

内分泌疾患の維持・管理 ⑧

内分泌疾患の検査と評価法 (1)

～副腎疾患と甲状腺疾患～

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

内分泌疾患は臨床症状が曖昧なことが多く、確定診断上、臨床検査が非常に重要な要素となる。一般的な血液化学検査の評価は、検査機器の基準参考値(リファレンスレンジ)を参照して比較的容易に判定可能であるが、内分泌疾患の診断は、直接内因性ホルモン濃度を計測する方法や外因性の刺激ホルモンを投与してその反応性を評価する方法、尿に排泄されるホルモン濃度を評価する方法など多様な検査を実施する必要がある。臨床症状やホルモン検査以外の一般血液検査も初期診断では重要なパラメーターとなる。さらに、検査のボーダーラインを的確に評価するために他の検査を同時に行い、総合評価しなければならない場合もある。多くのホルモン検査は検査機関の基準参考値や専門書に記載されている基準値をそのまま評価できないことが多いため、一般臨床家には難解な検査となっている。本稿では検査結果を単純に評価することが難しい、副腎皮質機能検査と甲状腺機能検査に関して詳細に解説する。

副腎皮質機能検査

副腎皮質機能検査は内分泌検査の中では最も複雑で、多種多様な検査法が実施され、検査結果の評価も混乱しやすい。一般に内分泌疾患は臨床症状を伴って初めて治療が必要となる病気であり(表1)、臨床検査や内分泌検査はその

病気を確定するための手段である。

1. 副腎皮質スクリーニング検査

クッシング症候群のスクリーニング検査法は、ACTH刺激検査、低用量デキサメサゾン抑制試験(LDDS)、尿コルチゾール/クレアチニン比(UC:CR)の3つが代表的である。これらのスクリーニング検査は下垂体性(PDH)と副腎性(AT)を区別することはできない。典型的なクッシングの症状(表1)が認められた場合、次に一般臨床検査を実施する。一般臨床検査において典型的な変化(表2)を確認したら、これらのスクリーニング検査に進む。

A. ACTH 刺激検査

ACTH 刺激検査の概要

- ・ ほぼ1時間で検査が終了できる利点がある
- ・ 合成 ACTH 刺激前後2回の採血だけで済む
- ・ 日本では合成 ACTH が安価に入手できるため、アメリカに比べ実施しやすい
- ・ ACTH に対するコルチゾールの過剰反応を確認する
- ・ 下垂体依存性(PDH)では診断確率は85%
- ・ 副腎腫瘍性(AT)では診断確率は70%
- ・ 全般的な診断精度は80~85%(LDDSよりやや診断精度が低い)
- ・ 医原性クッシングの診断ができる。すなわち、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(医原性クッシング)が示唆される(図1)

表1 クッシング症候群の臨床症状

- 多飲/多尿
- 下垂した「ポットベリー：ビール腹」
- 両側対称性の脱毛
 - ▶頭部と四肢端は脱毛しにくい
- 菲薄な皮膚
- 筋肉の虚弱化と萎縮
 - ▶十字靭帯断裂が起きやすい
- 皮膚のミネラル沈着(皮膚石灰沈着症)
- 色素沈着過剰症繁殖障害(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)
- 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)
- 中枢神経系(CNS)の障害
 - ▶巨大な脳下垂体腫瘍(巨大腺腫)
 - ▶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

表2 クッシングにおける臨床病理学的異常所見

- 血液学的検査
 - ▶好中性白血球増加症
 - ▶好酸球減少症
 - ▶リンパ球減少症
 - ▶軽度の赤血球増加症
 - ▶貧血を伴わない多染性赤血球の増加または出現
- 血液化学検査
 - ▶ALKP 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

・猫ではこの検査の信頼性が認められていないので実施しない

要がある。また、臨床症状が軽微であればしばらく時間をおいて再検査を行ってもよい(図1)。

ACTH 刺激検査の手技

- ①基礎コルチゾール値(Pre 値)のための採血をする
 - ②合成 ACTH(図2 / コートロシン®注一第一製薬(株))を 5 kg 以上は 2.5mg, 5 kg 以下は 1.25mg を筋肉内投与する
 - ③合成 ACTH を投与 1 時間後に(Post 値)採血をする
- 検査結果の解釈

クッシング症候群が疑われる臨床症状がある犬で、Post コルチゾール値が 22 μ g/dL 以上であればほぼ間違いなくクッシング症候群と診断可能である。また、適切な臨床症状があるのに、Post コルチゾール値が 18 ~ 22 μ g/dL の間にあることがしばしばある。この場合は LDDS を行う必

