皮膚科を受診した医原性および自然発生クッシング症候群の犬における血液学的検査成績の比較

柴田久美子* 永田雅彦

ASC どうぶつ皮膚病センター

要 約

皮膚科を受診したクッシング症候群の犬40例を対象とし医原性クッシング症候群(医原性)21例と自然発生クッシング症候群(自然発生)19例の血液学的検査成績を比較検討した。血液検査では、自然発生例でリンパ球減少が52.9%,好酸球減少が35.5%,一方医原性ではリンパ球減少が44.0%,好酸球減少が28.0%の症例に認められた。血液化学検査では、自然発生例でALP増加が94.7%,ALT増加が73.3%,高コレステロールが64.7%,高血糖が50.0%,医原性ではALP増加が57.1%,ALT増加が50.0%,高コレステロールが14.3%,高血糖が14.3%の症例に認められた。血液検査における異常の頻度は自然発生と医原性症例の間に明らかな差を認めなかったが、血液化学検査の異常は医原性に比べ自然発生で発生頻度が高かった。

キーワード: ALP, ALT, 副腎皮質機能亢進症

緒 言

クッシング症候群は高グルココルチコイド血症に起因した特徴的な臨床徴候を呈する内分泌疾患である^{2,5)}。先にわれわれは本邦における自然発生クッシング症候群(自然発生)と医原性クッシング症候群(医原性)における臨床徴候の差異について報告した⁷⁾。本症の検査値については内科及び皮膚科サイドからそれぞれ報告されているが、われわれが調べ得た限り、これまでに自然発生と医原性による検査値の差異を比較検討した報告がない。そこで今回、皮膚病を主訴に当施設を

受診した犬を対象とし自然発生および医原性における血液学的検査成績の差異を検討した。

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受診した犬を対象とし、クッシング症候群と診断された症例を本試験に供した。病因診断として、発症前にステロイド剤投与歴を有し副腎皮質刺激ホルモン刺激試験(ACTH-ST)により副腎予備能の抑制がみられた症例を医原性, ACTH-ST あるいは低用量デキサメタゾン抑制試験(LDD-ST)により視床下部-下垂体-副腎軸の抑制障害がみられた症例を自然発生とした。

ACTH-STは、塩酸テトラコサクチド(コートロシン

* 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

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。LDD-STはリン酸デキサメタゾン（デカドロロン：万有製薬）0.01 mg/kgを静脈内注射し，抑制前および抑制8時間後の血漿コルチゾール値を測定した。ACTH-STは刺激後のコルチゾール値22 $\mu\text{g/dl}$ 以上，LDD-STは8時間後のコルチゾール値が1.0 $\mu\text{g/dl}$ 以上を機能異常とした²⁾。

供試犬に血液検査，血液化学検査を実施し（自然発生例の一部は紹介病院にて実施），自然発生，医原性における異常の発現率を検討した。血液検査項目として本症に好発する総白血球増加，好中球増加，リンパ球減少，好酸球減少，同様に血液化学検査項目として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Vet Test（IDEXX）で行った。血液検査の正常値は総白血球6000～17000/ μl ，好中球3000～11500/ μl ，リンパ球1000～4800/ μl ，好酸球100～1250/ μl ，血液化学検査の正常値はALP 23～212U/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，この範囲をはずれる数値を異常とした。

結 果

供試犬は40例で，そのうち医原性は21例，自然発生は19例であった。医原性の内訳は，平均年齢が6.4歳（7カ月～11歳齢），性別は雄14例，雌7例，犬種はシー・ズー4例，バグ3例，マルチーズ，ブルドッグ各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・ピンシャー各1例であった。自然発生の内訳は，年齢が平均10.2歳（7～16歳齢），性別は雄11例，雌8例，犬種は雑種犬5例，シー・ズー4例，ビーグル，チワワ各2例，マルチーズ，ポメラニアン，ミニチュア・ダックスフント，紀州犬，シベリアン・ハスキー，ホイペット各1例であった。

血液検査成績の詳細をTable 1，2とFig. 1に示した。リンパ球減少が57.1%（20/35）と最も多く，ついで好

Table 1. Hematological findings in dogs with spontaneous Cushing's syndrome.

Case	WBC	Seg	Lym	Eos
1	11800	9794	826	0
2	14900	12218	596	745
3	9200	7360	1012	0
4	16300	12225	1467	0
5	28200	24534	1410	564
6	17000	14620	850	170
7	12400	9424	372	1116
8	9700	8051	776	97
9	15100			
10	20100	16800	400	200
11	10800	8856	1080	216
12	9100			
13	11000	9570	770	0
14	8030			
15	10450	9301	314	0
16	20500	18450	615	205
17	12980	11358	519	130
18	15200			
19	15700	13816	1256	157

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

酸球減少が37.1%（13/35），好中球増加が22.9%（8/35），総白血球増加が17.4%（7/40）であった。自然発生と医原性で比較すると，リンパ球減少が自然発生52.9%（9/17），医原性44.0%（11/18），好酸球減少が自然発生35.5%（6/17），医原性28.0%（7/18），好中球増加が自然発生11.8%（2/17），医原性24.0%（6/18），総白血球増加が自然発生21.1%（4/17），医原性10.7%（3/21）であり，好中球増加以外は自然発生で若干高率にみられる傾向を示したが，明らかな差は認められなかった。

