

内分泌疾患の維持・管理 Ⅴ

クッシング症候群の診断と治療

竹内和義 (たけうち動物病院, 日本臨床獣医学フォーラム)

はじめに

クッシング症候群は多くのホルモン疾患の中で最も診断法や治療法が複雑・多様な疾患群である。一般臨床家がこの病気に遭遇すると、検査法の選択や治療法の選択をそのつど参考図書を片手に吟味しなければならない。本稿は、クッシング症候群を疑えるような症例に遭遇したときの最適な検査法と、その解釈および治療法などを最新の情報を交えて簡潔にまとめたので、日常臨床の参考図書のひとつとして頂きたい。

クッシング症候群は、コルチゾールの過剰を引き起こすすべての疾患群を指す症候群名で、1932年に Dr. Harvey Cushing が報告した当時は、単一の疾患と思われていたが、現在は病態生理学的に、

- ①下垂体依存性 (ACTH : 副腎皮質刺激ホルモン依存性)
- ②副腎腫瘍性 (ACTH 非依存性) (p.37 図①, 図②)
- ③医原性

の3つに大別される。副腎皮質機能亢進症 (Hyperadrenocorticism) という用語もクッシング症候群と同義語で、持続的な血中コルチゾールの上昇によって共通の臨床症状を示す症候群である。①下垂体依存性は、一般に下垂体の良性腺腫で、ACTH の過剰分泌を特徴とし、二次的に両側性の副腎過形成に発展する。また、臨床的に最も多く遭遇するのは (およそ 85 ~ 90 %) このタイプのクッシング症候群である。②副腎腫瘍性 (ACTH 非依存性) は、副腎皮質に腺腫または腺癌が発生し、正常副

腎組織の萎縮を伴うコルチゾールの過剰分泌により、ACTH 濃度は抑制される (クッシング症候群のおよそ 10 %)。③最後のひとつは、医原性疾患で、過剰なまたは長期間のグルココルチコイド投与により医原性に起こる。臨床的には自然発生と区別しにくいが、二次性に副腎は萎縮し ACTH 濃度は抑制されているのが特徴である。

好発因子

好発犬種は、プードル、ダックスフンド、シュナウザー、ボストンテリア、ボクサー、ビーグルで、中齢から老齢の発症率が高く、平均 12 歳 (6 カ月から 17 歳の範囲) で、性別に関係なく発症する。猫の発症は比較のまれで、インスリン抵抗性の糖尿病や、皮膚潰瘍や皮膚菲薄症状などの併発症が多い (p.37 図③, 図④)。

臨床症状

- ①多飲/多尿
- ②下垂した「ポットベリー : ビール腹」(p.38 図⑤)
→グルココルチコイド作用による筋肉の異化作用および肝臓腫大に起因
- ③側対称性の脱毛。頭部と四肢端は脱毛しにくい (p.38 図⑥)
- ④菲薄な皮膚 (p.37 図③, 図④)

- ⑤ 筋肉の虚弱化と萎縮。十字靭帯断裂が起きやすい
- ⑥ 皮膚のミネラル沈着(皮膚石灰沈着症)(p.38 図⑦, 図⑧)
- ⑦ 色素沈着過剰症(ACTHはMSH<メラノサイト刺激ホルモン: melanocyte-stimulating hormon>に類似している)の場合、および甲状腺機能低下症を併発する場合など
- ⑧ 繁殖障害(無発情, 陰核肥大, 精巣萎縮, 雌および去勢雄での肛門周囲腺腫など)
- ⑨ 呼吸器症状(浅速呼吸: 肺高血圧症と肺コンプライアンスの低下, 一次性CNS障害, 肺石灰沈着症)
- ⑩ 中枢神経系(CNS)の障害
 - a. 巨大な脳下垂体腫瘍(巨大腺腫)
 - b. 下垂体や視床下部への圧迫や浸潤に続発してCNS症状が現れる

日常臨床の場で我々臨床家がクッシング症候群を疑う場合、臨床症状が最も重要な要素となる。多飲/多尿, 多食やポットベリーなどが特に注目すべき臨床症状である。従来は、典型的な脱毛(四肢端を残して体幹部の対称性脱毛)まで進んだ症例が多かったが、最近では典型的脱毛以外の特徴的臨床症状から比較的早期に診断されることが多くなってきた。これは飼い主の意識が高くなり、軽度の変化でも動物病院を受診するようになったことが要因だが、我々獣医師の診断レベルの向上も寄与していると考えられる。

クッシング症候群の診断手順

クッシング症候群を疑えるような臨床症状が認められた場合は、次の診断手順として一般スクリーニング検査を行う。一般スクリーニング検査でクッシング症候群を強く示唆する所見が得られたら副腎機能検査に進む。他の内分泌疾患であれば、診断が確定したら即時治療を開始することが多いが、治療法でそれぞれ異なるため、クッシング症候群ではさらに下垂体依存性(PDH)か、副腎腫瘍性(AT)か、医原性かを鑑別する必要がある。

