

アンジオテンシン変換酵素阻害薬とスピロノラク톤を併用した僧帽弁閉鎖不全犬の血漿カリウム濃度の推移

佐々木慎哉¹⁾ 保田恭志²⁾ 柴田真治³⁾ 高島 諭¹⁾ 西飯直仁⁴⁾

高須正規¹⁾ 大場恵典¹⁾ 北川 均^{1)†}

- 1) 岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)
- 2) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)
- 3) 岐阜県 開業 (関動物病院: 〒501-3216 関市水ノ輪町12)
- 4) 鳥取大学農学部 (〒680-8553 鳥取市湖山町南4-101)

(2010年1月21日受付・2010年3月12日受理)

要 約

自然発症した僧帽弁閉鎖不全の犬54例において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) とスピロノラク톤の長期併用時における血漿カリウム濃度を検討した。3～95カ月の試験期間中に、スピロノラク톤非併用群とスピロノラク톤併用群ともに臨床症状が徐々に進行し、心臓陰影サイズは49週以降にわずかに拡大する傾向にあった。投与期間中に、スピロノラク톤非併用群、併用群とも明瞭な持続性の高カリウム血症は認められなかった。僧帽弁閉鎖不全の犬では、血漿電解質等のモニターは必要であるが、ACEIとスピロノラク톤の併用を考慮してもよいと考えられた。——キーワード: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 僧帽弁閉鎖不全, 血漿カリウム濃度, スピロノラク톤。

----- 日獣会誌 63, 625～629 (2010)

僧帽弁閉鎖不全は、犬の心臓疾患のおよそ75～80%を占め [1]、臨床の場で多く遭遇する疾患である。僧帽弁閉鎖不全の犬では、血管拡張作用を有するアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) が、活動性低下、運動不耐性、咳および呼吸困難を改善する目的で、第1選択として使用されている [2-4]。ACEIの副作用として、高カリウム血症や腎機能障害がある [5]。また、長期のACEI投与では血中アルドステロン濃度が上昇し、「アルドステロンエスケープ (ブレイクスルー)」と呼ばれる循環血液量増加や心筋の線維化等の有害作用をもたらす [6-8]。いっぽう、抗アルドステロン剤であるスピロノラク톤は腎尿細管や心筋のアルドステロン受容体においてアルドステロンとの競合拮抗により利尿と心臓保護作用を持つ [9, 10]。

ACEIとスピロノラク톤の併用は、血管拡張と循環血液量減少を通じて心臓の負担を軽減するが、両者ともカリウム保持性であるため、高カリウム血症を発症する危険性がある。しかし、人のうっ血性心不全患者においてACEIとスピロノラク톤を併用しても高カリウム血

症は発症せず、生命予後が改善されることが報告されている [9, 11, 12]。獣医学領域では、治療歴のない比較的軽い病期の僧帽弁閉鎖不全犬において、ACEIにスピロノラク톤を併用しても高カリウム血症を発症しないことが唯一報告されている [13]。しかし、軽度の症例ではACEIの単独投与が一般的であり、病期が進んだ症例において種々の薬剤の併用が必要となる場合が多い。この報告では種々の病期にある僧帽弁閉鎖不全を持つ犬における安全性を検討する目的で、ACEIとスピロノラク톤併用時の血漿カリウム濃度とクレアチニン濃度の推移を検討した。

材料および方法

2003年11月から2007年12月の間に岐阜大学応用生物科学部附属動物病院に来院し、ACEIを3か月以上経口投与した自然発症の僧帽弁閉鎖不全犬54例を用いた。各症例の概要と試験期間および併用薬を表1に示す。各症例は、ACEIの単独またはACEIとスピロノラク톤以外の循環器薬を投与した群 (非併用群) 43例 (雄27

† 連絡責任者: 北川 均 (岐阜大学応用生物科学部獣医学課程獣医内科学講座)

〒501-1193 岐阜市柳戸1-1 ☎058-293-2835 FAX 058-293-2841 E-mail: hkitagaw@gifu-u.ac.jp

僧帽弁閉鎖不全犬の血漿カリウム濃度

表1 各群の年齢, 体重, 試験期間および併用薬

項目	非併用群 n=43	併用群 n=21
年齢(歳)	4~15	5~16
体重(kg)	2.5~21.0	2.2~18.2
試験期間(月)	3~95	3~56
併用薬		
硝酸イソソルビド	26例	15例
フロセミド	16例	14例
メチルジゴキシン	8例	5例
プレドニゾロン	13例	9例

