

Patricia A.
SCHENCK
DMV, PhD



高脂血症の猫に対する 診断アプローチと 食事療法

1 - 脂質代謝	225
2 - 高脂血症の猫に対する診断アプローチ	229
3 - 高脂血症の原因	231
4 - 原発性高脂血症	233
5 - 持続性高脂血症	235
6 - 高脂血症の治療	236
まとめ	238
よくある質問	239
参考文献	240
ロイヤルカナン栄養学情報	244

本章で使用されている略語

ACAT：アシルCoAコレステロールアシルトランスフェラーゼ
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CETP：コレステリルエステル転送タンパク
DHA：ドコサヘキサエン酸
EPA：エイコサペンタエン酸

HDL：高密度リポタンパク
HMGCoA還元酵素：3-ヒドロキシル-3-メチル
グルタリルCoA還元酵素
IDL：中間密度リポタンパク
LCAT：レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
LDH：乳酸デヒドロゲナーゼ

LDL：低密度リポタンパク
LPL：リポタンパクリパーゼ
ME：代謝エネルギー
VLDL：超低密度リポタンパク

高脂血症の猫に対する 診断アプローチと食事療法



Patricia A. Schenck

DVM, PhD

Patricia A. Schenckはイリノイ大学アーバナシャンペーン校にて動物科学修士とDVMを授与された。自身の小動物病院を開業した後、フロリダ大学で脂質における生化学でPhDを取得した。イリノイ州ピオリアのUSDAでのポストドクを終えた後、オハイオ州立大学に入り、そこでカルシウム調節の研究に興味を持つようになった。数年間ペットフード会社に勤務し、その後2001年にミシガン州立大学のDiagnostic Center for Population & Animal Healthの内分泌科に加わった。現在の研究課題は、カルシウムおよび脂質異常における診断の有用性を向上させる新しい検査の開発、犬の高脂血症、猫の特発性高カルシウム血症、および脂質と上皮小体ホルモンの関係である。

高脂血症または脂肪過剰血症とは、血清または血漿中の脂質濃度が異常に高いことを言う。正常では高脂血症は食後に起こり、特に脂肪の多い食事を食べた後にみられるが、空腹時の高脂血症は異常な脂質代謝を示唆している（脂肪血症という用語は血清または血漿中の脂質の存在を意味するが、循環血液中の脂質濃度が異常に高いことと誤って使用されることが多い）。

高脂血症および高リポタンパク血症は同じ意味で使われることが多いが、高リポタンパク血症というのは正確に言うと、循環血液中のリポタンパクが過剰であることを意味している。

高コレステロール血症および高トリグリセリド血症はそれぞれ、循環血液中のコレステロールとトリグリセリド濃度が異常に高いことをいう。これらは単独で発生するほか、高リポタンパク血症と共に生じる場合もある。

1 - 脂質代謝

脂質代謝のどこかに異常を生じれば、異常な高脂血症を招く可能性がある。異常を起し得るのは、以下の部位である。

- 脂質の吸収、合成、エステル化
- リポタンパク合成、レセプターを介した取り込み
- 胆汁生成と循環、又はコレステロールの逆輸送

▶ 脂質の吸収

コレステロールとトリグリセリドは小腸で吸収される。コレステロールは食事からも摂取されるが(外因性)、胆汁分泌と腸管上皮細胞の剥離にも由来しており(内因性)、これが小腸管腔内に存在する総コレステロールの50%近くを占めている(Holt, 1972)。

吸収には胆汁酸とミセル形成が必要である。胆汁酸塩は肝臓から分泌され、胆汁を介して小腸管腔内に入るが、猫では分泌される塩の大半はタウリンと抱合した形で存在する。胆汁酸塩の濃度が十分に高いレベルに達すると、胆汁酸塩は集合体またはミセルを形成し(Feldman et al, 1983)、利用可能なコレステロールの約30~60%が吸収されるようになる。腸管腔内ではミセルに由来するコレステリルエステルが膵臓のコレステロールエステラーゼによって加水分解される。遊離したコレステロールは受動拡散によって腸粘膜細胞壁を通過する(Westergaard & Dietschy, 1976)。腸細胞内では、遊離コレステロールが脂肪酸と共に再エステル化されるが、これはアシルCoA コレステリルアシルトランスフェラーゼ(ACAT)の作用による。その後、遊離コレステロールとコレステリルエステルはカイロミクロン粒子中へと入る。

腸管腔内では、トリグリセリドが膵臓のリパーゼによってモノグリセリド、ジグリセリド、および遊離脂肪酸に加水分解される(図1)。コレステロール、リン脂質、胆汁塩が組み合わさり、モノグリセリド、ジグリセリド、遊離脂肪酸は混合ミセルを形成する。これらのミセルはモノグリセリド、ジグリセリド、および遊離脂肪酸をそれらが吸収された腸細胞壁で放出する。腸細胞内では、モノグリセリドとジグリセリドが再エステル化され、トリグリセリドを形成する。トリグリセリドはコレステリルエステル、遊離コレステロール、リン脂質、およびタンパク質と共にカイロミクロン粒子に取り込まれ、リンパ管系を介して胸腔経路で循環血中に放出される。

▶ コレステロールの合成

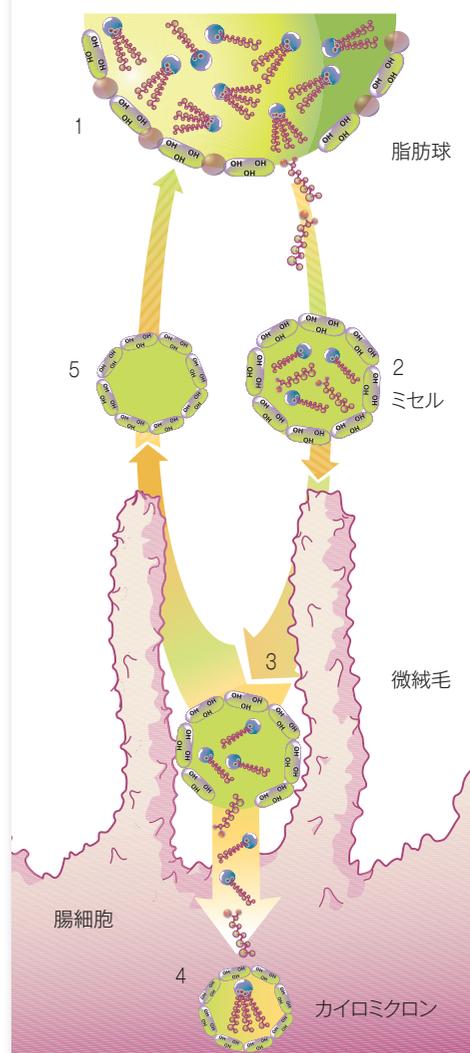
内因性コレステロールの合成は全身のコレステロール濃度に影響を与える。コレステロールはほぼ全ての細胞で合成できるが、肝臓と腸管で合成される割合が最も高い(Turley & Dietschy, 1981)。ヒトでは、アセチルCoAから1日約1gのコレステロールが体内で合成されており、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルCoA還元酵素(HMG CoA還元酵素)がコレステロール合成の律速酵素である(Alberts, 1988)。

▶ リポタンパクの産生

リポタンパクは血中の主要なコレステロール担体であり、全組織へのコレステロール運搬に重要である。循環血液中のリポタンパクはその大きさ、密度、および電気泳動特性(Mahley & Weisgraber, 1974)によって分類される。ヒトのリポタンパクはそれぞれ特性が明らかにされているが(Alaupovic et al, 1968; Assmann, 1982; Shepherd & Packard, 1989)、猫のリポタンパクとは多くの違いがあることから、これらを直接関連させることはできない(Mahley et al, 1974; Mahley & Weisgraber, 1974)。

図1 - 脂質の消化と吸収

(Gogny, 1994)



- | | |
|--------------------------------|--------------|
| 1 - 脂肪球: リパーゼが乳剤の表面に作用する | 胆汁酸塩 |
| 2 - ミセル: 脂肪酸の輸送形態 | リパーゼおよびコリパーゼ |
| 3 - 脂肪が腸細胞に放出される | 遊離脂肪酸 |
| 4 - トリグリセリド再合成およびカイロミクロンへの取り込み | モノグリセリド |
| 5 - 回腸における胆汁酸塩の吸収 | ジグリセリド |
| | トリグリセリド |

リポタンパクは、トリグリセリドとコレステリルエステルを含む疎水性の核と、リン脂質、非エステル化コレステロール、およびタンパク質を含む両親媒性の外表面を持つミセル粒子である (Assmann, 1982)。リポタンパク内のタンパク質はそのリポタンパクのクラスに特異的である傾向がある。リポタンパク粒子は静的ではなく、動的な平衡状態にあり、リポタンパク間で成分の移送が行われている。

リポタンパクは5つの主要なクラスに分類されている。

- カイロミクロン
- 超低密度リポタンパク (VLDL)
- 中間密度リポタンパク (IDL)
- 低密度リポタンパク (LDL)
- 高密度リポタンパク (HDL)

ヒトや大半のサルなど一部の哺乳類は、LDLが優勢であり“LDL哺乳類”に分類されている (Chapman, 1986)。LDL哺乳類は、LDLコレステロールの上昇とアテローム性動脈硬化症の発生に対して感受性が高い。猫やその他殆どの哺乳類は循環血液中のHDLが優勢であることから“HDL哺乳類”とされている。HDL哺乳類は、LDLコレステロール濃度の上昇に対する感受性が低く、アテローム性動脈硬化症の発生に対してより抵抗性が高い(表1)。

▶ カイロミクロン

カイロミクロンは最も低密度で、最も大きいリポタンパクである(表2)。カイロミクロンはトリグリセリド含有量が高いがタンパク質含有量は低く、リポタンパク電気泳動では起始部に留まる (Bauer, 1996)。カイロミクロンは様々なタイプのアポタンパクを含んでいる。末梢循環では、カイロミクロンはアポタンパクCおよびEと引き換えにアポタンパクAをHDLへ与え(図2)、タンパク含有量を増加させる (Capurso, 1987)。そして、カイロミクロンレムナントが形成される。

カイロミクロンのアポタンパクC-2によって活性化されたリポタンパクリパーゼ(LPL)は、カイロミ

表1 - 動物種別にみられる特定のリポタンパクの優位性

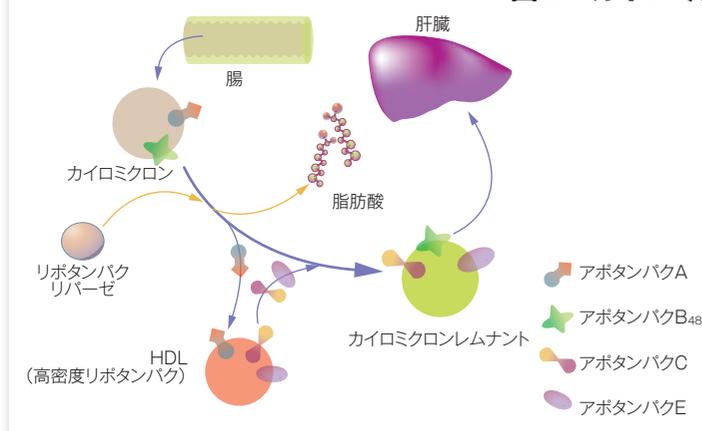
“LDL哺乳類” 	“HDL哺乳類” 
ヒトと大半のサル	犬
ウサギ	猫
ハムスター	馬
モルモット	反芻類
豚	ラット
ラクダ	マウス
サイ	他の大半の哺乳類

