

氏名(本籍)	杉本佳介(高知県)
学位の種類	博士(獣医学)
学位記番号	甲第144号
学位授与年月日	平成28年3月15日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	猫の肥大型心筋症の診断と治療に関する研究
論文審査委員	(主査) 藤井洋子 (副査) 折戸謙介 土屋亮

論文内容の要旨

【第1章】緒言

猫で最も多く認められる心疾患は心筋症である。心筋症の中でも、肥大型心筋症(以下 HCM)の発症が多いとされている。しかしながら、猫の HCM に対する診断および治療はいまだ十分に確立されていないのが現状である。このことから、本研究は猫の HCM の診断および治療の確立を目的に、特に早期診断、内科治療に注目し検討することとした。

【第2章】猫の心筋症の診断および病態に関する検討

第1項 心拍数が左心室壁厚・内腔径に与える影響

【目的】猫では、心エコーで拡張末期左心室壁厚が 6mm を越え、かつ代償性肥大が除外された場合に HCM と診断される。一方、猫では緊張・興奮などにより心拍数が大きく変動することが知られており、心拍数の変化に伴い拡張期時間が変動した場合、壁厚もその影響を受けることが予想されるが、これについて今まで検討されていない。そこで、本研究では心拍数の心エコー図検査値に及ぼす影響を検討することを目的とし、心拍数変動に伴う左心室壁厚・内腔径の変化を評価した。

【方法】実験には临床上正常な実験猫 6 頭を用いた。全身麻酔下で左頸静脈より右心房にペーシングリードを挿入し、特定の心拍数を維持できるようにした。心拍数の設定は 10bpm きざみで 120～180bpm まで、計 8 群を設定し、個々の猫ごとに群の順序をランダムに変化させ、左心室拡張末期壁厚および左心室拡張末期径を測定した。

【結果および小括】心拍数の増加に伴い壁厚は有意に増大し、左心室内腔径は有意に縮小した。このことから、心拍数は壁厚の測定値に影響を与える因子であることが明らかとなった。以上より、壁厚の測定は HCM の診断に必要な不可欠であるものの、心拍数を考慮する必要がある、したがって壁厚だけに頼る診断方法には限界があることが示唆された。そこで、形態(壁厚)のみならず心機能などそ

他の評価法との総合判断が必要であると考えられた。

第2項 HCM 症例における心機能評価

【目的】猫の HCM の診断には形態の把握、すなわち心エコー図検査による壁厚の測定が重要であるが、初期の病態では、壁厚がボーダーラインであることや、第一項での実験で示されたような検査値に影響を及ぼす因子の関与があることが現在の問題点である。HCM では拡張機能が低下するとされているが、これまでの報告ではどの心エコー指標が適切でかつ猫で評価可能なのか不明であった。そこで本項では本疾患に罹患した猫の早期診断法の確立を目的とし、壁厚のみならず心機能評価を行い比較検討した。

【方法】麻布大学附属動物病院に来院した HCM 猫のうち、左房拡大の認められない症例に対し、組織ドプラ法（以下 TDI）とスペックルトラッキングエコー法（以下 STE）を用い心機能検査を行った。症例は全周性肥大群（以下 D-HCM 群、5 例）と中隔壁のみ肥大している部分壁肥大群（以下 S-HCM 群、17 例）に分類し、正常群（临床上正常である猫 13 頭）と比較検討した。

【結果および小括】S-HCM 群、D-HCM 群の長軸方向の拡張期 strain rate において、Global と全ての分画で有意な低下が認められ、TDI で拡張機能の低下が明らかでない場合でも STE では拡張機能の低下が評価可能であることが明らかとなった。さらに、S-HCM 群と D-HCM 群間では有意差は認められなかったことから、HCM では病態初期より肥大している心筋だけではなく、肥大していない心筋でも拡張機能が低下していることが示唆された。

第3項 HCM 症例における左心房拡大と左心室機能の関連について

【目的】HCM では拡張機能の低下によって左心房の拡大が進行することが知られている。第二項では猫の HCM では病態初期より左心室全体で拡張機能が低下していることが明らかとなったが、拡張機能が著しく低下している症例でも左心房の拡大は認められなかった。そのことから、本項では HCM における左心房拡大と左心室の拡張機能との関連について明らかにすることを目的とし、経時的に心機能評価を行い、左心室の拡張機能低下と左心房拡大の関連を調べた。

【方法】麻布大学附属動物病院に来院し、HCM と診断された症例で、半年以上の追跡調査が可能であった症例を用い、TDI、STE を用い心機能評価を行った。症例は初診時に左心房の拡大が認められず、追跡期間に左心房の拡大が認められた左心房拡大群（6 例）と期間中に拡大が認められなかった左心房非拡大群（14 例）に分類し、比較検討を行った。

