08 内分泌疾患

犬の副腎皮質機能低下症の診断と治療

たけうち動物病院
竹内和義

アドバイス

副腎皮質機能低下症はアジソン病とも呼ばれ，1885年に英国の解剖学者トーマス・アジソン(Thomas Addison)が特徴的な臨床症状とともに副腎壊死(当時は主に結核性)または萎縮を認める人の症候群について，初めて発表したことに由来する。犬の原発性アジソン病は，左右両側の副腎皮質組織が何らかの原因で破壊され，グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの両方の欠乏症を示すことを特徴とする。アジソン病は臨床症状が曖昧かつ非特異的であるため「グレート・プリテンダー」と称されるほど獣医師が誤診しやすい疾患である(表1a，b)[5, 12]。

本疾患の一般的な診断の決め手は，ミネラルコルチコイド欠乏に特徴的な電解質異常(特に低Na高K血症)を確認することであるが，アジソン病の一部には特徴的な電解質異常が認められないグルココルチコイド単独欠乏症を示す「非定型アジソン病」が存在し，このタイプはACTH刺激試験を実施しないと確定診断できない。また，日常臨床の現場でアジソン病と診断される症例の多くは“急性副腎不全：アジソンクリーゼ”の状態で来院することが多く，更に複雑な病因を考慮する必要から，診断が後手に回ることが多い。虚脱・ショック状態の動物に対する緊急治療においてはグルココルチコイド製剤の投与が一般的であるが，可能な限り投与前にアジソン病の除外診断を含め，電解質異常の有無を確認する必要がある。

病態と診断

1．アジソン病の病態

(1) 副腎の解剖と生理

副腎は左右の腎臓の頭側・後腹膜腔内に位置し(図1)，生体の恒常性を維持するために重要な役割を担うホルモンを分泌するが，左右それぞれが1g前後という非常に小さな臓器である。副腎は内側の髄質(約20%)とその周囲を取り巻く皮質(約80%)からなる。皮質はさらに外側から球状層(皮質の約15%)，束状層(皮質の約75%)，および網状層(皮質の約10%)に分かれる。束状層および網状層においてグルココルチ

表1　506頭のアジソン病の犬で認められた身体所見と臨床症状。

a：主な身体検査所見[7]。

所見	%
抑鬱・嗜眠	87
削痩	82
虚弱	66
脱水	41
ショック・虚脱	24
徐脈	22
股動脈圧の微弱化	22
下血・血便	17
低体温	15
腹痛	7

b：家族が認識した臨床症状[7]。

所見	%
食欲低下・不振	88
抑鬱・嗜眠	85
削痩	82
嘔吐・吐出	68
虚弱	51
体重減少	40
下痢	35
病的状態の満干繰り返し	25
多尿	17
振戦・震え	17
虚脱	10
腹痛	8

図1　副腎の解剖学的位置。
1 g 前後の非常に小さな臓器である。

図2　副腎のマクロ構造模式図。
文献 24 より引用改変。

図3　副腎の構造と主なホルモン。
文献 24 より引用改変。

コイドが，球状層においてミネラルコルチコイドがそれぞれコレステロールから合成・分泌される(図2，3)。

1）ミネラルコルチコイド(アルドステロン)

副腎皮質球状層の細胞で産生されるホルモンの主体はアルドステロンで，生体の Na や K 濃度の調節および水分調節に関与する重要なホルモンである。アルドステロンは腎尿細管に作用して Na および Cl の再吸収および K の排泄を促進する。アルドステロンは細胞外液中の Na 濃度の低下や K 濃度の上昇，レニン-アンジオテンシン系の活性化などによって分泌が促進される。ACTH はアルドステロンの分泌刺激に対して強い作用をもたない(図4)。

2）グルココルチコイド(コルチゾール)

副腎皮質束状層および網状層で産生される主なステロイドホルモンはコルチゾールである。グルココルチコイドの最も重要な作用の1つは糖新生作用で，糖新生に必要な酵素活性を高めて筋肉組織から血漿中へのアミノ酸(糖原生アミノ酸)遊離を促すと同時に，肝臓での糖新生を促進して血糖値を上昇させる。また，グリコーゲンの合成や貯蔵を促進するが，組織細胞におけるグルコースの使用量は減少させる。グルココルチコイドの分泌は脳下垂体前葉から分泌される ACTH によって調節されている。

(2) 病態の区分

1）原発性

原発性アジソン病は，副腎皮質を構成する3層(球状層，束状層，網状層)全てが不全に陥る病態であ

図4　ミネラルコルチコイドの作用メカニズム。
ミネラルコルチコイドの主役がアルドステロンであり，レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系およびADH（抗利尿ホルモン）に関与し，電解質の恒常性維持に重要な役割をもつ。

る。臨床症状としては束状層・網状層から分泌されるグルココルチコイド（コルチゾール）と球状層から分泌されるミネラルコルチコイド（アルドステロン）の両ホルモンが不足することによる欠乏症が表れる（図3）。

原発性アジソン病の最も一般的な原因は副腎皮質の自己免疫性破壊と考えられているが，剖検時の病理学的所見ではその多くが特発性萎縮で，発病初期の病変を正確に反映していないため，ほとんどの症例は病因を特定できない。犬のアジソン病はこのタイプが90%以上を占めると考えられている。

2）二次性

犬のアジソン病には人と同様に二次性アジソン病が存在し，その多くは下垂体周辺の病変（腫瘍，梗塞，感染など）または頭部損傷に起因する。二次性アジソン病の発症率は非常に低く，ニューヨークアニマルメディカルセンターおよびタフツ大学小動物病院の統計調査では全アジソン病225例中5例（2.2%）のみであった[20]。

