

犬・猫の肝疾患の診断および治療に対する検討

～犬 PHPV の臨床病理学的検討と

難治性肝疾患に対する肝細胞再生物質による治療の確立～

**A diagnosis and treatment in the hepatopathy of the dog and the cat**

～ Clinicopathological findings of canine PHPV and establishment of the treatment with  
hepatocytes reproduction material for the intractable hepatopathy～

2017 年 2 月

麻布大学大学院 獣医学研究科

獣医学専攻 博士課程

獣医内科学

DV1302 秋吉 亮人

## 目次

略語一覧	3
------	---

緒論	4
----	---

## 第1章

### 原発性門脈低形成(PHPV)と診断した犬 30 症例における臨床病理学的検討

はじめに	10
------	----

材料と方法	12
-------	----

結果	14
----	----

考察	18
----	----

結論	20
----	----

## 第2章

### 猫の肝リピドーシスに対するヒトプラセンタ(HPC)製剤の治療効果の検討

はじめに	22
------	----

材料と方法	24
-------	----

結果	26
----	----

考察	28
----	----

結論	30
----	----

総括	31
----	----

謝辞	35
----	----

参考文献	36
------	----

図表	45
----	----

## 略語一覽

**AO:** aorta

**APSCs:** acquired portosystemic collaterals

**APTT:** activated partial thromboplastin time

**ATIII:** antithrombin III

**CBC:** complete blood cell count

**CPSS:** congenital portosystemic shunts

**Fib:** fibrinogen

**FIP:** feline infectious peritonitis

**HGF:** hepatocytes growth factor

**IBD:** inflammatory bowel disease

**IMNP:** immune-mediated neutropenia

**IMTP:** immune-mediated thrombocytopenia

**PHPV:** primary hypoplasia of the hepatic portal vein

**PT:** prothrombin time

**PV:** portal vein

**TBA:** total bile acids

## 緒論

犬・猫における肝胆道系疾患には血管異形成・肝炎・線維症・肝硬変・変性疾患（グリコーゲン変性・脂肪変性）・腫瘍・胆嚢炎・胆嚢粘液嚢腫など様々な疾患が報告されている(Allen et al., 1999; Gagne et al., 1999; Rutgers et al., 1993; Watson et al., 2004; Van den and Cullen ., 2006)。特に犬では、先天性門脈体循環シャント（CPSS: congenital portosystemic shunts）などの血管形成異常である先天性奇形疾患の発生が多く認められている(Winkler et al., 2003)。近年、CPSS と類似した臨床病理学的所見を示す原発性門脈低形成（PHPV: primary hypoplasia of the portal vein）の発生が多く報告されるようになってきた(Naoki et al., 2014)。

過去には PHPV は、肝微小血管異形成(MVD)、非肝硬変性門脈圧亢進症、肝門脈線維症などと全く別の病態として捉えられていたが、現在、WSAVA Liver Standardization Group によって、これらは全て PHPV に統一された（Group WLS., 2006; Schermerhorn et al., 1996）。PHPV に関する文献は現在に至るまで少なく限定される。本疾患の特徴は、先天的な血管異形成であり、無症候性であるが持続的あるいは間歇的な肝酵素上昇のみ（ALT・AST・ALP・GGT）、あるいは、食前・食後の血清総胆汁酸値（TBA: total bile acid）の上昇のみを示すものから重度になると門脈圧亢進症によって腹水や CPSS と類似した肝性脳症を呈するものまで幅広い。そのため、軽度の症例では臨床症状がなく、ALT および ALP などの肝酵素の軽度上昇を示すのみで、完全血球検査(CBC: complete blood cell counts)・血液化学検査・腹部 X 線検査・腹部超音波検査等では特異的な異常が全く認められないとされている。（Christiansen et al., 2000）

これらの臨床症状がない症例において肝臓の病理組織診断の結果、PHPV と診断されることが多い。さらには、PHPV と診断するきっかけとなった持続す

る肝酵素上昇の発見は、健康診断時あるいは避妊・去勢前の血液検査であることが多く臨床現場において問題となっている（文献上の報告はなし）。

PHPV の唯一の確定診断法は、肝臓の病理組織学的検査である。病理組織像においては CPSS と類似し肝小葉の狭小化（正常 1.5~2.0mm）、グリソン鞘において小葉間静脈（門脈）の狭小化・走行欠損、小葉間胆管の増生、小葉間動脈（肝動脈）の拡張が認められることである（Group WLS.,2006; Van den et al.,1995）。病理組織学的所見は、CPSS と類似しており、肝臓組織のみでは鑑別できず、確定診断の補助として、シャント血管の有無を確認するために、超音波検査、CT 造影検査、選択的門脈造影等が必要となる（Group WLS. (2006)）。

PHPV は肝内門脈の異常な狭小化により肝灌流血液量の低下が生じ、門脈圧亢進症と共に、腹水貯留や肝内門脈血流が制限され、後天性門脈体循環側副路（APSCs: acquired portosystemic collaterals）の形成を伴い重度の不可逆的肝機能不全に陥る可能性がある(Christiansen et al., 2000; Group WLS. (2006); Van den et al.,1995) (Figure1)。近年、健康診断時や避妊・去勢前の血液検査により、無症候性の持続的・間歇的な肝酵素上昇が認められるものが多くおり、開腹下肝生検を実施したところ病理組織学的に PHPV と診断されるものが多く発生している。また、高齢になって APSCs の発現を伴う PHPV の発生例も報告されてくるようになっており、その早期発見・早期診断・予後調査の検討が必要であると考えられる。早期発見という観点では、特異的な臨床症状が重要である。しかし、ある報告では、PHPV において門脈圧亢進症を伴う場合は、肝疾患に比較的特異的な臨床症状として、42 頭中 23 頭で腹水、16 頭で神経徴候が認められ黄疸は観察されなかったとされている（Van den et al., 1995）。そのため、軽度の症例では門脈圧亢進症を伴わないため腹水や神経症状などの臨床症状で早期発見することは難しいと考えられる。しかし肝酵素上昇（ALT, ALP, AST,

GGT) や肝機能パネル (BUN, TCHO, Glu, Alb) の低値、NH<sub>3</sub> の上昇を認め、X 線検査や超音波検査で顕著な異常がなく、なおかつその後の肝機能特殊検査で異常が認められるため血管造影検査と肝臓病理組織学的検査へと進むという流れがあれば早期診断が可能となると考えられる。

以前から、PHPV は多くの犬で罹患しているものと認識されているが、小動物臨床ではその病態や治療が広く認知されていない状態である (Allen et al., 1999; Berent et al., 2010)。その理由として、著者は従来から肝機能検査として幅広く用いられている食前・食後の TBA 検査においても初回の測定のみでは異常値を示さず、持続する肝酵素上昇の診断・治療に苦慮し、複数回測定を行うことにより肝機能不全が検出可能となることも多いからではないかと考えている。一般的には、食前・食後の TBA 測定が多くの肝疾患で肝機能検査として用いられているが、消化管や胆嚢の運動状態によって左右されるという検査に与える二次的な要因が多い。実際にある研究では、犬において空腹時 TBA の基準値を 20 $\mu$ mol/L、食後 TBA の基準値を 25 $\mu$ mol/L に設定したところ、食前・食後の TBA 上昇が見られた場合の特異度は 100%であったが、感度は 59%・74%であったと報告されている (Center.S.A. et al., 1985)。

したがって、著者は TBA の測定のみでは、単独の肝機能特殊検査として用いるには不十分であり、また、実際に複数回の測定後に異常値を呈すこともあるため、他の特殊検査の併用が必要ではないかと考えた。現状では、PHPV を迅速かつ的確に検出するスクリーニング項目や予後、治療法は報告されていない。本研究の第 1 章では、PHPV と確定診断された犬の臨床病理学的所見を調査し、PHPV のスクリーニング検査の確立の検討とこれまで不明であった正確な長期予後について調査することとした。

また、猫の肝胆道系疾患としては、屋内飼育の普及により肥満猫が増え、肝

リピドーシスが多く発生している。猫の肝リピドーシスは、肝細胞内に重度のトリグリセリドが蓄積して肝内の胆汁うっ滞と肝機能障害を引き起こす症候群である。診断方法は、血液化学検査による肝酵素（ALT・AST・ALP・GGT）の上昇、肝臓超音波検査による肝実質の高エコー所見、細胞診における肝細胞の著しい空胞変性の確認であり、全身麻酔や外科的侵襲なく診断可能である数少ない肝疾患である（Brown et al.,2000; Center.S.A. et al.,1993;2005）。いくつかの研究では、肝リピドーシス症例の約 90%以上に併発疾患（その他の肝疾患・小腸疾患・膵炎・腫瘍・腎疾患・糖尿病など）が認められている。しかし、肝リピドーシスの発生機序は十分には解明されていない。そのため、治療法に関しても、リピドーシスに対する特異的な治療はなく、栄養療法と合併症の予防が主軸として考えられており、基礎疾患の治療が解決したとしても肝リピドーシスだけが残存し、治療期間が時として、長期に及ぶこともある(Center.S.A. et al.,2005)。ある文献によると、経腸栄養補給が病態のかなり早い段階で開始され、自発的な食事の摂取が再開されるまでそれが続けられた場合には 80～88%の回復率が期待できるが、時には 3～6 週間に及ぶチューブ給餌が必要な場合もある難治性疾患であると報告されている(Blanchard et al.,2002;2004)。

犬と猫で動物種は異なり、病態の発生要因は異なるが、犬の PHPV、猫の肝リピドーシスのみならず肝胆道系疾患全般（炎症、腫瘍等）において、病理組織を踏まえると、共通事項として肝細胞がグリコーゲン変性や脂肪変性を起こし、肝機能が著しく低下し重篤化することが挙げられる (Figure2,3,4) , (Group WLS., 2006; Claudio and Jan., 2010; Cullen and Van den., 2006)。

肝組織で変性が慢性化し、重度に起こると肝細胞は壊死に陥り、肝機能は著しく低下し重篤化する。現在、肝胆道系疾患に対する治療薬として使用されている医薬品は少なく、効果も限定的である。また、現在肝細胞の変性自体に対する特異的な

治療薬や再生を促進する治療薬は存在しない (Blanchard et al.,2004)。

そこで、医学領域において、肝細胞再生物質を含有し、肝機能障害の治療として使用され、効果も認められているヒトプラセンタ製剤(商品名:ラエンネック)に着目し、これが、肝細胞の脂肪変性やグリコーゲン変性に対する特異的な治療薬になるのではないかと考えた。プラセンタ製剤の薬効薬理としては、①肝再生促進 ②肝細胞 DNA 合成促進作用 ③実験的肝障害抑制作用 ④抗脂肪肝作用 などが確認されており、ヒトの慢性肝炎や肝硬変の治療薬として使用されている(Saito et al.,1995; Wolf et al., 1991; Wu et al., 2008)。

そこで第1章では、CBC・血液化学検査、各種画像検査・門脈造影検査・肝臓病理組織学的検査の結果 PHPV と診断した犬の症例の初回各種検査結果を統計解析し、どの検査項目が従来の TBA 検査と併用すると PHPV を疑い肝臓病理組織学的検査に進むきっかけとなるために有用であるか検討を行い、それらの症例に対する予後調査を実施した。

次に、第2章では肝細胞の変性自体に特異的な治療薬の検討を行った。特異的な治療薬として、肝細胞再生物質を含有するヒトプラセンタ製剤(商品名:ラエンネック)を使用した。ラエンネックを肝細胞に重篤な脂肪変性を起こす猫の肝リピドーシスに対して投与し、症状の改善度合いと血液検査の結果を観察した。さらに、ラエンネックの猫肝リピドーシスに対する効果を検討するために、ラエンネック投与群と非投与群を比較し、ALT・AST・ALP・T-Bil の検査結果の数値の改善度合い、症状改善度合いの確認として入院日数を比較した。



## 第 1 章

# 原発性門脈低形成(PHPV)と診断した犬 30 症例 における臨床病理学的検討

## はじめに

原発性門脈低形成（PHPV）は肝臓内の先天的血管形成異常であり、過去には、肝微小血管異形成、非肝硬変性門脈圧亢進症、肝門脈線維症などと全く別の病態として捉えられていたが、現在、WSAVA Liver Standardization Group によって、これらは全て PHPV に統一された。しかし、過去から現在に至るまで PHPV に関する文献は世界的に見ても少ない（Christiansen et al., 2000; Group WLS., 2006; Van den et al., 1995）。

近年、PHPV の発生が多く報告されるようになってきた（Naoki et al., 2014）。PHPV は無症状で持続的かつ間歇的な肝酵素上昇のみを呈すものから、後天性門脈体循環側副路（APSCs）を形成し門脈圧亢進症により腹水貯留を呈し、重度の不可逆的肝機能不全に陥り死亡するものまで様々であり、この病態が進行するのかどうかという予後や治療法など不明な点が多い（Van den et al., 1995）。また、PHPV を診断するきっかけとなる持続する肝酵素上昇の発見は、健康診断時、あるいは避妊・去勢手術前の血液検査であり無症状であることが多く、この無症状の肝酵素上昇に対してどう捉えるか、すなわち、肝炎や先天性門脈体循環シャント（CPSS）等を疑い、早急に門脈造影もしくは CT 血管造影や肝臓病理組織検査を実施するべきなのか、定期検診のみを実施するのか、治療の必要性があるのか、という観点で多くの臨床現場で問題となっている（Buob et al., 2011; Fukushima et al., 2014; Hunt et al., 2004; O’Leary et al., 2014）。さらには、PHPV に罹患しているものが、将来的に肝炎や胆嚢炎、胆嚢粘液嚢腫、肝臓腫瘍などを併発する可能性もあり、その際に診断・治療指針の 1 つとなる肝酵素値が使用しにくくなることも考えられる。

そのため、PHPV を早期発見することが必要であると考え、まず、一般的に

動物病院内で実施可能な CBC・血液化学検査、X 線検査、超音波検査、血液凝固検査(Badylak et al.,1981,1983; Prins et al.,2010)、TBA 検査などから PHPV に特徴的なスクリーニング検査項目の有無を検討することを考えた。

病理組織診断の結果に基づき、PHPV 群と非 PHPV 群に分け、52 頭全てに実施した初回の CBC・血液化学検査、TBA 検査、血液凝固検査 (PT・APTT・Fib・ATⅢ)、腹部 X 線検査、腹部超音波検査の結果から、PHPV に特異的な検査項目についての検討を行い、予後調査を実施した。