A. 一般検査

病歴と臨床症状

まず、現在または過去のコルチコステロイド製剤に関す

る投薬歴に関して詳しく質問し、医原性疾患を除外診断する必要がある。これらの投薬歴には内服や注射だけでなく、点眼, 点耳および外用薬も含める必要がある。同時に、飼い主から、現在および過去にペットに起きたどんな些細なことでも、すべてを聞き出すことが大切である。

血液学検査

赤血球増加症(PCV 45~55%)と血球のストレスパターン(リンパ球減少症, 好酸球減少症, 好中球増加症<成熟好中球>)が特徴的である。特に、リンパ球減少症と好酸球減少症が認められた場合はクッシング症候群を疑える有力な血液学的根拠となる(表①)。

表① 甲状腺機能亢進症の猫の臨床徴候

検査	異常所見
血液学検査	好中性性白血球増加症 好酸球減少症 リンパ球減少症 軽度の赤血球増加症
血液化学検査	ALP活性増加 ALT活性増加 高コレステロール血症 高脂血症
尿検査	低張尿・等張尿 尿路感染 蛋白尿

血液化学検査

肝酵素のALP(アルカリフォスファターゼ), ALT(アラントランスフェラーゼ)の上昇が最も有力な指標となる。クッシング症候群の犬の95%でALPが上昇している(85%は150U/lを超える)。また、総コレステロールも75%の犬で上昇している。ステロイド誘発性アルカリフォスファターゼ(SIAP)は、現在簡単に検査することはできないが、ある研究によると非常に低値であれば副腎系の疾患を除外できるが、様々な疾患(糖尿病, 原発性肝疾患, 膵炎など)でSIAPが上昇するため、診断的意義は認められなかった。

甲状腺機能検査

クッシング症候群は、高コレステロール血症や肥満傾向など甲状腺機能低下症と共通する所見が認められ、臨床上鑑別する必要がしばしばある。しかし、基礎T₄濃度

は様々な病的状態で低下するため、総 T_4 が低くても慎重に診断する必要がある。一般的には、 T_3 と T_4 の基礎値は低下し、コルチゾールによる下垂体に対するネガティブフィードバックによって、TSH は二次的に抑制されている。甲状腺機能低下症を強く疑う場合はサイロイドセット (T_4 ・ fT_4 ED・cTSH) の検査を依頼すべきである。真の甲状腺機能低下症であれば、cTSH 濃度は上昇し、 fT_4 ED (平衡透析法による fT_4) が低下しているはずである。

血圧測定

50 ~ 80 % の症例で高血圧傾向を示す。最近の研究で、クッシング症候群の犬は ANF (心房性ナトリウム利尿因子) が正常、もしくは低下しているため、高血圧症の原因は循環血液量の増加であるとの説があるが、確定的ではない。

尿検査

クッシング症候群の犬が自由に飲水出来ていれば、尿比重は通常 1.015 以下に低下している。およそ 85 % の犬の尿比重は 1.015 以下である (Feldman)。また、蛋白尿は、慢性の高血圧症に続発した糸球体の病変に起因し、治療前のクッシング症候群の犬の 45 % で認められる。また、尿路感染症もおよそ 50 % で認められる。

X線検査上の異常所見

胸部 X 線検査では、気管の石灰化や副腎腺癌の転移所見が認められることがある。腹部 X 線検査では、肝腫大、骨(量)減少症、皮下の石灰沈着症などの所見が認められる。また、50 % の副腎腫瘍は軟部組織性 (p.37 図①) または石灰化した腫瘍として X 線写真上で確認できる。

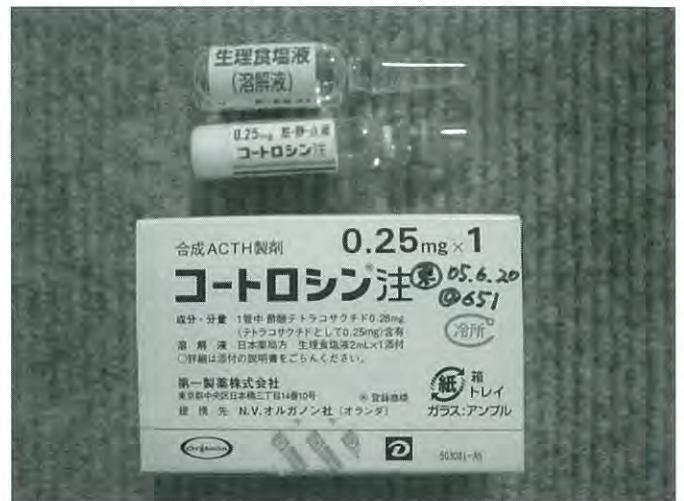
B. 副腎機能検査

クッシング症候群の診断法には 3 つの主な方法がある。ただし、この 3 つの検査では下垂体依存性 (PDH) と副腎腫瘍性 (AT) を区別することはできない。

ACTH 刺激検査

① 特徴

a. PDH と AT は、ACTH に対してコルチゾールの分泌が過剰反応を起こすので、この過剰反応を検出してクッシング症候群を診断する方法である



図⑨ 合成 ACTH 製剤 コートロシン注。1 アンプル約 650 円で、日本では比較的安価なため、ACTH 刺激検査が実施しやすい

- b. PDH の診断確率はおよそ 85 %
- c. AT では診断確率は 70 %
- d. 全般的な診断精度は 80 ~ 85 %
- e. クッシング症候群の臨床症状が認められる動物で、ACTH に対して抑制的な反応が認められた場合は医原性疾患が示唆される

