

【短 報】 産業動物

脳脊髄液検査により化膿性髄膜脳脊髄炎を疑診した
ホルスタイン種子牛の1症例

川上 侑記^{1)*} 玉置 優貴²⁾ 轉馬 創^{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：北海道大学大学院獣医学研究院 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

**現所属：家畜改良センター岩手牧場 (〒020-0123 岩手県望岡市下厨川字穴口)

***現所属：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 兼 OSG国際防疫獣医学講座
(〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1)

要 約

5カ月齢のホルスタイン種雌子牛が起立難渋と斜視を呈した。抗菌薬、ステロイド剤およびビタミンB₁₂製剤による治療により臨床徴候の改善をみたが、第16病日に発熱を伴い神経徴候が再発した。抗菌薬には反応せず、第18病日に起立不能となり、予後不良と判定され大学病院に搬入された。搬入時の脳神経検査では右眼の縮瞳、斜視、対光反射の消失、および威嚇まばたき反応の減弱がみられた。また脊髄反射では右側前後肢の消失ないし減弱が記録された。脳脊髄液 (CSF) は帯黄色で、塗抹観察により単核球の増加と細菌貪食像および少数の好中球が観察された。CSFの生化学性状はNa、K、Cl、LDHおよびTPの増加が認められた。またCSF中リン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度は1,621 pg/mlと高値を呈した。以上のCSF検査所見より中枢神経の化膿性炎症性疾患が強く示唆された。病理解剖所見では小脳膿瘍と第四脳室への膿性滲出物貯留、下垂体後縁から頸髄腹側にかけて硬膜下にフィブリン様物が付着し、一部では硬膜や軟膜との癒着がみられた。病理組織学的検査では肉眼病変に一致して化膿性病変がみられ、化膿性髄膜脳脊髄炎と診断された。生前のCSF検査は髄膜脳脊髄炎の診断に有用であると考えられた。

キーワード：化膿性髄膜脳脊髄炎、脳脊髄液性状、ホルスタイン種子牛

-----北獣会誌 67, 73~77 (2023)

化膿性髄膜脳脊髄炎は細菌が脳脊髄に侵入して感染が成立することによって生じる疾患であり、牛では代表的な中枢神経の疾患である^[1]。本症は発熱や広範な神経徴候発現などの臨床徴候、あるいは抗菌薬に対する治療に反応することなどから疑うことはできるが、大動物領域では臨床的な確定診断は困難であり、死後の中枢神経系の病理解剖検査や組織検査により初めて確定診断される^[1]。今回、起立困難、捻転斜頸、斜視、脊髄反射の低下～消失を呈したホルスタイン種子牛において、脳脊

髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) の性状を詳細に分析した結果から髄膜脳脊髄炎を強く疑うことができた症例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

症例は5カ月齢のホルスタイン種雌子牛で、食欲不振と元気不良を主訴としてNOSAI獣医師の診察を受けた。本症例は2カ月齢時に市場を通じて導入されており、特に治療歴はなかった。初診時 (第1病日)、体温38.8℃、

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

心拍数84回/分、呼吸数48回/分、肺胞音粗朧で削瘦が著しく、起立難澁と斜視を認めため、呼吸器感染症と大脳皮質壊死症または中耳炎を疑い、酢酸リンゲル（酢酸リンゲルV注射液：日本全薬工業、福島）の輸液を行うとともに、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）、フルスルチアミン製剤（アニピタン500注射液：ナガセ医薬品、兵庫）およびデキサメサゾン（デキサメゾン注KS：共立製薬、東京）により治療を行った。第3病日まで継続して同様の治療を行ったところ、自力起立は可能となったが、歩様蹠踉、神経過敏および斜視がみられた。第16病日に元気不良のため再診依頼があり、体温40.0℃、心拍数90回/分、呼吸数42回/分、肺胞音粗朧であった。症例は自力起立可能であったが、右への捻転斜頸および右眼の斜視が認められ、脳炎または中耳炎を疑いタイロシン（タイロシン注200「KS」：共立製薬）とフルニキシンメグルミン（フォーベット50注射液：MSDアニマルヘルス、東京）を投与したが反応せず、第21病日には予後不良と判定して治療を中止し、同日帯広畜産大学に搬入された。

