

# 肥満症猫の先制動物医療

(Preemptive Veterinary Medicine of Feline Obesity Disease)

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

小林元郎

(指導教授：新井敏郎)

## 目次

### 第1章 肥満の現状：犬猫の肥満発生率

1.1 材料および方法	6
1.2 結果	8
1.3 考察	10
1.4 小括	14

### 第2章 猫の肥満症の分類

2.1 材料と方法	18
2.2 結果	20
2.3 考察	23
2.4 小括	30

### 第3章 肥満症猫におけるケルセチン誘導体投与の脂質代謝改善効果

3.1 材料と方法	32
3.2 結果	34
3.3 考察	35
3.4 小括	37

### 第4章 肥満の先制動物医療の展開

4.1 肥満の現状と課題	42
4.2 獣医療における肥満診断の重要性	44
4.3 肥満および肥満症に対する予防医療の必要性	53
4.4 肥満症を中心とした新しい先制動物医療の展開	56
4.5 小括	60

総括（要約）	.....	62
引用文献	.....	66
謝辞	.....	78

## 第1章 肥満の現状：犬猫の肥満発生率

現在、肥満は大きな世界的健康問題となっている。その発症率は先進国のみならず開発途上国でも近年高まっている。WHO の調査では 2016 年において成人のうち 19 億人以上が過体重（39%弱）、6 億 5 千万人以上が肥満（13%）と推定される（WHO, 2018）。

肥満とは、「脂肪組織にトリグリセリドが過剰に蓄積した状態」と定義され、その主因はエネルギーの過剰摂取（過食）と運動不足とされる。脂肪組織の蓄積する部位によって、皮下に脂肪のたまりやすい皮下脂肪型肥満と、小腸などの内臓の周囲に脂肪のたまりやすい内臓脂肪型肥満とに分類される。外見上、皮下脂肪型肥満は「洋なし型肥満」、内臓脂肪型肥満は「りんご型肥満」とも呼ばれる。近年、内臓に蓄積する脂肪から、遊離脂肪酸や TNF- $\alpha$  など種々の生理活性物質が分泌され、炎症を起こすことが明らかとなり、肥満は「程度の弱い長く続く炎症」として捉えられ、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常、高尿酸血症などの代謝障害の基盤となり、虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患を発症する危険因子となる。2017 年国民栄養・健康調査によると 20 歳以上の日本人の肥満人口は、男性約 30.7%、女性約 21.9%と推計されている（慶應義塾大学病院, 2019）。

世界保健機構 WHO はその Fact Sheets で肥満について以下のように述べている（WHO, 2018）。

- ・世界的に肥満は 1975 年から 3 倍近くに増加している。
- ・2016 年には 18 歳以上の成人のうち 19 億人が過体重であり、そのうち 6 億 5000 万人以上は肥満であった。
- ・2016 年には 18 歳以上の成人の 39%は過体重であり、13%は肥満であった。
- ・世界人口のほとんどは低体重より、過体重や肥満で死亡する方が多い国々に住んでいる。
- ・2016 年には 4100 万人の 5 歳未満の子供が過体重もしくは肥満であった。
- ・2016 年には 3 億 4000 万人以上の 5~19 歳の子供や青少年が過体重か肥満であ

った。

・肥満は予防可能である。

上記より、肥満は「地球規模の流行病(Global epidemic)」ともいわれ、将来の人類の健康維持に肥満の予防は重要な役割を果たすと考えられている。

肥満度の判定には、国際的な標準指標である BMI (Body Mass Index: 体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>) が用いられる (厚生労働省)。日本肥満学会の基準では BMI 25 以上を肥満と判定している (表 1-1)。BMI は、ベルギー人の数学者・天文学者であり統計学者のアドルフ・ケトラーによって、1835 年に開発された。太りすぎややせすぎは病気にかかるリスクが高まるため、日頃から自分の BMI を把握するのは、健康を維持するために重要なことである。BMI と疾病の関連をみると、多数の集団を対象とした分析結果では最も疾病の少ない BMI は約 22 であり、この値を用いて身長あたりの標準体重を計算する。

$$\text{標準体重 (kg)} = \text{身長 (m)}^2 \times 22 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

表 1-1. 肥満の判定

BMI	判定
<18.5	低体重
18.5 ≤ ~ <25	普通体重
25 ≤ ~ <30	肥満 (1 度)
30 ≤ ~ <35	肥満 (2 度)
35 ≤ ~ <40	肥満 (3 度)
40 ≤	肥満 (4 度)

肥満研究 6:18(2000) 肥満度分類

一方、日常の動物診療の中でわれわれは多くの肥満動物に遭遇する。しかし現在、犬と猫の肥満に関する統一された定義は無い。その結果、獣医師、飼主、動物医療業界の中で一定のコンセンサスが欠如し、獣医師は肥満に対する明確なメッセージ、さらにその健康管理に対する推奨事項をクライアントに提供することが難しくなり、肥満の科学的研究の議論が一向に進まない悪循環に

陥っている事を強く感じる。これは日々の臨床記録に肥満の存在を記録する事がほとんど無いことの理由としても十分納得できるものである。米国の Association for Pet Obesity Prevention (APOP) は肥満を理想体重の 30% 以上と定義し、さらに世界中の獣医療コミュニティーに対し犬と猫の肥満の指標として 9 段階の Body Condition Score (BCS) を採用することを推奨している (APOP, 2019)。わが国では 5 段階で BCS は評価される事が多く、いずれは統一されるのが望ましい。

ヒト同様に犬や猫においても肥満は糖尿病 動脈硬化 脳梗塞 心筋梗塞等、多くの疾患の危険因子となることが大いに推察されるが、残念なことに小動物臨床の分野においては、肥満に関する基礎的な研究が少なく、多くの症例が存在すると予想されながら、適当な診断基準が設定されていないために実際の臨床では見過がされているケースが多いと思われる。

当院（成城こばやし動物病院）では一般診療以外に健診による予防医療に 2008 年から力を入れてきた。健診は 1 年を通して受診可能だが、毎年 10 月と 11 月に「秋の健康診断キャンペーン」を実施し、定期健診による健康維持の啓発に努めてきた。当初は数件ほどしか依頼が無かったが現在では年間 300 件を超える依頼を受けている。その検査内容は問診から始まり、視診、触診による一般身体検査、口腔内検査、血液検査（血球計算：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数。生化学検査：血糖、総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、ALP、 $\gamma$ -GTP、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、クロール、カリウム）、X 線検査（胸部/腹部）、腹部超音波検査、尿検査、糞便検査を実施する。特に血液生化学的検査では年齢や個体の状態に応じて糖化アルブミン、CRP、T4、ANP、BNP、SDMA 等をオプションで追加検査している。そして各検査の結果を総合的に判断して個別の総評、推奨フード、サプリメント等の情報を約 10 ページの報告書にまとめ提出している。

今回、健診項目の一般身体検査で実施している BCS に着目し、当院における過去 4 年間の犬猫の肥満の発生率を調べた。

## 1.1 材料と方法

動物：2016年～2019年（10月31日まで）の4年間に健診目的で当院に来院した犬（882頭）、猫（341頭）。

BCSの判定：当院で実施された健康診断では5ポイント法によりBCSの判定を行った。判定には図1-1チャートを参考とし、平均体重をBCS3、過体重をBCS3.5、肥満をBCS4および5とした。後述する第3章の実験では、より詳細にBCSの変化を確認するため、9ポイント法によるBCS判定をおこなった。5ポイント法と9point法による判定の相関性について表1-2に示した。

ボディコンディションスコア (BCS) の基準 Canine 

BCS	1 削 瘦	2 体重不足	3 理想体重	4 体重過剰	5 肥 満
					
					
理想体重 (%)	≦85	86～94	95～106	107～122	123≧
体脂肪 (%)	≦5	6～14	15～24	25～34	35≧
肋 骨	脂肪に覆われず 容易に触ることができる	ごく薄い脂肪に覆われ 容易に触ることができる	薄い脂肪に覆われ 触ることができる	脂肪に覆われ 触ることは難しい	厚い脂肪に覆われ 触ることは非常に難しい
腰 部	脂肪がなく 骨格が浮き出ている	脂肪はわずかで 骨格が浮き出ている	薄い脂肪に覆われ、 なだらかな輪郭をしており、 骨格は触ることができる	やや厚みがあり、 骨格はかろうじて 触ることができる	厚みがあり、 骨格に触ることは 非常に難しい
体 型	横から見ると 腹部のへこみは深く、 上から見ると 極端な砂時計型をしている	横から見ると 腹部にへこみがあり、 上から見ると 顕著な砂時計型をしている	横から見ると 腹部にへこみがあり、 上から見ると 腰に過度なくびれがある	横から見た腹部のへこみや、 上から見た腰のくびれは ほとんどなく、背面は わずかに横に広がっている	腹部は張り出して たれさがり、 上から見た腰のくびれはなく、 背面は顕著に広がっている

日本ヒルズ・コルゲート株式会社  
 獣医師による多量検査専用システム  
 ☎ 0120-211-317  
<http://www.hills.co.jp>



図 1-1. 犬のボディコンディションスコア (BCS) の判定基準

2020年1月24日 [https://petful-life.jp/diary/study/cat\\_bcs.html](https://petful-life.jp/diary/study/cat_bcs.html) より引用

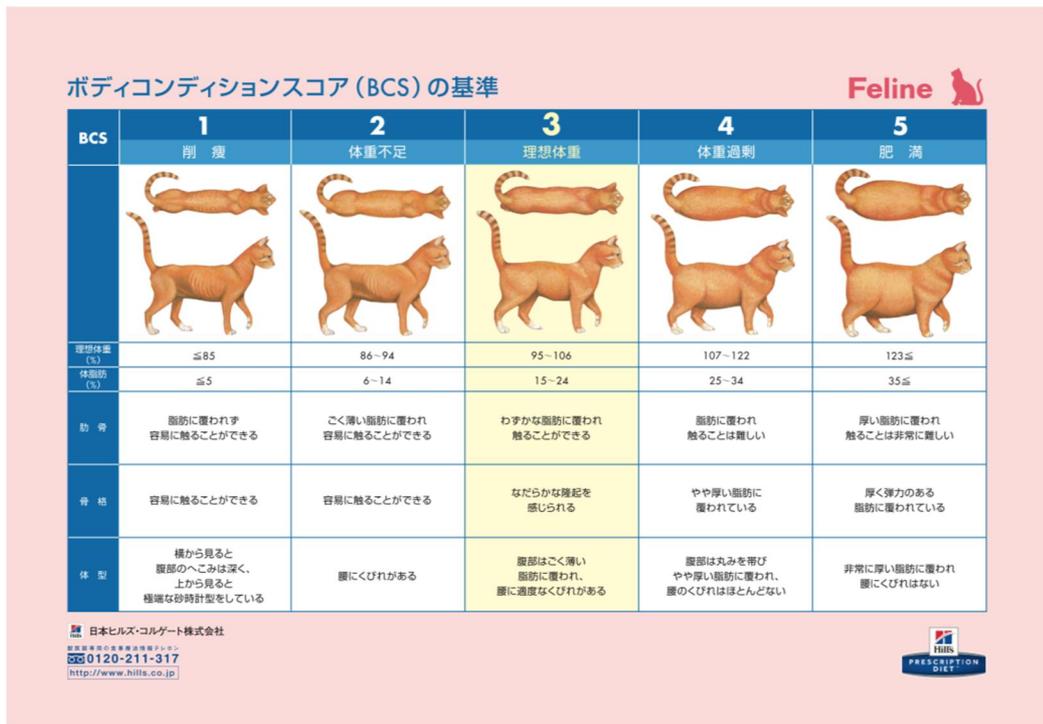


図 1-2. 猫のボディコンディションスコア (BCS) の判定基準

2020年1月24日 [https://petful-life.jp/diary/study/cat\\_bcs.html](https://petful-life.jp/diary/study/cat_bcs.html) より引用

表1-2. BCS 判定の比較 (ネコ)

	5point 法	9point 法
削瘦	1	1~2
体重不足	2	3~4
理想体重	3	5
体重過剰	3.5	6
	4	
肥満	5	7~9

## 1.2 結 果

表 1-3 より、犬では BCS3.5 以上の過体重～肥満が 30.8%、このうち明らかな肥満と判定される BCS4 以上が 17.2%であった。同様に表 1-4 より、猫では BCS3.5 以上 49.1%、BCS4 以上が 31%であった。

犬では 2017 年以降、過体重～肥満の比率が 30%前後で固定され、猫では 2016 年当初より同比率がほぼ 50%近くで固定されている。2016 年の比率が低い理由として BCS3.5 の設定基準の説明が院内で徹底されていないことが考えられ、その多くが BCS 3 に吸収された可能性がある。猫では本調査の 4 年間にわたって約半数が過体重～肥満であり、特に BCS4 以上は犬の 2 倍近い比率であった。上記結果より犬に比べて猫の方が明らかに過体重～肥満の比率が高く、日常の臨床現場における印象と一致する。

表 1-3. 犬の BCS の過去 4 年間の傾向

BCS	1	2	3	3.5	4	5	計
2016 年	0	6	123 78.3%	20 12.7%	8 5.1%	0 0%	157
2017 年	0	12	125 57.8%	28 12.9%	40 18.5%	11 5.1%	216
2018 年	2	41	176 57.5%	35 11.4%	50 16.3%	2 0.7%	306
2019 年	2	17	106 52.2%	37 18.2%	37 18.2%	4 1.9%	203
合計	4	76	530 60.0%	120 13.6%	135 15.3%	17 1.9%	882

表 1-4. 猫の BCS の過去 4 年間の傾向

BCS	1	2	3	3.5	4	5	計
2016 年	0	6	25 41.6%	16 26.6%	12 20.0%	1 1.6%	60
2017 年	0	4	37 47.4%	15 19.2%	20 25.6%	2 2.5%	78
2018 年	0	7	52 42.6%	19 15.5%	35 28.6%	9 7.3%	122
2019 年	3	2	38 46.9%	11 13.5%	21 25.9%	6 7.4%	81
合計	3	19	152 44.5%	61 18.1%	88 25.8%	18 5.2%	341

### 1.3 考 察

日常の診療の中で肥満の犬や猫に遭遇することは頻繁にあるが、実際に来院する動物における過体重～肥満の動物の来院比率を調べたことはなかった。今回は健診という目的で来院した犬と猫を対象に調べた。健診動物を調査対象とした理由は、当院の健診項目には BCS 記載は必須としているものの、一般診療では BCS をカルテ記載項目に挙げていないため、正確なデータが存在しないのがその理由である。

日本肥満学会は 2000 年に「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」を発表し、BMI で規定される肥満 (Obesity) から肥満に起因ないし関連する健康障害を合併し、医学的に減量を必要とする肥満症 (Obesity disease) を選び出し、医学的に適切な治療・管理の対象としている (日本肥満学会, 2000)。このように肥満を疾患と認識している事は非常に興味深く、ぜひその概念をわれわれ小動物の臨床領域でも広めて行きたい。残念な事に実際の臨床現場で肥満は単なる体型の表現の域をなかなか出ない。獣医師も飼い主も肥満は健康に良くないと理解しているものの、お互い十分なコンセンサスを得て治療・管理に進みにくく、たとえ進んだとしてもなかなか徹底されない現実がある。飼い主の肥満管理に対する動機づけの最たるものに自身のペットが苦痛を感じているか否かは大きなポイントである。肥満自体に痛み、悪心、痒みといった自覚症状がなく、明らかな臨床症状を示すことがない事はとても悩ましいことである。

米国の The Association for Pet Obesity Prevention (APOP) はわれわれの参考になる非常に先進的な団体である。APOP は、ペットの飼い主がペットと一緒に安全かつ効果的に体重を減らすことができるように考案された、Parallel Weight Loss Programs を開発および促進することを使命として、獣医師の Dr. Earnie Ward によって 2005 年に設立された。さらに彼は「肥満は、ペットが直面する健康上の最大の脅威であり飼い主は毎日、自身のペットに何をどのくらい与えるかを適切に判断しなければならない」と述べている (APOP, 2019)。さらに 2019 年 10 月 13 日の時点で以下に示すように世界各国の団体からサポートを受けて運営されている事は非常に興味深い。

AAFP - American Association of Feline Practitioners  
AAVN - American Academy of Veterinary Nutrition  
ACVIM - American College of Veterinary Internal Medicine  
ACVSMR - American College of Veterinary Sports Medicine and  
Rehabilitation  
AVNT - Academy of Veterinary Nutrition Technicians  
AVMA - American Veterinary Medical Association- Board of Directors  
BSAVA - British Small Animal Veterinary Association  
CVMA - Canadian Veterinary Medical Association  
CAVN - Canadian Academy of Veterinary Nutrition  
Cats Protection (U.K.)  
Dogs Trust (U.K.)  
ECVCN - European College of Veterinary and Comparative Nutrition  
ESVCN - European Society of Veterinary and Comparative Nutrition  
ESVE - European Society of Veterinary Endocrinology  
ESVIM - European Society of Veterinary Internal Medicine  
FECAVA - Federation of European Companion Animal Veterinary Associations  
ICC - International Cat Care  
IPFD - International Partnership for Dogs  
ISFM - International Society of Feline Medicine  
NAVTA - National Association of Veterinary Technicians in America  
PNA - Pet Nutrition Alliance  
PDSA - The People's Dispensary for Sick Animals  
SCE - Society for Comparative Endocrinology  
WSAVA - World Small Animal Veterinary Association

