副腎疾患の診断と治療選択基準
.犬の副腎皮質機能亢進症.

松木直章
（東京大学大学院・農学生命科学研究科・獣医臨床病理学教室）

1．はじめに

副腎皮質機能亢進症（hyperadrenocorticism）は内因性グルココルチコイド過剰を特徴とする疾患群であり，犬でよく見られる内分泌疾患のひとつである。来院した患者について本疾患を疑診することができれば，内分泌学的診断法は確立されている。本稿では，犬と猫の副腎皮質機能亢進症の診断アプローチに加え，治療選択基準について概説する。

2．診断

(1) 病因論

犬の副腎皮質機能亢進症の 80% 以上は下垂体の機能異常（機能性下垂体腫瘍，下垂体過形成）に起因する。この状態を下垂体性副腎皮質機能亢進症（PDH）と呼ぶ。健康な動物の内因性グルココルチコイド（コルチゾール）分泌は視床下部-下垂体-副腎の相互作用によって厳密に調節されている。下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌は日内変動やストレスに従っている。ACTH 刺激により副腎で分泌されたコルチゾールは視床下部および下垂体を抑制する。PDH 症例ではこのネガティブフィードバック機構が破綻しているために ACTH 分泌が持続し，副腎皮質を刺激し続ける。一方，少数例で認められる機能性副腎腫瘍（AT）は自律的かつ持続的にコルチゾールを分泌する。この場合には副腎皮質が視床下部-下垂体のコントロールから外れているためネガティブフィードバック機構は全く機能できない。症例の血中コルチゾール値は健康動物と比較して著しく過剰である訳ではない。ネガティブフィードバック破綻による持続分泌が臨床症状を引き起こす。

(2) シグナルメント，臨床病理

1996 年から 2000 年の 5 年間に東京大学家畜病院を訪れた自験例 63 例（PDH 57 例，AT 5 例）の年齢は 6 ． 14 歳であり，雄雌比は約 1:2 であった。特記すべき好発犬種は認められなかった。主訴とな

った臨床症状は多飲多尿（95%），多食 （87%），腹囲膨満 （87%），脱毛 （76%），運動不耐性（63%），皮膚感染症 （33%），皮膚石灰沈着 （17%）などであった。身体検査では多くの症例で皮膚病変（薄い皮膚，両側対称性脱毛，色素沈着，石灰沈着，皮膚感染症，皮下出血）が観察された。触診では腹部膨満，肝腫大，四肢の骨格筋萎縮，膝蓋骨脱臼などが認められた。また 20 例以上で僧帽弁逆流を示唆する心雑音が認められた。血液検査において，文献的には多血，好中球増多，好酸球減少およびリンパ球減少の記述があるが，自験例では特記すべき傾向が認められなかった。血液化学検査では 90% の患犬で血清アルカリフォスファターゼ（ALP）活性の上昇（>400 U/l）が認められた。その他，高コレステロール血症（81%）および血清クレアチニン濃度の低値（65%）が高率に観察された。高血糖（>250 mg/dl）は 11 例で観察された。尿検査では糖尿病併発例を除くほとんどの症例で低比重（<1.010）を示した。腹部 X 線撮影では肝腫大，軟部組織（気管・気管支，大動脈，腎盂，椎間板，腱など）の石灰化が多く認められた。

（3）副腎皮質機能亢進症に特異的な検査

健康犬の安静時の血中コルチゾールは概ね 1．6 μg/ml の値を示す。ただし動物にストレスが加わると 10．20 μg/ml の範囲まで容易に上昇する。一方，重篤な副腎皮質機能亢進症例でも安静時の血中コルチゾール値が 20 μg/ml 以上を示すことはほとんど無い。従って一点の血中コルチゾール値（基礎値）をもって診断にあたるのは不可能である。このため以下のような特異的な検査を実施する。これらの検査を総て実施する必要はなく，2 つ以上の検査を組み合わせて実施する。

1）ACTH 刺激試験
2）低用量デキサメタゾン抑制試験（LDDST）
3）高用量デキサメタゾン抑制試験（HDDST）
4）血漿 ACTH 測定
5）下垂体および副腎の画像診断

＜ACTH 刺激試験＞

動物に外因性 ACTH を投与して副腎皮質のコルチゾール最大分泌能を評価する。PDH の動物では長期間の ACTH 過剰により副腎皮質過形成が生じ，コルチゾールの最大分泌能が亢進しやすい。機能性副腎腫瘍や副腎過形成の場合にも最大分泌能は亢進しやすい。この試験は実

施が容易で疾患検出率も充分に高いため，スクリーニング検査に適している。
方法：0.25 mg/head（小型犬では半量）の合成 ACTH（コートロシン）を筋肉内投与し，60 分後の血中コルチゾール値を測定する。絶食や安静の必要はない。
判定：60 分後の血中コルチゾール値が 30 μg/ml であれば副腎皮質機能亢進症を疑う。
解説：外因性 ACTH により副腎で分泌されたコルチゾールは 60. 120 分後に最大血中濃度を示す。異常高値は副腎皮質の過形成もしくは腫瘍を示唆する。患犬が明らかな臨床症状を呈しているにも関わらず健康動物との境界領域（20. 30 μg/ml）の値を示す場合には LDDST を実施する。60 分後の血中コルチゾール値が明らかな異常高値を示す場合には副腎皮質機能亢進症と確定し，LDDST を省略してよい。

