

犬のASTおよびALT上昇症例における 肝臓加水分解物配合サプリメントの臨床検討

小川 美里¹⁾、金子 美紀²⁾、大林 浩二³⁾、早坂 惇郎⁴⁾、山口 靖人⁵⁾、原 由典⁶⁾、
原田 淳子⁶⁾、西川 亜樹子⁷⁾、杉山 大治郎⁸⁾、西野 威⁹⁾、古田 博也¹⁰⁾、大森 啓太郎¹¹⁾

1) 新都心どうぶつ病院、2) かねこ動物病院、3) KOKOどうぶつ病院、4) みずほ台動物病院、
5) 市原・山口動物病院、6) 獣徳会動物医療センター、7) 安田獣医科医院、8) ひまわり動物病院、
9) アルタム動物病院、10) あづペットクリニック、11) 東京農工大学動物医療センター

はじめに

肝臓は解剖学的に腸管腔と体循環との間に位置し、肝臓が機能するために必要な酸素や栄養素の運搬を行う肝動静脈に加えて、門脈とよばれる腸管で吸収した栄養素や毒素などを肝臓へと運搬する特殊な血管を有する。肝臓は門脈より運ばれた薬物や内因性物質などを代謝・解毒するための中心的な役割を果たしているが、一方で細菌の毒素や中毒などのさまざまな因子に影響を受けやすく、障害を受けやすい臓器でもある。

肝酵素の評価方法

犬猫の肝胆道系疾患は近年増加傾向にあり、多くは血液化学検査における肝酵素の上昇で発見される。肝酵素であるアスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) は、肝細胞質内に存在する酵素である。肝細胞が直接障害されることで、肝細胞からASTおよびALTが逸脱し血中濃度の上昇をもたらす。ASTおよびALTは肝細胞だけではなく全身の細胞にも含まれる酵素であるが、ALTは肝細胞に最も多く含まれている酵素であるため肝特異性が高い。一方でASTは骨格筋や心筋などにも含まれるため肝特異性はALTに劣る^[21]。アルカリフォスファターゼ (ALP) およびγグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) は、肝細胞の毛細胆管を形成している細胞膜上に存在しており、肝内あるいは肝外胆汁うっ滞に伴って上昇する。肝胆道系疾患の診断において、ALPは感度が高く特異度が低いといわれており、GGTはその逆に感度が低く特異度が高いと報告されている。そのため、ALPとGGTは単独ではなく両方の値を総合的に判断する必要がある。肝胆道系疾患の診断では、ALPだけが高い場合の特異度は51%、GGTだけが高い場合の特異度は80%程度であるが、ALPとGGTが同時に上昇して

いる場合の特異度は90%を超える^[21]。

肝酵素の上昇は、臨床現場でしばしば遭遇する血液検査の異常であり、原発性肝疾患の指標の1つである。しかし、肝酵素は肝外疾患（肝臓に起因しない疾患）とも関連して上昇する。肝酵素の上昇が意味することを解釈するためには、犬種、性別、年齢などの情報、臨床症状、そして肝酵素の上昇パターンを把握することが大切である。犬の肝酵素上昇を評価するための段階的アプローチ方法をフローチャートで示す（図1）。評価方法は4段階であり、まずはステップ1の肝酵素の上昇パターン（表1）を評価する。ステップ2および3の段階を経て、肝酵素上昇が肝臓原発であるのか、もしくは肝外疾患であるかを判断していく^[21]。

肝酵素上昇に対する処置

臨床症状が認められる肝酵素上昇症例の場合、肝胆道系疾患を強く疑い、追加検査や薬を処方する。追加検査はX線検査や腹部超音波検査が一般的であるが、肝疾患を確定診断するためには全身麻酔下の肝生検やCT検査など、高度な検査が必須となる場合がある。しかし、麻酔リスクや費用の問題などから、すべての症例で追加検査が実施できるわけではなく、確定診断にいたる前の試験的治療として医薬品やサプリメントの給与を開始することもある。臨床現場では、健康診断や手術前などの血液検査において、臨床症状を伴わない肝酵素上昇が認められることも多い。とくにこのような場合は、飼い主が追加検査を望まないこともあるため、医薬品やサプリメントで経過をみていくケースは多いように感じられる。