## 材料と方法

2011 年 4 月～2014 年 3 月の間、一般開業動物病院（一次診療診療施設）に来院し血液化学検査の結果、肝酵素（ALT・AST・ALP・GGT）、BUN、TCHO、Glu、Alb、T-Bil、NH<sub>3</sub> 等の項目で何らかの異常が認められ、慢性肝疾患が疑われた犬計 52 頭である。52 頭の犬種の内訳は、ミニチュア・ダックスフンド 13 頭、トイプードル 10 頭、チワワ 4 頭、ミニチュアシュナウザー 3 頭、ヨークシャテリア、パピヨン、ウェルッシュコーギー、フレンチブルドッグ、シーズー、マルチーズ、柴犬がそれぞれ 2 頭ずつ、フラットコーテッドレトリバー、ゴールデンレトリバー、アメリカンコッカースパニエル、ウエストハイランドホワイトテリア、ポメラニアン、イタリアングレーハウンド、アイリッシュセッター、雑種犬がそれぞれ 1 頭であった。性別は、雄犬が 23 頭、雌犬が 29 頭であった。年齢は、4 カ月齢～14 歳の範囲で平均年齢±標準偏差は  $5.45 \pm 4.07$  歳であった。体重の幅は、2kg～20kg で平均体重±標準偏差は  $6.37 \pm 3.59$ kg であった。52 頭全てにおいて腹部 X 線検査、腹部超音波検査等の画像診断、TBA 測定、血液凝固系検査（PT・APTT・Fib・ATIII）を実施した後、門脈造影もしくは CT 血管造影、さらに開腹下肝生検を 3 葉において行い病理組織学的検査を実施した。肝臓 3 葉における組織生検部位は、結節・腫瘤・色調の変化など肉眼的異常がない場合は、肝葉 3 葉をランダムに選択し肝葉の辺縁をギロチン生検により採取し、肉眼的病変を認める場合、その部位を含めた肝葉を部分切除あるいは全切除し、さらに肉眼病変を認めない肝葉 3 葉の辺縁をギロチン生検により採取した。病理組織診断は、ノーバウンダリーズ病理の三井一鬼先生に外注検査として依頼し、HE 染色により組織診断していただいた。血液化学検査は、富士ドライケム 7000V を使用し血漿を測定した。完全血球計算はセルタック α を使用した。血

清総胆汁酸は外注検査として、アイデックスラボトリーズに依頼し、酵素サイクリング法で測定した。血液凝固系検査は、血漿を用い、外注検査として保健科学に依頼し、PT は Quick 変法、APTT はエラジン酸活性化法、Fib 定量はトロンビン法、ATⅢ活性は合成基質法により測定した。X 線検査 (VPX100A:東芝) では肝臓のサイズを評価し、ラテラル像において肋間 2.5~3.5 個分を正常とし、大・中・小と 3 つに分類した。超音波検査 (α 7 : HITACHI ALOCA) においては、正中走査により①門脈本幹径の横径 PV/AO ratio (0.8 未満・0.8~1.0・1.0 以上)、②胆泥貯留の有無 (無し・25%未満・25%~50%未満・50%以上)、③右肋間アプローチにより肝内門脈枝の明瞭・不明瞭、④カラードプラによる肝動脈陰影の有無を評価し、また超音波上明らかなシャント血管が肝内・肝外共に存在しないことを確認した (Atalan et al.,2007; D'Anjou et al.,2004; Feeney et al.,2008; Hanson et al.,1966; Kemp et al.,2013; Szatmari et al.,2003,2004)。超音波検査は著者自身が全て実施した。初回検査で得られた結果を統計解析に使用した。

統計ソフトは統計解析ソフトエクセル統計 2012 (SSRI 社製) を使用し多重ロジスティックス解析により統計処理を実施した。なお、目的変数は病理組織診断結果から PHPV あり (PHPV 群) と PHPV なし (非 PHPV 群) に分類し、説明変数として WBC・Hb・PLT・BUN・ALT・AST・ALP・GGT・TBil・TP・Alb・NH<sub>3</sub>・Glu・TCHO・TBA・PT・APTT・Fib・ATⅢ・X 線検査における肝臓サイズ・超音波による PV/AO ratio・胆泥貯留の有無と程度・肝内門脈枝のエコーレベル・肝動脈陰影の有無を用いた。PHPV 群の予後に関しては、肝臓病理組織学的検査診断日を開始日として PHPV と診断された 30 症例について観察期間、生存期間を調査し、生存期間中央値を算出した。

## 結果

病理組織診断の結果、52 頭中 30 頭が PHPV、7 頭が腫瘍性疾患、6 頭が炎症性疾患、4 頭が変性性疾患、2 頭が CPSS、2 頭が異常なし、1 頭が線維症と診断され、PHPV が最も多いという結果であった(Figure5)。

PHPV と組織診断されたものの病理学的組織像は、肝小葉の直径が概して正常よりも小さく（正常であれば 1.5mm～2.0mm）、小葉間結合組織において小葉間静脈は著しく小さいが目立たず、小葉間動脈・小葉間胆管は増数していた(Figure6,7,8)。

PHPV と診断された犬 30 頭を PHPV 群、その他の犬 22 頭を非 PHPV 群とした。

犬種、性別、初回の検査時の年齢は Table 1,2,3 に示す通りである。血縁関係がみとめられるものはなかった。全体の年齢の範囲は 0.3 歳齢～14 歳齢であり、平均年齢は、5.5 歳齢であり、病理組織学的に PHPV ありのものが平均年齢±標準偏差が  $3.57 \pm 3.32$  歳、平均体重±標準偏差が、 $6.04 \pm 3.95$ kg、PHPV なしのものが平均年齢±標準偏差が  $8.02 \pm 3.55$  歳、平均体重±標準偏差が  $6.81 \pm 2.98$ kg であった。12 か月齢未満は、PHPV ありのもののみで、11 頭であった。また、PHPV 群と非 PHPV 群において、雌雄差はほぼ同等であり差は認められなかった。主な臨床徴候ないし異常所見は、避妊・去勢前の血液検査で肝酵素の上昇を認めたものが 25 頭、成長不全・体重減少を示すものが 13 頭、沈鬱・腹部圧痛を示すものが 15 頭、嘔吐・下痢等を示すものが 21 頭、食欲低下を示したものが 23 頭、腹囲膨満を示すものが 6 頭、多飲・多尿を示すものが 10 頭であった。また、避妊去勢前の血液検査で肝酵素上昇を認めた 25

頭のうち体重減少・成長不全を示すものが 11 頭、過去に何度か間歇的な嘔吐や下痢を示したものが 20 頭、食欲の低下を示すものが 4 頭、多飲多尿を示すものが 3 頭、腹囲膨満を示すものが 1 頭であり、いずれも飼い主にとっては明らかな異常と認識できる特異的な主徴候は観察されなかった。身体検査において、腹水を認めたものは 4 頭でそのうち 2 頭が PHPV であった。神経症状を認めたものは 3 頭であり、そのうち 1 頭が PHPV であった。黄疸を認めたものは 4 頭であり、いずれも PHPV は認められなかった。

初回血液検査、TBA、血液凝固検査のそれぞれの項目の正常範囲、検査結果の測定の幅、平均値、標準偏差は Table4,5 に示す。肝臓に関連する酵素は ALT の上昇は 29 頭 (29/52: 55.8%)、そのうち PHPV のものが 13 頭(13/30:43.3%)であった。さらに、ALP の上昇は 33 頭(33/52:63.5)、そのうち PHPV のものが 21 頭(21/30:70%)、AST の上昇は 13 頭(13/52:25%)、そのうち PHPV のものが 5 頭(5/30:16.7%)であった。GGT の上昇は 23 頭(23/52:44.2%)、そのうち PHPV のものが 13 頭(13/30:43.3%)、総ビリルビンの上昇は 3 頭(3/53:5.8%)、そのうち PHPV のものはなし(0/30:0%)であった。NH<sub>3</sub> の上昇は 10 頭(10/52:19.2%)、そのうち PHPV のものは 4 頭(4/30:13.3%)で認められた。

BUN の低下は 4 頭(4/52:7.7%)、そのうち PHPV のものは 3 頭(3/30:10%)であった。Alb の低下は 4 頭(4/52:7.7%)、そのうち PHPV のものは 2 頭(2/30:6.7%)であった。Glu の低下は 5 頭(5/52:9.6%)、そのうち PHPV のものは 1 頭(1/30:3.3%)であった。TCHO の低下は 2 頭(2/52:3.85)、そのうち PHPV のものは 1 頭(1/30:3.3%)で認められた。血清総胆汁酸値は空腹時、食後 2 時間のどちらか一方、あるいは両方において高値を示したものは 23 頭(23/52:44.2%)、そのうち PHPV のものが 10 頭(10/30:33.3%)であった。PT の高値を示したものは 18 頭(18/52:34.6%)、そのうち PHPV のものが 11 頭

(11/30:36.7%)であった。APTTの高値を示したものは10頭(10/52:19.2%)、そのうち PHPV のものが3頭(3/30:10%)であった。Fibの低値を示したものは26頭(26/52:50%)、そのうち PHPV のものが20頭(20/30:66.7%)であった。ATⅢの低値を示したものは15頭(15/52:28.8%)、そのうち PHPV のものが6頭(6/30:20%)であった。

X線検査における肝臓サイズは肋間2.5個未満で小さいと判断されたものは18頭(18/52:34.6%)、そのうち PHPV のものが12頭(12/30:40%)、肋間2.5個分～3.5個分で正常と判断されたものが19頭(19/52:36.5%)、そのうち PHPV のものが14頭(14/30:46.7%)、肋間3.5個分以上で大きいと判断されたものが13頭(13/52:25%)、そのうち PHPV のものが4頭(4/30:13.3%)であった。超音波検査により PV/AO ratio が0.8未満のものが2頭(2/52:3.8%)、そのうち PHPV のものが1頭(1/30:3.3%)、0.8～1.0のものが39頭(39/52:75%)、そのうち PHPV のものが21頭(21/30:70%)、1.0以上のものが9頭(9/52:17.3%)、そのうち PHPV のものが8頭(8/30:26.7%)であった。胆泥貯留が無いものが17頭(17/52:32.7%)、そのうち PHPV のものが15頭(15/30:50%)、胆泥貯留が25%未満のものが9頭(9/52:17.3%)、そのうち PHPV のものが4頭(4/30:13.3%)、胆泥貯留が25～50%未満のものが15頭(15/52:28.8%)、そのうち PHPV のものが5頭(5/30:16.7%)、胆泥貯留が50%以上のものが9頭(9/52:17.35%)、そのうち PHPV のものが6頭(6/30:20%)であった。肝内門脈枝が不明瞭だったものは17頭(17/52:32.7%)、そのうち PHPV のものは9頭(9/30:30%)であった。右肋間走査によりカラードプラで肝動脈陰影が確認されたものは19頭(19/52:36.5%)、そのうち PHPV のものは17頭(17/30:56.7%)であった(Figure9)。

PHPV 群と非 PHPV 群の2つのグループに分け、多重ロジスティックス解析による、統計処理を実施した結果、P 値 0.05 未満の有意差が得られたものは、Fib



濃度の低値：P 値 0.0221、超音波検査による右肋間アプローチ走査における肝動脈陰影：P 値 0.0145 であった。TBA の P 値は 0.1304 であった。なお、病理組織診断の結果、PHPV と診断された 30 頭における TBA の検出感度は 33.3% (30 頭中 10 頭)、特異度は 40.9%、血漿 Fib 濃度の検出感度は 66.6% (30 頭中 20 頭)、特異度は 72.7%、右肋間アプローチにおける超音波検査での肝動脈陰影の確認の検出感度は 56.7%(30 頭中 17 頭)、特異度 90.9%であった(Figure10)。また、TBA、血漿 Fib 濃度の両方をマーカーとして用いた場合の PHPV の検出感度は 76.6% (30 頭中 23 頭) であった。なお、PHPV と診断された 30 頭において、TBA、血漿 Fib 値が正常で、超音波検査による肝動脈陰影の確認のみがされたものは 1 つもなかった。

この研究により PHPV においては、血漿 Fib 濃度は他の肝疾患と比較して正常値よりも低値を示すことが多く、右肋間アプローチにおける超音波検査による肝動脈陰影の確認は他の肝疾患と比較して認められることが多いという結果が得られた。これらのことを統合して考えると、従来の TBA 検査に、これら 2 項目を併用することが PHPV を診断する際のスクリーニング検査とし有意義であり、早期発見・早期診断につながることを考えられた。

臨床症状、病理組織学的診断の結果を総合的に評価して PHPV と診断した日を開始日とし観察を開始し、生存期間中央値を算出した結果、平均観察期間は 865.1 日で死亡症例は 30 頭中 5 頭であり、生存期間中央値は得られなかった(Figure 11)。死亡症例中 3 例が APSCs による肝性脳症が死因であり、2 例は他疾患により死亡した(Table6)。

## 考察

今回の研究により、一次診療施設（一般開業動物病院）に受診する慢性肝疾患としては、PHPV が最も多く 30/52（57.7%）であり、これは二次診療現場における過去の報告の 29.4%(Naoki et al.,2014)と比較しても大きく上回っており、日本国内で最も多く発生する肝疾患である可能性が示唆された。この PHPV に関しては、血漿 Fib 濃度測定、超音波検査における右肋間走査アプローチによる肝動脈陰影の確認という 2 点において有意差がある結果が得られた。従来の TBA 検査に、これら 2 つの検査をスクリーニングとして組み合わせることが PHPV の早期発見、早期診断に繋がる可能性が示唆された。

Fib（フィブリノーゲン）は血液凝固第 I 因子であり、血液凝固の最終段階で安定化フィブリンを形成する重要な因子である。フィブリノーゲンは肝臓で合成されており、肝機能障害が生じていると合成低下が起こり低値を示すとされている。ただし、低値を示す他の疾患として DIC（播種性血管内凝固）もあるため、必ず DIC を除外することが重要（DIC を引き起こす基礎疾患の存在を除外）であると考えられる。また、Fib（フィブリノーゲン）は急性相物質であるため、肝臓も含め他臓器の炎症性疾患や腫瘍性疾患では肝臓での産生が亢進し、高値を示すことがあり、PHPV のスクリーニング検査として使用するためにはこれらの併発疾患を除外する必要、また無いことが前提で従来の TBA 検査と併用するべきだと考えられる。

肝臓で合成されている血液凝固因子は Fib 以外他にも多数存在しているが、Fib のみが、今回の研究で異常値を示した理由としては、Fib の濃度や量自体が他の凝固因子よりも定量しやすいこと、また、PT や APTT の異常には複数の凝

固因子が関与し定量しにくいこと、ATⅢにおいては Alb の重度低下を示すほどの重度の肝不全に陥らなければ異常が認められないなどのことが考えられた。

超音波検査による右肋間アプローチによるカラードプラでの肝動脈陰影の確認は、PHPV による門脈低灌流に対する肝臓の画一的な組織学的な反応が関与していると考えられる。門脈血流が減少すると門脈路における門脈の輪郭が縮小または消失し、肝動脈は肝臓の低灌流に反応して血流を増加させる。そのため、肝動脈にカラードプラが乗りやすくなるのではないかと考えられるが、患者の体型、性格また術者の技術にも左右されるため慎重な解釈が必要であると考えられる。特に、検査者における技術は重要であり、今回のカラードプラでの肝動脈陰影の確認は著者が全て実施しているが、他に 3 人の獣医師が同様に実施した場合検出率は 2/3 (66.6%) であった。

予後に関しては、生存期間中央値が得られなかったため、臨床的には良好である可能性が示唆された。しかし、死亡症例 5 例中 3 例が APSCs を引き起こし、肝性脳症で死亡しているため、APSCs を呈した場合は予後不良であることが考えられる。APSCs を引き起こさない限り比較的生存期間は長いと考えられた。

PHPV は無症候性で持続的かつ間歇的な肝酵素上昇のみを呈すものから門脈圧亢進症を呈し後天性門脈体循環側副路(APSCs)を引き起こすものまで幅広い病態を示すと報告されている (Van den et al.,1995)。しかし、PHPV の病態が加齢と共に進行するかは、不明なままである。従って、持続する肝酵素上昇のみの特異的な臨床症状が無い段階で PHPV を疑診し、肝生検を実施し PHPV の有無を把握し、定期検診を励行していくことが重要であると考えられる。また、加齢と共に発生する他疾患また肝炎や肝臓腫瘍などの肝胆道系疾患、内分泌・代謝性疾患により起こる肝酵素上昇の診断・治療を円滑に行うためにも PHPV の有無を確認しておくことは非常に重要であると考えられる。

