

## 抗血栓療法で良好に維持している左心室腔内血栓症の犬の1例

船山麻理菜 寺崎絵里 小宮山絵梨 上地正実<sup>†</sup>

日本大学生物資源科学部 (〒252-0880 藤沢市亀井野1866)

(2011年7月19日受付・2012年8月28日受理)

## 要 約

犬の血栓塞栓症はまれである。われわれは、末梢性動脈血栓塞栓症及び左心室腔内における血栓形成が疑われる犬に遭遇した。症例はボーダー・コリー、避妊雌、4歳9カ月齢、両後肢の起立困難、肢端の冷感が突然認められたことから末梢性動脈血栓塞栓症が疑われた。また、心臓超音波検査にて左心室腔内心尖部に突出した腫瘍 (20.6 × 18.5mm) が認められ、その経過から左心室腔内血栓を疑い、ダルテパリンナトリウム及び塩酸オザグレルの投与を行った。投与後7日で腫瘍は13.1 × 4.9mmまで縮小し、第58病日から歩行可能となり、第79病日に腫瘍は消失した。血栓の確定診断は、外科的除去による病理学的検査が必要だが、内科療法により短期間で消失したことから、腫瘍は血栓であると判断した。本症例では抗血栓療法による血栓形成の抑制により血栓を溶解に導くことができたと考えられた。

—キーワード：低分子ヘパリン、心筋梗塞、塩酸オザグレル、血栓症。

----- 日獣会誌 66, 52~56 (2013)

血栓塞栓症は心臓内や血管内で形成された血栓により血流が遮断される疾患である。人においては血栓症の発症要因としてVirchowの3要因、すなわち①血管壁の性状変化、②血液成分の変化、③血流の変化が提唱されている [1]。血栓塞栓症は猫における発生が多く [2]、犬における血栓塞栓症はまれである。犬における血栓塞栓症の危険因子として、感染性心内膜炎が一般的であるが、副腎皮質機能亢進症、免疫介在性溶血性貧血、敗血症、蛋白漏出性腎症または蛋白漏出性腸症に併発する傾向がある [3, 4]。治療方法は、直接血栓を除去する外科療法、ヘパリン、ワルファリンなどの抗血栓療法、組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 製剤などの血栓溶解療法がある [5, 6]。しかし、各治療法の問題点として、①外科療法は麻酔の危険性及び手術侵襲、②抗血栓療法は非侵襲的ではあるが効果が不十分なこと、③血栓溶解療法は虚血再灌流障害による高カリウム血症や代謝性アシドーシスなどを起こして死亡することが挙げられる [7, 8]。このため、人及び犬において標準的な治療指針ははまだ確立されていない。

われわれは、原疾患が明らかでない犬における左心室腔内血栓症及び末梢性動脈血栓塞栓症を経験した。抗血栓療法のみで症状の改善が認められ、良好な経過を観察しているのでその概要を報告する。

## 症 例

症例は、ボーダー・コリー、避妊雌、4歳9カ月齢、

表1 第6病日から第420病日までの血液検査

病 日	6	13	22	30	79	100	420
RBC (10 <sup>4</sup> /μl)	389	287	521	501	550	601	734
WBC (10 <sup>2</sup> /μl)	328	488	202	176	132	116	56
Hct (%)	28	23	38	36	40	41	44
PLT (10 <sup>4</sup> /μl)	7.5	40.4	34.5	41.8	47.2	39.3	36.0
CRP (mg/dl)	6.2	5.2	5.7	7.7	3.1	0.0	0.1
総蛋白 (g/dl)	5.4	7.0	8.2	7.6	7.3	6.8	7.0
ALB (g/dl)	1.1	1.6	2.2	2.3	2.4	2.7	3.4
ALKP (IU/l)	244	243	322	263	205	166	79
ALT (IU/l)	296	59	25	16	<10	<10	35
AST (IU/l)	67	41	7	24	11	39	27
BUN (mg/dl)	22	20	20	16	18	208	18
CREA (mg/dl)	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	1.0
CK (IU/l)	270	—	—	—	—	61	60
PT (秒)	10.2	—	—	—	10.1	—	—
APTT (秒)	24.2	—	—	—	<15	—	—
Fibrinogen (mg/dl)	246	—	—	—	443	—	—
AT (%)	56	—	—	—	87	—	—
FDPs (μg/ml)	10	—	—	—	—	—	—

