

短 報

特発性肺線維症が疑われたコアラの1例

瀧 麻香^{1)†} 芝原友幸²⁾ 三上 修²⁾ 川瀧健司²⁾ 金森健太³⁾
 亀山 衛⁴⁾ 加茂前優花⁴⁾ 渡邊 理⁴⁾

- 1) 兵庫県姫路家畜保健衛生所 (〒679-2166 姫路市香寺町中村 595-15)
 2) 独農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 (〒305-0856 つくば市観音台 3-1-5)
 3) 静岡県中部家畜保健衛生所 (〒427-0007 島田市野田 1120-1)
 4) 兵庫県淡路家畜保健衛生所 (〒656-0122 南あわじ市広田広田 1227)

(2013年11月19日受付・2014年8月4日受理)

要 約

動物園で飼育していたコアラ成獣1頭が、8カ月間の呼吸器症状を示して死亡した。剖検では、肺の両葉が全体に灰白色、水腫状を呈し、気管及び気管支腔内に泡沫状の液体の貯留がみられた。組織学的に、肺に著しい間質性の線維化、肺胞中隔の肥厚、肺胞構造の崩壊及びリンパ球の浸潤が斑状 (heterogeneous appearance) に認められた。アザン染色では、間質の線維化部分に一致して膠原線維の増生を認め、線維化巣では蜂巢状病変、II型肺胞上皮細胞の過形成、筋線維芽細胞の増生がみられた。肺では病原体の関与を疑う変化はみられなかった。細菌学的検査では、主要臓器から病原性細菌は分離されなかった。これらの所見は、人や猫の特発性肺線維症 (IPF) の特徴と類似していた。

——キーワード：特発性肺線維症，間質性肺炎，コアラ。

-----日獣会誌 67, 773~777 (2014)

肺炎は、その病変の主座する組織の部位により、肺胞性肺炎と間質性肺炎に分類される。間質性肺炎は、肺に親和性を示すウイルスの感染症や、敗血性細菌感染症、寄生虫感染症などでみられるが、原因を特定できないものもある。人において、原因を特定できない間質性肺炎は特発性間質性肺炎 (IIPs) と定義され、7疾病に分類されている [1]。IIPsのうち最も患者数が多いのは特発性肺線維症 (IPF) であり、間質の著しい線維化による、呼吸困難をはじめとした重度の肺機能の低下を特徴とし、治療困難であることなどから問題視されている [2]。

コアラの呼吸器病は、おもに *Bordetella bronchiseptica* [3], *Nocardia asteroides* [4], *Staphylococcus epidermidis* [4], *Cryptococcus neoformans* [5], *Chlamydia pneumoniae* [6] などの、原因となる病原体が明らかな肺炎のみが報告されている。

今回、兵庫県内の動物園で、呼吸器症状を呈して死亡

したコアラの肺に重度の間質性肺炎が観察された。検索の結果、これらの病原体の関与は認められず、IPFの所見と類似する肺病変と考えられたので、本稿にその病理学的特徴を報告する。

材料及び方法

症例：兵庫県内の動物園で飼養されていた4歳6カ月齢の雌のコアラで、呼吸促迫、元気消失などの症状を示した。抗生剤による治療を実施したが改善が認められず、発症から約8カ月後に死亡した。なお、症例には、これまでに異常は認められていなかった。

病理学的検査：剖検を行い、肺、肝臓、脾臓、腎臓、心臓、小腸、大腸及び膀胱を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE) 及びアザン染色を実施して組織学的に検索した。

免疫組織化学的検査：肺のパラフィン切片を用い、免

† 連絡責任者：瀧 麻香 (兵庫県姫路家畜保健衛生所)

