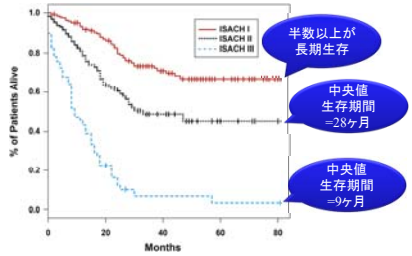
静岡県獣医師会　令和4年度第3回臨床部会
イヌとネコの循環器病に関する最近の話題（後編）

イヌの心臓病を中心に

日本獣医生命科学大学・教授　日本臨床獣医学フォーラム・会長
竹村　直行



ステージ別（ISACHC I-III)に見た僧帽弁閉鎖不全症のイヌの余命．
どのステージでも，診断されて約50ヶ月を過ぎると，心臓病が原因で
死亡するイヌが少なくなることに注目．

Borgarelli et al (2008): J Vet Intern Med, 22, 120

鑑別リスト

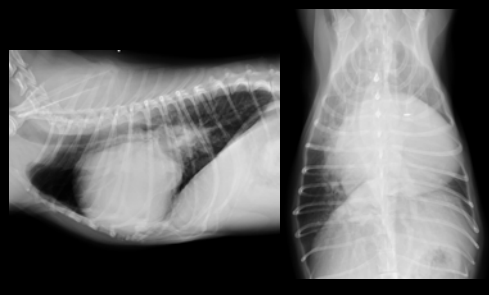
細菌性心内膜炎
拡張型心筋症
慢性呼吸器疾患

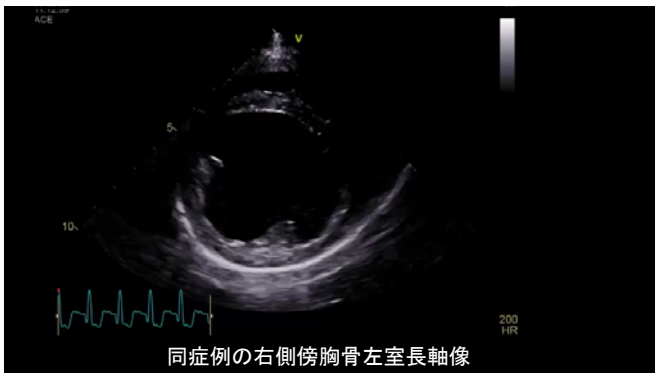
心エコー図検査では
僧帽弁閉鎖不全症と心内膜炎を鑑別できない

【心内膜炎の特徴】

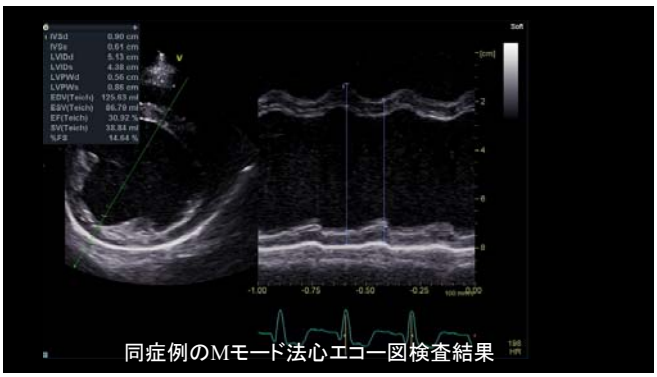
- 持続的な発熱
- 移動性跛行
- 血液検査：急性・慢性炎症像
- 収縮期逆流性雑音・頻脈傾向
- 末梢血中に細菌が存在

あるイタリアン・グレイハウンドの胸部X線写真





同症例の右側傍胸骨左室長軸像

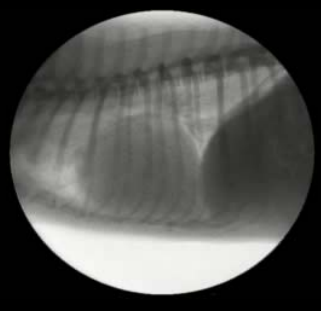


同症例のMモード法心エコー図検査結果

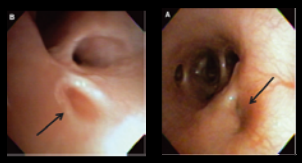
Dr Takemura's Rule

「この犬種が僧帽弁不全症なの?」
「心拡大が高度な割に，心雑音が小さい」
と感じたら
一度は拡張型心筋症を疑う

発咳は拡大した心臓が気道を圧迫することで生じる!!



発咳の原因は僧帽弁閉鎖不全症とは限らない!!



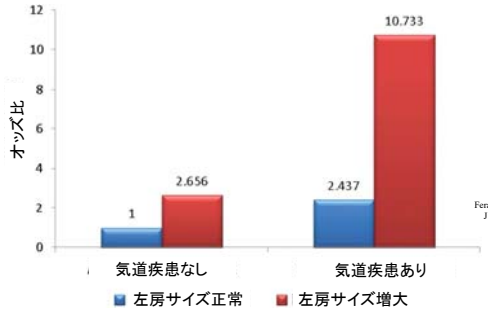
- 発咳には
  左房拡大に加え，
  異常な気道パターンも密接に関連

Ferasin L et al (2013): J Vet Intern Med, 27, 286

- 症例の多くに細気管支の閉塞が存在

Singh MK et al (2012): J Vet Intern Med, 26, 312

気道疾患が合併すると僧帽弁閉鎖不全症のイヌが発咳するリスクが高まる



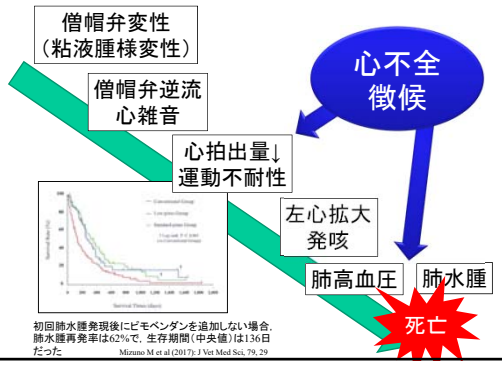
Ferasin L & Linney C (2019): J Small Anim Pract, 60, 139

