

病態生理から理解する蛋白漏出性腸症

どうぶつの総合病院 専門医療&救急センター 内科主任
DVM, MS, PhD, DACVIM (SAIM)
福島 建次郎

利益相反状態の開示

今回の講演について演者には利益相反関係にある企業等はありません

蛋白漏出性腸症(PLE)とは

- 消化管からの蛋白質の喪失を特徴とする症候群(疾患名ではない)
- 低アルブミン血症→肝不全、PLNが除外→PLEの疑い
- 重症度やその病因はさまざま
- 病態生理や病因の理解→治療法の理解

PLEの比較病態生理に関するレビュー論文(2019)

DOI: 10.1111/jvim.15406

Journal of Veterinary Internal Medicine 
American College of Veterinary Internal Medicine

REVIEW

Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy

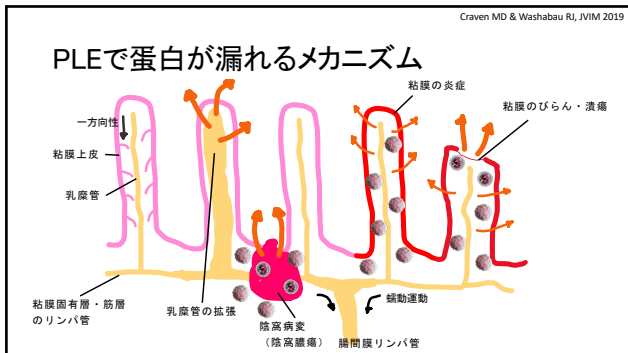
Melanie D. Craven¹ | Robert J. Washabau²

PLEで何が起きるか

- 無症候性
- 液体貯留、リンパ浮腫
- 免疫力の低下(ヒト)
 - リンパ球数↓、免疫グロブリン↓、鉄↓、Ca↓
- 血栓塞栓症
 - 全身性の炎症反応、ビタミンK吸収の変化、アンチトロンビン↓、PLTの凝集能↑、フィブリノゲン↑、血管機能の変化

PLEの原因

- 蛋白喪失の原因
 - リンパ管の物理的・機能的閉塞
 - 細胞メディエーターの放出: 血管透過性↑、組織への液体漏出↑
 - 粘膜の炎症(びらん性 or 非びらん性)
- PLEで低下しやすい蛋白質
 - 半減期が長く、枯渇してもすぐに産生できない蛋白
 - アルブミン、免疫グロブリン、セルロプラスミン



PLEの原因

分類	ヒト	犬	
1. 粘膜障害	びらん性	炎症性腸疾患 (クローン病、潰瘍性大腸炎) 感染症 (細菌、ウイルス、原虫など) 腫瘍	炎症性腸疾患 (LPE、好中球性、肉芽腫性) 感染症 (細菌、真菌、寄生虫など) 腫瘍
	非びらん性	薬剤性大腸炎 (NSAIDs) メネテリエ病 (肥厚性胃炎) 好酸球性胃炎 セリアック病 乳糖不耐性、食物不耐性 全身性エリテマトーデス 腸陰高疾患	薬剤性 (NSAIDs) 食事反応性腸症 免疫増強性腸症 副腎皮質機能低下症 腸陰高疾患

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの原因

分類	ヒト	犬
2. 感染症	リンパ管系状虫症	リンパ管系状虫症 (まれ) 鉤虫感染 糞線虫感染
3. リンパ管疾患	特発性原発性腸リンパ管拡張症 (Waldmann's病)	特発性原発性腸リンパ管拡張症 (IL)
	二次性IL: クローン病、腫瘍性サルコイドーシス、管心性心不全、拘束型外膜炎 フォンタン手術	二次性IL: 腫瘍、リンパ管の感染症、右心不全
	遺伝性: リンパ管形成 (Hennekam's症候群)	リンパ管炎 (肉芽腫性・炎症性)
	リンパ管炎	

