

# veterinary/ focus #30.1

コンパニオンアニマル獣医師のための世界的ジャーナル誌 2020年

## 腎臓病

ミニチュア・シュナウザーの  
高TG血症に伴う蛋白尿 - Eva Furrow - P02

猫の腎移植 -

Lillian R. Aronson - P07

慢性腎臓病の猫におけるタンパク質制限 -

Meredith J. Wall and Nick Cave - P14

第一線としての猫の腎臓超音波検査 -

Gregory Lisciandro - P21

猫の慢性腎臓病の早期発見 -

Hannah J. Sargent and Jonathan Elliott - P30

上部尿路結石症 -

Lillian R. Aronson - P39

猫の腎性蛋白尿 -

Stacie C. Summers - P46

## 最良の医者はまた哲学者でもある

「医者は自然の召使いに過ぎない」ペルガモンのガレノス

古代ローマ時代の剣闘士と現代の腎臓病学の結びつきは、一見すると明らかではない。しかし、関連性が希薄とはいえ、同列に並べて考えることも可能であり、この中心にいる人物が、2世紀のギリシャの医師であり哲学者のガレノスである。おそらく古代においてもっとも多くを成し遂げた科学者であり、自身が唱えた学説を実験によって検証するという手法の大いなる支持者でもあった。当時主流だった四体液説(黒胆汁、黄胆汁、血液及び粘液のバランス)の影響を色濃く受けていたため、彼の主張には真実からほど遠いものもあったが、それ以外では、時代のかかり先を行く人物だった。当時は人間の解剖は固く禁じられていたのだが、彼は医学教育者として、死んだ剣闘士を観察することで解剖学の知識を深めることを学生に奨励した。また、尿は膀胱で作られるという当時の通説をくつがえし、腎臓で作られることを証明したのも彼である。これが現代腎臓病学の幕開けだったといってもよいのではないだろうか。



以降、ガレノスの影響は何世紀にもおよび、彼の学説は中世にいたるまで西洋医学を支配し、影響しつづけた。彼は、あらゆるものがつながっているという考え方の真の信者だった。優れた作家でもあり、「最良の医師はまた哲学者でもあること」という論文を執筆するとともに、病気を自然の事象として捉えることを主張し、病気の原因や治療における神秘思想的な概念からの脱却を促した。また、本論説のタイトルに使った名言を残しただけでなく、「言語の主なる長所は明瞭さにある」と、コミュニケーションについても明確な意見を述べている。ガレノスが好きだった分野を取り扱う今号の Veterinary Focus は、きっと彼にも快く受け入れてもらえることだろう。

**Ewan McNeill**  
編集長

## • Veterinary Focus 今号の主要トピック

原発性高TG血症(家族性特発性高TG血症)は、ミニチュア・シュナウザーに多いが、十分に認識されていない疾患でもある。罹患犬は蛋白尿を起こすリスクが高く、高血圧、膵炎及び胆嚢粘液嚢腫も生じやすい。

p.2

腎移植は専門性の高い分野だが、それが愛猫の治療選択肢となるかどうかを飼い主が相談してきた場合、最前線で働く臨床獣医師は、腎移植の利点と欠点を理解した上で最適なアドバイスをを行う必要がある。

p.7

p.30

慢性腎臓病は高齢期の猫における有病率が最高で32%にもものぼり、最大死亡原因の1つである。したがって、早期発見が予防医療の重要な目標である。



Origine du papier : VIRTON (Belgique)  
Taux de fibres recyclées : 0%  
Certification : 100% PEFC  
Impact sur l'eau : 0.012 P tot kg/tonne

### 編集主幹

- Craig Datz, DVM, Dip. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Bérengère Levin, DVM, Scientific Affairs, Royal Canin, France
- Philippe Marniquet, DVM, Dip. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, France
- Brunella Marra, DVM, Scientific Communication and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Italy
- Sally Perea, DVM, Dip. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, USA
- Claudia Rade, DVM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Germany
- Daphne Westgeest, DVM, Scientific Communication Advisor, RC Benelux

### 翻訳管理

- Dr. Andrea Bauer-Bania, DVM (German)
- Ignacio López Villalba, DVM, PhD (Spanish)
- Matthias Ma, DVM (Chinese)
- Boris Shulyak, PhD (Russian)
- Alice Savarese, DVM, PhD (Italian)

**Deputy publisher:** Buena Media Plus  
Bernardo Gallitelli 11-15, quai De Dion-Bouton 92800 Puteaux, France

**Phone:** +33 (0) 1 72 44 62 00  
**編集長:** Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

### 編集事務

- Laurent Cathalan (lcathalan@buena-media.fr)
- デザイン担当**
- Pierre Ménard

### Printed in the European Union

ISSN 2430-7874  
**Legal deposit:** 2020年3月  
**表紙:** Shutterstock

Veterinary Focusは、ブラジルポルトガル語、中国語、英語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、日本語、ポーランド語、ロシア語、スペイン語及び韓国語で発行されています。

**最新号は <https://vetfocus.royalcanin.com> 及び [www.ivis.org](http://www.ivis.org) をご覧ください。**

小動物への使用を目的とした治療薬の認可は世界各国で大きく異なります。特定の認可が存在しない薬剤の投与時には十分ご注意ください。

Veterinary Focusは著作権で保護されています。発行者の文書による事前の許可なく本書又は本書の一部を複製、複写又は転載することは、いか

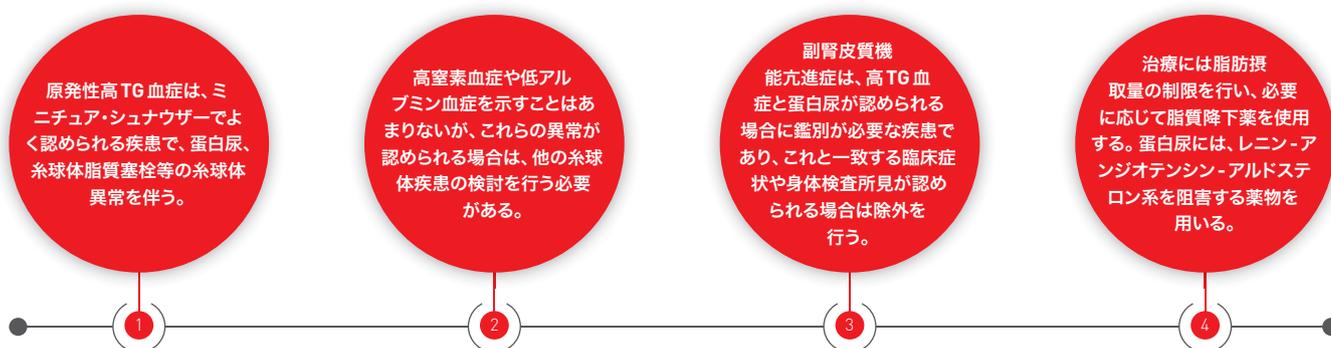
なる形式及び手段でも禁じられています(画像、電子的、物理的な形式及び手段を含む)。© Royal Canin SAS 2020.

商標名(登録商標)の具体的な表記は行っておりません。ただし、このような情報が掲載されていないからといって、これらの名称が登録商標ではなく、何者でも利用してよいことを意味するものではありません。掲載されている用量・用法に関する情報は、発行者が責任を負うものではないことをご了承ください。この種の情報については、使用する個人が適切な文献等で正確性の確認を行う義務があります。翻訳者は翻訳の正確性について完全を期しておりますが、原文の正確性については責任を負うものではなく、これに関連して生じうる業務上の過失に対する申し立ては一切受け付けておりません。著者及び寄稿者の見解は、必ずしも発行者、編集者及び編集顧問の意見を反映するものではありません。

# ミニチュア・シュнауザーの高TG血症に伴う蛋白尿

ミニチュア・シュнауザーの原発性高TG血症(TG:中性脂肪)に続発する蛋白尿は、よく見られるが十分に認識されていない代謝性疾患である。Eva Furrowが診断の手順と治療選択肢について解説を行う。

## キーポイント



## イントロダクション

ミニチュア・シュнауザーに多い原発性高TG血症は、家族性特発性高TG血症としても知られるが、十分に認識されていない疾患でもある。この代謝性疾患は、年齢依存性に発生し、有病率は3歳未満で15%であるのに対し、9歳を過ぎると75%を超える(1)。

高TG血症に伴い、膵炎及び胆嚢粘液嚢腫のリスクが上昇し、肝酵素も上昇しやすい(2-4)。近年では、ミニチュア・シュнауザーの高TG血症と蛋白尿及び糸球体異常の相関関係も明らかになっている(5-7)。

原発性高TG血症のミニチュア・シュнауザーの約50%が蛋白尿を呈するが、この犬種では空腹時の血清TG濃度と尿蛋白/クレアチニン比(urinary protein-to-creatinine ratio:UPC)との間に強い正の相関性が示されている(5,6)。さらに、高TG血症及び蛋白尿を呈したミニチュア・シュнауザーの腎生検では、脂肪塞栓が認められている(図1)(7)。これらの所見は、高TG血症が糸球体疾患の結果ではなく原因であることを示すものである。本稿では、ミニチュア・シュнауザーの高TG

血症に伴う蛋白尿の特徴と影響について解説し、診断方法と治療方法に関する情報を提供する。

## 臨床病理学的特徴

高TG血症に伴う蛋白尿の臨床所見を表1に示す。上述のとおり、本症は中年期から高齢期のミニチュア・シュнауザーで最も多い(5)。雌雄ともに同程度の罹患率を示し、雌雄差は報告されていない。併発症がない限り、臨床症状を示すことはなく(5,6)、例をあげると、多飲多尿は報告されていない。身体検査でも本症に特異的な所見はなく、高TG血症によって角膜に脂質沈着が認められる程度である(8)。したがって、定期健康診断や併発症のために尿検査を行った際に偶発的に高TG血症に伴って蛋白尿が発見されることが多い。

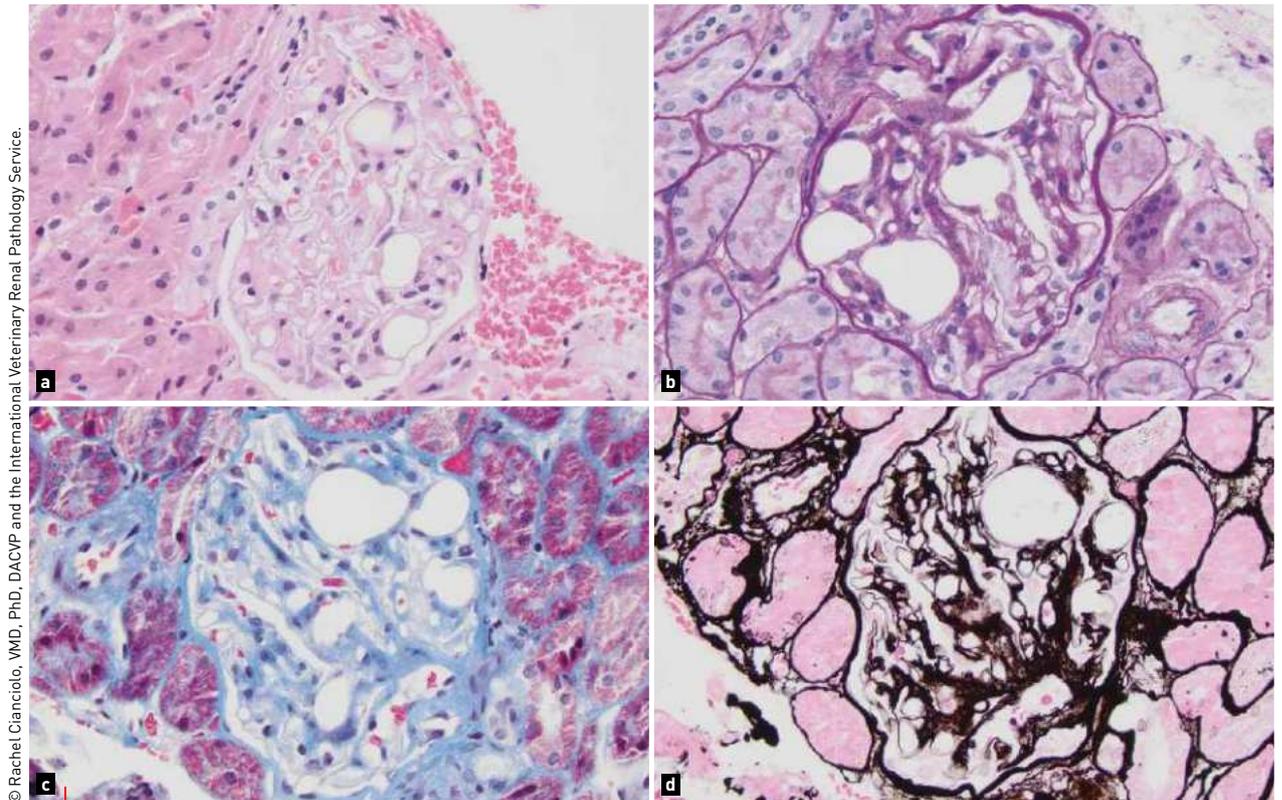
高TG血症に伴う蛋白尿症で認められる臨床検査結果を表1に示す。蛋白尿の重症度は、空腹時血清TG濃度と強い相関性を示す(5,6)。軽度の高TG血症(100~400 mg/dL; 1.1~4.5 mmol/L)のミニチュア・シュнауザーでは、25~41%が蛋白尿を示し、通常、UPCの



## Eva Furrow,

VMD, PhD, Dip. ACVIM, University of Minnesota,  
College of Veterinary Medicine, St. Paul, MN, USA

Dr. Furrowはペンシルベニア大学で資格取得後、同校大学病院にて小動物医療インターン課程を終えたのち、中西部に移り住む。ミネソタ大学にて獣医内科学のレジデント課程を修了後、犬の尿石症における代謝的及び遺伝的リスク因子の研究に従事し、博士号を取得。現在は、ミネソタ大学の獣医内科学及び遺伝学の助教授として、主に遺伝病、尿路疾患、内分泌疾患及び代謝性疾患の研究を行う。



© Rachel Cianciolo, VMD, PhD, DACVP and the International Veterinary Renal Pathology Service.

図1 原発性高TG血症及び無症候性蛋白尿のミニチュア・シュナウザー(10歳去勢雄)の糸球体脂肪塞栓症。毛細血管中の非染色性の円形構造として脂肪塞栓が観察される。(a)ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、(b)過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色、(c)マッソントリクローム染色、(d)ジョーンズ・メテナミン銀(PAM)染色。40倍で撮影。

上昇も軽度(2未満)である。これとは対照的に、中程度から重度の高TG血症(> 400 mg/dL; > 4.5 mmol/L)のミニチュア・シュナウザーでは、85~88%が蛋白尿を示し、多くの症例でUPCが2を超え、5以上の数値が報告されることもある。尿比重(urine specific gravity: USG):は、さまざまで、高TG血症に伴う蛋白尿を呈していない同年齢層のミニチュア・シュナウザーと同程度である。尿沈渣も陰性である。

高TG血症に伴う蛋白尿は、低アルブミン血症や高窒素血症を伴うことはない(6)。血清クレアチニン濃度には犬種差があることに注意することが重要で、健康なミニチュア・シュナウザーでは、1.0 mg/dL(88 µmol/L)未満が基準である(6,9)。

高コレステロール血症については、軽度の原発性高TG血症のミニチュア・シュナウザーではまれだが、中程度から重度の高TG血症では一般的で、血清TG濃度が400 mg/dL(4.5 mmol/L)を超える犬の約40%で認められる(1)。中程度から重度の高TG血症では、肝酵素の上昇も伴うことが多い。血清TG濃度が400 mg/dL(4.5 mmol/L)を超えるミニチュア・シュナウザーの60%では、アルカリホスファターゼ(alkaline phosphatase:ALP)に加えて1種類以上の肝酵素の上昇が認められる(4)。これは、肝臓に脂質が蓄積するためと考えられている。高TG血症に伴う蛋白尿症では、血液学的な異常は認められないが、高齢のミニチュア・シュナウザーでは、軽度の血小板増加(血小板数400~500 × 10<sup>3</sup>/µL)がよく認められる(6)。

表1 ミニチュア・シュナウザーの高TG血症に伴う蛋白尿症の臨床病理学的特徴

	典型的な所見は？	非典型的な所見は？
尿検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>USGはさまざま(等張尿～濃縮尿:中央値1.021)</li> <li>尿沈渣陰性</li> <li>尿試験紙で尿蛋白陽性*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>持続性の等張尿又は低張尿</li> <li>血尿、膿尿</li> </ul>
UPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>高TG血症の重症度と相関                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 空腹時TG濃度100~400 mg/dL(1.1~4.5 mmol/L)で軽度蛋白尿、UPC &lt; 2</li> <li>- 空腹時TG濃度 &gt; 400 mg/dL(&gt; 4.5 mmol/L)で糸球体性蛋白尿、UPC &gt; 2</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高TG血症なくUPCが上昇又は空腹時TG濃度に不釣り合いなUPCの上昇(例:空腹時TG濃度が200 mg/dL = 5.2 mmol/L未満なのにUPCが&gt; 2)</li> </ul>
血液生化学検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>アルブミン基準範囲内(中央値3.6 g/dL = 54 μmol/L)</li> <li>クレアチニン基準範囲内(中央値0.7 mg/dL = 61 μmol/L)</li> <li>中程度から重度の高TG血症(&gt; 400 mg/dL = 4.5 mmol/L)でコレステロール上昇</li> <li>ALPが上昇していることが多い。他の肝酵素も軽度上昇していることがある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低アルブミン血症</li> <li>高窒素血症</li> <li>高TG血症なくコレステロールが上昇</li> <li>高ビリルビン血症</li> <li>肝細胞逸脱パターン(ALT &gt; ALP)が主体</li> </ul>
全血球計算	<ul style="list-style-type: none"> <li>高齢期のミニチュア・シュナウザーでは、高TG血症に伴う蛋白尿の有無にかかわらず、軽度の血小板増加がよく認められる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>貧血</li> <li>血小板減少症</li> <li>炎症性白血球パターン</li> </ul>

\*尿検査紙の尿蛋白陽性結果からUPCの予測を正確に行うことはできない。希釈尿の場合は、微量の尿蛋白でも病的状態にある可能性がある(10)。

## 診断

ミニチュア・シュナウザーで高TG血症と蛋白尿が認められた場合、高TG血症に伴う蛋白尿症かどうかを診断する必要があるが、これらの存在だけでは十分な確定診断の材料にはならない。まずは、他の原因を除外する必要がある。表2にシンプルな診断アプローチを示す。血液生化学検査(図2)及び尿検査は、腎前性及び腎後性の蛋白尿の原因の除外だけでなく、より重度の糸球体疾患の存在を意味する異常(低アルブミン血症、高窒素血症等)の検出に非常に重要である(11,12)。高TG血症を起こす医薬品(例:コルチコステロイド、フェノバルビタール等)を除外し、二次的に高TG血症を起こす代謝性疾患の検討を行うことも重要である(13)。後者には、糖尿病、副腎皮質機能亢進症及び甲状腺機能低下症が含まれ、いずれも蛋白尿を伴うことがある(14-16)。

副腎皮質機能亢進症と原発性高TG血症は、肝酵素の上昇パターンが似ているため特に鑑別が難しい。副腎皮質機能亢進症と一致する臨床症状(例:多尿、多飲、多食等)及び身体検査所見(例:脱毛、腹部膨満、色素沈着の亢進)が認められる場合は、低用量デキサメタゾン抑制試験により副腎皮質機能亢進症の検査を行うことを推奨する(17)。症状がなければ、尿コルチゾール/クレアチニン比を調べて副腎皮質機能亢進症を除外することができる。軽度の高TG血症は肥満、膵炎及び胆汁うっ滞を伴うこともある(13,18)。

高TG血症に伴う蛋白尿は、最終的には除外診断によって診断される。診断の最終ステップは、腎生検により薄片を作成し、特殊染色及び透過電子顕微鏡(図1)により網羅的な組織検査を行うことである(7)。脂質誘

発性障害の特徴として、巣状分節性糸球体硬化症を伴う又は伴わない糸球体の脂肪塞栓が観察される。脂質の蓄積が認められない場合や他の病変が確認された場合は、蛋白尿の原因は他にあると考えることができる。重要な点として、蛋白尿の原因に腎生検を実施したミニチュア・シュナウザーの5頭に1頭が免疫複合体性糸球体腎炎(7)を起こしており、このような場合は免疫抑制

表2 ミニチュア・シュナウザーの高TG血症に伴う蛋白尿症の診断アルゴリズム

<p><b>ステップ1:蛋白尿の腎前性及び腎後性の原因を検討(11)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>高グロブリン血症が認められる場合:血清蛋白と尿蛋白の両方又はいずれかの電気泳動を行い、腫瘍性免疫グロブリン血症の検討を行う。</li> <li>膿尿と細菌尿の両方又はいずれかが認められる場合:尿培養検査による感染の除外を検討する。</li> <li>血尿が認められる場合:尿結石や腫瘍がないか尿路の画像検査を行うことを検討する。尿培養検査により感染を除外することも検討する。</li> </ul>
<p><b>ステップ2:他により重度の糸球体疾患のエビデンスがないか確認(12)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低アルブミン血症、腎性高窒素血症、尿濃縮能の低下は、高TG血症に伴う蛋白尿症で必ずしも認められる所見ではないため、さらなる診断検査が必要。</li> </ul>
<p><b>ステップ3:高TG血症を伴う他の疾患がないか確認(17)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>食後に検査を行う(食後12時間以内に採取した検体を用いる)</li> <li>糖尿病</li> <li>副腎皮質機能亢進症*</li> <li>甲状腺機能低下症</li> <li>肥満</li> <li>コルチコステロイド*又はフェノバルビタールの投与</li> </ul>

\*注:犬の副腎皮質機能亢進症(自然発症又は医原性)と原発性高TG血症は、まったく同じ臨床病理的異常(高TG血症、ALP及び他の肝酵素の上昇、蛋白尿)を示すことがある。これらの疾患の鑑別には、詳細な病歴の聴取と検査が必要である。



© Eva Furrow

図2 血清に乳びが認められる場合、高TG血症の可能性もある。TG濃度が200 mg/dL以上になると肉眼で確認できるようになる。

療法が役立つことがある(19)。高TG血症に伴うと考えられる蛋白尿を呈した犬で腎生検を実施すべきかどうかは、他の疾患を有する可能性と、重度出血等の生検に伴うリスクをはかりにかけた上で判断する必要がある(20)。

## 治療

ミニチュア・シュнауザーの高TG血症に伴う蛋白尿の最適な治療方法を検討した研究は行われていない。しかし、人及びげっ歯類のデータからは、高TG血症の管理が重要であることがわかっている。まずは食事療法から開始し、低脂肪食(1000 kcalあたりの総脂肪量25 g未満)の給与が推奨される(13)。糸球体疾患がある場合はタンパク質の摂取量の制限も推奨されるが(21)、これが高TG血症に伴う尿蛋白にも役立つかどうかはわかっていない。2ヶ月間、低脂肪食だけを与え続けても空腹時血清TG濃度が依然上昇している場合は、フィブラート系薬を投与すべきである。特に血清TG濃度が400 mg/dL(4.5 mmol/L)を超える場合は、蛋白尿及び膀胱炎の発症リスクが最大になるため、投薬により血清TGをコントロールすることが重要になる(2,5,6)。ベザフィブラートは、30日以内のTG濃度の正常化に効果的で(22)、推奨経口投与量は、体重12 kg未満で50 mg、体重12.1~25 kgで100 mg、体重25 kg超で200 mgを24時間毎である。ベザフィブラートは200 mgの徐放性錠剤として製造されているため、25 kg未満の犬には分割して与える必要があるが、この体重範囲でも高TG血症の治療に効果を示す。ベザフィブラートが販売され



「ミニチュア・シュнауザーで高TG血症と蛋白尿が認められても、これだけでは高TG血症に伴う蛋白尿症の診断材料にはならない。まずは他の原因を除外する必要がある。」

Eva Furrow

ていない場合は、フェノフィブラートを2~4 mg/kg・24時間毎(23)又はクリノフィブラートを10 mg/kg・12時間毎(24)に投与するという選択肢もある。人では、フィブラート系薬の主な副作用は筋障害及び肝毒性だが、犬では上記の推奨用量においてこれらの副作用は報告されていない。他にも、犬の高TG血症にはオメガ-3脂肪酸及びナイアシンの投与が提案されているが、有効性を示すエビデンスは得られていない(13)。

UPCが常に0.5を超えている場合、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の阻害剤による蛋白尿の治療が推奨される(21)。例として、エナラプリル、ペナゼプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤(いずれも0.5 mg/kg・24時間毎)やアンジオテンシン受容体拮抗薬の

図3 腎性蛋白尿症と診断されたミニチュア・シュнауザーでは、血圧測定を行うことが賢明。持続性に高血圧が認められる場合は、抗高血圧薬の処方が推奨される。



© E McNeill/D Bernier/M Edis

テルミサルタン(1 mg/kg・1日1回)がある。これらの薬剤を開始したら1~2週間後にUPC、血清クレアチニン、血清カリウム及び血圧を再確認する(21)。蛋白尿を伴う糸球体疾患の犬には一般的に抗血栓薬が推奨されることもあるが、高TG血症に伴う蛋白尿を呈するミニチュア・シュナウザーを対象とした限定的な検討では、血栓形成傾向は示されていない(6)。抗血栓薬の使用についてはデータが不足していることから、臨床獣医師の自己判断で行うものとする。高血圧(> 150 mmHg)が継続的に認められる場合は、糸球体疾患治療に関するコンセンサス・ガイドラインに従って抗高血圧薬の投与を行う(図3)(21)。

## 予後

高TG血症に伴い蛋白尿を呈したミニチュア・シュナウザーの長期データについては、18ヶ月(中央値・範囲3~31ヶ月)にわたり8頭の経過観察を行った1本の研究で報告されるにとどまる(6)。経過観察期間中、腎臓病の進行を示すエビデンスは示されず、高TG血症に伴う蛋白尿のために死亡した犬はいなかった。高TG血症に伴う蛋白尿症の犬では、心臓障害やアンチトロンビンIII活性を指標とする血液凝固能の亢進を示すエビデンスも得られていない(6)。

## 結論

原発性高TG血症は、中年期及び高齢期のミニチュア・シュナウザーに多い疾患で、糸球体性蛋白尿を伴うことが多い。蛋白尿は、脂質誘発性の糸球体障害の結果であるというエビデンスがあり、高TG血症及び蛋白尿を呈したミニチュア・シュナウザーの腎生検において糸球体の脂肪塞栓が確認されている。本症は無症候性で、糸球体疾患の重篤な影響(低アルブミン血症や高窒素血症、塞栓症)はまだ報告されていない。本犬種で高TG血症と尿蛋白が同時に検出された場合、高TG血症に伴う尿蛋白症と推定診断を行う前に、副腎皮質機能亢進症等の他の原因を除外する必要がある。治療として食事療法により高TG血症をコントロールし、必要に応じてフィブラート系薬の投与を行う。蛋白尿の抑制には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の阻害薬の投与も推奨される。データは限られているが、予後は良好である。ただし、低アルブミン血症や高窒素血症、持続性等張尿が認められる場合は、他の基礎疾患の検討を行うべきである。



## REFERENCES

- Xenoulis PG, Suchodolski JS, Levinski MD, et al. Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. *J Vet Intern Med* 2007;21:1224-1230.
- Xenoulis PG, Levinski JS, Suchodolski JS, et al. Serum triglyceride concentrations in Miniature Schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2011;25:20-25.
- Kutsunai M, Kanemoto H, Fukushima K, et al. The association between gallbladder mucocoeles and hyperlipidemia in dogs: a retrospective case control study. *Vet J* 2014; 199:76-79.
- Xenoulis PG, Suchodolski JS, Levinski MD, et al. Serum liver enzyme activities in healthy Miniature Schnauzers with and without hypertriglyceridemia. *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:63-67.
- Furrow E, Jaeger JQ, Parker VJ, et al. Proteinuria and lipoprotein lipase activity in Miniature Schnauzer dogs with and without hypertriglyceridemia. *Vet J* 2016;212:83-89.
- Smith RE, Granick JL, Stauthammer CD, et al. Clinical consequences of hypertriglyceridemia-associated proteinuria in Miniature Schnauzers. *J Vet Intern Med* 2017;31:1740-1748.
- Furrow E, Lees GE, Brown CA, et al. Glomerular lesions in proteinuric Miniature Schnauzer dogs. *Vet Pathol* 2017;54:484-489.
- Crispin SM. Ocular manifestations of hyperlipoproteinaemia. *J Small Anim Pract* 1993;34:500-506.
- Chang Y-M, Hadox E, Szladovits B, et al. Serum biochemical phenotypes in the domestic dog. *PLoS ONE* 2016;11:e0149650.
- Zatelli A, Paltrinieri S, Nizi F, et al. Evaluation of a urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinuria in dogs. *Am J Vet Res* 2010;71:235-240.
- Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med* 2005;19:377-385.
- IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup; Littman MP, Daminet S, Grauer GF, et al. Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. *J Vet Intern Med* 2013;27:S19-S26.
- Xenoulis PG, Steiner JM. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J* 2010;183:12-21.
- Herring IP, Panciera DL, Werre SR. Longitudinal prevalence of hypertension, proteinuria, and retinopathy in dogs with spontaneous diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2014;28:488-495.
- Smets PMY, Lefebvre HP, Kooistra HS, et al. Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. *Vet J* 2012;192:532-534.
- Gommeren K, van Hoek I, Lefebvre HP, et al. Effect of thyroxine supplementation on glomerular filtration rate in hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med* 2009;23:844-849.
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, et al. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med* 2013;27:1292-1304.
- Tvarijonavičiute A, Barić-Rafaj R, Horvatic A, et al. Identification of changes in serum analytes and possible metabolic pathways associated with canine obesity-related metabolic dysfunction. *Vet J* 2019;244:51-59.
- IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup; Segev G, Cowgill LD, Heiene R, et al. Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology. *J Vet Intern Med* 2013;27 Suppl 1:S44-S4.
- Vaden SL, Levine JF, Lees GE, et al. Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *J Vet Intern Med* 2005;19:794-801.
- IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup, Brown S, Elliott J, Francey T, et al. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27 Suppl 1:S27-43.
- de Marco V, Noronha KSM, Casado TC, et al. Therapy of canine hyperlipidemia with bezafibrate. *J Vet Intern Med*. 2017;31:717-722.
- Kuehn NF. North American Companion Animal Formulary, 12<sup>th</sup> edition. North American Compendiums Inc. 2018
- Sato Y, Arai N, Yasuda H, et al. Clinofibrate improved canine lipid metabolism in some but not all breeds. *J Vet Med Sci* 2018;80:945-949.

