

氏名（本（国）籍）	鈴木周二（愛知県）
主指導教員名	東京農工大学 教授 町田 登
学位の種類	博士（獣医）
学位記番号	獣医博甲第393号
学位授与年月日	平成25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	非拘束下左心房圧測定法を使用した犬僧帽弁閉鎖不全における治療効果と病態評価の検討
審査委員	主査 岩手大学 教授 安田 準 副査 帯広畜産大学 教授 宮原 和郎 副査 岩手大学 教授 佐藤 れえ子 副査 東京農工大学 教授 町田 登 副査 東京農工大学 教授 田中 綾 副査 岐阜大学 教授 北川 均

論文の内容の要旨

本研究は、高齢犬で好発する犬僧帽弁閉鎖不全（MI）において、病態と最も密接に関わっている左心房圧（LAP）について慢性化MIモデル犬を用いて非拘束下で測定し、心エコー図検査を使用した病態評価や各種治療薬において検討したものである。

第1章では犬MIにおける心エコー図検査によるLAP推定法を検討した。従来の急性モデルと異なり、MIモデル犬には左心房と左心室の拡大が引き起こされ、拡張機能を評価する項目の1つである左室流入波形拡張早期波（E波）の顕著な上昇が認められた。また、平均LAPと最も良好な相関を示したのは、E波を左室自由壁僧帽弁輪部速度拡張早期波（E'）で除したE/E'であった。またE/E' > 11の時LAP > 20 mmHgを感度97.7%、特異度96.5%で予測可能とし、犬MIにおいて心エコー図検査による左心房圧の推定には、E/E'が最も有用である可能性が示唆された。

第2章では犬MIにおける新たな急性期治療法の検討を行うため、心房性ナトリウム利尿ペプチドの1種であるカルペリチドと急性心不全に広く用いられているフロセミドとの治療効果を比較検討した。カルペリチド0.1 μg/kg/minおよびフロセミド0.17 mg/kg/hr (1mg/kg/6hr)6時間投与後のLAPはほぼ同程度に低下した。カルペリチド投与後の血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度はフロセミド投与後と比較して有意に低値であった。カルペリチドはレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系を活性化させないため、神経体液性因子の抑制という観点からみれば、急性心不全においてフロセミドより有用であると考えられた。今後は自然発症のMI症例や急性の腱索断裂症例に対して、カルペリチドがどのような作用をもたらすのか検討する必要がある。

第3章では犬 MI における慢性期治療法の検討を行うため、ループ利尿薬であるフロセミド、強心血管拡張薬であるピモベンダン、高血圧の治療薬でありカルシウムチャネルブロッカーの一種であるアムロジピンの3剤に関して、MI モデル犬に対する効果や心エコー図検査による治療効果判定について検討した。

フロセミドの投与実験では、前述した MI モデル犬において経口および静脈内へのフロセミド投与後の LAP の評価を行った。フロセミド投与により LAP は用量依存性に低下した。新たに得られた知見として、同用量での LAP 低下作用は、投与経路 (IV または PO) による違いはみられなかった。また IV では投与 30 分以内に LAP は低下し、PO では IV 投与のおよそ 1 時間後に LAP は低下した。さらに E 波や E/E' は LAP が低下するにつれて減少したため、フロセミド投与における短期間の治療効果の判定には E 波および E/E' が有用であることが示唆された。

ピモベンダンは実験的に作出した犬 MI の LAP を有意に低下させることが示された。加えてピモベンダンの LAP 低下作用は用量依存性であることが示された。LAP の低下において 0.25 mg/kg と 0.50 mg/kg では有意差が認められた。副作用がないと仮定すれば、高用量のピモベンダンの投与は LAP が顕著に上昇した重度な犬 MI において有用かもしれない。今後は自然発症の MI 症例や腱索断裂症例に対して高用量のピモベンダンがどのような作用をもたらすのか検討する必要がある。

アムロジピンの投与実験では、アムロジピン 0.2 mg/kg 1 日 2 回、ACE 阻害薬であるベナゼプリル 0.50 mg/kg 1 日 2 回をそれぞれ 7 日間 PO して、LAP の評価を行った。アムロジピンは実験的に作出した犬 MI の LAP を有意に低下させることが示された。アムロジピンの後負荷減少作用は LAP の低下につながり、間接的に前負荷も減少させる可能性が示された。血圧の低下は腎機能の悪化や RAAS の活性化等悪影響も引き起こす可能性があるため、今後は自然発症の MI 床例や腱索断裂床例に対してアムロジピンが長期的に有用か検討することが望まれる。

