

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約

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) は肺動脈圧 (PAP) の上昇を特徴とする進行性の疾患で、右心不全に至り予後不良である。PH の診断に不可欠な PAP 測定のゴールドスタンダードは右心カテーテル検査 (RHC) であるが、全身麻酔のリスク、費用および合併症といった理由により実施が困難であることから、イヌの PH は心エコー図検査で得た PAP の推定値にもとづき診断および病態評価がなされることが多い。だが、心エコー図検査による PAP の推定は不正確であり、無視できない変動を伴うことが報告されている。近年、右室および肺動脈といった右心系に焦点を当てた心エコー図検査パラメータが提唱されており、PH での PAP 上昇に関連した病態評価に役立つと期待されているが、これらパラメータおよび観血的に測定した PAP の関連を調査した研究は極めて少ない。また、ホスホジエステラーゼ (PDE)-V 阻害作用を有するシルデナフィルは、PDE-V による環状グアノシンリン酸の不活化を阻むことで肺血管を拡張させるため、PH のイヌに使用する機会の多い薬剤である。しかし、PH のイヌにおける様々な用量でのシルデナフィルの薬物動態および薬力学は完全には調査されていない。

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観血的な PAP の関連性の調査に加え、イヌの PH の治療薬として使用する機会の多いシルデナフィルの薬物動態および薬力学的特徴を調査した。

## 第 2 章 慢性塞栓性肺高血圧症モデル犬での右心エコー図検査パラメータおよび観血的な肺動脈圧測定値の関連性の評価

本研究では、PH モデル作製前後での右心系心エコー図検査パラメータおよび RHC で測定した PAP の関連性を調査した。臨床的に健康な 5 頭のイヌの肺動脈内に直径 100–300  $\mu\text{m}$  のマイクロスフェアを複数回注入することで慢性塞栓性肺高血圧症 (CEPH) モデルを作製した。心エコー図検査をモデル作製前後で実施し、右心系の心エコー図検査パラメータを測定した。

その結果、体重で標準化した拡張期右室内径 (RVIDdn)、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 (TAPSEn) が収縮期および平均肺動脈圧 (sPAP および mPAP) と相関した。いっぽうで、PA/Ao のみが拡張期肺動脈圧 (dPAP) と相関した。重回帰分析では、AT/ET および RVIDdn が sPAP に独立して影響し、PA/Ao および RVIDdn が mPAP に独立して影響する因子だっ

た。加えて、上昇した AT/ET および PA/Ao は高い感度および特異度で CEPH を予測した。三尖弁逆流 (TR) および肺動脈弁逆流 (PR) 血流速は、観血的に測定した PAP と有意に関連しなかった。

以上より、TR または PR が存在しなくとも、上述の右心系心エコー図検査パラメータにより PH を精度よく予測するとともに、PAP 上昇に関連した右心系の変化を評価することが可能である。

### 第 3 章 臨床的に健康なイヌに単回経口投与したシルデナフィルの薬物動態

#### ： 食事の影響および用量比例性の評価

イヌでのシルデナフィルの薬物動態に関する報告は非常に限られており、投与量および投与頻度を決定する上での基本的な情報が乏しいのが現状である。したがって、本研究では、臨床的に健康なイヌに経口投与したシルデナフィルの薬物動態特性を調査し、食事の影響および用量比例性を評価した。6 頭のイヌを用いたクロスオーバー法により、シルデナフィルの薬物動態に対する食事の影響を調査した。加えて、5 頭のイヌを用いたクロスオーバー法により、1、2 および 4 mg/kg のシルデナフィルの用量比例性を評価した。血漿中シルデナフィル濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定し、モーメント解析により薬物動態を評価した。

結果として、シルデナフィルの最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は 1–2 時間ほどであり、フードの給与により最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) および無限時間まで外挿した濃度–時間曲線下面積 ( $AUC_{inf}$ ) が絶食時に比べそれぞれ 42 および 20 % 低下した。絶食時とフード給与時で半減期 ( $t_{1/2}$ ) に差はなく、それぞれ 2.8 および 3.2 時間だった。また、用量比例性に関し、パワーモデル解析を用いることで、1、2 および 4 mg/kg の範囲で  $C_{max}$  および  $AUC_{inf}$  の用量非比例性の増加を確認した。

以上より、シルデナフィルを食事の 1–2 時間前に投与することで、フードの給与による吸収低下を抑え、より高い血中濃度を達成できることが判明した。また、本実験で認めた用量非比例性は、イヌでのシルデナフィルの主要な代謝臓器である肝臓での代謝飽和に起因するものと考えられた。以上の所見は PH のイヌで生じ得るシルデナフィルの薬物動態変化を検出するとともに、この薬剤の投与量および投与頻度を決定する上での基礎的な情報となる。

