

クッシング症候群の 診断と治療



たけうち動物病院
竹内和義



自己紹介

◎ 竹内 和義 タケウチ カズヨシ

- 昭和29年6月17日生まれ（56歳）
- 神奈川県伊勢原市
 - 小田急線伊勢原駅（新宿から約1時間）

◎ たけうち動物病院 院長

- 昭和53年3月：麻布大学卒業
 - 主な同期生 ： 渡辺 俊文先生、印牧信行先生
- 昭和53年—54年（横浜保田動物病院勤務）
- 昭和55年4月 開業（開業歴 32年）



プロフィール

◎ 現在の肩書き

- たけうち動物病院 院長
- 平塚 夜間救急動物医療センター 代表取締役
- 日本臨床獣学フォーラム 監事
- アイデックス・ラボラトリーズ AABメンバー



主な著書・執筆

- ◎ 日小獣 「薬用量マニュアル第二版」 編集委員長 1999年3月
- ◎ 勤務獣医師のための臨床テクニク (1) 共著、石田卓夫 監修、チクサン出版社 2004年9月
 - 血液化学スクリーニング検査と評価法
 - 開業時に最低必要な薬剤リスト
- ◎ 勤務獣医師のための臨床テクニク (2) 共著、石田卓夫 監修、チクサン出版社 2006年9月
 - 内分泌疾患の検査と評価法
 - 症例紹介のルール
- ◎ 動物病院ナースのための臨床テクニク 共著、石田卓夫 監修、チクサン出版社 2007年9月
 - 定期健康診断と術前検査
 - 調剤法の基本
- ◎ CAP 小動物臨床内分泌疾患の維持管理 チクサン出版社 連載
 - 犬の糖尿病のモニタリングと血糖曲線の評価法 2005年3月
 - 小動物糖尿病治療の最新情報 2005年3月
 - 犬の甲状腺機能低下症の診断 2005年5月
 - 猫の甲状腺機能亢進症の診断と治療 2005年7月
 - クッシング症候群の診断と治療 2005年9月
 - 犬のアジソン病の診断と治療 2005年11月



はじめての編著

日小獣薬用量マニュアル 1999年



犬・猫 薬用量マニュアル

第 2 版

竹内獣医科病院
院長 竹内和義 専用

日本小動物獣医師会

日本小動物獣医師会

薬用量マニュアル第2版編集委員会

委員長	竹内和義
副委員長	渡辺直之
委員	小野裕之・栗田吾郎
	太刀川史郎・安部勝裕
	内田恵子・長江秀之
	町田晴市・田中真治
	鈴木憲太

犬・猫 薬用量マニュアル第2版

発行日 ● 1999年3月

発行 ● 日本小動物獣医師会

清野 光一

JAPAN SMALL ANIMAL

VETERINARY ASSOCIATION

〒107-0062 東京都港区南青山1丁目10-2 南青山Aビル3F

TEL 03 (3475) 1746 FAX 03 (3475) 0888

制作 ● 共立印刷株式会社

無断転載、複製（コピー）を禁ず

2009年11月発行

トリマーのための ベーシック獣医学

知っておきたい犬の健康管理と衛生学



編著 **竹内 和義**

たけうち動物病院院長



サロンで遭遇し
やすい31の病
気、知っておき
たい25の病気を
解説!

器具の消毒や
掃除の仕方など、
衛生管理のコツ
をアドバイス!



覚えておきたい
応急処置法や
シャンプーに関す
る知識を紹介!

犬の健康管理に
必要な栄養学分
野も収録!



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～
Basic Clinical Procedures for General Veterinarians

監修 石田卓夫
（日本獣医師会認定獣医師）



オウゴン出版

勤務獣医師のための 臨床テクニク

②

～ステップアップのための基本手技30～
Basic Clinical Procedures for General Veterinarians ②

監修 石田卓夫
（日本獣医師会認定獣医師）



オウゴン出版

勤務獣医師のための 臨床テクニク

③

～クオリティの高い動物医療を目指す応用手技32～
Basic Clinical Procedures for General Veterinarians ③

監修 石田卓夫
（日本獣医師会認定獣医師）



オウゴン出版

Updates on Veterinary Therapies

伴侶動物 治療指針 Vol.1

飼育・疾患別 最新の治療法33

監修 石田卓夫
（日本獣医師会認定獣医師）

Updates
Veterinary
Therapies

オウゴン出版

動物病院ナースのための臨床テクニク Vol.2

動物病院 検査技術ガイド

監修 石田卓夫
（日本獣医師会認定獣医師）



オウゴン出版

動物病院ナースのための 臨床テクニク

～必ず身につけるべき基本手技22～
Basic Clinical Procedures for Veterinary Technicians

監修 石田卓夫
（日本獣医師会認定獣医師）



オウゴン出版

クッシング症候群の定義

○ 副腎皮質ホルモンの過剰による疾患

● 自然発生クッシング

○ 下垂体依存性(PDH)

○ 副腎腫瘍性(AT)

症状は酷似

● 医原性クッシング症候群

○ ステロイドホルモン剤の過剰投与



副腎皮質機能亢進症

Hyperadrenocorticism: HAC(ハック)

- ◎ クッシング症候群
 - Cushing syndrome
- ◎ クッシング病
 - Cushing disease
 - 下垂体性を限定することが多い（人）
- ◎ 1932年アメリカのCushingによって初めて記載された疾患。
- ◎ Harvey Williams Cushing: アメリカの外科医、1869-1939年



クッシング症候群の 種特異的発症傾向

◎犬のクッシング症候群

- 比較的発症頻度高い(500頭に1頭程度)
- プードル・ダックス・ビーグル・ボストンテリア

◎猫のクッシング症候群

- 非常に希
- 人のクッシング症候群と同じ頻度

◎人のクッシング症候群

- 10万人に1人程度



自然発生クッシング症候群

◎下垂体性（PDH）

- 85-90% : 下垂体腺腫によるACTH過剰分泌
 - 高濃度ACTH→副腎過形成→コルチゾール過剰分泌

◎副腎腫瘍性（AT）

- 10-15% : 片側性副腎腫瘍
 - 自律性コルチゾール過剰生産
 - 自立性（勝手に）コルチゾール分泌
 - 約50%は悪性腫瘍



医原性クッシング

Iatrogenic Cushing's Syndrome Miyado Nana

石灰沈着

ポットベリー



クッシング症候群の臨床症状

◎ 皮膚症状

- 脱毛、菲薄な皮膚、血管が見える、易感染性
- 皮膚石灰沈着症（特徴的）

◎ 全身症状

- **PU/PD**、多食、パンティング、体重増加
腹囲膨満、関節不安定性、筋肉虚弱、易感染性
（膀胱感染、皮膚感染など）
- 肝腫大（ステロイド性肝炎）
ポットベリー
- 肺血栓塞栓症

全身性疾患



血管が透けて見える

脱毛・薄毛

肝臓腫大
(ステロイド性肝炎)
によるポットベリー



犬

猫

皮膚の菲薄化

猫は特徴的な臨床症状
が乏しい
PU/PDも無い
多食も不明確

一般臨床検査所見

- ◎ 肝酵素値の上昇
 - 特にALKP
- ◎ 血糖値の上昇
 - 一般に軽度（糖尿病を併発していなければ）
- ◎ 高脂血症
 - Tcho、TG
- ◎ CBC
 - ストレスパターン
 - 単球増加症とリンパ球減少を伴う成熟好中球増加症
 - 赤血球増多症
 - 貧血を伴わない有核赤血球増加
 - 血小板増多症
- ◎ 尿検査
 - 低比重尿（ <1.020 ）
 - 尿路感染症（細菌尿）



Chemistry

クッシングと糖尿病の合併症

TP	(g/dl)	6.8	Amy	(U/l)	2,033
Alb	(g/dl)	3.06	Lipa	(U/l)	3,455
Glob	(g/dl)	3.74	Glu	(mg/dl)	686
A/G		0.81	BUN	(mg/dl)	95.6
ALT	(U/l)	445	Cre	(mg/dl)	1.28
AST	(U/l)	42	UN/Cr		74.6
ALKP	(U/l)	479	Na	(mmol/l)	124
GGT	(U/l)	66	K	(mmol/l)	3.16
TBil	(mg/dl)	0.56	Cl	(mmol/l)	93.3
TCho	(mg/dl)	358			
TG	(mg/dl)	94.7			

- 肝酵素値の上昇(特にALKP)
- 血糖値の上昇(一般に軽度(糖尿病を併発していなければ))
- 高脂血症(Tcho、TG)

Takada Chi

CBC						
RBC	($\times 10^6/\mu\text{l}$)	5.36	WBC	($/\mu\text{l}$)	28,600	6,000-17,000
PCV	(%)	42.2	Band-N		0	
Hb	(g/dl)	13.2	Seg-N		24,300	3,000-11,500
MCV	(fl)	79	Lym		1400	1,000-4,800
MCHC	(%)	31.3	Mon		2,700	150-1,350
Ret	(%)	0.9	Eos		280	100-1,250
Pl		<5	Bas		0	
			Plat	($10^4/\mu\text{l}$)	75.8	15-40

CBC

- ストレスパターン (リンパ球減少を伴う成熟好中球増加症、単球増加症)
- 赤血球増多症 (貧血を伴わない有核赤血球増加)
- 血小板増多症

Takada Chi

KITOU Pearl

2008/01/15

TP (g/dl) 6.1 (5-8)
 Alb (g/dl) 3.5 (2.6-4)
 Glob (g/dl) 2.6
ALT (U/l) 166 (<100)
 AST (U/l) 28 (<80)
ALKP (U/l) >3500 (<260)
GGT (U/l) 35 (<14)
 TBil (mg/dl) 0.5 (<0.6)
 NH3 (mcg/dl) 17 (<100)
TCho (mg/dl) >450 (<300)
TG (mg/dl) 457 (<140)

Glu (mg/dl) 115 (75-128)
BUN (mg/dl) 34.5 (8-28)
 Cre (mg/dl) 1.4 (0.4-2.0)
 UN/Cr 24.6
 Na (mmol/l) 141 (140-160)
 K (mmol/l) 4.3 (3.5-5.8)
 Cl (mmol/l) 105 (105-122)
T4 (mcg/dl) 1.5

WBC (x10²/μl) 153 (60-170)
 RBC (x10⁴/μl) 774 (550-850)
 Hb (g/dl) 16.2 (12-18)
 PCV (%) 46 (37-55)
 MCV (fl) 59.4 (60-80)

T4 μg/dl	判定
>2.0	絶対なし
1.5-2.0	可能性なし
1.0-1.5	不明
0.5-1.0	可能性あり
<0.5	非常に有り

UCCR

20080116 Kitou Pearl

◎ 自宅尿を翌日検査

- 尿Creat : 50.8 mg/dl
- 遊離尿コルチゾール : 50.1 mg/dl
- Creat : $50.8 \times 88.4 = 4464.2 \mu\text{mol/l}$
- コルチ : $50.1 \times 276 = 13827.6 \mu\text{mol/l}$
 - UCCR=3.09

