

# ミルリノンとカルペリチドの低用量併用療法を 実施した重症心不全の犬5例

有田申二<sup>1, 2)†</sup> 有田 昇<sup>1)</sup> 日笠喜朗<sup>2)</sup>

1) 広島県 開業 (〒739-0141 東広島市八本松町飯田83-1)

2) 鳥取大学農学部 (〒680-8553 鳥取市湖山町南4-101)

(2011年2月22日受付・2011年4月27日受理)

## 要 約

原因の異なる急性うっ血性心不全の犬5頭が来院し、身体検査、血液検査、X線検査、血圧測定及び心エコー検査により、1頭は肺水腫を伴う左心不全及び4頭は肺高血圧症を呈した右心不全と診断された。ミルリノンとカルペリチドの低用量併用療法は、血圧と心拍出量の減少並びに腎不全の悪化を生じることなく、心拍数、左室拡張末期圧、三尖弁逆流速及び肺動脈圧を低下し、心不全の改善が認められた。本併用療法は、犬の慢性心不全の急性増悪期に対して有効な治療法となることを示した最初の報告である。——キーワード：カルペリチド、犬、心不全、ミルリノン。

----- 日獣会誌 64, 728～732 (2011)

急性心不全は、急性肺水腫や慢性心不全の急性増悪などにより起こり、左心不全では肺うっ血が主体で、右心不全は全身静脈がうっ血した状態である。どちらの心不全も心拍出量 (CO) 低下を伴うことが多い。獣医領域では薬物による急性心不全の治療が主体であり、血管拡張薬、利尿薬、カテコラミン製剤を中心として使用されている。また、軽症例及び初発症例ではこれらの薬剤に奏効することが多いが、重症例や急性心不全再発例では反応が低いことがある。その原因として薬剤耐性 [1, 2]、不整脈、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の亢進 [1] によるさらなるうっ血の増悪及び腎不全の悪化 [3] があげられる。このような難治性症例の治療として人医領域では、ミルリノン (Mil) とカルペリチド (Car) 併用療法が報告されている [4]。Milはホスホジエステラーゼ (PDE) III阻害薬であり、心筋細胞と血管平滑筋細胞内のPDE IIIを直接阻害することで、心筋酸素消費量を増加することなく心収縮力を増大でき [5]、 $\beta$ 受容体を介さず効果を発揮できるためカテコラミン製剤抵抗例においても有効である。また、血管平滑筋においては、筋小胞体への $Ca^{2+}$ の取り込みを促進することで、血管弛緩作用を示し [6]、肺動脈圧を低下させる点も注目されている [7]。

一方、Carは心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤であ

り、血管平滑筋細胞においてcGMPの合成を促進することによる血管拡張効果 [8] や利尿作用 [9] によりうっ血を改善する。さらにRAASや交感神経系由来の神経体液性因子の過剰な活性化を抑制する [10]。また、Carの使用による血圧低下は反射性頻脈を起こさないことが報告されている [9]。このようにMilとCarは急性心不全に則した治療薬といえるが、Mil単剤ではRAAS亢進の可能性が危惧され、Car単剤ではCO増加作用はきわめて弱い [9]。そこでMilとCarを併用することで両薬剤の特徴を利用し、重症心不全犬の5症例に対して治療を行い、良好な成績を得たので報告する。

## 材料及び方法

**供試動物：**5症例の犬種、年齢、性別、体重、診断名、うっ血所見及び病型を表1に示した。各飼い主は食欲廃絶、発咳、呼吸困難、歩行不能に気付き来院し、各症例とも心不全機能的分類ではISACHCⅢbを呈しており、慢性心不全の急性増悪例であった。

**薬物投与：**Mil (ミルリーラ注射液、アステラス製薬株、東京) とCar (ハンプ注射用1000、第一三共株、東京) は、5%ブドウ糖溶液中にて少量の持続点滴 (1～2ml/kg/hr) を行うとともに、Milは全例で0.5 $\mu$ g/kg/minの投与速度で、Carでは症例3のみ0.05 $\mu$ g/