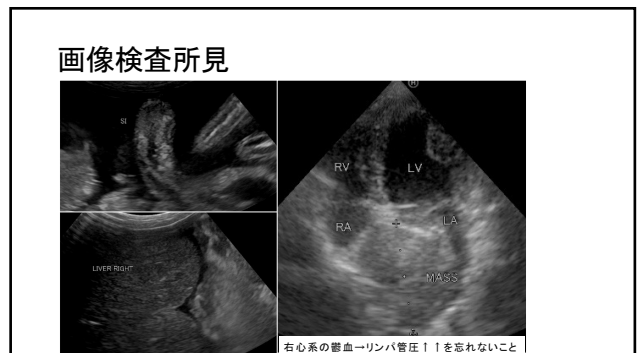
Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

症例: ビーグル、11歳、避妊雌

- 9ヶ月前: 腹囲膨満で動物病院を受診
 - 腹水貯留(変性漏出液)→原因不明で利尿剤投与
- 8ヶ月前
 - 避妊手術実施+小腸の全層生検→軽度のリンパ球・形質細胞性腸炎
 - 低アルブミン血症(2.2 g/dL)→PLEを疑い、プレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミドを投与→改善なし
- 低アルブミン血症 & 腹水貯留の原因精査で紹介受診

来院時の所見

- 活動性、食欲良好、消化器症状なし
- 投薬: プレドニゾン、シクロフォスファミド、スピロラクトン、フロセミド、エンフロキサシン
- 身体検査: 腹囲膨満(波動感あり)、その他著変なし
- 血液検査: Alb 2.5 g/dL, ALP 1964 U/L, CRP 0.75 mg/dL



PLEの原因:ヒト

- 主な原因: 原発性腸リンパ管拡張症 (PIL)
 - 遺伝性 (VEGF3などが関与)
 - リンパ管の低形成、特発性の形成不全
- 二次性腸リンパ管拡張症
 - リンパ管系の閉塞 or 静脈圧上昇→リンパ管圧上昇
 - 収縮性心外膜炎、リンパ腫、Whipple's病、クローン病など

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

犬のPLEの臨床的特徴

- 原因: LPE (66%)、PIL (50%)、リンパ管炎 (<10%)、陰窩病変 (<10%)
- 好発犬種: ヨーテリア、SCWT、ボーダー・コリー、GSD、ロットワイラー
- 症状: 腹水、嘔吐、下痢、体重減少、多尿、多渴、食欲廃絶、体重減少、虚弱
- 血液検査所見 (中央値): Alb 1.5 g/dL, Glb 1.9 g/dL, TP 3.3 g/dL
- 治療: プレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリン、クロラムブシル

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

犬のPLEの臨床的特徴: 予後

- 生存期間中央値: 1-28ヶ月
- 悪化因子: 血栓症、低カルシウム血症
- PLE関連死: 54.2% (vs IBD 13-18%)

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

原因別・犬のPLEの特徴

犬の腸リンパ管拡張症(IL)

- 原発性IL
 - 犬種: SCWT、ノルウェイジャン・ルンデフンド、ヨーテリア、マルチーズ、シャー・ペイ
 - リンパ管拡張・破裂→炎症・肉芽腫
- 二次性IL
 - リンパ系の直接的閉塞 (腫瘍) or 間接的閉塞 (強い炎症反応)
- 犬のILが免疫介在性疾患というエビデンスは皆無!

