

# 副腎皮質機能亢進症の診断と治療

日本ではじめて認可された動物用トリロスタン製剤（アドレスタン<sup>®</sup>）の発売を記念して

Text 竹内和義

## はじめに

人の副腎皮質機能亢進症（以下HAC；Hyperadrenocorticism）は発症率がおおよそ10万人に1人の非常にまれな疾患であるが、犬のHACは犬全体の約0.2%（500頭に1頭）の発症率であり、日常臨床で比較的良好に認められる内分泌疾患の一つである。また、人のHACは高度な専門的治療が必要とされる特殊疾患に属するが、犬のHACは一般的な臨床獣医師が日常的に診断および治療に当たる可能性の高い疾患である<sup>1)</sup>。HACは人医療においては非常に特殊な疾患に属するため、その医科向け治療薬の薬価は想像を絶するほど高価である（表1）。このような経済的な意味も含め、従来から小動物専用のHAC治療薬の日本における認可・販売が待ち望まれていたところ、この度、共立製薬株式会社より動物用HAC治療薬として「アドレスタン<sup>®</sup>」が2011年1月より販売が開始された。これを記念する意味も含め、日本の現状に合わせた最新のHACに対する診断および治療法について解説する。

## 副腎皮質機能亢進症の概要

HACは副腎皮質から持続的に過剰分泌されるコルチゾールによって引き起こされるさまざまな臨床症状および臨床検査上の異常を示す病態の総称で、クッシング症候群（Harvey Williams Cushing 1869-1938；米国の外科医で1932年に初めて文献に記載）と呼ばれている。しかし、日常臨床ではむしろ「クッシング」という呼び名がポピュラーになっているのが現状である。

この症候群は次の3つの病態に大別される。すなわち、①脳下垂体にできた腫瘍（一般的に良性の腺腫）から副腎皮質刺激ホルモン（ACTH；corticotrophin）が過剰に分泌される下垂体依存性HAC（PDH；pituitary dependent hyperadrenocorticism）、②コルチゾール分泌能を有する副腎皮質の腫瘍による副腎依存性HAC（または副腎腫瘍性AT；adrenal tumor）および③グルココルチコイド（プレドニゾロンなど）剤の過剰投与または長期連用によって起こる医原性HACである（表2）。下垂体依存性HACは

表1 現在日本で販売されているHAC治療薬（2011年1月現在）

主成分	商品名	規格	製薬会社
ミトタン(OP <sup>1</sup> -DDD)	オペプリム	500mg（カプセル）	ヤクルト（医薬）
トリロスタン	デソパン錠	60mg（錠剤）	持田製薬（医薬）
トリロスタン	アドレスタン	10mg、30mg、60mg（カプセル）	共立製薬（動物薬）

表2 副腎皮質機能亢進症（HAC）の分類

原因	HACの分類	特徴
ACTH依存性	下垂体依存性HAC（PDH）	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆下垂体からACTHが過剰分泌</li> <li>◆二次性の両側副腎皮質過形成</li> <li>◆およそ80～85%のHAC</li> </ul>
ACTH非依存性	副腎腫瘍性HAC（AT）	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆副腎皮質腫瘍（腺腫or腺癌）からコルチゾールが過剰分泌</li> <li>◆ACTH分泌は二次的抑制を受ける</li> <li>◆正常側の副腎皮質組織が萎縮</li> <li>◆およそ15～20%のHAC</li> </ul>
外因性グルココルチコイド	医原性HAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆グルココルチコイド剤の過剰または長期連用</li> <li>◆臨床的に自然発生HACと鑑別不能</li> <li>◆最終的に副腎萎縮とACTH濃度の低下を示す</li> </ul>



**図1 典型的な臨床症状**  
 a: 体幹部に左右対称性の非痛痒性脱毛を示すHACのチワワ。  
 b: ポットベリー（腹部膨満）と皮膚の非薄化により血管が明瞭に透けて見える。  
 c: エーラス・ダンロス症候群様に皮膚が過剰に伸展する。グルココルチコイドの過剰によってコラーゲン線維に異常が起こるのが原因。



**図2 皮膚の非薄化**  
 「ベトナム春巻き皮」状に皮膚が薄くなり、皮下が透けて見える状態。

HAC全体の80~85%を占める最も一般的なタイプで、下垂体に発生した腺腫から過剰にACTHが分泌することによって副腎皮質機能が亢進する病態で、両側の副腎はしばしば二次性に過形成を示す。一方、副腎依存性HACは、副腎皮質に発生した腫瘍が下垂体のコントロールを無視して自律性（無秩序）にコルチゾールを分泌する病態で、通常は

反対側の腫瘍化していない副腎は負のフィードバックにより萎縮する。これら2つのタイプを「自然発生クッシング症候群」と呼び「医原性クッシング症候群」と区別することもある。医原性HACは自然発生の疾病ではなく、治療を目的として漫然と長期間または高用量でグルココルチコイド製剤を投薬することにより、HACと同じ臨床症状を

**表3 副腎皮質機能亢進症診断のための内分泌スクリーニング検査の感度、特異性、精度**

検査法	パラメーター (%)	研究*				
		1	2	3	4	5
ACTH刺激試験	感度	89	80	95	—	—
	特異性	82	86	91	—	—
	診断精度	87	84	93	—	—
LDDST	感度	100	100	96	85	—
	特異性	73	44	70	73	—
	診断精度	92	58	89	83	—
UCCR	感度	50	75	—	99	100
	特異性	100	24	—	77	22
	診断精度	59	37	—	91	76

\*研究: 1. Zerbe et al 1987, 2. Kaplan et al 1995, 3. Van Liew et al 1997, 4. Rijnberk et al 1988, 5. Feldman, Mack 1992

示す人為的な病態である。短期間または低用量のグルココルチコイド投与やステロイド剤の外用によっても医原性HACに発展することがある。外因性グルココルチコイドによる持続的な副腎の抑制により副腎は萎縮傾向を示し、下垂体からのACTH分泌は抑制される。これらの3つの病態は原因が異なるものであるが、臨床症状は「持続的高コルチゾール血症」に起因するのではほぼ同様の症状を示す。HACによる典型的な臨床症状には、多尿、多飲、多食、腹部膨満、脱毛、膿皮症、パンティング、筋肉虚弱、無気力などがある。ただし、これらの症状がすべて同一のパターンや比率で現れないため、臨床上の診断を複雑にしている。