# 猫の腎移植



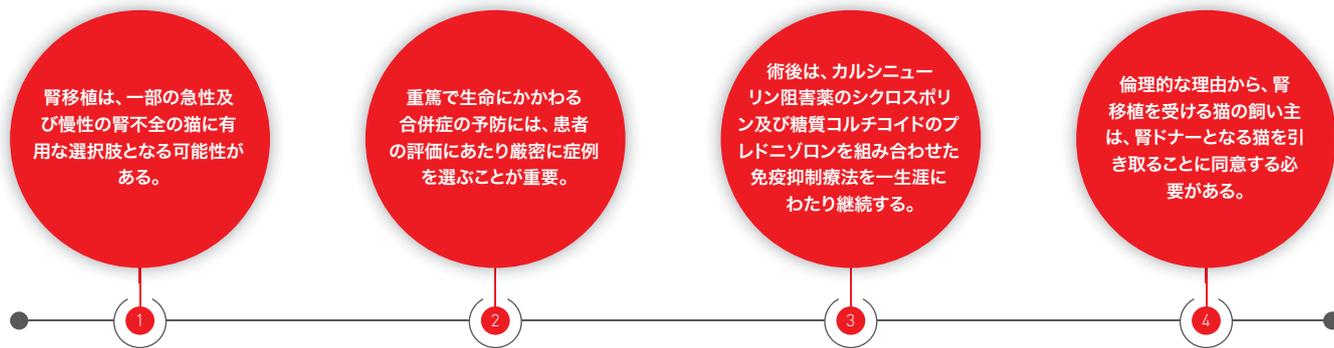
## Lillian R. Aronson,

VMD, Dip. ACVS, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, USA

Dr. Aronsonはペンシルベニア大学で獣医学位を取得し、インターンを修了後、カリフォルニア大学デービス校の小動物外科レジデント課程に進み、1994～1996年には同校腎移植プログラムのコーディネーターを務める。レジデント課程修了後、ペンシルベニア大学の教員陣に加わり、腎移植プログラムを始動。現在は同校の外科学教授である。関心分野はあらゆる種類の軟部組織外科だが、特に微小血管手術及び複雑な尿路系の手術(腎移植を含む)を得意とし、尿結石の治療にも取り組む。専門分野の講義をたびたび行うほか、小動物救急外科の教科書も執筆している。

腎移植は、猫の腎臓病の治療選択肢として米国で世界に先駆けて始まり、現在でも非常に専門性の高い手技である。本稿では、最前線で働くすべての小動物臨床獣医師に役立つであろうテクニック、倫理問題及び隠れたピットフォール(落とし穴)について解説を行う。

## キーポイント



## イントロダクション

猫の腎移植は、早期の非代償性慢性腎不全及び不可逆的な急性腎不全の治療選択肢として受け入れられつつある。1987年に初めて獣医療に導入されてから、推定600～700例の猫腎移植が米国のさまざまな医療センターで実施されてきた。猫の腎移植を成功させるための要因として、免疫抑制療法におけるシクロスポリンの使用、特殊な微小外科技術の進歩と洗練化、血縁関係がある又はない猫からの同種移植など、多くが報告されている(1)。腎移植が成功すれば、腎臓病に伴う臨床症

状は解消し、体重の増加、生活の質の全体的な改善、そして、内科療法よりも長い生存期間が望める(2)。

## 飼い主の教育

猫の腎移植には、長期にわたる経済的な責任(多くの場合は精神的にも)や、術後管理の継続という決して軽視すべきではない義務が付きまとうことを、飼い主に理解してもらうことが重要である。腎移植の目的は、患者の生活の質を改善することだが、根治療法ではなく、合併症が起こる可能性もある。また、術後は内科的療法(皮

下輸液、腎臓病用療法食、赤血球産生を促すホルモン療法、リン吸着剤、降圧剤、胃腸粘膜保護剤等)をやめることができる場合も多いが、同種移植片拒絶反応を防ぐために生涯にわたって免疫抑制療法を行う必要がある。飼い主に対しては、腎移植のリスクに関する説明を行い、気難しい猫や医学的スクリーニングの基準を満たさない猫については、腎移植の候補にはならない場合があることも知っておいてもらう必要がある。経済的責任には、レシピエントとドナーの双方の入院にかかる費用だけでなく、退院後の費用も含まれる。それには、定期的に通院して受ける血液検査や健康診断にかかる費用、そして合併症が生じた場合はその治療費などが含まれる。手術の前に飼い主は、長期的な経過観察と、合併症が生じた際の24時間対応ができる獣医師及び病院を見つけておく必要がある。さらに、手術の結果がどうであれ、飼い主はドナー猫を引き取り、その一生涯にわたって飼育する責任がある。

## ●●● レシピエントとドナーのスクリーニング

### レシピエント

レシピエント候補の徹底的なスクリーニングによって、術後の合併症を予防することができる。通常、移植チームと連携しながら紹介獣医師がスクリーニングを実施する。再発性尿路感染症、重度の心疾患、猫白血病ウイルス (FeLV) 又は猫免疫不全ウイルス (FIV) 陽性、基礎疾患として腫瘍等の併発症があってはならない。我々の施設では、シュウ酸カルシウム結石や炎症性腸疾患、上部呼吸器感染の既往がある場合でも腎移植に成功しているため、これらの疾患については腎移植の禁忌とならない(3)。

腎移植を実施する正確なタイミングについてはまだ議論が必要だが、筆者は不可逆性急性腎不全の場合と、内科的治療にもかかわらず継続的な体重減少、高窒素血症及び貧血の悪化等の代償不全の徴候を示す慢性腎臓病の場合に、外科的介入を推奨している(4,5)。尚、臨床的に安定しており、代償不全の徴候がない患者でも、急速に状態が悪化し死亡する場合があると認識しておくことも重要である。腎移植に年齢制限はないが、レシピエントの年齢は退院後の生存と関係しており、10歳を超える猫では術後6ヶ月以内の死亡率が高いことが1本の研究から示されているほか、年齢の上昇とともに生存期間中央値が短くなることも別の研究で報告されている(2,6)。

現在実施されているレシピエント候補の検査には、臨床検査(血液型、クロスマッチ、完全血球計算、生化学検査、甲状腺機能検査)、尿路系の検査(尿検査、尿培養、尿蛋白:クレアチニン比、腹部レントゲン、腹部超音波)、心臓検査(胸部レントゲン、心電図、心エコー、血圧)、感染症スクリーニング(FeLV、FIV)及びトキソプラズマ症の血清抗体検査(IgG及びIgM)が含まれる(表1)。患者が非常に遠い場所から来院する場合は、来院の前に血液検体を送付してもらってクロスマッチを行い、適合ドナーがいるか確認することもできる。

### ドナー

筆者の施設では、地域のシェルターから引き取った若く健康な猫(通常1~3歳)をドナーとして飼育している。該当のレシピエントに適合するドナー猫がいれば、レシピエントの飼い主が引き取り、生涯にわたって飼育を行ってもらう。ドナー猫の福祉は、移植チームが最も重要視していることである。移植に携わるスタッフは、移植手術がもたらし得る弊害や苦痛に関する倫理家の懸念や、長期寿命に対する影響など、移植の倫理的意味を理解している。このような懸念があることから、我々の施設では2016年に大規模な回顧的研究を実施し、片側腎摘出を行った141頭の腎ドナーにおける周術期の合併症発生率及び長期的転帰について検討を行った(7)。この研究から、周術期の合併症発生率は低く許容範囲内で、腎摘出から退院までの期間の中央値は3.6日であることがわかった。長期経過データが得られたのは99頭で、経過確認時点における年齢中央値は12.2歳だった。3頭で安定化した慢性腎臓病が報告され(中央値で術後6.2年目)、2頭ではそれぞれ術後4年目及び6年目に急性腎障害が生じたが、その治療に成功している。慢性腎不全で死亡したのは2頭で、それぞれ術後12年目及び13年目だった。シュウ酸カルシウム結石による急性尿管閉塞が4頭で報告されており、中央値で術後7年目に

表1 猫腎移植レシピエント候補の術前検査

- 完全血球計算
- 血清生化学検査
- 猫白血病ウイルス(FeLV)・猫免疫不全ウイルス(FIV)感染状態
- *Toxoplasma gondii*に対する抗体検査(IgG及びIgM)
- 甲状腺ホルモン(チロキシン)
- 血液型及びドナーとの組織適合性(主要・マイナー)
- 尿検査及び尿培養
- 尿蛋白:クレアチニン比
- 腹部及び胸部のレントゲン
- 腹部超音波
- 心電図
- 心エコー
- 血圧測定

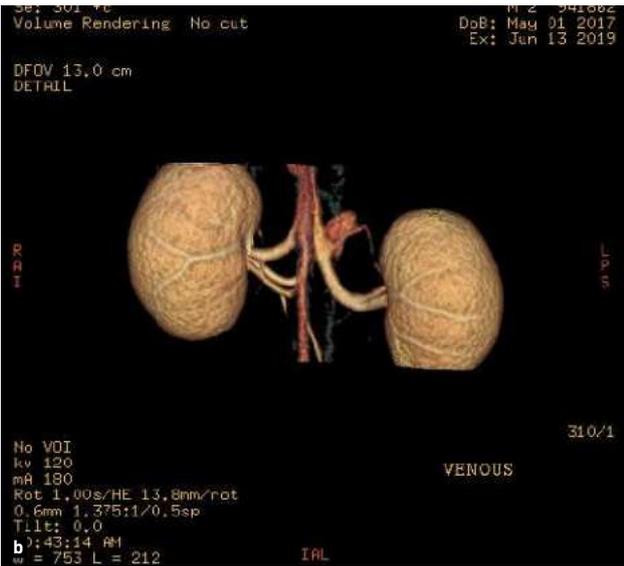
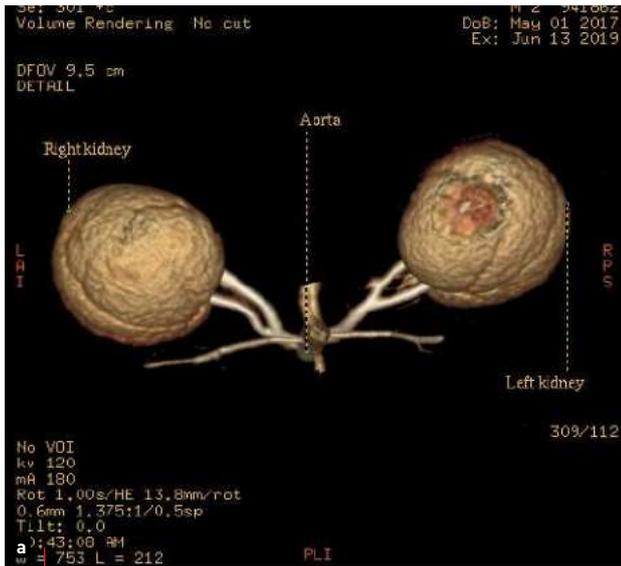


図1 猫腎移植ドナー候補のCT血管造影像。動脈相(a)の大動脈レベルで、右腎及び左腎それぞれに1本ずつ腎動脈が確認できる。いずれの動脈も、腎臓に入る前に2本に分岐している。大動脈から分岐する総動脈の長さが0.5 cmを超えている左腎の方が移植に適している。静脈相(b)では、左腎に腎臓の直前で2本に分岐している1本の静脈が確認でき、腎臓のすぐ近くで分岐しているのがわかる。右腎には3本の静脈が確認できる。

生じている。この結果に基づき、年1回の定期検診の際には、腹部レントゲンを行って結石の形成を確認し、病気や死亡に至る前に対策を行うことにした。

標準的なドナーの検査として、CT血管造影により腎血管構造を確認し、腎実質に異常がないか検討を行う(図1)。そのほか、完全血球計算、血液型、血清生化学検査、尿検査、尿培養、FeLV及びFIV検査、トキソプラズマ抗体検査(IgG及びIgM)を必ず実施する。スクリーニング検査でドナーに適していないと判断された候補の場合は、適切な里親を探すことにしている。

薬のシクロスポリン(CsA)とコルチコステロイドのプレドニゾロンを組み合わせる方法である。シクロスポリンは内用液を用いると、個々の猫に合わせて用量を調節できる。通常、移植の72~96時間前にシクロスポリンを開始し、プレドニゾロンは移植を行う日の朝に開始する。手術前日に投与12時間後のシクロスポリンの全血トラフ濃度(定常状態における最低血中薬物濃度)を測定し、手術に向けて経口投与量の調節を行う。一部の患者では、消化管からのシクロスポリンの吸収を促進するためにビタミンB12製剤(筋注)の投与を行うこともある。もう一つの免疫抑制療法として、シクロスポリンとプレド

## 術前管理

腎臓病用療法食、輸液、血液製剤、胃腸粘膜保護剤、リン吸着剤、降圧剤等の内科的管理は、レシピエントの状態がどれだけ安定化しているかによって異なる。食欲廃絶状態の場合は、肝リピドーシスを予防するために経鼻チューブを設置して栄養補給を行う。ただし、食道瘻造設については、免疫療法を長期に行うレシピエントでは合併症を生じることがあるため、絶対に必要な場合を除いては、現在筆者は推奨していない。

同種移植片拒絶反応の防止方法として、現在、2種類の免疫抑制プロトコールが用いられている。我々の施設で現在用いているプロトコールは、カルシニューリン阻害



「腎移植が成功すれば、腎臓病に伴う臨床症状は解消し、体重の増加、生活の質の全体的な改善、そして、内科療法よりも長い生存期間が望める。」

Lillian R. Aronson

ニゾロンにケトコナゾールを併用し、1日1回投与する方法が一部の移植チームによって使用されている(8,9)。この方法では、シクロスポリンのトラフ濃度を24時間おきに測定する。肝毒性の徴候が認められたら、ケトコナゾールの投与を中止する必要がある。*Toxoplasma gondii* に対するIgM抗体及びIgG抗体が陽性の場合、免疫抑制療法と同時にクリンダマイシンを開始し、生涯にわたって継続する。

## 手術

筆者の施設では、腎移植にかかる時間は約6~7時間で、3人の外科医から成るチームを要する。最初にドナーの腎臓の摘出準備を行う。静脈が長い左腎の方が好ましいが、必要であれば右腎も用いることができる。腎動脈及び腎静脈から脂肪と外膜を除去し、膀胱に入る部位で尿管を切り離す。ドナー腎は、腎動脈が1本で、その長さが大動脈分岐点から0.5 cm以上あることが非常に重要である(10)。レシピエントの血管の移植用の準備が整ったら腎摘出を行う。

レシピエント側の手術の大部分は、手術用顕微鏡を用いて行う。臓器保存用のリン酸緩衝ショ糖液又はヘパリン加生理食塩水で移植片を洗浄し、8-0ナイロン糸を用いて移植腎の腎動脈を単純連続縫合で腹部大動脈に端側吻合し、移植腎の腎静脈は、7-0絹糸を用いて単純連続縫合で後大静脈に端側吻合する(図2)(10)。完了したら、止血鉗子を外す。通常、この際に少量の出血が起こるが、圧迫止血でコントロールする。かなりの漏出が認められる場合は、さらに縫合を行い、修復する。

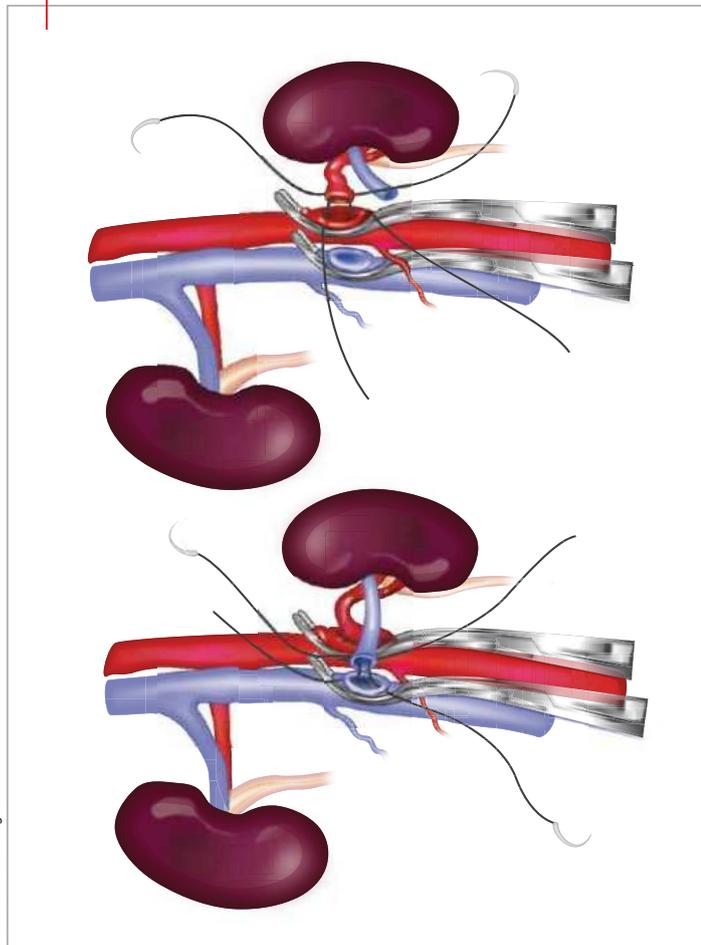
もう一つの手術手技として、レシピエントの手術を行うまで移植腎を低温保存する方法がある。この方法では、移植に必要な人数と資材を減らすことができる。

血管処理が終了したら、移植腎の尿管を膀胱につなげる。これには3種類ある手技の1つを用いるが、筆者の施設では、膀胱内粘膜並置縫合を用いた尿管膀胱新吻合術を行う。膀胱を腹側正中切開し、尿管断端は膀胱頂部に直接挿入する。尿管断端をしゃもじ状に開き、8-0ナイロン糸又は合成吸収性縫合糸を用い、単純結節縫合で尿管粘膜を膀胱粘膜に縫合する(図3)。捻転を防ぐため、移植腎を腹壁に縫合してから閉腹する。通常は、移植腎の機能回復の遅れを想定し、レシピエントの腎臓を予備としてそのまま残す(図4)。レシピエントは免疫抑制中のため、腹壁の縫合には非吸収性縫合糸(ポリプロピレン)を用い、術創離解を予防する。

## 術後のケア

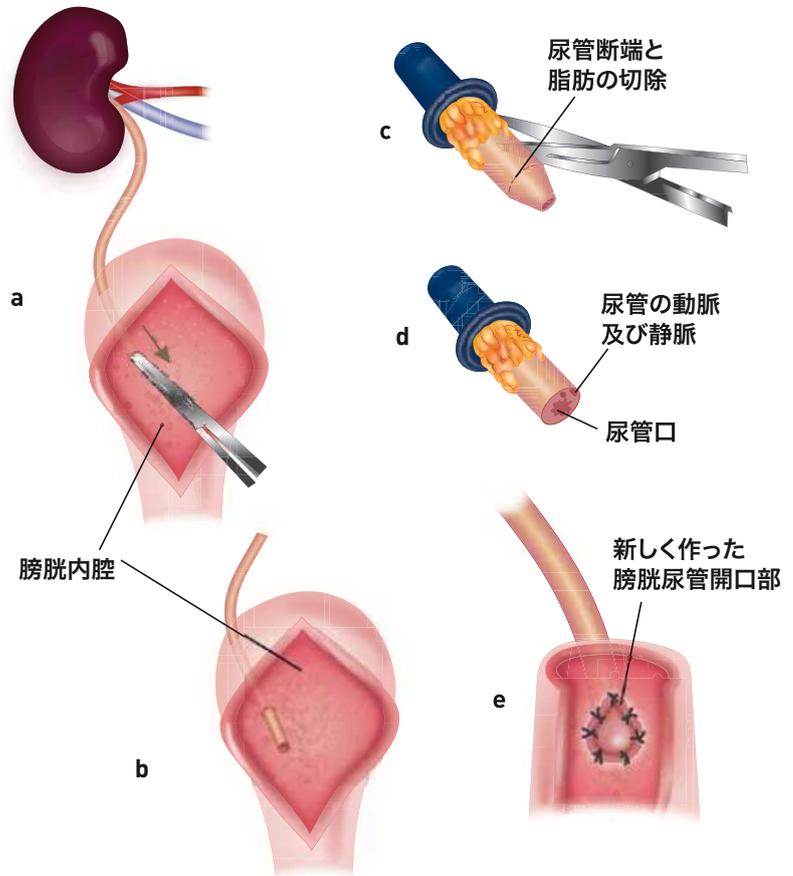
術後のケアは、一頭一頭の状態に応じて行うが、通常は、食事と飲水が可能になるまで静脈点滴を行い、抗生物質と、必要に応じて血液製剤の投与に加え、疼痛管理を行う。術後早期は、ストレスやハンドリングを極力減らし、低体温症を予防することが非常に重要である。術後最初の2~3日は1日2~3回、その後は1日1回、PCV、総蛋白、電解質、血糖値及び酸塩基平衡の確認を行う。術後48~72時間は、間接血圧の測定を2~4時間おきに行い、高血圧を起こしていないか確認する。腎機能検査は24~48時間おきに実施し、シクロスポリン濃度測定は3~4日おきに行い、投与量を調節する。必要な場合は、全項目の血清生化学検査及び全血球計算を行う。排泄された尿を毎日採取し、尿比重を確認する。腎移植が成功した場合は、通常、術後24~72時間以内に高

図2 レシピエントの腹部大動脈及び大静脈への移植腎の端側吻合図。腎動脈は8-0ナイロン糸で大動脈に端側吻合し(上図)、腎静脈は7-0絹糸で大静脈に端側吻合する(下図)。



© Sandrine Fontègne

**図3** 膀胱内粘膜並置縫合を用いた尿管膀胱新吻合術の図解。膀胱を腹側で正中切開し、移植腎の尿管を膀胱の頂部から直接挿入する(a,b)。膀胱内に牽引した際に傷ついた尿管断端を切断して健康な組織部位を露出し、尿管断端から尿管周囲の脂肪を除去して、縫合しやすくする(c)。切断後は尿管口が確認できる。また、尿管動脈の結紮が必要になることがある(d)。尿管内に微小血管剪刀を入れて小切開(5 mm)を行い、尿管断端をしゃもじ状に切り開く。その後、単純結節縫合で尿管粘膜を膀胱粘膜に縫合する(e)。



© Sandrine Fontègne

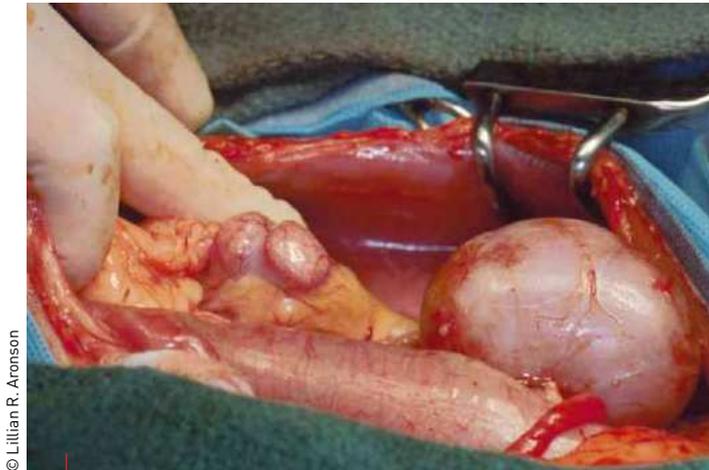
窒素血症が解消する。改善が認められない場合は、移植腎の超音波検査を行い、血流及び尿管閉塞の有無を確認することが推奨される。移植片の灌流量が十分で、閉塞の徴候が認められない場合は、移植片の機能回復が遅れていると考えられる。このような場合、術後最初の2～3週間以内に機能の改善が認められることが多い。移植腎の機能が戻らない場合は、再移植を検討する前に、移植腎の生検を行う。

る。長期的な管理としては、かかりつけの獣医師が年3～4回の検査を行う。各来院時に体重と血圧の測定を行う。臨床病理検査には、腎機能検査、PCV、総蛋白及びシクロスポリン濃度を含め、自然排泄中の尿を採取できた場合は尿検査を行う。必要と判断された場合は、全血球計算及び血清生化学検査を行う。移植前に心臓の基礎疾患が認められた場合は、6～12ヶ月おきに心臓専門医による検査が推奨される。

## ●●● 長期管理と合併症

術後早期は、移植片の重篤な損傷を防ぐため、家具のない部屋又は大型の犬用クレートで飼育を行う。最初の6～8週間は週1回の検査が推奨されるが、その後は、患者の安定状態に応じて来院間隔を延ばすことができ

腎移植の合併症には、移植片に関連するものと、長期の免疫抑制療法に関連するものがある。血管茎や尿管吻合部の合併症など、術中に生じた技術的な問題により再手術が必要になる場合もある。その他の合併症は、移植腎の機能回復遅延、急性拒絶反応、シュウ酸カルシウムによるネフローゼ(図5)、後腹膜の線維化(図6)など、移植片に関連して起こる(3,11,12)。拒絶反応を



© Lillian R. Aronson

図4 生来の腎臓(左)とドナー腎(右)の術中写真。レシピエントが元々持っていた腎臓は、移植腎の機能回復が遅れた場合を想定して、そのまま残しておくことが多い。



© Lillian R. Aronson

図5 移植の2年後にシュウ酸カルシウム結石による近位尿管閉塞を起こした7歳の短毛家猫避妊雌の剖検時の移植腎(左)及び生来の腎臓(右)の断面図。



© Lillian R. Aronson



© Lillian R. Aronson

図6 後腹膜の線維化。移植腎の尾極面に認められる白色の瘢痕組織と、線維性組織に包まれて短縮した尿管に注目(a)。移植腎の尿管を囲む線維性組織を部分的に切開及び切除することで尿管閉塞を解除できる(b)。



© Lillian R. Aronson

図7 腎移植の2年後に消化器型リンパ腫を発症した1.5歳の短毛家猫避妊雌。腫瘍切除のために手術を実施した。

起こした患者は、免疫抑制剤の静脈内投与によって治療を行うことができる。移植腎にシュウ酸カルシウム結石が発生した場合、外科的介入が必要になることがあり、後腹膜線維症を起こした猫では、尿管閉塞を起こしている癒痕組織を除去するために再手術が必ず必要になる。慢性的な免疫抑制療法による合併症には、感染症(日和見感染を含む)、糖尿病及びリンパ腫(図7)が含まれる(13-20)。感染症を上手にコントロールするには、病原体に特異的な治療を行うことである。長期的な免疫抑制療法の結果、二次的に糖尿病を発症した場合は、免疫抑制剤の減量と食事療法を試み、一部の患者ではインスリン投与が必要になる。免疫抑制療法後にリンパ腫が発生し、移植も成功しなかった場合は、予後は不良である。



## 結論

筆者の施設では、現在までに腎移植を受けた猫の92%(168頭中154頭)が退院し、生存期間の平均値及び中央値はそれぞれ994日及び595日である。今後も短期管理及び長期管理の臨床経験を積み、術前術後の特異的なリスク因子の特定を行うことによって、長期的な治療成績が改善するだろうと期待している。腎移植は、猫の慢性腎臓病の全例に適用できる選択肢ではないが、実施できる施設も増えており、一次診療獣医師は本手技の利点と欠点を知り、本手技に伴う倫理問題や経済的負担も理解しておく必要がある。



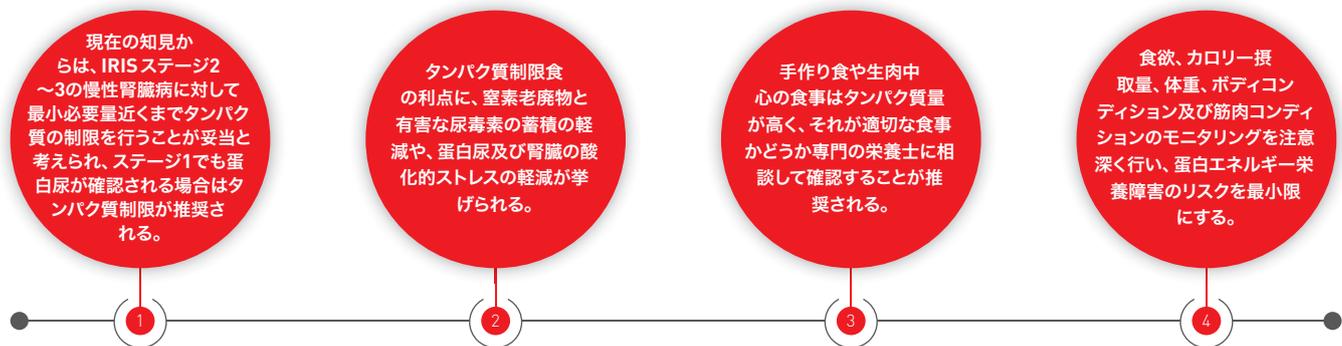
## REFERENCES

1. Gregory CR, Gourley IM. Organ transplantation in clinical veterinary practice. In: Slatter DH, ed. *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1993;95-100.
2. Schmiedt CW, Holzman G, Schwarz T, et al. Survival, complications and analysis of risk factors after renal transplantation in cats. *Vet Surg* 2008;37:683-695.
3. Aronson LR, Kyles AE, Preston A, et al. Renal transplantation in cats diagnosed with calcium oxalate urolithiasis: 19 cases (1997-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:743-749.
4. Gregory CR, Bernsteen L. Organ transplantation in clinical veterinary practice. In: Slatter DH, ed. *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 2003;122-136.
5. Mathews KG. Renal transplantation in the management of chronic renal failure. In: August J, ed. *Consultation in Feline Internal Medicine 4*. Philadelphia: WB Saunders, 2001;319.
6. Adin CA, Gregory CR, Kyles AE, et al. Diagnostic predictors and survival after renal transplantation in cats. *Vet Surg* 2001;30:515-521.
7. Wormser C, Aronson LR. Perioperative morbidity and long-term outcome of unilateral nephrectomy in feline kidney donors: 141 cases. *J Am Vet Med Assoc* 2016;248:275-281.
8. Katayama M, McNulty JF. Renal transplantation in cats: techniques, complications, and immunosuppression. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2002;24:874-882.
9. McNulty JF, Lensmeyer GL. The effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine A in cats. *Vet Surg* 1999;28:448-455.
10. Aronson LR, Phillips H. Renal transplant. In: Johnston SA and Tobias KM, eds. *Veterinary Surgery; Small Animal*. St Louis: Elsevier, 2018;2263-2280.
11. Aronson LR. Retroperitoneal fibrosis in four cats following renal transplantation. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:984-989.
12. Wormser C, Phillips H, Aronson LR. Retroperitoneal fibrosis in feline renal transplant recipients: 29 cases (1998-2011). *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1580-1585.
13. Kadar E, Sykes JE, Kass PH, et al. Evaluation of the prevalence of infections in cats after renal transplantation: 169 cases (1987-2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:948-953.
14. Bernsteen L, Gregory CR, Aronson LR, et al. Acute toxoplasmosis following renal transplantation in three cats and a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:1123-1126.
15. Lo AJ, Goldschmidt MH, Aronson LR. Osteomyelitis of the coxofemoral joint due to *Mycobacterium* species in a feline transplant recipient. *J Feline Med Surg* 2012;14:919-923.
16. Case JB, Kyles AE, Nelson RW, et al. Incidence of and risk factors for diabetes mellitus in cats that have undergone renal transplantation: 187 cases (1986-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:880-884.
17. Wooldridge J, Gregory CR, Mathews KG, et al. The prevalence of malignant neoplasia in feline renal transplant recipients. *Vet Surg* 2002;31:94-97.
18. Durham AC, Mariano AD, Holmes ES, et al. Characterization of post transplantation lymphoma in feline renal transplant recipients. *J Comp Pathol* 2014;150:162-168.
19. Wormser C, Mariano A, Holmes E, et al. Post-transplant malignant neoplasia associated with cyclosporine-based immunotherapy: prevalence, risk factors and survival in feline renal transplant recipients. *Vet Compar Oncol* 2016;14:e126-e134.
20. Schmiedt CW, Grimes JA, Holzman G. Incidence and risk factors for development of malignant neoplasia after feline renal transplantation and cyclosporine-based immunosuppression. *Vet Compar Oncol* 2009;7:45-53.

