

# 膵外分泌機能不全の病理発生 および管理における栄養学の役割



## Kenneth W. SIMPSON

BVM&S, PhD, MRCVS, Dipl ACVIM, Dipl ECVIM-CA

Dr. Simpsonはエジンバラ大学(BVM&S)を1984年に卒業した。彼の博士号(レスター大学、1988年)は、犬の膵臓および腸管の機能に焦点を当てたものであり、その後ペンシルバニア大学とオハイオ州立大学で臨床トレーニングを受けた。彼は現在コーネル大学医学部の准教授であり、研究テーマは内科学と消化器病学である。

**膵臓**の外分泌腺は栄養素の消化と吸収に不可欠な役割を担っている。膵臓の腺房はリパーゼ、トリプシン、アミラーゼなど、脂肪、タンパク質、炭水化物の消化酵素を合成および分泌している。膵管細胞は消化および吸収の過程で最適なpHを維持するための重炭酸塩や、コバラミン(ビタミンB12)吸収に必要な内性因子を分泌している。また膵臓の外分泌腺は抗菌性ペプチドやディフェンシンも産生しており、これによって上部GI細菌叢を調節し、また腸管粘膜とグルコースのホメオスタシスを維持するためにも役立っている。

膵臓の外分泌腺の機能不全は、大きくは、機能的な膵臓質量の喪失(膵外分泌機能不全)、あるいは炎症(膵炎)を特徴としており、各々その結果として下痢や体重減少、あるいは腹部痛と嘔吐を生じる。この章では、犬の膵外分泌疾患の病因と管理に果たす栄養素の役割を概説する。

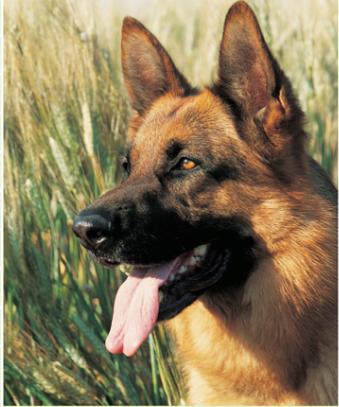
## 1-膵外分泌機能不全

### ▶ 診断

#### ■ 概説

膵外分泌機能不全(EPI)の診断は、それに一致した病歴および臨床所見(表1)に基づき、更に小腸性下痢と体重減少を生じる他の感染性、寄生虫性、代謝性、および解剖学的な原因を除外して行う。診断は、近年Westermack & Wiberg(2003)によって報告された、血清中のトリプシン様免疫活性性(TLI)濃度が正常値よりも低いことで確定できる。

表1 - EPI\*のジャーマンシェパード109頭で最も多く観察された症状と正常なジャーマンシェパード186頭との比較

灰色～黄色の糞便	99%	
大量の糞便	95%	
排便が1日に3回以上	90%	
瘦削あるいは悪液質	90%	
頻回の鼓腸	88%	
週に数回の下痢	77%	
糞食症	61%	
多食症	51%	
嘔吐	38%	
皮膚の問題	14%	
	(コントロール群との差なし)	

(Raiha & Westermack, 1989)  
\*膵外分泌機能不全

#### ■ 症状

通常EPIの犬は、慢性下痢(大量の牛糞状の便、しばしば黄色から灰色を呈する)(図1)と、しばしば旺盛な食欲を伴う体重減少(軽度から極度)を問題として来院する。異嗜や食糞症も多い。中には被毛の質の悪化(被毛喪失、湿疹、乾燥、鱗屑)や多飲症、著しい筋肉の喪失などが認められる犬もいる。

慢性膵炎によって生じた膵外分泌機能不全に糖尿病が併発した場合には、多尿および多飲症が認められることがある。腸管膜捻転による急性腹痛もEPIに関連することがある。

#### ■ 補助的検査

##### ・臨床病理検査

EPIの犬では通常の血液学検査と血清生化学検査の結果は殆ど異常が認められない。アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)の僅かな上昇とコレステロールの減少が認められる犬がいる程度である。タンパク全体が低下する低タンパク血症はEPIに特徴的なものではなく、これが認められる場合にはその下痢と体重減少の原因がEPIよりも、むしろ小腸原発性の疾患であることを示している。

EPIの症状を呈す犬に高血糖と尿糖が認められたら、慢性膵炎から二次的に生じた糖尿病あるいは膵臓の形成不全をすぐに考えるべきである。



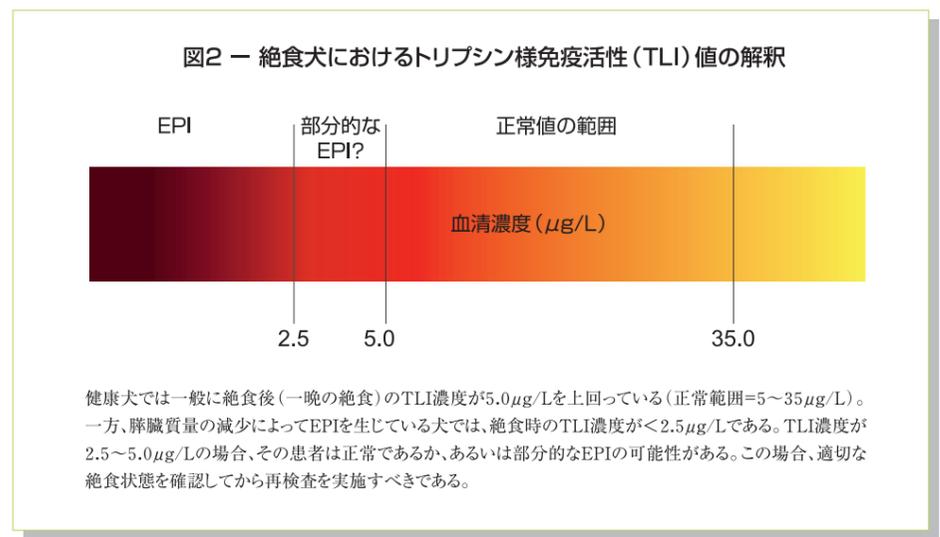
図1 - 膵外分泌機能不全の犬が排泄する便は、しばしば大量で牛糞状の性状をしており、色が薄くて強い刺激臭がある。

血清中のコバラミン(ビタミンB12)およびビタミンAとEの濃度もまた、EPIの犬では著しく減少することがある。それと反対に、血清中の葉酸濃度はしばしば上昇する。実験的に膵臓障害とした犬では、血清中の亜鉛と銅の濃度は減少し、反対に血清中の鉄とトランスフェリンの飽和度は増加した。

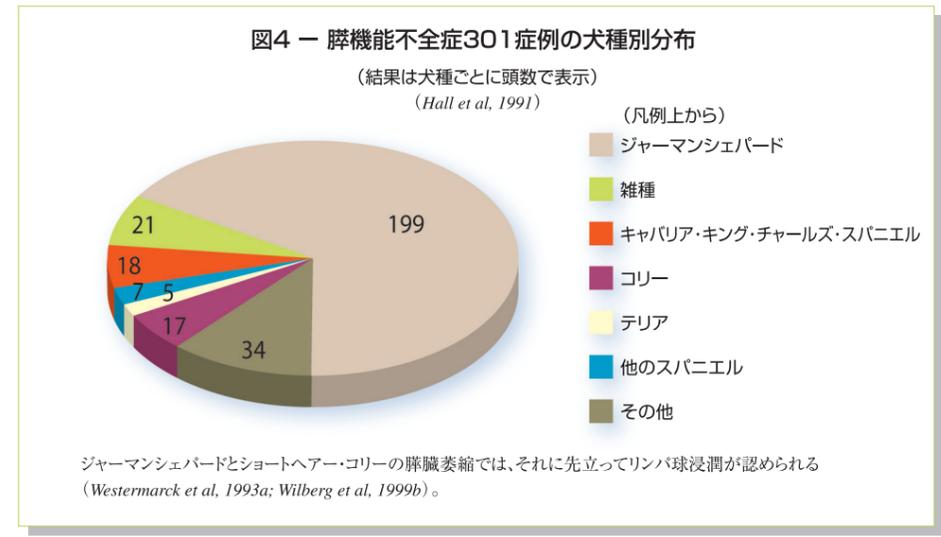
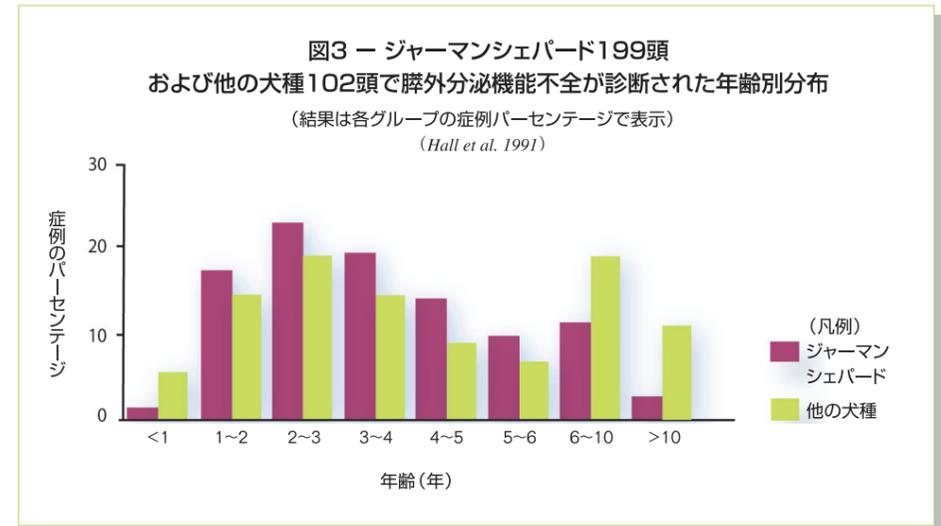
・特異的診断法

EPIの特異的な診断法は、絶食時の血清サンプル中のトリプシン様免疫活性(TLI)濃度が正常以下の低値であることを証明する(Williams & Batt, 1988)。血清TLIは膵臓のみに由来すると考えられており、膵臓の質量と炎症の指標となる(Simpson et al, 1991)。

膵臓の萎縮あるいは慢性炎症が原因のEPIの犬では、膵臓から循環血中に漏出するTLIの量が減少し、TLI濃度が正常よりも低くなる(図2)。



感染症	ジアルジア、ヒストプラズマ症、病原菌(サルモネラ、カンピロバクター)、ムコール症、ミコプラズマ	
代謝性	副腎皮質機能低下症、肝疾患、腎疾患	
食事性	不耐性/アレルギー	
膵外分泌機能不全	原発性あるいは二次性	
小腸疾患	構造的	部分的閉塞症: 腸重積症、異物、腫瘍、リンパ管拡張症、先天性異常
	炎症性	好酸球性、リンパ球プラズマ細胞性、類肉芽腫性
	腫瘍性	リンパ腫、腺癌、平滑筋腫、線維肉腫
	細菌の過剰増殖	二次的、特発性
	機能性	運動障害、特発性



診断上の落とし穴

EPIは原発性の腸管疾患と鑑別しなければならない。下痢、体重減少、旺盛な食欲、比較的正常なラボラトリー検査所見、素因のある犬種(例:ジャーマンシェパード)での発生(図3および4)、これらの組み合わせはEPIが原因である可能性が高いことを強く示唆している。

大腸性下痢、頻回の嘔吐、粘膜蒼白、黄疸、浮腫あるいは腹水がある場合は、他にもっと考えられる診断を考慮すべきである。合併症を伴わないEPIでは、低タンパク血症は特徴的な所見ではなく、むしろタンパク漏出性腸疾患を示唆している。

TLIの検査結果は、膵外分泌機能不全を支持する確証なく単独で信頼してはならない。

中程度のTLI濃度が持続する患者は、おそらく部分的なEPIが存在するものと考えられ、この疾患は完全なEPIへと進行する可能性がある(Wiberg et al, 1999a; Wiberg & Westermarck, 2002)。

TLI試験は簡単で信頼性の高いEPIの確定診断法である。しかしTLI試験結果が患者の臨床症状に合致しなかった場合には、確実に一晩の絶食を行い、サンプリング/ハンドリング/テクニシャンによるエラーを除外した上で再検査を行うのが賢明である。TLI試験は、例えばガストロノーマや肥満細胞腫による酸過剰状態のように、腸管内で膵酵素を破壊する疾患を検出するものではないが、これらの疾患は吐血や食道炎など、原発性EPIとは明らかに区別できるその他の診断的特徴を備えている。

■ 鑑別診断のための表

EPIの鑑別診断には、小腸性の下痢と体重減少を生じる他の原因を考慮に入れる(表2)。

▶ 疫学

■ 危険因子

膵臓の膵房萎縮 (PAA) はおそらく犬の膵外分泌機能不全 (EPI) の最も多い原因であろう (図5)。通常EPIと診断された5歳未満の犬では膵臓の膵房萎縮が考えられる。反対に、それよりも高齢の犬ではおそらく膵炎に誘導された変性の方が頻度が高いと考えられる (Hall et al, 1991)。慢性再発性膵炎の犬は、EPIを発症する危険性が高いと考えられている。

