

## 《消化器薬》 モサプリドとメトクロプラミドにおける 再考察

大脇 将夫、井立由紀子、太田亟慈  
犬山動物総合医療センター

### はじめに

嘔吐は、消化器疾患だけではなく、腫瘍や腎疾患などさまざまな病気で発生する。嘔吐の管理には基礎疾患の診断・治療がもっとも重要であり、制吐薬を用いて嘔吐を強制的に止めることが最大の目的ではない。しかしながら、嘔吐が重篤な場合、脱水や電解質の平衡異常、誤嚥性肺炎や逆流性食道炎を併発する可能性があり、制吐薬などの消化器薬を用いた臨床症状の管理が必要になる。急性期の嘔吐の管理では、経口薬を投与しても吐き出してしまうため、非経口薬である注射薬を用いた治療が望ましい。慢性嘔吐（例えば、腫瘍、胆嚢、肝臓、膵臓および腎臓疾患に起因する嘔吐など）の管理としては、自宅で投与可能な経口薬を選択することが理想的である。

本稿では、作用機序が異なる消化器薬を数種類併用することにより、単剤投与よりも良好な効果が得られる可能性があることに注目した。消化器薬には、制吐薬、消化管運動機能改善薬、胃酸分泌抑制薬、胃粘膜保護薬などがあり、基礎疾患に合わせた適切な治療薬を選択することが必要である<sup>7)</sup>。基礎疾患が確定できない急性期などの嘔吐に対しては、副作用を引き起こしてしまうケースもあるため、近年の獣医療訴訟の観点からも動物薬の選択が望ましい。そこで、既存の動物用消化器薬のなかから、モサプリド（プロナミド錠：DSファーマアニマルヘルス。図1）とメトクロプラミド（ボミットバスター錠：共立製薬。図2）の使用方法について検討した。

### モサプリドとメトクロプラミドの 併用効果は？

モサプリドとメトクロプラミドの併用効果についての大規模な研究は、これまで実施されていない。しかしながら、国内において症例レベルでの有用性が報告され始めている<sup>9)</sup>。近年は小動物医療においても、マロピタントなどの強力な制

吐薬が利用可能になり、嘔吐のコントロールは比較的容易になってきた。しかし、嘔吐が問題となる症例では、経口薬を投与しても、投与後に胃液とともに薬剤を吐き出してしまうことをよく経験するため、価格面も考慮する必要がある。比較的安全で入手可能な薬剤として、モサプリドおよびメトクロプラミドを本報告では選択した。

モサプリドは、選択的に消化管内神経叢に存在するセロトニン5-HT<sub>4</sub>受容体を刺激し、アセチルコリン遊離の増大を



図1 モサプリド（プロナミド錠：DSファーマアニマルヘルス）



図2 メトクロプラミド（ボミットバスター錠：共立製薬）

介して消化管運動促進作用および胃排出促進作用を示す<sup>8)</sup>。モサプリドの作用機序は、メトクロプラミドのおもな機序（ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用）とは異なるため、モサプリドとメトクロプラミドを併用することで症状改善の相乗効果が期待できる（図3）。モサプリドによる消化管運動機能改善、メトクロプラミドによる制吐作用が同時に期待でき、嘔吐などの消化器症状を問題とする疾患の管理において有用性が高いと思われる。犬の巨大食道症、および猫の三臓器炎における消化器症状の治療において、モサプリドおよびメトクロプラミドを併用した症例が紹介されている<sup>9)</sup>。犬の巨大食道症では、下部食道括約筋の緊張を高めるとともに、胃排出を促進させることを目的にモサプリドおよびメトクロプラミドを併用することで、有用性が認められたと考察されている。また、猫の三臓器炎の症例では、モサプリドの追加投与によって間欠的嘔吐および鼓腸症の管理が良好であったと考察されている。両症例とも基礎疾患の根本治療を実施するとともに、消化器症状の支持療法としてモサプリドとメトクロプラミドを適宜使用していた。今後もこのような症例報告が増えれば、比較的安価で有効性の高い治療が期待できる。

