

大動脈血栓塞栓症の犬4例の臨床症状及び 臨床病理学的所見

國谷貴司[†] 須部明香 金村典哉 渡辺直之

静岡県 開業 (渡辺動物病院：〒427-0101 島田市大柳825-10)

(2012年10月29日受付・2013年10月31日受理)

要 約

後肢の不全麻痺を呈し、CT検査において大動脈血栓塞栓症 (ATE) と診断した犬4例の臨床症状と臨床病理学的所見の特徴について検討した。初診時に跛行を呈した11～14 (13.0 ± 1.4) 歳齢の高齢犬が、14～30 (18.0 ± 8.0) 日の慢性経過で不全麻痺あるいは全麻痺への臨床症状の悪化を認めた。血液検査ではD-ダイマーの上昇 (4例)、AST、CK及びALTの上昇 (3例)、血小板減少 (3例) を認めた。慢性進行性の跛行を呈する高齢犬において、D-ダイマーの高値がATEと関連性が高いことが示唆された。D-ダイマーと他の臨床検査の組み合わせにより犬のATEの診断に有用であることが示された。——キーワード：大動脈血栓塞栓症、D-ダイマー、犬。

----- 日獣会誌 67, 137～141 (2014)

大動脈血栓塞栓症 (aortic thromboembolism : ATE) は、猫において比較的頻繁に遭遇する急性疾患で、激しい疼痛と後肢の麻痺を特徴とする。猫のATEは肥大型心筋症に併発して生じることが多く、それゆえATEは心疾患の合併症として認識される側面がある。一方、犬におけるATEの発症はまれであり、臨床症状、臨床検査所見、治療及び予後に関する報告は少ない。今回、われわれはATEと診断した犬4例における臨床症状と臨床病理学的所見について、その概要を報告する。

材料及び方法

本研究は2010年1月より2011年11月までに当院を受診し、コンピューター断層撮影 (computed tomography : CT) 検査の結果からATEと診断した犬4例を対象とした。診療記録より、症例情報、各種臨床検査所見を抽出し、回顧的な調査を行った。

臨床病理学的検査として、血液検査、血液化学検査、また線溶系検査としてD-ダイマー及びフィブリン/フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products : FDP) の各パラメータについて評価した。D-ダイマー、FDPは、検査機関 (三菱化学メディエンス株、東京) での外注検査にて測定を行い、血液検査、血液化学検査は、全自動血球計数器 (セルタック

α, 日本光電株、東京)、血液化学検査器 (ペットテスト、アイデックス・ラボラトリーズ株、東京) を用いて測定した。

画像診断として、全例で超音波検査 (LOGIQ P6, GEヘルスケア・ジャパン株、東京) 及びCT検査 (ECLOS, 株日立メディコ、東京) を実施した。

成 績

プロフィール：本症例の診断時の年齢は、11～14 (13.0 ± 1.4) 歳齢であった。

臨床症状：全例が後肢の跛行を主訴に受診し、整形外科の疾患あるいは脊髄疾患を疑われ、鎮痛剤の投与を受けていた。その後、14～30 (18.0 ± 8.0) 日にわたる経過で、後肢症状の進行がみられた。CT検査時に実施した身体検査及び神経学的検査では2例 (症例1及び4) が全麻痺を呈し、深部痛覚の消失を認めた。2例 (症例2及び3) は不全麻痺を認めたが、起立及び歩行は可能であった。3例で触診時に後肢 (症例2及び3)、腰背部 (症例4) の疼痛を認めた。なお、大腿動脈圧は全例において触知可能で、肢端の冷感、チアノーゼは確認されなかった。本症例のプロフィール、臨床症状、経過を表1に示した。

血液検査、血液化学検査、線溶系検査所見：血液検査

[†] 連絡責任者：國谷貴司 (渡辺動物病院)