臨床症状、身体検査、ルーチンな臨床検査、画像診断所見などによってHACと仮診断することは可能であるが、HACを確定診断するためには必ず下垂体-副腎機能を評価する特殊検査を実施する必要がある。HACの犬によく認められる一般臨床検査における異常所見には、肝臓酵素活性の上昇（とくにALP活性）、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、低比重尿、軽度の赤血球と血小板の増多症および典型的な白血球のストレスパターンなどがある。これらはすべて非特異的所見であるため補助的因子としてとらえる必要がある。

小動物臨床で日常的に行われている代表的な下垂体-副腎機能検査には、ACTH刺激試験、低用量デキサメサゾン抑制試験（LDDST）、尿コルチゾール：クレアチニン比（UCCR）などがある。ただし、これらの特殊検査も完璧ではなく、偽陰性や偽陽性を示す可能性がある。HAC治療

の第一の目標は臨床症状を改善することであり、臨床症状がない場合は臨床検査結果が陽性を示してもHACと早計に断定してはならない。

### 臨床症状

犬のHACの典型的な臨床症状には、多尿、多飲、多食、沈うつ、ポットベリー、左右対称性脱毛、肝腫大および筋肉虚弱などがある（図1）。肥満、皮膚非薄化（図2）、面皰、色素沈着亢進、パンティング（浅速呼吸）、神経症状（下垂体巨大腺腫に起因）、皮膚石灰沈着症なども特徴的であるが前者に比べると頻度はやや低くなる。四肢を残して体幹部が脱毛するような典型的なクッシング症候群は減少傾向にあり、難治性の角膜潰瘍や再発性の膿皮症が主たる臨床症状で、ホルモン検査でHACと診断されるようなケースも近年の検査環境の充実により増加傾向にある。

糖尿病、肺炎、肺血栓塞栓症、感染（皮膚感染症、膀胱炎も含む）および全身性高血圧症などHACに続発する合併症を主訴に動物病院に来院し偶発的にHACと診断されることも多い。HACに対する血圧測定は治療モニターとしても重要な要素の一つとなっている。

ルーチンな臨床検査でよく認められる異常所見としては、白血球のストレスパターンとPCVのわずかな上昇、ALP活性の上昇（HACの犬の85%以上に観察）などがある。ALT、コレステロール、血糖値の上昇も認められるが、これらの変化は比較的軽度である。尿検査では低比重尿

表4 尿コルチゾール：クレアチニン比 (UCCR)

引用：①Feldman et al.、②Slop et al 1983.、③Canine&amp;Feline Endocrinology 3rdED.

	犬		猫
	①	②	③
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
HACを疑う	2~210	>1.0	>3.6

## UCCRの計算式

$$UCCR = (<A> \times 27.6) \div (<B> \times 88.4)$$

&lt;A&gt;尿遊離コルチゾール (mg/dL) &lt;B&gt;クレアチニン(mg/dL)

表5 ACTH刺激試験の検査結果の解釈

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

(ADH機能の障害)が最も一般的で、およそ80%のHACの犬は尿路感染症が認められるが、臨床症状を示さないことが多い。すべてのHACと診断された犬は尿培養検査を行う必要がある。また、蛋白尿も常に考慮が必要であるが一般的には軽度である。

下垂体-副腎機能検査はさまざまな病的因子によって影響を受けやすい(偽陽性結果が出やすい)ため、検査(下垂体-副腎系を評価する特殊検査)を開始する前に慎重に前述のような一般臨床検査所見を吟味して、候補を選定する必要がある。動物病院に来院し、採血や検査のために拘束されることで強いストレスを感じ、コルチゾール濃度が上昇して偽陽性の検査結果を示す可能性が常にあることを考慮する必要がある。

## スクリーニング検査(表3)

副腎系のスクリーニング検査は、HACの有無を確認する検査法であり、HACの原因を確定する検査ではない。したがって、PDHとATあるいは医原性などの鑑別はできない。神経質な犬は病院内で検査を実施するだけで強いストレスが加わり、コルチゾール濃度やACTH濃度が上昇することがあるため、常にHAC以外のストレス要因を考慮して検査結果を解釈する必要がある。

## 尿コルチゾール：クレアチニン比(UCCR)(表4)

本検査は、HACの予備的スクリーニング検査として便利な検査である。遊離コルチゾールは血漿濃度と並行して尿中に容易に排泄される。UCCRの上昇は血漿中のコルチゾール濃度が有意に上昇していることを意味し、HACあるいは何らかの原因で生体が強いストレス状態にあることを示している。UCCRのHAC診断に対する特異性は非常に低く他の非副腎性疾患によっても上昇するが、感度は非常に高くほぼすべてのHACの犬はUCCRが上昇する(表3)。つまり、本検査で陰性となった場合にはHACをほぼ否定できるため、何となくHACを疑うものの確信がもてない場合の予備的に行う検査として最適だが、診断を確定する検査ではない。

検査に対するストレス要因を最大限排除するために、尿サンプルは自宅で採取する。尿は早朝に2日連続で採取することが望ましい(1回でもよい)。1日目の尿サンプルは冷蔵保存し、2日目の尿と混合して検査所に同一サンプルとして提出する。

## ACTH刺激試験

本検査によるHACの診断精度は80%前後である。ただし、副腎腫瘍(血漿ACTHの影響を受けにくい)診断精度がさらに低く50%前後である。本検査は他の非副腎性疾患の影響を受けにくい特性があり、特異性は比較的高く、医原性HACの診断、副腎皮質機能低下症の診断が可能であると同時に、ミトタンまたはトリロスタンによる治療のモニタリングとして最も重要な検査である。検査時間は1時間強で行えるため(LDDSTは8時間以上かかる)、臨床的に

