

馬クッシング病と診断されたサラブレッド種繁殖雌馬の2例

七尾 祐樹^{1)†}上野 孝範²⁾

- 1) 日高地区農業共済組合東部支所三石家畜診療所 (〒059-3231 日高郡新ひだか町三石本桐224-8)
 2) 日本中央競馬会競走馬総合研究所 (〒320-0856 宇都宮市砥上町321-4)

(2011年9月21日受付・2012年6月19日受理)

要 約

多毛, 換毛異常, 多飲, 多尿, 発汗異常, 易感染, 筋肉量減少, 蹄葉炎, 長期不妊を示した18歳並びに19歳のサラブレッド種繁殖雌馬2頭に遭遇し, 3年に及ぶ臨床経過を得た。馬クッシング病 (ECD) を疑い, デキサメサゾン抑制試験 (DST) を実施し, 2例ともデキサメサゾン投与19時間後の血清中コルチゾール値は $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上であった。2例は最終的に蹄葉炎にて, 予後不良となり安楽殺された。剖検で下垂体の著しい腫大, 組織検査で中葉の腺腫が認められたことからECDと確定診断された。よって, 高齢馬で, 多毛などの被毛異常, 筋肉量減少に伴う体型の変化, 慢性で難治性の蹄葉炎などの所見が認められた場合はECDを疑い, 早期にDSTを実施し, その後の対応を検討すべきである。——キーワード: 馬クッシング病, 多毛, 蹄葉炎。

----- 日獣会誌 65, 771~775 (2012)

軽種馬生産地では近年, 獣医療の進歩及び管理技術の向上により, 繁殖雌馬の高齢化が進み, 20歳以上でも繁殖に供している場合が少なくない。それに伴い, 被毛や体型の異常, 難治性疾病, 受胎率低下など加齢的变化と思われる所見に遭遇する機会が増えてきている。

海外では, このような所見を示す高齢馬において馬クッシング病 (ECD: equine Cushing's disease) と診断された症例が数多く報告されている [1-4]。しかし, 本邦ではECDに関する報告は少なく, ポニーでの症例報告 [5] が1例あるのみで, 詳細な臨床経過を示した報告は見当たらない。

ECDは下垂体中葉の機能異常による内分泌疾患で, ドパミンの分泌低下から下垂体中葉での異常な細胞増殖, 中葉で合成されるホルモンの分泌異常, 中葉の過形成に伴う前葉, 後葉または視床下部に対する物理的圧迫, 機能低下から多様な症状を発現する [6]。

今回, 高齢のサラブレッド種繁殖雌馬において, 多毛, 換毛異常, 多飲, 多尿, 発汗異常, 易感染, 蹄葉炎, 長期不妊などを示し, デキサメサゾン抑制試験 (DST: dexamethasone-suppression tests) と剖検及び病理組織学的検査からECDと診断した2例に遭遇し

たので, その概要を報告する。

症 例 1

サラブレッド種繁殖雌馬で18歳1カ月時の5月に分娩し, 分娩後14日目, 初回交配後25日目の2回交配したが受胎しなかった。

18歳3カ月時の7月に右側の結膜炎を発症し, 抗生物質による点眼治療を3日間行ったが, 10日後に再発した。18歳6カ月時の10月には右前肢の球節背側を挫傷し, 跛行と患部の腫脹, 熱感及び疼痛を認めたため, 抗生物質と鎮痛抗炎症剤で5日間治療したが, 33日後にふたたび同部位の腫脹, 熱感及び疼痛を認めた。この再診時, 外貌の異常に気づいた。全身の被毛は長く密生し, 四肢の被毛は波状で, 腹部は大きく肥満した体型であった (図1)。また, 舎飼いにもかかわらず, 発汗により膝部の被毛は濡れていた。また, 飲水量が増加し, いつもより馬房内の敷料を尿で汚すようになった。以上の臨床所見からECDを疑った。

18歳11カ月時の3月にDST及び血液検査を行った。DSTは午後4時にデキサメサゾン20mgを筋肉注射し, 投与直前及び投与19時間後 (翌日の午前11時) の2回