〒427-0101 島田市大柳825-10

☎0547-38-0144 FAX 0547-38-1252 E-mail : kuniya@camic.jp

表1 プロフィール, 症状, 経過, 予後

	症例1	症例2	症例3	症例4
犬種	キャバリア K.C.スパニ エル	雑種	柴	柴
年齢	14歳	11歳	14歳	13歳
性別	雄	雄	雌	雄
体重	11kg	25kg	7kg	11kg
症状	跛行→ 全麻痺	跛行→ 不全麻痺	跛行→ 不全麻痺	跛行→ 全麻痺
経過	随意運動 なし	歩行可能	歩行可能	随意運動 なし
診断までの 期間	30日	14日	14日	14日
治療への 反応	改善 再発なし	改善 第108病 日に再発	改善 再発なし	反応なし
生存期間	543日*	112日**	442日*	20日**

* : 2012年10月現在で生存中 ** : 安楽死

では3例(症例1, 2及び3)で血小板数の低下(117~124 × 10³/μl)を認めた。血液化学検査では3例(症例2, 3及び4)でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), クレアチンキナーゼ(CK), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の上昇を認めた。線溶系検査では全例でD-ダイマーの上昇(1.93~7.33 μg/dl), 2例(症例3及び4)でFDPの上昇を認めた。本症例の臨床病理学的所見を表2に示した。

超音波検査所見: 腹部超音波検査では, 3例(症例1, 3及び4)で腹大動脈内の栓子が確認された。心エコー検査では, 症例1で軽度の左房拡大を認めたが, 心腔内の血栓, もやもやエコー像は確認されなかった。

CT検査所見: 造影CT検査では, 3例(症例1, 3及び4)で腹大動脈遠位部に栓子を認めた(図1)。1例(症例2)では, 腹大動脈遠位末端部で分岐した外腸骨動脈及び内腸骨動脈内に栓子が確認された(図2)。症例4では, 栓子が腎動脈分岐部まで達していた(図3)。なお, 全例で, 両後肢の主幹血管内へ十分量の造影剤の流入を認めた。

治療: 全例でアスピリン(0.5mg/kg/day)を経口投与した。

経過及び予後: 3例(症例1, 2及び3)は, 治療開始から7~14日後の再診時に臨床症状の改善を認めた。症例1, 症例3は再発もみられず, 現在(症例1: 第543病日, 症例3: 第442病日)も生存中である。なお, 症例3では治療開始後に超音波検査による栓子サイズの再検査を実施したが, 治療前と比較して明らかな変化は確認されなかった。症例2は, 投薬期間中(第1~82病日), 症状の改善を認めたが, その後, 投薬が中断され, 第108病日に後肢麻痺が再発, しぼり, 血便などの消化器症状を呈し, 第112病日に安楽死された。臨床症状が改善しなかった1例(症例4)は, 第5病日より骨盤周

表2 臨床病理学的検査所見

	症例1	症例2	症例3	症例4
血液検査				
RBC (10 ⁶ /μl)	5.26	9.13	9.34	7.9
Hb (g/dl)	12.3	16	15.7	17.7
MCV (fl)	63.5	59	59.5	64.5
MCHC (g/dl)	36.8	29.7	28.2	34.4
PCV (%)	37	47	49	51
TP (g/dl)	6.8	6.8	7.8	NE

WBC (/μl)	8800	10500	15200	22400
Band	87		0	1008
Seg	6260		13604	16128
Lym	1612		1064	3248
Mon	656		532	1344
Eos	138		0	224
Bas	0		0	0
Other				
Plat (10 ³ /μl)	117	110	124	200

血液化学検査				
TP (g/dl)	6.3	6.5	7.1	6.4
Alb (g/dl)	2.9	3.6	3.4	3.2
ALT (U/l)	<10	248	403	588
AST (U/l)	10	>1083	>1083	524
ALP (U/l)	93	84	196	441
T-Bil (U/l)	<10	0.4	0.8	0.3
Glu (g/dl)	118	113	132	154
T-cho (g/dl)	358	183	235	214
BUN (g/dl)	9	13	17	22
Cre (g/dl)	0.7	1.6	1.4	1.2
Ca (mmol/dl)	9.8	9.2	9.4	NE
P (mmol/dl)	4.6	3.4	3.9	NE
Na (mmol/dl)	153	156	159	151
K (mmol/dl)	4.1	4.3	4	4.8
Cl (mmol/dl)	112	122	120	121
CK (U/l)	NE	>2036	>2036	>2036