咳の原因鑑別：心臓vs呼吸器
呼吸器による発咳の特徴（竹村私案）

ピモベンダンに反応しない
咳をする場所・季節が限られている
X線写真で肺野の透過性が正常+ラ音
ステロイド剤に反応する
徐脈傾向・洞不整がある

イヌにステロイド剤（1mg/kg, sid）を投与すると血圧は平均12.8%上昇
Masters AK et al (2018): Am J Vet Res, 79, 411

試験的投与
抗炎症用量ステロイド剤（0.25-0.5mg/kg, sid-eod）



初回肺水腫発現後にピモベンダンを追加しない場合，肺水腫再発率は62%で，生存期間（中央値）は136日だった
Mizuno M et al (2017): J Vet Med Sci, 79, 29

ACVIMが提唱する僧帽弁閉鎖不全症のステージ分類

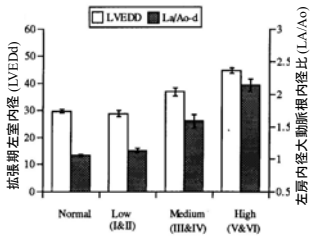
Stage A：発病リスクが高いが，現在は心臓の器質的異常なし
　心雑音のないキャバリアなど

Stage B：器質的心疾患があるが（例：心雑音），
　うっ血性心不全徴候（＝肺水腫）を発現したことがない
　　Stage B1：徴候なし，左心拡大なし
　　Stage B2：徴候なし，左心拡大あり

Stage C：過去・現在にうっ血性心不全徴候（＝肺水腫）あり
　病状に応じて入院または通院で治療

Stage D：標準的な治療に難治性の末期心不全
　原則として入院で治療

Keene BW et al (2019): J Vet Intern Med, 33, 1127

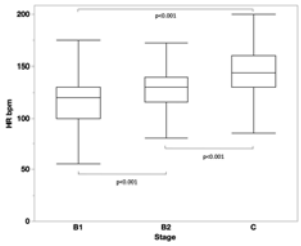


Haggstrom J et al (1995): J Vet Intern Med, 9, 75

僧帽弁口部での心雑音の強度 (Levine 0-6) により4群に分類した79頭のｷｬﾊﾞﾘｱの平均拡張期左室内径 (LVEDd) および左房内径大動脈根内径比 (LA/Ao). 心雑音が中程度 (Levine 3-4) および強い (Levine 5-6) の犬のLVEDdおよびLA/Aoは，心雑音がないまたは弱い (Levine 1-2) の犬よりも有意に高かった (P <0.001). 心雑音が強かった (Levine 5-9) 犬のLVEDdおよびLA/Aoは，心雑音が中程度だった (Levine 3-4) の犬のそれよりも有意に高値だった (P <0.001). 誤差線は標準誤差(SEM)を示す.

当科の「あるある」#1

- 心雑音に基づき治療開始
  - 数年経っても悪化しない
  - 全身麻酔のリスク評価
- 当科受診
- 心雑音が….orz



ACVIMステージB1からC別に見た心拍数（HR）の比較．ｽﾃｰｼﾞの悪化に伴い心拍数は有意に上昇している．bpm：回/分．

Franchini A et al (2021): J Vet Vardiol, 36, 21

Cardiopet proBNP®の参考基準値および解釈【イヌ】

基準値(pmol/L)	コメント
<900	心筋への負荷や伸展が増大している**可能性は低い**と考えられます。現時点では臨床的に有意な心疾患の**可能性は低い**と考えられます。
900-1800	心筋への負荷や伸展の増大が認められ、現時点で臨床的に有意な心疾患の**可能性が高い**と考えられます。臨床症状（呼吸器症状、運動不耐性など）が見られる場合は、それが心疾患によるものか、それ以外の原因によるものかを**鑑別することは困難**です。さらに詳細な**追加検査を行うことが推奨**されます。
>1800	心筋への負荷や伸展の増大が認められ、現時点で臨床的に有意な心疾患の**可能性が高い**と考えられます。臨床症状（呼吸器症状、運動不耐性）が見られる場合は心不全が原因である**可能性が高い**と考えられます。詳細な**追加検査を行うことが強く推奨**されます。

出典：http://www.idexx.co.jp/corporate/home.html. 最終アクセス日：2021年5月10日

竹村が一般臨床家だった場合
「悪くなってませんよ!!」と判断する根拠

- 心不全徴候が（悪化してい）ない
- 体重が減少傾向にない
- 心雑音の音量が増強していない
- 院内心拍数はほぼ不変
- 洞不整が持続

Stage B2には様々な症例が含まれる!!

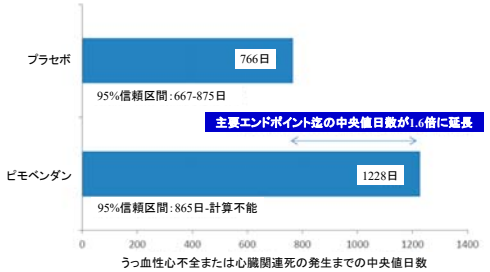
- 肺水腫の既往なし，現在もなし
- 心拡大あり

タイプ	運動不耐性	発咳
1	なし	なし
2	あり	なし
3	なし	あり
4	あり	あり

タイプ1は2種類ある!!

EPICリモデリングの基準を
・満たさない症例
・満たす症例

ピモベンダンは無徴候性僧帽弁閉鎖不全症の悪化・進行を有意に抑制する



アクセス日：2016年10月06日
http://www.rvc.ac.uk/research/programmes/comparative-physiology-and-medicine/cardiovascular-metabolism-epic-study-pimobendan

EPICリモデリングの定義

3つの基準を全て満たすこと

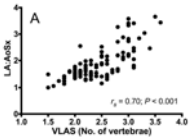
- VHS>10.5
- LA/Ao≧1.6
- LVIDDN≧1.7

VHS：椎骨心臓スケール
LA/Ao：左房内径大動脈根内径比
LVIDDN：体重で標準化した拡張期左室内径

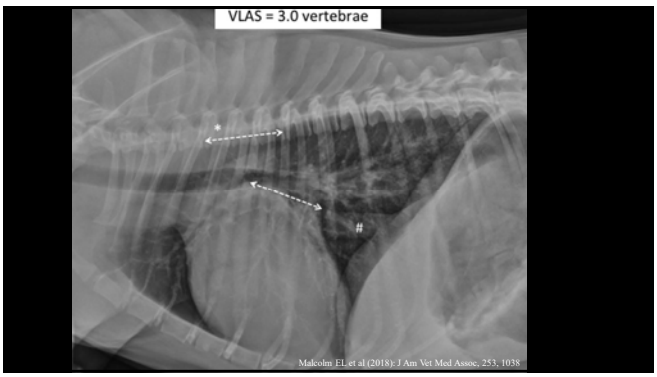
Boswood A et al (2016): J Vet Intern Med, 30, 1765

