

# 慢性腎疾患 栄養の重要性



## Denise ELLIOTT

BVSc (Hons), PhD, Dipl ACVIM, Dipl ACVN

Denise Elliottは1991年にメルボルン大学の獣医科学を優秀な成績で学士として卒業した。ペンシルバニア大学の小動物内科および外科のインターンシップを終えた後にカリフォルニア大学デイビス校に移籍し、小動物内科学のレジデント、腎臓病学と血液透析の特別研究過程、そして小動物臨床栄養学のレジデントを修了した。1996年にアメリカ獣医内科学会、また2001年にはアメリカ獣医栄養学会から専門医として認定を受けた。同年、カリフォルニア大学デイビス校からは健康な犬猫における多周波数生体インピーダンス分析に関する彼女の研究に対し栄養学の博士号が授与された。Deniseは現在、ロイヤルカナンUSAの科学コミュニケーションの責任者である。



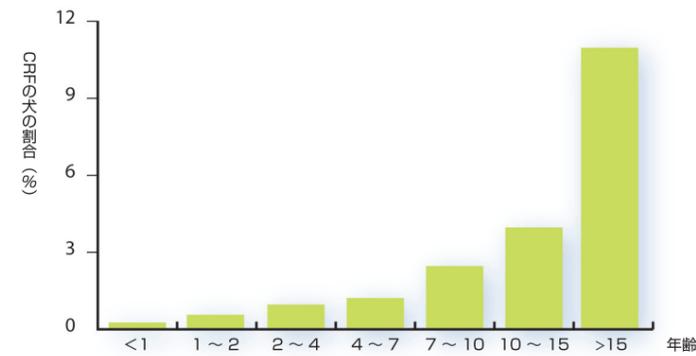
## Hervé LEFEBVRE

DVM, PhD, Dipl ECVPT

Hervé Lefebvreは1988年にトゥールーズ国立獣医大学を卒業した。彼は1994年に博士論文を完成させた後、2000年にヨーロッパ獣医薬および毒物学会に専門医として認定された。現在、彼はトゥールーズ国立獣医大学の生理学教授であり、病態生理学と毒物学部門の細胞毒性課を担当している。1994年以来、彼の主な研究対象は犬の慢性腎疾患における薬物動態学、および犬における注射薬剤の局所耐容性や糸球体濾過の評価、薬物投与量の調整法である。2000年からは、犬の慢性腎不全を早期に診断するための、クレアチニン動態と様々な犬種における血漿クレアチニン濃度の臨床的解釈について研究し、また60以上の出版物と論文を執筆している。

**慢性腎不全(CRF)**は腎臓の代謝、内分泌、および排泄能力の不可逆的喪失の結果として生じ、犬の2~5%にみられる臨床的に多い疾患である(Bronson, 1982; Lund et al, 1999)。慢性腎不全は高齢患者の死亡原因につながると考えられている(図1)。1997年に、ペットの飼い主2000人に対して行われたモリス動物財団による衛生調査では、犬の死亡原因の第3位に腎疾患が挙げられていた。診断時の犬の平均年齢は6.5歳であり、報告されている症例の45%は10歳以上であった(Polzin, 1989; Polzin et al, 2000)。腎不全は腎臓の機能が数ヶ月から数年かけて徐々に低下し、気付かぬうちに始まっている傾向にある。一般に、残された腎臓の機能が正常の25%を下回り、代償性変化が体のホメオスタシスに必要な代謝や排泄に対応できなくなると尿毒症が現われる。

図1 犬の年齢別における慢性腎不全の発生率  
(Adams, 1995)



慢性腎不全は高齢犬に比較的多い疾患であるが、どの年齢の犬でも起こり得る。

## 1-分類と病因

慢性腎不全は機能的ネフロンが非機能的瘢痕組織および炎症性浸潤によって置き換わるために引き起こされる。しかし、正確な病因は多要因性であり、元来は先天性あるいは家族性のもや、腎臓の糸球体、尿細管、間質あるいは血管構造を傷害する後天性疾患の過程に続発して起こることもある(表1)。糸球体、尿細管、間質あるいは血管構造に対する損傷は、最終的には線維性瘢痕組織によって置換されるネフロンの全体的な破壊をもたらす(図2)。

表1 慢性腎不全につながる可能性のある原因

<b>免疫障害</b> - 全身性紅斑性エリテマトーデス - 糸球体腎炎 - 血管炎 <b>腫瘍による障害</b> - 原発性 - 転移性 <b>アミロイドーシス</b> <b>腎毒性因子</b> <b>腎虚血</b> <b>炎症性障害</b> <b>感染症</b> - レプトスピラ症 - 腎盂腎炎 <b>腎結石</b> <b>尿道閉塞</b> 遺伝性/先天性	<b>多発性嚢胞</b> <b>特発性</b> <b>家族性</b> - ラサ・アプソ - シーズー - ノルウェジアン・エルクハウンド - シャーペイ - ドーベルマン - サモエド - ウィートン・テリア - コッカースパニエル - ビーグル - キースホンド - ベドリントンテリア - ケアンテリア - バセンジー
---	--

慢性腎不全の先天性および家族性の原因は犬種、血縁のヒストリーおよび腎疾患が始まった時期のデータに基づき考慮される。

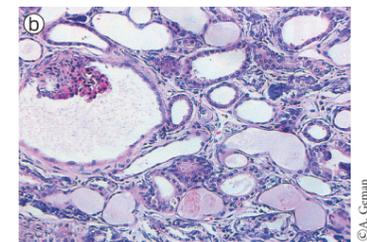
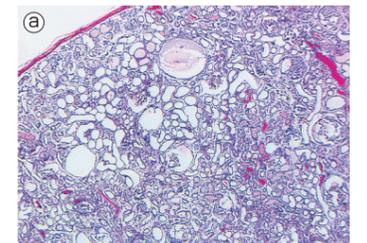


図2 家族性腎症と診断されたコッカースパニエルの腎実質の組織病理学像 (a:100倍) (b:400倍)、HE染色  
ボーマン嚢が拡張し、空洞化している。それらの一部は糸球体血管成分とタンパク質の貯留があり、散在する尿細管にもタンパク質が存在する。ボーマン嚢、尿細管基底膜、糸球体に多量性石灰化が観察される。

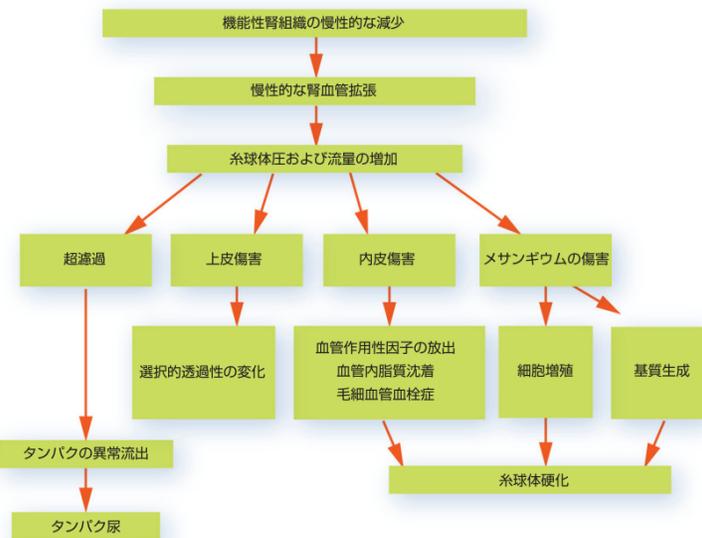
## 2-病態生理学

罹患した腎臓のネフロンは、その大部分が2つのうちどちらか1つのカテゴリーに当てはまる。すなわち、その構造のどの部位が破壊されても生じる非機能性ネフロンと、機能は正常な無傷のネフロンである。機能性ネフロン数が減少することで、腎機能に変化が起こる。機能性ネフロンの数が減少すると、それに続いて適応が起こる。ネフロンが損傷を受けて実質的に非機能性になると、残された“健全な”ネフロンがその喪失を補うために大きさや仕事量を増加させる。これは超濾過理論(図3)と呼ばれている。ネフロンの肥大と超濾過は、減少したネフロン数を補うための適応メカニズムである。

にもかかわらず、糸球体毛細血管圧や糸球体血漿流速の慢性的な上昇によって内皮、メサンギウム、上皮などの構造が損傷を受ける。メサンギウム基質の産生、循環脂質の糸球体への蓄積、そして毛細血管血栓症が、糸球体の構造的な損傷を更に助長する。尿管間質の損傷、尿管でのアンモニア産生亢進、および軟部組織の石灰沈着により傷害されたネフロンは、最終的に硬化を生じる。ネフロンの破壊が続けば、さらなる代償機能が発生し、適応と傷害の自己永続的なサイクルを助長する(図4)。

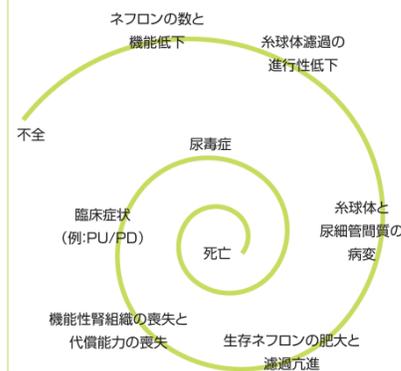
CRFは4つの段階に分かれているが、これらを明確に区別することは難しく、むしろ機能性ネフロンの喪失が増加するにつれて進行する、連続した変性過程の段階であると記述されている(表2)。

図3 - 糸球体高血圧がネフロン損傷の開始と進行に果たす中心的役割



ネフロンの糸球体濾過率は、主に輸出細動脈に対するアンジオテンシンIIの血管収縮作用によって増加する。その結果、濾過圧は上昇する。このことが、糸球体毛細血管血漿流量と糸球体毛細血管静水圧の上昇を招き、生存している各ネフロンがより多くの血漿を濾過できるようになっている。

図4 - 腎傷害、ネフロンの喪失、腎代償適応、最終的な腎不全への進行の関係を現す図



構造上および機能上の損傷が腎機能の進行や尿毒症の臨床症状を生じる閾値を越えるまでは、代償性変化が臨床的に安定した病態を維持する。慢性腎疾患では、傷害を受けたネフロン数がある限界点を越えると末期的な腎疾患へと進行するのが典型である。

表2 - 犬の腎疾患と慢性腎不全における International Renal Interest Society (IRIS) によるステージ分類

ステージ	I	II	III	IV
血漿クレアチニン				
μmol/L	<125	125~180	181~440	>440
mg/dL	<1.4	1.4~2.0	2.1~5.0	>5.0

4つの段階は、  
 (1) 腎予備能力の低下  
 (2) 腎機能障害  
 (3) 腎不全  
 (4) 尿毒症症候群

腎臓は予備能力が大きいので、それが低下し始めた初期の段階で一部のネフロンは肥大しているかもしれないが、高窒素血症が悪化するまでには正常な腎機能の少なくとも60~70%が失われているはずである。この段階では患者に臨床徴候はないが、尿濃縮能は低下している可能性がある。腎機能障害になると、ネフロンの最大75%が失われている。軽度の高窒素血症と尿濃縮能の喪失が起こり、患者は水分摂取量やタンパクと電解質の大幅な変化といったストレスに影響を受けやすくなる。圧倒的な代謝性のストレスが起こらなければ、患者は無症候性のままであるかもしれない。

腎不全になるとネフロンの喪失は90%に達している。中程度から重度の高窒素血症、貧血、尿濃縮能の低下、および電解質と酸塩基平衡を維持する能力の低下が起こる。

尿毒症の病理発生は複合的で、完全には解明されていない。多くの毒素が関わっており、1つの化合物で尿毒症の多様性を説明できるとは考えにくい。タンパクの消化や異化による窒素性老廃物(例:尿素、クレアチニン、アンモニア、中分子量物質、グアニジンとその派生物質)は腎機能が低下すると蓄積し、それらの一部は慢性腎不全に伴う尿毒症毒素による多くの臨床的影響に関与している(表3)。

表3 - 尿毒症に関する毒素の例

シュウ酸	ジメチルアルギニン
上皮小体ホルモン	アミン
β2ミクログロブリン	フェノール
メチルグアニジン	インドール
グアニジニコハク酸	シュドウリジン

## 3-尿毒症による臨床的影響

### ▶ 胃腸管への影響

尿毒症で最も多く顕著な臨床症状は食欲低下、吐気、嘔吐、口臭、口内炎、口腔内潰瘍形成(図5)、舌尖壊死、胃炎、胃腸潰瘍、吐血、腸炎、下痢、腸重積および腸閉塞などの消化管に対する中毒である。これらの病変と機能不全が単独、もしくは複合的に作用して胃腸の病理を誘発している。

