

犬の甲状腺機能低下症

たけうち動物病院
竹内和義

アドバイス

犬の甲状腺機能低下症は、甲状腺組織の機能障害から甲状腺ホルモン(レボサイロキシン： T_4 およびトリヨードサイロニン： T_3)の合成および分泌能が低下することで、甲状腺ホルモン欠乏に起因するさまざまな臨床症状を呈する全身性疾患である。日常の臨床で我々獣医師が遭遇する、犬の甲状腺機能低下症のほぼ95%は原発性甲状腺機能低下症である。原発性甲状腺機能低下症は病理組織学的にリンパ球性甲状腺炎と特発性甲状腺萎縮に大別されるが、両者とも最終的に循環血液中の甲状腺ホルモン濃度の低下に至って同様の症状を示すため、臨床的に鑑別する必要性はない⁹⁾。

甲状腺機能低下症の診断は、その曖昧ながらも特徴的ないくつかの臨床症状(肥満、運動不耐性、内分泌性脱毛など)および一般臨床検査所見(軽度の貧血と高コレステロール血症など)から甲状腺機能低下症を疑い、甲状腺ホルモン検査を実施して確定することが多い。臨床症状や身体検査所見のみで甲状腺機能低下症を確定診断することはできないが、ホルモン検査は比較的高価な検査であるため、臨床獣医師は甲状腺機能低下症の臨床的特徴をよく把握(イメージをしっかりとつこと)して、効率の良い検査を行うことが重要である。また、甲状腺機能低下症は明確な臨床症状が欠如しているため、家族が自主的に診断を依頼するケースは比較的少なく、定期健康診断で偶然診断されることが多い。したがって、中齢以降の定期健康診断においてはルーチンな血清総 T_4 値(TT₄)測定が定式化されつつある。

病態と診断

1. 臨床症状

甲状腺機能低下症の診断手順の中で最も重要な要素は「臨床症状」である。甲状腺機能低下症を疑う臨床症状が認められない場合、内分泌疾患全般に共通する概念として、臨床検査上の異常が認められても、確定診断や治療を急がないことが重要な概念である。甲状腺ホルモンは生体の代謝を活発に促進させる「触媒」のような働きを有し、そのホルモン作用の異常は全身の代謝性障害、皮膚被毛の異常、循環器系への作用、生殖器系への作用など多岐にわたる。

(1) 代謝性障害

甲状腺機能低下症における特徴的な臨床症状の中で、近年最も重要視されているのが「肥満」傾向である。カロリー制限を行っても肥満が解消されない原因の中には、かなりの確率で甲状腺機能低下症が潜んでいる可能性がある。また、無気力、不活発も比較的特



図1 悲劇の顔(tragedy face)。

徴的な症状であるが、家族は犬の本来もつ性格や年齢のせいであると勘違いしているケースが多い(図1)。このような臨床症状は「体質」と受け止められやすいため、積極的に動物病院で診察を受けようと思わない。したがって、甲状腺機能低下症は「定期健康診断」によって偶発的に診断されることが比較的多い。

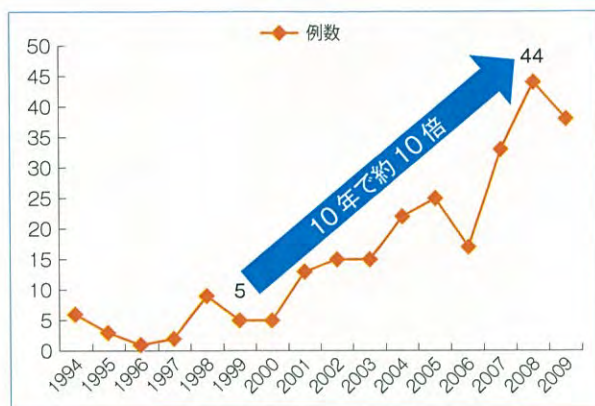


図2 甲状腺機能低下症発症数の推移例。

10年で甲状腺機能低下症は約10倍(1999年と2008年の比較)に増加。
 (多摩臨床研究会: 現多摩研式疾病統計研究会による調査結果より改変)



図3 艶のないカールした被毛。



図4 左右対称性脱毛

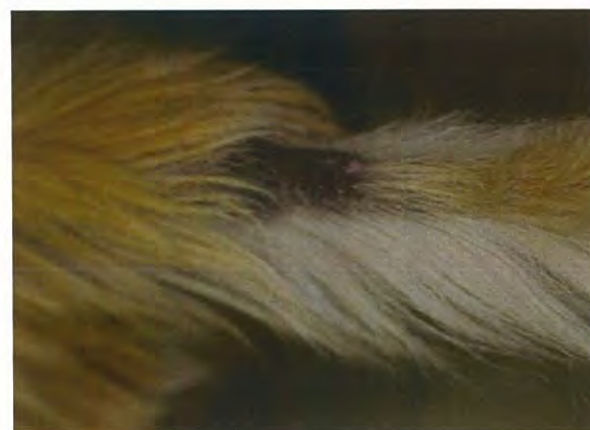


図5 尾根部の脱毛と色素沈着。

(2) 皮膚被毛の変化

従来、甲状腺機能低下症はクッシング症候群と並んで「ホルモン性脱毛」の代表的疾患として重要視されていた。内分泌検査が普及するまでは診断的治療として「甲状腺ホルモン製剤: チラージン® S錠など」を試験的に投与し、皮膚被毛の改善をもって確定診断されていた時代もあったが、本邦においても1990年代後半から動物専用の検査機関がホルモン検査サービスを開始し、一次診療の現場においても適正な診断が可能

になったことで診断率が急速に増加してきた(図2)。

甲状腺ホルモンの不足による皮膚被毛の変化の特徴はさまざまであるが、掻痒性のない左右対称性脱毛、艶のないパサパサした被毛、先端のカールした被毛、尾根部の脱毛および色素沈着、あるいは過剰にベトベトして粗剛な被毛、外陰部周囲の脱毛および色素沈着、鼻梁背部の脱毛と色素沈着などが挙げられる(図3~7)。

甲状腺機能低下症は免疫機能の低下を伴う。免疫機能低下に関連して、臨床的に重要な症状の1つに慢性の難治性外耳道炎がある。適切な治療を継続しても完治しにくい、または再発性の外耳道炎が認められる場合、甲状腺機能低下症を疑う必要性は十分にある。また、ワクチンなどの注射部位に起こる硬結やアブセス(膿瘍)形成なども甲状腺機能低下症に起因する組織代謝障害と免疫機能の低下が関与している可能性がある。