椎骨左心房サイズ
Vertebral Left Arial Size (VLAS) の測定法

1. 側面像の胸部X線写真を撮影
2. 気管分岐部の最も腹側縁の中央部から
3. 左心房の最も尾側面までを測定
   ・後大静脈の背側縁との交点
4. この長さが第4胸椎頭側縁から胸骨何個分に相当するか測定
   ・小数点第1位まで
   ・VLAS≧2.3なら，左心房拡大
   ・測定者内・測定者間変動は小さい



Malcolm EL et al (2018): J Am Vet Med Assoc, 253, 1038



Malcolm EL et al (2018): J Am Vet Med Assoc, 253, 1038

VLASはｽﾃｰｼﾞB2以降で急上昇する

変数	対照群	ｽﾃｰｼﾞB1	ｽﾃｰｼﾞB2	ｽﾃｰｼﾞC・D
頭数	15	40	26	22
雑音音量	2 (1-2)	3 (2-4)*	4 (3-4)*	4 (4-5)*#
LA/Ao	1.3 (1.2-1.4)	1.4 (1.3-1.5)	2.0 (1.8-3.4)*#	2.6 (2.0-3.4)*#
VLAS	2.1 (1.8-2.3)	2.1 (2.0-2.4)	2.6 (2.3-2.9)*#	3.0 (2.7-3.6)*#

数値は中央値（四分位間隔）で表示．*は対照群との有意差(p<0.05)を，そして#はｽﾃｰｼﾞB1との有意差(p<0.05)をそれぞれ示す．

Malcolm EL et al (2018): J Am Vet Med Assoc, 253, 1038

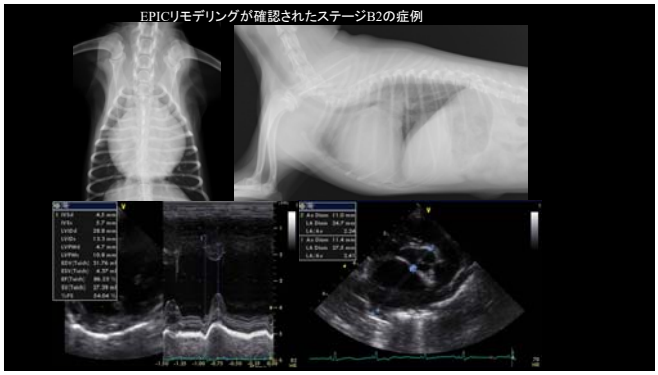
VLASでEPICリモデリングを予測できる

Stepien RL et al (2020)
- n=56
- 適切なCutOff: 2.5（感度70%，特異度84%）
- 特異度maxのCutOff: 3.0（感度70%，特異度96%）

Mikawa S et al (2020)
- n=97
- 適切なCutOff: 2.6（感度95%，特異度84%）
- 感度maxのCutOff: 2.5（感度100%，特異度78%）
- 特異度maxのCutOff: 3.1（感度47%，特異度100%）

Stepien RL et al (2020): J Am Vet Med Assoc, 256, 1129
Mikawa S et al (2020): J Vet Cardiol, 30, 92

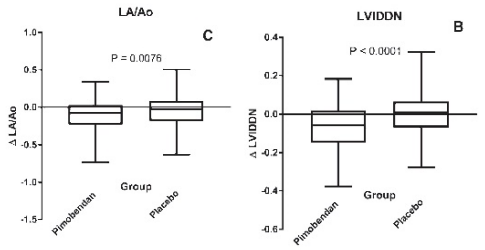
EPICリモデリングが確認されたステージB2の症例



ピモベンダンの作用機序・特徴

1. PDEIII阻害作用：血管拡張作用
2. トロポニンCa^{++}感受性増強：強心作用
3. レニン・アンジオテンシン系は抑制しない
4. 心筋酸素消費量低下（=心筋細胞の寿命延長）
5. 拡張能も改善：弾性反跳 (elastic recoil)
6. **拡大した心腔を縮小させる**
7. 心拍数を緩やか（かつ有意）に低下させ，不整脈の発生率には影響しない

Endoh M (2002): J Cardiovasc Pharmacol, 40, 323; Ishiki R et al (2000): J Cardiovasc Pharmacol, 35, 897; Asanoi H et al (1994): J Cardiovasc Pharmacol, 23, 268; Haggstrom J et al (2013): J Vet Intern Med, 27, 1441; Lombard C et al (2006)] J Am Anim Hosp Assoc, 42, 249; Wolley AR et al (2008): Int J App Res Vet Med, 5, 43; Boswood A et al (2017): J Vet Intern Med, Early View; Lake-Bakaar GA et al (2015): J Vet Cardiol, 17, 120



【竹村補足】EPIC試験のサブ解析でも，ピモベンダン投与に伴って左房内径大動脈根内径比(LA/Ao)および体重で標準化した拡張期左室内径(LVIDDN)は有意に減少した．

Boswood A et al (2018): J Vet Intern Med, 32, 72

Stage B2 タイプ1の対処法

EPICリモデリングが

- ある
  - ピモベンダンを開始
- ない
  - 薬物療法は不要（食事療法は開始?）
  - VHS<10.5
    - 1年に1回再評価
  - その他
    - 6-12ヶ月に1回再評価
    - 自宅での安静時呼吸数を毎週測定

どのステージでも重要!!

Gordon SG et al (2017): Vet Clin Small Anim, 47, 955

自宅での安静時呼吸数を侮るな!!

- 健康な成犬の安静時呼吸数
  - 犬 < 40回/分
  - 体重・年齢に影響されない

Rishniw M et al (2014): Res Vet Sci, 93, 965

- 心臓性肺水腫の犬の安静時呼吸数
  - ≧40回/分
  - 感度・特異度ともに100%

Schober KE et al (2011): JAVMA, 239, 468

- 適切にコントロールされているCHFの犬の自宅での安静時呼吸数
  - 睡眠中・安静時≦30回/分

Porciello F et al (2016): Vet J, 207, 164

RAS抑制薬はどうする?

