



短報

犬のベクター媒介性疾患の複雑な症例：*Ehrlichia canis* と *Bartonella vinsonii* spp. *berkhoffii* の混合感染犬における臨床症状およびその進行

Short Report

A confusing case of canine vector-borne disease: clinical signs and progression in a dog co-infected with *Ehrlichia canis* and *Bartonella vinsonii* ssp. *berkhoffii*

Edward B Breitschwerdt²*, Ricardo G Maggi²)

監訳：佐伯英治¹⁾

(サエキベテリナリィ・サイエンス)

訳：田中孝之

(カリフォルニア大学, デービス校 国立霊長類研究所 臨床獣医師)

要 約

Bartonella spp. (以下バルトネラ菌) は、人の医学および獣医学において重要な病原体であり、バルトネラ症は報告件数が増加している新興の人獣共通感染症と考えられている。バルトネラで知られている 22 の種および亜種のうち、7 種が犬から分離されており、人でみられる症状と同様の疾病徴候を引き起こす。多種多様な臨床症状と疾病徴候が慢性的に進行する可能性が、ラブラドルトリバーの感染例で実証されている。著者は本稿で、疾病徴候にみられる多様な様相、バルトネラ菌と他のベクター媒介性病原体 [主に *Ehrlichia* spp. (エールリヒア) あるいは *Babesia* spp. (バベシア)] との混合感染、およびバルトネラ感染の進行期における微生物学的確定の難しさなど、それらのすべてがその病因と臨床診断を困難にしている要因を述べる。

知 見

遡及的に考察すると、犬でもっともよくみられるバルトネラ菌である *B. vinsonii* ssp. *berkhoffii* は、1993 年に心内膜炎および間欠的鼻出血に罹患した犬より初めて分離された^{1,2)}。その後、この病原体は不整脈、心筋炎、肉芽種性鼻炎、前部ブドウ膜炎、脈絡膜炎にも関連することが分かった^{1,3-6)}。犬の病変や臨床症状に関係するその他のバルトネラ菌には、心筋炎、肝疾患および突然死を含む *B. henselae*⁷⁻¹¹⁾、*B. clarridgeiae*^{9,12)}、*B. washoensis*¹³⁾、*B. elizabethae*¹⁴⁾、*B. quintana*¹⁵⁾ がある。*B. henselae* や *B. quintana* は健康な犬とリンパ腫罹患犬の血中あるいはリンパ節から、同じように検出されている⁸⁾。最新の研究では、*B. henselae* が犬のバルトネラ症の原因として、もっとも頻繁にみられるとの指摘がある。

犬における多様な疾病徴候は人に認められる症状の多くに類似しており、それらについては表-1 に記してある。

バルトネラ菌は、感染動物による咬傷および引っかき傷によって他の宿主へ伝播される。また、節足動物の媒介者は、これらの微生物の伝播においても

¹⁾ 〒 156-0051 東京都世田谷区宮坂 2-14-2-203

²⁾ Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, 4700 Hillsborough Street, Raleigh, NC 27606, USA
Email: Edward B Breitschwerdt*ed_breitschwerdt@ncsu.edu

*Corresponding Author

表-1 犬のバルトネラ感染症

種/亜種	感染に関連した兆候
<i>Bartonella vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	心内膜炎* 不整脈* 心筋炎* 多発性関節炎* 肉芽腫性鼻炎 前部ブドウ膜炎 脈絡網膜炎* 髄膜脳炎*
<i>Bartonella henselae</i>	貧血/血小板減少症* 肝臓紫斑病* 肉芽腫性肝炎* 全身性膿肉芽腫性リンパ節炎* 脂肪織炎 心内膜炎* 多発性関節炎* 特発性胸水
その他のバルトネラ種	心内膜炎*
<i>Bartonella clarridgeiae</i>	肝疾患
<i>B. washoensis</i>	体重減少
<i>B. elizabethae</i>	
<i>B. quintana</i>	

