

よりよい小動物医療環境の創成をめざす臨床情報誌

[インフォベツ]

No.182

JUL. 2016 Vol.19 No.4
Valuable Veterinary
Information Magazine

第19巻 第4号 通巻182号
平成28年7月15日発行(奇数月15日発行)

info vets



右心不全を呈し失神を繰り返す
両房室弁閉鎖不全症に対して
ピモベンダンの追加が奏効した犬の1例



右心不全を呈し失神を繰り返す 両房室弁閉鎖不全症に対して ピモベンダンの追加が奏効した犬の1例

高野裕史

JASMINE どうぶつ循環器病センター

東京大学附属動物医療センター内科系診療科（循環器科）

はじめに

ピモベンダンは、カルシウム感受性増強作用とホスホジエステラーゼIII（PDE III）阻害作用を有する強心薬で、心筋酸素消費量をあまり増加させずに陽性変力作用と血管拡張作用を呈する。人の慢性心不全患者への投与においては、予後の改善は認められなかったもののQOLの改善などが認められており、症状の緩和、静注強心薬からの離脱時や重症患者におけるβ遮断薬導入時の補助として使用されているようだ。これらの結果を受けて犬の僧帽弁閉鎖不全症にも使用されるようになったが、2008年のQUEST trialでは、利尿薬との併用により心不全期からの生命予後を有意に改善させることが報告され、今では心不全治療の要となっていることは言うまでもない。

犬における僧帽弁閉鎖不全症の心不全徴候は、うっ血性左心不全徴候、すなわち肺水腫が一般的ではあるが、重症化すると失神、肺高血圧、うっ血性右心不全（腹水貯留）など多様な心不全徴候を呈することもある。これらの徴候も、前方拍出量の改善により緩和もしくは消失を認めることがあり、ピモベンダンの内服はやはり適応となってくると考えられる。

今回、腹水貯留と繰り返しの失神を呈した重度の僧帽弁閉鎖不全症罹患症例に対してピモベンダンをを用い、良好な経過をたどったため、以下に紹介する。

症例

チワワ、不妊雌、12歳齢。

主訴・来院理由

低血糖を主訴に、2年前に東京大学附属動物医療センター（以下、当センター）を受診。インスリノーマ

を疑い、定期検査および治療のため通院していたが、1カ月前より失神を繰り返し呈するようになる。以前より心雑音も聴取されていたため心原性の症状を疑い、当センター循環器科を受診した（以下、循環器科受診日を初診とする）。

現症

失神は突然生じ意識を消失するが、数十秒で回復し、その後の後期症状も認められない。呼吸状態に明らかな異常は認められない。また、食欲・元気などその他の一般状態にあきらかな異常は認められなかった。

プレドニゾロン（0.2mg/kg BID）およびジアゾキッド（8.6mg/kg BID）を継続処方しており、血糖値は良好にコントロールされている。

初診時検査所見

▷身体検査所見：体重 1.74kg、体温 38.1℃、心拍数 162回/分、呼吸数 30回/分、ボディ・コンディション・スコア 3/5であった。左側心尖部を最強点とした Levine IV / VIの収縮期逆流性雑音が聴取された。聴診上リズム不整や、あきらかな肺音の異常も聴取されなかった。頸静脈怒張および拍動が認められた（図1）。

▷血液検査所見：BUNの高値が認められた（表1）。

▷酸素飽和度：パルスオキシメトリーにて、酸素飽和度は88～91%と低値であった（耳介にて測定）。

▷血圧：オシロメトリック法を用いて、非観血的血圧測定を実施した。収縮期血圧 158mmHg/ 拡張期血圧 104mmHg（平均血圧 117mmHg）とあきらかな異常所見は認められなかった。

▷心電図検査所見：正常洞調律であり、特記すべき異



【図1】頸静脈の怒張および拍動
頸部の上位まで頸静脈の怒張と拍動が観察され、中心静脈圧が高いことが考えられた

【表1】症例の血液検査所見（生化学検査）

項目	測定値	基準範囲
BUN (mg/dL)	55.6	9.2～29.2
Cre (mg/dL)	0.7	0.4～1.4
IP (mg/dL)	4.1	1.9～5.0
Ca (mg/dL)	10.4	9.3～12.1
Na (mEq/L)	147	141～152
K (mEq/L)	4.2	3.8～5.0
Cl (mEq/L)	117	102～117
Glu (mg/dL)	91	75～128