二次性アジソン病は下垂体の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）または副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）の欠乏によって二次的に副腎皮質（束状層と網状層）が萎縮することで，最終的にコルチゾール単独の分泌障害に発展する病態を指す。ACTHはアルドステロン（球状層）への影響が弱いため，一般的に電解質異常は表れない。

3）非定型

グルココルチコイド単独の分泌障害を示すアジソン病を「非定型アジソン病」と呼ぶ。グルココルチコイド単独欠乏性のアジソン病は二次性アジソン病だけでなく，原発性副腎皮質機能低下症の初期病態で球状層の機能が残存しているタイプも含まれ，これらは病期の進行とともに最終的に電解質異常を示すようになる可能性がある[23]。

4）医原性

その他の原因には医原性がある。医原性アジソン病は，グルココルチコイド製剤の長期投与または高用量投与とそれに続く突然の投薬中止に起因するもの，副腎皮質機能亢進症に対するミトタン（op'-DDD）またはトリロスタン療法に起因するものなどが含まれる。ミトタンは網状層・束状層に対して用量依存性の萎縮作用を有するが，球状層は通常保存されるためミネラルコルチコイドの欠乏に発展することは少ない。

また，トリロスタンは安全な薬であるとの概念が広まっているが，ACTHの過剰分泌に続発する副腎皮質機能不全の報告例が相当数あるため，両剤を使用する場合は厳密な定期的モニター（電解質，内因性ACTH濃度などを含む）が必要である[4, 8, 22, 25]。

5）慢性および急性

アジソン病の臨床症状は，曖昧な臨床症状の満干を繰り返す慢性タイプから急性副腎不全（アジソンクリーゼ）まで多様性に富む（表1a，1b）。慢性タイプとアジソンクリーゼは同一疾患であり，臨床症状の軽重の相違に過ぎない。およそ30%の症例はアジソンクリーゼで来院するとされている。

(3) 好発品種

アジソン病は多くの犬種で報告されているが，欧米の報告では全てのサイズのプードル，ウエスト・ハイランド・ホワイト・テリア，グレート・デーン，ビアデッド・コリー，ポーチュギーズ・ウォーター・ドッグ，レオンベルガー，ノヴァ・スコシア・ダック・トーリング・レトリーバー(NSDTR)およびセント・バーナードに好発傾向が認められている[9～11]。スタンダード・プードル，ビアデッド・コリーおよびレオンベルガーでは遺伝性または家族性の発症傾向が示されているが，遺伝性疾患であるという明確な機序は現在のところ明らかにされていない。ただしこれら欧米における品種好発性は，国ごとのポピュレーションの相違が存在するため，おそらく本邦の現状には即していないと考えられる。本邦における広範囲な疫学的調査は少ないが，最近(2013年)のある11例の懐古的研究ではミニチュア・プードル(45%)，およびウエルシュ・コーギー(18%)に高い好発傾向が認められた。また，さらに10年前(2003年)に本邦で報告された12症例の懐古的調査結果では，トイ・プードルが2症例，マルチーズが2症例含まれていた。この中には犬種好発性は認められなかったが，12症例中11症例が洋犬純血種であった[27, 28]。

(4) 年齢

アジソン病は若齢から中齢の犬に好発するが，2カ月～14歳齢までの幅があり，欧米における平均的な発症年齢は4～6歳齢で，本邦の2つの報告も4～6歳齢で一致している[27, 28]。NSDTRはより若齢で診断されることが多く，2カ月齢未満での発症もある[9～11]。

(5) 性別

およそ70%の自然発生副腎皮質機能低下症は雌で，特に不妊手術を行っていない雌は不妊手術済みの雌に比べて明らかに高い発症率を示す。この傾向は人の自己免疫性アジソン病に類似しているため，犬の病理発生も免疫介在性であるという仮説が支持されている。また，ビアデッド・コリーおよびスタンダード・プードルは遺伝的傾向が高いと考えられ，雌雄での発生比率は同等である[6, 16]。

本邦における2つの懐古的報告においても，1つの報告では12症例中12症例全てが雌で，不妊手術済みの雌が2症例含まれていた。他の1つの報告では，11症例中雌が8症例(73%)，雄が3症例(27%)で，本邦においても雌犬が優勢であり，しかも不妊手術を行っていない雌が多いことが示されている[27, 28]。

2．アジソン病の診断

アジソン病の診断は，まず病歴，臨床症状，一般臨床検査所見(特に電解質異常，**表2～4**)などを総合して行い，最終的にACTH刺激試験によって確定診断を下す。

(1) 病歴

アジソン病の臨床症状は非特異的で，食欲不振，沈鬱，虚弱，嘔吐，下痢などの曖昧な症状の満干を一定期間繰り返した後，何らかのストレス因子の負荷が重なり急性転化することで動物病院に駆け込む(アジソンクリーゼ)，というパターンが比較的多いと考えられる。アジソンクリーゼと診断された犬の多くは，おそらく最低2週間以上前から何らかの臨床症状が表れていた可能性が高い。

アジソン病は特異的な症状が皆無で，日常的にしばしば遭遇する一般的な消化器系障害，腎臓障害，感染症などに類似しているため，熟練した獣医師でも見逃す可能性は極めて高い。したがって，慢性期で臨床症状が軽微なアジソン病を看破するためには，着実にかつ適正に除外診断を進めて行く必要がある(**表1a, b**)

(2) 一般臨床検査(Na：K比)

アジソン病は，スクリーニング検査で電解質異常が偶発的に発見されることによって診断されることが多い。アルドステロン欠乏に起因する低Na血症(84%)と高K血症(92%)が最も重要な指標となるが，低クロール血症(46%)もしばしば併発する。76頭のアジソン病および200頭のランダム群の犬のNa：K比

