

# 肝疾患の犬における栄養学



## Carolien RUTGERS

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

Carolienはユトレヒト州立大学を卒業してからペンシルバニア大学でインターンシップを終了し、オハイオ州立大学にて研修医および修士過程を完了した。その間には、小動物の紹介病院に勤務していた。1985年にリバプール大学の小動物内科学講師となり、その後1990年には王立獣医大学に移り、そこで後に上級講師となった。彼女は現在コンサルタントとして独立している。Carolienは100を超える論文や章を執筆発表しており、英国および諸国で広く講演を行っている。彼女の研究課題は、胃腸病学と肝疾患である。彼女はアメリカ獣医内科学協会 (ACVIM) 専門医、ヨーロッパ獣医内科学協会-コンパニオアニマル (ECVIM-CA) の財団専門医、小動物医療のRCVS専門医である。CarolienはECVIM-CAの財団役員メンバーを勤めており、またRCVS小動物内科および外科の役員メンバーであり、更にそれら両方の専門医認定官である。



## Vincent BIORGE

DVM, PhD, Dipl ACVN, Dipl ECVN

Vincent Biourgeはリエージュ大学獣医学部(ベルギー)を1985年に卒業した。そこでは助教として栄養学講座に2年間残り、その後臨床栄養学の博士/レジデントとして、ペンシルバニア大学獣医病院(フィラデルフィア, USA)へ、更にカリフォルニア大学獣医教育病院(デイビス, USA)へと移動した。1993年にカリフォルニア大学から栄養学のPhDを授与され、アメリカ獣医栄養学協会 (ACVN) の専門医となった。1994年に、科学的コミュニケーションおよび栄養学者の主任としてAimargues (フランス) のロイヤルカナンのリサーチセンターに着任した。1999以来、ロイヤルカナンの栄養学的リサーチプログラムの管理を担当している。Dr. Biourgeは30を超える論文を発表しており、またInternational Veterinary Medicine and Nutrition meetingにゲスト講師として出席するだけでなく定期的に科学論文を提出している。彼はまたEuropean College of Veterinary Comparative Nutrition (ECVN) の専門医でもある。

**肝臓**は、多くの複合した機能を持つが、それは肝疾患で生じ得る病態生理学的異常の多様性によっても反映されている。しかし肝臓には莫大な予備能力と優れた再生能力があるため、臨床症状は進行性疾患によってこの予備能力が使い果たされた時にのみ現れる。

肝臓はほぼ全ての栄養素の消化、吸収、代謝、および貯蔵にとって必要不可欠である(表1)。そのため、肝疾患では栄養失調になることが多く、また栄養欠乏が肝疾患を更に悪化させることもある(Center, 1999b; Laflamme, 1999)。犬の肝疾患の管理には栄養学的サポートが要となる。つまり、栄養状態を維持することが絶対重要なのである。

急性肝疾患の治療は主に、肝臓の再生をサポートすることが目的になる。肝臓が重致命的な損傷を一度だけ受けたのであれば、患者は完全に回復する可能性が高い。

慢性の肝疾患で重要なのは、肝臓に残されている限られた代謝能力を支え、合併症を最小限に抑え、例えば酸化反応を縮小するなど肝疾患の進行を防止することである。栄養失調、腹水、肝性脳症(HE)の管理に対して早期からの栄養学的介入は特に重要であり、これによって病的状態や死亡率を低減することが可能である。

表1 - 主な肝胆管系の機能

タンパク質の代謝	アルブミン、急性期タンパク質、凝固因子の合成 アミノ酸代謝の調節 アンモニアの解毒と尿素の合成
炭水化物の代謝	グリコーゲンの代謝と貯蔵 グルコースホメオスタシス 糖新生
脂質の代謝	トリグリセリド、リン脂質、コレステロールの合成 脂質の酸化とケトンの産生 リポタンパク質の合成 コレステロールと胆汁酸の排出
ビタミンの代謝	ビタミンBと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
ホルモン代謝	ポリペプチドおよびステロイドホルモンの分解
貯蔵機能	ビタミン類、脂肪、グリコーゲン、銅、鉄、亜鉛
消化機能	胆汁酸の合成と腸肝循環 脂質の消化と吸収 ビタミンA、D、E、Kの吸収
解毒と排泄	アンモニア、薬剤、毒素

## 1-肝疾患の診断

### ▶ 病歴と臨床症状

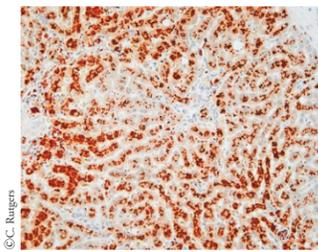
肝疾患の犬の組織学的所見はしばしばあいまいかつ非特異的であり、肝疾患が進行するまで徴候が明らかになることは殆どない。臨床症状の発生は急性かもしれないが、これは、何週間あるいは何ヶ月もかけて進行した肝疾患の最終的な結末として現れている可能性がある。

身体検査所見は多種多様で非特異的であることが多い。黄疸、肝臓サイズの異常、腹水などは最も肝疾患を疑わせる所見であるが、これらは肝臓とは無関係の別の疾患でも認められることがある。肝疾患に特異的な唯一の症状は無胆汁(灰色)便であり、これは肝外胆管の完全閉塞で認められることがある(表2)。

表2 - 肝疾患の臨床所見

初期症状	食欲不振 体重減少 沈うつ 嘔吐 下痢 多飲/多尿
重度の肝機能障害	黄疸 腹水 肝性脳症 凝固不全(採血時あるいは肝臓のバイオプシー時の過剰な出血、メレナ)
主胆管の閉塞症	無胆汁(灰色)便*

\*肝疾患に特異的だが、殆ど認められることはない。



慢性肝炎のペドリントンテリアから採取した肝臓のバイオプシー。過剰な銅の蓄積が認められる(ロダニン染色:銅顆粒が黒色に認められる)。



進行した慢性肝炎のドーベルマン・ピンシャーに認められた黄疸

▶ 鑑別診断

■ 黄疸

これは肝疾患に一般的な症状ではなく、疾患が重度であることを意味する。しかし黄疸は溶血あるいは肝後性(急性膵炎でよく認められるような総胆管の圧迫、腫瘍や胆石症による閉塞症など)でも生じることがある(Leveille-Webster, 2000)。

■ 肝臓サイズの変化

犬では多くの慢性肝疾患で肝臓のサイズが縮小するが、急性疾患の原因でもサイズが小さく変化することがある。肝臓の腫大はまれであるが、肝の腫瘍やうっ血、また代謝性疾患の二次的な影響により生じることがある(例:副腎皮質機能亢進症)。

■ 腹水

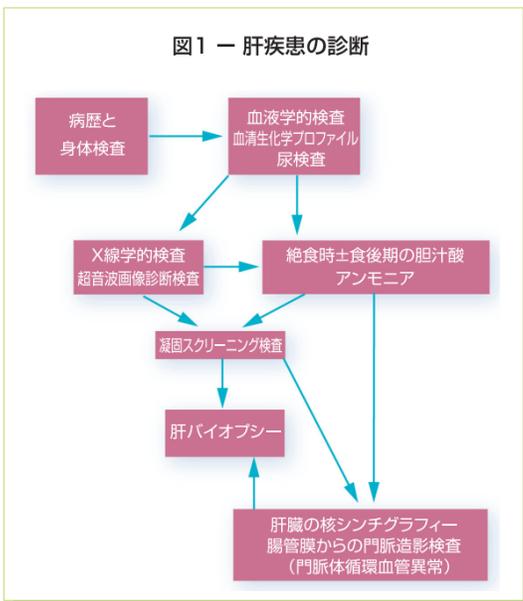
重度の慢性肝疾患の犬にはよく発生し、その大半が門脈高血圧症によるものである。この腹水は、うっ血性心不全や腫瘍でも認められるものと同様、変性した漏出液である。タンパク喪失性腸疾患やネフロパシーで認められる漏出液や、腹膜炎で生じる滲出液、出血、胆道系や尿路系の破裂などと鑑別する必要がある。

▶ ラボラトリー検査

肝疾患の検出、重症度の評価、進行のモニターには、ラボラトリー検査が必須である。しかしこれらの検査は特異的な疾患を検出できるものではなく、また肝臓以外の疾患の影響を受けてしまうこともある。ベースラインとしての検査(血液学的検査、血清生化学検査、尿検査)は他の異常を見つけるだけでなく、肝疾患の明らかな徴候を探索するためにも、初回スクリーニングとして有用である(図1)。

血清胆汁酸分析は感受性の高い特異的な肝機能の指標であり、無症状の肝疾患や門脈体循環シャントの診断に有用である。絶食時の血清アンモニア濃度の測定によって肝性脳症の存在を証明できることがある。凝固試験は出血傾向のある動物やバイオプシー(盲目的バイオプシー、超音波ガイド下でのバイオプシー、外科手術によるバイオプシー)あるいは門脈体循環シャントが疑われる場合の腸管門脈造影の前に適応される。

図1 - 肝疾患の診断



▶ 画像診断検査法

腹部単純X線検査では肝臓のサイズと形に関する情報が得られるが、超音波画像診断検査からは、肝実質、胆管、血管に関するより特異的な情報が得られる。外科的な腸管門脈造影検査では血管の異常を観察できる。肝臓の核シンチグラフィ検査は非侵襲性であるが、特殊な機器と放射性トレーサーの利用が必要となる。

▶ バイオプシー

肝機能検査や肝臓サイズ異常の原因を明確にするため、あるいは原発性疾患と二次性疾患を鑑別するため、また肝臓内の銅濃度を測定するために、肝組織の組織学的検査が必要になることは多い。これはまた、進行の程度や治療への反応をモニターするために、非侵襲的な検査では不十分な場合にも行われることがある。

2-疫学

▶ 原因

■ 非感染性炎症性肝疾患

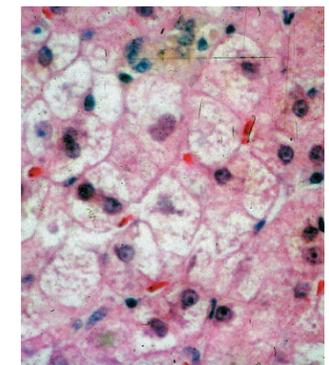
これは犬の肝疾患で最も多く認められる代表的な形態の1つである(表3)(Center, 1996a; Watson, 2004)。肝臓には非常に活発な細網内皮系が存在し、消化管から門脈を経由して輸送されてくる物質のブロックに重要な役割を果たしている。肝臓はまた内因性および外因性の毒素や薬剤に対しても感受性がある。何らかの物質によって肝臓の損傷が生じた後に、免疫介在性のメカニズムによって炎症が更に持続することがある(Center, 1999b)。原発性の自己免疫性肝炎はヒトでは重要な疾患であるが、犬に存在するという決定的な証明はなされていない。

■ 感染性炎症性肝疾患

ヒトと異なり、犬ではウイルス性の原因はさほど重要ではない。しかし“非定型な”レプトスピラ症(即ち、通常のワクチン接種ではカバーできていないもの)による感染は、慢性肝炎の原因として過去に推測されていたよりも重要度が増していると考えられる(Adamus et al, 1997; Bishop et al, 1979)。

■ 非炎症性肝疾患

空胞性肝障害とは、肝細胞の細胞質空胞変性を伴う非炎症性肝疾患を説明するために使われる漠然とした用語である(Cullen, 2001)。空胞形成は一般に肝臓の損傷に対する非特異的の反応であり、犬では過剰なグルココルチコイド(内因性あるいは外因性)が主な原因である。



ステロイド性肝症

臨床的に重要なのは、先天性の門脈体循環シャントや門脈の低形成(例:微細血管の異形成や若年性線維性肝疾患)のように血管異常に関連した肝疾患である。腫瘍はそれよりも少なく、通常は二次的なものである。

