

症例に学ぶ 難治性疾患の 診かた・考え方

This Month's Veterinary Teaching Hospital

鹿児島大学附属動物病院

帆保誠二, 石川真悟, 三浦直樹

Case 6

重症肺炎を発症した黒毛子牛

introduction

子牛の肺炎は、その成長に多大な影響を及ぼす感染症であり、獣医療において最も重要な疾患のひとつである。また、子牛の肺炎は他の動物に比較し重症化しても死亡する割合は少なく、体重の増加がほとんどないまま飼養され続けられることもある。しかし、生存している間は、飼養環境中に肺炎原因菌を排出し続ける可能性が高いため、その治療および管理はきわめて重要である。本稿では、臨床現場において、重症肺炎を発症し良化の見込みが低いと判断された子牛が鹿児島大学附属動物病院に入院し、集中的な治療により全身状態の改善が認められたため退院し、その後も順調に経過しているためその概要を紹介する。

症例

症例は、黒毛和種の雄で、生後5日目から下痢症を発症したため主に補液および抗菌薬(セフェム系、フルオロキノロン系、ペニシリン系あるいはテトラサイクリン系など)による治療を2週間受けた後、経過観察された。下痢症の治療終了後19日目(生後37日)に発熱(40.6℃)、発咳、胸部聴診音の異常を認めたため抗菌薬(ペニシリン系、セフェム系、フルオロキノロン系、クロラムフェニコール系あるいはテトラサイクリン系)投与を主体とした治療が実施された。しかし、37日齢から約2カ月間にわたる抗菌薬療法にもかかわらず治癒せず、良化の見込みが低いと判断されたため本学附属動物病院に入院した。

● 来院～各種検査所見

1 臨床検査所見

入院時(98日齢)、削瘦(体重64.6kg)、被毛粗剛の状態であったが、食欲はおおむね良好であった。身体検査では、体温39.7℃、心拍数120回/分、呼吸数78回/分であり、発咳および胸部聴診により左右の胸部でラ音が聴取された(表-1)。また、第22病日には全身状態の良化とともに体重の増加が認められた。

2 血液検査所見

入院時の一般血液検査および血清生化学的検査では、

A/G比の低下をはじめ数項目で正常範囲をわずかに逸脱する測定項目を認めたが、ほかはおおむね正常範囲内であった(表-2)。一方、末梢血白血球サブポピュレーション検査では、入院時にはTCR-N24陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞数、CD335陽性NK細胞数、CD25陽性IL2R発現細胞数、CD14陽性単球数が低値であったが、第22病日には入院時に比較し増加していた(表-3)。

3 X線検査所見, CT画像検査所見

胸部のLR方向X線検査では、肺の腹側にスリガラス状の肺炎所見が観察された(写真-1)。一方、CT検査では左肺の約50%が、右肺の約40%が肺炎所見を示していた(写

【表-1】入院時の身体検査所見

項目	所見
体重	64.6 kg
栄養状態	消瘦
被毛の状態	粗剛
食欲	おおむね良好
便性状	正常
便病原微生物	コウクシジウム陽性
体温	39.7 °C
心拍数	120 回/分
呼吸数	78 回/分
胸部聴診	ラ音聴取

【表-2】入院時の血液検査所見

WBC($/\mu\text{L}$)	9,500	T-Bil(mg/dL)	0.5
RBC($10^4/\mu\text{L}$)	1167 ↑	AST(U/L)	68
Hgb(g/dL)	9.9 ↑	GGT(U/L)	29
Ht(%)	35	ALP(U/L)	284
TP(g/dL)	7.4 ↑	BUN(mg/dL)	9.2
Alb(g/dL)	3	Cre(mg/dL)	0.8
Glb(g/dL)	4.4 ↑	Na(mEq/L)	144
A/G	0.7 ↓	K(mEq/L)	3.9
Glu(mg/dL)	55	Cl(mEq/L)	108
T-Cho(mg/dL)	73		

