について検査した内容について述べる。

第一章　健康子馬の胃粘膜の内視鏡観察における特徴

生後6日から生後125日の119日間について、健康な子馬11頭および1歳馬1頭合計12頭の継時的観察において、生後約30日までは無腺部、腺部共に菲薄に観察され、胃壁を透して当該部外壁に付着する脾臓の一部および胃壁を走行する血管が観察された。また、無腺部と腺部の境界をなす、ヒダ状縁は生後14日に隆起様として確認され、生後21日に初めて鋸歯状隆起として観察された。この検査期間をとおし、無腺部と腺部が刻々と厚さをまし、生後30日以降無腺部は、1歳馬と相違なく観察された。

第二章　胃潰瘍罹患子馬の臨床症状と胃潰瘍の発生部位

胃潰瘍罹患子馬 56 頭（生後 6 日から生後 198 日）について検査を行った。

胃潰瘍罹患馬における内視鏡検査時の臨床症状は、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%）、下痢 56 頭中 47 頭（75.0%）、哺乳減少 56 頭中 43 頭（76.8%)、歯軋り 56 頭中 15 頭(26.8%)や流涎 56 頭中 7 頭(12.5%)であり、臨床現場において経験的に言われていた歯軋りや流延はすくない傾向にあった。また、内視鏡検査時（初診時）の生後日齢は、生後 30 日から生後 90 日の間の発生頭数は 56 頭中 36 頭（64.3%）であり、ほかの日齢（56 頭中 20 頭（35.7%））より多く発生していた。さらに、子馬胃潰瘍の発生部位は、無腺部（小弯部、大弯部）において、56 頭中 47 頭 83.9%、腺部 55 頭中 19 頭 34.5%および幽門部 42 頭中 11 頭 33.3%であり、このことは、欧米の報告と同様であった。さらに、無腺部（ＬＣ、ＧＣ）の傷害の発生率が、腺部、幽門部の発生率と有意な差が認められた。($p<0.05$)

また、スコア化して潰瘍の傷害を評価した結果、胃潰瘍子馬の日齢ごとの各粘膜における平均スコアは、検査時生後日齢との有意な差は認められないが、各日齢において、生後約 60 日までは平均スコアが 1.0 以下で経過したが（生後 30 日平均スコア±ＳＤ；0.49±0.23、生後 31 日から生後 60 日平均スコア±ＳＤ；0.67±0.21)、生後 61 日から生後 90 日、平均スコア±ＳＤ；1.03±0.27、生後 91 日から生後 120 日、平均スコア±ＳＤ；1.05±0.42、生後 121 日から生後 198 日までは、平均スコア±ＳＤ；1.25±0.59 であった。胃潰瘍罹患日齢の経過とともに傷害度が高くなっていた。

第三章　子馬の落屑粘膜と潰瘍発生の関係

第一章および第二章にて供した子馬を対象とした。即ち、第一章、健康な子馬５頭で検査平均日齢はそれぞれ 31.2±1.5 日齢、61.6±1.4 日齢、87.0±4.1 日齢、123.3±1.5 日齢であった。また、56 頭から抽出した上記と同時期の胃潰瘍子馬の検査平均日齢は、各群それぞれ 32.1±5.3 日齢７頭（雄４頭、雌３頭)、61.5±4.9 日齢 13 頭（雄７頭、雌６頭)、84.1±6.1 日齢９頭（雄５頭、雌４頭)、115.5±7.8 日齢６頭（雄６頭）の 35 頭であった。

健康子馬と胃潰瘍罹患子馬の落屑粘膜の発現状況は、健康子馬と胃潰瘍子馬で強い相関関係が認められた（$r=0.99$)。さらに、胃潰瘍罹患子馬の落屑粘膜と潰瘍の発現を無腺部の部位別（小弯部、大弯部）では、落屑粘膜と潰瘍は、大弯部においては強い相関関係（$r=0.90$）が認められた。胃潰瘍を発症した子馬の胃粘膜においては落屑粘膜と潰瘍が混在しており、今回の検査において、生後 90 日以降に健康な子馬において減少して観察された落屑粘膜が、胃潰瘍罹患子馬においては生後 116 日齢まで観察された。