† 連絡責任者: 七尾祐樹 (日高地区農業共済組合東部支所三石家畜診療所)

〒059-3231 日高郡新ひだか町三石本桐224-8

☎0146-34-2122 FAX 0146-37-4005

E-mail: nanao@coral.ocn.ne.jp



図1 症例1の外貌

A：肥満で全身の被毛は長く密生していた。B：四肢の被毛は波状を呈していた。

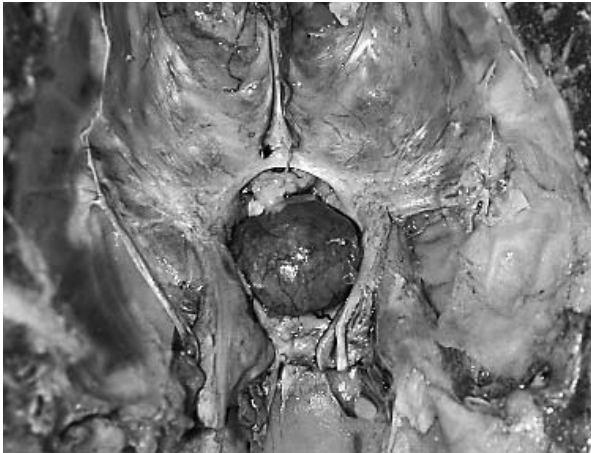


図2 症例1の脳底

下垂体は著しく肥大し、下垂体窩からはみ出していた。

採血を行い、血清中コルチゾール値を測定した。デキサメサゾン投与前及び投与19時間後の血清中コルチゾール値は1.1及び1.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。血液検査所見は血液濃縮傾向（ヘマトクリット53%，正常値：32～53%）以外、異常所見は認められなかった。

DSTの結果からECDと診断し、ECDの治療法の一つであるペリゴリド（ドパミン作動薬）の投与を検討したが、長期間の投与が必要でかつ治療薬が高価であるという理由から、飼い主がペリゴリドの投与を断念し、対処療法での対応を選択した。

19歳時の繁殖状況は、4月から3回交配したが受胎せず、発情周期は28、36日と長かった。

19歳5カ月時の9月に両前肢の蹄葉炎を発症した。発症時の外貌は背、腰及び尻の筋肉量が減少し、腹部が下垂した体型であった。鎮痛抗炎剤の投与及び装蹄療法を行ったが症状は好転せず、第227病日に予後不良と判断し安楽殺した。

剖検所見では下垂体は腫大し、直径約3cmほどの球

形で下垂体窩から逸脱していた（図2）（正常な大きさ：約2.5×2.5×1cm [7]）。断面の多くは充実性分葉状で大部分を灰白色を呈した中葉が占め、前葉及び後葉は辺縁に圧迫され領域を減じていた（図3）。副腎は軽度に腫大し、皮質領域が増大していた。その他の臓器において、肉眼的に顕著な異常所見は認められなかった。

病理組織学的所見では下垂体中葉の細胞が充実性に増殖していた。これらの細胞は淡明で円形ないし楕円形の核を有する紡錘形ないし多角形の細胞で、細胞質は豊富で好酸性から両染色性を呈していた。細胞の配列は薄い結合組織により仕切られた島状で、時折小血管を中心に放射状に配列する箇所や柵状に配列する箇所もみられた（図4）。副腎皮質の束状帯及び網状帯の細胞は軽度に増加していた。

症 例 2

サラブレッド種繁殖雌馬で、16歳2カ月時の4月に分娩し、分娩後9日目に交配し受胎したが12月に流産した。17歳時は、4月に初回交配し3週後の超音波検査で胚を確認したが、5週後の再検査で胚死滅を認め、その後7月にふたたび交配し3週後の超音波検査で胚を確認したが、9月の妊娠診断では受胎していなかった。17歳頃から腹部が大きく両側に迫り出し下垂した体型で、四季を通して被毛は長く、換毛は認められなかった。18及び19歳時はいずれも4月から19～25日の発情周期で3回ずつ交配したが受胎しなかった。

