

ピモベンダンの筋肉内投与が奏効した急性心原性肺水腫の犬の1例

岡田 卓, 内田雄太, 廣中大資

「動物の循環器」Vol. 56(2)

Reprinted from *Advances Animal Cardiology*

Vol. 56(2), 95-100 (2023) Tokyo, Japan

臨床ノート

ピモベンダンの筋肉内投与が奏効した急性心原性肺水腫の犬の1例

岡田 卓, 内田雄太, 廣中大資

プリベ動物病院

〒440-0835 愛知県豊橋市飯村南2丁目22-8

(受理 2023年10月27日)

要 約

症例はトイ・プードル、去勢雄、10歳で、呼吸数の増加を主訴に来院した。聴診にて左側胸壁心尖部に収縮期雑音Levine IV/VIが聴取された。胸部X線検査にて、左心系の拡大と肺門部から肺後葉にかけての不透過性亢進が認められた。心エコー図検査では、僧帽弁に肥厚と変形（粘液腫様変性）を認め、僧帽弁逆流、左房および左室の拡張が確認された。以上の検査所見から、僧帽弁閉鎖不全症による急性心原性肺水腫と診断した。症例の性格を考慮して静脈ラインの確保は断念し、フロセミド、ピモベンダン、ブトルファンールを筋肉内投与した。また、飼い主に抱えてもらいながら、100%酸素をフローバイにて吸入させた。治療開始から6時間後の胸部X線検査において、肺水腫が軽減し、呼吸状態も改善傾向にあったため、内服による治療に移行した。本症例にはピモベンダンを筋肉内に投与したが、有害作用を引き起こすことなく急性心原性肺水腫から離脱させることができた。

キーワード：犬、急性心原性肺水腫、筋肉内投与、僧帽弁閉鎖不全症、ピモベンダン

動物の循環器 第56巻2号95-100(2023)

はじめに

ピモベンダンは、心筋トロポニンCのCa²⁺感受性増強作用とホスホジエステラーゼ(PDE)活性抑制作用により、陽性変力作用と血管拡張作用を併せ持った薬剤である¹⁾。EPIC Studyにより、心拡大を伴う無徴候性の僧帽弁粘液腫様変

性(Myxomatous mitral valve disease; MMVD)の犬に対する有効性が確認されており²⁾、アメリカ獣医内科学会(ACVIM)による診断・治療のガイドラインでもその投与が推奨されている³⁾。また、同ガイドラインは、急性期の心不全治療へのピモベンダンの使用についても推奨している³⁾。現在、ピモベンダンは静脈内投与の可能な製剤が市販されており、心不全の犬における有効性が示されている^{4,5)}。一方、健康犬ではピモベンダンの筋肉内投与が静脈内投与と同様、陽性変力作用と血管拡張作用をもたらすことが報告されている⁶⁾。しかし、これまでの研究は健康

連絡先：岡田 卓
プリベ動物病院
〒440-0835 愛知県豊橋市飯村南2丁目22-8
E-mail: sokada0407@gmail.com

な犬におけるピモベンダンの静脈内および筋肉内投与に関する実験であり、急性心不全の犬に対してピモベンダンの筋肉内投与を実施した報告は見当たらない。今回、MMVDに起因する急性心原性肺水腫の犬に対して、ACVIMの推奨治療とピモベンダンの筋肉内投与を実施したところ、有害事象を引き起こすことなく急性心原性肺水腫から離脱させることが可能であった。

症 例

症例はトイ・プードル、去勢雄、10歳、体重5.6 kgであった。2時間ほど前から呼吸数が増加しているとのことで来院した。身体検査にて、心拍数は180 bpmで、呼吸数はパンティングのため測定できなかった。聴診にて、左側胸壁心尖部に収縮期雑音Levine IV/VIが聴取された。胸部X線検査にて、椎体心臓サイズ(VHS)は12.8椎体であり、右側横臥位にて左心系の拡大、肺門部から肺後葉にかけて不透過性の亢進および気管の挙上が認められた(図1-A)。背腹像においても左心系の拡大が観察され、肺野後葉領

