

クジラ型パラコキシジオイデス症に関する研究

(Studies on Paracoccidioidomycosis ceti)

学位論文の内容の要約

皆 川 智 子

(指導教授：和田 新平)

Taylor *et al.*, (2001) は、ヒトの感染症の原因となる病原体は 1415 種であり、そのうち 868 種すなわち約 61% がヒトと動物の両者へ伝播する感染症である「人獣共通感染症」に関与すると述べている。水族館で飼育される脊椎動物に発生する人獣共通感染症も多く知られており、それら動物に感染する病原体は多岐にわたる。水族館飼育動物はタッチングプールやふれあい施設などで展示・供覧される場合があり、来館者を含むヒトと関わりをもつ機会が増えている。特に飼育員や獣医師は人獣共通感染症に罹患するリスクが高く、自身が感染症を媒介してしまう可能性も少なくない。これらのことから、罹患動物の治療はもちろん、細菌、真菌、寄生虫などの感染症病原体そのものを知ることが、動物を健康に飼育するためには不可欠である。中でも真菌はその分離・同定および制御が困難であり、多くの人獣共通感染症の事例が報告されている。

本研究は、人獣共通感染症の候補と考えられる真菌症のクジラ型パラコキシジオイデス症による飼育下小型鯨類の事例について新規知見を得たので報告するとともに、これら生物の飼育関係者だけでなく、飼育施設を訪れる一般市民の健康を守るために役立つ情報を発信することを目的とし取りまとめたものである。

第 2 章はクジラ型パラコキシジオイデス症 (*paracoccidioidmycosis ceti* 以下 PCM-C と略) について、日本国内自然発生症例 1 例および疑い症例 1 例の臨床経過、肉眼症状、臨床病理学的・微生物学的・病理組織学的検査結果および分子生物学的検査結果について取りまとめた。旧来より、ジョージロボ病 (*Jorge Lobo's disease*)、ロボ病 (*Lobo's disease*)、ケロイド状分芽菌症 (*keloidal blastomycosis*)、ロボミコーシス (*lobomycosis*)、ないしらカジオーシス (*lacaziosis*) として知られていた、ヒトと小型鯨類に感染する真菌症と診断される疾患が存在していた。高度病原性真菌症の一種で、Taborta *et al.* (1999) はラカジオーシスの原因菌は培養不可能な *Lacazia loboi* であると定義し、大西洋沿岸の中南米諸国における慢性肉芽腫性ケロイド状皮膚炎を特徴とするヒトと

小型鯨類の風土病で人獣共通感染症と考えられていた。その後、Vilela *et al.* (2016) は小型鯨類におけるラカジオーシスは培養不可能な *Paracoccidioides brasiliensis* を原因とし、全く異なる菌種である *Lacazia loboi* によるヒトのラカジオーシスと区別する為に *paracoccidioidomycosis ceti* (PCM-C)、すなわちクジラ型パラコクシジオイデス症という疾患名を提唱した。2016 年までに PCM-C に感染した事が確定している鯨種は、バンドウイルカ (*Trusiops truncatus*) と本研究で述べるカマイルカ (*Lagenorhynchus obliquidens*) の 2 種類であるが、分子生物学的診断によるものではないものの、複数種の鯨類が PCM-C に罹患していた可能性が考えられている。また、分子生物学的検査は実施されていないが、オランダでは飼育下小型鯨類から飼育員へ感染した疑いのある事例が報告されている。現在、PCM-C と考えられる目撃症例は世界各地で報告され、わが国でも類似の皮膚病変を持つ鯨類が自然海域で確認されている。

