

標準的な治療に加えピモベンダン療法を長期間にわたり 実施した拘束型心筋症の猫の1例

竹村直行[†] 宮川優一 富永芳昇 戸田典子

日本獣医生命科学大学獣医学部 (〒180-8602 武蔵野市境南町1-7-1)

(2011年7月1日受付・2011年10月17日受理)

要 約

各種検査所見に基づき、6歳、避妊済み雌のアメリカン・ショートヘアを拘束型心筋症と診断した。ベナゼプリル (0.5mg/kg) 及びスピロラクソン (2mg/kg) に加え、ピモベンダン (0.25mg/kg) による治療を開始した (いずれも1日2回)。第7病日に食欲及び運動耐性は改善し、胸水が消失した。しかし、第9病日にピモベンダンの投与のみを中止したところ、第14病日にふたたび胸水の貯留が確認された。その後、ピモベンダンの投与を再開し797日間の経過時点で、左房サイズの縮小及び拡張期左室内径の増大が認められ、また投与再開後うっ血症状は再発しなかった。以上ことから、ピモベンダンは拡張障害を特徴とする猫に対する心不全療法の一部として有益な効果を発揮する可能性があると考えられた。——キーワード：猫，心不全，拡張能。

----- 日獣会誌 65, 142～146 (2012)

心筋症は最も代表的な猫の心臓病である。心筋症は肥大型 (HCM)、拡張型 (DCM)、拘束型 (RCM)、不整脈原性右室心筋症及び分類不能心筋症などに分類され、うっ血性心不全及び動脈血栓塞栓症を誘発する [1]。心筋症罹患猫では、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) のような血管拡張薬及び利尿剤の投与は、心負荷及びうっ血症状の軽減に重要である [2, 3]。うっ血症状の管理には利尿剤療法が長期間にわたり必要になる場合もあるが、症例によっては有害反応として高窒素血症及び低カリウム血症が発現する [2]。

ピモベンダンはカルシウム感受性増強作用及びフォスフォジエステラーゼ (PDE) III阻害作用により強心作用及び血管拡張作用を発揮する薬剤である [4]。わが国を含む多くの国々において、ピモベンダンはDCMまたは僧帽弁閉鎖不全症の犬での使用が認可されている [5]。これまでこの薬剤の使用法及び有効性はおもに犬で研究されてきたのに対し [6-8]、猫ではほとんど記載がない [2]。強心作用及び血管拡張作用に加えて、ピモベンダンは心臓の拡張能に対する改善効果も発揮することが報告されている [4, 9, 10]。このことから、HCMやRCMに対してピモベンダンは有効に作用する可能性が期待される。われわれは、1例ながら標準的な心不全療法に拡

張能の改善効果を期待してピモベンダンを追加して797日間にわたり経過を観察できたRCMの猫の症例を報告する。

症例の概要及び臨床経過

症例はアメリカン・ショートヘア、6歳、避妊済み雌である。

食欲不振を主訴に近医を受診したところ、X線検査により胸水が確認された。心エコー図検査により左房内径大動脈根比 (LA/Ao, 2.28) 及び拡張期左室自由壁厚 (LVPWd, 0.71cm) の増加が確認された。ベナゼプリル (0.33mg/kg, bid)、フロセミド (1mg/kg, bid) 及びペニシリン (20mg/kg, bid) の経口投与を4日間実施したが、臨床状態は改善せず日本獣医生命科学大学動物医療センター循環器科を受診した (第1病日)。

当科初診時の身体検査では、体重は3.75kgでボディ・コンディション・スコア (BCS) は3/5だった。努力性呼吸が認められたが、大腿動脈圧及び毛細血管再充満時間は正常だった。脱水は認められなかった。心拍数は180回/分で、心雑音及び不整脈は聴取されなかった。湿性ラッセルが肺全域で聴取された。収縮期血圧は138mmHgであった。

[†] 連絡責任者：竹村直行 (日本獣医生命科学大学獣医高度医療学教室)

