o, p'-DDD の漸増投与を適用した犬の 副腎皮質機能亢進症 4 症例

左向敏紀[†] 福田博子 水谷 尚 小山秀一 広瀬 昶

日本獣医畜産大学獣医畜産学部 (〒180-8602 武蔵野市境南町1-7-1)

(2002年9月2日受付・2003年8月4日受理)

要 約

副腎皮質機能亢進症と診断した犬4症例に対し、o, p'-DDD 漸増法による治療を試みた。o, p'-DDD の投与は5mg/kg 連日投与で開始し、3～5日間隔で5mg/kg ずつ増量し、投与量が25mg/kg に達した後は2～3mg/kg ずつ増量した。多飲、多尿などの臨床症状が改善された時点でACTH 刺激試験を行い治療効果を確認した。ACTH に対する反応が正常になった時点でo, p'-DDD の投与を中止した。o, p'-DDD 漸増法により個体ごとに適切な量 (28.7～35.7mg/kg/day) を投与することができ、良好な治療効果が得られた。

——キーワード：犬，副腎皮質機能亢進症，漸増法，o, p'-DDD。

----- 日獣会誌 56, 733～735 (2003)

副腎皮質機能亢進症は犬に多く認められる疾患である。治療法には内科的療法としてo, p'-DDD^{a)}、ケトコナゾールおよびL-デプレニールなどによる薬物療法、放射線治療、外科的療法として副腎切除術および経蝶形骨下垂体吸引術などが知られている [7]。犬の副腎皮質機能亢進症は約90%が下垂体性であり、副腎性のものは約10%と少ない [4, 7]。下垂体性副腎皮質機能亢進症の治療方針は人同様下垂体吸引術を選択するのがよいが、手術のリスクが高く、術後管理が煩雑で、医療費負担が大きいという問題もある。従って薬物による副腎皮質の破壊、糖質コルチコイドの合成阻害、ACTH の産生抑制などの内科的療法が主流である。このうち一般的に行われる治療は、o, p'-DDD による内科的療法である [5, 7]。

o, p'-DDD (1, 1-デクロロ-2 (o-クロロフェニル)-2- (p-クロロフェニル) エタン) は副腎皮質の束状帯および網状帯に選択的に作用する副腎毒性化合物である [2]。犬における推奨投与量は25あるいは50mg/kg BID とされている [2, 5, 6]。この用量で連日投与し、1週間おきにACTH 刺激試験を実施し、副腎皮質機能低下症に近い反応が得られるまで連続投与を続けるのが理想的であるとされている [6]。

o, p'-DDD は個体により感受性が異なり、通常推奨されている量を投与すると食欲不振、嘔吐、下痢、肝機能

障害などの副作用が多発することが報告されている [5, 6]。今回、副腎皮質機能亢進症と診断した犬の4症例を用いて、o, p'-DDD の漸増投与を検討した。

材 料 お よ び 方 法

研究には以下の方法で診断された4症例を用いた (表1)。副腎皮質機能亢進症の診断は臨床症状、副腎の超音波検査、ACTH 刺激試験により行った。血液生化学検査では、アルカリフォスファターゼ (以下ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下ALT)、グルコース (以下Glu)、総コレステロール (以下T-CHO)、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、リン、総蛋白質、アルブミンを測定した。測定法は酵素法およびカルシウムにおいてはOCPC法をおのおの用い^{b)}、血清自動分析装置^{c)}により測定した。

副腎の超音波検査は左横臥位で右副腎を、右横臥位で左副腎を描出した。

ACTH 刺激試験は合成ACTH 製剤^{d)}を用い、1頭当た

a) オペプリム (錠), (株)ヤクルト本社, 東京。

b) イアトロ LG, (株)ヤマトロン, 東京。

c) 東芝TBA-20R, (株)東芝メディカル社, 東京。

d) コートロシン, (株)第一製薬, 東京。

e) スポットケムバイダスSV-5010, (株)アークレイ, 京都。

[†] 連絡責任者：左向敏紀 (日本獣医畜産大学獣医内科学教室)

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1 ☎0422-31-4151 FAX 0422-31-5534

表1 各症例の初診時および投薬終了時の血液生化学検査結果, ACTH刺激試験結果, o, p'-DDD有効投薬量

症例番号	初 診 時			ACTH刺激試験 コルチゾール値		投薬終了時			ACTH刺激試験 コルチゾール値		o, p'-DDD 有効投薬量 (mg/kg/day)
	ALP (U/l)	ALT (U/l)	T-CHO (mg/dl)	Pre (μ U/ml)	Post (μ U/ml)	ALP (U/l)	ALT (U/l)	T-CHO (mg/dl)	Pre (μ U/ml)	Post (μ U/ml)	
1	2724	79	427	8.0	79.7	8070	141	480	5.6	17.8	32.0
2	9380	472	634	7.0	44.6	1588	410	422	3.8	11.3	29.3
3	643	217	254	10.5	65.3				2.9	11.1	28.7
4	9760	196	728	11.4	60.3	9230	143	434	7.7	14.0	35.7