表2 各群のNYHA心機能分類による病期と測定値

項目		非併用群 n=43	併用群 n=21
NYHA 心機能分類	I	11 (26%)	0 (0%)
	II	13 (30%)	5 (24%)
	III	18 (42%)	14 (67%)
	IV	1 (2%)	2 (10%)
血漿カリウム濃度 (mEq/l)		4.1±0.5	4.2±0.6
血漿クレアチニン濃度 (mg/dl)		0.8±0.4	1.0±0.6*
Vertebral heart size (v)		11.0±1.3	11.3±1.1*

NYHA心機能分類は症例数とそのパーセント, 他の項目のデータは平均値±標準偏差で示す。

NYHA: New York Heart Association.

*: 非併用群に対して有意差あり (P<0.05)。

表3 Vertebral heart size (VHS) の変化

項目	群	投与期間(月)								
		投与前	1~3	4~6	7~12	13~24	25~36	37~48	49~	
VHS (v)	非併用	n	41	24	18	28	36	24	17	12
		平均値	10.9	11.2	10.7	11.2	10.8	10.9	10.8	12.1
	標準偏差	1.3	1.3	1.6	1.4	1.3	1.1	1.1	1.3	
	併用	n	21	6	5	13	15	15	6	2
平均値		11.6	11.2	10.5	11.4	11.3	11.1	10.9	11.7	
		標準偏差	1.3	1.6	0.3	1.2	1.3	0.8	0.4	0.1

投与期間は, 非併用群ではACEI投与開始後, 併用群ではスピロラクソン併用開始後の期間を示す。両群ともに投与前と比較して有意差なし。

例, 雌16例), ACEIとスピロラクソンに加えて他の循環器薬を投与した群(併用群)21例(雄17例, 雌4例)に分類した。はじめはACEI単独またはACEIと他の薬剤を用いたが, 病期が進行したため途中からスピロラクソンを併用した例(10例)は, 併用した時点から併用群に組み入れた。非併用群は, 平均年齢10.4歳, 平均体重7.2kg, 平均試験期間24.7カ月であり, 併用群は, 平均年齢10.6歳, 平均体重8.2kg, 平均試験期間15.2カ月であった。

ACEIは塩酸テモカプリル(0.1~0.6mg/kg/day, エースワーカー錠, ノバルティスアニマルヘルス株, 東京)または塩酸ベナゼプリル(0.3~0.8mg/kg/day, フォルテコール錠, ノバルティスアニマルヘルス株, 東京)を用いた。スピロラクソン(1.1~5.7mg/kg/day, アルダクトンA錠, ファイザー株, 東京)は飼主の承諾を得る必要に応じて投与した。この試験は, 岐阜大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

試験犬の病期はNew York Heart Association(NYHA)の心機能分類に基づいて評価した。血漿のカリウム濃度およびクレアチニン濃度はドライケミストリー法(富士ドライケム800Vおよび7000V, 富士フィルムメディカル株, 東京)により測定した。心臓陰影サイズは, 胸部X線ラテラル像におけるvertebral heart size(VHS)[14]を計測した。

データは平均値±標準偏差で示した。正規性と分散を検定した後, 2群間のデータはStudentのt検定またはWilcoxonの順位和検定により比較した。さらに, 経過を追って測定したデータは, Non-repeated measures ANOVAとKuraskal Wallis H-testを行った。これらの統計解析ではP<0.05を有意差ありとした[15]。

成 績

表2に各群の試験開始時におけるNYHA心機能分類による病期数と測定値を示す。非併用群の症例数は, NYHAクラスIが11例(26%), クラスIIが13例(30%), クラスIIIが18例(42%), クラスIVが1例(2%)であった。併用群は, NYHAクラスIIが5例(24%), クラスIIIが14例(67%), クラスIVが2例(10%)であり, 非併用群より重症度が高い傾向にあった。VHSは併用群が大きかった(P<0.05)。血漿カリウム濃度は両群間に差はなく, 血漿クレアチニン濃度は併用群が高かった(P<0.05)。

