

総説

犬の（特発性）非感染性脳炎 その特徴と近年の治療法

宇塚雄次, 浅井雄飛

1. はじめに

犬の脳炎は、近年は遭遇する機会が減ったとは思われるが、それでも犬の中枢性神経疾患の中ではてんかん、脳腫瘍と同様に一般的に遭遇する病気である。MRI検査が日常的に利用されるようになったことから、診断も比較的容易になりつつある。しかし、以前の壊死性脳炎（NME, NLE）や肉芽腫性髄膜脳炎（GME）[33] という呼び方も起源不明髄膜脳炎（canine meningoencephalitis of unknown origin：以下 MUO）[9] と呼ばれるようになり、少しずつその概要も変化しつつある。そこで、本項では犬の非感染性脳炎の中でも起源不明髄膜脳炎と呼ばれる疾患に対して焦点を当てて概説してみる。

2. MUO の呼称

犬の非感染性脳炎は、一般に認識されているものとしては、壊死性髄膜脳炎（necrotizing meningoencephalitis）、壊死性白質脳炎（necrotizing leukoencephalitis）、肉芽腫性髄膜脳脊髄炎（granulomatous meningoencephalomyelitis）[3]、好酸球性髄膜炎（eosinophilic meningoencephalitis）[27, 41]、ステロイド反応性髄膜炎動脈炎（steroid responsive meningitis arteritis）[37] などが知られており、この中でも最初の3者をまとめて起源不明（unknown origin）（または原因不明（unknown aetiology）髄膜脳炎（あるいは髄膜脳脊髄炎）と呼ぶ（図1）。2000年代においては、多くの脳炎はほとんど前3者の呼び方が使用されていたが、そのうちにこれらの診断には病理組織学的な裏付けが必要であるが、脳の生検が実際には現実的ではない [32]、また病態は明確にはなっていないものの、どの髄膜脳炎であってもステロイド剤を主体とした免疫抑制治療が中心となることから、現在では確定診断を行わずに MUO と呼ぶことが一般的となっている [9, 33, 44]。すなわ

ち、以下のような要件を満たした犬の疾患群の総称と考えることができる [16]。

- 1) 6ヶ月齢以上
- 2) MR 画像上で不規則な形状の中枢性病変（単一、びまん性、あるいは多巣性）が認められる
- 3) MR 画像の異常は髄膜または病変の T 2, FLAIR の高信号と T 1 低信号が一般的で、造影増強効果が見られることも見られないこともある
- 4) 脳脊髄液（CSF）分析では、細胞増多症やタンパク濃度の上昇が認められる

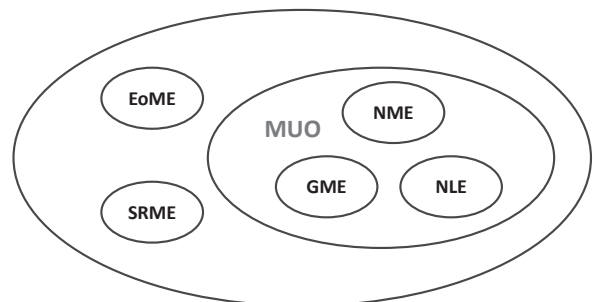


図1 起源不明の非感染性髄膜脳脊髄炎

Meningoencephalomyelitis of unknown origin/aetiology (aetiology) (MUO/MUE)

GME, NME, NLE をまとめて MUO と呼ぶ

- ・非感染性脳炎の分類は病理組織学的
- ・実際には生検が困難
- ・治療が同

略号

NME : Necrotizing Meningoencephalitis
【壊死性髄膜脳炎】

NLE : Necrotizing Leukoencephalitis
【壊死性白質脳炎】

GME : Granulomatous Meningoencephalomyelitis
【肉芽腫性髄膜脳脊髄炎】

EoME : Eosinophilic Meningoencephalitis
【好酸球性髄膜脳炎】

SRME : Steroid responsive Meningoencephalitis
【ステロイド反応性髄膜脳炎】

MUO : Meningoencephalitis of Unknown Origin (Aetiology)
【壊死性髄膜脳炎】

すなわち、脳炎とは仮の名称がついているが、厳密には炎症だけではなく、腫瘍性の病変を持つものではリンパ腫などの腫瘍性疾患の可能性も否定できず、びまん性の病変では検出不能の感染症の疑いも否定できるものではないということを理解しておく必要がある。

3. 疫学的問題

MUOは小型犬に好発するという印象があるが、大型犬においても散見されることが報告されているため、注意が必要である [10]。また、髄膜脳炎と言いつつも、脊髄にのみ病変が見られている例も報告されているため、椎間板疾患などとの鑑別にも注意しておく必要がある [12]。筆者も一例だけ急性発症で

