

## 犬と猫における高脂血症

### － 一般的事項と推奨治療法 －

鳥取大学獣医内科学教育研究分野 教授 日笠 喜朗

最近、嗜好性の高い高脂肪食・高エネルギー食の普及、生活環境の変化、特定品種の飼育、動物の高齢化にともなう疾患の増加などの様々な理由により、肥満や高脂血症の動物が増えています。高脂血症のコントロールは二次的な疾患を防ぐ上でも重要となっています。高脂血症とは血中のコレステロールまたはトリグリセリド、またはその両者が増加した状態をいい、血中リポ蛋白の異常によります。今回、主に犬の高脂血症における診断と治療の一般的な事項と筆者が行っている治療法を概説します。

#### 【高脂質血症とは？】

高脂血症とは、血中のコレステロール(Cho)または中性脂肪(トリグリセリド; TG)、あるいはその両者が増加した状態をいい、リポ蛋白の産生増加もしくは分解遅延のいずれかによります。犬の血液ではカイロミクロン、超低密度リポ蛋白質(VLDL)、低密度リポ蛋白質(LDL)および高密度リポ蛋白質(HDL)の4種類が認められます。最近では、中間密度リポ蛋白質(IDL)の存在も示唆されています。医学領域ではWHOの表現型分類に基づき分類され、治療方針の決定に応用されています。小動物では、ヒトの分類にあてはまる疾患もありますが、もともと、犬や猫を含む多くの哺乳動物ではHDLが主体であり、LDLが主体のヒトとは異なります。

高脂血症は原発性と続発性に分けられます。原発性では、原発性高トリグリセリド(カイロミクロン)血症(ミニチュア・シュナウザー)、原発性高コレステロール血症(シェットランド・シープドッグ、ロットワイラー、ブリアールなど)、猫の特発性高カイロミクロン血症、猫のリポ蛋白リパーゼ欠損症があります。高脂質を含む食餌の摂取直後は高カイロミクロン血症(乳糜血症)となります。続発性では、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症、糖尿病、ネフローゼ症候群、閉塞性肝疾患、腎性アミロイドーシスでよくみられます。グルココルチコイドと酢酸メゲステロールの投与は高脂血症を誘発しますので、注意が必要です。

#### 【検査方法】

血液サンプルは12~18時間絶食後に採血したもので評価します。血漿よりも血清が望ましい。TG 200 mg/dL以上で血漿は白濁します。犬では空腹時の血清Cho 300 mg/dL以上、TG 100 mg/dL以上は高脂血症の可能性があります。LDLやHDLコレステロールの測定方法には超遠心分離法、カラムクロマトグラフィー法、電気泳動法、沈殿法などがあります。ゲル濾過HPLC法はリポ蛋白の分画と量的測定に優れた方法です。

#### 【臨床徴候】

高脂血症に関連する臨床徴候は、高TG血症の場合に、間欠的な嘔吐と下痢、腹部不快感が最もよ

くみられます。重度の高 TG 血症 (>1000 mg/dL) は膵炎、網膜脂血症、発作、黄色腫症、末梢性神経麻痺、無気力および不活発に関連します。皮膚の黄色腫は猫における高 TG 血症で最もよくみられます。重度の高 Cho 血症は網膜脂血症や粥状動脈硬化症に関係します。甲状腺機能低下症を伴う重度の高脂血症犬に末梢神経麻痺がまれに起こります。甲状腺機能低下症を伴う高 Cho 血症では、しばしば胆汁鬱滞や胆泥症が併発するため、肝機能についても十分注意を払う必要があります。

## 【治療法】

### 《治療指針》

治療を実施する前にまず高脂血症が原発性か二次性かの評価を行います。続発性高脂血症は原因となる代謝異常の治療により改善します。一般に重度の高 TG 血症 (>500 mg/dL) では治療が必要であり、膵炎などの合併症を防ぐためにもトリグリセリドを減少させる必要があります。ヒトに比べ犬または猫では高 Cho 血症が健康を傷害する危険性は少ないものの、血清 Cho 値が 800 mg/dL 以上で長期間持続する場合には粥状動脈硬化症に進展する可能性があります。

### 《食餌療法》

初期治療としては低脂肪食と高繊維食の給餌を行います。多種類の肥満・高脂血症用療方食が市販されているので利用しますが、カロリー制限と適度な運動が必要です。可溶性繊維は胆汁酸の腸からの再吸収を阻害する結果、肝臓は胆汁酸の合成を増加させるためにコレステロールを消費させます。カイロミクロンは食餌性脂肪から生成されるため、食餌性脂肪の制限は高脂血症の治療の基本になります。食餌の給与暦を十分に調査し、食餌性脂肪が犬では代謝エネルギーを基礎に 20%以下、猫では ME を基礎に 25%以下のものにフードを変更します。フードの脂肪含量は 12%以下のものを使用します。肥満動物では低脂肪食に加えてカロリー制限も必要です。蛋白喪失性腎症がある場合は蛋白質、糖尿病では水分、可溶性炭水化物と繊維が必要です。トリグリセリド濃度は低脂肪食を給餌後 4 週間で再検査します。ドライフードと缶詰の脂肪含量は異なるので注意し、市販のフードで高 TG 血症を改善できない場合には超低脂肪食 (10~12% ME) や自作の療法食を与えます。食餌は 1 日量を頻回 (3 回以上) に分割して給与するが、長期的な食事療法の効果には動物の個体差もあります。