ACTH 刺激検査は一般的な臨床家に比較利用しやすいスクリーニング検査である (アメリカでは ACTH 製剤が非常に高価になったこと、およびここ数年で診断精度が見直されたことで、現在は低用量デキサメサゾン抑制試験 <LDDS> や尿コルチゾール/クレアチニン <UC:CR> 比検査が多用される傾向にある)。ヒトではこの検査は副腎皮質機能低下症の診断に適用されるが亢進症の診断にはあまり利用されない。この検査は PDH と AT を鑑別することはできない。しかし、臨床上この検査法のメリットは数多く、医原性を除外できること、治療効果の判定ができること、検査時間が短時間で済むこと、時刻を問わずいつでもできることなどで、筆者の病院では今でもメインのスクリーニング検査の地位にある。ACTH 投与後のコルチゾール値が 18 ~ 23 $\mu\text{g}/\text{dl}$ のグレーゾーンでは、LDDS や UC:CR 比検査を行う必要がある。このようなグレーゾーンの検査結果では、臨床症状が特別強くない場合は改めて再検査を実施するという選択肢も考えられる。

② 検査手技

a. 合成 ACTH (コートロシン：図⑨) 0.25 mg を筋肉注射し、投与前と投与 1 時間後に採血

- b. または ACTH ゲル (アクチゲル) 2.2U/kg を筋肉注射し、
投与前と投与 2 時間後に採血

③ 検査結果の解釈

- a. 投与後のコルチゾール値が、6 ~ 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (150 ~ 500 nmol/l) の間は正常
b. 18 ~ 23 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (500 ~ 650 nmol/l) の間はボーダーライン
c. >23 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (>650 nmol/l) ならばほぼ確実にクッシング症候群と診断できる
d. 投与後のコルチゾール値が 6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下は医原性クッシング症候群

投与後のコルチゾール値が 18 ~ 23 $\mu\text{g}/\text{dl}$ のグレーゾーンの症例はよく遭遇するが、典型的な臨床症状が弱ければ、時間をかけて再検査するか LDDS などを実施する。症状が強くない場合はあまり急がずに再検査すればよい。

低用量デキサメサゾン抑制試験(LDDS)

① 特徴

LDDS は、正常犬とクッシング症候群の犬を鑑別する確実な検査法であり、およそ 85% の正確度を有している。クッシング症候群を疑った症例への第一選択のホルモン機能検査としても、あるいは ACTH 刺激試験での結果がボーダーライン上にあり、セカンドオピニオンの検査としても有用である。この検査は、医原性クッシング症候群の診断やミトタン、トリロスタンなどによる治療反応のモニタリングをすることはできない。

低用量のデキサメサゾンを投与すると、正常犬では下垂体から ACTH が放出されるのをネガティブフィードバックにより抑制し、血漿コルチゾールを長時間(最高 24 時間)減少させる。クッシング症候群の犬はステロイドによる抑制に対して抵抗性を示すため、デキサメサゾンを投与しても十分な抑制が起こらない。この検査は、PDH の 95% に対して診断的で、AT では 100% 診断的である。PDH と AT の鑑別診断は高用量デキサメサゾン抑制試験(HDDS)で行うのが一般的で、この検査(LDDS)で評価することはない。ACTH 刺激試験が 1 時間前後で終了するのにくらべ、この検査は最低 8 時間かかる。

② 検査手技

- a. 朝 8 時：基礎血清コルチゾール濃度の測定
→ リン酸デキサメサゾンナトリウム 0.01 mg/kg (デキサ

メサゾンとして 0.015 mg/kg) を静脈内投与する

- b. 昼 12 時：デキサメサゾン投与 4 時間後のコルチゾール測定
c. 夕方 4 時：デキサメサゾン投与 8 時間後のコルチゾール測定

③ 検査結果の解釈

- a. 正常犬では、8 時間後にはコルチゾール値は 1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下(多くは 0.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下)に低下する
b. ベースライン濃度の 50% またはそれ以上の抑制が、投与 4 時間後または 8 時間後にみられるが、8 時間後のコルチゾール値が十分抑制されない(1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下にならない。筆者註：Feldman は 1.0 ~ 1.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$) 場合は PDH と診断され、それ以上の検査は必要ない
c. ほとんど抑制がみられない場合でも、AT と診断することはできないため、HDDS または腹部超音波検査で副腎の大きさの確認や内因性 ACTH 濃度の測定などを行う
d. 解釈がやや複雑に思われるが、正常動物は必ず 8 時間後のコルチゾール値は 1.0 ~ 1.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下に抑制される。そうでない場合は 3 タイプのクッシング症候群のどれかである

