

【小動物】 症例報告

シトシンアラビノシドが奏効した
肉芽腫性髄膜脳脊髄炎疑いの犬の1例

大田 寛 山崎 真大 滝口 満喜

北海道大学大学院獣医学研究科 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

要 約

肉芽腫性髄膜脳脊髄炎 (GME) は犬の中樞神経系に肉芽腫性病変を形成する特発性の非化膿性脳脊髄炎であり、その発症には免疫学的機序が関与していると考えられている。シトシンアラビノシドはピリミジン系代謝拮抗剤であり、中樞神経系に高濃度に分布する特徴を持ち、抗がん剤、免疫抑制剤として使用されている。当院にてMRI等の検査によりGMEと疑診したM・ダックスの1症例に対し、免疫抑制量のプレドニゾロンとシトシンアラビノシドの投与を併用したところ、1年以上にわたり臨床症状が消失し、また2度目のMRI検査で画像上も改善が認められた。以上よりシトシンアラビノシドはGME等の非化膿性炎症性中枢神経疾患の治療において非常に有望な選択肢であると考えられた。

キーワード：犬、シトシンアラビノシド、肉芽腫性髄膜脳脊髄炎。

-----北獣会誌 55, 9~11 (2011)

緒 言

肉芽腫性髄膜脳脊髄炎 (Granulomatousmeningoencephalomyelitis: GME) は犬の中樞神経系に肉芽腫性病変を形成する特発性の非化膿性炎症性疾患であり、あらゆる犬種で認められるが、若齢から中齢の小型犬での発症が比較的多い^(1,2)。GMEは病変の分布や広がりにより、散在型、限局型、眼型に分類され、病変の位置により、発作、失明、捻転斜頸、旋回、運動失調、頸部痛など様々な症状を呈する^(1,2)。診断にはMRI検査や脳脊髄液検査が非常に有用であるが、他の非化膿性炎症性中枢神経疾患との鑑別ならびに確定診断のためには病理組織学的検索が不可欠である。GMEの病理組織像は、脳および脊髄実質、髄膜の血管周囲における単核球の浸潤と肉芽腫形成が特徴的である。現在のところ原因は不明であるが、病理組織学的所見とコルチコステロイドによる治療への反応性から、GMEの発症には免疫学的機序が関与していると考えられている。GMEの治療の主体は免疫抑制量のコルチコステロイド (プレドニゾロン) の投与であるが、長期投与による副作用や、プレドニゾロン単独療法では効果が持続しないことなどが問題

となる。それらの問題点を克服するために、近年ではシクロスポリンの併用療法が行われており、学術的にも併用療法の効果が証明されてきている^(3,4,5)。しかしながら、シクロスポリンは非常に高価な薬剤であることから、長期の投与による飼い主への経済的負担が問題点として挙げられる。

今回、免疫抑制量のプレドニゾロンに加えシトシンアラビノシドの投与を併用し、1年以上にわたり良好な経過が得られている肉芽腫性髄膜脳脊髄炎疑いの犬の1例の概要を報告する。

症 例

ミニチュア・ダックスフント、未避妊雌、6歳。

経 過

数日間持続する右後肢のふらつきを主訴に近医を受診し、プレドニゾロンの投与により改善が認められたが、休薬後数日で両後肢のふらつき、頭部の揺れなどが認められるようになったため、頭部の精査を目的に当院内科に紹介来院した。

当院初診時身体検査所見

体重 4.0 kg、BSC 2.5/5、心拍数 96回/分、呼吸数 24回/分、体温 38.8℃であった。右側の鼠径ヘルニアが認められたがヘルニア内容は容易に環納可能であった。当院初診時はプレドニゾロンの投与直後であり歩様を含め神経学的な異常は認められなかった。飼い主との相談の結果、プレドニゾロンを休薬し、ふらつきが再発した際に来院し頭部 MRI 検査を実施することとなった。プレドニゾロン休薬後一週間で症状の再発が認められ、当院再診時の神経学的検査では両後肢の姿勢反応の低下、右側への偏倚歩行が認められた。

診断および治療経過

血液学的検査・血液生化学的検査では ALT の軽度上昇 (126 IU/ℓ) のみが認められた。再来院当日に頭部 MRI 検査を実施し、大脳 (白質中心)、小脳、脳幹部に散在性の病変が認められた。病変はいずれも、T1 強調像にて軽度低信号～等信号、T2 強調像・FLAIR 像にて高信号に認められ、造影剤の投与により極軽度の造影増強効果が認められた (図1)。脳脊髄液検査では、蛋白濃度は正常範囲内 (30 mg/dℓ) であったが、単核球主体の細胞数の増加 (57個/μℓ) が認められた。脳脊髄液の細菌培養検査は陰性で、ジステンパーウイルス抗体価も5倍未満であった。また、抗アストロサイト抗体も陰