表3 - 犬の肝胆管疾患

炎症性肝疾患	非炎症性肝疾患	胆管疾患
<b>非感染性</b> 慢性肝炎* 肝硬変/肝線維症* 中毒性および薬剤誘導性*	<b>空胞性肝障害</b> 変性性/蓄積 グルココルチコイド療法* 糖尿病 肝皮症候群 慢性疾患*	<b>先天性嚢胞性疾患</b> 胆汁うっ滞 -肝内性(肝細胞疾患から二次的に生じたもの)* -肝外性(胆石症、腫瘍、あるいは膵臓疾患による圧迫などが原因で生じた胆管の閉塞症*) 胆管炎/胆嚢炎
<b>感染性</b> 細菌性(レプトスピラ症、膿瘍、胆管炎) ウイルス性(犬伝染性肝炎)	<b>門脈血管異常</b> 門脈血管異常 先天性の門脈体循環シャント* 門脈の形成不全(微細血管の異形成や若年性線維性肝疾患などが含まれる)* 小葉解離性肝炎 肝内動静脈瘻 腫瘍(原発性あるいは転移性*)	

\*犬で多くみられる疾患

表4 - 肝疾患の品種素因
<b>銅関連性肝疾患</b> ベドリントンテリア* ウェストハイランド・ホワイトテリア スカイテリア ダルメシアン ドーベルマン・ピンシャー
<b>慢性肝炎</b> コッカーズパニエル ドーベルマン・ピンシャー ラブラドルレトリバー スタンダード・プードル
<b>先天性門脈体循環シャント</b> アイリッシュ・ウルフハウンド* ケアンテリア* ヨークシャーテリア* マルチーズ

\*遺伝性が証明されている品種



ドーベルマン・ピンシャーの慢性肝炎は、肝臓内の銅と鉄の濃度増加に関連している。これらはベドリントンテリアとは異なる遺伝的基礎によるもので、胆管への銅排泄の減少が原因となっている (Spee et al, 2005)。

### ▶ 素因と危険因子

#### ■ 慢性肝炎

犬の慢性肝炎の原因は通常、不明である。しかし一部の犬種は他の犬種よりも慢性肝炎を生じやすい傾向がある (表4)。家族性素因がベドリントンテリア、ウェストハイランド・ホワイトテリア、スカイテリア、ドーベルマン・ピンシャー、コッカーズパニエル、ラブラドルレトリバーで記載されている (Johnson, 2000)。慢性肝炎の発生率が特定の犬種で多いことは、遺伝的な基礎が存在する可能性を示唆している。

現在遺伝的欠損が明らかになっているのは、ベドリントンテリアの銅蓄積性肝疾患のみである (Johnson et al, 1980)。この犬種では、銅蓄積性肝疾患が常染色体劣性遺伝する。

肝臓への銅の蓄積は、胆汁中への銅排泄に関する遺伝的な代謝欠損が原因である。肝臓の銅濃度の上昇から肝細胞の損傷、慢性肝炎、および肝硬変を生じる (Twedt et al, 1979)。遺伝的欠損は最初にDNAのマイクロサテライトマーカーによって証明された (Yusbasiyan-Gurkan et al, 1997; Holmes et al, 1998; Rothuizen et al, 1999)。しかし近年では、異常な銅中毒遺伝子の部位が検出されている (van De Sluijs et al, 2002)。今でも診断のためにはバイオプシーと肝の銅容量の決定が必要ではあるが、現在では罹患およびキャリアのベドリントンテリアの診断にDNAマイクロサテライトマーカーが利用できる。この検査法の精度は100%ではない (遺伝子組み換え法であるため) が、この疾患の発生率を減少させるためにブリーダーが実施しやすい方法を提供している。

肝細胞内への銅の蓄積が肝疾患の原因であるのか、あるいは銅の胆汁排泄が減少した結果によるものなのかを確定することは困難な場合がある (Rolfe & Twedt, 1995; Thornburg, 2000)。肝疾患を伴う銅の蓄積は、特にドーベルマン・ピンシャー、ダルメシアン、ウェストハイランド・ホワイトテリア、スカイテリアで証明されている (Rolfe & Twedt, 1995)。これらの犬種における遺伝様式はいまだ不明である (Rolfe & Twedt, 1995; Webb et al, 2002)。コッカーズパニエルの慢性肝炎はしばしば銅の蓄積を伴っている (Johnson, 2000)。若齢のダルメシアンで記述されている銅貯蔵性の肝障害は、ベドリントンテリアの疾患と幾つか共通点を有している可能性はあるが、これに関しては更に調査を重ねる必要がある (Webb et al, 2002)。

#### ■ 門脈血管の異常

先天性の肝内門脈体循環シャントの発生は大型犬種の方が多い。アイリッシュウルフ・ハウンドではこの疾患の常染色体劣性遺伝が証明されている (Rothuizen et al, 2001)。一方で多くの先天性肝外シャントは小型犬に発生している。これらは、ケアンテリアでは多遺伝子的な形質により遺伝し (Rothuizen et al, 2001)、ヨークシャーテリアでも遺伝している可能性がある (Tobias, 2003; Tobias & Rohrbach, 2003)。

門脈形成不全 (微小血管の異形成) は小型犬種の方が多く発生している (Van den Ingh et al, 1995)。ヨークシャーテリアとケアンテリアは共に、微小血管の異形成と同様、先天性門脈体循環シャントの素因犬種である。

#### ■ 薬剤

特定の治療用薬剤は急性あるいは慢性肝疾患の発生における危険因子になることがある。慢性肝炎との関連が最も多い薬剤は、抗痙攣剤 (プリドミン、フェノバルビタール、フェニトイン)、およびジエチルカルバマジン、オキシベンダゾールである。カルプロフェン、メベンダゾール、および強化スルホンアミド (トリメプリームスルファジアジン) など数種の薬剤では、急性毒性障害が報告されている (Hooser, 2000; Trepanier et al, 2003)。更に、過剰なグルココルチコイドは、外因性であっても副腎皮質機能亢進症のような内因性のものであっても、しばしば典型的な空胞性肝障害を生じる (ステロイド性肝障害)。

## 3-生理病理学

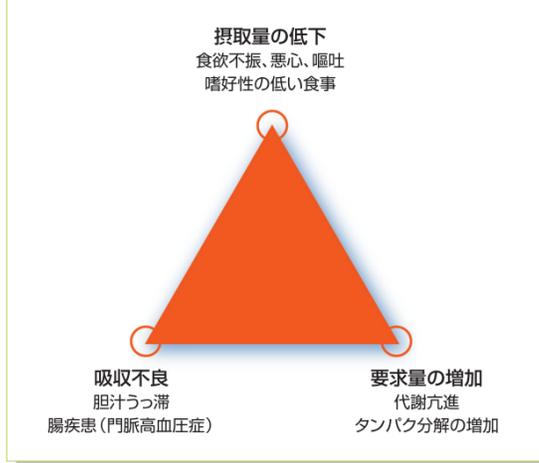
肝細胞機能不全は複数の代謝障害を生じる可能性があり、これは栄養失調によって更に悪化する。

肝細胞機能不全は、栄養素の利用状態を変化させる多数の代謝障害に関連している (表5)。タンパク質、炭水化物、脂肪の代謝における変化は、神経内分泌メディエーターによる影響を反映しており、これは特に絶食状態で著しい。肝臓による分解が減少するためにグルカゴンとインスリンの血清中濃度は上昇し、高グルカゴン血症の影響が優勢となる。これにより肝臓のグリコーゲン貯蔵はより急速に枯渇していき、その結果糖新生にアミノ酸を供給することになり、早過ぎる段階でのタンパク異化が起こる。絶食時における多くの症例は、末梢でグルコースの酸化減少と糖新生の増加によって代償性に低血糖症を防いでいる。末梢の脂肪分解も促進されて、エネルギー産生のための脂肪酸を作り出す (Marks et al, 1994)。このため、慢性肝疾患の犬で食物摂取の不十分な期間が長く続くと、進行性の脂肪および筋の喪失を生じる。これが肝疾患で栄養失調が多く認められる理由の1つになっている (図2)。

表5 - 肝疾患による栄養学的な影響

基質	臨床的な影響
<b>炭水化物代謝</b> 肝臓のグリコーゲン貯蔵の減少 糖新生の増加 グルコース不耐性とインスリン耐性	低血糖症 (急性肝疾患) 筋肉の消耗、栄養失調 高血糖症 (肝疾患末期)
<b>脂肪代謝</b> 脂肪分解の増加 胆汁酸排出の減少	栄養失調 脂肪と脂溶性ビタミン類の吸収不良 脂肪便 凝固障害
<b>タンパク質代謝</b> 異化の増加 末梢でのBCAA利用の増強 尿素サイクルへの悪影響 アルブミン合成の減少 凝固因子合成の減少	栄養失調、肝性脳症 肝性脳症の一因 肝性脳症 低アルブミン血症 凝固障害
<b>ビタミン代謝</b> 貯蔵の減少 ビタミンA、D、E、Kの吸収減少 (胆汁うっ滞)	酸化損傷 (ビタミンE) 凝固障害 (ビタミンK)
<b>ミネラルと微量元素</b> 肝臓内の銅濃度の増加 (銅による肝毒性)	酸化的損傷、肝炎 亜鉛濃度の減少 酸化保護作用の減弱
<b>解毒と排出</b> ビリルビンの排出減少 解毒の減少 (薬剤、アンモニア)	黄疸 肝性脳症

図2 一 肝疾患における栄養失調の病因



肝臓には巨大な予備機能があるため、たとえ大きな損傷を受けても長時間にわたってホメオスタシスを維持し、異変を最小限度に抑えることができる。明らかな代謝の変化や肝機能不全の症状は、疾患が進行していることを意味することが多い。

▶ 炭水化物、脂肪、およびタンパク質の代謝

**炭水化物** - 肝臓は主なグルコース貯蔵臓器 (グリコーゲンとして) であることから、血中グルコース濃度を維持する役割を担っており、絶食期間中には (糖源分解によって) グルコースを提供する。肝疾患になると肝臓でのグリコーゲン貯蔵がより急速に枯渇するため、必要なグルコースは筋肉タンパク質のアミノ酸を異化することによって供給する。これが原因で筋肉の消耗と窒素負荷の増加を生じ、高アンモニア血症と肝性脳症を増悪させる可能性がある (Bauer, 1996)。絶食時の低血糖症は、グリコーゲン貯蔵と糖新生の欠乏により重篤な急性

肝疾患や門脈体循環シャントの患者に生じることがある。一方、肝硬変の場合は、肝臓によるグルココルチコステロイドのクリアランスが低下するため、軽度の高血糖を生じる場合がある。

**脂質** - 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、エネルギー産生に必要な脂肪酸を作り出すために末梢での脂肪分解が増加し、その結果、脂肪は枯渇するが、肝臓の脂肪酸酸化速度は増加する (Bauer, 1996)。

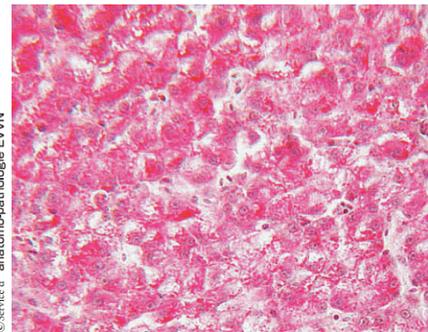
肝臓は、胆汁酸の合成と胆汁分泌を通じて脂質および脂溶性ビタミン類 (A、D、E、K) の消化と吸収に重要な役割を果たしている。それにも関わらず肝疾患で脂肪の吸収不良が生じることは少ない。これは、数種類の食物トリグリセリドは胆汁酸が全く存在しない状況下でも吸収されることが可能なためである (Gallagher et al, 1965)。

重度の胆汁うっ滞性肝疾患では、利用できる腸管胆汁酸が減少することから、脂肪、脂溶性ビタミン類、数種のミネラルの吸収不良を生じることがある。肝臓は唯一のコレステロール合成部位である。急性肝不全と門脈体循環シャントでは低コレステロール血症を生じることがあり、一方で閉塞性黄疸では高コレステロール血症が認められる。

**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いる。肝臓は殆どのアミノ酸の血中濃度をコントロールしている。例外は分枝鎖アミノ酸 (BCAA) であり、これらは骨格筋によって調節されている。肝臓は循環血漿タンパクの大部分を合成しており、またアルブミンを合成する唯一の部位である。

