

# 経口強心薬ピモベンダンが有効であった、 短期間のうちに入退院を繰り返した 若年者拡張型心筋症の一例

時計台記念病院循環器センター

佐藤 勝彦

心不全治療においては、一般的に $\beta$ 遮断薬、レニン-アンジオテンシン系(RAS)作動薬、利尿薬が用いられ、多くの場合それらによる治療で管理可能となるが、それでもなおコントロールがなされず、短期間に入退院を繰り返す難治性心不全患者は存在する。

今回、約9カ月の間に左心機能が著明に悪化し、その後の約3カ月間に3回の入院を余儀なくされたが、経口強心薬(ピモベンダン)と抗アルドステロン薬(スピロノラクトン)の投与により心不全症状を抑制し得た若年者拡張型心筋症症例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

**症例：42歳 男性**

## 《現病歴》

2型糖尿病、脂質異常症でA病院に通院・加療していた。2010年6月にインスリン治療が導入されHbA1c 6%台まで改善したものの、その後7%台に悪化したことから2011年12月にGLP-1受容体作動薬バイエッタ<sup>®</sup>皮下注(エキセナチド)への切替え目的でA病院に入院となった。その際、冠動脈CTで右冠動脈に狭窄性病変が疑われ、その精査のため2012年1月13日に当科に紹介となった。冠動脈造影では、右冠動脈近位部に75%程度の狭窄が確認されたが、虚血誘発試験(FFR)陰性で経過観察とした。左室造影では収縮障害を認めず、その時点では左室駆出率(EF)は52%と正常であった。

その後、A病院に定期通院していたが、同年9月頃より全身浮腫が出現し、体重が急激に増加(2カ

月間で15 kg増)、徐々に呼吸困難も伴ってきたため10月17日当院に紹介され入院となった。

## 経 過 (図1, 表1)

### 1) 第1回入院

身長172 cm, 体重112 kg (BMI 37.9)。入院時臨床検査値を表2に示す。入院時X線写真は著明な心拡大、両肺のうっ血および両側の胸水貯留を認めた。心エコー上、1月の時点では52%であったEFが9カ月間で32%にまで著明に低下していた。下大静脈径は25 mmと拡張し、左室壁運動では前壁中隔に高度障害が認められた。1月の検査時と第1回入院時の胸部X線写真を写真1に示す。

急性期の治療としてフロセミド+マンニトールの持続的静脈投与により利尿を促し、肺うっ血改善後は経口薬(フロセミド+カルベジロール+エナラプリル)の処方とした。

退院前に心臓カテーテル検査を施行したが、心筋生検にて心筋細胞の肥厚や心筋線維の走行のirregularityは認められず、むしろ心筋線維の菲薄化とlooseなfibrosisおよび一部心筋の変性をみた。炎症細胞浸潤は認められず、肥厚型の心筋症や心筋炎は考え難く、軽度atrophyをみる心筋像であった。冠動脈造影では主要冠動脈に狭窄性病変の進行は認めなかったが、左室造影ではびまん性に高度収縮障害を認め、駆出率は11%と著明に低下していた。入院後の経過は順調であり、利尿により肺うっ血は改善し、11月3日退院となった(写真2)。