起立困難になった大型犬で、脊髄疾患、とくに急性発症のため椎間板疾患あるいは脊髄梗塞であろうと推測されたハスキー犬が、MRI 所見から脳幹から脊髄にかけての広範な炎症性疾患であったという経験を持つ (図2)。

壊死性脳炎に関しては犬種の特異性が強く言われており、パグの脳炎は家族性の発症より報告が始まり [7]、遺伝的な素因が言われている [17]。とくに、パグの脳炎は経験的に他の犬種の脳炎よりも管理、予後が厳しいと思われることを経験されている先生方も多いと思う。脳炎を好発する犬種として、代表的なものを表 (表1) にまとめた [6, 23, 34]。その他の好発する犬種としては、ヨークシャー・テリア、チワワ、

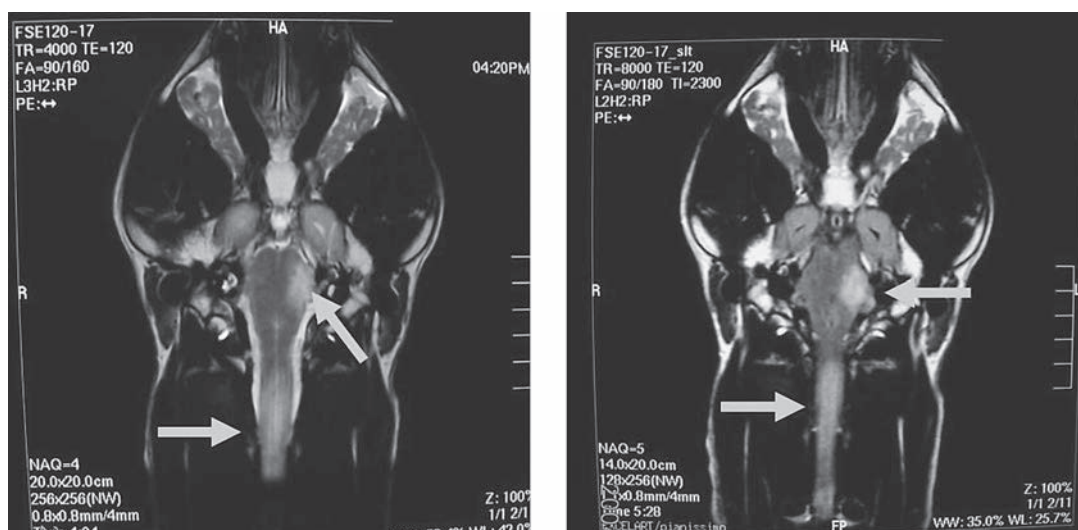


図2 急性に起立困難に陥った犬の T2 強調 MR 画像

(→) は左脳幹部と脊髄広範の高信号領域を示し、中枢神経の炎症を示唆する。

表 1. 各種脳炎の好発犬種

壊死性髄膜脳炎および 壊死性白質脳炎	パグ ヨークシャー・テリア チワワ、マルチーズ パピヨン ポメラニアン ペキニーズ シー・ズー フレンチ・ブルドッグ ボストン・テリア ゴールデン・レトリバー ブリュッセル・グリフォン
肉芽腫性髄膜脳脊髄炎	小型犬
ステロイド反応性髄膜炎 - 動脈炎	ビーグル ボクサー バーニーズ・マウンテン・ドッグ ワイマラナー

マルチーズ、パピヨン、ポメラニアン、ペキニーズ、シー・ズー、フレンチ・ブルドッグ、ボストン・テリア、ゴールデン・レトリバー、およびブリュッセル・グリフォンが含まれる [6, 23, 34]。 (表1)

発症年齢については、壊死性脳炎に関しては中央値2歳 (範囲: 4ヶ月~9歳) [20] という報告もあり、比較的若い年齢の発症が多いと思われる。

一方で、GMEについては、トイ種やテリア種のような小型犬が罹患しやすい素因を持っているとされる [25, 34]。NEのような犬種特異性は認められない。GMEの発症年齢は数ヶ月齢~8歳程度であるが、ピーク年齢は4~8歳で、中齢の犬に好発する [16]。我々の調査においては、若い例では1歳から、高齢では14歳で発症と非常に広い範囲にわたっていた。(星野涼, 齊田はるか, 浅井雄飛, ほか 獣医学術東北地区学会 (2019))