アルブミンの合成は相対的に優先されている。低アルブミン血症は疾患が慢性化するまで発現せず、栄養失調によって悪化する。

肝臓は更に大部分の凝固因子の合成も行っている。肝不全で合成が障害されると、凝固時間の延長 (↑PT, ↑PTT) を生じることがあるが、これは因子が正常の30%未満にまで減少した場合のみに発現する。しかし肝疾患に関連した最も多い凝固障害は播種性血管内凝固 (DIC) であり、出血が自然発生した場合に原因として最も可能性の高いのはDICである (Center, 1999b)。慢性の胆道閉塞症によるビタミンKの吸収低下も凝固時間を延長させることがあるが、これらはビタミンK1の非経口的な投与で改善することができる。



肝臓内に貯蔵されるグリコーゲンの顕微鏡写真 (PSA×40)

©Science of anatomy-pathologie EVVN

急性疾患では、宿主防御タンパク質合成の要求を満たすために、骨格筋やその他の組織の機能的タンパク質が異化される。慢性肝疾患の場合には、異化状態の病因は多因子性である (Mizock, 1999)。肝疾患になると、芳香族アミノ酸 (AAA) の血漿濃度は、末梢での放出増加と肝クリアランスの減少により上昇するが、BCAAはエネルギー源として筋肉の利用が増強されるために血漿中の値は低下する。このAAAとBCAAの不均衡が肝性脳症の病理発生に関係していると考えられているが、その意義については現在疑問視されている (Mizock, 1999)。

L-カルニチンは、細胞質からミトコンドリア内への長鎖脂肪酸の輸送に必須な補因子である (図3)。肝臓は全身のL-カルニチンホメオスタシスが行われる主役の臓器であり、慢性肝疾患ではL-カルニチン代謝が多く形で障害される可能性がある。肝疾患によるL-カルニチン欠乏症は、カルニチンやその前駆体の摂取不足、肝臓での合成の減少、ターンオーバーの増加などが原因で生じると考えられている (Krahenbuhl & Reichen, 1997)。実験動物では、L-カルニチンの添加はアンモニア誘導性の肝性脳症の発現に対して保護的な効果があり (Therrien et al, 1997)、また猫の肝リビドーシスの発現に対して保護的であると考えられている (Twedt, 2004) が、犬に対する有用性はまだ立証されていない。

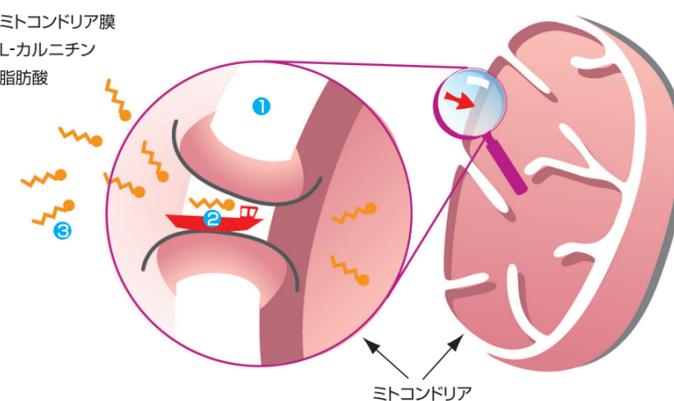
▶ 微量栄養素の代謝

■ ビタミン類

肝臓は多くのビタミン類を貯蔵し、それらを代謝的に活性化型へと変換する。このため肝疾患では肝臓内に貯蔵されるビタミン類 (例: ビタミンB群) の欠乏症が生じる。肝細胞の再生のためにビタミン要求量の増加、ビタミン代謝活性の減少および尿中喪失の増加が起こるため、ビタミン欠乏症は更に悪化する。ビタミンB群欠乏症は肝疾患のヒトには一般的に認められるものであり、おそらく犬でも発生すると考えられる。

犬はビタミンCを合成できるが貯蔵はできない。ビタミンCの合成は肝疾患の影響を受けることがある (Center, 1996a)。

図3 一 L-カルニチンの作用機序



L-カルニチンはミトコンドリア膜を通過する長鎖脂肪酸の運搬に必要な酵素鎖に組み込まれている。

これによって脂肪酸がミトコンドリア内に輸送される。欠乏症例では輸送システムが損なわれ、エネルギー産生が障害される。

胆汁酸の腸肝循環あるいは脂肪吸収を阻害するなどのような疾患でも、脂溶性ビタミンであるA、D、E、Kの欠乏症を生じることがある。ビタミンEとKの欠乏症が最も重要である。ビタミンEは重要な抗酸化物質であり、リポタンパク質や細胞膜を脂質過酸化反応から保護している。更に慢性肝疾患時にはビタミンE欠乏症が多く認められ(Sokol, 1994)、酸化ストレスへの感受性が増加し、それによって現行の肝傷害を持続させる。ビタミンK欠乏症は急速に発現し、また血液凝固時間の測定で容易に検出できるため、犬で最もよく認められる(Leveille-Webster, 2000)。

■ ミネラルと微量元素

鉄、亜鉛、銅は肝臓で貯蔵される主な微量元素である。鉄と銅は共に高濃度になると肝毒性となる可能性はあるが、犬で潜在的に肝毒性があると考えられているのは銅だけである。

肝臓は吸収された銅の殆どを取り込んで、胆道からの排出を調整しながら保存量を調節しているため、銅のホメオスタシス管理において中心的役割をもつ。原発性の銅代謝障害や、長期的な胆汁うっ滞に伴う二次的な銅排出低下などにより、肝臓内に銅が蓄積すると考えられる(Thornburg, 2000)。原発性銅貯蔵病の犬では肝臓の損傷や胆汁うっ滞が発現する前に肝臓への銅蓄積が生じる。ペドリンテリアでは、肝臓への過剰な銅の蓄積が原因で、ミトコンドリアの損傷、各種の活性酸素種やフリーラジカルの産生、肝細胞損傷などが認められている(Sokol et al, 1994)。

亜鉛は多くの生物学的プロセスに必要な補因子である。抗酸化作用や抗線維化特性を持ち、また尿素生成を促進する(Dhawan & Goel, 1995; Marchesini et al, 1996)。

マンガンは抗酸化特性を持つ別の微量元素であり、肝硬変では欠乏することがある。

亜鉛欠乏症は慢性肝疾患に多い。その原因は、食物摂取不良、腸管吸収の減少、尿中への喪失の増加などである。亜鉛欠乏症は酸化ストレスへの抵抗性を低下させ、尿素サイクル内でのアンモニアの解毒を減少させるので、肝性脳症を進行させる。

■ 抗酸化物質

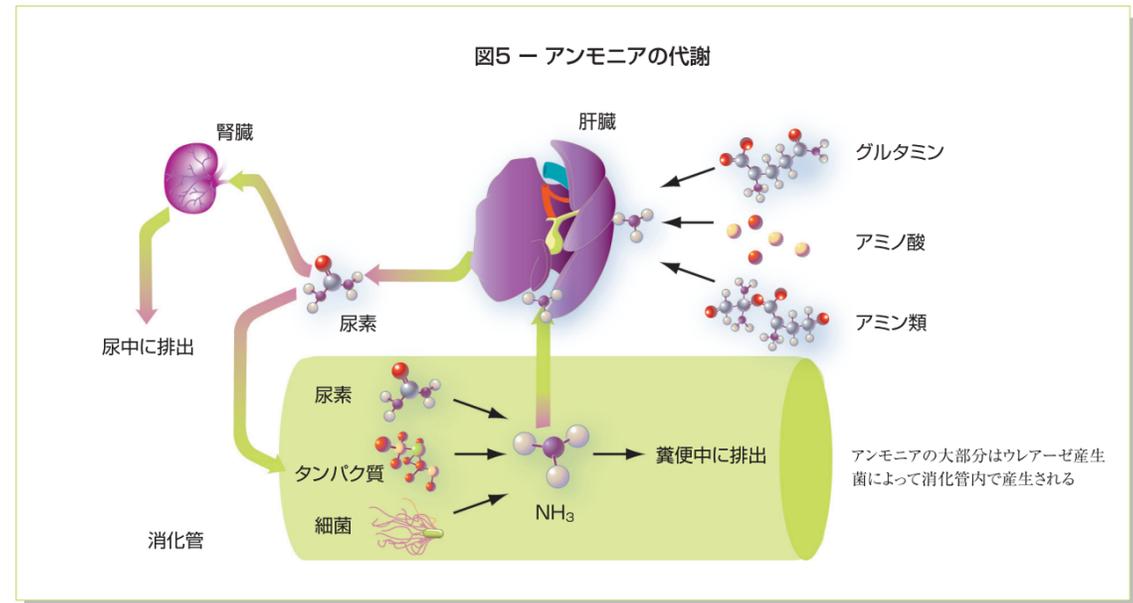
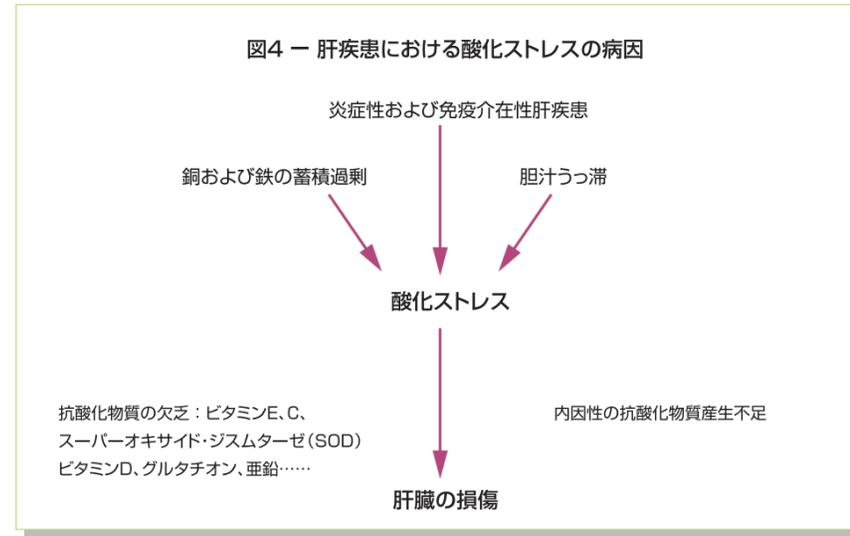
フリーラジカルが多くの肝疾患に重要な役割を果たしているというエビデンスは多数存在する。フリーラジカルは脂質過酸化反応やその他のメカニズムで細胞の高分子を損傷し、また肝臓の損傷を惹起し悪化させる。炎症、胆汁うっ滞、免疫学的事象、重金属や毒素への暴露によりフリーラジカルの産生が増加する(Sokol et al, 1994; Feher et al, 1998)。広範囲な食事性および内因性の酵素的な抗酸化防御系が存在し、フリーラジカルの産生を食い止めている。こうした自然な防御システムの破綻により、酸化ストレスが発生する(図4)。

肝疾患になるとこの種の破綻が生じると考えられている(表6)。

食物性抗酸化物質	内因性酵素システム
ビタミンE ビタミンC タウリン カロテノイド	スーパーオキシド・ジスムターゼ グルタチオン・ペルオキシダーゼ カタラーゼ

▶ 解毒と排出

肝臓は内因性の中間代謝による副産物(例:アンモニア)と、消化管から吸収される外因性物質の両方に対する主要な解毒部位である。これらは全て肝性脳症の病因として働く可能性がある。正確な病理発生は多因子性である可能性が高く、おそらくは腸管由来のアンモニアなどの物質の肝臓でのクリアランス低下、アミノ酸神経伝達物質の変化、内因性のベンゾジアゼピンなどの変化による相互関係が基になっていると考えられている(Maddison, 2000)。アンモニアは肝性脳症との関連性が最も強い物質であるが、血清アンモニア値と肝性脳症の程度は相関性が乏しい(図5)。



4- 栄養摂取量の調整

肝疾患の動物に与える食事は、肝疾患の種類と由来や肝機能不全の程度を考慮して個体ごとに調整するのが最適な方法である(Laflamme, 1999)。罹患した肝臓に残存する代謝能力に負担をかけないよう注意を払わなくてはならない。食事は嗜好性が高く、適切なエネルギー、タンパク質、脂肪、全ての微量栄養素を供給できるものでなければならない。特定の栄養素と代謝産物を用いれば代謝と病理学的なプロセスを調節することができるということが、更に明らかになってきている。

