

変性性脊髄症と診断したシェットランド・ シープドッグの1例

合田麻衣¹⁾ 宮 豊^{1)†} 三重慧一郎²⁾ チェンバーズ ジェームズ³⁾

内田和幸³⁾ 秋吉秀保²⁾

- 1) 兵庫県 開業 (みや動物病院: 〒659-0063 芦屋市宮川町5-16 ASHIYA516-1F)
2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北1-58)
3) 東京大学大学院農学生命科学研究科 (〒113-8657 文京区弥生1-1-1)

(2018年4月20日受付・2018年7月25日受理)

要 約

Hansen II型椎間板ヘルニアと診断し、治療及び経過観察していた避妊雌のシェットランド・シープドッグが進行性運動失調、声のかすれを示した。スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 1 遺伝子変異解析は変異型ホモ接合だった。第859病日に呼吸不全で死亡したため、病理解剖を実施し脳と脊髄の組織検査を行った。病理組織学的に脊髄白質のミエリン脱落と軸索変性及び、び慢性の星状膠細胞増殖を認め、腹角の神経細胞の消失や残存する神経細胞の色質融解が認められた。これらの変化は変性性脊髄症 (DM) とほぼ一致していた。SOD1 遺伝子の変異型ホモ接合を持ち、進行性の運動失調を呈するシェットランド・シープドッグは、DMの可能性を鑑別診断として考慮する必要があると考えられた。

——キーワード: 変性性脊髄症, シェットランド・シープドッグ, スーパーオキシドジスムターゼ1 遺伝子変異解析。

-----日獣会誌 72, 43~47 (2019)

犬の変性性脊髄症 (DM) は、上位運動ニューロン (UMN) 性後肢不全麻痺と一般固有位置感覚 (GP) 性運動失調から始まり、下位運動ニューロン (LMN) 性不全麻痺に進行し、やがて前肢に症状が波及する進行性の致死的な疾患で、臨床症状を推定するために4期のステージに分類される [1]。確定診断は病理組織学的に行われるため、生前診断は臨床症状をもとに除外診断を行い、総合的に評価される [2]。本邦ではウェルシュ・コーギー・ペンブローク (W.コーギー) で発症頻度が高いことが知られており、国内でシェットランド・シープドッグが病理組織検査でDMと診断された報告は知る限り存在しない。今回われわれは、DMが示唆されたシェットランド・シープドッグの1例に遭遇し、死後剖検を実施して確定診断する機会を得たことから、その経緯について報告する。

症 例

およそ7歳齢、体重11.4kg、避妊雌のシェットランド・シープドッグが、跛行を主訴に来院した。初診時 (第1病日)、神経学的検査にて後肢の意識下固有受容感覚 (CP) の低下がみられた。X線検査より第13胸椎 (T13) の両側肋骨欠損を伴う腰椎化及びT12から第3腰椎 (L3) に変形性脊髄症 (SD) が認められた (図1)。健康診断も兼ねた受診であったため、血液生化学検査も実施したが、著変は認められなかった。第1~30病日にかけて、脊椎関節に対し犬猫用栄養補助食品 (Move-Max III, (株)サン・メディカ, 東京) を1日2錠経口投与した。跛行は改善せず、第31病日にプレドニゾロン (塩野義製薬(株), 大阪) 1mg/kg 1日1回経口投与に変更した。第34病日ALTが435IU/l (参照値<123IU/l) に上昇したため、投与量を0.5mg/kg 1日1回に減らした。第37病日、さらに1日おきに漸減し、第45病

† 連絡責任者: 宮 豊 (みや動物病院)

〒659-0063 芦屋市宮川町5-16 ASHIYA516-1F

☎・FAX 0797-35-1007

E-mail: miya-animal-clinic02@basil.ocn.ne.jp

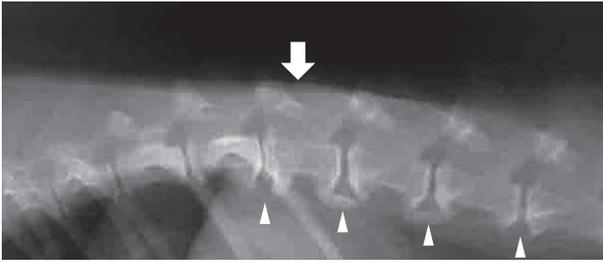


図1 第1病日. 胸腰部X線 ラテラル像
矢印はT13を示す. T13は腰椎化している. T12-13, T13-L1, L1-2, L2-3椎体の腹側に変形性脊椎症に伴う骨棘形成がみられる(矢頭).

