原 著

当院皮膚科を紹介受診した長期ステロイド治療犬における副作用と臨床検査成績の関係

柴田久美子* 永田雅彦

ASC どうぶつ皮膚病センター

要 約

当院皮膚科を紹介受診したステロイド長期治療犬40例を調査したところ、27例で副作用として多飲多尿、食欲増進、あえぎ呼吸、腹囲膨満、骨格筋萎縮などの全身症状、あるいは皮膚石灰沈着症、脱毛、皮膚の菲薄化、血管の明瞭化、紫斑、面皰などの皮疹が観察された。副作用発症犬と非発症犬の臨床検査成績を比較したところ、有意差を統計学的に認めたのはALPとALTであり、発症犬ではそれぞれの増加が74.1%、55.6%であったのに対し、非発症犬ではそれぞれ0%、15.4%であった。ACTH刺激試験は、両者とも副腎予備能の低下が高率に認められ、発症犬は77.8%、非発症犬は69.2%であった。したがって医原性クッシングの評価をACTH刺激試験単独で行うことはできず、症状の観察とALT、ALP測定が不可欠であることが明らかにされた。

キーワード：ALT, ALP, ACTH 刺激試験, ステロイド治療

緒 言

生体内においてステロイドホルモンは正常な代謝機能に不可欠な内因性物質である。臨床では抗炎症作用を期待した治療としてステロイド投与が行われる。ステロイドは効果的な治療薬であると同時に副作用の発現が懸念され、特に長期投与では医原性クッシング症候群に対する症状の観察や血液学的および副腎の機能的なモニターが推奨されている。今回われわれは、皮膚科を紹介受診しステロイドで長期加療されていた症例を対象として、医原性クッシング症候群を示す症状

の有無と血液学的異常および副腎予備能の関係を検討した。

材料と方法

平成6年10月から平成14年8月の約8年間に皮膚病を主訴に当施設を紹介受診した犬を対象とし、ステロイドの内服、皮下注射、外用剤で最低1ヵ月以上加療されていた犬を本試験に供した。ステロイドによる全身症状として多飲多尿、食欲増進、あえぎ呼吸、腹囲膨満、骨格筋萎縮、皮疹として脱毛、面皰、皮膚石灰沈着症、皮膚の菲薄化、血管の明瞭化、紫斑に注目し、いずれかの症状が観察された犬を発症犬、全く認めなかった犬を非発症犬とした。

血液学的評価では、血液検査、血液化学検査を実施

*連絡先：柴田久美子（ASC どうぶつ皮膚病センター）

〒180-0012 東京都調布市深大寺東町1-3-2

TEL 0424-80-9342 FAX 0424-41-6095

E-mail shibata@gc4.so-net.ne.jp

し、発症犬および非発症犬における異常値の発現率を検討した。ステロイド投与により生じる特徴的な所見として、血液検査では総白血球増加、好中球増加、リンパ球減少、好酸球減少、血液化学検査ではALP増加、ALT増加、BUN減少、コレステロール増加、高血糖に注目した。血液検査はQBC Vet Autoreader (IDEXX)で行い、白血球百分比は血液塗抹標本を作成し算出した。血液化学検査は一部を除き Vet Test (IDEXX)で行った。血液検査の正常値は総白血球6,000～17,000/ μ l, 好中球3,000～11,500/ μ l, リンパ球1,000～4,800/ μ l, 好酸球100～1,250/ μ l, 血液化学検査は Vet Testの参考値を用い ALP 23～212 U/L, ALT 10～100 U/L, BUN 7.0～27.0 mg/dl, コレステロール 110.0～320.0 mg/dl, グルコース 77.0～125.0 mg/dl とし、範囲外の数値を異常とした⁸⁾。

副腎皮質機能はACTH刺激試験(以下ACTH-ST)により評価した。ACTH-STは、塩酸テトラコサクチド(コートロシン注:第一製薬株式会社) 0.25 mg/headを筋肉内注射し、刺激前および刺激1時間後の血漿コルチゾール値を測定した。ACTH-STで刺激後のコルチゾール値6 μ g/dl未滿を副腎予備能の低下とした³⁾。