2018年10月の彼らの臨床調査では、猫の25.7%と犬の36.9%が過体重（BCSで6～7）、猫の33.8%および犬の18.9%が肥満（BCS 8～9）に分類された。これは、米国ペット用品協会（APPA）による2018年のペット人口予測から、全米で推定5,600万頭の猫と5,000万頭の犬が過体重～肥満であることに

相当する。2017年の同様の調査では、猫の60%（26.5%の過体重/33.5%の肥満）と犬の56%（36.4%/19.6%）が過体重～肥満であった（APOP, 2019）。

世界各地でも猫の肥満発生状況が調査されている。英国では猫の過体重、肥満率は52%と推定され（Russell et al, 2000）、デンマークでは猫の約40%が過体重、肥満であると報告されている（Sloth, 1992）。当該研究室のグループでは2008年から2012年にかけて各地の動物病院に協力をいただき、猫の健康調査を行い、約42%の猫が過体重ないし肥満であるとの結果を得ている（森ら, 2013）。従来報告されていた値（25%程度）に比べかなり高い値であり、同時に調べた犬の値に比べ高値であった（森ら, 2014）。その比率は年々高まる傾向にあり、そしてその傾向は人の発症率に類似する（Bartges et al, 2015）。わが国では、室内で飼育しやすい猫の飼育頭数が犬を上回り、その飼育形態から、より飼い主の生活習慣の影響を受けやすい猫での肥満発症が目立って増えてきている。今回の当院の調査では2019年の犬の過体重～肥満は38.3%、猫は49.1%であった。一般の飼い主に比べ比較的健康的に関心の高い健診受診動物を対象にしたので実際の来院動物のその比率はより高値である事が予想される。

今後わが国において肥満がもたらす健康障害を啓発して行くために以下の活動を提案する。

- ① APOPの例にならい、業界を挙げて犬猫の肥満対策に取り組む組織の結成
- ② BCS概念の普及・啓発
- ③ BCSを診療カルテの必須記載項目とする。その際、現状国内で利用されている5段階評価から9段階評価を採用することが望ましい
- ④ BCSと各種医療データ、疾患との関連性の解析
- ⑤ 肥満症の定義、肥満症発生メカニズムの解析
- ⑥ 肥満症がもたらす健康障害データの集積
- ⑦ 肥満症に対する有効な治療法、生活改善プログラムの提示

ペットとの生活が社会全体のストレス緩和に大いに役立っている現状の中で、犬猫の肥満を研究し、その予防・治療を推し進めて行く事は「人、動物、環境（生

態系) の健康は相互に関連していて一つである」という One Health の概念に一致すると共に「人と動物の共生」に向けて大きな意義を持つと考える。

## 1.4 小 括

日常の診療の中で肥満の犬や猫に遭遇することは頻繁にあるが実際に来院する動物における過体重～肥満の動物の来院比率を調べたことはなかった。今回は健診という目的で当院に来院した犬と猫を対象に調べた。米国ペット用品協会（APPA）による2018年のペット人口予測から、全米で推定5,600万頭の猫と5,000万頭の犬が過体重～肥満であることに相当する。2017年の同様の調査では、猫の60%（26.5%の過体重/33.5%の肥満）と56%の犬（36.4%/19.6%）が過体重～肥満であった。現状、犬猫の過体重～肥満の割合は30～40%とされ、その比率は年々高まる傾向にあり、そしてその傾向は人の発症率に類似する。今回の当院の調査では2019年の犬の過体重～肥満は30.8%、猫は49.1%であった。一般の飼い主に比べ比較的健康的に関心の高い健診受診動物を対象にしたので実際の来院動物のその比率はより高値である事が予想される。ペットとの生活が社会全体のストレス緩和に大いに役立っている現状の中で、犬猫の肥満を研究し、その予防・治療を推し進めて行く事は「人、動物、環境（生態系）の健康は相互に関連していて一つである」というOne Healthの概念に一致すると共に「人と動物の共生」に向けて大きな意義を持つと考える。

## 第2章 猫の肥満症の分類

現在、肥満は世界的な健康問題となっている。特に内臓脂肪が蓄積した肥満は、2型糖尿病、高血圧、動脈硬化症、心血管障害、ガンのリスクファクターとなる (Gonzalez-Muniesa et al, 2017)。肥満の特徴の一つとして、慢性的な軽度の炎症が持続し、それが原因となりインスリン抵抗性や脂肪異常症といった代謝障害が誘発され (Arner P et al, 2015)、免疫担当細胞の組織への浸潤や脂肪組織での炎症性サイトカインの産生増加がみられるようになる。こうした炎症シグナルに反応して、脂肪組織は炎症メディエーターや急性相タンパク質などを放出する。これらは肥満に関連する合併症の主たる原因となる (Zhu L et al, 2014 ; Dias et al, 2015)。

肥満は加齢に伴って増えることも知られており、その発症は今後増えることはあっても減ることはない。こうしたことから「肥満は21世紀の流行病」と言われ (Greenberg et al, 2006)、その克服は人類にとって喫緊の課題といえる。犬や猫でも肥満は増え続けており (Loftus et al, 2015; Chandler et al, 2017)、獣医領域の大きな健康問題でもある。人と犬猫の肥満には共通する病態も多く、そのメカニズムを研究、解明し、その予防や治療につなげて行く事は、人と動物の健康を共に守るという One Health の概念に合致するものであり、今後の研究の一分野として大いに期待できる。

現状、犬猫における過体重および肥満の割合は30~40%とされ (Loftus et al, 2015)、その比率は年々高まる傾向にあり、そしてその傾向は人の発症率に類似する (Bartges et al, 2015)。この傾向は1章の我々の調査でも同様であった。

わが国では、室内で飼育しやすい猫の飼育頭数が犬を上回り、その飼育形態から、より飼い主の生活習慣の影響を受けやすい猫での肥満発症が目立って増えてきている。人では肥満の判定にBMI (体重 kg ÷ 身長 m<sup>2</sup>) が簡便な評価法として広く使用されているが、犬や猫の肥満判定では、触診と視診による動物の外貌の特徴を基にした主観的な判断基準としてボディコンディションスコア body condition score (BCS) が主に使用される (Sandoe et al, 2014)。また、猫で体重 (kg) を膝蓋骨から踵骨末端までの長さ (m) で割った値を feline BMI と

して客観的な数値で肥満を判定する試みもなされている (Kawasumi et al, 2016)。こうした客観的な数値による判定基準が策定されれば、犬や猫における過体重や肥満がより早期に判定できるようになる。

猫では犬以上に肥満の発症率が高い。英国では猫の過体重、肥満率は 52%と推定され (Russell et al, 2000)、デンマークでは猫の約 40%が過体重、肥満であると報告されている (Sloth, 1992)。アメリカでは 1995 年に 8,159 頭の成猫を調査した結果、約 35%が過体重ないし肥満であった (Elizabeth, 2005)。同時代のスコットランド、イングランド、アメリカにおける犬の肥満率は 22~40%とされ (森, 2014)、いずれの国でも猫の過体重・肥満の割合は犬と比べて高い数値を示している。その原因は猫特有の糖脂質代謝特性にあると考えられる。犬と猫の血中代謝産物濃度、ホルモン濃度および肝臓の糖脂質代謝に関する酵素活性を示す (Washizu et al, 1999; Washizu et al, 2001; Tanaka et al, 2005; Mori et al, 2011; Mori et al, 2012a; 2012b;) (表 2-1)。

猫は犬に比べてアディポネクチン濃度が著しく低い、HDL の割合が低いなどの特徴がある。猫肝臓では糖の取り込み能が低く、解糖系のキーエンザイムであるグルコキナーゼ活性を欠くことから犬に比べ糖処理能力(糖に対する依存度)が低い。一方でペントースリン酸経路の活性が高く、フルクトキナーゼ活性が高いことから、脂肪酸産生能や糖新生能は犬に比べて高い。また猫では組織におけるインスリンシグナル伝達にかかわる分子の mRNA 発現量も犬に比べて著しく低い (Mori et al, 2005; 2009)。以上のような特徴を持つ猫は犬に比べ糖に対するエネルギー依存度が低く、インスリン抵抗性に陥りやすく、肥満しやすい動物といえる。

犬に比べ肥満しやすい特性を持つ猫は、寿命延伸や室内飼育の増加などの生活習慣の変化に伴い、実際の臨床の現場でも予想以上に速いペースで肥満が増えていると実感する。現在世界中で肥満が非感染性疾患 (NCD) のリスクファクターになっていることを考え合わせると本研究は人の肥満研究モデルとしても有用である。本章では、こうした猫の代謝特性を基に猫の肥満症の判定基準を策定し、早期発見、その後の重症化の予防に役立てることを目的とした。

表 2-1. 健康な犬と猫の血漿代謝産物と肝酵素の活性の比較

	犬 (n=6)	猫 (n=6)
Plasma		
Glucose (mmol/L)	4.7 (0.3)	4.9 (0.3)
Insulin (pmol/L)	102 (18)	126 (18)
Adiponectin (mg/mL)	32 (7)	8 (1)
T-cholesterol (mmol/L)	3.9 (0.7)	4.9 (1.6)
HDL-cholesterol (mmol/L)	3.3 (0.6)	3.1 (0.6)
HDL/Totalcholesterol (%)	85 (3)	68 (8)*
Hepatic enzyme activity		
D-glucose transport activity	12 (4)	4 (1)*
Hexokinase	4 (1)	10 (2)*
Glucokinase (hexokinase IV)	13 (4)	Not detected
Lactate dehydrogenase	1571 (515)	2539 (596)
Glucose-6-phosphate dehydrogenase	11 (2)	31 (4)*
Fructose-1,6-bisphosphatase	40 (15)	102 (20)*
Glucose-6-phosphatase	197 (33)	345 (55)*

Values are presented as means (SD).

Hepatic enzyme activity is expressed as nmol/min/mg protein.

\*Significantly difference ( $p < 0.05$ ) from dog's values.

表の数値は文献 18, 19, 20, 23 のデータから抽出

## 2.1 材料と方法

### 1. 動物

14頭の猫（9～16歳、雌4、雄10）を使用した。猫はいずれも関東地域の6臨床施設に健康診断を目的に来院したもので、臨床的には健康と診断されたものである。14頭の猫はボディコンディションスコア（body condition score, BCS）により3グループに分けた。BCSは5段階評価で行い（Rand et al, 1999; Nelson et al, 2014）、BCS1は削瘦、BCS2は低体重、BCS3は標準、BCS4は過体重、BCS5は肥満とした。BCS3が7頭、BCS4が5頭、BCS5が2頭であった。本試験は日本獣医生命科学大学動物実験委員会で承認されたもので（承認番号30K-05）、また動物の飼い主からは書面でインフォームドコンセントを得た。

### 2. 血液検査

採血は12時間以上の絶食後、朝食前に経静脈から行った。凝固防止剤としてヘパリンを使用した。採血された血液から4℃、1,700xg、10分間遠心分離により血漿を得て、使用時まで-80℃で保存した。血漿中のグルコース、トリグリセリド、総コレステロール濃度およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性は全自動分析器（JCA-BM2250, JEOL Ltd, 東京）を用いて富士フィルムモノリス社（東京）で測定した。血漿中の遊離脂肪酸（non-esterified fatty acids, NEFA）はNEFA-C test Wako（和光純薬株式会社、東京）、インスリンはCat Insulin ELISA kit（シバヤギ社株式会社、群馬）、アディポネクチンはMouse/Rat Adiponectin kit（大塚製薬、東京）によりそれぞれ測定した。

### 3. 組織病理検査

BCS 3～5の各群1頭からバイオプシーにより肝臓、大網および皮下脂肪の一部を採取し、10%緩衝ホルマリン溶液により固定、パラフィン包埋した。4μmの連続切片を作成、HE染色し、鏡検した。ホルマリン固定した組織は凍結後10μmの切片を作成、オイルレッド-O染色された。組織切片の作成、病理組織検

査は検査会社(IDEXX Laboratory 株式会社、東京)により行われた。

#### 4. 統計

測定結果は平均値±標準誤差で表し、測定値間の有意差検定は Mann-Whitney U-test により行った( $p < 0.01$ )。

## 2.2 結 果

### 1. 血漿の生化学検査（表2-2）

BCS 3の猫のアディポネクチンの平均濃度は、BCS 4の猫よりも有意に高かった。BCS 5の2頭の猫のうちの1頭のアディポネクチン濃度は、BCS 3およびBCS 4グループのそれぞれと比較して、約1/16および1/4であった。

逆に、他の1頭のTNF $\alpha$ 濃度は、BCS 3およびBCS 4の濃度よりもそれぞれ11倍および9倍以上高かった。同様に、TGおよびNEFA濃度は、体重状態の増加とともに増加する傾向を示した。

### 2. 肝臓の組織像の比較

(A) 正常な猫の肝臓、オイルレッド-O染色。

(B) 肥満猫の肝臓、オイルレッド-O染色。

正常な猫の肝臓標本には重要な所見は認められない。一方、肥満猫の肝臓では、小葉の縁に小さな脂肪滴（赤～オレンジ色に染色）が増加している。

最終的な病理組織学的診断は、肥満猫における「肝リポドーシスの兆候のない小葉辺縁肝細胞における脂肪滴の蓄積」と判定された（BCS 5）。肝臓に脂質の蓄積を認めたが、ALTおよびASTの値は正常な範囲であった。

### 3. 皮下および腹腔内（大網）脂肪のHE染色組織像の比較

(A) 正常猫の皮下脂肪、(B) 肥満猫の皮下脂肪、(C) 正常猫の大網脂肪、および (D) 肥満猫の大網脂肪。

皮下脂肪、大網脂肪とも、肥満猫の標本では1視野あたりの脂肪細胞が目に見えて少なく、正常な猫の標本に比べて大型の脂肪細胞を認めた。

表 2-2. 猫血漿の生化学検査値

	BCS 3(7)	BCS 4(5)	BCS 5(2)
Glucose(mg/dL)	102.9±6.7	114.0±16.4	97
Insulin(ng/mL)	1.3±0.1	1.3±0.1	1.8
Triglyceride(mg/dL)	30.0±10.3	48.8±9.0	121.5
T-cholesterol(mg/dL)	149.9±41.6	166.2±12.0	138.0
NEFA(mEq/L)	0.27±0.003	0.29±0.051	0.327
AST(IU/L)	27.4±2.5	29.2±2.1	20
ALT(IU/L)	42.1±4.6	46.8±5.0	54.0
Adiponectin(μg/mL)	10.1±1.6	2.5±0.7*	0.6(1)
TNF α (pg/mL)	117±41(6)	140±38(4)	1,346(1)

Data of BCS 3 and 4 are presented as mean ± SE.

Data of BCS 5 are presented as mean.

The numbers in parentheses indicate the number of animals examined.

\*Significantly different from the values BCS 3 by Mann-Whitney U-test, p<0.01.

