

内分泌疾患の維持・管理 ③

犬の甲状腺機能低下症の診断

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

日本における犬の甲状腺機能低下症の臨床は、おそらくここ4～5年の間に急速に一般化した分野のひとつと考えられる。犬のT4, fT4, cTSHのコマーシャル・ラボ・サービス(アイデックス検査センター)が開始されたことにより、日本でもこの疾病の診断が非常に容易になり、急速に普及した。それまでは、シグマ(シグマアルドリッチ ジャパン(株))のTSH試薬を利用したTSH刺激試験が唯一の確定診断法であり、内分泌疾患に対して非常に熱心な一部の臨床獣医師以外は、軽度な甲状腺機能低下症の診断はできなかったのである。

犬の甲状腺機能低下症の発症率は0.2～0.8%と報告されているが、甲状腺機能検査法の進歩に伴い、診断率はさらに増加傾向にある^{1,2)}。従来は、いわゆる典型的な皮膚病変(図①)が甲状腺機能低下症の特徴的臨床徴候とされていたが、近年は肥満、不活発、高脂血症、貧血などが主な臨床徴候といわれるようになってきた。また、症状が発現する前(サブクリニカル)に診断することも可能となった。

犬の甲状腺の機能検査は、T4, fT4, cTSHの3つのホルモン濃度を測定し、そのバランスを評価することによりほぼ確実に診断できる。つまり一般の臨床獣医師が、気軽にしかも簡便に甲状腺機能低下症を診断できる時代となったのである。

犬の甲状腺機能低下症は、確定診断して甲状腺ホルモ

ン製剤の補充療法を開始すれば、治療反応は非常に良好で、維持管理も比較的容易であり、糖尿病のような厳格なモニタリングも必要ない。また生涯にわたって治療の継続が必要であるため、動物病院の経営的側面からも、この病気をきわめることはメリットがあると考えられる。本稿では、甲状腺機能低下症の主な検査法の概要を解説する。

各甲状腺ホルモン検査の意義と概略

ホルモン定量検査は、他の検査にくらべて一般的に高価である。飼い主への金銭的負担を抑えながら的確な診断を行うためには、無駄な検査を省く必要がある。

犬の甲状腺機能に関連した血液検査は、下記に示すように多種多様で、それぞれの検査項目がどのような意義を持っているかを熟知することにより、最小限の項目で効率よく正確な診断を導くことが可能となる。

1. 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項目として、最も重要な検査である。臨床徴候などから本疾患を疑った場合は、まずこの検査を実施する。診断キット(アイデックス・ヴェットテスト用T4測定キット、スナップT4: 図②参照)が市販されたことにより、院内検査が可能となり、中齢犬以上のスクリーニング検査での必須項目にもなりつつある。



図① 古典的な、典型的皮膚症状を示すアイリッシュ・セッター

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リザーバーの役割を果たしているが、血清蛋白と結合しているときのT4自体に生物学的活性はない。

T4の検査結果を評価する上で、注意しなければならない重要なポイントは、多くの測定法で抗甲状腺自己抗体をT4と誤認し、誤った高値を示すことがあることである。T4値の測定結果が参考基準値であっても、臨床徴候や関連した臨床検査のデータが強く甲状腺機能低下症を示唆している場合は、fT4、cTSHの測定という次のステップへ進み、確定診断をする必要がある(表①)。

T4は甲状腺以外の各種の疾患で低値を示すことが多いので、T4を単独で測定し、低値を示したとしても甲状腺

機能低下症ではないことがしばしばある。

2. 血清総T3(トリヨードサイロニン)

犬の甲状腺機能低下症のスクリーニング検査に際して、T3を測定することは現在ほとんどない。しばしば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(表②)。なぜならば正常犬と甲状腺機能低下症の犬の間にほとんど有意差が認められないためである(図②)。

末梢組織の要求量に応じT4はT3およびrT3に随時変換されるが、甲状腺機能低下症ではT4からT3への変換が代償性に亢進し、末梢血中のT3濃度が上昇することが有意差の認められない大きな要因となっている。