搬入時、体温42.0℃、脈拍数168回/分、呼吸数78回/分で、自力起立できず、意識混濁して全身痙攣を呈していた。日中の最高気温が30℃を超える環境下での熱中症による高温症を疑い、検査用血液を採取後、直ちに流水による冷却とリンゲル（等張リンゲル液：日本全薬工業）の輸液を行ったところ、体温、心拍数、呼吸数は改善した。しかし、自力起立はできず、意識も混濁したままであった（図1）。その後、身体検査を実施したところ、脳神経の評価では右眼の縮瞳、内方斜視（図2）、対光反射消失および威嚇まばたき反応減弱がみられた。左眼には水平眼振のみがみられた。また、右側前後肢の脊髓反射が消失ないし減弱していた。血液検査では赤血



図2. 右眼にみられた内方斜視と瞬膜突出

球数、ヘマトクリット値および血小板数の増加が、また血液生化学検査では、AST、LDH、CK、Na、K、ClおよびBUNの高値、ならびに総コレステロール濃度の低値がみられた（表1）。白血球数とA/Gは異常値を示さなかったが、血清蛋白電気泳動像ではβ分画にピークが認められ急性炎症が示唆された（図3）。

意識が混濁していたため、鎮静剤を用いることなく腰仙髄間隙からCSFを採取したところ、圧の亢進はなく透明であったが、わずかに帯黄色であった（図4A）。血球計算盤を用いて算定したCSF中細胞数は313/μlであった。CSF塗抹標本をギムザ染色して観察したところ、細菌を貪食した単核球と少数の好中球が観察された（図4B）。CSFの生化学性状解析では、Na、K、ClとTPの著増、およびLDHとCaの増加が認められた（表2）。また、神経傷害マーカーとしてCSF中リン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度（Phosphorylated neurofilament heavy chain：pNF-H）を研究用ELISAキット



図1. 大学搬入時（第21病日）の症例
意識が混濁し、自力起立はできない

表1. 大学搬入時（第21病日）の血液および血液化学検査所見

RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	1,190	AST (U/l)	283
Hb (g/dl)	12.8	GGT (U/l)	27
Ht (%)	52.4	LDH (U/l)	2,171
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	159.3	CK (U/l)	3,675
WBC ($/\mu\text{l}$)	8,400	T. Cholesterol (mg/dl)	67
Sta ($/\mu\text{l}$)	84	BUN (mg/dl)	35.1
Seg ($/\mu\text{l}$)	3.36	Creatinine (mg/dl)	1.68
Lym ($/\mu\text{l}$)	4,200	Na (mEq/l)	173
Mon ($/\mu\text{l}$)	756	K (mEq/l)	5.9
Total Protein (g/dl)	7.7	Cl (mEq/l)	120
Albumin (g/dl)	3.6	Ca (mg/dl)	9.6
α -globulin (g/dl)	1.1	P (mg/dl)	4.7
β -globulin (g/dl)	1.2	Mg (mg/dl)	2.7
γ -globulin (g/dl)	1.8		
A/G	0.88		

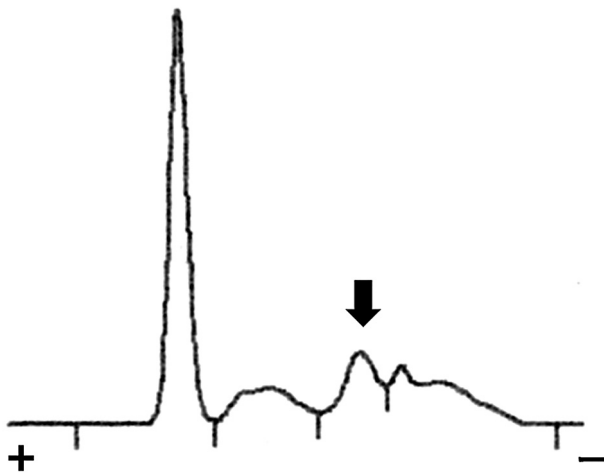


図3. 血清蛋白電気泳動像
β分画にピークが認められる (矢印)

