

平成 30 年 7 月 20 日 (金)

午後 10 時～12 時

場所 葉月会セミナールーム (北摂夜間救急動物病院)

志学会 7 月・月例会

演題 緊急時の肺水腫治療

講師 岡山理科大学 内科学講座 1

助教 望月 庸平 先生

2018.07.20 志学会

緊急時の肺水腫治療

望月 庸平

岡山理科大学
獣医学科 医獣連携獣医分野
内科学講座 I
動物循環器認定医



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

本日の内容

- 心不全に使用する薬剤をおさらい
- うっ血性心不全の評価と治療方針を考える
 - 僧帽弁閉鎖不全症の場合
 - 肥大型心筋症の場合
- 実際の症例で治療方針を考える

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

急性

心不全治療に主に使用される薬剤

強心剤

- カテコールアミン
- PDE-3阻害剤
- ピモベンダン

血管拡張剤

- RA系阻害剤
- 硝酸剤

利尿剤

- ループ利尿剤
- 低アルドステロン

その他

- h-ANP
- dib-cAMP
- 鎮静剤

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

カテコールアミン

- ドブタミン
- ドパミン
- エピネフリン
- ノルエピネフリン

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

アドレナリン受容体

ちょっと復習

受容体	主な作用	主な効果器
α_1	血管収縮、心筋収縮を亢進、不整脈誘発 など	平滑筋、血管、心臓、腸管など
α_2	交感神経抑制、血管収縮、血小板凝集反応促進 など	血管、交感神経系、血小板など
β_1	心筋収縮を亢進、伝導速度増加、心拍数増加、自動能亢進、レニン分泌亢進 など	心臓(心房、心室、伝導系)、傍糸球体装置
β_2	血管平滑筋の弛緩、気管支平滑筋の弛緩、糖新生の亢進 など	平滑筋(血管、気管支、腸管など)、骨格筋など

「循環器疾患と神経液性因子」メディカル・サイエンス・インターナショナル (2006)より抜粋

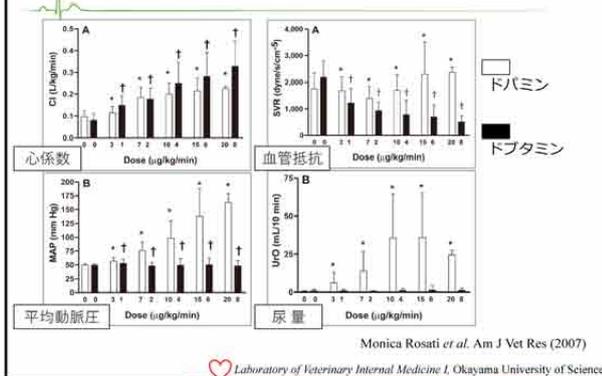
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ドブタミンとドパミン

- ドブタミン
 - β_1 、 β_2 、 α_1 受容体に作用
 - β_2 作用と α_1 作用が拮抗 → 血管収縮/拡張 血圧不変?
- ドパミン
 - 用量依存性に作用する受容体の変化
 - 低用量: D受容体 → 利尿作用?
 - 中用量: β_1 、 β_2 受容体 → 心拍数増加、強心
 - 高用量: α_1 受容体 → 血管収縮

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ドブタミンとドパミン



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ドブタミンとドパミン

- **ドブタミン**
用量依存性に
陽性変力作用(β_1) + **血管拡張作用**
 α_1 作用より β_2 作用優位
- **ドパミン**
陽性変力作用(β_1)
低用量 + 利尿?(昇圧?)作用
中用量~ + **血管収縮作用(α_1 作用)**

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ドパミンの腎保護作用?

昔：フロセミド投与に低用量ドパミンを併用
→ 高窒素血症になりにくい

DAD-HF II study (2014)

- 対象：非代償性急性心不全症例(n=161)
- フロセミドの投与量(高用量vs低用量)は入院中・退院後の成績に影響しない
- 低用量ドパミンの併用は特に有益ではない

Triposkiadis FK *et al.* Int J Cardiol (2014)

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ピモベンダン

J Vet Intern Med 2011;25:1328-1333

The Effect of Pimobendan on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation

S. Suzuki, R. Fukushima, T. Ishikawa, L. Hamabe, D. Aytemiz, H. Hwai-Che, S. Nakao, N. Machida, and R. Tanaka

Variable	Before Pimobendan	Pimobendan 0.25 mg/kg	Pimobendan 0.5 mg/kg
SRP (mmHg)	128.0 ± 8.6	124.4 ± 10.2	122.8 ± 9.4
MVP (mmHg)	97.6 ± 7.8	93.3 ± 8.0	90.0 ± 10.4
HR (bpm)	123.1 ± 14.7	121.8 ± 9.2	124.9 ± 12.3
SV (mL)	13.4 ± 2.60	14.4 ± 3.03	16.3 ± 3.03*
CO (mL/min)	1684.1 ± 423.4	1970.9 ± 372.2*	2007.1 ± 376.6**
SVR (dyne/cm ²)	4737.7 ± 1445.7	3725.7 ± 967.4*	3419.3 ± 520.4**

