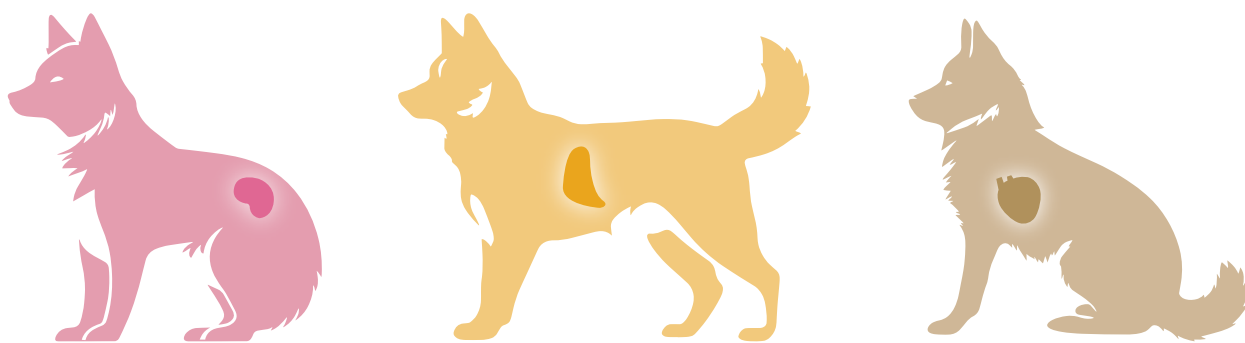


併発疾患のある犬に対して トリロスタンを使用する場合の注意

監修 日本獣医内分泌研究会
著 副会長 松木直章 先生



はじめに

トリロスタンは犬のクッシング症候群の治療薬として広く使用されています。クッシング症候群は高齢の犬に多い疾患であるため、患者がすでに他の疾患を併発していること、あるいはクッシング症候群の治療中に他の疾患を併発することがしばしばあります。

犬に投与されたトリロスタンの一部は肝臓で代謝されて糞便中に排泄され、残りのトリロスタンや代謝物は腎臓から尿中に排泄されます。したがって腎疾患（慢性腎臓病など）や原発性肝疾患をもつ犬に投与すると、トリロスタンの血中濃度が想定よりも高くなり、作用と副作用が強くなる可能性があります。このため、トリロスタン製剤の添付文書（専門的事項②対象動物の使用制限等）には「腎疾患又は原発性肝疾患がある犬には投与しないこと。その他の肝障害がある犬には十分慎重に投与すること。」と明記されています。さらに、トリロスタンはアルドステロンの抑制を介して血行動態を変化させるため、循環器疾患の治療にも影響します。

腎疾患、原発性肝疾患あるいは循環器疾患をもつ犬に対してトリロスタンを使用しようとする場合は、この冊子の内容を十分に理解してください。

腎疾患

慢性腎臓病をはじめとする腎疾患は、トリロスタンを投与した場合に大きな問題を起こしやすい併発疾患です。トリロスタンの投与を計画している犬では血液検査、尿検査や画像診断で腎臓の機能と形態を十分に把握してください。また、トリロスタンを投与中の犬では定期的に血液検査(BUN、クレアチニン、電解質、カルシウム、リンなど)や尿検査(比重、尿蛋白など)を行い、新たに併発もしくは顕在化した腎疾患を見逃さないようにしてください。

解説1：クッシング症候群の犬では腎機能評価が難しい

一般に、クッシング症候群の犬は骨格筋量が少ないことや多尿のために血中クレアチニンが低値(腎機能が正常であれば0.1~0.5 mg/dL程度)になります。このためクッシング症候群の犬に慢性腎臓病のIRIS分類を適用する場合は十分注意して行うべきです。

例えば、明らかなクッシング症候群の犬で血中クレアチニン値が1.0 mg/dLであってもIRIS分類ステージ2以上の可能性もあるので注意が必要です。「クレアチニンが正常域だから腎機能は正常」という解釈は、クッシング症候群の犬では間違えという可能性もあります。クッシング症候群の犬における早期腎臓病マーカー(SDMAやシスタチンC)も同様に使用には十分注意が必要です。

