

腸リンパ拡張症の犬の治療における食物脂肪制限の臨床有効性

H. Okanishi, R. Yoshida, Y. Kagawa, and T. Watari

背景：蛋白喪失性腸疾患（PLE）の一種である腸リンパ管拡張症（IL）は、消化器官内でのリンパ管の拡張である。食物脂肪制限が犬のPLEに対する有効な治療法であることが過去に提案されたが、この治療法の有効性については限られた臨床データしか入手できない。

仮説・目標：プレドニゾロンによる治療が無効、あるいはプレドニゾロン用量減量後に低アルブミン血症の臨床症状を再発したILの犬に対する食物脂肪制限の有効性を調査すること。

動物：ILの犬24匹

方法：レトロスペクティブ試験。体重、臨床活動性スコア、血液学および生化学的変数を治療前と治療後1、2ヶ月とで比較した。更に、超低脂肪食（ULF）のみを与えられた群とULFと低脂肪食（LF）を与えられた群でのデータも比較した。

結果：24匹中19匹（79%）の犬が食物脂肪制限に満足な反応を示し、プレドニゾロン用量を減らすことができた。臨床活動性スコアは食事療法後治療前に比べて有意に低下した。加えて、アルブミン（ALB）、総蛋白（TP）、および血中尿素窒素（BUN）濃度は脂肪制限後有意に増加した。治療後2ヶ月の段階で、ULF群のALB濃度はULF+LF群に比べて有意に高かった。

結論および臨床的重要性：食物脂肪制限はプレドニゾロン治療やプレドニゾロン用量減量により低アルブミン血症の臨床症状の再発した犬に有効であることが示唆された。

キーワード：Canine（犬）；Inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）；Protein-losing enteropathy（蛋白喪失性腸疾患）

略号

ACVP	American College of Veterinary Pathologists 米国獣医病理学大学
ALB	albumin（アルブミン）
BUN	blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
Ca	calcium（カルシウム）
CBC	complete blood count（総血球数）
CCECAI	canine chronic enteropathy clinical activity index（犬慢性腸疾患臨床活動性指標）
CRP	c-reactive protein（c-反応性蛋白質）
DER	daily energy requirement（一日エネルギー必要量）
IBD	inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
IL	intestinal lymphangiectasia（腸リンパ管拡張症）
LF	low-fat（低脂肪）
LPE	lymphocytic-plasmacytic enteritis（リンパ球プラズマ細胞性腸炎）
PCV	packed cell volume（パックドセル量、ヘマトクリット値）
PLE	protein-losing enteropathy（蛋白喪失性腸疾患）
T. Chol	total cholesterol（総コレステロール）
TP	total protein（総蛋白質）
ULF	ultra low-fat（超低脂肪食）
WBC	white blood cell（白血球数）
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association（世界小動物獣医学会）

蛋白喪失性腸疾患（PLE）は消化器官における蛋白質の喪失が重大であるがゆえに低アルブミン血症を招くことを特徴とする腸の疾患を指す^{1,2}。PLEの一種である腸リンパ管拡張症（IL）は胃腸管のリンパ管の拡大を一症状とする³。ILは原発性の場合もあるが、犬においては二次性であるのが典型的である^{4,5}。犬の二次性ILの最も一般的なメカニズムとしては炎症性腸疾患（IBD）、リンパ腫、または感染症によるリンパ圧の上昇や、右側心不全、心膜炎、または心膜滲出による胸管レベルでの静脈圧上昇などがある⁶。臨床症状には嘔吐、下痢、体重減少、腹水などがあるが、これらの症状が必ずしも見られるわけではない。ILに関連する検査値の異常としては低アルブミン血症、汎低蛋白血症、リンパ球減少症、低カルシウム血症、低コレステロール血症などがある⁷。ILの診断の確定は手術もしくは内視鏡によって得られる腸生検検体の細胞学的評価によって行われる^{6,7}。

PLEの治療としては、免疫抑制剤（例：プレドニゾロン、シクロスポリン）、食事療法（低脂肪または低アレルギー食）、ヒドロキシエチルスターチ、および栄養補助（ビタミンまたはミネラル）など様々な方法がある。プレドニゾロン治療はIL（特にIBDを伴う場合）に一般的に用いられ、多くの場合有効である。しかし、IBDを原因とするILの犬の中にはプレドニゾロンによって満足な反応が得られなかったり、プレドニゾロン用量を減量することで低アルブミン血症の臨床症状が再発したりする場合もある^{8,9}。重大な粘膜炎症や吸収不良によってステロイド治療が無効である可能性もあり、粘膜炎症のためプレドニゾロン用量を減量すれば臨床症状が再発することもある。

過去には七面鳥胸肉とジャガイモから成る超低脂肪（ULF）食がピーターソンとウィラードによりPLEの犬の治療の一環として提案された¹⁰。ULF食は低脂肪（LF）食と比べてリンパ圧が下がることにより腸内腔への蛋白質や脂質の漏れを減らすものと考えられた。しかし、ULF食のような脂肪摂取制限療法が有効であるという事実に基づいた情報は報告されておらず、犬のPLEに対する食物脂肪制限の有効性に関する臨床データはほとんど存在しない。

故に、この研究の目的はプレドニゾロン治療が無効な、またはプレドニゾロン用量減量により低アルブミン血症の臨床症状の再発を呈したILの犬に対する食物脂肪制限の臨床効果を評価することである。更に、食物脂肪制限によりプレドニゾロンの用量を減らすことができる可能性についても調査した。