線溶系検査				
D-ダイマー(μg/dl) <1.0*	1.93	2.77	3.9	7.33
FDP(μg/dl) <5.0*	NE	2.8	16.9	9.4

* : 参考基準値 (三菱化学メディエンス)

NE : not examined

囲及び両後肢に広範な皮膚壊死, 壊疽がみられ, 第20病日に安楽死された。

考 察

臨床の現場で遭遇する機会の多い猫のATEと比較して, 犬のATEの発生頻度は低い。ATEと診断される犬の割合は入院動物全体の0.0005%という報告もあり, 過去の報告数もきわめて少ない[1-5]。後肢の虚弱, 間欠的な跛行, 運動不耐性, 疼痛を主徴とすることが多く, 運動失調や, 対麻痺, 単麻痺といった神経症状を呈することもある[1-3]。経過は, 急性発症する場合と, 慢性進行性の経過が報告されているが, 犬のATEでは, 診断された時点で歩行可能な症例も多く, 猫のATEの

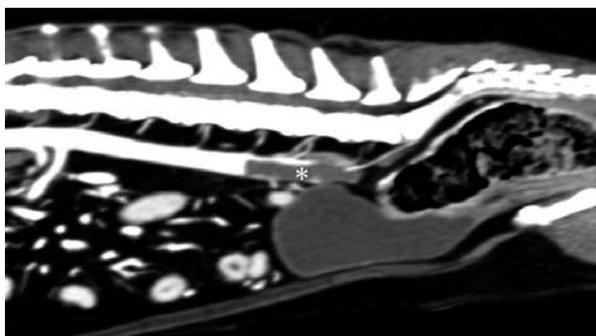


図1 造影CT画像（症例3，下腹部矢状断像）
腹大動脈遠位端で内腔を占拠する栓子（*）



図2 造影CT画像（症例2，下腹部冠状断像，スラブ厚：10mm）
外腸骨動脈及び内腸骨動脈に塞栓する栓子（*）

臨床像とは明らかに異なる点を指摘する報告も多い [1-3]。本症例の症状及び経過は、過去の報告に一致するものであった。本症例では、大腿動脈の拍動を認めたこと、肢端のチアノーゼや冷感がみられなかったこと、造影CT検査において後肢の血管内に造影剤の流入が確認されたことから、後肢の主幹血管における血流が維持されていたことは明らかで、この点が、猫の臨床症状と異なる一因であると考えられた。

ATEの診断は、症状、身体検査、超音波検査、造影X線検査や磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) などにより行われている [3-6]。臨床病理学的な特徴として、AST, CK, ALT, 乳酸脱水素酵素 (LDH), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre) の上昇が報告されている [1, 2, 4]。本研究では、全例でD-ダイマーの上昇、3例で血小板数の低下が確認された。また、それぞれ3例においてAST, CK, ALTの上昇を認めた。D-ダイマー及び血小板数の変化は体内での血栓形成を反映したものであり、またAST, CK, ALTは筋組織からの逸脱酵素と判断した。FDPやD-ダイマーなどのフィブリン関連マーカーは、体内での線溶系の亢進、血栓症の除外において重要なパラメータである。D-ダイマーは安定化フィブリンを含んだ血栓がプラスミンの作用