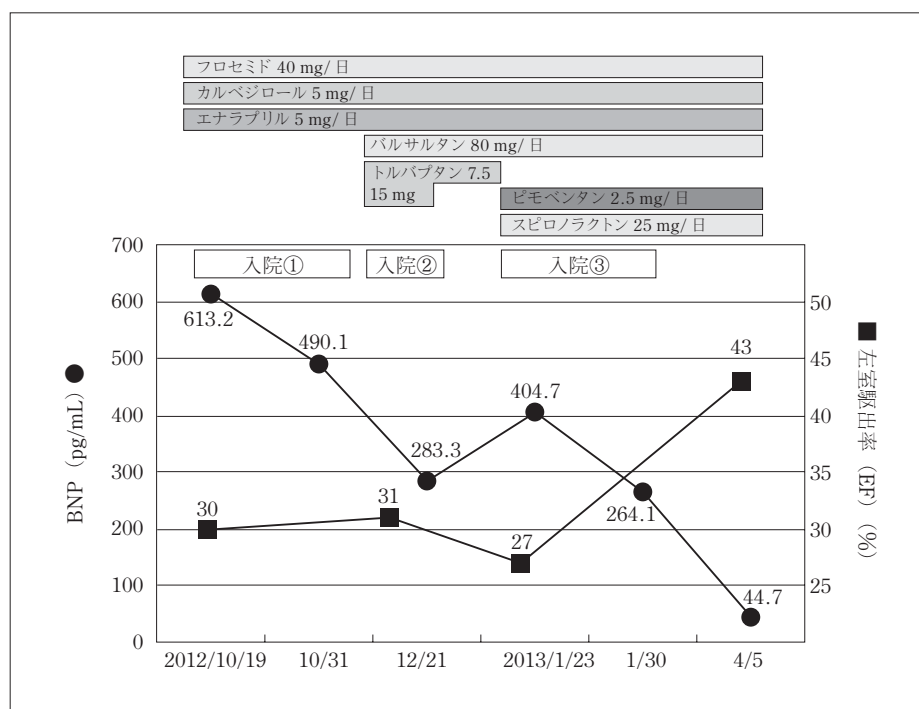


図1 BNP および左室駆出率 (EF) の推移

表1 心エコー検査の推移

	12/1/14 (紹介検査時)	12/10/17 (第1回入院時)	12/11/1 (第1回退院時)	12/12/5 (第2回入院時)	13/1/15 (第3回入院時)	13/4/5 (現在)
左室拡張末期径 (mm)	56	61	65	70	64	65
左室収縮末期径 (mm)	41	51	56	60	53	49
左房径 (mm)	40	42	49	54	49	43
中隔厚 / 後壁厚 (mm)	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	11/11
下大静脈径 (mm)	15	25	14	19	11	15
左室壁運動	前壁中隔に軽度障害 ← 前壁中隔に高度障害 →					
左室駆出率 (EF) (%)	52	32	30	31	34	43
僧帽弁逆流 (度)	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	(±)
三尖弁逆流 (度)	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	(±)

## 2) 第2回入院

退院後、11月7日の外来受診時にはとくに心不全症状は認めなかったが、12月5日の受診にて、前回退院時より18 kg増の体液貯留による体重増加を認め(3週間前より体重が増加し始めたとのこと)、2回目の入院となった。入院時X線写真では前回入院時と同様に、著明な心拡大と両肺のうっ血および胸水の大量貯留の所見を認めた(写真3)。心エコー上、左室収縮はびまん性に障害されており、EFは31%と低下していた。

トルバプタン15 mg投与にて利尿を図り、肺うっ血改善後はこれまでの利尿薬にトルバプタン7.5

表2 入院時血液検査 (2012年10月17日)

TP	6.6 g/dL	BUN	18.3 mg/dL
Alb	3.2 g/dL	Cr	1.10 mg/dL
GOT	15 IU/L	UA	8.2 mg/dL
GPT	13 IU/L	Glu	90 mg/dL
LDH	215 IU/L	HbA1c	5.9 %
Tch	216 mg/dL	WBC	6600 / $\mu$ L
LDL-C	160 mg/dL	RBC	408 万 / $\mu$ L
HDL-C	51 mg/dL	Hb	11.6 g/dL
TG	86 mg/dL	Ht	36.9 %
Na	147 mEq/L	Plt	17.6 万 / $\mu$ L
K	4.0 mEq/L		
Cl	108 mEq/L		

