

学 位 論 文 題 名

セキセイインコ (*Melopsittacus undulatus*) に対する
抗生物質筋肉投与に関する臨床病理学的研究

学位論文内容の要旨

近年の小動物臨床の隆盛に伴い、愛玩鳥（飼鳥）は獣医臨床の重要な対象になってきた。しかしながら、飼鳥の臨床に関する獣医学的知識は十分ではない。細菌感染症の治療に良く使われる抗生物質についても、その投与量や投与間隔についての記述は、飼鳥では少なく、哺乳類での情報から推測して用いられることが多い。そこで本研究では小鳥の臨床で用いられることの多い抗生物質3種、すなわちゲンタマイシン、クロラムフェニコールおよびオキシテトラサイクリンを選び、一般的な飼鳥であるセキセイインコ (*Melopsittacus undulatus*) に対するこれら薬物の筋肉内への投与量と投与間隔ならびに副作用としての臓器障害を臨床病理学的に検討した。

まず、主として血液学および血液生化学的検査成績を指標にして抗生物質筋肉内投与による副作用の有無を判定するための基礎資料として、セキセイインコの麻酔下でのそれらの正常値を求めた。正常鳥の血液学検査値（平均 $\pm$ SE）は、頸静脈採血法では、赤血球(RBC)数, $5.215 \times 10^6 \pm 0.171 \times 10^6 / \text{mm}^3$; PCV値, $53.6 \pm 1.5\%$; ヘモグロビン(Hb)量, $17.9 \pm 0.8 \text{ g/dl}$; 平均赤血球ヘモグロビン含量(MCH), $34.5 \pm 1.4 \text{ pg}$; 平均赤血球容積(MCV), $103.9 \pm 3.6 \text{ fl}$; 平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC), $33.4 \pm 1.1\%$ であった。また爪先切断採血法では、RBC, $4.976 \times 10^6 \pm 0.096 \times 10^6 / \text{mm}^3$; PCV, $51.6 \pm 1.0\%$; Hb, $17.6 \pm 0.4 \text{ g/dl}$; MCH, $35.6 \pm 0.9 \text{ pg}$; MCV, $104.4 \pm 2.3 \text{ fl}$; MCHC, $34.2 \pm 0.5\%$ であった。頸静脈採血法および爪先切断採血法の間で検査値に有意差を認めな

かった。頸静脈採血による血液生化学的検査値（平均 $\pm$ SE）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）， 358.9 ± 30.5 IU/L；アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）， 9.8 ± 1.6 IU/L；乳酸脱水素酵素（LDH）， 405.8 ± 45.7 IU/L；クレアチンキナーゼ（CK）， 1580.9 ± 373.6 IU/L；尿酸， 8.1 ± 0.9 mg/dlであった。

次に、セキセイインコにおける上記3種抗生物質の筋肉内投与後の薬物動態を調べた。セキセイインコ胸筋に、5 mg/kgおよび10 mg/kgの硫酸ゲンタマイシンを投与後15分で最高血中濃度はそれぞれ17.3 μ g/mlおよび37.0 μ g/mlに達し、その後、半減期0.5時間で減少した。100 mg/kgおよび200 mg/kgのコハク酸クロラムフェニコールナトリウムを投与後15分で最高血中濃度は35.3 μ g/mlおよび90.7 μ g/mlに達し、その後、半減期2.5ないし2.7時間で減少した。50 mg/kg、100 mg/kgおよび150 mg/kgの塩酸オキシテトラサイクリンを投与後1-2時間で最高血中濃度に達した。50 mg/kg投与時は2時間にわたって6.5-6.7 μ g/mlの濃度が維持され、100 mg/kg投与時は12時間にわたって6.4-10.7 μ g/mlの濃度が維持され、150 mg/kg投与時は18時間にわたって7.2-13.5 μ g/mlの濃度が維持された。

硫酸ゲンタマイシンを10 mg/kgの投与量で1日3回（8時間おき）、1ないし3日間筋肉内注射した場合、コハク酸クロラムフェニコールナトリウムを100 mg/kg、200 mg/kgおよび300 mg/kgの投与量で1日2回（12時間おき）ないし3回（8時間おき）、5日間連続筋肉内注射した場合、および塩酸オキシテトラサイクリンを50 mg/kg、100 mg/kgおよび150 mg/kgの投与量で1日2回（12時間おき）、5日間連続筋肉内注射した場合に起きる副作用を、臨床病理学的に検討した。その結果、3種の抗生物質は上記の投与量と投与間隔では、注射部位の胸筋の筋肉障害が主な副作用であり、この場合、血清LDH活性に比較すると血清AST、ALTおよびCK活性の方が筋肉障害をよりよく反映した。

セキセイインコにおいて抗生物質筋肉内投与による筋肉障害に起因する血清

酵素活性上昇の病態を解析するため、鳥の胸筋中の酵素活性、障害された胸筋からの酵素の損失率（活性損失率）、放出された酵素の血中への移行の程度（移行率）、血中からの酵素の消失速度（血中半減期）および生体からの酵素の消失速度（総クリアランス）について検討を行った。その結果、胸筋はAST、ALT、CKおよびLDHのいずれをも豊富に含む組織であり、障害筋肉中の4酵素の活性損失率はほぼ同じであった。また4酵素の血中活性の上昇には、血中半減期と総クリアランスが最も大きく影響し、それに次いで移行率が影響した。

