

ドキシサイクリン投与後に肝障害が認められた犬の3例

誌名	山口獣医学雑誌 = The Yamaguchi journal of veterinary medicine
ISSN	03889335
著者名	宮本,忠 久保,正仁 嶋田,恵理子 木村,唯 村瀬,ひろみ
発行元	山口県獣医学会
巻/号	41号
巻号補足	
掲載ページ	p. 31-35
発行年月	2014年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター

Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



症 例

ドキシサイクリン投与後に 肝障害が認められた犬の3例

宮本 忠¹⁾*・久保正仁¹⁾・嶋田恵理子¹⁾・木村 唯¹⁾・村瀬ひろみ¹⁾

[2014年12月11日受付・2015年1月8日受理]

CLINICAL CASE

Hepatopathy Following Doxycycline Administration in Three Dogs

Tadashi MIYAMOTO¹⁾*, Masahito KUBO¹⁾, Eriko SHIMADA¹⁾, Yui KIMURA¹⁾ and Hiromi MURASE¹⁾

Miyamoto Animal Hospital, 2265-8 Kurokawa, Yamaguchi 753-0851, Japan

**Correspondence to: Tadashi MIYAMOTO (Miyamoto Animal Hospital)*

2265-8 Kurokawa, Yamaguchi 753-0851, Japan

TEL/FAX: +81-83-932-4622 E-mail: miya629@c-able.ne.jp

Anorexia and depression developed after systemic administration of doxycycline in 3 of 251 dogs (1.2%). Blood examination of the affected dogs showed increased levels of liver enzymes. Discontinuation of doxycycline and administration of ursodeoxycholic acid led to an improvement in the liver enzyme levels. Because no other cause of hepatopathy was detected, these dogs were considered to have hepatopathy secondary to doxycycline administration.

Key words : dog, doxycycline, hepatopathy

要 約

ドキシサイクリンを投与した犬の251頭中3頭(1.2%)において元気・食欲の低下が認められ、血液検査にて肝酵素値の上昇が認められた。ドキシサイクリンの休薬とウルソデオキシコール酸の投薬を中心とした治療によって肝酵素値の上昇は改善した。他に肝障害を引き起こす要因が認められなかったことから、これらの症例はドキシサイクリン投与に続発した肝障害であると考えられた。

キーワード : 犬, ドキシサイクリン, 肝障害

1) 山口県開業 (みやもと動物病院 : 〒753-0851 山口市黒川2265-8)

* 連絡責任者・宮本 忠 (みやもと動物病院)

〒753-0851 山口市黒川2265-8 TEL・FAX 083-932-4622

E-mail : miya629@c-able.ne.jp

ドキシサイクリン (DOXY) はテトラサイクリン系抗菌薬の一種であり、細菌のリボソームに結合して蛋白質合成を阻害することにより静菌的に作用する¹⁾。DOXYは広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、クラミジア、マイコプラズマ、リケッチア等を含む多くの細菌に対して有効なため、これら感染症の治療に使用されている¹⁾。

近年、犬や猫において、メチシリン耐性 (MR) *Staphylococcus intermedius* group (SIG) 感染症が世界的に急増している。MRSIGは多くの抗菌薬に耐性であるが、DOXYには感受性を示すことから^{6,7)}、MRSIG感染症の増加に伴いDOXYの使用頻度が増えてきている⁶⁾。

DOXYの副作用に関する報告は非常に少ないが、Schulzら⁵⁾はDOXYを投与された犬において嘔吐・下痢等の消化器症状や肝酵素値の上昇が認められたことを報告している。人においてはDOXY投与後の肝障害が報告されているが、犬ではDOXY投与後の肝障害について詳細に調べた報告はない。今回、犬の3例において、DOXY投与後に肝障害が認められたので、それらの臨床経過の概要を報告する。