〒180-8602 武蔵野市境南町1-7-1

☎0422-31-4151 (内線279) FAX 0422-33-6735

E-mail: nstakemura@nvlu.ac.jp

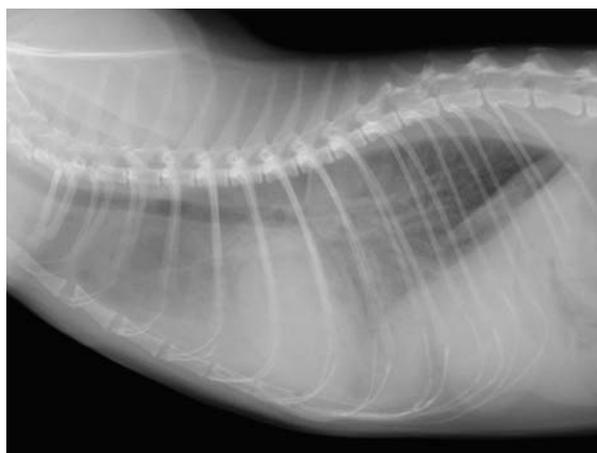


図1 拘束型心筋症猫の第1病日の胸部X線写真 (左：側面像，右：背腹像)

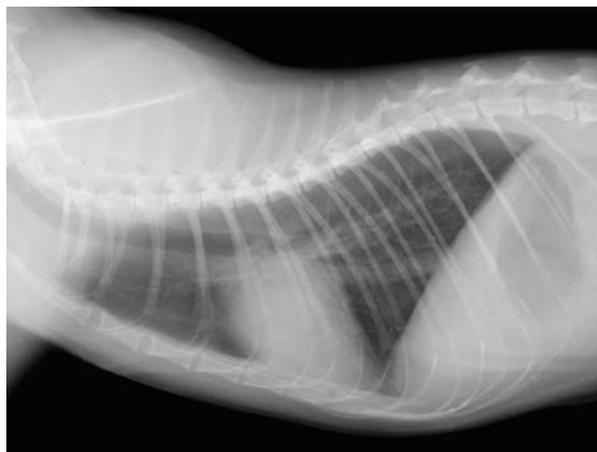


図2 拘束型心筋症猫の第7病日の胸部X線写真 (左：側面像，右：背腹像)

心電図検査では洞頻脈が確認されたが、すべての持続時間及び波形の波高は正常だった。胸部X線検査では、胸水及び肺水腫が認められ、椎骨心臓スケールは8.5v (参考範囲：7.5 ± 0.3 [11]) だった (図1)。

心エコー図検査は鎮静または全身麻酔を施さずに行った。右側傍胸骨左室長軸像では、心膜液の貯留に加え、LA/Aoは2.83と参考範囲 (0.95 ~ 1.65 [10]) を越えていた。また拡張期中隔壁厚 (IVSd)、LVPWd、拡張期左室内径 (LVIDd) 及び短径短縮率 (FS) は、それぞれ0.62, 0.70, 1.90cm及び43.2%だった (参考範囲はそれぞれ0.22 ~ 0.40cm, 0.22 ~ 0.40cm, 1.20 ~ 1.48cm及び39.0 ~ 61.0% [12])。心奇形、弁逆流及び

左室流出路閉塞は認められなかった。

完全血球算定及び一般生化学検査では、血中尿素窒素 (70.4mg/dl) の上昇及びカリウム (3.3mEq/l) の低下がみられ、これらは利尿剤投与が原因であると考えられた。これら以外はいずれも参考範囲内だった。

以上の所見に基づき、本症例をRCMと診断した。ベナゼプリルの投与量を0.5mg/kg, 1日2回とした。高窒素血症及び低カリウム血症が認められたためにフロセミドの投与を中止し、スピロノラクトン (2mg/kg, bid) 及びピモベンダン (0.25mg/kg, bid) を追加投与した。ピモベンダンの猫での使用に関しては情報が限られていることを飼い主に説明し、同意を得た。