資材および方法

犬

この研究に含める症例を選択する上で、日本大学動物医療センターに2010年11月から2013年3月の間に慢性消化器疾患の症状（例：嘔吐、下痢、体重減少）が3週間以上続いて入院し、ULFまたはULF+LF食を与えられたILの犬27匹の医療記録が審査された。これらの犬に対しては、胃腸症状の他の原因を除外するために、血球数検査、血清生化学検査、便の細胞学および細菌学検査（線虫類、ジアルジア、トリコモナス、カンピロバクター）、尿分析、放射線検査、超音波検査、腸生検検体採取を伴う内視鏡検査が行われた。選択基準は、低アルブミン血

症（ALB<2.7g/dL）で IL が細胞学的に確認された症例とした。27 例中三例は肝不全（胆汁酸濃度上昇）、腎疾患（血中尿素および血清クレアチニン濃度上昇、蛋白尿）、または失血（ヘマトクリット値減少および胃腸管出血）を呈したため除外された。一例は血清生化学検査では肝不全と見られる異常を示したが（尿素窒素および血糖減少、総ビリルビン増加）、胆汁酸刺激試験の結果が正常であったため採用した。24 匹の犬においてはスティックテストで尿蛋白が陰性または尿蛋白：クレアチニン比が 0.5 未満であったことから蛋白尿症でないことを確認した。

全ての犬に抗菌剤（メトロニダゾール^a 10mg/Kg、経口、12 時間毎、2 週間以上）と抗原抑制食または加水分解食少なくとも 2 週間分が処方された。更に、全ての犬は LF ドライドッグフード（獣医向け低脂肪胃腸疾患食：10 例、i/d 処方食：3 例、w/d 処方食：11 例、三週間以上）を与えられた。食事療法と抗生物質治療は同時に行われた。これらの犬は治療後も ALB 濃度や臨床症状の改善を見せず、腸生検が行われた。IL の診断が確定した後、プレドニゾン治療が実施された。プレドニゾンの初回用量としては、一般的に投与される用量^{7,8}である 1-2mg/Kg/日（13 例は 1mg/Kg/日、11 例は 2mg/Kg/日）が経口で与えられ、臨床症状と ALB 濃度の改善において満足な反応が得られれば 2-4 週ごとに用量の減量が行われた。

食物脂肪制限開始の条件は以下の通りとした：(1)プレドニゾン治療により ALB 濃度と臨床症状が改善したがプレドニゾン減量により ALB 濃度が低下し臨床症状が悪化した場合、または(2)プレドニゾン治療を行って 4 週間以上経っても ALB 濃度と臨床諸症状の改善が見られなかった場合。食物脂肪制限を与えられた犬の医療記録は事後に見直された。

ULF 食はピーターソンとウィラードの報告¹⁰に基づき、皮なし鶏胸肉 1 分量に対し皮をむいたジャガイモ（茹でたり、焼いたり、または電子レンジで過熱）または米 2 分量とした。本試験ではピーターソンとウィラードによる ULF 食に使われていた七面鳥胸肉を鶏胸肉で代用した。鶏胸肉は主に蛋白質から成り、脂肪を殆ど含まず、肉 100g あたり 125Kcal である（蛋白質 23.7g、脂肪 1.0g、炭水化物 0g、灰分 1.1g、水分 70.6g、ナトリウム 29mg、カリウム 350mg、カルシウム 4mg、マグネシウム 32mg、リン 220mg、鉄分 0.3mg、亜鉛 0.7mg、銅 0.03mg、マンガン 0.01mg、ビタミン B₁ 0.09mg、ビタミン B₂ 0.12mg）。ジャガイモは主に炭水化物と少量の蛋白質から成り、100g あたり 84Kcal である（蛋白質 1.5g、脂肪 0.1g、炭水化物 19.7g、灰分 0.6g、水分 78.1g、ナトリウム 1.0mg、カリウム 330mg、カルシウム 2mg、マグネシウム 20mg、リン 23mg、鉄分 0.3mg、亜鉛 0.2mg、銅 0.08mg、マンガン 0.13mg、ビタミン C 15mg、ビタミン B₆ 0.16mg）¹¹。犬 24 匹中、ULF 食のみを与えられた犬を ULF 群、ULF 食 1 分量に対し LF ドライドッグフード（ロイヤルカナン消化器サポート低脂肪^bまたは犬 w/d 処方食^c）1 分量を与えられた犬を ULF+LF 群として群分けした。ULF 食と LF 食の複合食を用いた理由は ULF 食のみではミネラルやビタミンのバランスが崩れる可能性があるためである。故に、LF ドライドッグフード（完全栄養バランスドライドッグフード）を ULF 食と同分量混ぜた。著者らは混ぜた方が ULF 食のみの場合よりも栄養があり、なおかつ LF 食のみの場合よりも脂肪含量が低くなるものと考えた。しかし犬によっては ULF 食のみの方が ULF+LF 食よりもリンパ圧を下げることから腸内腔への蛋白質と脂肪の漏れを減らすことができると思われたため、ULF 食のみ

を与えた。故に、この研究では ULF 食と ULF+LF 食の療法が用いられ、これら二群における有効性が事後に比較された。全ての犬において摂取カロリーは一日当たりのエネルギー要求量 (DER) を基本とした。DER は理想体重に対する休息時の必要エネルギー×1.0 (栄養状態の悪い犬の場合) とした。

データ収集

治療の前後に体重が記録された。各犬には犬慢性腸疾患臨床活動性指標 (CCECAI) 採点基準¹²による臨床スコアが与えられ、そのスコアが治療の前後に記録された。態度、活動、食欲、嘔吐、便の状態、便の頻度、体重減少、ALB 濃度、腹水と抹消浮腫、および搔痒を採点基準とした。CCECAI により、上記の九つの顕著な胃腸症状度合いの変化により 0 から 3 の値で点数化された。CCECAI 評価は検査時に顧客からの合意により臨床医によって行われた。