症 例

2002年5月から2014年11月の間に当院に来院した犬の251頭にDOXYを投与した。このうち21頭においてはDOXY投与後に血液検査を行った。5頭(2%)において、臨床症状がみられない軽度の肝酵素値の上昇が認められた。さらに3頭(1.2%)において、元気・食欲の低下などの臨床症状を伴った肝酵素値の上昇が認められた。以下にこの3症例の概要を記載する。

症例1：ミニチュアダックスフント、避妊雌、8歳6ヶ月齢、体重6.2kg。頻尿を主訴に来院し、X線検査にて膀胱結石が認められた。尿中からMRコアグラウゼ陰性ブドウ球菌が分離されたため、DOXY (8 mg/kg, PO, BID) の投与を開始した。DOXY投与3週間後、元気・食欲の低下と震えが認められ、血液検査にて、ALT (309U/L) とALP (1142U/L) の上昇が認められた(表1)。腹部のX線検査と超音波検査にて肝臓に異常は認められなかった。DOXYを休薬し、ウルソデオキシコール酸 (UDCA; 16mg/kg, PO, SID) の投与を開始した。DOXY休薬27日後の血液検査では肝酵素値はほぼ正常であったため、UDCAの投薬を休止した。その後3年間、定期的に血液検査を実施しているが、肝酵素値の異常は認められていない。

症例2：シーザー、去勢雄、10歳齢、体重5.8kg。血尿を主訴に来院し、X線検査と超音波検査にて多数の膀胱結石が認められたため、開腹による膀胱結石(シュウ酸カルシウム)摘出術を行なった。術前の血液検査においてALTの軽度の上昇(107U/L)が認められていた(表2)。術後、尿中からMRSIGが分離されたため、DOXY (9 mg/kg, PO, BID) の投与を開始した。DOXY投与1週間後、元気・食欲の低下が認められ、血液検査にて、ALT (3059U/L)、AST (204U/L)、ALP (732U/L) の上昇が認められた。腹部のX線検査と超音波検査にて肝臓に異常は認められなかった。DOXYを休薬し、UDCA (17mg/kg, PO, SID) の投与を開始した。肝酵素値はDOXY休薬43日後に正常範囲内に低下した。その後3年間、定期的に血液検査を実施しているが、肝酵素値の異常は認められていない。

症例3：シーザー、避妊雌、5歳10ヶ月齢、体重6.4kg。膿皮症のため、約半年前からセフジニル (8 mg/kg, PO, BID) の投薬を間欠的に行っていた。セフジニルの投薬にもかかわらず膿皮症が悪化したため、MRSIGの関与を疑い、抗菌薬をセフジニルからDOXY (8 mg/kg, PO, BID) に変更した。DOXY投与11日後、元気・食欲低下、多飲・多尿および嘔吐が認められ、血液検査にて、ALT (5651U/L)、AST (460U/L)、ALP (21790U/L) およびTBil (2.3mg/dL) の顕著な上昇が認められた(表3)。腹部のX線検査と超音波検査にて肝臓に異常は認められなかった。DOXYを休薬し、グルタチオン (200mg/head, SC, SID, 4日間)、UDCA (15mg/kg, PO, SID) およびグリチルリチン酸 (4 mg/kg, PO, SID) の投与を行なった。肝酵素値はDOXY休薬14日後にALPを除いて正常範囲内となった。DOXY休薬21日後からUDCAの投薬のみに変更して、現在治療継続中である。

表1 症例1の血液検査結果

検査項目	DOXY投与 前	DOXY投与 3週間後	DOXY休薬 27日後	DOXY休薬 4ヶ月後	犬参考値
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	8.47	8.13	NT	9.14	5.5~8.5
PCV (%)	51.8	48.7	NT	53.2	37~55
Hb (g/dL)	18.2	17.3	NT	18.7	12~18
WBC (/ μL)	9600	12200	NT	10600	6000~17000
BUN (mg/dL)	20.6	9.1	NT	10.6	9.2~29.2
Cre (mg/dL)	0.6	NT ¹⁾	NT	0.5	0.4~1.4
ALT (U/L)	29	309	33	22	17~78
AST (U/L)	29	25	21	26	17~44
ALP (U/L)	66	1142	363	179	69~333
TBil (mg/dL)	0.4	NT	NT	0.3	0.1~0.5
Glu (mg/dL)	82	NT	NT	74	75~128

