

猫の血糖値が高い！ストレス？糖尿病？

～猫の糖尿病診断と先端巨大症～

どうぶつの総合病院 専門医療&救急センター 内科
米国獣医内科学専門医(小動物内科)
アジア獣医内科学専門医(内科)
佐藤雅彦

猫のストレス高血糖



- 病気や興奮時に認められる一時的な高血糖
- カテコラミンやコルチゾールの影響？
- 初期の糖尿病？

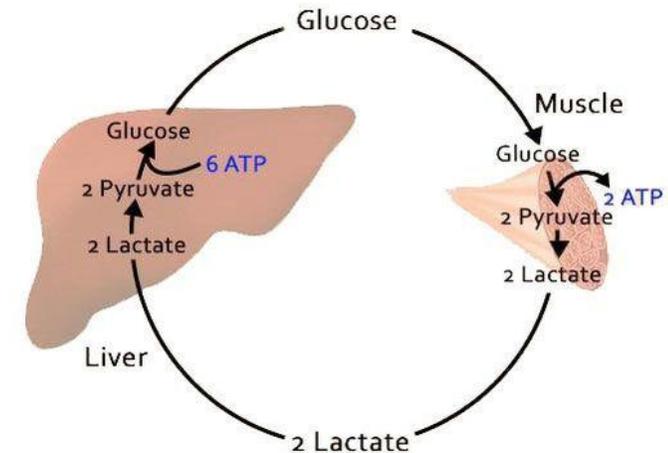
健康な猫のストレス高血糖 Acute Stress Hyperglycemia in Cats Is Associated with Struggling and Increased Concentrations of Lactate and Norepinephrine

- 糖負荷試験で正常な去勢・避妊済み猫20頭
- 5分間のシャワーでストレス負荷
- 血糖, 乳酸, グルカゴン, カテコラミン, インスリンをモニター



健康な猫のストレス高血糖 Acute Stress Hyperglycemia in Cats Is Associated with Struggling and Increased Concentrations of Lactate and Norepinephrine

- Glu: 83 mg/dL → 162 mg/dL (範囲94～285 mg/dL)
- ストレス後90～120分以内に基礎値に戻る
- 興奮スコア, GLU, 乳酸が相関
- 乳酸: 0.7 mmol/L → 7.1 mmol/L, 乳酸低下→グルコース低下



健康な猫では・・・

- 急性ストレスで血糖値が300 mg/dLを超えることは稀
 - 猫の腎血糖閾値は約280-300 mg/dL
 - 急性ストレス高血糖のみで尿糖陽性の可能性は低い
- 尿検査 +/- フルクトサミンや糖化アルブミンで評価
- 乳酸値も参考になるかも

病気猫のストレス高血糖

Stress hyperglycemia in sick cats:
a retrospective study over 4 years

- 2000頭以上の様々な病気猫
- 36%で高血糖(144 mg/dL<)
- 69%はストレス(一過性)高血糖, 31%はDM
- 血糖値: ストレス 185 mg/dL (146~1087)
糖尿病 499 mg/dL (153~1260)

病気の猫 + ストレスでは・・・

- 持続的な糖尿病以外で血糖値が300 mg/dLを超えることは少なそうだが超えることも
- 尿検査 + フルクトサミンや糖化アルブミンで評価

フルクトサミンと糖化アルブミン

- どちらも糖化された蛋白質で過去2～3週間の血糖状態を反映
フルクトサミン: 糖化アルブミン + その他血中糖化蛋白
- フルクトサミン($\mu\text{mol/L}$) vs 糖化アルブミン(%)
- フルクトサミンは低ALB血症の影響を受ける可能性

高血糖(空腹時BG 130~140 mg/dL<)の代表的な鑑別診断

生理的

ストレス/興奮(猫)

食後

発情間期

病的

- 内分泌

糖尿病 先端巨大症 褐色細胞腫

副腎皮質機能亢進症 甲状腺機能亢進症

- 膵炎, 膵臓腫瘍

- 医原性

ステロイド

糖尿病とは・・・

“糖尿病は単一の病気ではなく、インスリン分泌・機能不全による
高血糖を特徴とする症候群”

医学領域の糖尿病の病因・分類

Type I: β 細胞破壊

- a. 免疫介在性
- b. 特発性

Type II: 原因不明

インスリン分泌不全
インスリン抵抗性

妊娠関連

前糖尿病段階

その他:

- a. 単一遺伝子欠損による
 β 細胞機能欠損
- b. インスリン作用に関わる
遺伝子欠損
- c. 膵臓疾患
(膵炎・膵臓腫瘍など)
- d. 内分泌疾患
(先端巨大症, クッシングなど)
- f. 感染
- g. 非定型免疫介在性
(抗インスリンR抗体など)
- h. その他遺伝的疾患に伴う

獣医学領域の糖尿病の病因・分類

Type I: β 細胞破壊

- a. 免疫介在性
- b. 特発性

Type II: 原因不明

インスリン分泌不全
インスリン抵抗性

妊娠関連

前糖尿病段階

その他:

- a. 単一遺伝子欠損による β 細胞機能欠損
- b. インスリン作用に関わる遺伝子欠損
- c. 膵臓疾患
(膵炎・膵臓腫瘍など)
- d. 内分泌疾患
(先端巨大症, クッシングなど)
- f. 感染
- g. 非定型免疫介在性
(抗インスリンR抗体など)
- h. その他遺伝的疾患に伴う

猫の糖尿病の病因・分類

Type	病因	頻度
I	β -cell破壊	稀
II	特発性: インスリン分泌不全/抵抗性	約80%
その他	膵臓疾患 (膵炎, 膵臓腫瘍)	約20%
	内分泌疾患 (副腎皮質機能亢進症, 先端巨大症)	
	薬剤誘発性	