トリロスタン投与前のBUNが50 mg/dL以上、血中カリウムが5.0 mEq/L以上、血中リンが5.0 mg/dL以上の1つまたは複数を満たしている犬では、クレアチニン値が低くても腎疾患が隠れている可能性が高いです。なぜならクッシング症候群は低カリウム血症や低リン血症を起こしやすい疾患だからです。

過去のトリロスタン製剤による有害事象報告を読むと、トリロスタン投与前の腎疾患の見積もりが不十分か、トリロスタン投与開始後に顕在化した腎疾患を見逃した例がみられます。このためすでに腎疾患をもつことが分かっている犬では、腎機能を多角的(血液検査、尿検査、画像診断)かつ正確に評価できていないかぎりトリロスタン使用は勧められません。さらに、トリロスタン開始後も腎疾患が悪化していないか十分に観察してください。

解説2：腎疾患を持つクッシング症候群に対するトリロスタン投与法

クッシング症候群によるグルココルチコイド過剰はさまざまな経路で腎機能に悪影響を与えます。したがって、腎機能が正常な犬ではクッシング症候群を積極的に治療する価値があります。

- 一方、すでに腎疾患をもつ犬がクッシング症候群を併発した場合、
- ナトリウム保持とカリウム排泄が促進され、飲水や血行動態が保持される。
 - 多飲多尿によって高窒素血症が緩和される。
 - 高コルチゾール血症により食欲が維持される。
- といった好ましい側面があるかもしれません。

腎疾患とクッシング症候群を併発した犬にトリロスタンを投与した場合、

- 飲水量は減少するが腎疾患によって尿量はさほど減少しないため脱水に陥る。

- 腎血流が減少して高窒素血症と高カリウム血症が悪化する。
 - コルチゾール抑制と脱水のため食欲が低下する。
- という好ましくない反応が生じる可能性もあります。

トリロスタンを使用してこのような状況を招いた場合、まずトリロスタン投与を中止し投与計画を再検討します。

再投与計画として、

- 1) 腎疾患を疑う症例にトリロスタンを投与する場合、アルドステロンの抑制や電解質(Na,K)の変動を少なくするために、少量の1日2回投与で治療を行う
- 2) トリロスタン少量の1日2回投与とし、輸液や吸着剤の投与など他の支持療法で犬と飼い主のQOLを保つ等の方法があります。

解説3：併用薬の減量または中止

腎疾患をもつ犬に対してしばしばアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害剤)やアンジオテンシン受容体 ii 拮抗薬(ARB)が使用されます。これらはいずれも間接的に血中アルドステロン濃度を低下させ、血圧を降下させ、腎臓に流入する血液量を減らして蛋白尿やネフロン破壊を抑制する目的で使用されます。トリロスタンは副腎皮質のアルドステロン産生を直接抑制するので、ACE阻害剤やARBとトリロスタンを併用すると腎血流が過度に抑制され、高窒素血症や高カリウム血症の悪化を招くおそれがあります。このためトリロスタン開始時にはACE阻害剤やARBは中止または減量してください。または、トリロスタン投与を少量1日2回から開始します。

添付文書の専門的事項④相互作用では、「トリロスタンによるアルドステロン合成抑制作用が報告されており、また、ACE阻害剤もアルドステロン分泌抑制作用を有するため、本剤とACE阻害剤との併用によりアルドステロン分泌抑制作用を相加する可能性がある。このことから、ACE阻害剤(テモカプリル塩酸塩、ラミプリル等)と併用する場合には慎重に投与すること。」となっています。定期的に血圧や血中カリウム濃度を測定し、これらが正常域に保たれるよう投薬を調節してください。

同様にアルドステロン合成抑制作用があるため、高カリウム血症を引き起こす可能性があります。添付文書の専門的事項④相互作用では、「本剤とカリウム保持性利尿薬との併用により高カリウム血症が増強される可能性がある。このことから、本剤とカリウム保持性利尿薬(スピロラクソン、トリアムテレン等)と併用する場合には慎重に投与すること。」となっています。



原発性肝疾患

原発性肝疾患とは、人では自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎などがあり、獣医療では肝炎や肝硬変など肝臓そのものを原因とする疾患を指します。クッシング症候群では糖質コルチコイドが肝酵素（とくにアルカリフォスファターゼ：ALP）を上昇（誘導）させ肝臓を腫大させますが、これはあくまで二次的な肝障害に相当します。