LDL：低密度リポタンパク
HDL：高密度リポタンパク

表2 - 猫のリポタンパクの特徴

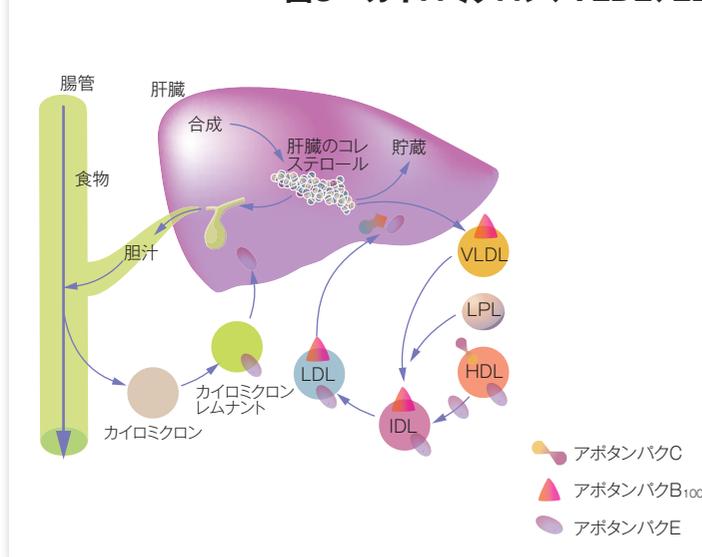
おおよその組成 (%)								
リポタンパク	密度 g/mL	電気泳動の移動性	トリグリセリド	コレステリルエステル	遊離コレステロール	タンパク質	リン脂質	主要なアポタンパク
カイロミクロン	0.960	起始部	90	2	1	2	6	B ₄₈
VLDL	< 1.006	β (pre- β)	60	13	7	5	15	B ₁₀₀ 、E、C
LDL	1.030~1.043	β	10	38	8	22	22	B ₁₀₀
HDL	-	-	4	16	6	50	25	-
- HDL2	1.063~1.100	α 1	-	-	-	-	-	E、A-1、C
- HDL3	1.100~1.210	α 1	-	-	-	-	-	A、C

図2 - カイロミクロンの代謝



高濃度のトリグリセリドを含むカイロミクロン粒子は、腸粘膜細胞からリンパ管、そして循環血液中へと放出される。リポタンパクリパーゼがカイロミクロン内のトリグリセリドを加水分解すると脂肪酸が放出され、カイロミクロンのトリグリセリド含有量が低下し、カイロミクロンレムナントが生成される。更に、HDLとカイロミクロンの間ではアポタンパクの交換が行われる。カイロミクロンはアポタンパクCとEと引き換えにアポタンパクAをHDLへ与える。生成されたカイロミクロンレムナントは、肝細胞のアポタンパクE受容体によって認識され、循環血液中から除去される。リポタンパクリパーゼ活性の欠損によってカイロミクロンからカイロミクロンレムナントへの代謝が低下し、循環血液中にカイロミクロンが長く存在する。

図3 - カイロミクロン、VLDL、LDL、肝臓のコレステロール代謝



脂質を含むカイロミクロン粒子は、腸管から循環血液中に放出される。コレステロールが豊富なカイロミクロンレムナントが生成されると、肝細胞上のアポタンパクE受容体によって認識される。肝細胞内に入ると、コレステロールはコレステリルエステルとして貯蔵され (ACATの作用による)、コレステロールまたは胆汁酸として胆汁中に排泄されるか、VLDL粒子中に分泌される。肝細胞内でのコレステロール合成 (HMGCoA還元酵素を介する) は、利用可能なコレステロールプールに影響を与える。分泌されたVLDL内でリポタンパクリパーゼがトリグリセリドを加水分解しアポタンパクの交換を行うと、トリグリセリドの枯渇したIDLが作り出され、それによってトリグリセリドが少なくコレステロールの豊富なLDL粒子が形成される。LDL受容体はアポタンパクBおよびEを認識し、循環血中からのLDLの取り込みと除去を媒介する。リポタンパクリパーゼ活性の欠如はVLDLからLDLへの代謝の低下を招くため、循環血液中にVLDLが長く存在する。

クロン中のトリグリセリドを加水分解し、リン脂質の豊富な粒子を作り出す。LPLは内皮細胞表面と関連し、膜関連ヘパラン硫酸と相互作用する (Nilsson - Ehle et al, 1980)。カイロミクロンレムナントの形成は、肝臓でのカイロミクロンのクリアランスに必要である (Cooper, 1977)。カイロミクロンレムナントが形成されると、それらは肝細胞のアポタンパクE受容体によって急速に循環血液中から除去される (Mahley et al, 1989)。

▶ 超低密度リポタンパク (VLDL)

VLDLは、肝細胞によって合成される (図3)トリグリセリドの主要な輸送体である (Mills & Taylaur, 1971)。VLDLはカイロミクロンよりも小さくて重く、密度は $<1.006\text{g/mL}$ であり、アポタンパクB₁₀₀、E、およびCを含んでいる。VLDLはLPLと結合し、LPLはVLDLに存在するトリグリセリドを加水分解する。この過程でおそらくVLDLレムナントが作り出され、これは受容体を介してあるいは受容体を介さずに肝臓に取り込まれ、除去されると考えられる (Havel, 1984)。猫のVLDLはリポタンパク電気泳動でpre- β 移動を呈し、これはヒトのVLDLと類似している。

▶ 低密度リポタンパク (LDL)

HDLはアポタンパクEをVLDLへ移し、IDL粒子を作り出す。更に、トリグリセリド、リン脂質、アポタンパクを失うことによってLDLが形成される。循環血液中からのLDLの除去は、アポタンパクBとアポタンパクEの両方に結合するLDL受容体を介して行われる (Goldstein & Brown, 1984)。猫

のLDLはリポタンパク電気泳動で β 移動を呈し、密度は1.030~1.043g/mLで、アポタンパクB₁₀₀を含んでいる。

▶ 高密度リポタンパク (HDL)

HDLはあらゆるリポタンパクの中で最も小さくて重いリポタンパクであり、タンパク質の量が最も多くトリグリセリドの量が最も少ない。猫はLDLの約5倍のHDLを有し、ヒトとは異なるが犬とは類似している。猫のHDLは組成と密度により2つのサブクラスに分けられる。

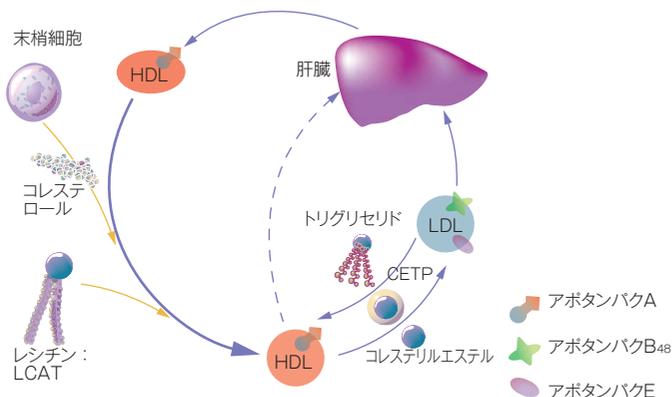
- HDL2は密度は1.063~1.100g/mLで、アポタンパクE、A-1、およびCを含む。
- HDL3はHDL2よりも小さく、密度は1.100~1.210g/mLである。またアポタンパクAおよびCを含有する。

HDL2とHDL3はどちらもリポタンパク電気泳動において α -1移動を示す (Demacker et al, 1987)。

新生HDLは肝臓から分泌され(図4)、非常に僅かな遊離コレステロールとコレステリルエステルを含んでいる。遊離コレステロールは末梢細胞から新生HDLに移され、これらのコレステロールが豊富となった粒子はレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の基質となり、遊離コレステロールからコレステリルエステルに転換する。コレステリルエステル濃度の増加と共にHDLの内容は拡大して更に球形になる。肝臓のリパーゼはHDLサブフラクションの相互変換においても役割を果たしている (Groot et al, 1981)。遊離コレステロールがコレステリルエステルに転換され、続いて他のリポタンパクへ輸送されることによって、更に多くの遊離コレステロールを細胞表面とその他のリポタンパクからHDLに輸送できる (Kostner et al, 1987)。そのためLCATは遊離コレステロールの末梢組織から肝臓への輸送に重要な役割を果たしている (Albers et al, 1986)。

ヒトでは、コレステリルエステル転送タンパク(CETP)が、HDLとLDL、またはVLDLとの間で行われるコレステリルエステルとトリグリセリドの交換を担っている。末梢細胞の遊離コレステロールに由来するコレステリルエステルはLDLへと輸送され、その後は受容体介在性の取り込みによって肝臓に戻る(コレステロール逆輸送) (Noelet et al, 1984)。末梢コレステロールが肝臓に戻るこうしたメカニズムは、コレステロール逆輸送と呼ばれている。しかし猫ではCETPのレベルが低く (Guyard-Dagremont et al, 1998)、そのためコレステリルエステルのLDLへの輸送は僅かしか起こらない。コレステリルエステルの輸送がないと、HDLはコレステリルエステルを多く含んだままの状態になり、これはHDL1またはHDLcと呼ばれる。猫のコレステロール逆輸送は肝臓によるHDLの取り込みによって行われる。猫は循環血液中のコレステロールの大半がHDLによって運ばれる“HDL哺乳類”であり、ヒト(“LDL哺乳類”)のようにLDLへは転送されない。

図4 - コレステロール逆輸送



円盤状HDL(新生HDL)は肝臓から分泌され、エステル化されていないコレステロールを末梢細胞から獲得する。循環血液中のLCATはこのコレステロールをエステル化し、より球形のコレステリルエステルが豊富な粒子にする。コレステリルエステル転送タンパク(CETP)が存在すると、LDLからのトリグリセリドをHDLに交換することでコレステリルエステルがHDLからLDLへ輸送される。末梢細胞由来のコレステリルエステルを運ぶLDLが肝臓へ戻り、コレステロール逆輸送が終了する。CETPの少ない犬では、直接HDLを介してコレステロールを肝臓に戻す別のメカニズムが存在する。

2 - 高脂血症の猫に対する診断アプローチ

10～12時間の絶食後に、猫の血清に高脂血症が見られた場合は(図5)、その原因の究明が必要となる(図6)。猫が本当に食べ物へ近づかなかったかというのを確かめ、猫が絶食状態であったことを確認する必要がある。絶食時高脂血症を確認できたら、他の疾患に続発して起こる高脂血症の原因をルールアウトすべきである。二次的に高脂血症を引き起こす原因が証明されない場合は原発性高脂血症を考慮する。

▶ 血清の混濁度

血清の混濁度の程度を視覚的に評価することで、血清トリグリセリド濃度を推定できる。

- 正常である、透明な血清：一般的なトリグリセリド濃度は $<200\text{mg/dL}$ (2.3mmol/L)
- 濁った血清：トリグリセリド濃度は 300mg/dL 前後 (3.4mmol/L)
- 不透明な血清：トリグリセリド濃度は 600mg/dL (6.8mmol/L)に近い
- スキムミルク様の血清：トリグリセリド濃度は通常 1000mg/dL (11.3mmol/L)前後
- 全乳様の血清：トリグリセリド濃度は 2500 (28.2mmol/L)～ 4000mg/dL (45.2mmol/L)と高い

▶ 冷蔵試験

過剰に存在すると思われるリポタンパクのクラスを確認するには簡易な冷蔵試験を行うことができる(図7)。血清サンプルを冷蔵し、一晩そのままにしておく。最も低密度のリポタンパクであるカイロミクロンは浮かび上がり、血清サンプルの最上部に“クリーム層”を形成する(Rogers, 1977)。カイロミクロンより下層の血清が透明であればカイロミクロンのみが過剰に存在し、非絶食時のサンプル