以上のように、本研究では犬 MI において、LAP を中心とした新たな病態評価の方法が検討された。また、急性心不全および慢性心不全時に使用する薬剤に関して、降圧度や降圧発現までにかかる時間等治療効果が明らかにされた。本研究成果は、高齢犬に高率に発症する犬 MI において、病態解明や新たな治療法の確立の一助になり、循環器分野の診断や治療に大きく貢献するものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、高齢犬で好発する犬僧帽弁閉鎖不全 (MI) において、病態と最も密接に関わっている左心房圧 (LAP) について MI モデル犬を用いて非拘束下で測定し、心エコー図検査を使用した病態評価や各種治療薬において検討したものである。

第1章では、犬 MI における心エコー図検査による LAP 推定法を検討した。平均 LAP と最も良好な相関を示したのは、E 波を左室自由壁僧帽弁輪部速度拡張早期波 (E') で除した E/E' であった。犬 MI において心エコー図検査による左心房圧の推定には E/E' が最も有用である可能性が示唆された。

第2章では、心房性ナトリウム利尿ペプチドの1種であるカルペリチドとフロセミドとの治療効果を比較検討した。カルペリチドおよびフロセミド投与後の LAP はほぼ同程度に低下した。カルペリチド投与後の血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度はフロセミド投与後と比較して有意に低値であった。レニン・アングiotenシン・アルドステロ

ン系を活性化させないため、神経体液性因子の抑制という観点からみれば、フロセミドより有用であると考えられた。

第3章では、犬MIにおける慢性期治療法の検討を行うため、ループ利尿薬であるフロセミド、強心血管拡張薬であるピモベンダン、カルシウムチャネルブロッカーの一種であるアムロジピンの3剤に関して、MIモデル犬に対する効果や治療効果の判定について検討した。

フロセミドの投与実験では、同用量でのLAP低下作用は、投与経路（IVまたはPO）による違いはみられなかった。E波やE/E'はLAPが低下するにつれて減少したため、フロセミド投与における短期間の治療効果の判定にはE波およびE/E'が有用であることが示唆された。ピモベンダンの投与実験では犬MIに対し、ピモベンダンのLAP低下作用は用量依存性であることが示された。副作用がないと仮定すれば、高用量のピモベンダンの投与はLAPが顕著に上昇した犬MIにおいて有用であることが示唆された。アムロジピンの投与実験では、犬MIのLAPを有意に低下させることが示された。アムロジピンの後負荷減少作用はLAPの低下につながり、間接的に前負荷も減少させる可能性が示された。

本研究成果は、犬MIにおいて、病態解明や新たな治療法の確立の一助となり、循環器分野の診断や治療に大きく貢献するものと考えられる。

以上について、審査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 furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation
著 者 名 : Suzuki, S., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Fukushima, R., Machida, N. and Tanaka, R.
学術雑誌名 : Journal of Veterinary Internal Medicine
巻・号・頁・発行年 : 25 (2) : 244-250, 2011
- 2) 題 目 : The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation
著 者 名 : Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Nakao, S., Machida, N. and Tanaka, R.
学術雑誌名 : Journal of Veterinary Internal Medicine
巻・号・頁・発行年 : 25 (6) : 1328-1333, 2011
- 3) 題 目 : Comparative effects of amlodipine and benazepril on left atrial pressure dogs with experimentally-induced mitral valve regurgitation
著 者 名 : Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Yamamoto, Y., Hamabe, L., Kim, S., Yoshiyuki, R., Machida, N. and Tanaka, R.
学術雑誌名 : BMC Veterinary Research
巻・号・頁・発行年 : 8 (166) , 2012

既発表学術論文

- 1) 題 目 : Cor triatriatum sinister with incomplete atrioventricular septal defect in a cat
著 者 名 : Nakao, S., Tanaka, R., Hamabe, L., Suzuki, S., Hsu, HC., Fukushima, R. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Feline Medicine and Surgery
卷・号・頁・発行年 : 13 (6) : 463-466, 2011
- 2) 題 目 : Echocardiographic estimation of left atrial pressure in beagle dogs with experimentally-induced mitral valve regurgitation
著 者 名 : Ishikawa, T., Fukushima, R., Suzuki, S., Miyaishi, Y., Nishimura, T., Hira, S., Hamabe, L. and Tanaka, R.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
卷・号・頁・発行年 : 73 (8) : 1015-1024, 2011
- 3) 題 目 : Epidemiological and morphological study of double-chambered right ventricle in dogs
著 者 名 : Fukushima, R., Tanaka, R., Suzuki, S., Hamabe, R., Machida, N., Nakao, S., Saida, Y., Takashima, K., Matsumoto, H., Koyama, H., Hirose, H. and Yamane, Y.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
卷・号・頁・発行年 : 73 (10) : 1287-1293, 2011