

veterinary/ focus #33.3

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

高齢ペットの ケア



高齢犬のサルコペニアと体重管理 | 高齢犬の咳 …私のアプローチ法とは | 高齢犬と皮膚科診療 | 犬の歯肉増殖症 …私のアプローチ法とは | 高齢猫の栄養管理 | 犬の認知機能不全 | 犬の病的な高カルシウム血症


ROYAL CANIN®

JOIN US ON-LINE



<https://vetfocus.royalcanin.com>



veterinary focus #33.3

Origine du papier : Autriche
Taux de fibres recyclées : 0%
Certification : 100% PEFC
Eutrophisation Ptot : 0,056 Kg/tonne



Nous faisons le choix de travailler avec un imprimeur labellisé imprim'vert et d'utiliser du papier certifié PEFC issu de forêts gérées durablement.

編集主幹

- Andrée-Anne Blanchet, BSc., MSc., DVM, Scientific Communications Specialist, Royal Canin Canada
- Penny Chao, DVM, MSc., Scientific Communication Manager, Royal Canin, Taiwan
- Craig Datz, DVM, Dip. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- María Elena Fernández, DVM, Spain
- Ana Gandolfo, DVM, Scientific Communication Manager Royal Canin Argentina
- Philippe Marniquet, DVM, Dip. ESSEC, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, France
- Anita Pachatz, DVM, Scientific communication Manager, Royal Canin, Austria
- Sally Perea, DVM, Dip. ACVN, Augmented Algorithms Certified Nutritionist, Royal Canin, USA
- Henri Poncelet, DVM, Scientific Communication Manager Royal Canin France
- Alice Savarese, DVM, PhD, Scientific Communication Specialist, Royal Canin, Italy
- Paul Slon, BSc., DVM, Scientific Communication and Affairs Expert, Royal Canin, Israel

翻訳管理

- Andrea Bauer-Bania, DVM (German)
- Irma Villanueva, DVM, PhD (Spanish)
- Sergey Perevozchikov, DVM, PhD (Russian)

Deputy publisher: Buena Media Plus

Chairman: Julien Kouchner;
CEO: Bernardo Gallitelli
11-15, quai De Dion-Bouton
92800 Puteaux, France
Phone: +33 (0) 1 76 21 91 78

編集長 : Ewan McNeill, BVMS,
Cert VR, MRCVS

編集事務

- Laurent Cathalan
(laurent.cathalan@1health.fr)

デザイン担当

- Pierre Ménard

Printed in the European Union
ISSN 2430-7874

Legal deposit: November 2023

表紙 : Royal Canin

筆者の似顔絵 : Manuel Fontègne

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 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 2023.

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という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万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。

年を重ねた問いかけ

“教育は老年のための最高の備えである” - アリストテレス

老いとう向き合うかという問いは、おそらく文明の始まりから私たちとともにあった。今日の文明社会で「若さ」は、健康、強さ、生きる熱意など、あらゆる理想を象徴するものと捉えられ、一方の「老齢」は、病、脆弱、疲弊といったイメージを呼び起こさせることが多いが、加齢に対するこのようなネガティブな考え方は新しいものではない。例えば、古代ギリシャの神々の一人、ゲーラスは老年を人格化した邪悪な神とされ、老いぼれて縮んだ小さな老人として描かれることが多かった。これと対比的な位置に置かれるのが青春の女神ヘーベーで、あふれる健康と美を象徴し、命限りある者を若返らせるといわれている。

ゲーラスは古代の神々としてはそれほど知られていないが、その名前は「老年＝ジェリアトリック」という言葉の語源になっている。これはほんの100年ほど前から使われるようになった新しい造語だが、だからといって老年医学も新しいものというのは間違った考え方である。古代文明でも長い年月の間に蓄積していく問題についてよく認識されており、加齢と疾病に関する論議はヒポクラテスから始まり、加齢は自然の現象なのか、それとも病的な状態なのか議論されていた。実際に、この時代の少なくとも一つの医学書において「老人の発熱はそれほど急性ではない」という記述とともに加齢の(空想上の)原因にも触れている(体熱の進行的な喪失に起因し、体が徐々に冷たく乾燥していく)。

しかし、老年医学の専門教育や研究、診療が始まったのは19世紀に入ってからであり、獣医学ではさらに後れを取り、特別な栄養学的ニーズ、加齢に伴う疾患、生理学的変化など、どの分野であれ高齢動物に本当の意味で焦点を当てようになったのはつい最近のことである。今号のVeterinary Focusは、冒頭に引用した古代ギリシャの哲学者アリストテレスの言葉の重要性を

模索するものだが、アリストテレスはおそらく個人が年を取るにあたって教育が備えとなることだったのだろうと思う。しかし、臨床医の教育は年老いていく患者のベストケアに役立つという意味にも捉えることができるのではないだろうか。



Ewan McNeill
編集長

今号の主要トピック Veterinary Focus

高齢犬のサルコペニアと体重管理 p.02
Matthew A. Kopke

高齢犬の咳 …私のアプローチ法とは p.08
Lynelle R. Johnson

高齢犬と皮膚科診療 p.15
Mitzi D. Clark

犬の歯肉増殖症 …私のアプローチ法とは p.21
Christopher Sauv 

高齢猫の栄養管理 p.28
Lori Prantil and Y. Becca Leung

犬の認知機能不全 p.34
Beverley M. Wilson and Daniel S. Mills

犬の病的な高カルシウム血症 p.42
Jordan M. Hampel and Timothy M. Fan

高齢犬のサルコペニアと体重管理

高齢犬の筋肉の喪失(サルコペニア)は頻繁に認められる現実的な問題である。本稿ではその最適な診断方法と治療方法について解説を行う。

キーポイント

1 サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量の低下と定義される。多因子性だが(悪液質とは異なり)必ずしも基礎疾患が関与しているとは限らない。

2 筋肉の状態とサルコペニアのスクリーニングを行う際には、全体的な評価への影響を考え、BCSも検討に入れる。

3 サルコペニアの治療には運動療法と食事療法を組み合わせるが、前者の方が効果が高い。薬物療法の研究開発も進行中である。

4 サルコペニアの食事療法にはタンパク質摂取量の増加、ロイシン、オメガ-3脂肪酸、ビタミンD及びプロバイオティクスの利用が含まれる。

イントロダクション

犬は犬種によって寿命が異なり、特に小型犬と大型犬では大きな違いがある。そのため、この年齢から「老化」が始まるという正確なカットオフラインはなく、(任意の)年齢層やライフステージの区分は、一頭一頭で異なる(1)。全米動物病院協会の2019年犬のライフステージガイドライン(2)では、推定寿命の残り25%を「シニア=高齢期」と定義している(図1)。獣医療ではより年齢の進んだ動物に対して「ジェリアトリック=老齢」という単語もよく用いられており、高齢期と同義で使用されることもよくあるが、動物ではジェリアトリックというサブカテゴリーの



図1: この犬のように、推定寿命の残り25%に突入した時点で高齢期と分類される。

明確な定義づけが行われているわけではない。人の医療では、多くは複数の疾患を抱える高齢期の一部の患者を指し、老衰や認知障害を包括することもよくある(3)。このような区分の正確な定義についてはさらに微調整を行う必要があるが、高齢期という広義の分類から老齢期を区別又は識別することは、理にかなっていると思われる。これは、老齢期における(栄養から運動までのさまざまな)ニーズや全般的な管理方法が異なるためである(1)。

さて、このような識別を必要とするならば、私たちは一体どうやってこの亜集団をより適確に定義することが出来るだろうか。人の老年医学では、以下の項目のうち、少なくとも3つ以上に該当する患者を老齢期と定義している(3)。

- 筋力の低下
- 体重の低下
- 動きが緩慢になる
- 疲れやすい
- 活動レベルの低下

このような基準は高齢期の患者から老齢期の患者を区別するのに役立つが、モニタリングの必要性や治療方法、あるいは予後について語る場合にこの亜集団に用いられる用語は他にもある。「フレイル」「サルコペニア」「高齢者の食欲低下」は、その数例である。



Matthew A. Kopke

BSc, BVSc (Hons), Dip. ACVIM (SAIM), Veterinary Nutrition Group, Sydney, Australia

南アフリカ共和国プレトリア大学にて学士号、獣医学学位、及び優等学位を取得。その後、ニュージーランドのマッセイ大学にて小動物内科学のレジデント課程を修了後、Veterinary Nutrition Groupに加わり、内科学及び栄養学の遠隔相談に携わる。米国獣医内科学会の小動物内科認定を取得。非常勤の内科学専門医として臨床診療も行っている。

●●○ フレイルはどう評価する？

まずフレイルとは何かから始めよう。広く認められているのは、ある生物において生理学的予備能の低下によりストレス因子の影響を受けやすくなる、という定義である(4,5)。高齢患者におけるフレイルの評価方法については、20種類以上が活用又は提案されており、定量的及び定性的な方法がある。フレイル指数は定量的な評価方法の例であり、フレイルの症状を用いるのは定性的な評価方法である。それぞれ手法が異なるため、代替ではなくそれぞれを補完するものと考えられている。

人におけるフレイル症状の評価は、5項目に分けて行われる(4)。

- 慢性的な栄養不足(意図せぬ体重減少として評価)
- 疲労感(自己申告)
- 運動量の低下(1週間の消費カロリーの加重スコアで評価)
- 身体能力の低下(約4.6mを歩くのに要する時間として評価)
- 筋力の低下(握力)

近年のある研究において、高齢の盲導犬を対象にフレイルの症状(上記5項目)の臨床定義についての検討が行われている(5)。その結果、2項目以上に当てはまる犬は1項目以下に当てはまる犬と比べて経過観察期間に死亡する可能性が高いことが明らかになり、フレイルの症状は死亡のリスク因子であると結論付けられている。

●●● サルコペニアとは

サルコペニアとは、加齢に伴う骨格筋量の低下と定義されているが、発症機序には多因子が関与している(6,7)。まず、サルコペニアと悪液質を区別することが重要である。悪液質でも骨格筋量の低下が認められるが、うつ血性心不全、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)、各種のがん、その他の複数の慢性疾患に伴って生じる(7)。人のサルコペニアではさまざまな寄与因子が特定されており、犬のサルコペニアでも同様の機序が働いていると考えられている。運動量の低下、サイトカイン産生の上昇、ホルモン濃度の減少(成長ホルモン、

テストステロン、IGF-1)、II型筋線維の変化(運動単位のリモデリング)、インスリン抵抗性、タンパク質合成の低下等がこれらの因子に挙げられる(7)。犬の老化に伴う筋萎縮にはオートファジー(細胞の自食作用)の亢進も要因の一つに挙げられている(8)。

人では、サルコペニアに伴う除脂肪体重の低下が死亡率の上昇等の重要な転帰に関与し、体力、免疫機能及び生活の質に負の影響を及ぼすことが示されている。これを受けて、判定方法、予防及び治療戦略について盛んな研究が行われるようになった(7)。サルコペニアは(疾病が関与しない)加齢に伴う筋量の低下と定義されているが、人ではこのような筋量の低下は30歳頃の早期から始まることが分かっており、犬でも同様に早期から始まるのではないかと考えられている(7)。

●●● 犬のサルコペニアはどう評価する？

サルコペニアは徐々に進行していくことから、著明な変化が現れるまで気付かれないことが多い。これに加えて、体脂肪の増加が同時進行している犬では、サルコペニアが隠されてしまい、評価が難しくなる(6)。つまり、筋肉量が大幅に落ちていても体重が維持されているといった場合である。他の因子の影響も受けやすく難しいかもしれないが、サルコペニアの早期の発見は、適切な治療対策を行うことで進行を抑制するために欠かせない。

人医療では、筋量低下のスクリーニングに局所コンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)、二重エネルギーX線吸収法(dual-energy x-ray absorptiometry: DEXA)、尿中クレアチニン測定、全身総カリウム量、体内総水分量等のさまざまな手法が取り入れられている(6)。特に、CTは広く使用されており、高齢者の大腿筋の断面積を測定することで筋量の低下の評価が行われている(9)。この方法は精度及び真度が高いことが示されている。

獣医療では、犬の加齢に伴う体組成の変化の検討にDEXAが用いられている(10,11)。体組成の測定に実行可能な方法であることが研究から示されているが、筋量の測定についていえば複数の限界がある(12)。まだ普

及しておらず、特に臨床現場ではまれにしか使用されていない。しかしながら、より近年の研究において高齢犬のサルコペニアの評価方法として複数の方法が検討されており、超音波検査とCTはいずれも軸上筋面積の測定が可能であり、サルコペニアに伴う筋面積の低下の診断に実用的な方法であることが示されている(6)。

絶食時の尿中クレアチニン/尿素窒素比は、低タンパク食を給与した健康なビーグル犬において蛋白異化の指標となることが示されている。この方法は、筋肉の分解が始まる前の蛋白異化の早期発見に利用できる可能性があるが、サルコペニアの患者への適用についてはさらなる研究が必要である(13)。

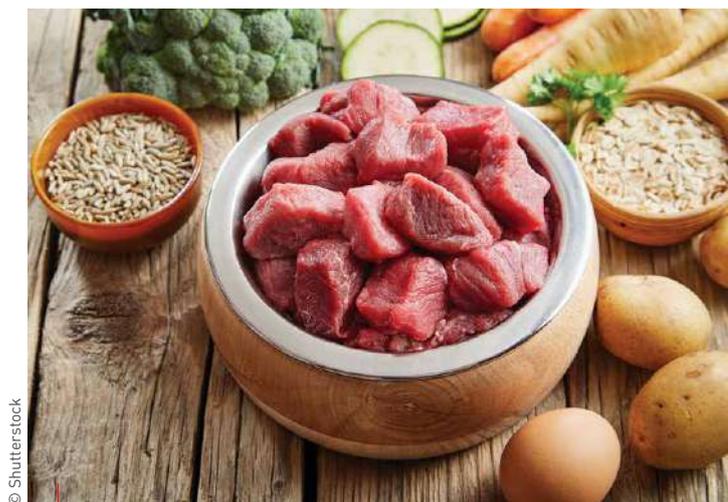
●●● 犬のサルコペニアは ○ どう治療する？

サルコペニアの発症機序には多因子が関与していることから、本症の治療も集学的な戦略によると仮定するのが妥当であろう。従来のサルコペニアの治療は、食事療法と運動療法による二重のアプローチに頼ってきたが、筋タンパクの合成促進には運動療法がはるかに効果的である。しかし、食事療法も補完的かつ必要不可欠であり(14,15)、他の動物種(人、げっ歯類)の研究結果に基づく検討すべき重要な目標について、ボックス1に示した。

人のサルコペニアでは、治療の一環として、1食あたり25~30グラムの良質なタンパク質の摂取が推奨されている。3年間にわたる高齢期の男性及び女性を対象とした研究において、タンパク質摂取量が多い場合は筋肉量低下を40%低減することが示されている(16)。タンパク質の質と量だけでなく、1日の摂取量の配分も重要であることが分かっている。近年の研究により、1日に満遍なくタンパク質を摂取することでさらなる効果が得られることが明らかになった(17)。高齢犬では、AAFCOが定める成犬に最低限必要なタンパク質量(5.1g/100kcal)を超える摂取が推奨されているが、これより摂取量が多くても役に立つ可能性がある(7)。タンパク質の要求量は、タンパク質のターンオーバーの増加と合成量の減少に伴い年齢とともに増加し、高齢犬では若い成犬よりもおそらく50%程度多くタンパク質が必要と考えられている。市販の高齢犬用のフードを与えるか、学会

ボックス1:サルコペニア患者の栄養目標(7,16-20)

- 十分なカロリー量を摂取する
- タンパク質摂取量を増やす
- タンパク質の質を確保する
- ロイシン(又はβ-ヒドロキシ-β-メチル酪酸)を補う
- オメガ-3脂肪酸を補う
- 適切な量のビタミンDを補う



© Shutterstock

図2:タンパク質摂取量の増加は、犬のサルコペニアの治療に用いられる複数の対策の一つである。最大の効果を引き出すには、質の高いタンパク質を1日のうちで均等に摂取する必要がある。

の認定を受けた栄養学を専門とする獣医師が設計した手作り食を与えることができる(図2)。

ロイシンは筋肉のタンパク質合成を刺激する必須アミノ酸であり、他の動物種(人、げっ歯類)においてロイシンの補充によって筋肉におけるタンパク質合成を回復又は正常化する効果が示されている(18,19)。また、ロイシンの代謝産物の1つであるβ-ヒドロキシ-β-メチル酪酸は、筋量が低下した高齢者において筋量の保護や増量にも役立つ可能性があること示されている(20)。これらの補充が犬のサルコペニアにも効果があるかどうかは今後明らかにしていく必要がある。

オメガ-3脂肪酸と抗酸化成分が豊富な食事もサルコペニアの患者に役立つ可能性があり、この亜集団における認知機能の低下や変形性関節症等のよくある併発症にも役立つかもしれない(17)。オメガ-3脂肪酸はオメガ-6脂肪酸よりも弱い炎症性メディエータ(エイコサノイド)を誘導し、TNFやIL-1の産生も低下させるが、最適性についてはまだ明らかになっていない。悪液質では重症度にかかわらず、エイコサペンタエン酸を40mg/kg/日で、ドコサヘキサエン酸を25mg/kg/日で給与することが推奨されている(7)。魚油サプリメントは抗酸化成分としてビタミンEを含む信頼できる製造元の製品を使用することが推奨されるが、有害な影響を防ぐには他の栄養素は含まないものが多い(図3)。

運動は、高齢者においてさまざまな利点との関係が示されており、このような効果は高齢犬にも当てはまるだろうと考えられている(14)。考えられる利点として次のような報告がある。

- 心肺及び筋肉の健康を高いレベルで維持
- BMI及び体組成の向上
- 認知機能の改善
- 全死因における死亡率の低下



© Shutterstock

図3: 高齢犬の食事に魚油サプリメントを加えることで、サルコペニアだけでなく、この亜集団に多い変形性関節症や認知機能障害等の併発症の管理に役立つ。

筋力トレーニングは、サルコペニアの改善にもっとも効果が高い(14,15)。同化を促進することで、筋細線維のタンパク合成を促すことが明らかになっている。運動はサルコペニアの患者にもっとも大きな利点と考えられるが、適切な栄養補助がなければ効果も薄れてしまう。タンパク質の摂取は、筋タンパクの合成に欠かせない材料を提供するが、このうち特に分岐鎖アミノ酸が重要である(15)。人の文献では、若いうちから筋力トレーニングを開始することで、より高い効果が得られることが示されているが(14)、動物の症例における最適な開始年齢についてはまだ明らかになっていない。

犬では、リードを付けた散歩等のおだやかでコントロールされた運動と水中トレッドミル、身体トレーニング、リハビリテーション等の方法を用いた柔軟性や筋力を高める運動療法(筋力トレーニング)が推奨されている(図4)。

運動と栄養に加えて、他の動物種ではサルコペニアの治療に対する薬物療法の研究や開発も進められている(表



© Shutterstock

図4: サルコペニア患者における筋肉のタンパク質合成の促進には、特に筋力トレーニングを含む運動がもっとも効果的な方法である。この画像には、一例としてバランスディスクを用いたエクササイズを示した。



「サルコペニアは徐々に進行していくことから、著明な変化が現れるまで気付かれないことが多い。これに加えて、体脂肪の増加が同時進行している犬では、サルコペニアが隠されてしまい、評価が難しくなる。」

Matthew A. Kopke

1)。人では、マイオスタチン(MSTN)、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(renin-angiotensin-aldosterone system: RAAS)及びAMP活性化プロテインキナーゼ経路を介したタンパク質の恒常性及びミトコンドリアのシグナル伝達を標的とする薬物の臨床試験が、さまざまな段階で行われている(21)。テストステロン、インスリン、グレリン等の成長促進効果や抗炎症作用があるホルモン薬のリポジショニングも、期待ができるサルコペニアの治療法として注目されている(21)。治療における一般的な目標は、エネルギー必要量の抑制、エネルギー摂取量の向上、栄養素の吸収の向上、代謝異常の修正により筋量の低下を予防し、できれば回復させることである(7)。獣医療ではまだこのような薬物療法は行われていないが、さらなる研究が進めば、これらの治療選択肢も可能性として視野に入ってくるかもしれない。

また、食欲刺激剤(例:ミルタザピン、シプロヘプタジン、カプロモレリン)も一部の動物で役立つ可能性がある。ただし、上述の方法で効果が得られない場合は、早期のうちにフィーディングチューブの設置を考慮し、重度の

表1: 他の動物種のサルコペニアの管理に利用されている薬物療法の例(7,21)

標的経路・機序	薬物の種類・例
マイオスタチン(MSTN)経路	MSTN阻害剤、アクチビン受容体拮抗剤、フォリストアチン融合タンパク及び遺伝子療法
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)	アンジオテンシン変換酵素阻害剤、I型アンジオテンシンII受容体拮抗剤、鉱質コルチコイド拮抗剤、ミトコンドリアアセンブリ受容体拮抗剤
AMP活性化プロテインキナーゼ経路	メトホルミン
ホルモン薬のリポジショニング	テストステロン、選択的アンドロゲン受容体修飾薬、グレリンとその模倣薬
その他	非ステロイド性抗炎症薬、食欲刺激剤

衰弱を呈して転帰不良となる疾患末期への移行を回避することが重要である。

●●● 高齢期の食欲低下とは

高齢期の食欲低下とは、加齢に伴う食欲と食事(カロリー)摂取量の低下と定義され、人では非常に多く認められる。有病率及び死亡率の予測因子とも考えられている(22)。高齢犬でどの程度認められるかはまだ分かっていない。人では、高齢者の食欲低下の結果として次の病態が挙げられている(22)。

- 栄養不良による免疫機能不全、創傷治癒の遅延及び認知機能の低下
- フレイル及びサルコペニア
- 身体障害及び怪我による機能性の喪失
- 死亡リスクの上昇

高齢犬における加齢に伴う食欲低下については、ペットオーナーとのコミュニケーションが非常に重要である。こういった(微かな)サインに気を付け、獣医師に報告すべきかペットオーナーに啓発を行っていく必要がある。このようなサインは、食事の摂取量の低下から、食の好みの変化や食欲の周期変動まで、さまざまである。

高齢犬における年齢に伴う食欲の低下の抑制には次のような対策が行われる(7)。

- 1回の食事量を少なく、回数を増やして食事摂取量を増やす
- 風味を高めて嗜好性をよくする(併発症に合わせて調節を行う必要がある)
- 食事の温度は摂取量にも大きく影響するため、温めた食事を与える
- (ボウルではなく)皿で与えたり、食事の場所を変える

●●● 高齢犬の検査

高齢犬の評価を行う際には、一貫性が重要である。丁寧な身体検査に加えて、フレイルの症状についてもいくつか観察項目に含めるべきだろう(5)。他のスクリーニング検査は、症例によって異なり、血液学的検査、血液化学検査、尿検査等を含める。

- 歯科疾患:口腔内の丁寧な検査を行い(歯科X線検査を含めてもよい)、食事量に影響を与える可能性がある歯科疾患がないか確認することが重要であり、見逃さないようにする。
- 慢性的な栄養不足:これは重要な問題であり、可能な限り早めに発見する必要がある。意図せぬ体重減少(12ヶ月以内で5%を超える減少)として現れることがある(図5)。ボディ・コンディション・スコア(body



© Shutterstock

図5: 意図せぬ体重減少(12ヶ月以内で5%を超える減少)は、慢性的な栄養不足を示唆する重要な所見であり、高齢犬は定期的な体重測定を行う必要がある。

condition score:BCS)の低下も、特に4/9未満の場合、重要なヒントになる。低いBCSは、CKDの犬において予後不良との関連が報告されており(23)、診断時に低体重と評価された犬は適度(BCS 4/9~6/9)又は過体重(BCS 7/9~9/9)の犬よりも寿命が短い。これは悪液質に関連するものだが、サルコペニアの患者にも当てはまる可能性がある。食欲不振又は食事摂取量の低下が確認された場合は、慢性的な栄養不足を疑う。食事の評価も重要であり、鶏肉と白米だけ、おやつが中心の食生活、または栄養バランスのとれていない生食など、栄養が不足した食事を与えられていないか確認する必要がある。

- 運動量及び活動性の低下:簡単な神経学的検査及び整形外科的検査を含む歩様異常、関節痛を確認し、必要に応じて精密検査を行う。
- 筋量の低下:高齢犬では世界小動物獣医師会(WSAVA)の犬用のマッスル・コンディション・スコア(muscle condition score:MCS)表を用いて筋量



© Shutterstock

図6:WSAVAの犬用のMCSチャートを利用して脊椎、肩甲骨、頭蓋骨及び腸骨翼の筋肉の触診を行い、筋量の低下(この画像の犬では重度)の評価を行う。

結論

の評価を行うことも重要である。これには、脊椎、肩甲骨、頭蓋骨及び腸骨翼の筋肉の触診が必要である(図6)。筋量に基づき正常又は軽度・中等度・重度の筋量の低下に分類する。MCSの利用は、犬の筋肉量の評価において、再現性が高く、ある程度の空間再現精度があることが示されている(24)。過体重(BCS 6~7/9)や肥満(BCS 8~9/9)の犬における筋量の大幅な低下や筋肉量が維持されている低体重(BCS 4/9未満)の犬を見逃さないよう、MCSは常にBCSと合わせて解釈を行う(25)。