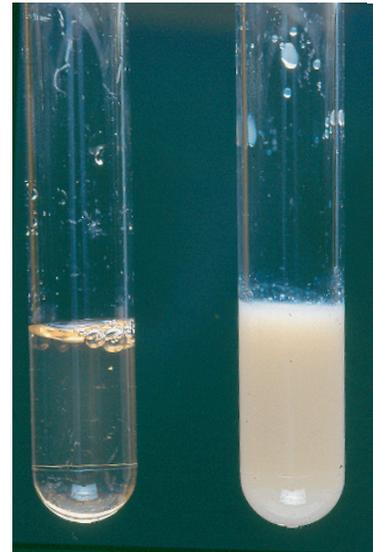


図5 - 正常血清と高脂血症の血清の外観
正常な血清は透明で、混濁は見られない(左)。絶食後の混濁した血清は過剰な脂質が存在することを示している(右)。

高脂血症

図6 - 高脂血症の原因を探るためのフローチャート

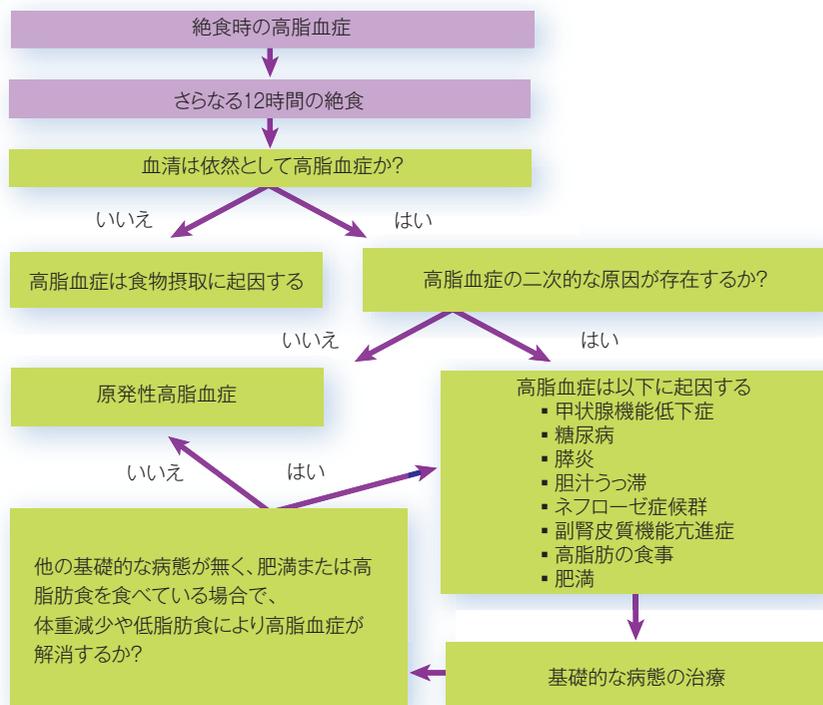
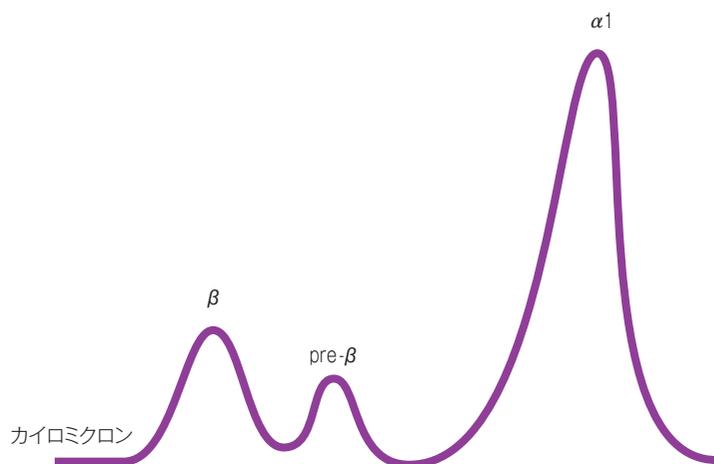


図7 - 高脂血症の血清を行う冷蔵試験
左は、高脂血症を示す絶食時の血清である。冷蔵試験後、血清の上層部に浮かぶ乳状の層(“クリーム層”)が見られる。この層は血清中に存在するカイロミクロン粒子の増加に起因する。乳状層の下にある血清も混濁しており、過剰なカイロミクロン粒子に加えて、他のリポタンパクが過剰に存在することを示している。

図8 - 正常な猫のリポタンパクの電気泳動によって導かれた分画



左から右に向かって見られる3つのピークは、 β -泳動性リポタンパク (LDL)、pre- β 泳動性リポタンパク (VLDL)、および $\alpha 1$ -泳動性リポタンパク (HDL2/HDL3)の相対的濃度を表している。正常な猫では $\alpha 1$ -泳動性リポタンパクが優勢であることに注目 (HDL哺乳類)。正常な猫ではカイロミクロンが低い割合で存在する。カイロミクロンが存在する場合は起始部に小さいピークが現れる。

か、原発性高カイロミクロン血症が疑われる。カイロミクロンの下層の血清が混濁していれば、高カイロミクロン血症だけでなく他のリポタンパクも過剰に存在している。冷蔵後に“クリーム層”が形成されない場合はカイロミクロンが存在せず、可視的な高脂血症は別の過剰なりポタンパクによるものである。

▶ リポタンパクの電気泳動

血清中のリポタンパクの特性を知るためにリポタンパクの電気泳動が利用できる。電気泳動を行うと、リポタンパクはその電位とアガロースゲル上での移動度によって分離する。その後アガロースゲルを染色して密度計でスキャンし、リポタンパクのクラスを半定量する (図8)。リポタンパク電気泳動は、過去に凍結していない新鮮血清で行うべきであり、またヒトと猫では電気泳動パターンに違いがあるため、スキャンの解釈は猫のリポタンパクの特徴を熟知している者 (すなわち、ヒトの研究所ではない) が行うべきである。リポタンパク電気泳動は定量的ではないが、特定のリポタンパククラスが過剰であることを識別するには有用である。

▶ 超遠心分離法

超遠心分離法は密度の違いによってリポタンパクを分離するために利用される。超遠心分離法は時間がかかり、高価な装置が必要である上、信頼できる結果を得られるようになるにはかなりの熟練が必要である。

そのため、超遠心分離法は研究目的以外で利用されることは稀である。

▶ 血清の干渉

血清中に他の分析物が過剰に存在すると脂質の測定に干渉する可能性がある。

- 高ビリルビン血症はコレステロールを偽性に低下させる。
- コレステロール濃度が700mg/dLを超えると、トリグリセリド濃度を偽性に低下する (Shepherd & Whiting, 1990)。
- 高トリグリセリド血症はコレステロール濃度を偽性に低下させる (Cobbaert & Tricarico, 1993)。
- ペントバルビタールはトリグリセリドの測定値を偽性に上昇させるが (Hata et al, 1978)、フェノバルビトンはコレステロール濃度に全く影響しない (Foster et al, 2000)。

分析方法の原理によっては、高脂血症は多くの検査に干渉しうる。高脂血症はナトリウム、尿素、グルコース、クロール、および総タンパク測定値を約2%増加させる (Miyada et al, 1982)。総カルシウム測定値はやや上昇し (Darras et al, 1992)、コルチゾールも若干上昇するが臨床的に重要ではない (Lucena et al, 1998)。ビリルビン濃度は偽性に上昇し (Ng et al, 2001)、免疫グロブリンAとM、ハプトグロブリンおよび $\alpha 1$ -抗トリプシン濃度も偽性に増加することがある (Bossuyt & Blanckaert, 1999)。LDH濃度は低下し、ASTおよびALT濃度は増加する (Miyada et al, 1982)。高トリグリセリド血症はWBC、RBC、ヘモグロビン、血小板測定値に干渉する可能性があり (Peng et al, 2001)、ハプトグロビン濃度を偽性に上昇させる (Weidmeyer & Solter, 1996)。糖化ヘモグロビン測定値は偽性に低下し (Garrib et al, 2003)、ELISAで測定した遊離サイロキシンも上昇する可能性がある (Lucena et al, 1998)。しかし、トリグリセリド濃度は1000mg/mLまでならフェノバルビタール測定値には干渉しない (Naer & Paulson, 1987)。

3 - 高脂血症の原因

高脂血症は他の病態から続発した脂質異常の結果による場合と、脂質代謝の原発性障害のことがある(表3)。猫で認知されている原発性障害には遺伝性高カイロミクロン血症と特発性高コレステロール血症がある。続発性高脂血症を生じることのある病態は、甲状腺機能低下症、膵炎、糖尿病、ネフローゼ症候群、副腎皮質機能亢進症、胆汁うっ滞、肥満、非常に高脂肪の食事給与がある。

▶ 甲状腺機能低下症

自然発生性甲状腺機能低下症は猫では稀であり、先天性と後天性がある。猫では甲状腺機能亢進症の治療に起因して、医原性に誘発された甲状腺機能低下症の方が多。血清コレステロールおよびトリグリセリド濃度の増加はどちらも犬の甲状腺機能低下症と関連しており(Boretti et al, 2003; Rogers et al, 1975)、コレステロールの上昇は一般に中程度である(Jaggy et al, 1994)。血清コレステロールとトリグリセリド濃度は適切な甲状腺補充療法によって正常に戻る(Rogers et al, 1975)。リポタンパクの変化は甲状腺機能低下症の猫では評価されていない。

甲状腺機能低下症のヒトでは、LDL受容体に対するmRNAが減少する結果、コレステロールおよびカイロミクロンのクリアランスが減少する(Kovanen, 1987)。LPL活性は変化する可能性があり(Hansson et al, 1983; Pykalisto et al, 1976)、コレステロールの胆汁中への排泄が減少する(Gebhard & Prigge, 1992)。コレステロールの合成も低下するが、クリアランスの低下が合成の減少を上回るため、それがコレステロール濃度の正味の増加につながる(Field et al, 1986)。

自然発生性アテローム性動脈硬化症が甲状腺機能低下症の犬で認められている(Manning, 1979)が、猫では観察されていない。

▶ 膵炎

ヒトでは、膵炎がLPL活性の低下と関連しているというエビデンスがある(Hazzard et al, 1984)。このLPL活性の低下は、カイロミクロンのクリアランスの遅延を伴うトリグリセリド濃度の増加を招く。膵炎に罹患した犬2頭もLPL活性の中程度の低下を示したが、これは膵炎の治療によって正常に戻った(Schenck, 未発表所見)。

猫の膵炎では通常、血清コレステロールとおそらくトリグリセリド濃度の上昇を伴う高脂血症が起こる(Hill & Van Winkle, 1993)。膵炎は高脂血症の原因にもなるし、高脂血症に継発することもある。膵炎の猫のリポタンパク異常に関しては殆ど知られていない。

▶ 糖尿病

糖尿病では、血清トリグリセリドとコレステロール濃度双方の上昇が典型である(Rogers et al, 1975)。リポタンパクは糖尿病の猫では特徴づけられていないが、ヒトではその異常について十分な特徴づけが行われている。

糖尿病のヒトではLPL活性が低下し、遊離脂肪酸(Steiner et al, 1975)と肝臓のリパーゼ活性(Muller et al, 1985)が増加する。尿中メバロン塩酸濃度は約6倍上昇し、全身のコレステロール合成が増加していることを示している。また、HMGCoA還元酵素活性は肝臓と腸管の両方で増加する(Feingold et al, 1994; Kwong et al, 1991)。循環血液中からのVLDLの除去は妨げられ(Wilson et al, 1986)、LDLレセプターの数と親和性が低下する(Takeuchi, 1991)。リポタンパクレムナント滞留の延長は、肝外組織へのコレステロール輸送を増加させる一因になり、HDL1濃度の増加は末梢細

表3 - 猫の高脂血症の原因

食後

原発性

遺伝性高カイロミクロン血症
特発性高コレステロール血症

続発性

甲状腺機能低下症
膵炎
糖尿病
ネフローゼ症候群
副腎皮質機能亢進症
胆汁うっ滞
肥満
高脂肪食

高脂血症

猫とヒトはどちらもインスリン耐性を特徴とする2型糖尿病を呈するため、リポタンパクにも類似性があることが考えられる。



© Y. Lauceau/RC/British sborthair

胞から肝臓に戻るコレステロール輸送の障害を反映している (Wilson et al, 1986)。

自然発生性アテローム性動脈硬化症は糖尿病の犬の剖検時に観察されている (Sottiaux, 1999) が、糖尿病の猫では観察されていない。

▶ ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群の猫ではリポタンパクの異常は明確ではない。これらの猫は、血清コレステロールとトリグリセリドの軽度の上昇を示すことがある。

