

犬の肝炎に関する ACVIM コンセンサスの一部紹介

訳：鳥取大学農学部附属動物医療センター 特命助教 天羽 隆男

出典：Cynthia R. L. Webster, Sharon A. Center, John M. Cullen, Dominique G. Penninck, Keith P. Richter, David C. Twedt, Penny J. Watson, ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs, J Vet Intern Med. 2019 May-Jun; 33(3): 1173–1200.

1、慢性肝炎とは

慢性肝炎 (Chronic hepatitis; CH) は、World Small Animal Veterinary Association の定義 (Van den Ingh TS, WSAVA, 2006; Cullen et al VCNA, 2009) が最も正確で的確である。慢性肝炎における重要な組織学的特徴はリンパ球性、形質細胞性もしくは肉芽腫性炎症 (門脈、多病巣、帯状、または汎小葉性) の存在や、炎症性変化に伴って認められる肝細胞の細胞死や様々な程度の線維化、肝細胞再生である。

慢性肝炎の原因には感染性や代謝性、免疫介在性等があるが、犬では原因不明の特発性が最も多いとされている。犬で最も一般的な CH を引き起こす中毒性肝障害の原因は銅の蓄積である。銅関連の CH (Copper-associated CH; CuCH) は如何なる犬種でも発症しうるが、ベトリントンテリア、ダルメシアン、ラブラドルレトリバー、ドーベルマンピンシャー、ウェストハイランドホワイトテリアといった犬種が好発犬種である。異常な肝臓への銅の蓄積は、胆汁中への銅の排泄の変化や、食餌からの過剰摂取またはその両方から生じる。銅は酸化ストレスを引き起こし、急性もしくは慢性肝炎またはその両方を伴う肝細胞変性および肝細胞死を引き起こす。銅排泄の変化は、主に肝臓の銅輸送に関与するタンパク質の遺伝子変異に関連している。ラブラドルレトリバーの銅関連性肝障害は ATP7B 遺伝子および ATP7A 遺伝子の変異の影響を受ける可能性がある。これらの遺伝子変位の遺伝子検査は、商業的に利用可能であるが、これらの検査の有用性は現段階では不明である。CuCH の診断は、①肝臓の銅蓄積に関連する慢性肝炎の組織学的所見、②小葉中心領域における肝細胞の銅蓄積を示す組織化学的銅染色、③肝臓の銅定量 (1000 $\mu\text{g/g dw}$ 以上) により行われ、肝臓の組織病理学的検査と銅定量が必要である。歴史的研究により、肝臓の銅濃度が 1000 $\mu\text{g/g dw}$ を超えると、ALT 活性の増加、組織病理学的な形態変化、またはその両方が認められ、これらの変化は肝臓の銅濃度が 1500 $\mu\text{g/g,dw}$ を超えるとほぼ必ず発生することが示唆されている。ただし、銅濃度の毒性は個体差がかなり大きいと考えられ、肝臓の銅蓄積濃度が 1000 $\mu\text{g/g,dw}$ を超えても肝障害を示唆する所見が認められない犬や、Cu 蓄積濃度が 1000 $\mu\text{g/g,dw}$ 以下でも重度の肝障害を呈している犬も認められる。したがって、肝障害の個々の閾値は、環境的要因や生理学的要因、遺伝的要因の影響を受けている可能性が高いと考えられる。

2、シグナルメントおよび臨床症状

CHの犬で認められる臨床徴候を表1にまとめた。CHは全ての犬種、全ての年齢で発症しうるが、一部の犬では犬種や性別、性別をリスクファクターとして考慮しなくてはならない。初期のCHで認められる臨床症状は食欲不振や活動性の低下といった曖昧で非特異的な症状である。明らかな症状が認められる場合は往々にしてCH末期に認められる合併症（腹水や肝性脳症等）の症状である。

