

ネコ伝染性腹膜炎 (FIP) 診断とネココロナウイルス(FCoV)遺伝子検査 — 予後アンケート調査結果でみる FIP 診断における FCoV 遺伝子検査の有用性 —

(共同研究：日本獣医生命科学大学 田中良和先生)

弊社は、FIP 診断のための検査として、「ネココロナウイルス (FCoV) 遺伝子検査」を 2008 年 11 月より開始しました。

検査開始に先立ち、検査系の確認と臨床データの収集を目的として、2008 年 4 月から 10 月までの 7 ヶ月間、「主治医の診断で FIP を疑う臨床症状を呈した症例」という条件で、130 症例分の臨床検体の提供を受け検査を実施しました〔結果概要：FCoV 抗体価が明らかな 93 症例中 FCoV 遺伝子陽性例は 21 例 (22.6%)、FCoV 抗体価と FCoV 遺伝子陽性例に相関無し、詳細は弊社 HP 参照〕。

この臨床研究から約 1 年が経過し、今回これら症例の予後を調査するため、主治医に対してアンケートを実施しました。解析の結果、FIP の確定診断に FCoV 遺伝子検査が有用であることを示唆する結果が得られましたので、ここに紹介します。

【アンケート調査実施】 2009 年 9 月

【調査内容】

- 1) 現在の生存状況
- 2) 「死亡」の場合、死亡を確認した日と最終診断名
- 3) 「生存」の場合、現在までの経過

【回答症例数】 54 症例 (回答率 41.5%)

【有効症例数】 47 症例 (「検査以降来院せず不明」などの理由で、7 症例除外)

【アンケート解析結果】 (症例毎のデータは、別表を参照)

表 1 FCoV 検出と生死、検査時月齢および FCoV 抗体価の比較

FCoV検出		生死		検査時月齢		FCoV抗体価	
	例数		例数	中央値	範囲	>640 例数	陽性率(%)
検出されず	31	生存	21	48.0	11~204	1	5.9 (1/17)
		死亡	10	126.5	6~167	1	12.5 (1/8)
陽性	16	生存	0	-	-	-	-
		死亡	16	12.5	3~180	10	76.9 (10/13)

表 2 FCoV 検出と生死、血清総タンパク (TP) および A/G 比の比較

FCoV検出		生死		血清総タンパク(TP)			血清A/G比		
例数		例数		平均	>8.0 例数	陽性率(%)	平均	<0.45 例数	陽性率(%)
検出されず	31	生存	21	7.6	8	40.0 (8/20)	0.73	2	12.5 (2/16)
		死亡	10	8.9	6	66.7 (6/9)	0.43	5	62.5 (5/8)
陽性	16	生存	0	-	-	-	-	-	-
		死亡	16	8.5	9	60.0 (9/15)	0.38	9	69.2 (9/13)

注) 検出されたウイルス数は、784~224,000,000 です。(別表参照)

月齢、FCoV 抗体価、血清総タンパク (TP) および A/G 比は、検査依頼時に提供されたデータです。

【まとめおよび考察】

別表の症例毎のデータをまとめた表が、表 1 および表 2 です。FCoV が検出された (陽性) 群と検出されなかった群、または死亡した群と生存している群のデータを比較して、特に特徴的な差が認められた項目を抽出してまとめました。詳細は、別表 1~3 をご覧ください。

1) FCoV 検出と生死 : (表 1 および 2)

解析有効 47 症例中、FCoV が検出 (陽性) されたのは 16 症例で、1 年後のアンケート調査時の生存例は無く、全例死亡していました (死亡率 100.0%)。これらは、FCoV の検出部位 (血液、胸水、腹水)、およびウイルス数 (784~224,000,000) との関連は認められず、FCoV が検出された症例は全て死亡している結果でした。

一方、FCoV が検出されなかった症例 (検出されず) は 31 症例で、アンケート調査時の生存例は 21 症例、死亡例は 10 症例でした (死亡率 32.3%)。死亡した 10 症例の最終診断名は、胸膜肺炎、慢性腎不全、全身性アミロイドーシスに続発した肝臓破裂、リンパ腫疑い、炎症性腸炎、などでした。

2) FCoV 検出と検査時の月齢 : (表 1)

来院時の月齢を比較すると、FCoV 陽性で死亡した 16 例の中央値は 12.5 (3~180) ヶ月齢 (約 1.0 年)、一方 FCoV が検出されず死亡した 10 例の中央値は 126.5 (6~167) ヶ月齢 (約 10.5 年) でした。この結果は、「FIP は若齢ネコでの発症が多い」というこれまでの報告を支持するものです。また、FCoV が検出されず死亡した症例の中には、上記 1) の死亡原因に加え、加齢が要因となっていることも考えられます。

3) FCoV 検出と血清総タンパク (TP) : (表 2)

