

学 位 論 文 要 旨

氏 名 大 森 貴 裕

題 目 犬の徐脈性不整脈に対するシロスタゾールの有用性に関する
臨床的研究

(Clinical studies on efficacy of cilostazol in treatment of bradyarrhythmias in dogs)

徐脈性不整脈とは、心拍数が基準値を下回った状態を表す総称である。犬で最も一般的な徐脈性不整脈には洞徐脈、洞停止（もしくは洞房ブロック）、洞不全症候群（SSS）、房室ブロックなどが含まれる。これらの徐脈性不整脈の中には、心拍数の低下とそれに応じた一回拍出量の増加が十分に釣り合わず、その結果として心拍出量が減少し、虚脱、一過性の意識喪失、突然死などの臨床徴候が現れるものもある。人医療と同様に、犬においても臨床徴候を伴う徐脈性不整脈に対してはペースメーカー植込み（PMI）が治療の第一選択となる。しかしながら、獣医療においては、様々な障壁から PMI を選択できない場合も決して少なくない。そのため、実際には内科的治療が選択されることが多いものの、従来から用いられてきた薬剤の効果は限定的であり、長期予後は期待できない。一方、ホスホジエステラーゼ（PDE）Ⅲ阻害剤であるシロスタゾールが犬の徐脈性不整脈の治療に有用であることが報告されてきている。これはシロスタゾールの副反応として認められていた頻脈の発現を逆利用したものであり、近年では本薬剤の投与によって長期的な管理が可能であったとする報告もある。これまでに私どもの研究室では、シロスタゾールが健常犬の心拍数を用量依存性に増加させることを確認しているが、以降本薬剤に関する研究報告はされていない。そのため、臨床の現場では、主に症例報告を参考に経験的に使用されているのが現状である。本研究では、徐脈性不整脈を呈した犬に対するシロスタゾールの適切な薬用量を検証すること、ならびにそれに伴う副反応や適応となる徐脈性不整脈の種類を明らかにすることで、本薬剤の臨床的有用性について検討することを目的とした。

第1章では、東京農工大学農学部附属動物医療センターおよび国内23ヶ所の動物病院に調査協力を依頼し、徐脈性不整脈を呈した犬に対するシロスタゾールの使用状況とその有用性を明らかにすることで、至適用量の検討を目的とした。計59例の犬を対象とし、後ろ向き研究デザインにて統計解析を実施したところ、1回あたり10 mg/kg以上の投薬を行っていた群の予後が最も良好であり、同量を至適用量と結論付けた。また、各種不整脈に対する治療反応性や予後についても解析したところ、第3度房室ブロックと診断された犬は、その他の徐脈性不整脈と診断された症例よりも明らかに予後が悪く、シロスタゾールによる有用性も劣っていることが明らかになった。

第1章の調査結果を受け、今後シロスタゾールは徐脈性不整脈を呈する犬に対して1回あたり10 mg/kg, 1日2回を超える用量で投与される機会が増える可能性がある。しかしながら、本来シロスタゾールは抗血小板薬であり、高用量での使用には副反応として血小板凝集抑制作用が懸念される。そこで第2章では、全血血栓形成能解析装置（T-TAS）と頰側粘膜出血時間（BMBT）を用い、同量のシロスタゾールによって健常犬の止血機能が影響を受けるか否かを評価することを目的とした。さらに、抗血小板薬として広く使用されているアスピリンを比較対象薬として採用した。その結果、健常犬に対してシロスタゾールを10 mg/kg, 1日2回投与した場合、T-TASとBMBTの計測結果に変化は認められなかった。一方、アスピリンを2 mg/kg, 1日1回投与した場合、BMBTの計測結果に変化がみられなかったものの、T-TASにおいて一次止血機構の抑制が確認された。同条件下のT-TASによる計測結果の差から、至適用量のシロスタゾールは犬の止血機能へ影響する可能性は低いと結論付けた。

第3章では、実験的に作出した房室ブロック犬に対して、至適用量のシロスタゾールがどのような効果をもたらすか、ホルター心電図検査も含めた各種循環器機能検査によって評価することを目的とした。作出に成功した3頭のうち、2頭は第3度房室ブロック、1頭は第2度房室ブロック（Mobitz II型）であった。この3頭にシロスタゾールを投与したところ、すべての犬でP波の数が増加した。また、第2度房室ブロック犬では総心拍数も増加したことから、房室間の伝導が完全には消失していない場合、本薬剤が有用となる可能性がある。一方、第3度房室ブロック犬2頭では異なる結果となった。心室拍動数が増加した1頭ではペーシング波形の直後に心室期外収縮を伴っており、シロスタゾールの作用により心室筋の興奮性が増加したことや自動能が亢進した可能性が挙げられる。しかしながら、もう1頭では投与の前後で変化はみられず、房室ブロック作出の過程で房室接合部を傷害したことによりシロスタゾールが十分に作用できなかった可能性がある。以上のことから、房室間の伝導が完全に消失していない症例におけるシロスタゾールの有用性は高いが、第3度房室ブロック症例における心室拍動数増加効果については、さらなる検証実験が必要であると考えられた。

(備考) 1 学位論文題目が日本語の場合は英訳を、英語の場合は和訳を()内に記入すること。(英語の表記は、論文目録と同じ。)

- 2 日本語の場合は、2, 000字程度とする。
- 3 英語の場合は、1, 200語程度とする。
- 4 図表は、この要旨には記載しないこと。
- 5 枚数は1枚を超えても差し支えありません。