

# 高脂血症および胆泥症を呈したミニチュアシュナウザーに対する 食事管理と薬物療法による治療例の検討

土田直人・小山大亮・太田紘平・竹中基郎・川角 浩・新井敏郎

獣医生命科学 第1巻 第2号 別刷

Journal of Veterinary Medicine and Life Science Vol.1, No.2, 55 ~ 59 (2015)

原著

## 高脂血症および胆泥症を呈したミニチュアシュナウザーに対する食事管理と薬物療法による治療例の検討

土田直人<sup>1</sup>・小山大亮<sup>1</sup>・太田紘平<sup>1</sup>・竹中基郎<sup>1</sup>・川角 浩<sup>2</sup>・新井敏郎<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> こどもの国動物病院

<sup>2</sup> 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科基礎獣医学部門

(受付 2015 年 7 月 10 日 / 受理 2015 年 8 月 10 日)

\* Correspondence :

新井敏郎, 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医学科基礎獣医学部門

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町 1-7-1

E-mail: tarai@nvlu.ac.jp

健康診断のため来院したミニチュアシュナウザー (MS) (♀ 9 才) が血液検査の結果, TG 403 mg dL<sup>-1</sup>, ALP1261 IU L<sup>-1</sup> の高値を示し, 腹部超音波検査では蜂巢状の胆泥貯留を認めた。高脂血症薬 (ベザフィブラート) の投与とともに低脂肪食および利胆剤 (ウルソデオキシコール酸) による治療を行った結果, 第 28 病日では TG 79 mg dL<sup>-1</sup>, ALP350 IU L<sup>-1</sup> に低下し, 第 182 病日まで良好に経過した。第 183 病日 -214 病日まで抗高脂血症薬の投与を中止し, 低脂肪食と利胆剤で処置した結果, 第 215 病日に TG 255 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 612 IU L<sup>-1</sup> と再び上昇したため, 抗高脂血症薬の投与を再開し, 第 539 病日まで低脂肪食, 抗高脂血症薬, 利胆剤を併用した。第 288 病日以降, TG 値は 33-57 mg dL<sup>-1</sup> の値を示し, ALP 値は 314 IU L<sup>-1</sup> (第 288 病日) から 201 IU L<sup>-1</sup> (第 539 病日) に低下した。体重は治療期間中, 1.75% 減量した。治療期間中, 胆泥症の改善は認められなかったが, MS における高脂血症の改善には内科療法と低脂肪食による食事療法の併用が有効であることが示唆された。

(獣医生命科学 1 (2), 55-59, 2015)

キーワード: 高脂肪血症, 低脂肪食, ミニチュアシュナウザー (MS)

近年, 肥満や高脂血症を呈する犬猫が増え社会的問題となっている。特にミニチュアシュナウザー (MS) は一次性 (原発性) 高脂血症を示す犬種として知られ, 遺伝的に高トリグリセリド (TG) 血症を発症しやすいことが報告されている (1-3)。今回, 高 TG 血症, 胆泥症を併発した MS を食事療法と抗高脂血症薬, 利胆剤の併用により 539 日間治療し, 高脂血症が寛解したので報告する。

### 材料および方法

#### 動物

品種: ミニチュアシュナウザー。性別: メス。年

齢: 9 歳。体重: 8 kg。既往歴: 特になし。体重減量のため, 療法食 (r/d, 日本ヒルズ・コルゲート (株)) を給与中に健康診断を希望して来院した。体温, 聴診, 触診にて異常所見は認められなかった。超音波検査で胆嚢内に蜂巢状の胆泥貯留を認めたが, 胆嚢壁の肥厚や胆管拡張は認められなかった。また, 腎臓, 膀胱に結石は認められなかった。

#### 血液検査

第 1, 28, 128, 182, 215, 288, 332, 426, 490, 539 病日に前もって 8 時間以上絶食した状態で採血された血液を 1,200 g, 10 分間, 遠心分離後得た血清を凍結状態で搬送し, 検査時まで -40℃ にて保存された。

