

論文の内容の要旨

氏名：鄭 傑仁

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

論文題名：犬の循環器疾患に対する外科的介入による

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性変化に関する研究

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) は循環血液量および血圧調節において重要な役割を果たす。圧受容器反射を代表とする自律神経系に対し RAAS はより中長期的な循環代償機転であり、循環動態に影響する循環器疾患では、ステージ進行によって肺水腫や高血圧等の病態生理に深く関与することがある。特にこの系統の慢性的活性化により過剰に生成されたアンジオテンシン II (Angiotensin II) とアルドステロン (Aldosterone) は、心筋、血管、糸球体に対し様々な機序で毒性を持ち、これらの組織において最終的に病的リモデリング (線維化) と機能不全を引き起こすことが知られている。

近年、アンジオテンシン変換酵素阻害剤をはじめとする RAAS の各構成要素を治療標的とする阻害薬が多数開発され、ヒト医療だけでなく獣医療でも使用実績を積んでいるにもかかわらず、RAAS が病態生理に関与する犬循環器疾患の罹患率が依然として高い。

これまで犬循環器疾患の責任病変を有効に根治する外科治療が盛んに行われてきたが、治療前後での改善評価は主に心エコー指標や臨床症状にとどまっており、RAAS の観点からの知見は少ない。

そこで、本研究では犬の若齢と高齢、それぞれの時期に頻発する動脈管開存症 (PDA) と僧帽弁粘液腫様変性 (MMVD) に対し、外科介入前後の RAAS プロフィールを調べその変動を評価した。

第1章 健康犬における RAAS の加齢による影響の検討

ヒトでは RAAS 活性は加齢によって減少することが知られている。特に血中レニン活性とアルドステロン濃度は、20 歳未満の若年者に比較して 80 代の高齢者が 50%以上減少している。一方、アンジオテンシン II の血漿濃度は高齢者と若年者の間で類似、もしくは高齢者がわずかに減少している。このような RAAS における老化現象は、加齢による腎臓と肝臓の変化や副腎のアンジオテンシン II 受容体反応性が低下することが一因とされている。

犬の RAAS でもヒト同様に生理的な加齢変化がみられるかをまず検証すべく、本章では犬猫こども病院および東京農工大学動物医療センターにて 2021 年 12 月から 2022 年 3 月までの期間に検診で来院し、身体検査、血圧測定、血液検査、心臓超音波検査にて異常所見なしを健康とした若齢犬 (2 歳未満) 12 頭、成犬 (2 歳以上) 23 頭を用いて血中レニンアンジオテンシン II (AT2) とアルドステロン濃度 (PAC) を測定した。その結果、両群で AT2 は有意差はみられないものの、中央値および第一、第三四分位数ともに成犬群のほうが減少傾向にあり (中央値 75 vs. 45 pg/mL ; p=0.6374)、PAC は成犬群が若齢犬群より有意に低下した (中央値 26.45 vs. 6.35 pg/mL ; p=0.0098)。

本章の結果より、RAAS プロフィール生理的加齢変化は犬もヒトと概ね合致するものと考えられた。

第2章 犬における動脈管開存症 (PDA) に対する閉鎖術が RAAS に与える影響の検討

動脈管開存症 (Patent ductus arteriosus, PDA) は生後、肺が機能するようになるに伴い 7-10 日間以内に自然閉鎖する肺動脈と大動脈をつなぐ動脈管が開存したままの若齢犬に好発する先天性心疾患のひとつである。通常、肺循環に対する体循環の圧較差が高いため、左心室から駆出された一回拍出量の一部が動脈管を通し左右方向 (大動脈から肺動脈) へと短絡する。ヒトでは肺体血流量比 (Q_p/Q_s)

および PDA の口径に比例して重症度が増し、RAAS も活性化すると報告がある。さらに、PDA を患う新生児における RAAS 活性化は補体系・免疫系のプロテオームレベルでの変化とも関連付けられている。しかし、PDA 罹患犬における RAAS の活性化状況は未だに解明されていない。