図6 鼻梁部の脱毛と色素沈着。



図7 会陰部の脱毛と色素沈着。

(3) 循環器系への作用

甲状腺ホルモンは、心筋収縮性の増強、心筋肥大化の促進、アドレナリン作用に対する感受性の増強など、心臓に対して直接的な作用を有する。甲状腺機能低下症になると、心筋の β 受容体が減少することにより、交感神経系の刺激に対する反応性が低下する。この結果、徐脈や心筋収縮性の低下(超音波検査上ではFSの低下)が起り、X線検査所見上では「小さめの心臓」として認められる¹⁾。

(4) 生殖器系への作用

雌犬における不妊症、無発情は未避妊犬においてよく認められる甲状腺機能低下症に特徴的な臨床症状の1つである。ただし避妊手術の普及に伴い、欧米や本邦の都市部における生殖器系の問題は減少傾向にある。

(5) その他の臨床症状

甲状腺機能低下症では末梢神経系に異常を認めることがある。日常臨床においてよく認められる特徴的な所見としては、「四肢が何となくブルブル震える」などの症状で、家族および獣医師からみて病的神経症状と認識しにくいレベルの症状も多い。

甲状腺機能低下症の多くは自己免疫性疾患(約半数

が自己免疫性甲状腺炎)であり、遺伝的に獲得した抗甲状腺抗体(主に抗サイログロブリン抗体)によって甲状腺濾胞が徐々に破壊され、75%以上の甲状腺濾胞が破壊されて初めて臨床症状が現れるとされている^{2,12,15)}。したがって、人の多腺性自己免疫症候群と同様に、アジソン病、重症筋無力症、糖尿病、上皮小体機能低下症などの自己免疫性疾患との合併症も考慮に入れる必要がある^{3,10,20)}。甲状腺機能低下症の約3%に後天性巨大食道症が認められるが、多くの場合で甲状腺機能低下症の治療を行うと症状は改善する(表1~3)^{11,14,17)}。

2. 臨床検査

甲状腺機能低下症を疑う臨床症状を認めた場合、第2ステップとして重要な検査が一般臨床検査(血液検査、血液化学検査)である。甲状腺機能低下症に伴う臨床症状の多くは非特異的であるため、比較的高価なホルモン検査に進む前に、一般血液検査によってホルモン検査の候補を絞り込む必要がある。一般臨床検査所見において最も注目すべきポイントは、軽度の貧血(参考基準値下限域)と高脂血症(高コレステロール、高トリグリセリド)である。著者の場合は、甲状腺機能低下症を疑う臨床症状を認めた場合、第2ステップとして一般臨床検査を行い、貧血と高コレステロール血症を

表1 多腺性自己免疫症候群(人)^{6, 10, 20)}

I 型	II 型(シュミット症候群)
<ul style="list-style-type: none"> ●発症年齢：3～5歳齢 ●HLA型：A28, A3, 女男比=1.4：1 ・副腎不全(67%) ・上皮小体機能低下症(76%) ・皮膚粘膜カンジダ症(73%) ・性腺機能不全(45%) ・自己免疫性甲状腺疾患(11%) ・インスリン依存性糖尿病(2～4%) ・重症筋無力症(みられない) ・吸収不良症候群(24%) 	<ul style="list-style-type: none"> ●発症年齢：成人期(30歳齢ピーク) ●HLA型：B8, DW3, DR3, DR4, 女男比=1.8：1.0 ・副腎不全(100%) ・自己免疫性甲状腺疾患(69%) ・インスリン依存性糖尿病(52%) ・性腺機能不全(4%) ・下垂体性尿崩症(まれ) ・下垂体機能低下症(まれ) ・重症筋無力症(発症率不明) ・吸収不良症候群(みられない)

表2 内分泌機能不全(単独・複合)の発生頻度⁶⁾。

内分泌疾患	発生数
インスリン依存性糖尿病 Insulin-dependent DM	153
原発性甲状腺機能低下症 Primary Hypothyroidism	124
原発性副腎皮質機能低下症 Primary Hypoadrenocorticism	72
原発性上皮小体機能低下症 Primary Hypoparathyroidism	13
糖尿病 & 甲状腺機能低下症 DM & Hypothyroidism	13
糖尿病 & 副腎皮質機能低下症 DM & Hypoadrenocorticism	9
副腎皮質機能低下症 & 甲状腺機能低下症 Hypo AD & Hypo TH	3
糖尿病 & 副腎皮質機能低下症 & 甲状腺機能低下症 DM & Hypo AD & Hypo TH	2
上皮小体機能低下症 & その他の内分泌機能不全 Hypopara TH & Other Endo	0

表3 225頭のアジソン病の犬⁶⁾。

- 甲状腺機能低下症 4% (9頭)
- 糖尿病 0.4% (1頭)
- 甲状腺機能低下症と糖尿病と上皮小体機能低下症 0.4% (1頭)

確認した後に第3ステップとして甲状腺ホルモン検査を実施して診断を確定している(図8)。

3. 甲状腺ホルモン検査

(1) 血清総T₄(TT₄：サイロキシン)

甲状腺機能低下症を疑う臨床症状が認められ、一般臨床検査において貧血と高コレステロール血症が認め

られた場合は、確定診断のために甲状腺ホルモン検査を実施する。

甲状腺濾胞で作られたT₄の約99%は血清蛋白と結合した形で末梢血液中を循環し、これらの分画(TT₄)は生物学的な活性をもたずに甲状腺ホルモンの備蓄として機能している(図9)。さまざまな甲状腺ホルモンの検査が臨床的に利用可能であるが、循環血液中のTT₄は全て甲状腺濾胞由来であるため、その測定は甲状腺濾胞の機能を適切に評価できる最も重要でかつ有用な検査方法である。したがって、臨床的に甲状腺機能低下症を疑った場合にはまずこのTT₄を測定する。

しかしながら、TT₄値はさまざまな非甲状腺疾患や薬物(グルココルチコイド、サルファ剤など)の影響を受けて低下する傾向がある(図10, 11)^{4, 5)}。また、抗T₄抗体をもつ個体においては、偽性の高値(またはま