第四章　子馬胃潰瘍の治療効果の経時的観察

今回供した胃潰瘍子馬について、治療経過の明らかな20頭について検査した。

10頭（雄6頭、雌4頭、平均初診日齢71.2±24.1日）にたいし、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　以下オメプラール(Omepral)）を2mg/kgを1日1回および9頭（雄6頭、雌3頭、平均初診日齢56.9±31.0日）に（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　以下タガメット(Tagamet)）20～40mg/kgを1日3回経口投与し、胃粘膜の修復状況を継時的に検査した。その結果、臨床症状および粘膜の修復において、プロトンポンプ阻害薬を投与した群の改善に有意な差が認められた。($p<0.05$)

また、既報告によれば、プロトンポンプ阻害薬の投与量を2mg/Kgから4mg/Kgとしているが、今回の検査により2mg/Kgにおいても満足な効果が得られた。

まとめ

生後6日から生後125日の119日の期間において、健康な子馬の胃粘膜を継時的に観察した結果、生後約30日までの胃粘膜は暫時無腺部の厚さは増していくものの、菲薄に観察され、外壁に付着する脾臓の一部や走行する血管が胃壁を透して確認できた。この状況は生後約30日までつづいて観察され、それ以後は菲薄ながらも1歳馬と同等に観察された。また、ヒダ状縁は、生後6日より無腺部と腺部の境界として観察され、生後21日に隆起として観察された。

胃潰瘍罹患子馬の内視鏡検査時の臨床症状は、元気減退、腸蠕動異常（亢進、停滞）、下痢、哺乳減少が大半を占めており、臨床現場で言われている歯軋りや流延は少ない傾向にあった。

子馬胃潰瘍の発生部位は、無腺部（小弯部、大弯部）において、83.9%、腺部34.5%および幽門部33.3%であり、このことは、欧米の報告と同様であった。さらに、無腺部（ＬＣ、ＧＣ）の傷害の発生率が、腺部、幽門部の発生率と有意な差が認められた。($p<0.05$)

落屑粘膜は子馬の胃粘膜の発達に際し、無腺部粘膜が種々の刺激を受け成熟してゆくための粘膜の入れ替え減少として捉えられているが、胃潰瘍罹患子馬における落屑粘膜の発現は、健康な子馬において生後90日には減少傾向にあったが、生後116日まで観察された。

子馬胃潰瘍治療においては、プロトンポンプ阻害薬が有効であり、投与量は2mg/Kgでも満足にゆく効果があった。

筆者は、子馬胃潰瘍の発生要因に関し、内因性の要因と外因性の要因が複雑に関係をしているものと考える。

内因性要因は、日高地方における離乳時期の問題である。当地域の離乳時期は一般に生後 100 日前後が多く、この時期の子馬にとって、急激な飼料環境の変化によるストレスが消化器系への血流の減少をきたし、また、母馬から移行し獲得した免疫の減少時期でもある。このことが内因性要因のひとつと考えられる。すなわち、内視鏡検査時（初診時）における胃潰瘍子馬の発生頭数が、生後 30 日から生後 90 日に集中し、今回の検査における日齢ごとの各粘膜の平均スコアが、生後 60 日から生後 198 日に高い傾向にあったことはこの時期と合致する。

外因性要因では、前述した時期は、子馬にとって重大な疾病（ロドコッカス肺炎、馬ロタウィルス下痢症、感染性関節炎など）に罹患しやすい時期でもあり、離乳によるストレス、移行免疫の低下で、重篤となることへの想像は容易である。このことを踏まえ子馬胃潰瘍の予防法の確立が必須と考える。

論文審査の要旨および結果

1　論文審査の要旨および結果

審査は、1)体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2)科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

論文の概要について

研究の背景と目的

著者は長年、競走馬の生産地である日高地方において新生子馬の管理衛生に臨床獣医師として従事し、診療活動の傍ら行った研究の成果を5編の学術論文（「日高地方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」、「Detection of an isoform of alpha(1)-antitrypsin in serum samples from foals with gastric ulcers」、「Comparative endoscopic evaluation of normal and ulcerated gastric mucosae in thoroughbred foals」）を発表してきた。こうした一連の研究活動の中で、子馬の胃潰瘍の治療法ならびに予防法の確立のためには発育中の健康な子馬の胃粘膜との比較検討が必要不可欠であるとの思いがあった。本論文では、子馬胃潰瘍の実態を明らかとし、診断、治療、予防へと還元する知見を得ることを目的として、長期にわたる健康子馬の胃粘膜の発達を内視鏡を用いて観察し、その結果と胃潰瘍罹患子馬の臨床症状、好発部位、粘膜病変のグレードの評価を行い、加えて罹患馬の病態を把握した上で、胃潰瘍治療に用いた2種類の抗潰瘍剤の治療効果の意義付けを行うことを目的とした。論文は以下の4章の構成からなる。