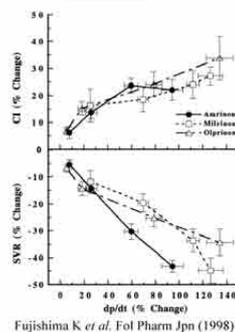
陽性変力作用
血管拡張作用
→ 血圧はあまり変化しない

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

PDE-3阻害剤

陽性変力作用
血管拡張作用
※アドレナリン受容体を介さない

- アムリノン(販売中止)
血管拡張 > 陽性変力
- ミルリノン
血管拡張 < 陽性変力



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

利尿剤

- ループ利尿剤
- フロセミド
- トラセミド(経口剤)
- 抗アルドステロン
- スピロノラクトン(経口剤)

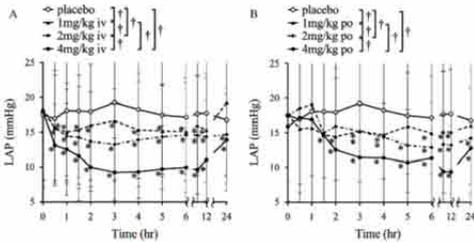
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

フロセミド

J Vet Intern Med 2011;25:244-250

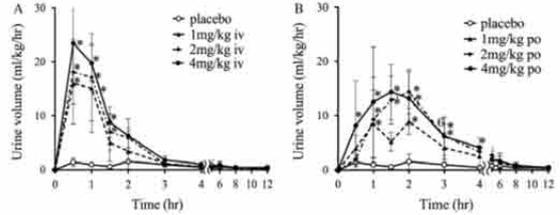
The Effect of Furosemide on Left Atrial Pressure in Dogs with Mitral Valve Regurgitation

S. Suzuki, T. Ishikawa, L. Hamabe, D. Aytemiz, H. Hsu-Chie, R. Fukushima, N. Machida, and R. Tanaka



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

フロセミド



Conclusions and Clinical Importance: LAP was decreased in proportion to the dosage of furosemide, which did not significantly differ between IV and PO of the same dosages. E wave and E/Ea might be useful for the treatment evaluation of furosemide.

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

フロセミドは混注可能？

- 注射液のpH 8.6-9.6
→ pH < 6.32 白濁～沈殿物形成

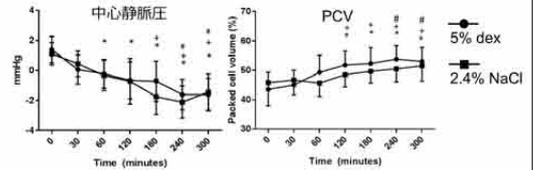
• 塩酸多巴ミン	pH 3.0 - 5.0
• 塩酸ドブタミン	pH 3.0 - 4.0
• ニトロプロ注	pH 4.5 - 5.5
• ハンプ注	pH 4.5 - 6.5
• アクトシン注	pH 5.2 - 7.2

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

フロセミドを何に溶かす？

Furosemide continuous rate infusion diluted with 5% dextrose in water or hypertonic saline in normal adult dogs: a pilot study

D. Adin, DVM^{MS}, C. Atkins, DVM^{MS}, M. Papich, DVM^{MS}, T. DeFrancesco, DVM^{MS}, E. Griffiths, PhD^{MS}, M. Penteado^D, K. Kurtz, DVM^{MS}, A. Klein, RVT^D



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

血管拡張剤

- RA系阻害剤(経口剤)
- 硝酸剤
 - ニトログリセリン(舌下錠、軟膏)
 - ニトロプルシド(CRI)
 - 硝酸イソソルビド(スプレー)

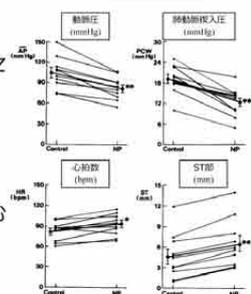
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ニトロプルシド

- 強い動脈拡張作用
- 作用発現がニトログリセリンより早い

使用上の注意

- 光に不安定
- 代謝産物にシアンを含む
- 低血圧の可能性
- 耐性を生じる



冠動脈閉塞モデル犬に対するニトロプルシド(NP)の効果
Massimo Chiariello et al. Circulation (1976)

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

ニトロプルシド

- 日本の製剤は
カルバゾクロムスルホン酸を配合し光安定性↑
おおよそ3日間は室内光量で安定
- 2µg/kg/min未満ではシアン中毒起らない
- 低酸素性肺動脈収縮を抑制

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

その他

- hANP
- dib-cAMP
- 鎮静剤

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

カルペリチド(hANP)

- 末梢作用
 - 利尿・ナトリウム利尿作用
 - 血管拡張作用
 - ホルモン分泌抑制作用(レニン、アルドステロン等)
 - 血管内皮細胞・平滑筋細胞の増殖・肥大抑制作用
 - 心筋肥大抑制作用
 - 心臓間質線維化抑制作用
- 中枢作用
 - 飲水抑制作用
 - 降圧作用
 - 食塩嗜好性の抑制作用
 - ホルモン分泌抑制作用(ACTH、バソプレシン)

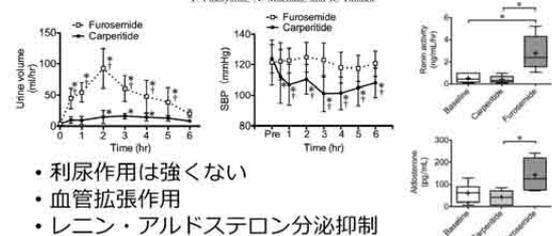
豆知識
1. 生理食塩水での直接溶解で塩析
・溶解は注射用水
・他の薬剤と混合しない
2. ヲパリンと混和で混濁

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

カルペリチド(hANP)

Comparative Effect of Carperitide and Furosemide on Left Atrial Pressure in Dogs with Experimentally Induced Mitral Valve Regurgitation

S. Suzuki, R. Fukushima, Y. Yamamoto, T. Ishikawa, I. Hamabe, S. Kim, R. Yoshiyuki, T. Fukayama, N. Mochida, and R. Tanaka



- 利尿作用は強くない
- 血管拡張作用
- レニン・アルドステロン分泌抑制

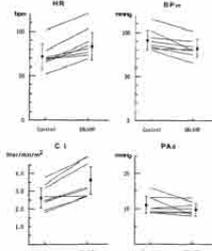
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

アクトシン(dib-cAMP)

Acute Effects of Dihydroxyethyl Cyclic AMP on Renal Circulation in Congestive Heart Failure

Yuniko Horiuchi, M.D.