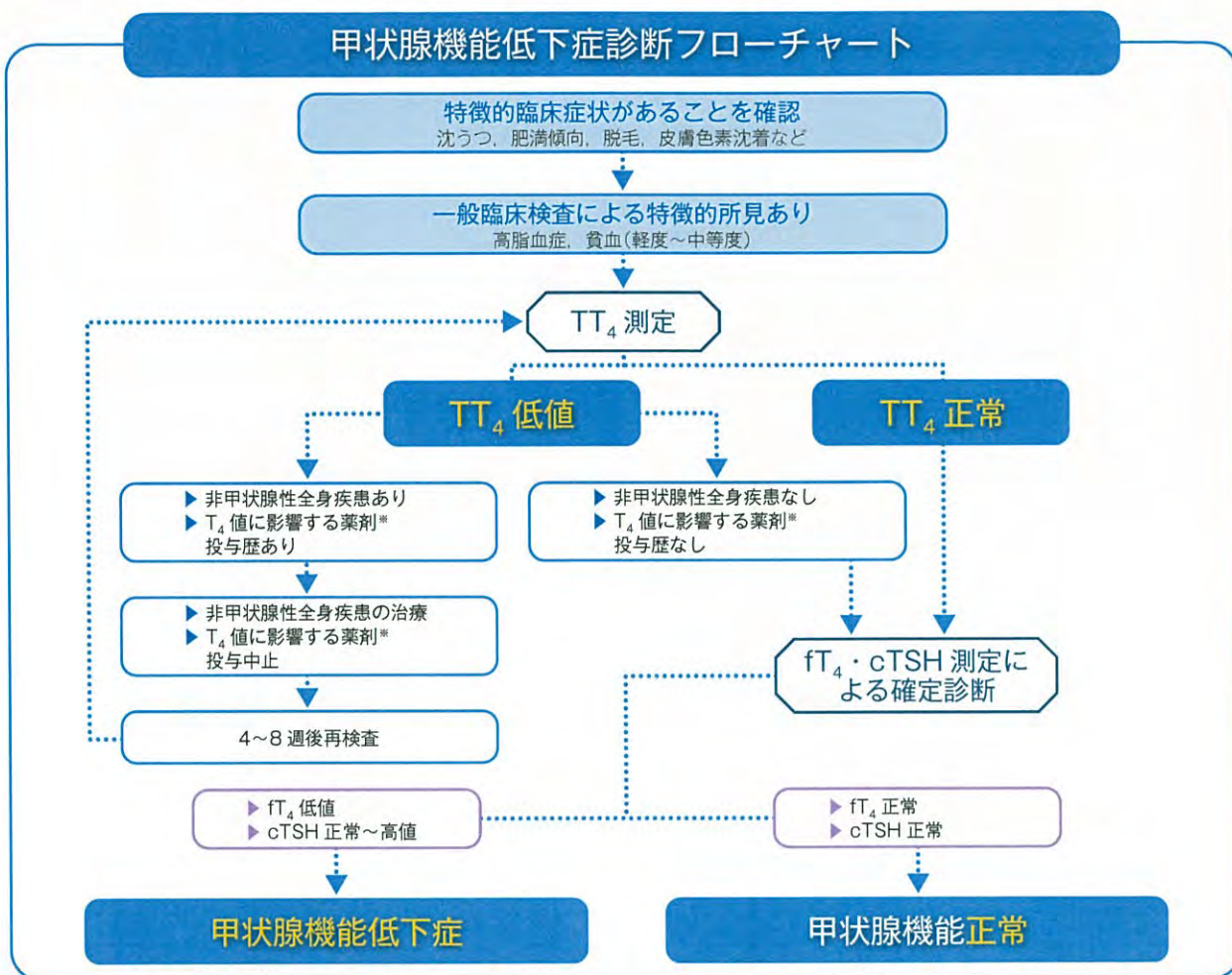


図8 甲状腺機能低下症の診断フローチャート。

※ T₄ に影響を与える薬剤
副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、バルビタール、フェニトイン、臭化カリウム、クロミプラミン、サルファ剤、プロプラノロール。

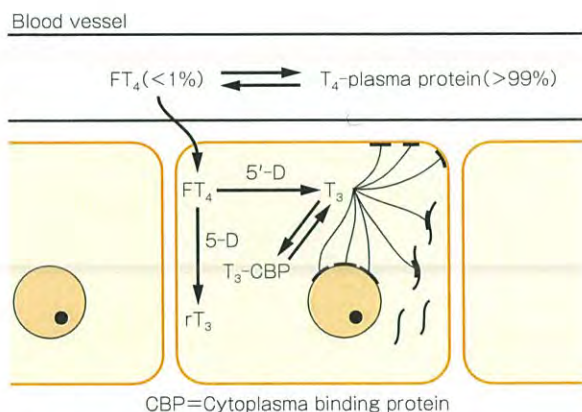


図9 T₄ と FT₄ 代謝図⁶⁾。

末梢血液中に循環する T₄ のおよそ 99% は蛋白と結合し、生物学的活性をもたない。蛋白と結合していない残りの約 1% が血清遊離 T₄ (FT₄) で、細胞内に侵入して生物学的に活性を発揮する。細胞室内に入った FT₄ は脱ヨード化酵素によって T₃ および rT₃ に変換されて細胞内で活性を発揮する。

れに低値)を示すことがある¹⁵⁾。

(2) 血清遊離 T₄ (FT₄)

前述のように、甲状腺機能低下症の診断において TT₄ 値単独で診断を行うと誤診を招く可能性がある^{7, 15)}。一方、血清遊離 T₄ (FT₄) は抗 T₄ 抗体や非甲状腺疾患の影響を受けにくいいため、TT₄ の測定に加えて FT₄ の測定を行うことによって診断精度がより高くなる。ただし、FT₄ も非甲状腺疾患の重症度に応じて低下することがある(図 10, 11)。

(3) 平衡透析法による FT₄ (FT₄ED)