# 慢性腎臓病の猫におけるタンパク質制限

腎臓病の猫におけるタンパク質制限食の給与は、何十年にもわたり治療の主軸と考えられてきたが、現在でも賛否両論がある。Meredith WallとNick Caveが最新の知見を紹介し、臨床医にいくつかのアドバイスを提供する。

## キーポイント



## イントロダクション

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は猫の診療でよく出会う疾患であり(1-2)、15歳以上の猫で有病率が30%を超えることが示されている(3)。大多数の症例では、診断時に基礎原因の特定ができず、組織病理検査でも原因の特定は難しい(1)。どの動物種でもCKDは進行性の性質を持つが、疾患の過程は驚くほどダイナミックかつ多様で、特に猫では複数の因子による影響を受けることが知られており、これらの因子の多くはいまだに明らかになっていない(1,4)。

このように変動性が大きいにもかかわらず、食事療法は、この60年間にわたり猫のCKDの治療の基礎をなしてきた(4-7)。国際獣医腎臓病研究グループ(International Renal Interest Society: IRIS)による分類でステージ2～4<sup>1</sup>のCKDの猫については(表1)、腎臓病用療法食(腎臓病の動物の管理を目的に獣医栄養学専門医が設計した食事やペットフード会社によって製造された療法食)の給与を行うことが現在の標準治療と考えられている(8)。実際、IRISステージ3及び4のCKDの猫に対しては食事療法が長期生存期間を延長し、生活の質を高める可能性が最も高い治療方法だと考えられている(8)。

<sup>1</sup> <http://iris-kidney.com/guidelines/index.html>

腎臓病用療法食はまた、CKD及び尿毒症の臨床症状を改善又は予防し、病気の進行を遅らせ、電解質、ミネラル及び酸塩基平衡の異常を最小限に抑え、適切な体重、ボディコンディション及び筋肉コンディションを維持するのにも役立つ。猫の蛋白尿の管理でも、腎臓病用療法食から治療を開始することが標準治療と考えられている(表2)(8)。

このように猫の腎臓病用療法食の役割が広く認められているにもかかわらず、その使用については、特にタンパク質の制限に関して賛否両論がある。タンパク質が豊富で穀物不使用の生食の人気の高まる中、タンパク質を制限した腎臓病用療法食の使用に関する一般の関心は希薄化しつつあり、蛋白エネルギー栄養障害による消耗のリスクに対する意識も高まっている。タンパク質制限がもたらしうる利点と、これらの利点がリスクを上回る可能性について検討しようにも、猫で十分な研究が行われていないため難しく、犬や人、その他の動物種を対象にした研究を参考にする必要があり、これは、当然のことながら理想的とはいえない。その上で、現在、回答を必要としている主な問題として次の3つが挙げられる。

1. CKDの猫にタンパク質制限を行うべきか?
2. 行うべき場合は、どの程度のタンパク質制限を行うべきか?



## Meredith J. Wall,

BA, BVSc (Hons I), Veterinary Nutrition Group, Sydney, Australia

Dr. Wallは2012年シドニー大学獣医学部卒業後、数年にわたり野生動物の保護医療と研究、エキゾチックアニマルを含む小動物医療に従事。その後、ニュージーランドに移り、臨床栄養学分野のレジデント・博士課程に進み、2019年にレジデント課程を修了。2020年に専門医認定試験を受ける予定。先頃、世界中のクライアントに対し臨床栄養学分野のサポートを行うコンサルティング会社を設立したばかり。関心分野は、猫の慢性腎臓病の栄養管理、高脂血症、ビタミンK、絶食とカロリー制限及びエキゾチックアニマルの栄養である。



## Nick Cave,

BVSc, PhD, Dip. ACVN, MACVS, Massey University School of Veterinary Science, Manawatu-Wanganui, New Zealand

Dr. Caveは1990年マッセー大学卒業。一般診療病院に6年間勤めたのち、小動物内科のレジデント課程を修了。2000年に獣医科学修士号を取得後、カリフォルニア大学デービス校にて栄養学及び免疫学分野の博士課程を修了。同時に小動物臨床栄養学のレジデント課程を修了し、2004年に米国獣医栄養学会の認定医となる。世界小動物獣医師会の栄養ガイドライン委員会の創設メンバーとして、30本以上のピアレビュー論文を執筆し、現在はマッセー大学の小動物医療及び栄養学の上級講師を務める。

### 3. いつタンパク質制限を開始すべきか？

これらの質問に答えるには、タンパク質制限のリスクに対する利点、健康な猫とCKDの猫のタンパク質必要量に加えて、食欲、併発症、予後、年齢等のさまざまな個体因子について検討を行う必要がある。



## タンパク質制限を行う利点とは？

進行した腎臓病の猫においては、タンパク質摂取量の制限が尿毒症の臨床症状の改善に最適な方法であると長年にわたって考えられてきたが、このことは、エビデンスによってもしっかりと裏付けられている。CKDの猫では、腎臓病用療法食の給与に伴い血中尿素窒素が低下し、確認可能なレベルの臨床効果が得られ、生存期間が延長することが複数の研究によって示されているが、(腎臓病用療法食のその他の特徴ではなく)タンパク質制限自体がこのような生存期間の延長に寄与しているのかは、現在も議論が続けられており、時には激しい論争的にもなっている。尿素が猫に対してどれだけの毒性を持つのかは明らかになっていない。人間では、かつて尿素は生物学的に不活性であると考えられてきたが、現在では、CKDで観察される濃度で直接的な毒性作用を及ぼすものと考えられている(9)。インスリンに対する感受性の変化、フリーラジカル生成量の増加及びアポトーシスの誘発は、尿素濃度と直接関係することが示されているが、尿素由来代謝物も寄与していると考えられる。CKDの猫において、血漿中の尿素濃度が直接的な作用を及ぼす濃度に達するかどうかは明らかになっていない(2,4,7,10)。

表1 血中クレアチニン濃度に基づく猫CKDのステージ分類(2017年改定版IRIS CKDステージングより)

ステージ	血中クレアチニン濃度 $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)
リスクあり*	< 140 (< 1.6)
1	< 140 (< 1.6)
2	141~250 (1.6~2.8)
3	251~440 (2.9~5.0)
4	> 440 (> 5.0)

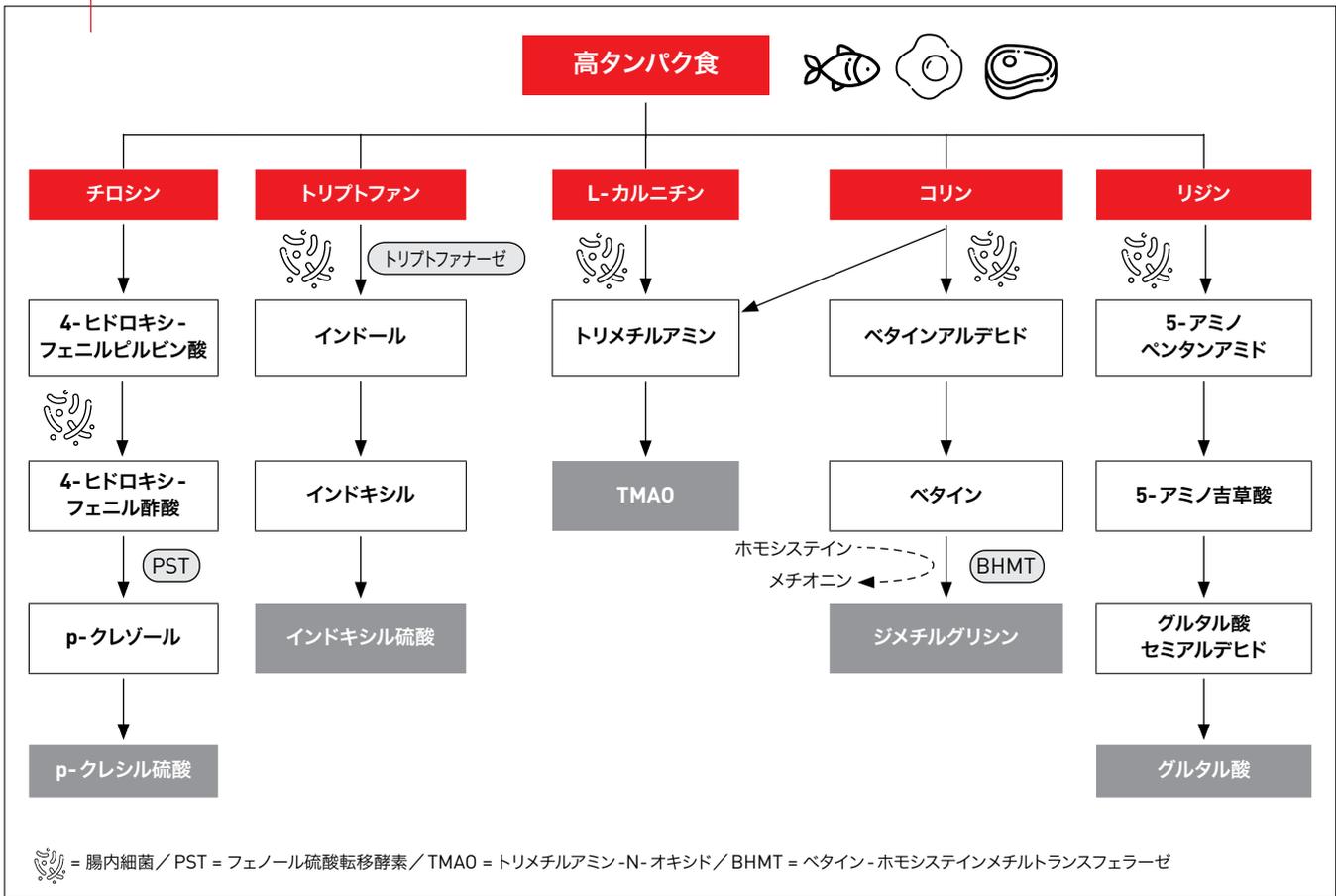
\*複数の因子(例:腎毒性のある薬物の投与歴、品種、高齢等)から、将来的にCKDを発症する可能性があると考えられる。

表2 蛋白尿に基づく猫CKDのサブステージ分類(2017年改定版IRIS CKDステージングより)

尿蛋白:クレアチニン比	サブステージ
< 0.2	非蛋白尿
0.2~0.4	境界的な蛋白尿
> 0.4	蛋白尿

タンパク質制限は、蛋白尿にも役立つ可能性があるが、これについても議論が続いている。タンパク質摂取量の制限は、糸球体の血行動態と選択透過性を変化させることで、糸球体過剰圧と糸球体過剰液(原尿)へのタンパク質喪失量を低下させると考えられている。他の動物種では、タンパク質摂取量の低下と蛋白尿の低下の間の直線関係が示されている(11)。しかしながら、自然発症したステージ2及び3のCKDの猫を対象にした研究において、タンパク質制限食又は維持食を給与したところ、蛋白尿の程度には差は認められなかった(7)。この理由として、腎機能の低下に伴い腎血行動態反応が機能しなくなった、タンパク質中の特定のアミノ酸に依存して

図1 数種類の尿毒素が食物中の栄養素から作られる経路



いる、他の知られていない因子が関与しているといった可能性が考えられる。

食事のタンパク質の制限は、糸球体の血小板由来増殖因子、トランスフォーミング増殖因子β等の、慢性腎臓病の進行に重要な役割を果たすと信じられている複数の蛋白の遺伝子発現を抑制することが実験的に示されている(12)。このような遺伝子発現の低下が蛋白尿の改善による直接の効果なのか、それとも、腎臓におけるアンモニア産生の低下等の、タンパク質摂取量制限によるその他の作用によるものなのかは明らかになっていない(13)。

### ●●● 尿毒素については？

もっとも興味深いことは、近年の研究が、尿毒素産生の低下におけるタンパク質制限の利点に焦点を当てていることである。尿毒素は、通常、腎臓から排泄されるが、CKD患者では蓄積が起り、有害作用をもたらす溶質である。尿毒素は、人を含む他の動物種において、腎臓病の急速な進行や、心血管疾患、骨疾患及び神経障害の発生又は進行と関係することが示されている。

尿素は、最初に発見された尿毒素で、現在では直接的

にも間接的にも毒性作用を持つことが知られている(14)、今日までに130種を超える尿毒素が見つまっている。L-カルニチン、トリプトファン、チロシン等の栄養素は、腸内細菌の代謝を受けて尿毒素や尿毒素の前駆物質となり、前駆物質はさらに体内で代謝されて毒素を生成する(図1)。トリメチルアミン-N-オキシド、p-クレシル硫酸及びインドキシル硫酸は、食物由来の栄養素から生じる重要な尿毒素である。メチルグアニジン(腎毒性及び神経毒性がある化合物)は、犬において酸化ストレスを増大させ、好中球のアポトーシスを加速化することが示されている(15)。

インドキシル硫酸は、食物中のトリプトファンが腸内細菌の代謝によってインドールとなり、腸から吸収されたのち肝臓で硫酸化されて生じる化合物で、広く研究が行われている。ミトコンドリアの機能不全を誘発することで腎臓管系における活性酸素種の生成を促し、酸化損傷を引き起こすことが報告されている(16)。この結果、炎症と腎尿細管細胞の損傷が起り、腎線維化及び糸球体硬化が促進される(17)。加えて、インドキシル硫酸の蓄積は、サルコペニアにも関与している可能性がある。したがって、筋肉量を維持するためにタンパク質給与量を増やしても、実際には、サルコペニアを進行・悪化させ、患者の病的状態に寄与し、最終的には死に

つながる可能性もある(18)。しかしながら、インドールの生成は、腸内で利用可能なトリプトファン量とインドール産生菌数に依存するため、多様な腸内細菌叢を示す猫ではタンパク質制限の効果が個体によって大きく異なってくる。

異なる尿毒素が猫に及ぼす臨床的な作用についてはさらなる研究が必要だが、健康な猫と比べるとCKDの猫ではインドキシル硫酸濃度が上昇することが示されている(17)。重要なことは、IRISステージ2(及びステージ3・4)のCKDの猫では、血清中のインドキシル硫酸濃度が有意に高いことが示されていることで、IRISステージ2以上の猫でもある程度のタンパク質制限が役立つ可能性があるということである。超低タンパク食を摂取している人の患者では、タンパク質由来の尿毒素が有意に減少することが示されており、ある研究では、インドキシル硫酸の69%の減少が報告されている(19)。尿毒素及び腎臓病の猫における尿毒素の作用については、まだ明らかにしなくてはならない点が多い。しかし、最近の研究からは、早期かつ上手に管理された非必須タンパク質の制限を支持する有力なエビデンスが得られている。

## ●●● タンパク質制限のリスクとは？

上述のようにタンパク質制限には利点もあるが、猫に低タンパク質である腎臓病用療法食を給与することは体重と除脂肪筋肉量を低下させるのではないかとこの妥当な懸念も指摘されている。蛋白エネルギー栄養障害はCKDにおいて十分に認識されておらず、タンパク質摂取量の制限において間違いなくもっとも恐れられていることである(4)。国際腎臓病栄養代謝学会(International Society of Renal Nutrition and Metabolism)の専門家委員会では、蛋白エネルギー栄養障害を「体内の蛋白質とエネルギー源の貯蔵量(体蛋白質量及び体脂肪量)が減少した状態」と定義している(20)。蛋白エネルギー栄養障害の原因は多因子的で、栄養学的及び非栄養学的な機序が提案されている。

人では、注意深く設計された低タンパク食が(患者の意欲と遵守を前提とするが)効果的であり、蛋白エネルギー栄養障害を引き起こさないことが多数の研究において示されているため(21)、タンパク質制限食及び蛋白エネルギー栄養障害に関する不安はかなり和らいでいる。健康な成人に推奨される最小摂取量までタンパク質制限を行っても、摂取する蛋白質の消化性及び生物価が高く、必要なカロリー量を満たすよう患者が十分に食事を取っていれば、蛋白エネルギー栄養障害を促進する可能性は非常に低いことが十分に確認されている(22)。

同様に、自然発症したCKDの猫の研究において、タンパク質を制限した療法食を給与したところ、2年以上が経

過しても体重やボディ・コンディション・スコアに有害な作用は認められなかった(6)。高齢期の猫とCKDの猫では、体重及び除脂肪体重の減少はよくあることだが、一部のアミノ酸由来の尿毒素は食欲を減退させ、上述のように尿毒症性サルコペニア及び腎臓病を促進するため、タンパク質摂取量を増やすことは必ずしも最善の解決策とはならない(23)(図2)。

タンパク質制限に関するもう1つの問題は、臨床診療において猫のタンパク質状態の客観的な評価が難しいことである。マッスル・コンディション・スコアは比較的主観的であり、栄養状態の丁寧な評価が定期的に行われているとはいえない。人のCKDでは、食欲、タンパク質摂取量、カロリー摂取量、体重、筋肉量、尿中及び血清中バイオマーカーの測定などを含め、栄養状態の評価が毎月念入りに実施されている。CKDの猫でも、栄養状態、特にカロリー摂取量を定期的にモニタリングすることは、問題が生じた場合にすぐに検知できるため、役に立つだろうと考えられる。カロリー摂取量が不足すると、筋肉由来のアミノ酸が糖新生に利用され、除脂肪筋肉量の維持に利用されるタンパク質が減ることはすでに知られている。必要なカロリー量を満たせないと、異化を促進し、除脂肪体重の低下を引き起こして臨床状態の悪化に至ることもある。

## ●●● どの程度のタンパク質制限が妥当か

猫では、タンパク質のターンオーバーと比較的盛んな糖新生の両方をサポートするために、タンパク質必要量が雑食動物よりも高い(24)。適切なレベルのタンパク質制限の検討を行う際には、健康な成猫におけるタンパク質必要量を理解し、CKDの猫ではこれがどう変化するのかを知っておく必要がある。



**「CKDの猫では、体重及び除脂肪体重の減少はよくあることだが、タンパク質摂取量を増やすことは必ずしも最善の解決策とはならない。」**

Meredith J. Wall



© Shutterstock

図2 腎臓病が進行したこの猫では、重度の体重減少と筋肉量の低下が認められる。

米国学術研究会議 (National Research Council: NRC) では、成長期の子猫、窒素出納試験等の研究データを指標に、タンパク質及びアミノ酸の最小必要量を定めている。NRCが推奨する成猫のタンパク質摂取量は、代謝エネルギー (metabolizable energy: ME) 1000 kcal あたり 50 g であり、消化性及び生物学的利用率の違いを考慮に入れ、生理学的な最小絶対必要量に25% 上乗せした量となっている。米国飼料検査官協会

(Association of American Feed Control Officials: AAFCO) では、製造加工中や貯蔵中の損失量と一部の市販原材料の消化性の低さを考慮に入れて、犬と猫のフードの栄養基準を定めている。つまり、AAFCOの最小必要量には、さらに「安全マージン」が加えられており、成猫に最低必要なタンパク質量は、65 g/1000 kcal ME となっている。この安全マージンは、必要なカロリー量を満たしていれば、大多数の猫においてタンパク質及びアミノ酸の十分な摂取量を確保するのに役立つものとなる。



「近年の研究は、130種を超える尿毒素に焦点が置かれている。尿毒素は、通常、腎臓から排泄されるが、CKD患者では蓄積が起り、さまざまな有害作用をもたらす溶質である。」

Nick Cave

残念ながら、自然発症したCKDの猫におけるタンパク質最小必要量を確実に決めることができる臨床研究は十分に行われておらず、CKDのステージ別の比較に至っては、まったく研究が行われていない。しかしながら、健康な猫に必要な最小のタンパク質量と同程度ではないかと考えられている(4)。ある研究により、自然発症したCKDの猫に必要なタンパク質摂取量は、代謝エネルギーの約20%であることが示されている(25)。市販の腎臓病用療法食は、1000 kcal ME あたり約55~95 gのタンパク質を含有していることが多く(26)、これはタンパク質MEとして22~24%に相当する。これは、NRCが推奨する成猫の推奨許容量(50 g/1000 kcal ME) より多いが、通常のメンテナンス食でよくみかけられる約80~120 g/1000 kcal MEよりは少なくなっている。

飼い主の多くは、少数の例外を除いて、市販の腎臓病用療法食のほとんどがAAFCOの推奨する最小タンパク質量を満たしていることに気づいていない。さらに、念入りな製造業者であれば、腎臓病用療法食の質の高いタンパク質と栄養適合性を保証するため、消化性及びアミノ酸組成を最適化していることだろう。もちろん、自然発症した猫のCKDステージ別のタンパク質必要量については、さらなる研究が望まれる。ただし、現在のところ、市販の腎臓病用療法食でタンパク質が不適切又は過剰に制限されていると信じる理由はなく、カロリー摂取量が十分であれば、蛋白エネルギー栄養障害のリスクが高まると信じる理由もない。

## ●●● CKDの猫でのタンパク質摂取量制限はいつから開始する？

蛋白尿のない、ごく早期の猫のCKD(IRISステージ1)では、厳しくタンパク質制限を行う必要はないだろう。しかし、この時期は、タンパク質量が非常に多い食事から適度なタンパク質量の食事への切り替えに最適かもしれない。今まで乾燥フード、生食、又はフリーズドライの食事を与えていた場合は、缶詰フードやドライフードを確実に食べてくれるかを確認することも賢明である。

尿毒症の臨床症状はIRIS CKDステージ3後期からステージ4で現れるのが典型的だが、それまでタンパク質制限の開始を待つのでは、遅きに失し、検出されない尿毒素の蓄積によって代謝障害が生じたり、危機的な尿毒症の顕性化を引き起こす可能性がある。したがって、

図3 手作りの腎臓病用療法食は、学会の認定を受けている獣医栄養学専門医<sup>®</sup>が慎重に設計したものでなければならない。タンパク質制限を行った上で、高い嗜好性を維持した適切なレシピを設計するのは難しいためである。



© Shutterstock

IRIS CKDステージ2の段階で、腎臓病用療法食に用いられている程度のタンパク質の制限を(リンの制限と同時に)開始すべきである。そうすることでCKDの進行や尿毒症の発現を遅らせることができる可能性があり、食事の切り替えもうまくいきやすいだろう。さらに、市販の腎臓病用療法食の多くは成猫の維持に必要な最小量よりも多いタンパク質が含まれているため、早期だからといって給与を避ける理由はなく、病気の進行に従って段階的に制限を厳しくしていかなければならないという論拠もない。

## ●●● 手作りとし販の腎臓病用療法食、どちらにする？

ある研究において、CKDの猫に用いられている28種類の手作り食について検討を行ったところ、NRCが成猫に推奨している全栄養素の許容摂取量をすべて満たしているものはなかった(5)。これらの食事の中のタンパク質量についていうと、検討を行ったレシピの42.9%で粗タンパク質量又は少なくとも1種類以上のアミノ酸量が低いことが報告されており、これは重要なポイントである。このことは、手作り食が市販のフードと同等ではないということを示しているのではなく、かなり慎重に食事の設計を行う必要があるということを示している。したがって、手作り食を検討する場合は、学会の認定を受けた獣医栄養学専門医(board-certified veterinary nutritionist<sup>®</sup>)に相談し、猫の年齢と疾患に適した食事についてのアドバイスを受けることを強く推奨する(図3)。

図4 生肉中心の食事は、リンとタンパク質の量が多くなりやすく、食物繊維やオメガ-3脂肪酸が不足している場合が多いため、腎臓病の猫には向いていない。



© Shutterstock



## CKDの猫と生肉中心の食事

犬と猫のいずれにおいても生食の人気の高まっていることから、CKDの猫に生肉中心の食事を給与することへの関心も高まっている。生食支持者は、リンを制限することの利点は積極的に認めているようだが、タンパク質制限については、不必要で、害を及ぼす可能性があると考えていることが多い。飼い主の多くは、リンを多く含む骨を卵殻粉末に変えるだけで、他には何も必要ないと信じている。生食の多くは嗜好性が高く、その点では確かに有利ではあるが、タンパク質量(50% MEより多い)とリン含量が非常に高い。猫が必要とする量よりかなり多いタンパク質を含む食事を与えることは、先述のように尿毒素の生成量を増加させ、病気を進行させる可能性がある。さらに、肉中心の食事は酸性化を促すが、CKDの猫ではすでに代謝性アシドーシスを起こしている場合があるため、市販の腎臓病用療法食はアルカリ化を促すよう設計されている。また、肉中心の食事では、特にカンガルー、ターキー、ベニソン等の、脂肪が少ない肉を主に用いた場合に、リンの量を十分に減らすことが難しくなる(図4)。



### 結論

賛否両論はあるが、CKDにおけるタンパク質摂取量の制限に関してよく研究されている利点としては、窒素老廃物及び有害な尿毒素の蓄積の軽減、蛋白尿の改善、腎臓の酸化ストレスの軽減及びCKDに特徴的な代謝障害の抑制などが挙げられる。CKDの猫における理想的なタンパク質制限量はまだ明らかになっていないが、市販の腎臓病用療法食は、成猫に必要なタンパク質最小量を満たした上で、安全マージンを考慮して、この量をやや超える、適量の高品質タンパク質を含んでいる。タンパク質を制限した腎臓病用療法食が蛋白質エネルギー栄養障害のリスクを増大させることを示した研究はないが、十分なカロリー摂取量の維持に細心の注意を払うことは重要である。現在得られているエビデンスにより、タンパク質制限が役立つのはIRIS CKDステージ2からと考えられているが、IRIS CKDステージ1の猫でも蛋白尿がある場合は、早期のうちでも役に立つ可能性がある。これはあらゆる慢性疾患の猫の管理に共通することだが、異化の促進や除脂肪体重の低下のリスクを抑制するため、食欲、体重、ボディコンディション及び筋肉コンディションのモニタリングに細心の注意を払う必要がある。



## REFERENCES

- Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998;39(2):78-85.
- Plantinga EA, Everts H, Kastelein AMC, et al. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Vet Rec* 2005;157(7):185-187.
- Polzin DJ. Chronic kidney disease. In: J Bartges and DJ Polzin, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals* Ames: Wiley-Blackwell, 2011:433-471.
- Elliott DA. Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006;36(6):1377-1384.
- Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240(5):532-538.
- Polzin DJ, Churchill JA. Controversies in veterinary nephrology: renal diets are indicated for cats with International Renal Interest Society chronic kidney disease stages 2 to 4: the pro view. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016;46(6):1049-1065.
- Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(6):949-957.
- Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2013;23(2):205-215.
- Vanholder R, Pletinck A, Scheepers E, et al. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update. *Toxins* 2018;10(1):33.
- Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41(6): 235-242.
- Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(7):383-392.
- Okuda S, Nakamura T, Yamamoto T, et al. Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor beta-1 expression in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(21):9765-9769.
- Lee HW, Osis G, Handlogten ME, et al. Effect of dietary protein restriction on renal ammonia metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1463-F1473.
- Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(1):3-12.
- Bosco AM, Almeida BFM, Pereira PP, et al. The uremic toxin methylguanidine increases the oxidative metabolism and accelerates the apoptosis of canine neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol* 2017;185:14-19.
- Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, et al. Nutrients turned into toxins: microbiota modulation of nutrient properties in chronic kidney disease. *Nutrients* 2017;9(5):pii: E489. doi: 10.3390/nu9050489.
- Summers SC, Quimby JM, Isaiah A, et al. The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2019;33(2):662-669.
- Sato E, Mori T, Mishima E, et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016;6:36618. doi: 10.1038/srep36618.
- Di Iorio BR, Rocchetti MT, de Angelis M, et al. Nutritional therapy modulates intestinal microbiota and reduces serum levels of total and free indoxyl sulfate and P-cresyl sulfate in chronic kidney disease [Medika Study]. *J Clin Med* 2019;8:pii: E1424. doi: 10.3390/jcm8091424.
- Nitta K, Tsuchiya K. Recent advances in the pathophysiology and management of protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther* 2016;2. DOI 10.1186/s41100-016-0015-5.
- Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):235-245.
- Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low-protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1163-1177.
- Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in chronic kidney disease: factors, mechanisms, and therapeutic interventions. *Biol Pharm Bull* 2019;42(9):1437-1445.
- Lafamme D, Gunn-Moore D. Nutrition of aging cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44(4):761-774.
- Kirk CA, Hickman MA. Dietary protein requirement of cats with spontaneous renal disease. *J Vet Intern Med* 2000;13:351.
- Sparke AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Med Surg* 2016;18(3):219-239.