日まで使用した. 跛行の改善がなかったため, 第54病日に大阪府立大学獣医臨床センターにおいて, CT及びMRI検査を実施した. その結果から, T13-L1, L1-L2, L2-L3間でSD, T11-12, T12-13, T13-L1, L1-2, L6-7間で軽度の胸腰部Hansen II型IVDDと診断した(図2). IVDDに対し第55病日, ケージレスト及びフィロコキシブ(プレビコックス, 日本全薬工業(株), 福島)5mg/kg 1日1回経口投与を開始したが, 第68病日急性膀胱炎を発症し, その治療のために休薬した. 急性膀胱炎の治療後, 第94病日よりSD及びIVDDに対し, ポリ硫酸ペントサンナトリウム(カルトロフェンベット, DSファーマアニマルヘルス(株), 大阪)を7日おきに3mg/kg合計4回, 第124病日まで皮下注射で投与した. 後肢CPの低下は改善せず, 月に1度の定期的な通院で姿勢反応を確認し経過観察を行った. 第230病日, 歩行困難と後肢UMN徴候の進行を認め, 第251病日再度CT及びMRI検査を実施した. T12-13の脊髓圧迫がわずかに進行していたことから, 第261病日T12-13右側の片側椎弓切除術及びT11-12, T13-L3間のレーザー椎間板減圧術を実施した. 術後管理として, 第266病日より後肢のマッサージ, ストレッチ, 起立訓練及び屈伸運動を開始した. 術後14日目から, タオルで後躯を吊り上げた歩行補助や, リハビリ用ボールを使用した理学療法を開始した[3]. おもに自宅で, 可能な限り毎日10~20分間実施した. 自発的な後肢運動の補助を目的に, 第302病日から車椅子の使用を開始した. 第515病日に前肢の姿勢反応の低下, 第686病日に声のかすれが認められた. 脳神経検査は著変を示さなかった. 第758病日, 前肢の運動失調により横臥位姿勢をとることが多くなった. 筋力維持を目的に週2~3回の頻度で電気刺激治療器(イトーESPURGE, 伊藤超短波(株), 東京)を用い, 神経筋電気刺激(NMES)による電気刺激療法を開始した. 電気刺激治療器の条件設定は, 収縮:弛緩=1:3, 周波数100Hz, パルス幅200 μ sとした. また, 褥瘡や長時間の横臥姿勢で生じる無気肺を防止する目的で, 頻回の体位変換が自宅で行われた.

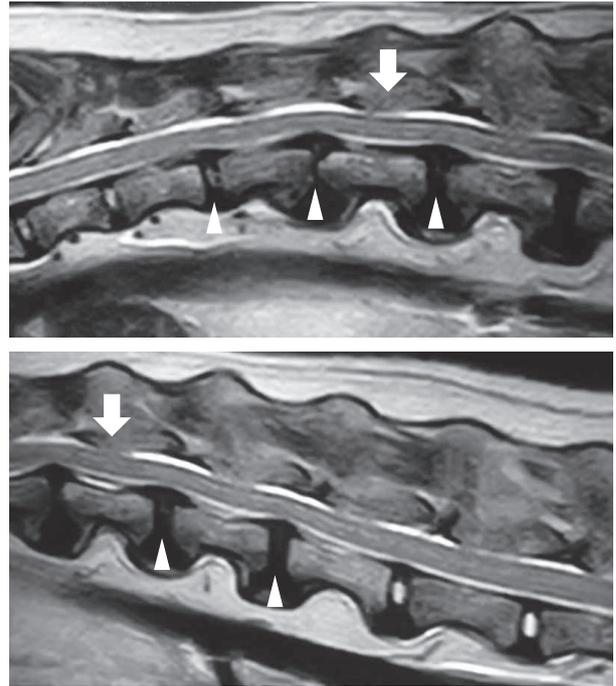


図2 第54病日. 胸腰部MRI T2W矢状断像
矢印はいずれもT13を示す. T11-12, T12-13, T13-L1, L1-2間で髄核の信号強度の低下がみられ, Hansen II型IVDDによる脊髓圧迫所見が認められる(矢頭).

