

**H. Carolien
RUTGERS**

DVM, MS, Dipl. ACVIM,
Dipl. ECVIM-CA, DSAM,
MRCVS



**Vincent
BIOURGE**

DVM, PhD, Dipl.
ACVN, Dipl. ECVCN



肝胆管系 および膵疾患に 対する栄養管理

| | |
|-------------------------|------------|
| 1 - 肝胆管系疾患 | 141 |
| 診断 | 141 |
| 猫の肝胆管系疾患 | 144 |
| 疫学 | 148 |
| 病態生理学的機序 | 149 |
| 栄養管理 | 152 |
| 猫に特異的な肝疾患に対する栄養管理 | 156 |
| よくある質問 | 159 |
| 2 - 膵外分泌疾患 | 159 |
| 膵炎 | 160 |
| 膵外分泌不全 (EPI) | 165 |
| まとめ | 170 |
| よくある質問 | 171 |
| 参考文献 | 172 |
| ロイヤルカナン栄養学情報 | 175 |

本章で使われている略語

| | | |
|----------------------|----------------------|-------------------|
| AAA：芳香族アミノ酸 | FHL：猫の肝リポドーシス | PSS：門脈体循環シャント |
| ALP：アルカリフォスファターゼ | FIP：猫伝染性腹膜炎 | SAMe：S-アデノシルメチオニン |
| ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ | fPLI：猫膵リパーゼ免疫活性 | |
| BCAA：分枝鎖アミノ酸 | fTLI：猫トリプシン様免疫活性 | |
| CT：コンピューター断層撮影 | γGT：γグルタミルトランスぺプチダーゼ | |
| DIC：播種性血管内凝固 | HE：肝性脳症 | |
| EPI：膵外分泌機能不全 | PAA：膵臓腺房萎縮症 | |

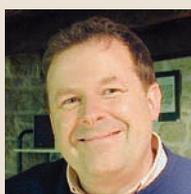
肝胆管系および 膵疾患に対する栄養管理



Carolien RUTGERS

DVM, MS, Dipl. ACVIM, Dipl. ACVIM, Dipl. ECVIM-CA, DSAM, MRCVS

Carolien Rutgersはユトレヒト大学を卒業し、ペンシルバニア大学でインターンシップを、オハイオ州立大学で研修から修士課程までを修了した。その間に小動物の二次診療機関に勤務した。1985年にリバプール大学の小動物内科講師として着任した後、1990年にはロイヤルベテリナリーカレッジ(王立獣医科大学)に移り、後に上級講師となる。現在独立しコンサルタントとして活躍している。100以上の学術論文および書籍の章を執筆し、UKおよび海外で広く講演を行っている。主な研究テーマは消化器学と肝疾患である。アメリカ獣医内科専門医会(ACVIM)認定専門医およびヨーロッパ獣医コンパニオンアニマル内科専門医会(ECVIM-CA)の設立専門医、そしてRCVS小動物内科専門医でもある。ECVIM-CAの専門医認定設立委員およびRCVS小動物内科外科専門認定委員、そして双方の専門医認定試験官を務めている。



Vincent BIOURGE

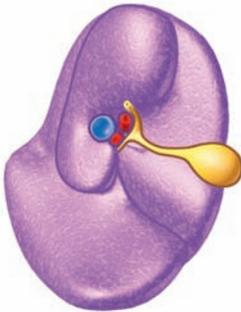
DVM, PhD, Dipl. ACVN, Dipl. ECVCN

Vincent Biourgeは1985年にリエージュ大学獣医学部(ベルギー)を卒業した。彼は栄養学科に2年間助手として残り、その後はペンシルバニア大学の動物病院(フィラデルフィア、アメリカ)、そしてカルフォルニア大学附属動物病院(デビス、アメリカ)に臨床栄養学の研修生として移る。1993年にはカルフォルニア大学より栄養学にてPhDを授与され、アメリカ獣医栄養学専門医会(ACVN)認定の専門医となる。1994年にはエマルグ(フランス)にあるロイヤルカナン研究所に学術コミュニケーション主任として着任し、その後栄養学研究のプログラムマネージャーとなる。現在、ロイヤルカナン研究所のヘルスニュートリション学術ディレクターである。30以上の論文を発表しており、国際的な獣医内科および栄養学分野の会議では招待講師を務めるだけでなく定期的に学術論文の発表も行っている。また、ヨーロッパ獣医比較栄養学専門医会(ECVN)認定専門医でもある。

肝臓は幅広い代謝過程で中心的役割を果たす機能を持ち、これは肝疾患で見ることのできる病態生理学的異常の多様さを反映している。肝臓はこれらの機能を遂行するための大きな予備能力を持つため、広汎な進行性疾患によってこの予備能力が枯渇すると初めて臨床症状が現れる。

膵臓外分泌腺も栄養素の最適な消化吸収に不可欠である。肝疾患とは逆に、過去には膵臓外分泌腺の障害は猫には稀であると考えられていたが、現在では膵炎および膵外分泌機能不全の症例に対する認知度が高まっており、これはこの疾患の診断精度が向上したことによると思われる。栄養支持は、肝臓および膵臓の疾患を持つ猫の管理における重要な基礎である。

表1 - 肝胆管系の主な機能

| | | |
|--|---|---|
| <p>消化機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ●胆汁酸合成と腸肝循環 <ul style="list-style-type: none"> ■脂質の消化と吸収 ■ビタミン(A、D、E、K)の吸収 |  | <p>タンパク質代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> ●アルブミン、急性期タンパク、凝固因子の合成 ●アミノ酸代謝(血漿遊離アミノ酸の恒常性) |
| <p>解毒と排泄</p> <ul style="list-style-type: none"> ●アンモニアの解毒(尿素回路) ●薬物と毒素 | | <p>炭水化物代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> ●グリコーゲン代謝と貯蔵 ●グルコースの恒常性 ●糖新生 |
| <p>貯蔵機能</p> <ul style="list-style-type: none"> ●グリコーゲンと脂質 ●ビタミン ●微量元素(銅、鉄、亜鉛、マンガン) | | <p>脂質代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> ●トリグリセリド、リン脂質、コレステロールの合成 ●脂質酸化とケトン体産生 ●リポタンパク質の合成 ●コレステロールと胆汁酸の排泄 |
| | | <p>ビタミン代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ビタミンB、Kの貯蔵と活性化 ●ビタミンDの活性化 ●ビタミンCの合成 |
| | | <p>ホルモン代謝</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ポリペプチドおよびステロイドホルモンの分解 |

1 - 肝胆管系疾患

イントロダクション

肝臓はほぼ全ての栄養素の消化、吸収、代謝および貯蔵に不可欠である(表1)。肝疾患はしばしば栄養不良を起こすため疾病過程を悪化させて転帰に影響する(Center, 1996 ; LaFlamme, 1999)。従って栄養状態を維持することが必要不可欠である。早期の栄養学的介入は罹率と死亡率を低減できる。猫には、食欲不振に陥ると特発性肝リビドーシスを発症しやすいという特性があるため、栄養支持は食欲不振の猫には特に重要である。

急性肝疾患に対する治療の目標は主に、肝臓の再生過程が起こっている間に猫を支持することであり、単発の致死性までいかない傷害であれば、猫は完全に回復する可能性がある。猫で最も多い肝疾患である慢性肝疾患では、肝臓に残存する限られた代謝能力を支持し、合併症を最小限に抑えることに重点が置かれる。

▶ 診断

■ 臨床症状

肝疾患の猫は通常、その疾患が進行するまで臨床症状を全く現さず、症状は多様で非特異的である。部分的食欲減退/完全廃絶、および嘔吐が最も一般的であり、時にはそれが唯一の臨床症状である。その他の臨床症状には体重減少、抑うつ、嘔吐があり、時には下痢が認められることもある(表2)。黄疸と肝臓の異常な大きさは肝疾患を最も示唆する身体検査上の所見であるが、これらは肝臓に関係しない別の疾患でも認められる。肝疾患の猫では肝腫大となる傾向があるが、門脈体循環シャントや肝硬変の猫では小さな肝臓が認められることがある。唯一肝疾患に特異的な症状として無胆汁(灰色)便があり、肝外胆管の完全閉塞で認められるが、稀である。

臨床症状

猫の肝疾患における臨床症状は漠然として非特異的であるのが一般的であり、黄疸のように特異的な症状は疾病が進行して初めて発現する。

表2 - 猫の肝疾患に認められる臨床所見

| | |
|------------------------|--|
| <p>初期症状</p> | <p>一般的所見 食欲減退、嘔吐 抑うつ、体重減少</p> |
| | <p>稀に見られる所見 発熱(化膿性胆管炎/胆管肝炎) 腹水(リンパ球性胆管炎)</p> |
| <p>重度の肝機能不全</p> | <p>黄疸、肝性脳症、凝固障害</p> |
| <p>重度の胆管閉塞</p> | <p>*無胆汁(色の薄い)便</p> |

* 肝胆管系疾患に特異的であるが、実際に見られることは稀



© C. Rutgers

図1 - 黄疸(レックス)



© Sharon Center (Waltham Focus 142, 2004)

図2 - 猫の肝腫大
腫大し黄変した脆い肝臓(肝リビドーシス
で死亡した猫)

■ 鑑別診断

黄疸

黄疸は一般に肝疾患の後期症状であるが、犬と比べて猫の肝疾患ではより早い段階で生じる傾向がある。通常は肝細胞性または肝後性の原因(肝外胆管閉塞、胆管破裂)による、重度の胆汁うっ滞性疾患を意味している(図1)。黄疸を生じるもう1つの原因である溶血性貧血は、猫では稀である。

肝臓の大きさの変化

肝腫大(図2)は急性および慢性肝疾患のどちらにもみられる一般的所見であり、炎症細胞、脂肪、腫瘍細胞、アミロイドの肝浸潤により引き起こされる。肝臓の萎縮は先天性門脈体循環シャントや、稀に肝硬変を伴うリンパ球性胆管肝炎末期の猫に認められることがある(Webster, 2005)。

腹水

肝疾患の猫では一般に犬のような門脈圧亢進を起こさないため、腹水はそれほどよく認められる所見ではない。しかし、進行性のリンパ球性胆管炎が肝硬変を起こした時には生じることがあり、この場合は傾向として変性漏出液が認められる。貯留液はタンパク漏出性疾患(漏出液)、うっ血性心不全および腫瘍(変性漏出液)、腹膜炎、出血および胆嚢破裂(滲出液)によるものと区別しなくてはならない。

■ 臨床検査

肝疾患に関連する多くの臨床症状が非特異的であることから、臨床検査による評価は肝疾患の特定とモニタリングに極めて重要である。しかし、臨床検査は特定の疾患を識別するわけではなく、更に肝臓以外の疾患(例：甲状腺機能亢進症)にも影響を受けることがある。基本的な検査(血液学、血清生化学および尿検査)は、肝疾患やその他の異常の徴候を調べるための初期スクリーニングとして有用である。

- 血液学的検査では貧血または小赤血球症(例：門脈体循環シャント)、有棘赤血球および奇形赤血球といった赤血球の大きさや形態の変化を知ることができる。貧血は通常は非再生性であり、慢性疾患に関連していることが最も考えられる。再生性貧血は非常に少なく、血液内寄生虫(*Haemobartonella*, *Babesia*)による感染症や、稀には自己免疫性溶血を反映していることがある。白血球像の変化は定型的ではなく、疾病の基礎原因に依存する(Webster, 2005)。
- 血清生化学的検査は通常、肝酵素値の上昇により特徴付けられる。高ビリルビン血症の程度は様々である。猫では血清アルカリフォスファターゼ(ALP)とアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の半減期が犬よりもずっと短く、肝酵素誘導(例：コルチコステロイド)は一般的ではないが、甲状腺機能亢進症の猫では肝酵素の上昇が高頻度に認められる。 γ グルトアミルトランスペプチダーゼ(γ GT)は、胆汁うっ滞と共に上昇するALPに類似した酵素であるが、猫の炎症性の胆管疾患に対する感度はALPよりも高い。これは一部には、 γ GTが圧倒的に胆管上皮由来であることに起因するためと考えられる。特発性肝リビドーシスの猫では通常、ALPは著しく上昇するが γ GT濃度の上昇は軽度である。これは、 γ GTがALP濃度よりも極めて高くなる胆管疾患の猫とは対照的である(Center, 1996)。
- 尿検査ではビリルビン尿を認めることがある。猫ではビリルビンの腎閾値が高いため、これは常に異常所見である。門脈体循環シャントの猫では尿比重が低く、尿酸アンモニウム結晶が検出されることがある。

絶食後および採食2時間後の血清総胆汁酸濃度の測定は肝機能の指標として感度と特異性があり、無症候性肝疾患や門脈体循環シャントの診断に有用である。また、尿中の硫酸抱合型および硫酸非抱合型胆汁酸も猫の肝疾患に対する別の診断検査として提唱されている(Trainor et

al, 2003)が、これについては今後の評価を待たねばならない。

絶食時の高アンモニア血症の存在は、特に門脈体循環シャントの猫では肝性脳症(HE)の根拠になるが、HEの症例全てが絶食時の血中アンモニア濃度に異常を示すわけではない。サンプルの取り扱いの難しさから、この検査の診断的有用性は限られている。凝固検査は、出血傾向のある症例や肝臓の吸引またはバイオプシーの前に適用される(Lisciandro et al, 1998 ; Center et al, 2000)。

■ 画像診断

肝臓の大きさと形、そして時にはX線不透過性胆石(図3)の評価に腹部単純X線検査を利用できるが、超音波画像検査の方が、肝実質、胆管系、そして門脈の脈管構造の変化についてより特異的な情報が得られる(Leveille et al, 1996 ; Newell et al, 1998)(図4)。経験豊富な施術者が実施する超音波画像検査は、肝内門脈体循環シャントを検出する精度が高い(Hot et al, 1995)。更にカラーおよびパルスドプラー超音波画像では、血流方向の視覚化と門脈血流速度の測定が行えるという利点がある(d'Anjou et al, 2004)。また、超音波画像診断は化膿性胆管肝炎が疑われる猫の胆嚢穿刺と培養や、正確な超音波ガイドによる肝臓バイオプシーにも利用することができる。シャント血管の確定診断と形態の確認には、術前または術中の腸間膜門脈造影法を実施する。門脈血管異常の疑いは核シンチグラフィーによる造影検査でも評価することができる。ただしこの検査は放射能を必要とするため研究施設での実施に限定される。

■ バイオプシーと手術

猫の肝疾患の最終的な診断は、先天性門脈体循環シャントによる場合を除き、通常は肝バイオプシーの組織学的な検査によって行われる(図5)。肝バイオプシーは肝臓の検査値や大きさの異常に対する原因を明確にし、適切な治療計画を立てる上で必要不可欠である(図6)。サンプルはFNA、経皮的超音波ガイド下バイオプシー、または外科的な採取が可能である。FNAは肝リンパ腫や特発性肝リポドーシスといった瀰漫性疾患の猫では有益な情報が得られ、炎症性肝疾患の存在を示唆する場合もあるが、細胞性の変化および肝実質構造を評価するには多くの場合、バイオプシーの方が好まれる(Wang et al, 2004)。出血が最も多い合併症になるため、施術前に凝固系を必ず評価しておく。胆汁うっ滞性疾患を持つ猫では脂溶性ビタミンの欠乏症を急速に発症するため、猫の肝リポドーシスまたは重度の胆管肝炎ではビタミンK₁反応性の凝固障害が認められることがある(Center et al, 2000)。

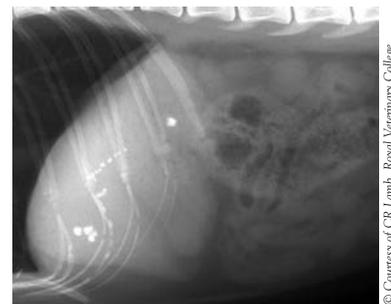


図3 - 胆石が認められる猫の腹部ラテラル像
胆石が複数のX線不透過性物質として認められる。

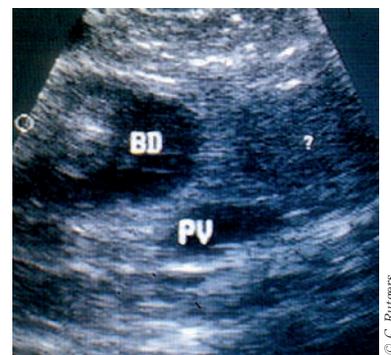


図4 - 胆汁うっ滞性黄疸の猫の超音波検査
超音波画像には拡張した総胆管(BD)、門脈(PV)、および低エコー性の肝臓のマスが認められる。



図5 - 肝バイオプシー
バイオプシーは、肝臓の検査値や大きさの異常に対する原因を明らかにするために必要不可欠である。

図6 - 肝疾患の診断

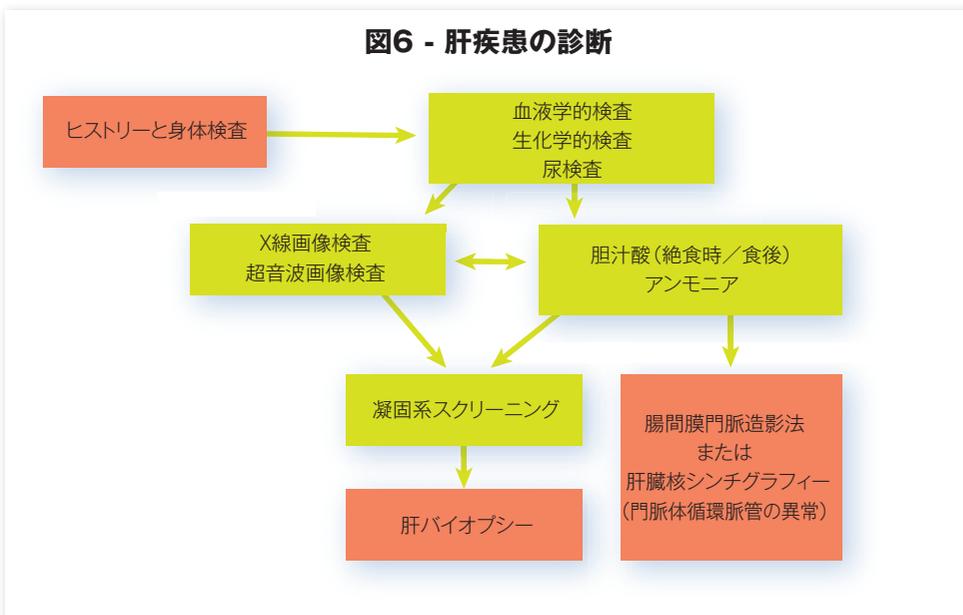


表3 - 猫の肝胆管系疾患

| | | |
|------|------|---|
| 炎症性 | 感染性 | <ul style="list-style-type: none"> 細菌性(化膿性胆管炎／胆管肝炎症候群*、膿瘍、バルトネラ症) ウイルス性(猫伝染性腹膜炎) 原虫性(トキソプラズマ症) |
| | 非感染性 | <ul style="list-style-type: none"> リンパ球性胆管炎* 毒物および薬物誘発性(ジアゼパム、アセトアミノフェン、テトラサイクリン、スタノゾロール) |
| 非炎症性 | | <ul style="list-style-type: none"> 代謝性疾患(特発性肝リポドーシス*、アミロイドーシス) 先天性門脈体循環シャント 肝胆管系腫瘍*(原発性または転移性) |

* 最も多いもの

▶ 猫の肝胆管系疾患

猫の肝疾患の発症頻度は比較的多い。胆管炎／胆管肝炎症候群および猫の肝リポドーシスは猫にみられる最も主要な肝胆管系疾患の原因であり、次いで腫瘍(リンパ腫、胆管)が多い。その他の炎症性肝疾患には猫伝染性腹膜炎(FIP)やトキソプラズマ症などの感染性疾患が含まれる。肝毒性はあまり一般的ではないが、アセトアミノフェン、ジアゼパムおよびテトラサイクリンといった薬物投与に関連することが最も多い。肝外胆管閉塞は胆石または外因性の圧迫(腫瘍や脾炎)に関連していることがある。肝嚢胞が認められることは殆どなく、滅多に問題になることもない。肝アミロイドーシスのような代謝性疾患は稀に見られる(表3)。