FT₄ の測定法の中で最も信頼性の高い方法が平衡透

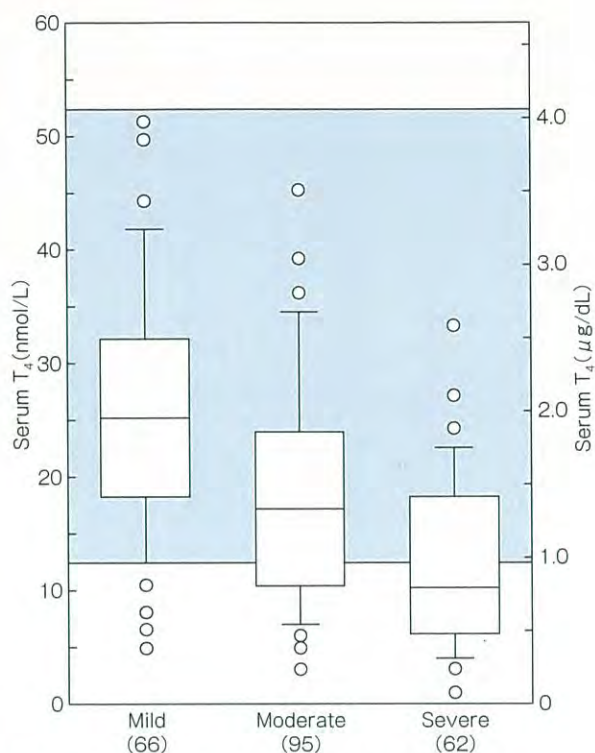


図 10 TT₄ 値の非甲状腺疾患による影響⁶⁾。

TT₄ 値はさまざまな非甲状腺疾患の影響を受けて低値を示す。この図は、非甲状腺疾患の重症度に比例して TT₄ が低下することを示している。軽度 (Mild) な非甲状腺疾患においては、TT₄ 値への影響はほとんどないが、中等度 (Moderate) および重度 (Severe) の非甲状腺疾患では影響を受けて TT₄ 値が有意に低下している。

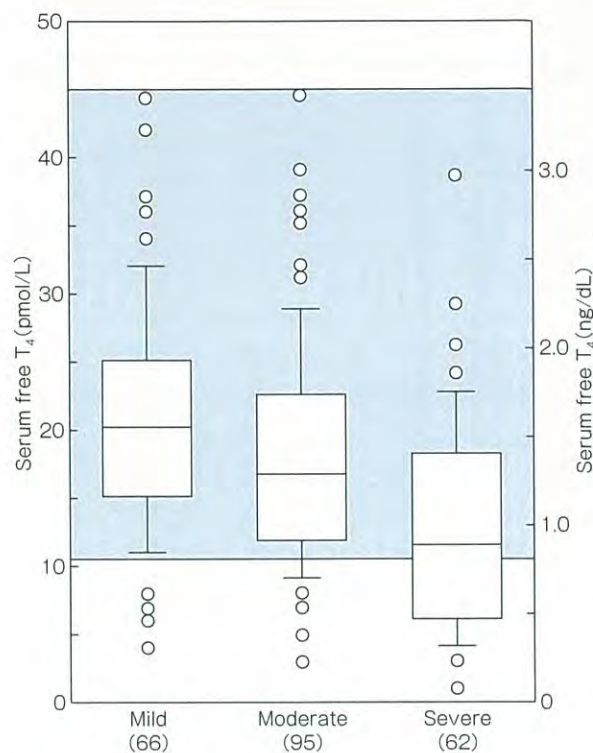


図 11 FT₄ の非甲状腺疾患による影響⁶⁾。

FT₄ は TT₄ より非甲状腺疾患の影響を受けにくい、重度の非甲状腺疾患では低下する傾向がある。

析法 (ED 法, 正確には RIA 改良型平衡透析法: Modified Equilibrium Dialysis) である。ED 法は、蛋白と結合していない FT₄ だけが通過できる透析膜を利用した検査法である。この検査は他の方法と比べて検査精度は高いが、時間と手間がかかるために検査の実施が可能な商業的機関が限定されている。RIA 法を用いることもあるが ED 法による FT₄ 検査は日本国内ではできない。現在アイデックスラボラトリーズがこの検査サービスを提供しているが、アメリカに検査を依頼する必要があるため、検査結果が戻るまでに最低でも 1~2 週間必要で、本邦の臨床の現場での応用は非実用的で非効率的である¹⁸⁾。FT₄ED は抗 T₄ 抗体の影響を受けにくいいため、ED 法以外の検査法による FT₄ 値に疑問 (T₄AA による偽性の高値) があるような症例での確認検査として利用価値が認められている (表 4)。

表 4 推奨される検査法の選び方。

FT ₄ 検査法	特徴	検査法の選択基準
FT ₄ CLEIA 法	<ul style="list-style-type: none"> 短時間で結果が出る。 検査費用が安価。 	<ul style="list-style-type: none"> 猫: ED 法との差はない。全てこちらでよい。 犬: 下欄に適合しない通常の診断に利用。
FT ₄ ED RIA 法	<ul style="list-style-type: none"> T₄AA の影響を受けにくい。 投薬や併発疾患の影響を受けにくい。 	<ul style="list-style-type: none"> 犬で T₄AA が存在する場合、重度の合併症がある場合。 T₄ 濃度に影響を受ける薬剤を投与中。 臨床的に甲状腺機能低下症の疑いが強いが CLEIA 法で否定された場合。

(4) 化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) による FT₄ 測定

従来まで FT₄ の測定は ED 法がゴールドスタンダードで、ED 法以外は信頼性が認められていなかった。2010 年よりアメリカおよび本邦でも ED 法に加え、検査結果が早く得られ、ED 法と遜色のない検査精度を実現した新しい CLEIA 法がアイデックスラボラトリーズにより利用可能となった。重度の非甲状腺

表5 アイデックスラボラトリーズによる新しいFT₄(CLEIA法)とFT₄(ED法)との比較。

	New FT ₄ -CLEIA	FT ₄ -ED
主な検査対象	獣医用に開発：獣医専用検査	人用に開発：獣医用に改良して利用
検査手法	化学発光酵素免疫測定法	ラジオイムノアッセイ
測定原理	光学的	放射線
自動化	可能	不可能
正確性	良好な再現性	再現性に乏しい*
インキュベーション時間	30分	18時間
検査結果報告までの時間	通常血液化学パネルと同時	7～14日(アメリカで検査を行うため)

*ここで言う「再現性に乏しい」とは、検査手技が煩雑で、どこでも簡単に同じ精度の検査結果が得られない、という意味で、ED法は厳密に行った場合には非常に信頼性が高い検査法で、犬と猫のFT₄検査法のゴールドスタンダードになっている。

表6 2つのFT₄検査法の参考基準値と特異性、正確度の比較表。

犬	New FT ₄ (CLEIA)	FT ₄ (ED)
参考基準値 (アイデックス)	7.7～38.6 pmol/L	9.0～47.4 pmol/L
健康犬の特異性	96%	88%
甲状腺機能低下症の 症状がある犬における 正確度	89%	91%*