【図2】胸部X線検査所見
a：ラテラル像、心陰影の顕著な拡大、気管支の挙上認められ、気管支虚脱もみられた
b：葉間裂が可視化されており、軽度の胸水貯留が疑われた。あきらかな肺水腫を疑う所見は認められなかった

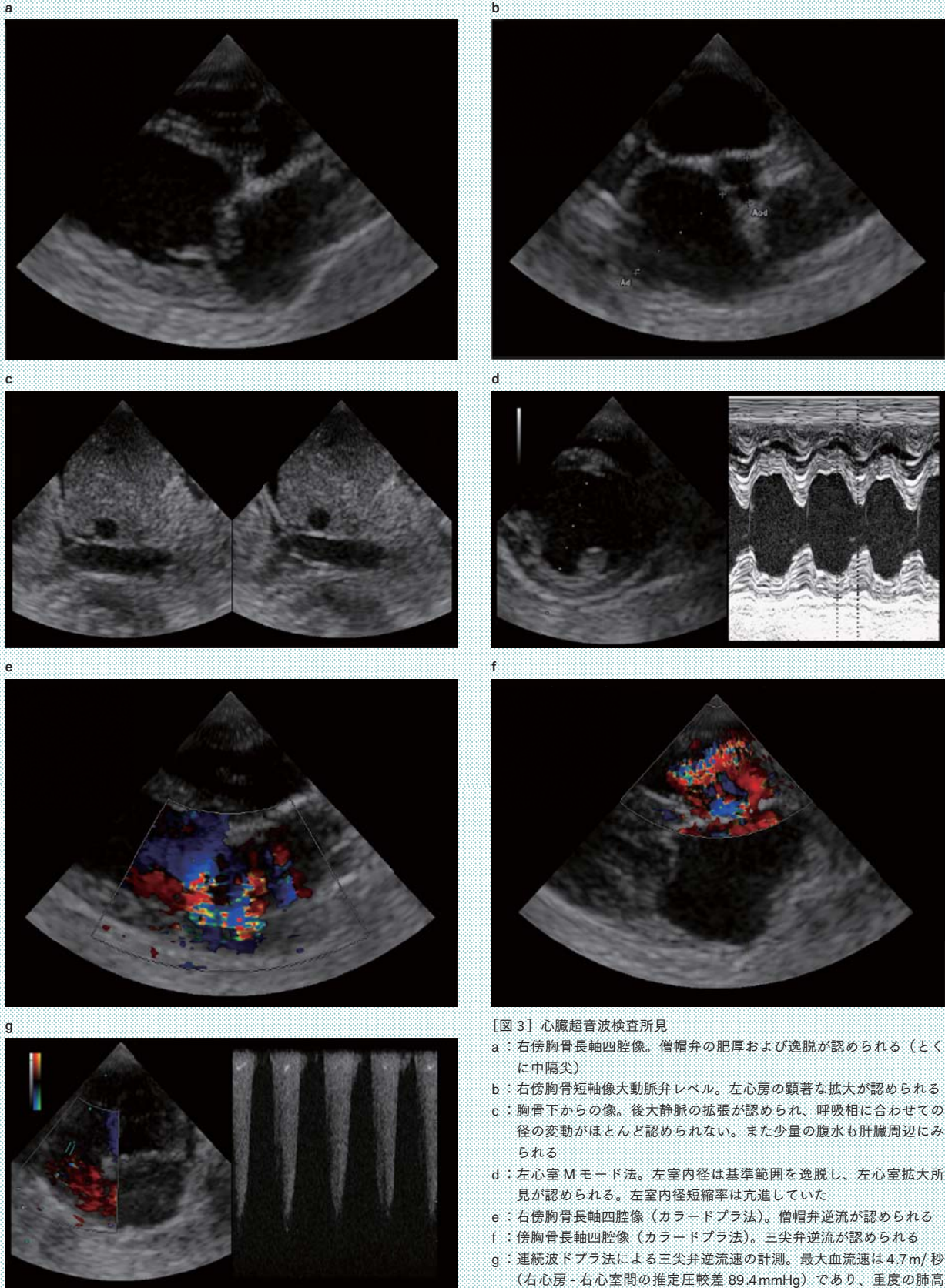
常は認められなかった。

- ▷胸部X線検査所見（図2-a、b）：顕著な心陰影の拡大が認められ、右ラテラル像にて心臓椎骨サイズ（VHS）は12.9vであった*¹。胸部気管は背側へ挙上し、気管支虚脱も疑われた（気管気管支軟化症）。肺の葉間裂が可視化でき、ごく軽度の胸水貯留が疑われた。また、腹腔臓器のコントラストが不明瞭であり、腹水貯留が疑われた。
- ▷心臓超音波検査所見：Bモード法において僧帽弁の肥厚および逸脱所見が認められた（図3-a）。左心房サイズは基準範囲を逸脱し（左心房径 20.6mm、LA/

Ao 2.54）*²、顕著な左心房拡大所見が認められた（図3-b）。腹部超音波検査では軽度の腹水貯留と、後大静脈の拡張および呼吸性変動の欠如がみられ、腹水貯留の原因として中心静脈圧の上昇が考えられた（図3-c）。

Mモード法において標準化左室拡張末期径*³は1.98と上限を超え、左室拡大所見が認められた（図3-d）。左室内径短縮率は53.5%と亢進していた。

カラードプラ法において、重度の僧帽弁逆流と、中程度の三尖弁逆流、軽度の大動脈弁逆流を認めた（図3-e、f）。



【図3】 心臓超音波検査所見

- a : 右傍胸骨長軸四腔像。僧帽弁の肥厚および逸脱が認められる（とくに中隔尖）
- b : 右傍胸骨短軸像大動脈弁レベル。左心房の顕著な拡大が認められる
- c : 胸骨下からの像。後大静脈の拡張が認められ、呼吸相に合わせての径の変動がほとんど認められない。また少量の腹水も肝臓周辺にみられる
- d : 左心室 M モード法。左室内径は基準範囲を逸脱し、左心室拡大所見が認められる。左室内径短縮率は亢進していた