(Am. Heart J. November 2002)



- 平均動脈圧 低下
- 心拍数 増加
- 心拍出量 増加
- 血中NE 増加傾向

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

鎮静剤

- 興奮しやすい症例では検討
- 組織酸素要求量を低下させる
- 循環動態に大きく影響しない薬剤を選択
 - ミダゾラム 0.1-0.3 mg/kg IV
 - ブトルファノール 0.1-0.2 mg/kg IV

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

心不全治療に主に使用される薬剤

ほとんど
血圧を下げる(血管拡張 or 利尿)!!!

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

本日の内容

- 心不全に使用する薬剤をおさらい
- うっ血性心不全の評価と治療方針を考える
 - 僧帽弁閉鎖不全症の場合
 - 肥大型心筋症の場合
- 実際の症例で治療方針を考える

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

うっ血なんだから利尿剤でしょ？

良い症例

悪い症例



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

Forrester分類



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

Nohria-Stevenson分類



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

低灌流の評価 (Nohriaらの基準)

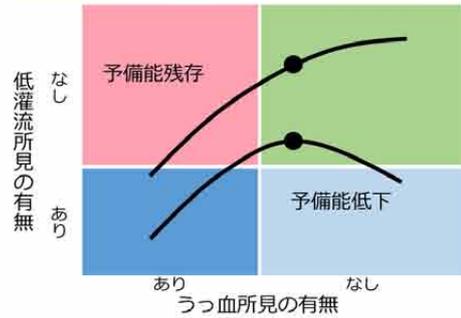
- 脈圧低下
- 四肢冷感
- 精神変調
- ACE阻害薬非容認
- 腎機能悪化

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

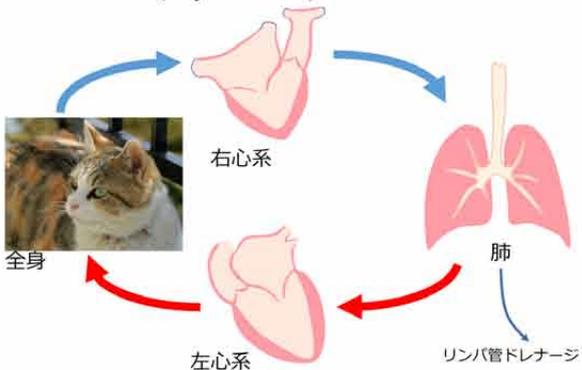
低灌流の評価(私見)

- 脈圧低下
- 四肢冷感
- 精神変調(意識レベルの低下など)
- ACE阻害薬非容認
- 腎機能悪化(尿量など)

Frank-Starling曲線を重ねてみる

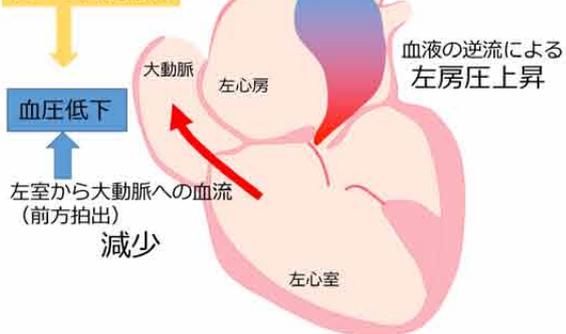


正常な循環(Dry-Warm型)