■ 品種素因

多くの犬種でEPIが診断されている (図4)。

ジャーマンシェパード、コリー、イングリッシュ・セターには、家族性に膵臓膵房萎縮の素因があることが報告されている (Westermarck, 1980; Boari et al, 1994; Moeller et al, 2002; Wiberg, 2004)。膵炎の末期になると萎縮の原因を特定することが不可能になるため、犬のPAA発生に関する前向き研究が行われている。これらの長期研究によると、循環血中のTLI測定によって無症状の膵外分泌機能不全が検出されたジャーマンシェパードとラフコリーでは、その膵臓萎縮に先行して著しいリンパ球性浸潤を生じることが確認された (Westermarck et al, 1993a; Wiberg et al, 1999b, 2000)。これはPAAに対する自己免疫的な原因を強く示唆するものである。例えばCCKなどの栄養因子の欠損、あるいは抗膵臓抗体などがPAAの発生に何らかの役割を果たしているかどうかは確認が得られていない。

ミニチュア・シュナウザーなど数種類の犬種は再発性膵炎のために来院する頻度が他犬種よりも多いため、おそらくEPIの素因があると考えられる。

▶ EPIの病態生理学的メカニズム

犬の膵外分泌機能不全 (EPI) は、膵臓の膵房萎縮による重度の膵臓質量の減少、あるいは慢性膵炎に続いて生じることが最も多い (図5)。

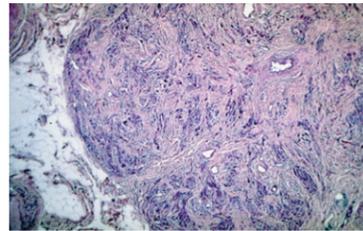
EPIや糖尿病を伴う膵臓の形成不全は殆ど報告がない。理論的にはEPIは以下の状態からも二次的に生じることがある。

- 酸が分泌亢進している患者で、膵酵素の破壊が増加あるいは活性が減少する。
- 重度の栄養失調があり、酵素の合成や分泌が減少する。

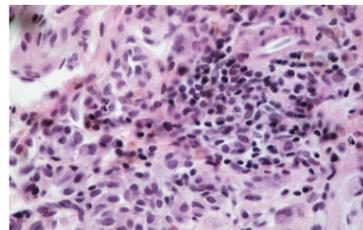
原因が萎縮であるか慢性炎症であるかに関わらず、明らかなEPIの症状は、膵外分泌腺の質量が広範に失われて (約90%) 初めて発現する (Simpson et al, 1992)。EPIで優先的に現れる臨床症状は下痢、体重減少、食欲の亢進などであるが、その直接的な原因は十二指腸内の膵酵素、重炭酸塩、その他様々な因子の濃度が減少することに帰している可能性もあり、それによって脂肪、炭水化物、タンパク質の吸収不良を招くことになる (図6)。

EPIの犬では脂溶性ビタミンおよびコバラミンの吸収不良、更には小腸内細菌叢の数や組成の変化も報告されており、これらがその臨床的な病態の要因になることがある (Williams et al, 1987; Westermarck et al, 1993b; Adamama-Moraitou et al, 2002)。EPIの犬ではしばしば正常値以下のコバラミンの血清濃度が報告されており (症例の約75%)、これはおそらく栄養因子の欠乏、コバラミンと内因子 (IF) の結合の破壊 (腸管内pH、プロテアーゼの欠損などによる)、細菌によるコバラミンの消費などから生じているものと考えられている (図7) (Batt et al, 1989; Simpson et al, 1989a; Simpson et al, 1993)。

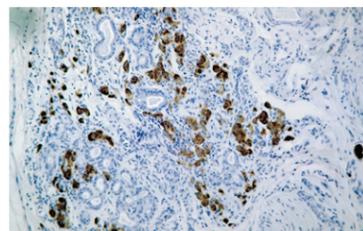
図5 - 膵腺房細胞の慢性萎縮と慢性膵炎によって生じたEPIの写真



5A - 慢性膵炎。膵炎から二次的EPIを生じた犬の膵臓切片。線維症と萎縮が顕著に認められる (×10, H&E染色)。



5B - 家族性に膵房萎縮のある犬に認められた、EPIの発生に先立って現れるリンパ球性炎症 (×40, H&E染色)。

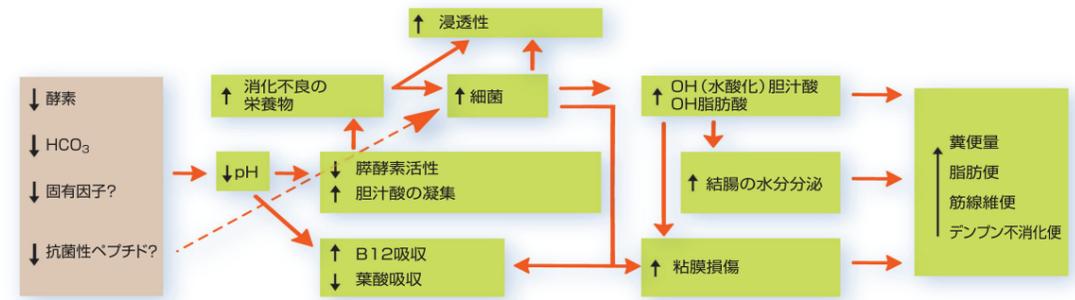


5C - EPIの犬 (糖耐性は異常だが酵素の添加には反応した - 詳細はテキスト参照) のインスリンが染色された (褐色) 比較的正常な膵島細胞と、それを取り囲む大量の萎縮した外分泌組織 (×20, インスリンの免疫染色)。

EPIの犬に認められるその他の異常には以下の状態である。

- グルコースホメオスタシス (無症状のグルコース不耐性) の変化 (Rogers et al, 1983)
- 膵臓および消化管調整ペプチド (例えば血管活性腸管ポリペプチド、胃抑制ポリペプチド、ソマトスタチン、膵臓ポリペプチドなど) の変化 (Hellmann et al, 1991)

図6 - 膵外分泌機能不全の病態生理学



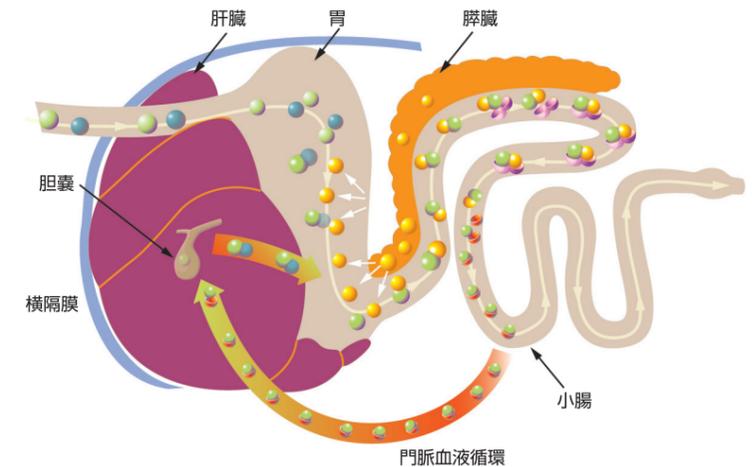
膵外分泌機能不全によって生じる腸管腔および腸管腔内の変化を要約したもの。

図7 - 犬のコバラミン吸収

コバラミンは摂食された後に胃内で食物から放出される。その後唾液や胃由来の非特異的なコバラミン結合タンパクであるハプトコリンと結合する。内因子 (IF) は犬では胃と膵臓で産生されるコバラミン結合タンパクであり、回腸でのコバラミン吸収を促進させる。pHが酸性の環境下ではコバラミンのハプトコリンに対する親和性はIFに対する親和性よりも高く、このため胃内では大半のコバラミンがハプトコリンと結合する。

十二指腸に入るとハプトコリンは膵プロテアーゼによって分解され、コバラミンはハプトコリンからIFへと引き渡される。pHが中性の環境下ではIFに対するコバラミンの親和性が高いため、この過程が促進される。コバラミン-IF複合体は、回腸腸細胞の先端にある刷子縁膜の微絨毛窩に存在する特異的受容体 (過去にはIFCRと呼ばれていたが、近年ではキューピリンと称されるようになった) に結合するまで腸管を通過していく。

その後コバラミンは門脈血流へとトランスサイトーシス (受容体を介して細胞内に入り、細胞内を別な細胞膜へと移動すること) され、トランスコバラミン2 (TC II) と呼ばれるタンパクに結合する。TC II は標的細胞によるコバラミン吸収を媒介する。肝細胞に取り込まれたコバラミンの一部は急速に (犬では1時間以内に) ハプトコリンと結合して胆汁中に再排出される。



- コバラミン
- ハプトコリン
- 内因子 (IF)
- キューピリン
- トランスコバラミン2 (TC II)

肝臓由来のコバラミンは、食物由来のコバラミンと同様にIFへの転送と受容体存在性の吸収を受け、これによってビタミンの腸肝再循環が確立する。

犬で血清中のコバラミン濃度が低い場合、膵外分泌機能不全 (EPI)、重度の腸管疾患、IF-Cbl受容体の異常、また、例えばループ停滞など無菌性の腸管の増殖を伴う疾患と関連している。

図8 - EPI酵素の研究 - 7歳の避妊雌ボクサー

病歴と臨床検査		
・体重減少(6ヶ月間)、慢性下痢(3ヶ月間、1日に>6回)、旺盛な食欲 ・瘦削(ボディコンディション・スコア1/5)、左頸部と右体幹部に3mmの皮膚結節2個 ・紹介獣医師はフルオロキノロン(エンロフロキサシン)、プレドニゾン(10日間)、メトロナゾールで治療：改善の徴候は無し		
迅速な血液検査		
PCV	39%	
総タンパク	7.5g/dL	
血中尿素窒素	30~40mg/dL	
グルコース	86mg/dL	
完全血球計算		
PCV (%)	44	(42~57)
MCF (fl)	74	(63~74)
WBC (×1000/μL)	8.1	(6.2~14.4)
好中球 (×1000/μL)	6.6	(3.4~9.7)
リンパ球 (×1000/μL)	1.4	(1.3~4.7)
血小板 (×1000/μL)	475	(179~483)
血清生化学プロファイル		
アルブミン (g/dL)	3.9	(3.1~4.1)
グロブリン (g/dL)	3.0	(1.9~3.6)
ALP (IU/L)	1130	(12~122)
ALT (IU/L)	357	(25~106)
GGT (IU/L)	33	(0~10)
コレステロール (mg/dL)	106	(124~335)

尿検査	
USG	1.041
pH	6.5
タンパク	++ (尿比重高値のため、意味は無い)
糞便検査	
ジアルジアのELISA検査陰性、硫酸亜鉛陰性、塗抹上に多数の Clostridium perfringens 様菌体	
TLI	5.58 μg/L (5~25)
コバラミン	184 pg/mL (175~550)
葉酸	27 ng/mL (4~13)
超音波画像検査：疑わしい瀰漫性の高エコー性の肝臓	
胸部X線検査：正常	
皮膚吸引検査：血液	
凝固検査：正常 (OSPT, APTT)	

術後の診断的治療	
膵外分泌機能不全、おそらくヘリコバクターの関連する胃炎、消化管疾患から二次的に生じたと推測される反応性のリンパ節腫症。 次の2ヶ月間でこの犬は体重が10ポンド増え(42ポンドから52ポンドへ)、糞便は正常化し、犬のエネルギーレベルも増加した。	

**解 釈**

慢性下痢、体重減少、および多食症は、消化不良あるいは吸収不良を示している。肝酵素値の上昇は、原発性肝障害、または外因性コルチコステロイドかGI疾患に反応した二次性肝障害を示唆している。コレステロールの低値は小腸疾患、EPI、あるいは肝疾患を示唆している。他に肝合成が障害される徴候が存在しない(タンパク質とBUNの正常値)ことから、低コレステロールはおそらくGI疾患かEPIによるものであると考えられる。

TLI試験が正常であることからEPIの可能性は低く、葉酸の高値およびコバラミンの正常内低値は腸疾患によるものであることを示している。体重減少の程度が重度であり、また確定診断がつかないことから、消化管、肝臓、腸管膜リンパ節のバイオプシーを行うために試験的開腹術を実施した。

手術時には、胃には10cmの絡んだ布が、空腸には6cmの布が発見された。これらは閉塞を生じていたわけではなかったため、多食症から二次的に生じたであろう偶発的なものと考えられた。胃壁の肥厚と重度の膵臓萎縮が認められた。

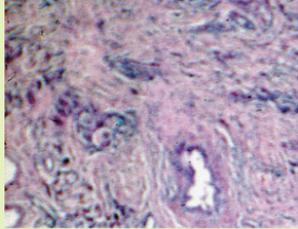
**術後の診断的治療**

膵外分泌機能不全、おそらくヘリコバクターの関連する胃炎、消化管疾患から二次的に生じたと推測される反応性のリンパ節腫症。  
次の2ヶ月間でこの犬は体重が10ポンド増え(42ポンドから52ポンドへ)、糞便は正常化し、犬のエネルギーレベルも増加した。