*正確度において、本研究に用いられた犬のFT₄低値症例は、FT₄EDで低値を示した母集団を用いたためFT₄EDの方が有利になるバイアスがかけられている⁸⁾。

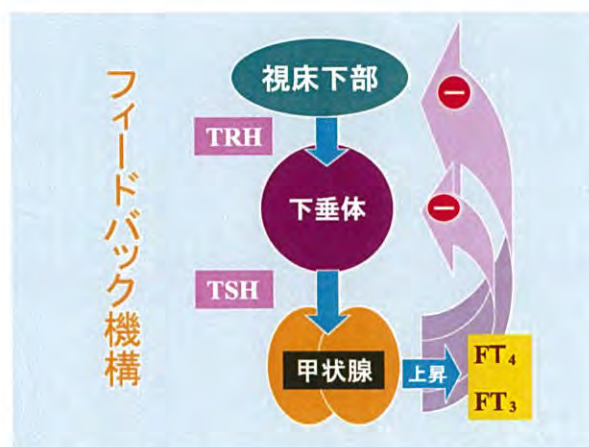


図12 視床下部—下垂体—甲状腺のフィードバック機構の図。

疾患、薬物投与、T₄AAをもつ犬などの特別な場合を除いて、通常の診断には十分利用可能である(表4, 5, 6)¹⁵⁾。

(5) 犬甲状腺刺激ホルモン(cTSH)

犬の甲状腺刺激ホルモン(cTSH)は循環血液中のFT₄、FT₃による負のフィードバック機構に支配されている。視床下部から分泌される甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)および下垂体から分泌されるTSHはFT₄、FT₃濃度が上昇すると負のフィードバックにより分泌が抑制される(図12)。TSH濃度の上昇は甲状腺ホルモンの不足を視床下部および下垂体が感知していることを意味するため、TSHの上昇と同時にTT₄およびFT₄が低下していれば甲状腺機能低下症をほぼ確定診断できる。ただし、甲状腺機能低下症の犬のおよそ25%はTSHの上昇が認められないため、TSH

単独による診断的価値は低い。初期または軽度の甲状腺機能低下症はTT₄値が参考基準値の下限域を上下するため、確定診断が難しい症例がしばしば認められるが、このような場合はTT₄値が参考基準値の下限域でも、FT₄が低下し、かつcTSHの上昇が認められれば甲状腺機能低下症の可能性が非常に高く、通常は確定診断できる。著者は甲状腺機能低下症の確定診断を行う場合には必ずこれら3つ(cTSH, FT₄, TT₄)の検査を同時に行っている。

(6) 血清総T₃(TT₃)およびリバースT₃(rT₃)

犬の甲状腺機能低下症の診断にTT₃を測定する意義はあまり高くない。循環血液中のTT₄はほぼ100%が甲状腺濾胞でつくられるが、TT₃は10～40%程度

表7 甲状腺ホルモン検査の解釈。

TT₄, FT₄ED, cTSH, TgAA を用いた甲状腺機能低下症の診断基準。

TT ₄	FT ₄ ED ^{a)}	cTSH ^{b)}	TgAA	解 釈
WRI	—	—	—	甲状腺機能低下症を除外。T ₄ AA による間違った上昇は除く。
↓	↓	↑	陽性	リンパ球性甲状腺炎に起因する原発性甲状腺機能低下症。
↓	↓	↑	陰性	特発性甲状腺萎縮に起因する原発性甲状腺機能低下症および免疫介在性甲状腺炎の末期。
↓	↓	WRI	陰性	下垂体腺機能不全に起因する二次性甲状腺機能低下症, 甲状腺正常疾患群, 非甲状腺疾患, 薬物に起因する低甲状腺ホルモン血症 ^{c)} 。
↓	WRI~↑	WRI~↑	陰性	非甲状腺疾患(甲状腺正常疾患群)
WRI~↑	↓	↑	陽性	原発性甲状腺機能低下症(リンパ球性甲状腺炎)で T ₄ AA によって TT ₄ が上昇するケース。
WRI	WRI	WRI	陽性	甲状腺機能障害の伴わない甲状腺炎。
WRI	WRI	↑	陽性	TSH の代償性産生増加を伴う甲状腺炎。
WRI	WRI	↑	陰性	抑制作用のある薬物投与の中止後または非甲状腺疾患 ^{c)} 。

WRI= 参考基準範囲内 (with in a referencerange)

a) FT₄ED の値はさまざまである。疾患や薬物による甲状腺ホルモン産生への障害があるか否かにも影響される。

b) 犬の TSH は低濃度であるため参考基準範囲の下限域を正確に評価できない。

c) スルファメソキサゾール・トリメトプリム, プレドニゾロンまたはフェノバルビタール。

注) TT₄, FT₄ の解釈は, 下限ボーダーライン付近にあるときは注意が必要である。

であり, 甲状腺の機能を適切に反映しない。T₃ はまた, 生体の要求に応じて末梢において T₄ から T₃ への変換が亢進するため, 軽度の甲状腺機能低下症において代償性に TT₃ 濃度が上昇することも考えられる。

rT₃ は生物学的に活性のない T₃ 分画で, 人においては甲状腺正常疾患群で増加することから診断的意義が認められている。犬の rT₃ 濃度は甲状腺正常疾患群との相関性が明確に認められないため, 犬においての診断的意義はない(図9)。

(7) 抗甲状腺抗体

代表的な抗甲状腺抗体には, TgAA(抗サイログロブリン抗体), T₄AA(抗 T₄ 抗体), T₃AA(抗 T₃ 抗体)などがある。現在, 本邦で商業的に検査可能な抗甲状腺ホルモン抗体は TgAA のみで, アイデックスラボラトリーズにて測定可能である。

犬の原発性甲状腺機能亢進症のほぼ50%は自己免疫性甲状腺炎であり, 残りの50%は特発性甲状腺萎縮とされている。甲状腺機能低下症と診断された時点でほぼ50%の犬は TgAA が消失しているため, 単独での診断的価値は低い, さまざまな甲状腺ホルモン検

査と総合して判断する場合に有用な診断指標の1つとなる。

T₄AA は抗体を利用する検査法において TT₄ 値の誤った上昇を引き起こす可能性がある。したがって, 臨床では甲状腺機能低下症を強く疑うが, TT₄ が予想に反して高値を示した場合には, T₄AA の存在を考慮し, 他のさまざまな甲状腺ホルモン検査の結果を総合して診断する必要がある(表7)。

