

イヌでの血漿 N 末端プロ心房性ナトリウム
利尿ペプチド濃度の臨床的意義に関する研究
(Studies on the clinical significance of
N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in dogs)

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 30 年入学

小川実月

(指導教授：竹村直行)

イヌでは、粘液腫様変性性僧帽弁疾患 (MMVD)は最も一般的な後天性心疾患である。N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proANP)の血漿濃度は、MMVD の進行に伴い上昇することが報告されている。しかし、血漿 NT-proANP 濃度に関する研究は、血漿 NT-proB 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP)濃度をはじめとする他の心臓バイオマーカー (CB)と比較して明らかに不足しており、この濃度に影響を与える要因には不明な点が多い。また、イヌでは血漿 NT-proANP 濃度の臨床的有用性に関して、他の CB と比較・検討されていないのが現状である。

そこで本研究の第 2 章では、臨床的に健康なイヌを用いて血漿 NT-proANP 濃度に対する食事の影響、そして日内変動の有無を調査した。続いて第 3 章では、健康なイヌでの血漿 NT-proANP 濃度に対する脱水の影響を評価した。第 4 章では血漿イオヘキソール・クリアランス試験により糸球体濾過量を測定したイヌを対象に、血漿 NT-proANP 濃度に対する糸球体濾過量の影響を評価した。そして第 5 章では、MMVD のイヌにおける血漿 NT-proANP 濃度の CB としての有用性を検討した。最後に第 6 章では、発咳を示すイヌでの血漿 NT-pro ANP 濃度の MMVD および呼吸器疾患の原因鑑別能を調査することで、血漿 NT-proANP 濃度の臨床的意義を検討した。なお、本研究では血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度の血中濃度の上昇要因の違いを明らかにし、両者の CB としての特徴を比較、そして臨床現場での使用を検討するために第 3, 5 および 6 章では血漿 NT-proBNP 濃度も血漿 NT-proANP 濃度と併せて調査した。

第 2 章 イヌの血漿 N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度に対する食事の影響および日内変動に関する検討

ラットでは、血漿 NT-proANP 濃度は食事の影響を受け、そして日内変動が認められることが明らかにされているが、イヌでは不明である。また、イヌでは自律神経機能の指標である心拍数および心拍変動 (HRV)に日内変動が存在し、ヒトではこれらが血漿 NT-proANP 濃度と関連することが報告され

ている．よって，本章では臨床的に健康なイヌを用いて血漿 NT-proANP 濃度に対する食事の影響および日内変動を評価し，血漿 NT-proANP 濃度に日内変動が存在する場合，この変動に自律神経機能が関与しているか否かも併せて調査した．

供試動物として，臨床的に健康な 5 頭のイヌを用いた．食事摂取の影響に関する調査では，フード給与 5 分前をベースライン (BL) とし，イヌにフードを給与し，完食してから 5, 15, 30 分，そして 1 および 2 時間後の血漿 NT-proANP 濃度を比較した．日内変動の評価では，10:30, 13:30, 16:30, 19:30, 22:30, そして翌日の 1:30, 4:30 および 7:30 の血漿 NT-proANP 濃度，心拍数および HRV を比較・評価した．

その結果，血漿 NT-proANP 濃度は食事の影響を受けなかった．統計学的な有意差はなかったが，血漿 NT-proANP 濃度は 19:30 に一過性に上昇し，夜間 (22:30 から翌日 7:30) に減少傾向を示した．血漿 NT-proANP 濃度は全 RR 間隔の標準偏差 (RMSSD) と逆相関を示し，交感神経活性が一時的に優位であったタイミングで一過性に上昇した．

以上の所見から，血漿 NT-proANP 濃度の測定のために採血する際は，食事の影響は考慮する必要はないと判断された．しかし，時刻毎で統計学的有意差は認められなかったものの，交感神経活性の亢進時に血漿 NT-proANP 濃度は上昇する可能性が考えられたことから，採血時にイヌが興奮または緊張状態の場合は，血漿 NT-proANP 濃度の解釈に注意が必要と考えられた．