ネフローゼ症候群と慢性腎臓病におけるリポタンパクの異常はヒトでは十分に特徴づけられており、腎機能不全の進行は血清総コレステロールと相関していることが示されている (Washio et al, 1996)。リポタンパクリパーゼ活性は低下し、このことがリポタンパククリアランスの低下に起因した高トリグリセリド血症の原因になることが考えられる (Olbricht, 1991)。LDL受容体発現の低下によって (Portman et al, 1992) LDLクリアランスの低下が起こる (Shapiro, 1991; Vaziri & Liang, 1996)。またLDLは合成増加によって増えることがある (de Sain-van der Velden et al, 1998)。HMGCoA還元酵素活性は肝臓で上昇し (Chmielewski et al, 2003; Szolkiewicz et al, 2002)、増加したコレステロールはLDL受容体をアップレギュレートしない (Liang & Vaziri, 1997)。コレステロール逆輸送は障害され (Kes et al, 2002)、肝臓内のACAT活性はLCAT活性の低下と共に増加する (Liang & Vaziri, 2002)。

VLDLは異化作用の低下により増加し (de Sain-van der Velden et al, 1998)、タンパク尿も肝臓によるVLDL合成を刺激することがあるが、これは低アルブミン血症によって誘発される (D'Amico, 1991)。VLDLクリアランスの障害はアポタンパクC-2、アポタンパクC-3、およびアポタンパクEの欠如によるものであり、受容体によって効果的に排除されない小さなVLDL粒子を作り出す (Deighan et al, 2000)。このVLDL構造の変化は、内皮結合LPLへの結合を変化させ (Shearer & Kaysen, 2001)、タンパク尿はLPLに重要な補因子であるヘパラン硫酸の尿中喪失と関連していると考えられる (Kaysen et al, 1986)。肝臓によるアポタンパクA-1の合成はタンパク尿に反応して増加し (Marsh, 1996)、末梢組織のタンパク質異化作用は亢進する。

▶ 副腎皮質機能亢進症

副腎皮質機能亢進症は猫では稀である。副腎皮質機能亢進症の猫では、高コレステロール血症が認められることがある (Moore et al, 2000)。高コレステロール血症は、副腎腫瘍によって起こる副腎皮質機能亢進症の症例よりも下垂体依存性副腎皮質機能亢進症の症例に多く認められる。また、副腎皮質機能亢進症の猫の多くは糖尿病を併発しており、これが血清コレステロールの増加や他の脂質異常の原因となる可能性がある。副腎皮質機能亢進症の犬では、VLDLとLDL双方の濃度上昇が認められているが、副腎皮質機能亢進症の猫におけるリポタンパクは明確ではない。

LPL活性は肝臓のリパーゼ活性の亢進により低下することがある (Berg et al, 1990)。加えて、副腎皮質機能亢進症は肝臓によるVLDLの産生を刺激する (Taskinen et al, 1983)。過剰なグルココルチコイドは脂肪分解を刺激し、この過剰な脂肪の分解が肝臓のクリアランスの許容量を超える。副腎皮質機能亢進症ではステロイド性肝障害の発生在胆汁うっ滞を誘発し、それが更なる脂質異常を招くことがある。

▶ 胆汁うっ滞

胆汁うっ滞を誘発した猫に高コレステロール血症が観察された (Center et al, 1983)。リポタンパクの組成は変化する可能性があるが (Danielsson et al, 1977)、胆汁うっ滞の猫におけるリポタンパクの変化は明確ではない。体重減少に起因する肝リピドーシスは、過剰なトリグリセリドの肝細胞へ

の蓄積によって胆汁うっ滞を引き起こす事がある。肝リピドーシスはトリグリセリド、VLDL、LDLの増加を招く(Blanchard et al, 2004)。LDLにはトリグリセリドが豊富になり、HDLにはコレステロールが多くなることから、VLDLの分泌は増強されてVLDLとLDLの異化作用は低下することを示唆している。

▶ 肥満

肥満の猫10頭において血清トリグリセリドおよびコレステロール濃度は、VLDL中のトリグリセリドの増加と共に、痩せている猫に比べて有意に上昇していた(Hoening et al, 2003)。血清中の非エステル化脂肪酸またはリン脂質には有意差は見られず、超遠心分離法によってリポタンパク密度に差異が無いことも判明した。肥満猫では、肥満犬で認められた(Schenck, 未発表データ)ように低いLPL活性が観察された(Hoenig et al, 2006)。体重減少によって、血清トリグリセリドとコレステロール濃度はLDLとVLDLの減少と共に低下した(Fettman et al, 1998)。別の研究では、肥満の猫は体重減少と共に血清コレステロール濃度は低下したが、LDLは減少しなかった(Dimski et al, 1992)。

▶ 高脂肪食

高脂肪食の給与は、高脂血症および血清トリグリセリドとコレステロール濃度の中程度の上昇を招くことがある(Ginzinger et al, 1997; Thiess et al, 2004)。脂肪分30%とコレステロール3%(給与量として)を含む食事を2~8ヶ月間与えた猫ではHDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリドの濃度が統計的に上昇した(Ginzinger et al, 1977)。電気泳動によるリポタンパク泳動の変化は猫では特徴づけられていない。また、食事性コレステロールを追加せずに、血中のコレステロールおよびトリグリセリドを変化させるとされる食事性脂肪のレベルはどの位かという点も不明である。

4 - 原発性高脂血症

10~12時間の絶食後に高脂血症であることを確認し、考えられる続発性高脂血症の原因が全て除外できれば原発性高脂血症の仮診断が立てられる。猫の遺伝性原発性高脂血症について詳しく記述されているものは1件ある。ヒトでは、原発性高脂血症を引き起こす遺伝子の多様な変異または欠損が明らかにされている。猫の原発性高脂血症の原因となる遺伝子レベルの問題については、今後の研究と同定によって更に解明されていくと考えられる。

特発性家族性高カイロミクロン血症は、ニュージーランドの2頭の猫で最初に報告された(Jones et al, 1983)。それ以降、猫の遺伝性高カイロミクロン血症がアメリカ(Bauer & Verlander, 1984; Grieshaber et al, 1991)、フランス(Jones, 1993)、およびイギリス(Wason et al, 1992)を含む多くの国々で報告されている。これら初期の研究における猫の多くが血縁関係であったという事実から、遺伝性であることが示唆されていた。

遺伝性高カイロミクロン血症で最も一般的に観察

特発性家族性高カイロミクロン血症は子猫や若齢猫で認められることが多く、様々な品種が罹患する。



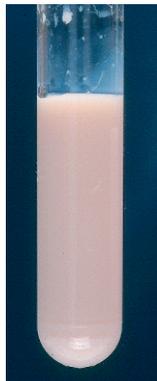
表4 - 猫の高脂血症に関連する身体検査所見と臨床症状

皮膚黄色腫 (最も一般的)
網膜脂血症 (最も一般的)
脂肪性角膜症
末梢神経麻痺
ホルネル症候群
脛骨神経麻痺
橈骨神経麻痺
脾腫
体脂肪量の減少
発育不全
虚弱 (少ない)
嗜眠 (少ない)



© Vincent Bourge

図9 - 高脂血症の猫における黄色腫
黄色腫は末梢神経に存在することが多くホルネル症候群の原因になる場合がある。



© Patrícia A. Schenck

図10 - 高カイロミクロン血症の症例の血液
遺伝性高カイロミクロン血症により、血清トリグリセリドとコレステロールが顕著に上昇し、血液は“クリームトマトスープ”様の外観を示すことが多い。

される所見は、黄色腫と網膜脂血症 (表4) である (Jones, 1993)。

黄色腫とは皮膚や臓器に脂質が沈着することである (図9)。黄色腫は末梢神経にしばしば発生し (Jones et al, 1986)、ホルネル症候群、脛骨神経麻痺、橈骨神経麻痺が最も一般的である。また黄色腫は、肝臓、脾臓、リンパ節、腎臓、心臓、筋肉、腸管にも発生する (Thompson et al, 1989; Johnstone et al, 1990; Grieshaber et al, 1991; Chanut et al, 2005)。これらの病変の病態生理は研究されており、組織への異常な脂質蓄積として特徴づけられている (Thompson et al, 1989)。

網膜脂血症は、高トリグリセリド血症が重度で15mmol/L (1364mg/dL) 以上になった場合に発生する。一部の猫では脂肪性角膜症 (Carrington, 1983)、前眼房内の脂質 (Brooks, 1989)、角膜縁の脂質沈着も認められている。虚弱、嗜眠、発育不全が認められるが、罹患した動物は死産になる率が高い。

遺伝性高カイロミクロン血症では血清のトリグリセリドとコレステロールの顕著な上昇が認められ、血液は“クリームトマトスープ”様に見える (図10)。ある研究によると、遺伝性高カイロミクロン血症の猫24頭における平均コレステロール濃度は6.6mmol/L (参照範囲1.1~5.0mmol/L) (255mg/dL、参照範囲42~193mg/dL)、平均トリグリセリド濃度は10.02mmol/L (参照範囲0.2~0.6mmol/L) (888mg/dL、参照範囲18~53mg/dL)であった。

猫によっては血清トリグリセリド濃度が極度に上昇し、約147mmol/L (13,000mg/dL) の値が報告されている (Bauer & Verlander, 1984)。この状態は、極めて過剰なカイロミクロン血症 (Bauer & Verlander, 1984) または、VLDLの軽度の増加を伴う過剰なカイロミクロン血症 (Jones et al, 1986) を特徴としている。この病態はヒトの1型高脂血症ととてもよく似ている。遺伝性高カイロミクロン血症の猫ではリポタンパク異常があるにもかかわらず、アテローム性動脈硬化症は認められていない (Johnstone et al, 1990)。

猫の遺伝性高カイロミクロン血症は、LPL遺伝子のGly412Argミスセンス変異によって起こり、実質的にはLPL活性が認められない。LPL活性の低下は、LPL活性に必要なアポタンパクC-2の欠如によって起こるものではない (Watson et al, 1992)。Peritz et al (1990) は、罹患猫のLPLの量は正常であることを報告しているが、LPLが異常なため内皮に結合できないのではないかと推測している。しかしGinzinger et al (1996) は、循環血中にLPLの大部分が欠如していたにもかかわらず、組織中には変異したmRNAの形態は認められなかったことを示している。同様のLPLの欠如は、LPL量は正常であるがLPL活性は欠如している重度の高カイロミクロン血症のミンクで認められている (Christophersen et al, 1997)。

高カイロミクロン血症の原因はLPL遺伝子の突然変異であることが証明されており (Ginzinger et al, 1996)、ホモ接合型とヘテロ接合型の両方のLPL欠損症が報告されている (Ginzinger et al, 1999)。ホモ接合型はヘテロ接合型よりもより重度に罹患する傾向があり、高カイロミクロン血症と高トリグリセリド血症の重症度はLPL活性の低下の程度に依存している。重度に罹患した同腹の子猫において、その中の1頭では高トリグリセリド血症は認められたがその程度は低く、同様に他の重度の猫ほどでないLPL活性の低下も認められた (Bauer & Verlander, 1984)。

ホモ接合型のLPL欠損症である成猫の体脂肪量は、臨床的に正常もしくはヘテロ接合型のLPL欠損症の猫に比べて著しく減少している (Backus et al, 2001)。また、ホモ接合型の母猫から生まれたホモ接合型の子猫は、ヘテロ接合型の母猫から産まれたホモ接合型の子猫よりも有意に体脂肪量が少ない。そのため、体脂肪量はその猫の欠損のタイプだけではなく、母猫の欠損のタイプにも依存している。

遺伝性高カイロミクロン血症に類似した特徴を持つその他の病態が観察されている (Gunn-

Moore et al, 1997)。一過性の高脂血症と貧血が、カイロミクロンの顕著な増加とVLDLの中程度の増加を示す同腹の子猫に認められている。給与量として9%の脂肪を含む食事(約28g/1000 kcal)を与えることで高脂血症が解消しても、LPL活性は正常な子猫と比べて軽度に低下しただけであった。これらの子猫は、遺伝性高カイロミクロン血症(十分に特徴づけられている)で見られるLPL遺伝子の突然変異を発現していなかった。これは全く別の原発性高脂血症の存在を示唆している。

5 - 持続性高脂血症

猫の長期的な高脂血症による影響は知られていない。猫はヒトに比べてアテローム性動脈硬化症への抵抗性が高いが、これは動物種間のリポタンパク代謝の相違によるものである。実験的なアテローム性動脈硬化症は、給与量として30%の脂肪と3%のコレステロールを含む食事を猫に2~8ヶ月間与えることによって誘発されている(Ginzinger et al, 1997)。