最新の治療

1. 初期用量

甲状腺機能低下症の治療は他の内分泌疾患に比べ比較的単純である。診断に誤りがなければ基準用量の合成レボサイロキシナトリウム(合成 T₄)を通常 20 μg/kg で, 錠剤は1日2回, 液状製剤(レベンタ[®]: MSD, 図13)は1日1回の経口投与を開始する。体重が40 kg を超えても最高用量は0.8 mg/頭(800 μg/頭)のみで増量はしない。

本邦で犬用に認可販売されている合成 T₄ 製剤はレ

ベンタ®のみである。人用合成 T₄ 製剤は 25, 50, 100 µg/錠で提供され、犬の基準投与量を 20 µg/kg とすると、5 kg では 100 µg/錠の錠剤で 1 回 1 錠となり、例えば 40 kg の大型犬に投与すると、1 回 8 錠、1 日 2 回で 1 日 16 錠、1 カ月では 480 錠もの多量処方になってしまう。一方、レベンタ®は 40 kg の犬で 1 日 1 回、0.8 mL の投与で済み、しかも食事に混ぜて投与可能である。40 kg の大型犬でも、30 mL の製剤を 1 本処方するだけで 1 カ月以上使用できる(表 8)。

2. 治療モニタリング

合成 T₄ 製剤の投与を開始した場合、第 1 回目のモニタリングは 4 週間後に行う。モニタリングで評価すべき項目は、TT₄ 濃度、身体検査(臨床症状の改善状況の評価)、血液検査(貧血の改善レベル)、血液化学検査(特に高 TCho、高 TG に注目)などである。

TT₄ 測定のコアミングは重要で、T₄ 製剤投薬後 4 ~ 6 時間(最高血中濃度になる時間帯)を基準とする。血液化学検査を適切に評価(特に TG)するためには、必ず 12 時間以上の絶食を指示する必要がある。理想的な

TT₄ 値は参考基準値(0.9 ~ 4.4 µg/dL : 検査機関により多少異なる : 表 9)の上半分域または 2.5 ~ 6.0 µg/dL の間であり、この間に TT₄ 値が入るように甲状腺



図 13 レベンタ® (株インターベツト)の製品写真。

専用の注射器で投与する。液体であるため、用量調節が行いやすい。

表 8 液状製剤と錠剤の処方量の比較表。

人用製剤では大型犬に処方する場合に、大量になるが、液状製剤ではこの量的問題は解決する。

区分	体重 Kg	液状製剤 1 日量 mL	液状製剤 1 カ月量 mL	合成 T ₄ 製剤 100 µg/錠 錠 / 回	合成 T ₄ 製剤 100 µg/錠 × bid 錠 / 1 カ月
小型	5	0.1	3	1	60
中型	15	0.3	9	3	160
大型	30	0.6	18	6	360
特大	40	0.8	24	8	480

表 9 甲状腺検査参考基準値一覧表(アイデックスラボラトリーズ)。

検査項目	略語	検査法	所用日数	犬参考基準値	単位
血清総サイロキシン	TT ₄	CLEIA	1 ~ 2	0.9 ~ 4.4	µg/dL
遊離サイロキシン CLEIA 法	FT ₄ CLEIA	CLEIA	1 ~ 2	7.7 ~ 38.6	pmol/L
遊離サイロキシン 平衡透析法	FT ₄ ED RIA	ED RIA	7 ~ 14	9.0 ~ 47.4	pmol/L
甲状腺刺激ホルモン	cTSH	CLEIA	1 ~ 2	0.02 ~ 0.32	ng/mL
トリヨードサイロニン	T ₃	CLEIA	5 ~ 8	55 ~ 150	ng/dL
犬サイログロブリン自己抗体	TgAA	ELISA	5 ~ 8	<20	%

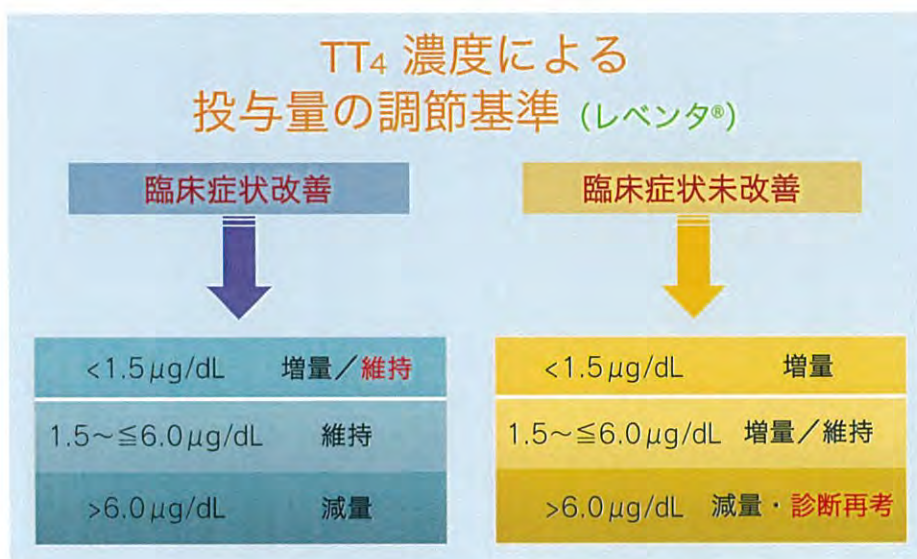


図 14 TT₄ 単独による T₄ 製剤の調節基準。

臨床症状が改善している場合と、臨床症状が改善しない場合とでは TT₄ による用量の変更基準が異なる。

製剤の用量を調節することがモニタリングの最も重要な目的である。臨床症状の改善が認められ、TT₄ 値が理想値に適合していれば、用量の変更は行わない。

モニタリングによる TT₄ 値が >6.0 μg/dL の場合においても、臨床症状の改善が認められる場合と認められない場合では、対応が異なる。臨床症状の改善が認められる場合には用量の減量を考慮するが、臨床症状の改善が認められない場合には診断自体が間違っている可能性がある(図 14)。

TT₄ のモニタリング値を基準に用量を変更した際には必ず 4 週間後に再度モニタリングを行う。用量変更の必要性がなくなったら、その後のモニタリングは 2 カ月、3 カ月、4 カ月と延長し、以後は定期的に 6 カ月ごとにモニタリングを行う。ただし用量の変更が必要になった時は、再度同様のパターンで徐々にモニタリングの間隔を延長していく。