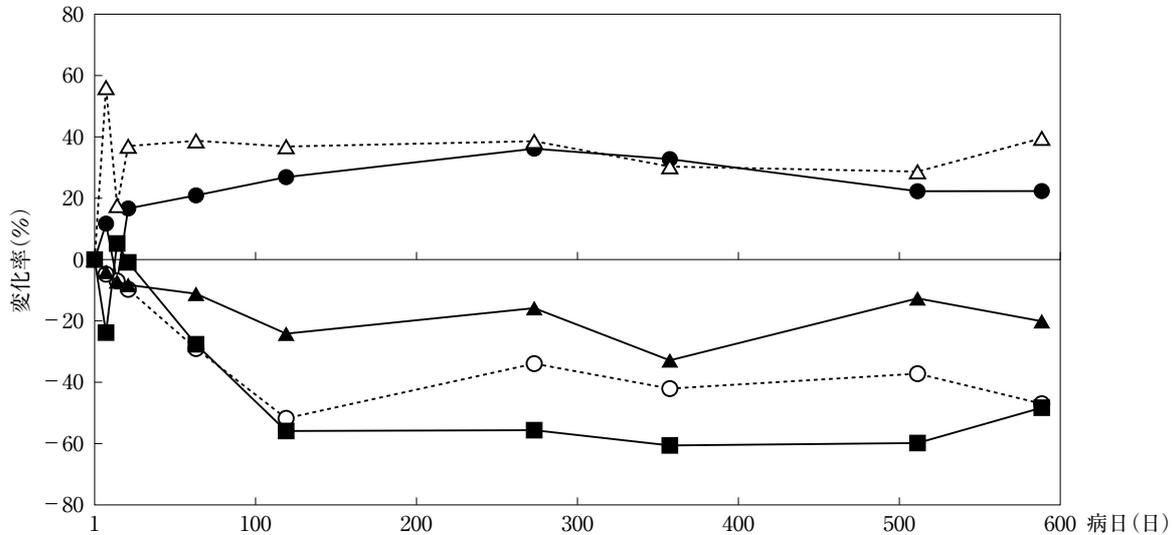


図3 拘束型心筋症の猫における治療開始後の各種心エコー図変数の経時変化率。第1病日の変数をゼロとした。

△: 拡張期左室内径 (LVIDd) ●: 短径率 (FS) ▲: 拡張期自由壁厚 (LVPWd)
○: 拡張期中隔壁厚 (IVSd) ■: 左房内径大動脈根比 (LA/Ao)

第7病日の問診では、食欲及び運動耐性の改善が認められた。心拍数は180回/分で、呼吸音は正常だった。BUN及びカリウム濃度はいずれも参考範囲内に回復していた。心電図検査所見は第1病日と同様だった。胸部X線検査ではVHSは8.2vで、胸水は消失していた(図2)。心エコー図検査では心膜液の減少が認められた。さらに、IVSd (0.59cm), LVPWd (0.67cm), LVIDd (1.70cm)及びFS (48.2%)は不変だったが、LA/Ao (2.16)は減少していた。スピロラク톤の投与を中止し、ベナゼプリル及びピモベンダンは同じ投与量で継続した。

その後、第9病日に食欲不振を発現し、第12病日に近医を受診した。軽度の高カリウム血症 (5.0mEq/l)が認められ、近医の判断でピモベンダンの投与のみが中止された。

第14病日の当科の診察では、頻呼吸及び頻脈 (200回/分)が認められた。胸部X線検査所見は第1病日のそれと同様で、胸水が再発していた。心エコー図検査ではLA/Aoの増加 (2.98)に加え、LVIDd (1.28cm)の低下が認められた。IVSd (0.58cm)及びLVPWd (0.65cm)には変化が認められなかった。ピモベンダン及びスピロラク톤の投与を先に記載した用量で再開した。

第21病日の診察では、食欲、頻呼吸及び運動耐性の改善が認められた。胸部X線検査では胸水及び肺水腫は観察されなかった。しかし、心エコー図検査ではLA/Ao (2.80)の増加がみられたため、血栓形成の予防を目的に低分子量ヘパリンであるデルテパリン (100U/kg, 皮下, sid)を追加投与した。

第119病日の診察では、症例の全身状態は安定してい

た。心エコー図検査では、LA/Ao (1.25), IVSd (0.30cm)及びLVIDd (1.49cm)は参考範囲内を示したが、LVPWd (0.53cm)は高値を示した。このため、スピロラク톤及びデルテパリンの投与を中止した。