表 2　副腎皮質機能低下症に伴う臨床検査上の異常[7]。

異常所見	%
高 K 血症	92
Na：K 比の低下	91
BUN の上昇	90
低 Na 血症	84
Cre の上昇	61
低 Cl 血症	46
高 Ca 血症	30
正球性正色素性貧血	25
低血糖症	20
低 Alb 血症	14 ～ 39
絶対好酸球増多症	14
絶対リンパ球増多症	13

(ナトリウム：カリウム比)に関する懐古的研究によると，Na：K 比が 27 ～ 28 の間にある場合はかなり高い確率(感度 89 ～ 93%，特異性 96 ～ 97%)でアジソン病を疑うことが可能で，さらに Na：K 比が<24 であれば診断はほぼ確定できるレベル(感度 79%，特異性 100%)であった(表２～４)[1]。

(３) 血中尿素窒素(BUN)，クレアチニン(Cre)

低 Na 血症に続発する循環血液量減少が BUN 上昇(腎前性高窒素血症)の主な原因である。その他の因子として嘔吐，下痢などによる体液の喪失，消化管出血に起因する NH_3 の産生および吸収の増加も考慮する

表 3　高 K 血症と/または低 Na 血症の鑑別診断リスト。

- 副腎皮質機能低下症
- 腎・尿路疾患(例：無尿性腎不全，閉塞性尿路疾患，尿腹)
- 重度の胃腸疾患
- 鞭虫性偽副腎皮質機能低下症
- 重度の代謝性または呼吸性アシドーシス
- 腹水
- 乳糜胸
- うっ血性心不全
- 妊娠
- アーティファクト(秋田犬の溶血，重度の血小板増多症，重度白血球増多症)

表 4　506 頭の副腎皮質機能低下症の犬の主な血液化学検査値[7]。

			アジソン病の犬			
検査項目	単位	正常値	平均	低下(%)	上昇(%)	範囲
Na	mEq/L	145 ～ 155	128	84	0	106 ～ 150
K	mEq/L	4.1 ～ 5.5	7.0	0	92	4.7 ～ 10.8
Na：K 比	－	≧27	18	91	0	11.2 ～ 34.1
BUN (治療前)	mg/dL	13 ～ 28	81	3	90	7 ～ 321
BUN (治療後)	mg/dL	13 ～ 28	26	4	24	8 ～ 194
Cre	mg/dL	0.8 ～ 1.9	3.1	0	61	1.5 ～ 8.3
Glu	mg/dL	70 ～ 110	80	23	8	10 ～ 547
TCO_2 (静脈)	mEq/L	18 ～ 24	16	46	3	9 ～ 21
TP	mg/dL	5.4 ～ 7.8	6.4	14	10	4.3 ～ 8.2
Alb	mg/dL	2.8 ～ 3.9	2.9	14	4	1.6 ～ 4.4
TCho	mg/dL	140 ～ 240	166	11	11	31 ～ 788
Ca	mg/dL	9.6 ～ 11.7	11.1	12	29	6.6 ～ 15.9
尿比重	g/mL	－	1.018	88% <1.030	0	1.005 ～ 1.044

必要がある。BUNの上昇するさまざまな要因が重複するため，90%以上の症例でBUNの上昇が認められる。Creの上昇はおよそ60%で認められBUNほど高くない(表4)。

(4) 血糖値(Glu)

グルココルチコイドが減少すると肝臓における糖新生が減少するとともに，末梢組織のインスリンに対する感受性が増強するため，約15～20%の症例において低血糖症が認められるが，明確な低血糖症状を示すことは多くない(表2，4)。

(5) アルブミン濃度(Alb)

およそ15%のアジソン病の症例で低Alb血症が認められる。明確なメカニズムは解明されていないが，おそらく消化管出血，消化管吸収能の低下，肝臓における合成の低下などが関与していると考えられる(表2，4)

(6) 代謝性アシドーシス

遠位尿細管における水素イオン(H^+)の排泄障害により，約半数の症例で代謝性アシドーシスが認められる。通常は酸塩基平衡を是正する特別な治療は行わず，循環不全および電解質補正に対する治療によって改善する(表4)。

(7) 血液検査

赤血球系は通常正球性正色素性貧血を示す。およそ30%が診断時に貧血を認めるが，脱水補正後の評価では70%にまで上昇する。慢性の消化管出血および骨髄抑制によって重度の貧血に発展することがある。消化管出血および骨髄抑制はグルココルチコイドの欠乏に起因する。

絶対的好酸球増多症およびリンパ球増多症が，人ではグルココルチコイド欠乏症の重要な診断指標になっている(リバース・ストレス白血球像)が，犬ではそれぞれ10%および13%程度であるため診断的意義はあまり高くない[21]。

(8) 心電図検査

高K血症における心電図上の変化にはT波の増高，P波の消失，心房停止，PR間隔の延長，QRS群の拡幅および徐脈などがある。電解質の院内モニタリングが普及した現在では，高K血症のモニタリングとしての意義はあまり高くないが，アジソンクリーゼの動物に対する不整脈および治療反応のモニタリングとしての意義はある。

(9) 尿比重

腎前性高窒素血症を呈しているにもかかわらず通常尿比重は1.030以下(しばしば1.020以下)を示す。このような低比重尿によって腎不全と誤診されることがあるので注意が必要である。犬において高窒素血症が認められ，特に消化器症状の病歴がある場合には，必ず鑑別診断リストにアジソン病を考慮する必要がある。

(10) 糞便検査

鞭虫症による偽アジソン病は，病歴，身体検査所見，電解質異常などが原発性アジソン病と類似するため，糞便検査を実施することが強く推奨されている[5]。

3．ACTH刺激試験

(1) アジソン病でのACTH刺激試験

アジソン病の確定診断はACTH刺激試験によって行われる。この検査は外因性ACTHの刺激に対する副腎皮質(束状層，網状層)の反応性を評価するもので，副腎皮質機能亢進症の診断，副腎皮質機能亢進症治療薬(ミトタンまたはトリロスタン)の治療モニタリングの指標，医原性副腎皮質機能亢進症およびアジソン病の診断などさまざまな副腎皮質に関連した病態を評価する検査として利用されている。

