

高齢動物の健康寿命を延ばすためにできること ～運動機能を維持するための動物病院の取り組み～

枝村 一弥 先生 (日本大学 生物資源科学部獣医学科獣医外科学研究室 教授、同大学 動物病院整形外科 日本小動物外科専門医)

はじめに

現在、医学領域においては、ただ寿命を伸ばすだけでなく、いかに健康に生活できる期間を伸ばすかということが注目されている。最近、人では健康寿命という用語が定着しつつあり、健康寿命への関心が高まっている。健康寿命とは、厚生労働省において「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」と定義されている¹。人では、この健康寿命の延長を阻害する要因のひとつとして運動器障害が挙げられている。そのため、「ロコモティブ症候群」という概念が提唱され、運動器に関する臨床徴候が発現する前に先制的に予防していく試みがなされている²。

動物医療の発展に伴い高齢の犬や猫が増え、運動器疾患に罹患している犬や猫の割合も増加傾向にある。筆者らの調べによると、日本においても10歳以上の犬の約45%が変形性関節症もしくは変形性脊椎症に罹患していることが明らかになっている(図1)³。さらに、12歳以上の猫の70%以上に変形性関節症か変形性脊椎症が存在していることも判明している(図1)³。しかし、これらの症例の多くが動物病院に来院しておらず、飼い主のみならず、獣医師も運動器疾患に罹患していることに気づいていないことが多い。変形性関節症や変形性脊椎症に罹患している動物は、運動機能の障害が生じるだ

けでなく、慢性痛を抱えていることも多く、健康寿命が有意に短くなることが判明している。今後、これらの徴候をより早期に発見し、早くから介入して高齢動物の健康寿命をより長くさせる試みは、獣医療にとって重要な位置づけになるとと思われる。

そこで、本稿では、犬や猫における運動器検診の導入の意義、運動器疾患に罹患した犬や猫の来院率を向上させる試み、バイオマーカーを用いた新たな変形性関節症の検出法と活用法について順に概説する。

犬や猫における運動器検診の導入の意義

高齢の犬や猫において運動器疾患を早期に発見するためには、運動器検診の活用が有効である。特に、10歳齢を超えた犬または12歳齢を超えた猫においては、健康診断の一環として、運動器検診を導入することを推奨する。運動器検診は、問診、視診、歩行検査、触診、整形外科的検査の順で系統立てて進めていく。これらの検査を系統立てて行うことにより、運動器疾患を適切に診断できるだけでなく、潜在的な運動器障害の原因を早期に発見することが可能となる。

現在、欧米では高齢の犬や猫において運動器検診を導入している施設が多い。日本においても、運動器検診を実施している動物病院が徐々に増加している。そして、

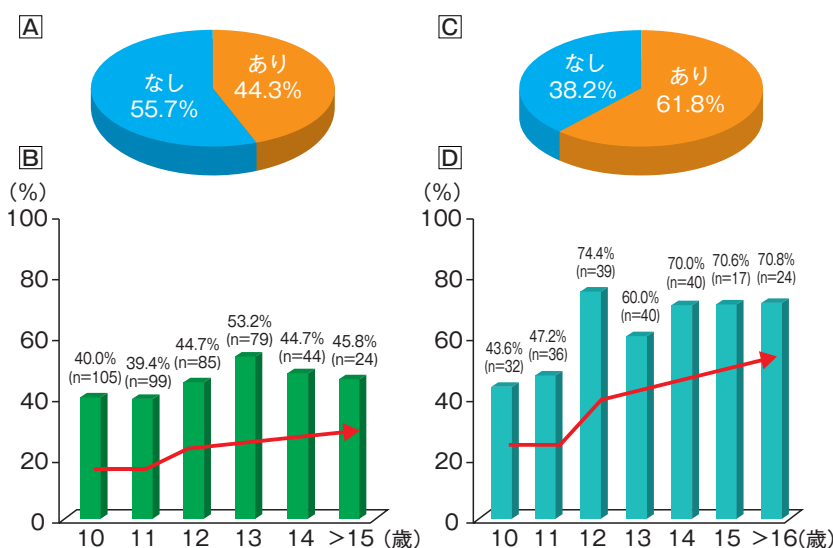


図1 日本の10歳以上の犬と猫における変形性関節症もしくは変形性脊椎症の罹患率(日本大学動物病院調べ、2015年)
A: 10歳以上の犬での罹患率、B: 犬における年齢ごとの罹患率の推移、C: 10歳以上の猫での罹患率、D: 猫における年齢ごとの罹患率の推移

