

犬の脳疾患診断における  
血清中脳型クレアチンキナーゼ活性値の有用性

澤嶋裕子

1995年

## 目次

序文 .....	1
実験 1. 正常犬と脳疾患犬の CK-BB 活性値の比較 .....	3
1. 材料および方法 .....	3
2. 結果 .....	6
3. 考察 .....	11
実験 2. 成長にともなう CK-BB 活性値の変化 .....	17
1. 材料および方法 .....	17
2. 結果 .....	18
3. 考察 .....	20
症例. ヨークシャーテリアの壊死性脳炎の 1 例 .....	24
要約 .....	35
謝辞 .....	37
引用文献 .....	38

## 序文

脳疾患の診断法には、従来、脳の機能的異常を検出する方法として神経学的検査や脳波検査などが利用されてきた。さらに、近年ではCTやMRIなどの画像診断法によって形態的異常を把握することが可能になった。しかし、これらの機器は高価で、獣医臨床に普及しづらく、また、形態変化を検出しているため、疾患の初期に異常が感知できないなどの欠点がある[14,16]。

人および各種動物のCK（クレアチンキナーゼ）-BBは脳神経組織に特異的に多く分布しているアイソザイムであり[22,26,43]、人の脳においてはアストログリアに局在することが知られている[39]。医学領域では、脳挫傷や脳血管発作後にCK-BBが血液中出现し、この現象は血液-脳関門の障害に起因すると推論されている[18,26]。一方獣医学領域においては、CK-BBは血液-脳関

門の存在やその半減期が短いことなどから、  
獣医臨床神経学の研究対象とはならなかった  
[22]。今回筆者は、犬の脳疾患診断における  
血清CK-BB測定の有用性を検討すること  
を目的として、脳疾患を疑う犬および正常犬  
について、循環血中のCK-BB活性値の変  
化を比較検討し、さらに、成長にともなう活  
性値の推移を正常犬を用いて検索した。

## 実験 1 . 正常犬と脳疾患犬の C K - B B

### 活性値の比較

#### 1 . 材料および方法

正常犬：身体検査，血液ならびに血液生化学検査，神経学的検査（以下 N E ） ， 脳波検査で異常を認めなかった約 8 ヲ月から 5 歳齡の雜種犬，雄 3 頭，雌 4 頭，計 7 頭を用いた。体重は，9 . 4 から 1 3 . 0 k g であつた。

脳疾患犬：各種検査から脳疾患を疑う約 6 ヲ月から 1 6 歳齡の犬 1 5 頭（マルチーズ 3 頭，バグ 3 頭，ポメラニアン 2 頭，柴犬 2 頭，ヨークシャーテリア 1 頭，ハスキー 1 頭，シエルティ 1 頭，雜種犬 2 頭）を用いた。性別は雄 1 0 頭，雌 5 頭で，体重は 1 . 0 から 2 1 . 0 k g であつた。

検査項目：血液ならびに血液生化学検査として，P C V ， W B C ，白血球百分比，S - T P ， A / G ，血清蛋白分画，G l u ，B U N ， C r e ， A L T ， A S T ， A L P ，

Na, K, Cl, Ca, T-Chol の測定を行なった。

神経学的検査は、稲田の方法に準拠して [11], 意識状態, 姿勢, 動作, 関節の被動性, 筋肉の萎縮, 脊柱周囲の圧痛, 嗅覚, 光反射, 瞬目反射 (視刺激, 触刺激), 耳介反射, 腱反射 (上腕三頭筋反射, 膝蓋腱反射), 屈筋反射, 肛門反射, 姿勢性伸筋突伸, 固有受容感覚反応, 踏み直り反射, 跳び直り反射, 皮膚痛覚について評価をおこなった。

脳波検査は、Takahashi らの方法 [35] に準じて設定した部位の皮下に脳波用針電極を刺入し、左右前頭部および左右後頭部の頭皮上の 4 部位から鼻端に基準電極をおく単極誘導で、睡眠時あるいはキシラジン鎮静下で脳波計 (1A-92A 型, 三栄, 東京) を用いて記録を行なった。

検査項目の判定基準: 神経学的検査において脳疾患が疑われた場合を NE (+) とした。脳波検査所見に関しては、自然睡眠時におい

ては Takahashi らの報告を [35]，またキシラジン鎮静時には Tourai らの報告をもとに [40]，正常犬の振幅を明らかに越えた徐波について高振幅徐波（以下 H V S A）と表示した。

血清総 C K 活性値とそのアイソザイム：正常犬と脳疾患犬全例について測定した。頸静脈または橈側皮静脈より採血し，室温でただちに血清を分離した。さらに，血清を 4℃で保存し，24 時間以内に N A D P H - U V 法で総 C K 活性値を測定した [10]。また，アイソザイムについては，-20℃で凍結後，48 時間以内にヘレナ社のセルロースアセテート膜による電気泳動法を用いて分析し，デンストメーターにより百分率を測定した。C K - B B 活性値は総 C K 活性値と分画比から算出した。

アルブミンと C K - B B の鑑別：脳疾患を疑う犬 2 例の血清を用いてセルロースアセテート膜による電気泳動を行った後，イアトロセット C K - S およびボンソー S で染色を行