以下の生化学的変数が治療の前後で比較された：ALB、総蛋白 (TP)、総コレステロール (T.Chol)、血中尿素窒素 (BUN)、カルシウム (Ca)、C-反応性蛋白 (CRP)。加えて、ヘマトクリット値 (PCV) と白血球数 (WBC) 等の細胞学的変数が治療前後で分析された。

粘膜生検の検体は十二指腸から一人の内視鏡技師によって得られた。全身麻酔下で世界小動物獣医学会 (WSAVA) ガイドラインに従って内視鏡^dにより組織の採集が行われた¹³。各犬の十二指腸下行部から生検鉗子^eによって複数の検体を得、その検体を細胞学的分析に使用した。検体を即座に 10%ホルマリンに漬け、ヘマトキシリン染色部とエオシン染色部に分けた。細胞学的試験はアメリカ獣医病理学大学によって認証された病理学者によって行われ、各症例は WSAVA ガイドラインの設定した細胞学的基準によって採点された。この十二指腸粘膜の評価基準では 5 つの形態学的様相 (絨毛萎縮、上皮損傷、陰窩拡張、乳び拡張、粘膜線維化) と 4 種の白血球浸潤 (上皮内リンパ球、粘膜固有層リンパ球および形質細胞、粘膜固有層好酸球、粘膜固有層好中球) がガイドラインに基づいて 0 から 3 に採点され (0 : 正常、1 : 軽度、2 : 中等度、3 : 重度)、これらから最終診断がなされた。全ての犬の体重、臨床スコア、臨床検査所見が診断確定当日 (0 日目) に、食物脂肪制限開始直前、および食物脂肪制限開始後 (治療後 1、2 ヶ月) に分析された。更にこれらの治療後 1、2 ヶ月後のデータが ULF 群と ULF+LF 群間で比較された。

統計解析

正規分布していないデータは中央値 (範囲) として報告された。コロモゴロフスミルノフ検定により結果の正規性が分析された。データは正規分布していなかった。0 日目 (診断確定日)、治療前 (食物脂肪制限を開始する直前) と治療後 1、2 ヶ月に、フリードマン検定とウィルコクソンの符号順位検定を用いて PLE の犬の体重、CCECAI、検査所見、および細胞学スコアの比較が行われた。ウィルコクソンの符号順位検定は 0 日目と治療前の測定値の比較、および治療前と治療後 1 または 2 ヶ月の測定値の比較をするために行われた。ウィルコクソンの符号順位検定は ULF 群と ULF+LF 群間の CCECAI と検査所見の比較に用いられた。犬 12 匹が ULF 群、12 匹が ULF+LF 群 (ロイヤルカナン消化器サポート低脂肪 : 5 匹、ヒルズ w/d : 7 匹)

に分けられた。治療後 1、2 ヶ月の群間比較にはマン-ホイットニー検定が用いられた。有意水準は $P < .05$ とした。全ての統計分析は市販の統計解析ソフト¹にて行った。

結果

選択基準

24 匹の犬が選択基準に合致した。去勢済みオス 3 匹、避妊手術済みメス 10 匹、未去勢オス 8 匹、未手術メス 3 匹が含まれた。年齢の中央値は 8.5 歳（範囲：4–13 歳）であった。犬種は、パピヨン（3 匹）、ヨークシャーテリア（3 匹）、マルチーズ（2 匹）、ミニチュアダックスフント（2 匹）、フレンチブルドッグ（2 匹）、シェットランドシープドッグ（2 匹）、柴犬（1 匹）、トイプードル（1 匹）、ポメラニアン（1 匹）、ボストンテリア（1 匹）、ミニチュアピンシャー（1 匹）、シーズー（1 匹）、アメリカンコッカスパニエル（1 匹）、ボーダーコリー（1 匹）、イタリアングレイハウンド（1 匹）、およびエアデールテリア（1 匹）がこの試験に含まれた。

内視鏡検査では 24 匹中粘膜充血が 9 匹（37.5%）、粘膜浮腫が 10 匹（41.6%）、小さな白斑が 15 匹（62.5%）、粘膜の荒れが 15 匹（58.3%）、糜爛が 1 匹（4%）に見られた。

全ての被検個体は細胞学的に IL と診断された。細胞病理学スコアの中央値は 3（範囲：1-13）であった。病巣の重症度および炎症のタイプを **Table 1** に示す。IL 犬においては絨毛萎縮（Villous stunting）の細胞病理学グレードはスコア 0（正常）からスコア 2（中等度）に分布していた。また、IL 犬には数匹絨毛上皮損傷（Epithelial injury）のあるものが見られ（4/24 匹）、グレードは 1 匹がスコア 1（軽度）、3 匹がスコア 2 であった。加えて、陰窩拡張（Crypt distension）を示した犬が数匹見られ（5/24 匹）、グレードは 1 匹がスコア 1 で、4 匹がスコア 3（重度）であった。スコア 1 からスコア 3 までの様々なグレードの乳び拡張（Lacteal dilation）が観測され、16 匹はスコア 1、6 匹はスコア 2、2 匹はスコア 3 であった。しかし、IL 犬の中に粘膜線維化（Mucosal fibrosis）は見られなかった。上皮リンパ球増加（Intraepithelial lymphocytes）は 2 匹において軽度と判断され、粘膜固有層へのリンパ球および形質細胞浸潤（Lamina propria lymphocytes and plasma cells）は 18 匹の犬において軽度から重度と判断された。粘膜固有層好酸球（Lamina propria eosinophils）は 1 匹に観測され、好中球（Neutrophils）は 2 匹に観測された。

