

学 位 論 文 要 旨

氏名 有田 申二

題 目：犬の心不全におけるミルリノン、カルペリチド、イマチニブおよびプラバスタチンの治療効果

論文要旨：

急性心不全は、急性肺水腫や僧帽弁閉鎖不全症 (MR) などによる慢性心不全の急性増悪などにより起こり、左心系では肺うっ血、右心系では全身静脈のうっ血を主体とした心不全を特徴とする。どちらの心不全でも心拍出量 (CO) の低下を伴うことが多い。獣医領域では急性心不全の内科治療に血管拡張薬、利尿薬およびカテコラミン製剤が主に使用されている。軽症例及び初発症例ではこれらの薬剤に奏効することが多いが、重症例や急性心不全再発例では反応が低いことがある。このような難治性症例の急性心不全治療において人医領域ではミルリノン (Mil) とカルペリチド (Car) の併用療法が行われている。しかし、犬における報告はない。一方、急性期を脱し慢性期移行後の治療も重要になってくる。犬の MR は最も頻繁にみられる慢性の心疾患であるが、MR では左心不全が進行することにより、肺高血圧症 (PH) を併発し、両心不全に至る場合がある。犬の PH の生存期間中央値は診断から3~91日と報告されており、予後不良の疾患である。PH の治療にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、プロスタサイクリン製剤、ホスホジエステラーゼ (PDE) III阻害薬および PDE V阻害薬などが使用されているが、多剤併用によっても重篤化を防げない症例も存在する。このような場合、人医領域では抗悪性腫瘍治療薬であるイマチニブが奏功し、肺血管抵抗を改善したと報告されている。しかし、犬の PH におけるイマチニブの効果は分かっていない。さらに、人医領域において HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンが慢性心不全の進展を抑制することが認められている。これはスタチンがレニン・アンジオテンシン系抑制作用、抗炎症作用および抗酸化作用などの多面的効果を有するからと考えられている。この多面的効果は犬の慢性心不全にも応用できる可能性を秘めているが、犬の循環器にどのような影響を与えるか分かっていない。このように獣医領域における急性および慢性心不全治療薬として、既存の一般的治療薬だけでは決して十分とはいえない。このような背景を踏まえ、本研究では犬の急性心不全の新たな治療薬として Mil と Car の併用療法、慢性心不全の新たな治療薬としてイマチニブとプラバスタチン (PS) の効果について検討した。

第1章では、肺水腫を伴う左心不全または PH による右心不全を呈した重症急性心不全犬に対する新規治療として、Mil と Car の低用量併用療法の有効性を検討した。治療前後には一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査、レントゲン検査、心拍数 (HR) と血圧測定および心エコー検査を実施した。心エコー検査ではパルスドプラー、連続波ドプラーおよび組織ドプラーを用いた各種循環パラメータの測定を行った。その結果、Mil と Car の低用量併用療法は血圧と心拍出量 (CO) の低下を起こさず、腎不全の悪化を生じることなく、HR、左室拡張末

(別紙様式第 3 号)

期圧、三尖弁最高逆流速 (TRmax) および収縮期肺動脈圧 (sPA) を有意に低下し、救命し得た。本併用療法は、犬の慢性心不全の急性増悪期に対して有効な治療法となることを明らかにした。

第 2 章では、MR または慢性フィラリア症により PH を呈し、既に治療を実施中の慢性心不全犬に対して、低用量のイマチニブ (既報告の抗腫瘍薬としての用量の約 1/3 量) を追加連続投与することにより、その有効性を検討した。第 1 章と同様の項目を測定し、イマチニブの投与前と投与の 30 日後に評価した。その結果、臨床症状スコア、HR、左心房径大動脈径比 (LA/Ao)、TRmax、sPA、右室と左室の Tei index、左室拡張早期流入速波形 (E 波) と僧帽弁輪運動速度 Em の比 (E/Em) および心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度は、治療前に比べ治療後に有意な低下を示した。拡張期血圧 (DBP)、左室内径短縮率 (FS)、左室駆出率 (EF)、1 回拍出量 (SV)、CO は治療後有意に増加し、心不全の改善が認められた。従って、低用量イマチニブ療法は、PH をもつ慢性心不全犬の治療薬として有効であることを明らかにした。

