

## 甲状腺機能低下症の治療中に非定型副腎皮質機能低下症を 発症した犬の1例

新 田 牧 子                      湯 木 正 史<sup>†</sup>

名古屋市 開業 (湯木どうぶつ病院：〒455-0021 名古屋市港区木場町2-99)

(2012年5月1日受付・2012年8月3日受理)

### 要 約

8歳齢の避妊雌のパピヨンが、元気消失、食欲不振、急性の下痢を主訴に来院した。症例は10カ月前に巨大食道症を発症し、各種検査から甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシナトリウム療法により改善していた。来院時、血液生化学検査にて低蛋白、低血糖などの異常を認めた。ACTH刺激試験にて、コルチゾール値は低値を示し、内因性ACTH濃度は高値を示した。本症例では副腎皮質機能低下症に多くみられる電解質異常を伴わないことから、非定型副腎皮質機能低下症と診断した。プレドニゾンの治療により良好な経過が得られている。本症例は、免疫介在性の破壊をおもな原因とする二つの内分泌疾患を有することから、多腺性自己免疫症候群が疑われた。

——キーワード：非定型副腎皮質機能低下症，犬，甲状腺機能低下症。

----- 日獣会誌 65, 786～789 (2012)

副腎皮質機能低下症は、副腎皮質から分泌されるホルモン(糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイド)の不足によって起こる疾患である。副腎皮質両側の破壊による原発性副腎皮質機能低下症と、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモンの欠乏による続発性副腎皮質機能低下症が存在する。多くが原発性であり、免疫介在性疾患と考えられている [1, 2]。原発性副腎皮質機能低下症と診断されたほとんどの症例では、電解質異常(低ナトリウム、高カリウム)が認められるが、続発性副腎皮質機能低下症では電解質の異常を示さない。しかし、原発性副腎皮質機能低下症症例の一部でも電解質の異常を示さない病態も確認されている。こうした症例は、副腎皮質束状帯の障害により、糖質コルチコイド活性のみが欠乏しており、非定型副腎皮質機能低下症と定義される [3]。

甲状腺機能低下症は、甲状腺から分泌されるホルモン(サイロキシン及びトリヨードサイロニン)の不足によって起こる疾患である。原因器官により原発性(甲状腺の破壊)、二次性(下垂体からのTSH分泌不全)、三次性(視床下部からのTRH分泌不全)に分けられるが、多くが原発性であり、中でも免疫介在性の破壊(リンパ球性甲状腺炎)の割合が高い [4]。

多腺性自己免疫症候群は、免疫介在性の内分泌腺破壊

により、複数の内分泌疾患を発症する疾患と定義され、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症、糖尿病、上皮小体機能低下症などが複合的にみられる [5]。

これまでに、犬の非定型副腎皮質機能低下症の報告はいくつかあるが [6, 7]、今回、甲状腺機能低下症の治療中に非定型副腎皮質機能低下症と診断し、多腺性自己免疫症候群が疑われるまれな症例に遭遇したため、その概要を報告する。

### 症 例

パピヨン、避妊雌、8歳齢。元気消失、食欲不振、急性の下痢を主訴に来院した。既往歴として、10カ月前に巨大食道症を発症しており、各種検査から甲状腺機能低下症と診断し( $T_4$  0.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満,  $fT_4$  0.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下、抗核抗体陰性、抗アセチルコリンレセプター抗体0.01nmol/l(基準値0～0.6nmol/l))、レボチロキシナトリウム療法(0.02mg/kg, BID)を行っていた。巨大食道症は、甲状腺機能低下症の治療により改善していた。

### 臨床検査所見

体重3.3kg、やや消瘦、体温37.8℃。一般身体検査に

<sup>†</sup> 連絡責任者：湯木正史(湯木どうぶつ病院)