UCCR	判定
<1.35	否定
2-210	疑える
0.8-15	様々な因子 で上昇

確定診断検査

鬼頭パール

◎ ACTH刺激試験 20080117

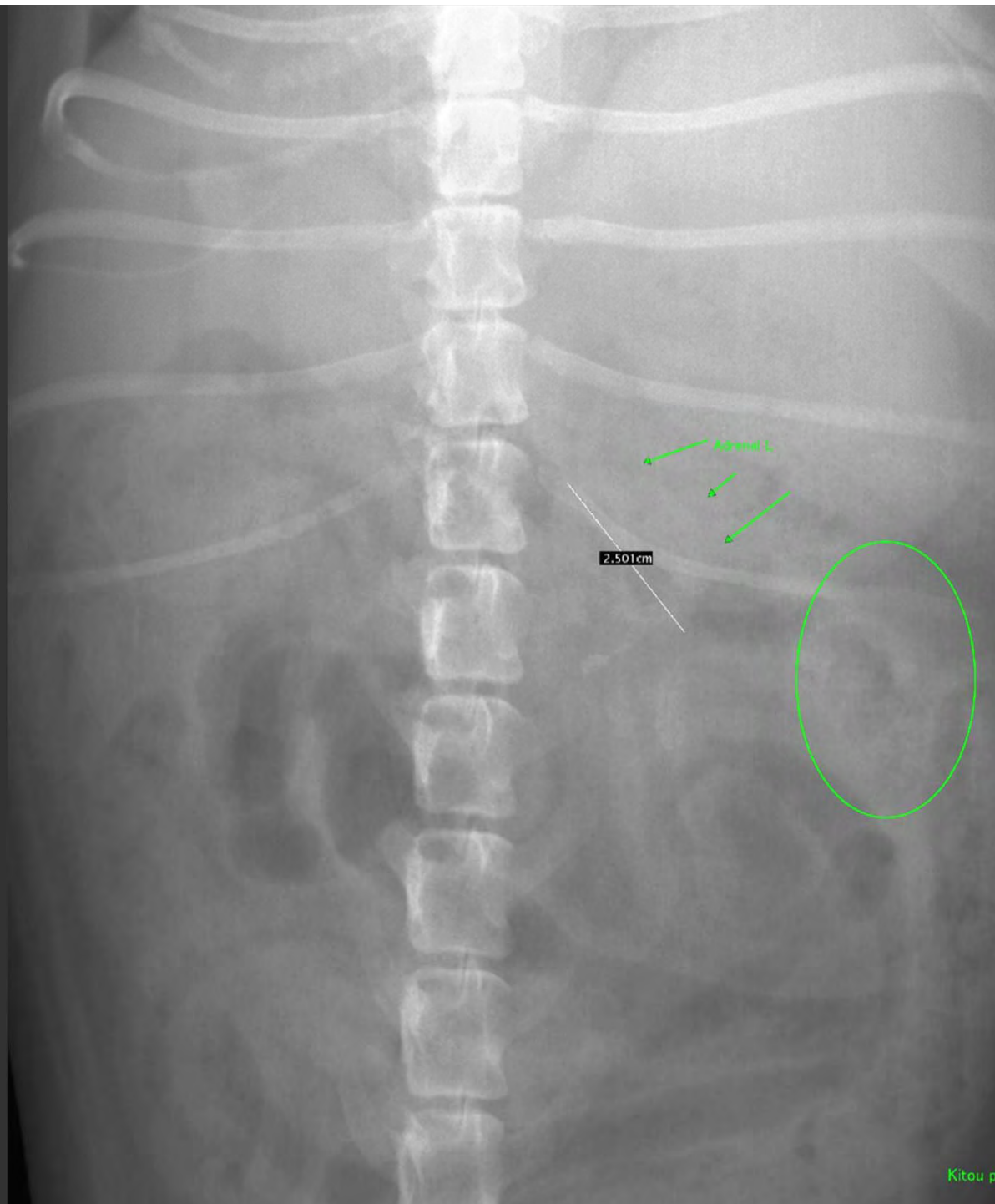
- Pre 5.7 $\mu\text{g/dl}$
- 1H Post >50 $\mu\text{g/dl}$

◎ 高用量デキサメサゾン抑制試験 20080120

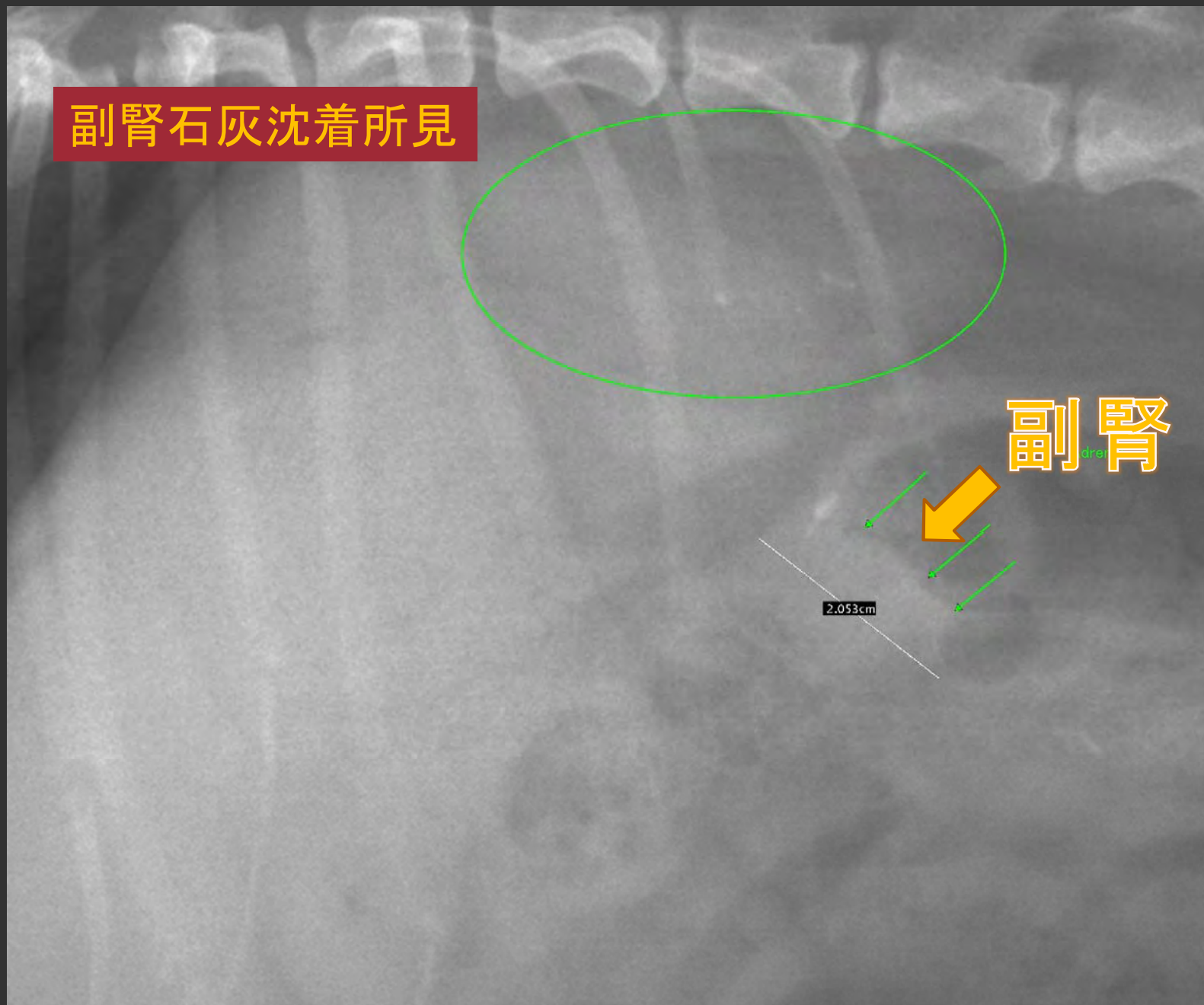
- Pre 6.7 $\mu\text{g/dl}$
- 4H 3.9
- 8H 6.8

HDDS

一般的に8時間値が基礎値の<50%はPDH



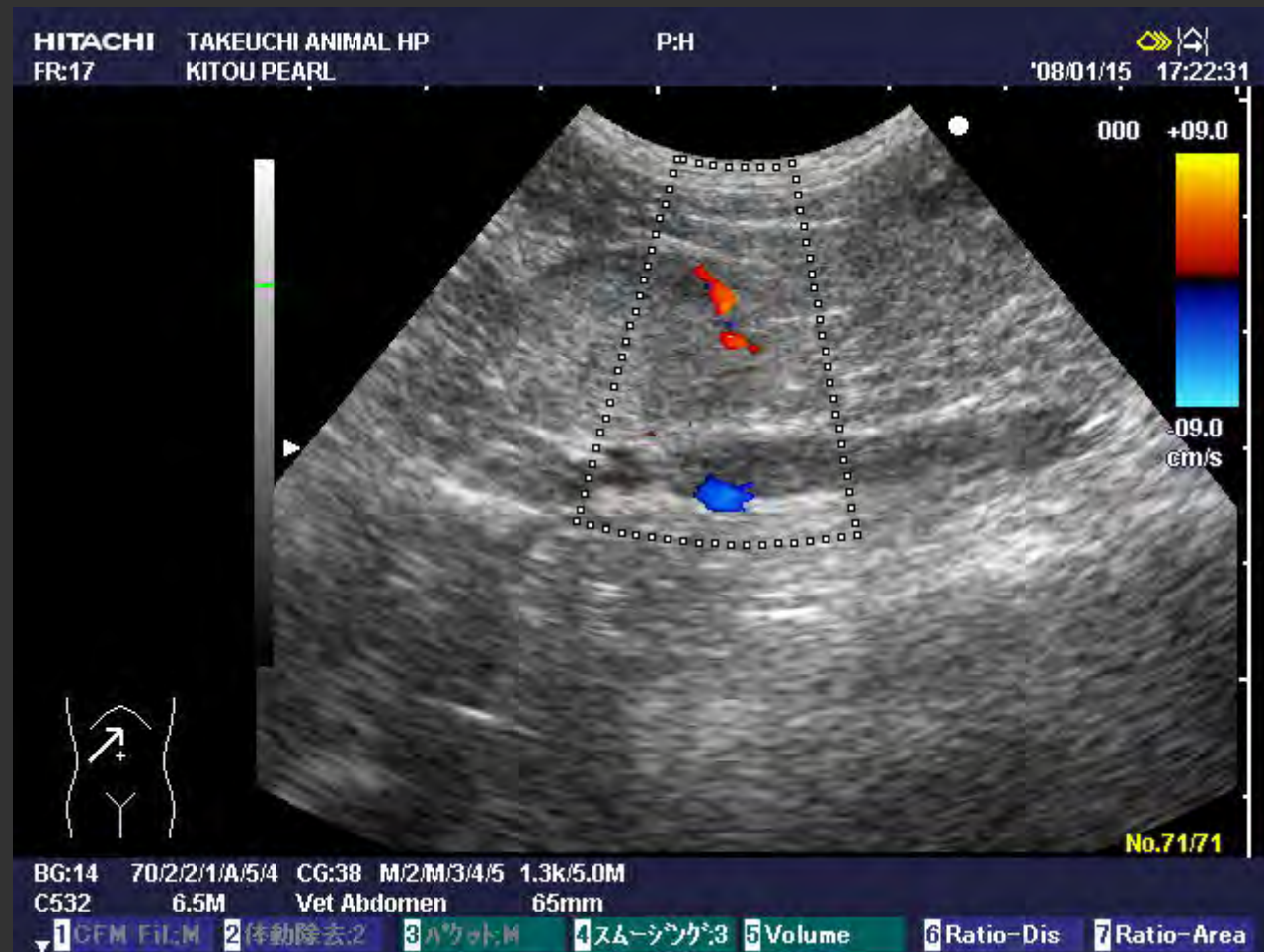
副腎石灰沈着所見



副腎_{dri}

2.053cm

副腎腫瘍 超音波検査所見



鬼頭パール 20080115

感度と特異性

◎感度の高い検査

- 病気を見逃す可能性が低い
- 同時に特異性が低いと偽陽性が出る可能性あり
- スクリーニング検査に最適
- 陰性結果は、ほぼ間違いなく病気を持っていない

◎特異性の高い検査

- 陰性を的確に陰性と判定出来る
- 陰性を陽性と誤診することが少ない
- 確定診断に最適
- 陽性結果は、ほぼ間違いなく病気を持っている



BUN ?