〒679-2166 姫路市香寺町中村 595-15

☎ 079-240-7085 FAX 079-232-2685

E-mail: asaka_taki@pref.hyogo.lg.jp

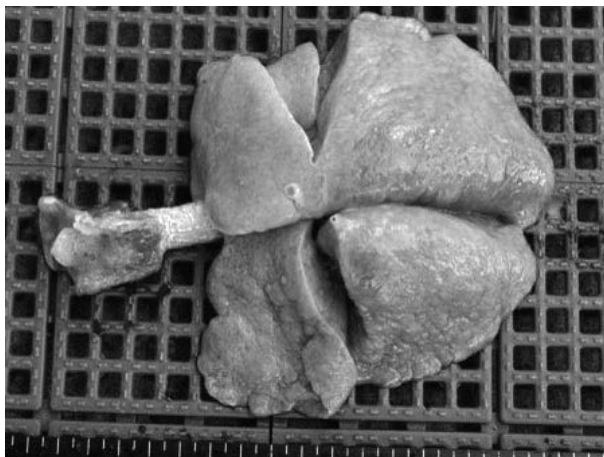


図1 肺の肉眼像。両葉が全体的に水腫状を呈し、気管腔内に泡沫状の液体が貯留している。

疫組織化学的検査 (IHC) を実施した。線維化の程度を検討する目的で、抗ヒト α 平滑筋アクチン (α SMA) マウスモノクローナル抗体 (ダコジャパン(株), 東京), 抗ヒトデスミンウサギ血清 (PROGEN, Queensland), 抗ヒトサイトケラチンマウスモノクローナル抗体 (AE1/AE3, ダコジャパン(株), 東京) を一次抗体として用いた。以後の操作は市販キット (ヒストファインシンプルステイン MAX-PO (MULTI), ニチレイ(株), 東京) を用い、マニュアルに従って反応させた。発色は、AEC 基質 (シンプルステイン AEC 溶液, ニチレイ(株), 東京) で5分間反応させ、ヘマトキシリン溶液を用いて核染色を実施した。その後、永久標本用マウンティングメディウム (Ultramount Aqueous Permanent Mounting Medium, ダコジャパン(株), 東京) を用いて封入した。

細菌学的検査: 肺、肝臓、脾臓、腎臓及び心臓から細菌分離を試みた。これらの臓器について、5%めん羊脱線維素血液加寒天培地に接種後、37°C、48時間、5%炭酸ガス培養及び嫌気培養を実施した。

成 績

病理解剖所見: 気管及び気管支腔内に泡沫状の液体の貯留が認められた。肺は左右の全葉にわたり灰白色、水腫状を呈していた (図1)。その他の臓器に著変は認められなかった。

病理組織学的所見: 肺に、著しい間質の線維化、肺胞中隔の肥厚及び肺胞構造の崩壊が見られ、病変は斑状 (heterogeneous appearance) に分布していた (図2)。アザン染色では、間質の線維化の部分に一致して膠原線維の増生が認められた。線維化が顕著な部分では蜂巢状病変がみられ、腔内にはマクロファージなどの炎症細胞が浸潤していた。また、肺胞上皮細胞の過形成、リンパ球の浸潤、紡錘形細胞の増殖巣 (図3) 及び平滑筋過形

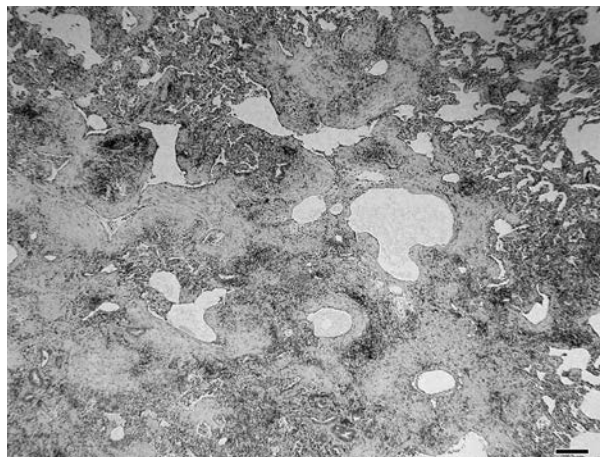


図2 肺間質の著しい線維化、肺胞構造の崩壊、肺胞中隔の肥厚が認められる。病変は斑状 (heterogeneous appearance) に分布している。図の右上は線維化が軽度であり、中央～左側は重度である (HE Bar = 200 μ m)。