基準範囲：PT 6~9秒, APTT 15~21秒,  
Fibrinogen 200~400 mg/dl, AT 75~135%,  
FDP 4 μg/ml 以下

—：検査実施せず

<sup>†</sup> 連絡責任者：上地正実 (日本大学生物資源科学部獣医内科学研究室)

〒252-0880 藤沢市亀井野1866 ☎・FAX 0466-84-3481 E-mail: uechi.masami@cardiovets.jp

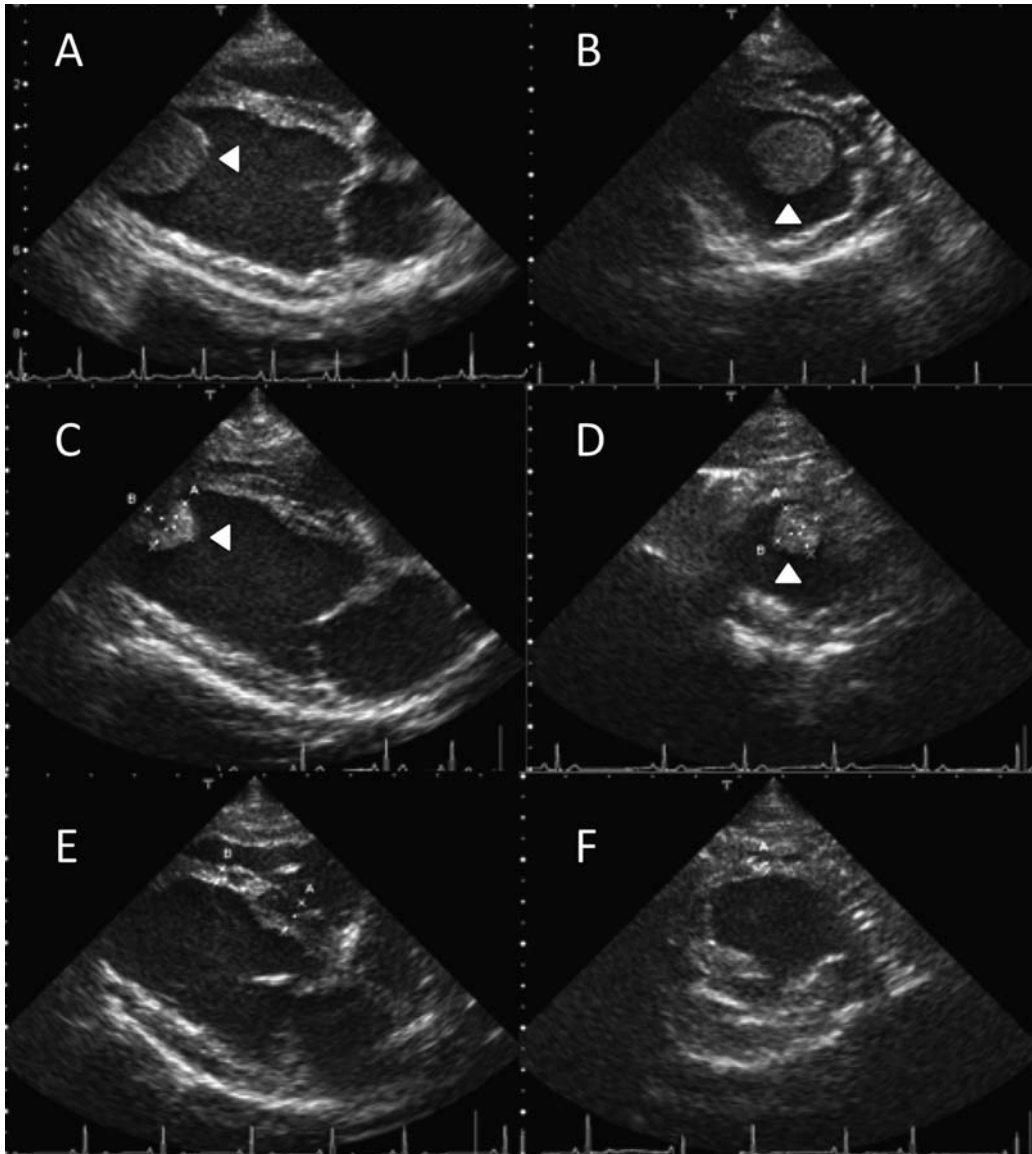


図1 心臓超音波検査所見

第6病日 (A, B), 第30病日 (C, D), 第79病日 (E, F) の心臓超音波検査所見を示す。第79病日で腫瘍状エコー病変部 (白矢頭) が消失した。A, C, E は右側傍胸骨長軸四腔断面像, B, D, F は右側傍胸骨短軸断面像乳頭筋レベルである。

