



第10回 VET症例検討会

# 集計結果と解説

## 僧帽弁閉鎖不全症の犬において、軽度の左心拡大が認められる症例

### VET症例検討会とは

日常診療でよく遭遇し、治療などの選択に苦慮されている症例について、全国の先生方がどのような治療方針で診療されているかを情報共有できます。第10回は表題の症例について1065名の先生方にご意見を頂きました。

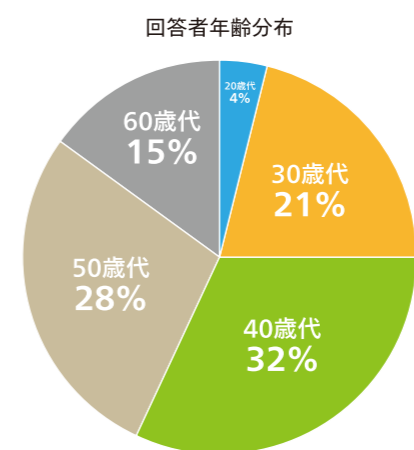
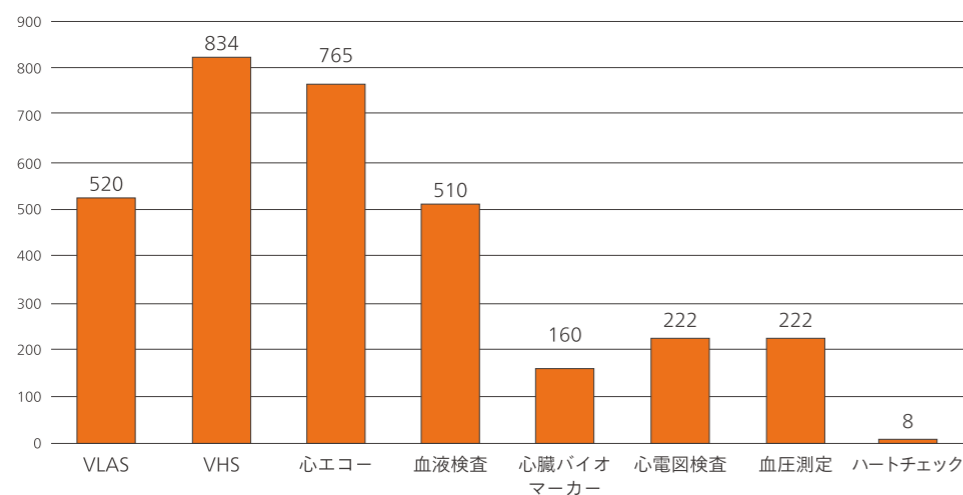


表5 バイオマーカーに求められる条件

- 臨床医家が利用できる。
  - 正確で再現性のある測定方法がサンプルの取り扱いから測定系を含め確立している。
  - 結果が迅速に得られる。
  - 検査費用が許容範囲内である。(保険適応がある)
- 新たな臨床情報を付与する。
  - 多くの研究で予後や病態との相関が示されている。
  - 既存の検査データに新たな情報を付与する。
  - 一般母集団で評価されている。
- 患者治療に有用である。
  - 既存の検査法に限る診断指針となる。
  - 関連するリスクが治療により改善可能である。
  - バイオマーカーを指標とした治療が予後を改善する。
  - 疾患の早期発見、リスク層別化、病態の進行または治療効果の判定、治療法の選択に有用である。

(参考文献5より改変引用)

図6 追加検査(複数回答)



- Franchini A, The longitudinal outcome of canine (K9) myxomatous mitral valve disease (LOOK-Mitral) registry: Baseline treatment characteristics, J Vet Cardiol, 2022
- Ward JL, et al., Retrospective evaluation of a dose-dependent effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term outcome in dogs with cardiac disease, J Vet Intern Med., 2021
- Klein S, et al., The effect of treatment with pimobendan in dogs with preclinical mitral valve disease – a placebo-controlled double-blinded crossover study, BMC Vet Res., 2021
- Yoshimura A, Ohmori T, Yamada S, Kawaguchi T, Kishimoto M, Iwanaga T, Miura N, Fukushima R, Comparison of pancreatic and renal blood flow in a canine tachycardia-induced cardiomyopathy model, J. Vet. Med. Sci. 82(6): 836–845, 2020
- Morrow DA, de Lemos JA: Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. Circulation 115:949-952, 2007.