## 結論

今回の研究により、PHPV は日本国内の犬の慢性肝疾患として最も多く発生している可能性が示唆された。この PHPV では TBA は初回のみの測定では他の肝疾患と比較して上昇を示すことは少なく検出感度が低い結果が得られた。そのため、TBA の 1 回のみの測定で正常値を示したからといって PHPV などの肝機能の低下は除外できないことが考えられた。ただし、従来からの TBA 検査に血漿 Fib 濃度の低値、右肋間走査によるカラードプラでの肝動脈陰影の確認の 2 点を併用することにより、早期に PHPV を診断することができるのではないかと考えられる。特に、血漿 Fib 濃度の低値に関しては、超音波検査と比較しても定量検査であり、測定方式や機器に応じ基準値を定めることで、検査者間に差が生じず評価可能であるために PHPV のスクリーニング検査として有用である可能性が示唆された。PHPV の早期診断は、他疾患に罹患した場合や他の肝疾患に罹患した場合に肝酵素等が治療マーカーとして使用可能かどうかにも関わってくるため非常に重要であると考えられる。

特に、PHPV は先天性疾患であり、日本国内でも最も多く発生している可能性が示唆されたため、避妊去勢前の血液検査に血漿 Fib の低値を確認することで PHPV の疑いを持てれば、TBA の初回検査が正常値であっても、繰り返し TBA の測定をする必要もなく持続する肝酵素上昇の症例に対し、同時に 1 回の麻酔で肝臓の生検も行うことが可能になるため今後さらなるデータの蓄積が必要だと考える。また、予後に関しては長期的な予後が期待できるが、APSCs を引き起こし肝性脳症で死亡する可能性もあるため、定期検診を励行することが重要であると考えられる。また、今後さらなる予後調査、PHPV の病態の変化を観察

してデータを集積することが重要であると考えられる。

## 第2章

# 猫の肝リピドーシスに対するヒトプラセンタ製剤の治療効果の検討

### はじめに

猫の肝リピドーシスは、肝細胞内に重度のトリグリセリドが蓄積して肝内の胆汁うっ滞と肝機能障害を引き起こす症候群である (Center.S.A. et al., 2005 ; Hall et al., 1997),(Figure12)。 近年、猫の飼育頭数が増加しており、今後は猫特有の疾患の増加が予想され、あらゆる疾患から二次的に起こる肝リピドーシスの発症が増加することが予想される (Hall et al.,1997)。

いくつかの研究では、肝リピドーシス症例の約 90%以上に併発疾患（その他の肝疾患・小腸疾患・膵炎・腫瘍・腎疾患・糖尿病など）が認められている (Center.S.A. et al.,2005)。 しかし、肝リピドーシスの発生機序は十分には解明されていない(Hubbard et al.,1992)。そのため、治療法に関しても、栄養療法と合併症の予防が主軸として考えられており、基礎疾患の治療が解決したとしても肝リピドーシスだけが残存し、治療期間が時として、長期に及ぶこともある。ある報告によると、経腸栄養補給が病態のかなり早い段階で開始され、自発的な食事の摂取が再開されるまでそれが続けられた場合には 80～88%の回復率が期待できるが、時には 3～6 週間に及ぶチューブ給餌が必要な場合もある(Blanchard et al.,2004)。

現在、肝細胞の脂肪変性そのものに対する効果的な薬物療法は報告されていない。ヒトプラセンタ製剤（商品名：ラエンネック）は、人医学領域において、肝細胞再生物質である HGF を含み、薬効薬理として、①肝再生促進作用②肝細胞 DNA 合成促進作用③実験的肝障害抑制作用④抗脂肪肝作用⑤肝線維増殖の抑制作用が認められている(Wolf et al., 1991; Wu et al., 2008)。今回、肝リピドーシスと診断した猫 10 頭において、従来から実施されている栄養療法にラエンネック（ヒト胎盤製剤）を治療薬として併用し効果判定を実施した。さらには、ラエンネックの効果を検討するために、ラエンネック投与群 10 頭とラエンネック非投与群 9 頭において、ALT・AST・ALP・T-Bil の検査結果と、死亡率と入院日数を比較することによって評価した。

## 材料と方法

2011 年 4 月～2015 年 3 月の間に一次診療施設（一般開業動物病院）を受診し、現病歴、臨床症状、血液化学検査において ALT,AST,ALP の上昇を認め GGT は正常値、超音波ガイド下による肝臓の細胞診で肝細胞に明瞭な空胞変性を認め続発性肝リピドーシスと診断した 19 頭である(Jacobs et al.,1990; Meyer (2001); Wang et al.,2004; Willard et al.,1999; Yeager et al.,1992)。細胞診の染色方法はライトギムザ染色を使用した。19 頭全てに Figure12 に示すような肝細胞の空胞変性が細胞診にて確認された。19 頭の猫の種類は、日本猫 12 頭、スコティッシュフォールド 2 頭、ノルウェージャンフォレストキャット 2 頭、メインクーン、ラグドール、アビシニアンがそれぞれ 1 頭であった。性別は雄が 15 頭（去勢雄 頭）、雌（避妊雌 頭）が 4 頭であった。年齢の範囲は 1～17 歳で、平均年齢±標準偏差が  $8.32 \pm 4.75$  歳であり、体重の範囲は 3.5kg～7.8kg で平均体重±標準偏差が  $4.78 \pm 1.26$ kg であった。

なお、ラエンネック投与群と非投与群の分類方法は、著者が、肝リピドーシスに対するラエンネックの効果を検討する研究を開始する以前に治療した猫 9 頭をラエンネック非投与群とし後ろ向き調査とした。

19 頭全てにおいて、CBC・血液化学検査、尿検査、腹部超音波検査(Figure13)、肝臓細胞診を実施し、それぞれの基礎疾患に応じて、追加検査として、TBA 検査、猫特異的リパーゼ検査（fPLI）、FIP ウイルス PCR 検査、骨髓検査、消化管内視鏡検査、肝臓病理組織検査を併用した。

なお、血液化学検査項目は、ALT、AST、ALP、GGT、T-Bil、TCHO、TP、Alb、Glob、BUN、Cre、P、Ca、Glu、TG、電解質（Na,K,Cl）の測定を実施した。な



お、19頭の基礎疾患はそれぞれ、急性膵炎、炎症性腸疾患、免疫介在性好中球減少症・免疫介在性血小板減少症 (IMNP・IMTP)、糖尿病性ケトアシドーシス、低悪性度消化器型リンパ腫、猫伝染性腹膜炎 (FIP)、胆管肝炎、血球貪食症候群、鼻腔型高悪性度リンパ腫であった。ラエンネック投与群 10頭の猫において、飼い主に明確にインフォームドコンセントを実施した上で、肝リピドーシスと診断した日より、基礎疾患の治療と従来からの肝リピドーシスの治療としての栄養療法にヒトプラセンタ製剤（商品名：ラエンネック）1アンプル 2ml の皮下注射を併用した。投与量は1日1アンプル 2ml とし、投与頻度は、入院治療のものは連日、通院希望の患者は通院間隔に応じて投与した。投与終了は、血液化学検査の改善が見られ、自力採食が可能になった日とした。また、ラエンネック非投与群 9頭の猫においては、肝リピドーシスと診断した日より、基礎疾患の治療と栄養療法を併用し、ラエンネックの投与のみ行っていない。ラエンネックの効果を比較検討するために、ラエンネック投与群 10頭とラエンネック非投与群 9頭において、治療前の血液検査結果を Pre、退院時、通院治療の場合は治療終了時の血液検査結果を Post とし、ALT・AST・ALP・T-Bil の検査結果の数値の改善度合いを調査した。さらに、ラエンネックの効果判定に有用と考えられる入院日数を比較検討した。

## 結果

ラエンネック投与群 10 頭の猫の種類は、日本猫が 8 頭、ノルウェージャンフォレストキャットが 1 頭、スコティッシュフォールドが 1 頭であった。ラエンネック非投与群 9 頭の猫の種類は、日本猫が 4 頭、スコティッシュフォールド、メインクーン、ノルウェージャンフォレストキャット、ラグドール、アビシニアンがそれぞれ 1 頭であった。ラエンネック投与群の性別は 10 頭全てが去勢雄であった。ラエンネック非投与群の性別は、去勢雄が 5 頭、避妊雌が 4 頭であった。ラエンネック投与群の年齢範囲は 2 歳～17 歳で、平均年齢±標準偏差が  $7 \pm 4.08$  歳、平均体重±標準偏差が  $4.76 \pm 1.11\text{kg}$ 、ラエンネック非投与群の年齢範囲は 1～14 歳で平均年齢±標準偏差が  $7.89 \pm 5.13$  歳、平均体重±標準偏差が  $4.43 \pm 1.34\text{kg}$  であった。基礎疾患はそれぞれ、①急性膵炎が 7 頭、②IBD が 3 頭、③免疫介在性血液疾患が 2 頭、④糖尿病性ケトアシドーシスが 2 頭⑤リンパ腫が 2 頭、⑥胆管肝炎が 4 頭、⑦FIP が 3 頭、⑧慢性腎不全が 1 頭であった。19 頭の基礎疾患は単一の疾患とは限らず、疾患が重複している猫もあり、詳細は Table7 に示す。ラエンネックの投与頻度・回数は入院治療で実施したものが 7 頭であり、合計 3～7 回投与した。通院治療で実施したものは 3 頭であり、投与した回数は 1～3 回であった。ラエンネック投与群の投与前後の ALT、AST、ALP、T-Bil の血液検査結果を Table8 に示す。ラエンネック投与前の ALT、AST、ALP、T-Bil の 10 頭における平均値±標準偏差はそれぞれ、 $605 \pm 357\text{U/l}$ 、 $339 \pm 154\text{U/l}$ 、 $392 \pm 296\text{U/l}$ 、 $1.7 \pm 1.50\text{mg/dl}$  であった。ラエンネック投与終了後の ALT、AST、ALP、T-Bil の平均値はそれぞれ、 $221 \pm 142\text{U/l}$ 、 $158 \pm 153\text{U/l}$ 、 $239 \pm 320\text{U/l}$ 、 $0.7 \pm 0.90\text{mg/dl}$  であった。ALT、

AST、ALP、T-Bil の改善度合いや改善期間は基礎疾患の種類などにより様々であったが、10 頭全てにおいて速やかな臨床症状の改善と肝酵素の下降が認められた。(Table10 および 11 ,Figure14) また、入院治療を実施したものは 7 頭であったが、症状が改善し、自力採食が可能となった退院までの入院期間の幅は 3~7 日であり、平均で 4.9 日であった。

ラエンネック非投与群の猫 9 頭の治療は 9 頭全て入院により実施した。入院治療前後の ALT、AST、ALP、T-Bil の血液検査の結果は Table9 に示す。入院治療前の ALT、AST、ALP、T-Bil の 9 頭における平均値はそれぞれ、 $1257\pm 1615\text{U/l}$ 、 $697\pm 653\text{U/l}$ 、 $354\pm 402\text{U/l}$ 、 $2.9\pm 2.76\text{mg/dl}$  であった。入院治療終了後の ALT、AST、ALP、T-Bil の平均値はそれぞれ、 $755\pm 889\text{U/l}$ 、 $286\pm 298\text{U/l}$ 、 $375\pm 451\text{U/l}$ 、 $2.3\pm 1.90\text{mg/dl}$  であった(Figure 15)。 2 頭は基礎疾患による治療と肝リピドーシスに対する栄養療法等を実施したが、それぞれ、慢性腎不全と FIP が原因で翌日死亡した。残りの 7 頭は、基礎疾患は落ち着いていたものの、肝リピドーシスの症状として食欲不振が持続し自力採食可能となる退院までの入院期間の幅は、6~16 日であり、平均で 12.3 日であった。ラエンネック投与群と非投与群の ALT、AST、ALP、T-Bil の改善度合い、入院期間においてカイ 2 乗検定、Log rank 試験による統計処理を実施したところ、明らかな有意差が認められたものは ALT の改善度合い( $P=0.026$ )、入院期間( $P=0.001$ )であった。

## 考察

猫の肝リピドーシスは基礎疾患に併発することが多く、治療の主体は点滴、栄養療法(強制給餌、チューブフィーディング)、合併症の予防である(Karen et al.,2011; Kuehn et al.,2000)。ウルソデオキシコール酸、制吐剤や抗生剤などをあくまで補助的に併用するのみで、肝細胞の脂肪変性に特異的な治療薬は存在しない。また、栄養療法もチューブフィーディングを併用することが多く、合併症の併発も考えられるため、最初は入院治療を数日実施し、その後自宅での介護となり、基礎疾患は解決しているが、栄養療法を含めた介護は時として数週間以上必要となることもある。今回、猫の肝リピドーシスにラエンネック注射を併用するきっかけになったのは、1症例目の再発する膵炎と肝リピドーシスを併発する患者である。それまでの2年間で8度繰り返し発症しており、全てにおいて1週間以上の入院治療を実施し、その後も自宅での介護が数週間必要となっていた。また、5度目の再発の時点で、再発防止のため、ウルソデオキシコール酸、メトロニダゾールの内服は継続していた。しかし、その後も複数回再発を起こし、9回目の再発時、インフォームドコンセントを実施し、ラエンネックの投与を併用した。その結果、ラエンネックは効果を示し、短期間において改善した。これがきっかけとなり、他の肝リピドーシスの症例にラエンネックを併用する機会が増えた。その他9症例において肝リピドーシスは初発であり、ALT,AST,ALP,T-Bilなどの値や病期レベル、改善度合いは様々であるものの、以前の栄養療法を主軸とする治療にラエンネックを併用することにより、自力採食が可能となるまでの期間、血液化学検査の数値の改善も圧倒的に短縮されたことを実感している。さらに、ラエンネック非投与群とラエンネック投与群と血液検査結果の推

移を平均値で比較してみると、ラエンネック投与群では ALT と T-Bil の検査結果において 100% (10 例中 10 例) 低下を示し、AST は 88.9% (9 例中 8 例)、ALP は 85.7% (7 例中 6 例) の低下を認めた。ラエンネック非投与群では、ALT が、55.6% (9 例中 5 例)、AST が 77.8% (9 例中 7 例)、ALP が 40%(5 例中 2 例)、T-Bil が 37.5% (8 例中 3 例) の低下を認めるのみであり、また統計処理による結果、特に ALT( $P=0.026$ )に有意差が認められ、ラエンネックの有効性が示唆された。(Table10 および 11) さらに、肝リピドーシスで治療改善の目安である自力採食の回復を入院期間にて評価したところ、ラエンネック投与群では、平均 4.9 日、ラエンネック非投与群では、12.3 日と約 1/3 に短縮し明らかな有意差( $P=0.001$ )が認められラエンネックが著効する可能性が示唆された。(Table11) ラエンネック非投与群の基礎疾患や肝リピドーシスの病期レベルは様々であるが、この比較からも、肝リピドーシスに対してラエンネックは有効である可能性がある。

今後、使用する症例数を増やすことでラエンネックの効果、投与量、投与間隔などを具体的に決定することが可能となれば、新しい肝リピドーシスの有効な補助療法となり得るかもしれない。

## 結論

ラエンネック投与群 10 頭を非投与群 9 頭と比較すると、ALT、AST、ALP、T-Bil、入院日数全てにおいて、ラエンネックが肝リピドーシスに有効である可能性が示唆された。今後、肝リピドーシスに対する新たな治療法となる可能性が期待される。