ない，アルブミンのピークとCK-BBのピークを観察した。

統計処理：脳疾患犬と正常犬の測定値について分散比の検定を行い，等分散とみなせる場合にはt検定を，みなせない場合にはWilcoxon検定を用いて検定を行なった。

## 2. 結果

臨床検査結果に基づく脳疾患犬の分類：

HVSAの有無と神経学的異常の有無によって以下の3群に分類した（表1）。

I群：HVSAがみられるもの

II群：HVSAがみられず，神経学的異常のあるもの

III群：HVSAも神経学的異常もみられないもの

正常犬と脳疾患犬の血清総CK活性値：正常犬の平均値は96.6U/lであった。上記の3群の中ではI群で334.6U/l，II群で306.4U/lと正常犬群に比べ有意な上昇を認めた



表1 脳疾患犬の一覧

症例番号	年齢	発作	主な神経学的異常所見	HVSA*	臨床診断	群分類
1	6 M <sup>a</sup>	-	抑鬱, 左眼腹外側斜視	+	水頭症	I 群
2	6 M	-	抑鬱	+	水頭症	
3	6 M	-	抑鬱, 左旋回運動	+	水頭症	
4	8 M	+	抑鬱, 踏み直り反射: 左右前後肢で鈍	+	水頭症	
5	2 Y <sup>b</sup>	+	-	+	発作に伴う脳症	II 群
6	1 Y	+	抑鬱, 左旋回運動	-	症候性てんかん	
7	3 Y	+	跳び直り反射: 左右後肢で鈍	-	症候性てんかん	
8	4 Y	+	固有受容感覚反応: 左右後肢で鈍	-	症候性てんかん	
9	7 Y	-	運動失調, 瞳孔不同	-	脳幹部障害	
10	16 Y	-	瞳孔不同, すべての姿勢反応: 左右前後肢で 消失	-	脳幹部障害	
11	2 Y	+	-	-	本態性てんかん	III 群
12	4 Y	+	-	-	本態性てんかん	
13	5 Y	+	-	-	本態性てんかん	
14	11 Y	+	-	-	本態性てんかん	
15	13 Y	+	-	-	本態性てんかん	

a : 月齢, b : 年齢, \* : 高振幅徐波, + : あり, - : なし.

表2 正常および脳疾患犬の総CK活性値，CK-BB活性値およびCK-BB分画比

	例数	総CK活性値(U/l)	CK-BB活性値(U/l)	CK-BB分画比(%)
正常犬	7	96.6±56.6 <sup>a</sup>	57.7±44.5	54.9±15.7
I群**	5	334.6±165.2*	199.8±130.0*	59.0±12.3
II群**	5	306.4±185.9*	142.2±97.1	43.6±22.7
III群**	5	174.8±115.3	127.0±130.6	56.2±29.4

a：平均値±標準偏差，\*：対照群との間に有意差(P<0.025)あり。

\*\*：I群：HVSAがみられるもの，II群：HVSAがみられず神経学的異常のあるもの，III群：HVSAも神経学的異常もみられないもの。

( $P < 0.025$ )。Ⅲ群では174.8U/1で，対照群との有意差はなかった(表2)。

正常犬と脳疾患犬のCK-BB活性値と分画比：正常犬のCK-BB活性値の平均値は57.7U/1を示した。Ⅰ群では最も高く199.8U/1で，正常犬と比較して3群中唯一有意な上昇を認めた( $P < 0.025$ )。Ⅱ群とⅢ群では各々142.2U/1，127.0U/1を示した(表2)。

CK-BB分画比の平均は正常犬では54.9%Ⅰ群，Ⅱ群，Ⅲ群では，各々59.0%，43.6%56.2%であった。正常犬とこれら3群の間に有意差はなかった(表2)。

アルブミンとCKアイソザイム：セルロースアセテート膜上で，2例共にアルブミンとCK-BBのピークは異なるバンドとして認められた(図1)。

血清塗布点



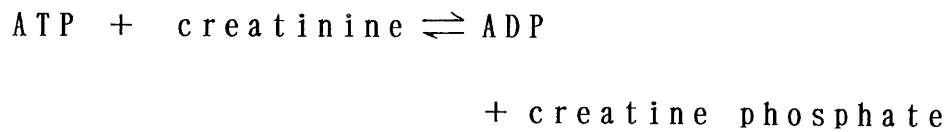
アルブミン：ポンソー-Sで赤染

CK-BB：イアトロセットCK-Sで青染

図1 セルロースアセテート膜上のCK-BBとアルブミン

### 3. 考察

C K は Lohmann 反応，すなわち



の反応を触媒する転移酵素群の1つであり，エネルギー産生に重要な働きをしている。また，C K のアイソザイムとしては，主として抗原性の異なる筋型（M M）と脳型（B B），そしてそのハイブリッドである中間型（M B）の3種があり，M M 型は骨格筋に，B B 型は脳や平滑筋に，M B 型は心筋に多量に存在している[38]。このように分布が限定され，かつ各々のアイソザイムの血清への流出がその由来する細胞の膜障害を意味することから，医学領域では臨床的に応用範囲が広いと考えられている[12]。

総C K 活性値の測定法としては，最近では逆反応を利用してA T P を測定するN A D P H 法が用いられている。この方法の利点は，従来行なわれていた正反応を利用す

る無機リン酸法よりも感度がよく，迅速に実施できることである[38]。CKアイソザイムの分析法には，電気泳動法，クロマトグラフィー法，免疫阻害法，およびラジオイムノアッセイなどがある。この中で最も感度が良いのはラジオイムノアッセイで，次いでクロマトグラフィー法である。本実験で用いた電気泳動法は他の方法と比較して感度は劣るが，再現性が良く，操作が短時間であるという利点から，最もよく使用されている[38]。