Post 値(μ g/dL)	判定
<18	正常
18~22	グレーゾーン
>22	クッシング症候群

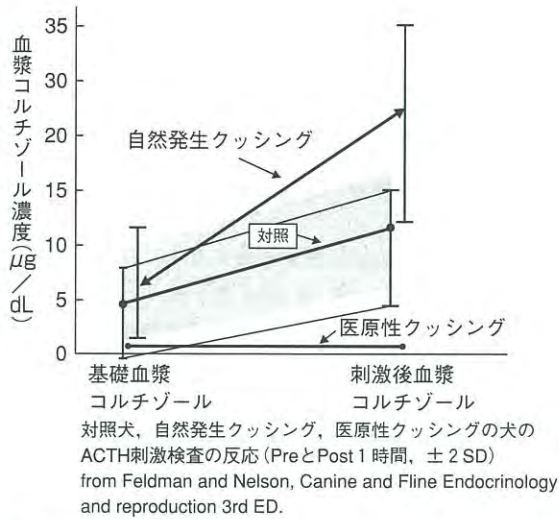


図1 ACTH 刺激検査

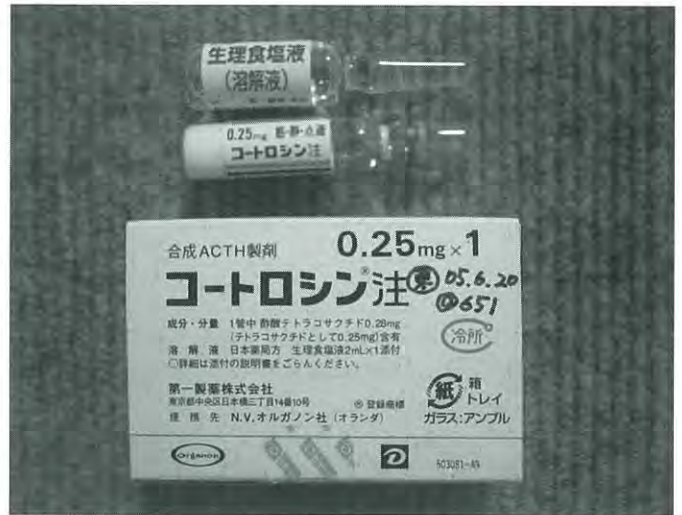


図2 合成ACTH(コートロシン®注—第一製薬〈株〉)

B. 低用量デキサメサゾン抑制試験(LDDS)

低用量デキサメサゾン抑制試験の概要

- ・デキサメサゾン (DEX) は動物病院なら普通常備している
- ・DEX は安価で容易に手に入る
- ・検査の所要時間が最低 8 時間必要 (ACTH 刺激検査は最低 1 時間) である
- ・低用量の DEX を投与すると, 下垂体から放出される ACTH をネガティブフィードバック機構によって抑制し, 血漿コルチゾールを減少させる
- ・クッシング症候群の犬は DEX のネガティブフィードバックに対して抵抗性を示す。したがって DEX を投与しても十分な抑制が起こらない
- ・下垂体性 (PDH) の 95 % に対して診断的
- ・副腎腫瘍性 (AT) では 100 % 診断的
- ・全般的には 90 ~ 95 % の診断精度で ACTH 刺激検査より高い

LDDS の手技

- ① 基礎血清コルチゾール濃度の測定
- ② リン酸デキサメサゾンナトリウム 0.01mg/kg (デキサメサゾンとして 0.015mg/kg) を静脈内投与する
- ③ DEX 投与 4 時間後に採血 (コルチゾール測定)
- ④ DEX 投与 8 時間後に採血 (コルチゾール測定)
- ⑤ 猫の場合は 0.1mg/kg が低用量となる

検査結果の解釈

- ・正常な動物は DEX によるネガティブフィードバックに

より, 8 時間後にはコルチゾール値が 1.0µg/dL 以下に低下する

- ・50% またはそれ以上の抑制が 4 時間または 8 時間のどちらかで認められ, 8 時間後のコルチゾール値が十分抑制されない (1.0 ~ 1.5µg/dL 以下) 場合は PDH と診断され, それ以上の検査は必要ない

LDDS (犬)

4 時間 (µg/dL)	8 時間 (µg/dL)	解釈
< 1	< 1	正常
1.0~1.5	1.0~1.5	不明 (どちらとも言えない)
> 1.5	> 1.5	クッシング症候群
基礎コルチゾールの 50% 以上	> 1.5	クッシング症候群
1.5 以下または基礎コルチゾールの 50% 以下	> 1.5	下垂体性クッシング
1.5 以下または基礎コルチゾールの 50% 以下	基礎コルチゾールの 50% 以下でかつ 1.5 以上	下垂体性クッシング

C. 尿コルチゾール/クレアチニン比 (UC:CR)

UC : CR の概要

- ・日本ではこの検査をセットで動物用に実施している検査所がないので, 個別に尿クレアチニンと尿コルチゾールの測定を人間の臨床検査機関に依頼して, 自分で比率を計算しなければならない

日本での UC:CR の現状と計算法の実際

この検査は非常に感度が高い(75 ~ 100 %, 研究報告によって異なる)が、特異性が低い(20 ~ 75 %)。おそらくクッシング症候群の犬は、ほぼすべて基準値を上回る尿中コルチゾールが検出されるが、クッシング症候群以外の病的状態やストレスが存在する状況下でも尿中のコルチゾールが上昇するためである。スクリーニングテストとしては非常に優れているが、確定診断のための検査には適していない。日本国内では、この検査を動物用実施している臨床検査機関がないので、人の臨床検査機関に①尿中クレアチニンと②尿中遊離コルチゾールを個別に検査依頼する必要がある。この検査結果を SI 単位に変換して自分で計算をしなければならない。この検査が日本の小動物臨床で普及しない理由はこのためである。計算は一度覚えてしまえば非常に簡単なものでぜひ、クッシング症候群のスクリーニング検査に応用すべきである。高額な内分泌検査を実施する前に、この検査でスクリーニングが可能である。