血液化学検査成績の詳細をTable 3，4とFig. 2に示した。ALP増加が85%（34/40），ALT増加が70.0%（28/40）と高率にみられ，ついでコレステロール増加が39.5%（15/38），高血糖が33.3%（13/39），BUN減少が22.5%（9/40）であった。なおALPは他検査項目の異常値と比較し，顕著な上昇を示す傾向がみられた。自然発生と医原性で比較すると，ALP増加は自然発生94.7%（18/19），医原性57.1%（16/21），ALT増加は自然発生73.3%（14/19），医原性50.0%（14/21），コレステロール増加は自然発生64.7%（11/17），医原性14.3

Table 2. Hematological findings in dogs with iatrogenic Cushing's syndrome.

Case	WBC	Seg	Lym	Eos
1	13300	11305	931	266
2	18800	16168	752	0
3	12400	6696	2604	1116
4	9100	8535	73	65
5	10800	7992	540	648
6	11000	8140	990	440
7	15300	11628	2295	0
8	8800	5632	2288	440
9	11000	8910	550	880
10	5900	4071	1593	0
11	24100	18798	482	2410
12	20000	18000	1200	0
13	16500	15510	495	0
14	15300	12546	765	0
15	10900	7521	1635	545
16	10200	8568	612	306
17	10800	9288	864	108
18	6000	4800	1020	60
19	15600			
20	15400			
21	9900			

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

Fig. 1. Incidence of hematological abnormalities in dogs with spontaneous and iatrogenic Cushing's syndrome. *number of cases.**Table 3.** Biochemical findings in dogs with spontaneous Cushing's syndrome.

Case	ALP	ALT	BUN	CHOL	Glu
1	793	183	40.4	218.8	118.5
2	1922	315	14.1	>520.0	136.2
3	1244	78	3.5	>520.0	119.0
4	3382	817	7.2	370.1	119.7
5	150	20	16.3	261.3	121.0
6	225	52	14.0	235.4	134.5
7	1470	292	16.4	467.5	96.4
8	>2000	395	8.0	355.1	110.2
9	>2000	973	10.8	>520.0	127.1
10	281	189	4.2	366.3	131.1
11	268	212	17.0	415.2	112.4
12	327	140	13.0		155.0
13	298	102	52.0	290.0	
14	7544	248	5.1	510.0	125.0
15	8613	419	7.8	304.0	125.0
16	2921	827	12.7	428.7	128.0
17	1989	426	21.5	303.0	130.0
18	>2000	919	16.7	439.0	131.0
19	855	109	16.9	136.0	

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

Fig. 2. Incidence of biochemical abnormalities in dogs with spontaneous and iatrogenic Cushing's syndrome. ALP↑: elevated alkaline phosphatase, ALT↑: elevated alanine aminotransferase, BUN↓: decreased blood urea nitrogen, CHOL↑: hypercholesterolemia, Glu↑: hyperglycemia. *number of cases.

Table 4. Biochemical findings in dogs with iatrogenic Cushing's syndrome

Case	ALP	ALT	BUN	CHOL	Glu
1	2291	412	5.5	491.9	120.0
2	368	420	3.4	288.5	129.1
3	93	106	5.6	100.3	105.6
4	7936	707	6.7	176.9	87.9
5	416	157	16.2	140.8	104.1
6	71	37	16.0	59.4	103.2
7	745	113	26.0	161.2	109.3
8	1533	554	32.1	>520.0	111.5
9	244	151	8.7	185.8	132.9
10	1581	65	14.3	150.2	125.6
11	96	32	6.0	202.0	94.0
12	3130	707	4.6	140.5	123.7
13	3130	500	6.3	143.2	135.5
14	4796	646	20.5	450.0	95.0
15	79	28	10.0	289.0	95.0
16	2000	909	7.7	298.3	109.6
17	232	11	14.8	217.4	117.8
18	176	42	13.0	203.7	119.1
19	389	185	11.0	321.0	108.0
20	488	147	22.0	182.0	109.0
21	1811	52	16.6	189.0	96.3

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

% (4/21), 高血糖が自然発生 50.0% (9/18), 医原性 14.3% (4/21), BUN減少が自然発生 15.8% (3/19), 医原性 21.4% (6/21) であり, BUN減少以外の異常は自然発生で高率に生じる傾向がみられ, 特に高コレステロール血症, 高血糖は明らかに自然発生で高率に認められた。

考 察

血液検査で最もよくみられる異常はリンパ球減少であった。リンパ球減少はグルココルチコイドによるリンパ球の有糸分裂抑制により生じ^{2, 3, 6)}, Feldman and Nelson²⁾は自然発生の約 80%, Huang *et al.*⁴⁾は医原性の 25%で生じると報告している。自験例では自然発生, 医原性ともにほぼ半数の発現率で, これまでの報告とは異なっていた。また高グルココルチコイド血症では, 脾臓, 肺, 骨髄に好酸球が停滞し末梢血の減少が生じ