ただし、基礎疾患の種類や病期、肝リピドーシスの度合などが異なることや、ラエンネック投与の治験が前向き研究で、対照のラエンネック投与群は後ろ向き研究であるため、今後これらを統一した研究やさらなる症例の蓄積による比較検討が必要である。また、今回、19 頭中 2 頭は細胞診に加え肝臓の病理組織診断を実施しているが 17 頭は細胞診により肝リピドーシスと診断している。

したがって、肝リピドーシスの存在は明確であるが、その他の肝疾患（胆管肝炎、肝線維症、血管異形成など）の合併の有無ははっきりしない。そのため、肝リピドーシスだけではなく、その他の肝胆道系疾患にもラエンネックが有効な可能性があり、今後、細胞診のみの診断ではなく、病理組織を含めた診断を実施し、ラエンネックの肝胆道系疾患全般に対する効果を検討する必要があると考えられる。

## 総括

近年、犬・猫における慢性肝胆道系疾患には血管異常、肝炎等の炎症性疾患、変性性疾患、腫瘍など様々な疾患が報告されるようになってきた。これらの疾患は病態の発生機序は異なるが、共通事項として、肝細胞自体が少なからず変性を起こしており、病態の進行に伴い変性が重度に起こり肝細胞の壊死に至ることが知られている（WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease,1e）。

近年、犬では PHPV、猫では基礎疾患に伴う肝リピドーシスの発生が増加傾向にあり、特に犬に多い PHPV は無症候性であることが多く、診断や治療に関しても CPSS と比べると十分な文献上の記述は乏しい（Christiansen et al.,2000; Group WLS et al.,2006, Van den et al., 1995 ）。

また、猫の肝リピドーシスをはじめとして、犬・猫の肝胆道系疾患は病態が進行し重篤化すると、肝細胞が重度に変性を起こしていることが多く、薬物療法の種類も少なく限定されており、治療に長い期間を要することが多い。現在の問題点として、犬・猫の肝疾患の治療薬は非常に少ない。医薬品では、ウルソデオキシコール酸など数種類しかなく、また、医薬品以外のものとして、S-アデノシルメチオニン（SAMe）やシリマリン（マリアアザミエキス）などのサプリメント、食事療法として低脂肪食などが使用されるだけで肝細胞の変性に対する特異的な治療薬は現在報告されていない(Blanchard et al.,2004)。

そこで、現在多く発生が報告されているが、診断や治療に関する文献が少ない犬 PHPV におけるスクリーニング検査項目の検討と予後調査、また、肝細胞に脂肪変性を重度に起こす難治性肝疾患として代表的な猫の肝リピドーシスに対しヒトプラセンタ製剤を治療に併用することで、肝細胞再生物質治療の有効

性を見出し確立することを目的として一連の研究を行った。

第1章では、まず、慢性肝疾患の犬 52 頭において開腹下における肝臓病理組織学検査により確定診断を実施した。結果、PHPV は 52 頭中 30 頭

(57.7%) と一番多くの割合を占め、過去の二次診療施設の報告である 29.4%(Naoki et al.,2014)を大きく上回り、国内で最も多く発生している可能性が示唆された。統計処理を実施するために、52 頭を PHPV 群 30 頭と非 PHPV 群 22 頭に分類した。初回に実施した各種検査項目を統計処理することにより、血漿フィブリノーゲン濃度の測定と超音波検査における肝動脈陰影の確認という 2 点の検査に有意差が認められ、これらを従来からの検査項目に併用することが早期に PHPV の存在を疑うスクリーニング検査項目になる可能性が示唆された。

現在までに PHPV の予後調査を実施した報告も文献上乏しく、本研究により PHPV の 1 年生存率は 90%であり、APSCs の併発がなければ、予後は概ね良好である可能性が示唆された。ただし、PHPV の病態が進行するのかどうか、さらには PHPV の病態がある場合、他の肝胆道系疾患を併発するのかなどにおいては、本研究においても不明であるため、今後さらに長期的に PHPV の患犬を経過観察する必要性があると考えられる。

第2章では、肝細胞の変性性難治性肝疾患の代表的疾患である猫の肝リピドーシスに焦点を絞り、肝細胞の変性に対する特異的治療の検討を医学領域においてもヒトの肝疾患に肝細胞再生効果の認められているヒトプラセンタ製剤

(商品名：ラエンネック)を用いて行った (Wolf et al.,1991;Wu et al.,2008)。従来の肝リピドーシスの治療に対する知見では、自力採食が可能となるまでの期間が 3～6 週間以上、また、血液検査において T-Bil の 50%以上の下降が認められるには 10 日以上要することが報告されている (Blanchard et al.,2004; Center



et al.,2005)。

本研究では、ラエンネック投与群は 10 頭であるが、ラエンネック治療の併用により、臨床症状や血液検査における ALT・AST・ALP や T-Bil の下降が速やかに認められた。特に、過去の報告と比較すると T-Bil においては、1 週間以内に 80% (5 頭中 4 頭) において 50%以上の下降が確認され、チューブ給餌などが必要なくなる自力採食までの期間においては平均 4.9 日と大幅に短縮された。さらに、ラエンネック非投与群の肝リピドーシスの猫 9 頭と統計処理により比較検討することにより、ALT の数値の改善、入院期間の日数短縮において明らかな有意差が認められ、ラエンネックが難治性肝細胞変性性疾患である肝リピドーシスに有効である可能性が示唆された。

ただし、基礎疾患の種類や病期分類によっても、ラエンネックの効果が左右される可能性もあり、さらなる症例の蓄積による比較検討が必要であると考えられる。さらに、ラエンネックは複数のヒト胎盤を用いて作成される胎盤製剤であるため、異種異常タンパクや病原体の混入等も倫理的な問題として抱えている。今回の研究において、ラエンネックの有害事象は認められなかったが、投与量や投与回数に応じた有害事象などが今後も投与患者に認められないかは注意深く経過観察していくことが必要だと考えられる。

本研究において、ラエンネックを使用した疾患は、猫の肝リピドーシスのみであったが、肝細胞の変性が強く起こる犬 PHPV などの他の肝胆道系疾患に対してもラエンネックが肝細胞再生物質として有効な治療薬になる可能性があり、今後様々な肝胆道系疾患症例に適用されることが期待される。

しかし、本研究では肝リピドーシスの治療については、解析に十分な検体数が確保されたとは言い難く、かつ後ろ向き研究であったため必ずしも正確な評価が出来たとは言い難い。今後は、二重盲検試験による前向き研究と多施設で

の臨床治験を進め、その有効性について厳密に評価すべきである。

本研究で得られた成果は、今後、犬 PHPV の早期診断、また、犬・猫の肝胆道系疾患に対する新しい治療薬の確立に貢献するものになると考えられた。

本論文の一部は以下に公表した。

- ・ Makoto Akiyoshi, Masaharu Hisasue, Masami Akiyoshi: Human placenta extract therapy for feline hepatic lipidosis

猫の肝リピドーシスにおけるヒトプラセンタ製剤治療の検討 麻布大学雑誌, 29 巻,  
2018 年

## 謝辞

本研究は、麻布大学獣医学部獣医学科内科学第二研究室教授 土屋亮博士、同研究室准教授 久末正晴博士にご指導を仰ぎ、逐行することが出来、感謝しています。

本稿は同大学獣医学部獣医学科内科学第二研究室教授 土屋亮博士、同研究室准教授 久末正晴博士、病理学研究室教授 代田欣二博士、外科学第一研究室教授 藤井洋子博士に懇切な論文校閲を賜った。稿を終えるにあたり、諸先生方、ならびに貴重な検体を提供してくれた犬・猫達に深く感謝致します。

## 参考文献

- Allen, L., Stobie, D., Mauldin, G. N. and Baer, K. E. (1999) Clinicopathologic features of dogs with hepatic microvascular dysplasia with and without portosystemic shunts: 42 cases (1991–1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 214: 218-20.
- Atalan, G., Barr, F. J., Holt, P.E. (2007) Estimation of the volume of the gall bladder of 32 dogs from linear ultrasonographic measurements. *Veterinary Record*. 160: 118-22.
- Badylak, S.F., Van Vleet, J. F. (1981) Alterations of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in dogs with hepatic disease. *American Journal of Veterinary Research*. 42: 2053-6.
- Badylak, S. F., Dodds, W. J., Van Vleet, J. F. (1983) Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. *American Journal of Veterinary Research* .44: 2336-40.
- Berent, A., Weissee, C. (2010). Hepatic vascular anomalies. In Textbook of Veterinary Internal Medicine. 7th edn, Eds S. J. Ettinger, E. C. Feldman Elsevier Saunders. pp 1649-71.

Blanchard G, Paragon BM, Milliat F. (2002) Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis. *J Nutr* .132(2):204-10

Blanchard G, Paragon BM, Serougne C. (2004) Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidosis in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats. *J Anim Physiol Anim Nutr(Berl)*.88(3-4):73-87

Brenner, K., KuKanich, K., Smee, N. (2011) Refeeding syndrome in a cat with hepatic lipidosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 13: 614-617.

Brown B, Mauldin GE, Armstrong J. (2000) Metabolic and hormonal alterations in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med* .14(1):20-6.

Buob, S., Johnston, A. N., Webster, C. R. (2011) Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25:169-86.

Center S. A., Baldwin, B. H., De Lahunta, A., Dietze, A. E., Tennant, B. C. (1985) Evaluation of serum bile acid concentrations for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 186: 1090-4.

Center S.A., Crawford MA, Guida L. (1993) Retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis: 1975-1990. *J Vet Intern Med.* 7:349-59.

Center SA. (2005) Feline hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* .35(1):225-69

Christiansen, J. S., Hottinger, H. A., Allen, L., Phillips, L., Aronson, L. R. (2000) Hepatic microvascular dysplasia in dogs: a retrospective study of 24 cases (1987-1995). *Journal of the American Animal Hospital Association* .36: 385-9.

Claudio Brovida and Jan Rothuizen (2010) WSAVA Guidelines on Liver Disease New! In Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult 7th edn, Eds Stephen J. Ettinger, and Edward C. Feldman Elsevier Saunders. pp 1609-1611.

Cullen, J. M., Van Den Ingh T.S.G.A.M., Bunch, S.E., Rothuizen, J., Washabau R.J., Desmet, V.J. (2006) Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. In *WSAVA Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases*. Eds WSAVA Liver standardization group Elsevier Oxford. pp 41-59.

D'anjou M. A., Penninck, D., Cornejo, L., Pibarot, P. (2004) Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 45: 424-37.

Feeney DA, Anderson KL, Ziegler LE. (2008) Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *Am J Vet Res.* 69(2):212-21

Fukushima, K., Kanemoto, H., Ohno, K. Takahashi, M., Fujiwara , R., Nishimura, R., Tsujimoto, H. (2014) Computed tomographic morphology and clinical features of extrahepatic portosystemic shunts in 172 dogs in Japan. *Veterinary Journal.* 199: 376-81.

Gagne JM, Armstrong PJ, Weiss DJ. (1999) Clinical features of inflammatory liver disease in cats: 41 cases(1983-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 214(4):513-6.

Group WLS. (2006) WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of diagnosis, and treatment. Canine and Feline Liver Disease. Philadelphia, PA.

Hall JA, Barstad LA, Connor WE. (1997) Lipid composition of hepatic and adipose tissues from normal cats and cats with idiopathic hepatic lipodosis. *J Vet Intern Med.* 11:238-42.

Hanson, K. M., Johnson, P. C. (1966) Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog. *American Journal of Physiology.* 211: 712-20.

Hubbard, BS., Vulgamott, JC. (1992) Feline hepatic lipodosis. *Comp Cont Educ Pract Vet[Small Animal].* 14:459-564.

Hunt, GB. (2004) Effect of breed on anatomy of portosystemic shunts resulting from congenital diseases in dogs and cats: a review of 242 cases. *Australian Veterinary Journal* .82: 746-9.

Jacobs, G., Cornelius, L., Keene, B. (1990) Comparison of plasma, liver, and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic hepatic lipidosis and in healthy cats. *Am J Vet Res*. 51(9):1349-51.

John, M, Cullen., Thomas, J., Van, Winkle. (2007) Pathology of the liver: what's new and what's still true, *Proceeding of WASAVA Nov 2007*.

Jones, BR., Wallace, A., Hancock, WS. (1985) Cutaneous xanthomata associated with diabetes mellitus in a cat. *J Small Anim Pract*. 26:33-41.

Kemp, SD., Panciera, DL., Larson, MM., Saunders, GK., Were, SR. (2013) A comparison of hepatic sonographic features and histopathologic diagnosis in canine liver disease: 138 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* .27: 806-13.

Kuehn, NF. (2000) Nutritional management of feline hepatic lipidosis. In:Reinhart GA, Carey DP, editors. Recent advances in canine and feline nutrition, vol. III. Iams Nutrition Symposium Proceedings. Wilmington (OH):Orange Frazier Press;2000;p.333-8



Meyer, D. (2001) The liver. In: Raskin R, Meyer, DJ., editors. Atlas of canine and feline cytology. Philadelphia: W.B. Saunders.:p.231-52.

Naoki, Hirose., Kazuyuki, Uchida., Hideyuki, Kanemoto., Koichi, Ohno., James, K, Chambers., Hiroyuki, Nakayama.(2014)

A Retrospective Histopathological Survey on Canine and Feline Liver Diseases at University of Tokyo between 2006 and 2012. *Journal of Veterinary Medical Science* .77: 255-9.

O'Leary, CA., Parslow, A., Malik, R.(2014) The Inheritance of Extrahepatic Portosystemic Shunts and Elevated Bile Acid Concentrations in Maltees Dogs. *J Small Anim Pract.* 55(1): 14-21.

Prins, M., Schellens, CJ., Van Leeuwen, MW., Rothuizen, J., Teske, E. (2010) Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Veterinary Journal.* 185: 163-8.

Rutgers, H.C., Haywood, S. and Kelly, D.F. 1993. Idiopathic hepatic fibrosis in 15 dogs. *Vet.Rec.*133:115-118.

Saito, S., Sakakura, S., Enomoto, M. (1995) Hepatocyte growth factor promotes the growth of cytotrophoblasts by the paracrine mechanism. *J. Biochem.(Tokyo).* 117: 671-676.

Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases. 1st edn, Eds WSAVA Liver Standardization Group Elsevier Saunders. pp 41-59.

Schermerhorn, T., Center, S.A., Dykes, N.L., Rowlan, P.H., Yeager, A.E., Erb H.N., Oberhansley, K., Bonda, M. (1996). Characterization of hepatoportal microvascular dysplasia in a kindred of Cairn Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 10:219-230.

Szatmari, V. (2003) Simultaneous congenital and acquired extrahepatic portosystemic shunts in two dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 44: 486-7.

Szatmari, V., Rothuizen, J., Voorhout, G. (2004a) Standard planes for ultrasonographic examination of the portal system in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224: 713-6.

Szatmari, V., Rothuizen, J., Van Den Ingh, TS., Van Sluijs, F., Voorhout, G. (2004b) Ultrasonographic findings in dogs with hyperammonemia: 90 cases (2000-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* .224: 717-27.

Van Den Ingh, T.S.G.A.M., Rothuizen, J., Meyer, HP. (1995a) Portal hypertension associated with primary hypoplasia of the hepatic portal vein in dogs. *Veterinary Record* .137: 424-7.

Van Den Ingh, T. S., Rothuizen, J. and Meyer, H. P. (1995b) Circulatory disorders of the liver in dogs and cats. *Veterinary Quarterly*. 17:70–76.