高齢動物の管理では、加齢による影響を最小限に抑制し、この年齢層に多い併発症の治療を行うために集学的なアプローチが必要とされる。栄養学的なサポートとして、少量の食事を頻繁に与えて要求量を満たす必要がある。食事の変更が必要な場合も多いが(併発症による禁忌を除く)、バランスのとれた総合栄養食でなければならない。加えて、カロリー密度が高く、嗜好性のよい高タンパク食で、多くの場合は風味の強い食事が推奨される。食欲の低下が続く場合は、食欲刺激剤の利用を考慮する価値がある。摂食量の低下が大きく懸念され、薬物療法による食欲の改善が認められない場合は、フィーディングチューブの設置も役立つだろう。その他、高齢動物の管理方法として、コントロールされた運動を増やすことも挙げられる。体重、BCS、MCS及び摂取カロリー量を注意深く観察することは、上述した食事管理や各種治療と同じくらい重要である。



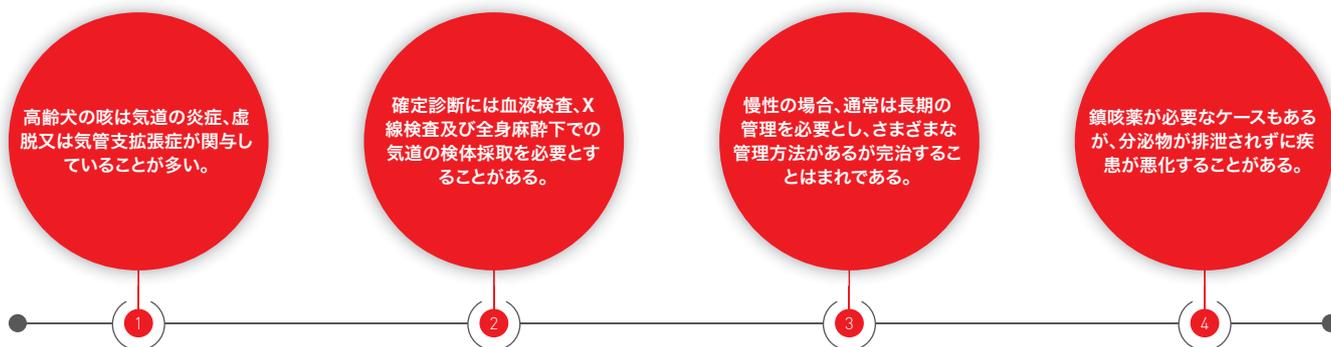
参考文献

1. Dhaliwal R, Boynton E, Carrera-Justiz S, et al. 2023 AAHA Senior Care Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2023;59(1):1-21.
2. Creevy KE, Grady J, Little SE, et al. 2019 AAHA Canine Life Stage Guidelines. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2019;55(6):267-290.
3. Gardner M, Glass S. Geriatrics and Fragility. In: Gardner M, McVety D [eds.] *Treatment and Care of the Geriatric Veterinary Patient*. 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2017;11-19.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001;56(3):M146-M156.
5. Hua J, Houmady S, Muller C, et al. Assessment of frailty in aged dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2016;77(12):1357-1365.
6. Hutchinson D, Sutherland-Smith J, Watson AL. Assessment of methods of evaluating sarcopenia in old dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2012;73(11):1794-1800.
7. Freeman LM. Cachexia and Sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2012;26(1):3-17.
8. Pagano TB, Wojcik S, Costagliola A, et al. Age-related skeletal muscle atrophy and upregulation of autophagy in dogs. *Vet. J.* 2015;206(1):54-60.
9. Rice CL, Cunningham DA, Paterson DH, et al. Arm and leg composition determined by computed tomography in young and elderly men. *Clin. Physiol.* 1989;9(3):207-220.
10. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, et al. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002;220(9):1315-1320.
11. Harper EJ. Changing perspectives on aging and energy requirements: aging, body weight and body composition in humans, dogs and cats. *J. Nutr.* 1998;128(12 Suppl): 2627S-2631S.
12. Freeman LM, Kehayias JJ, Roubenoff R. Use of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) to measure lean body mass, body fat, and bone mineral content (BMC) in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1996;10(2):99-100.
13. Yamamoto S, Ohta Y, Hasegawa E, et al. Usefulness of urinary creatinine/urea nitrogen ratio as indicator of body protein catabolism in dogs fed low protein diets. *Front. Vet. Sci.* 2019;6:449.
14. Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43(2):249-258.
15. McKendry J, Currier BS, Lim C, et al. Nutritional supplements to support resistance exercise in countering the sarcopenia of aging. *Nutrient* 2020;12(7):2057.
16. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87(1):150-155.
17. Tessier AJ, Chevalier S. An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrient* 2018;10(8):1099.
18. Guo Y, Fu X, Hu Q, et al. The effect of leucine supplementation on sarcopenia-related measures in older adults: a systematic review and meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Front. Nutr.* 2022;9:929891.
19. Chang MC, Choo YJ. Effects of whey protein, leucine, and vitamin D supplementation in patients with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Nutrient* 2023;15(3):521.
20. Landi F, Calvani R, Picca A, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: from biological plausibility to clinical evidence. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2019;22(1):37-43.
21. Feike Y, Zhijie L, Wei C. Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia. *Aging Med. (Milton)*. 2021;4(3):221-233.
22. Picca A, Calvani R, Coelho-Júnior HJ, et al. Anorexia of aging: metabolic changes and biomarker discovery. *Clin. Interv. Aging* 2022;17:1761-1767.
23. Parker VJ, Freeman LM. Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2011;25(6):1306-1311.
24. Freeman LM, Michel KE, Zanghi BM, et al. Evaluation of the use of muscle condition score and ultrasonographic measurements for assessment of muscle mass in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2019;80(6):595-600.
25. Freeman L, Becvarova I, Cave N, et al. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *J. Small Anim. Pract.* 2011;52(7):385-396.

高齢犬の咳 …私のアプローチ法とは

高齢犬の慢性的な咳には多数の診断名が鑑別リストに挙がる。Lynelle Johnsonが解説する。

キーポイント



●●●● 犬の慢性咳嗽の基礎知識

慢性的な発咳が認められる高齢犬は一次診療施設でよくみかけられるが、気管虚脱(気管気管支軟化症)、炎症性気道疾患(慢性気管支炎やリンパ球性気道炎症)がよくある原因である。その他、誤嚥による繰り返しの気道の損傷、気管支拡張症などでも慢性咳が認められる。感染症では急性的な発症が予測されがちだが、ボルデテラ、マイコプラズマ等の病原体は他の原因と同様の慢性的な臨床症状を示すこともある。残念ながら、これらの疾患の確定診断が簡単に行えるような顕著な特徴はほとんどなく、多くは同じ犬で併発したり(1,2)、連続して起こることもあるため、臨床医が犬の発咳の管理を行う際には診断のための検査の領域を広げ、常に注意深く見守る必要がある。

気管虚脱は、他に問題がない健康な犬における発咳と気道閉塞で最も多い原因の1つである。気管軟骨輪が背腹方向につぶれ、背側の膜性壁が伸びて気管腔に垂れ下がった状態になるのが特徴である。原因は不明だが、罹患犬の一部では気管軟骨輪の柔軟性を維持する軟骨細胞数の減少が示されている。頸部気管と胸部気管のいずれにも生じ、気管支虚脱(気管支軟化症)が単独で発生、または、気管虚脱と併発することもある。頸部気管は吸気時に、胸部気管は呼気時に虚脱が起こりやすい。気管支虚脱は呼気時に動的又は静的に生じる。虚脱により反対側の粘膜が物理的な刺激を受け、粘膜の浮腫及び炎症が進み、さらに咳を悪化させる。

犬の慢性気管支炎は、1年のうち2ヶ月以上に及び、原因が特定されていない発咳と定義される炎症性の疾患である。炎症による気道の損傷により、上皮細胞の肥厚、扁平上皮化生、杯細胞の増殖、粘膜下腺の増生、粘膜や粘膜下組織の炎症、浮腫及び線維化を起こす。その結果、粘液の量と粘性が増し、気道内に慢性的な刺激が生じる。典型的には、気道の炎症は好中球性だが、リンパ球性の炎症が認められる犬もいる(3)。

気管支拡張症は非可逆的な気管支の拡張を特徴とし、化膿性の気道分泌物を伴うことが多い。コントロール不良の炎症性又は感染性の肺疾患、誤嚥又は煙吸入傷害に起因することがある。正常な気道の細小化が失われることにより、粘液のうっ滞と再発性の肺炎を起こす。

消化管内容物の誤吸引や微量誤嚥による損傷は、上述した疾患のすべてに関与する可能性があり、さらには、発咳の原因を悪化させることもある(4)。

●●● 発生率及び有病率

咳をしている犬が来院した際は、患者の背景因子が鑑別疾患の順位を決めるのに役立つ。頸部気管虚脱は、小型犬で多く(ポメラニアン、プードル、チワワ、ヨークシャー・テリア)、気管支軟化症は大型犬及び小型犬ともに多い。同様に大型犬と小型犬のいずれもが気管支炎や気管支拡張症による発咳を示すことがある。気管



Lynelle R. Johnson

DVM, MS, PhD, Dip. ACVIM (Small Animal Internal Medicine), Dept. of Medicine and Epidemiology, University of California Davis (UCD), USA

1987年にオハイオ州立大学獣医学部を卒業。イリノイ大学にて小動物医療のレジデント課程及び修士課程を修了したのち、コロラド州立大学にて放射線腫瘍学の卒後フェローシップへと進む。現在、カリフォルニア大学デービス校の医学・疫学部教授を務める。犬及び猫の呼吸器疾患に特に関心を持ち、これまでに本領域の教科書を2冊執筆している。

支拡張症は、特にコッカー・スパニエルに加えてマラミュート、スタンダード・プードル等の特定の犬種で多いが、喉頭機能障害がある高齢の大型犬では、微量誤嚥や誤吸引による傷害が多くなる(5)。

められた(5)。

●●● 身体検査

●●● 病歴

気道疾患(虚脱又は炎症)による発咳を示す高齢犬では、しつこい咳以外は特に健康に問題がないことが多い。実際に、気管虚脱の発生初期はまだ年齢も若く、生涯を通して症状が良くなったり悪くなったりを繰り返すことが多い。気管内挿管や体重増加、感染、炎症で病態が悪化することもある。中齢で気管や気道の虚脱を呈し、断続的又は重度の臨床症状を示す犬もいる。発咳は、発作的な咳、乾咳、ガーガーと音のする咳が多く、特に飲水、食事、運動、興奮したあとや暑く湿度の高い状況で起こりやすい。気管支軟化症の犬は咳に加えて運動不耐性や呼気時の努力呼吸が認められることが多い。

慢性気管支炎では下部気道の分泌物の種類や疾患の重症度に応じて荒い咳又は湿った咳を示す。運動不耐性や呼気時の努力呼吸は疾患の後期に生じることがあり、重度の場合は肺高血圧による失神を来すことがある。ただし、その他の主訴や病歴があることは少ない。

気管支拡張症の犬は、膿性分泌物の蓄積に伴い、痰を伴う湿った咳を示すことがある。肺炎にもっともよく似た症候群を示し、重症度はさまざまで、抗生物質に部分的に反応を示す。

気道疾患の犬では食欲が影響を受けることはあまりなく、むしろ多くの犬は過体重でそのことが呼吸器系に対してさらに負荷を与えている。誤嚥が関与する疾患では、嘔吐や吐下、嚥下障害の病歴とともに下部気道症状を伴うことがあるが、微小吸引や誤嚥性肺炎では、口元を舐める、飲水後や横になったときの発咳など、ごくわずかな症状しか示さないこともある。喉頭部に分泌物が溜まり、吐気やゲゲエ音、発咳を示すこともある。鳴き声の変化等の喉頭障害の症状を示す犬もいるが、これも常にみられるとは限らない。ある研究において、慢性的な咳を示す犬の約20%において、喉頭疾患の既往や症状がないにもかかわらず喉頭の不全麻痺又は麻痺が認

初回の身体検査では、呼吸数と努力呼吸に注意を払う。吸気努力は胸部外の疾患を反映し、呼気努力は胸腔内の疾患を反映するため、吸気時と呼気時の努力呼吸を区別することが役立つ。重度の頸部気管虚脱がある犬は、吸気時に努力呼吸と喘鳴を示すことがある。これらは、気管虚脱の動物で併発することがある喉頭機能障害と区別する必要がある。さらに重要なことは、喉頭麻痺が気管軟骨輪の手術の合併症として起こりうるということである。したがって、この手術を予定している場合は、喉頭機能が正常であることを確認することが重要である。

呼気時の努力呼吸や腹式呼吸は胸部気管虚脱や気管支軟化症、気管支炎に典型的な症状である。呼気時のガチョウの鳴き声のような音は、胸部の大型気管の虚脱と一致する。劇的な呼気努力を示す犬は、呼吸時や発咳時に頭側の肺葉が胸部入口からヘルニアを起こすことがあり、頸の基部で視認又は触知できることがある(6)。胸部聴診時の断続性ラ音(吸気時又は呼気時)は、虚脱を伴う気道の開閉音である場合もあれば、気管支拡張症を伴う気管支炎や肺炎において分泌物の移動に応じて聴取されることもある。呼気時の笛声音は、気管支炎に典型的とされているが、少数の患者でしか聴取されない。身体検査時に咳を誘発できれば、自宅で観察される咳の確認に役立つが、気管の過敏症は、気道の炎症を反映しているに過ぎず、特定の疾患プロセスを示唆するものではない。

ボディ・コンディション・スコア(body condition score: BCS)を正確に判定することは、肥満が呼吸症状に及ぼしている影響を判断し、治療プランを作成するために非常に重要である。気道疾患の犬の多くは過体重又は肥満であり、そのことが努力呼吸を悪化させ、気道虚脱を増大させる。9段階評価の場合、5/9が理想的とされるが、呼吸器疾患のある患者では4/9を目指すといよい。

呼吸器疾患の患者では、多くの小型犬種において心雑音が併発していることが多いため、心音の聴診も慎重に行う必要がある。加えて、呼吸器疾患は肺高血圧を起こ



© Lynelle R. Johnson

図1: 吸気時の胸部の右側方像(a)では、胸部気管が開いている。同じ犬の呼気時の胸部の左側方像(b)では、気管が狭窄している。いずれの画像でも、顕著な肝腫大と中程度の気管支パターンが認められる。

すことがあるため、心雑音が新たに聴取された場合は、現存する呼吸器疾患の管理を複雑化する続発性心疾患の徴候である可能性がある。

●●● 診断

犬の発咳の精密検査では、鑑別疾患の優先順位を決め、麻酔を行っても安全か評価を行うために血液検査を行うことが推奨される。また、背景因子、病歴、身体検査所見から気管虚脱を強く疑うことはできるが、併発症を確認し、適切に診断、治療を行うためにも検査が必要である。一般血液検査では異常が認められないことも多いが、ストレス性の白血球変動(好中球増多、リンパ球減少及び単球増多)は珍しくない。肺炎又は誤嚥性肺炎を伴う気管支拡張症では、おそらくは左方偏位を伴う好中球増多が予想される。末梢血中の好酸球増加が認められる場合は、好酸球性の肺疾患が疑われ、重度の肺好酸球増多症で観察されることが多い。気道虚脱では肝酵素の上昇に加えて軽度の胆汁酸上昇が認められることがあり、理由は明らかになっていないが(7)、低酸素血症と肝臓の脂肪浸潤が関与する説がある。

頸部及び胸部のX線画像検査は、気道虚脱の診断における信頼性は低いが(8)、肺炎や気管支拡張等の肺疾患や心疾患の併発の確認に役立つ。吸気時及び呼気時

の側方像が得られれば、管腔サイズの変化を視覚的に確認しやすくなる。最大吸気時には頸部気管が虚脱し、呼気時には胸部気管又は大気管支の管腔の狭窄が予測される(図1)。全般的に、X線検査では擬陽性が多いと同時に、虚脱の程度が過小評価される傾向にあり、虚脱部位が必ずしも適切に特定されるわけではなく、胸部気管又は肺葉気管支の虚脱の確認には信頼性が低い。X線透視は、動的気道閉塞の評価における有用性がより高く、心周期及び呼吸サイクルと気管虚脱の関係を確認することができる。胸郭入口付近の筋膜の損傷による頭側方向への肺ヘルニアが、X線透視検査で咳を呈する犬の70%で報告されている(6)。吸気時及び呼気時のコンピュータ断層撮影(computer tomography :CT)でも気道虚脱を確認できるが(9)、すべての気管支の断面図を得ることは難しい。

気管支炎の犬の胸部X線検査では、気管支パターン(図2)又は気道壁の増大や肥厚が確認されるが、特に所見が確認されないこともある。気管支拡張症は、気道壁が拡張し、末梢に向かった気道の正常な細小化が認められないのが特徴である(図3)。しかし、本症の診断にはX線検査は比較的感受度が低い。CT画像で気道の直径を評価する方が感受度が高く、疾患の重症度も確認できる。

気管及び気道の虚脱の確認と重症度の判別には、気管支鏡による検査を用いることもできる(図4)。複数の肺葉区域に及ぶ気管支軟化症の診断に最適な方法と考えられており(図5)、小さな気道部における動的性質を確認することもできる。気管支鏡は、気管支拡張症(図6)や気管支炎による結節、気道内腔への炎症性増殖等の他の非可逆的な変化も確認することができる(図7)。また、気道から検体を採取できるため、感染性又は炎症性の気道疾患が検査することができる(図8)。ただし、気道虚脱の犬に対する気管支鏡検査はリスクもあり、特に気管過敏又は呼気努力が顕著な肥満や不安症の犬ではリスクが高い。麻酔では気道を開いた状態に保



© Lynelle R. Johnson

図2: この胸部X線左側方像では軽度の気管支パターンが確認される。



© Lynette R. Johnson

図3:この胸部X線右側方像では重度の気管支拡張が認められ、複数の気道壁の拡張と末梢に向かって気道が細小化していない。

つ能動的な呼吸動作が失われ、麻酔から正常に回復できないことがある。さらに、覚醒時の興奮により腹圧が高まり、下部気道の虚脱を促進させる恐れもある。

気管支鏡検査を実施することができず、気道からの検体採取が望ましい場合は、気管洗浄液を採取し、細胞診や培養を行うことができる。歯科予防処置や腫瘍除去等の選択的手術のための麻酔時に行ってもよい。酸素補給、十分な鎮静及び発咳の抑制を行いながら、ゆっくりと麻酔から覚醒させることが推奨される。

りと麻酔から覚醒させることが推奨される。

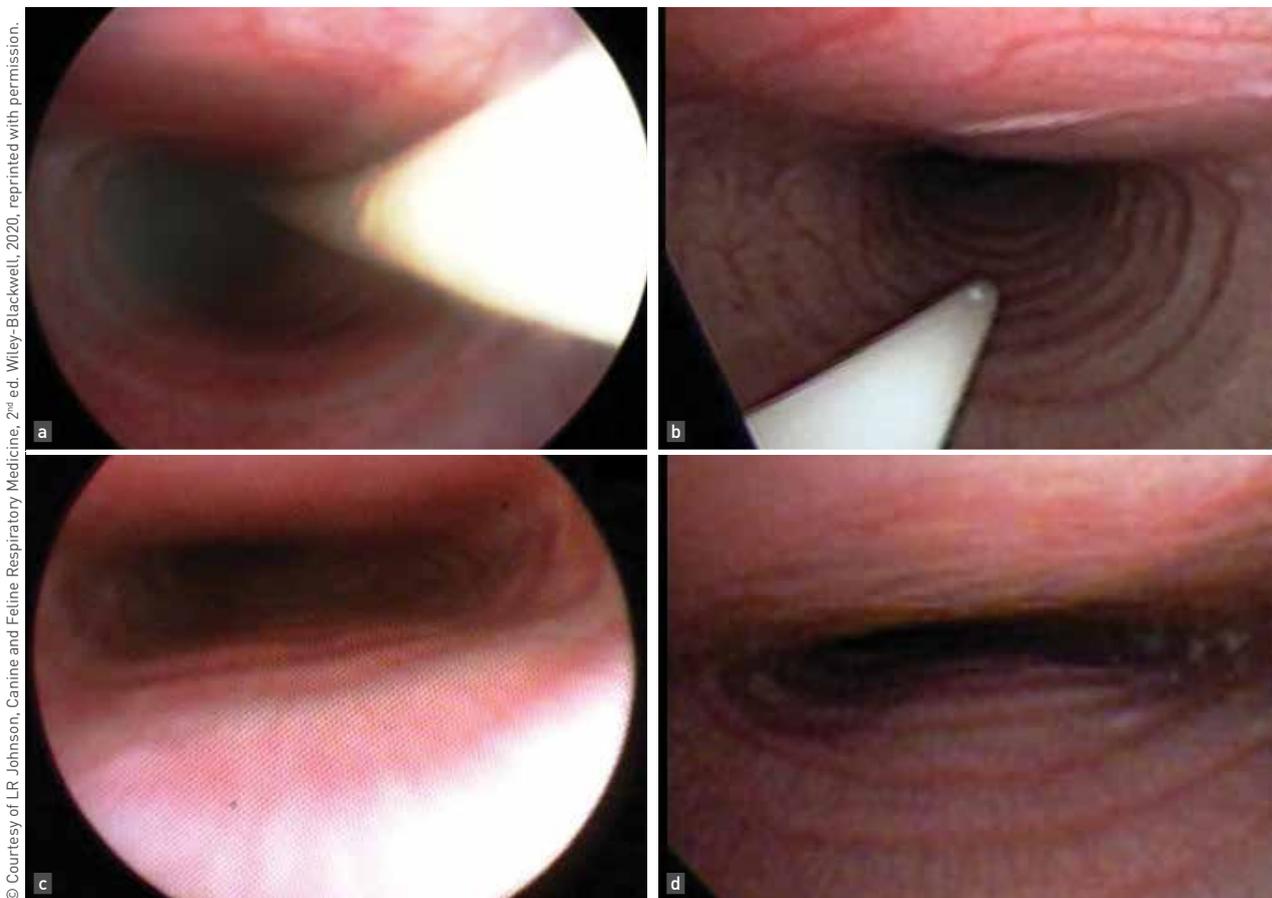
治療

初期治療

慢性発咳の犬が感染、ストレス、誤嚥等により急性の呼吸困難を発症した救急時の場合は鎮静化を図る。低温環境での酸素補給が重要である。アセプロマジンの慎重投与(0.01~0.04mg/kg皮下・筋注又は静脈内)にブトルファンール(0.1~0.4mg/kg皮下・筋注又は静脈内)を組み合わせてもよい。必要に応じてどちらか又は両方を反復投与する。胸部X線検査を行うと、抗生物質、抗炎症剤、去痰薬の投与が必要かどうか判断するのに役立つが、一部の症例では気道からの繰り返しの検体採取が必要になる場合もある。

長期管理

炎症性又は変性性の気道疾患による慢性の発咳を示す犬では咳がおさまることはないと言われている。治療の目標は、許容できる範囲での



© Courtesy of LR Johnson, Canine and Feline Respiratory Medicine, 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2020, reprinted with permission.

