

【短 報】 産業動物

北海道における馬 *Halicephalobus* 感染症の初発事例

中郡翔太郎^{1,2)} 関師 尚子³⁾ 森山 友恵³⁾ 都築 直⁴⁾ 南保 泰雄^{2,4)}
 田上 正明^{4,5)} 渡邊 謙一¹⁾ 古林与志安^{1,2)}

- 1) 帯広畜産大学 獣医学研究部門基礎獣医学分野病理学研究室 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
 2) 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)
 3) 帯広畜産大学 動物医療センター (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
 4) 帯広畜産大学 獣医学研究部門臨床獣医学分野 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
 5) 社台コーポレーション 社台ホースクリニック (〒059-1361 苫小牧市字美沢114-2)

要 約

7歳齢のハフリンガーと北海道和種のF1乗用馬が、ふらつきを主訴に帯広畜産大学を受診した。治療を行うも、神経症状が徐々に進行し、多飲多尿などを呈するようになったため、第7病日に病性鑑定を目的に病理解剖を実施した。肉眼検査では、両側の腎臓に多発性腫瘤の形成、前縦隔リンパ節および下垂体の顕著な腫大、両側の脳乳頭体および小脳辺縁部の粗造化が確認された。組織学的にこれらの領域では、無数の線虫寄生による高度な肉芽腫性炎が認められた。中枢神経系においては、軟膜における肉芽腫形成が特に高度であった。線虫は食道球や反転子宮を有することから *Halicephalobus gingivalis* と同定され、本症例は *H. gingivalis* による全身性の肉芽腫性炎と診断した。また、*H. gingivalis* の28S rRNA 領域をターゲットとしたPCRでは、過去に日本で報告されているものと同一の配列が確認された。本症例は北海道における *H. gingivalis* 感染症の初発事例であり、今後は北海道の臨床現場においても、馬の神経症状や腎障害の鑑別診断として本疾患を考えていく必要がある。

キーワード：馬、腎臓、髄膜脳脊髄炎、線虫、*Halicephalobus gingivalis*

-----北獣会誌 63, 400~404 (2019)

Halicephalobus gingivalis 感染症は、古くは1954年から知られる疾患であり^[1]、多くの国や地域で主に馬においてその発生が確認されている^[2]。土壌由来の線虫 *H. gingivalis* が感染し、宿主に臨床症状が現れ始めると予後は非常に悪く、概して急性で致死的な経過をたどる。また、ヒトの感染例も各地で散発する^[3-5]。日本国内では、現在までに少なくとも馬5例の発生が本州に限って認められていたが^[6-10]、疾患の認知度は決して高くない。今回、海を超えた北海道において本疾患の初発事例を経験したため、その概要を報告する。

症 例

症例は北海道十勝地方の乗馬クラブで飼育されていた7歳齢のハフリンガーと北海道和種のF1乗用馬、去勢雄であり、平成30年12月3日にふらつきを主訴として帯広畜産大学を受診した。1カ月前から乾草の吐き戻しなどがみられており、初診時(第1病日)の体温は39.2℃、心拍数52回/分、後肢踏踏で歯齦の浮腫が確認された。直腸検査を実施したところ、膀胱は膨満しており、腎臓は触知できなかつた。また、多飲多尿であったが、尿は無色透明で比重1.005、尿沈査には何も検出されなかつた。血液検査では、基準値を著しく逸脱する項目はみら

連絡責任者：古林与志安 帯広畜産大学 獣医学研究部門基礎獣医学分野
 〒080-8555 帯広市稲田町西2線11
 TEL：0155-49-5362 FAX：0155-49-5364 E-mail：kyoshi@obihiro.ac.jp

表 1. 血液および血液生化学検査所見 (第 1 病日)

RBC (/μl)	7.89×10 ⁶	BUN (mg/dl)	13.9
Hb (g/dl)	12.1	Cre (mg/dl)	0.86
Ht (%)	35.8	AST (U/l)	362
Platelet (/μl)	19.3×10 ⁴	ALT (U/l)	11
WBC (/μl)	9900	γ-GTP (U/l)	17
Sta (%)	0	LDH (U/l)	770
Seg (%)	71	TP (g/dl)	8.6
Lym (%)	27	Na (mEq/l)	131
Mon (%)	1	K (mEq/l)	4.2
Eos (%)	1	Cl (mEq/l)	96
		SAA (μg/ml)	≤ 2.5