† 連絡責任者：有田申二 (有田総合動物病院)

〒739-0141 東広島市八本松町飯田83-1

☎082-428-2051 FAX 082-428-2253

E-mail: qq645h939@image.ocn.ne.jp

表1 各症例のプロフィール

症 例	犬 種	年齢(歳)	性別	体重(kg)	診断名	うっ血所見	病 型	ISACHC重症度分類
1	シーズー	13	雄	3.5	MR, TR, PH	腹水	右心不全	Ⅲb
2	雑 種	15	雄	11.0	TR, PR, PH	胸水, 腹水	右心不全	Ⅲb
3	シーズー	13	雌	5.3	MR	肺水腫	左心不全	Ⅲb
4	雑 種	12	雄	7.5	急性フィラリア症 TR, PR, PH	胸水, 腹水	右心不全	Ⅲb
5	雑 種	13	雄	14.1	急性フィラリア症 MR, TR, PH	腹水	右心不全	Ⅲb

MR: 僧帽弁閉鎖不全症 TR: 三尖弁閉鎖不全症 PH: 肺高血圧症 PR: 肺動脈弁閉鎖不全症

kg/min で投与し、他の4例は0.025  $\mu$ g/kg/min の持続点滴投与を行った。また、緊急を要したために全例においてフロセミド（ラシックス注、サノフィ・アベンティス株、東京）を併用した。点滴前後には、一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査、X線検査、心拍数（HR）測定、血圧測定及び心エコー検査を実施した。また、各症例の入院中におけるMil、Car及びフロセミドの使用量を算出した。

**血液生化学検査:** 血中尿素窒素（BUN）濃度、クレアチニン（CRE）濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性、総ビリルビン（TBIL）濃度、アルブミン（ALB）濃度は、ドライケミストリー法（富士ドライケム3500V、富士フィルムメディカル株、東京）にて測定し、血漿カリウム（K）濃度は富士ドライケム800V（富士フィルムメディカル株、東京）にて測定した。血清の脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）濃度は、アイデックスラボラトリーズ株（東京）にてマイクロプレートELISA法で測定した。

**心臓超音波検査と各種循環パラメーター:** 血圧とHRは全自動電子血圧計（ダイナマップ8300、CRITIKON、U.S.A.）を用い、オシロメトリック法にて測定した。心エコー検査は、超音波機器（Prosound  $\alpha$ 7、アロカ株、東京）を用い、Mモード法で左室内径短縮率（FS）、左室駆出率（EF）、拡張末期中隔壁厚（IVSd）、拡張末期左室内径（LVIDd）、拡張末期左室自由壁厚（LVPWd）、収縮末期中隔壁厚（IVSs）、収縮末期左室内径（LVIDs）、収縮末期左室自由壁厚（LVPWs）を測定した。

パルスドブラ法（PD）を用いて、左室流入波形において拡張早期波（E波）、心房収縮期波（A波）、E波とA波の比（E/A）を測定した。また、左室流入波形と心尖部五腔断面像による左室流出波形から求めた左室Tei index、右室流入波形と心基底短軸像による右室流出波形から求めた右室Tei indexを測定した。また、心尖部五腔断面像による左室流出路像からCOを測定した。

連続波ドブラ法（CW）を用いて、収縮期僧帽弁最高逆流速度（MRmax）、収縮期三尖弁最高逆流速度（TRmax）、

拡張期肺動脈弁最高逆流速度（PRmax）を測定した。収縮期肺動脈圧（sPA）は、CWによるTRmaxから簡易ベルヌーイ式を用いて圧較差を求め、推定右房圧の10mmHgを加算して算出した。推定左室拡張末期圧（LVEDP）は、肺動脈弁逆流（PR）または体血圧から求めた。すなわち、PRからの推定は、CWによる拡張末期PRmaxから、簡易ベルヌーイ式にて求めた値に、推定右房圧の10mmHgを加算して算出した。体血圧からの推定は、CWによるMRmaxから簡易ベルヌーイ式にて圧較差を求め、収縮期血圧（SBP）から圧較差を引くことにより算出した。症例2と症例4はPRからLVEDPを推定し、症例1、3、5は体血圧からLVEDPを推定した。