【結果および小括】両群共に初診時の心機能に差は認められなかった。左心房非拡大群では再診時に心機能の変化は認められなかった。左心房拡大群では、再診時に心房収縮期 strain rate の有意な低下が認められたが、拡張期 strain rate に変化は認められなかった。このことから、猫の HCM における左心房の拡大は左心室の拡張機能の低下だけではなく、左心房の機能低下も関連している可能性が示唆された。

【第3章】猫の心筋症の治療に関する研究

第1項 各種 ACE 阻害剤による血清 ACE 活性阻害率、降圧作用の比較

【目的】猫の心筋症では、心不全時にアンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下 ACE 阻害剤）の投与が有用であるとされている。現在、日本では数種類の ACE 阻害剤が販売されているが、猫に投与する場合どの薬剤がより効果的で有用であるか定かではない。そこで本実験では、代表的な ACE 阻害剤間において血清 ACE 活性阻害率および降圧作用に差があるかどうか検討することとした。

【方法】正常実験猫 6 頭を用い、クロスオーバー試験とした。ACE 阻害剤はベナゼプリル、エナラプリル、アラセプリルを用いた。投与は単回とし、血清 ACE 活性阻害率、および血圧測定を投与前、投与後 2、4、6、8、12、24、36、48、72 時間後に行った。

【結果および小括】全ての薬剤において 24 時間後の血清 ACE 活性阻害率は 50%以上を示し、効果的な血清 ACE 活性の阻害が認められた。特にベナゼプリル群で他群と比較して有意な血清 ACE 活性の阻害が認められた。血圧に群間、投与時間において有意差は認められなかった。

本実験からどの薬剤も良好な血清 ACE 活性阻害率を呈していることが示された。しかし血清中と組織中の ACE 活性は同一ではない可能性がある。すなわち実際の血圧上昇機構の抑制を伴うかどうかは不明である。そこで実際の薬効を評価するため、以下の第二項の実験を実施した。

第2項 血清 ACE 活性阻害下におけるアンジオテンシン I 投与に対する血圧の変化（昇圧機構阻害作用）について

【目的】血清中の ACE 活性阻害率と実際の薬効との関連性を解明することを目的とし、ACE 阻害剤投与後、アンジオテンシン I 投与による昇圧作用がどの程度抑制されるか検討した。

【方法】正常実験猫 10 頭を用い、クロスオーバー試験とした。ACE 阻害剤はベナゼプリルとアラセプリルを用い、1 週間連続で経口投与を行った。最終投与より 24 時間後に全身麻酔下で観血的に血圧の測定を行ったうえでアンジオテンシン I を投与し、昇圧反応を比較した。

【結果および小括】両群共に昇圧の抑制程度に一定の傾向は認められず、血清中の ACE 活性阻害率と昇圧反応に相関は認められなかった。このことから、血清 ACE 阻害率と実際の薬効は必ずしも相関しないことが示された。

第3項 個体ごとのアンジオテンシン受容体、ACE、キマーゼの差異について

【目的】第二項において血清 ACE 阻害率と実際の薬効が相関しない理由として、個体ごとのアンジオテンシン受容体（AT-1 受容体）の差異や、ACE 阻害剤の組織移行性の差異などがあると仮説を立てた。そこで、本項では個体ごとの AT1 受容体、ACE、キマーゼの遺伝的差異についての検討を行うことを目的とし、遺伝子配列の比較を行った。

【方法】正常実験猫 10 頭を用い、全血からゲノム DNA の抽出を行った。AT-1 受容体、ACE、キマーゼの各エクソン領域をダイレクトシーケンス法により解析を行い、個体ごとに比較を行った。

【結果および小括】AT-1 受容体、ACE、キマーゼの各エクソン領域に個体ごとで多型性は認められなかった。このことから、血清 ACE 阻害率と薬効が相関しない理由として、これらの遺伝的差異ではなく、受容体のタンパク質発現量の違いや ACE 阻害剤の組織移行性の差異などその他の要因が関連している可能性があると思われた。