〒455-0021 名古屋市港区木場町2-99

☎052-694-1125 FAX 052-694-5011

E-mail: yuki-masashi@mvf.biglobe.ne.jp

表 初診時の血液検査所見

RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	6.43	TP (g/dl)	4.4
Hb (g/dl)	15.7	Alb (g/dl)	2.1
PCV (%)	46	Glb (g/dl)	2.3
MCV (fl)	70.8	Glu (mg/dl)	26
MCHC (g/dl)	34.5	BUN (mg/dl)	39.7
WBC ( $/\mu\text{l}$ )	13,400	Cre (mg/dl)	0.6
Band-N ( $/\mu\text{l}$ )	0	ALT (U/l)	48
Seg-N ( $/\mu\text{l}$ )	7,906	ALP (U/l)	281
Lym ( $/\mu\text{l}$ )	5,092	Tcho (mg/dl)	47
Mon ( $/\mu\text{l}$ )	0	Amy (U/l)	720
Eos ( $/\mu\text{l}$ )	402	Ca (mg/dl)	8.1
Bas ( $/\mu\text{l}$ )	0	Na (mEq/l)	146
Plat ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	228	K (mEq/l)	3.2
		Cl (mEq/l)	113
		CRP (mg/dl)	4.3

異常は認めなかった。血液検査にて、リンパ球数、尿素窒素、CRPの上昇、総蛋白値、アルブミン値、血糖値、カリウム値、総コレステロール値の低下が認められた(表)。尿検査では、異常は認められなかった。

胸部単純X線検査では、心陰影の縮小が認められた。腹部単純X線検査では、小肝症が認められた。腹部超音波検査では、胆嚢壁の二重構造が認められた。左側副腎は、厚さ2.1mm、長さ9.9mmであり、右側副腎は確認できなかった(図)。

### 治療及び経過

初診時(第0病日)、20%グルコースの静脈内投与及び5%グルコースの静脈内点滴により血糖値の正常化を図り、アンピシリン、メトロニダゾール、硫酸ペルベリンの投与による治療を開始した。臨床症状及び血中尿素窒素、カリウム値は、第1病日に基準値範囲内まで改善した。第7病日までに、総蛋白値、アルブミン値は基準値範囲内まで改善したが、血糖値は不安定であった(57~105mg/dl)。第2病日、ACTH刺激試験を行ったところ、血清コルチゾール値はACTH投与前0.7 $\mu\text{g/dl}$ 、投与後0.8 $\mu\text{g/dl}$ であった。また、内因性ACTHは1,074pg/ml(基準値6~31pg/ml)と高値を示した。低血糖時のインスリン濃度は0.272ng/ml(基準値0.302~1.277ng/ml)と低値を示した。血清胆汁酸濃度は、絶食時1.0 $\mu\text{mol/l}$ 、食後11.6 $\mu\text{mol/l}$ (基準値0~14.2 $\mu\text{mol/l}$ )と基準値範囲内であった。以上の結果及び電解質異常を伴わないことから、非定型副腎皮質機能低下症と診断した。

第7病日より、プレドニゾロン0.2mg/kg、BID、経口投与を開始したところ、血糖値は基準値範囲内に安定した。そのため、第14病日にプレドニゾロンを0.2mg/kg、SIDに減量した。第21、35、61病日の血液検査で異常が認められなかったため、第61病日より、



図 超音波検査所見  
萎縮した左側副腎が認められた

プレドニゾロンを0.15mg/kg、SIDへと減量した。しかし、第93病日、PCV、尿素窒素の軽度な上昇が認められ、副腎皮質機能低下症の十分なコントロールができていない可能性(循環血液量減少による腎前性高窒素血症)が示唆されたため、ふたたび0.2mg/kg、SIDへ増量した。第178病日まで、プレドニゾロンは同量にて、臨床症状及び血液検査値ともに良好に維持された。

### 考 察

典型的な副腎皮質機能低下症と非定型副腎皮質機能低下症を比較検討した報告では、臨床症状では嘔吐の発生率にのみ有意差がみられている(典型的な副腎皮質機能低下症85%、非定型副腎皮質機能低下症54%) [6]。本症例では、嘔吐は認められなかった。血液検査では、低コレステロール血症が非定型でより多く発生しており、非定型症例では脂肪性下痢がみられる症例が多いためとされている [6]。本症例では、低コレステロール血症が認められた。