性差に関しては、経験的な感覚からすると雌で遭遇することが多いように感じるが、最近の研究では統計的な差は無いようである [10, 11, 16, 34]。

4. 原因と病態

MUOはその名のとおりの原因が明確になっていない。また、その発症機序についても不明である [9]。しかし、自己抗体の存在を示した論文や [30, 38] グルタミナーゼ抗体の存在が示唆されたことから [36] 小麦アレルギーが誘因ではないか、といった仮説を提唱する研究者もいる。実際に、免疫抑制療法に対する反応性も良いことが多いため、MUOは免疫介在性疾患であろうということとは広く想定されているところである。しかし、個人的な経験からは、筆者はMUO症例においてはほとんど全てのオーナーに対して食事歴を聴取しているが、低アレルギー食しか食べさせていない、という症例も複数例遭遇しているため、食事アレルギーが原因の全てでは無いと確信している。

古典的にはGMEでは3型 (眼型, 巣状型, 播種型) に分類されている [25] が、いずれにせよ、最後までフォローアップができて、病理診断が最後に行えないと確定的なことは言えない。古くは、眼型は予後が比較的期待でき、播種型は予後不良と言われて、生存期間の推定に有用かもしれないとされていたが、治療法が進んだ現状では、病型の分類はあまり意味のないものになりつつあるのかもしれない。

5. 臨床徴候

病変がさまざまであるため、臨床症状もいろいろである。意識レベルの低下、てんかん発作、運動失調、

視力障害など様々な症状が現れ、特異的な症状は無い。小脳に病変が存在する場合には、測定過大などの典型的な小脳症状を呈することが多い。前脳の病変の際には、旋回運動、視力障害、てんかん発作、片不全麻痺などが現れる。一方で、脳幹に病変が存在する場合には、旋回運動、捻転斜頸、起立困難、意識障害などの重篤な症状を呈することがある。また、とくに壊死性白質脳炎を疑わせるチワワ、ポメラニアンなどで中脳病変の存在する例では旋回運動、捻転斜頸が特徴的、典型的である。我々が調べた11例の中では、最もよく見られた臨床症状はてんかん発作 (6例) と頭位回旋 (5例) であった。その他の症状としては、起立困難 (4例)、捻転斜頸 (3例) が比較的良く観察された臨床症状であった (星野涼, 齊田はるか, 浅井雄飛, ほか, 獣医学術東北地区学会 (2019))。

6. 検査と診断

発症機序が不明なため、症状が突然現れることも多いが、炎症の程度によって、急性から慢性の初期症状を呈する。そのため、時間-症状曲線 (図3) [18] からの脳炎の推定診断は難しいことが多い。とはいえ、年齢、犬種、複数の症状から脳炎を疑ってかかることはそれほど難しいことでは無い。

ここで重要な点は、比較的若い犬でパグを代表とする脳炎の好発犬種において、全般発作を生じた際の検査の是非を論じておきたい。多くの飼い主と獣医師は2, 3歳の脳炎好発犬種の犬が全般発作を呈した際には、精密検査を考慮するであろう。過去においては、筆者は脳炎の場合には意識レベルの変化など、発作以外の症状が随伴するのでてんかん発作のみを呈する症例では検査不要と考えていた。しかし、実際に発作以外に症状がほとんど無く、てんかんであろうと言う推

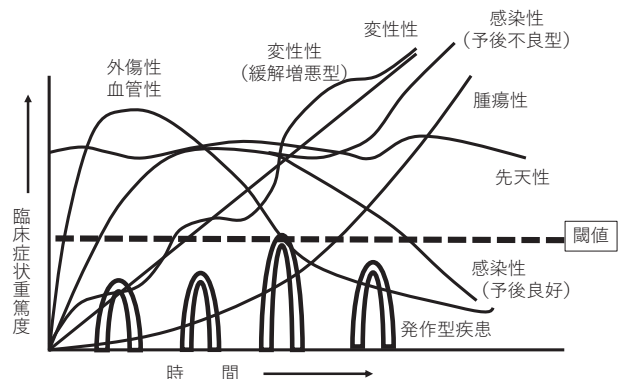


図3 時間-症状曲線 (Time - sign curve)

症状の発現状況と経過からどのような病態かが推測できる (文献18から引用, 改変)

定診断のもとでMR検査を実施してみると、脳実質の炎症が見られる例が散見されるという経験を持つようになった。それゆえ、好発犬種での全般発作は要注意で、早期に検査を飼い主に勧めると言うことは、決して誤りでは無いと感じている。

1) 検査概論

MUOは患者情報（シグナルメント）、神経学的検査、頭蓋内の断層画像検査、脳脊髄液（cerebrospinal fluid; CSF）検査を組み合わせることによって臨床的に診断される。Granger N, et al. [16]は、それまでに公表された457症例を体系的にレビューし、病理組織学的診断がない場合にMUOと診断すべき症例のガイドラインを策定した。その診断基準を表2にまとめてみた（表2）。これはMUOの概念を説明した記述（呼称の項参照）と同様である。

