

初期の臨床症状として視覚障害を呈した神経セロイドリ ポフスチン症のチワワの1例

中本裕也^{1),2)†} 大和 修³⁾ 松永 悟¹⁾ 内田和幸⁴⁾ 高沼良征¹⁾
坪井誠也⁴⁾ 小澤 剛²⁾ 小川博之¹⁾

- 1) (株)日本動物高度医療センター (〒213-0032 川崎市高津区久地 2-5-8)
2) (株) KyotoAR 獣医神経病センター (〒613-0036 久世郡久御山町田井新荒見 208-4)
3) 鹿児島大学共同獣医学部 (〒890-0065 鹿児島市郡元 1-21-24)
4) 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)

(2014年1月20日受付・2014年8月7日受理)

要 約

初期の臨床症状として視覚障害が認められ、剖検により神経セロイドリポフスチン症 (NCL) と確定診断されたチワワの1例を報告する。本例の初診時には、視覚障害を除く神経学的な異常は認められなかった。眼科検査では、球後結膜、角膜及び視神経乳頭における異常が認められたものの、本症状への関連は否定的であった。中枢性視覚障害の確認のために実施した頭部MRI検査では、NCLのチワワに特徴的とされる重度な脳萎縮及び造影剤による髄膜の増強効果が認められた。今回の報告のとおり、NCLのチワワの初期臨床症状として視覚障害が認められる場合がある。若齢のチワワに視覚障害が認められた場合、眼科疾患と誤認されないように、チワワのNCL診断で有用とされる頭部MRI検査を早期に実施する必要がある。——キーワード：チワワ、神経セロイドリポフスチン症、視覚障害。

-----日獣会誌 67, 862~865 (2014)

神経セロイドリポフスチン症 (NCL) は、病理組織学的に神経細胞及びその他の全身の細胞に自家蛍光性のリポピグメントが蓄積し、臨床的にはおもに進行性の行動異常、運動障害、視覚障害、痙攣及び知的障害などを発現する致死性の遺伝性神経変性性疾患である [1, 2]。

犬のNCLは、20犬種を超える多数の犬種で報告されており [1-7]、日本国内ではこれまでにチワワ及びボーダー・コリーにおける発症例が報告されている [4-6]。犬のNCLでは、ボーダー・コリーを含む数種の犬種で異なる遺伝子変異が同定されているが [5, 6]、チワワのNCLでは原因となる遺伝子変異はいまだ明らかになっていない。

今回、われわれは臨床的に視覚障害を呈した症例のMRI検査所見からNCLを疑い、死亡後の病理組織学的検査によってNCLと確定診断されたチワワの1例に遭遇した。本症例の経過に基づいて、チワワのNCLを早期に疑う臨床症状として視覚障害が重要であると考えられたため、その概要を報告する。

材料及び方法

症例：症例は21カ月齢のロングコートチワワ (毛色：ブラウン)、雌、体重2.15kgであった。20カ月齢頃から物にぶつかるなどの視覚障害が認められ、その後に物音などへの怯えや頭部を左右に振るような行動異常が認められるようになった。視覚障害を主訴に主治医を受診し、日本動物高度医療センター (JARMcC) へ紹介され来院した。初診時の神経学的検査では、四肢の姿勢反応及び脊髄反射は正常であった。脳神経検査のうち、視覚検査では、両眼における威嚇瞬目反応の消失や綿球落下試験への反応の消失が認められた。その他、頭部を含めた脳神経検査での明らかな異常は認められなかった。眼科検査では、両眼の眩目反射・対光反射 (直接・間接) は正常に認められた。その他、両眼の球後結膜に軽度な充血や右眼の角膜中央～上眼瞼側上皮の白濁が認められた。眼圧の異常は認められなかった。眼底検査では、両眼に視神経乳頭のうっ血所見が認められた。

† 連絡責任者：中本裕也 (株)日本動物高度医療センター)

〒213-0032 川崎市高津区久地 2-5-8 ☎ 044-850-1280 FAX 044-850-8123
E-mail : yuuya.nakamoto@jarmec.jp

