

重度の僧帽弁逆流による 慢性心不全の急性増悪に対して ピモベンダンが有効であった高齢患者2例

広島赤十字・原爆病院循環器内科

岡 田 武 規

PIMOBENDAN PROVIDES BENEFICIAL EFFECTS IN TWO ELDERLY PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE DUE TO SEVERE MITRAL REGURGITATION

Takenori OKADA

Department of Cardiology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital

Abstract

We are presenting two cases of congestive heart failure due to severe, symptomatic, mitral regurgitation (MR). The first case was an 87-year-old female who was referred to our hospital for congestive heart failure (CHF) with orthopnea. She had a history of lumbar compression fracture and was bedridden for a long time. She had been denied the surgical treatment to severe MR, and had been treated with a combination of furosemide, spironolactone, and angiotensin II receptor blocker (ARB). She had received a VVI pacemaker for complete heart block and atrial fibrillation. Since there was no reaction to the intravenous diuretics after hospitalization, the intravenous inotropic agent and oral pimobendan were started. Subsequently, her symptoms of heart failure improved rapidly. The second case was 86-year-old female who was referred to our hospital for CHF and chronic kidney disease (CKD) with nocturnal dyspnea. She had refused the surgical treatment to severe MR, and had been treated with a combination of furosemide and ARB. After hospitalization, the septic shock was complicated by urinary tract infection and CHF got worse. Since there was no reaction to the intravenous diuretics, the intravenous inotropic agent and oral pimobendan were started. The ARB was stopped because of aggravation of CKD and hyperkalemia. Subsequently, her symptoms of heart failure improved rapidly. There are many elderly patients with CHF due to severe, symptomatic, MR who are denied or refused surgery. Addition of pimobendan is expected to increase quality of life in such patients.

Key words : Elderly, Severe mitral regurgitation, Congestive heart failure, Pimobendan

要 約

弁膜症による心不全患者では、高齢、合併症などの理由により、日常臨床で手術が行われないことも多く、心不全の悪化による再入院、日常生活動作の低下など生活の質が悪化することが多い。今回、われわれは重度の僧帽弁逆流による心不全を合併した高齢患者に対して、ピモベンダンの追加投与が有効であった症例を経験したので報告する。2症例とも高齢女性で、重度の僧帽弁逆流に対して、手術が行われず、薬物治療中に心不全の増悪をきたし、入退院を繰り返していた。入院後、静注強心薬の投与を開始するとともに、早期からピモベンダンの追加投与を行ったところ、腎機能を悪化させることなく、静注強心薬からの離脱も容易で、自宅への退院が可能であった。手術が行われない僧帽弁逆流による高齢心不全患者において、ピモベンダンが心不全症状を緩和し、生活の質の改善に寄与する可能性があると考えられる。

キーワード：高齢患者、重度僧帽弁逆流、うっ血性心不全、ピモベンダン

緒 言

本邦で高齢者における心不全の罹患率は年々増加しており、入院や死亡の主要な原因となっている。弁膜症による心不全患者では、高齢、合併症などの理由により、手術が行われないことも多い。経皮的弁手術の報告もされるようになったが、僧帽弁狭窄症に対する経皮経静脈的僧帽弁交連切開術以外は、日常臨床で行われるには至っていない。高齢の心不全患者の治療において、生命予後の改善を追求するのみではなく、特に重症例では心不全症状を緩和することにより、生活の質を改善することが望まれる。今回、われわれは重症僧帽弁逆流によるうっ血性心不全を合併した高齢患者に対して、ピモベンダンの追加投与が心不全管理に有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

【症例1】87歳 女性

主 訴：呼吸困難（起坐呼吸）

既往歴：75歳；完全房室ブロック（永久ペースメーカー移植術）、83歳；第10胸椎破裂骨折後遅発性麻痺（歩行不能）、83歳；深部静脈血栓症、肺動脈血栓塞栓症

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし

現病歴：第10胸椎破裂骨折後遅発性麻痺による長期臥床状態で、重度の僧帽弁逆流（僧帽弁後尖断裂）を認めるものの、手術適応はなしと判断され、利尿剤、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による薬物療法を継続されていた。うっ血性心不全の増悪で

