

論文の内容の要旨

獣医学 専攻

平成 20 年度博士課程 入学

氏 名 中嶋 眞弓

指導教員名 辻本 元

論文題目 Investigation on the novel marker of the dynamic nutritional status and intestinal mucosa integrity in dogs

(犬の動的栄養状態および消化管粘膜健全度に関する新規評価法の検討)

重症患者では食欲不振、吸収不良そして疾患そのものの影響などによって低栄養状態を呈している事が多く、予後の悪化につながる事が知られている。低栄養状態では、除脂肪すなわち筋肉量の減少に伴い内臓蛋白、血漿蛋白の減少が起り、創傷治癒や免疫機能に障害が引き起こされ、最終的には窒素死と呼ばれる多臓器不全状態に陥り生命維持が困難になる。重症動物においても低栄養状態に陥ることは多く、適切な栄養療法が除脂肪減少を防ぐために推奨されているが、医学領域に比較してその根拠となる研究はほとんど行われていないのが現状である。

適切な栄養療法を行う際に最も重要なことは、動物の栄養状態を適切に評価する事であり、これによって適切な栄養療法の選択が可能になるとともに、治療の効果判定を行うことが可能となる。獣医学領域で現在行われている栄養状態評価法としては体重変化率やボディコンディショニングスコア(BCS)、血漿アルブミン(ALB)値などが挙げられる。これらは静的栄養指標と呼ばれ、数週間から数か月間の平均的栄養

状態を反映するが、短期間の栄養状態の変化を評価する事は困難である。近年医学領域では短期的な栄養状態の変動をリアルタイムに評価できる動的栄養指標として急速代謝回転蛋白(RTP)が用いられている。代表的な RTP として血中での鉄輸送に関連しているトランスフェリン(Tf)、ビタミン A の輸送蛋白であるレチノール結合蛋白(RBP)が挙げられるが、これら RTP を動物の栄養指標として用いた報告はない。

消化管は栄養吸収の場であり、現代栄養学では栄養療法を行う場合にはまず経腸栄養から開始することが推奨されている。しかし重症患者では、低栄養状態や疾患の影響などによって消化管傷害が起きていることも多く、吸収不良により経腸栄養の効果が不十分になることが指摘されている。

本論文における一連の研究は、犬における動的栄養状態および消化管粘膜健全度に関する新規検査法の検討を目的として行ったものである。第 1 章では医学領域で動的栄養指標としてすでに臨床応用されている血漿 Tf 値、RBP 値について、犬での栄養指標としての可能性について検討した。第 2 章では、栄養療法が適応となった低栄養状態の症例犬を用いて、治療前後の Tf 値の変動と栄養状態や予後との関連性を評価し、犬における Tf 値の臨床的有用性を検討した。また第 3 章では、消化管粘膜の絨毛先端に局在するジアミノオキシダーゼ(DAO)に着目し、犬において消化管粘膜の健全度の指標になり得るか検討した。

第 1 章：犬の動的栄養指標蛋白としての血漿トランスフェリン値の有用性

重症動物の蛋白質やエネルギー摂取不足による低栄養状態を短期的かつ客観的に評価するため、医学領域において動的栄養指標蛋白として利用されている RTP のうち血漿 Tf 値、RBP 値の犬における有用性について検討した。はじめに健常犬(n=5)を対象として 2 週間にわたる給餌量制限試験(50%未満 RER) (RER:安静時エネルギー必要量)を実施し、給餌量に伴う血漿 Tf 値、RBP 値、ALB 値の経時的な変動を比較し、Tf 値と RBP 値の動的栄養指標蛋白としての有用性を検討した。次に 3 週間以上の消化器症状を呈していた慢性消化器疾患症例を対象とし、過去 1 週間の食餌摂取量の相違における Tf 値と ALB 値の比較を行い Tf 測定の臨床的有用性について検討した。血漿 Tf 値は空腹時血漿を用い、ELISA(イヌ Tf ELISA キット、Genwey)で測定した。健常犬での結果より Tf の基準範囲は 180-300mg/dl、RBP の基準範囲は 0.36-0.88mg/dl と設定した。短期的な給餌量調整試験では、給餌制限に伴い Tf 値は

有意に低下し、給餌再増量に伴い上昇傾向を認めたが、RBP 値、ALB 値に関しては一定の傾向は認められなかった。臨床例における検討では 1 週間以上 50%以上 RER を維持している慢性消化器疾患症例と比較して、摂取量が 50%未満 RER である食欲不振症例の Tf 値は有意に低値を示したが、ALB 値は両群で有意差を認めなかった。以上のことから、犬の血漿 Tf 値は、ALB 値よりも短期的な栄養状態を反映する指標になりうると考えられた。

