

臨床レポート

## ヨークシャーテリアの壊死性白質脳炎に シトシンアラビノシドの持続点滴を行った一例

関 隆志<sup>1)</sup>, 片山泰章<sup>2)</sup>, 宇塚雄次<sup>2)</sup>

### 要 約

非感染性の髄膜脳脊髄炎の画定診断には病理組織学的診断が必要であり、臨床現場では画像診断や脳脊髄液検査から原因不明髄膜脳脊髄炎 (meningoencephalitis of unknown origin; MUO) として診断的治療を開始することが多い [1]。壊死性白質脳炎 (necrotizing leukoencephalitis; NLE) は MUO に含まれ、ヨークシャーテリア、マルチーズ、チワワなどに見られる脳炎であり白質病変が顕著である。犬は歩行困難、虚弱、協調運動の欠如、旋回、斜頸などの症状を呈する。シトシンアラビノシド (cytosine arabinoside; CA) はピリミジン系代謝拮抗剤であり、中枢神経系に高濃度に分布することから、MUO における免疫抑制剤として使用されてきた。古典的には皮下注射による血中濃度維持が提案されていたが、持続点滴による投与が MUO の効果率および生存率を上げることが報告された [2]。今回はヨーキーの NLE にその手技を適応し、良好な経過を得られた一例を報告する。

キーワード：壊死性白質脳炎、シトシンアラビノシド、持続点滴、MRI、免疫抑制

### はじめに

ヨークシャーテリアの壊死性白質脳炎 (necrotizing leukoencephalitis; NLE) は白質における非感染性髄膜脳脊髄炎である。進行が遅い型の犬は、全身性または部分的な発作で来院することが多い。病変の場所により発作、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。

NLE の確定診断には病理組織学的診断が必要であり、診断的治療として安価な免疫抑制量のコルチコステロイドによる初期治療が一般的である。反応が悪い場合にはシクロスポリン、アザチオプリンなどの免疫抑制剤の併用で成績が良い。CA は中枢神経系に到達しやすいが、これまでの投与方法では反応性が乏しく [3]、脳炎に対しては補助薬としての使用が一般であった。今回、CA の持続点滴が原因不明髄膜脳脊髄炎 (meningoencephalitis of unknown origin; MUO) の3ヶ月生存率と組織学的な回復を良好にしたとの Lawie ら [2] の報告を受け、それを実施したヨークシャーテリアの一例を報告する。

症例：ヨークシャーテリア、避妊メス、3歳。

### 経 過

初診時、歩行時のふらつきがあり、首を右に傾け、食欲がないという主訴で来院した。体重 2.3 kg、ボディコンディションスコア = 2.5、右斜頸はあるが眼振はなかった。右旋回行動が顕著であったが、脳神経系反射検査の異常や脊髄反射検査に異常は見られなかった。外耳道には異常はなかったが、神経学的検査と斜頸から、中・内耳炎を疑った。エンロフロキサシン 5 mg/kg SID、プレドニゾロン 0.3 mg/kg SID を処方した。

第7病日には斜頸は軽度に改善したものの、旋回行動時に右旋回行動はできるが、左旋回時は一旦右に回らないと左折できなかった。また前肢の測定過大がみられた。血液検査では HCT = 59.6 %、CRP = 1.1 mg/dl と軽度上昇がみられた。中枢神経系の疾患を疑い、MRI 画像診断を岩手大学に依頼した。画像診断の当日の神経学的検査では右前肢のプロプリオセプションの低下、脊髄反射の亢進がみられた。脳神経系反射検査に異常は見られなかった。