**解 説**

著しい体重減少、下痢、多食症の病歴と、血清タンパク質は正常だがコレステロールは低いという組み合わせは、EPIに典型的なものである。肝酵素、特にALPの増加はEPIで予想されるものよりも高かったが、前もって行われていたステロイド治療と腸管内異物がこれらの変化に関与していたものと考えられた。コバラミンおよび葉酸の変化は、EPIあるいは盲係蹄症候群を示唆していた。

超音波検査または手術でも閉塞は認められなかったため、コバラミンと葉酸の変化はEPIの結果である可能性が高いと考えられた。しかし5月28日のTLI試験結果はEPIを強く否定するものであった。通常、EPIの症状がある犬のTLIは<2.5である。この症例では、リンパ球性浸潤から二次的に生じた萎縮が組織学的に確定された。おそらく残存した膵臓組織での炎症は小規模なものであるためにTLIを正常範囲内に維持でき、その一方で外分泌腺は重度に損なわれていたものと考えられる。残念ながらこの飼い主は、正常であったTLIについてさらなる検査を辞退した。

組織病理学検査	
	膵臓：リンパ球プラズマ細胞性炎症を伴う萎縮、残存している腺房細胞は線維症。 肝臓：空胞性肝障害 - 多巣性、クラスター状 胃：中程度のリンパ球プラズマ細胞性浸潤、深部の固有層にはリンパ結節-ヘリコバクター+++ 十二指腸/空腸/回腸：パイエル板を採材 腸管膜リンパ節：過形成

-小腸粘膜発育調節、酵素の合成および分解の調節に対する変化(Batt et al, 1979; Sorensen et al, 1988; Simpson et al, 1989b)

EPIによる微量元素の状態に関する研究は比較的少ない。EPIのジャーマンシェパードに関するある報告では、銅と亜鉛が正常な血清濃度であることを示している。しかし近年、膵管の結紮後に血清中の銅と亜鉛は減少しており、また血清中の銅とトランスフェリンの飽和度は増加していることが実証された(Adamama-Moraitou et al, 2001)。

これら異常値の臨床的な意義は不明である。EPIによる重度の栄養吸収不良はタンパク質・カロリー欠乏症を招くことがある(図8)。これは残存する膵機能、腸管吸収、代謝のホメオスタシスを更に損なう可能性がある。

皮膚病学的な異常はEPIのジャーマンシェパードで多様な発現をしている。その存在はおそらくタンパク質・カロリー欠乏症、微量元素とミネラルの欠乏症、およびおそらくは食物に対する拒絶反応に関連していると考えられている。

▶ 治療

■ 酵素の添加

膵外分泌腺からの酵素が不足している状態には、食事の際に非腸溶性の酵素製剤を与えるべきである。胃酸から保護するためにコーティングされている粉末状の酵素製剤のみを与えるべきであり、代わりに新鮮な膵臓を与えてもよい。

使用期限内で適切に保存されていた非腸溶性の粉末状サプリメントのみを用いる(犬:1回の食事につき0.25~0.4g/kg BW、あるいは1回の食事につき小さじ2杯/20kg BW)(Westermarck et al, 1987; Wiberg et al, 1998)。酵素のサプリメントは食事の中に混ぜこまなくてはならない。それを食前に加温しても効果に大きな差はない(Pidgeon & Strombeck, 1982)。新しい製品、準備手順の変更、製品の増量などに反応することがある。下痢が治まり、2週間にわたって体重の増加が認められた場合には、患者にこの処方薬を継続しながら、効果が認められる最も低い容量まで酵素の添加量を減少させていく。

治療してもうまくいかなかった場合、そのロットまたは投与方法を変更するか、酵素の量を増加してみる。0.4g/kgの非腸溶性の粉末状抽出物、あるいは、そのままの膵臓を1回の食事につき3g/kg BWで与えても反応を達成できなかった場合には、治療失敗の理由が酵素の補充不全であるとは考えにくい。

■ 微量栄養素

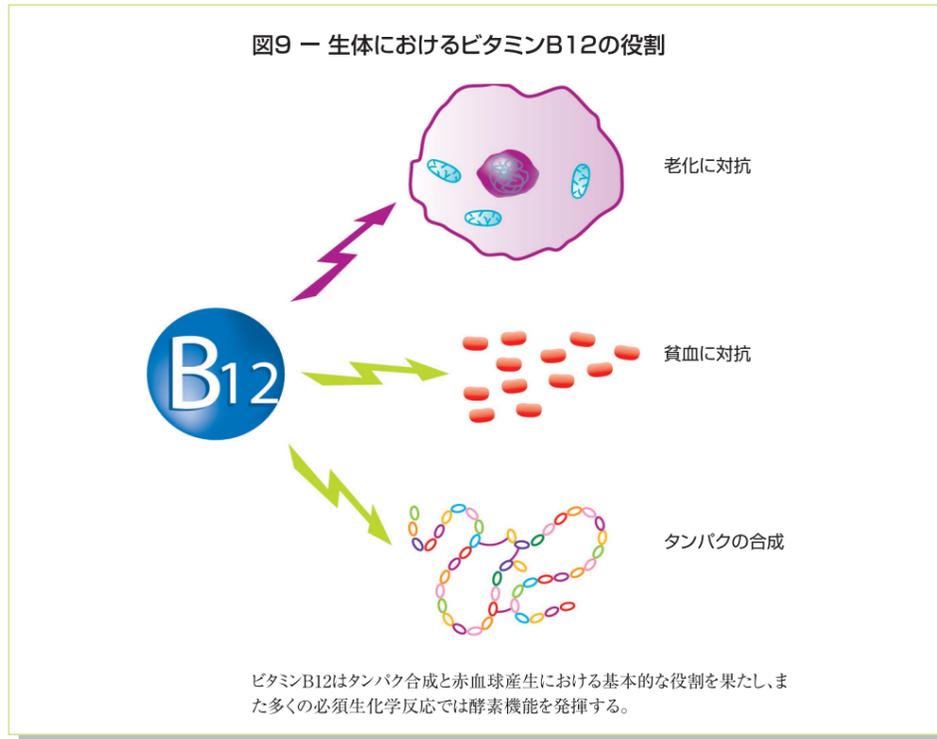
脂溶性ビタミン類は吸収不良になりやすい予備軍であり、EPIのジャーマンシェパードではビタミンAおよびEの低値が報告されている。ビタミンEは経口的に投与できる(400~500IU、SID、1ヶ月おき)。EPIの犬にラボラトリー検査で凝固障害の徴候が認められた場合には、ビタミンKの状態を調べるのが賢明であろう。

コバラミン欠乏症は身体に多くの影響を及ぼす可能性がある。膵酵素の添加ではコバラミン欠乏を解消できないため、非経口的なコバラミンの投与(シアノコバラミン、ビタミンB12)が推奨される。犬での研究では、1ヶ月間にわたって代謝的な異常の再発を予防するには、シアノコバラミンの単回の非経口投与(250~500 μg、SQ、1ヶ月ごと)で充分であることが示されている。コバラミンの吸収不良は酵素の添加を行った後も改善することはなく、生涯にわたる治療が推奨されている。

▶ EPIの犬への給与

膵臓の外分泌腺が栄養の消化吸収に極めて重要な役割を果たしていることから、特にEPIは栄養学的介入で修正可能な疾患であることがわかる。理論上は、消化性が高く脂肪を制限した(脂肪は最も吸収し難い栄養素で、その消化にはリパーゼの活性が不十分であるとみなされていた)、低繊維の(繊

大半の犬は初回投与量の50%まで減量することができる(Simpson et al, 1994)。膵酵素剤にかかる費用が治療の大きな障壁となって飼い主が安楽死を選択することがあるため、このような投与量の調整は重要である。



維質は消化されず、エネルギー濃度を低下させ、膵酵素の活性を妨げる) 食事がEPIの犬には適しているように思われていた。しかしEPIの犬116頭の転帰(生存)を分析した結果、調整した食事を与えられていた犬(n=73, 30%死亡)は標準的な食事を与えられていた犬(n=43, 35%死亡)よりも長生きしたわけではなかったことが示された(Hall et al, 1991)。

### ■ 高い脂肪含有量の潜在的な利点

EPIでは脂肪を制限するという典型的な枠組みとは完全に逆なことが実験的なEPIの犬で証明されている。すなわち、全カロリーの43%を脂肪の形で含んでいる食事のほうが、全カロリーの18および27%を脂肪として含む食事よりもタンパク質、脂肪、炭水化物の消化性は優れていた(Suzuki et al, 1999)。外因性膵酵素、特にリパーゼの保存が改善されるという点が、このような結果を説明する理由であると考えられる。注目に値するのは、実験的に膵外分泌機能不全を起こした犬の研究では、糞便中への脂肪の排泄は、脂肪の供給量よりもむしろ脂肪の消化率に依存していることが確認されている(Pidgeon, 1982; Pidgeon & Strombeck, 1982)。

EPIで被毛が不良な3頭のジャーマンシェパードの症例報告では、脂肪を19%DM(全カロリーの40.8%が脂肪)含む大豆タンパク質加水分解物と米の食事はうまく許容され、犬が以前与えられていた食事と比較して糞便の質と被毛が改善し、体重が増加した(2~10kg)。これらの犬は2ヶ月の間に適切なボディコンディションに回復した(Biourge & Fontaine, 2004)。

これらの観察結果は、高脂肪および高消化性の食事はEPIの管理に禁忌ではないことを示している。従来は、消化率の高い脂肪制限食を与えられている重度に栄養失調の患者に対しては、カロリー補給のために食事に中鎖脂肪酸トリグリセリドオイルの添加(1回の食事につき2~4mL)が有益であるとされていたが、それを支持するデータはない。しかし、中鎖脂肪酸トリグリセリドオイルに頼らなくとも、脂肪をより多く含むエネルギー濃度を高くした食事は、適切な体重の迅速な回復を促進できると考えられる。

EPIの管理に対する栄養学的な調節の重要性がまだ完全に明らかでないことや、特殊な食事にかかる費用が安楽死の主な理由であることから、この著者は、上質なドッグフード(即ち消化性が高い)に適切な外因性酵素のサプリメントを混ぜて与えることから始めるよう推奨している。治療への反応が悪い場合には、食事の調節が選択肢の1つとなる(下記、治療の失敗を参照)。

### ■ 治療の失敗

#### • 酵素の添加が不十分

これはおそらく治療の失敗原因のナンバーワンである。中には途中から酵素の添加を嫌うようになる犬もあり、粉末をうまく隠せない場合には生の膵臓を使う必要がある。外因性酵素の添加による副作用として口内炎が報告されており、これは添加量を50%減少させることで解決できるだろう(Rutz et al, 2002)。大半のEPIの犬でも、添加する酵素の減量を検討できることがある。

#### • 細菌の過剰増殖/不耐性

EPIは小腸内細菌叢の質や組成に影響することがあり、正常あるいは異常な細菌叢に対する宿主の反応を混乱させることがある。これらの変化に対する治療は通常、酵素の添加を行う。しかし中には抗生物質を投与するまで下痢が消失しない患者もいる。これらの患者で治療が失敗するのは、EPIによって小腸粘膜での酵素合成が減少していることを反映している可能性がある。血清中のコバラミンおよび葉酸濃度の測定だけでは異常な細菌叢の存在を正確には予測できないため、オキシテトラサイクリン(20mg/kg、PO、TID、28日間)やタイロシン(10mg/kg、PO、TID)などの抗生物質による試験的投与を実施することがある。

#### • 小腸の疾患

合併症のないEPIでは、通常の血液学検査と血清生化学検査はおおむね正常であるため、低タンパク血症(タンパク漏出性腸疾患を示唆している可能性がある)などの異常があれば追跡すべきである。

#### • 食事の調節

上述した治療が失敗する一般的な理由(酵素の添加が不十分、細菌の過剰増殖あるいは不耐性の存在、小腸疾患の併発)に対処した上で、栄養学的な調節を考慮すべきである。

小腸性疾患で行う食事管理は、消化性が高く、通常は米を基本にした脂肪制限食の給与が中心であることが多い。食物過敏症が疑われる場合には、抗原を制限した、あるいはタンパク質を加水分解した食事を利用できる。加水分解物は、天然のタンパクを酵素的に加水分解して作られたもので、免疫系に認識されないか、免疫応答を刺激しないほど小さな多数のペプチドに分解されている(Guilford, 1996)。これらのペプチドは消化率も高いため、腸管腔内の残留時間が短くなる。乳児や子牛の食物過敏症の予防には、大豆加水分解物が広く用いられている(Lalles et al, 1995; Terracciano et al, 2002)。この食事を使った試験(通常は1~2週間)の後に消化管症状が消失した場合でも、食物不耐性の診断を確定するためには、その動物に以前与えていた食事で再び症状を誘発させる必要がある。過敏症を立証するためには、寛解が得られた食物に、例えばビーフ、大豆、チキンなど特定の抗原を追加していくことが必要である。