唾液や胃液中に分泌された過剰な尿素は、ウレアーゼ産生菌により直接に粘膜を損傷するアンモニアへと変換される。尿毒素物質はまた、胃粘液、粘膜、粘膜下組織あるいは血管構造を傷害し、その結果、胃粘膜バリアーによる防護能を低下させる。ガストリンの腎クリアランス低下は、高ガストリン血症や胃酸産生の刺激へとつながる。

永続的な尿毒素誘発性の胃傷害に加えて、胃壁への酸の拡散亢進が炎症、潰瘍形成、および出血を引き起こす。嘔吐は、胃炎だけでなく化学受容器引金領域に対する尿毒素の直接的な影響によって発生する。

図5 - 尿毒症性口内炎/菌肉炎の口腔内病



©DJ Chew



© J.C. Meunier

ドップラー法とオシロメリー法は、高血圧を検出するための非常に一般的な方法である。ドップラー法は猫において推奨される。犬に対してのオシロメリー測定法は、適合性の相違、肥満または厚い被毛のため、信頼性に欠ける (Stepien, 2001)。ストレスにより誤った結果が出てしまうことから、動脈圧測定値を解釈するにあたっては、動物をその環境に慣れさせることが非常に重要である。6-10回の測定が推奨される。

### ▶ 神経筋組織への影響

尿毒症による2つの主な神経学的合併症は、尿毒症性脳症と神経症である。尿毒症性脳症は瀰漫性、および非特異的大脳皮質の変化を反映する用語である。神経症状の程度と進行度は多くの場合、高窒素血症の程度と進行度に関連している。典型的な症状は敏捷性と意識の進行性低下、虚脱感、元気消失、知的活動障害、行動変化、精神混乱、昏迷、震戦、運動失調、筋痙攣、疲労、筋衰弱、痙攣発作および昏睡である。これらの神経症状は尿毒素、上皮小体機能亢進症、低カルシウム血症、低カリウム血症および高血圧の影響によるものである。

### ▶ 心肺系への影響

心肺系の合併症には高血圧、尿毒症性心筋症、尿毒症性心膜炎、肺水腫、尿毒症性肺炎がある。体液、電解質および酸塩基平衡の異常から、心筋収縮能と興奮性が変化する可能性もある。高窒素血症と過水和は心膜炎、尿毒症性心筋症および肺水腫の原因となる。高血圧はレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の活性化、ナトリウム貯留、血漿容積の拡大、交感神経系の活性、血管拡張性物質の活性低下、心拍出量の増加、総末梢血管抵抗の上昇と二次性上皮小体機能亢進症などの組み合わせにより発生する。全身性高血圧により異常の起きやすい臓器は腎臓(糸球体硬化症)、心臓(左室肥大、心筋虚血)、眼(網膜剥離、前房出血、網膜出血)と脳(高血圧性脳症、痴呆、脳血管の出血)である。尿毒症性肺炎とは、おそらく尿毒素による肺胞傷害と毛細血管透過率の上昇によって起こる、高タンパク性肺水腫のことを指している。

### ▶ 眼に対する影響

進行した尿毒症の症状で多いものは、強膜と結膜の充血および全身性高血圧に続発した眼の障害である。検眼鏡による検査では対光反射の減退、うっ血乳頭、網膜動脈の蛇行、網膜出血、網膜剥離、前房出血、前ブドウ膜炎および緑内障などが観察される。虚血や網膜変性は、持続する慢性の高血圧に対し局所血流の自己調節を行おうとした結果、網膜細動脈の持続的な収縮が起こったために発生する。

### ▶ 代謝系および内分泌系への影響

腎臓は多くのペプチドホルモンの分解を担っており、この異化作用の喪失がホルモン過剰を引き起こし、それが代謝異常をもたらす可能性がある。インスリン代謝の障害も高脂血症に関与していることがある。他のホルモンの変調には、ガストリン、グルカゴン、成長ホルモン、プロラクチンおよび黄体形成ホルモン濃度の増加がある。血清T4濃度は低く、T4からT3への変換に障害が認められる (euthyroid sick syndrome)。

### ▶ 体液、電解質および酸塩基平衡への影響

代謝性アシドーシスは腎疾患によく見られる所見であり、主として腎臓が水素イオンを排出し、重炭酸塩の産生ができなくなることから起こる。慢性的なアシドーシスは骨格筋のタンパク異化亢進を引き起こし、進行性の骨の脱灰、尿中へのカルシウム喪失、低カリウム血症および高窒素血症を悪化させる。

高リン血症はリンの糸球体濾過機能の低下に続発して起こる、CRFの最も多い調節異常の1つである。高リン血症は腎性二次性上皮小体機能亢進症(下記参照)、カルシトリオールレベルの低下、軟

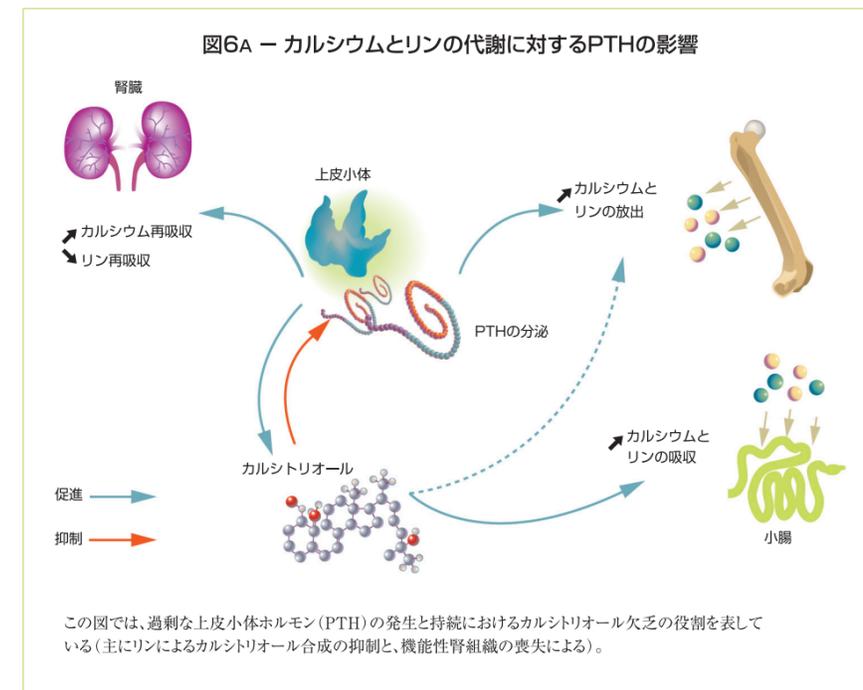
部組織の石灰沈着、腎性骨異栄養症と低カルシウム血症に関与している。軟部組織の石灰沈着は、カルシウム×リンが60(濃度はmg/dLで表示)を超えると発生する。最も対象となりやすい組織は、胃粘膜、気管支壁、心筋、心内膜、腎臓間質、糸球体、肺および肋間筋である。腎臓の石灰沈着は間質性炎症、線維症と腎不全の進行を助長する。

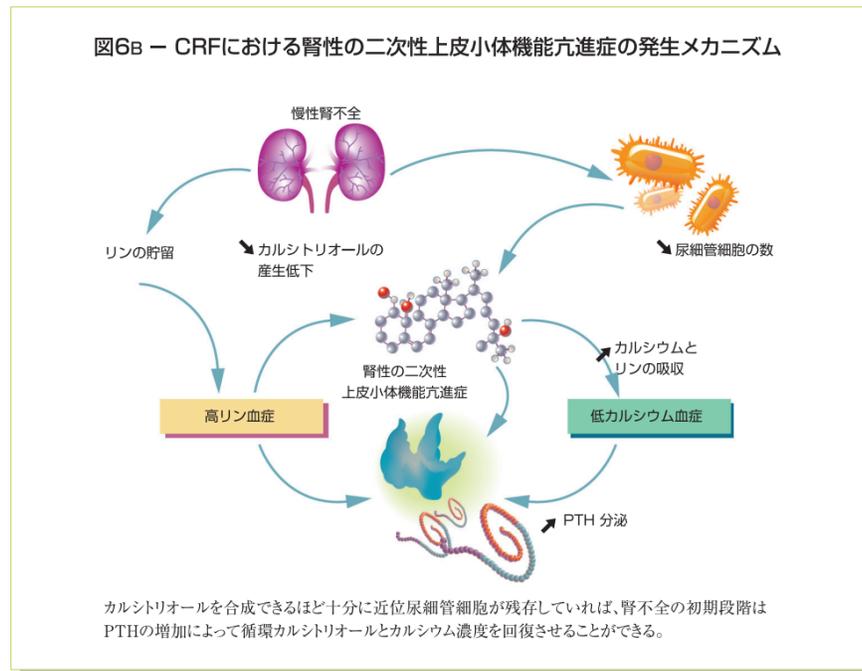
低カリウム血症は、慢性腎不全に伴ってよくみられる異常所見である。そのメカニズムは明らかにされていないが、尿中への過剰なカリウムの喪失、不十分な食事摂取によるカリウム不足と酸性化した食事が挙げられる。低カリウム血症により全身性筋衰弱と頸の腹側屈曲時に現われる疼痛、そしてぎこちなく、こわばった歩様が起こる。低カリウム血症はまた、タンパク質の合成を損ない、体重と被毛の質を低下させ、腎臓のADHに対する反応性を低下させることによって多尿を起こさせる。慢性的なカリウムの枯渇はアンモニア産生を促して腎損傷を助長するだけでなく、GFRの可逆的な機能低下を誘発して実際に腎機能を損なうと考えられる。

### ▶ 腎性二次性上皮小体機能亢進症

腎性二次性上皮小体機能亢進症は、上皮小体ホルモン(PTH)の分泌亢進を特徴とする臨床症候群である。PTH分泌は、低カルシウム血症と血清カルシトリオール濃度の低下により刺激される。低カルシウム血症は、リンが腎臓に残留した結果としての量的作用(すなわち、カルシウム×リンを一定に維持する)によるものである。

カルシトリオール産生は腎臓の1- $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ酵素の量で調節されている。過剰なリンや機能的腎組織の喪失は1- $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ活性を減少させ、25-ジヒドロキシビタミンD3から1,25-ジヒドロキシビタミンD3(カルシトリオール)への変換を減少させる。カルシトリオール欠乏は、腸からのカルシウム吸収を抑制し、骨からのカルシウムとリンの放出を低下させ、腎臓によるカルシウムとリンの再吸収を減少させてPTHの合成と放出を増加させる(図6Aおよび6B)。





初期であれば、増加したPTHがカルシトリオール濃度を代償性に上昇させて残存する1- $\alpha$ ヒドロキシラーゼ酵素を活性化する。しかし疾患が進行するにつれて、1- $\alpha$ ヒドロキシラーゼによる刺激の効果がなくなり、カルシトリオール濃度は低いままとなる。腎性の二次性上皮小体機能亢進症の合併症としては骨異栄養症、軟部組織の石灰沈着、骨の脱灰、嚢胞性骨病変、骨の痛みと成長遅延がある。骨異栄養症は未成熟な患者に最もよく発生し、骨の脱灰により認識される。歯がゆるみ、顎は骨折ではなく彎曲やねじれを生じる(ラバージョー)。結合組織の増殖に続発して顔の歪曲も起こる。また、PTHは尿素素としても関与しており、腎不全を進行させる一要因になっている可能性がある。

### ▶ 血液学的な影響

正球性正色素性非再生性貧血は、尿毒症における最も多い異常所見である。病因は多岐に及び、腎疾患によるエリスロポエチン産生の低下、赤血球の寿命低下、栄養不足、赤血球造血を抑制する尿素素、および鉄欠乏による失血などがある。貧血は元気消失と食欲低下の臨床症状に関与することがある。尿毒症では好中球の機能と細胞介在性免疫が損なわれるため、尿毒症患者は感染に弱くなる。腎不全が免疫抑制を助長する特異的な原因は完全には解明されていないが、栄養不良、尿素素、PTHおよびビタミンD濃度が関与していると考えられる。

### ▶ 止血能への影響

尿毒症は、点状出血、斑状出血、内出血、歯肉辺縁と血管穿刺部からの出血、鼻出血と胃腸出血として発現する止血異常を特徴とする。止血に関する主な異常所見は、出血時間の延長(血管の収縮性、血小板数、血小板機能、および第VIII因子複合機能を間接的に評価できる)として現われる血小板機能の質的な欠損である。



