

氏名(本(国)籍)	河 口 貴 恵 (岡山県)				
主指導教員氏名	東京農工大学 教授 福 島 隆 治				
学位の種類	博士(獣医学)				
学位記番号	獣医博甲第546号				
学位授与年月日	令和元年9月20日				
学位授与の要件	学位規則第4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	上室頻拍性不整脈モデル犬を用いたアンジオテンシンⅡ 制御薬の臨床効果に関する研究				
審査委員	主査	東京農工大学	教授	打 出	毅
	副査	帯広畜産大学	教授	山 岸	則 夫
	副査	岩 手 大 学	教 授	山 崎	真 大
	副査	東京農工大学	教 授	福 島	隆 治
	副査	岐 阜 大 学	准教授	柴 田	早 苗

学位論文の内容の要旨

上室頻拍性不整脈(SVTA)は、犬において臨床的に多く遭遇し、上室からの高頻度インパルスにより心室拍動数の増加が認められる不整脈である。SVTAでは、心室拍動数の増加が重度で長期間持続した場合、心筋に拡張型心筋症様の形態的变化をもたらすとともに、著しい心機能の低下を引き起こす。この心筋における形態的あるいは機能的変化は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の持続的活性化によって引き起こされる心筋傷害が関与していると考えられている。臨床的には、このRAASの持続的活性化に対し、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)ならびにアンジオテンシンⅡ受容体1拮抗薬(ARB)を含むRAAS制御薬が広く適用されている。しかしながら、SVTA罹患犬におけるこれらの薬剤の心筋傷害に対する抑制効果について、臨床的、病理学的観点からの包括的研究は実施されていない。また、この心筋傷害の評価はこれまで病理組織学的検査に依存してきたが、生前での検査実施が難しく、臨床的有用性に欠けるという課題があった。この課題を解決すべく、近年、心筋細胞が壊れた際に血中に放出されるタンパク質である心筋トロポニンI(cTnI)が心筋傷害バイオマーカーとして注目を集めている。本研究では、SVTAモデル犬を作出し、RAASを制御する薬剤であるACEIならびにARBをSVTAモデル犬に投与した際の治療効果を、臨床的そして病理学的観点から解析するとともに、SVTAによる心筋傷害の診断マーカーとしてcTnIの臨床的有用性を検討したものである。

第1章では、健常犬の左心房に高頻度電気刺激(RAP)を与えることでSVTAモデル犬を作出し、心エコー検査や血圧測定を含む臨床的評価と心筋組織の病理学的評価をもとに、SVTAモデルとして妥当性を検討した。また、血中cTnI濃度を継時的に測定し、病理組織学的変化と比較することで、血中cTnI濃度の心筋傷害に対する診断マーカーとしての有用性を検討した。臨床的評価の結果、RAP開始後1週目において左心室収縮能の低下および血圧低下が認められ、2週から3週目において心拍出量の低下が確認された。また、心

筋病理学的評価の結果、RAP 開始後 3 週目において明らかな心筋細胞の壊死や脱落、一部に線維化が確認された。これらの結果より、SVTA 臨床例で確認される臨床的ならびに病理学的変化を 3 週間という短期間で、本モデル犬において再現できることが確認された。また、明らかな病理組織学的変化が認められる前 (RAP 開始後 1 週目) より、血中 cTnI 濃度の有意 ($p < 0.05$) な上昇が確認され、心筋傷害の鋭敏な早期診断マーカーとしての有用性が示された。

心筋傷害の抑制作用を有する RAAS 制御薬のうち、ACEI であるマレイン酸エナラプリルは犬の循環器疾患に対し、ARB であるテルミサルタンは猫の腎疾患に対し、動物薬として認可され、薬用量の決定がなされている。しかしながら、犬の循環器疾患に対するテルミサルタンの適応性やその薬用量の検討は実施されていない。第 2 章では、テルミサルタンを健常ビーグル犬に経口ならびに静脈内投与することで、犬におけるテルミサルタンの体内薬物動態を評価し、その薬用量の決定を行った。経口投与後 3.6 h における最大血中濃度は $0.588 \pm 0.074 \mu\text{g/ml}$ 、平均吸収時間は 7.34 ± 2.45 時間、生体内利用率は $28.2 \pm 0.1\%$ であった。薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は $6.53 \pm 0.97 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、定常状態における分布容積は $1.80 \pm 0.30 \text{ l/kg}$ 、そして消失相における半減期は $9.9 \pm 2.21 \text{ h}$ であった。また、血漿蛋白結合率は $99.5 \pm 0.073\%$ であった。これらの血中動態プロファイルは、過去に報告されている人のプロファイルと同程度であり、犬ならびに人の AUC の比較から、犬におけるテルミサルタンの経口投与量は 1.0 mg/kg/日 と決定した。