## メトクロプラミドの副作用を見直す

メトクロプラミドの副作用が懸念され、本薬剤を選択することに戸惑いを覚える獣医師も多いのではないだろうか。モサプリドの副作用はほとんど認められないと報告されているため<sup>8)</sup>、メトクロプラミドよりモサプリドを選択する傾向が

あると思われる。メトクロプラミドのおもな副作用として、ヒトでは錐体外路系症状（筋緊張亢進-運動減退、筋緊張低下-運動亢進）が問題となることがある。しかしながら、用法・用量を適切に順守しているかぎり、犬や猫で問題となることは少ないと筆者は感じている。メトクロプラミドを使用した研究論文（表1）では、犬において明らかな副作用は認められていない。犬のパルボウイルス感染症においてメトクロプラミドを使用した論文では、制吐薬の副作用で入院期間が延長したかもしれないと考察されているが、明確な錐体外路系症状は認められていなかった。

2010年、Laurenが報告している「猫における急性嘔吐の論理的な治療選択」では、メトクロプラミドは猫の制吐薬として臨床的効果があると評価されている。本論文で使用が推奨されている疾患として、炎症性腸疾患、肺炎、毛球症などがあげられている。副作用に関しては、メトクロプラミドの血中濃度が高いとき、異常興奮や震えが認められるが、重篤な副作用の記述はない。副作用への対応策としては、症状が消失するまでメトクロプラミドの投与を中止し、症状が改善した後に初回投与量の半量で投与再開することが推奨されている<sup>10)</sup>。また、キシラジンを使用した猫においてメトクロプラミドを用いた研究では、副作用の記載は認められない<sup>11)</sup>（表2）。稀に猫において、中枢神経系の興奮や行動の変化が認められることがあるが、これらの副作用は急速に静脈内投与した場合や、高用量で投与した場合に現れやすいと考えられている<sup>7)</sup>。