脱水状態は身体検査、ヘマトクリット値と血漿総タンパク濃度の測定により評価される。

## 4 - 臨床像

CRF患者に起こる、臨床上および病理学的変化の発症とその範囲は、併発疾患の有無や腎疾患の質、程度、持続時間、進行度によって様々である。ヒストリー上の所見は食欲低下、抑うつ、虚弱、元気消失、体重減少、口臭、吐気、嘔吐、下痢、メナ、多尿多飲である。身体検査上では粘膜蒼白、脱水、低体温、口内炎、口腔内潰瘍形成、乾性被毛粗ごうと削瘦が認められる。腹部触診によって小さく不整な腎臓が確認できる。CRFの先天性および家族性の原因は、犬種、系統、および腎疾患の発症年齢に基づいて考慮すべきである(表1)。患者によってはヒストリーで多尿多飲の症状だけを発現し、また別の患者では通常の高齢患者向けまたは麻酔前のスクリーニング検査で等張尿が認められてわかることがある。

## 5 - 診断的評価

完全血球計算(CBC)生化学プロフィール、尿分析、尿培養および血圧測定などの初期評価は、適切な保存療法の計画を立てるために必要である。腹部X線検査や腹部超音波検査は初期の検査データを補足するものになる。

腎不全に一致する検査所見には、高窒素血症(BUN、クレアチニンの増加)、高リン血症、軽度から重度の代謝性アシドーシス、低および高カリウム血症、低および高カルシウム血症、貧血、高脂血症、出血傾向、等張尿、タンパク尿、高血圧があげられる(表4)。これらの生物学的所見が全て、必ずしも1頭の犬に存在するわけではない。

表4 - CRFの検査所見

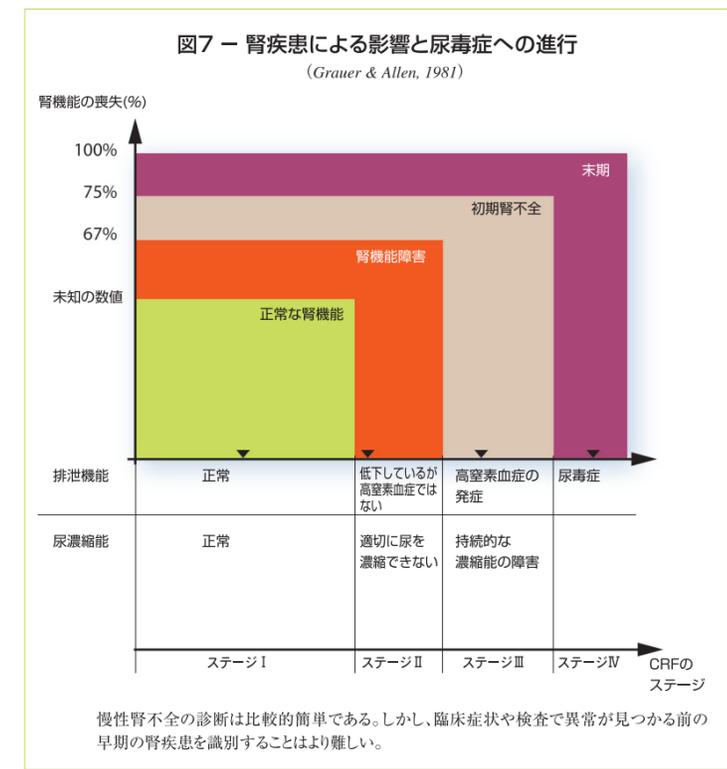
- 高窒素血症
- 尿比重の異常
- 高リン血症
- 非再生性貧血(正色素性、正球性)
- 低カリウム血症
- 低カルシウム血症(時折、高カルシウム血症)
- 高アミラーゼ血症
- 高リパーゼ血症

### ▶ 高窒素血症

高窒素血症を確認するには、合併症の無い慢性腎疾患の末期と、腎前性高窒素血症、腎前性高窒素血症を起こしている慢性腎不全、急性腎不全、急性腎不全を起こしている慢性腎不全、腎後性高窒素血症、腎後性高窒素血症を起こしている慢性腎不全とを区別しなくてはならない。これらの本質的に異なる高窒素血症はそれぞれ、臨床的には非常に酷似しているが、治療計画を立て予後を判断するには早急な鑑別が必要である(図7)。

### ▶ タンパク尿

CRFの犬はタンパク尿である場合と、そうではない場合がある。タンパク尿を調べる尿検査試験紙は、グロブリンではなく主にアルブミン(検出範囲の下限~50mg/L)を検出する。検体が強いアルカリ性であったり、第4級アンモニウム化合物が混入していると偽陽性になることがある。



2+のタンパク尿は、尿が4倍以上に濃縮されている(USG 1.040)場合に比べて、希釈されている場合(USG 1.010)には実質的なタンパクの喪失を示している(図8)。同じ原理が、タンパク尿の程度を評価する尿タンパク/クレアチニン比(UPCR)の使用にも当てはまる。



尿試験紙による半定量的な結果は尿の濃縮度と比較しなければならない。

持続的な重度のタンパク尿(通常3ないし4+)は糸球体の損傷を強く示唆するが、これは尿沈渣中に赤血球と白血球が無いことで血尿や泌尿生殖器の炎症が除外された場合に限る。糸球体のタンパク喪失が疑われる場合には、半定量的なサルファサリチル酸混濁試験を使用することでタンパク尿を確認すべきである。その試験は院内検査で簡単にできる。また尿タンパクは外部の検査所で更に正確な定量化を行うべきである。全てのタンパク尿が病的なものではなく、病的なタンパク尿は腎臓以外の原因によって生じる可能性もあることから、タンパク尿の原因を腎疾患と決める前に注意が必要である。

### ▶微量アルブミン尿

微量アルブミン尿(すなわち、尿中アルブミン濃度が<1mg/dL)は腎疾患を早期に検出する指標である。しかし最近の研究では、微量アルブミン尿のある犬の56%が全身性炎症、感染性または腫瘍性疾患であることが示されている。従って、早期腎疾患の診断における微量アルブミン尿の特異性は十分に判明していない。

図8 - 尿密度に基づくタンパク尿の解釈



サンプル	1	2
USG	1.040	1.010
タンパク尿	++	++
結果	不明確	有意

尿比重が低いと、タンパク尿の意味はより重要になる。

### ▶糸球体濾過率

腎機能の最も良い指標は糸球体濾過率(GFR)である。GFRは、腎臓による溶質のクリアランスを計算することによって評価する。尿中イヌリンクリアランスは、GFRを測定するための最も標準的な参照法とみなされている。残念ながら、イヌリンクリアランスの方法は非常に労力を要し、研究施設で実施されるのが最も良い。血漿外因性クレアチンクリアランス試験(PECCT)は、クレアチンを1回注射した後、時間をおいて採取した血漿サンプルから血漿クレアチンのクリアランスを検出するものである(図9)。試験は犬で有効性が認められており、腎機能を評価する臨床的な手段として有用である(Watson et al, 2002)。

## 6 - 治療

何十年の間、慢性腎不全の管理には支持療法を調整して行うことが治療の中心であった。内科的管理の目標は次の通りである。

- (1) 腎臓の仕事量を減少させること
- (2) 臨床症状と尿毒症による生物学的影響を軽減すること
- (3) 体液、電解質、ビタミン、ミネラル、酸塩基平衡の不均衡を最小限にすること
- (4) 疾患の進行を遅らせること

治療がCRFの原因となっている腎臓の病変を修復したり排除することは、必ずしも期待できない。しかし原因となっている疾患(腎盂腎炎、慢性尿閉塞、腎結石、腎臓のリンパ腫、一部の免疫介在性疾患)がCRFを進行させているのであれば、その疾患を早急に識別して適切な治療を行えば、腎疾患の進行を食い止めたり遅らせる事は可能である。

慢性腎不全は進行性で動的であるため、患者の臨床および検査上の評価を連続的にを行い、患者の変化に応じて治療を修正することが治療の成功には不可欠である。慢性腎不全の管理に選択される

治療薬を表5に列挙している。

多くの腎不全患者は、処方薬による胃腸への副作用には特に敏感である。臨床家は、“多剤”の使用による潜在的有害作用や、それらの薬物相互作用についても考慮すべきである。更に、多くの薬剤は腎臓から排泄されるため、クリアランスの遅延と薬物半減期の延長を考慮した薬用量の変更が必要になる。クレアチンクリアランスの測定から推測した薬物クリアランスの変化に応じて、薬用量を調整するのが理想である。そして薬用量は、クレアチンクリアランスの減少率(すなわち、患者のクレアチンクリアランス/正常なクレアチンクリアランスの比)に応じて調整する。例えば、通常の薬用量が10mg/kg、8時間毎でクレアチンクリアランスが正常の25%であるならば、薬用量を2.5mg/kg、8時間毎、ないし10mg/kg、32時間毎に変更すべきである。飼主のコンプライアンスとしては、(濃度依存性抗生物質のような特殊な薬剤では必要かもしれないが)投与間隔を伸ばすよりも薬用量を減らす方を受け入れてくれることが多い。薬用量の変更は、主に腎臓から排泄される薬(>80%)、腎臓から殆ど排泄されず治療指数の低い薬の場合には調整を行うべきである。

- 例えば、
- ゲンタマイシン:腎臓から排泄され治療指数が低い。処方推奨できないが、多剤耐性感染の患者に必要なことがある。
  - カルボプラチン:非常に治療指数の低い抗癌剤であり、腎臓から排泄される。

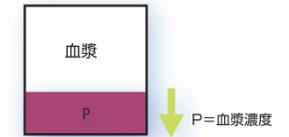
血清クレアチニン濃度とクレアチンクリアランスとの関係は正比例ではないが、CRFのステージIとIIでは標準的な条件で測定した血清クレアチニン濃度を修正して、クレアチンクリアランスの推移を推定することができる。

### ▶貧血

貧血の治療としてアンドロジェンの投与、輸血、組換え型ヒトエリスロポエチンによるエリスロポエチン代替療法がある。更に静脈注射、胃腸の潰瘍形成、および胃腸の寄生虫や尿毒症性出血による血液の喪失を最小限にするよう、常に努めなければならない。アンドロジェン療法はヘマトクリット値を上昇させることにおいて特に有効ではないが、除脂肪体重と体調の改善が報告されている(Cowan et al, 1997)。輸血は一時的に貧血を回復させるため、麻酔や手術の前に、急速に貧血を改善させる必要がある場合には有効である。慢性腎不全の貧血を回復させるため輸血を繰り返すこともできるが、輸血に対する反応の危険性が増加するため推奨はされていない。

組換え型のヒトエリスロポエチンの投与により、効果的な赤血球造血作用を容易に得ることができる(Cowgill et al, 1995; 1998)。用量依存性に生じるヘマトクリット値の反応は治療の1週間以内に見ることができ、ヘマトクリット値を正常に戻すまでには一般的に2~8週間の治療が必要である。エリスロポエチン療法は100U/kgで週3回、皮下投与することから始め、毎週ヘマトクリット値をモニターする。ヘマトクリット値35~40%を達成できたら、投薬間隔を週2回へと減らす。ヘマトクリット値を正常範囲に維持できる最低投与量/回数を決めるため、ヘマトクリット値をモニターしていく。エリスロポエチン療法の副作用は、多血症、嘔吐、痙攣発作、注射部位の疼痛、発熱および高血圧である。