Van Den Ingh, T. S. G. A. M., Cullen, J. M., Twedt, D. C., Winkle, T. V., Desmet V. J. and Rothuizen, J. (2006). Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver. In Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases. 1st edn, Eds Rothuizen, J., Bunch, S. E., Charles, J. A., Cullen, J. M., Desmet, V. J., Szatmari, V., Twedt, D. C., Van den Ingh, T. S. G. A. M., Winkle, T. V. and Washabau, R. J. Elsevier Saunders. pp. 61–76.

Wang KY, Panciera DL, Al-Rumibat RK. (2004) Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats:97 cases (1999-2000). *J Am Vet Med Assoc* .224(1):75-8.

Waston, P.J.2004. Chronic hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression, and treatment. *Vet.J.*167:228-41.

Willard MD, Weeks BR, Johnson M. (1999) Fine-needle aspirate cytology suggesting hepatic lipidosis in four cats with infiltrative hepatic diseases. *J Feline Med Surg* .1(4):215-20.

Winkler, JT., Bohling, MW., Tillson, DM., Wright, JC., Ballagas, AJ. (2003) Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 39: 169-85.

Wolf H. K, Zargegar R, Oliver L.(1991) Hepatocyte growth factor in human placenta and trophoblastic disease. *Am. J. Pathol.* 138: 1035-1043.

Wu J, Yang T, Wang C. (2008) Laennec Protects Murine from Concanavalin A-Induced Liver Injury through Inhibition of Inflammatory Reactions and Hepatocyte Apoptosis. *Biol Pharm Bull.* 31(11): 2040-4.

Yeager, AE., Mohammed, H. (1992) Accuracy of ultrasonography in the direction of severe hepatic lipidosis in cats. *Am J Vet Res.* 53(4):597-9.

## 図表

Table 1 . . . . . 52 頭の犬種・性別・年齢

Table 2 . . . . . PHPV30 頭の犬種

Table 3 . . . . . 非 PHPV22 頭の犬種

Table 4 . . . . . 52 頭の CBC・血液化学検査結果

Table 5 . . . . . 52 頭の TBA・凝固系検査結果

Table 6 . . . . . APSC の発現・治療の有無で分類した死亡割合

Table 7 . . . . . 肝リピドーシス 19 症例の基礎疾患

Table 8 . . . . . ラエンネック投与群における  
血液検査結果推移・入院日数・2 週間後の予後

Table 9 . . . . . ラエンネック非投与群における  
血液検査結果推移・入院日数・2 週間後の予後

Table 10 . . . . . ラエンネック投与・非投与群における  
血液検査結果改善の割合

Table 11 . . . . . ALT・AST・ALP・T-Bil・入院期間の P 値

Figure 1 . . . . . 肝疾患における血管走行

Figure 2 . . . . . 犬 PHPV 症例・猫肝リピドーシスの細胞診所見

Figure 3 . . . . . 腫瘍性病変に伴う肝細胞の  
グリコーゲン変性の細胞診所見

Figure 4 . . . . . 肝炎・肝硬変における細胞診所見

Figure 5 . . . . . 犬 52 頭にける肝臓病理組織診断結果

Figure 6 . . . . . PHPV における肝小葉の狭小化(病理組織所見)

Figure 7 . . . . . PHPV における小葉間静脈の小型化(病理組織所見)

Figure 8 . . . . . PHPV における肝小葉内における小動脈の重複(病理組織所見)

Figure 9 . . . . . 超音波検査における肝動脈陰影

Figure 10 . . . . . PHPV における感度・特異度

Figure 11 . . . . . PHPV のカプランマイヤー曲線

Figure 12 . . . . . 正常肝臓・肝リピドーシス細胞診所見

Figure 13 . . . . . 正常肝臓・肝リピドーシス超音波所見

Figure 14 . . . . . ラエンネック投与前後の  
ALT・AST・ALP・T-Bil の平均値 (箱ひげ図)

Figure 15 . . . . . 非ラエンネック群における治療前後の  
ALT・AST・ALP・T-Bil の平均値 (箱ひげ図)

# Table1: 犬種・性別・年齢

## ・犬種

PHPVあり: トイ・プードル、ミニチュア・ダックスフンドが多い(8頭・6頭)

PHPVなし: ミニチュア・ダックスフンドが多い(7頭)

## ・性別

PHPVあり: オス14頭(去勢: 9頭)

メス16頭(避妊: 6頭)

PHPVなし: オス9頭(去勢: 5頭)

メス13頭(避妊: 11頭)

## ・年齢

PHPVあり:  $3.57 \pm 3.37$

PHPVなし:  $8.02 \pm 3.63$



# Table2: PHPV30例の犬種

犬種	症例数	年齢(年)
トイ・プードル	8	0.8, 5, 0.75, 1.7, 0.3, 0.3, 0.8, 4
ミニチュア・ダックスフンド	6	0.8, 6.6, 0.3, 10.9, 0.3
チワワ	4	1.5, 1.6, 0.3, 4
ヨークシャテリア	2	3, 2.7
パピヨン	2	3.3, 0.6
マルチーズ	1	4
ミニチュア・シュナウザー	1	5
フラットコーテッド・レトリバー	1	6
シーズー	1	5
ゴールデン・レトリバー	1	0.8
アメリカン・コッカースパニエル	1	8
ウエストハイランドホワイトテリア	1	7.5
柴犬	1	13

# Table3:非PHPV22例の犬種

犬種	症例数	年齢(年)
ミニチュア・ダックスフンド	7	6 , 4 , 5 , 8.33 , 6.66 , 14 , 12
ウエルシュコーギー	2	8.91 , 11.6
フレンチブルドッグ	2	6.83 , 2
ミニチュア・シュナウザー	2	12 , 14
トイ・プードル	2	3.5 , 5
ポメラニアン	1	12,
シーズー	1	11,
イタリアングレーハウンド	1	3.3,
マルチーズ	1	10.5,
アイリッシュセッター	1	5.83,
雑種犬	1	8,
柴犬	1	6,

# Table4: CBC・血液化学検査結果

PHPVあり30症例			
検査項目	Mean	SD	異常値を示した症例
WBC (/μl)	15636	8830.8	5(16.7%)
Hb (g/dl)	16.9	2.88	0(0%)
PLT (10 <sup>4</sup> /μl)	34.4	10.63	0(0%)
BUN (mg/dl)	16.9	6.03	3(10%)
ALT (U/l)	87.3	65.86	13(43.3%)
AST (U/l)	35.1	15.82	5(16.7%)
ALP (U/l)	580.4	660.92	21(70%)
GGT (U/l)	13	4.68	13(43.3%)
Tbil (U/l)	0.5	0.21	1(3.3%)
TP (g/dl)	6.9	1.19	0(0%)
Alb (g/dl)	3.4	0.55	2(6.6%)
NH3 (μg/dl)	43.7	39.55	4(13.3%)
Glu (mg/dl)	99.5	12	1(3.3%)
TCHO (mg/dl)	227.7	66.38	1(3.3%)

PHPVなし22例			
検査項目	Mean	SD	異常値を示した症例
WBC (/μl)	20359.6	19786	8(36.4%)
Hb (g/dl)	15.1	5.30	6(27.3%)
PLT (10 <sup>4</sup> /μl)	33.6	19.74	3(13.6%)
BUN (mg/dl)	32.9	31.7	8(36.4%)
ALT (U/l)	205.2	227.77	16(72.7%)
AST (U/l)	52.4	34.52	8(36.4%)
ALP (U/l)	1311.8	2364.1	12(54.5%)
GGT (U/l)	14.1	4.35	10(45.5%)
Tbil (U/l)	0.63	0.69	2(9%)
TP (g/dl)	7.1	1.65	2(9%)
Alb (g/dl)	3.3	0.84	4(18.2%)
NH3 (μg/dl)	66.4	74.97	6(27.3%)
Glu (mg/dl)	103.8	34.45	5(22.7%)
TCHO (mg/dl)	263.8	115.55	3(13.6%)

正常範囲: WBC : 4000~17000(/μl), Hb : 12.5~20(g/dl), PLT : 14.8~48.4(10<sup>4</sup>/μl),  
 BUN : 10~29.2(mg/dl), ALT : 17~78(U/l), AST : 17~44(U/l), ALP : 47~254(U/l), GGT : 5~14(U/l),  
 Tbil : 0.1~0.8(mg/dl), TP : 5.0~7.8(g/dl), Alb : 2.6~4.0(g/dl), NH3 : 16~50(μg・dl),  
 Glu : 78~128(mg/dl), TCHO : 115~270(mg/dl)

# Table5: TBA・凝固系検査結果

PHPVあり30症例			
検査項目	Mean	SD	異常値を示した数
TBA (μmol/l)	43.6	61.39	11(36.7%)
PT (sec)	8.8	0.98	11(36.7%)
APTT(sec)	15.4	4.24	3(10%)
Fib (mg/dl)	168.1	109.38	20(66.6%)*
ATⅢ (%)	104.1	19.72	6(20%)

## 正常範囲

PreTBA: 20μmol/l未満  
 PostTBA: 25μmol/l未満  
 PT: 6~9(sec)  
 APTT: 13~19(sec)  
 Fib: 160~400(mg/dl)  
 ATⅢ: 95%以上

\* 有意差あり : P値<0.05

PHPVなし22例			
検査項目	Mean	SD	異常値を示した数
TBA (μmol/l)	113.7	209.3	13(59.1%)
PT (sec)	19.4	30.1	7(31.8%)
APTT(sec)	45.2	72.66	7(31.8%)
Fib (mg/dl)	258.8	187.28	6(27.3%)
ATⅢ (%)	95.8	27.02	9(40.9%)

# Table6

## APSCの発現・治療の有無で分類した死亡割合

	症例数	死亡数	死亡割合	死亡症例の生存期間
APSCs(+)で治療なし	2	2	100%	14日 639日
APSCs(+)で治療あり	4	1	25%	1550日
APSCs(-)で治療あり	10	0	0%	
APSCs(-)で治療なし	14	2	14. 3%	325日 244日

APSCsを引き起こした場合、6例中3例、すなわち50%が肝細胞に重度に変性・壊死を起こし、肝性脳症により死亡しており、予後が悪くなることが分かる。

# Table7:19症例の基礎疾患

LC投与群 Case1	急性膵炎
LC投与群 Case2	IBD
LC投与群 Case3	免疫介在性血液疾患
LC投与群 Case4	急性膵炎/糖尿病性ケトアシドーシス
LC投与群 Case5	消化器型リンパ腫
LC投与群 Case6	急性膵炎/IBD
LC投与群 Case7	急性膵炎/糖尿病性ケトアシドーシス
LC投与群 Case8	FIP
LC投与群 Case9	FIP
LC投与群 Case10	IBD
LC非投与群 Case1	急性膵炎/慢性腎不全
LC非投与群 Case2	FIP
LC非投与群 Case3	胆管肝炎
LC非投与群 Case4	血球貪食症候群
LC非投与群 Case5	鼻腔型高悪性度リンパ腫
LC非投与群 Case6	急性膵炎
LC非投与群 Case7	胆管肝炎
LC非投与群 Case8	胆管肝炎
LC非投与群 Case9	急性膵炎、胆管肝炎

Table8:ラエンネック投与群における  
血液検査結果推移・入院日数・2週間後の予後

	ALT Pre	ALT Post	AST Pre	AST Post	ALP Pre	ALP Post	T-Bil Pre	T-Bil Post	入院日数	2週間後の予後
Case 1	524	425	410	39	319	72	0.8	0.3	N	生存
Case 2	907	545	401	258	932	1159	4.9	1.1	7	生存
Case 3	1318	159	229	32	657	253	0.6	0.4	N	生存
Case 4	428	142	279	73	112	80	0.5	0.3	5	生存
Case 5	1132	95	N	N	215	172	0.09	0.1	N	生存
Case6	266	123	512	41	83	68	1.3	0.6	3	生存
Case7	352	273	208	275	493	90	1.5	0.6	3	生存
Case8	477	176	239	64	180	58	0.8	0.2	4	生存
Case9	269	141	639	514	121	90	3.9	3.3	5	生存
Case10	372	132	136	129	809	350	2.2	0.6	7	生存

N:通院治療  
平均入院日数:4.9日

# Table9:ラエンネック非投与群における 血液検査結果推移・入院日数・2週間後の予後

	ALT Pre	ALT Post	AST Pre	AST Post	ALP Pre	ALP Post	T-Bil Pre	T-Bil Post	入院期間	2週間後の予後
Case 01	286	N	233	N	88	N	0.6	N	N	死亡
Case 02	200	248	182	246	58	102	1.1	3.4	N	死亡
Case 03	5307	2817	1815	423	181	227	6.6	6.3	14	生存
Case 04	85	90	169	90	73	46	1.3	1.7	10	生存
Case 05	186	309	187	176	580	665	2	2	14	生存
Case 06	2450	1346	1551	294	177	101	1.1	1	12	生存
Case 07	221	50	88	25	132	146	3.7	0.5	16	生存
Case08	1236	220	108	37	529	251	1.1	0.1	6	生存
Case09	1345	960	1134	1000	1368	1469	8.9	3.5	14	生存

N:死亡

平均入院日数:12.3日



**Table10:ラエンネック投与・非投与群における  
血液検査結果改善の割合**

**ラエンネック投与群**

	有効例	総数
ALT	10(100%)	10
AST	8(88.9%)	9
ALP	6(85.7%)	7
T-Bil	5(100%)	5

**ラエンネック非投与群**

	有効例	総数
ALT	5(55.6%)	9
AST	7(77.8%)	9
ALP	2(40%)	5
T-Bil	3(37.5%)	8

# Table11:ALT・AST・ALP・T-Bil 入院期間のP値

	ALT	
	改善有り	改善なし
LN 投与	10	0
LN 非投与	4	5
<b>P=0.026</b>		

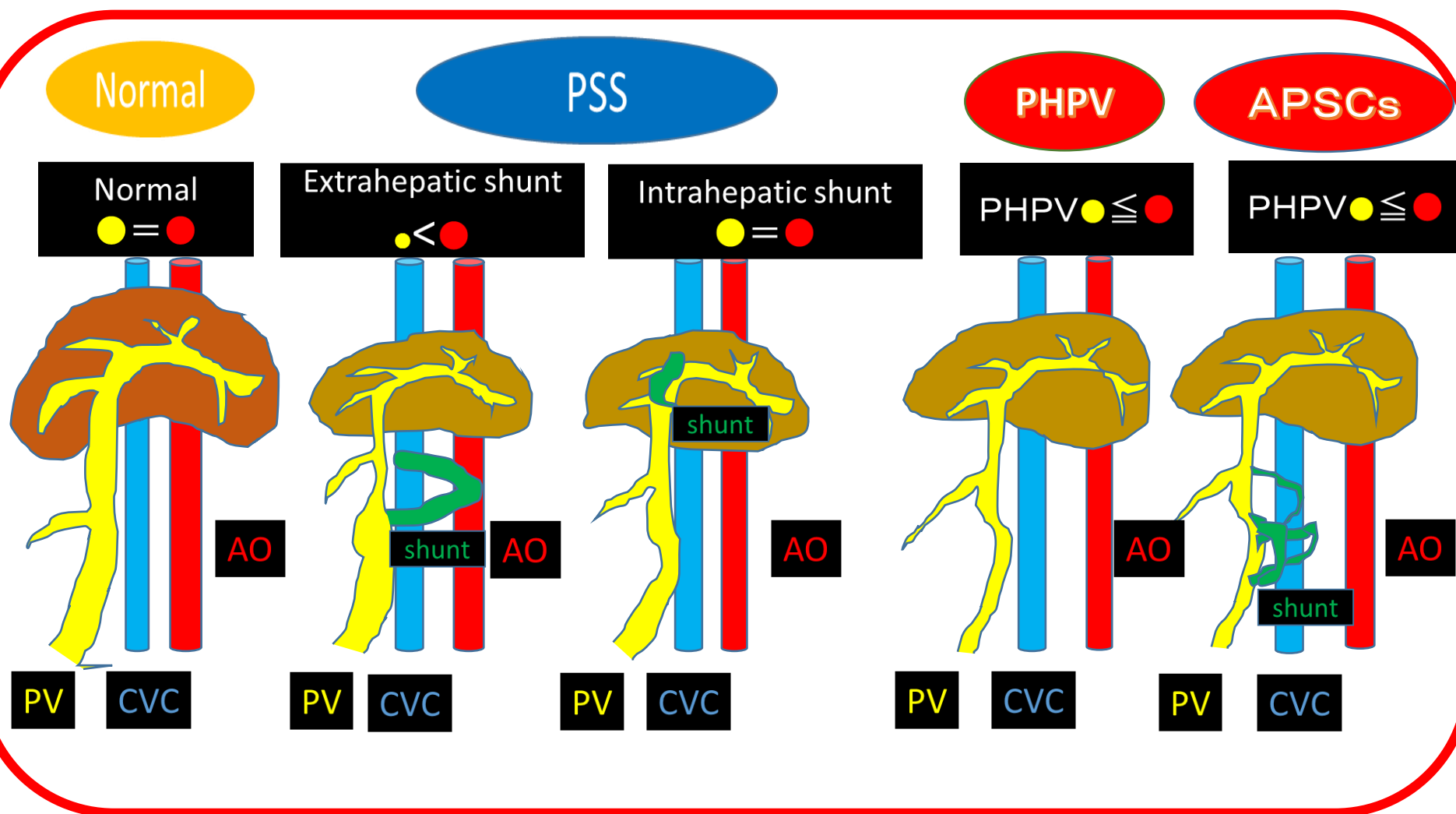
	ALP	
	改善有り	改善なし
LN 投与	6	1
LN 非投与	2	3
<b>P=0.3</b>		

