

コルチゾールの測定は入院治療を必要とする犬の予後を予測できるのか？

近年報告された2報の論文から臨床への活用へ

湯木どうぶつ病院 名古屋ペリナリーコンサルテーション 湯木 正史 先生

はじめに

もう何年も前になるが、私が担当していた副腎皮質機能亢進症(HAC)と診断し無治療で過ごしていた症例が、腎不全に陥り入院治療にて良好な経過を辿っていたにもかかわらず、退院直前に急死した。剖検は実施していないため死因は不明であるが、HACに罹患していたことは明らかであり、血栓による急死だったのか、入院はどの程度ストレスになるのか？など考えさせられる一例となった。そこで単純に「入院」「ストレス」「コルチゾール」とのキーワードが頭に浮かび、入院中の様々な状況下(入院日数、犬舎の位置 [上段、下段]など)において一般的な血液検査項目に加え血清コルチゾール濃度(以下serum cortisol concentration: SCC)を測定した。そうこうしているうちに(初めの考えからは脱線しているが)、入院から24時間後のSCCが高値である症例は、予後が悪い傾向にあることに偶然気付かされた。以後、今回紹介させていただく論文の一つになるまで、様々な疾患を有する症例のSCCと予後について調査するきっかけとなった。また、偶然にも同時期に英国の大学の研究グループからほぼ同じ内容の論文が報告されたため、この2報から予後を予測するバイオマーカーとしてのSCC測定の活用法について紹介させていただく。

紹介論文 01

Yuki M, et al. Investigation of serum cortisol concentration as a potential prognostic marker in hospitalized dogs: a prospective observational study in a primary care animal hospital. BMC Vet Res. 2019 May 24;15(1):170. doi:10.1186/s12917-019-1919-4.

一次診療病院(著者の病院)を母集団とし、様々な疾患を有する犬67頭の予後を予測するために有用となる可能性のあるバイオマーカー(好中球数、リンパ球数、血糖値やSCCなど)を入院0時間後および24時間後で測定し、その有用性について比較検討した。

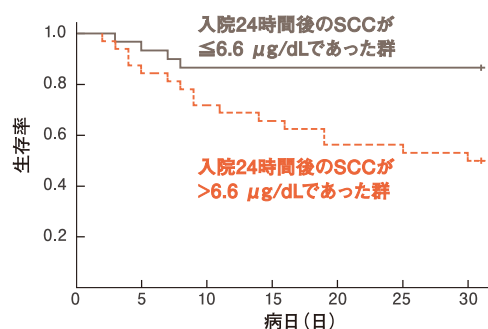
結果

30日後の生存を予測した場合、入院24時間後のSCCの受信者動作特性曲線下面積(area under the curve:AUC)*が最も高く(0.72)、最適カットオフ値 $6.6 \mu\text{g/dL}$ における感度は89.5%、特異度は61.9%であった。多変量解析の結果においてもSCCは独立した予後への因子であることが示された(図1)。

結論

ストレスマーカーの一つであるSCCは入院治療を必要とする様々な疾患を有する犬の予後を予測するバイオマーカーとして有用である。

(図1:入院24時間後におけるSCCのカプラン・マイヤー生存曲線)



紹介論文 02

Swales H, et al. Evaluation of serum cortisol concentration as a prognostic indicator for nonsurvival to hospital discharge in critically ill dogs. J Am Vet Med Assoc. 2020 May 1;256(9):1034-1040. doi:10.2460/javma.256.9.1034.

二次診療病院(英国の大学の小動物教育病院)を母集団とし、入院を必要とし入院後3日以内にSCCが測定された犬229頭の医療記録が回顧的に調査された。

結果

退院できず死亡した犬のSCC($8.5 \mu\text{g/dL}$)は、退院した犬のSCC($4.5 \mu\text{g/dL}$)と比較して有意に高値を示した。入院中の死亡を予測するSCCのAUC*は0.72であり、最適カットオフ値 $7.6 \mu\text{g/dL}$ における感度は58%、特異度は80%であった。SCCの上限基準値($5.8 \mu\text{g/dL}$)をカットオフ値とした場合の感度は67%、特異度は64%であった。

結論

SCCは重度な疾患に対し全体的な評価の一部として予後を予測することが可能である。

*受信者動作特性曲線下面積(area under the curve:AUC):数値が大きいほど、アウトカムの予測能および診断能が高いと判断される(最大1.0)。AUC 0.9-1.0: High accuracy, AUC 0.7-0.9: Moderate accuracy, AUC 0.5-0.7: Low accuracy

臨床への活用

紹介した2つの報告は、一次診療病院（まず罹患して初めてかかる病院）および二次診療病院（一次診療病院では手に負えない疾患が集まる病院）と母集団が大きく異なるが、ほぼ同じような結果が得られている（ちなみにどちらの報告も視床下部-下垂体-副腎軸に影響を及ぼす可能性のある薬剤 [グルココルチコイドやケトコナゾールなど] の投与歴のある症例、HACおよび副腎皮質機能低下症などは除外されている）。