- e : 右傍胸骨長軸四腔像（カラードブラ法）。僧帽弁逆流が認められる
- f : 傍胸骨長軸四腔像（カラードブラ法）。三尖弁逆流が認められる
- g : 連続波ドブラ法による三尖弁逆流流速の計測。最大血流速は4.7m/秒（右心房 - 右心室間の推定圧較差 89.4mmHg）であり、重度の肺高血圧症が示唆された

ドプラ法において、左室流入血流の拡張早期流入波（E波）の増高が認められた（最大血流速1.4m/秒）。三尖弁逆流の最大血流速は4.7m/秒（右心房-右心室間の推定圧較差89.4mmHg）であり、重度の肺高血圧症が示唆された*⁴（図3-g）。

胸部X線検査および心臓超音波検査における各指標の参照値

- *1 心臓椎骨サイズ（VHS）は10.5以上で心拡大所見と判断した¹⁾
- *2 左心房・大動脈径比（LA/Ao）は1.57以上で左心房拡大所見と判断した²⁾
- *3 標準化左室拡張末期径（LVEDDN）は1.73以上で左心室拡大所見と判断した^{3,4)}
- *4 三尖弁逆流速が2.8m/秒（推定圧較差30mmHg）以上で肺高血圧症と判断した（右心室流出路狭窄がないことが前提⁵⁾）。また、重症度も推定圧較差により分類し、30～50mmHg、50～75mmHg、>75mmHgをそれぞれ軽度、中程度、重度とした

診断

- 両房室弁閉鎖不全症（Stage C）
- 大動脈弁閉鎖不全症（軽度）
- 肺高血圧症（重度）
- うっ血性右心不全（腹水およびごく軽度の胸水貯留）
- 低酸素血症（重度）
- 高窒素血症（腎性を疑う）
- 気管気管支軟化症

弁膜症

以上の検査結果より、左心房および左心室拡大が認められる僧帽弁閉鎖不全症および三尖弁閉鎖不全症と診断した。僧帽弁の肥厚や逸脱所見、年齢、経過などから慢性変性性弁膜疾患が僧帽弁閉鎖不全症の原因疾患と考えられた。うっ血性右心不全および失神発作も認められていることから（後述）、心不全徴候ありと判断し、心不全分類 Stage C とした*。