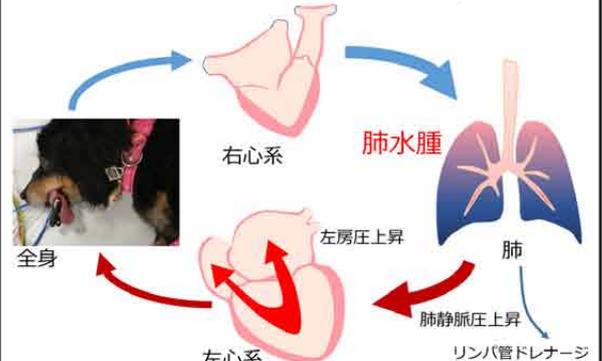


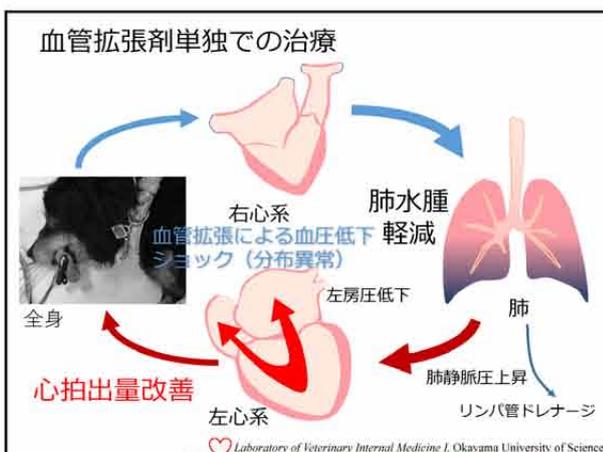
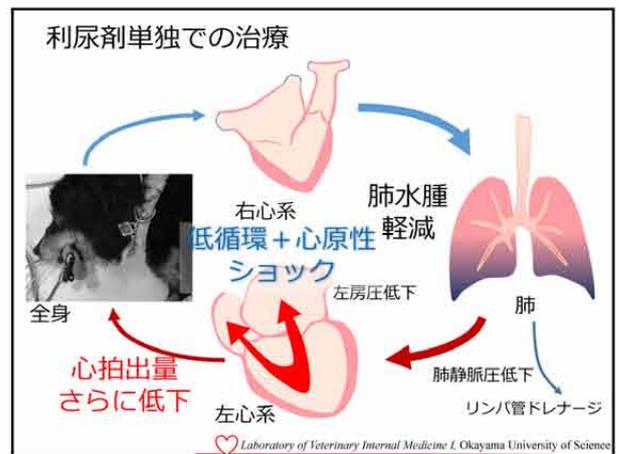
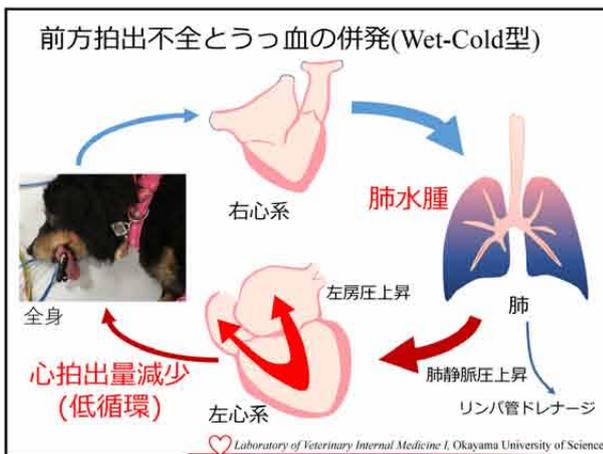
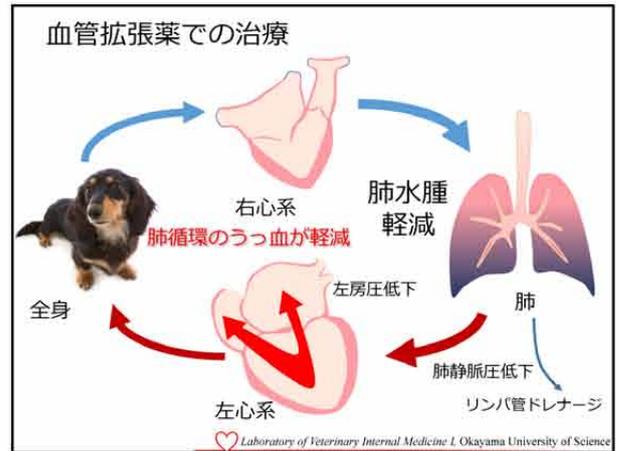
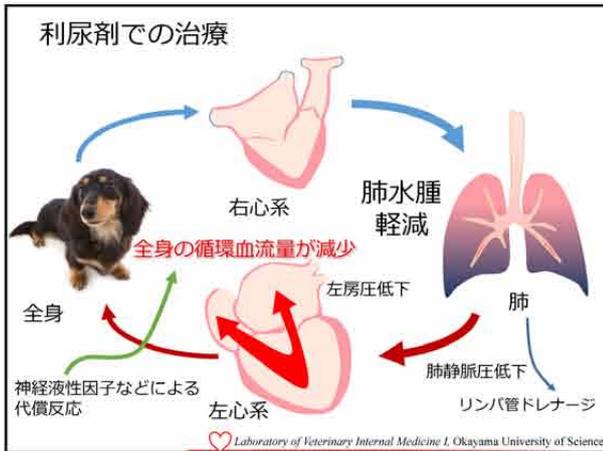
僧帽弁閉鎖不全症の場合

種々の代償機構



左心のうっ血性心不全(Wet-Warm型)





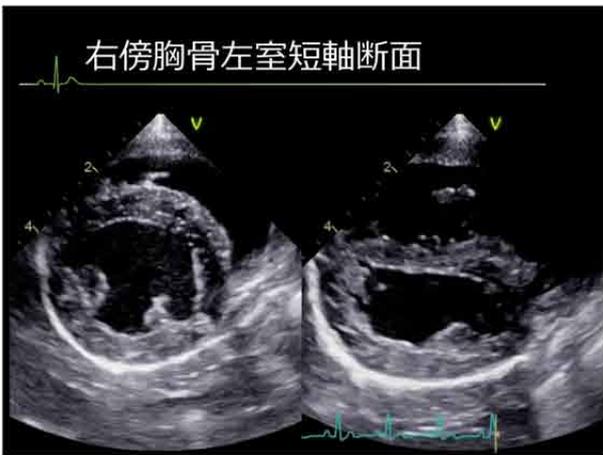
- ### 心エコー検査を行う猶予があれば
- 右傍胸骨長軸四腔断面
 - 主観的評価
 - (右傍胸骨左室短軸断面)
 - 心室中隔の形態
 - 心尖部四腔断面(ドブラ法)
 - 経僧帽弁左室流入波
 - 僧帽弁逆流血流波
- できれば
- Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science



Check Point!