19歳8カ月時の10月に両前肢の蹄葉炎を発症した。発症時、全身の被毛は長く密生し、四肢の被毛は波状で、背、腰及び尻の筋肉量は減少し、腹は巻き上がっていた（図5）。第2病日にDST及び血液検査を行った。デキサメサゾン投与前及び投与19時間後の血清中コルチゾール値は2.6及び1.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。血液検査所見では好中球数（ $9.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、正常値：2.3～8.6×

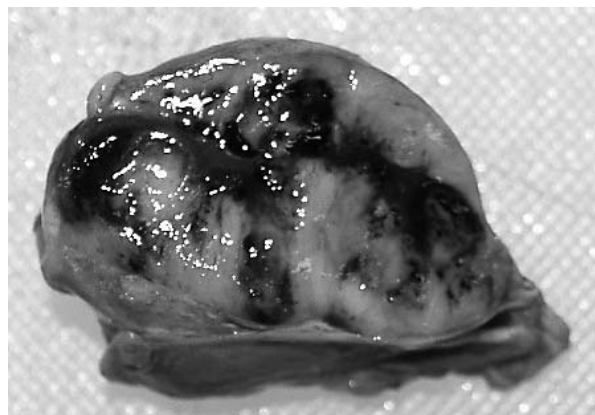


図3 症例1の下垂体断面

大部分を充実性分葉状で灰白色を呈した中葉が占め、前葉、後葉を圧迫していた。左側が漏斗側を示す。右は模式図。

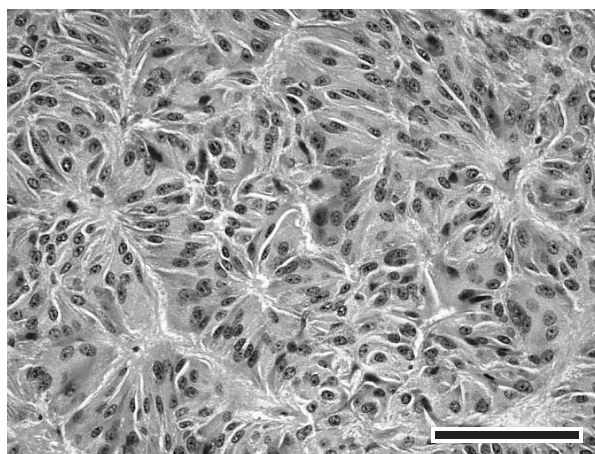
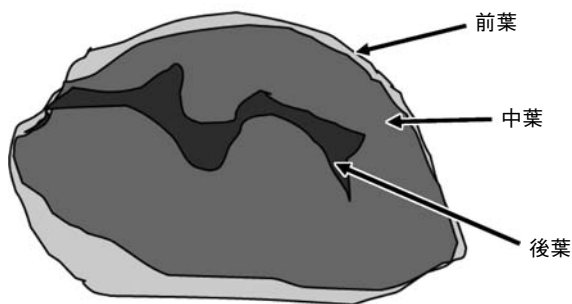


図4 症例1の下垂体中葉病理組織学的所見

増殖細胞は紡錘形ないし多角形で、淡明で円形ないし楕円形の核を有し、細胞質は豊富で好酸性から両染色性を呈していた。細胞は小血管を中心として放射状や柵状に配列していた(HE染色)。スケールバーは50 μ m。



図5 症例2の外貌

背、腰及び尻の筋肉量が減少し、腹は巻き上がり、全身の被毛は長く密生し、四肢の被毛は波状を呈していた。

10³/ μ l) 及び好中球/リンパ球比 (4.6, 正常値: 0.8~2.8) の増加, 著明な血液濃縮 (ヘマトクリット 64%), 血清 GOT (724IU/l, 正常値: 138~409IU/l) 及び血糖値 (150mg/dl, 正常値: 75~115mg/dl) の上昇を認めた。臨床所見及び DST の結果から ECD を疑ったが, 重度の蹄葉炎, 長期不妊及び高齢という理由から治療は行わず, 第 17 病日に安楽殺した。