【表-3】末梢血および気管支肺胞洗浄液中白血球サブポピュレーションの変化

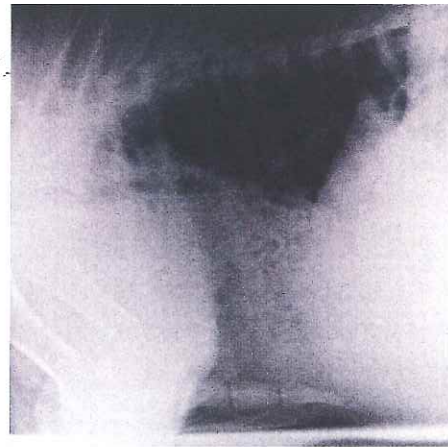
項目	入院時	第22病日
総白血球数(cells/ μL)	9,500	12,000
総リンパ球数(cells/ μL)	4,000	4,692
CD3 陽性T細胞(cells/ μL)	1,895	1,370
CD3, CD45R 陽性活性化T細胞(cells/ μL)	1,248	971
CD8 陽性キラーT細胞(cells/ μL)	203	171
CD4 陽性ヘルパーT細胞(cells/ μL)	1,149	621
TCR-N24 陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞(cells/ μL)	297	1,107
WC1 N 陽性 $\gamma\delta$ T細胞(cells/ μL)	169	73
WC1 N1.2 陽性抑制性 $\gamma\delta$ T細胞(cells/ μL)	77	16
CD335 陽性NK細胞(cells/ μL)	195	333
CD25 陽性IL2R 発現細胞(cells/ μL)	201	490
CD21 陽性B細胞(cells/ μL)	1,024	311
CD14 陽性単球(cells/ μL)	846	1,822
総白血球数(cells/mL)	11.5×10^5	19.5×10^5
白血球百分比		
好中球(%)	0	0
リンパ球(%)	10	35
マクロファージ(%)	90	65
CD21 陽性細胞(%)	36	82
MHC Class II 陽性細胞(%)	40	14

真-2)。特に、左肺の前葉および後葉前部～中部に、右肺の前葉、中葉、副葉および後葉前部に重度の肺炎所見が観察された。また、正常に近い肺領域にも気管支炎(気管支パターンであるドーナツサイン：写真-2のAの白矢印)が見られ、後葉背側には肺胞の炎症(気管支周囲の肺野に局限された不透過性の亢進像：写真-2のDの黒矢印)が観察された。

4 気管支鏡検査, 気管支肺胞洗浄液検査

気管支鏡検査では、気管粘膜および気管分岐部から後葉に至る気管支粘膜に多量の膿性粘液と炎症所見が観察された(写真-3)。また、右中葉の気管支肺胞洗浄液(BALF)検査では、膿様物を含む洗浄液が回収され、*Mycoplasma bovis* が多数分離された。なお、第22病日に採取した気管支肺胞洗浄液からも *M. bovis* が分離されたが、入院時に比べ著しく減少していた。

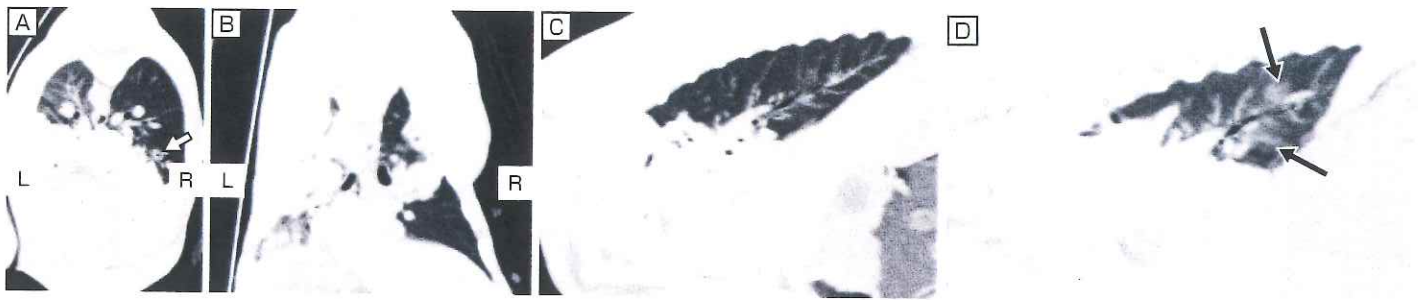
一方、気管支肺胞洗浄液の総白血球数は 11.5×10^5 cells/mL であり、健常子牛の2倍以上に増加していた(表-3)。しかし、好中球はほとんど観察されなかった。また、気管支