運動教室の実施、機能維持のためのエクササイズの指導、体重管理のための食事療法、関節の健康を維持するためのサプリメントの給与、生活指導や環境の改善、犬用骨関節炎症状改善剤の投与など早期から様々な介入をすることで（図2）、運動器疾患による臨床徴候の発現を予防もしくは遅延させることができる。このような運動機能を維持するための獣医師主導型プログラムは、犬や猫の健康寿命を延長させるために大きく貢献するであろう。

運動器疾患に罹患した犬や猫の来院率を向上させる試み

運動器に障害のある犬や猫の来院率を向上させるために、様々な試みが行われている。まず、飼い主に自身の犬や猫に運動器障害や慢性痛があることを認識してもらうことが重要である。動物のいたみ研究会では、飼い主にも理解しやすいように、慢性痛の犬でよく認められる行動をイラストで示した慢性痛判定シートを作成して、飼い主への啓発に利用できるツールとして公表している。この慢性痛判定シートは、動物のいたみ研究会のホームページから誰でも無料でダウンロードできるため、是非とも活用していただきたい。

《慢性疼痛に関するポイントとチェックリスト》
https://dourinken.com/wp-content/uploads/2019/05/itami_check2014.pdf



猫は、犬に比べて疼痛に関する表現に乏しいため、特に運動器疾患の存在に気づきにくい。最近では、慢性痛を抱える猫の行動についての研究が増えてきており、様々な行動の変化が認められることが判明している。猫では、「ジャンプをしたがらない」、「段差の上り下りを嫌う」、「爪研ぎをしなくなった」、「動いているものを追

うのが困難]、「グルーミングの頻度が減った」、「トイレの粗相が増える」、「寝てばかりいる」などといった行動の変化が認められる^{4, 5}。このように、慢性痛に伴う行動の変化を飼い主に理解してもらうことは、運動器疾患の犬や猫の来院率の向上と早期発見に有用である。

一方、このような主観的評価のみでは、運動機能の日常変化や睡眠時間の変調を捉えきれないこともある。そのような場合には、運動量や睡眠の質を客観的に評価できるウェアラブルデバイスの使用が有効で、人では多くの製品がすでに販売されており、活用もされている。近年では、犬用や猫用の様々なウェアラブルデバイスが開発されており、運動量、睡眠の質、ジャンプ回数などが測定できる高機能の活動量計も入手できるようになった。このようなウェアラブルデバイスの活用は、犬や猫の運動器の健康管理にも効果的であり、来院率を向上させるための新たなツールとして注目されている。

バイオマーカーを用いた新たな変形性関節症の検出法と活用法

現在、犬や猫の変形性関節症の診断はX線検査にて行うのが一般的だが、診断時にはすでに重度に進行していることが多く、より早期にかつ簡便に診断が可能な手法の確立が望まれる。犬や猫において、変形性関節症は他臓器の疾患や免疫介在性関節炎と異なり、血液や尿でスクリーニング検査を行うことはできない。そのため、日常の診療において簡便に診断可能で重症度の判定に有用なバイオマーカーがあれば、健康診断や運動器検診の一部として取り入れることができる。

人では、変形性関節症を検出するための多くのバイオマーカーが研究されており、ヒアルロン酸、II型コラー

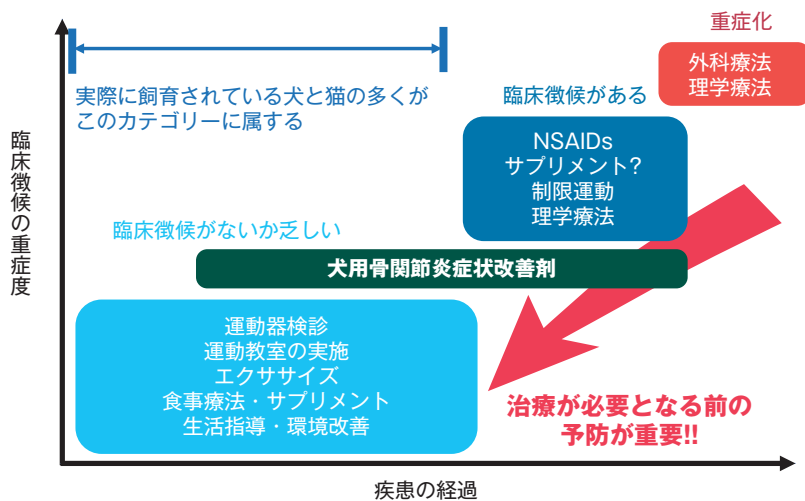


図2 運動機能を維持するための獣医師主導型プログラムの概念図

高齢の犬や猫では、運動器検診を導入することで、運動器の疾患や障害の存在を早期に発見することが可能となる。そして、運動教室の実施、機能維持のためのエクササイズの指導、体重管理のための食事療法、関節の健康を維持するためのサプリメントの給与、生活指導や環境改善、犬用骨関節炎症状改善剤の投与など早期から様々な介入をすることで、治療が必要となる状態となることを予防または延長することができる。その結果として、高齢の犬や猫の健康寿命の延長に寄与することができる