メトクロプラミドを適切な用法・用量で使用していれば、犬や猫において副作用が認められることは非常に稀であり、

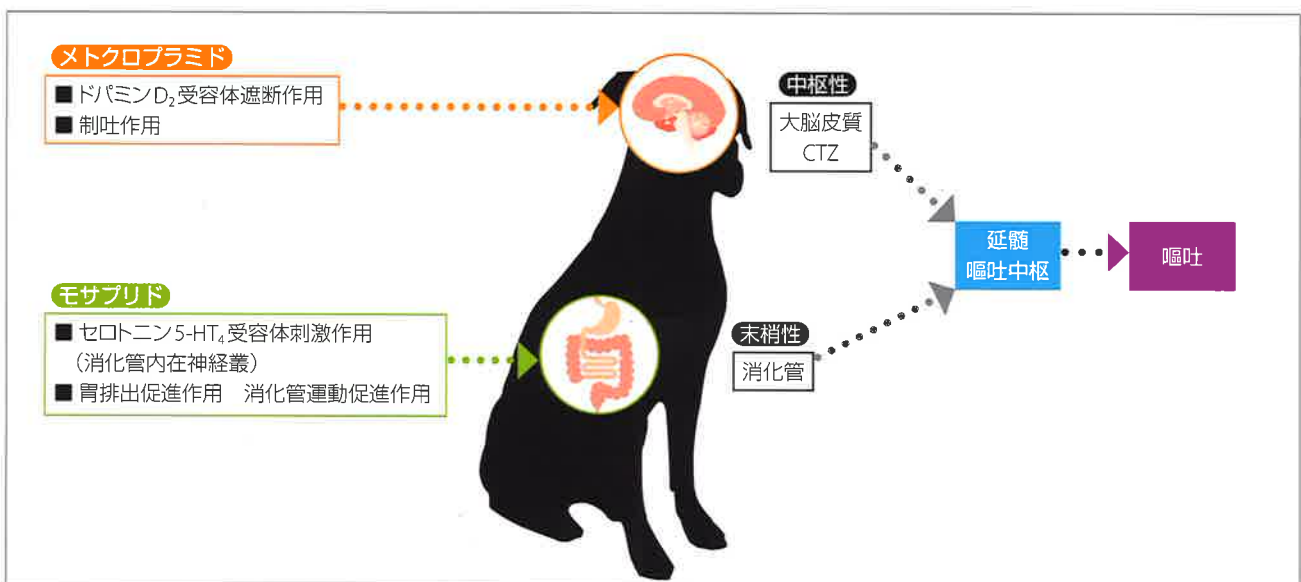


図3 モサプリドとメトクロプラミドのおもな作用機序

モサプリドと同様にメトクロプラミドも安全に使用できる薬剤と考えられる。メトクロプラミドは長年、犬、猫の消化器薬として使用された実績のある薬剤である。モサプリドの登場で、メトクロプラミドの副作用だけが一人歩きしているように思われる。そのため、この2つの動物用消化器薬の使い方は、「Either/どちらか」ではなく、「Either or Both/どちらか、または両方」と、その症状や状況に応じた選択肢を用意すべきと考える。下記に、メトクロプラミドとモサプリドの併用療法を実施した犬と猫の症例をご紹介します。

## 症例 1

### ●プロフィール

チワワ、不妊雌、7歳齢

### ●主訴

1週間ほど元気・食欲がなく、毎日嘔吐が認められている。

### ●稟告

3カ月前から少しずつ食欲が減少してきており、嘔吐は間欠的に認められていた。1週間前からは毎日嘔吐がみられるようになり、元気も消失してきた。来院前日には飼い主の呼びかけにも反応せず、寝てばかりいる。ドライフードを少量

食べても、2～3時間後に未消化物を吐いてしまう。排便は少量だが正常である。

### ●初診時検査所見

#### ■身体検査所見

体重2.95kg (BCS 2/5)、体温39.1℃、心拍数150回/分、呼吸数40回/分であった。体重は3カ月前と比較し1.2kg減少しており、食欲が低下してきている。聴診では肺音・心音ともに異常は認められなかった。可視粘膜は蒼白であり、CTR=3秒であった。体表リンパ節の腫大は認められなかったが、腹部膨満が認められ腹腔内に固い腫瘤が触知された。

#### ■血液検査所見

白血球増加症、中等度の貧血、T-Bil、AST、ALT、ALP、GGT、T-ChoおよびBUNの高値が認められた。NH<sub>3</sub>およびTBAは食事負荷前にて測定を実施し、TBAの高値のみが認められた。NH<sub>3</sub>は参考値範囲内であった(表3-1、2)。

#### ■画像診断検査所見

##### < X線検査 >

腹部X線検査では、腹部の透過性が低下していた。

##### < 超音波検査 >

腹部超音波検査において、肝臓に大きな腫瘍性病変が認められた。右側の肝葉との連続性が確認できた。胆嚢は大きく拡張していた。腹水の貯留が認められた。そのほかの異常所見はみられなかった。

表1 犬においてメトクロプラミドを使用した論文

筆者名	発表年	概要	頭数	投与量	副作用
Kempfほか <sup>6)</sup>	2014年	下部食道括約筋の評価	n=8	0.5mg/kg, PO	副作用なし
Radwanskiほか <sup>2)</sup>	2011年	シクロスポリンとの併用での評価	n=8	0.3～0.5mg/kg SID PO	副作用なし
Wilsonほか <sup>4)</sup>	2006年	麻酔下での胃食道逆流の検討	n=52	ボラス投与：1.0mg/kg IV 維持量：持続点滴で1.0mg/kg/h	副作用なし
Mantioneほか <sup>5)</sup>	2005年	パルボウイルス感染症における検討	n=53	4.2～83.3 μg/kg/時 持続点滴 もしくは、0.2mg/kg TID PO	明らかな副作用の記載なし。 制吐薬の副作用が入院を長引かせた可能性あり

表2 猫においてメトクロプラミドを使用した論文

筆者名	発表年	概要	頭数	投与量	副作用
Trepanier <sup>10)</sup>	2010年	猫における急性嘔吐合理的な治療戦略	—	0.2～0.4mg/kg QID SC or PO 持続点滴で1～2mg/kg/日	メトクロプラミドの血漿中濃度が高いときに、異常興奮や震え
Kolahianほか <sup>11)</sup>	2010年	メトクロプラミドは、キシラジンを使用した猫において、予防的な制吐薬として用いることができる可能性がある	n=8	0.2～1.0mg/kg IM	副作用なし