図3 造影CT画像（症例4，下腹部冠状断像，スラブ厚：7mm）
腎動脈分岐部（矢頭）まで達した腹大動脈内の栓子（*）

により分解される過程の生成物であり、FDPにはD-ダイマーに加えフィブリンの分解産物が含まれる。フィブリンの分解が進行する線溶亢進型の播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) ではFDPの有用性が高い一方、体内ですでに確立した血栓の証明には二次線溶のみを反映するD-ダイマーが有用であるとされている [7, 8]。D-ダイマーは人の肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE) や深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) のスクリーニング検査として用いられており [7]、犬のDICやPTEなどでも有用性が報告されている [2, 9-12]。また、血小板では産生低下や破壊亢進による低下、疾患とは無関係に健康犬での低下、採血やサンプルの取り扱いによるアーチファクトでの低下が頻繁におこる一方、D-ダイマーはアーチファクトを生じにくい点も、利点としてあげられる。以上の点から、動物医療におけるATEを含めた血栓症でのD-ダイマーの利用価値は高いと考えられた。本研究の結果は、犬のATEとD-ダイマーの上昇について、強い相関性を示唆するものであった。犬のATEにおけるD-ダイマーに関する報告はこれまでに1報のみで [1]、犬のATEとD-ダイマーとの強い相関性を論じた研究は、われわれの知るかぎり、これまでに報告されていない。臨床の現場において、D-ダイマーが犬のATEの診断に利用可能であると推測され、今後、症例数を重ね、犬のATEにおけるD-ダイマーの特異度を検証する必要があると思われた。

犬における凝固亢進、血栓形成の原因には、犬糸状虫症、副腎皮質機能亢進症、種々の腎疾患、心疾患、腫瘍

性疾患, 自己免疫疾患, DIC の他, 輸血やカテーテル設置など医原性に生じることが報告されているが, 犬の ATE では, 基礎疾患が見つからないことも多い [1-3, 5, 6, 13-19]. 本症例でもこれらの基礎疾患は確認されず, 血栓形成の原因を明らかにすることはできなかった. しかしながら, 慢性進行性の臨床経過から本症例の ATE の原因が, 心疾患に続発する猫の病態とは異なると考えられた. 人の脳梗塞をはじめとする動脈性血栓症では, 主に頸動脈に生じる血管病変に着目されており [20, 21], 全例が高齢犬であった本症例の ATE にも, 血管壁に慢性的に生じた何らかの変化が関与した可能性が推測され, 今後, 病理組織学的な検証が必要であると思われる.

犬の血栓塞栓症における治療には, ストレプトキナーゼやウロキナーゼ, 組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue-plasminogen activator: t-PA) 製剤などの血栓溶解剤, アスピリン, ジピリダモールなどの血小板凝集阻害薬, ワルファリン, ヘパリンなどの血液凝固阻害薬などによる内科療法と, 手術やバルーンカテーテルなどによる外科的療法があげられる [2, 5, 6, 22-25]. それぞれの治療法についての有効性を比較した詳細な研究は, これまでに報告されておらず, 現在, 動物の血栓症治療について, 明確なガイドラインは存在しない. t-PA 製剤は, 人の脳梗塞で用いられる非常に効果的な血栓溶解剤である. しかしながら, 梗塞により生じた血管の組織障害により, 再還流後の出血が懸念されるため, 発症から数時間以内であること, 高血圧ではないことなど, 厳密なルールのもとで使用される薬剤である [20, 26]. 本症例は, いずれも2週間以上の長期経過であり, 血管壁の組織障害が危惧された. 人の医療においては, 動脈血栓症の患者に対してアスピリンを中心とした血小板凝集阻害薬が, 静脈血栓症に対しては急性例ではヘパリン, 長期投与にはワルファリンが適応されており, 特にアスピリンは, さまざまな病態で広く用いられる薬剤である [13, 20, 21, 27]. 動物医療においても, 特にフィラリア症に対して以前より用いられている薬剤で [2, 24, 25], 犬において安全に長期投与が可能なのは多くの獣医師が経験的にも知り得ている. 以上の点より, 今回われわれは犬の ATE の治療としてアスピリンを選択し, 結果的に4例中3例において, アスピリンが有効であった可能性が考えられた.