- 僧帽弁弁尖の肥厚・逸脱
- 左室の運動性はどうか
- 左房拡大の程度
- 中隔はどちらに偏位しているか
- 肺静脈の拡張程度
- 左肺動脈の拡張程度
- 右心の拡張は生じていないか
(左心系の虚脱はないか)
- 心膜液貯留はないか

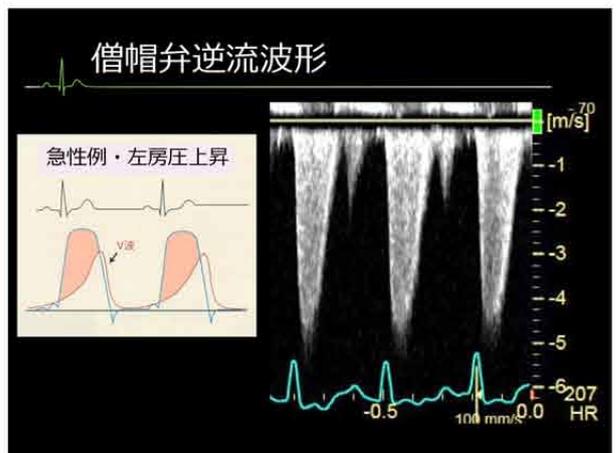
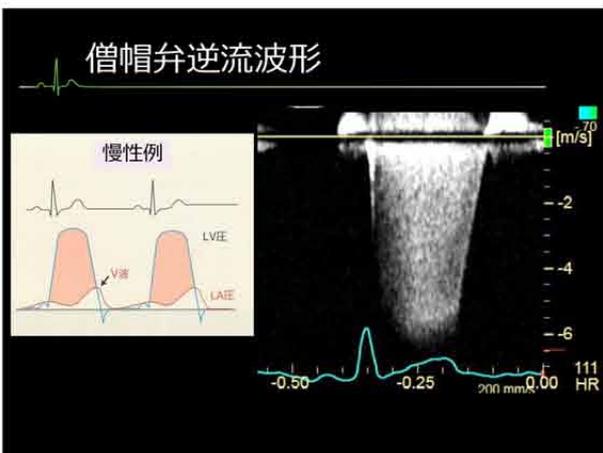
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

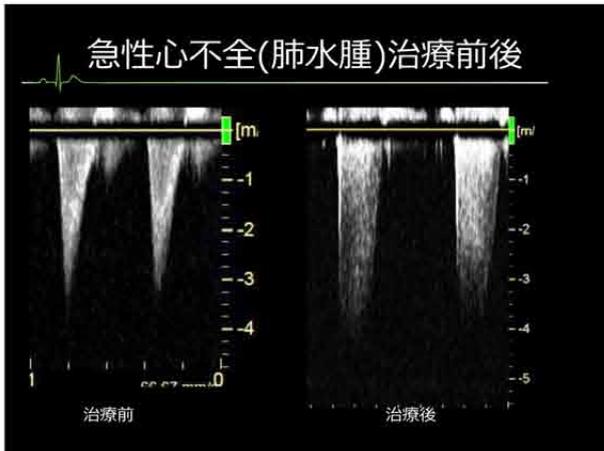


Check Point!

- 左室虚脱の有無
- 心室中隔の形態
- 右心拡大の有無

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science





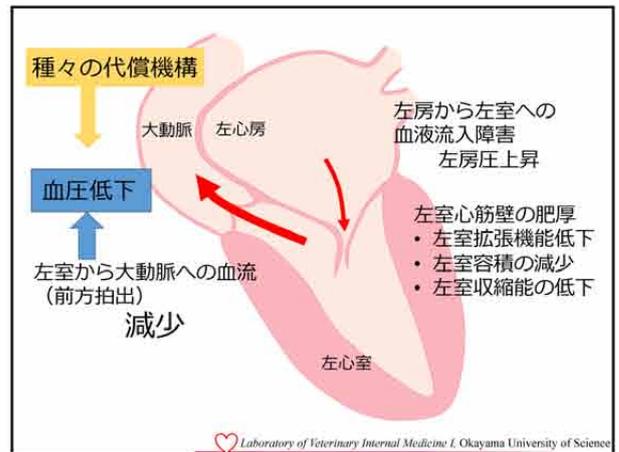
Check Point!