- 肝疾患に対する食事管理の目的は、
- (1) エネルギーと栄養素を、基礎要求量および栄養失調の予防に必要な量を満たすよう十分に供給すること。
  - (2) 銅やフリーラジカルの蓄積を予防し、更なる肝臓の障害を制限すること。
  - (3) 肝細胞の再生をサポートすること。
  - (4) 肝性脳症や腹水などの代謝性の合併症を予防する、あるいは最小限にすること。

#### 4 - 栄養摂取量の調整

一般に肝疾患の犬は異化状態にあり、エネルギー要求量が増加している。

充分量の高品質のタンパクとカロリーの供給は、正のタンパク質バランスを確保し、肝臓の再生を促すために必須である。

肝疾患の犬では高アンモニア血症の可能性があるので、それを管理する目的でタンパク質の量が不適切に制限されていることが多い。実際には、タンパク質要求量は少なくとも正常、あるいはかえって増加しており、肝疾患の犬の多くは高アンモニア血症ではない。

栄養失調の改善と予防は肝疾患の犬を管理する上で不可欠である。食物摂取障害、重度の胆汁うっ滞や門脈高血圧症に関連した吸収不良、そして異化は、全てタンパク質-カロリー性の栄養失調の原因となり、筋肉量の喪失や低アルブミン血症を招く。負のタンパク質およびエネルギーバランスは肝性脳症を悪化させ、免疫反応を減弱させ、死亡率を増加させる (Center, 1998)。毎日の食事を少量ずつ何回かに分けて与えたり、また夜食を与えることは、窒素バランスや炭水化物の利用能力を改善させる。3~5日以上食欲不振が続く犬に対しては、経鼻胃チューブ、食道造瘻チューブ、あるいは胃造瘻チューブなどを用いたチューブフィーディングが必要となるだろう。

#### ▶ エネルギー

体重減少を防ぐためには、エネルギーとタンパク質の両方を適切に供給することが必須である。非タンパク質成分を使ったカロリー補給は、アミノ酸をエネルギーに利用することを防止し、また糖新生の必要性を減少させるために重要である。肝疾患の動物は食欲が落ちていることが多いので、食事はエネルギー濃度が高いものにすべきである。犬に必要な1日の正常な維持量は、110~130kcal ME/kg<sup>0.75</sup>である (表7) (Bauer, 1996)。

脂肪は非常に嗜好性が高く濃縮されたエネルギー源であるため、エネルギーは脂肪の形で供給されることが最も多い。食事のカロリー濃度は、その中の脂肪含有量に比例している。肝疾患の犬は過去に推測されていたよりも大量 (総カロリーの30~50%) の食事性脂肪を許容できる (Biourge, 1997)。

表7 - 体重を基にした犬の維持エネルギー要求量の範囲

犬の体重 (kg)	MER(kcal)=110kcal/kg BW <sup>0.75</sup>	MER(kcal)=130kcal/kg BW <sup>0.75</sup>
1	110	130
5	368	435
10	619	731
15	838	991
20	1040	1229
25	1230	1453
30	1410	1666
35	1583	1871
40	1750	2068
45	1911	2259
50	2068	2444
55	2222	2626
60	2371	2803
65	2518	2976
70	2662	3146
75	2803	3313
80	2942	3477

#### 4 - 栄養摂取量の調整

脂肪の制限は、重度の胆汁うっ滞性肝疾患をもつ患者と、脂肪吸収不良が疑われる患者にのみ考慮すべきであるが、この場合も適切な必須脂肪酸は供給するべきである。

肝疾患の犬では炭水化物の代謝が変化し、高あるいは低血糖症を誘発する可能性がある。急性の激症肝疾患では低血糖症が認められており、一方で高血糖は肝硬変の犬にまれに認められている。炭水化物は、特に糖不耐性が発現すると考えられる肝硬変の犬では、食物カロリーの45%を越えるべきではない。炊いた白米と、それよりも程度は低いがパスタは、消化率が高いので有用である。可溶性繊維は食後の血糖反応をスムーズにし、肝臓へのグルコース分配を遅延させることから、肝硬変の犬や高血糖の傾向をもつ犬には有益である (Center, 1998)

#### ▶ タンパク質

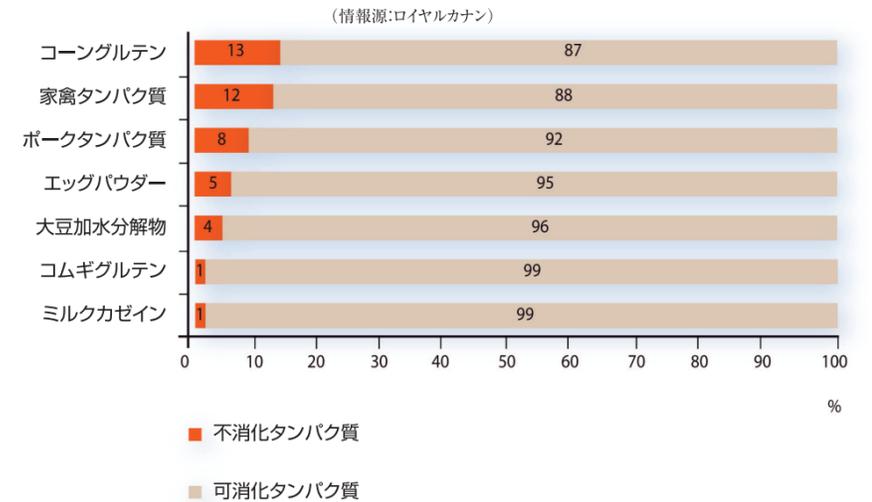
##### ■ 食事性タンパク質のレベル

肝疾患の犬に対する不適切なタンパク質の制限は、内因性タンパク質の異化と筋肉量の喪失を招き、これらは共に肝性脳症の危険性を増加させる。過剰あるいは質の悪いタンパク質の給与もまた、肝性脳症の症状を悪化させることがあるので避けねばならない。犬ではタンパク質が最小でも食物カロリーの10~14%を担うべきであり、好ましいのは少なくとも20%である。多くの犬はこれ以上の量を許容することができる (Biourge, 1997; Laflamme, 1999)。食事時のタンパク質量を徐々に増加させ、肝性脳症の症状を助長することなく耐過できる限り、タンパク質摂取量をできるだけ正常に近く維持することがねらいである (Michel, 1995)。

##### ■ タンパク質の種類

タンパクの質と原材料は重要である。高品質のタンパク質は消化が良く (図6)、また含んでいるアミノ酸の内容が動物の要求に近い。これまで動物性タンパク質は植物性タンパク質よりも良質であると考えられてきたが、大豆分解物、コムギグルテン、および乳製品は、肝性脳症のヒトでは肉由来のタンパク質よりもよく耐過され、これはおそらく犬の症例でも同じと考えられる (Strombeck et al, 1983)。植物性タンパク質の潜在的な利点は繊維含有量が高いことであり、輸送時間を短縮して糞便細菌の窒素結合と排出を促進する。一方、乳製品の効果はおそらく、乳糖が腸管輸送とpHに与える影響が考えられる (Center, 1998)。大豆タンパクおよび乳製品タンパクのアミノ酸組成は肉や魚由来のタンパク質と同様であるため、これらの利点はアミノ酸組成によるものではない。

図6 - ドッグフードに使われているタンパク質に含まれる不消化タンパク質量の原材料別の比較



大豆あるいは乳糖を含む乳製品に限定した利用は嗜好性が低く、また下痢を生じる可能性があるため、一般に犬では勧められていない。精製されたタンパク質の利用ではさほど下痢を生じることはない。

### ■ 分枝鎖アミノ酸の役割

BCAAの添加はタンパク質およびエネルギーの利用を改善させ、また肝性脳症を改善するためにも行われている。これは、ヒトの進行した肝疾患患者では、血漿BCAA:AAA比の低下が肝性脳症の重要な病理発生因子と考えられているためである。しかしその結果は様々であり(*Als-Nielsen et al, 2003; Marchesini et al, 2003*)、現在ではBCAA添加による有益な効果は、主に栄養状態の改善に関連するもので、例えば肝臓の再生を促す肝細胞成長因子に対する刺激作用によるものと考えられている(*Bianchi et al, 2005*)。犬の研究では、高BCAA低AAA食は肝性脳症に対して何の効果も認められず、食物中のアミノ酸の成分よりも、総タンパク質摂取量の方がより重要であると結論付けられていた(*Meyer et al, 1999*)。現時点では、BCAAの添加はその費用と効果の疑問性から考えて、犬の肝疾患の管理に有益であることは考えにくい。

### ▶ 繊維質

中程度の量の食物繊維は肝疾患に対して数種類の有益な効果をもつ可能性がある。可溶性繊維は特に肝性脳症の管理に有用である。フラクトオリゴ糖、ビートパルプ、ガムなどの可溶性繊維は、結腸で発酵して腸管腔内のpHを低下させ、これによってアンモニアの産生と吸収を減少させる。この効果はラクツロースの効果と類似している。結腸の発酵はまた、好酸性細菌の生育を促す。好酸性細菌はアンモニアの産生が少なく、糞便細菌中へのアンモニアの排泄と結合を促進させる(例:*Lactobacillus spp*)。繊維質(可溶性と不溶性共に)は腸管腔内で胆汁酸に結合し、その排出を促進させる。不溶性繊維(リグニン、セルロース、ヘミセルロース)は腸管内容物の輸送時間を正常化させる働きをし、また便秘や毒素との結合を防止することもある。このため可溶性繊維と数種の不溶性繊維を含む食事は、肝性脳症の犬の長期的な食事管理に有用である(*Marks et al, 1994; Center, 1998*)。

### ▶ ミネラル

#### ■ カリウム

低カリウム血症は肝疾患の犬における肝性脳症の主要な増悪因子である(*Center, 1998*)。これは食欲不振、嘔吐や下痢、腹水の管理による過剰な利尿剤の投与などが重なり合って生じる。このため肝疾患の犬の食事には十分なカリウムを含んでいる必要がある。食欲不振の犬には塩化カリウムの静脈内投与(血清カリウム濃度に合わせて、10~40mEq/500mLの輸液剤)、またはグルコン酸カリウムの経口投与(0.5mEq/kg、1日1~2回)による添加が必要となるだろう。クエン酸カリウムはアルカリ化能力があり、アルカローシスは肝性脳症を更に悪化させる可能性があるため、使用しない。

#### ■ ナトリウム

ナトリウムバランスに異常が出ることはさほど多くないが、腹水や門脈高血圧症の犬に対しては、食物ナトリウムを中程度に制限することが(0.5g/1000kcal未満)推奨されている。

### ▶ 微量元素

#### ■ 亜鉛

亜鉛は必須の微量元素であり、体内の多くの代謝および酵素機能に関係している。亜鉛は尿素回路および中枢神経系の神経伝達に有益に働き、様々な肝毒性物質に対して明らかな肝臓保護作用を持ち、また抗酸化機能がある(*Marchesini et al, 1996*)。このため全ての肝疾患患者には亜鉛含有率の高い食事(>43mg/1000kcal)が有用である。

食物中の亜鉛は腸管内の金属結合タンパク質であるメタロチオネインの増加を誘導するため、更なる亜鉛の添加は、銅による肝臓毒性を防ぐためにも更に有用と考えられる。食物中の銅は高い親和性でメタロチオネインと結合するため、腸管から血中への銅の輸送を防止できる。腸管細胞が死亡して脱落した場合には、メタロチオネインと結合した銅が糞便と共に排泄され、このため銅の吸収はブロックされる(*Sokol, 1996*)。

重度の肝疾患をもつ患者の食事への亜鉛添加は、銅による肝障害の犬に使用する場合と同様に経験的に行われている。亜鉛は酢酸亜鉛(2~4mg/kg/日)、硫酸亜鉛、グルコン酸亜鉛(3mg/kg/日)、メチオニン亜鉛を利用できる。1日分の用量を2~3回に分けて投与し、食事のサプリメントとして用いることができる(*Brewer et al, 1992*)。亜鉛は胃が空の時に与えるべきであり、また銅キレート剤と併用してはならない。時に認められる嘔吐以外の毒性は殆どみられず、酢酸塩は少ないが消化器症状を生じることがある。