検 査

進行性運動失調の原因を追究する目的で, 以下の検査を実施した.

免疫血清学的検査及びホルモン検査: 第758病日抗アセチルコリンレセプター抗体検査を実施した. 値は0.01nmol/l(参照値:0~0.6nmol/l)で, 基準範囲内だった. 第832病日に, 甲状腺ホルモン検査を実施した. 血清総サイロキシシン1.3 μ g/dl(参照値:0.9~1.4 μ g/dl), 遊離サイロキシシン15.1pmol/l(参照値:7.7~38.6pmol/l CLEIA法), 犬甲状腺刺激ホルモン0.63ng/ml(参照値:0.02~0.32ng/ml)だった.

遺伝子検査: SOD1遺伝子変異解析を, 第832病日に実施した. 結果は変異型ホモ接合(c.118G>A)だった.

CT及びMRI検査: 第832病日CT及びMRI検査を実施した. C2-3, 5-6, 6-7椎間でわずかな脊柱管内への突出病変を認めた. 第251病日にIVDDと診断された部位ではIVDDの進行や新たな器質的病変は認めず, 頭蓋内に異常所見はみられなかった.

以上の結果から, 末梢神経障害を呈する甲状腺機能低下症や重症筋無力症, 脳及び脊柱管内の新たな器質的病変は除外された.

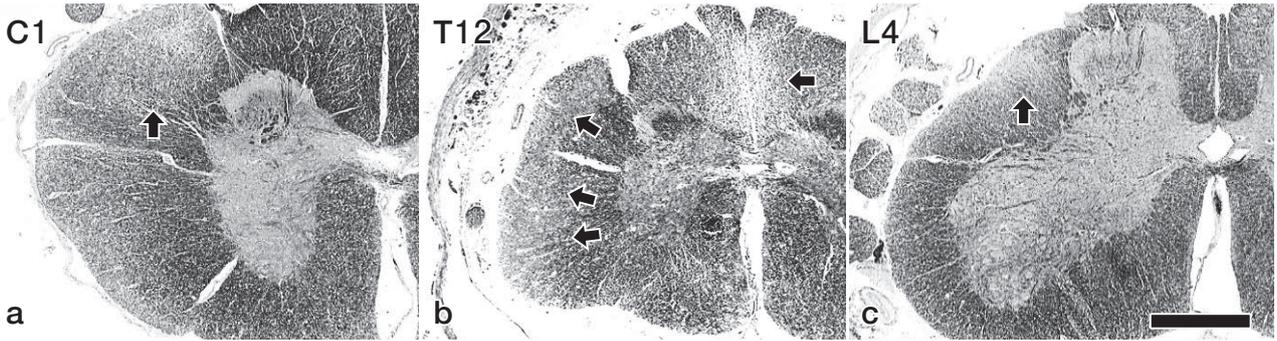


図3 脊髄の病理組織所見 (a: 頸部脊髄 C1, b: 胸部脊髄 T12, c: 腰部脊髄 L4)

背索と側索を中心とする脊髄白質において著明なミエリンの脱落を認める (矢印の領域). 病変は特に胸部脊髄で重度に認められる. いずれも図の上が背側 (LFB-HE 染色 Bar=1,000 μ m).

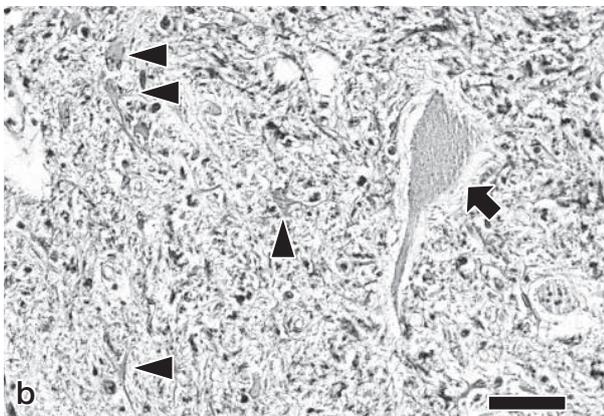
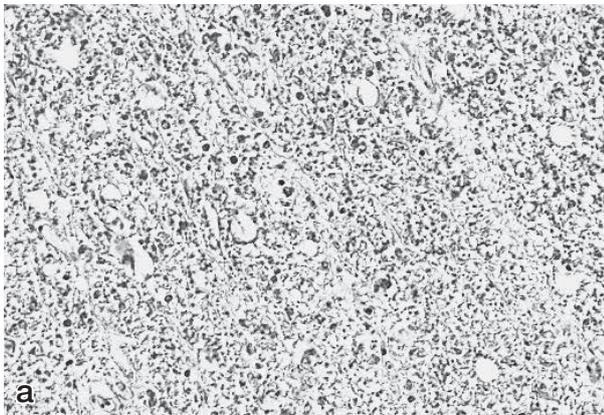