入退院を繰り返し、入院時には利尿剤の静脈内追加投与で軽快していた。尿路感染症によるうっ血性心不全の悪化で起坐呼吸となり、救急車にて当院に搬送され、緊急入院した。

入院時現症：身長148cm、体重38.4kg、BMI17.5、血圧96/54mmHg、脈拍65/分、不整あり、動脈血酸素飽和度98%（酸素10L/min投与下）、体温35.0℃、呼吸数29回/分、甲状腺の腫大なし、頸静脈の怒張あり、心音はⅢ音聴取、心尖部で収縮期雑音（LevineⅣ/Ⅵ）を聴取、呼吸音では両側に湿性ラ音聴取、両下肢に浮腫あり、四肢冷感著明。

入院時検査所見：血液生化学検査では、血算では異常所見なく、生化学検査でBUN30.8mg/dl、Cr1.08mg/dl、K5.7mEq/lと腎機能障害と高カリウム血症を認めた。CRPは1.08mg/dlと軽度上昇、BNPは243.1pg/mlと上昇していた。胸部レントゲン写真では、著明な心拡大と肺うっ血、胸水貯留を認めた（図1A）。心電図では、心拍数65/分、心房細動ですべて心室ペーシングであった。心臓超音波検査では、重度の僧帽弁逆流と著明な左房の拡大（44.4mm）を認めた（図2A）。

入院後経過（図3）：利尿剤の静脈内投与を行うも反応はなく、腎機能の悪化あり、乏尿の状態が持続したため、ドブタミンの持続静脈内投与を開始した。投与開始翌日には、尿量は増加したが、ドブタミンからの早期離脱目的で、ピモベンダン（2.5mg/日）の追加投与を行った。ピモベンダンの追加投与後には、十分な尿量が得られ、ドブタミンからの離脱が可能であった。うっ血性心不全は速やかに軽快し、訪問看護での自宅退院が可能となった。

退院時の胸部レントゲン写真では、心拡大は認め

るものの、肺うっ血、胸水は改善を認めた（図1B）。1カ月後のBNP値は140.2 pg/mlまで低下していた。11カ月後の心臓超音波検査では、僧帽弁逆流量の減少と左房の縮小（41.6 mm）を認めた（図2B）。

【症例2】86歳 女性

主訴：呼吸困難（発作性夜間呼吸困難）

既往歴：40歳；肺結核，83歳；慢性腎臓病，出血性十二指腸潰瘍

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし

現病歴：約2年前にうっ血性心不全で当院に入院し、僧帽弁前尖の逸脱による重度の僧帽弁逆流を指摘され手術療法を勧められたが、高齢であることから拒否し、近医にて薬物療法を受けていた。発作性夜間呼吸困難出現したため、近医を受診したところ、肺野に異常影を指摘され、精査目的に当院呼吸器科を紹介受診した。肺野の異常影は葉間胸水で、うっ血性心不全の増悪の診断にて当科を紹介受診し、同日緊急入院した。

入院時現症：身長139 cm，体重40.1 kg，BMI 20.8，血圧110/54 mmHg，脈拍94/分，整，動脈血酸素飽和度98%（酸素2 L/min投与下），体温36.8℃，呼吸数22回/分，意識清明，眼瞼結膜に貧血あり，甲状腺の腫大なし，頸静脈の怒張あり，心音はギャロップ聴取，心尖部で収縮期雑音（Levine IV / VI）を聴取，呼吸音は両側に湿性ラ音聴取，腹部は平坦で軟，腫瘤は触知せず，両足背に浮腫あり。