■ 胆管炎／胆管肝炎症候群

猫の胆管炎／胆管肝炎症候群は一般的であるが、肝胆管系炎症性疾患としては不明瞭でもある。炎症性疾患の主体が肝実質(肝炎)に起こる犬とは明らかに違う。猫では炎症がほぼ必ずと言ってよいほど胆管中心に生じる。これまで分類が複雑であったが、現在では細胞浸潤の種類により化膿性(好中球性)胆管炎／胆管肝炎、慢性(混合した炎症性細胞の集団)およびリンパ球性胆管炎に細分される[Gagne et al, 1990; Weiss et al, 2001; WSAVA (Liver Standardization Group), 2006]。リンパ球性門脈肝炎は高齢の猫では特に一般的に見られる所見であるが、その臨床的意義は現在のところ疑問視されている。

化膿性胆管炎／胆管肝炎は胆管系の上行性細菌感染として始まる場合があり、細胆管および門脈三管に好中球性炎症が引き起こされる。雄に多く認められる。急性化膿性胆管炎の猫では発熱、食欲減退、嘔吐、元気消失を伴い、急速に悪化する(Caney & Gruffydd-Jones, 2005)。黄疸を伴うことが多く、好中球増加症および肝酵素値の上昇が認められる。大腸菌(*E. coli*)が最も一般的な細菌であるが、他の腸内細菌叢を含む混合感染も多い。罹患した猫の胆汁または肝臓の細菌培養が陽性と出れば原因微生物の特定に役立つことがあるが、培養陽性率は一貫していない。合併症として、泥状(濃縮した)胆汁および胆石症が胆管の部分または完全閉塞を起こすことがあり、胆管肝炎をコントロールまたは解消するには、まず先にその治療が必要である。

猫の化膿性胆管炎は他の疾患と併存していることが多く、中でも脾炎と炎症性腸疾患が挙げられる(Weiss et al, 1996)。この関係は三重炎と呼ばれ、膵管と胆管が十二指腸に入る前に合流するために双方が細菌の侵入を許すことで生じるものと考えられる。上行性の細菌により急性疾患が始まり、時間と共に慢性化していく。化膿性胆管肝炎の主症状はしかしながら、肝胆管疾患に起因するのが通常である。だが、基礎疾患を探すことも、これらが病態管理と治療に影響する可能性があることから重要である(例：炎症性腸疾患を併発している猫のコバラミン欠乏症の補正)。

化膿性胆管肝炎の猫に対する治療には、必要に応じた輸液と電解質療法、栄養支持、抗生物質、利胆療法が挙げられる。長期的には肝臓を支持するように調整された食事を適用するが、早期ではカロリー摂取の維持を優先する。胆管減圧または胆石摘出のため外科的介入が適用される場合もある。抗生物質の選択は胆汁や肝臓の培養、感受性試験を基に行うのが理想的であるが、効果的な経験的選択肢はアンピシリン(10~20mg/kg IV, IM, SC 6~8時間毎)、アモキシシリン(11~22mg/kg IM, SC, PO 8~12時間毎)、およびセファレキシシン(10~20mg/kg PO 8~12時間毎)である。

メロニダゾール(7.5~10mg/kg PO BID)はペニシリンと併用でき、嫌気性菌に対する良好なスペクトルが得られる。メロニダゾールは肝臓で代謝されるため、重度の肝機能不全がある場合に

は投与量を抑える。少なくとも2ヶ月間の長期的抗生物質療法が推奨されるが、これは短期的な治療では臨床症状の再発を招いてしまうためである。

胆管閉塞がないことを前提に行われるウルソデオキシコール酸(10~15mg/kg PO SID)による利胆療法は、胆汁の流れを回復する上で有用性が高い。ウルソデオキシコール酸には抗炎症、免疫修飾、抗線維化作用もあり、これはおそらく、肝細胞膜に毒性作用を持つ疎水性胆汁酸の比率を下げることで、胆汁酸プールの組成が変化するために起こるものと考えられている(Nicholson et al, 1996; Webster, 2006)。更にビタミンEおよびS-アデノシルメチオニン(SAMe)による抗酸化療法も、肝疾患と胆汁うっ滞に関連した酸化ストレスの低減に有用である(Caney & Gruffydd-Jone, 2005)。

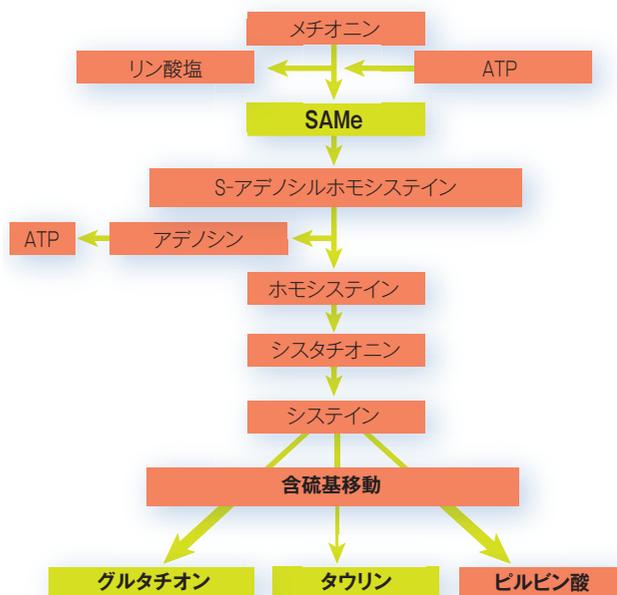
混合した炎症細胞群による慢性胆管肝炎は急性化膿性のタイプが進行した結果と考えられている。これは一般に腸管からの上行性胆管感染が原因である。熱帯圏の流行地域では稀に肝蛭(*Platynosomum concinnum*)が原因になっていることがある(Haney et al, 2006)。主な症状は間欠的な嘔吐、元気消失と食欲不振、体重減少、および黄疸である。肝バイオプシーにより確定診断されるが、膵炎および炎症性腸疾患の併発についても考慮しなければならない。治療は免疫抑制療法(プレドニゾロン 2~4週間かけて0.5~1mg/kg SIDから隔日投与まで漸減する)、抗生物質(必要であれば)、ウルソデオキシコール酸による利胆療法、および抗酸化剤といった経験的な方法による。肝蛭感染は肝臓バイオプシーまたは便検査によって診断され、プラジカンテル(20mg/kg/日 3日間)で治療する。この疾患はゆっくりと進行して最終的には肝硬変に至ることもあり、ヒトの胆汁性肝硬変と比較されている。

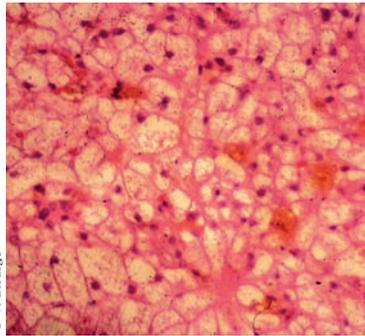
リンパ球性胆管炎は免疫介在性と考えられており、胆管周囲のリンパ球浸潤を特徴としている(Day, 1996)。ペルシャに好発傾向が認められるが、性差は無い(Lucke & Davies, 1984)。病態は非常に慢性的で緩徐に進行し、罹患した猫には長期的な体重減少、食欲減退、そして様々な程度の黄疸が認められる。加えて、しばしば肝腫大およびタンパク質の豊富な腹水が認められる。高ガンマグロブリン血症が一般的であり、この疾患の慢性的特性を反映していると考えられるが、猫伝染性腹膜炎(FIP)との鑑別が必要である。治療は、抗炎症作用と抗線維化作用の特性を併せ持つコルチステロイドによる免疫抑制療法である。プレドニゾロンは通常、初期は経口免疫抑制用量(2~4mg/kg BID)を投与し、猫の反応に合わせて6~12週間かけて徐々に減量していく。その後、最低有効量まで漸減すべきである。猫に対するアザチオプリンの使用は重度の副作用を生じる可能性があるため避けるべきである。その他の免疫抑制剤には、シクロスポリン、クロラムブシル、メトレキサート、シクロフォスファミドが挙げられるが、これらの使用経験およびその有益性は限られている。ウルソデオキシコール酸、SAMe、ビタミンEによる抗酸化療法と栄養的支持はここでも治療の重要な要素である。

重度の腹水症で、特に横隔膜への圧迫により呼吸困難を起こしている状況では、腹部穿刺術による排液が適用される。軽度の腹水では、フロセミド(1~2mg/kg BID)のようなループ利尿薬と食事の塩分制限を併用すると有効なことがある。腹水治療の代替薬としてはカリウム保持性利尿薬(例:スピロラクソン)がある。

S-アデノシルメチオニン(SAMe)の有効性の1つは、肝疾患において酸化傷害の進行と肝疾患の悪化を引き起こす肝臓グルタチオンレベルの低下を回復することである。SAMeはフリーラジカルに対する防御には必要不可欠である。胆汁酸抱合に必要とされるタウリンには細胞保護作用があるため、その他の効果はタウリンレベルの上昇(図7)によるものという可能性がある。

図7 - S-アデノシルメチオニンからシステインとタウリンが産生されるまで





© V. Biourge

図8 - 肝リポドーシスの猫の肝バイオプシー
進行性で瀰漫性の脂質による空胞化に
注目。茶色い部分は胆汁うっ滞を示す
(HE染色)。



© Sharon Center (Waltham Focus 14.2.2004)

図9 - 猫の肝リポドーシスに伴う著しい流涎
一部の猫には著しい流涎が起こり、肝性
脳症によるものと考えられている。

■ 猫の肝リポドーシス (FHL)

猫の肝リポドーシス (FHL) は特徴としてトリグリセリドが肝細胞内に重度に蓄積し (図8)、その結果肝内の胆汁うっ滞と肝機能障害を生じる独特の症候群である。それまで肥満であった猫が急速に体重減少した場合に危険性が高くなる (Biourge et al, 1994c)。罹患する動物は食欲減退と異化を起こす基礎疾患を持っていることが多い (Scherk & Center, 2005)。主に中年齢から高齢の猫にみられ、好発品種傾向や性差は無い。

病因は完全には解明されていないが、猫は真性肉食動物であり、タンパク質、必須アミノ酸および必須脂肪酸の要求量が高い猫特有の代謝特性に関連すると考えられる。また、猫は肝細胞にトリグリセリドを蓄積する傾向が強く、これは体重増加後の絶食時に亢進し、結果的に肝細胞に進行性の空胞化を引き起こす。肝リポドーシスでは、末梢脂肪の動員速度が肝トリグリセリドの動員と脂肪酸化の速度を超えている。肝内の脂肪蓄積と空胞化があまりにも重度になるため、酸化傷害、肝内胆汁うっ滞、そして最終的には肝不全が助長される (Scherk & Center, 2005)。

末梢脂肪が急速に動員される原因は分かっていない。猫の食欲が減退すると、貯蔵脂肪を超低密度リポタンパク質として動員するために必要な必須アミノ酸が欠乏する (Biourge et al, 1994a)。加えて、タンパク質栄養不良を含む幾つかの栄養欠乏を生じ、それが肝疾患を増悪させる (Center, 2005)。肝リポドーシスを含め、肝疾患の猫では内因性の抗酸化物質であるビタミンEおよびグルタチオンの肝細胞内レベルが低下していることが多い。このことは酸化ストレスを上昇させ、肝細胞の損傷を悪化させる (Center et al, 2002)。更に肝細胞内カルニチン欠乏症も見つかっており、肝臓内への脂質の蓄積を助長している可能性がある。カルニチン補給は、肥満猫が完全に絶食した場合の肝リポドーシスの予防として役立つことが示されているが (Blanchard et al, 2002)、この疾患の管理におけるその役割についてはまだ議論の余地がある (Ibrahim et al, 2003)。

FHLの猫は通常、長期間の食欲不振、急速な体重減少、嘔吐の歴史で来院する。腹部および鼠径部には貯蔵脂肪が残されているが、筋肉量は顕著に減少しているのが典型である。これらの猫は初診時に黄疸と元気消失、肝腫大を呈している。一部の猫では肝性脳症の結果として著しい流涎 (図9) を呈していることがある。高ビリルビン血症、血清ALPの顕著な上昇と血清γGTの中程度の上昇、そして血清胆汁酸の上昇が一貫してみられる所見である。ALPのモニタリングは肝内への脂質蓄積を評価するのに有用な方法である。食欲不振の猫では、ALPは高ビリルビン血症と臨床症状が発現する3週間前には、一貫して生理学的範囲よりも上昇している (Biourge et al, 1994b)。

FHLの猫では、特に膵炎と炎症性腸疾患のような基礎疾患の有無を調べるべきである。非再生性貧血、低カリウム血症、凝固異常が存在することがある。肝機能に悪影響を及ぼす低コバラミン血症の併発を除外するには、血清ビタミンB₁₂レベルの測定が有用である。

確定診断には肝臓のバイオプシーと細胞診が必要であるが、これらの検査はビタミンK₁投与 (0.5~1.5mg/kg BID) を少なくとも3回行った後に実施することが推奨される。それは、重度の胆汁うっ滞により脂溶性ビタミンが欠乏していることが多いためである。

特発性肝リポドーシスは治療を積極的に行わなければ死亡率の高い疾患である。初期治療では平衡電解質輸液による水合を行う。血中カリウム濃度を正常に維持することが生存率を向上させるため、カリウム枯渇を補充することが重要である。しかしながら、猫の肝リポドーシスの治療および予防の要は十分な栄養補給である (Center, 2005)。これらの猫は通常重度の食欲減退に陥っているため、必須栄養素を供給するには初めはチューブフィーディングが必要である。経口的な強制給与は更に食物嫌悪を助長することがあるため、一般的に禁忌である。初めは経鼻食道チューブを利用するとよい (図10)。猫がより安定した状態になれば、長期的使用として食道または胃造瘻 (PEG) チューブを設置することができる。高品質の食事を2~6週間与えるか、猫が自ら食べ始めるまで供給することが治療において重要である。タンパク質は肝臓再生を促すため食事の含有量が重要である。肝リポドーシスの殆どの猫には、タンパク質が食事のカロリーの35~50%を占めるものを供給する。猫に肝性脳症の症状が認められる場合には、食事のタンパク質含有量を最低値の25%まで徐々に減らすことが可能である。

その他の支持療法は嘔吐のコントロールと栄養補給を目的とする。

- 脂質代謝改善のためのL-カルニチン補給(250mg/頭/日)
- SAMe(200mg/日(食事と一緒に与える場合には20mg/kg BID))およびビタミンE(20~100 IU/日 PO)による抗酸化療法
- これらの猫では肝臓のビタミンB群の貯蔵が枯渇しているため、食欲と細胞代謝を改善させる意味でもビタミンB群の補給が推奨される。FHLの原因は多因子性であり、その多くがビタミンB₁₂欠乏症を引き起こすため、非経口投与によるビタミンB₁₂補給(1mg IM)が提唱されている。

■ 中毒性肝障害

肝臓は門脈血から来る全ての物質を解毒するため、毒性に対して独特の感受性を持つ。しかしながら急性中毒性肝障害は猫では稀であり、通常はジアゼパム、テトラサイクリン、アセトアミノフェン、スタノゾロール、およびメチマゾールといった特定の治療薬によって生じる(Harkin et al, 2000; Hooser, 2000)。症状は投与後数日または数週間で現れ、食欲不振、血清肝酵素値の上昇、高ビリルビン血症を特徴とし、血清ALTレベルの上昇を最初の徴候として認めた時点で薬物投与を中止しなければ急性肝不全に進行する可能性が高い。病理組織学検査では主に肝小葉壊死が認められる。回復のためには薬物の中止が必須であり、合わせて輸液と電解質の補正、栄養的支持と抗酸化療法を行う。猫の薬物有害反応に対する感受性は、部分的には一部の代謝産物をグルクロン酸抱合できないという点と、更にはグルタチオン貯蔵の枯渇が加速傾向にあるということも原因として挙げられる。しかし、一部の薬物反応は特異体質性のものである。

肝臓の銅蓄積は犬に比べて猫では非常に少ない。腺房周囲の銅蓄積に関連した肝疾患が少数のシャムで報告されており、慢性リンパ球性胆管炎の猫の一部では門脈域の肝細胞に銅陽性の顆粒が検出されたことが報告されている(Haynes & Wade, 1995; Fuentealba & Aburto, 2003)。治療については報告されていない。

■ 門脈体循環シャント(PSS)

猫の門脈体循環シャント(PSS)の頻度は犬よりも低い。通常は先天性の単発性および肝外性であり(図11)、殆ど場合は2才未満の猫で認められている。猫では門脈圧亢進による後天性門脈体循環シャントを発症することは極めて稀である(Langdon et al, 2002)。

PSSの猫の殆どは短毛種であるが、純血種ではベルシャとヒマラヤンに好発傾向があるとされている(Levy et al, 1995)。最も多く聴取されるヒストリーは、発育障害または体重減少、肝性脳症の様々な症状(元気消失および抑うつ、運動失調、痙攣、行動変化、失明、このほか間欠的な流涎過多も猫ではHEの症状になる)、時に尿酸アンモニウム結石があげられる。また、鎮静剤あるいは麻酔不耐性の既往歴を持つこともある。罹患する猫には銅色の虹彩が認められることがあるが、シャントに特異的と言うわけではない。

血液学および生化学的な異常には貧血、小赤血球症、ALT上昇、および血清グルコースとコレステロールの低下が挙げられる。PSSの猫はアルブミン濃度が正常な場合もある。尿検査上の異常は尿比重の低下および尿酸アンモニウム結晶尿である。アンモニアと尿酸の尿中排泄量が増加するため、犬や猫では尿石症を発症することもある。尿酸結石はしばしばX線透過性のた

© CH Lamb Royal Veterinary College, Londres, GB



図11 - 先天性肝外性PSSの猫のデジタルサブトラクション血管造影像
結紮前：肝臓へ流れるはずの血流が変位している。



© V. Bourge

図10 - 食欲不振の猫に対する支持療法として設置した経鼻食道チューブ



© CR Lamb, Royal Veterinary College, Londres, GB

図12 - 先天性肝外性PSSの猫のデジタルサブトラクション血管造影像
結紮後：肝臓への血流が回復している。

肝アミロイドーシスはオリエンタルショートヘアおよびアビシニアンの子猫で報告されている珍しい家族性疾患である。

© Yves Lemaire/Royal Canin
Oreanda/shorhair

め、ストルバイトと混合していなければ単純X線画像では検出できないことがある。食前および食後の血清アンモニア濃度が共に上昇しているか、食前と比較して食後に著しく上昇するのが一般的である。X線検査では小肝症がみられ、超音波画像検査はシャントの存在とその位置を検出するのに有用である。

ラクツロースや経口抗生物質、タンパク質制限食を使ったHEの内科的管理は外科手術を控えている猫を安定化するためや、また外科的な修復が行えない症例にも行われている。PSS閉鎖の外科的な選択肢にはシャントの結紮術と、アメロイドコンストリクターまたはセロファンを巻く方法による減弱あるいは緩徐な脈管閉鎖法がある (Kyles et al, 2002; Hunt et al, 2004)。1回の手技でシャントを完全結紮 (図12) することができるのは症例の半数未満である。しかし、部分結紮では臨床症状の再発が一般的に起こる (Schunk, 1997)。そのような症例では、段階的に手術を繰り返してシャント血管を完全に結紮していく方法がより効果的であり (Tillson et al, 2002)、最終的に完全結紮が達成できれば長期的予後は良好である。