*犬およびヒトにおいて報告された病状 subsp.: 亜種

っとも重要な役割を担っている。猫引っかき病 (CSD) の病原体である *B. henselae* は、ネコノミより分離されており、またマダニによる伝播が考えられている^{16, 17)}。*B. vinsonii* spp. *berkhoffii* のマダニによる伝播は疫学的根拠に基づき 10 年間以上検討されているが、いまだに明確ではない¹⁷⁾。その根拠は犬、コヨーテ、ハイイロギツネが *B. vinsonii* spp. *berkhoffii* の保有宿主である可能性を示唆している^{18, 19)}。その伝播様式が故に、その他の節足動物媒介性の病原体との混合感染の可能性があり、これらの病原体の典型的な臨床症状がおおい隠される可能性や変異もある。次に述べる慢性的な不調を呈するラブラドルレトリバーの症例が、マダニ媒介性感染により誘発された潜在的な混合感染および臨床的な複雑さを例証するための端的な説明になっている：

3 歳齢の避妊済みラブラドルレトリバーが、約 9 ヶ月前に発症しその後引き続き長期化した疾病の診断に、ノースキャロライナ州立大学附属動物病院に照会された。当初、当該犬は不活発、断続的な食欲不振と多発性関節炎を示唆する四肢を転回する跛行を呈していた。照会前の初診では、軽度の貧血 (ヘマトクリット値, 36%) および高蛋白血症 (8.0 g/dL) を示したが、身体検査では明らかな異常はみられなかった。2 週間後には、失禁をともなう痙攣性の強

い発作をおこした。その後数ヶ月間、不活発徴候は継続し体重減少 (5.0 kg) がみられた。2 回目の診察時には、球状赤血球症をともなう貧血 (ヘマトクリット値, 32%)、軽度の血小板減少症 (血小板数: 180,000/ μ L)、高グロブリン血症 (血清グロブリン濃度: 4.7 g/dL)、蛋白尿、ヘモグロビン尿 [尿比重: 1.034; 4+ 血液; 4-8 赤血球 /HPF (高倍率視野)]; 生理学的にみられる白血球数および百分率] とともに、頸部や体幹に多くの皮内出血がみられた。間接蛍光抗体法による *Ehrlichia canis*, *Rickettsia rickettsii*, 核 (抗核抗体) 抗原に対する血清反応 (力価はそれぞれ, 50, 256, 640 倍) が検出された。そして紹介先の獣医師により、エールリヒア症および全身性紅斑性狼瘡と診断された。

塩酸テトラサイクリン (750 mg 1 日 3 回, 14 日間) およびプレドニゾン [40 mg 1 日 2 回 (BID) 3 日間, その後 15 mg 隔日投与に漸減] による治療が開始された。

次の 3 ヶ月間には、倦怠感と鼻出血の記録があり、委託検査では軽度の頻脈、脈拍動欠損をともなう動脈拍動の亢進、ときとして期外収縮に付随する不活発な全身状態であった。拡張期および収縮期心雑音が観察された。心電図やスペクトルドップラーの心エコーでは、期外収縮および軽度の僧帽弁と重度の大動脈弁機能不全が診断されたが、すでに副胚葉において間質性および肺胞性肺浸潤の進行があった (胸部 X 線写真)。検査値は、貧血 (ヘマトクリット値: 33%; 軽度の大小不同症および大赤血球症)、血小板減少症 (血小板数: 121,000/ μ L)、正常な百分率で 12,300/ μ L の白血球数、低アルブミン血症 (血清アルブミン: 2.6 g/dL)、高窒素血症 (血中尿素窒素: 34 mg/dL)、低カリウム血症 (血清カリウム: 3.9 mg/dL) を示した。尿検査により蛋白尿およびヘモグロビン尿 (比重: ; 蛋白 3+; 血液 2+)、血尿 (高倍率視野における赤血球数: 5-10)、膿尿 (高倍率視野における白血球数: 5-10)、細菌尿が明らかになった。永続的継代培養とともに 24 時間の好気性および嫌気性血液培養、加えて 7 日後に実施したグラム染色では、細菌の培養あるいは同定はできなかった。溶菌分画遠心法により同時に培養された血液からは、培養のむずかしいグラム陰性細菌が得られた。また、*E. canis* および *R. rickettsii* に対する血清反応 (間接蛍光抗体法) は陽性を示し (相互力価はそれぞれ 64 および 128 倍)、*E. canis* に対する

特異的抗体反応がウェスタン免疫ブロット分析により確認された。

鬱血性心不全をとまなう細菌性心内膜炎の治療は、エンロフロキサシン（360 mg BID）ドキシサイクリン（400 mg BID）、アモキシシリン・クラブリ酸（530 mg BID）、フロセミド（40 mg BID）、ジゴキシン（0.25 mg BID）、エナラプリル（20 mg BID）で構成した。しかし、臨床的改善は十分とはいえ、難治性の鼻出血、増殖性弁膜性心内膜炎に関連した予後不良のため、飼い主は退院後17日目に安楽死を選択した。