犬の脳疾患における血清総CK活性値の上昇は，痙攣などの際に障害を受けた骨格筋から放出されたCK-MMの上昇に起因すると推測されている[38]。また，CK-BBは犬の実験的脳損傷時に脳脊髄液中で増加するが[41]，血清中においては上昇を示さない[25, 41]。一方，人では急性脳障害で，血清CK-BB活性値の上昇がみられ[2, 19, 29, 32]，特にび慢性疾患においてはその発現頻度が高い[32]。本実験の脳波検査で，脳における神

経細胞の壊死や圧迫の存在を示唆する

H V S A が出現した I 群では血清 C K - B B 活性値が正常犬に比べて有意に上昇していた。これは，C K - B B が崩壊した脳組織から血中へ遊出した結果であると解釈され，C K - B B 活性値の上昇は，脳の器質的障害を推定するうえで重要な指標になると考えられた。また，C K - B B 分画比については正常犬との間に有意差は認められず人と同様に [2, 19, 29, 32]，活性値に着目すべきであることがわかった。

人では，電気泳動法においてアルブミンが C K - B B とほとんど同移動度を示すため，アルブミン濃度の上昇が C K - B B 分画の上昇と混同されやすい [31]。本実験で犬 2 例について，セルロースアセテート膜にボンソー S 染色を行い，アルブミンと C K - B B のピークが異なること，すなわち，C K - B B 活性値ならびに分画比はアルブミン濃度に影響されないことを確認した。C K - B B は脳以

外に平滑筋組織にも多く含まれており，腸管の過蠕動や消化管疾患においてもCK-BB分画比が上昇する[21]。この場合にはCK-MB分画比の上昇をともなうが，本実験の症例中，両者の上昇が同時にみられた例はなかった。

本実験の過程で，CK-BB活性値から脳の器質的障害を推定する際に，採血時期，年齢，および疾患の性質や時期に関して留意すべき点があることに気づいた。採血時期については，発作中あるいは発作が発現して間もない時期，または狂騒状態で採血した血清では，CK-MM分画比が著しく高く，CK-BB分画比の上昇が隠蔽されることがあった。また，正常犬の溶血血清で，総CK活性値およびBB分画比の上昇がみられ，犬においても人と同様に[13,27]，赤血球中に多量に含まれるアデニレートキナーゼが総CK活性値およびBB分画比に影響を与えられた。CK-BBも年齢の影響を受ける。正常



犬でも，若齢ではCK-BB活性値および分画比が高値を示す傾向があった。よって，本実験では，6ヵ月未満の症例を材料から除外した。今回，HVS Aが出現しなかったⅡおよびⅢ群において，CK-BB活性値の有意な上昇は認められなかった。神経学的検査所見に異常がみられなかった群（Ⅲ群）では，脳実質に明らかな器質的障害が存在するとは考え難い。また，神経学的検査所見で異常を認めた群（Ⅱ群）では，脳実質に器質的障害があることが疑われたが，HVS Aが認められなかったことから，脳病変が壊死性でないか，あるいは静止期にあると推測された。したがって，他の逸脱酵素と同様に，血清CK-BB活性値は急性壊死性脳疾患で上昇し易く，疾患が静止期あるいは慢性期にあるときには上昇が起こりにくいと考えられた。

以上より，脳疾患の診断基準の一つとしてCK-BB活性値の測定を神経学的検査および脳波検査等と組み合わせることによって，重

度の活動性脳実質障害の早期診断が可能であることが示唆された。

## 実験 2 . 成長にともなう C K - B B 活性値の 変化

筆者は実験 1 において，臨床的に進行性かつ崩壊性の脳実質障害が疑われる犬で血清 C K - B B 活性値が上昇することを示した。その際，若齢犬では健常例においても C K - B B 活性値が高く，成犬と同様に扱うことができないことに気づいた。そこで，C K - B B 活性値の成長にともなう推移を検索することを目的として，生後 1 ヶ月から 1 2 ヶ月齢の若齢犬と 4 から 5 歳の成犬について，血清 C K - B B 活性値の測定を行なった。

### 1 . 材料および方法

一般身体検査，血液ならびに血液生化学検査，および神経学的検査で明らかな異常を認めなかった約 1 ヶ月齢から 5 歳の純血種を含む犬，延べ雄 1 9 頭，雌 4 1 頭，計 6 0 頭を対象とした。安静時に採血し，血清分離後は

実験 1 . と同様の方法で C K - B B 活性値を算出した。

## 2 . 結果

血清総 C K 活性値および C K - B B 活性値は月齢にともなって漸減する傾向がみられ、それらの数値の変動に基づいて 3 期に分類した。隣接する各期の測定値について分散比の検定を行い、等分散とみなせる場合には t 検定を、みなせない場合には Wilcoxon 検定を行ない平均値の差を検定した。

第 I 期 : 1 - 3 カ月齢 , 第 II 期 : 4 - 8 カ月齢 , 第 III 期 : 9 - 1 2 カ月齢 .

