

犬の副腎皮質機能亢進症（CS）

副腎皮質から分泌されるホルモンの過剰分泌に伴う様々な臨床症状と定義され、一般的にクッシング症候群（CS）と同義語として用いられます。

【病態生理】

クッシング症候群は副腎皮質束状帯からの糖質コルチコイドであるコルチゾルというホルモンの慢性的な過剰分泌によって引き起こされます。また下垂体からの ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）過剰分泌によるものと副腎自体の病変によるものに分類されます。前者は下垂体性副腎皮質機能亢進症 { pituitary-dependent hyperadrenocorticism (PDH) } と呼ばれ、犬では約 9 割を占め、ほとんど下垂体腫瘍が原因です。PDH では ACTH 産生細胞の腫瘍化により ACTH 過剰分泌がおり、持続的な副腎皮質刺激によりコルチゾル過剰が生じます。後者は副腎腫瘍 { (adrenal tumor) AT } が原因で、上位レベルのホルモン支配に関係なく自立的にコルチゾルを過剰分泌します。

【臨床徴候】

発症は 5 ~ 15 歳で、まれに先天性の症例もいます。好発犬種は特にありませんが、雌の方が多いと言われていています。ほとんどの症例では多飲・多尿、食欲亢進がみられます。80%以上の症例では、伸展性皮膚線条（ペーパースキンとも呼ばれ、皮膚が薄くなる状態です）、両側対称性脱毛、色素沈着、石灰沈着、皮膚感染症（ニキビダニ etc）、オーバーコートの脱色といったなんらかの皮膚症状がみられます。特徴的な外観としては腹部の膨満・下垂がみられます。

【臨床検査】

CBC では多血、好中球・単球の軽度増多、好酸球・リンパ球の減少がみられますが、特異的ではないので診断価値はあまりありません。血液化学検査ではアルカリフォスファターゼ値の上昇（90%）、トリグリセライド・総コレステロール 値の上昇（70%）がみられます。尿検査では尿比重の低下がみられます。

【画像診断】

X 線検査では、軟部組織の石灰化、肝腫大、変形性脊椎症、多飲のため血圧が上がり心陰影の増大などがみられます。腹部超音波検査は、PDH と AT の鑑別に最も有効とされています。PDH では、副腎に形態的な異常は認められません。左右副腎の大きさはほぼ同等で腫大しています。AT では、片側の副腎は腫大、変形し、症例の半数近くは腫瘍の石灰化が認められます。また、反対側の副腎は萎縮していることが多いとされています。

【診断】

まずコルチゾル過剰を内分泌学的に確定するために、ACTH 刺激試験または低用量デキサメタゾン抑制試験を行います。PDH と AT の鑑別のために画像診断（特に超音波検査）、高用量デキサメタゾン抑制試験を行います。

ACTH 刺激試験

方法：合成 ACTH(コートロシン)を注射し、注射前後の血漿中のコルチゾル濃度を評価します。CS 症例では過剰なコルチゾル値がみられます。ただし、CS 症例の中には、健康動物と同様の反応を示す場合があります。この場合、次の低用量デキサメタゾン抑制試験に進みます。

低用量デキサメタゾン抑制試験

デキサメタゾンを少量投与し、血漿中のコルチゾル濃度を評価します。PDH、AT ではネガティブフィードバック機構が破綻しており、副腎のコルチゾル分泌は抑制されません。この試験は疾患に対する特異性に優れています。しかし、ストレスや摂食などにより結果が容易に変動するため、厳密な検査は難しいとされています。

高用量デキサメタゾン抑制試験

デキサメタゾンを大量投与し血漿中のコルチゾル濃度を評価します。PDH と AT の鑑別のために実施します。AT では自律的コルチゾル産生のため、この試験では抑制がかかりません。しかし、PDH 症例の 30%も抑制されないとされていますので、結果の解釈には注意が必要です。

画像診断

前述してあります。

【治療】

PDH と AT では治療選択基準が大きく異なります。PDH では唯一の根治には経蝶形骨下垂体切除術ですが、動物のサイズ、下垂体のサイズ、設備、術後管理といった点で問題があります。内科療法では下垂体の ACTH 分泌抑制、副腎皮質のコルチゾル分泌抑制を目標とします。AT では患側の副腎摘出術が第一選択となります。内科療法は各種薬剤によるコルチゾル分泌抑制をします。

内科療法

OP'-DDD (ミトタン) 療法

OP'-DDD は副腎皮質を破壊・萎縮してコルチゾル産生を減少させる薬です。約 3 / 1 症例は寛解後に再発することなく良好に経過します。再発する症例では再度の寛解導入と維持治療を必要とします。

ケトコナゾール療法

ケトコナゾールはチトクローム P450 を可逆的に阻害し、ステロイドホルモンの合成を抑制します。臨床症状の緩和には継続的な投薬が必要です。副作用には肝障害などがあります。

トリロスタン療法

トリロスタンは 3-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼを可逆的に阻害してステロイド合成を抑制します。人の副腎皮質機能亢進症の治療で作られた薬剤です。人ではあまり効果が出ませんでしたが、イヌでは効果が認められており、獣医学領域で近年注目を集めています。副作用はほとんどないですが、投薬を中止すると臨床症状がすぐ再発してしまいます。また、費用が高いなどの問題もあります。

L-デプレニル療法

ヒトのパーキンソン病治療薬である L-デプレニルは結果的に ACTH 分泌を抑制します。有効例では 1 ~ 2 週間症状が改善しますが長期投与で不応となります。

内科療法の適応としては下垂体微小腺腫(1 mm以下)の PDH、手術で摘出不能な AT です。適応外は下垂体巨大腺腫(10 mm以上)の PDH です。これは内科治療の結果神経症状がでる可能性が高いからです。