MRI 画像では、T2 強調画像と FLAIR 画像において左中脳と右側頭部の側脳室外縁に高信号領域が確認され

1) 盛岡支会、せき動物病院、2) 岩手大学

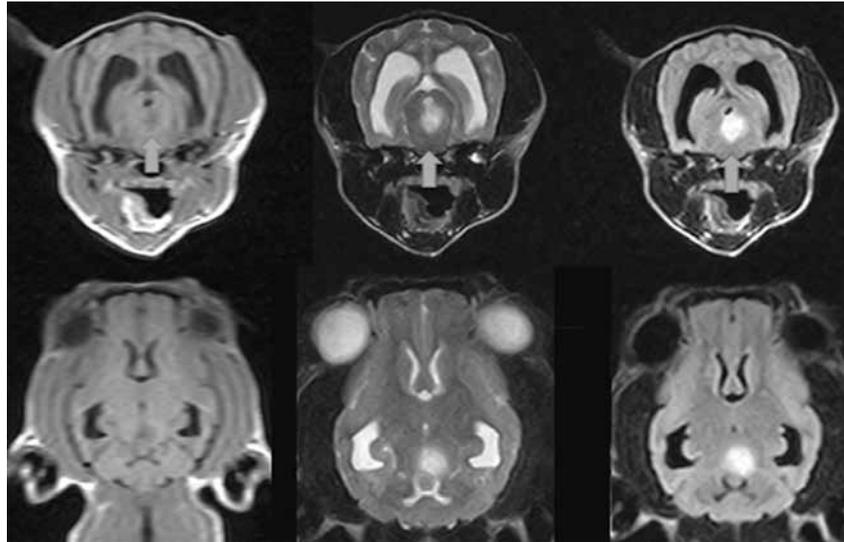


図1 MRI画像（上段 transverse 画像，下段 dorsal 画像）。  
A. T1 強調画像 B. T2 強調画像 C. FLAIR 強調画像。

矢印が病変の位置を示している。側脳室内の脳脊髄液と違い、FLAIR 画像でも強調されている。

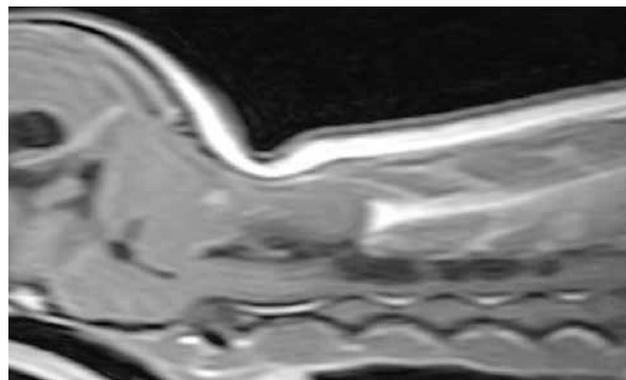


図2 MRI T1 強調 頸椎 sagittal 画像。  
中心管が拡張している（脊髓空洞症）。

た（図1）。また、頸髄中心管の拡張が確認された（図2）。脳脊髄液に血液が混入したため細胞成分は参考値に留まるが、抗アストロサイト自己抗体は陽性であった。以上の所見により本症例は壊死性白質脳炎と診断された。

Lowrie ら [2] によると、MUO を有する犬 80 頭の CA とプレドニゾロンの併用療法において、CA 100 mg/kg を 24 時間持続点滴で投与することで、従来の CA 併用療法（50 mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回 2 日間 SC or IV）よりも 3 ヶ月生存期間および処置後の異常の解消率が大幅に改善したという報告 [1] を受けて、本症例では、CA 100 mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水 75 ml に添加して 24 時間持続定量点滴（CRI）で投与した。CA 投与後、プレドニゾロン 1 mg/kg BID を 3 週間投与し、その後 2 回目の CA 100 mg/kg CRI を行った。徐々に旋回行動は減少し、斜頸は完全に改善した。左旋回も可能になった。3

回目の CA 投与が終わった現在、副作用はなく、プレドニゾロンを 3 週間ごとに漸減中である。

### 考 察

MUO には壊死性白質脳炎の他、壊死性髄膜脳炎、肉芽腫性髄膜脳炎などが含まれる。Granger らのガイドラインでは MRI 画像診断における多発性・散在性の頭蓋内病変と髄液細胞増加が診断指標となる。本症例では犬種と年齢、発症部位から NLE と診断された。

NLE の治療では免疫抑制量のコルチコステロイドが主体であるが、ステロイド単独治療では効果が持続しないことと医原性クッシングの発現が問題となる。シクロスポリンの併用療法は飼い主に対する経済的負担が大きく、免疫抑制量のコルチコステロイドが反応しなかった場合の第二選択として使用されてきた。以前に報告さ

れていたCAの併用療法(50 mg/ml BID 2日間 SC or IV) [3]の欠点として、CAの間欠的な投与はCA血中濃度の維持のために行われていたが、実際には急速に血中濃度は下がってしまったことが報告された。その一方で、持続点滴では薬物動態的に血清濃度が維持できることが示されている [4]。

Lowieら [2]の報告で注目すべきは、初回の治療でCAのCRIとプレドニゾロンの併用によりMUOの3ヶ月生存率を有意に延長できた点である。治療開始から3ヶ月後の生存率はSCグループで41匹中4匹(10%)、CRIグループで39匹中22匹(56%)と高かった。一方、生存した患者の長期予後に関してはSCとCRIで差は認められなかったことから、CAをCRIで併用することが、治療開始直後の生存率を高め、その後の生存期間には影響しないことが報告された。壊死性白質脳炎は発見が遅れば予後が悪い疾患だけに、今回初期治療での選択薬で予後が変化した点は注視されるべきと思われた。

## 引用文献

- [1] Granger N *et al.* : Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *The veterinary Journal*, 184, 290-7 (2010)
- [2] Lowrie M *et al.* : Effect of a constant rate infusion of cytosine arabinoside on mortality in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Vet J*, 213, 1-5 (2016)
- [3] Nelson RW, Couto, CG : *Small Animal internal medicine*. 長谷川篤彦監訳, 第3版, 下巻, インターズー, 東京 (2005)
- [4] Scott-Moncrieff JC *et al.* : Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of cytosine arabinoside in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol*, 29, 13-18 (1991)