図4 胸部脊髄 (T12) の病理組織所見 (a: 側索, b: 腹角)

側索ではび漫性にミエリン脱落, 軸索の変性・消失と星状膠細胞のび漫性増殖を認める. 腹角では神経細胞が減少し, 残存する神経細胞は色質融解を示す (矢印). 周囲では星状膠細胞の増殖を認める (矢頭) (a, bともに, LFB-HE 染色 Bar=100 μ m).

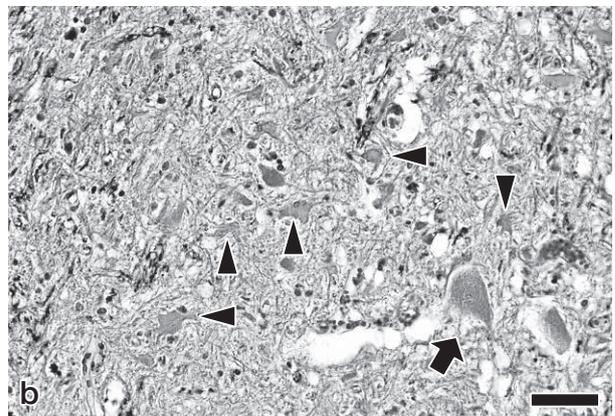


図5 延髄の病理組織所見 (a: 弱拡大像, b: 強拡大像)

弱拡大像では, 白矢印で示す比較的限局した領域に病変を認める. 同部位の強拡大像では神経細胞が減少し, 残存する神経細胞は色質融解を示す (黒矢印). またび漫性に星状膠細胞の増殖も認める (矢頭) (a, bともに, LFB-HE 染色 a: Bar=1,000 μ m, b: Bar=100 μ m).

経 過

第 852 病日より努力呼吸の様相を呈した. 自宅で酸素濃縮器を使用した酸素吸入処置を開始したが, 第 859 病日呼吸不全で死亡した.

病 理 検 査

死後に脳と脊髄を摘出し, 病理検査を実施した. ホルマリン固定組織より常法に従いパラフィン包埋組織標本を作製し, おもにルクソール・ファスト・ブルー (LFB)-ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した

組織標本により、病理組織検索を行った。脊髄では背索と側索を中心とする白質においてミエリン脱落を特徴とする病変が観察され（図 3a～c）、特に胸部脊髄で顕著であった（図 3b）。胸部脊髄は重度に萎縮変形し、同部髄膜では、小血管と髄膜上皮の増生による肥厚が認められた（図 3b）。脊髄白質では共通してミエリン脱落、軸索変性・消失、スフェロイド形成、び漫性の星状膠細胞増生がさまざまな程度で認められた（図 4a）。また、腹角を中心とする灰白質では神経細胞の減数、残存する大型神経細胞の色質融解がみられ、周囲では肥満星状膠細胞増生が認められた（図 4b）。延髄では、オリブ核を中心に肥満型星状膠細胞の増生、ミエリン脱落と軸索変性及び神経細胞の減数と残存神経細胞の色質融解を認めた（図 5a, 5b）。以上より、本症例は病理組織学的に DM と診断された。

