

【短 報】 産業動物

捻転斜頸と旋回を呈した交雑種子牛にみられた
真菌性化膿性肉芽腫性髄膜脳炎の1症例

工藤 彩佳^{1)*} 青木 生悠²⁾ 中郡翔太郎¹⁾ 渡邊 謙一¹⁾
堀内 雅之^{1)**} 古林与志安¹⁾ 猪熊 壽^{1)***}

1) 帯広畜産大学獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

2) NOSAI北海道 十勝統括センター (〒089-1182 帯広市川西町基線59番地28)

*現所属：NOSAI北海道 ひがし統括センター (〒086-1106 標津郡中標津町西6条南11丁目6番地1)

**現所属：株式会社 栄養・病理学研究所 (〒610-0231 京都府綴喜郡宇治田原町立川古池谷7-2)

***現所属：東京大学大学院農学生命科学研究科 動物医療センター (〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1)

要 約

3日齢の交雑種雄子牛が食欲不振と熱発、呼吸促迫を呈した。肺炎を疑い治療を行っていたが、第12病日以降、捻転斜頸、旋回等の臨床徴候が発現した。神経学的検査では、左右瞳孔散大、右威嚇まばたき反応消失と頭位変換時の左眼球運動異常が認められた。脳脊髄液 (CSF) 圧は上昇しており、性状は帯黄色混濁、細胞数が増加し、好中球の他に細菌塊が観察された。CSF中のハプトグロビン、神経特異的エノラーゼおよびリン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度はいずれも健常牛よりも高値を呈し、神経細胞の傷害が示唆された。病理解剖では左側の嗅球から線条体・視床を含む大脳腹側部、そして中脳にかけて広範に分布する連続した黄褐色壊死巣が認められた。病理組織学的検査では肉眼病変に一致して化膿性肉芽腫性病変がみられた。真菌も検出され、真菌性・化膿性肉芽腫性髄膜脳炎と診断された。

キーワード：真菌性・化膿性肉芽腫性髄膜脳炎、交雑種牛、捻転斜頸、旋回

-----北獣会誌 66, 446~450 (2022)

捻転斜頸と旋回は前庭機能障害の典型的な臨床徴候であり、病変局在としては末梢性と中枢性に大別される^[1,2]。子牛では中耳炎や内耳炎に由来する前庭神経傷害による捻転斜頸や旋回が多発する^[3]。一方、中枢性前庭障害は前庭神経核の存在する脳幹部の傷害によって生じるもので、その原因としては腫瘍、膿瘍、髄膜脳炎などがあげられるが^[1,2]、子牛での発生は比較的まれである^[4]。今回、捻転斜頸と旋回を主徴候にした交雑種子牛において、真菌性・化膿性肉芽腫性髄膜脳炎と診断された症例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

症例は3日齢、雄の交雑種子牛で、食欲不振を主訴としてNOSAI獣医師の診察を受けた。初診時、体温39.5℃、

心拍数96回/分、呼吸数36回/分で、肺音粗励であったため呼吸器感染症を疑い、ベンジルペニシリンプロカイン (懸濁水性プロカインペニシリンG「meiji」：Meiji Seikaファルマ、東京)、デキサメサゾン (デキサメゾン注KS：共立製薬、東京) および酢酸リンゲル (酢酸リンゲルV注射液：日本全薬工業、福島) により治療が行われた。その後、第11病日まで抗菌薬をオキシテトラサイクリン (OTC注10%「フジタ」：フジタ製薬、東京) またはカナマイシン (硫酸カナマイシン注射液250明治：明治アニマルヘルス、熊本) に変更しつつデキサメサゾンを併用して治療を継続したが、発熱と哺乳欲低下が継続した。第12病日には左右の眼振が認められたため、脳炎や髄膜脳炎を疑い、抗菌薬とデキサメサゾンに加えてフルスルチアミン製剤 (アニビタン500注射液：

連絡責任者：猪熊 壽 東京大学大学院農学生命科学研究科 動物医療センター

〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1

TEL 03-5841-5421 FAX 03-5841-8012 E-mail: ainokuma@gecc.u-tokyo.ac.jp

ナガセ医薬品、兵庫)を投与した。第14病日から右への捻転斜頸と旋回運動が発現し、ベンジルペニシリンプロカイン、デキサメゾンおよびフルスルチアミン製剤を第16病日まで継続して投与したが臨床徴候は改善されなかった。第17病日には予後不良と判定して治療を中止し、病畜は第22病日に自家廃用畜として帯広畜産大学に搬入された。