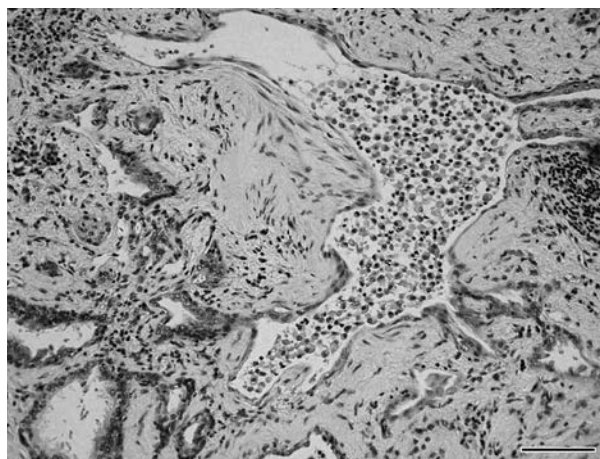


図3 肺に蜂巢状病変、肺胞上皮細胞の過形成、紡錘形細胞の増殖巣及びリンパ球の浸潤が認められる。蜂巢状病変の腔内にはマクロファージなどの炎症細胞が浸潤している (HE Bar = 100 μ m)。

成も種々の程度に観察された。真菌や細菌などの病原体の関与を示唆する所見はみられなかった。また、その他臓器に著変は認められなかった。

免疫組織化学的所見: 肺にみられた紡錘形細胞の増殖巣内では抗 α SMA抗体に対する陽性反応 (図4)、抗デスミン血清に対する陰性反応が認められ、筋線維芽細胞の存在が確認された。肺胞上皮細胞及び細気管支上皮細胞において、抗サイトケラチン抗体に対する陽性反応が認められ、II型肺胞上皮細胞の過形成が確認された (図5)。

細菌学的検査: 主要臓器から病原性細菌は分離されなかった。

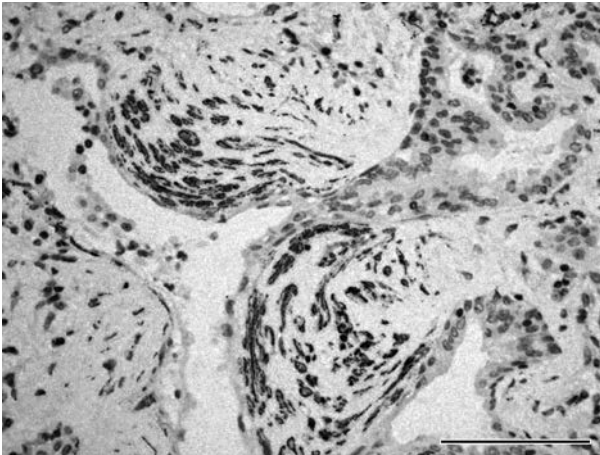


図4 多数の紡錘形細胞の増殖巣内に抗 α SMA抗体に対する陽性反応が認められる (IHC Bar=100 μ m).

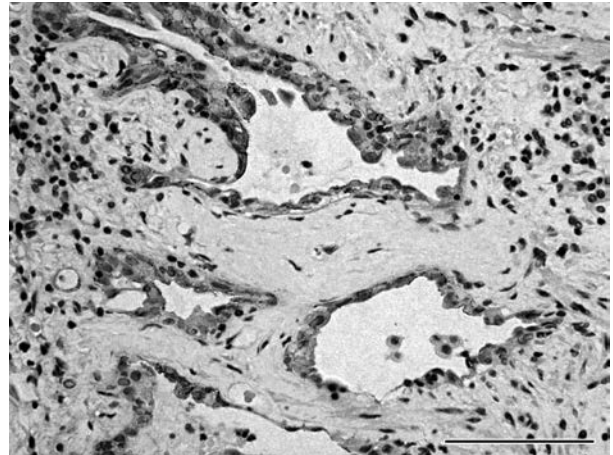


図5 病変内の肺胞上皮細胞に一致して抗サイトケラチンモノクローナル抗体に対する陽性反応が認められる (IHC Bar=100 μ m).