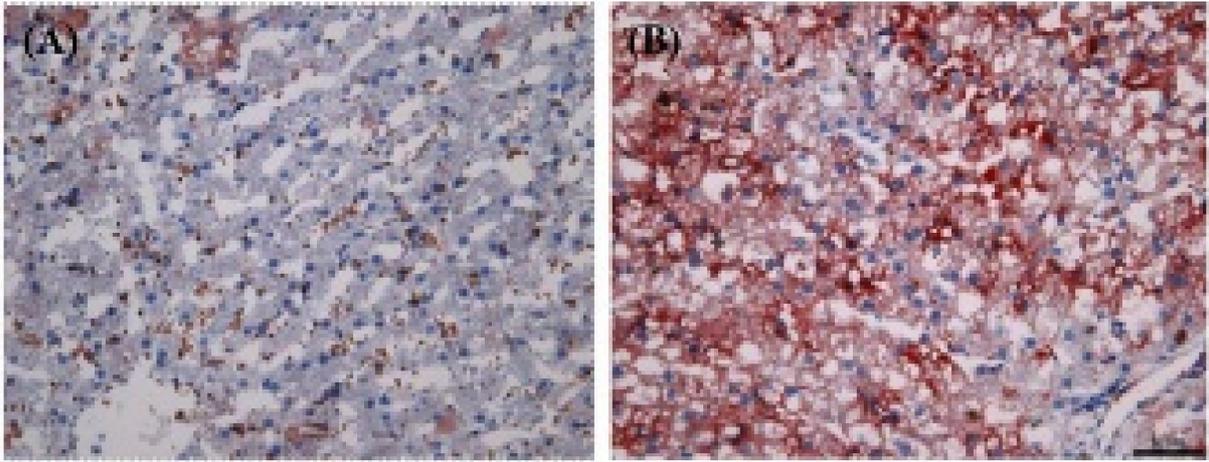


図 2-1. 標準体重の正常猫 (BCS3) と肥満猫 (BCS5) の肝臓の生検組織の比較  
 (A) 正常猫 (B) 肥満猫

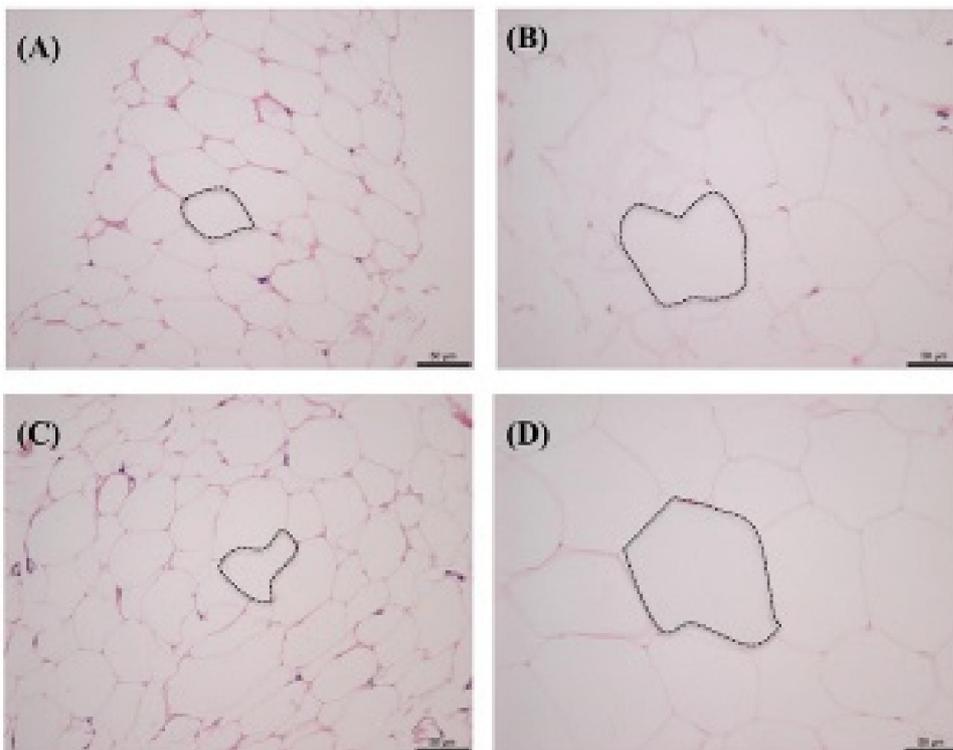


図 2-2. 標準体重の正常猫と肥満猫の皮下脂肪と大網脂肪の病理組織の比較  
 (A) 正常猫 (BCS3) の皮下脂肪、(B) 肥満猫 (BCS5) の皮下脂肪、(C) 正常猫 (BCS3) の大網脂肪、および (D) 肥満猫 (BCS5) の大網脂肪。

## 2.3 考 察

われわれのこれまでの猫の研究では、BCS とメタボロームマーカーの変化と脂肪蓄積量分布と脂肪細胞サイズの変化が相関することが確認されている。今回 BCS の増加に伴い、体脂肪分布と脂肪細胞のサイズがそれぞれ皮下から内臓へ、そして小型から大型へと変化することが確認された。これまでの研究では、アディポネクチン合成および分泌において、脂肪蓄積分布（皮下 vs 内臓）および脂肪細胞サイズ（小 vs 大）および年齢（未熟 vs 成熟）(Korner et al, 2005) が大きく関与することが示唆されている (Kantartzis et al, 2006; Lindstrom et al, 2003)。さらに、過体重および肥満の個体では、血中アディポネクチン濃度が低く、TNF $\alpha$  濃度が高いという以前の研究と一致し、アディポネクチンと TNF $\alpha$  の相互に拮抗する関係を示した (Bruum et al, 2003; Ouchi et al, 2000; Hoenig, 2006)。アディポネクチン濃度の低下、および脂肪細胞の肥大および腹腔内脂肪組織の増加は、肝臓組織や血糖値、肝臓関連酵素、脂質マーカーなどの一般的な生化学的予測因子の変化よりも早く現れる。

内臓脂肪の蓄積と脂肪細胞肥大を伴う過体重および肥満の猫におけるアディポネクチンの低下、および TNF $\alpha$  の上昇は内臓肥満、代謝障害、および肥満の猫の病態に大きく関与する。これまでの研究データと以前に確立された「人間の診断基準（表 2-3）」に基づいて、新しい「ネコのメタボリックシンドロームの診断基準」（表 2-4）と新しい「ネコの肥満の分類フローチャート」（図 2-3）を策定した。ヒトの腹囲によって容易に評価される腹部の肥満が BCS に置き換えてある。さらに、内臓脂肪量（中心性肥満）および正常な代謝の指標として、アディポネクチン濃度を追加採用した。猫の場合、人間とは異なり身長 (m) と体重 (kg) を用いて適正体重の評価を行う BMI は実用的ではなく、その代わりに 5 または 9 段階の BCS (Baldwin et al, 2010; Thatcher et al, 2010) を使用して体型の評価を行った。

猫の肥満の分類（図 2-3）では、「二次肥満」とは、内分泌または遺伝的原因によって引き起こされる体重増加を意味し、基礎疾患の医学的管理が必要である。

「原発性肥満」は肥満に関連する症状の存在の有無により、「単純肥満」と「病的肥満（肥満症）」にさらに分けられる。さらに「肥満症」は、脂肪組織の貯留部位に基づいて「内臓脂肪型肥満」と「皮下脂肪型肥満」に分類される。内臓脂肪の累進的かつ過剰な蓄積により、猫はメタボリックシンドロームを発症するリスクが高くなる。人の場合、腹囲は腹腔内脂肪（内臓脂肪）の強力な予測因子と考えられている。猫におけるメタボリックシンドロームに関連する内臓脂肪蓄積のバイオマーカーとしてアディポネクチン濃度の適用を提案する。アディポネクチンは脂肪細胞によって分泌されるサイトカインで、血糖と脂質の代謝に関与し、血管系に直接作用する事によって両者の代謝の健全化にプラスの影響を及ぼす(Laflamme, 2012)。

アディポネクチンは肝臓と骨格筋の脂肪酸輸送タンパク質の発現を調節し、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化を介して脂肪酸の酸化と血糖の利用を促進する(Chandran et al, 2003)。AMPK は細胞内エネルギーのセンサーであり、食物摂取、体重、血糖および脂質の代謝におけるアディポカインの効果を仲介し(Kahn et al, 2005)、肥満とインスリン抵抗性に対する保護作用を持つ(Kahn et al, 2005; Balsan GA et al, 2015)。さらに、AMPK の活性化は、肥満者によく見られる特徴である酸化ストレスと炎症のプロセスを抑制する。アディポネクチンはまた、マクロファージの活性と C 反応性タンパク質、TNF $\alpha$  の産生、および作用の阻害を介して抗炎症作用を発揮することから「有益な」アディポカインと考えられており、血漿中のその低下は、肥満、インスリン抵抗性 2 型糖尿病、ヒトの冠動脈疾患などの疾患プロセスに密接に関連している(Ouchi et al, 1999; Laflamme, 2012)。他のアディポカインとは異なり、アディポネクチンの分泌および循環レベルは体脂肪量に反比例する(Arita et al, 1999)。血中アディポネクチンの低下は肥満とメタボリックシンドロームに関連する。アディポネクチン濃度の低下は、血糖および脂質代謝異常に関連する内臓脂肪肥満の強力な予測因子と見なされ、メタボリックシンドロームの診断ツールとして有用である。近年、人では metabolically healthy obese (MHO) と分類される肥満の存在が確認されている(Hoenig et al, 2007; Laflamme et al, 2012; Osto et al, 2015)。肥満しているが健康障害を示さ

ず、血糖値、トリグリセリド、コレステロールなどの血液代謝マーカー値が正常範囲内で、インスリン抵抗性、耐糖能異常が認められない個体を指す(代謝上健康な肥満)。ただ、MHO の概念は研究者により一致するものの、具体的な診断基準はまちまちで、その発症率も明らかでない。MHO 以外の肥満を *metabolically unhealthy obesity* (MUO) とし、高血圧、高血糖、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、炎症反応の 5 要素の内、3 以上を有する肥満と定義している研究者もいる (Van de Verde et al, 2013)。上記の単純肥満をこの MHO、肥満症を MUO と判定することも可能かもしれない。猫の肥満にはかなりの割合でこの MUO が含まれているとも予想される。今後 BCS を日々の診療記録に取り入れ、BCS4 以上の猫にはインスリン、NEFA、アディポネクチン等の測定を推奨して行く等、より詳細な検討が必要である。このことはひいては人の肥満の研究にも貢献することが大いに期待され、ワンヘルスの概念にもまさしく合致するものである。

猫肥満症の診断フローチャート (図 2-3) をより広く普及させるため、わが国で 5 段階、欧米では 9 段階になっている BCS 基準の統一が求められると共に、適切な診断マーカー(代謝産物やホルモン濃度、酵素活性など)、CT 画像データ(蓄積している内臓脂肪量の判定)など、それぞれの段階における客観的なマーカーの策定が必要となる。

一般に肥満症など非感染性疾患 *non-communicable disease* (NCD) への対応は早ければ早いほど効果的で、そのためには適切な早期診断が必要となる (Verkest et al, 2014; Rand et al, 1999)。早期診断には肥満に関連する SNPs、microRNA などのゲノムマーカー、酵素やホルモンなどプロテオームマーカー、グルコース、脂肪酸などメタボロームマーカーの解析データの蓄積、その応用を進める必要がある。診断フローチャートのそれぞれの段階での適切なマーカーの数値基準も必要となる。診断マーカーとしては以下のものが検討される。

- 1) 体重、BCS
- 2) 糖脂質代謝マーカー: グルコース、トリグリセリド、遊離脂肪酸 (NEFA)、コレステロールなど
- 3) 酵素: ALT, AST, LDH, MDH, M/L比 (MDH/LDH), GSHpx, SOD など

- 4) ホルモン:インスリン、アディポネクチンなど
- 5) 炎症マーカー:C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) など
- 6) 炎症性サイトカイン:TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1など
- 7) ROSマーカー:マロンジアルデヒドなど
- 8) 遺伝子:肥満関連SNPsなど
- 9) CT画像解析による内臓脂肪蓄積量

上記のマーカーを参考に、猫肥満症判定基準を策定した(表2-5)。猫の肥満診断の基準はBCSであるので9段階のBCSに対する基準に示すマーカーの具体的な数値との関連を今後明らかにすることが求められる。これにより客観的なより早期段階での肥満症の判定が可能になる。

肥満症の対策を表2-6にまとめた。初期の段階(BCS <7)では、運動療法が有効である。運動量を増やす、食事量を減らすことによりエネルギーバランスを適正に保ち、肥満の進行は抑えられる。BCS7となったらサプリメントや減量食の投与が必要となる。ROSは肥満症の発症を誘発する因子の一つであると考えられ(German et al, 2010; Sommer et al, 2008)、抗酸化作用、抗炎症作用を持つサプリメントの投与は体重を減らすことはないが、肥満症の抑制に有効である(Nelson et al, 2014; Hoenig et al, 2014)。これらの投与は肥満症の予防にも有効である。BCS>8以上ではサプリメントや減量食の投与だけでは効果が限定されるので、積極的に内臓脂肪を減少させることが必要である。チアゾリジン誘導体は核内受容体PPAR $\gamma$ を介して脂肪細胞分化を促進、大型化した脂肪細胞を小型化し、アディポネクチン産生を促し、インスリン抵抗性を改善するので(Tanaka et al, 2005; Mori et al, 2005)、肥満症の治療にも効果があると期待される。現在、腎障害の治療薬として開発が進むapoptosis inhibitor of macrophage (AIM)は脂肪細胞内で脂肪分解を促進し、脂肪酸合成を抑制することから有力な抗肥満薬となる可能性がある(Verkest et al, 2011; Keys a et al, 1972)。一方、近年、体内に生息する微生物(マイクロビーム)と種々の疾病との関連が明らかになっている(Garrow et al, 1985)。腸内細菌が生成する乳酸や短鎖脂肪酸が宿主の糖脂質代謝に影響を及ぼし、腸内細菌叢は食事により影響を受けることから肥満との重要な関与が指摘されており(American

Heart Association 2017; NJM national heart, lung, and blood institute, 2017)、マイクロビオームの機能解析が進めば新たな治療法の開発に繋がる可能性もある。

表 2-3. ヒトのメタボリックシンドロームの診断基準

Human metabolic syndrome diagnostic criteria(20)	
(1) WC (cm)	$\geq 90$ (M) ;80 (F) (Japanese)
(2) triglyceride (mg/dL)	$> 150$
(3) HDL-C (mg/dL)	$< 40$ (M) , 50 (F)
(4) 血圧 (mmHg)	$\geq 130/85$
(5) FPG (mg/dL)	$\geq 100$ or with T2DM

WC-胴囲;HDL-c, HDL-cholesterol;FPG, 空腹時血糖値;M, 男性 ; F, 女性  
T2DM ; 2 型糖尿病

表 2-4. 猫のメタボリックシンドロームの診断基準

Feline metabolic syndrome diagnostic criteria	
(1)Body condition score	$> 3.5/5$ or $5/9$
(2)Fasting glucose (mg/dL)	$> 120$
(3)Triglyceride (mg/dL) or t-cho(mg/dL)	$> 165$ or $> 180$
(4)Adiponectin ( $\mu\text{g/mL}$ )	$< 3.0$

Okada et al., Front Vet Sci. 4:17, 2017 から引用

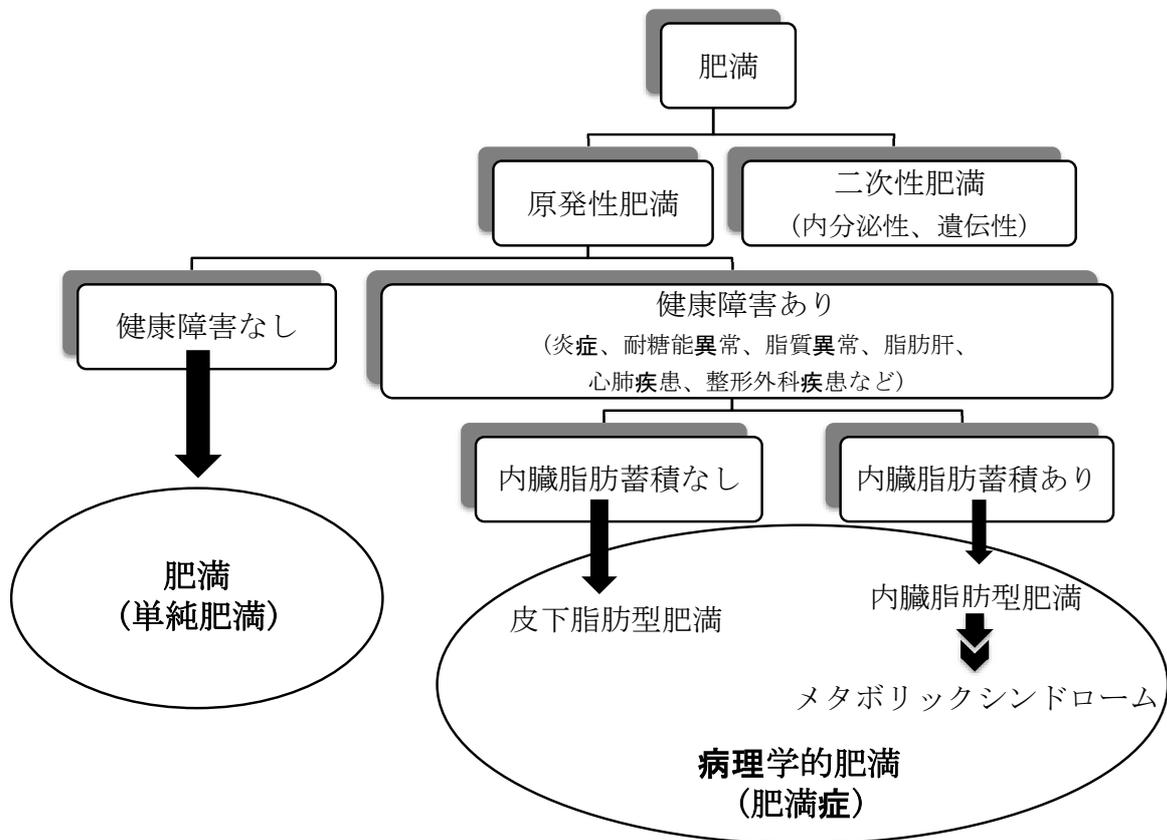


図 2-3. 猫の肥満症の診断フローチャート

表 2-5. 猫肥満症の診断基準

---

過体重	BCS >7/9
下記の 3 つの所見のうち 2 つ以上	
-低アディポネクチン	(<3.0 ug/mL)
-高脂血症	(Triglyceride>165mg/100mL or Total cholesterol >180mg/100mL)
-SAA 高値	(>200ng/mL)