サプリメントへの期待

犬猫の肝酵素上昇に対して一般的に使用される医薬品やサプリメントを表2に示した^[19, 20]。とくに、ウ

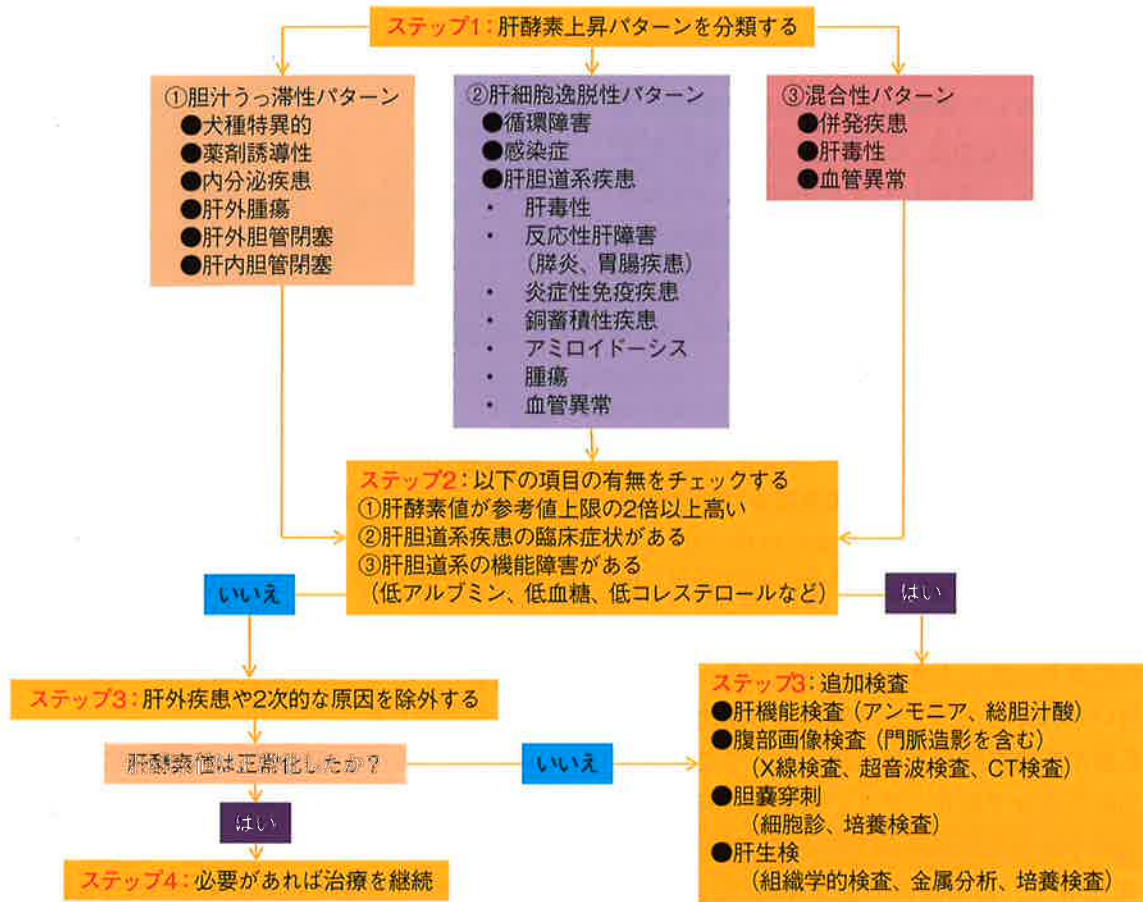


図1 肝酵素上昇を評価するための段階的アプローチ

表1 ステップ1における肝酵素上昇の3つのパターン

分類	成分
①胆汁うっ滞性パターン 胆汁うっ滞性（あるいは誘導性）酵素であるALPとGGTの上昇	胆汁うっ滞
	腫瘍
	良性結節性過形成
	ある種の薬剤の投薬
	ある種の犬種におこる特発性疾患
②肝細胞逸脱性パターン 肝細胞逸脱性酵素であるALTとASTの上昇	循環障害
	肝毒性
	感染症
	肝臓
③混合性パターン 肝酵素の混合型上昇（ALP、GGT、ALT、AST）	肝毒性あるいは併発性胆汁うっ滞
	肝細胞障害あるいは壊死

