

## 【資料】

## 難診断・難治性疾患の病性鑑定症例の解析と今後の研究課題

## (3) 神経疾患

猪熊 壽

帯広畜産大学獣医学研究部門 臨床獣医学分野

帯広畜産大学では、難診断・難治性疾患畜の病態解析と確定診断を地元獣医師と共同で実施するとともに、生きた病畜として教育と研究にも活用している。これら症例の病態解析と病理診断医に基づく確定診断データを蓄積することで診断・治療・予防上の知見を得ることを目指している。平成18年4月～30年3月までに、難診断・難治性疾患として外部から帯広畜産大学に搬入され、病理解剖まで実施された牛症例のうち、最も多かった循環器系疾患および2番目に多かった血液疾患については北獣会誌62巻9号と10号(2018)に報告した。今回は血液疾患と並んで多くの病畜数を解析した神経疾患について、これまでの症例の解析結果と研究上の課題を概説する。

## 1) 神経疾患の診断マーカーの検索と診断法の確立

大動物の臨床現場では正確な病性鑑定が実施できる機会はまれである。特に神経症状を呈する疾患の確定診断には、病理解剖時に開頭や脊髄の取出しが必要になるため、肉眼解剖も困難な場合が多い。さらに、肉眼検索でも診断がつかず、組織レベルでの診断や病原体検査を含めた病性鑑定が必要な症例も多いが、一般に最後まで追求できることは極めてまれである。このため、大動物の神経疾患では臨床所見と病理学的確定診断がリンクした詳細なデータの蓄積がないことが最も大きな課題である。

また、牛の臨床現場では、CTやMRI、脳波解析等の高度医療機器が利用できないため、臨床データの蓄積も非常に限られている。また、大動物の神経学的検査で実施できる検査項目は一部の神経学的検査、血液および血液生化学検査等の一般的な項目に限られているのが現状であるが、大動物領域ではこれらの臨床データ蓄積も多いとは言えない。

そこで、神経系の損傷程度と病態を正確に反映し、生前診断と予後判定に有用な方法の開発が課題である。既に医学領域では神経疾患診断マーカーが臨床応用されているが、我々はこれまで脳脊髄液のS100BおよびNeuron specific enolase (NSE) の定量が、牛の神経疾患でも診

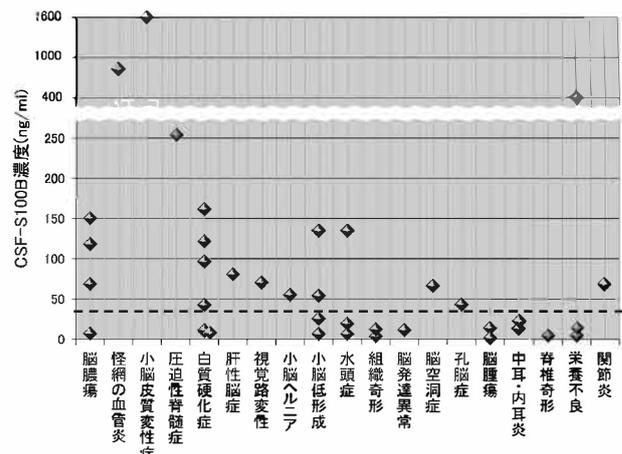


図1. 各種疾患の脳脊髄液中S100B濃度。変性性疾患や炎症など、神経系の障害が大きいと思われる疾患では、奇形などの疾患と比較するとS100B濃度は高い傾向にある。

断マーカーとなる可能性を明らかにした(図1)。今後、その他の既知診断マーカーの臨床的評価に加え、新規診断マーカーの検索および生前診断や予後判定への応用を目指す研究が必要である。

## [関連する文献：神経疾患診断マーカーの検索]

- ・Kojima Y *et al*: Evaluation of S100B in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurological diseases in calves, *J Vet Med Sci*, 77, 605-607 (2015)
- ・上坂花鈴ほか：脳脊髄液中Neuron-specific enolaseが高値を示した後躯麻痺黒毛和種子牛の1症例、産業動物臨床医誌、9、12-15 (2018)