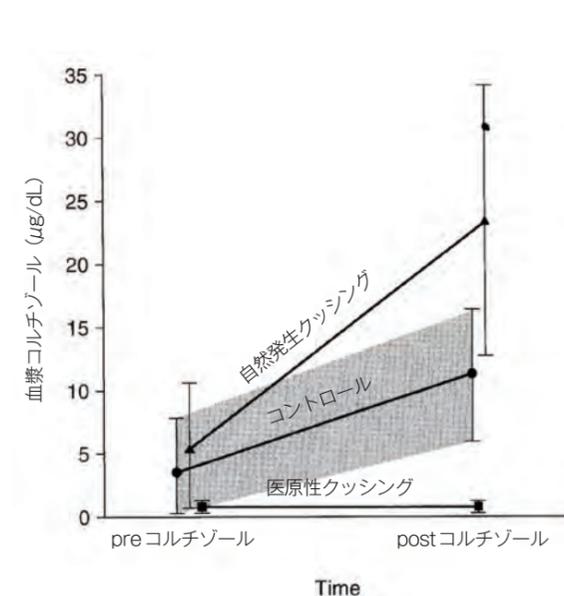


図3 自然発生HACおよび医原性HACのACTH刺激試験への反応(文献2より引用一部改変)  
灰色部分は正常範囲である。

は非常に便利な検査である(表3)。また、LDDSTによってHACと診断されても、治療を開始したら本検査を治療のモニタリングとして必ず実施しなければならない。

## ACTH刺激試験の検査プロトコール

合成ACTH(注射用テトラコサチド酢酸塩;コートロシン注射用0.25mg/管、第一三共(株))0.25mg/headをIM(またはIV)する直前(pre)および1時間後(post)の血液サンプルを採取する。従来は0.25mg(250μg)/headが主流であったが、米国では数年前より合成ACTHの薬価が高騰し、変法として5μg/kgの低用量法が主流になっている。そのため、最近の米国では本検査がHAC診断の第一選択検査から除外されつつある。しかし、日本ではまだ比較的価格で合成ACTH製剤が入手可能であるため、従来どおりHAC診断用検査の第一選択の一つと筆者は考えている。低用量法で使用した合成ACTHの残りはディスプレイ注射器に入れたまま冷凍保存で6カ月間は再利用可能である。日本では、「コートロシン注射用」とは別に「コートロシンZ筋注」が販売されているが、ACTH刺激試験には利用できない。同様に米国では合成ACTHゲル製剤(この場合post値は2時間で測定)が入手可能であるが、吸収性に問

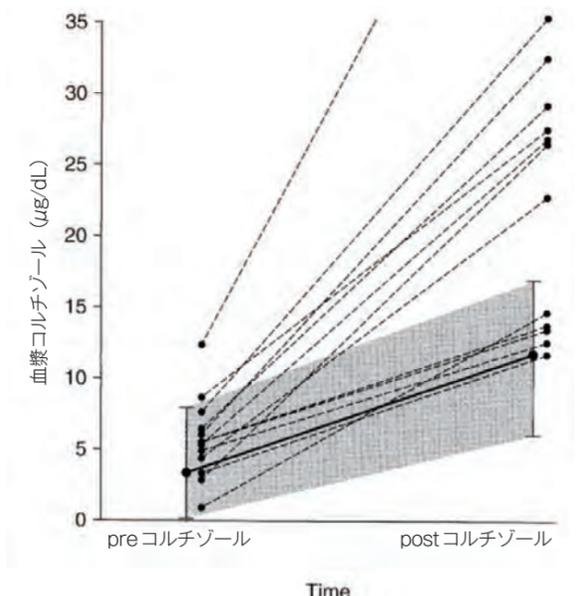


図4 副腎腫瘍性HACにおけるACTH刺激試験への反応(文献2より引用一部改変)  
灰色部分は正常範囲である。ATの場合には、ACTH刺激試験の反応性が悪いことがわかる。

題があるため水様性製剤の使用が推奨されている。

多くの検査機関におけるACTH刺激試験のpost値の正常値は<18μg/dLで、HACの診断基準は>22μg/dLである。postのコルチゾール濃度が18~22μg/dLの間はグレーゾーンとする(表5)。結果がグレーゾーンの場合には、他の検査法を実施するか、後日再検査を行う必要がある。筆者の経験では、非副腎性疾患でもpost値が22~30μg/dL程度まで上昇することがあるため、診断を確定する場合には必ず特徴的な臨床症状の有無を確認する必要があると考える。医原性HACではpreのコルチゾール濃度が低値または正常レベルで、postのコルチゾールレベルもほとんど増加しない。ATのおよそ50%は、安静時のコルチゾールレベルが正常または上昇を示し、ACTH刺激後はわずかに上昇する(図3、4)。

ACTH刺激試験において、コルチゾール以外のステロイドホルモンの測定が「非定形副腎皮質機能亢進症」を評価する目的で行われることがある。PDHおよびATでACTH刺激試験において正常なコルチゾールの反応を示すが、17-ヒドロキシprogesterone、progesteroneなどが上昇することが診断の決め手とされているが、これらのコルチゾール以外のホルモンは診断的特異性が低く、現時点では

表6 低用量デキサメサゾン抑制試験 (LDDST) の解釈

4時間 ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	8時間 ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	解釈
< 1	< 1	正常
1.0~1.5	1.0~1.5	不明 (どちらともいえない)
> 1.5	> 1.5	副腎皮質機能亢進症
基礎コルチゾールの50%以上	> 1.5	副腎皮質機能亢進症
1.5以下 または 基礎コルチゾールの50%以下	> 1.5	下垂体依存性副腎皮質機能亢進症
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 かつ 1.5以上	下垂体依存性副腎皮質機能亢進症

一般臨床での実施は必要ないと考えられる。

### 低用量デキサメサゾン抑制試験 (LDDST)

本検査が、HAC診断において最も感度の高い検査で、HACの犬の90~95%が陽性反応を示す(表3)。LDDSTはPDHとATの鑑別がある程度可能だが、信頼性はあまり高くはない。LDDSTは医原性HACを検出することは不可能であり、トリロスタンやミトタンによる治療のモニタリング指標に利用することもできない。また、偽陽性結果の出る確率はACTH刺激試験より高い。