組織ドブラ法では、心尖部四腔像における僧帽弁輪部中隔側にサンプルボリュームを置き、僧帽弁輪部運動速波形から拡張早期波（Em）と心房収縮期波（Am）を測定した。また、左室流入波形でのE波とEmとの比（E/Em）を求めた。

**統計分析:** MilとCar投与直前値をPre、MilとCar投与終了時をPostとした。各データを平均 $\pm$ 標準偏差で示した。PreとPost間の比較においては、個体数が3以上のデータに対してPaired *t*-testもしくはMann-WhitneyのU検定を用いて統計解析を行い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

## 成 績

表2に血液生化学データを示した。BUN濃度はPreで高値を示したが、Postで有意に（ $P < 0.01$ ）減少した。NT-proBNP濃度はPreで著しく高値を示し、Preと比較してPostでの有意な減少を認めなかった。CRE濃度、AST活性、ALT活性、TBIL濃度、ALB濃度及びK濃度には、PreとPost間での有意差はなかった。MilとCar併用治療後、5症例とも腎機能や肝機能の悪化はみられなかった。

各種循環パラメーターの測定値は表3に示した。SBPはPreに比べPostで低下傾向を示したが、有意差は認められなかった。また、拡張期血圧（DBP）にもPreとPost間での有意差はなかった。HRはPreに比べPost

表2 血液生化学検査

検査項目	単 位	基準範囲	Pre	Post
BUN	mg/dl	9.2-29.2	53.6±37.1	37.0±13.9*
CRE	mg/dl	0.4-1.4	0.9±0.5	0.7±0.3
AST	IU/l	17-44	38.8±29.2	24.6±7.8
ALT	IU/l	17-78	69.4±54.5	62±39.6
TBIL	mg/dl	0.1-0.5	0.4±0.1	0.3±0.1
ALB	g/dl	2.6-4.0	2.9±0.4	3.0±0.6
K	mmol/l	3.8-5.0	4.5±0.6	4.2±0.6
NT-pro BNP	pmol/l	<900	2620±2336	2435±2089

平均±標準偏差 (n=5) \*P<0.01 vs Pre

で有意に (P<0.05) 減少した。

心エコー検査によるTRmaxはPreで重度に高値を示したが、Preに比べPostで有意に (P<0.05) 減少した。sPAもPreで重度に上昇していたが、PostではPreに比べ有意に (P<0.01) 低下した。LVEDPはPreで高値を示したが、PostではPreに比べ有意 (P<0.01) に低下した。

FSとEFはPreに比べPostで増加傾向を示したが、有意差は認められなかった。IVSd, LVIDd, LVPWd, IVSs, LVIDs, LVPWsはPreとPost間で有意差はなかった。また、Preに比べPostでE波は低下傾向、A波は上昇傾向、E/Aは低下傾向をそれぞれ示したが、いずれも有意差は認められなかった。

左室Tei indexと右室Tei indexは、それぞれPreで重度に高値を示していた。例数が少ないため有意差検定はできなかったが、Preに比べPostでは顕著に低下した。COとMRmaxはPreに比べPostで上昇傾向を示したが、有意差は認められなかった。拡張末期PRmaxはPreで重度に上昇しており、症例数の関係で有意差検定はできなかったが、Postで顕著に低下した。Em, Am, E/Emには顕著な変化は認められなかった。