入院時検査所見：血液生化学検査では，血算でHb 9.6 g/dlと軽度の貧血を認めた。生化学では，Cr 1.26 mg/dlと腎機能障害を認め，BNP 972.3 pg/mlと著明な上昇を認めた。尿検査では蛋白尿（2+）を認めた。胸部レントゲン写真では，著明な心拡大と肺うっ血，胸水貯留を認めた（図4A）。心電図では，心拍数94/分，洞調律で左房負荷所見を認めた。心臓超音波検査では，重度の僧帽弁逆流と著明な左房の拡大（51.4 mm）を認めた（図5A）。左室拡張末期径50.9 mm，左室収縮末期径32.1 mm，左室駆出率67%，経三尖弁圧較差66 mmHg，僧帽弁逆流量69 ml/beatであった。

入院後経過（図6）：酸素投与，塩分制限，薬剤に

よる治療を開始し，自覚症状は徐々に改善した。入院後第2病日に尿路感染症による敗血症性ショックを合併し，うっ血性心不全の増悪と慢性腎臓病の悪化を認めた。血液培養から大腸菌が検出され，抗生剤（メロペネム）の静脈内投与を行ったが，低血圧，乏尿が遷延したため，ドパミンの持続静脈内投与とピモベンダン（2.5 mg/日）の追加投与を行った。入院後第6病日には，解熱し，血圧も回復し，十分な尿量も得られるようになり，強心薬の投与を漸減，中止した。ピモベンダン追加投与後はうっ血性心不全も軽快し，胸部レントゲン写真で，心拡大は残存するものの，肺うっ血，胸水貯留は改善を認めた（図4B）。経過中に発作性心房細動を認めたが，持続せず自然に洞調律に復帰した。心臓超音波検査では，経三尖弁圧較差は41 mmHgと低下した。結石性腎盂腎炎の診断で，第30病日に泌尿器科に加療目的で転科した。第50病日のBNP値433.2 pg/mlと低下していた。

約6カ月後の心臓超音波検査では，左房径に変化はなかったが，左室拡張末期径49.8 mm，左室収縮末期径30.6 mm，左室駆出率68%，経三尖弁圧較差41 mmHg，僧帽弁逆流量53 ml/beatと左室拡張および収縮末期径の縮小と僧帽弁逆流量の減少，経三尖弁圧較差の軽減を認めた（図5B）。退院後に再度，僧帽弁逆流に対する手術を勧めたが，頑なに拒否され，現在も近医で薬物療法を継続中である。

考 察

本邦では高齢化社会の進行とともに心不全患者の罹患数が増加している。一度心不全に至ると日常生活の質が低下し，入退院を繰り返す，その後の経過は極めて不良である。さらに高い再入院率は患者や家族のみならず医療経済上の大きな問題であり，心不全の増悪予防が外来管理における重要な課題である。わが国で行われた慢性心不全患者を対象とした全国規模の登録観察研究（JCARE-CARD研究）では，基礎疾患として28%が弁膜症で，1年死亡率（全死亡）は7.3%，心不全増悪による再入院は，退院後6カ月以内で27%，1年後は35%であった¹⁾。