体重14.5kg。2010年8月上旬に近医にて左後肢前十字靭帯損傷のためメロキシカム及びフィロコキシブが投与されていた。投薬24日目に総白血球数 (34,900/ $\mu$ l) 増加, 投与27日目 (第0病日) に突然の両後肢起立困難となり, 股動脈圧の触知不可, 爪床及び肉球の蒼白及び排尿排便困難が認められた。臨床徴候より末梢性動脈血栓症を疑った。ヘパリン, ジピリダモール, グリチルリチン酸モノアンモニウム, グルタチオン, シルデナフィルクエン酸塩が投与され, 輸液として乳酸リンゲルが処置された。第6病日に日本大学付属動物病院循環器科に紹介された。

来院時の一般検査では, 元気消失, 起立不能, 両後肢の疼痛, 浮腫及び冷感があった。股動脈圧は微弱だが触

知可能であった。血液検査では, 総白血球数32,800/ $\mu$ l, C反応性蛋白濃度 (CRP) 6.2mg/dl, クレアチニンキナーゼ270IU/lは高値を示し, ヘマトクリット値28%, 血小板数75,000/ $\mu$ l, アルブミン値1.1g/dlは低値を示した (表1)。また, 線溶系及び血液凝固検査ではプロトロンビン時間 (PT) 10.2秒, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 24.2秒, 血漿フィブリノーゲン濃度246mg/dl, アンチトロンビン (AT) 56%, フィブリン分解産物 (FDP) 10 $\mu$ g/mlであった。SpO<sub>2</sub>は右後肢が96%, 左後肢が95%であり, 心電図検査 ( $\alpha$ 6000 AX-D, フクダエム・イー工業株, 東京) にて不整脈は認められなかった。胸部X線検査にて心拡大は認められず (椎骨心計測比: 10.5v, 心胸郭比: 63.7%), 肺野

抗血栓療法で良好に維持している左心室内血栓症の犬の1例

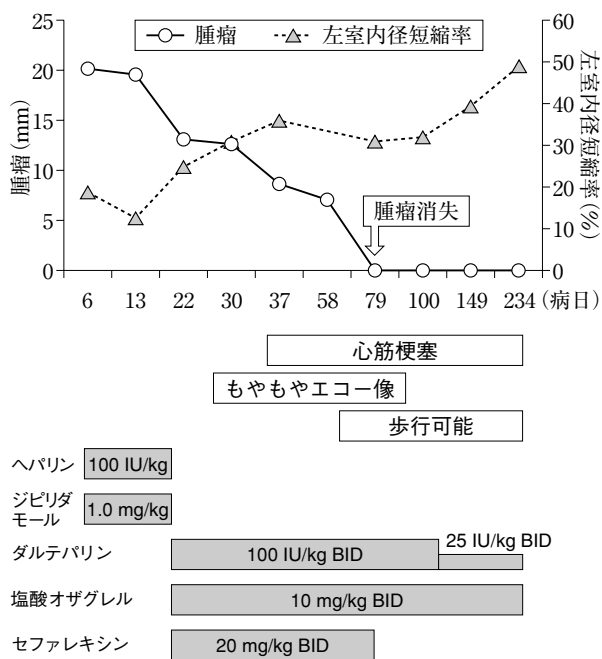


図2 腫瘍サイズ及び左室内径短縮率の推移。左縦軸は腫瘍サイズを、右縦軸は左室内径短縮率を示す。

に異常は認められなかった。心臓超音波検査 (APLIO SSA-770A, 東芝メディカルシステムズ株, 栃木) では、左室内径短縮率は18.8%, 左心房/大動脈比は1.46であり、心室中隔壁の高エコー性及び左心室腔内においてももやもやエコー像が認められた。また、左心室腔内心尖部に突出した高エコー性の腫瘍 (20.6 × 18.5mm) が認められた。本腫瘍は左心室腔内心尖部に有茎状に付着し、血流に伴う可動性が確認された。心臓腫瘍の確定診断には外科的生検あるいは除去による病理学的検査が必要であるが、侵襲性が高い手技を選択しなければならない。そのため、本症例では心臓超音波検査及び血液検査の結果から心臓腫瘍あるいは血栓と仮診断した。