■ 肝アミロイドーシス

肝臓も含めた全身性アミロイドーシスは、一般に慢性の全身性炎症反応から続発したものである。しかし、肝アミロイドーシスを優勢に発現する病態が、シャムおよびオリエンタルショートヘアの若い成猫の珍しい家族性疾患として報告されており、別の品種でも散発的な報告がある (van der Linde-Sipman et al, 1997)。また、アビシニアンの子猫の家族性アミロイドーシスにおいて肝臓の病変が報告されているが、この品種では腎臓が主体である。臨床症状は漠然としており、肝疾患を示唆することもあるが、時には肝臓のアミロイド蓄積が肝臓の自然破裂と急性の出血性腹水を引き起こすことがある (Beatty et al, 2002)。診断は肝臓吸引による細胞診またはバイオプシーのコンゴールレッド染色が基本となる。猫のこの病態に対する治療法は現在のところ見つかっていない。

■ 肝胆管系腫瘍

リンパ腫を含めた造血器リンパ系腫瘍は、猫で最もよくみられる肝胆管系腫瘍の形態である。原発性の肝胆管系腫瘍が発生することは少ない。臨床症状はしばしば漠然とした非特異的なものであり、猫は無症候性のこともある。異常な身体所見は前腹部の腫瘤または肝腫大である。診断は超音波検査とバイオプシーによって確定する。リンパ腫であれば化学療法プロトコルの適応となるが、一部の小さい原発性腫瘍は切除可能かどうか外科的介入を考慮することも可能である。

▶ 疫学

■ 好発品種

一般的に、猫の品種による肝疾患の発生素因を明確にすることは難しい。これは雑種交配の在来短毛種の数が多いためである。その数は非常に少ないものの、特定の品種で発生率が高いものもある (表4)。

■ 危険因子

猫の肝リポドーシス

特発性リポドーシスの大半の症例では2つの素因が大きく関わっている。それは肥満と食欲不振である。食欲減退になった原因に関係なく肥満猫 (図13) は肝リポドーシスを発生させる危険性が高い。その過程は僅か2~3日の食欲不振から始まる可能性があるが、通常は臨床的に顕著になるのは少なくとも数週間経過してからである。

表4 - 猫の肝疾患における好発品種

| 胆管肝炎 | 先天性門脈体循環シャント | 肝アミロイドーシス |
|---|---|---|
| ヨーロッパではリンパ球性胆管炎がより多く認められており、ベルシャに好発傾向がある。 | 先天性門脈体循環シャントは在来短毛種に最も多く認められるが、近縁の2品種であるヒマラヤンとベルシャではリスクが高い (Levy et al, 1995)。 | これはシャム、オリエンタルおよびアビシニアン の家族性疾患である。シャムのアミロイドタンパク質はアビシニアンのものとは異なるため、シャムには特有のアイソタイプがあることが示唆される (van der Linde-Sipman et al, 1997)。 |

薬物

猫では特定の薬物が急性肝疾患を発現させる危険因子になることがあり、最もよく知られているのはアセトアミノフェン、ジアゼパムおよびテトラサイクリンである (Center et al, 1996 ; Hooser, 2000)。

▶ 病態生理学的機序

肝細胞機能不全は栄養素の利用を変化させる数々の代謝障害と関連している(表5)。これらは猫が真性肉食動物として発達したことによる栄養学的な特性によって更に複雑化する。猫は1日のタンパク質必要量が非常に高く、たとえ食事の中の炭水化物含有量が高くても糖新生とエネルギー産生にはタンパク質を利用する。このようなタンパク質の持続的な異化をダウンレギュレートする猫の能力は非常に限られている (Zoran, 2002)。猫では肝臓のグリコーゲン貯蔵量が比較的少なく、血糖濃度はアミノ酸の糖新生によって維持されている。

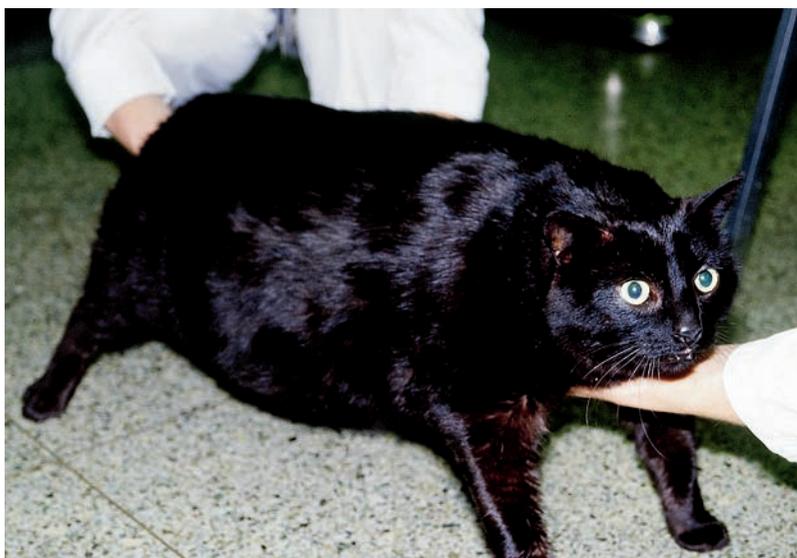


図13 - 肥満は猫の肝リビドーシスの重要な素因である。

そのため、食欲不振と栄養不良はタンパク質異化と末梢脂肪分解を急速に増大させ、脂肪と筋肉量を進行性に喪失させる。栄養不良による主な影響は免疫能の低下、組織の合成と修復低下、および薬物の中間代謝の変化である。

■ タンパク質、脂肪、炭水化物の代謝

タンパク質

肝臓はタンパク質の合成と分解に不可欠な役割を担っており、骨格筋によって調整される分枝鎖アミノ酸 (BCAA) を除き、ほぼ全てのアミノ酸の血清濃度をコントロールしている。肝臓は循環血漿タンパク質の殆どを合成し、アルブミンが合成される唯一の場所でもある (Center, 2000a)。アルブミンの合成は相対的に優先されるが、猫の肝疾患では低アルブミン血症は比較的少ない。これは疾患が慢性化し栄養不良を併発するようになるまで起こらない。

更に肝臓は大半の凝固因子を合成している。肝不全による合成低下は凝固時間の延長につながるが、これは因子が正常の30%未満まで減少して初めて起こる。肝疾患に付随する凝固異常で最も多いのは播種性血管内凝固 (DIC) であり、自然出血を起こしやすくなる。慢性胆汁うっ滞によるビタミンKの吸収低下も血液凝固時間の延長につながるがあるが、これらはビタミンK₁の非経口投与によって補正可能である (Bauer, 1996)。

猫は真性肉食動物であり、食事によるタンパク質と特定のアミノ酸 (アルギニン、タウリン) の1日要求量が高く、炭水化物を消化、吸収、代謝する能力が限られている。その他に猫で必須と考えられている栄養素はビタミンA、D、ナイアシンおよびアラキドン酸である。

肝細胞機能不全はしばしば代謝障害を起こし、肝疾患の一般的な合併症である栄養不良によって複雑化する。食欲不振と栄養不良は更に、猫に特発性肝リビドーシスを発症させる素因を高める。

表5 - 猫の肝胆管系疾患による栄養学的な影響

| 基礎病態 | 臨床的影響 |
|------------------|-----------------------------|
| タンパク質代謝 | |
| 異化亢進 | 栄養不良、体重減少、HE |
| 尿素回路の障害(尿素産生の低下) | HE |
| 凝固因子合成の低下 | 凝固障害 |
| アルブミン合成の低下 | 低アルブミン血症 |
| 脂肪代謝 | |
| 脂肪分解の亢進 | 栄養不良、肝リポドーシス |
| 胆汁酸排泄の低下 | 脂肪および脂溶性ビタミンの吸収異常(脂肪便、凝固異常) |
| 炭水化物代謝 | |
| 肝グリコーゲン貯蔵量の低下 | 低血糖症(急性疾患) |
| 糖新生の亢進 | 筋肉量の喪失、栄養不良 |
| グルコース不耐性とインスリン抵抗 | 高血糖症(慢性疾患) |
| ビタミン代謝 | |
| 貯蔵量の低下 | ビタミンB欠乏症 |
| ビタミンA、D、E、Kの吸収低下 | 酸化傷害 |
| ミネラルと微量元素 | |
| 亜鉛レベルの低下 | 抗酸化防御能の低下 |
| 解毒と排泄 | |
| ビリルビン排泄の低下 | 黄疸 |
| 解毒能の低下(薬物、アンモニア) | 中毒性肝障害、HE |

HE=肝性脳症

急性疾患になると、症例の生体防御タンパク合成の要求を満たすために骨格筋とその他の組織にある機能性タンパク質が異化される。慢性肝疾患における異化状態の原因は多因子性である(Bauer, 1996; Krahenbuhl & Reichen, 1997)。肝疾患では血漿中の芳香族アミノ酸(AAA)濃度が、末梢からの放出増大と肝クリアランスの低下により上昇するが、BCAAは筋肉のエネルギー源としての利用が増大するため、濃度が低下する。このAAAとBCAAの不均衡はHEの病因に関与するとされているが、猫での臨床的意義については不明である。

肝臓は機能的な予備能力が高いため、広範囲に損傷を生じても恒常性の維持や長期間にわたり異化を最小限にすることが出来る。猫は疾病の症状を非常にうまく隠すため、代謝の変化と肝機能不全の臨床症状が発現するのは病態がかなり進行してからである。

特定のアミノ酸の欠乏は猫の肝疾患の一要因である可能性がある。猫は食事中的アルギニン必要量[推奨: 1.93g/1,000kcal ME(NRC 2006)]が比較的高いが、それは別の合成経路が無く、尿素回路の維持を食事性アルギニンに依存しているためである。アルギニンを含まない食事は数時間の内に高アンモニア血症とHEを引き起こすが、低アルギニン食はより後期になってHEを発現させる。猫はまた、胆汁酸抱合と胆汁分泌促進に必要な不可欠な食事性タウリンも必要である[推奨: 0.1g/1,000kcal ME(NRC 2006)]。加えてタウリンには軽度の抗酸化作用もある。ウェットフードを与える場合には食事からの必要量が高くなる。これは、腸内細菌叢が増殖することによって胆汁酸の脱抱合とタウリンの分解が促進されるためである(Kim et al, 1996)。NRC 2006が推奨するタウリンの量はドライフード1kg当たり1.0gであり、ウェットフードでは1kg当たり1.7gとなっている。

猫は肝疾患によって更にL-カルニチン欠乏を起こすことがあり、これはL-カルニチンまたはその前駆物質の摂取量不足、肝臓での合成低下、代謝回転の亢進によるものである。L-カルニチンの補給は、肥満および食欲不振の猫の肝リピドーシス発症に対して防御作用を持つと考えられるが、未だ証明されていない (Biourge, 1997)。

炭水化物

肝臓はグリコーゲンの貯蔵および糖新生を行う主要臓器であることから、血中グルコース濃度の維持を行っている。肝疾患ではグルカゴンおよびインスリンの血清濃度が肝臓の分解能の低下によって上昇し、通常は高グルカゴン血症の作用が優勢に現れる (Marks et al, 1994 ; Center, 2000a)。肝疾患では肝臓の貯蔵グリコーゲンが急速に枯渇するため、グルコース必要量は筋肉タンパク質をアミノ酸に異化することで供給する。これが筋肉の消耗と窒素負荷の亢進を招き、高アンモニア血症およびHEを更に助長する可能性がある。重度の急性肝疾患および門脈体循環シャントでは、グリコーゲン貯蔵と糖新生が欠乏するため空腹時低血糖症を起こすことがある。対照的に、慢性肝疾患 (特に肝硬変) ではグルカゴンレベルの上昇に関連した末梢組織のインスリン耐性により、軽度の高血糖症を生じることがある。

脂肪

肝臓は脂質の合成、酸化、輸送に重要な機能を果たす。肝疾患では、エネルギー産生に要する脂肪酸を生成するために末梢での脂肪分解を促進させる。その結果、脂肪の枯渇を生じ、同時に肝臓での脂肪酸酸化が促進される (Bauer, 1994 ; Marks et al, 1996)。

肝臓は胆汁酸の合成と胆汁分泌を通じて、脂肪と脂溶性ビタミン (A、D、E、K) の消化吸収に重要な役割を持っている。それでも肝障害における脂肪の吸収不良はそれほど多くない。というのは、胆汁酸が完全に不在でも一部の食事性トリグリセリドが吸収されるためである。しかしながら、重度の胆汁うっ滞性肝疾患では腸内胆汁酸の利用率が低下し、脂肪、脂溶性ビタミン (とくにEとK) および一部のミネラルの吸収不良を生じることがある。

肝臓はコレステロールが合成される唯一の場所である。低コレステロール血症は急性肝不全および門脈体循環シャントで生じることがある一方、高コレステロール血症は閉塞性黄疸で認められる (Center, 2000a)。

■ 微量栄養素の代謝

ビタミン

肝臓は多くのビタミンを貯蔵し、代謝的に活性化型へと変換する。そのため肝疾患は、ビタミンB群のような肝臓に貯蔵されるビタミンの欠乏症を起こすことがある。ビタミン欠乏症は肝細胞の再生、代謝活性の低下、尿中への喪失増加によって更に助長される (Center, 1998)。猫はビタミンCを合成できるが、貯蔵はできない。この合成は肝疾患による影響を受ける可能性がある (Center, 2000a ; Marks et al, 1994)。

脂溶性ビタミンA、D、E、Kの欠乏症は、胆汁酸の腸肝循環または脂肪の吸収を阻害するどんな病態でも生じる可能性がある。ビタミンE欠乏症は特に慢性肝疾患で多く認められる (Center, 1996)。ビタミンEとKの欠乏症が最も重要である。

- ビタミンEはリポタンパクおよび細胞膜を脂質過酸化から保護する重要な抗酸化物質である。ビタミンE欠乏症は、既に進行中の肝損傷を更に悪化させる酸化ストレスに対する感受性を高めるため重要である (Sokol, 1994)。
- ビタミンK欠乏症はそれほど多くはないが、臨床的に検出可能な出血傾向を急速に発症することから、より早く認識される。

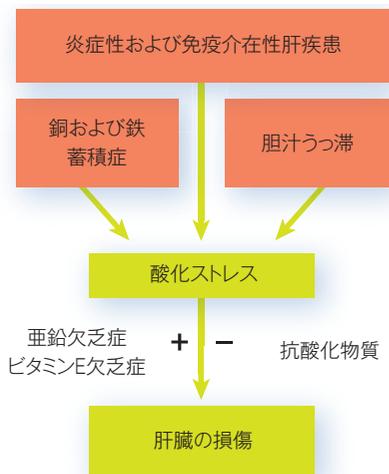
タンパク質異化は全ての肝疾患で亢進する。タンパク質の分解は感染症または消化管出血のある症例で増大し、それによるアンモニア産生の増加がHEを悪化させることがある。

亜鉛欠乏症は慢性肝疾患では一般的であり、これは食事からの摂取量の不足、腸管吸収の低下および尿中喪失量の増加によって生じる。欠乏症は、酸化ストレスに対する抵抗性の低下および尿素回路におけるアンモニア解毒機能の低下を引き起こし、それによってHEを更に助長させる。

表6 - 肝臓の抗酸化機能

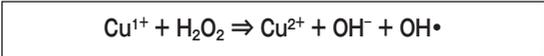
| 食事性抗酸化物質 | 内因性抗酸化物質 |
|--|----------------------------------|
| ビタミンE ビタミンC タウリン グルタミン S-アデノシルメチオニン (SAME) | グルタチオン スーパーオキシジスムターゼ カタラーゼ |

図14 - 肝疾患における酸化ストレスの病因



ミネラルと微量元素

鉄、亜鉛および銅は肝臓に貯蔵される主要な微量元素である。鉄と銅はどちらも高レベルで肝毒性を持つが、コンパニオンアニマルでは銅のみが潜在的な肝毒性を持つと思われる。肝臓は吸収された銅の殆どを取り込み、胆管からの排泄を調節することによってその貯蔵量を調整することから、銅の恒常性維持に中心的役割を果たしている。猫では肝臓の銅蓄積は稀であるが、胆汁うっ滞性肝疾患 (Fuentealba & Aburto, 2003) の猫と、肝臓の原発性銅中毒症と思われる一例が (Meertens et al, 2005) 報告されている。肝臓内の濃度が生理学的範囲であれば、銅はタンパク質と複合体を形成しているが、肝臓に過剰な銅が蓄積するとミトコンドリアの傷害、活性酸素種およびフリーラジカルの発生、そして肝細胞の損傷を引き起こす (Sokol et al, 1994)。



亜鉛は様々な生物学的プロセスに不可欠な補因子である。抗酸化物質としての役割と抗線維化特性を持ち、尿素生成を促進する (Marchesini et al, 1996)。

抗酸化物質

フリーラジカルは様々な種類の肝疾患によって発生し、肝臓の病態を永続させる重要な要素となっている。これらは脂質過酸化およびその他の機序を介して細胞高分子を損傷させ、肝傷害の開始と永続化をもたらす。フリーラジカルの産生は炎症、胆汁うっ滞、免疫学的反応、重金属や毒物への曝露によって増大する (Sokol et al, 1994; Feher et al, 1998)。肝疾患ではおそらく、フリーラジカルの発生を食い止める内因性の酵素系抗酸化防御システムが欠乏している (表6)。抗酸化防御システムは全てが相乗的に作用することで細胞損傷を防いでいる。こうした生体本来の防御システムが崩壊すると酸化ストレスが引き起こされる (図14)。栄養性抗酸化物質にはビタミンE およびC、そしてSAMEが挙げられるが、タウリンと亜鉛にも弱い抗酸化作用がある。

解毒と排泄

肝臓は内因性の中間代謝産物 (例：アンモニア) と消化管から吸収された外因性物質の双方を解毒する主要な部位である。こうした物質の全てはHEの病因の1つとなる可能性がある。正確な病態発生機序はおそらく多要因性であり、アンモニアのような腸管由来物質の肝クリアランスの低下や、アミノ酸神経伝達の変化、内因性ベンゾジアゼピンの相互作用的变化が基になっていると考えられる。アンモニアは最もHEと関連付けられている物質であるが、血清アンモニア濃度とHEの程度は相関性が低い (Maddison, 2000)。

このアンモニアの大部分は腸管内のウレアーゼ産生菌によって生成される (図15)。

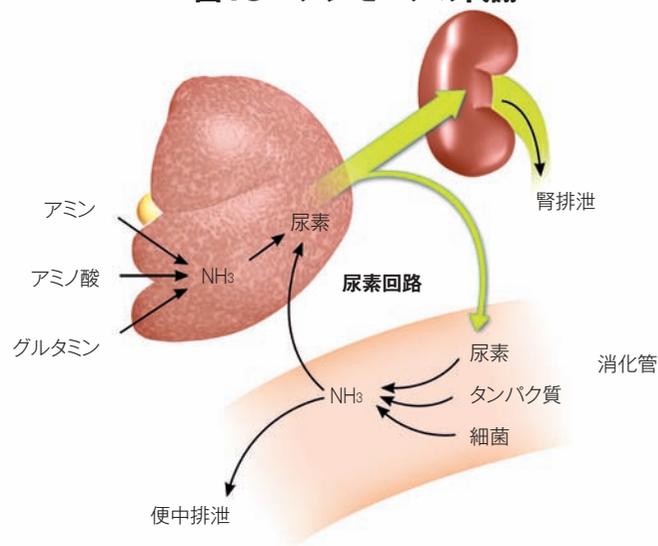
▶ 栄養管理

■ 栄養管理の目標

肝胆管系疾患の効果的な管理には、基礎疾患の治療と栄養的支持のどちらも必要である。肝疾患の猫の栄養要求量は、正常な動物よりも高くはないが同等に必要であり、タンパク質と微量栄養素についてはむしろ高い (Michel, 1995)。食事は嗜好性が高く、十分なエネルギー、タンパク質、脂肪、および全ての必須微量栄養素を供給できるものでなくてはならない。その場合も、障害を受けている肝臓に残されている代謝能を凌駕することのないよう注意しなければならない。特定の栄養素や代謝物を使って症例の代謝および病理過程を調節できるという可能性がより実証されてきている (Remillard & Saker, 2005)。