肺の腹側にスリガラス状の肺炎所見が観察された

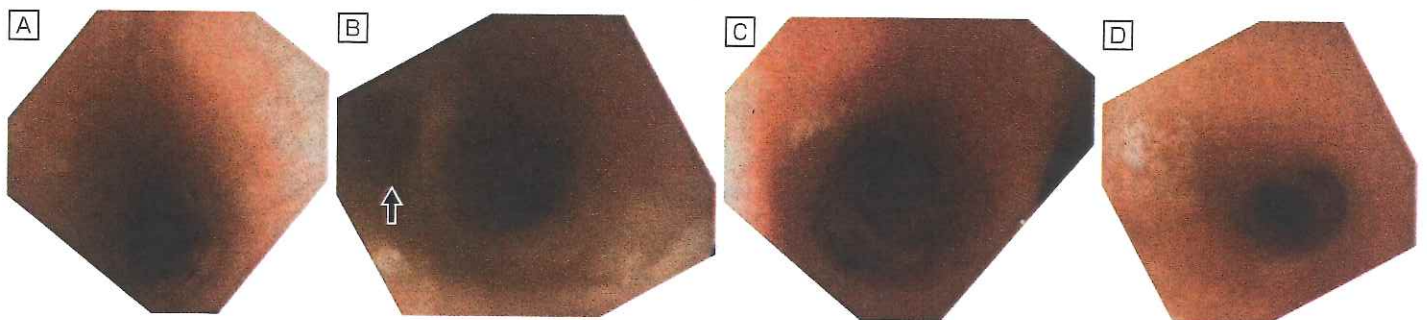
【写真-1】入院時の右側面X線所見

肺胞洗浄液中マクロファージ表面抗原発現解析では、入院時には感染によって抗原提示をしているMHC Class II 陽性細胞が40%と多く存在し、CD21 陽性細胞の発現は36%と低かった(表-3)。しかし、第22病日にはCD21 陽性細胞の発現が増加し、MHC Class II 陽性細胞の発現が低下していた。



A: 横断像, 左肺の約 50%が, 右肺の約 40%が肺炎所見を示していた。また, 気管支パターンであるドーナツサイン(白矢印)が観察された。B: 水平断像, B: 右肺縦断像, D: 左肺縦断像, 後葉背側には肺胞の炎症(黒矢印)が観察された

【写真-2】入院時の胸部 CT 所見



気管粘膜および気管分岐部から後葉に至る気管支粘膜に多量の膿性粘液と炎症所見が観察された。A: 気管, B: 気管の気管支(矢印), C: 右中葉気管支, 副葉気管支, 後葉気管支, D: 左後葉気管支

【写真-3】入院時の気管支鏡所見

● 治療

本症例に対する治療は, 抗菌薬投与および免疫賦活剤投与を主体として実施した。また, 気道の加湿を目的としてネブライザー療法も併せて実施した。

1 抗菌薬

我々がこれまでに実施した肺炎発症牛の気管支肺胞洗浄液の細菌学的解析では, 主に *Pasteurella multocida* (分離率 50%) および *Mycoplasma bovis* (分離率 100%) が分離され, ほとんどの分離株がフルオロキノロン系抗菌薬(マルボフロキサシン, エンロフロキサシン, オルビフロキサシン)に感受性であることが判明している。そこで, 本症例に対してはマルボフロキサシン(2 mg/kg体重, 1 回/日)を選択し, 入院期間中の 23 日間にわたって筋肉内投与した。なお, 入院時に採取した気管支肺胞洗浄液の細菌学的な解析では, *M. bovis* が多数分離され, フルオロキノロン系抗菌

薬(マルボフロキサシン, エンロフロキサシン, オルビフロキサシン)の最小発育阻止濃度(MIC)が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であったことから, これら抗菌薬に感受性であると判断した。

2 免疫賦活剤

本症例に対しては, これまでに重度肺炎発症牛に対して臨床応用し, 臨床的な効果が認められた米ぬかアラビノキシラン(レンチンコップ®顆粒, (株)ミネルヴァコーポレーション)を使用した。米ぬかアラビノキシランは, きわめて分子量が低いため経口投与により体内に吸収され, ナチュラルキラー細胞(NK 細胞)を活性化することがヒトで証明されている免疫賦活剤である。しかし, 牛での投与例は見当たらないため, 入院期間中, 市販されているレンチンコップ®顆粒を 10 g/日で経口投与した。