1) NT: 検査せず

表2 症例2の血液検査結果

検査項目	手術前	DOXY投与 1週間後	DOXY休薬 4日後	DOXY休薬 15日後	DOXY休薬 29日後	DOXY休薬 43日後	犬参考値
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	7.84	7.34	NT	NT	NT	NT	5.5~8.5
PCV (%)	51.3	47.6	NT	NT	NT	NT	37~55
Hb (g/dL)	18.2	16.5	NT	NT	NT	NT	12~18
WBC (/ μL)	7700	8500	NT	NT	NT	NT	6000~17000
BUN (mg/dL)	10.7	NT ¹⁾	NT	NT	NT	NT	9.2~29.2
Cre (mg/dL)	0.5	NT	NT	NT	NT	NT	0.4~1.4
ALT (U/L)	107	3059	2451	263	59	38	17~78
AST (U/L)	19	204	141	19	NT	NT	17~44
ALP (U/L)	298	732	1353	612	385	291	69~333
TBil (mg/dL)	0.2	0.5	0.6	0.4	NT	NT	0.1~0.5
Glu (mg/dL)	96	NT	NT	NT	NT	NT	75~128

1) NT: 検査せず

表3 症例3の血液検査結果

検査項目	DOXY投与 11日後	DOXY休薬 4日後	DOXY休薬 14日後	DOXY休薬 21日後	犬参考値
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	8.12	7.75	7.89	7.89	5.5~8.5
PCV (%)	50.3	47.9	49.3	50.1	37~55
Hb (g/dL)	17.7	16.9	17.0	17.1	12~18
WBC (/ μL)	12500	11300	12400	12300	6000~17000
BUN (mg/dL)	5.2	6.0	NT	NT	9.2~29.2
Cre (mg/dL)	0.2	NT ¹⁾	NT	NT	0.4~1.4
ALT (U/L)	5651	1761	70	27	17~78
AST (U/L)	460	51	11	12	17~44
ALP (U/L)	21790	13775	4198	2379	69~333
TBil (mg/dL)	2.3	0.3	0.3	NT	0.1~0.5
Glu (mg/dL)	104	NT	NT	NT	75~128

1) NT: 検査せず

考 察

症例1はDOXY投与3週間後に元気・食欲の低下、震えおよび肝酵素値の上昇(ALT 309U/L, ALP 1142U/L)が認められた。症例2はDOXY投与1週間後に元気・食欲の低下と肝酵素値の重度の上昇(ALT 3059U/L, AST 204U/L, ALP 732U/L)が認められた。症例3はDOXY投与11日後に元気・食欲の低下、多飲・多尿、嘔吐、肝酵素値の顕著な上昇(ALT 5651U/L, AST 460U/L, ALP 21790U/L)および黄疸(TBil 2.3mg/dL)が認められた。いずれの症例においてもDOXYの投与以外に肝障害を引き起こす要因がなく、これらの肝障害はDOXYの投与に関連して生じたことが示唆された。症例2ではDOXY投与前の血液検査においてALTの軽度の上昇が認められていたことから、もともと軽度の肝障害が存在し、DOXY投与によって悪化した可能性が推察された。一方、症例1と症例3ではDOXY投与前には肝障害の徴候は認められていなかった。したがって、肝障害を有する犬へのDOXY投与時には肝障害の悪化に注意しなければならないのはもちろんであるが、肝障害の徴候が認められない犬においてもDOXY投与によって潜在的な肝障害が悪化したり新たに肝障害が生じたりする可能性があるため、DOXY投与時は肝障害に注意する必要があると考えられた。