猫の糖尿病診断の流れ

臨床症状+高血糖+尿糖
+/- フルクトサミン or 糖化アルブミン



投薬歴&併発疾患がないか確認
腹部超音波, IGF-1 (1~2回), T4
皮膚病変 or 体重増加あれば副腎スクリーニング

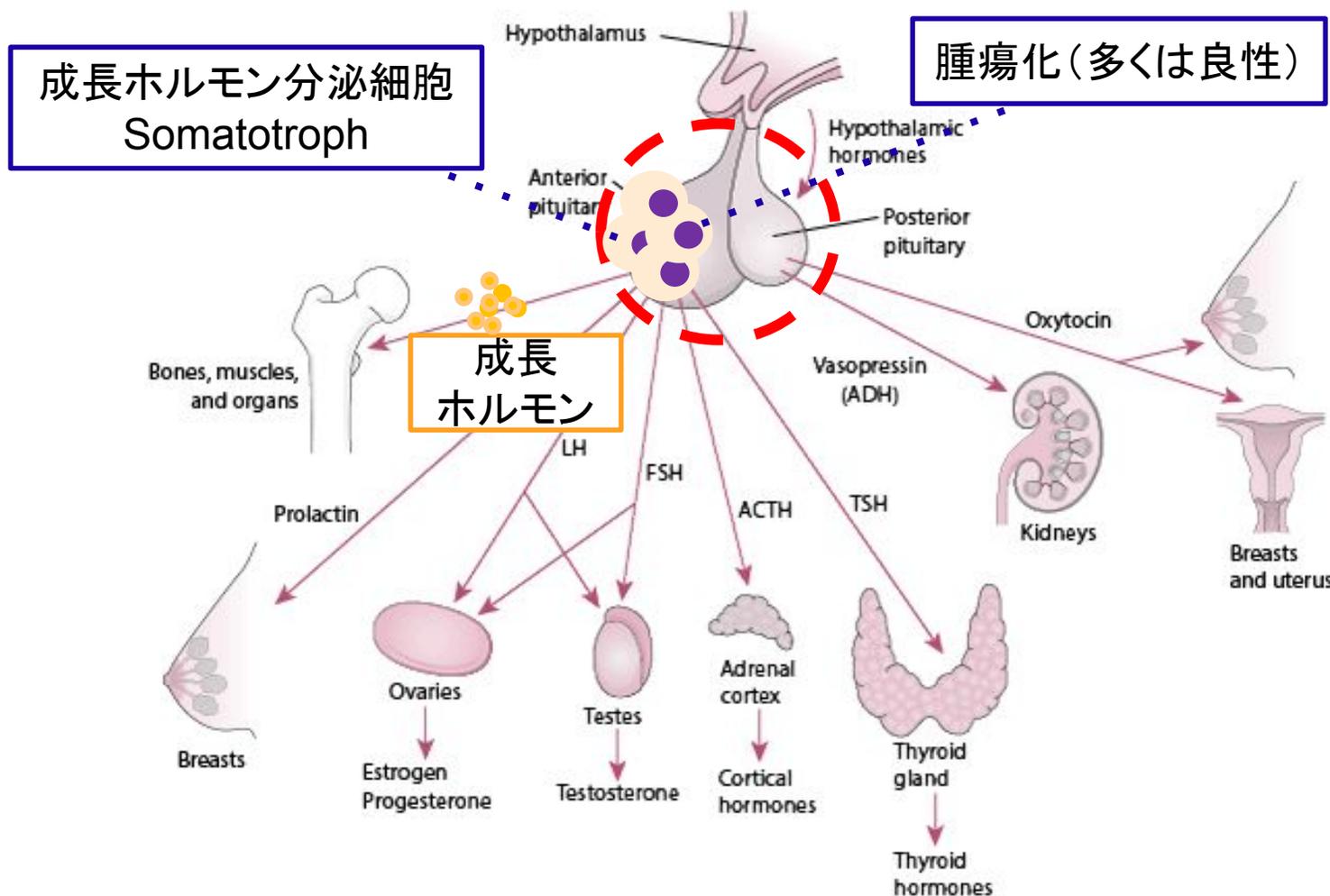
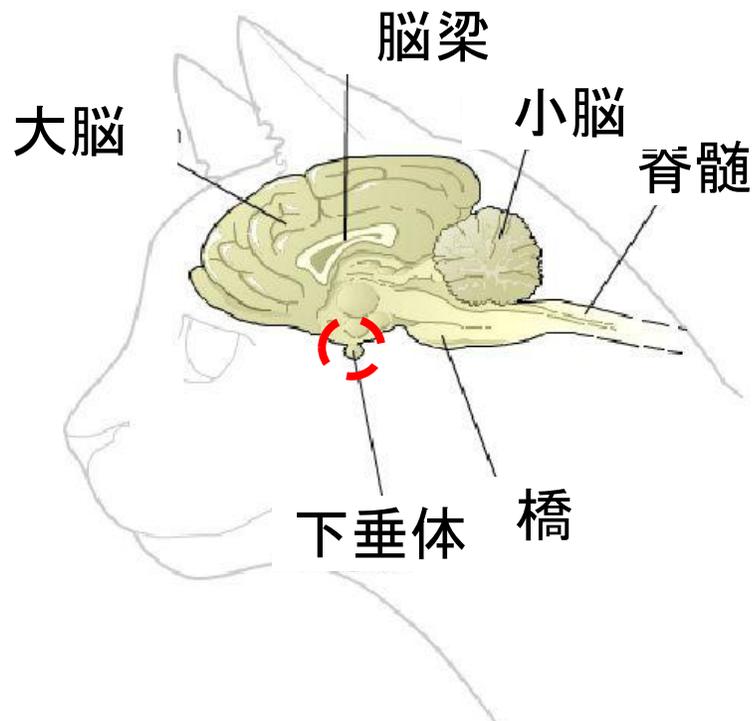


併発疾患なし

II型糖尿病

先端巨大症 (Acromegaly) とは？

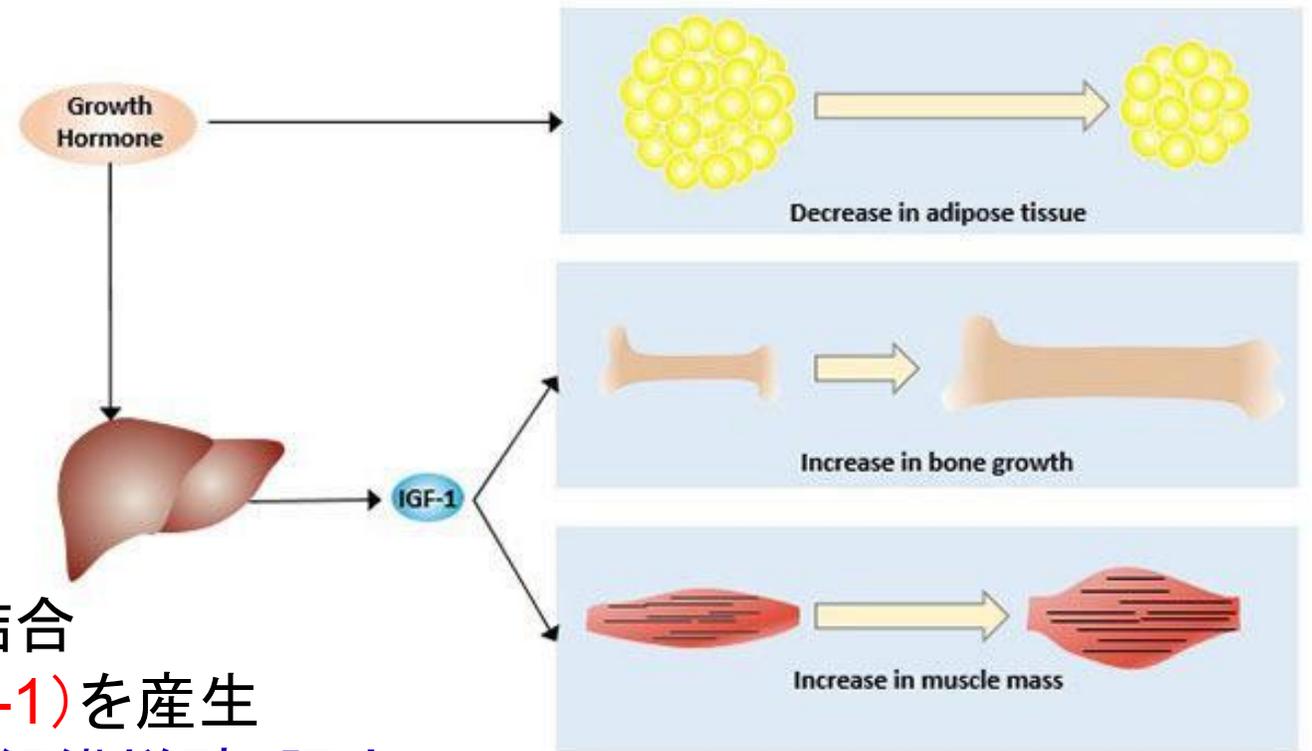
- 成長ホルモン(ソマトロピン)分泌過剰症 (Hypersomatotropism)



成長ホルモンの作用

- 脂肪細胞に発現しているGH受容体に結合して脂肪分解

- 肝細胞に発現しているGH受容体に結合
→ **Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)**を産生
→ 軟骨細胞増殖, 筋肥大, その他組織増殖・肥大