搬入時、体温39.3℃、脈拍数108回/分、呼吸数36回/分で、自力起立・歩行は可能であったが、右への捻転斜頸と旋回運動、およびそれに続く転倒が観察された(図1)。左右の外耳道の汚れは病的なものではなかった。左右瞳孔は散大していたが、眼振は認められなかった。神経学的検査では、眼瞼および角膜反射は左右とも正常であったが、右眼の威嚇瞬き反応が消失しており、また対光反射は右眼に光刺激を加えた場合の左右縮瞳遅延がみられた。斜視はみられなかったが、頭位変換時に左眼球運動に異常が認められた(図2)。哺乳動作は正常で、

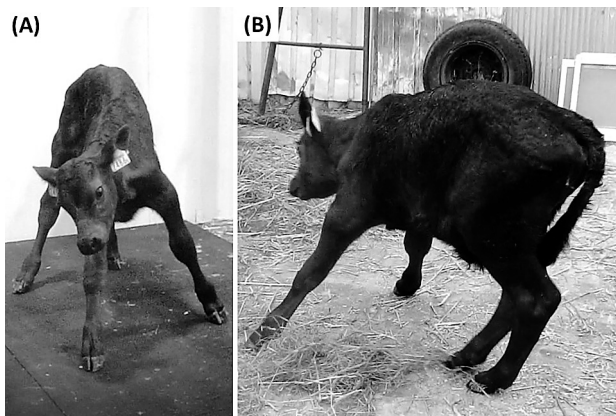


図1. 第22病日(大学搬入日)の症例外観
(A) 右への斜頸および (B) 右旋回運動がみられる

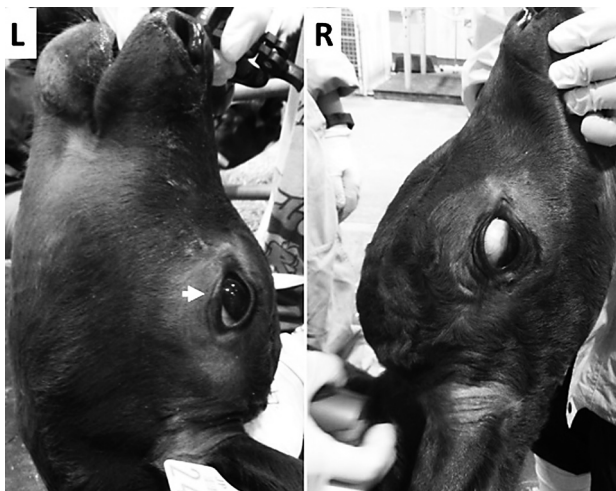


図2. 頭位変換時の眼球運動の様子
(L) 頭位を上方に変換した際に左眼球に動きがみられない(白矢印)のは異常である
(R) 右眼の下方を見ようとする動きは正常である

飲み込みや舌運動に異常はみられなかった。四肢の脊髄反射(屈曲反射および膝蓋腱反射)には異常はみられなかった。

キシラジン(キシラジン注2%フジタ:フジタ製薬)20mg筋肉内投与による鎮静下で、後頭窩から脳脊髄液(cerebrospinal fluid:CSF)を採取したところ、CSFのわずかな上昇がみられ、脳圧亢進が示唆された。CSFは帯黄色混濁で、細胞数は400/μl増量し、塗抹標本では好中球を中心とした白血球および球菌と短桿菌が認められた(図3)。さらに、神経細胞傷害マーカーとしてCSF中のハプトグロビン(HPG)、神経特異的エノラーゼ(Neuron specific enolase:NSE)およびリン酸化ニューロフィラメント重鎖(Phosphorylated neurofilament heavy chain:pNF-H)の濃度を、それぞれ測定キットHPG(Bovine Haptoglobin ELISA Kit:Immunol-