第 3 章 イヌの血漿 N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチドおよび N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド濃度に対する水和状態の影響に関する検討

イヌでは，血漿 NT-proANP 濃度と等モル量で血中へ放出される血漿 ANP 濃度は，脱水時に低下傾向を示すことが報告されている．また，ヒトでは脱水時に血漿 NT-proBNP 濃度が低下することが報告されている．よって本章では，イヌでの血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度に対する脱水の影響

響を評価した。

臨床的に健康なイヌ 5 頭にフロセミドを 1–2 時間おきに 2–4 mg/kg の用量で静脈内投与し、脱水モデルを作成した。5 %以上の体重減少、かつ身体診察にて脱水所見が認められた時点を脱水モデル完成とした。脱水モデル作製前 (BL)、脱水モデル完成時、そして脱水が改善したと判断した時点の計 3 ポイントで血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度を比較した。

その結果、血漿 NT-proANP 濃度は BL と比較して脱水モデル完成時に有意に減少した。これに対して、血漿 NT-proBNP 濃度は減少傾向を示したものの、脱水前後で有意差を示さなかった。血漿 NT-proANP 濃度と体重および血漿 NT-proBNP 濃度が、そして血漿 NT-proBNP 濃度と電解質および心エコー図検査パラメータ (拡張期左室内径 [LVIDd] および体重で標準化した LVIDd [LVIDdN]) が有意に相関した。

以上の所見から、脱水状態のイヌでは血漿 NT-proANP 濃度は、心疾患の重症度を過小評価する可能性が考えられた。血漿 NT-proBNP 濃度は脱水の前後で統計学的有意差は認められなかったが、血漿 NT-proANP 濃度、血漿ナトリウム濃度および左室内径パラメータと有意に相関したことから、より重度な脱水時には心室内腔の縮小に伴い有意に減少する可能性が考えられた。

第 4 章 イヌの血漿 N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度に対する糸球体濾過量の影響

ヒトでは、循環中に放出された NT-proANP の 17 %が腎臓から排泄される。イヌでもその一部が腎臓から排泄されるのであれば、糸球体濾過量 (GFR) の低下は血漿 NT-proANP 濃度の上昇に関与すると考えられる。そこで、本章では、イヌでの血漿 NT-proANP 濃度および GFR の関連を調査した。

本学付属動物医療センター腎臓科または外部の動物病院で血漿イオヘキソール・クリアランス (PCio) 試験によって GFR を測定したイヌを組み込んだ。PCio が 1.8 mL/min/kg を超えていたイヌを正常群, 0.9–1.8 mL/min/kg だっ

たイヌを軽度 GFR 低下群,そして 0.9 mL/min/kg 未満だったイヌを重度 GFR 低下群に分類した.

結果として,本章では 59 頭のイヌが組み込まれた (正常群, 19 頭; 軽度 GFR 低下群, 26 頭; 重度 GFR 低下群, 14 頭). 血漿 NT-proANP 濃度は正常群および軽度 GFR 低下群と比較して重度 GFR 低下群で有意に上昇した.

以上の所見から,血漿 NT-proANP 濃度は GFR の影響を受けるが,この影響は GFR が重度に低下した場合のみであり,軽度な GFR の低下では血漿 NT-proANP 濃度はほとんど影響されないことが判った.

第 5 章 粘液腫様変性性僧帽弁疾患のイヌでの血漿 N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度および 3 種類の心臓バイオマーカーの病態に対する識別能の比較

MMVD のイヌでは,血漿 NT-proANP 濃度と現在イヌで用いられている 3 種類の CB (血漿 NT-proBNP, ANP および心筋トロポニン I[cTnI]濃度)の診断的有用性を比較した研究は存在しない.そこで,本章では,MMVD のイヌでの血漿 NT-proANP, NT-proBNP, ANP および cTnI 濃度の特徴,そして心拡大およびうっ血性心不全 (CHF)の識別能を評価することを目的とした.