考 察

DM の原因は完全には解明されていないが、一部に SOD1 遺伝子変異が関与しているとされている [4]。本症例は第 832 病日、横臥位姿勢や声のかすれから DM を疑い遺伝子検査を実施し、変異型ホモ接合だった。病理学的に DM であると診断された W. コーギーでは、SOD1 遺伝子が変異していることが証明されている [4]。そのため W. コーギーでは、遺伝子検査が DM であることを確定する 1 つの手段として補助的に利用されている。しかし、SOD1 遺伝子変異があれば必ず DM を発症するのではなく、たとえばワイヤーフォックステリアでは SOD1 遺伝子変異のアレル頻度が 0.91 と非常に高いが、好発犬種ではない [5]。このことから、遺伝子変異があっても、DM の最終的な確定診断には病理組織診断が必要である。シェットランド・シープドッグの SOD1 遺伝子変異のアレル頻度が 0.21 と比較的高いことが知られていても [5]、この犬種において、過去に遺伝子検査と組織所見を照らし合わせた報告がないため、症状と遺伝子変異のみでは本症例を DM と確定診断することはできなかった。以上の経緯から、W. コーギーと同様に SOD1 遺伝子変異により DM を発症しているならば、有用な治療法はなく病期が末期であることと呼吸不全 [6] で死亡し得る可能性を飼い主に伝えるために利用された。本症例の死後、病理解剖が実施され、病理組織学的検査では胸部脊髄を中心に重度の変性病変が確認された。得られた病理学的所見は W. コーギーで見られる DM の所見 [7] とほぼ一致しており、DM と診断された。

後肢の UMN 徴候を示した時点を DM の発症時期と仮定すると、後肢 UMN 性不全対麻痺を呈する第 1 期から第 2 期の起立不能な不全対麻痺への進行は約 10 カ月だった。第 2 期から後肢 LMN 性対麻痺及び前肢不全

麻痺を呈する第 3 期への進行は約 7 カ月、第 4 期の LMN 性四肢麻痺及び脳幹症状を示すまで 10.5 カ月を要した。病理組織学的に DM と診断し、SOD1 遺伝子変異がホモ接合体であった DM 罹患犬 105 頭 (W. コーギーを含む計 16 種) の回顧的研究では [8]、1 期から 2 期に進行するまでの期間 (中央値) は 10 カ月 (95% 信頼区間 9～12) で、2 期から 3 期は 8 カ月 (7～10)、3 期から 4 期は 4 カ月 (2～7) で、犬種間の差はないとされている。本症例の 3 期までの進行期間は 7 カ月と、この回顧的研究とほぼ同様であったが、4 期への進行は 10.5 カ月と、より緩徐だった。なお、本症例における発症時からの生存期間は 859 日 (約 28 カ月) で、W. コーギーの平均生存期間 18 カ月 [2] よりも長期であった。本症例は、Hansen II 型 IVDD の術後である第 261 病日から四肢不全麻痺症状を呈する症例に実施する一般的な理学療法を開始している。理学療法の強度が DM の治療成績に与える影響について、さまざまな報告が存在する [9, 10]。理学療法は支持されているが、治療強度を上げすぎることによって、筋肉疲弊により進行を早めるとも報告されている [11]。麻痺の状態に応じ理学療法の内容を適宜変更、追加し、症例がストレスを感じない頻度で実施したことが、適度な治療強度を保てたことにつながったと考えた。また、体重が約 10kg で体位変換など自宅での飼育管理が可能であったことや、病態末期時に実施した酸素吸入など、可能な限り QOL の維持に努めたことが長期生存につながった可能性がある。さらに、ミニチュア・プードルにおいて過去に報告された DM の症状と比較し、麻痺が広範囲にもかかわらず、進行が緩徐で発症から死亡までの期間が 33 カ月と、一般的な DM に比べ長期生存した例も存在することから [12]、大まかな病態は好発犬種と類似するが、好発犬種でない場合は病態の進行に好発犬種とは違った要因が関与するのかもしれない。

1 例の報告ではあるが、シェットランド・シープドッグにおいても、進行性運動失調を示し SOD1 遺伝子変異が変異型ホモ接合体であれば、DM を鑑別疾患リストに加えるべきであると考えられた。DM は IVDD とは予後が異なり致死性であることから、さらに情報を蓄積することで、飼い主と動物が限られた期間をより有意義に過ごす一助になるのではないかと考えた。

引用文献

- [1] Coates JR, Wininger FA : Canine degenerative myelopathy, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Elsevier, St. Louis, 40, 929-950 (2010)
- [2] Coates JR, March PA, Oglessbee M, Ruaux CG, Olby NJ, Berghaus RD, O'Brien DP, Keating JH, Johnson GS, Williams DA : Clinical characterization of a famil-