ゲンの分解産物、軟骨オリゴマーマトリックス蛋白質 (COMP)、軟骨基質分解酵素 (MMP、ADAMTS) などが報告されている⁶。これらの中で、II型コラーゲンの分解産物の一部を認識するバイオマーカーであるII型コラーゲン三重らせん領域のエピトープ (108HRGYPLD¹¹⁶: Coll2-1)、II型コラーゲン断端部のエピトープ (C2C、T II NE、C II ネオエピトープ: C II NE)、II型コラーゲン架橋部のペプチド (CTX-II) が、変形性関節症の診断や重症度判定に有用であることが報告されており (図3)、臨床の現場において補助診断として活用されている^{6~8}。

一方で、獣医学領域においては、軟骨分解マーカーを検出する検査系は確立しておらず、人の変形性関節症の診断に比べ大きな遅れをとっているのが現状である。犬では、COMP、MMP、CTX-IIなどがバイオマーカーの候補として基礎的な研究が行われていたが⁹、未だ臨床応用するには至っていない。筆者らの研究室においても、犬で変形性関節症の診断に有用なバイオマーカー候補を見出したものの、臨床現場で採取が困難な関節液でしか評価できないなど、臨床応用が可能な成果は得られなかった。

そこで、住友ファーマアニマルヘルス社と共同研究を行い、変形性関節症に罹患した犬の検体を用いてC II

ネオエピトープのバイオマーカーとしての有用性を検討した。その結果、変形性関節症の犬において尿中のC II ネオエピトープが有意に高値になることが明らかになった。さらに、変形性関節症の猫でも同様に尿中のC II ネオエピトープが有意に高値になることが判明した。これらの結果は、C II ネオエピトープが犬と猫の変形性関節症のバイオマーカーとして有用であり、日常の臨床現場で検査に汎用されている尿で評価できる可能性を示唆するものであった。尿中のC II ネオエピトープ測定の開始は、本誌別稿で紹介されるが、バイオマーカーで動物の関節の状態を捉える検査の実用化は世界でも先駆的な取り組みである。これまでの検討でC II ネオエピトープを変形性関節症のバイオマーカーとして使用することの有用性は概ね確認できたが、今後臨床現場で使用され、臨床データが蓄積されることで、重症度や他疾患の関わりなど、詳細な情報が提供されるようになることが期待される。

犬や猫の健康診断で尿検査を行う際に、C II ネオエピトープを検査項目に追加できれば、変形性関節症の有無を簡便にスクリーニングできるようになる。たとえるならば、NT-proANPやNT-proBNPが心疾患のバイオマーカーとして用いられていると同様のイメージで活用できる。このような検査は、前述した健康診断や運動器検診にも取り入れることが可能である。尿中C II ネオエピトープの高値が認められたら、視診、歩行検査、触診、整形外科的検査、X線検査といった検査を、飼い主に推奨する根拠として活用できるであろう (図4)。そして、このような検査が普及したら、飼い主が運動器疾患の徴候を認識する前の早期診断および早期介入が可能となり、健康寿命を延長させるための一役を担えると考えている。

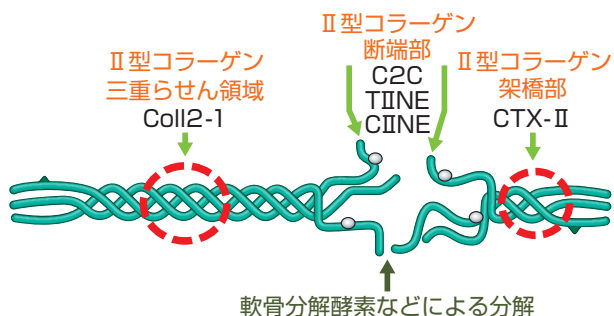


図3 関節軟骨を構成するII型コラーゲンの分解産物を標的としたバイオマーカー⁷
人の変形性関節症の診断や重症度判定に、Coll2-1、C2C、T II NE、C II ネオエピトープ (C II NE)、CTX-IIといったバイオマーカーが使用されており、その一部は犬においても検討が行われている