## [関連する文献：牛の神経疾患の臨床診断法]

- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-01. 症状と病変部位の関係および鑑別診断リスト① 全身症状；意識障害, 振戦, 痙攣, 臨床獣医, 31(9), 52-55 (2013)
- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-02. 症状と病変部位の関係および鑑別診断リスト② 姿勢と運動の異常-その1, 臨床獣医, 31(10), 54-57 (2013)
- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-03. 症状と病変部位の関係および鑑別診断リスト③ 姿勢と運動の異

常-その2、臨床獣医、31(11)、52-55 (2013)

- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-04. 症状と病変部位の関係および鑑別診断リスト④ 頭部の運動の異常 (脳神経疾患)、臨床獣医、31(12)、42-46 (2013)
- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-05. 症状と病変部位の関係および鑑別診断リスト⑤ 視覚異常、臨床獣医、32(1)、44-48 (2014)
- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-06. 神経学的検査、臨床獣医、33(2)、51-55 (2014)
- ・猪熊 壽：牛の神経疾患の鑑別診断-07. 血液検査・脳脊髄液検査、臨床獣医、32(3)、59-64 (2014)

## 2) 各論

大動物の神経疾患では臨床所見と病理学的確定診断がリンクした詳細なデータの蓄積がないため、実際の症例が示している症状、臨床所見、検査所見などがどのような病態を示唆するのか、理解できないことも多い。現場で得られる臨床データを基に、神経疾患の診断精度を上げて予後を判断するためには、病理学的検査および病原学的検査により確定診断できた神経疾患症例について、1症例ずつ丁寧に臨床データを集積し、整理する必要がある。このため、神経症状を呈した症例については、できるだけ詳細な臨床および病理データの取りまとめを行い、症例報告として公表に努めている。この積み重ねにより、これまで診断・治療できないと考えられた疾患に対して、新しい診断と治療のヒントが得られる可能性がある。

なお、神経疾患の原因分類に「DAMNIT-V」という方法が用いられている。これは主な神経疾患の原因の英語の頭文字を並べたもので、症例の鑑別診断リストを作成する際に見落としがないようにするために便利である。以下、この分類に沿って疾患原因毎の研究課題を解説する。ただし、大動物領域ではヒトの脳出血などの血管性

表1. 神経疾患の原因分類と「DAMNIT-V」

原因	発症時期と経過の特徴
Degenerative (変性)	様々な年齢-慢性進行性
Anomalous (奇形)	若齢-様々な経過
Metabolic (代謝)	様々-発作性
Nutrition (栄養)	若齢-育成・肥育-慢性進行性
Neoplastic (腫瘍)	成動物>若齢-急性または慢性進行性
Infectious (感染)	様々-急性非進行性または回復
Inflammatory (炎症)	様々-急性非進行性または回復
Traumatic (外傷)	様々-急性非進行性または回復
Toxis (中毒)	様々-急性非進行性または進行性
Vascular (血管)	成動物-急性非進行性または回復



図2. 交雑種にみられた小脳皮質変性症症例外貌。起立できるが歩行困難であり、四肢の開脚姿勢が特徴的である。

中枢神経疾患は極めて少ないので「血管 Vascular (V)」は除外する。

### ① Degenerative (変性)

変性性神経疾患は、ヒトも含めて動物ではたいへんまれな疾患である。確定診断には組織学的検査が必須となるため、大動物領域では十分な検索が行われず、診断名不明の症例が少なくない。これまで、我々は、黒毛和種、ホルスタイン種および交雑種における小脳皮質変性症を経験した(図2)。変性性神経疾患は遺伝的要因の関与が疑われる疾患であるため、遺伝様式や原因遺伝子の同定を行うためには、今後も確定診断症例を蓄積する必要がある。また、変性性疾患に特異的な診断マーカーの検索等、生前診断のための研究も有意義と思われる。

### [関連する文献]

- ・ Chiba S *et al*: Optic pathway degeneration in Japanese black cattle, *J Vet Med Sci*, 77, 147-154 (2015)
- ・ 田川道人ほか：黒毛和種育成牛にみられた小脳皮質変性症の1症例、日獣会誌、66、545-548 (2013)
- ・ 猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー⑤. 小脳病変2. 小脳皮質変性症の症例、臨床獣医、32(11)、54-58 (2014)
- ・ 安樂みずきほか：交雑種子牛に発生した小脳皮質変性症の1症例、日獣会誌 (in press)