---

表2-6 猫肥満症の対策

---

BCS	肥満状況
4	
5	正常体重
	----- 運動療法：運動量増やす、食事量減らす
6	
	----- サプリメントの応用：予防的使用も可能
7	過体重
	----- 食事療法：低カロリーフード、抗肥満食
8	肥満（軽～中等度）
	----- 薬物療法：積極的な脂肪分解薬など
9	肥満（重度）

---

- ・客観的なデータに基づく肥満（早期）診断法の確立
- ・食事療法（サプリメント）、新薬の開発

## 2.4小 括

猫における肥満の発生率は 30~40%で、世界的に増える傾向にある。猫は、その独特な糖脂質代謝特性からより犬に比べ肥満しやすい動物といえる。こうした猫の代謝特性を基に肥満症の判定フローチャートと診断基準を策定した。BCS9 段階の 7 以上と判定されたものを肥満とし、このうち過剰なエネルギー摂取、運動不足により脂肪組織にトリグリセリドが過剰に蓄積した状態を原発性肥満（一次性肥満）、甲状腺、下垂体、性腺などからホルモン分泌異常を原因とする二次性肥満と区別した。原発性肥満を健康障害の有無により、さらに分類した。健康障害のないもの単純肥満、健康障害のある場合は、内臓脂肪蓄積の有無（多少）により皮下脂肪型と内臓脂肪型に分けた。内臓脂肪型は炎症反応を伴うことが多くメタボリックシンドロームの基盤となることが示唆された。BCS7/9 以上の過体重をベースとし、高脂血症（TG>165mg/100mL or T-chol>180mg/100mL）、低アディポネクチン(<3  $\mu$ g/mL)、高 SAA(>200 ng/mL)の 3 症状のうち 2 つ以上を示す場合を肥満症とした。肥満～肥満症発生には遺伝、栄養、生活習慣など様々な要因が関与し、個体ごとに発生要因は異なる。肥満症の抑制には早期診断、早期の適切な対応が効果的である。肥満は非感染性疾患（NCD）のひとつであり、NCD の抑制には個の予防を徹底する先制医療が効果的である。早期診断のためのマーカーの開発、その数値化を進める過程で蓄積されるゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス解析データをビッグデータとして応用していくことも必要となる。また、人のメタボリックシンドローム診断のように猫の定期健康診断などを習慣化できれば、肥満症の早期診断およびその予防が進むと考えられる。こうした一連のシステムを構築することにより、猫を健康で長生きさせることも可能になり、人と動物がともに健康で長生きできる社会の構築につながる。

### 3章 肥満症猫におけるケルセチン誘導体投与の脂質代謝改善効果

肥満は現在、世界で大きな健康問題となっている。犬や猫においても過体重、肥満は増えており、その割合は30~40%とされる (Loftus et al, 2015)。また、Figure 1 で示す通り猫の肝では犬に比べ解糖系酵素活性が低く、糖新生系が高い。またペントースリン酸系酵素活性が高く、リンゴ酸シャトル系の活性が低い (Washizu et al, 1999; Washizu et al, 2001)。こうした猫特有の糖脂質代謝特性から猫は犬に比べ肥満しやすい動物といえる。特に、内臓に異所性に脂肪が蓄積すると、脂肪細胞のリモデリングが起こり血中への遊離脂肪酸や炎症性サイトカイン放出が増え、lipotoxicity と呼ばれる状態になる (菅波ら 2011; Gehman et al, 2010)。人医学領域では炎症を伴う健康障害を来す肥満を「肥満症」と定義している (日本肥満学会 2016)。同様に健康障害を示し高脂血症、低アディポネクチン、高 SAA 血症となる肥満猫は肥満症と定義される (Okada et al, 2019)。肥満症では必要以上に高くなった血中の遊離脂肪酸を処理する必要があるため、主に肝での脂肪酸 $\beta$ -酸化が亢進し、これに伴い大量の活性酸素種 ROS が発生し、組織の脂質過酸化が炎症を持続、増悪させることが知られる (菅波ら 2011; DeFronzo 2010)。こうした状況の改善には抗酸化作用、抗炎症作用を有するサプリメントの投与が有効と考えられる。犬の肥満で強力な抗酸化剤であるアスタキサンチンの投与により脂質代謝の改善が認められることが報告されている (Murai et al, 2019)。また、ウルシの抽出物であるケルセチン誘導体はアスタキサンチンと同程度の抗酸化作用を有するだけでなく炎症作用も示すことが知られ、肥満犬で有意な脂質代謝改善効果を示す (Kawasumi et al, 2018)。

本章では、肥満症と診断された猫にケルセチン誘導体を投与し、肥満症の改善効果を検討することを目的とした。

### 3.1 材料・方法

#### 1. 動物

正常猫 10 頭（雌 6、雄 4、2～3 歳、雑種）は NAS 研究所（成田市、千葉）で実験用に飼育されたもので市販のペット食で飼育された。ランダムに 5 頭ずつの 2 群に分け、実験群にはケルセチン誘導体を 4 週間投与した。残りの 5 頭は対照群として抗炎症サプリメントは投与されなかった。

肥満症と判定された 3 頭の猫（雑種、雌、5、6、9 歳）は都内の動物診療施設から提供された。試験内容、その利益及び危険性、試験の限界についてそれぞれの飼い主に説明の上、書式によるインフォームドコンセントを得た。ボディコンディションスコア body condition score (BCS) は Laflamme の基準 (Laflamme et al, 1997a) に基づき 9 段階評価で行い、BCS >7/9 を過体重と判定した。肥満症の判定は前章で策定した診断基準（表 2-5）による。正常猫の実験群と同様、抗炎症サプリメントとしてケルセチン誘導体が 4 週間投与された。本研究は、株式会社 NAS 研究所動物実験倫理委員会の承認（番号 19-05）の下、実施された。

#### 2. ケルセチン誘導体の調製

ケルセチン誘導体 Rv-PEM01 (Hiruma et al, 2015) は紀文食品株式会社（東京）から提供された。Rv-PEM01 は 6 種のハーブの抽出物の混合物を凍結乾燥した粉末である。6 種のハーブ混合物（総量 230g）の組成は、ウルシ *Rhus verniciflua* 90g, ニレ *Ulmus hollandica* 60g, オウセイ *Polygonatum sibiricum* 50g, クコ *Lycium chinense* 10g, レイシ *Ganoderma japonicum* 10g, ニンジン *Panax ginseng* 10g である。混合物は 10 倍量の 70%エタノールで抽出され、ろ過、蒸散、再ろ過の後、凍結乾燥された。230 g の混合物から 60 g の凍結乾燥物 (Rv-PEM01) が得られる。ウルシ抽出物中には多くのポリフェノールが含まれる。その HPLC (Shimadzu LC6A, Kyoto) による分析結果を表 3-2 に示す。さらにウルシ中の皮膚のかぶれ誘発成分ウルシオール urushiols は上記精製過程で除去される (Rv-PEM01 の HPLC による分析結果、表 3-3)。

### 3. ケルセチン誘導体の投与

ケルセチン誘導体 Rv-PEM01 粉末 300 mg を日本薬局方 2 号カプセル（小林カプセルコーポレーション、神戸）に詰め、体重 4.5~6.0kg の猫には 2 カプセル、6.5~9.0kg の猫には 3 カプセルを朝食時に経口投与（正常猫実験群および肥満症猫）した。投与期間は 4 週間であった。ケルセチン換算では 2.50~2.80mg/kg/day の投与量となる。

### 4. 血液検査

採血はケルセチン誘導体 Rv-PEM01 投与前（0 週）および投与 4 週間後（4 週）の朝食前にヘパリンを抗凝固剤として用い頸静脈から行った。血液中のグルコース、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(T-cho)、総タンパク質(TP)、尿素窒素(BUN)濃度および乳酸脱水素酵素(LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性は全自動分析器(JCA-BM2250, JOEL Ltd., 東京)により富士フィルムモノリス社（東京）において測定した。血漿遊離脂肪酸(NEFA)濃度は市販キット NEFA-C Test Wako（和光純薬工業、東京）により測定した。マロンジアルデヒド(MDA)とアディポネクチン濃度はそれぞれ NWLSSTM Malondialdehyde assay kit（Northwest Life Science Specialties, LLC（Vancouver, Canada）、マウス/ラットアディポネクチン ELISA キット（大塚製薬、東京）により測定した。血清アミロイド A (SAA) 濃度は CAT SERUM AMYLOID A (SAA) ELISA（Life Diagnostics, Inc.（Westchester, PA, USA）により測定した。

### 3.2 結 果

正常猫にケルセチン誘導体を投与した結果を表 3-1 に示した。正常猫にケルセチン誘導体を 4 週間投与すると、血漿遊離脂肪酸(NEFA)、マロンジアルデヒド(MDA)、SAA 濃度が有意に低下した。また、LDH と ALT 活性も有意に低下した。体重、BCS、グルコース、トリグリセリド、総コレステロール、総タンパク質、BUN およびアディポネクチン濃度は投与前後で変化しなかった。

試験に使用した 3 頭の肥満猫は健康診断のために来院した動物で、過体重以外には特に目立った臨床症状を示していなかった。3 頭の体重、BCS および血液成分の分析結果を表 3-2 に示す。No.1 (雌, 5 歳), No.2 (雌, 6 歳) および No.3 (雌, 9 歳) は、いずれも過体重(BCS >7/9)で、高脂血症 (T-cho >180mg/100mL)、低アディポネクチン血症 (<3  $\mu$ g/mL)、高 SAA 血症 (>200ng/mL) のうち 2 つ以上の症状を示すことから肥満症と判定した。3 頭とも Rv-PEM01 投与 4 週後に、体重および BCS の大きな変化は認められなかった。血中の脂質(TG, T-cho1, NEFA) 濃度は程度の差はあるがいずれも減少した。SAA 濃度は 3 頭とも減少したが、特に No.2 と No.3 でその減少が大きかった。低アディポネクチン状態は解消されなかった。グルコース、総タンパク質、BUN およびマロンジアルデヒド濃度に目立った変化は認められなかった。LDH, AST, ALT 活性は若干であるが 3 頭ともに Rv-PEM01 投与後いずれも低下した。

### 3.3 考 察

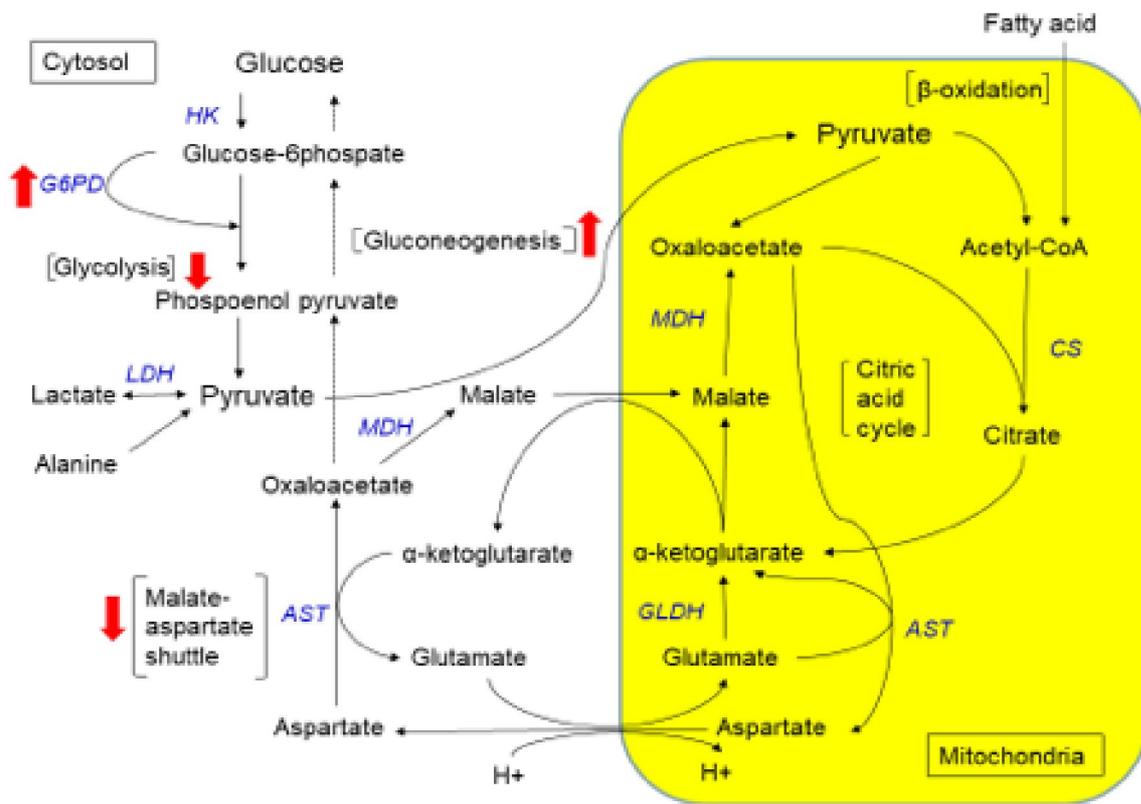
ケルセチンは図 3-4 で示すようにフラボノイドの 1 種で、抗酸化作用、抗炎症作用、抗動脈硬化作用など様々な薬理作用を示す（西田ら, 2015）。特にその抗酸化作用に期待がもたれ、種々のサプリメントとして利用されている（Erukainure et al, 2019; Cesarone et al, 2019）。今回の試験ではケルセチン誘導体 Rv-EM-01 の 2.5~2.8mg/kg/day という比較的低用量、4 週間という短期間の投与にもかかわらず正常猫において炎症マーカーである SAA が有意に低下し、顕著な抗炎症作用を示した。ケルセチン誘導体は犬でも顕著な抗炎症作用を示すが、犬ではその用量が 5.0~8.0mg/kg/day であり、猫の方が感受性が高いと考えられる。正常猫だけでなく、肥満猫においてケルセチン誘導体投与により肥満症の改善が認められた。肥満症猫では、Rv-PEM01 投与後に抗酸化マーカーである MDA は特に変化しなかったことから、上記の低用量、短期間の投与では十分な抗酸化作用を示さなかったといえるが、ケルセチン誘導体には抗炎症作用も期待される。猫の炎症マーカーである SAA（Okada et al, 2019; Vilhena, 2018）は、初期の値が 28.2ng/mL と参照値に近かった No.1 以外の 2 頭（No.2 & No.3）では Rv-PEM01 投与により 1/10 以下に低下し、顕著な抗炎症作用を示した。また Rv-PEM01 投与に伴う LDH, AST, ALT 活性および血中脂質濃度の低下は肝機能亢進、それに伴う脂質代謝改善の結果と考えられる。ケルセチン誘導体 Rv-PEM01 投与の最も顕著な作用は、この肝機能亢進—脂質代謝改善であることが示唆される。肥満犬を使った我々の以前の試験でも同様のことが観察された（Kawasumi et al, 2018）。ケルセチン誘導体は、犬や猫に対して比較的低用量の短期間投与でも肝機能を亢進させ、炎症を抑える作用を示すことが明らかになった。今後、猫においてケルセチン誘導体のサプリメントとしての有用性を検討する上で、より高濃度、長期の投与によりケルセチン誘導体の代謝改善効果や抗炎症作用を調べる必要がある。

ケルセチン誘導体をはじめとする植物由来有効成分 Phytochemicals は、抗酸化作用、抗炎症作用、がん抑制作用、抗糖尿病作用など人の健康維持に必要な様々な生理機能を有し、医薬品あるいはサプリメントとして応用が進んでい

る(Hajlaoui et al, 2019; Desai et al, 2019; Sasaki et al, 2019; Yang et al, 2019; Soares e Silva et al, 2015)。獣医領域でも Phytochemicals の積極的な利用が求められる。肥満症の治療に関しては、抗酸化作用により脂質代謝改善を進めるアスタキサンチン(Murai et al, 2019)や脂肪細胞分化を促進しインスリン抵抗性や脂肪肝の治療に顕著な効果を示すチアゾリジン誘導体(Soares e Silva et al, 2015; Araujo et al, 2016)などと組み合わせて使用することにより、より有効な肥満治療効果が期待できる。また、ケルセチン誘導体は健康動物に投与しても、その抗酸化効果、抗炎症効果を期待できることから、肥満やそれに伴う高脂血症、2 型糖尿病など代謝障害の予防にも応用が可能と思われる。