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

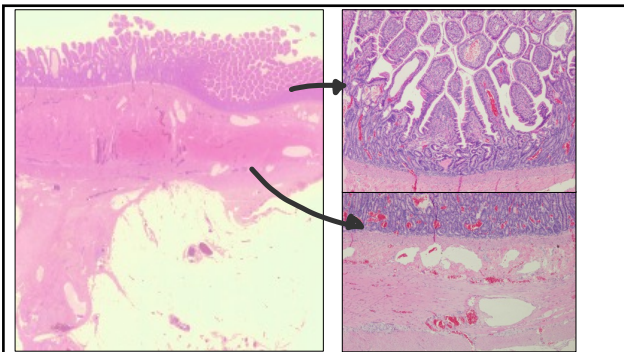
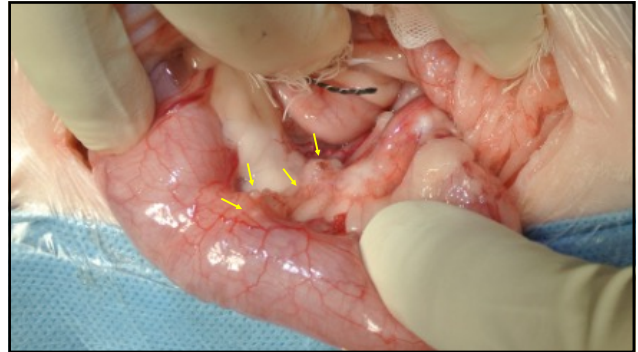
肉芽腫性リンパ管炎

- PLEの犬においてリンパ管炎や肉芽腫形成はまれ (<10%)
- 症状: 発熱や腹部痛を伴うことも
- リンパ管周囲の肉芽腫性炎症
 - 多核巨細胞、好中球、マクロファージ、リンパ球・形質細胞
 - 消化管のみでなく、腸間膜やリンパ節を巻き込むことも
 - 感染性の因子は認められていない

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

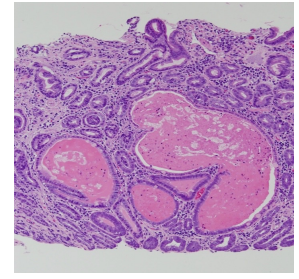
肉芽腫性リンパ管炎

- 消化管、漿膜、腸間膜リンパ管に沿って播種性に5-10 mm程度の白色結節を形成(肉芽腫性炎症)
- 限局性の消化管壁の肥厚:空腸、回腸など
- 犬種:F・ブル、Y・テリアなどで報告あり
- オスが多い傾向?
- 症状:下痢、嘔吐、体重減少、腹部痛、食欲不振、活動性低下など
- 限局性の場合、腸切除ステロイド&食事療法で寛解することあり



陰窩病変

- メカニズムはわかっていないがPLEと密接に関与
- 欧米ではY・テリアで多い
- 陰窩腫瘍
 - 蛋白質豊富で細胞成分(上皮細胞、WBC)を含む拡張した陰窩



Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

陰窩病変:Y・テリアの研究(n=12)

- 年齢中央値:8歳
- アルブミン中央値:1.6 g/dL
- 病理
 - 大きな陰窩病変+リンパ管拡張症+炎症(L/P/E)
 - FISH:陰窩病変やその周辺に細菌は認めない
- 治療:ステロイド、アザチオプリン、食事療法
- 予後:3ヶ月以内に7頭が死亡(58%)、うち3頭は血栓塞栓症

Craven MD et al. JVIM 2009

リンパ球形質細胞性腸炎

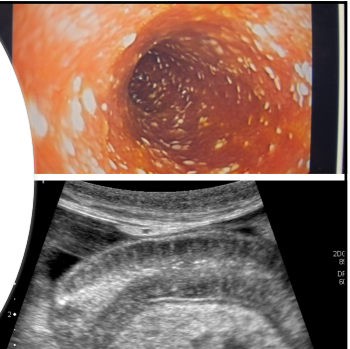
- IBDの原因
 - 免疫異常、食事による影響、腸内細菌叢の乱れ、遺伝的素因
- PLEとIBD
 - 炎症→細胞間結合の減弱化・粘膜からの滲出・二次性のリンパ管拡張
 - リンパ管の異常を伴わないIBD・PLEは存在?
- 複合的な治療が良さそう
 - 細胞の保護、粘膜バリアの修復、リンパ管の閉塞・鬱滞の予防
 - バクテリアのトランスロケーションの予防