第 3 章では、SVTA モデル犬にマレイン酸エナラプリルならびにテルミサルタンを投与し、心エコー検査や血圧測定を含む臨床的評価と心筋組織の病理学的評価をもとに、RAP によってもたらされる心筋傷害に対する抑制効果を検討した。臨床的評価の結果、マレイン酸エナラプリル投与群およびテルミサルタン投与群では、無投与群に比べ左室収縮能の低下が有意 ($p < 0.01$) に抑制されることが明らかとなった。また、心筋組織に出現する病理組織学的変化をスコア化し心筋傷害の程度を比較解析した結果、両薬剤の投与群は無投与群に比べ、心筋傷害が有意 ($p < 0.05$) に抑制されていることが示された。また、各群の血中 cTnI 濃度を比較したところ、病理組織学的スコアに一致して、マレイン酸エナラプリル投与群およびテルミサルタン投与群では、無投与群に比較し血中 cTnI 濃度の上昇が有意 ($p < 0.01$) に抑制することが判明した。

以上のことから、ACEI であるマレイン酸エナラプリルおよび ARB であるテルミサルタンは、SVTA による心筋傷害を緩和し、心機能の低下を防ぐことが明らかとなった。また、血中 cTnI 濃度は心筋傷害を鋭敏に反映する心筋傷害マーカーとして、あるいは薬剤の治療効果を把握するための治療マーカーとして臨床的に利用できる可能性が示された。

審査結果の要旨

本論文のテーマである上室頻拍性不整脈 (SVTA) は、犬において臨床的に遭遇する機会の多い不整脈の 1 つであり、心筋に拡張型心筋症様の形態的变化をもたらし、著しい心機能の低下を引き起こす。本学位論文はこの心機能低下をもたらす病態として、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の持続的活性化に着目し、RAAS 制御薬の治療効果について臨床的および病理学的観点から包括的に解析を行い、その有用性を示す内容となっている。

内容は全 3 章から構成されており、第 1 章では、健常犬の左心房に高頻度電気刺激を与えることで、SVTA モデル犬の作出を行った。血液検査、血圧検査、心エコー検査による臨床的評価と心筋の病理組織学的評価を通し、本モデル犬が SVTA 臨床例の病態を反映していることを示した。また、血中の心筋トロポニン I (cTnI) 濃度が組織学的変化の出現に先

行して上昇することを明らかにし、cTnI が心筋傷害の鋭敏なマーカーとなる可能性を示した。

第2章では、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるテルミサルタンの犬における薬用量について体内薬物動態解析を通して検討し、犬におけるテルミサルタンの経口薬用量を 1.0 mg/kg/日と決定した。

第3章では、SVTA モデル犬にマレイン酸エナラプリルならびにテルミサルタンを投与し、心筋傷害に対する抑制効果を臨床的・病理学的評価により検討した。その結果、これらの RAAS 制御薬は SVTA による心筋傷害を緩和し、心機能の低下を防ぐことを明らかにした。また、この心筋傷害の緩和に一致して、血中 cTnI 濃度の上昇が抑えられたことから、血中 cTnI 濃度が薬剤の治療効果を把握するためのマーカーとなる可能性を示した。

本研究のように、臨床的汎用性の高い RAAS 制御薬に焦点を当て、SVTA に起因する心機能低下に対する治療効果について包括的に検討を行った報告はこれまでになく、この観点からも本研究の新規性はきわめて高いものと考えられ、また学術的ならびに臨床的意義も高いものと判断された。

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 telmisartan on the ventricular systolic function in dogs with experimental supraventricular tachyarrhythmia
著 者 名 : Kawaguchi, T., Hashimoto, R., Yasukawa, Y., Yamada, S., Yoshimura, A., Hirao, D., Omori, T. and Fukushima, R.
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 81(5):717-722, 2019