本章では、犬猫こども病院および東京農工大学動物医療センターにて 2021 年 12 月から 2022 年 3 月までの期間に心エコー図検査により診断された PDA 症例 12 頭とクリッピング術により動脈管を外科的閉鎖した一か月後の症例 10 頭の計 22 頭に対し、第 1 章と同様に AT2 と PAC を評価した。さらに、その結果を前章で判明した健常若齢犬のデータと比較した。その結果、AT2 では、術前後の群（中央値は術前群 390 pg/mL、術後群 295 pg/mL）では有意差を示さなかったものの、両群とも健常若齢犬（中央値 68 pg/mL）より高値であった。いっぽう PAC では、術後群は術前群に比べ、健常犬と同等のレベルまで有意に低下（中央値は術前群 28.75 pg/mL、術後群 7.9 pg/mL ; $p=0.0187$ ）した。

本章の結果から、PDA 罹患犬において RAAS 活性が惹起されており、術後一ヶ月群では AT2、PAC ともに減少が見られ、そのうち PAC は正常化と言えるレベルまで低下したことが明らかとなった。

第 3 章 犬における僧帽弁粘液腫様変性 (MMVD) に対する僧帽弁形成術が RAAS に与える影響の検討

犬僧帽弁粘液腫様変性 (Myxomatous mitral valve disease, MMVD) は変性した僧帽弁が慢性的に逆流を起こし、罹患犬が高齢になると肺水腫等の臨床兆候が好発する疾患である。慢性的な容量負荷とともに RAAS 活性化が惹起され、心拡大等病理変化と関連することが知られているが、病気進行において RAAS が活性化する具体的なタイミング、また根治手術後の RAAS 変化の過程が明らかにされていない。更に、ヒト医療では心臓外科の術後に RAAS 阻害剤を持続投与することによって予後改善に寄与するとの報告があるが、犬への適用性は不明である。

本章では、白石動物病院にて 2019 年 8 月から 2020 年 4 月までの期間に僧帽弁形成術を受ける MMVD 症例 8 頭に対し、第 1、2 章と同様な AT2 と PAC に加え、血漿レニン活性 (PRA) を術前から術後三ヶ月まで既存の心臓超音波検査パラメーターと共に経時的に評価した。さらに、その結果を第 1 章で判明した健常成犬のデータと比較した。その結果、健常成犬に比べ術前の MMVD 罹患犬は PRA が有意でないものの上昇傾向、AT2 と PAC が有意に上昇していた（それぞれ、 $p<0.0001$ ）。PRA と PAC は術前に比べ術後一ヶ月の時点で有意に減少（それぞれ、 $p=0.0015$ 、 $p=0.0117$ ）していたのに対して、AT2 は術後三ヶ月になって初めて有意な低下（ $p=0.0030$ ）を示した。PRA を除き同様な結果は PDA 閉鎖術後でも見られた。観察期間である術後三か月の間、RAAS 活性は緩和されたものの、完全な正常化までには至らなかった。一方、心臓超音波検査では休薬基準に達するほど持続的な心臓形態および機能の改善（逆リモデリング）が認められた。

以上の結果より、犬の代表的な循環器疾患である MMVD 罹患犬は正常対照群に比べ RAAS が活性化するという既存の知見と一致する結果を再確認できた。さらに僧帽弁形成術後では、成分によって所要時間が数ヶ月程度異なりますが、RAAS 活性が休薬できるほどの逆リモデリングと共に最終的に緩和されることが判明した。また、第 2 章で PDA 閉鎖術後一ヶ月の時点の AT2 が有意に減少しなかったのは、本章のように観察期間を延長することにより有意差を示してくる可能性が示唆された。

総括

本研究では、獣医療臨床でよく遭遇する循環器疾患の外科的治療介入前後での RAAS 活性の変化を明らかにした。RAAS に対し深まった理解は、今後臨床家が RAAS の活性化を制御する際、最適化の精度の向上、循環器疾患を患う動物の QOL や生存率を上げる一助となると考えられる。また、本研究で得られた知見は今後、獣医療で増えていくであろう循環器疾患の術後集団を対象とした診療マニュアルの確立に資することが期待される。