TG, total cholesterol (TC), total protein (TP), glucose (GLU) 濃度 および alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 活性を検査会社 (株式会社 モノリス 東京) にて自動分析機 (JCA-BM2250, JEOL Ltd) により測定した。血清中 TC・TG リポ蛋白質分画の測定用血清は凍結時に Dimethyl sulfoxide を 10%(v/v) 加えて凍結し, 検査時まで -40°C にて保存された。日本獣医生命科学大学にて二相性アガーローズゲル電気泳動キット (Quickgel LIPO gels, ヘレナ研究所, 埼玉) および試薬 (Cho/Trig COMBO, ヘレナ研究所, 埼玉) を用いて電気泳動装置 (Epalyzer 2, ヘレナ研究所, 埼玉) により分画した。泳動条件は, 血清塗布量 30  $\mu$ L, 泳動時間 14 分, 泳動電圧 250 V, 泳動温度 20 分, 染色条件は, 反応時間 15 分, 脱色・固定時間 12 分 30 秒とした。泳動像は解析ソフト (Edbank III, ヘレナ研究所 埼玉) により解析された。

治療および経過

治療開始日 (第 1 病日) TG 403 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 1261 IU L<sup>-1</sup> と高値を示した (Table 1)。またリポ蛋白質分画の電気泳動より, very low lipoprotein (VLDL), chylomicron (CM) 分画の TG 高値所見を認めたため (Fig. 1-A), 抗高脂血症薬 (ベザフィブラート) 6.25 mg kg<sup>-1</sup> を 1 日 2 回, 胆嚢炎治療抗生薬 (オルビフロキサシン) 5 mg kg<sup>-1</sup> を 1 日 1 回, 利胆剤 (ウルソデオキシコール酸) 6.25 mg kg<sup>-1</sup> を 1 日 2 回処方した。また低脂肪食 (消化器サポート ロイヤルカナン社) 65 g を 1 日 2 回給与した。第 28 病日, TG 79 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 350 IU L<sup>-1</sup> と著しい低下を認め (Table 1), 電気泳動による解析では, VLDL-TG は著しく減少し, CM-TG は認められなくなった (Fig. 1-B)。第 48 病日, 胆嚢炎治療抗生薬 (オルビフロキサシン) の投与を終了した。第 182 病日, TG 26 mg dL<sup>-1</sup> を示した為, 抗高脂血症薬を休薬し, 利胆剤と低脂肪フードとの併用により維持管理を行った。第 215 病日, TG 255 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 612 IU L<sup>-1</sup> と高値を示したため, 抗高脂血症薬を再び投与開始した。低脂肪食, 抗高脂血症薬, 利胆薬の投与は第 539 病日まで継続された。第 426 病日, TG 33 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 265 IU L<sup>-1</sup> に減少し,