24 例中 10 匹はステロイド治療に反応せず、食物脂肪制限を治療に加える前にプレドニゾン治療を 4 週間以上受けていた。食物脂肪制限開始直前のプレドニゾンの用量は 2mg/Kg/日（2 匹）および 1mg/Kg/日（8 匹）であった。全ての犬は食物脂肪制限治療中もプレドニゾンを継続し、他の薬剤としてはメトロニダゾールが食物脂肪制限治療中も継続された。

24 匹中 14 匹は反応したが、プレドニゾン用量の減量に伴い血清 ALB 濃度の減少や臨床症状の悪化を示した。これらの犬には食物脂肪制限開始前にプレドニゾン治療が 4 週間以上行われていた。食物脂肪制限開始直前のプレドニゾン用量は 1.5mg/Kg/日（2 匹）、1mg/Kg/日（4 匹）、0.75mg/Kg/日（1 匹）、0.5mg/Kg/日（7 匹）であった。

24 匹中 19 匹 (79%) の犬が食物脂肪制限に満足に反応し、治療後 2 ヶ月時点でプレドニゾロンを中止、または食物脂肪制限開始前に比べて用量を減らすことができた。プレドニゾロンの最終用量は 19 匹中 5 匹で 0mg/Kg/日、5 匹で 0.25mg/Kg/48 時間、6 匹で 0.25mg/Kg/日、3 匹で 0.5mg/Kg/日であった。残りの 5 匹 (ULF 群 3 匹、ULF+LF 群 2 匹) は食物脂肪制限に反応しなかったためプレドニゾロンの増量が必要となった。うち二匹 (ULF 群) は食事を嫌がった。プレドニゾロンを増量しシクロスポリンを加えたが、これらの犬は検査所見や臨床症状の改善を見せず死亡した。他の一匹 (柴犬) では ALB と TP 濃度の増加が見られたが、臨床症状の改善は見られなかった。その後プレドニゾロン用量を増量しシクロスポリンを加えたが、治療に反応せず死亡した。残りの 2 匹では血清 ALB と TP 濃度の増加を示したが臨床症状の改善は見られなかった。これらの 2 匹ではプレドニゾロン増量後臨床症状の改善が見られた。これらの 5 匹の犬は治療後 1 ヶ月の分析には含まれたが、1 ヶ月目から 2 ヶ月目の間で用量増加が行われたため、治療後 2 ヶ月の分析からは除外された。

Table 1 IL犬の十二指腸粘膜の細胞学的所見

Histopathologic Score	IL Dogs (n = 24)	Inflammation	IL Dogs (n = 24)
Morphologic Features			
Villous stunting	14	Intraepithelial lymphocytes	2
Score 0	10	Score 0	22
Score 1	11	Score 1	2
Score 2	2	Score 2	0
Score 3	1	Score 3	0
Epithelial injury	4	Lamina propria lymphocytes and plasma cells	18
Score 0	20	Score 0	6
Score 1	1	Score 1	12
Score 2	3	Score 2	5
Score 3	0	Score 3	1
Crypt distention	5	Lamina propria eosinophils	1
Score 0	19	Score 0	23
Score 1	1	Score 1	1
Score 2	0	Score 2	0
Score 3	4	Score 3	0
Lacteal dilatation	24	Lamina propria neutrophils	2
Score 0	0	Score 0	22
Score 1	16	Score 1	2
Score 2	6	Score 2	0
Score 3	2	Score 3	0
Mucosal fibrosis	0		

Score 0 = normal; Score 1 = mild; Score 2 = moderate; Score 3 = marked. IL, intestinal lymphangiectasia.

治療前後のCCECAIおよび体重の分析

0日目、治療前、治療1、2ヵ月後の体重及びCCECAIの分析が行われた。総数24匹の犬のうち、8匹はCCECAIスコアによると重度の病状(>9)、7匹はCCECAIスコアによると中等度の病状(6-9)、9匹は軽度の病状(<6)であった。食物脂肪制限に反応しなかった個体はCCECAIによると中等度(3匹)または重度(2匹)の病状であり、軽度の個体はいなかった。

24匹中22匹は治療後CCECAIの減少を見せた。更に、CCECAIは治療後1、2ヶ月で治療前に比べると有意に減少した(各 $P < .001$ および $P < .001$) (Fig. 1)。しかし、治療前と治療後1、2ヶ月では体重に有意差は見られなかった。

治療前後の検査所見の分析

0日目、治療前、及び治療後1、2ヶ月のALB、TP、T.Chol、BUN、Ca、CRP、PCV、およびWBCの分析が行われた（Table 2）。24匹中20匹が治療後にALB濃度の増加を示し、24匹中14匹が治療後にALB濃度が正常値に達した。ALB、TP、およびBUN濃度は治療後1、2ヶ月で治療前に比べて有意に増加した（ALB： $P < .01$ 、 $P < .001$ ；TP： $P < .01$ 、 $P < .01$ ；BUN： $P < .05$ 、 $P < .05$ ；Fig. 1）。治療前から治療後1ヶ月でのALB濃度の増加は26.3%で、治療後1ヶ月から2ヶ月では12.5%であった。治療前から治療後1ヶ月でのTP濃度の増加は18.6%で、治療後1ヶ月から2ヶ月では3.9%であった。治療前から治療後1ヶ月でのBUN濃度の増加は58.3%で、治療後1ヶ月から2ヶ月では7.8%であった。PCV、T.CholおよびCaは治療前と治療後1、2ヶ月では有意な変化はなかった（Fig. 1）。更にCRP濃度は治療前と治療後1、2ヶ月では有意な変化はなかった。WBC数は治療後2ヶ月で治療前と比べて有意に減少したが（ $P < .01$ ）、治療前と治療後1ヶ月では有意な変化はなかった（Fig. 1）。

Table 2. Results of clinical score, body weight, and laboratory findings before and after dietary fat restriction.