# 第一線としての猫の腎臓超音波検査



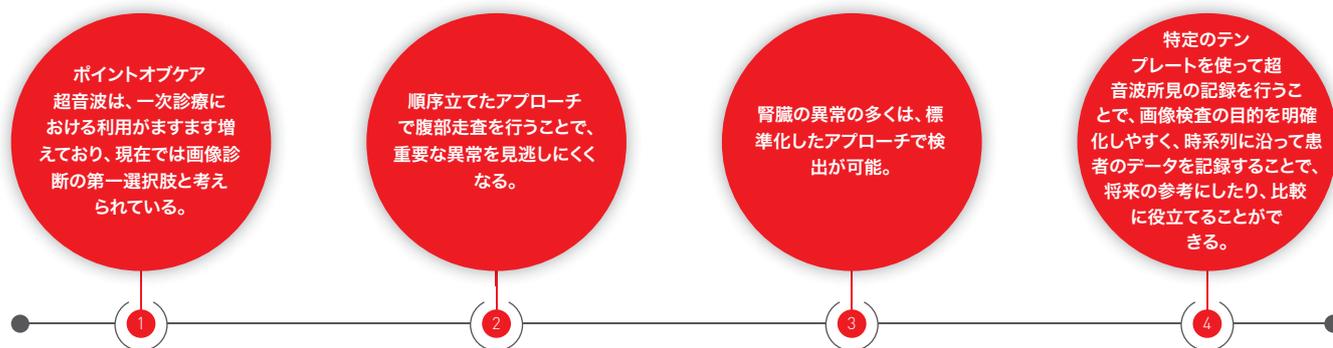
## Gregory Lisciandro,

DVM, Dip. ACVECC, Dip. ABVP, Hill Country Veterinary Specialists, Spicewood, Texas, USA

Dr. Lisciandroはコーネル大学にて獣医学位を取得後、ニューヨーク市 Animal Medical Centerにて小動物内科及び外科のインターンローテーションを修了。テキサス州で救急救命医療のレジデント課程を修了。これまでのキャリアの半分を一般診療に、残り半分を救急救命医療に費やしてきた。最も関心の高い分野は、ポイントオブケア超音波(目的志向型の超音波診断(検査))である。これまでに数多くの臨床試験論文を発表し、現在は専門医による小動物高度医療機関の共同経営者を勤め、獣医超音波診断の教育を中心に活動するFASTVet.comのCEOでもある。

昨今では超音波診断装置を所有する動物病院が増え、症例の画像診断に用いられている。本稿では、構造化された腹部走査がいかんして身体検査の第一線になり得るかをGreg Lisciandroが解説し、腎臓の異常や関連問題の迅速な検出にどのように役立つかを示していく。

## キーポイント



## イントロダクション

Global FAST法(Focused Assessment with Sonography for Trauma: 外傷の集中迅速超音波検査法)は、1990年代に人間の外傷外科医によって開発され、明確な定義化が行われている救急外来現場用の超音波検査プロトコルである。当初は外傷トリアージや治療介入後のスクリーニング検査として使われていたが、その後、外傷以外の症例やモニタリングにも利用されるようになった。現在では、獣医療にも応用されており、小動物用では腹部FAST(AFAST)法、胸部FAST(TFAST)法、Vet BLUE(brief lung ultrasound examination:

簡易肺超音波検査)法等があるが、後者の2種類については本稿では取り扱わない。

Global FAST(G-FAST)法では、標的臓器(腹部臓器と心臓、肺を含む胸部臓器)の調査を、標準化した15種類の特定のプローブ操作によって行う(図1)。適任者が行えば、6分程度で完了できる方法である。本稿では、軟部組織の腎臓と腎周辺の尿管の異常や、腹膜腔及び腹膜後腔の遊離液体貯留を簡単に検出することのできる、AFAST法による脾腎(Spleno-Renal: SR)像及び肝腎(Hepato-Renal: HR)像の所見に焦点をおく(後述にて解説)。得られた所見を目標指向型のテンプレ

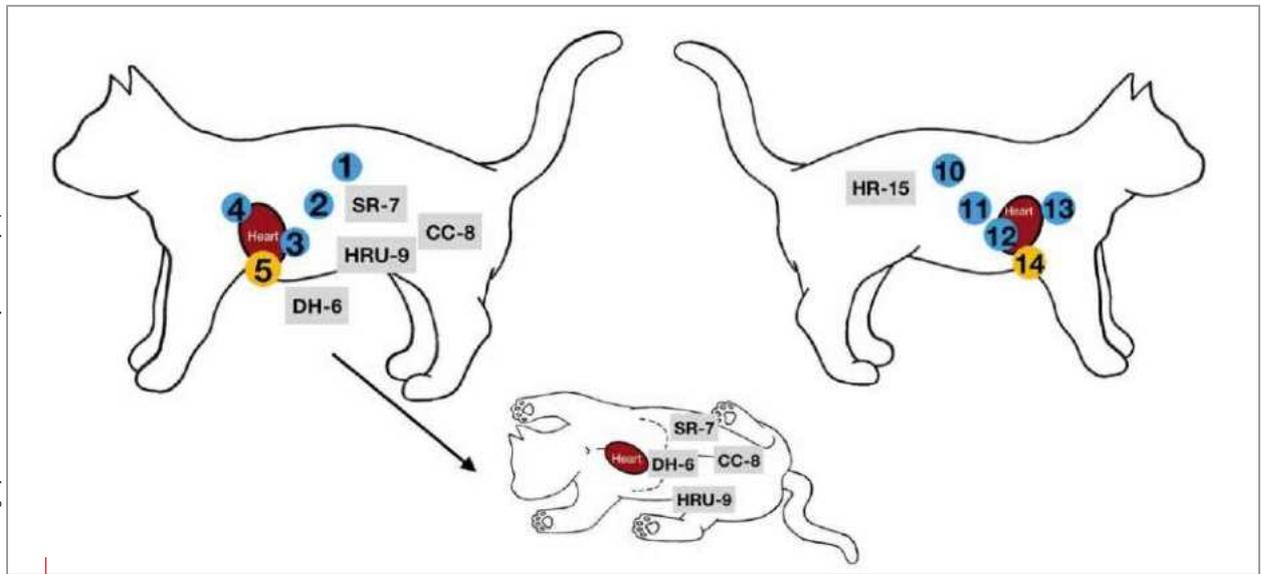


図1 G-FAST法で用いる15種類の音響窓。猫が立った状態では、患者左側のVet BLUE法から開始し、続いてTFAST法で左心周囲部、AFAST法でDH、SR、CC及びHRU(臍帯)像の順に進めると一番効率が良い。左側が完了したら、反対側に移動し、右側をVet BLUE法及びTFAST法で短軸像及び長軸像を含めて調査し、続いてHR 5<sup>th</sup> Bonus像の検査を行う。一般的に側臥位が必要になるのは、遊離腹水の貯留がある場合と、立位では適切な画像が得られなかった場合に限られる。

トに記録すると、検査の価値を高め、達成したい目標を明確化することができる。

重要な注意点を述べておかなければならない。獣医療におけるポイントオブケア超音波(veterinary point-of-care ultrasound:V-POCUS)の動きは、特定の画像をえり好みすることで、複数異常があるのに最初の病変を見つけただけで満足したり(satisfaction of search error)、臨床上の先入観を満たすという間違いを生じやすいため、他の重要な画像情報を見落としてしまうという潜在的な危険性をはらんでいる。臨床医は決して選択的に身体検査を行うことはないため、標準化した包括的な走査プロトコールに基づかなければ、病変に気づかないばかりか、G-FAST法で見つかった他の重要な所見を患者の全体の評価に反映することもできなくなるだろう(1-6)。G-FAST法は、標準化され、放射線科専門医でなくても簡単に導入して遂行できる形式を持つことから、身体検査の延長線上にあり、第一線の画像診断方法とすべきである、というのが超音波利用者の考え方である。つまり、新しい迅速診断検査法という位置づけである。

AFAST法は腹部の一般検査に利用することができ、標準化された点数方式による遊離腹水の評価が含まれ、標的臓器へのアプローチでは腎臓と腎周辺の尿管及び腹膜後腔の描出を行う。これにTFAST法とVet BLUE法を組み合わせることも可能で、腎臓病の患者のステージングや全体的な体液量の評価、尿の産生量と排泄量の評価にも利用できる。

## ●●○ AFAST法による検査の進め方

図2に示すように、AFAST法では走査の順序が標準化されている。横隔膜肝像(Diaphragmatico-Hepatic:DH)の描出から始まり、次いで右側臥位では最も重力依存のない脾腎像(SR)を描出する(左側臥位では肝腎像(HR))。続いて膀胱結腸像(Cysto-Colic:CC)、最後に最も重力依存が大きい肝腎臍像(Hepato-Renal Umbilical:HRU)を描出する(左側臥位では脾腎像(SRU))。この標準法では、患者の保定を継続しても危険がないかを知るため、最初のDH像で、胸水や心膜液貯留等の、胸腔内の明らかな異常がないかを確認する胸部スクリーニングが行えるようになっている。最も重力依存性の高い領域を走査する、最後のAFAST像(HRU又はSRU)では、腹水のスコア評価を行い、腹水が確認された場合は、腹腔穿刺を行うことができる。腹腔穿刺は必ず、AFAST法が完了してから行う必要がある。

AFAST法では、それぞれのAFAST像において、ファニング操作(縦断方向/矢状方向に調査)を行い、続いて頭側方向にロッキング操作を行ったのち、開始位置に戻る。これは、解剖学的に縦断面の方が構造を確認しやすく、腹水の存在はプローブの方向に依存しないためである(7)。したがって、SR(及びHR)像では、腎臓周囲の腹膜後腔及び腹腔に遊離液体がないか確認しながら、腎臓の軟部組織に明らかな異常がないか縦断方向(矢状方向)に調査を行う。また、AFAST法では、膀胱と膀胱周辺の尿道の描出も可能である。一般的に経験の豊富な超音波検査士は、単一のSR像又はHR像(体

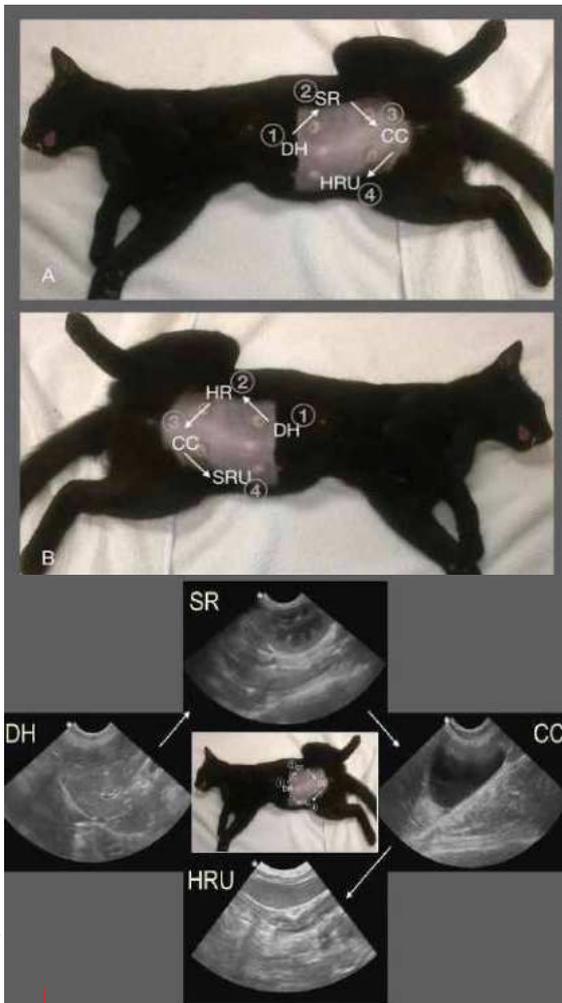
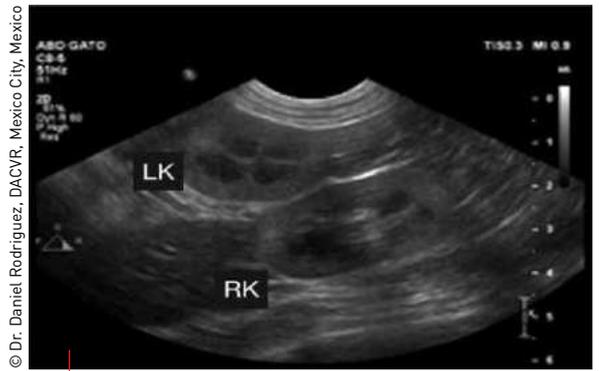


図2 A) 右側臥位及びB) 左側臥位の猫におけるAFAST像。通常は意識があるまま、腹部の剃毛を行わずに実施するが、予定された卵巣子宮摘出術に向け、気管挿管しやすいよう鎮静されている猫で、AFAST像の各描出位置の画像を得られやすくなった。別の方法として、呼吸器系が弱く、血行動態が疑わしい又は不安定でストレス状態の猫では、図1のように、そのような猫への影響が小さい立位で検査を行うこともよくある。

の左右どちらが下かで異なる)で両側の腎臓を描出できる(図3)。なかなか腎臓が描出できない場合は、HR 5<sup>th</sup> Bonus像(又はSR 5<sup>th</sup> Bonus像)を用いる。これらの像は、腹水スコア評価には用いられないが、各腎臓の軟部組織、腹膜後腔及び隣接する肝臓と軟部組織の情報を得ることができる。横断方向の操作は、縦断方向(矢状方向)の画像取得操作をマスターした後のアドオン技術として考える。

通常の超音波検査は横臥位で行うことが多いが、G-FAST法では、画像の取得が動物の姿勢に依存しないため、立位や伏臥位でも行うことができる。この方法は、呼吸困難を起こしやすく、血行動態が不安定な動物やストレス状態にある動物にも影響が少なく、安全な方法



© Dr. Daniel Rodriguez, DACVR, Mexico City, Mexico

図3 通常、右側臥位のSR像で両側の腎臓を描出できる。左腎と右腎の識別を正確に行いたい場合は注意を要するが、より高度な画像検査を後に予定している場合にはそのような注意も不要である。

である。猫では立位(又は伏臥位)が好まれることが多く、その姿勢の方が胸水、心膜液貯留及び気胸の検査が行いやすい。ただし、遊離液体、沈殿物、管腔内病変がどこに落ち着くかは重力に依存するため、それが動物の姿勢によって異なることを検査者は知っておかなければならない。

猫の場合、立位又は伏臥位の方がストレスがかかりにくいことが多いため、遊離液体が検出されなければ、側臥位は必要ない。しかし、腹水のスコア評価を行う場合は側臥位にする必要がある。そのため、液体貯留が確認されたら、左側臥位又は右側臥位で保定し、3分(液体が移動するのに必要)待ってから検査を再開し、腹水のスコア評価を行う(8)。

## ●●● AFAST法による標的臓器へのアプローチ法とは？

液体が豊富な腎臓及びその他の尿路系は、容易に認識が可能であり、AFAST法では、これらの状態の超音波評価を行う。液体を描出できることは超音波検査の重要な利点である。検査者は、ただ単に腎臓に特筆すべき異常があるかないかを判断すればよいだけで、異常が検出された場合には、確定診断のためにさらなる画像検査と効率化した診断プランを指示すればよい。つまり、検査者が専門家ではなくても、専門家やCTでなければ見逃してしまう症例を見つけることができるのである。「診断名はなにか？」ではなく、「腎臓(と腹部・胸部の他の構造)が、期待される正常な状態から外れていないか？」が、AFAST法(G-FAST法全体もだが)によるアプローチの考え方である。ポイントオブケア超音波検査では、腎臓の見え方が常に正常を示しているとは限らないという限界を理解することが大切であり、最終的には放射線専門医が評価を行うことが超音波検査の黄金律であ

る。ボックス1に、検査中にチェックすべき項目を示す。AFAST法で検出可能な異常所見については、以下に解説するとともに表1にまとめた。また、本法が腎臓病においていかに役立ち、効果的であるかの理解のために、急性腎臓障害の猫における超音波所見を検討し、さまざまな超音波所見や測定結果を示した回顧的研究(9)の結果を表2に示す。

## 正常な腎臓はどう見える？

正常な腎臓の矢状断面(図4)では、次の3つの領域が確認できるはずである。

### 1) 中央部の明るいエコー構造(腎洞及び腎盂周囲脂肪)

ボックス1 AFAST法の脾腎像及び肝腎像におけるチェック項目と結果の記載方法

確認項目	結果の記載方法及びコメント
腹膜後腔に液体の貯留はあるか？	あり 又は なし
腎被膜下に液体の貯留はあるか？	あり 又は なし
腹腔(腹膜腔)内に遊離液体は認められるか？	あり 又は なし
腹腔内に遊離液体が認められる場合、その程度(AFS法によるスコア)は？	各像で0・1/2(5 mm以下)・1(5 mm超)で採点。総合点は0～4点になる。
左腎及び右腎の見え方は？	特に所見なし 又は 異常あり
避妊・去勢の状態は？	未 又は 済
アーチファクトを間違っで解釈したり、ピットフォール(落とし穴)に陥っていないか？	アーチファクトやピットフォールを知っておくこと。

表1 AFAST法の脾腎像及び肝腎像における腎臓の超音波所見

所見	AFAST法で容易に識別可能？
正常な腎臓	可能
石灰化・腎結石	場合による
腎盂拡張	可能
水腎症	可能
皮質嚢胞	可能
多発性嚢胞	可能
腎周囲偽嚢胞	可能
腎肥大	可能
腎・腹膜後腔の腫瘍	可能
腎周囲液体貯留	可能
異常構造	場合による
梗塞	可能
腹水	可能
腹水の半定量	可能

### 2) 腎盂周囲に低エコーの髄質領域

### 3) 周縁の皮質は中等度のエコーレベル

重要なことは、超音波で正常に見えたからといって、腎機能も正常というわけではないことである。その逆も然りて、超音波で異常に見えても、腎機能に異常があるとは限らない。一般的にもっとも広く受け入れられている猫の腎臓の正常な大きさは、次のとおりである。

- 長さ(L) 3.0～4.5 cm
- 幅(W) 2.2～2.8 cm
- 高さ(H) 1.9～2.5 cm

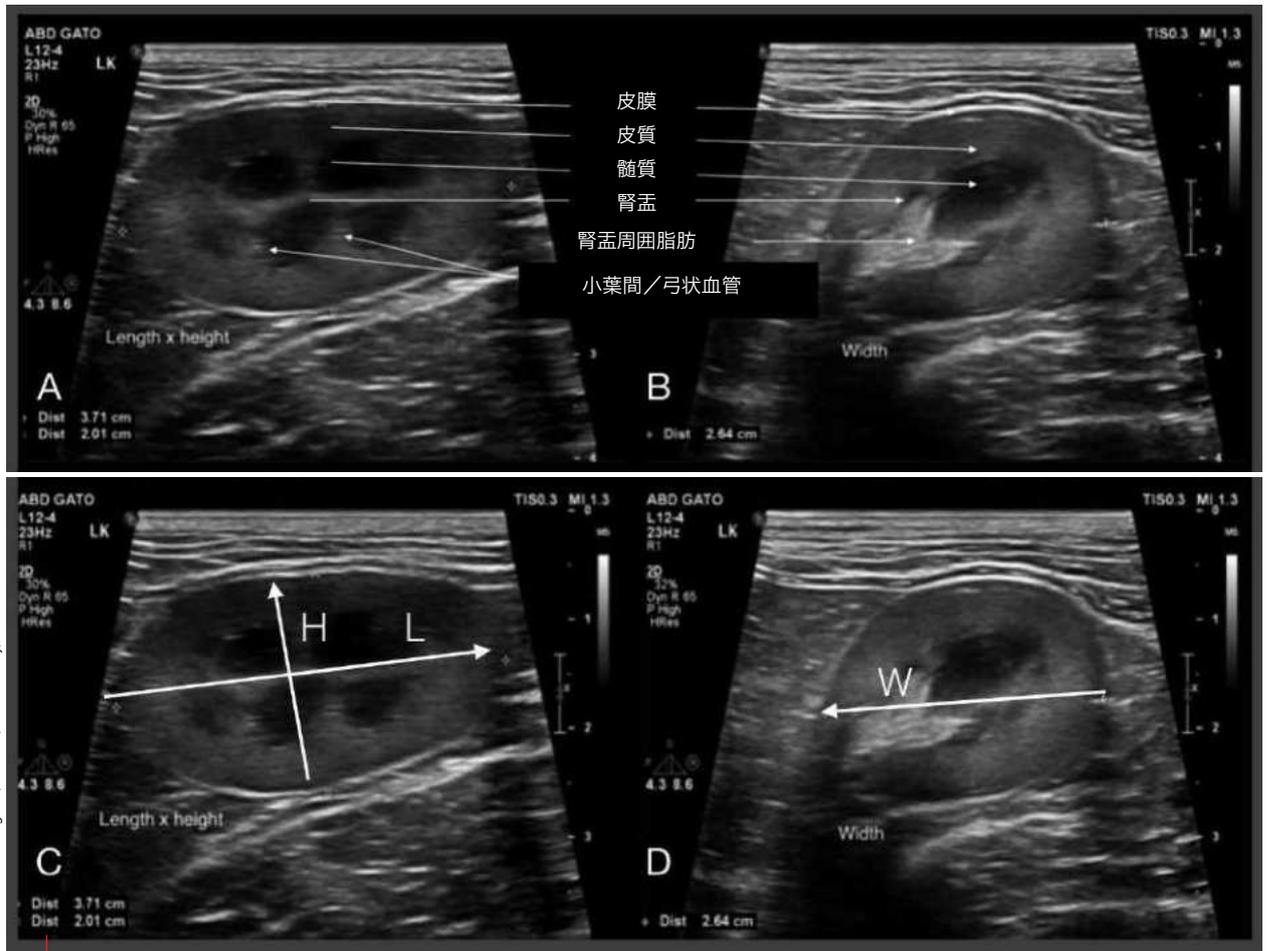
## 検出可能な腎臓の異常所見とは？

### 石灰化及び腎結石

超音波による石灰化及び結石の検出のしやすさは、場合によって異なり(図5)、一般的にはレントゲンの方が優れた画像検査法だと考えられている。腎結石が十分に大きければ、明瞭な音響陰影が認められる。腎盂周囲の脂肪は、音響陰影を伴う場合と伴わない場合があり、石灰化病変に見えることがあるので注意する必要がある。このような場合は、カラードプラ法で、きらきらとしたトゥインクリング・アーチファクトを確認すると役立つことがある(10)。

表2 急性腎臓障害を呈した猫の腎臓超音波所見(9)。Bモードで観察されるこれらの古典的な所見について、論文の通りに記載する。皮質又は髄質のさまざまなエコーレベルの上昇を除き、これらの変化の多くはAFAST法で容易に確認することができる。

所見	各所見を示した病猫の割合(%)及びコメント
正常な腎臓	< 10% 腹腔液/後腹膜液の浸出なし。
腎肥大	69% 36%は片側性肥大。長径中央値は4.5 cm(範囲2.7～5.4 cm)。矢状断面の最大径は4.5 cm未満になるはず。
皮質のエコーレベル上昇	40% 全例で髄質エコーレベル上昇を伴う。正常な腎皮質は脾臓と等エコー。
髄質のエコーレベル上昇	51% 一部では皮質エコーレベルに特に所見なし。正常な髄質は皮質より低エコー(暗く見える)。
顕著な腎盂拡張	58% 12%は片側性。記録されている腎盂のサイズは0.5～15 mmで中央値は2.5 mm。病猫の80%は軽度(< 4 mm)、12%は中程度(5～10 mm)、8%は重度(> 10 mm)に分類された。正常値は直径1 mm未満から2 mm。猫の26%は結石も併発、腎結石よりも尿管結石が多かった。
後腹膜腔液体貯留	33%
腹水	49%



© Dr. Daniel Rodriguez, DACVR, Mexico City, Mexico

図4 期待される正常な猫の腎臓構造。図4aは縦断面/矢状面、図4bは横断面。観察できる主な構造を表示した。図4c及び図4dに、長さ(L)、高さ(H)及び幅(W)を示す。一般的に、腎肥大の有無は長さによって定義されることが多い。この方法はシンプルで、高さや幅には関係なく用いられる。

## 腎盂拡張

腎盂の拡張は、AFAST法で容易に検出できることが多い(図6)。猫の腎盂の幅を測定し、次のように評価を行う。

- 正常2 mm 未満
- 軽度拡張4 mm 未満
- 中程度の拡張5~10 mm
- 重度拡張10 mm 超

## 水腎症

水腎症(腎臓の拡張)では、腎盂拡張が重症化し、腎乳頭の鈍化が認められる(図7)。通常、画像検査で容易に確認することができる。

## 嚢胞

皮質嚢胞(図8)、多発性嚢胞腎(通常はペルシャ猫で認められる(図9))及び腎周囲偽嚢胞が含まれる(図10)。

腎周囲偽嚢胞は、高齢猫と慢性腎臓病の猫に多い。性差がある可能性も指摘されており、雄で認められることが多い。いずれの嚢胞もAFAST法によって容易に検出できるはずである。

## 腎肥大

必ず腎臓の長さを計測する。矢状断面の最大径は4.5 cm 未満のはずである。腎肥大(図11)が確認された場合の鑑別疾患は、リンパ腫、急性腎障害(acute kidney injury: AKI)及び肝シャントである。

## 腎臓及び腹膜後腔の腫瘍

腹膜後腔に音響陰影が確認されたら(図12)、腫瘍と血腫の区別を行うことが重要である。カラードブラ法を用い、腫瘍中の拍動流の有無を確認し、拍動流がない場合は血腫と考えられる。血腫が確認された場合は、凝固機能検査の検討を行うことが適しているだろう。腎臓又は後腹膜腔に腫瘍が確認されたら、後述のとおりG-FAST法でステージ分類を行う。