表① 甲状腺機能低下症を疑う犬の血清サイロキシン(T4)と遊離 T4 (fT4) の評価

T4 (μg/dl)	fT4 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	可能性無し
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 and Nelson. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction 3rd Ed.⁵⁾

3. rT3 (リバース T3)

ヒトでは、rT3 は甲状腺正常疾患群： euthyroid (甲状腺機能は正常で、甲状腺以外の疾患で基礎 T4 値が見かけ上低下している疾患群) で上昇するので、rT3 検査の意義が認められているが、犬での測定意義は確定していない。

4. fT4 (遊離 T4, フリー T4)

平衡透析法 (ED) による fT4 は甲状腺の機能を最も的確に評価できる検査項目である。甲状腺から分泌された T4 のおよそ 99% が蛋白と結合して循環血液中に存在し、残りの約 1% が蛋白と結合しない状態 (fT4) にある。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。このため、fT4 は単独で測定しても 90~95% の精度がある。

循環血液中にある fT4 は T4 の総量の 100 分の 1 程度と非常に微量であるため、高精度の測定法が要求される。fT4 の測定は、ラジオイムノアッセイ法 (RIA) と平衡透析法 (ED) の 2 種類に大別される。RIA による fT4 値 (fT4 RIAs) は平衡透析法による fT4 値 (fT4 ED) に比べて、一般に信頼性が低い。fT4 RIAs を支持する文献も散見されるが、著者は fT4 ED を採用した検査所に依頼することをお勧めする^{3, 4)}。図③、図④はそれぞれ、RIA 法と ED 法による健康犬、甲状腺機能低下症、皮膚病を持つ甲状腺正常犬の 3 群の比較である。ED 法は甲状腺機能低下症群と他の 2 群を明確に区別可能であるが、RIA 法は各群間でのオーバーラップが認められる (図①)。

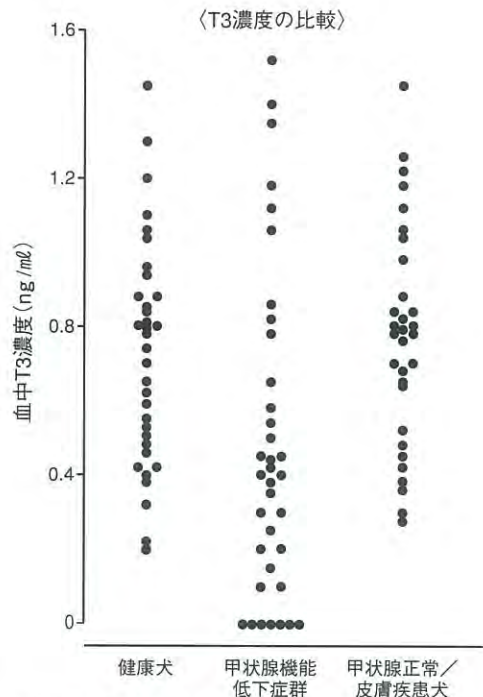
生物学的に活性のある fT4 は T4 のように各種の因子による影響を受けにくいいため、甲状腺機能低下症の確定診断を行う上で最も重要な検査である。

表② 各甲状腺ホルモン検査の感度および特異性。各甲状腺関連ホルモンの中で、fT4 が最も信頼性が高い (高精度) 検査であることが分かる。また、T4 と fT4 を組み合わせて判定するとさらに的確な診断が得られる

	T4	T3	fT4ED	cTSH	T4+fT4
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、陰性と判定できる確率、精度：感度・精度を総合判定した総合的診断性能

Peterson, M, E et.al. Measurement of Serum TT4, T3, fT4&cTSH Concentrations for diagnosis of Hypothyroidism in Dogs. J Am Vet Med, Assoc 1997, 211:1396-1402