各症例の入院期間は3~5日で、入院中におけるフロセミドの1日当たりの平均使用量は0.8~1.5mg/kgであった。Milの総使用量は4.8~9.3mgで、Carの総使用量は360~610μgであった。MilとCarの1日当たりの投与時間は、第1病日では18~24時間持続点滴を行い、第2病日以降は呼吸やうっ血の改善状態により短縮した。

### 考 察

本研究では症例1, 3, 5に僧帽弁逆流 (MR) を認めた。症例3はMRによる末期の心不全状態で肺水腫を繰り返しており、ニトロプルシドやドブタミン治療が無効で、高窒素血症の悪化もみられた。しかし本治療により急性期からの離脱に成功した。その理由としてMilとCar併用療法は、心不全の重症化に伴いβ受容体の数や反応性が低下するダウンレギュレーションや耐性獲得し

表3 各種循環パラメーターの測定値

	n	Pre	Post
SBP (mmHg)	5	110.6±26.6	104.6±28.6
DBP (mmHg)	5	71.6±24.6	69.6±26.3
HR (bpm)	5	146.4±5.0	126.2±14.7*
FS (%)	3	45.4±11.5	48.0±10.9
EF (%)	3	82.2±11.2	84.7±9.9
IVSd (mm)	3	6.0±1.0	5.9±0.7
LVIDd (mm)	3	23.7±10.8	24.8±11.2
LVPWd (mm)	3	6.8±1.3	6.1±0.8
IVSs (mm)	3	9.3±1.5	9.5±0.6
LVIDs (mm)	3	12.5±5.7	12.4±5.1
LVPWs (mm)	3	11.2±1.0	12.0±1.2
E波 (cm/s)	3	103.6±69.7	76.9±35.9
A波 (cm/s)	3	62.8±24.2	68.3±32.5
E/A	3	1.78±1.51	1.19±0.58
左室 Tei index	2	0.900±0.57	0.359±0.06
右室 Tei index	2	0.885±0.58	0.443±0.11
CO (l/min)	3	1.99±2.8	2.48±3.3
MRmax (cm/s)	3	488.0±76.4	536.6±61.6
TRmax (cm/s)	4	418.6±102.9	319.0±110.0*
拡張末期 PRmax (cm/s)	2	265.6±36.6	185.5±28.4
Em (cm/s)	2	8.3±4.9	8.1±2.0
Am (cm/s)	2	6.8±0.9	7.7±2.8
E/Em	2	7.94±2.71	7.35±2.56
sPA (mmHg)	4	83.3±32.3	54.4±23.3**
LVEDP (mmHg)	5	30.3±10.7	12.1±11.0**

平均±標準偏差 SBP:収縮期血圧 DBP:拡張期血圧

IVSd:拡張末期中隔壁厚 LVIDd:拡張末期左室内径

LVPWd:拡張末期左室自由壁厚

IVSs:収縮末期中隔壁厚 LVIDs:収縮末期左室内径

LVPWs:収縮末期左室自由壁厚 E波:拡張早期波

A波:心房収縮期波 CO:心拍出量

MRmax:僧帽弁最高逆流速度 TRmax:三尖弁最高逆流速度

PRmax:肺動脈弁最高逆流速度

Em:拡張早期波 (僧帽弁輪部速度波形)

Am:心房収縮期波 (僧帽弁輪部速度波形)

sPA:収縮期肺動脈圧 LVEDP:左室拡張末期圧

\*P<0.05 \*\*P<0.01 vs Pre

ていたことが予測される本症例犬に対して、β受容体や一酸化窒素と無関係に効果を発揮できたことと、RAAS亢進によるさらなるうっ血を抑制できた可能性が考えられた。また、本研究では本剤投与後LVEDPは低下した。これは左房圧の低下を意味し、その結果左室との圧較差が増加してMRmaxは上昇傾向を示し、左室流入波形であるE波は低下傾向を示すと同時に、A波は上昇傾向を示したと考えられた。