### 《サプリメント療法》

#### ① ω3 多価不飽和脂肪酸 (ω3PUFAs)

エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの ω3 多価不飽和脂肪酸 (ω3PUFAs) は魚介類に多く含まれ、血中の脂質低下作用、抗血栓および抗動脈硬化作用があります。魚油、EPA または DHA の脂質低下作用機序は、肝臓における β 酸化の亢進、トリグリセリドの合成抑制、コレステロールの合成抑制、肝臓からの VLDL の産生抑制と小粒子径の VLDL 形成促進、小腸からのコレステロールの吸収抑制、脂肪酸分解酵素活性の亢進、リポ蛋白リパーゼの活性化もしくは LDL 受容体活性化による肝臓および肝外組織への LDL 取り込みの亢進が示唆されています。主に EPA はトリグリセリドを低下させ、DHA は総コレステロールおよび LDL を低下させます。

#### ② ポリフェノール

ポリフェノールは茶やハーブ、野菜、果実などの植物に多く含まれている成分ですが、リンゴ未熟果実中に含まれるポリフェノールで、リンゴ縮合型タンニン为主要活性成分とするアップルポリフェノールには、生体内抗酸化作用と小腸からの酸化コレステロールの吸収抑制の効果があります。

### 《薬物治療》

薬物治療にはすべて副作用があるため、注意して使用します。薬物治療は重度のトリグリセリドの増加に関連した症状がみられ、食餌療法により全く改善がみられない動物に実施します。二次的な高脂血症は原疾患を治療することにより改善されます。脂質低下作用を示す薬物としては、フィブラート誘導体、スタチン、ナイアシン、陰イオン交換樹脂（コレステラミン）があります。

### ①フィブラート誘導体

クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィブロジル、シプロフィブラート、フェノフィブラートなどがあります。本薬はリポ蛋白リパーゼ活性の促進と VLDL 合成の基になる遊離脂肪酸濃度の減少によりトリグリセリド濃度を減少させます。腹部痛、嘔吐、下痢、肝機能異常の副作用がみられます。

### ②スタチン

ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンがあります。主にコレステロール代謝を抑制する 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬です。スタチンはコレステロール生合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害し、肝細胞内コレステロール生合成を抑制します。VLDL 肝内合成の減少のため、LDL 受容体活性の増強を介して血中から細胞内への LDL 取り込みが増加し、血中コレステロール値が低下します。副作用は眠気、下痢、筋肉痛（横紋筋融解）および肝毒性です。スタチン製剤には、コレステロール生合成系であるメバロン酸経路における HMG-CoA 還元酵素の阻害により、コレステロール合成経路のファルネシルピロリン酸などの中間代謝産物を抑制することで、抗炎症作用、スーパーオキシドの産生抑制、血管内皮機能保護効果、血管内皮における NO 合成促進、さらにレニン・アンジオテンシン系の抑制などの他の薬剤とは異なる多面的効果もあり、注目されています。

### ③ナイアシン

脂肪細胞からの遊離脂肪酸の遊離抑制と VLDL 産生の抑制により血清トリグリセリドを減少させます。犬の投与量は 100 mg/日で、副作用として嘔吐、下痢、紅斑、痒み、肝機能異常がしばしばみられます。

### ④胆汁酸分離剤

胆汁酸塩の腸肝循環を障害するイオン交換樹脂です。胆汁酸の再吸収の減少は肝臓内のコレステロールからの胆汁酸合成を刺激します。肝臓内貯蓄コレステロールの減少は血液中から LDL および HDL 粒子の除去を増加するために肝臓内 LDL レセプターを刺激し、血清コレステロールを低下します。コレステラミン（1~2 g, PO, BID）はコレステロールを下げる効果があります。副作用として胃腸の不快や下痢が報告されています。

### ⑤その他

ビタミン E、コエンザイム Q10 のような抗酸化剤やエラスターゼ製剤、ビタミン B 群や強肝剤による代謝改善剤作用は補助的に高脂血症を改善させます。

## 【筆者の処方例】

### ①食餌療法で改善がみられない場合の初期治療

$\omega_3$  多価不飽和脂肪酸 ( $\omega_3$  PUFAs) 製剤 ① もしくは  $\omega_3$  PUFAs とアップルポリフェノール ② 併用によるサプリメント療法を行います。EPA は主にトリグリセリドを低下させます。

### ②サプリメント療法により顕著な改善がみられない場合

高トリグリセリド血症にはフィブラート系薬剤 ③ または ④ を、高コレステロール血症にはス

タチン系薬剤(⑤)を原則として選択します。各薬剤とサプリメントの併用は良いですが、フィブ  
ラート系薬剤とスタチン系薬剤との併用はスタチンの横紋筋融解症の頻度を増加させるため、行  
わないのを原則とします。

### 【筆者の推奨投与量】

#### 《サプリメント》

- ①  $\omega_3$ 多価不飽和脂肪酸製剤 (メイベット®DC、散剤・錠剤)  
2g/頭、1日1回、経口[犬]。少なくとも1ヵ月間の服用が必要です
- ② ポリフェノール製剤[アップルフェノン®、錠剤]  
ポリフェノールとして25 mg/kg、1日1回、経口[犬]。ただし、 $\omega_3$ 多価不飽和脂肪  
酸製剤との併用で処方します

#### 《フィブラート系薬剤》

- ③ フェノフィブラート [リピディル®、トライコア® ; 錠剤]  
1~5 mg/kg、1日1回、経口[犬]。2週間の投薬後、再検査を実施し、トリグリセリド  
ヤコレステロールが過剰に低下した場合には投与量を適宜、調整します。
- ④ クリノフィブラート [リポクリン® ; 錠剤]  
5~10 mg/kg、1日2~3回、経口[犬]。

#### 《スタチン系薬剤》

- ⑤ プラバスタチンナトリウム [メバロチン® ; 錠剤、細粒]  
0.5~2 mg/kg、1日1~2回、経口[犬]。2週間の投薬後、再検査を実施し、投与量を  
調整します。