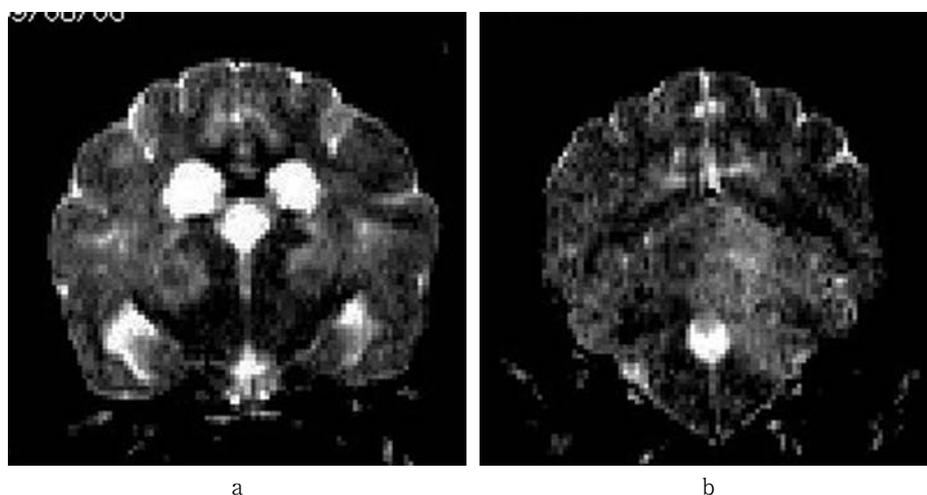


図1 初診時頭部 MRI 検査画像。大脳 (a) および小脳・脳幹部 (b) の T2 強調横断像。

SIEMENS MAGNETOM Open Viva 0.2T で撮像。

大脳 (白質中心)、小脳、脳幹部に散在性の病変が認められた。

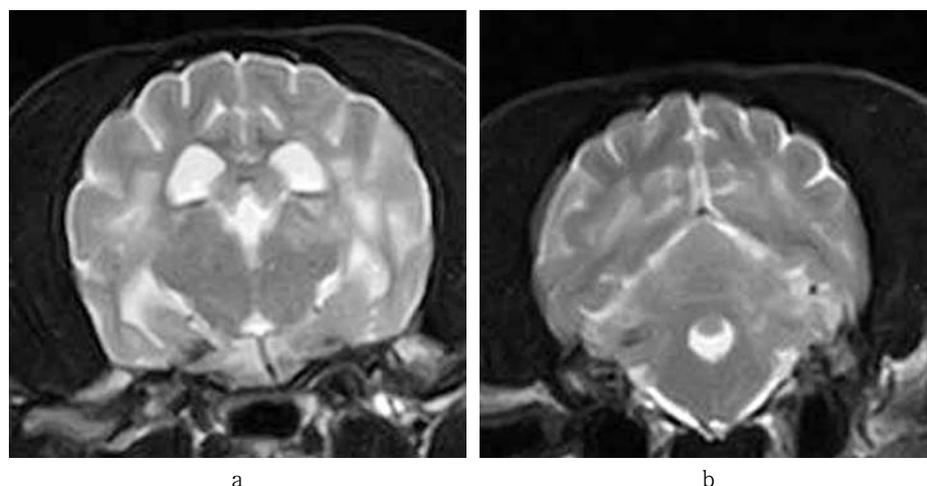


図2 再検査時頭部 MRI 検査画像。大脳 (a) および小脳・脳幹部 (b) の T2 強調横断像。

HITACHI APERTO Eterna 0.4T で撮像。

初診時と比べ炎症像の消退が認められ、特に小脳・脳幹部では改善が明瞭であった。

性であった。上記の検査所見より散在型の GME を疑い、免疫抑制量のプレドニゾロン (2 mg/kg/day) とファモチジン (1 mg/kg/day) の経口投与を開始し神経症状は認められなくなった。その後飼い主との相談の結果、プレドニゾロンの投薬開始から20日後にシトシンアラビノシド (50 mg/m²、皮下投与、2日連続で bid、3週間毎) の併用を開始した。併用療法開始後からプレドニゾロンを1.5 mg/kg/day に減量し、その後もプレドニゾロンを漸減し、併用療法開始から約2カ月で1 mg/kg、3日に1回の投与量まで減量が可能であった。その後も同内容で治療を継続し、一般状態良好に経過していたが、併用療法開始後から約9カ月後には、右側の鼠径ヘルニアの悪化により腸管の脱出が顕著になったため、鼠径ヘルニアの整復術を行うとともに、2度目の MRI 検査を実施した。2度目の頭部 MRI 検査では、病変の残存は認められるものの、特に小脳・脳幹部領域の炎症像がほぼ消失しているように認められた (図2)。現在、併用療法開始から1年3カ月が経過したが、4~5週毎のシトシンアラビノシドの投与 (50 mg/m²、皮下投与、2日連続で bid) とプレドニゾロン1 mg/kg、3日に1回の投与で良好に経過している。

考 察

GME の発症機序としては、その病理組織像と病変部から感染性因子が検出されないことから、免疫介在性の機序の存在が疑われている⁽⁶⁾。それ故に治療はプレドニゾロンを主体とした免疫抑制療法であり、実際、免疫抑制療法の開始により劇的な症状の改善を認めることも少なくない。しかしながら、プレドニゾロン単独ではその副作用等が問題となり、またシクロスポリンの併用時には薬剤のコストが問題になると思われる。

シトシンアラビノシドはピリミジン系代謝拮抗剤であり、増殖している細胞の DNA 合成を阻害し、細胞の分裂・増殖を抑制すると考えられている。また大きな特色として、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射後に中枢神経系に高濃度に分布することが挙げられる⁽⁷⁾。一般的にはリンパ腫、特に中枢神経系のリンパ腫での使用頻度が高い。GME での使用に関しては、2008年に Menaut らが11頭の非化膿性炎症性中枢神経疾患 (GME だけではないが) の犬に対し、シトシンアラビノシド (上記投与用量) とプレドニゾロンの併用療法により、7頭の犬が長期生存し (最長750日以上)、報告時点でも生存していることを報告している⁽⁸⁾。この報告での投与量は、