尿コルチゾール/クレアチニン(UC/CR)比

① 特徴

コルチゾールの産生および排泄率の評価を行う検査で、副腎皮質機能が亢進すると尿中に排泄されるコルチゾールが増加することを利用した検査。この検査の感度は LDDS よりも高く 100% 近い(クッシング症候群の動物の中には、LDDS が正常でも、UC/CR 比が高値を示す場合がある)。検査手技が簡単のため、スクリーニングテストとして利用しやすい。すべての副腎機能検査と同様に、非副腎疾患の動物においても上昇する場合があり、特異性は低い。したがって、陽性検査結果の場合は LDDS によって確認する必要があるが、陰性検査結果はほぼ間違いなく正常である(クッシング症候群を否定するための検査)。ストレス要因を極力除外するために、自宅で採取した尿で実施すべきで、午前中に実施することが望まれる。一般的に、第二選択の検査であり、ACTH 刺激試験や LDDS によって確定できない場合に適用できる検査である。

② 検査手技

- a. 早朝尿サンプルが好ましい。サンプルは自宅で採取すべ

表②

	一般的な日本の単位	換算式
尿コルチゾール	$\mu\text{g}/\ell$	$\mu\text{g}/\ell \times 2.76 \times 10^{-3} = \mu\text{mol}/\ell$
	$\mu\text{g}/\text{d}\ell$	$\mu\text{g}/\text{d}\ell \times 27.6 \times 10^{-3} = \mu\text{mol}/\ell$
尿クレアチニン	$\text{mg}/\text{d}\ell$	$\times 88.4 = \mu\text{mol}/\ell$

表③

項目	SI単位	一般単位	一般からSI	SIから一般
コルチゾール	nmol/ℓ (1000nmol=1 μmol)	$\mu\text{g}/\text{d}\ell$	27.6	0.036
クレアチニン	$\mu\text{mol}/\ell$	$\text{mg}/\text{d}\ell$	88.4	0.011

きである。必要量は1~2ml

b. 室温保存で安定(冷蔵保存では3日間安定)

③ 検査結果の解釈

異常値が出た場合は、必ずLDDSまたはACTH刺激検査によって確認する必要がある(異常値すなわちクッシング症候群ではない)。

- a. 日本では尿コルチゾールは $\mu\text{g}/\text{d}\ell$ (または $\mu\text{g}/\ell$)の単位で報告されるのでその結果にそれぞれ27.6(2.76)をかけて nmol/ℓ に変換後さらに 10^{-3} をかけて $\mu\text{mol}/\ell$ に変換する
- b. 同様に尿クレアチニンは $\text{mg}/\text{d}\ell$ の単位で報告されるのでその結果に88.4をかけて $\mu\text{mol}/\ell$ に変換する(表②,表③)
- c. コルチゾール $\mu\text{mol}/\ell$ をクレアチニン $\mu\text{mol}/\ell$ で割り $< 1.35 \times 10^{-5}$ ならばクッシング症候群は否定される
- d. $2 \times 10^{-5} \sim 210 \times 10^{-5}$ の間ならクッシング症候群が考えられる(ただし以下の条件を考慮)
- e. 様々な慢性疾患で $0.8 \times 10^{-5} \sim 15 \times 10^{-5}$ の間の値が観察される
- f. 便宜上、 10^{-5} を省略して表現することが多い

う必要がある。

高容量デキサメサゾン抑制試験(HDDS)

① 検査手技

- a. 朝8時：血清コルチゾール値測定。0.1mg/kgのリン酸デキサメサゾンナトリウム(デキサメサゾンとして0.15mg/kg)を静脈内投与
- b. 昼12時：デキサメサゾン投与4時間後のコルチゾール値測定
- c. 午後4時：デキサメサゾン投与8時間後のコルチゾール値測定

② 検査結果の解釈

- a. 正常の反応

高用量のデキサメサゾンを投与するとネガティブフィードバックにより下垂体性からのACTHの分泌が抑制され血漿コルチゾール濃度が低下する
- b. 副腎腫瘍の反応

腫瘍から自立性にコルチゾールが分泌され、ACTHの産生はすでに抑制されているため、ACTH濃度はすでに低く、デキサメサゾン投与しても血漿コルチゾール濃度は変化しない。つまり、100%抑制が起きない
- c. PDHの反応
 - i) 反応の仕方は多様
 - ii) デキサメサゾンの用量に依存
 - iii) PDHの75%は以下の4項目のうち最低ひとつが該当する(つまり、抑制が認められたらPDHの可能性が高い)
 - ・投与4時間後にコルチゾールが $1.4 \mu\text{g}/\text{d}\ell$ 以下になる
 - ・投与8時間後にコルチゾールが $1.4 \mu\text{g}/\text{d}\ell$ 以下になる
 - ・投与4時間後にコルチゾール50%以上低下
 - ・投与8時間後にコルチゾール50%以上低下