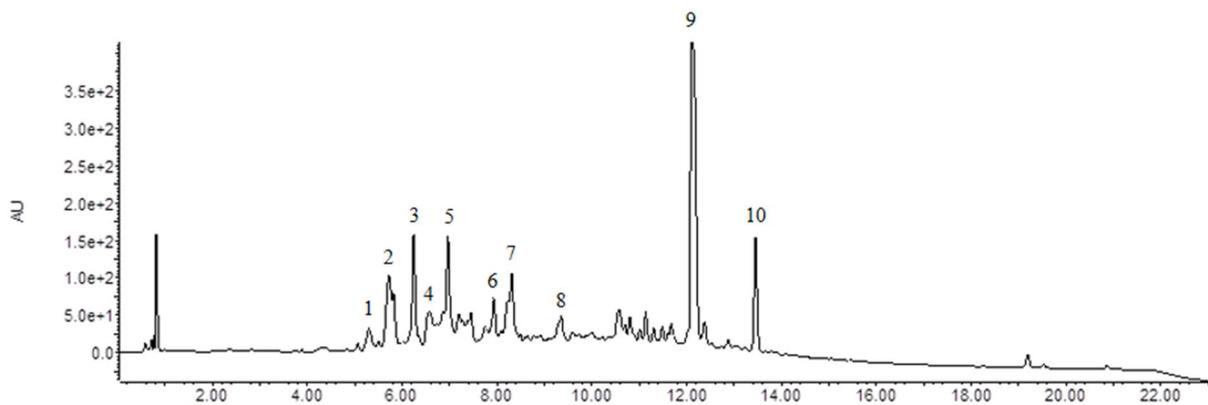
### 3.4 小 括

抗炎症作用、抗酸化作用を有する植物由来有効成分 Phytochemicals であるケルセチン誘導体 Rv-PEM01 を健康猫および肥満症猫に 4 週間投与した影響を調べた。投与量はケルセチン換算 2.5~2.8mg/kg/day とした。健康猫では 4 週間のケルセチン誘導体投与により血漿 NEFA 濃度、SAA 濃度が有意に低下した。体重、BCS、血糖値は変化しなかった。都内の臨床施設から提供された肥満症と判定された 3 頭の猫（雑種、雌、5, 6, 9 歳）にケルセチン誘導体 Rv-PEM01 を投与した場合、3 頭とも Rv-PEM01 投与 4 週後、体重および BCS の大きな変化は認められなかった。血中の脂質（TG, T-cho1, NEFA）濃度、SAA 濃度は 3 頭とも減少したが、低アディポネクチン状態は解消されなかった。LDH, AST, ALT 活性は若干であるが 3 頭ともに Rv-PEM01 投与後いずれも低下した。ケルセチン誘導体 Rv-PEM01 投与の最も顕著な作用は、肝機能亢進による脂質代謝改善であることが示唆された。以上により、ケルセチンをはじめとする植物由来有効成分の獣医領域での積極的な利用が求められる。ケルセチン誘導体は健康動物に投与しても、その抗酸化効果、抗炎症効果が期待できることから、肥満やそれに伴う高脂血症、2 型糖尿病など代謝障害の予防にも応用が可能と思われる。



☒ 3-1. Glucose and pyruvate metabolism in feline liver

↑ Higher than in dog; ↓ Lower than in dog



☒ 3-2. LC/MS profile of Rv-PEM01

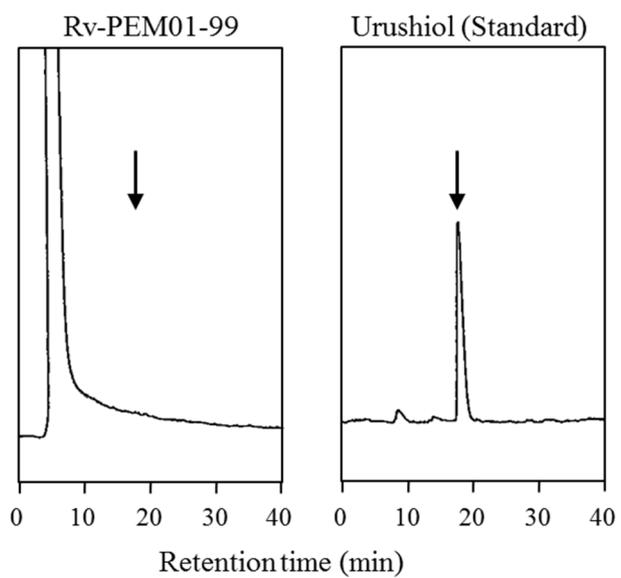


図 3-3. LC/MS profile of Rv-PEM01 and urushiols.  
 Urushiols are not detected in Rv-PEM01.

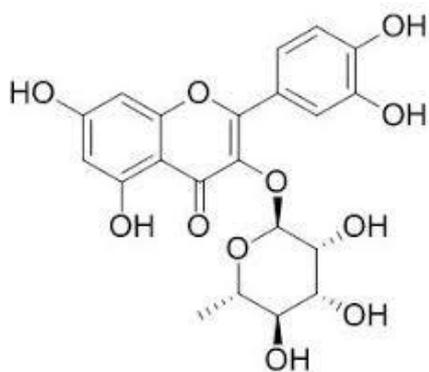


図 3-4. ケルセチンの構造式

Table 3-1 Rv-PEM01-99 を投与した健康な猫の空腹時の血漿中の代謝産物とホルモン濃度および酵素活性の比較

	Without Rv-PEM01-99 (n=5)		With Rv-PEM01-99 (n=8)	
	0 week	4 weeks	0 week	4 weeks
Body weight (kg)	3.3±0.2	3.3±0.2	3.4±0.2	3.4±0.2
BCS	5/9	5/9	5/9	5/9
Glucose (mg/100mL)	76.0±3.0	78.4±4.0	84.0±3.0	78.3±1.3
Triglyceride (mg/100mL)	38.5±2.0	40.0±2.5	39.0±2.5	46.6±15.7
Total cholesterol (mg/100mL)	75.0±6.0	88.0±7.0	77.8±6.2	95.9±6.6
NEFA (mEq/L)	0.44±0.02	0.69±0.6	0.73±0.09	0.39±0.06*
Total Protein (g/100mL)	5.9±0.1	6.1±0.2	6.4±0.1	6.3±0.1
BUN (mg/100mL)	15.9±1.4	19.8±1.6	18.4±1.3	22.8±2.4
Malondialdehyde ( $\mu$ mol/L)	1.49±0.15	1.55±0.16	1.89±0.15	1.40±0.16*
Adiponectin ( $\mu$ g/mL)	4.2±0.2	4.6±0.4	5.6±1.0	5.8±0.6
LDH (U/L)	182±20	183±24	218±9	130±9*
AST (U/L)	26.5±1.3	30.0±2.0	27.5±1.3	21.9±1.6
ALT (U/L)	63.5±3.8	57.0±3.2	66.4±3.7	56.5±4.8*
SAA (ng/mL)	15.9±5.2	12.5±2.4	19.2±4.2	4.8±2.7*

Values are presented as mean  $\pm$  SE. BCS is the average value of the group.

\*Significantly different ( $p<0.05$ ) from 0 week' value in the same group

表 3-2 Rv-PEM01-99 を投与した 3 匹の肥満病猫の血漿中の代謝産物とホルモン濃度および酵素活性の変化

	No. 1 (5Y0)		No. 2 (6Y0)		No. 3 (9Y0)		week s
	0	4	0	4	0	4	
Body weight (kg)	5.7	5.8	4.5	4.3	9.2	8.9	
BCS	7/9	7/9	7/9	7/9	9/9	9/9	
グルコース (mg/100mL)	89	123	90	70	85	84	
トリグリセリド (mg/100mL)	118	117	108	75	140	80	
t-cho (mg/100mL)	230	216	180	133	200	174	
NEFA (mEq/L)	0.67	0.60	0.80	0.69	1.09	0.65	
Total protein (g/100mL)	7.6	7.2	7.0	6.9	6.5	6.4	
BUN (mg/100mL)	19.4	26.1	30.0	27.7	22.8	24.0	
Malondialdehyde ( $\mu\text{mol/L}$ )	2.2	2.1	2.4	1.6	2.4	3.1	
Adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.1	1.1	1.3	1.3	1.3	1.0	
LDH (U/L)	324	211	260	216	98	98	
AST (U/L)	56	43	40	26	18	15	
ALT (U/L)	92	82	58	44	54	38	
SAA (ng/mL)	28.2	16.5	379.2	32.0	245.6	24.0	

## 第4章 肥満の先制動物医療の展開

### 4.1 肥満の現状と課題

WHOの定義では、不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒などの原因が共通しており、生活習慣の改善により予防が可能な疾患をまとめて「非感染性疾患 (Non-Communicable Diseases, NCDs) = 生活習慣病」として位置づけており、NCDsは世界の死因第1位となっている (日本製薬工業協会, 2019)。さらにその調査では2016年において成人のうち19億人以上が過体重 (39%弱)、6億5千万人以上が肥満 (13%弱) と推定される (WHO, 2018)。肥満はこの非感染性疾患の一つで2型糖尿病、高血圧、心血管障害、ガンなどのリスクファクターとなるので、その克服は人類にとって喫緊の課題である (Gonzalez-Muniesa et al, 2017)。

肥満は第一義的には「脂肪組織にトリグリセリドが過剰に蓄積した状態」と定義され、その主因はエネルギーの過剰摂取 (過食) と運動不足とされる (日本肥満学会, 2016)。肥満の特徴の一つとして、慢性的な軽度の炎症が持続し、それが起因となりインスリン抵抗性や脂肪異常症といった代謝障害が誘発され (Arner P et al, 2015)、免疫担当細胞の組織への浸潤や脂肪組織での炎症性サイトカインの産生増加がみられるようになる。こうした炎症シグナルに反応して脂肪組織は炎症メディエーターや急性相タンパク質などを放出し、肥満に関連する合併症の主たる原因となる (Zhu et al, 2014; Dias et al, 2015)。厚生労働省は日本人の死亡原因の6割を占める生活習慣病の予防・早期発見のために、平成20年4月より40歳以上75歳未満の被保険者・被扶養者を対象として内臓脂肪型肥満に着目した特定健康診査・特定保健指導の実施が医療保険者 (国民健康保険・被用者保険) に義務づけた (厚生労働省, 2008)。生活習慣病の中でも心臓病と脳卒中を合わせると日本人の死因の1/3を占めると言われており、いずれも動脈硬化がその主な原因と考えられている。さらに内臓脂肪型肥満 (内臓脂肪蓄積) は動脈硬化を進行させる原因の一つである事が明らかとなった (厚生労働省, 2019a)。

内臓脂肪蓄積が増えれば糖尿病や高脂血症・高血圧などが起こりやすくなり、しかもこれらが重複しその発症数が多くなるほど動脈硬化を進行させる危険性が高まる。さらに内臓脂肪蓄積に加えて、空腹時血糖や血清脂質（HDLコレステロールと中性脂肪）及び血圧が一定以上の値を示している場合を「メタボリックシンドローム」と定義した（厚生労働省，2019b）。メタボリックシンドロームは、血圧・血糖・脂質の値が治療を有するほど高値でなくても動脈硬化が進行しやすい状態なので、これらの値が異常になる以前から生活改善を心がけて動脈硬化の進行にブレーキをかけることは、生活習慣病を未然に防ぐという観点から重要である。

日本人には内臓脂肪が蓄積した小太りの人が多いが、欧米人のような超肥満体の体型の人はあまりいない。その理由として日本人の場合、もともとインスリンの分泌能力が低いため（門脇，2001）、少し太ると糖尿病をはじめとした生活習慣病が発症し、それ以上は太れないためだと言われている。今後わが国が直面する超高齢化社会においては、平均寿命よりも健康寿命の延伸の重要性が注目され、生命予後因子としても肥満は見逃せない生体のコンディションとなってきたため、日本人は、肥満にはとくに気をつける必要がある。さらに肥満を単なる栄養障害と捉えるのではなく、その病態の理解には栄養学、遺伝学、行動学、免疫学、内分泌学、感染症学、微生物学など多方面からの検討がとも重要である。

一方、動物病院に来院する犬や猫でも人と同様の傾向が見られる。近年の獣医療技術の飛躍的な進歩にともない人間社会と同様にペットもまさに高齢化の時代に入ったといえる。

2010年の犬全体の平均寿命は13.9歳であった。猫全体の平均寿命は14.4歳で、「家の外に出ない」猫の平均寿命は15.9歳、「家の外に出る」猫の平均寿命は12.1歳であった。一方、2018年の犬全体の平均寿命は14.29歳、猫全体の平均寿命は15.32歳であり、明らかに平均寿命の延伸が認められた。犬は、超小型犬や小型犬の寿命が長い傾向にある。また、猫の場合、「家の外に出ない」猫の平均寿命は15.97歳、「家の外に出る」猫の平均寿命は13.63歳であった（一般社団法人ペットフード協会、2018）。

## 4.2 獣医療における肥満診断の重要性

このように平均寿命が延伸した背景には、各種ワクチンやフィラリアおよび外部寄生虫予防薬の普及による感染症対策の平準化、院内における画像診断機器、血液検査機器等の充実による診断技術およびそのスピードの飛躍的な進歩、伴侶動物としてのペットの健康への関心が高まり医療への要求・期待が高まっている事、診療各分野における医療の急速な高度化などが挙げられる。さらに定期健康診断という概念が少しずつ動物医療業界に浸透しつつあり、それにより病気が早期発見に発見され、その慢性化、重症化に歯止めがかかっていることも診療現場で多いに実感するところである。

この平均寿命の延伸の流れの中、動物病院の日々の診療においても人同様に明らかな肥満や過体重の犬や猫に多く遭遇する。そして多くの飼い主が自身のペットが肥満である事は健康上良くないと知りながらもその改善のための一歩を踏み出さないでいるか、もしくは踏み出したとしても良好な結果に至ることは極めて難しい。人の減量よりペットの減量の方が圧倒的に困難な現状は臨床家であれば日々痛感するところである。

その理由として以下の事項が考察される。

### 1. 肥満に対する総合的な基準の曖昧さ

日々の小動物臨床の現場で肥満のペットを診療することは日常茶飯事である。アメリカのAssociation for Pet Obesity Prevention (APOP) の2018年の発表では全米の猫の60%、犬の56%が体重過多、もしくは肥満と報告されている (APOP, 2019)。

この数字は日々の診療における筆者の感覚と一致し、同時にわが国も同様の数字である事は容易に予想される。その一方、筆者は東南アジアの動物病院を訪問する機会が頻繁にあるが、その現場からはこれほどの数字の印象がない事も興味深い事実である。そして当院に通院するペットの肥満に対して飼育者に的確なアドバイスをしたいのだが、明確な基準がないため「ちょっと太っている」「ぽっちゃりしている」「最近太ったんじゃない？」などと言った曖昧な表現に留まり、過体重、肥満が各種疾患に結びつく気づきを与えることがなかなか難し

い。

肥満はもはや疾患であると言い切れる事は明白な事実であるにもかかわらずこの状況には毎度じくじたる思いを持っている。そこで肥満を視覚的だけではなく、身体計測的、血液学的に診断する業界基準の設定は喫緊の課題と考える。わが国では獣医師は主にBCSをもって、動物の体型を評価している。BCSは米国ピュリナ社が1993年に発表した体型評価ツールである。動物の体型を9段階に分け1～3を痩せすぎ、4および6を理想体重、7～9を過体重と定めている（図11 & 12）。さらにこの評価ツールから体型と寿命の相関関係に言及していることはとても興味深い(D. P. Laflamme, 1997b; Richard D. Kealy et al, 2002)。オリジナルでは9段階で体型を評価しているのだが、なぜかわが国の臨床現場では5段階評価が通常となっている。

# BODY CONDITION SYSTEM

TOO THIN	1	Ribs, lumbar vertebrae, pelvic bones and all bony prominences evident from a distance. No discernible body fat. Obvious loss of muscle mass.	
	2	Ribs, lumbar vertebrae and pelvic bones easily visible. No palpable fat. Some evidence of other bony prominence. Minimal loss of muscle mass.	
	3	Ribs easily palpated and may be visible with no palpable fat. Tops of lumbar vertebrae visible. Pelvic bones becoming prominent. Obvious waist and abdominal tuck.	
IDEAL	4	<b>Ribs easily palpable, with minimal fat covering. Waist easily noted, viewed from above. Abdominal tuck evident.</b>	
	5	<b>Ribs palpable without excess fat covering. Waist observed behind ribs when viewed from above. Abdomen tucked up when viewed from side.</b>	
TOO HEAVY	6	Ribs palpable with slight excess fat covering. Waist is discernible viewed from above but is not prominent. Abdominal tuck apparent.	
	7	Ribs palpable with difficulty; heavy fat cover. Noticeable fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent or barely visible. Abdominal tuck may be present.	
	8	Ribs not palpable under very heavy fat cover, or palpable only with significant pressure. Heavy fat deposits over lumbar area and base of tail. Waist absent. No abdominal tuck. Obvious abdominal distention may be present.	
	9	Massive fat deposits over thorax, spine and base of tail. Waist and abdominal tuck absent. Fat deposits on neck and limbs. Obvious abdominal distention.	