◎ BUNの上昇因子

- 循環器系障害（腎前性）
- 消化管出血
- 高蛋白食
- テトラサイクリン
- コルチコステロイド
- 発熱
- 重度組織損傷
 - 蛋白異化亢進状態

◎ BUNの低下因子

- 肝不全
- PU/PD
- 低蛋白食
- ◎ 腎臓疾患で
 - 必ず上昇しない
 - 1/3以上の機能不全
 - BUN上昇
 - ¾以上の機能不全
 - 臨床症状



スクリーニング検査

1. UCCR : 尿コルチゾール・クレアチニン比
2. ACTH : ACTH刺激試験
3. LDDST : 低用量デキサメサゾン抑制試験
 - 各種の非副腎疾患性ストレス因子によって見せかけの陽性結果が現れることがある。

UCCR

尿コルチゾール・クレアチニン比

- ◎ コルチゾールの産生と排泄量を推定
- ◎ 感度はLDDSより高い
- ◎ スクリーニング検査として有用・廉価・簡単
- ◎ 陽性でもLDDS、ACTH刺激検査で必ず確認
- ◎ 陰性はほぼ否定：特異性低い
- ◎ 自宅で、ストレスが無い時の尿が最適

UCCRの検査手技

◎ ただ、採尿するだけ！

- 早朝尿が好ましい
- 室温保存で安定（冷蔵で3日安定）
- 検査所（昭和メディカル、3,680円）
 - 尿クレアチニン
 - 必要量 3.0ml （凍結） 単位：mg/dl
 - 遊離コルチゾール
 - 必要量 2.0ml （冷蔵）：単位：μg/L

自宅でストレスのない状態で採尿することがベスト

一般単位→SI単位

尿中コルチゾール($\mu\text{g/L}$) $\times 2.76 \times 100$

尿中クレアチニン(mg/dl) $\times 88.4$

(nmol/l)

$\times 10^{-5}$

=UC:CR

犬

$< 1.35 \times 10^{-5}$

クッシング否定

$2 - 210 \times 10^{-5}$

クッシングが考えられる

$0.8 - 15 \times 10^{-5}$

様々な疾患で認められる

猫

$< 3.5 \times 10^{-5}$

クッシング否定

$> 3.6 \times 10^{-5}$

クッシングが考えられる

$1.3 - 3.6 \times 10^{-5}$

様々な疾患で認められる

計算例

名前		クレアチニン mg/dl	コルチゾール μg/l	UCCRratio	備考
村上ラブ	チワワ	117.1	3460.0	92.25	クッシング
一丸メリー	Mダックス	54.4	675.0	38.74	クッシング
大森ジェイ	シェルト ティー	369.2	8.7	0.0736	セルトリ－細胞腫
横山ジジ	日本猫	149.2	7.6	0.1590	皮膚菲薄（？）
村上ラブ	チワワ	94.7	209.0	6.9	クッシング

犬	猫	判定
< 1. 3 5	< 3. 5	クッシング否定
2 – 2 1 0	> 3. 6	クッシングが考えられる
0. 8 – 1 5	1. 3 – 3. 6	様々な疾患で認められる

ACTH刺激試験

◎ 長所

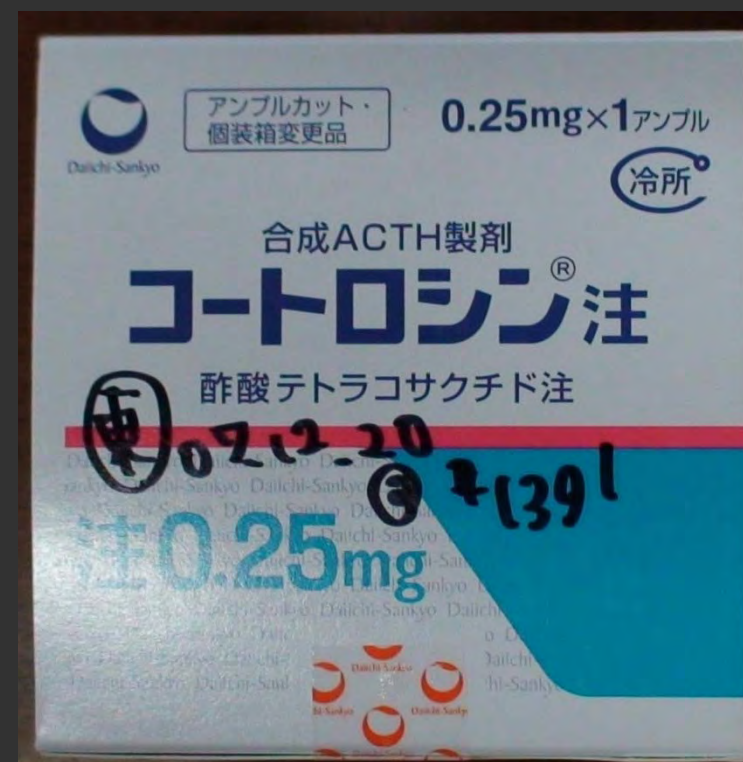
- ACTHに対する過剰反応を確認する
 - PDH：85%、AT：50-70%
- 1時間で検査終了
- 自然発生と医原性クッシングの鑑別可能
- ミトタン・トリロスタン療法のモニタリングに最適

◎ 短所

- PDHとATの鑑別は出来ない
- 正常反応でもクッシングは否定できない
- ストレスによって陽性反応（非副腎疾患）

ACTH刺激試験の手順

- preACTHの採血
- 合成ACTH
 - コートロシン注
 - 犬の体重に関係なく
 - 0.25mg IM, IV
- post1時間の採血



アイデックス・コルチゾールセット1

原価: 6,800円 (検査代5,355円 + 試薬1391円) + α

低用量の合成ACTHによる ACTH刺激試験

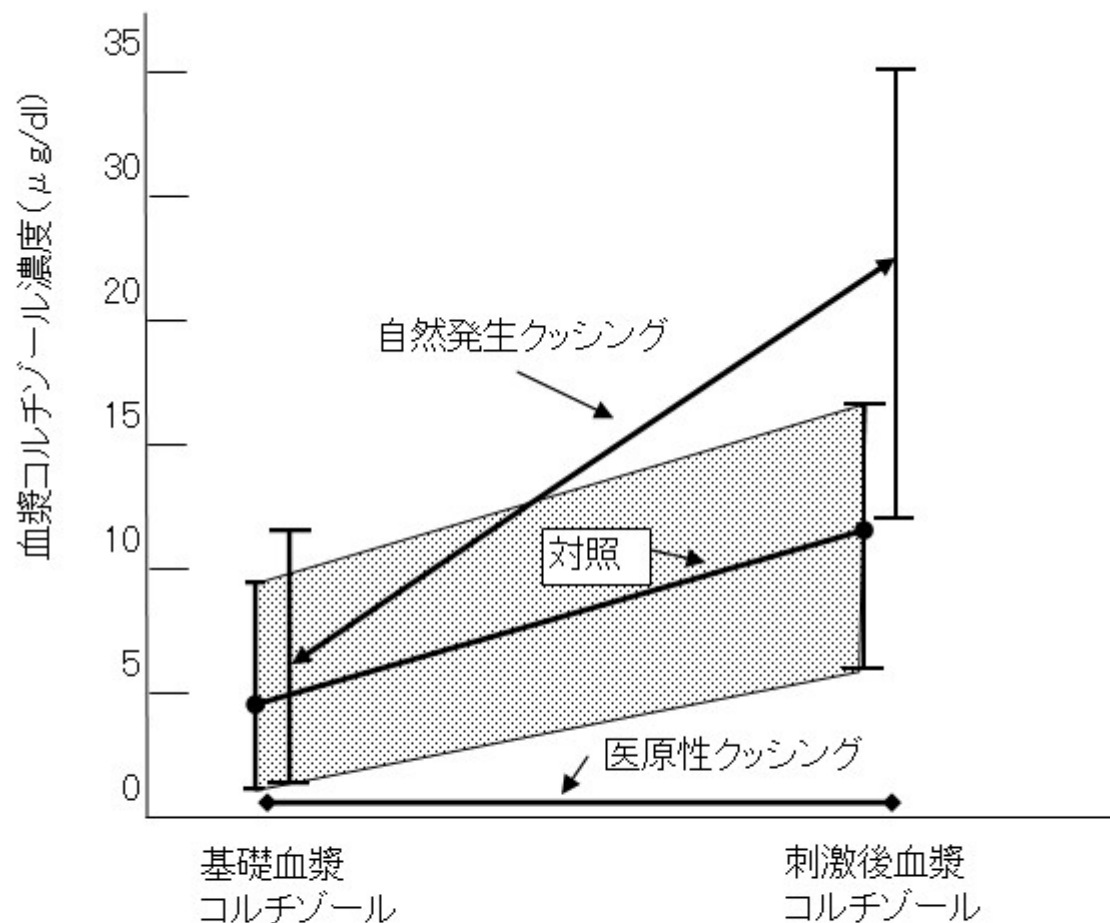
- ◎ コートロシン(Cortrosyn)
 - 5 μ /kg IV or IM (Max 250 μ g)
 - 猫：250 mcg IV
 - 1 時間後採血
- ◎ gel (ACTHゲル製剤：米国ほか)
 - 2.2 mcg/kg IM
 - 2時間後採血（1時間後も必要：Dr Behrend's）
- ◎ PDHの80-85%が過剰反応
- ◎ ATの60%過剰反応



アイデックス会員検査料金

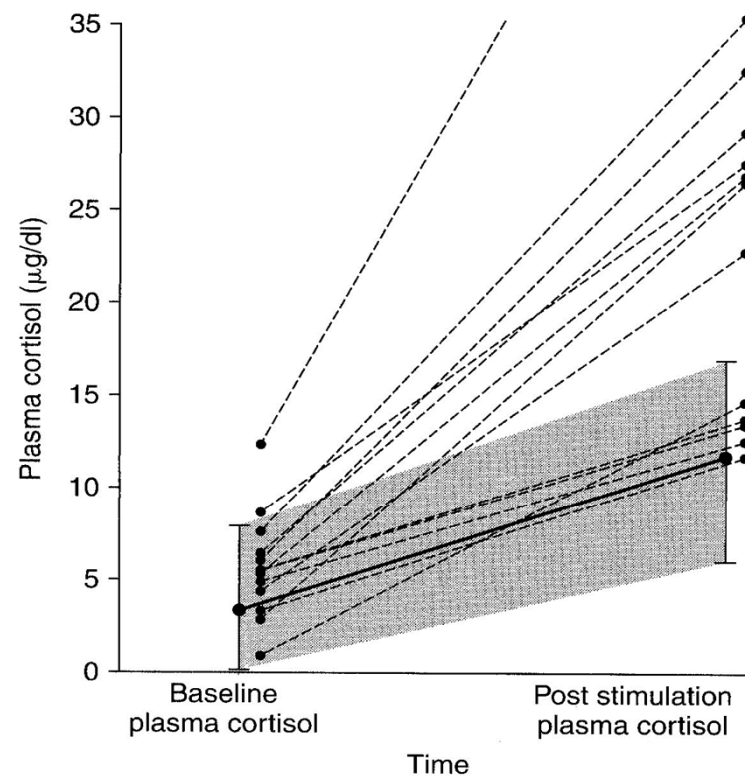
コルチゾール セット1	コルチゾール セット2
Pre、Post	Pre,Post,Post
5,355円	7,455円

Post値	判定
<18	正常
18-22	?
>22	クッシング



対照犬、自然発生クッシング、医原性クッシングの犬のACTH刺激試験の反応（プレとポスト1時間、 $\pm 2\text{SD}$ ）
from Feldman and Nelson, Canine and Feline Endocrinology and reproduction 3rd ED.