そこでは以下の診断基準が提案されている（前述）。

(1). 生後6ヶ月以上の犬である、(2). 神経学的検査で頭蓋内の孤立性また多発性・び漫性の病変が疑われる、(3). 磁気共鳴画像（MRI）検査にてT2強調画像上で頭蓋内に孤立性または多発性・び漫性の高信号病変が認められる、(4). CSF検査で単核球（単球またはリンパ球）が50%を越える髄液細胞増多が認められる、および(5). CNSの感染性疾患の除外、以上5項目が含まれる。脳炎の確定診断は病理組織学的検査によってのみ得ることができる。

上記の診断基準に拘らず、神経疾患の症例に対しては基本的なスクリーニング検査は行うべきである。MUOに特異的な血液検査や尿検査項目はないが、全血球計算、一般的な生化学検査や尿検査、さらに胸部のX線検査を行い、代謝性疾患や全身性疾患、とくに腫瘍性疾患は事前に除外しておかなければならな

い。これはとくに高齢の動物では重要である。腫瘍性疾患の除外は、脳炎に限らず、多くの神経症状を呈する病態の鑑別に必要である。神経科の外来には、ふらつきを主訴とする動物が多く来院するが、それは担痛動物では、自己免疫学的機序によって、様々な神経症状を合併する某腫瘍性神経症候群が生じるためである[35]。

腹部X線検査の適否については意見が分かるところであるが、神経疾患に対する腹部X線検査は不要である、とする論文も出ており、また近年は206頭の犬を検査し、関連するような臨床症状の無い症例に対して胸部や腹部のX線検査を行っても重要な情報を提示してくれることはまれであると報告されている[13]。しかし、逆に腹部の超音波検査により759頭中58%に異常が見つかり、11%の犬で神経系の精密検査が見送られた、との報告もある[39]。

2) 画像所見

MRI検査は、脳の異常の検出に対して感度94.4%、特異度95.5%であると報告されており、炎症性疾患および腫瘍性疾患の分類にも同様に高い成績を誇るとされている[42]。しかしながら、過去の報告をレビューした文献では、MRI検査において、GMEおよびMUOと診断された犬のうち7%（2/25頭）でT2強調画像における異常が認められなかった[16]。同様に、コンピュータ断層検査（CT）検査でも14%（5/36頭）で異常が認められなかった。さらに、ある研究においてMRI検査所見の異常は炎症性CSF所見のある症例の76%（19/25頭）でしか観察されなかったと報告されている[19]。それゆえ、画像検査と後述するCSF検査は、例えば脳浮腫が強く頭蓋内圧の著しい亢進が見られるなどといった例外の場合は別と

表2. MUOを規定する症状のリスト（Granger N et al, 2010）（16）

項目	条件
年齢	6ヶ月齢以上
性別	雌雄差は無し
体重	限定は無し
犬種	壊死性脳炎においてのみ、品種特異性があり。
MR画像	中枢性に病変、病変分布はさまざま
MR画像の異常初見	T2, FLAIRでの高信号、造影増強効果（±）
CSF分析	細胞増多症（±）、タンパク濃度の上昇（±）
CSF中の抗アストロサイト抗体	±

- CSF検査では深部の病変では異常が出ない場合も多く、異常所見があれば診断が容易となるが、常に異常を示すとは限らない
- 抗アストロサイト抗体は、壊死性脳炎の診断に利用されているが、特異度は100%ではないという点と、脳炎の鑑別の重要性が低下していることから、現状は積極的に行われていない

して、通常は画像検査とCSF検査をセットとして検査すべきである。

MRI検査およびCT検査のような画像診断ツールは、NME、NLEおよびGMEを区別することにある程度は役立つ。これはMR画像に現れている病変分布から、これら3つの脳炎を仮分類することは可能と思われる(表3, 図4-A, B) [29]。しかしながら、MUOの各タイプの中間的な所見を示す症例が存在することから、正確に鑑別することは難しく、現在そのために利用できる情報は報告されていない。さらに、

これまで述べてきたようにその分類が意味を持つのかどうかは現状では不明である。また、画像診断のみでは他の炎症性疾患や腫瘍性疾患との鑑別ができない症例も存在する。極論にはなるが、私見ではあるが、画像所見は異常の有無を調べるための手法と割り切るべきかもしれない。

3) CSF検査

CSF検査では、一般にはタンパクの上昇と細胞数の増加を認めることが多いが、画像上で脳実質内部での病変分布の際には、必ずしも異常を認めるとは限ら

表3. MR画像から推定する脳炎の仮分類

脳炎の型	病変の分布
NME	主体は大脳の灰白質に非対称性に異常が現れる, その他大脳白質も侵される
NLE	大脳と中脳に病変が位置する, とくに中脳の腫瘍性病変が特徴的
GME	巣状型では, 大脳や小脳に占拠性病変が局在する. 播種型では, 散在性ないしはび漫性に病変が位置する