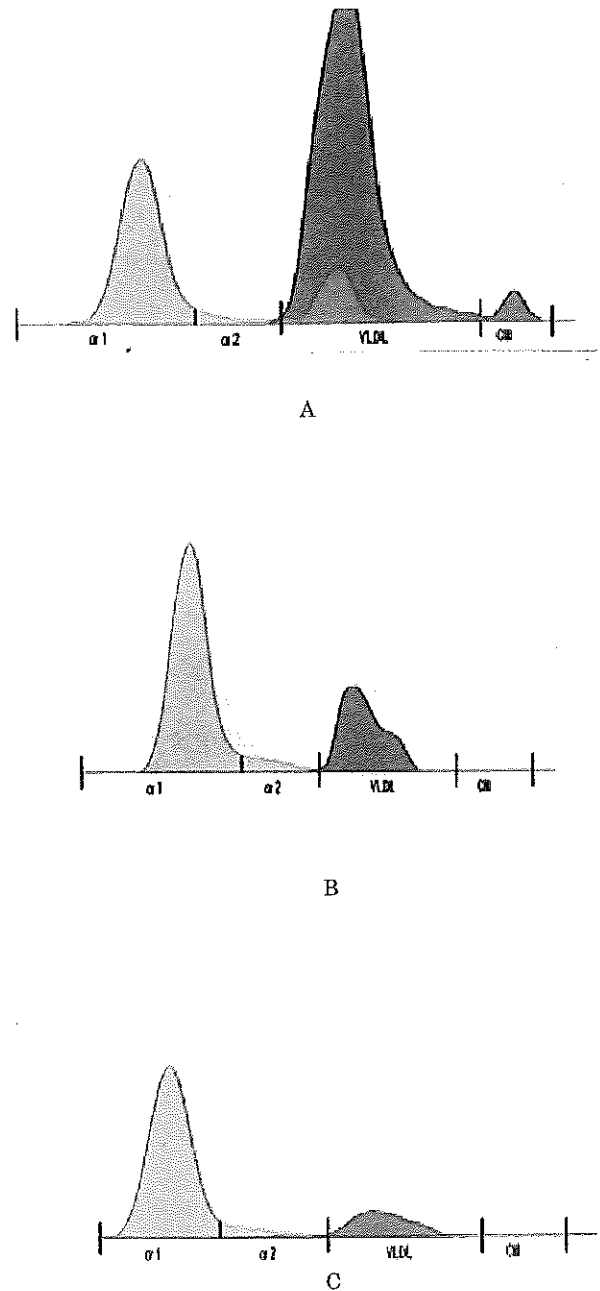


Fig. 1 Electrophoretic pattern of lipoprotein Cholesterol and Triglyceride  
Light gray area; cholesterol lipoprotein  
Dark gray area: Triglyceride lipoprotein  
A; first day of illness B; 28<sup>th</sup> day of illness  
C; 426<sup>th</sup> day of illness

VLDL-TG 分画は第 1 病日 388.5 mg dL<sup>-1</sup> から第 426 病日 31.2 mg dL<sup>-1</sup> と著しい減少 (減少率, 92.0%) を認めた (Table 2, Fig. 1-C)。以降 TG, ALP 値は, 第 539 病日 TG 56 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 201 IU L<sup>-1</sup> を示し

**Table 1** Changes in Body weight, TG, TC, ALP, AST, ALT, TP levels during treatment with low lipid food, anti-hyperlipidemia drug and cholagogues

	Day of illness									
	1	28	126	182	215	288	332	426	90	539
Body Weight (kg)	8.00	8.20	8.00	8.00	8.10	8.35	7.70	7.70	7.68	7.86
TG (mg dL <sup>-1</sup> )	403	79	125	26	255	57	45	33	47	56
TC (mg dL <sup>-1</sup> )	195	195	336	79	199	201	190	168	148	165
ALP (IU L <sup>-1</sup> )	1261	350	1126	330	612	14	251	265	211	201
AST(IU L <sup>-1</sup> )	57	101	26	58	NT	37	74	40	NT	NT
ALT(IU L <sup>-1</sup> )	83	90	161	61	39	57	53	44	39	49
TP (g dL <sup>-1</sup> )	8.6	8.3	7.8	7.6	8.0	7.4	7.2	7.5	6.6	7.0

**Table 2** Changes in cholesterol and triglyceride lipoprotein fragment during illness

	Day of illness		
	1	28	426
TC (mg dL <sup>-1</sup> )	195.0	195.0	168.0
α 1	144.3	181.9	151.7
α 2	9.6	12.9	12.3
VLDL	41.1	0.2	4.0
CM	0.0	0.0	0.0
TG (mg dL <sup>-1</sup> )	403.0	79.0	33.0
α 1	0.0	0.0	0.0
α 2	0.0	0.3	1.7
VLDL	388.5	78.7	31.2
CM	13.7	0.0	0.1

(Table 1), 安定した値を維持した。治療期間中, TG の減少は TC の減少に比べて顕著であった。

### 考察

MS は遺伝的に一次性 (原発性) 高脂血症, 特に高 TG 血症を起こしやすい (1-3)。著者らの経験では抗高脂血症薬および胆泥症改善のための利胆剤の併用のみでは本症例の完治は難しく, 今回, 本症例の治療に低脂肪食による食事療法を加え治療に当たった。今回の症例では第 28 病日において TG 値 79 mg dL<sup>-1</sup>, ALP 値 350 IU L<sup>-1</sup> と著明に減少した。Xenoulis らは, 临床上健康な MS192 頭の平均血清 TG 値を 73.5 mg dL<sup>-1</sup> と算出しており (4), 治療を開始して約 4 週間程度で標準的な TG 値まで脂質代謝が改善されたことが示唆される。その後, 第 183 病日から第 214 病日まで抗高脂血症薬の投与を中止したところ TG 値は再