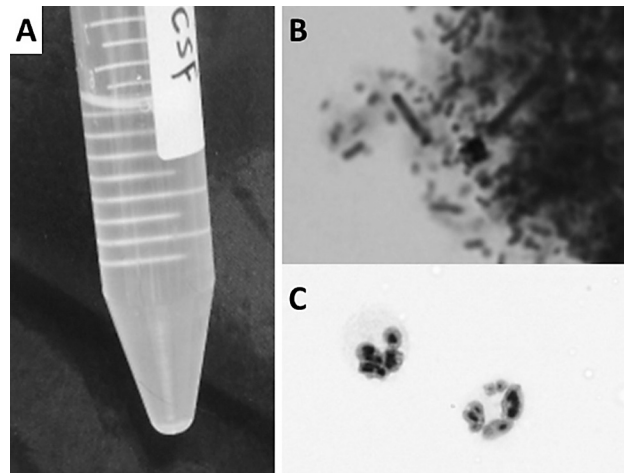


図3. 脳脊髄液の性状と塗抹標本
(A) 脳脊髄液は帯黄色で軽度の混濁していた
脳脊髄液の塗抹標本には (B) 細菌および (C) 好中球が認められた

表1. 大学搬入時(第22病日)の血液および血液化学検査所見

RBC (×10 ⁶ /μl)	770	AST (U/l)	47
Hb (g/dl)	9.8	GGT (U/l)	67
PCV (%)	34.0	LDH (U/l)	540
Platelet (×10 ³ /μl)	58.6	CK	128
WBC (/μl)	10,300	T. Cholesterol (mg/dl)	63
Sta (/μl)	309	BUN (mg/dl)	9.4
Seg (/μl)	4,841	Creatinine (mg/dl)	0.86
Lym (/μl)	3,708	Ca (mg/dl)	9.3
Mon (/μl)	1,442	P (mg/dl)	6.2
Total Protein (g/dl)	5.3	Na (mEq/l)	131
Albumin (g/dl)	3.0	Cl (mEq/l)	95
α-globulin (g/dl)	0.8	K (mEq/l)	5.2
β-globulin (g/dl)	0.7		
γ-globulin (g/dl)	0.8		
A/G	1.27		

ogy Consultants Lab, USA)、NSE (NSE ELISA Kit: Immunospec, USA)、pNF-H (pNF-H Human ELISA Kit: BioVendor, Czech) を用いて測定した^[5-9]。CSF 中の HPG、NSE、pNF-H の濃度は、それぞれ 389 ng/ml、3.11 ng/ml および 10,273 pg/ml であり、神経徴候を呈さない健常子牛の基準値 (HPG: 51.4 ng/ml、NSE: 1.68 ng/ml および pNF-H: 329 pg/ml) に比較していずれも高値であった。特に pNF-H 濃度は顕著に高値を示した。血液および血液化学検査では低タンパク血症がみられたが、炎症像は認められなかった (表 1)。

病理所見

本症例については、第23病日に安楽死処置後病理解剖を行った。脳の摘出時所見では、左側の嗅球が壊死しており、左側の嗅球から視床に至る脳底部が暗赤色に変色していた (図 4、5)。また、脳を連続的に横断したと