図4:(a)グレードI(25%の虚脱)、(b)グレードII(50%の虚脱)、(c)グレードIII(75%の虚脱)及び(d)グレードIVのもっとも重度の虚脱を示す気管支鏡画像。



図5:この気管支鏡画像では、左前葉(15時方向)及び左後葉(9時方向)に約50%の虚脱が確認できる。

介入により臨床症状を少なくとも50%抑制することだが、うまくいけばこれ以上の効果が得られることもあり、このように比較的控えめな目標を設定することでペットオーナーの期待をコントロールすることができる。

診断のための検査をしっかりと行ったら、検査結果に応じて治療をカスタマイズすることができる。マイコプラズマ感染症では、ドキシサイクリンが推奨されるが、ボルデテラ感染症の場合は、ネブライザーによるゲンタマイシンの投与が必要となる場合もある(10)。下部気道に届く2~5 μm の粒子を発生する超音波式又はコンプレッサー式のネブライザーをペットオーナーに購入してもらってもよい。ネブライザーのカップに抗生物質を添加し、1日10~20分の投与を最長6週間継続する。誤嚥性損傷では、必ずしも抗生物質が必要とは限らず(11)、一部の症例では喉頭機能障害や胃食道逆流症の管理に食事の給与方法の変更(食器を高くする等)と合わせて胃酸抑制剤を投与すると発咳の抑制に役立つことがある。



図6:顕著な気管支拡張症を示すこの気管支鏡画像では、充血、気管支分岐部の菲薄化、気道内腔の拡張が確認できる。

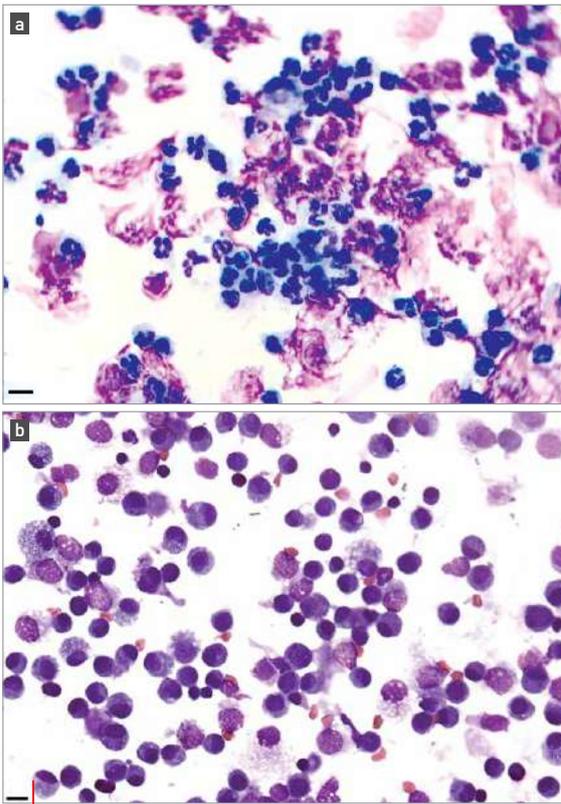


図7:この気管支鏡画像では顕著な不整を示す上皮層と気管支炎によるポリープ状の結節が確認できる(好中球性浸潤)。

胆汁嘔吐症候群が疑われる場合は、胃が空になる時間が長くないよう夜寝る前に少量の食事を与えることを考慮する。胃腸障害が疑われる場合は、コバラミン(B12)・葉酸(B9)検査や腹部超音波検査等の精密検査が推奨される。

慢性気管支炎の犬では、粘膜の損傷の悪循環を絶ち、分泌物の過剰産生を抑えるためにコルチコステロイドによる抗炎症療法を行うことができる。初期は、比較的高用量のプレドニゾン又はプレドニゾロンの経口投与を行い(0.5~1.0mg/kg・経口・12時間毎・5~7日間)、発咳の抑制を維持しながら可能な限り速やかに漸減する。犬によっては、1日おきの長期投与が必要になることもある。疾患が悪化した場合は、臨床症状が効果的に抑制されるまでプレドニゾンを増量することができる。経口グルココルチコイドで十分な抑制ができない動物やコルチコステロイドの使用による過度の副作用が認められる動物では、フェイスマスクやエアロチャンバーを用いて吸入ステロイド剤を投与することができる。一般的に、体重の減量を促進し、上部気道炎症を悪化させる可能性があるパンティング等のグルココルチコイドの副作用を抑制するには、経口薬よりも吸入コルチコステロイド剤の方が好ましい。ある研究において、ACVIMステージB2又はCの心疾患を有し、臨床検査及び画像検査により気管支軟化症と診断された犬を対象に気管支鏡検査を行わずにステロイドの投与が行われた(エアロチャンバーと残量が確認できる吸入器を用い、フルチカゾンプロピオン酸エステル1回110 μg を1日2回吸入)。全頭において咳が50%以上軽減し、生活の質が向上、ペットオーナーは治療のしやすさに満足を示した(12)。本研究より、確定診断がなくても、気管支軟化症が疑われる犬には吸入ステロイド剤が適した治療法になり得ることが示された。

抗炎症療法に反応を示さない犬は、徐放性のテオフィリン(10mg/kg・経口・1日2回)を加えると、努力呼吸を和らげ、コルチコステロイドの作用の増強に役に立つこと



© Lynelle R. Johnson

図8: 気管支肺胞洗浄液の細胞診(a)慢性気管支炎に特徴的な好中球優位像。スケールは15 μ m。(b)気道虚脱の犬でよく認められる炎症性気道疾患の一種でリンパ球主体の炎症像。スケールは10 μ m。

がある。テオフィリンは、気管支拡張薬に分類されるが、気管支炎及び気管支軟化症では能動的な気管支収縮が認められないため、この作用はここでは関与しない。むしろ、細胞内カルシウムやアデノシン拮抗を介した作用を介して働くのではないかと考えられている。テオフィリンの副作用には、不安、食欲不振及び下痢が含まれるが、段階的に導入することで一般的に忍容性は良好になる。その他、一部の気管支炎や気管支拡張症の犬では、分泌物の過剰蓄積が問題になることがあり、これらの動物ではネブライザーによる生理食塩水の噴霧が粘液の排出に役立つことがある。上述したように、適切なネブライザーを購入するようペットオーナーに指示し、滅菌済みの生理食塩水を1日1~2回噴霧し、分泌物を水和させてもよい。

気管虚脱と気管支軟化症を有する犬で、炎症をコントロールした後も発咳が続く場合は、麻薬性鎮咳薬が必要になることがある。ブトルファンール(0.55~1.1mg/kg・経口・1日2~4回)及びヒドロコドン(0.22mg/kg・経口・1日2~4回)がもっとも有用である。一般的に疾患初期は頻繁に投与する必要があるが、24~48時間経過後に漸減する。発咳の連鎖を断ち切るには、初期にしっかりと鎮静が必要になるが、麻薬性鎮咳薬の場合、高い用量を維持するとやがて効果が消失する。同様に、低用量で開始して漸増した場合も、依存性を示すようになり、発咳の抑制には効果を示さない。トラマドール

(2~5mg/kg・経口・1日2~3回)やガバペンチン(5~10mg/kg・経口・1日2~3回)も使用を検討することができるが、効果はそれほど高くない。

最後に、肥満は犬で一般的によくある問題だが、慢性呼吸器疾患の犬では特に多いようである。肥満は肺の拡張と胸腔容積を抑制し、呼吸仕事量を増大させる。これにより、発咳と努力呼吸が悪化する。減量するだけでガス交換が向上し、発咳が減ることがあるため、減量プログラムを取り入れることが推奨される。

減量プログラムの第一歩は、BCSの正確な評価から始まる。理想的なBCS(5/9)の犬では、肋骨及び寛骨が容易に触知でき、短毛種では目視で確認できるかもしれない。上及び横から見たときに腰のくびれが明瞭である。理想的なBCSから1ポイント上昇するたびに10%の体重超過とみなされる。次のステップでは、現在の摂取カロリーを計算し、食事を変えずにカロリーを減らして減量目標の達成を目指す。現在の摂取カロリーの80%で開始することができる。または、安静時エネルギー要求量(resting energy requirement: RER)を計算し(70 \times 体重(kg)^{0.75})、これを1日に必要な摂取カロリー量としてもよい。低脂肪低カロリー食を用いると、満腹感が得られやすく、食事を欲しがらざる行動を抑制して減量プログラムの継続に役立つことがある(13)。食物繊維は過食する傾向を抑制し、糞便の性状を改善する。ただし、週1~2%の減量目標では適切に維持が可能な体重に到達するまでに数ヶ月もかかることがある。例えば、20%の体重の減量によりBCS 6/9から4/9になるには、20週間(5ヶ月)かかることになる。したがって、ペットオーナーには具体的なガイドラインを示すことが大切であり、頻繁に経過観察を行うとペットオーナーのコンプライアンスも向上する(14)。低カロリーのおやつを与える機会をペットオーナーに提供することも全体的な成功率を高めるのに役立つ。可能であれば、徐々に運動量を増やすことも奨励されるが、首輪の使用は避け、高温多湿



「身体検査時に咳を誘発できれば、自宅で観察される咳の確認に役立つが、気管の過敏症は、気道の炎症を反映しているに過ぎず、特定の疾患プロセスを示唆するものではない。」

Lynelle R. Johnson

の環境も避けるべきである。

最後に、積極的な内科的治療や食事療法にも反応しない頸部気管虚脱の犬については、気管の安定化に気管外プロテーゼ法、胸部気管虚脱には気管内ステント等の外科手術が必要になる場合があることに触れておかなければならない。個々の気管支の安定化方法については、現在研究が実施されている。

結論

気管や気道の虚脱がある犬の臨床像は、比較的特徴的なことが多いが、感染性又は炎症性の気道疾患の併発を除外し、気道虚脱の部位や重症度を確認するにはX線透視や気道からの検体採取が必要になる。確定診断を行うことができれば可能な限りの発咳のコントロールが可能になるが、必ずしもこれを達成できない理由が複数ある。特殊な診断検査を行う価値を理解できない、または、費用を負担できないペットオーナーもいるだろう。高度画像検査や気道からの検体採取のために全身麻酔を行うことに不安を感じるペットオーナーもおり、同じように感じる獣医師もいるかもしれない。有害な影響を及ぼすことなく、患者の利益になるもっとも合理的な治療方法を選択する必要がある。肥満は食事療法と行動療法で積極的に管理していく必要がある。



参考文献

1. Johnson LR, Pollard RE. Tracheal collapse and bronchomalacia in dogs: 58 cases (2001-2008). *J. Vet. Intern. Med.* 2010;24:298-305.
2. Singh MK, Johnson LR, Kittleson MD, et al. Bronchomalacia in dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *J. Vet. Intern. Med.* 2012;26:312-319.
3. Johnson LR, Vernau W. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in 104 dogs (2006-2016). *J. Vet. Intern. Med.* 2019;33:1315-1321.
4. Määttä OLM, Laurila HP, Holopainen S, et al. Reflux aspiration in lungs of dogs with respiratory disease and in healthy West Highland White Terrier. *J. Vet. Intern. Med.* 2018;32:2074-2081.
5. Johnson LR. Laryngeal structure and function in 138 dogs with cough: 2001-2014. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2016;249:195-201.
6. Nafe LA, Robertson ID, Hawkins EC. Cervical lung lobe herniation in dogs identified by fluoroscopy. *Can. Vet. J.* 2013;54:955-959.
7. Bauer NB, Schneider MA, Neiger R, et al. Liver disease in dogs with tracheal collapse. *J. Vet. Intern. Med.* 2006;20:845-849.
8. Bylicki BJ, Johnson LR, Pollard RE. Radiographic and bronchoscopic assessment of the dorsal tracheal membrane in large and small breed dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2015;56:602-608.
9. Baroni RH, Feller-Kopman D, Mishino M, et al. Tracheobronchomalacia: Comparison between end-expiratory and dynamic expiratory CT for evaluation of central airway collapse. *Radiology* 2005;235(2):635-641.
10. Canonne AM, Roels E, Menard M, et al. Clinical response to 2 protocols of aerosolized gentamicin in 46 dogs with *Bordetella bronchiseptica* infection (2012-2018). *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34:2078-2085.
11. Cook S, Greensmith T, Humm K. Successful management of aspiration pneumopathy without antimicrobial agents: 14 dogs (2014-2021). *J. Small Anim. Pract.* 2021;62:1108-1113.
12. Chan JN, Johnson LR. Prospective evaluation of the efficacy of inhaled steroids administered via the AeroDawg® spacing chamber in management of dogs with chronic cough. *J. Vet. Intern. Med.* 2023;37(2):660-669.
13. Weber M, Bissot T, Servet E, et al. A high-protein, high-fiber diet designed for weight loss improves satiety in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2007;21:1203-1208.
14. German AJ, Holden SL, Bissot T, et al. Dietary energy restriction and successful weight loss in obese client-owned dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2007;21:1174-1180.

高齢犬と皮膚科診療

年齢とともに犬の皮膚も老化する。本稿では高齢犬における加齢による変化やもっとも一般的な皮膚疾患について概説を行う。

キーポイント

1 肝胝、弾力性の低下と皺、毛色や毛並みの変化など、加齢とともに犬の皮膚はさまざまな変化を示す。

2 甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症等のよくある内分泌疾患は皮膚及び被毛に大きく影響を与える。

3 毛包虫症が疑われる患者は予防薬の投与の有無にかかわらず皮膚掻爬検査を行うべきである。

4 上皮向性リンパ腫はさまざまな臨床症状を示し、他の炎症性又は感染性皮膚疾患と間違いやすい。

イントロダクション： 老齢期皮膚科診療とは

皮膚は、生命に欠かせない構造を守るためさまざまな要素と闘い続けている驚異的な器官だが、犬でも加齢とともにその皮膚や被毛は老化していき、肝胝(たこ)ができたり、弾力性の低下や皮膚の皺、毛色や毛並みの変化が認められる。年齢とともに免疫系も衰え、皮膚感染が起こりやすくなり、常在性のニキビダニの抑制が難しくなることもある。加えて、老齢犬では、皮膚に病変が現れる全身疾患も多くなる。例えば、甲状腺機能低下症や副腎皮質機能亢進症は、皮膚病変がもっとも顕著な症状であることも多い。この年齢層では表在性壊死性皮膚炎等の代謝性疾患も起こりやすい。さらに、老齢犬では良性であれ悪性であれ皮膚腫瘍が若い犬より生じやすい。本稿では、老齢犬における皮膚疾患について概説する。

皮膚及び被毛の全体的な変化

ペットにおいて老齢性の変化はさまざまな年齢で現れる。通常は小型犬で遅く、大型犬で早期に現れやすい。加齢性変化が現れる年齢には、遺伝素因や犬種による違いのほか、栄養状態など多くの環境因子が影響している。老化は、避けて通ることのできない正常なプロセスである。年齢が進むにつれて細胞を活性化させる能力が衰え、多くの組織で細胞の萎縮が進み、顕微鏡レベルの微細構造にさまざまな変化が観察されるようになる。

特に超高齢の犬や栄養状態が悪い場合、高齢期に多い特定の内分泌疾患では表皮が薄くなることもある。加齢による色素沈着が現れる犬もあり、これは他のよくある原因(日焼け、外傷、内分泌疾患)では説明できない(1)。表皮のコラーゲン線維は架橋が増え、線維束の断裂が多く観察されるようになる。エラスチン線維は弾性を失い、カルシウムや偽エラスチン線維が増え、やはり断片化が多く認められるようになる(2)。立毛筋にも断片化や空胞形成が認められ、検出が難しいことさえある。古い文献では、アポクリン汗腺の嚢状拡張やときには皮脂腺の萎縮さえ報告されている(1)。血管やリンパ管の外観には加齢による変化は認められないことが多い。真皮における毛包周囲の石灰沈着が高齢のプードルで報告されている(3,4)。

加齢に伴い一般的に観察される皮膚及び被毛の変化と考えられる原因は次のとおりである(2,5,6)。

- 白髪(図1)：色素細胞の萎縮とチロシナーゼ活性の低下
- 被毛の艶の低下：皮脂産生の変化
- 被毛が薄くなる：毛包活性の低下
- 皺：組織の脱水、皮膚の弾力性の低下。表皮萎縮の可能性もある。
- 肝胝：持続性の圧迫と角化の亢進
- 肉球角化亢進症(図2)：加齢、肉球の異常摩耗又は変形性関節症による歩様異常に続発する過角化症

治療介入についていうと、加齢による皮膚の変化を予防する方法はない。しかしながら、日光によりこれらの変化が加速することがあるため、日光を避け、特に被毛や色素が薄い犬には日焼け止めや日よけを利用すると役



Mitzi D. Clark

DVM, Dip. ACVD, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY, USA

ルイジアナ州立大学獣医学学校卒業。ポストンにあるMSPCAエンジェル動物医療センターにて小動物の各診療科のインターン研修を修了、コーネル大学獣医皮膚科でレジデント研修を受ける。獣医皮膚科学会認定医としてテキサス州オースティンの民間病院に数年間勤務したのち、2019年にコーネル大学に復帰。現在、皮膚科臨床の助教授と皮膚科領域の主任を務める。

に立つかもしれない。被毛、鼻平面及び肉球を保湿することにより乾燥を防ぐことができ、クッション性のあるベッドを用いて骨の隆起部位の圧迫を少なくすることで胼胝の形成を抑制することができるかもしれない。

●●● 内分泌系及び代謝系の疾患

甲状腺機能低下症や副腎皮質機能亢進症等のよくある内分泌疾患は、皮膚や被毛に対して大きく影響し、中齢から高齢の動物で起こりやすい傾向にある。ペットオーナーが気付いて動物病院を訪れた際には、皮膚病変が唯一の症状であることが多いが、全身に症状が現れていることもある。もう一つの代謝異常である肝皮膚症候群 (hepatocutaneous syndrome: HCS) と呼ばれる表在性壊死性皮膚炎 (superficial necrolytic dermatitis: SND) も高齢期の動物で起こりやすい。

犬の甲状腺機能低下症でよくある皮膚症状には、特に摩擦が生じやすい部位の薄毛があるが、尾(図3)や鼻梁でも起こることがある。そのほか、細菌性毛包炎や色素沈着、鱗屑、さらに進行すると粘液水腫という病態になりやすくなる。被毛が成長期に入るには、サイロキシン(T4)が必要である。甲状腺機能低下症の動物は、発育休止期の被毛が多く、日光や化学物質への暴露により色が褪せ、新しい被毛も生えてこない。さらに、時間とともに発育休止期の被毛が脱毛し、被毛が生え変わることもなく、乏毛症や脱毛症が認められるようになる。甲状腺ホルモンの受容体は、皮脂腺細胞にも存在するため、甲状腺ホルモンの低下により皮脂腺の萎縮が起こる可能性がある。T4値の変化は、皮膚の脂肪酸濃度にも影響することから、角化異常により広範な鱗屑と被毛の艶の喪失と乾燥が生じる。これらの変化により皮膚のバリア機能が損なわれ、細菌やマラセチアによる感染が起きやすくなる。色素沈着は、慢性疾患に伴う非特異的な症状であり、さまざまな内分泌系及び炎症性の疾患で観察される。甲状腺機能低下症の犬は皮膚にヒアルロン酸が蓄積し、皮膚の肥厚と粘液水腫による典型的な「悲しそうな表情(悲劇的顔貌)」が観察される(7)。

甲状腺機能低下症の皮膚以外の症状には、体重の増加、元気消失、反応が鈍い、温かいところを好むといった行動が含まれる(8)。血液検査によって診断すること



© Dr. Mitzi Clark

図1: 高齢犬の口吻部に認められる白髪



© Dr. Mitzi Clark

図2: シェットランド・シープドッグ成犬における異常摩擦による肉球の過角化症



© Dr. Mitzi Clark

図3: 甲状腺機能低下症の犬における尾の乏毛症

ができるが、総T4値は多くの因子の影響を受けるため、併発症がある患者やグルココルチコイド、サルファ剤、フェノバルビタール、クロミブラミン、非ステロイド性抗炎症薬等の特定の医薬品が投与されている場合は、解釈に気を付ける必要がある。総T4、遊離T4及び甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone:TSH)を含む甲状腺全セット(抗甲状腺抗体検査を含めてもよい)の検査を行うことで、より正確な診断ができることがある。犬の甲状腺機能低下症の治療では、レボチロキシン経口薬の投与を行うが、一般に忍容性は良好である。

犬の副腎皮質機能亢進症も脱毛を来すことがあり、特に脇腹に対称性に認められることがある。皮膚は菲薄化し、弾力が低下していることがある。面皰や粟粒病変もよく認められ、静脈拡張が確認できるかもしれない(9)。副腎皮質機能亢進症の動物では二次性の皮膚感染がより多く認められる。皮膚石灰沈着症は、まれに認められる続発症である(図4)。本症では、原発性副腎腫瘍や下垂体腫瘍による副腎過形成(こちらの方が多いため、副腎でコルチゾールが過剰生産される。この過剰なコルチゾールが、毛包と皮脂腺に大きく影響して萎縮を生じさせ、その結果として角化亢進(過角化)と乏毛～脱毛が起こる。毛包も角化した皮膚で埋まり、面皰や粟粒病変が形成される。コルチゾールの影響で血管が脆弱化し、紫斑が生じやすくなり、血管が拡張して静脈拡張症を来す。皮膚の菲薄化や治癒不良により二次的に線条やストレッチマークが現れ、癬痕化することがある(9,10)。

副腎皮質機能亢進症の皮膚以外の症状には、多飲多尿、多食、過剰なパンティング、運動不耐性が挙げられる。罹患すると古典的な「腹部膨満」が見られることもある。診断は、必ずしも簡単ではなく、腹部超音波、ACTH刺激試験及び低用量デキサメタゾン抑制試験の結果を組み合わせる必要があるかもしれない。副腎性の場合、副腎の外科的摘出が治療として考えられるが、トリロスタンやミトタン(下垂体性の場合にもっとも一般的な選択肢)の経口投与がときに用いられることもある。

肝皮症候群(HCS)または表在性壊死性皮膚炎(SND)は犬の代謝性疾患であり、肝疾患により低アミノ酸血症及びアミノ酸尿が生じる。その結果、罹患犬は痂皮、びらん、潰瘍等の皮膚病変やときに水疱の形成を来す。これらの皮膚病変は、肉球(図5)、肘、膝、外陰部、口吻部、眼周囲等の摩擦や外傷が起こりやすい部位に多い。皮膚生検と腹部超音波に合わせて血中及び尿中のアミノ酸の測定を行うと、確定診断ができる。SNDでは、栄養補助療法を行っても以前は生存期間が比較的短かった(診断後3~6ヶ月程度)。しかし、近年になって複数の治療法を組み合わせることでこの状態でも生存期間が延長することが報告されている(アミノ酸尿を呈し、皮膚病変のない犬の低アミノ酸血症肝障害症候群でも



© Dr. Mitzzi Clark

図4: 外因性ステロイド剤が投与されていたブルドッグにおける皮膚石灰沈着症



© Dr. Jenise Daigle

図5: 表在性壊死性皮膚炎の犬における肉球の変化(痂皮、紅斑、角化亢進)

同様)(11,12)。治療介入法としては、アミノ酸(脂質あり又はなし)の静脈内投与、バランスのとれた食事、経腸栄養補助を組み合わせることで最善の成果が得られる(13)。

●●● 皮膚と免疫系の老化

皮膚免疫系は複雑である。自然免疫には、貪食細胞を誘引して補体活性やサイトカインの産生を促す表皮の物理的なバリアが含まれる。後天性免疫には、抗原の認識とそれに続くリンパ球応答が含まれる(14)。老化は病気ではないものの、免疫系の老化により感染との闘いがより困難になる。また、高齢期のペットでは、他にも基礎疾患(内分泌疾患、慢性的なアレルギー症状、免疫介在性皮膚疾患、皮膚腫瘍等)が併存する可能性が高く、二次的に皮膚や耳の感染症を起こしやすい。

若い犬と同様に、高齢犬もノミ、ヒゼンダ二等の外部寄生虫に感染することがある。高齢犬の毛包虫症(図6)は内臓疾患や免疫抑制の徴候であることが多いが、成犬になってから特発性の毛包虫症が生じることもある。ある研究において、成犬期の毛包虫症との相関性が報告



© Dr. Mizzi Clark

図6:成犬になってから発症した毛包虫症と続発性細菌性毛包炎



© Dr. William Miller, Jr.