各症例の臨床症状(心雑音, 発咳, 運動不耐性, 食欲不振等)は両群ともに試験期間中に徐々に進行した。表3にVHSの変化を示す。VHSは, 非併用群, 併用群とも48カ月までほとんど変化しなかったが, 両群ともに49カ月以降にわずかに増大する傾向にあった。

投薬中の血漿カリウム濃度の変化を図1に示す。血漿

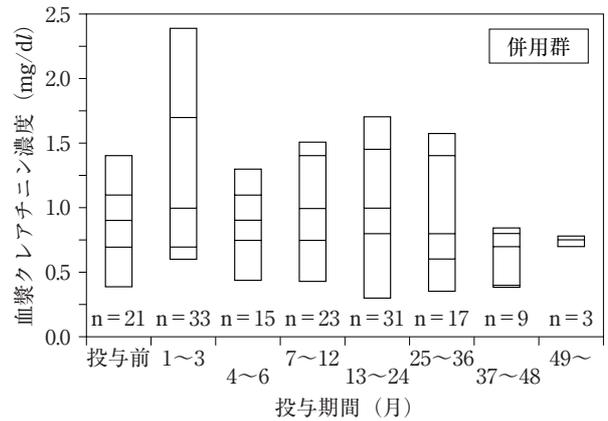
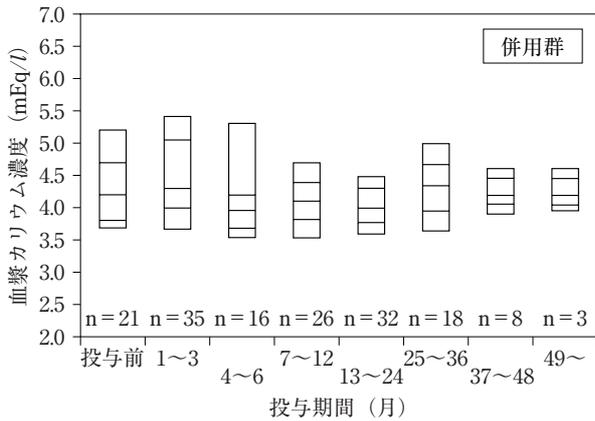
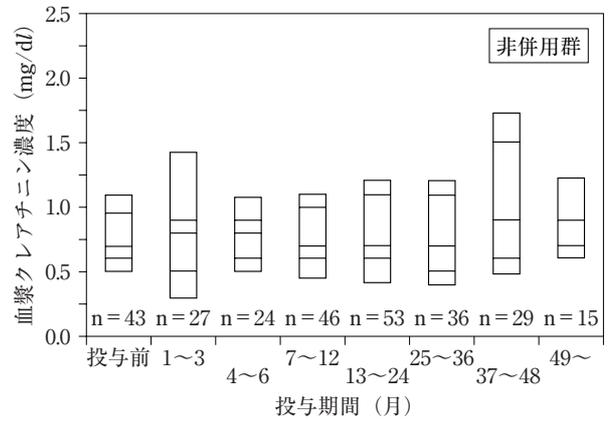
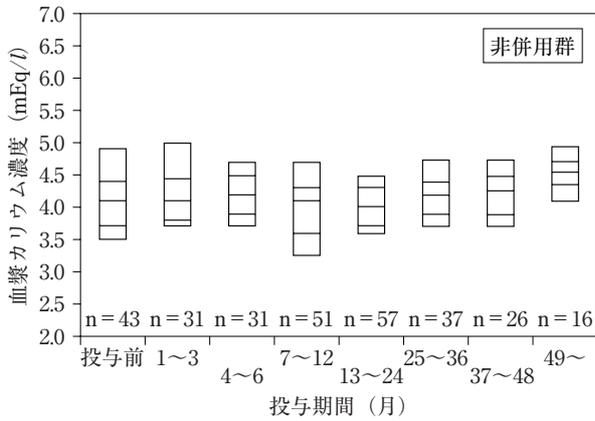


図1 血漿カリウム濃度の変化
 上段：非併用群，下段：併用群。
 図の横線は上から全データの90%，75%，50%（中央値），25%および10%を示す。
 両群ともに投与前に比して有意差なし。