犬の僧帽弁閉鎖不全の症状改善に

## アピナック錠のトリプルアクション

犬用慢性心不全改善剤 (要指示医薬品) (指定医薬品)

### アピナック錠

APINAC Tablets 6mg/12.5mg/25mg

< 出題・監修 >  
 福島 隆治 先生 (東京農工大学 教授)

# 僧帽弁閉鎖不全症の犬において、軽度の左心拡大が認められる症例

ビションフリーゼ / 12歳6カ月 / 雄(去勢済み)8kg



<b>身体所見</b>	BCS:4、心拍数:132bpm、呼吸数:24/min 全身状態は良好。		
<b>飼主からの稟告</b>	元気・食欲に異常なく、運動も年齢相応と感じている。 ただ最近、多飲多尿気味で体重は少し増加しており、興奮時に時々咳のような仕草をする。		
<b>治療歴</b>	前立腺肥大(治療:去勢手術)、肛門周囲腺腫、 尾部アポクリン腺嚢胞	<b>投薬状況</b>	特になし
<b>食事状況</b>	日頃はシニア用ドライフードを与えているが、人のごはんを与えることが時々ある。		
<b>心雑音</b>	Levine III/VI	<b>胸部X線所見 (表紙の図1)</b>	VHS:10.5 肺野の不透過性亢進:(-) 左心房による気管挙上ややあり

<b>エコー所見 (図2)</b>	LVIDd(mm) ..... 32.1 LVIDs(mm) ..... 17.9 LVIDdN ..... 1.84 FS(%) ..... 44.1 LA/Ao ..... 1.6 SV(mL) ..... 17.4 CO(L/min) ..... 1.78 E(cm/sec) ..... 99 A(cm/sec) ..... 100 E/A ..... 0.99 e'(cm/sec) ..... 8.7 E/e' ..... 11.4 PEP(ms) ..... 61 ET(ms) ..... 234 PEP/ET ..... 0.26 最大MR流速(m/sec) .. 5.95
-----------------------	---

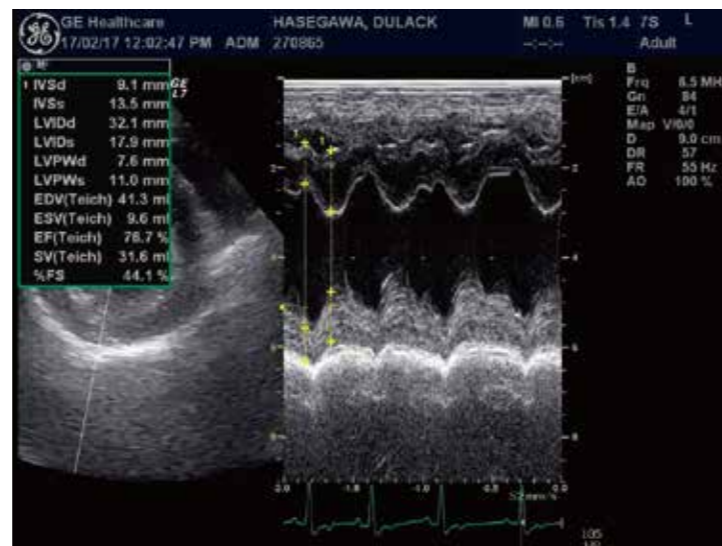


図2:右側傍胸骨左室短軸像:腱索レベル

<b>血液検査結果</b>	白血球数(10 <sup>2</sup> /μL) ..... 64 赤血球数(10 <sup>4</sup> /μL) ..... 761 ヘマトクリット(%) ..... 49.2 血小板数(10 <sup>4</sup> /μL) ..... 20.3 グルコース(mg/dL) ..... 109 尿素窒素(mg/dL) ..... 12.6 クレアチニン(mg/dL) ..... 0.5 総コレステロール(mg/dL) ..... 350	総ビリルビン(mg/dL) ..... 0.2 総蛋白(g/dL) ..... 6.0 ALB(g/dL) ..... 3.1 ALT(GPT)(U/L) ..... 74 ALP(U/L) ..... 255 ナトリウム(mEq/L) ..... 149 カリウム(mEq/L) ..... 4.2 クロール(mEq/L) ..... 108
---------------	--	---