リンパ腫に対しての一般的な投与量より少なく、上記報告の11頭および我々の症例でも骨髄抑制や消化器症状等の副作用は認められていない。

本症例では2度目の MRI 検査を行い脳病変の状態を確認したが、特に小脳・脳幹部領域では MR 画像上の改善も確認された。このことから、シトシンアラビノシド・プレドニゾロンの併用による免疫抑制療法は、中枢神経内の炎症の活動性を抑制し、MR 画像で確認できるレベルでの脳病変の改善を実現したものと考えられた。

本症例では、現在までにシトシンアラビノシドの投与間隔を4~5週毎まで延長し、かつプレドニゾロンを1 mg/kg、3日に1回まで減量しても良好な状態を維持出来ている。このことから、シトシンアラビノシドは GME 等の非化膿性炎症性中枢神経疾患の治療において副作用や治療コストの抑制の面で非常に有望な選択肢であると考えられた。しかしながら、より詳細なシトシンアラビノシドの有効性については、今後のさらなる症例の蓄積による長期予後の調査が必要であると考えられた。

参考文献

1. 松永悟、脳の疾患：(3)炎症性疾患、獣医内科学小動物編、日本獣医内科学アカデミー編、356-357、文永堂出版、東京 (2005)
2. Curtis W. Dewey, Encephalopathies : Disorders of the Brain, pp. 186-190, In : A Practical Guide to Canine & Feline Neurology, 2nd ed. (Curtis W. Dewey ed.), Wiley-Blackwell, 2008.
3. Adamo FP and O'Brien RT. *J Am Vet Med Assoc*, 225 : 1211-1216, 2004.
4. Adamo PF, Rylander H and Adams WM. *J Small Anim Pract*, 48 : 486-496, 2007.
5. Pakozdy A, Leschnik M, Kneissl S, et al. *Vet Rec*, 17 : 89-90, 2009.
6. Day MJ, Bennett D, Immune-Mediated Musculoskeletal and Neurological Disease, pp126-145, In : Clinical Immunology of the Dog and Cat (Day MJ), Manson Publishing, 1999.
7. Chun R, Garrett L, Vail DM, Cancer Chemotherapy, pp 163-192, In : Small Animal Clinical Oncology, 4th ed. (Withrow SJ and Vail DM ed.), Saunders, 2007.
8. Menaut P, Landart J, Behr S et al. *Vet Rec*, 162 : 241-245, 2008.