図7:免疫抑制状態の犬における水疱性膿痂疹

されているのは、副腎皮質機能亢進症、甲状腺機能低下症及びブリーシュマニア症だけで(15)、興味深いことに腫瘍は関与していなかった。臨床医は、高齢動物におけるすべての毛包虫症で免疫抑制の原因を探る必要があることを覚えておかなければならない。本症には、アベルメクチン、ミルベマイシン、アミトラス等の多くの寄生虫駆除剤が使われているが、最近ではイソオキサゾリン等の新世代の寄生虫駆除剤でより簡単に管理できるようになった。

水疱性膿痂疹(図7)は、表在性の膿疱性～水疱性の病変で、甲状腺機能低下症や糖尿病、副腎皮質機能亢進症等の内分泌疾患のある高齢動物において、ブドウ球菌の二次感染として報告されることがもっとも多い(16)。ブドウ球菌によって生じることが多い表在性及び深在性の細菌性毛包炎や癬腫症も、内分泌疾患やアレルギー性皮膚炎等のバリア機能の障害を伴う疾患を有する高齢犬でよく認められる。ときにこれらの細菌性感染症は、一見して基礎疾患がない老齢動物でも多く認められるが、皮膚免疫系の老化により感染に対する応答が遅くなるためかもしれない。感染を適切に排除するには、抗菌剤(外用又は全身性)の長期投与が必要になることがある。マラセチアによる皮膚炎は、アレルギー性皮膚炎、皮膚や耳の構造上の問題、湿った皮膚部位、泳ぐ機会が多く皮膚が濡れやすい動物において、続発的に起こることが多い。マラセチア感染が慢性化した高齢動物では皮膚の極度の苔癬化及び色素沈着が認められることがある。

表在性の皮膚感染には可能な限り外用薬が理想的である。ブドウ球菌とマラセチアには濃度3%以上のクロルヘキシジンが効果を示すはずである。抗生物質の全身投与は、できれば細菌培養試験の結果に基づいて選択する。

●●● 皮膚腫瘍

皮膚腫瘍はどの年齢の犬でも生じるが、年齢が進むにつれて頻度が高くなる。皮膚腫瘍は上皮系又は間葉系の細胞に由来し、神経系、血管系、脂肪組織及び線維芽細胞性の腫瘍が認められることもある。遺伝的素因、免疫系因子等のさまざまな因子が皮膚腫瘍の増殖に影響する一方で、環境因子(電離放射線、紫外線等)など他の寄与因子が累積的な影響を及ぼす。寿命が延びるとこれらの因子への暴露が多くなり、特定の腫瘍の発生に関与している可能性がある。

メラノーマ(黒色腫)と肥満細胞腫は高齢犬でよく認められるが(17)、これらの腫瘍については情報も多く臨床医が利用できる治療方法もあるため、ここでは詳述せずに皮膚科専門診療や一般診療でよく出会う腫瘍に焦点を当てようと思う。しかし、簡単に説明すると、メラノーマは頭部、四肢又は趾端に孤立性に生じることがもっとも多く、灰色～黒色をしている。境界は明瞭又は不明瞭で、隆起していることが多い。通常、犬の初発年齢は9歳超である(18)。肥満細胞腫は孤立性の腫瘍が多いが、皮膚～皮下、軟性～硬結性、被毛で覆われている場合とない場合があるなど、臨床像はさまざまである。腫瘍は潰瘍形成や搔痒を伴うことがあり、平均初発年齢は8歳である(19)。

脂肪腫等の犬の良性腫瘍の多くは、高齢期に高頻度に認められるようになる。脂肪腫は成熟した脂肪細胞に由来し、肥満と年齢がリスク因子である。これらの腫瘍は、皮下に認められることが多いが、表在性のものも、深部組織に浸潤しているものもある。結節性皮脂腺過形成、脂腺上皮腫及び脂腺腺腫は、高齢動物の体幹、四肢及び顔面に認められる良性の腫瘍である。これよりも頻度は少ないが、脂腺腺癌も認められる。外観はイボ状又はカリフラワー状で、体幹及び四肢、眼の周囲などに発生する(20)。口腔乳頭腫は若い犬に多く、高齢犬でも乳頭腫が認められるが、肉球、頭部、眼瞼等の口



© Dr. Jenise Daigle

図8:色素の薄い犬において慢性的な日光への暴露後に生じた(a)光線性病変の面皰と(b)扁平上皮癌

腔以外の部位に単発性又は多発性に生じることが多い。高齢のペットでは、扁平上皮癌への悪性化が懸念されることが多い(20)。治療介入法としては、老齢犬の良性腫瘍に対しては経過観察でもよいが、犬やペットオーナーにとってそれが望ましくない場合は、従来法や冷凍療法、炭酸ガスレーザーによる外科的切除が適切である。

日光性角化症は、慢性的な日光への暴露によって起こりやすく、日光への暴露は一部の犬で皮膚がんの引き金になると考えられている。扁平上皮癌、血管腫・血管肉腫が続発することもある。犬の扁平上皮癌は乳頭腫ウイルス等の感染性又は炎症性の皮膚炎との関与が報告されている。さまざまな部位に生じるが、肢端で認められることが多い(21)。紫外線の関与が疑われる場合、腹部等の被毛がない部位に起こりやすい(図8)。血管腫も長時間の日光浴後に腹部に二次的に生じることがあり、青～赤色で皮内又は皮下に認められることが多い。この部位には皮膚の血管肉腫も生じることがあるが、良性の血管腫よりも境界が不明瞭なことが多い。腹部に複数の腫瘍が生じることが多い(22)。扁平上皮癌、皮膚血管腫、皮膚血管肉腫等の光線性の病変は外科切除、冷凍切除、炭酸ガスレーザーにより治療することができる。イミキモド外用薬も病変の改善に役立つことがある。

高齢の犬では、毛包囊腫、毛包上皮腫、毛芽腫等の数



© Dr. Mitzi Clark

図9:犬の顔面に生じた毛芽腫

多くの毛包の腫瘍が孤立性又は多病巣性に認められることがよくある。毛包上皮腫は、体幹と四肢に好発し、毛芽腫(図9)は頸部及び頭部に発生する傾向がある。毛包囊腫は、病変部位である毛包と産生されるケラチンの種類から名前が付いている。孤立性の結節として生じることが多く、傷害を受けて炎症や感染を起こすことがある。毛包の病変が問題となる場合は手術による完全切除が好ましい治療選択肢だが、病変が少なく目立たず、傷害や二次感染を起こしにくい部位にある場合は経過観察を行ってもよい。

上皮向性リンパ腫(図10~12)は表皮及び上皮付属器に向性を示す浸潤性Tリンパ球が関与する。臨床像はさまざまで、早期の病変はアレルギー性皮膚炎や細菌性・真菌性の感染症と間違われやすい。炎症性皮膚疾患の既往が素因になっている可能性がある。皮膚の紅斑に加えて、鱗屑及び落屑が認められる場合と認められない場合がある。皮膚粘膜移行部周囲に色素脱が認められることがあり、腫れている、または、肥厚したようにみえることがある。肉球には角化亢進、びらん及び潰瘍が見られることがあり、色素脱を伴うこともある。時間の経過とともに、紅斑性局面及び結節が生じ、潰瘍が観察されることがある(23-25)。掻痒はさまざまである。皮膚



© Cornell Dermatology

図10:上皮向性リンパ腫の犬における眼周囲の潰瘍と紅斑、口吻部前方の色素脱、びらん及び紅斑



© Cornell Dermatology

図11: 上皮向性リンパ腫の犬における潰瘍性結節・局面



© Cornell Dermatology

図12: 上皮向性リンパ腫の犬における肛門周囲の紅斑と腫脹

生検を行い、必要に応じて免疫組織化学染色により診断を行う。上皮向性リンパ腫にはこれという有効な治療方法はなく、さまざまな化学療法が用いられており、さまざまな奏効率が報告されている。症例によっては、特に皮膚粘膜移行部に病変がある場合、放射線療法が役立つことがある。グルココルチコイド、紅花油及びレチノイドが有用であり(23)、二次感染と掻痒がある場合は掻痒をコントロールすることが重要であり、これには口キベトマブが一部の患者で役立つことがある。



結論

まとめると、老齢犬では皮膚及び被毛にさまざまな変化が現れる。臨床医は、典型的な老化の症状について基本的な理解をしておく、高齢犬で異常が認められた場合に役立つ。老化に伴う免疫系の変化は、皮膚の二次感染を起こしやすくする。老齢期の動物は内分泌系および代謝性の疾患や皮膚腫瘍が生じやすい傾向にあり、すべてのケースでは言えないが、迅速な診断と介入により良好な転帰を得ることができる。



参考文献

- Baker KP. Senile changes of dog skin. *J. Small Anim. Pract.* 1967;8(1):49-54.
- Mosier JE. Effect of Aging on Body Systems of the Dog. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1989;19(1):1-12.
- Seaman WJ, Chang SH. Dermal perifollicular mineralization of toy poodle bitches. *Vet. Pathol.* 1984;21:122-123.
- Miragliotta V, Buonamici S, Coli A, et al. Aging-associated perifollicular changes and calcium deposition in poodles. *Vet. Dermatol.* 2019;30(1):56-e15.
- Bellows J, Colitz CMH, Daristotle L, et al. Common physical and functional changes associated with aging in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015;246(1):67-75.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;49.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;504-507.
- O'Neill DG, Khoo JSP, Brodbelt DC et al. Frequency, breed predispositions and other demographic risk factors for diagnosis of hypothyroidism in dogs under primary care in the UK. *Canine Med. Genet.* 2022;9:11.
- Gila Z, White S. Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting signs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2011;47:6.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;515-519.
- Loftus JP, Center SA, Lucy JM, et al. Characterization of aminoaciduria and hypoaminoacidemia in dogs with hepatocutaneous syndrome. *Am J. Vet. Res.* 2017;78(6):735-744.
- Loftus JP, Center SA, Astor M, et al. Clinical features and amino acid profiles of dogs with hepatocutaneous syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2022;36(1):97-105.
- Loftus JP, Miller AJ, Center SA, et al. Treatment and outcomes of dogs with hepatocutaneous syndrome or hepatocutaneous-associated hepatopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 2022;36(1):106-115.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;36-42.
- Pinsenschaum L, Chan DHL, Vogelnest L et al. Is there a correlation between canine adult-onset demodicosis and other diseases? *Vet. Rec.* 2019;185(23):729.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;193.
- Dorn CR, Taylor DO, Schneider R, et al. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *J. Natl. Cancer Inst.* 1968;40:307-318.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;822-823.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;806-809.
- Vail DM, & Withrow SJ. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007;375-401.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;779-784.
- Miller WH, Griffin CE and Campbell KL. *Mueller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis, Missouri: Saunders-Elsevier; 2013;798-799.
- Pye C. Cutaneous T-cell epitheliotropic lymphoma. *Can. Vet. J.* 2023; 64(3):281-284.
- Fontaine J, Bovens C, Bettany S et al. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Vet. Comp. Oncol.* 2009;7(1):1-14.
- Azuma K, Ohmi A, Goto-Koshino Y et al. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. *Vet. Comp. Oncol.* 2022;20:118-126.

犬の歯肉増殖症 …私のアプローチ法とは



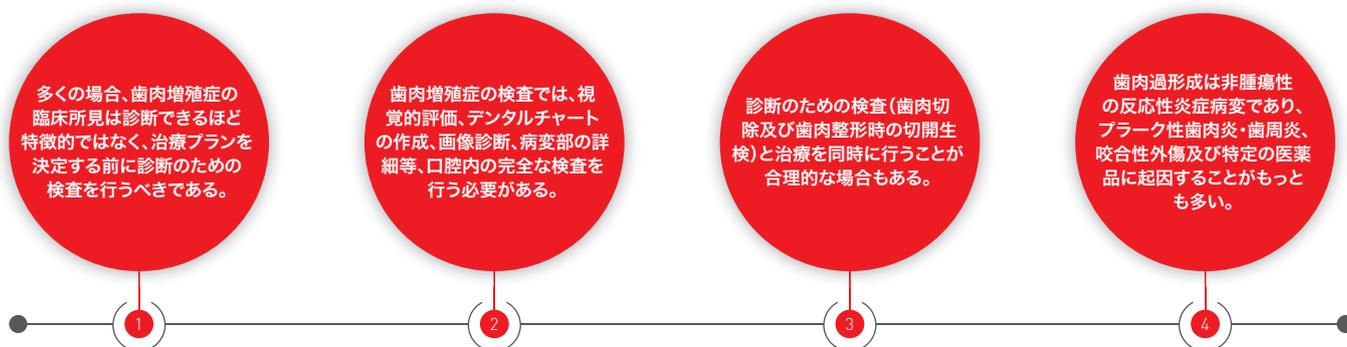
Christopher Sauvé

DVM, Dip. AVDC, Pulse Veterinary Specialists, Edmonton, Canada

2012年カナダのウェスタン獣医科大学卒業。エドモントンの民間病院と救急病院に勤務する中、歯科医療に情熱を見出す。カンザスシティで3年間の獣医歯科学・口腔外科レジデント研修を修了。現在はカナダの専門・救急病院にて学会認定医として働く。患者の口腔衛生を改善することで生活の質をプラスの方向に改善することが可能な仕事だと考えている。歯内療法、画像診断及び外傷後の顎顔面再建術に特に関心を持つ。

犬の口腔内の歯肉増殖症は診察室でよくみかける所見である。本稿ではよく出会う病態について説明し、望ましい治療アプローチについて解説を行う。

キーポイント



●○○○ イントロダクション： ○○○○ 歯肉増殖症とは？ ○○○○

一次診察では、限局性の歯肉の腫大に対してエプーリスという記述用語が用いられることが多いが、この定義は曖昧である。エプーリスはギリシャ語で「歯肉の上」という意味を持ち、用語としては論理的に聞こえるが、臨床医が「エプーリス」というときに実際に何を指すのかについては明確性と一貫性に欠けており、医療ミスや不適切な治療につながりかねず、ペットオーナーや獣医師の間に混乱を招くおそれがある。そのため個人的には、現代的な歯科診察においてこの用語の使用は全般的に避け、組織学的診断も推定される予後もまだ不明な状態の限局性の歯肉の腫脹を表す用語として「歯肉増殖症

(gingival enlargement: GE)」を代わりに使用することを推奨している。つまり、その後に検査を行うことではじめてGEは良性又は悪性の歯肉腫瘍病変、あるいは、非腫瘍性の反応性の腫瘍様病変に分類される(1)。

本稿では、短いながらもGEとして現れる犬の疾患には多様な病態が関与していることを紹介していきたい。その過程で、組織病理検査によって診断を得ることの重要性を理解していただけたらと思う。また、さまざまな病態に対する治療と予後について簡単に触れ、どのような場合に治療と診断を同時に行うことが適切かについて解説する。さらに、歯肉過形成の一種である限局性線維性過形成が疑われる臨床シナリオに沿って歯肉切除術と歯肉整形術の方法についても解説したいと思う。

●●○ GE の評価方法



GE の評価を行う際には、COHAT (Comprehensive Oral Health Assessment and Treatment: 包括的な口腔衛生の検査と治療) の基本に従うことが必要不可欠である。これには、視覚的評価、歯周ポケットの深さを含めたデンタルチャートの作成、画像診断[歯科X線画像又はコンピュータ断層撮影(CT)]、GE の測定に加えて、部位、形状、大きさ、質感、色等の記載が含まれる。

診断を得るには、異常組織の切開生検を行い、組織病理検査に提出する。病理医が十分な組織を用いて適切な診断を行えるよう、大きめで深部まで含んだ検体を得ることが重要である。一次診療病院でよくある間違いは、病変全体を反映していない表層部や壊死部位しか採取しないことで、これは誤診や不適切な治療につながる。筆者は、メスを使って楕円形に切開して検体を採取するか、適切なサイズのパンチ生検を用いる。適切と考えられる場合は、生検部位を吸収糸で縫合する。有茎のGE の場合は、病変と正常部位の境界にある茎の部分切除することが多い。穿刺吸引は診断につながらないことが多く、推奨されない。

多くの患者では、GE の臨床所見は特徴的ではなく、治療プランを決定する前に診断を確定し、ペットオーナーと話し合う必要がある。このようなアプローチの根拠をペットオーナーに説明し、正しい治療法の選択、適切な外科的マージンの確保及び全身状態(病期判定、センチネルリンパ節の評価等)の適切な評価を行うことが重要である。

一部のケースでは、GE に特定のパターンが認められることがあり、診断(歯肉切除及び歯肉整形時の切開生検)と治療を同時に行うことが合理的と考えられることもある。もっとも一般的な例は、歯肉過形成を好発することで悪名高い、成犬のボクサーにおける広汎性GE である(限局性線維性過形成がもっとも多い)。ペットオーナーと話し合った上で、歯肉切除術及び歯肉整形術を行うことにより、病変部の歯肉をできるかぎり正常な歯肉に近い状態に修復すると同時に、代表的な検体を採取して組織病理検査を行い、臨床所見から疑われた診断の確定を行うことが妥当であろう。

●●● 歯肉過形成



歯肉過形成は、非腫瘍性の反応性炎症性病変で、さまざまな外観を示す(図1)。もっとも一般的な原因は、ブランク性の歯肉炎・歯周病、咬合性外傷及び特定の医薬品(シクロスポリン及びアムロジピンがもっとも多い)



© Christopher Sauvé

図1: すべて歯肉過形成の典型例。全例において組織病理検査を実施した。

である(2)。「限局性線維性過形成」は、無視できる程度の上皮の過形成を特徴とする歯肉の過形成の1型を表す用語として使用されるが、緻密な線維性結合組織が本来の定義である(2)。

歯肉過形成の治療は、診断及び治療の両方を目的とした余剰組織の切除(歯肉切除術及び歯肉整形術)と周辺部の歯肉の修復である(次のページを参照)。咬合性外傷により歯肉過形成が刺激されている場合は、不整咬合の修復が推奨される。歯肉過形成を生じることが知られている薬剤が投与されている場合は、歯肉の修復に加えて、代わりになる薬剤の検討を行う。

歯肉切除術及び歯肉整形術の方法

by Christopher Sauvé

ステップ1

全身麻酔下で適切な画像診断を行う(歯科X線画像又はCT)。

ステップ2

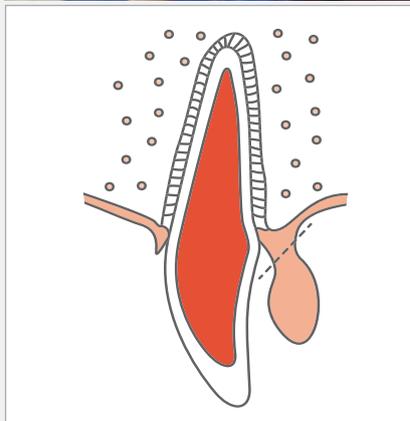
適切な鎮痛を行う。筆者がよく使用するプロトコルでは、術前にメサドン等のオピオイドを投与し、切除前にブピバカインで眼窩下神経や下歯槽神経の局所神経ブロックを行う。全身状態に問題がなければ、非ステロイド性抗炎症薬も術後に投与する。筆者は口腔外科手術の回復期にも投与が簡単な懸濁液があるメロキシカムを使用することが多い。

ステップ3

歯周プローブや歯周ポケットマーカーを用いて切除する歯肉増殖部位の大きさ(mm)を決める。



ステップ4



根尖から歯冠方向への外斜切開アプローチにより歯肉増殖部位に切開を入れる。この切開の目的は、治療と診断のために歯肉増殖部位の大部分を除去し、正常な歯肉縁を肉眼的に再建することである。

ステップ5

フットボール型ダイヤモンドバーを使って歯肉を削り、滑らかで正常な歯肉縁を作る。



ステップ6



ラジオ波焼灼装置で止血を行うことができる。

ステップ7

正常な歯周ポケットの深さに近くなるよう、深さを確認する(患者の大きさに合わせて1~3 mm)。



ステップ8

終了時には歯肉出血がほぼなくなっているはずである。



これらの病変によって、GEと歯の表面の間に歯垢と歯石が急速に蓄積してしまう局所的な環境が形成されていることが多く、この部分は仮性ポケットと呼ばれる。この現象のため、GEではさまざまな程度の歯周病を伴うことが多い。治療コースは、GEの解消に加えて、歯周病のステージとペットオーナーの意向によって異なってくるが、抜歯や保存的療法も選択肢に含める。

歯肉過形成は再発することが多いが、効果的な歯垢のコントロールにより再発を抑制することができる。家庭における毎日の丁寧なケアや病院での定期的な歯垢除去によって達成できるが、後者を行う際には、新たな歯肉過形成により形成される仮性ポケットに対して定期的な歯肉整形術による予防的修復が含まれ、通常は年1回実施する。



末梢性歯原線維腫

末梢性歯原線維腫 (Peripheral odontogenic fibroma: POF) は、歯周靭帯原性線維性エプーリス (fibromatous epulis of periodontal ligament origin: FEPLD) とも呼ばれる。この病変の呼称についてはまだ議論が続いているため(2)、論争を避けるためにここではFEPLD / POFと総称することにする。臨床的には、外方に発育し、基部が広く、上皮の損傷がない触感が滑らかな腫瘍だが、カリフラワー状の外観をしていることもある(図2)。FEPLD / POFは、歯周靭帯の歯肉附着部に由来し、反応性過形成が病態にある程度寄与しているのではないかと考えられている(2)。FEPLD / POFは、増殖性の間葉系細胞に加えて歯周靭帯由来の線維芽細胞の特徴の一部を残しているため、歯肉過形成や限局性線維性過形成とは区別されている(2)。FEPLD / POF病変部位には、さまざまな程度の石灰化が認められることがあり、セメント質や骨又はこれらの両方で構成されると考えられている。必ずというわけではないが、FEPLD / POF等の良性腫瘍では、歯列異常が認められることが多い。画像診断では(CT又は歯科X線画像)、病変部に骨融解像は認められないが(図3)、FEPLD / POFによって形成された仮性ポケットによる歯周骨の消失が認められることがある。

FEPLD / POFの治療法の提言はさまざまである。周辺切除で十分に病変が解消されることもあるが、腫瘍が残存することもよくあり、根治的療法には、病変に含まれる歯を含めて切除するFEPLD / POF起始部の歯槽堤形成術及び歯肉整形術又は一括切除が含まれる(3)。



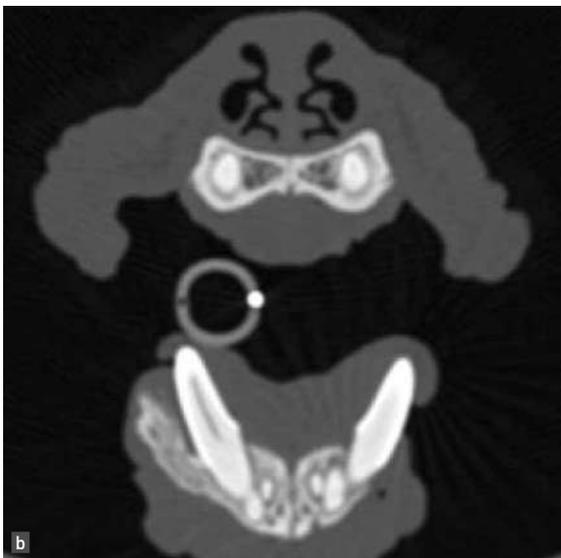
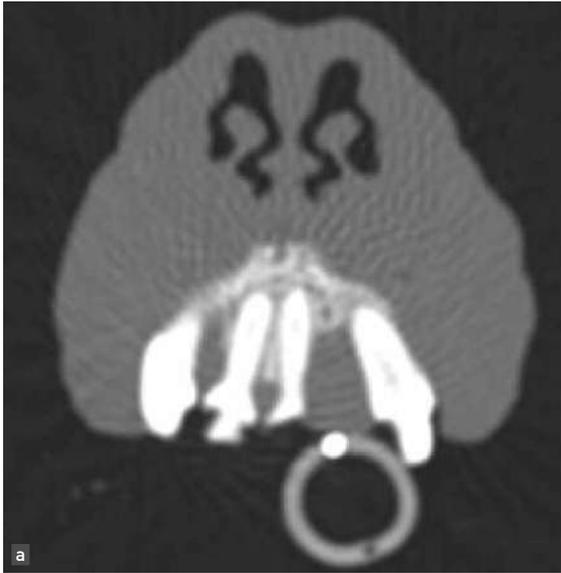
© Christopher Sauvé

図2:さまざまな外観を示すFEPLD/POF。全例において組織病理検査による確認が行われた。



骨髄炎

歯の生えている部分の上顎骨及び下顎骨の骨髄炎の治療では(図4)、通常、関与する歯の抜歯とともに培養検査用の組織採取を行い、病変部の組織のデブリードマン及び抗生物質の全身投与が行われる。筆者は、異常が認められる骨も部分切除して病理に提出し、抗生物質の適切な選択ができるよう組織を離解させて好気性及び嫌気性培養と感受性試験を行うよう依頼することが多い。骨髄炎は骨壊死に進行することがあるため、解消には切除術及び長期の抗生物質投与が必要になることがある(4)。



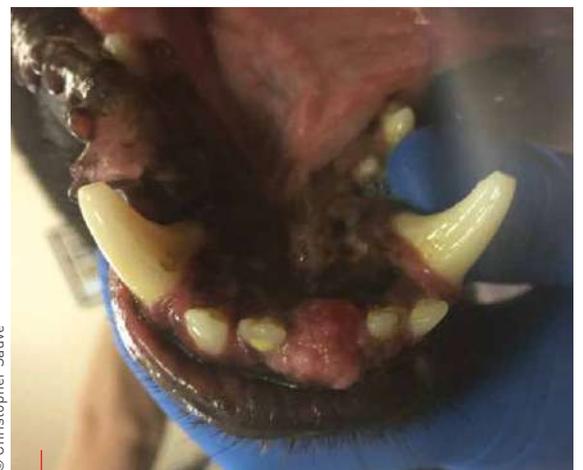
© Christopher Sauvé

図3: (a) 及び (b) は、それぞれ図2 (a) 及び (b) の診断検査時に得られたCT画像。(c) は図2 (c) の歯科X線画像。各症例ともFEPL0/POFによって形成された仮性ポケットのため歯周骨の消失が確認できる。



© Christopher Sauvé

図4: 骨髄炎 (a) 上顎切歯に付属する歯肉と口蓋粘膜が広範に増生し、正常な組織の構造が消失している。(b) この歯科X線画像では、上顎切歯の骨の垂直方向の消失と50%を超える付着部の消失が確認できる。軟部組織及び歯槽骨の切開生検により骨髄炎と診断された。