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

犬のPLEの診断

PLEの診断

- 中程度・重度の低アルブミン血症の鑑別
 - 肝不全、蛋白漏出性腎症、PLE
 - 血清総胆汁酸&UPCが正常→PLEの可能性が高い
- PLEで通常実施する検査
 - CBC、生化学、土基礎コレステロール
 - 糞便検査
 - 尿検査
 - 腹部・胸部画像検査
 - 消化管内視鏡検査



PLEの診断: バイオマーカー

バイオマーカー	利用可能	特徴
コバラミン	○	コバラミン ↓ : PLEの20-75%で認められる、予後不良因子
CRP	○	CRP ↑ : PLEの予後不良因子、治療反応性は予測できず 有用性に関するコンセンサスなし、測定系の正確性?
α1-プロテアーゼ阻害物質	○	アルブミンと類似した分子量、消化管で分解されない PILと陰高病変の鑑別: 感度44-74%、特異度57-93% PLNや肝不全併発症例でのPLEの証明
S100A12	×	活性化した好中球が分泌 IBD vs 健康犬: 感度65%、特異度84% PLEの予後不良因子となる可能性
カルプロテクチン	×	好中球の細胞質蛋白 IBD検出の感度82.4%、特異度68.4% CiBDAl、CRP、病理学的重症度との相関はなし

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの診断: 内視鏡下生検を推奨

外科的生検に関わるリスク

- 血栓塞栓症のリスク ↑ : 麻酔時間 ↑ & 手術操作
- 低Vit. D血症、低Ca血症: 創傷治癒 ↓、循環血行動態 ↓
- 低アルブミン血症: IBD、PLEの危険因子、手術侵襲 → 蛋白質喪失 ↑

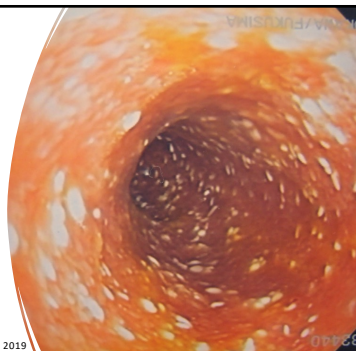
外科手術を考慮するケース

- 内視鏡の届かない部位に限局性の病変 (特に脂肪肉芽腫疑い)
- FNAで診断がつかない場合

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの診断: 内視鏡下生検を推奨

- ILの診断: 内視鏡生検と外科的生検は同等
- 消化器型リンパ腫の内視鏡での診断感度: >90%
- 白色絨毛のILに対する診断感度68%、特異度42% → 生検はやはり必要



Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの治療

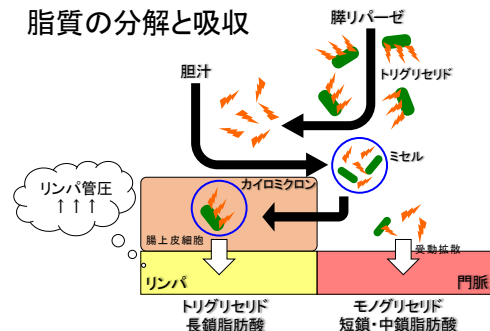
PLEの治療: 食事管理

• ヒトのPLE

- PILが主
- 脂肪制限+MCT(中鎖脂肪酸)の添加がポイント
- 高蛋白・低脂肪・MCTで数週間→臨床症状の改善、死亡率↓
- 脂肪制限→腸リンパ管の鬱滞・拡張した乳糜管の破綻を予防
- MCTの吸収: シンプル・受動拡散→門脈系へ

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

脂質の分解と吸収



PLEの治療: 食事管理

• 犬のPLE

- 栄養療法は極めて重要
- 推奨 (/ME): 炭水化物 55-60%、脂質 10-15%、蛋白質 25-30%
- 長鎖脂肪酸は必須: 脂溶性ビタミン(A, D, E, K)
- 低脂肪の療法食