	Day 0			Pretreatment			1 Month Posttreatment			2 Months Posttreatment				
	Median	Range	n	Median	Range	n	Median	Range	n	Median	Range	n	P	Reference Range
CCECAI (score)	6	2-15	24	6.5	1-14	24	1.5	0-14	24	<.001	0	0-3	<.001	0-3
BW (kg)	5.3	1.6-18.6	24	4.2	1.5-19.5	24	4.2	1.9-21.1	24	.51	4.6	1.7-19.3	.71	-
ALB (g/dL)	2	0.5-2.6	24	1.9	1-2.5	24	2.4	1.1-3.1	24	<.01	2.7	1.4-3.3	<.001	2.7-3.8
TP (g/dL)	4.3	2.7-6.5	24	4.3	2.9-6.6	24	5.1	3.2-6.8	24	<.01	5.3	3.9-7.0	<.01	5.2-8.2
T. Chol (mg/dL)	107	41-192	18	102.5	71-211	18	126.5	79-221	18	.08	122.5	74-281	.16	110-320
BUN (mg/dL)	12	5-27	12	12	5-25	12	19	11-22	12	<.05	20.5	10-27	<.05	7-27
Ca (mg/dL)	10.1	9.3-11.5	6	9.9	9.3-11.9	6	10.6	10-12.1	6	.05	9.9	8.5-10.6	.34	7.9-12
CRP (mg/dL)	0	0-2.8	18	0	0-2.1	18	0	0-0.8	18	.20	0	0-0.6	.23	0-0.99
PCV (%)	45	38-56	15	43.5	36-59.1	15	47.5	36-55	15	.33	48.4	36-55	.24	37-55
WBC (/ μ L)	12,850	7,100-30,500	15	14,900	10,000-51,100	15	13,300	8,000-24,400	15	.11	11,300	5,100-20,200	<.05	6,000-17,000

CCECAI, canine chronic enteropathy clinical activity index; BW, body weight; ALB, albumin; TP, total protein; T. Chol, total cholesterol; BUN, blood urea nitrogen; Ca, calcium; CRP, C-reactive protein; PCV, packed cell volume; WBC, white blood cell.

Table 3. Results of ALB and TP concentration in ULF and ULF + LF group before and after dietary fat restriction.

	Day 0			Pretreatment			1 Month Posttreatment			2 Months Posttreatment				
	Median	Range	n	Median	Range	n	Median	Range	n	Median	Range	n	P	Reference Range
ALB (g/dL)	2.0	1.3-2.6	12	.52	2.1	1-2.2	12	.91	2.6	1.1-2.9	12	.15	.01	2.7-3.8
ULF	2.0	0.5-2.6	12	1.8	1-2.5	12	2.3	1.7-3.1	12		2.4	1.4-2.9	10	
ULF + LF	4.6	2.7-6.5	12	.36	4.2	2.9-6.6	12	.75	5.2	3.2-6.8	12	.41	.07	5.2-8.2
TP (g/dL)	4.2	2.9-7.0	12	4.2	2.9-5.3	12	5.0	3.8-6.1	12		5.0	3.9-5.8	10	

ALB, albumin; TP, total protein; ULF, ultra low-fat; LF, low-fat.