基準参考値のカットラインは報告により様々であるが、下記の表を参考に判定を下せばほぼ間違いない。明らかなクッシング症候群では明確な尿中コルチゾールの上昇が認められるため、あまりカットラインを気にする必要はない。

UC : CR の基準参考値および診断基準(実際の計算では 10^{-5} を下表の値に付加する)

	犬		猫
基準参考値	<1.35	<1.0	<3.5
ボーダーライン	0.8~15		1.3~3.6
クッシングを疑う	2~210	>1.0	>3.6
	Feldman et al	Slop et al 1983	Feldman et al

【計算例】

当院ではこの検査を昭和メディカルサイエンス社に依頼している。この会社では、尿コルチゾールは $\mu\text{g/L}$ 、尿クレアチニンは mg/dL の単位で報告される。これを SI 単位に変換して計算する。

- ①尿コルチゾール($\mu\text{g/L}$)を 276 倍する
- ②尿クレアチニン(mg/dL)を 88.4 倍する
- ③①を②で割った数値をそのまま検査結果として判定する(10^{-5} は無視する)

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

下の表は当院で最近検査した例である。チワワとミニチュア・ダックスフンドはクッシング病で重度に尿中コルチゾール値が高いことが分かる。一方、シェットランド・シープドッグと日本猫はクッシングを否定できた例で、尿中コルチゾールはクッシング症候群の症例と比較すると非常に低濃度であることが分かる。

	クレアチニン mg/dL	コルチゾール $\mu\text{g/L}$	UCCRratio	備考
チワワ	117.1	3460.0	92.25	クッシング(PDH)
Mダックス	54.4	675.0	38.74	クッシング(PDH)
シェルティー	369.2	8.7	0.0736	セルトリ細胞腫
日本猫	149.2	7.6	0.1590	皮膚菲薄(?)

- ・計算は SI 単位で行う必要がある(日本では Common 単位で報告されるため単位の変換が必要)
- ・コルチゾールの産生および排泄率を評価する。すなわち、血中のコルチゾール濃度が高ければ尿中にも高濃度に排泄されることを、クレアチニンを指標にして数値化する検査法
- ・この検査の感度は LDDS よりも高いが特異性がかなり低い(すなわち、クッシング症候群であれば高い確率で陽性を示すが、クッシングでない症例でも高い頻度で陽性と出やすい)

- ・クッシング症候群の犬で、正常な LDDS で UC : CR が高値を示すことがある
- ・スクリーニングテストとして非常に有用な検査法
- ・この検査は簡単である(採尿するだけ)。検査費用も安価である
- ・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上昇する場合がある
- ・陽性検査結果は必ず LDDS や ACTH 刺激検査によって確認する必要がある
- ・自宅で採取した尿で実施すべき(ストレス要因を排除す

るため)で、午前中に実施することが望まれる

UC : CR の検査手技

- ①早朝尿サンプルが好ましい。サンプルは自宅で採取すべきである。必要量は1~2 mL
- ②室温保存で安定(冷蔵保存では3日間安定)

検査結果の解釈

- ・正常値：犬 <1.35, 猫 <3.5
- ・検査結果が正常値であればクッシング症候群は確実に除外診断できる
- ・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(重要!)

2. 下垂体性と副腎性との鑑別検査

クッシング症候群の診断がスクリーニング検査で確定した場合、通常下垂体性と副腎腫瘍性を鑑別診断する必要がある。従来から高用量デキサメサゾン抑制試験および内因性 ACTH の測定が行われていたが、最近では超音波、CT、MR などの画像診断による鑑別診断を併用することでより診断精度が向上している。

A. 高容量デキサメサゾン抑制試験(HDDS)

HDDS の概要

- ・下垂体性クッシング症候群(PDH)では外因性に高用量の DEX を投与すると下垂体から ACTH の放出がネガティブフィードバック機構により抑制されて血漿コルチゾール濃度が低下する
- ・副腎腫瘍性(AT)では、腫瘍から自立性(下垂体のフィードバック機構に影響を受けない)にコルチゾールが分泌されているため ACTH の産生は既に抑制されている。したがって、既に ACTH 濃度は低い状態であり、血漿コルチゾール濃度は DEX の投与によって何も影響を受けない
- ・PDH の 70% で DEX 投与前より 50% 以上血漿コルチゾール値が低下する
- ・AT では 100% で抑制が起きない
- ・したがって、50% 前後の抑制が 4 または 8 時間後であれば PDH で、ほとんど抑制が欠如していれば AT の可能性が高い(必ずではない)

検査手順

- ①基礎血清コルチゾール濃度の測定
- ②リン酸デキサメサゾンナトリウム 0.1mg/kg(デキサメサゾンとして 0.15mg/kg)を静脈内投与する
- ③ DEX 投与 4 時間後に採血(コルチゾール測定)
- ④ DEX 投与 8 時間後に採血(コルチゾール測定)
- ⑤猫の場合は 1.0mg/kg が高用量となる