The **BODY CONDITION SYSTEM** was developed at the Nestlé Purina Pet Care Center and has been validated as documented in the following publications:  
 Mawby D, Bartges JW, Moyers T, et. al. *Comparison of body fat estimates by dual-energy x-ray absorptiometry and deuterium oxide dilution in client owned dogs.* Compendium 2001; 23 (9A): 70  
 Laflamme DP. *Development and Validation of a Body Condition Score System for Dogs.* Canine Practice July/August 1997; 22:10-15  
 Kealy, et. al. *Effects of Diet Restriction on Life Span and Age-Related Changes in Dogs.* JAVMA 2002; 220:1315-1320  
**Call 1-800-222-VETS (8387), weekdays, 8:00 a.m. to 4:30 p.m. CT**

Nestlé PURINA  
 MAF-PBS  
 Version 3.13

図4-1. 米国の犬のBCSの判定表

(2020年1月24日 <https://clarendonanimalcare.com/blog/2018/5/17/its-national-pet-week> より引用)



Nestlé PURINA

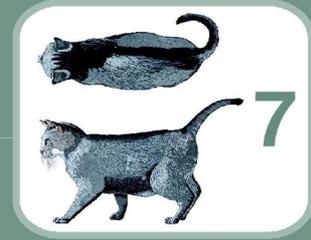
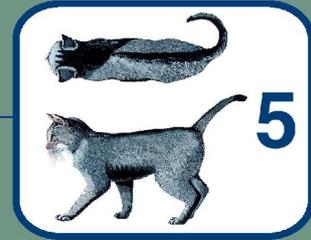
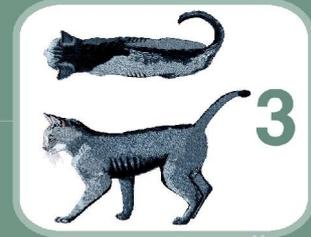
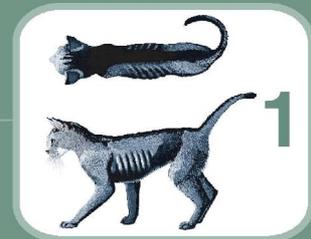
# BODY CONDITION SYSTEM

- TOO THIN**
- 1** Ribs visible on shorthaired cats; no palpable fat; severe abdominal tuck; lumbar vertebrae and wings of ilia easily palpated.
  - 2** Ribs easily visible on shorthaired cats; lumbar vertebrae obvious with minimal muscle mass; pronounced abdominal tuck; no palpable fat.
  - 3** Ribs easily palpable with minimal fat covering; lumbar vertebrae obvious; obvious waist behind ribs; minimal abdominal fat.
  - 4** Ribs palpable with minimal fat covering; noticeable waist behind ribs; slight abdominal tuck; abdominal fat pad absent.

**IDEAL**

**5** Well-proportioned; observe waist behind ribs; ribs palpable with slight fat covering; abdominal fat pad minimal.

- TOO HEAVY**
- 6** Ribs palpable with slight excess fat covering; waist and abdominal fat pad distinguishable but not obvious; abdominal tuck absent.
  - 7** Ribs not easily palpated with moderate fat covering; waist poorly discernible; obvious rounding of abdomen; moderate abdominal fat pad.
  - 8** Ribs not palpable with excess fat covering; waist absent; obvious rounding of abdomen with prominent abdominal fat pad; fat deposits present over lumbar area.
  - 9** Ribs not palpable under heavy fat cover; heavy fat deposits over lumbar area, face and limbs; distention of abdomen with no waist; extensive abdominal fat deposits.



Call 1-800-222-VETS (8387), weekdays, 8:00 a.m. to 4:30 p.m. CT

Nestlé PURINA

図4-2. 米国の猫のBCSの判定表

(2020年1月24日 <https://clarendonanimalcare.com/blog/2018/5/17/its-national-pet-week> より引用)

一方、今後CTを活用して内臓脂肪の体積、占有率等を測定し客観的に肥満を可視化することは十分可能となるであろう。従来肥満の診断のために麻酔下で当該検査をすることは飼い主の心情的に困難であったが、近年CT機器の診断の高速化により無麻酔での検査が可能になってきた。たとえば健診メニューに無麻酔CT検査をオプションで提案することができれば内臓脂肪の評価と各種検査をいとも簡単にリンクさせることができ、新しいデータベースの構築とそこから肥満と各種疾患の関連性を探る新たな研究分野の創造が期待される。

血液生化学的には、高脂血症 TG>165mg/100ml or Total cholesterol 180mg/100ml, これに加え低アディポネクチン(<3.0 $\mu$ g/ml)が肥満のマーカーとして提唱されているが臨床現場で活用される場面はほとんどない。

近年、炎症反応を検出するマーカーとして高感度SAAがにわかに注目されてきた。肥満時には脂肪組織から炎症性サイトカインが誘発され、体内に非常にわずかな炎症反応が引き起こされることがわかってきた。そしてこのわずかな慢性炎症は将来糖尿病、動脈硬化等の病気につながる可能性が大いにある。高感度SAAはこの非常に微細な炎症反応をごく初期の段階でキャッチし、病気の発症、進行を食い止める事が大いに期待されている (Chadwick, 2019)。

さらにスマートフォンをはじめとしたITデバイスの進化、社会的普及はわれわれの想像をはるかに超えるスピードで日常生活の中に浸透してきている。国民ひとりにITデバイス1台という時代の到来も決して非現実的なものではない。また、それに付随するカメラの性能はすばらしく日常のありとあらゆるものが静止画、動画で撮影されている。ペットの画像もその例外ではなく、多くの飼い主は自身のITデバイスにペットの画像を大量に保存している。特にペットのコンテンツのSNS上の人気は高く、撮影された画像はこぞってSNS上で公開され、日々アップロードされるデータ量は膨大なものになっている。

こういった画像データ、身体計測データ、血液学的データを一つのプラットフォーム上に集積させ、そのビッグデータをAIによって分析し、肥満を総合的に診断可能となる事も近い将来実現可能となるであろう。

## 2. 肥満がもたらす健康障害に対する社会的啓発の不徹底

人医療では病理学的、生化学的見地から肥満が将来の健康、QOLの維持に対

していかに阻害要因となるか論理的に解説されている。さらに、メタボリックシンドロームの概念等による社会的な普及啓発、各種疾患との関連性の研究、医師とコメディカルの協同等については国を挙げて取り組んでいる。しかし、全世界的に肥満人口は増加の一途をたどっている。それは人々の意識の中で肥満の危険性が正確に理解されていない事がその最大の原因ではないかと推測される。

そもそも動物病院の外来に肥満を主訴として患畜が来院するケースは非常に少ない。ワクチン接種などで来院した際に「ちょっと太っているから気をつけましょう」などの会話で終わることがほとんどである。肥満に対する知識不足ゆえ、その危機意識が飼い主、われわれ医療提供者ともに低くならざるを得ない。それゆえ診察時明らかな肥満患畜に遭遇しても、太っていることがその動物のキャラクターであると主張する飼い主にわれわれが同調する傾向があり、これは病気であると診断、説明することがとても難しい。たとえ信念を持って飼い主に告げても社会の一般常識、現行の診断基準のインパクトの弱さから理解を得るためにもものすごく時間的コスト、労力を要するため、医療者のモチベーションが上がらずその説明が後回しにならざるを得ない。

全科診療が原則の小動物臨床の現場では診療項目が多岐にわたる。疾患治療中に明らかな自覚症状がなく緊急性に乏しい肥満に言及する場面は皆無と言っても過言でない。そういう意味では飼い主、医療者に余裕のある健康時にこの問題に言及する事が最善であろう。健康時の健診であれば肥満をテーマに飼い主とじっくり会話することが可能である。院内に健診にからめた肥満外来を設置し、専門の獣医師と看護師がチームを組んでその診療にあたり、病理学、栄養学、行動学等さまざまな観点から患畜とその家族をサポートする体制が構築されて行くことが強く望まれる。

肥満になる前に当該外来を多くのペットとその飼い主が訪れて肥満予防の啓発とその価値を広く社会に訴えて行ければ理想的である。米国New York Animal Medical Center (AMC) では、驚く事に肥満予防の啓発を実施していた(図4-3)。AMCは全米屈指の高度医療機関である。そこで生活習慣病である肥満をメインに取り上げていることは注目に値する。米国獣医師は、AMCの診療

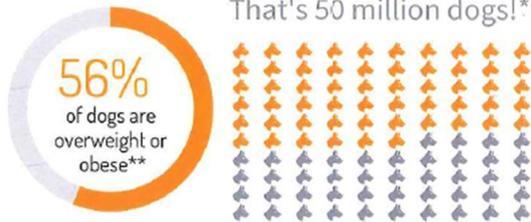
の中で肥満がもたらす、糖尿病、腎臓疾患、腫瘍、骨関節疾患等が増加の一途を辿っていることを報告し、肥満予防を強く提唱し、肥満は寿命の短縮、QOL低下のリスクであると考察した。日本の小動物の高度医療機関が肥満に言及する状況にまだほど遠いことを考えると小動物医療を取り巻く環境の成熟度に大きな差がある。肥満に対する深い理解とそれがもたらす将来のリスクについての危機管理意識が飼い主に強く芽生えなければこの問題は決して解決しないことは明らかであり、そこに向けての努力は怠ってはならない。



# PREVENT PET OBESITY

Keep your pet healthy and happy

## THE NUMBERS



## THE RISKS OF OBESITY\*\*



## IT'S NOT EASY

### "He won't stop begging me!"

Giving into their puppy dog eyes won't stop the begging behavior, it will only encourage it! Your dog will likely appreciate play time, a walk, or another form of love just as much as a snack.

### "It's just a small piece!"

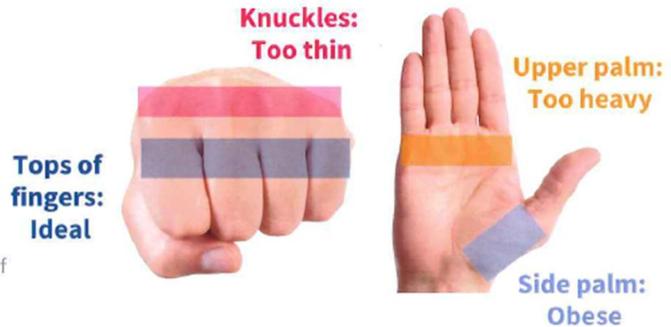
Though you may only give a small piece of cheese or a couple extra treats to your dog, these foods are dense in calories and can add up over time.

### "She deserves a treat!"

Using treats as rewards for training or good behavior can be effective, but shouldn't be overused. Try feeding part of your dog's daily meal as 'treats' throughout the day, or switch to healthy low-calorie treat alternatives.

## THE HAND TRICK

Want to know if your dog is a healthy weight? Feel your dog's ribs and compare them to different parts of your hand to determine if your pet is too thin, too heavy, or just right.



## COMMON TREAT CALORIES

1 OZ CHEESE = 114 CALS    1 GREENIE = 91 CALS  
1 PUP-PERONI = 28 CALS    1 MILKBONE = 20 CALS

### ★ HEALTHY ALTERNATIVES ★

1/4 CUP BROCCOLI = 8 CALS    1/4 CUP CARROTS = 13 CALS  
1/4 CUP GREEN BEANS = 8 CALS

## CALORIE NEEDS\*\*

Below is a list of how many calories your dog needs based on their weight.

10lbs: 200-275 CALS    70lbs: 900-1050 CALS  
20lbs: 325-400 CALS    90lbs: 1100-1350 CALS  
50lbs: 700-900 CALS

All dogs are different, so check with your veterinarian before starting your dog on a weight loss program.

\*estimate. In the U.S.; American Pet Products Association  
Reference: Association for Pet Obesity Prevention

図4-3. 肥満予防の啓発リーフレット (Animal Medical Center, 2019)

### 3. 肥満治療が飼い主の意志、熱意に依存しなければならないこと

当たり前なことだが動物は自分の意志で食事制限もしないし適正運動の継続努力もしない、まして自ら病院に来ることもない。これら一連の作業はすべて飼い主の生活習慣の中で提供される。いくら動物病院で肥満を指摘されても自覚症状もなく一見健康そうに見える自身のペットの日常に対して飼い主自ら何らかの負荷をかけるモチベーションが発生しないことは至極当然のことである。担当医が肥満の医学的な危険性と対処法を理路整然と説明し、そのサポート体制をいくら提供してもなかなかその実践には至らない。その最大の原因として飼い主自身のペットの擬人化が挙げられる。肥満対処プログラム進行中におけるペットの心境を自分に照らし合わせて想像し、感情的に減量プログラムを継続できないことがほとんどである。

「毎日ものすごく食事をねだられる事に負けてしまう」、「ほんのちょっとあげているだけ」、「おやつが大好きなんです」等、その言い訳は枚挙にいとまがない。実際に当院では肥満による気道の圧迫で呼吸困難に苦しんでいるヨークシャテリアの飼い主が、「かわいそう」を理由に減量プログラムを実践できずにいるケースがあった。自身では今までの生活習慣を改善することはとてもできないという理由により、当院で1ヶ月間預かって徹底した食事療法を実施した。その結果適正体重にまで回復し、呼吸困難が消失した症例であった。しかし、残念なことに、退院1年後には最初と同じ体重に戻り、最後は自宅で呼吸困難が悪化し死亡してしまった。飼い主はその危険性を十分に理解していたが残念ながらこのような不幸な結果をもたらしてしまった。

### 4. 生活習慣の結果としての肥満

一部の疾患、遺伝的要因を除いてほとんどの肥満はその生活習慣に起因する。したがってその対処法も生活習慣の改善という一見簡単そうに見えるがものすごく複雑な要素をはらんでいる。生活習慣に触れると言うことは個人の人生観、価値観に触れると言うことであり不可触な側面を否認しない。単に明確な医学的根拠、診断基準、治療法の進歩、充実だけで解決できる対象ではない。一方、人と犬猫の肥満には共通する病態も多く、現代医学の潮流で

あり、人と動物の健康をともに守るというOne Health 研究の枠組みの中で対応して行く必要がある。犬猫の肥満の研究が人医学の参考になること、またその逆も大いに期待されるところである。

予防医療、先制医療を駆使して肥満を早期に検知し生活習慣病が撲滅されれば超高齢化社会に向けての医療費削減、健康寿命の延伸につながり経済的側面だけでなく、社会の幸福化に大いに寄与する事は間違いない。

### 4.3 肥満および肥満症に対する予防医療の必要性

肥満はある日突然その体型になるわけではない。生まれたときからの生活習慣の積み重ねの結果として現れる。特に猫はその特有の糖質代謝特性により犬以上に肥満しやすい動物である (Tanaka et al, 2005; Mori et al, 2009)。また、一度肥満体型になると標準的な体型に戻すことはなかなか難しい。したがって、いかに生活習慣を整えて肥満体型にさせないかということが最重要ポイントとなる。

前述したセントラルパーク、AMCブースで配布されていた啓発リーフレットは飼い主が与えるおやつがいかにハイカロリーであるかと解説しているのでここに紹介する (図4-4)。少量のおやつを約9kgの犬、約4.5kgの猫に与えた場合、それは平均的な女性がいったいどれくらいのハンバーガーを食べたことに匹敵するかを解説している。視覚的にも感覚的にもとてもわかりやすく、学術的な根拠を並べ立てるよりもはるかに飼い主の心に響き、理解が得られ、その生活習慣に対する気づきを与え得ると感心した。なかなか病気とは結びにくく、飼い主が最初の一步を踏み出さない肥満予防を啓発するにはこのようなイラストやマンガはとても有効な手段であり、診察室、待合室等で活用できるものを業界を挙げて工夫して行く必要がある。



## Dog Treat Translator

A cookie or a piece of cheese may seem like a little treat, but it's like a whole meal for dogs.

**Too many unhealthy snacks can add up fast!**

### Snacks & Scraps

(as fed to a 20 lb dog)

### Human Caloric Equivalent

(average size woman)



Just one little cookie



1 oz piece of cheddar cheese



One hot dog

(if used as training treats,  
cut into tiny pieces)



## Cat Treat Translator

A cup of milk or a piece of cheese may seem like a little treat, but it's like a whole meal for cats.

**Too many unhealthy snacks can add up fast!**

### Snacks & Scraps

(as fed to a 10 lb cat)

### Human Caloric Equivalent

(average size woman)



Just one potato chip



1 oz piece of cheddar cheese



One cup whole milk

(causes weight gain and upset tummy!)