- 既にRAS抑制薬を服用
  - 継続
- 心拡大が急速に進行
  - VHSの増加：0.5/半年 以上
  - 開始
- 家族がピモベンダンを嫌う
  - 開始を考慮

Gordon SG et al (2017): Vet Clin Small Anim, 47, 955

イヌでの各種ACEIの使用法

ACEI	投与法 (mg/kg)	
エナラプリル	0.25-0.5	q12-24h
ベナゼプリル	0.25-1	q24h
ラミプリル	0.125-0.25	q24h
テモカプリル	0.1-0.2	q24h
アラセプリル	1-3	q12-24h

Plumb DC (2015): Veterinary Drug Handbook, 8th ed

心疾患のイヌの長期予後に対するACEIの用量依存性効果に関する回顧的研究

Ward JL et al (2021): J Vet Intern Med, 35, 2102

【背景】ACEIはイヌでは広く処方されているが，理想的な用量は不明

【仮説】心疾患のイヌでは，長期予後への影響に用量依存性がある

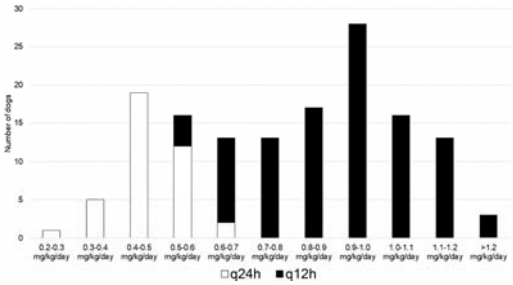
【動物】心疾患に罹患した144頭のイヌ．うち63頭には肺水腫の既往があった

【方法】回顧的に医療記録を再調査した．2年間の生存，あるいは初回のうっ血性心不全(CHF)発生からの生存に関連する変数（各種検査値）を決定するため，コックス比例ハザードモデルを使用

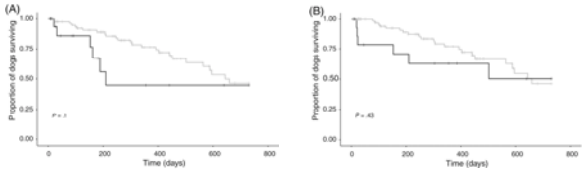
【結果】当初のACEIの中央値用量は0.84mg/kg/日で，75%のイヌがbidで投与されていた．腎機能の検査値，血清電解質，血圧には臨床的に重大な変化は起こらなかった．単変量解析では，高用量のACEIは初回のCHF発生からの生存期間の延長と有意に関連し(p=0.005)，ACEI処方時にCHFだったイヌに限ると，高用量のACEIは2年後の生存率を有意に改善した(p=0.04)．多変量解析では，初診時のACEIのbid投与(p=0.03)および高い血清K濃度が2年間の生存を予測した．ACEIには耐容性があり，ACEIを減量した，または有害反応のために中止したイヌは僅か5.6%だった

【結論・臨床的重要性】ACEIの1日2回投与はこの薬剤の心臓保護効果を最適にする可能性がある

1日1回(q12h・白)よりも1日2回(q12h・黒)でACEIを
投与されている心臓病のイヌが多い



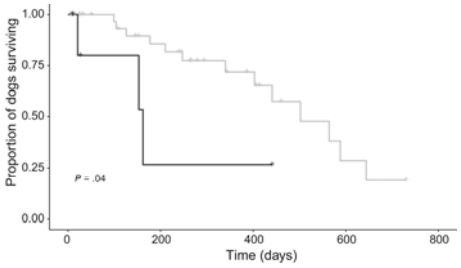
Ward JL et al (2021): J Vet Intern Med, 35, 2102



【左図・A】心臓病の重症度を無視し，全てのイヌをACEIの投与量によって高用量群（≧0.5mg/kg/日，灰色線）と低用量群（<0.5mg/kg/日，黒線）に分け，初診時から2年間の生存率を比較したカプラン・メイヤー曲線

【右図・B】同じく心臓病の重症度を無視し，全てのイヌをACEIの投与頻度によってq12h群（灰色線）とq24h群に分け，初診時から2年間の生存期間を比較したカプラン・メイヤー曲線

Ward JL et al (2021): J Vet Intern Med, 35, 2102

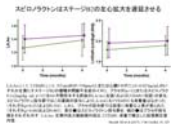


対象を「初診時にうっ血性心不全だったイヌ」に限定し，ACEIの用量に応じて高用量群（≧0.5mg/kg/日，灰色線）と低用量群（<0.5mg/kg/日）に分け，初診時から2年間の生存率を比較したカプラン・メイヤー曲線．両群に有意差が認められた．

Ward JL et al (2021): J Vet Intern Med, 35, 2102

Stage B2の治療

タイプ	運動不耐性	発咳
1	なし	なし



EPICリモデリング

【あり】

ピモベンダン<u>±RAS抑制薬±スピロノラクトン</u>

【なし】

<u>RAS抑制薬±スピロノラクトン</u>

下線は竹村私案

Stage B2の治療

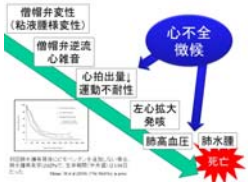
タイプ	運動不耐性	発咳
2	あり	なし

ピモベンダン
RAS抑制薬
±スピロノラクトン

Stage B2の治療

タイプ	運動不耐性	発咳
3	なし	あり

咳の原因として
<u>呼吸器疾患も</u>
疑うべき



当科の「あるある」#2

- 発咳に対して心不全療法を実施
- 発咳は改善せず
- 当科受診
- 発咳の原因は….orz

Stage B2の治療

タイプ	運動不耐性	発咳
4	あり	あり

【疑診】
・呼吸器疾患
・ACVIMステージC
【治療】
ピモベンダン
RAS抑制薬
±スピロノラクトン

http://jhfk1413.blog.fc2.com/blog-entry-1469.html
最終アクセス日：2017年12月15日

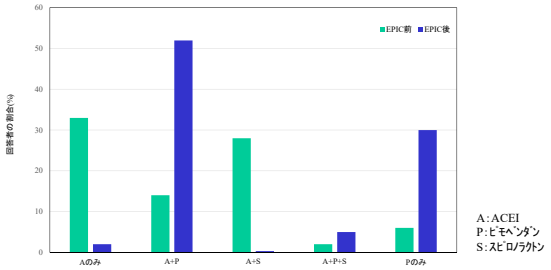
AVCIMｽﾃｰｼﾞB2の僧帽弁閉鎖不全症のイヌに対するアラセプリル (1.0-3.0mg/kg/day)の効果