© Christopher Sauvé

図5: 301番及び401番の歯の領域(歯は無くなっている)に認められた円形で不整形な歯肉の増殖。



図6: 図5の犬の歯科X線画像。病変部の局所の骨破壊が確認できる。切開生検により、棘細胞性エナメル上皮腫(旧称: 棘細胞性エプーリス)と診断された。

●●● 歯槽骨膨隆



歯槽骨膨隆(臨床所見名)とも呼ばれる慢性歯槽骨骨髓炎(組織病理診断名)は、病変部の歯肉下における歯槽骨の膨隆又は肥厚を指す。歯周病や場合によっては歯牙吸収に附随する慢性炎症状態を意味し(5)、犬よりも猫で多いと考えられている。通常は、歯科X線画像により歯の近心面及び遠心面に垂直方向の骨の消失が確認され、これは歯周プローブでも確認することができる。付着部の消失は50%を超えることが多い。このような垂直方向の骨の消失は、歯槽骨の膨隆に伴うことが非常に多いが(6)、疑われる診断の確定には骨の組織病理検査を必要とする。治療は、病変部の歯の抜歯、歯槽堤形成術及び粘膜歯肉弁による一次閉鎖を行う。病変部の歯肉が菲薄化し、歯槽骨に固着していることが多いため、穿孔や口腔鼻腔瘻の形成を防ぐために慎重に骨膜の剥離を行う必要がある。

●●● 棘細胞性エナメル上皮腫



棘細胞性エナメル上皮腫(acanthomatous ameloblastomas: AA)は歯原性腫瘍で、エナメル器と類似した基本構造を持つ(図5)。AAは、局所的に破壊性を示すと考えられ、病変部位の歯に浸潤するが、遠隔転移はしない(図6)。従来、AAは切除後の再発率が高いと報告されていたが、近年の研究ではこの見方が変わってきている。263例のAAの検討において、65.2%の患



図7: 202番及び203番の歯肉に認められた不整形で円形の歯肉増殖症。切開生検により乳頭状扁平上皮癌と確認された。



図8: 左側下顎吻側の301~304番の歯に付属する歯肉と粘膜の局所的な腫脹。口腔腫瘍と呼ぶにもっとも相応しい病変であり、組織病理検査により扁平上皮癌と診断されたことから、根治的治療を行う前に適切な診断を行うことの重要性を示す良い例である。



「病理医が十分な組織を用いて適切な診断を行えるよう、大きめで深部まで含んだ検体を得ることが重要である。一次診療病院でよくある間違いは、病変全体を反映していない表層部しか採取しないことである。」

Christopher Sauvé

者でマージンが不完全だったにもかかわらず、いずれの患者でも腫瘍が再発したというエビデンスは得られていない(7)。



乳頭状扁平上皮癌

口腔の乳頭状扁平上皮癌(squamous cell carcinoma: SCC)は、これまで若い犬の腫瘍と考えられてきたが、現在では、いずれの年齢の犬でも起こると認識されている。これは、局所的に悪性度が高い特殊な種類のSCCであり、多くは骨に浸潤するが転移はしないようである(図7)。全体的にはそれほど悪性度は高いとは考えられておらず、予後も他の口腔SCCと比べて比較的良好である。通常、治療は、肉眼的及び顕微鏡的な腫瘍細胞の完全な除去を目指し、10mmのマージンを含めた外科的切除を行う。この種類の腫瘍では放射線療法も確実な治療法と考えられている(8)。



扁平上皮癌

下顎及び上顎のSCC(図8)の治療では(特に非扁桃性・非乳頭状の場合)、通常、10mmのマージンを含めた外科的切除を行う。この腫瘍は転移する可能性があり、乳頭状SCCよりも局所再発するリスクが高い。外科手術を行った犬21頭を対象とした研究では、1年生存率が94%だった(8)。放射線療法は、切除不可能なSCCの治療選択肢と考えられている(8)。



結論

犬の歯肉増殖には幅広い種類の診断があると理解してもらうことを目的に、たくさんの画像を取り入れて解説を行った。開業医は臨床的な印象を正しい方向に導くためにこれらのパターンを使うこともできるが、外見だけで診断も予後の予測もするべきではなく、各症例ごとに最適な治療方法を決定するには、詳細な検査を行うことが推奨される。



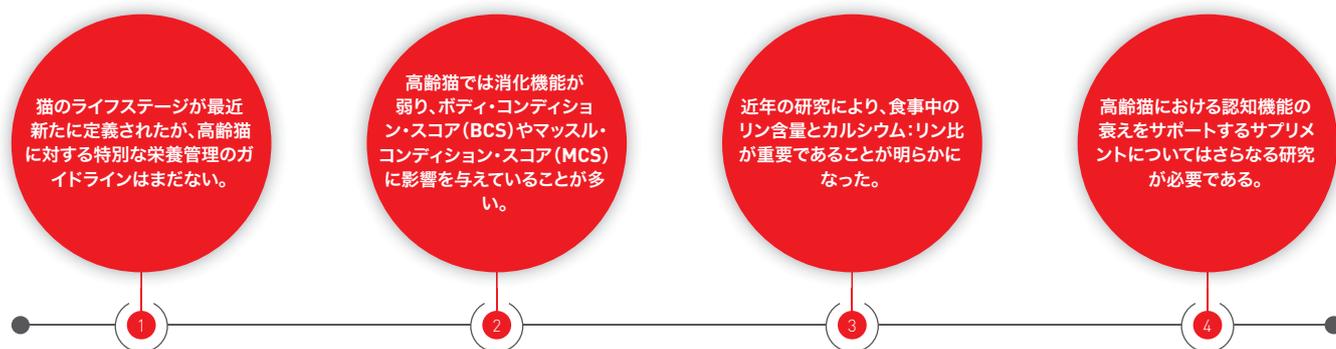
参考文献

1. Bell CM, Soukup JW. Nomenclature and classification of odontogenic tumors — Part II: Clarification of specific nomenclature. *J. Vet. Dent.* 2014;31(4):234-243.
2. Murphy BG, Bell CM, Soukup JW. Tumor-like proliferative lesions of the oral mucosa and jaws. In: *Veterinary Oral and Maxillofacial Pathology*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2019;194.
3. Fiani N, Lommer MJ, Chamberlain T. Clinical behavior of odontogenic tumors. In: *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*, 2nd ed. Verstraete FJM, Lommer MJ, Arzi B (eds). St. Louis: Elsevier Inc., 2020;447.
4. Reiter AM, Gracis M. Commonly encountered dental and oral pathologies. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Dentistry and Oral Surgery*, 4th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2021;93.
5. Bell CM, Soukup JW. Histologic, clinical, and radiologic findings of alveolar bone expansion and osteomyelitis of the jaws in cats. *Vet. Pathol.* 2015;52(5):910-918. DOI: 10.1177/0300985815591079. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26113612.
6. Peralta S, Fiani N, Scrivani PV. Prevalence, radiographic, and demographic features of buccal bone expansion in cats: A cross-sectional study at a referral institution. *J. Vet. Dent.* 2020;37(2):66-70.
7. Goldschmidt SL, Bell CM, Hetzel S, et al. Clinical characterization of canine acanthomatous ameloblastoma (CAA) in 263 dogs and the influence of postsurgical histopathological margin on local recurrence. *J. Vet. Dent.* 2017;34(4):241-247. DOI: 10.1177/0898756417734312. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28978273.
8. Geiger T, McEntee MC. Clinical behavior of nonodontogenic tumors. In: *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*, 2nd ed. Verstraete FJM, Lommer MJ, Arzi B (eds). St. Louis: Elsevier Inc., 2020;429-430.

高齢猫の栄養管理

高齢の猫の栄養学的ニーズは若い猫とどれだけ違うのか、興味はないだろうか？
知っておくべきことを本稿で解説する。

キーポイント



イントロダクション

猫のライフステージが定義されたのはつい最近のことだが、学会によってやや定義が異なる(表1)。アメリカ動物病院協会(American Animal Hospital Association: AAHA)及びアメリカ猫医療専門家協会(American Association of Feline Practitioners: AAFFP)による2021年のガイドラインでは、子猫期(生後1歳まで)、若齢期(1~6歳)、中高齢期(7~10歳)及び高齢期(10歳以上)に猫のライフステージが分けられ、これらにどの年齢でも起こりうる「終末期」が加えられている(1)。国際猫医学会(International Society of Feline Medicine: ISFM)の定義は若干異なり、子猫期(生後6ヶ月まで)、幼齢期(7ヶ月~2歳)、成猫期(3~6歳)、中高齢期(7~10歳)、高齢期(11~14歳)、超高齢期(15歳以上)とされている(2)。これらの違いはさておき、コンパニオン・アニマルにもさまざまなライフステージがあるという理解が進んでいるということは、栄養学的にも高齢期を含めたライフステージによる違いがあり、そこに関心が寄

表1: 猫医学において著明な学会が定めるライフステージ

ライフステージ	AAHA・AAFFP	ISFM
子猫期	生後1年まで	生後6ヶ月まで
幼齢期	—	7ヶ月~2歳
若齢期	1~6歳	—
成猫期	—	3~6歳
中高齢期	7~10歳	7~10歳
高齢期	10歳以上	11~14歳
超高齢期	—	15歳以上

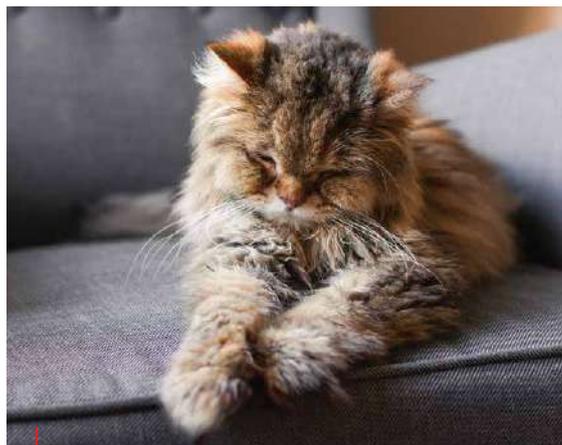


図1: ペットの猫の高齢化が進んでいる。今や米国の約20~40%の猫が高齢~超高齢に分類されると推定されている。

せられつつあるということである。アメリカ飼料検査官協会(American Association of Feed Control Officials: AAFCO)、欧州ペットフード工業連合会(European Pet Food Industry Federation: FEDIAF)等の団体は、成長期(FEDIAFでは早期と後期に分けられる)、妊娠・授乳期及び成猫期における栄養勧告とガイドラインを定めているが、高齢期に対するガイドラインは特に定めていない。米国では約20~40%の猫が「高齢期」又は「超高齢期」にあると考えられており、ペットの高齢化が進むにつれて高齢期の飼養管理方法も重要な問題となってくることから、前述の高齢期に対する栄養ガイドラインがないということは課題である(3)(図1)。

高齢猫の栄養に関する研究はいくつかあるが、特定の



Lori Prantil

MPS, DVM, Dip. ACVIM (Nutrition), Royal Canin, Aimargues, France

米国タフツ大学カミングス獣医学校を卒業した獣医栄養学専門医。卒業後、二次診療・救急病院にて小動物内科学及び外科学のインターン研修を修了、タフツ大学に戻り臨床栄養学のレジデント課程を修了した。その後、マサチューセッツ州ボストンにあるVCAサウスショア・ウェーマス動物病院にて栄養外来主任を務めたのち、フランス・エマルグ ロイヤルカナン社に入社。現在は、研究開発部門にてペット及びペット製品の科学を担当するチームの一員である。



Y. Becca Leung

BVSc, PhD, Dip. ACVIM (Nutrition), Veterinary Nutrition Group, Sydney, Australia

香港に生まれ米国で育つ。フロリダ大学で動物学学士号を取得後、地球の反対側まで旅をし、ニュージーランドのマッセイ大学にて獣医学を学ぶ。獣医学位を取得後、マッセイ大学に残り、米国獣医栄養学会のレジデント研修と博士課程の合同プログラムを修了。2021年に専門医認定を取得、4年前にロイヤルカナンの本社に入社してから最近まで獣医栄養学専門研究員として研究開発に取り組んでいた。現在は、オーストラリア、シドニーにあるVeterinary Nutrition Group (VNG)の最高責任者を務める。

栄養素については、必須栄養素やそれ以外の役立ちそうな栄養素のいずれについても検討を行った研究はほとんどない。本稿では、栄養素別にまとめ、現在分かっていること、最新のエビデンスに基づき高齢期の猫に重要だと信じられていることについて解説する。

●●○○ 全体的な食事の消化性と ○○○○ カロリーについて

消化性についていうと、成猫や高齢猫では消化機能が低下することを私たちは昔から知っている。最大33%の猫において脂肪の消化機能が低下し、約20%はタンパク質の消化機能が低下する(4)。加えて、より新しい情報によると、高齢猫の体重の低下は、健康に問題がある猫でも問題が無い猫でも栄養素の消化機能の低下がある程度関与していることが明らかになってきている。高齢猫では、除脂肪体重やマッスル・コンディション・スコア (muscle condition score: MCS) の低下もよく認められ、やはりタンパク質の消化機能が低下し、負の窒素バランスに陥ることが一因である可能性がある(5)。さらに、現在、猫の窒素バランスの維持に推奨されているタンパク質量が除脂肪体重の維持に十分であるのか、そして高い量の必要性を検討するべきかどうか、についても疑問が挙がっている(6)。

高齢期の体重や除脂肪体重の低下には、食事の消化機能の低下以外の理由も関与している。人の高齢者では嗅覚と味覚が衰えるが、動物でも同じことが起こると考えられる(7)。この対策として、香りや味が異なる食事を与えたり、最適温度の37°C(98.6°F)で食事を与えることが役に立つ(8)(図2)。疾患による痛み(歯科疾患等)、代謝異常(慢性腎臓病[chronic kidney disease: CKD]による尿毒素)、炎症性疾患によるサイトカインの

産生亢進、医薬品(味覚に直接影響する抗がん剤等)のために食欲が落ち、食に対する関心がなくなることもある。甲状腺機能亢進症、慢性腸症、リンパ腫、糖尿病など、高齢猫でよく認められる疾患も体重や筋量の低下に直接的な影響を及ぼす。さらに、加齢や関係のない疾患に伴って除脂肪体重が低下するサルコペニアも犬と猫の両方で報告されている(9)。

このように、高齢猫はたとえ健康な状態でも体重維持のためにカロリー量を増やす必要があり、消化性の高い食事は、栄養素の吸収率を改善させる可能性がある。ペットフード会社は給与量の目安として平均的な推定必要量を提示しているが、個体によっては平均値と比べて必要量に50%もの高低差がある(10)。高齢期や超高齢期と見なされるすべての猫について、体重、ボディ・コンディション・スコア(body condition score: BCS)、MCS及び適切なカロリー量に加えて、場合によっては



© Shutterstock

図2: 猫も加齢とともに嗅覚や味覚が衰え、そのために食事摂取量が低下すると考えられている。対策として、香りや味の異なる食事を与え、最適温度の37°C(98.6°F)で食事を与えることが役立つことがある。



© Shutterstock

図3: 高齢期～超高齢期のすべての猫について、定期的に体重、BCS及びMCSの評価を行い、必要に応じて栄養要求量についても再検討を行っていく必要がある。

食事の種類についても定期的に評価と調節を行う必要がある(図3)。

●●● 食事の水分量



高齢期の動物では、喉の渇きの感覚や動作が鈍くなり、疾患も相まって脱水が進むことがあるが(11)、脱水の臨床症状は脱水が顕著であっても一貫していないため、患者の脱水状態の評価を行うことは難しいことがある(12)。したがって、明らかな脱水が認められない高齢猫でも飲水を促すことが重要になる(図4)。この際に、清潔で新鮮な水を常に準備しておくことが基本的な原則ではあるが、ウェットフードを与えることで食事の水分量を増やすことも水分摂取量の改善につながる。歯科疾患はよくある問題で、高齢猫の50%以上が抱えているとある研究で報告されている(13)。したがって、口腔内に不快感がある、または、ドライフードが噛めなくなっ

ている可能性がある場合は、(基礎疾患に対して適切な処置を行うとともに)ウェットフードの給与が役立つ可能性がある(図5)。食事の水分量の管理が重要になるその他の疾患には、CKDとあらゆる種類の尿路結石がある。ただし、水分量が多い食事はカロリー密度が低いということも覚えておくことが重要である。つまり、1日の必要量に対して給与量が適切かどうか、摂取量が維持できているか確認することが重要である。1日の食事量の摂取が難しい場合は、ドライフードとウェットフードを混ぜたものや、ドライフードをうまく取り入れることで、必要なエネルギー要求量を満たす助けになる。

●●● タンパク質



一部の高齢猫ではタンパク質の消化機能が低下することが分かっている一方で、他には特に健康に問題がない高齢猫に推奨すべきタンパク質量についてはそれほど明



© Shutterstock

図4: 高齢期の動物ではさまざまな理由で脱水が生じるが、脱水状態の評価が難しいことがある。そのため、高齢猫では明らかな脱水症状がなくても飲水を促すことが重要である。



© Shutterstock

図5: 高齢期及び超高齢期の猫は歯周病を患って、そのために食事量が影響を受けていることがよくある。この年齢層の猫は定期的に詳細な歯科検査を受ける必要がある。

らかになっていない。ある研究において10歳以上の猫の30～40%がCKDに罹患していると報告されているように(14)、高齢猫ではCKDが比較的多く診断されているということを考慮に入れ、また、CKD後期では一般的に食事中のタンパク質量の制限が推奨されることから、時に高齢猫では食事中的タンパク質量を早期から減らすことが役に立つと信じられている。しかしながら、加齢とともに食事中的タンパク質量を減らすことによってCKDの発生率が減るということが確認できる十分なエビデンスはない。加えて、上述したとおり、猫では7歳程度の早期からサルコペニアが報告されており、高齢猫ではタンパク質の消化機能の低下も相まって、タンパク質摂取量を減らすことはサルコペニアの発生リスクを上昇させる可能性がある。従って、猫は完全な肉食動物であり、高タンパク食を必要とすることから、低タンパク食の給与は活動性の腎臓病を呈する猫にとっておくべきであり、健康な高齢猫の予防に推奨されるべきではないと考えられる。

脂肪

前述したように、高齢期の猫では脂肪の消化機能も低下するが、脂肪は炭水化物やタンパク質よりも1グラムあたりの熱量が高いため、この消化機能の低下はカロリーの吸収率の低下に直結する。脂肪量が多い食事を与えること、特にタンパク質と炭水化物の消化性の高い食事を同時に与えることは、体重やBCSが時間とともに低下している以外特に問題がない猫に適した選択肢である。逆に、過体重の猫の場合は、脂肪量が少なく、カロリー量が低い食事が好ましい。米国のペット肥満予防協会による2022年の調査では、飼い猫の61%が過体重又は肥満であると推定されており(15)、猫の高齢化が進んでいることからこの統計には高齢期の猫も含まれていると思われる。肥満猫では、呼吸器系疾患や皮膚病、筋骨格系疾患、歯周病、尿路疾患、糖尿病を発症する可能性が高いため、意図せぬ体重の低下が認められる猫には脂肪量の増加が推奨されるが、体重を減らすために脂肪の摂取量を抑える必要が出てくる場合もある。

炭水化物

炭水化物は必要な栄養素ではないが、必要なエネルギー量を満たすとともに、食事全体のタンパク質量と脂肪量のバランスを理想的な比率に調節するために役立つ。健康な高齢猫については(糖尿病等により可消化炭水化物の検討を厳密に行わなければならない場合を除く。図6)、タンパク質量と脂肪量の検討が先で、炭水化物自体の検討はその後になるということ覚えておく必要がある。しかしながら、猫が消化吸収しやすい加熱調理した炭水化物は、タンパク質からの糖新生に頼らなくともブドウ糖源を供給できるため、タンパク質の節約効果がある。可消化炭水化物が猫の肥満や糖尿病を引き起こすというエビデンスはないことから、炭水化物を避け



「高齢期や超高齢期のすべての猫について、体重、BCS、MCS及び適切なカロリー量に加えて、場合によっては食事の種類についても定期的に評価と調節を行う必要がある」

Lori Prantil

る必要はない。実際に、高脂肪食の方が肥満につながりやすく、タンパク質や炭水化物の割合を増やすことで食事中的脂肪量を減らすことができる。

難消化性炭水化物は、腸管の健康を促進する食物繊維の一形態である。発酵性食物繊維(ビートパルプ、チコリーパルプ、フラクトオリゴ糖)は腸内微生物叢によって利用され、短鎖脂肪酸等の発酵の最終産物は老齢の動物に直接役立つ可能性がある。高齢期の犬では、総食物繊維量の多い食事の給与により、CKDや肝性脳症において重要な因子である腸内のアンモニア量を減らせることが示されている(16)。しかし、食物繊維は食事のカロリー密度を減らし、嗜好性にも影響を与えるため、個々の動物にあったバランスを見つけることが鍵となる。

ビタミンとミネラル

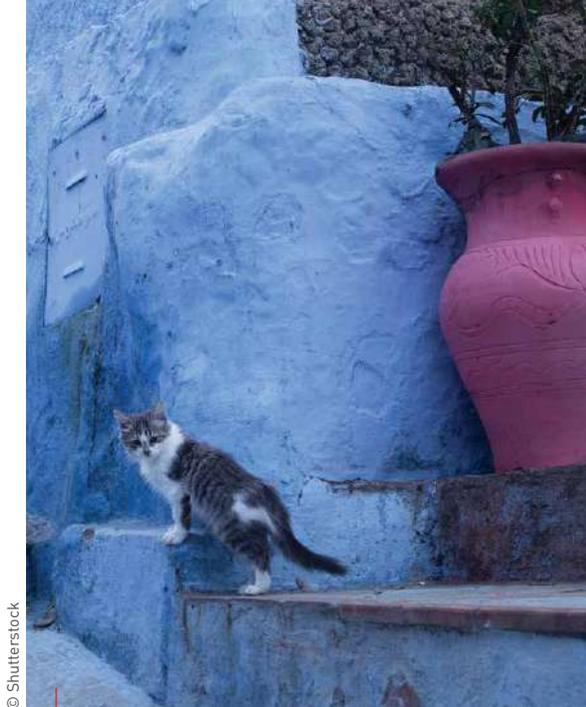
リンとカルシウム:リン比

高齢猫において高タンパク食がCKDを引き起こすとい



© Shutterstock

図6:高齢の猫は、糖尿病の猫のように特別な食事が必要とすることがある。このような場合は、食事中的可消化炭水化物を慎重に検討する必要がある。



© Shutterstock

図7:ある研究において魚油サプリメントを与えている変形性関節症の猫は活動性が高く、昇ったりジャンプしたりといった行動にも対処しやすいことが示されている。

う十分なエビデンスはないが、リン含量の高い食事がCKDを引き起こしやすいというエビデンスはある。近年の2種類の研究において、健康な猫群を対象にリン含量及びカルシウム:リン比が異なる食事の試験が行われた。リン含量が最大で(多くは無機リン由来)、カルシウム:リン比が最小の食事は、猫の腎臓に変化を生じさせたことが報告されている(17)。総リン量、無機リン源及びカルシウム:リン比を変えた食事を用いてさらなる研究が行われ、無機リンの量が多いと、有機リンと比べて血漿中リン濃度が用量依存性に高くなることが示唆された(18)。しかし、すべての無機リンが一様に血漿中リン濃度を上昇させるわけではない。この分野ではさらなる研究が必要だが、可溶性の無機リン酸量が高くカルシウム:リン比が1:1未満の食事は避けることが推奨される(19)。

ただし、ペットフードの製造においては、タンパク質量と有機リン量が連動する傾向があることに言及しておかねばならない。つまり、一方の含量が高くなると他の含量も高くなりやすくなる。市場には、これが起こらないよ



「高齢猫では、除脂肪体重やMCSの低下がよく認められるが、これはタンパク質の消化機能が低下し、負の窒素バランスに陥ることが一因である可能性がある」

Y. Becca Leung

う原材料を慎重に選んだ新たな種類のフードも販売されるようになってきているが(特に早期CKDをターゲットにした療法食)、メンテナンス食の多くはそうではない。したがって、高齢猫用に通常のメンテナンス食の検討を行う際には、高いタンパク質量を維持しながら高いリン量を回避することは難しいかもしれない。

他のミネラル及びビタミン

どの年齢の猫でも適量のビタミンとミネラルを含むバランスのとれた総合栄養食を必要とするが、高齢期にはさらに考慮しなければならないことがいくつかある。高齢期では脂肪の消化機能が低下するため、脂溶性ビタミンの吸収も障害される可能性がある。これまでに、高齢期の猫で脂溶性ビタミンの吸収能が低下し、欠乏症が起こるといったデータは報告されていない。しかしながら、適切に吸収されない食事を与えている猫やバランスがとれていない不完全な食事を与えている猫において、BCSやMCSが低下している場合、これらの重要な栄養素が不足している可能性も考慮しなければならない。

ビタミンCやビタミンE、ビタミン前駆体のベータカロテン等の抗酸化効果のあるビタミンは、高齢期の動物に役立つ可能性がある。ビタミンCは猫にとって必須栄養素ではないが(体内で合成できるため)、食事中のビタミンEやベータカロテンの量を高めることは、寿命の延長につながるというある程度のエビデンスがある(20)。健康な高齢猫では必ずしも問題とはならないが、多尿による水分の喪失や吸収障害によってビタミンB12等の水溶性ビタミンも失われることがあるため、このような動物では補給を検討する。