● 解説

1 診断のポイント

1. 臨床所見

入院前から続いていた消瘦、被毛粗剛の状態は、食欲があるにも関わらず入院時でも継続していた。このような状態は、消費エネルギーが摂取エネルギーを上回っているためと推察された。その原因は、呼吸数の増加、発咳および胸部聴診音の異常所見から、肺炎に伴うエネルギー消費量の増加がもたらした結果と判断された。他の肺炎罹患牛においても、病態の重症度に応じて呼吸数の増加が認められていることから、呼吸数の測定は肺炎の重症度の判断の一助となるものと思われる。

2. 血液検査所見

本症例では、重度の肺感染症であるにも関わらず、末梢血中白血球数の増加は認められなかった。また、気管支肺胞洗浄液中の好中球数増加も認められなかった。ウマやヒトでは、肺炎発症時には気管支肺胞洗浄液中の好中球数が著しく増加することが知られている。しかし、肺炎に罹患したウシの気管支肺胞洗浄液中の好中球は正常範囲内～軽度増加程度である。このような現象がウシで観察されることは、感染する細菌種による特徴なのか、ウシ特有の反応であるのか、あるいは白血球の消費に生産が間に合わない結果なのかは不明であるので、今後の解明が必要であると思われる。一方、末梢血白血球サブpopulation検査において、入院時に比較し第22病日ではTCR-N24陽性 γ δ 型T細胞数、CD335陽性NK細胞数、CD25陽性IL2R発現細胞数、CD14陽性単球数が増加していた。これらの細胞は自然免疫に関わる細胞であり、免疫賦活剤の投与や生体の反応により増加したものと考えられた。

3. X線検査, CT検査

胸部LR方向のX線検査では、肺の炎症像が左右肺のいずれかを判断することは容易ではない。なお、VD方向の撮影では心臓や消化器の存在のために、診断に有用な画像を得ることはできない。一方、CT検査はキシラジンで鎮

静することにより10分間以内で実施でき、肺のいずれの部位に炎症像が存在するかを判断することが可能である。さらに、気管支と肺胞実質の変化を的確に観察できるとともに気管内の滲出液などの状態も確認できる。現在のところCT検査は一般的な検査ではないが、正確な病態把握には大学などでのCT検査も有用な検査のひとつであるものと考えられた。

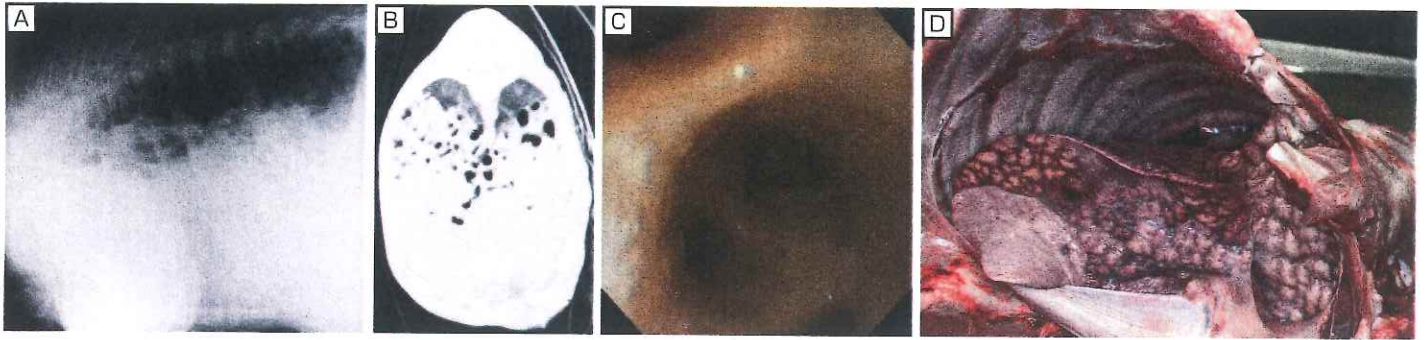
4. 気管支鏡検査, 気管支肺胞洗浄液検査

気管支鏡検査は、気管内腔および気管支内腔を観察することにより、気道粘膜の状態や滲出液あるいは膿様物の質や量を観察することができる。これにより、肺炎や気管支炎の程度を把握することが可能である。また、気管支鏡を患部へと進め、同部位を洗浄することにより得られる気管支肺胞洗浄液の解析により、真の肺炎原因菌を特定できるとともに、その薬剤感受性を知ることも可能である。さらに、気管支肺胞洗浄液中の細胞成分を解析することにより、炎症の程度や免疫の状態を把握することも可能である。なお、健常なウシの気管支肺胞洗浄液からは細菌が分離されることはないので、肺炎発症牛の気管支肺胞洗浄液から分離された細菌は当該部位に感染している真の肺炎原因菌である可能性が高い。