	投与前(%)	投与4週間後(%)
発咳あり	100	86.1
発咳の時間帯		
・夜間～早朝	16.7	22.2
・1日中	69.4	36.1
発咳の状況		
・興奮時のみ	52.8	47.2
・日中の安静時も	30.6	16.7
投与開始後の発咳の変化		
・消失した	-	13.9
・軽減したが持続	-	41.7
・不変または悪化	-	44.4

【竹村補足】ｱﾗｾﾌﾟﾘﾙの投与期間は最低4週間．発咳が重度な症例に有効な傾向

Hori Y et al (2018): J Vet Med Sci, 80, 1212

EPIC試験の発表前後でのｽﾃｰｼﾞB2の僧帽弁閉鎖不全症に対する欧米の獣医循環器専門医による処方内容変化



Franchuni A et al (2022): J Vet Vardiol, 41, 99

「三種の神器」で発咳・運動不耐性が悪化したACVIMステージB2の対処法

1. 呼吸器疾患を疑診
2. RAS阻害薬の増量
3. RAS阻害薬の変更
4. ピモベンダンの増量
5. 血管拡張薬の追加

咳の原因は常に僧帽弁閉鎖不全症とは限らない

「三種の神器」で発咳・運動不耐性が
悪化したACVIMステージB2の対処法

1. 呼吸器疾患を疑診
2. RAS阻害薬の増量
3. RAS阻害薬の変更
4. ピモベンダンの増量
5. 血管拡張薬の追加

Controlled Clinical Evaluation of Enalapril in Dogs With Heart Failure: Results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group

The COVE Study Group

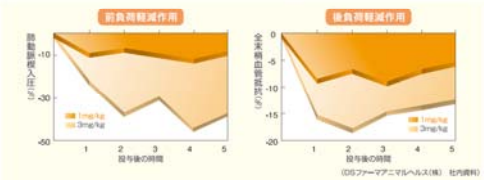
The clinical efficacy and safety of enalapril were evaluated in dogs with moderate or severe heart failure. This study was conducted at 19 centers and included 211 client-owned dogs with heart failure caused by mitral regurgitation (MR) due to acquired valvular disease or dilated cardiomyopathy (DCM). Dogs of various breeds, ages, and weights were included in the study. Replicates of 2 dogs each were formed, using separate allocation schedules for dogs with MR or DCM. One dog within each replicate received placebo tablets (vehicle tablets without enalapril) PO sid or bid, and the other dog received enalapril tablets at approximately 0.5 mg/kg sid or bid, based on individual need. In addition to the experimental drug, all dogs, except 1 in the placebo group, received furosemide; 73.3% of the dogs in the placebo group and 78.3% of those in the enalapril group received digoxin. Doses of enalapril or placebo were administered for approximately 28 days. In the placebo group, 68.6% of the dogs completed the study compared with 84.9% in the enalapril group; the difference between groups was significant ($P < .01$). Significantly ($P < .01$) more dogs in the placebo group compared with the enalapril group died or were removed from the study because of progression of heart failure. On day 28, all 14 clinical variables measured improved significantly ($P < .01$) in the enalapril group compared with the placebo group. Five dogs (3 from the placebo group and 2 from the enalapril group) had to be removed from the study as a result of azotemia.

J Vet Intern Med 1995;9:243–252. Copyright © 1995 by the American College of Veterinary Internal Medicine.

1. **全体的に，sidでは改善しなかったまたは悪化したイヌは，投与頻度をbidにすると改善した**
2. 投与頻度を増やすことで有益な反応が見られたことから，エナラプリルの用量は個別に調整する必要がある
3. 使用時の注意点として，(1)投与開始時にBUNとCreを測定すること，(2)併用するのであれば利尿剤は減量すること，そして(3)エナラプリル開始1w後にBUNとCreの変化をモニタすること

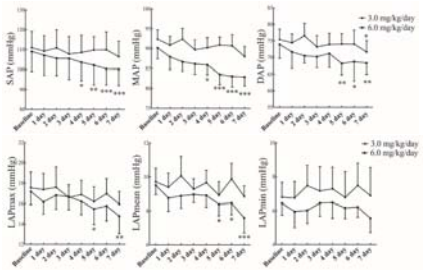
用量反応性

慢性心不全モデル犬(ビーグル犬、n=9)にアピナック®錠をアラセプリルとして1.3mg/kgを単回経口投与し、肺動脈楔入圧(前負荷)および全末梢血管抵抗(後負荷)の低下を指標に用量設定試験を実施しました。その結果、1mg/kgの投与から低下が認められ、3mg/kgにおいてより大きな軽減作用が認められました。



【竹村補足】
肺動脈楔入圧は通常の心臓カテーテル検査では測定が困難な左心房圧の指標．投与量を1から3mg/kgに増量すると，左房圧軽減効果が明らかに増強することに注目．同様のことは，右図の全身末梢血管抵抗減少率にも見られる．このように，同じ薬剤でも推奨薬用量の下限と上限とでは，効果の程度が大きくなることは臨床家にとって重要な情報である．

高用量(3mg/kg, bid)のｱﾗｾﾌﾟﾘﾙはイヌの左房圧をより低下させる



上段：全身血圧の推移．SAP，MAPおよびDAPはそれぞれ収縮期，平均および拡張期血圧を示す．下段：左房圧の推移．LAPmax，LAPmeanおよびLAPminはそれぞれ最大，平均および最小左房圧を示す．*，**および***はそれぞれ投与前との有意差(p<0.05, 0.01および0.001)を示す