EPA と DHA

高齢の猫でもっとも多い疾患の一つに変形性関節症がある。ある研究では、14歳以上の猫の92%においてX線検査で変形性関節症の所見が確認されている(21)。本症には数多くのサプリメントが推奨されているが、エイコサペンタエン酸(eicosapentaenoic acid: EPA)及びドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid: DHA)を使用した研究で効果に対するもっとも確かなエビデンスが得られている。ある研究では、サプリメントとして魚油を与えた変形性関節症の猫で活動レベルが高くなり、関節のこわばりも緩和され、より高く飛べるとともに、ペットオーナーとの接触も増えることが示された(22)(図7)。



認知機能の低下に対する栄養素

高齢期又は超高齢期に該当する猫の頭数が増えていることから、特に健康に問題がないと見なされる猫でも認知機能の低下や認知機能の障害が増え、認識されやすくなっている。実際に、これらは正常な老化プロセスの一部と考えられていることが多い。ある研究では、7~

10歳(中高齢~高齢)の猫のペットオーナーの36%、16~19歳(超高齢)の猫のペットオーナーの88%によって年齢に伴う行動問題が報告されている(23)。これらの変化は、猫やペットオーナーの生活の質の低下につながるため、このプロセスを遅らせるための食事やサプリメントに大きな関心が寄せられている。

多数の栄養成分について研究が行われているが、結果はまちまちである。S-アデノシル-L-メチオニン(SAME)についてある程度のエビデンスが得られており、メトニン、L-テアニン、加水分解ミルクタンパク及びフェロモン等の成分については逸話的な報告がある。ただし、これらのサプリメントのほとんどは、特に認知機能の低下ではなく猫の全般性不安障害に対して使用されている。認知機能の低下に対する栄養成分の効果を検討するためのさらなる臨床試験が必要である。中鎖脂肪酸トリグリセリド(Medium chain triglycerides:MCT)は、犬の認知機能障害で用いられているが、猫ではさらなる研究が必要である。猫にMCTを用いた過去の研究では、嗜好性に問題がある可能性が指摘されているが、新しい研究ではこのような問題は報告されていない(24,25)。近年の研究は、高齢期の脳機能の改善を目的とした脳腸軸に研究の焦点が当てられている。MCTを用いた研

究(ケトン体の作用とMCTの直接的な効果に焦点を当てている)に加えて、プレバイオティクスやプロバイオティクスも高齢動物の認知機能対策として、将来の研究の検討材料となっている。

結論

現在、多くの企業が本当に必要かどうかについての研究や理解をしないまま、自社の考えや信念に基づき高齢期の猫を対象にした食事やサプリメントを提供している。一部の栄養素についてはその微妙な役割について理解し始めたところだが、高齢期の猫の栄養学的ニーズについてはまだ多くが不確かなままである。見たところは健康な高齢期の猫であっても、高齢であるということは複数の栄養学的ニーズを包括する広義のカテゴリーであるため、すべての猫に対する推奨を標準化することは難しい。その代わりに、一頭一頭に合わせた食事療法の指導を行うべきだろう。猫の高齢化が進む中、今後も継続して猫たちのニーズをより理解し、高齢期から超高齢期へのサポートを行うためにエビデンスに基づく推奨を提供していく必要がある。



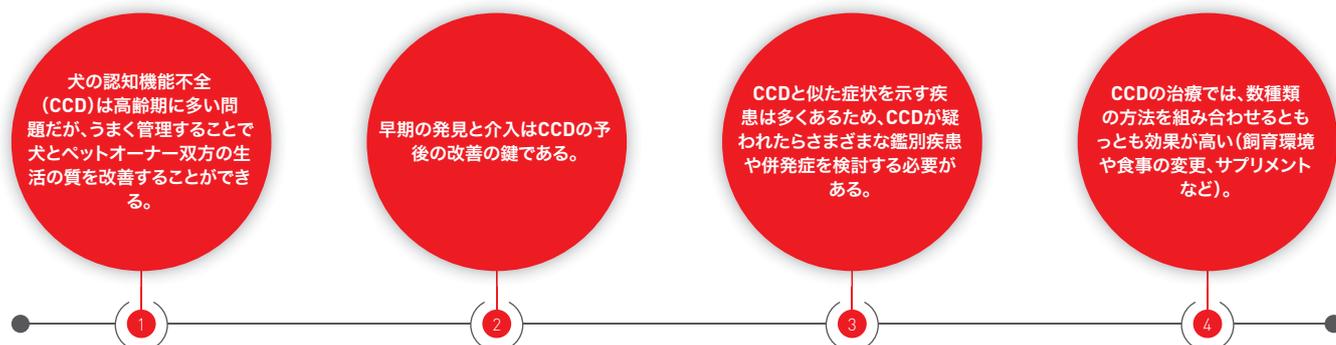
参考文献

1. Quimby J, Gowland S, Carney HC, et al. 2021 AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines. *J. Feline Med. Surg.* 2021;23(3):211-233. DOI: 10.1177/1098612X211993657. Erratum in: *J. Feline Med. Surg.* 2021;23(8):NP3.
2. ISFM. "What age? What stage?" Catcare4life.org, Life stages - Cat Care for Life (catcare4life.org). Accessed May 25, 2023.
3. Salt C, Saito E, O'Flynn C, et al. Stratification of companion animal life stages from electronic medical record diagnosis data. *J. Gerontol.: Series A*, 2023(78);4:579-586.
4. Laflamme D, Gunn-Moore D. Nutrition of Aging Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2014;44(4):761-774.
5. Dowgray NJ. An epidemiological, clinical and biomechanical study into age-related changes in 206 middle-aged cats; the CATPAW Study. University of Liverpool; 2021. DOI:10.17638/03124250.
6. Laflamme DP, Hannah SS. Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. *J. Feline Med. Surg.* 2013;15(8):691-697.
7. Barragán R, Coltell O, Portolés O, et al. Bitter, sweet, salty, sour and umami taste perception decreases with age: sex-specific analysis, modulation by genetic variants and taste-preference associations in 18- to 80-year-old subjects. *Nutrients* 2018;18;10(10):1539.
8. Eyre R, Trehiou M, Marshall E, et al. Aging cats prefer warm food. *J. Vet. Behav.* 2022;47:86-92.
9. Petersen M, Little S. Cachexia, sarcopenia and other forms of muscle wasting: Common problems of senior and geriatric cats and of cats with endocrine disease. *Comp. Anim. Nutr. Summit*. Published online 2018:65-73.
10. Birmingham EN, Thomas DG, Morris PJ, et al. Energy requirements of adult cats. *Br. J. Nutr.* 2010;103(8):1083-1093.
11. Begg DP. Disturbances of thirst and fluid balance associated with aging. *Physiol. Behav.* 2017;178:28-34.
12. Hansen B, DeFrancesco T, Cardiology D. Relationship between hydration estimate and body weight change after fluid therapy in critically ill dogs and cats. *Crit. Care* 2002;12(4):235-243.
13. Dowgray N, Pinchbeck G, Eyre K, et al. Aging in cats: owner observations and clinical finding in 206 mature cats at enrolment to the Cat Prospective Aging and Welfare Study. *Front. Vet. Sci.* 2022;9:1-13.
14. Sparkes A, 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.
15. Association for Pet Obesity Prevention. <https://www.petobesityprevention.org/state-of-pet-obesity-report>. Accessed Aug 10 2023.
16. Kuzmuk KN, Swanson KS, Tappenden KA, et al. Diet and age affect intestinal morphology and large bowel fermentative end-product concentrations in senior and young adult dogs. *J. Nutr.* 2005;135(8):1940-1945.
17. Alexander J, Stockman 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.
18. Coltherd JC, Staunton R, Colyer A, et al. Not all forms of dietary phosphorus are equal: An evaluation of postprandial phosphorus concentrations in the plasma of the cat. *Br. J. Nutr.* 2019;121(3):270-284.
19. Laflamme D, Backus R, Brown S, et al. A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2020;34(6):2187-2196.
20. Cupp CJ, Jean-Philippe C, Kerr WW, et al. Effect of nutritional interventions on longevity of senior cats. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2006;4:34-50.
21. Lascelles BD. Feline degenerative joint disease. *Vet. Surg.* 2010;39(1):2-13.
22. Corbee RJ, Barnier MMC, van de Lest CHA, et al. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behavior and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2013;97:846-853.
23. Landsberg GM. Behavior problems of older cats. In: *Proceedings, 135th annual meeting of the American Veterinary Medical Association* 1998:317-320.
24. MacDonald ML, Rogers QR, Morris JG. Aversion of the cat to dietary medium-chain triglycerides and caprylic acid. *Physiol. Behav.* 1985;35(3):371-375.
25. Trevizan L, de Mello Kessler A, Bigley KE, et al. Effects of dietary medium-chain triglycerides on plasma lipids and lipoprotein distribution and food aversion in cats. *Am. J. Vet. Res.* 2010;71(4):435-440.

犬の認知機能不全

ペットの高齢化が進むにつれて犬の「認知症」も増えている。本稿では認知機能不全のサイン、鑑別診断及び治療について解説を行う。

キーポイント



イントロダクション

犬の認知機能不全 (canine cognitive dysfunction: CCD) は老齢期の犬に認められる認知症の一形態であり(1)、治ることはないが臨床症状をうまく管理することは可能で、早期の発見と介入により予後が改善する(2,3)。ペットオーナーは、たとえ症状があっても、それが正常な老化の過程であって治療する方法もないと考えることが多く(5)、獣医師に相談することがない(1)。そのため、本症はおそらく一般に認識されているよりも多い(4)。実際に、認知機能障害の症状を1つ以上示す高齢犬の割合は22.5%から68%と推定されている(1,3,6)。ただし、慢性疼痛など、他の疾患でも同じような症状が見られることがあるため、これだけでは必ずしもCCDとは限らない。したがって、CCDは獣医師にとって知っておくべき重要な疾患であり、高齢期の犬の健康と福祉の改善に向けてペットオーナーと積極的に話し合うべきである(図1)。本稿では、CCDの重要なサイン、診断と鑑別方法、治療選択肢及び予後について検討を行う。

臨床徴候と原因

CCDは高齢期の疾患であるため、老齢の患者で認められる。11歳以上で報告されることが多いが、犬の大きさやその犬種の平均寿命によって異ってくる。一部の研究では、雌の方がCCDと診断されることが多いと報告されている(1)。しかしながら、去勢雄と小型犬の方がCCDの症状を示しやすいと考えられており、去勢雄では進行も早い可能性がある(6)。



図1: ペットオーナーは単に普通の老化過程と捉えることが多いため、臨床医は診察中はいつでもCCDのサインについて積極的に話し合う必要がある。

CCDによる行動の変化は、DISHAという頭文字で表されることが多いが(表1)、DISHAAやDISHAALも用いられることがあり、2つ目のAは不安又は無関心、Lは学習を表す(7,8)。どの頭文字を用いるとしても、不安に伴う典型的な回避反応に加えて、沈うつ、フラストレーションに対する耐性の低下、注意喚起行動の増加等の情緒的反応や気質、喜怒哀楽など、感情にかかわるさまざまな問題が認められることを知っておくことが重要である。表1にDISHAで分類した典型的な症状と検討すべき重要な鑑別疾患をまとめた。初期に報告される症状は個々のケースで大きく異なり、明らかに一貫したパターンは認められないため(9)、早期発見は難しいことがある。しかしながら、CCDは進行性の疾患であることから、時間の経過とともに新しい症状が報告されることが多い。



Beverley M. Wilson

BVMedSci, BVM, BVS (Hons), PgC(SAM), GPCert(SAM), MSc, CCAB, MRCVS. Animal Behaviour, Cognition and Welfare Group, Dept of Life Sciences, University of Lincoln, UK

2012年ノッティンガム大学卒業。小動物内科の卒後課程に在学しながら一般診療(民間病院及び慈善病院)に従事。その後、リンカーン大学にて動物臨床行動学の修士号を取得、現在は欧州動物福祉行動医学会の獣医行動学レジデント課程で研修中。また、犬の臨床行動学認定医でもある。



Daniel S. Mills

BVSc, PhD, CBiol, FRBS, FHEA, CCAB, Dip. ECAWBM(BM), FRCVS. Animal Behaviour, Cognition and Welfare Group, Dept of Life Sciences, University of Lincoln, UK

1990年プリストル大学卒業。英国の慈善病院に数年間勤務し、同院で行動クリニックを開設。その後、民間病院にて大動物・小動物診療に携わったのち、大学に転職。英国王立獣医師会(Royal College of Veterinary Surgeons: RCVS)による認定を受けた英国初の動物行動学専門獣医師であり、欧州専門獣医師認定機関の認定医でもある。2016年、本分野における貢献を称えてRCVSフェローシップ賞を授与された。

したがって、初めてサインに気付いた時に診断ができなくても、経過観察を開始することが重要である。実際に、特定の症状によって犬やペットオーナー自身に問題が生じるようになってはじめて獣医師に相談するペットオーナーも多い。例えば、今まで行われていた行動(例:リードをしていないときに呼ぶとやってくる)が突然できなくなる、家の中で粗相をする(図2)、ペットオーナーとの活動や接触が大幅に減る、夜に歩き回るようになるといった症状である。このような場合、ペットオーナーの関心は行動問題にあるが、CCDに伴う神経変性性的変化による、より複雑な問題である可能性を認識することも重要である。多くのペットオーナーは重要なサインに気付かず、対策があることについても理解しておらず、老化過程における避けられない変化だと思いついて入っていることがあるため、診察時の丁寧な病歴の聴取の重要性は、どれだけ強調してもしすぎることはない。高齢期の健康診断と定期的な来院(ワクチン接種等)は、CCDのサインについてペットオーナーに話を聞く絶好の機会である。



© Shutterstock

図2: 家の中での粗相など、以前できていたことが突然できなくなった場合は、CCDに伴う神経変性性的の症状かもしれない。

CCDは人のアルツハイマー病のモデルとしても用いられているため、当然ながらその病態については詳細な研究が行われている(10)。CCDの犬の脳内で起こる変化には、脳体積の減少、前頭葉の縮小、大脳皮質萎縮、神経

表1: CCDの主徴の例と検討すべき鑑別疾患

主徴(DISHA)	例	考えられる鑑別疾患
Disorientation (見当識障害)	よく知っている場所で方向を見失ったように見える	聴覚・視力の低下
	ドアの反対側に行く、家具の間を移動できないなど、障害物にうまく対処できない	変形性関節症等のモビリティの問題 視力の低下
Interactions (社会的刺激に対する行動の変化)	ペットオーナーとの接触が増える	痛み(例:変形性関節症) 内分泌疾患(例:甲状腺機能低下症)
	接触を避ける	肝疾患 神経学的問題(例:占拠性病変) 高血圧
Sleep/wake (睡眠・覚醒に関する変化)	夜中に徘徊する	痛み 内分泌疾患 多飲多尿を生じる疾患 肝疾患 貧血
	日中に元気がない	
House soiling (粗相)	夜間のトイレ 排泄場所が変わる	痛み(例:これまでの排泄場所に行けなくなる) 肝疾患 腎臓病 内分泌疾患等の多飲多尿を生じる疾患
Activity (活動度の変化)	行ったり来たりを繰り返す 常同行動 活発になる又は不活発になる	神経学的問題(例:占拠性病変) 痛み 肝疾患 高血圧

細胞密度の減少、脳室の拡大、ベータアミロイド斑の増加等が含まれる(7)。人では、タウタンパク線維がアルツハイマー病でも認められるが、これは主に猫で生じることが多い(人と犬で認められるアミロイド斑は猫では認められない)。不可逆性の病変であり、因果関係における重要性はあまり理解されていないことを考慮し、この病態の詳細についてはここでは触れない。

●●● CCD の診断

CCDは除外診断で診断を行う。生前に確定診断が行える検査方法はない。ペットオーナーから情報を得て、臨床症状を説明できる他の疾患を除外することで仮診断となる(4)。CCDの主な症状から考えられる除外すべき鑑別診断は多数あり(表1)、CCDの仮診断ではペットオーナーからの情報が中心となる。この過程をスピードと一貫性、完全性をもって行うために、スクリーニング用のさまざまな質問票が開発されている(11)。これらの中には「犬の認知機能不全評価尺度 (canine cognitive dysfunction rating scale: CDDR)」などのようにペットオーナーが独自に回答するものがあり(12)、診察予約日まで記入することで診察中に結果を話し合うことができる(ボックス1)。そのほか、「加齢に伴う認知・感情障害スコア (age-related cognitive and affective disorders score: ARCAD)」など、診察中に利用できるものもある(13)。

私たちの経験では、CDDRは使いやすく、診察中(例えば定期的なワクチン追加接種の際の病歴聴取時など)に得られた初期情報から獣医師がCCDを疑う場合にペットオーナーに手渡し、自宅で記入してもらうことができる。こうすることでペットオーナーがペットの老化についてよく考える機会となり、老齢期の積極的なケアへの道を開くことができる。

CCDは過少報告されやすく、微妙だが進行性の臨床症状を示すと懸念されることから、老齢期の犬についてはペットオーナーが6ヶ月おきに適切な質問票の記入を行うことが推奨される。こうすることで老化に伴う正常な認知機能の低下と機能不全とを区別するのに役立つ、CCDの早期発見と治療成果の改善のための介入につながる(12)。

ペットオーナーからの病歴の聴取と報告された情報に加えて、鑑別診断を行うことももう一つの重要事項である。個々の症例の症状によって診断のための検査は異なるが、他の疾患の併発も多いことを付け加えておかなければならない。他の鑑別疾患を除外できたら、CCDと仮診断することができるが、似たような症状を示す併発症のために臨床像がはっきりしない場合は、臨床的な判断を行い、不確実であることをペットオーナーに注意深



© Shutterstock

図3: 引きこもりがちで寝ていることが多くなった犬はCCDの可能性があるが、実際には変形性関節症による疼痛を感じているのかもしれない。

く説明しなければならない。関与する臨床症状が予想通りに改善しない又は安定しない場合や症状が急に悪化又は進行した場合は、常にCCDの診断の可能性を再考することが賢明だろう。同様に、CCDと分かっている症例でも、類似する変化のパターンが認められる場合には、関係のない病態が関与している可能性を考慮する必要がある。例えば、CCDと診断された犬で予想通りの改善が認められない場合は、他の因子が関与している可能性があり、慢性疼痛などCCDと似たような症状を示す又は症状の発現に寄与する基礎疾患がないか再検討を行う必要がある。

●●● CCD のよくある鑑別疾患

CCDと同様の徴候を示す疾患は多数あり、CCDが疑われるすべての症例でこれらの検討を行うことが重要である。

痛み・不快感

慢性疼痛の症状は、周囲の人・動物との交流の変化、睡眠・覚醒周期の変化、家の中での粗相、活動度の変化など、多くのCCDの症状と似ている。例えば、引きこもりがちで、ペットオーナーや同居動物との関わりを避けるようになった犬の場合は、変形性関節症による痛みにより起き上がるのが辛く、時間がかかっているのかもしれない(図3)。寝ていることが多く、痛みが悪化するため同居犬と接したり、遊んだりしなくなるかもしれない。一部のケースでは、痛みを抱えている犬が他の犬との接触を避けようと、突然攻撃的な行動を起こすこともある。慢性的な不快感は、特にまだ一部の普通の活動(毎日の散歩等。少なくとも初期には散歩に行きたいという気持ちが痛みを勝つため)を行うことができる場合、気づくことが難しい。これらの症例は臨床検査でも明確な症状を示さないことがあり、診断をさらに難しくさせる。一般的に、痛みが疑われる場合は、鎮痛薬の試験



© Shutterstock

図4: CCDが疑われる症状がある場合、その症状に部分的又は完全に寄与する因子が他にないか確認することが重要。例えば、視力が落ちている犬は散歩中にペットオーナーのすぐ傍を歩くようになるかもしれない。

的投与を4～6週間以上行うことで慢性疼痛の寄与について評価を行うことができる。なかには試験的投与に対する反応が遅く、わずかな変化しか現れない場合があり、これらの変化を捉えるために行動について日記を付けることで重要な情報が得られることをペットオーナーに伝える必要がある。同様に、鎮痛薬を中止したあと徐々に悪化し、それ以外に症状が報告されない場合は、痛みが関与している可能性を示唆する。

聴覚、視覚及び嗅覚の変化

聴力、視力及び嗅覚の低下は、DISHAと似た症状を示すことがある(14)。例えば、視力が低下している犬は、運動をしたがらない、散歩中にペットオーナーのすぐ傍を歩くようになる、混乱したようにみえるといった症状を示すことがある(図4)。これらの領域に関連した詳細な身体検査と病歴の聴取が、変化した感覚の役割を評価するのに役立つ。

全身性疾患

複数の主要臓器に影響する病態もCCDと同様の症状を示すことがある。例えば、活動度の低下は、心血管系、呼吸器系、腎系又は内分泌系の機能不全に起因するかもしれない。獣医師は、原因について先入観をもって診療にあたらないように気を付けなければならない。年齢が一致する場合は、これらの疾患とともにCCDが関与していることも考慮すべきである。観察された症状に寄与している可能性のある医学的因子を加える又は除外するための検査を行う必要がある。

正常な認知機能の低下

通常の老化の過程として、人と同じように犬でも認知力の低下が起こる。上述の質問票は、認知力の低下と認知機能不全とを区別するのに役立つ(12)。認知力が低下しているだけの犬もいれば、認知機能不全の症状を示す犬もいるため、6ヶ月おき又は必要に応じてより頻繁に質問票による評価を行い、認知機能不全の症状を見つけることが重要である。

●●●● 管理及び治療の選択肢

CCDを治すことはできないが、早期介入は進行を遅らせ、犬とペットオーナー双方の生活の質の改善に役立つことができる(15,16)。管理には、医薬品、サプリメント、食事、環境の改善及び行動療法が選択肢に含まれる。



「犬の認知機能不全は進行性の疾患であり、治療への反応や進行速度の予想が難しいことがある」

Daniel S. Mills

環境改善と食事療法・サプリメントの組み合わせがもっとも効果的であることが複数の研究によって示されている(17)。

表2に有効性のエビデンスが発表されており、市販の製品が利用できる方法をまとめた。

また、特定の臨床症状に対しては、必要に応じて対症療法を行うことも可能である。例えば、他の症状は食事療法や環境の改善で上手に管理できている(かつ併発症もすべて除外されている)のに夜間の徘徊が改善しない場合は、次の方法を考慮することができる。

- 安眠できるように夜寝る前の習慣を変える。例えば、夜

に散歩と食事の給与を行い、光や音が入ってこないようカーテンを閉める。

- 直接的又は副作用として睡眠を助ける医薬品(クロルフェニラミン、メラトニン等)を利用する。

このような場合、獣医師はペットオーナーとよく協力して問題の行動について話し合うことが重要である。どのような慢性疾患であっても、治療自体や症状の改善がないことにペットオーナーがフラストレーションや動揺を感じることは同じであるため、親身な診療を行うことが役立つ。臨床症状が完全に解消する可能性は低く、目標は進行を遅らせて必要に応じて特定の症状の管理を行うことだということをペットオーナーが認識しておく

表2: CCDの管理における市販の利用可能な方法を用いた一般的な治療法

カテゴリー		治療の目標及び目的と期待される成果
医薬品	セレギリン	臨床症状、学習能力・記憶力の改善が報告されている(15,18)
	プロベントフィリン	精神的鈍麻、元気消失、態度の改善;一部のCCD症状の改善が報告されているが、効果がなかったという文献もある(19)
食事療法(抗酸化成分、ミトコンドリア系補酵素)		認知力の低下を抑制;学習作業における速度の低下を抑制;CCD症状の改善が示されている(2,20)
サプリメント	SAMe	CCD症状の改善;活動及び意識レベルの改善が報告されている(21)
	抗酸化成分	特に混乱、社会性及び粗相等の臨床症状が改善(9,22)
環境の改善(新しいおもちゃ、運動)		認知力の低下を抑制、臨床症状の進行を遅らせることが報告されている(2,23)
行動療法(ゲーム、トレーニング、運動)		認知力の低下を抑制、臨床症状の進行を遅らせることが報告されている(2)
フェロモン		不安症状の軽減(8)