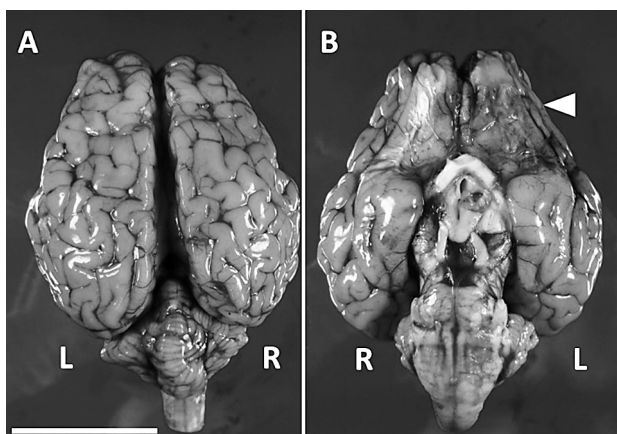


図 4. 脳の外観

- (A) 背側には異常はみられなかった
 (B) 腹側では左の嗅球から視床にかけての脳底部が暗赤色に変色していた (矢頭)
 L: 左、R: 右

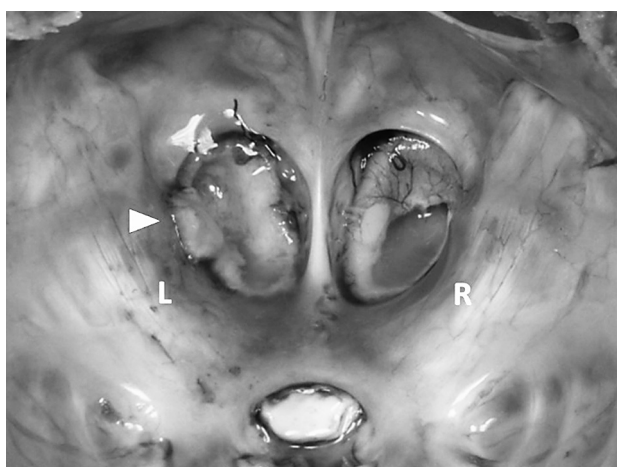


図 5. 頭蓋内景

脳を取り出したところ、左の嗅球頭側が黄赤色に変色し壊死していた (矢頭) L: 左、R: 右

ころ、左側嗅球から線条体・視床を含む大脳腹側部、そして中脳にかけて広範に分布する連続した黄赤色壊死巣が最大直径約 2 cm で認められた (図 6、7)。橋および延髄には著変はみられなかった。その他主要臓器では肺の一部が暗赤色を呈し硬結感を増していた。なお、左右鼓室胞に異常はみられなかった。肝円索は臍帯から 11 cm の領域で限局性に直径 4 cm 大に膨大しており、その断面には灰黄色膿瘍がわずかに貯留していた。

病理組織学的検査では、脳の肉眼病変部位に一致して、化膿性肉芽腫性病巣と広範囲の壊死が血栓形成に伴って観察された (図 8)。また、同部には多数の真菌が観察されたが、細菌塊は認められなかった (図 9)。その他、化膿性気管支肺炎、第一胃潰瘍、および細菌塊を伴う限局性の化膿性臍静脈炎が観察されたが、それら病変部では真菌は認められなかった。

壊死した嗅球を材料に細菌培養検査を行ったところ、*Acinetobacter* sp.、*Stenotrophomonas maltophilia* および *Micrococcus* sp. が分離された。