図5 腎臓内の結石は、超音波で簡単に検出できる場合とできない場合がある。



図6 腎盂の拡張は、通常、超音波画像で明らかである。腎盂直径を測定して腎盂拡張の重症度の評価を行う。



図7 水腎症は重度の腎盂拡張と定義され、腎乳頭の鈍化を伴う。

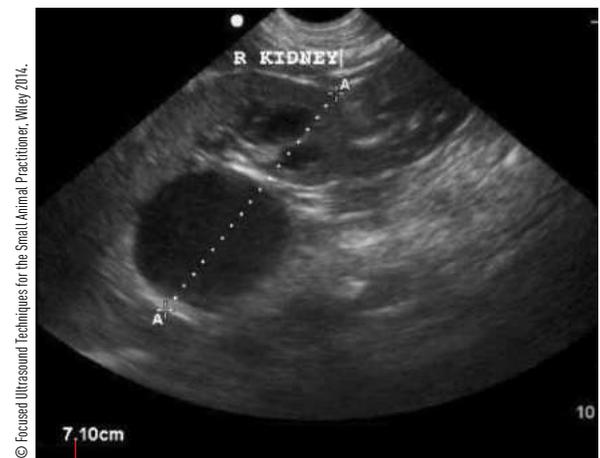


図8 腎皮質嚢胞は、無エコーの実質内構造で、腎被膜を変形させることはあまりない。

## 腎周囲の液体貯留

腎被膜中の円形の液状物として認められ(図13)、腹水の一部としてのスコア評価は行わない。液体貯留が観察されたら、やはりG-FAST法でステージ分類を行う。鑑別診断に腎不全(特にAKI)が含まれる。

## 異常な構造

画像検査中に腎臓の構造に異常が認められたら(図14)、AFAST法の一環として、他の腹腔内臓器の軟部組織にも明らかな異常がないか確認することが重要である。心臓、胸水及び心膜液貯留についてもTFAST法で確認を行い、肺表面はVet BLUE法で検査を行う。

## 腎梗塞

梗塞はAFAST法で容易に確認できることが多い(図15)。患者のステージ分類を行う際は、TFAST法及び

Vet BLUE法も実施し、肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism:PTE)を示唆する、肺の楔状の「ウェッジ」サインがないか確認する。

## 腹水

腎被膜の外にある遊離液体は、一般的に三角形をしている(図16)。確認されたら、最大辺の長さを記録する。腹水は、後述のAFAST法のスコア評価により半定量することができる。尿路閉塞がある猫では、閉塞に伴い腹水がよく認められることに留意する(11-13)。筆者の知る限りもっとも詳細な研究において、尿路閉塞がある猫の約60%で膀胱周囲に液体貯留が認められ(AFAS法のCC像に相当)、約35%は後腹膜腔液体貯留が認められる(13)。これらの猫の圧倒的多数で、臨床経過は標準治療実施のケースと変わらず、閉塞解除と蘇生後、猫が回復するにつれて腹膜腔及び後腹膜腔の液体貯留が24~36時間以内に自然解消することが多いことを知っておくのが重要である(13)。貯留液の採取及び検査に



図9 多発性嚢胞腎は、ベルシャ猫でよく認められる遺伝性疾患である。腎臓内に複数の嚢胞が形成され、超音波で簡単に検出される。

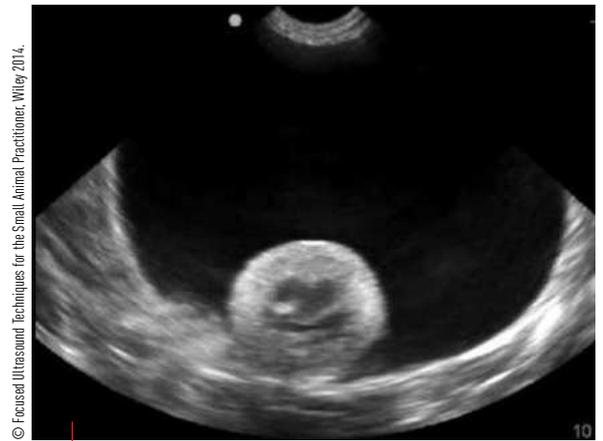


図10 腎周囲偽嚢胞は、腎臓を囲む嚢状構造に液体が充満して形成される。猫では特発性だが、CKDに伴って生じることが多い。



図11 長さ6.26 cmに腫大した腎臓(正常は4.5 cm未満)。腎肥大は、感染、閉塞、対側腎の機能不全、リンパ腫等の浸潤性疾患など多数の原因によって生じる。



図12 腎臓又は後腹膜腔に音響陰影が確認されたら、必ず詳細な検討を行う。腫瘍と血腫の区別を行うことが重要で、腫瘍が確認された場合は、飼い主に次のステップのアドバイスが行えるようステージ分類を行う。

より、尿腹水の診断の一助となることがあるが、治療は内科的に行われることが多い。諸説があるが、筆者は、液体浸出の原因は、炎症と尿による膀胱壁及び腎被膜の圧迫にあると提唱している(14)。

## ●●● 液体貯留は画像でどう評価する？

腹水スコア評価(abdominal fluid scoring: AFS)法は、AFAST法によって腹腔内に確認された遊離液体量の半定量的な評価を行うことを目的として開発され、出血、尿腹水及び腹水に用いることができる。本稿ではスペースが限られているため、詳しい解説は行わないが、腹部の各領域ごとに0~4点で遊離液体の評価を行うことを基本とする(1,8,15,16)。全4種類のAFAST像で腹腔内に遊離液体が確認されない場合は0点とする。全4種類のAFAST像で遊離液体が確認された場合は、最高の4点が付けられる。この方法により、少量の貯留(1

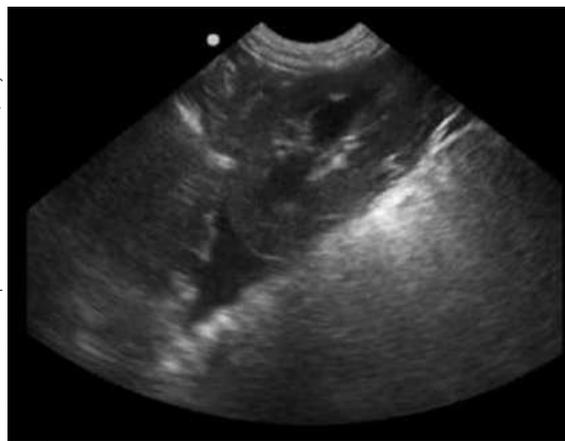
点又は2点)と大量の貯留(3点又は4点)に分類することができ、臨床医は分類に従って対応を行うことができる。筆者は、猫では次のように修正を行うことを推奨している。貯留液の最大辺(線状に貯留している場合は長さ)が5 mm以下の場合、1/2点とし、それを超える場合は1点とする(16,23)。

この方法は、量を「微量」「軽度」「中等度」「重度」といった表現で表すよりも大きな利点がある。AFS法を継続して行うことで、遊離腹水の進行を、入院中の日常検査や再検査時に定期的にモニタリングすることができる。

安全な場合は、遊離液体を採取して性状を正確に知り、腹水検査や細胞診を行うと、治療や診断に役立つ。尿管破裂が疑われる場合は、血清と腹水のクレアチニンやカリウムの比較を行う。重要なことは、超音波だけでは液体の性状を正確に把握できないことである。一般的に、大量の貯留が確認された場合は、AFAST法の、もっと



**図13** 腎周囲液体貯留は、腎被膜内の液体として観察される。観察された場合は、鑑別疾患に急性腎障害が含まれるため、さらに検査を行うことが推奨される。



**図16** 超音波画像では、腎被膜外に貯留する腹腔内の遊離液体は、図のように三角形をしていることが一般的である。



**図14** 腎実質の変化など、腎構造に異常が観察されたらさらに検査を行う。他の腹腔内臓器の軟部組織病変、心臓及び肺の評価、胸水及び心膜液の貯留の確認などが含まれる。この猫では、両側の腎臓の構造に異常が認められた。



**図15** 慢性腎梗塞病変は、瘢痕組織形成により腎臓内の高エコー領域として観察される。

も重力依存が大きく腹水が溜まりやすい臍像の検査完了後、すぐに腹腔穿刺を行う。超音波ガイド下技術に優れた超音波検査士が後腹膜腔から採取するか、腹腔内から少量を採取すると安全である。

## 腎腫瘍及び腎肥大のステージ分類はどうする？

腎腫瘍が疑われた場合、飼い主とのよりよい話し合いに向けて、G-FAST法でステージ分類を行うことが強く推奨される。これにより、さらに検査を行うべきかの判断を飼い主に委ねる必要がなくなる。すべての腎腫瘍が腫瘍とは限らず、感染症、代謝性疾患等の他の疾患も検討に入れる必要があることを覚えておこう。G-FAST法によって、腎腫瘍又は腎肥大が限局性で、他に明らかな腹腔内腫瘍が認められないことが分かるかもしれない。Vet BLUE法で肺腫瘍を除外し、胸水や心膜液の貯留がないと確認できれば、前向きな一歩となる。TFAST像を得ることができれば(心腔の大きさに特に異常がないことを確認できる)なおよく、臨床医は適切な精密検査について話し合うことができる。逆に、肺に結節性病変等の深刻な所見が観察された場合は(17)、異なる診断プランが必要になる。腎腫瘍と同様だが、すべての肺結節が腫瘍とは限らないことも念頭においておくべきである。例えば、治療可能な真菌症かもしれない。G-FAST法は、第一線の診断ツールとして、獣医師が最善の方法で飼い主とペットの両方を支えていくのに役立つ。

## G-FAST法による患者の体液量の評価とは？

猫は体液量が過剰になりやすい動物種であり(特に尿

閉や腎不全で静脈点滴中(18))、その結果、肺水腫、うっ血肝、胸水及び心膜液貯留をさまざまな組み合わせで生じることがある(19)。初診時にG-FAST法でベースラインデータを得ておくと、TFAST法やVet BLUE法の所見と合わせることで、体液量の負荷/過剰/維持不全が左心と右心のどちらに起因するかを判定することができ、非常に役立つ。また、これも重要なことだが、多くの患者では「G-FAST非エコーフォールバック像」を使えば、エコー像が必要なくなる。うっ血性心不全が左側性の場合、心原性肺水腫を引き起こすため、Vet BLUE法で容易に除外又は検出(感度96%)が可能で、定量もできる(19-21)。うっ血性心不全が右側性の場合、後大静脈の拡張及びうっ血肝を引き起こすため、AFAST/TFAST法の横隔膜肝(DH)像で容易に検出できる。胸水及び心膜液の貯留は、左側性でも右側性でも併発することがあるが、TFAST法で検出することができる(15,19,22-25)。このように、TFAST法の所見、後大静脈所見及びVet BLUE法による肺の評価結果を合わせることで、患者を正確に評価する確率を高めることが可能である(3)。

## ●●●● 結果の記録



目標を明確に伝達し、測定した患者の初期データを今後の検査において比較するためには、目標指向型のテンプレートが非常に重要な役割を果たす。すでに複数の目標指向型のテンプレートの例が論文で発表されており(1,25-27)、FASTVet.comでも閲覧できるものがある。



## 結論

結論として、もし「腎臓病の患者に対していつ超音波検査を行うべきか」と聞かれたら、「腎臓病や尿閉を含む尿路疾患の徴候があるすべての猫の診断検査の一環としてG-FAST法を取り入れる」というのが答えである。G-FAST法を第一線の診断ツールとして用いることで、尿路全体だけでなく、他の腹部領域や心臓、肺を含む胸部において、偶発的で予想していなかった所見が確認できる可能性もある。本法の本質は、初診時の迅速評価を可能にすることで、診断検査及び治療の次のステップの客観的な判断を行えることにあり、これがやがて生死の境を分けることにつながる。



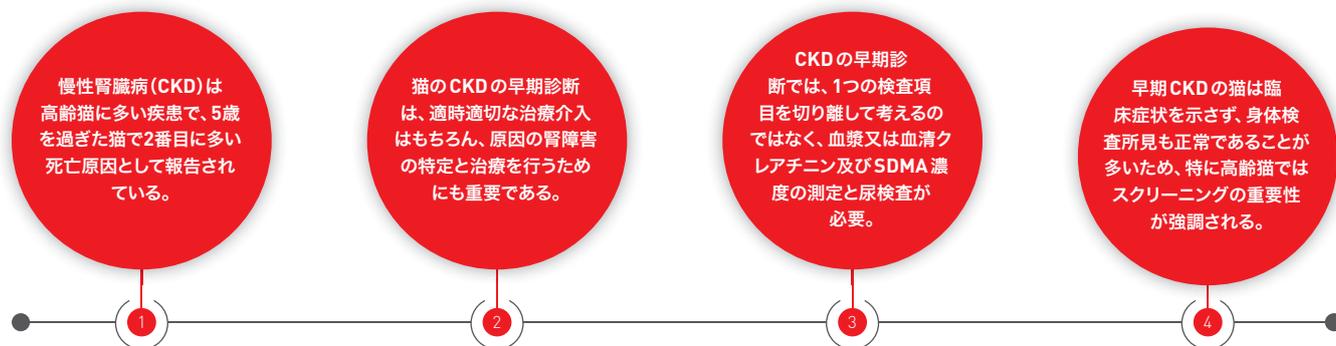
## REFERENCES

- Lisciandro GR. The Abdominal FAST<sup>3</sup> (AFAST<sup>3</sup>) Exam. In: Lisciandro GR (ed). *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames: Wiley-Blackwell; 2014;17-43.
- Lisciandro SC. Focused or COAST<sup>3</sup> – Urinary Bladder. In: Lisciandro GR (ed). *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames: Wiley-Blackwell; 2014;99-109.
- Lisciandro GR, Armenise AA. Focused or COAST<sup>3</sup>: Cardiopulmonary Resuscitation (CPR), Global FAST (GFAST<sup>3</sup>), and the FAST-ABCDE Exam. In: Lisciandro GR (ed). *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames: Wiley-Blackwell; 2014;269-285.
- Narasimhan M, Koenig SJ, Mayo PH. A whole-body approach to point of care ultrasound. *Chest* 2016;150(4):772-776.
- Ha YR, Toh HC. Clinically integrated multi-organ point-of-care ultrasound for undifferentiated respiratory difficulty, chest pain, or shock: a critical analytic review. *J Intensive Care* 2016;4:54. doi: 10.1186/s40560-016-0172-1.
- Tavares J, Ivo R, Gonzalez F, et al. Global ultrasound check for the critically ill (GUCCI) – a new systematized protocol unifying point-of-care ultrasound in critically ill patients based on clinical presentation. *Emerg Med* 2019;11:133-145.
- Boysen SR, Rozanski EA, Tidwell AS, et al. Evaluation of a focused assessment with sonography for trauma protocol to detect free abdominal fluid in dogs involved in motor vehicle accidents. *J Am Vet Med Assoc* 2004;225(8):1198-1204.
- Lisciandro GR, Lagutchnik MS, Mann KA, et al. Evaluation of an abdominal fluid scoring system determined using abdominal focused assessment with sonography for trauma in 101 dogs with motor vehicle trauma. *J Vet Emerg Crit Care* 2009;19(5):426-437.
- Cole LP, Mantis P, Humm K. Ultrasonographic findings in cats with acute kidney injury: a retrospective study. *J Feline Med Surg* 2019;21(6):475-480.
- Gluga ML, Chirila CN, Podeanu DM, et al. Twinkle, twinkle little stone: an artifact improves the ultrasound performance! *Med Ultrason* 2017;19(3):272-275.
- Hall J, Hall K, Powell LL, et al. Outcome of male cats managed for urethral obstruction with decompressive cystocentesis and urinary catheterization: 47 cats (2009-2012). *J Vet Emerg Crit Care* 2015;25(2):256-262.
- Reineke EL, Thomas EK, Syring RS, et al. The effect of prazosin on outcome in feline urethral obstruction. *J Vet Emerg Crit Care* 2017;27(4):387-396.
- Nevins JR, Mai W, Thomas E. Associations between ultrasound and clinical findings in 87 cats with urethral obstruction. *Vet Radiol Ultrasound* 2015; 56(4):439-447.
- Cooper ES, Owens TJ, Chew DJ, et al. A protocol for managing urethral obstruction in male cats without urethral catheterization. *J Am Vet Med Assoc* 2010;237(11):1261-1266.
- Lisciandro GR. Abdominal and thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and monitoring in small animals. *J Vet Emerg Crit Care* 2011;21(2):104-122.
- Lisciandro GR, Fosgate GT, Romero LA, et al. Abdominal FAST (AFAST) and Abdominal Fluid Scores in adult and juvenile cats. *Abstract, J Vet Emerg Crit Care* 2015;25(S1):S8.
- Kulhavy DA, Lisciandro GR. Use of a lung ultrasound examination called Vet BLUE to screen for metastatic lung nodules in the emergency room. *Abstract, J Vet Emerg Crit Care* 2015;25(S1):S14.
- Ostroski CJ, Drobotz KJ, Reineke EL. Retrospective evaluation of and risk factor analysis for presumed fluid overload in cats with urethral obstruction: 11 cases (2002-2012). *J Vet Emerg Crit Care* 2017;27(5):561-568.
- Ward JL, Lisciandro GR, Keene BW, et al. Accuracy of point-of-care lung ultrasound (Vet BLUE protocol) for the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in dogs and cats with acute dyspnea. *J Am Vet Med Assoc* 2017;250(6):666-675.
- Lisciandro GR, Ward JL, DeFrancesco TC, et al. Absence of B-lines on lung ultrasound (Vet BLUE protocol) to rule out left-sided congestive heart failure in 368 cats and dogs. *Abstract, J Vet Emerg Crit Care* 2016;26(S1):S8.
- Lisciandro GR, Fulton RM, Fosgate GT, et al. Frequency and number of B-lines using a regionally based lung ultrasound examination in cats with radiographically normal lung compared to cats with left-sided congestive heart failure. *J Vet Emerg Crit Care* 2017;27(3):267-277.
- Lisciandro GR, Lagutchnik MS, Mann KA, et al. Accuracy of Focused Assessment with Sonography for Trauma (TFAST) to detect pneumothorax in 145 dogs with blunt and penetrating trauma. *J Vet Emerg Crit Care* 2008; 18(3):258-269.
- Lisciandro GR. Evaluation of initial and serial combination focused assessment with sonography for trauma (CFAST) examinations of the thorax (TFAST) and abdomen (AFAST) with the application of an abdominal fluid scoring system in 49 traumatized cats. *Abstract, J Vet Emerg Crit Care* 2012;22(S2):S11.
- Lisciandro GR. The use of the diaphragmatico-hepatic (DH) views of the abdominal and thoracic focused assessment with sonography for triage (AFAST/TFAST) examinations for the detection of pericardial effusion in 24 dogs (2011-2012). *J Vet Emerg Crit Care* 2016;26(1):125-131.
- McMurray J, Boysen S, Chalhoub S. Focused assessment with sonography in nontraumatized dogs and cats in the emergency and critical care setting. *J Vet Emerg Crit Care* 2016;26(1):64-73.
- Lisciandro GR. The Thoracic FAST<sup>3</sup> (TFAST<sup>3</sup>) Exam. In: Lisciandro GR (ed)., *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames: Wiley-Blackwell; 2014;140-165.
- Lisciandro GR. The Vet BLUE Lung Scan. In: Lisciandro GR, (ed). *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames: Wiley Blackwell; 2014;166-187.

# 猫の早期慢性腎臓病の検出

腎臓病は高齢期の猫で最も多い疾患及び死亡原因の一つである。本疾患の早期の検出を行う最適な方法について Hannah Sargent と Jonathan Elliott が解説する。

## キーポイント



## イントロダクション

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は、12歳を過ぎた猫において有病率が32%に上ると推定されており(1)、英国では5歳以上の猫で2番目に多い死亡原因として報告されている(2)。人では、CKDは国際的な公衆衛生上の問題として認識されており、この世界的な危機に取り組むにあたっては、早期診断を中心とした戦略的治療介入が重要な鍵を握ると考えられている。しかしながら、医師の間では早期CKDの真の診断が大きな課題になっており、その主な理由が糸球体過剰 (glomerular filtration rate: GFR) の指標としての血清クレアチニンの限界である。これは分野を超えて世界的に共通する問題である。獣医師にとっても、猫のCKDの早期診断は、進行に対する注意深いモニタリングの開始や、適切な治療法の適宜導入、原因の腎障害の検証、特定及び治療を行う上で大きな利点である。対称性ジメチルアルギニン (symmetric dimethylarginine: SDMA) 等の、近年利用可能になった新たなバイオマーカーやアルゴリズムをベースとした診断アプローチは、早期腎臓病の猫の診断に役立つのではないかと期待されており、また、今後の研究によって、早期腎臓病の進行を遅らせるのに適した治療方法の理解が深まることも期待されている。本稿では、猫のCKDの早期診断に関する最新の研究の概要を紹介し、どのように診療に応用していくかを解説する。

## 猫のCKDの病理発生機序と原因

CKDをシンプルに定義すると「片側又は両側の腎臓における持続性の機能的又は構造的な異常」である。組織病理学的には、尿管間質の炎症及び線維化が最もよく認められる病変である(3)。ただし、CKDという用語は非特異的で、根底にある個々の基礎疾患を指すものではなく、3ヶ月以上にわたる腎機能の持続的な低下を来す多種多様な要素を含む症候群を意味する。

広く認められている猫のCKD発生モデルでは、発生初期に1つ以上の因子によって腎臓が損傷を受けることから始まり、その結果、ネフロンが喪失、やがて腎臓の障害が自己永続的に続いていくと考えられており、これを内因性進行と呼んでいる(図1)(4)。これらの初期の誘発因子を知ることが、獣医師がどの猫でスクリーニングを行うべきかを判断するのに役立つ。誘発因子には、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) を含む原発性腎疾患、加齢及び環境因子が挙げられる(4)。

原発性腎疾患は、後天性及び先天性疾患に分類できる。最もよくある先天性疾患は常染色体優性多発性嚢胞腎で、本症は世界中のベルシャ猫又はベルシャ猫との交雑種のみにおいて認められている。CKDにおいて疑われることが多い後天性疾患は、腎臓のリンパ腫(3)、細菌性腎盂腎炎、上部尿路結石、慢性ウイルス性感染 (FIV、FeLV、FIP及び猫モルビリウイルス)(4)及びバランスの



## Hannah J. Sargent,

BVetMed(Hons), MRCVS, Royal Veterinary College, London, UK

Hannah Sargentは2013年英国王立獣医科大学を卒業。ロイヤルカナン下級臨床研修奨学生としてノッティンガム大学獣医学部で1年間の小動物医療インターンのローテーションを終えたのち、一般の小動物病院に勤務。特に腎臓病に関心があり、現在、王立獣医科大学の博士課程にて猫の慢性腎臓病の研究を行っている。



## Jonathan Elliott,

MA, Vet MB, PhD, Cert SAC, Dip. ECVPT, MRCVS, Royal Veterinary College, London, UK

Professor Elliottは1985年英国ケンブリッジ大学獣医学部卒業後、米国フィラデルフィアにあるペンシルベニア大学でインターンを修了。その後、血管生物学の研究で博士号を取得。1990年より英国王立獣医科大学にて関心分野である猫の腎臓病、高血圧、犬の僧帽弁膜疾患、馬の蹄葉炎の研究に取り組む。現在は、獣医臨床薬理学の教授であり、王立獣医科大学の研究担当副学長を務める。欧州獣医薬理毒性学会の会長(2018~2021年)でもあり、国際獣医腎臓病研究グループ(International Renal Interest Society: IRIS)のメンバーでもある。

とれていない食事の慢性的な給与(5)である。

AKIは、腎機能の突然の低下により糸球体過剰、尿産生及び尿細管機能に変化を来した状態と定義され、さまざまな種類の損傷によって誘発される。猫ではCKDの誘発因子としてのAKIの研究はあまり行われていないが、人では、AKIが将来のCKDの発症リスクを上昇させ、AKIの重症度が高いほど、リスクが大きくなることが示されている(6)。猫では、腎損傷の原因として、腎毒性のある物質(例:エチレングリコール等)、腫瘍、感染、敗血症などがあるが、CKDとの関連においておそらく最も重要なのは虚血を介した損傷だろう。虚血性AKIを実験的に誘発させた猫では、回復の後期にCKDと類似する尿細管の間質性変化が起こることが確認されており(7)、AKI(特に虚血性AKI)が修復機構の適応破綻を引き起こし、やがてCKDに至るというエビデンスを支持している。AKIの他の原因が修復機構の適応破綻を引き起こしCKDに至るという可能性については、まだ研究が行われていない。

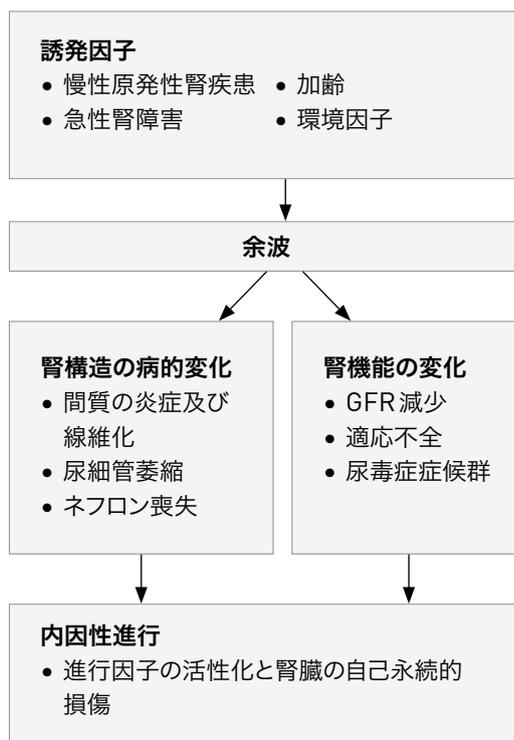
猫のCKDにおいては、腎臓の原疾患が単独で特定できることは少なく、単発性又は再発性のAKI、動物に特異的な因子、環境因子など、複数の因子が組み合わさり、累積的にCKDを誘発するという仮説が提唱されている(4)。高齢期の猫で有病率が高くなることから(8)、CKDと加齢の因果関係の証明を焦点にした研究が行われてきた。12歳を過ぎた猫のCKDの有病率は32%(1)から42%(8)と推定されている。CKDを発症しない高齢猫も一定の割合であることを考えると、CKDは年をとっ

た猫の必然の帰結というわけではなく、加齢によって腎臓の防御機構が損なわれ、腎損傷後の回復が困難になるのではないかと推測することができる。また、甲状腺機能亢進症(4)、歯周病(9)、高血圧(4)及び炎症性腸疾患(10)等の、高齢期により多い一部の疾患も腎臓に悪影響を及ぼすのではないかと考えられている。さらに、この数十年でCKDの有病率が上昇したのは、食事、ワクチン、環境ストレスなどの環境の変化に起因するのではないかと考えられている。例えば、近年の疫学的研究では、猫の歯周病の重症度と高窒素血症の発生に相関性があることが報告されている(9)。食事療法はIRISステージ2~3のCKDの進行を遅らせることが示されているが、食事中の高濃度のリンがCKDの誘発因子になるというエビデンスは得られていない。しかしながら、健康な成猫における無機リンの過剰な給与が腎機能を脅かすリスクとなる可能性が、最近の研究で明らかになっている(11)。猫の飼育環境との関連性については、さらなる研究が必要だが、これらの誘発因子が関与している可能性を理解しておく、獣医師はCKDを発症するリスクが高い猫を選んでスクリーニングを行うことができるため、診療に役立つと考えられる。

## ●●● GFR及びCKDの指標

GFRは、単位時間あたりに両側の腎臓のネフロンにおいて形成される限外ろ過液の量であり、機能性腎組織量と相関している。

**図1** 一般的に認められている慢性腎臓病の発生と進行の機序。誘発因子の「余波」として腎臓の構造と機能の変化が生じる。疾患の進行とともに、重大なネフロンの喪失が生じ、内因性の適応破綻がさらなる腎臓損傷とネフロンの喪失を招く。健康な腎臓(上)及びCKD末期の腎臓(下)の断面図とともに示す。



© Royal Veterinary College

糸球体過機能の外因性マーカーであるイオヘキソール等の血漿クリアランスの測定は、獣医師が行うことのできる最も正確な機能性腎組織量の評価法である。実際には、血清クレアチニン等の測定がGFRの推定に代用として用いられることが多く、現在でも臨床現場では最も有用な腎機能の評価法として利用されている。

血清クレアチニンを猫の早期腎臓病の診断に用いる場合、**図2**に示した血清クレアチニン濃度とGFRの曲線関係が主な問題となる。GFRが大幅に低下しないと、臨

床生化学検査において有意な血清クレアチニン濃度の上昇(とそれに続く高窒素血症)が認められない。これが、クレアチニンがGFRの指標として感度が低い理由である。

疾患初期では、血清クレアチニンの上昇がわずかで、基準範囲内の場合も多い。IRISによるCKDのステージ分類法では、ステージ1のCKDを、腎臓以外の原因が見つからない持続性の尿濃縮能の低下、触診時又は画像診断時の腎臓の異常、持続性の腎性蛋白尿、腎生検による異常所見、複数回採取した検体を用いて確認した血中クレアチニン濃度の持続的な上昇など、腎臓に何らかの異常があることが示されているが高窒素血症(猫では血清クレアチニン濃度140 μmol/L[1.6 mg/dL]未満)が認められない動物と定義している<sup>1</sup>。しかし、IRISステージ1とステージ2(クレアチニン140~250 μmol/L = 1.6~2.8 mg/dL)ではクレアチニンが基準範囲内である可能性があり(その上、クレアチニンの経時的変化でも特に問題がないかもしれない)、慢性腎臓病の他の徴候の検討が必要になるため、この段階の猫を見つけるのは難しい場合がある。