	脂質 (/ME)
消化器サポート低脂肪	17%
i/d 低脂肪	17%
EN 低脂肪	16.4%

- MCTを添加することもできる
- 必要があればチューブフィーディングも考慮
- 手作りの超低脂肪食 (ULFD: Ultra Low Fat Diet) も有効

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの治療: 食事管理

The Clinical Efficacy of Dietary Fat Restriction in Treatment of Dogs with Intestinal Lymphangiectasia

H. Okanishi, R. Yoshioka, Y. Kagawa, and T. Watari JVIM 2014

• 超低脂肪食: Ultra Low Fat Diet (ULFD)

- ILによる難治性PLEの症例にUFLD治療を実施
- 79%が治療に反応
- 臨床スコア↓、アルブミン↑、プレドニゾロンの用量↓

慢性腸症の食事管理

• 新奇蛋白質

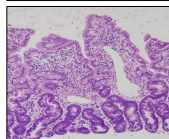
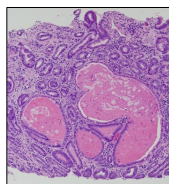
- 慢性腸症の犬の約6割、猫の約5割が反応

• 加水分解蛋白質

- 慢性腸症の犬の約6-9割が反応

• 「炎症」が主体のPLE

- 低アレルギーかつ低脂肪食がより有効かも? (私見)



PLEの治療: 免疫抑制薬

• ヒト: 免疫抑制薬はあまり使用されない

• イヌ: 免疫抑制薬を頻繁に使用

- プレドニゾロン、シクロスポリン、アザチオプリン、クロラムブシル
- 犬のPLEはさまざまな基礎疾患を含む: IL, IBD, 陰窩病変など
- 疾患関連死亡率の違い: PLE 54% vs IBD <20%

• 懸念されるプレドニゾロンの副作用

- 筋肉の異化亢進、血栓塞栓症リスク↑、高脂血症

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの治療:抗血栓療法

- PLEの症例の6%で血栓塞栓症:潜在的にはもっと多そう
- 血栓予防薬
 - 血栓関連死を予防できる可能性、安価で副作用も少ない
- 投薬
 - 未分画ヘパリンの経口投与?
 - クロピドグレル?
 - 治療の種類や期間に関するコンセンサスはない

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの治療:抗血栓療法

2022 Update of the Consensus on the Rational Use of Antithrombotics and Thrombolytics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) Domain 1- Defining populations at risk

deLaforcade A et al., JVECC 2022

- 犬のPLEは静脈・動脈血栓症に関与
- 消化管出血のリスクがベネフィットを上回る場合を除いて、PLEのすべての犬に抗血栓治療を推奨

PLEの治療:オクトレオチド

- ソマトスタチン類似物質:消化管運動性↓、下垂体、膵臓、消化管ホルモン分泌↓
- ヒトのPILの治療で使用されてきた
- 作用機序は不明
 - 消化管のリンパ組織、血管にソマトスタチン受容体
 - ソマトスタチン→内臓血流↓(血管収縮)、消化管運動性↓、胆嚢収縮↓、膵分泌↓、トリグリセリドの吸収↓
- 作用機序の仮説
 - 消化管の脂肪吸収↓、消化管の血管作動性ベプチドの抑制、自律神経系の刺激
- 副作用:下痢、腹部痛、嘔気、頭痛、胆石、高血糖、便秘

Craven MD & Washabau RJ, JVIM 2019

PLEの治療:コバラミンの補充

- コバラミン(ビタミンB12)
- 核酸合成の重要な捕因子
 - 細胞増殖の多い腸粘膜上皮で高い要求量
- 内因子と結合一回腸のみから吸収される
- 低コバラミン血症:犬の慢性腸症の予後不良因子