#### ■ 銅

特にベドリントンテリアなど、肝臓に銅の蓄積を生じる傾向があると分かっている犬種や、肝臓内で銅濃度の上昇が確認されている犬に対しては、銅含有量の少ない食事が推奨される(表8)。食物中の銅の制限それ自体は、肝臓内の上昇した銅レベルを下げる作用はほんの僅かである。しかしこれは、d-ペニシラミンや亜鉛などの除銅剤治療に対する付加的な補助治療となる。

### ▶ ビタミン

#### ■ ビタミンB群

ビタミンB群は経験的に維持量の2倍量で添加されることが多い。これはヒトの肝臓病での推奨量に基づいている。

#### ■ ビタミンC

肝臓のビタミンC合成低下を補い、ビタミンCの抗酸化能力を有利に活用するため、食事には充分量のビタミンCを含むべきである。市販のペットフードは大半が充分な量を含んでおり、更に添加が必要となるのは重度の脂肪吸収不良症例のみである(*Laflamme, 1999*)。重金属が高濃度で存在するとビタミンCが酸化促進剤として作用する可能性があるため、銅貯蔵肝毒性のある犬に対しては大量のビタミンC投与は避けるべきである(*Sokol, 1996*)。

多くの肝疾患はフリーラジカルの産生と酸化ストレスを増加させる。このため抗酸化物質の添加は肝臓の酸化損傷の減少に役立つ。

亜鉛の添加は脂質過酸化反応を減少させ、抗線維化特性があり、肝臓への銅の蓄積を防止し、また肝性脳症の重症度を軽減させる可能性がある。

	銅を豊富に含む食事	中程度に銅を含む食事	銅含有量の少ない食事
動物性タンパク源	ラム肉、ポーク、ダック、内臓肉、サーモン、貝	ターキー、チキン、他の魚肉全て	ビーフ、チーズ、卵
デンプン源	乾燥豆、乾燥エンドウ豆、レンティル、ダイズ、オオムギ、コムギ胚芽、ふすま	全粒小麦粉、ジャガイモ	-
野菜	マッシュルーム、ブロッコリー	ビート、ホウレンソウ、豆、スプラウト	トマト

■ ビタミンE

ビタミンEは内因性フリーラジカルの重要なスカベンジャーであり、酸化損傷に対する保護効果を持つ。フリーラジカルの生成による酸化傷害が肝疾患の病理発生に重要な役割を果たしているというエビデンスが存在する。特に異常な濃度の胆汁酸、銅や鉄などの重金属の蓄積、炎症などは、フリーラジカルの生成と肝臓への酸化ストレスを生じることになる。ビタミンEの添加(400~600IU/日)は、胆汁うっ滞性肝疾患や銅関連性肝疾患に特に適応されるが、慢性肝疾患の他の型でも重要であると考えられる。重度の胆汁うっ滞性疾患では、非経口的投与あるいは水溶性の経口的な投与が好まれているが、それは吸収に腸管内のある程度の濃度の胆汁酸が必要なためである。

ビタミンEの添加により多様な肝疾患におけるフリーラジカルや酸化損傷を減少させることができ、また疾患の進行を防げると考えられる。

■ ビタミンK

ビタミンK欠乏症は主に胆汁うっ滞性疾患と関係しているが、重度の慢性肝疾患でも枯渇することがある。ビタミン欠乏症は、凝固時間の延長と、非経口的なビタミンK1の投与後の正常化で確認することができる。ビタミンK欠乏症から二次的に生じた凝固障害は、2~3倍量のビタミンK1で治療するべきである(0.5~1.0mg/kg、皮下注射、12時間ごと)(Laflamme, 1999)。ビタミンKの持続的な補充が必要な慢性疾患の患者に対しては、同量を2週ごとあるいは1ヶ月ごとに投与することもできる。

抗酸化物質

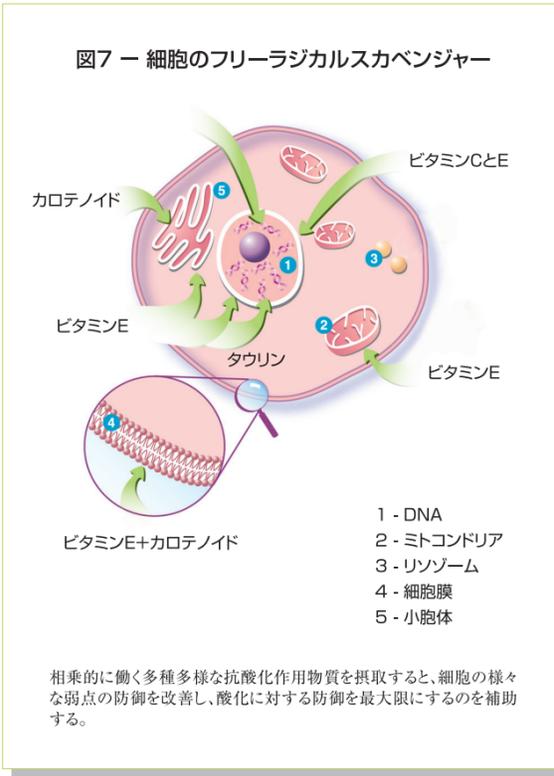
慢性肝炎と肝線維症、胆汁うっ滞性肝疾患、重金属による肝毒性は、全てフリーラジカルの増加を伴うことが知られており、これはおそらく他のタイプの肝疾患でも同様である可能性が高い(Britton & Bacon, 1994; Feher et al, 1998)。

酸化傷害を最小限とするためには、充分量のビタミンEやC、更にタウリンなどの抗酸化物質が食物中に必要である。食物中の複数の抗酸化物質は相乗的に働くと考えられるため、単独使用よりも併用の方が良い(図7)。食事には、亜鉛、マンガ、セレンウムなど酵素系抗酸化システムに正常に組み込まれている栄養素も含まれているべきである(Sokol, 1996)。

S-アデノシルメチオニン(SAMe)もまた酸化傷害の減少に有用であると考えられている(Davidson, 2002)。これはグルタチオンの前駆体であり、グルタチオンは肝疾患の犬で減少していることが多い重要な肝臓の抗酸化酵素である。経口的な投与は肝臓のグルタチオン貯蔵の再補充に有用であり、そのため抗酸化機能を改善させると考えられる。更にSAMeは抗炎症特性も有している(Center et al, 2002)。

フォスファチジルコリン(PC)はリン脂質であり、正常な胆汁酸の輸送に必要な酵素の1つであり、また細胞膜の構成単位の一つでもある。この肝臓保護作用は膜の完全性と機能の改善によるものであると考えられている(Twedt, 2004)。この作用が多機能性であることから、この栄養素はおそらく酸化ストレスに関連した慢性肝疾患に有用であると考えられているが、犬での使用についてはまだ正当性が確認されていない。

シルマリンはオオアザミの有効成分であり、様々なタイプの肝疾患に対して抗酸化作用およびフリーラジカルのスカベンジャーとしての機能を持ち、更に様々な肝毒性に対する保護剤として働くと考えられている(Saller et al, 2001)。肝疾患の犬での効果を評価した研究は現在少ない。提案される投与量は、50~250mg/日の範囲である(Twedt, 2004)。



5 - 肝疾患のタイプに合わせた栄養管理

▶ 急性肝疾患

急性肝疾患の原因として最も多いのは毒性損傷であり、それよりも頻度の低いのが感染(例: 犬伝染性肝炎、敗血症)、そして外傷、熱射病、血管障害が挙げられる(Center, 1996b)。疾患は非常に多種多様である可能性があり、症状は軽度なものから激症肝炎まで様々である。嘔吐と下痢も一般的であるが、急性肝不全では肝性脳症、メレナ、血便、DICを生じることがある。

急性肝疾患の犬の多くは異化亢進状態にあり、栄養失調による衰弱を防ぐために適切な栄養学的介入が必要である。肝臓には著しい再生能力があるが、これは適切な栄養素が利用できるか否かに依存している。

安定化 - 初期の安定化には平衡電解質溶液を用いた輸液療法が必要である。必要に応じてカリウムとグルコースを添加するべきであり、それらの補正で肝性脳症の程度が軽減することがある。嘔吐は制吐剤(メクログラミド0.2~0.5mg/kg、6~8時間ごと、IV、IM、PO)でコントロールし、また血様の嘔吐あるいは下痢が認められる犬に対しては胃粘膜保護剤(ラニチジン2mg/kg、8~12時間ごと、IV、PO)が適応となる。下に概説したように、ラクツロースや経口的な抗生物質の投与による肝性脳症の治療が必要であろう。

■ 経腸栄養

48~72時間経過した後も犬が食欲不振で、難治性の嘔吐が無ければ、チューブから食事を頻回(3~6時間ごと)に分けて供給する経腸栄養を開始するべきである(Michel, 1995)。チューブフィーディングはまず、経鼻食道チューブから開始することが多い。犬の食欲不振が持続する場合は、更にその後の段階で食道造瘻チューブあるいは胃造瘻チューブを用いなければならないことがある(第14章参照)。

■ 食事管理

肝臓の代謝能力に負荷を与えないよう、経口的な給与は少量頻回の食事から徐々に開始するべきである。初回は1日の要求量の半分を与え、犬の反応を見ながら毎日10%ずつ増量していく。肝臓の再生には正の窒素バランスが不可欠であるため、可能であれば食事は正常量のタンパク質(20%)を含んでいるべきである。タンパク質に対する許容性は、カロリー濃度の増加(例: 「肝臓サポート」と「高栄養」を混合する)や肝性脳症に対する薬剤(例: ラクツロース、経口的な抗生物質)の利用によって増加させることができる。肝性脳症が持続する患者には、タンパク質を中程度に制限する必要があるだろう。しかし急性肝疾患では、食物タンパク質を制限し過ぎないことが特に重要である。これによって肝細胞の修復に利用できるタンパク質が減少してしまうだけでなく、タンパク質の異化による内因性アンモニアの産生が起ってしまうためである。タンパク質の原料もまた重要であり、動物性タンパク質よりも牛乳および大豆タンパク質の方がよく受け入れられる。

また、食事にはフリーラジカルスカベンジャーと抗酸化物質、例えばビタミンE、ビタミンC、SAMeなども含めるべきである。亜急性ステージで血清胆汁酸値がまだ高値である場合には、ウルソデスオキシコール酸(10~15mg/kg、PO、24時間ごと)を投与することができる。

▶ 慢性肝疾患

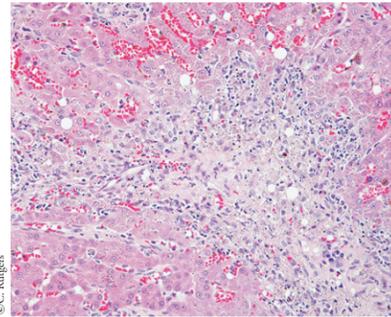
慢性肝炎には、リンパ球とプラズマ細胞が優勢に現れる混合性の炎症性細胞浸潤を特徴とする様々な疾患のグループが含まれている(Center, 1996b; Johnson, 2000)。病因は決定できないことが多い。報告されている原因には、肝臓への異常な銅の蓄積や、薬物あるいは毒素誘発性の肝臓の損傷(鎮痙剤)などがある。リンパ球プラズマ細胞性浸潤の存在は免疫介在性のメカニズムを示唆するものと考えられるが、肝臓は障害されると肝臓抗原の放出とそれに続く抗体の形成を生じため、肝細胞損傷から二次的に発生した免疫学的疾患との鑑別が困難である。このため、免疫抑制剤療法の使用は、病因不明で、リンパ球プラズマ細胞性炎症の明らかな少数例に限られている(Center, 1996a,b)。それは特に、免疫抑制剤が肝臓機能に対して有害な影響を及ぼす可能性があるためである。



急性肝疾患の患者では経口的な給与を段階的に再導入するべきである。この時肝臓の代謝能力に負荷をかけないよう、少量の食事を頻回に投与する。

## 5 - 肝疾患のタイプに合わせた栄養管理

グルコルチコイドは食事要求量に影響を及ぼす可能性のある副作用として、例えば肝性脳症の悪化、腹水、グルコース不耐性、あるいは胃潰瘍形成などを生じることがある(Laflamme, 1999)。このような疾患は認知されたときには既に進行していることが多く、予後は要注意である。