栄養不良は肝胆管系疾患の猫に一般的であり、それは摂取量の低下とこの疾患の代謝的影響によるものである (図16)。タンパク質とエネルギーの負の不均衡は肝細胞の再生と修復に有害な影響を与え、免疫応答の低下、中間代謝の変化、HEの促進、そして死亡率の上昇を引き起こす

図15 - アンモニアの代謝



猫の肝疾患における食事管理の目的

- 十分なエネルギーと栄養素を供給して基礎エネルギー要求量を満たし、栄養不良を予防/補正する。
- 酸化ストレスを軽減して肝細胞の更なる損傷を抑える。
- 特にタンパク質のような制限栄養素を供給して肝細胞の再生を支持する。
- HEのような代謝性合併症を予防または最小限にする。

(Biourge, 1997; Center, 1998)。栄養不良の補正と予防は管理に不可欠である。十分な栄養摂取の維持は、特に肝リポドーシスの猫では唯一有効な治療法である。嗜好性の高い食事を1日に数回与えることは食事摂取量の促進および窒素バランス維持に役立つ。食欲不振が3~5日以上続く猫にはチューブフィーディングが必要であるが、肝リポドーシスの猫では通常、直ちにチューブフィーディングを開始することが推奨される。強制給与および食欲増進薬は、学習性の食事嫌悪を避ける意味で推奨されない (Remillard & Saker, 2005; Delaney, 2006)。

肝疾患の猫では一般に食欲が減退しているため、食事の嗜好性とエネルギー密度は高くなくてはならない。十分なエネルギー (50~60kcal/kg/日) とタンパク質の供給は異化と栄養不良を防ぐためには必要不可欠である (Biourge, 2004; Remillard & Saker, 2005)。非タンパク質性カロリーの利用は、エネルギーのためのアミノ酸消費を防止し、糖新生の必要性を低減するために重要である。猫では非タンパク質由来のカロリー源は主に脂肪と、一部は高消化性炭水化物 (例: 米) を含むものにすべきである。

脂肪は嗜好性の良い高密度のエネルギー源であり、食事のカロリー密度はその脂肪含有量に比例する。肝疾患の猫は以前考えられていたよりも多くの食事中脂肪 (カロリーの30~50%) に耐容できる。脂肪制限は重度の胆汁うっ滞性肝疾患があり脂肪吸収不良の疑われる猫にのみ考慮すべきであるが、その場合も必須脂肪酸は必ず十分に給与する必要がある。食事への中鎖脂肪酸の配合は嗜好性を悪くするため推奨しない。

猫の肝疾患における炭水化物代謝の変化は通常、血糖値維持の問題として現れる。猫は炭水化物の消化、吸収および代謝能力が限られており、慢性肝疾患ではしばしばグルコース不耐性になっている。炭水化物が食事カロリーの35%以上を占めるべきではない。炊いた白米はその高い消化性から有用であり、脳症を発症させることなくエネルギーを供給する (Center, 1998)。可溶性繊維のような複合炭水化物は食後の血糖上昇を緩やかにし、肝臓へのグルコース輸送を延長させるため、肝

エネルギー

肝疾患の猫は通常、異化状態にあるためエネルギー要求量が亢進している。

図16 - 肝疾患における栄養不良の病因



タンパク質

- 正のタンパク質バランスを確保し肝臓の再生を促すには、カロリーだけでなく高品質のタンパク質を十分に供給することが不可欠である。
- 猫は食事性のタンパク質要求量が高く、肝疾患ではしばしばその要求量が増える。食事性タンパク質は、肝性脳症と高アンモニア血症の徴候が明らかに認められない限り制限すべきではない。

硬変があり高血糖症の傾向を示す猫には有用である。

肝疾患の猫に誤ったタンパク質制限を行うと、内因性タンパク質の異化亢進と、筋肉量の喪失を起し、これらはHEの可能性を高めることになる。過剰給与、または低品質のタンパク質給与もHEを悪化させることがあるため避けるべきである(Laflamme, 1999)。目標は、食事中のタンパク質質量を徐々に増やし、HEの症状を発現させることなく猫が耐容できる範囲で可能な限り正常なタンパク質摂取量に近い濃度を維持することである。肝リポドーシスの病態発生にはタンパク質欠乏症が重要とみられることから、獣医師はできるだけ早期に猫が耐容できる最大レベルのタンパク質を給与すべきである(Biourge, 1997)。タンパク質の消化性とアミノ酸含有量は重要であるが、HEでは植物性、大豆、または乳性タンパク質の方が肉由来のタンパク質よりもうまく耐容できることがある。

BCAA(分枝鎖アミノ酸)の補給は、ヒトにおいて進行した肝疾患とHEの患者に提唱されており、それは血漿BCAA/AAA(芳香族アミノ酸)比の低下がこの病態発生の重要な病原因子と考えられているためである。BCAA補給の利用は高価で、なおかつ議論の余地があり、猫では研究が行われていない。

上記に加えて、猫の肝疾患では特定のアミノ酸の欠乏症が生じるとされているが、研究結果は相反しており、推論の域を超えない。しかし、エビデンスとしてL-カルニチン補給が猫の肝臓を脂質蓄積から保護する可能性が示されているため、肝疾患の猫には有益なサプリメントになることが考えられる(Ibrahim et al, 2003)。提案されている用量は250~300mg/日である。L-カルニチンは四級アンモニウム化合物の1つであり、長鎖脂肪酸をミトコンドリアに輸送し、その後の酸化とエネルギー産生を促す必須の補因子である。(Remillard & Saker, 2005)。通常は肝臓でアミノ酸のリシンとメチオニンから合成される。

繊維

中程度の量であれば、食物繊維は肝疾患に幾つかの有益な効果をもたらすことができる。可溶性繊維はHEの管理に有益である。可溶性繊維(例：フラクトオリゴ糖)の結腸内発酵により腸内pHが下がると、アンモニアの産生と吸収が低下してラクツロースと同様の効果が得られる。結腸内発酵は、アンモニア産生量が少なく糞便細菌へのアンモニアの取り込みと排泄を促進する好酸性細菌(例：Lactobacillus spp.)の増殖に好ましい環境を提供する。

繊維は(可溶性と不溶性のどちらも)腸管内で胆汁酸と結合し、その排泄を促進する。不溶性繊維(リグニン、セルロース)は通過時間を延長させ、便秘と毒物の吸収を防ぐ。そのため、可溶性繊維が多く、ある程度の不溶性繊維を含む食事が、HEの猫に対する長期的な食事管理に有用となるはずである(Center, 1998)。低繊維食にはサイリウムを補給することができる(1食当たり体重2.5kgに対して小さじ1/2)。

ミネラル

カリウムと亜鉛の欠乏症が最も多い。低カリウム血症(図17)は肝疾患の猫のHEを増悪させる一般的な原因であり(Center, 1998)、輸液療法および食事への添加により補正される。通常は食欲不振、嘔吐または下痢、腹水の管理で使用される過剰な利尿剤が重なって生じる。亜鉛欠乏症は摂取量の低下に伴って生じ、肝疾患によって悪化する。

亜鉛は尿素回路および中枢神経系の神経伝達に有益であり、様々な肝毒性物質に対し肝保護的な作用を持ち、また抗酸化機能を有している(Feher et al, 1998; Marchesini et al, 1996)。亜鉛の補給は更に、腸管の銅結合性タンパク質であるメタロチオネインを誘導することにより、消化管からの銅の吸収を阻害して銅中毒における肝臓への銅蓄積の防止に役立っている。肝疾患の猫への食事性亜鉛補給は経験的に実施されており、酢酸亜鉛(2mg/kg/日)、グルコン酸亜鉛

(3mg/kg/日)、硫酸亜鉛(2mg/kg/日)が1日に2回から3回の分割投与で使用されている。胃への刺激性が低いことから酢酸亜鉛が好まれており、投与は食事の1~2時間前または後に行うべきである。医原性の亜鉛中毒を防止するため、血清亜鉛濃度を治療前、そして治療開始後も定期的に測定すべきである。亜鉛含有量の多い食事(58mg/1000kcal)は肝疾患の症例全てに有用である。

ビタミン

猫の慢性肝疾患ではビタミンの欠乏が一般的である。水溶性ビタミンのうち特にビタミンBは栄養素の肝代謝に必須であるが、嘔吐または尿からの喪失、食欲不振、腸管での吸収不良、肝代謝の低下により欠乏症をきたすことがある(Remillard & Saker, 2005)。慢性肝疾患の猫ではビタミンBの1日摂取量を高くすることが推奨される。過剰分は尿に排泄されるため安全である。食事は、その抗酸化特性を活用するためビタミンCを十分なレベルで含むものにすべきである。

胆汁うっ滞性肝疾患では脂溶性ビタミン(A、D、E、K)が欠乏する可能性がある。それは、これらの吸収が胆汁酸塩の利用率に依存しているためである。ビタミンEは酸化傷害に対する防御に重要な内因性フリーラジカル除去作用を有している。補給(400~600IU/日)は特に胆汁うっ滞性肝疾患で適用されるが、その他の種類の慢性肝疾患にも重要であると考えられる。吸収には一定レベルの腸内胆汁酸が必要であることから、重度の胆汁うっ滞性肝疾患では非経口投与または経口水溶性の形状が好ましい。

ビタミンK欠乏症は胆汁うっ滞と最も関連しているが、重度の慢性肝疾患でも枯渇してくることがある。欠乏症は凝固時間の延長とビタミンK₁の非経口投与後にみられる凝固時間の正常化によって証明できる。ビタミンK欠乏症に続発する凝固異常はビタミンK₁(0.5~1.0mg/kg IM, SC BID)を2または3回投与して治療すべきである。継続してビタミンKの補充が必要な慢性疾患では同じ投与量を2週間に1度または1ヶ月に1度行う。

抗酸化物質

肝疾患ではフリーラジカルの発生が増大する(図18)。タウリンだけでなくビタミンEおよびCのような抗酸化物質の補給は、酸化傷害を最小限に抑えるために必須である。食事性抗酸化物質は相乗的に作用するため、単独よりも併用する方が良い。

バランスの良い食事には、正常では酵素的抗酸化システムに組み込まれる亜鉛、マンガン、セレンなどの栄養素が配合されているはずである。

SAMeは肝臓への酸化傷害の低減に役立つと考えられる栄養補助食品である。これは、肝疾患ではしばしば低下する肝臓の重要な抗酸化物質であるグルタチオンの前駆物質である(Center et al. 2002)。経口補給はグルタチオンの肝臓貯蔵量を補充するのに役立つ、それによって抗酸化機能も改善させる。加えて、SAMeには抗炎症作用がある。腸溶錠として20mg/kg/日で投与する。副作用は稀である。



© Sharon Center (Waltham Focus 142, 2004)

図17 - 肝リポドーシスに伴う重度の低カリウム血症により頭頸部の腹側屈曲を呈した猫。重度の頭頸部腹側屈曲(これは非常に稀な臨床症状)を呈している肝リポドーシスの猫。この猫は重度の低カリウム血症と低リン血症を起こしていた。電解質平衡異常の補正によりこの臨床症状は解消された。

亜鉛の補給は脂質過酸化の低減、抗線維化作用、肝臓への銅蓄積防止といった効果をもたらし、肝性脳症の重症度を軽減することができる。

図18 - 細胞における抗酸化物質の作用部位



▶ 猫に特異的な肝疾患に対する栄養管理

■ 急性肝疾患

猫はどのような疾患でも初期症状を隠すのが上手いことから慢性肝疾患に陥る傾向が強い。急性肝疾患は肝毒性により起きることが最も多く、その管理には毒物の除去（分かっているならば）と輸液および抗酸化物質（ビタミンE、SAMe）による支持療法が行われる。猫に食欲不振が続く場合は肝リピドーシスを発現しやすくなるため、チューブフィーディングが必要になる。

■ 慢性肝疾患

慢性肝疾患では食事管理が特に重要である。治療は、特にタンパク質の供給によってエネルギーバランスを取り戻すことが必須である。初期の食事給与量はその猫で推定されるエネルギー要求量を基にする。猫が自ら採食できるようにできる限りの努力をすべきであるが、食物嫌悪を起こさないよう強制給与は避けるべきである。食事は嗜好性の良いものを選び、1日に数回、少量に分けて与える。食事を食べない、または最小要求量を満たすほど十分に摂食できない猫にはチューブフィーディングが必要

である。初回は経鼻食道チューブを留置し、筋肉の過剰な異化と肝機能不全の症状悪化という悪循環を食い止めるべきである。タンパク質制限はHEの症状がある場合にのみ実施すべきである。また、食事には亜鉛レベルの増加と、ビタミンEとCを含む混合の抗酸化物質の配合が不可欠である。亜鉛は抗酸化物質であることや抗線維化作用を併せ持つことから、HEの重症度を低減するために有用である。

■ 肝リピドーシス

治療の鍵は、十分なタンパク質と脂肪カロリーをチューブフィーディングによって猫に供給し、疾患により引き起こされた栄養不均衡を是正することである（図19）。これらの猫は顕著な食欲不振に陥るのが通常であるため、初期治療の段階でチューブフィーディングを適用する。猫を安定化させただけで早期に食道造瘻または胃造瘻チューブを設置すべきである。理想的には、HEの症状が発現していない限り、中～高タンパク質（カロリーの30～40%）を含む栄養的にバランスの取れた食事を使用すべきである。肝リピドーシスの猫のエネルギー要求量は健康な猫と同等であると推定され（50～60kcal/kg/日）、それを等量に分割する。この他に、素因となる病態（例：ストレス、膵炎、胆管肝炎）についても調べ、管理すべきである。また、少なくとも3.8～4.4g/kg/日の適切なタンパク質摂取量にも注意を払うべきである。目的は、エネルギーバランスを回復し、特にアルギニンとタウリンのようなアミノ酸欠乏に対して補給を行うことである。

L-カルニチンも、肝細胞による脂肪酸のβ酸化に役立つ可能性があることから、重要な栄養学的要素になると考えられる。

猫は治療開始から7～10日間はフィーディングチューブからカロリー摂取を補うべきである。この時に、猫に食べ物を経口的に与えてみる。猫の食欲不振が継続していれば、更にチューブフィーディングを5～7日間継続してからもう一度食事を与えてみる。フィーディングチューブは猫が自発的に食事を摂取し始め、カロリー摂取量と体重が維持できるようになった後に抜去することができる。幾つかのサプリメントが推奨されているが、多くの研究者による厳密な評価は行われていない。これらにはL-カルニチン（250～500mg/頭/日）、タウリン（250～500mg/頭/日）、ビタミンB群、亜鉛（7～10mg/kg/日、亜鉛元素として）、ビタミンE（20～100mg/頭/日）などがある。凝固異常が認められ

る猫には週に1度の非経口ビタミンK₁(0.5~1.5mg/kg SC)が適用される。

肝性脳症(HE)

HEは中枢神経系に影響を及ぼす代謝障害であり、肝疾患に続発して発生する(Michel, 1995)。猫では一般に先天性門脈体循環シャントや、頻度は低いが重度の肝細胞性疾患の結果生じる。症状は間欠的に起こるのが典型であり、おそらく高タンパク食によって引き起こされている。食欲不振、嘔吐、下痢、多尿多飲から見当識障害、失明および痙攣まで様々な症状がみられる。先天性シャントの若齢猫では発育不全や体重の増加不良が認められる。HEは適切に管理すれば症例の状態を大きく改善し、食欲も回復できる可能性があるため、臨床的に強く疑われる指標は重要である。

HEの症状を示す猫にはまず、タンパク質制限食(<カロリーの20~25%)と結腸のアンモニア吸収を低減させるための薬物(ラクツロース、経口抗生物質)を併用して与える(図20)。タンパク質量は猫が神経学的に無症候性になったら1週間または2週間間隔で徐々に増やしていく。低アルブミン血症を予防するため血清タンパク質をモニタリングし、発現した場合にはより積極的な補助療法と食事のタンパク質増加を図るべきである。正の窒素バランスを維持することは、HEリスクの低減に必要不可欠である。

タンパク質源はHEの管理に重要な要素である。それは、高消化性のタンパク質源を給与することでアンモニアの産生と吸収を最小限に抑えられるためである。タンパク質制限食と補助療法にもかかわらず肝性脳症が持続する場合には肉由来のタンパク質を高消化性の植物性タンパク質(例:大豆加水分解物)や乳性タンパク質(例:カゼイン、カッテージチーズ)に代えることで役立つ場合がある。乳性または植物性のタンパク質はヒトの肝性脳症患者に許容されている。大豆および乳性タンパク食は肉由来のタンパク食に比べて低窒素のため、こうした有益性に寄与している可能性がある。

可溶性繊維の添加(毎日の食事にサイリウムを小さじ1~3杯)は便容量を増し、便秘を予防する。

ホームメイド食 vs 市販の食事

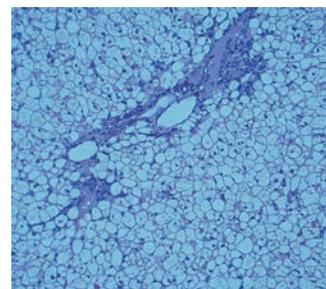
市販の食事は栄養的にバランスがとれていることからホームメイド食よりも好ましい。長期的な利用のために正しいバランスの食事を手作りで準備することは難しい。

まとめ

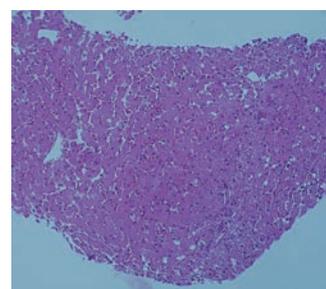
肝疾患の猫のための食事は消化性が良く、脂肪と炭水化物から高いエネルギー密度を供給できるものにすべきである(表7)。特に急性炎症性の肝疾患または壊死を起こしている猫では、タンパク質制限をできる限り回避すべきである。臨床的にHEが明らかな猫では中程度のタンパク質制限が必要になるかもしれないが、一般的には、脳症の症状を助長させなく猫が耐容できる限り高レベルのタンパク質を供給することが重要である。

タンパク質は非常に高品質でなくてはならない。更に食事には、正常範囲の高めから高レベルの水溶性ビタミン、強化した亜鉛(>43mg/1000kcal)、腹水がある場合には制限したナトリウム(<0.5g/1000kcal)、中程度の繊維(主に可溶性)が含まれているべきである。

図19 - 肝リポドーシスからの急速な回復を示している猫の肝組織像

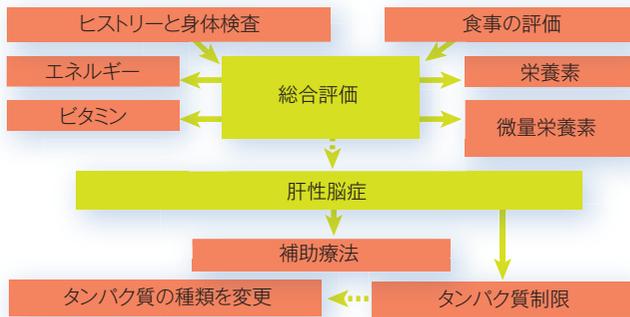


絶食期間の最終日(重度の肝リポドーシス)



十分な栄養支持を5週間行った後

図20 - 肝疾患の猫に対する栄養管理の概要



腸管出血、便秘、感染症、アルカローシス、低カリウム血症、高窒素血症の補正は、肝性脳症のリスク低減に重要である。正の窒素バランス（筋肉量）を維持することが不可欠である。

