

獣医療での脂質代謝治療の現在

— 臨床例を中心に* —

荒井 延明¹⁾

Nobuaki ARAI

はじめに

動物の血中リポタンパク質分画の解析サービス (LipoTEST/(株)スカイライト・バイオテック) が開始されてから、8年が経過している。その間、9,000件を超す臨床症例のデータが寄せられ、臨床現場の先生方との情報交換を経験する機会に恵まれた。その結果、食事療法に反応しない肥満症に始まり、糖尿病、甲状腺機能低下症や副腎皮質機能亢進症のような内分泌疾患ばかりか、胆泥症や脂肪肝など胆肝系疾患から皮膚科領域に至るまで多岐にわたる疾患のコントロールに役立つことがわかってきた。従来の疾患ごとの治療指針に解析結果の波形パターンごとの脂質代謝改善を目的とした内科治療を加えることで、より良好な治療管理ができるようになっていく。

人医学のような研究データがない状況下では、従来見逃されていた脂質代謝異常による様々な疾患を究明し治療指針を明確にするためには臨床データの蓄積により脂質代謝改善治療の普及を図るしかない。この講演では脂質代謝改善治療で症状が緩和された内分泌疾患の臨床例を紹介する。

2007年4月に人の日本動脈硬化学会がガイドラインの改訂を行い、診断名を「高脂血症」から「脂質異常症」(dyslipidemia)に変更した。本稿では、それに準じて中性脂肪やコレステロールなどの脂質代謝に異常をきたした状態を高脂血症ではなく、脂質代謝異常症と表現することとした。

糖 尿 病

人の糖尿病による死因の多くは心血管障害、すなわち動脈硬化が要因とされる。人の治療指針では高

血圧症、高LDL-Cho血症、高中性脂肪血症などがある患者は、きちんと薬を飲み、糖尿病治療と併行してこれらの疾患も治療することが必要とされる。糖尿病症状の悪化は脂質代謝異常(ケトン体産生亢進)であるケトアシドーシスとともに進行する。

伴侶動物においても糖尿病と併発して中性脂肪の代謝に異常がある場合、高いCMとVLDLのピークが出現する。それだけ肝臓に脂肪が蓄積しており脂肪肝とインスリン抵抗性を呈していることを意味する。ケトアシドーシスを呈している個体では二次的に遊離グリセロール (FG:LipoTEST 波形「図1」右端32-35上) にスパイクの出現する傾向が見られる。

インスリン注射により、糖質代謝を改善しても、脂質代謝異常を放置すれば脂肪肝、ケトアシドーシスのリスクは持続しさらに肝臓の線維化が進行した場合、肝硬変・肝不全となる可能性もある。糖尿病と診断され脂質代謝異常を示す動物にも脂質代謝改善薬の導入が有効である。脂質代謝が改善されるとそれだけでもインスリンの効果が安定もしくは増すことが経験されている。ただし相乗効果でインスリンが効きすぎて急激な低血糖が起こる可能性があるため、安定するまでは症状の観察と厳密な血糖モニターが必要になる。

人では糖尿病性網膜症の危険因子に高LDL血症が挙げられている。厳密な血糖管理と脂質代謝改善治療によって、糖尿病に伴う網膜症の進行を抑制できることが認証されている。

症例1) (第27回動物臨床医学会 症例検討にて発表)
○プロフィール

日本猫、去勢雄、7歳齢、体重6.3kg、ボディ・コンディション・スコア (B.C.S.) = 4 (体重過剰)。

*Current treatment of lipid metabolism in veterinary medicine - Focusing on some clinical cases -
リスベクトラム ラボ ジャパン株式会社：〒152-0034 東京都目黒区緑が丘1-5-22-201

○主訴

3歳齢時に他院にて口内炎の診断を受け、以来3日に1回、プレドニゾン1mg/kgの注射治療を継続中。局所の皮膚真菌症を併発して来院した。

○臨床検査所見

院内検査にて空腹時血清が高血糖濃度 (Glu: 354mg/dl)、高中性脂肪 (TG: 500mg/dl 以上)、高総コレステロール (TCho: 224mg/dl) を示したため、症例の脂質代謝状態を精査することを目的としてLipo TESTを実施した。

○第1回目の解析結果 (図1)

総コレステロール、超低密度リポタンパク (VLDL)、高密度リポタンパク (HDL) 分画の各コレステロールにおいて高値がみとめられ、VLDL分画の中性脂肪においては極端な異常高値がみとめられた。

