

慢性塞栓性肺高血圧症モデル犬での
右心系心エコー図検査パラメータおよび肺動脈圧の関連性
ならびにシルデナフィルの薬物動態/薬力学に関する研究

(Study on relationship between right heart echocardiographic
parameters and pulmonary artery pressure, and pharmacokinetics /
pharmacodynamics of oral sildenafil in a canine model of
chronic embolic pulmonary hypertension)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科
獣医学専攻博士課程平成 28 年入学

赤羽根僚太

(指導教授：竹村直行)

肺高血圧症 (PH) は、病態評価および治療に苦慮する疾患だが、心エコー図検査を用いた評価方法に関する情報および治療薬であるシルデナフィルに関する研究が乏しい。したがって、本研究では、近年提唱されている右心系心エコー図検査パラメータおよび肺動脈圧 (PAP) の関連性の調査に加え、シルデナフィルの薬物動態および薬力学的特徴を評価した。

まず、慢性塞栓性肺高血圧症 (CEPH) モデル犬作製前後での右心系心エコー図検査パラメータおよび PAP の関連を調査した。その結果、体重で標準化した拡張期右室内径、肺動脈/大動脈内径比 (PA/Ao)、肺動脈血流の加速時間/駆出時間比 (AT/ET) および体重で標準化した三尖弁輪収縮期移動距離が PAP と関連し、AT/ET および PA/Ao により精度よく CEPH を予測できた。よって、これらパラメータによりイヌの PH の病態評価が可能である。

次に、健康なイヌでのシルデナフィルの薬物動態を調査し、食事の影響および用量比例性を評価した。その結果、フードとの混合投与により本剤の吸収が低下することが判明した。また、血漿中濃度は用量非比例性に増加した。

そして、CEPH モデル犬でのシルデナフィルの薬物動態を評価した。その結果、CEPH モデルでは心拍出量が低下し、健康犬で見られた用量非比例性が消失したため、消化管血流量の低下による薬物の吸収障害が起きたと思われた。また、1 mg/kg 投与時と比較して 4 mg/kg 投与時に排泄低下を確認したが、その程度は軽度だったため、臨床的な重要性は低いと判断した。

最後に、CEPH モデルの血行動態に対するシルデナフィルの効果を評価した。結果として、シルデナフィルは全身動脈圧に影響することなく用量依存性に PAP を低下させたため、低用量から投与を開始し、必要に応じて増量することで効果を増強することが可能である。

結論として、近年提唱された右心系心エコー図検査パラメータにより PH での病態を評価することが可能であること、そして十分な治療効果を得るため、食事の影響および PH 時の薬物動態の変化を考慮してシルデナフィルを投薬する必要があることが本研究により明らかとなった。