

リポ蛋白質分画解析を基に治療を行った高脂血症の犬の1例

かけはた動物病院

狩野 梢 掛端健士

要約

治療に苦慮していた原発性高脂血症のミニチュアピンシャーに対し、リポ蛋白質分画解析を行った。その結果、治療指診が明確となり、クリノフィブラートなどの抗高脂血症薬を的確に用いることができた。

はじめに

従来、犬・猫における脂質検査は血中総コレステロール(T-Cho)および中性脂肪(TG)の測定が主であった。このたび、コマースラボでの犬・猫の血中リポ蛋白質分画の解析(Lipo TEST)が開始され、少量の検体量でより詳細な診断・治療が可能となった。今回、治療に苦慮していた高脂血症の犬に対し、リポ蛋白質分画解析を基にした治療を実施したので、その概要を報告する。

症例

ミニチュアピンシャー、去勢雄、6歳齢、体重5.8kg。混合ワクチン、狂犬病ワクチン接種済、フィラリア予防済、室内飼育、食餌はウォルサム®消化器サポート缶。

ヒストリー：1歳齢時に若年性白内障ともなう水晶体起因性ぶどう膜炎による脂質様眼房水を発症、血液検査で高脂血症(15時間絶食時のTG 356.3mg/dl、人用ラボによるリポ蛋白質分画で高VLDL血症)と診断した。以後、低脂肪食およびパントテン酸Caなどで維持していたが、改善が認められていない。2歳齢時からアトピー性皮膚炎に対しプレドニゾロンで維持、4歳齢時にシュウ酸Ca尿石の摘出、5歳齢時に膵炎および胆嚢炎を発症し内科的対症療法にて改善。以後、肝酵素の上昇のためウルソデオキシコール酸4mg/kg BIDを継続しているが改善が認められていない。

血液検査所見：高脂血症(TG 375 mg/dlを超過、T-Cho 362 mg/dl：以下、院内検査におけるTGの測定上限が375 mg/dlのため、測定限界を超えるTGの高値を>375 mg/dlと記す)および、肝酵素の上昇(ALP 1037 IU/l、ALT 885 IU/l、AST 67 IU/l、GGT 24 IU/l)が認められた。

内分泌検査所見：T4：3.0μg/dl。ACTH刺激試験：刺激前3.4μg/dl、刺激1時間後14.7μg/dl。

X線検査所見：軽度の心拡大がみられたほか、特に異常は認められなかった。

超音波検査所見：胆嚢の拡張不全および胆嚢周囲の高エコー像、肝内胆管周囲の高エコー像。総胆管の拡張が認められた。膀胱内に結石を疑う所見が認められた。

肝臓細胞診所見：針吸引生検において染色性の低下および膨化傾向を示す肝細胞群が多数認められた。また、褐色顆粒を有する肝細胞が散在性に認められた。

尿検査所見：比重1.016、pH7.5、その他に特に異常は認められなかった。

リポ蛋白質分画解析所見(1回目)：T-Cho、超低密度リポ蛋白(VLDL)、低密度リポ蛋白(LDL)、高密度リポ蛋白(HDL)分画の各Cholにおいて高値、総TG、VLDL分画のTGにおいて高値がみられた(図1)。

治療および経過：高脂血症に対してリポ蛋白リパーゼの活性化を目的とした酵素製剤であるエラスターゼ ES 1800U BIDおよびコレステロール合成阻害剤であるプラバスタチン Na 0.9mg/kg SIDの経口投与を開始した。肝障害に対してはウルソデオキシコール酸4mg/kg BIDを継続した。1ヵ月目の院内検査で高脂血症の改善が認められなかった(TG >375mg/dl、T-Cho 366mg/dl)ため、プラバスタチン Naを1.7mg/kgに増量した。2ヵ月目、TGは高値(>375mg/dl)であったが、T-Choの低下(304mg/dl)が認められたため、プラバスタチン Naを0.9mg/kgに戻した。肝障害に対する治療をトレピプトン 2mg/kg BIDに変更した。3ヵ月目に2回目のリポ蛋白質分画解析を行った。

リポ蛋白質分画解析所見(2回目)：T-Cho、LDL、HDL分画の各Cholで低下が認められたが、総TGおよび全ての分画のTGで上昇が認められた(図2)。血液検査所見において肝酵素の低下は認められなかった(ALP 1269 IU/l、ALT 774 IU/l、AST 49 IU/l、GGT 21 IU/l)。

治療および経過：高脂血症に対する治療をリポ蛋白代謝改善薬であるクリノフィブラート 8.3mg/kg BIDに変更し、肝障害に対してはs-アデノシルメチオニン製剤であるノビフィット Sを追加した。5ヵ月目の院内検査においてT-Choの低下