剖検所見では下垂体は腫大し, 直径約 3cm ほどの球形で下垂体窩から逸脱していた。断面の多くは充実性分葉状で灰白色を呈した中葉が大部分を占め, 前葉及び後葉は辺縁に圧迫され領域を減じていた。副腎は腫大し, 左右の大きさは約 10 × 5 × 1.5cm, 約 11 × 5 × 1.5cm (正常な大きさ: 左が約 8 × 3.5 × 1.2cm, 右が約 7.5 × 3 × 1.5cm [7]) で, 特に皮質領域が増大していた。甲状腺は左右の大きさが約 5.5 × 4 × 2.5cm, 約 8 ×

5.5 × 4cm (正常な大きさ: 約 5 × 2.7 × 2cm [7]) で, 右側の甲状腺が著しく腫大していた。右側の甲状腺の断面では境界明瞭な充実性の灰白色ないし淡褐色の大小不同の腫瘤を数個認めた。また両側の眼窩上の皮下に脂肪蓄積を認めた。その他の臓器において, 肉眼的に顕著な異常所見は認められなかった。

病理組織学的所見では下垂体中葉及び副腎皮質は症例 1 と同様の所見であった。右側の甲状腺に濾胞上皮細胞由来の腫瘍組織を認めた。腫瘍組織は薄い線維性被膜に包囲され, 線維性間質が腫瘍組織を分画していた。内腔にコロイドを充満した大小の濾胞構造も観察された。

考 察

ECD は 7 歳以上, 平均 20 歳の高齢馬に多い疾患である。臨床症状も多様で, 多毛, 換毛異常, 多飲, 多尿,

多汗, 体重減少, 蹄葉炎, 免疫能低下による呼吸器及び泌尿器感染症, 創傷治癒の遅延, 繁殖障害などが報告されている [6]. 本症例においてもほぼ一致する臨床所見が得られた. 特に被毛及び体型の異常, 慢性, 重症化した蹄葉炎はECDを強く疑う所見と考えられた.

長く密生し, 波状を呈した被毛や春になっても冬毛が抜け変わらない換毛の異常はECDをもっとも疑う所見といわれている [2, 6]. また, 体重や筋肉量の減少, 腹部の筋緊張低下による腹部下垂した体型も特徴的である [6, 8]. 症例1でECDを疑った時期の体型は肥満で, その約10カ月後の蹄葉炎発症時には背, 腰及び尻の筋肉量は減少し, 腹部が下垂した体型を呈していた. 症例2もECDを疑う2年前から腹部が大きく横に迫り出した体型であったが, 蹄葉炎を発症した時は背, 腰及び尻の筋肉量は減少し, 腹は捲き上がっていた.

Donaldsonら [9] は蹄葉炎を発症した馬40頭のうち28頭 (70%) をECDと診断し, ECD馬の蹄葉炎は慢性で, 発症は9月にもっとも多かったと報告している. 本症例も9, 10月に蹄葉炎を発症し, 症例1では慢性, 重症化した.

DSTはECDの内分泌学的診断方法のなかでもっとも簡便で精度の高い方法といわれている [10]. デキサメサゾンとは下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌を抑制するため, 正常馬ではデキサメサゾン投与19~24時間後の血中コルチゾール値は $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満となるが, 下垂体中葉からのACTH分泌抑制作用がないため, 下垂体中葉の腺腫を認めるECD馬ではコルチゾール値は $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上となる. しかし, Donaldsonら [11] は9月にDSTを行った正常馬39頭中10頭でデキサメサゾン投与19時間後のコルチゾール値が $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を示したと報告している. これは秋にACTHが上昇し, かつ下垂体に対するデキサメサゾンの負のフィードバック作用が低下するためと考えられている. そのため, DSTは秋 (8~10月) を避けて実施するのが望ましいとされている. 今回, 2例ともデキサメサゾン投与19時間後のコルチゾール値は $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上であったが, 症例1は3月, 症例2は10月にDSTを実施した. 症例2において, デキサメサゾン投与前及び投与後のコルチゾール値が症例1に比べ, 高値であった理由として, 副腎の腫大が顕著であったことと季節的なACTHの上昇が要因として考えられた.