C.下垂体依存性(PDH)と副腎腫瘍性(AT)との鑑別検査

クッシング症候群の診断が確定した後、PDHかATか鑑別しておく必要があり、主にHDDSと内因性ACTH濃度の測定が行われる。最も一般的な鑑別法はHDDSで、内因性ACTHを利用することはあまり多くない。当院では、ACTH刺激検査で確定診断されると必ずこのHDDSを行っている。最近超音波検査によって確認することが推奨されているが、やや高度の経験とテクニックが要求されるため、もし超音波検査に自信がなければHDDSを行

内因性 ACTH 濃度測定

① 特徴

- PDH と AT を鑑別するための非常に有効な検査法
- クッシング症候群の診断には利用できない
- 検査所(または検査室)に検体の採取法および取扱法について問い合わせること
 - この検査は正式には採血後 4℃ 以下の条件下で遠心分離し凍結保存だが、EDTA 試験管に採取した血液を即時遠心分離し凍結保存しても検査可能であることが多い

② 検査結果の解釈(表④)

- PDH → 濃度は正常か上昇
- AT → 濃度は低値または検出不能(非常に低値)
- クッシング症候群 → 濃度は低値

表④

	一般単位	SI単位
正常	20~100p g / ml	4.4~22.0pmol/ ℓ
PDH	40~500p g / ml	8.8~110pmol/ ℓ
AT	<20p g / ml	<4.4pmol/ ℓ

治療

A. 下垂体依存性クッシング症候群

I. 外科療法

1) 両側副腎摘出術

- 技術的に難しい
- 外科・麻酔のリスクが高い
- 永久的副腎皮質機能低下症となり、終生補充療法が必要

2) 下垂体切除術

- 技術的に非常に難しい
- 終生甲状腺ホルモンとプレドニゾンの補充療法が必要

B. 内科療法

1) ミトタン <o,p'-DDD> 療法

治療の第一選択はこのミトタンである。多くの代替薬が最近出回っているが、筆者の病院ではミトタン以外の治療薬の必要性を感じることは滅多にない。

- コルチゾールを産生する副腎皮質細胞機能を(束状帯と

網状体帯)を選択的に抑制する

- 通常、球状帯は影響を受けないため、アルドステロンの分泌は維持される
- 嘔吐、食欲不振、倦怠感、下痢、神経症状などの副作用やアジソン病に発展する場合もまれにあるとされ、副作用が強調されているが、筆者の経験ではそれほど多くない。飲水量や食欲を注意深く観察しながら投与すると、重篤な副作用に発展することはほとんどない
- PDH に最も一般的に使用される

ミトタン療法を始めるための治療プロトコール

① 治療の目標

- 臨床症状を取り除く
- 毒性を排除する
- ACTH 投与前後の血漿コルチゾール値を安静時正常範囲内にする

② プロトコール

- 飼い主は 3~5 日間、自宅で水の摂取量と食欲などを評価する
- ミトタンは 25 mg/kg, 1 日 2 回、経口投与で開始する
- 水の摂取量や食欲の低下がみられるか、7 日間連続療法の後(どちらか早く起きた時点)に、投薬を中止して ACTH 刺激検査を実施する。激しい臨床症状を持つ症例や、信頼して投薬や飲水量・食欲などのモニタリングができない症例は、入院させて導入療法を選択すべきである
- 適切な治療への反応がみられたら(投与前後のコルチゾール値が安静時のレベル内に下がる)維持療法に移行する。もし適切な治療反応が認められない場合は、臨床症状が改善するまで、毎日療法または追加の 7 日間療法を続け、再度 ACTH 刺激検査を実施する
- 治療中に副作用(食欲低下、食欲廃絶、嘔吐、下痢)が認められた場合は治療を中止し、できるだけ早く病院に運び込み動物の状態の評価を行う。電解質、BUN および ACTH 刺激検査を実施する必要がある。もし動物が 12~24 時間以内に入院できない場合は、とりあえず補充用量のステロイド(プレドニゾンを 0.25 mg/kg/day)療法を開始し、できるだけ早く来院させる。飼い主に 5 mg のプレドニゾンの錠剤を緊急時に備えて持たせておく必要がある

ミトタン〈o,p'-DDD〉による維持療法

① プロトコール

- a. ミトタンを 50 mg/kg で週 1 回または 2 回に分けて投与する
- b. 副腎皮質機能亢進症の症状が再発しないか注意深く観察する
- c. ACTH 刺激検査を 4 週間後に実施し、その後は 3～4 カ月に 1 度実施する
- d. 電解質を 3～4 カ月ごとに検査する(球状帯はミトタンに対して抵抗性を持っているが、鉍質コルチコイド欠乏症が起こる可能性があるため)
- e. 治療は終生続ける必要がある

2) ミトタン〈o,p'-DDD〉による

内科的副腎全摘出(破壊)術

クッシング症候群の治療法としてミトタンを用いるその他のプロトコールとしては、内科的副腎全摘出術があるが、あまり一般的ではない。日本では、「オペプリム」(1 カプセル薬価 1164.8 円)の商品名でアベンティス ファーマ社から 500 mg のカプセルで販売されている。