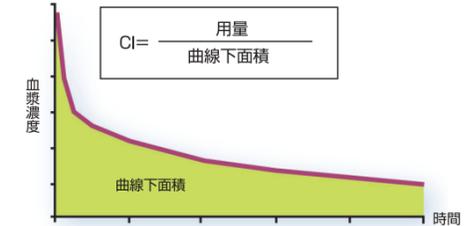
図9 - 血漿クリアランスの原理



クリアランス(CI)は血漿濃度(P)に関係する時間単位(t)当たりの排泄される物質(X)量を反映する。

$$CI = \frac{dX/dt}{P}$$

血漿クリアランスは以下により決定される



食事療法とその他の保存治療に関しては、臨床所見と検査所見を基に各患者の要求に合わせて行うことが推奨される。

表5 慢性腎不全の管理に使用される治療薬\*

尿毒症による合併症		従来の薬用量
胃腸系	クロルヘキシジン(溶液0.1~0.2%)	口腔リンス q6~8h
	シメチジン†	5~10mg/kg PO, IM, IV q6~8h
	ラニチジン†	0.5~2.0mg/kg PO, IV q8~12h
	ファモチジン†	0.5~1.0mg/kg PO, IM, IV q12~24h
	オメプラゾール	0.5~1.0mg/kg PO q24h
	スクラルファート†	0.5~1g PO q6~8h
	ミソプロストール	1~5mg/kg PO q6~12h
	メトクロプラミド†	0.1~0.5mg/kg PO, IM, SC q6~8h
	クロルプロマジン	0.2~0.5mg/kg PO, IM, SC q6~8h
	アセプロマジン	0.01~0.05mg/kg PO, IM, SC q8~12h
	シサプリド	0.1~0.5mg/kg PO q8~12h
貧血	エリスロポエチン	100 U/kg SC 1~3回/週
	硫酸鉄	100~300mg/日 PO
	スタノゾール	1~4mg PO q4h
代謝性アシドーシス	重炭酸ナトリウム	8~12mg/kg PO q8~12h
	クエン酸カリウム	40~60mg/kg PO q8~12h
低カリウム血症	グルコン酸カリウム	0.5mEq/kg PO q12~24h
	クエン酸カリウム	40~60mg/kg PO q8~12h
高リン血症	水酸化/炭酸/酸化アルミニウム	30~90mg/kg PO q12~24h
	酢酸カルシウム	60~90mg/kg PO q12~24h
	炭酸カルシウム	90~150mg/kg PO q12~24h
腎性骨異常症	カルシトリオール	1.5~6.0ng/kg PO q24h
高血圧	アムロジピン	0.05~0.3mg/kg PO q12~24h
	ベナゼプリル	0.25~0.50mg/kg PO q24h
	エナラプリル	0.5mg/kg PO q12~24h
	イミダプリル	0.25mg/kg PO q24h
	ラミプリル	0.125~0.250mg/kg PO q24h
	プロプラノロール	0.1~1 mg/kg PO q8~12h
タンパク尿	血管緊張素変換酵素抑制剤(ベナゼプリル、エナラプリル、イミダプリルおよびラミプリル)	用量・用法: 高血圧の項、参照

\*これら薬剤の大部分は、犬への使用認可を受けていない。

†腎臓から排泄されるため毒性を防止するには投与量を調整しなければならない薬剤

犬によっては、内因性および外因性エリスロポエチンを効果的に中和するエリスロポエチン抗体を産生してしまう。これらの患者は不応性貧血あるいは、治療開始の数週間から数ヶ月後に貧血を起こすことで確認される。診断には貧血の他の原因を鑑別し、骨髓検査によって顆粒球/赤芽球比(M:E比>10)を証明することが必要である。また、組換え型エリスロポエチン療法は中止する。治療の中止後は抗体濃度が下がり、内因性エリスロポエチンとヘマトクリット値は治療前のレベルに戻るであろう。ヘマトクリット値が安定するまで、輸血が必要になる場合がある。将来的に犬の組換え型エリスロポエチンが利用可能になれば、組換え型ヒトエリスロポエチンに対する抗体の発生を排除できることになる(Randolph et al, 2004)。

組換え型ヒトエリスロポエチンの開始前には、メリットとデメリットの評価が必要である。PCVが25%未満である場合は一般に、エリスロポエチン療法が推奨される。この段階では食欲、体重、エネルギーレベルおよび社会的行動の向上といった臨床状態の改善というメリットが、抗体形成のリスクに勝ると考えられる。胃腸からの失血に続発する鉄欠乏症は、一般にCRFに伴って生じる。鉄の状況は血清鉄、トランスフェリン、フェリチン、または総鉄結合能(TIBC)により評価される。硫酸鉄の経口補給(100~300mg/日)は、特にエリスロポエチン補完療法を開始した患者に推奨される。筋肉内投与する鉄デキストランは使用可能だが、鉄過剰症の危険性が高まる。鉄補充療法の副作用は胃腸障害(下痢など)である。

### ▶アシドーシス

TCO<sub>2</sub>が重炭酸塩濃度が18mmol/L未満の場合、アルカリ化剤(クエン酸カリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム)の投与を始めるべきである。アルカリ化療法は代謝性アシドーシスによるタンパク質代謝への異化作用を抑制することに加え、食欲低下、元気消失、吐気、嘔吐、筋虚弱、および体重減少などの臨床症状を改善するであろう。

重炭酸ナトリウムは最もよく利用されるアルカリ化剤であるが、患者のナトリウム負荷に関与することから高血圧や心機能低下のある患者に対しては避ける必要があるかもしれない。炭酸カルシウムは食事からのカルシウムの増加により軟部組織への石灰沈着が促進されるため、高リン血症の患者には慎重に使用すべきである。クエン酸カリウムはカリウム補給を追加できる利点があり、低カリウム血症と代謝性アシドーシスがある患者には好ましい。アルカリ化剤の用量は患者ごとに調整する必要があり、酸塩基平衡の状態は常にモニターしなくてはならない。

### ▶体液バランス

多尿に関連した過剰な体液喪失は多飲によって補完的なバランスがとれているが、患者によっては体液量減少に見合うほど十分な水分補給をできていない場合がある。このような症例では、脱水および随伴する血流減少を防ぐために注意深い補液を行なうべきである。維持輸液(例:プラズマライト56、プラズマライトM、ノーモソルM)を皮下投与することは可能である。乳酸リンゲル液や生理食塩液の長期投与は十分な遊離水を補給できないことから、高ナトリウム血症を引き起こすであろう。また5%ブドウ糖液は低張であるから、皮下に投与すべきではない。

### ▶低カリウム血症

血清カリウム濃度が4mmol/L未満の場合にはカリウム補給が適応になり、それは経口のグルコン酸カリウムかクエン酸カリウムの補充で達成できることがある。筋虚弱は治療開始の5日以内で解消されるのが典型である。副作用は胃腸の不快感、潰瘍形成、吐気と嘔吐である。カリウムの投与量は、血清カリウム濃度のモニターと補給への反応によって調節すべきである。



一般に、エリスロポエチンの置換療法中にヘマトクリット値が正常化するには2~8週間かかる。

▶ 血圧降下療法

血圧降下療法は、全身性高血圧が繰り返し証明された場合に適応される。高血圧の臨床診断は、1回の血圧計測のみで下してはならない。

IRIS (<http://www.iris-kidney.com/>) では、CRFの動物の収縮期血圧が180mmHgを超えていれば、その患者を高血圧であると定めている。収縮期血圧が150~179mmHgで、腎外性の高血圧の徴候(例:網膜症、左室肥大)がある場合も動物は高血圧であるとみなされる。患者がボーダーラインの場合は2ヶ月以内に血圧の再評価を行うことが勧められる。

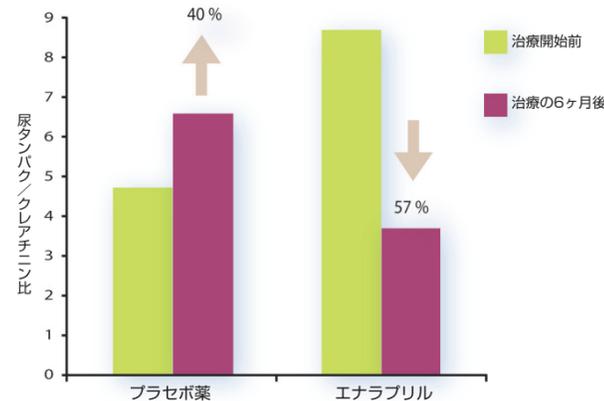
血圧降下療法の目標は、血圧を正常範囲まで下げることである。初回に選択する血圧降下薬は、臨床症状の有無によって判断する。例えば、網膜剥離や網膜出血があれば、早急に全身血圧を下げて視力を回復させるために、より積極的な治療アプローチが必要になる。広い選択肢の中で血圧降下薬を変更したり決定するには、血圧を繰り返し測定することが必要になる。

血圧降下薬には利尿剤、アドレナリン作動性拮抗薬(プロプラノロール)、ACE阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー(アムロジピン)、および血管拡張剤がある。高血圧の良好なコントロール、費用、および副作用に基づき、適切な治療薬の選択を行うべきである。最も多く推奨されているのは、ACE阻害剤とアムロジピンの併用である。ACE阻害剤単独でも血圧を30mmHg下げることができる。

血圧は治療を開始してから2週間以内に再測定すべきである。反応しない場合は以下の事を検討する。

- (1) 現在の薬用量を増加させる
- (2) 別の種類の薬剤に変更する
- (3) 今の治療に更に薬を追加する

図10 - プラセボまたはエナラプリルで治療した犬の平均の尿タンパク/クレアチニン比 (Grauer et al, 2000)



プラセボを投与された犬のタンパク尿は増加したが、エナラプリルを投与された犬では減少した。

血圧の長期的モニターは薬用量の頻繁な調節と同様に必要であり、中には最初の治療に反応しなくなり、治療法の変更が必要になる患者もいる。

ACE阻害剤は血圧の正常な糸球体疾患の犬に使用されている。エナラプリルは糸球体腎炎を自然発生した犬において、タンパク尿を有意に減少させ、臨床症状を改善することが示されている(図10) (Grauer & al, 2000)。タンパク尿は腎臓傷害の生物学的徴候であるのみならず、CRFの増悪因子でもある。従ってタンパク尿を減少させることが治療の目的である。犬に明白な抗タンパク尿の効果を示すのはACE阻害剤のみである。ACE阻害剤はまた、CRFの進行を遅らせることができる(Lefebvre & Toutain, 2004)。

▶ 高リン血症

高リン血症を最小限に抑えることで、腎性の二次性上皮小体機能亢進症、腎性骨異常症、軟部組織の石灰沈着と腎不全の進行を抑制することにつながる。食事によるリン摂取の制限と腸管でリンを吸着する薬剤(表6)の経口投与により、血清リン濃度を正常化する。腸管でリンを吸着する薬剤は、食事や消化分泌物に含まれているリンと結合して糞便に排出される不溶性複合体を形成する。これらはリンとの結合効果を最大にするため、食事に混ぜてから与える。

表6 - リン吸着剤の分類のまとめ	
アルミニウムを含む製剤 -水酸化アルミニウム -炭酸アルミニウム -酸化アルミニウム	アルミニウムを含む製剤を長期的に使用するとアルミニウム中毒を起こしやすくなる(しかし、犬での報告はない)。
カルシウム製剤 -酢酸カルシウム -炭酸カルシウム -クエン酸カルシウム*	カルシウム製剤は高カルシウム血症を起こす可能性があるため、血清濃度が参照範囲を超えている犬には禁忌である。
セベラマー (Sevelamer)	腸管リン吸着剤としてヒトで使用されている重合体。吸収されないため高カルシウム血症を起こさないが、犬の使用に関するデータはない。

\*クエン酸カルシウムは、腸管のアルミニウム吸収を増加させるので、アルミニウムを含むリン吸着剤とは併用しない。

▶ カルシトリオール補完療法

カルシトリオール補完療法は腎性の二次性上皮小体機能亢進症を抑えることができる。しかし補給は生涯に渡って必要である(Nagode et al, 1996)。治療には、高カルシウム血症と軟部組織の石灰沈着を回避するため血清カルシウムとリンのレベルを連続で測定することが不可欠である。高カルシウム血症の危険性は、カルシウムを主体にした腸管のリン吸着剤を同時に使っていると高くなる。カルシトリオールは食事と共に与えてはならない。理由は、腸管からのリンとカルシウムの吸収を高めてしまうからである。更に、軟部組織への石灰沈着の危険性を最小限に抑えるには、治療を開始する前に血清リン濃度が正常範囲内でなければならない。血清PTH濃度は治療開始の1~2週間以内に正常、ないしほぼ正常に戻るはずである。

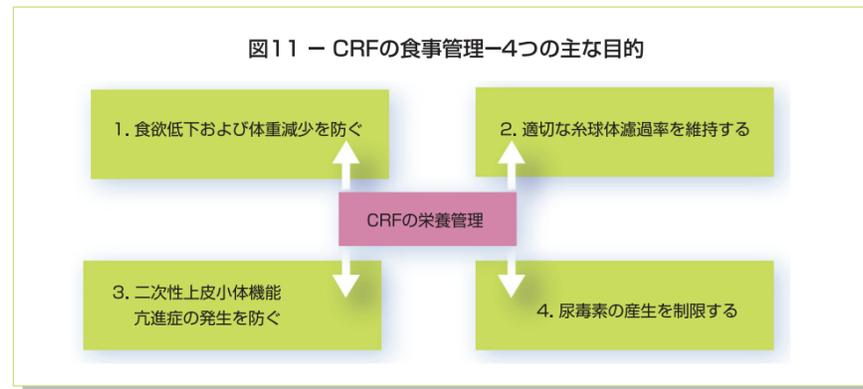
最近の研究(Gerber et al, 2003)では、腎不全の犬の殆どはカルシトリオール濃度が参照範囲内にあったことが示された。これらの結果から、そのような患者にはカルシトリオール補完療法は不要であることが示唆される。