アジソン病の動物は，ACTHに反応すべき副腎組織が萎縮または破壊されているため，ほとんど反応を示さないことが診断の根拠となる。ACTHの刺激を与えずに測定するコルチゾール濃度を“基礎コルチゾール濃度”と定義する。副腎皮質機能を評価する目的で測定する基礎コルチゾール濃度の意義に関しては

議論が分かれている。従来からの概念では，基礎コルチゾール濃度の単独測定は副腎の反応性や予備能力を適正に評価できないため，診断的価値はないとされていたが，Lennon ら[15]の 13 頭のアジソン病と 110 頭の非甲状腺疾患の犬における懐古的研究によると，**基礎コルチゾール濃度が＞2 μg/dL であればアジソン病を除外可能**で，1 μg/dL 以下であればアジソン病とほぼ診断できることを（感度 100%，特異性 98.2%）示した[3, 15]。

しかし，Bovens ら[3]による 21 頭のアジソン病と 803 頭の非甲状腺疾患の犬における懐古的研究によると，アジソン病の犬 21 例中 1 例において基礎コルチゾール濃度が＞2.0 μg/dL を示し，≦1.0 μg/dL における感度および特異性も Lennon らの報告ほど高くなかった（感度 85.7%，特異性 89.7%）。

彼らの報告からの結論として，**確定診断を行うためには ACTH 刺激試験が必要**であることを示したが，緊急時のスクリーニング検査として基礎コルチゾール濃度を測定する価値は十分あると著者は考える（図 5）。ただし，重篤な病的状態の動物は，基礎コルチゾールレベルが副腎皮質機能に問題がない場合でも低値を示すことが考えられるため，ACTH 刺激試験は可能な限り実施すべきであると考えている（表 5，図 6）。

本邦では，合成 ACTH が比較的安価に入手できる（コートロシン®注射用 0.25 mg：第一三共㈱，0.25 mg/A，図 7）ため，ACTH 刺激試験を気軽に実施することができるが，現在米国では合成 ACTH が非常に高価であるため，0.005 mg/kg（5 μg/kg）の静脈内投与による低用量 ACTH 刺激試験が普及している。アジソンクリーゼを疑う犬で早期に診断したい場合は，脱水および循環不全を考慮して静脈内投与による ACTH 刺激試験を行うことが推奨される。

図 5　スナップショット DX（アイデックス・ラボラトリーズ㈱）

約 7 分で血清コルチゾール濃度と血清または血漿 T_4 の測定結果が院内で得られる。アジソン病を疑う症例に対して基礎コルチゾール濃度によるふるい分け検査および，院内で ACTH 刺激試験が手軽に実施できる。

表 5　基礎コルチゾール濃度による副腎皮質機能低下症の診断とその感度および特異性の比較表。

Lennon ら[14]の報告によると，基礎コルチゾール濃度が＞2.0 μg/dL であれば，ほぼ副腎皮質機能低下症を除外診断可能としたが，Bovens ら[3]の報告によると，基礎コルチゾール濃度が＞2.0 μg/dL であっても確定診断は ACTH 刺激試験を行う必要があることを裏付けた。

基礎コルチゾール濃度	副腎皮質機能低下症	非甲状腺疾患	Bovens ら（2012）		Lennon ら（2007）	
			感度	特異性	感度	特異性
≦2.0 μg/dL	20	293	95.2	63.5	100	78.2
＞2.0 μg/dL	1	510	–	–	–	–
≦1.0 g/mL	18	83	85.7	89.7	100	98.2
＞1.0 g/mL	3	720	–	–	–	–

図6　ACTH 刺激試験の解釈。

アジソン病は ACTH 刺激前後の血漿コルチゾール濃度が 2 μ/dL 以下を示す。医原性クッシング症候群も同様の反応を示すため，外因性グルココルチコイド投与歴を必ず確認する必要がある。

図7　合成 ACTH 製剤

コートロシン®注射用 0.25 mg（0.25 mg/A：第一三共㈱）

（2）ACTH 刺激試験実施のタイミングとグルココルチコイド製剤の影響について

ショック状態で来院した犬に対して「グルココルチコイド製剤」の投与は必須であるが，アジソン病である可能性を考慮する場合，ACTH 刺激試験を行う前に外因性グルココルチコイド製剤を投与してしまうと，コルチゾール濃度を正確に評価できなくなってしまうため，理想的には ACTH 刺激試験を手際良く実施してからグルココルチコイドの投与を行うことが望ましい。多くの場合，ACTH 刺激試験が完了するまでの最初の 1 ～ 2 時間は，生理食塩液を静脈投与することで十分対応可能なはずである。

デキサメサゾンはコルチゾール測定系と交差反応を示さないため，グルココルチコイド製剤投与を猶予できないような症例においてはデキサメサゾンを投与する[19]。

（3）ACTH 刺激試験の手順

1．合成 ACTH 投与前の血清サンプルを採取。

2．犬の体重に関係なく（ただし，5 kg 以下は半量が一般的）合成 ACTH を 0.25 mg（コートロシン®注射用 0.25 mg：第一三共㈱を 1 アンプル全量）筋肉内投与（低用量法は 5 μg/kg，IV：最高 250 μg/ 犬）する。

3．合成 ACTH 投与後 1 時間の血清サンプルを採取する。

この検査は，実施する時間帯はいつでも構わない。アイデックス・ラボラトリーズ社（CLEIA 法）では血清または血漿 0.4 mL を冷蔵または冷凍で送付すると 1 ～ 2 日の所要日数（集配対象地域は翌日）で結果が判明する。