Goya S et al (2019): Vet J, 245, 7

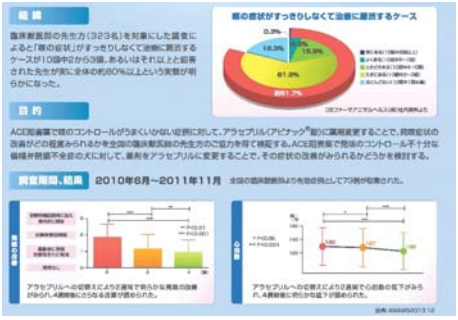
Dr Takemura's Rule

RAS阻害薬が効かなくなったら
1回量は推奨範囲の上限
投与回数は1日2回

「三種の神器」で発咳・運動不耐性が
悪化したACVIMステージB2の対処法

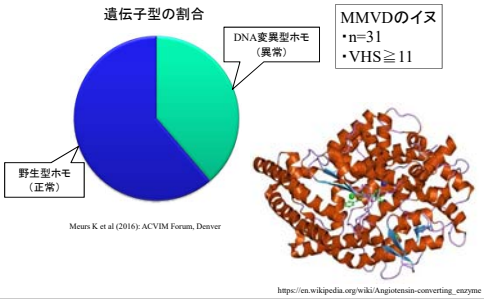
1. 呼吸器疾患を疑診
2. RAS阻害薬の増量
3. RAS阻害薬の変更
4. ピモベンダンの増量
5. 血管拡張薬の追加

銘柄変更により発咳が緩和することがある



DSファーマ：アピナック錠パンフレット

ACE遺伝子が異常なイヌが多い!?



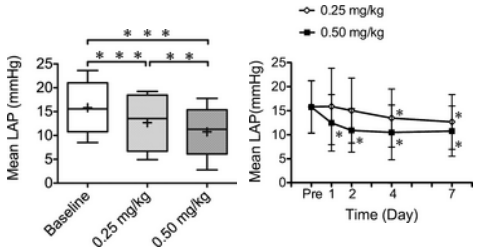
Meurs K et al (2016): ACVIM Forum, Denver

https://en.wikipedia.org/wiki/Angiotensin-converting_enzyme

「三種の神器」で発咳・運動不耐性が悪化したACVIMステージB2の対処法

1. 呼吸器疾患を疑診
2. RAS阻害薬の増量
3. RAS阻害薬の変更
4. <u>ピモベンダンの増量</u>
5. 血管拡張薬の追加

0.5mg/kg (bid) のﾋﾟﾓﾍﾞﾝﾀﾞﾝは イヌの左房圧(LAP)をさらに低下させる



Suzuki S et al (2011): JVIM, 25, 1328

ピモベンダンの使用法：当科2023

【適応】
EPICリモデリングがあるACVIMステージB2
RAS抑制薬と併用

【用法】
従来の治療薬に追加
開始用量：0.25mg/kg，bid
反応が悪ければ0.5m/kg, bid（最大tid）に増量
発咳が軽減しなければ，必ず呼吸器病を考慮

「三種の神器」で発咳・運動不耐性が悪化したACVIMステージB2の対処法

1. 呼吸器疾患を疑診
2. RAS阻害薬の増量
3. RAS阻害薬の変更
4. ピモベンダンの増量
5. <u>血管拡張薬の追加</u>

追加を考慮すべき血管拡張薬

アムロジピン
ヒドララジン
~~イソソルビド~~

アムロジピンとヒドララジンの留意点

・強力な直接作用型動脈拡張薬
・効果はRAS阻害薬よりも強力
・可能な限り全身血圧を測定
「収縮期血圧＞100mmHg」を確認
・RAS抑制薬と併用

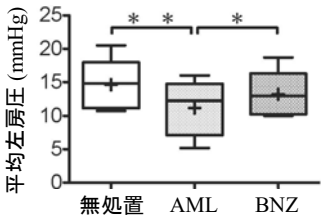
アムロジピン

適応：全身性高血圧，僧帽弁閉鎖不全（イヌ）
用量：
イヌ　0.2-0.4mg/kg, bid
ネコ　0.625mg/*cat*, sid，最大：1.25mg/*cat*, bid
注意点：
レニン・アンジオテンシン系を活性化

Atkins CE et al (2007): J Vet Pharmacol Ther, 30, 394

RAS抑制薬と併用すべき

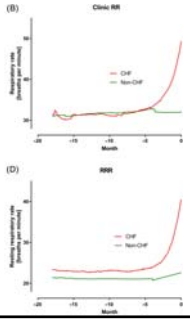
実験的に作成した僧帽弁逆流モデル（イヌ）の平均左房圧の比較



【竹村補足】アムロジピン（AML）およびベナゼプリル(BNZ)の投与量は，それぞれ0.2mg/kgおよび0.5mg/kg（いずれもpo，bid）．左房圧は各薬剤投与開始1週間後に測定．＋は平均値，箱内の水平線は中央値，箱は5および95%信頼区間，そしてバーは範囲を示す．*および**はそれぞれp<0.05および0.01を示す．

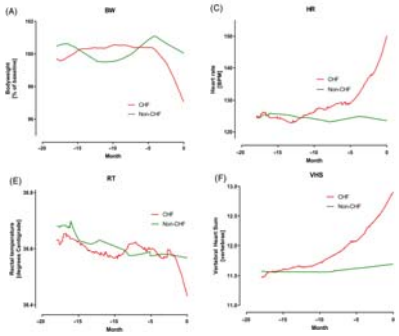
Suzuki S et al (2012): BMC Vet Res, 8, 166

心原性肺水腫が発生する前に起こっていること



- 上昇
  - 院内/自宅での呼吸数
  - 心拍数
  - VHS
- 低下
  - 体重
  - 直腸温

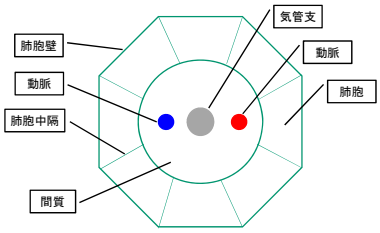
Boswood A et al (2020): J Vet Intern Med,34, 1108



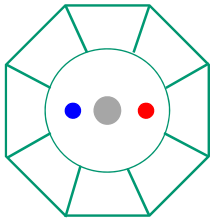
BW：体重
RT：直腸温
HR：心拍数
VHS：椎骨心臓スケール

Boswood A et al (2020): J Vet Intern Med,34, 1108

正常な肺胞・間質組織の模式図

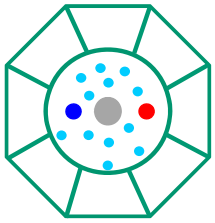


肺胞・間質組織の模式図：1期の肺水腫



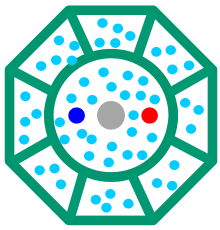
1期の肺水腫では，肺胞壁および肺胞中隔は水腫に陥り，このため肺胞壁の肥厚・硬化が生じる．このため，肺のコンプライアンスは低下するが，無徴候で，身体診察所見は正常．