表7 - 猫の肝疾患治療に推奨される食事

●猫と肝疾患の種類によって治療を症例ごとに調整する

エネルギー

- 高嗜好性と高エネルギー密度
- 少量頻回の食事の給与
- 長期化した食欲不振は経腸フィーディングチューブの設置を必要とする
(肝リビドーシスが確定した猫では直ちにフィーディングチューブを設置すべきである)

十分なタンパク質を供給：負の窒素バランスを防止する

- 高品質および高消化性のタンパク質を使うこと
- 脳症を発症していない限りタンパク質は制限しない
- 必須アミノ酸の供給

脂肪

- 食事カロリー内の正常なレベルで(30~50%)
- 重度の胆汁うっ滞や脂肪便のある場合のみ制限

炭水化物

- グルコース不耐性では単糖を避け、複合炭水化物を増やす

繊維

- 主に可溶性繊維を中程度の量で

十分なビタミンとミネラルを供給

- ビタミンBとEを増量
- ナトリウムを中程度に制限
- 銅を制限
- 亜鉛の増量(>43mg/1000kcal)

抗酸化物質を配合

- 亜鉛、ビタミンE、ビタミンC、タウリン

合併症の管理

- 肝性脳症
 - HEの制御に必要であれば食事性タンパク質を制限
 - 補助療法を用いて食事性タンパク質の耐受性を上げる
(ラクツロース、メロニダゾール、ネオマイシン、可溶性繊維)
植物性または乳性タンパク質を加減する
 - 増悪因子(例：低カリウム血症)を補正
- 腹水
 - 食事性ナトリウムの制限(<0.5g/1000 kcal)
 - 補助療法(スピロラクトン、フロセミド)

猫の肝胆管系疾患の食事療法に関するよくある質問

| Q | A |
|---|--|
| 肝疾患の猫では食欲減退または食欲不振に陥っていることが多い。食べさせるにはどのようにすればよいか？ | 食事は高嗜好性かつ高エネルギー密度、そして十分なタンパク質、脂肪、および全ての必須微量栄養素を供給しなければならない。食事をやや温め、頻回に少量の食事を与えるようにすると嗜好性を改善できる。強制給与は学習性の食物嫌悪につながるから殆どの症例で禁忌である。食欲不振の猫にはおそらく、初めは経鼻食道チューブによるチューブフィーディングを実施する必要がある。これは、肝臓の修復と再生、そして肝リビドーシスの予防／治療の土台として、栄養不良の補正と防止が不可欠なためである。 |
| 特発性肝リビドーシスと診断された猫にはどのように食事を与えればよいか？ | 肝リビドーシス治療の鍵となるのは、亢進した末梢脂肪代謝および代謝異常を回復させるために十分な栄養を供給することである。これらの猫は著しい食欲不振を呈するのが典型であることから、通常は代謝が正常化するまでフィーディングチューブ（食道造瘻チューブまたは胃造瘻チューブ）が使われる。高品質のタンパク質を中程度から高レベル含む食事を猫が自ら摂取できるようになるまで、通常は2～6週間の給与を行うことが治療の最も重要な点である。 |
| 肝疾患の猫における食事中抗酸化物質の役割とは？ | 多くの肝疾患でフリーラジカルの産生が亢進しており、肝障害の開始と持続化に重要な役割を果たしているという可能性が数多く立証されている。特に肝リビドーシスを含む肝疾患の猫でも、内因性抗酸化物質であるグルタチオンの肝内濃度の低下により、肝細胞の酸化傷害のリスクが高まっている可能性がある。これを踏まえて食事にはビタミンEやSAmEといった抗酸化物質を、必要分量配合しておくべきである。食事性抗酸化物質は複数併用することで相乗的に作用するとみられており、単独で使用するよりも良い。 |
| 肝疾患の猫にはビタミンの追加が必要か？ | ビタミンBの貯蔵量は肝疾患でしばしば枯渇しており、ビタミンBの補給が食欲と細胞代謝の改善に提案されている。重度の胆汁うっ滞性肝疾患の猫では脂溶性ビタミンの吸収不良を起こすこともあり、ビタミンEとKも同様に追加する必要があると考えられる。 |

2 - 膵外分泌疾患

イントロダクション

膵外分泌は栄養素の適切な消化と吸収に不可欠である(表8)。膵腺房は近位十二指腸でタンパク質、脂質および炭水化物を分解するトリプシン、リパーゼ、およびアミラーゼといった消化酵素を合成し分泌する。重炭酸塩に富む分泌物が膵酵素と共に放出されて酵素活性に最適なpHを維持し、膵臓の内因子分泌によりコバラミン(ビタミンB₁₂)の吸収が可能となる。加えて、膵外分泌は上部消化管細菌叢を調節する静菌性のペプチドを産生し、腸管粘膜の正常な状態を維持するという役割も持っている。また膵臓は、消化酵素の膵臓内早期活性化と自己消化を防止する機構を内在させている。

膵炎は猫の膵外分泌疾患では最も一般的であり、次いで膵外分泌不全がみられる。膵外分泌腫瘍およびその他様々な病態は猫ではあまり認められない。

表8 - 膵外分泌の機能

| | |
|------------|--|
| 消化酵素の分泌 | トリプシン、リパーゼ、アミラーゼ |
| 重炭酸塩の分泌 | 十二指腸に排出される胃酸を中和し、消化酵素活性に最適な中性 pH 環境を作る |
| コバラミン吸収の促進 | コバラミン(ビタミンB ₁₂)の吸収を可能にする膵内因子の分泌 |
| 抗菌因子の分泌 | 上部消化管細菌叢を調整する静菌性ペプチド(膵分泌性トリプシンインヒビター)およびディフェンシンの産生 |
| 腸管粘膜機能の調節 | |

▶ 膵炎

猫の膵炎は臨床症状、臨床検査所見、画像診断検査の結果がしばしば非特異的であるため診断は困難な場合がある (Ferreri et al, 2003)。しかしながら膵炎は現在、猫の重要な疾患として新たに注目され始めている。急性または慢性に発現し、その重症度は様々である。猫の膵炎の殆どは病因が特発性であり、慢性膵炎が最も多い形態である (De Cock et al, 2007)。通常は軽度であり、二次性の糖尿病または膵外分泌不全の発症によってのみ認識されることがある (Steiner & Williams, 2005)。

膵炎は時に、肝リポドーシスのような関連した病態の検査中に診断されることがある。重症急性膵炎 (壊死性、出血性) は広範囲の膵臓壊死と多臓器系の合併症を起こす可能性がある。しかし、重度の全身性合併症を伴う劇症膵炎は猫では稀である。

■ 診断

ヒストリーと身体検査

臨床症状は疾患の重症度に応じて様々である。最も一般的な症状は、元気消失、食欲不振および脱水であり、こうした症状は猫の多くの疾病で認められる (Mansfield & Jones, 2001b)。嘔吐と前腹部痛は犬の膵炎に比べてずっと少ない。急性膵炎と診断され、肝リポドーシスを併発している猫では、悪液質と凝固異常を起こしていることが多い。急性膵炎の一部の猫は肝外胆管圧迫による黄疸で来院する (Zoran, 2006)。重症急性膵炎では全身性の血管拡張から低血圧症と時には腎不全を生じることが稀にある。猫は犬で観察されるような明瞭な臨床症状を呈することが少ないため膵炎の診断が一層難しく、まず臨床的に強く疑うことが重要である。

猫の膵炎の臨床症状は食欲不振、元気消失および体重減少など非特異的である。そのため診断は難しく、臨床的な疑い、適切な身体検査所見、膵特異性酵素の上昇、腹部超音波画像検査を併用する必要がある。

慢性膵炎は不顕性のことがあり、食欲不振や体重減少を生じることがある。

■ 検査

血液学的検査、生化学的検査、尿検査 (表9)

一般の臨床検査所見は通常非特異的であり、急性と慢性の膵炎を鑑別することはできない (Ferreri et al, 2003)。白血球増加症および好中球増加症は急性膵炎でより多く認められるが、非再生性貧血は急性と慢性のどちらにも認められる可能性がある。血清生化学的異常は極めて多様である。最も多いのは血清肝酵素活性 [アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)] の上昇である。重症急性膵炎では肝外胆管圧迫により高ビリルビン血症を起こすことがある。高窒素血症の発現は様々であり、脱水や稀には膵炎続発性の急性腎不全によって腎前性または腎性に認められる。

電解質異常 (低カリウム血症、低カルシウム血症) は重症例で頻繁に認められる。低カルシウム血症 (総カルシウムおよび血清イオン化カルシウム) は犬よりも猫でよく認められる所見のようである。これは膵周囲の脂肪酸とのカルシウム塩形成 (脂肪酸の鹼化) など幾つかの機序によって生じると考えられ、予後不良と関連している (Kimmel et al, 2001)。その他の異常所見には低アルブミン血症、高コレステロール血症、高血糖症が挙げられる。

尿検査では、脱水に由来する尿比重の上昇が認められることが多い。重症例では急性腎不全の続発によって尿比重の低下と沈渣中に円柱が出現することがある。

表9 - 猫の膵炎にみられる検査所見

| | |
|-------------|--|
| 血液学および血清生化学 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 変動的な貧血と白血球増加症 ・ 低アルブミン血症 ・ 高血糖症 / 尿糖 ・ 肝酵素値の上昇 ・ 高ビリルビン血症 ・ 高窒素血症 (腎前性が最も多い) ・ 低カリウム血症 ・ 低カルシウム血症 |
| 血清ビタミン濃度 | 血清コバラミン (ビタミンB ₁₂) 濃度の低下 |
| 膵特異性酵素 | 血清 fPLI 濃度の上昇 (最も特異的) 血清 fTLI 濃度の上昇 |

fPLI: 猫膵リパーゼ免疫活性
fTLI: 猫トリプシン様免疫活性

これらの所見はどれも特異的ではないが、それでもこうした検査は膵炎以外の疾患を除外し、症例の全身状態を評価するために重要である。

膵特異性酵素

血清リパーゼおよびアミラーゼ活性の測定は非常に感度が低く、猫の膵炎診断における臨床的価値は無い。膵外分泌機能に特異的な血清中の猫トリプシン様免疫活性 (fTLI) の方が有用性は高いが、猫の膵炎を検出する感度は50%未満であり、診断検査としては最適ではなく次善の策である (Swift et al, 2000 ; Steiner, 2003 ; Forman et al, 2004)。

最近では猫の血清膵リパーゼ免疫活性 (fPLI) 検査の有効性が立証され、猫の膵炎診断 (特に慢性膵炎よりも急性膵炎で) としては感度と特異性の高い検査であるとみられる (Forman et al, 2004 ; Steiner, 2004)。

画像診断

X線検査

一般に猫の膵炎に対する腹部X線検査の感度は、特に慢性膵炎では低い。急性膵炎におけるX線検査上の異常所見には、漿膜面の構造の全体または部分的な喪失 (腹膜炎または腹水を示唆する)、膵周囲の不透過性充進または腫瘤の存在、十二指腸の変位、拡張し運動性の低下した十二指腸が挙げられる。肝リビドーシスを併発した猫では肝腫大を認めることが多い。こうした変化は犬の急性膵炎の場合よりも頻度がかかなり低く、非特異的である (Whittemore & Campbell, 2005)。

超音波画像検査

腹部超音波画像検査は、膵臓の異常を検出するには感度と特異性が高く、現在では猫の膵炎診断に最も活用されている検査である。また、例えば肝疾患や胆管閉塞のような併発疾患も評価できる。今日では超音波は広く普及しているが、超音波による膵臓の評価となると施術者には高い専門的レベルが要求される。検出される変化としては、膵臓の腫脹、膵臓のエコー源性の変化 (急性膵炎の低エコー源性と慢性膵炎および線維化における高エコー源性) (図21および図22)、高エコー性の膵周囲の脂肪と腸間膜、腹水、拡張した総胆管、そして頻度は低いが膵周囲のマスエフェクト (図23) がある。膵臓の空洞は一般に膿瘍または偽嚢胞形成によるものであり、無エコー性または低エコー性の空洞として示され、壁の肥厚を伴うこともある (図24)。ただし軽度の膵炎では腹部超音波による診断はより難しくなる。

コンピューター断層撮影 (CT)

CTスキャンなどの他の画像診断装置はより高価であるが、腹部超音波画像検査に比べて有用性は低いと考えられている (Gerhardt et al, 2001 ; Forman et al, 2004)。

バイオプシー

超音波ガイド下によるFNAは比較的安全であり、例えば膵炎と新生物を鑑別するなど、膵臓の基礎疾患の特定に役立つ。しかしながら、膵臓の炎症は斑状に分布するためにその有用性は限られ、複数回の吸引が必要となる。腹腔鏡および開腹術では膵臓を視認でき、異常所見の部位からバイオプシー採取が行えるだけでなく、肝臓、胆管、腸管などの他の腹部臓器も確認することができる。このことは、併発疾患の頻度の高い猫では特に重要である。しかし、外科的バイオプシーは費用が高く侵襲性があり、急性膵炎の猫では麻酔のリスクも非常に高くなる。

鑑別診断

猫の膵炎の臨床症状は非特異的であるが、肝臓、胆管系または炎症性腸疾患の徴候を認める猫には全てこの疾患を疑うべきである。

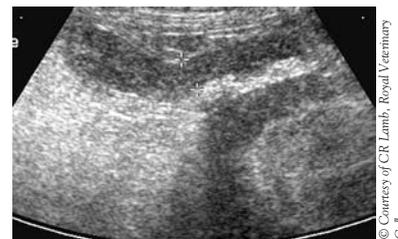


図21 - 急性膵炎の猫の超音波画像
この猫は血清fTLI濃度が>400mg/Lであった。超音波からは瀰漫性に低エコー性の実質が認められる。膵臓の腫大は無い。

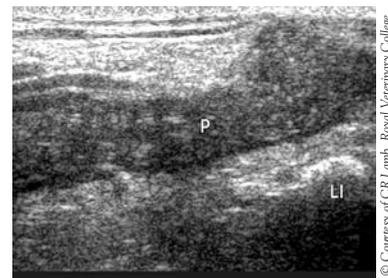


図22 - 糖尿病の猫の慢性活動性膵臓壊死
超音波では瀰漫性に低エコー性であり、腫大した膵臓が認められる。

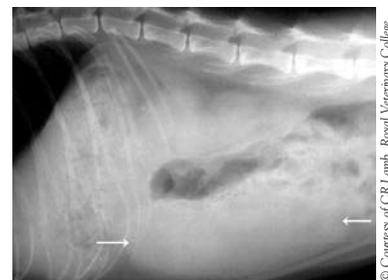


図23 - 猫の膵偽嚢胞
腹部X線ラテラル像により、腹側に沿って軟部組織性の長楕円形の不透過像が示されている。

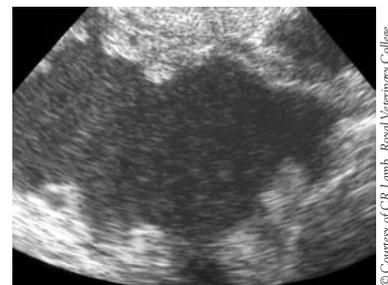


図24 - 膵偽嚢胞を持つ猫の超音波画像
超音波画像からは肥厚し不均一な壁を伴う空洞化した腫瘤が認められる。

© Yves Lemaire/Royal Canin



膵炎の殆どは短毛種に認められる。
品種好発傾向または性差は無い。

膵臓腫瘍は膵炎に比べてずっと少ないが、猫では症状と超音波検査所見が類似していることがある (Seaman, 2004 ; Hecht et al, 2007)。超音波画像検査で膵臓腫瘍とリンパ節腫大を確認することは有用かもしれないが、確定診断にはFNAまたは外科的バイオプシーが必要である。

疫学

病因

猫の膵炎の殆どの症例は特発性であり、原因および危険因子に関する記述はごく少数である。交通事故または非常に高所からの転落 (“高所落下症候群”) に伴う外傷性膵炎が一部の症例で報告されている。幾つかの感染病原体が関連づけられているが、その因果関係が確立されているのは *Toxoplasma gondii* と、非常に稀な状況ではある種の猫の吸虫 (*Amphimerus pseudofelineus*) の迷入によるものだけである。猫のヘルペスウイルス、コロナウイルス [猫伝染性腹膜炎 (FIP)] および汎白血球減少症ウイルスが猫の膵炎の原因因子として推定されているが、これを支持する科学的根拠は殆どあるいは全く存在しない (Steiner & Williams, 1999 ; Mansfield & Jones, 2001a)。ヒトおよび犬では薬物が膵炎の発生と関連付けられているが、これは猫では殆ど記述されていない。2頭の猫で有機リンであるフェンチオンの局所投与による膵炎が報告されている (Hill & Van Winkle, 1993)。

危険因子

猫の膵炎発症には既知の危険因子というものが殆ど無い。慢性膵炎の猫の多くは胆管や消化管疾患を併発 (“三重疾患”) しているが、因果関係は未だに不明である。しかし、慢性膵炎の発症率は年齢の上昇と有意に相関している (De Cock et al, 2007)。犬とは対照的に、体重過剰、栄養因子 (高脂肪食の摂取)、内分泌疾患 (副腎皮質機能亢進症) が猫の膵炎の病因に関与するというエビデンスは無い。膵炎はどの品種の猫にも起こり得る。やや古い報告ではシャムにリスクが高いとされていたが、最近の研究では確認されていない。性差は無い。

病態生理学的機序

膵炎は原因に関係なく、トリプシノーゲンの早期膵内活性化によると考えられている。トリプシノーゲンが活性化してトリプシンになると、他の消化酵素を活性化させて局所および全身性の炎症反応を引き起こす。正常な状況下では数々の防御機構があるためこの様なことは起こらない。その防御機能とは、

- 腸内のトリプシンによって活性化し機能的になる前の酵素前駆体 (不活性な前駆体) としての膵酵素の合成、貯蔵、および分泌
- リソソームと酵素前駆体との厳密な分離
- 膵分泌性トリプシン阻害物質の分泌

膵炎はこれら全ての防御機構が破られ、リソソームと酵素前駆体の融合が起こり、消化酵素の膵内活性化が起こり発症する (Steiner & Williams, 1999)。

急性で軽度の膵炎は自己限定的なこともあり、通常は殆ど無症状である。重症の急性膵炎は猫では珍しいが、深刻な局所性および全身性の合併症を起こすことがある。活性化した消化酵素は局所に炎症、出血、腺房細胞壊死、膵周囲脂肪壊死 (図 25) などを引き起こす。血中に放出されたサイトカインは、全身性炎症性変化や血管拡張 (低血圧症を起こす)、肺水腫、播種性血管内凝固 (DIC)、中枢神経障害、および多臓器不全等の全身症状を引き起こす。膵腺房のグルタチオン枯渇は更に、組織損傷に関与する酸化ストレスを助長する可能性がある。しかし、猫での自然発生

性膵炎における正確な病態生理は推論の域を出ないままである。

■ 治療

内科的治療

急性膵炎

猫の急性膵炎の治療は主に支持的なものであり、目標は体液と電解質平衡の回復と維持、炎症性メディエーターと膵酵素の抑制、疼痛と嘔吐のコントロール、合併症や併発疾患の管理である (Simpson, 2005)。初期の輸液療法は通常、乳酸リンゲル液で行う。血清生化学検査の結果により必要であればカリウムとグルコースを添加する。その後は電解質レベルとpH測定値を基に輸液剤のタイプを調整すべきである。また、基礎原因の特定とその除去にも尽力すべきである。しかしながら、90%以上の症例は特発性である。

更に、重症急性膵炎ではその他の治療策として、血清中の活性化したタンパク分解酵素の除去タンパク質である α 2-マクログロブリンを補充するために血漿投与 (20mL/kg IV) を行うことがある。しかしながら、膵炎の犬ではその有益性が報告されているものの、猫での有用性については殆ど分かっていない。