結 果

供試犬は40例で、副作用発症犬は27例であった。全身症状として多飲多尿が19例(70.4%)、食欲増進が14例(51.9%)、腹囲膨満が8例(29.6%)、あえぎ呼吸と骨格筋萎縮が6例(22.2%)、皮疹として脱毛が15例(55.6%)、面皰が9例(33.3%)、皮膚石灰沈着症が8例(29.6%)、皮膚の菲薄化が6例(22.2%)、血管の明瞭化が4例(14.8%)、紫斑が2例(7.4%)にみられた。発症犬の内訳は、平均年齢が6.6歳齢(7ヵ月～12歳齢)、性別は雄18例、雌9例、犬種はシー・ズー6例、パグ、マルチーズ各3例、ブルドッグ、雑種犬各2例、プードル、ポメラニアン、コッカー・スパニエル、ゴールデン・レトリバー、ミニチュア・ピンシャー、ウエスト・ハイランド・ホワイトテリア、コリー、秋田犬、柴犬、ドーベルマン・ピンシャー、ビーグル各1例であった。なお非発症犬は13例で、年齢が平均5.3歳齢(2～13歳齢)、性別は雄4例、雌9例、犬種はフレンチブルドッグ、パグが各2例、ドーベルマン・ピンシャー、ポリッシュ・ローランド・シープドッグ、ミ

ニチュア・ピンシャー、ヨークシャー・テリア、シー・ズー、コーギー、柴犬、ミニチュア・ダックスフンド、雑種犬が各1例であった。

血液検査成績の詳細をTable 1に示した。発症犬ではリンパ球減少が58.3%(14/24例)と半数以上にみられ、ついで好中球増加が41.7%(10/24例)、好酸球減少が29.2%(7/24例)、総白血球増加が22.2%(6/27例)であった。一方非発症犬もリンパ球減少が38.5%(5/13例)と最も多くみられ、次いで総白血球増加および好中球増加が23.1%(3/13例)、好酸球減少が15.4%(2/13)であった。総白血球数以外は発症犬で異常値を認めやすかったが統計学的有意差はなかった(Fig. 1)。

血液化学検査では、発症犬でALP増加が74.1%(20/27例)と最も多く、次いでALT増加が55.6%(15/27例)と半数以上の症例で認められ、さらにBUN減少、高血糖が22.2%(6/27例)、高コレステロール血症が14.8%(4/27例)であった。一方非発症犬では、発症犬と対照的にALP増加は全くみられなかった(0/13例)。他の項目は高血糖が23.1%(3/13例)と発症犬とほぼ同様であったが、ALT増加は15.4%(2/13例)、BUN減少は7.7%(1/13例)、コレステロール増加はなく(0/13例)と発症犬に比較し異常値の発現率が低かった(Table 2, Fig. 2)。

ACTH刺激試験による副腎予備能の抑制は、発症犬で77.8%(21/27例)、非発症犬で69.2%(9/13例)といずれも高率に認められた(Table 3)。

考 察

ステロイドで1ヵ月以上治療された犬では発症犬および非発症犬ともに約70%の症例で副腎予備能の低下がみられた。生体内ではグルココルチコイドが副腎から分泌され、フィードバック作用により視床下部および下垂体を介して調節されている¹⁾。外因性ステロイドも同様にフィードバック作用を有し、プレドニゾン0.22 mg/kg, 0.55 mg/kg SIDで7日以内、1.1 mg/kg EODで21日以内に副腎抑制が生じると報告されている²⁾。したがってACTH-STによる副腎予備能の低下は必ずしも病的状態といえず、内外の過剰ステロイドに対する生体の恒常性に関係していることが明らかにされた。自験例をみても、軽微ながら副腎予備能を有している症例では、飼い主の判断でステロイドが休薬され

Table 1. Hematological findings in dogs on glucocorticoid therapy*

Dogs with side effects					Dogs without side effects				
Case	WBC	Seg	Lym	Eos	Case	WBC	Seg	Lym	Eos
1	13300	11305	931	266	1	9200	8280	644	0
2	18800	16168	752	0	2	13800	11454	690	828
3	19600	9800	1370	780	3	11800	9676	1652	177
4	12400	6696	2604	1116	4	5500	3960	1100	110
5	9100	8535	73	65	5	11500	10810	230	0
6	10800	7992	540	648	6	10900	8284	872	763
7	11000	8140	990	440	7	17100	12312	2394	1197
8	15300	11628	2295	0	8	19000	9880	7220	190
9	30200	25972	604	2718	9	14400	10656	1728	432
10	8800	5632	2288	440	10	11000	7260	1650	550
11	11000	8910	550	880	11	5900	2950	2419	177
12	5900	4071	1593	0	12	16100	14651	644	161
13	24100	18798	482	2410	13	19700	16154	1576	193
14	20000	18000	1200	0					
15	16500	15510	495	0					
16	15300	12546	765	0					
17	10900	7521	1635	545					
18	10200	8568	612	306					
19	16000	14240	640	640					
20	10800	9288	864	108					
21	6000	4800	1020	60					
22	11900	8806	1547	1428					
23	15600								
24	15400								
25	9900								
26	15800	13114	1896	158					
27	17270	14248	518	432					

*WBC: white blood cell, Seg: segmented neutrophil, Lym: lymphocyte, Eos: eosinophil (/ μ l).