図4-4. 犬猫に与えるオヤツがもたらすカロリーのイメージ（人に換算）

(Hill's, 2019)

これからの動物医療では体型としての肥満と肥満に関連して発症する健康障害を有し、医学的に減量の必要な状態である肥満症を明確に分けて考え、対処して行かなければならない。そのためには肥満症の定義を明確にし、日々の生活の中における肥満症がもたらす健康障害を誰もが納得しうる内容で啓発する必要がある。肥満及び肥満症発生には遺伝、栄養、生活習慣など様々な要因が関与し、個体ごとに発生要因は異なる。さらに人の肥満体型が人種間で差があるようにある犬種・猫種は太りやすい、太りにくいといった肥満のメカニズムの差異を明らかにして行くことはとても興味深い。

肥満症の抑制には早期診断、早期の適切な対応が効果的である。ペットの医療も今後、人同様に肥満を中心とした生活習慣病の増加が予想される。肥満はほぼ無症状で進行して行くためペットも症状、苦痛等を訴えずに飼い主もほぼその危険性に気づくことはない。そのため健診による予防医療を徹底し、肥満の危険性の周知に努め、その中で肥満と肥満症を早期に判別してゆく事が重要である。つまり「病気になってから治療するのではなく、病気にならないよう日々管理して行く。」という考え方を業界の中で普及啓発して行くことが大切である。また、猫はその性質上、犬のように定期的な通院が難しいケースが多い。飼い主も自身の猫の神経質さを十分把握しているため、あえて健康時に健診のために病院まで連れて行くことを躊躇する傾向にある。このようなケースには往診による健診を提案する。病院では緊張のあまりとても凶暴に振る舞う猫も自宅では非常にスムーズに診察できるケースが多々ある。現在、携帯可能なポータブルの超音波機器もかなり普及しており、その性能の向上も著しい。事前に自宅で採尿してもらい、往診時に一般身体検査、採血と腹部超音波検査が実施できれば健診に相当する情報を十分に入手できる。このようなスタイルを「猫の健診」として提案し、各動物病院で実践して行けば病院に連れて行けない、行きたくても行けないかなりの数の猫の健診が実現できると考察される。さらに、未来に向けて縮小傾向にあると言われていた動物医療医マーケットの新たな掘り起こしに大いに貢献する事も期待できる。そして人のメタボリック診断のように猫の定期健康診断などが習慣化できれば、肥満症の早期診断及び予防が進むと考えられる。このように健診により肥満に対し早期に警鐘が鳴ら

され、その結果ペットの健康寿命の延伸がもたらされ、そのQOLが向上することによって人が幸福を感じる事は、人と動物が健やかに共生して行くOne Healthの概念に合致するものとなる。

#### 4.4 肥満症を中心にした新しい先制動物医療の展開

現在インターネット等を介した遠隔医療は獣医師法第18条で認められていない。しかし近い将来、人医療同様に合法化されることが大いに期待される。そうなれば通院困難な猫の診察を往診、遠隔医療によって補完することが十分可能となり、猫の日常の健康維持に大いに貢献することになる。個人的には現時点で日々の動物病院の診療業務の約40%は遠隔医療で十分事足りると考えている。そして遠隔医療の実現は様々な恩恵を業界にもたらす。

世はまさに「働き方改革」のまっただ中にあり、今後各動物病院は雇用形態、就業時間等でかなりのパラダイムシフトを求められて行く事になる。そしてこのことは零細～小企業レベルがほとんどの全国の動物病院の経営に大きな影響を与える。さらに女性獣医師の結婚、出産による就業継続の難しさも業界の大きな問題である。そこで遠隔医療支援システムを活用することによりテレメディシン、テレワークが実現できればこれらの諸問題の解決に大きく近づく。

近年予防医療に加えて先制医療という概念が重要視されている。「先制医療」とは個人の遺伝子、mRNA, タンパク質、代謝産物、画像等のバイオマーカーを用い、将来起こりやすい病気を疾患の発症前に診断・予測し介入するという予防医療である。先制医療が実現すれば、高齢化に伴い高騰する医療費の抑制に加え、治療成績の向上→健康寿命の延伸も見込めるとして注目を集めている。

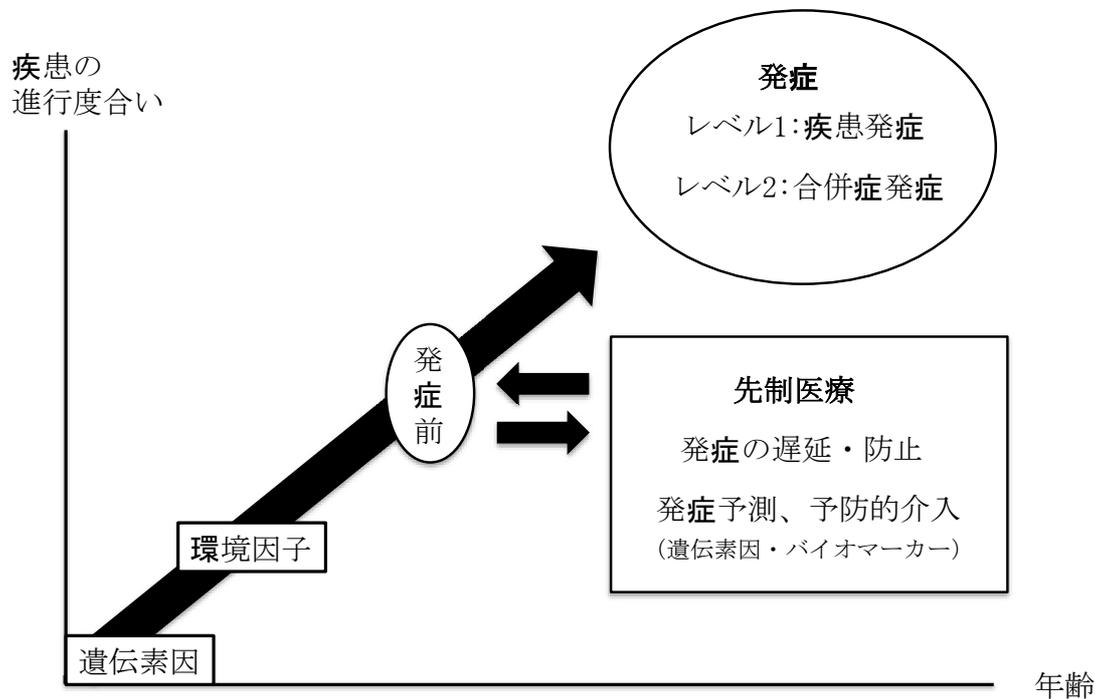


図4-5. 先制医療の概念図

2015年1月、米国オバマ大統領は年頭、「精密医療」(Precision Medicine)の実現に意欲を示し、「生物学上の発見を促進する可能性のある新たな患者主導型研究モデルを開発し、どの患者にはどの治療法がベストかを選択するための新しいツール、知識、治療法を臨床医に提供する」と演説し、16年度の大統領予算から2億1500万ドルを投資することを決めた(White House FACT SHEET, 2015)。

この中でオバマ大統領は精密医療は予防に応用できるとしていることから先制医療は精密予防とする事もできる。従来の予防医学は一般的な患者を想定してデザインされた集団に対する予防であるのに対し、先制医療は個人の特徴、そのライフスタイル、生活習慣に応じた介入を行い、予防だけでなく早期介入に

よる進行抑制も含まれることは興味深い（表4-1）。

表 4-1. 予防医療と先制医療の比較

予防医療	先制医療
一般的な危険因子の回避 (喫煙、肥満、運動不足など)	遺伝素因、バイオマーカーによる発症 予測 (ハイリスク群の精緻な絞り込み)
	↓
	発症予測に応じた発症前介入 (生活習慣改善、医薬品)
集団を対象とした予防	個を対象とした予防
動機づけが比較的弱い	動機づけが強い

われわれ動物医療の世界では予防医療の重要性が近年注目されつつあるのが現状でまだまだ先制医療をという議論にはほど遠い感があるが、時代は間違いなく急速にその方向に進むと確信する。また、現在の医療は発症後の治療が主体だが、先制医療のターゲットはまだ症状のない一見健康と見える動物たちである。

今後はさらなる早期診断のためのマーカーの開発、その数値化を進める課程で蓄積されるゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス解析データをビッグデータとして応用していくことも必要である。加えてペットの健診情報と血液検査機関、ペット保険さらにはGAFAといわれる巨大プラットフォームとの連携が可能になれば一気にビッグデータの集積が可能となり、各種疾患に対するコホート研究の進展の可能性も一気に加速する。こうした一連のシステム構築ができれば、「猫を健康で長生き」させることも可能となり、人と動物がともに健康でながいきできる社会の構築が実現するであろう。

そして、今後の動物病院には「病気の治療」から、飼い主とそのペットが病気

にならない健やかな生活をサポートする機能を持ち合わせた施設であることが求められていくと確信する。

## 4.5 小 括

肥満は大きな世界的健康問題となっている。その発症率は先進国のみならず開発途上国でも近年高まっている。肥満はこの非感染性疾患(Non-Communicable Diseases, NCDs) = 生活習慣病の一つで2型糖尿病、高血圧、心血管障害、ガンなどのリスクファクターとなるので、その克服は人類にとって喫緊の課題である。今後わが国が直面する超高齢化社会においては、平均寿命よりも健康寿命の延伸の重要性が注目され、生命予後因子としても肥満は見逃せない生体のコンディションとなってきた。さらに肥満を単なる栄養障害と捉えるのではなく、その病態の理解には栄養学、遺伝学、行動学、免疫学、内分泌学、感染症学、微生物学など多方面からの検討がとても重要と考える。一方動物病院に来院する犬や猫でも人と同様の傾向が見られる。近年の獣医療技術の飛躍的な進歩にともない人間社会と同様にペットもまさに高齢化の時代に突入し、動物病院の日々の診療においても人同様に明らかな肥満や過体重の犬や猫に多く遭遇する。そして多くの飼い主が自身のペットが肥満である事は健康上良くないと知りながらもその改善のための一歩を踏み出さないでいるか、もしくは踏み出したとしても良好な結果に至ることは極めて難しい。一方、人と犬猫の肥満には共通する病態も多く、現代医学の潮流であり、人と動物の健康をともに守るというOne Health 研究の枠組みの中で対応して行く必要性がある。犬猫の肥満の研究が人医学の参考になること、またその逆も大いに期待される場所である。

肥満症の抑制には早期診断、早期の適切な対応が効果的である。予防医療、先制医療を駆使して肥満を早期に検知し生活習慣病が撲滅されれば超高齢化社会に向けての医療費削減、健康寿命の延伸につながり経済的側面だけでなく、社会の幸福化に大いに寄与する事は間違いない。

今後はさらなる早期診断のためのマーカーの開発、その数値化を進める課程で蓄積されるゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス解析データをビッグデータとして応用していくことも必要である。加えてペットの健診情報と血液検査機関、ペット保険さらにはGAF Aといわれる巨大プラットフォームとの連携が可能になれば一気にビッグデータの集積が可能となり、各種疾患に対する

コホート研究の進展の可能性も一気に加速する。こうした一連のシステム構築ができれば、「猫を健康で長生き」させることも可能となり、人と動物がともに健康でながいきできる社会の構築が実現すると思われる。そして、今後の動物病院には「病気の治療」から、飼い主とそのペットが病気にならない健やかな生活をサポートする機能を持ち合わせた施設である事が求められて行く、と確信する。

## 総括（要約）

肥満は「脂肪組織が過剰に蓄積した状態」と定義される。さらに脂肪組織の蓄積する部位によって、皮下に脂肪のたまりやすい皮下脂肪型肥満と、腎臓などの内臓の周囲に脂肪のたまりやすい内臓脂肪型肥満とに分類される。特に内臓脂肪が蓄積した肥満は、2型糖尿病、高血圧、動脈硬化症、心血管障害、ガンリスクファクターとなる。肥満の特徴の一つとして、慢性的な軽度の炎症が持続し、それが原因となりインスリン抵抗性や脂肪異常症といった代謝障害が誘発され、免疫担当細胞の組織への浸潤や脂肪組織での炎症性サイトカインの産生増加がみられるようになる。こうした炎症シグナルに反応して、脂肪組織は炎症メディエーターや急性相タンパク質などを放出する。これらは肥満に関連する合併症の主たる原因となる。また、肥満は加齢に伴って増えることも知られており、その発症は今後増えることはあっても減ることはない。こうしたことから「肥満は21世紀の流行病」と言われ、その克服は人類にとって喫緊の課題といえる。一方、犬や猫でも肥満は増え続けており、獣医領域の大きな健康問題でもある。人と犬猫の肥満には共通する病態も多く、そのメカニズムを研究、解明し、その予防や治療につなげて行く事は、人と動物の健康を共に守るという One Health の概念に合致するものであり、今後の研究の一分野として大いに期待できる。

日常の小動物診療の中で肥満の犬や猫に遭遇することは頻繁にあるが、これまで実際に来院する動物における過体重～肥満の発生率を調べたことはなかった。今回は健診という目的で当院に来院した犬と猫を対象に調べた。米国ペット用品協会（APPA）による2018年のペット人口予測から、全米で推定5,600万頭の猫と5,000万頭の犬が過体重～肥満であることに相当する。2017年の同様の調査では、猫の60%（26.5%の過体重/33.5%の肥満）と56%の犬（36.4%/19.6%）が過体重～肥満であった。現状、犬猫の過体重～肥満の割合は30～40%とされ、その比率は年々高まる傾向にあり、そしてその傾向は人の発症率に類似する。今回の当院の調査では2019年の犬の過体重～肥満は30.8%、猫は

49.1%であった。犬では2017年以降、過体重～肥満の比率が30%前後で固定され、猫では2016年当初より同比率がほぼ50%近くで固定されている。犬より猫の方が肥満の発生率が高いことが明らかとなった。今回の調査は一般の飼い主に比べ比較的健康的に関心の高い健診受診動物を対象にしたので実際の来院動物のその比率はより高値である事が予想される。ペットとの生活が社会全体のストレス緩和に大いに役立っている現状の中で、犬猫の肥満を研究し、その予防・治療を推し進めて行く事は「人、動物、環境（生態系）の健康は相互に関連していて一つである」という One Health の概念に一致すると共に「人と動物の共生」に向けて大きな意義を持つと考える。

猫における肥満の発生率は30～40%で、世界的に増える傾向にある。猫は、その独特な糖脂質代謝特性からより犬に比べ肥満しやすい動物といえる。こうした猫の代謝特性を基に肥満症の判定フローチャートと診断基準を策定した。BCS9段階の7以上と判定されたものを肥満とし、このうち過剰なエネルギー摂取、運動不足により脂肪組織にトリグリセリドが過剰に蓄積した状態を原発性肥満（一次性肥満）、甲状腺、下垂体、性腺などからホルモン分泌異常を原因とする二次性肥満と区別する。原発性肥満は健康障害の有無により、さらに分類する。健康障害のないもの単純肥満、健康障害のある場合は、内臓脂肪蓄積の有無（多少）により皮下脂肪型と内臓脂肪型に分ける。内臓脂肪型は炎症反応を伴うことが多くメタボリックシンドロームの基盤となる。BCS7以上の過体重で、高脂血症（TG>165mg/100mL or T-choL>180mg/100mL）、低アディポネクチン（<3 $\mu$ g/mL）、高SAA(>200 ng/mL)の3症状のうち2つ以上を示す場合を肥満症と判定した。肥満～肥満症発生には遺伝、栄養、生活習慣など様々な要因が関与し、個体ごとに発生要因は異なる。肥満症の抑制には早期診断、早期の適切な対応が効果的である。肥満は非感染性疾患（NCD）のひとつであり、NCDの抑制には個の予防を徹底する先制医療が効果的である。早期診断のためのマーカーの開発、その数値化を進める過程で蓄積されるゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス解析データをビッグデータとして応用していくことも必要となる。また、人のメタボリックシンドローム診断のように猫の定期健康診断などを習慣化できれば、肥満症の早期診断及び予防が進むと考えられる。こうした一連

のシステム構築ができれば、猫を健康で長生きさせることも可能になり、人と動物がともに健康で長生きできる社会の構築につながる。

肥満症発症の要因の一つに脂肪酸の $\beta$ 酸化の亢進に伴い過剰に産生される活性酸素種(ROS)による組織障害～炎症が挙げられる。したがって、この一連の反応を抑えることができる抗酸化剤、抗炎症剤の投与は肥満症状の軽減につながると考えられる。植物由来有効成分phytochemicalsの多くは抗酸化・抗炎症作用を有することが知られる。こうしたphytochemicalsのひとつであるケルセチン誘導体Rv-PEM01を健康猫および肥満症猫に4週間投与した影響を調べた。投与量はケルセチン換算2.5～2.8mg/kg/dayとした。健康猫では4週間のケルセチン誘導体投与により血漿NEFA濃度、SAA濃度が有意に低下した。体重、BCS、血糖値は変化しなかった。都内の臨床施設から提供された肥満症と判定された3頭の猫(雑種、雌、5, 6, 9歳)にケルセチン誘導体Rv-PEM01を投与した場合、3頭ともRv-PEM01投与4週後、体重およびBCSの大きな変化は認められなかった。血中の脂質(TG, T-chol, NEFA)濃度、SAA濃度は3頭とも減少したが、低アディポネクチン状態は解消されなかった。LDH, AST, ALT活性は若干であるが3頭ともにRv-PEM01投与後いずれも低下した。ケルセチン誘導体Rv-PEM01投与の最も顕著な作用は、肝機能亢進—脂質代謝改善であった。ケルセチンをはじめとする植物由来有効成分の獣医領域での積極的な利用が求められる。ケルセチン誘導体は健康動物に投与しても、その抗酸化効果、抗炎症効果が期待できることから、肥満やそれに伴う高脂血症、2型糖尿病など代謝障害の予防にも応用が可能と思われる。

