

犬の前立腺疾患に対する内科治療

鳥取大学農学部共同獣医学科 獣医内科学教室 准教授 原田 和記

犬の前立腺疾患は、大きく感染性疾患と非感染性疾患に分類され、感染性疾患には前立腺炎、前立腺膿瘍が、非感染性疾患には良性前立腺肥大、前立腺腫瘍、前立腺嚢胞が含まれます。このうち、前立腺炎、前立腺膿瘍、良性前立腺肥大に対する内科治療について以下に説明します。

●前立腺炎の治療

前立腺炎は、通常、尿道の正常細菌叢の細菌が上行性に感染することで生じます。元来、前立腺には、排尿に伴う尿流、尿道における高圧帯、前立腺液の殺菌効果、IgAによる局所免疫などの、様々な感染に対する防御機構が備わっています。従って、前立腺炎は、これらの防御機構を破綻させる原疾患に二次的に発症することが多いです。特に、良性前立腺肥大、前立腺扁平上皮化生、前立腺腫瘍といった前立腺疾患は、前立腺炎を二次的に引き起こす代表的な疾患であるため、前立腺炎を認めた際には、必ずこれらの疾患の併発がないかを確認する必要があります。また、前立腺炎は急性と慢性で病態や治療法が異なります。

前立腺炎の原因菌

前立腺炎の診断及び治療において、急性、慢性の区別に関わらず、適切な原因菌の検索は極めて重要です。前立腺炎の原因菌の多くは尿中にも排泄されますが、尿道中の常在菌との鑑別のためにも、可能な限り射精または前立腺マッサージにより得た前立腺液から菌分離を行うことが望ましいです。前立腺炎の主要な原因菌について最も多いのは大腸菌であり、その他、尿路感染症の原因菌と同様の菌種(クレブシエラ属菌、エンテロバクター属菌、プロテウス属菌、緑膿菌、ブドウ球菌、連鎖球菌など)が前立腺炎の原因菌としても検出されます。特にグラム陰性菌とグラム陽性菌とでは使用可能な抗菌剤は大きく異なるため、原因菌のグラム染色や菌種同定は必須です。また、前立腺炎症例の70%は、単一の菌株によるものであり混合感染は少ないとされています。

急性前立腺炎の治療

急性前立腺炎では、発熱、食欲不振などの全身症状が認められることもあり、積極的かつ速やかな治療が必要です。急性前立腺炎の場合は、抗菌剤が前立腺に到達するための障害となる血液-前立腺関門は破壊されていると言われていたため、抗菌剤はほぼ全ての系統のものが適応可能です。従って、薬剤感受性試験の結果が出るまでは、原因菌の菌種を含むように広域の抗菌剤を選択し、グラム陽性菌では第一世代セファロスポリン系剤、マクロライド系剤、リンコマイシン系剤、テトラサイクリン系剤などが、グラム陰性菌では広域ペニシリン系剤、第一世代セファロスポリン系剤、アミノグリコシド系剤、ST合剤などが、初期治療に用いる抗菌剤として考慮されます。その後は、薬剤感受性試験の結果に基づき、より狭域の抗菌剤を選択す

ることが求められます。

抗菌剤の投与経路は本疾病の重症度に依存しますが、少なくとも初期には可能な限り非経口投与（特に血管内投与）が推奨されます。また、抗菌剤治療は、前立腺液中に細菌が認められなくなるまで実施することが推奨されており、3週間必要になる場合もあります。もし、治療終了後に再発が認められた際には、下記の慢性前立腺炎の治療に準じて抗菌剤治療を実施します。

さらに、急性前立腺炎では、抗菌剤治療以外の支持療法として、必要に応じて、電解質溶液の輸液や非ステロイド性抗炎症薬の投与を行います。

慢性前立腺炎の治療

慢性前立腺炎においても急性前立腺炎と同様に抗菌剤治療が原則となりますが、大きく異なる点が血液・前立腺関門の存在です。慢性前立腺炎では血液・前立腺関門が修復されていると言われており、この関門を通過できない抗菌剤は使用できないと言われています。この関門の一部は、前立腺液と血液・前立腺間質のpH差により、前立腺液（pH 6.4）は、血液や前立腺間質（pH 7.4）よりも通常酸性です。さらに、前立腺液中に移行した際には非解離型よりも解離型（イオン型）の方がより広く分布できます。これらの条件を満たすためには、塩基性かつ高いpKa（酸解離定数）である必要があります。また、脂溶性が高い抗菌剤の方が前立腺液への移行性が良いことが知られています。従って、最終的には、これらの条件を複数または全て満たす抗菌剤から、分離菌の菌種を考慮した上で、使用する抗菌剤を選択する必要があります。例として、原因菌がグラム陽性菌の場合にはST合剤、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、エリスロマイシンなどが、グラム陰性菌の場合にはST合剤、クロラムフェニコール、エンロフロキサシンなどが推奨されます。さらに、薬剤感受性試験の結果に基づき、より狭域の抗菌剤に変更する点については急性前立腺炎と同様です。

慢性前立腺炎では、急性前立腺炎よりも長期の抗菌剤治療が必要といわれており、4～5週間必要な場合もあります。ただし、それ以前に臨床症状の改善や前立腺液中の菌の消失が認められた場合には、抗菌剤の投与は中止することができます。長期間の抗菌剤の投与が必要な場合には定期的な原因菌の検索を実施するとともに、抗菌剤の長副作用などにも注意する必要があります。