#### 第4章 慢性塞栓性肺高血圧症モデル犬に単回経口投与したシルデナフィルの薬物動態

シルデナフィルはイヌの PH の治療薬として投与する機会が多い PDE-V 阻害薬だが、PH 罹患犬でのこの薬剤の薬物動態に関する情報は限られており、詳細は不明のままである。

したがって本研究では、実験的に作製した CEPH モデルでのシルデナフィルの薬物動態を評価した。CEPH モデルは、臨床的に健康な 4 頭のイヌの肺動脈内に直径 100–300  $\mu\text{m}$  のマイクロスフェアを複数回注入することで作製した。そして 4 頭のモデル犬を用いたクロスオーバー法により、絶食下にて 1、2 および 4 mg/kg のシルデナフィルの薬物動態を評価した。血漿中シルデナフィル濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定し、モーメント解析により薬物動態を評価した。

結果として、CEPH モデル作製前後で心拍出量の有意な低下が見られ、薬物動態試験では  $C_{\text{max}}$  および  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  が用量に比例して増加した。各用量間で  $T_{\text{max}}$  に有意差は認められなかったが、1 mg/kg 投与時と比較して 4 mg/kg 投与時に  $t_{1/2}$  および平均滞留時間 (MRT) が軽度だが有意に延長していた。

以上より、本研究で作製した CEPH モデル犬では、健康犬で認められたシルデナフィルの用量非比例性が消失し、用量比例性に  $C_{\text{max}}$  および  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  が増加した。本研究の CEPH モデルでは心拍出量が有意に低下したことから、心疾患のヒト患者で述べられている消化管血流量の低下に起因する薬物の吸収障害が起き、 $C_{\text{max}}$  および  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  が予想より上昇しなかったと考えられた。また、4 mg/kg 投与時に  $t_{1/2}$  および MRT が延長したものの、健康犬と比べ数値の変化はわずかであり、臨床的な重要性は低いことが判明した。

#### 第5章 慢性塞栓性肺高血圧症モデル犬の血行動態に対するシルデナフィルの

##### 短期的効果の評価

獣医臨床現場では、全身麻酔のリスク、合併症および高額な費用といった理由により RHC の実施が困難であるため、PH のイヌの肺および全身血行動態に対する様々な用量のシルデナフィルの影響を定量的に評価した研究は極めて乏しい。したがって本研究では、実験的に作製した PH モデルの血行動態に対するシルデナフィルの効果を RHC により定量的に評価した。CEPH モデルは、臨床的に健康な 4 頭のイヌの肺動脈内に直径 100–300  $\mu\text{m}$

のマイクロスフェアを複数回注入することで作製した。そして、モデル犬に 1、2 または 4 mg/kg いずれかの用量のシルデナフィルを無作為に 1 週間経口投与し、投与前後での各血行動態パラメータを比較した。少なくとも 1 週間のウォッシュアウト期間後、残りの用量を無作為に経口投与し、すべてのイヌにすべての用量を投与するまで続けた。

結果として、2 および 4 mg/kg で投与したシルデナフィルは、投与前と比較して sPAP を有意に低下させた。加えて、すべての用量のシルデナフィルが、投与前と比較して mPAP および dPAP を有意に低下させた。そのうえ、4 mg/kg で投与したシルデナフィルは、1 mg/kg 投与時と比較してすべての PAP を有意に低下させた。また、シルデナフィルは、全身動脈圧および全身血管抵抗を変化させることなく、肺血管抵抗を有意に低下させた。肺動脈楔入圧、右房圧および心拍出量はいかなる用量でも変化しなかった。

以上より、経口投与したシルデナフィルは PH のイヌの肺動脈を選択的に拡張させ、用量に比例して PAP を低下させることが判明した。1 mg/kg で PAP の有意な低下が生じたことから、PH のイヌでは 1 mg/kg から投薬を開始し、必要に応じて 2 および 4 mg/kg へと増量することで効果を增強することが可能である。

結論として、近年提唱されている右心系心エコー図検査パラメータを用いることで、PH 時の PAP 上昇に関連した病態の評価をすることが可能であることが本研究により明らかになった。また、PH の治療に際し、シルデナフィルをフードの給与の 1-2 時間前に投与することで、食事による吸収低下を防ぎ、より高い血漿中濃度を達成できることも本研究により判明した。加えて、経口投与したシルデナフィルが用量依存性に PAP を低下させることも判明したが、PH により心拍出量が低下したイヌでは消化管からのシルデナフィルの吸収が低下し、用量を増加した際の薬物動態特性に変化が生じるため、これらを踏まえた上で投与量を調整する必要がある。