平均総 C K 活性値は第 I 期で最も高く 268.4U/1 で、第 II 期においては 147.2U/1、第 III 期では 136.3U/1 であり、第 III 期と成犬の間には有意差はなかった。各期における個体変動範囲は月齢を経るとともに小さくなる傾向がみられた (表 3) 。また、各期の雌雄間に有意差はなかった。

表3 犬の月齢にともなう総CK活性値およびCK-BB活性値の変化

	例数	総CK活性値(U/l)	CK-BB活性値(U/l)
若齢犬			
第Ⅰ期	21	268.4 ± 108.6 <sup>a</sup> (144-641)	215.2 ± 101.0 <sup>d</sup> (115-570)
第Ⅱ期	19	147.2 ± 42.7 <sup>b</sup> (87-281)	88.5 ± 41.3 <sup>e</sup> (23-205)
第Ⅲ期	15	83.0 ± 36.6 <sup>c</sup> (36-196)	35.5 ± 14.9 <sup>f</sup> (10-60)
成犬	5	61.2 ± 12.4 (44-77)	15.6 ± 6.7 <sup>g</sup> (5-26)

活性値は平均値±標準偏差を示し、( )内は変動範囲を示す。

若齢犬：第Ⅰ期は1-3ヵ月齢，第Ⅱ期は4-8ヵ月齢，第Ⅲ期は9-12ヵ月齢を示す。

有意差検定：異なる文字間に有意差あり (P<0.05)。

平均 CK-BB 活性値は第 I 期において最高で，215.2U/l を示したが，第 II 期では 88.5 U/l と急激に低下した。さらに第 III 期では 35.5U/l，成犬においては 15.6U/l と減少を続けた。各期における個体変動範囲は月齢とともに小さくなる傾向があった（表 3）。また，各期の雌雄間に有意差はなかった。

### 3. 考察

血清 CK-BB 活性値は，人では新生児および小児において成人に比べ高いことが知られており [15, 28, 44]，新生児の脳損傷の診断にも応用されている [1]。一方，獣医学領域においては，本酵素の成長にともなう血清中の変化に関する検索は行なわれていない。

血清総 CK 活性値は，人では生後 1 および 2 日目を最高として以後低下する傾向があるが [3, 28, 36]，犬でも同様に若齢で高く，月齢とともに低下していく [20, 22]。本実験の結果でも幼若な犬ほど高値を示す傾向がみら

れたが，第Ⅲ群と成犬との間に有意差はなく  
9ヵ月以降は成犬とほとんど同値を示すこと  
がわかった。

血清CK-BB活性値は，成人では0-0.9  
U/lとかなり低い[26]，新生児期において  
は高く10U/lを越えることもある[1,28,44]。  
以後は年齢とともに低下し，18歳で成人と  
同レベルとなる[15]。本実験の犬の平均値は  
第Ⅰ期で215.2U/lと最も高く，月齢とともに  
有意に低下した。第Ⅲ期では成犬に近い値を  
示したが，成犬との間には有意差がみられた。  
また，個体による変動は若齢ほど大きい傾向  
がみられ，第Ⅲ期では変動は最も少なく，各  
個体の測定値はほとんど一定していた。

小児の血清CK-BB活性値が高いのは，  
人骨格筋の発生過程でCK-BBからCK-  
MMへのアイソザイムパターンの変化が出生  
後もみられるためであると推論されている  
[15]。犬の骨格筋におけるCKアイソザイム  
パターンの平均値は，3週齢の3例ではMM

92.6% , B B 0.9% で , 2 ヲ月齡の 2 例では M M 89.8% , B B 0.5% で , 成犬においては M M 95.4% , B B 0% を示し , C K - B B 分画比が成長に伴いわずかに漸減する傾向がみられた (未発表データ) 。一方 , 血清中の平均値は , 第 I 期では M M 17.1% , B B 80.4% で , 成犬では M M 72.6% , B B 24.4% であり , C K - B B 分画比は著明に減少した。成長にともなう骨格筋と血清中の C K - B B 分画比の変動を考慮すると , 若齡犬の血清 C K - B B 活性値に骨格筋から遊出した C K - B B が大きく関与しているとは考え難い。6 ヲ月から 10 歳の正常犬の総 C K 活性値に性差はみられなかったが [22] , 本実験の若齡犬でも同様の結果が得られた。C K - B B 活性値についても , 人と同様に [15] , 若齡犬で性差はなかった。

以上より , 血清 C K - B B 活性値を若齡犬における脳疾患診断に応用する場合には , 月齡にともなう変化に留意して評価をおこなう



必要があると考えられた。

## 症例．ヨークシャーテリアの壊死性脳炎の

### 1 例

ヨークシャーテリアの若い成犬 6 例における壊死性脳炎が 1993 年スイスで報告された [37]。これらの症例は 1 から 5 歳齢で，臨床的に脳幹症状および発作を含む大脳症状を示した。経過はつねに慢性かつ進行性であった。病理組織学的には，大脳白質と脳幹に局在する多巣性壊死性脳炎が認められた。本症の病理発生と病因は不明であった。本論文は本邦でのヨークシャーテリアの壊死性脳炎に関する初めての報告である。

3 歳の雄のヨークシャーテリアが過去 3 ヶ月にわたる視力消失，右旋回運動，後肢の虚弱および発作を主訴として来院した。初診時には後弓反張，瞳孔不同（左<右）および水平眼振（急速相は左）がみられた。犬パルボウイルス，アデノウイルス 2 型，パラインフルエンザウイルス，犬ジステンパーウイルス，

レプトスピラに対する予防ワクチン接種は毎年行なわれていた。理学的検査で、脳症状を除いては両後肢における膝蓋骨の脱臼以外に明らかな異常所見は認められなかった。血液ならびに血液生化学検査では、軽度の好中球数の増加、リンパ球と好酸球数の減少、および総CK活性値の上昇がみられたが、CK-BB活性値は正常範囲を示した(表4)。抗痙攣薬としてフェノバルビタールとジアゼパムの投与を行なったが、発作は抑制されなかった。抗脳浮腫薬としてグリセロールを用いたところ、第4病日には発作および瞳孔不同は消失した。以後の経過は進行性で、第34病日には血清CK-BB活性値の上昇(60U/l)がみられ、キシラジン鎮静下の脳波検査ではすべての誘導で徐波化を認め、右前頭部および右後頭部ではHVSAが出現した(図2)。頭部X線検査において異常は認められなかった。磁気共鳴断層撮影(MRI)は永久磁石型(MRP-20-1, 日立メデ