ボックス2: ケーススタディ例その1

<p>普通に散歩と運動ができていた犬がCCDのために学習能力と認知力が変化し、リードを引っ張るようになり、リードをゆるめて歩くことができなくなった。食事療法と環境エンリッチメントを開始したが、関節炎が併発していたため長時間の散歩を行うことができず、ペットオーナーはリードの引っ張り癖を治すための再訓練は行わないことにした。リードを引っ張らせながら近所を10分間散歩し、犬が庭で嗅ぎ回ることができる匂いを使ったゲームを行うことにした。ここで獣医師には次のような役割がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 問題行動のリスクの評価: 超大型犬でペットオーナーが高齢者の場合は、リードを引っ張ることでペットオーナーが怪我をする可能性を考え、別のアプローチをとらなければならない。 ● 患者の健康の評価: リードを引っ張ることは(本症のように)併発している変形性関節症などの症状を悪化させるか検討する。高齢の中型犬～大型犬では、喉頭麻痺、頸部や前肢の変形性関節症、椎間板疾患等を考慮する必要がある。 ● 利用できる選択肢についてペットオーナーの理解を促す。簡単な変更(例: 頸部に 	<p>問題がある場合は首輪をハーネスに変えるなど)からより複雑な行動療法まで(例: 庭で楽しみながらリードを緩めて歩く散歩や訓練。匂いを使ったゲームの代わりに行ってよい)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 患者のためにペットオーナーの啓発を行う。例えば、ペットオーナーは犬がリードを引っ張ることを問題と思っていないかもしれない。しかし、頸部の可動域の検査を嫌がるなど、臨床検査中に獣医師が痛みのサインに気付くことがある。手からは嬉しそうにおやつを受け取るが、床に置いたら取るうとしないなど、ペットオーナーが気付かなかった行動が診察室で観察されると、裏付けになる。リードを引っ張ることが痛みの悪化につながっている可能性があり、対策をとることの重要性をペットオーナーに伝えるために上手なコミュニケーションスキルが必要である。その上で、ペットオーナーと獣医師の話し合いにより、もっとも適切な行動療法を計画する。 ● 複数の併発症と併用中の治療薬についてまとめておく。併発症がある場合、複数の医薬品、サプリメント及び食事療法の併 	<p>用に関する情報については、ほとんど文献がないことを覚えておかなければならない。したがって、獣医師は、ペットオーナーが変形性関節症等の治療に用いているかもしれないサプリメントとの相互作用の可能性についても意識しておく必要があり、また、多くのサプリメントが処方なしで自由に購入できることから、ペットオーナーに具体的に確認しておくことも重要である。同じ又は類似する作用の成分を含む製品やフードについても過剰給与や過剰投与につながる危険性があるため注意する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 食事のアドバイスを行う。推奨されているフードは、他のフードと混ぜずに単独で使用した方が役に立つ可能性があることをペットオーナーにアドバイスする。嗜好性が問題になる場合は、これまでの食事からの切り替えを容易にするために実際的なアプローチが必要になるかもしれない。
--	---	--

CCD及び変形性関節症がすでに診断されており、いずれについてもすでに対策が行われている犬について、ペットオーナーが新たな症状として家の中で突然粗相するようになったと報告してきた場合は、次のようなアプローチが適切だろう。

- 犬の一般的な健康状態と行動問題について、多飲多尿、頻尿、粗相の場所、頻度及び発生状況、粗相をした際の始末の方法や犬とのコミュニケーション方法を含めて丁寧な聴取を行う。その後、必要に応じて適切な臨床診断検査を行う。この症例では、多飲多尿や頻尿がなく、自然排泄尿が採集される。尿の比重、尿試験紙及び尿沈渣の結果はすべて正常範囲内である。最近実施した血液検査でも特

に問題は見つからなかった。粗相はCCDに起因する可能性が高いと考えられたが、変形性関節症による痛みも除外することはできない。しかし、病歴からは他に一致するサインもないようである。念のため、トライアルとして鎮痛薬の用量を4週間だけ増量し、ペットオーナーには経過観察のため日記を付けてもらう(快適さ、粗相及び活動のレベル)。

- 痛みについてさらに調査を行うと同時に、粗相をした場合の対策方法についてもアドバイスを行う。洗浄方法(例: 酵素入り洗浄剤を用いる)、排泄のために定期的に散歩に連れて行く、適切な場所で排泄した場合には褒めてご褒美を与える、監視できない時は排泄に適切な場所にベッ

トシートを敷くといったアドバイスを行うことができる。1日のうちトイレの時間を定期的に設ける(食後や起床後など)、叱らない(叱るとペットオーナーがいないときに排泄するようになり、恐怖感や不安感が増長する)、庭に出やすいようにすべりにくい環境を整える(通り道の床がフローリングやタイルの場合は滑り止めマットを敷く)など、犬が失敗しないようペットオーナーの指導を行うこともできる。

必要があるため、治療の選択肢について効果的なコミュニケーションを取ることも鍵となる。また、それぞれの治療選択肢に考えられるリスクと利点について、高齢期にありがちな併発症を踏まえて話し合っておくことも非常に重要である。

費やせる時間と能力等)を踏まえて治療を変えていく個別化アプローチが推奨される。第一の目標は、報告される症状の安定化又は上手な管理により患者とペットオーナーの生活の質を改善することである。

実践面における考慮事項

報告されているCCDの有病率を考慮すると、一次診療施設の獣医師は、患者を診る機会も多く、さまざまな治療選択肢があることに最初は戸惑うかもしれない。しかしながら、個々の患者に対する効果を最大限にするには異なる方法を組み合わせる必要があると覚えておくことが重要である。ペットオーナーから報告される問題の症状だけでなく、広い観点で患者側の因子(併発症等)とペットオーナー側の因子(生活スタイル、トレーニングに

診断や治療にかかる費用に関するペットオーナーの自律性や希望は常に尊重し、受け入れる必要があるが、ペットオーナーが関与する行動の変更を推奨することもある。望む限りのあらゆる検査を行うことが適切とは限らないため、実際的なアプローチが必要になることが多い。行動問題が報告されてもペットオーナーが問題だと思わない場合や、ある程度の生活の質が維持されている場合、許容範囲内だと感じている場合は、ペットオーナーは対策を行う必要はないと考えるかもしれない。**ボックス2**及び**ボックス3**のケーススタディでは、遭遇する可能性のある問題点や適切な対策について取り上げ、獣医師にとっては非常に満足感が得られ、また犬とペットオーナーにとっては生活の質の大きな改善につながる、個別化した治療プランを作成するために必要な臨床スキル、コミュニケーション及び専門家としての判断の重要性についてハイライトを当てた。



© Shutterstock

図5: 高齢期の犬については、CCDのサインがないか定期的にチェックを行い、カルテに質問票のスコアを記録することを習慣にすることが推奨される。



「CCDは除外診断で診断を行い、生前に確定診断が行える検査方法はない。」

Beverly M. Wilson

高齢期の犬については、CCDのサインがないか定期的にチェックを行い(12)、カルテに質問票のスコアを記録することを習慣にすることが推奨される(図5)。CCDの症状がうまく管理されている犬に対しては、3~6ヶ月おきの検診で十分だが、症状が進行しており、まだ安定化していない場合はより頻繁な診察が必要となる。症状が持続したり、突然悪化した場合は、CCDの診断以降に発症又は進行した併発症がないかスクリーニングを行うことが重要である。例えば、以前に軽度の混乱の症状が認められていた犬が突然粗相をするようになった場合は、変形性関節症等により屋外に排泄に行くことができなくなった可能性がないか(階段を使わないと外に行けない、寝床から庭まで遠い、床が滑りやすいなど)、腎臓病や肝臓病、内分泌疾患(多飲多尿や尿路感染を引き起こす可能性がある疾患)がないか確認することが重要である。

CCDは進行性の疾患であり、治療に対する反応や進行の速度を予測することが難しいことがある。併発症がある患者の方が予後が悪いことは明らかである。重要なサイン(初期症状だけでなく)の観察を行うことをペットオーナーに奨励し、ペットの生活の質を改善するために役立つサポートの種類やレベルを理解してもらう必要がある。成果を予測することは難しいかもしれないが、このようなアプローチを取ることで、機会を最大限に活かすことができ、多くの症例は良好な反応を示す。このような成功はケアにかかわる全員にとって大きな満足につながるだろう。



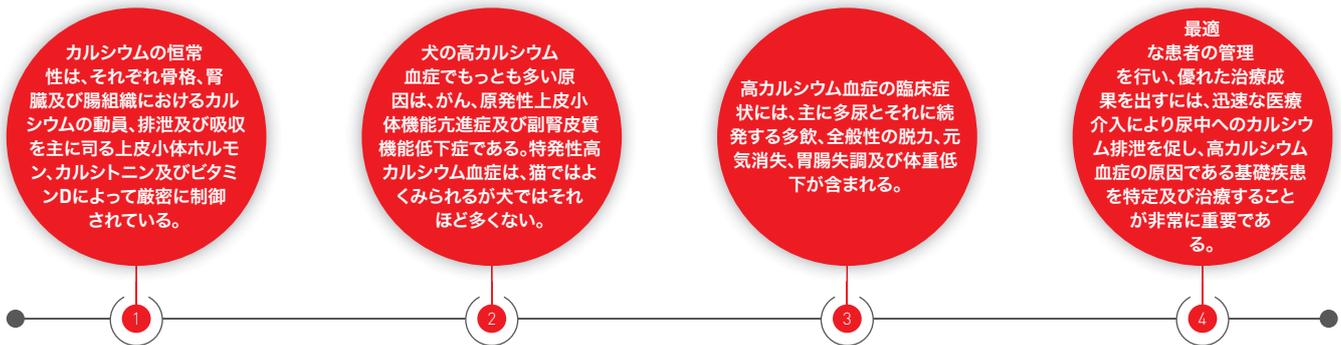
参考文献

- Azkona G, García-Belenguer S, Chacón G, et al. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2009;50(2):87-91. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x
- Milgram NW, Zicker SC, Head E, et al. Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. *Neurobiol. Aging* 2002;23(5):737-745. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00020-9
- Osella MC, Re G, Odore R, et al. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2007;105(4):297-310. DOI: 10.1016/j.applanim.2006.11.007
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, et al. Underdiagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet. J.* 2010;184:277-281 DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.11.007
- Landsberg G, Araujo JA. Behavior problems in geriatric pets. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2005;35:675-698. DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.12.008
- Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, et al. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001;218:1787-1791 DOI: 10.2460/javma.2001.218.1787
- Landsberg GM, Hunthausen WL, Ackerman LJ. The effects of aging on behavior in senior pets In: *Behavior Problems of the Dog and Cat*. St Louis, MI; Elsevier; 2003;107-134
- Landsberg GM, Denenberg S. Behaviour problems in the senior pet. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine*. Gloucester, BSAVA; 2018;127-135. DOI: 10.22233/9781905319879.12
- Madari A, Farbakova J, Katina S, et al. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2015;171:138-145. DOI: 10.1016/j.applanim.2015.08.034
- González-Martínez A, Rosado B, Pesini P, et al. Plasma B-amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 2011;46:590-596. DOI: 10.1016/j.exger.2011.02.013
- Schütt T, Toft N, Berendt M. A comparison of 2 screening questionnaires for clinical assessment of canine cognitive dysfunction. *J. Vet. Behav.* 2015;10(6):452-458 DOI: 10.1016/j.jveb.2015.07.036
- Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, et al. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Vet. J.* 2011;188:331-336. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.05.014
- Pageat P. Description, clinical and histological validation of the A.R.C.A.D. score (evaluation of age-related cognitive and affective disorders). *Third International Congress on Behavioural Medicine Newsletter of the American Veterinary Society of Animal Behavior* 2001.
- Fefer G, Khan MZ, Panek WK, et al. Relationship between hearing, cognitive function, and quality of life in aging companion dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2022;36:1708-1718. DOI: 10.1111/jvim.16510
- Landsberg G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005;29:471-479. DOI: 10.1016/j.pnpb.2004.12.012
- Haug LI. Canine and feline cognitive dysfunction. *Adv. Small Anim. Med. Surg.* 2013;26: DOI: 10.1016/j.asams.2013.10.001
- Milgram NW, Head E, Zicker SC, et al. Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiol. Aging* 2005;26(1):77-90. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.014
- Milgram NW, Ivey GO, Head E, et al. The effect of l-deprenyl on behavior, cognitive function, and biogenic amines in the dog. *Neurochem. Res.* 1993;18:1211-1219 DOI: 10.1007/BF00975038
- Siwak CT, Gruet P, Woehrlé F, et al. Comparison of the effects of adrafinil, propentofylline, and nicergoline on behavior in aged dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2000;61(11):1410-1414. DOI: 10.2460/ajvr.2000.61.1410
- Pan Y, Landsberg G, Mougeot I, et al. Efficacy of a therapeutic diet on dogs with signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS): a prospective double blinded placebo controlled clinical study. *Front. Nutr.* 2018;5:127. DOI: 10.3389/fnut.2018.00127
- Rème CA, Dramard V, Kern L, et al. Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Vet. Therap.* 2008;9:69-82.
- Heath SE, Barabas S, Craze PG. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction – a clinical trial. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2007;105:284-296. DOI: 10.1016/j.applanim.2006.11.008
- Bray EE, Raichlen DA, Forsyth KK, et al. Associations between physical activity and cognitive dysfunction in older companion dogs: results from the Dog Aging Project. *Geroscience* 2023;45:645-661. DOI: 10.1007/s11357-022-00655-8

犬の病的な高カルシウム血症

本総説では犬でカルシウム値の上昇が認められた場合の鑑別診断と治療管理の選択肢について検討を行う。

キーポイント



イントロダクション

カルシウムは体内で5番目に多い元素であり、体液中に必須陽イオンとして存在し、細胞小器官内にも貯蔵されている。神経筋伝達、酵素反応、血液凝固、血管運動、ホルモン分泌、骨代謝等、生命活動に必要な多くの細胞内及び細胞外機能を担っている。カルシウムは細胞の豊富な組織に広く分布しているが、細胞内のカルシウム濃度の急速な変化は、細胞膜受容体の活性化に続く細胞応答の主な調節機構として働いており、セカンドメッセンジャーとして外部からの信号を細胞内で下流に伝えて生物学的機能を調節する役割も果たしている(1)。

細胞内のカルシウムは正常な細胞活動に欠かすことができないが、臨床では体液中にイオン型、タンパク結合型及び陰イオン又は有機酸との錯体型の3種類として存在するカルシウム濃度しか測定できない。イオン化カルシウム(iCa)は、透過性イオンチャネル、能動輸送体及び陽イオン交換体を介して細胞膜を通過できる生物学的に活性な型で(2)、血清総カルシウムの50%を占める。残りは、約40%はタンパク結合型、約10%は複合体として分布している。このように細胞機能において重要な役割を果たしていることから、iCa濃度は、無数の細胞、組織及び器官系の生理学的作用が適切に行われるために、厳密な制御を受けている。この制御は、上皮小体ホルモン(parathyroid hormone:PTH)、1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール(活性型ビタミンD3又はカルシトリオール)及びカルシトニンの協調的な作用によって成される(3)。細胞内シグナリングにおける重要性と同様、細胞外液中においてもカルシウムは生命に欠かせない上皮小体、甲状腺C細胞、腎臓等の多く

の腺組織や上皮組織において細胞機能の調節を司っている。

カルシウム恒常性

全身のカルシウム濃度の調節には、PTH、カルシトニン及びカルシトリオールの3種が主にかかわっており、腎臓、小腸及び無機の骨基質(ヒドロキシアパタイト)の3つの標的器官に対する相補的及び相乗的な生物学的作用を介して調節を行っている(3)(図1)。

PTHは上位の調節因子として働き、体内のカルシウム濃度を分刻みで制御している。カルシウム濃度が高くなると、PTH分泌が低下し、腎臓の遠位尿細管からのカルシウムの正味の排泄量が増え、腸管におけるカルシウム吸収が低下し、破骨細胞による骨吸収も低下する(4)。逆に、血清カルシウム濃度が低下すると、上皮小体からPTHが分泌され、腎臓の遠位尿細管に作用してカルシウムの再吸収とリンの排泄を促す。また、PTHは、1- α -ヒドロキシル化酵素の上方制御を介して近位尿細管におけるビタミンDから活性の高いビタミンD3(カルシトリオール)への変換を促すことで小腸におけるカルシウムの吸収を間接的に高める(4)。さらに、PTHは骨組織にも作用し、早期の作用として骨形成を促進する既存の細胞(骨芽細胞)の増殖を促進し、骨塩密度を高める(5)。ただし、PTHのシグナルが慢性的に持続すると、破骨細胞分化因子(RANKL)の発現が誘導され、破骨細胞の活性化と生存を促し、続いて骨吸収活性が高まる(6)。



Jordan M. Hampel

DVM, Department of Veterinary Clinical Medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign (UIUC), Illinois, USA

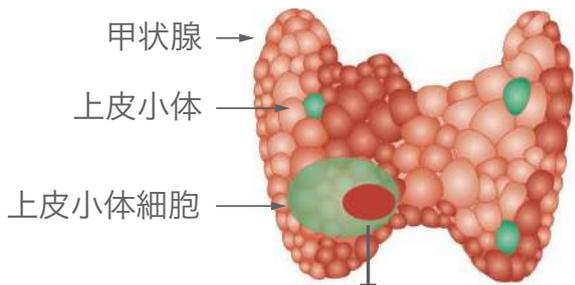
2020年イリノイ大学にて獣医学位を取得後、ミシガン州立大学にて小動物の各科ローテーション研修を修了。イリノイ大学に戻り、腫瘍学に特化した臨床研究インターン課程の研修を受ける。現在は、腫瘍内科学のレジデント課程に在籍、電離放射線療法の細胞傷害性を高めることを目的とした戦略に焦点を当てた修士課程研究を行っている。



Timothy M. Fan

DVM, PhD, Dip. ACVIM (Oncology, Internal Medicine), Department of Veterinary Clinical Medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign, Illinois, USA

1995年にバージニア・メリーランド地域獣医科大学卒業。コーネル大学及びイリノイ大学にて、それぞれ小動物内科学及び腫瘍学の研修を受け、学会認定医となる。イリノイ大学にて腫瘍免疫学の分野の博士課程を修了、教授陣に加わり、現在は、教授を務める。ペットから人へのがん治療戦略開発分野の中核メンバーであり、コンパニオンアニマルを高度ながん研究のモデルとして用いるイリノイ大学がんセンターのプログラムリーダーとして活動中。



PTHの調節 ← [Ca²⁺]

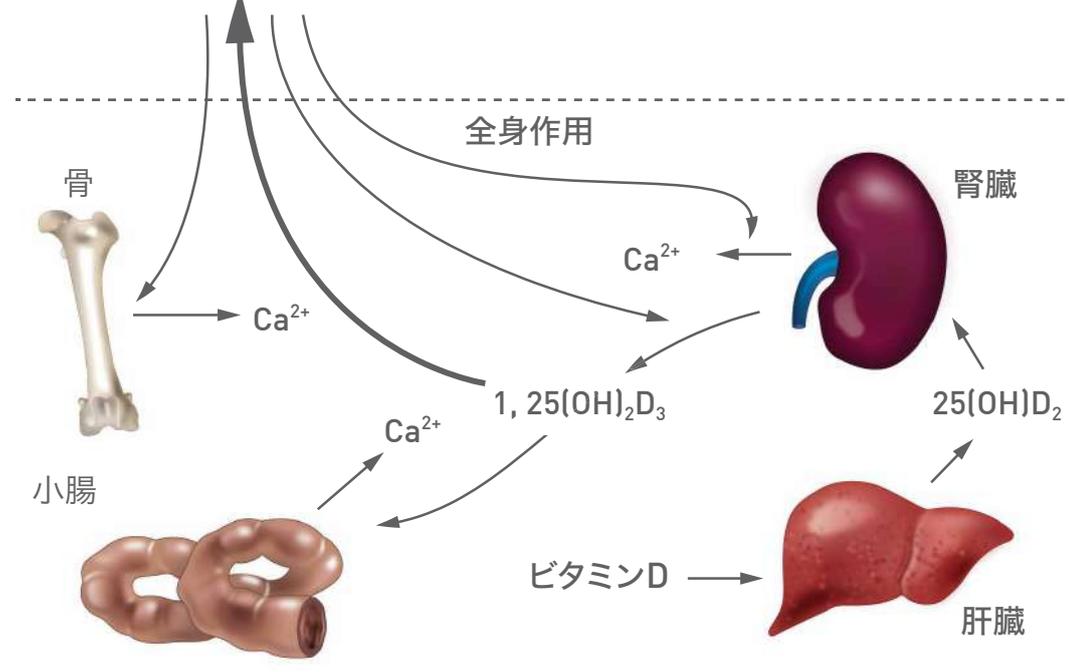


図1:カルシウム恒常性維持機構。全身のカルシウム濃度は主に3つの調節因子(PTH、カルシトニン及びカルシトリオール)による3つの器官(腎臓、小腸及び無機質の骨基質(ヒドロキシアパタイト))を標的とする相補的及び相乗的な生物学的作用によって調節されている。上皮小体細胞の表面のカルシウム受容体は、細胞外液中のカルシウム濃度の変化を検知している。低カルシウム血症が生じると、PTHにより骨吸収と腎におけるカルシウム再吸収が促進され、血清カルシウム濃度が上昇する。PTHは、1-α-ヒドロキシル化酵素の上方制御を介して近位尿細管におけるビタミンDから活性の高いビタミンD3(カルシトリオール)への変換を促すことで小腸におけるカルシウムの吸収を間接的に高める。

© Redrawn by Sandrine Fontégne

カルシトリオールは、小腸における食事由来のカルシウムの吸収を促進し、血中に放出するカルビンジンDタンパクの合成促進を介して主にカルシウムの制御に関与している(7)。また、カルシトリオールは自身に対して負のフィードバック作用を持ち、活性の低い24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールへの変換を促すとともに、PTHのmRNA転写を抑制することでカルシウムの負の調節を行っている。

カルシトニン、分刻みのカルシウムの調節には大きく関与していないが、カルシウム濃度が急激に上昇した際に濃度を下げる緊急ホルモンとして働く。カルシトニンは、高カルシウム血症及び高カルシウム食の摂取が刺激となって甲状腺のC細胞から分泌され、腸ホルモン(ガストリン及びコレシストキニン)の分泌を促す。カルシトニンの主な生物学的活性は破骨細胞による骨吸収の抑制を介する(8)。

●●● 鑑別診断

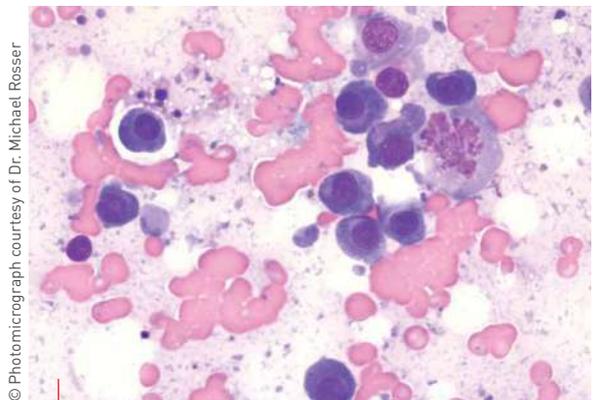
高カルシウム血症は、犬及び猫のいずれにおいてもさまざまな生理学的及び病的な状態に伴って生じ、これらは上皮小体依存性及び非依存性に大きく分類される。上皮小体依存性の病態には、原発性上皮小体機能亢進症と(まれだが)二次性栄養性又は腎性上皮小体機能亢進症が含まれる。高カルシウム血症の他のすべての原因は、上皮小体非依存性と考えられ、腫瘍随伴症(図2・3)、中毒性、特発性、代謝性、骨性及び肉芽腫性の疾患等、さまざまな病態が含まれる(9)。多数のコンパニオンアニマルを対象にした近年の研究において、犬の高イオン化カルシウム血症の原因としてもっとも多い病態は、腫瘍、原発性上皮小体機能亢進症及び副腎皮質機能低下症だったと報告されている(これに対して猫でもっとも多い原因は口腔扁平上皮癌等の腫瘍、慢性腎臓病、カルシウム検知受容体の異常に二次的に生じた特発性高カルシウム血症、まれに高ビタミンD血症だった)(10-14)。全体的には、コンパニオンアニマルでもっとも多い原因はがんであり、犬では約60%(猫では30%)が腫瘍随伴性の高カルシウム血症と診断された(11-13)(図4・5)。高カルシウム血症の鑑別疾患を覚えるためのさまざまな語呂合わせや略語がある。高カルシウム血症は重大な基礎疾患の前兆であることを考えると、一番適している語呂合わせは「GOSH DARN IT」だろう(表1)。

がんによる二次的なカルシウム濃度の上昇はよく認められるが、複数の異なる機序が関与している可能性がある(15,16)。もっとも多い機序は、腫瘍細胞による骨吸収を促す可溶性因子の産生で、体液性悪性高カルシウム血症として知られる。第2の機序は、骨への直接的な腫瘍細胞の浸潤で、骨融解を生じ、癌腫や、白血病、リン



© Photomicrograph courtesy of Dr. Louis-Philippe de Lorimier

図2: 高カルシウム血症の原因は上皮小体依存性及び非依存性に大きく分類される。上皮小体非依存性の病態にはさまざまなものがあるが、腫瘍随伴症が多い。この図は、全肢の跛行のために来院した中齢のアイリッシュ・セッターで、広範な骨格痛及び多飲多尿を呈し、血液検査において総カルシウムの上昇とグロブリンの顕著な上昇が認められた。X線検査により右前腕骨を含む複数の骨に明瞭な巣状の骨融解病変が確認された。