- インスリン作用の減弱, 肝臓での糖新生増加, グルカゴンの産生促進
→ **血糖値増加**

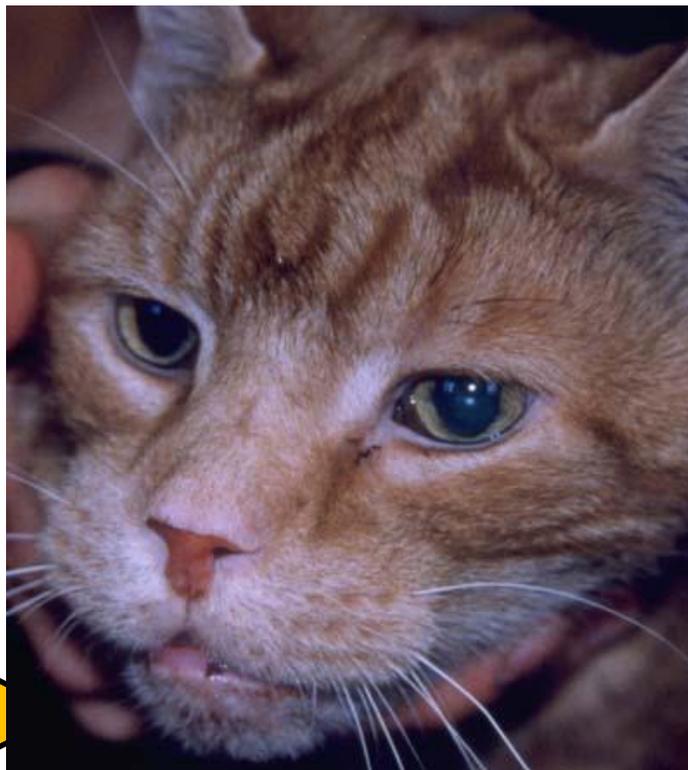
猫の先端巨大症の症状

- 高血糖 → 糖尿病 → 多飲多尿
- 体重増加
- 外貌の変化
- いびき(スターター)
- 神経症状(稀)

猫の先端巨大症の外貌(典型的)

広い額

大きい肢端



下顎の突出

猫の先端巨大症の外貌の変化は分かりづらい



先端巨大症の臨床所見

	糖尿病&先端巨大症 (n=60)	糖尿病のみ (n=20)	P
下顎の突出	18%	10%	0.5
大きい肢端	13%	0%	0.2
広い額	37%	0%	< 0.001
いびき/ スターター	38%	10%	0.025
過剰な食欲	20%	0%	0.031
体重増加	17%	0%	0.059