注意①：犬のアジソン病（特にアジソンクリーゼにおいて）は，脱水，循環不全を伴うことが多いため，合成 ACTH の投与は静脈内投与が望ましい。

注意②：合成 ACTH 製剤（コートロシン®注射用 0.25 mg）は，プラスティック製シリンジに入れたまま凍結保存すると約 6 カ月間保存可能である。

（4）ACTH 刺激試験における検査結果の評価

概念：アジソン病は ACTH に対する反応がほとんど認められないため，刺激前後のコルチゾール濃度は 2.0 μ/dL 以下になる。ただし，直近でグルココルチコイド製剤の投与歴がある場合は適正な判定ができない（グルココルチコイド製剤投与による ACTH 刺激試験への影響の項参照）。

表6　コルチコステロイド製剤の力価および作用の特徴一覧表。

一般名		商品名	血中半減期(時間)	各作用の力価	
				グルココルチコイド	ミネラルコルチコイド
短時間型	ヒドロコルチゾン	コートリル®	1.2～2.5	1	1.0
	酢酸コルチゾン	コートン	1.2～2.5	0.8	0.8
	酢酸フルドロコルチゾン	フロリネフ®	－	10	125
中間型	プレドニゾロン	プレドニン®他	2.5～3.3	3.5～4.0	0.8
	メチルプレドニゾロン	メドロール®	2.8～3.3	5.0	0.5
	トリアムシノロン	レダコート®	－	4.0～5.0	0
長時間型	デキサメサゾン	デカドロン®	3.5～5.0	25～30	0
	ベタメサゾン	リンデロン®	3.3～5.0	25～30	0

- 基礎コルチゾール濃度が2μg/dL以上はアジソン病ほぼ除外可能。
- 基礎コルチゾール濃度が2μg/dL以下でもアジソン病皮質と確定診断できないため，必ずPostACTHのコルチゾール濃度とともに評価。
- Postのコルチゾール濃度が2μg/dL以下を示した場合はほぼアジソン病と考えてよいが，必ず臨床症状，電解異質異常など，他のパラメーターを考慮して確定診断を行う。
- 原発性アジソン病と二次性のアジソン病の鑑別はできない。
- 医原性クッシング症候群もアジソン病と同様の低い反応性が認められる。必ずグルココルチコイドの投与歴(外用も含め)を確認する。
- ACTH刺激試験前にグルココルチコイド製剤を投与している場合は，適正な評価が難しい。
- コルチゾール検査系と交差反応しないグルココルチコイド製剤には，デキサメサゾン，トリアムシノロンがあるが，可能な限り検査後に投与する(図6，表6)。

(5) 内因性ACTH濃度の測定

原発性アジソン病と二次性アジソン病の鑑別診断において有用な検査である[18, 26]。原発性アジソン病の犬は内因性ACTH濃度が著明(通常300 pg/mL以上)[18]に上昇する。

- 基準正常範囲：10～110 pg/mL
- 二次性アジソン病：<10 pg/mL
- 非診断的：10～45 pg/mL
- 原発性アジソン病：>45 pg/mL

(6) ACTH刺激試験におけるアルドステロン濃度の評価

ACTH刺激試験によるアルドステロン濃度の評価はグルココルチコイド単独欠乏症の診断の助けになる可能性があるが，常用される検査ではない。非定型アジソン病はACTH刺激後のアルドステロン濃度が上昇するが，ミネラルコルチコイドとグルココルチコイドの両方の欠乏症がある場合はアルドステロン濃度の上昇は最小限である。残念ながら，ACTH刺激後のアルドステロン濃度によって将来ミネラルコルチコイド欠乏症に発展する可能性を予見できるようなカットオフ値は確立されていないが，電解質異常を示さないアジソン病の犬でACTH刺激後のアルドステロン濃度の上昇反応が最小限の場合は，近い将来ミネラルコルチコイド欠乏症(電解質異常)に発展する可能性がある[21]。

最新の治療と処方例

慢性アジソン病の維持療法

アジソン病の治療は，慢性期(維持期)と急性副腎不全期に大別する必要がある。コルチゾールおよびアルドステロンの欠乏症が合併している犬のアジソン病

図8　DOCP注射液(Percorten®-V：Novaltis Animal Health)

1度の注射で25日間前後の持続した効果を示すミネラルコルチコイド製剤。

は，終生におけるミネラルコルチコイドとグルココルチコイドの補充療法が必要である。急性副腎不全を呈していない慢性期の犬に対するミネラルコルチコイド製剤は以下に挙げる二種類の製剤が主流である[21]。

(1) DOCP (desoxycorticosterone pivalate：ピバル酸デソキシコルチコステロン)

欧米におけるアジソン病に対する補充療法の主流はDOCP (Percorten®-V：Novaltis Animal Health，図8)であるが，本邦未発売であるため個人輸入する必要がある。

DOCPは長時間作用型のミネラルコルチコイドの注射製剤で，2.2 mg/kgをおよそ22～25日間隔で筋肉内または皮下に注射する。DOCPはグルココルチコイド作用をもたないため，初期は生理的必要量のプレドニゾロンを経口投与にて併用する必要がある。

<用量および投与間隔の調整法>

➢DOCPの初回投与量：2.2 mg/kg，IM/SC

➢電解質は最初の注射後2週間目に再チェックする。

- ✧NaとK濃度が基準範囲内：用量は不変
- ✧低Naまたは高K：用量を10%ずつ増量
- ✧高Naまたは低K：用量を10%ずつ減量

➢用量変更時の注意

- ✧小型犬(5kg以下)は1回の用量の増減は25%まで可能である。
- ✧用量を増加した場合は必ず25日目に電解質濃度をチェックする。

➢電解質濃評価による投与間隔の調整法。

- ✧NaとK濃度が基準範囲内：投与間隔は25日間隔で不変
- ✧低Naまたは高K：投与間隔を1～2日短縮
- ✧高Naまたは低K：投与間隔を1～2日延長
- ✧その後の投与間隔は，各注射前の電解質濃度によって適宜調整する。
- ✧用量が安定したら再検査は3～6カ月ごとに延長可能とされている(著者は注射の都度電解質の測定を推奨する)。