研究の成果

第一章　健康子馬の胃粘膜の内視鏡観察における特徴

生後119日間の健康な子馬11頭および1歳馬1頭合計12頭の経時的観察において、生後約30日まで無腺部、腺部は共に菲薄に観察され、胃壁を透して当該部外壁に付着する脾臓の一部および胃壁を走行する血管が観察された。また、ヒダ状縁は生後21日に初めて鋸歯状隆起として観察された。生後30日以降になると無腺部は次第に肥厚し透明性を失い、1歳馬のそれと同様の所見を示すことが明らかになり、119日間の経時的粘膜の状態を明らかにする事ができた。さらに、これまで生後40日頃には消失すると言われている子馬の無腺部に特徴的な落屑は生後90日頃まで存在することが解った。

第二章　胃潰瘍罹患子馬の臨床症状と胃潰瘍の発生部位

胃潰瘍罹患子馬56頭（生後6日から生後198日）臨床症状には、元気減退87.5%、腸

蠕動異常 83.9%、下痢 75.0%、哺乳減少 76.8%、歯軋り 26.8%や流涎 12.5%であった。また、生後 30 日から生後 90 日の間の発生頭数は 64.3%であり、最も多発していた。さらに、発生部位は無腺部において 83.9%、腺部 34.5%および幽門部 33.3%であった。無腺部と腺部、幽門部との発生率には有意差が認められた（$p<0.05$）。また、潰瘍のスコア評価では、生後約 60 日までは平均スコアが 1.0 以下で経過したが、生後 61 日から生後 90 日では平均スコア±ＳＤ；1.03±0.27、生後 91 日から生後 120 日では平均スコア±ＳＤ；1.05±0.42、生後 121 日から生後 198 日では平均スコア±ＳＤ；1.25±0.59 と、日齢とともにスコアが高くなる傾向を示した。

第三章　子馬の落屑と潰瘍発生の関係

落屑の残存期間には、健康子馬と胃潰瘍子馬で強い相関が認められた。さらに、罹患子馬の落屑と潰瘍の発現を無腺部の部位別（小弯部、大弯部）で見ると、落屑と潰瘍は、大弯部においては強い相関関係が認められた。罹患子馬の胃粘膜においては落屑と潰瘍が混在しており、生後 116 日齢まで観察された。

第四章　子馬胃潰瘍の治療効果の経時的観察

10 頭（平均初診日齢 71.2±24.1 日）の罹患子馬にオメプラールを 2mg/kg を 1 日 1 回投与、および 9 頭（平均初診日齢 56.9±31.0 日）にタガメット 20～40mg/kg を 1 日 3 回経口投与し、胃粘膜の修復状況を経時的に検査した。結果、臨床症状および粘膜の修復において、プロトンポンプ阻害薬を投与した群の改善に有意な差が認められた（$p<0.05$）が、タガメットには有意差は認められなかった。

研究の評価

本研究は、長年の子馬の胃潰瘍治療、予防に奔走してきた著者の深い洞察を基に計画されたもので、研究材料の確保、実験計画、実験法、結果の評価法等適切で、論文体裁も整い、科学的論述も適切である。特に本研究の主眼である新生子馬 119 日間に及ぶ内視鏡的観察結果は、これまで断片的にしか記載されてこなかった胃粘膜の発達を連続的な発達過程として知ることができる極めて重要な知見である。また、この発達期間に相当する子馬 56 頭に発生した胃潰瘍を経時的に観察し、その病態を明らかにするとともに、時間軸を追って病変の進行過程を明らかにした。すなわち、健康子馬の胃粘膜の発達と胃潰瘍罹患子馬の胃潰瘍形成、進行過程を比較検討し、その比較において子馬の胃潰瘍の形成過程とその病変の推移を明らかにした事が高く評価できる。これまで複数の子馬の胃潰瘍についての報告はなされているが、いずれも群として捉えた報告例はなく、かつ健康子馬の長期観察による胃粘膜発達過程の所見を基にした子馬の胃潰瘍の評価報告例もない。ここに本研究論文の新規性が認められる。以上のことから、博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

２　最終試験の結果

審査委員３名が最終試験を行った結果、合格と認める。

２０１５年2月１８日

審査員

主査　教授　谷山　弘行

副査　教授　横田　　博

副査　教授　山下　和人