域の不透過性が亢進しており、エアブロンコグラムが認められた(図1-B)。心エコー図検査では、右傍胸骨四腔断面像で左房および左室の拡張が認められ、僧帽弁の肥厚・変形が観察された。また、右傍胸骨左室流出路断面カラードプラ法にて収縮期に僧帽弁逆流(MR)が認められた。心基部短軸断面像では、左房/大動脈比(LA/AO)が2.6、左室短軸断面像のBモード法にて測定した左室拡張末期径は30.9 mmであり⁷⁾、標準化左室拡張末期径(LVIDDN)は1.9であった⁸⁾(図2-A)。左傍胸骨心尖部四腔断面連続波ドプラでの僧帽弁逆流流速は3.7 m/s、流速波形はカットオフサインを呈しており左房圧の上昇が疑われた。また、パルスドプラ法による拡張早期左室流入血流速(E波)は1.7 m/sと高速であった(図2-B)。以上の検査結果から、MMVDに起因する急性心原性肺水腫と診断した。症例の性格を考慮して静脈ラインの確保は断念し、フロセミド(2.0 mg/kg)、ピモベンダン(0.15 mg/kg)、ブトルファノール(0.2 mg/kg)を筋肉内に投与した。ピモベンダンの筋肉内投与は適応外使用であるため、飼い主へのインフォームドコ

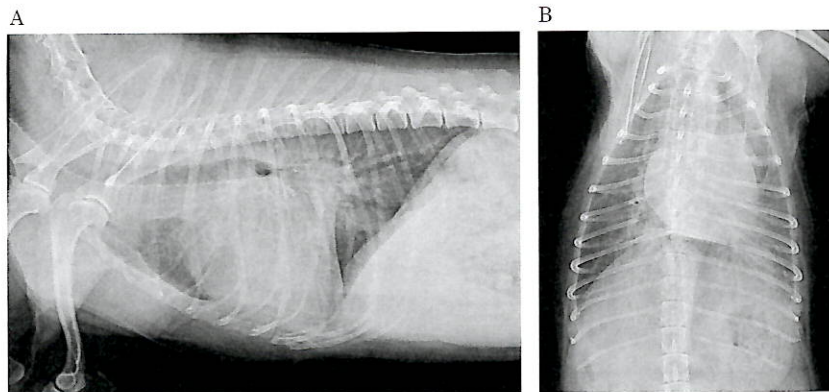


図1 来院時のX線画像

- A: 右側横臥位にて左心系の拡大、肺門部から肺後葉にかけて不透過性の亢進および気管の挙上が認められる。VHSは12.8椎体である。
B: 背腹像において左心系の拡大、両側後葉の不透過性亢進、エアブロンコグラムが認められる。

ンセントのもと実施した。また、飼い主に抱えてもらいながら100%酸素をフローバイにて吸入させた。治療開始から1時間後には心拍数148 bpm、呼吸数は48回/分と低下しており、排尿も認められた。さらに、治療開始から6時間後の胸部X線検査にて、肺野後葉領域における不透過性の改善が認められ、VHSも11.7椎体と縮小していた(図3)。心エコー図検査にて左室拡張末期径は26.8 mm、LVIDDNは1.6と低下していた(図4-A)。また、E波も0.99 m/sに低下

したことが確認された(図4-B)。以上の検査結果ならびに症例の呼吸状態が安定していたことから、内服による慢性期の治療へ移行した。ピモベンダン注射液の副作用として、まれに軽度の頻脈および一過性の消化器症状、嗜眠、また誤って皮下に注射した場合には注射部位に一過性の腫脹および軽度の炎症反応が認められることがあるとされているが⁹⁾、本症例ではこのような有害事象は急性期治療の期間を通して認められなかった。

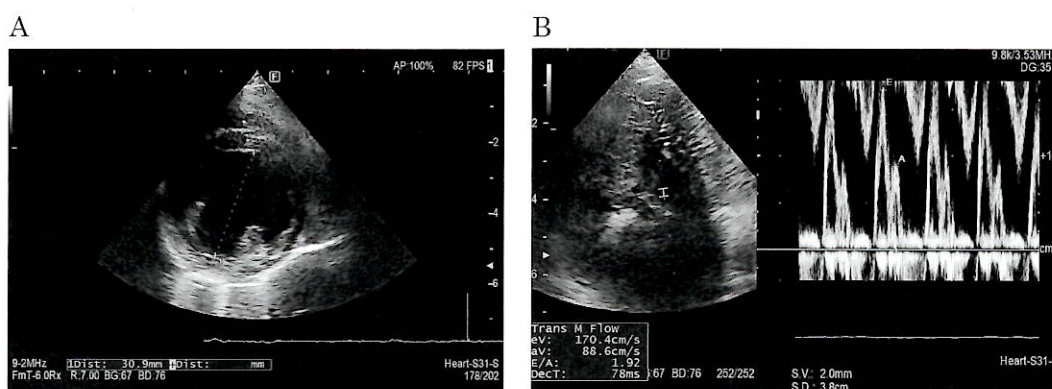


図2 来院時の心エコー図画像

- A: 左室短軸断面像のBモード法にて測定した左室拡張末期径は30.9 mm、LVIDDNは1.9であり、左室拡大が認められる。
- B: 拡張早期左室流入血流速は1.7 m/sと高速である。