○治療計画と経過

B.C.S.が4を示しており、空腹時高血糖および尿糖がみとめられ、血清フルクトサミンが異常値 (362 μmol/l) を示し、さらにステロイドの長期投与歴があることなどから、総合的にステロイド誘発性糖尿病との仮診断を下し、来院7日目からステロイドの漸減・脂質代謝の改善を目的とした治療を開始した。リポタンパクリパーゼ (LPL) 酵素製剤 (エラスチーム: エーザイ) の経口投与を選択し、1錠 (1,800 U) を1日2分割して継続投与を行った。院内検査でTG、TCho、Gluを観察後、来院28日目より経口血糖降下剤であるグリメピリド (アマリール: サノフィ・アベンティス) の追加投与 (1mg 1錠/day) を行い、来院60日目に再度のLipo TESTを行った。

○第2回目の解析結果 (図2)

中性脂肪とコレステロールの全ての値が正常範囲となった。症例の体重にも減量効果がみとめられ、5.68kgに減少した。B.C.S.の評点も4から3になった。初診時より3カ月が経過した段階で、血糖値も安定し経過は良好である。

○考察

一般に犬猫の糖尿病末期には脂質代謝不全によるケトアシドーシスを呈し、致命的転帰をたどることも少なくない。それにもかかわらず、糖尿病の管理において血中脂質のコントロールに主眼がおかれることは稀である。今回、脂質詳細解析サービスが開始され、それを利用することにより、従来からの治療に加えて症例の脂質代謝異常にも対処することができた。治療方針に脂質代謝の改善を加えたことが、症例の血糖管理にも役立ったと考えられ、Lipo TESTの活用は臨床上有意義であった。

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症と診断された犬の多くはLDL-Choの高値を示す。そのコントロールにはプラバスタチン[1]の導入を検討する。薬効は用量依存性であり、日本獣医生命科学大・内分泌科では甲状腺機能低下症のコントロール下で0.2mg/kg 1日1回で効果を確認した症例があるが、LipoTESTのフォロー・コメントでは一貫して1mg/kg/1日1回からの投与を紹介している。猫の開始用量は犬の半分量で実績が出ている。

家族性甲状腺機能低下症・脂質代謝異常症の犬で高率でアテローム性動脈硬化を認めた報告があり

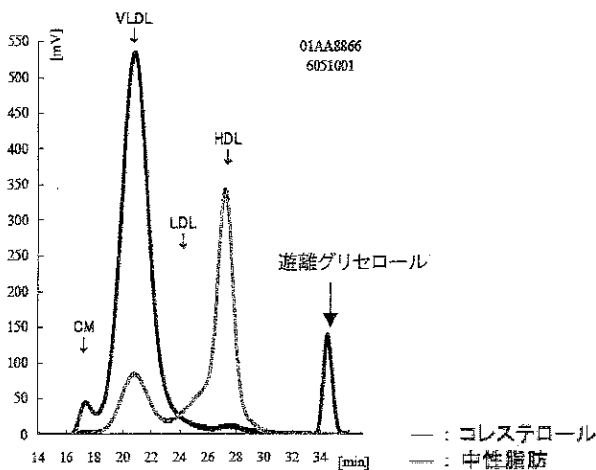


図1 症例1) 脂質代謝解析結果 (1回目)

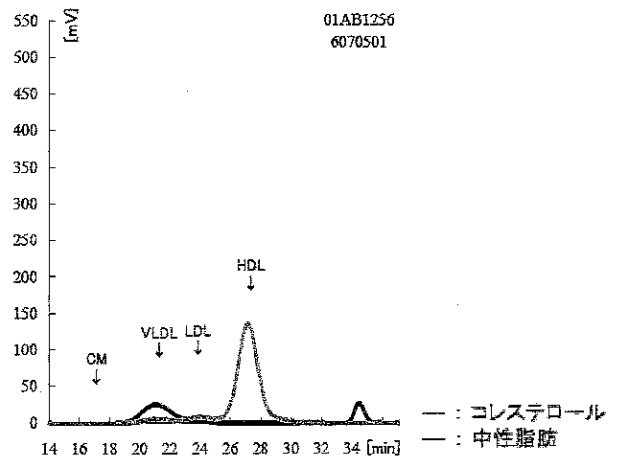


図2 症例1) 脂質代謝解析結果 (2回目)