図 6. 大脳の連続横断面

左から右へ、左大脳を吻側から順に横断したところ、大脳腹側を中心に最大直径約 2 cm の連続した壊死層が中脳まで認められた

Bar = 2 cm

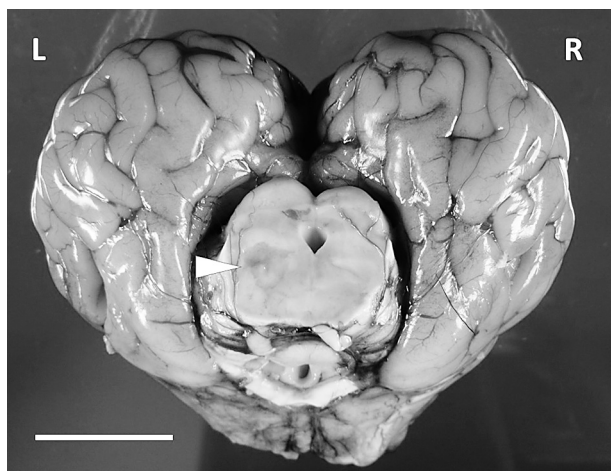


図 7. 脳幹部中脳尾側での断面

左側に限局して壊死がみられる (矢頭) Bar = 2 cm
 L: 左、R: 右

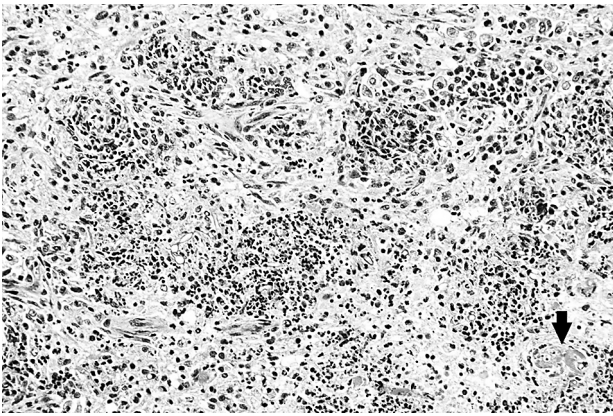


図8. 脳幹部(中脳)の組織学的所見(HE染色、×100) 化膿性肉芽腫性病巣と広範囲の壊死が観察された 矢印は血栓を示す

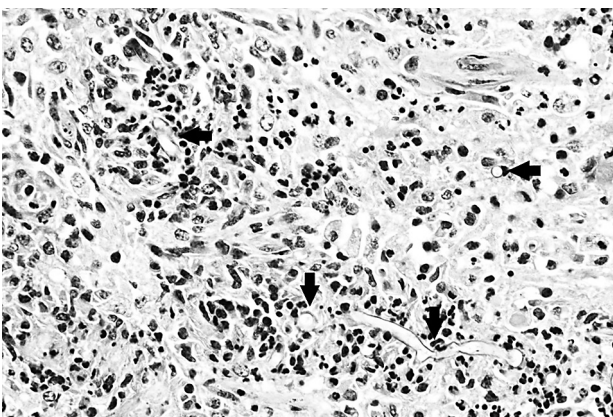


図9. 脳幹部(中脳)の組織学的所見(PAS染色、×400) 化膿性肉芽腫性病巣の中心部に位置する不定角度に分岐し、中空状を呈する菌糸(矢印)

考 察

本症例は当初呼吸器徴候を呈していたが、第12病日から発現した神経徴候は慢性進行性であり、生前には炎症性または腫瘍性疾患が中枢神経系に存在することが考えられた。本症例は病理学的検査所見から最終的には真菌性・肉芽腫性髄膜炎と診断された。

本症例の神経徴候は捻転斜頸と旋回、ふらつきという前庭系の異常を反映するものであった。前庭徴候は末梢性または中枢性の前庭機能異常によって発現するが^[1,2]、本症例では外耳道の汚れが重篤ではなかったこと、前庭徴候のほかに散瞳がみられたことなどから、病変は末梢ではなく前庭神経核を含む脳幹部に局在すると予測された。特に第14病日以降は右側への捻転斜頸と旋回がみられたこと、および右の威嚇瞬き反応が消失していたことから、右側脳幹、中でも間脳から前庭神経核の存在する橋を経て、延髄にかけての右側に病変が存在するものと予想された。また、右眼に光刺激を加えた際の左右縮瞳

遅延から、右の視神経または中脳の左右動眼神経核の傷害の存在も考えられた。さらに、頭位変換時の左眼球運動異常からは、左側の動眼・滑車・外転神経またはそれらの神経核が存在する左側の中脳から延髄にかけての傷害が考えられた。以上の所見を統合して、中枢神経病変は左右の脳幹部に存在し、特に右側脳幹が重篤に傷害されていることを生前に予想した。

しかし、本症例の病理学的検索では、主な病変は左側嗅球から線条体・視床を含む大脳腹側部、そして中脳にかけて主として左側に偏在していることが明らかとなった。病変と反対側に前庭徴候が発現する病態は「逆説性前庭症候群」と呼ばれ、一般には前庭小脳から脳幹への遠心性線維が通過する後小脳脚の傷害が原因とされている^[2]。本症例では小脳脚を含む小脳レベルでの脳幹に病理学的異常は認められなかった。前庭神経核には前庭神経以外に、大脳皮質前庭野や脳幹網様体からの入力もあり、また、投射先も外眼筋の運動神経核(動眼神経核、滑車神経核、外転神経核)、視床などである^[1,2]。本症例では、上位中枢の傷害が反対側の前庭神経核に反映されたために、逆説性前庭症候群が生じたと考えられたが、病態発現機序を完全に明らかにすることはできなかった。

本症例では、左嗅球の傷害が重篤であったこと、および同部位から *Acinetobacter* sp.、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Micrococcus* sp. が分離されていることから、これらの細菌が鼻から侵入し、左側の嗅球から視床に至る脳底部の髄膜炎の原因となったと考えられた。これらの細菌はいずれも土壌、動物の皮膚や腸管に常在する日和見感染の原因菌として知られている^[9,10]。子牛では初乳摂取が不十分である場合、日和見感染が成立することが多く、大腸菌やクレブシエラ、サルモネラ、連鎖球菌などが髄膜炎の原因とある^[11]。なお、化膿性気管支肺炎および臍部の膿瘍もみられたが、肺と臍部の病変は局限しており、髄膜炎への病態の関与は乏しいと考えられた。また、組織学的検査の結果、化膿性肉芽腫性病巣には大型の真菌増殖が認められたが、細菌塊はみられなかった。近年、嗅神経を介して真菌 *Lichtheimia ramosa* が脳に侵入して肉芽腫性病変を形成した症例が複数報告されている^[12,13]。本症例にみられた広範な肉芽腫性病変と主な神経徴候の病態発現にも真菌が関与していると考えられた。真菌の侵入経路および感染種については明らかにすることはできなかった。