低血糖の鑑別には、薬物、敗血症、腫瘍(インスリンオーマ及び腺腫以外の腫瘍)、副腎皮質機能不全、肝疾患、新生子低血糖、飢餓があげられる [8]。本症例では、薬物投与歴、年齢、飼育環境などから、薬物、新生子低血糖、飢餓を除外した。また、発熱や白血球数増加などの所見が認められないことから、敗血症の可能性は低いと判断し、腫瘍、副腎皮質機能不全、肝疾患を視野に入れ、検査を行った。非定型副腎皮質機能低下症は臨床徴候が非特異的であるため、診断には時に時間を要するが、本症例では低血糖を生じたことで、早期の診断に至った。副腎皮質機能低下症による低血糖の発生率は16.7%(非定型症例では21%)であり、糖質コルチコイドの欠乏により、糖新生が障害されるため起こる [7, 9]。

副腎皮質機能低下症では、多くの症例で副腎の萎縮が認められ、超音波検査にて24%の症例で右側副腎は描

出が困難であり、厚みが3.2mm未満の症例は左側で97%、右側で82%であったとの報告がある [10]。本症例においても副腎の萎縮が認められたため、診断の一助となった。

本症例は10カ月前の巨大食道症発症時、甲状腺機能低下症と診断された経緯を有するが、その際ACTH刺激試験は行っていない。副腎皮質機能不全が甲状腺の機能検査に抑制的な影響を及ぼすこともあるため [11]、当時すでに副腎皮質機能低下症に罹患していた可能性がある。甲状腺機能低下症による食道拡張の機序は、不明 [5]、もしくは甲状腺機能不全による神経、筋障害と推察されている [12]。副腎皮質機能低下症による食道拡張の機序は、膜電位及び神経筋機能に対する異常なナトリウムとカリウムの濃度の影響、もしくはコルチゾールの欠乏による筋衰弱が要因とされている [13]。本症例では電解質異常を認めていないため、前者には当てはまらないが、後者は可能性として考えられる。しかし、副腎皮質機能低下症の治療を行わず、甲状腺機能低下症の治療により巨大食道症の改善が認められているため、当時発症の要因となったのは甲状腺機能低下症からと推察される。

また、本症例は、巨大食道症発症時にTSHの測定を行っていないが、参考までに、副腎皮質機能低下症診断後（レボチロキシン投与時）に測定したところ、0.16ng/ml（基準値0.04～1.37ng/ml）と低値を示していなかった。この結果から、二次性、三次性（下垂体や視床下部における分泌不全）の可能性は低いと考えられた。甲状腺機能低下症の多くが原発性であり、中でもリンパ球性甲状腺炎の割合が高いとされている [14, 15]。リンパ球性甲状腺炎は免疫介在性疾患であり、罹患した甲状腺にはリンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤や、抗原抗体複合物がみられる [14]。原発性副腎皮質機能低下症の原因としては、免疫介在性、薬物（副腎皮質機能亢進症治療薬）誘発性、両側副腎摘出術、出血、梗塞、感染、アミロイドーシス、肉芽腫性または腫瘍性疾患があるが、おもに、免疫介在性の破壊により生じる [2]。

多腺性自己免疫症候群の犬では、内分泌腺に共通する抗原が標的となっており、それぞれの内分泌疾患（甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症、糖尿病、上皮小体機能低下症など）が、さまざまな期間にわたって別個に発症する [16]。副腎皮質機能低下症の犬225頭の調査では、10頭に甲状腺機能低下症が併発（うち1頭は甲状腺機能低下症に加え糖尿病、上皮小体機能低下症も併発）している [8]。また、非定型副腎皮質機能低下症と甲状腺機能低下症を併発した症例も報告されている [17]。このような、免疫介在性内分泌疾患を複数有する本症例は、多腺性自己免疫症候群の疑いがある。

本症例では、消化器症状に低血糖を伴っていたため、非定型副腎皮質機能低下症を疑い、確定診断に至った。また、甲状腺機能低下症に対する治療中でもあり、多腺性自己免疫症候群が疑われたまれな症例であると考えられた。