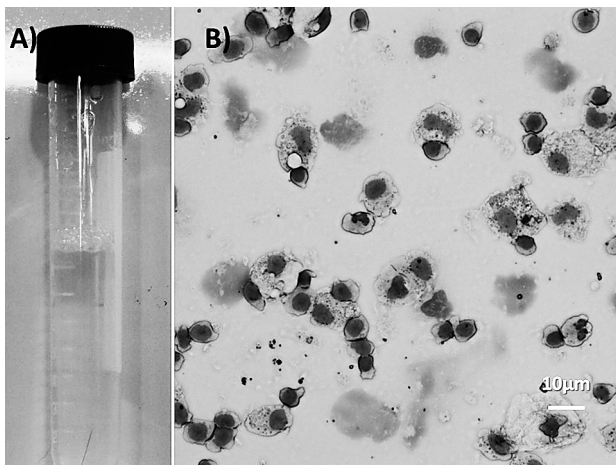


図4. (A) 脳脊髄液外観
透明だがやや黄色を帯びている
(B) CSFのギムザ染色像 Bar=10μm
貪食像を含む単核球が中心で、好中球も散見される

表2. 脳脊髄液の生化学性状 (第21病日)

測定項目	測定値	基準値 [2]
AST (U/l)	27	2~33
LDH (U/l)	123	2~29
CK (U/l)	7	~46
Na (mEq/l)	185	130~152
K (mEq/l)	3.9	2.4~3.6
Cl (mEq/l)	152	107~124
Ca (mg/dl)	7.3	4.4~6.0
Mg (mg/dl)	2.3	1.7~2.5
TP (mg/dl)	448	2~49

(pNF-H Human ELISA Kit : BioVendor, Czech) を用いて測定したところ^[3]、神経徴候を呈さない健常子牛5頭の平均値 (329 pg/ml) に比較して著しい高値 (1,621 pg/ml) を示した。CSFを材料に細菌培養検査

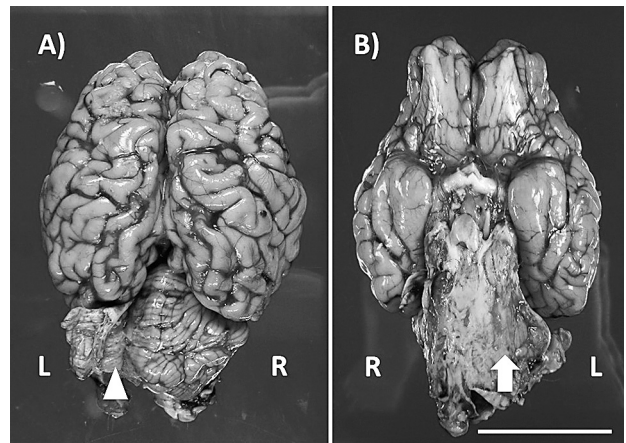


図5. 脳の外観
(A) 背側では左小脳背側の一部が硬膜と癒着している (白矢頭)
(B) 腹側では下垂体後縁から脳幹部の腹側硬膜下には赤褐色混濁のフィブリン様物が付着し (白矢印)、一部では硬膜や軟膜と癒着していた
Bar= 5 cm.

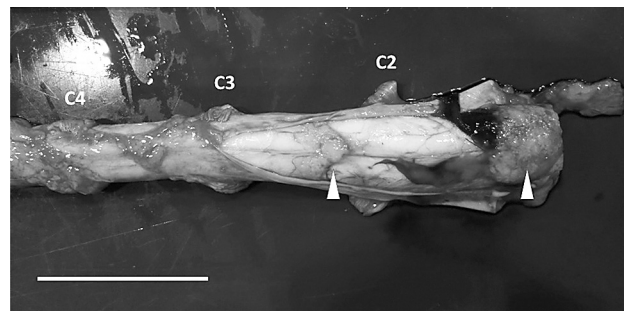


図6. 頸髄腹側外観 Bar= 2 cm
脊髄の腹側硬膜下には脳幹部から続くフィブリン様物が付着し (白矢頭)、一部では硬膜や軟膜と癒着していた

(血液寒天培地を用いた好気培養およびABHK/BBE寒天培地を用いた嫌気培養)を行ったが、細菌は分離されなかった。

病理所見

本症例は、第22病日に安楽死処置後病理解剖に供された。小脳の左側背側は硬膜と癒着しており、左右の不均衡がみられた (図5A)。また、脳の腹側には下垂体後縁から頸髄にかけて硬膜下にフィブリン様物が付着し、一部では硬膜や軟膜と癒着していた (図5Bおよび6)。小脳および脳幹部を横断すると、第四脳室と中脳水道に緑黄色チーズ様の膿が貯留していた (図7)。左右の鼓室胞内には緑白色クリーム状の膿が貯留していた。左肺の前葉前部および後部は暗赤色で硬結感を増しており、また、気管支内には黄白色クリーム状の膿が少量貯留し