これらの研究結果から私たち臨床家はSCCの測定をどのように活用すべきであろうか？30日後や入院中の死を予測することであろうか？恐らく最も重要なことは、SCCの結果に応じて診断を見直し、「悪い予後」を「良い予後」へ変えることであろう。当院における具体的な活用例としては、入院24時間後のSCCが高値を示した重篤な細菌性前立腺炎、細菌性膀胱炎や肝膿瘍などの症例に対して、抗菌薬の選択を薬剤感受性試験結果が出る前に見直すことで良好な経過を辿り、無事に退院に至った症例を経験している。また、抗菌薬により感染は良好にコントロールされたにもかかわらずSCCは高値を示し、CRP濃度の高値が続いたため診断を見直したところ、併発疾患を発見し改善した症例も経験している。以下に本症例の概要を記載する。

症例**

ミニチュア・ダックスフンド、11歳齢、未去勢雄、尿が出ないのか落ち着かない、食後に吐いたとの主訴で来院。

（図2: 症例へ投与した治療薬とCRP濃度の推移）

一般身体検査所見

体重8.3 kg、体温39.2℃、心拍数140回/分。

血液検査所見

血小板数の増加(927,000 / μ L) およびALT(311 U/L)、AST(55 U/L)、ALP(598 U/L)、GGT(33 U/L)の上昇が認められた。

X線検査所見

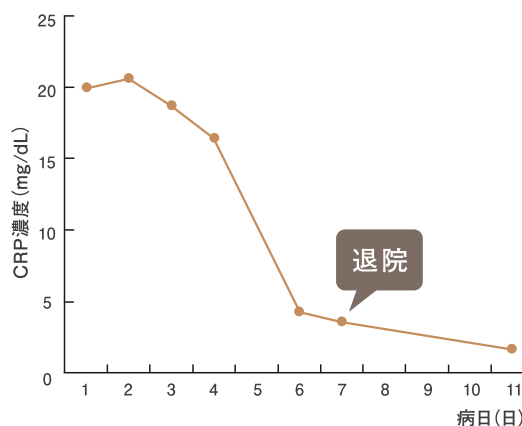
前立腺の拡大が認められた。

超音波検査所見

前立腺の拡大(びまん性に低エコー性)および膀胱粘膜の肥厚(5 mm)が認められた。

尿検査所見

尿試験紙にてpH 7.5、タンパク(2+)、潜血(3+)、白血球(2+)、尿沈渣にて白血球(+)および桿菌(2+)が認められた。



エンロフロキサシン
10 mg/kg, SID, SC

アンピシリン
20 mg/kg, BID, SC

プレドニゾロン
1 mg/kg, BID, SC

以上より、細菌性膀胱炎とそれに伴う胆管炎と診断しアンピシリン(20 mg/kg, BID, PO)、ファモチジン(0.5 mg/kg, BID, PO)およびメトクロプラミド(0.2 mg/kg, BID, PO)を処方し通院とした。しかし、翌日には活動性は低下し起立不能となり、BUN(49.3 mg/dL)、Cre(2.5 mg/dL)、K(5.9 mEq/L)およびCRP濃度(19.9 mg/dL)の上昇も認められたため入院治療へ切り替えた。追加検査として前立腺液の採取を行ったところ、好中球の桿菌貪食像が認められたことから細菌性前立腺炎の併発と診断し、エンロフロキサシン(10 mg/kg, SID, SC)および生食液の静脈内点

滴を加えた。入院24時間後のSCCは11.6 μ g/dLと高値を示した。第4病日、肝酵素活性値や腎数値は低下し、前立腺液および尿中の細菌は認められなくなったにもかかわらず、臨床症状の改善は見られず、CRP濃度(16.4 mg/dL)の高値が続いた。SCCが高値を示していたこともあり、診断(不明熱)の見直しとして関節穿刺を実施したところ多数の好中球が認められ、免疫介在性多発性関節炎(反応性)の併発と判断した。以後、プレドニゾロン(1 mg/kg, BID, SC)の投与を開始したところ、臨床症状の改善およびCRP濃度の速やかな低下が認められ完治に至った(図2)。

**貝沼大樹ら、予後予測マーカーとしての血清コルチゾール濃度の臨床応用: 犬の3例報告、中部小動物臨床研究発表会(2019)より一部抜粋

以上より、SCCの測定は入院治療を必要とする犬の予後を予測できる可能性があり、一般的に実施される血液検査項目にSCCの測定を加えることを考慮しても良いのかもしれない。特に病院内でSCCが測定できる環境であれば尚更ではなかろうか。SCCの測定を活用することで、一例でも多くの「悪い予後」を「良い予後」へ変えられることを期待したい。