### LDDSTのプロトコール

LDDSTは、デキサメサゾンを0.01mg/kgをIVする直前、4時間後、8時間後に血液サンプルを採取する。デキサメサゾンは投与しやすいように適切に希釈調整すると良い。

多くの検査機関における正常な抑制反応は、4時間後および8時間後の両方が $<1.0\mu\text{g}/\text{dL}$ に低下することである。8時間後のコルチゾール濃度が $1.5\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上ならHACと診断できる(表6)。LDDSTは強いストレスを伴うような疾患に影響を受けやすいため、併発疾患の存在下、HACに伴う重度の合併症がある状態、あるいはHACに典型的な臨床症状が乏しい場合は、ACTH刺激試験のほうが好ましい。4時間後のコルチゾール濃度はPDHとATを鑑別するための指標になるが、これは8時間後のサンプルが十分に抑制されない場合(HACと診断的)に限る。もし、4時間後のコルチゾール濃度が $<1.5\mu\text{g}/\text{dL}$ またはpreの $<50\%$ で、8時間後のコルチゾール濃度が $1.5\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上であれば、ほぼPDHと断定できる。ただし、このような反応はすべ

ての犬のPDHに認められるわけではなく、およそ30~50%である。つまり、すべての犬がLDDSTにおいて典型的な反応パターンを示すわけではない。PDHの犬のなかには8時間後は正常な抑制が認められるが、4時間後は抑制されないことがあったり、正常な抑制パターンを示す場合もまれにある。

## HACの鑑別検査

スクリーニング検査でHACと診断されたら、その原因がPDHかATかを鑑別する必要がある。鑑別診断検査には、LDDST、高用量デキサメサゾン抑制試験(HDDST)、内因性ACTH濃度、腹部X線検査、腹部超音波検査、CT検査およびMRI検査などがある。

### 高用量デキサメサゾン抑制試験 (HDDST)

高用量のデキサメサゾンを投与するとPDHの犬は下垂体の負のフィードバック機構によってACTHの分泌が抑制(低用量では抑制に抵抗性)され、コルチゾール濃度は低下する。デキサメサゾンはコルチゾール検査系に反応しないため、このような検査に利用される。一方、ATの犬は自律性に副腎からコルチゾールを分泌しているため、高用量のデキサメサゾンを投与されてもコルチゾールの分泌は抑制されない。

HDDSTは0.1mg/kgのデキサメサゾンをIVする直前および8時間後の血液サンプルを採取する。PDHと診断できる反応は、8時間後のコルチゾール濃度がpreの50%以下である場合である。しかし、20~30%のPDHの犬はこの

レベルの抑制を示さないため、PDHとATの鑑別ができない。

### 内因性ACTH濃度の測定

内因性のACTH濃度の測定は、PDHとATの鑑別において理論的には最も理にかなった検査法である。PDHは下垂体腺腫から過剰なACTHが分泌され血漿ACTH濃度は上昇し、ATは副腎腫瘍から過剰なコルチゾールが分泌され、ACTHの分泌は負のフィードバック機構により抑制される。ACTHは非常に分解されやすい性質があるため、厳密なサンプルの取り扱いが要求される。検査の信頼性を高めるためには、同時に複数の血液サンプルを採取して検査機関に提出する必要があると主張している専門医もいる。この場合、血液サンプルを15~30分の間隔で2回採取し、両方のサンプルを検査機関に提出する。内因性ACTHを測定する血液サンプルは冷凍したプラスチック試験管(ガラスの試験管はACTHを吸着するため)に採取し、即座に遠心分離する。分離した血漿はプラスチック試験管で即座に凍結し、ドライアイスで凍結状態のまま1日以内に検査機関に到着させるようにする。したがって、このような検体の集配サービスを提供できる検査機関を選択する必要がある。また、変法としては、アプロチニン入りの試験管を利用する方法がある。アプロチニンはACTHの分解を防止し、4℃の環境で数日間安定性を保持させる。一般的なACTH濃度の基準値は、PDH  $>40\text{pg}/\text{mL}$ 、AT  $<10\text{pg}/\text{mL}$ である。

### X線およびCT・MRI検査

ATはX線検査で副腎の腫大がしばしば観察される。ATに続発する副腎の石灰沈着が約25%に観察される。皮下やその他の体組織への石灰沈着もしばしば観察される。神経症状を伴う犬のHACの場合、「下垂体巨大腺腫: Macro Adenoma」との関連性を確認する必要があり、可能ならCTおよびMRI検査を実施する。副腎腫瘍の浸潤を疑う症例では、副腎摘出手術を行う前にCT検査または血管造影検査(腫瘍周辺の血管系の確認)が有用となるが、開腹時の所見と必ずしも一致しない。

### 超音波検査

腹部超音波検査による副腎の評価はHACの原因を鑑別する有用な検査法の一つであるが、超音波検査の信頼性は術者の習熟度に依存するため、日常的に副腎描出技術をトレーニングしておく必要がある。正常な左の副腎の幅は7.5mm以下を基準とし、縦断面はピーナッツ様、右副腎は楕円形を呈する。なお、右副腎の描出は左副腎よりも難しい。また、副腎腫瘍は通常片側性に発生し、反対側の副腎は萎縮するが、明確に萎縮しない場合もある。

超音波検査は局所浸潤の評価(しばしば後大静脈へ)あるいは周辺臓器への転移に関する評価も可能である。PDHに伴う両側性の副腎過形成では、左右対称性の腫大と同時に低エコー性所見を伴うことが一般的である。過形成した副腎はまれに正常な形態を失って結節状を呈することもある。また、両側性副腎腫瘍あるいはPDHと副腎腫瘍の合併症の報告はあるが、非常にまれである。そして、副腎の腫大はHACに対する非特異的变化で、糖尿病のような他の疾患によっても認められる可能性がある。さらに、すべてのPDHの犬が副腎腫大を示すわけではないため、超音波検査単独でPDHを診断することは不可能である。