本症例では生前にCSFを採取して解析を行った。CSFの圧は上昇しており、性状は帯黄色混濁で、細胞数も増量していた。特に好中球と球菌・短桿菌の増殖がみられ

ており、化膿性髄膜脳炎の存在が示唆された。さらに本症例ではCSF中の複数の神経傷害マーカーを測定した。これまで、CSF中のS100B、NSB、pNF-H、HPGが神経傷害マーカーとして応用可能であることが報告されている^[5-8,14]。今回の症例ではCSF中のHPG、NSEおよびpNF-Hを測定したが、いずれも健康牛に比較して高値を呈しており、本症例の神経細胞に傷害が存在したことを示唆するものである。実際、病理解剖においても嗅球から中脳まで広範囲に壊死巣がみられており、神経傷害マーカーの高値は神経細胞の傷害をよく反映しているものと思われた。特に本症ではpNF-Hが著しい高値を呈していた。ニューロフィラメントはニューロンの主要な構成成分であり、とくに神経細胞軸索に分布している^[6]。本症例の結果から、CSF中のpNF-Hの測定は化膿性髄膜脳炎の診断や予後判定における価値が高いと考えられた。

本研究の一部はJSPS科研費16H05034の助成を受けた。

引用文献

- [1] Lorenz MD, Coates JR, Kant M: Localization of lesions in the nervous system, Handbook of Veterinary Neurology, 5th ed, 37-45, Elsevier Saunders, St. Louis (2011)
- [2] 田村慎司: 前庭系、獣医臨床神経解剖学 (長谷川大輔監訳)、89-98、文永堂、東京 (2016)
- [3] 三角一浩: 末梢神経系の疾患、獣医内科学 第3版 産業動物編、253-256、文永堂、東京 (2022)
- [4] 猪熊 壽: 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2、臨床獣医、31(11)、52-55 (2015)
- [5] 上坂花鈴、小山憲司、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 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)
- [6] 川上侑記、上坂花鈴、轉馬 創、長濱光朗、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液中神経特異的エノラーゼおよびリン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度が高値を示した大脳皮質壊死症育成牛の1症例、北獣会誌、64、102-105 (2020)
- [7] 安樂みずき、川上侑記、長濱光朗、轉馬 創、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液ハプトグロビンが高値を示したホルスタイン種育成牛の脳幹部脳炎の1症例、北獣会誌、66、195-198 (2022)
- [8] 上坂花鈴、入江 遥、辻村歩美、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液中の神経傷害マーカーが高値を示した化膿性脳炎のホルスタイン種子牛の1症例、北獣会誌、64、245-248 (2020)
- [9] Paez JI, Tengan FM, Barone AA, Levin AS, Costa SF: Factors associated with mortality in patients with bloodstream infection and pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*, Eur Clin Microbiol Infect Dis, 27, 901-906 (2008)
- [10] Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H: An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, Nat Rev Microbiol, 5, 939-951 (2007)
- [11] Divers TJ, de Lahunta A: Meningitis, Rebhun's Diseases of Dairy Cattle, Peek SF, Divers TJ ed, 3rd ed, 609-612, Mosby Elsevier, St. Louis (2018)
- [12] Tanaka Y, Toyotome T, Inokuma H, Watanabe K, Kobayashi Y, Horiuchi N: Rhinocerebral zygomycosis due to a *Lichtheimia ramosa* infection in a calf: neural spread through the olfactory nerves, Mycopathologia, 184, 141-146 (2019)
- [13] Iwanaga M, Kamikawa A, Imai A, Shimada K, Degawa Y, Hanafusa Y, Shibahara T: Striatal necrosis caused by *Lichtheimia ramosa* in a neonatal calf, J Vet Med Sci, 83, 1943-1947 (2021)
- [14] Kojima Y, Chiba S, Horiuchi N, Kobayashi Y, Inokuma H: Evaluation of S100B in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurological diseases in calves, J Vet Med Sci, 77, 605-607 (2015)