ATにおけるACTH刺激試験



副腎腫瘍性HACにおけるACTH刺激試験への反応。
灰色部分は正常範囲。ATの場合ACTH刺激試験の
反応性が悪いことが分かる。



低用量DEX抑制試験(LDDDS)

◎ 理論

- 低用量DEX投与は下垂体をネガティブフィードバックで抑制
 - 血中コルチゾール濃度を低下
- 自然発生クッシングはDEX投与に抵抗する
 - 血中コルチゾールは十分抑制されない

◎ 長所

- PDHで95%、ATでほぼ100%抑制されない
- ACTH刺激試験より信頼性が高い

◎ 長所

- ミトタン・トリロスタンの治療モニターには使えない
- 検査はトータルで8時間以上かかる
- 医原性クッシングの診断は出来ない
- PDHとATの鑑別は出来ない

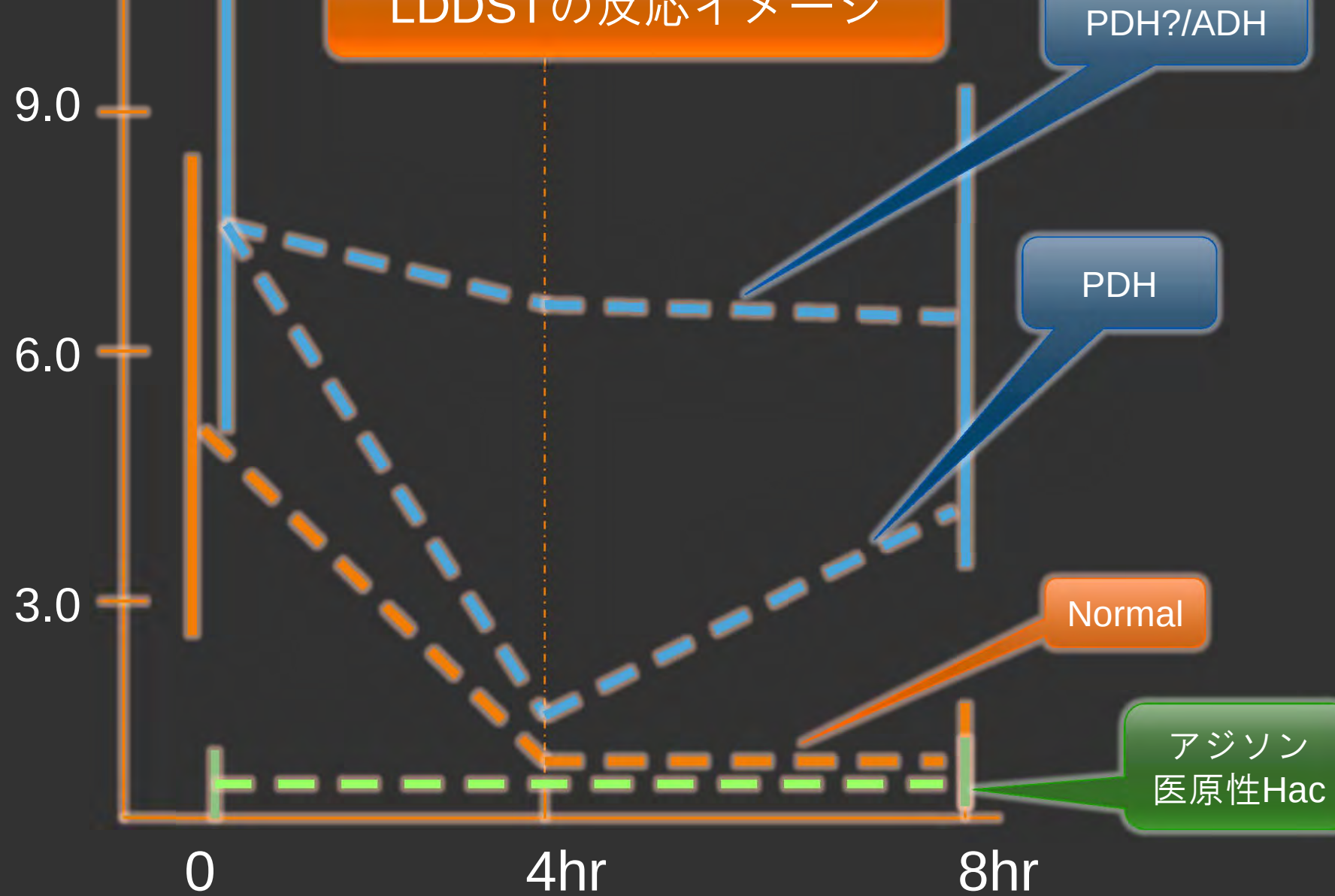
原価:検査代 7,000円+DEX代金+時間！

LDDSの手順

1. 基礎コルチゾールの採血
2. 燐酸デキサメサゾン0.01mg/kg IV
 - 猫は0.1mg/kg
3. 4時間後のコルチゾールの採血
4. 8時間後のコルチゾールの採血

4hr	8hr	判定
< 1.0	< 1.0	正常
1.0 – 1.5	1.0 – 1.5	?
> 1.5	> 1.5	副腎皮質機能亢進症
>50%	> 1.5	副腎皮質機能亢進症
<50%or<1.5	> 1.5	PDH
<50%or<1.5	> 1.5&<50%	PDH

LDDSTの反応イメージ



PDHとATの鑑別？？？

1. HDDS：高用量DEX抑制試験
2. 画像診断
 - 超音波、CT、MR
 - レントゲン ？
3. 内因性ACTH濃度の測定？

原価：検査代 7,455円＋DEX代金＋時間8時間以上！

高用量DEX抑制試験 HDDS

◎ 概要

- **PDH**：高用量DEX→ネガティブFB作用
 - ACTH放出抑制
 - 血漿コルチゾールの低下
- **AT**：腫瘍から自立性にコルチゾール放出
 - ACTHはすでに抑制されている
 - DEXの投与に対して反応しない
- **PDHの70%が抑制**される
 - 50%程度の抑制があればPDHの可能性
- ATは100%抑制されない

HDDSの検査手順と解釈

◎ 手順

- 基礎値の測定（コルチゾール）
- 燐酸DEX 0.1mg IV
- 4時間目に採血
- 8時間目に採血

◎ 判定

- 抑制＝基礎値の50%以上低下
- 抑制あり＝PDH（70%）
- 抑制なし＝未確定

HSSD検査結果の判定(犬)

4hr	8hr	判定
<1.5 or <50%	>1.5 or >50%	PDH
>1.5 or >50%	<1.5 or <50%	PDH
<1.5 or <50%	<1.5 or <50%	PDH
>1.5 or >50%	>1.5 or >50%	さらに詳しい鑑別 検査

内因性ACTH濃度測定

◎ 概要

- PDHとATの鑑別に有効
 - PDH→正常or上昇
 - AT→非常に低濃度または検出不能

◎ 検査手技

- 検査所に要確認
- 採血後迅速な血漿分離、氷冷、プラスチック試験管を使用など厳密な操作が必要
- 朝採血（日内変動あり）

◎ 解釈

- 正常：20-100 pg/ml (4.4-22 pmol/l)
- PDH:40-500 pg/ml (8.8-110 pmol/l)
- AT:<20 pg/ml (<4.4 pmol/l)

内因性ACTH濃度検査 米国アイデックスマニュアル

1. 12時間絶食
2. 4-5mlの血液を氷冷EDTA試験管に採取
3. 直ぐに氷冷プレインプラスチック試験管に移し替える
4. 3-5分遠心後、血漿分離してプラスチックピペットで氷冷プレイン試験管に移し変える
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
 - ガラスへの接触
 - 検査前の検体の転倒混和

アプロチニン処理
試験管

アプロチニン

- ◎ ACTHの分解を防止
- ◎ 4°Cの環境で数日間安定性を保持
- ◎ 一般的なACTH濃度の基準値
 - PDHが > 40 pg/ml
 - AT < 10 pg/ml



腹部超音波検査

◎ 熟練が多少必要

- 腹腔内の予期せぬ異常の検出（例，膀胱結石，腫瘤）

◎ PDH

- 全幅が0.75cm以上はPDHによる副腎過形成の徴候・可能性

◎ AT

- 全幅が1.5から8cm以上まで様々
- 小さな副腎腫瘤（全幅が3cm以下）では外観は平滑なまま
- 副腎の一部にだけ変形が見られる.
- 全幅が3cm以上では，副腎は通常変形して認識しにくい
 - 外観は凸凹し，周辺血管への浸潤や隣接臓器の圧迫が起こるり副腎皮質癌を示唆

◎ 腫瘤内に石灰沈着が認められても，腺腫と癌の鑑別は出来ない

◎ 一般的には腫瘤が大きければ大きいほど，癌腫である可能性が高い

副腎の超音波検査所見(2)

◎ 片側性副腎腫瘍病変

- 対側の副腎は萎縮または検出不能となる（全幅が0.3cm以下）
- ATは一般に片側性
- 副腎腫瘍が認められた場合
 - 肝臓やその他の臓器への転移などを確認

◎ 副腎皮質機能亢進症を示唆する臨床症状

- 副腎腫大の反体側の副腎が正常か大きい場合
 - PDHと二次的な副腎腫瘍を示唆
- 右副腎の確認は左に比べ通常難しい
- 副腎皮質機能亢進症で副腎の大きさが正常→PDH
- 様々な大きさの複数の結節を伴う両側性の副腎肥大
 - 両側性副腎大結節性過形成は，PDHの解剖学的変異