▶ アテローム性動脈硬化症

アテローム性動脈硬化症は動脈の内膜と中膜に脂質とコレステロールが沈着する、特殊な動脈硬化症のタイプである(Liu et al, 1986)。しかし、遺伝性高カイロミクロン血症の猫がアテローム性動脈硬化症を発症するリスクが高いかどうかは不明である。リポタンパクと動脈壁の相互作用に関する研究では、カイロミクロンやVLDLといった大きなリポタンパク分子は血管内膜への流入が少ないことを示している(Nordesgaard et al, 1992)。そのため、遺伝性高カイロミクロン血症は早期のアテローム性動脈硬化症とは関連していないことが考えられる(Ebara et al, 2001)。

アテローム性動脈硬化症の発生率の増加は、犬とヒトの続発性高脂血症の原因に関連するとされているが、猫では報告されていない。これは恐らく、アテローム性動脈硬化症との関連性に関するエビデンスがある犬の甲状腺機能低下症のような、続発性高脂血症の原因の発生率が猫では低いためと考えられる。

▶ 膵炎

持続性高脂血症が膵炎を引き起こしうるというエビデンスがあり(Dominguez - Munoz et al, 1991)、膵炎は遺伝性高カイロミクロン血症とLPL欠損症のヒトで発生することが多い。膵臓の腺細胞内でフリーラジカル活性が突発するとグルタチオンの恒常性を混乱させ、膵炎を誘発する可能性がある(Guyan et al, 1990)。フリーラジカル活性の増加は、高濃度のカイロミクロンによる膵臓の微小循環不全による膵臓の虚血と関連していると思われる(Sanfey et al, 1984)。フリーラジカルによる傷害によって膵臓の微小循環中にリパーゼが漏出する。リパーゼは過剰なカイロミクロンやVLDLに存在するトリグリセリドを加水分解し、極めて炎症性の強い遊離脂肪酸を放出する。また、遊離脂肪酸はハーゲマン因子の活性化、またカルシウムとの結合により、微小血栓および毛細血管傷害を誘発する。カイロミクロンとVLDLのリン脂質もフリーラジカルの攻撃に対して感受性が強く、脂質の過酸化を誘発して炎症を増強させる。このことが膵臓のリパーゼ放出と更なる脂質溶解を助長して膵炎に至る(Havel, 1969)。

▶ 糖尿病

持続性の高脂血症は、糖尿病の原因になる可能性もあり(Sane & Taskinen, 1993)、ヒトでは糖尿病が遺伝性高カイロミクロン血症の続発症として認められている。トリグリセリドと遊離脂肪酸の増加は、グルコース酸化とグリコーゲン合成を抑制することでインスリン耐性を生じうる(Boden, 1997)。遊離脂肪酸は糖新生を刺激し、これが不適切なグルコース産生の一因になる(Rebrin et al, 1995)。遊離脂肪酸の増加は、血糖値が低くてもインスリン産生を刺激するように早期から作用する。長期的に見れば、遊離脂肪酸の増加はβ細胞遺伝子発現を変化させ、インスリン分泌を抑

制する (Prentki & Corkey, 1996)。血清トリグリセリドと遊離脂肪酸の増加は、複数のメカニズムによって高血糖症と糖尿病を誘発する可能性がある。高脂血症が是正されれば、高脂血症によって起きた糖尿病は回復可能である (Mingrone et al, 1999)。

6 - 高脂血症の治療

原発性高脂血症に関連した臨床症状や潜在的なリスクのため、猫の高脂血症は積極的に治療すべきである。続発性高脂血症を起こしている基礎疾患は治療すべきであるが、遺伝性高カイロミクロン血症の猫に対する特異的治療法はない。

▶ 脂肪制限食

原発性高脂血症の主な治療法は、中程度のタンパク質を含む低脂肪食の給与である。低タンパク質食は血清コレステロール濃度を増加させる可能性がある (Hansen et al, 1992) ため、この食事の使用を正当化するような他の病態がない限りは推奨されない。遺伝性高カイロミクロン血症のヒトの患者では一般に、高脂血症をコントロールするには食事性脂肪の摂取をカロリーの15%未満に制限しなければならない。

猫では通常、脂肪が10%未満 (給与量として) または30g/1000kcal 未満の食事が適切である。タンパク質含有量は給与量として約30%または85g/1000kcalを維持すべきである。食事の選択は食事の脂肪の割合のみに基づいて行うべきではない。つまり、食事は代謝エネルギー (ME) に基づいて低脂肪にすべきである。割合からすると低脂肪のように思えるが、食事の繊維の量と代謝エネルギーを計算に入れると実際には予想よりも高い脂肪含有量を提供している場合がある。例えば、MEが4000kcal/kgで11%の脂肪を含む食事では脂肪がわずかに27.5g/1000kcalになるが、MEが3000kcal/kgで9%の脂肪を含む食事では脂肪が30g/1000kcalになる (表5)。フラクトオリゴ糖とビートパルプが含まれている食事が望ましい。なぜなら、犬ではこれらが血清トリグリセリドおよびコレステロール濃度を低下させることが示されているためである (Diez et al, 1997)。

家族性高カイロミクロン血症に関連した肥満は稀であるため、通常は必ずしもカロリー制限をする必要はない。猫が肥満でなければ、低脂肪の食事にすれば摂取カロリーが少なくなるため、与えるフードの量を増やす必要があるかもしれない。多くの猫は自由採食を続けることができる。おやつ類は低脂肪でないことが多いため制限すべきである。

低脂肪食を約4週間与えた後高脂血症の有無を再評価する。大半の猫は低脂肪食の摂取により、少なくともある程度の高脂血症の改善があるはずである。ボディコンディションは必ず評価し、大幅な体重減少が見られたら症例に与える食事の量を増やすか、場合によってはカロリー密度の高い別の食事に切り替える必要がある。

4週間後に高脂血症が存在する場合もそのままその低脂肪食を続けるべきであり、他のあらゆる食べ物やおやつは給与をやめる。飼い主のコンプライアンスが良好であれば、別の低脂肪食に切

表5 - 食事の脂肪含有量に関する解釈

	食事A	食事B
脂肪量 g/食事100g	11	9
ME kcal/食事100g	400	300
脂肪含有量	$11g \times 1000kcal / 400kcal$ = 脂肪27.5g/1000kcal	$9g \times 1000kcal / 300kcal$ = 脂肪30.0g/1000kcal

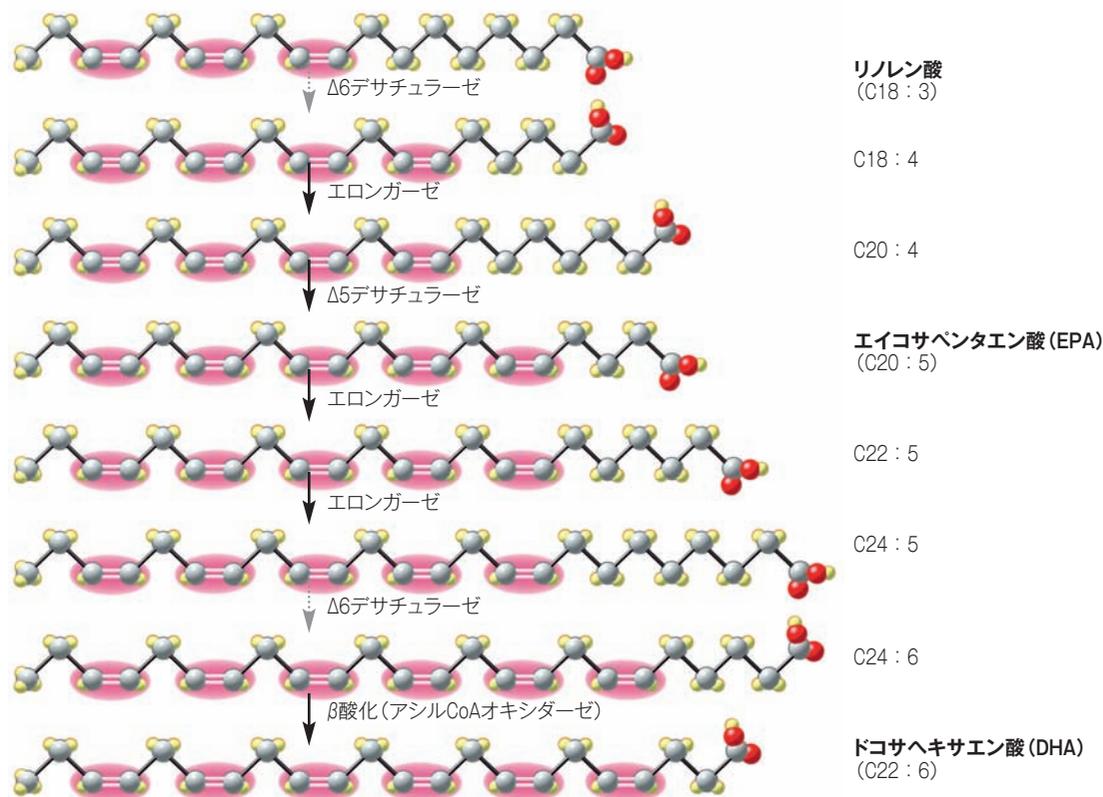
り替えることを検討してもよい。次の1~2ヶ月後に症例を再評価し、その時点で高脂血症がまだ持続している場合は薬物治療を併用する必要があるかもしれない。

▶ ω 3脂肪酸の補給

魚油は ω 3脂肪酸を豊富に含み、原発性高脂血症の犬の治療に第一選択されるサプリメントである。しかし、猫では魚油による治療の有効性は殆ど分かっていない。利用できると思われる投与量の範囲は10~200mg/kgである。魚油のサプリメントは、長鎖 ω 3脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)を高率に含むものでなくてはならない。リノレン酸(これも ω 3脂肪酸である)を多く含む製品はそれほど効果がないが、それはリノレン酸を長鎖 ω 3脂肪酸へ転換させるのに必要な Δ 6デサチュラーゼ活性が猫では非常に低いためである(Sinclair et al. 1979)(図11)。

高脂血症の治療における魚油の使用は、他の多くの動物種で幅広く研究されている。魚油のサプリメントは、ヒト(Okumura et al. 2002)、ラット(Adan et al. 1999)、鶏(Castillo et al. 2000)、犬(Brown et al. 2000)およびウサギ(Mortensen et al. 1998)の血清トリグリセリドとコレステロールを減少させる。

図11 - リノレン酸(ω 3)の代謝



Δ 6デサチュラーゼ活性は、利用可能なリノレン酸からエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)といった長鎖 ω 3脂肪酸を効率的に産生するために不可欠である。猫では、 Δ 6デサチュラーゼ活性が著しく低く(点線の矢印)、そのためリノレン酸からのEPAおよびDHAの産生が僅かしか起こらない。

ω 3脂肪酸の作用は、肝臓でのトリグリセリドとVLDLの合成低下 (Harris et al, 1990 ; Connor et al, 1993)、LPL活性の刺激 (Levy et al, 1993)、腸管からの脂質吸収の減少 (Thomson et al, 1993)、コレステロールの胆汁への分泌増加 (Smit et al, 1991)である。魚油はまた、遊離脂肪酸の血清濃度を低下させる (Singer et al, 1990)が、これは膵炎と糖尿病の予防に重要である。

残念なことに、猫で脂質を低下させる物質の安全性と効果を長期的に検証した研究は行われていないため、どれも注意して使用する必要がある。魚油を使った治療法における1つの懸念は、魚油がLDLの過酸化脂質濃度を増加させるというエビデンスである (Puiggros et al, 2002)。魚油による療法にビタミンEを添加すると、グルタチオン還元酵素活性の上昇と過酸化物レベルの低下により、有益性を高めることが考えられる (Hsu et al, 2001)。

▶ その他の治療薬

その他の治療薬が使われているが、その効果は様々である。

- ゲムフィブロジルはLPL活性を刺激しVLDL分泌を減少させるために使用されており (Santamarina-Fojo & Dugi, 1994)、猫での用量は7.5~10mg/kg BIDである。
- ナイアシンが治療に使われているが、有害反応が認められている (Bauer, 1995)。
- ヒトでは、ニンニク抽出物がコレステロールの低減に使用されている (Steiner et al, 1996)が、猫では評価されていない。
- HMGCoA還元酵素阻害剤はコレステロールの合成を抑え、循環血液中からのLDLの排出を増加させるが、猫におけるその効果は研究されていない。
- サイロキシン療法はヒトの血清総コレステロールを減少させ (Brun et al, 1980)、甲状腺機能低下症の犬の脂質濃度を低下させるが、猫への使用は推奨されていない。