さらに、筋肉量(12)、年齢及び品種(例:バーマン等)(13)などの、腎臓に関係しない因子もクレアチニン濃度に影響するため、問題がややこしくなる。こういった限界を見越し、常に空腹時にクレアチニンの測定を行うこ



**「IRISステージ1とステージ2では、クレアチニンが基準範囲内である可能性があり、慢性腎臓病の他の徴候の検討が必要になるため、この段階の猫を見つけるのは難しい場合がある。」**

Hannah J. Sargent

<sup>1</sup> www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\_CAT\_Treatment\_Recommendations\_2019

とと、品種、筋肉量及び年齢を考慮して解釈を行うことが推奨される。

近年の研究は、早期腎臓病のマーカーとしての血清クレアチニン濃度の限界を克服しようと、GFRの低下や尿細管及び糸球体の損傷を疾患早期に検出できる、他の新たなバイオマーカーに焦点が当てられている。このうち獣医師が最も利用しやすいのがSDMAだろう。

## ●●● SDMA:わかっていることは?

SDMAは、メチル化したアルギニンで、あらゆる細胞内蛋白に含まれており、蛋白異化の過程で血中に放出される。その90%が腎臓経由で排泄されるため、SDMAはGFRの代用マーカーになることが示されている(14)。2015年以降、多くの国でSDMAの外注検査が可能になった。特許技術である免疫測定法により血清中又は血漿中のSDMA濃度の測定が行われるが、この方法は、標準法である液体クロマトグラフィー質量分析法(liquid chromatography mass spectrometry:LC-MS)による測定と良好に一致することが確認されている(15)。

血清SDMA濃度は、血清クレアチニン濃度の上昇よりも先にGFRの低下を検出できることが報告されており(確立されている基準範囲に基づく)、現在では、早期CKDを検出する有用なスクリーニング検査として認められている。自然発症したCKDの高齢集団猫21頭を対象にした研究では、21頭中17頭において、クレアチニンが基準範囲上限の186  $\mu\text{mol/L}$  (2.1 mg/dL)を超えるよりも平均17ヶ月早く血清SDMA濃度が14  $\mu\text{g/dL}$ を超えたことが示されている(16)。

さらに、SDMAは、GFR低下の非常に特異的なバイオマーカーであり、腎臓以外の因子の影響を受ける可能性がクレアチニンよりも低いことが報告されている。その日その日によって生物学的変動や個体差があるだろうことは予想されるが、筋肉量(16,17)や直近のタンパク質摂取(17)によってSDMAが有意に影響されることはないというエビデンスが得られている。年齢及び品種については、SDMA濃度にやや影響することが示されており、年齢別及び品種別の基準範囲を設定する研究が進められている。現在、若猫では16  $\mu\text{g/dL}$ 以下のSDMA濃度が正常な腎機能を反映することがわかっており(18)、バーマンではSDMA濃度が高くなることが報告されている。本品種特有の基準範囲として3.5~18.7  $\mu\text{g/dL}$ が提案されている。

SDMAが比較的新しいバイオマーカーであることを考えると、腎臓以外の因子が血中SDMA濃度に影響する可能性の理解はまだ発展途上といえる。特に、獣医師にとっては、医薬品の投与や併発症の影響を考慮することが重要だろう。犬では、僧帽弁粘液腫様変性及びうっ

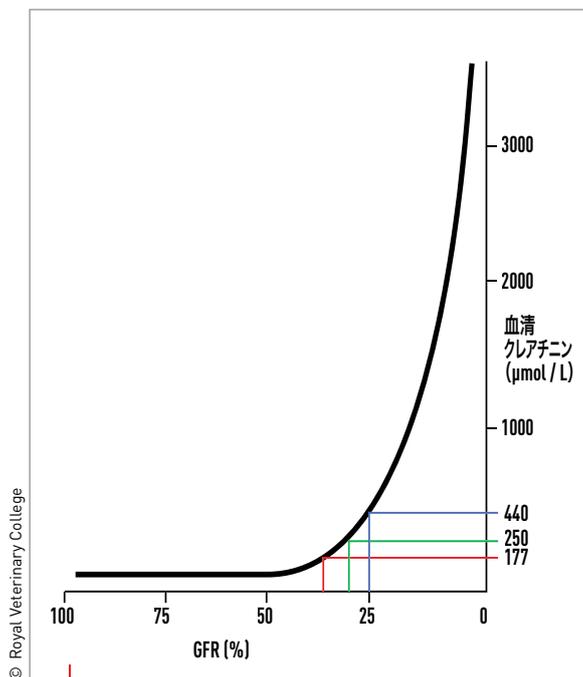


図2 血清クレアチニンと糸球体過剰の曲線関係。177  $\mu\text{mol/L}$ は検査機関において一般的な基準範囲上限値で、クレアチニンはGFRが大幅に低下してからでないといこの上限値を超えず、高窒素血症も報告されないことがこのグラフで明らかである。250  $\mu\text{mol/L}$ はIRISステージ2のCKDの上限値で、440  $\mu\text{mol/L}$ はIRISステージ3のCKDの上限値。

血性心不全の症状(又は薬物治療)の有無は血清SDMA濃度と相関しないことが報告されている(19)。僧帽弁膜疾患は犬に特有の疾患だが、猫についても、肥大型心筋症がSDMA濃度に影響しないことが報告されており(20)、どの動物種でも心疾患がSDMA濃度に影響することはないだろうという早期エビデンスになっている。犬において、腎機能の低下を伴わない腫瘍組織量の増大はSDMAの上昇を起こす可能性が1本の研究において指摘されており(21)、さらなる研究が実施されるまでは猫でも同様のことが起こると仮定すべきである。猫の腎結石症でもSDMAが基準範囲を上回るという早期のエビデンスがあるが、これは腎臓以外の因子の影響というよりも、腎機能の早期の変化に起因する可能性がある。逆に、糖尿病のためインスリン投与中の猫(20)及び治療を受けていない甲状腺機能亢進症の猫(22)ではSDMAが有意に低下することが報告されている。これらの内分泌系疾患がある猫の腎機能評価では、これらの所見を覚えておくべきである。甲状腺機能亢進症の猫の研究では、甲状腺機能亢進症の治療開始後の高窒素血症の発生の予測において、SDMAの特異性は高いが(97.7%)、感度は低いことが明らかになった(33.3%)。このことから、甲状腺機能亢進症の治療前のSDMAの上昇は、治療開始後の高窒素血症の良好な指標になるが、SDMAが正常だからといってこの可能性を除外することはできないことを示唆している。

## 糸球体及び尿細管の損傷 マーカー

血清クレアチニン濃度とSDMAは腎機能(GFR)の代理マーカーだが、糸球体や尿細管の損傷や機能不全については、尿中マーカーを指標にすることができる。獣医療では複数のマーカーが特定されている。

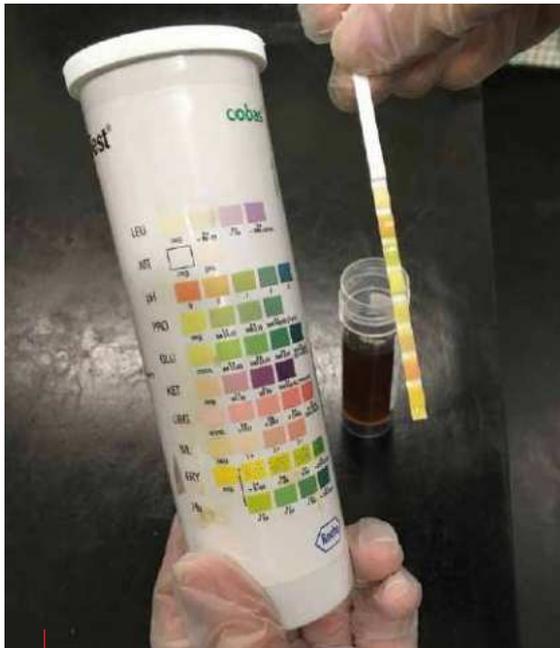
糸球体や尿細管の損傷や機能不全のマーカーとして一般的に用いられているのは蛋白尿である。尿中のアルブミンに反応する呈色尿試験紙を用いて日常的に検査が行われているが(図3)、猫では偽陰性も偽陽性も生じ、特に偽陽性が多いことに注意すべきである。尿試験紙で蛋白尿陽性になった場合、ヘモグロビン尿や尿路感染症など、腎前性及び腎後性の原因を除外し、標準法である尿蛋白:クレアチニン比(urine protein:creatinine ratio:UPC)によって尿蛋白の定量を行う必要がある。持続性の蛋白尿が確認できたら、IRISガイドラインに従ってステージ分類を行う。軽度の蛋白尿でも高窒素血症の発生と関連していることがあるため、猫の早期CKDのスクリーニングでは必ず尿検査も実施することが重要である(図4)。

蛋白尿は、腎臓の正常な蛋白処理システムの処理能を超えた(糸球体からの蛋白の喪失が増加した)場合にも、処理システムが機能不全を起こしている(ろ過された蛋白を尿細管が再吸収する能力が低下した)場合にも起こりうる。健康な腎臓では、低分子(40 kDa未満)の蛋白質は自由に糸球体ろ過膜を通過できるが、中間分子量(40~69 kDa)の蛋白質は荷電状態によって透過性が異なり、高分子(70 kDa以上)蛋白質は、通常は大きすぎて通過することができない。健康な近位尿細管細胞は、受容体を介したエンドサイトーシスにより管腔内にろ過されてきた蛋白質を再吸収する。糸球体が損傷を受けると、ろ過膜の透過性が亢進し、著明な蛋白尿を生じる。



「CKDにおいて疑われることが多い後天性疾患は、腎臓のリンパ腫、細菌性腎盂腎炎、上部尿路結石、慢性ウイルス性感染及びバランスのとれていない食事の慢性的な給与である。」

Jonathan Elliott



© Dr. Ewan McNeill

図3 比色尿検査紙は尿中のアルブミンを検出する迅速簡易卓上試験法だが、猫では偽陰性と偽陽性の両方が生じやすい。



© Dr. Ewan McNeill

図4 立位の猫における膀胱穿刺による尿の採取。多くの猫は、保定や体位の調節の必要が少ない立位での採尿を受け入れてくれる。

尿細管が損傷した場合も、損傷した尿細管細胞からの蛋白質の漏出、蛋白質再吸収の低下、そして、損傷及び修復に関与する蛋白質の発現上昇が相まって、蛋白尿を生じる。将来的には、アルブミンと同程度の分子量を持つが等電点が異なるトランスフェリンは、正常な猫の尿中の濃度が非常に低いが、腎生検で慢性間質性腎炎が確認された健康な猫またはCKDステージ1の猫において上昇することが報告されており、早期腎障害の非常に特異的なマーカーになる可能性が指摘されている(23)。レチノール結合蛋白質や好中球ゼラチナー



© Royal Veterinary College

図5 IRISステージ1のCKDと診断された高齢猫。この段階では、身体検査でも特に異常はなく、血清クレアチニンも正常範囲内であることが多いため、診断は容易ではない。

ゼ結合性リポカリン等の低分子蛋白質に関する研究も進んでいる。

尿中蛋白質のプロテオミクス解析により、猫のCKDの早期診断に役立つ低分子蛋白質の特定ができる可能性がある(24)。臨床現場における猫の早期CKDの尿中マーカーの実用化には、縦断的前向き試験によるマーカーの特定と検証を行う必要がある。

## ●●● CKD 診断における機械学習

○○

人医療では、データ解析にアルゴリズムを用いる機械学習モデルが開発され、患者のリスク評価、個々の成果の予測及びオーダーメイド医療に利用されている。将来的には獣医療にも同様に活用できると考えられている。定期健康診断を受けた猫を対象とし、少なくとも3回以上の時点における年齢、尿比重、血清クレアチニン及び尿素を組み合わせ、1年以内に高窒素血症を伴うCKDを発症するリスクを予測するアルゴリズムの開発が、機械学習を用いて行われている(25)。この研究では、従来法によってCKDが診断される1年前の時点において、アルゴリズムによるCKD発症リスクの予測の特異性が

99%以上、感度が63%という結果が報告されていることは興味深い。

## ●●● 早期CKDの実用的診断

●●

### 臨床症状

CKDステージ後期の猫(IRISステージ2後期、ステージ3及びステージ4)は、多飲多尿のほか、体重減少、元気・食欲不振等の非特異的な臨床症状を示すことが多い。身体検査では、触診時に腎臓が小さく不整形なこともあれば、例えばリンパ腫、水腎症を来した急性尿管閉塞等では、片方が腫大し、もう片方が小さいといった所見が得られることもある。早期CKDの猫は臨床症状を示さないこともあり、身体検査所見も正常範囲内である可能性がある(図5)。麻酔前の一般検査や併発症の診断検査で、軽度の高窒素血症、SDMAの上昇又は蛋白尿が認められるかもしれない。高齢期の猫や、上述した誘発因子へのばく露歴からCKDの発症リスクが高いと考えられる猫については、健康診断やワクチン接種時に、生化学検査、血液学的検査、尿検査等のCKDの診断検査を行うとよい。

### シグナルメント

短毛種家猫・避妊雌・13歳のミニー

### 病歴

この6ヶ月間で過食及び被毛全体の状態が悪化し、体重が落ちたことに飼い主が気付く。

### 臨床症状

身体検査における異常所見は、頻脈、ボディ・コンディション・スコア (body condition score: BCS) 3/9 (図6)、体重低下 (6ヶ月で500 g) 及び不安行動。ドップラー血圧計による血圧は124 mmHg。

### 初期診断

重要な生化学検査結果: チロキシン (T4) 150 nmol/L; クレアチニン 106 µmol/L; 尿素 7 mmol/L; SDMA 17 µg/dL (正常範囲をボックス3に示す)。尿検査では特に異常がなかったが、尿比重は1.027。

### 治療

甲状腺機能亢進症の治療として、12時間おきにチアマゾール 2.5 mg の経口投与を開始。4週間の治療後、多食は解消。臨床検査により頻脈の解消が確認され、体重も250 g 増加し、BCSは5/9となった (図7)。血液検査結果: T4 36 nmol/L; クレアチニン 120 µmol/L; 尿素 8.4 mmol/L; SDMA 17 µg/dL。尿検査では特に異常がなかったが、尿比重は1.025。

### フォローアップ診断

甲状腺機能亢進症がコントロールできた際の2回目の検査でもSDMAが高かったため経過観察とし、2週間後に腎機能を調べるための血液検査を行った。結果は、クレアチニン 122 µmol/L、尿素 8.8 mmol/L、SDMA 18 µg/dL。尿検査ではやはり異常はなく、尿比重は1.025と低いままであった。SDMAが持続的に高値を示したため、

CKDステージ1と診断。尿比重が持続的に1.035未満だったこともこの診断の一助となった。IRISステージ1のCKDが確認されてから8週間後にCKDの進行をチェックするため、腎機能の再検査を行ったところ、クレアチニン 204 µmol/L、尿素 6.8 mmol/L; SDMA 18 µg/dL だった。尿検査ではやはり異常はなく、尿比重は1.019だった。

### 考察

ミニーは甲状腺機能亢進症の臨床症状を呈しており、総T4濃度に基づき甲状腺機能亢進症と診断された。甲状腺機能亢進症の治療開始前のクレアチニンは、正常範囲内で、尿検査でも特に異常は確認されなかった。しかし、SDMAは軽度上昇しており、尿比重は1.035未満で、早期CKDの可能性を示していた。ただし、治療前の数値がどのようなものであっても、甲状腺機能亢進症の治療中は腎機能のモニタリングを注意深く行う必要があるため、チアマゾール治療の開始後4週目に一般血液検査と尿検査を再度実施した。これらの検査により、ミニーの甲状腺機能亢進症はコントロールできており、血清クレアチニンも基準範囲内であることがわかったが、SDMAは上昇したままであることが確認できた。

甲状腺機能亢進症のコントロール後も、SDMAの上昇が持続するか確認するため、生化学検査による腎機能の再検査を2週間後に実施した。2週間経過してもSDMAが2回続けて上昇していたため、早期CKDと診断し、IRISステージ1に分類した。尿比重も継続して1.035未満であったことから、この診断を裏付けている。尿の再検査及び腎臓の画像診断を含む精密検査により、原因の腎疾患の確認を行うことが推奨される。

ミニーがステージ1のCKDと診断されたことから、獣医師がCKDの進行のモニタリングを行い、CKD診断から8週間後に腎機能の再検査を行ったところ、高窒素血症が確認され、尿比重は1.019だった。ステージ2のCKDと診断し、IRISガイドラインに従って適切な治療を開始した。



図6 初診時のミニー。BCS 3/9、被毛粗剛。



図7 チアマゾールで甲状腺機能亢進症の治療開始後、経過観察のため来院したミニー。BCS 5/9で、滑らかな被毛に戻った。

### シグナルメント

ノルウェー・ジャン・フォレスト・キャット・去勢雄・12歳のジェレミー (図8)

### 病歴

子猫の頃から同じ飼い主の元で飼育され、ワクチンもすべて接種。ワクチンの追加接種のため来院。飼い主によると特に問題はなし。

### 臨床症状

身体検査正常。ドップラー血圧計で収縮期血圧130 mmHg。

図8 初診時のジェレミー。



© Royal Veterinary College

### 初期診断

高齢猫の診療ガイドラインに従い、年1回の血液学的検査及び生化学検査 (T4含む) を実施。生化学検査にてクレアチニン135  $\mu\text{mol/L}$ 、尿素8 mmol/L、SDMA 18  $\mu\text{g/dL}$  (正常範囲をボックス3に示す)。血液学的検査では異常なし。尿検査でもやはり異常はなく、尿比重は1.040。SDMAが基準範囲より高かったため、生化学検査項目の再検査が必要と考えられた。

### フォローアップ診断

ジェレミーは4週間後に腎機能の再検査のため再来院したが、尿検査は行われなかった。生化学検査にてクレアチニン130  $\mu\text{mol/L}$ 、尿素8.7 mmol/L、SDMA 13  $\mu\text{g/dL}$ 。今回はSDMAが高くなかったため、今後の対策は必要なしとした。

### 考察

高窒素血症が認められない猫でSDMAが1回だけ高値を示しても、診断にはならない。フォローアップ検査で、継続してSDMAの高値が確認されて初めて早期CKDと診断できる。本症例では、尿比重も1.040で、早期CKDの徴候がない。尿比重が1.035未満になると尿濃縮能の低下が考慮されるが、1回のスポット検査では、他の指標と合わせて検討を行わない限り、腎機能低下に対する特異性は低い。しかし、尿比重が1.035より高い場合は、尿濃縮能が十分であると判断できることから、1回のスポット検査でも早期CKDの可能性は低いと診断することができる。本症例の場合、再検査後の対策は特に必要なく、次回のワクチン接種時に年1回の定期検査を行うことが推奨される。

## 診断検査

いずれの検査項目も単独では特異性と感度が100%になることはないため、猫のCKDの早期診断では、1種類の検査項目を分離して検討するのではなく、血漿中又は血清中のクレアチニンとSDMAの濃度に尿検査を組み合わせる必要がある。クレアチニンの経時的な上昇、基準範囲より高いSDMA、尿比重の低下及び蛋白尿陽性のすべてが診断に役立ち、IRISガイドラインに従って評価を行うべき項目である。触診や血液検査、尿検査で異常が認められた場合は、腎臓の画像検査も行うこと

が推奨される。早期CKDの診断実例として2通りの臨床シナリオをボックス1及びボックス2に示した。

## 診断後に行うべきこと: 早期CKDにおける治療介入

IRISガイドラインでは、ステージ2のCKDから腎療法食を取り入れることを推奨しており<sup>2</sup>、高窒素血症が認められるCKDの猫においてリン及びタンパク質を制限した食事の給与が生存期間を改善し、疾患の進行を遅らせることが示されている(26)。同様の食事が早期又はステージ1のCKDにも役立つかどうかは、現在のところあまり研究が進んでいない。IRISステージ1のCKDの高齢猫を対象にした食事療法試験において、機能性脂質、抗酸化成分及び高品質タンパク質を配合した試験食を給与したところ、通常食(飼い主が選択)と比べてSDMA、クレアチニンを含む腎機能マーカーに、さまざまな組み合わせで有意な低下が認められたと報告され

### ボックス3 猫における生化学検査の基準範囲\*

検査項目	基準範囲
チロキシン(T4)	10~55 nmol/L
クレアチニン	80~203 $\mu\text{mol/L}$
尿素	2.5~9.9 mmol/L
SDMA	1~14 $\mu\text{g/dL}$

\*基準範囲は検査機関によって異なる。

<sup>2</sup> www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\_CAT\_Treatment\_Recommendations\_2019

ている(27)。この研究の著者らは、試験食の効果による二次的な腎機能の改善は、血中SDMA濃度の安定性又は低下を説明できるものと推測している。しかし、この推測を検証し、血清SDMAが安定しているのに血清クレアチニン濃度が変化したこと、またはその逆の現象が認められたことの意義を確認するためのクリアランスの測定は行われていない。また、クレアチニンとSDMAはCKDの早期診断に役立つが、いずれもGFRの代用マーカーでしかなく、動物の代謝状態に関する情報を得ることはできないことにも注意する必要がある。

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder: CKD-MBD)では、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)、線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor-23: FGF23)、25-ジヒドロキシビタミンD、血清カルシウム及びリン濃度の異常により、腎性骨異栄養症及び血管・軟部組織の石灰化を来すが、これは猫でも認められている。クレアチニン及びSDMAのいずれでも単独では、CKD-MBDの状態を知ることはできず、ステージ1のCKDでこのようなリン恒常性の異常が生じているかどうか、どの猫で食事療法を介した治

療介入が必要となるか決めるための骨ミネラル異常のマーカー(FGF23等)を測定することの意義についてはさらなる研究が必要である。現時点では、FGF23測定を提供している検査機関はない。

## 結論

猫における慢性腎臓病の有病率は高く、高齢猫の一大死亡原因となっている。CKDの早期診断は、進行を注意深くモニタリングし、適時適切な治療介入を可能にするという明らかな利点がある。血清クレアチニン濃度は、現在でも臨床診療において最も広く使われている腎機能検査法だが、近年開発されたSDMA検査は、クレアチニンが基準範囲上限を超えるようになる数ヶ月以上前の早期にCKDを検出できる可能性がある。ただし、どのような検査であっても特異性と感度が100%になることはないため、正確な早期診断には、1種類の検査項目を単独で検討するのではなく、血漿中又は血清中のクレアチニン及びSDMA濃度と尿検査を組み合わせる必要がある。



## REFERENCES

1. Lulich JP, O'Brien TD, Osborne CA, et al. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Comp Cont Educ Pract Vet (USA)* 1992;14(2):127-153.
2. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, et al. Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England. *J Feline Med Surg* 2014;17(2):125-133.
3. DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, et al. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190:1196-1202.
4. Brown C, Elliott J, Schmiedt C, et al. Chronic kidney disease in aged cats. *Vet Pathol* 2016;53(2):309-326.
5. DiBartola SP, Buffington CA, Chew DJ, et al. Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *J Vet Med Assoc* 1993;202(5):744-751.
6. Hsu RK, Hsu C-Y. The role of acute kidney injury in chronic kidney disease. *Sem Nephrol* 2016;36(4):283-292.
7. Schmiedt CW, Brainard BG, Hinson W et al. Unilateral renal ischaemia as a model of acute kidney injury and renal fibrosis in cats. *Vet Pathol* 2016;53(1):87-101.
8. Marino, CL, Lascelles BD, Vaden SL, et al. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Vet Med Surg* 2014;16(6):465-472.
9. Finch NC, Syme HM, Elliot J. Risk factors for development of chronic kidney disease in cats. *J Vet Intern Med* 2016;30(2):602-610.
10. Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ. Relationship between hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis and nephritis in cats. *J Vet Med Assoc* 1996;209(6):1114-1116.
11. Alexander J, Stockan J, Atwal J, et al. Effects of the long-term feeding of diets enriched with inorganic phosphorus on the adult feline kidney and phosphorus metabolism. *Br J Nutr* 2019;121(3):249-269.
12. Braun J, Lefebvre H, Watson A. Creatinine in the dog: a review. *Vet Clin Pathol* 2003;32(4):162-179.
13. Gunn-Moore DA, Dodkin SJ, Sparkes AH. An unexpectedly high prevalence of azotaemia in Birman cats. *J Vet Med Surg* 2002;4:165-166.
14. Jepson RE, Syme HM, Vallance C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, L-arginine, and nitrate concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. *J Vet Intern Med* 2008;22(2):317-324.
15. Prusevich P, Patch D, Obare E, et al. Validation of a novel high throughput immunoassay for the quantitation of symmetric dimethylarginine (SDMA). *Am Assoc Clin Chem abstract B-048; Clin Chem* 2015;16:135.
16. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2014;28(6):1676-1683.
17. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium chain triglycerides. *Vet J* 2014;202(3):588-596.
18. IDEXX. [2017]. SDMA for Puppies and Kittens. [Online]. Available at: <https://www.idexx.co.uk/en-gb/veterinary/reference-laboratories/sdma/sdma773-puppies-and-kittens/> [Accessed November 2, 2019]
19. Savarese A, Probo M, Locatelli C, et al. Reliability of symmetric dimethylarginine in dogs with myxomatous mitral valve disease as a kidney biomarker. *Open Vet J* 2018;8(3):318-324.
20. Langhorn R, Kieler IN, Koch J, et al. Symmetric dimethylarginine in cats with hypertrophic cardiomyopathy and diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2017;32:57-63.
21. Abrams-Ogg A, Rutland B, Phillippe L, et al. Lymphoma and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs: a preliminary study. In: *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine*, June 8-9 2017, Maryland, USA;1225-1361.
22. Peterson ME, Varela FV, Rishniw M, et al. Evaluation of serum symmetric dimethylarginine concentration as a marker for masked chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2018;32:295-304.
23. Maeda H, Sogawa K, Sakaguchi K, et al. Urinary albumin and transferrin as early diagnostic markers of chronic kidney disease. *J Vet Med Sci* 2015;77(8):937-943.
24. Jepson RE, Coulton GR, Cowan ML. Evaluation of mass spectrometry of urinary proteins and peptides as biomarkers for cats at risk of developing azotaemia. *Am J Vet Res* 2013;74(2):333-342.
25. Bradley R, Tagkopoulos I, Kim M, et al. Predicting early risk of chronic kidney disease in cats using routine clinical longitudinal laboratory tests and machine learning. *J Vet Intern Med* 2019;33(6):2644-2656.
26. Elliott J, Rawlings J, Markwell P, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41(6):235-242.
27. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M, et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One* 11(4);2016:e0153654.