- ial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh Corgi dogs, *J Vet Intern Med*, 21, 1323-1331 (2007)
- [3] 枝村一弥：リハビリテーションの基本と考え方，勤務獣医師のための臨床テクニク 3，石田卓夫監修，234-243，チクサン出版社，東京（2009）
- [4] Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF, Perloski M, Biagi T, Baranowska I, Long S, March PA, Olby NJ, Shelton GD, Khan S, O'Brien DP, Lindbland-Toh K, Coates JR : Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis, *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 2794-2799 (2009)
- [5] Zeng R, Coates JR, Johnson GC, Hansen L, Awano T, Kolichski A, Ivansson E, Perloski M, Lindblad-Toh K, O'Brien DP, Guo J, Katz ML, Johnson GS : Breed distribution of SOD1 Alleles previously associated with canine degenerative myelopathy, *J Vet Intern Med*, 28, 515-521 (2014)
- [6] Oyake K, Kobatake Y, Shibata S, Sakai H, Saito M, Yamato O, Kushiba K, Maeda S, Kamishina H : Changes in respiratory function in Pembroke Welsh Corgi dogs with degenerative Myelopathy, *J Vet Med Sci*, 78, 1323-1327 (2016)
- [7] March PA, Coates JR, Abyad RJ, Williams DA, O'Brien DP, Olby NJ, Keating JH, Oglesbee M : Degenerative myelopathy in 18 Pembroke Welsh Corgi dogs, *Vet Pathol*, 46, 241-250 (2009)
- [8] Kanazono S, Pithura P, Johnson GC, Gilliam SN, Johnson GS, O'Brien DP, Coates JR : Clinical progression of canine degenerative myelopathy, *J Vet Intern Med*, 27, 673-674 (2013)
- [9] Polizopoulou ZS, Koutinas AF, Pattsikas MN, Soubasis N : Evaluation of a proposed therapeutic protocol in 12 dogs with tentative degenerative myelopathy, *Acta Vet Hung* 56, 293-301 (2008)
- [10] Kathmann I, Cizinauskas S, Doherr MG, Steffen F, Jaggy A : Daily controlled physiotherapy increases survival time in dogs with suspected degenerative myelopathy, *J Vet Intern Med*, 20, 927-932 (2006)
- [11] Cortes JR, Kanazono S : *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, Bonagura JD, Twedt DC ed, 1075-1081, Elsevier, Missouri (2014)
- [12] Matthews NS, de Lahunta A : Degenerative myelopathy in an adult miniature poodle, *J Am Vet Med Assoc*, 186, 1213-1215 (1985)

Degenerative Myelopathy in a Shetland Sheepdog

Mai GODA¹⁾, Yutaka MIYA^{1)†}, Keiichiro MIE²⁾, James CHAMBERS³⁾,
Kazuyuki UCHIDA³⁾ and Hideo AKIYOSHI²⁾

- 1) *MIYA ANIMAL HOSPITAL, ASHIYA516-1F, 5-16 Miyagawa-cho, Ashiya-shi, 659-0063, Japan*
- 2) *Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-58 Rinku-ouraikita, Izumisano, 598-8531, Japan*
- 3) *Department of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, Tokyo University, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan*

SUMMARY

A spayed, female Shetland sheepdog diagnosed with Hansen type II intervertebral disc disease showed progressive ataxia and loss of bark. Superoxide dismutase (SOD) 1 mutation analysis confirmed homozygous mutation. The dog died from insufficient breathing on day 859, necropsy was carried out, and histology of the brain and spinal cord was examined. Histopathological examinations revealed myelin loss, axonal degeneration, and diffuse proliferation of astrocytes in the spinal white matter, as well as neuronal loss and chromatolysis of remaining neuronal cells in the ventral horn. These lesions almost conform to those of canine degenerative myelopathy (DM). For Shetland sheepdogs with homozygous SOD1 mutation and symptoms of progressive ataxia, canine DM should be considered as a possible differential diagnosis.

— Key words : degenerative myelopathy, Shetland sheepdog, superoxide dismutase 1 mutation.

† Correspondence to : Yutaka MIYA (MIYA ANIMAL HOSPITAL)

ASHIYA516-1F, 5-16 Miyagawa-cho, Ashiya-shi, 659-0063, Japan

TEL · FAX 0797-35-1007 E-mail : miya-animal-clinic02@basil.ocn.ne.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 72, 43~47 (2019)