れなかった (表 1)。食欲は良好であったため、複合抗生物質 (マイシリン・ゾル「タムラ」: 田村製薬、埼玉)、プリフィニウム臭化物 (パドリン: 大洋薬品工業、大阪) および補液 (ダイサクサン: 共立製薬、東京) にて治療した。第 2 病日には解熱し、歯齦浮腫は軽減、膀胱拡張も解消したため、同様の抗生物質および輸液に加え、非ステロイド性抗炎症薬 (フォーベット: ナガセ医薬品、兵庫) にて治療したが、静止時の動揺が現れ始めた。同日夜より動揺が大きくなり、夜間吊起を実施したが、第 3 病日の治療後には自力起立ができず、介助起立させた

後は吊起帯による起立状態にて常時保持されていた。第 4~6 病日まで治療を続けるも、多飲多尿は変わらず、動揺の頻度が上がり、水平衝動性眼振および音や針刺激への過敏な反応が出現した。なお、この間、超音波検査では腎臓に著変はなく、側頭骨舌骨関節症を疑って実施した X 線撮影でも茎状舌骨および頸骨に異常はみられなかった。第 7 病日にも症状は改善せず、食欲も減退したことでオーナーの意向により安楽殺を実施し、馬ヘルペスウイルス感染症やクッシング症候群などの疾患を鑑別するため、帯広畜産大学獣医病理学研究室にて病性鑑定を行った。

病理学的検査結果

病理解剖所見

第 7 病日に実施された剖検では、両側の腎臓に最大直径 30 mm 大の乳白色充実性結節が多発しており、心基底部に位置する前縦隔リンパ節相当領域には 100×50×50 mm 大の黄白色結節が認められた。また、下垂体は 20×18×9 mm 大に腫大しており、頭蓋腔内に突出していた他 (図 1 a)、膀胱は高度に緊満であった。中枢神経系では、剖検時に腰髄剖面で出血がみられ、ホルマリ

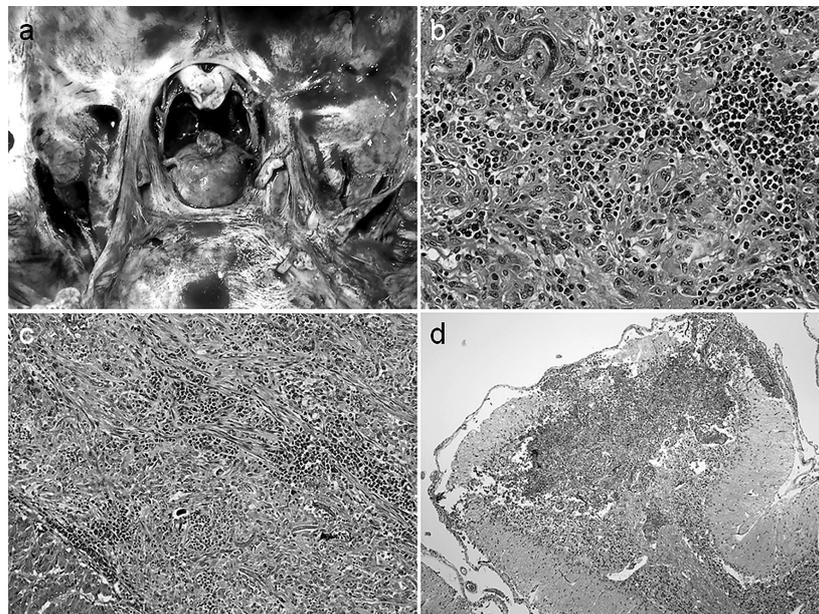


図 1. ハフリンガーと北海道和種の F1 乗用馬における *Halicephalobus gingivalis* 感染症の病理学的変化

- (a) 高度に腫大し、頭蓋腔内に突出した下垂体
- (b) 腎臓: 肉眼的に腫瘤状病変として認められた領域では、線虫の虫体周囲にマクロファージや多核巨細胞、リンパ球、好酸球などの炎症細胞が浸潤する
- (c) 下垂体: 左下端の中間葉領域は組織構造が比較的保たれているが、神経葉領域は肉芽腫によりほぼ完全に置換される
- (d) 小脳: 軟膜から髄質まで連続して広範な肉芽腫が形成され、脳実質は置換される