## ● 診断

肝臓腫瘍。

## ● 治療方針

肝臓腫瘍に起因して全身状態が悪化し、嘔吐および黄疸などが引き起こされている可能性が考えられた。超音波検査にて腹水貯留が認められ、貧血も呈していることから、腫瘍が裂開し血腹に陥っている可能性も考えられた。しかしながら、飼い主が追加検査を望まなかったため詳細は不明であった。治療を実施する前に腫瘍の細胞診を推奨したが、飼い主との話し合いにて細胞診は実施せず、対症療法のみを実施することとなった。

院内にて少量の皮下点滴、マロピタント (1.0mg/kg SC)、抗生物質の皮下注射を実施した。腫瘍からの出血が疑われたため、自宅での絶対安静を指示した。食事は高カロリーフードを与えた。内服は、制吐作用を期待しモサプリド (0.8 mg/kg BID)、メトクロプラミド (0.2mg/kg BID)、そして、発熱および白血球の上昇が認められたため抗生物質を処方した。

## ● 経過

初診時から第3病日までは元気・食欲がなかったが、第4病日から臨床症状に改善傾向が認められた。元気・食欲が改

表3-1 症例1の血液検査所見

検査項目 (単位)	測定値
WBC (/ $\mu$ L)	21,000
RBC ( $\times 10^6/\mu$ L)	4.5
Ht (%)	30
PLT ( $\times 10^3/\mu$ L)	300

表3-2 症例1の血清生化学検査所見

検査項目 (単位)	測定値
T-Bil (mg/dL)	2.0
TP (g/dL)	6.5
Alb (g/dL)	3.0
AST (U/L)	250
ALT (U/L)	525
ALP (U/L)	3,540
GGT (U/L)	35
T-Cho (mg/dL)	542
Glu (mg/dL)	110
BUN (mg/dL)	30.0
Cre (mg/dL)	1.2
Ca (mg/dL)	10.5
Na (mEq/L)	150
K (mEq/L)	4.1
Cl (mEq/L)	115
pre NH <sub>3</sub> ( $\mu$ g/dL)	30
pre TBA ( $\mu$ mol/dL)	75

善し始め、飼い主の呼びかけにも良く反応するようになった。嘔吐は初診時から良好にコントロールでき、1週間に1~2回程度に減少した。第7病日に腹部超音波検査を実施したところ、腹水が消失していた。臨床症状が改善していることもあり、腫瘍からの出血が止まったことが考えられたが詳細は不明である。現在、初診時から2カ月が経過しているが、嘔吐も良好にコントロールができ、体重は3.2kgと増加している。本症例は明らかにQOLが改善できていると考えられた。モサプリドおよびメトクロプラミドの投与回数をBIDからSIDに減らして、経過観察としている。

## 症例 2

## ● プロフィール

雑種猫、去勢雄、9歳齢

## ● 主訴

最近よく水を飲み、排尿回数が多い。前日から食欲がなく、嘔吐が認められた。

## ● 稟告

1歳齢のときに去勢手術を実施した後、体重は6kgほどに増加し肥満となった。普段は食欲が旺盛であったが、約2週間前から、飲水量・尿量が急激に増加してきた。2日前から元気・食欲がなくなり、嘔吐が1日3回ほど認められた。排便は正常であった。

## ● 初診時検査所見

## ■ 身体検査所見

体重6.1kg (BCS 5/5)、体温38.3℃、心拍数140回/分、呼吸数36回/分であった。聴診では肺音・心音ともに異常は認められなかったが、呼吸促進がみられた。可視粘膜はピンク色であり、CTR<2秒であった。口腔粘膜は乾燥しており、脱水が認められた。体表リンパ節の腫大はみられなかった。

## ■ 血液検査所見

T-Bil、AST、ALT、Glu、BUN、Creの高値が認められた。Na、K、Clはすべて異常低値を示した。FeLVおよびFIVはともに陰性であった (表4-1~3)。