ECDの治療として, ドパミン作動薬であるベルゴリドなど数種類の薬剤の有効性が報告されているが, いずれも症状の緩和または進行を抑えるだけで, 完治させる

までの効果は期待できない [6]. また, いずれの薬剤も高価で長期間の投与が必要であることから, 飼い主に対して, 事前に経済的負担や治療効果について説明する必要がある.

本稿の作成にあたり, ご助言, ご指導いただいた八紘学園北海道農業専門学校 佐藤輝夫氏に感謝する.

引用文献

- [1] Horvath CJ, Ames TR, Metz AL, Larson VL : Adrenocorticotropin-containing neoplastic cells in a pars intermedia adenoma in a horse, *J Am Vet Med Assoc*, 192, 367-371 (1988)
- [2] van der Kolk JH, Kalsbeek HC, van Garderen E, Wensing Th, Breukink HJ : Equine pituitary neoplasia : a clinical report of 21 cases (1990-1992), *Vet Rec*, 133, 594-597 (1993)
- [3] Field JR, Wolf C : Cushing's syndrome in a horse, *Equine vet J*, 20, 301-304 (1988)
- [4] Auer DE, Wilson RG, Groenendyk S, Filippich LJ : Glucose metabolism in a pony mare with a tumour of the pituitary gland pars intermedia, *Aust Vet J*, 64, 379-382 (1987)
- [5] Okada T, Yuguchi K, Kiso Y, Morikawa Y, Nambo Y, Oikawa M, Sasaki F : A case of a pony with Cushing's disease, *J Vet Med Sci*, 59, 707-710 (1997)
- [6] Toribio RE : Pars Intermedia Dysfunction (Equine Cushing's Disease), *Equine Internal Medicine*, Reed SM, Bayly WM, Sellon DC eds, 2nd ed, 1327-1339, Saunders, Philadelphia (2004)
- [7] Venzke WG : Equine endocrinology, Sisson and Grossman's *The Anatomy of the Domestic Animals*, Gohmert G eds, 4th ed, 550-553, Saunders, Philadelphia (1975)
- [8] Aleman M, Watson JL, Williams DC, LeCouteur RA, Nieto JE, Shelton GD : Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease), *Neuromuscul Disord*, 16, 737-744 (2006)
- [9] Donaldson MT, Jorgensen AJR, Beech J : Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis, *J Am Vet Med Assoc*, 224, 1123-1127 (2004)
- [10] Dybdal NO, Hargreaves KM, Madigan JE, Gribble DH, Kennedy PC, Stabenfeldt GH : Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses, *J Am Vet Med Assoc*, 204, 627-632 (1994)
- [11] Donaldson MT, McDonnell SM, Schanbacher BJ, Lamb SV, McFarlane D, Beech J : Variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses, *J Vet Intern Med*, 19, 217-222 (2005)

Two Cases of Equine Cushing's Disease in Thoroughbred Mares

Yuki NANA^{O*}† and Takanori UENO

* NOSAI Hidaka, Mitsuishi Veterinary Clinic Center, 224-8 Mitsuishihonkiri, Shinhidaka-cho, Hidaka-gun, 059-3231, Japan

SUMMARY

Two thoroughbred mares aged 18 and 19 years showed clinical signs suggestive of equine Cushing's disease (ECD), including hirsutism, abnormal hair coat shedding, polydipsia, polyuria, excessive sweating, frequent infections, muscle loss, laminitis, and infertility. Dexamethasone-suppression tests (DST) were performed to confirm ECD and serum cortisol concentrations at 19 hours after administration of dexamethasone were greater than 1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in both cases. The two cases were euthanized because of poor prognosis and the severity of laminitis. At necropsy, pituitary glands were enlarged. Histologically, adenomas of the pars intermedia were identified in both cases. It's desirable that early diagnosis by DST be made in older horses suspected ECD. — Key words : equine Cushing's disease, hirsutism, laminitis.

† Correspondence to : Yuki NANA^O (NOSAI Hidaka, Mitsuishi Veterinary Clinic Center)

224-8 Mitsuishihonkiri, Shinhidaka-cho, Hidaka-gun, 059-3231, Japan

TEL 0146-34-2122 FAX 0146-37-4005 E-mail : nanao@coral.ocn.ne.jp

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 65, 771 ~ 775 (2012)