今回報告した2症例は，ともに弁膜症による心不全で過去に入院歴があり，手術は行われず，薬物療法中に心不全の急性増悪をきたし再入院に至ってい

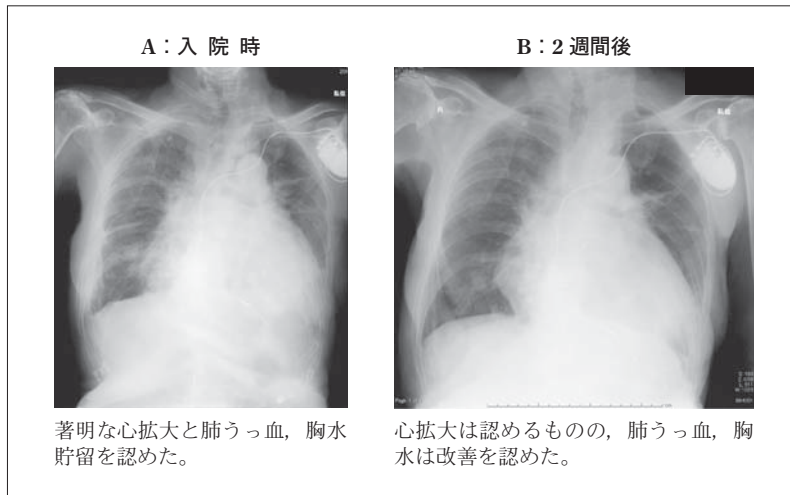


図1 【症例1】胸部レントゲン写真

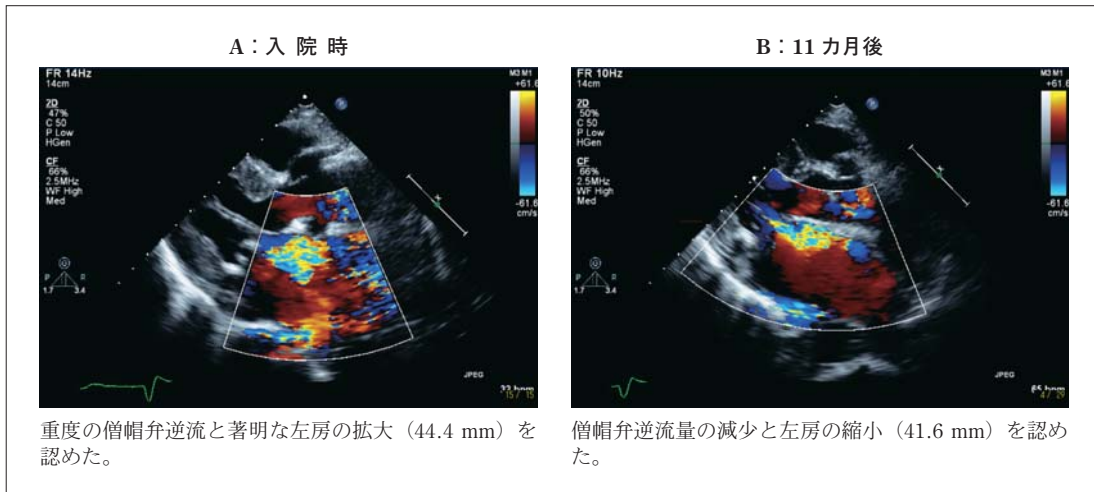


図2 【症例1】心臓超音波検査

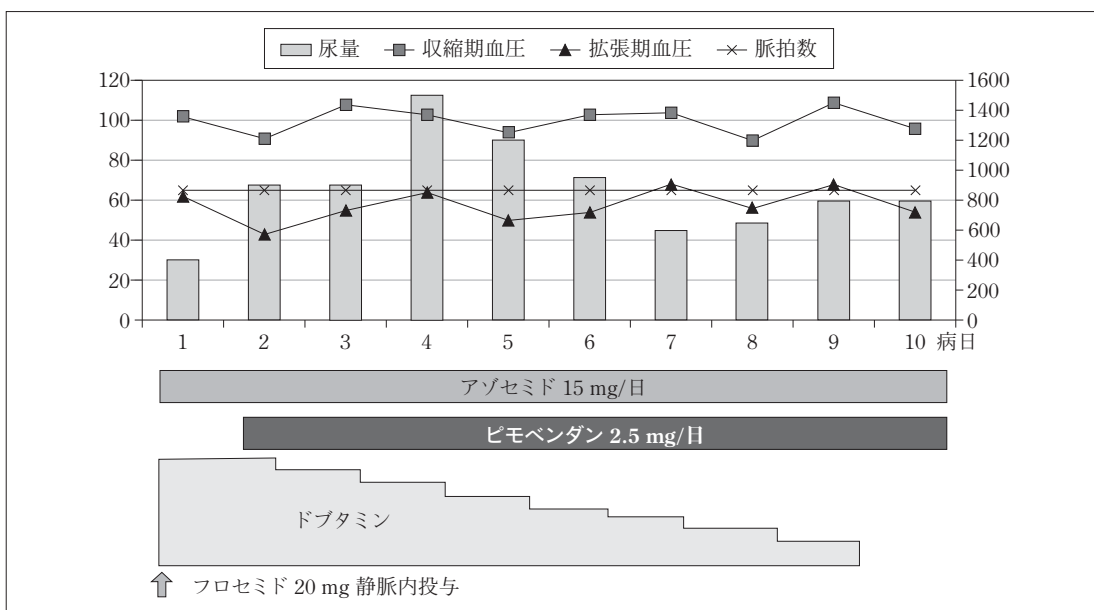


図3 【症例1】臨床経過

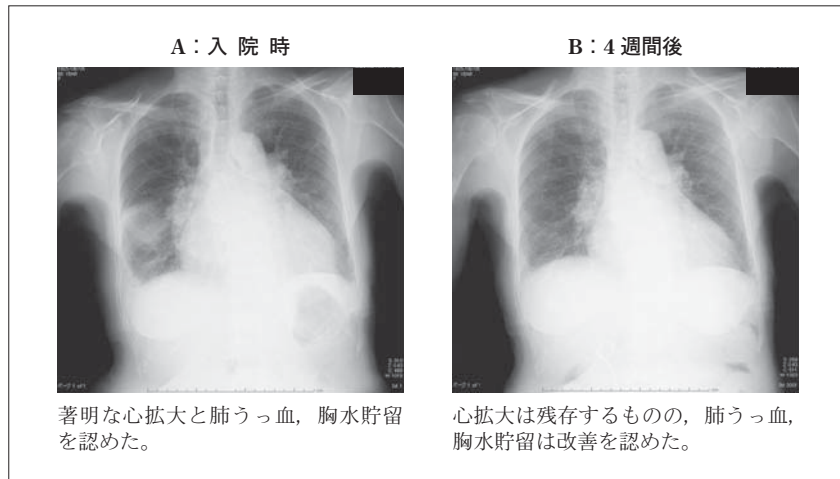


図4 【症例2】胸部レントゲン写真

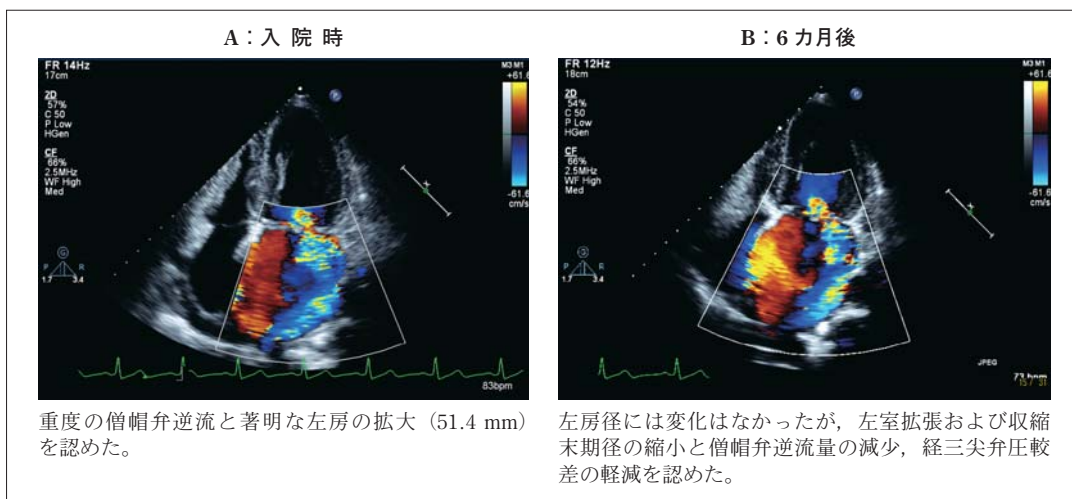


図5 【症例2】心臓超音波検査

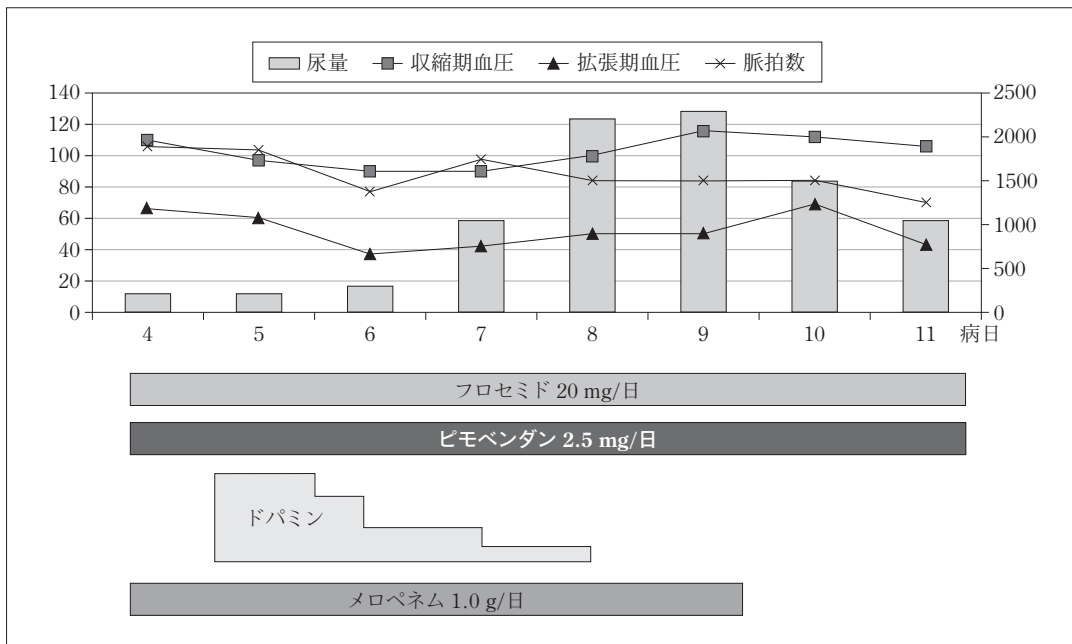


図6 【症例2】臨床経過

るが、今後も高齢者の弁膜症による心不全で、手術が行われずに、心不全の悪化による再入院が必要となる患者は増加することが予測される。