	AST	
	改善有り	改善なし
LN 投与	8	1
LN 非投与	7	1
<b>P=0.51</b>		

	T-Bil	
	改善有り	改善なし
LN 投与	5	5
LN 非投与	3	5
<b>P=0.957</b>		

入院期間	平均	S D
LN 投与	4.857143	1.55
LN 非投与	12.28571	3.1
<b>P=0.001</b>		

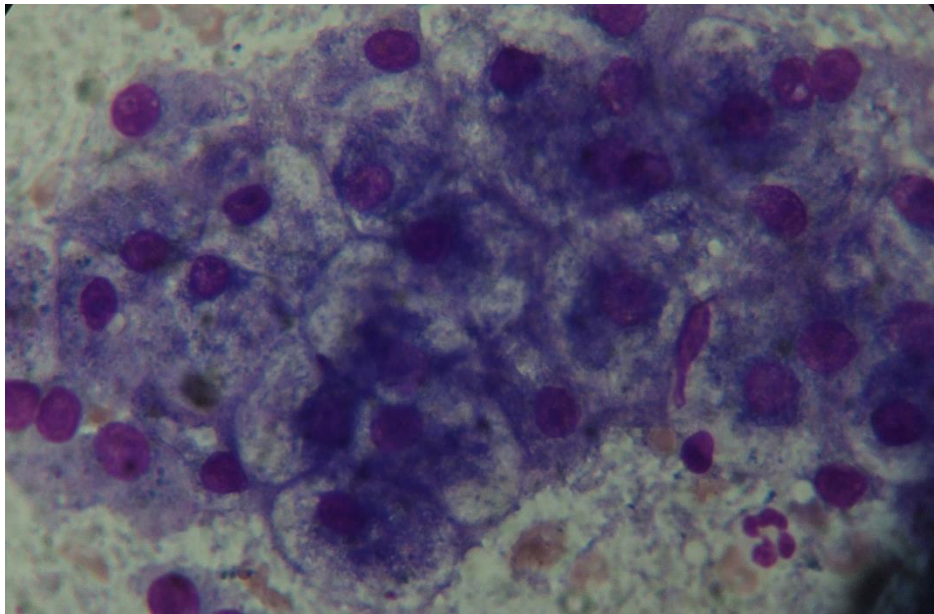
# Figure 1



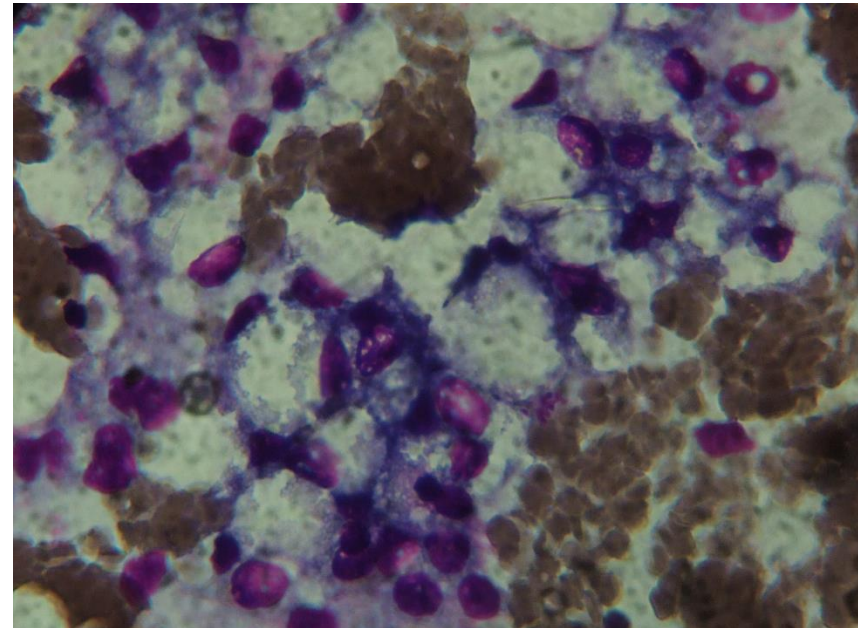
肝疾患における血管走行  
左より、正常・肝内PSS・肝外PSS・PHPV・APSCsを示す

# Figure2: 犬PHPV症例・猫肝リピドーシスの細胞診所見

犬PHPV グリコーゲン変性



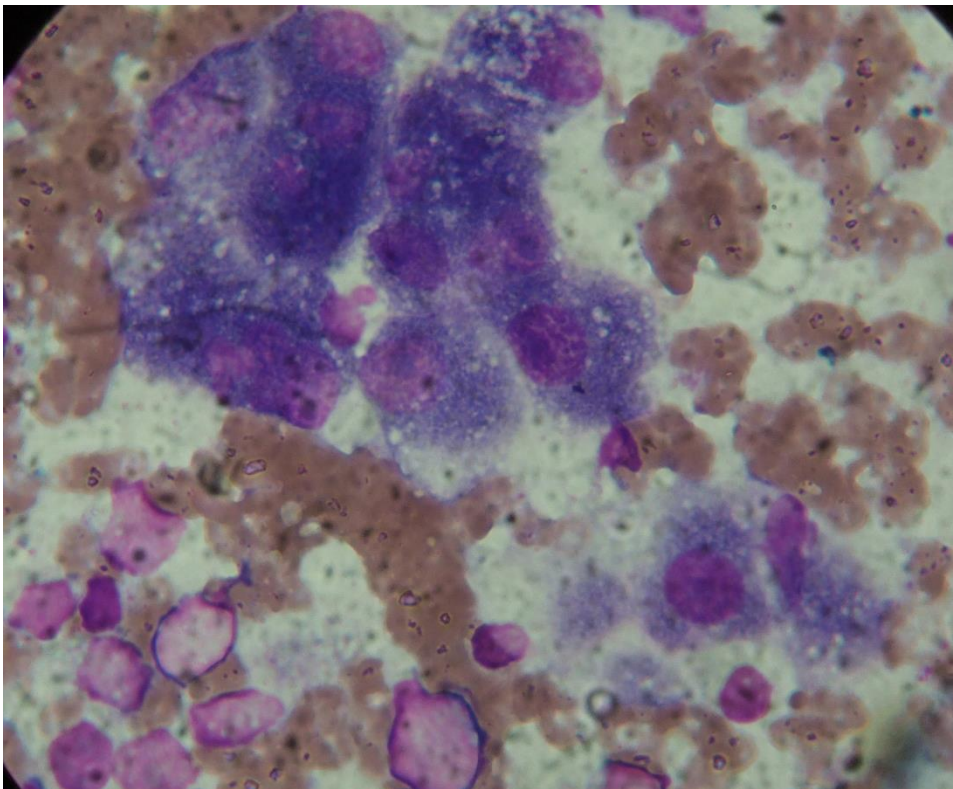
猫肝リピドーシス 脂肪変性



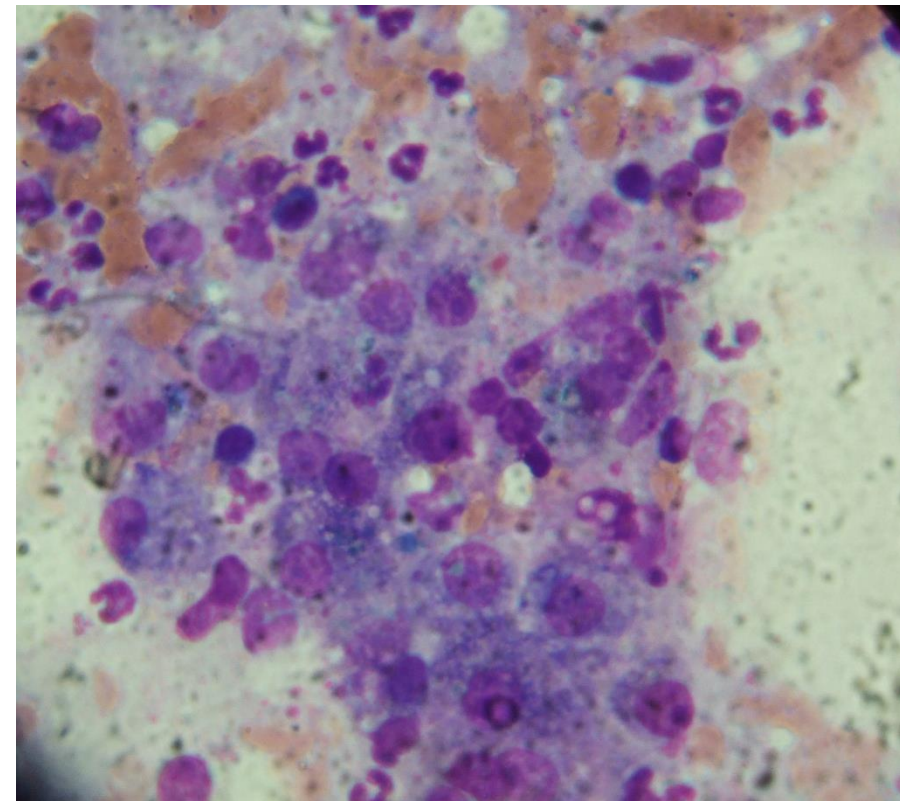
左が病理検査よりPHPV・右が細胞診により肝リピドーシスと確定診断した細胞診の写真  
正常な場合、肝細胞の細胞質は強い好塩基性を呈すが、両スライドとも脂肪や顆粒を溜め込み変性を起こしているため細胞質の好塩基性が弱くなっていることが分かる。