また、本症例では両後肢の疼痛、蒼白、股動脈圧消失、不全麻痺及び運動麻痺が認められたことから、末梢性動脈血栓塞栓症の発症も疑われた。末梢性動脈血栓の診断は超音波検査もしくは造影検査が必要であるが、本症例では臨床徴候から末梢性動脈血栓塞栓症と仮診断した。また、末梢性動脈血栓塞栓症の確定診断は、外科的除去術による病理学的検査が必要であるが、本症例では診断的治療として内科療法を選択した。

第13病日まで、ヘパリン加生理食塩水輸液、ジピリダモール、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グルタチオン、シルデナフィルクエン酸塩の処置を継続したが、臨床徴候の改善は認められず、努力性呼吸が認められた。また、心臓超音波検査にて左室内径短縮率は12.6%, ヘマトクリット値は23%まで低下した。第14病日に輸血300mlを行い、ヘマトクリット値は33%まで上昇した。さらに、投薬内容をダルテパリンナトリウム注射液

(100IU/kg, SC, BID), 塩酸オザグレル (10mg/kg, PO, BID), セファレキシム (20mg/kg, PO, BID) に変更した。第22病日に呼吸状態は改善し、ヘマトクリット値は38%まで上昇した。血液検査では総白血球数20,200/ $\mu$ lが低下し、アルブミン値2.2g/dlは上昇した。また、心臓超音波検査にて、腫瘍は13.1 × 4.9mmに縮小したが、左心室腔内にももやもやエコー像が認められた。第30病日に心室中隔心尖部領域の運動性低下及び菲薄化が認められた。

本症例は第58病日から歩行可能となった。第79病日に左心室腔内に腫瘍は認められなくなり、第79病日の線溶系及び血液凝固検査ではPT 10.1秒, APTT < 15秒, 血漿フィブリノーゲン濃度443mg/dl, AT87%であった。第95病日に左心室腔内のもやもやエコー像は消失した (図1, 2)。第234病日までダルテパリンナトリウム (25IU/kg, SC, BID) 及び塩酸オザグレル (10mg/kg, PO, BID) の投与は継続された。現在、第420病日が経過しているが、一般状態は良好で左心室腔内に腫瘍は認められず、心室中隔壁に大きな変化はない。血液検査の異常及びその他心臓に異常は認められない。

考 察

本症例は、左心室腔内に腫瘍及び末梢性動脈血栓塞栓症を発症したが、抗血栓療法により両疾患ともに改善が認められた。

本症例では、第6病日に左心室腔内に腫瘍が確認され、心臓腫瘍あるいは血栓の可能性が考えられた。左心室腔内の高エコー性腫瘍は、粘液腫または血栓である可能性が高い。しかし、両者に超音波検査における診断的特徴はなく、確定診断には病理学的検査を必要とする [9]。心臓腫瘍であった場合は外科的除去術が有効であるが、侵襲が高い。血栓であった場合は内科的治療により改善する可能性もあるため、今回は外科的除去術を選択しなかった。また、組織型プラスミノゲンに選択的に作用し血栓を特異的に分解するt-PA製剤などの血栓溶解療法は、出血傾向及び血栓溶解後に生じる虚血再灌流障害の発生率が高いことが報告されている [8]。特に獣医領域での血栓塞栓症は血流障害の発現から治療を開始するまで長時間経過している場合が多く、虚血再灌流障害を惹起する可能性が高い。このため本症例ではt-PA製剤などによる血栓溶解療法を実施しなかった。

本症例で選択した薬剤は、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬及び低分子ヘパリンである。血管内皮に接着した血小板は、トロンビン, トロンボキサンA<sub>2</sub>, アドレナリンなどを遊離し、付近の血小板を凝集させるため [7], 血小板凝集抑制及び血管拡張作用を示すトロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素阻害薬 [10, 11] を選択した。また、APTT