[2]発表当時には認識されていなかったが、間接的にそれらの症例では、LDLが高かったことが想定される。

甲状腺の評価は検査系にもよるが、脂質代謝異常症が存在すると擬似の数値が提示されてしまう検査もあるようである。低下症の臨床症状がなく検査センターの提示する正常範囲を逸脱していなければ先ず脂質代謝の改善による反応を見ることを優先する。甲状腺ホルモンの測定値が検査ラボの下限を下回っていれば、甲状腺ホルモン製剤の投与は脂質代謝改善にも役立つ。通常投与量の半分量(=0.02 mg/kg 1日2回)からスタートし、2週間かけて漸増する。脂質代謝異常が二次的なものでなく、原発であれば脂質代謝改善薬を維持量で継続する。その場合、投与間隔を開けつつ、正常に近い値を維持できる投薬量を見つけることが必要となる。

症例2) (第31回動物臨床医学会 症例検討にて発表)

重度の油性脂漏症と高LDL血症を呈する甲状腺機能低下症の秋田犬に対して、甲状腺ホルモン製剤に、高LDL血症の改善を目的とした脂質代謝改善薬(プラバスタチン製剤)の処方を加えたことにより皮膚病変に顕著な好転治癒がみとめられた本学会での一例報告がある[3]。

○プロフィール

秋田犬、未避妊雌、4歳10カ月齢、36 kg、ボディ・コンディション・スコア(B.C.S.) = 3 (理想体重)

○主訴

「1日中だるそうにしている。散歩時に尾を挙げない。皮膚がベタベタして、脱毛が目立つ。抗脂漏シャンプーでもベタベタが取れない。」との主訴で来院した。

○身体検査所見

元気消失と沈鬱を呈し、身体一般検査で、背側を中心としてほぼ全身に顕著な脂漏と特有の臭気を認めた。尾根背側の脱毛部には色素沈着がみとめられた。

○臨床検査所見

テープストリップ検査で表在性の二次感染の有無を調べたが、球菌およびマラセチアは検出されなかった。院内検査にてALP(150 U/l)、TCho(885 mg/dl)、TG(229 mg/dl)の高値を示し、PCV(38.8%)と軽度の貧血を認めた。甲状腺機能の障害を疑い、fT4を測定したところ0.3 ng/dl未満と検査センター(モノリス)の測定下限を下回る値を示した。検査結果から、甲状腺機能低下症との仮診断をした上で、脂質代謝状態を精査することを目的としてLipoTESTを実施した。

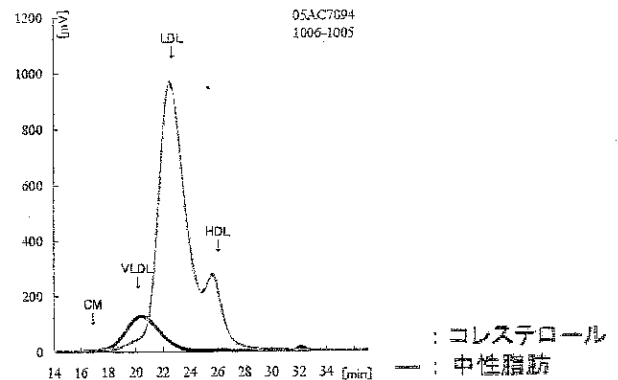


図3 症例2) 脂質代謝解析結果(1回目)

○第1回目の脂質代謝解析結果(図3)

総コレステロール(TCho)、LDL分画におけるChoに異常高値が認められ、VLDL分画の中性脂肪(TG)値においても高値が認められた。LDL-Choの極端な上昇により、血管のアテローム化のリスク[4]と胆泥の貯留が疑われた。

○治療経過

第1病日より甲状腺ホルモン製剤(レボチロキシンナトリウム: THYROSYN 0.01 mg/kg BID)、プラバスタチンNa製剤(メバロチン0.83 mg/kg SID)および利胆剤(ウルソデオキシコール: ウルソ8.3 mg/kg BID)の経口投与を開始した。管理下の薬浴処置のために入院治療とした。

第6病日にLipoTESTの結果を受けて脂質代謝改善治療の合理性を確認し、元気が回復したため退院とした。食事はホームメイド食が主体であったため、低脂肪の食材と野菜を中心とした食事指導を行った。経過観察後、第13病日には、はしゃぐ、吠えるなど行動に変化の徴候がみられ、皮膚の状態は好転し、顕著な脂漏の改善がみとめられた。

第30病日には、脱毛部位に少ないが発毛が見られ、院内検査の値(ALP: 119 U/l、TCho: 197 mg/dl、TG: 43 mg/dl、PCV: 40.8%)にも全て改善がみられた。