図2 血漿クレアチニン濃度の変化
 上段：非併用群，下段：併用群。
 図の横線は上から全データの90%，75%，50%（中央値），25%および10%を示す。
 両群ともに投与前に比して有意差なし。

カリウム濃度は、非併用群、併用群ともにほぼ正常範囲で推移した。非併用群の血漿カリウム濃度は、投与前と比較して49カ月以上で若干高い値を示したが、統計的有意差はなかった。一時的にわずかに高い血漿カリウム濃度（5.5～5.7mEq/l，異常値は>5.5mEq/l [17]）を示す個体が両群に1～2例認められたが、持続的かつ重度ではなかった。両群とも、フロセミドを併用した場合は、血漿カリウム濃度がわずかに低い傾向にあった（データなし）。

図2に示す血漿クレアチニン濃度は、ほとんどの症例において1.5mg/dl以下で維持された。しかし、病期が進行してNYHA分類のクラスⅣになった症例の一部では、非併用群（2例）と併用群（2例）の両方で血漿クレアチニン濃度が上昇した例があった。

考 察

ACEIとスピロラク톤は、アルドステロンの分泌抑制と受容体に対する拮抗作用によりカリウム保持作用を有する [6, 10, 12] ため、併用は好ましくないと考え

られてきた。しかし、この報告では、軽～中等症（NYHAクラスⅠ～Ⅲ）の症例のみならず重症（クラスⅣ）の症例においても、ACEIとスピロラク톤併用時に明瞭な高カリウム血症は認められなかった。さらに多数例における検討が必要であるが、人 [11, 12] や犬 [13] における既報とこの報告の結果を考慮すると、僧帽弁閉鎖不全の犬においてACEIとスピロラク톤を併用しても、高カリウム血症を発症することは少ないと考えられた。

ACEIとスピロラク톤の副作用の一つである腎機能障害を血漿クレアチニン濃度から評価した。血漿クレアチニン濃度は、非併用群、併用群ともにほぼ正常値で維持され、ACEIとスピロラク톤を併用しても腎機能に対して重大な障害を及ぼさないことが示唆された。また、重症例の一部において血漿クレアチニン濃度が上昇したが、この上昇は非併用群と併用群の両方に認められたため、ACEIとスピロラク톤併用の直接的な影響とは考えられなかった。末期における血漿クレアチニン濃度の上昇は、著しい循環不全のために腎機能が低下

する症例があることを示す。これらの症例では薬剤の排泄経路等を考慮した投薬が必要である。

僧帽弁閉鎖不全の犬では、左心系の慢性的な容量負荷のために代償性に左心室が遠心性に拡大する [14, 17]。アルドステロンは、心臓に存在するアルドステロン受容体と結合し、心肥大や心筋線維化、心血管系組織障害等に関与する [18]。循環機能に対するACEIとスピロノラクトン併用の影響についてはさらに検討する必要があるが、併用時に心臓陰影サイズが変化しなかったことは、僧帽弁閉鎖不全の犬では両剤の併用が心臓の負担を増悪しないことを示す。

人の慢性心不全に関する最近の研究では、スピロノラクトンをACE阻害剤やフロセミドと併用することにより臨床症状と生命予後の改善が報告され、これらの薬剤の併用がうっ血性心不全患者に対するToday's standard of careとなっている [19, 20]。僧帽弁閉鎖不全の犬においても、病期が進行すると、ACEIのみでは症状が十分に改善されず、他の心疾患薬の併用が必要となる。飼い主の同意と血漿電解質のモニターが必要であるが、僧帽弁閉鎖不全の犬では病期・症状に応じてACEIとスピロノラクトンの併用を考慮してもよいと考えられた。