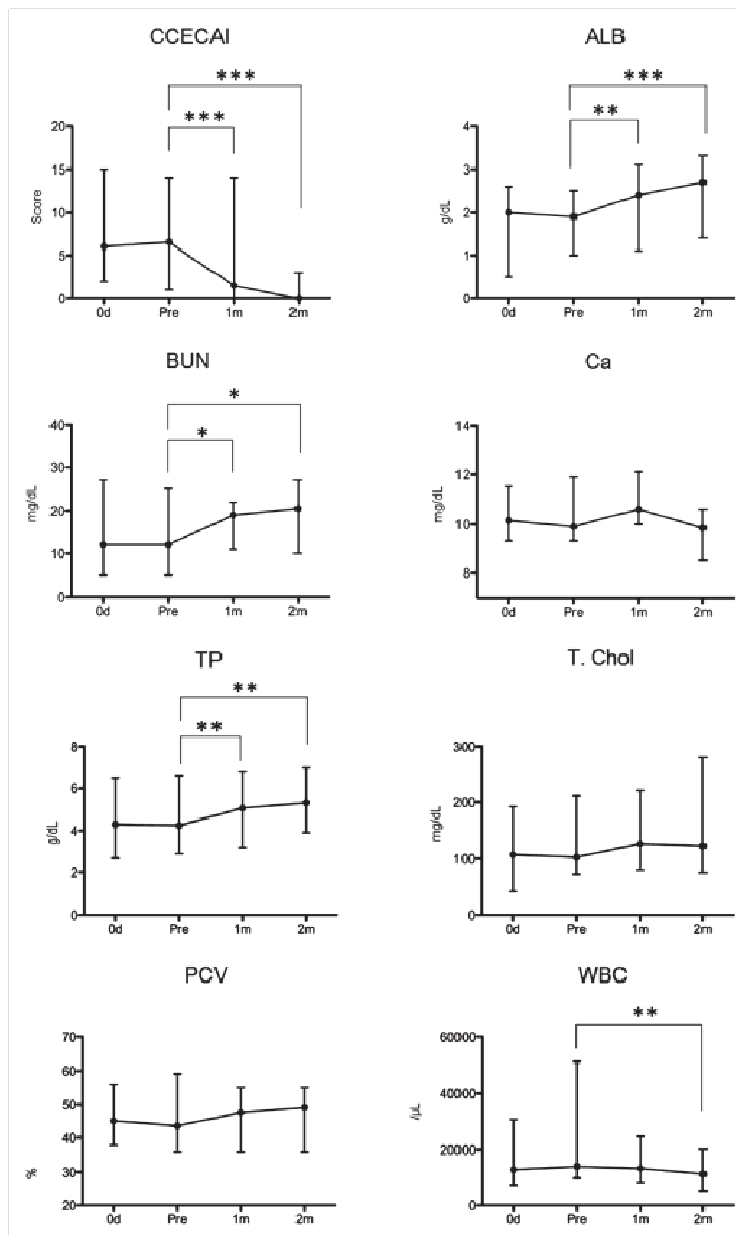


Fig. 1 食物脂肪制限を与えられた IL 犬の治療前から治療後の臨床スコアおよび検査所見の変化。データは各所見の中央値と範囲によって提示。治療前と治療後（治療後 1、2 ヶ月）の有意差は* $P < .05$ ；** $P < .01$ および*** $P < .001$ として提示。0d：診断確定日；Pre：食物脂肪制限開始直前；1m：食物脂肪制限治療後 1 ヶ月；2m 食物脂肪制限治療後 2 ヶ月。

治療後の ULF 群と ULF+LF 群の比較

ALB 濃度に関しては、ULF 群と ULF+LF 群とでは 0 日目（ULF 群：中央値 2g/dL、範囲 1.3-2.6；ULF+LF 群：中央値 2g/dL、範囲 0.5-2.6、 $P = .52$ ）と治療前（ULF 群：中央値 2.1g/dL、範

図 1-2.2 ; ULF+LF 群 : 中央値 1.8g/dL、範囲 1-2.6、 $P = .52$) において有意差は見られなかった (Table 3)。治療後 1 ヶ月では ULF 群と ULF+LF 群との間に有意差は見られなかったが (ULF 群 : 中央値 2.6g/dL、範囲 1.1-2.9 ; ULF+LF 群 : 中央値 2.3g/dL、範囲 1.7-3.1、 $P = .15$)、治療後 2 ヶ月では、ULF 群の ALB 濃度は ULF+LF 群より有意に高かった (ULF 群 : 中央値 3g/dL、範囲 2.1-3.3 ; ULF+LF 群 : 中央値 2.4g/dL、範囲 1.4-2.9、 $P = .01$ 、Fig. 2)。TP 濃度には二群間に統計的有意差はみられなかった (Fig. 2)。更に、CCECAI およびその他の検査所見には治療後 1、2 ヶ月の段階で ULF 群と ULF+LF 群間に有意差は見られなかった。

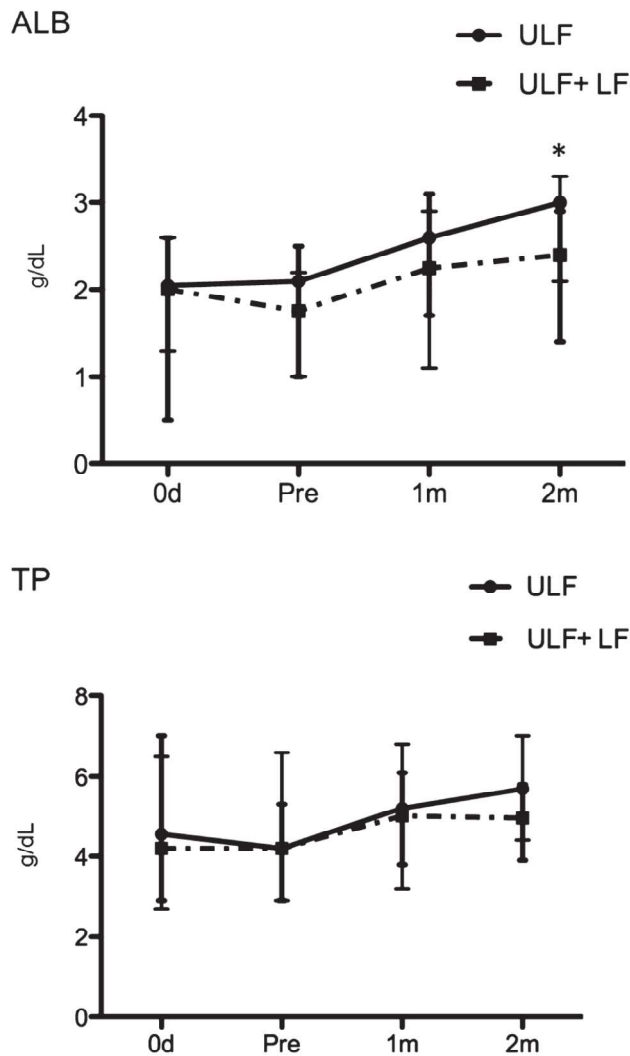


Fig. 2 ULF 群と ULF+LF 群の ALB と TP 濃度の 0 日目から治療後 2 ヶ月までの変化。データは各所見の中央値と範囲によって提示。群間の有意差は $*P < .05$ として提示。0d : 診断確定日 ; Pre : 食物脂肪制限開始直前 ; 1m : 食物脂肪制限治療後 1 ヶ月 ; 2m : 食物脂肪制限治療後 2 ヶ月。