腹痛は膵炎のヒトおよび犬では一般的に認められるが、膵炎の猫では認められない。これは多くの猫が腹部の不快感を明確に表現しないためと考えられる。しかしながら、鎮痛療法が大いに有益となる場合もあるため、腹痛の存在を疑うべきである。鎮痛剤による治療 (例: プレノルフィン 0.005 ~ 0.1mg/kg SC 6~12時間毎) は急性膵炎の猫の不快感を和らげ、摂食を促すことができる (Whittemore & Campbell, 2005)。

一般的にはこの支持療法中に抗生物質の非経口投与が実施されているが、膵炎の猫では感染性の合併症が起こることは滅多に無い。抗生物質の投与は猫に発熱や白血球の中毒性変化が認められなければ避けた方がよい。

猫の膵炎では併発疾患の存在が一般的であり、治療への反応を高めるにはこれらに対処する必要がある (Simpson, 2005)。これには、炎症性腸疾患、胆管肝炎、間質性腎炎がある (Weiss et al, 1996)。肝リビドーシスの併発は多く (Akol et al, 2001)、早期の栄養支持の必要性が強調される。

慢性膵炎

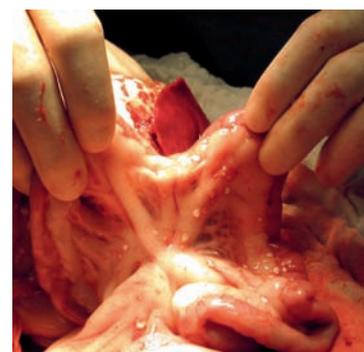
慢性膵炎に対する内科的治療は支持的なもので、殆どは続発する糖尿病や膵外分泌不全に対する治療に焦点がおかれることになる。可能な限り根本にある原因を取り除くべきである。不必要な薬剤の投与は避けるべきであり、特に流行地域であることが分かっている場合は膵吸虫の治療を考慮する。併発疾患、特に炎症性腸疾患、胆管肝炎および間質性腎炎は、慢性膵炎の猫に多く認められるが、膵炎の治療と併せてこれらをどのように治療するのが最善であるのかは、殆ど分かっていない (Ferreri et al, 2003)。

腹痛は慢性膵炎のヒトでは頻繁に認められ、猫にも同様に生じていると考えられるが、一般的には殆ど認識されていない。メペリジンまたはブトルファンールを非経口的に使用できる。猫での記述は無いものの、腹痛または腹部の不快感によって食欲不振を起こしている慢性膵炎の症例には、膵酵素による試験的治療を考慮すべきである (Steiner & Williams, 2005)。膵酵素の補給は内因性の膵酵素分泌に対する負のフィードバックによって、腹痛を低減させるのに役立つ可能性がある。

治療の目標は、可能であれば原因を排除し、支持療法および対症療法を実施し、合併症のモニタリングと治療を行うことである。猫では食欲不振が肝リビドーシスの素因となるため、栄養的支持は特に重要である。



© Courtesy of KW Simpson



© Courtesy of KW Simpson



© Courtesy of KW Simpson

図25 - 膵周囲脂肪壊死
致死性急性膵炎の猫において、試験的開腹と組織学検査により重度の多発性脂肪壊死が確定された。

栄養管理 (表10)

食事を与えるべきか、与えないべきか

従来より、急性膵炎の症例に対して推奨されているのは膵臓を更に刺激しない(“膵臓を休める”)よう経口的な食事の給与を3~4日間中止することである。これは、嘔吐の症例には適切であるが、急性膵炎の猫の大半は嘔吐しない。重症膵炎の猫では、しばしば食欲不振から肝リビドーシスを発症し、予後が悪化するということもあり、状況は更に複雑である(Akol et al, 2001)。膵炎では異化状態になるため、代謝およびエネルギー要求量が非常に高くなることもある。飢餓は栄養不良を更に悪化させるだけであり、また免疫応答や腸管粘膜に悪影響を与えることになる。そのため膵炎の猫には、早期から栄養支持を開始すべきである。臨床的にはそのような経腸栄養が膵炎の経過を悪化させるといった印象は全く無く、むしろ栄養支持を受けることで猫は明らかに総体的な改善を示している。

猫が3日以内に自ら食事を摂らない場合には、フィーディングチューブによる栄養支持を行い、肝リビドーシス、タンパク質カロリー栄養不良および免疫抑制を予防し治療する。

急性膵炎の猫は一般に食欲不振であり、しばしば肝リビドーシスを併発することから、栄養支持が必要不可欠である。更に栄養は組織の修復と回復を助け、炎症反応を調整することが可能である。

食事の与え方

経口的な強制給与は、カロリーを適切なレベルまで摂取させることが難しく、食物嫌悪を誘発する可能性もあるため推奨されない。残る選択肢は経腸または非経腸栄養法である。ヒトそして動物でも急性膵炎の治療として、経腸栄養法の方が非経腸栄養法よりも優れているというエビデンスが増えている(Marik & Zaloga, 2005 ; Simpson, 2005 ; Makola et al, 2007)。経腸栄養法では、非経腸栄養法に起こりがちな腸管粘膜の萎縮および細菌転移を防止する。また経済的でもあり、敗血症性合併症を起こすリスクが低く、実施法もさほど複雑ではない。経腸フィーディングで最も広く簡単に利用されているのは、経鼻食道、食道造瘻、経皮内視鏡下胃造瘻(PEG)チューブ(第12章を参照)である。幽門を迂回した(膵臓を刺激する部位より遠位の)空腸造瘻チューブによる給与は膵臓への刺激を最小限にするという理論上の有益性があるが、現在では経鼻胃ルートでも同様に有効で安全であることがヒトの患者における幾つかの研究で報告されている。空腸造瘻チューブの設置には従来侵襲的な手術を必要としてきたが、最近では経皮内視鏡下幽門通過による設置テクニックが報告されている(Jergens et al, 2007)。しかしながら、急性膵炎の猫が本当に空腸フィーディングを必要としているかどうかは不明である。

表10 - 猫の膵外分泌疾患の管理における推奨事項

| | |
|-----------------|--|
| 十分なエネルギーの供給 | <ul style="list-style-type: none"> 嗜好性およびエネルギー密度の高い食事 少量頻回の食事 中程度の脂肪摂取量 |
| 十分なタンパク質の供給 | <ul style="list-style-type: none"> 高品質および高消化性のタンパク質を使う タンパク質は制限しない |
| 繊維 | <ul style="list-style-type: none"> 中程度の量で、主に可溶性繊維 |
| 十分なビタミンとミネラルの供給 | <ul style="list-style-type: none"> ビタミンBとEを増量する コバラミンの非経口的補給 |
| 抗酸化物質を増量して補給 | <ul style="list-style-type: none"> ビタミンEとC、タウリン |
| 合併症の管理 | <ul style="list-style-type: none"> ● 持続する食欲不振 <ul style="list-style-type: none"> 経腸チューブフィーディング (非経腸栄養法) ● 膵外分泌不全 <ul style="list-style-type: none"> 食事毎に外因性の膵酵素を混合して補給 ● 糖尿病 <ul style="list-style-type: none"> 外因性インスリン |

制吐剤では制御できない持続性嘔吐の猫では非経口栄養法が必要になるかもしれない。しかし、費用が掛かり、実際の臨床現場では手技が難しく、敗血症のような合併症を起こす可能性がある。

どのような食事を与えるのか

膵炎の症例には高消化性の食事を供給すべきである。ヒトと犬の膵炎症例では膵臓への刺激を低減するために食事性脂肪の制限が推奨され

ているが、猫にはあまり該当しない。猫は真性肉食動物であり、必要とする食事性脂肪のレベルが高く、犬とは反対に食事性脂肪の制限が膵炎の臨床転帰に影響するという臨床的エビデンスは殆ど無い。それだけでなく、低脂肪食はエネルギーが制限されているため、食欲の低下した具合の悪い猫にとって良い選択肢とは言えない。最良の妥協点は、中程度に脂肪を含有し(10~12% DMB)、嗜好性が良く、栄養的にバランスのとれた維持食を選択することである。重要なのは高脂肪食(>16% DMB)を避けることであり、これは特に膵炎と糖尿病を併発している猫に言える(Steiner J, 2007 私信)。

食事性タンパク質は良質なもので、体の維持と組織修復のための猫の要求量を満たしてはならない。しかし、ペプチドによる膵臓の刺激を最小限にするため、過剰な高タンパク食は避けるべきである。新奇抗原を含む食事は膵炎と炎症性腸疾患を併発した猫に有用な可能性がある(Biourge & Fontaine, 2004)。

食事へ補給するもの

抗酸化物質

炎症性メディエーターにより惹起される酸化ストレスはヒトの重症急性膵炎を悪化させる可能性があるが(Schulz et al, 2003)、その管理における抗酸化療法の役割については意見が分かれている(Johnson, 2007)。猫の膵炎治療に対する抗酸化物質の役割に関するデータは無い。

脂肪酸

n-3多価不飽和脂肪酸(魚油)はエイコサノイドの合成を調整することで炎症を軽減することができる。ヒトの急性膵炎患者における臨床試験では、入院期間と空腸栄養期間の短縮に基づいた臨床的有益性が示唆されている(Lasztity et al, 2005)。猫の膵外分泌疾患での使用については評価されていない。

コバラミン

猫では、回腸からのコバラミン吸収を促進する内因子(IF)であるコバラミン結合タンパク質の産生が膵臓でのみ行われるため(犬では胃と膵臓)、コバラミン吸収不良は一般的である。コバラミン欠乏症は、小腸の疾患を併発している猫では更に重度になる。血清コバラミン濃度が正常未満の猫は非経口的に補給すべきである(250 μ gを週に1回、SQまたはIMで6週間行い、その後は月に1回)(Simpson et al, 2001)。更に治療が必要かどうかは血清コバラミン濃度を定期的に測定して評価する。

ビタミンK

凝固異常は非経口ビタミンKで治療すべきである。重度の壊死性膵炎の猫では播種性血管内凝固の可能性について評価すべきであり、新鮮凍結血漿の投与が必要となる場合がある(10~20mL/kg)。

▶ 膵外分泌不全(EPI)

■ イントロダクション

膵外分泌は栄養素の消化吸収で中心的な役割を果たす。膵腺房細胞はタンパク質、脂肪、炭水化物を消化する酵素(プロテアーゼ、リパーゼ、アミラーゼ)を合成し分泌する。膵管細胞は更に、消化および吸収機能に最適なpHを維持するための重炭酸塩と、コバラミンの吸収を促進させる内因子を共に分泌する。

膵外分泌不全(EPI)は膵消化酵素の合成と分泌が不足することによって生じる。十二指腸内の消化酵素が欠乏していると、腸内容物の消化不良と吸収不良が起こる。膵外分泌は機能的予備能力が高く、消化不良の臨床症状は分泌能の90%が失われるまで起こらない。

■ 診断

概要

EPIは猫の慢性下痢の原因としてはそれほど一般的ではない。以前は、特異的な臨床所見や臨床検査所見が欠如していたために過小診断されていた。現在では猫に特異的なラジオイムノアッセイであるfTLI検査によって診断精度が向上した。

臨床症状

罹患猫の臨床症状はEPIに特異的ではない。猫のEPIに最も多く報告される臨床症状は体重減少と多量の軟便である(Steiner & Williams, 2005)。体重減少にもかかわらず多食になるという症状は犬ほど多くない。また、多くの猫では、特に肛門周囲や尾の領域の被毛が脂っぽく十分にグルーミングされていないように見えるが、これは脂肪含有量の高い便によって生じている。一部の猫では腸疾患に続発した水様下痢を呈する。また、罹患猫の中には再発性の急性膵炎(例:食欲不振、元気消失、嘔吐)の病歴があり、そこから慢性膵炎とEPIを発症させているものもある可能性がある。小腸、肝胆管系および膵内分泌系疾患を併発していることもある。

鑑別診断

下痢、体重減少、食欲の変化を呈する猫の主な鑑別疾患は、甲状腺機能亢進症、糖尿病、慢性小腸疾患(炎症性腸疾患が最も多い)である。これらを鑑別するには、例えば甲状腺結節や腸管ループの肥厚のように身体検査が役立つことがある。しかしながら、特に高齢猫ではこれらの疾患が同時に存在している場合もあり、臨床検査および画像診断検査(特に超音波)が必要不可欠である。

臨床検査

一般的な臨床検査

血液学および血清生化学的検査の結果は一般に正常範囲内であるか、もしくは非特異的な変化を呈する。より高齢の猫では併発している腎臓病の徴候を認める場合があるが、甲状腺機能亢進症の猫ではしばしば血清肝酵素濃度の上昇が認められる。便の顕微鏡検査では脂肪便と未消化脂肪を検出できることもあるが、EPIに特異的な所見ではない。

EPIではコバラミンと葉酸の血清濃度が低下しているのが一般的であるため、EPIを疑う猫では全て測定すべきである(特にコバラミン)(Steiner & Williams, 1999)。

膵特異的検査

現在では猫特異的トリプシン様免疫活性(fTLI)のラジオイムノアッセイが開発されている。これは、猫のEPI診断の第一選択となる、有効性が確認されている感度の高い検査法である。絶食時の血清fTLI濃度が $8\mu\text{g/L}$ (参照範囲： $17\sim 49\mu\text{g/L}$)未満であれば猫のEPIに特徴的である(Steiner & Williams, 2000)。fTLI濃度が $8\sim 17\mu\text{g/L}$ の間である場合は、確実に空腹状態であることを確認してから再検査を実施すべきである。また、このような猫は部分的なEPIであり、後に完全なEPIに進行する可能性もある。TLIはEPIの診断を確定する簡易で信頼性のある方法である。犬と猫のTLIは交差反応しないため、必ず猫のTLIに特異的な検査を使用する必要がある。

画像診断

画像検査では特徴的な所見はない。腹部X線および超音波画像検査では通常、異常所見は何も認められない。

疫学

危険因子

慢性膵炎が猫のEPIの最も一般的な原因であり(図26)、主に成猫および高齢猫で起こる。殆どの症例が特発性である。慢性膵炎を伴わない猫のEPIの稀な原因としては、肝吸虫または膵臓腫瘍(腺癌)による膵管閉塞から腺房萎縮を起こすものがある。吸虫感染の診断には糞便検査が役立つが、膵臓の腫瘍検出には腹部超音波画像検査が必須である。

犬で一般的に認められる疾患に類似した膵臓腺房萎縮(PAA)は、猫では報告されていない。

品種好発傾向と性差

猫のEPI発症については品種好発傾向および性差は無い。

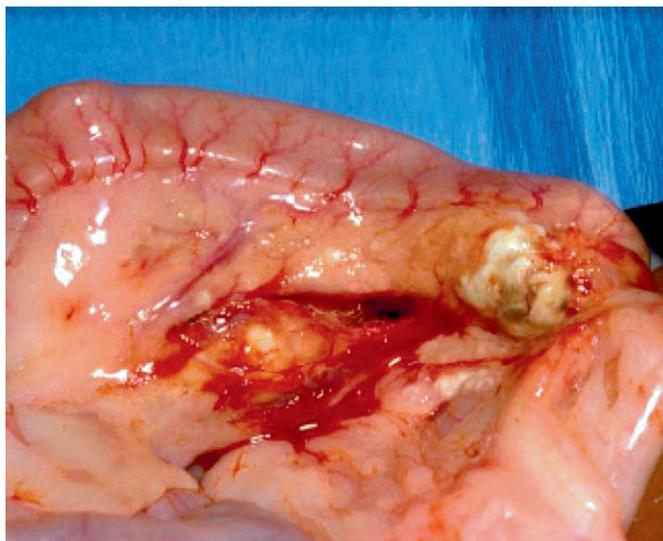


図26 - 猫のEPIの最も多い原因は慢性膵炎である。

病態生理学

猫のEPIは広範囲で慢性的な疾病であり、通常は慢性および不可逆性膵炎によるものである。

EPIの典型的な臨床症状(下痢、体重減少、多食)は、十二指腸内における膵消化酵素および重炭酸塩濃度の低下と、それによる脂肪、炭水化物、タンパク質の同化不良に由来する。これらが吸収不良、浸透圧性下痢と脂肪便、そして栄養不良へとつながる。加えて、小腸粘膜の新陳代謝と輸送メカニズムが二次的に障害され、それが吸収不良を悪化させる。猫は正常な状態でも近位小腸の嫌気性微生物の数が多く(Johnston et al, 1993)、EPIの犬でよく観察されるような小腸細菌叢の性状と数の変化が猫にも起こるのかは分かっていない。

脂肪の吸収不良は脂溶性ビタミン(特にビタミンKとE)の欠乏症を起こすことがある。ビタミンK依存性の凝固異常はEPIの猫に報告されており(Perry et al, 1991)、同様に別の症例でも発生している可能性がある。ビタミンE欠乏症が酸化ストレスを悪化させる可能性はあるが、猫のEPIでのこの報告は無い。

多くのEPIの猫ではコバラミン濃度が低下しており、これは治療への反応を妨げる。猫ではコバラミンは、膵液中だけに分泌されるタンパク質である内因子と複合体を形成してから小腸遠位で吸収される(Fyfe, 1993)。EPIによる膵臓の内因子欠乏はコバラミン吸収能に深刻な影響を与える。それだけでなく、小腸疾患(Weiss et al, 1996)の併発が更にコバラミン吸収を阻害することがある。猫はこうした状況の下で、血清コバラミンレベルの著しい低下を起こしやすいと考えられる(Simpson et al, 2001)。コバラミン欠乏症が補正されなければ、絨毛萎縮、腸管の炎症、および吸収不良の更なる悪化へとつながり、膵酵素単独には反応しなくなる可能性がある。

小腸疾患が併発していて、葉酸の吸収不良が起きている場合には血清葉酸濃度が低下していることもある。これは、二次性の小腸細菌過剰増殖によってしばしば葉酸レベルが上昇する犬のEPIとは状況が異なる。猫では小腸の細菌数が多いのは正常であるため、細菌過剰増殖という症候群は猫では認識されていない(Johnston et al, 1993, 2001)。

■ 治療

酵素補給

食事に外因性膵酵素を添加することは臨床症状の解消には必要不可欠である。

合成の乾燥膵臓抽出物は幾つかの形状で入手可能である。

その効果と使い易さから粉末状の膵臓抽出物が最も多く利用されている。錠剤、カプセルおよび腸溶錠は通常、あまり効果的ではないため推奨されない (Steiner & Williams, 2005)。粉末状抽出物は食事を給与する直前に混合する (1日2回、1食に小さじ0.5~1杯)。食事と酵素の事前の加温または制酸剤の併用は不要である (Steiner & Williams, 1999)。臨床症状が改善した効果を基に量を調節する。まず高用量から開始するのが一般的であり、その後は寛解を維持できる最小量まで徐々に漸減するとよい。

切り刻んだ生の膵臓 (1食につき30~90gを1日2回) を代わりに利用することもでき、非常に有効な場合がある。少なくとも3ヶ月間は冷凍保存できるが、通常は利便性が低く、消化管感染症 (例: *Salmonella*, *Campylobacter*) を起こす可能性もある。豚由来抽出物の使用は常にオーエスキー病を伝播する危険を伴うため、牛の膵臓が最も安全である。

猫が粉末状抽出物を嫌悪するようになった場合は、生の膵臓を刻んだものが1つの解決策となる。

ビタミン補給

EPIの猫はほぼ必ずコバラミンの体内貯蔵量が著しく低下するため、血清コバラミン濃度も重度に低下している。加えてEPIの猫の多くは、コバラミン吸収を更に妨害する小腸疾患を併発している。非経口投与 (250~500 μ g/kg SC 2~3週毎) を行って血清コバラミン濃度を正常に維持する (Ruau et al, 2005)。