- 逆流血流速度の低下
- 波形の変化

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

肥大型心筋症の場合

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

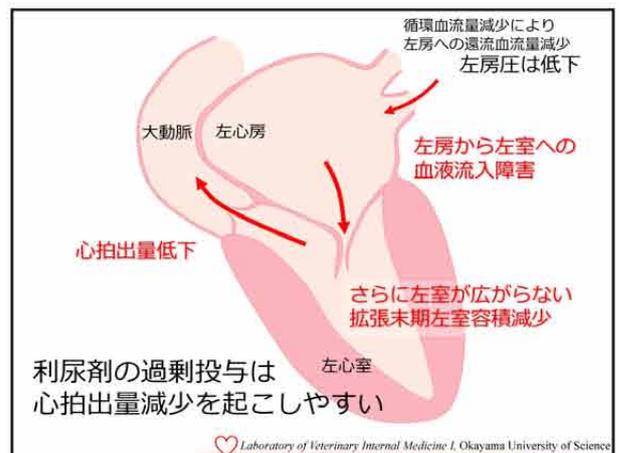


心筋症による肺水腫 僧帽弁閉鎖不全と治療は変えるべき？

犬の僧帽弁閉鎖不全症で利用される主な薬剤

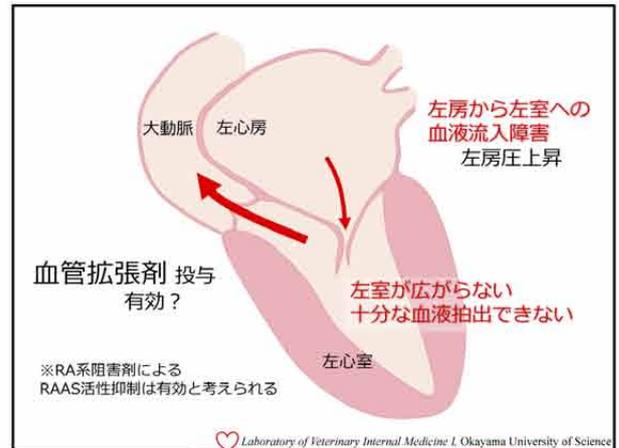
1. 利尿剤
2. 血管拡張剤
3. 強心剤

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science



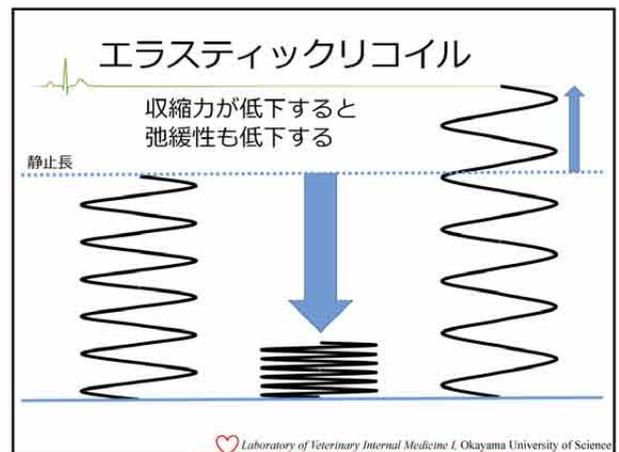
心筋症の場合に治療は変える？

- 利尿剤(投与量に注意)
- 血管拡張剤
- 強心剤



心筋症の場合に治療は変える？

- 利尿剤(投与量に注意)
- 血管拡張剤(血圧次第)
- 強心剤
 拡張障害なんだから
 収縮を強くしてもダメじゃない？

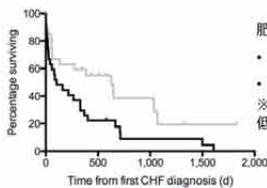


肥大型心筋症の猫に対する ピモベンダンの効果

Case-control study of the effects of pimobendan on survival time in cats with hypertrophic cardiomyopathy and congestive heart failure

Yanni Reina-Dazaiz, DVM, Joshua A. Stern, DVM, Bruce W. Keene, DVM, MS,
Sandra E. Fox, DVM, Clarke E. Atkins, DVM, MS, Teresa C. DeFrancesco, DVM,
Marisa K. Ames, DVM, Timothy E. Hodge, DVM, Kathryn M. Murray, DVM, MS

Conclusions and Clinical Relevance—The addition of pimobendan to traditional treatment for CHF may provide a substantial clinical benefit in survival time for HCM-affected cats with CHF and possibly HOCM-affected cats with CHF. (*J Am Vet Med Assoc* 2014; 245:534-539)



- 肥大型心筋症の猫では
- ピモベンダン投与群で中央生存期間延長
 - HOCM症例はあまり含まれていない
 - ※HOCMに対するピモベンダン投与後に低血圧を生じた報告あり(n = 1)

本日の内容

- 心不全に使用する薬剤をおさらい
- うっ血性心不全の評価と治療方針を考える
 - 僧帽弁閉鎖不全症の場合
 - 肥大型心筋症の場合
- 実際の症例で治療方針を考える

症例 1

- 品種： 柴犬
- 年齢： 14歳齢
- 性別： 雄
- 既往歴： なし

- 約1週間前から発咳
- 来院の前夜から呼吸促迫が認められ、近医受診
- 精査を目的に当院を紹介、受診

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

身体検査所見-第1病日-

- 意識レベル： 明瞭
- 呼吸状態： 吸気性努力呼吸、発咳(+)、喀血(-)
- 可視粘膜色調： やや白色
- 心拍数： 144 bpm
- 呼吸数： 84 bpm
- 聴診： Levine III/VI 僧帽弁領域
右側後葉で湿性ラッセル音
- 触診： 四肢冷感なし、大腿動脈の拍動明瞭

