

犬と猫の膵炎診断

～臨床検査の正しい理解～

酪農学園大学 獣医学群獣医学類

玉本 隆司

犬と猫の膵炎

膵炎とは膵臓の炎症性疾患であり、酵素前駆体であるチモーゲンの活性化による膵臓の自己消化によって発症します。大きく急性膵炎と慢性膵炎に分けられますが、両者は病理組織学的に区別されます。

急性膵炎：好中球を中心とした炎症細胞の浸潤が起こっており、膵臓そのものや膵臓周囲脂肪の浮腫および壊死が認められます（**図1**）。組織学的変化は可逆的と言われており、治療によって改善し得ます。

慢性膵炎：炎症細胞の主体はリンパ球と言われています。また、膵臓の線維化や萎縮が認められ、その変化は不可逆的とされています（**図2**）。

従来は急性膵炎は猫よりも犬で多いとされてきました。犬の急性膵炎は急性の激しい嘔吐や腹痛などの典型的な症状を引き起こすため、比較的診断されやすかったのですが、猫の急性膵炎の主な症状は食欲不振や活動性の低下であり、嘔吐や腹痛があまり顕著でないため診断されなかったのがその理由と考えられます。一方で慢性膵炎は猫に多いと考えられてきました。猫はその解剖学的な特徴から、膵炎に腸炎（炎症性腸疾患）と胆管炎を併発する三臓器炎の発生が多いことが知られています。そのため腸や肝臓と同時に生検される機会が多かったことが、診断数が多くなった理由と考えられます。しかし、犬および猫の膵臓組織に関するまとまった調査の結果、必ずしも従来の理解は正しくないことがわかりました。さまざまな理由で剖検を行った151頭の犬の膵臓組織の探索を行ったところ、51頭（34%）の犬で慢性膵炎の所見が認められたと報告されています¹⁾。一方猫では、115頭の猫の剖検組織を調査したところ、18頭（15.7%）で急性膵炎の所見が認められました²⁾。また、慢性膵炎の所見は69頭（60%）で認められています。これらの結果から、猫の慢性膵炎が多いのは間違いありませんが、犬にも想像以上に慢性膵炎が多いこと、猫ではこれまで検出されなかった急性膵炎が多いことが明らかになりました。これを受けて、症状だけから類推して診断することの難しさが浮き彫りとなり、適切な診断法の確立が求められるようになりました。



図1 急性膵炎の猫の膵臓の肉眼所見
広範囲の出血と壊死が認められる



図2 慢性膵炎の犬の膵臓の肉眼所見
線維化による萎縮と表面の不整が認められる

膵炎の診断法

1. アミラーゼ活性、リパーゼ活性

人の膵炎の診断では、①上腹部の急性の腹痛 ②血中（あるいは尿中）膵酵素の上昇 ③超音波、CT、MRIで膵臓に急性膵炎に伴う異常所見がある、の3つのうち2つを満たすと診断されます（急性膵炎診療ガイドライン2010〔第3版〕より抜粋）。そして、膵酵素とは「膵アミラーゼやリパーゼなどの膵臓に特異性の高いもの」とされています。このように、人の膵炎の診断ではスタンダードなものですが、犬や猫では有用性は高くはないとされています。アミラーゼ、リパーゼともに膵臓以外の臓器からも産生され、従来の測定法ではそれらを区別することができません。そのため感度、特異度ともに高いとは言えず、アミラーゼ活性やリパーゼ活性の測定は、犬や猫の膵炎の診断ツールとして十分ではないと結論づけられています³⁾。

2. トリプシン様免疫活性 (Trypsin-like immunoreactivity; TLI)

TLIはトリプシノーゲンやトリプシンの濃度を免疫学的に測定する方法です。TLIは犬、猫ともに膵炎の診断に関して特異度が高いことが知られています。しかし、血中半減期が短いために、早期に（発症後2～3日以内に）正常化することが分かっています。犬や猫の診療では発症から来院まで数日かかることも多いため、来院時の検査ではTLIが正常化していることも多く、膵炎の診断における感度は低くなってしまいます³⁾。そのため、膵炎の診断ツールとしてはこれも十分ではありません。

3. 膵リパーゼ免疫活性 (Pancreatic lipase immunoreactivity; PLI)

1で述べたリパーゼ活性測定とは異なり、膵リパーゼのタンパク質としての濃度を免疫学的に測定する方法です。膵リパーゼを選択的に測定することで膵炎に関する特異度を高め、免疫学的に測定することで検出感度を高めています。さまざまな検討から、現状では犬や猫の膵炎診断における最も優れた血清学的検査と考えられています³⁾。当初開発されたPLIを更に改良したSpec cPLTM（犬）およびSpec fPLTM（猫）がIDEXX社により開発され、広く臨床応用されています。また、これらのカットオフ値から、陽性あるいは陰性を簡易に判定できるスナップキットも販売されています。