検査結果の解釈

- ・抑制とはコルチゾールが 50%以上低下した場合と定義する
- ・抑制 = PDH, 抑制なし = 未確定
- ・下表参照

高用量 DEX 抑制試験(犬)

4 時間(μg/dL)	8 時間(μg/dL)	解釈
1.5以下または基礎コルチゾールの50%以下	1.5以上または基礎コルチゾールの50%以上	下垂体性クッシング
1.5以上または基礎コルチゾールの50%以上	1.5以下または基礎コルチゾールの50%以下	下垂体性クッシング
1.5以下または基礎コルチゾールの50%以下	1.5以下または基礎コルチゾールの50%以下	下垂体性クッシング
1.5以上または基礎コルチゾールの50%以上	1.5以上または基礎コルチゾールの50%以上	さらに詳しいPDHとATの鑑別検査が必要

B. 内因性 ACTH 濃度測定

内因性 ACTH 濃度測定の概要

- ・下垂体性クッシングでは、ACTH の分泌が亢進しているため、内因性 ACTH は上昇する
- ・副腎腫瘍性クッシングでは、高濃度の持続性コルチゾール血症によって下垂体が抑制されているため、内因性の ACTH 濃度は非常に低値を示す
- ・この検査は検体の取り扱い、保存などが非常にデリケートであるため、検査にあたっては依頼する検査機関(または検査室)に検体の採取法および取り扱い法について問い合わせ、その検査機関の手技を厳密に守る必要がある
- ・下垂体性と副腎腫瘍性を鑑別するための非常に有効な検査法(図3)