【第 4 章】総括

猫の HCM では、心エコー検査による心臓の形態評価が診断の上で重要とされているが、形態は様々な因子に左右される。本研究では、心拍数もその因子のひとつであり、形態のみに依存する診断法には限界があることを指摘した。そこで診断に心機能検査を加えることで診断が向上するのではないかと考え、初期の病態と思われる HCM 症例の拡張機能を評価した。その結果病態初期より、肥大している心筋だけではなく肥大していない心筋でも拡張機能が低下していることが明らかとなった。さらに、病態の進行とともに認められる左心房の拡大は、左心室の拡張機能の低下に加え、左心房機能の低下が関与していることが明らかとなった。心機能評価、特に拡張機能に関しては、TDI よりも STE のほうが検査法として有用であることも見出された。

猫の心筋症の治療で汎用されている ACE 阻害薬を数種類比較したところ、血清 ACE 活性阻害率に有意な差はあるものの、全ての薬剤投与後に良好な血清 ACE 活性の阻害が確認された。しかしながら、血清 ACE 活性阻害率と昇圧機構阻害作用の間に明らかな関連性は見出されなかった。この理由として、猫の AT-1 受容体、ACE、キマーゼに多型性があるかどうか評価したが、差異は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

猫の心筋症のタイプ別統計をみると、肥大型（HCM）、拘束型、拡張型、分類不能型が挙げられていおり、なかでも HCM がもっとも多い心筋症とされている。HCM は、圧負荷やその他の代償性肥大を誘引する背景がないにもかかわらず左室肥大が生じ、左室拡張能低下を呈することが基本的な病態とされる。猫の HCM の左室肥大のタイプや病態の進行は様々で、ヒトのように遺伝子検査や病態解明に関する情報はかなり限られているのが現状である。さらに猫という種の特徴から、病態の発現や進行と臨床徴候は必ずしもリンクしないことが多いことから、早期診断は極めて困難な疾患である。

本研究は、猫において最も重要な心疾患である HCM に焦点を当て、正確な診断とその治療の確立を目的に、特に早期病態の解明と診断、内科治療に注目し検討したものである。

本研究は 6 つの研究からなり、前半 3 つの研究（第 2 章）は HCM の診断について、後半 3 つ（第 3 章）は治療に関する検討を行った。

・心拍数が左心室壁厚・内腔径に与える影響

ヒト医療を含め、HCM の診断には心エコー検査は重要な検査方法の一つである。猫の場合、左室拡張末期中隔壁厚あるいは自由壁、もしくは両者が 6mm 以上の場合左室肥大と診断される。この基準は

獣医心臓病専門医の間ではコンセンサスが概ね得られている。しかし、脱水など体液量の変化により一時的に心臓形態が変化し、左室肥大を模することがある。さらには、全身性高血圧や老齢に多い甲状腺機能亢進症、先天性心疾患では大動脈狭窄症においても左室肥大を生じる。したがって HCM と診断する上では、心エコー検査において左室肥大を認めてもこれらを除外することは大変重要である。本研究では上記因子に加え、心拍数の変化も左室計測値に影響を及ぼす因子であると仮説を立て、急激な心拍数の変化が心エコー検査計測値に及ぼす影響を評価する目的で実験を行った。実験には正常な実験猫を用い、全身麻酔下で右心房における経静脈人工ペーシングにて心拍数をランダムに変化させ、心拍数変化の心エコー検査測定値への影響を検討した。その結果、心拍数の増加に伴い壁厚は有意に増大し、左心室内腔径は有意に縮小した。このことから、心拍数は壁厚の測定値に影響を与える因子であることが明らかにされた。

以上のことから、壁厚の測定は HCM の診断に必要な不可欠であるものの、心拍数を考慮する必要があり、したがって壁厚だけに頼る診断方法には限界があることが示唆された。そこで、形態（壁厚）のみならず心機能などその他の評価法との総合判断が必要であると考えられた。

・ HCM 症例猫における心機能評価

上記の研究より、HCM の診断において壁厚といった形態に頼る診断には限界があることが示唆された。そこで本章では、形態のみならず機能評価を診断に加えることが正確な診断の一助となると考え、拡張機能評価に注目し検討した。

麻布大学附属動物病院に来院し HCM と診断された猫のうち、左房拡大の認められない早期と思われる症例を研究の対象とした。HCM 猫は、その肥大タイプにより全周性肥大群 (D-HCM 群) と中隔壁のみ肥大している部分壁肥大群 (S-HCM 群) に分類した。心エコー検査による拡張機能検査法として、組織ドプラ法 (TDI) とスペックルトラッキングエコー法 (STE) を用い、正常猫と HCM 猫の拡張機能を比較検討した。その結果、TDI では拡張機能低下が検出されなかったものの、STE では拡張期ストレインレートにおいて有意な低下が認められた。したがって、TDI よりも STE を用いることで拡張機能の低下が検出可能であることが明らかとなった。さらに、S-HCM 群では肥大していない部位の左室心筋においても拡張機能低下が検出された。このことから、肥大の有無にかかわらず、HCM では病態初期より左室の拡張機能が低下していることが示唆された。