表 本症例と人・猫・犬におけるIPFの組織像の比較

	本症例	人IPF (UIP) [2, 7]	猫IPF [9]	犬IPF [10, 11]
病変分布	斑状 (heterogeneous appearance)	斑状 (heterogeneous appearance) / 胸膜下 / 傍隔壁		びまん性 胸膜下, 傍気管支が重度
間質の線維化	重度 肺胞組織に置き換わる	重度 肺胞組織に置き換わる		中等度~重度 肺胞構造は保たれる
蜂巢状病変	有	有		有
紡錘形細胞の増殖巣	有	有		無
平滑筋過形成	有	有		有
II型肺胞上皮細胞	過形成	過形成		過形成, 異形成
間質の炎症	軽度	わずか~軽度		軽度~中等度

考 察

コアラの呼吸器病については、これまでに細菌、真菌及び原虫による肺炎が報告されており、なかでも *Cryptococcus neoformans* [5], *Chlamydia pneumoniae* [6] による報告が多い。本症例は重度の間質性肺炎を示したが、細菌学的検査の結果、病原性細菌は検出されず、さらに組織学的検査においても、間質性肺炎を引き起こすことが知られているウイルス、真菌及び原虫などの病原体の関与を示す所見は得られなかった。また、人では薬剤の投与や粉塵・微粒子を長期間吸入することにより間質性肺炎が引き起こされることが知られているが [7], 本症例では、呼吸器症状を示す以前に薬剤の投与がなかったこと、さらに病理組織学的検査にて粉塵・微粒子がなかったことから、これらの可能性は乏しいと考えられた。

以上のことから、本症例は原因が特定できない間質性肺炎であるIIPsに類似する病変と考えられた。IIPsの中で最も患者数が多いのはIPFであり、人のIPFの診断には、病理組織学的検査や高分解能CTで通常型間質性肺炎(UIP)を示す像が得られることが必要となる

[7]. UIPはIPFや膠原病などで見られる病理組織診断名であり、間質の線維化が斑状にみられることが大きな特徴である。また、重度の線維化を示す部分においては、蜂巢状病変、多数の紡錘形細胞の増殖巣、II型肺胞上皮細胞の過形成、平滑筋の過形成、リンパ球や形質細胞の軽度の浸潤がみられる [2, 7]. 本症例の組織像はUIPの特徴とおおむね一致することから(表)、本症例はUIPに類似する病態と考えられた。

以上の臨床症状、病原検索及び病理組織学的検査所見から、今回検索したコアラの肺病変は、人のIPFと類似する病態と考えられた。

人のIPFの有病率は非常に高く、人口10万人あたり13~20人と考えられており、女性よりも男性に多くみられ、年齢とともに有病率が増加することが分かっている [1]. しかしながら、その原因はいまだ解明されておらず、効果的な薬物療法も確立されていない [1]. さらに、IPFの診断確定後の平均生存期間は3.2~5年と非常に短く、医学上の大きな問題になっている [8]. 本症例は4歳6カ月齢の雌のコアラであり、呼吸器症状を呈した8カ月後に死亡した。本症例1例のみで、人におけるIPFの性別や年齢における発症状況と比較すること

は難しいが、慢性経過を辿り、治療困難であったという点は一致している。

獣医領域においては、猫 [9] 及びウエストハイランド・ホワイトテリア犬 [10] に自然発生的に IPF が見られることが報告され、人における IPF の動物モデルとなり得る可能性が示されている [9, 11]。猫における IPF の組織学的特徴は、UIP とほぼ一致している [9]。一方、ウエストハイランド・ホワイトテリアの IPF の組織学的特徴は、UIP と類似しているが、病変の分布が斑状ではなくび慢性であること、間質の線維化が UIP よりも軽度であり肺胞構造が保たれていること、紡錘形細胞の増殖巣がみられないこと、炎症細胞の浸潤が UIP よりも多いことなどの相違点がある [10, 11]。このことから、本症例の組織像は犬における IPF よりも人及び猫における IPF の組織像に近いことが明らかとなった。

コアラにおける IPF は、今まで報告はなく非常に希少な例と思われる。今回の検索結果から、本症例は人及び猫における IPF の概念の範疇に含まれることが示された。