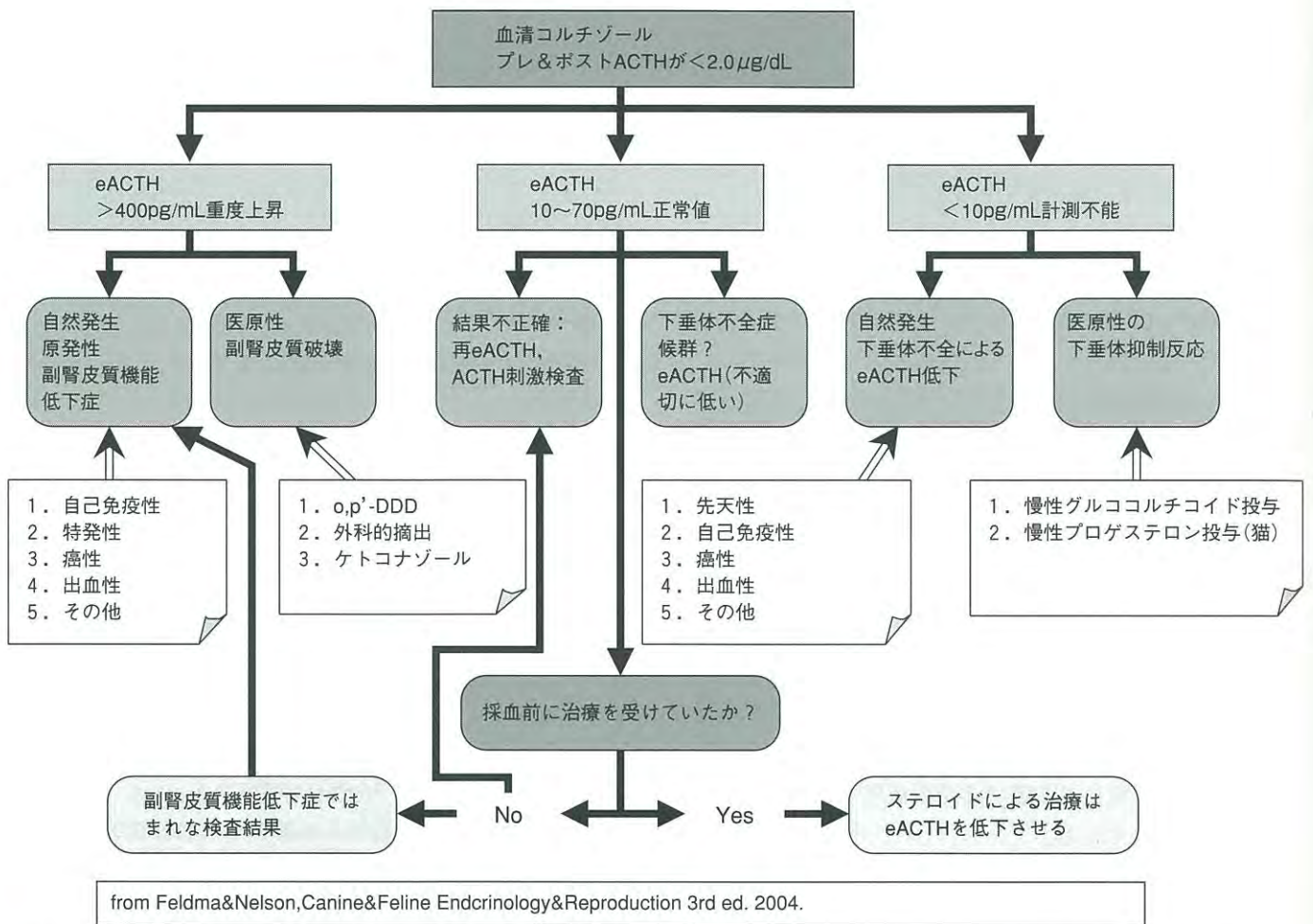


図3 ACTH刺激検査の結果、血漿コルチゾールを重度に低下させる様々な原因を、内因性ACTH(eACTH)の濃度によって鑑別するためのアルゴリズム

内因性ACTH濃度参考データ

内因性ACTHの検査は検体の取り扱いを非常に厳密に行わないと正確な検査結果が得られないことが考えられるため、筆者自身は日常的に測定することはあまりない。もし測定する場合は、以下のような基本的な手順を厳密に守って測定すべきである。また、常に検査機関の基準を遵守すべきであるため、ここではアメリカの代表的な検査機関の基準を紹介する。

内因性ACTH濃度検査依頼手順(アイデックスラボラトリーズ/アメリカの場合)

検体採取の条件: 2~3 mLの血漿(EDTA)を冷凍したプレインのプラスチック試験管*に入れる。

保存と安定性: 常に冷凍した血漿として保存

報告までの時間: 7~10日(日・祝祭日をのぞいて)

推奨されるプロトコール

①約12時間絶食させる

②4~5 mLの血液を凍結させたEDTA試験管(凝固防止)に採取

③即座に、優しくEDTA試験管から凍結したプレイン(何も添加されていない)のプラスチック試験管に移し替える

④3~5分間遠心して血漿を分離し、プラスチックのピペットで、凍結したプレインのプラスチック試験管に移し替える

⑤血漿は凍結し検査実施直前まで凍結状態を維持する
検査に影響を与える因子

溶血、脂血症、ガラス質への接触(シリコン処理されていない)、検査前の検体の転倒混和

*註: ACTHはガラス成分に結合する性質がある。したがって、EDTA試験管に採取した検体は即座にプレインのプラスチック試験管に移し替えることが重要である。

表3 アイデックスラボラトリーズ甲状腺ホルモン検査セット料金(サイロイドセット)

個別検査項目	検体量	保存	所用日数	会員料金円	備考
サイロイドセット1 (T ₄ , fT ₄)	血清 1.0mL	冷蔵または凍結	5~10	8,000	*T ₄ , cTSHは検査結果を0~1日で報告可能
サイロイドセット2 (fT ₄ , cTSH)	血清 0.8mL	冷蔵または凍結	5~10	13,000	
サイロイドセット3 (T ₄ , fT ₄ , cTSH)	血清 1.3mL	冷蔵または凍結	5~10	15,000	

表5 各甲状腺ホルモン検査の感度および特異性

	T ₄	T ₃	fT ₄ ED	cTSH	T ₄ +fT ₄
感度	0.889	0.097	0.981	0.759	
特異性	0.815	0.917	0.926	0.926	0.981
精度	0.852	0.507	0.954	0.843	

感度：有病正診率，甲状腺機能低下症の犬で陽性と判定できる確率
 特異性：無病正診率，甲状腺機能低下症でない犬で，陰性と判断できる確率
 精度：感度・特異性を総合判定した総合的診断性能

表4 アイデックスラボラトリーズ内分泌学的検査

検査項目	検体量	保存	所要日数	会員料金	検査方法	基準参考値		単位
						犬	猫	
コルチゾール ^(注)	血清・血漿0.5mL	冷蔵または凍結	2~5	2,800	RIA	1.0~7.8	0.1~3.7	μg/dL
インスリン(イヌ)*	血清0.5mL		7~14	4,000	サンドイッチ法	10~25		mIU/L
T ₃ *			7~14	4,000	競合法	0.5~1.6	0.5~1.6	nmol/L
T ₄			1~2	3,000	FPIA	0.8~4.0	0.7~3.5	μg/dL
fT ₄ *			7~14	6,000	平行透析RIA	6~40	15~48	pmol/L
cTSH*			血清0.3mL	7~14	8,000	サンドイッチ法	0.02~0.32	
フルクトサミン	血清0.5mL	冷・凍	2~3	800	比色法	225~365	190~365	μmol/L
糖化ヘモグロビン(HbA1C)	全血0.5mL (EDTA)	常・冷・凍	1~2	2,000	HPLC法			

^(注)三菱化学BCL(外注)
 *オーストラリア アイデックスラボラトリーズ

検査手技

検査機関(検査室)にサンプルの採取法と取り扱いに関して確認しておく(「内因性ACTH濃度参考データ」参照)。

検査結果の解釈

1. 正常：20~100pg/mL(4.4~22.0pmol/L)
2. PDH：40~500pg/mL(8.8~110pmol/L)
3. AT(副腎腫瘍)：<20pg/mL(<4.4pmol/L)

犬の甲状腺機能低下症の診断

犬の甲状腺機能低下症の確定診断は，臨床症状と諸検査結果の総合的な判断が必要で，ボーダーライン上の検査結果の解釈には多少の熟練が必要である。特に甲状腺機能低下症の診断は，T₄値単独で確定診断することはまれで，必ず数種類の甲状腺ホルモン検査を組み合わせ(サイロ