表2 肝酵素上昇に対して使用される医薬品・サプリメントの例

分類	成分	製品名
グリチルリチン製剤	グリチルリチン	強力ネオミノファーゲンシー
		グリチロン
抗酸化剤	S-アデノシルメチオニン	多様な動物用サプリメントあり
	N-アセチルシステイン	
	シリマリン など	
肝臓製剤	肝臓加水分解物	プロヘパール
肝不全治療薬	分岐鎖アミノ酸	アミノレバン
	(バリン・ロイシン・イソロイシン)	リーバクト
利胆剤	ウルソデオキシコール酸	ウルソ錠

ウルソデオキシコール酸は、多くの肝酵素上昇の犬猫で使用されている薬剤の1つである。おそらく、ウルソデオキシコール酸は稀に嘔吐が認められる程度の副反応しかないため、処方しやすいことが推測できる。ま

た、医薬品だけでなく、サプリメントも活用できると感じている獣医師が多く存在している。肝臓の健康維持を目的としたサプリメントは動物用としてつくられており、一般的に不足しがちなビタミンやミネラル、

アミノ酸などを効率よく体内に補給するほか、肝臓の健康維持に役立つとされているハーブなどの成分が配合されている。こうした側面から、臨床症状を伴わない肝酵素上昇が認められる犬に対しても給与しやすく、飼い主にとっても選択しやすい方法の1つであると考えられる。これまでも様々な成分が使用されてきたが(表2)、近年、動物用サプリメントとしては新規成分である「肝臓加水分解物」が注目を集めており、その期待される効果を下記に記載する。

■ 肝臓加水分解物

肝臓加水分解物は、日本にて研究開発されてきた有効成分であり、代表的な製品としてはヘパリーゼ®(ゼリア新薬工業(株))が広く知られている。また、医薬品ではプロヘパール配合錠®(科研製薬(株))として販売されており、古くより肝機能障害患者への治療薬として用いられてきた^[1~3]。肝臓加水分解物は、豚などの哺乳類の肝臓を酵素と熱処理によって加水分解した医薬品有効成分であり、アミノ酸やペプチド、ビタミン、ミネラル等を豊富に含んでいる。実験的には肝再生促進作用^[4]、色素排泄の促進作用^[5]、抗肝線維化作用^[6]、アルコール代謝促進作用^[7]等を有することが報告されている。このなかでも、肝再生促進作用がとくに注目され、ラットにおける部分肝切除後の肝再生に対する有効性が評価されている^[8]。その実験では、70%部分肝切除モデルを用いて検討しており、肝臓加水分解物が肝切除24時間後の肝重量を用量依存的に増加させ、また、細胞増殖マーカーを有意に上昇させたことを報告している。以上の結果から、肝臓加水分解物は肝再生促進作用を有すると考えられている。

■ 肝臓加水分解物配合サプリメントの臨床検討

今回、犬・猫用栄養補助食品「ヘパアクト®Sリバイン」(日本全薬工業(株)、図2、以下肝臓加水分解物配合サプリメント)を用い、肝酵素上昇を認め、肝機能障害と診断された犬に対する臨床的アプローチを検討した。今回のサプリメントには肝臓加水分解物、亜鉛、シリマリン、水溶性クルクミンが含まれている(表3)。

■ 材料と方法

血液検査(表4)を実施し、総合的に判断して肝機能障害と診断された2~17歳齢の犬を対象とした。これらの犬を肝臓加水分解物配合サプリメント給与群



図2 犬・猫用栄養補助食品「ヘパアクト®Sリバイン」(日本全薬工業(株))

(HL群)、サプリメント無給与群(無給与群)の2群に無作為に割り当てた。HL群には、同品を体重5kg未満の場合1日1粒、5~20kg未満の場合1日2粒、20kg以上の場合1日3粒を2週間連続給与し、臨床検討および嗜好性を評価した。