### ② Anomalous (奇形)

先天性疾患では、外見上の異常や、出生直後からの起立不能や哺乳困難などの重篤な症状を呈するため、早期に予後判定ができる場合がある。いっぽう、外見上の異



図3. 重複脊髄症のエコー検査所見。腰仙部間隙から超音波検査を実施したところ、脊髄の重複が認められた。

常がなく、生存可能な症例では、治療に反応しない不明疾患として扱われることになる。これらの先天性疾患を早期に確定診断し、速やかに予後判定する必要がある。たとえば、重複脊髄症は生存可能な疾患のひとつであるが、臨床症状だけでは確定診断ができない。脊髄の超音波検査が本症の臨床診断に有効であることが明らかとなった(図3)。

#### [関連する文献]

- ・ Lee KJ *et al*: Imaging diagnosis porencephaly in a calf, *Vet Radiol Ultra*, 50, 301-303 (2009)
- ・ Lee K *et al*: Congenital porencephaly with cerebellar hypoplasia in a Holstein calf; a case report, *Vet Med*, 56, 302-306 (2011)
- ・ 千葉史織ほか: ホルスタイン子牛にみられた重複脊髄症の1例、日獣会誌、65、516-519 (2012)
- ・ 猪熊 壽ほか: 牛の神経症状-ケーススタディー①. 前脳病変1. 内水頭症を疑う症例、臨床獣医、32(7)、56-60 (2014)
- ・ 猪熊 壽ほか: 牛の神経症状-ケーススタディー⑩. 脊髄病変. 先天性疾患-重複脊髄症、臨床獣医、33(4)、46-51 (2015)
- ・ 安樂みずきほか: 重複脊髄症により後肢麻痺を呈したホルスタイン種子牛の1症例、獣畜新報、70、441-444 (2017)

#### ③ Metabolic (代謝)

神経症状は中枢神経系の器質的異常だけで発現するものではなく、水分電解質の異常、低血糖、ケトーシス、高アンモニア血症などの代謝異常でもみられる。代謝異常による神経症状であれば、過不足している物質を補正することが治療にもつながる。しかし、代謝異常を引き起こしている原疾患を特定しない限り、治療は一時的で

あり、根治に至らず、予後判定も困難である。しかし、代謝異常による神経症状症例の原疾患を示すデータは乏しいのが現状である。これまで高アンモニア血症の原因として肝臓微小血管異形成や体循環門脈シャントを経験したが、今後も丁寧に症例を積み重ねる努力が必要と思われる。

#### [関連する文献]

- ・ 前野和利ほか: 肝臓微小血管異形成が疑われたホルスタイン種子牛における肝性脳症の1症例、獣畜新報、66、357-360 (2013)
- ・ 猪熊 壽、古林与志安: 牛の神経症状-ケーススタディー③. 前脳病変3. 肝性脳症を疑う症例、臨床獣医、32(9)、53-57 (2014)

#### ④ Nutrition (栄養)

大動物領域における栄養性の神経疾患で最も頻度が高いものはビタミンB1欠乏に起因する大脳皮質壊死である。本症の生前診断法はビタミンB1投与に反応するかどうかをみる診断的治療であり、反応するものは治癒に至るが、すっきりと確定診断できるケースは極めて少ない。確定診断と予後判定のために、大脳皮質壊死というダイナミックな中枢神経系の変化を正確に補正することのできる診断マーカーの開発が待たれる。

#### [関連する文献]

- ・ 猪熊 壽ほか: 牛の神経症状-ケーススタディー②. 前脳病変2. 大脳皮質壊死症を疑う症例、臨床獣医、32(8)、53-57 (2014)

#### ⑤ Neoplastic (腫瘍)

天寿を全うする牛は多くないので、牛の腫瘍性神経疾患は牛白血病を除けばまれである。しかし、神経系の腫瘍の中には若齢で発症するものもあり、慢性進行性の神経症状を呈する疾患の鑑別診断リストには必ず腫瘍を含