## 提示症例のポイント

僧帽弁粘液腫様変性(以下MMVD)は、犬で最も多く認められる心疾患です。顕著な心不全症状を示さず健康診断や他疾患での受診時に聴診でMMVDを認識される場合も多いのではないのでしょうか。本症例は、2018年の第7回症例検討会(以下前回アンケート)に提示したものと同一です。その主旨は、国内におけるMMVDの診断や治療が、5年前と比較してどのように変遷しているかを明確にして考察することです。  
本症例のポイントは、①興奮時に時々咳のような仕草をする。②心拡大が存在する。③心臓による気管挙上やや認められるということではないのでしょうか。飼主の稟告では、運動能力を年齢相応と考えているようですが、ボディコンディショニングスコア(BCS)4であることや、多飲多尿傾向があることから、MMVDに何かしらの疾患が併発している可能性もあります。

## 診断へのアプローチ

まず興奮時発咳のような仕草の原因の特定が必要です。中～高齢の小型犬における発咳原因として、MMVD以外にも気管虚脱や気管支炎などの頻度が高いと思われます。ただ心疾患に罹患した犬に発咳が認められると既存する心疾患が原因と決めがちになります。これにより心疾患を適切に治療しても、臨床症状が改善しないという事象に結びつき、やみくもに投与薬の種類や用量が増えていくことにつながります。このことからMMVDが患者にどのように影響しているかを確実に把握し、さらにMMVDとは別の疾患を併発している可能性も探らなければなりません。併発疾患を有している場合は、それらの疾患に対する治療の「足し算」を行うことになるかもしれませんが、意外に思われるかもしれませんが「引き算」を行う必要があるかもしれません。往々にして疾患に対する治療はマニュアル化され、それが重宝されますが、重要なのは「患者の疾患名」に対する治療ではなく、「患者の病態」に対する治療を行うことでしょう。

では本症例を米国獣医内科学会ガイドライン(以下ACVIMガイドライン)に則ればステージB2(心不全を遅延させるための薬物治療を開始する基準に至る無症候性犬)に概ね合致すると判断されます(表1)。

表1 ステージB2の診断基準と本症例の数値

項目	基準の数値	本症例の数値
心雑音(Levine)MMVD	≥ 3/6	3/6
左心房大動脈径比(LA/Ao)	≥ 1.6	1.6
体重標準化左室拡張期径(LVIDDN)	≥ 1.7	1.84
犬種により調整した胸骨心臓サイズ(VHS)	≥ 10.5	10.5

## 設問1 「提示症例において、まず先生がお考えになる治療方針を下記から選択してください」の集計について

### 経過観察もしくは薬物療法開始

治療を開始すると回答された方は、前回アンケートでは62.7%でしたが、今回は90%(955名)で大幅に増加しました。MMVDに対する意識の向上とACVIMガイドラインの普及が影響していると思われます。そして、110名(10%)の方は様子見をすると回答されました。パーセントよりも実数で考えると改めてかなりの数であることを実感できます。

## 治療薬剤の解説

### <前回アンケートから変遷>

治療薬剤の選択ではピモベンダンのみ48%(455名)が最も多く、次にACEIのみ27%(257名)で、そしてACEIとピモベンダン併用19%(182名)が続き全体の94%を占めました(図1)。  
前回アンケートでは、ACEIのみ50.4%、ピモベンダンのみ20.8%、そしてACEIとピモベンダン併用18.8%でしたので、この5年間でMMVDに対する内科治療はACEIからピモベンダンへと大きく変化したことがわかります(図2)。  
現在のACVIMガイドラインに記載されているステージB2患者に対する治療推奨事項を表2、3に挙げます。