ピモベンダンの投与を開始して797日が経過した時点でも本症例は生存しており、またうっ血症状は第14病日以降再発しておらず、心エコー図検査の各種変数は安定していた。第1病日以降、心エコー図検査を10回実施した。第1病日の各種変数をゼロとし、これらの経時的な変化率を図3に示した。このうち、FS及びLVIDdの増加、そしてIVSd及びLVPWdの低下が注目された。

考 察

心筋症は猫では代表的な心疾患で、特にHCM及びRCMの発生率が高いとされている [13]。

本症例において注目された点は、LA/Aoの低下及びLVIDdの増加に代表される心形態の改善である。RCMの病態発生機序及び臨床経過には今なお不明な点が多いが、本症例のように経時的に心形態が改善した例は、著者らの知るかぎり過去に報告されていない。このような現象は、ピモベンダンを含む心不全療法を実施しなくても生じた可能性は否定できない。しかしながら、猫の各種心筋症の臨床的特徴を解析したFerasinら [11]は、RCMの生存期間の中央値は132日と、DCM (11日)に次いで生命予後が不良であったと報じている。このことから、治療せずにRCMが自然に改善する可能性は低いと考えられる。

本症例の第1病日に観察されたうっ血症状は、薬物療法の開始7日後に消失した。この改善にはピモベンダンだけでなく、ACEI及びスピロラク톤も関与してい

た可能性がある。しかし、第11病日にピモベンダンの投与のみが中止され、第14日病日にうっ血症状の再発が確認された。さらに、ピモベンダンの投与を再開したところ、第21病日にふたたびうっ血症状が消失したことから、本症例のうっ血症状の改善にはピモベンダンがより密接に関与していたと思われる。

すでに述べたように、ピモベンダンは強心作用及び血管拡張作用を発揮する薬剤である [4]。HCM 及び RCM は拡張障害をおもな特徴とする心筋疾患であるため、これらの2つの作用のみでは拡張不全の病態は十分に軽減されないばかりか、ピモベンダンの有害反応として、拡張期細胞内カルシウム濃度に対するミオフィラメントのカルシウム感受性が増大することにより拡張能が悪化する可能性が考えられる。しかし、DCM の人 [9]、そして頻拍誘発性心不全の犬では [10]、ピモベンダンは拡張能に対しても改善効果を示すことが報告されている。

不全心に対するピモベンダンの拡張能改善作用に関して、これまでいくつかの説明が提唱されてきた [4, 9, 10]。第1に、収縮期に心筋内で貯蔵されたエネルギーが拡張期に放出され、これに伴って弾性反跳 (elastic recoil) が心室圧の低下に大きく関与するという機序である。第2に、ピモベンダンは PDE III の選択的阻害作用を示し、この作用により蓄積した cAMP が、拡張期のカルシウムに対するミオフィラメントの感受性を増大させるという機序である。

残念なことに、本症例では心エコー図検査で拡張性を適切な方法で定量的に評価できなかった。しかし、LA/Ao の低下及び LVIDd の上昇といった経時的な変化は、拡張性の改善と関連している可能性があると考えられた。

以上の所見から、ピモベンダンは拡張不全を主徴とする慢性心不全猫において有益な効果を発揮する可能性があると考えられた。

本症例では、ピモベンダンの投与量は犬で推奨されている 0.25mg/kg (1日2回) とした。ピモベンダンの用法は猫ではこれまでに報告されていない。このため、この薬剤を安全に、そして有効に猫に使用するための研究が必要だと思われる。加えて、ピモベンダンを長期投与した犬では、この薬剤は心臓に対して僧帽弁の肥厚、僧帽弁逆流の発生、心室壁の肥厚といった機能的及び形態学的な有害反応を発現することが報告されている [14, 15]。われわれは本症例に対してピモベンダンを 714 日間連続投与したが、このような有害反応は観察されなかった。しかし、この点についてはより多くの猫の症例で検討されるべき重要な課題だと思われる。