肺高血圧症

三尖弁逆流速から算出した推定圧較差より、本症例では重度の肺高血圧の併発も認められた。中程度から重度の僧帽弁閉鎖不全症では慢性的な左心房圧の上昇により、肺静脈性肺高血圧症を合併する⁷⁾。肺高血圧の重症度および罹患率はおおむね僧帽弁閉鎖不全症の

【表2】初診時の追加処方

薬剤名	用量・投与経路
処方1 フロセミド	0.5mg/kg SID PO
処方2 ベナゼプリル	0.72mg/kg SID PO
処方3 ピモベンダン (ピモベハート1.25mg錠：共立製薬)	0.36mg/kg BID PO (1/2錠)

重症度と関連している⁸⁾。本症例においても僧帽弁閉鎖不全症による肺静脈性肺高血圧症のみが原因とも考えられるが、低酸素血症も疑われていることからほかの要因が関与している可能性も考慮すべきであろう（肺動脈性肺高血圧症や肺疾患にともなう肺高血圧症など）。

うっ血性右心不全

腹水および胸水の貯留があり、三尖弁逆流、後大静脈や肝静脈の拡張が認められていることから、うっ血性右心不全が原因と判断した。重度の肺高血圧症の併発もあり、右心室圧の上昇により三尖弁閉鎖不全症を悪化させていると考えられた。一般的に、僧帽弁閉鎖不全症では左心房圧の上昇による肺水腫の発現が最初の心不全所見として認められるが、まれに右心不全を最初に発現することもある。前述したとおり、三尖弁閉鎖不全症および肺高血圧症の悪化要因に、左心房圧の上昇以外の要因があるのかもしれない（肺静脈性以外の原因による肺高血圧症）。

失神発作

発作時の状況や検査結果から、低血糖などではなく心原性の失神である可能性が考えられた。本症例の僧帽弁逆流は重度であり、前方拍出不全による失神も考えられる。また、肺高血圧症や低酸素血症も失神の一要因である可能性がある。さらには気管気管支軟化症と僧帽弁閉鎖不全症を併発している症例では、神経調節性失神を起こすこともある^{9,10)}。

治療方針

失神の原因となりうる前方拍出不全、肺高血圧症などの改善やうっ血性右心不全の治療として、心不全治療の開始がまずは必要と判断した。本症例はこれまで心臓薬を内服していなかったために、ピモベンダン、ACE阻害薬（ベナゼプリル）およびフロセミドの処方を開始した。

本症例は、検査時にすでに高窒素血症を認めており、

* 米国獣内科学会による心不全分類⁶⁾

【表3】心臓超音波検査指標の経時的変化

		初診時	第8病日	第42病日
Mモード法	左室拡張末期径 (mm)	23.1	23.5	21.3
	左室収縮末期径 (mm)	10.8	9.9	8.5
	左室内径短縮率 (%)	53.5	57.9	60.1
Bモード法	左房径 (mm)	20.6	20.7	21.0
ドプラ法	左室流入血流 (拡張早期波) (m/秒)	1.36	—	—
	三尖弁逆流速 (m/秒)	4.73	4.22	3.85
	右房 - 右室間推定圧較差 (mmHg)	89.4	71.3	59.4

原因として腎機能低下も関与しているのではないかと考えられたが、うっ血性心不全の治療を優先事項と考え、高窒素血症の悪化を覚悟したうえで利尿薬を開始した(表2)。

飼い主には肺水腫発症時や胸水貯留悪化にいち早く気づくことができるよう、安静時呼吸数の測定を推奨した。そのほか失神頻度、一般状態、腹水貯留による臨床徴候(下痢、呼吸困難、嘔吐、食欲不振)、利尿薬による副作用(食欲不振、嘔吐、元気消失)などの評価もあわせて依頼した。

経過

心臓薬の追加処方を実施して8日後に、再度診察を行った。この期間に失神はみられず、活動性の上昇が認められた。安静時呼吸数も24回/分程度と安定していた。

胸部X線検査では胸水の消失が認められ、心陰影の縮小も確認された。心臓超音波検査では、左心房径および左室拡張末期径にあきらかな変化は認められなかったが、左室収縮末期径、左室内径短縮率、三尖弁逆流速の低下がみられ、左心室収縮性および肺高血圧症の改善が示唆された(表3)。血液検査では依然としてBUNの高値が認められた(56.0mg/dL)。

以上より、うっ血性心不全の改善と失神の消失、活動性の改善も認められたため、心不全治療が奏効したことが考えられた。BUNは依然高値を示していたため、フロセミドの減量を行った(0.25mg/kg SID)。