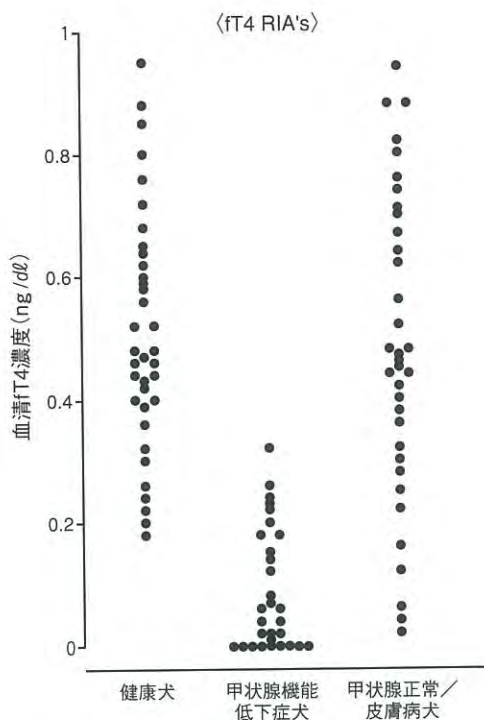


Feldman and Nelson. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction 3rd Ed.⁵⁾

図② 健康犬、甲状腺機能低下症犬、甲状腺正常/皮膚疾患犬における T3 濃度の比較。3 群間での有意差は認められない

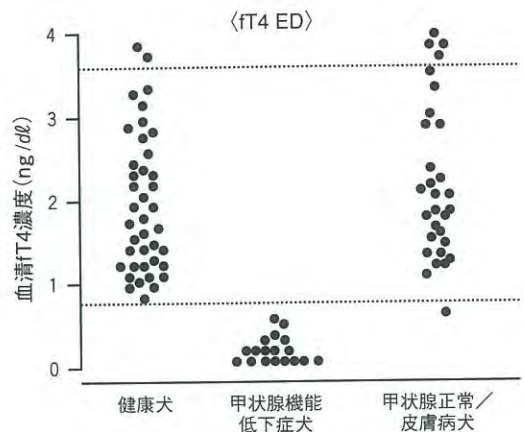
5. cTSH (犬の内因性 TSH) の測定

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、末梢のホルモン濃度低下性のフィードバックにより、TSH の分泌が亢進する (図⑤)。ヒトでは甲状腺機能低下症の重要な診断基準であり、特に二次性・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



Feldman and Nelson. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction 3rd Ed.⁵⁾

図3 健康犬、甲状腺機能低下症犬、甲状腺正常/皮膚病犬を対象としたfT4 RIAの測定データ。この3群間での測定値のオーバーラップに注目



Feldman and Nelson. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction 3rd Ed.⁵⁾

図4 健康犬、甲状腺機能低下症犬、甲状腺正常/皮膚病犬を対象とした平衡透析法によるfT4の測定データ。各群間での測定値が明確に分かれていることに注目。点線は正常地の上限および下限を示す

要な検査項目となる(表②)。

例えば、T4およびfT4が参考基準値の下限であるが、cTSHが上昇している場合。これは、今はまだどうにか頑張らなくて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きてしまうようなサブクリニカルな状態と判断できる。

6. 抗甲状腺ホルモン抗体の測定

抗サイログロブリン抗体、抗T4、抗T3抗体などがあるが、現在日本のコマーシャルラボでは検査できない。犬の甲状腺機能低下症の多くは、リンパ球性甲状腺炎と関連があり、本抗体を有する犬は成長に伴い甲状腺機能低下症に発展する遺伝的素因を持つ可能性がある。

甲状腺は予備能力が高く、甲状腺組織の障害が重度に進展しない限り甲状腺機能低下症の症状を示さない。アメリカでは、ゴールデン・レトリバーのような好発犬種は若齢時より本検査を実施し、発症前に抗体の存在を確認して早期診断・治療に役立てている。また、抗体陽性の犬は繁殖を行わないように指導される。しかし甲状腺機能低下症と診断されたときには、既に抗体価は低下している場合が多く、抗体陽性率は甲状腺機能低下症の症例の約60%とされている。