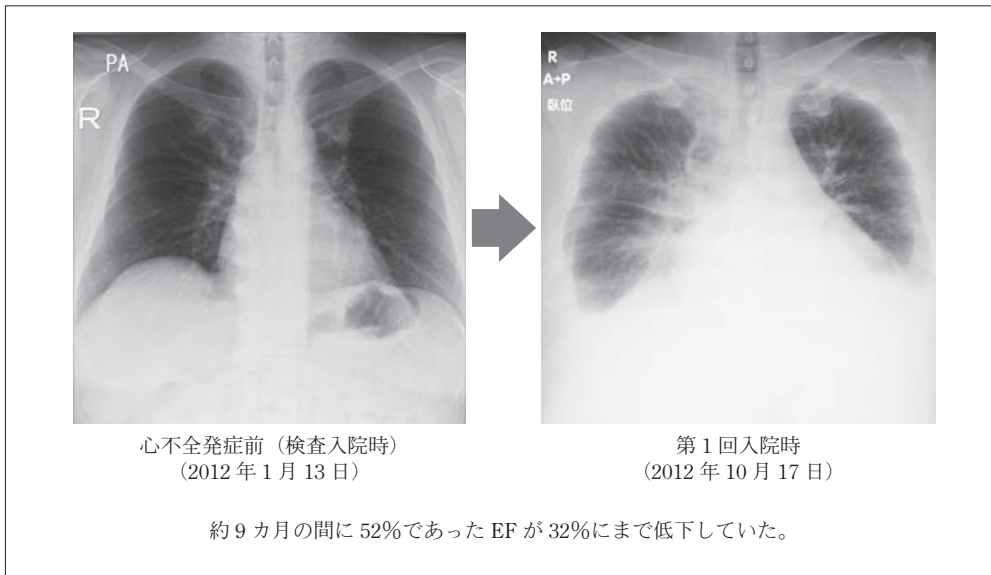


写真1 胸部X線写真の推移① (第1回入院前・入院時)

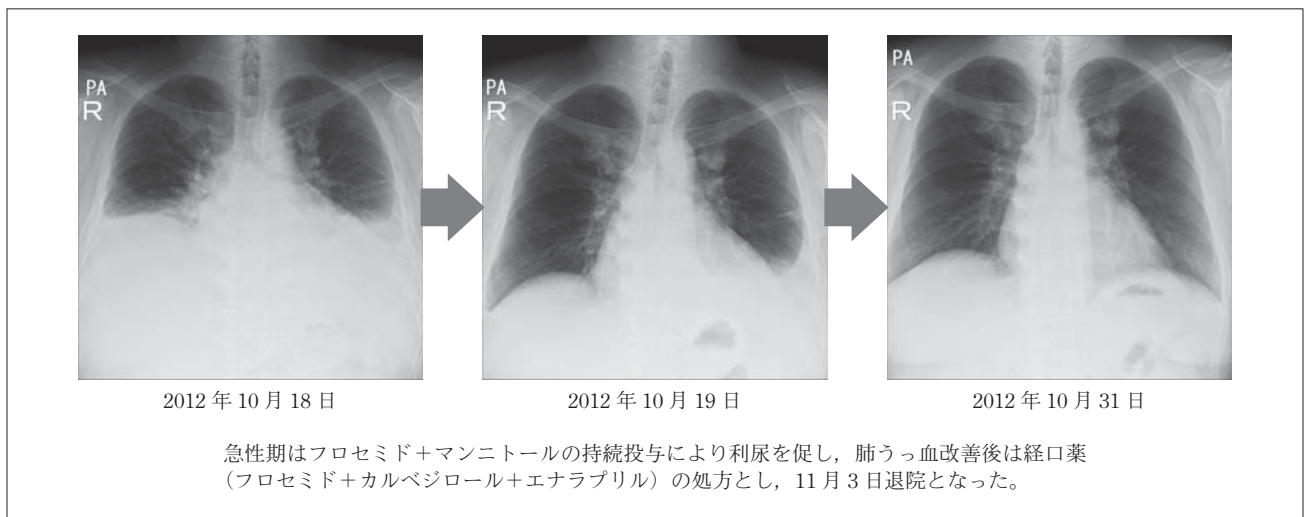


写真2 胸部X線写真の推移② (第1回入院時経過)