図1 アンケートの集計結果(1065名)

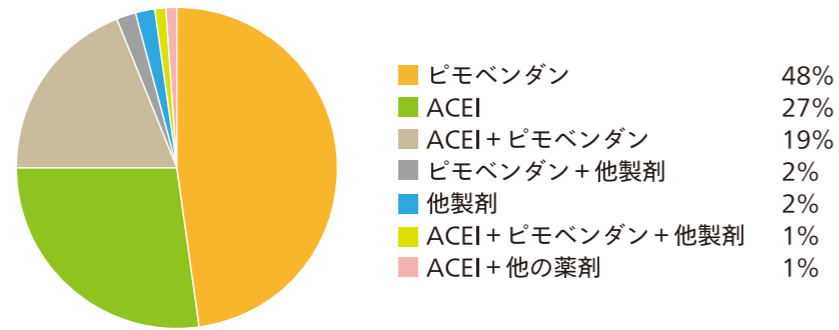


表2 推奨クラス

クラス	推奨度	定義
Class I	強い	ほとんどの患者にとってリスクを上回る明確な有益性がもたらされる。 benefit >>> risk
Class II a	やや強い	ほとんどの患者にとっておそらくリスクを上回る有益性がもたらされる。 benefit >> risk
Class II b	弱い	一部の患者にとって有益性をもたらし、ほとんどの患者でリスクを上回る。 benefit > risk
Class III		潜在的リスクと有益性が同等であり、おそらくほとんどの状況で追求すべきでない。 benefit = risk
Class IV		有益性よりもリスクをもたらさう、ほとんどの状況で禁忌である。 benefit << risk

エビデンスレベル

レベル	定義
強い	<ul style="list-style-type: none"> <li>いずれか1つ以上: 無作為化比較試験、中程度の質の無作為化比較試験(質の高い観察研究あるいはその他の中程度の質の試験)</li> <li>これらの前向き臨床研究は被験犬を治療群が対照群に無作為に分けるか、無作為化なしに並列対照群が用いられて実施されている。</li> <li>自然発生の僧帽弁疾患(MMVD)における前向き、比較、観察的臨床研究からも得られる。</li> </ul>
中等度	<ul style="list-style-type: none"> <li>いずれか1つ以上: 適切にデザイン・実行された非無作為化試験、観察研究、レジストリ研究、これらのメタ解析。</li> <li>パネルによって“中程度”と評価されたものは犬の比較、回顧的研究、あるいは実験犬における盲検化比較試験からなる。</li> </ul>
弱い	<ul style="list-style-type: none"> <li>デザイン・実行に制限のある無作為化または非無作為化の観察・レジストリ研究 (臨床的MMVD犬、生理学的・機械的、実験犬において実施されたもの)</li> <li>パネルによって“弱い”と評価されたものは非比較臨床症例報告・ケースシリーズ、あるいは非MMVD犬における実験・臨床研究からなる。他種のMMVD実験モデルや、人の自然発生MMVDの質の高い研究も含む。</li> </ul>
専門医の意見	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床経験、常識、他種の生理学的または機械的研究に基づく。</li> <li>最も弱いLOE。</li> </ul>