FIP の診断基準として、血清総タンパク (TP) が 8.0 以上であることが挙げられます。全ての症例のうち、TP が 8.0 以上 (23 症例) で FCoV が検出された症例 (9 症例) の割合は 39.1% でした。この結果から、TP8.0 以上という基準は FCoV 感染に対する特異性は低いことが示唆されます (TP8.0 以上で

あっても、FCoV の感染している確率は約 40%)。しかしながら、FCoV の感染に関係なく死亡した症例の 60%以上で TP が 8.0 以上であったことから (FCoV 検出されず : 66.7%、FCoV 陽性 : 60.0%)、TP8.0 以上という基準値は、予後予測としては重要な指標となることが示唆されました。

4) FCoV 検出と A/G 比 : (表 2)

FIP の診断基準として、A/G 比が 0.45 未満であることが挙げられます。全ての症例のうち、A/G 比が 0.45 未満 (16 症例) で FCoV が検出された症例 (9 症例) の割合は 56.3%でした。この結果は A/G 比 0.45 未満という基準は、TP8.0 以上という基準に比べると FCoV 感染に対する特異性がやや高いと考えられます。さらに、FCoV 感染に関係なく死亡した症例の 60%以上が A/G 比 0.45 未満であったため (FCoV 検出されず : 62.5%、FCoV 陽性 : 69.2%)、TP8.0 以上という基準と共に A/G 比 0.45 未満という基準は予後予測としては重要な指標となることが示唆されました。

また、今回は γ -グロブリンのデータがほとんど無かったため、A/G 比の低下が γ -グロブリンの上昇 (FIP を発症した症例の多く) によるものか、またはアルブミンの低下によるものか判断できませんでしたが、FCoV が検出されず死亡した症例の中には、栄養状態が悪化したことによりアルブミンが極度に低下し死亡したと考えられる症例も含まれると推測されます。

5) FCoV 検出と FCoV 抗体価 : (表 1)

FIP の診断基準として、FCoV 抗体価が 640 倍以上であることが挙げられます。今回、FCoV が検出され死亡した症例 (13 症例) のうち抗体価が 640 倍以上であった症例 (10 症例) の割合は 76.9%でした。一方、FCoV が検出されず死亡した症例 (8 症例) のうち抗体価 640 倍以上であった症例 (1 症例) の割合は 12.5%でした。この結果は、従来の FCoV 抗体価は FIP 診断の一つ方法として有用であることを示すものと考えられます。ただし、FCoV が検出されても抗体価が基準値以下の症例が 23.1% (3/13) 存在しました。この結果は、FCoV 抗体価のみを基準にした場合、FIP の診断が難しい症例が存在することを示しています。FCoV 陽性の全症例が予後不良であったことを考えると、FIP の診断において FCoV 遺伝子検査は抗体検査よりも優先すべき診断方法であることが示唆されます。

6) FCoV 検出と発熱 : (別表)

FCoV が検出されず生存している症例の平均体温は 38.5°C、FCoV が検出されず死亡した症例は 38.1°C、そして FCoV 陽性の症例は 39.1°Cでした。ネコの体温の正常値は 38~39°Cであることから、FCoV 陽性の症例では体温の上昇傾向にありました。

7) FCoV 検出と白血球数 : (別表)

FCoV が検出されず生存している症例の白血球数の平均は 14,396 ($/\mu\text{l}$)、FCoV が検出されず死亡した症例は 22,700、そして FCoV 陽性の症例は 22,000 でした。ネコの白血球数の正常値は 5,500~19,500 であることから、FCoV の検出に関係なく死亡した症例で明らかに高値であった事が分かりました。

8) FCoV 検出と赤血球数：(別表)

FCoV が検出されず生存している症例の赤血球数の平均は 8.56 ($\times 10^6/\mu\text{l}$)、FCoV が検出されず死亡した症例は 6.22、さらに FCoV 陽性で死亡した症例は 6.07 でした。ネコの赤血球数の正常値は、5.5～10.0 であることから、FCoV の有無に関係なく死亡した症例の多くで、正常範囲内にはあるものの低い傾向にありました。

9) FCoV 検出とその他の項目：(別表)

その他、品種（純血種が多いという情報もあります）、性別、体重減少、去勢・避妊、ワクチン接種、FIV および FeLV 検査値との間には、大きな差は認められませんでした。

【FIP 診断についての考察】

FIP は、変異したネコ腸コロナウイルスが起因となる（と言われている）ウイルス感染症です。これまで FIP の診断は、特徴的な臨床症状、生化学検査、FCoV 抗体価を総合的に判断して行われてきました。

しかしながら、我々の臨床研究では、FIP を疑う臨床症状があっても血液または腹水、胸水からの FCoV の検出率は 22.6% であり、大多数の症例が FIP 類似の臨床症状を呈する別の疾患を考慮する必要もあることが示唆されています。（現在までの受託検査の結果をまとめても、検出率は胸水・腹水で約 60%、血液で約 25% です。詳しくは、弊社パンフレットをご覧ください。）

