

# 論文の内容の要旨

氏名:鈴木陽彦

博士の専攻分野の名称:博士(獣医学)

論文題名:犬の僧帽弁閉鎖不全症に続発する肺高血圧症の術後の画像検査所見の変化と周術期限外濾過の有効性に関する研究

僧帽弁閉鎖不全症(以下MI)は僧帽弁逆流(以下MR)を引き起こす、犬において最も一般的な心不全の原因である。近年、MIの合併症として、肺高血圧症(以下PH)の存在が重要視され、MI患者の病態の複雑化、治療抵抗性や予後悪化因子となることが報告されている。PHとは肺動脈圧が持続的に上昇した状態であり、ヒトでは平均肺動脈圧が25mmHg以上と定義されている。PHの発生には様々な要因が複雑に関与しており、MIでは左心房圧が上昇することで肺静脈圧が上昇し、結果として肺動脈圧が上昇しPHに至る機序が、特徴的な病態である。MI罹患犬に占めるPHの併発率は14-53%と報告されている。治療に関しては、MIに対する治療に加え、シルデナフィルなどの肺血管拡張薬を使用するが、エビデンスに乏しいのが現状である。

そこで本研究ではMIの治療として人工心肺(以下CPB)を用いた開心術を行い、MRを制御することで左心房圧を下げ、MIに続発するPHに対しての有効性を検討することを目的とした。

はじめに、動物病院に来院したMI罹患犬に対して、PHの合併状況を心臓超音波検査を基に診断し、心臓超音波所見並びに胸部X線検査所見を検討した(第1章)。次にMIに対する外科治療の有効性を確認すると同時に、MIに合併したPHへの有効性について検討した(第2章)。さらに、小児心臓外科においてPHに対して有効であることが報告されている、限外ろ過変法(MUF)の効果について検討を行った。

## 第1章 僧帽弁閉鎖不全症に続発する肺静脈性肺高血圧症の疫学に関する研究

はじめに2017年から2020年にかけて日本大学動物病院循環器科、白石動物病院(埼玉県狭山市)、目黒アニマルメディカルセンター(東京都目黒区)に来院したMI罹患犬147頭を対象に心臓超音波検査、胸部X線検査を実施し、PHの合併状況を検討した。犬種はチワワ(n=77)、雑種(n=19)、キャバリア・キングチャールズ・スパニエル(n=13)、トイ・プードル(n=12)、マルチーズ(n=7)、シーズー(n=6)、ポメラニアン(n=2)、パピヨン(n=2)、柴犬(n=1)、シェットランド・シープドッグ(n=1)、ヨークシャー・テリア(n=1)、狆(n=1)、チャイニーズ・クレストッド・ドッグ(n=1)、ミニチュア・シュナウザー(n=1)、ビーグル(n=1)、ビション・フリーゼ(n=1)、トイマンチェスター・テリア(n=1)であった。米国獣医内科学会(以下ACVIM)によるStage分類はStage B2(n=42)、Stage C(n=83)、Stage D(n=22)であった。心臓超音波検査において三尖弁逆流(以下TR)速度が3m/sec以上の場合にPHと診断した。結果は147頭中、PHと診断された症例は45頭(30%)であった。ACVIM Stage別では、Stage B2が5頭、Stage Cが29頭、Stage Dが11頭であった。心臓超音波検査所見では、PHあり群において駆出率がPHなし群と比較して有意に低下し、左房径/大動脈径比(以下LA/Ao)、体重標準化左室拡張末期径(以下LVIDDN)、肺動脈径/大動脈径比でPHなし群と比較して有意に上昇していた。また胸部X線検査所見ではPHあり群において胸骨心臓サイズ(以下VHS)が、PHなし群と比較して有意に上昇していた。以上の結果から、心拡大が顕著な症例においてMIにPHを合併する可能性が高いことが示唆された。またPHの併発率は過去の海外の報告と同様であった。

## 第2章 肺高血圧症を合併した僧帽弁閉鎖不全症に対する外科治療の有効性に関する研究

PHはMIの悪化に伴い発現すると考えられている。治療として僧帽弁形成術(以下MVR)により外科的にMRを減少させた場合、理論的にはPHの改善が認められるはずである。しかしながら人医学では、術後にPHが残存またはPHを新たに発現する症例を認め、この場合は予後を悪化させることが報告されている。一方でMI罹患犬において、MVR後のPHの変化について検討された報告はない。