高カイロミクロン血症のヒトと猫では、LPL欠損を特徴とする突然変異の存在が確認されており、遺伝子導入療法が試みられている。LPLの欠損した猫にヒトのLPL遺伝子を含むアデノウイルスベクターを投与したところ、14日目までにはトリグリセリドの多いリポタンパクが消失し、その時点でヒトのLPLタンパクに対する抗体が検出された (Liu et al, 2000)。免疫抑制療法を併用することで抗体産生が抑えられ、投与後3週間は高脂血症が消失していた (Ross et al, 2006)。遺伝性高カイロミクロン血症に対する遺伝子導入療法は、将来的には現実的となるかもしれない。

まとめ

猫では高脂血症の原因となる状態が数多くある。食後の高脂血症は常に確認しておくべきであり、二次的な高脂血症の原因もルールアウトしなければならない。続発性高脂血症の原因の多くは猫では稀な疾病(甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症)であるか、または臨床症状や血液生化学的検査所見が極めて明白な疾患(糖尿病、膵炎)である。高脂血症に基礎原因がある場合は通常、その原発疾患を治療することが続発性高脂血症の改善に有効である。高脂血症には潜在的な合併症と臨床症状が付随するため、その基礎原因は積極的に治療しなくてはならない。

猫の高脂血症に関するよくある質問

Q	A
血清が混濁する原因は何か？	リポタンパクによって運ばれる血清トリグリセリドの上昇のため血清が混濁して見える。トリグリセリド濃度が600mg/dL (6.8mmol/L)に達すると、不透明になる。血清はトリグリセリド濃度が2500～4000mg/dL (28.2～45.2mmol/L)に達すると全乳様の外観を呈するようになる。
どのような病態が高脂血症の原因となるか？	最も一般的な原因は、絶食していないということである。12時間以上の絶食が確認された場合は、原発性高脂血症または甲状腺機能低下症、膵炎、糖尿病、副腎皮質機能亢進症、胆汁うっ滞、またはネフローゼ症候群による続発性高脂血症による可能性がある。
高脂肪食は猫に有害か？	必ずしもそうとは言えない。猫における脂質代謝はヒトのそれとはかなり異なっている。猫はコレステロールのほとんどをHDLで運び、アテローム性動脈硬化症に対する抵抗性が非常に高い。しかし、甲状腺機能低下症や糖尿病といった特定の疾病がある場合は、高脂肪食が更なる脂質異常を招く可能性がある。更に、中性化されている活動量の少ない猫への高脂肪食給与は、肥満とそれに続く健康上の問題の一因となる可能性がある。
一部の混濁した血清サンプルで“クリーム層”が分離する原因は何か？	血清の最上部に浮かぶ“クリーム層”はカイロミクロンの存在が原因である。これは絶食していない場合では正常であるが、12時間以上絶食している場合には異常である。
猫はアテローム性動脈硬化症を発症するか？	ヒトとは対照的に、猫は脂質代謝の違いからアテローム性動脈硬化症を発症することは稀であるが、慢性高脂血症の原因になる併発疾患を持つ一部の猫に発症することはあり得る。
持続性の絶食時高脂血症は治療すべきか？	治療すべきである。高脂血症が二次的な原因で起こっていれば、基礎的な病態の治療によって高脂血症は消散する可能性がある。慢性高脂血症が一部の猫に膵炎、インスリン耐性、糖尿病、アテローム性動脈硬化症を誘発させる可能性を示したエビデンスがある。

参考文献

- Adan Y, Shibata K, Sato M, et al. Effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999 ; 63 : 111 - 119.
- Alaupovic P, Furman RH, Falor WH, et al. Isolation and characterization of human chyle chylomicrons and lipoproteins. *Ann N Y Acad Sci* 1968 ; 149 : 791 - 807.
- Albers JJ, Chen CH, Lacko AG. Isolation, characterization, and assay of lecithin - cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol* 1986 ; 129 : 763 - 783.
- Alberts AW. HMG - CoA reductase inhibitors - the development. In : Stokes J & Mancini M, eds. *Atherosclerosis Review*. New York : Raven Press Ltd, 1988 ; 123 - 131.
- Assmann G, Menzel HJ. Apolipoprotein disorders. *Ric Clin Lab* 1982 ; 12 : 63 - 81.
- Backus RC, Ginzinger DG, Ashbourne Excoffon KJ, et al. Maternal expression of functional lipoprotein lipase and effects on body fat mass and body condition scores of mature cats with lipoprotein lipase deficiency. *Am J Vet Res* 2001 ; 62 : 264 - 269.
- Baer DM, Paulson RA. The effect of hyperlipidemia on therapeutic drug assays. *Ther Drug Monit* 1987 ; 9 : 72 - 77.
- Bauer JE, Verlander JW. Congenital lipoprotein lipase deficiency in hyperlipemic kitten siblings. *Vet Clin Pathol* 1984 ; 13 : 7 - 11.
- Bauer JE. Evaluation and dietary considerations in idiopathic hyperlipidemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995 ; 206 : 1684 - 1688.
- Bauer JE. Comparative lipid and lipoprotein metabolism. *Vet Clin Pathol* 1996 ; 25 : 49 - 56.
- Berg AL, Hansson P, Nilsson - Ehle P. Salt resistant lipase activity in human adrenal gland is increased in Cushing's disease. *J Intern Med* 1990 ; 228 : 257 - 260.
- Blanchard G, Paragon BM, Serougne C, et al. Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidosis in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2004 ; 88 : 73 - 87.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997 ; 46 : 3 - 10.
- Boretta FS, Breyer - Haube I, Kaspers B, et al. [Clinical, hematological, biochemical and endocrinological aspects of 32 dogs with hypothyroidism]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2003 ; 145 : 149 - 156, 158 - 149.
- Bossuyt X, Blanckaert N. Evaluation of interferences in rate and fixed - time nephelometric assays of specific serum proteins. *Clin Chem* 1999 ; 45 : 62 - 67.
- Brooks KD. Idiopathic hyperlipoproteinemia in a cat. *Companion Animal Practice* 1989 ; 19 : 5 - 9.
- Brown SA, Brown CA, Crowell WA, et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med* 2000 ; 135 : 275 - 286.
- Brun LD, Gagne C, Coulombe P, et al. Effects of dextrothyroxine on the pituitary - thyroid axis in hypercholesterolemic children and goitrous adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ; 51 : 1306 - 1310.
- Capurso A, Catapano AL, Mills GL, et al. Formation of HDL - like particles following chylomicron lipolysis. In : Catapano A, Salvio G, Vergani C, eds. *High - Density Lipoproteins : Physiopathological Aspects and Clinical Significance : Atherosclerosis Review*. New York : Raven Press, 1987 ; 19 - 38.
- Carrington SD. Lipid keratopathy in a cat. *J Small Anim Pract* 1983 ; 24 : 495 - 505.
- Castillo M, Amalik F, Linares A, et al. Fish oil reduces cholesterol and arachidonic acid levels in plasma and lipoproteins from hypercholesterolemic chicks. *Mol Cell Biochem* 2000 ; 210 : 121 - 130.
- Center SA, Baldwin BH, King JM, et al. Hematologic and biochemical abnormalities associated with induced extrahepatic bile duct obstruction in the cat. *Am J Vet Res* 1983 ; 44 : 1822 - 1829.
- Chanut F, Colle MA, Deschamps JY, et al. Systemic xanthomatosis associated with hyperchylomicronaemia in a cat. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005 ; 52 : 272 - 274.
- Chapman MJ. Comparative analysis of mammalian plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986 ; 128 : 70 - 143.
- Chmielewski M, Sucajty E, Swierczynski J, et al. Contribution of increased HMG - CoA reductase gene expression to hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure. *Mol Cell Biochem* 2003 ; 246 : 187 - 191.
- Christophersen B, Nordstoga K, Shen Y, et al. Lipoprotein lipase deficiency with pancreatitis in mink : biochemical characterization and pathology. *J Lipid Res* 1997 ; 38 : 837 - 846.
- Cobbaert C, Tricarico A. Different effect of Intralipid and triacylglycerol rich lipoproteins on the Kodak Ektachem serum cholesterol determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993 ; 31 : 107 - 109.
- Connor WE, DeFrancesco CA, Connor SL. N - 3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann N Y Acad Sci* 1993 ; 683 : 16 - 34.
- Cooper AD. The metabolism of chylomicron remnants by isolated perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1977 ; 488 : 464 - 474.
- D'Amico G. Lipid changes in the nephrotic syndrome : new insights into pathomechanisms and treatment. *Klin Wochenschr* 1991 ; 69 : 618 - 622.
- Danielsson B, Ekman R, Johansson BG, et al. Plasma lipoprotein changes in experimental cholestasis in the dog. *Clin Chim Acta* 1977 ; 80 : 157 - 170.
- Darras C, Brivet F, Chalas J, et al. Factitious acute hypercalcemia biological interference between calcium and lipids. *Intensive Care Med* 1992 ; 18 : 131 - 132.
- de Sain - van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA, et al. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 994 - 1001.
- Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, et al. Patients with nephrotic - range proteinuria have apolipoprotein C and E deficient VLDL. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1238 - 1246.
- Demacker PN, van Heijst PJ, Hak - Lemmers HL, et al. A study of the lipid transport system in the cat, *Felis domesticus*. *Atherosclerosis* 1987 ; 66 : 113 - 123.