両群において、給与前、給与開始7日後および14日後に一般状態および血液生化学検査を行った。ここでは、給与前におけるASTが50U/L以上、ALTが130U/L以上を示した犬を用い、給与前と7日後および14日後の結果を解析の対象とした。各症例におけるASTおよびALTの測定結果から、それぞれ7日後および14日後の給与前に対する酵素値の減少率を次の式より計算した。

$$\begin{aligned} & \text{給与前(D0)、給与開始7日後(D7)、14日後(D14)} \\ & \text{D7における肝酵素値の減少率(\%)} \\ & = (D0 - D7) \div D0 \times 100 \\ & \text{D14における肝酵素値の減少率(\%)} \\ & = (D0 - D14) \div D0 \times 100 \end{aligned}$$

そのうえで、減少率70%~100%、または異常な肝酵素が基準値範囲内に減少した場合を著効、減少率30%~69%を有効、減少率0%~29%を無効、減少率0%以下を悪化と分類した。著効・有効と判定された症例を肝酵素の改善が認められたと判断した。

なお併用薬については、肝機能改善のための注射剤投与は行わないこととしたが、ウルソデオキシコール酸製剤など、治療上必要と判断した医薬品については最小限の使用とした。なお、入院や点滴が必要である重篤な症状を示す症例は対象から除外した。

表3 肝臓加水分解物配合サプリメントに含まれる、成分とその作用

成分	期待される作用
【肝臓加水分解物】	古くより日本では肝機能障害をおこした患者への治療薬として用いられてきた ^[1~3] 。肝臓加水分解物は、豚などの哺乳類の肝臓を酵素と熱処理によって加水分解した医薬品有効成分であり、アミノ酸やペプチド、ビタミン、ミネラル等を豊富に含んでいる。実験的には肝再生促進作用 ^[4] 、色素排泄の促進作用 ^[5] 、抗肝線維化作用 ^[6] 、アルコール代謝促進作用 ^[7] 等を有することが報告されている。
【亜鉛】	亜鉛は抗酸化作用が期待される必須の微量元素である。亜鉛は腸粘膜細胞でのメタロチオネインの生成を誘導する。メタロチオネインはシステインに富むタンパク質であり、銅に高親和性を示す内因性の金属キレート剤として働く。メタロチオネインは食事由来の銅に結合することで、銅の循環血中への輸送を阻害する。結合した銅の大部分は、腸の粘膜細胞が絨毛から剥離・脱落した際に糞便中に排出される ^[9] 。
【シリマリン】	マリアアザミ（植物）に含まれる主要な有効活性成分がシリマリンである。シリマリンは、抗酸化作用、抗炎症作用および抗線維化作用など、肝胆道系疾患の治療に役立ついくつかの有効作用を有する ^[10~12] 。とくに抗酸化作用が特徴的であり、フリーラジカルの産生および脂質の過酸化を抑えることで抗酸化薬として機能し ^[10] 、またグルタチオンの枯渇を防止する効果も認められる ^[10, 12] 。その他の機能としては、肝細胞に作用し胆汁分泌を促進し、また肝細胞のリボソームRNAポリメラーゼを刺激することによってタンパク質合成を増加させる働きももつ ^[13] 。
【クルクミン】	クルクミンはポリフェノールの1種であり、ウコンの有効活性成分である。クルクミンは多くの生物活性をもつことが報告されており、抗炎症作用、抗酸化作用、抗発がん作用、抗突然変異作用および抗糖尿病作用をもつ ^[14, 15] 。人や動物にとって安全に使用することができ、クルクミンのもつ肝保護作用は広く知られている ^[16, 17] 。

統計解析

各群内のASTおよびALTの経時的変動はフリードマン検定を実施した。また各群間の比較については、各観察時点においてマン・ホイットニ検定を実施した。ASTおよびALTの改善率については、各群間の比較はカイ二乗検定を用いた。なお、 $p < 0.05$ を統計学的に有意であるとした。

結果

対象となった症例は35頭であり、HL群に23頭、無給与群に12頭を割り当てた。症例の詳細を表5に示し、診断名と併用薬は表6に示す。

①嗜好性の評価

HL群において、飼い主へのアンケートにより嗜好性評価を行った。回答した78% (14/18頭) が強制給与を必要とせずにHLを給与することができた。

②肝酵素 (ASTおよびALT) の評価

HL群および無給与群において、各症例の給与前、7日後および14日後におけるASTおよびALTを比較検討するためにフリードマン検定を実施した。HL群では、ASTおよびALTの両方において給与前、7日後および14日後の間には有意差が認められた (図3、4)。一方、無給与群では有意差は認められなかった。