表3 ACVIMガイドラインステージB2の治療に関する推奨事項

<p><b>ピモベンダン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>推奨される。</li> <li>0.25~0.3mg/kg PO q12h (Class I, LOE:強い)</li> </ul>	<p><b>スピロラクソン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心不全を遅延させるための治療としては推奨されない。</li> <li>ステージB2における臨床試験はまだ発表されていないが、パイロット研究はスピロラクソンを支持している。(Class II b, LOE:専門医の意見)</li> </ul>
<p><b>食事療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>推奨される。</li> <li>軽度のナトリウム制限と最適な身体状態を維持するための十分なタンパク質とカロリーを含む食餌。(Class II a, LOE:弱い)</li> </ul>	<p><b>その他の薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ほとんどのパネリストが推奨していない。</li> <li>一部のパネリストが特殊な状況の進行したステージB2において以下の薬物を使用する。βブロッカー、アムロジピン(Class III, LOE:専門医の意見)</li> </ul>
<p><b>ACEI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ステージB2において、初診時の患者あるいは継続的なモニタリングにおいて顕著に増大する場合、パネリスト5/10がACEIの使用を推奨する。(地理的理由において低コストな場合Class II a, LOE:弱い)</li> <li>ステージBにおけるACEIの臨床試験の結果は様々な結果を示している。</li> </ul>	<p><b>咳止め</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>一部のパネリストが進行したステージB2において心拡大が気管支を圧迫したことが原因の咳において咳止めが有効としている。(Class II a, LOE:専門医の意見)</li> </ul>
<p><b>βブロッカー</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心不全を遅延させるための治療としては推奨されない。</li> <li>ステージBにおける臨床試験の有効性は得られていない。(Class III, LOE:弱い)</li> </ul>	<p><b>外科的介入</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>一部のパネリストが進行したステージB2において可能であり、いくつかの安全性の高い施設にアクセス可能であれば推奨する。</li> </ul>

< 欧米のEPIC前後の選択薬剤の傾向 >

欧米におけるEPIC Study公表前後のMMVDステージB2の犬に対する薬剤選択の変化について2022年の報告<sup>1</sup>によると、EPIC Study公表後において、ピモベンダンとACEIの併用が最も増加し、次いでピモベンダンのみが24%増加していました。そして、ACEIのみは15%減少し、スピロラクソンの併用が22%減少していました(図3)。この論文と今回の国内アンケートの調査時期には差異がありますが、両調査ともACVIMガイドラインが結果に影響していると考えられ、ピモベンダンのみとACEIのみの増減は共通しています。ただし欧米はACEIとピモベンダンの併用が最も増加していますが、国内は両剤併用に変化がない点が大きく違っており興味深いと思います。欧米の研究は回答者が循環器を専門とする獣医師のみであったことが、この結果の原因であるかもしれません。

図2 国内アンケートMMVDステージB2の薬剤選択

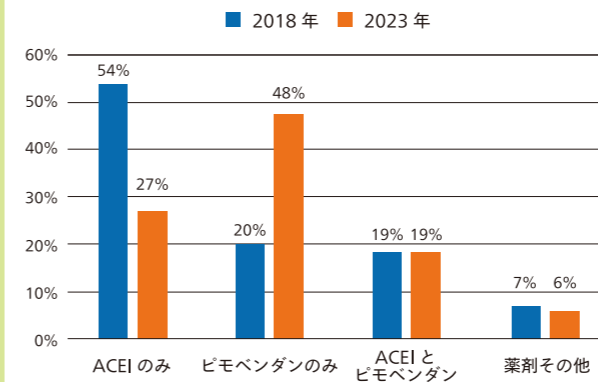
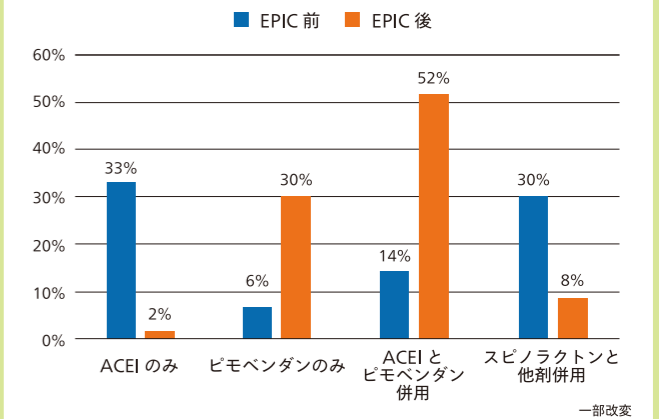