イドセット：表3)評価し，確定診断を行う。副腎機能検査では血液サンプルの取り扱い，負荷試験など検査上注意すべき点があつたが，現在一般的となつているいくつかの甲状腺の機能検査は，血清を必要量検査機関に送るだけで，特別な処理などはほとんど必要ない(表4)。

1. 各甲状腺ホルモン検査の意義と概略

血清総T₄(サイロキシン)

- ・甲状腺機能検査のスクリーニングとして最も重要な検査で，本疾患の疑いがある場合はまずこの検査を実施する
- ・甲状腺ホルモンの80%以上がこの形で分泌され，循環血液中ではその99%以上が血清蛋白と結合している。蛋白と結合したT₄自体に生物学的活性はない。多くの測定法で抗甲状腺自己抗体をT₄と誤認し高値を示すことがあるので判定には注意を要する

表6 甲状腺機能低下症犬の典型的臨床徴候

代謝性 * 無気力 * 不活発 * 体重増加 寒冷不耐性 沈鬱 皮膚 * 内分泌性脱毛 対称性, 非対称性 圧迫, 摩擦部 ラットテイル 乾燥・き弱毛 過色素沈着 乾性, 油性脂漏, 脂漏性皮膚炎 膿皮症 外耳道炎 粘液水腫	生殖機能 長期の無発情 微弱発情 発情出血の持続 不適切な乳汁分泌, 雌性乳房症 精巣萎縮(?) 性欲減退(?) 行動異常(?) 神経・筋 * 虚弱 ナックリング 運動失調 回転運動 前庭失調兆候 顔面神経麻痺 発作 喉頭麻痺(?)	目 角膜脂質沈着 角膜潰瘍 ぶどう膜炎 心臓血管系 除脈 心不整脈 消化器系 食道運動障害(?) 下痢 便秘 血液学 * 貧血(非再生性) * 高脂血症 凝固障害
--	---	---

* 高度の兆候

血清総 T₃ (トリヨードサイロニン)

- ・ T₄ 値と同時にスクリーニング検査として測定されているが, T₃ を単独で測定する意義は低い。これは正常犬と甲状腺機能低下症の犬との間にほとんど有意差が認められないためである。検査費用節約のため当院では特別な場合を除いてこの検査は行っていない

遊離 T₄ (fT₄)

- ・ 平衡透析法による fT₄ (ED) は甲状腺の機能を最も適切に評価できる検査項目である。甲状腺より分泌された T₄ はおよそ 99% が蛋白と結合し循環血液中中に存在し, 残りの約 1% が蛋白と結合しない状態にあり, この fT₄ だけが生物学的活性を示し, 実際に組織中に入って活用されるためである
- ・ fT₄ の測定法には, 主に RIA 法 (fT₄RIAs) と平行透析法 (fT₄ED) の 2 種類があるが, fT₄RIAs の信頼性は低く, 現在は信頼性の高い平衡透析法による fT₄ED が主流となっている

cTSH (犬の内因性 TSH) の測定

甲状腺ホルモンの分泌は下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) によって調節されている。甲状腺機能低下症の場合, 抹消のホルモン濃度低下性のフィードバックにより, TSH の分泌が亢進し血中 TSH 濃度が上昇する。人では甲状腺機能低下症の重要な診断基準であり, また二次性・三次性甲状腺機能低下症では, 低い T₄ 値と低い TSH 値を示すことも重要視されているが, 犬では正常犬と甲状腺機能低下

症犬の間に比較的多くのオーバーラップがあり, この項目単独での診断的価値は高くない。しかし, T₄, fT₄ (fT₄ED) と同時に測定することで診断確率が格段に上昇するため重要な検査項目となる (表 5)。

2. T₄, fT₄, cTSH による甲状腺機能低下症の総合的診断法

fT₄ED および cTSH による甲状腺機能低下症の診断手順

- ① まず甲状腺機能低下症を疑う臨床症状に注目する (表 6)
- ② 甲状腺機能低下症に一致する臨床症状が認められたら一般スクリーニング検査を行う
- ③ 貧血, 高コレステロール血症など臨床病理学的に特徴的な所見が得られたら甲状腺ホルモンの基礎値 (血清総 T₄) を測定する
- ④ 基礎 T₄ が低値か正常範囲内でも甲状腺機能低下症が疑える場合はその先の検査 (fT₄, fT₄ED) を行う