HL群および無給与群において、判定基準に基づき

表4 血液検査項目

項目	
TP	総タンパク
Alb	アルブミン
TBil	総ビリルビン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸トランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ
TCho	総コレステロール
Glu	血糖
BUN	尿素窒素

ASTおよびALTの改善率を算出した (図5、6)。HL群におけるASTの改善率は、7日後で60% (9/15頭)、14日後で74% (11/15頭)、無給与群の7日後で25% (3/12頭)、14日後で42% (5/12頭) であった。ALTにおいてはHL群の7日後で67% (14/21頭)、14日後で76% (16/21頭)、無給与群の7日後で42% (3/7頭)、14日後で72% (5/7頭) であった。HL群および無給与群の改善率に関してカイ二乗検定を実施したが、有意差は認められなかった。

■ 考察・まとめ

ASTもしくはALTの上昇が認められた犬に今回の

表5 症例の詳細

		肝臓加水分解物配合サプリメント給与群 (HL群)	サプリメント無給与群 (無給与群)
		n=23	n=12
給与したサプリメント		ヘパアクト®Sリバイン	なし
解析した症例数	AST	15頭	12頭
	ALT	21頭	7頭
性別	雄	12頭 (去勢済4頭)	7頭 (去勢済6頭)
	雌	11頭 (避妊済7頭)	5頭 (避妊済3頭)
平均年齢±SD		10歳7ヵ月±3歳7ヵ月 (3~17歳齢)	9歳2ヵ月±3歳7ヵ月 (2~13歳齢)
平均体重±SD		8.87kg±7.81kg (0.94kg~33.6kg)	6.39kg±4.09kg (1.7kg~12.4kg)
犬種	トイ・プードル 4頭、ミニチュア・ダックスフンド 4頭		雑種 3頭、チワワ 2頭
	チワワ 3頭、ポメラニアン 2頭、雑種 2頭		ヨークシャー・テリア 2頭
	シー・ズー 1頭、柴 1頭、パピヨン 1頭		ウエスト・ハイランド・ホワイト・テリア 1頭
	ピアデット・コリー 1頭、ビーグル 1頭		ウェルシュ・コーギー・ペンゴラブ 1頭
	マルチーズ 1頭、ミニチュア・シュナウザー 1頭		トイ・プードル 1頭、パピヨン 1頭
	ラブラドル・レトリバー 1頭		ミニチュア・ダックスフンド 1頭

表6 症例の診断名と併用薬 (診断名は各動物病院の獣医師による診断を基準とした)

	肝臓加水分解物配合サプリメント給与群 (HL群)	サプリメント無給与群 (無給与群)
	n=23	n=12
症例	肝酵素上昇 (原因不明) 14頭 肝炎 4頭 胆管肝炎 3頭 胆泥症 2頭	肝酵素上昇 (原因不明) 6頭 肝炎 3頭 胆泥症 1頭 副腎皮質機能亢進症 1頭 肝細胞がん 1頭
併用薬	利胆薬 ウルソデオキシコール酸 13頭 肝庇護剤 グリチルリチン 2頭 抗菌薬 7頭	利胆薬 ウルソデオキシコール酸 11頭 肝庇護剤 グリチルリチン 3頭 抗菌薬 1頭