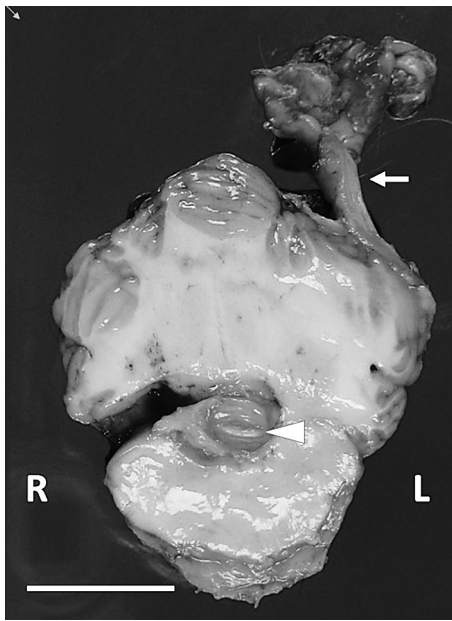


図7. 小脳と延髄の横断面
第四脳室に緑黄色チーズ様の膿が貯留していた
(白矢頭)
矢印は硬膜との癒着部 Bar=2 cm

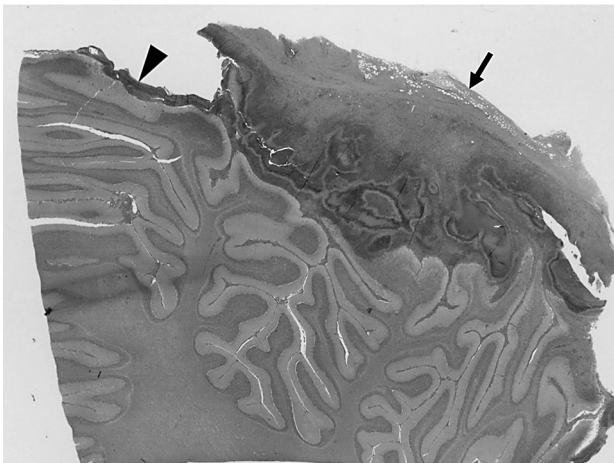


図8. 小脳硬膜癒着部のルーペ像 HE 染色
硬膜 (矢印) と軟膜 (矢頭) の間には膿瘍形成を
伴う高度の髄膜炎がみられる



図9. 小脳 HE 染色像
軟膜炎と小脳分子層の囲管性細胞浸潤がみられる

ていた。

病理組織学的検査では、大脳視床付近から小脳・第2胸髄にかけて、軟膜下に好中球、リンパ球および形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤とフィブリン析出がみられた(図8および9)。炎症像は、特に中脳や橋、延髄の腹側で顕著であり、同部の髄膜は線維性に肥厚していた。脳幹部や小脳には囲管性細胞浸潤がみられた。脳実質の障害は左小脳半球の皮質表層や小脳脚部で特に顕著であった。左肺前葉の暗赤色部では肺胞や気管支内への炎症細胞残渣の貯留を特徴とする軽度の化膿性気管支肺炎がみられた。

小脳膿瘍を材料にCSFと同様に細菌培養検査を行ったところ、好気培養により *Escherichia coli* が分離されたが、嫌気培養では細菌は分離されなかった。

考 察

本症例は初診時に5カ月齢であり、大脳皮質壊死症や中耳炎の多発時期は過ぎていたものの、肺胞音粗朧かつ起立難渋と斜視を認めたため、呼吸器感染症に加えて大脳皮質壊死症または中耳炎・内耳炎を疑い、抗菌薬(カナマイシン)、フルスルチアミン製剤およびステロイド製剤により治療を行った。しかし、再発時には発熱に加えて右への捻転斜頸と右眼の斜視が強くみられたことから、脳幹部の脳炎や重篤な中耳炎の存在を考えたものである。本症例は病理学的検査所見から最終的に化膿性髄膜脳脊髄炎と診断された。なお、本症例では小脳の膿瘍部から大腸菌が分離されており、髄膜脳脊髄炎の原因と考えられた。大腸菌は動物の腸管に常在する環境性細菌であり、子牛や免疫抑制状態の個体では日和見感染が成立することが多く、髄膜脳脊髄炎の原因となることが知られている[1,4]。