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

第1病日



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

1日



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

心エコー検査

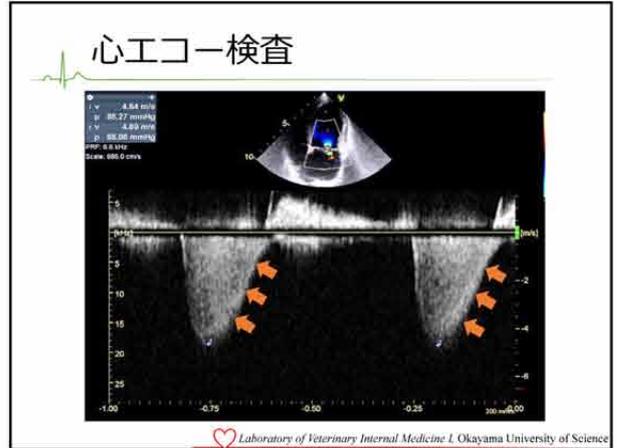


Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

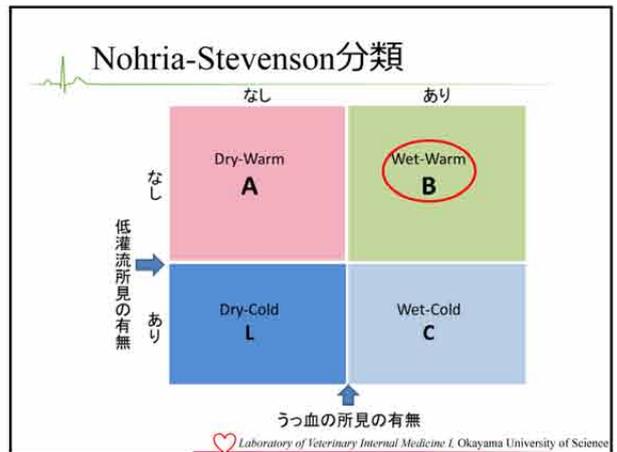
心エコー検査



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

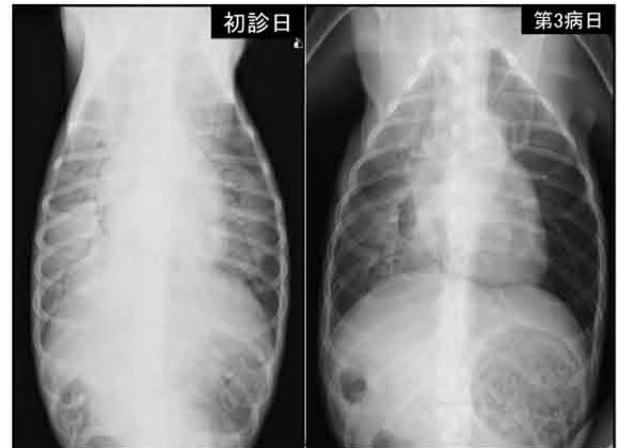
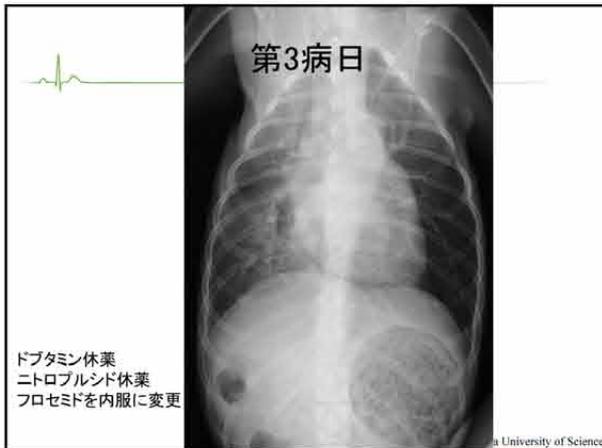


- ### 診断
- 僧帽弁閉鎖不全症
 - 急性腱索断裂の疑い
 - 心原性肺水腫
 - 低灌流を疑う所見なし
- Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science



- ### 治療
- 血管拡張剤
 - ニトロプルシドナトリウム 2 μ g/kg/min CRI
 - 利尿剤
 - フロセミド 2mg/kg IV 間欠投与
 - 強心剤
 - ドブタミン 5 μ g/kg/min CRI
-
- Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science





第4病日

- 比較的呼吸が安定
- 内服薬の投薬が可能
→退院
- 内服薬
 - ピモベンダン 0.3 mg/kg bid
 - ベナゼプリル 0.25mg/kg bid
 - フロセミド 1.0 mg/kg bid

症例 2

- 品種： アメリカンショートヘア
- 年齢： 5歳齢
- 性別： 去勢雄
- 既往歴： 肺水腫(約2歳齢)
- 肺水腫、血栓塞栓症を疑い
- 診断・治療を目的に当院を紹介、受診
- 来院時の内服内容
 - フロセミド 2mg/kg bid
 - テモカプリル 0.1mg/kg sid

身体検査所見 -第1病日-

- 意識レベル： 混濁
- 呼吸状態： 吸気性努力呼吸、発咳(-)、喀血(-)
- 可視粘膜色調： 白色
- 心拍数： 220 bpm
- 呼吸数： 78 bpm
- 聴診： 明瞭な心雑音は聴取されない
腹側で呼吸音減弱
- 触診： 四肢冷感あり、大腿動脈の拍動は微弱
- その他： 肉球の色調 やや白色

血液検査所見

血球計算・凝固系		生化学	
RBC (× 10 ⁶ /μL)	7.58	BUN (mg/dL)	73.3
PCV (%)	40	Cre (mg/dL)	2.8
TP (g/dL)	6.8		
WBC (× 10 ³ /μL)	80	Na (mEq/L)	149
Plate (× 10 ³ /μL)	-	K (mEq/L)	4.1
		Cl (mEq/L)	115
PT (sec)	11.3		
APTT (sec)	144.3		
Fibn (mg/dL)	163		

血圧(ドプラ法)

- 血圧測定を行うが
脈波を検出できず断念

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

第1病日



第1病日



心エコー検査



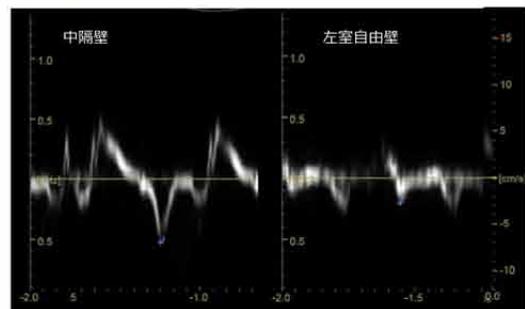
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