① 特徴

- a. この治療法は犬のクッシング症候群の治療法として効果的だが、非常に嚴重な動物のモニタリングと終生にわたるコルチコステロイドの補充療法が必要
- b. この療法を受けた動物は、ストレスが加わるような状況や副腎以外の病気に罹患したときは、十分な注意を払う必要がある

② プロトコール

- a. ミトタンは 100 mg/kg/day を 1 日 2 回に分けて、30 日間投与する
- b. 酢酸コルチゾン (2 mg/kg/day, 1 日 2 回分割投与) およびフルドコルチゾン錠 (0.1 mg/10 kg, 1 日 1 回) による補充療法をミトタンの投与開始当日より始める
- c. 食事には 1 日 1～5 g の塩化ナトリウムを添加する
- d. ミトタンによる療法開始から 1 週間経過したら、酢酸コルチゾンの用量を 1 mg/kg/day に減量する

③ モニタリング

- a. 電解質および ACTH 刺激検査を実施
- b. 投与 30 日後と定期的に 6 カ月ごとに行う
- c. 時間に関係なく副腎皮質機能亢進症または副腎皮質機能

低下症を疑う臨床症状が認められたときはいつでも

3) その他の薬物療法

ケトコナゾール (Ketoconazole 〈Nizoral〉)

① 特徴

- a. コルチゾール生成に関与する副腎酵素を阻害する作用 (酵素阻害作用は可逆性)
- b. アルドステロンには作用がない
- c. 副腎組織を破壊しない
- d. PDH と AT の両方に使用される
- e. 副作用
 - ・食欲不振
 - ・嘔吐
 - ・肝酵素の上昇
 - ・被毛の脱色化

② 用量

- a. 10～15 mg/kg, 1 日 2 回
- b. ミトタンと同様に ACTH 刺激検査によって治療反応を評価する
- c. 毎日療法を継続する必要がある

③ 適応

- a. ミトタンに不耐性の動物
- b. ミトタンまたはアニプリルによる治療に反応がない場合
- c. 副腎摘出手術を行う前の術前療法として (4～6 週間)
- d. 転移性副腎腫瘍の動物に対する姑息的療法
- e. およそ 50% の罹患動物に効果がある (50% の動物にしか効果がない?)

L デプリニル (L-Deprenyl 〈Anipryl〉)

L デプリニルは選択的モノアミン B (MAO-B) 阻害剤で、ACTH の放出を阻害することで、一次性に下垂体-副腎軸に影響を与える。犬にドパミン阻害剤のドンペリドンを投与すると、CRH を介在した ACTH の分泌促進を引き起し、中葉と前葉の両方からの ACTH 放出を刺激する。

長期にまたは毎日 L デプリニルを犬に投与すると、副作用は最小限で、効果的かつ非可逆的に MAO-B を抑制することができる。この薬は 1 日 1 回投与する。治療の効果は、臨床症状の改善または正常化、あるいは LDDS の検査結果の正常化によって評価する。1.0 または 2.0 mg/kg の投与を受けた 75% の犬で、臨床症状および生化学的検査基準

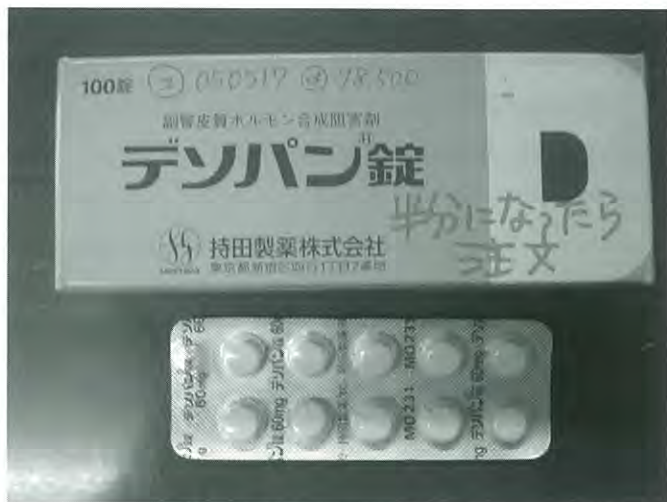


図10 デソパン錠 100錠入り。約80,000円

から治療が成功したと報告されている。

トリロスタン (Trilostane <デソパン>)

① 特徴

トリロスタンは合成のステロイド類似体である。3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ酵素システムの競合的阻害作用を示すことにより、コルチゾールおよびアルドステロンを含む数種類のステロイドの合成を阻害する。この阻害作用は可逆的で用量依存性である。トリロスタンはクッシング症候群の症状をミトタンとほぼ同程度に効果的に改善することが判明している。

トリロスタンはイギリスでは2001年の後期から60mgのカプセルの形で、獣医科向けには暫定承認薬として Veteryl® (Arnolds Pharmaceuticals, Crawley, Surrey, UK)の商品名で販売されている。日本では60mgの錠剤で持田製薬よりデソパン錠(薬価1錠, 800.9円)の商品名で(ヒト用の承認薬)販売されている(図10)。