犬の ATE の予後は, 猫と比較して良好であると論ずる報告が多い [3, 5]. 急性発症した症例と慢性経過の症例を比較した際に, 慢性経過の症例が長く生存したという報告もある [1, 5]. 本研究において, 超音波検査により栓子をモニタリングできた症例3では, 臨床的に十分な改善を得られていたにも関わらず, 栓子サイズは治療前と比較して大きな変化はみられなかった. この結果

は, 犬の ATE における後肢の跛行が, 腹大動脈内の栓子そのものにより生じるのではなく, 末梢に到達した血栓による微小血管の血流障害に起因して生じている可能性が考えられた. また, 後肢の機能的な予後に関して, 腹大動脈内の血栓への介入は必ずしも必要ではないことが示唆された. 症例4は診断後に皮膚壊死を生じ, QOL が著しく低下, 最終的に安楽死された. 皮膚壊死の原因には, 血栓傾向の継続による末梢の血流障害の悪化, あるいは腹大動脈内の栓子の増大に起因する血流量低下が推測された. 本研究では, 臨床症状, 経過と生存期間との間に相関は認められなかったが, 後肢の血流の維持が ATE の犬の短期的な生存に関する予後因子となると考えられた.

本研究において, 犬の ATE の臨床症状及び臨床病理学的な特徴を示すことができた. 犬と猫の ATE は, 臨床症状, 経過が異なることをわれわれ獣医師が認識し, 慢性進行性の跛行を呈する高齢犬に遭遇した際, ATE を鑑別診断に加えておくことが重要である. 犬の ATE の診断には各種臨床検査に加え, D-ダイマーが有用であると考えられた. 治療成績の向上や, 各種疾患に続発して発症する血栓症の予防のためには, 今後, エビデンスを蓄積し, 診断及び治療方法を明確に基準化することが必要である.

症例の臨床データを提供していただいた, まずは動物クリニックの増田国充院長に深謝する.

引用文献

- [1] Lake-Bakaar GA, Johnson EG, Griffiths LG : Aortic thrombosis in dogs: 31 cases (2000-2010), *J Am Vet Med Assoc*, 241, 910-915 (2012)
- [2] Ware WA : Thromboembolic Disease, *Small Animal Internal Medicine*, Nelson RW, ed, 4th ed, 192-206, Mosby Elsevier (2009)
- [3] Goncalves R, Penderis J, Chang YP, Mosley J, Anderson TJ : Clinical and neurological characteristics of aortic thromboembolism in dogs, *J Small Anim Pract*, 49, 178-184 (2008)
- [4] Brofman PJ, Thrall DE : Magnetic resonance imaging findings in a dog with caudal aortic thromboembolism and icchemic myopathy, *Vet Radiol Ultrasound*, 47, 334-338 (2006)
- [5] Boswood A, Lamb CR, White RN : Aortic and iliac thrombosis in six dogs, *J Small Anim Pract*, 41, 109-114 (2000)
- [6] Dunn ME : Thrombectomy and thrombolysis: the interventional radiology approach, *J Vet Emerg Crit Care*, 21, 144-150 (2011)
- [7] 松本剛史, 和田英夫 : DVT/PE の診断・治療マーカー (フィブリン関連マーカーを中心に), *日本血栓止血学会誌*, 19, 22-25 (2008)
- [8] 林 朋恵, 朝倉英策 : DIC の病態・診断, *日本血栓止血学会誌*, 19, 344-347 (2008)