- 初診時約75%の獣医師が先端巨大症を疑わなかった

猫の先端巨大症の頻度

- 日本国内において疫学調査なし
- ヨーロッパおよび米国での疫学調査

糖尿病猫の18～32%で先端巨大症

Niessen S. *et al.* *JVIM* 2007

Berg RI. *et al.* *JVIM* 2007

Schefer S. *et al.* *JVIM* 2014

Niessen S. *et al.* *PLOS ONE* 2015

先端巨大症を早期発見する重要性

- 猫は肉食動物, 糖要求量・耐性は低い
- 高血糖は膵炎およびインスリン分泌細胞 (β 細胞) 低下を起こす

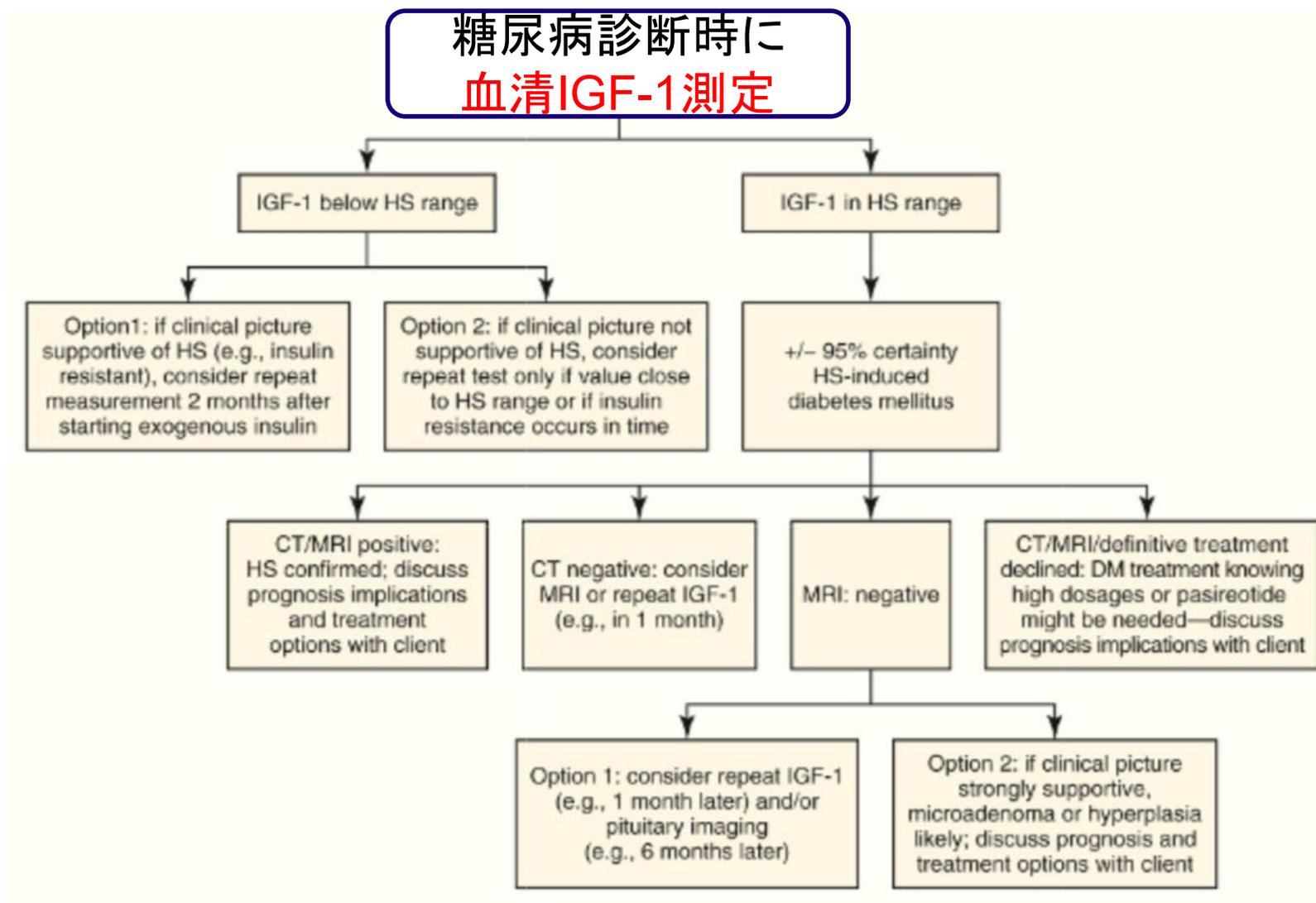
健康猫にグルコース点滴を行い高血糖状態を持続



1週間でインスリン分泌低下, 膵臓に炎症および β 細胞50%減少

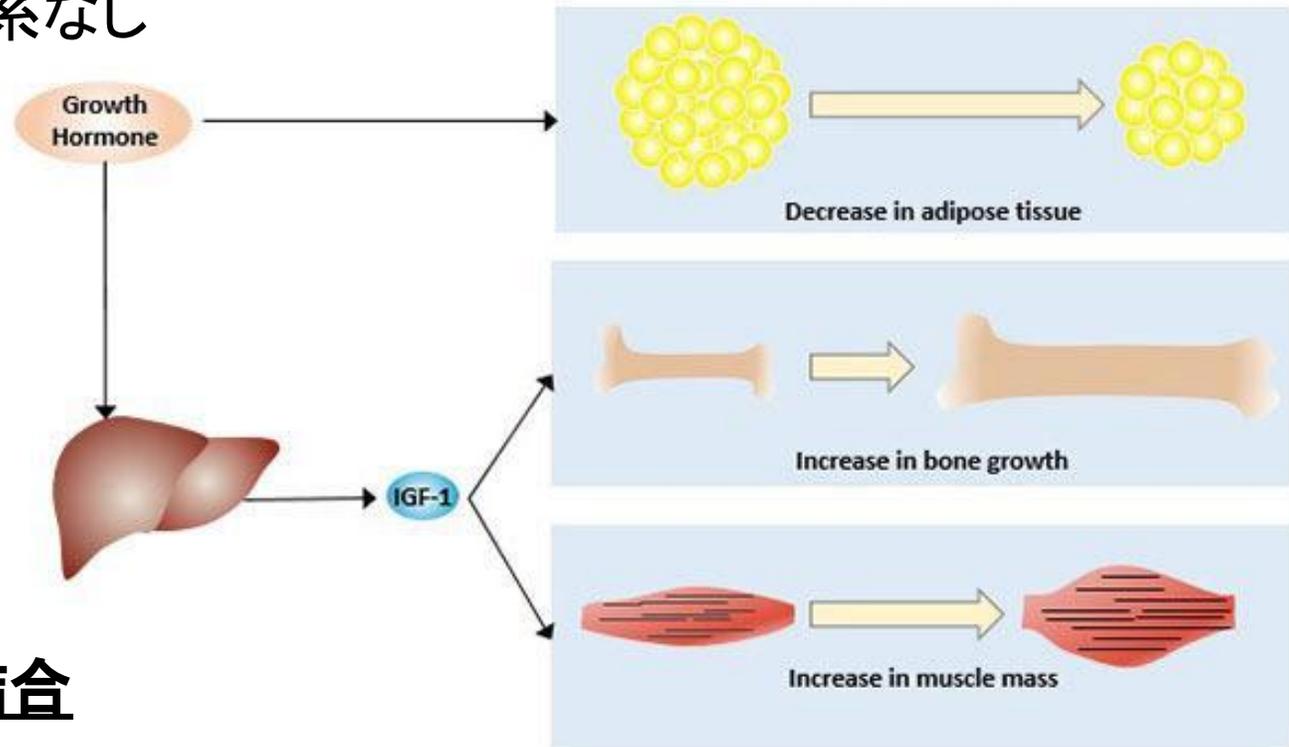
高血糖状態が長く続くほど膵臓 β 細胞は
非可逆的な変化を受ける可能性

猫の糖尿病を見つけたら...



先端巨大症のスクリーニング検査

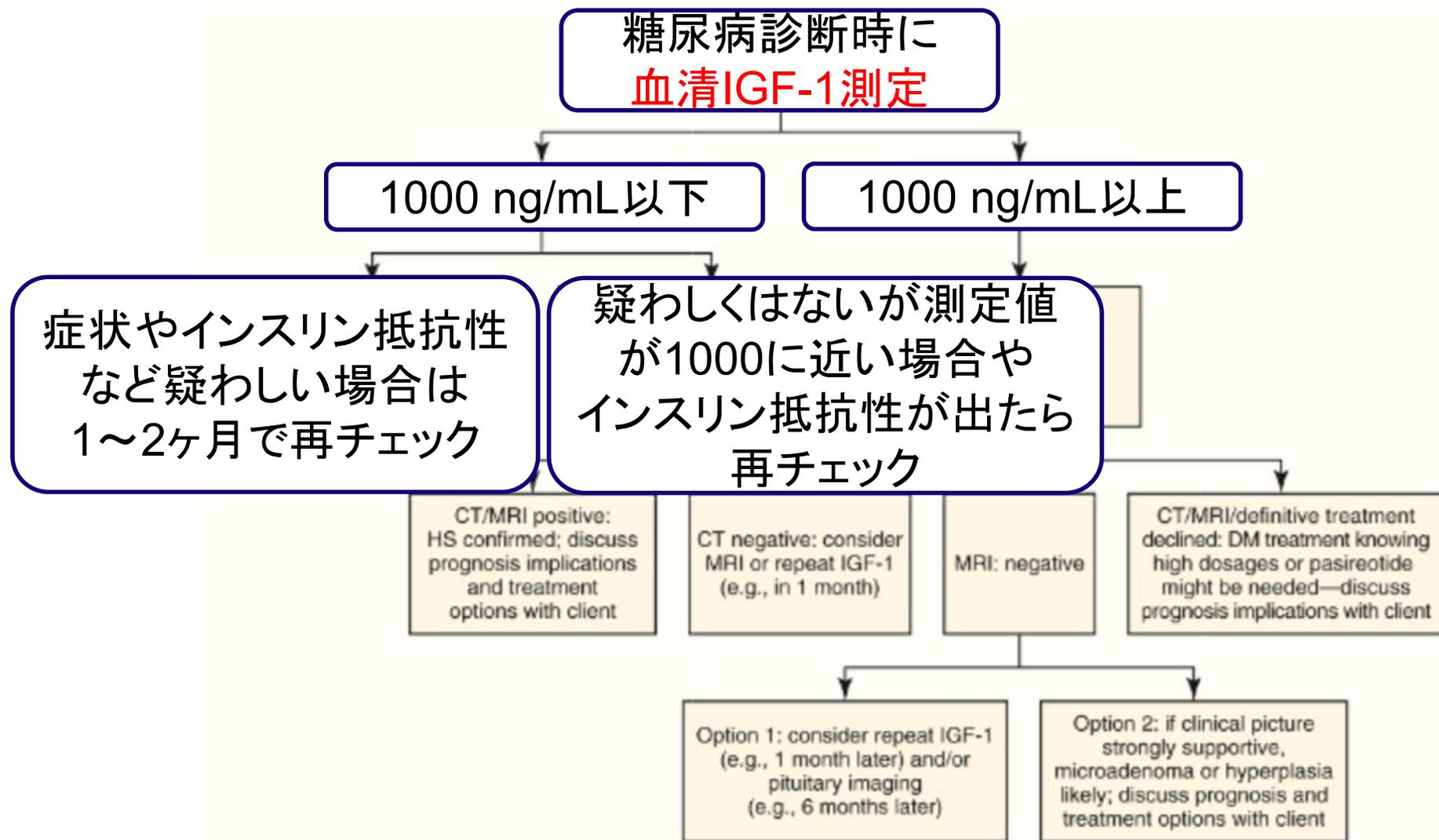
- 商業ベースで猫の成長ホルモン測定系なし
- IGF-1は動物間で相同性が高く人の測定系でも測定可能
- IGF-1高値 → 先端巨大症の可能性
- 肝細胞に発現しているGH受容体に結合 → IGF-1を産生