考察

本研究では食物脂肪制限の IL 犬に対する有効性を評価した。24 匹中 19 匹が PLE の治療の一環である ULF または ULF+LF 食療法によく反応し、これらの犬には臨床症状や ALB 濃度の改善が見られた。更に、これらの犬に対してはプレドニゾロン用量を減量することもできた。しかし、これらの犬は食事療法の他の治療も受けていたため、食事療法はあくまで治療の一環であった。食物脂肪制限単独での有効性については更なる研究が必要である。

3 匹の細胞学スコア中央値は低く、大部分の症例には軽度の乳び管拡張があった。著者らが分析したのは十二指腸粘膜の細胞学スコアのみであった。IL の診断においては、回腸の生検検体の方が十二指腸の生検検体より質が高い場合が多い⁷。故に、これらの犬にはより高グレードで重症の乳び管拡張が回腸に見られた可能性もある。

プレドニゾロンには異化作用がありエネルギーバランスのよくない犬には有害であることもある。更には、プレドニゾロンは凝固亢進状態を悪化させ、筋力低下や倦怠などの兆候を引き起こす可能性もある¹⁵。故に、プレドニゾロンの長期使用は問題である。本研究では、副作用の可能性が最低限となるまでプレドニゾロン用量を抑えることができ (0.25mg/Kg/2 日)、または多くの例 (10/19 匹) では投与を中止することができた。このように、食物脂肪制限は IL の治療において良好にプレドニゾロン用量を減量させることができた。しかし、5 匹の犬は治療に反応せず、プレドニゾロンを増量せざるを得なかった。これらの犬が治療に反応しなかった理由は、恐らく 2 匹は ULF 食が嫌いで殆ど食べなかったこと、そして柴犬は一般的に LPE の予後の悪い犬種であったことが考えられる^{16,17}。しかし他の 2 匹の犬に関しては未だに理由は不明である。食物脂肪制限は IL 治療に有効かもしれないが、反応しない PLE 犬もいるためこの治療法に関しては更なる調査が必要である。加えて、著者らは食物脂肪制限の効果を治療後 2 ヶ月まで調査した。IL 犬への治療効果を評価するためには更に長期の研究が必要である。

腸リンパ管拡張症は管腔への蛋白質、脂肪、リンパ球を多く含むリンパ液の漏れを引き起こし、二次的に腸の炎症や浮腫をもたらす^{5,18}。結果として、腸の炎症は下痢、嘔吐、体重減少などの臨床症状を来す。本研究では、食物脂肪制限により CCECAI スコアが 0 日目や治療前と比較して有意に低下した。理由として考えられるのは食物脂肪制限によりリンパ圧が低下したことで、結果として臨床症状が改善したものと思われる。更には、PLE 犬のスコアが改善したのは鶏胸肉とジャガイモや米の食事が比較的好みに合っていたこととも関連があると考えられる。反応しなかった犬 (5 匹) は中等度または重度の CCECAI スコアを示し、軽度の犬はいなかった。この結果は、重度の臨床症状を示す犬には食物脂肪制限の効果は限られていることを示しているのかもしれない。

ALB、TP および BUN 濃度は治療後 1、2 ヶ月で治療前と比べて有意に増加した。これらの所見の理由として考えられるのは食物脂肪制限により蛋白質と脂質の漏れが減少したことである。加えて、ALB、TP および BUN の増加率は治療前から治療後 1 ヶ月の間の方が、治療後 1 ヶ月から 2 ヶ月の間と比較して高かった。ウィラードは過去に IL の犬の血清 ALB は ULF 食を開始

して7-14日以内に顕著に増加すると報告した¹⁹。故に、食物脂肪制限は比較的短期間に有効性を示すものと考えられる。

本研究では治療前に低カルシウム血症だったのは1例のみであり、多くの例のCa濃度は正常であった。加えて、治療前と治療後とでCa濃度に違いは見られなかった。このように血中Ca濃度の維持が見られたのは、二次的栄養学的甲状腺機能亢進症によるものであると推測される。二次的栄養学的甲状腺機能亢進症は、骨の脱灰によりCaを血中への放出をもたらす。結果として、血中Ca濃度は維持される²⁰。本研究において用いられたULF食中のCa濃度は長期の維持療法には不十分であった。加えて、著者らは、血中Ca濃度が正常であったにもかかわらず、皮質骨が細くなって骨折したPLE犬を見たことがある。故に、IL犬には、食物脂肪制限の初期段階でのCaおよびビタミンDの補充が重要である。

WBC数は治療後2ヶ月の段階で治療前と比べて顕著に減少した。白血球は一般的に炎症や感染の際に増加する。加えて、プレドニゾロン投与は血中の白血球増加をもたらす²¹。本研究において、白血球濃度が減少したのは、プレドニゾロン用量を徐々に減らしたこと、または食物脂肪制限により腸疾患が改善したことが原因と推測される。