## 副腎皮質機能亢進症の治療の選択肢

### 治療の概念

クッシング症候群の治療は明確な特徴的臨床症状(多尿、多飲、多食、ポットベリー、皮膚病変など)が認められない場合には慎重に治療開始を検討する必要がある。ALPだけが上昇しているようなHACもまれにあるが、そのような場合はその他の明確な臨床症状がいくつか認められるまで治療開始を待っても決して遅くない。おそらく、多くのHACは動物病院で診断される数カ月以上前から徐々に症状が進行しているはずであり、検査結果(とくにACTH刺激試験は偽陽性結果が出やすい<sup>9)</sup>)に翻弄されてあわてて治療を開始すべきではない。ただし、HACを無治療で放置すると最終的には生命を脅かすような合併症(睪炎、高血圧症、敗血症および肺血栓塞栓症など)に発展し死に至る疾病であるため、診断が確定した場合には積極的な治療が必要となる。

内分泌疾患の多くは「臨床の疾病」であり「検査の疾病」

ではない。ホルモン検査が陽性結果を示しても、臨床症状が軽微もしくは伴わない場合には通常は手遅れになることはない。ミトタンは副腎皮質機能低下症による生命を脅かすような電解質異常症、胃腸系への刺激性、神経系への合併症などの副作用がよく知られているが、トリロスタンも急性副腎不全（アジソンクリーゼ）または原因不明の急死例の報告があるため、適切なモニタリングはどちらの治療薬を選択しても重要である<sup>46)</sup>。HACに対する治療薬には、ミトタン、トリロスタン、ケトコナゾール、Lデプレニルなどがあるが、本稿では代表的なトリロスタン、ミトタンに集約して解説する。

### 下垂体依存性副腎皮質機能亢進症（PDH）の治療 ミトタン Mitotane

過去30年以上にわたってミトタン（o,p'-DDD；Lysodren<sup>®</sup>）はPDHの治療の主役で、最も効果的な薬剤として多くの内分泌学者に評価されてきた。犬のHACに対するミトタンの作用は、副腎皮質の束状層と網状層（グルココルチコイドおよびアンドロゲンの分泌部位）を選択的に壊死させるが球状層（ミネラルコルチコイドの分泌部位）への影響はほとんどない。ミトタンによる治療目標は、副腎皮質への選択的壊死作用によってコルチゾール分泌を正常レベルに維持することである。用量が過剰になると低コルチゾール血症または完全な副腎皮質機能低下症（ミネラルコルチコイド欠乏症も含めた）を招き、用量不足による不適切なコントロールでは容易にHACの臨床症状が再発する。犬のミトタンへの反応性は個体によってさまざまであるため、注意深いモニタリングとオーナーとの密接なコミュニケーションを必要とする。

#### ミトタンの導入療法

ミトタンによる治療は、導入療法と維持療法の2段階に分かれる。導入療法はミトタン50mg/kg/日を1日2回に分け（25mg/kg BID）、吸収性を高めるため食事と一緒に投与する。導入療法中にプレドニゾロンを併用（副腎不全防止の目的で）することは治療効果の判定を複雑化させるため推奨されていない。また、導入療法の期間は個体差があり、一定していないが、通常は最大7日間または次の症状が認められた場合を導入療法終了とする。最も重要なことは、食欲が低下している犬には絶対にミトタンは投与し

ないことである。食欲のモニターを明確にするため、1日の食事総量を治療開始前の約2/3に減量する<sup>9)</sup>。

- ①飲水量が60mL/kg/日以下になったとき（多飲がある犬）
- ②食欲が少しでも低下したとき
- ③元気が少しでも低下したとき（病的状態を含め）
- ④7日間の導入療法が終了したとき

ミトタン導入期間中（通常3日目から）は主治医が毎日①～③の症状がないかを電話でオーナーに確認する。①～③の症状が認められた場合は即座にミトタンを中止し、ACTH刺激試験を行い、導入療法の効果を判定する。また、症状が認められない場合も7日間の導入療法後は必ずACTH刺激試験を実施し導入療法の継続が必要か判断する。

投薬中止後の評価はACTH刺激試験のほかに、完全な身体検査、電解質を含む血液化学検査を行う。血清コルチゾール濃度はACTH刺激のpreおよびpost値が安静時の正常基準値内（通常2～5μg/dL）であることが目標値となるが、若干post値がpreより高いことが好ましい。この時点でのコルチゾール濃度が目標値まで抑制されない場合は、50mg/kg/日（必ず2回に分けて）で3～5日間追加投与する。①～③の症状および3～5日ごとのACTH刺激試験を繰り返し、ACTHの目標値が得られたら、または、①～③の症状が一つでも認められたら維持療法に移行する<sup>9)</sup>。なお、追加の導入療法の再チェックは3日ごとに行うほうが安全である。

#### ミトタンの維持療法

導入療法によって適切なコントロールが得られたら、維持療法として1週間の総用量25～50 mg/kgを2～3回に分けて投与する。筆者は、25mg/kgを週に2回（月曜と木曜など）投与から開始している。維持療法開始後の再評価（ACTH刺激試験、電解質検査を含めた血液化学検査および完全な身体検査）は1カ月後に行い、安定したら以後は3カ月ごとに実施する。ACTH刺激試験のpost値を参考にして、ミトタンの用量を微調整する。定期検診時以外でも、臨床症状が再発、用量に疑問を感じる、もしくは病的状態を認めることがあれば、ACTH刺激試験を実施する必要がある<sup>9)</sup>。

#### ミトタンの用量調節と再導入療法

維持療法中におけるACTH刺激試験の理想的postコルチゾール濃度は2～5μg/dLである。postコルチゾール値が>5μg/dLを示した場合はミトタンの維持量を増量する。この場合、1週間単位で適宜総量を増量（回数または1回量）する。反対に、postコルチゾール濃度が<2μg/dLを示した場合は減量する。このような維持量の調節によっても良好に臨床症状が改善しない場合は、「再導入療法」として導入療法と同様のプロトコルを再度実施する必要がある。

ミトタンは30年以上の歴史をもつ犬のHACに対しては非常に良い薬で、適切な使い方をすれば効果的にHAC（とくにPDH）をコントロールすることが可能である。多くの一般臨床獣医師からは、導入療法、維持療法に治療パターンが分かれ、導入療法中にACTH刺激試験を複数回実施しなければならないこと、殺虫剤のDDTに類似した毒性の高い薬物である、などの既成概念が壁となり敬遠されることもあるようだが、今後もトリロスタンとともに2大治療薬として存続すべき治療選択肢であることは間違いない。