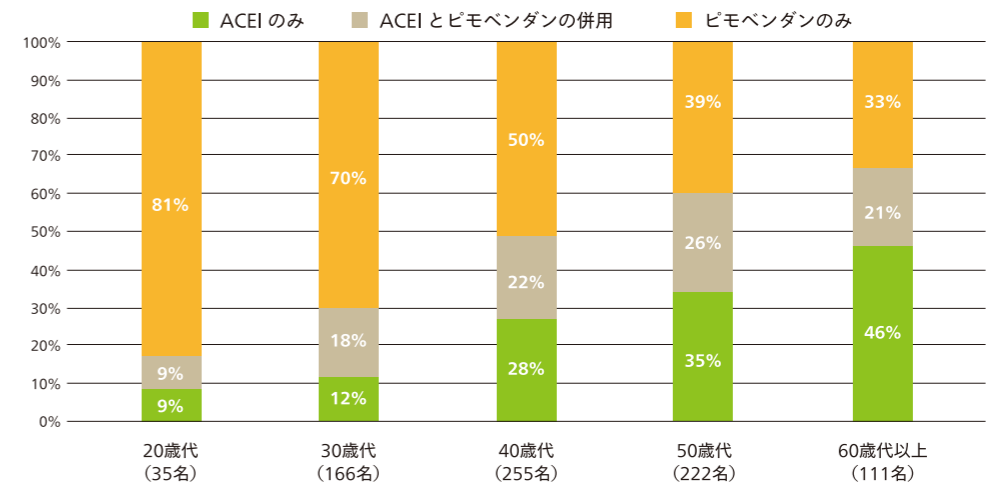
図3 EPIC Study公表前後のMMVDステージB2の犬に対する薬剤選択



< 獣医師の年齢からみた傾向 >

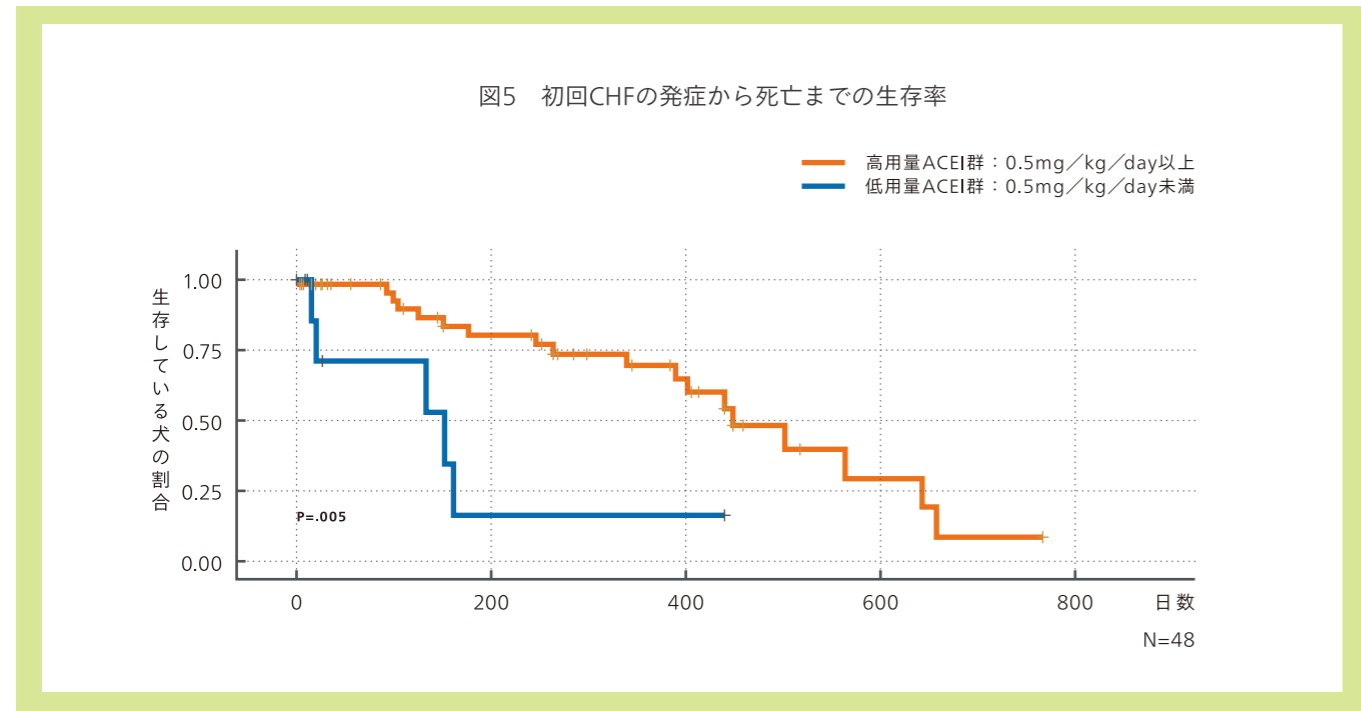
今回アンケートで年齢別により薬剤の選択傾向に差があり、年齢が高まるにつれてACEIを選択される割合が多いという非常に興味深いことが判明しました(図4)。この結果はMMVD治療に関する新しい情報がACEIは少ないからという可能性は否定できませんが、それは要因として小さいと思います。大きな要因としてACEIの使用経験自体がなく効果実感の有無が関与している可能性があります。わかりやすい例を挙げると、犬心不全治療に対するジゴキシンが当てはまるのではないのでしょうか。筆者も若い頃は使用していましたが、最近ほとんど使用していないように、特に若い獣医師は使用したことがない方も多いと思います。やはり使用経験がない薬剤の使用は躊躇すると思います。