(274mg/kg)がみられたが、TGは高値(>375mg/dl)であった。6ヵ月目に3回目のリポ蛋白質分画解析を行った。

リポ蛋白質分画解析所見(3回目)：全てのChol分画において低下が認められ、VLDL-Chol以外は正常範囲となった。TGにおいても低下が認められた(図3)。血液検査所見において肝酵素の低下は認められなかった(ALP 803 IU/l、ALT 731 IU/l、AST 20 IU/l、GGT 12 IU/l)。

治療および経過：クリノフィブラートおよびトレピプトン、ノビフィットを継続し、7ヵ月目に4回目のリポ蛋白質分画解析を行った。

リポ蛋白質分画解析所見(4回目)：VLDL-Cholの低下がみられ、VLDL-TG以外の全ての分画で正常範囲となる改善が認められた(図4)。血液検査所見において肝酵素の低下は認められなかった(ALP 799 IU/l、ALT 783 IU/l、AST 20 IU/l、GGT 11 IU/l)。

治療および経過：高脂血症の維持のために、クリノフィブラートを継続。肝障害に対してウルソデオキシコール酸を10mg/kg BIDに増量し追加した。8ヵ月目の院内検査において、T-Cholの低下(252mg/dl)、TGのやや上昇(307mg/dl)が認められたため、クリノフィブラートを同量で継続した。またGGTの低下(4U/L)が認められ、肝障害に対する治療としてウルソデオキシコール酸10mg/kg BID、ノビフィットSを継続した。

考察

高脂血症には、糖尿病や甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症などに続発する二次性高脂血症と原発性高脂血症があるが、本症例は内分泌検査結果に特に異常は認められず、その他検査所見および経過より原発性高脂血症と考えられた。

本症例は1歳齢時に高脂血症と診断され低脂肪食などで維持していたが改善は見られず治療に苦慮していたが、今回リポ蛋白質分画解析を行ったことで詳細な脂質代謝を把握する事が可能となり、治療指診をたてる上で非常に有用であった。

1回目のリポ蛋白質分画解析結果で、高LDL血症および高VLDL血症が認められ、各分画においてCholに高値がみられたことからコレステロール合成阻害薬であるプラバスタンNaを、VLDL-TGに高値がみられたことからリポ蛋白リパーゼ(LPL)を活性化させる酵素製剤であるエラスターゼを用いた。2回目の解析結果でLDLは低下したが、VLDLには逆に上昇が認められた。エラスターゼにはTGを遊離脂肪酸とグリセリンに加水分解するためのLPLを活性化させる作用があるが、本症例の高VLDL血症はエラスターゼに反応しないタイプであることが認められた。このことから、本症例はLPL活性機序における何らかの異常、あるいはこの酵素のレセプターであるアポ蛋白の異常が存在することが示唆された。

医学において、LPLあるいはアポ蛋白の先天性欠損等の異常による高脂血症に対して、TG生合成抑制およびChol合成抑制作用を有するフィブラート系製剤の効果が報告されていることから、本製剤であるクリノフィブラートを用いたところ、全ての分画で低下が認められ、6ヵ月目および7ヵ月目においてコレステロールが正常範囲で維持され、VLDL-TGの低下が認められた。

肝酵素(ALP、ALTおよびGGT)の上昇が持続している要因として、5歳齢時に膵炎を発症した際に胆嚢炎を併発した経歴および超音波検査所見における胆嚢の拡張不全、胆嚢周囲の高エコー像、総胆管の拡張および胆汁鬱滞などの所見から、重度の慢性胆嚢炎による胆嚢壁の不可逆的な線維性変化および胆汁排泄障害による肝障害が考えられた。これに対しては、ウルソデオキシコール酸を継続して経過観察中である。

抗高脂血症薬に関して、獣医学での報告は少なく、毒性などの問題から、成書では犬猫の高脂血症の治療として推奨されていないため使用に躊躇していた。しかし今回のリポ蛋白質分画解析によって、ターゲットを絞った治療指診をたてることができたことから使用に至った。現時点において本症例の治療で使用した抗高脂血症薬で副作用等は認められず、最終的にクリノフィブラートで良好な反応を得ることができた。

本症例における高脂血症の合併症としては、脂質様眼房水、膵炎があげられ、膵炎から波及したと思われる肝障害も同様であろう。また、医学において高脂血症との関連性が示唆されているシュウ酸カルシウム結石も、本症例において高脂血症に関連したものと考えられた。今回、高脂血症の診断・治療をより早期に行うことが可能であったなら、これらの合併症を予防できたかもしれない。このことから、高脂血症の早期診断・治療は必要であり重要であると考えられた。

獣医学において脂質代謝改善薬の治験報告はまだ少ないが、今後、解析結果に沿った治療成績を集積することは臨床上有意義であると考えられた。