肥満は現在、大きな世界的健康問題となっている。その発症率は先進国のみならず開発途上国でも近年高まっている。肥満は、非感染性疾患のひとつで、2型糖尿病、高血圧、心血管障害、ガンなど重篤な代謝性疾病のリスクファクターとなるので、その克服は人類にとって喫緊の課題である。今後、わが国が直面する超高齢化社会においては、平均寿命よりも健康寿命の延伸の重要性が注目され、生命予後因子としても肥満は見逃せない生体コンディションとなって

いる。さらに肥満を単なる栄養障害と捉えるのではなく、その病態の理解には栄養学、遺伝学、行動学、免疫学、内分泌学、感染症学、微生物学など多方面からの検討がとても重要と考える。

一方、動物病院に来院する犬や猫でも人と同様の傾向が見られる。近年の獣医療技術の飛躍的な進歩にともない人間社会と同様にペットもまさに高齢化の時代に突入し、動物病院の日々の診療においても人同様に明らかな肥満や過体重の犬や猫に多く遭遇する。そして多くの飼い主が自身のペットが肥満である事は健康上良くないと知りながらもその改善のための一歩を踏み出さないでいるか、もしくは踏み出したとしても良好な結果に至ることは極めて難しい。一方、人と犬猫の肥満には共通する病態も多く、現代医学の潮流であり、人と動物の健康をともに守るというOne Health 研究の枠組みの中で対応して行く必要がある。犬猫の肥満の研究が人医学の参考になること、またその逆も大いに期待される場所である。

肥満症の抑制には早期診断、早期の適切な対応が効果的である。予防医療、先制医療を駆使して肥満を早期に検知し生活習慣病が撲滅されれば超高齢化社会に向けての医療費削減、健康寿命の延伸につながり経済的側面だけでなく、幸福な社会の実現に大いに寄与する事は間違いないと考える。

## 引用文献

American Heart Association. Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome.  
[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MetabolicSyndrome/Prevention-and-Treatment-of-Metabolic-Syndrome\\_UCM\\_301927\\_Article.jsp#.WJQPyPOZngE](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MetabolicSyndrome/Prevention-and-Treatment-of-Metabolic-Syndrome_UCM_301927_Article.jsp#.WJQPyPOZngE) (accessed January 16, 2017)

Araujo S, Soares e Silva A, Gomes F, Rieiro E, Oliveira W, Oliveira A, Lima I, do Carmo Lima M, Pittal, Peixoco C. Effects of the new thiazolidine derivative LPSF/GQ-02 on hepatic lipid metabolism pathways in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Eur J Pharmacol.* (2016) 788:306-314.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* (1999) 257(1):79-83. doi:10.1006/bbrc.1999.0255

Arner P, Kulyte A. MicororRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* (2015) 11:276-286.

Association for Pet Obesity Prevention.  
<https://petobesityprevention.org>  
(2019)

Baldwin S, Bartges KJ, Buffington T, Freeman LM, Grabow M, Legred J. AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* (2010) 46(4):285-296. doi:10.5326/0460285

Balsan-GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras.* (2015) 61(1):72-80. doi:10.1590/1806-9282.61.01.072

Bartges J, Kushner RF, Michel KE, Sallis R, Day MJ. One health solutions to obesity in people and their pets. *J Comp Path.* (2015) 156: 326-333.

Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (2003) 285:E527-33. doi:10.1152/ajpendo.00110.2003

Chadwick, LC. The significance of acute phase protein (especially SAA) in the diagnosis of animal diseases. *Preempt Vet Med.* (2019) 2:14.

Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabet Care* (2003) 26(8):2442-2450. doi:10.2337/ diacare.26.8.2442

Chandler M, Cunningham S, Lund EM, Khanna C, Naramore R, Panel A, Day MJ. Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: A one health perspective. *J Comp Path.* (2017) 156:296-309.

Cesarone MR, Belcaro G, Hu S, Dugall M, Hosoi M, Leda , Fergalli B, Maione C, Cotellese R. Supplementary prevention and management of asthma with quercetin phytosome: a pilot study. *Minerva Med.* (2019) doi:10.23736/50026-4806.19.06319-5

DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* (2010) 53:1270-1287.

Desai S, Tatke P. Phytochemical markers: Classification, applications and isolation. *Current Pharma Design* (2019) 25:2491-2498.

Erukainure OL, Chukwuma CL, Sanni O, Matsabisa MG, Islam MS. Histochemistry, phenolic content, antioxidant, and anti-diabetic activities of Vernonia amygdalina leaf extract. *J Food Biochem.* (2019) 43:e12737. doi:10.1111/jtbc.12737

Garrow IS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes.* (1985) 9(2):147-153.

Gehmann W, Elsner M, Lenzen S. Role of metabolically generated reactive oxygen species for lipotoxicity in pancreatic B-cells. *Diab Obes Metab.* (2010)12:149-158.

German AJ, Ryan VH, German AC, Wood IS, Trayhurn P. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet J.* (2010) 185(1):4-9. doi:10.1016/j.tvjl.2010.04.004

Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzales MA, HU FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, Moreno LA, Bray GA, Martinez JA. Obesity. *Nat Rev Dis Prim.* (2017) 3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34

Greenberg AS, Obin Ms. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* (2006) 83: 461S-465S.

Hajlaoui H, Armaoudi S, Mighri H, Chasibia M, Gharsallah N, Ros G, Nieto G, Kadri A. Phytochemical constituents and antioxidant activity of *Oudneya Africana* L. Leaves extracts: Evaluation effects on fatty acids and proteins oxidation of beef burger during refrigerated storage. *Antioxidants* (2019) 8:442.

Hinuma W, Suruga K, Kadokura K, Tomita T, Miyata A, Sekino Y, Kimura M, Yamaguchi N, Komatsu Y, Buffington CAT, Ono N. Antitumor effects and acute oral toxicity studies of a plant extract mixture containing *Rhus verniciflua* and some other herbs. *Open J Immunol.* (2015) 5:39-49.

Hoenig M, McGoldrick JB, de Beer M, Demacker PN, Ferguson DC. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor  $\alpha$  in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol.* (2006) 30(4):333-344. doi:10.1016/j.domaniend.2005.09.001

Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M, Ferguson DC. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* (2007) 292:227-234. doi:10.1152/ajpregu.00313.2006

一般社団法人ペットフード協会. 平成30年全国犬猫飼育実態調査結果. <https://petfood.or.jp/topics/img/181225.pdf#search=%27> (2018)

門倉孝. 日本人の糖尿病の遺伝素因・分子病態の解明とオーダーメイド治療. <http://jams.med.or.jp/symposium/full/03041.pdf> (2001)

Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy review gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* (2005) 1(1):15-25.  
doi:10.1016/j.cmet.2004.12.003

Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, Machann J, Schick E, Porubska K, et al. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin Chem.* (2006) 52(10):1934-42.  
doi:10.1373/clinchem.2006.067397

Kawasumi K, Iwazaki E, Okada Y, Arai T. Effectiveness of feline body mass index (BMI) as new diagnostic tool for obesity. *Jpn J Vet Res.* (2016) 64:51-56.

Kawasumi K, Murai T, Mizorogi T, Okada Y, Yamamoto I, Suruga K, Kadokura K, Arai T. Changes in plasma metabolites concentrations in obese dogs supplemented with anti-oxidant compound. *Front Nutr.* (2018) 3:74.

慶應義塾大学病院 医療・健康情報サイト KOMPAS,  
<http://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/contents/000070.html> (2019)

Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* (1972) 25(6):329-343. doi:10.1016/0021-9681(72)90027-6

Korner A, Wabitsch M, Seidel B, Fischer-Posovszky P, Berthold A, Stumvoll M, et al. Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochem Biophys Res Commun.* (2005) 337(2):540-550. doi:10.1016/j.bbrc.2005.09.064

厚生労働省. 特定健診・特定保健指導.

<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/others/metabolic.html>  
(2019a)

厚生労働省. 内臓脂肪方肥満.

<https://www.ehealthnet.mhlw.go.jp/information/keywords/visceral-fat-accumulations> (2019b)

厚生労働省. メタボリックシンドロームの診断基準.

<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/metabolic/m-01-003.html>  
(2019c)

Laflamme DP. Development and validation of a body condition score system for cats. A clinical tool. *Feline Pract.* (1997a) 25:13-18.

Laflamme DP. Development and Validation of a Body Condition Score System for Dogs. *Canine Practice* (1997b) 22(1):10-15.

Laflamme DP. Companion Animal Symposium: Obesity dogs and cats: what is wrong with being fat? *J Anim Sci.* (2012) 90:1653-1662.

doi:10.2527/jas.2011-4751

Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabs Care* (2003) 26:3230-3236.

doi:10.2337/diacare.26.12.3230

Loftus JP, Wakshtag J. Canine and feline obesity: a review of pathophysiology, epidemiology, and clinical management. *Vet Med Res & Rep.* (2015) 6:49-60.

Mori A, Lee P, Takemitsu H, Sako T, Arai T. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Vet Res Commun.* (2005) 33:211-26. doi:10.1007/s11259-008-9168-1

Mori A ,Lee P, Takemitsu H, Sako T, Arai T. Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Vet Res Commun.* (2009) 33:211-226.

Mori N, Lee P, Kondo K, Kido T, Saito T, Arai T. Potential use of cholesterol lipoprotein profile to confirm obesity states in dogs. *Vet Res Commun.* (2011) 35: 223-235.

Mori N, Kawasumi K, Suzuki T, Yamamoto I, Kobayashi M, Anni T. Establishment of temporary criteria for metabolic syndrome (MS) diagnosis and assessment of occurrence rate of MS in cats.

J Anim Vet Adv. (2012a) 11 (5):615-617.

Mori N, Lee P, Yamamoto I, Arai T. Elevated plasma adiponectin level and peripheral blood leukocyte adiponectin receptor expression in dogs suffering from insulin deficiency. *Open Vet Sci J.* (2012b) 6: 1-7.

Murai T, Kawasumi K, Tominaga K, Okada Y, Kobayashi M, Ani T. Effects of astaxanthin supplementation in healthy and obese dogs. *Vet Med Res & Rep.* (2019)10:29-35.

森伸子、藤原めぐみ、新井敏郎. 犬および猫のメタボリックシンドロームとその早期診断法. *予防動物医学* (2013) 5:1-12.

森伸子. 脂質代謝異常による疾病を防ぐー検査の治療と今. *J-Vet.* (2014) 6:8-22.

森伸子. 猫の肥満と糖尿病. *CAP* (2014) 305:15-22.

Nelson RW, Reusch CE. Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol.* (2014) 222(3):T1-9.

日本肥満学会. 肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満症診断ガイドライン2016(日本肥満学会編), ライフサイエンス出版, 東京, pp. 4-17. (2016)

NIH national heart, lung, and blood institute. How Can Metabolic Syndrome Be Prevented? NIH.gov.

<https://www.nhlbi.nih.gov/health/amechanism of metabolic health-topics/topics/ms/prevention> (2017)

日本製薬工業協会. 非感染性疾患 (Non-communicable Disease, NCDs)

<http://www.jpma.or.jp/globalhealth/ncds/index.html> (2019)

西田清一郎、土田勝晴、佐藤廣康. 漢方生薬含有機能性フラボノイド”ケルセチン”の血管薬理作用. *日薬理誌* (2015) 146:140-143.

Okada Y, Kobayashi M, Sawamura M, Arai T. Comparison of visceral fat accumulation and metabolome markers among cats of varying BCS and novel classification of feline obesity and metabolic syndrome. *Front Vet Sci.* (2017) 4:17

Okada Y, Ueno H, Mizorogi T, Ohara K, Kawasumi K, Arai T. Diagnostic criteria for obesity disease in cats. *Front Vet Sci.* (2019) 6:284.

Osto M, Luts TA. Translational value of animal models of obesity - focus on dogs and cats. *Eur J Pharmacol* (2015) 759:240-52.

doi:10.1016/j.ejphar.2015.03.036

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel Modulator for endothelial adhesion molecules :adipocyte-derived plasma protein adiponectine. *Circulation* (1999) 100:2473-2476.

Doi:10.1161/01.CIR.100.25.2473

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*

(2000) 102:1296-1301. doi:10.1161/01.CIR.102.11.1296

Rand JS. Current understanding of feline diabetes mellitus: part 1, pathogenesis. *J Feline Med Surg.* (1999) 1:143-153.

doi:10.1016/S1098-612X(99)90203-6

Richard D. Kealy et al. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *JAVMA*. (2002) 220(9)

Russell K, Sabin R, Holt S et al. Influence of feeding regimen on body condition in the cat. *J Small Anim Pract*. (2000) 41:12-17.

Sandoe\_P, Palmer C, Corr S, Astrop A, Bjornvad CR. Canine and feline obesity: a one health perspective. *Vet Rec*. (2014) 27:610-616.

Sasaki GY, Cichon MJ, Riedl KM, Kopec RE, Bruno RS. Green tea extract treatment in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis restores the hepatic metabolome in association with limiting endoxemia-TLR4-NFkB-mediated inflammation. *Mol Nutr & Food Res*. (2019) e1900811. doi:10.1002/mnfr.201900811

Sloth C. Practical management of obesity in dogs and cats. *JSAP*. (1992) 33:178-182.

Soarese Silva AK, de Oliveira Cipriano Torres D, dos Santos Gomes FO, dos Santos Silva B, Ribeiro EL, Olivein AC, dos Santos LAM, de Lima MCA, da Rocha Pitta I, Peixoto CA. LPSF100-02 inhibits the development of hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PLOS One* (2015) doi:10.1371/journal.pone.0123787

Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Bluher M, Stunvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential

function of a novel adipokine. *Clin Sci.* (2008) 115:13-23.

菅波孝洋, 小川佳宏. 肥満症と炎症. *日本内科学会雑誌* (201)100:989-995.

Tanaka A, Inoue A, Takeguchi A, Washizu T, Bonkobara M, Arai T.  
Comparison of glucokinase gene and activities of enzymes related to  
glucose metabolism in livers between dogs and cats. *Vet Res Commun.*  
(2005)29:477-85.

Thatcher CD, Hand MS, Remillard RL. Small animal clinical nutrition:  
an iterative process. 5th ed. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL,  
Roudebush P, Novotony BJ. Small Animal Clinical Nutrition. Topeka,  
KS :Mark Morris Institute. pp.3-21. (2010)

Van de Velde H., Janssens GPJ, de Rooster H, Polis I, Peters I,  
Ducatelle R, et al. The cat as a model for human obesity: insights  
into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *Br J*  
*Nutr.* (2013) 110(7):1326-35.

Verkest KR, Rand JS, Fleeman LM, Morton JM, Richards AA, Rose FJ, et  
al. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in  
susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domest Anim*  
*Endocrinol* (2011) 41:67-73. doi:10.1016/j.domaniend.2011.03.003

Verkest KR. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in  
dogs? A review of the evidence. *Vet J* (2014) 199:24-30.

Vilhena H, Traijonaviciute A, Ceron JJ, Mamiro Pastorinho M, Martinex-  
Subiela S, Pastor J, Silvestre-Ferreira AC. Acute phase proteins

response in cats naturally infected by hemotropic mycoplasmas. *Comp Immunol Microbiol Infec Dis.* (2018) 56: 1-5.

Washizu T, Tanaka A, Sako T, Washizu M, Arai T. Comparison of the activities of enzymes related to glycolysis and gluconeogenesis in the liver of dogs and cats. *Res Vet Sci.* (1999) 67:205-206.

Washizu T, Takahashi M, Azakami D, Ikeda M, Arai T. Activities of enzymes in the malate-aspartate shuttle in the peripheral leukocytes of dogs and cat. *Vet Res Commun* (2001)25:623-629.

White House FACT SHEET(2015)

<https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>

World Health Organization. Obesity and Overweight

<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (2019)

Yang H, Yang T, Heng C, Zhou Y, Jiang Z, Quia X, Du L, Mao S, Yin X, Lu Q. Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice. *Phytother Res.* (2019) doi:10.1002/ptr.6486

Zhu L, Chen L, Shi CM, Xu GF, Xu LL, Zhu LL, Guo XR, Ni Y, Cui Y, Ji C. MiR-335, an adipogenesis-related microRNA, is involved in adipose tissue inflammation. *Cell Biochem Biophys.* (2014) 68:283-290.

## 謝 辞

本研究を行うにあたり、懇篤なご指導とご高配を賜りました日本獣医生命科学大学、獣医生化学教室、新井敏郎教授に厚くお礼申し上げます。

また、本研究に関わる各種実験およびその解析などにご尽力を賜りました日本獣医生命科学大学、獣医生化学教室、川角浩准教授をはじめとした獣医生化学教室の先生、在籍教室員の方々、並びに大学院学生の皆さんに深くお礼申し上げます。

ケルセチン誘導体 Rv-PEM01を提供いただき、本研究の機会を与えていただいた紀文食品株式会社 駿河康平様、門倉一成様に心よりお礼申し上げます。

そして本研究に多大な時間を割くことを許してくれた成城こぼやし動物病院のスタッフ一同、そして私の家族に心より感謝いたします。