＜LDDST＞
生理的な作用を示す濃度の外因性グルココルチコイド（デキサメタゾン）を動物に投与し，内因性グルココルチコイド（コルチゾール）が抑制されるか否かを評価する。視床下部-下垂体-副腎の調節機能（ネガティブフィードバック）の破綻を直接検査する方法であり，疾患に対する特異性に優れている。患者へのストレスなどにより結果が容易に変動するため，厳密な実施は難しい。
方法：一晩絶食した動物に 0.015 mg/kg のデキサメタゾンを静脈内投与し，8 時間後の血中コルチゾール濃度を測定する。試験中は動物を安静・絶食・自由飲水とする。
判定：8 時間後の血中コルチゾール濃度が 1 μg/ml 未満であれば正常とする。
解説：生理的な濃度の外因性グルココルチコイドにより血中コルチゾール濃度が抑制されるという結果は正常な調節機構が存在することを意味する。この抑制が認められなければネガティブフィードバックの破綻を示唆するが，ストレス，興奮，摂食が CRH および ACTH 分泌を容易に刺激して血中コルチゾール値を上昇させる。このような場合 LDDST は無意味である。

＜HDDST＞
大量の外因性グルココルチコイドを動物に投与し，内因性グルココ

ルチコイドが抑制されるか否かを評価する。 AT による自律的なコルチゾール産生が外因性グルココルチコイドに影響されないことに基づき，副腎皮質機能亢進症の分類に用いられる。LDDST と異なり実施は容易であるが，結果の解釈には充分な注意が必要である。
方法：動物に 0.1. 1.0 mg/kg（東京大学では 0.2 mg/kg）のデキサメタゾンを静脈内投与し，8 時間後の血中コルチゾール濃度を測定する。
判定：8 時間後の血中コルチゾール濃度が 1 μg/ml 未満であれば AT を否定してよい。
解説： AT による自律的なコルチゾール産生は外因性グルココルチコイドに影響されない。したがって本試験でコルチゾール値の抑制が認められれば AT を否定し，PDH と診断してよい。逆に本試験でコルチゾール分泌が抑制されないことを理由に AT の確定診断をしてはならない。デキサメタゾンに反応せず ACTH の異常分泌を続ける PDH 症例は少なくない（自験例で 19%)。

＜血漿 ACTH 測定＞

犬の血漿 ACTH はヒト用のラジオイムノアッセイ（Allegro ACTH）で測定できる。ただし報告される数値は相対値である。HDDST 不応例，画像診断で PDH と AT（過形成）の鑑別が困難な場合，糖尿病症例など HDDST を避けたい場合に有効である。
方法：安静時（可能であれば午後）に採血を行う。凍結血漿を検査機関に送付する（検体の取扱いは検査機関の指示に従う)。
判定：健康動物では 1. 60 pg/ml の値を示す。 AT 例では低値，PDH のイヌでは正常.高値を示す。
解説：健康な動物においても血漿 ACTH の日内変動は大きい。したがって，ヒトの場合のように副腎皮質機能亢進症のスクリーニング検査として血漿 ACTH を測定するのは不適切だと思われる。この検査は ACTH 刺激試験や LDDST で副腎皮質機能亢進症と診断された症例の分類のために意味を持つ。

＜画像診断＞

副腎皮質機能亢進症は内分泌疾患であると同時に腫瘍性疾患の側面をもつ。他の腫瘍を扱う場合と同等に，腫瘍のサイズ，進行の速度，遠隔転移の有無について充分な評価をしなければならない。下垂体および副腎の画像診断は副腎皮質機能亢進症の診断，分類および予後判

定において非常に重要である。犬の PDH 症例 22 頭について頭部 X 線 CT あるいは MRI 撮影を実施したところ，3 例で直径 10 mm を越える下垂体巨大腺腫が認められ，6 例の下垂体は中程度（直径数 mm）に腫大して下垂体窩から逸脱していた。これらの動物の一部は脳実質の圧排により沈鬱，視力障害などの症状を示した。 AT と診断した 5 例は腹部超音波検査あるいは腹部単純 X 線撮影で片側副腎腫大を確認した。うち 1 例でびまん性の肺転移を認めた。

3．治療選択基準

<PDH>

ヒトの PDH（クッシング病）では経蝶形骨洞下垂体半切除術が第一選択となっている。犬の PDH では経蝶形骨洞下垂体全切除術が報告されているが，国内では応用が始まったばかりである。当然ながら頭部 CT もしくは MRI で下垂体の位置とサイズを確認する必要があり，下垂体巨大腺腫は適応外とされている。術後には抗利尿ホルモン，甲状腺ホルモンなどの補充が必須である。本術式は PDH の根治療法であり，今後の応用が期待される。下垂体を標的とした γ 線あるいは megavoltage エックス線照射も有効であると報告されている。下垂体巨大腺腫の自験例 2 例について orthovoltage エックス線照射を実施したところ，一時的な ACTH 分泌の低下と臨床症状の改善が認められたが下垂体サイズの縮小は認められなかった。文献的にも orthovoltage エックス線照射は薦められていない。これらの方法を選択できない場合，PDH は内科的治療（o,p'-DDD，ケトコナゾールなど）を行う。PDH 患犬における両側副腎摘除術は現在では薦められていない。

<AT>

AT 症例では患側副腎摘除術が第一選択となる。両側性の場合（稀）には両側とも切除する。広範な転移巣を有する副腎癌は適応外であり，内科的治療を行う。術後には内因性グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドが不足するので，長期間のホルモン補充療法が必須である。

術後：ヒドロコーチゾン 5-10 mg/kg, iv, bid-tid
　　プレドニゾロン 0.5-1.0 mg/kg, iv, bid（併用）

維持：酢酸フルドロコーチゾン 0.01-0.015 mg/kg, po, bid
プレドニゾロン 0.2-0.3 mg/kg, po, bid（併用）