第 3 章では、PS の各種循環パラメータと血液生化学的性状に及ぼす影響を健康犬において基礎的に検討した。実験群は、PS 非投与の対照群ならびに PS 0.5、1 および 2 mg/kg を 24 時間毎に 4 週間、経口投与を行った PS 0.5、PS 1 および PS 2 群の計 4 群を設けた。検査項目の測定は第 1 章と同様の項目を PS 投与前、PS 投与 1、2、4 週間後に実施した。その結果、LA/Ao、FS、EF、E 波、E/Em、収縮中期心筋速度勾配、SV、CO および左室と右室の Tei index は有意に減少し、Em と拡張早期心筋速度勾配 (MVGe) は有意に上昇した。これらの結果から、PS 投与は左室拡張能亢進、左室収縮力低下および左房圧低下作用を示すことを明らかにし、左室拡張不全や左房圧上昇した心不全犬に効果的であることを示唆した。

第 4 章では、ISACHC II および ACVIM ステージ C を呈し、治療中の MR 犬における PS 投与の治療効果について検討した。治療中の MR 犬を PS 投与群と非投与 (対照) 群に分け、第 1 章と同様の検査項目を PS 投薬前と投薬 4 週間後に測定した。その結果、対照群と比較して PS 投与群では CO の有意な増加が認められた。さらに、PS 投与群では PS 投与前に比べ収縮末期左室内径、拡張末期左室内径、左室 Tei index、TRmax、sPA および E/Em が有意に低下し、FS、EF、SV、CO、E 波減速時間、Em および MVGe が有意に上昇した。これらの結果から、PS の投与は MR 犬の左房圧の低下、左室収縮能の亢進、左室拡張能の亢進、CO の増加および sPA の減少を招来し、PS は MR による慢性心不全の治療薬として有効であることを明らかにした。

以上のように、本研究は急性心不全に対するミルリノンとカルペリチドの低用量併用療法による治療効果ならびに慢性心不全に対するイマチニブおよびプラバスタチンの治療効果を初めて明らかにした。獣医臨床において、本治療薬の使用は治療抵抗性の心不全犬における有効な選択肢と成り得ることが期待できる。

(和文 2,000 字又は英文 800 語程度)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	有田 申二
審査委員	主査： 鳥取大学 教授 日笠喜朗
	副査： 山口大学 教授 水野拓也
	副査： 鳥取大学 教授 竹内 崇
	副査： 鳥取大学 教授 岡本芳晴
	副査： 鳥取大学 准教授 大崎智弘
題目	犬の心不全におけるミルリノン、カルペリチド、イマチニブおよびプラバスタチンの治療効果
<p>審査結果の要旨：</p> <p>急性心不全は、急性肺水腫や僧帽弁閉鎖不全症（MR）などによる慢性心不全の急性増悪などにより起こり、左心系では肺うっ血、右心系では全身静脈のうっ血を主体とした心不全を特徴とする。この急性心不全に対しては血管拡張薬、利尿薬およびカテコラミン製剤が主に使用されているが、重症例や急性心不全再発例では反応が低いことがある。このような難治性の急性心不全治療において人医領域ではミルリノン（Mil）とカルペリチド（Car）の併用療法の有効性が認められているが、小動物臨床における報告はない。一方、犬の MR は最も頻繁にみられる慢性心疾患であるが、MR の慢性進行により肺高血圧症（PH）へ進展し、予後不良となるため、PH の治療は特に重要とされる。PH の治療は既存の多剤併用によっても重篤化を防げない症例が存在するため、問題となっている。このような場合、肺血管のリモデリングに関与する血小板由来因子の阻害作用を有するイマチニブが奏功する可能性がある。しかし、犬の PH におけるイマチニブの効果は不明である。さらに、近年、高脂血症治療薬として使用されている HMG-CoA 還元酵素阻害薬のスタチンの多面的効果が報告され、人医領域において慢性心不全の進展を抑制することが認められている。この効果は犬の慢性心不全にも応用できる可能性を秘めているが、犬の循環器にどのような影響を与えるかは不明である。獣医領域における急性および慢性心不全の薬物治療として、既存の治療薬だけでは決して十分とはいえない。このような背景を踏まえ、本研究は犬の急性心不全に対する新たな治療法として Mil と Car の併用療法、慢性心不全と肺高血圧症に対する新たな治療薬としてイマチニブとプラバスタチン（PS）の効果について検討したものである。</p> <p>第1章では、肺水腫を伴う左心不全またはPHによる右心不全を呈した重症急性心不全犬に対する新規治療として、MilとCarの低用量併用療法の有効性を検討した。治療前後には一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査、レントゲン検査、心拍数と血圧測定を行い、心エコー検査によるパル</p>	