肺胞・間質組織の模式図：2期の肺水腫



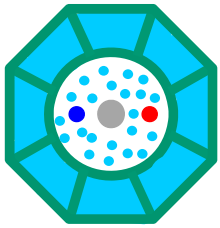
2期では，1期の異常の悪化に加え，間質にも水腫が及ぶ．X線写真では間質パターンが見られる．間質の腫脹により気管支が圧迫されると，**連続性ラ音**が発生する．2期になると呼吸困難は明瞭になる．肺胞壁および肺胞中隔は水腫に陥り，このため肺胞壁の肥厚・硬化が生じる．

肺胞・間質組織の模式図：3期の肺水腫



3期になると，2期の異常の悪化に加え，肺胞内に浮腫液が発生し，換気能はより障害される．X線写真では肺胞パターンも見られるようになる．呼吸困難はより重度になる．

肺胞・間質組織の模式図：4期の肺水腫



4期になると，肺胞は完全に浮腫液で満たされ，呼吸は高度に障害される．浮腫液が気管支内に流れ込むと，**粗い断続音**が聴取されるようになる．

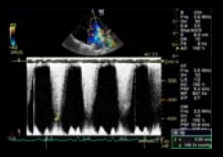
各種ラ音の臨床的意義

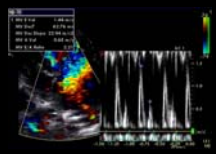
肺水腫では全ての種類のラ音が発生しうる!!

病変	連続性ラ音	断続性ラ音	
		細かい断続音	粗い断続音
気管支	気管支拡張症	気管支拡張症	
	慢性気管支炎	慢性気管支炎	
	気管支喘息		
	気管支狭窄		
肺	肺気腫	肺炎	肺炎
	閉塞性肺疾患	**肺水腫**±感染	肺線維症
	肺水腫		**肺水腫**

肺水腫の診断

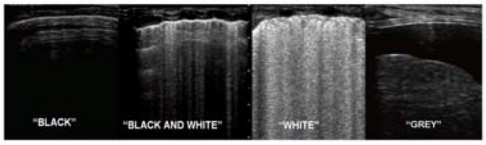
- 臨床徴候
  - 頻呼吸
  - 呼吸困難
  - 発咳
- 呼吸音
- 胸部X線検査
- 超音波検査
  - ドプラ法　???????
  - Bライン



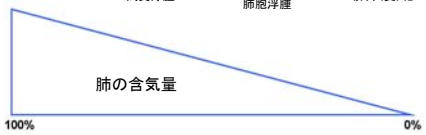


Bラインとは?

- 超音波検査時のｱｰﾁﾌｧｸﾄの一種
  - 胸膜表面から画面の下方に垂直に伸びる
  - 幅が狭く，高ｴｺｰ像
  - 正常肺ではあまり見られない
  - 心臓性肺水腫では数/幅が増加
- 別名
  - Ring down artifact, lung rocketなど
- X線写真のKerly lineと一致
- 肺水腫の重症度と相関
- 肺水腫が治癒すると消失



正常　軽度～中程度の間質浮腫　重度な間質浮腫/肺胞浮腫　硬化肝片（変）化



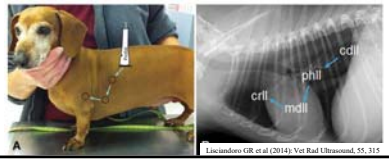
肺の超音波検査の物理学的基礎．肺の含気量が低下すると，肺の異常の検出が容易になる

Gargani L (2011): Cardiovasc Ultra, 9, 6

Bライン：イヌでの報告

- B lineは
  - 正常犬(n=31)では31%で検出（0.9±0.3本/頭）
  - 罹患犬(n=9)では全頭で検出（6.2±3.8本/頭）
- 肺水腫が重度になると
  - B lineの数/幅が増大（融合）
  - 肺水腫の存在部位とB lineの位置は一致

Rademacher N et al (2014): Vet Radiol Ultrasound



Lisciandoro GR et al (2014): Vet Rad Ultrasound, 55, 315

肺水腫が発生した時に考えるべき原因

竹村私案

- 左心不全が悪化した
- 投薬できなかった（しなかった）
- 半日以内に高塩分食を摂取した
- 疼痛・他の疾患が合併した
- 怒りやすい性格（特にチワワ）
- 肺炎の合併・悪化

急性肺水腫の治療（竹村私案）

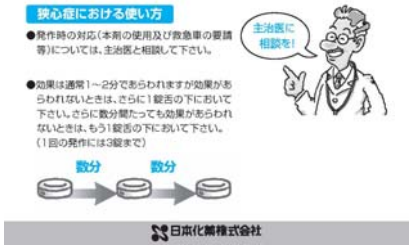
1. フロセミド・ニトログリセリン投与
2. 酸素テント収容
3. 尿量モニタ（可能な限り）
   1. 尿産生十分
      →呼吸状態改善：治療継続
      →呼吸状態不変～悪化：治療見直し
   2. 乏尿・無尿
      →急性腎不全療法開始

できたら
ピモベンダン
も!!

ニトログリセリン舌下錠

超短時間作用型
動静脈拡張作用
適応：心臓性肺水腫
膣内・包皮内投与
0.3mg/head（小型犬）

ニトログリセリン舌下錠の投与間隔・回数



ニトロペン舌下錠0.3mg患者向けパンフ

フロセミドについて知っておくべきこと

- レニン・アンジオテンシン系を活性化（通常量で短期間でも）
  Hori T et al (2007): AJVR, 68, 1058
  Sayer CE et al (2009): JVIM, 23, 1003
- うっ血徴候の管理に使用（治癒後は減量→休薬）
- 用量
  - 2 mg/kg, iv, bolus（必要に応じて反復）; 1 mg/kg/hr (max 4 hr)
- **投与中は十分に飲水**
  Keene BW et al (2019): JVIM, 33, 1127
- **投与中は尿量と腎臓パネルをモニタ**
  - **利尿効果のピーク：iv = 30min以内，po = 1-2hr以内**
- 耐性が生じることが多い
  Hori T et al (2007): AJVR, 68, 1058
  Hori Y et al (2010): J Vet Med Sci, 72, 13

フロセミドの持続点滴

- 生食で希釈
- 0.5～1 mg/kg/hr（最大4hr）
- bolusよりも
  - 尿量が多い
  - 尿中NaおよびK排泄量が多い
  - 高窒素血症・低K血症のリスクが高い
- bolus投与に反応しない際の第2選択?
- ヒト医学では…

急性肺水腫の治療（竹村私案）

1. フロセミド・ニトログリセリン投与
2. 酸素テント収容
3. 尿量モニタ（可能な限り）
   1. 尿産生十分
      →呼吸状態改善：治療継続
      →呼吸状態不変～悪化：治療見直し
   2. 乏尿・無尿
      →急性腎不全療法開始

入院管理するなら 鎮静剤は投与したい!!