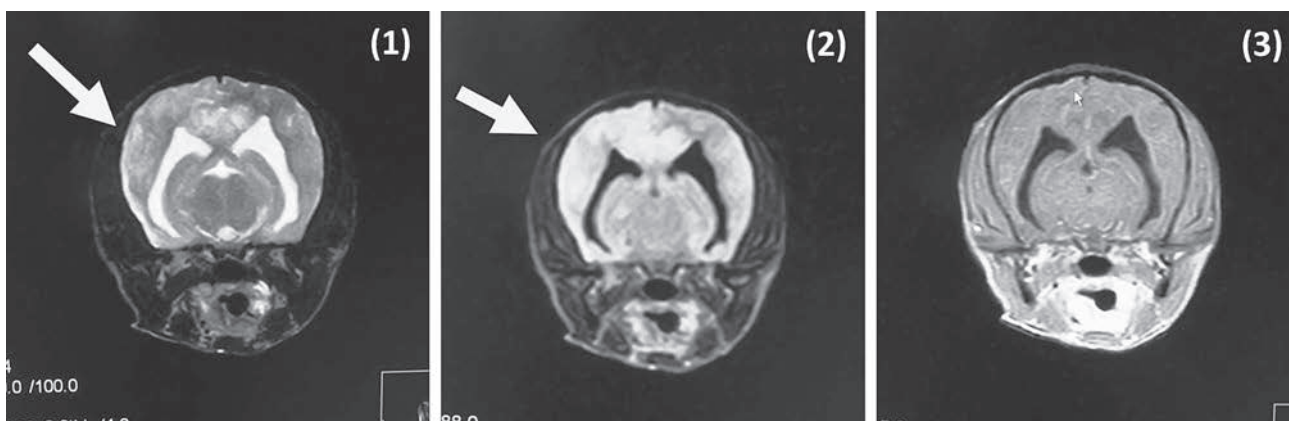


図4-A 代表的なMUO症例のMR画像(壊死性髄膜脳炎が疑われた3歳のマルチーズ)

AX像:(1) T2強調画像, (2) フレアー画像, (3) T1強調画像
(→) が高信号領域で異常を示唆する

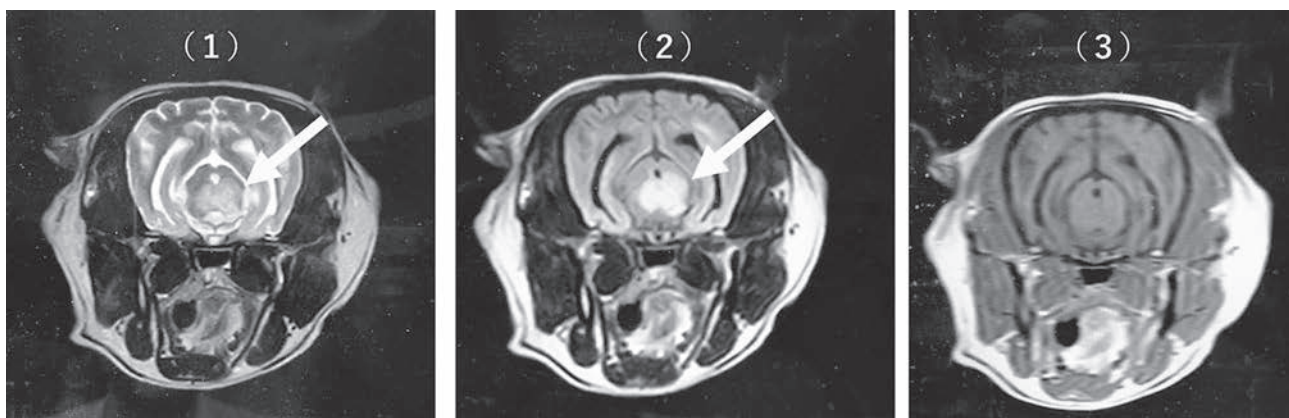


図4-B 代表的なMUO症例のMR画像(壊死性白質脳炎が強く疑われた2歳のチワワ)

AX像:(1) T2強調画像, (2) フレアー画像, (3) T1強調画像
中脳の病変が特徴的である (→)