先端巨大症を疑うIGF-1測定値

- 1000 ng/mL (130 nM/L) < (Radioimmunoassay 法)
- 感度 100%, 特異度 88%

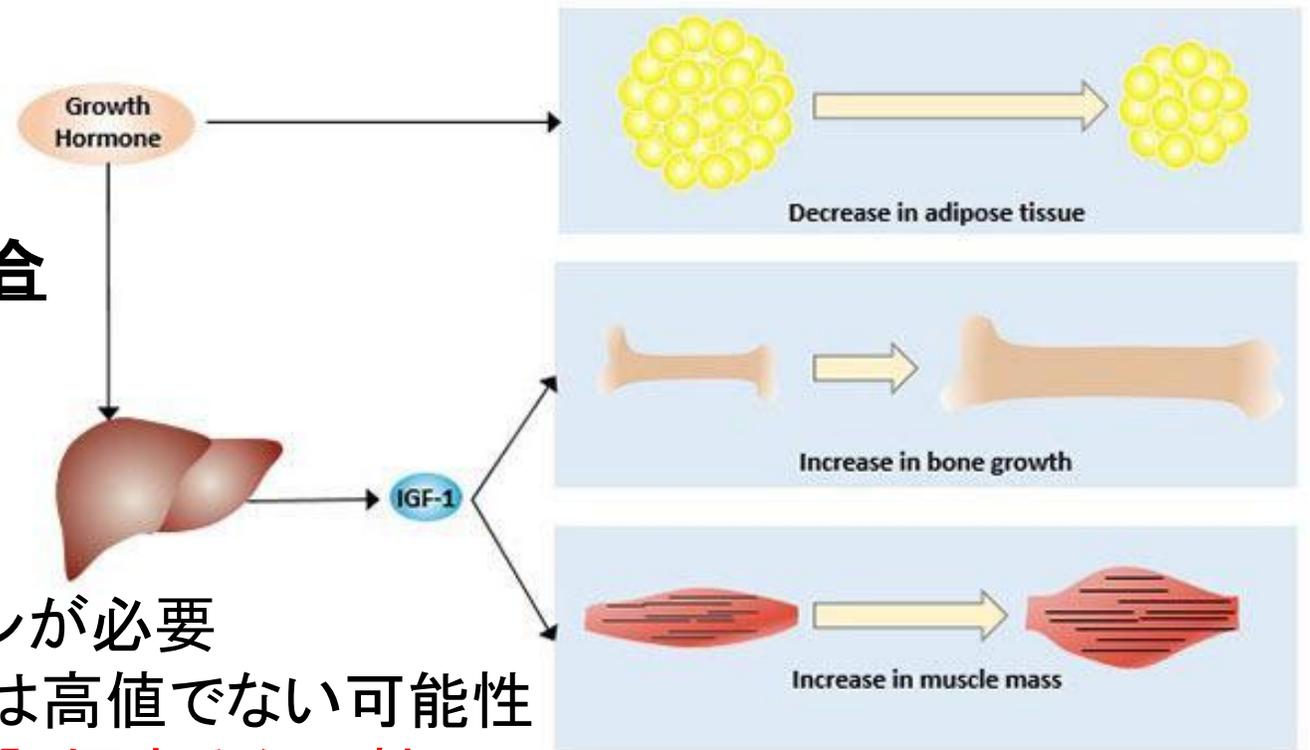
猫の糖尿病を見つけたら・・・



先端巨大症のスクリーニング検査

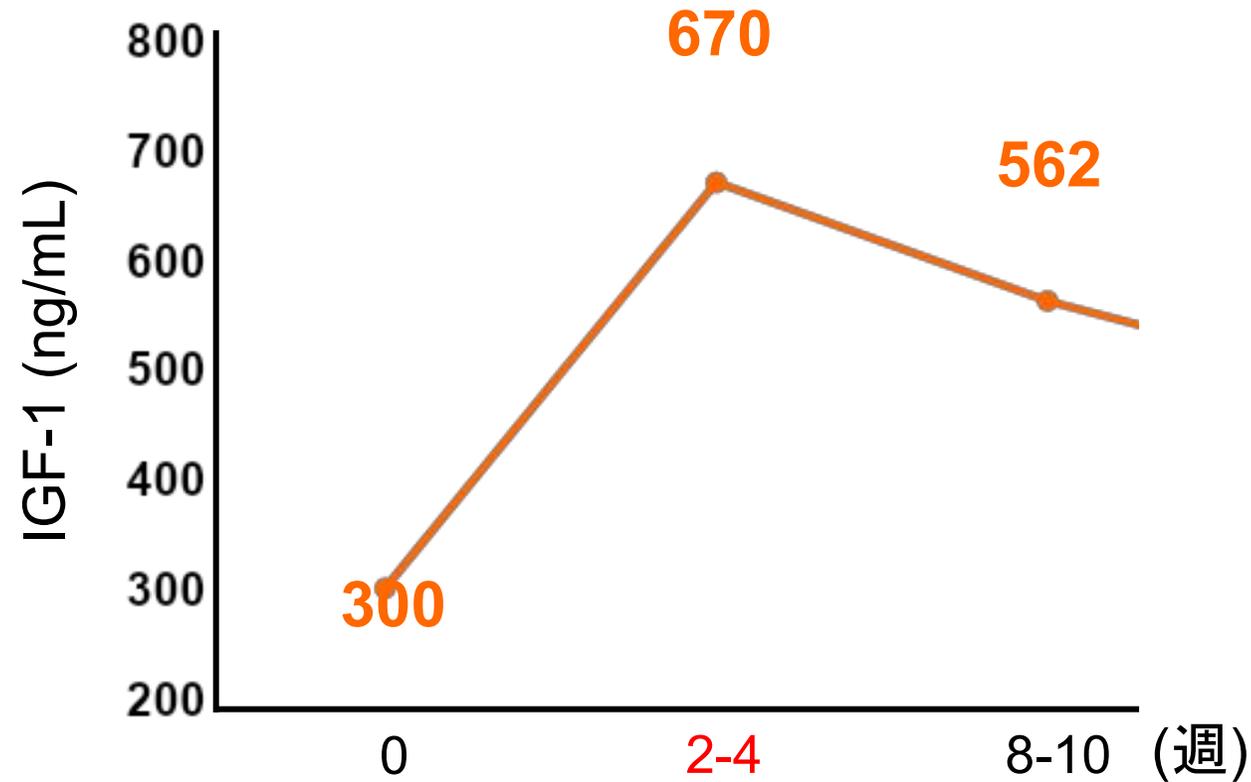
- 肝細胞に発現しているGH受容体に結合
→ IGF-1を産生

- 肝臓でのGH受容体発現にはインスリンが必要
→ 糖尿病症例ではGH過剰でもIGF-1は高値でない可能性
→ **インスリン治療をしてからIGF-1を再評価する必要性**