HITACHI TAKEUCHI ANIMAL HP
FR:43 MURAKAMI, LOVE

Calip

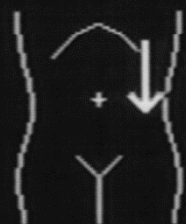
D1: 18.7 mm

D2: 6.5 mm

正常副腎
長さ: 12-33mm
厚さ: 3-7mm

超音波画像診断

PDHの犬の過形成



No.70/71

BG:14 70/2/2/1/A/5/4

C532

5.0M

Vet Abdomen

110mm

1 スケール

2

3

4

5 Volume

6 Ratio-Dis

7 Ratio-Area

猫の副腎腫瘍の例

HITACHI TAKEUCHI ANIMAL HP

P:H

'04/12/22 20:34:55

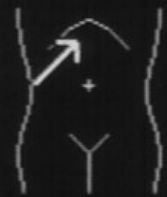
FR:30

Calip

D1: 34.3 mm

D2: 27.7 mm

000



BG:14 70/2/2/1/A/5/4

C532 6.5M

Vet Abdomen

85mm

No.71/71

▼ 1 スケール

2

3

4

5 Volume

6 Ratio-Dis

7 Ratio-Area

HITACHI TAKEUCHI ANIMAL HP
FR:52 ISHIDA, MAME

P:H

'08/02/06 12:20:56

Calip

D1: 21.1 mm

D2: 25.7 mm

000

腎動脈

D1

D2

LEFT ADRENAL TUMOR

腹部大動脈



犬の副腎腫瘍の例

No.71/71

BG:25 70/2/2/1/-/5/4

C532

dTHI-G

Vet Abdomen

85mm

1 サイズ:1

2 ホールト

3 イリック

4 上書き

5 移動

6 ホーム設定

7

クッシング病の好発因子

◎ 好発犬種

- 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

◎ 発症年齢

- 中齢から老齢の発症率が高い
- 平均12歳（6カ月から17歳の範囲で）
- 性別に関係なく発症

◎ 猫の発症

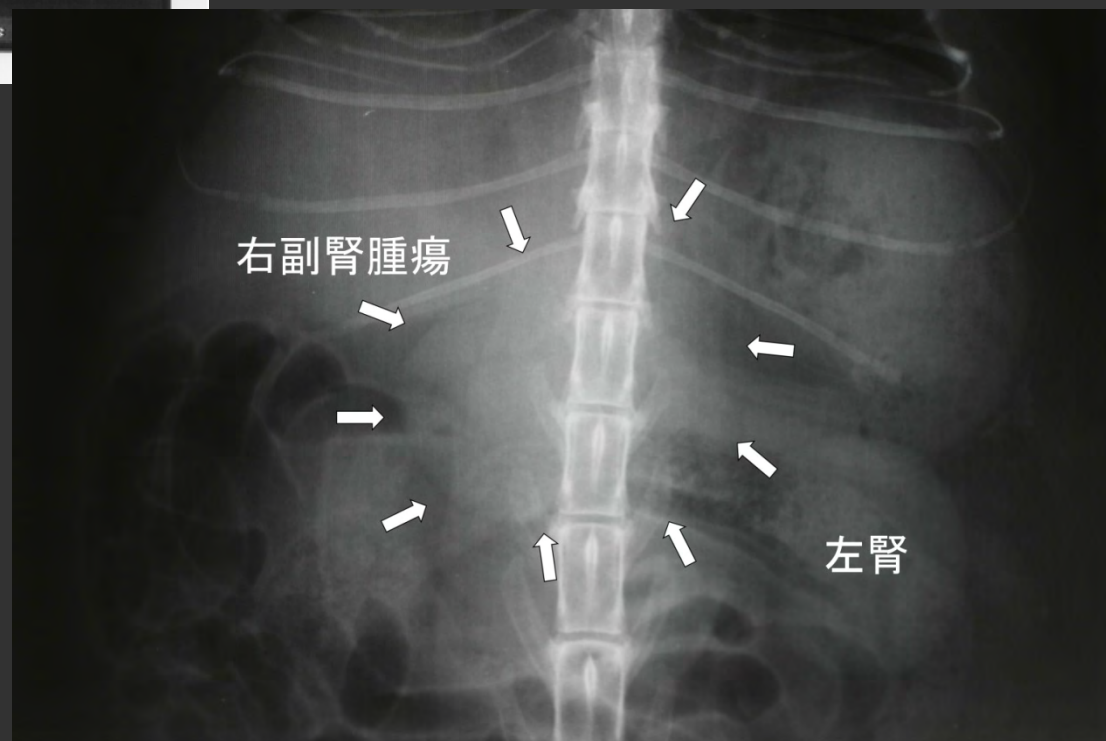
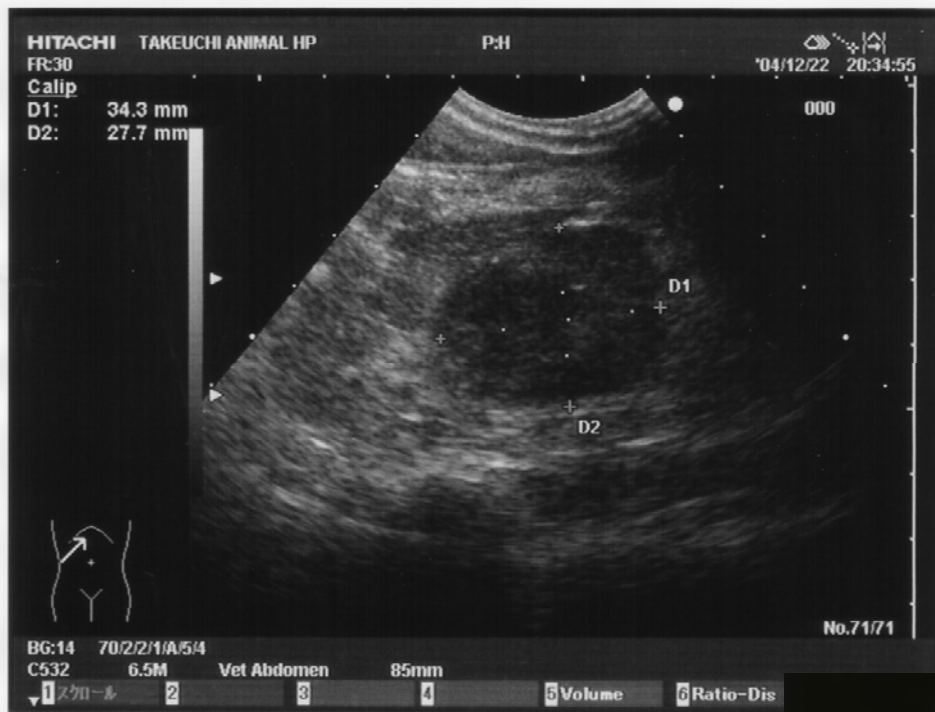
- 比較的希
- インスリン抵抗性の糖尿病
- 皮膚潰瘍や皮膚菲薄症状などの併発症が多い

猫のクッシング病 AT



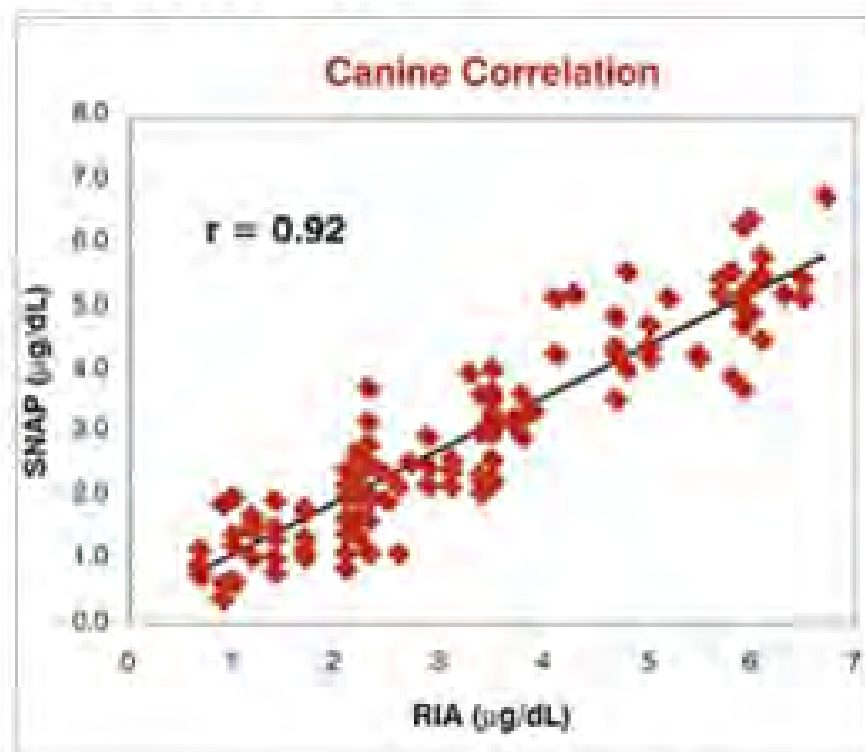
菲薄化および糜爛した皮膚



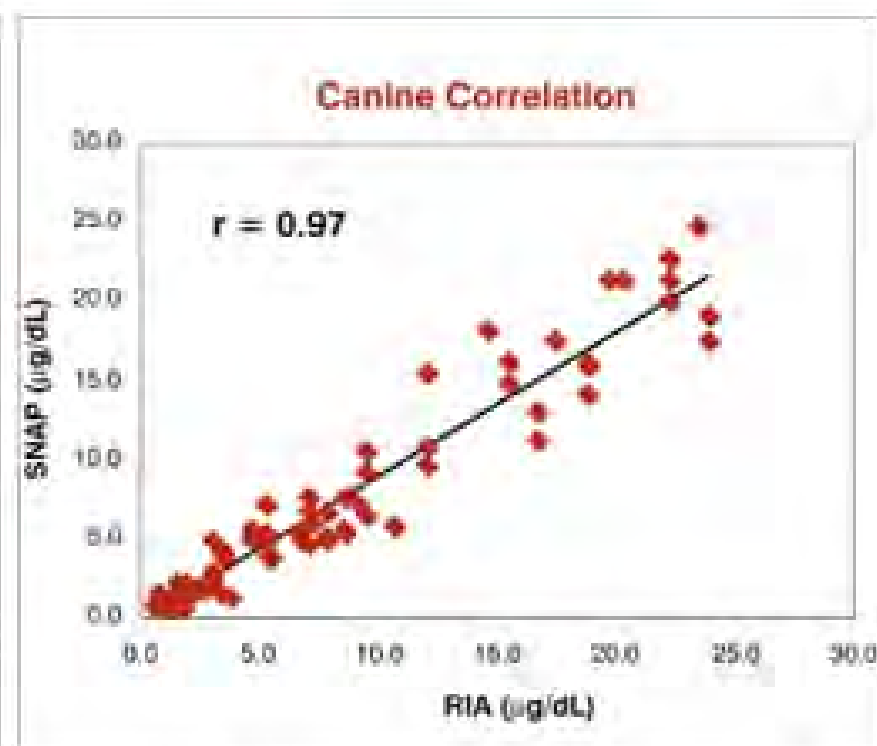




スナップと放射性免疫測定法(RIA)にて、犬の血清中T4・コルチゾール濃度をそれぞれ測定した結果、高い相関性が得られました。



図：犬におけるT4相関性データ



図：犬におけるコルチゾール相関性データ

※アイデックス ラボラトリーズ 米国本社データ

Snapshot DXによるコルチゾール 当院実証例での比較

患者名	SnapshotDX	IDEXX Lab
稲本フラン	ACTH 6.0/9.1	5.3/9.6
竹内ヒナ	LDDST 5.5/1.4/5.0	4.0/2.1/5.8
記村チョビ	ACTH 9.1/9.6	5.7/10.3



ミトタンによる内科療法

◎ ミトタン (Lysodren ,o,p'-DDD)

- コルチゾールを産生する副腎皮質細胞
 - 束状帯と網状体帯を選択的に壊死
- 通常、球状帯は影響を受けない
 - アルドステロンは維持

◎ 副作用 (35-40%)

- 嘔吐、食欲不振（消化器系作用）
- 倦怠感、下痢
- 神経症状、アジソンに発展（＜ 5 %）

◎ PDHに最も一般的に使用される

ミトタン導入療法

◎ 治療の目標:

- 臨床症状を取り除く
- 毒性を排除する
- プレおよびポストACTH刺激試験の血漿コルチゾール値
 - 正常範囲内下限レベルに維持する

◎ プロトコール

- 25 mg/kg 1日2回 経口投与で開始
- 7日間連続療法
 - 水の摂取量
 - 食欲の低下
- どちらかが起きたら投薬を中止してACTH刺激検査を実施
- 適切な治療への反応後維持療法を開始

適切な治療反応が認められない場合

- 治療反応が認められるまで、さらに7日間
 - 頻回にACTH刺激検を実施
 - コルチゾール濃度を確認
- 副作用の評価
 - 食欲低下、飲水量低下、嘔吐、下痢、元気消失
 - 上記の副作用が出たら直ぐに治療中止して直ちに動物の状態を評価
- 電解質、BUNおよびACTH刺激検査を実施する
 - 補給用量のプレドニゾロンを0.25 mg/kg/day療法？
 - 飼い主に5mgのプレドニゾロンの錠剤を緊急時に備えて持たせておく？

ミトタンによる維持療法

- ◎ 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。
- ◎ 副腎皮質機能亢進症の症状が再発しないか観察
- ◎ ACTH刺激検査を4週間後に実施
- ◎ その後は3-4カ月に1度実施
- ◎ 電解質を3-4カ月毎に検査
 - 球状帯はo,p'-DDD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有る
 - 治療は終生続ける必要がある

ミトタンによる維持療法(2)

◎ ACTH刺激試験のPost値

- 1 - 3 μ /dl : 25mg/kg/week div 2-4
- 3 - 6 μ /dl : 50mg/kg/week div 2-6

◎ 副腎腫瘍性の反応

- 60%は良好から非常に良好
(Kintzer&Peterson 1994)



トリロスタンTrilostane

◎ 合成のステロイド類似体

- 3 β -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
 - コルチゾール及びアルドステロンを含む数種類のステロイド合成を阻害
- 阻害作用は可逆的？ & 用量依存性
- ミトタンとほぼ同程度に効果的
- ミトタンと同様に急死例の報告有り
- 毎日投与・高価
- アロペシアXの治療？



動物用医薬品 犬副腎皮質機能亢進症治療薬

アドレスタン®

2011年1月に動物用医薬品「アドレスタン®」：
共立製薬(株)」として販売が開始



100錠

1錠 698.4円：アドレスタンは1錠200円

副腎皮質ホルモン合成阻害剤

デソパン錠



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

半分になったら
注文



トリロスタン SID療法

◎ 犬のHACに対する推奨初期用量

- 2.2-6.7mg/kg 1日1回
- 必ず食事と一緒に投与
- 体重と各カプセル用量（各10mg, 30mg, 60mg）を考量して上記の範囲内で調整する

体重 kg	初期用量(mg) SID	mg/kg SID
≥1.7 ~<4.5	10	2.2~5.9
≥ 4.5 ~<10	30	3.0~6.7
≥ 10 ~<20	60	3.0~6.0
≥ 20 ~<40	120	3.0~6.0
≥ 40 ~<60*	180	3.0~4.5