ない。細胞の種類についても、古典的には、NEで細胞数の増加は好中球優位で、一方、GMEでは小リンパ球とマクロファージを優性とした細胞の増加と言われているが、厳密には脳炎分類が組織学的に明確にできていない上でのこれまでの情報であり、感染性脳炎との鑑別以外に細胞の種類がそれ以上の情報を提示することはあまり無い。また、CSFの細胞診はMUOの犬の3-57%で正常である可能性があるとする報告もある[16]。また、タンパク細胞解離は、細胞数が正常でタンパク質濃度が増加している現象を表すが、MUO症例ではしばしば遭遇する。ただし、CSF中のタンパク濃度上昇は二次的な障害（例えば脳腫瘍による脳実質の圧迫）でも発生するため、CSF中のタンパク濃度増加のみを以って脳炎と診断するには、十分注意をする必要がある。逆に、細胞数増加は明らかに脳実質の病的変化を表していると思われ、感染性の疾患が無ければ、脳炎が強く疑われると考えられる。

グリア線維性好酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein; GFAP) に対するCSF中の自己抗体 (抗GFAP抗体または抗アストロサイト抗体) は、NMEに対して感度が高く商業ベースで外注検査が可能であるが、MUOの総称が使われるようになって、その検査意義は低下している[2]。なお、MUOでも、とくに占拠性病変を持つGMEを疑うような症例で、MR画像所見から頭蓋内圧の上昇が示唆されるような例では、脳ヘルニアを起こす危険性があるため、CSF採取は見送るべきである。

4) その他

犬の脳炎に対するいくつかのバイオマーカーの検出が試みられている。軽鎖ニューロフィラメントの血清中およびCSF中濃度の検査がMUOの診断と治療マーカーとしての可能性を期待させるような報告[43]も

あり、また、組織中のインターフェロン γ やインターロイキン-17の発現が増加していることから、今後血中やCSF中の濃度を測定することでNEやGMEの鑑別の特異マーカーとして使えるかもしれない[2]という可能性が示唆されている。

7. 治療法

1) 免疫抑制薬

MUOの正確な病因は不明なままであるが、治療の主軸は免疫抑制療法であることは一般的に合意されている。長期生存を期待できる様々なプロトコルが報告されているが[9, 40]、プレドニゾロンが依然として治療の主力であり、単独で使用されることもあれば[8, 16, 24, 28]、大抵の場合はシトシンアラビノシド[16, 21, 44]やシクロスポリン[1, 15, 16, 28]、ミコフェノール酸モフェチル[4]が併用される(表4)。我々の施設では、ほとんどの例に対してシトシンアラビノシドの静脈内持続注入をベースとして治療を行っている[22]。

上記以外に、アザチオプリン、プロカルバジン、ロムスチン、ビンクリスチンおよびシクロフォスファミド、レフルノミドを含めたその他の免疫抑制剤とプレドニゾロンの併用が報告されている[9, 14]。これらの薬剤の中には、重度の白血球減少症や血小板減少症、骨髄抑制、出血性胃腸炎および出血性膀胱炎といった許容できない副作用を生じるものが含まれるため、適宜副作用チェックが行わなければならないが、個人的にシトシンアラビノシド投与で問題になるような副作用発現には遭遇したことは無い。

近年、MUOの大規模調査が行われ、プレドニゾロン単独療法においても十分長期生存が可能である、という報告が出された[31]。しかし、筆者の経験から

表4. MUOに対する代表的な治療法

薬剤プロトコル	用法・用量	副作用	生存期間中央値
プレドニゾロン単独	0.5~30mg/日, 経口	多飲多尿, パンティン グ, 皮膚の菲薄化, 脱毛, 高血糖, 空胞性肝障害	28~602日**
シトシンアラビノシド*	100~300mg/m ² , 8~24時間かけてCRIまたは50mg/m ² , SC, q12hr, 4回(2日連続) 基本は3週間に1度	骨髄抑制, 消化管障害, 嚥下障害, 四肢の振戦	26~1,063日**
シクロスポリン*	3~15mg/kg, 経口, q12hr	多毛, 歯肉過形成, 嘔吐	70~930日**
ミコフェノール酸モフェチル*	20mg/kg, 経口またはIV, q12hr	出血性下痢	250日**
ロムスチン*	60mg/m ² , 6週間ごと, 経口	白血球減少	457日**

*: プレドニゾロン併用, **: 代表的な文献から引用, 抜粋

言うと、プレドニゾン単独療法では、多くの副作用（多飲多尿、脱毛、皮膚の菲薄化、肝臓の酵素値の上昇）が発現するため、プレドニゾンを減量して副作用を極力軽減するためにも、プレドニゾン単独療法は現実的では無いと考えている。また、実際にシトシンアラビノシドをベースとして治療した症例では、3、4週間で明らかに全身状態の悪化や症状の再燃が見られて（プレドニゾンの経口投与は毎日継続していても）、シトシンアラビノシドの再投与を要望する飼い主が現実には存在する。したがって、個人的にはこの報告は支持し難い。

2) 放射線療法

Beckmann K, et al. [5] は、MUO と診断された犬に対してプレドニゾンに併用して放射線療法を追加した場合の効果について報告しており、総線量中央値 30Gy（1回 3Gy, 10回の分割照射）の放射線プロトコルにより生存期間中央値 476 日を達成できたと報告している。