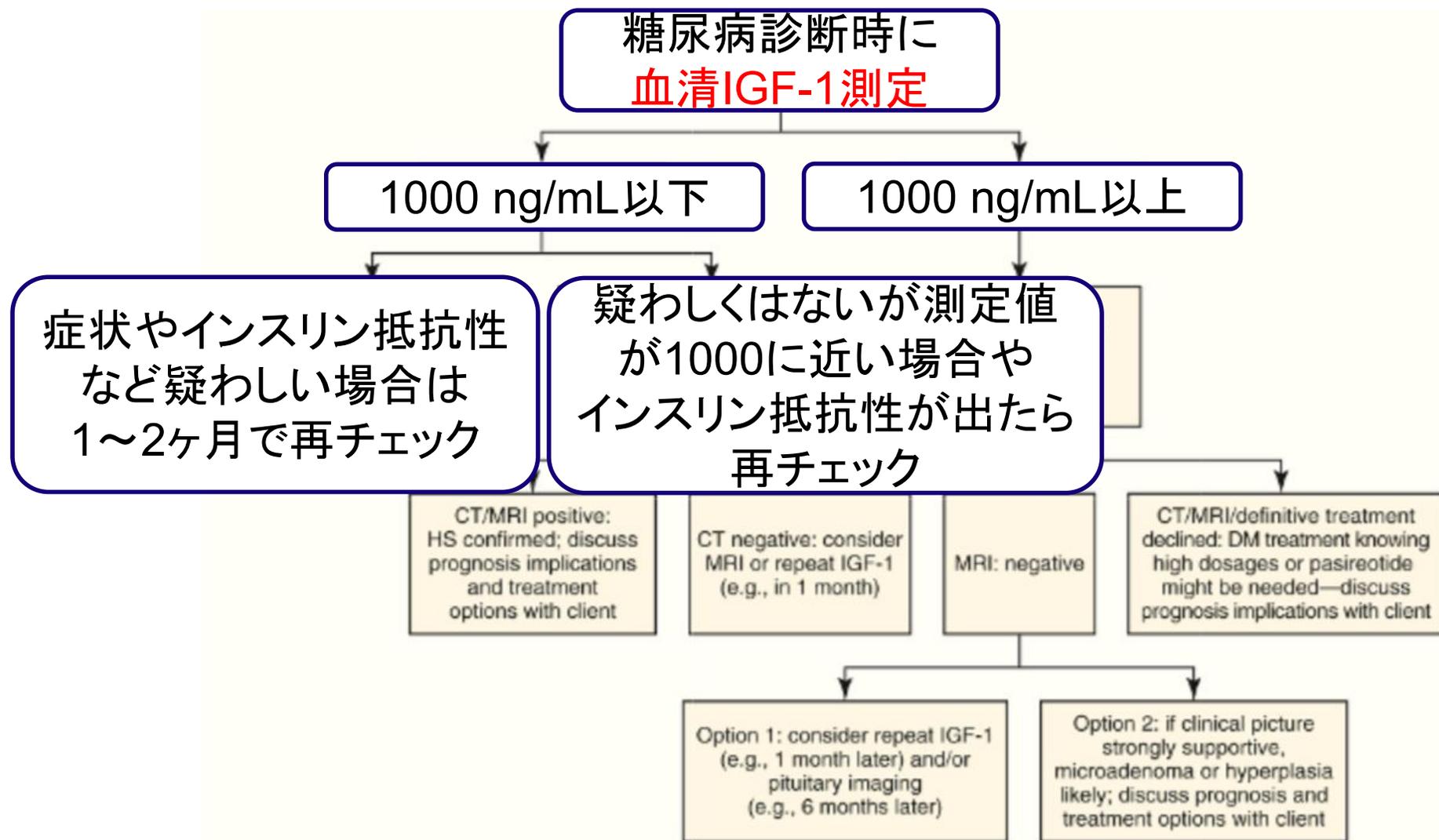


- 先端巨大症の猫で約10%は初診時偽性低値(1000 ng/mL以下)の可能性

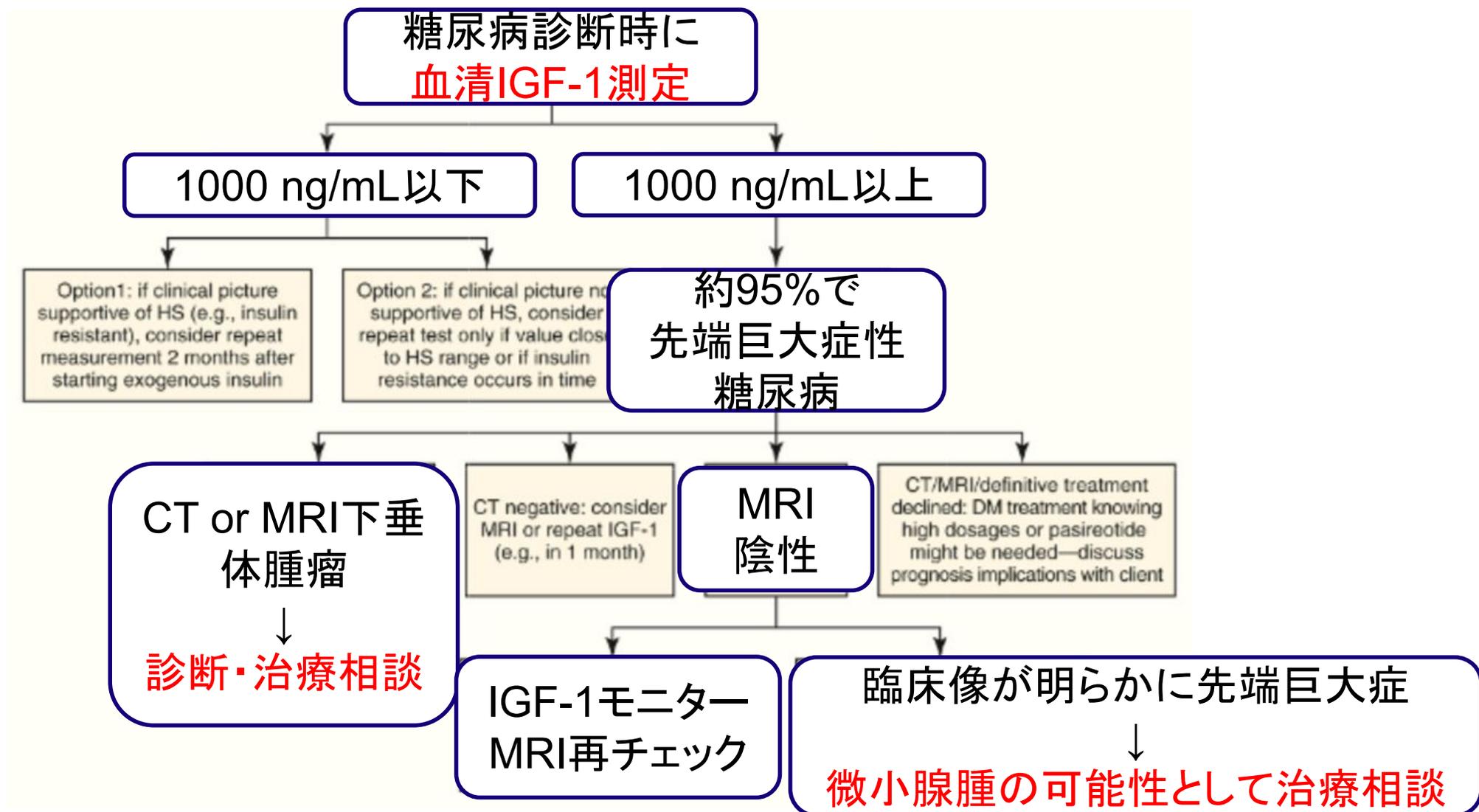
糖尿病猫でインスリン治療前後のIGF-1値



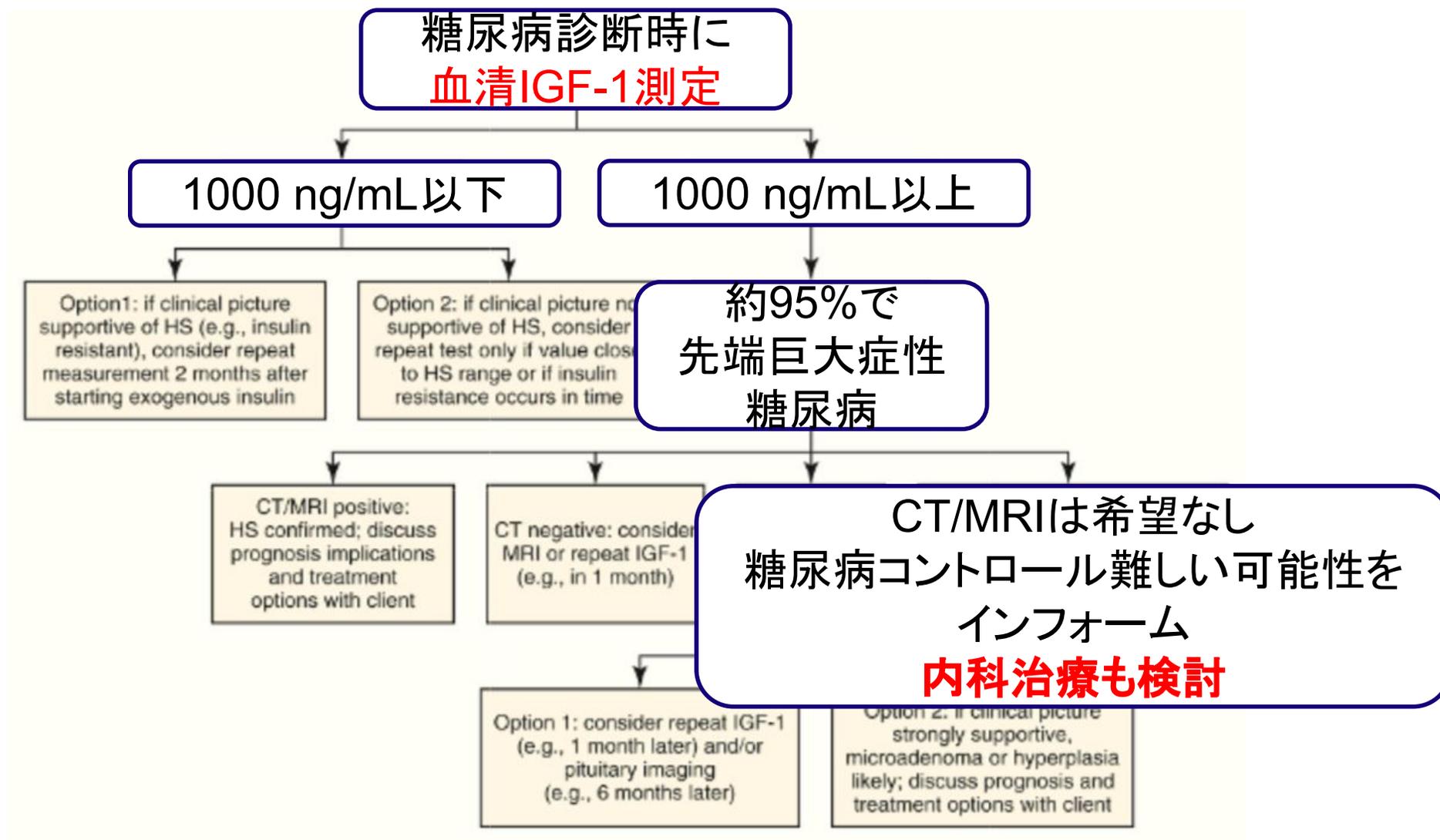
猫の糖尿病を見つけたら・・・



猫の糖尿病を見つけたら・・・



猫の糖尿病を見つけたら・・・



IGF-1測定系:RIA法のデメリット

- 放射性物質を使用した検査は縮小傾向
- 海外に送付するため結果が出るまで時間がかかる

IGF-1測定系：電気化学発酵免疫測定法(ECLIA法)