食事調整による有益性という点では、“中程度の脂肪を含む、消化性の高い低繊維食”を4週間与えられた犬(n=14)は、維持食を与えられた犬に比べて腹鳴、鼓腸、糞便量を減少する傾向に限度があった(8/14頭)(Westermarck et al, 1990)。EPIの犬21頭に低脂肪(全カロリーの13%)・低繊維食を給与した場合と、一般的な市販食あるいはホームメイド食を給与した場合で有益性を評価した研究では、重度の脂肪の制限には何ら有意な利点は認められなかった(Westermarck et al, 1995)。

最後に、低脂肪食(全カロリーの13%)と外因性の酵素(2.5g/300gの食事)と一緒に与えた犬(n=20)では、4ヶ月間で平均24%の体重増加を促し、17/20頭の犬に良好な反応が認められた(Simpson et al, 1994)。しかし、11/20頭は試験期間の後も様々な食事で引き続き良好に維持されていたため、この研究での食事の役割は不明である。

興味深いことに、食事や膵臓抽出物への反応が認められなかった3頭のEPIの犬に比較的脂肪濃度の高い大豆加水分解食を用いたところ、体重増加、下痢の減少、被毛の改善が効果的に促進された (Biourge & Fontaine, 2004) (図10)。

それでも治療への反応が悪い場合には、膵酵素を保護するための制酸剤の投与と、経験的な食事の調節を行い、一方でEPIという診断を注意深く再評価し、他の潜在疾患がないか検討する。

EPIが確定しながら適切な酵素の添加と抗菌剤治療に反応しない犬は、通常は小腸について調べる必要がある。

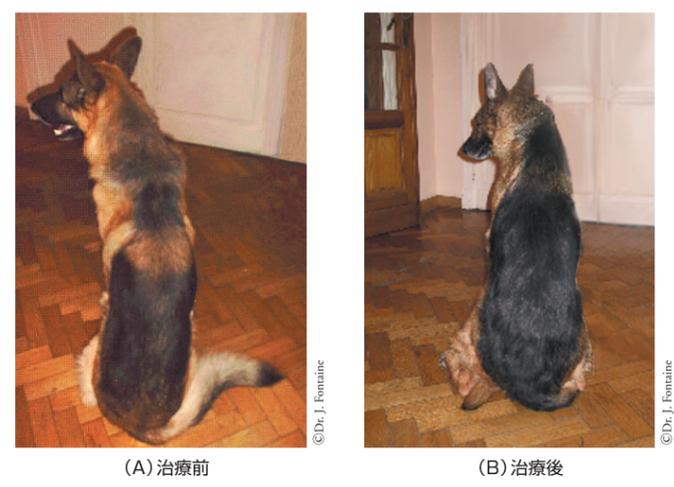
**結論／予後**

EPIに罹患している大部分の犬は、膵酵素の粉末剤を添加した高品質のドッグフードを与えることで、この疾患による多くの問題を解決している。酵素の添加剤と特殊な食事には比較的費用がかかり、それが安楽死を早めるといった大きな影響を転帰に及ぼすことがある。膵炎あるいは糖尿病が関係している場合には、予後はより限られたものとなる。

**膵外分泌機能不全**

Q	A
膵酵素剤が高価なため、自分の犬を本当に治療すべきか否かを決めかねている。何か良い方法はないだろうか？	もし入手できるのであれば、牛や豚の膵臓を与えれば、酵素にかかる費用を抑えることができる。このような膵臓は少しずつ小分けにして冷凍保存しておくことができる。通常推奨されているのは粉末状の膵臓抽出物であるが、この投与量は後に減少させることができ、価格も抑えられる。
食事に膵酵素を混ぜたら、犬に与える前にしばらく温めておく必要はあるのか？	必要ない。粉末を振りかけたら食事と良く混ぜる。温める必要はない。
犬には膵酵素のサプリメントを生涯与え続けなければならないのか？	通常はそうである。しかし、時間と共に酵素の量を減らせるようになることが多く、時には最終的に酵素を使わずに維持できる犬もいるという報告もある。
膵外分泌機能不全と診断されているのだが、繁殖させてもいいだろうか？	ジャーマンシェパードやラフコートコリーなどの犬種では、膵臓腺房の萎縮は遺伝性の病態である。このためEPIである犬や、EPIに関連している血統の犬は繁殖に用いない方がよい。

図10 - 膵外分泌機能不全に罹患しているジャーマンシェパード



米と大豆タンパク質分離加水分解物を基本にしたフードで食事療法を行う前 (A) と後 (B)。

膵臓

膵臓

Adamama-Moraitou K, Rallis T, Papasteriadis A et al. - Iron, zinc, and copper concentration in serum, various organs, and hair of dogs with experimentally induced exocrine pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci* 2001; 46(7): 1444-57.

Adamama-Moraitou KK, Rallis TS, Prassinos NN et al. - Serum vitamin A concentration in dogs with experimentally induced exocrine pancreatic insufficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72(3): 177-82

Batt RM, Bush BM, Peters TJ - Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with naturally occurring exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1979; 20(8): 709-15.

Batt RM, Horadagoda NU, McLean L et al. - Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog. *Am J Physiol* 1989; 256(3 Pt 1): G517-23.

Biourge V, Fontaine J - Exocrine Pancreatic Insufficiency and Adverse Reaction to Food in Dogs: a Positive Response to a High-Fat, Soy Isolate Hydrolysate-Based diet. *J of Nutrition* 2004; 134: 2166S-2168S.

Boari A, Williams DA, Famigli-Bergamini P - Observations on exocrine pancreatic insufficiency in a family of English setter dogs. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 247-251.

Guilford WG - Adverse reactions to food and Nutritional management of gastrointestinal diseases. In: *Strombeck's small animal gastroenterology* 1996; Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA & Meyer DJ eds, 436-450 & 889-910. WB Saunders Company, Philadelphia, A.

Hall EJ, Bond PM, Butt RM et al. - A survey of the diagnosis and treatment of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Small Anim Pract* 1991; 32: 613-619.

Hellmann J, Loppnow H - Hyperplasia of somatostatin and pancreatic polypeptide immunoreactive cells in dogs with idiopathic atrophy of the exocrine pancreas. *Zentralbl Veterinärmed A* 1991; 38(2): 80-9.

Lallès, JP, Toulliec R, Branco Pardal P et al. - Hydrolyzed soy protein isolate sustains high nutritional performance in veal calves. *J Dairy Sci* 1995; 78: 194-204.

Moeller EM, Steiner JM, Clark LA et al. - Inheritance of pancreatic acinar atrophy in German Shepherd Dogs. *Am J Vet Res* 2002; 63(10): 1429-34.

Pidgeon G - Effect of diet on exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181(3): 232-5.

Pidgeon G, Strombeck DR - Evaluation of treatment for pancreatic exocrine insufficiency in dogs with ligated pancreatic ducts. *Am J Vet Res* 1982; 43(3): 461-4.

Raiha M, Westermarck E - The signs of pancreatic degenerative atrophy in dogs and the role of external factors in the etiology of the disease. *Acta Vet Scand.* 1989; 30(4): 447-52.

Rogers WA, O'Dorisio TM, Johnson SE et al. - Postprandial release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) and pancreatic polypeptide in dogs with pancreatic acinar atrophy. Correction of blunted GIP response by addition of pancreatic enzymes to a meal. *Dig Dis Sci* 1983; 28(4): 345-9.

Rutz GM, Steiner JM, Williams DA - Oral bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in three dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221(12): 1716-8.

Simpson KW, Alpers DH, De Wille J et al. - Cellular localization and hormonal regulation of pancreatic intrinsic factor secretion in dogs. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 1): G178-88.

Simpson KW, Johnstone JMS, Bell PRF et al. - Pancreatic function following partial pancreatectomy and anastomosis of the pancreatic duct to the stomach or duodenum in dogs. *Res Vet Sci* 1992; 52: 97-104.

Simpson JW, Maskell IE, Quigg J et al. - Long term management of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Small Anim Pract* 1994; 35: 133-138.

Simpson KW, Morton DB, Batt RM - Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dogs. *Am J Vet Res* 1989a; 50(8): 1233-6.

Simpson KW, Morton DB, Sorensen SH et al. - Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with exocrine pancreatic insufficiency following pancreatic duct ligation. *Res Vet Sci* 1989b; 47(3): 338-45.

Simpson KW, Simpson JW, Lake S et al. - Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res Vet Sci* 1991; 51: 78-82.

Sorensen SH, Riley JE, Loblely RW et al. - Investigation of the physical properties of dog

intestinal microvillar membrane proteins by polyacrylamide gel electrophoresis: a comparison between normal dogs and dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Biochim Biophys Acta* 1988; 955(3): 275-82.

Suzuki A, Mizumoto A, Rerknimitr R et al. - Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. *Gastroenterology* 1999; 116: 431-437.

Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S et al. - Use of hydrolysates in the treatment of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (6 Suppl 1): 86-90.

Westermarck E - The hereditary nature of canine pancreatic degenerative atrophy in the German shepherd dog. *Acta Vet Scand* 1980; 21(3): 389-94.

Westermarck E - Treatment of pancreatic degenerative atrophy with raw pancreas homogenate and various enzyme preparations. *Zentralbl Veterinärmed A* 1987; 34(10): 728-33.

Westermarck E, Batt RM, Vaillant C et al. - Sequential study of pancreatic structure and function during development of pancreatic acinar atrophy in a German shepherd dog. *Am J Vet Res* 1993a; 54(7): 1088-94

Westermarck E, Junttila JT, Wiberg ME - Role of low dietary fat in the treatment of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Vet Res* 1995; 56: 600-605.

Westermarck E, Myllys V, Aho M - Effect of treatment on the jejunal and colonic bacterial flora of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1993b; 8(5): 559-62.

Westermarck E, Wiberg M - Exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003; 33(5): 1165-79.

Westermarck E, Wiberg M, Junttila J - Role of feeding in the treatment of dogs with pancreatic degenerative atrophy. *Acta Vet Scand* 1990; 31(3): 325-31

Wiberg ME - Pancreatic acinar atrophy in German shepherd dogs and rough-coated collies. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. A review. *Vet Q* 2004; 26(2): 61-75.

Wiberg ME, Lautala HM, Westermarck E - Response to long-term enzyme replacement treatment in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213(1): 86-90.

Wiberg ME, Nurmi AK, Westermarck E - Serum trypsinlike immunoreactivity measurement for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 1999a; 13(5): 426-32.

Wiberg ME, Saari SA, Westermarck E - Exocrine pancreatic atrophy in German Shepherd Dogs and Rough-coated Collies: an end result of lymphocytic pancreatitis. *Vet Pathol* 1999b; 36(6): 530-41.

Wiberg ME, Westermarck E - Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(8): 1183-7.

Williams DA, Batt RM - Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 195-201.

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.

## 2-急性膵炎



急性膵炎の犬

### ▶ 診断上の注意

急性膵炎の診断は基本的に、疾患に一致した臨床的、臨床病理学的、および画像診断上の所見を組み合わせで行う。確定診断および腫瘍との鑑別には、外科的なバイオプシーが必要になるかもしれない。

### ■ 病歴

病歴から、無分別な食事、毒性物質の摂食（例：チョコレートや高脂肪食）、薬剤投与など最近の出来事が判明することがある。一般的な臨床症状には、沈うつ、食欲不振、背弯姿勢、嘔吐（±血液）、下痢（±血液）、呼吸数の増加、腹部の膨満などがある。中には嘔吐の後に黄疸を生じた病歴をもつ犬もいる。

糖尿病と膵炎を併発している犬は、多尿多飲が認められることがある。

### ■ 身体検査

急性膵炎を起こしている犬の身体検査所見は、元気消失、腹部痛の症状を伴う軽度の脱水、急性腹症クリーゼ、ショック（頻脈、毛細血管再充満時間の延長、粘膜の粘着性、低体温症）、点状出血、黄疸、腹水と非常に多岐にわたる。犬によっては腹部に腫瘤を触知できることもある。

### ■ 補助的な検査 — 臨床病理学的所見

#### ・特異的診断法

軽度の好中球増加症と軽度のヘマトクリット値の上昇、核の左方移動を伴う、あるいは伴わない著しい白血球増加症、更に血小板減少症、貧血、変性性の左方移動を伴う好中球減少症など、極めて多岐にわたる。血小板減少症が検出された時には、患者が播種性血管内凝固（DIC）を起こしているかどうかを判断するために、血液凝固能の検査（OSPT、APTT、FDPあるいはD-ダイマー、フィブリノーゲン、アンチトロンビンⅢ）を行う。

#### ・血清生化学検査

血清生化学的な異常には、高窒素血症（腎前性および腎性）、肝酵素値（ALT、AST、AP）の上昇、高ビリルビン血症、脂肪血症、高血糖症、低タンパク血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシスとナトリウム、カリウム、クロールなどの顕著な変化（通常は減少する）などがある。