表1 慢性肝炎の犬の臨床症状

臨床症状	頭数 ^a (%)	臨床症状	頭数 ^a (%)
食欲低下	180 頭 (61%)	肝性脳症	21 頭 (7.1%)
嗜眠・沈鬱	165 頭 (56%)	黒色便	18 頭 (6.1%)
黄疸	100 頭 (34%)	腹部痛	9 頭 (3.1%)
腹水	95 頭 (32%)	歯肉からの出血	2 頭 (2.1%)
多飲多尿	91 頭 (30%)	血便	1 頭 (0.3%)
嘔吐	71 頭 (24%)	腹腔内出血	1 頭 (0.3%)
下痢	58 頭 (20%)		

a; 15 報、294 頭の犬での頭数と割合

3、臨床病理学

CHの犬ではALTの上昇が最も早くに認められる異常と報告されている。したがって、血清ALT濃度の上昇は、CHのスクリーニング検査として最良であると考えられる。他の検査での異常にかかわらず、原因不明のALT増加が2ヶ月以上続く事は、CHの早期発見において、現在利用可能な最高のスクリーニング検査であると考えられる。しかし、血清肝酵素の上昇がなくとも、組織病理学的にCHと診断される症例が存在する可能性もある。血清ALPの上昇は、CHの後期で起こり、ALTとALP活性の両方が上昇した場合、ALTの方がALPよりも高い値を示すことが多い。そして、CHが進行し、肝実質が減少するとALTと比較しALPやGGTが高値を示すようになる。血中ALT濃度は予後とは関連しないが、組織学的な障害とある程度関連している。CHの犬におけるASTやGGTに関する情報はほとんどなく、ASTとGGTはそれぞれALTとALP活性を反映する可能性はあるが、感度は高くはない。高ビリルビン血症はCHの犬の約50%で認められ、負の予後因子である。アルブミン合成における肝臓の予備能力は高く、低アルブミン血症は肝機能不全の末期で認められる。血中尿素窒素とコレステロール濃度の低下は、CHの犬の約40%で発生し、肝硬変の犬で最も一般的に発生する。低血糖はCHではまれであり、急性肝不全でより頻繁に認められる。総血清胆汁酸(TBA)濃度は、CHの最も感度の高い肝機能検査ですが、疾患初期での検査感度は不十分であり、CHのスクリーニング検査としては貧弱である。そのためTBA濃度を、肝生検実施の有無を決定する根拠として使用すべきではない。ただし、門脈体循環シャントが存在する場合、TBA濃度は均一に増加するため、肝硬変およびPSSの存在を検出

する感度は高くなる。肝疾患に関連した胆汁うっ滞（すなわち、高ビリルビン血症）の犬は、常に TBA が増加している。高アンモニア血症は、TBA と同様に CH または肝硬変、APSS の検出に対して同様の感度を有し、胆汁うっ滞の影響を受けないため、いくらか特異的である。血中アンモニア濃度が高い場合は肝性脳症の存在が示唆されるが、肝性脳症は血中アンモニア濃度が低い場合でも発症する可能性がある。

4、画像検査

腹部 X 線検査では全体的な肝臓の大きさ、形、X 線不透過性を評価することが可能であるが、小さい変化を捉えることは難しい。腹部超音波検査は CH が疑われる犬の初期評価に好ましい画像診断法であり、鑑別診断または合併症（門脈圧亢進症（Portal Hypertension; PH）や腹水、APSS、血栓）の特定が可能である。肝臓は通常、脾臓に比べて低エコーであるが、CH の犬の肝臓は、線維症またはグリコーゲン型の空胞が存在するため、高エコーになる傾向があり、CH が進行するにつれて肝臓の超音波画像は小さな低エコー結節で不均一になる。異常所見は肝葉によって異なる場合があり、急性炎症、グリコーゲンまたは脂質液胞の変化、および良性結節性過形成などの併発疾患により画像所見が変化する可能性がある。軽度または初期の CH では、肝臓サイズやエコー像の変化は最小限である可能性があり、このために、CH のステージによっては超音波検査の感度が低いと報告されている。肝臓サイズは CH の犬の 14-57% で正常であったと報告されているが、どの段階の CH かは定かではなかった。したがって、肝臓の超音波検査にて異常所見が認められなくとも他の検査から CH が疑われる場合には肝生検を思いとどまってはならない。小肝、不規則な低エコー結節、および不規則な肝臓縁といった特徴は、CH の末期でしばしば認められるが、一部の進行例においても肝臓エコー像が比較的正常に見える場合がある。CH の末期では PH が超音波検査にて認められる場合がある。PH の兆候には、腹水、後天性門脈体循環シャント（Acquired portosystemic shunts usually: APSS）、胆嚢壁や胃腸壁・膵臓領域の浮腫、門脈血流速度の低下（10cm/sec 以下）、門脈血の逆流が挙げられる。APSS は通常、腎臓の尾側にある小さな蛇行血管の叢として認められる。脾静脈から左腎静脈、後大静脈、または腸間膜の異常血管に流入する脾腎臓吻合として認められる場合もある。これらの異常血管はカラードップラーまたはパワードップラーで最もよく確認することができる。門脈血流の評価（速度や血流の方向）は技術的に難しく、検査者の経験とスキルに依存する。門脈血栓症（Portal vein thrombosis; PVT）は犬の PH の合併症として発症する可能性がある。腹水、腹痛および血小板減少症が認められる場合には PVT を疑う必要があり、無から中等度のエコー原性の血栓が門脈内にあるかどうかを慎重に評価する必要がある。