- 放射性物質いらない
- RIA法での測定と相関あり

11歳, 雑種猫, 避妊雌

- 以前より糖尿病と診断されグラルギンによる治療
- 以前から軟便があり最近腸重積を起こしたとのことで手術
- その際腸生検でリンパ球-プラズマ細胞性腸炎とのことで治療相談

11歳, 雑種猫, 避妊雌

- 現在低アレルギー食で軟便は改善, 一般状態良好
- PU/PD続く, グラルギン 9U/bid (体重4.6 kg)

11歲, 雜種貓, 避妊雌



IGF-1: 2000 ng/mL<
(ECLIA)

2188 ng/mL (RIA)

10歳, 雑種猫, 去勢雄

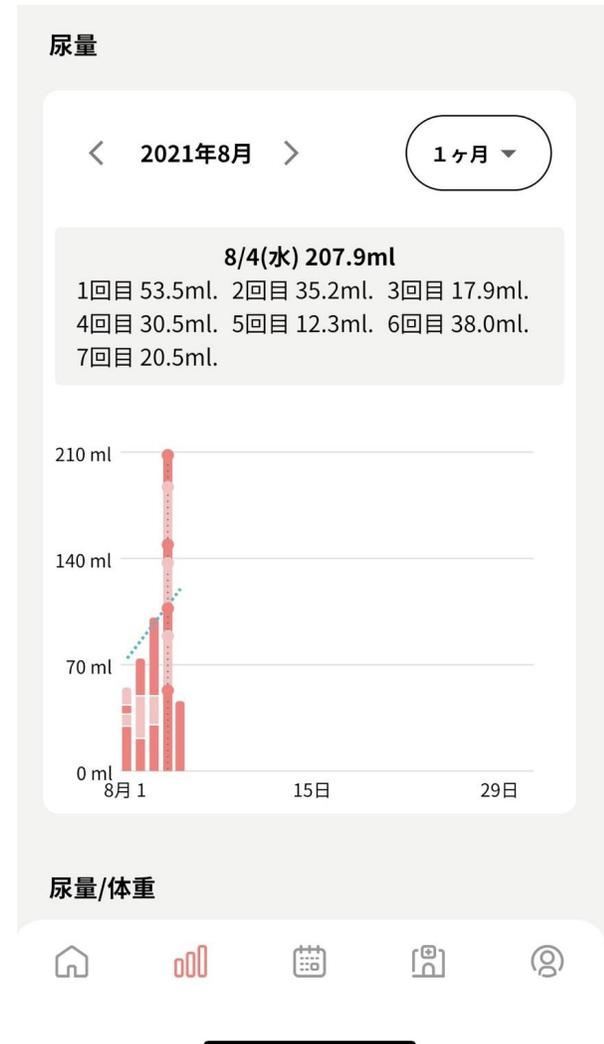
- 数日前より尿量が増えた
- 血糖値600 mg/dL<, 尿糖陽性



10歳, 雑種猫, 去勢雄

- 数日前より尿量が増えた
- 血糖値600 mg/dL<, 尿糖陽性
- グラルギン開始後約4週目IGF-1値
564 ng/mL (ECLIA)
581 ng/mL (RIA)
- 現在フルクトサミン正常, グラルギン減量中

Toiletta®



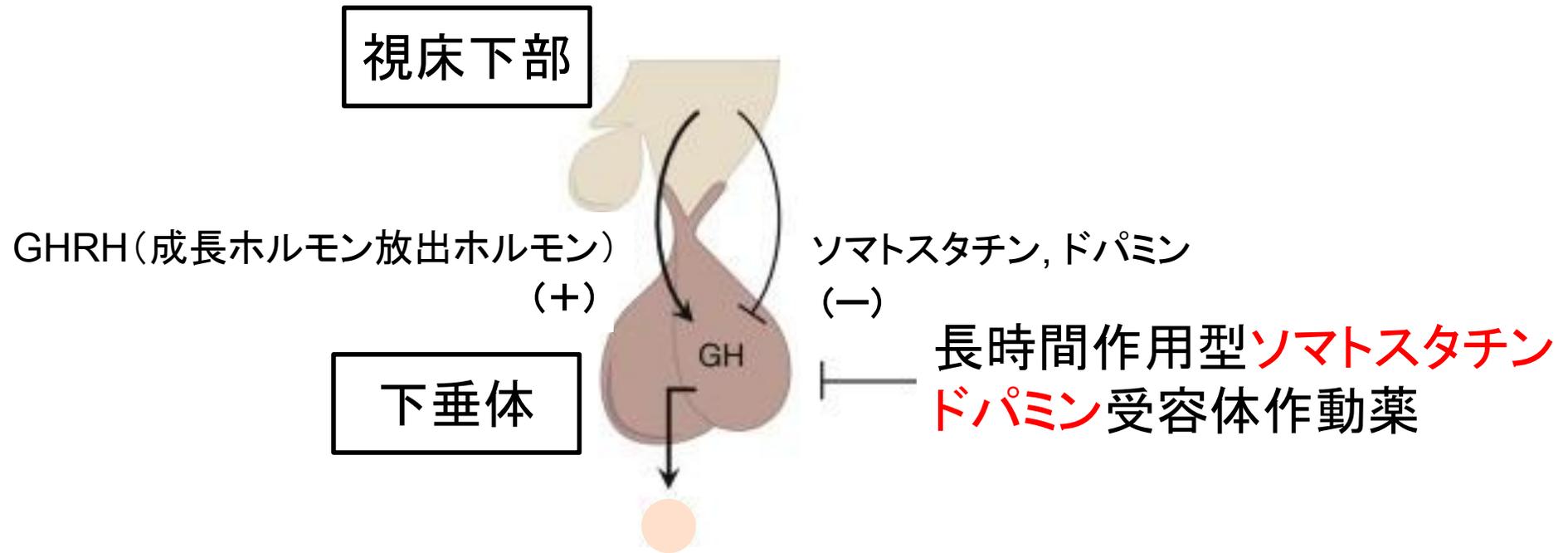
先端巨大症の治療

- 外科的摘出
- 放射線治療
- 内科的治療

放射線治療

- 3日 (24G) or 4日 (27G)プロトコール
- 95%の症例でインスリン平均72%減量
- インスリン最小値までの到達時間 9.5ヶ月
- 糖尿病寛解率32%
- 生存期間中央値1072日
- 14%で甲状腺機能低下症

内科的治療



内科的治療

- ソマトスタチンアナログ
下垂体のレセプター (STTR1-5) に結合
GH分泌腫瘍細胞分裂抑制, GH低下
オクトレオチド, パシレオチドなど
- 猫の下垂体 STTR1 & 5
パシレオチド (STTR全てに結合) を選択*
*オクトレオチド (STTR2に結合)

内科的治療

- パシレオチド 6-8 mg/kg/sc 1ヶ月毎

	治療前	6ヶ月後
IGF-1 (ng/mL)	1962	1253
フルクトサミン (μmol/L)	494	319
平均Glu (mg/dL)	347	320
インスリン量 (U/kg)	1.5	0.3

- 20%で糖尿病寛解
- 主な副作用: 下痢

内科的治療

- 値段が制限因子...



- 30 mgで約28万円

内科的治療

- カベルゴリン: 長時間作用型ドパミン2受容体作動薬
- 人の先端巨大症でも使用
- 猫の先端巨大症でもドパミン2受容体の発現あり
- 0.25 mg/錠: 約60円

内科的治療:カベルゴリンの効果には個体差あり?