Stage C以降の僧帽弁閉鎖不全症では、生命予後が制限されるとの報告がなされており、体外循環下による僧帽弁修復術の確実な適応になると筆者は考えている。そのため、状態の安定を待って外科治療の選択肢も提示したが、飼い主は内科治療の継続を希望した。

初診より6週後には、肺高血圧症は中程度まで改善した(推定圧較差 59mmHg)。同日より利尿薬を休薬

した。初診より10週の時点でも腹水貯留は認められず、14週の時点までうっ血性心不全および失神の再発は認められていない。

考察

非代償期(心不全期)の僧帽弁閉鎖不全症に対する治療はループ利尿薬、強心薬(ピモベンダン)およびACE阻害薬の3種が“Triple Therapy”として代表的である。後者の2剤に関しては、心不全期からの内服開始により生命予後を延長させることが報告されている^{11,12)}。

ループ利尿薬に関しても、うっ血を改善させるためにはほぼ必須な薬剤である。しかしながら、人医療では利尿薬投与後にBUNの上昇が認められる群では、そうでない群と比較して予後不良であったとの報告があり¹³⁾、犬においても利尿薬の用量と予後に負の関連があることが示唆されている¹²⁾。これらのことから、利尿薬はうっ血性心不全を改善させる必要最低限の量を投与すべきであることが一般的な考えである。また、本症例のように高窒素血症がすでに認められている症例に対しては、ことさら利尿薬は使用しにくい。本症例も初診時にはフロセミドを使用しているが、BUNの上昇を受け、その後徐々に用量を漸減させ、最終的には休薬が可能であった。順調に漸減できたが、今回のようにいったん追加した利尿薬を漸減させる場合には、飼い主に心不全再発の可能性と、そのリスク以上に減量のメリットがあることを十分に説明しなければならない。そのため、安静時呼吸数、体重の測定など自宅で可能な評価は、なるべく飼い主にも行ってもらうようにしている。

本症例では治療開始から1週間程度でうっ血性心不全は消失し、肺高血圧の重症度にも改善が認められた。利尿薬を中止しても心不全徴候の再発がないことから、ピモベンダンやACE阻害薬により血行動態が改善し

ていることが考えられる。ピモベンダンの陽性変力作用や血管拡張作用により、前方拍出の改善→左心房圧の低下→肺静脈性肺高血圧の改善→右心室圧の低下→三尖弁逆流の軽減→中心静脈圧の低下→うっ血性右心不全（腹水）の消失、とつながったのであろう¹⁴⁾。また、ACE阻害薬のRAAS活性化抑制作用も、心不全状態からの離脱に寄与しているはずである。失神発作も心不全治療開始後に消失を認めていることから、やはり心原性の原因であったことがうかがわれる。

犬の僧帽弁閉鎖不全症に合併した肺静脈性肺高血圧症における報告では、収縮期の右室-右房推定圧較差が48mmHg以下の場合、左心房圧を軽減する治療（標準的な僧帽弁閉鎖不全症に対する治療）により圧較差の改善が認められ、48mmHg以上であると治療の反応性が乏しいとしている¹⁵⁾。これは僧帽弁閉鎖不全症による肺高血圧は単に上昇した左心房圧の伝達のみでなく、末梢肺動脈の収縮やリモデリングなど、毛細血管より前の部位での反応も関与していることを示唆している。今回の症例では、この境界値を超える重症度であったが、治療によりある程度の改善は認められた。しかしながら、中程度の肺高血圧症は残存しており、肺動脈の器質的な変化も生じていることが考えられた。今回は症状の改善が認められているため、これ以上の追加処方はないが、心不全治療により改善が認められない場合はシルデナフィルなどの肺血管拡張薬が適応になると考えている。

今回使用したピモベハート錠は、現在国内で発売されているピモベンダン製剤のなかで錠剤のサイズがもっとも小さく、小型犬や猫に対しても投与しやすい剤型である。心臓の内服薬は毎日投与することが必要であるため、ピモベハート錠のような小さい錠剤によって飼い主および動物における投薬ストレスを軽減させることはとても重要である。

まとめ

- ピモベンダンは肺静脈性の肺高血圧症や右心不全に対しても有効である
- 腎機能低下を示唆する症例では、ピモベンダンは前方拍出を増加させ、心不全緩和のための利尿薬の必要量を減らすことが可能である

[参考文献]

- 1) Buchanan J. W., Bücheler J. : Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs, J Am Vet Med Association, 206, 194-199, 1995.
- 2) Rishniw M., Erb H. N. : Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs, J vet intern med, 14:429-435,2000.