© Photomicrograph courtesy of Dr. Michael Rosser

図3: 骨髄穿刺により悪性を示す形質細胞の増加が確認され、多発性骨髄腫と診断された。

パ腫、多発性骨髄腫等の骨髄造血細胞のがんでよく認められる。もっともまれな機序は、1- α -ヒドロキシ化酵素発現細胞による活性型ビタミンDの産生で、腸におけるカルシウム吸収が促進される。

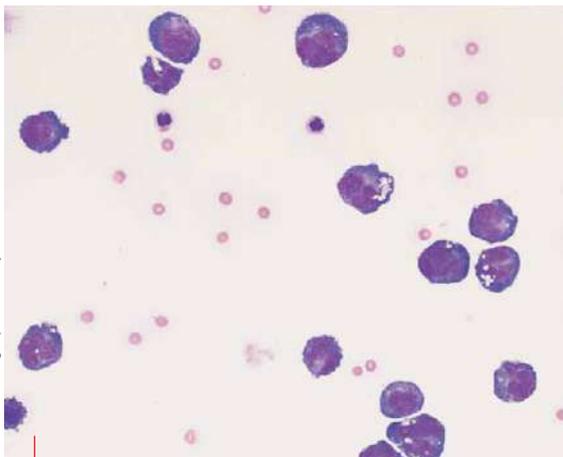
●●● 体液性悪性高カルシウム血症

体液性悪性高カルシウム血症(humoral hypercalcemia of malignancy: HHM)は、PTHと構造的に類似する



© Photomicrograph courtesy of Dr. Louis-Philippe de Lorimier

図4: コンパニオン動物の高カルシウム血症のもっとも多い原因はがんである。この症例は典型的な例で、老齢のウイペットにおいて全身の末梢リンパ節が腫大(この図では下顎リンパ節の腫大が確認できる)、イオン化カルシウム濃度の上昇が認められた。



© Photomicrograph courtesy of Dr. Michael Rosser

図5: 頭側の縦隔の腫瘍の細針吸引細胞診により大細胞型リンパ芽球性リンパ腫と確認された。

表1: 高カルシウム血症の原因を覚えるのに役立つGOSH DARN IT

- **G**ranulomatous (全身性真菌症、抗酸菌による肉芽腫性病変)
- **O**steolytic (前立腺癌、悪性乳腺腫、扁平上皮癌等の転移性癌腫、多発性骨髄腫等による骨融解)
- **S**purious (偽又は検査エラー)
- **H**yperparathyroidism (上皮小体腺腫等の原発性上皮小体機能亢進症)
- ビタミン**D**中毒(殺鼠剤、乾癬治療薬等)
- **A**ddison's (副腎皮質機能低下症)
- **R**enal (急性又は慢性の腎臓病)
- **N**eoplasia (リンパ腫、肛門嚢アポクリン腺癌、胸腺腫、まれだが他の腫瘍による体液性、PTHrpの産生)
- **I**diopathic (猫で認められる特発性)
- **T**emperature (高熱。まれで一過性)

副甲状腺ホルモン関連タンパク質(parathyroid hormone-related peptide: PTHrp)の悪性の分泌(17)及びIL-1、IL-6、腫瘍壊死因子等のサイトカインが関与する(15)。これらの体液性因子は、X線画像上では骨病変が確認されない全身性かつびまん性の破骨細胞性骨吸収を生じさせる。PTHrpは分泌タンパクであるため、分泌型の細胞であればどのような種類でも悪性化を起こした際にこのホルモンを過剰に産生する可能性がある。

リンパ腫がHHMのもっともよくある原因で、特に縦隔リンパ腫で多いが、犬(及び猫)の高カルシウム血症の原因として他にも肛門嚢アポクリン腺癌、甲状腺癌、多発性骨髄腫、多発性骨腫瘍、胸腺腫、扁平上皮癌、乳癌・乳腺癌、メラノーマ、原発性肺腫瘍、慢性リンパ性白血病、腎血管粘液腫、上皮小体腫瘍等が挙げられる。原則として、高カルシウム血症が認められるのは、リンパ腫の犬の10~35%、肛門嚢アポクリン腺癌の犬の25%以上、多発性骨髄腫の犬の約20%である。

●●●● 臨床症状

カルシウムイオンの生理学的機能の幅広さを考慮すると、高カルシウム血症も低カルシウム血症も多臓器に影響を及ぼすことが分かる(10,11)。血清カルシウム濃度の上昇は、細胞膜透過性及び膜ポンプ活性に変化を来し、細胞機能が低下する。細胞内のiCaの上昇は、細胞機能の異常とエネルギー産生の低下により細胞死を引き起こし、異栄養性や転移性の石灰化を来す。多くの組織が高カルシウム血症による影響を受けるが、臨床的には中枢神経系、消化管、心臓及び腎臓に対する影響がもっとも重要である。元の原因の種類にかかわらず、腎機能の低下は特に腫瘍性疾患において高カルシウム血症の重大な臨床転帰である(18)。高カルシウム血症に伴う臨床症状は、非特異的かつ潜行性的の場合があり、重症度もさまざまだが、よくある症状として、原発性多尿と代償性に生じる多飲、食欲不振、元気消失、脱力、嘔吐、沈うつ、筋けいれん、不整脈及び発作が挙げられる(9)。これらは、特に食欲不振や嘔吐等の消化器症状が多い猫の高カルシウム血症とは対照的である(19)。

●●●● 高カルシウム血症の診断アプローチ

コンパニオン動物では、iCaの測定の方が総カルシウムよりも正確である。興味深いことに、カルシウム濃度の上昇の程度は、悪性高カルシウム血症において他の原因よりも大きくなる傾向がある(12,13)。高カルシウム血症が疑われる患者については、丁寧な病歴の聴取と末梢リンパ節と直腸の触診(肛門嚢アポクリン腺癌

の確認)を含む身体検査が臨床の第一歩である(図6~8)。得られた所見に基づき、診断のための検査(完全血球計算、血液化学検査、尿検査、胸部X線検査、腹部超音波検査)を追加して実施し、身体検査で疑われた病態と一致する所見がないか、あるいは、身体検査では確認できなかった他の病態が潜んでいないか確認を行う。

これらの検査によって高カルシウム血症の原因が特定できなかった場合は、循環血中のPTH、PTHrp及びカルシトリオール(PTHrP)の測定を含めたさらなる検査を行う。悪性高カルシウム血症の患者では、血清PTH濃度が低下しているか検出されないか、PTHrpは検出されるか上昇している。血清カルシトリオールは正常なことが多いが、上昇又は低下していることもある。原因が明らかにならない場合は、これらの通常検査に加えて、骨の一般X線撮影、骨スキャン(核シンチグラフィ)、骨髄穿刺、コンピュータ断層撮影(computer tomography:CT)等の検査を検討する(図9~11)。

カルシウム異常は、重篤で生命を脅かす疾患で認められることがあるが、高カルシウム血症の治療を行わなかった場合は原因に関係なく、生命にかかわる合併症を引き起こすことがある(20)。iCaの測定には、特殊な分析装置が必要であり、一般の動物病院で簡単に検査が行えるとは限らない。この対策として、血清中の3種類のカルシウムすべてを含む総カルシウム(tCa)の微妙な違いに頼らねばならない獣医師が多い。残念ながら、tCaは、どのような患者であってもiCa濃度を正確に反映していないため、正確な解釈は難しい。アルブミン値と総タンパク値を用いた総カルシウム濃度の補正式もあるが、信頼できる方法と考えるべきではなく、tCaとiCaが一致しない場合の有効性や改善は確認できなかった(20,21)。このことから、tCaに異常が認められた場合は、さらなる検査によりiCaを直接測定する必要がある。

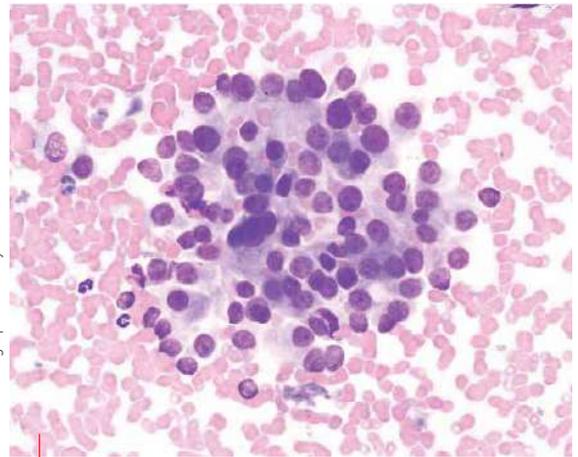


© Photograph courtesy of Dr. Louis-Philippe de Lorimier

図6: 尻をこすりつける行動、排便障害及び多飲多尿の検査のために来院した高齢期の雌の雑種犬の直腸検査。右側肛門嚢に軟部組織腫瘍が確認され、iCaの上昇が認められた。

治療

高カルシウム血症はさまざまな疾患プロセスにおいて生じることから、適切な治療、臨床症状の重症度及び全体的な予後は、根底にある原因病理によって異なる。1つの方法であらゆる原因に一貫して効果がある治療プロトコールはないが、尿中にカルシウム排泄を促す方法は、たいていの患者において即時に臨床効果を示す。高カルシウム血症の決定的かつ最適な管理は、基礎疾患の特定と治療によって達成されるが、一部の疾患については正確な診断が難しく、見つけにくいこともある。最終的には、患者の臨床状態によってどこまで積極的に治療を行う必要があるかを決める必要がある。



© Photomicrograph courtesy of Dr. Michael Rosser

図7: 直腸腫瘍の細胞診により肛門嚢アポクリン腺癌と一致する所見が得られた。



© Timothy M. Fan

図8: 当該の犬のCTスキャンを行ったところ(a)大型の腫瘍原発巣(赤い星印)と(b)顕著に拡大した流入領域リンパ節(黄色い星印)(b)を認め、局所転移が確認された。



© Photograph courtesy of Dr. Louis-Philippe de Lorimier

図9: 高カルシウム血症の原因の検査では、X線検査が役に立つことがある。本症例では、雑種犬において呼吸促進、発咳及び断続的な吐き戻しが徐々に認められるようになったが、他は比較的無症状だった。血清化学検査により、総カルシウムの軽度上昇が認められ、iCaの上昇が確認された。(a)側方向及び(b)腹背方向の胸部X線検査により、縦隔に境界明瞭な腫瘍が確認され、背側及び外側への気管の偏位が認められた。

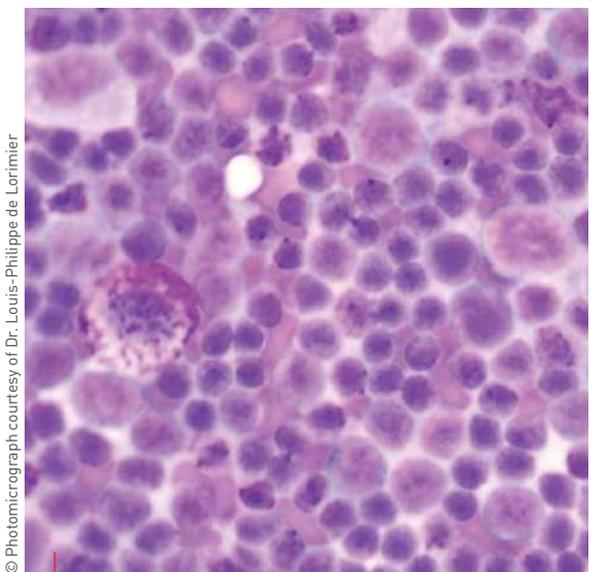
悪性高カルシウム血症のもっとも有効性の高い治療方法は、解剖学的に可能であれば原因の腫瘍の外科的切除を行うこと、化学療法(リンパ腫による高カルシウム血症に用いられることが多い)により臨床的寛解の誘導を図ること、又は放射線療法である。経験的には、血清カルシウム濃度が 16mg/dL (4mmol/L)以上の場合、積極的な治療を推奨する根拠になる。ただし、どれだけ厳密に管理を行うかは個々の患者に合わせる必要があり、リアルタイムの評価や診断検査の所見によって判断を行う。特に次のような特徴を示す患者では、良好な予後は期待できない。

- 16mg/dL (4mmol/L)以上の高カルシウム血症で臨床的に思わしくない患者
- 重度の腎性高窒素血症が認められる患者
- カルシウムとリンの積が60を超え、転移性石灰化が



© Photograph courtesy of Dr. Louis-Philippe de Lorimier

図10: 右外側肋間開胸術により多房性の縦隔腫瘍が見つかった。



© Photomicrograph courtesy of Dr. Louis-Philippe de Lorimier

図11: 腫瘍の細胞診により小型の成熟リンパ球、肥満細胞、マクロファージ及び形質細胞を主体とする胸腺腫と一致する所見が得られた。

認められる患者

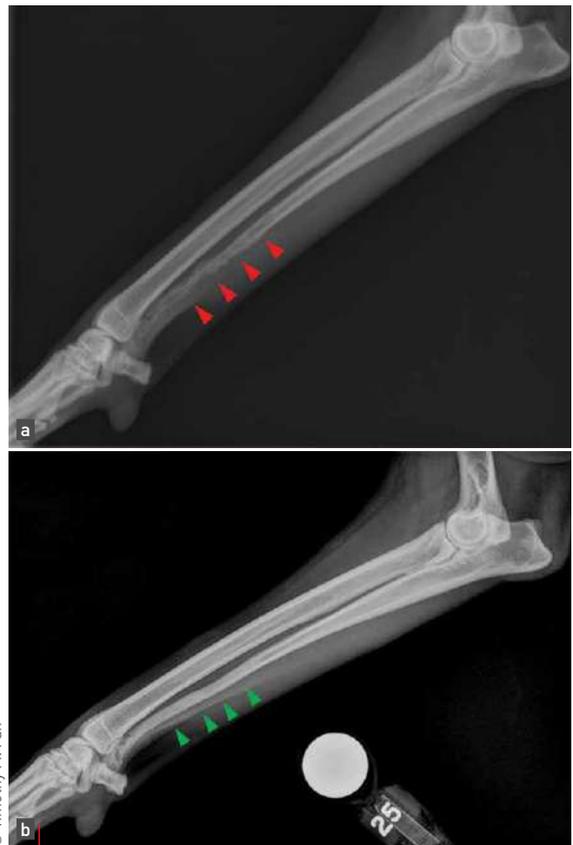
- 外科的に摘出できない固形腫瘍に伴う悪性高カルシウム血症を示す患者

初期の治療介入では、等張生理食塩液(0.9%)を用いた積極的な輸液療法を行うことで高カルシウム血症による原発性多尿(二次性腎性尿崩症と呼ばれる)で生じやすい脱水の補正を図る。糸球体ろ過率の低下による血液濃縮は、腎臓がナトリウムを保持しようとすることでカルシウムの排泄が低下し、その結果カルシウムの保持が促進される(9)。生理食塩液の静脈点滴を慎重に行うことで、脱水を緩和するだけでなく、体液量を上げ、糸球体ろ過率を高めることでカルシウムの排泄が促される。生理食塩液はカルシウムが添加されておらず、腎尿細管の吸収において高濃度のナトリウムがカルシウムと

競合するため、カルシウムの排泄がさらに促される(22)。脱水が十分に補正されたら、生理食塩液による輸液を継続しながらループ利尿薬の投与(フロセミドを2~4 mg/kgで1日2~3回静脈・皮下又は経口投与する)により、尿中へのカルシウム排泄をさらに促進し、医原性の循環血液量過多を予防することが推奨される。ただし、これらの患者では血液濃縮が起こると望むとりのカルシウムの排泄ができなくなるため、注意深く脱水を回避する必要がある。

グルココルチコイドは、高カルシウム血症の特定の原因疾患の治療に速効性の効果を示す。しかし、グルココルチコイドの無分別な投与は、確定診断を困難にし(隠れた造血系腫瘍)、医学的に禁忌(感染性肉芽腫性疾患)な場合もあることから、理想的には投与を開始する前に原因疾患を特定すべきである。グルココルチコイドは、骨吸収を抑制することで血清カルシウム濃度を低下させ、腸管におけるカルシウム吸収を妨げ、腎によるカルシウム排泄を促す(22)。リンパ腫、肛門嚢アポクリン腺癌、多発性骨髄腫、胸腺腫、副腎皮質機能低下症、高ビタミンD血症に伴う悪性高カルシウム血症の治療に特に役立つ。もっともよく使用される選択肢は、プレドニゾン(1~2.2mg/kg・1日2回・静脈、皮下又は経口)又はデキサメタゾン(0.1~0.22mg/kg・1日2回)で、いずれも費用が安く、一般にどこでも入手できる。用量は適切に漸減し、高用量で長期の維持に使用するべきではない。

ビスホスホネートは高カルシウム血症のもう一つの治療選択肢である。人の骨粗鬆症及び骨転移に伴う病的骨吸収の阻害を目的に開発された薬剤である。人医療ではゾレドロン酸とパミドロン酸がもっとも多く使用されており、4~10日でカルシウム濃度を正常化でき、作用は1~4週間持続する(23)。現在のところ、パミドロン酸の使用に関するデータの方が多いが、ゾレドロン酸は犬の急性の高カルシウム血症のコントロールに有効であることが示されている(24)。これらのビスホスホネート剤は骨吸収抑制作用や副作用などの違いがあるため、用量も異なる(図12)。ゾレドロン酸の推奨用量は0.1~0.25mg/kgで、生理食塩液に融解して15~20分かけて定速静脈内投与を行う。パミドロン酸の用量は1.0~2.0mg/kgで、生理食塩液に融解して2~4時間かけて投与する。これらの薬剤の投与を行う際の重要な考慮事項として、前臨床毒性試験において高用量のボラス投与により急性腎障害を起こす可能性が報告されている。獣医療では上述の推奨用量の投与により長い時間をかけており、腎障害を起こす可能性も大幅に軽減されているが、治療過程では腎機能を注意深くモニタリングすることが推奨される。経口のビスホスホネート剤であるアレンドロン酸は、猫の持続性の特異性高カルシウム血症に対する使用が検証されており、忍容性は良好なようだが(14,25)、経口投与後の生体利用率が極端に低いことから、猫における有効性や他のビス



© Timothy M. Fan

図12: (a) 悪性形質細胞腫瘍の浸潤により尺骨に重度の病的吸収(赤い三角)が認められたボラー・コリー。(b) 電離放射線療法と月1回のゾレドロン酸の投与により骨融解が完全に逆行し、正常な骨質と骨量に回復した(緑色の三角)。

ホスホネートに優先して推奨すべきかどうかについては、さらなる調査が必要である。

ミスラマイシン、**カルシトニン**及び**硝酸ガリウム**は、理論上、高カルシウム血症の内科療法に用いることができる選択肢だが、コスト、副作用及び投与スケジュールの関係で利用は限られている。ミスラマイシン(プリカマイシン)は抗腫瘍性抗生物質で、破骨細胞のRNA合成を抑制し、速やかな骨吸収の抑制をもたらす(22)。本薬剤は、血小板減少、腎壊死、肝壊死及び低カルシウム血症を起こす危険性があることから獣医療及び人医療のいずれでも支持を失った。カルシトニンは破骨細胞の活性と形成を抑制し骨吸収を抑制するので、もう1つの治療選択肢である。投与後数時間以内で血清カルシウム濃度を速やかに低下させるが、その作用は他のどの治療方法よりも速い。しかし、代償として受容体の発現が抑制されるため、持続時間は比較的短い。硝酸ガリウムは破骨細胞を抑制し、ヒドロキシアパタイト結晶に結合して吸収可能な可溶性のヒドロキシアパタイトを減少させる抗がん剤である。本薬剤は、通常、ビスホスホネートに反応を示さない症例に使われ、悪性高カルシウム血症ではビスホスホネートよりもカルシウム濃度の低下に

高い効果を示すことが一部の研究で報告されている。しかしながら、腎毒性のリスクがあるため第一選択薬とは考えられていない。

体内のイオン化カルシウムの濃度は、非常に緊密に制御されており、その変化は全身の多臓器に重大かつ有害な作用をもたらす。腫瘍随伴性高カルシウム血症は、重篤かつ犬において比較的よく認められる合併症であり、さまざまな種類の腫瘍においてカルシウム恒常性に変化を起こさせる機序を介して高カルシウム血症を来し、臨床症状を引き起こす。高カルシウム血症をもっとも起こしやすい犬の腫瘍はT細胞リンパ腫だが、カルシウム濃度の上昇が認められた際には他の腫瘍や非腫瘍性疾患も考慮に入れなければならない。高カルシウム血症による臨床症状は非特異的なことが多いが、原因の早期発見が重要である。原因が特定できたら、決定的な治療と支持療法を開始することで生命にかかわる合併症を最小限にし、良好な転帰を得る可能性を最大限にすることができる。



参考文献

1. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell*. 2007;131(6):1047-1058.
2. Hajdu S, Leonard EJ. A calcium transport system for mammalian cells. *Life Sci*. 1975;17(10):1527-1533.
3. Matikainen N, Pekkarinen T, Ryhänen EM, et al. Physiology of calcium homeostasis: an overview. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2021;50(4):575-590.
4. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J. Endocrinol*. 2005;187(3):311-325.
5. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2015;22:41-50.
6. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J. Bone Miner. Res*. 2004;19(2):235-244.
7. Christakos S, Li S, de la Cruz J, et al. Vitamin D and the intestine: review and update. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2020;196:105501.
8. Xie J, Guo J, Kanwal Z, et al. Calcitonin and bone physiology: *in vitro*, *in vivo*, and clinical investigations. *Int. J. Endocrinol*. 2020;2020:3236828.
9. Daniels E, Sakakeeny C. Hypercalcemia: pathophysiology, clinical signs, and emergent treatment. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*. 2015;51(5):291-299.
10. Coady M, Fletcher DJ, Goggs R. Severity of ionized hypercalcemia and hypocalcemia is associated with etiology in dogs and cats. *Front. Vet. Sci*. 2019;6:276.
11. Elliott J, Dobson JM, Dunn JK, et al. Hypercalcemia in the dog – a study of 40 cases. *J. Small Anim. Pract*. 1991;32(11):564-571.
12. Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized hypercalcemia in dogs: a retrospective study of 109 cases (1998-2003). *J. Vet. Intern. Med*. 2009;23(3):514-519.
13. Savary KCM, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J. Vet. Intern. Med*. 2000;14(2):184-189.
14. Hardy BT, de Brito Galvao JF, Green TA, et al. Treatment of ionized hypercalcemia in 12 cats [2006-2008] using PO-administered alendronate. *J. Vet. Intern. Med*. 2015;29(1):200-206.
15. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J. Oncol. Pract*. 2016;12(5):426-432.
16. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. *N. Am. J. Med. Sci*. 2015;7(11):483-493.
17. de Papp AE, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein a peptide of diverse physiologic functions. *Trends Endocrinol. Metab*. 1993;4(6):181-187.
18. Weller RE, Hoffman WE. Renal function in dogs with lymphosarcoma and associated hypercalcemia. *J. Small Anim. Pract*. 1992;33(2):61-66.
19. Galvao JFD, Parker V, Schenck PA, et al. Update on feline ionized hypercalcemia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*. 2017;47(2):273-292.
20. Lebastard M, Cuq B, Sharman MJ, et al. Diagnostic performance of predicted ionized calcium in dogs with total hypercalcemia and total hypocalcemia. *Vet. Clin. Pathol*. 2021;50(4):515-524.
21. Groth EM, Chew DJ, Lulich JP, et al. Determination of a serum total calcium concentration threshold for accurate prediction of ionized hypercalcemia in dogs with and without hyperphosphatemia. *J. Vet. Intern. Med*. 2020;34(1):74-82.
22. Schaer M. Therapeutic approach to electrolyte emergencies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*. 2008;38(3):513-533.
23. Schenk A, Lux C, Lane J, et al. Evaluation of zoledronate as treatment for hypercalcemia in four dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*. 2018;54(6):e54604.
24. Repasy AB, Selmic LE, Kisseberth WC. Canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma: a review. *Top. Companion Anim. Med*. 2022;50:100682.
25. Kurtz M, Desquilbet L, Maire J, et al. Alendronate treatment in cats with persistent ionized hypercalcemia: a retrospective cohort study of 20 cases. *J. Vet. Intern. Med*. 2022;36(6):1921-1930.



7歳になったら 食事を変えよう



中高齢期からのマルチケアフード

エイジングケア



高齢期サポート

高齢期の腎臓や脳の健康維持に配慮し、リンの量やアミノ酸などの栄養バランスを調節。



健康な筋肉量の維持

健康な筋肉量の維持に配慮したアミノ酸バランスのタンパク質を配合。



組織や細胞の健康を維持

活性酸素を考慮して組織や細胞の健康を維持するために、複数の抗酸化物質を配合。