4. 新規リパーゼ活性測定法

近年、反応基質を工夫した新たなリパーゼ活性方法が次々に開発されています。基質としてDGGRを用いた方法、およびFUJIドライケムのv-LIP-PTMがその代表例です。これらは1で述べたリパーゼ活性と同様にリパーゼの酵素としての活性を測定するものですが、反応基質の工夫により膵リパーゼへの特異性を高めています。犬でDGGR法とSpec cPLTMを比較したところ、高い一致率が得られています⁴⁾。また、猫で病理組織学的な診断とDGGR法およびSpec fPLTMを比較したところ、感度・特異度ともにDGGR法においてSpec fPLTMと遜色ない結果が得られています⁵⁾。これらの新規リパーゼ活性測定法は、免疫学的測定と比較して安価であるという特長があります。さらに、v-LIP-PTMは検査装置さえあれば院内で測定可能というメリットもあります。もう少し検討は必要ですが、新規リパーゼ活性測定法はPLIと同等の診断ツールになります。

5. 超音波検査

急性膵炎の超音波検査では、腫大した膵臓が低エコー源性に、膵臓周囲の脂肪が高エコー源性に観察されます（図3）。慢性膵炎では、急性膵炎と同様の所見が認められることもありますが、線維化のために膵臓全体が高エコー源性に観察されることもあります。膵炎における超音波検査の感度は、60%前後と報告されています。ただし、超音波検査の精度は検査装置の性能と術者の力量に大きく左右されます。超音波検査に関する報告の多くが大学病院での報告であるため、熟練した術者が高解像度の検査装置を用いて検討した結果と考えられます。そのあたりを差し引くと、実際の感度は低めに見積もらなければならないかもしれません。

6. CT 検査

人の膵炎診断では上述した診断基準の一つになっているだけでなく、重症度評価には造影CT検査が必須となっています。犬や猫では、CT検査の際に全身麻酔が必要であること、CT撮影装置の普及の問題などから、診断法として確立はしていません。しかし、筆者の経験では膵臓の腫大や壊死の検出に大きな力を発揮します（図4）。現在のCT検査は撮影も迅速で、小型犬や猫なら無麻酔での撮影も可能です。そういった技術が発展すれば、膵炎の有効な診断ツールになり得ると考えられます。

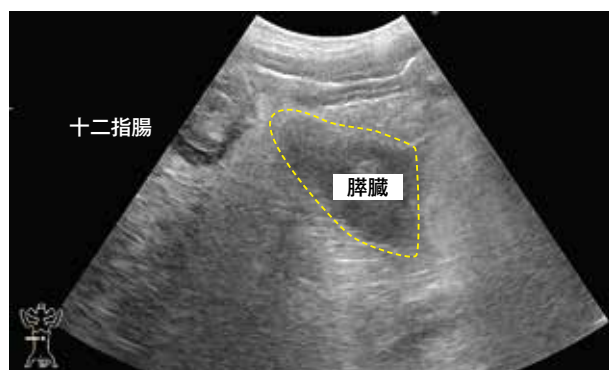


図3 急性膵炎の犬の超音波検査所見
膵臓は全体的に低エコーで腫大しており、周囲の脂肪が高エコーに認められる

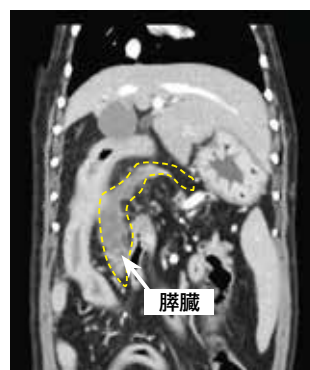


図4 膵壊死が疑われる犬の造影CT検査所見
膵臓の広範囲で造影欠損が認められ、壊死が疑われる

現状での報告をまとめると、血清学的検査としてのPLI（Spec cPLTMあるいはSpec fPLTM）に画像診断として超音波検査を組み合わせるとするのが、もっとも感度・特異度に優れた膵炎の診断法であると考えられます。PLIに関しては、新規リパーゼ活性に置き換えることができるでしょう。また、近い将来に、画像検査としてCT検査が組み合わせられるようになると思われます。

血清学的診断の落とし穴

PLIが商業ベースで測定できるようになり、10年以上が経過しました。そこにさらに新規リパーゼ活性測定法の開発も進み、膵炎の診断を取り巻く環境は大きく変化しました。超音波検査は難しいけれど、血液検査なら簡単です。これまでよくわからなかった膵炎という病気が、採血するだけで簡単に診断できるとなれば、多くの獣医師が飛びついたのは当然と言えます。特に急性膵炎は、適切に治療されないと全身性の強い炎症反応を引き起こし、播種性血管内凝固（DIC）や多臓器不全を招き、死に至る非常に恐ろしい疾患です。万が一にも見落としたくないと考えるのは当然でしょう。しかし、血清学的診断ツールの普及によって、安易に膵炎と診断しすぎているようにも感じます。PLI（あるいは新規リパーゼ活性）の高値＝膵炎でいいのでしょうか？