図4 年代別における薬剤の使用率の差異



## <ACEI高用量2回投与>

2021年に1日1回投与していたACEIを1日2回および1回量を増量させた場合に、生存期間が延長することが報告<sup>2</sup>されました(図5)。このデータはACVIMガイドラインにはまだ反映されていません。おそらく、今回のアンケートに回答した方もすでに国内において、この研究が発表される前から投与回数や投与量の増加を実施していたのではないのでしょうか。ある意味では欧米より先んじていたのかもしれない。また、ACVIMガイドラインでもACEIの治療が否定されているわけではないことに注意してもらえばよいでしょう(表3)。



## <ステージB1に対するピモベンダン投与の効果>

以前は、極端に言えばピモベンダンはステージC患者が対象で、ステージB1ならびにステージB2患者への投与は、むしろ心臓を傷める可能性が高く避けるほうがよいとされていました。現在はACVIMガイドラインではステージB2患者へのピモベンダン投与が推奨されています。2021年にステージB1に対してピモベンダン 0.2 mg/kg BIDでの効果が検討され、運動負荷時のNT-proBNP 値の改善、左心室サイズの減少、活力の増加が認められたと報告<sup>3</sup>しています。この研究デザインは、二重盲検クロスオーバー法であるものの15頭の犬でのデータでの解釈であるため、臨床実装はもう少しエビデンスの蓄積を待つ必要があるかもしれません。しかし、我々はピモベンダン投与により心不全モデル犬の膵臓腺房細胞の虚血性変化を抑制することを確認しており、ステージB1に対する知見もこれから増えてくると考えられます。また、その際にはステージB1からのACEI投与も検討されると思われる。

## 食事変更指示の解説

24%(259名)の方が食事変更の指示を選択されました。食事療法は主にナトリウム量の制限が目的であり、心臓性悪液質への移行を制御するためにEPAやDHAの給与もよいとされています。しかし極端なナトリウム制限食は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(以下RAAS)の活性化を促してしまいます。我々はMMVDモデル犬に対して0.08%/Dry100gのナトリウム制限食を給与したところ、RAASの活性化を認めました。さらに病態が重い群の方が軽い群より活性化度が高い結果でした。一方、ナトリウム含量0.2%/Dry100gの軽度制限食を給与した場合にはRAASの活性化は認められませんでした。よって、ステージB2での食事療法として、軽度のナトリウム制限食から給与を開始して、それを維持するのか強化するのはは血压や電解質をみながら調整する必要があると思います(なお、一般的な市販食のナトリウム含量0.45%/Dry100gとされています)。

