

一次診療施設における心不全を発症した犬の僧帽弁閉鎖不全症の予後

大石 隆光 Takamitsu OISHI¹⁾、東條 雅彦 Masahiko TOJO¹⁾

犬の僧帽弁閉鎖不全症は日常診療において最もよくみられる心疾患であり、心不全を呈した犬の予後は過去の報告において約9ヵ月とされている。しかしながら、治療方法が現在の標準的治療とは大きく異なる。今回、ACVIMの治療ガイドライン（2009年）が作成された後の一次診療施設における心不全症例の予後について回顧的検討を実施したところ、過去の報告比べ長期の生存が認められた。

Key Words : 犬、僧帽弁閉鎖不全症、予後

目 的

犬の僧帽弁閉鎖不全症 (CMVI) は小動物領域において最も一般的な心疾患である。Borgarelliらの報告 (2008年) によると心不全を発症した犬 (ISACHC クラス3) の生存期間の中央値 (MST) は9ヵ月と良くない。その後、Haggstromら (2009年) により心不全犬におけるピモベンダンの有用性が報告され、またACVIM consensus statementによるCMVIの治療ガイドライン (2009年) が発表されたことによりACE阻害薬、ピモベンダン、フロセミドによる治療が標準的治療とされているが、Borgarelliらの報告において標準的治療が使用された症例は5.6%にすぎず、現在の治療の予後を反映していない可能性がある。そこで今回、CMVIによってうつ血性心不全を呈した。犬の予後について調査を実施した。

材 料 と 方 法

症例は2009年12月より2015年2月の間に一次診療施設にてCMVIと診断した犬のうち、過去あるいは診断時において心源性肺水腫が認められた犬83例とした。これらの症例を2009年に報告されたACVIM consensus statementに基づき、急性心不全の治療後に標準的治療にて心不全の管理が可能であった群 (ステージC) および標準的治療では難治性であった群 (ステージD) の2群に分類した。心臓関連死をエンドポイントとしたKaplan-Meier生存曲線を作成し、各群の生存期間中央値および1年生存率を算出した。

また以下の項目について、診断時の結果から予後因子を検討した。

評 価 項 目

血液検査: PCV, TP, BUN, Cre, Na, K

胸部X線検査: VHS

心電図検査: HR, CVRR, 補正QT間隔 (QTc), QT間隔の補正にはFriedriciaの補正式を使用した

心臓超音波検査: LA/Ao, 左室拡張末期容積指数 (EDVI, ml/m²), 左室収縮末期容積指数 (ESVI, ml/m²), Emax (m/s), E/A, EDVI, ESVIは過去の報告にあわせてTeicholz法にて算出した。

治 療

初回検査後、約3ヵ月ごとの定期的な検査を実施した。観察中の治療は、ACVIMのガイドラインおよび過去の報告を参考にACVIMガイドラインに変更を加えて実施した (表1)。

統 計 解 析

統計解析には統計解析ソフトR (version3.0.2) を用いてLOGRANK検定を実施した。またサブ解析として上記の評価項目について診断後270日目の生存の有無からROC曲線を作成し、得られたカットオフ値を元にCOX比例ハザード分析による多変量解析を実施した。p<0.05にて有意とした。

結 果

全症例 (n=83) 中、31例がエンドポイントまで到達した。MSTは696日、1年生存率は66.4%であった。また270病日時点で17例がエンドポイントに到達し、37例の生存が確認された (生存率72.6%)。ステージC (n=70) のMSTは709日、1年生存率は73.1%、270病日の時点での生存率は78.1%であった。ステージD (n=13) のMSTは257日、1年生存率は29.4%、270病日の時点での生存率は44.1%であった。ステージDにおいて有意な生存期間の短縮 (p=0.00157) を認めた (図1)。また270病日時点での生存の有無からROC曲線を作成した15項目 (PCV<40, TP<75.9, BUN≥27, Cre≥1.3, Na≤143, K≤4.3, VHS≥11.7, HR>150, CVRR<5.6%,

¹⁾ 志学会所属 長居動物病院: 〒558-0003 大阪府大阪市住吉区长居1-15-14

QTc>250, LA/Ao>2.2, EDVI $\geq$ 125, ESVI $\geq$ 30, Emax $\geq$ 1.0, E/A>1.5)についてCOX比例ハザード分析を実施したところクレアチニン (HR2.827, 95% CI1.107-7.215, p=0.03), CVRR (HR4.974, 95% CI1.846-13.4, p=0.0015), TP (HR2.548, CI1.010-6.430, p=0.048)が心臓関連死の危険因子であった。