引用文献

- [1] Häggström J, Kvart C, Pedersen HD : Acquired Valvular Heart Disease, Textbook of Veterinary Internal Medicine. Disease of the Dog and Cat, Ettinger SJ, Feldman EC eds, 6th ed, 1022-1039, Elsevier Saunders, St. Louis (2005)
- [2] Kitagawa H, Wakamiya H, Kitoh K, Kuwahara Y, Ohba Y, Isaji M, Iwasaki T, Nakano M, Sasaki Y : Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency, J Vet Med Sci, 59, 513-520 (1997)
- [3] Atkins CE, Keene BW, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, DeFrancesco TC, Edwards NJ, Fox PR, Lehmkuhl LB, Luethy MW, Meurs KM, Petrie JP, Pipers FS, Rosenthal SL, Sidley JA, Straus JH : Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency, J Am Vet Med Assoc, 231, 1061-1069 (2007)
- [4] 北川 均, 大場恵典, 前田貞俊, 加藤晶子, 高須正規, 西飯直仁, オッカーソー, 寺本圭志 : 僧帽弁閉鎖不全の犬における塩酸テモカプリル長期投与の安全性, 日獣会誌, 60, 655-661 (2007)
- [5] 萩原俊男, 猿田享男, 日和田邦男 : Part 3 / 治療論, ACE阻害剤のすべて. 改定第1版, 102-291, 先端医学社, 東京 (1996)
- [6] Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT : Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism, J Mol Cell Cardiol, 25, 563-575 (1993)
- [7] Sato A, Saruta T : Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, J Int Med Res, 29, 13-21 (2001)
- [8] Struthers AD : Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure, J Card Fail, 2, 47-54 (1996)
- [9] Sato A, Saruta T, Funder JW : Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection, Hypertens Res, 29, 211-216 (2006)
- [10] Bulmer BJ, Sisson DD : Therapy of heart failure, Textbook of Veterinary Internal Medicine, Disease of the Dog and Cat., Ettinger SJ, Feldman EC eds, 6th ed 948-972, Elsevier Saunders, St. Louis (2005)
- [11] The RALES investigators : Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), Am J Cardiol, 78, 902-907 (1996)
- [12] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J : The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, N Engl J Med, 341, 709-717 (1999)
- [13] Thomason JD, Rockwell JE, Fallaw TK, Calvert CA : Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K^+ , Mg^{2+} , and Na^+ concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease, J Vet Cardiol, 9, 103-108 (2007)
- [14] Buchanan JW, Bucheler J : Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs, J Am Vet Med Assoc, 206, 194-199 (1995)
- [15] 山崎信也 : なるほど統計学とおどろき Excel統計処理, 改訂第5版, 医学図書出版, 東京 (2006)
- [16] Nelson RW : Electrolyte Imbalance, Small Animal Internal Medicine, Nelson RW, Couto CG eds, 3rd ed. 828-846, Mosby, St. Louis (2003)
- [17] Nakayama H, Nakayama T, Hamlin RL : Correlation of cardiac enlargement as assessed by vertebral heart size and echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with evolving cardiomegaly due to rapid ventricular pacing, J Vet Intern Med, 15, 217-221 (2001)
- [18] Lijnen P, Petrov V : Induction of cardiac fibrosis by aldosterone, J Mol Cell Cardiol, 32, 865-879 (2000)
- [19] Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA : The renin-angiotensin-aldosterone system : cardiorenal effects and implication for renal and cardiovascular disease states, Am J Med Sci, 326, 15-24 (2003)
- [20] Weber KT : Aldosterone in congestive heart failure, New Engl J Med, 345, 1689-1697 (2006)

Plasma Potassium Concentrations in Dogs with Mitral Regurgitation Administered
with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Combination
with Spironolactone

Shinya SASAKI*, Kyoji YASUDA, Shinji SHIBATA, Satoshi TAKASHIMA, Naohito NISHII,
Masaki TAKASU, Yasunori OHBA and Hitoshi KITAGAWA†

* Faculty of Applied Sciences, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

SUMMARY

Plasma potassium concentrations were measured in 54 dogs with mitral regurgitation that were administered chronically with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), with or without spironolactone. During the administration period of 3 to 95 months, clinical signs tended to progress gradually, with radiographic cardiac sizes tending to be large after 45 months. During the administration period, obvious and persistent hyperkalemia was not detected in dogs administered with ACEI, with or without spironolactone. The present data indicate that the combined use of the ACEI and spironolactone can be considered in dogs with mitral regurgitation, although monitoring of plasma electrolytes is necessary. — Key words : angiotensin-converting enzyme inhibitor, mitral regurgitation, plasma potassium concentrations, spironolactone.

† Correspondence to : Hitoshi KITAGAWA (Faculty of Applied Sciences, Gifu University)

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1193, Japan

TEL 058-293-2835 FAX 058-293-2841 E-mail : hkitagaw@gifu-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 63, 625 ~ 629 (2010)