今回、この臨床研究で検査した全ての症例について、約 1 年後の予後を主治医に対しアンケート調査しました。解析の結果、FCoV 遺伝子が検出された症例（FCoV 陽性）は、検体の種類およびウイルス数に関係なく 1 年後には全症例で死亡が確認されました。また検査時は約 1 歳と若齢で、TP、A/G 比、FCoV 抗体価共に異常を示す症例が多いことが明らかとなりました。一方、FCoV 遺伝子が検出されず死亡した症例は、TP、A/G 比に異常が認められる症例が多いものの、FCoV 抗体価に異常はなく、また約 10 歳と高齢の場合が多いことも明らかとなり、これらの症例の死亡原因は様々でした。

FIP は FCoV 感染症です。今回の調査結果で、FIP を疑う臨床症状があり FCoV 感染が証明された症例は全例予後不良でした。この結果から、FIP の確定診断において FCoV 感染の証明（遺伝子検査）は必須であると考えられます。

さらに、特徴的な臨床症状、血清総タンパク（TP）（8.0 以上）、 γ -グロブリン値および A/G 比（0.45 未満）、などを総合的に判断することで、よりの確な診断が可能になると考えられます。

一方で、健康診断や同居ネコが FIP を発症していた、などの理由で FCoV 遺伝子検査を行い、ごく稀に低値のウイルスが検出されるケースがあります。この場合、臨床症状や生化学検査値には異常が無くても FCoV 感染は成立していますので、FIP の発症のリスクは高いと考え慎重な経過観察を要すると考えられます。このような症例の中には、経過観察中にウイルスが検出されなくなった（検出限界以下）、という例もあるようです。（下記参考データをご覧ください。受託検査結果のため、生化学検査データ等症例毎の詳細な情報は不明です）

参考データ：臨床症状の認められないネコでの FCoV 検出結果

全症例数 (臨床症状なし)	検査目的別 例数	FCoV検出 例数	目的別症例数 に対する比率 (%)	全症例数 に対する比 (%)	
30	健康診断	陽性	0	0.0	
		検出されず	22	100.0	
	同居ネコが FIP発症	陽性	2 (*)	25.0	6.7
		検出されず	6	75.0	

* FCoV検出2症例のウィルス数：①550、②127,100（予後は不明です）

今回の調査結果から、FIPを疑う臨床症状がある場合は、血清総タンパク（TP）、 γ -グロブリン値とA/G比、さらにFCoV遺伝子検査を実施し、総合的に診断することをお勧めします。

また、健康診断や除外診断で血液中からFCoV遺伝子が検出された場合は、FIPは発症していなくてもFCoVの感染は成立していますので、慎重な経過観察とともに、必要に応じて定期的なウィルス検査をお勧めします。

最後に、お忙しい中、アンケート調査にご協力頂いた先生方に深謝いたします。

* FIPの生化学検査及び抗体価検査の診断基準は、下記を参考にしました。

Sparkes A.H. et al. An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. J Am Anim Hosp Assoc. 30, 345-350, 1994

以上

【FCoV 遺伝子関連検査】

下記の3つの検査をラインナップしています。目的に応じてご利用ください。

項目コード	項目名	検査方法	検体
G0015-1	ネココロナウイルス (FCoV)	リアルタイム PCR (定量)	全血 (EDTA) 1.0ml 腹水、胸水、脳脊髄液 1.0ml

特徴：定量検査で、感染の有無とウイルス数を算出します。

経過観察や治療効果のモニタリングに有用な検査です。

(4月開始)

G0015-2	ネココロナウイルス (FCoV)	リアルタイム PCR (定性)	全血 (EDTA) 1.0ml 腹水、胸水、脳脊髄液 1.0ml
---------	------------------	-----------------	-------------------------------------

特徴：感染の有無を判定します。ウイルス数は算出しません

FIPを疑う場合の1次検査として有用な検査です。

G0019	FCoV・FeLV・FIV	リアルタイム PCR (定性)	全血 (EDTA) 1.0ml 血漿 (EDTA) 0.2ml
-------	---------------	-----------------	------------------------------------

特徴：3種類のウイルス感染の有無を判定します。ウイルス数は算出しません

3種類のウイルス感染の有無を同時に検出しますので、健康診断などに有用な検査です。

この記事に関することや検査内容については、下記に御問い合わせください。

お問合せ先

(株)ケーナインラボ

〒184-0012 東京都小金井市中町 2-24-16

農工大・多摩小金井ベンチャーポート 302

電話：042-401-2291 (本社)、042-401-2294 (検査室直通)

FAX：042-382-7384

E-mail：info@canine-lab.jp