本症例の神経徴候は起立難渋、捻転斜頸、ふらつき、眼振であり、前庭系異常および眼球運動異常を中心とするものであった[5]。本症例では小脳と左右鼓室胞に膿瘍形成がみられたことから、捻転斜頸、ふらつき、起立困難などの徴候は末梢性および中枢性の両方の前庭機能異常によって発現したものと考えられた[6]。ただし、斜頸は主に右方向へみられたことから、右側前庭核の傷害が強かった可能性が考えられた。さらに、右眼の反射異常や左右の眼球運動異常がみられたことから、動眼・滑車・外転神経またはそれらの神経核が存在する中脳から延髄にかけての傷害も考えられた。さらに、本症例では血清およびCSF中の電解質(Na、K、Cl)が著しい高値を示しており、これが第21病日の全身性痙攣の原因

と推察された。なお、電解質の著しい高値は、赤血球系の検査値が高値を示していることと併せて考えると、起立不能と暑熱環境による急速かつ重篤な脱水が影響していると思われた。

化膿性髄膜脳脊髄炎は、比較的急性の臨床徴候と発熱や炎症所見などの存在から疑うことはできるが、その確定診断は、特に大動物領域では臨床的には困難であり、死後の中枢神経系の病理解剖検査や組織検査により初めて確定診断される^[1,4]。医学および伴侶動物獣医学領域においては、神経疾患の診断には磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) が確定診断には欠かせないが、髄膜脳脊髄炎の診断においても非常に有用とされている^[7]。しかし、医学領域においても髄膜脳脊髄炎の確定診断にはCSF検査が必須であり^[8,9]、その重要性は動物種を超えて変わることはない。

今回、生前の子牛のCSF分析により、色調変化 (帯黄色)、細胞数増加、細菌貪食像、単核球増加と好中球の存在、生化学性状異常および神経細胞損傷マーカー (pNF-H) 増加所見などから、細菌感染が関係した脳脊髄炎を強く疑うことができた。本症例ではCSF中細菌の抗菌薬感受性試験を行っていないが、生前に有効な抗菌薬を選択することができれば、治療にも有意義であることが考えられる。一般に大動物獣医療においては、CSFの採取分析が選択されることは多くはない。それは、採取が野外の不潔環境下であり、穿刺部の毛刈り・洗浄・消毒や動物の鎮静の必要性、診療補助者の不足などの理由によるものと思われる。

これまで、CSF中のpNF-Hのほか、グリア細胞分泌蛋白質S100B、神経特異的エノラーゼ (neuron specific enolase : NSE)、ハプトグロビンなどが牛の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^[3,10-13]。しかし、これらの神経傷害マーカー測定には特殊な試薬キットや測定機器が必要であり、直ちに臨床応用するのは困難である。今回検査されたCSF生化学性状は「髄液検査」として外部検査機関への委託が可能であり、また細胞診であれば診療獣医師自らが塗抹標本作製して観察することも可能である。髄膜脳脊髄炎などCSF分析により特異的に診断が可能な疾患については、CSFの採取分析を積極的に行うべきと思われた。

本研究の一部はJSPS科研費16H05034の助成を受けた。

引用文献

- [1] 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)
- [2] 安樂みずき, 川上侑記, 渡邊謙一, 古林与志安, 猪熊 壽 : 子牛の神経疾患における脳脊髄液生化学性状の診断的意義の検討, 北獣会誌, 67, 2 - 7 (2023)
- [3] 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)
- [4] 佐藤 繁, 大島寛一, 市川雅朗, 南館君夫 : 子牛の細菌性髄膜脳室脳炎の臨床および病理学的観察, 日獣会誌, 41, 49-53 (1988)
- [5] 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)
- [6] 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)
- [7] 大場 洋 : 神経感染症の画像診断, 医学のあゆみ, 277, 16-26 (2021)
- [8] 竹岡常行 : 脳脊髄液検査の意義, 日内会誌, 85, 672-675 (1996)
- [9] 竹岡常行 : 脳脊髄液検査, 内科学IV 第9版, 1734-1737, 朝倉書店, 東京 (2007)
- [10] 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が高値を示した後軀麻痺黒毛和種子牛の1症例, 産業動物臨床医誌, 9, 12-15 (2018)
- [11] 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)
- [12] 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)
- [13] 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)