慢性肝炎の犬の肝臓から採取したバイオプシー標本。単核の炎症性細胞を伴う門脈周囲の炎症像が認められる(H&E染色)。

**食事による管理** - 慢性肝疾患では栄養学的治療が特に重要である。最初の給与量は患者のエネルギー要求量の推定値に基づいて決定するべきである(表7)。

### ■ エネルギー

犬が自発的に食べられるよう、あらゆる努力を払うべきである。食事は嗜好性が高いものを室温にして、少量ずつ1日に3~6回で与える。食べるのを拒む犬や摂食量が最小要求量に足りない犬では、筋肉の過剰な異化と肝機能不全症状の悪化による悪循環を断つために、チューブフィーディングが必要となることが多い。これは通常、経鼻胃チューブで開始する。犬の食欲が落ちたままであれば、十分な栄養を持続的かつ確実に投与するため、食道造瘻チューブあるいは胃造瘻チューブを設置する必要があるだろう(第14章参照)。

### ■ タンパク質

食物タンパク質は理想的には代謝エネルギーの17~20%を占めるべきであり、また消化率と生物価の高いものが必要である。タンパク質の制限は肝性脳症の症状がある場合でしか開始してはならない。ラクツロース(0.5mL/kg、1日3回経口投与)の投与により、タンパク質への許容性を増加できることがある。ラクツロースは経口的な抗生物質(メロニダゾール7.5mg/kg、12時間ごと、あるいはアンピシリン20mg/kg、8時間ごと)と組み合わせることもある。食物中の野菜、大豆、乳製品由来のタンパク質の増量もまた、肝性脳症を起こす可能性を軽減するのに役立つことがある。

### 疾患の可逆性

慢性肝疾患の犬を食事管理する目的は、適切なボディコンディションの維持である。これによって肝臓の再生をサポートし、肝性脳症の症状を減少させる。

食物中のタンパク質-カロリーの充足度の評価は、一般に体重と血清アルブミン濃度を週に1回測定することに基づいて行う。進行性の低アルブミン血症(タンパク尿が存在しない状況下)はタンパク質性栄養失調あるいは進行性の肝疾患を示唆している。

### ■ 繊維質

食事には可溶性繊維と不溶性繊維を共に含むべきである。可溶性繊維は結腸内pHを酸性にし、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>の吸収を減少させるため、不溶性繊維は輸送時間の正常化を助け、便秘や毒素との結合を防ぐためである。繊維質の含有量が少ない食物には、オオバコを追加することができる(体重5~10kgあたり、1回の食事に小さじ1杯)。

### ■ ミネラルとビタミン類

亜鉛の量を増加させ、ビタミンEやCを含む抗酸化物質の混合物を含有した食事が必要である。亜鉛は抗酸化物質である上に抗線維化特性があり、肝性脳症の重症度を軽減できるため、更に亜鉛を経口的に追加するのは(1日量、酢酸亜鉛2mg/kg)有益であると考えられる。

### ▶ 銅中毒症

原発性の銅中毒症に罹患したベドリントンテリアは進行性の肝疾患を発症し、2~3年以内に死亡する。ベドリントンテリアのこの疾患はヒトのウィルソン病に似ている点があるが、臨床的および遺伝的には異なっている(Brewer, 1998; Muller et al, 2003)。しかし治療法は同様である。他の犬種では銅の役割はそこまで明確にされていないが、銅の蓄積が肝疾患の発現に寄与している可能性が考えられる犬種もいくつかある(例:ウェストハイランド・ホワイトテリア、ドーベルマン・ピンシャー、ダルメシアン)(Rolfe & Twedt, 1995; Webb et al, 2002; Spee et al, 2005)。肝臓の銅含有量を定量的に決定することは、組織病理学的な評価と同様に、原発性銅貯蔵疾患と胆汁うっ滞による二次的な銅の残留の鑑別に重要である。二次的な銅の蓄積を生じている犬は肝臓内の濃度が低い傾向があって2000ppmを越えることは殆どなく、また、小葉内での銅の蓄積部位が異なる(Center, 1996b; Rolfe & Twedt, 1995)。

## 5 - 肝疾患のタイプに合わせた栄養管理

**食事管理** - 銅による肝臓の中毒症をもつ犬に与える食事は、銅の含有量は低く、一方で亜鉛の含有量は高く、またビタミンB量は増加させ、更に適切な量の上質なタンパク質を含んでいるものでなければならない。犬の食事の多くは最小必要量よりもかなり多い銅を含有しており、含有量が可能な限り低い食事を選択することが重要である。銅制限食の給与は肝臓内への銅の蓄積を緩やかにするが、既に大量の銅が肝臓に蓄積している罹患犬では、肝臓内の銅レベルを低下させることは殆ど無い。

肝臓内の銅のレベルが重度に上昇している犬(>2000ppm、正常は400ppm未満)は、D-ペニシラミン(10~15mg/kg、12時間ごと経口投与)などの銅キレート剤を用いて、部分的な除銅を2~4ヶ月間行うべきである。その後経口的な亜鉛の投与による治療を行う。これは銅結合メタロチオネインを誘導して腸管内の銅の吸収を防止するもので、生涯にわたって継続する(Brewer et al, 1992)。二次的な銅の残留が存在する犬の治療には、蓄積した銅の減少を目的とした治療と共に、原発性の原因に対する治療も含める。

**予防** - 銅の貯蔵が知られている犬種あるいはバイオプシーで銅の濃度が上昇していた犬に対しては、銅濃度の低い食事の給与が必須である。遺伝的に肝臓における銅中毒の危険性が指摘されているベドリントンテリアでは、生まれてすぐから銅の蓄積が始まるため、若齢時から銅濃度の低い食事を与える必要がある。他の食事(例:貝、レバー)、ミネラルサプリメント、あるいは銅濃度の高い水もまた避けるべきである(表8)。DNA検査は罹患あるいはキャリアーとなっているベドリントンテリアの検出に有用であると考えられる。

### ▶ 慢性肝疾患

肝性脳症は中枢神経系を侵す代謝性疾患であり、肝疾患から二次的に発現する(Maddison, 2000)。通常は先天性の門脈血管異常(先天性門脈体循環シャント、微細血管の異形成)によるものであり、またそれよりもまれではあるが重度の肝細胞疾患が原因で生じることもある。重度の慢性肝炎、肝硬変、肝線維症などによる門脈高血圧症に反応して後天性のシャントが生じることがあり、これもまた肝性脳症が発現する傾向をきたす。肝性脳症はまれに尿素サイクルの欠陥によっても発現し、アイリッシュ・ウルフハウンドで報告されている(Rothuizen et al, 2001)。食欲不振、嘔吐、下痢、多尿多飲から見当識障害、明瞭な盲目、痙攣発作まで様々な症状が発現するが、これらの症状は多くの場合間欠的であり、高タンパク食によって引き起こされることがある。先天性門脈シャントの若齢犬では発育阻害あるいは体重増加不良を生じることがある。肝性脳症は適切に管理されれば患者の状態を劇的に改善させ、また食欲を維持できるため、臨床的な疑いを常に持つことが重要である。

### ■ 食事の調節

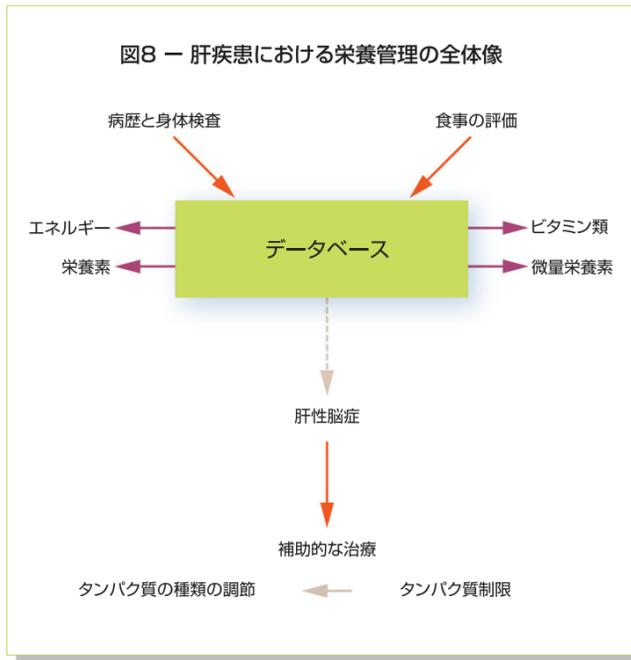
#### ・タンパク質の量

肝性脳症の犬には、始めに高消化性のタンパク質を制限(15%ME前後)した食事を与え、同時にアンモニアの生産と結腸からの吸収を減少させることを目的とした内科療法(ラクツロース:メロニダゾールやアンピシリンなどの経口抗生物質)を併用する(図8)。消化性が高く、中程度に発酵性繊維を添加した食事は、腸管内細菌叢の調節に対して付加的な有益作用をもたらす。栄養状態を改善させ異化を減少させるために、少量の食事を頻繁に与えて食事の間隔を短くする必要がある(Laflamme, 1999)。患者が神経症状を示さなくなってきたら、タンパク質の量を1週間ごとあるいは2週間ごとに徐々に注意深く増加させる。動物に再度脳障害が認められないうちは、正常あるいは正常に近い維持要求量のタンパク質を与えるべきであり、また脳障害症状が再発した症例には内科的治療を再開あるいは強化するべきである。血清タンパクをモニターし、低アルブミン血症の発生を予防する。そのような症例では、補助的治療をより積極的にいながら食事のタンパク質濃度を増加させる。難治性の肝性脳症の犬では、タンパクの質を調整するために動物性タンパク質を植物性(大豆)あるいは乳製品のタンパク質に変更してみるとよい。

#### ・タンパクの質

タンパク制限食と補助的治療に加えて、動物性タンパクを消化性の高い植物タンパク(例:大豆分離物)や乳タンパク(例:カゼイン、カッテージチーズ)に変更することも有益なことがある(Strombeck et al, 1983; Center, 1998)。

筋肉量と正の窒素バランスの維持は、肝性脳症の危険性を減少させるために必須である。食物タンパク質は肝性脳症の予防に必要な分だけしか制限してはならない。腸管出血、便秘、感染、アルカローシス、低カリウム血症、高窒素血症などの修正や補正もまた肝性脳症の危険性の減弱に重要である。



・可溶性繊維

可溶性繊維の添加は結腸内容物の酸性化およびアンモニアの吸収を最小限にするために有用であると考えられる。オオバコ(体重5~10kgあたり小さじ1~3杯を1日の食事に混ぜる)には数種類の不溶性繊維も含まれており、これによって糞便量が増加し、便秘を予防できる。

・薬物療法

補助的な内科療法によりタンパクに対する許容性を上げることができる。ラクツロースは合成ジサッカライドであり、結腸で発酵されて結腸内を酸性化し、アンモニアの吸収を減少させる。開始量は0.25~0.5mL/kgを1日2~3回であり、1日2回の柔らかな糞便となるまで増加させる。

重度の脳障害が生じている期間は、アンモニアや他の毒素産生にかかわっている腸管内細菌叢を調節する目的で、経口的な抗生物質(例:メロニダゾール7.5mg/kg、8~12時間ごと、あるいはアンピシリン20mg/kg、8時間ごと)の投与を行う。

▶ ホームメイド食と市販食

市販食は栄養学的にバランスがとれているため、ホームメイドの食事よりも好まれている。現在は犬の肝機能不全用に調整された食事療法食が利用できるようになり、これは肝臓病患者の特異的な栄養要求に合致している。長期間の利用でもバランスが十分に整ったホームメイド食を作ることは難しい(Laflamme, 1999)。

肝疾患をもつ犬のための食事は、一般に消化率が高く、脂肪と炭水化物によってエネルギー濃度の高いものでなくてはならない(表9)。臨床的に肝性脳症の徴候が認められる犬に対しては中程度のタンパク制限が必要であるが、タンパクは非常に良質のものである必要がある。更にそのような食事は正常量よりも高めか、あるいはそれ以上に増加させた水溶性ビタミンを含み、亜鉛を増加し(>43mg/1000kcal)、銅を制限し、腹水症例ではナトリウムも制限し(<0.5gNa/1000kcal)、主に可溶性繊維を中程度含んでいる必要がある。タンパク質の制限は、特に急性炎症性肝疾患や肝壊死症の犬に対しては可能な限り避けるべきである。