第 2 章で述べた症例 1 は、国内施設で飼育されている、PCM-C 発症を認めた世界初のカマイルカ症例である。2001 年に日本海にて捕獲されたメスで、飼育歴は 14 年 (2015 年当時)、体重 79.8 kg (2015 年 1 月)であった。2010 年初旬より、左体側尾柄部に軽度の糜爛性皮膚炎を呈し、増悪寛解を繰り返していた。2014 年 7 月より口腔内、背腹部、胸鰭、尾鰭など体表面随所に表面が潰瘍化し葉状で堅牢な肉芽腫が多発した。各病変の大きさは 1, 2 cm~10 cm 以上にもなった。後日胸部レントゲンを撮影し、肺に直径 0.5~1.0 cm 2 つの嚢胞らしき構造物を確認した。同症例 2 もカマイルカで、症例 1 とは異なる国内飼育施設で飼育されている。1996 年日本海にて捕獲されたオスであり、飼育歴は 21 年 (2016 年当時)、推定年齢 26 歳以上、体重 121.0 kg (2016 年 4 月)であった。2008 年 9 月から尾鰭右端に灰色がかかった白色の皮膚小結節などの多様な傷を呈していた。病変は徐々に増加し、結節同士が結合、ケロイド状の外観を呈し 2016 年 8 月までに尾鰭のほとんどの部分を覆った。他にも右体側、キール部の腹側

にも同様の症状を呈した。両症例とも様々な抗生物質や軟膏などの局所療法を試みたが、良化しなかった。

両症例とも、患部への 2% アドレナリン加塩酸リドカインの 5~10 分の浸漬麻酔を施したのち、皮膚患部よりサンプリングを行った。得られた切除サンプルは臨床病理学的検査、微生物学的検査、病理組織学的検査、分子生物学的検査に供試した。両症例とも微生物学的検査および病理組織学的検査において真菌ないし抗酸菌感染を示す所見は得られなかったが、切除サンプルのスタンプ標本からは酵母様構造物が確認された。また、症例 1 においては、partial sequence of the 43 KDa glycoprotein coding gene (*gp43*) を用いた分子生物学的検査において、Turissini *et al.* (2017) による *P. brasiliensis* complex 中の新分類菌種である *P. brasiliensis sensu stricto* (PBU26160) と 99% 相同性を示す結果を得られた。

第 3 章では新規診断手法の基礎を確立するため、国内で飼育されている鯨類について、それらの血清を用いて PCM-C 抗原に対して陽性反応を示す抗体の保有状況を検討し、本疾患の疫学的状況を調査した。第 2 章で述べたカマイルカの症例を含む、日本における PCM-C 感染鯨類 3 症例の血清サンプルを陽性コントロールとした。健康個体の血清は、施設 A、B、C で採取されたものであり、施設 B では以前 PCM-C の発症個体があったが、施設 A と施設 C は PCM-C 発症個体は存在しない。供試した鯨類は計 6 種 41 頭 (2017 年 7 月の時点で日本の動物園水族館等で飼育されている鯨類のおよそ 7%) であった。症例 1 から採取した感染組織を 10% リン酸緩衝ホルマリンで固定し、室温で保存した後に常法に従ってパラフィン切片とした。陰性対象として、リン酸緩衝生理食塩水で稀釈したスキムミルクを用いた。比較統計分析には PCM-C 宿主と宿主でない鯨種、PCM-C 発生歴のある施設と発生のない水族館における血清の比較統計分析をするために、オッズ比とフィッシャーの正確確率検定 (両側) に則りピアソンのカイ二乗検定で評価した。

(website: <http://vassarstats.net/odds2x2.html>)

その結果、調査した日本の水族館で飼育されている小型鯨類の 61.0%が、PCM-C 抗原に陽性反応を示す抗体を保有していることが確認されたが、PCM-C 感染記録宿主および感染宿主とされていない鯨種（感染未記録宿主）では、希釈倍率に関わらず PCM-C 抗原に陽性反応を示す抗体 の保有率に関して有意差は認められなかった。一方、5,000 倍希釈時にミナミバンドウイルカ (*Trusiops aduncus*) はバンドウイルカおよびカマイルカよりも抗体陽性反応が高率に出現する傾向が認められ、ミナミバンドウイルカは PCM-C に対する感受性が他 2 鯨種より高い可能性が示唆された。しかしながら、飼育施設間の抗体陽性率には明瞭な差異が認められず、今後さらに調査飼育施設数、個体数および鯨種を増やしての調査が必要である。

以上の結果より、PCM-C の病原体が日本近海に存在している可能性が示唆された。今後は分子生物学的および疫学的検査法の精度を向上させるとともに、飼育下小型鯨類のみならず、自然海域で捕獲あるいはストランディングする小型鯨類についても精査する必要があると考える。