#### ・尿検査

尿検査では高窒素血症が腎性が腎前性かを分類することができる。急性膵炎の犬ではタンパク尿を生じるものがあるが、これはおそらく膵酵素媒介性の糸球体損傷の結果であり、通常は一過性である。糖尿あるいはケトン尿が証明された場合は、ただちに糖尿病のことを考えるべきである。

#### ・膵臓特異的酵素

犬では以前、膵臓の炎症の指標として、血清中のアマラーゼおよびリパーゼ活性の増加が使われていた。しかしこれらの酵素は膵臓とは無関係な疾患でも増加することがあり、また膵炎が確定した犬でもアマラーゼおよびリパーゼ活性が正常なことがある。例えば組織学的に膵炎が確定した犬の28～61%はリパーゼが正常であり、31～47%の犬ではアマラーゼが正常であった（Strombeck et al, 1981; Hess et al, 1998; Mansfield et al, 2003）。このような理由から、トリプシン様免疫活性（TLI）、トリプシノーゲン活性ペプチド（TAP）、膵リパーゼ免疫活性（PLI）など膵臓由来とされている酵素あるいはマーカーの分析法が開発されることになった。実験研究では、実験的に急性膵炎とした犬でTLI、TAP、PLI濃度の上昇が立証されている。

犬の自然発生性膵炎の診断法として、TLI、TAP、PLIの利用は完全には評価されていない。

膵炎が確定している犬のTLI濃度は、正常、正常未満、高値であることが観察されており、TLI値は重症度を予測しない（Ruauux & Atwell, 1999）。

重度の膵炎では犬の血清と尿中にTAPの上昇が観察されている。TAPはおそらく膵臓の炎症の診断的指標というよりも、予後的指標として優れ

ているかもしれない（Mansfield & Jones, 2000; Mansfield et al, 2003）。

PLIの使用経験に至っては更に限られているが、血清中のPLIの上昇はTLIよりも大きく、より長く持続するため、TLIよりも確実な指標であると思われる。腎疾患などの疾患では、TLI、TAP、PLIが上昇することがある。

#### ・X線検査

急性膵炎の犬のX線所見は多くが非特異的であり、漿膜面の細部の描写の消失、腹腔内右頭側部1/4の領域における透過性の減少、十二指腸の腹側や右側への変位、拡張して運動性の低下した十二指腸、また横行結腸の尾側変位などがある。長期間にわたって膵炎に罹患している犬では、点状の石灰化が認められることがある。これは膵臓周囲の腸管膜の脂肪がケン化反応を生じていることを表している。

胸部X線検査では、犬の膵炎に関連した胸水、肺水腫あるいは肺炎などを検出できることがある。

#### ・超音波画像診断検査

致命的な急性膵炎の犬に関するある研究では、超音波画像診断検査は23/34頭の犬で膵炎の診断を支持していた（Hess et al, 1998）。

膵炎の患者で観察される超音波所見（図11）と同様の結果を示す他の疾患には、膵臓の腫瘍、膵臓の浮腫（低タンパク血症あるいは門脈高血圧症に関連）、膵臓周囲構造の腫大などがある（Lamb et al, 1995）。空洞病変の針吸引は膿瘍と偽性嚢胞の鑑別に有用なことがある。

#### ・他の画像診断検査法

コントラスト増強コンピュータ断層撮影法はヒトの膵炎で選択される画像診断法であり、膵臓の壊死と軽度の膵炎の鑑別が可能である。犬では予備的な評価しか行われていない（Jaeger et al, 2003）。

#### ・腹腔穿刺術

腹水の検査は、膵炎、消化管の穿孔、胆管破裂など、急性腹症を生じる様々な原因の検出に役立つことがある。

#### ・外科手術

持続性あるいは再発性膵炎の患者に対しては外科的な介入を行い、診断の確定や腫瘍、感染のような悪化因子の検出を行うことができる。また外科手術は、膵臓の膿瘍や持続性の偽性嚢胞に排泄処置を実施する際にも適応される（Salisbury et al, 1998）。腹腔鏡技術の進歩により、手術に伴う合併症率は減少するものと考えられる（Harmoinen et al, 2002）。更に外科手術は、各種経腸栄養チューブの装着にも適応され（下記の栄養管理を参照）、膵炎が疑われる犬では、試験的開腹術に先立って栄養チューブの装着を考慮しておくことが賢明である。

### 犬の超音波画像所見

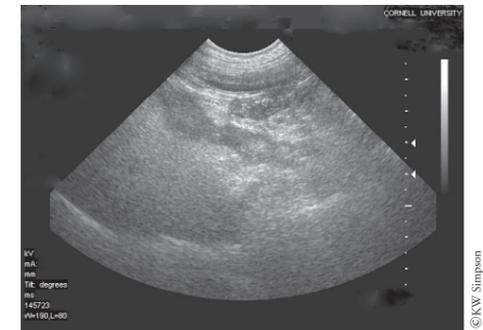


図11A — 膵臓は瀰漫性に拡張し、境界は不明瞭で混合型のエコー源性を呈している。腹部の右頭側部に高エコー性の腸管膜脂肪が認められ、音波を散乱させている。

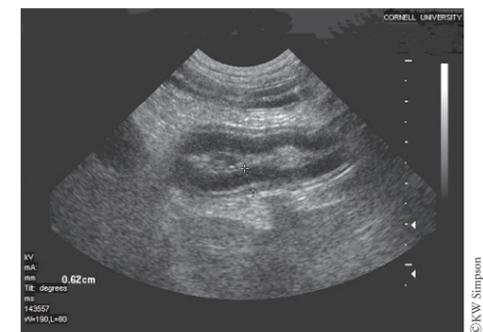


図11B — 十二指腸の頭側屈曲部は直径が1.6cmであり、更に壁が6.2mmと肥厚している。十二指腸内には中程度量のカスが存在し、波状の外観を呈している。

診断：膵炎、果状の腹膜炎が疑われる。

■ 鑑別診断

犬の急性膵炎の鑑別診断は、概して嘔吐と腹部痛に重点を置いて行う(表3)。病歴、身体検査、臨床病理検査、画像診断検査などの結果を組み合わせながら、代謝性、多組織性感染性、中毒性、神経性、および嘔吐を生じる他の腹腔内疾患を膵炎と鑑別していく。

表3 - 腹部痛と嘔吐に対する鑑別診断

腹部痛の原因		嘔吐の原因	
胃腸管	-拡張/捻転、潰瘍形成 -閉塞症、重積症、破裂、捻転、腸炎	・腹腔内 胃 腸管	-胃炎、潰瘍形成、腫瘍、流路閉塞、異物 -運動性/機能性障害
	膵臓 肝臓		-膵炎 -急性肝炎、胆管破裂、肝臓腫瘍
膵臓 脾臓 泌尿生殖器	-捻転、腫瘍の裂開 -腎炎、腎盂腎炎、膀胱破裂 -尿管/尿道結石、子宮蓄膿症、前立腺炎	・消化管以外	-膵臓：膵炎、膵臓の腫瘍 -肝臓：胆管肝炎、胆道閉塞症 -泌尿生殖器：子宮蓄膿症、腎炎、腎結石症、尿管閉塞症、前立腺炎 -腹膜炎 -尿毒症、副腎皮質機能低下症、糖尿病性ケトアシドーシス -肝性脳症、高カルシウム血症、敗血症 -ジゴキシン、エリスロマイシン、化学療法剤、アポモルヒネ、キシラジン -ストリキニーネ、エチレングリコール、鉛 -無分別、不耐性、アレルギー -前庭疾患、脳炎、腫瘍、頭蓋内圧の上昇
	腹膜		代謝性/内分泌性
偽性腹部痛	-椎間板脊椎炎、椎間板の逸脱	薬剤	
		中毒	
		食事	
		神経学的	
		感染	-ジステンパー、パルボウイルス、犬伝染性肝炎、レプトスピラ症、サルモネラ

腹部痛が主な所見であれば、身体検査所見と最初の臨床病理検査結果に基づいて支持療法を開始すると同時に、X線検査、超音波画像診断検査、腹腔穿刺術などを実施して迅速に探索を進める(Macintire, 1988)。

下痢も急性膵炎の犬に認められることがあり、これは出血性になる場合もある。黄疸や発熱に対しても急性膵炎とその合併症(感染、偽性嚢胞あるいは膿瘍の形成など)を鑑別診断として考慮すべきである。

■ 落とし穴とよくある間違い

膵炎は、臨床症状あるいは臨床病理検査のどちらか一方だけを主なあるいは単独の診断基準にしてしまうと、過剰診断される可能性が高い。急性腸炎、腸管閉塞、および急性腹症の様々な原因は、膵炎と非常に類似した臨床および臨床病理学的所見を呈することがある。

血清中の膵疾患マーカーを過剰に信頼することも誤診を招く場合がある。総アミラーゼおよびリパーゼの上昇は他の様々な疾患でも頻繁に遭遇するものであり、またそれらが正常値であっても膵炎は除外できない。膵臓の炎症を示唆するより特異的な検査、例えばTLI、TAP、PLIなどの有効性は現時点では完全には立証されていないため、これらを検討する場合は注意深く解釈すべきである。

膵臓のエコー源性とサイズの変化は認定された超音波画像診断士が判定し、更にそうした検査結果は他の検査所見を併せて、膵炎という診断の可能性を判断する材料とすべきである。膵炎は腫瘍や実質に液体を貯留させる他の原因、例えば門脈高血圧症や低アルブミン血症などと識別すべきである。

▶ 病因論

■ 危険因子

中年から高齢(>5歳)で体重過剰の犬は危険性が高いと考えられている。明らかな性差は認められていない。犬では膵炎を示唆する臨床症状の発現に先だって、無分別な食事、高脂肪食の摂取、薬剤(例：アザチオプリン、フェノバルビタール、臭化カルシウム)あるいは毒物(有機リン剤)の摂取などが報告されている(Simpson, 1993; Hess et al, 1999)。

甲状腺機能低下症、糖尿病、副腎皮質機能亢進症などの内分泌機能障害も危険因子になる(Hess et al, 1999)。糖尿病の犬221頭のうち13%に急性膵炎の組織学的徴候が認められた。高脂血症もまた可能性のある1つの因子である(Hess et al, 2000)。

・品種素因

ミニチュア・シュナウザー、ヨークシャーテリア、シルキーテリア、そしておそらくミニチュア・プードルは、膵炎発生の危険性が高いと考えられる。

▶ 病態生理学的メカニズム

自然発生性膵炎の病因と病理発生はまだ十分に解明されていない(Karne & Gorelick, 1999; Zyromski & Murr, 2003)。関連性や実験結果から、幅広い様々な因子が犬の急性膵炎の原因に関係するものとして挙げられてきた。栄養学的側面からの膵炎の原因として可能性のあるものを図12に要約している。



ミニチュア・シュナウザーは膵炎の危険性が高い。

図12 - 栄養学的側面から膵炎を生じる可能性のある原因

臨床的	実験的	
無分別な食事	高脂肪食と、高脂肪/低タンパク食	
肥満(a)	エチオニン™の添加：メチオニンのアナログ(Simpson, 1993)	
高脂血症(b)	CCKによる過剰刺激 IV遊離脂肪酸	

臨床的には、膵臓の炎症を大きく急性、再発性急性、慢性に分類することができる。急性および再発性急性の膵炎は突然始まる炎症性症状を特徴としており、犬で最も頻繁に認められる膵炎の型であると思われる。

急性膵炎は消退するか、あるいは持続性の炎症（慢性あるいは再発性急性）または壊死を生じる場合があり、壊死は二次感染、偽性嚢胞、膿瘍形成によって更に複雑化する可能性がある（図13および14）。

慢性膵炎は低グレードあるいは無症状の炎症を特徴とし、犬では糖尿病と膵外分泌機能不全(EPI)を生じる因子と考えられている。

開始時の原因が何であれ、通常は消化酵素が膵臓内で早期に活性化すると膵炎が発生するとされている。コレシストキニン(CCK)あるいはそのアナログのセルレインなどによる実験的な膵臓の過剰刺激、食物中へのエチオニンの添加、膵管の閉鎖などによって、腺房細胞に大型の細胞内空胞が形成された。空胞形成は、チモーゲン(酵素原)の開口分泌の分断や、消化酵素およびリソソーム酵素の異常な細胞内輸送の結果であると考えられており、こうした細胞内の変化は、消化酵素の細胞内活性化に先立って生じるとされている。