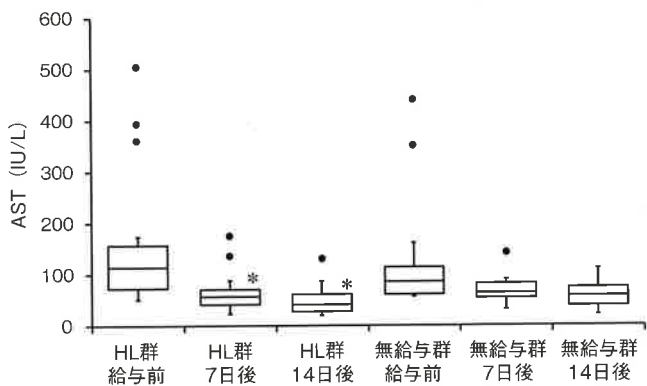


図3 HL群および無給与群におけるAST平均値の推移

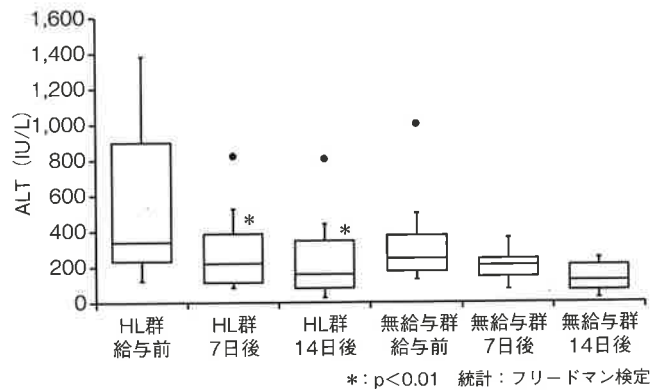


図4 HL群および無給与群におけるALT平均値の推移

肝臓加水分解物配合サプリメントを給与した結果、7日後および14日後におけるASTおよびALTはいずれも高い改善率を示し、速やかな肝酵素値改善の手助け

となる可能性が示唆された。ASTおよびALTの半減期は、それぞれ5~12時間と2.5日であるため^[18]、本研究で観察した7日後、14日後の肝酵素値はサプリー

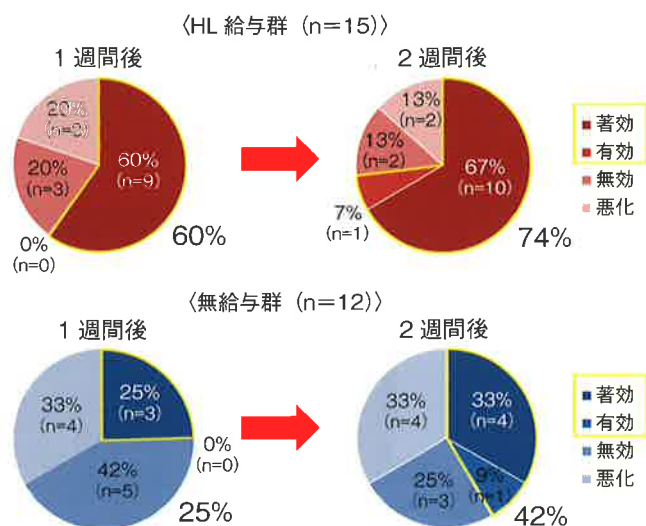


図5 HL群および無給与群におけるASTの改善率 (検定: カイ二乗検定)

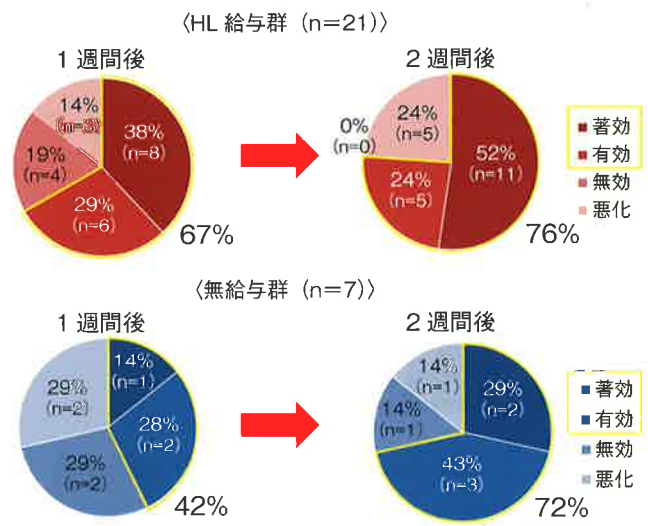


図6 HL群および無給与群におけるALTの改善率 (検定: カイ二乗検定)

ント給与結果を反映していると考えられた。

HL群においては、ASTおよびALTは1週間後、2週間後と有意に改善した。とくに注目したい所は1週間目であり、HL群のASTおよびALTは60%以上の高い改善率が認められた。一方、無給与群ではASTは25%、ALTは42%と低い改善率であった。以上のことから、従来の治療に加えて肝臓加水分解物配合サプリメントを給与することで、早期の肝酵素改善が期待できると考えられた。