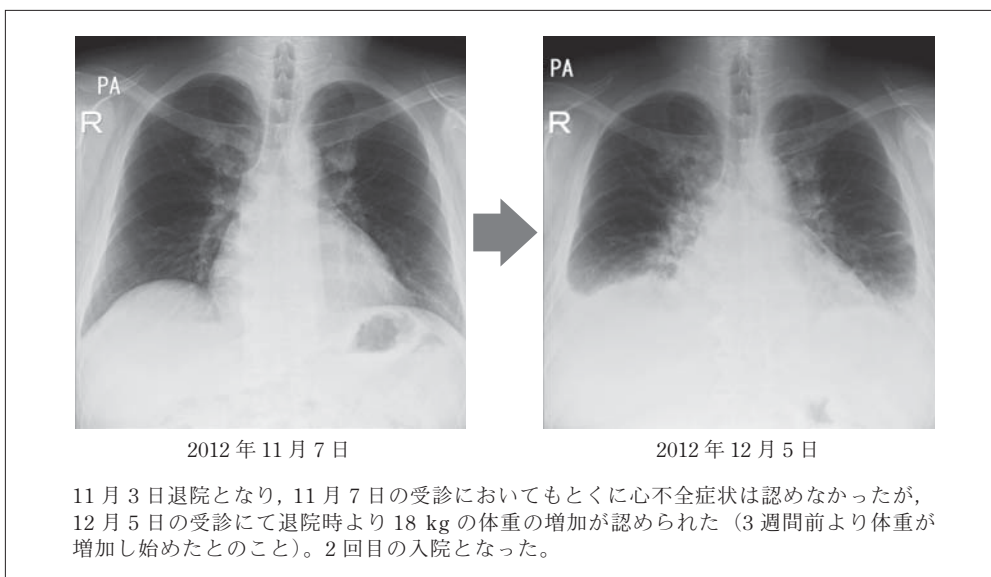


写真3 胸部X線写真の推移③ (第1回退院後経過)

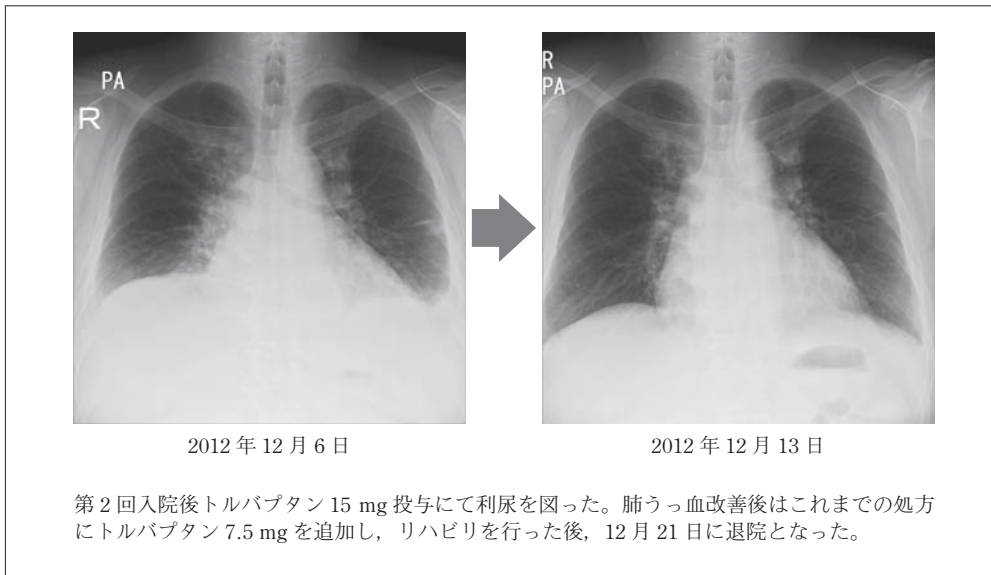


写真4 胸部X線写真の推移④(第2回入院時経過)