- アセプロマジン
  - 0.01-0.2 mg/kg, iv, sc, im
- ブトルファノール
  - 0.06 mg/kg, sc, q6-12h
- その他
  - 使い慣れた薬剤
  - 自信を持って使える薬剤

急性肺水腫の治療（竹村私案）

1. フロセミド・ニトログリセリン投与
2. 酸素テント収容
3. 尿量モニタ（可能な限り）
   1. 尿産生十分
      →呼吸状態改善：治療継続
      →呼吸状態不変～悪化：治療見直し
   2. 乏尿・無尿
      →急性腎不全療法開始

尿量のモニタ

- 重要性
- 腎機能の重要な指標
- 輸液量・速度の重要な指標
- 治療方針の重要な指標
- 正常な尿量
- 20～40ml/kg/日 ≒ 1～2ml/kg/h
- 参考：正常な飲水量
- 50～60ml/kg/日 ≒ 2～2.5ml/kg/h

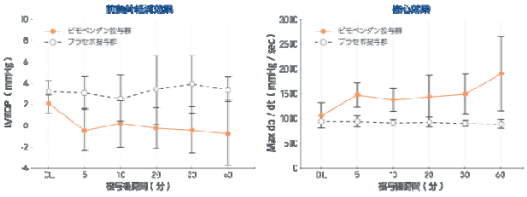
急性肺水腫の治療（竹村私案）

1. フロセミド・ニトログリセリン投与
2. 酸素テント収容
3. 尿量モニタ（可能な限り）
   1. 尿産生十分
      →呼吸状態改善：治療継続
      →呼吸状態不変～悪化：治療見直し
   2. 乏尿・無尿
      →急性腎不全療法開始

利尿剤により尿量は増加したのに肺水腫が軽減しない際に考慮すべき点

- 収縮力の低下
  - ドブタミン 2-20 mcg/kg/min, CRI
  - ピモベンダン 0.25-0.5mg/kg, bid-tid, po
- 後負荷の増大
  - ニトロプルシド 1-2mcg/kg/min
    - 収縮期圧<140mmHgになるまで3-5分毎に増量
    - 専用の点滴ラインが必要
  - ANP製剤 0.05mcg/kg/min, CRI
  - ジルチアゼム 0.5mg/kg, qid, po
  - アムロジピン 0.1-0.5mg/kg, bid, po

前負荷軽減効果・強心効果は投与5分後以降に発揮



https://vetmedin.jp/vet/information/
最終アクセス2021年5月11日
Hori Y et al (2019): J Vet Med Sci, 81, 22

ベトメディン注射液使用説明書から抜粋

・ゆっくりと静脈内投与
・他の薬剤と混合しない
・治療開始時に1回投与（再投与は12時間後以降）
・開封後は速やかに使用
・使い残りは使用しない（雑菌繁殖・効力低下の懸念）

急性肺水腫の治療（竹村私案）

1. フロセミド・ニトログリセリン投与
2. 酸素テント収容
3. 尿量モニタ（可能な限り）
   1. 尿産生十分
      →呼吸状態改善：治療継続
      →呼吸状態不変～悪化：治療見直し
   2. 乏尿・無尿
      →急性腎不全療法開始

肺水腫離脱後に考えるべきこと

- 塩分の過剰摂取を回避
- 呼吸数をより重視
- 利尿剤の減量・中止
- ピモベンダンの増量
- 血管拡張薬の追加・増量
- スピロノラクトンの追加

利尿剤の中止・減量プロトコル（当科2023）

1. 開始：利尿剤・ピモベンダン・食事療法
2. 確認：肺水腫の消失
3. 利尿剤：減量→中止
   1. 1回量を半量（投与回数は不変）for 3d
   2. 1回量をさらに半量（投与回数は不変）for 3d
   3. 投与回数を半減（1回量は不変）for 3d
   4. 問題なければ中止

減量中の自宅でのモニタ項目：安静時呼吸数

竹村(2018):犬の僧帽弁閉鎖不全症～診断・管理の理論と実際～（第3版）, ファームプレス

フロセミド療法に耐えられない場合は スピロノタクトンとサイアザイドの併用療法

- 適応：肺水腫の予防（治療には不適）
- スピロノラクトン
  - 1-2mg/kg (max 4mg/kg), bid
  - 動物でも心臓保護効果が確
  - 効果は投与開始約1w後に最大
- ヒドロクロロサイアザイド
  - 用量：犬，2-4mg/kg, bid；猫，1-2mg/kg, bid
  - 推奨量以下ではNaと水の保持傾向を示す

竹村(2018):犬の僧帽弁閉鎖不全症～診断・管理の理論と実際～（第3版）, ファームプレス

トラセミドの注意事項

- フロセミドとスピロノラクトンの作用機序を発揮
- 用法
  - フロセミドの1/10量をsid-bid
- フロセミドよりも
  - 利尿効果が長く持続
  - レニン・アンジオテンシン系をより強力に活性化

Hori T et al (2007): AJVR, 68, 1058

- 利尿効果が強い
  - 動物とご家族のQOLに注意

利尿剤のNG集

咳が増えたら必ず
利尿剤を追加・増量

肺水腫が治癒しても，
肺水腫を予防するために
利尿剤を「常に」連用

Dr Takemura's Rule

利尿剤を常用したいが，
高窒素血症がある症例の対処法

- 検査値を正常化させようとしない
- 食欲があれば，高窒素血症を許容
- 水和状態が正常なら，皮下補液は控える