DOCP療法は非常に効果的であり，著者の経験では上記のような微調整はあまり必要のないことが多い。初期用量は2.2 mg/kg，25日間隔で開始するが，DOCP療法の調節は投与間隔の変更で対応するか，用量変更で対応するかどちらか一方で調整しないと混乱を招くため，著者は投与間隔で調整することが多い。注射前の電解質チェックにおいて基準範囲を維持している場合は，その都度注射間隔を2日ずつ最大30日までは延長可能とされている[26]。

大型犬はコスト面で家族への負担が大きいため，初期用量減量の試みもなされているが，広範囲な研究データに乏しいため現時点では個々の症例で適宜調節する必要がある[2]。

(2) 酢酸フルドロコルチゾン

酢酸フルドロコルチゾン(フロリネフ®：ブリストルマイヤーズ㈱，図9)は，グルココルチコイド活性を有する短時間作用型の経口ミネラルコルチコイド製剤である。

図9　フルドロコルチゾンの錠剤(ジェネリック：個人輸入)。

＜用量および投与間隔の調整法＞

➢初期用量:0.02 mg/kg を1日2回に分けて投与

✧1週間ごとに電解質測定を行い，安定するまで用量を調整する。

✧電解質濃度が基準範囲内：用量は不変

✧高 K または低 Na：用量を 0.05～0.1 mg/kg/day ずつ増量する。

✧低 K または高 Na：用量を 0.05～0.1 mg/kg/day ずつ減量する。

✧軽度の低 Na で高 K を伴わない場合には，食塩を 0.1 mg/kg/day の用量で食事に混ぜて投与すると，用量を変更せずに維持できる可能性がある。通常，食塩の添加を長期間行う必要はない。

➢電解質の安定が得られたら，再検査は3～6カ月ごとに延長可能である。

➢多飲・多尿および低頻度に多食，パンティング，脱毛などがフルドロコルチゾン投与による副反応として観察される。これらの症状は主にフルドロコルチゾンに含まれるグルココルチコイド成分の過剰に起因する。人用に開発されたフルドロコルチゾンは，ミネラルコルチコイド作用に比べてグルココルチコイド作用が犬に対して過剰になる傾向があるためである。このような問題は多くの場合，DOCP に変更することで解決する。

(3) グルココルチコイド

グルココルチコイドの補充はアジソン病による非特異的臨床症状(特に胃腸管系の症状)をコントロールする。

＜用量および投与間隔の調整法＞

1) DOCP はグルココルチコイド作用を含まないため，必ず補充が必要である。

2) フルドロコルチゾン療法を受ける犬の半数はグルココルチコイド補充療法の必要がない。

3) フルドロコルチゾンはグルココルチコイド作用をもつため，個々に調整する必要がある。

4) 生理的必要量はプレドニゾロンに換算して 0.1～0.25 mg/kg/day である。

➢臨床症状を基準にプレドニゾロンの用量を効果が表れるまで徐々に調整する。

✧沈鬱，食欲不振，嘔吐，下痢，血便などが認められたら増量する。

✧家族に対しては日頃から注意深く観察させ，「何となく変，元気がない」などの症状が認められた時は用量を増量するよう指導する。

✧多飲・多尿，多食，パンティングなどの過剰症が認められた場合には減量する。

✧ストレスが負荷される状況または予測される場合は，プレドニゾロンの用量を通常用量の2～10倍量で追加投与する必要がある。

✓定期検診で病院に行く時。

✓自宅に来客がある時。

✓新しい家族が増える時。

✓旅行に出かける時。

✓用量の増量はストレスイベントのはじまる日の朝から開始し，1～2日間継続する。

✓家族はこのような調整が徐々に上手になるはずである。

✧非副腎性のどのような疾病も生理的ストレスになるため増量が必要である。

✧嘔吐，下痢などの消化器症状はほぼ間違いなく増量を必要とする状態。

◇生理的用量のプレドニゾロンは消化器系潰瘍を引き起こさない。

急性副腎不全(アジソンクリーゼ：Adison's crisis)の治療

アジソンクリーゼは即座に生命に関わる病態で，迅速な医療介入を必要とする。

1．補液療法(最重要療法)

急性副腎不全における初期の主要な治療目標は，循環血液量減少，電解質異常(特に高K，低Na)，低血糖，酸－塩基平衡の異常，グルココルチコイド・ミネラルコルチコイド欠乏症の改善である。最優先すべき治療は循環血液量の正常化および組織灌流の改善である。したがって，電解質異常などを中心とした診断が確定したら，早急に静脈内留置カテーテルを留置し補液療法を開始する。

・第一選択の輸液剤は，0.9%の生理的食塩水で，輸液のスピードはショック時の初期用量(90 mL/kg/hr)で開始し，15～20分ごとに犬の状態を再評価しながら調節(徐々にスピードを遅く)する。生理食塩水は，高K血症を希釈し，低Na血症を改善すると同時に腎血流量を増加させて糸球体濾過率を改善させる。Kを含む乳酸リンゲルなどの平衡電解質補液剤を投与することは，一般的に推奨されていない。

➢一部の臨床獣医師は乳酸リンゲル液(LRS)適用を是認している。Kの含有量の比較的少ないLRSはK補正能をある程度もち，さらに0.9%生理食塩液に比べアシドーシスからの改善が早い。

➢循環血液量減少性ショック状態にある犬で，特に低Alb血症を併発している場合は膠質輸液剤(ヘスパンダー®輸液：フレゼニウスカービ ジャパン㈱，など)が使用されることがある。5～10 mL/kgのボーラス投与を晶質輸液剤の急速投与と併用することで，重度の循環血液量減少からの改善が期待される。