第60病日。一般状態は良好で、全身の脂漏が改善し、尾根背側にも顕著な発毛がみとめられた。院内検査の値(ALP: 63 U/l、TCho: 151 mg/dl、TG: 60 mg/dl、PCV: 52.9%)も全て正常値を維持していた。fT4値の測定結果も、正常値(1.2 ng/dl)を示していた。脂質代謝改善の状態を確認するために、再度LipoTESTを行った。

甲状腺機能低下症と高LDL血症を伴う血管梗塞・血栓および末端皮膚壊死症

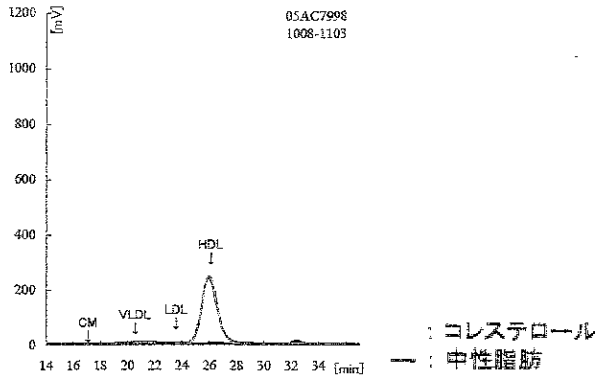


図4 症例2) 脂質代謝解析結果(2回目)

○第2回目の脂質代謝解析結果(図4)

全ての分画で、Choの値が正常範囲となった。VLDL-TGの高値も正常になった。

○考察

重度脂漏症を呈する皮膚疾患には、脂漏性皮膚炎に加えて、皮脂腺炎があり、秋田犬、ピズラ、スタンダード・プードルなどが好発犬種として知られている。皮脂腺炎は、粘着性の鱗屑の増加・脱毛・マット状に固着した被毛を特徴的徴とした炎症性皮膚疾患で、皮疹にも毛円柱など肉眼的特徴を示す。皮脂の過剰分泌の原因としてこれらの鑑別が必要であり、皮膚生検の上での組織病理学的鑑別が有用とされている。

甲状腺ホルモンは毛包の成長開始、角化の調節、皮脂腺の分泌、細菌叢の調整に必要なホルモンで、その欠乏の皮膚への影響は、脱毛や皮脂の分泌低下による光沢のない乾燥した被毛として具現することが一般的である。油性脂漏の皮疹を呈することは、マラセチアや細菌などによる二次感染を受けた時に限定される。甲状腺機能低下症におけるレボチロキシン補充に対する反応は緩徐であり、その投与により急激に油性脂漏症状が改善するとは想定しがたい。マラセチアの感染がルールアウトされた上で脂漏症を呈する犬の原疾患として、脂質代謝異常が考慮されることは稀で、その治療報告も見あたらない。脂質代謝異常を示す症例の中には、その改善に伴い、慢性の脂漏性皮膚炎の顕著な改善が得られるケースがあることから、過度の血中LDLの存在が皮膚の脂質過剰分泌に何らかの影響を及ぼすことが示唆される。その因果関係については今後の究明を待つ必要があるが、脂質代謝異常症を伴う脂漏症の誘因として脂質代謝異常が加えられるべきで、その治療には脂質代謝改善治療の導入を検討することが望ましい。

一般に、人で高LDL血症の持続は粥状動脈硬化を招くことが知られている。閉塞性動脈硬化症は、腹部大動脈または四肢の主要動脈が粥状硬化病変のために狭窄または閉塞し、四肢に慢性的循環障害をきたす疾患である。コレステロールが血管の壁にたまって内腔が狭くなりついには閉塞し足に血液が流れなくなり放っておくと壊死してしまうものとして解明されている。人と違い、健康犬の血中LDLは存在しないか少量であるため、人のような粥状動脈硬化や閉塞性動脈硬化症は犬では存在しないと解釈されていた。一方、Hessらによる研究では、アテローム性動脈硬化症と診断された30頭の犬のうち、60%が甲状腺機能低下症を持っており、20%が糖尿病を持っていたとしている[4]。