おわりに

日本で飼育される犬や猫の寿命は延長傾向にあり、高齢化はこれからも進むことが予想される。最近では、人

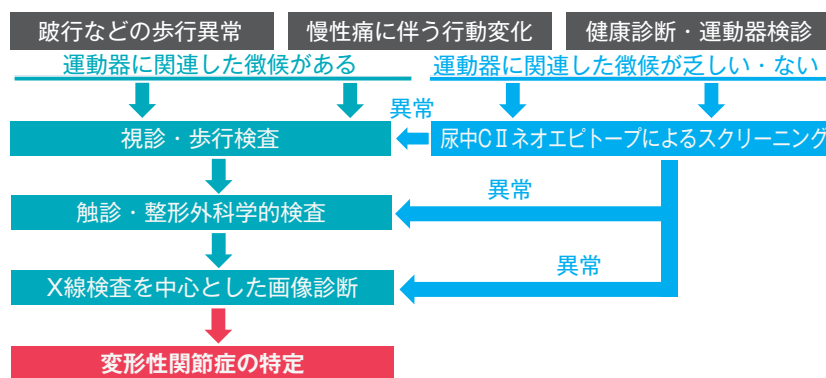


図4 変形性関節症の犬や猫におけるバイオマーカーの活用方法
運動器に関連した徴候が乏しいまたはまったく認められない場合には、X線検査を中心とした画像診断にまで至ることは少ない。しかし、変形性関節症のバイオマーカーとして尿中C II ネオエピトープの測定をして異常が認められたら、視診、歩行検査、触診、整形外科的検査、X線検査といった検査を、飼い主に推奨する根拠として活用できる

において健康寿命の延長が重要なテーマになっており、犬や猫においても関心が高まりつつある。そのため、高齢の犬や猫の健康診断に運動器検診を取り入れ、飼い主と動物の良好な関係を1日でも長く築いてあげることも獣医師の重要な使命のひとつと考えている。そして、尿

中CⅡネオエピトープを用いた変形性関節症の簡易検査の確立は、犬や猫の運動器疾患の診断に革命をもたらすだけでなく、犬や猫の健康寿命の延長にも貢献できるであろう。本稿が、明日からの診療の参考となったら幸いである。

参考文献

1. 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会, 次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会, 健康日本21(第2次)の推進に関する参考資料, p.24, 2012.
2. 中村耕三、田中栄 監修, 大江隆史, 葛谷雅文, 星野雄一 編集, 日本医師会編 ロコモティブシンドロームのすべて, 日本医師会, 東京, 2015.
3. 枝村一弥, はじめに. iVET, 21:4-5. 2018.
4. Robertson, S. Chronic pain in cats with degenerative joint disease. Clinician's brief. 9: 15-19. 2013.
5. Bennett, D., Zainal Ariffin, S.M., Johnson, P. Osteoarthritis in the cat. 1. How common is it and how easy to recognise? J. Feline Med. Surg. 14:65-75. 2012.
6. Bay-Jensen, A.C., Reker, D., Kjelgaard-Petersen, C.F., et al. Osteoarthritis year in review 2015: soluble biomarkers and the BIPED criteria. Osteoarthritis Cartilage. 24:9-20. 2016.
7. Mobasheri, A., Lambert, C., Henrotin, Y. Coll2-1 and Coll2-1NO2 as exemplars of collagen extracellular matrix turnover - biomarkers to facilitate the treatment of osteoarthritis?, Expert Rev. Mol. Diagn., 19:803-812, 2019.
8. Tanishi, N., Yamagiwa, H., Hayami, T., et al. Usefulness of urinary CTX-II and NTX-I in evaluating radiological knee osteoarthritis: the Matsudai knee osteoarthritis survey. J. Orthop. Sci., 19:429-436. 2014.
9. Matyas, J.R., Atley, L., Ionescu, M., et al. Analysis of cartilage biomarkers in the early phases of canine experimental osteoarthritis. Arthritis Rheum. 50:543-552. 2004.

犬と猫の変形性関節症の早期発見に寄与する バイオマーカーの開発について

住友ファーマアニマルヘルス株式会社 新規事業部

はじめに

変形性関節症 (Osteoarthritis、以下OA) は、関節軟骨の変性と破壊、関節包付着や関節軟骨下における骨の増生、二次性滑膜炎を伴う進行性かつ非感染性の関節疾患です。

OAによって生じる関節内の変化は不可逆的であり、一度生じると元に戻すことができません。したがって、早期発見による早期からの治療介入が重要であり、その進行をいかに緩やかにし、QOLの改善や維持を図るかが治療の要点となります。しかし、臨床徴候による早期発見は困難を極めますので、OAの早期発見に寄与する診断法の開発が望まれていました。