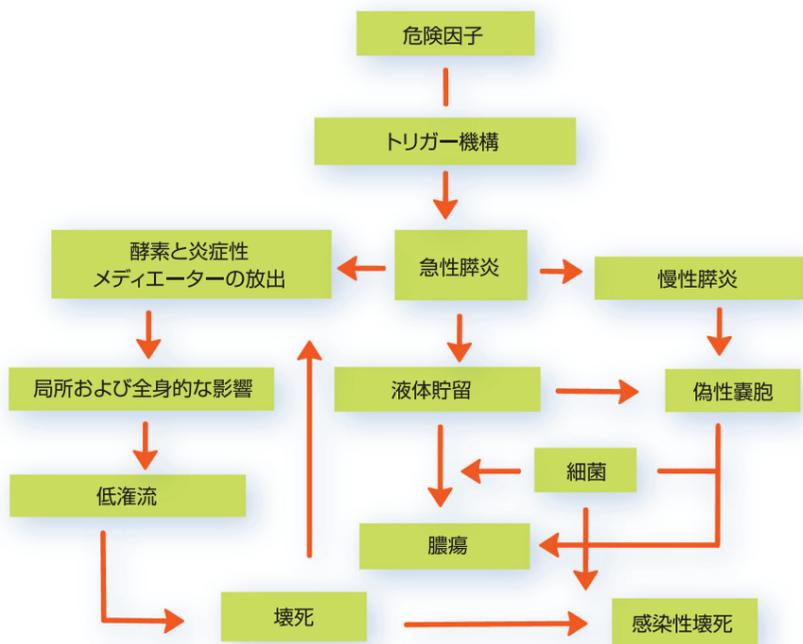
膵臓の過剰刺激は犬の自然発生性膵炎に直接関連すると考えられる。正常では、CCKは十二指腸にある細胞から管腔内の脂肪とアミノ酸に反応して放出され、消化中の膵臓分泌と胆嚢収縮を統括および刺激している。高脂肪食が過剰なコレシストキニンの放出によって刺激作用を起こすという可能性もある。また、高カルシウム血症、有機リン剤、循環血中の高濃度のグルココルチコイドも同様に膵臓の過剰刺激を促進し(おそらく過剰刺激に対する膵臓の感受性を変化させることにより)、あるいは過剰刺激の原因となることもある。しかしこの事は証明されていない。



図13 - 膵膿瘍  
膵膿瘍は犬の急性膵炎のまれな合併症である。一般に外科的治療を行う。

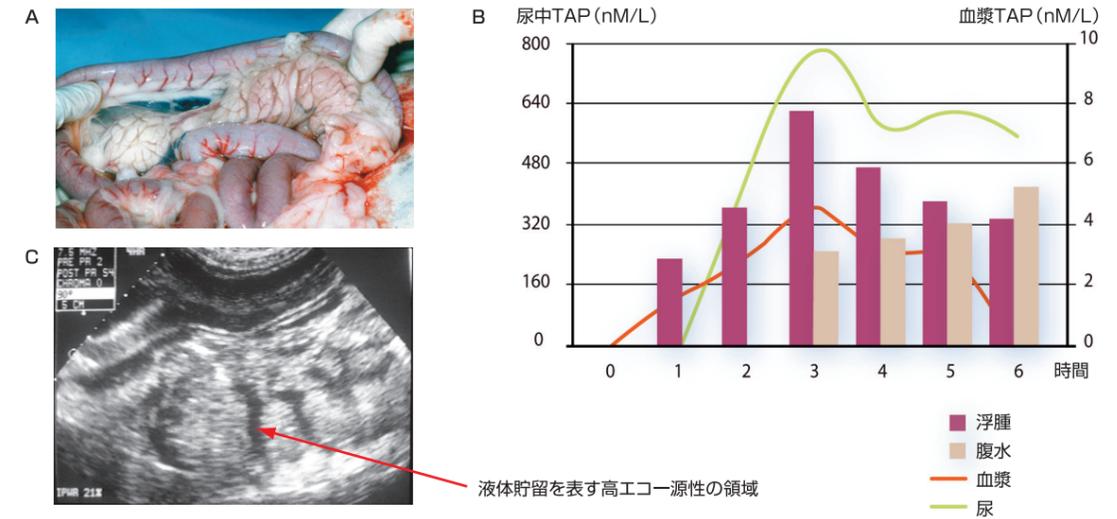
図14 - 現在犬で提唱されている膵炎の進行過程

(Simpson & Lamb, 1995)



CCKの過剰刺激によって誘発された犬の浮腫性膵炎は、自己限定性ではあるが急速で爆発的なトリプシノーゲンの活性化(図15)を特徴としていることから、膵臓にはトリプシノーゲンの合成と活性化を制限するフィードバックシステムが存在することが示唆される(Simpson et al, 1995)。この膵臓による下行調節の概念は、急性膵炎において栄養学的介入を検討する際に重要である。

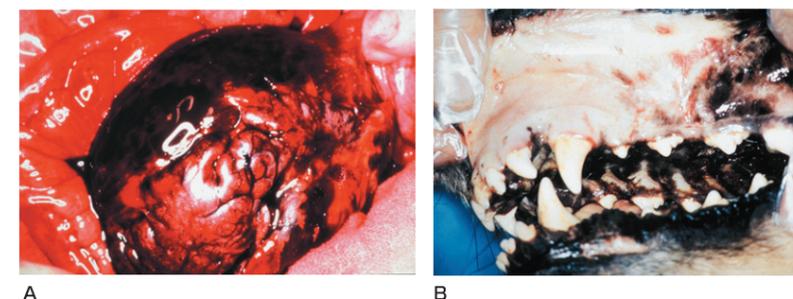
図15 - 浮腫性膵炎と膵臓内におけるトリプシノーゲンの活性化



浮腫性膵炎は一般に膵炎の最も軽度な型であるとされている(A)。これは自己限定性のトリプシノーゲン活性化と循環血中へのトリプシノーゲン活性ペプチド(TAP)の放出を伴う(B)。臨床的な状況では、超音波画像検査で膵臓内の液体貯留として検出できる(C)。

炎症を起こした膵臓から活性型膵酵素と炎症性メディエーターである腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )、インターロイキン-1(IL-1)、血小板活性化因子(PAF)などが放出されると、膵炎の重症度を増幅させ、多くの臓器の機能に悪影響を及ぼし(全身性炎症性反応)、体液、電解質、酸塩基平衡の不均衡を生じる(Denham & Norman, 1999; Ruaux et al, 1999; Brady & Otto, 2001; Mentula et al, 2004; Raraty et al, 2004)。

図16 - 膵臓壊死とそれによる影響



重度の膵炎は膵臓の血栓症と膵臓壊死を特徴とする(A)。更に膵酵素と炎症性メディエーターの放出を伴うことで、全身性炎症反応と臓器機能不全を生じる。凝固系に由来する臨床的な発現は、血小板減少症による点状出血(B)や播種性血管内凝固に関連した斑状出血である。

軽度の膵炎なのか、時に致死性となるほど重度の膵炎なのかは、多臓器異常の発現によって分かれる。急性膵炎の新しい治療法として全身性炎症反応の究明が期待視されており、現在行われている研究の中心的課題となっている (Johnson et al, 2004; Oruc et al, 2004)。

## ▶ 栄養管理

### ■ 膵炎に関連する栄養学的因子の確認と、予防および治療

肥満、高脂血症、無分別な食事は、犬の膵炎との関連が報告されている。このような状態が存在する場合には、将来的な膵炎の発現を予防するために、潜在的な原因の解決に取り組むことが賢明である。

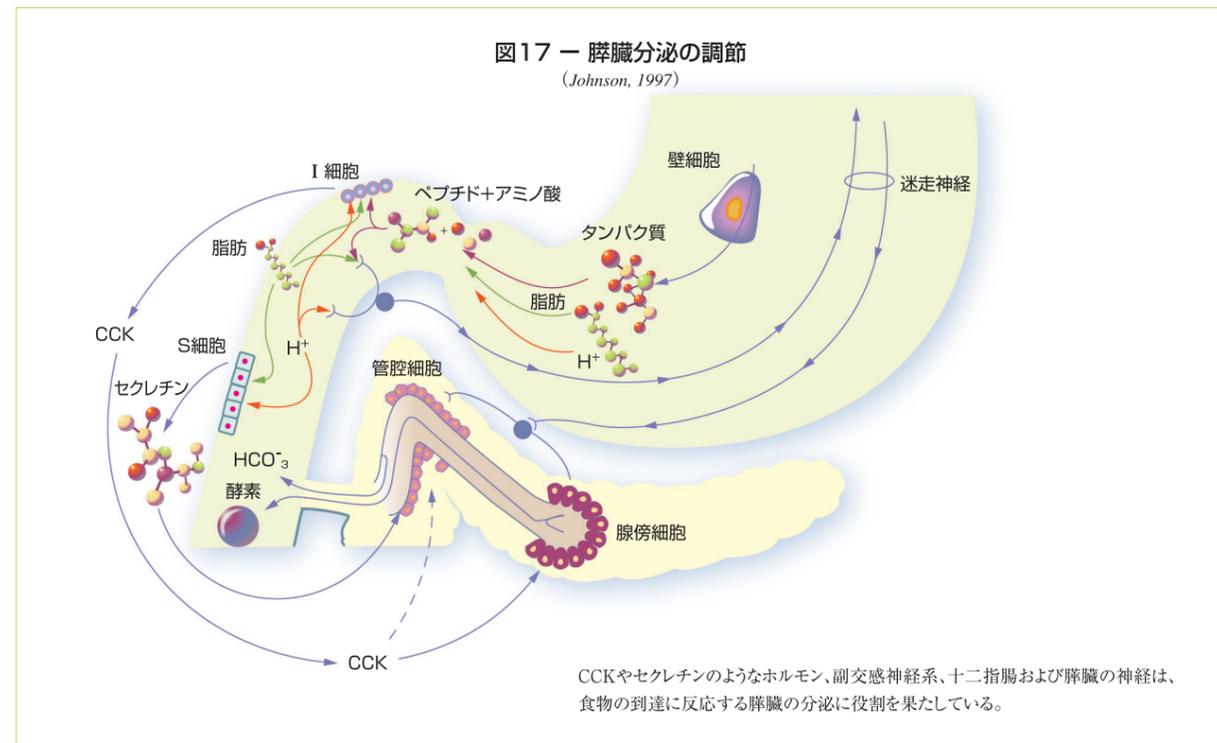
### ■ 膵炎の犬への栄養供給

対照試験が行われていないため、急性膵炎の犬の食事管理に関して厳密な提案はなされていない。そのため、経験的な知恵と最も無害と思われるアプローチを基に行われることが多い。

### ■ 食事給与と膵臓刺激のジレンマ

健康な犬にみられる膵臓の分泌は、栄養素の摂食でも特に脂肪とアミノ酸が十二指腸に到達することに反応して生じることが実証されている (図17)。

経口的な摂食の制限や栄養素の静脈内供給は、膵臓の分泌を刺激することがない (Stabile et al, 1984)。このため、臨床症状が消失するまで“膵臓を休める”目的で経口的な摂食を控え、症状が約72～96時間持続する場合には経腸栄養を導入することが広く受け入れられている。これは現在でも獣医療とヒトの医療に広く行きわたっているドグマである。



しかし現在、急性膵炎の治療には経腸的な栄養供給のほうが非経口的な栄養供給よりも優れているという確証がヒトと動物において得られている。空腸給与 (膵臓を刺激する部位よりも遠位) は急性膵炎を悪化させないことがヒトと動物の両方で認められている (Vu et al, 1999; Qin et al, 2002, 2003)。

ヒトの急性膵炎では、空腸造瘻チューブ (これらは経口的な幽門通過チューブでもよい) から給与を行った患者は、TPNで治療した患者に比べて合併症率が低く、入院期間が短く、かかる費用も少なかった (図17) (Kalfarentzos et al, 1997; McClave et al, 1997; Windsor et al, 1998; Powell et al, 2000; Pupelis et al, 2000; Paraskeva et al, 2001; Duerksen et al, 2002)。

現在、犬では手術を行わずに空腸チューブを鼻、食道、あるいは胃を通して装着することが技術的に可能になったため、この給与法の臨床適応が外科的な手技による制約を受けることはない。しかし、このことには未解決の疑問が残されている。つまり、本当に急性膵炎の患者に対して空腸に栄養を届ける必要があるのだろうか? 実験的な急性膵炎の犬 (上述のCCK誘導性膵炎を参照) や、自然発生した重症膵炎のヒトの膵臓は、正常な膵臓ほどは刺激に対して反応できないというエビデンスが得られている。また、自然発生した膵炎から回復した犬では循環血中のTLI濃度が正常値を下回ることも証明されており、膵臓の酵素産生が下方制御されていることが示唆される。更に、急性膵炎のヒトや実験犬に経腸的な栄養支持を行う主たる有益性は、膵臓刺激の減少ではなくむしろ全身性炎症反応を低減し、腸内細菌の転位を抑えることにあると思われる。この点では、プロバイオティクス治療にも有効性があると考えられ、ヒトにおいて評価されている (Olah et al, 2002)。

パルボウイルス感染症の犬にみられる腸管の透過性と病的状態は、経鼻食道チューブによる流動食 (タンパク質41%、脂肪18%、粗繊維3%) の給与によって好ましい影響を受ける。これは、経腸栄養によって受ける恩恵は、空腸への栄養送達よりも経腸的な給与によるところが大きいという概念を裏付けている。ただし、このことは厳密に評価していく必要がある (Mohr et al, 2003)。