一方、PHは収縮期肺動脈圧が30mmHg以上または平均肺動脈圧が20mmHg以上に上昇した病態であり[11]、きわめて予後が悪く、人医領域では右心不全を呈したPH患者の5年生存率は約50%である[12]。本研究では、症例1, 2, 4及び5がPHを伴う右心不全を呈し、症例1はMRによる肺静脈性PH、症例4と5は犬糸状虫症によるPHであったが、症例2のPHの原因は



特定できなかった。本研究において、sPAは著しく高値を示し重度のPHを呈していたが、本剤投与後、TRmaxとsPAは有意に減少、拡張末期PRmaxは顕著に低下し、COは増加傾向を示した。これは、Milの肺動脈圧低下作用と強心作用及びCarの利尿作用による前負荷軽減、MilとCarの血管拡張作用による後負荷軽減及びそれに起因するCO増加によると考えられ、これらにより急性増悪病態を改善できたと推察された。

急性フィラリア症 (Caval syndrome : CS) では、右房内のフィラリア虫体を迅速に摘出する必要があるが、Kitagawaら [13] は虫体摘出後に生き延びた犬は三尖弁逆流 (TR) が消失したが、死亡した犬はTRが残ったと述べており、虫体を摘出した後でもTRやPHが残っていれば予後不良である [14]。症例4は26隻摘出し、症例5は1隻摘出したが、PHの完全な消失には至らなかった。今回、右心不全症状があり、虫体摘出後もPHが残存するという予後不良の症例が救命できたのは、術前からMilとCarを併用することで、体血圧とCOを減少させずに肺動脈圧を低下できたことによると考えられた。

HR低下は、Carによる交感神経系やRAAS亢進の抑制効果 [10] を示唆している。MilとCarの薬用量に関して、麻酔犬のデータではMilは $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にてHR増加作用と血圧下降作用を発現し [6]、急性うっ血性心不全モデル犬ではCar  $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で血圧が低下し、用量依存的にCOが減少すると報告されている [9]。そこで、MilとCarを併用するにあたって血圧低下による血行動態の悪化が懸念されたため、上記報告よりもおのおの低用量にて併用することで単剤使用時よりも副作用を軽減でき、強心作用、血管拡張作用、RAAS亢進の抑制作用などの両薬剤の特徴を活かせると考え、本研究を行った結果、低用量であるMilとCarを投与することで血行動態を悪化させることなく順調に回復した。また、総合的心機能指標であるTei indexの減少は、本治療による予後改善を示唆していると思われる。

重度心不全犬は高窒素血症や腎不全を伴っていることが多く、Nicolleら [15] は、高窒素血症のある重度弁膜症犬のプロセミド平均投与量は $2.8\text{mg}/\text{kg}$ であったと報告している。本研究のプロセミド平均投与量は $0.8\sim 1.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ であり、腎保護の観点からも利尿薬は必要最小限にとどめることができたため、高窒素血症を改善し、腎不全の悪化を防止できたと考えられた。また、急性期を脱し慢性期移行後においてもRAAS活性化の抑制を念頭においた治療が必要と思われる。

以上のように、MilとCarの低用量併用療法は、MRが原因の肺水腫、フィラリアやTR及びMRが原因のPHによる慢性心不全急性増悪期の犬に対する有効な治療法となることが示唆された。本併用療法は、われわれ