表9 - 犬の肝疾患の管理に推奨される食事

適切なエネルギーの提供

十分なエネルギーを与える(110~130 kcal ME/kg BW<sup>0.75</sup>)  
 エネルギーは非タンパク質性のカロリーだけでなくタンパク質としても与える。  
 嗜好性とエネルギー濃度の高い食事  
 少量の食事を頻回に与える  
 総食物摂取量を増加させる  
 エネルギーと栄養素の供給を維持する  
 肝の代謝能力を越えないように予防する

- 脂肪 ・食物カロリーの30~50%  
 ・高脂肪食を避ける時: 重度の胆汁うっ滞、高脂血症、空胞性肝障害
- 炭水化物 ・食物カロリーの最大45%  
 グルコース不耐性症例: 単糖類を避ける、複合糖質を増量させる

適切なタンパク質の提供

タンパク質は品質と消化率の高いものを用いるべきである。  
 不適切なタンパク質制限は避ける(食物カロリーの>14%、20%以上が望ましい)  
 ボディコンディションと血清アルブミンに合わせた量のタンパク質を与える。  
 タンパク質の制限は肝性脳症の際に必要なに応じて行うのみであり、そのような時でもカロリー濃度の増強(例:大豆の加水分解物)や補助的な内科治療による管理でタンパク質耐性を増加させることができる。

繊維質

中程度量、主に可溶性繊維

適切なビタミン類とミネラルの提供

維持量の2倍量のビタミンB  
 増量したビタミンE  
 食物ナトリウムの中程度の制限  
 充分量のカリウム  
 銅の制限

補助的な抗酸化物質も含める

亜鉛の増量(>43mg/1000kcal)  
 ビタミンEの増量(10~100 IU/kg)  
 ビタミンCの増量  
 タウリン

合併症の管理

a) 肝性脳症

- 増悪因子(例:低カリウム血症、感染、消化管出血)の改善・補正
- 食物タンパク質の制限(12~16%、最低量2.1g/kg/日)
- 補助的治療により食物タンパク質への耐性を上昇させる。
  - カロリー濃度の増加
  - ラクツロース0.25~0.5mL/kg、8時間ごと、PO
  - メロニダゾール7.5mg/kg、12時間ごと、PO
  - アンピシリン20mg/kg、8時間ごと、PO
  - 可溶性繊維
- タンパク質の質の調節:植物性や乳製品のタンパク質

b) 腹水

- 食物中のナトリウム制限(<0.5g Na/1000kcal)
- 利尿剤(スピロラクトン1~2mg/kg、12時間ごと、フロセミド2~4mg/kg、8~12時間ごと、PO)

## 肝疾患をもつ犬の食事

肝臓

Q	A
肝疾患の犬はしばしば食欲が減退しているか食欲不振である。どうすれば食べさせることができるだろうか？	<p>食事は嗜好性が高くエネルギーを多く含み、また適切なタンパク質、脂肪、必須微量栄養素を提供できるものでなければならない。少量の食事を頻回に与え、またウェットフードをやや温めて与えると嗜好性が増す。</p> <p>3～5日以上食欲不振が持続する犬に対しては、栄養失調を補正および予防するため、筋肉の過剰な異化や肝機能障害の悪化による悪循環を断ち切るために、チューブフィーディングが必要になることもある。初めは経鼻胃チューブを用いる。</p>
7歳のゴールデンレトリーパーの肝臓バイオプシーで慢性肝炎と銅の蓄積が認められた。この場合の銅は重要なものに見えるべきか？	<p>ゴールデンレトリーパーには原発性の銅による肝毒性は知られておらず、銅の蓄積はおそらく胆汁うっ滞性の肝疾患による胆汁への銅排出の減少が原因であると考えられる。このような場合、多くは肝臓の銅レベルは肝細胞障害を生じるほど高くない。しかし慢性肝疾患に対する治療に加えて亜鉛を用いた治療を行うと、更に銅が蓄積する予防に役立つと考えられる。</p>
肝疾患の管理には抗酸化物質は重要なのか？	<p>重要である。フリーラジカルの産生は様々な肝疾患で増加しており、これが肝の損傷を開始し、また持続させる重要な役割を担っている可能性を示すエビデンスが多数存在する。更に肝疾患では内因性の抗酸化システムが消耗しているため、これが問題を更に悪化させることになる。</p> <p>ビタミンE、C、およびS-アデノシルメチオニン (SAMe) などの抗酸化物質の添加は、酸化損傷を最小限に抑えるのに役立つ。抗酸化物質は相乗的に働くと考えられているため、食事には複数の抗酸化物を併せて投与した方が単独使用よりも優れている。</p>
肝疾患の犬にはタンパク制限食を与えるべきであろうか？	<p>必ずしも必要ではない。タンパク質の量はおそらく生じている高アンモニア血症を管理するために不適切に制限されてしまうことが多い。実際にはタンパク要求量は少なくとも正常か、あるいはむしろ増加しており、多くの肝疾患の犬には高アンモニア血症は生じていない。十分な高品質のタンパクとカロリーの供給は、正のタンパク質バランスを回復させ、肝臓の再生を可能にするため不可欠である。タンパク質摂取量は、肝性脳症の症状を悪化させることなく耐えられる限り正常に近く維持することが目標である。</p> <p>タンパクの制限は肝性脳症の症状が存在するときのみ開始するべきであり、またラクツロースや経口的な抗生物質の投与などの補助的な治療は、食物タンパクの過剰な制限を避けるために役立つ可能性がある。</p>
急性肝疾患の犬にはどのように食事を与えればよいだろうか？	<p>急性肝疾患の犬には、肝臓の再生を促すために十分なエネルギーとタンパクを供給する必要がある。タンパク質は決して制限してはならない。必要であれば、カロリー濃度を増加させる、あるいは薬剤(ラクツロース、経口的な抗生物質)を使用するなどによってタンパクの許容性を増強させることができる。肝臓の代謝能力に負担をかけないよう、犬には少量の食事を頻回に分けて与えるべきである。犬に72時間以上食欲不振が持続するのであれば、チューブフィーディングを考慮するべきである。</p>

肝臓

Q	A
慢性肝炎の犬にはどのような食事が推奨されるだろうか？	<p>食事は嗜好性とエネルギー濃度が高く、正常量の脂肪を含み(エネルギーと嗜好性の両方を提供する)、高品質のタンパクを適量含み(食物カロリーの&gt;14%、&gt;20%が望ましい)、銅とナトリウムは制限してあり、数種類の発酵性繊維を含んでいるものがよい。更に、その食事にはビタミンBと亜鉛を増量し、複数の抗酸化物質(例: ビタミンE、C、S-アデノシルメチオニン)を混合して含んでいるものでなくてはならない。</p> <p>亜鉛には抗酸化作用、肝臓内の銅貯蔵の減少作用、肝性脳症の重症度を減少させる可能性、抗線維性の性質などがあるため、亜鉛の添加は有益である。</p>
肝臓の銅中毒を生じているベドリントテリアにはどのような食事が推奨されるだろうか？	<p>食事は銅濃度が低く、一方で亜鉛濃度は高く、また適切な量で高品質のタンパクを含んでいるべきである。多くの犬の食事には最低要求量を遥かに上回る量の銅が含まれており、可能な限り低い量に抑えてある食事を選択することが重要である。銅制限食の給与により、肝臓への銅の貯蔵は緩やかになるが、既に肝臓に大量の銅が存在する罹患犬では肝臓の銅レベルが下がることは殆ど無い。</p> <p>銅キレート剤(D-ペニシラミン)を用いた補助的な治療が必要になることがあり、その後はそれ以上の銅の蓄積を予防するために、生涯にわたる亜鉛治療が必要になる。</p>
肝性脳症の犬はどのように管理すればよいか？	<p>最初にまず原因を決定する。先天性の門脈体循環シャントか、それとも重症の肝疾患なのか。食事管理のポイントは、肝臓の再生をサポートすると同時に肝性脳症の悪化を防ぐために十分なエネルギーとタンパク質を提供することである。肝性脳症の症状のある患者には、最初はタンパク質制限食を与え、同時に結腸でのアンモニアの吸収を減少させるための内科療法(ラクツロース、経口的な抗生物質)も併用するべきである。</p> <p>犬の神経症状が消失したら、タンパクの量を1週間あるいは2週間ごとに段階的に増加させる。低アルブミン血症を予防するため、血清タンパク濃度をモニターするべきである。低アルブミン血症症例に対してはより積極的に補助療法を行い、併せて食物タンパク濃度を増加させるべきである。</p> <p>タンパク制限食と補助的な内科療法にもかかわらず肝性脳症が持続する場合には、動物性タンパク質を消化率の高い植物あるいは乳タンパクに変更することが有益な場合がある。可溶性繊維(オオバコ、小さじ1～3杯を1日の食事に混ぜる)の添加も結腸内容物を酸性化し、アンモニア吸収を最小限に抑えるのに役立つ可能性がある。</p>

Adamus C, Buggin-Daubie M, Izembart A et al. - Chronic hepatitis associated with leptospiral infection in vaccinated beagles. *J Comp Path* 1997; 117: 311-328.

Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL et al. - Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001939.

Bauer JE - Hepatic disease, nutritional therapy, and the metabolic environment. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 1850-1853.

Bianchi G, Marzocchi R, Agostini F et al. - Update on branched-chain amino acid supplementation in liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 197-200.

Biourge V - Nutrition and liver disease. *Semin Vet Med Surg* 1997; 12: 34-44.

Bishop L, Strandberg JD, Adams RJ et al. - Chronic active hepatitis in dogs associated with leptospire. *Am J Vet Res* 1979; 40: 839-844.

Brewer GJ, Dick RD, Schall W et al. - Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 564-568.

Brewer GJ - Wilson disease and canine copper toxicosis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1087S-1090S.

Britton RS, Bacon BR - Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology* 1994; 1: 343-348.

Center SA - Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. *J Nutr* 1998; 128: 2733S-2746S.

Center SA - Balanced therapy for chronic liver disease. *Eur J Com Gastroent* 1999a; 4: 25-36.

Center SA - Chronic liver disease: current concepts of disease mechanisms. *J Sm Anim Pr* 1999b; 40: 106-114.

Center SA - Pathophysiology of liver disease: Normal and abnormal function. In: Strombeck's Small animal gastroenterology. 3rd ed, 1996a; W. Grant Guilford et al., WB Saunders Co, Philadelphia: 553-632.

Center SA - Chronic liver disease. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR et al. (eds). *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd edition. WB Saunders, Philadelphia, 1996b: 705-765.

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.

Cullen JM - Vacuolar hepatopathies. In: *Proceedings 19th Annual Vet Forum Am College Vet Intern Med*, Denver 2001; 769-771.

Davidson G - S-Adenosylmethionine. *Com Cont Educ* 2002; 24: 600-603.

Dhawan D, Goel A - Further evidence for zinc as a hepatoprotective agent in rat liver toxicity. *Exp Mol Pathol* 1995; 63: 110-117.

Felher J, Lengyel G, Blazovics A - Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998: 38-46.

Gallagher N, Webb J, Dawson AM - The absorption of <sup>14</sup>C oleic acids and <sup>14</sup>C triolein in bile fistula rats. *Clin Sci* 1965; 29: 73-80.

Hooser SB - Hepatotoxins. In: Bonagura JD (ed). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000: 217-219.

Holmes NG, Herrtage ME, Ryder EJ et al. - DNA marker CO4107 for copper toxicosis in a population of Bedlington terriers in the United Kingdom. *Vet Rec* 1998; 142: 351-352.

Johnson J, Sternlieb I, Tweedt DC et al. - Inheritance of copper toxicosis in Bedlington terriers. *Am J Vet Res* 1980; 41: 1865-1866.

Johnson SE - Chronic hepatic disorders. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and Cat*. 5th edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000: 1298-1325.

Krahenbuhl S, Reichen J - Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 148-153.