ヒトの臨床試験と犬の実験研究からは確証が得られているものの、急性膵炎の犬に経腸給与を行なうことには抵抗が予想される。膵炎の犬には非経口的な栄養法を薦める一般的な異論の1つは、これらの犬があまりにも頻繁に嘔吐するため、経腸的な栄養は行えないだろうというものであった。しかし、パルボウイルス感染症の犬で行われた最近の研究は、このような危惧を鎮めるのに役立つはずである。これらの犬は、重度の嘔吐や下痢にも関わらず経鼻食道チューブフィーディングをうまく許容していた。更に経腸給与を行った犬では、絶食していた犬よりも回復時間が早く、体重の増加が大きく、腸管の浸透性が低いことが認められた (Mohr et al, 2003)。

これは非経口栄養を完全に中止することを意図したものではない。しかし非経口栄養の利用は、これを本当に必要とする患者、例えば持続性の嘔吐によりカロリー摂取が重度にかつ持続的に障害されている患者などに制限するべきである。非経口栄養を適応する場合は、完全非経口栄養 (TPN) か、部分的な非経口栄養 (PPN) かを選択する必要がある。殆どの場合、PPNはTPNと比較してより現実的で管理しやすい方法であり、また膵炎や消化管疾患の犬に栄養を補給する安全で有効な方法であることが証明されている (Chan et al, 2002)。興味深いことに、経腸法とPPNを併用していた犬では、PPNのみを投与されていた犬よりも生存率が高かった (Chan et al, 2002)。

膵炎のケーススタディ

病 歴

2日前から嘔吐（胆汁）し、食欲不振、無関心であった。この犬は裏庭に自由に入出りでき、過去にゴミを食べてしまったことがある。

身体検査

背弯姿勢 (A)、抑うつ状態、乾いた粘着性の粘膜
毛細血管再充盈時間 1.5秒
心拍数 150bpm
体温 華氏102度 (38.9℃)
腹部痛あり



A — 8歳、避妊雌、雑種犬

鑑別診断は嘔吐と腹部痛に関するものである（表3参照）。粘着性の粘膜、CRTが速く心拍数が多いことは、嘔吐から二次的に生じた体液量の不足と一致している。腹部痛もまた心拍数上昇の原因になっていると考えられる。初回の診断プランとして、ミニマムデータベース（PCV、TP、アゾステック、グルコース、尿比重、ディップスティック）、CBC、アミラーゼとリパーゼの生化学プロフィールの測定を行った。

ミニマムデータベース

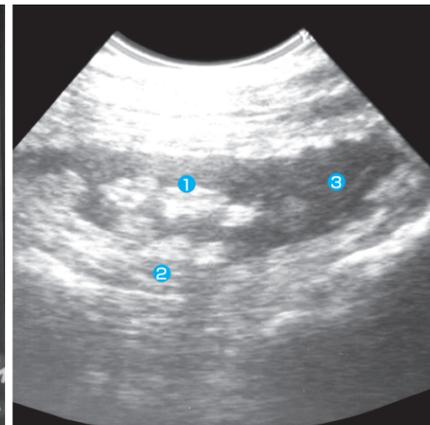
PCV (%)	53
TP (g/dL)	7.9
BUN (mg/dL)	30~40
グルコース (mg/dL)	103
Na (mmol/L)	136
K (mmol/L)	4.5
脂肪血症	顕著
尿検査	尿比重 1.047 タンパク 2+ pH 6

これらの結果から、軽度の腎前性高窒素血症を伴う血液濃縮と解釈できる。静脈内カテーテルを留置し、ラクトリンゲル液を維持量の2倍の速度で開始した。



B — 腹部X線検査

X線検査 (B) ではガスで拡張した十二指腸と、腹膜炎に一致する軽度の腹部詳細の消失が認められた。超音波画像検査では、腫大した低エコー源性の膵臓 (C) と少量の遊離した腹水が認められた。



C — 腹部超音波画像検査

- 1 - 高エコー源性領域
- 2 - 脂肪の醜化
- 3 - 低エコー源性領域：液体貯留

臨床病理検査結果

PCV (%)	52	(42~57)
MCV (fl)	72	(63~74)
白血球 (×1000/μL)	21.1	(6.2~14.4)
好中球 (×1000/μL)	19	(3.4~9.7)
桿状好中球 (×1000/μL)	1.1	(0~0.1)
リンパ球 (×1000/μL)	1.0	(1.3~4.7)
血小板 (×1000/μL)	290	(179~483)

凝固系カスケードの検査

フィブリノーゲンの増加
APTT, OSPT, d-ダイマーは正常

生化学プロフィール

アルブミン (g/dL)	2.7	(3.1~4.1)
グロブリン (g/dL)	3.4	(1.9~3.6)
ALP (U/L)	750	(12~122)
ALT (U/L)	400	(25~106)
コレステロール (mg/dL)	400	(124~335)
ビリルビン (mg/dL)	0.4	(0.1~0.2)
アミラーゼ (U/L)	2,400	(286~1124)
クレアチニン (mg/dL)	1.8	(0.5~1.3)
グルコース (mg/dL)	131	(60~120)
血清は脂肪血症		

解 釈

嘔吐の原因となる代謝性あるいは内分泌性の徴候は認められず、薬剤あるいは毒物への接触歴もなかった。X線検査で認められた空虚でガスを満たした十二指腸からは、腸疾患、膵炎、腹膜炎から二次的に生じたイレウスが示唆された。超音波画像検査では拡大した低エコー性の膵臓以外に異常は認められなかった。ラボラトリー検査では、血液濃縮 (PCVの上昇と腎前性高窒素血症)、好中球増加症および左方移動、軽度の低アルブミン血症、肝酵素値の上昇、高コレステロール血症、脂肪血症とフィブリノーゲンの増加が認められた。これらの所見全体は、急性膵炎の診断と一致するものであった。

治 療

治療を行うための診断は膵炎と確定した。血小板減少症や凝固系の変化が認められないことから、膵臓壊死症は考えにくかった。維持量の2倍速度での晶質液点滴治療を継続し、また10mL/kgのヘタスターチを輸液した。脂肪血症を解消するためにヘパリン (100u/kg, SC) を投与した。腹部痛に対してはブプレノルフィン (0.01mg/kg, SC, 8時間ごと) を投与した。好中球の核の左方移動が認められたため、アンピシリン (20mg/kg, IV, TID) を開始した。この犬にはNPOを48時間継続した。バイタルサイン、PCVとタンパク、電解質、血小板数、体重をモニターした。

嘔吐と腹部痛は第3日目に消失し、チキンのスープを与えた。患者は回復し続け、流動食から固形食へと進み、脂肪制限食 (高脂血症のため) を用いることとして退院した。

解 説

この犬には急性膵炎による非常に典型的な所見が認められた。凝固系の異常を伴わず、治療に比較的急速に反応する点は、壊死性膵炎ではなく軽度な膵炎と一致している。この症例の食事管理は従来の標準的なものである。最近の実験犬やヒトの観察から、経鼻胃カテーテルや経鼻空腸栄養チューブを使って経腸栄養を開始することもできた。しかし臨床患者におけるこのアプローチ法の利点は正確に決定しているわけではなく、これからの課題として残されている。

膵炎の患者が更に重度の症状を呈している場合や、この症例ほど迅速には治療に反応しなかった場合は、より積極的な治療および栄養計画、例えば血漿輸血や外科的な空腸チューブの装着などを開始することになる。

■ 膵炎から回復しつつある犬にはどのような食事を与えるべきか？

食欲が回復し、嘔吐と腹部痛が治まってきたら、通常は経口的な自由採食を再開する。脂肪はCCKの放出と膵臓の分泌を刺激するため、しばしば制限すべき第一の栄養素と見なされる。アミノ酸も膵臓の酵素分泌を強力に刺激するが、これらは特に制限しない。

高脂肪低タンパク食(それぞれ>50g/1000kcal、<20g/1000kcal)は、犬に膵炎を誘発させる食事と栄養学的プロフィールが類似しており、避けるべきである。肥満は膵炎の危険因子であるため、バランスの良い栄養学的アプローチでコントロールすべきである。成分栄養食は膵臓に対して通常の食事と同程度の刺激を生じる。

ホームメイド食の組成は、患者の膵疾患の特徴に適合してはならない。

- ・膵外分泌機能不全
  - 消化性の高い原材料を選択する。最適な脂肪含有量は個々の症例によって異なる。
  - ボディコンディションが低い：悪液質の動物用に作成された食事が適している(第13章参照)
  - 脂肪不耐性：高脂肪血症に適した低脂肪の食事がよい(第7章参照)
- 動物に反応が認められなかった場合や食物アレルギーが疑われるような場合には、低アレルギー性の食事が第2の選択肢となる(第2章参照)。
- ・急性膵炎
  - 高脂肪血症に適した低脂肪食を選択する(第7章参照)。

よくある質問

膵炎

Q	A
膵炎から回復したばかりの犬が再び膵炎にならないように、他にできることはあるだろうか？	この質問の解答は単純に1つに絞ることはできない。危険因子を排除できれば再発の可能性も減少するだろう。例えば無分別な食事や、膵炎の原因になると考えられている薬剤(例えばフェノバルビタールや臭化カリウムなど)を避けることは、再発の機会の低減につながる。高脂肪血症がある場合には脂肪制限食を与え、適切な体重を維持することが再発の機会を減らすことになる。
1週間前に膵炎と診断され、今は嘔吐がおさまっている犬が、段々と黄色くなってきた。何故このようなことが起こるのだろうか？	急性膵炎の後に黄疸が発現するのは、多くの場合は膵臓の炎症による胆管の閉塞に関連している。通常は血液検査と腹部超音波検査で診断を下す。患者がそれ以外の部分は問題なく健康であれば、身体的および生化学的パラメーターをモニターする保存的な管理を約2週間行い、高ビリルビン血症と黄疸が消失するか悪化するか経過を観察する。胆道閉塞が2~3週間以上持続する場合には、手術で治療することが多い。

Brady CA, Otto CM - Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31(6): 1147-62.

Chan DL, Freeman LM, Labato MA et al. - Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16(4): 440-5.

Denham W, Norman J - The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 767-782.

Duerksen DR, Bector S, Parry D et al. - A comparison of the effect of elemental and immune enhancing polymeric jejunal feeding on exocrine pancreatic function. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 205-8.

Harmoinen J, Saari S, Rinkinen M et al. - The advent of laparoscopic techniques may decrease morbidity (Evaluation of pancreatic forceps biopsy by laparoscopy in healthy beagles). *Vet Ther* 2002; 3(1): 31-6.

Hess RS, Kass PH, Shofer FS et al. - Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 46-51.

Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ et al. - Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213 (5): 665-670.

Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ et al. - Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Am Vet Med Assoc* 2000; 15, 217(8): 1166-73.

Jaeger JQ, Mattoon JS, Bateman SW et al. - Combined use of ultrasonography and contrast enhanced computed tomography to evaluate acute necrotizing pancreatitis in two dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2003; 44(1): 72-9.

Johnson LR - *Gastrointestinal Physiology: Fifth edition*, 1997; Mosby-Year Book Inc. St. Louis MO: 97.

Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL - Cutting edge: an endogenous pathway to systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions through Tolllike receptor 4. *J Immunol* 2004; 172(1): 20- 4.

Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N et al. - Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomised prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-9.

Karne S, Gorelick FS - Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710. 1982; 43(3): 461-4.

Lamb CR, Simpson KW, Bostwood A et al. - Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet Rec* 1995; 137: 65-68.

Macintire DK - The acute abdomen - differential diagnosis and management. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery Small Animal* 1988; 3: 302-310.

Mansfield CS, Jones BR - Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Vet J* 2000; 78(6): 416-22.

Mansfield CS, Jones BR, Spillman T - Assessing the severity of canine pancreatitis. *Res Vet Sci* 2003; 74(2): 137-44.

McClave SA, Greene LM, Snider HL et al. - Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 14-20.

Mentula P, Kylanpaa ML, Kempainen E et al. - Plasma anti-inflammatory cytokines and monocyte human leucocyte antigen-DR expression in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(2): 178-87.

Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS et al. - Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *J Vet Intern Med* 2003; 17(6): 791-8.

Olah A, Belagyi T, Issekutz A et al. -Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-07.

Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V et al. - Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas* 2004; 28(1): 1-8.

Paraskeva C, Smailis D, Pirovolos A et al. - Early enteral nutrition reduces the need for surgery in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2001; 1: 372-88

Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC - Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 1357- 81.

Pupelis G, Austrums E, Jansone A et al. - Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 2000; 166: 383-7

Qin HL, Su ZD, Gao Q et al. - Early intrajejunal nutrition: bacterial translocation and gut barrier function of severe acute pancreatitis in dogs. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1(1): 150-4.

Qin HL, Su ZD, Hu LG et al. - Parenteral versus early intrajejunal nutrition: effect on pancreatic natural course, entero-hormones release and its efficacy on dogs with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(10): 2270-3.

Raraty MG, Connor S, Criddle DN - Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6(2): 99-103.

Ruau CG, Atwell RB - Levels of total alphamacroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res Vet Sci* 1999; 67(1): 83-7.