以上の成績から、セキセイインコに対する抗生物質の効果的と考えられる筋肉内投与量および投与間隔は、ゲンタマイシンについては5 mg/kgまたは10 mg/kgの1日3回の投与、クロラムフェニコールについては100 mg/kgの1日3回または200 mg/kgの1日2回の投与、オキシテトラサイクリンについては100 mg/kgまたは150 mg/kgの1日2回の投与と考えられた。またAST、ALTおよびCKは、障害組織から血中への移行率が大きく、血中での半減期が長く、さらに生体からの消失速度が遅いことから、セキセイインコに対する筋肉内注射の副作用としての筋肉障害を判定する上において適切な臨床病理学的検査項目であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 前 出 吉 光
副 査 教 授 橋 本 晃
副 査 教 授 藤 田 正 一
副 査 講 師 安 田 準

学位論文題名

セキセイインコ (*Melopsittacus undulatus*) に対する 抗生物質筋肉投与に関する臨床病理学的研究

申請者は、ゲンタマイシン、クロラムフェニコールおよびオキシテトラサイクリンのセキセイインコ (*Melopsittacus undulatus*) に対する筋肉内への投与量と投与間隔ならびに副作用としての臓器障害を臨床病理学的に研究し、以下の成績を得た。

1. 正常なセキセイインコの血液学的検査値 (平均 $\pm$ SE) は、頸静脈採血法では、赤血球(RBC)数, $5.215 \times 10^6 \pm 0.171 \times 10^6 / \text{mm}^3$; PCV値, $53.6 \pm 1.5\%$; ヘモグロビン(Hb)量, $17.9 \pm 0.8 \text{ g/dl}$; 平均赤血球ヘモグロビン含量(MCH), $34.5 \pm 1.4 \text{ pg}$; 平均赤血球容積(MCV), $103.9 \pm 3.6 \text{ fl}$; 平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC), $33.4 \pm 1.1\%$ であった。また爪先切断採血法では、RBC, $4.976 \times 10^6 \pm 0.096 \times 10^6 / \text{mm}^3$; PCV, $51.6 \pm 1.0\%$; Hb, $17.6 \pm 0.4 \text{ g/dl}$; MCH, $35.6 \pm 0.9 \text{ pg}$; MCV, $104.4 \pm 2.3 \text{ fl}$; MCHC, $34.2 \pm 0.5\%$ であった。頸静脈採血法および爪先切断採血法の間で検査値に有意差を認めなかった。頸静脈採血による血液生化学的検査値 (平均 $\pm$ SE) は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), $358.9 \pm 30.5 \text{ IU/L}$; アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), $9.8 \pm 1.6 \text{ IU/L}$; 乳酸脱水素酵素(LDH), $405.8 \pm 45.7 \text{ IU/L}$; クレアチンキナーゼ(CK), $1580.9 \pm 373.6 \text{ IU/L}$; 尿酸, $8.1 \pm 0.9 \text{ mg/dl}$ であった。

2. セキセイインコ胸筋に、5 mg/kgおよび10 mg/kgの硫酸ゲンタマイシンを投与後15分で最高血中濃度はそれぞれ17.3 $\mu\text{g/ml}$ および37.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後、半減期0.5時間で減少した。100 mg/kgおよび200

mg/kgのコハク酸クロラムフェニコールナトリウムを投与後15分で最高血中濃度は35.3 $\mu\text{g/ml}$ および90.7 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後、半減期2.5ないし2.7時間で減少した。50 mg/kg、100 mg/kgおよび150 mg/kgの塩酸オキシテトラサイクリンは投与後1-2時間で最高血中濃度に達した。50 mg/kg投与時は2時間にわたって6.5-6.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持され、100 mg/kg投与時は12時間にわたって6.4-10.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持され、150 mg/kg投与時は18時間にわたって7.2-13.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持された。

3. 硫酸ゲンタマイシンを10 mg/kgの投与量で1日3回（8時間おき）、1ないし3日間連続筋肉内注射した場合、コハク酸クロラムフェニコールナトリウムを100 mg/kg、200 mg/kgおよび300 mg/kgの投与量で1日2回（12時間おき）ないし3回（8時間おき）、5日間連続筋肉内注射した場合、および塩酸オキシテトラサイクリンを50 mg/kg、100 mg/kgおよび150 mg/kgの投与量で1日2回（12時間おき）、5日間連続筋肉内注射した場合に起きる副作用を、臨床病理学的に検討した。その結果、3種の抗生物質は上記の投与量と投与間隔では、注射部位の胸筋の筋肉障害が主な副作用であり、この場合、血清CK活性に加えて血清ASTおよびALT活性が筋肉障害を反映することが明らかとなった。

4. セキセイインコの胸筋中の酵素活性、障害された胸筋からの酵素の損失率（活性損失率）、放出された酵素の血中への移行の程度（移行率）、血中からの酵素の消失速度（血中半減期）および生体からの酵素の消失速度（総クリアランス）について検討を行った。その結果、胸筋はAST、ALT、CKおよびLDHのいずれをも豊富に含む組織であり、障害筋肉中の4酵素の活性損失率はほぼ同じであった。また4酵素の血中活性の上昇には、血中半減期と総クリアランスが最も大きく影響し、それに次いで移行率が影響した。

以上のように、申請者はセキセイインコに対する抗生物質の効果的な筋肉内投与量および投与間隔を明らかにするとともに、血中のAST、ALT およびCK活性が、筋肉内注射の副作用としての筋肉障害を判定する上において適切な臨床病理学的検査項目であることを明らかにした。これらの知見は小型鳥類の臨床学に大きく寄与するものであり、よって審査員一同は伊東登氏が博士（獣医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。