

13 イルカにおけるハプトグロビン値と

肺膿瘍の1症例

東青地域県民局地域農林水産部青森家畜保健衛生所

○相馬 亜耶 齋藤 豪
渡邊 弘恭 加藤 直子
菅原 健 佐藤 尚人
森山 泰穂 渡部 巖
小笠原和弘

1 はじめに

ハプトグロビン(以下、Hp)とは、細菌感染やストレスにより肝臓で産生される急性期蛋白の一つで、LPSにより誘導されたIL-1やIL-6等のサイトカインや、ストレスにより増加したグルココルチコイドが肝細胞におけるHp産生を増加させると考えられている¹⁾²⁾³⁾。Hpには、炎症により生じた遊離ヘモグロビンと結合し、体内から鉄の流出を防ぐ働きがある¹⁾²⁾。家畜のHpは以前から測定されており、牛では乳房炎、子宮炎、呼吸器病等の急性炎症で上昇することが知られている¹⁾⁴⁾。一方、イルカにおける測定の報告は少ないが、Crayら⁵⁾は健康なバンドウイルカのHp基準範囲は0~370 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、Segawaら⁶⁾は健康なバンドウイルカのHp平均値 \pm 標準偏差(最小値-最大値) $\mu\text{g}/\text{mL}$ は $580\pm 550(0\sim 1,560)$ と報告している。

ここで、過去に管内水族館で飼育されていたバンドウイルカ(26頭)の死亡原因を分類

し、図1に示した。肺炎が46%と最も多く、診断と治療を早期に実施することが重要と考えられるが、イルカにおいては家畜のように聴診やX線検査等の検査ができないため、肺炎の臨床症状である異常な呼吸臭や一般的な炎症マーカーの数値から判断せざるを得ず、生前診断が難しいことから、診断の補助となる新たな検査を模索していた。

そこで今回、Hpのイルカの肺炎の早期診断の指標としての有用性を見極めるため、健康なイルカ(以下、健康イルカ)と異常なイルカ(以下、異常イルカ)のHpを測定し、Hpがイルカにおける炎症マーカーとなり得るか検討(試験1)するとともに、肺膿瘍で死亡したイルカのHpの測定値と他の炎症マーカーとの比較検討を行った(試験2)。

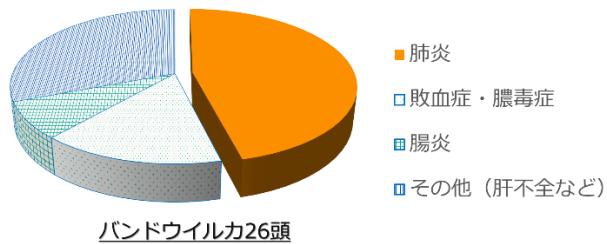


図1 管内水族館のイルカの死亡原因

2 材料と方法

(1) 試験 1

供試動物は、バンドウイルカ（以下、バンドウ）6頭、カマイルカ（以下、カマ）4頭で、それぞれを白血球数 10,000/ μ L 以下かつ赤血球沈降速度（以下、血沈）及び A/G 比に異常の無い健康イルカと、白血球数 12,000/ μ L 以上かつ血沈及び A/G 比に異常がある異常イルカに振り分けた。その結果、健康イルカ（バンドウ）4頭、健康イルカ（カマ）4頭、異常イルカ（バンドウ）2頭であった。なお、異常イルカ（カマ）に該当する個体はいなかった。

材料は、各個体の平成 26 年 5 月から平成 28 年 7 月にかけて採血されていた保存血清を用いた。

Hp の測定は、改良ヘモグロビン結合アッセイ⁴⁾で行った。

統計解析は、健康イルカ（バンドウ）及び異常イルカ（バンドウ）の Hp 値の比較に t 検定を用いた。

(2) 試験 2

供試動物は、死亡後に肺膿瘍と診断されたバンドウイルカの雄 1 頭で、概要については下記の通りである。平成 16 年に和歌山県太

地町から導入、平成 20 年から繰り返し抗菌薬を投与していたが、平成 26 年 12 月 17 日に死亡した。死亡時の推定年齢は 12 歳、体重は 225kg であった。病理解剖では、肺の退縮不全と肝変化、左葉に膿瘍を複数認めた。病理組織学的検査では、図 2 に示すとおり、細菌塊を伴う化膿性炎症とその周囲の器質化が認められた。細菌学的検査では、*Escherichia coli*、*Vibrio alginolyticus*、*Aerococcus viridians* が分離された。