図4. 育成牛にみられた小脳髄芽腫。比較的若齢の牛に発生する腫瘍である。

める必要がある (図 4)。医学や小動物領域では、腫瘍のような占拠性病変の診断にはMRIまたはCTといった画像診断装置が威力を発揮するが、大動物領域では画像診断は困難である。早期の確定診断と予後判定を行うためにも、まれな腫瘍性神経疾患の臨床例の蓄積と、診断マーカーの検索など新規診断法を開発することが課題である。

#### [関連する文献：牛白血病]

- ・ Tawfeeq MM *et al* : Thymic lymphosarcoma with brain metastases and Horner's syndrome in a Holstein heifer, *J Vet Med Sci*, 74, 1501-1504 (2012)
- ・ 松山雄喜ほか：腹腔内に形成された腫瘍組織の脊柱管内直接浸潤により後肢麻痺を呈した牛白血病の1例、日獣会誌、62、713-716 (2009)
- ・ 松山雄喜ほか：起立不能を呈した非定型的牛白血病の育成牛の1症例、日獣会誌、63、355-358 (2010)
- ・ 阿部 薫ほか：起立不能を呈したホルスタイン種育成牛にみられた子牛型牛白血病の1症例、北獣会誌、56、128-130 (2012)

#### [関連する文献：その他の腫瘍]

- ・ Kajiwara A *et al* : Rhabdomyosarcoma with posterior paresis and megaesophagus in a Holstein heifer, *J Vet Med Sci*, 71, 827-829 (2009)
- ・ 田川道人ほか：ホルスタイン育成牛にみられた上衣芽腫の1例、日獣会誌、62、636-639 (2009)
- ・ 小嶋由夏ほか：ホルスタイン種育成牛にみられた髄芽腫の1症例、獣畜新報、65、1001-1005 (2012)
- ・ 岩上慎哉ほか：悪性末梢神経鞘腫瘍により視覚障害を呈したホルスタイン種成牛の1症例、獣畜新報、67、119-122 (2014)
- ・ 三浦沙織ほか：ホルスタイン種における脳幹部腫瘍の1症例、日獣会誌、67、850-853 (2014)

#### ⑥ Infectious (感染) および Inflammatory (炎症)

胎子期の感染により子牛に神経症状が発現する病原体として、ネオスポラ、牛ウイルス性下痢ウイルス (bovine viral diarrhea virus; BVDV)、アルボウイルスなどが知られている。これらの感染症の多くについては、既に病原学的検査法は確立されているため、診断上は、神経疾患子牛の原因として感染症を鑑別診断にあげることができるかどうかポイントである。臨床獣医師が正確に感染性疾患にアプローチするためには、確定診断のついた症例の臨床像を正確に記述・蓄積することである。我々は帯広畜産大学原虫病研究センターとの共同研究により神経症状を呈するネオスポラ感染子牛の臨床像の

記載と、脳脊髄液中の抗体測定診断的重要性について明らかにしてきた。また胎子期のBVDV感染による小脳異常子牛の集団発生例にも遭遇し、その臨床像の公表に努めてきた。

いっぽう一般細菌の感染では、中枢神経系の急性炎症や慢性化して膿瘍を生じる。罹患部位によって、その症状は多様であるが、中枢神経系の感染を疑った場合に、早期に感染症を特異的に診断し、的確な抗菌薬を用いて治療するための方法の開発が必要である。

#### [関連する文献：ネオスポラ感染症]

- ・ Hiasa J *et al* : ELISAs based on Neospora caninum dense granule protein 7 and profilin for estimating the stage of neosporosis, *Clin Vacc Immunol*, 19, 411-417 (2012)
- ・ Uesaka K *et al* : A clinical case of Neosporosis in a 4-week-old Holstein calf with acquired hind limbs paresis, *J Vet Med Sci*, 80, 280-283 (2018)
- ・ 上坂花鈴ほか：ネオスポラ症子牛の血清及び脳脊髄液中に検出された抗Neospora caninum抗体、日本獣医寄生虫会誌、16、18-21 (2017)
- ・ 猪熊 壽ほか：ホルスタイン種子牛のネオスポラ症の1症例、臨床獣医、35(10)、60-64 (2017)