ストプラー、連続波ドプラーおよび組織ドプラーを用いた各種循環パラメータの測定を行った。その結果、本併用療法は血圧と心拍出量 (CO) の低下および腎不全の悪化を生じることなく、心拍数、左室拡張末期圧、三尖弁最高逆流速度 (TRmax) および収縮期肺動脈圧 (sPA) を有意に低下し、救命し得た。本法は犬の慢性心不全の急性増悪期に対して有効な治療法となることを明らかにした。

第 2 章では、MR または慢性フィラリア症により PH を呈し、一般的治療を実施中の慢性心不全犬に対して低用量のイマチニブ (既報告の抗腫瘍薬としての用量の約 1/3 量) を追加投与することにより、その有効性を検討した。イマチニブ投与前と投与 30 日後に第 1 章と同様の項目を評価した。その結果、臨床症状スコア、心拍数、左心房径大動脈径比 (LA/Ao)、TRmax、sPA、右室と左室の Tei index、左室拡張早期流入速波形 (E 波) と僧帽弁輪運動速度 Em の比 (E/Em) および心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度は治療前に比べ治療後に有意な低下を示した。拡張期血圧、左室内径短縮率 (FS)、左室駆出率 (EF)、1 回拍出量 (SV) および CO は治療後有意に増加し、心不全の改善を認めた。従って、低用量イマチニブ投与は PH を示す慢性心不全犬の治療として有効であることを明らかにした。

第 3 章では、健康犬において PS の各種循環パラメータと血液生化学的性状に及ぼす影響を基礎的に検討した。実験群は PS 非投与の対照群と PS 投与群に分け、PS 投与群には PS 0.5、1 および 2 mg/kg を 24 時間毎に 4 週間、経口投与した。PS 投与前および投与後 1、2、4 週間後に第 1 章と同様の項目を評価した。その結果、LA/Ao、FS、EF、E 波、E/Em、収縮中期心筋速度勾配、SV、CO および左室と右室の Tei index は有意に減少し、Em と拡張早期心筋速度勾配 (MVGe) は有意に上昇した。従って、PS 投与は左室拡張能亢進、左室収縮力低下および左房圧低下作用を示すことを明らかにし、左室拡張不全や左房圧上昇した心不全犬に効果的であることを示唆した。

第 4 章では、中等度から重度の MR を示し、一般的治療を実施中の犬において PS 追加投与の治療効果について検討した。治療中の MR 犬を PS 投与群と非投与 (対照) 群に分け、PS 投与前と投与 4 週間後に第 1 章と同様の検査項目を評価した。その結果、PS 投与群では対照群に比べ CO の有意な増加が認められた。さらに、PS 投与群では PS 投与前に比べ収縮末期左室内径、拡張末期左室内径、左室 Tei index、TRmax、sPA および E/Em が有意に低下し、FS、EF、SV、CO、E 波減速時間、Em および MVGe が有意に上昇した。これらの結果から、PS の投与は MR 犬の左房圧の低下、左室収縮能の亢進、左室拡張能の亢進、CO の増加および sPA の減少を招来し、PS は MR による慢性心不全の治療薬として有効であることを明らかにした。

本研究は犬の急性心不全に対するミルリノンとカルペリチドの低用量併用療法による治療効果、慢性心不全と肺高血圧症に対するイマチニブおよびプラバスタチンの治療効果を初めて明らかにした。本研究で得られた知見は治療抵抗性の心不全犬における新しい薬物治療法として獣医臨床に非常に有用であると判断された。以上により、本論文は博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと判定した。