▶ 胃腸障害

メクロプラミドやフェノチアジン誘導体などの制吐剤は、嘔吐中枢を抑制する目的で使用される。スクラルファートやミズプロストールなどの胃腸保護剤とヒスタミン受容体遮断薬(シメチジン、ラニチジン、ファモチジン)やプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール)の併用は、胃腸の潰瘍形成を防ぐのに役立つと考えられる。

## 7- 栄養管理

食事療法は何十年の間、慢性腎不全の管理における基礎になっている。食事を調整する目的は(1)患者の栄養とエネルギー要求を満たす、(2)臨床症状と尿毒症による影響を緩和する、(3)体液、電解質、ビタミン、ミネラル、酸塩基平衡の不均衡を最小限にする、(4)腎不全の進行を遅らせることである(図11)。



### ▶ エネルギー

栄養不良や高窒素血症の悪化を引き起こす内因性タンパクの異化作用を防ぐためには、十分なエネルギー供給が必要である。慢性腎不全の犬のエネルギー要求量は明らかにされていないが、健康犬に類似すると推測される。犬には $132\text{kcal} \times \text{体重}(\text{kg})^{0.75}$ /日を給与すべきである。カロリー要求量の決定には最大25%の範囲で変動が生じる。それゆえ、エネルギー摂取量は患者の体重とボディ・コンディション・スコアの推移に基づいて、個々に必要量を調整するべきである。炭水化物と脂肪は食事の非タンパク性エネルギーの供給源になる。慢性腎不全を管理するための食事は、典型的には高脂肪になっている。それは、脂肪は炭水化物に比べてグラムあたり約2倍のエネルギーを供給できるためである。従って脂肪は、患者がより少ない食事量でも栄養要求を満たせるようエネルギー密度を増している。食事量が少ないと胃の拡張を最小限にできるため、吐気や嘔吐が起こりにくくなる。

### ▶ タンパク質

高窒素血症と尿毒症は、食事の過剰なタンパク質と内因性タンパク質の分解から発生したタンパク質代謝産物の蓄積によって起こる。タンパク質を多く摂取すると高窒素血症が悪化したり、慢性腎不全の合併症率が高まる(Polzin et al, 1983)。一方、タンパク質の栄養不良は罹率と死亡率に強く関連する。

良質で量を控えたタンパク質を含む食事を給与する理論的根拠は、必須ではないアミノ酸の量を調整した形で減量すれば、たとえ腎機能が本質的には変わらなくとも、窒素性老廃物の産生が減少してその後の臨床症状の改善や軽減につながるということが前提になっている。実際に、タンパク質を調整した食事の摂取が血中尿素窒素を軽減し、慢性腎不全の犬に臨床上の有用性をもたらすことが研究により示されている(Polzin et al, 1983; Finco et al, 1985; Polzin & Osborne, 1988; Polzin et al, 1983; Leibetseder & Neufeld, 1991; Jacob et al, 2002)。またそのような食事は、窒素老廃物の形で腎臓に運ばれる溶質がより少なくなるため、多尿多飲の程度も軽減する。窒素性老廃物は溶血、赤血球寿命の短縮および胃腸潰瘍と血小板機能障害による失血の原因でもあるため、貧血の程度も改善される。

ラットとヒトでは、タンパク質の制限によって腎臓病の進行度合いが遅くなることが証明されている。犬ではタンパク制限が腎不全の進行を変化させるかどうか定かではない(Finco et al, 1985; 1992a; 1992b; 1994; 1999; Robertson et al, 1986; Polzin et al, 1988)。殆どの研究は腎摘モデルを使用して行われており、かならずしも自然発生した疾患を反映していない。更に、幾つかの研究ではタンパク制限だけでなく、エネルギーやリンの摂取の変更も組み合わせている。Brown et al は腎不全を誘発させた犬において、タンパク制限を行っても糸球体の高血圧、肥大、過剰濾過、進行を軽減しなかったことを報告している(Brown et al, 1990; 1991a)。タンパク質の調整が尿毒症患者の臨床の状態を改善することは明らかに証明されているが、それが腎臓病の進行に対してどのような効果を発揮するのかは明確にされていない。

食事のタンパク制限の目標は、タンパク質性栄養不良を回避しつつ、血漿中の尿素をできるだけ減少させることにある。尿素は主要な尿毒素ではないが、全ての窒素性廃棄物に対する指標とみなされている。従って尿素濃度を下げることが目的とした治療法は他の尿毒素も減少させ、通常は臨床上の改善を伴うことが推測される(Leibetseder & Neufeld, 1991; Hansen et al, 1992; Jacob et al, 2002)。尿素的濃度は、食事性タンパク質の摂取、脱水、異化作用、胃腸出血、敗血症、および薬物投与(グルココルチコイド、テトラサイクリン)に影響を受ける。尿素が $28\text{mmol/L}$ あるいは $1.7\text{g/L}$ ( $\text{BUN} < 80\text{mg/dL}$ )未満であれば大半の患者は臨床症状を殆ど示さない(表7)。

表7 - BUNと血漿尿素との換算表

BUN* (mg/dL)	10	20	30	40	50	60	80	100	120	140
血漿尿素 (mmol/L)	3.6	7.1	10.7	14.2	17.8	21.4	28.5	35.6	42.7	65.1
血漿尿素 (g/L)	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.7	2.1	2.5	3.9

\*アメリカではBUNが最も多く使用されているが、ヨーロッパでは一般的に尿素が使用される。  
BUN $\times 0.356$ =血漿尿素(mmol/L)であり、尿素1mmol=尿素60mg

慢性腎不全の犬が必要とする食事性タンパクの最小量は不明であるが、正常犬のタンパク最少要求量である $1.33\text{g/kg/日}$ (2006年のNRCによると、 $2.62\text{g/kg BW}^{0.75}$ あるいは $20\text{g}/1000\text{kcal ME}$ )と同等であると考えられる。しかし、これほどの制限が必要になるのは重度の腎不全がある動物のみであり、まだ腎機能が良好な犬にはもっと自由に食事療法食を与えることができる。慢性腎不全の徴候がある場合はどの患者でもタンパク制限食による恩恵を受けるはずである。殆どの腎臓病用ドライフードには12~18%のタンパク質(すなわち $30\sim 45\text{g}/1000\text{kcal}$ )が含まれている。

食事性タンパク質は高窒素血症の進行を最小限に抑えるよう調整すべきであり、同時にタンパク質性栄養不良の危険を生じないよう食事性タンパク質の過剰な制限を避けなくてはならない。タンパク質性栄養不良の徴候(低アルブミン血症、貧血、体重減少あるいは体組織量の減少)が認められたら、これらの異常所見が修正されるまで食事性タンパク質を徐々に増加していくべきである。タンパク制限食を作る場合には、必須アミノ酸の欠乏を起こさないよう高品質のタンパク質源を使用しなければならない。

BUN:クレアチニン比(BUNとクレアチニンはmg/dLで表す)を計算することで、食事に対する飼い主のコンプライアンスをチェックすることができる。通常の食事ならばそれは約25であるが、タンパク制限食では約10になる。BUN:クレアチニン比が30を越えた場合は一般に胃腸出血、脱水、敗血症などと関連している。

## ▶ ビタミン、ミネラルおよび電解質

### ■ リン

腎疾患の早期からリンの保持と高リン血症が発生し、腎性の二次性上皮小体機能亢進症、腎性骨異栄養症、相対的あるいは絶対的1,25ジヒドロキシビタミンD欠乏、および軟部組織の石灰沈着の発生と進行に主要な役割を果たしている。高リン血症を最小限にすることによって、二次性上皮小体機能亢進症とその続発症を防ぐことができる。更に、

食事のリンを制限することにより、犬の腎不全の進行を遅らせることが示されている (Brown et al, 1991b)。

外科的に腎機能低下を誘発した犬のある研究では、低リン食(0.44% DM)を与えられた犬はその75%が生存したのに対し、高リン食(1.44% DM)を与えられた犬では生存したのはその33%であった (Finco et al, 1991b)。腎機能も高リン食のグループの方がより早く悪化していた (図12)。

リンの制限が腎疾患の進行を遅らせるメカニズムは、十分に理解されていない。おそらくリン保持の減少、軟部組織への石灰沈着減少、二次性上皮小体機能亢進症の防止と関連している可能性がある。

治療の目標は、血清リン濃度を正常化することである。これは食事によるリンの摂取を制限することで達成できると考えられる。食事のリン制限を2~4週間続けても血中リン濃度が正常に戻らない場合は、治療計画に腸内リン吸着剤を追加すべきである。これらの薬剤は食事と共に投与しなくてはならない。

### ■ カルシウム

慢性腎不全においては食事のカルシウムはリンほど重要ではなく、低カルシウム、正常カルシウム、高カルシウム血症のいずれも観察されることがある。総カルシウムとリンの積 (mg/dLで表す) が60を超えないようにすることが推奨される。それは更なる軟部組織の石灰沈着を促進し、腎障害を進行させる結果となるためである。例えば、カルシウム濃度が12mg/dLで、リン濃度が8mg/dLであれば、カルシウムとリンの積は12×8=96となり、60を超えてしまう。つまり、カルシウムの補給は血中総カルシウム値の反応に合わせて個々に調節する必要がある。

### ■ ナトリウム

高血圧はCRFの犬に多く発生している (Jacob et al, 2003)。更に高血圧は腎不全の進行に関与する因子であると考えられている。自然発生の慢性腎疾患の場合、収縮期血圧が180mmHg以上の犬は血圧が正常な犬と比べて、重篤な尿毒症となり死亡する可能性が高い (Jacob et al, 2003)。加えて、重篤な尿毒症を発症して死亡する危険性は、収縮期血圧の上昇と共に有意に増加する。

ナトリウムの制限は、腎臓のナトリウム排泄機能不全と関連した高血圧を軽減するために推奨される。しかし、外科的に腎機能を低下させた犬において、ナトリウムの摂取量を1000kcal中0.5gから3.25gに変更しても高血圧の発症や糸球体濾過率に影響を及ぼさなかった (Greco et al, 1994a; 1994b)。従って、慢性腎不全の犬に対する理想的な食事のナトリウム濃度は、明確に定義されていない。現在の推奨は正常から軽度のナトリウム制限食である。摂取量の変化に伴い迅速にナトリウム排泄を調整する能力は、腎不全の進行と共に重度に損なわれる。ナトリウムの摂取が急速に減少すれば重篤な腎臓病に陥る可能性だけでなく、脱水や体液減少が起こり得る。そのため、ペットの今までの食事から塩分制限食への変更はゆるやかに行なうことが望ましい。

### ■ カリウム

カリウム欠乏は慢性腎不全の一部の犬で確認されている。カリウムの状態をモニターし、それぞれの状態に合わせて経口のグルコン酸カリウムの摂取量を調節すべきである。

### ■ ビタミン

水溶性ビタミンは尿に排出されることから、慢性腎不全に伴う多尿によりその欠乏が起こり得る。これらの喪失は食欲低下に関与し、その喪失分を補うことは食欲低下の改善や予防として有効であろう。市販で入手できる腎不全用の食事には水溶性ビタミンが強化されており、更に補給する必要はない。

慢性腎不全のヒトでは腎臓によるビタミンAの排泄が減少している。最近の研究では、自然発生の慢性腎疾患の犬は健康犬と比べて血漿レチノール濃度がより高いことが報告された (Raila et al, 2003)。従って、ビタミンAを含むサプリメントは避けるよう注意が必要である。