#### トリロスタン（Trilostane）

トリロスタンは、副腎皮質においてステロイドホルモン合成に関与する酵素（3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素；3β-hydroxysteroid dehydrogenase）を可逆的に阻害する作用を有する。1998年に初めてヨーロッパで治療成績が報告<sup>3)</sup>されて以来、欧州では比較的早期から普及していた。それまで主流であったミトタンは細胞毒性作用による副腎壊死がおもな作用機序で副腎壊死に関する不安や、動物薬として認可が得られていないことが一般の臨床獣医師の積極的な使用にブレーキをかけていたが、トリロスタンは可逆的酵素阻害作用がおもな作用機序であるため、安全性という面での好イメージが欧州で急速に普及した一因と考えられる。米国での認可は遅く、2009年ようやくFDAで認可された。この背景には、米国にはミトタンの使い方に精通している内分泌専門医が比較的多く、ミトタンへの不安や煩雑な導入療法の手順などに関して抵抗感が少なかったことが考えられる。米国に続いて日本でも2011年1月に動物用医薬品「アドレスタン<sup>®</sup> 共立製薬㈱」として農水省より販売が認可された。小動物専用の内分泌疾患治療薬

表7 アドレスタン<sup>®</sup>の推奨投与量

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

は皆無とってよいほど後進国の日本においては画期的なできごとといえる。

アドレスタン<sup>®</sup>の添付文書による初期投与量は22～6.7mg/kg SIDであり、多くの場合この用量で良好な治療反応が得られている。しかし、最近では比較的低用量（0.25～2.5mg/kg BID）による導入例（治療開始用量）の報告がある<sup>7,11)</sup>。トリロスタンをBIDで投与することによりSIDより低用量で平均的にコルチゾール濃度を低下させることが可能である。したがって、ACTH刺激試験で良好なpostコルチゾール濃度を示しているにもかかわらず、臨床症状の改善が十分に認められないような症例ではBID療法を考慮する必要がある。トリロスタンは効果持続時間に個体差があるため、個々の症例に適した投与方法および用量を導入後の定期的モニタリングによって適宜調整する必要がある<sup>8,10)</sup>。

#### トリロスタンによる通常SIDプロトコール

日本で認可された動物用トリロスタン製剤「アドレスタン<sup>®</sup> 共立製薬㈱」は、すでに米国で2009年にFDAで認可された「VETORYL<sup>®</sup>; Dechra Ltd, UK」と同一の製剤である。治療プロトコールに関してもほぼ同一であるため、両者の薬品添付文書を総合し、筆者の私見も交えて解説する。なお、共立製薬から提供される「アドレスタン<sup>®</sup>」の製品概要パンフレットは非常に明解かつ簡潔に解説され、非常によくできているため使用開始時にはぜひ参照すべきである。

#### 【用法・用量】

① 犬の副腎皮質機能亢進症における初期用量は22～6.7mg/kgを1日1回で開始する。

この場合、体重と各カプセル用量（各10mg、30mg、60mg）を考慮して上記の範囲内で調整する必要がある。これは、錠剤ではなくカプセルであることから分割投与が不可能なためにこのようなやや広い投与用量幅を設定している。現時点での統一見解としては、表7の最低用量側を

表8 アドレスタン<sup>®</sup>の用量の調整

Post-ACTH (μg/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22μg/dL以上になるまで待つから低用量で再開
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22μg/dL以上になるまで待つから低用量で再開
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臨床症状明確もしくは継続→用量増量*
>9.1	用量を増量

\*カプセルコンビネーションは低用量側を選択すること

選択することが推奨されている。また、良好で安定した吸収を得るために必ず食事と一緒に投与する。

②表7の用量でおよそ10～14日間アドレスタン<sup>®</sup>を投与した後、犬の状態を再評価し、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を実施する。

用量の調整はACTH刺激試験のpostコルチゾール値をもとに表8の基準に従って行う。調整基準は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が、4週目以降は臨床症状を評価の対象に加えて用量の調整を行う。

#### トリロスタンの副作用と対処法

トリロスタンによる副作用は10～25%で認められ、その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する。グルココルチコイド欠乏症で認められる臨床症状は通常比較的軽度で非特異的な嘔吐や元気消失などであるが、まれに重度の臨床症状を伴う副腎皮質機能低下症に発展する。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必要がある。

副作用に対する最も一般的な対処は、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ことである。もし症状が重度の場合は入院させて輸液療法、グルココルチコイド投与などを行う。症状回復後は、トリロ

スタンの投与量はそれまでより低用量から開始する。ヨーロッパで発売された当初、トリロスタンは可逆的酵素阻害剤であるためミトタンに比較して副作用が軽いと考えられていたが、現在は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する可能性があることがわかっている<sup>20,22</sup>。トリロスタンに起因する副腎壊死のメカニズムはまだ解明されていないが、おそらく過剰な内因性ACTH上昇による副腎への作用と考えられている<sup>23</sup>。したがって、内因性ACTH濃度を測定することでトリロスタン過剰投与を予測できる可能性も示されているが<sup>24</sup>、内因性ACTHは検体の取り扱いが非常にデリケートであるため実用的であるとはいえない。

#### 【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ため用量は個別に調整する必要があり、変更時には注意深い観察（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日ごと）ACTH刺激試験を実施する。用量の増量中はとくに臨床症状と血清電解質濃度（低Na、高Kに注目）に注意を払う。

用量の調整で、臨床症状、ACTH刺激試験をもと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）であるため最小の10mgカプセルを投与中の犬は投薬を隔日（EOD）に変更するとよい。一方、増量する場合には、副作用を考慮して体重に関係なく最少量の10mgカプセルから追加し、徐々に調整する。

トリロスタンは1日1回（SID）の投与で多くの症例が満足できる反応を示すが、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では（効果の持続性が短い）1日2回（BID）の投与を考慮する。SIDからBIDに変更する場合は1日の総量の1/3～1/2増量し、これを2回に分割して投与（1日量として30～50%増量となる計算）することがVETORYL<sup>®</sup>の添付文書に示されている。トリロスタンはBIDで投与するとSIDより吸収性が向上する点を考慮し、まず単純に2回に分けて投与してから反応を観察しても良い。