# Figure3:腫瘍性病変に伴う肝細胞の グリコーゲン変性

肝臓型リンパ腫  
グリコーゲン変性



肝臓結節性過形成  
グリコーゲン変性

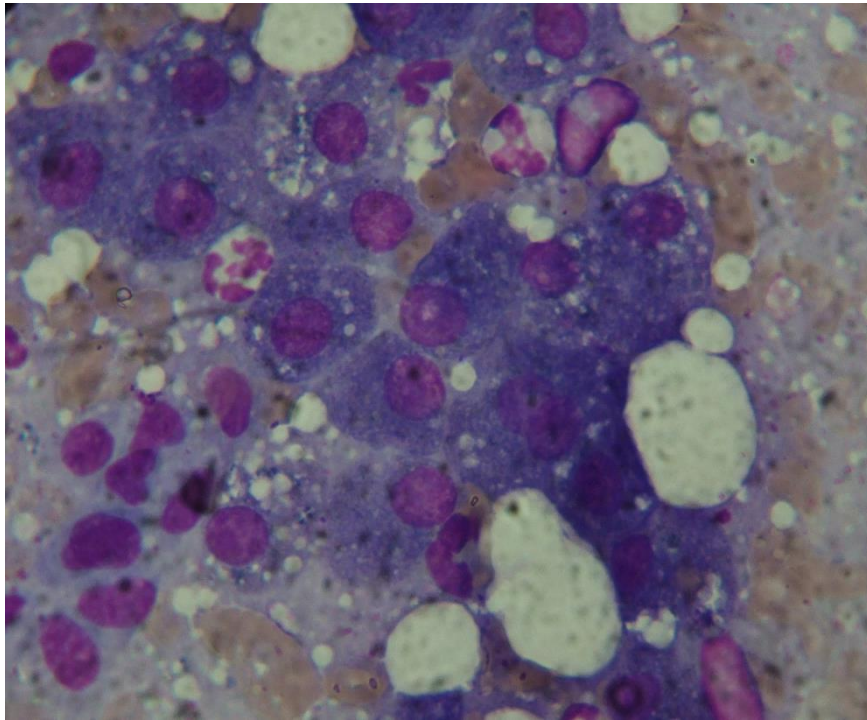


左が病理検査において、肝臓リンパ腫、右が肝臓結節性過形成と診断した細胞診の写真。両スライド共に肝細胞は変性を起こしている。

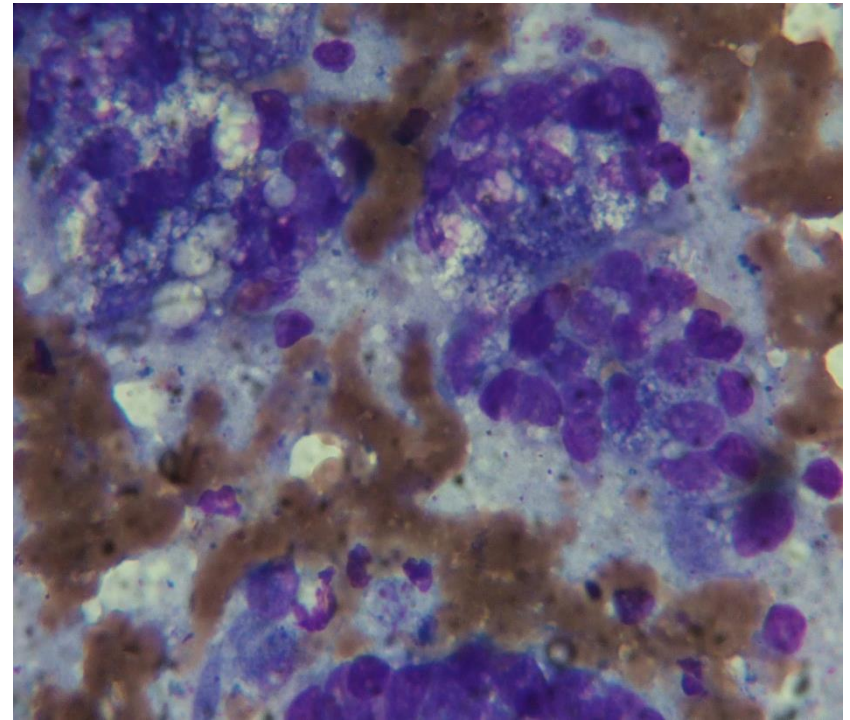


# Figure4:肝炎・肝硬変細胞診所見

胆管肝炎

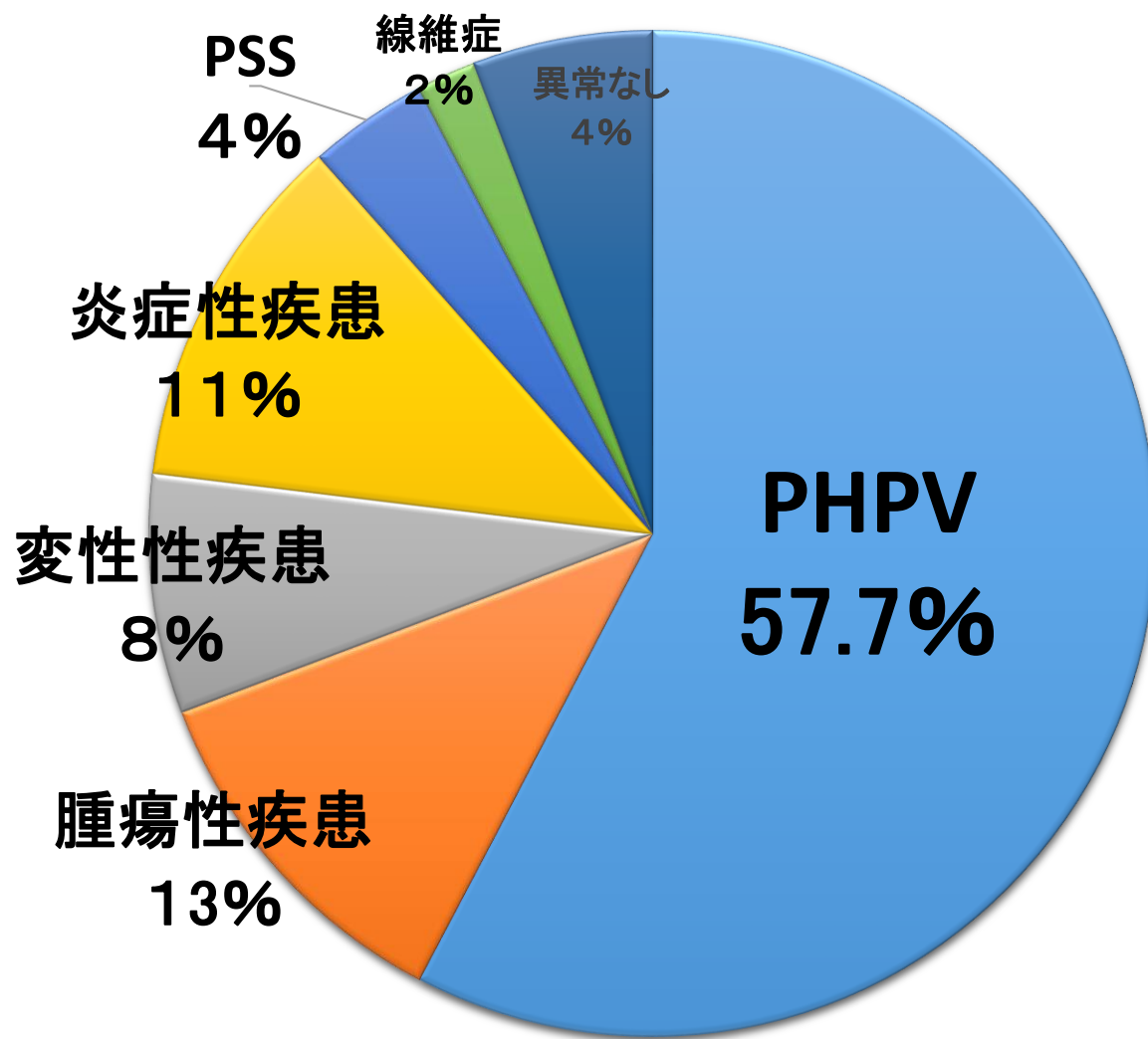


肝硬変



左が病理組織検査により胆管肝炎、右が肝硬変と確定診断した細胞診の写真。両スライド共同様に肝細胞に変性が確認される。

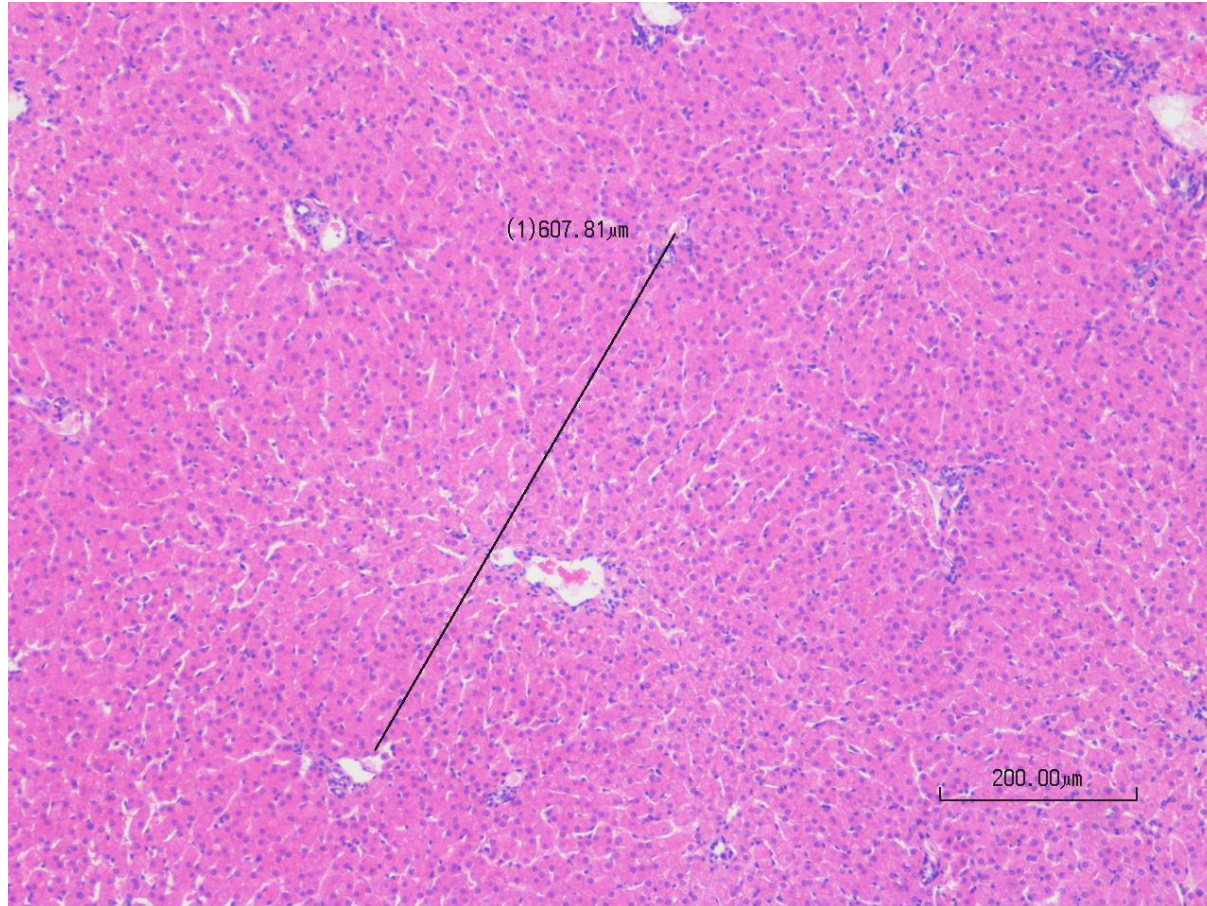
# Figure5: 病理組織診断結果



PHPV30例  
腫瘍性疾患7例  
(リンパ腫1例・肝細胞癌  
2例・血管肉腫1例・GIS  
T肝転移1例・乳腺癌肝  
転移1例・結節性過形成  
1例)  
グリコーゲン変性4例  
炎症性疾患6例  
(肝炎3例・胆管炎3例)  
CPSS2例  
線維症1例  
異常なし2例