## ▶ 酸塩基平衡

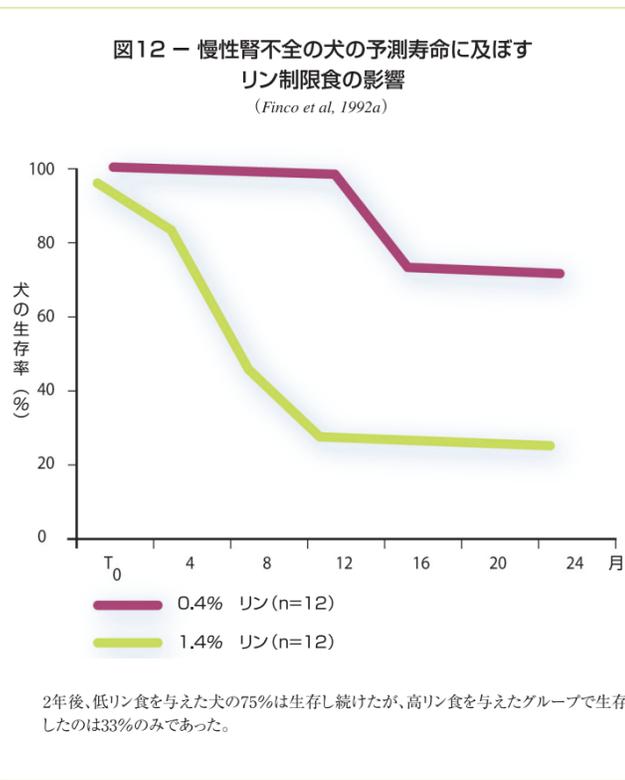
腎臓は酸塩基平衡を維持する中枢器官である。腎機能が低下するにつれて、水素イオンを排泄し重炭酸イオンを再吸収する能力が低下し、代謝性アシドーシスが起こる。代謝性アシドーシスは炎症や補体活性による尿細管の病変を誘発する腎臓のアムモニア産生を亢進させ、腎不全を悪化させる要因となる。

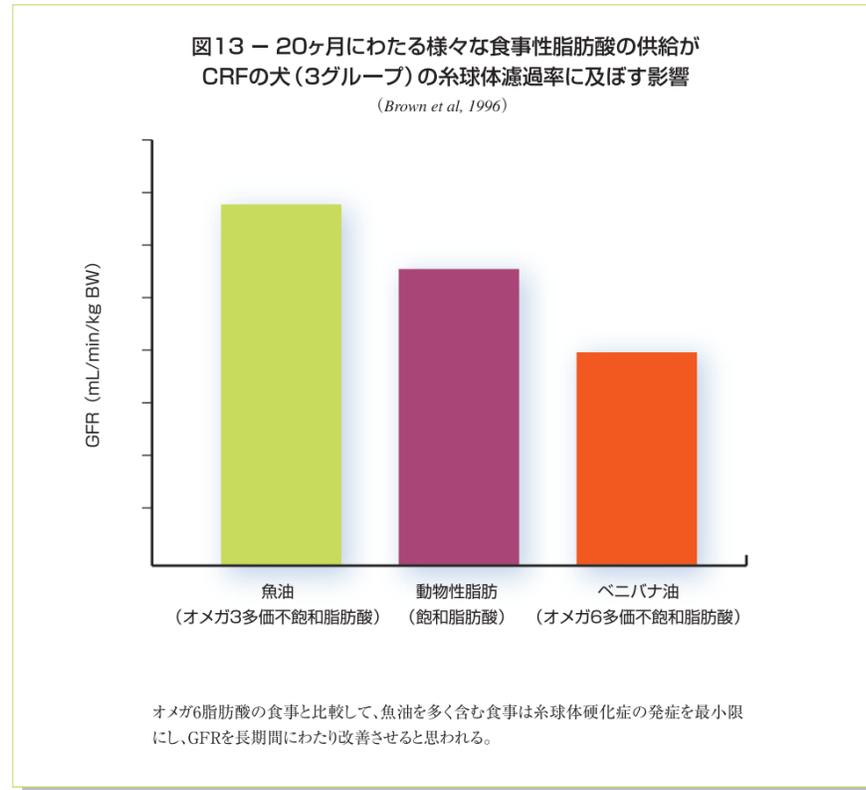
更に、代謝性アシドーシスは骨格筋タンパクの異化作用と分解を亢進させ、細胞内代謝を阻害し、高窒素血症、除脂肪体重の減少および腎性骨異栄養症を悪化させる骨ミネラルの溶解を増長する。食事のタンパク制限により、タンパク質から派生する酸性前駆物質の減少とその消費は起こるが、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウムまたはクエン酸カリウムなどの添加用アルカリ化剤の補給が必要となるであろう。

## ▶ オメガ3と6脂肪酸

長鎖オメガ3脂肪酸 (EPA-DHA) はアラキドン酸と競合し、エイコサノイド、トロンボキサン、ロイコトリエンの産生を変化させる (Bauer et al, 1999)。犬の残存腎の研究では、長鎖オメガ3脂肪酸の補給 [メンハーデン (ニシン科の魚) の魚油] が炎症を軽減し、全身動脈血圧を下げ、血漿脂質濃度を変化させて腎機能を保護すると報告されている (図13) (Brown et al, 1996; 1998a; 1998b; 2000)。亜麻仁油に見られる、より短鎖のオメガ3脂肪酸の効果はまだ明らかではない。

低ナトリウム食を与えられている犬にACE阻害剤を処方する場合は、治療から最初の数日間は動脈血圧と腎機能を調べるのが推奨される。





自然発生した腎疾患の犬では、オメガ6脂肪酸(ペニバナ油)は糸球体濾過率を急激に亢進させるため有害であると思われる(Bauer et al 1997)。

市販で入手可能な一部の食事にはオメガ6：オメガ3の比率が調整されているが、比率よりも特定のオメガ3脂肪酸の絶対濃度の方がより適切であると考えられる。そのような研究はまだ報告されていない。

▶ 繊維

発酵性繊維はCRFの栄養管理として最近追加されるようになった。それは、発酵性繊維が胃腸内の細菌に炭水化物源を供給し、その結果これらの細菌が増殖の窒素源として血中尿素を利用するという仮説に基づいている。細菌量の増加により糞便への窒素排泄が増加するため、血中尿素窒素の減少と必要なタンパク制限の軽減が示唆されている。しかしこの概念に対する主な問題点は、BUNと違って従来の尿素素(中分子量)は分子量があまりにも大きいため、膜の隔壁を容易に通過できないことである。そのため、細菌がアンモニアを利用することにより、これらの毒素が減少することは殆ど考えにくい。さらに、これらの変化を証明する研究は報告されていない。従って、窒素を捕捉するという意味で発酵性繊維を広範囲に適応することは、現時点では推奨されていない。

しかし、犬の腎疾患は中程度でも十二指腸・空腸の運動性が変わり結腸通過時間が低下している(Lefebvre et al, 2001)。従って、食物繊維は胃腸の健康と運動性を改善するには有効であろう。

▶ 抗酸化剤

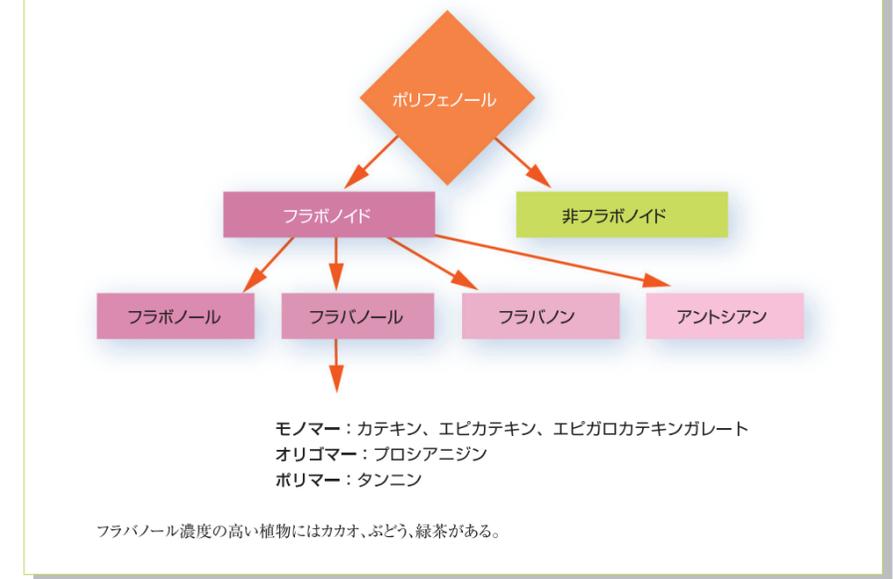
ヒトの腎疾患ではタンパク質、脂質およびDNAに対する内因性の酸化傷害が疾病の進行に重要な役割を果たすと考えられている(Locatelli et al, 2003; Cochrane et al, 2003)。

ビタミンE、ビタミンC、タウリン、カロチノイドおよびフラバノールなどの栄養素は、数種類のフリーラジカルを捕捉する有効な抗酸化剤である。慢性腎疾患のヒトではビタミンEとビタミンCが低濃度になり、脂質過酸化のマーカーは高濃度となることが示されている(Jackson et al, 1995)。これらの研究から、慢性腎疾患のヒトには酸化ストレスの存在が示唆されている。ラットの研究では、ビタミンEの補給が尿細管間質の損傷と糸球体硬化症を調整する可能性があることから、ビタミンEが腎傷害の進行を遅らせることが示唆されている(Hahn et al, 1998; 1999)。巣状で局所的な糸球体硬化症をもつ子供における研究では、ビタミンEの補給がタンパク尿を低減させたことが報告されている(Tahzib et al, 1999)。腎疾患の犬における酸化ストレスや抗酸化剤の効果を評価した研究は存在しない。

フラボノイドのサブクラスであるフラバノールは、ある種の植物に発見されたポリフェノール抗酸化物質である(図14)。エピガロカテキンガレートは、酸化に対する保護活性が最も高いフラバノールの1つとして認識されている(図15)。フラバノールは、植物の中で細胞膜や遺伝物質の完全性を保護する強力な抗酸化物質である。また、鉄や銅などの金属イオンをキレートし、酸化還元遷移金属がフリーラジカル形成を触媒しないようにすることで、その抗酸化活性に貢献している。更に、フラバノールは抗酸化酵素システムも調整すると思われる。



図15 - ポリフェノール類に属するフラバノール



フラバノールは腎疾患に有益であるとの報告がある。フラバノールは血管系を弛緩させる酸化窒素の生産を刺激する。ラットにフラバノールを毎日投与した結果、収縮期および拡張期血圧の有意な低下と関連していた(Jouad *et al*, 2001)。フラバノールは、以下のことにより慢性腎不全のラットの糸球体毛細血管圧を低下させると考えられる。

- 1) 酸化窒素の生産を刺激する
- 2) 平滑筋線維を弛緩させる
- 3) アンギオテンシン変換酵素を阻害する

## 8－食事療法

適切な食事療法は、適切に給与されれば尿毒症の臨床症状を改善することにより有効性を発揮する。慢性腎不全の患者は食欲が低下していることが多い。更にヒトでは味覚や嗅覚の変化も報告されている。慢性腎不全の犬では、タンパク調整食の嗜好性が低いため摂取量が減少するという不利な条件から、これらの因子が更に悪化する。

しかし、それは食事自体の嗜好性によるものではなく、尿毒症が味覚や嗅覚に及ぼす影響や、食事に対する嫌悪感が食欲不振の要因となるためである。これに関連して、入院中の患者は食事への嫌悪感をもつ危険性が高いため、入院中に食事の変更を始めることは賢明ではない。むしろ、ペットが安定してから自宅環境で腎臓病用食事療法食を開始すべきである。

食事摂取量の低下は栄養失調や消耗につながり、免疫機能障害、創傷治癒遅延、活力や元気の低下、罹患者率と死亡率の増加などといった尿毒症の多くの側面と関連している。実際に、腎不全のヒトでは栄養失調が転帰に影響を及ぼす因子として挙げられている。従って、適切な栄養摂取を確実に行ない、栄養失調を防止することは、腎不全の管理において不可欠である。

ボディ・コンディション・スコアと食事摂取の低下という歴史に伴い、10～15%の体重減少があった場合には経腸栄養チューブによる栄養支持を開始すべきである。経腸栄養チューブは皮下輸液の必要量を低減し、薬の経口投与も容易になるため有用性が高い。

(経腸チューブフィーディングに関する詳細情報は第14章:救急医療の栄養学を参照のこと)

### ▶ 食事が自然発生の慢性腎不全に与える効果に関する臨床研究

低リン、およびタンパクを中程度に制限した食事の効果が、軽度から中程度の慢性腎不全の犬で調査されている(Leibetseder & Neufeld, 1991)。慢性腎不全早期の犬32頭に28週間、低リンおよびタンパクを中程度に含む市販の療法食を与え、他の28頭には市販の療法食を参考にしたホームメイド食を与えた。犬14頭は研究期間中に腎不全が進行したため安楽死となった。市販の療法食またはホームメイド食のいずれかを与えた4週間は、血中尿素窒素とリンの濃度がほぼ正常となった。食事はいずれも嗜好性が高く、体重と血清アルブミン濃度は安定し、犬の身体的状態は改善したと考えられた。この研究の結果から、軽度から中程度の慢性腎不全の犬にはリンとタンパク質を制限した食事による早期の管理が有益であることが示唆される。