② 用量

最初の推奨初期用量は5～10mg/kg, 1日1回である。1錠60mgであるため以下のような基準で一般的に投与されている。

- a. 5kg以下：30mg
- b. 5～20kg：60mg
- c. 20～40kg：120mg
- d. 40kg以上：120～240mg

この用量は臨床症状や血清コルチゾール濃度によって調整する必要がある。40～50mg/kg(1日2回に分割投与)ま

で用量を増量しても好ましくない副作用は認められなかったと報告されている。この薬は必ず食事と一緒に(朝)投与する。

③ モニタリング

投与を開始した後は、10日, 4週間, 12週間, その後は3カ月ごとに、臨床症状, 身体検査, ACTH刺激検査, 血液学・血液化学検査などを中心にモニタリングを行う。

④ 用量の調整法

a. 良好なコントロールの目標

- i) トリロスタン投与後4～6時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が0.75～5.7μg/dlで臨床症状が安定していること

b. 良好でない場合の調整法

- i) トリロスタン投与後4～6時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が0.75～5.7μg/dlだが臨床症状が安定していない場合で、トリロスタン投与後22～24時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が9.4μg/dl以下の場合、他の原因を模索する
- ii) トリロスタン投与後4～6時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が0.75～5.7μg/dlだが臨床症状が安定していない場合で、トリロスタン投与後22～24時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が9.4μg/dl以上の場合、トリロスタンの日量を増加させる。この場合は総量を1日2回に分割投与する
- iii) トリロスタン投与後4～6時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が5.7μg/dl以上で臨床症状が安定しない場合は用量を増加させる
- iv) トリロスタン投与後4～6時間のACTH刺激検査によるPostのコルチゾール値が0.75μg/dl以下で臨床症状は安定している場合は、トリロスタンの投与を中止して、数日後から低用量で再開する

C) 放射線療法 (Radiation therapy)

① 特徴

- a. 下垂体の肉眼的腺腫の治療に応用
- b. 腫瘍の縮小化および神経症状の軽減には効果的であったが、腫瘍からのACTHの過剰分泌に関してはしばしばうまくコントロールできないため、薬物学的な治療の併

用が必要な場合が多い

B.副腎腫瘍(Adrenal tumors)性クッシング症候群

I. 副腎摘出術

- a. 文献上は治療選択肢となっているが、一般的に副腎腫瘍は良性でも巨大で、血管に富み、局所転移(後大静脈、大動脈、腎臓などに)していることが多い
- b. もし、外科療法を考慮する場合は、このような手術の経験が豊富で、かつ術前に疾患の転移の程度を確認できるような(CT, 超音波, 血管造影など)病院で行うべきである
- c. 治療の最終目標は臨床症状の改善であることを常に考慮しておかなければならない
- d. 摘出したすべての組織を病理組織検査に提出して予後判定を行うこと
- e. 副腎腫瘍の50%は悪性で非常に予後不良である
- f. 手術のリスクは非常に高く生命にかかわることが多いため、慎重な術中術後のケアが重要
- g. 生理学的用量以上のグルココルチコイド療法を術中から開始し、回復後も術後数日間は継続する(用量は4~6週間かけて徐々に減量してゆく)

II. ミトタン(o,p'-DDD)療法

- a. 通常のPDHに対する用量より高用量が必要だが、治療には一般的に反応する

- b. 導入療法はPDHと同じ

→寛解を得るには100~200 mg/kg/dayが必要となる

- c. 維持療法は、毎日療法で効果的であった用量を週1~2回投与する

- d. このような治療プロトコールでミトタンを使用することは、化学療法的な使い方であるため、やがて副腎組織は破壊され、最終的にグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドの両方の欠乏症に陥る

予後

ほとんどのPDHの犬は普通に寿命を全うできる(平均生存年数2.2年であるが、ほとんどの発症例が老齢であることを忘れずに!)

1) 併発症

- a. 疾患の再発
- b. 中枢神経系の症状
- c. 肺血栓塞栓症
- d. 感染
- e. 高血圧
- f. うっ血性心不全

2) 副腎腫瘍

腺腫

- ・遠隔浸潤の証拠がなければ良好

腺癌

- ・転移によって要注意~致死的

感度(sensitivity)と特異性(specificity)

診断法の正確さ、精度 accuracy は感度と精度の2つの面から表される。

1. 感度(sensitivity)

感度とはその診断法がどれくらいよく捉えようとする病気を検出できるかということの意味する。その病気を持っている集団内でどれくらいの割合で陽性の結果が得られるかということ。診断法の感度が高ければ偽陰性 false negative の割合は低くなる。

2. 特異性(Specificity)

特異性とはその診断法がどれくらいよく病気を持っていない者を同定できるかということの意味する。その病気を持っていない集団の中からどれくらいの割合で陰性の結果が得られるかということ。

要約

クッシング症候群の診断法および治療法は現在もなお改良され続けているが、治療は個々の症例に適宜オーダーメイドで調整して行われるべきである。治療や検査はその国の薬価事情も大きく影響を与えている。例えば、日本でクッシング症候群の内科療法を行う場合、デソパン錠もオペプリムも非常に高価で、飼い主への負担は多大なものとなるが、海外ではオペプリムは価格が安定して利用しやす