び上昇したため, 抗高脂血症薬を再処方した。治療期間中の腹部超音波検査では, 明確な胆泥症改善所見は得られなかった。来院初日 (第 1 病日) に既に TG 403 mg dL<sup>-1</sup> と高値を認めていたが, 予防医学的には TG 値がより低い段階で食事療法を推奨したい。川角らは脂質代謝異常の予防開始ラインとして TG 165 mg dL<sup>-1</sup> を提唱している (5)。犬の高脂血症では, 膵炎 (1), 肝炎 (1), 動脈硬化症 (1), 痙攣 (1), 副腎皮質機能亢進症 (6), 甲状腺機能低下症 (6), 糖尿病 (6), 胆嚢炎 (7), などの合併症が報告されており, 高脂血症はできるだけ早期に未然に防ぐことが大きな課題となっている。

血液中のリポ蛋白質は, 循環血液やリンパ液において脂質輸送を担う蛋白質である。

森らは, 比重や分子量, 構成要素により HDL, LDL, VLDL, CM の 4 つのクラスに分類され (2), さらに HDL 分画は HDL1, HDL2, HDL3 に分画されると報告しているが (1), 今回の電気泳動では HDL, LDL の境界は明瞭に分画できず, α 1, α 2 分画とした。α 1 分画は HDL2, HDL3 分画に, α 2 分画は HDL1 および LDL 分画に, 相当することが示唆される。犬は HDL 優勢群動物に属し (8), 血中 LDL が少量なため, LDL 分画を電気泳動法にて検出することは難しい。今後詳細に検討するためには超遠心分離法による比重の違いにより分離された検体を用いた再検討が必要である。CM は外因性脂質の輸送蛋白質であり, 食事の影響を受けやすい。そのため, 血液検査における採血は少なくとも 8 時間以上食事を制限することを条件とした。HDL, LDL, VLDL は

内因性脂質の輸送を行っており、その割合の変動は脂質代謝異常の早期診断において非常に重要である。人の2型糖尿病で認められる高TG血症では、VLDL-TGの増加が最も一般的に認められ(9)、また肥満犬でもVLDL-TGの増加が報告されている(10)。今回の治療ではTC値よりTG値、特にVLDL-TGの著しい減少が認められ、高TG血症を発症しやすいMSの治療法として極めて有用であったことが示唆される。

MSは臨床健康と評価された場合でも過剰なVLDL、CM分画の過剰な高TG血症を認める場合があり(11)、脂質代謝異常の早期診断は欠かせない。TC、TG値とともに、TC・TGリポプロテイン分画の電気泳動所見はより積極的に飼い主の健康管理意識を高めることができ、脂質代謝検診における早期診断基準の1つとして有用性が再確認された。

第1病日において、ともに高値を示したTG値、ALP活性は、539日間の治療によりTG値、ALP活性はともに改善した。Xenoulisらは、MSにおいてTG値 $113-380\text{ mg dL}^{-1}$ 以上(平均TG $247\text{ mg dL}^{-1}$ 以上)の場合、ALP活性は高脂血症の程度を反映して高値を示すと報告している(12)。しかしながら、日常の診療において全く臨床症状を示さずして、高値なALP活性のみ認める場合があり、ALP活性の測定が、MSにおける高脂血症の早期の診断マーカーになり得るか、今後詳細に検討する必要がある。

