

## 論文の内容の要旨

氏名：中村 隆

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題目：心不全犬に対する心不全治療薬としての交感神経遮断薬の使用法に関する検討

心不全による循環不全は神経体液性因子を活性化させ、心臓血管系に様々な影響を及ぼす。慢性心不全に伴う交感神経の活性化は心筋酸素消費量の増加、心筋収縮力の低下、心筋線維化や細胞死の誘導、および不整脈の誘発等により心臓のリモデリングおよび心機能の悪化を助長する。そのため、慢性心不全治療における交感神経活性の抑制は臨床的に重要である。しかしながら、交感神経遮断薬である $\beta$ 遮断薬は一時的な心機能の低下を示すため、心不全の症例に用いる際には循環動態の悪化による副作用に注意を払う必要がある。獣医領域における交感神経遮断薬の使用法は一般化されているとは言い難く、心不全の犬猫に対する $\beta$ 遮断薬の導入法について明確な臨床的ガイドラインは無い。本研究の目的は $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールの健常犬および心不全犬における投薬量に応じた交感神経抑制作用を評価するとともに、 $\beta$ 受容体を介さずに心臓型アデニル酸シクラーゼ5型を標的とした新規交感神経遮断薬であるビダラビンの有効性を検討することであった。

### 1. 健常犬への内因性および外因性交感神経刺激に対する低用量および高用量カルベジロールの交感神経抑制作用の検討

第Ⅲ世代の $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールは多様な作用により他の $\beta$ 遮断薬に比較して心保護作用が強いことが期待される。心不全の犬に対して低用量および高用量のカルベジロールが臨床薬用量として使用されているものの、両薬用量間の交感神経抑制作用の違いに関する報告はない。本章では、健常ビーグル犬への内因性および外因性交感神経刺激に対する低用量および高用量カルベジロールの交感神経抑制作用を検討した。健常ビーグル犬9頭（年齢：1-7歳、体重：9-14kg）に対してイソプロテレノール負荷試験および運動負荷試験を行った。カルベジロールは低用量として0.4 mg/kg、高用量として1.0 mg/kgを7日間連続投薬し、各負荷試験は両薬用量における投薬1日目および7日目に行われた。イソプロテレノール負荷試験はカルベジロール投薬後3時間にて行い、イソプロテレノール投与中における心拍数、左室内径短縮率および動脈血圧を測定した。一方、運動負荷試験はカルベジロール投薬前および投薬後1、3、6、12および24時間にて行い、トレッドミルによる走行時心拍数を測定した。また、運動負荷試験直前に血液を採取し、カルベジロールの血中濃度を計測した。投薬1日目および7日目においてカルベジロールは用量依存的にイソプロテレノールによる心拍数および左室内径短縮率の増加を有意に抑制（ $P < 0.05$ ）した。また、投薬1日目において0.4 mg/kgは投薬後6および24時間、1.0 mg/kgは投薬後3、6および24時間における運動負荷による心拍数の上昇を有意に抑制（ $P < 0.05$ ）した。さらに、投薬7日目においては両薬用量共に投薬前から投薬後24時間まで有意な抑制作用（ $P < 0.05$ ）を示した。カルベジロールの血中濃度は投薬後1-3時間において最高値を示し、投薬後24時間においてほとんどの個体における血中濃度は検出限界以下となった。以上の事から、カルベジロールは臨床薬用量において用量依存的に交感神経抑制作用を示すと共に、その効果は24時間以上持続することが明らかとなった。また、カルベジロールの交感神経抑制作用は血中濃度消失後も持続するため、カルベジロールの薬物力学は薬物動態と一致しないことが明らかとなった。

### 2. 心不全犬に対する短期的カルベジロール投薬が心拍数および運動耐性に及ぼす影響

カルベジロールは心疾患犬に対して用量依存的に生存率を改善する可能性が報告されている。一方で、カルベジロールによる用量依存的陰性変時・変力作用により副作用の発生率が増加する可能性があり、犬の心不全症例に対するカルベジロールの投薬が敬遠される要因となる。しかしながら、心不全の犬におけるカルベジロールの用量間の交感神経抑制作用と副作用の関係性に関する報告はない。本章では、心不全犬に対する低用量および高用量カルベジロールの心拍数および運動耐性への影響を検討した。健常ビーグル犬（年齢：1-3歳、体重：8-11kg）に3週間の右心室高頻拍ペースングを行い、心不全状態を誘発した（心不全期）。その後、ペースング継続下にてカルベジロールを1日目に0.4 mg/kg、2から5日目に1.0 mg/kgを投薬した。心不全期およびカルベジロール投薬1、2および5日目に運動負荷試験を実施した。運動負荷