錠剤の T₄ 製剤を 1 日 1 回法で投与している症例で、投薬後 4 ~ 6 時間の TT₄ 値が適正レベルであるにもかかわらず臨床症状の改善が認められない場合は、投薬直前(最低血中濃度 = トラフ値)の TT₄ を測定するとよい。トラフ値が基準参考値より低い場合には血中濃度の持続性が短いことを意味するため、投薬を 1 日 2 回法に変更する必要がある。

3. T₄ および cTSH によるモニタリングの評価と投薬量の調節

TT₄ 値単独で評価することが難しい場合、cTSH をもう 1 つのモニタリング指標として利用する方法である。たとえば、投薬によって臨床症状の改善が認められているが、モニタリングによる TT₄ が <1.5 μg/dL で十分に血中濃度が上昇していない時には、T₄ 製剤の用量調節は行わない場合と増量する場合に対応がわかる。当然 TT₄ 値が理想より低い場合臨床症状の改善が得られなければ用量の増量が妥当な判断であるが、臨床症状の改善が認められる場合は、多少 TT₄ 値が参考基準値を逸脱していても用量を変更しない方がよい。このような状況において、cTSH 値を利用すると判断しやすいことがある。たとえば、TT₄ が低値で cTSH が上昇している場合は、脳下垂体-甲状腺のフィードバック機構においては(生理的に)甲状腺ホルモンの不足を視床下部および脳下垂体が感知していることになり、用量の増加が正当化される。反対に、cTSH が低値の場合は用量の変更は必要ないと評価できる(図 15)。

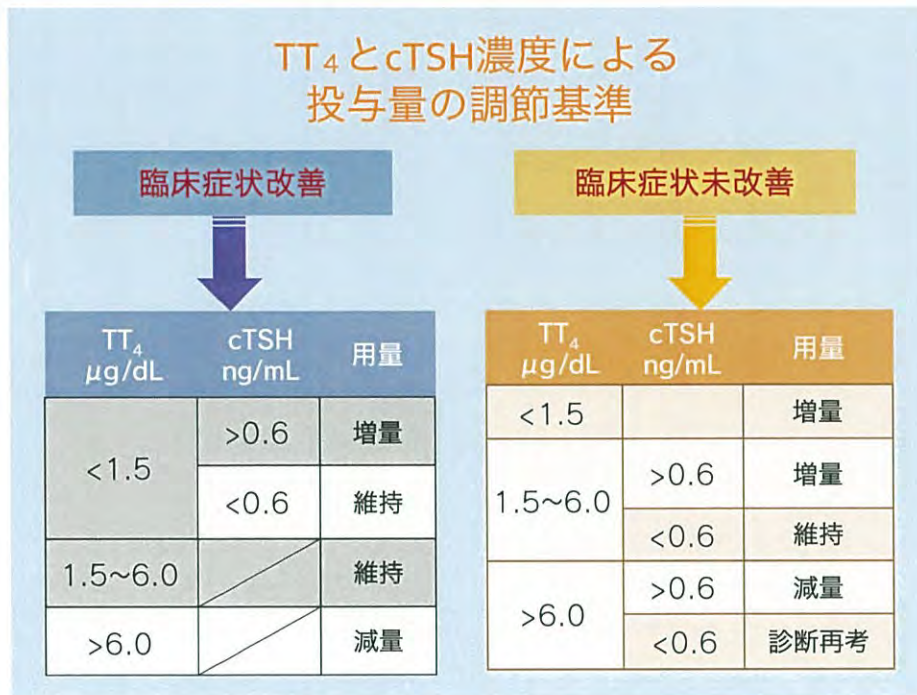


図 15 TT₄とcTSHによるT₄製剤の調節基準。

注) cTSHは非甲状腺疾患において上昇することがあるので、注意が必要である¹³⁾。

薬の処方例

以下は、Plum's Veterinary Drug Handbook 7thEdのLevothyroxine Sodiumの犬の薬用量の項を参考にモニタリングを元にした薬用量の処方基準を示す。

薬の処方例 1

初期投与量

- ① 20 μg/kg (0.02 mg/kg) を 1 日 2 回、経口投与を初期用量として開始する。体重に関係なく最大用量は 0.8 mg/頭、1 日 2 回である。
- ② 4 ~ 8 週間後に臨床的反応の評価および投薬 4 ~ 6 時間後の TT₄ 値を測定する。

臨床的反応が認められた場合

- ・ T₄ 値が参考基準値下限域の場合：用量を増量して、4 週間後に再検査を行う。
- ・ 参考基準値内上限および上限よりわずかに上昇している場合：用量は不変とし 6 カ月後に再検査する。

- ・ 参考基準値の上限域および上限より 40% 以上高値の場合：用量を減量または 1 日 1 回法を考慮し 4 週間後に再検査(もし 1 日 1 回法を選択した場合には、投薬直前の TT₄ 値も測定する)。

臨床症状の改善が認められない場合

- ・ TT₄ 値が参考基準値下限域の場合：用量を増量して 8 週間後に再検査(再度用量を増量する必要がある可能性あり。1 日 3 回投与方法も考慮し、診断自体を再確認する必要性もある)。
- ・ TT₄ 値が参考基準値の上限域および上限より 40% もしくはそれ以上高値の場合：診断を再評価する必要あり。

粘液水腫性昏睡の治療

経口投与による吸収性が悪いため、初期は 5 μg/kg で 12 時間ごとに静脈内投与する。本邦では注射用の合成 T₄ 製剤が販売されていないため、人医療領域ではチラージン錠を水酸化ナトリウムの水溶液に溶解し、滅菌フィルターで濾過してから静脈注射する方法が行



図 16 粘液水腫性昏睡

指で押しても凹まない固い浮腫 (non pitting edema) が全身性に認められ、昏睡状態を呈している。適切な救急処置を施さないと死に至る。

われている (図 16)¹⁹⁾。

薬の処方例 2

合成 T_4 製剤の初期投与の用量の範囲は $10 \sim 22 \mu\text{g}/\text{kg}$ で、投薬間隔は 12 時間ごとまたは 24 時間ごとと文献や薬剤の種類によってさまざまである。ただし最大用量は 12 時間ごとに $0.8 \text{ mg}/\text{頭}$ までである。治療開始後は 1～2 カ月で再評価を行い、用量の調節は臨床的な治療反応と TT_4 値の結果によって調節する。