## ■ 尿検査

尿糖、ケトン尿、ビリルビン尿および尿比重の低下が認められた (表5)。

■ 画像診断検査所見

< X線検査 >

特異所見は認められなかった。

< 超音波検査 >

脾臓および副腎の異常はなく、特異所見は認められなかった。

● 追加検査

肺炎および甲状腺機能亢進症を除外するために、PLI、T<sub>4</sub> および fT<sub>4</sub> < ED RIA > の測定を実施したが、すべて参考範囲内であった。

PLI = 1.5 μg/L (参考範囲 : ~3.5 μg/L)

T<sub>4</sub> = 2.0 μg/dL (参考範囲 : 0.9 ~ 3.8 μg/dL)

fT<sub>4</sub> < ED RIA > = 31.5 pmol/L

(参考範囲 : 15.4 ~ 55.3 pmol/L)

● 診断

糖尿病。

● 治療方針

衰弱、嘔吐、呼吸促迫の臨床症状を呈し、血液検査において血糖値の高値、尿検査において尿中ケトンが陽性であったため、本症例は糖尿病性ケトアシドーシスが疑われた(血液ガス検査は実施していない)。そのため、糖尿病の緊急状態であると判断し、まず生理食塩水(Kを40mEq/Lに調整したもの)を用いて脱水および電解質バランスの異常を補正し

た。点滴開始2時間後から、レギュラーインスリンを生理食塩水で希釈し、0.05U/kg/時で持続点滴した。血糖値、カリウム、無機リン、電解質を頻繁にモニタリングし、血糖値が200~250mg/dLの範囲内に入るようにレギュラーインスリンの持続点滴を随時増減してコントロールした。食欲廃絶、肥満および黄疸も認められていることから、肝リピドーシスを併発している可能性も考えられた。食欲を早期に改善させる必要があると考えられたため、基礎疾患への治療だけではなく、嘔吐への治療としてメトクロプラミド(0.2mg/kg BID SC)を用いた。

● 経過

第2病日には血糖値のコントロールによって、脱水および電解質異常が改善してきた。また尿中ケトンの消失も認められたため、レギュラーインスリンから中間型であるインスリン グラルギン(0.25~0.5U/kg BID SC)に切り替えた。嘔吐は認められなくなり食欲が徐々に改善したため、メトクロプラミド(0.2mg/kg SID)の経口投与とし、モサプリド(0.5mg/kg BID)を追加した。第5病日に血液検査を実施したところ、電解質、BUNおよびCreが改善したため点滴を中止した。第10病日にはインスリン グラルギン(1U/頭 BID SC)にて血糖値が良好にコントロールできた。嘔吐が完全に認められなくなったため、モサプリドおよびメトクロプラミドの投与を中止し退院とした。第60病日の現在では元気・食欲もあり良好に経過している。

表4-1 症例2の血液検査所見

検査項目(単位)	測定値
WBC (/μL)	13,000
RBC (×10 <sup>6</sup> /μL)	7.2
Ht (%)	42
PLT (×10 <sup>3</sup> /μL)	320

表4-2 症例2の血清生化学検査所見

検査項目(単位)	測定値
T-Bil (mg/dL)	2.5
TP (g/dL)	6.8
Alb (g/dL)	3.2
AST (U/L)	83
ALT (U/L)	120
ALP (U/L)	60
GGT (U/L)	6
T-Cho (mg/dL)	92
Glu (mg/dL)	523
BUN (mg/dL)	54
Cre (mg/dL)	2.0
Ca (mg/dL)	10.2
Na (mEq/L)	132
K (mEq/L)	3.1
Cl (mEq/L)	98

表4-3 症例2のウイルス検査所見

検査項目	測定値
FeLV	(-)
FIV	(-)

表5 症例2の尿検査所見

検査項目	測定値
色調	黄色透明
pH	7.0
Pro	-
Glu	3+
Ket	2+
Bil	1+
Ob	-
USG	1.005
沈査	-

## 考察

症例1では肝臓腫瘍が認められており、その腫瘍に付随して嘔吐などの臨床症状が認められたことが考えられた。外科手術などの根本治療を選択しなかったため、QOLの改善を治療目標とし内科療法を実施した。モサプリドおよびメトクロプラミドの経口投与を実施し、良好に嘔吐を抑制できた。作用機序が異なる2つの動物用消化薬を用いることで吐吐作用が強力になり、腫瘍に関連する嘔吐をコントロールできたと考えられた。