試験はカルベジロール投薬前および投薬後3時間に行った。トレッドミルの速度は5分毎に漸増し(2、3、4.5および5.5 km/h)、各走行速度における心拍数および運動耐性を評価した。心不全期および0.4 mg/kg投薬後において全頭が2 km/hの速度を完走することが可能であったものの、1.0 mg/kg投薬後は走行中に2頭が運動不耐を示した。また、心拍数は安静時、走行時共にカルベジロールの用量依存的に低下した( $P < 0.05$ )。以上のことから、カルベジロールは心不全犬に対しても用量依存的に陰性変時作用を示したものの、高用量のカルベジロール投薬によって軽度の運動に対して運動不耐を示す犬が増加することが明らかとなった。心不全犬に対する高用量カルベジロールの投薬は交感神経抑制作用による副作用を増加させるため、投薬の際には効果に応じた薬用量の調節が必要となると共に、血中濃度測定以外の心拍数などによる副作用のモニタリングが必要であることが明らかとなった。

### 3. 心不全犬に対する心臓型アデニル酸シクラーゼ5型阻害薬の心行動態に及ぼす影響

$\beta$ 遮断薬は交感神経抑制作用による心機能の低下により心不全患者に対してめまいや徐脈等の副作用を引き起こすため、 $\beta$ 遮断薬の導入時および増量時に本薬剤に耐用できない重度心不全患者が存在する。そのため、心機能の低下作用が弱い交感神経遮断薬の開発が期待されている。近年、抗ウイルス薬であるビダラビンは心筋におけるアデニル酸シクラーゼ5型(AC5)を抑制する事により、心保護作用を示すことが明らかとなった。また、AC5は心臓アデニル酸シクラーゼの30-50%を占めるのみであるため、AC5の抑制は心機能の抑制が弱いものと考えられた。本章では、心不全犬に対するビダラビンの心行動態への影響を検討した。健常ビーグル犬18頭(年齢:1-5歳、体重:8-11 kg)に3週間の右心室高頻拍ペーシングを行い、心不全状態を誘発した。心不全状態確認後(心不全期)、3群に群分けし、それぞれにプラセボ、ビダラビン(24 mg/kg/day)およびカルベジロール(1 mg/kg/day)をペーシング継続下にて1週間投薬した(投薬期)。その後、ペーシングを終了し、投薬を3日間続けた後、各犬より心臓組織を摘出し、病理組織学的検査を実施した。心不全期および投薬期において心拍数測定、血圧測定および心臓超音波検査(左室拡張および収縮末期内径、左室内径短縮率および左房大動脈径比)を行った。また、ペーシング開始前および安楽死直前にイソプロテレノール負荷中の心拍数の評価を行った。病理組織学的検査として左室および左房における組織重量・体重比を測定した後、各組織においてシリウスレッド染色およびTUNEL染色を行い、線維化面積およびアポトーシス陽性細胞率を評価した。投薬期においてビダラビン群は他の2群に比較して左房大動脈径比の有意な低下( $P < 0.05$ )を認めた。さらに、ビダラビン群およびカルベジロール群はプラセボ群に比較して左室内径短縮率の有意な増加( $P < 0.05$ )を認めた。イソプロテレノール負荷試験においてはビダラビン群およびカルベジロール群共にプラセボ群に比較して心拍数の上昇を有意に抑制( $P < 0.05$ )したものの、その効果はカルベジロール群にてより顕著であった。また、病理組織学的検査において左房・体重比はビダラビン群にてプラセボ群に比較して有意に低値( $P < 0.05$ )を示すとともに、左室および左房における線維化面積およびアポトーシス陽性細胞率はビダラビン群およびカルベジロール群にてプラセボ群に比較して有意に低値( $P < 0.05$ )を示した。以上のことから、心不全犬に対してビダラビンは左房の縮小および収縮力の改善を認めると共に、心筋線維化や細胞死を抑制することが明らかとなった。さらに、ビダラビンはカルベジロールに比較して弱い交感神経抑制作用を示した。そのため、ビダラビンは弱い交感神経抑制作用により心臓組織障害抑制を伴う心収縮力改善作用を示すことが明らかとなった。

### 総括

本研究は、心不全犬に対する心不全治療薬としての交感神経遮断薬の使用法の確立を目的とした。本研究においてカルベジロールは用量依存的に交感神経抑制作用を示すと共に、心不全犬に対する高用量カルベジロール投薬は運動不耐性の発生率を増加させることが明らかとなった。また、新規交感神経遮断薬であるビダラビンはカルベジロールに比較して弱い交感神経抑制作用を示すと共に、心不全犬における心臓組織障害の抑制および心機能を改善する事が明らかとなった。以上の結果より、心不全犬に対してカルベジロールを使用する際には低用量より使用し、高用量を使用する際には副作用の発生に対して十分なモニタリングを必要とする臨床的な導入ガイドラインを提唱できた。また、新規交感神経遮断薬であるビダラビンは心不全犬に対して安全かつ有効に投薬できる心不全治療薬であることが明らかとなったことから、ビダラビンは $\beta$ 遮断薬の代替薬または導入補助薬としての可能性が示唆された。これらの結果は、心不全犬に対する交感神経遮断薬の有効性および使用法の確立の一助になるものと期待される。