Laflamme DP - Nutritional management of liver disease. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*, Bonagura JW (ed). WB Saunders Co, Philadelphia, 1999: 693-697.

Leveille-Webster CR - Laboratory diagnosis of hepatobiliary disease. In: Ettinger SJ, Feldman E (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and Cat*. 5th edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000: 277-293.

Maddison JE - Newest insights into hepatic encephalopathy. *Eur J Comp Gastroent* 2000; 5: 17-21.

Marchesini G, Bianchi G, Merli M et al. - Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792-801.

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.

Meyer HP, Chamuleau RA, Legemate DA et al. - Effects of a branched-chain amino acid-enriched diet on chronic hepatic encephalopathy in dogs. *Metab Brain Dis* 1999; 14: 103-105.

Michel KE - Nutritional management of liver disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 485-501.

Mizock BA - Nutritional support in hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1999; 15: 220-228.

Muller T, Van de Sluis B, Zhernakova A et al. - The canine copper toxicosis gene MURR1 does not cause non-Wilsonian hepatic copper toxicosis. *J Hepatol* 2003; 38: 164-168.

Rolfe DS, Tweedt DC - Copper-associated hepatopathies in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 399-417.

Rothuizen J, Ubbink GJ, Meyer HP et al. - Inherited liver diseases: New findings in portosystemic shunts, hyperammonaemia syndromes, and copper toxicosis in Bedlington terriers. In: *Proceedings 19th Annu Vet Forum Am Coll Vet Int Med* 2001; Denver: 637-639.

Rothuizen J, Ubbink GJ, Van Zon P et al. - Diagnostic value of a microsatellite DNA marker for copper toxicosis in West European Bedlington terriers and incidence of the disease. *Anim Genet* 1999; 30: 190-194.

Saller R, Meier R, Brignol R - The use of sylimarin in the treatment of liver disease. *Drugs* 2001; 61: 2035-2063.

Sokol RJ, Tweedt 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 - Antioxidant defenses in metal induced liver damage. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 39-46.

Sokol RJ - Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver disease. *Pediatr Gastroenterol* 1994; 23: 673-705.

Spee B, Mandigers PJ, Arends B et al. - Differential expression of copper-associated and oxidative stress related proteins in a new variant of copper toxicosis in Doberman pinschers. *Comp Hepatol* 2005; 24 (4): 3.

Strombeck DR, Schaeffer ME, Rogers QR - Dietary therapy for dogs with chronic hepatic insufficiency. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy VIII*, Kirk RW (ed). WB Saunders, Philadelphia, 1983: 817-821.

Therrien G, Ross C, Butterworth J et al. - Protective effect of L-Carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portocaval shunted rat. *Hepatology* 1997; 25: 551-556.

Thornburg LP - A perspective on copper and liver disease in the dog. *J Vet Diagn Invest* 2000; 12: 101-110.

Tobias KM, Rohrbach BW - Association of breed with the diagnosis of congenital portosystemic shunts in dogs: 2,400 cases (1980-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1636-1639.

Tobias KM - Determination of inheritance of single congenital portosystemic shunts in Yorkshire terriers. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 385-389.

Trepanier LA, Danhoff R, Toll J et al. - Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Int Med* 2003; 17: 647-652.

Tweedt DC, Sternlieb I, Gilbertson SR - Clinical, morphologic and chemical studies on copper toxicosis of Bedlington terriers. *J Am Vet Med Assoc* 1979; 175: 269-275.

tweedt DC - Nutraceuticals in liver disease. *Proceedings 22nd ACVIM Forum*, Minneapolis 2004; 678-680.

Van den Ingh TS, Rothuizen J, Meyer HP - Portal hypertension associated with primary hypoplasia of the hepatic portal vein in dogs. *Vet Rec* 1995; 137: 424-427.

Van De Sluijs B, Rothuizen J, Pearson PL et al. - Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in purebred dogs. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 165-173.

Watson PJ - Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression and treatment. *Vet J* 2004; 167: 228-241.

Webb CB, Tweedt DC, Meyer DJ - Copper-associated liver disease in Dalmatians: a review of 10 dogs (1998-2001). *J Vet Intern Med* 2002; 16: 665-668.

Yuzbasiyan-Gurkan V, Halloran Blanton S, Cao Y et al. - Linkage of a microsatellite marker to the canine copper toxicosis locus in Bedlington terriers. *Am J Vet Res* 1997; 58: 23-27.

## 肝疾患の食事療法に適したホームメイド食の例

### 例 1

#### 組成 (食事1000g)

チキン (皮付き胸肉) ..... 220g  
 米 (炊いたもの) ..... 680g  
 にんじん (ゆでて、水気をきったもの) ... 60g  
 コムギふすま ..... 20g  
 菜種油 ..... 20g

低塩および低銅のミネラルおよびビタミンサプリメントを加える。

### 例 2

#### 組成 (食事1000g)

ビーフ (ひき肉、15%脂肪) ..... 100g  
 豆腐 ..... 400g  
 米 (炊いたもの) ..... 440g  
 にんじん (ゆでて、水気をきったもの) ... 30g  
 コムギふすま ..... 10g  
 菜種油 ..... 20g

低塩および低銅のミネラルおよびビタミンサプリメントを加える。

#### 分析

この方法で作られた食事は31%の乾物と69%の水分を含む。		
	乾物 (%)	g/1000kcal
タンパク質	22	50
脂肪	12	27
可消化炭水化物	60	136
繊維	4	10

#### 給与量

エネルギー価 (代謝エネルギー) 1355kcal/1000gの食事 (2380kcal/1000g DMで調整)			
犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **	犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **
2	160	45	1670
4	270	50	1800
6	370	55	1940
10	540	60	2070
15	730	65	2200
20	910	70	2320
25	1070	75	2450
30	1230	80	2570
35	1380	85	2690
40	1530	90	2800

#### キーポイント

- 肝臓内への銅蓄積の危険性を最小限にするため、銅の含有量を減少させる。
- 門脈高血圧症を軽減させ、また血管外への体液喪失を制限するために、ナトリウム含有量を減少する。
- タンパクの過剰な異化を防止し、肝性脳症に対処するため、エネルギーレベルを増加する。

\*犬の健康時の体重に応じて給与する。肥満の場合は、実際の犬の体重ではなく理想体重に合わせて給与量を調整しなければならない。  
 \*\*食後の肝臓への負荷を制限するために、1日の給与量は2回または3回に分けて与えることが推奨される。

#### 給与量

エネルギー価 (代謝エネルギー) 1265kcal/1000gの食事 (1900kcal/1000g DMで調整)			
犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **	犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **
2	170	45	1790
4	290	50	1930
6	390	55	2080
10	580	60	2220
15	780	65	2350
20	970	70	2490
25	1150	75	2620
30	1320	80	2750
35	1480	85	2880
40	1630	90	3000

#### 分析

この方法で作られた食事は26%の乾物と74%の水分を含む。		
	乾物 (%)	g/1000kcal
タンパク質	25	51
脂肪	21	43
可消化炭水化物	49	100
繊維	3	6

#### 禁忌

- 妊娠期
- 授乳期
- 成長期

ホームメイド食の例は Pr Patrick Nguyen の提案による。  
 (Nutrition and Endocrinology Unit: Biology and Pathology Department,  
 National Veterinary School of Nantes)

肝臓



©UNIMES

食後の肝臓への負荷を制限するために1日あたりの給与量を考慮しながら、少量ずつ複数に分けて食事を与えることが重要である。

## キーポイント

### 肝疾患の治療および予防のための栄養学

#### 犬の肝疾患に対する栄養学的なサポートの4つの目的は、

- エネルギー要求量、言い換えれば必須栄養素に応じて栄養失調を治療すること。
- 特にタンパク質など限られた栄養素の摂取を確保しつつ肝細胞の再生を促すこと。
- 銅の蓄積を防止し、フリーラジカルを除去することで、肝臓の障害を抑えること。
- 肝性脳症、門脈高血圧症、腹水などの合併症を予防あるいは最小限に抑えること。

肝障害によって食欲不振になることが多い。

適切なエネルギーおよび栄養素の摂取を確実にするには、チューブフィーディングを用いることができる。

消化率が高い植物性あるいは牛乳由来のタンパクは、動物性タンパクよりも肝性脳症の動物が許容しやすい。

栄養学的なサポートは症例に合わせて行うべきであり、この場合に基準となるのは、肝障害の種類、肝機能障害の程度、食物タンパクへの許容性、動物の栄養状態などである。

栄養学的治療を行う期間は疾患の原因や肝組織の再生能力によって左右される。慢性疾患の症例では生涯にわたることもある。

## 銅

銅は生体内にはごく微量 (<10mg/kg BW) でしか存在しないが、補酵素として非常に多岐にわたる代謝反応に関与している。

-銅は抗貧血因子の1つである。抗貧血因子には他に葉酸、ビタミンB12、鉄なども含まれている。銅はヘモグロビンと鉄の結合を促進させる。

-銅はコラーゲンとミエリンの合成を助ける。

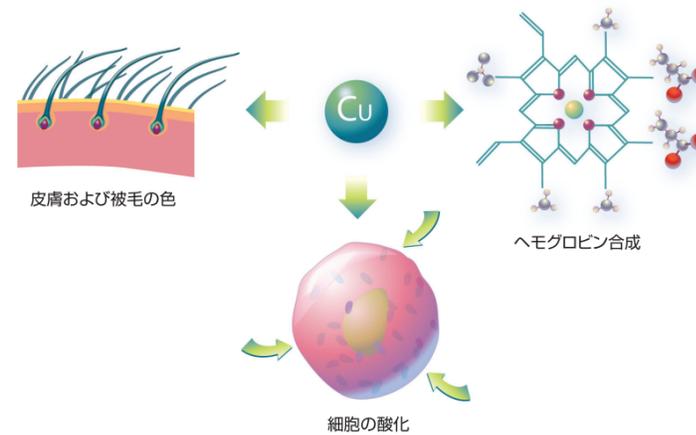
-銅にはチロシナーゼ補酵素機能があり、それによってメラニンの合成にも働いている。

-スーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)の共同因子として、銅は酸化ストレス防衛メカニズムの統合的な役割を担っている。

銅は吸収されると肝臓のタンパク質に結合して貯蔵される。生体内の銅の大半は肝臓に貯蔵されている。この貯蔵能力には限界があり、過剰な銅は胆汁により排

出される。銅は、一部の品種素因をもつ犬種に認められるように、過剰に蓄積すると毒性を示すようになることがある。腸管での銅、亜鉛、および鉄の吸収は相互依存的である。鉄あるいは亜鉛の量が過剰であれば、銅の利用率が減少する。腸細胞内では、亜鉛はメタロチオネン合成を誘導する。メタロチオネンは金属タンパクの1つであり、腸管上皮細胞内で銅と強力に結合し、その吸収を防ぐ。このため肝不全の犬に対しては、亜鉛濃度の高い食事 (>40mg/1000kcal) が推奨される。

### 銅が関係する主な機能の例



病的な蓄積が生じると、肝臓内の銅の量は数千mg/肝臓組織乾燥重量1gの濃度にまで、あるいは健康な肝臓の10倍量にまで達する。

### 肝障害中に肝臓内の銅の増加が認められている犬種 (Johnson, 2000)

- エアデルテリア
- ベドリントンテリア\*
- ボブテイル (オールドイングリッシュシェパード)
- ボクサー
- ブルテリア
- ブルドッグ
- コッカースパニエル
- コリー
- ダックスフント
- ダルメシアン
- ドーベルマン・ピンシャー
- ジャーマンシェパード
- ゴールデンレトリバー
- キースホンド
- クレープルーテリア
- ペキニーズ
- ブードル
- サモエド
- シュナウザー
- スカイテリア\*
- ウェストハイランド・ホワイトテリア\*
- ワイヤーヘアード・フォックステリア

\*肝臓の銅の蓄積が遺伝的メカニズムに関連しているもの。

### 参考文献

Biourge V - Nutritional support, a key factor in the management of liver disease. *Waltham Focus* 2004; 14(2): 22-27.

Johnson SE - Chronic hepatic disorders. In: *Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine. WB Saunders, Philadelphia, 2000: 1298-1325.*