今回、我々は2017年から2020年にかけてCPBを用いてMVRを実施したMI罹患犬114頭に関して回顧的に調査した。犬種はチワワ(n=60)、雑種(n=14)、キャバリア・キングチャールズ・スパニエル(n=11)、トイ・プードル

(n=9)、マルチーズ(n=5)、シーズー(n=4)、ポメラニアン(n=2)、柴犬(n=1)、パピヨン(n=1)、シェットランド・シープドック((n=1)、ヨークシャー・テリア(n=1)、狎(n=1)、チャイニーズ・クレストド・ドック(n=1)、ミニチュア・シュナウザー(n=1)、ビーグル(n=1)、ビション・フリーゼ(n=1)であった。第1章と同様、TRが3m/sec以上の場合にPHと診断した。また術後は3ヵ月時点での検査データを評価した。結果は術後3ヵ月時点で死亡した症例は存在しなかった。術前にPHを認めた症例は37頭であり、術後にPHが消失した症例は20頭(54%)であった。術後にPHを認めた症例の中で、追加の治療(シルデナフィル)を必要とした症例は5頭であり、それ以外の症例は治療を必要としなかった。手術前後の心臓超音波検査では、LA/Ao、LVIDDNが術前と比較し有意に減少し、胸部X線検査ではVHSが術前と比較して有意に減少していた。以上の所見からMVRによりMRを制御したことでリバースモデリングが生じたものと判断された。その結果、術前に認められていたPHの改善またはPH進行の抑制につながったと考えられた。

### 第3章 周術期におけるMUFの有効性に関する研究

心臓外科手術は、CPBを用いること、手術時間が長いことから手術侵襲が高いとされている。さらにその高い手術侵襲のため過度のサイトカインの産生、白血球の活性化が起こることが報告されている。犬においても心臓外科手術後に、術前と比較して血中サイトカイン濃度が有意に増加することが報告されている。CPBにより引き起こされる血液希釈、サイトカイン上昇による炎症反応の改善を目的とした技術の1つがMUFであり、MUFは除水により血液を濃縮し、さらに濾過膜を通してサイトカインを除去することが可能である。ヒトではMUFによるサイトカインの除去により、術後の肺機能を改善させ、ICU滞在期間を有意に短縮することが報告されている。またサイトカインの除去が術後の肺高血圧発作に有用であるとの報告もある。一方で獣医学ではMUFによる血液濃縮や血中サイトカイン濃度の変化を検討した報告はない。

そこで今回、我々はMI罹患犬に対してMVPを実施し、MUF前後での血中サイトカイン濃度を測定し、MUFの効果を検討した。対象症例は38頭であり、犬種はチワワ(n=18)、キャバリア・キングチャールズ・スパニエル(n=5)、雑種(n=5)、シーズー(n=2)、ポメラニアン(n=1)、マルチーズ(n=1)、シェットランド・シープドック(n=1)、ヨークシャー・テリア(n=1)、狎(n=1)、ミニチュア・ダックス・フント(n=1)、ビーグル(n=1)、トイプードル(n=1)であった。MUF後に赤血球数、ヘマトクリット、血中アルブミン値が有意に増加した。またインターロイキン-8は有意に減少した。

以上から犬においてもMUFは十分な血液濃縮効果を示し、一部のサイトカインを除去することが可能であることが明らかになった。

### 総括

本研究では犬のMIに続発するPHに関する研究を行った。その結果日本国内でのPHの合併率が明らかになり、MRの進行に伴う心拡大の顕著な症例において、PHを発症する可能性が示唆された(第1章)。また、PHの合併はMI患者において負の予後因子とする報告がある中で、外科手術が術前のPHを改善する可能性があることを明らかにした(第2章)。さらにCPBの際に実施したMUFが、MVRの際の合併症の原因とされている血液希釈を改善し、さらに一部の炎症性サイトカインを除去できることが明らかになった。PHを合併したMI罹患犬に対するMVRの効果、そしてMUFの効果に関しての報告は、獣医学における初めての報告である。