表4 血液ならびに血液生化学検査所見

PCV(%)	40	Glu(mg/dl)	20
S-TP(g/dl)	6.2	BUN(mg/dl)	29
Alb(g/dl)	3.89	Cre(mg/dl)	0.4
Glob(g/dl)	2.31	AST(U/l)	28
α <sub>1</sub> -	0.27	ALT(U/l)	15
α <sub>2</sub> -	0.64	ALP(U/l)	155
β-	0.61	T-Chol(mg/dl)	187
γ-	0.79	Total CK(U/l)	132
A/G	1.68	CK-MM(%)	89
WBC(cells/μl)	14200	CK-MB(%)	3
Stab	0	CK-BB(%)	8
Seg	13206	CK-BB(U/l)	11
Lym	426	Na(mEq/l)	154
Mon	568	K(mEq/l)	4.1
Eos	0	Cl(mEq/l)	114
Bas	0	Ca(mEq/l)	4.6

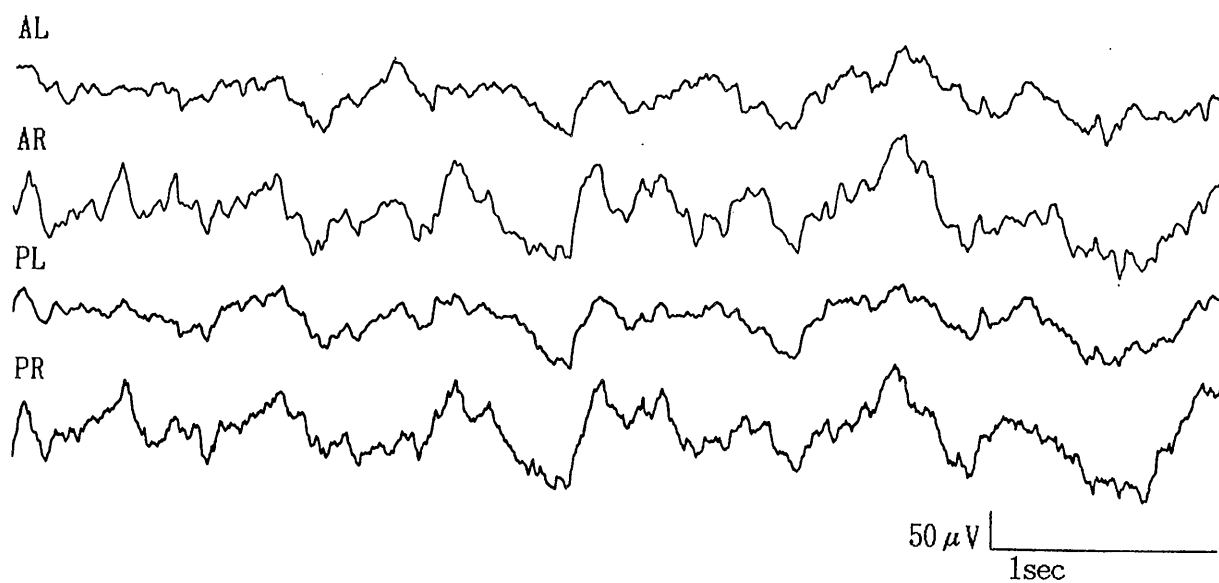


図2 第34病日の脳波検査所見. 1.5-2.0Hz , 150-160 μV のHVSAが右前頭部および右後頭部で認められた. AL:左前頭部, AR:右前頭部, PL:左後頭部, PR:右後頭部.

イコ社，0.2 テスラ）を用いて，ペントバル  
ビタールナトリウム 8mg/kg の静脈内投与後に行  
なつた。矢状断，横断および水平断の T 1  
- ，および T 2 - 強調画像，さらに造影剤  
gadrlinum 1,4,7,-triscarboxymethyl-1,4,7,  
10 tetraazacyclidecane (GD-D03A-Butriol,  
日本シェーリング社) を 0.1mmol/kg 静脈内投  
与直後に T 1 , 2 強調画像が 6mm スライス厚  
で得られた。両側性，多巣性ののう胞状の大  
脳病変が T 1 強調画像では低信号として，  
T 2 強調画像では高信号として認められた  
(図 3)。これらの病変は右側で重度で，造  
影剤投与後には撮像されなかった。臨床的に  
病因不明の脳炎と診断され，病変が大脳およ  
び脳幹に局在することが疑われた。第 1 1 5  
病日には瞳孔不同が再び出現し，右への斜頸，  
右眼の体位斜視，および意識抑鬱が認められ  
たため，第 1 2 0 病日に安楽死された。第  
1 1 5 病日の脳波検査所見，血清 CK - B B  
活性値，および第 1 1 7 病日の M R I 所見は

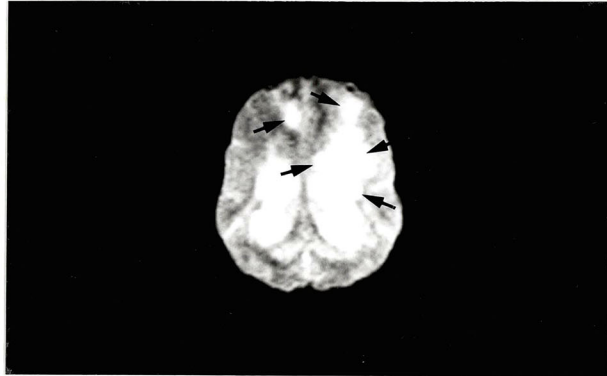


図3 側脳室から小脳背側を結ぶ線で撮像したT2水平断像。大脳半球の両側で高信号の多巣性病変が認められた（矢印）。

第 3 4 病日とほとんど同様であった。

剖検時の肉眼所見では，三尖弁の線維性肥厚と頸部気管の拡張が認められた。頭頂部で横断された大脳半球では，軽度に拡張した側脳室周囲の白質が帯褐色に変色していた。脳室の内側面は部分的に薄いフィブリン様の膜でおおわれていた。脳および主要臓器は4%中性緩衝ホルマリンで固定後，病理組織検査に供された。