EPIの猫は小腸疾患の併発にかかわらず血清葉酸濃度が低下していることがあり、その場合は葉酸の投与 (400 μ g PO SID) を2~4週間またはそれ以上の期間、血清レベルが正常になるまで補給する。

EPIでは脂溶性ビタミン (A, D, E, K) の吸収不良を生じる可能性があるが、その臨床的重要性は猫では不明である。凝固異常の徴候がある猫にはビタミンK補給を実施すべきである。また、抗酸化作用があることから食事性ビタミンEの増量が、特に酵素や支持療法だけでは反応しない猫や併発疾患のある猫で役立つ可能性がある。

併発した糖尿病の管理

慢性膵炎からEPIに加えて糖尿病になった猫はEPIの治療に加えてインスリン療法が必要になる。

■ 栄養管理 (表10)

高消化性の食事は食事管理の要になる。それは、消化に必要な胃、膵臓、胆汁および腸管からの分泌物が少なく済み、上部小腸での吸収を促すためである。重度の体重減少とタンパク質カロリー栄養不良を呈している猫や、治療に十分反応しない猫には食事管理が必要になる場合がある。

タンパク質

多くのEPI患者がタンパク質カロリー栄養不良を起こしているため、早期の食事はより高レベルのタンパク質を含むものでなければならない。治療にうまく反応しない場合は小腸疾患の併発を考慮

猫のEPIは一般に慢性膵炎を原因とし、多くの猫には併発疾患 (炎症性腸疾患、胆管肝炎、および糖尿病) が存在する。

臨床症状が顕著なEPIの猫には、長期的な酵素補充と食事管理が必要である。

この疾患では、食事の量の変化や食べ残した食事の摂取によって下痢が再発することがあるため、食事と酵素補給の管理を徹底して実施することが重要である。

して抗原を制限した食事を試すなど、更に調べる必要がある。米と大豆タンパク加水分解物を基本とした食事が犬のEPIの治療に有効であることが証明されている (Biourge & Fontaine, 2004)。猫ではこの方法の有効性はまだ証明されていない。

脂肪

脂肪の吸収不良と脂肪便はEPI症例にみられる主症状である (Williams, 2005)。しかしながら、特に猫では比較的高脂肪の食事を必要とするため、脂肪制限の有効性は疑問視されている。それだけでなく、高脂肪の食事であるほど消化性は高まるというエビデンスがある (Suzuki et al, 1999)。その理由は不明であるが、特にリパーゼのような外因性膵酵素の保存性の改善に関連すると思われる。また、高脂肪であるほど食事のエネルギー密度は高くなり、ボディコンディションの不良な症例が適正体重を早く回復するのに役立つ。そのため、食事性脂肪のレベルは正常範囲内で良いが、高消化性であることが必要不可欠である。

繊維

発酵性繊維を中程度に含有する食事は、粘膜バリアに好作用し、消化管の健康を改善する。

炭水化物

猫は炭水化物の処理には殆ど適応していないため、過剰な量は避けるべきである。

微量元素とビタミン

体内貯蔵量が低下していることが多いため、食事にはビタミンB群を正常範囲の上限濃度で配合すべきである。

治療の失敗

EPIの再確認

- 診断が正しいかどうか確認し、fTLIを再検査する。
- 血清のコバラミンおよび葉酸濃度が適切に管理されているかどうかも必ず確認する。

EPIの猫には高消化性でエネルギー密度の高い良質な食事を、適切な膵酵素剤と併せて給与する (Simpson, 2005)。

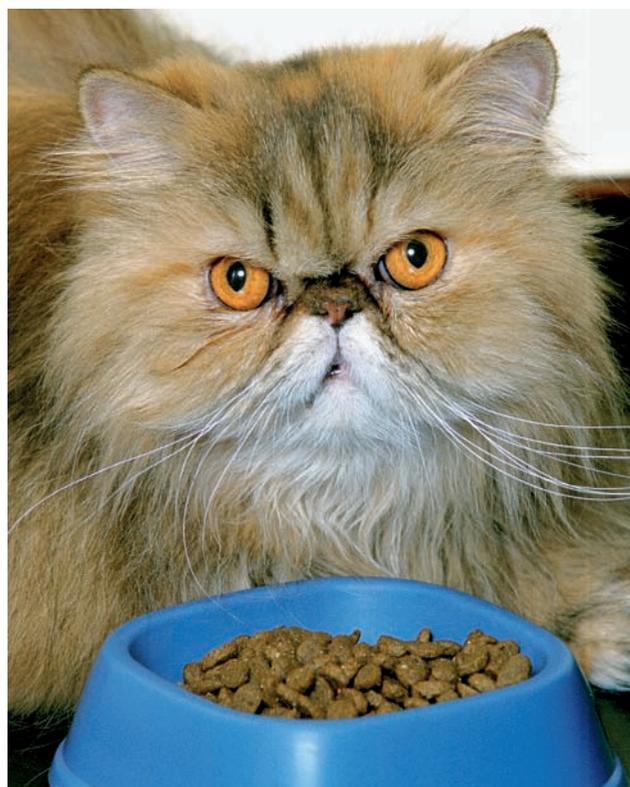
酵素の不十分な補給

補給している酵素が適切であるか(腸溶性でない粉末)、期限切れではないか、毎食正しい投与量で与えられているかを確認する。

小腸疾患

小腸疾患を併発していると、適切な酵素補給を行っても吸収不良は持続することがある。食事管理において、例えば抗原を制限した食事やタンパク加水分解食が食物不耐性/過敏症の評価に役立つことがある。酵素を添加した食事だけを、少なくとも2~3週間確実に与えるべきである。食事試験によって消化管症状が消退した場合は、食物不耐性/過敏症の診断を確定するため、以前の食事成分で誘発試験を行う必要がある。

食事の調整では効果が得られない、腹部超音波検査と内視鏡検査によるバイオプシーを実施して腸管の構造的な疾患(例:炎症性腸疾患)がないかを調べる。炎症性腸疾患を併発している猫では、経口ブレドニゾロン療法でうまく管理できることがある (Steiner & Williams, 2005)。



© C. Hermeline

まとめ

猫の膵外分泌疾患、特に急性膵炎は、これまで考えられてきた以上に一般的な疾患である。これらの疾患の診断には、臨床的な疑いを強く持つことが必要である。膵炎の診断には血清fPLIの測定と腹部超音波検査の併用が推奨される。血清fTLI濃度の著しい低下は猫のEPIに診断的である。膵炎とEPIのどちらにおいてもその併発疾患について評価し、必要に応じて対処すべきである。

膵外分泌疾患の猫には十分なカロリーと栄養源の供給が必要不可欠である。支持療法は急性膵炎に伴う合併症の予防と致死率低下に重要であり、続発性の肝リピドーシスを防止するには早期の経腸栄養が必要となるだろう。EPIの猫の臨床症状改善には少なくとも膵酵素の食事添加が必要であり、多くはコバラミンの非経口投与による追加治療も必要である。

猫の膵疾患に対する食事療法についてよくある質問

| Q | A |
|----------------------------------|---|
| 急性膵炎の猫にはどのように食事を与えればよいか? | 急性膵炎の猫は殆どが食欲不振に陥っているため、肝リビドーシスを発症するリスクが高い。そのため、嘔吐が無い限り、早期に栄養補給をすることが重要である。殆どの場合は経腸フィーディングチューブが実施される。制吐剤が奏功しない難治性嘔吐の猫では非経口栄養法が必要かもしれない。 |
| 膵疾患の猫には脂肪制限食を与えるべきか? | 猫の膵疾患では、食事の脂肪含有量による影響や脂肪制限による治療の反応の改善を示すエビデンスは無い。更に猫では比較的高脂肪の食事が必要であり、脂肪によるカロリーがボダイコンディションの不良を改善することが多い。 |
| EPIの猫に推奨される食事とは? | 1日の給与量を少なくとも2~3回に分け、消化器の負担と浸透圧性下痢を低減させるのが最も良い。酵素剤は必ず食事毎に混ぜて与える。食事は高嗜好性、高エネルギー密度、通常量の脂肪(酵素を保護し、嗜好性だけでなくエネルギーの供給もする)、高品質のタンパク質を十分に含み、ある程度の発酵性繊維が配合されているものが良い。 |
| EPIの猫の食事は、膵酵素とともに事前に加温する必要があるのか? | 必要ない。酵素は適正なpHと水分の状況下でのみ働くので、事前の加温は役に立たない。ただし、酵素は丁寧に食事と混合しなくてはならない。 |
| 粉末状の酵素サプリメントを嫌がる場合、他に代用はあるのか? | 切り刻んだ生の膵臓を試してもよい。これは数ヶ月間冷凍保存できる。 |

参考文献

- Akol KG, Washabau RJ, Saunders HM, et al. Acute pancreatitis in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med* 1993 ; 7 : 205-209.
- Bauer JE. Hepatic disease, nutritional therapy, and the metabolic environment. *J Am Vet Med Assoc* 1996 ; 209 : 1850-1853.
- Beatty JA, Barrs VR, Martin PA, et al. Spontaneous hepatic rupture in six cats with systemic amyloidosis. *J Small Anim Pract* 2002 ; 43 : 355-363.
- Biourge V. Clinical nutrition in liver disease, in Proceedings. 14th Annu ECVIM-CA Congress 2004 ; 63-65.
- Biourge V. Nutrition and liver disease. *Semin Vet Med Surg* 1997 ; 12 : 34-44.
- Biourge V, Groff JM, Fisher C, et al. Nitrogen balance, plasma free amino acid concentrations and urinary orotic acid excretion during long-term fasting in cats. *J Nutr* 1994a ; 124 : 1094-1103.
- Biourge VC, Groff JM, Munn RJ, et al. Experimental induction of hepatic lipidosis in cats. *Am J Vet Res* 1994b ; 55 : 1291-1302.
- Biourge VC, Massat B, Groff JM, et al. Effect of protein, lipid, or carbohydrate supplementation on hepatic lipid accumulation during rapid weight loss in obese cats. *Am J Vet Res* 1994c ; 55 : 1406-1415.
- Biourge VC, Fontaine J. Exocrine pancreatic insufficiency and adverse reaction to food in dogs : a positive response to a high-fat, soy isolate hydrolysate-based diet. *J Nutr* 2004, 134 : 2166s-2168s.
- Blanchard G, Paragon BM, Milliat F, et al. Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis. *J Nutr* 2002 ; 132 : 204-210.
- Caney SMA, Gruffydd-Jones TJ. Feline inflammatory liver disease. In : Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 6th edition. Philadelphia : WB Saunders Co, 2005 ; 1448-1453.
- Center SA. Chronic hepatitis, cirrhosis, breed-specific hepatopathies, copper storage hepatopathy, suppurative hepatitis, granulomatous hepatitis, and idiopathic hepatic fibrosis. In : Strombeck's Small Animal Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1996 : 705.
- Center SA. Feline hepatic lipidosis. *Vet Clin Small Anim* 2005 ; 35 : 225-269.
- Center SA. Nutritional support of dogs and cats with hepatobiliary disease. *J Nutr* 1998 ; 128 : 2733S-2746S.
- Center SA. Pathophysiology of liver disease : Normal and abnormal function. In : Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 5th edition. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000a ; 533-632.
- Center SA, Elston TH, Rowland PH, et al. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996 ; 209 : 618-625.
- Center SA, Randolph JF, Warner KL, et al. The effects of S-adenosylmethionine on clinical pathology and redox potential in the red blood cell, liver, and bile of clinically normal cats. *J Vet Intern Med* 2005 ; 19 : 303-314.
- Center SA, Warner K, Corbett J, et al. Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *J Vet Int Med* 2000b ; 14 : 292-297.
- Center SA, Warner KL, Erb HN. Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *Am J Vet Res* 2002 ; 63 : 1187-1197.
- d'Anjou MA, Penninck D, Cornejo L, et al. Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2004 ; 45 : 424-437.
- Day MJ. Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis / cholangiohepatitis. *J Comp Pathol* 1998 ; 119 : 135-147.
- De Cock HEV, Forman MA, Farver TB, et al. Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol* 2007 ; 44 : 39-49.
- Delaney SJ. Management of anorexia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006 ; 36 : 1243-1249.
- Feher J, Lengyel G, Blazovics A. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998 ; 38-46.
- Ferrerri JA, Hardam E, Kimmel SE, et al. Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats : 63 cases (1996-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003 ; 223 : 469-474.
- Forman MA, Marks SL, De Cock HE, et al. Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2004 ; 18 : 807-815.
- Fyfe JC. Feline intrinsic factor (IF) is pancreatic in origin and mediates ileal cobalamin (CBL) absorption. *J Vet Intern Med* 1993 ; 7 : 133.
- Fuentealba IC, Aburto EM. Animal models of copper-associated liver disease. *Comp Hepatol* 2003 ; 2 : 5
- Gagne JM, Armstrong PJ, Weiss DJ, et al. Clinical features of inflammatory liver disease in cats : 41 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1999 ; 214 : 513-516.
- Gerhardt A, Steiner JM, Williams DA, et al. Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *J Vet Intern Med* 2001 ; 15 : 329-333.
- Gupta R, Patel K, Calder PC, et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003 ; 3 : 406-413.
- Haney DR, Christiansen JS, Toll JD. Severe cholestatic liver disease secondary to liver fluke (*Platynosomum concinnum*) infection in three cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006 ; 42 : 234-237.
- Harkin KR, Cowan LA, Andrews GA, et al. Hepatotoxicity of stanozolol in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000 ; 217 : 681-684.

- Haynes JS, Wade PR. Hepatopathy associated with excessive hepatic copper in a Siamese cat. *Vet Pathol* 1995 ; 32 : 427 - 429.
- Hecht S, Penninck DG, Keating JH. Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2007 ; 48 : 45-50.
- Hill RC, Van Winkle TJ : Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976-1989). *J Vet Int Med* 1993 ; 7 : 25-33.
- Holt DE, Schelling CG, Saunders HM, et al. Correlation of ultrasonographic findings with surgical, portographic, and necropsy findings in dogs and cats with portosystemic shunts : 63 cases (1987-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1995 ; 207 : 1190-1193.
- Hooser SB. Hepatotoxins. In : Bonagura JD (ed). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000 ; 217-219.
- Hunt GB, Kummeling A, Tisdall PL, et al. Outcomes of cellophane banding for congenital portosystemic shunts in 106 dogs and 5 cats. *Vet Surg* 2004 ; 33 : 25-31.
- Ibrahim WH, Bailey N, Sunvold GD, et al. Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *Am J Vet Res* 2003 ; 64 : 1265-1277.
- Jergens AE, Morrison JA, Miles KG, et al. Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube placement in healthy dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2007 ; 21 : 18-24.
- Johnson CD. Antioxidants in acute pancreatitis. *Gut* 2007 ; 56 : 1344-1345
- Johnston K, Lampion A, Batt RM. An unexpected bacterial flora in the proximal small intestine of normal cats. *Vet Rec* 1993 ; 132 : 362-363.
- Johnston KL, Swift NC, Forster-van Hijfte M, et al. Comparison of the bacterial flora of the duodenum in healthy cats and cats with signs of gastrointestinal tract disease. *J Am Vet Med Assoc*. 2001 Jan 1 ; 218 : 48-51
- Kim SW, Rogers QR, Morris JG. Maillard reactions products in purified diets induce taurine depletion in cats which is reversed by antibiotics. *J Nutr* 1996 ; 126 : 195-201.
- Kimmel SA, Washabau RJ, Drobatz KJ. Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis : 46 cases (1996-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2001 ; 219 : 1105-1109
- Krahenbuhl S, Reichen J. Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1997 ; 25 : 148-153.
- Kyles AE, Hardie EM, Mehl M, et al. Evaluation of ameroid ring constrictors for the management of single extrahepatic portosystemic shunts in cats : 23 cases (1996 - 2001). *J Am Vet Med Assoc* 2002 ; 220 : 1341 - 1347.
- Laflamme DP. Nutritional management of liver disease. In : Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, Bonagura JW (ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 2000 : 277-293.
- Langdon P, Cohn LA, Kreeger JM, et al. Acquired portosystemic shunting in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002 ; 38 : 21-27.
- Lasztity N, Hamvas J, Biro L, et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis - a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2005 ; 24 : 198-205
- Leveille R, Biller DS, Shiroma JT. Sonographic evaluation of the common bile duct in cats. *J Vet Int Med* 1996 ; 10 : 296-299.
- Levy JK, Bunch SE, Komtebedde J. Feline portosystemic vascular shunts. In : Bonagura J, ed. *Kirk's Current Veterinary Therapy Small Animal Practice XII*. Philadelphia : WB Saunders Co, 1995 ; 743-749.
- Lisciandro SC, Hohenhaus A, Brooks M. Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease. *J Am Vet Med Assoc* 1998 ; 12 : 71-75.
- Lucke VM, Davies JD. Progressive lymphocytic cholangitis in the cat. *J Small Anim Pract* 1984 ; 25 : 247.
- Maddison JE. Newest insights into hepatic encephalopathy. *Eur J Comp Gastroent* 2000 ; 5 : 17-21.
- Makola D, Krenitsky J, Parrish CR. Enteral feeding in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007 ; 17 : 747-764
- Mansfield CS, Jones BR. Review of feline pancreatitis, part one : the normal feline pancreas, the pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *J Feline Med Surg* 2001a ; 3 : 117-124.
- Mansfield CS, Jones BR. Review of feline pancreatitis, part two : clinical signs, diagnosis and treatment. *J Feline Med Surg* 2001b ; 3 : 125-132.
- Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, et al. Zinc-supplementation and amino-acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1084-1092.
- Marks SL, Rogers QR, Strombeck DR. Nutritional support in hepatic disease. Part I. Metabolic alterations and nutritional considerations in dogs and cats. *Comp Cont Educ Pract Vet (Small Anim)* 1994 ; 971-978.
- Marik PE, Zatoga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004 ; 328 : 1407.
- Meertens NM, Bokhove CA, van den Ingh TS. Copper-associated chronic hepatitis and cirrhosis in a European Shorthair cat. *Vet Pathol* 2005 ; 42 : 97-100.
- Michel KE. Nutritional management of liver disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995 ; 25 : 485-501.
- Newell SM, Selcer BA, Girard E, et al. Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats : 72 cases (1985-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998 ; 213 : 94-98.
- Nicholson BT, Center SA, Randolph JF, et al. Effects of oral ursodesoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver. *Res Vet Sci* 1996 ; 61 : 258-262.