## 文献

1. Xenoulis, P.G., and Steiner, J.M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J* (2010) 183:12-21
2. Mori, N., Lee, P., Muranaka, S., Sagara, F., Takemitsu, H., Nishiyama, Y., Yamamoto I., Yagishita, M., Arai, T. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. *Res Vet Sci* (2010) 88:394-399
3. 森 伸子, 新井敏郎. 高脂血症発症の犬種間差について. *予防動物医学* (2010) 2:25-33
4. Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Levinski, M.D., Steiner, J.M. Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. *J Vet Intern Med* (2007) 21:1224-1230.
5. 川角 浩, 森 伸子, 赤嶺義一, 伊藤玲子, 八木下 充, 新井敏郎. 犬および猫のメタボリックシンドローム判定基準とその臨床応用. *予防動物医学* (2010) 2:51-61
6. Hess, R.S., Ward, C.R., Diabetes, hyperadrenocorticism, and hypothyroidism in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* (1998) 34:204-207
7. Aguirre, A.L., Center, S.A., Randolph, J.F., Yeager, A.E., Keegan, A.M., Harvey, H.J., Erb, H.N., Gallbladder disease in Shetland Sheepdogs: 38 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* (2007) 231:79-88
8. Chapman, M.J., Comparative analysis of mammalian lipoprotein. Segrent, J.J. and Alberts, J.J. (Ed.), *Methods in Enzymology* vol. 128. *Academic Press* (1986), New York pp70-143
9. Kissebah, A.H., Alfarsi, S., Evans, D.J., Adams, P.W. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* (1982) 31:217-225
10. Baihache, E., Nguyen, P., Krempf, M., Siliart, B., Magot, T., Ouguerram, K. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. *Metabolism* (2003) 52:559-564
11. Whitney, M.S., Boon, G.D., Rebar, A.H., Story, J.A., Bottoms, G.D. Ultracentrifugal and electrophoretic characteristics of the plasma lipoproteins of miniature schnauzer dogs with idiopathic hyperlipoproteinemia. *J Vet Intern Med* (1993) 7:253-260
12. Xenoulis, P.G., Suchodolski, J.S., Levinski, M.D., Steiner, J.M., Serum liver enzyme activities in healthy Miniature Schnauzers with and without hypertriglyceridemia. *J Am Vet Assoc* (2008) 232:63-67

Original Article

## Case Study of Food Control and Drug Treatment in a Miniature Schnauzer Dog with Hyperlipidemia and Biliary Sludge

Naoto Tsuchida<sup>1</sup>, Daisuke Koyama<sup>1</sup>, Kouhei Ohta<sup>1</sup>, Motoo Takenaka<sup>1</sup>,  
Koh Kawasumi<sup>2</sup> and Toshiro Arai<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Kodomonokuni Animal Hospital

<sup>2</sup> Department of Basic Veterinary Medicine, School of Veterinary Medicine, Nippon Veterinary and Life Science University

(Received July 10, 2015/Accepted August 10, 2015)

\* Correspondence to:

Toshiro Arai, Department of  
Basic Veterinary Medicine,  
School of Veterinary Medicine,  
Nippon Veterinary and Life  
Science University, 1-7-1  
Kyonancho, Musashino, Tokyo  
180-8602, Japan  
E-mail: tarai@nvl.ac.jp

On the first day of illness, a Miniature Schnauzer (MS) (♀, 9 years) showed high plasma TG level (403 mg dL<sup>-1</sup>) and ALP activity (1261 IU L<sup>-1</sup>), and demonstrated honeycombing biliary sludge by abdominal ultrasound examination. Anti-hyperlipidemia drug, low fat diet, and cholagogues were supplied for treatment. On the 28th of illness, plasma TG level (79 mg dL<sup>-1</sup>) and ALP activity (350 IU L<sup>-1</sup>) significantly decreased. Until the 182th day of illness, good metabolic condition has been maintained with these treatments. Anti-hyperlipidemia drug has not been applied between 183 and 214 days of illness. On the 215 day of illness, anti-hyperlipidemia drug was applied again since plasma TG levels (255 mg dL<sup>-1</sup>) and ALP activity (612 IU L<sup>-1</sup>) increased. These treatments as anti-hyperlipidemia drug, low fat diet and cholagogues, have been continued to apply until the 539 day of illness. After 288th day of illness, plasma TG level and ALP activity have been maintained in the range with 33 to 57 mg dL<sup>-1</sup>, 201 to 314 IU L<sup>-1</sup>, respectively. On the 539th day of illness, body weight in the dog decreased by 1.75%. Although biliary sludge was not improved, treatment with anti-hyperlipidemia drug and low fat diet seemed to be effective to hyperlipidemia in MS dogs.

(*J. Vet. Life Sci.* 1 (2), 55-59, 2015)

**Key words:** Hyperlipidemia, low fat diet, Miniature Schnauzer (MS)