溶菌分画遠心法を用いた血液培養により、最終的にこの犬から *B. vinsonii* spp. *berkhoffii* の遺伝子型 I 型が分離されたため、当該犬が、*E. canis* と *B. vinsonii* spp. *berkhoffii* に混合感染していることが示唆された。リケッチア抗原への反応は、バルトネラ抗原への交差反応を示唆し、抗核抗体は *B. vinsonii* ssp. *berkhoffii* と *E. canis* 抗原に血清反応を示す犬において、高い頻度で発生する可能性がある²⁰⁾。

上述の症例報告では、バルトネラ菌の感染に関連した3つの問題点が強調されている：つまり (1) 多種多様な症状発現が臨床的な診断をより困難にしている（バルトネラ感染の検査を支持する臨床的徴候は表-2に記載されている）；(2) バルトネラ菌およびとりわけエールリヒアあるいはバベシアのような他のベクター媒介性病原体の混合感染がそれらの疾病の病原性に影響を及ぼす可能性がある、あるいは混合感染がバルトネラ症の臨床症状を変化させるおそれも考えられるため、臨床獣医師にとって正確な診断および治療指針に関連して深刻な問題を生じることになる；(3) 活動型のバルトネラ感染を微生物学的に確認するのは困難である。最後の指摘に関して、ベクターによる媒介後に慢性感染の方向へ誘導するその他の細胞内病原体の寄生には、確定診断上の隘路となる非常に刺激的な側面がある⁷⁾。診断は理想的には、無菌状態で採取された血液、体液などの生検検体からの微生物培養によって確定すべきである。バルトネラ菌は培養が困難であるため、皮膚の細菌叢あるいはその他の急速に増殖する細菌による診断用試料の汚染を避けることが重要である。容易に 100,000/μL の細菌数まで増える猫とは異なり、犬はその 100-1000 倍も低い細菌数にとどまる場合が多い⁷⁾。抗体の存在は、事前の暴露を推測する用途で使われるが、感染犬のほとんどは検出

表-2 バルトネラ感染症検査にあたり考慮すべき類焼鑑別徴候

肉芽種炎症病変
原因不明の反応性リンパ節症
心内膜炎
心筋炎
多発性関節炎
免疫介在性溶血性貧血
免疫介在性血小板減少症
好酸球増加症
脾腫
鼻出血
特発性の体腔への滲出液貯留
原因不明の神経疾患
原因不明の発熱
脈管炎
慢性肝炎

可能な抗体をもたない。患者の検体から直接抽出した後におこなう、バルトネラ DNA の PCR 増幅もまた比較的感受性が低い。増殖が遅い病原体であるという点、液体培地が使用できないというふたつの培養上の問題を克服するために、2種の培地が開発された：いわゆる“RAPGM”培地²¹⁾と Riess *et al* によって開発されたもうひとつの培地である²²⁾。それにもかかわらず、培養には多大な時間を要するが、診断に急を要する場合は、適宜診断用の検体を採取したならば治療を開始すべきである。血清抗体は健康犬および臨床的に有症状の犬の双方から検出され、それゆえに常に疾病と相関があるとはいえない。したがって、抗体は事前に暴露があったかどうかを反映しているのであり、必ずしもバルトネラが現症の原因であることを示すわけではない。

犬のバルトネラ感染症の報告は増加している。犬は無症状から重症まで多種多様な臨床症状を示し、この事実が臨床的診断を非常に困難にしている。いくつかの研究は、*B. vinsonii* ssp. *berkhoffii* による感染症が、犬において多発性関節炎、痙攣、脈管炎、鼻出血や心内膜炎を引き起こす可能性を示している（それらのすべてが例示した症例報告で順次認められた）。

E. canis やバベシアのようなベクター媒介性の感染が潜伏している混合感染では、混在するすべての微生物が検出されているわけではなく、また特異的な治療がなされていない場合はとくに、臨床症状の発現および予後にもさらなる影響を与える可能性がある。最後に、犬のバルトネラ感染症の検査室での診断もまた非常に困難であり、多大な時間を要する