また、2症例とも心不全症状を有する重症僧帽弁逆流であり、ガイドライン²⁾で高度の心機能障害例(左室駆出率30%未満または左室収縮末期径55mm超)を除き手術の絶対適応とされているように、本来手術適応であることに議論の余地はない。ただし、本来は手術適応であっても、日常の臨床現場では様々な理由で手術が行われていないのも事実である。

有症状の重症僧帽弁逆流を有する患者で、手術が行われなかった理由として、高齢、心機能障害が有意な因子として報告されており³⁾、今後も弁膜症で手術が行われない高齢患者の増加も予想される。このような高齢心不全患者において、生活の質を改善し、再入院を減らすことは生命予後の改善と同等に重要な治療目標の一つとなり得る。その点でピモベンダン追加投与の意義は十分に検討されるべきであると考えられる。

ピモベンダンはカルシウム感受性増強作用とホスホジエステラーゼⅢ阻害作用を有する強心薬で、心筋酸素消費量をあまり増加させず陽性変力作用と血管拡張作用を有する薬剤である。1980年代から行われた種々の経口強心薬の大規模臨床試験⁴⁾では、ことごとく否定的な結果に終わり、米国では経口強心薬について否定的な見方がなされている。しかしながら、本邦のガイドライン⁵⁾では、特に重症例における生活の質の改善を目的とする場合や静注強心薬からの離脱時、またはβ遮断薬導入時の使用はその有用性に検討の余地があると記載されている。ジギタリスを除く強心薬のなかでは、ピモベンダンはNew York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅱ～Ⅲの慢性心不全症例の生命予後を少なくとも悪化させず、運動耐容能、生活の質を向上させ、心血管イベントを低下させることが、本邦における大規模介入試験⁶⁾により明らかにされている。また、ピモベンダンは僧帽弁逆流に対して、心筋収縮の改善、左房および左室への容量負荷の軽減、血管拡張作用による僧帽弁逆流の減少が報告されている⁷⁾。さらに、肺高血圧症を合併した重度の僧帽弁逆流では、肺高血圧改善効果も報告されている⁸⁾。