T₄ 基礎値の測定

臨床症状, 一般スクリーニング検査で甲状腺機能低下症が疑える情報がそろった場合, まずは T₄ の基礎値を測定する

fT₄ED と cTSH の測定

現在は T₄・fT₄ED・cTSH の 3 項目による確定診断法が主流で, 日本ではアイデックスラボラトリーズ (株) で検査可能である (表 4)。

平衡透析法による fT₄ (fT₄ED) は自己抗体の影響を受け

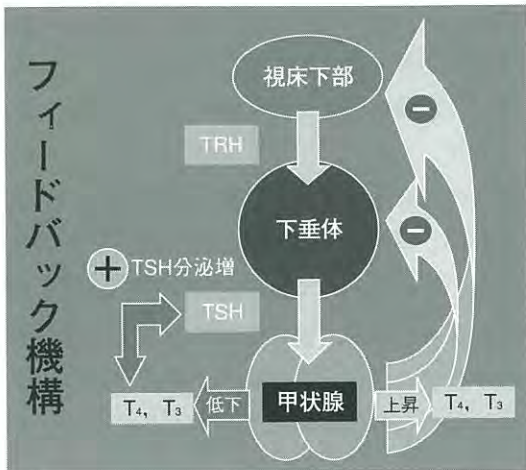


図4 下垂体-甲状腺フィードバック機構

表7 甲状腺機能低下症を疑う犬の血清 T₄ と遊離 T₄ の評価の目安

血清 T ₄ 濃度 (μg/dL)	血清 fT ₄ 濃度 (pmol/L)	甲状腺機能低下症の可能性
>2.0	>26	ほとんど可能性なし
1.5~2.0	19~26	可能性なし
1.0~1.5	10~19	不明
0.5~1.0	6~10	可能性あり
<0.5	<6	非常に可能性あり

Feldman & Nelson : Canine and Feline Endocrinology and Reproduction Third Edition, Saunders, 2004. pp115.

表8 猫の甲状腺機能亢進症の臨床症状

症状	%
体重減少	92
多食	61
多飲・多尿	47
活動性の亢進・落ち着きがない	40
消化器系(下痢, 便回数増加・量の増加, 脂肪便)	39
嘔吐	38
皮膚の変化(疎らな脱毛, 毛玉, 乾燥性被毛, 油性脂漏, 皮膚の菲薄)	36
呼吸器症状(呼吸困難, パンティング, 咳, クシャミ)	23
食欲減退, 食欲不振	14
不活発, 無気力	11
虚弱	10
振戦, 発作	7
冷所を好む, 温熱不耐性	5

Feldman & Nelson : Canine and Feline Endocrinology and Reproduction Third Edition, Saunders, 2004. pp157.

にくいため従来のアナログ法による fT₄ に比較し格段に診断精度が上昇し, fT₄ED 単独測定での精度は 95% 近くあり, fT₄ED と cTSH を組み合わせた場合の診断精度は 98% に達し, 現時点では最良の診断方法といえる。

一方 cTSH は単独での診断精度は 85% 程度であるが フェノバルビタールなどの薬物の影響を受けにくく, fT₄ED と組み合わせることでの診断精度を高くする。

cTSH の測定

甲状腺ホルモンの分泌は下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) によって調節されている。甲状腺機能低下症になると抹消のホルモン濃度が低下するためフィードバックによ

って TSH の分泌が亢進する。犬では正常犬と甲状腺機能低下症犬の間に比較的多くのオーバーラップがあるため TSH 単独での診断的価値は高くないが, T₄, fT₄ (fT₄ED) と同時に測定することで診断確率が格段に上昇する(図4)。

例えば, T₄ および fT₄ がリファレンスレンジの下限で, まだ正常範囲内だが, cTSH が上昇している場合は, 下垂体の強い刺激によってどうにか甲状腺から頑張って T₄, fT₄ を分泌しているが, 近い将来甲状腺の分泌能力の限界が来てしまうようなサブクリニカルな状態と推測できる。また, T₄, fT₄ が低下しているが, cTSH が上昇していない場合は二次性・三次性の甲状腺機能低下症の可能性があ



図5 甲状腺超音波画像

る。つまり、フィードバック機構の中で、下垂体の反応性や予備能力などが推察できるため、 T_4 、 fT_4 の値がボーダーライン状にあり診断が確定しにくい場合の有力な補助データとなりうるのである(表7)。

検査結果の解釈

基本的には表4および表7に示すリファレンスレンジを基準に判定する。甲状腺が正常だがその他の疾患が原因で甲状腺ホルモン(特に T_4)が検査上(見かけ上)低下している場合を正常甲状腺疾患群(Euthyroid sick syndrome)と規定して、甲状腺機能低下症の診断時に最も重要な診断要素になる。臨床症状や臨床病理学的所見が甲状腺機能低下症に一致しているのに、 T_4 値が予想に反して低下していない場合は正常甲状腺疾患群の可能性を考慮する必要がある。正常甲状腺疾患群が除外された場合は fT_4 、 $cTSH$ を検査して総合判定する。

猫の甲状腺機能亢進症の診断

猫の甲状腺機能亢進症の診断手順は特徴的な臨床症状の確認からスタートする。一般に10歳以上の高齢猫に発症するため、併発症の存在にも注意が必要である。臨床症状が曖昧で、さらに食欲が亢進しているケースが多いため、飼い主が病気と思わないことが多く、定期健康診断で発見されるケースが比較的多い。