- Diez M, Hornick JL, Baldwin P, et al. Influence of a blend of fructo - oligosaccharides and sugar beet fiber on nutrient digestibility and plasma metabolite concentrations in healthy beagles. *Am J Vet Res* 1997 ; 58 : 1238 - 1242.
- Dimski DS, Buffington CA, Johnson SE, et al. Serum lipoprotein concentrations and hepatic lesions in obese cats undergoing weight loss. *Am J Vet Res* 1992 ; 53 : 1259 - 1262.
- Dominguez - Munoz JE, Malfertheiner P, Ditschuneit HH, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol* 1991 ; 10 : 261 - 267.
- Ebara T, Okubo M, Horinishi A, et al. No evidence of accelerated atherosclerosis in a 66 - yr - old chylomicronemia patient homozygous for the nonsense mutation (Tyr61 - - >stop) in the lipoprotein lipase gene. *Atherosclerosis* 2001 ; 159 : 375 - 379.
- Feingold KR, Wilson DE, Wood LC, et al. Diabetes increases hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase protein and mRNA levels in the small intestine. *Metabolism* 1994 ; 43 : 450 - 454.
- Feldman EB, Russell BS, Chen R, et al. Dietary saturated fatty acid content affects lymph lipoproteins : studies in the rat. *J Lipid Res* 1983 ; 24 : 967 - 976.
- Fettman MJ, Stanton CA, Banks LL, et al. Effects of weight gain and loss on metabolic rate, glucose tolerance, and serum lipids in domestic cats. *Res Vet Sci* 1998 ; 64 : 11 - 16.
- Field FJ, Albright E, Mathur SN. The effect of hypothyroidism and thyroxine replacement on hepatic and intestinal HMG - CoA reductase and ACAT activities and biliary lipids in the rat. *Metabolism* 1986 ; 35 : 1085 - 1089.
- Foster SF, Church DB, Watson AD. Effects of phenobarbitone on serum biochemical tests in dogs. *Aust Vet J* 2000 ; 78 : 23 - 26.
- Garrib A, Griffiths W, Eldridge P, et al. Artificially low glycosylated haemoglobin in a patient with severe hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 394 - 395.
- Gebhard RL, Prigge WF. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. II. The chronic bile fistula model. *J Lipid Res* 1992 ; 33 : 1467 - 1473.
- Ginzinger DG, Lewis ME, Ma Y, et al. A mutation in the lipoprotein lipase gene is the molecular basis of chylomicronemia in a colony of domestic cats. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1257 - 1266.
- Ginzinger DG, Wilson JE, Redenbach D, et al. Diet - induced atherosclerosis in the domestic cat. *Lab Invest* 1997 ; 77 : 409 - 419.
- Ginzinger DG, Clee SM, Dallongeville J, et al. Lipid and lipoprotein analysis of cats with lipoprotein lipase deficiency. *Eur J Clin Invest* 1999 ; 29 : 17 - 26.
- Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG - CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res* 1984 ; 25 : 1450 - 1461.
- Grieshaber RL, McKeever PJ, Conroy JD. Spontaneous cutaneous (eruptive) xanthomatosis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991 ; 27 : 509 - 512.
- Groot PH, Jansen H, Van Tol A. Selective degradation of the high density lipoprotein - 2 subfraction by heparin - releasable liver lipase. *FEBS Lett* 1981 ; 129 : 269 - 272.
- Gunn - Moore DA, Watson TD, Dodkin SJ, et al. Transient hyperlipidaemia and anaemia in kittens. *Vet Rec* 1997 ; 140 : 355 - 359.
- Guyan PM, Uden S, Braganza JM. Heightened free radical activity in pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 1990 ; 8 : 347 - 354.
- Guyard - Dangremont V, Desrumaux C, Gambert P, et al. Phospholipid and cholesterol ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1998 ; 120 : 517 - 525.
- Hansen B, DiBartola SP, Chew DJ, et al. Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal failure fed two diets. *Am J Vet Res* 1992 ; 53 : 326 - 334.
- Hansson P, Nordin G, Nilsson - Ehle P. Influence of nutritional state on lipoprotein lipase activities in the hypothyroid rat. *Biochim Biophys Acta* 1983 ; 753 : 364 - 371.
- Harris WS, Connor WE, Illingworth DR et al. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990 ; 31 : 1549 - 1558.
- Hata Y, Shigematsu H, Tonomo Y, et al. Interference of an anesthetic preparation with plasma triglyceride determinations. *Jpn Circ J* 1978 ; 42 : 689 - 694.
- Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969 ; 15 : 117 - 154.
- Havel RJ. The formation of LDL : mechanisms and regulation. *J Lipid Res* 1984 ; 25 : 1570 - 1576.
- Hazzard WR, Kushwaha RS, Applebaum - Bowden D, et al. Chylomicron and very low - density lipoprotein apolipoprotein B metabolism : mechanism of the response to stanozolol in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984 ; 33 : 873 - 881.
- 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 Intern Med* 1993 ; 7 : 25 - 33.
- Hoening M, Wilkins C, Holson JC, et al. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. *Am J Vet Res* 2003 ; 64 : 299 - 303.
- Hoening M, McGoldrick JB, deBeer M, et al. Activity and tissue - specific expression of lipases and tumor - necrosis factor alpha in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol* 2006 ; 30 : 333 - 344.
- Holt PR. The roles of bile acids during the process of normal fat and cholesterol absorption. *Arch Intern Med* 1972 ; 130 : 574 - 583.
- Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Effects of fish oil and vitamin E on the antioxidant defense system in diet - induced hypercholesterolemic rabbits. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001 ; 66 : 99 - 108.
- Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, et al. Neurological manifestations of hypothyroidism : a retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 1994 ; 8 : 328 - 336.
- Johnstone AC, Jones BR, Thompson JC, et al. The pathology of an inherited hyperlipoproteinaemia of cats. *J Comp Pathol* 1990 ; 102 : 125 - 137.

参考文献

- Jones BR, Wallace A, Harding DR, et al. Occurrence of idiopathic, familial hyperchylomicronaemia in a cat. *Vet Rec* 1983; 112: 543 - 547.
- Jones BR, Johnstone AC, Cahill JI, et al. Peripheral neuropathy in cats with inherited primary hyperchylomicronaemia. *Vet Rec* 1986; 119: 268 - 272.
- Jones BR. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 493 - 499.
- Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, et al. Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 1986; 54: 479 - 498.
- Kes P, Reiner Z, Brunetta B. [Lipoprotein disorders in chronic kidney failure, nephrotic syndrome and dialysis]. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 372 - 377.
- Kostner GM, Knipping G, Groener JE, et al. The role of LCAT and cholesteryl ester transfer proteins for the HDL and LDL structure and metabolism. *Adv Exp Med Biol* 1987; 210: 79 - 86.
- Kovanen PT. Regulation of plasma cholesterol by hepatic low - density lipoprotein receptors. *Am Heart J* 1987; 113: 464 - 469.
- Kwong LK, Feingold KR, Peric - Golia L, et al. Intestinal and hepatic cholesterogenesis in hypercholesterolemic dyslipidemia of experimental diabetes in dogs. *Diabetes* 1991; 40: 1630 - 1639.
- Levy E, Thibault L, Turgeon J, et al. Beneficial effects of fish - oil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 922 - 929.
- Liang K, Vaziri ND. Gene expression of LDL receptor, HMG - CoA reductase, and cholesterol - 7 alpha - hydroxylase in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1381 - 1386.
- Liang K, Vaziri ND. Upregulation of acyl - CoA : cholesterol acyltransferase in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E676 - 681.
- Liu H, Labeur C, Xu CF, et al. Characterization of the lipid - binding properties and lipoprotein lipase inhibition of a novel apolipoprotein C - III variant Ala23Thr. *J Lipid Res* 2000; 41: 1760 - 1771.
- Liu SK, Tilley LP, Tappe JP, et al. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis : 21 cases (1970 - 1983) . *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 227 - 232.
- Lucena R, Moreno P, Perez - Rico A, et al. Effects of haemolysis, lipaemia and bilirubinaemia on an enzyme - linked immunosorbent assay for cortisol and free thyroxine in serum samples from dogs. *Vet J* 1998; 156: 127 - 131.
- Mahley RW and Weisgraber KH. Canine lipoproteins and atherosclerosis. I. Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs. *Circ Res* 1974; 35: 713 - 721.
- Mahley RW, Weisgraber KH and Innerarity T. Canine lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circ Res* 1974; 35: 722 - 733.
- Mahley RW, Hui DY, Innerarity TL, et al. Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 114 - 18.
- Manning PJ. Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet Res* 1979; 40: 820 - 828.
- Marsh JB. Lipoprotein metabolism in experimental nephrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 213: 178 - 186.
- Mills GL, Tylaur CE. The distribution and composition of serum lipoproteins in eighteen animals. *Comp Biochem Physiol B* 1971; 40: 489 - 501.
- Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV, et al. Triglyceride - induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase deficiency. *Diabetes* 1999; 48: 1258 - 1263.
- Miyada D, Tipper P, Jantsch D, et al. The effect of hyperlipidemia on Technicon SMAC measurements. *Clin Biochem* 1982; 15: 185 - 188.
- Moore LE, Biller DS, Olsen DE. Hyperadrenocorticism treated with metyrapone followed by bilateral adrenalectomy in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 691 - 694, 673.
- Mortensen A, Hansen BF, Hansen JF, et al. Comparison of the effects of fish oil and olive oil on blood lipids and aortic atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidaemic rabbits. *Br J Nutr* 1998; 80: 565 - 573.
- Muller DL, Saudek CD, Applebaum - Bowden D. Hepatic triglyceride lipase in diabetic dogs. *Metabolism* 1985; 34: 251 - 254.
- Ng PC, Lam CW, Fok TF, et al. Deceptive hyperbilirubinaemia in a newborn with familial lipoprotein lipase deficiency. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 314 - 316.
- Nilsson - Ehle P, Garfinkel AS, Schotz MC. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 667 - 693.
- Noel SP, Dupras R, Vezina C, et al. Comparison of very - low - density lipoproteins isolated from rat liver perfusate, rat serum and human plasma as acceptors for cholesteryl ester transfer. *Biochim Biophys Acta* 1984; 796: 277 - 284.
- Nordestgaard BG, Tybjaerg - Hansen A and Lewis B. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as determinants. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 6 - 18.
- Okumura T, Fujioka Y, Morimoto S, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function in hypertriglyceridemic subjects despite increased lipid oxidizability. *Am J Med Sci* 2002; 324: 247 - 253.
- Olbricht CJ. [Pathophysiology and therapy of lipid metabolism disorders in kidney diseases]. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 455 - 462.
- Peng L, Gao X, Jiang H, et al. Laboratory evaluation of the Sysmex SE - 9500 automated haematology analyser. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 237 - 242.
- Peritz LN, Brunzell JD, Harvey - Clarke C, et al. Characterization of a lipoprotein lipase class III type defect in hypertriglyceridemic cats. *Clin Invest Med* 1990; 13: 259 - 263.
- Portman RJ, Scott RC, 3rd, Rogers DD, et al. Decreased low - density lipoprotein receptor function and mRNA levels in lymphocytes from uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42: 1238 - 1246.

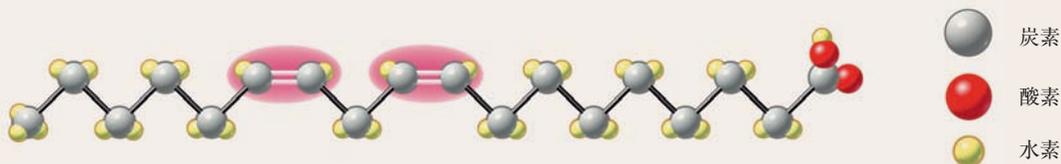
- Prentki M, Corkey BE. Are the beta - cell signaling molecules malonyl - CoA and cystolic long - chain acyl - CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes* 1996 ; 45 : 273 - 283.
- Puiggros C, Chacon P, Armadans LI, et al. Effects of oleic - rich and omega - 3 - rich diets on serum lipid pattern and lipid oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr* 2002 ; 21 : 79 - 87.
- Pykalisto O, Goldberg AP, Brunzell JD. Reversal of decreased human adipose tissue lipoprotein lipase and hypertriglyceridemia after treatment of hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 ; 43 : 591 - 600.
- Rebrin K, Steil GM, Getty L, et al. Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes* 1995 ; 44 : 1038 - 1045.
- Rogers WA, Donovan EF, Kociba GJ. Idiopathic hyperlipoproteinemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1975 ; 166 : 1087 - 1091.
- Rogers WA. Lipemia in the dog. *Vet Clin North Am* 1977 ; 7 : 637 - 647.
- Ross CJ, Twisk J, Bakker AC, et al. Correction of feline lipoprotein lipase deficiency with adeno - associated virus serotype 1 - mediated gene transfer of the lipoprotein lipase S447X beneficial mutation. *Hum Gene Ther* 2006 ; 17 : 487 - 499.
- Sane T, Taskinen MR. Does familial hypertriglyceridemia predispose to NIDDM? *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1494 - 1501.
- Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen - derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984 ; 200 : 405 - 413.
- Santamarina - Fojo S, Dugi KA. Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994 ; 5 : 117 - 125.
- Shapiro RJ. Impaired binding of low density lipoprotein to hepatic membranes from uremic guinea pigs. *Biochem Cell Biol* 1991 ; 69 : 544 - 550.
- Shearer GC, Kaysen GA. Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : S119 - 122.
- Shephard MD, Whiting MJ. Falsely low estimation of triglycerides in lipemic plasma by the enzymatic triglyceride method with modified Trinder's chromogen. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 325 - 329.
- Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989 ; 9 : I39 - 42.
- Sinclair AJ, McLean JG and Monger EA. Metabolism of linoleic acid in the cat. *Lipids* 1979 ; 14 : 932 - 936.
- Singer P, Berger I, Moritz V, et al. N - 6 and N - 3 PUFA in liver lipids, thromboxane formation and blood pressure from SHR during diets supplemented with evening primrose, sunflowerseed or fish oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990 ; 39 : 207 - 211.
- Smit MJ, Temmerman AM, Wolters H, et al. Dietary fish oil - induced changes in intrahepatic cholesterol transport and bile acid synthesis in rats. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 943 - 951.
- Sottiaux J. Atherosclerosis in a dog with diabetes mellitus. *J Small Anim Pract* 1999 ; 40 : 581 - 584.
- Steiner G, Poapst M, Davidson JK. Production of chylomicron - like lipoproteins from endogenous lipid by the intestine and liver of diabetic dogs. *Diabetes* 1975 ; 24 : 263 - 271.
- Steiner M, Khan AH, Holbert D, et al. A double - blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 64 : 866 - 870.
- Szolkiewicz M, Sucajty E, Chmielewski M, et al. Increased rate of cholesterologenesis - a possible cause of hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure in rats. *Horm Metab Res* 2002 ; 34 : 234 - 237.
- Takeuchi N. [Metabolic disorders of lipoproteins - influences of compositional changes of lipoproteins upon their metabolic behavior]. *Rinsho Byori* 1991 ; 39 : 565 - 573.
- Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, et al. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 57 : 619 - 626.
- Thiess S, Becskei C, Tomsa K, et al. Effects of high carbohydrate and high fat diet on plasma metabolite levels and on i.v. glucose tolerance test in intact and neutered male cats. *J Feline Med Surg* 2004 ; 6 : 207 - 218.
- Thompson JC, Johnstone AC, Jones BR, et al. The ultrastructural pathology of five lipoprotein lipase - deficient cats. *J Comp Pathol* 1989 ; 101 : 251 - 262.
- Thomson AB, Keelan M, Lam T, et al. Fish oil modifies effect of high cholesterol diet on intestinal absorption in diabetic rats. *Diabetes Res* 1993 ; 22 : 171 - 183.
- Turley SD, Dietschy JM. The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 2438 - 2446.
- Vaziri ND, Liang KH. Down - regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 887 - 893.
- Washio M, Okuda S, Ikeda M, et al. Hypercholesterolemia and the progression of the renal dysfunction in chronic renal failure patients. *J Epidemiol* 1996 ; 6 : 172 - 177.
- Watson TDG, Gaffrey D, Mooney CT, et al. Inherited hyperchylomicronaemia in the cat. Lipoprotein lipase function and gene structure. *J Small Anim Pract* 1992 ; 33 : 207 - 212.
- Weidmeyer CE, Solter PF. Validation of human haptoglobin immunoturbidimetric assay for detection of haptoglobin in equine and canine serum and plasma. *Vet Clin Pathol* 1996 ; 25 : 141 - 146.
- Westergaard H, Dietschy JM. The mechanism whereby bile acid micelles increase the rate of fatty acid and cholesterol uptake into the intestinal mucosal cell. *J Clin Invest* 1976 ; 58 : 97 - 108.
- Wilson DE, Chan IF, Elstad NL, et al. Apolipoprotein E - containing lipoproteins and lipoprotein remnants in experimental canine diabetes. *Diabetes* 1986 ; 35 : 933 - 942.