を延長させずに第Xa因子を阻害する低分子ヘパリン [12] は、未分画ヘパリンに比較して作用が緩徐であり、腎不全、過体重、妊娠動物を除き、薬効モニタリングの必要性が低い利点がある。これら両薬剤の併用は持続性のトロンビン産生を抑制することが知られている [13]。本症例では左心室腔内の腫瘍が短期間で退縮したことから、腫瘍は血栓であったと考えられた。

左心室腔内血栓症に関連する疾患は、心筋梗塞、感染性心内膜炎の報告があるが、発症の原因ははまだ解明されていない [9]。本症例では起立困難を呈する（第0病日）前に総白血球数が増加し、第6病日に血小板数の低値、APTTの延長、ATの低値及びFDPの高値を示したことから播種性血管内凝固症候群（DIC）であったと考えられた。人において敗血症による感染性心内膜炎及びDICが、血行動態と微小血管の機能不全を誘引し、急性の冠状動脈血栓症を引き起こす [14]。また、犬においては感染性心内膜炎に続発する冠状動脈の敗血症性塞栓症が知られている。本症例では第6病日に左心室の可動性低下、第6病日から第13病日までに左室内径短縮率の低下、第22病日に左心室内もやもやエコー像、第30病日に心室中隔部の局所的な運動性低下、心室壁の菲薄化及び高エコー性所見が認められたことから敗血症による感染性心内膜炎により、冠状動脈の血栓塞栓症が生じ、急性心筋梗塞が生じたと示唆された。心筋梗塞後、心筋の局所的な運動性低下 [15-17] が左心室腔内血栓症を誘引した。第30病日までに冠状動脈側副路の発達により冠状血流量が増加し心筋梗塞部位が縮小するとともに [18]、左室内径短縮率が改善したと考えられた。

また、犬の末梢性動脈血栓塞栓症はまれな疾患であり、好発犬種、雌雄差は認められない [19]。発症の原因ははまだ解明されていないが、敗血症による蛋白異化亢進は低アルブミン血症を誘引し、末梢性動脈血栓塞栓症の原因となる [20, 21]。さらに第0病日前に投与されていた選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬の投与は血管壁の性状変化及び血小板の活性化を誘引することで血栓塞栓症のリスク因子となる [22]。また末梢性動脈血栓塞栓症の基礎疾患として、血液粘稠度の亢進、血管炎などの炎症性疾患の存在を考慮する必要がある。本症例では心筋梗塞による左心室腔内の血液うっ滞、敗血症による血管内皮からの組織因子産生、抗凝固性蛋白であるトロンボモジュリンの発現及び血管内皮由来のプラスミノゲンアクチベーターの産生抑制 [23]、DIC、選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬などにより末梢性動脈血栓塞栓症を引き起こしたと考えられた。

本症例では、抗血栓療法により左心室腔内の血栓と思われる腫瘍を溶解させることができた。獣医療では、血栓塞栓症の標準的な治療法ははまだ確立されていないため、今後さらなる検討が必要である。

## 引用文献

- [1] Catherine NB, Roopen A : Virchow and his triad : a question of attribution, *Br J Haematol*, 143, 180-190 (2008)
- [2] Laste NJ, Harpster NK : A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism : 1977-1993, *J Am Anim Hosp Assoc*, 31, 493-500 (1995)
- [3] Goncalves R, Penderis J, Chang YP, Zoia A, Mosley J, Andersong TJ : Clinical and neurological characteristics of aortic thromboembolism in dogs, *J Small Anim Pract*, 49, 178-184 (2008)
- [4] Sykes JE, Kittleson MD, Chomel BB, Macdonald KA, Pesavento PA : Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis : 71 cases (1992-2005), *J Am Vet Med Assoc*, 228, 1735-1747 (2006)
- [5] Dunn ME : Thrombectomy and thrombolysis : the interventional radiology approach. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 21, 144-150 (2011)
- [6] Clare AC, Kraje BJ : Use of recombinant tissue-plasminogen activator for aortic thrombolysis in a hypoproteinemic dog, *J Am Vet Med Assoc*, 212, 539-543 (1998)
- [7] Konecny F : Thromboembolic conditions, aetiology diagnosis and treatment in dogs and cats, *Acta Vet Brno*, 79, 497-508 (2010)
- [8] Welch KM, Rozanski EA, Freeman LM, Rush JE : Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism, *J Feline Med Surg*, 12, 122-128 (2009)
- [9] Yadava OP, Yadav S, Juneja S, Chopra VK, Passey R, Ghadiok R : Left ventricular thrombus sans overt cardiac pathology, *Ann Thorac Surg*, 76, 623-625 (2003)
- [10] Nakazawa M, Iizuka K, Ujiie A, Hiraku S, Ohki S : Research and development of Ozagrel, a highly selective inhibitor of TXA2 synthase, *Yakugaku Zasshi*, 114, 911-933 (1994) (in Japanese)
- [11] Naito J, Komatsu H, Ujiie A, Hamano S, Kubota T, Tsuboshima M : Effects of thromboxane synthetase inhibitors on aggregation of rabbit platelets, *Eur J Pharmacol*, 91, 41-48 (1983)
- [12] Weitz JI : Low-molecular-weight heparins, *N Engl J Med*, 337, 688-698 (1997)
- [13] Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F : Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes : an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients, *Eur Heart J*, 27, 519-526 (2006)
- [14] Yamauchi T, Yamamoto S, Fukumoto M, Oyama N, Nakano A, Nakayama T, Iwasaki H, Shimizu H, Tsutani H, Lee JD, Okada K, Ueda T : Early manifestation of septic shock and disseminated intravascular coagulation complicated by acute myocardial infarction in a patient suspected of having Legionnaires' disease, *Kansenshogaku Zasshi*, 72, 286-292 (1998)