材料は、本症例の平成 26 年 5 月から 12 月の保存血清を用いた。

検査項目は、炎症マーカーとして白血球数、血沈、A/G 比及び Hp を測定した。

Hp の測定は、前述と同様に行った。

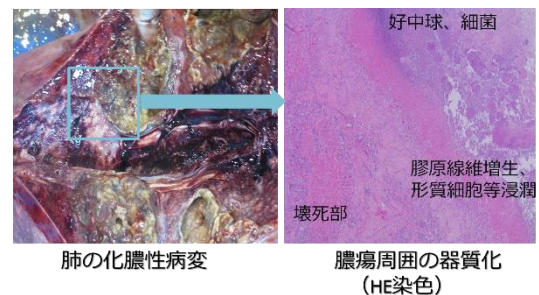


図2 肺の化膿性病変と器質化

3 結果

(1) 試験 1

健康イルカの Hp 値（個体別）を図 3 に示した。健康イルカ（バンドウ）1 と健康イルカ（カマ）4 以外は概ね既報のとおりであった。健康イルカ（バンドウ）1 は 1,777～6,738 μ g/mL で既報より高値を示した。健康イルカ（カマ）439～4,595 μ g/mL で、1 検体を除き既報より高値を示した。

健康及び異常イルカの Hp 値を図 4 に示した。平均値±標準偏差は健康イルカ（バンド

ウ)が $2,119 \pm 2,119 \mu\text{g/mL}$ 、異常イルカ(バンドウ)が $7,496 \pm 1,334 \mu\text{g/mL}$ 、健康イルカ(カマ)が $1,062 \pm 1,495 \mu\text{g/mL}$ であった。健康イルカ(バンドウ)と異常イルカ(バンドウ)の間には有意差($p < 0.01$)が認められた。

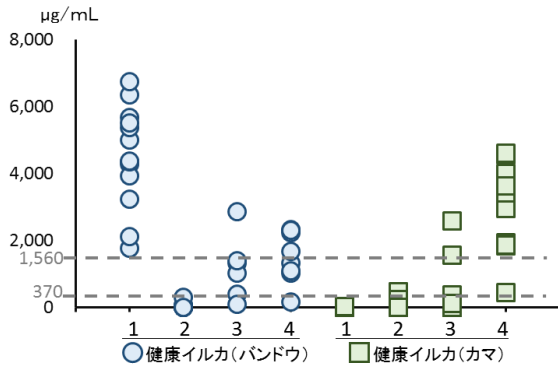


図3 健康イルカのHp値(個体別)

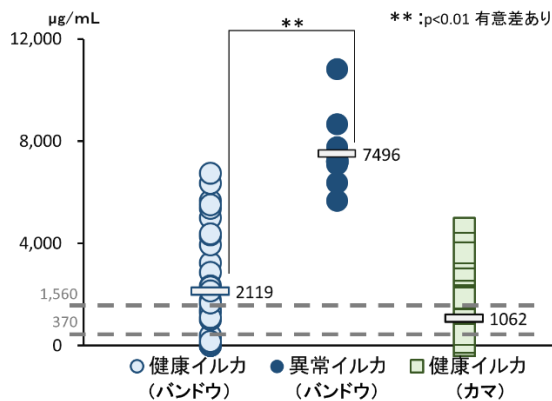


図4 健康及び異常イルカのHp値

(2) 試験2

Hp値と白血球数の推移を図5に示した。

Hp値は10月まで $2,518 \sim 3,289 \mu\text{g/mL}$ で推移し大きな変化を示さなかったが、11月25日に $8,157 \mu\text{g/mL}$ に増加し、その後は $6,939 \sim 8,089 \mu\text{g/mL}$ を示した。

一方、白血球数は5月から8月まで $11,000 \sim 13,400/\mu\text{L}$ で推移したが、10月には $6,000/\mu\text{L}$ に低下した。その後しだいに増加し、12月2日には $13,800/\mu\text{L}$ に達したが、死亡