#### 【長期モニタリング】

トリロスタンの適切な用量が決定されたら30日後、その

後は3カ月ごとに再検診する。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

再検診では、ACTH刺激試験のpostコルチゾール値の低下と電解質の異常が最も注目すべきポイントである。これらの異常値は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な意義がある。

良好なコントロールの指標とは、良好な臨床症状とともにACTH刺激試験のpost値が1.4～9.1μg/dLであることだ。ACTH刺激試験のpost値が<1.4μg/dL、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の臨床症状の再発するまで、またはpostACTHのコルチゾール値が5.0～9.0μg/dLに戻るまで一時的に投薬を中止する。投薬再開時は低用量から始める必要がある<sup>13,14</sup>。

#### トリロスタンによる低用量BID治療プロトコール例<sup>11)</sup>

トリロスタンによるHACの治療は標準的な上記のSID療法が基本である。最近、米国では低用量BID療法が徐々に注目されている。その一例を以下に解説する。

1. 初期用量；0.25～2.5mg/kg BID（高用量側はカプセル容量に依存するため）
2. 10～14日後に臨床反応の再検査およびACTH刺激試験実施
3. ACTH刺激試験のpostコルチゾール値を基に理想値として2～5μg/dLになるように用量を調整する
4. その後、15～30日ごとにpostコルチゾール値が理想値になるまでACTH刺激試験を実施し、理想値になったら以後は3～6カ月ごとに再検査を実施する

トリロスタンによる副作用の発現は比較的まれであるが、急性副腎皮質機能低下症（アジソンクリーゼ）は生命にか

かわる最も重篤な副作用で、一過性で回復する場合もあるが永久的に副腎皮質機能低下症に発展する可能性もある。また、トリロスタンはミトタン同様副腎壊死に発展することがあり、迅速な治療を行わないと生命にかかわる<sup>15</sup>。なお、トリロスタン投与によって副腎皮質機能低下症に発展した犬は、一過性であっても副腎皮質機能が回復するまでに数カ月を必要とする場合がある。ACTH刺激試験で理想的なpostコルチゾール値（2～5μg/dL）を示しても、ミネラルコルチコイド欠乏を起こしている場合があるため、必ずナトリウムとカリウム濃度の測定を行う必要がある。

#### ミトタンからトリロスタンに変更する場合

トリロスタン開始前に4週間ミトタンを休薬することが推奨されている。ミトタンの投与を受けている犬はトリロスタンへの反応性が高いことが示唆されているため、低用量から開始する必要がある。4週間の休薬期間に関しては確定されたものではなく、治療モニタリングにおいてHACに特徴的な臨床症状が重要な指標となるため、臨床症状が再発するまでまたはACTH刺激試験においてpostのコルチゾールレベルが高値（一般的には>22μg/dL）になるまでを休薬期間とすることを推奨している専門医もいる<sup>12</sup>。トリロスタンによって治療されたHACの犬の生存期間はミトタンとほぼ同じ（約700日）で、両者に有意差は存在しない。

#### 副腎腫瘍性HACの治療

副腎腫瘍（AT）はHAC全体の15～20%とされている。副腎皮質の腫瘍は腺腫と腺癌の比率がほぼ半々である。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であるが、腺癌は腹部超音波検査において大型化している傾向がある。また、腺癌は周辺組織への浸潤（横隔膜静脈、後大静脈、腎臓など）または肺、肝臓への転移の可能性も高い<sup>17</sup>。

近年、超音波検査機器の普及によって、腹部超音波検査で偶発的に副腎腫瘍が発見される確率が高まっている。このような副腎腫瘍は「偶発腫または偶然発見腫瘍；インシデンタローマ；incidentaloma」と呼ばれ、多くの場合「非機能性」で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は良性であるため、早急に外科療法を実施せずに経過観察する

ことが一般的である。

### 外科療法

犬の片側性副腎腫瘍に対する理想的な治療法は片側副腎摘出術である。副腎腫瘍が浸潤性の場合や周辺血管系へ固着していると高度な外科テクニックを駆使しなければならない。注意すべき術後合併症として、血栓塞栓症、敗血症および膀胱炎などがあり、これらも高度な集中治療や内科的治療が要求される。術後合併症を最小限にするためには、術前処置としてミトタンまたはトリロスタンによってHACに伴う臨床症状を安定化させておく必要がある。ミトタンは副腎自体のサイズを縮小化させる効果が見込めるため術前処置に適している。ある研究では、周術期の生存率は80%という報告がある<sup>16)</sup>。

### ミトタン

ミトタンはATの内科的治療薬として利用可能である。ミトタンは副腎皮質溶解作用を有するため、腫瘍自体を破壊・縮小化すると同時にコルチゾールの分泌も抑制する。ATに対する治療はPDHと同様のプロトコルが適用されるが、導入療法に要する期間はPDHに比較して長く、10～14日かかることが多い。導入療法後の維持療法に関してはPDHと同様にACTH刺激試験と臨床症状をもとに調節する。ミトタンによる維持療法はPDHに比べより高い用量(50～75mg/kg/週)を必要とする。ミトタンによって副腎を積極的に破壊する治療法も報告されている。ミトタンによる内科的副腎破壊療法(Medical Adrenalectomy)も報告されている。この場合は75～100mg/kg/日(1日3～4回に分けて投与)を25日連続投与して副腎を破壊し、その後は終生アジソン病の治療を行う。

### トリロスタン

トリロスタンも副腎腫瘍に対してPDHと同様に利用可能で、臨床症状のコントロールも可能である。ただし、ミトタンのような腫瘍の増殖抑制作用をもたないため、治療期間が長期になると最終的に副腎の腫大傾向を示す。転移性副腎腫瘍の摘出手術の前処置としてトリロスタンをを用い、好成績を取った報告がある<sup>18,19)</sup>。