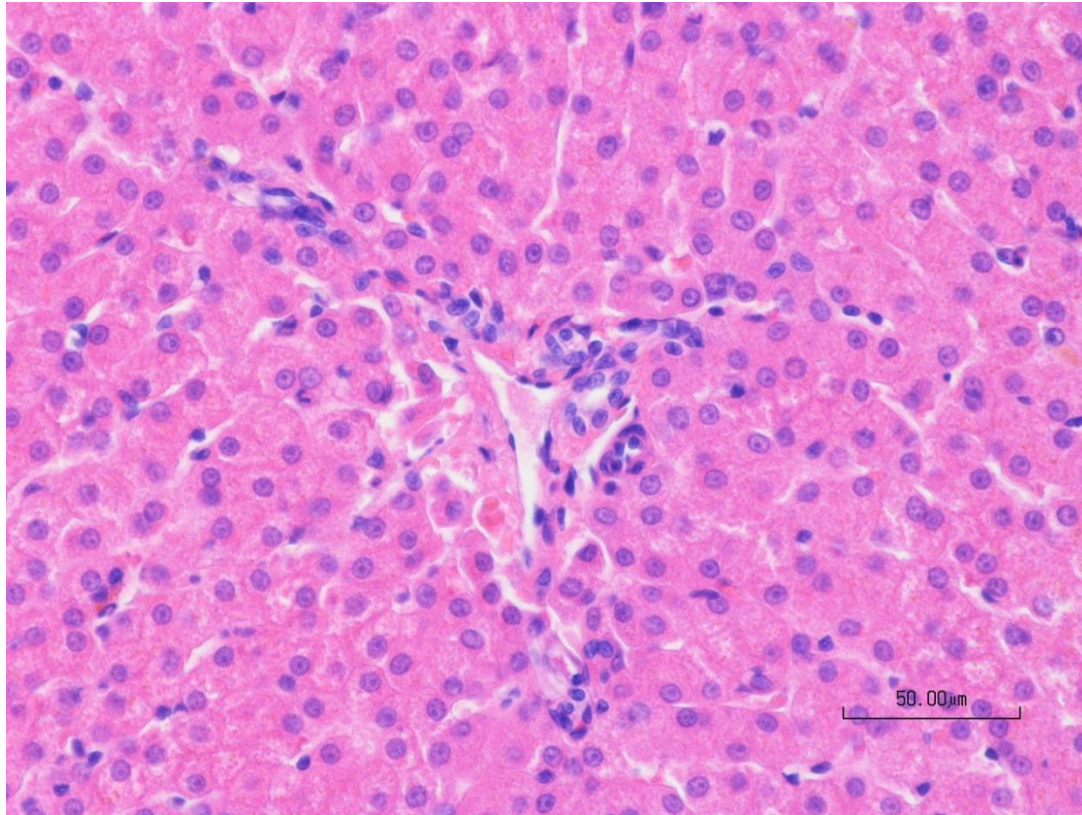
52頭中30頭がPHPVと診断された

# Figure6: PHPVにおける肝小葉の狭小化

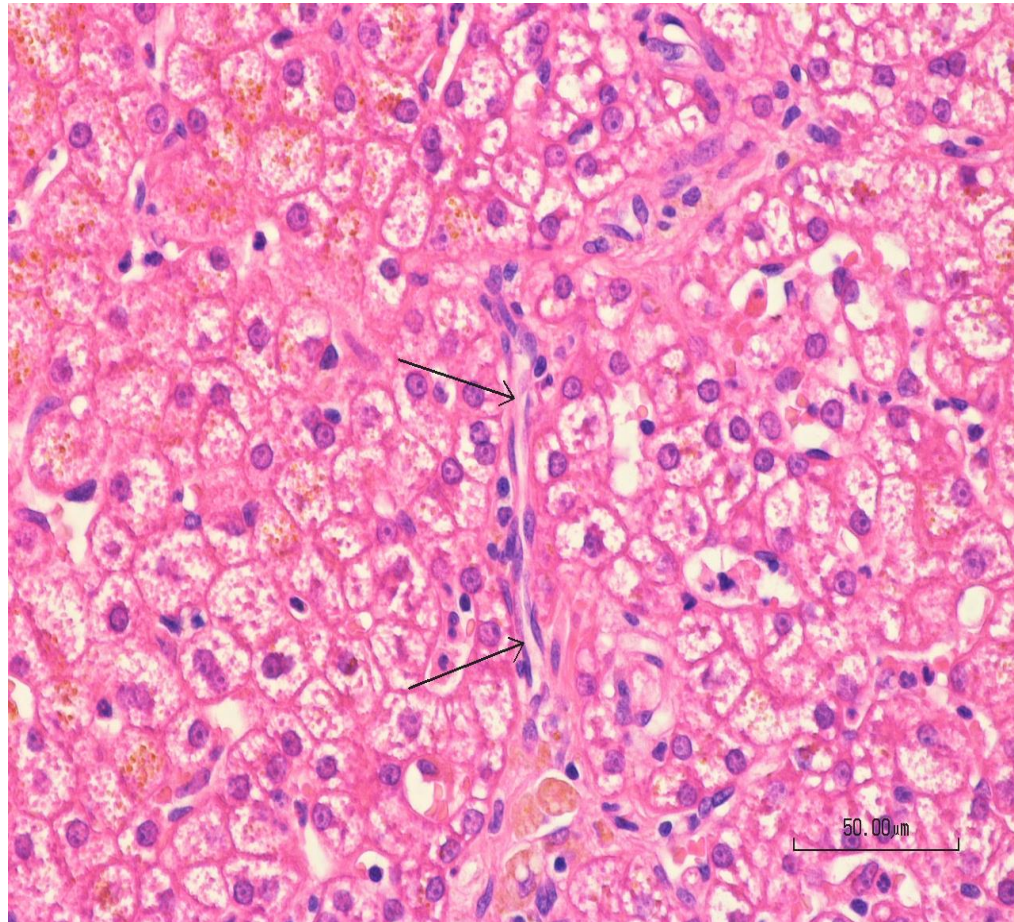




# Figure7: PHPVにおける小葉間静脈の小型化

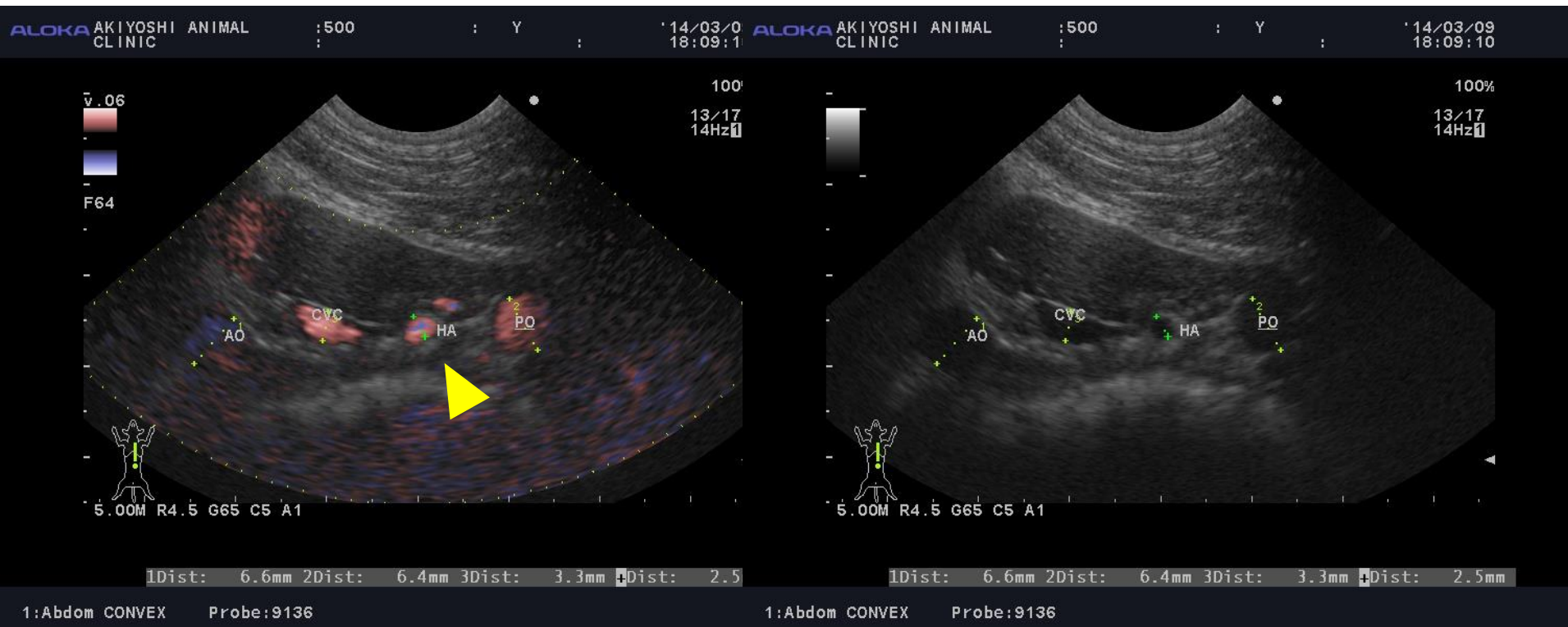


# Figure8:PHPVにおける 肝小葉内における小動脈の重複



# Figure9:超音波検査における肝動脈陰影

左側よりAO:大動脈、CVC:後大静脈、HA:肝動脈、PO:門脈を示す。

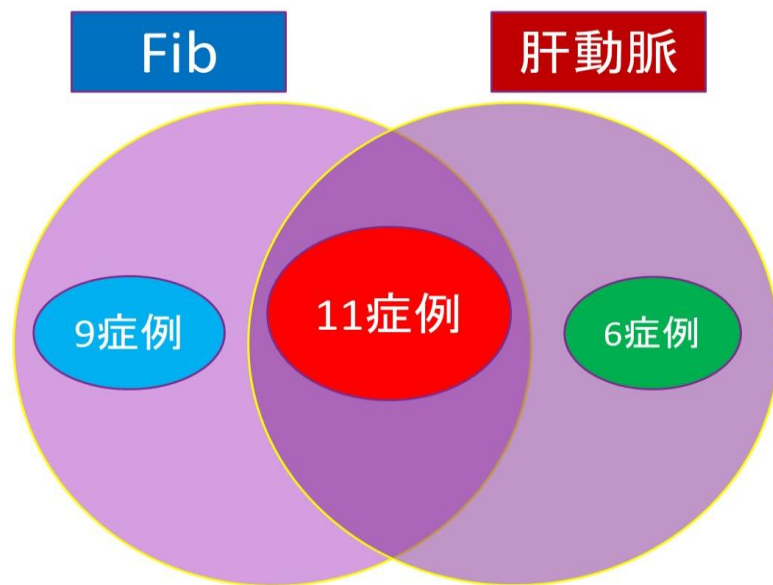


超音波検査所見	Total(52cases)	PHPV cases(30cases)	non-PHPV cases(22cases)
肝動脈陰影の有無	19(36.5%)	17(56.7%)*	2(9.1%)

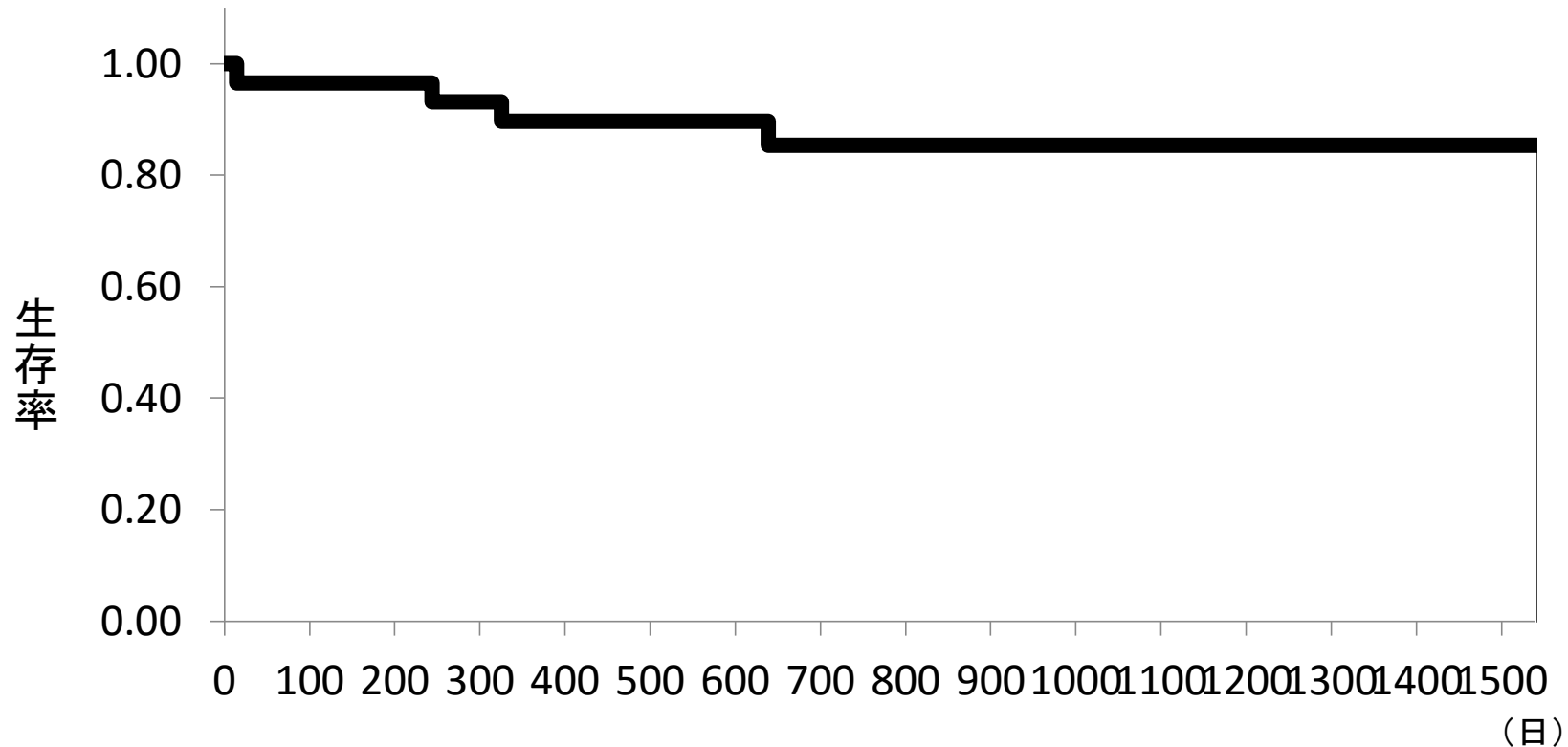


# Figure10:結果(PHPVにおける感度・特異度)

検討項目	感度	特異度
TBAの上昇	33.30%	40.9%
フィブリノーゲンの低値	66.60%	72.7%
肝動脈陰影の確認	56.7%	90.9%



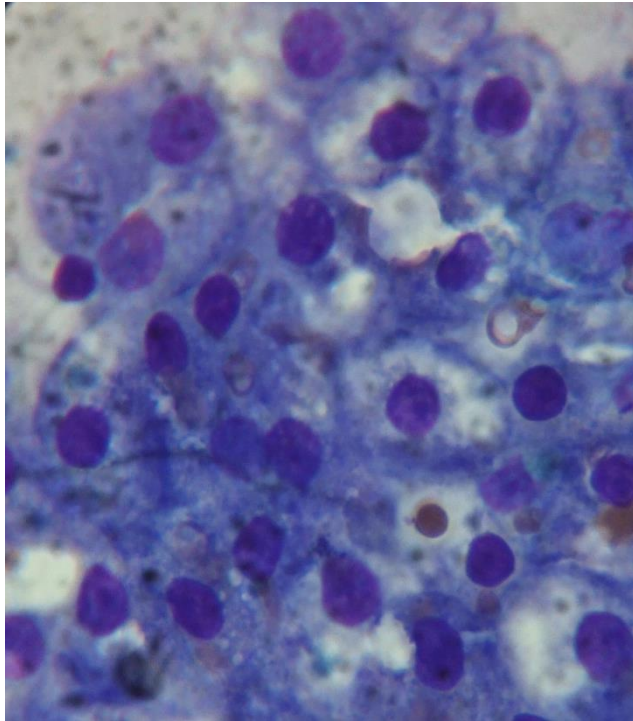
# Figure11:PHPVにおける生存期間



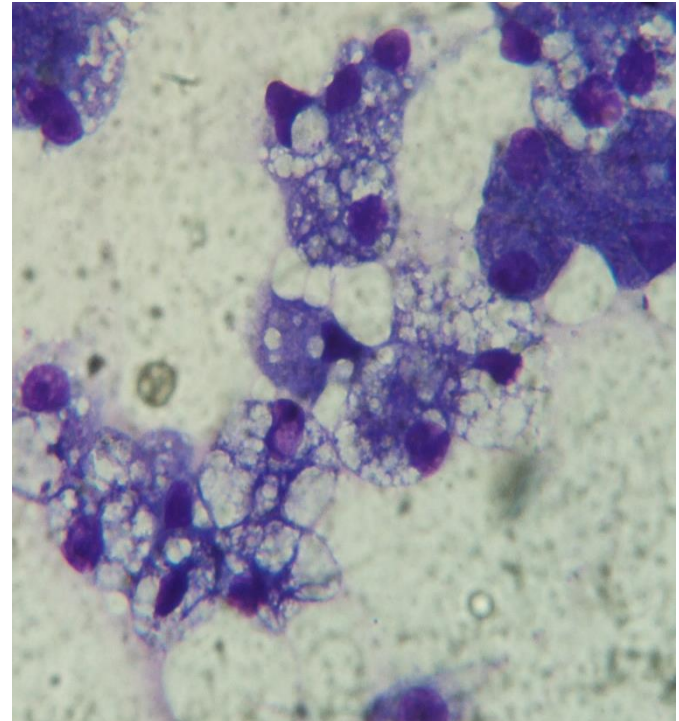
PHPVにおける生存期間を示した Kaplan-Meier 曲線。  
縦軸が生存率、横軸が日数を示す。

# Figure12:細胞診所見

## 正常肝臓細胞診



## 肝リピドーシス細胞診



左が正常な肝細胞、右がリピドーシスを起こしている肝細胞を示す。  
右側は肝細胞に著しく空胞変性が認められてることが分かる。

× 1000倍  
ライトギムザ  
染色

# Figure13:超音波検査所見

## 正常肝臓所見

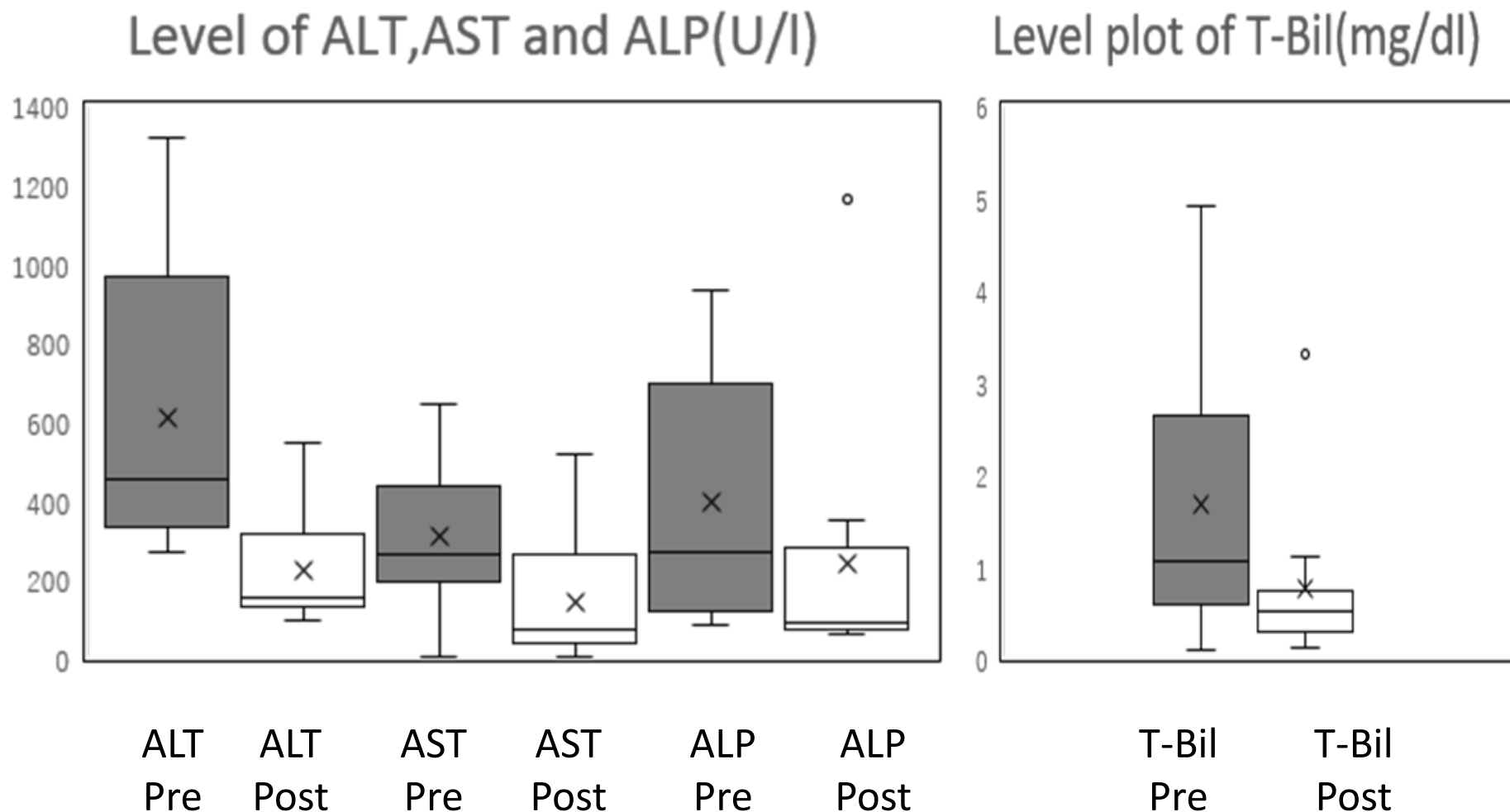


## 肝リピドーシス所見



左が正常肝臓、右が肝リピドーシスの画像を示す。  
右側の方が肝実質が高エコーを呈している。

# Figure14: ラエンネック投与前後の ALT・AST・ALP・T-Bilの平均値





# Figure15:非ラエンネック群における治療前後の ALT・AST・ALP・T-Bilの平均値