稿を終えるにあたり、多くの助言をいただいた埼玉県中央家畜保健衛生所 油井 武主査に深謝する。

引用文献

- [1] Demedts M, Costabel U : ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias, *Eur Respir J*, 19, 794-796 (2002)
- [2] Horowitz JC, Thannickal VJ : Idiopathic pulmonary fibrosis: new concepts in pathogenesis and implications for drug therapy, *Treat Respir Med*, 5, 325-342 (2006)
- [3] Letcher J, Weisenberg E, Jonas A : Bordetella bronchiseptica pneumonia in a koala, *J Am Vet Med Assoc*, 202, 985-987 (1993)
- [4] Wigney DI, Gee DR, Canfield PJ : Pyogranulomatous pneumonias due to *Nocardia asteroides* and *Staphylococcus epidermidis* in two koalas (*Phascolarctos cinereus*), *J Wildl Dis*, 25, 592-596 (1989)
- [5] Krockenberger MB, Canfield PJ, Malik R : *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in the koala (*Phascolarctos cinereus*), a review of 43 cases of cryptococcosis, *Med Mycol*, 41, 225-234 (2003)
- [6] Wardrop S, Fowler A, O'Callaghan P, Giffard P, Timms P : Characterization of the koala biovar of *Chlamydia pneumoniae* at four gene loci-*ompAVD4*, *ompB*, 16S rRNA, *groESL* spacer region, *Syst Appl Microbiol*, 22, 22-27 (1999)
- [7] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schüemann HJ : ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management, *Am J Respir Crit Care Med*, 183, 788-824 (2011)
- [8] American Thoracic Society : Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment, *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 646-664 (2000)
- [9] Williams K, Malarkey D, Cohn L, Patrick D, Dye J, Toews G : Identification of spontaneous feline idiopathic pulmonary fibrosis: morphology and ultrastructural evidence for a type II pneumocyte defect, *Chest*, 125, 2278-2288 (2004)
- [10] Corcoran BM, Cobb M, Martin MW, Dukes-McEwan J, French A, Fuentes VL, Boswood A, Rhind S : Chronic pulmonary disease in West Highland white terriers, *Vet Rec*, 144, 611-616 (1999)
- [11] Syrjä P, Heikkilä HP, Lilja-Maula L, Krafft E, Clercx C, Day MJ, Rönty M, Myllärniemi M, Rajamäki MM : The histopathology of idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers shares features of both non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia in man, *J Comp Pathol*, 149, 303-313 (2013)

Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Koala (*Phascolarctos cinereus*)

Asaka TAKI^{1)†}, Tomoyuki SHIBAHARA²⁾, Osamu MIKAMI²⁾, Kenji KAWASHIMA²⁾,
Kenta KANAMORI³⁾, Mamoru KAMEYAMA⁴⁾, Yuka KAMOMAE⁴⁾
and Osamu WATANABE⁴⁾

- 1) *Himeji Livestock Hygiene Service Center, Hyogo Prefecture, 595-15 Nakamura, Kodera, Himeji, 679-2166, Japan*
- 2) *National Institute of Animal Health, 3-1-5 Kannondai, Tsukuba, 305-0856, Japan*
- 3) *Chubu Livestock Hygiene Service Center, Shizuoka Prefecture, 1120-1 Noda, Shimada, 427-0007, Japan*
- 4) *Awaji Livestock Hygiene Service Center, Hyogo Prefecture, 1227 Hirota, Hirota, Minamiawaji, 656-0122, Japan*

SUMMARY

An adult female koala (*Phascolarctos cinereus*) showed respiratory symptoms over an 8-month period, and died at a zoo in Hyogo Prefecture, Japan. At necropsy, the lungs were edematous and grayish-white in color. The tracheal and bronchial lumens contained a large amount of foamy fluid. Histologically, the lungs had marked interstitial fibrosis, thickening of alveolar septa, destruction of alveolar structure and infiltration of lymphocytes. The histologic appearance was heterogeneous and the fibrotic foci comprised mainly dense collagen fibers. In the areas of marked fibrosis, honeycomb lesion, hyperplasia of type II pneumocytes and proliferation of myofibroblasts were detected. There were no lesions indicating infection in the lungs. In bacteriological examinations, no pathogenic bacterium was isolated from the major organs. These findings mimic those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in humans and cats.

— Key words : idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia, koala.

† Correspondence to : Asaka TAKI (*Himeji Livestock Hygiene Service Center, Hyogo Prefecture*)

595-15 Nakamura, Kodera, Himeji, 679-2166, Japan

TEL 079-240-7085 FAX 079-232-2685 E-mail : asaka_taki@pref.hyogo.lg.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 773 ~ 777 (2014)