*60kg 以上は適宜カプセルをコンビネーションする。

第一回モニタリング

◎ 10～14日間投与した後

- ACTH刺激試験
- 身体検査、電解質を含む血液化学スクリーニング検査
- 用量調整
 - ACTHST-postコルチゾール値を基準
 - 4週目までは臨床症状ではなくpostコルチゾール値を主要な判定基準とする
 - 4週目以降は臨床症状を加味して調整



モニタリング指標

Post-ACTH(μ g/dL)	対処
投与開始後 2～4週目まで	
<1.45	投薬を中止し、臨床症状再発またはpost値が22 μ /dL以上になるまで待ってから低用量で再開
1.45 ～ 9.1	初期用量を維持継続
>9.1	用量を増量
投与開始後4週以降	
<1.45	投薬を中止し、臨床症状再発またはpost値が22 μ /dL以上になるまで待ってから低用量で再開
1.4-5.4	用量変更なし
>5.4 ～ 9.1	①臨床症状安定⇒用量変更なし
	②臨床症状明確、継続⇒用量増量 *
>9.1	用量を増量

*この場合カプセルコンビネーションは低用量側を選択する

トリロスタンの副作用と対処

- 副作用は10-25%：多くはトリロスタンの直接作用であるグルココルチコイド欠乏症または副腎皮質機能低下症に起因
- グルココルチコイド欠乏症は比較的軽度で非特異的な嘔吐や元気消失などである
- 稀に重度の臨床症状を伴う副腎皮質機能低下症に発展
- トリロスタン投薬中に副作用が認められた場合は、必ずACTH刺激試験を実施して副腎皮質機能低下症の有無を確認する



副作用に対する最も一般的な対処

- ◎ ACTH刺激試験の結果が判明するまで
 - トリロスタンの投与を中止する
- ◎ 症状が重度の場合
 - 入院させて輸液療法、グルココルチコイド投与
- ◎ 症状回復後
 - それまでより低用量から開始
- ◎ 当初トリロスタンは可逆的酵素阻害剤で安全？
 - 副腎壊死に発展し
 - 永続的または永久的な副腎皮質機能低下症に発展
 - トリロスタンによる副腎壊死のメカニズムは解明されていない
 - おそらく過剰な内因性ACTH上昇による副腎への作用
 - 内因性ACTH濃度がトリロスタン過剰投与を予測できる性も示されている



用量変更時の注意事項

- ◎ トリロスタンの作用は個体差が大きいので個別に調整する必要
- ◎ 変更時の注意
 - 注意深い観察（オーナーおよび主治医）を行う
 - 用量変更時はその都度10-14日毎にACTH刺激試験を実施
 - 用量の増量中は特に臨床症状と血清電解質濃度に注意
- ◎ 臨床症状、ACTH刺激試験を基に用量を減量する場合
 - それまでの用量の1/2にする
 - アドレスタン[®]はカプセル製剤で分割が不可能（カプセル製剤）
 - EOD療法も考慮
- ◎ 用量を増量時
 - 副作用を考量して体重に関係なく最少量の10mgカプセルから追加し、徐々に調整
- ◎ トリロスタンは1日1回法（SID）で多くの症例が満足できる
- ◎ 1日を通して臨床症状が持続的にコントロールできない症例
 - 効果の持続性が短い場合1日2回法（BID）を考慮
- ◎ SIDからBIDに変更する場合
- ◎ 1日の総量の1/3から1/2量を増量してこれを2回に分割投与
 - 1日量として30-50%増量となる計算
 - BIDで投与するとSIDより吸収性が向上するため単純に2回に分けて投与しても良い。



長期モニタリング

- 適切な用量が決定されたら
 - 30日後、90日後およびその後は3カ月毎に再検診
- 再検診時には最低限以下の項目を実施する
 1. 詳細な病歴の聴取
 2. 身体検査
 3. ACTH刺激試験（投薬後4-6時間）
 4. 血液化学検査および電解質検査
- 再検診のポイント
 - ACTH刺激試験のpostコルチゾール値の低下
 - 電解質の異常
 - 副腎皮質機能低下症の臨床症状より早期に認められるため重要
- 良好なコントロールの指標とは
 - 良好な臨床症状と共にACTH刺激試験のPost値が1.4～9.1 μ g/dLの間にあること
 - ACTH刺激試験のpost値が1.4 μ g/dL以下と電解質バランスの異常（高K、低Na）のどちらか一方（または両方）が認められたら
 - HACの臨床症状が再発するまで、またはpostACTHのコルチゾール値が5.0-9.0 μ g/dlに戻るまで一時的に投薬を中止
 - 投薬再開時は低用量から始める



トリロスタンによる 低用量BID治療プロトコール

◎ 初期用量

- 0.25-2.5 mg/kg BID （カプセル用量に依存するため）

◎ 10-14日後

- 臨床反応の再検査およびACTH刺激試験実施
- postコルチゾール値を基に2-5 µg/dlになるように用量を調整

◎ その後15-30日毎

- postコルチゾール値が理想値になるまでACTH刺激試験を実施

◎ 理想値になったら

- 以後は3-6カ月毎に再検査を実施



ミトタンからトリロスタンに変更

- ◎ 4週間休薬することが推奨されている
- ◎ ミトタンからトリロスタンへ変更時は効果が高い
 - 副作用が起きやすい
 - 低用量から開始
- ◎ 治療モニタリングのポイント
 - HACに特徴的な臨床症状が重要な指標
 - 臨床症状が再発するまで
 - postのコルチゾールレベルが指標
 - 高値 (22 μ g/dl)になるまで休薬



副腎腫瘍性HACの治療

- 副腎腫瘍（AT）はHAC全体の15-20%
- 腺腫と腺癌の比率がほぼ半々
- 腺腫と腺癌を生化学的検査によって判別することは不可能
- 腺癌は腹部超音波検査において大型化している傾向
- 腺癌は周辺組織への浸潤（横隔腹静脈、後大静脈、腎臓など）または肺、肝臓への転移の可能性が高い



偶発腫

◎ 「偶発腫:incidentaloma」

- 多くの場合「非機能性」
- 臨床症状や高コルチゾール血症を示さない
- 治療法に関する統一見解は示されていないが
- 多くの場合良性で外科療法を実施しないで経過観察することが一般的