(培養による場合) 可能性がある。それらの所見の多くは、複雑なマダニ媒介性疾患である本症例報告に示されており、臨床獣医師はこれまでに述べた内容に留意しなければならない。

著者らのその他の活動

Drs Breitschwerdt と Maggi は、動物および人のバルトネラ感染症の検出に専門的に力を注ぐ新規の会社であり、アメリカ合衆国ノースキャロライナ州ローリーに位置する Galaxy Diagnostics の科学的指導者である。

著者らの寄与

Drs Breitschwerdt と Maggi は、動物および人におけるバルトネラ感染症の診断、治療および予防の強化のため、過去5年間にわたり共同研究を続けてきた。われわれ二人はこの症例報告の内容に等しく貢献した。

謝辞

この犬の評価を促進する診断および研究の専門的知識を提供して頂いた、ベクター媒介性疾患診断研究所および細胞内病原体研究所のメンバーに感謝する。

参考文献

- Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, Keene B, Hadfield TL, Wilson K: Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. J Clin Microbiol 1995, 33: 154-160.
- Kordick DL, Swaminathan B, Greene CT, Wilson KH, O'Connor S, Hollis DG, Matar GM, Malcolm GB, Hayes PS, Hadfield TL, Breitschwerdt EB, Brenner DJ: *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* subsp. nov., isolated from dogs; *Bartonella vinsonii* subsp. *vinsonii*; and emended description of *Bartonella vinsonii*. Int J Syst Bacteriol 1996, 46: 704-709.
- Breitschwerdt EB, Atkins CE, Brown TT, Kordick DL, Snyder PS: *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and related members of the alpha subdivision of the *Proteobacteria* in dogs with cardiac arrhythmias, endocarditis, or myocarditis. J Clin Microbiol 1999, 37: 3618-3626.
- Michau TM, Breitschwerdt EB, Gilger BC, Davidson MG: *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii* as a possible cause of anterior uveitis and choroiditis in a dog. Vet Ophthalmol 2003, 6: 299-304.
- Pappalardo BL, Brown T, Gookin JL, Morrill CL, Breitschwerdt EB: Granulomatous disease associated with *Bartonella* infection in 2 dogs. J Vet Intern Med 2000, 14: 37-42.
- Pappalardo BL, Brown TT, Tompkins M, Breitschwerdt EB: Immunopathology of *Bartonella vinsonii* (*berkhoffii*) in experimentally infected dogs. Vet Immunol Immunopathol 2001, 83: 125-147.
- Duncan AW, Maggi RG, Breitschwerdt EB: A combined approach for the enhanced detection and isolation of *Bartonella* species in dog blood samples: pre-enrichment liquid culture followed by PCR and subculture onto agar plates. J Microbiol Methods 2007, 69: 273-281.
- Duncan AW, Marr HS, Birkenheuer AJ, Maggi RG, Williams LE, Correa MT, Breitschwerdt EB: *Bartonella* DNA in the blood and lymph nodes of Golden Retrievers with lymphoma and in healthy controls. J Vet Intern Med 2008, 22: 89-95.
- Gillespie TN, Washabau RJ, Goldschmidt MH, Cullen JM, Rogala AR, Breitschwerdt EB: Detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* DNA in hepatic specimens from two dogs with hepatic disease. J Am Vet Med Assoc 2003, 222: 47-51, 35.
- Kitchell BE, Fan TM, Kordick D, Breitschwerdt EB, Wollenberg G, Lichtensteiger CA: Peliosis hepatis in a dog infected with *Bartonella henselae*. J Am Vet Med Assoc 2000, 216: 519-523, 517.
- Saunders GK, Monroe WE: Systemic granulomatous disease and sialometaplasia in a dog with *Bartonella* infection. Vet Pathol 2006, 43: 391-392.
- Chomel BB, Mac Donald KA, Kasten RW, Chang CC, Wey AC, Foley JE, Thomas WP, Kittleson MD: Aortic valve endocarditis in a dog due to *Bartonella clarridgeiae*. J Clin Microbiol 2001, 39: 3548-3554.
- Chomel BB, Wey AC, Kasten RW: Isolation of *Bartonella washoensis* from a dog with mitral valve endocarditis. J Clin Microbiol 2003, 41: 5327-5332.
- Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB: Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. Vet Res 2005, 36: 383-410.
- Kelly P, Rolain JM, Maggi R, Sontakke S, Keene B, Hunter S, Lepidi H, Breitschwerdt KT, Breitschwerdt EB: *Bartonella quintana* endocarditis in dogs. Emerg Infect Dis 2006, 12: 1869-1872.
- Billeter SA, Levy MG, Chomel BB, Breitschwerdt EB: Vector transmission of *Bartonella* species with emphasis on the potential for tick transmission. Med Vet Entomol 2008, 22: 1-15.
- Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, Lecuelle B, Lilin T, Vaissier-Taussat M:

- Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. Emerg Infect Dis 2008, 14: 1074-1080.
- 18) Pappalardo BL, Correa MT, York CC, Peat CY, Breitschwerdt EB: Epidemiologic evaluation of the risk factors associated with exposure and seroreactivity to *Bartonella vinsonii* in dogs. Am J Vet Res 1997, 58: 467-471. Risk factors for epidemiology.
 - 19) Chang C-C, Kasten RW, Chomel BB, Simpson DC, Hew CM, Kordick DL, Heller R, Piemont Y, Breitschwerdt EB: Coyotes (*Canis latrans*) as the reservoir for a human pathogenic *Bartonella* sp.: molecular epidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* infection in coyotes from central coastal California. J Clin Microbiol 2000, 38: 4193-4200.
 - 20) Maggi RG, Chomel B, Hegarty BC, Henn J, Breitschwerdt EB: A *Bartonella vinsonii berkhoffii* typing scheme based upon 16S-23S ITS and Pap31 sequences from dog, coyote, gray fox, and human isolates. Mol Cell Probes 2006, 20: 128-134.
 - 21) Smith BE, Tompkins MB, Breitschwerdt EB: Antinuclear antibodies can be detected in dog sera reactive to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *Ehrlichia canis*, or *Leishmania infantum* antigens. J Vet Intern Med 2004, 18: 47-51.
 - 22) Maggi RG, Duncan AW, Breitschwerdt EB: Novel chemically modified liquid medium that will support the growth of seven *Bartonella* species. J Clin Microbiol 2005, 43: 2651-2655.
 - 23) Riess T, Dietrich F, Schmidt KV, Kaiser PO, Schwarz H, Schafer A, Kempf VA: Analysis of a novel insect-cell culture medium based growth medium for *Bartonella* species. Appl Environ Microbiol 2008, 74: 5224-5227.
 - 24) Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, Breitschwerdt EB: *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. Emerg Infect Dis 2006, 12: 389-394.
 - 25) Chomel BB, Kasten RW, Sykes JE, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB: Clinical impact of persistent *Bartonella* bacteremia in humans and animals. Ann N Y Acad Sci 2003, 990: 267-278.
 - 26) Mexas AM, Hancock SI, Breitschwerdt EB: *Bartonella henselae* and *Bartonella elizabethae* as potential canine pathogens. J Clin Microbiol 2002, 40: 4670-4674.
 - 27) Morales SC, Breitschwerdt EB, Washabau RJ, Matise I, Maggi RG, Duncan AW: Detection of *Bartonella henselae* DNA in two dogs with pyogranulomatous lymphadenitis. J Am Vet Med Assoc. 2007, 230: 681-685.
 - 28) Goodman RA, Breitschwerdt EB: Clinicopathologic findings in dogs seroreactive to *Bartonella henselae* antigens. Am J Vet Res 2005, 66: 2060-2064.
 - 29) Diniz PP, Maggi RG, Schwartz DS, Cadenas MB, Bradley JM, Hegarty B, Breitschwerdt EB: Canine bartonellosis: serological and molecular prevalence in Brazil and evidence of co-infection with *Bartonella henselae* and *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*. Vet Res 2007, 38: 697-710.
 - 30) Mellor PJ, Fetz K, Maggi RG, Haugland S, Dunning M, Villiers EJ, Mellanby RJ, Williams D, Breitschwerdt E, Herrtage ME: Alpha1-proteinase inhibitor deficiency and *Bartonella* infection in association with panniculitis, polyarthritis, and meningitis in a dog. J Vet Intern Med 2006, 20: 1023-1028.
 - 31) Breitschwerdt EB, Blann KR, Stebbins ME, Munana KR, Davidson MG, Jackson HA, Willard MD: Clinicopathologic abnormalities and treatment response in 24 dogs seroreactive to *Bartonella vinsonii (berkhoffii)* antigens. J Am Anim Hosp Assoc 2004, 40: 92-101.