考 察

Borgarelliらは過去の報告においてISACHCクラス3での生存期間中央値を9ヵ月と報告している。しかしながら本研究の結果より犬のCMVIにおいて心不全を発症後も難治性心不全に至らない限り、より長期の生存が可能であると考えられた。心臓関連死に達する危険因子を調べたところこれまでに報告されているVHS, LA, /Ao, Emax, EDVIなどは危険因子には当たらなかった。それらの危険因子につ

いては定期的にモニターし、増悪が見られた際には積極的に治療を変更した結果であると考えられた。本研究における心臓関連死の危険因子はCre, TP, CVRRであった。これらはすべて、過去の研究において予後を調査した報告において試験に加えられない項目である。それぞれ、腎機能の悪化、低蛋白による膠質浸透圧の低下およびフロセミドの輸送能の低下、交感神経緊張の亢進が心臓死につながると考えられた。HaggstromらはQUEST studyのサブ解析においてクレアチニンが低値であることが予後不良因子であることを報告しており、心不全による筋肉量の減少が原因であると考えられている。そのため心不全症例については体重減少が起こらないように留意した結果、本研究の結果につながったと考えられる。

ACE阻害薬	1日2回投与で実施し、1日量が規定量を上回るように使用した。
ピモベンダン	0.4-0.6ng/kg/d(1日1回ないし2回)より開始し最大0.5ng/kg BIDとした。心不全の増悪時には利尿剤の増量よりもピモベンダンの増量を優先した。
ループ利尿薬	フロセミド2ng/kg BIDより開始した。ピモベンダン、アムロジピンの併用およびピモベンダンの増量により、可能であれば減量あるいは休薬を行った。また2ng/kg BIDを上回る際にはトラセミドへと変更しフロセミドの1/10量で開始した。トラセミドの使用量は0.3ng/kg BIDを最大量とした。
スピロラクトン	ループ利尿薬が休薬できないと判断した時点より1-3ng/kg BIDにて使用した。
アムロジピン	0.1ng/kg SIDより開始し、0.5ng/kg BIDを最大量としてループ利尿薬が休薬できるまで増量した。利尿剤が休薬困難な場合には最大量にて使用した。
レートコントロール	心電図検査にてHR160bpm以上、CVRFS%未満にて薬物によるレートコントロールをおこなった。使用薬剤はジギタリス、カルベジロール、塩酸エホニジピンのいずれかを用いた。カルベジロールは0.1-0.2ng/kg SIDとし、心拡大が進行してきた場合にはジギタリスへと変更した。塩酸エホニジピン使用時にはアムロジピンは併用しないものとした。
ヒドロクロロチアジド	トラセミド0.3ng/kg BIDにて心不全の管理が困難であった場合に限り、ヒドロクロロチアジドを追加した。使用量は岩永らの報告を参考に日量1ng/kg以下を2分割で使用した。
フロセミド皮下投与	以上の治療にて肺水腫が再発する場合、フロセミド2ng/kgを生理食塩水にて希釈し自宅での皮下投与を実施した。希釈は体重7kg以上40ml、7kg未満20mlとし、投与回数はEODより開始した。
二硝酸イソソルビド	上記の治療にて心不全が管理できない場合には4-16ng/kg BIDにて投与した。
シルデナフィル	1-2mg/kg BIDにて明らかな右心不全徴候、あるいは肺高血圧症が左室拡張能を障害している場合のみ用いた。
食餌	療法食は使用せず、市販フードあるいは手作り食のみとした。市販の犬用おやつは自由に与えた。
運動	運動制限は行わなかった。散歩する際には、可能であれば15分以上の散歩を勧めた。

表 1 本研究に使用した薬剤

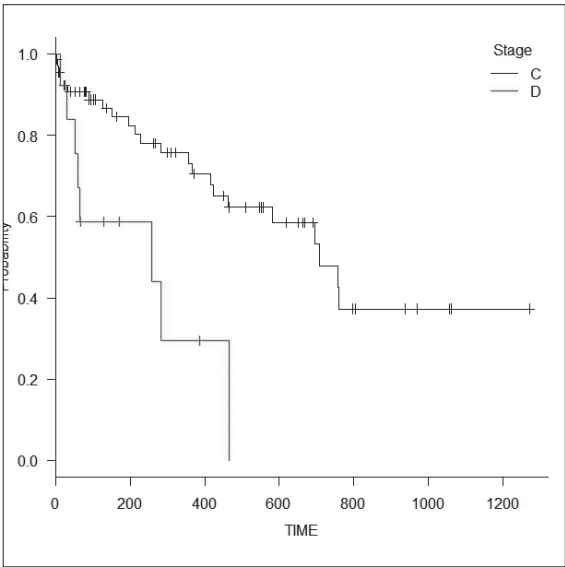


図 1 ステージ別生存曲線