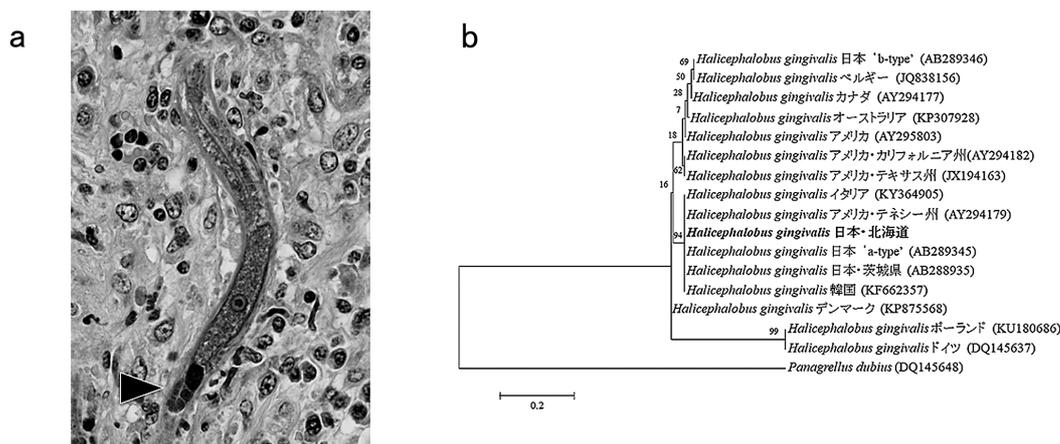


図2. *Halicephalobus gingivalis*の形態および遺伝学的特徴

- (a) 虫体の子宮末端 (矢頭) は特徴的に反転する
 (b) 28S rRNA領域の遺伝子配列を元にした最尤法系統解析の結果
 ガンマ分布に基づいたKimura-2パラメーターモデルを用い、
 ブートストラップ検定は500回行った。本例において得られた
 線虫の配列は太字にて記載する

ン固定後の脳断面では、両側の大脳乳頭体および小脳の
 辺縁部が暗赤色を呈し、やや粗造であった。

病理組織所見

剖検時に得られた15%緩衝ホルマリン固定材料から、
 定法によりヘマトキシリン・エオジン染色標本を作成し、
 組織検索を行った。腎臓および心基底部の結節（前縦隔
 リンパ節）では、多数の小型線虫を容れた肉芽腫が多中
 心性に形成されており（図1b）、肉芽腫内にはマクロ
 ファージ、多核巨細胞、形質細胞、リンパ球を主体とす
 る高度な炎症細胞浸潤がみられ、好中球および好酸球も
 散見された。腫大した下垂体においても同様の肉芽腫性
 炎が認められ、実質、特に神経葉はほぼ全域が肉芽腫に
 より置換されていた（図1c）。中枢神経系では、主に
 軟膜において虫体を伴う微小肉芽腫が多発し、両側の大
 脳乳頭体領域および小脳辺縁部における脳実質は、無数
 の虫体を容れた肉芽腫により広範に置換されていた（図
 1d）。さらに、脳幹部や脊髄の特に頸髄の軸索は腫大・
 変性し、多数のスフェロイドや髄鞘内へのマクロファージ
 浸潤も伴い、白質内には壊死巣の形成も認められた。
 その他、線虫による軽度な肉芽腫性炎は、頸部リンパ節
 および肺実質内においても観察された。組織標本上で観
 察された線虫は、いずれの臓器においても類似した形態
 を呈していた。組織切片上における線虫の最大幅は18
 μm であり、体腔内には特徴的な食道球や末端が反転す
 る子宮が認められた（図2a）ことから、形態的に*H. gin-*
*givalis*と同定した。以上より、本症例における病理組織
 学的診断名は、*H. gingivalis*感染による全身性の肉芽腫
 性炎とした。

寄生虫学的検査結果

*H. gingivalis*の28S rDNA領域に特異的なプライマー
 セット#504-Fと#503-R^[11]を用い、前縦隔リンパ節、血
 液および脳脊髄液より抽出（NucleoSpin Tissue:
 MACHERY-NAGEL, Düren, Germany）したDNAをテ
 ンプレートにPCRを行った。その結果、前縦隔リンパ
 節および脳脊髄液で約260 bpの増幅産物が確認された
 ため、前縦隔リンパ節より得られた遺伝子配列を両方向
 からのシーケンス解析にて特定し、*H. gingivalis*であ
 ることを確認した。

また、解析ソフトウェアMEGA version7.0.18を用い、
 GenBank上に登録されている世界各国の*H. gingivalis*
 配列およびアウトグループ*Panagrellus dubius*とアライ
 メントをとり、最尤法による系統解析を実施した（図2
 b）。本症例より得られた線虫は、茨城県や韓国、イタ
 リア、アメリカのテネシー州で発生した馬*H. gingivalis*
 感染症の原因線虫と遺伝子配列が一致した。