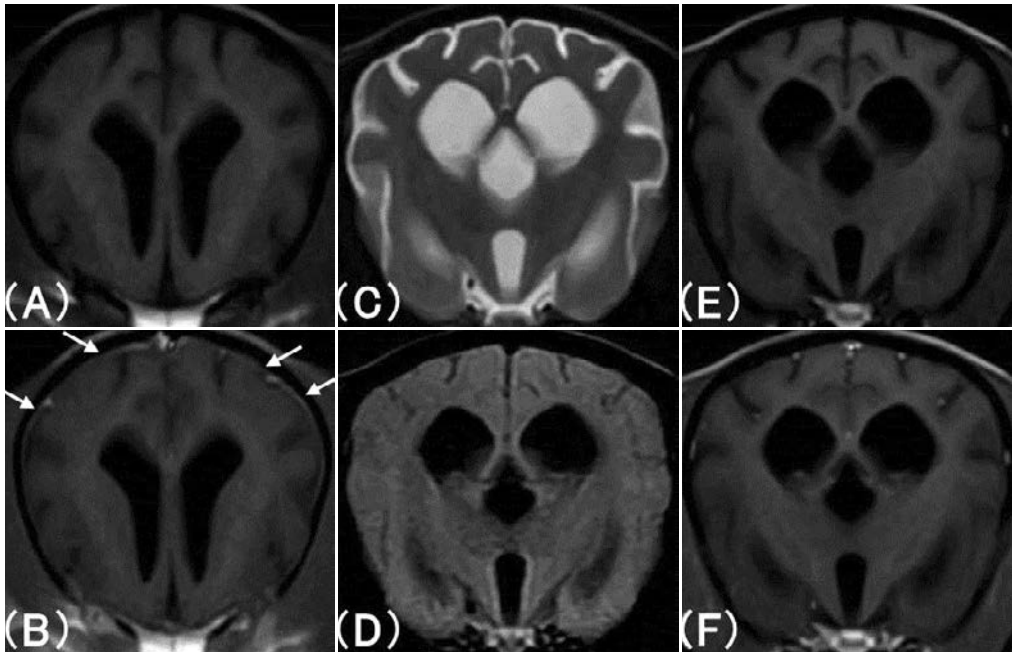


図1 症例の頭部MR画像(横断面)

A: T1強調画像(前頭葉レベル). 側脳室の拡張が認められた.
 B: 造影T1強調画像(前頭葉レベル). 髄膜の増強効果が認められた(矢印).
 C: T2強調画像, D: FLAIR画像, E: T1強調画像, F: 造影T1強調画像(第三脳室レベル).
 左右対称性に側脳室の拡張, 第三脳室の拡張, 脳溝の明瞭化が認められた.