PLI 高値が意味するもの

PLIが膵炎診断検査として優れているとされているのは、いくつかの研究報告が根拠になっています。これらの研究では、病理組織学的に膵炎と診断された犬や猫の血清を使用し、PLIを測定しています。そして、病理組織学的検査をゴールドスタンダードとした場合の感度や特異度を算出しています。問題は、この病理組織学的検査で検出している「膵炎」とは何か？ということです。多くの研究報告で、病理組織学的な膵炎には急性膵炎だけではなく、慢性膵炎も含まれています。つまり、PLIが高値であれば膵炎である可能性は確かに高いのですが、それは必ずしも急性膵炎ではなく、慢性膵炎かもしれないということになります。急性膵炎が非常に致死率の高い疾患である一方で、慢性膵炎は間欠的な消化器症状などを示す疾患で、重篤化す

ることはそれほど多くありません。「PLIの高値＝膵炎」というのは間違いではないかもしれませんが、「PLIの高値＝急性膵炎」というのは明らかに誤りです。

病気は膵炎だけか？

過去の報告から、PLIが高値であれば膵臓に組織学的異常がある可能性は高いと言えます。しかし、病気が膵臓「だけ」に存在しているという保証はどこにもありません。嘔吐や腹痛などの膵炎様の症状を呈し、PLIも高値であった症例の最終的な診断名を調べたところ、炎症性腸疾患や肝炎などの炎症性疾患、あるいはリンパ腫などの腫瘍性疾患を持っているものが大半でした。大学病院での調査のため、母集団に偏りはあると思われませんが、それでも警戒すべき情報です。嘔吐が続いており、PLIも高ければ膵炎と診断したくなりますが、膵炎「だけ」かどうかは常に考える必要があります。

PLIが正常なら膵炎はない？

PLIが正常範囲であれば、それは膵炎ではないと言えるのでしょうか？答えは「No」です。PLIの特異度は高いため、多くの場合にはPLIが正常範囲であれば膵炎ではないのですが、例外があります。それが膵壊死がある場合です。図4の症例はCT検査にて膵臓の広範囲の壊死が予測されます。組織学的に慢性膵炎と診断されましたが、血中新規リパーゼ活性は正常範囲でした。おそらく、膵臓の広範囲の壊死のために漏れ出す酵素すらなくなったものと推測されます。最近、まれにこういう症例に遭遇します。この場合は、画像検査を用いなければ膵炎と診断することは困難です。

炎症マーカーの活用

膵炎では強い炎症反応が引き起こされ、各種の炎症性サイトカインが放出されます。犬のC反応性タンパク(C-reactive protein; CRP)や猫の血清アミロイドA(Serum amyloid A; SAA)といった炎症マーカーは、炎症性サイトカインの刺激を受けて肝臓で合成され、血中へと放出されます。したがって、炎症マーカーは膵炎の増悪と非常に相性が良いと言えます。実際に、人では急性膵炎の重症度評価にCRPが用いられていますし、犬や猫の急性膵炎の症例の多くで炎症マーカーが高値になることが知られています^{6,7)}。リンパ腫や腸炎などでも炎症マーカーが高値になるため、それらとの鑑別には使えませんが、臨床的に問題にならない慢性膵炎を除外することはできます。PLIや新規リパーゼが高値でも、炎症マーカーが正常範囲であれば、急性膵炎の可能性は低いと言えます。症状や他の異常がなければ無症候性の慢性膵炎が疑われますし、嘔吐などがある場合は他の疾患の可能性を念頭に置いて検査を進める必要があります。

終わりに

血清学的検査は誰でも利用可能で再現性も高い、非常に強力で便利なツールです。しかし、どんな検査も感度と特異度を100%にすることは容易ではありません。膵臓に関しては今後も検査ツールの開発が進められると予想されますが、おそらくそれだけで100%診断できるものにはならないでしょう。炎症マーカーを併用し、症状や画像検査から総合的に判断する、そんな当たり前に立ち返る必要があります。

参考文献

- 1) Watson PJ, et al. *J Small Anim Pract.* 48 (11), 609-618 (2007)
- 2) De Cock HE, et al. *Vet Pathol.* 44 (1), 39-49 (2007)
- 3) Xenoulis PG. *J Small Anim Pract.* 56 (1), 13-26 (2015)
- 4) Kook PH et al. *J Vet Intern Med.* 28 (3), 863-870 (2014)
- 5) Oppliger S et al. *J Vet Intern Med.* 30 (3), 764-770 (2016)
- 6) Nakamura M et al. *J Vet Med Sci.* 70 (2), 127-131 (2008)
- 7) Tamamoto T et al. *J Vet Med Sci.* 70 (11), 1247-1252 (2008)