考 察

*H. gingivalis*は自由生活性で腐性の単為生殖性土壤線
 虫である^[11]。本線虫感染症は主に馬における孤発性疾
 患であると考えられているが、馬以外ではウマ科のグレ
 ピーシマウマ^[12]およびロバ^[13]、加えて、近年ではホル
 スタイン種乳牛^[14]においても感染が知られる。また、
 時にヒトの中枢神経系にも感染する人獣共通感染症であ
 り^[3-5]、感染には種を問わず注意が必要である。馬では、
 特に神経症状を呈する場合、本疾患を鑑別診断にあげな

ければならない。

線虫の感染経路や感染源など依然として不明な点が多いが、口腔粘膜もしくは創傷部からの侵入により感染が成立するとされる^[15]。本症例個体は北海道十勝地方の乗馬クラブにて十数頭の馬と共に放牧形態で飼養されており、乗馬時にはその群れから引き出し、山林まで外乗していた。剖検時、目立った外傷はなかったため、線虫は口腔粘膜から侵入したことが疑われ、往診時に得られた歯齦浮腫の所見も本考察に矛盾しない。今回、環境土壌線虫の調査は行っておらず感染源の特定には至らなかったが、本個体は十勝で生まれ、3歳齢時に一度異動したものの、その後の約4年間、同乗馬クラブから異動がなかったため、やはり飼養環境中の土壌が汚染していたことによる偶発的な感染が疑われる。同居馬に*H. gingivalis* 感染症罹患個体は見つかっておらず、本疾患が同一農場で続発しにくいという過去の報告^[8]に一致していた。

ヒトと動物いずれにおいても、*H. gingivalis* 感染症に対する有効な予防策や治療法は未だ確立されていない。症例個体が飼育されていた乗馬クラブでは、全頭に対し年3回のイベルメクチン・プラジクアンテル合剤（エクイバランゴールド：ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン、東京）による駆虫を実施していたが、予防には繋がらなかった。興味深いことに、石川県の乗馬クラブにて3年の間に連続して発生した*H. gingivalis* 感染症の続発事例においても、乗馬クラブでは定期的かつ適切な内部寄生虫の駆虫が行われており^[8]、駆虫薬は有効な予防措置ではない可能性も考えられる。治療に関しては、神経症状を伴う場合の予後は概して非常に悪いが、中枢神経系の感染を伴わない場合、イベルメクチンによる薬物治療が有効であった事例はいくつか知られており^[13,16]、神経症状を呈する前の予防的なチアベンダゾール投与も推奨されている^[17]。

本症例において認められた腎臓における多発性肉芽腫と髄膜脳脊髄炎は、共に馬の*H. gingivalis* 感染症では典型的な病態である^[8,9,18,19]。腎臓における病変はしばしば腫瘍性変化を連想させるため、剖検時に同様の病変がみられた際には、本疾患を鑑別診断に含める必要がある。一方、下垂体における線虫の侵襲については、その病態こそ知られているものの^[18]、比較的報告例が少ない。本症例では、往診時に多飲多尿が認められたことでクッシング症候群への罹患も疑われたが、病理学的検索により、多飲多尿は下垂体の神経葉が線虫の侵襲により広範に破壊され、抗利尿ホルモンの産生が抑制されたことに

起因すると考えられた。

H. gingivalis は、宿主に侵入したのち、血行性に全身諸臓器へ移行するとされるが、実際に血中から線虫が確認された事例は今まで知られていない^[19]。今回も寄生虫の遺伝学的検査において、血中から*H. gingivalis* の遺伝子断片を増幅することはなく、血行性移行説を支持する直接的な結果は得られなかった。一方、前縦隔リンパ節および脳脊髄液では、*H. gingivalis* の28S rRNA配列が検出されたことから、リンパ行性の全身移行が考えられた。前縦隔リンパ節より得られた配列は今まで日本から報告されているものと同様の系統^[11]に分類されたため、北海道への侵入経路は特定できていないが、国内からの持ち込みも十分に考えられる結果であり、今後、道内における蔓延に注意したい。前述の通り、線虫が中枢神経系へ達する前に早急な治療を開始することが重要であり、まずは馬の口腔粘膜浮腫や腎症状がみられた場合には、本疾患を鑑別にあげることが求められる。本症例報告が今後、*H. gingivalis* 感染症における診断の一助になることを期待する。