臨床徴候

比較的高齢の猫で多食と体重減少傾向が認められ、その他に表8に示すような臨床兆候がいくつか認められる場合は、甲状腺機能亢進症の可能性が高い。

消化器症状

間欠的な嘔吐は比較的多く、おそらく食欲亢進による早

食い・大食いが原因ではないかと考えられている。多食は、エネルギー要求量の増加を補うために起こるが、最終的に不足するため消瘦傾向が現れる。

循環器系症状

循環器系の異常所見も甲状腺機能亢進症に伴う所見として比較的多い。頻拍、収縮期性雑音、心尖部の強い拍動などが聴診上の特徴的所見である。肥大型心筋症を併発している可能性が高いため、聴診で異常が認められた場合は超音波検査が必要となる。全身性の高血圧症の発現は、腎不全を併発していない症例ではそれほど多くないとされている。

甲状腺腫の触診

多くの文献で90%以上が肥大した甲状腺が触診可能と報告しているが、触診はかなり熟練が必要であり、著者の経験では(または日本では)正常より腫大していても、触診で触知可能な症例は50%未満だと考えている。したがって、甲状腺の肥大がないからといってこの疾患を除外すべきでない。

甲状腺の触診はまず猫を犬座位に補定し、そっと首を伸ばすようにして、喉頭部の直下から親指と人差し指で輪状軟骨の両側を経静脈溝に沿ってゆっくり、あまり強い力をかけないようにしながら下にずらして行う。あまり強く圧力をかけると、甲状腺組織が押されて触知しにくくなる。超音波検査で確認する場合は、10MH前後の超音波プローブで行うことが望ましい(図5)。

1. 臨床スクリーニング検査

一般スクリーニング検査で確定診断できる検査項目はないが、臨床症状とともに、以下のような血液検査上の特徴が認められた場合は、甲状腺機能亢進症の可能性が高い。

A.血液学検査

- ・軽度から中等度の赤血球增多症と大赤血球症
 - ✓甲状腺ホルモンの増加によりエリスロポエチンの産生が増加
- ・白血球系の変化は特に特徴的なものはない

B.血液化学検査

- ・肝臓酵素活性の上昇が血液化学検査上の最も特徴的な所見

- ・ 90%以上の甲状腺機能亢進症の猫で ALT, ALKP, AST, LDH のうちの少なくとも1項目に上昇
- ・ その他の所見では, 尿毒症を伴わない血清 P の上昇がおよそ 20%
- ・ BUN の上昇も 20%以上

2. 猫の甲状腺機能検査法

臨床徴候および血液スクリーニング検査によって甲状腺機能亢進症を強く疑う場合は, 確定診断のため甲状腺機能検査を実施する。以前は TRH 刺激試験, TSH 刺激試験, T_3 抑制試験など各種の負荷試験が行われていたが, 現在はこれらの煩雑な検査は特別な症例を除いて, ほとんど実施しない。

- ・ 血清総 T_4 値の測定が最も簡便で費用も安く検査精度も高い
- ・ 様々な甲状腺以外の疾患・病的因子に影響されて低下する傾向がある
- ・ したがって, リファレンスレンジにある場合は甲状腺機能低下症を否定できない
- ・ リファレンスレンジより上昇している場合はほぼ間違いなく甲状腺機能亢進症と診断できる
- ・ 症状が軽度の甲状腺機能亢進症では, 総血清 T_4 濃度はリファレンスレンジの上限で変動するため, 繰り返し検査する必要がある

A. 血中基礎甲状腺ホルモン濃度

血清総 T_4 濃度

基礎血清総 T_4 濃度の測定が最も信頼性が高い検査法である。猫の甲状腺機能亢進症の 91% はリファレンスレンジ以上の基礎 T_4 濃度となる。つまり, T_4 濃度がリファレンスレンジを超えていればほぼ間違いなく甲状腺機能亢進

症と診断できる(表4)。

血清総 T_3 濃度

最近の多くの文献で, T_3 の診断的意義は低く評価されているので, 飼い主の経済的負担を軽減する意味も含め T_3 の検査は特別の場合を除いて必要ない。

平衡透析法による遊離 T_4 測定 (f T_4 ED)

T_4 濃度がリファレンスレンジ内に低下している猫の甲状腺機能亢進症が約 9% あるため, 臨床症状や血液スクリーニング検査でこの疾患を強く疑う場合には f T_4 ED の測定が推奨される。205 例の軽度の猫の甲状腺機能亢進症に限定した研究では, 血清総 T_4 がリファレンスレンジより高かったのは 125 例 (61%) で, f T_4 は 191 例 (93.2%) であった。したがって, 甲状腺機能亢進症の確定診断には必ず T_4 と f T_4 を同時に測定する必要がある(表4)。

まとめ

臨床検査はリファレンスレンジを参照して, 正常値, 異常値を判定するのであるが, 動物種, 年齢, 性別, 絶食期間の有無など様々な因子によって変動するため, 単一のリファレンスレンジは存在しないのが現状である。したがって, 我々獣医師は検査結果がリファレンスレンジの上限や下限およびボーダーライン上にある場合, 特に悩むことが多い。本稿では, 副腎および甲状腺の代表的な2つの内分泌疾患にスポットを当て, そのような悩みをできるだけ軽減することを主な目的として執筆した。さらに, 内分泌検査はほとんどが「外注検査」でかつ, 他の血液化学検査に比べ「高価」で, 飼い主の負担も高くなるため, 無駄な検査をできるだけ省くためのヒントにも注目していただければ幸いである。