➢高浸透圧性のNaCl投与は禁忌である。

・重度の低血糖が確認された場合には，50%ブドウ糖液0.9%生理食塩液(1：1)混合液(25%ブドウ糖入り生食液)を1 mL/kgの用量で静脈内にボーラス投与し，その後は1.25～5.0%を含む晶質輸液剤を血糖値が安定するまで継続投与する。

2．Na補正における過剰補正症候群に注意

血中Na濃度の急激な補正(130～135 mEq/Lに補正)は脳浮腫を引き起こす可能性があるため，1日の上昇限度を15 mEq/L/day以内とする。電解質補正(Na)が順調に進んでいるにもかかわらず神経症状の改善が認められない場合は，Naの急速低下による脳浮腫を考慮する必要がある[14]。

3．グルココルチコイドの補充

急性副腎不全時に投与するグルココルチコイド製剤は，水溶性で適宜に補充(静脈内または持続点滴のラインから)できるものが望ましい。リン酸デキサメサゾンNa，コハク酸メチルプレドニゾロンNa，コハク酸ヒドロコルチゾンNaなどが繁用されているが，ACTH刺激試験前に利用可能なグルココルチコイド製剤はデキサメサゾンに限定される。したがってアジソン病を疑う症例にはデキサメサゾンの使用が推奨される。デキサメサゾンの初期用量は0.25 mg/kg，IVが推奨される。デキサメサゾンはプレドニゾロンの7～8倍のグルココルチコイド作用を有するため，0.25 mg/kgはプレドニゾロンの2 mg/kgに相当する。用法・用量は表6を参照してほしい。

4．グルココルチコイド製剤投与によるACTH刺激試験への影響

デキサメサゾンとトリアムシノロンはコルチゾール検査系との交差反応を示さないが，負のフィードバック機構によってACTHの分泌を抑制することによりACTH刺激試験による副腎皮質の反応性を一定レベ

ルまで低下させる可能性が高い。0.1 mg/kg のデキサメサゾンを単回投与するだけで ACTH に対するコルチゾールの反応を 3 日以上持続的に低下させる。ただし，デキサメサゾンを 1 回投与した程度では，ACTH 刺激後のコルチゾール濃度をアジソン病で認められるような，2 μg/dL 以下のレベルまで低下させることはない。デキサメサゾンを複数回投与してしまうと ACTH 刺激に対する反応性の低下は持続的になり，ACTH 刺激試験による適正な評価ができなくなる。

5．DOCP (desoxycorticosterone pivalate：ピバル酸デソキシコルチコステロン)

DOCP は慢性期または維持療法として利用されるが，急性期の治療としても効果的である。ACTH 刺激試験でアジソン病の診断が確定したら，即座に投与することが推奨されている。ミネラルコルチコイドの補充において経口剤のフルドロコルチゾンは即効性が望めないが，DOCP は筋肉注射することで即効性が期待できる[5]。

6．低血糖がある場合

もしも低血糖症を併発している場合は，生理食塩水に 50％のブドウ糖を 5 ％ブドウ糖液になるように調合(生理食塩水 1 L に対して 50％ブドウ糖を 110 mL 添加する)して投与する。救急状態の循環血液量が減少している動物に単独で 5 ％ブドウ糖液を投与すると，ブドウ糖は急速に重炭酸と水に代謝されて低張液に変化し，循環血液量の増加作用を果たせなくなってしまうためである。

7．高 K 血症の補正

血清 K 濃度を補正する目的で特別な治療が必要になることはあまりない。K 濃度が極度に上昇した場合でも，0.9％生理食塩水による積極的な輸液量法を行えば，多くの場合に補正可能である。十分な補液療法により腎血流および糸球体濾過率が改善し，K の排泄が促進する。しかし，重度の高 K 血症(>9.0 mEq/L)や生命に関わるような不整脈(重度の徐脈，P 波の消失，固有心室調律など)が認められる場合には，適切な治療を行う必要がある。

8．グルコン酸 Ca (重度の心筋障害時のみ)

まれに致命的な徐脈や不整脈が現れた場合は特別な対処が必要となる。8.5％のグルコン酸 Ca (カルチコール注射液)を犬で 2 ～ 10 mL/kg，10 ～ 15 分かけてゆっくり静脈内投与すると，高 K 血症に起因する心筋の障害作用を防止することができる。グルコン酸 Ca は K 濃度を低下させる作用はなく心筋を保護することが主な作用である。この作用は投与後 10 ～ 30 分程度持続する。

9．レギュラーインスリン療法(重度の高 K 血症時のみ)

補液療法などで十分に高 K 血症が改善しない場合に，K 濃度を迅速に低下させる目的でレギュラーインスリンを投与する方法がある。インスリンは K の細胞内への取り込みを促進させる。

一般に 0.5 ～ 1.5 U/kg のレギュラーインスリンを静脈内に投与し，同時に 1 U のインスリンに対して 2 g のブドウ糖を同時に点滴できるように調節する(低血糖を防止するため)。この場合，30～60 分ごとに血糖値をモニタリングし，低血糖が起きていないかを確認し，必要に応じてブドウ糖を補充する。

■参考文献

1) Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med/American College of Veterinary Internal Medicine*. 21 (6)：1168-1173, 2007.

2) Bates JA, Shott S, Schall WD. Lower initial dose desoxycorticosterone pivalate for treatment of canine primary hypoadrenocorticism. *Aust Vet J*. 91 (3)：77-82. discussion 81-82, 2013.

3) Bovens C, Tennant K, Reeve J, et al. Use of basal serum cortisol concentration in the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 824 dogs including 21 dogs with hypoadrenocorticism (2005-2011). WSAVA/FECAVA/BSAVA World Congress, 2012.