## 飲水制限の解説

飲水制限を選択された方は5名で非常に少数でした。利尿剤を投与している患者では、渴望感が強く、むしろ利尿薬を服用していない患者よりも飲水量が多い場合も多々あります。そのような患者では、利尿剤の効果が期待よりも低かったり、逆に肺水腫を引き起こすこともあります。また、飲水量よりも排泄尿量が多い場合には高窒素血症さらには腎不全を引き起こすことがあります。犬の飲水量の目安は50ml/kg/dayであり、24時間で摂取することが理想です。しかし、例えば共働き家庭や働き盛りの若い飼主の場合には、給水は朝夕の給餌時のみに限定されると思われます。そのため1回の飲水量が多くなり、短時間あたりの飲水量が過剰になる可能性があります。その点を工夫する必要があります。ただステージB2の多くの患者では飲水制限は必要ないかもしれません。

## 本症例に対する筆者の考え

筆者は、血压測定、SDMA測定し、可能であれば特異的リパーゼ測定ならびにトロポニンI(以下cTnI)も測定し、これらの値を参考に薬剤を決定します(表4)。そして筆者ならACVIMガイドラインの推奨よりもう少し早い段階でACEIを投与します。

表4 筆者の考え

測定項目及びバイオマーカー	目的	薬剤選択
血压	血管拡張を有する薬剤を投与するため、基礎の血压値を知る。	低め～正常:ピモベンダン
		正常～高め:ACEI
		高め:アムロジピン
SDMA	今後の薬剤投与(ACEI、利尿剤)の選択をする際の指標とする。	正常:ACEI 正常～高め:ピモベンダン、アムロジピン
特異的リパーゼ	心不全に関連する可能性がある臓器障害(膵臓)を知る。	正常:ACEI、ピモベンダン
		高め:ピモベンダン
cTnI	心筋傷害の有無を知る。	高め:ACEI

**設問2 「提示症例が貴院に来院したと仮定します。聴診検査(Levine III/VI)は実施しましたが、左頁に記載された胸部X線・心エコー・血液検査が未実施の場合に検査を追加されますか」の集計について**

93%(952名)の方が何らかの追加検査を実施するとされました(図6)。前回アンケートとの差異はあまり認められませんが、心臓バイオマーカー測定がやや下降していました。現在、主に利用可能な心臓バイオマーカーには、ANP、NT-proANP、NT-proBNP、そしてcTnIなどが挙げられます。主にNT-proANPは心房から、NT-proBNPは心室から、伸展刺激(負荷)により分泌され高値であれば負荷が既に生じていると判断できます。最近、MMVDのステージ分類を行うための検査項目がACVIMガイドラインに明記されている影響からか、心臓バイオマーカー測定、心電図検査、血压測定などの実施優先度が低くなっているのかもしれませんが、とくに心臓バイオマーカーは、皆様の心エコー検査技術の向上により直接的に心臓に対する負荷が把握できるようになったのが、優先度が低い原因となっている可能性もあります(表5)。cTnIは、NT-proANPやNT-proBNPと異なり、胸部X線検査や心エコー検査では、その数値の変動を推測することが困難な心臓バイオマーカーです。cTnIは、心筋に何らかの傷害が存在すると心筋細胞内から流出します。よって、心疾患を有しているが症状がはっきりしない、もしくは稟告からは読み取ることが難しい状態を知るための有用なバイオマーカーとなりえます。とくに不整脈が認められると高くなり、期外収縮は自律神経バランスの乱れや心筋傷害時に認められるようになります。cTnIが高値を見る場合は、抗リモデリング作用を有するACEIをはじめとする薬剤の投与を考えます。次に血压検査ですが、これは初診時から積極的に実施していただきたい検査です。高血圧は徐々に臓器障害を引き起こします。MMVDの治療薬のほとんどは血管拡張作用を有する薬剤ですから、治療効果を見るため、または副作用の確認のためなど治療前後による血压測定は非常に重要な意味合いを持っています。