5、生検

CH の診断には、肝生検の組織病理学的評価が必要であり、肝穿刺吸引（FNA）および細胞診では、CH の確定診断はできない。凝固パラメーターの数値のみから肝生検後の出血リスクを評価する事は難しいが、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、血小板数、フィブリノー

ゲン濃度、および PCV は、肝生検前に必要な検査である。出血性合併症のリスクが高いと考えられる犬 (PT もしくは aPTT が正常上限の 1.5 倍以上の延長、血小板数 $<50,000 /\mu\text{L}$ 、フィブリノゲン濃度 $<100 \mu\text{g/dL}$ 、PCV $<30\%$) には特に注意を払い、これらの患者では、輸血の準備や生検後の厳密な経過観察が必要となる。腹腔鏡検査は、CH が疑われる犬の肝生検に最適な方法であり、肝臓、肝外胆道系および隣接構造の大まかな評価、および複数の肝葉からの大きな標的的生検の安全な取得が可能である。腹腔鏡または外科生検の場合は、組織サンプルは最低でも組織病理学的検査用に 3 つ、好気性/嫌気性培養検査用に 1 つ、そして銅分析のために 1 つ、2 つの肝葉から取得する必要がある。超音波ガイド下肝生検は、侵襲性は低いが、サンプルのサイズが小さく診断精度が低下する可能性がある。ゲージ針を大きくし (14-16G)、複数の部位 (組織病理検査のみで 4 箇所以上) から生検を取得することで精度が向上するが、生検後の出血のリスクが高くなることに留意する必要がある。

6、治療および予後

CH の治療は根本的には原発疾患の治療であるが、特発性 CH の場合、非特異的肝保護剤による治療が適応となる場合がある。また、免疫介在性の CH が疑われる場合には免疫抑制治療が行われる。免疫抑制治療にはコルチコステロイド、アザチオプリン、シクロスポリン、およびミコフェノール酸が使用される。CuCH では、食餌中に含まれる銅の制限、D-ペニシラミン (D-Pen) を用いた肝臓からの銅の除去、および抗酸化治療によって治療される。治療への反応評価は生検と Cu の定量化を繰り返すことで最も確実に評価することができるが、血清 ALT の値から治療効果を推定することができる。犬の CH における肝保護剤であるウルソデオキシコレート、s-アデノシルメチオニン (SAME)、およびビタミン E の有効性を実証するための獣医学的根拠に基づく情報は多くはないが、これらの薬剤は補助治療として日常的に使用されている。

CH の犬の平均生存時間は 561 ± 268 日 ($n = 364$) であった。生検により肝硬変と診断された犬では、生存期間はかなり短く、 23 ± 23 日 ($n = 39$) であった。また腹水を伴う犬 (肝硬変の可能性が最も高い犬) の生存期間 22.5 ± 15 日 ($n = 60$) であった。予後不良因子として高ビリルビン血症、PT および aPTT の延長、および低アルブミン血症が挙げられている。腹水が認められている犬では生存期間が短くなっているが、コッカースパニエルは例外で、この犬種では腹水のある場合のが、生存期間が延長する可能性がある。

今回、紙面の都合上かなりの情報を省略せざるを得なかった。省略部位および各項目の詳細は、本 consensus statement ならびに参考文献を参照願いたい。CH の診断・治療において重要なのは可能な限り早期での確実な診断と思われる。本院では確実な組織病理学的検査を行うため腹腔鏡下肝生検を取り入れており、先生方の診療にご活用いただければ幸いである。