4) Chapman PS, Kelly DF, Archer J, et al. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J small Anim Pract*. 45 (6)：307-310, 2004.

5) Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine 7th ED. Elsevier. Saunders. US. 2010.

6) Famula TR, Belanger JM, Oberbauer AM. Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *J Small Anim Pract*. 44 (1)：8-12, 2003.

7) Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, ed3. W. B. Saunders. Philadelphia. US. 2004.

8) Galac S, Buijtels JJ, Mol JA, et al. Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Vet J*. 183 (1)：75-80, 2010.

to family 動物の家族に伝えるポイント

- 自然発生のアジソン病は迅速な診断と適切な治療を行えばその予後は良好で，良質な生活とともに天寿を全うできる可能性が高いが，終世適切な投薬と定期検診を継続することが条件となる。
- 短期間の休薬では顕著な臨床症状の悪化を示さないため，家族は投薬の継続に対して時間の経過とともに徐々に消極的になりがちである。フルドロコルチゾンの内服を怠ったり，DOCP の定期注射のインターバルを無視して延長するなどすると，ある日突然アジソンクリーゼを発症し，生命に関わる可能性があることを日頃より(定期検診時など)反復して指導する必要がある。

to senior 高齢の動物への配慮

- 慢性期のアジソン病は適切な維持療法によって予後は比較的良好で，長期に生存することも期待できる。
- 通常は，毎日一定レベルの生理的必要量の外因性グルココルチコイドを補充するが，強いストレス環境に置かれると生理的用量では十分対応できない可能性がある。アジソン病の高齢動物を旅行に連れて行く場合，多人数の来客がある場合，ペットホテルに預ける場合など強いストレスの負荷が予想される場合は，平常用量よりグルココルチコイドを増量(1.5 倍～2 倍)する必要がある。

to VN VN に指導する時のポイント

- VN にアジソン病の臨床症状を説明する場合，倦怠感・沈鬱，食欲の低下・不振，嘔吐，体重減少，下痢など他の疾患においても日常的によく認められる臨床症状が主体で，非常に臨床上鑑別の難しい病気であることを理解させる。
- 最もわかりやすい臨床検査上の特徴は，アルドステロンという電解質をコントロールするために重要なホルモンの欠乏によって低 Na と高 K 血症などが起こることである，と伝える。ショック状態で来院した動物の検査において，もしも電解質異常が認められた場合には，この疾患の可能性が高いが，まれに電解質異常を示さないアジソン病も存在することも必ず付け加えて説明する。
- 他の多くの内分泌疾患にも共通するポイントではあるが，時々治療薬を投与するのを忘れても臨床症状の変化がすぐに表れないため，家族が投薬や検査を割愛したがる傾向にある。そのような状況で強いストレスが犬に負荷されると，急性副腎不全に発展して生命に関わることを伝え，家族からそのような相談を受けたら投薬や検査の継続の重要性を上手に説明するよう指導する。

9) Hughes AM, Bannasch DL, Kellett K, et al. Examination of candidate genes for hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Vet J.* 187 (2) : 212-216, 2011.

10) Hughes AM, Jokinen P, Bannasch DL, et al. Association of a dog leukocyte antigen class II haplotype with hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Tissue Antigens.* 75 (6) : 684-690, 2010.

11) Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, et al. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 231 (3) : 407-412, 2007.

12) Kelch WJ, Lynn RC, Smith CA, New JC. Canine Hypoadrenocorticism (Addison's Disease). *Compend Contin Educ Pract Vet.* 20 (8) : 921-935. 40, 1998.

13) Lathan P, Tyler J. Canine Hypoadrenocorticism: Diagnosis and Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 27 (2) : 110-120, 2005.

14) Lathan P, Tyler J. Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis and Clinical Features. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 27 (2). 2005.

15) Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG et al. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 231 (3) ; 413-416, 2007.

16) Massey J, Boag A, Short AD, et al. MHC class II association study in eight breeds of dog with hypoadrenocorticism. *Immunogenetics.* 65 (4) : 291-297, 2013.

17) McGonigle KM, Randolph JF, Center SA, et al. Mineralocorticoid before glucocorticoid deficiency in a dog with primary hypoadrenocorticism and hypothyroidism. *J Am Animl Hospl Assoc.* 49 (1) : 54-57, 2013.

18) Mooney CT, Peterson M. Manual of Canine and Feline Endocrinology, 4th ED. BSAVA. 2012.

19) Nelson RW, Couto CG, et al. Small Animal Internal Medicine, 4th ED. Mosby. US. 2009.

20) Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993) . *J Am Vet Assoc.* 208 (1) : 85-91, 1996.

21) Rand J, Behrend E, Gunn-Moore D, et al. Clinical Endocrinology of Companion Animals. Wiley-Blackwell. US. 2013.

22) Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl N, Wenger M, et al. Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *The Veterinary Rec.* 17 ; 160 (7) : 219-224, 2007.

23) Richartz J, Neiger R. Hypoadrenocorticism without classic electrolyte abnormalities in seven dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 39 (3) : 163-169, 2011.

24) Robin Reid, Fiona Roberts, Elaine MacDuff, Pathology Illustrated. Elsevier Health Sciences. UK. 2005.

25) Takahiro Teshima, Yasushi Hara, Susumu Takekoshi, et al. Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Dmest Anim Endocrinol.* 36 (1) : 32-44, 2009.

26) Willard MD, Tvedten H. Small Animal Clinical Diagnosi by Laboratory Methods, 4th ED. Saunders. US. 2004.

27) 小原公成．犬の副腎皮質機能低下症 12 例における回顧的調査．*JVM.* 56 (5) : 369-372, 2003.

28) 土居明瑛希子，鯨岡昌裕，難波信一ほか．犬の副腎皮質機能低下症 11 例における回顧的研究．平成 24 年度神奈川県獣医師会学術症例発表会抄録 2012.