直前には $1,600/\mu\text{L}$ まで低下した。

Hp値と血沈(60分)の推移を図6に示した。

血沈は10月まで 0mm 、11月25日には 5mm を示したが、12月2日の検査で 40mm に増加した。

Hp値とA/G比の推移を図7に示した。

A/G比は11月まで $0.68 \sim 0.89$ で推移していたが、12月2日には 0.58 に低下した。

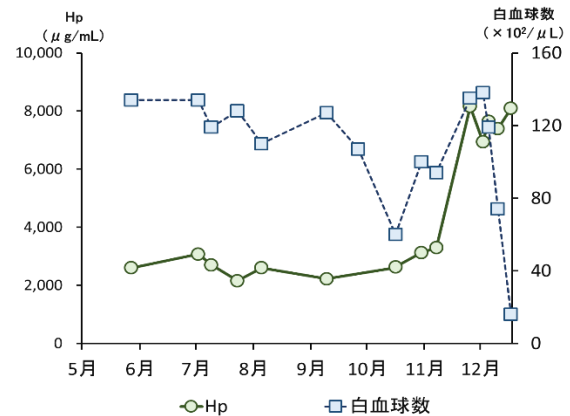


図5 Hp値と白血球数

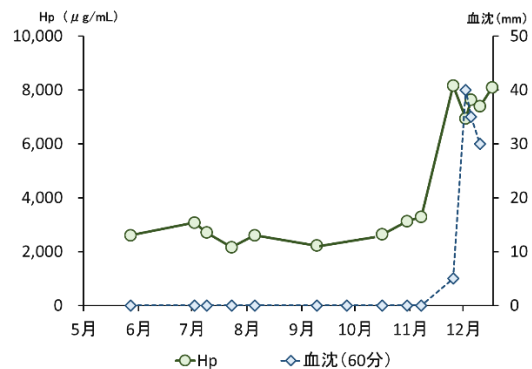


図6 Hp値と血沈(60分)

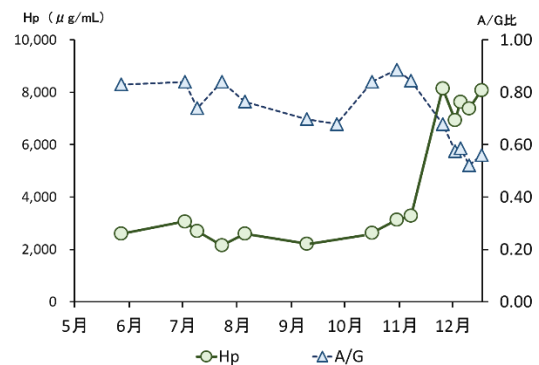


図7 Hp値とA/G比

4 考察

試験 1 では、健康及び異常イルカ(バンドウ) の Hp 平均値はそれぞれ $2,119 \pm 2,119\mu\text{g/mL}$ 、 $7,496 \pm 1,334\mu\text{g/mL}$ で有意差 ($p < 0.01$) が認められたことから、Hp はイルカにおいても炎症マーカーとして有用であると考えられた。

一方で、健康イルカにおいては既報と比較して大幅に高い個体が認められた。他の炎症マーカーに異常が認められなくても Hp 値が高い個体には、ストレス等の Hp を上昇させる要因が潜在すると考えられた。

試験 2 では、Hp 値は 5 月から 10 月にかけて $2,518 \sim 3,289\mu\text{g/mL}$ と大きな変化を示さなかったことから、肺膿瘍を形成するような経過の長い症例では変動が小さい可能性があると考えられた。11、12 月の検査では、 $6,939 \sim 8,157\mu\text{g/mL}$ と急激に増加し、高値で推移したことから、牛と同様にイルカにおいても急性炎症では増加するものと考えられた。

また、Hp は白血球数に連動した変化を示さなかったことから、両者を測定することで個体の状態をより正確に把握できるものと考えられた。

Hp 値、血沈及び A/G 比は 10 月まで大きな変化を示さなかったことから、5 月から 10 月にかけては炎症反応の大きな変化はなかったと推察された。しかし、Hp が 11 月 25 日に $8,157\mu\text{g/mL}$ に急激に増加した一方で、血沈は 12 月 2 日に 40mm に増加、A/G 比も 12 月 2 日に 0.58 に低下したことから、Hp は血沈や A/G 比に比べ早期に、肺の炎症を検出したと考えられた。

今回の試験から Hp はイルカにおける有用

な炎症マーカーであり、他の炎症マーカーと総合的に判断することで、肺炎の早期診断に活用できることが示唆された。

一方で、臨床的に健康な個体でもストレス等で Hp 値が変動する可能性があるため、今後もさらにデータを積み重ね、イルカの臨床診断における有用性を示していきたい。

参考文献

- 1) 家畜共済における臨床病理検査要領，平成 17 年改定，全国農業共済協会，66-67
- 2) Meyer D J , Harvey J W : 獣医臨床検査-解釈と診断への応用，第 2 版，石田卓夫監訳，50-51(2000)
- 3) 小沼 操ら編：動物の免疫学，第 2 版，50-56(2001)
- 4) 中村 政明ら：ヘモグロビン結合アッセイの改良及び乳牛の分娩後における牛ハプトグロビン濃度推移，日獣会誌，65，682-688(2012)
- 5) Cray C, et al: Acute phase protein quantitation in serum samples from healthy Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*), Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 25, 107-111(2013)
- 6) Segawa T, et al: Molecular characterization and validation of commercially available methods for haptoglobin measurement in bottlenose dolphin, Results in Immunology, 3, 57-63(2013)