参考文献

- Perry LA, Williams DA, Pidgeon G, et al. Exocrine pancreatic insufficiency with associated coagulopathy in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991 ; 27 : 109-114.
- Remillard RL, Saker KE. Nutritional management of hepatic conditions. In : Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 6th edition. Philadelphia : WB Saunders Co, 2005 ; 574-577.*
- Ruax CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. *J Vet Intern Med* 2005 ; 19 : 155 - 160.
- Scherk M, Center SA. Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic liver diseases. In : Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 6th edition. Philadelphia : WB Saunders Co, 2005 ; 1464-1477.*
- Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, et al. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999 ; 46 : 2736-2750
- Schunk CM. Feline portosystemic shunts. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997 ; 12 : 45-50.
- Seaman RL. Exocrine pancreatic neoplasia in the cat : a case series. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004 ; 40 : 238-245
- Simpson KW. Feline pancreatitis. *Waltham Focus* 2005 ; 15 : 13-19
- Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, et al. Subnormal concentrations of serum cobalamin (Vitamin B₁₂) in cats with gastrointestinal disease. *J Vet Int Med* 2001 ; 15 : 26-32.
- Sokol RJ, Twedt DJ, McKim J, et al. Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 1788-1798
- Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver disease. *Pediatr Gastroenterol* 1994 ; 23 : 673-705.
- Steiner JM. Diagnosis of pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003 ; 33 : 1181-1195.
- Steiner JM, Williams DA. Feline exocrine pancreatic disorders. *Vet Clin North Am Sm Anim Pract* 1999 ; 29 : 551-574.
- Steiner JM, Williams DA. Serum feline trypsin-like immunoreactivity in cats with exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2000 ; 14 : 627-629.
- Steiner JM, Williams DA. Feline exocrine pancreatic disease. In : Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat. 6th edition. Philadelphia : WB Saunders Co, 2005 ; 1489-1495.*
- Steiner JM, Wilson BG, Williams DA. Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of feline pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can J Vet Res* 2004 ; 68 : 309-314.
- Suzuki A, Mizumoto A, Rerknimitz R, et al. Effect of bacterial or porcine lipase with low fat or high fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 431-437.
- Swift NC, Marks SL, MacLachlan J, et al. Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000 ; 217 : 37-42.
- Tillson DM, Winkler JT. Diagnosis and treatment of portosystemic shunts in the cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002 ; 32 : 881-899.
- Trainor D, Center SA, Randolph F, et al. Urine sulfated and nonsulfated bile acids as a diagnostic test for liver disease in cats. *J Vet Intern Med* 2003 ; 17 : 145-153.
- Van der Linde-Sipman JS, Niewold TA, Tooten PCJ, et al. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Vet Immunol Immunopath* 1997 ; 56 : 1-10.
- Wang KY, Panciera DL, Al-Rukibat RK, et al. Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats : 97 cases (1990 - 2000). *J Am Vet Med Assoc* 2004 ; 224 : 75-78.
- Webster CRL. New insights into the cytoprotective action of ursodeoxycholate, in *Proceedings. ACVIM Forum 2006 ; 639-641.*
- Weiss DJ, Gagne J, Armstrong PJ. Inflammatory liver diseases in cats. *Comp Cont Educ* 2001 ; 23 : 364-373.
- Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996 ; 209 : 1114-1116.
- Whittemore JC, Campbell VL. Canine and feline pancreatitis. *Comp Cont Educ Pract Vet (Small Anim)* 2005 ; 766-776.
- Williams DA. Diseases of the exocrine pancreas. *BSAVA Manual of canine and feline gastroenterology. 2nd edition, 2005 : 222-239.*
- WSAVA Liver Standardization Group. Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. In : Rothuizen J, Bunch SE, Charles JA, eds. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease. Philadelphia : WB Saunders Co, 2006.*
- Zoran DL. The carnivore connection to nutrition in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002 ; 221 : 1559 - 1567.
- Zoran DL. Pancreatitis in cats : diagnosis and management of a challenging disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006 ; 42 : 1-9.

ビタミンB₁₂ (コバラミン)

定義と由来

子牛の肝臓がもつ抗貧血作用は1925年に初めて発見された。これらは“食事性外因子”として20世紀半ばに単離されて間もない。この物質はビタミンB₁₂またはコバラミンと名付けられ、主に動物性食品（魚、肉および内臓）に含まれている。ビタミンB₁₂は原料にかかわらず常に微生物によって合成されている。食品の加熱処理中も非常に安定している。

化学式

ビタミンB₁₂はその化学式からミネラル元素を持つ唯一のビタミンであり、その元素はコバルトである。

分子の中核は、4つのピロール窒素原子、1つのリボヌクレオチド、1つの陰イオン配位子(X)と結合したコバルト原子を中心に持つテトラピロールである。コバラミンは以下のように、配位子の種類によって幾つかの種類がある。

X = CN (シアノ基) : シアノコバラミン

X = CH₃ (メチル基) : メチルコバラミン

X = OH (ヒドロキシル基) : ヒドロキシコバラミン

X = 5'dAd (5'デオキシアデノシル基) : アデノシルコバラミン

猫では主にヒドロキシコバラミンおよびアデノシルコバラミンの形で認められる。

生物学的な役割

コバラミンは核酸合成の必須要素である（葉酸と相乗的に働く）。欠乏症はタンパク質合成阻害を招くが、特に造血組織のように再生速度の速い組織が影響を受ける。

猫におけるビタミンB₁₂欠乏症のリスク

体内のコバラミン貯蔵量の低下は膵臓または肝臓の疾患を持つ猫に認められる。

貯蔵量の低下は、慢性的な食欲低下や腸管の吸収不良によって動物が利用できるコバラミン量が低下することによる。また、欠乏症はコバラミン吸収に必要な不可欠な内因子

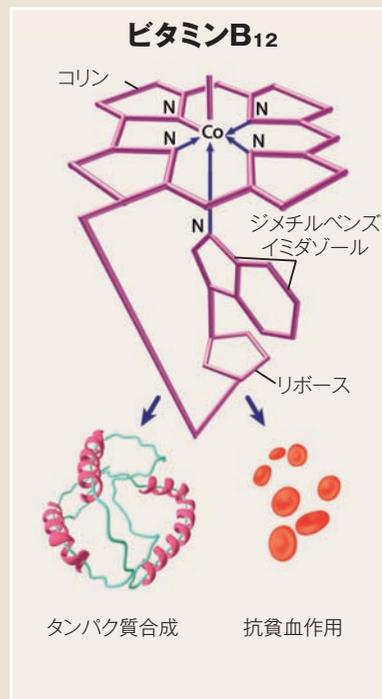
の不足によっても続発する場合がある。猫ではその内因子である糖タンパク質が膵臓でのみ合成されるため、膵疾患が欠乏症の危険因子となる。腸内細菌はビタミンB₁₂を利用したり、また内因子と結合するものもあると思われるため、腸内細菌叢にアンバランスを生じればコバラミン吸収の低下を起こしやすくなる。

コバラミンの補給

猫は多くのコバラミンを体内に貯蔵できないため、恒常性を失うと急速に欠乏症に陥る。膵臓または肝臓の疾患を生じた場合はビタミンB₁₂の補給が必須である。また、潜在的な腸疾患が疑われる場合も適応となる。上述した同化不良の問題から経口補給は有効でないため、非経口投与が必要である。

補給を開始する前に血漿コバラミン濃度を測定しておくべきである。一般的に、初めは250~500μg/kg（平均して1000μg/頭）SCでの投与が推奨されている。血漿コバラミン濃度が正常化するまで、血漿濃度に合わせてこの用量を2~3週毎に繰り返すことができる。サプリメントの長期的な有効性については、基礎疾患および治療に対する反応を基に評価すべきである。

猫に対するコバラミン大量投与の有害性については公表されたものはない。



猫の特発性肝リピドーシス



© Yves Lancelot / Royal Canin

猫の肝リピドーシスは肝臓の脂質(トリグリセリド)の過剰な蓄積を特徴とする。他の病態(例:糖尿病、腎機能障害、慢性腸炎)に付随する場合は二次性であり、それ以外は特発性肝リピドーシス(IHL)とされる。

疫学

肝リピドーシスに罹患する猫は一般に4~12歳である。IHLには品種好発傾向は認められないようであるが、中性化した猫で最も多い。

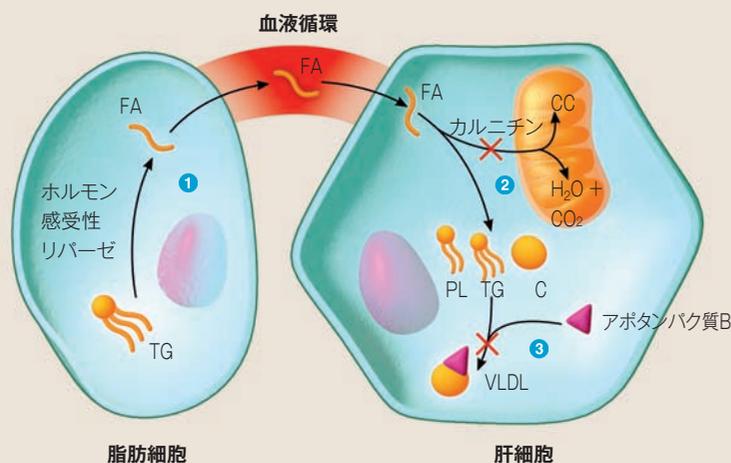
IHLの症例の殆どは、肥満猫の長期的な絶食(4~7週間)後に認められるが、多くは、来院するまでに既に体重の少なくとも30%を失っている。食欲不振の誘発因子はまだ特定されていない。考慮すべきストレス因子は、引越、飼い主の留守、家庭に新たな猫または乳幼児が来た、嗜好性の悪い食事などである。IHLは単独で生活する猫よりもグループで生活する猫に多いとされている。コロニーで生活する猫に環境または食事の変化が起きた場合に、IHLの“流行”が起こることは珍しくない。

病態生理学

ヒトでの経過とは異なり、猫では肥満が肝リピドーシスを誘導することはない。しかし、内分泌系や栄養のバランス崩壊(糖尿病、甲状腺機能亢進症、コリンおよび必須アミノ酸欠乏症、非経腸栄養中のエネルギー過剰投与、厳しい減量など)は猫のリピドーシスを誘発する。こうした状況でのリピドーシスは一般に中程度であり、臨床症状を起こすまでには至らない。

猫の長期絶食中に肝臓への脂肪蓄積を引き起こす病態生理学的機序はまだ十分に解明されていない(図1)。ヒト、犬、ラットでは絶食と肝リピドーシスに関連性が無く、これは猫の代謝における特殊性を現わしている。猫では絶食の開始時から脂質が蓄積するが(図2)、臨床症状(食欲不振

図1 - 肝リピドーシスに関する病態生理学的機序

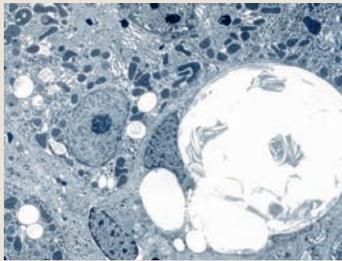


FA: 脂肪酸
C: コレステロール
PL: リン脂質
TG: トリグリセリド
VLDL: 超低密度リポタンパク質
CC: クエン酸回路

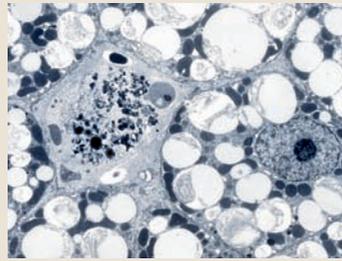
肝脂質の蓄積の原因となる代謝性変化は次の結果生じている可能性がある。

- ① 末梢脂質の過剰な動員
- ② 脂肪酸酸化の抑制
- ③ リポタンパク質の合成や輸送の抑制

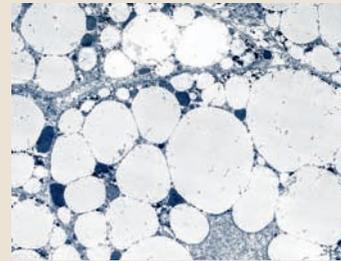
図2 - 肝バイオプシー (電子顕微鏡による観察)



肥満猫
肝実質に小さな空胞が存在し、内皮細胞にはより大型の空胞が認められる。



絶食後2週間：重度の肝リポドーシス



絶食後6週間：極めて重度の肝リポドーシス
細胞内への脂肪滴の蓄積で細胞は充満し、核が圧迫されている。

このような組織像は肝リポドーシスの臨床症状を全く示さない猫にも観察されることがあることを認識しておくことが大切である。

振、筋萎縮) および生化学的变化〔肝酵素および血清ビリルビン値(図3)の上昇〕はリポドーシスがかなり重度になってから初めて発現する。

猫が長期絶食中にタンパク質を温存できないことを示した研究がある。そのため、1つまたはそれ以上の必須アミノ酸が欠乏するだけで肝臓の脂質代謝は機能不全を起こし、病的なリポドーシスへとつながると考えることができる。

このような所見は、猫に低カロリー食を与える際は慎重にすべきことを示唆している。獣医師は飼い主に、推奨した食事を猫が実際に摂取できているか確認するよう指示する必要がある。疑いがあれば肝リポドーシスの指標として血清アルカリフォスファターゼの測定を行うとよい(図4)。

食事に関する推奨事項

治療の第一選択は積極的な栄養補給である。我々だけでなく他の著者の知見からも、次の栄養バランスを尊重した高消化性総合栄養食が適切と思われる。

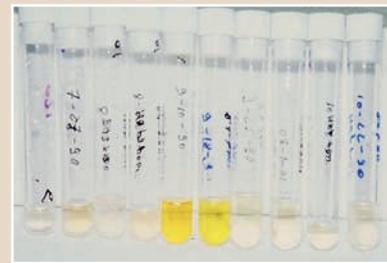
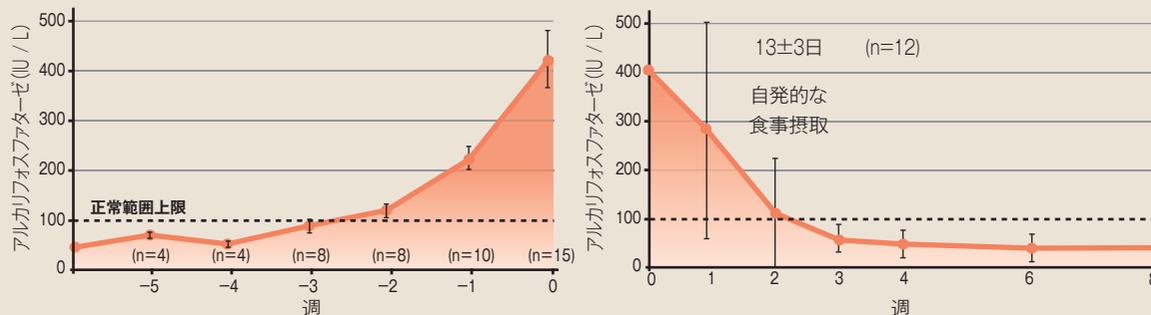


図3 - 視認可能な高ビリルビン血症
肝リポドーシスでは血清の色調が大きく変化する。図はアルカリフォスファターゼの上昇が始まってから約3週間後のもの。

図4 - アルカリフォスファターゼの血清濃度



4A - 食欲不振の猫の高ビリルビン血症発症前
アルカリフォスファターゼ濃度は肝リポドーシスの指標である。

4B - 肝リポドーシスを発症した猫への再給与開始後
アルカリフォスファターゼ濃度は猫が再び食事を食べ始めてから2週間で劇的に低下し、3週間後には正常範囲に回復している。

- カロリーの30~50%のタンパク質
- カロリーの35~50%の脂肪
- カロリーの20~30%の炭水化物

IHLの猫はグルコース不耐性であり、急速に消化吸収される炭水化物を多く含む食品は高血糖症のリスクを生む。肝性脳症を発症した場合はタンパク質含有量をカロリーの20~25%に制限することが推奨される。

IHLの栄養療法には特定の栄養素(コリン、アルギニン、シトルリン、タウリン、チアミン、ビタミンC、亜鉛)の補給が推奨されている。これらの補給の有効性は科学的には証明されていない。

適切なバランスの取れた栄養食はビリルビンおよび血清肝酵素の値を1~2週間の内に低下させる。4週間以内に生理学的レベルに戻るのが典型である。殆どの猫は2~3週間の経腸栄養を実施後、食事を受け入れるようになる。肝臓は4~8週間以内に再び正常な組織学的構造へと回復する。

食事の給与法

肝リビドーシスの治療には獣医師の絶え間ない観察が必要である。治療開始時に臨床症状が悪化するようにはみえることは珍しくない。カリウム濃度をモニタリングし、食事は非常にゆっくりと再導入することが重要である。

食事の種類

IHLの猫は補助的な給与が必要である。経腸栄養の経鼻食道フィーディングチューブは費用対効果が良く、迅速で安全であり、液状食またはウェットフードを水で均一に攪拌したものを投与できる方法である。チューブの設置は局所麻酔が必要であるが、高価な器材は必要ない。我々の経験では、それが猫の普通の採食を妨げることはない。食事が十分に液状にならない場合は、胃または食道経腸栄養チューブによって補助給与を行うことができる。

猫に嘔吐または下痢があっても給与を継続することが極めて重要である。嘔吐と下痢はどちらも発症後第1週目にはよ

く起こる。消化器の問題がコントロールできない場合には、一時的に非経腸栄養法を開始することも可能である。

分割法

入院初日は、少なくとも3時間間隔で、1回量25mLまでの食事を4回与える方法が推奨される。その後数日かけて、猫が60kcal/kgを摂取できるようになるまで5mlずつ増量させる。これは通常5~7日の内に達成できる。給与量を非常にゆっくり増やしていくことで、嘔吐や下痢を抑えることができる。10日後には食事の回数を1日3回に減らすべきである。猫が適応できる時間をかければ、猫は不快感無く1回に最大120mlまで耐容できるようになる。

食物嫌悪を防止する

猫は消化器障害(吐気、嘔吐)を起こした食事を拒否することが多い。この種の食物嫌悪が肝リビドーシスにつながる食欲不振の大きな要因になっているようである。

食物嫌悪のリスクを低減するための推奨事項

食欲不振のあるときに、むやみに種々の食べ物を与えるべきではない。

治療開始から最初の10~15日間は、チューブフィーディングだけで食事を供給する。

10~15日間の治療後、猫の具合が悪くなってからは摂食したことの無い食事を提示してみる。直ぐに猫が食べなくても強要してはならない。猫が自分から食べようとするまで48時間ごとに食事の提示を繰り返す。

結論

IHLの予後は治療における栄養的支持の重要性が認識されてから大きく改善している。しかしながら、肝リビドーシスが別の基礎疾患(例:慢性胃腸炎、慢性腎臓病)によって複雑化している場合はその限りではない。

治療1週目の食事給与プロトコール

第1日

MERの25~50%
20~25 mL/1回量、4回 / 日

第5~7日

MERの最大100% (60~80 kcal / kg)
最大120 mL/1回量、3~4回 / 日

参考文献

- Barsanti JA, Jones BD, Spano JS, et al. Prolonged anorexia associated with hepatic lipidosis in three cats. *Feline Pract* 1977 ; 7 : 52-57.
- Biourge VC. Feline hepatic lipidosis : characterization of a model. PhD Dissertation. University of California, Davis, 1993.
- Biourge VC, Groff JM, Fisher C, et al. Nitrogen balance, plasma free amino-acid concentrations and urinary orotic acid excretion during long term voluntary fasting in cats. *J Nutr* 1994 ; 124 : 1094-1103.
- Biourge VC, Groff JM, Munn R, et al. Experimental induction of feline hepatic lipidosis. *Am J Vet Res* 1994 ; 55 : 1291-1302.
- Biourge VC, Massat B, Groff JM, et al. Effect of protein, lipid, or carbohydrate supplementation on hepatic lipid accumulation during rapid weight loss in obese cats. *Am J Vet Res* 1994 ; 55 : 1406-1415.
- Center SA, Crawford MA, Guida L, et al. A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis : 1975-1990. *J Vet Int Med* 1993 ; 7 : 349-359.
- Center SA, Guida L, Zanelli MJ, et al. Ultrastructural hepatocellular features associated with severe hepatic lipidosis in cats. *Am J Vet Res* 1993 ; 5 : 724-731.
- Jacobs G, Cornelius L, Allen S, et al. Treatment of idiopathic hepatic lipidosis in cats : 11 cases (1986-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989 ; 195 : 635-638.
- Jacobs G, Cornelius L, Keene B, et al. Comparison of plasma, liver, and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic hepatic lipidosis and in healthy cats. *Am J Vet Res* 1990 ; 51 : 1349-1351.
- National Research Council of the National Academies. *Nutrient requirements of dogs and cats ; Vitamins* : 225-227. The National Academies Press, 2006 ; Washington DC.
- Ruau CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. *J Vet Intern Med* 2005 ; 19 : 155-160.
- Ruau CG, Steiner JM, Williams DA. Metabolism of amino-acids in cats with severe cobalamin deficiency. *Am J Vet Res* 2001 ; 62 : 1852- 1858.
- Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, et al. Subnormal concentrations of serum cobalamin (Vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *J Vet Int Med* 2001 ; 15 : 26-32.