今回の肝臓加水分解物配合サプリメントは給与する際、空腹時などの制限事項がなく、本検討での嗜好性

の評価も良好であったため、肝機能改善を目的とした治療の一助になり得ると考えられた。また、主な原料である肝臓加水分解物は、従来の治療薬の有効成分とは異なり、ウルソデオキシコール酸などと併用することで、肝胆道系疾患に対する改善効果に寄与する可能性が考えられた。一方、本報告は一般の動物病院で実施されたパイロット研究であるため、症例数が少ないうえ、倫理的な側面から各群ともに併用薬の使用は避けられず、肝酵素値の改善率を単純に比較することは困難であった。今後はさらに症例数を増やした調査を行い、多角的な解析が望まれる。

参考文献

[1] Sanbe K., Fujisawa K., Ueno Y., Kawada H., Okumura H., Iwamura K., Obata H., Hirayama C., Ota Y., Takino T., Suzuki H., Shikata T., Onoda T., Rinsho to Kenkyu, 55, 2842-2853 (1978).

[2] Fujisawa K., Suzuki H., Yamamoto S., Hirayama C., Shikata T., Sanbe K., Kan Tan Sui, 4, 801-819 (1982).

[3] Nakajima O., J. New Remedies & Clinics, 48, 1618-1626 (1999).

[4] Fukuda Y., Sawata M., Washizuka M., Higashino R., Fukuta Y., Tanaka Y., Takei M., Nippon Yakurigaku Zasshi, 114, 233-238 (1999).

[5] Nagai K., Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi, 67, 633-639 (1970).

[6] Hirayama C., Kishikawa H., Kume T., Tada H., Nissin Igaku, 45, 528-533 (1958).

[7] Washizuka M., Hiraga Y., Furuichi H., Izumi J., Yoshinaga K., Abe T., Tanaka Y., Tamaki H., Nippon Yakurigaku Zasshi, 111, 117-125 (1998).

[8] 福田陽一, 沢多美和, 鷲塚昌隆, 東野雷太, 福田義久, 田中芳明, 武井峰男, 日本薬理学雑誌 Vol. 114 (1999) No. 4, 233-238

[9] P. Jane Armstrong, Jan Rothuizen, 犬と猫の肝胆道系疾患の病態と診断・治療 p99-106

[10] Indian J Med Res. 2006 Nov ; 124 (5) : 491-504. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Pradhan SC, Girish C.

[11] Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Apr ; 5 (4) : 408-16. Complementary and alternative medicine in hepatology : review of the evidence of efficacy. Verma S, Thuluvath PJ.

[12] Nutr Clin Pract. 2006 Jun ; 21 (3) : 255-72. The use of selected nutrition supplements and complementary and alternative medicine in liver disease. Hanje AJ, Fortune B, Song M, Hill D, McClain C.

[13] Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Nov ; 2 (11) : 947-56. Use of herbal supplements for chronic liver disease. Levy C, Seeff LD, Lindor KD.

[14] Life Sci. 2006 Mar 27 ; 78 (18) : 2081-7. Epub 2006 Jan 18. Multiple biological activities of curcumin : a short review. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC.

[15] World J Gastroenterol. 2010 Aug 28 ; 16 (32) : 4039-46. Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in Helicobacter pylori-infected rats. Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, Klaikeaw N, Chatsuwann T.

[16] J Biomed Biotechnol. 2009 ; 2009 : 981963. Curcumin decreased oxidative stress, inhibited NF-kappaB activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats. Samuhasaneeto S, Thong-Ngam D, Kulaputana O, Suvasunanont D, Klaikeaw N.

[17] World J Gastroenterol. 2013 Mar 28 ; 19 (12) : 1962-7. Curcumin attenuated paracetamol overdose induced hepatitis. Somanawat K, Thong-Ngam D, Klaikeaw N.

[18] 石田卓夫, 伴侶動物の臨床病理学, 肝疾患の検査 p158-175

[19] 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一, 今日の治療薬2013 肝疾患治療薬・胆道疾患治療薬 p765-992

[20] P. Jane Armstrong, Jan Rothuizen, 犬および猫の肝胆道系疾患への細胞保護剤の臨床的使用 p227-248

[21] Compend Contin Educ Vet. 2009 Sep ; 31 (9) : 408-10, 412-3 ; quiz 414. Liver enzyme elevations in dogs : physiology and pathophysiology. Alvarez L, Whittemore J.