第 2 章:栄養療法を行った症例犬における血漿トランスフェリン値の栄養指標としての有用性に関する検討

実験的に低栄養状態を誘導した犬や、食欲不振が持続している症例犬において血漿 Tf 値が低下していることを第 1 章で検討した。そこで第 2 章では、実際に栄養療法を行った低栄養状態の症例犬において、治療前後の Tf 値の変動と栄養状態や予後との関連性を評価し、犬における Tf 値の臨床的有用性を検討した。過去 3 日以上食欲低下を呈して栄養療法が適応となった症例犬の、栄養療法前後の空腹時血漿を採取し、血漿 Tf 値、ALB 値を測定した。まず体重への影響を考慮し、胸腹水貯留のない疾患犬(n=21)を対象として、治療前後の Tf 値、ALB 値と体重変化との関連性を評価した。血漿 Tf 値は治療前(中央値:150mg/dl, 範囲:71-320mg/dl)と比較し治療後(中央値:190mg/dl, 範囲:39-390mg/dl)で有意に上昇していたが、血漿 ALB 値には有意な変動は認められなかった。さらに、治療後 Tf 上昇群(n=15)では、非 Tf 上昇群と比較して体重が増加した症例数が有意に多かった。つぎに、病理組織学的に慢性炎症性消化器疾患と診断された犬(n=20)に疾患を限定して、治療後 60 日の生存率と栄養療法前後の血漿 Tf 値、ALB 値との関連性を評価した。その結果、栄養療法後の Tf 値が 180mg/dl 未満の症例は有意に 60 日後の生存率が低かった。以上の結果から、血漿 Tf 値は低栄養状態の犬に対する栄養療法の治療前後で、栄養状態を反映して変動することが明らかになり、ALB 値よりも鋭敏に栄養状態を反映しているものと考えられた。栄養療法に対する反応性が良い症例では Tf 値が上昇し体重が増加する個体数が多く、治療後の Tf 値が健常犬基準値下限である 180mg/dl を下回る場合には治療開始 60 日後の予後が悪いことから、低栄養状態の犬の予後因子としても有用であることが示唆された。

第3章：慢性腸炎犬における血清ジアミンオキシダーゼ活性の検討

低栄養状態や消化器疾患を持つ患者に対して適切な栄養療法とくに経腸栄養を行うためには、事前に消化管吸収能を評価する事が重要である。しかしこれまで獣医学領域において消化管粘膜障害や吸収能を評価する臨床病理学的指標は検討されていない。ジアミンオキシダーゼ (DAO) は絨毛先端に局在し腸管上皮細胞増殖の制御に関連する酵素であり、人やラットで消化管粘膜障害や絨毛萎縮時に腸および血中の DAO 活性が減少することが報告されている。したがって血中 DAO 活性は消化管粘膜の健全度を示す検査値として期待されている。そこで第3章では犬の消化管粘膜の健全度の指標としての DAO の有用性について検討を行った。まず健康犬(n=3)を対象として主要臓器における DAO 活性の分布を調べたところ、十二指腸、結腸、腎臓で高活性を認めた。次に、健康犬(n=11)と、病理組織学的に腸炎と診断された症例犬(n=15)を対象として、十二指腸 DAO 活性と血清 DAO 活性の関連性について検討したところ、血清 DAO 活性と十二指腸粘膜 DAO 活性の間には弱い相関関係を認めた。また健康犬と比較して腸炎犬は有意に血清 DAO 活性が低かった。血清 DAO 活性は、腸炎の重症度や予後に関連すると報告されている臨床スコア (CIBDAI) や ALB 値とは関連性が認められなかったため、DAO と十二指腸粘膜絨毛の形態 (絨毛の長計、幅) について評価した。その結果、腸炎犬の血清 DAO 活性が低値を示す症例では絨毛の幅が細い傾向にあり、症例数を増やすことで有意差が得られる可能性が散布図から示唆された。今回の研究によって、血清 DAO 活性は犬の慢性腸炎の病理発生と何らかの関係にあることが示されたとともに、犬の粘膜障害の程度とも関連する可能性が推察された。

今回の研究において2つの検査項目、すなわち犬の短期的栄養状態を評価するための Tf、粘膜健全度を評価するための DAO、について検討を行った。Tf、DAO とともに獣医臨床に応用するにはまだまだ課題が非常に多く、他の栄養指標や腸吸収能などの機能検査とあわせて、より多数の単一疾患群を用いて検討する必要がある。今回の一連の研究が、将来的に低栄養状態の犬に対する適切な栄養療法実施の一助となれば幸いである。