い。ところが、アメリカでは合成 ACTH 製剤が非常に高価となり ACTH 刺激検査が実施しにくくなっているため、スクリーニング検査に LDDS や U C / C R 比を利用する頻度が高くなっている。ACTH 刺激検査は非常に簡単で治療のモニタリングには欠かせない検査法であるため、ぜひこの検査法を熟知し、日本では価格が安く気軽に検査できることを享受すべきだと考える。つまり、検査や治療法は症例の状態だけでなく、薬価事情や検査料金なども考慮しなければならない、海外文献をそのまま鵜呑みにできないことも考慮すべきなのである。

新・動物病院経営学

CAPセミナーシリーズ vol. 1

編著：桜井富士朗 尾崎裕子 西川芳彦

- A4判 並製 182ページ
- 定価：6,090円（本体5,800円+税）
- ISBN 4-88500-644-9

動物のいのちと病院の経営を地域社会で両立させるには？
飼い主に求められる動物病院に発展させるための必見の書。
3部構成で、それぞれの立場の方々へ個別にアドバイス！

■巻頭カラー（病院建築と内装）

■序章

■第1部：獣医師をめざす学生の方へ

- 第1章 ペット産業の最近の動向
- 第2章 ペットオーナーの飼育状況
- 第3章 ペットに対する意識と飼育費用
- 第4章 動物病院と獣医師の現状（日本とアメリカ）

■第2部：開業をめざす勤務医の先生方へ

- 第5章 動物病院経営の実状と開業動向
- 第6章 動物病院開業までのプロセス
- 第7章 病院建築と内装

■第3部：経営の安定化をめざす院長の先生方へ

- 第8章 病院経営に必要なファイナンシャルプランニング
- 第9章 動物病院のマーケティング課題
- 第10章 日本的動物病院経営とは
- 第11章 動物病院の人事システム（マクロの視点から学ぶ）
- 第12章 動物病院の人事システム（ケーススタディから学ぶ）

勤務獣医師のための臨床テクニク

～必ず身につけるべき基本手技30～

CAPセミナーシリーズ vol. 2

監修：石田卓夫

- A4判 並製 168ページ
- 定価：8,820円（本体8,400円+税）
- ISBN 4-88500-647-3



開業を目指している勤務医は必見!! 必ず身につけるべき基本手技30を網羅

【本書の内容】

- | | |
|----------------------|-------------------|
| 1、初診症例へのアプローチ | 16、単純X線検査の基本 |
| 2、肺と心臓の聴診の基本 | 17、造影X線検査の基本 |
| 3、一般症例での簡単な眼科検査 | 18、心電図検査 |
| 4、一般症例での簡単な歯科検査と治療 | 19、術前検査 |
| 5、一般症例での簡単な神経系の評価法 | 20、器具の滅菌法 |
| 6、動物の保定法 採血法 注射法 | 21、外科手術の基本 |
| 7、留置針の挿入法 | 22、不妊手術、去勢手術 |
| 8、尿道カテーテル挿入法 | 23、包帯法 |
| 9、尿検査と評価法 | 24、創面のマネジメント |
| 10、血液検査と評価法 | 25、エマージェンシーへの対応 |
| 11、糞便検査と評価法 | 26、入院動物のケア |
| 12、血液化学スクリーニング検査と評価法 | 27、食事療法 |
| 13、顕微鏡の使い方の基本 | 28、栄養カテーテル |
| 14、針吸引生検 | 29、ウェルネスのガイドライン |
| 15、細胞診の評価法 | 30、動物を喪った飼い主の心のケア |

APPENDIX: I. ワクチネーションプロトコール

II. 開業時に最低限必要な薬剤リスト

III. 主要メーカー別 犬・猫療法食適応表



発行 **チリサン** 出版社 発売 **緑書房**

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目21番地 JPR クレスト竹橋ビル
TEL 03-5281-8200 FAX 03-5281-0171 <http://www.mgp.co.jp>



図① 副腎腫瘍性クッシング症候群の猫のX線写真
矢印で囲まれている部分が右側の腫瘍化した副腎で、単純X線検査でも明確に確認できる



図② 図①と同じ猫の副腎の超音波所見
低エコー性の大きな腫瘤が確認された



図③ 猫の副腎腫瘍性クッシング症候群
皮膚は左右対称性に脱毛し、菲薄化してさらにびらん・潰瘍を呈している



図④ 図③と同じ猫の腹部の状態。図⑤の犬と同様にポットベリーを呈している



図5 ポットベリーで血管が透き通ってみえる



図6 左右対称性の脱毛



図7 皮膚石灰沈着症
下腹部に皮膚石灰沈着が認められた、医原性クッシングのシー・ズー。この犬は、重度のアトピーで長期のステロイド療法を続けていた



図8 図7と同じシー・ズーで、ステロイド療法を中止後サイクロスポリン療法で非常に良好にアトピー性皮膚炎がコントロールされた後の下腹部の状態