犬に投与されたトリロスタンはその一部が肝臓で代謝・排泄されるため、原発性肝疾患をもつ犬ではトリロスタンの代謝と排泄が遅延し、トリロスタンの血中濃度が想定よりも高くなり、クッシング症候群に対する作用や副作用が増強される可能性があります。

また、犬の肝炎の一部では、クッシング症候群によるグルココルチコイド過剰のため、肝炎の臨床症状や炎症マーカー（CRP）がマスクされているかもしれません。このような犬では、トリロスタン投与によ

り血中コルチゾールを抑制することで、肝炎による臨床症状が顕在化し、肝酵素やCRPが上昇する可能性があります。

これらの事情から、トリロスタン製剤の添付文書（専門的事項②対象動物の使用制限等）には「腎疾患又は原発性肝疾患がある犬には投与しないこと。その他の肝障害がある犬には十分慎重に投与すること。」と明記されています。すでに原発性の肝疾患が肝生検などで明らかになっており、その後にクッシング症候群を発症した犬に対してはトリロスタンは投与しないでください。原発性肝疾患が明らかとなっていない、その他の肝障害がある犬にトリロスタンを使用する場合は、初期投与量を減らすことや、低用量で効果の出ると報告されている1日2回投与方法で行うとともに、定期的に血液検査を実施するなど十分慎重に投与することが必要です。

循環器疾患

循環器疾患をもつ犬に対してしばしばACE阻害剤やアンジオテンシン受容体 ii 拮抗薬（ARB）が使用されます。これらはいずれも間接的に血中アルドステロン濃度を低下させ、血圧を低下させます。

トリロスタンは副腎のアルドステロン産生を直接抑制するので、ACE阻害剤やARBとトリロスタンを併用すると低アルドステロン血症になり、過度の低血圧、高窒素血症や高カリウム血症を招くおそれがあります。このためトリロスタン開始時にはACE阻害剤やARBは中止するか、少なくとも減量してください。または、トリロスタン投与を少量1日2回から開始します。トリロスタン開始後は定期的に血圧や血中電解質を測定し、これらが正常域に保たれるように投薬内容を調節してください。

「【腎疾患】時の併用薬の減量または中止」の項で示したように、添付文書の専門的事項④相互作用では、「トリロスタンによるアルドステロン合成抑制作用が報告されており、また、ACE阻害剤もアルドステロン分泌抑制作用を有するため、本剤とACE阻害剤との併用によりアルドステロン分泌抑制作用を相加する可能性がある。

このことから、ACE阻害剤（テモカプリル塩酸塩、ラミプリル等）と

併用する場合には慎重に投与すること。」となっています。

同様に、循環器疾患をもつ犬に対してしばしばカリウム保持性利尿薬（スピロラクトンなど）が使用されます。スピロラクトンはアルドステロン受容体拮抗薬であり、トリロスタんと併用するとアルドステロンの分泌と作用が同時に抑制されるため、過度の低血圧、高窒素血症や高カリウム血症を招くおそれがあります。ACE阻害剤やARBの場合と同様に、血圧や血中電解質に注意してください。

「【腎疾患】時の併用薬の減量または中止」の項で示したように、添付文書の専門的事項④相互作用では、「本剤とカリウム保持性利尿薬との併用により高カリウム血症が増強される可能性がある。

このことから、本剤とカリウム保持性利尿薬（スピロラクトン、トリウムテレン等）と併用する場合には慎重に投与すること。」となっています。



高齢犬・超高齢犬

高齢犬や超高齢犬では代謝機能が低下しているため、トリロスタンの代謝や排泄が遅延する可能性があります。このためトリロスタンを投与する場合は初期投薬量を減らし低用量で効果の出ると報告されている1日2回投与方法で投与するようにしてください。

また、トリロスタンを投与して血中コルチゾール濃度が低下することで、隠れていた併発疾患が顕在化する可能性があります。このためトリロスタン開始後は患者の一般状態や臨床病理学的所見に十分注意してください。

協賛



FUJIFILM
Value from Innovation