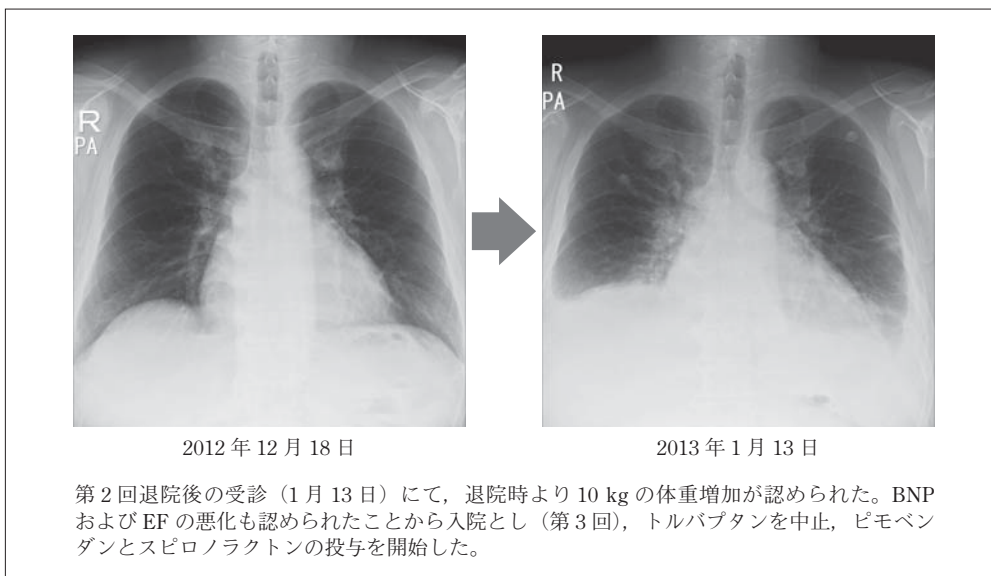


写真5 胸部X線写真の推移⑤(第2回退院後経過)

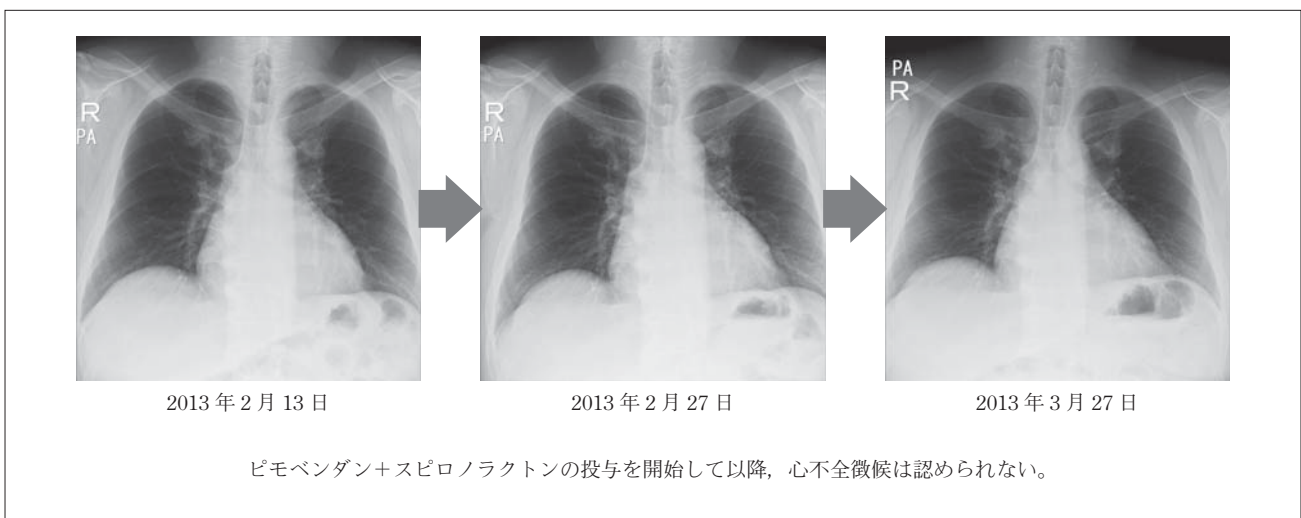


写真6 胸部X線写真の推移⑥(第3回入院後経過)