症例2では糖尿病や肝リポドーシスに関連する嘔吐を、モサプリドおよびメトクロプラミド併用で治療した。糖尿病における根本治療が必要不可欠であることは言うまでもないが、猫においては肝リポドーシスを改善させるために、少しでも早く食欲を改善させる必要がある。食欲が廃絶した猫に内視鏡を用いて胃チューブを設置することもあるが、麻酔や感染症のリスクを考えると躊躇することも少なくない。今回はモサプリドおよびメトクロプラミドを併用し、胃からの排泄促進作用および胃腸運動機能促進作用によって、早期に食欲が改善したと考えられた。

## まとめ

モサプリドおよびメトクロプラミドを併用することで、嘔吐によってQOLが低下する症例において臨床症状の改善が認められる可能性が考えられた。今後、症例数を増やしメロピタントとの比較検討などのさらなる検討が必要であることが考えられた。

### 参考文献：

- 1) Wadhwa N. K., Schroeder T. J., O'Flaherty E., et al.: The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine, First MR Transplant Procs, Feb: 43(2): 1730-1733, 1987.
- 2) Radwanski N. E., Cerundolo R., Shofer F. S., et al.: Effects of powdered whole grapefruit and metoclopramide on the pharmacokinetics of cyclosporine in dogs, Am J Vet Res, 72(5): 687-693, 2011.
- 3) ボミット(バスター錠)使用説明書, 共立製薬.
- 4) Wilson D. V., Evans A. T., Mauer W. A.: Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs, Am J Vet Res, 67(1): 26-31, 2006.
- 5) Mantione N. L., Otto C. M.: Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital, 77 cases (1997-2000), J Am Vet Med Assoc., 227(11): 1787-1793, 2005.
- 6) Kempf J., Lewis F., Reusch C. E., et al.: High-resolution manometric evaluation of the effects of cisapride and metoclopramide hydrochloride administered orally on lower esophageal sphincter pressure in awake dogs, Am J Vet Res, 75(4): 361-366, 2014.
- 7) 下川孝子: 消化器薬を使い分ける必要な薬剤を見極める! -, CLINIC NOTE,

## トピック

### メトクロプラミドとシクロスポリンの併用効果

近年、動物用医薬品のシクロスポリン製剤（アトピカ：ノバルティスアニマルヘルス、シクロキャップ：日本全薬工業）が販売され、獣医療でも新しい免疫抑制療法が比較的安全に実施できるようになってきた。本製剤は副作用が多く認められるわけではないが、薬剤を投与した後に嘔吐・食欲不振などの消化器症状が認められることがある。免疫抑制療法を必要とする状況で、薬剤を吐き出されてしまい苦い思いをした獣医師もいるのではないだろうか。

ヒトの医学領域では、メトクロプラミドとシクロスポリンを併用することによって、シクロスポリンの生物学的利用能が29%増加すると報告されている<sup>1)</sup>。また獣医学領域では、メトクロプラミドとシクロスポリンを併用することによって、犬におけるシクロスポリンの副作用（吐き気、嘔吐など）を緩和することが報告されている<sup>2)</sup>。シクロスポリンを投与するすべての症例にメトクロプラミドを投与する必要はないが、シクロスポリンによる副作用が認められる場合は、その軽減のための良い選択肢の1つになる可能性がある。

No. 93, 21-35, インターズー, 2013.

- 8) プロナミド錠使用説明書, DSファーマアニマルヘルス.
- 9) 笠次良宣: 消化器症状を治療する際の薬剤選択～モサプリドについて～, 伴侶動物治療指針 Vol 3, 192-205, 緑書房, 2012.
- 10) Trepanier L.: Acute vomiting in cats: rational treatment selection, J Feline Med Surg, 12(3): 225-230, 2010.
- 11) Kolahian S., Jarolmasjed S. J.: Effects of metoclopramide on emesis in cats sedated with xylazine hydrochloride, J Feline Med Surg, 12(12): 899-903, 2010.