り0.25mgを静脈内投与した。初回検査時の採血は投与前、投与後1時間および2時間目に行い、蛍光酵素免疫測定法 (ELFA法)^{e)}を用いて血清中コルチゾール濃度を測定した。ACTH刺激試験では投与後のコルチゾール濃度が正常犬で8~20 μ g/dlの範囲であり、20 μ g/dl以上の場合に副腎皮質機能亢進症と診断した [1, 6]。2回目以降のACTH刺激試験では、初回検査時にコルチゾール濃度がより高値を示した方の時間で採血し、ACTHへの反応を評価した。

o, p'-DDD漸増投与法の過剰投与による副作用の発現を最小限に抑えるべく少量から漸増する方法でo, p'-DDDを経口投与した。まず、o, p'-DDD5mg/kgの連日投与から開始し、3~5日ごとに5mg/kgずつ増量し、25mg/kgまで漸増した。その後は3~5日ごとに2~3mg/kgずつ漸増した。使用したo, p'-DDDは1カプセル500mgずつカプセル化されており、5~25mg/kgの投与期間は5mg/kgに、25mg/kg以降は2~3mg/kgに近い値になるように内容を分割した。投与期間は副作用の有無、多飲、多尿、脱毛などの臨床症状の変化を飼い主に観察させながら徐々に投薬量を増量した。臨床症状が変化した時点でACTH刺激試験を実施、ACTH刺激試験後のコルチゾール濃度が20 μ g/dl以下となったことを確認して投薬を終了した [1]。

結 果

すべての症例において、初診時に多飲、多尿などの臨床症状が認められた。症例2および3では腹部膨満が認められ、症例3では石灰沈着、症例4では顔面麻痺が顕著であった。血液一般検査ではすべての症例においてALP、ALTの上昇が認められ (表1)、症例1, 2および4ではT-CHOの上昇とリンパ球減少症、症例4では高血糖 (122mg/dl) が認められ、他の項目には変化はなかった。腹部超音波検査では症例1および3で両側性の副腎腫大、症例2および4で左側の副腎腫大が認められた。ACTH刺激試験の結果は全症例で投与後1時間値が20 μ g/dl以上であり、副腎皮質機能亢進症と診断された (表1)。全症例で2時間値は1時間値より低値であった。

各症例について表1にまとめた。症例1はo, p'-DDD

を32.0mg/kg (第38病日) まで漸増した時点で脱毛が改善された。この時点のACTH刺激試験による投与前値は5.6 μ g/dl、投与後1時間値は17.8 μ g/dlを示し、o, p'-DDDの投与を終了した。ALP、ALT、T-CHOは初診時より上昇していた。投薬終了から2カ月後に再度脱毛、呼吸促迫が認められ、ACTH刺激試験を実施したところACTH投与前値5.3 μ g/dl、投与後1時間値20.5 μ g/dlであり、再発したと考えられた。

症例2はo, p'-DDDの漸増投与を行い、29.3mg/kg (第23病日) まで漸増した時点で飲水量の減少がみられた。ACTH刺激試験を実施した結果、ACTH投与前値3.8 μ g/dl、投与後1時間値11.3 μ g/dlであったので投薬を終了した。この時点でのALPは1588U/lと低下しており、ALTおよびT-CHOはやや低下した。投薬終了後25日後に飲水量の増加が認められ、ACTH刺激試験の結果がACTH投与前値5.3 μ g/dl、投与後1時間値23.0 μ g/dlであり、再発したと考えられた。

症例3はo, p'-DDDを25mg/kg (第22病日) まで漸増した時点で、脱毛範囲の拡大、痂皮形成は認められたが、飲水量減少、腹部膨満の減退も認められた。ACTH刺激試験を実施したが、ACTH投与前値5.0 μ g/dl、投与後1時間値34.5 μ g/dlであった。投与量を28.7mg/kgに増量して1週間投与したところ、腹部膨満の改善、脱毛部の発毛が認められ、ACTH刺激試験の結果がACTH投与前値2.9 μ g/dl、投与後1時間値11.1 μ g/dlとなり、投薬を終了した。飼い主の希望によりこの時点で血液生化学検査を実施することはできなかった。本症例は投薬を終了し10カ月が経過するが、再発することなく経過は良好である。

症例4はo, p'-DDDの漸増投与を行い、35.7mg/kg (第22病日) で飲水量および尿量が減少し、尿量の低下がみられ、この時点でACTH刺激試験を行ったところ投与前値7.7 μ g/dl、投与後1時間値14.0 μ g/dlであり投薬を終了した。終了時T-CHOの低下がみられた以外に他の項目は変化が認められなかった。その後10カ月経過するが再発することなく経過観察中である。