TT_4 の結果を解釈する場合に、投薬した時間と採血のタイミングには十分な配慮が必要である。最も一般的な方法では、採血は投薬後 3～6 時間で行い、最高血中濃度に達した時間帯の TT_4 値を評価する。この場合、 TT_4 値は参考基準値内に入ることが理想 (上限域上半分) で、上限を多少超える程度はよしとする。多くの場合 TSH をモニタリングの評価に加えるメリットはあまりなく、 TT_4 の単独モニターで十分である⁶⁾。

表 10 甲状腺中毒症による臨床症状。

- ・パンティング
- ・神経過敏
- ・攻撃性の増大
- ・多飲/多尿
- ・体重減少
- ・多食/下痢

to senior

高齢の動物への配慮

- ・合成 T_4 製剤の投与が過剰になると、通常代償性に肝臓および腎臓からの排泄が促進されるため、犬の場合には甲状腺中毒症 (表 11) を示すことは比較的小さいが、高齢動物では、肝臓機能、腎機能の低下および循環器系の障害が併発または潜在している可能性が高いので注意が必要である。
- ・甲状腺ホルモンは β アドレナリン作用を有するため、治療開始前に循環器系疾患の有無を確認する必要がある。また、合成 T_4 製剤の投与を開始すると、生体組織の酸素要求量が急激に増大するため、循環器系への負荷も同時に増大するので十分な配慮が必要になる。
- ・甲状腺中毒症を疑う場合には TT_4 値を評価して用量調節を行う必要があるが、 TT_4 値の上昇を伴わない甲状腺中毒症も比較的多いため、必ず臨床症状 (表 10) と照合して評価する必要がある。

to VT

VT に指導する時のポイント

- ・VT の主要な業務の中に、ダイエットコントロールの指導があり、ダイエットの相談は獣医師よりも VT が受ける方が多いと思われる。甲状腺ホルモンの不足は基礎代謝の低下およびコレステロールの代謝異常などが原因で「特別贅沢な食事やおやつを与えていないのに太る」のが特徴である。このような肥満犬に対しては甲状腺機能低下症の可能性が高いことを認識させ、甲状腺ホルモンの検査またはワンチャンドック (定期健康診断を当院ではこう呼んでいる) を家族に勧めるように指導する。

表 11 甲状腺機能低下症の臨床症状の一覧¹³⁾。

- 代謝性
 - ・無気力
 - ・不活発
 - ・体重増加, 肥満
- 皮膚被毛
 - ・内分泌性脱毛, 被毛粗剛
 - ・色素沈着, 落屑亢進
 - ・慢性再発性外耳道炎
 - ・皮膚易感染症
 - ・粘液水腫
- 循環器系
 - ・徐脈, 不整脈
 - ・収縮能低下
- 生殖機能
 - ・不妊症, 無発情
- その他
 - ・角膜脂質沈着
 - ・神経症状, 巨大食道症?
 - ・喉頭麻痺? (大型犬)



動物の家族に伝えるポイント

・甲状腺機能低下症は家族が「病気である」と認識しにくい病気である。肥満傾向, 運動不耐性, 皮膚被毛の変化, 脱毛など, 多くが急性に起こる症状ではないので, 家族が気付かないまま徐々に進行する。したがって積極的に動物病院に診断を依頼することはあまりない。主治医は家族に定期健康診断を奨励し, 中齢以降の犬の血液化学検査項目には必ずTT₄を行うようにし, 潜在的な甲状腺機能低下症の早期診断に努める必要がある(表 11)。

参考文献

- 1) Abbott JA. Small animal cardiology secrets. Hanley & Belfus Inc. 2000. pp43-44.
- 2) Adissu HA, Jolette AH, Foster RA. Lymphocytic adenohypophysitis and adrenalitis in a dog with adrenal and thyroid atrophy. *Vet Pathol.* Nov; 47(6) : 1082-5, 2010.
- 3) Blois SL, Dickie E, Kruth SA, Allen DG. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996-2009). *J Am Vet Med Assoc.* Jun 15; 238(12) : 1616-1621, 2011.
- 4) Brenner K, Harkin K, Schermerhorn T. Iatrogenic, sulfonamide-induced hypothyroid crisis in a Labrador Retriever. *Aust Vet J.* Dec; 87(12) : 503-505, 2009.
- 5) Daminet S, Croubels S, Duchateau L, et al. Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Vet J.* Nov; 166(3) : 224-232, 2003.
- 6) Feldman EC, Nelson RW. Canine & Feline Endocrinology & Reproduction 3rd Ed. Saunders. 2003.
- 7) Ferguson DC, Peterson ME. Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *American journal of veterinary research.* Sep; 53(9) : 1636-1640, 1992.
- 8) IDEXX Reference Laboratories Introduces New Free T₄ Test with Proven Accuracy, Better Precision and Faster Results. Nov, 2010.
- 9) Kemppainen RJ, Clark TP. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.* May; 24(3) : 467-476, 1994.
- 10) Leshin MM. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med Sci.* 290(2) : 77-88, 1985.
- 11) Mace S, Shelton GD, Eddlestone S. Megaesophagus. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians.* Feb; 34(2) : E1-8, 2012.
- 12) Mooney CT. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. *N Z Vet J.* May; 59(3) : 105-14, 2011.
- 13) Nelson RW, Couto CG. Small Animal Internal Medicine 4th Ed. Mosby Elsevier, 2009. p727.
- 14) Panacia DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 31(5) : 935-950, 2001.
- 15) Piechotta M, Arndt M, Hoppen HO. Autoantibodies against thyroid hormones and their influence on thyroxine determination with chemiluminescence immunoassay in dogs. *J vet sci.* Sep; 11(3) : 191-196, 2010.
- 16) Plumb DC. Plumb's Veterinary Drug hand book 7th Ed. Blackwell Publishing. 2011.
- 17) Ridyard AE, Corcoran BM, Tasker S, et al. Spontaneous laryngeal paralysis in four white-coated German shepherd dogs. *J Small Anim Pract.* 41(12) : 558-561, 2000.
- 18) Schachter S, Nelson RW, Moncrieff CS, et al. Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis, and 5 radioimmunoassays in dogs. *Journal of veterinary internal medicine.* May-Jun; 18(3) : 259-264, 2004.
- 19) Scott-Moncrieff J, Guptill-Yoran L. Hypothyroidism. In Ettinger S, Feldman E eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat 5th Ed Vol.2. WB Saunders. 2000. pp1419-1429.
- 20) Trence DL, Morley JE. Polyglandular autoimmune syndrome. *The American Journal of Medicine.* 77(1) : 107-116, 1984.