ALB濃度は治療後2ヶ月の段階でULF群においてULF+UL群より有意に高かった。その理由としてはULFのみの食事はULF食とLF食の混合食とくらべて脂肪摂取がより抑制されたことが考えられる。七面鳥は日本では手に入りにくいいため、本研究では七面鳥の代わりに鶏肉の皮なし胸肉が使用された。しかし、皮なし七面鳥は皮なし鶏肉と比べてより脂肪が少ないため¹¹、七面鳥を使えばIL犬に対して同様の（またはよりよい）臨床効果が得られることと思われる。本研究では、ULF食は皮なし鶏胸肉と米またはジャガイモから作成した。この食事は脂質制限のためには非常に適切であるが、しかしビタミンやミネラルが欠損しているため長期の栄養維持には不十分である²²。栄養的に不十分な食事を本研究に用いた理由は、ULF食が効果的でしかも犬の好みに合い、第一選択として有用であるとピーターソンとウィラードによって報告されたからである¹⁰。しかし、彼らは長期の栄養維持には完全にバランスの取れたULFを推奨していた¹⁰。IL犬は栄養分の慢性的漏れを呈するため、食物脂肪制限による治療開始時には栄養補給（ビタミンとミネラル）が必要と思われる。最適なULF食を解明するためには更なる研究が必要である。

本研究にはいくつかの限界があった。その限界の一つは例数が比較的少なかったことである。本研究においては、ULF食のみを与えられた症例だけでは症例数が少なすぎて有意な解析ができなかったため、ULF群とULF+LF群を合わせたデータが用いられた。食物脂肪制限の有効性を調査するためにはより多くの例数が必要と考えられる。もう一つの限界として、比較対象群がなかったことも挙げられる。第三に、本研究はレトロスペクティブであったため、症例間で食物脂肪制限前のプレドニゾロン用量、特に初回用量（1-2mg/Kg/日）に差があったことも本研究が限定的となった理由である。更に、犬たちは食事療法に加えて他の治療も受けていたため、有効性が食物脂肪制限のみによるものなのかは不明である。食物脂肪制限の有効性を評価するためには更なる研究が必要である。

結論として、本研究に基づけば、食物脂肪制限はプレドニゾン治療が無効、またはプレドニゾン用量減量により臨床症状や低アルブミン血症が再発した IL の犬の治療に有効な治療法と思われる。加えて、食物脂肪制限によりプレドニゾン用量を減らすことも可能になると思われる。しかし、この治療法が無効な IL 犬に対して更に原因を解明が必要である。

脚注

a Flagyl, Shionogi & Co, Ltd, Osaka, Japan

b Royal Canin, Inc, Aimargues, France

c Hill's Pet Nutrition, Inc, KS

d VQ-8142A flexible video endoscope, Olympus Medical System Corp, Tokyo, Japan

e VH-143-B25, Olympus Medical System Corp

f Prism 5 for Mac OS, GraphPad Software Inc, San Diego, CA

謝辞

著者らは日本大学動物医療センターの研修医およびインターンによるデータ収集協力に感謝いたします。資金調達は日本大学生物資源科学部獣医学科によって行われました。

利害相反：利害相反はありませんでした。

参考文献

1. Willard MD, Helman G, Fradkin JM, et al. Intestinal crypt lesions associated with protein-losing enteropathy in the dog. *J Vet Intern Med* 2000;14:298–307.
2. Pollard RE, Johnson EG, Pesavento PA, et al. Effects of corn oil administered orally on conspicuity of ultrasonographic small intestinal lesions in dogs with lymphangiectasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2013;54:390–397.
3. Louvet A, Denis B. Ultrasonographic diagnosis: Small bowel lymphangiectasia in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2004;45:565–567.
4. Melzer KJ, Sellon RK. Canine intestinal lymphangiectasia. *Compend Contin Educ Vet* 2002;24:953–961.
5. Kull PA, Hess RS, Craig LE, et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996–1998). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:197–202.
6. Larson RN, Ginn JA, Bell CM, et al. Duodenal endoscopic findings and histopathologic confirmation of intestinal lymphangiectasia in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:1087–1092.
7. Dossin O, Lavoue R. Protein-losing enteropathies in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:399–418.
8. Simpson KW, Jergens AE. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:381–398.
9. Allenspach K, Rufenacht S, Sauter S, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006;20:239–244.
10. Peterson PB, Willard MD. Protein-losing enteropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:1061–1082.

11. Science and Technology Agency, Japan. Standard Tables of Food Composition in Japan, fifth revised edition supplement, Vol. 11. Tokyo: Printing Bureau, Ministry of Finance; 2005:1–18. Japanese.
12. Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: Evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med* 2007;21:700–708.
13. Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, et al. WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med* 2010;24:10–26.
14. Dandrieux JR, Noble PJ, Scase TJ, et al. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:1705–1714.
15. Goodwin LV, Goggs R, Chan DL, Allenspach K. Hypercoagulability in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 2011;25:273–277.
16. Ohmi A, Ohno K, Uchida K, et al. A retrospective study in 21 Shiba dogs with chronic enteropathy. *J Vet Med Sci* 2011;73:1–5.
17. Okanishi H, Sano T, Yamaya Y, et al. The characteristics of short- and long-term surviving Shiba dogs with chronic enteropathies and the risk factors for poor outcome. *Acta Vet Scand* 2013;55:32.
18. Levin MS. Miscellaneous diseases of small intestine. In: Yamada T, Alpers DA, Kaplowitz N, eds. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:1663–1683.
19. Willard MD. Protein-losing enteropathies: Not what you might expect. *Proceedings of the ACVIM Conference*; 2013 Jun 12–15; Seattle, WA:572–574.
20. Agarwal A, Gupta SK, Sukumar R. Hyperparathyroidism and malnutrition with severe vitamin D deficiency. *World J Surg* 2009;33:2303–2313.
21. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981;71:773–778.
22. Davenport DJ, Jergens AE, Remillard RL. Protein-losing enteropathies. In: Hand MS, Thatcher CD, eds. *Small Animal Clinical Nutrition*, 5th ed. Topeka, KS: Mark Morris Institute; 2010:1077–1083.