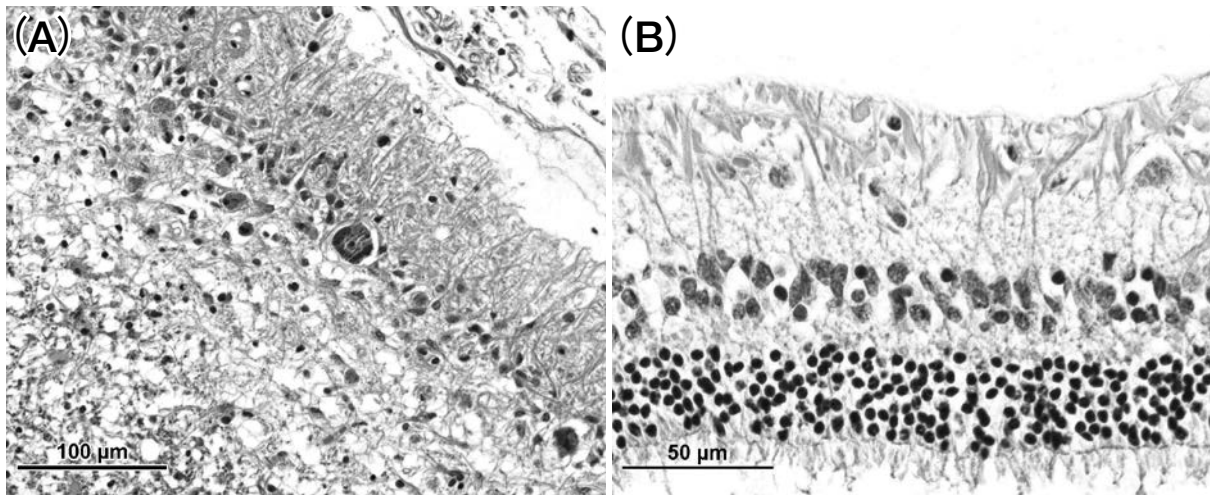


図2 症例の病理組織学的所見

A: 小脳皮質. 小脳皮質の神経細胞が著しく脱落し, 残存する神経細胞の細胞質内にはLFB染色陽性の色素沈着が認められた. また, 最外側の分子層では著明なグリオシスが認められ, 髄膜は軽度肥厚していた.
 (ルクソール・ファスト・ブルー(LFB)染色 Bar=100 μm)
 B: 網膜. 網膜は全体に萎縮し, 特に神経細胞層では神経細胞数が減少していた. 神経細胞層及び内顆粒層に残存する神経細胞の細胞質内には, LFB染色陽性の色素沈着が認められた.
 (LFB染色 Bar=50 μm)

血液一般・化学検査では, 血糖値の軽度な上昇以外の明らかな検査値の異常は認められなかった. 胸部X線検査に異常は認められなかった. 中枢領域の視覚障害を精査するため, 頭部MRI検査を実施した. MRI検査には, 1.5テスラ超電導装置(ECHELON Vega, 株式会社日立メディコ, 東京)を使用した. 撮像シーケンスはFluid-attenu-

ated inversion recovery画像(FLAIR: FIR, TR/TE=6500/100), T2強調画像(FSE, TR/TE=4061/96), T1強調画像(SE, TR/TE=456/12)及びガドリニウム増強T1(Gd-T1)強調画像であった. 頭部MRI検査では, 大脳・間脳・小脳に顕著な脳萎縮が認められた. また, 側脳室・第三脳室・第四脳室に顕著な拡張が

認められた。髄膜では、造影剤による軽度な増強効果が認められた(図1)。大槽穿刺によって採取した脳脊髄液の色調は無色透明であり、細胞数の増加は認められなかった。

以上の検査所見に基づいて、NCLと仮診断した。仮診断後、無治療にて経過観察を行った。22カ月齢時に捻転斜頸、振戦、運動失調、24カ月齢時にてんかん発作、25カ月齢時には四肢での起立・歩行困難などの臨床症状を進行性に呈し、26カ月齢時に自宅にててんかん発作の重積により死亡した。その後、飼い主の同意を得て、全身の病理組織学的検査を実施した。

病理組織学的検査所見：剖検時の肉眼的所見では、脳表面の軽度な充血及び脳実質の菲薄化が認められた。また、髄膜の肥厚が認められた。組織学的検索では、脳全域において神経細胞がび漫性に重度の脱落を示し、脳室は全体に拡張していた。神経細胞の脱落は小脳皮質で顕著であった。大脳皮質においても神経細胞は中程度～重度に脱落し、菲薄化していた。一方、橋や延髄などの脳幹部では、神経細胞の脱落はほとんど認められなかった。後頭葉の視覚野、外側膝状体及び視床などの視覚経路に関する領域では、他部位と同程度の神経細胞の脱落が認められた。残存する神経細胞には、細胞質内にルクソール・ファスト・ブルー(LFB)染色陽性の淡黄色色素(リポフスチン様色素)が重度に沈着していた。また、小脳髄膜は軽度に肥厚し、隣接する皮質分子層ではグリオシスを呈していた(図2A)。

眼球では、両側性に網膜が萎縮し、特に神経細胞層において神経細胞が減少していた。同層及び内顆粒層に残存する神経細胞では、細胞質内にLFB染色陽性の淡黄色色素の沈着が認められた。網膜変性は弱く、グリオシスは認められなかった。その他、膝窩リンパ節、肝臓、胃及び腸の神経節細胞においても、細胞質内に淡黄色色素の沈着が認められた(図2B)。