## おわりに

トリロスタン製剤(アドレスタン<sup>®</sup>)の日本における販売開始は、日本の小動物内分泌臨床の幕開けといっても過言ではない。なぜなら、米国では犬のアジソン病のための持続性注射薬「Percorten-V<sup>®</sup>」、犬の甲状腺機能低下症のための合成甲状腺ホルモン製剤「SOLOXINE<sup>®</sup>」、猫の甲状腺機能亢進症のための抗甲状腺薬「TAPZOLE<sup>®</sup>」、猫の糖尿病専用ヒト・リコンビナントPZIインスリン製剤「PRO-ZINC<sup>®</sup>」など、数えきれないほどさまざまな動物用ホルモン疾患治療薬が認可・販売されている。ところが、日本で内分泌疾患を真面目に治療しようとする上記の製剤をすべて個人輸入に頼らなければならないのが現状である。その意味で、本年より一つでも動物用ホルモン疾患治療薬が利用可能になることは歓迎すべきことである。トリロスタンの使用方法に関してはまだまだ歴史が浅く今後もさらにさまざまな試みがなされ、治療法が改善されてゆくと考えられ、獣医師は常に最新情報をキャッチし実際の臨床にフィードバックさせる準備を怠ってはならない。トリロスタンはミトタンと比較すると治療開始時の煩雑さが軽減され、モニタリングを適切に行えば副腎皮質機能不全に陥る可能性も最大限に回避できると考えられるが、従来いわれていたほど安易に漫然と基準量を定期検査なしで投与することは慎まなければならない。ホルモン疾患全般にいえることだが、治療薬に対する反応は個体差が大きく症例ごとにテララーモードで用量を調節することが最も重要であり、文献、添付文書などを十分熟読し、さらに個別の症例に対して「匙加減」をしながら治療にあたってほしいと考える。これまでミトタンが30年以上HAC治療の主役であったが、ここ数年はトリロスタンに移行しつつある。本稿を参考に多くの臨床獣医師が勇気をもって犬のHAC治療を実施されることを期待する。

### 参考文献

- 1) Bruyette DS, et al., "Canine Cushing's Syndrome", 'Diagnosis and Therap', *Western Veterinary Conference 2010 proceeding*.
- 2) Feldman and Nelson, *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3rdED, Saunders, 2004.
- 3) Hurley K, Sturgess K, Catriva A, et al., "The use of trilostane

for the treatment of hyperadrenocorticism in dogs", *ACVIM Abstracts. Proc 16th ACVIM Forum*, 1998, 700.

- 4) Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, et al., "Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism", *Vet Rec*, 150, 2002, 799-804.
- 5) Reusch CE, "Unpublished observations"
- 6) 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, 2004, 307-310.
- 7) L. Martin, et al., "Low Dose Trilostane Treatment in Dogs: A retrospective Study of 1416 Cases (2006-2009)" *19th ECVIM-CA Congress*, 2009.
- 8) Feldman EC, "Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism", 第12回日本臨床獣医学フォーラム年次大会プロシーディング 2010.
- 9) Feldman EC, "Treatment of hyperadrenocorticism", 第12回日本臨床獣医学フォーラム年次大会プロシーディング 2010.
- 10) Augusto M, et al., "Retrospective Study Comparing the use of Trilostane Once or Twice Daily for Treatment of Canine Hyperadrenocorticism", *18th ECVIM-CA Congress Proc*, 2008.
- 11) Panciera DL, "Treatment option for Hyperadrenocorticism in dogs", *Atlantic Coast Veterinary Conference Proc*, 2009.
- 12) Niessen S, Behrend E, Reine-Salz N, Wilson S., "Getting to Know Trilostane", *The Veterinary Information Network Rounds discussion* August 29, 2010.
- 13) VETORYL<sup>®</sup> INSERT by Dechra Ltd., UK.
- 14) アドレスタン<sup>®</sup>製品概要, 共立製薬株式会社.
- 15) Vargas A.M. et al., "Adrenal Grand Histological Alterations in a Dog with Treatment with Trilostane-Case Report", *WASAVA Proceedings*, 2009.
- 16) Catharine J, et al., "Update on Treatment of Hyperadrenocorticism", 'What is the Current Recommendation?', *ACVIM*, 2010.
- 17) Nelson RW, Couto CG, et al., "Small Animal Internal Medicine" 4th ED, Mosby, 2009.
- 18) Benckekroun G, et al., "Trilostane Therapy of Four Dogs with Metastatic Secreting Adrenocortical Tumor", *ACVIM 2007 proceedings*.
- 19) Benckekroun G, et al., "Trilostane Therapy of

Hyperadrenocorticism in three dogs with adrenocortical metastasis", *Vet Re*, August 163(6), 2008, 190-192.

- 20) Chapman PS et al., "Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism", *J Small Anim Pract*, June 2004;45(6):307-10.SAP 2004; 45:307.
- 21) C E Reusch I et al., "Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane", *Vet Rec*, 160(7), February, 2007, 219-24.
- 22) Ramsey IK et al., "Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane", *Aust Vet.*, 86(12), December, 2008; 491-5.
- 23) Burkhardt WA et al., "Severe Adrenal Vacuolisation and Haemorrhage Caused By Adrenocorticotrophic Hormone", 19<sup>th</sup>, *ECVIM-CA Congress*, 2009.
- 24) Galac S et al., "Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism", *Vet J. January*, 183(1), 2010, 75-80.



竹内和義 (Kazuyoshi Takeuchi)

1978年 麻布大学卒業  
1980年 神奈川県伊勢原市で開業  
(たけうち動物病院院長)

日本臨床獣医学フォーラム監事  
夜間救急動物医療センター(平塚市)  
代表取締役  
IDEXXラボラトリーズ(株)  
Asian Advisory Board Member  
得意な分野 内分泌学、消化器病学(膀胱炎、IBD)、アトピー性皮膚炎(減感作療法)

写真は昨年UCデービス・セミナーで内分泌の神様「Dr.Feldman」と記念撮影をしたものです。毎年、日本臨床獣医学フォーラム主催でカリフォルニア大学セミナーが開かれて、多くの内科志向の若者たちが参加し、石田卓夫先生の通訳により毎日朝から晩までほぼ5日間デービスの田舎町に缶詰めになって勉強しています。とくに真の内科学や臨床病理学を勉強したい方はぜひ参加してみてください。一生忘れられない思い出になると思います。