Pilot study assessing the use of cabergoline for the treatment of cats with hypersomatotropism and diabetes mellitus

Scudder Cl. *et al.* *JFMS* 2021

- 9頭, 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sid}/3\text{ヶ月}$
- IGF-1, BG, Fru改善なし
- インスリン抵抗性持続

Pharmacological treatment with cabergoline in three cats with acromegaly

Soler Arias EA. *et al.* *Rev Colomb de Cienc Pecu* 2017

- 3頭, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{q}48\text{h}$
- IGF-1減少, インスリン抵抗性改善

Diabetes mellitus remission in three cats with hypersomatotropism after cabergoline treatment

Miceil DD. *et al.* *JFMS* 2021

- 3頭, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{q}48\text{h}$
- IGF-1高値継続だが・・・
- 糖尿病寛解(2~3ヶ月目)

14歳, 避妊雌, 雑種

- 約2週間前, 間欠的なくしゃみ, 食欲にムラがあるためHD受診
- 血液検査にて血糖, 尿糖, 糖化アルブミン
フルクトサミン上昇
糖尿病として低炭水化物食を開始



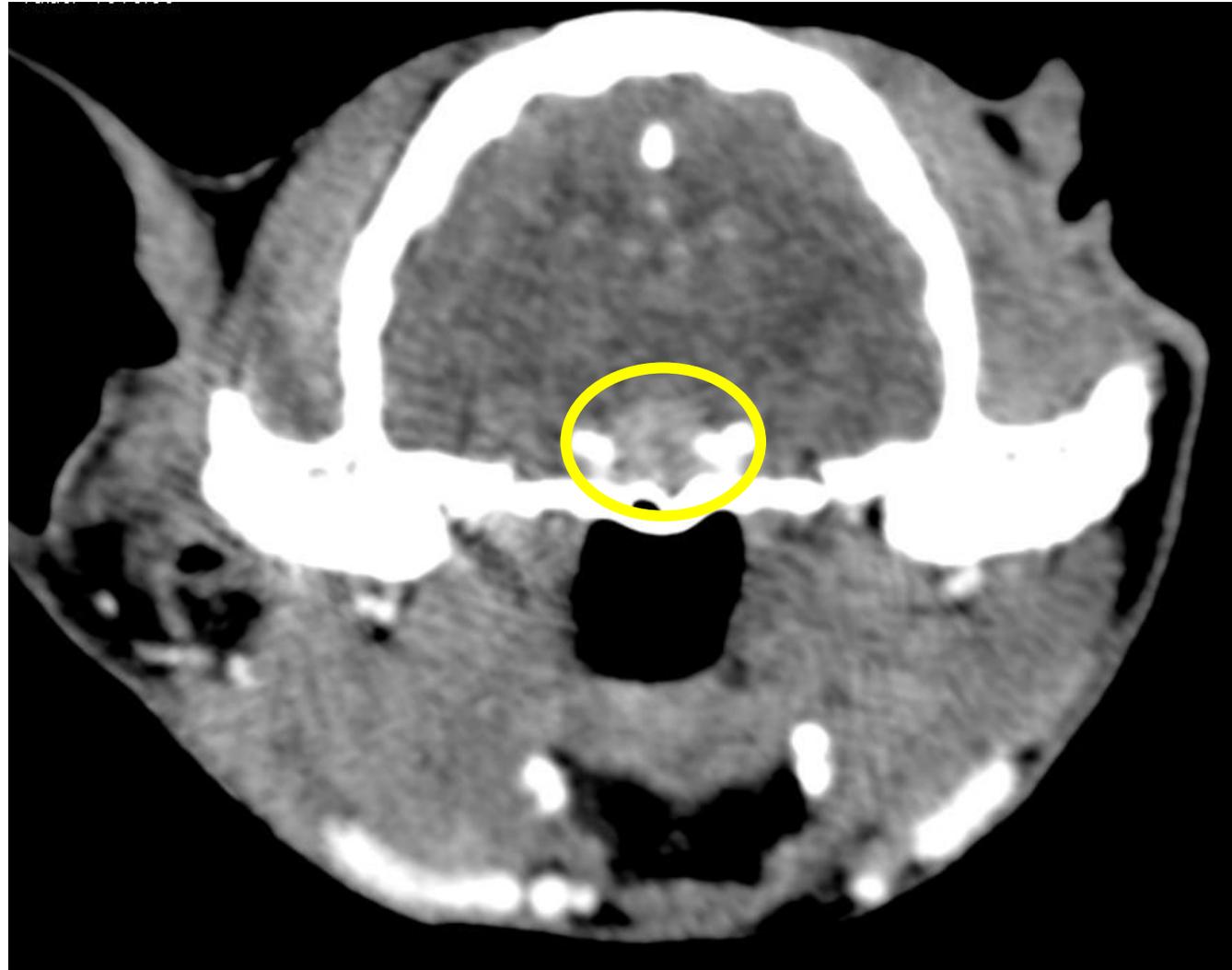
血液化学検査・尿検査

TP	8.9	g/dL
ALB	4.0	g/dL
GLB	4.9	g/dL
BUN	27	mg/dL
CRE	1.2	mg/dL
T-bil	0.2	mg/dL
ALT	309	U/L
ALP	223	U/L
GLU	600 <	mg/dL
Na	138	meq/L
K	3.7	meq/L
Cl	102	meq/L

比重	1.022
タンパク	-
Glu	++++
潜血	-
ビリルビン	-
ケトン	-
WBC	1-2/hpf
RBC	5/hpf
円柱	-
細菌	-

無麻酔CT検査

- 膵臓異常なし, 鼻腔内液体貯留, 長径7 mm下垂体腫瘍



無麻酔CT検査

- 膵臓異常なし, 鼻腔内液体貯留, 長径7 mm下垂体腫瘍



その後の経過

- グラルジン 1U/BIDで治療開始
- グラルジン治療開始後4週目IGF-1測定

検査項目	検査結果	単位		参考基準値
IGF-1(インスリン様成長因子1)	213	nmol/L	高	12~92
	1630	ng/mL		

- 診断: 先端巨大症および内分泌関連糖尿病
放射線治療は希望されず
- グラルジン3U(0.75U/kg)/BIDで症状改善
グラルジン投与4-5時間後血糖値: 589 (1U) → 158 (3U)

7歲, 去勢雄, 雜種



- 主訴: 多飲・多尿・多食
- BCS: 6/9, MCS: 輕度低下
- 左側收縮期雜音 I/VI

7歳, 去勢雄, 雑種

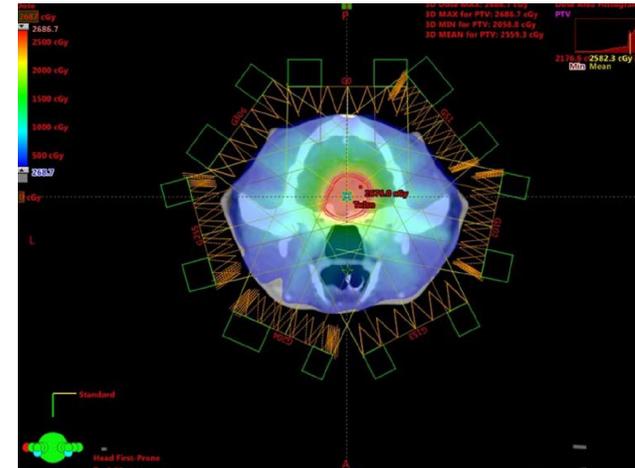
- Glu 410 mg/dL
- 尿糖: +++, ケトン: -
- フルクトサミン: 550 $\mu\text{mol/L}$

7歳, 去勢雄, 雑種

- 初診時IGF-1: 375 ng/mL
- 再診時(グラルギン6週目)IGF-1: 1200 ng/mL

7歳，去勢雄，雑種

- CT: 下垂体腫瘍
- SRT: 8Gy x 3日 (24Gy)
- 放射線治療3ヶ月後に寛解



先端巨大症
内分泌関連糖尿病

まとめ

- 糖尿病猫ではIGF-1測定を推奨
- ECLIA法は安価で, 検査結果が出るのも早いのがメリット
- 早期治療介入で糖尿病寛解率が上がる可能性
- 高額な検査・治療が難しい場合は内科治療としてカベルゴリンも選択肢の可能性