最近では、タンパクを調整した低リン食が症状の安定している自然発生性CRFの犬に与える効果について報告がなされている(Jacob *et al*, 2002)。軽度から中程度のCRFの犬に腎臓病食を与えたところ、維持食を与えられたCRFの犬と比べ、重篤な尿毒症を発症する相対的な危険性が70%減少し、尿毒症の症状がない期間が約2.5倍延び、中央生存期間は3倍長くなった。腎臓病食を与えられた犬の腎機能低下はよりゆるやかであった。維持食を与えられていた犬の、第一の死因は腎臓と関連していた。

### ▶ モニター検査

慢性腎不全患者の健康的な生活と治療の長期的成功を達成するには、定期的なモニターを実施して食事や内科的管理が患者の要求を最適な状態で満たしているかを確認することが必要不可欠である。また、患者を頻繁に診察することで飼い主のコンプライアンス向上にもつながる。治療開始後は2週間以内に、そしてその後は年に3、4回、患者の再診を行うべきである。投薬や食事を変更した2週間後には必ず再診による検査が必要である。エリスロポエチンと血圧降下剤による治療は、適切な維持量が決定するまで初めのうちは毎週の診察が必要になる。

完全なヒストリー、身体検査、体重、ボディ・コンディション・スコアおよびCBC、生化学パネル、尿分析、尿培養と血圧測定などの検査を実施することが望ましい。慢性腎不全の患者は尿路感染を受けやすいが、臨床的にはしばしば「無症状」であることが多いため、尿培養検査は必ずフォローアップ検査に取り入れるべきである。

飼い主が現在ペットに投与している全ての薬とその用量を完全に書き出し、コンプライアンスを確認する。更に、飼い主によっては投薬を自分で調節したり、単に以前の処方指示と混同してしまうことがある。

食事のタイプ(ドライvsウェット)、毎日の食量(与えている量よりも食べている量の方が重要である)、給与方法、そして全てのおやつ、スナック、サプリメントなど食事に関する完全なヒストリー聴取も重要である。これらの情報は食事療法に対する反応をモニターする際に非常に有益である。

### ▶ 予測される転帰と予後

CRFは最終的には死につながる進行性の疾患である。内科的および栄養的管理の目標は、患者のQOLを最良に保ち、その期間を確実に最も長くすることである。成功の秘訣は飼い主の許容力とコンプライアンス、および調和の取れた医学的アプローチにある。

患者の状態に合わせて適切な治療を行っていても、慢性腎不全は動的で進行性であり、最終的には腎不全の末期を迎える。臨床症状と尿毒症合併症の程度、および腎機能が改善する可能性(腎前性が関与している部分の解消、感染に対する治療など)により、予後判定が促される。

腎機能の程度や長期的な予後は、血清クレアチニン濃度による確認が最適である。予後と転帰は、保存的内科療法に対する反応と腎機能低下の進行速度に強く影響を受けるであろう。

IRISにより定義されているCRFのステージIV(血漿クレアチニンが5mg/dLあるいは400 $\mu$ mol/Lを超える場合)では食事と従来の内科療法は受け入れられないか、あるいは効果の無いことが殆どである。この時点で飼い主は自身のペットのQOLが低下していることに挫折感を持ち、最終的に安楽死を判断することが多い。唯一、生存を可能にする選択肢は腎移植や長期的間欠的な血液透析(週2、3回)のみである。

食事摂取を向上させる実践的な方法は、非常に匂いの良い食べ物を使う、給与前に食事を温める、可愛がったり撫でるといった心理的な強化で採食を刺激する方法がある。

口腔内に潰瘍がある場合は給与の約10分前に局所用キシロカインジェルを塗ると、採食時の疼痛を緩和できることがある。

ベンゾジアゼパム誘導体やセロトニン拮抗剤のような食欲増進剤を投与することがあるが、これらの症例では食道造瘻あるいは胃造瘻チューブによる給与といった、より積極的な治療の方が効果的であることが多い(Elliott *et al*, 2000)。

## 結 論

慢性腎不全は腎臓の代謝、内分泌、排泄能力の不可逆的喪失から生じる臨床症候群である。CRFは犬における3番目に主要な死亡原因になっている。また栄養学は何十年の間、管理の基礎となっている。食事調整の目標は患者の栄養およびエネルギー要求量を満たし、臨床症状や尿毒症により起こる諸問題を軽減すること、そして体液、電解質、ビタミン、ミネラル、酸塩基平衡の不均衡を最小限に抑え、腎不全の進行を遅らせることである。定期的なモニターを行って、食事療法や内科的管理が患者の要求を最適な状態で維持しているかを確認することは、慢性腎不全患者の健康的な生活と長期的な治療の成功に必要不可欠である。

### 語彙の定義

- 高窒素血症：血中尿素窒素、あるいはクレアチニンおよび他の窒素老廃物の血中濃度の上昇
- 腎性高窒素血症：腎臓の実質病変によって引き起こされた高窒素血症を示す
  - 腎疾患：腎臓に病変があることを示すが、病因、程度、分布は特定しない
  - 腎不全：異常所見（高窒素血症、尿濃縮の不能）が継続して存在する腎機能低下の状態、
- 腎機能障害：腎臓の予備能力が失われた時点で始まっている。動物は外見的には正常に見えるが、感染や脱水などのストレスを緩和する能力が低下している
- 腎予備能：予備のネフロン割合
  - 一般に腎予備能は50%以上である
- 尿毒症：腎不全の最終段階で起こる貧血、胃腸炎、アシドーシスなどの臨床症状の併発

## 慢性腎不全

Q	A
嗜好性を向上させるために、食事にスープや肉汁などを加えてもよいか？	よくない。食事にはどのような添加も推奨しない。食事に何かを添加すると、我々が食事でもコントロールしようとしている重要な栄養学的特徴の不均衡をきたす可能性がある。
腎疾患があるペットには、ドライフードとウェットフードのどちらがより望ましいか？	ウェットフードとドライフードのどちらが良いかという点では、それらが共に腎疾患の管理をするために作られたものであれば大部分の患者にとってはどちらでも良い。水和状態を維持できる十分な量の水を飲まないペットの場合には、ウェットフードの方が水分摂取を補助できるため有益かもしれない。
腎臓病食はいつから始めるべきか？	腎疾患の診断が下されたらすぐに腎臓病食を実施すべきである。しかし、病的状態や入院中のペットには腎臓病食を与えてはならない。むしろ、そのペットが普段過ごしている自宅環境で与えるべきである。入院はペットにとって非常にストレスを受けるものである。その間に食事を変更すると、その食事に対する嫌悪感を助長させる可能性がある。
どれくらいの頻度で検診を受けるべきか？	ペットを検診する頻度は、ペットが現在受けている併用薬物治療が何であるかによっても変わる。初期の患者であれば、3、4ヶ月毎に再診を受けると良い。ペットが高血圧に対する治療やエリスロポエチン療法を受けている場合には、ペットを安定化できる理想的な薬用量が確認されるまでは2週間毎の再診を受ける必要がある。
ペットが十分に食事を摂らず、体重が減少する場合は何をすべきか？	ペットが食事を食べないため体重を維持できない場合は、食道造瘻または胃造瘻チューブ留置による食事の補助を考慮すべきである。ペットが適切な量の食事を摂らない日はフィーディングチューブによりミキサーにかけたフードをペットに供給することができる。

Adams LG - Phosphorus, protein and kidney disease. *Proceedings of the Petfood Forum 1995*; S. 13-26.

Bauer JE, Markwell PJ, Rawlings JM et al. - Effects of dietary fat and polyunsaturated fatty acids in dogs with naturally developing chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc 1999*; 215: 1588-1591.

Bauer J, Crocker R, Markwell PJ - Dietary n-6 fatty acid supplementation improves ultrafiltration in spontaneous canine chronic renal disease. *J Vet Intern Med 1997*; 126: 126.

Bronson RT - Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *Am J Vet Res 1982*; 43: 2057-2059.

Brown SA, Finco DR, Crowell WA et al. - Single-nephron adaptations to partial renal ablation in the dog. *Am J Physiol 1990*; 258: F495-503.

Brown SA, Finco DR, Crowell WA et al. - Dietary protein intake and the glomerular adaptations to partial nephrectomy in dogs. *J Nutr 1991a*; 121: S125-127.

Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA et al. - Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol 1991b*; 1: 1169-1179.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA et al. - Does modifying dietary lipids influence the progression of renal failure? *Vet Clin North Am Small Anim Pract 1996*; 26: 1277-1285.

Brown SA, Finco DR, Brown CA - Is there a role for dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in canine renal disease? *J Nutr 1998a*; 128: 2765S-2767S.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA et al. - Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med 1998b*; 131: 447-455.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA et al. - Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med 2000*; 135: 275-286.

Cochrane AL, Ricardo SD - Oxidant stress and regulation of chemokines in the development of renal interstitial fibrosis. *Contrib Nephrol 2003*; 139: 102-119.

Cowan LA, McLaughlin R, Toll PW et al. - Effect of stanozolol on body composition, nitrogen balance, and food consumption in castrated dogs

with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc 1997*; 211: 719-722.

Cowgill L - Medical management of the anemia of chronic renal failure. In: Osborne C, Finco D, eds. *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Williams & Wilkins, Baltimore; 1995: 539-554.

Cowgill LD, James KM, Levy JK et al. - Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc 1998*; 212: 521-528.

Elliott DA, Riel DL, Rogers QR - Complications and outcomes associated with use of gastrostomy tubes for nutritional management of dogs with renal failure: 56 cases (1994-1999). *J Am Vet Med Assoc 2000*; 217: 1337-1342.

Finco DR, Crowell WA, Barsanti JA - Effects of three diets on dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res 1985*; 46: 646-653.

Finco DR, Brown SA, Crowell WA et al. - Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res 1992a*; 53: 2264-2271.

Finco DR, Brown SA, Crowell WA et al. - Effects of phosphorus / calcium-restricted and phosphorus / calcium-replete 32% protein diets in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res 1992b*; 53: 157-163.

Finco DR, Brown SA, Crowell WA et al. - Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res 1994*; 55: 1282-1290.

Finco DR, Brown SA, Brown CA et al. - Progression of chronic renal disease in the dog. *J Vet Intern Med 1999*; 13: 516-528.

Gerber B, Hassig M, Reusch CE - Serum concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. *Am J Vet Res 2003*; 64: 1161-6.

Grauer GE, Allen TA - Chronic renal failure in the dog. *Compend Contin Educ Pract Vet 1981*; 3: 1009-1017.

Grauer GE, Greco DS, Getzy DM et al. - Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Intern Med 2000*; 14: 526-533.

Greco DS, Lees GE, Dzendzel GS et al. - Effect of dietary sodium intake on glomerular filtration rate in partially nephrectomized dogs. *Am J Vet Res 1994a*; 55: 152-159.

Greco DS, Lees GE, Dzendzel G et al. - Effects of dietary sodium intake on blood pressure measurements in partially nephrectomized dogs. *Am J Vet Res 1994b*; 55: 160-165.

Hahn S, Kuemmerle NB, Chan W et al. - Glomerulosclerosis in the remnant kidney rat is modulated by dietary alpha-tocopherol. *J Am Soc Nephrol 1998*; 9: 2089-2095.

Hahn S, Krieg RJ Jr, Hisano S et al. - Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatr Nephrol 1999*; 13: 195-198.

Hansen B, DiBartola SP, Chew DJ et al. - Clinical and metabolic findings in dogs with chronic renal failure fed two diets. *Am J Vet Res 1992*; 53: 326-334.

Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH et al. - Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem 1995*; 41: 1135-1138.

Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA et al. - Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc 2002*; 220: 1163-1170.

Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA et al. - Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc 2003*; 222: 322-329.

Jouad H, Lacaille-Dubois MA, Lyoussi B et al. - Effects of the flavonoids extracted from *Spergularia purpurea* Pers. on arterial blood pressure and renal function in normal and hypertensive rats. *J Ethnopharmacol 2001*; 76: 159-163.

Leibetseder JL, Neufeld KW - Effects of medium protein diets in dogs with chronic renal failure. *J Nutr 1991*; 121: S145-149.