Fig. 1. Incidence of hematological abnormalities in dog treated with glucocorticoid.

Fig. 2. Incidence of biochemical abnormalities in dog treated with glucocorticoid. *Statistically significant difference between dogs with and without side effects (Chi-square test, $p < 0.05$).

Table 2. Biochemical findings in dogs on glucocorticoid therapy*

Dogs with side effects						Dogs without side effects					
Case	ALP	ALT	BUN	CHOL	Glu	Case	ALP	ALT	BUN	CHOL	Glu
1	2291	412	5.5	491.9	120.0	1	51	15	11.3	229.5	115.4
2	368	420	3.4	288.5	129.1	2	96	96	22.9	184.9	121.9
3	294	16	8.3	171.0	115.0	3	91	22	8.8	153.1	118.9
4	93	106	5.6	100.3	105.6	4	163	156	6.4	97.3	106.1
5	7936	707	6.7	176.9	87.9	5	185	53	11.8	190.9	142.7
6	416	157	16.2	140.8	104.1	6	55	86	18.2	128.8	119.0
7	71	37	16.0	59.4	103.2	7	56	71	22.4	115.7	145.6
8	745	113	26.0	161.2	109.3	8	81	159	29.6	170.5	94.3
9	739	51	23.8	155.1	147.3	9	43	52	8.9	213.4	153.7
10	1533	554	32.1	520.0	111.5	10	43	63	16.0	161.3	106.8
11	244	151	8.7	185.8	132.9	11	108	48	18.8	146.0	105.7
12	1581	65	14.3	150.2	125.6	12	63	44	16.9	102.2	109.4
13	96	32	6.0	202.0	94.0	13	36	79	15.7	168.9	80.6
14	3130	707	4.6	140.5	123.7						
15	3130	500	6.3	143.2	135.5						
16	4796	646	20.5	450.0	95.0						
17	79	28	10.0	289.0	95.0						
18	2000	909	7.7	298.3	109.6						
19	281	110	20.4	93.4	143.1						
20	232	11	14.8	217.4	117.8						
21	176	42	13.0	203.7	119.1						
22	56	44	17.5	152.9	102.4						
23	389	185	11.0	321.0	108.0						
24	488	147	22.0	182.0	109.0						
25	1811	52	16.6	189.0	96.3						
26	2417	74	9.3	182.0	119.0						
27	77.4	77.6	16.3	224.7	110.3						

*ALP: alkaline phosphatase (U/L), ALT: alanine aminotransferase (U/L), BUN: blood urea nitrogen (mg/dl), CHOL: cholesterol (mg/dl), Glu: glucose (mg/dl).

た後、副腎機能不全による虚脱などを通常認めない。もちろんステロイド治療により副腎予備能が完全に欠落している症例もあり、その場合には急激な休薬による副腎クリーゼを懸念する必要がある。以上より、医原性クッシング症候群の評価を ACTH-ST 単独で行うことはできず、ACTH-ST の臨床的意義は医原性クッシング症候群におけるステロイド漸減スケジュールの指標にあると考えられた。

ステロイド長期投与における血液学的異常として、グルコルチコイドの有糸分裂抑制によるリンパ球の減少が知られており、Huang *et al.* は医原性クッシング症候群の25%で生じると報告している^{4,5)}。自験例では発症犬の半数以上に認められ、非発症犬でも38.5%に

生じていたことから、外因性グルコルチコイドの影響を反映する項目であると予想された。また好酸球減少も、本剤による異常値として強調されることがある。医原性クッシング症候群の64%にみられたとの報告もあるが⁵⁾、自験例では発症犬に多くみられるも29.2%にすぎなかった。血液検査は検査手技による差異が生じやすく、ステロイド投与以外にも多因性に変化することから、好酸球減少は医原性クッシングを評価する方法として特異性に乏しいとする記載を支持したい。

一方血液化学検査では、ALPがクッシング症候群の特徴的な所見であることが指摘されており、ステロイド投与時におけるモニターの1つとして注目されてい

Table 3. Result of ACTH-ST* in dogs on glucocorticoid therapy

Dogs with side effects			Dogs without side effects		
Case	pre	post	Case	pre	post
1	0.2	0.3	1	0.1	0.1
2	0.2	3.3	2	<1.0	<1.0
3	1.0	9.9	3	0.5	2.9
4	0.1	0.3	4	0.4	3.9
5	0.1	0.8	5	1.6	5.6
6	0.2	0.8	6	2.5	7.1
7	0.8	2.5	7	2.5	7.7
8	1.2	3.5	8	0.5	3.3
9	3.0	8.7	9	<1.0	5.1
10	0.1	1.2	10	<1.0	9.6
11	2.2	2.9	11	<1.0	1.6
12	0.8	0.3	12	<1.0	7.0
13	1.2	1.3	13	0.5	4.9
14	1.4	3.3			
15	1.7	4.0			
16	0.2	0.7			
17	0.1	0.8			
18	0.1	5.4			
19	0.9	10.3			
20	0.1	0.1			
21	1.6	2.6			
22	3.1	8.7			
23	0.1	0.1			
24	1.3	4.1			
25	2.3	4.3			
26	2.8	8.6			
27	4.0	15.9			