8. 予後

予後因子として様々な所見が候補として議論されているが、長期的予後との関連性が示されたものは多くない。一般的に、GME において、巣状型の病巣を認める症例は多発性またはび漫性の病変をもつ症例よりも、治療に対する反応性が良好で予後も良好な経過であると言われている [25]。また、診断時により若齢であることは MUO の犬の生存率の改善と有意に関連していた [26]。さらに、治療に対する反応性が良好で治療開始後 3ヶ月以上生存した症例は、12ヶ月を越えて生存する可能性が高いことも示唆されている [22]。一方で、発作や意識レベルの低下を呈する犬は、有意に生存期間が短くなり [16]、さらに 1 週間内に死亡するリスクが著しく高かった [11]。

9. 最後に

今回、犬の非感染性脳炎について、その全体像を記載した。理由は不明だが以前に比べると発生は減少しているように思えるが、犬の代表的な中枢性疾患の一つであることに変わりない。以前に比べると、治療法が洗練されたせいか、予後が常に悪いとも言えず、昏睡状態で搬入された例でも、一年くらい生存できた例も経験している。また、中脳に病変を持つ例では長期生存が期待できる、との見方もある [31]。一方でやはり短期間で死に至る重篤な例も存在しているので、一般論ではあるが早期に診断して早めの治療が推奨される。この機会に是非犬の非感染性脳炎、MUO に対

して知識の整理と情報のアップデートをしていただき、多くの症例で延命が画策されることを望むものである。なお、本項目の多くは緑書房「犬の内科診療：Part 3」で記述したものである。

引用文献

- [1] Adamo PF, et al. : Ciclosporin use in multi-drug therapy for meningoencephalomyelitis of unknown aetiology in dogs. *J Small Anim Pract*, 48, 486-496 (2007)
- [2] Andersen-Ranberg E, et al. : Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs - Where are we now? Part I: Meningoencephalitis of unknown origin. *Vet J*, Jul;273:105678. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105678. Epub 2021 Apr 16 (2021)
- [3] Barnes Heller HL, et al. : Case-control study of risk factors for granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 254, 822-825 (2019)
- [4] Barnoon I, et al. : Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005–2011). *J Vet Emerg Crit Care*, 26, 116-124 (2016)
- [5] Beckmann K, et al. : A newly designed radiation therapy protocol in combination with prednisolone as treatment for meningoencephalitis of unknown origin in dogs: a prospective pilot study introducing magnetic resonance spectroscopy as a monitor tool. *Acta Vet Scand*, 57, 1-14 (2015)
- [6] Cooper JJ, et al. : Necrotizing meningoencephalitis in atypical dog breeds: a case series and literature review. *J Vet Intern Med*, 28, 198-203 (2014)
- [7] Cordy DR & Holliday TA : A necrotizing meningoencephalitis of Pug dogs. *Vet Pathol*, 26, 191-194 (1989)
- [8] Cornelis I, et al. : Sole prednisolone therapy in canine meningoencephalitis of unknown aetiology. *Flemish Vet J*, 86, 24-29 (2017)
- [9] Cornelis I, et al. : Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *Vet J*, 244, 37-44 (2019)
- [10] Cornelis I, et al. : Clinical presentation, diagnostic