このような背景から、当社はOAの早期診断に寄与するバイオマーカー開発を、枝村一弥先生 (日本大学教授) のご協力のもと行い、エビデンスを構築してまいりました。本稿では、その一部をご紹介します。

CⅡネオエピトープとは

OAは、Ⅱ型コラーゲン代謝酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase: 以下MMP) の異常亢進を主に起因する軟骨の変性・破

壊を伴う慢性疾患です。CⅡネオエピトープは、MMPの異常亢進により軟骨の主要成分であるⅡ型コラーゲンが断片化されることで生じ、尿中に排泄されます¹。

以前から尿中のCⅡネオエピトープは、MMP活性に相関して増減することが知られており、OAの病態評価や治療薬の薬効評価に貢献することが期待されていました。しかし、特異度や感度について十分な検査系が構築されていませんでした。本検査は、MMPにより分解されて生じたネオエピトープと特異的に結合する20A10抗体と、それよりも内側でTypeⅡコラーゲンを特異的に認識して結合する6G4抗体を用いたサンドイッチELISA法であり、CⅡネオエピトープを高感度、高精度に検出²します。

測定例

正常犬31頭とOA犬51頭の尿中CⅡネオエピトープを測定し、クレアチニンの測定値で補正した結果を図1に示します。

本結果より、正常基準範囲 (平均±2×S.D.) は2.0以下となりました。

正常基準範囲を元に2.0以下を正常、2.1以上を罹患と判断した場合の感度は59.6%、特異度は97.1%でした。

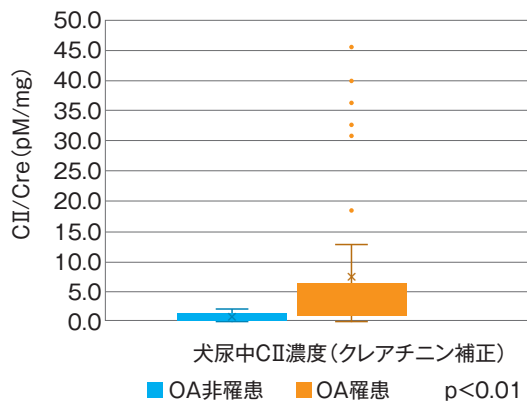


図1 犬のC II ネオエпитープ測定結果

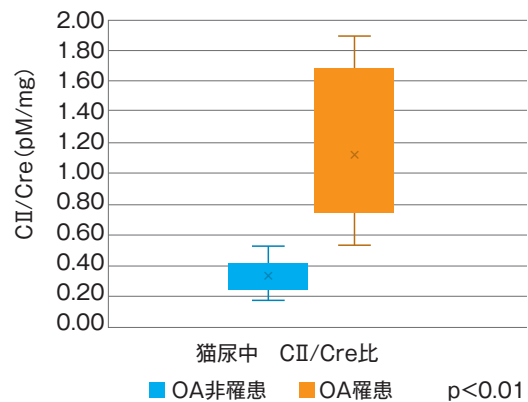


図2 猫のC II ネオエпитープ測定結果

正常猫 24 頭と OA 猫 6 頭の尿中 C II ネオエピトーブを測定し、クレアチニンの測定値で補正した結果を図 2 に示します。

本結果から、正常基準範囲は (平均 ± 2 × S.D.) 0.6 以下となりました。

正常基準範囲を元に 0.6 以下を正常、0.7 以上を罹患と判断した場合の感度は 87.5%、特異度は 96.4% でした。

検査の概要

1. 検体：尿 0.5mL (採尿後 7 日以内)
ウロ・キャッチャーも使用可能
2. 保存：室温 (数日保管する場合は、菌の増殖を抑制するため冷蔵を推奨)

3. 検査方法：サンドイッチ ELISA 法

4. 正常基準範囲 犬：2.0 以下 猫：0.6 以下

5. 交差反応：I 型コラーゲン、IV 型コラーゲンと交差しない

【注】

※本検査は研究測定となります。本検査の結果のみで OA の診断はできませんので、その他の検査 (関節鏡、X 線など) の結果と総合的にご判断ください。

※本検査は関節軟骨の主要成分である II 型コラーゲンの MMP 分解産物を測定しています。

そのため、1 歳未満の成長期では高値になる傾向にあります。また、臨床徴候の明らかな重度の OA 罹患獣では、II 型コラーゲンがすでに少なくなっているため低値になる傾向にあります。

参考文献

1. 北海道大学 薬学部 薬学研究科 池原 達也 2009 学位論文
2. 高橋達也ら Clinica Chimica Acta 413 (2012) 1591-1599