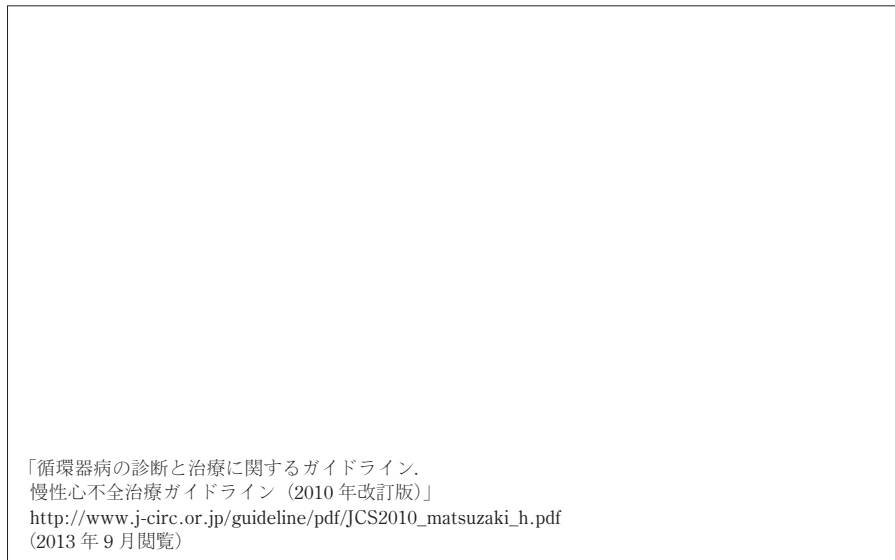


図2 心不全の重症度からみた薬物治療指針

mgを上乗せして投与することとした。リハビリテーションを消化後、12月21日に退院となった(写真4)。

### 3) 第3回入院

退院後、2013年1月13日の初回受診にて、前回退院時より10kg増の体液貯留による体重増加が認められた。BNP(404.7 pg/mL)およびEFの悪化(一時27%まで低下)も認められたことから3回目の入院となった。入院時X線写真では著明な心拡大、両肺のうっ血および両側の胸水貯留といった、今までの入院時と同様の所見を認めた(写真5)。

入院後、トルバプタンは効果減弱により無効と判断して中止とし、ピモベンダンとスピロラク톤の投与を開始したところ、順調に利尿が得られ、BNPは264.4 pg/mLと改善、肺うっ血等の心不全所見も消失し、1月30日に退院した。

その後は通常の日常生活を送っているが、心不全が再燃する徴候はなく、4月5日定期外来受診時のBNPは44.7 pg/mLと有意に低下しており、心エコーでは左室収縮も全体的に改善傾向を認め、EFは43%と著明に改善した。現在(2013年9月)まで経過は良好である(写真6)。

## 考 察

今日の心不全治療は、かつての「心不全症状をいかに改善するか」を目標とする時代から、「心を保護し、予後をいかに改善するか」という時代へと大

きくシフトしている。図2に「慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版)」<sup>1)</sup>の薬物治療指針を示すが、実際、多くの心不全症例は、β遮断薬、RAS作動薬(ACEI, ARB)、利尿薬により、心不全症状をコントロールしつつ、長期の予後が展望できる時代となっている。しかしながら、こうしたストラテジーでは管理が困難な心不全症例も少数ではあるが存在する。

本症例は、生活習慣病(糖尿病)を背景に持つ若年者(42歳)であるが、約9カ月の間に50%台であった左室駆出率(EF)が30%台までに低下し、その後約3カ月間に3回の入退院を繰り返した、原因が必ずしも明らかではない特発性の拡張型心筋症例である。

初回入院時にループ利尿薬(フロセミド)、β遮断薬(カルベジロール)、ACEI(エナラプリル)を用いて退院となったが、約1カ月後に浮腫により体重が18kg増加、心不全症状が再燃し再入院となった。水利尿薬であるトルバプタンを追加投与し退院となるも、やはりその約1カ月後に再々入院となっている。そこで、3回目の入院時に経口強心薬のピモベンダンと、抗アルドステロン薬のスピロラク톤を用いたところ、心不全症状が改善し、現在(2013年9月)に至るまで安定した経過をたどっている。