*Plasma Cortisol level ($\mu\text{g}/\text{dl}$).

る^{4,6,7)}。自験例でもステロイドによる症状の発現を最もよく反映していたのはALPの増加であり、発症犬の74.1%にみられ、非発症犬には全く認められなかった。ステロイドによるALPの増加は、高グルココルチコイド血症に起因するステロイド誘導性アイソザイムの産生亢進により生じる⁹⁾。ステロイド投与による副作用の発現は個体差があると指摘されているが、ALPはステロイド投与による血中グルココルチコイド濃度、す

なわちステロイドに対する感受性の指標となり得ると考えられた。ALT増加も発症犬の半数以上でみられ、非発症犬との差が顕著であった。他の検査項目はいずれの群でも異常値の発現はわずかであった。

皮膚科臨床では、ステロイドによる原因療法および対症療法が汎用され、時に長期投与による管理が必要であるが、その際モニターをACTH-ST単独で行うことはできず詳細な症状の観察とともにALP、ALTの測定が不可欠であると考えられた。

本報告の要旨は、第6回日本獣医皮膚科学会学術大会で発表した。

引用文献

1. Behrend, E.N. and Kemppainen, R.J. 1997. Glucocorticoid therapy. Pharmacology, indications, and complications. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 27: 187–213.
2. Chastain, C.B. and Graham, C.L. 1979. Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. *Am. J. Vet. Res.* 40: 936–941.
3. Feldman, E.C. and Nelson, R.W. 1996. Canine Cushing's syndrome. pp. 187–255. *In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed, W. B. Saunders, Philadelphia.
4. Feldman, E.C. and Nelson, R.W. 1996. Glucocorticoid therapy. pp. 323–337. *In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed, W.B. Saunders, Philadelphia.
5. Huang, H-P., Yang, H-L., Liang, S-L., Lien, Y-H. and Chen, K-Y. 1999. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35: 200–207.
6. Scott, D.W., Miller, W.H. and Griffin, C.E. 2001. Canine hyperadrenocorticism. pp. 798–815. *In: Small Animal Dermatology*, 6th ed, W.B. Saunders, Philadelphia.
7. Solter, P.F., Hoffmann, E.E., Hungerford, L.L., Peterson, M.E. and Dorner, J.L. 1993. Assessment of corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203: 534–538.
8. Kaneko, J.J. pp. 16. 1986. 鷺巣 月美訳. 臨床家のための犬猫の血液学. JSAVA, 東京.

Relationship between Side Effects and Clinicopathological Findings in Dogs Referred to Dermatology Clinic with Long-term Glucocorticoid Administration

Kumiko Shibata* and Masahiko Nagata

Animal Dermatology Center, ASC

Abstract: Forty dogs referred to our dermatology clinic with long-term glucocorticoid administration were investigated. Twenty-seven dogs showed side effects such as polyuria and polydipsia, polyphagia, abdominal enlargement, panting, muscular atrophy, alopecia, prominent vasculature, calcinosis cutis, comedo, thin skin, and/or purpura. The most significant clinicopathological abnormality related with side effects were elevations of ALP and ALT. Elevations of ALP and ALT were in 74.1% and 55.6% respectively, in dogs with side effects, against 0.0% and 15.4% respectively in dogs without side effects. In ACTH stimulation test, both dogs with and without side effects showed a high incidence of adrenal suppression, 77.8% in dogs with side effects and 69.2% in dogs without them. Based on these findings, iatrogenic Cushing's syndrome should be evaluated in dogs treated with long-term glucocorticoid administration with both clinical findings, ALP and ALT, rather than with not only ACTH stimulation test.

(Jpn J Vet Dermatol 2004, 10 (2): 41-46)

Key words: ACTH stimulation test, ALP, ALT, glucocorticoid therapy

**Correspondence to: Kumiko Shibata (Animal Dermatology Center, ASC)
1-3-2 Jindaiji-higashi, Chofu, Tokyo 182-0012, Japan
E-mail: shibata@gc4.so-net.ne.jp*