- 3) Cornell C. C., Kittleson M. D., Della Torre P., et al. : Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs, J vet intern med, 18, 311-321, 2004.
- 4) Borgarelli M., Abbott J., Braz-Ruivo L., et al. : Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease, J vet intern med, 29, 569-574, 2015.
- 5) Kellihan H. B., Stepien R. L. : Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy, Vet clin North Am Small anim pract, 40, 623-641, 2010.
- 6) Atkins C., Bonagura J., Ettinger S., et al. : Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease, J vet intern med, 23, 1142-1150, 2009.
- 7) Borgarelli M., Häggström J. : Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy, Vet clin North Am Small anim pract, 40, 651-663, 2010.
- 8) Serres F. J., Chetboul V., Tissier R., et al. : Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005), J Am Vet Med Assoc, 229, 1772-1778, 2006.
- 9) 高野裕史, 吉田織江, 青木卓磨ほか : 神経調節性失神が疑われた失神を繰り返すイヌの2例, 第93回日本獣医循環器学会, 2011.
- 10) Bonagura J., Twedt D. : Kirk's Current Veterinary Therapy XV, ELSEVIER, 2014.
- 11) Atkins C. E., Häggström J. : Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs, Journal of veterinary cardiology : J Vet Cardiol, 14, 165-184, 2012.
- 12) Häggström J., Boswood A., O'Grady M., et al. : Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study, J vet intern med, 22, 1124-1135, 2008.
- 13) Testani J. M., Cappola T. P., Brensinger C. M., et al. : Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure, J Am Coll Cardiol, 58, 375-382, 2011.
- 14) Boyle K. L., Leech E. : A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan, J vet emerg crit care, 22, 398-408, 2012.
- 15) Chiavegato D., Borgarelli M., D'Agnolo G., et al. : Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease, Vet radiol ultrasound, 50, 253-258, 2009.



「ピモベハート®錠」は、ピモベンダン製剤の後発品である。後発品、いわゆるジェネリック医薬品は先発品と生物学的同等性試験を行い、血中薬物濃度時間曲線下面積(AUCt)、最大血中濃度(Cmax)、最高濃度到達時間(Tmax)および半減期(T_{1/2})のすべての薬物動態パラメーターにおいて先発品に対し同等であることを証明している^{a)}。「ピモベハート錠」は、生物学的同等性試験にて先発品と同等性が証明された薬である。また、獣医師にとっては、実際の臨床現場における使用感が非常に重要である。「ピモベハート錠」に関する獣医師アンケート調査では、96.7%の獣医師が先発品と比較して有効性に差を感じないと回答し、97.2%の獣医師が安全性は先発品と同等であると回答している。さらに、飼い主に実施したアンケート調査では、97.2%の飼い主が小さくなって使用しやすいと回答している。「ピモベハート錠」は臨床現場において、9割以上の先生方の支持を受けている^{b)}。

- a) 農林水産省の後発動物用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン
- b) 獣医医療開発(株) PIMOBEP REPORT vol.2より

美味しくて与えやすい
ブリッジパラダブル[®]錠



ワンちゃんへ、そして、
ペットオーナーへの配慮がうれしい。

PimobetHeart[®]

動物用医薬品 要指示 指定

ピモベハート[®]錠 1.25 ピモベハート[®]錠 5

犬用慢性心不全用ピモベンダン製剤

【包装】50錠(10錠×5シート)



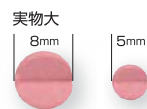
簡単投与

ブリッジ錠の採用で簡単に分割でき、
投薬時のストレスを軽減します。



小さく、美味しい

従来品に比べ、小さい錠剤になりました。
バスター錠、クリア錠と同じく、犬が好むフレーバーです。



高品質な日本製

保存性の良い、高防湿のPTP包装です。
投薬期間に応じた処方が可能です。

販売業者
共立製薬株式会社
東京都千代田区九段南1-5-10

開発元
獣医医療開発株式会社
埼玉県さいたま市大宮区吉敷町1-133-1