#### [関連する文献：牛ウイルス性下痢ウイルス感染症]

- ・ 猪熊 壽ほか：牛ウイルス性下痢ウイルス感染に関連するミエリン形成不全により先天性小脳症状を呈したホルスタイン子牛の5症例、産業動物臨床医誌、4、25-29 (2013)
- ・ 猪熊 壽ほか：子牛の先天性中枢神経形成異常、臨床獣医、29(8)、52-56 (2011)
- ・ 猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー⑥. 小脳病変3. ミエリン形成不全の症例、臨床獣医、32(12)、34-37 (2014)

#### [関連する文献：脳膿瘍]

- ・ 松本高太郎ほか：脳幹部膿瘍により神経症状を呈した乳子牛の1症例、日獣会誌、63、351-354 (2010)
- ・ 角田浩之ほか：髄外膿瘍により片側性顔面神経麻痺と中枢性前庭障害を呈したホルスタイン種育成牛の1症例、獣畜新報、66、35-39 (2013)
- ・ 猪熊 壽ほか：脳幹部膿瘍により斜頸と斜視を呈したホルスタイン種子牛の1症例、獣畜新報、66、683-685 (2013)
- ・ 猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー④. 小脳病変1. 小脳膿瘍の症例、臨床獣医、32(10)、48-52 (2014)

- ・中島永成ほか：ホルスタイン種子牛にみられた小脳膿瘍の1症例、*獣畜新報*、68、38-42 (2015)
- ・中島永成ほか：下垂体周囲膿瘍により盲目を呈したホルスタイン雄育成牛の1症例、*獣畜新報*、68、683-686 (2015)
- ・猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー⑦. 脳幹病変1. 脳幹部膿瘍の症例、*臨床獣医*、33(1)、56-60 (2015)
- ・猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー⑧. 脳幹病変2. 下垂体周囲膿瘍による視覚異常の症例、*臨床獣医*、33(2)、56-60 (2015)
- ・猪熊 壽ほか：ホルスタイン種育成牛に発生した脳膿瘍の1症例、*北獣会誌* 60、576-579 (2016)

**[関連する文献：椎体膿瘍]**

- ・西井 知ほか：胸腔内椎体膿瘍により後駆麻痺を呈したホルスタイン子牛の1症例、*獣畜新報*、65、29-32 (2012)
- ・竹内俊彦ほか：脊柱管内膿瘍により後駆麻痺を呈したホルスタイン育成牛の1症例、*北獣会誌*、56、204-206 (2012)
- ・猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー⑩. 脊髄病変. 頸部椎体膿瘍、*臨床獣医*、33(5)、52-56 (2015)
- ・河野友美ほか：胸椎椎体膿瘍により後駆麻痺を呈したホルスタイン種子牛の1症例、*北獣会誌*、60、525-528 (2016)

**[関連する文献：炎症性疾患]**

- ・佐々木広美ほか：脳室拡張を伴う化膿性髄膜炎のホルスタイン種子牛の1症例、*北獣会誌*、55、550-552 (2011)
- ・猪熊 壽ほか：牛の神経症状-ケーススタディー⑨. 脳神経病変. 中耳炎／内耳炎由来の顔面神経麻痺、*臨床獣医*、33(3)、54-58 (2015)

**⑦ Traumatic (外傷)**

外傷性神経疾患では「外傷」のエピソードと外貌検査から、原因が推測されるものが多く、おそらくこれが原因であろうというものは見出しやすい。しかし、その症例の予後を判定するためには、神経細胞の損傷程度を正確に示す診断マーカーの開発が必要である。

**[関連する文献]**

- ・Kojima Y *et al* : Evaluation of S100B in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurological diseases in calves, *J Vet Med Sci*, 77, 605-607 (2015)
- ・池川晃世ほか：腰椎椎間板脊椎炎による椎体骨折のため後駆不全麻痺を呈したホルスタイン種育成牛の1症例、*北獣会誌*、57、608-610 (2013)
- ・猪熊 壽ほか. 牛の神経症状-ケーススタディー⑫. 脊髄病変. 腰髄の損傷を疑う症例、*臨床獣医*、33(6)、40-44 (2015)