考 察

チワワにおけるNCLの報告は、これまでに6報認められる[1-4, 6, 7]。発症時期は13～21カ月齢時であり、安楽死を含めた死亡時期は13～24カ月齢時と記載されている[1, 4, 6]。臨床症状には、視覚障害、物音などに対する過敏な反応、運動失調及びてんかん発作などが含まれる[1, 3, 4, 6, 7]。今回遭遇した症例の臨床症状発症時期は20カ月齢で、26カ月齢時に死亡した。発症当初は視覚障害のみを呈したが、その後に認められた臨床症状は既報に類似していた。チワワのNCLにおける視覚障害の発症時期に関しては、既報では記述されていない[1-4, 6, 7]。このため、本症例で初期の臨床症状として認められた視覚障害が、他症例においても初期の臨床症状であったかどうかは不明である。同一犬種にお

いてもそれぞれの臨床症状の発現時期に差が認められていることから[5]、本症例では視覚障害が初期の臨床徴候として認識された可能性が考えられた。視覚障害を呈する疾患は多数あるが、20カ月齢頃のチワワに視覚障害が認められた場合には、NCLを鑑別疾患として考慮する必要があると考えられた。

本症例では眼底検査において、両眼における視神経乳頭のうっ血像が認められた。視神経乳頭のうっ血像は炎症を伴わない視神経の浮腫とされ、視覚障害には起因しないとされる[8]。そのため、本症例の視覚障害と眼底検査所見とは関連がないものと考えられた。視神経乳頭のうっ血像を引き起こす原因としてさまざまな記載が認められるものの[8]、本症例での明らかな原因は不明であった。また、NCLのボーダー・コリーの眼底検査では明らかな異常が認められなかったため[5]、本症例で認められた視神経乳頭のうっ血像は犬のNCLに特異的な所見ではない可能性が考えられた。本症例では病理組織学的検査において、網膜の神経細胞の減少及び神経細胞質内の蓄積物質が認められていた。NCLの犬における網膜の組織学的所見は、イングリッシュ・セッター、ダルメシアン、ダックスフンドで報告されており[9, 10]、本症例と類似していた。視覚消失を呈したNCLのダックスフンドにおける網膜電図検査では、電位の波形が確認されていた[9]。このことから、NCLにおける視覚障害は網膜の神経細胞内へのリポピグメントの蓄積に起因するのではなく、後頭葉の視覚野領域を含めた頭蓋内の視覚経路の機能障害によって引き起こされている可能性が考えられた。

犬のNCLにおける生前の補助的診断として、ボーダー・コリーやチワワでは頭部のMRI検査が有用とされている[5, 6]。既報に共通する所見としては、大脳・間脳・小脳における重度な脳萎縮及び脳室の拡張である。また、チワワにおいては前述した所見に加えて、髄膜の肥厚及び造影剤による髄膜の増強所見が特徴的であった[6]。今回遭遇したチワワのMRI所見は既報に類似した所見だったことから、本症例では生前にNCLを疑うことができ、チワワに対する頭部MRI検査が臨床診断の過程で有用な検査であることが再確認された。

若齢のチワワにおいて視覚障害が認められた場合には、眼科疾患に加えてNCLを鑑別疾患として考慮することが必要であるとともに、早期に臨床検査として頭部MRI検査を実施することが重要であると考えられた。

稿を終えるにあたり、症例を紹介いただいたエムペットクリニック(東京都開業)の松坂 聡院長、MRI撮像や症例への対応などに協力いただいたJARMeC脳神経科/整形外科の稲垣武彦医長、桑原力晴医長、中畑公志担当医、鬼頭梨永担当医、長澤百代担当医、宇津木真一担当医、眼科の各務佐紀担当医に感謝する。