(in Japanese)

- [15] Anversa P, Cheng W, Liu Y, Leri A, Redaelli G, Kajstura J : Apoptosis and myocardial infarction, *Basic Res Cardiol*, 93, Suppl 3, 8–12 (1998)
- [16] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N : Cardiac remodeling—concepts and clinical implications : a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling, *J Am Coll Cardiol*, 35, 569–582 (2000)
- [17] Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G : Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors, *Circulation*, 87, 755–763 (1993)
- [18] Ramanathan KB, Wilson JL, Ingram LA, Mirvis DM : Effects of immature recruitable collaterals on myocardial blood flow and infarct size after acute coronary occlusion, *J Lab Clin Med*, 125, 66–71 (1995)
- [19] Boswood A, Lamb CR, White RN : Aortic and iliac thrombosis in six dogs, *J Small Anim Pract*, 41, 109–114 (2000)
- [20] Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, Calman KC : Increased vascular permeability : a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury, *Lancet*, 325, 781–784 (1985)
- [21] de Sain-van der Velden MGM, Smolders HC, van Rijn HJM, Voorbij HAM : Does albumin play a role in fibrinolysis by its inhibition of plasminogen activation?, *Fibrinolysis & Proteolysis*, 14, 242–246 (2000)
- [22] Krotz F, Schiele TM, Klauss V, Sohn HY : Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction, *J Vasc Res*, 42, 312–324 (2005)
- [23] Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, Colucci M : Sepsis, thrombosis and organ dysfunction, *Thromb Res*, 129, 290–295 (2012)

---

### Thrombosis in Left Ventricle of a Dog Remains with Anticoagulant Therapy

Marina FUNAYAMA, Eri TERASAKI, Eri KOMIYAMA and Masami UECHI<sup>†</sup>

\* *Nihon University, Graduate School of Veterinary Medicine, 1866 Kameino, Fujisawa, 252-0880, Japan*

#### SUMMARY

Thromboembolism commonly occurs in cats with heart disorders, but is rare in the dogs. We describe a dog with suspected thromboembolism, with the thrombus in the peripheral artery and left ventricle. A border collie suddenly presented with astasia on hind legs, and a peripheral arterial thrombus embolism was suspected. We started anticoagulant therapy with the administration of heparin, but a mass (20.6 × 18.5 mm) that was projected inside the apex of the left ventricle was found in echocardiography. The prescription was changed to dalteparin sodium, ozagrel hydrochloride, and cephalexin. Seven days after changing the treatment, the mass was reduced to 13.1 × 4.9 mm. We suggest that replacing thrombolysis with antithrombotic therapy suppressed the thrombus formation.

—Key words : low-molecular weight heparin, myocardial infarction, ozagrel hydrochloride, thrombosis.

<sup>†</sup> *Correspondence to : Masami UECHI (Nihon University, Graduate School of Veterinary Medicine)*

*1866 Kameino, Fujisawa, 252-0880, Japan*

*TEL · FAX 0466-84-3481 E-mail : uechi.masami@cardiovets.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc.*, 66, 52 ~ 56 (2013)