・ HCM 猫における左心房拡大と左心室機能の関連について

これまでの報告では、猫の HCM の予後不良因子として、心不全徴候、心拍数の増大、血栓塞栓症、顕著な左房拡大、重度な左室肥大、僧帽弁の収縮期前方運動がみられないこと、左室内径短縮率の低下、若齢における発症、胸水貯留などが挙げられている。本研究ではその中の左房拡大に注目し、左心房拡大を呈する病態の機序の解明を目的に、左室拡張機能の低下が左心房拡大の原因であると仮説を立て検証を行った。麻布大学附属動物病院に来院し HCM と診断された猫のうち、左心房拡大の見られない症例を研究対象とした。再診時に左心房拡大を呈した症例と呈さなかった症例の左室拡張機能指標を比較したところ、左心房拡大群において心房収縮期のストレインレートに有意な低下が認め

られた。このことから、猫の HCM における左心房の拡大は左室自体の拡張機能の低下だけではなく、左心房の機能低下も関連している可能性が示唆された。

猫の HCM における治療に関するエビデンスは限られており、臨床の現場では主に専門家のオピニオンに頼っているのが現状である。そこで後半の3つの研究は猫の心疾患治療薬に注目し、特にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬について検討した。

・各種 ACE 阻害剤による血清 ACE 活性阻害率、降圧作用の比較

過去の報告では、うっ血性心不全を呈する HCM 猫に対する ACE 阻害薬の有効性は示されているものの、早期の病態に対するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬の有効性については否定的な結論を示す実験研究が散見される。現在、日本では複数の ACE 阻害薬が獣医臨床において使用可能であるが、対象が猫である場合の薬剤がより効果的で有用であるか不明である。そこで本実験では、日本において入手可能な3種類の ACE 阻害薬の猫における血清 ACE 活性阻害率および降圧作用について比較検討した。実験には正常実験猫6頭を用い、3種類の ACE 阻害薬 (ベナゼプリル、エナラプリル、アラセプリル) をランダムに投与するクロスオーバー試験とした。その結果、すべての薬剤において24時間後の血清 ACE 活性阻害率は50%以上を示し、効果的な血清 ACE 活性阻害が得られることが確認された。特にベナゼプリル群は、他群と比較して有意に良好な血清 ACE 活性阻害が認められた。

・血清 ACE 活性阻害下におけるアンジオテンシン I 投与に対する血圧の変化 (昇圧機構阻害作用) について

上記の実験から、どの ACE 阻害薬も良好な血清 ACE 活性阻害率を呈していることが示された。しかし血清中 ACE 活性が阻害されていても、昇圧作用が抑制されるかどうかは定かではない。そこで ACE 阻害薬の実際の薬効を評価することを目的に、以下の実験を行った。実験猫にあらかじめアラセプリルあるいはベナゼプリルを経口投与したのち、全身麻酔下で観血的血圧測定を行いながらアンジオテンシン I を静脈内投与し、昇圧反応が抑制されるかどうかを評価した。その結果、アラセプリルおよびベナゼプリル投与群において昇圧の抑制程度に一定の傾向は認められなかった。さらに血清中 ACE 活性阻害率と昇圧反応の間にも相関は認められなかった。このことから、血清 ACE 阻害率と実際の薬効は必ずしも関連しないことが示された。

・個体ごとのアンジオテンシン受容体、ACE、キマーゼの差異について

上記の実験において、血清中の ACE 活性が低下していても昇圧作用が抑制された個体もあればそうでない個体もあり、結果に一定の傾向が認められなかった。この背景に個体ごとの AT-1 受容体、ACE、キマーゼに遺伝的差異があると仮説を立て、第5章で用いた同一の実験猫の AT-1 受容体、ACE、キマーゼの各エクソン領域をダイレクトシーケンス法により解析を行った。その結果、AT-1 受容体、ACE、キマーゼの各エクソン領域に個体ごとで多型性は認められなかった。今後は、その他の原因となりうる要因、すなわち受容体のタンパク質発現量の違いや ACE 阻害剤の組織移行性の差異などを探索する検討が必要であると思われる。

以上のように今後も継続研究が必要であるものの、本研究は獣医臨床でその診断治療についてまだ十分に確立されていない猫の HCM に対し新しい知見を提供し、獣医心臓病学に大きく貢献するものである。このことから、博士（獣医学）の学位を授与するのにふさわしい業績であると判定した。

以上。