## 引用文献

- [1] Schaer M, Riley WJ, Buergelt CD, Bowen DJ, Senior DF, Burrows CF : Autoimmunity and Addison's disease in the dog, *J Am Anim Hosp Assoc*, 22, 789-794 (1986)
- [2] Boujon CE, Bornand-Jaunin V : Pituitary gland changes in canine hypoadrenocorticism : a functional and immunocytochemical study, *J Comp Path*, 111, 287-295 (1994)
- [3] Feldman EC, Nelson RW : 副腎皮質機能低下症, 新・犬猫の内分泌病学, 岡 公代訳, 松原哲舟監修, 第1版, 327-374, LLLセミナー, 大阪 (2002)
- [4] Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, Krakowka S : Autoimmune lymphocytic thyroiditis in dogs, *Vet Immunol Immunopathol*, 3, 185-201 (1982)
- [5] Catharine J, Scott-Moncrieff R : Hypothyroidism, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger SJ and Feldman EC, 7th ed, 1751-1761, Elsevier Saunders, St. Louis (2010)
- [6] Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD : Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs : 46 cases (1985-2005), *J Am Vet Med Assoc*, 230, 1190-1194 (2007)
- [7] Sadek D, Schaer M : Atypical Addison's disease in the dog : a retrospective survey of 14 cases, *J Am Anim Hosp Assoc*, 32, 159-163 (1996)
- [8] Rebecka SH : Insulin-Secreting Islet Cell Neoplasia, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Ettinger SJ and Feldman EC, 7th ed, 1780, Elsevier Saunders, St. Louis (2010)
- [9] Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH : Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism : 225 cases (1979-1993), *J Am Vet Med Assoc*, 208, 85-91 (1996)
- [10] Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE : Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking disease, *Vet Rec*, 167, 207-210 (2010)
- [11] Torrance AG, Mooney CT : 自己免疫性多内分泌腺症候群, 犬と猫の内分泌疾患診療マニュアル, 竹村直行訳, 第1版, 203-206, ファームプレス, 東京 (2001)
- [12] Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, Mahaffey EA, Glausjun T : Neurological manifestations of hypothyroidism : a retrospective study, *J Vet Intern Med*, 8, 328-336 (1994)
- [13] Bartges JW, Nielson DL : Reversible megaesophagus associated with atypical primary hypoadrenocorticism in a dog, *J Am Vet Med Assoc*, 201, 889-891 (1992)
- [14] Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL : Histologic and

- ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs, *Vet Pathol*, 18, 299-309 (1981)
- [15] Lucke VM, Gaskell CJ, Wotton PR : Thyroid pathology in canine hypothyroidism, *J Comp Pathol*, 93, 415-421 (1983)
- [16] Pikula J, Pikulova J, Bandouchova H, Hajkova P, Fal-dyna M : Shmidt's syndrome in a dog : a case report, *Vet Med*, 52, 419-422 (2007)
- [17] Kooistra HS, Rijnberk A, Vandenlgh TS : Polyglandular deficiency syndrome in a boxer dog : thyroid hormone and glucocorticoid deficiency, *Vet Q*, 17, 59-63 (1995)

---

## Atypical Hypoadrenocorticism and Hypothyroidism in a Dog

Makiko NITTA\* and Masashi YUKI†

\* *Yuki Animal Hospital, 2-99 Kiba-cho, Minato-ku, Nagoya-shi, 455-0021, Japan*

### SUMMARY

An 8-year-old spayed female Papillon was referred with depression, anorexia, and acute diarrhea. The dog had been diagnosed with megaesophagus and hypothyroidism 10 months earlier and had recovered with levothyroxine sodium. At this time, a serum biochemical profile showed hypoproteinemia and hypoglycemia. A diagnosis of primary adrenocortical insufficiency was established based on the results of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test and endogenous plasma ACTH determination. Since the electrolyte levels were normal, the dog was diagnosed as having atypical hypoadrenocorticism. The dog responded well to prednisolone therapy. The combination of primary hypothyroidism and hypoadrenocorticism suggests autoimmune polyendocrinopathy. — Key words : atypical hypoadrenocorticism, dog, hypothyroidism.

† *Correspondence to : Masashi YUKI (Yuki Animal Hospital)*

*2-99 Kiba-cho, Minato-ku, Nagoya-shi, 455-0021, Japan*

*TEL 052-694-1125 FAX 052-694-5011 E-mail : yuki-masashi@mvf.biglobe.ne.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 65, 786 ~ 789 (2012)*