クッシング症例集



クッシングの症例集

難治性
角膜炎



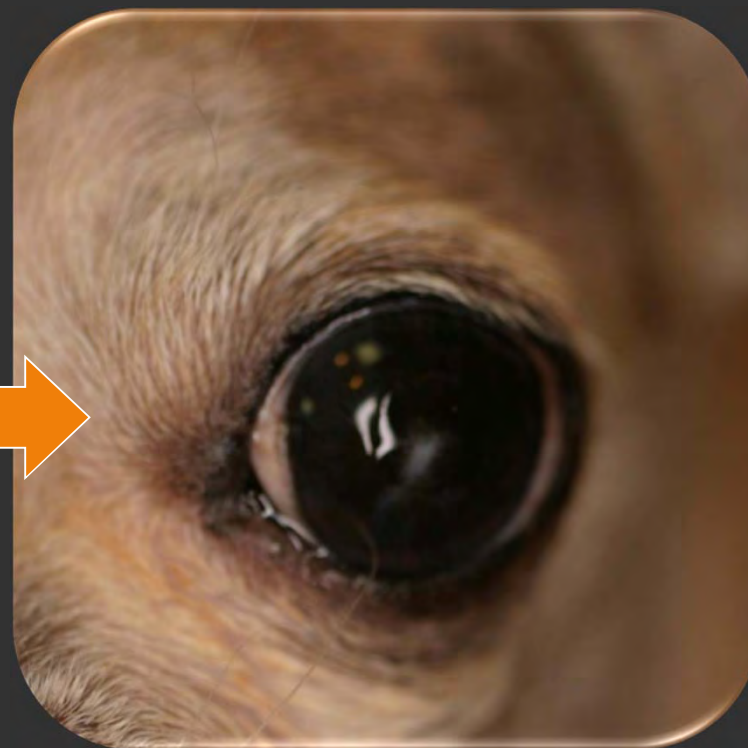
ポットベリー？



ミトタン療法により角膜潰瘍治癒



3月19日



3月30日

ポットベリーも改善



3月19日



3月30日

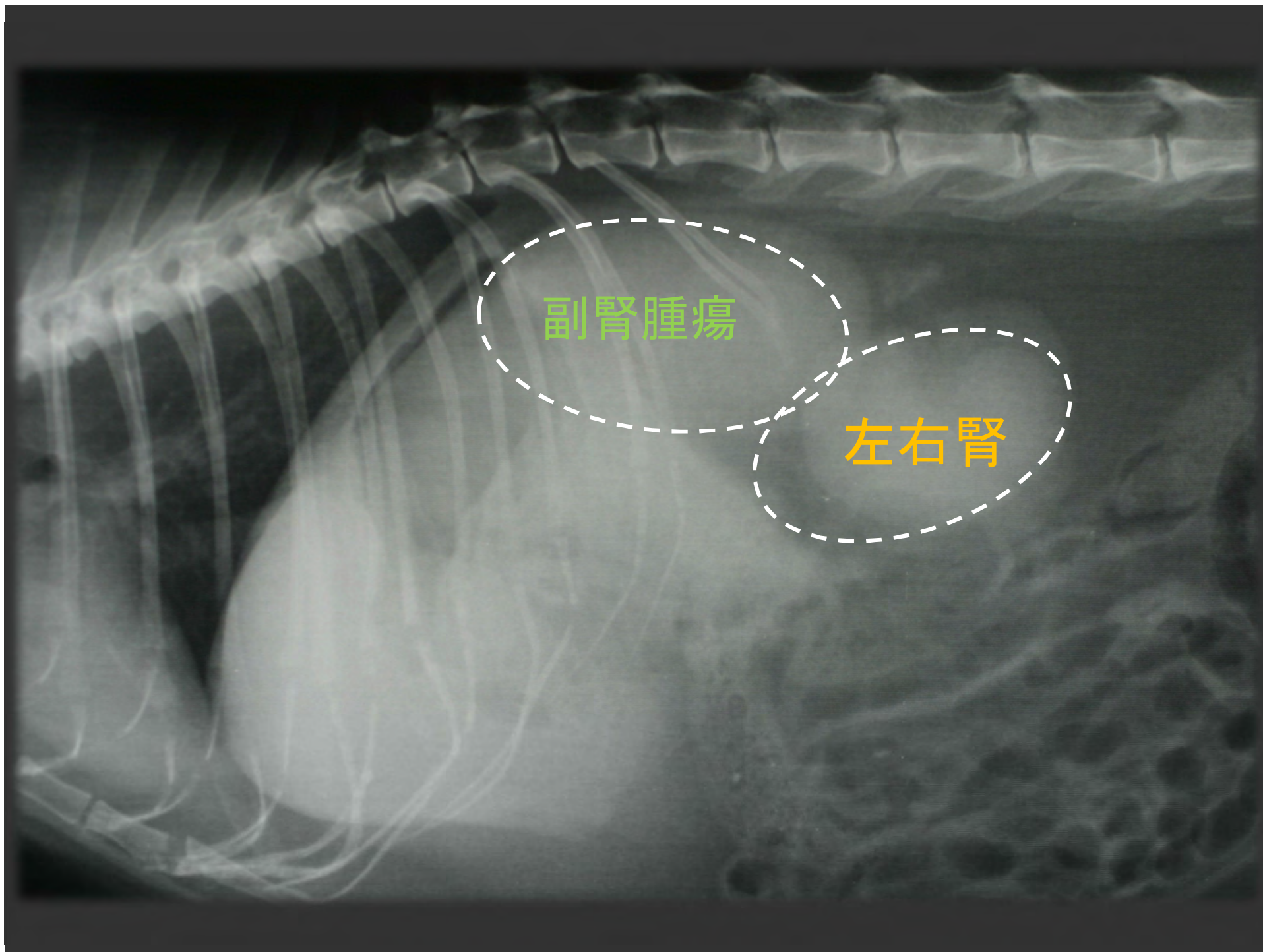
皮膚の糜爛・菲薄化 猫の副腎腫瘍





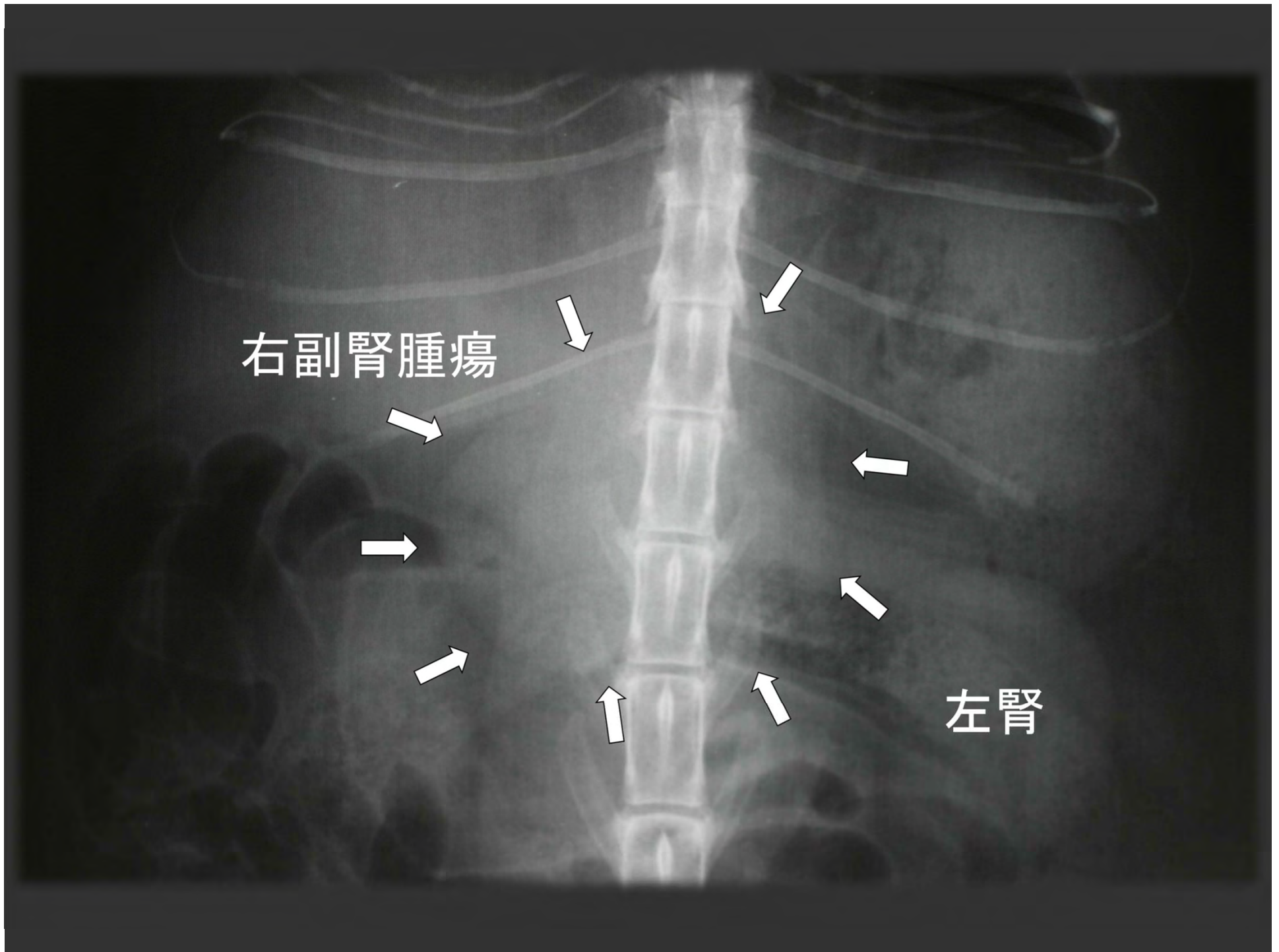






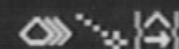
右副腎腫瘍

左腎



HITACHI TAKEUCHI ANIMAL HP

P:H



'04/12/22 20:34:55

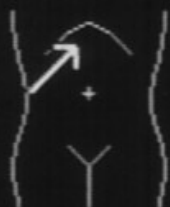
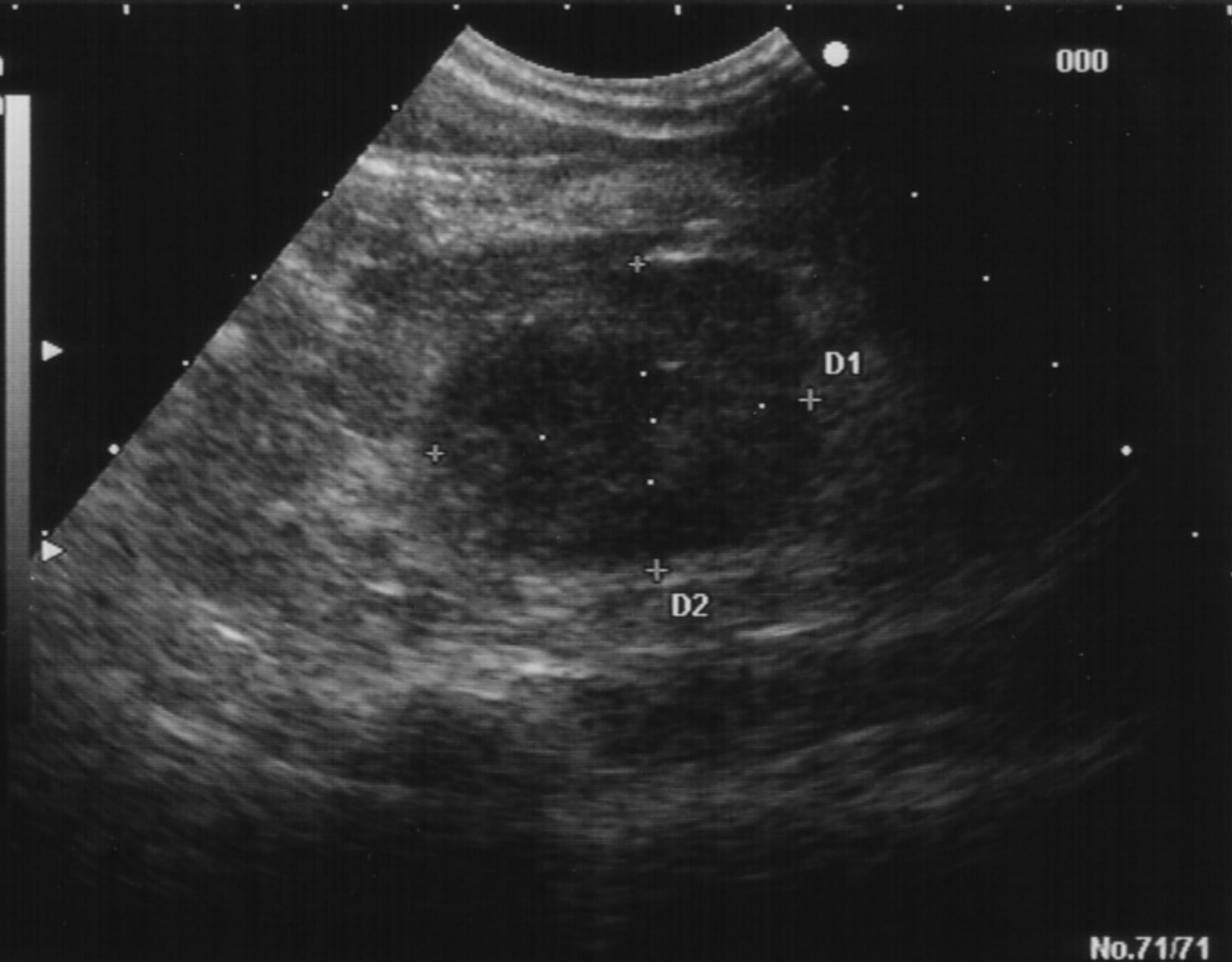
FR:30

Calip

D1: 34.3 mm

D2: 27.7 mm

000



No.71/71

BG:14 70/2/2/1/A/5/4

C532

6.5M

Vet Abdomen

85mm

▼ 1 スケール

2

3

4

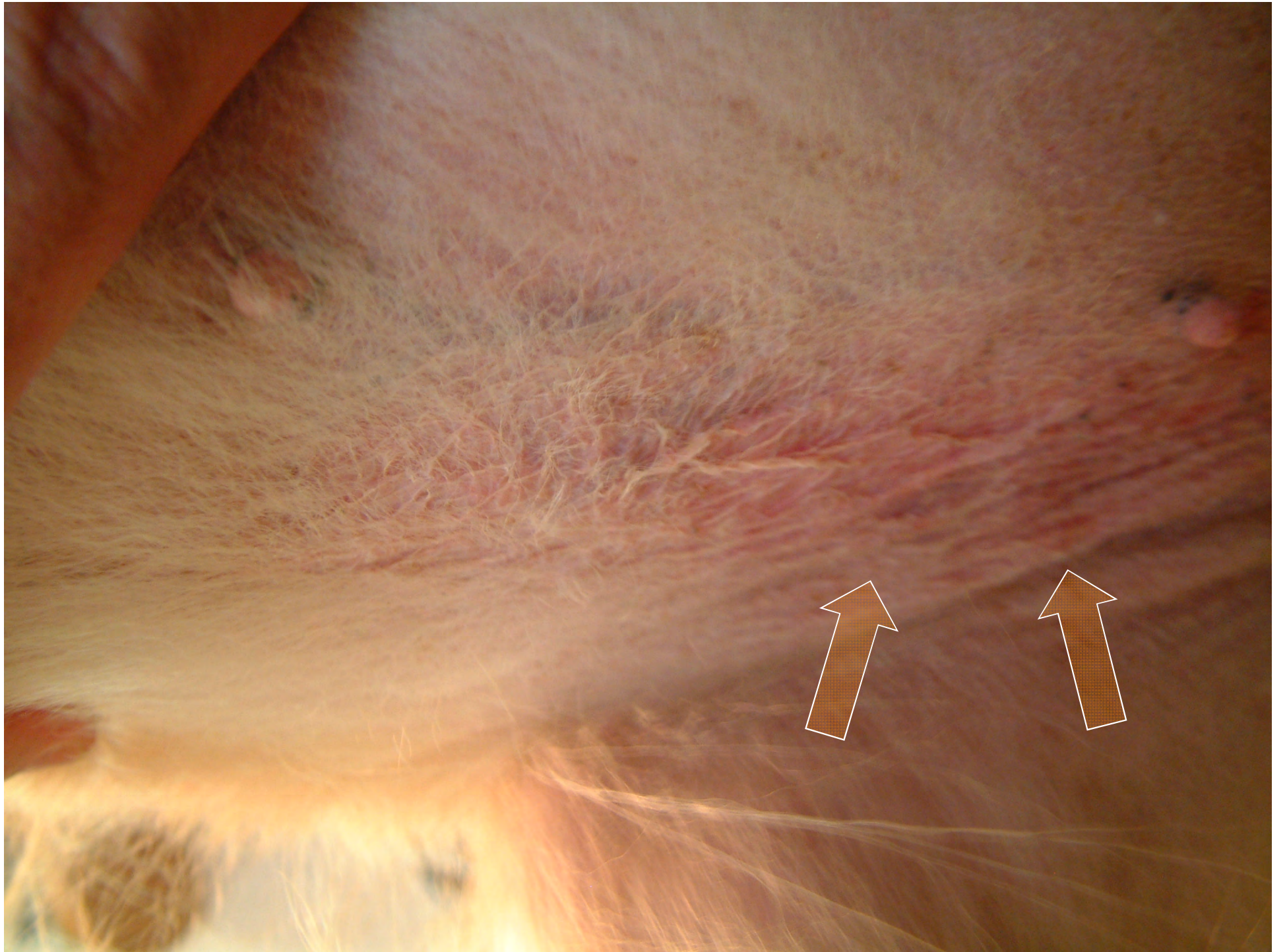
5 Volume

6 Ratio-Dis

7 Ratio-Area

Elina





Elina

2003	1月27 日	2月6日	3月20 日	3月25 日	3月29日	4月5日	4月14日
ACTH(前)	6.4	6.2	0.3	0.4	0.6	0.2	1.1
ACTH(後)	50		0.1	0.4	0.8	1.6	3.9
HDDS4H		2.6					
HDDS8H		2.4					
		PDH					