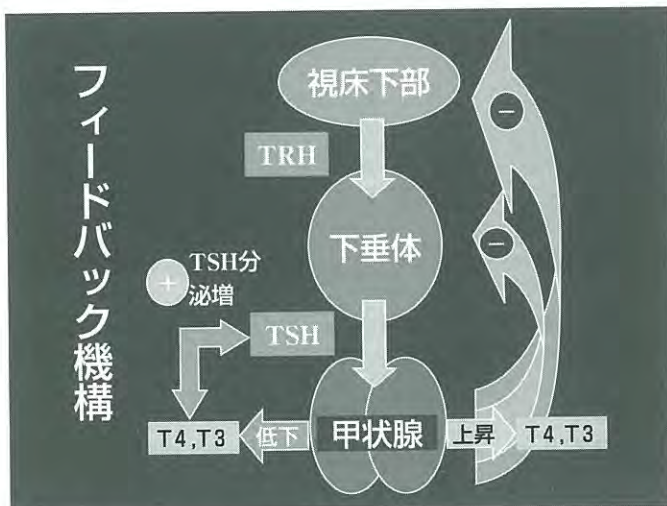


図5 TSHのフィードバック機構

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。多くの研究データを総合すると、甲状腺機能低下症の犬の20～25%はcTSH濃度が上昇しないとされている。しかし、T4、fT4(fT4 ED)と同時に測定することで診断率が格段に上昇するため、重

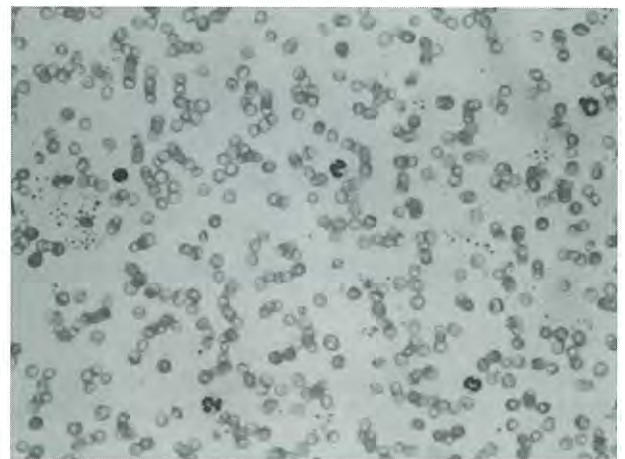
表③ 甲状腺機能低下症犬の典型的臨床徴候

代謝性	神経・筋
* 無気力 * 不活発 * 体重増加 寒冷不耐性 沈鬱	* 虚弱 ナックリング 運動失調 回転運動 前庭失調徴候 顔面神経麻痺 発作 喉頭麻痺
皮膚	目
* 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	角膜脂質沈着 角膜潰瘍 ぶどう膜炎
生殖機能	心臓血管系
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	徐脈 心不整脈
行動異常	消化器系
* 高頻度の徴候	食道運動障害 下痢 便秘
	血液学
	* 貧血 * 高脂血症 凝固障害



Snap T4 and SnapReader is a trademark or a registered trademark of IDEXX Laboratories, Inc. in the United States and/or other countries.

図⑥ 院内で T4 測定が可能なら、アイデックススヴェットテスト(上: T4 測定部分はオプションとなる)と血中サイロキシン(T4)測定キット、スナップ T4(下)



図⑦ 甲状腺機能低下症による非再生性貧血

T4, 遊離 T4(fT4), cTSH による甲状腺機能検査の進め方とその解釈

fT4 ED および cTSH による甲状腺機能低下症の診断手順の実際

実際の臨床では、まず甲状腺機能低下症を疑う臨床徴候に注目し(表③), 疑わしい場合は一般血液スクリーニング検査を行う。その結果貧血, 高脂血症などが認められた場合はさらに甲状腺ホルモンの基礎値(血清総 T4)を測定する。院内で T4 測定が可能な場合(図⑥)は、スクリーニング検査項目に入れておく。基礎 T4 が低値または、正常範囲内であっても以下に示すような検査所見上で、甲状腺機能低下症が疑える症例では、次に fT4 および cTSH の検査を行う。