Allenspach K et al., JVIM 2007

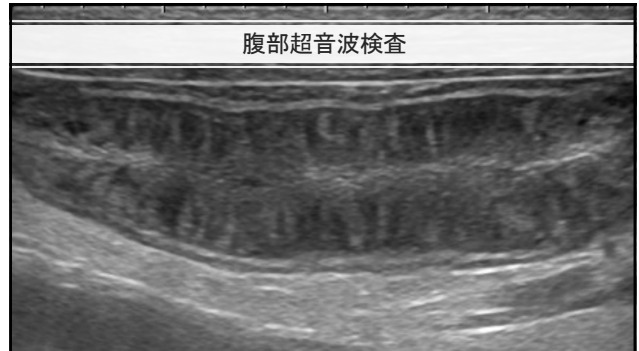
ケーススタディ

症例:Y・テリア、8歳齢、避妊雌

- 病歴
 - 2年前:下痢・嘔吐で動物病院Aを受診
 - ALB 1.7 g/dl, Gib 2.2 g/dl, 電解質正常, 基礎コルチゾール 1 μ g/dL
 - フルドロコルチゾン開始
 - ALB 2.2 g/dlに改善するも、間欠的な消化器症状は持続
 - 2ヶ月前:食欲低下、下痢の悪化で動物病院Bを受診
 - フレドニゾンを10 mg/head (>2 mg/kg SID)に増量
 - 改善なく、ALB 1.0 g/dL
 - フレドニゾン 1 mg/kg SID, サラゾピリン、オメプラゾール、Ca製剤
 - 食事:低脂肪療法食に変更
- 持続的な消化器症状・低ALB血症の原因精査で当院を紹介受診

初診時の各種検査所見

- 身体検査
 - 体重 4.5 kg、BCS 3/9
- 糞便検査: 異常なし
- 血液検査
 - ALB 1.1 g/dL, Glb 1.9 g/dL, Ca 4.5 mg/dL, ALT 364 U/L, CRP 0.32 mg/dL
- 尿検査: 比重1.010, 蛋白±



方針

- 低アルブミン血症
 - 犬種・病歴から原発性腸リンパ管拡張症を強く疑う
 - 超低脂肪食による治療介入
- 低カルシウム血症
 - PLEに起因(二価イオンが脂肪と鹸化、Ca&Mg↓、PTH↓、Vit.D↓)
 - 重度であり、病態維持に関連している可能性あり→治療介入が必要そう
- 副腎皮質機能低下症
 - おそらくアジソンではなさそう→経過を見ながら漸減・休薬を検討

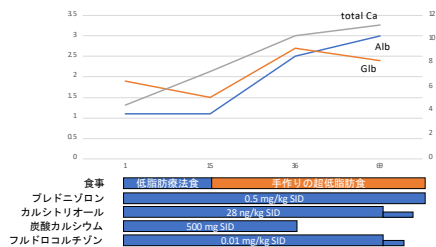
治療

- プレドニゾン 2.5 mg PO SID (0.55 mg/kg SID)
- フルドロコルチゾン 0.05 mg PO SID
- カルシトリオール 28 ng/kg PO SID
- 炭酸カルシウム 500 mg PO SID
- クロビドグレル 12.5 mg SID
- 食事療法 (ULFD; 理想体重4.8 kgと想定): 脂質14%/ME

MAY'S HOMEMADE PET FOOD RECIPE		
Ingredients	Grams	Amount
(1) Sweetpotato, cooked, baked in skin, without salt (BalanceIT.com; fresh fed only)	135 g	2 1/4 small
(2) Apples, raw, with skin	228 g	2 1/4 extra small (where 1 extra small = 2-1/2" dia)
(3) Chicken breast, skinless, bonedless, roasted (BalanceIT.com) (approx. 90% lean)	51 g	1/2 3/8 cup, chopped or diced
(4) Oil, corn, industrial and retail, all purpose salad or cooking	2 g	3/8 of a tsp
(5) Nordic Naturals Omega-3 Pet Liquid	2 g	3/8 of a tsp

ONE MUST ALSO ADD THE FOLLOWING TO PREVENT DEFICIENCIES:
 1.34 teaspoon(s) (4.38 gram(s)) of Balance ITR Canine (2.5 g/tsp) for each recipe

治療経過



PLEの診断と治療: まとめ & 私見