組織学的に，脳以外の臓器に著変はなかった。脳における病変は頭頂葉，側頭葉および後頭葉の脳室周囲白質において最も顕著で，両側性，多巣性，かつ非対称性の壊死性脳炎が認められた（図4）。壊死領域はしばしば放線冠にまで侵入し，基底核および皮質深部にまで達していた。病変の古さは様々で，古い病巣は通常側脳室付近にみられ，重度のグリオーシスと微小空胞形成をともなう組織の脱落が認められた。相対的に新しい病巣ではマクロファージ，リンパ球，形質細胞および



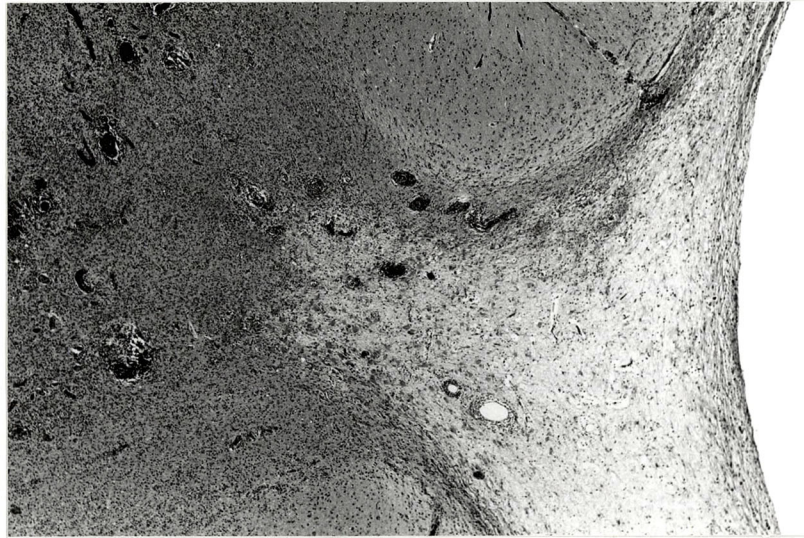


図4 脳室周囲の脳白質における組織の脱落とグリオシス。  
H E 染色。X 2 6 .

少数の好中球の浸潤とが実質の壊死をともな  
ってみられた。壊死巣内および周囲にリンパ  
球とマクロファージが軽度から中等度に血管  
周囲に浸潤し、それらはしばしば壊死巣をと  
りまく実質にまで浸潤していた。巣状壊死と  
それに付随する軽度のグリオシスと広範囲  
のリンパ球およびマクロファージの浸潤が右  
前丘で認められた。海馬、小脳、大脳皮質の  
ほとんどの領域に病変はなかった。抗犬ジス  
テンパーウイルス兔ポリクローナル抗体

( (財) 日本生物科学研究所 布谷鉄夫博士  
より分与 ) を用いて免疫染色 (LSAB 法 : Dako  
A/S, Glostrup, Denmark) を行なったが、脳お  
よび他の器官はともに染色されなかった。

病因不明の壊死性脳炎はバグ [4, 8, 24, 34]  
ヨークシャーテリア [37]、マルチーズ [34] お  
よびチワワ [37] で報告されてきた。肉芽腫性  
脳脊髄炎では大脳白質、小脳白質および脊髄  
に病変が主座するが [5-7, 33, 42]、これらの  
犬種における壊死性脳炎では大脳および脳幹

が好発部位である[8,9,24,34]。壊死性脳炎は、ある遺伝的素因が関与した、犬ジステンパーウイルスあるいは $\alpha$ -ヘルペスウイルス感染によるウイルス疾患であることが疑われている[9,34]。しかし、この仮説は現在まで実証されてはいない。

本症例において、犬種、発症年齢、臨床症状、慢性進行性の経過および病理組織所見はヨークシャーテリアの壊死性脳炎に関する前述の報告と一致した[37]。

筆者は実験1で脳疾患犬において血清CK-BB活性値が上昇する可能性を指摘し、活性値の上昇は進行性かつ壊死性の脳実質障害の存在を意味すると結論した。脳波検査では、HVSAは末期の脳炎、壊死、軟化、蜘蛛膜下出血、腫瘍、外傷および水頭症などの脳疾患でみられ、その出現は脳実質壊死という脳疾患末期のステージを現している[23]。本症例における血清CK-BB活性値の軽度の上昇とHVSAの出現は、新旧さまざまな脳の

壊死の存在を反映していると考えられた。前報告例において、コンピュータ断層撮影

(CT)では脳病変をとらえることはできなかった[37]。MRIによって人の脳の炎症や浮腫の検出は可能であるが[17,30]，本症例でも多巣性の大脳病変が画像上に明瞭に描出され，MRIは獣医領域においてもCNS疾患の診断に有用であることがわかった。