- findings and long-term survival in large breed dogs with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet Rec*, 179, 147 (2016)
- [11] Cornelis I, et al. : Prognostic factors for 1-week survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *Vet J*, 214, 91-95 (2016)
- [12] Cornelis I, et al. : Clinical presentation, diagnostic findings and outcome in dogs diagnosed with presumptive spinal-only meningoencephalomyelitis of unknown origin. *J Small Anim Pract*, 58, 174-182 (2017)
- [13] Destri A, et al. : Value of thoracic and abdominal screening in dogs with neurological signs. *J Small Anim Pract*, 62, 455-461 (2021)
- [14] Flegel T, et al. : Comparison of oral administration of lomustine and prednisolone or prednisolone alone as treatment for granulomatous meningoencephalomyelitis or necrotizing encephalitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 238, 337-345 (2011)
- [15] Gnirs K : Cyclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J Small Anim Pract*, 47, 201-206 (2006)
- [16] 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. *Vet J*, 184, 290-297 (2010)
- [17] Greer KA, et al. : Heritability and transmission analysis of necrotizing meningoencephalitis in the Pug. *Res Vet Sci*, 86, 438-442 (2009)
- [18] 長谷川大輔: 神経学的検査, 「犬と猫の神経病学: 総論, 技術編」, 116-169, 長谷川大輔, 枝村一弥, 斎藤弥代子監修, 緑書房, 東京 (2015)
- [19] Lamb CR, et al. : Results of MR imaging of the head in dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. *Vet Radiol Ultrasound*, 37, 424-440 (2005)
- [20] Levine JM, et al. : Epidemiology of necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *J Vet Intern Med*, 22, 961-968 (2008)
- [21] Lowrie M, et al. : Meningoencephalitis of unknown origin: investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *Vet Rec*, 172, 527 (2013)
- [22] 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)
- [23] 松木直章: 犬の特発性脳炎, 「犬と猫の神経病学: 各論編」, 189-206, 長谷川大輔, 枝村一弥, 斎藤弥代子監修, 緑書房, 東京 (2015)
- [24] Mercier M & Heller HLB : Efficacy of glucocorticoid monotherapy for treatment of canine meningoencephalomyelitis of unknown etiology: a prospective study in 16 dogs. *Vet Med Sci*, 1, 16-22 (2015)
- [25] Munana KR & Luttgen PJ : Prognostic factors for dogs with granulomatous meningoencephalomyelitis: 42 cases (1982-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 212, 1902-1906 (1998)
- [26] Oliphant BJ, et al. : Retrospective study evaluating associations between midline shift on magnetic resonance imaging and survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown etiology. *Vet Radiol Ultrasound*, 58, 38-43 (2017)
- [27] Olivier AK, et al. : Idiopathic eosinophilic meningoencephalomyelitis in a Rottweiler dog. *J Vet Diagn Invest*, 22, 646-648 (2010)
- [28] Pakozdy A, et al. : Improved survival time in dogs with suspected GME treated with cyclosporine. *Vet Rec*, 164, 89-91 (2009)
- [29] Park ES, et al. : Comprehensive immunohistochemical studies on canine necrotizing meningoencephalitis (NME), necrotizing leukoencephalitis (NLE), and granulomatous meningoencephalomyelitis (GME). *Vet Pathol*, 49, 682-692 (2012)
- [30] Park ES, et al. : Establishment of a rat model for canine necrotizing meningoencephalitis (NME). *Vet Pathol*, 51, 1151-1164 (2014)
- [31] Paušová TK, et al. : Clinical Presentation, diagnostic findings, and long-term survival time in 182 dogs with meningoencephalitis of unknown origin from central Europe that were administered glucocorticosteroid monotherapy. *Top Companion Anim Med*, Aug;44:100539. doi: 10.1016/j.tcam.2021.100539. Epub 2021 May 5 (2021)
- [32] Rossmesl JH, et al. : Frame-based stereotactic

- biopsy of canine brain masses: technique and clinical results in 26 cases. *Front Vet Sci*, Jul 27; 2: 20. doi: 10.3389/fvets.2015.00020. eCollection p.20 (2015)
- [33] Schatzberg SJ. : Idiopathic granulomatous and necrotizing inflammatory disorders of the canine central nervous system. *Vet Clin North Am, Small Anim Pract*, 40, 101-120 (2010)
- [34] Talarico LR & Schatzberg SJ. : Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract*, 51, 138-149 (2010)
- [35] 田中恵子 : 総説 傍腫瘍性神経症候群と抗神経抗体, *臨床神経*, 50, 371-378 (2010)
- [36] Tanaka M, et al. : Transglutaminase 2: a novel autoantigen in canine idiopathic central nervous system inflammatory diseases. *J Vet Med Sci*, 74, 733-737 (2012)
- [37] Tipold A & Schatzberg SJ. : An update on steroid responsive meningitis-arteritis. *J Small Anim Pract*, 51, 150-154 (2010)
- [38] Toda Y, et al. : Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and anti-GFAP autoantibody in canine necrotising meningoencephalitis. *Vet Rec*, 161, 261-264 (2007)
- [39] Tong NM, et al. : Effect of screening abdominal ultrasound examination on the decision to pursue advanced diagnostic tests and treatment in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med*, 29, 893-899 (2015)
- [40] Vitale S & Foss K. : Immune-mediated central nervous system disease-current knowledge and recommendations. *Top Companion Anim Med*, Mar;34:22-29. doi: 10.1053/j.tcam.2018.11.003. Epub 2018 Dec 4 (2019)
- [41] Williams JH, et al. : Review of idiopathic eosinophilic meningitis in dogs and cats, with a detailed description of two recent cases in dogs. *J S Afr Vet Assoc*, 79, 194-204 (2008)
- [42] Wolff CA, et al. : Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 26, 589-597 (2012)
- [43] Yun T, et al. : Neurofilament light chain as a biomarker of meningoencephalitis of unknown etiology in dogs. *J Vet Intern Med*, 35, 1865-1872 (2021)
- [44] Zarfoss M, et al. : Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J Small Anim Pract*, 47, 588-595 (2006)