ると考えられている³⁾。本症における好酸球減少はこれまで自然発生で約80%²⁾, 医原性で64%⁴⁾と, いずれも半数以上にみられると報告されている^{2, 4)}。本症の診断に際して本項目の重要性が強調されることもあるが, 自験例では約30%しか認められなかった。好酸球数はもともと絶対数が少なく, 検査手技による影響を受けやすい。さらに参考値の設定により, 発生頻度には大きな差が生じうる。従って, 本症の診断における血球計算の意義については, さらに検討が必要と思われる。

本症に特徴的な血液化学検査の異常値としてALPの著しい増加が指摘されている^{2, 5, 6)}。ALPの増加は, グルココルチコイドによ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⁶⁾。また, ALT増加はグルココルチコイドによる肝細胞腫大, グリコーゲン蓄積, 肝臓循環障害²⁾, 血糖値増加は糖新生亢進と末梢におけるインスリンの拮抗によるグルコース消費の減少によると考えられている^{1, 2)}。自験例でもこれまでの報告と同様, この2項目がきわめて高率に認められた。したがって脱毛を中心とした皮膚科徴候がクッシング症候群を示唆する症例では, ALPとALTの上昇を認めることで, 高額な種々の副腎機能検査や断層撮影をする前に本症と暫定診断することが可能と思われる。

クッシング症候群では, 血液検査で異常を認める頻度が低く, さらに医原性, 自然発生による明らかな差を認めなかった。一方, 血液化学検査では異常値を認める頻度が高く, さらに医原性に比較し自然発生でより高率に異常を認める傾向がみられた。本症で観察される臨床徴候は, 医原性に比べ自然発生でより多彩かつ重症であることから⁸⁾, 今回みられた血液学的検査成績の異常も高グルココルチコイド血症の持続時間や重症度を反映していることが予想された。したがって血液学的検査は犬のクッシング症候群における診断とともに, グルココルチコイドによる生体反応の指標としても有用であると考えられた。今回は症例数を考慮し統計学的検討を実施しなかったことから, 今後さらに症例を集積し, より詳細な解析も必要と思われる。

参考文献

- 1) Behrend E.N., Kemppainen R.J. 1997. Glucocorticoid therapy. Pharmacology, indications, and complications. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27: 187-213.
- 2) Feldman, E.C., Nelson, R.W. 1996. Canine Cushing's

- syndrome. pp. 187–255. *In*: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed, W.B. Saunders, Philadelphia.
- 3) Feldman, E.C., Nelson, R.W. 1996. Glucocorticoid therapy. pp. 323–337. *In*: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed, W.B. Saunders, Philadelphia.
- 4) Huang, H-P., Yang, H-L., Liang, S-L., Lien, Y-H., Chen, K-Y. 1999. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35: 200–207.
- 5) Scott, D.W., Miller, W.H., Griffin, C.E. 2001. Canine hyperadrenocorticism. pp. 798–815. *In*: Small Animal Dermatology, 6th ed, W.B. Saunders, Philadelphia.
- 6) Solter, P.F., Hoffmann, E.E., Hungerford, L.L., Peterson, M.E., 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.
- 7) Kaneko, J.J. 鷲巢月美訳. 1985. p. 16. 臨床家のための犬猫の血液学. JSAVA.
- 8) 柴田久美子，永田雅彦. 2002. 犬の医原性および自然発生クッシング症候群における臨床徴候の比較. 獣医臨床皮膚科 8: 87–91.

Comparison of Hematological and Biochemical Findings between Spontaneous and Iatrogenic Cushing's Syndrome in Dogs with Skin Disorder

Kumiko Shibata*, Masahiko Nagata

Animal Dermatology Center, ASC

Abstract: Hematological and blood chemical abnormalities were compared between 19 spontaneous and 21 iatrogenic cases of canine Cushing's syndrome with dermatoses. In hematological analysis, lymphopenia and eosinopenia were revealed in 52.9% and 35.5% of spontaneous cases, respectively. In iatrogenic disease, lymphopenia were seen in 44.0% and eosinopenia in 28.0% of affected dogs. In biochemical analysis, elevated alkaline phosphatase (ALP), elevated alanine aminotransferase (ALT), hypercholesterolemia and hyperglycemia were observed in 94.7%, 73.3%, 64.7% and 50.0% of spontaneous cases, respectively. On the other hand, the incidence of elevated ALP, elevated ALT, hypercholesterolemia and hyperglycemia were 57.1%, 50.0%, 14.3%, and 14.3%, respectively, in iatrogenic cases. There were no apparent differences in hematological abnormalities between spontaneous and iatrogenic cases, however biochemical abnormalities were highly observed in spontaneous cases as compared to iatrogenic ones.

(Jpn J Vet Dermatol 2003, 9: 9-14)

Key words: alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, hyperadrenocorticism

**Correspondence to: Kumiko Shibata (Animal Dermatology Center, ASC)
1-3-2 Jindaiji-higashi, Chofu, Tokyo 182-0012, Japan*