引用文献

- [1] Stefanski W: *Rhabditis gingivalisi* sp. n. parasite trouvé dans un granulome de la gencive chez un cheval, Acta Parasitol Pol, 1, 329-334 (1954)
- [2] Pintore MD, Cerutti F, D'Angelo A, Corona C, Gazzuola P, Masoero L, Colombo C, Bona R, Cantile C, Peletto S, Casalone C, Iulini B: Isolation and molecular characterisation of *Halicephalobus gingivalis* in the brain of a horse in Piedmont, Italy, Parasit Vectors, 10, 135 (2017)
- [3] Hoogstraten J, Young WG: Meningo-encephalomyelitis due to the saprophagous nematode, *Micronema deletrix*, Can J Neurol Sci, 2, 121-126 (1975)
- [4] Lim CK, Crawford A, Moore CV, Gasser RB, Nelson R, Koehler AV, Bradbury RS, Speare R, Dhattrak D, Weldhagen GF: First human case of fatal *Halicephalobus gingivalis* meningoencephalitis in Australia, J Clin Microbiol, 53, 1768-1774 (2015)
- [5] Monoranu C-M, Müllges W, Keppler M, Brehm K, Ondrejka SL, Mutau B, Tannich E, Müller-Hermelink HK, Tappe D: Fatal human meningoencephalitis due to *Halicephalobus nematodes*, Germany, Open Forum Infect Dis, 2, ofv061 (2015)
- [6] Yoshihara T, Kanemaru T, Hasegawa M, Tomioka

- Y, Kaneko M, Kiryu K, Wada R, Watanabe O: *Micronema delectrix* infection in the central nervous system of a horse, Bull Equine Res Inst, 22, 30-37 (1985)
- [7] Shibahara T, Takai H, Shimizu C, Ishikawa Y, Kadota K: Equine renal granuloma caused by *Halicephalobus* species, Vet Record, 151, 672-674 (2002)
- [8] 高井 光、芝原友幸、村上俊明、林みち子、門田耕一: 乗馬クラブにおける馬 *Halicephalobus* 感染症の続発、日獣会誌、58、105-108 (2005)
- [9] Akagami M, Shibahara T, Yoshiga T, Tanaka N, Yaguchi Y, Onuki T, Kondo T, Yamanaka T, Kubo M: Granulomatous nephritis and meningoencephalomyelitis caused by *Halicephalobus gingivalis* in a pony gelding, J Vet Med Sci, 69, 1187-1190 (2007)
- [10] チェンバーズジェームズ: ハリセファロブス症、動物病理カラーアトラス、日本獣医病理学専門家協会編、第2版、226、文英堂出版、東京 (2018)
- [11] Nadler SA, Carreno RA, Adams BJ, Kinde H, Baldwin JG, Mundo-Ocampo M: Molecular phylogenetics and diagnosis of soil and clinical isolates of *Halicephalobus gingivalis* (Nematoda: Cephalobina: Panagrolaimoidea), an opportunistic pathogen of horses, Int J Parasitol, 33, 1115-1125 (2003)
- [12] Isaza R, Schiller CA, Stover J, Smith PJ, Greiner EC: *Halicephalobus gingivalis* (Nematoda) infection in a Grevy's zebra (*Equus grevyi*), J Zoo Wildl Med, 31, 77-81 (2000)
- [13] Schmitz DG, Chaffin MK: What is your diagnosis? *Halicephalobus gingivalis*, J Am Vet Med Assoc, 225, 1667-1668 (2004)
- [14] Enemark HL, Hansen MS, Jensen TK, Larsen G, Al-Sabi MN: An outbreak of bovine meningoencephalomyelitis with identification of *Halicephalobus gingivalis*, Vet Parasitol, 218, 82-86 (2016)
- [15] Anderson RC, Linder KE, Peregrine AS: *Halicephalobus gingivalis* (Stefanski, 1954) from a fatal infection in a horse in Ontario, Canada with comments on the validity of *H. delectrix* and a review of the genus, Parasite, 5, 255-261 (1998)
- [16] Pearce SG, Bourè LP, Taylor JA, Peregrine AS: Treatment of a granuloma caused by *Halicephalobus gingivalis* in a horse, Am Vet Med Assoc, 219, 1735-1738 (2001)
- [17] Ferguson R, van Dreumel T, Keystone JS, Manning A, Malatestinic A, Caswell JL, Peregrine AS: Unsuccessful treatment of a horse with mandibular granulomatous osteomyelitis due to *Halicephalobus gingivalis*, Can Vet J, 49, 1099-1103 (2008)
- [18] Alstad AD, Berg IE, Samuel C: Disseminated *Micronema delectrix* infection in the horse, J Am Vet Med Assoc, 174, 264-266 (1979)
- [19] Henneke C, Jespersen A, Jacobsen S, Nielsen MK, McEvoy F, Jensen HE: The distribution pattern of *Halicephalobus gingivalis* in a horse is suggestive of a haematogenous spread of the nematode, Acta Vet Scand, 56, 56 (2014)