【臨床徴候】

甲状腺機能低下症診断の最も重要な初期診断手順は、臨床徴候からの鑑別である。典型的皮膚症状(図①)以外のポイントは、肥満傾向, 運動性の低下, 傾眠, 四肢が何となくブルブル震える(筋肉の虚弱)などである(表③)。

【赤血球系検査所見】

犬の甲状腺機能低下症では、参考基準値下限前後の非再生性貧血が認められることが多い。臨床徴候が甲状腺機能低下症と一致している場合は、診断上重要な要素となる。一般に重度の貧血になることはない(図⑦)。

【血液化学検査所見】

総コレステロール(TCho)値やトリグリセライド(TG)

表④ アイデックス検査サービス甲状腺ホルモン検査料金表

個別検査項目	検体量	保存	所要日数*	会員料金	参考基準値	単位	検査方法
T4	血清0.5ml	冷蔵または凍結	0～1	¥3,000	0.5～3.5	μ/dl	化学発光酵素免疫測定法
fT4	血清0.5ml	冷蔵または凍結	5～10	¥6,000	6～40	pmol/l	平衡透析法
cTSH	血清0.3ml	冷蔵または凍結	5～10	¥8,000	0.02～0.32	ng/dl	化学発光酵素免疫測定法

*所用日数は検体到着後

表⑤ アイデックス検査サービス甲状腺ホルモン検査セット料金表(サイロイドセット)

個別検査項目	検体量	保存	所要日数	会員料金	備考
サイロイドセット1 (T4,fT4)	血清1.0ml	冷蔵または凍結	5～10	¥8,000	*T4, cTSHは検査結果を0～1日で報告可能
サイロイドセット2 (fT4,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 (T4,FT4,cTSH)	血清1.3ml	冷蔵または凍結	5～10	¥15,000	

値の上昇が認められた場合、クッシング症候群や他の原因との鑑別も必要となるが、同時に甲状腺機能低下症を疑う臨床徴候がある場合は、かなりの確率で甲状腺機能低下症である可能性が高い。ただし、血清脂質の測定は、空腹時に行わないと正確な評価はできない(食後高脂血症)ので注意が必要である。犬の甲状腺機能低下症では、TCho値とTG値が両方上昇する場合と、どちらか一方だけ上昇する場合がある。したがって、どちらか一方でも上昇していれば指標となる。

【T4の測定】

臨床徴候、血液化学検査、血液検査によって甲状腺機能低下症を疑える証拠がそろったら、次にT4を測定する。ヴェットテストのT4測定キットがある場合は、即座に判定可能である。T4検査の料金は、一般に1項目3,000円で結果は日曜を挟まなければ、1～2日で判明する(表④)。

【fT4EDとcTSHの測定】

古い教科書ではTSH刺激試験が確定診断法として紹介されているが、現在この検査は一般的に行われていない。現在は、T4、fT4、cTSHの3項目を測定して、その検査結果に基づいて確定診断を行うことが主流である。この3項目の検査はアイデックス検査サービスで検査可能である。同時に測定する場合は、サイロイドセットとという割引料金があるが、3項目同時に測定すると原価が15,000円と高額になるため、飼い主の同意を得る必要がある(表⑤)。

fT4 EDは、自己抗体の影響を受けにくいいため診断精度が高く、fT4 EDを単独で測定した場合の精度は95%程度

ある。fT4 EDとcTSHを組み合わせれば診断精度は98%に達する。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、fT4 EDと組み合わせることでの診断精度が高くなる。したがって、この組み合わせが現時点での最良の診断方法といえる。

つまり、T4、fT4、cTSHのサイロイドセット3を測定すると、診断精度は98%に達し、誰でも簡単に甲状腺機能低下症が診断できることになるのである(表①、表②)。