引用文献

- [1] Ferasin L : Feline myocardial disease. 1. Classification, pathophysiology and clinical presentation. *J Feline Med Surg*, 11, 3-13 (2009)
- [2] Ferasin, L : Feline myocardial disease. 2. Dignosis, prognosis and clinical management. *J Feline Med Surg*, 11, 183-194 (2009)
- [3] MacDonald K : Textbook of Veterinary Internal Medicine, Ettinger SJ and Feldman EC eds, 7th ed, 1328-1341, Saunders Elsevier, St. Louis (2010)
- [4] Endoh M : Mechanisms of action of novel cardiotonic agents, *J Cardiovasc Pharmacol*, 40, 323-338 (2002)
- [5] Boswood A : Current use of pimobendan in canine patients with heart disease, *Vet Clin Small Anim*, 40, 571-580 (2010)
- [6] Fuentes VF, Corcoran R, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C : A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy, *J Vet Intern Med*, 16, 255-261 (2002)
- [7] Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jöns O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken J-G, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacevic A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJL, Kvart C, French A, Ronn-Landbo M, Wess G, Eggertsdottir AV, O'Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFruscia R : 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)
- [8] Lombard CW, Jöns O, Bussadori CM : Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc*, 42, 249-261 (2006)
- [9] Ishiki R, Ishihara H, Izawa H, Nagata K, Hirai M, Yokota M : Acute effects of a single low oral dose of pimobendan on left ventricular systolic and diastolic function in patients with congestive heart failure, *J Cardiovasc Pharmacol*, 35, 897-905 (2000)
- [10] Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, Ishise H, Sasayama S : Disparate inotropic and lusitropic responses to pimobendan in conscious dogs with tachycardia-induced heart failure, *J Cardiovasc Pharmacol*, 23, 268-274 (1994)
- [11] Lister AL, Buchanan JW : Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats, *J Am Vet Med Assoc*, 216, 210-214 (2000)
- [12] Jacobs G, Knight DH : M-mode echocardiographic measurements in nonanesthetized healthy cats : Effects of body weight, heart rate, and other variables, *Am J Vet Res*, 46, 1705-1711 (1985)
- [13] Ferasin L, Stuegess CP, Cannon MJ, Caney SMA,

- Gruffydd-Jones TJ : Feline idiopathic cardiomyopathy : A retrospective study of 106 cats (1994–2001), *J Feline Med Surg*, 5, 151–159 (2003)
- [14] Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Saponaro V, Serres F, Concordet D, Nicolle AP, Pouchelon J-L : Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease : A prospective, controlled, blinded, and randomized study, *J Vet Intern Med*, 21, 742–753 (2007)
- [15] Tissier R, Chetboul V, Moraillon R, Nocille A, Carlos C, Enriquez B, Pouchelon J-L : Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy, *Cardio-vasc Toxicol*, 5, 43–51 (2005)

Clinical Efficacy of Adding Long-Term Pimobendan Treatment to Standard Therapy in a Cat with Restrictive Cardiomyopathy

Naoyuki TAKEMURA*†, Yuichi MIYAGAWA, Yoshinori TOMINAGA and Noriko TODA

* *Laboratory of Veterinary Integrated Medicine, Department of Veterinary Medicine, Nippon Veterinary and Life Science University, 1-7-1 Kyonan, Musashino City, 180-8602, Japan*

SUMMARY

A 6-year-old, spayed female American Shorthair cat was diagnosed with restrictive cardiomyopathy based on various clinical examinations. Medical treatment with benazepril (0.5mg/kg, bid), spironolactone (2mg/kg, bid), and pimobendan (0.25mg/kg, bid) was initiated. On day 7, appetite and exercise intolerance were improved, and the pleural effusion had disappeared. However, pimobendan was discontinued on day 9, and pleural effusion was observed on day 14. Pimobendan was consequently resumed. Pimobendan was administered for 797 days, and a decrease in the left atrial size and an increase in the diastolic left ventricular internal dimension were confirmed in echocardiograms. In addition, no congestive signs developed during the therapy. Thus, pimobendan may exert beneficial effects as part of the therapy for cats with heart failure due to diastolic dysfunction. — Key words : Cat, Heart Failure, Lusitropy.

† *Correspondence to : Naoyuki TAKEMURA (Nippon Veterinary and Life Science University)*

1-7-1 Kyonan, Musashino City, 180-8602, Japan

TEL 0422-31-4151 FAX 0422-33-6735 E-mail : nstakemura@nvl.ac.jp

—*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 65, 142 ~ 146 (2012)