ヨークシャーテリアの壊死性脳炎およびパグ脳炎の生前診断は困難であるが[8,37,42]，犬種（ヨークシャーテリア，パグ，マルチーズあるいはチワワ），年齢（若齢犬で好発），慢性かつ進行性の経過，大脳および脳幹症状，慢性疾患にもかかわらず血清CK-BB活性値が上昇していたこと，およびHVS Aの出現などは，ヨークシャーテリアの壊死性脳炎およびパグ，マルチーズ，チワワで見られる同様の疾患の臨床診断に有用であると考えられた。

## 要約

1. 脳疾患犬における血清CK-BB活性値の変化を検索することを目的として、脳疾患を疑う犬15頭および正常犬7頭について、NADPH-UV法およびセルロースアセテート膜による電気泳動法を用いてCK-BB活性値の測定を行なった。脳波検査において高振幅徐波が出現した症例群は有意に高い活性値を示したことから、CK-BB活性値の上昇と脳実質の進行性崩壊との関連が示唆され、CK-BB活性値の上昇は、脳の器質的障害を推定するうえで重要な指標になると考えられた。

2. 成長にともなうCK-BB活性値の変化を把握することを目的として、1ヵ月齢から5歳齢の犬60頭について、血清CK-BB活性値を測定した。幼若犬の活性値は高く、月齢に伴い低下し、9ヵ月齢で成犬とほぼ同値を示したことから、犬の血清CK-

B B 活性値は月齢にともない変化することがわかった。

3. 3 歳 齡 , 雄 の ヨークシャーテリアが視力障害, 旋回運動, 後肢の虚弱および痙攣発作のため来院した。臨床所見としては, 慢性かつ進行性の犬脳および脳幹症状, 血清 C K - B B 活性値の上昇, 脳波検査における H V S A の出現, 磁気共鳴断層撮影

( M R I ) で描出された犬脳半球における多巣性の病変などが特徴的であった。死後の病理組織検査においてヨークシャーテリアの壊死性脳炎と診断された。

以上より血清 C K - B B 活性値の測定は犬の脳疾患診断に応用可能であることがわかった。なお, 若齢犬における診断に用いる場合には, 月齢にともなう変化を考慮する必要があると結論された。

## 謝辞

本論文の作成にあたり、終始懇切丁寧なご指導を賜りました鳥取大学農学部家畜病理学教室梅村孝司教授、同じく家畜内科学教室籠田勝基教授ならびに鹿児島大学農学部家畜病理学教室清水 孜教授に衷心より感謝いたします。また、貴重なご助言を賜りました北海道大学家畜内科学講座安田 準助教授、鳥取大学農学部家畜病理学教室島田章則助教授、山口大学農学部家畜外科学教室田浦保穂助教授、長期にわたる準備期間中に神経疾患診断に関してご指導を賜りました前鹿児島大学農学部家畜生理学教室稲田七郎教授、ならびにご協力くださいました澤嶋獣医科医院スタッフ（志鷹秀俊，高木 泰，柴田 猛，井上洋一，森井友美，飯塚恵美，三木菜穂子，大村民子，秦 有紀）各位に謝意を表します。終わりに、論文作成期間中における私の夫と家族の忍耐と激励に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Becker, M. and Menzel, K. 1978. Brain-typical creatinekinase in the serum of newborn infants with perinatal brain damage. *Acta Paediatr. Scand.* 67:177-180.
- 2) Bell, R. D., Rosenberg, R. N., Ting, R., Mukherjee, A., Stone, M. D. and Willerson, J. T. 1978. Creatine kinase BB isoenzyme level by radioimmunoassay in patients with neurological disease. *Ann. Neurol.* 3:52-59.
- 3) Bodensteiner, J. B. and Zellweger, H. 1971. Creatine phosphokinase in normal neonates and young infants. *J. Lab. Clin. Med.* 77:853-858.
- 4) Bradley, G. A. 1991. Myocardial necrosis in a pug dog with necrotizing meningoencephalitis. *Vet. Pathol.* 28:91-93.
- 5) Braund, K. G. 1985. Granulomatous meningoencephalomyelitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186 :138-141.
- 6) Braund, K. G., Vandeveld, M., Walker, T. L., and Redding, R. W. 1978. Granulomatous meningoencephalomyelitis in six dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 172:1195-1200.
- 7) Cordy, D. R. 1979. Canine granulomatous meningoencephalomyelitis. *Vet. Pathol.* 16:325-333.
- 8) Cordy, D. R. and Holliday, T. A. 1989. A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet. Pathol.* 26:191-194.
- 9) de Lahunta, A. 1983. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, W. B. Saunders, Philadelphia.
- 10) Hørder, M., Magid, E., Pitkänen, E., Härkönen, M., Strömme, J. H., Theodorsen, L., Gerhardt, W. and Waldenström, J. 1979. Recommended method for the determination of creatine kinase in blood modified by the inclusion of EDTA. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 39:1-5.
- 11) 稲田七郎. 1966. 臨床的反射機能検査 (犬). *日獣会誌* 19:536-542.
- 12) 石浦章一, 杉田秀夫. 1982. クレアチンホスホキナーゼ (CPK). *臨床検査MOOK.* 11:67-72.
- 13) Itano, M. 1976. The detection of CPK1(BB) in serum: a summary of sixteen cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 65:351-355.