Ruau CG, Pennington HL, Worrall S et al. - Tumor necrosis factor-alpha at presentation in 60 cases of spontaneous canine acute pancreatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 72: 369-376.

Salisbury SK, Lantz GC, Nelson RW et al. - Pancreatic abscess in dogs: six cases (1978-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1988; 193: 1104-8.

Simpson KW - Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *Comp Cont Ed Prac Vet* 1993; 15: 247- 253.

Simpson KW, Beechey-Newman N, Lamb CR et al. - Cholecystokinin-8 induces edematous pancreatitis in dogs which is associated with a short burst of trypsinogen activation. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2152- 2161.

Simpson KW, Lamb CR - Acute pancreatitis in the dog. In *Practice - Journal of Veterinary Postgraduate Clinical Study* 1995; 17: 328-337.

Stabile BE, Borzatta M, Stubbs RS - Pancreatic secretory responses to intravenous hyperalimentation and intraduodenal elemental and full liquid diets. *J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8(4): 377- 80.

Strombeck DR, Farver T, Kaneko JJ - Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *Am J Vet Res* 1981; 42(11): 1966-70.

Vu MK, van der Veek PP, Frolich M et al. - Does jejunal feeding activate exocrine pancreatic secretion? *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1053-9.

Windsor AC, Kanwar S, Li AG et al. - Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-5.

Zyromski N, Murr MM - Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003; 133(3): 235-7.



©Lemfant

膵外分泌機能不全は全ての犬種で罹患するが、この症候群は2歳前後のジャーマンシェパードとコリーでは特に多い。

## キーポイント

### 膵疾患の治療に栄養学が果たす役割

膵外分泌機能不全症候群 (EPI) では、消化管からの栄養素の吸収が低下するだけでなく、<sup>びじゅく</sup>糜粥の不十分な中和、刷子縁の酵素の変化、腸内細菌の増殖などによる影響も生じる。その結果、腸管粘膜酵素の活性異常や、糖・アミノ酸・脂肪酸・ビタミン類 (特にビタミンB12) などの腸管腔から腸細胞内への輸送減少が起きる。

EPIの治療は、食事に膵酵素を添加し、これらの動物に消化性の高い食事を供給することである。

最も効果的な酵素サプリメントの投与方法は

- 粉末状膵酵素: 20~35kgの犬に対し、1回の食事に3g
- 新鮮な豚あるいは牛の膵臓: 中型犬に対し、1回の食事に50~100g

錠剤は糞便中にそのまま発見されることが多いので避けるべきである。

酵素を混ぜた食事を温めることには何の意味もない。大半は、動物が治療に反応したらすぐに、初回の投与量を50%まで減少できる。この方法は酵素サプリメントの価格を考えると重要である。多くの犬は生涯、添加を続けることになる。

膵酵素のサプリメントを与えられている犬で、口腔内出血が報告されている。サプリメントを50%減少させればこの臨床症状は通常消退する。

### 従来のアプローチ

EPI患者の栄養管理にはこれまで、高消化性で低繊維、そして中程度の脂肪を含む食事が推奨されていた。

-低繊維の食事は、エネルギー濃度を確保する (良好なコンディションの維持が難しい膵機能不全の犬のために) 必要性から生まれた。更に過剰な繊維は膵酵素の働きを阻害する可能性がある。

-脂肪の制限は、EPIによる下痢を防ぐために推奨されている。下痢は腸管腔内で水酸化した脂肪酸の存在によって刺激され、水分の喪失が起こる。これらの水酸化された脂肪酸は腸内細菌叢によって産生され、この腸内細菌叢は、腸管内に未消化の脂肪が流入すると増殖する。脂肪の吸収不良は膵臓からのリパーゼの欠乏と、細菌による胆汁酸の脱共役の両方によって生じる。

### 脂肪の利点

しかし、研究結果はこうした従来の見解と矛盾している。EPIの犬に高脂肪食 (全カロリー43%) を与えたところ、標準的な維持食 (脂肪は全カロリーの27%) または低脂肪食 (全カロリーの16%) を与えた場合に比較して脂肪の吸収 (および臨床症状) が改善していた。

### 参考文献

Rutz GM, Steiner JM, Williams DA - Oral bleeding due to pancreatic extract in three dogs with exocrine pancreatic insufficiency. Proc 19th ACVIM 2001 ; 875 (abst#156).

Suzuki A, Mizumoto A, Rerknimitr R et al. - Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs. Gastroenterology 1999 ; 116: 431-437.

## 1・膵機能不全における栄養療法

仮説: 高脂肪食によって膵酵素サプリメントに含まれるリパーゼがより十分に保持されたのではないかと。約20%の脂肪を含む消化性の高い食事はEPIの犬でも非常にうまく許容される。また、高脂肪食は体重が少ない動物のエネルギー消費にも有益に働く。

### 消化性の高いデンプン源の選択

EPIにアレルギーや食物不耐性もある犬の食事には、穀類としてデンプンの消化率が非常に高い米が好まれている。予備的な観察では、加水分解タンパク食はEPIの犬に非常に好ましい効果を持つことが示されている。これらの食物に含まれる小型のペプチドは、消化と吸収を促進させる。

### ビタミン欠乏症の予防

EPIの犬ではビタミンB12とビタミンEの欠乏症が極めて多い。またビタミンAとKの欠乏症も認められている。これらの欠乏症の修正には、非経口的な補給が必要である。

### 予後

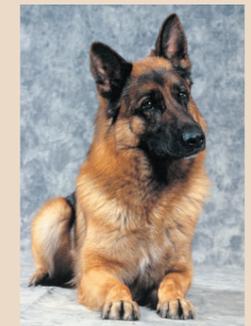
酵素の補給を受け、1日2回食事を与えられているEPIの犬のQOLは、大半が健康な個体のもと殆ど変わらない。膵炎あるいは糖尿病に関連したEPIの犬の予後

はそれよりも劣る。

酵素や食事による治療を開始して4~5日以内に改善 (体重の増加、下痢や多食症の減少) が認められなかった場合には、細菌の増殖に対抗するため、抗生物質 (メトロニダゾールあるいはタイロシン) 治療を開始するべきである。

### 結論

従来の知識に反して、EPIの犬でも、中には食事に含まれる大量の脂肪を許容できるものがある。食物脂肪は添加した酵素が胃の酸性環境を通過する際にそれをうまく保護する。加水分解タンパク質を基本にした食事は消化機能に対してだけではなく、食物不耐性に対しても有用であると考えられる。



©Lemfant

ジャーマンシェパードの膵外分泌機能不全は、その伝播様式から劣性の常染色体遺伝形質であると考えられている。

Westermarck E, Junttila JT, Wiberg ME - Role of low dietary fat in the treatment of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. Am J Vet Res 1995 ; 56: 600-605.

Wiberg ME, Lautala HM, Westermarck E - Response to long term enzyme replacement treatment in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. J Am Vet Med Assoc 1998 ; 213: 86-90.

Wiberg M - Exocrine pancreatic insufficiency in dogs-An update. Proceedings of 12th ESVIM congress ; Munich, 2002: 103-105.

Williams DA - The pancreas. In "Strombeck's Small Animal Gastroenterology" 3rd ed. Guilford, Center, Strombeck, Williams, Meyer eds, Saunders ; Philadelphia, 1996: 381-410.

## 2・犬の膵外分泌機能不全と食物拒絶反応

### 米と加水分解タンパク質を基本にした高脂肪食の利点

特にジャーマンシェパードなどEPIの犬では、食物に対する拒絶反応として皮膚症状を呈することが多い。これら2つの疾患をもつ犬は、酵素の添加やEPIのために作成された特殊な食事にはあまり良く反応しない。

次の報告では、EPIと皮膚疾患を併せて発症している4頭のジャーマンシェパードが、19%の脂肪を含む米と大豆加水分解物を基本にしたドライフードで良好な反応が認められたことを述べている。

この研究では、年齢2.5～9.0歳、体重31～40kgのEPIに罹患した (TLI 0.88～5.08μg/L) 雄のジャーマンシェパード4

頭が評価された。

全ての犬は再発性の下痢を呈しており、程度の差はあるものの、高消化性または食事療法食や膵酵素の添加によってコントロールされていた。

全ての犬は来院時に瘦削しており、食物に対する拒絶反応と一致した様々な皮膚疾患症状が認められていた。深部膿皮症が認められる犬は、セファレキシンの治療を受けていた。それらの犬は、膵酵素の添加以外の内科治療は受けていなかった。

上述したフードのみを与えてから7日後には、4頭全てが正常な糞便を排泄し、3ヶ月に渡るフォローアップで下痢の症状を呈した犬はいなかった。3ヶ月のうちに全頭と

も体重が2～10kg増加し、適正なボディコンディションとなった。同じ期間内に4頭中3頭の皮膚疾患が完全にコントロールされた。4番目の犬にだけ一般的な掻痒症と数カ所の紅斑病変および色素沈着過多を伴う局所的な痂皮形成が残存した。

高レベルの脂肪 (全カロリー40.8%) は、この研究の犬では非常によく耐過され、以前報告されていた所見を立証するものであった。このことから、高脂肪および高消化性の食事は、EPIの管理に禁忌ではないばかりか、ボディコンディションの回復には有益となる可能性が示唆された。

食事の分析値

水分	9%
タンパク質	21%
脂肪	19%
セルロース	2.2%
総食物繊維	5.4%
灰分	8%
代謝可能エネルギー	4182 kcal/kg

原材料リスト: 米、大豆分離加水分解物、動物性脂肪、無機塩類、植物油 (ポリジオイルを含む)、ゼオライト、フラクトオリゴ糖類、魚油。

### 参考文献

Biourge VC, Fontaine J - Exocrine pancreatic insufficiency and adverse reaction to food in dogs: a positive response to a high-fat, soy isolate hydrolysate-based diet. J Nutr 2004 ; 134: 2166S-2168S.

## 加水分解大豆タンパク

大豆タンパクは品質の優れたタンパク質として知られているが、ペットフードの原料としての利用は限られていた。その理由は、大豆には以下の物が含まれているためであった。

-タンパク質の消化や栄養素の適切な吸収を阻害する抗栄養学的因子 (例: 抗トリプシン)

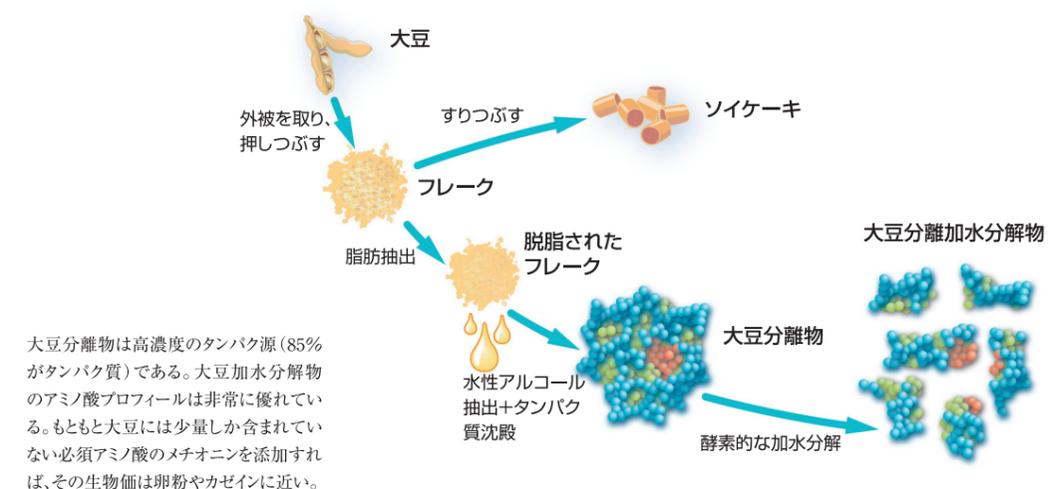
-非消化性の炭水化物。これらは結腸で発酵する傾向があり、鼓腸やその他の消化障害を誘導する可能性がある。

大豆加水分解物は、大豆分離物を酵素によって加水分解して生成される。大豆分離物を形成している未処理のタンパク質と比較すると、加水分解物にはより小型のポリペプチドが含まれている。

加水分解大豆タンパクを生成する過程で好ましくない物質は破壊され、あるいは除去される。それによる主な利点は以下の通りである。

-消化性が非常に高く、消化許容性に優れている。  
-アレルギー反応を誘導する能力が低下している。

加水分解大豆タンパクが生成される工程



大豆加水分解物の消化率は96%を越え、これはカゼインや卵、その他の比較タンパク質に相当し、高品質の動物性タンパク質よりも優れている。

ヒトおよび動物の栄養学では、大豆加水分解物が注目されるタンパク質の1つになってきている。このタンパク質源の高い品質は、アレルギーの乳児に供給する代替のタンパク質として、またアスリートや回復期の患者に向けたサプリメント用タンパク質として用いられるほどである。ヒトの医療では、放射線療法や化学療法を受けている患者に、腸炎の発現を予防するために大豆加水分解物をベースにした食事が使われている。

大豆を基本にした様々な産物の成分比較