本学附属動物医療センター循環器科または外部の 7 施設からデータを収集した.組み込んだイヌは正常群 (正常心およびアメリカ獣医内科学学会 [ACVIM]ステージ A)または MMVD 群 (ACVIM ステージ B1, B2, C および D)に分類した.

結果として,本章では計 105 頭のイヌが組み込まれた (正常群, 36 頭; MMVD 群, 69 頭; ステージ B1, 34 頭; B2, 14 頭; C, 14 頭; D, 7 頭). 血漿 cTnI 濃度以外の CB は,正常群に対してステージ B1, B2, C および D で有意に上昇した.多変量解析では,左房内径大動脈根内径比 (LA/Ao)が血漿 NT-proANP, NT-proBNP および ANP 濃度に独立して関連する変数として選択された.受信者動作特性 (ROC)曲線解析では,血漿 NT-proANP および NT-

proBNP 濃度は、心拡大および CHF に対する感度および陰性的中率は他の CB と比較して高値を示したが、この 2 つの CB 間では識別能に差は認められなかった。

以上の所見から、血漿 NT-proANP, NT-proBNP および ANP 濃度は、臨床徴候の有無に関係なく、左房拡大に伴い上昇すると考えられた。また、本章では血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度はいずれも左房拡大と関連し、心拡大および CHF に対する識別能は同等であることを確認した。

第 6 章 うっ血性心不全徴候を呈さない粘液腫様変性性僧帽弁疾患のイヌおよび呼吸器疾患のイヌにおける発咳の原因鑑別ツールとしての心臓バイオマーカーの有用性の比較評価

発咳という臨床徴候は、心拡大がそれほど重度でない MMVD のイヌでもしばしば認められる。臨床現場では、MMVD のイヌに認められる発咳の原因が、気管虚脱などの呼吸器疾患なのか、あるいは MMVD なのかを鑑別することが困難な場合が少なくない。よって、本章ではうっ血性心不全徴候を呈さない MMVD のイヌおよび呼吸器疾患のイヌにおいて、発咳の原因鑑別に血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度が有用かどうかを調査した。

本学付属動物医療センター循環器科または呼吸器科を受診し、かつ受診時に発咳が認められたイヌを組み込んだ。発咳が MMVD によるものと判断されたイヌは MMVD 群に、そして呼吸器疾患によるものと判断されたイヌは呼吸器疾患群 (RD 群) に組み込んだ。なお、本章では MMVD および呼吸器疾患の両者を併発した症例は除外した。

結果として、本章では計 57 頭のイヌが組み込まれた (MMVD 群, 31 頭; RD 群, 26 頭)。血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度はいずれも RD 群と比較して MMVD 群で有意に上昇し、血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度の感度は 93.9 % および 97.0 %, そして特異度はいずれも 82.1 % だった。

以上の所見から、血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度は MMVD のイ

又および呼吸器疾患のイヌにおける発咳の原因鑑別に優れ、その鑑別能はこの 2 種類の CB で同等だった。イヌでは発咳の原因鑑別が胸部 X 線検査だけでは困難な場合がある。このような症例では、血漿 NT-proANP 濃度は血漿 NT-proBNP 濃度と同様に有用であることが判った。

本研究により、血漿 NT-proANP 濃度は夜間に減少傾向を示し、交感神経活性の亢進と共に上昇する可能性があること、そして脱水および GFR の影響を受けることが明らかとなった。MMVD に対する血漿 NT-proANP 濃度の臨床的有用性は、現在臨床現場で最も用いられている血漿 NT-proBNP 濃度のそれと同等だと考えられた。また、これらの CB は、うっ血性心不全徴候を呈さない MMVD のイヌの発咳原因と呼吸器疾患のイヌの発咳原因の鑑別が可能であった。そのため、MMVD のイヌに CB 検査を実施する際、血漿 NT-proANP および NT-proBNP 濃度のどちらを選択するかは、これら CB の影響因子を考慮すべきと考えられた。