考 察

今回の4症例はいずれも多飲・多尿、腹部膨満、脱毛

などの副腎皮質機能亢進症特有の臨床症状を示しており、治療により特に飲水量および尿量は低下し、この時のACTH刺激試験におけるコルチゾール濃度は正常範囲まで低下していた。臨床症状の消失、特に飲水量および尿量の低下は副腎皮質機能亢進症のマーカーになると考えられ、この時のo, p'-DDD投与量を適切量とした。今回の4症例ではo, p'-DDD適切投薬量は28.7～35.7mg/kgであった。今回の症例に対しては、推奨されている投与量の25mg/kgでは少なく、50mg/kgでは多すぎると考えられる。

治療前に上昇していたALPの低下がみられたのは症例2のみであり、症例1では上昇していた。ALTは大きな変動はどの症例においても認められず、T-CHOは症例2および4で低下した。今回の症例数では少ないが、o, p'-DDD投与によりACTH刺激試験時のコルチゾール濃度が正常範囲内となっても、ALP, ALT, T-CHOが正常範囲になることは少なく、o, p'-DDDによる副腎皮質機能亢進症の治療効果の判定に用いることはできないと考えられた。

o, p'-DDDは下垂体に影響を及ぼさないので下垂体性副腎皮質機能亢進症に関するACTH分泌は続いており、投与中止から1～24カ月で再発することが多いといわれている[5]。25mg/kg/weekの維持スケジュールで投薬を開始し、必要に応じて50mg/kg/dayまで増量し、その投与量で5～7日間投与する[5]。ACTH刺激試験は3～6カ月ごとに行うのがよいとされている[4]。今回、再発は症例1および2で認められ、症例1は約2カ月後、症例2では約1カ月後の再発であった。副

腎皮質機能亢進症が再発する症例としない症例があり、o, p'-DDD投与によりコルチゾール値が正常化した場合は、投薬を中止して再発の有無を定期的に観察すべきであると考えられる。

今回われわれの用いた漸増法は、5mg/kgという微量の投与量から臨床症状を観察しながら投与量を増加していくため、今回の症例では認められなかったが、従来報告されている副作用の発現は早期に発見することができると考えられる。また、多飲・多尿、脱毛などの臨床症状が改善した時点で、あるいは定期的にACTH刺激試験を行うことによって治療効果の判定を行うため、症例に合ったo, p'-DDDの投与量を決定することが可能であると考えられた。

引用文献

- [1] Behrend NE, Kemppainen JR : Vet Clin North Am Small Anim Pract 31, 985-1003 (2001)
- [2] Dunn KJ, Herrtage ME, Dunn JK : Vet Rec, 137, 161-165 (1995)
- [3] Feldman EC : J Am Vet Med Assoc 18, 195-200 (1983)
- [4] Gould SM, Banines EA, Mannion PA, Evans H, Herrtage ME : J Small Anim Pract, 42, 113-121 (2001)
- [5] Peterson ME, Kintzer PP : Vet Clin North Am Small Anim Pract, 27, 255-272 (1997)
- [6] Hutchison M : Manual Of Small Animal Endocrinology, British Small Animal Veterinary Association, Spain, 93-94 (1993)
- [7] Peterson ME : Veterinary Clin North Am Small Anim Pract, 31, 1005-1014 (2001)

Incremental Administration of o, p'-DDD to Four Dogs with Spontaneous Hyperadrenocorticism

Toshinori SAKO^{*†}, Hiroko FUKUTA, Hisashi MIZUTANI, Hidekazu KOYAMA and Hisashi HIROSE

** Veterinary Internal Medicine Division, Nippon Veterinary and Animal Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino, 180-8602, Japan*

SUMMARY

Four dogs with spontaneous hyperadrenocorticism were treated with incremental administrations of o, p'-DDD. The initial dosage was 5 mg/kg. Subsequent doses were administered at intervals of 3 to 5 days with a stepwise increase of 5 mg/kg. After the dosage level reached 25 mg/kg, doses were raised at 2 to 3 mg/kg increments. When such clinical signs as polyposia and polyuria had improved, the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test confirmed the effectiveness of the therapy. The goal of treatment with o, p'-DDD was to achieve an ACTH stimulation result suggesting a normal range of responses. Possibly gradual o, p'-DDD dosage increases made it possible to achieve optimum individual dosages that resulted in high efficacy.

— Key words : canine hyperadrenocorticism, incremental administration, o, p'-DDD.

† Correspondence to : Toshinori SAKO (Veterinary Internal Medicine Division, Nippon Veterinary and Animal Science University)

1-7-1 Kyonan-cho, Musashino 180-8602, Japan TEL 0422-31-4151 FAX 0422-31-5534

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 56, 733～735 (2003)