気管支肺胞洗浄液中マクロファージ表面抗原発現解析において、入院時に比較し第22病日にはCD21陽性細胞の発現が増加し、MHC Class II陽性細胞の発現が低下していたことは、抗菌薬および免疫賦活剤による加療により気管支肺胞領域に存在する免疫細胞の性状が改善されたものと考えられた。なお、健常牛の気管支肺胞洗浄液中マクロファージの表面抗原発現は多くの個体でCD21陽性細胞が80%以上を占め、MHC Class II陽性細胞は10%以下である。

5. 回復困難であった重症肺炎罹患牛との比較

写真-4は本学附属動物病院に入院し、加療を継続したが生産性が乏しく回復が困難と判断され剖検に伏された症例の画像所見である。これまでの我々の知見では、症状の改善が可能であり、その後の成長が期待できるかの判断は、肺炎発症領域の割合が肺のおおむね50%以下、気道に存在



A: X線所見, B: CT所見(胸部横断像), C: 気管支鏡所見, D: 剖検時肉眼所見

【写真-4】死亡牛のX線, CT, 気管支鏡および剖検所見

する膿様物が比較的少なく腐敗しているような状態でない、気管支肺胞洗浄液から分離される細菌は3菌種程度以内などの知見が蓄積されている。今後、これらの知見が蓄積されれば、より確実な予後判断基準になることが期待される。

2 治療のポイント

本症例の入院前の抗菌薬療法では、様々な抗菌薬(ペニシリン系、セフェム系、フルオロキノロン系、クロラムフェニコール系あるいはテトラサイクリン系)が1~4日ごとに変更されていた。このような抗菌薬の変更は、臨床的な経験、鼻腔スワブの細菌検索結果あるいは様々な規定によって実施されることが多いようである。しかし、本症例の気管支肺胞洗浄液の細菌学的な解析結果からは、肺炎の主原因菌と考えられる *M. bovis* は、主にフルオロキノロン系抗菌薬に感受性を示していた。これらの知見から、本症例に対してはマルボフロキサシンの継続投与を実施した。その結果、臨床症状の改善と体重増加が観察されたことから、真の肺炎原因菌の特定とその薬剤感受性の解析に基づいた肺炎治療指針の決定が重要であると考えられた。

しかし、本症例の気管支肺胞領域から *M. bovis* を完全に排除することはできなかった。これは、本症例の肺炎領域が慢性の肺炎病態に移行したため肺炎の完治が困難な状態になっているためと思われた。このことは、本症例の退院時のCT検査所見からも推察された。今後は、このような慢性肺炎の病態に至る前の、肺炎の完治を目的とした肺炎の検査や治療方針の決定が重要であると考えられた。

3 最後に

競走馬が肺炎に罹患すると、重度の胸膜炎を併発するため死に至るケースが比較的多い。しかし、牛の細菌性肺炎では胸膜炎を併発する症例は少なく、死に至るケースも少ないようである。このことは、生命の維持という面では牛の方が有利であるように思えるが、慢性の肺炎罹患牛として生存することは、成長の阻害が継続するばかりか、飼養環境中への排菌を継続することにもなる。その結果、肺炎罹患牛の周囲で飼養される牛は肺炎に罹患する可能性が高くなることが懸念される。

本症例は、重度の肺炎を発症したため本学附属動物病院に入院し、集中的な治療を実施した結果、臨床症状の改善と体重増加が認められたため退院し、退院後3カ月経過した現在も治療を行うことなく順調に成長している。しかし、気管支肺胞領域の肺炎罹患部位には *M. bovis* が存在し続けていると推察され、飼養環境中への排菌が継続しているものと思われる。このことから、重度の肺炎を発症し臨床的な改善が認められた牛については、飼養環境中に肺炎原因菌を継続的に排菌している危険性を認識しながら飼養管理することが重要であると考えられた。

参考文献

- ・帆保誠二：臨床獣医, 33(3), 32~36 (2015)
- ・帆保誠二：MP アグロジャーナル, 23, 23~26 (2015)
- ・Otomaru K., Wataya K., Uto T., Kasai K.: J. Vet. Med. Sci. (2015 in press)