Murakami Love



Love 初診時ACTH刺激試験 5月10日

検査項目	検査結果	単位	参考基準値	判定
Pre	12.2	μg/dl	2.0-7.5	
Post	>50	μg/dl	<22	+

高用量デキサメサゾン抑制試験 6月17日

検査項目	検査結果	単位	参考基準値	判定
Pre	8.3	μg/dl	2.0-7.5	
4H	5.1	μg/dl	<1.5	+
8H	6.4	μg/dl	<1.5	+

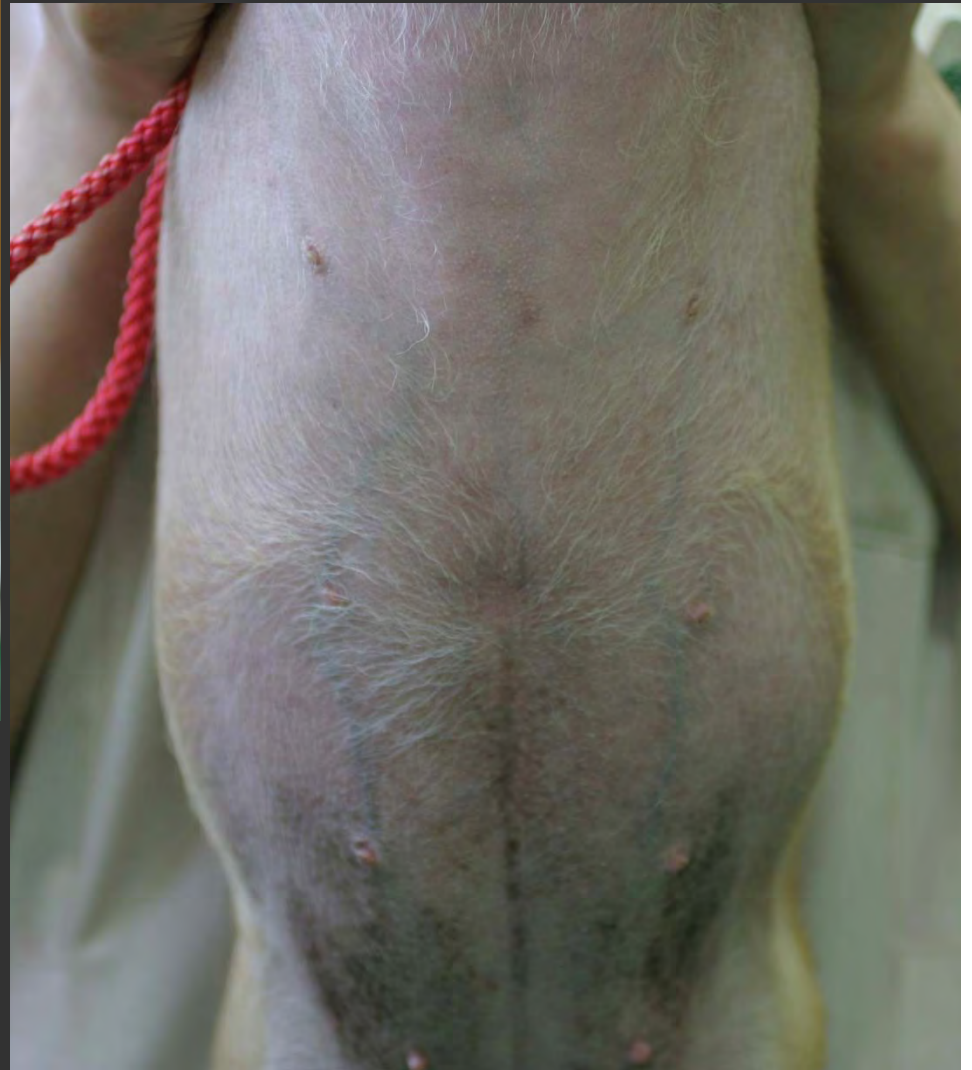
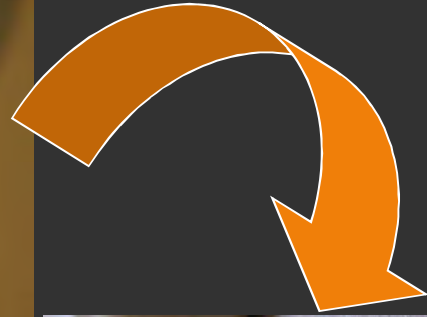
検査項目	検査結果	単位	判定
Pre	8.3	μg/dl	
4H	5.1	μg/dl	>1.5 or >50%
8H	6.4	μg/dl	>1.5 or >50%

4hr	8hr	判定
<1.5 or <50%	>1.5 or >50%	PDH
>1.5 or >50%	<1.5 or <50%	PDH
<1.5 or <50%	<1.5 or <50%	PDH
>1.5 or >50%	>1.5 or >50%	さらに詳しい鑑別検査

- ◎ 6月29日：デソパン1/2錠（30mg）SID PO
 - 開始
- ◎ 7月15日：ACTH刺激試験

検査	6/17	7/15
Pre	12.2	17.0
Post	>50	36.7







HITACHI TAKEUCHI ANIMAL HP
FR:43 MURAKAMI, LOVE

P:H

'05/06/16 15:37:30

Calip

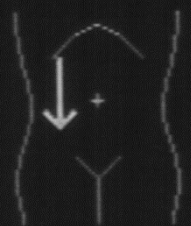
D1: 17.8 mm

D2: 5.5 mm

000

右側副腎

17.8X5.5mm



正常副腎

長さ: 12-33mm

厚さ: 3-7mm

BG:14 70/2/2/1/A/5/4

C532

5.0M

Vet Abdomen

110mm

1 スケール

2

3

4

5 Volume

6 Ratio-Dis

7 Ratio-Area

HITACHI TAKEUCHI ANIMAL HP
FR:43 MURAKAMI, LOVE

P:H

05/06/16 14:34:05

Calip

D1: 18.7 mm

D2: 6.5 mm

PDHのチワワ

左側副腎

18.7X6.5mm

左側の副腎の幅が $>7.5\text{mm}$ =PDH

正常副腎

長さ: 12-33mm

厚さ: 3-7.5mm

BG:14 70/2/2/1/A/5/4

C532

5.0M

Vet Abdomen

110mm

トリロスタンからミトタンに変更 その後医原性アジソン病に進行

	5/10	7/15	9/14	12/18	12/21	12/25	12/31	1/12	1/25	3/8	4/22
pre	12.2	17	8.5	25.2	7.9	5.9	1.8	3.5	4.6	4.5	<0.5
post	>50	36.7	25.9	38.0	22.0	11.6	2.6	4.0	8.1	8.4	<0.5
備考	初診 トリロ スタン 6月 29日 開始			ミトタ ン開始			脾炎発 症				アジ ソン ！



酢酸フルドロコルチゾン

フロリネフ

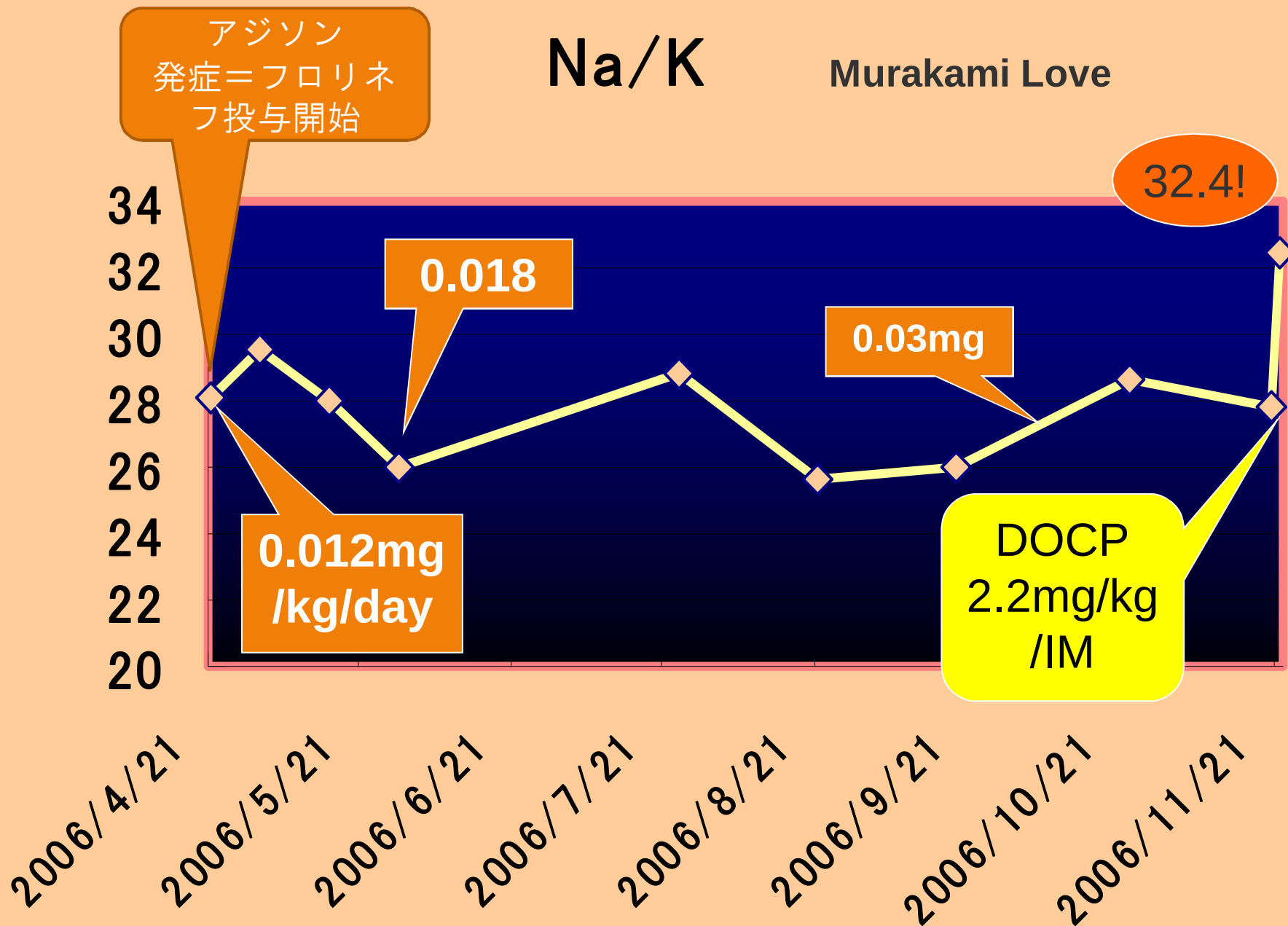
◎ 初期用量

- 0.01-0.02mg/kg(1.5-2tab/10kg) PO SID-BID
- 1-2週間後にNa、Kのモニター
- 0.05-0.1mg/day単位で調節
- 不安定な場合1-2ヶ月に1回モニター
- 安定した場合は6-12カ月毎にモニター



Na/K

Murakami Love



DOCP維持療法

- ◎ DOCP 1 mg/lb every 25 days
- ◎ Prednisone 0.2 - 0.4 mg/kg/day
- ◎ 臨床症状による用量の調整法
 - Pu/Pd
 - まずはプレドニゾロンを減量
 - 次にDOCPの用量を下げる
 - DOCPの投与間隔は変更しないこと
 - 沈うつ、元気消失、嘔吐、下痢
 - プレドニゾロンの用量を増量
 - 高K、低Na
 - DOCPの投与間隔を 2-3日短縮



外科療法

◎ 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終生補充療法

◎ 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。