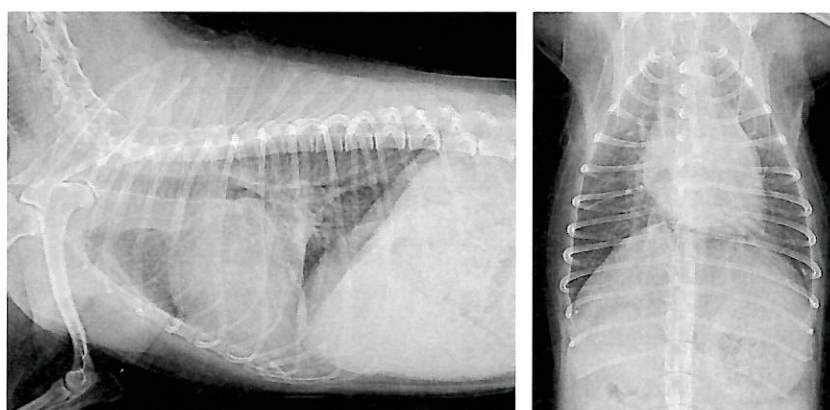


図3 右側横臥位、背腹像のいずれも肺野後葉領域における不透過性の改善が認められる。VHSも11.7椎体と縮小している。

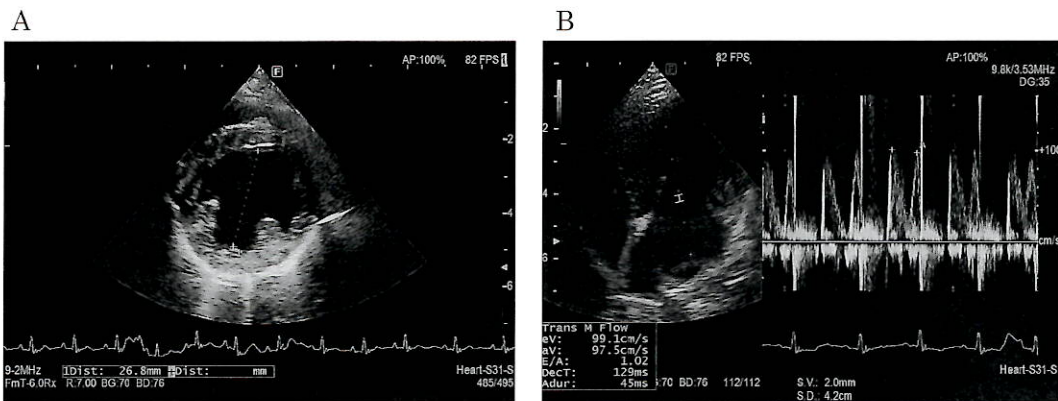


図4 A: 左室拡張末期径は26.8 mm, LVIDDNは1.6と低下している。B: 拡張早期左室流入血流速も0.99 m/sに低下している。

考 察

本症例は、身体検査、X線検査および心エコー図検査の結果からMMVDに起因する急性心原性肺水腫で、ACVIMガイドライン・ステージCの急性期に相当するものと診断された。また、問診にてこれまでMMVDに対する治療はなされていないとのことであった。肺水腫は致死的な病態であり、すみやかな酸素療法と原因除去が必要とされ、ACVIMによる診断・治療のガイドラインにおいては、利尿剤、強心剤、酸素投与および鎮静剤による治療が推奨されている³⁾。本症例の性格を考慮した結果、静脈ラインの確保は困難であり静脈内投与以外の薬剤投与経路を使用する必要があった。また、ピモベンダン錠剤の経口投与も困難であると考えられたため、適応外使用ではあるが注射用ピモベンダン製剤の筋肉内投与を選択した。Enokizonらの報告によると、健康な犬におけるピモベンダンの静脈内投与と筋肉内投与の比較では、陽性変力作用と血管拡張作用に関して有意な差は認められず、緊急時や静脈内投与が困難な場合の代替投与経路になり得る可能

性が示唆されている⁶⁾。

うっ血性心不全を呈する動物は極度のストレス状態に晒されているため¹⁰⁾、長時間の検査やストレス強度の高い検査は状態をさらに悪化させる可能性がある。本症例においても、肺水腫治療前の心エコー図検査において詳細な測定を実施することは困難であった。また、今回の治療に用いたフロセミド、ピモベンダン、ブトルファノールのいずれも血圧低下を引き起こす可能性がある。そのため、本来であれば血圧測定を行いながら治療判定を行うことが望ましいと考えられるが、本症例では実施することができなかった。これらの制約から、本症例において得られた検査結果は断片的なものであり、ピモベンダンの筋肉内投与による薬効に関して明確な判断を下すことは困難であった。しかしながらその一方で、ピモベンダンの薬効であったと推察されるパラメーターの変化として、治療開始6時間後でのE波の低下と左室拡張末期径の低下の2つが挙げられた。