心エコー検査



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

心エコー検査



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

心エコー検査



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

診断

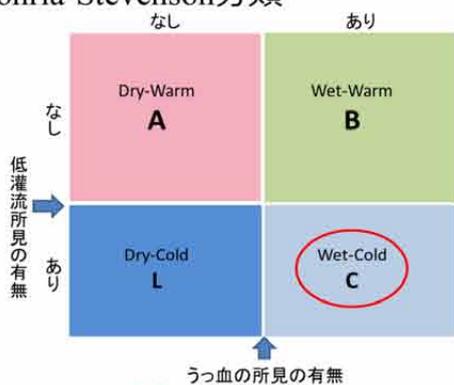
- 肥大型心筋症（非対称性、非閉塞性）
- 心原性肺水腫
- 胸水貯留
- 低血圧
- 腎前性高窒素血症

うっ血

低循環性ショック

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

Nohria-Stevenson分類



Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

治療

まずは
ショックに対する治療

- 乳酸加リンゲル 2mL/kg/hr
- ドパミン 4 μ g//kg/min CRI

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

第2病日 一般状態

- 意識レベル： 明瞭
- 呼吸状態： 吸気性努力呼吸
- 可視粘膜色調： やや白色
- 聴診： 著変なし
- 触診： 四肢冷感の改善、脈拍は触知可
- その他： 肉球の色調 桃色

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science

第2病日



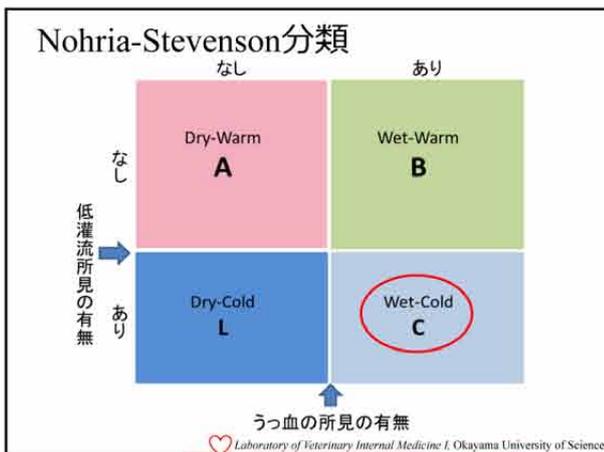
Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science



血液検査所見(第2病日)

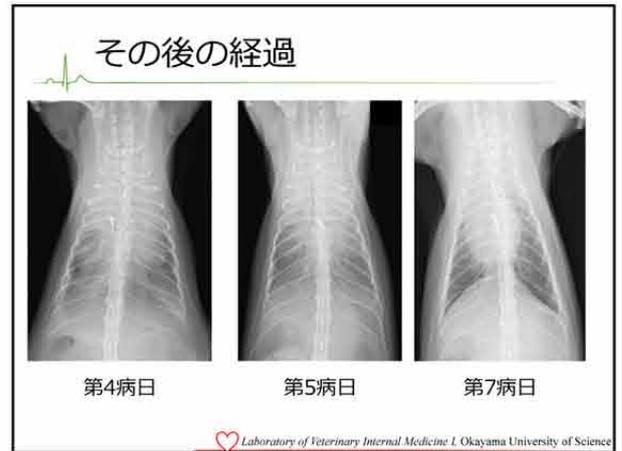
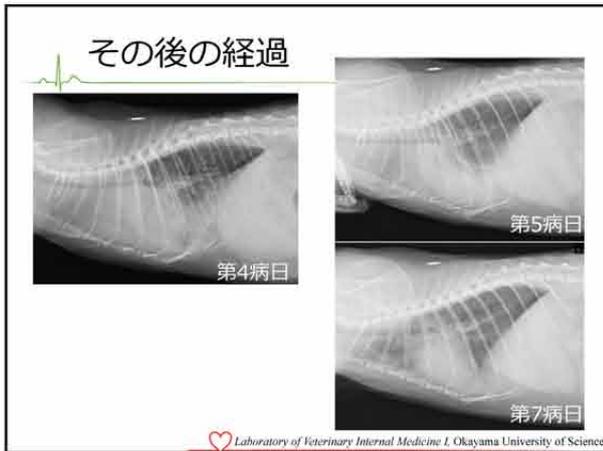
血球計算・凝固系		生化学	
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	-	BUN (mg/dL)	37.0
PCV (%)	40	Cre (mg/dL)	1.3
TP (g/dL)	5.8		
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-	Na (mEq/L)	149
Plate ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	-	K (mEq/L)	3.6
		Cl (mEq/L)	112
PT (sec)	-		
APTT (sec)	-		
Fibn (mg/dL)	-		

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science



- ### 第2病日 治療
- 乳酸加リンゲル 2.5mL/kg/hr
 - ドパミン 4 μ g CRI
 - ドブタミン 5 μ g CRI
- Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science





内服

- テモカプリル 0.1mg/kg sid
- ピモベンダン 0.3mg/kg bid
- フロセミド 0.5-1.0mg/kg sid

肺水腫発症から約1年経過しているが、
「以前より元気なくらい(オーナー談)」とのこと

Laboratory of Veterinary Internal Medicine I, Okayama University of Science