Lefebvre HP, Ferre JP, Watson AD et al. - Small bowel motility and colonic transit are altered in dogs with moderate renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001*; 281: R230-238.

Lefebvre HP, Toutain PL - Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. *J Vet Pharmacol Ther 2004*; 27(5): 265-81.

Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. - Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant 2003*; 18: 1272-1280.

Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA et al. - Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc 1999*; 214: 1336-1341.

Nagode LA, Chew DJ, Podell M - Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract 1996*; 26: 1293-1330.

Polzin DJ, Osborne CA, Stevens JB et al. - Influence of modified protein diets on the nutritional status of dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res 1983*; 44: 1694-1702.

Polzin DJ, Osborne CA - The importance of egg protein in reduced protein diets designed for dogs with renal failure. *J Vet Intern Med 1988*; 2: 15-21.

Polzin DJ, Leininger JR, Osborne CA et al. - Development of renal lesions in dogs after 11/12 reduction of renal mass. Influences of dietary protein intake. *Laboratory Investigation 1988*; 58: 172-183.

Polzin DJ - Diseases of the kidneys and ureters. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 3rd ed.* WB Saunders, Philadelphia; 1989: 1963-2046.

Polzin DJ, Osborne CA, Jacobs F et al. - Chronic Renal Failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and Cat, 5th ed.* WB Saunders, Philadelphia; 2000: 1634-1661.

Raila J, Forterre S, Kohn B et al. - Effects of chronic renal disease on the transport of vitamin A in plasma and urine of dogs. *Am J Vet Res 2003*; 64: 874-879.

Randolph JF, Scarlett J, Stokol T et al. - Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *J Vet Intern Med 2004*; 18: 81-91.

Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS et al. - Long-term renal responses to high dietary protein in dogs with 75% nephrectomy. *Kidney Int 1986*; 29: 511-519.

Stepien RL - Diagnosis of canine hypertension. *Proceedings of the 19th Annual Veterinary Medical Forum, American College of Veterinary Internal Medicine*; Denver, 2001: 871.

Tahzib M, Frank R, Gauthier B et al. - Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: results of an open-label study. *Pediatr Nephrol 1999*; 13: 649-652.

Watson AD, Lefebvre HP, Concordet D et al. - Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *J Vet Intern Med 2002*; 16: 22-33.

# 慢性腎疾患の食事療法に適応したホームメイド食の例

## 例 1

組成 (食事1000g)	
牛肉 (ひき肉、20%脂肪) .....	250g
ポテト (調理済みのもの、皮つき) .....	700g
菜種油 .....	50g

リンの少ないミネラルとビタミンのサプリメントを添加する。

## 例 2

組成 (食事1000g)	
豚肉 (皮を含む肩肉) .....	125g
全卵 .....	125g
米 (炊いたもの) .....	730g
菜種油 .....	20g

リンの少ないミネラルとビタミンのサプリメントを添加する。

分析		
この方法で作られた食事は30%の乾物と70%の水分を含む。		
	乾物(%)	g/1000kcal
タンパク質	19	37
脂肪	34	66
可消化炭水化物	36	70
繊維	4	8

給与量			
エネルギー価 (代謝エネルギー) 1550kcal/1000gの食事 (5110kcal/1000g DMで調整)			
犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **	犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **
2	140	45	1460
4	240	50	1580
6	320	55	1690
10	470	60	1810
15	640	65	1920
20	790	70	2030
25	940	75	2140
30	1080	80	2240
35	1210	85	2350
40	1330	90	2450

給与量			
エネルギー価 (代謝エネルギー) 1520kcal/1000gの食事 (5050kcal/1000g DMで調整)			
犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **	犬の体重 (kg)*	1日量 (g) **
2	140	45	1490
4	240	50	1610
6	330	55	1730
10	480	60	1840
15	650	65	1960
20	810	70	2070
25	960	75	2180
30	1100	80	2290
35	1230	85	2390
40	1360	90	2500

分析		
この方法で作られた食事は30%の乾物と70%の水分を含む。		
	乾物(%)	g/1000kcal
タンパク質	18	36
脂肪	18	37
可消化炭水化物	62	127
繊維	1	2

### キーポイント

- CRDでは、腎臓によるリンの良好な排泄を促し、腎不全を悪化させる上皮小体機能亢進症を防ぐためにリン含有量を低減する。
- 食事が減少しても、エネルギー要求量は補えるようにエネルギー濃度を増加させる。目標は食欲の低下を補うことである。
- 糸球体濾過率の低下を補えるようタンパク質含有量を調節する。

**禁忌**  
妊娠期  
授乳期  
成長期

\*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。  
\*\*消化をよくするために、1日量を2回または3回に分けて給与することが推奨される。

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)



© Lancan

調整された食事は、慢性腎疾患の犬の中央生存期間を3倍長くする。

## キーポイント

### 慢性腎疾患の管理と予防に果たす栄養学の役割

犬の慢性腎疾患 (CRD) は食欲にムラを生じることが多い。従って食事の嗜好性は、CRDの管理における重要な基準である。

腎臓が許容量を超えてその機能を失った場合、リンはもはや適切に排泄されず血漿濃度が増加する。最終的には、高リン血症がCRDの悪化につながる上皮小体機能亢進症を引き起こす。治療の目標の1つは、血中リン濃度を正常に戻すことである。食事のリンを制限することで犬の腎疾患の進行を遅らせることが明確に示されている。

重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウムやクエン酸カリウムなどのアルカリ化剤の補給は、代謝性アシドーシスに対抗するために必要であることが確認されている。

食事のタンパク質含有量は腎疾患の進行に影響を及ぼさない。従って、高齢犬の食事性タンパクを意図的に減らすことは無益である。逆に、CRDの犬ではタンパク削減の目標は尿毒症の程度を軽減することにある。タンパク質性栄養不良を防ぐために、タンパク質35~40g/1000kcalの中程度の制限が望ましい。非常に重度のタンパク制限を行うと、犬はタンパク異化作用によって必要量を満たそうとするため、実際にはマイナス効果となる。

栄養不良や高窒素血症の悪化につながる内因性タンパクの異

化作用を防止するには、十分なエネルギーを摂取しなければならない。

オメガ3脂肪酸 (EPAとDHA) を多く摂取することは、糸球体濾過率の低下を抑制するのに有効である。

低カリウム血症が観察されるのは一般に末期ではない腎疾患の犬であり、末期であれば高カリウム血症が認められる可能性がある。正常な血清カリウム濃度まで回復させることは、犬のQOLにとって重要である。

CRD患者の食事のナトリウム含有量を減少させることは、長い間推奨されてきた。しかし最近の研究 (第7章参照) では、ナトリウム含有量があまりにも低すぎると (0.4~0.5mg/1000kcal) 腎機能に有害な影響を及ぼすことが示されているようである。低濃度のナトリウム摂取は、アルドステロンの分泌増加とレニン・アンジオテンシン系の活性による糸球体高血圧に関与すると考えられる。これらの結果はまだ確認されていないが、CRD患者の食事に対する重度のナトリウム制限には注意が必要である。

高齢犬は腎疾患に罹患しているのが一般的であり、フリーラジカル産生に対抗するために抗酸化剤の豊富な食事を必要とする。

### リン (phosphorus)

語源について言及すると、phosphorusという単語は“光を放つ”ことを意味する。それは1669年にドイツの錬金術師、Hennig Brandt氏によって発見された。尿を蒸発させ、残渣を石灰化させることによって暗がりに輝く気体のリンを採取した。

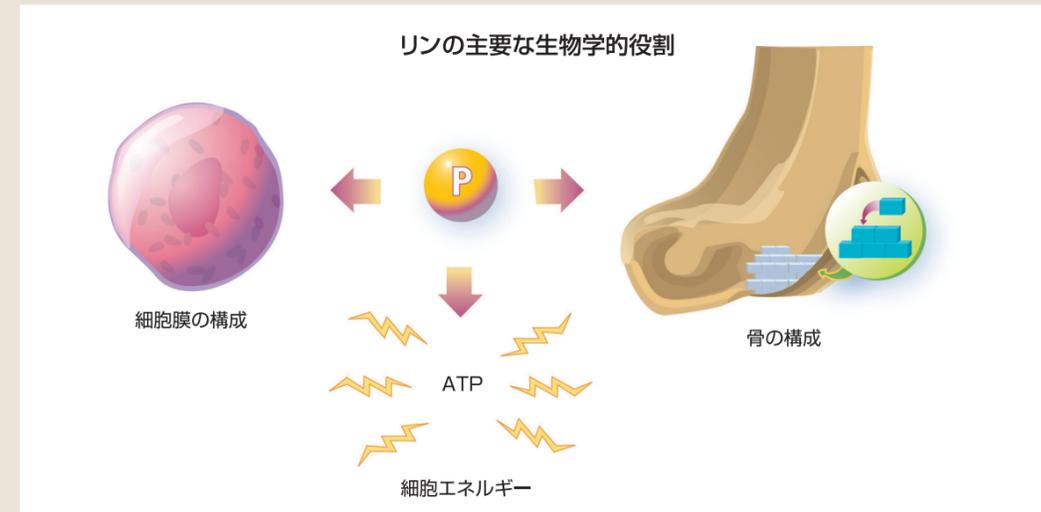
リンはリン酸の形をとり、骨の成分に入る。生体においてリンの86%は骨構造内に保存されている。

リンはまた、DNA、RNA、細胞膜のリン脂質などの大型分子にも組み込まれている。更にそれは、アデノシン3リン酸分子 (ATP) の活性型の構成成分であり、生体が適切に機能するために必要なエネルギーを蓄えている。

リンがCRDの進行を助長する原理はまだ確実に解明されていない。腎機能の低下後に、リンは血中に蓄積する。生体は生理学的に上皮小体ホルモン

(PTH) の分泌を増加させることによって、それに反応する。この反応は、最初はリンを正常範囲内に維持するのに役立つが、同時に骨貯蔵からリンとカルシウムの放出を促す。

やがて、このような代償反応によってもホメオスタシスを十分に回復できなくなる。リンとカルシウムは蓄積し、軟部組織の石灰沈着が進む。腎臓ではこの現象が機能性ネフロンの喪失を加



速させる。更にPTHは尿毒素として作用し、また臨床徴候を悪化させCRDを進行させる。

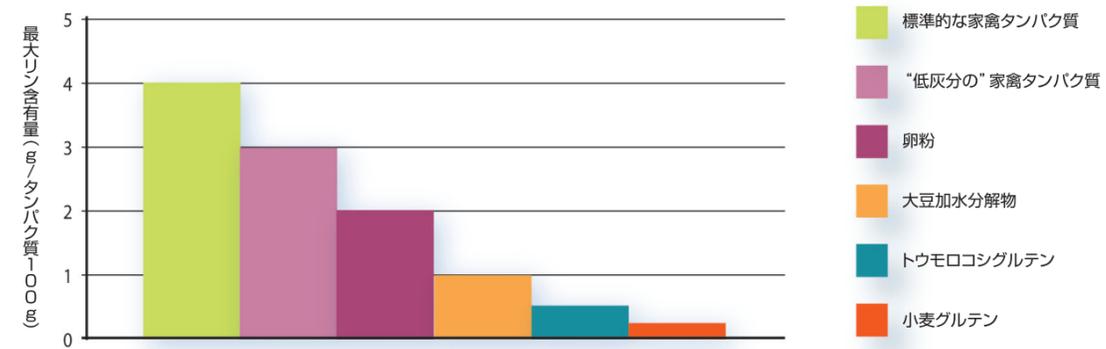
従ってCRD患者の目標は、食事のリン含有量を0.40~0.80g/1000kcalまで制限することである。同時に、カルシウム含有量の増加がリンの消化吸収を減少させる。そのようなレベルでも血清リン酸濃度を正常化できない場合には、リン酸吸着剤 (水酸化アルミ

ニウム、炭酸カルシウムなど) の使用を考慮すべきである。

食事のリン含有量を制限することは重要であるが、リンの少ない原材料を見つける必要があるという点では困難を伴う。ドッグフードに昔から使われている動物性タンパク質は、非常に多量のリンを含んでいる。例えば、家禽タンパク質乾物には1.6~2.5%のリンが含まれている。この数値は、ふる

いにかけて後に残ったミネラル成分の総量によって異なる。リン濃度の低い植物性タンパク (小麦やトウモロコシのグルテン、大豆タンパク由来加水分解物) は興味深い代替の供給源である。

ドッグフードに使用されている数種のタンパク源のリン含有量



小麦やトウモロコシのグルテンは良質なタンパクを供給し、同時にリンの摂取を減少させる。