

氏 名 (本籍)	島 村 俊 介 (高知県)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第204号
学 位 授 与 年 月 日	平成18年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第3条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	犬の心不全に対する硝酸イソソルビド徐放製剤の間欠的慢性投与の有効性の検討
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 山 根 義 久 副査 帯広畜産大学 教授 佐 藤 基 佳 副査 岩 手 大 学 教授 原 茂 雄 副査 東京農工大学 教授 岩 崎 利 郎 副査 岐 阜 大 学 教授 武 脇 義

論 文 の 内 容 の 要 旨

硝酸薬は血管拡張作用を有する循環作動薬として古くから使用されてきたが、近年においては薬剤耐性の発現の認知により急性期の病態改善が主な使用目的とされている。一方、薬剤耐性の解除が速やかである事に着目した間欠投与の可能性が狭心症患者に対する長期的なコントロールを目的に試みられてもいるが、慢性心不全に対してその有効性を検討した報告はない。そこで、本研究では、小動物で多く遭遇する容量負荷および圧負荷に続発する慢性心不全に対する硝酸薬の作用効果を、特に心筋リモデリングに着目して明らかにするとともに、小動物臨床において最重要課題である犬の僧帽弁閉鎖不全症に伴う僧帽弁逆流 (MR) への臨床応用を目的として硝酸薬の間欠的慢性投与の有効性を検討した。

第一章ではラットを用いて間欠的慢性投与の降圧作用についての検討を行った。徐放性硝酸イソソルビド (5mg/kg/day) を一日一回にて慢性投与した後に、硝酸イソソルビドを静脈性に投薬したところ降圧作用に変化はなく、耐性発現が回避されていることが確認された。また、容量負荷モデルとしての動静脈短絡ラットに対しテレメトリー装置を留置することで恒常的な血圧のモニターを実施した上で、徐放性硝酸イソソルビドを慢性投与したところ、全実験期間で

ある 30 日に渡り安定した拡張期血圧の低下を認め、間欠的慢性投与の安定した降圧効果が確認された。

第二章においては容量負荷心不全モデルに対して慢性的間欠投与を行った。非投薬群において認められた左心室内腔の拡張を特徴とする遠心性肥大が硝酸イソソルビド投与群においては抑制された。また、心筋の線維化領域についても投薬により抑制が認められた。

第三章においては圧負荷心不全モデルとして腹部大動脈に狭窄を作出したラットを用いた。非投薬群において認められた左心室内腔の狭小化および心筋の線維化領域の増大を特徴とする求心性肥大は硝酸イソソルビド投与群において抑制された。第一章、第二章および第三章の結果から、硝酸イソソルビドの間欠的慢性投与は耐性の発現を回避し、慢性的な降圧効果を有すると同時に、心筋の線維化に対して阻害的に作用する可能性が示唆された。

第四章においては実験的に作出した MR モデル犬を用いた。動物にはテレメトリ装置を適応し、硝酸イソソルビド投与下の恒常的な血圧の推移を調べた。まず、用量設定試験を行い、耐性を発現する事なく降圧効果が長期間維持可能な硝酸イソソルビドの用量を 5mg/kg/day と定めた後、当該用量にて 30 日の慢性投与を行った。その結果、投薬全期間を通じて血圧は安定した低下を示した。また、定期的に行った超音波検査においては、拡張末期左室容積、左心房径および左心房逆流面積のいずれにも経時的な低下を認めた。これらの結果から硝酸イソソルビドが MR の病態において前負荷および後負荷の軽減に作用する事が明らかになった。

以上の研究結果から硝酸イソソルビドの間欠的慢性投与は小動物領域で多く遭遇する慢性心不全に対して有効に作用することが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

硝酸薬は血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO) を血管平滑筋に誘導することで血管拡張を発現する循環作動薬である。近年、薬剤耐性の発現の認知により急性期の病態改善が主な使用目的とされているが、古くは慢性心不全に対する使用も行われていた。しかしながら、最近では薬剤耐性の解除が速やかである事に着目した間欠投与の可能性が狭心症患者に対する長期的なコントロールを目的に試みられてもいる。そこで、本研究では、小動物で多く遭遇する容量負荷および圧負荷に続発する慢性心不全に対する硝酸薬の作用効果を、特に心筋リモデリングに着目して明らかにするとともに、小動物臨床において頻繁に遭遇する犬の僧帽弁閉鎖不全症に伴う僧帽弁逆流 (MR) への臨床応用を目的として硝酸薬の間欠的慢性投与の有効性を検

討した。

第1章ではラットを用いて間欠的慢性投与の有効性についての検討を行った。徐放性硝酸イソソルビド (5mg/kg/day) を一日一回にて慢性投与した後に、硝酸イソソルビドを静脈性に投薬したところ降圧作用に変化はなく、本投与プロトコルは耐性発現を回避し、薬剤への反応性が維持可能であることが示された。また、容量負荷モデルとしての動静脈短絡ラットに対しテレメトリー装置を留置することで恒常的な血圧のモニターを可能にした上で、徐放性硝酸イソソルビドの間欠的慢性投与を行ったところ、全実験期間である30日に渡り安定した拡張期血圧の低下を認め、間欠的慢性投与の安定した降圧効果が確認された。