の知るかぎり、犬の臨床への有用性を示した最初の報告である。

## 引用文献

- [1] Jerie P : Milestones of cardiovascular therapy V Diuretics, *Cas Lek Cesk*, 146, 858-862 (2007)
- [2] Rouby JJ, Gory G, Bourrelli B, Glasser P, Viars P : Resistance to sodium nitroprusside in hypertensive patients, *Crit Care Med*, 10, 301-304 (1982)
- [3] Schrier RW : Roll of diminished renal function in cardiovascular mortality : marker or pathogenetic factor, *J Am Coll Cardiol*, 47, 1-8 (2006)
- [4] Uehara E, Uesugi T, Tasaka T, Matsuhashi Y, Tamura T, Kuwajima M, Nagai M : Reversible cardiomyopathy secondary to interferon-alpha in chronic myelogenous Leukemia, *Gan To Kagaku Ryouho*, 29, 317-321 (2002)
- [5] Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS : Milrinone, dobutamine, and nitroprusside : comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure, *Circulation*, 73, 168-174 (1986)
- [6] 石川 淳, 佐藤修一, 百瀬和浩, 浅野雅晴 : 麻酔イヌにおけるMilrinoneの血管拡張作用, *薬理と臨床*, 3, 2247-2255 (1993)
- [7] Wang H, Gong M, Zhou B, Dai A : Comparison of inhaled and intravenous milrinone in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery, *Adv Ther*, 26, 462-468 (2009)
- [8] Aisaka K, Miyazaki T, Hidaka T, Ohno T, Ishihara T, Kanai T : Effects of nitric oxide-related compounds and carperitide on hemodynamics and hematocrit in anesthetized rats, *Jpn J Pharmacol*, 59, 489-492 (1992)
- [9] Hidaka T, Aisaka K, Ohno T, Ishihara T : Effects of carperitide (alpha-human atrial natriuretic peptide) on acute congestive heart failure in dogs, *日薬理誌*, 101, 233-251 (1993)
- [10] Barrett CJ, Schultz HD : Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic peptide in rats with heart failure, *J Card Fail*, 5, 316-323 (1999)
- [11] Steele JL, Henik RA : Pulmonary Hypertention, *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*, King LG, et al eds, 498-504, Saunders, ST. Louis (2004)
- [12] 川合基司 : 静注用フローラン市販後調査結果, *Prog Med*, 28, 486-492 (2008)
- [13] Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K, Kawakami M : Cardiopulmonary function values before and after heartworm removal in dogs with caval syndrome, *Am J Vet Res*, 52, 126-132 (1991)
- [14] Strickland KN : Canine and feline caval syndrome, *Clin Tech Small Anim Pract*, 13, 88-95 (1998)
- [15] Nicolle AP, Chetboul V, Allerheiligen T, Pouchelon JL, Gouni V, Tessier-Vetzel D, Sampedrano CC, Lefebvre HP : Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease, *J Vet Intern Med*, 21, 943-949 (2007)

Combination Therapy of Milrinone and Carperitide at Low Doses  
in Five Dogs with Serious Heart Failure

Shinji ARITA\*<sup>†</sup>, Noboru ARITA and Yoshiaki HIKASA

\* *Arita Sougo Animal Hospital, 83-1 Iida, Hachihonmatsu-cho, Higashihiroshima-shi, 739-0141, Hiroshima, Japan*

**SUMMARY**

In five dogs presenting with acute congestive heart failure from different causes that came to the hospital, the physical, blood, and X-ray examinations, blood pressure measurement, and echocardiography revealed the left ventricular failure with the pulmonary edema in one dog, and the right ventricular failure that developed pulmonary hypertension in four dogs. All dogs underwent combination therapy of milrinone and carperitide at low doses. This therapy reduced the elevated heart rates, the left ventricular end-diastolic pressure, a tricuspid regurgitation speed, and pulmonary arterial pressure, without decreasing blood pressure and cardiac output or worsening renal insufficiency. It is therefore suggested that this treatment is an effective therapy for the acute advanced stage of the chronic cardiac failure. To the best of our knowledge, this is the first report showing the usefulness of this combination for clinics treating dogs.

— Key words : carperitide, dogs, heart failure, milrinone, therapy.

<sup>†</sup> *Correspondence to : Shinji ARITA (Arita Sougo Animal Hospital)*

*83-1 Iida, Hachihonmatsu-cho, Higashihiroshima-shi, 739-0141, Japan*

*TEL 082-428-2051 FAX 082-428-2253 E-mail : qq645h939@image.ocn.ne.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 64, 728 ~ 732 (2011)*