- 14) 岩崎泰雄.1992.神経疾患と画像診断の進め方.Medicina 29:2256-2265.
- 15) Jung,K.,Neumann,R.and Cobet,G.1979.Creatine kinase isoenzyme BB in serum of healthy adults and children.Clin.Chem.Acta 91:165-168.
- 16) 管 信一.1992.頭部MRI診断の進め方.Medicina 29:1048-1051.
- 17) Kappelle,L.J.,Wokke,J.H.,Huynen,C.H.and Van,G.J.1986.Acute disseminated encephalitis documented by magnetic resonance imaging and computed tomography.Clin.Neurol.Neurosurg.88:197-202.
- 18) Kaste,M.,Somer,H.and Konttinen,A.1977.Brain-type creatine kinase isoenzyme: occurrence in serum in acute cerebral disorders. Arch.Neurol. 34:142-144.
- 19) Kaste,M.,Hernesniemi,J.,Somer,H.,Hillbom,M.and Konttinen,A.1981. Creatine kinase isoenzymes in acute brain injury.J.Neurosurg.55: 511-515.
- 20) Keller,P.1981.Enzyme activities in the dog: tissue analyses,plasma values,and intracellular distribution.Am.J.Vet.Res.42:575-582.
- 21) Kikuta,Y.and Onishi,T.1986.The contribution of intestinal creatine kinase activity and its isoenzymes in dogs.Jpn.J.Vet.Sci.48: 547-551.
- 22) 菊田安至,大西堂文.1987.正常犬の creatine kinase 活性値とその isoenzyme.日獣会誌 40:26-30.
- 23) Klemm,W.R.1976.Applied Electronics for Veterinary Medicine and Animal Physiology,Charles C.Thomas,Springfield.
- 24) Kobayashi,Y.,Ochiai,K.,Umemura,T.,Goto.N.,Ishida,T.and Itakuura,C 1994.Necrotizing meningoencephalitis in pug dogs in Japan. J.Comp.Pathol.110:129-136
- 25) Koehler,J.C.,DeLorenzo,R.A.,Goosman,M.,Twanmoh,J.,Hoenher,T.J., Garritano,A.M.,Nayini,N.R.,Krause,G.S.and White,B.C.1986. Inadequacy of serum and cerebrospinal fluid markers of brain injury during the first eight hours following resuscitation from a fifteen-minute cardiac arrest.Ann.Emer.Med.15:666.
- 26) Lang,H.1981.The creatine kinase BB isoenzyme.pp.243-269. In:Creatine Kinase Isoenzymes(Lang,H.ed.),Springer-Verlag,New York.

- 27) Oliver, I. T. 1955. A spectrophotometric method for determination of creatine phosphokinase and myokinase. *Biochem. J.* 61:116-122.
- 28) 大西義孝, 関 修一郎, 深水 紘, 外西寿彦. 1981. 新生児における血清 CPK の変動. *小児科臨床* 34:2285-2289.
- 29) Phillips, J., Horner, B., Horgan, J. and Teo, K. K. 1982. Brain type CPK-BB and cerebral ischemia after subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 18: 662-663.
- 30) Sarwar, M., Falkof, G. and Naseem, M. 1986. Radiologic techniques in the diagnosis of CNS infections. *Neurol. Clin.* 4:41-68.
- 31) Schwartz, J. G., Bazan, C., Gage, C. L., Prihoda, T. J. and Gillham, S. L. 1989. Serum creatine kinase isoenzyme BB is a poor index to the size of various brain lesions. *Clin. Chem.* 35:651-654.
- 32) Somer, H., Kaste, M. and Konttinen, A. 1977. Creatine kinase isoenzymes in the serum in acute cerebral damage. *Clin. Chem.* 23:1142.
- 33) Sorjonen, D. C. 1990. Clinical and histopathological features of granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 26:141-147.
- 34) Summers, B. A., Cummings, J. F., and de Lahunta, A. 1995. *Veterinary Neuropathology*, Mosby-Year Book Inc., St. Louis.
- 35) Takahashi, A. and Inada, S. 1986. Developmental electroencephalogram of non-REM sleep in beagle dogs. *Jpn. J. Vet. Sci.* 48:1115-1124.
- 36) 高守正治, 松原四郎, 鈴木琢磨. 1985. クレアチンキナーゼ. *総合臨床* 34: 1850-1854.
- 37) Tipold, T., Fatzer, A., Jaggy, A., Zurbriggen, A. and Vandeveld, M. 1993. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J. Small Anim. Prac.* 34:623-628.
- 38) 友田 勇. 1987. クレアチンキナーゼ. pp241-256. *臨床血液化学検査 I*. 白井和哉, 友田 勇編, 学窓社, 東京.
- 39) Thompson, R. J., Kynoch, P. A. M. and Sarjant, J. 1980. Immunohistochemical localization of creatine kinase-BB isoenzyme to astrocytes in human brain. *Brain Res.* 201:423-426.

- 40) Tourai, K., Senba, H., Sasaki, N., Tokuriki, M., Ohashi, F., Takeuchi, A. and Usui, K. 1985. Developmental EEG of the beagle dog under Xylazine sedation. *Jpn. J. Vet. Sci.* 47:459-463.
- 41) Vaagenes, P., Safar, P., Diven, W., Moosy, J., Rao, G., Cantadore, R. and Kelsey, S. 1988. Brain enzyme levels in CSF after cardiac arrest and resuscitation in dogs: markers of damage and predictors of outcome. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8:262-275.
- 42) Vandeveld, M. 1990. Neurologic diseases of suspected infectious origin. pp. 862-865. In: *Infectious Diseases of Dog and Cat* (Green, C. E. ed.), W. B. Saunders, Philadelphia.
- 43) Yasuda, J., Tateyama, K., Syuto, B. and Too, K. 1990. Lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase in tissues of laboratory animals. *Jpn. J. Vet. Res.* 38:19-29.
- 44) 尤 芳上, 石井 暢. 1980. CK isoenzyme. *臨床病理* 28:546-550.