引用文献

- [1] Jolly RD, Palmer DN, Studdert VP, Sutton RH, Kelly WR, Koppang N, Dahme G, Hartley WJ, Patterson JS, Riis RC : Canine ceroid-lipofuscinoses: A review and classification, *J Small Anim Pract*, 35, 299-306 (1994)
- [2] Jolly RD : Comparative biology of the neuronal ceroid-lipofuscinoses (NCL): an overview, *Am J Med Genet*, 57, 307-311 (1995)
- [3] Jolly RD, Hartley WJ : Storage diseases of domestic animals, *Aust Vet J*, 53, 1-8 (1977)
- [4] Kuwamura M, Hattori R, Yamate J, Kotani T, Sasai K : Neuronal ceroid-lipofuscinosis and hydrocephalus in a Chihuahua, *J Small Anim Pract*, 44, 227-230 (2003)
- [5] Mizukami K, Kawamichi T, Koie H, Tamura S, Matsunaga S, Imamoto S, Saito M, Hasegawa D, Matsuki N, Tamahara S, Sato S, Yabuki A, Chang HS, Yamato O : Neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs in Japan: clinical and molecular epidemiological study (2000-2011), *Scientific World Journal*, 2012; 2012:383174. doi: 10.1100/2012/383174. (2012)
- [6] Nakamoto Y, Yamato O, Uchida K, Nibe K, Tamura S, Ozawa T, Ueoka N, Nukaya A, Yabuki A, Nakaichi M : Neuronal ceroid-lipofuscinosis in longhaired Chihuahuas: clinical, pathologic, and MRI findings, *J Am Anim Hosp Assoc*, 47, e64-70 (2011)
- [7] Rac R, Giesecke PR : Letter: Lysosomal storage disease in Chihuahuas, *Aust Vet J*, 51, 403-404 (1975)
- [8] Slatter D : Fundamentals of veterinary ophthalmology, *Neuro-Ophthalmology*, 3rd ed, 457-495, WB Saunders, Pennsylvania (2001)
- [9] Katz ML, Coates JR, Cooper JJ, O'Brien DP, Jeong M, Narfström K : Retinal pathology in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49, 2686-2695 (2008)
- [10] Goebel HH : Retina in Various Animal Models of Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis, *Am J Med Genet*, 42, 605-608 (1992)

A Case of Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis with an Early Clinical Symptom of Visual Disturbances in a Chihuahua

Yuya NAKAMOTO^{1),2)†}, Osamu YAMATO³⁾, Satoru MATSUNAGA¹⁾, Kazuyuki UCHIDA⁴⁾,
Yoshiyuki TAKANUMA¹⁾, Masaya TSUBOI¹⁾, Tsuyoshi OZAWA²⁾
and Hiroyuki OGAWA¹⁾

- 1) *Japan Animal Referral Medical Center, 2-5-8 Kuji, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-0032, Japan*
2) *Kyoto Animal Referral Medical Center, Neurology Center, 208-4 Shin-arami, Tai, Kumiyama-cho, Kuse-gun, 613-0036, Japan*
3) *Laboratory of Clinical Pathology, Department of Veterinary Medicine, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Kagoshima University, 1-21-24 Korimoto, Kagoshima, 890-0065, Japan*
4) *Department of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, 113-8657, Japan*

SUMMARY

This report describes a case of a Chihuahua that was definitively diagnosed with neuronal ceroid-lipofuscinosis (NCL) upon autopsy after presenting with visual disturbance as an initial clinical symptom. At the initial exam, the present case exhibited no neurological abnormalities except for visual disturbance. Ophthalmological examination indicated abnormal findings in the retrobulbar conjunctiva, cornea and optic papilla but these findings were not related to the present symptoms. Head magnetic resonance imaging (MRI) conducted in order to confirm central visual impairment indicated severe cerebral atrophy typical of Chihuahuas with NCL and meningeal enhancement with contrast medium. As was the case here, Chihuahuas with NCL may initially present with visual disturbance. If visual disturbance is detected in a young Chihuahua, a head MRI, which is useful for diagnosing NCL in Chihuahuas, should be quickly conducted so as to avoid misdiagnosis as an ocular disease. — Key words : Chihuahua, neuronal ceroid-lipofuscinosis, visual disturbances.

† Correspondence to : Yuya NAKAMOTO (*Japan Animal Referral Medical Center*)

2-5-8 Kuji, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-0032, Japan

TEL 044-850-1280 FAX 044-850-8123 E-mail : yuuya.nakamoto@jarmec.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 862 ~ 865 (2014)