心不全治療における経口強心薬の意義については、「慢性心不全治療ガイドライン」<sup>1)</sup>に、「生命予



後の改善効果のみが慢性心不全治療の最終目的ではないとの見解にたてば、経口強心薬の臨床的有用性についても再考慮すべきであろう」という印象的な記載がある。ピモベンダンはPDE III阻害薬に分類される強心薬であるが、併せて心筋収縮蛋白のCa<sup>2+</sup>感受性増強による陽性変力作用を有しており(Ca<sup>2+</sup>センシタイザー)、心筋酸素消費量を増加させずに心収縮力を改善することが知られている。本症例におけるEFの速やかな改善は、このピモベンダンの作用が大きく貢献したものと考えられる。本症例のように、短期間に3回の入院を余儀なくされた患者の視点に立てば、ピモベンダンは心不全患者のQOL改善に資する、極めて有用な薬剤であると言える。

1980年代に行われたいくつかの大規模臨床試験において、心不全に対する経口強心薬による治療についてはことごとく否定的な結果が出されたが、ピモベンダンはわが国におけるEPOCH試験<sup>2)</sup>により、累積複合エンドポイント(心臓突然死、CHF悪化による入院・死亡、運動耐容能低下、併用薬の追加・増量、非心臓・他の心臓死)を大きく減少し、Specific Activity Scaleで評価した身体活動能力を改善したとするエビデンスが示されており、本例のような難治性の心不全患者では十分選択肢となり得る。

一方、慢性心不全に対する利尿薬としては、速やかに体液貯留を改善し心負荷を軽減させることから、一般にループ利尿薬が広く用いられている。本症例ではループ利尿薬を用いたにもかかわらず心不全症状が再燃したことから、第2回入院時にはループ利尿薬とは作用機序が異なる利尿薬(水利尿薬)であるトルバプタンを追加投与したものの、やはり短期間で再々入院となっている。ループ利尿薬の心不全患者の長期予後に対する効果は必ずしも明らかとはなっていないが、抗アルドステロン薬であるスピロラクトンについては、NYHA III度以上の重症心不全者に対する大規模試験(RALES)において、予後改善効果を有することが明らかにされており<sup>3)</sup>また、同じく抗アルドステロン薬であるエプレレノンも、EPHESUS試験<sup>4)</sup>、EMPHASIS-HF試験<sup>5)</sup>により心不全に対する有用性が明らかにされている。

ピモベンダン投与により利尿薬を減量し得た症例

も報告されており<sup>6)7)</sup>、標準的な治療ではコントロールが困難な症例、あるいは患者背景や副作用によりループ利尿薬の継続が困難となった症例では、ピモベンダンおよび抗アルドステロン薬は大きな治療選択肢となろう。

提示症例においても、結果からみれば、第2回入院の時点でピモベンダンを導入することで、3回目の入院が回避できた可能性は高い。ピモベンダンの使用は、「慢性心不全治療ガイドライン」<sup>1)</sup>において「軽症心不全(NYHA II m)から難治性心不全(NYHA IV)まで」の幅広い症例に対する使用が推奨されている。必ずしも最重症例ではない心不全患者に対しても、標準的治療薬に加え早期からピモベンダンを導入することで、患者のQOLを向上・維持するのみならず、予後改善にもつながる可能性が十分あると考える。

## ま と め

1) 今日の心不全治療においては、長期予後の改善を念頭に置き、β遮断薬やRAS作動薬の導入が必須である。

2) しかしながら、標準的な心不全治療薬を用いても、繰り返す心不全症状により入院を繰り返すような難治性心不全患者は存在し、患者のQOL改善を目的とした治療を視野に入れることも重要である。

3) 今回、経口強心薬ピモベンダンは奏効した若年者拡張型心筋症の一例を提示したが、ピモベンダンは、難治性心不全例のQOL改善に資するのみならず、長期予後の改善も展望しうる、有用な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 松崎益徳 班長: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_matsuzaki\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf) (2013年9月閲覧).
- 2) 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**: 149-57.
- 3) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone*

- Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709-17.
- 4) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1309-21.
- 5) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al; EMPHASIS-HF Study Group: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; **364**: 11-21.
- 6) 佐々木達哉, 久保隆史, 里見和浩: 慢性心不全患者に対する Pimobendan 長期投与の経験. *Ther Res* 1997; **18**: 1413-21.
- 7) 根岸一明, 倉林正彦: ピモベンダン少量投与 (0.625 ~ 1.25 mg/日) が有効であった心不全症例 3 例. *診療と新薬* 2010; **47**: 443-51.
-