- [9] Nelson OL, Andreasen C : The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs, *J Vet Intern Med*, 17, 830-834 (2003)
- [10] Stokol T : Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33, 1419-1435 (2003)
- [11] Caldin M, Furlanello T, Lubas G : Validation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in canine citrated plasma, *Vet Clin Pathol*, 29, 51-54 (2000)
- [12] Stokol T, Brooks MB, Erb HN, Mauldin GE : D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation, *Am J Vet Res*, 61, 393-398 (2000)
- [13] Ridyard AE, Shaw DJ, Milne EM : Evaluation of platelet activation in canine immune-mediated haemolytic anaemia, *J Small Anim Pract*, 51, 296-304 (2010)
- [14] Robert G : Pulmonary thromboembolism, *J Vet Emerg Crit Care*, 19, 30-52 (2009)
- [15] Wells R, Guth A, Lappin M, Dow S : Anti-endothelial cell antibodies in dogs with immune-mediated hemolytic anemia and other diseases associated with high risk of thromboembolism, *J Vet Intern Med*, 23, 295-300 (2009)
- [16] Jacoby RC, Owings JT, Ortega T, Gosselin R, Feldman EC : Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome, *Arch Surg*, 136, 1003-1007 (2001)
- [17] Johnson LR, Lappin MR, Baker DC : Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995, *J Vet Intern Med*, 13, 338-345 (1999)
- [18] LaRue MJ, Murtaugh RJ : Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987), *J Am Vet Med Assoc*, 197, 1368-1372 (1990)
- [19] Schaub RG, Rawlings CA, Keith JC Jr : Platelet adhesion and myointimal proliferation in canine pulmonary arteries, *Am J Pathol*, 104, 13-22 (1981)
- [20] 内山真一郎 : 脳血管障害と抗血栓療法, *日本血栓止血学会誌*, 19, 3-7 (2008)
- [21] 山本啓二 : 抗血小板療法の実際, *日本血栓止血学会誌*, 19, 179-182 (2008)
- [22] Scott KC, Hansen BD, DeFrancesco TC : Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis, *J Vet Emerg Crit Care*, 19, 74-80 (2009)
- [23] Bliss SP, Bliss SK, Harvey HJ : Use of recombinant tissue-plasminogen activator in a dog with chylothorax secondary to catheter-associated thrombosis of the cranial vena cava, *J Am Anim Hosp Assoc*, 38, 431-435 (2002)
- [24] Boudreaux MK, Dillon AR, Ravis WR, Sartin EA, Spano JS : Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm-negative, heartworm-infected, and embolized heartworm-infected dogs, *Am J Vet Res*, 52, 1992-1999 (1991)
- [25] Calvert CA, Thrall DE : Treatment of canine heartworm disease coexisting with right-side heart failure, *J Am Med Assoc*, 180, 1201-1203 (1982)
- [26] 浦野哲盟 : 線溶療法の考え方と治療薬剤, *日本血栓止血学会誌*, 20, 398-400 (2009)
- [27] 笠井宏樹, 池田宇一 : 経口抗凝固薬の適正使用, *日本血栓止血学会誌*, 19, 183-186 (2008)

Clinical and Clinicopathological Findings in Four Dogs with Aortic Thromboembolism

Takashi KUNIYA[†], Asuka SUBE, Michiya KANEMURA and Naoyuki WATANABE

* *Watanabe Animal Hospital, 825-10 Oyanagi, Shimada, 427-0101, Japan*

SUMMARY

To describe the characteristics of clinical signs and clinicopathological findings in dogs with aortic thromboembolism (ATE), the medical records of four dogs diagnosed with ATE were reviewed retrospectively. The diagnosis of ATE was based on computed tomography (CT) imaging. Four dogs (13.0 ± 1.4 years) presented with evaluation of progressive paresis. All the dogs had clinical signs of pelvic limb lameness prior to presentation. The onset of clinical signs was chronic (18.0 ± 8.0 days) in all the dogs. Laboratory findings revealed high D-dimer concentration (four dogs), aspartate aminotransferase activity (three dogs), creatine kinase activity (three dogs), alanine aminotransferase (three dogs) and mild thrombocytopenia (three dogs). This result suggests that high D-dimer concentration is correlated with ATE in aged dogs presenting clinical signs of pelvic limb lameness with chronic onset. D-dimer combined with other clinical examinations might be useful to support the diagnosis of ATE in dogs. — Key words : aortic thromboembolism, D-dimer, dog.

[†] *Correspondence to : Takashi KUNIYA (Watanabe Animal Hospital)*

825-10 Oyanagi, Shimada, 427-0101, Japan

TEL 0547-38-0144 FAX 0547-38-1252 E-mail : kuniya@camic.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 137 ~ 141 (2014)