症例2では慢性腎臓病の合併もあったが、ピモベ

ンダンを追加投与することで、腎機能を温存しながら心不全治療を行うことが可能であった。心不全患者では腎機能障害を合併していることも少なくないが、腎機能障害例ではフロセミドの尿細管分泌が低下し、治療には通常より高用量を必要とするとされている⁹⁾。ピモベンダンは僧帽弁逆流に対して、腎血流量を増加させることも報告されている⁷⁾。ピモベンダンの作用により、利尿剤を増量することなく尿量の増加が期待できることは、腎機能障害例で特に有用であると思われる。

ジギタリスは、女性心不全患者においては、予後を悪化させるという報告¹⁰⁾があること、さらに症例1では、完全房室ブロックで永久ペースメーカー植え込み後であること、症例2では慢性腎臓病を合併していることから、ジギタリスの使用が困難な状況であり、ピモベンダンの追加投与を行った。症例1では、ドブタミンの投与を行っているが、ピモベンダンを追加投与することで、ドブタミンからの早期離脱が可能であった。NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳの難治性心不全を対象とした研究では、ドブタミンの持続投与群で有意に心事故発生率が高いことが報告されており¹¹⁾、早期離床のみならず、心事故回避のためにもドブタミンの早期離脱は有意義だと思われる。また、症例2では、尿路感染症による敗血症性ショックを合併し、収縮期血圧を維持するために、一時的にドパミンの投与が必要であった。ドパミンの減量および中止後も、利尿剤の増量を行うことなく、ピモベンダンの投与で、十分な尿量が得られた。急性心不全においては高用量のフロセミドを単独で静注した群と、低用量フロセミドにドパミンを併用した群の比較では、後者に腎機能悪化や低カリウム血症の発現が少なかったという報告¹²⁾もあり、ピモベンダンの投与により利尿剤の減量ができれば、腎機能悪化からの回避が期待できる。

一方では、心不全に対する薬物治療が、本症例のように僧帽弁逆流に伴う心負荷や心不全症状をある程度改善することはあるが、これはあくまでも原因治療ではなく、外科的治療の代用にはなり得ない。僧帽弁逆流に対する外科治療として僧帽弁形成術がより一般化し、その優れた手術成績が報告されるようになり、より早期の手術が望ましいとの報告がある。ただ「高齢である」という理由だけで手術を治療の選択肢から除外するのではなく、術後の予後、

生活の質を考えて、慎重に手術適応を検討することも必要である。

文 献

- 1) Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al: Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2006; **70**: 1617-1623.
- 2) 松田 暉 班長, 他: 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2007年改訂版): 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006年度合同研究班報告). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_matsuda_h.pdf (2012年11月閲覧)
- 3) Mirabel M, Iung B, Baron G, et al: What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; **28**: 1358-1365.
- 4) Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al: A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Eng J Med* 1998; **339**: 1810-1816.
- 5) 松崎益徳 班長: 慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版): 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009年度合同研究班報告). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf (2012年11月閲覧)
- 6) The EPOCH Study Group: Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; **66**: 149-157.
- 7) Kanno N, Kuse H, Kawasaki M, et al: Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *J Vet Med Sci* 2007; **69**: 373-377.
- 8) Serres FJ, Chetboul V, Tisser R, et al: Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006; **229**: 1772-1778.
- 9) Ellison DH: Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; **96**: 132-143.
- 10) Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM: Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Eng J Med* 2002; **347**: 1403-1411.
- 11) O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al: Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; **138**: 78-86.
- 12) Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al: Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010; **16**: 922-930.