第2章においては容量負荷心不全モデルに対して硝酸イソソルビドの間欠的慢性投与を行った。非投薬群において認められた左心室内腔の拡張を特徴とする遠心性肥大が硝酸イソソルビド投与群においては抑制された。また、心筋の線維化領域についても投薬により抑制が認められた。

第3章においては圧負荷心不全モデルとして腹部大動脈に狭窄を作出したラットを用いた。非投薬群において認められた左心室内腔の狭小化および心筋の線維化領域の増大を特徴とする求心性肥大は硝酸イソソルビド投与群において抑制された。第1章、第2章および第3章の結果から、硝酸イソソルビドの間欠的慢性投与は耐性の発現を回避し、慢性的な降圧効果を有すると同時に、心筋の線維化に対して阻害的に作用する可能性が示唆された。

第4章においては実験的に作出したMRモデル犬を用いた。動物にはテレメトリー装置を適応し、硝酸イソソルビド投与下の恒常的な血圧の推移を可能にした。まず、用量設定試験を行い、耐性を発現する事なく降圧効果が長期間維持可能な硝酸イソソルビドの用量を5mg/kg/dayと定めた後、当該用量にて30日の間欠的慢性投与を行った。その結果、投薬全期間を通じて血圧は安定した低下を示した。また、定期的に行った超音波検査においては、拡張末期左室容積、左心房径および左心房逆流面積のいずれにも経時的な低下を認めた。これらの結果から硝酸イソソルビドがMRの病態において前負荷および後負荷の軽減に作用する事が明らかになった。

以上の研究結果から硝酸イソソルビドの間欠的慢性投与は小動物領域で多く遭遇する慢性心不全に対して有効に作用することが示唆された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : The Effect of intermittent administration of sustained release isosorbide dinitrate (sr-ISDN) in rats with volume overload heart
著 者 名 : Shimamura, S., Ohsawa, T., Shimizu, M., Kobayashi, M., Hirao, H., Tanaka, R. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・発行年 : 68 (1) : 2006
- 2) 題 目 : Effect of intermittent administration of sustained release isosorbide dinitrate (sr-ISDN) in rats with pressure-overload heart
著 者 名 : Shimamura, S., Endo, H., Kutsuna, H., Shimizu, M., Kobayashi, M., Hirao, H., Tanaka, R. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・発行年 : 68 (3) : 2006

既発表学術論文

- 1) 題 目 : β 遮断薬(メトプロロール)の投与で長期観察を行った僧帽弁閉鎖不全症の犬の1例
著 者 名 : 小林正行、星克一郎、平尾秀博、清水美希、島村俊介、秋山緑、田中綾、丸尾幸嗣、山根義久
学術雑誌名 : 動物臨床医学
巻・号・頁・発行年 : 12 (3) : 151-156, 2003
- 2) 題 目 : Implantation of permanent transvenous endocardial pacemaker in a dog with atrioventricular block
著 者 名 : Kobayashi, M., Hoshi, K., Hirao, H., Shimizu, M., Shimamura, S., Akiyama, M., Tanaka, R., Maruo, K. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 65 (10) : 1131-1134, 2003
- 3) 題 目 : 甲状腺癌摘出後、血中チロシン、カルシウム値をコントロールできた犬の1例
著 者 名 : 馬橋幸人、上野芳樹、島村俊介、清水美希、小林正行、平尾秀博、田中綾、丸尾幸嗣、山根義久
学術雑誌名 : 動物臨床医学
巻・号・頁・発行年 : 13 (2) : 71-75, 2004

- 4) 題 目 : Surgical correction of subvalvular aortic stenosis using cardiopulmonary bypass in a dog
著 者 名 : Hirao, H., Hoshi, K., Kobayashi, M., Shimizu, M., Shimamura, S., Tanaka, R., Machida, N., Maruo, K. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 66 (5) : 559-562, 2004
- 5) 題 目 : Percutaneous transcatheter coil embolization of a ventricular septal defect in a dog
著 者 名 : Shimizu, M., Tanaka, R., Hirao, H., Kobayashi, M., Shimamura, S., Maruo, K. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : Journal of American Veterinary Medical Association
巻・号・頁・発行年 : 226 (1) : 69-72, 2005
- 6) 題 目 : 犬の僧帽弁閉鎖不全症による慢性心不全に対する β 遮断薬 (メトプロロール) の有効性の検討
著 者 名 : 小林正行、星克一郎、平尾秀博、清水美希、島村俊介、田中綾、山根義久
学術雑誌名 : 動物臨床医学
巻・号・頁・発行年 : 14 (2) : 51-57, 2005
- 7) 題 目 : An experimental study of apico-aortic valved conduit (AAVC) for surgical treatment of aortic stenosis in dogs
著 者 名 : Hirao, H., Inoue, T., Hoshi, K., Kobayashi, M., Shimamura, S., Shimizu, M., Tanaka, R., Takashima, K., Mori, Y., Noishiki, Y. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 67 (4) : 357-362, 2005
- 8) 題 目 : Megaesophagus was complicated with Billroth I gastroduodenostomy in a cat
著 者 名 : Shimamura, S., Shimizu, M., Kobayashi, M., Hirao, H., Tanaka, R. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 67 (9) : 935-937, 2005