過去の実験において、MRモデル犬にピモベンダンを静脈内投与すると陽性変力作用と血管拡張作用が発現し、前方拍出量が増加することで僧帽弁逆流量が減少した結果、左房圧とE波

が低下した可能性が報告されている^{11, 12)}。また、左室拡張末期径に関しては、健康犬にピモベンダン (0.27 mg/kg, PO) を投与し、心エコー図検査のパラメーターを測定した結果が報告されている。すなわち、左室拡張末期径は対照群と比較すると投与2時間後から4時間後まで有意に低下し、投与から8時間以内に明らかな薬効は失われている¹³⁾。

一方、MRモデル犬にフロセミド (2.0 mg/kg, IV) を投与すると、投与4時間後から左房圧の低下に伴ってE波の低下がみられている¹⁴⁾。また、本実験では左室拡張末期径は左房圧の低下に伴って変化しないことから、このパラメーターはフロセミドの短期治療評価には利用できないと結論付けられている¹⁴⁾。以上の実験結果を踏まえると、本症例にて認められたE波の低下はピモベンダン単独の効果ではなく、フロセミドの前負荷軽減効果に相乗した可能性が考えられた。また、左室拡張末期径の低下に関しては、ピモベンダン製剤の違いや投与経路、投与量が異なるものの、フロセミドの効果よりもむしろピモベンダンによるものであった可能性が推察された。一般に、薬剤の作用持続時間は静脈内投与に比べて筋肉内投与の方が長い。ピモベンダンの筋肉内投与に関する実験では、投与後120分以降の実験結果が示されていないため⁶⁾、ピモベンダンの筋肉内投与による作用の持続時間の確認にはさらなる臨床研究が必要である。

注射用ピモベンダン製剤の副作用として、誤って皮下に注射した場合に一過性の腫脹や軽度の炎症反応、まれではあるが軽度の頻脈、一過性の消化器症状、嗜眠などが挙げられている⁹⁾。しかしながら本症例では、このような有害事象は観察されなかった。ピモベンダンの筋肉内投与に関する詳細な情報や研究結果は現時

点では限られているため、有効性や安全性に関しては不明な点が多い。今回の報告は、ピモベンダンの積極的な筋肉内投与を薦めるものではないが、緊急時の筋肉内投与の可能性を示すものと考えられた。

COI 本報告の内容に関して、著者はいかなる利益相反も含んでいない。

文 献

- 1) 山根 剛. 循環器薬の基本的な使い方. 動物臨床医学. 2012; 4: 147-150.
- 2) Boswood A, Häggström J, Gordon SG et al. Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC Study—a randomized clinical trial. *J Vet Intern Med.* 2016; 30: 1765-1779.
- 3) Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019; 33: 1127-1140.
- 4) Hori Y, Taira H, Nakajima Y et al. Inotropic effects of a single intravenous recommended dose of pimobendan in healthy dogs. *J Vet Med Sci.* 2019; 81: 22-25.
- 5) Pichayapaiboon P, Tantisuwat L, Boonpala P et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of injectable pimobendan and its metabolite, o-desmethyl-pimobendan, in healthy dogs. *Front Vet Sci.* 2021; 8: 656902.
- 6) Enokizono M, Mandour AS, Komeda S et al. Hemodynamic effect of pimobendan following intramuscular and intravenous administration in healthy dogs: A pilot study. *Front Vet Sci.* 2022; 9: 969304.
- 7) Rishniw M, Corda A, Spina F, Caivano D. Two-dimensional echocardiographic measures of left ventricular dimensions agree with M-mode measurements in dogs. *J Vet Cardiol.* 2021; 33: 69-75.

- 8) Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P et al. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 311-321.
- 9) ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルスジャパン株式会社. ベトメデイン®注射液 使用説明書. 2019.
- 10) Nelson RW, Couto CG. Small Animal Internal Medicine, 4th edn. インターズー, 東京. 2011; pp. 58-79.
- 11) Suzuki S, Fukushima R, Ishikawa T et al. The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2011; 25: 1328-1333.
- 12) Kanno N, Kuse H, Kawasaki M et al. Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *J Vet Med Sci.* 2007; 69: 373-377.
- 13) Yata M, McLachlan AJ, Foster DJ et al. Pharmacokinetics and cardiovascular effects following a single oral administration of a nonaqueous pimobendan solution in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2016; 39: 45-53.
- 14) Suzuki S, Ishikawa T, Hamabe L et al. The effect of furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med.* 2011; 25: 244-250.