# 上部尿路結石症



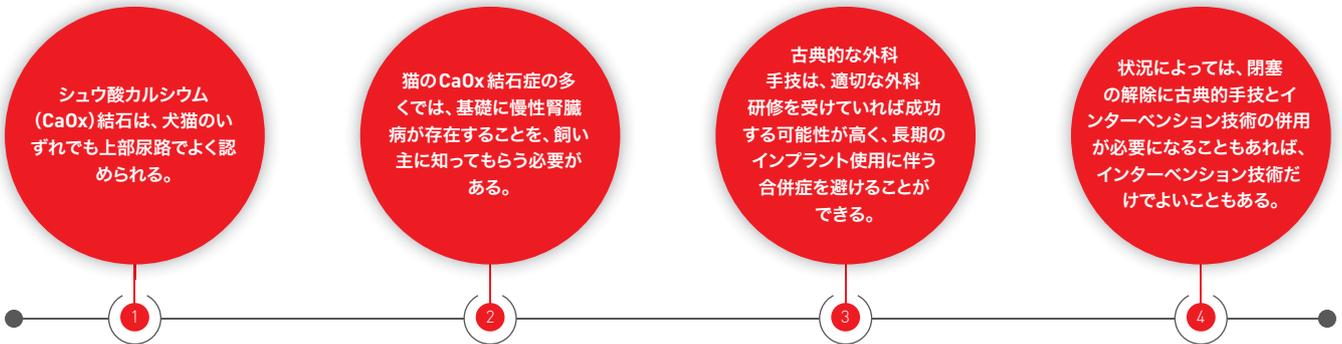
## Lillian R. Aronson,

VMD, Dip. ACVS, School of Veterinary Medicine,  
University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

ペンシルベニア大学にて獣医学位を取得し、インターン修了後、カリフォルニア大学デービス校の小動物外科レジデント課程に進む。その後、ペンシルベニア大学の教員陣に加わり、腎移植プログラムを始動。現在は同校の外科学教授である。関心分野はあらゆる種類の軟部組織外科だが、特に微小血管手術及び複雑な尿路系の手術を得意とし、尿路結石症の治療にも取り組む。

小動物の腎臓及び尿管の手術は、もっとも経験豊かな外科医でも難しいことがある。上部尿路閉塞の治療において現在利用可能な最善の選択肢についてLilly Aronsonが概説する。

## キーポイント



## イントロダクション

上部尿路の外科的介入のもっとも一般的な適応症は、部分的又は完全な尿路閉塞を来した尿路結石症である。猫では、90%を超える上部尿路結石がシュウ酸カルシウム (calcium oxalate: CaOx) だが、ストルバイト等の他の種類の結石が認められることや、乾燥血が固結して結石を生じることもある(1,2)。犬では、CaOxとストルバイトが同程度の頻度で認められることが多く、上部尿路におけるストルバイト結石の発生率は20~60%と報告されている(3)。閉塞を起こしていない特定の種類の結石に対しては(主にストルバイト、場合によってはシステンやプリン結石)、内科的溶解による侵襲性の低い治療が推奨されるが、CaOx結石は内科治療では溶解せず、

閉塞の解除やさらなる腎臓損傷の予防を目的に外科的介入が必要になることが多い。

犬猫の腎臓及び尿管の手術は、もっとも経験豊かな外科医でも難しいことがあるが、これは単に尿管が細いため、特に猫の場合がそうである。短期的及び長期的な合併症の予防には、極めてきめ細かい外科技術と適切な拡大装置が欠かせない。外科治療を選択するか否かは、患者の臨床状態によって判断することが多いが、患者の状態もまた結石の数と位置、疾患が片側性か両側性か、腎結石の併発の有無、基礎に腎臓の感染や機能不全が存在するか等によって左右される。また、閉塞が生じてからの時間が腎機能の回復に影響しやすいが、残念ながら、特に片側性に閉塞が生じたような場合、こ

の情報が不明なことが多い。結石の種類及び尿路中の位置に応じて、内科治療、インターベンション、外科治療を組み合わせる治療が行われる。

## ●●○ 診断

### 病歴及び臨床検査

臨床獣医師がそれぞれの症例に最適な治療アプローチを選択するにあたっては、病歴(臨床症状の発現及び進行を含む)と身体検査所見はもちろんのこと、生化学検査や画像検査も役に立つ。患者の多くは高齢で、併発症を有していることもあるため、徹底的な検査を行うことが非常に重要である。非閉塞性の腎結石症は症状がないことが多い。猫の尿管結石症は無症状の場合も、元気がない、沈うつ、体重低下、発熱、食欲廃絶、嘔吐、多飲、多尿等の非特異的な症状を示す場合もある。尿毒症性口腔潰瘍が確認されることもあり、血尿は認められる場合と認められない場合がある。犬は閉塞に伴い腎盂腎炎が認められることがよくあり、排尿障害の症状(例:頻尿、排尿困難、血尿、多尿及び尿失禁)や全身症状を示すことが多い。腹部触診により、疼痛や腹部緊張、腎肥大が確認できることがある。眼底検査により、網膜剥離や出血等の高血圧の徴候がないか確認する必要がある。

### 生化学検査

尿管結石症の猫では、片側性の閉塞でも高窒素血症が認められることが多く、多くはすでに慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)に罹患していることが研究によって確認されている(2,4,5)。これらに加えて、猫では、小さく、わずかに機能を保った、非閉塞性の腎臓が片側に、閉塞して肥大化し、水腎症を来した腎臓が対側に確認されることもよくある(大腎小腎症候群:Big Kidney Little Kidney(BKLLK) syndrome)(6)。貧血もよくあり、慢性化していることを示している可能性がある。尿管炎を起こしている場合や、閉塞性尿路結石症に伴う腎盂腎炎が診断される場合には、白血球数の上昇が認められることがある。

ルーティンな尿検査を、尿培養及び尿沈渣を含めて行う必要がある。尿pHは、CaOx結石とストルバイト結石の鑑別に役立ったり、術後の内科的管理のガイドになることがある。犬では、尿路感染症の既往がある場合又は尿沈渣で細菌尿や膿尿、血尿が確認された場合に、ストルバイト結石症を疑う。犬ではブドウ球菌、クレブシエラ菌、プロテウス菌等のウレアーゼ産生菌が検出されることが多い。尿路感染症は、初診時の猫の最大32%で

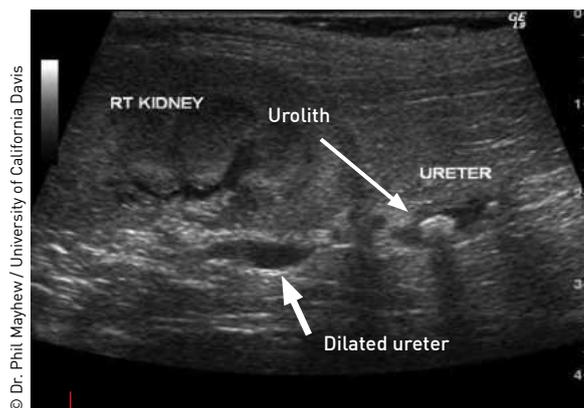


図1 発症時期不明の片側性の尿管閉塞を呈した猫の超音波画像。近位尿管に不完全閉塞を起こしている結石が確認される。閉塞部より遠位に拡張が認められる。結石より近位の尿管が拡張しているが、閉塞部位までは到達しておらず、腎盂拡張はごくわずかであることに注目。このような所見は珍しいが、閉塞が亜急性に生じた場合に認められることがある。

確認されることが報告されており、もっとも多く分離されている菌は大腸菌である(4,7)。

### 画像診断

結石は単純X線撮影によって確認できることが多いが、小結石や放射線透過性結石、椎体又は腸内容物と重なって見える結石は、見逃されることがある。猫の尿管結石の検出における一般レントゲン検査の感度は、81%程度である(7)。撮影時に圧迫パドル(木ペラ等)を用いて、尿管を他の臓器から分離させると尿管結石の確認に役立つことがある。

超音波検査は、尿管閉塞が疑われる全症例で実施すべきであり、場合によっては感度と特異性に優れる(8)。水腎症や水尿管の重症度の情報も得られ、腎実質及び後腹膜腔の検査により、腎周囲の炎症や液体貯留も確認できる。腎盂拡張は、CKD、腎盂腎炎、利尿、異所性尿管等の、他の状況でも認められることに注意すべきであり、閉塞が亜急性に生じた場合は腎盂拡張や尿管拡張はわずかしが認められないことがある。閉塞で一貫して認められる所見は、犬猫のいずれでも腎盂サイズが13 mmより大きいこと、猫で尿管の直径が6 mmより大きいことである(9)。一部の症例では、尿管拡張が閉塞のレベルまで達していないこともある(図1)。超音波検査は、拡張の悪化のモニタリングと、外科的介入の必要性の判断にも有用である。

一部の症例では、乾燥固結した血液を成分とする結石、尿管炎、尿管狭窄等、放射線透過性及び非透過性の原因による閉塞の確認に役立つ順行性腎盂造影法が推奨

される場合がある。この撮影法は、超音波ガイド下又は透視下で行うことができる。同時に腎盂から尿を採取し、尿検査及び尿培養を行う。

上部尿路閉塞ではCTやMRIが用いられることはあまりない。

## 腎結石症

腎結石の発見が偶発的だった場合、治療介入せずに経過観察を行うことが一般的に推奨される。シグナルメント、尿検査結果及びレントゲン画像から結石の成分が予測でき、内科的溶解が可能な場合は、これを行い、予防対策も可能な限り取り入れる。軽度から中程度のCKDを併発した猫を対象にした研究によると、腎結石は疾患の進行や死亡率の上昇とは関係しないため、外科的な結石除去は必ずしも必要ではないことが示されている(10)。除去術を検討するのは、進行性の腎障害や難治性の腎盂腎炎、尿路閉塞、慢性的な疼痛、血尿を生じた場合である。

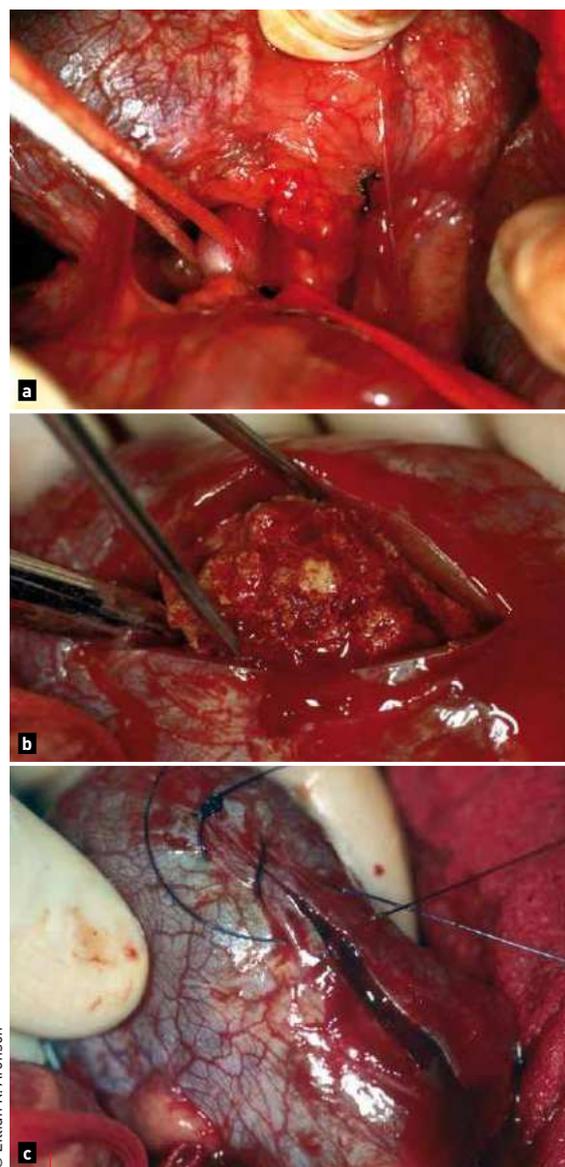
人の腎結石症では、低侵襲性手技として、体外衝撃波結石破碎術(extracorporeal shockwave lithotripsy: ESWL)や経皮的腎結石除去術が用いられている。これらの手技は犬で成功しているが、専門病院でしか実施できないことが多く、ESWLは猫の腎結石には有効な治療法ではない。低侵襲性処置に必要な装置がない場合は、問題を起こしている腎結石を外科的に除去することが推奨されるが、これには次の2通りの方法がある。

### 腎切開

腎臓を後腹膜腔から部分的に遊離し、腎動脈及び腎静脈を分離して一時閉塞を行う(図2a)。腎臓の凸縁正中にそって縦方向に切開を入れ(図2b)、実質を切開する。腎盂及び集合管から結石を除去し、滅菌生理食塩水でフラッシュする。結石が小さい場合は、小切開を入れ、除去鉗子を腎盂に差し込むだけで除去できることがある。「二分割」した腎臓を合わせ、被膜をモノフィラメント吸収糸で単純連続縫合して閉じる。血管閉塞を解除し、1つに合わせた腎臓をしっかりと保持したまま5分間待つ(図2c)。

### 腎盂切石術

腎盂切石術は、犬猫で行われることはまれだが、腎盂拡張を伴う小さな結石の除去に用いられることがある。腎臓を後腹膜から遊離し、内側方向に折り曲げ(腎血管の



© Lillian R. Aronson

図2 (a)腎切開:腎動脈及び腎静脈を分離し、臍帯テープを用いたルンメル止血帯の設置により一時閉塞を行う。(b)腎臓の凸縁正中にそって縦方向にメスで切開を入れ、結石を除去する。(c)「二分割」した腎臓を合わせ、腎被膜をモノフィラメント吸収糸で単純連続縫合して閉じる。

閉塞は必要ない)、近位尿管及び腎盂に切開を入れる。結石を除去し、縫合糸を尿管から遠位の膀胱に向けて通し、疎通性を確認してから、近位尿管及び腎盂を標準的な縫合法で閉じる。

## 尿管結石

人の尿管は、腸骨動静脈と交差する腎盂尿管移行部(ureteropelvic junction: UPJ)及び膀胱壁を通過して尿管口に開口する尿管膀胱移行部(ureterovesicular

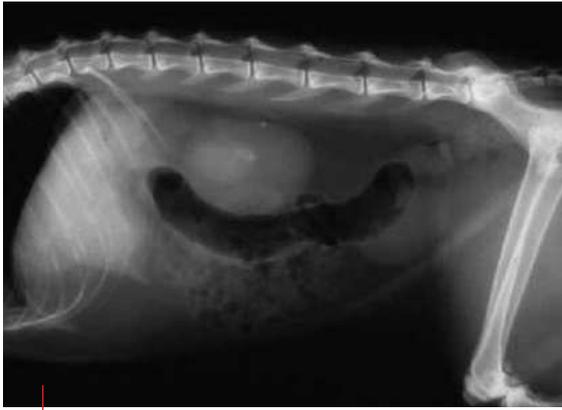


図3 大腎小腎(BKLL)症候群の猫のX線画像。閉塞のない小さい右腎と、腎結石が確認される腫大した左腎に注目。L4椎骨下に確認される近位尿管結石はおそらく閉塞を起こしている。

junction:UVJ)を含む3ヶ所の解剖学的位置で細くなっており、結石が詰まりやすいことが報告されている(11)。男性では女性と比べてUVJに結石が詰まりやすい。猫の尿管結石の位置をレントゲン画像で検討した研究では、近位尿管がもっとも閉塞しやすい部位で、結石がもっとも確認されやすい部位はL4椎骨下(UPJに相当)だった(図3)。人と同じように、結石がUVJで確認されるのは雄の方が多く、結石が大きいほど近位に位置していた(12)。

診察時に患者が安定している場合は、内科的管理(静脈点滴のみ又はマンニトールによる利尿を併用)を24～48時間試み、膀胱への自然排石が起こるか確認する。平滑筋弛緩薬(例:プラゾシン等)、三環系抗うつ薬アミトリプチリン及び他の $\alpha$ 遮断薬(例:タムスロシン)による尿管の弛緩及び排石効果が逸話的に報告されているが(13)、積極的な内科治療は、体液過剰、電解質異常、腎結石の尿管への移行、部分閉塞を起こしていた尿管



「尿路結石により外科的介入が必要となった場合、どの手技を選択するかは、患者の臨床症状、画像検査所見及び術中の所見によって決めるべきである。」

Lillian R. Aronson

結石の移動による完全閉塞等の合併症も起こす可能性があることに注意する。筆者の経験では、内科的治療による自然排石はまれで、初診時に遠位尿管閉塞を呈していた患者でしか確認されていない(6,7)。尿管閉塞の犬では尿路感染症の発生率が50%を超えるため、広域スペクトル抗生物質の投与も適応となる(14)。

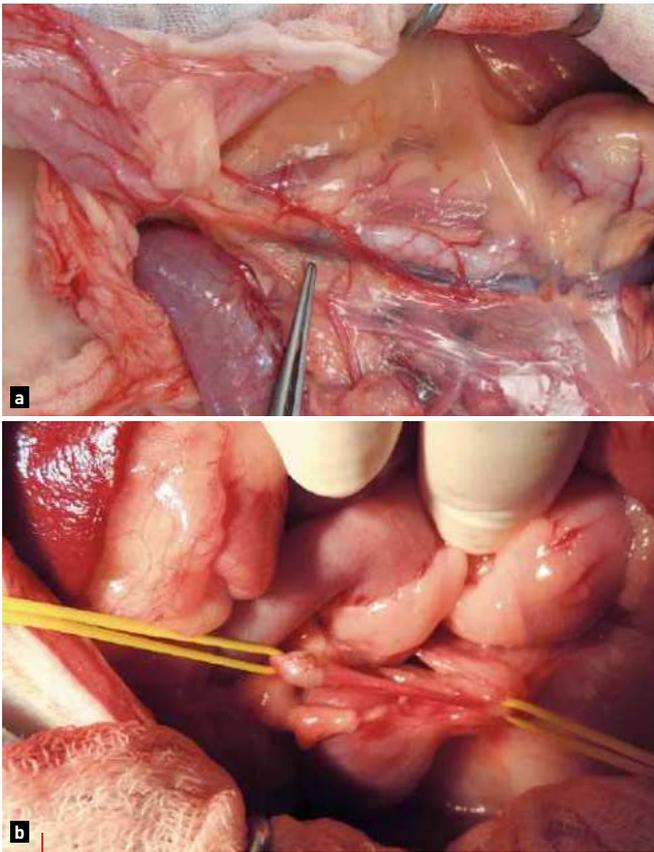
外科的介入が必要な場合、どの手技(古典法、ステント留置術、皮下尿管バイパス(subcutaneous ureteral bypass:SUB))を選択するかは臨床症状、画像検査所見及び術中の所見によって決めるべきである。特定の症例で、複数の手技を組み合わせるのが適切なこともあるが、設備の有無や費用が大きな要因となる。手術用顕微鏡による強拡大(8～10倍)が必要となることが多いが、大型犬では手術用ルーペ(2.5～4.5倍)で十分なこともある。尿管ステントの留置にも、Cアーム透視装置を含む、さまざまな専門装置が必要である。雄猫に行うことはできない膀胱鏡下ステント留置には、硬性内視鏡又は軟性尿管鏡が必要になることもある。人の尿管ステント留置術は、多くの犬に応用可能だが、猫には特殊な市販ステントが必要になる。

## 尿管切開及び尿管膀胱吻合術

筆者は、長期のインプラント留置に伴うことの多い合併症を回避するため、尿管切開、尿管再吻合等の古典的な外科手技を結石の除去に好んで用いている(15)。

尿管切開は、近位尿管に1～2個の結石がある患者に適している。結石の位置が確認できたら(図4a)、シラスティック(シリコン)ゴムを用いて、その部位の尿管を近位及び遠位方向に分離する(図4b)。これにより術野に流入する尿量を減らし、尿管内の結石が腎臓に自然逆流するのを防ぐことができる。閉塞部位より近位の尿管が拡張している場合は、この部位で縦方向に切開を入れ、切開部位からそっと結石を取り出す(図5)。同じ切開部位から複数の結石を取り出せることもある。しかし、大抵は結石が尿管壁に埋め込まれているため、結石のすぐ上から切開を行う必要がある。尿管を扱う際には、血液供給を妨げたり、尿管をうっかり傷つけないよう注意する。結石が除去できたら、近位のシラスティックゴムを一時的に緩め、腎臓からの尿の流れを確認し、尿管切開部位から遠位方向に向かって縫合し、遠位尿管の疎通性を確認する。尿管切開部位の縫合は常法で行うが、縫合糸が新たな結石の形成の核にならないよう、吸収糸を用いるのが好ましい。

中央部から遠位の尿管に結石が詰まっている場合、尿管切開により除去するか、もっとも近位にある結石の近傍で尿管を切断し、尿管遠位部を切除して、膀胱内再



© Lillian R. Aronson

**図4** (a)尿管中央部で完全閉塞を起こしている結石(鉗子の頭側)。閉塞部より近位の尿管が肥厚し(慢性尿管炎)、閉塞部より遠位の尿管は正常であることに注目。(b)シラスティックゴムを用いて閉塞部の尿管を近位及び遠位方向に分離してから、尿管を切開する。



© Sandrine Fontègne

**図5** (a)結石は尿管壁に埋まっていることが多く、結石のすぐ上で尿管切開を行って除去する必要がある。(b)結石を除去したら、常法で尿管切開部位の縫合を行う。(c)閉塞部位の近位で尿管が拡張している場合は、拡張部位で縦方向に切開を入れ、切開部位からそっと結石を取り出す。

建法又は膀胱外再建法により尿管を膀胱に再接続する(尿管膀胱新吻合術)(**図6**)。全詳細については、専門書を参考にしてほしい。まれではあるが、以下の専門技術を1つ以上用いると、尿管の近位1/3程度しか吻合できる部分がなくても、術後の組織緊張を防止しながら尿管膀胱新吻合術を行うことができる(**図7**)(15)。

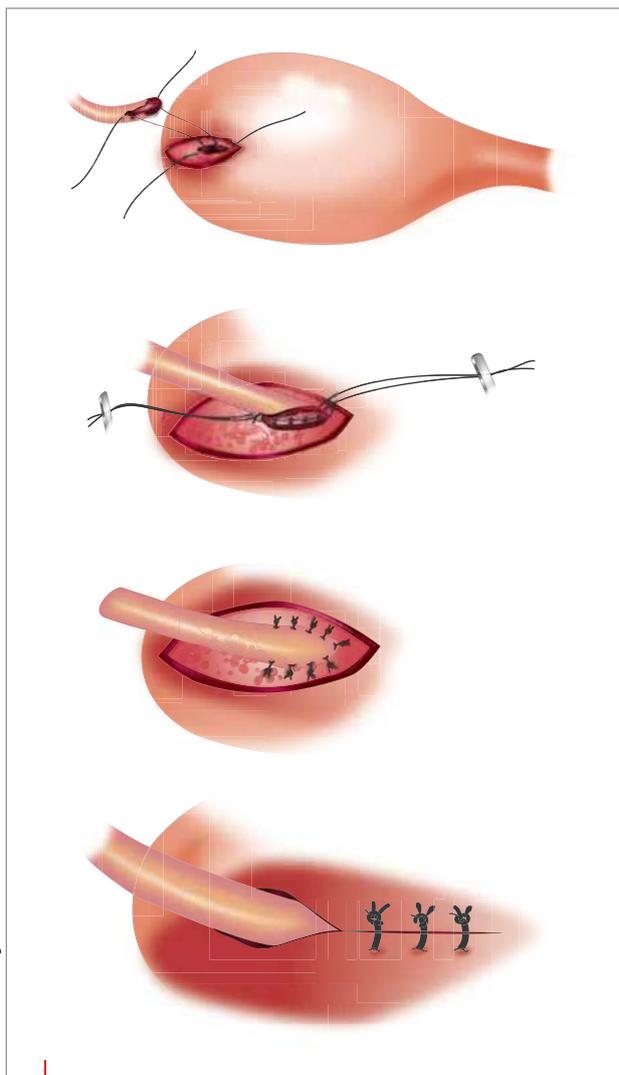
- 腎臓下方移動術: 腎臓を後腹膜腔から遊離し、尾側方向に移動させて腎被膜を体壁に固定する。
- 膀胱固定術: 膀胱を頭側方向に移動して体壁又は腰筋の腱に固定する(腰筋ヒッチ法)。
- 腎膀胱固定術: 腎臓の尾極と膀胱尖の間を縫合する。

### 尿管ステント留置術

人の尿管結石症では、尿管拡張を解消するまで腎臓からの流れを維持するための短期的措置として、尿管鏡術及びESWLとともに尿管ステントが用いられることが

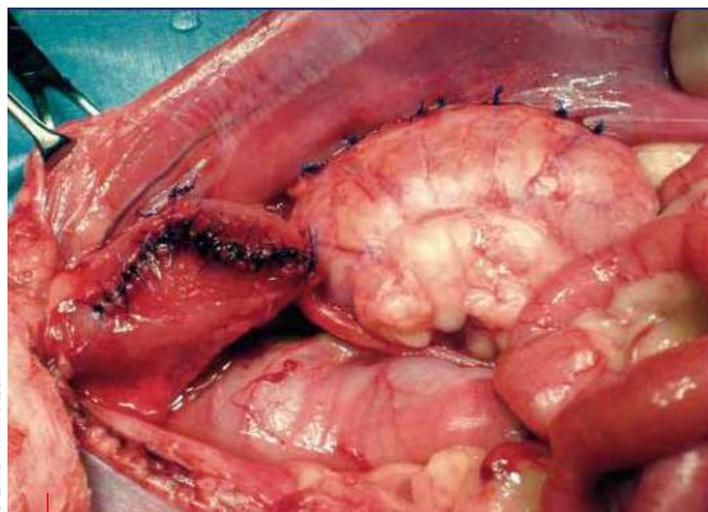
多い。術後数日でステントを除去することが多いが、長期にわたって留置することも可能である。長期留置が必要な場合は、数ヶ月ごとに交換して合併症を防ぐ。犬や猫では、一時的及び長期的な尿管ステント留置が報告されている(4,16-20)。犬では尿管鏡を用いて留置することが多いが、尿管が細い猫では、大多数でステント留置に開腹が必要になる。

尿管切開後、切開部の癒合に関して心配される場合は、癒合するまで一時的にステントを留置して尿路変向を行う。この方法は、閉塞を起こしていた結石が膿腎症を伴う場合にも役立ち、術後も排膿できるようステントにより尿路変向を行う。これらの症例では、約1ヶ月後にステントを抜去する。ステントと尿管切開を併用する場合、ステントを先に留置することで切開部の閉鎖が促進されることを覚えておくとよい。尿管ステント留置は、腎結石の有無を問わず、複数の尿管結石(片側性又は両側性)が確認された患者にも用いられている(**図8**)。このような状況では、ステントの交換を数ヶ月ごとに行うが、永久抜去が可能になることはほとんどない。



© Sandrine Fontégne

**図6** 膀胱外再建術による尿管の再吻合。膀胱腹側面の漿膜筋層に1 cmの切開を行い、切開部から粘膜を隆起させる。切開した漿膜筋層の尾側部の粘膜に小切開(3~4 mm)を入れ、尿管粘膜を膀胱粘膜に縫合する。単純結節縫合により尿管を挟んで漿膜筋層を閉じる。



© Lillian R. Aronson

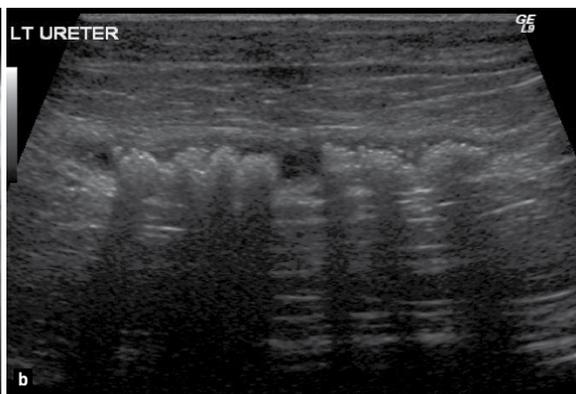
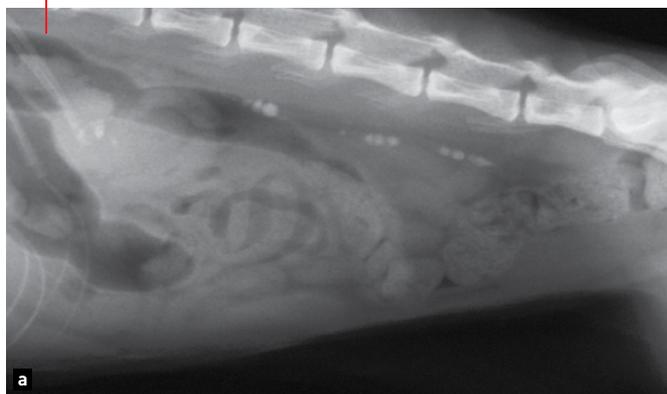
**図7** 尿管切除及び再吻合後、緊張を緩和するために腎臓後方移動術、膀胱固定術及び腎膀胱固定術を施した犬。膀胱切開も行った。膀胱尖と腎臓の尾極の近さに注目。

尿管ステントの留置は、順行性にも逆行性にも行うことが可能だが、尿路結石症の犬では、膀胱鏡を用いて逆行性に行うことが多く(16,17)、猫では外科的に順行性に留置することが好ましい。いずれの方法でも、ガイドワイヤーを挿入する前に、尿管の蛇行を修正してまっすぐにするために、尿管の外科的切離と用手操作が必要かもしれない。ワイヤーとステントの挿入を促進するために尿管切開が必要になる場合もある。いずれも透視装置と高度な外科技術が必要である。

古典的な外科手術後に生じる可能性のある合併症に、尿の漏洩及び閉塞が挙げられるが、比較的まれである。

ステント留置後の合併症は古典的な外科手術よりも多く見られ、尿の漏洩及び尿腹水、尿管閉塞の持続又は再発、無菌性膀胱炎、尿路感染症、ステントの移動等が挙げられる。腎結石と尿管結石が併発する患者では、

**図8 (a)** 7歳のヒマラヤンの腹部レントゲン画像。複数の尿管結石及び腎結石が両側に確認できる。**(b)** 同じ猫の左側尿管の超音波画像では、尿管全長にわたって複数の尿管結石が認められる。



© Lillian R. Aronson

閉塞を解除したばかりの尿管内に腎結石が移動する可能性がある(6)。さまざまな研究において、成功率及び長期成績の評価が行われており(16,18-21)、少なくとも1つの研究において、猫の術後死亡率は21%であることが報告されているが、死因は手術の合併症ではなくCKDの進行に関係していることが多い(22)。したがって、これらの手術を行う前に、飼い主と十分に話し合う必要がある。

## 皮下尿管バイパス(SUB)

SUBの初期の適応は、ステント留置に失敗した患者又はステント留置が禁忌である患者だったが、筆者の施設では、近位尿管の狭窄が疑われる患者に最もよく使用される。SUBシステムは、2本のロッキングループ・ピグテールカテーテル(1本は腎盂内に、もう1本は膀胱内に留置)とシャントポートで構成される(23)。留置には透視下ガイドを必要とし、腎臓用のカテーテルを正確に留置するには、腎盂の大きさが5 mm以上である必要がある。腎盂が狭い場合は、ループのロッキングなしでカテーテルを近位尿管に留置することができる。カテーテルを腎臓及び膀胱内にしっかりと固定し、尿の漏洩を防ぐために、シアノアクリレート接着剤が用いられる。アクセス用のポートは、細菌培養検査用の尿検体の採取に用いることができる。最初は手術の1ヶ月後に、その後は3ヶ月ごとにポートの洗浄を行い、疎通性の維持を行うことが推奨される。しかし、上述したように、体液過剰、排尿障害、持続的なクレアチニン濃度の高値、カテーテルの不具合(ねじれ、閉塞又は石灰化)、尿の漏洩、感染、食欲不振、再置換手術の必要性等の合併症を生じる可能性が高い(23,24)。