付加的な支持療法として、前立腺炎では、外科的去勢や後述するホルモン療法が有効な可能性があり、特に難治性の慢性前立腺炎では積極的に実施することが推奨されます。

●前立腺膿瘍の治療

一般に、前立腺膿瘍の予後は悪く、治療後の1年生存率は50%とも言われています。抗菌剤治療は、基本的には慢性前立腺炎に準じて実施されます。また、外科的去勢やホルモン療法が効を奏する可能性があることも同様です。膿瘍の適切なドレナージのために造袋術やペンローズドレインの設置が実施される場合もありますが、合併症（失禁、腹膜炎、敗血症性ショックなど）が多いことに注意が必要であります。さらに、前立腺膿瘍は、前立腺炎と比較して、菌血症・敗血症を引き起こす可能性が高いことから、定期的な血液培養が推奨されます。

● 良性前立腺肥大の治療

繁殖を目的とした犬でなければ去勢手術が最も効果的であり、通常、去勢後6 - 12週で前立腺の退縮がみられます。一方で去勢手術が困難な場合（繁殖犬など）では、アンドロゲン（テストステロン、ジヒドロテストステロンなど）の産生を抑制する薬剤の投与が推奨されます。ただし、あくまで良性前立腺肥大に対してのみ適応されるものであり、前立腺腫瘍、巨大な前立腺嚢胞、精巣腫瘍のエストロゲン分泌過剰に伴う前立腺扁平上皮化生、重篤な臨床兆候を伴う前立腺肥大の場合には抗アンドロゲン薬の投与の効果は乏しいため、事前にこれらの疾患でないことを確認しておく必要があります。

以下の表に犬の良性前立腺肥大に用いられる代表的な抗アンドロゲン製剤を示し、それぞれの作用機序や特徴・副作用についてその下に記載します。いずれの製剤においても副作用のリスクがあるため、使用前には飼い主には十分にインフォームドコンセントしておく必要があります。

| 分類 | 成分名 | 用法・用量 |
|-----------------------|----------------|---|
| 黄体ホルモン薬 | 酢酸メゲストロール | 0.5mg/kg/day で2か月間連続で経口投与 |
| | 酢酸メドロキシプロゲステロン | 3-4mg/kg で5か月ごとに皮下注射 |
| | 酢酸クロルマジノン | 0.3mg/kg/day で5か月間連続で経口投与 |
| | 酢酸デルマジノン | 1.5mg/kg で週1回投与（第1週、第2週、第4週） 3 mg/kg で単回皮下注射または筋肉内注射 |
| 5 α -リダクターゼ阻害剤 | フィナステリド | 0.1-0.5 mg/kg で16週間経口投与 |
| | | 1mg/head で3-21週間経口投与 |
| ステロイド受容体拮抗薬 | 酢酸オサテロン | 0.25-0.5mg/kg で1週間経口投与 |

黄体ホルモン薬

・**作用機序**：視床下部から下垂体に対してネガティブフィードバックをかけて精巣からのアンドロゲン分泌を抑制したり、前立腺細胞のアンドロジェンの取り込みを抑制したりする作用を有する。

・**特徴・副作用**：ソマトトロピンの産生を促し、副腎皮質束状帯や網状帯の萎縮を生じさせることがある。また、高用量の長期間投与により、医原性クッシング症候群、糖尿病、甲状腺機能低下症が生じる可能性があるため注意が必要である。また、精子形成に悪影響を及ぼし、精子無力症、奇形精子症を引き起こすことがある。

5 α -レダクターゼ阻害剤

・**作用機序**：テストステロンのジヒドロテストステロンへの転換酵素である5 α -レダクターゼを阻害する。競合的な作用をする成分（フィナステリド）と非競合的な作用をする成分（エピステリド）がある。

・**特徴・副作用**：本成分には催奇形性があるため、妊婦は接触しないようにする。なお、フィナステリドは精子形成や精子数には影響を及ぼさないため、特に繁殖犬の良性前立腺肥大に推奨される。

ステロイド受容体拮抗薬

・**作用機序**：この分類に含まれる酢酸オサテロンは、ステロイドホルモン的一种であるテストステロン受容体の競合的拮抗作用を有する。また、前立腺におけるジヒドロテストステロンの取り込みを減らし、 5α -レダクターゼの働きを抑制する。さらに、直接的に前立腺におけるアンドロジェンの受容体数を減らす。

・**特徴・副作用**：治療開始後5カ月以内に前立腺の大きさは投与前に戻ると言われており、投与をくり返す必要がある。犬の繁殖能にはほとんど影響を及ぼさないため、繁殖犬にも適用可能である。黄体ホルモン薬と同様に、副腎機能の低下や精子形成への影響を認めることがあるが、黄体ホルモン薬と比較すると副作用は非常に少ない。

・**備考**：この分類には、GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニストも含まれる。ただし、現時点ではこれら製剤の獣医療域での使用は限定的である。

エストロゲン製剤

・**作用機序**：視床下部-下垂体-生殖腺軸の抑制とその結果生じる血中テストステロン濃度の低下により前立腺を縮小させる。ジェチルスチルベストロールやエストラジオールシピオネートが含まれる。

・**特徴・副作用**：多くの副作用（前立腺の扁平上皮化生、前立腺のう胞形成、骨髄抑制など）のため、現在では前立腺肥大の治療薬として推奨されていない。