まとめ

甲状腺機能低下症を確定診断するには、多少の経験が必要だが、その多くは基本的なポイントを押さえれば比較的容易である。すなわちT4、fT4、cTSHの3項目のホルモン濃度を測定し、それぞれの測定値を評価することである。多くの犬の甲状腺機能低下症は、T4、fT4が参考基準値以下に低下し、cTSHが上昇しているため容易に診断できる(表④)。しかし、少数ではあるがこの基準に合致しないことがあり、その場合はこれらのホルモンの特性を理解して評価する必要がある。例えば、T4は参考基準値内だがfT4が低下しているときは、このT4値は抗甲状腺ホルモン抗体の影響を受けて、誤った高値を示している可能性があり、同時にcTSHの上昇もみられれば、ほぼ疑いなく甲状腺機能低下症と診断できる。また、fT4が参考基準値の下限ぎりぎりであるがcTSHが上

昇している場合は、甲状腺機能がそろそろ限界に近付いていて、症状が軽度であるか、近い将来低下症に発展するようなサブクリニカルな状態であることが想像できる。また、T4、fT4は低値であるが、cTSHが上昇していない場合は、2次性、3次性の甲状腺機能低下症を考慮する必要がある。

犬の甲状腺機能低下症は、臨床徴候とT4値の結果で仮診断し、試験的ホルモン補充療法を開始することで、診断的治療が行われていることも多い。しかしホルモン補充療法を中止しても1～2カ月間はあまり顕著な肉眼的変化を実感できないほど症状が緩慢な疾患であるため、往々にして飼い主が勝手に内服を中止してしまうことがある。このような場合、獣医師が確定診断を済ませていないと、厳然とした態度で投薬継続を指導できないので、是非本稿で紹介した、T4、fT4、cTSHによる確定診断の実施を励行するよう期待する。

■参考文献

1. Panciera DL: Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992), J Am Vet Med Assoc 204:761, 1994.
2. Dixon RM et al: Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism, Vet Rec 145:481, 1999.
3. Peterson ME et al: Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs, J Am Vet Med Assoc 211:1396, 1997.
4. Dixon RM, Mooney CT: Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism, J Small Anim Pract 40:72, 1999.
5. Feldman & Nelson : Canine & Feline Endocrinology & Reproduction Third Edition, Saunders, 2004.

今回のまとめ

- 皮膚症状以外の甲状腺機能低下症に特徴的な臨床症状を十分熟知し、かつ検査法に精通することにより、早期かつ軽度の甲状腺機能低下症の診断・治療が可能となり、臨床的意義の高い疾患となる。
- 甲状腺機能低下症は臨床症状や臨床検査に際し、真の甲状腺機能低下症群と甲状腺正常疾患群との間にしばしば不明確なオーバーラップがあり、確定診断を非常に複雑にしている。
- 甲状腺機能低下症の診断法を理解するには、各検査項目の意義を正確に理解する必要がある。
- 血清総サイロキシン(T4)値の測定は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。
- 甲状腺機能低下症を疑う臨床徴候に注目し、疑わしい場合は一般スクリーニング検査を行い、貧血、高コレステロール血症などが認められた場合甲状腺ホルモンの基礎値(血清総T4)を測定する。
- T4値が $1 \mu\text{g/dl}$ 以下の場合、甲状腺機能低下症の可能性が高い。T4値が1.5以下で、甲状腺機能低下症が強く疑われる場合は詳細な検査(fT4・cTSHなど)が必要となる。
- fT4の測定はラジオイムノアッセイ(RIA)より平衡透析法(ED)が好ましい。
- 甲状腺ホルモンの分泌は主に下垂体からの甲状腺刺激ホルモン(TSH)によって調節されている。甲状腺機能低下症では末梢における甲状腺ホルモン濃度の低下に対するフィードバックによってTSHの分泌が亢進するため、血中TSHが上昇する。
- 甲状腺は予備能力が高く、甲状腺組織の障害が重度に進展しない限り甲状腺機能低下症の症状を示さない。甲状腺機能診断法の進歩・普及により、重度の臨床症状に発展する前に治療が開始されるようになった。