## 今後の展望

猫の近位尿管閉塞の治療を目的に、筆者の施設において近年開発された新たな技術について簡単に触れておきたい。本法は、周囲生体組織を利用して修復を行う管状化膀胱フラップの改良版で、将来的には長期のインプラント留置に伴う合併症を回避できる可能性を持つ(25)。

### 結論

犬猫の上部尿路手術は熟練した臨床医でも難しいことがある。どのような手技を選ぶとしても、それに伴う合併症の予防又は抑制には、症例ごとの丁寧な診断評価とフォローアップ、必要な機器設備の利用可能性及び適切な外科訓練が非常に重要である。

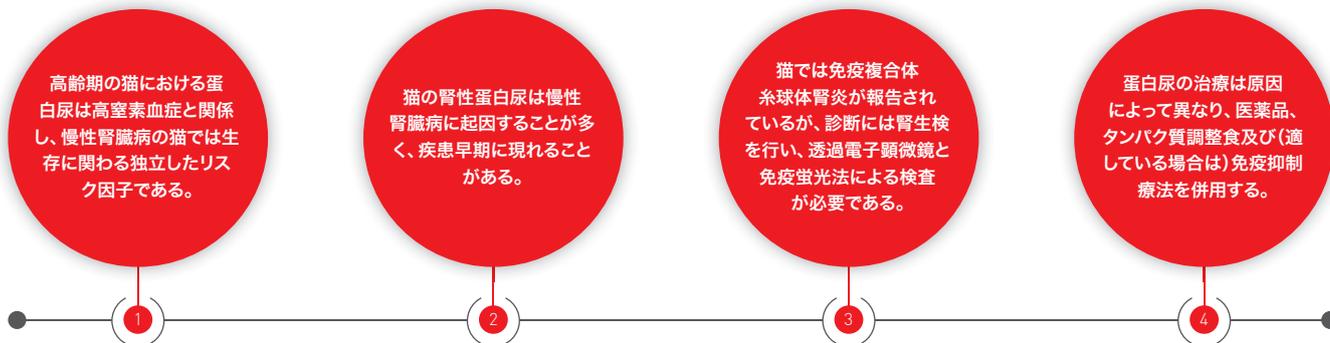
## REFERENCES

1. Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, et al. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:570-576.
2. Kyles AE, Hardie EM, Wooden BG, et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:932-936.
3. Low WW, Uhl JM, Kass PH, et al. Evaluation of trends in urolith composition and characteristics of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2010;236:193-200.
4. Wormser C, Clarke DL, Aronson LR. Outcomes of ureteral surgery and ureteral stenting in cats: 117 cases (2006-2014). *J Am Vet Med Assoc* 2016;248(5):518-525.
5. Cleroux A, Alexander K, Beauchamp G, et al. Evaluation for association between urolithiasis and chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2017;250:770-777.
6. Kyles AE, Stone EA, Gookin J, et al. Diagnosis and surgical management of obstructive ureteral calculi in cats: 11 cases (1993-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:1150-1156.
7. Kyles AE, Hardie EM, Wooden BG, et al. Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:937-944.
8. Wormser C, Reetz J, Clarke DL, Drobatz KJ, et al. Diagnostic utility of ultrasonography for detection of the cause and location of ureteral obstruction in cats: 71 cases (2010-2016). *J Am Vet Med Assoc* 2019;254:710-715.
9. D'Anjou MA, Bedard A, Dunn ME. Clinical significance of renal pelvic dilatation on ultrasound in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2011;52:88-94.
10. Ross SJ, Osborne CA, Lekcharoensuk C, et al. A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:1854-1859.
11. Moon YJ, Kim HW, Kim JB, et al. Distribution of ureteral stones and factors affecting their location and expulsion in patients with renal colic. *Korean J Urol* 2015;56:717-721.
12. Nessar V, Reetz J, Clarke DL, et al. Radiographic distribution of ureteral stones in 78 cats. *Vet Surg* 2018;47:895-901.
13. Clarke DL. Feline ureteral obstructions Part 1: medical management. *J Small Anim Pract* 2018;59:324-333.
14. Snyder DM, Steffey MA, Mehler SJ, et al. Diagnosis and surgical management of ureteral calculi in dogs: 16 cases (1990-2003). *New Z Vet J* 2004;53:19-25.
15. Mathews K. Ureters. In: Tobias KM, Johnston SA, eds. *Veterinary Surgery Small Animal*. 3rd ed. St. Louis, Elsevier Saunders 2012:1962-1977.
16. Berent AC, Weisse C, Bagley D. Ureteral stenting for benign feline ureteral obstructions: technical and clinical outcomes in 79 ureters (2006-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2014;244:559-576.
17. Pavia PR, Berent AC, Weisse CW, et al. Outcome of ureteral stent placement for treatment of benign ureteral obstruction in dogs: 44 cases (2010-2013). *J Am Vet Med Assoc* 2018;252:721-731.
18. Kulendra NJ, Syme H, Benigni L, et al. Feline double pigtail ureteral stents for management of ureteric obstruction: short- and long-term follow-up of 26 cats. *J Feline Med Surg* 2014;16:985-991.
19. Manassero M, Decambon A, Viateau, et al. Indwelling double pigtail ureteral stents combined or not with surgery for feline ureterolithiasis: complications and outcome in 15 cases. *J Feline Med Surg* 2014;16:623-630.
20. Nicoli S, Morello E, Martano M, et al. Double-J ureteral stenting in nine cats with ureteral obstruction. *Vet J* 2012;194:60-65.
21. Kuntz CA. Retrieval of ureteral calculus using a new method of endoscopic assistance in a cat. *Aust Vet J* 2005;83:480-482.
22. Roberts SF, Aronson LR, Brown DC. Postoperative mortality in cats after ureterolithotomy. *Vet Surg* 2011;40:438-443.
23. Berent A, Weisse CW, Bagley DH, et al. Use of a subcutaneous ureteral bypass device for treatment of benign ureteral obstruction in cats: 174 ureters in 134 cats (2009-2015). *J Am Vet Med Assoc* 2018;253:1309-1327.
24. Dero C, Rossetti D, Ragety G, et al. Comparison between double-pigtail ureteral stents and ureteral bypass devices for treatment of ureterolithiasis. *J Am Vet Med Assoc* 2017;251:429-437.
25. Aronson LR, Cleroux A, Wormser C. The use of a modified Boari Flap for the treatment of a proximal ureteral obstruction in a cat. *Vet Surg* 2018;47:578-585.

# 猫の腎性蛋白尿

蛋白尿は尿検査においてよく認められる臨床的に重要な所見だが、必ずしも臨床獣医師による一貫した方法で経過観察が行われていない。猫における蛋白尿の重要性と最善のアプローチ方法についてStacie Summersが解説する。

## キーポイント



## イントロダクション

猫の蛋白尿の原因には多因子が関与しており、腎前性、腎性又は腎後性の疾患が原因のこともあれば、腎臓の一過性の生理学的変化の結果として現れる(機能性蛋白尿)場合もある。高齢期の猫における蛋白尿は高窒素血症と関係し、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の猫では生存に関わる独立したリスク因子であるため(1,2)、獣医師及び飼い主の双方にとって懸念される事項である。持続性の腎性蛋白尿は、特に臨床的に重要であり、腎臓の尿管や糸球体、間質の病的状態に二次的に生じる、尿中の蛋白質量の異常と定義される。猫の蛋白尿は負の転帰との相関性が示されていることから、獣医師は戦略的な方法で診断と治療を行うことが重要である。本稿では、猫の腎性蛋白尿の原因に関する最新の知見を提供するとともに、臨床診断アプローチを概説し、現在用いることができる治療戦略について解説する。

## 蛋白尿の記録

持続性蛋白尿の確認は、異なる時点で採取した2本の尿検体を用いて行う。尿沈渣が陰性で、採尿時の患者の状態が安定していることも重要である。蛋白尿は、ときに低アルブミン血症の症状(末梢浮腫、体腔液貯留等)を伴うことがあり、このような状況では、直ちに検査と治療が必要になる場合がある。多くの場合は、尿試験紙又はスルホサリチル酸比濁法により蛋白尿が持続的に確認されたら、尿中総蛋白の定量的評価を行う尿蛋白

ノクレアチニン比(urine protein to creatinine ratio: UPC)により、蛋白尿の重症度の評価を行う。国際獣医腎臓病研究グループ(International Renal Interest Society: IRIS)のガイドラインでは、非蛋白尿(UPC 0.2未満)、境界的な蛋白尿(UPC 0.2~0.4)又は蛋白尿(UPC 0.4超)に分類されているが、やはり2回以上の尿検査に基づく判定が理想的とされる(3)。持続性の蛋白尿(UPC 0.4超)を示す猫は、必ず精密検査を行う。

## 蛋白尿の診断

蛋白尿の重症度の判定後、腎前性、腎後性及び機能性の各種原因について検討を行う(表1)。腎前性の蛋白尿は、体循環中の小分子蛋白質の量が増加し、糸球体に負荷をかけるとともに、腎尿管によって完全に再吸収されない場合に生じる。腎後性蛋白尿は、尿管、膀胱、尿道又は生殖管の組織バリア障害により、血漿蛋白質が尿中に漏出することによって生じる。機能性蛋白尿は、腎臓の生理学的変化によって生じ、もっとも多く報告されている原因は、疾患に二次的に起こる全身性高血圧又は高齢猫の特発性高血圧である(4)。

腎前性、腎後性及び機能性の蛋白尿の原因が除外されたら、病的な腎性蛋白尿を疑う。腎性蛋白尿は、尿管性又は糸球体性に分類されているが、両方が併発することもある。糸球体性蛋白尿は、猫の蛋白尿においてももっとも多く(5)、UPCが1.0を超える場合に疑われるが、UPCがこれより低くても糸球体性疾患を除外できるわけではない(6)。さらに糸球体性蛋白尿は、糸球体に



## Stacie C. Summers,

DVM, Dip. ACVIM (SAM), Carlson College of Veterinary Medicine, Oregon State University, OR, USA

2013年ワシントン州立大学卒業後、猫の感染症に関する研究フェローシップを修了。その後、コロラド州立大学の小動物内科レジデント課程修了。現在の研究分野は猫の慢性腎臓病で、糞便中マイクロバイーム及び腸管由来尿毒素の特性解析及び調節の研究に取り組む。現在、オレゴン州立大学の助教授である。

ける免疫複合体沈着の有無に従って、免疫複合体糸球体腎炎 (immune-complex glomerulonephritis : ICGN) 又は非免疫複合体糸球体腎炎 (非 ICGN) に分類される。腎生検により採取した組織を免疫蛍光法及び透過電子顕微鏡による検査に提出することで確認することができる。

非 ICGN の腎性蛋白尿でもっとも多い原因は CKD である。ゲル電気泳動解析により、CKD の猫では、糸球体性蛋白尿がもっとも多く、次に混合型と尿細管性蛋白尿が続くことが明らかになっている (7)。これらの所見は、CKD の猫の腎臓の組織病理学的検討により尿細管及び糸球体の双方において確認されている非特異的病変

と一致している (8)。重要なことは、尿細管性蛋白尿が、高窒素血症を発症していない CKD (IRIS ステージ 1) の猫で生じる可能性があることであり、本疾患の早期において尿細管が損傷を受けることと一致している。腎性蛋白尿の他の原因には、腎腫瘍、腎異形成、糸球体の硬化又は萎縮、低酸素障害、毒物摂取 (エチレングリコール、ユリ科植物等) 又は腎盂腎炎に続発する急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) 等が挙げられる。アミロイド症、多発性嚢胞腎等の遺伝性腎疾患についても、シグナルメント又は臨床症状から疑われる場合は、腎性蛋白尿の鑑別疾患に含めるべきである。

ICGN は、免疫介在性疾患において免疫複合体が腎臓の糸球体に沈着することで生じる。沈着部位はさまざまだが、糸球体基底膜 (膜性糸球体腎炎)、毛細血管壁の管腔面 (膜性増殖性糸球体腎炎) 及びメサンギウム (メサンギウム増殖性糸球体腎炎) で起こることがある (図 1)。ICGN の猫は、感染症 (特にレトロウイルス感染症) の検査を行う必要がある。近年の回顧的研究において、ICGN の猫では、非 ICGN の猫よりも UPC が高く (2 を超える)、年齢が若いことが示されている。加えて、UPC が 3.8 を超えると、猫の ICGN 診断において、感度 (91.9%) 及び特異性 (93.5%) とともに優れた指標となる (9)。CKD の猫と比べると、ICGN の猫は低アルブミン血症になりやすく、二次的に体腔液貯留や圧痕浮腫を生じやすい (5)。

表 1 に、猫の蛋白尿の検討において考慮すべき診断検査をまとめた。診断アプローチは、病歴、シグナルメント、身体検査所見及び臨床的な疑いによって異なる。特に、ICGN の診断では、腎生検を実施し、(常法による光学顕微鏡検査も含めて) 透過電子顕微鏡及び免疫蛍光法による組織検査を行う必要があり、急速に進行する蛋白尿や顕著な蛋白尿が認められる場合に考慮すべきである。コントロールできない高血圧、水腎症、貧血、血液凝固障害、嚢胞性腎疾患及びクレアチニンが 5 mg/dL (442 µmol/L) を超える CKD 末期では、腎生検は禁忌である。

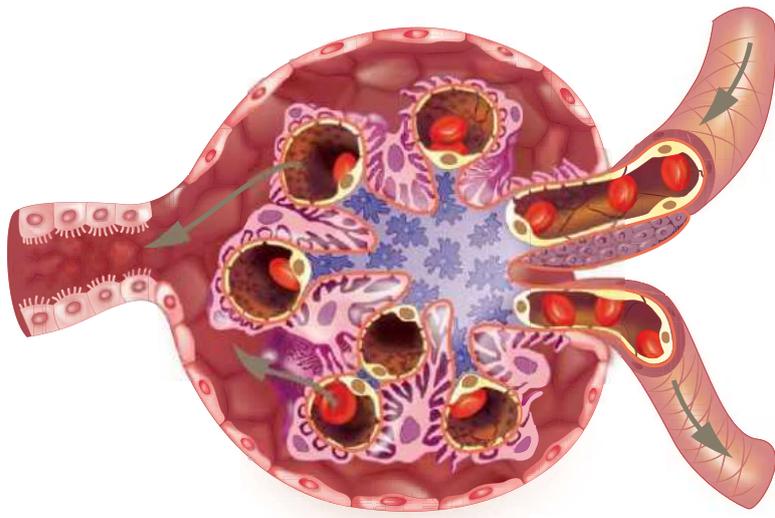
表 1 猫の蛋白尿の診断において検討すべき原因の分類及び検査方法

原因	診断検査
<b>腎前性蛋白尿</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ヘモグロビン尿</li> <li>ミオグロビン尿</li> <li>免疫グロブリン軽鎖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>全血球計算</li> <li>生化学検査</li> <li>尿沈渣上清の色の目視検査</li> <li>尿蛋白の電気泳動</li> </ul>
<b>機能性蛋白尿</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧</li> <li>発作</li> <li>発熱</li> <li>激しい運動</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>間接的血圧測定</li> <li>体温測定</li> </ul>
<b>腎性蛋白尿</b>	
<b>ICGN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>感染症 (FeLV・FIV・FIP)</li> <li>特発性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清クレアチニン及び対称性ジメチルアルギニン (SDMA) の両方又はいずれかと尿比重</li> <li>FeLV 及び FIV のスクリーニング検査</li> </ul>
<b>非 ICGN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性腎臓病 (IRIS ステージ 1~4)</li> <li>急性腎障害</li> <li>糸球体の硬化又は萎縮</li> <li>アミロイド症</li> <li>多発性嚢胞腎</li> <li>腎異形成</li> <li>腎臓のリンパ腫又は他の腫瘍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腹部超音波検査</li> <li>透過電子顕微鏡及び免疫蛍光法による腎臓の組織検査</li> </ul>
<b>腎後性蛋白尿</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>尿石症</li> <li>腫瘍</li> <li>無菌性膀胱炎</li> <li>尿路感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿検査</li> <li>尿培養</li> <li>腹部レントゲン及び超音波検査の両方又はいずれか</li> <li>尿石分析</li> </ul>

FeLV = 猫白血病ウイルス; FIV = 猫後天性免疫不全症候群ウイルス; FIP = 猫伝染性腹膜炎ウイルス; ICGN = 免疫複合体糸球体腎炎; IRIS = 国際獣医腎臓病研究グループ

## 治療

腎前性、腎後性及び機能性の蛋白尿については、原疾患の治療を行う。腎性蛋白尿では、レニン-アンジオテンシ



© Sandrine Fontègne

図1 正常な糸球体の模式図。糸球体基底膜はオレンジ色、毛細血管壁は黄色、メサンギウム細胞は青色で示した。

ンアルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system: RAAS) 阻害薬、食事療法及び(適切な場合は)免疫抑制剤を併用する。

## RAASの阻害

RAASホルモンは、体内の血管抵抗、血圧、体液及び電解質のバランスの調節を行っている(図2)。RAAS阻害薬として猫でもっともよく使用される薬物には、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬及びアンジオテンシン受容体拮抗薬(angiotensin receptor blocker: ARB)の2種類で、いずれもRAASを阻害して蛋白尿を改善するが、それぞれ特異的な作用機序を持つ。

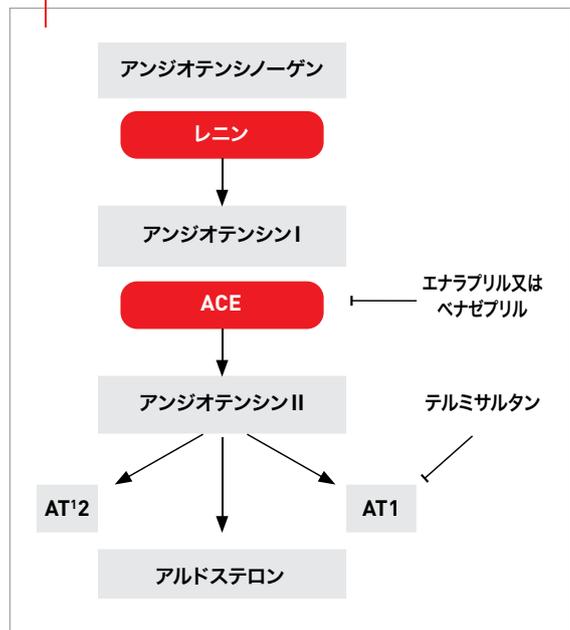
ACE阻害薬は、その名の通り、RAASカスケードにおいてアンジオテンシン変換酵素を阻害する。猫でもっとも一般的に使用されるACE阻害薬に、エナラプリル及びベナゼプリルがあるが、エナラプリルは重度の腎臓病で蓄積性を示す場合があり、末期のCKDの猫には慎重投与する必要があることに注意する。ARBは、組織受容体へのアンジオテンシンIIの結合を阻害することで、アンジオテンシンIIの作用を抑制する。テルミサルタンは、猫でもっともよく使用されるARBで、1型のアンジオテンシンII受容体を選択的に阻害するが、腎保護効果のある2型のアンジオテンシンII受容体は阻害しない。腎保護効果があるテルミサルタンは、腎性蛋白尿の猫の治療において魅力的な選択肢である。一部の国では、猫の高血圧症の治療にも承認されており、経口液剤として製造されている。また、テルミサルタンは、猫の蛋白尿の治療においてACE阻害薬よりも、特に長期使用で有効性が高い(10)。

ACE阻害薬及びARBは、いずれも推奨用量で開始し、その後、治療目標に達するまで徐々に増量していく(表2)。RAAS阻害の副作用には高カリウム血症が含まれ、高用量で低血圧が生じることがある。これらに加えて、AKIも副作用として報告されているが、ある近年の研究では、高窒素血症が認められる猫及び認められない猫のいずれでも、テルミサルタンの投与によるこの副作用の発生はまれである(11)。いずれの種類薬剤も、糸球体過剰を低下させるため、高窒素血症が安定している、体液量が正常な患者に限定して用いるべきである。

## 食事療法

猫の蛋白尿に対する食事療法の有効性については情報が限られているが(12)、ある研究において、適度なタンパク質量(乾物ベースで27.6%)のウェットフードを1年間猫に給与したところ、高タンパク質(乾物ベースで51.7%)のウェットフードと比べて、蛋白尿と糸球体損傷が抑制されることが示された(13)。蛋白尿の猫にはタンパク質を調節した食事が一般的に推奨されるが、タンパク質欠乏症の徴候(貧血、低アルブミン血症、体重減少、筋肉消耗)がないか、特に食欲が落ちている場合に

図2 レニン-アンジオテンシンアルドステロン系と、猫でもっとも一般的に使用される阻害薬の作用部位。



<sup>1</sup>AT = アンジオテンシン受容体

表2 猫の蛋白尿にもっとも一般的に使用されるRAAS阻害薬

薬剤名	開始用量	増量方法
ベナゼプリル/ エナラプリル	0.25~0.5 mg/ kg/日・経口 12時間毎でもよい	0.25~0.5 mg/kg ずつ 増量 最大で1日2 mg/kgまで
テルミサルタン	1 mg/kg・経口 24時間毎	0.5 mg/kg ずつ増量 最大で1日3 mg/kgまで

は注意してモニタリングする必要がある。

1日のカロリー摂取量も注意深くモニタリングを行い、カロリー不足により起こりやすい筋肉の消耗や体重の低下を予防する必要がある。猫が自力で十分なカロリーを摂取できない場合は、疾患早期のうちに食道瘻造設による栄養チューブの留置を検討すべきである。必要に応じて体の脱水状態を確認し、必要であれば缶詰食(水分70%以上)、皮下輸液、静脈点滴又は食道チューブを用いて補正する。

## 免疫抑制剤

腎生検でICGNが確認され、持続性又は進行性の重度の蛋白尿を呈し、免疫抑制剤が禁忌でない症例については、犬で役立つことが示されている免疫抑制剤が推奨される(14)。ICGNの猫では、免疫抑制剤を投与した方が生存期間が長くなるという統計学的な傾向が1本の研究で示されており、生存期間中央値は対照群の34日に比べて204日だった(5)。ミコフェノール酸モフェチル(8~10 mg/kg・経口・12時間毎)の単剤投与が推奨されるが、重症例では短期間のプレドニゾロンの漸減投与と併用することができる。ミコフェノール酸モフェチルは、猫における忍容性が良好だが、消化器症状(特に下痢)、骨髄抑制、感染等の副作用を慎重にモニタリングする必要がある(15)。治療の効果が出るまでに8~12週間かかることがある。

## ●●● 蛋白尿のモニタリング

RAAS阻害薬の開始後又は投与量の変更後、7日以内に間接的血压、血清クレアチニン及びカリウムの測定を行う。治療効果を確認するために、4~6週間後に尿検査及びUPCの確認を行う。維持投与量が決まったら、安定化した患者では3~6ヶ月毎に定期検査を行うことが奨励される。

猫においてUPCに生物学的変動が認められるかは不

明だが、犬の研究では蛋白尿の重症度によって35~80%の経時的な変動が認められている。自宅で採取した検体よりも、院内で採取した検体の方がUPCが高くなる傾向がある(16)。また、膀胱穿刺で猫の尿を採取した場合、肉眼で確認できる程度の赤血球が混入した検体では、UPCが実際より高くなることもある。したがって、UPCのモニタリングは、同じ方法(自由排尿又は膀胱穿刺)で採取され、尿沈渣で陰性が確認された尿検体を用いて行う必要がある。日によって有意な変動が認められることから、治療の効果の判定にはUPCの経時的変化をみる必要があるかもしれないが、蛋白尿の治療目標は、UPCに50%以上の改善が一貫して認められるようになることである。

## REFERENCES

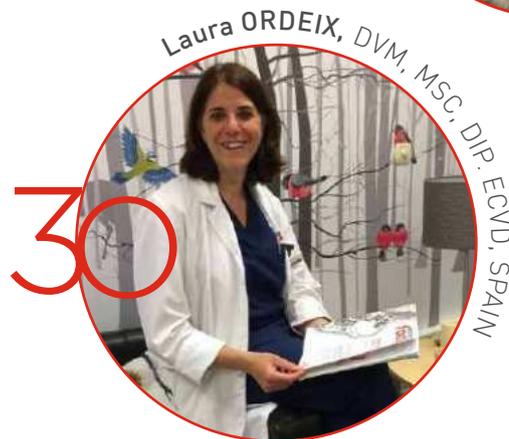
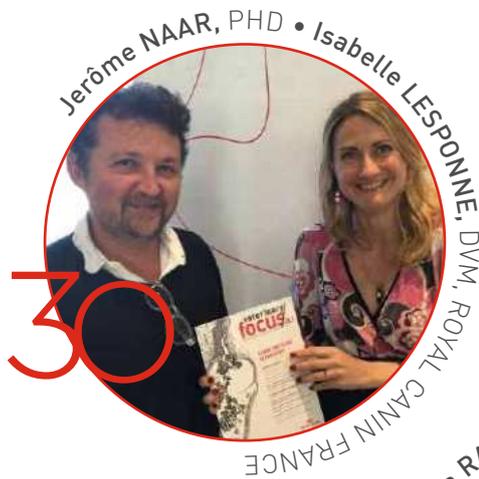
1. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2007;21(5):906-916.
2. Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J Vet Intern Med* 2009;23(4):806-813.
3. International Renal Interest Society. Staging of CKD. Available at: [http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-staging-of-ckd-pdf\\_220116-final.pdf#page=7](http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-staging-of-ckd-pdf_220116-final.pdf#page=7). Accessed Nov 11, 2019.
4. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2018;32(6):1803-1822.
5. Rayhel L, Quimby J, Cianciolo R, et al. Outcomes, clinicopathologic, and histopathologic characteristics of feline proteinuric kidney disease: 61 cases [abstract NU03]. In; *Proceedings. American College of Veterinary Internal Medicine Congress 2019*. Phoenix, AZ, USA.
6. Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *J Vet Intern Med* 2005;19(3):377-385.
7. Giraldi M, Paltrinieri S, Scarpa P. Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2020;22(2):114-121.
8. Brown CA, Elliott J, Schmeidt, et al. Chronic kidney disease in aged cats: clinical features, morphology, and proposed pathogenesis. *Vet Pathol* 2016;53(2):309-326.
9. Rossi F, Aresu L, Martini V, et al. Immune-complex glomerulonephritis in cats: a retrospective study based on clinicopathological data, histopathology and ultrastructural features. *BMC Vet Res* 2019;15(1):303.
10. Sent U, Gossi R, Elliott J, et al. Comparison of efficacy of long-term oral treatment with telmisartan and benazepril in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2015;29(6):1479-1487.
11. Coleman AE, Brown SA, Traas AM, et al. Safety and efficacy of orally administered telmisartan for the treatment of systemic hypertension in cats: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Vet Intern Med* 2019;33(2):478-488.
12. IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup, Brown S, Elliott J, et al. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27 Suppl 1:S27-43.
13. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab Invest* 1994;70(3):347-357.
14. IRIS Canine GN Study Group Established Pathology Subgroup, Segev G, Cowgill LD, et al. Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology. *J Vet Intern Med* 2013;27 Suppl 1:S44-54.
15. Slovak JE, NF Villarino. Safety of oral and intravenous mycophenolate mofetil in healthy cats. *J Feline Med Surg* 2018;20(2):184-188.
16. Shropshire S, Quimby J, Cerda R. Comparison of single, averaged, and pooled urine protein:creatinine ratios in proteinuric dogs undergoing medical treatment. *J Vet Intern Med* 2018;32(1):288-294.

## 結論

蛋白尿は臨床的に重要な所見であり、治療を開始する前に尿蛋白の由来を検討する必要がある。慢性腎臓病は猫の腎性蛋白尿の最も多い原因で、疾患早期に生じる場合がある。猫の蛋白尿では免疫複合体糸球体腎炎もよく認められ、特に若い猫や、重度の蛋白尿又はレトロウイルス感染症のある猫が多い。治療効果の判定では、同じ方法で採取した尿検体を用いて経時的にUPCの変化を追う必要がある。

# veterinary focus **30** Years 1990-2020

1990年にウォルサム社が創刊した「VETERINARY FOCUS」は、  
世界中の獣医師の生涯教育に貢献しています。



# veterinary focus **30** Years 1990-2020

[HTTPS://VETFOCUS.ROYALCANIN.COM](https://vetfocus.royalcanin.com)にて  
VETERINARY FOCUSの全文を5ヶ国語でご覧いただけるようになりました。

Patricia WHITE, DVM, MS, DIP. ACVD, USA



Loli TABAR RODRÍGUEZ, DVM, DIP. ECVIM-CA, ACRED. AVEPA, SPAIN



Jessica QUIMBY, DVM, PHD, DIP. ACVIM, USA



Pere MERCADER, DVM, MBA, SPAIN



Rosanna MARSELLA, DVM, DIP. ACVD, USA • JAY KIM, ROYAL CANIN SOUTH KOREA



Xavier ROURA, DVM, PHD, DIP. ECVIM-CA, SPAIN • Irma VILLANUEVA, ROYAL CANIN SPAIN