Schulzら⁵⁾はDOXYを投与された犬の39.4%においてDOXYを投与する前と比べてALTの上昇が認められたと報告しているが、臨床症状がみられたかどうかについては述べられてない。当院において、DOXY投与後に元気・食欲低下などの臨床症状と肝酵素値の上昇が認められた症例は251頭中3頭(1.2%)であった。一方、臨床症状がみられない軽度の肝酵素値の上昇が5頭(2%)で認められたこと、およびDOXY投与後に血液検査を行なった症例が限られていた(251頭中21頭)ことから、臨床症状を示さない程度の肝酵素値の上昇を起こしていた症例はもっと存在していたかもしれない。今後は、DOXY投与時には積極的に血液検査を行い、DOXY投与後の肝酵素値の上昇に関してさらに検討していきたいと考えている。

薬物性肝障害には薬物自体あるいはその代謝物の直接的な肝毒性によって用量依存性に起こる予測可能なものとアレルギーあるいは特異体質によって起こる予測不可能なものが存在する²⁾。テトラサイクリン系抗菌薬による肝障害は基本的に前者であり、ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化が抑制されることによって用量依存性に肝細胞の小滴性脂肪変性が起こることが知られている⁴⁾。また、一般的に薬物性肝障害の危険因子としては薬物の化学的特性、併用薬物、年齢、性別、基礎疾患の有無、薬物の代謝や輸送に関わる遺伝子の多型等が挙げられる²⁾。Schulzらの調査ではDOXYを投与された犬におけるALTの上昇と年齢、ALPの上昇と投与量との間にそれぞれ相関が認められており⁵⁾、高齢であることおよび高用量を投与されることがDOXYによる肝障害の危険因子として示唆されている。本研究では危険因子についての詳細な検討はできなかったが、何らかの要因によって副作用が発現したと考えられた。

薬物性肝障害の治療は原因薬物の速やかな同定と投与中止が基本であり、その他には一般的な急性肝障害の治療に準じて安静、低脂肪食等の消化の良い食餌を中心とした食餌療法、グリチルリチン製剤やUDCA等による薬物療法が行なわれる³⁾。今回の3症例においてもDOXYの休薬とUDCAの投薬を中心とした治療を行なった結果、臨床症状と肝酵素値の改善が認められた。このことから、犬におけるDOXYによる肝障害は可逆的であり、早期に適切な治療を行なうことで回復すると考えられた。

犬におけるMRSIG感染症の増加に伴い、今後、DOXYの投与が必要とされる症例がさらに増える可能性もあり、DOXY投与時は血液検査で肝酵素値をモニターするなど肝障害に十分気を付ける必要があると考える。

引用文献

- 1) Chopra, I., Roberts, M.: Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 65: 232~260. 2001
- 2) Kaplowitz, N.: Drug-induced liver injury. *Clin. Infect. Dis.*, 38 (Suppl 2): S44~S48. 2004
- 3) 松崎靖司・西川清広: 薬物性肝障害の治療: 治療の実際とEBMに基づくUDCAの効果. 日本消化器病学会雑誌, 100: 659~666. 2003
- 4) Murray, K. F., Hadzic, N., Wirth, S., Bassett, M., Kelly, D.: Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 47: 395~405. 2008

- 5) Schulz, B. S., Hupfauer, S., Ammer, H., Sauter-Louis, C., Hartmann, K. : Suspected side effects of doxycycline use in dogs - a retrospective study of 386 cases. *Vet. Rec.*, 169 : 229. 2011
- 6) 嶋田恵理子・木村 唯・宮本 忠・鳩谷晋吾 : 犬猫におけるメチシリン感受性とメチシリン耐性ブドウ球菌感染症の治療成績. 日獣会誌, 67 : 426~431. 2014
- 7) 嶋田恵理子・宮本 忠・鳩谷晋吾 : 犬猫における臨床材料からのグラム陽性球菌の検出状況と薬剤感受性. 日獣会誌, 65 : 131~137. 2012