長鎖 ω 3脂肪酸 (EPA/DHA)

ω 3脂肪酸は多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の1つの系統である。前駆体は α リノレン酸 (C18 : 3, n-3) であり、その化学構造は別の主要な系統である ω 6脂肪酸の前駆体、リノール酸 (C18 : 2, n-6) と異なる。リノール酸は猫の必須脂肪酸であり、その要求量を満たすには食事からの摂取に依存しなくてはならない。ドコサヘキサエン酸 (DHA) を除き、 ω 3系脂肪酸は必

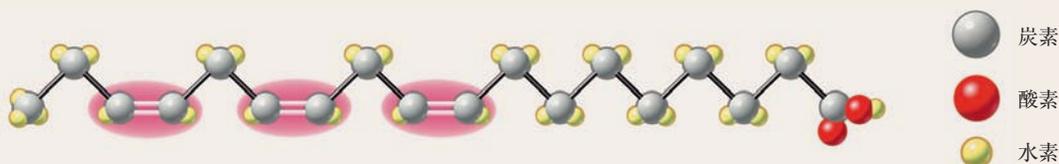
須とは考えられていない。それは、猫はこれらを含まない食物でも生存することができるからである。しかし、これらを食事を含むことによって健康に対して有益になり得ることも考えられる。

リノール酸 C18 : 2 (n-6) (ω 6脂肪酸系)



ω 6脂肪酸は ω 炭素から数えて6番目と7番目の炭素原子の間に1つめの二重結合があるのが特徴である。(ω 炭素はカルボキシル基の反対側に位置する)

α リノレン酸 C18 : 3 (n-3) (ω 3脂肪酸系)



ω 3脂肪酸では、1つめの二重結合が3番目と4番目の炭素原子の間にある。

不飽和脂肪酸の代謝

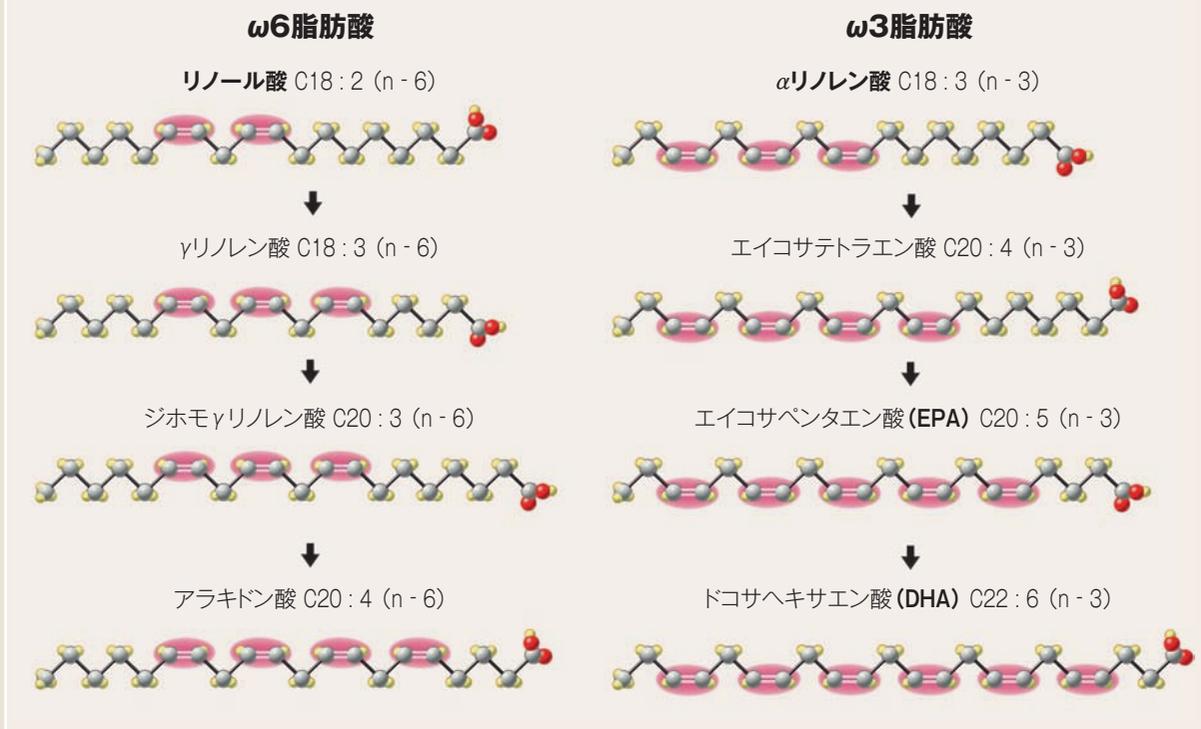
長鎖脂肪酸の合成は肝臓の酵素 (エロンガーゼとデサチュラーゼ) によって惹起され、これが炭素原子と不飽和二重結合を加える。これらは ω 3と ω 6脂肪酸の合成に共に関わり、これは2つの系統で競合が起こることの理由を説明している。

猫では、最初に不飽和化を行う Δ 6デサチュラーゼという酵素の活性レベルが非常に低い (Sinclair et al, 1979 ; Pawlosky

et al, 1994)。

- ω 6脂肪酸系では、 Δ 6デサチュラーゼによって非常に少量のアラキドン酸が産生される。食事から摂取しなくても健康な成猫ではその要求量をなんとかまかなうことができるが、妊娠中の雌猫では生存可能な子猫を殆ど産めないのと、共食いの割合が高くなるようであり (Morris, 2004)、そのため猫では、犬とは異なりアラキドン酸が必須と考えられる。

肝臓における長鎖 ω 3、 ω 6脂肪酸の合成



▪ α リノレン酸 (ω 3) から得られる ω 3 脂肪酸の量は非常に少なく、また、 ω 6 相同体 (C22:5) からの相互変換を担う酵素活性は、猫では脳内では見つかっていない (Pawlosky et al, 1994)。そのため、EPA/DHA は、予め食事中に生成された形で供給する必要がある。

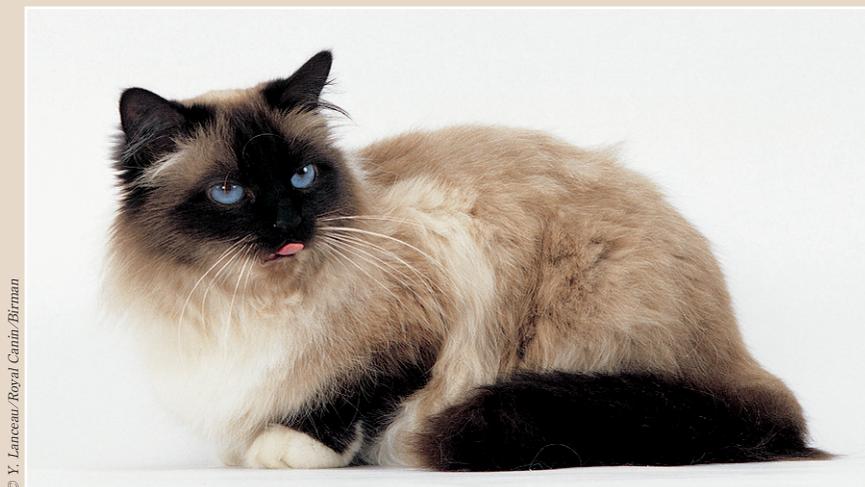
ω 3脂肪酸の供給源

大豆油や特に亜麻仁油などの植物油には非常に多量の α リノレン酸が含まれている。それとは対照的に、EPA と DHA を摂取できる唯一の供給源は海産物由来の油である。

海産物に由来する PUFA は魚の餌となる植物性プランクトンや微細藻類の葉緑体で合成される。食物連鎖でそれらの上位に位置する魚は ω 3 PUFA を取り込み、代謝によって 20~22 の炭素原子を含む脂肪酸になるまでそれらを変換する。EPA と DHA は特に魚の脂肪組織で濃縮される。魚油 (特にサケ、サバ、カタクチイワシ、オヒョウ、ニシンといった寒冷海域の魚) は 30% 以上の EPA/DHA を含んでいる可能性がある。

油脂による ω 3脂肪酸含有量の比較

ω 3脂肪酸 (% DMB)	大豆油	亜麻仁油	魚油
α リノレン酸	6	51	< 1
EPA + DHA	-	-	17 ~ 34



© Y. Lancelotti/Royal Canin/Birman

肉食に適応した猫の代謝は、犬とは異なる必須脂肪酸の特殊な要求を示す。

キーポイント

高脂血症における栄養学的管理

1 - 猫に低脂肪食を与える

<30g/1000kcalまたは 4000kcal/kg のフードで10%未満の脂肪

- 肥満の場合はコレステロール濃度を低下させるために体重減少を指示する。
- ボディコンディションが最適であれば、不必要な体重減少を避けるため、低脂肪食には維持用フードに相当するカロリーを含ませる必要があるかもしれない。

2 - 高脂血症のコントロールにおいて低脂肪食が適さない場合、長鎖 ω 3脂肪酸であるEPAとDHAを豊富に含む魚油(10~200mg/kg)によって血清脂質濃度を低下できる。

3 - 不飽和脂肪酸(ω 3)を大量に添加すると脂質膜の酸化するリスクが高まる。生物学的抗酸化剤(例：ビタミンE、ビタミンC、 β カロテン)の投与によって酸化反応を抑えることができる。

参考文献

Morris JG. Do cats need arachidonic acid in the diet for reproduction? *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2004 ; 88 : 3 - 4.

Pawlosky R, Barnes A, Salem N Jr. Essential fatty acid metabolism in the feline : relationship between liver and brain production of long - chain polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1994 ; 35 : 2032 - 2040.

Sinclair AJ, McLean JG, Monger EA. Metabolism of linoleic acid in the cat. *Lipids* 1979 ; 14 : 932 - 936.