甲状腺機能低下症と高LDL血症が確認され、人と同様に閉塞性動脈硬化を起こし血行不全の結果、四肢の皮膚に壊死・潰瘍病変が発現したと思われる犬の症例が複数報告され[5、6]、いずれも、甲状腺ホルモン製剤の処方に加えて脂質代謝改善治療によって好転治癒の結果を得ている。閉塞性動脈硬化症の確定診断はなされておらず逸話的ではあるが、人と同様に脂質代謝改善治療に反応したことから、閉塞性動脈硬化症による血流障害を起こし四肢の皮膚に潰瘍・壊死を呈したことが十分に示唆された。脂質代謝異常症を伴う四肢の血流障害・虚血性皮膚病変を呈する犬の鑑別診断には本症が加えられるべきで、その治療には脂質代謝改善治療の導入を検討すべきである。

副腎皮質機能亢進症(クッシング症候群)

基本的にクッシング症候群の治療は臨床症状が顕著な時に限定される。自験例と情報交換の症例の多くは脂質代謝改善治療によく反応し、臨床症状の改善も得られるケースがほとんどである。費用と副作用のリスクが大きい副腎皮質機能亢進症の治療薬は後回しにして、まず脂質代謝改善治療への反応を見る方法を選択している。低脂肪食に対する反応を評価する期間は1カ月で十分であり、それに反応しなければなるべく早いうちに脂質代謝改善薬の導入を検討する。その治療に反応した段階で改めて副腎をACTH刺激試験で評価するとPreもPostも数値が下がり、過去の検査が擬似的な反応であったことが判明するケースも出ている。

逆に脂質代謝改善治療への反応が悪いケースでは

背景に原疾患をもっていることが多いので、1~2カ月の一定の判定期間の後、副腎を再評価の上、臨床症状に併せて副腎の治療の開始と脂質代謝改善治療の継続を検討する必要がある。真性の副腎皮質機能亢進症の多くは、犬では80-90%が下垂体腫瘍であるため、トリロスタンやミトタンで副腎の抑制や破壊を図ることでネガティブフィードバックが起らなくなり下垂体の腫大を招き、神経症状をもたらしてしまうこともある[7]。その投与は慎重であるべきである。

中性脂肪の脂質代謝異常が持続するとインスリン抵抗性が持続することになるので糖尿病や副腎機能亢進のリスクが亢進する。伴侶動物での疫学的調査はされていないが、理論的には、脂質代謝異常の改善によりそれらのリスクを低く維持することができる。※その他の症例集については、無料で配布されているケース・レポート集を参照されたい。

おわりに

人医療域と比較すると、獣医領域における脂質代謝分野の治療薬には治験例が乏しく、薬剤開発時の基礎データや症例経験をされた先生方との情報交換にもとづく治療に依存している状況ではあるが、血中脂質代謝解析検査の結果により、皮膚科領域においても従来の治療に加えて、脂質代謝の観点からの鑑別診断が可能となり、その治療指針が立てられるようになったことは、臨床上、大変に有意義なことだと感じている。伴侶動物の高齢化や生活習慣や食事内容による肥満の増加、インターネットの普及による情報量の増加とともに、今後オーナーの犬・猫に対する健康や予防管理の意識が高まることが予想される。既に欧米では、脂質代謝改善による犬の肥満治療を目的とした新薬が登場している(Zoetis™:「ジルロタピド」商品名:スレントロール)。解析結

果に沿った治療指針をさらに明確にできるように症例数を重ねる必要があり、伴侶動物の脂質代謝改善に役立つ新薬の国内販売が待たれるところである。

参考文献

- 1) Tarumi C, Matsunuma N, Miyakoshi N, et al.: Long term oral administration Study of Pravastatin sodium to Beagles for 104 weeks. *J. Toxicol. Sci.*, 14, 85-101 (1989)
- 2) Manning PJ: Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet Res*, 40, 820-828 (1979)
- 3) 荒井延明, 佐藤 始: 脂質代謝改善治療により脂漏性皮膚炎が改善された秋田犬の1例、第31回動物臨床医学会年次大会 プロシーディング、No2, 287-288 (2010)
- 4) Hess RS, Kass PH, Van Winkle TJ: Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *J Vet Intern Med*, 17, 489-494 (2003)
- 5) 江口邦昭: 甲状腺機能低下症による高LDL血症が原因の閉塞性動脈硬化で前肢端が壊死脱落したと疑われる犬の1症例、日本小動物獣医学会(九州)抄録集、92 (2008)
- 6) 佐藤 始, 荒井延明: 脂質代謝改善治療により四肢の皮膚潰瘍病変が好転治癒した甲状腺機能低下症のチワワ、小動物臨床29, 157-159 (2010)
- 7) Taoda T, Hara Y, Takekoshi S, et al.: Effect of mitotane on pituitary corticotrophs in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*, 67, 1385-1394 (2006)