

## 犬における *Anaplasma phagocytophilum* 感染症の 本邦初の症例報告

福井祐一<sup>1)†</sup> 福井祐子<sup>1)</sup> 吉村啓太<sup>1)</sup> 猪熊 壽<sup>2)</sup>

1) 茨城県 開業 (こまち動物病院: 〒305-0033 つくば市東新井 26-13-103)

2) 帯広畜産大学臨床獣医学部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西 2 線 7)

(2015年10月6日受付・2015年11月16日受理)

### 要 約

*Anaplasma phagocytophilum* はマダニが媒介するリケッチアである。人及び動物の顆粒球性エーリキア症の原因菌として知られている。海外渡航歴のないシーズー、避妊雌、3歳齢がマダニ刺咬後1週間後に元気食欲の低下と発熱を呈し、血液検査では血小板減少、軽度の好中球減少、肝酵素及びCRPの上昇を認めた。血清 *A. phagocytophilum* 抗体が弱陽性を示し、EDTA全血のPCR検査にて *A. phagocytophilum* が陽性を示したことから、*A. phagocytophilum* 感染症と診断した。ドキシサイクリンによる治療を開始したところ、明らかな臨床症状の改善と、血小板数及び好中球数の顕著な増加を認めた。本例は犬における本邦初の *A. phagocytophilum* 感染症の報告である。

—キーワード: *Anaplasma phagocytophilum*, 犬, マダニ。

-----日獣会誌 69, 97~100 (2016)

*Anaplasma phagocytophilum* はマダニが媒介するリケッチアで、人の顆粒球性エーリキア症の原因菌としておもに米国で1990年代より新興感染症として注目されるようになった [1, 2]。動物に対する感染では、欧州では牛、めん羊、山羊、シカなどの反芻獣が感染して放牧熱と呼ばれる症状を起こし、米国では馬に感染して馬の顆粒球性エーリキア症を引き起こすことが知られている [1]。また犬での感染は本邦を除く世界各地で報告されている [3-7]。人と動物ともに共通して認められるおもな症状は発熱であり、臨床病理学的には血小板減少が特徴的である [1-5]。日本においては、牛 [8]、野生動物 [9]、及び種々のマダニ体内 [10] より *A. phagocytophilum* の遺伝子断片が検出されており、人への感染例も近年報告された [11]。今回、われわれは日本国内でマダニ刺咬後に *A. phagocytophilum* 感染症を発症した犬の1症例に本邦で初めて遭遇したので、その概要を報告する。

### 症 例

症例は、シーズー、避妊雌、3歳齢、海外渡航歴なしで、フィプロニルのスポットオン製剤 (マイフリーガード犬用, フジタ製薬株, 東京) によるマダニ予防を月1

回実施していた。既往歴として、食物有害反応とアトピー性皮膚炎があり、食事療法 (犬用低分子プロテインドライ, ロイヤルカナンジャパン株, 東京) と頻回のシャンプー療法 (マラセブ, 株キリカン洋行, 東京) のみで維持している。

4日前にトリミングから帰ってきてから震えがあり、固いものをかめなくなって、昨日から元気食欲が低下したとの主訴で来院した。なお、1週間前に公園で散歩したあとにマダニが顔についていたので飼い主が取り除いたとのことだった。なお、マダニは廃棄されたため、種の同定や病原体の分離はできなかった。

身体検査では体重4.1kg、体温40.3℃で腹部に紫斑を1カ所認めた。血液検査では血小板減少 (41,000/ $\mu$ l)、軽度の好中球減少 (2,632/ $\mu$ l)、肝酵素 (AST: 103U/l, ALT: 527U/l, ALP: 384U/l) 及びCRPの上昇 (>7.0mg/dl) を認めた。なお、血液薄層塗抹標本中の血液細胞に明らかな形態的異常は認められなかった。腹部X線検査では脾腫を認めたが、腹部超音波検査では脾臓及び肝臓の内部構造に明らかな異常を認めなかった。

### 治療及び経過

第1病日時点では免疫介在性血小板減少症を疑ってプ

† 連絡責任者: 福井祐一 (こまち動物病院)

レドニゾロン (プレドニン錠, 塩野義製薬(株), 大阪) 2mg/kg SID, セフポドキシム プロキセチル (シンプリセフ錠, ゴエティス・ジャパン(株), 東京) 10mg/kg SID, ファモチジン (ガスター錠, アステラス製薬(株), 東京) 1mg/kg SID の経口投与を1週間実施した。

第3病日には元気食欲は回復し, 紫斑も消失して体温も 38.4℃ と平熱に復し, 血小板数 (103,000/ $\mu$ l) 及び好中球数 (3,567/ $\mu$ l) はやや回復した。

第5病日に発熱がみられたとの稟告が得られたが, 第8病日入院時には, 体温 37.8℃ と発熱はみられなかった。血液検査では肝酵素は低下 (AST: 24U/l, ALT: 76U/l, ALP: 462U/l) したものの, 血小板数 (105,000/ $\mu$ l), 好中球数 (3,696/ $\mu$ l) とともに横ばいで, CRP もまだ高値 (2.9mg/dl) であり十分な改善は認められなかった。追加検査として抗核抗体検査 (アイデックス ラボラトリーズ(株), 東京) を外注したが陰性だった。さらにエーリキア症の可能性を疑って血清中の犬糸状虫抗原, ライム病ボレリア抗体, *Ehrlichia canis* 抗体, 及び *A. phagocytophilum* 抗体を同時に確認する簡易検査 (SNAP 4Dx スクリーニング, アイデックス ラボラトリーズ(株), 東京) を外注したところ, *A. phagocytophilum* 抗体のみ弱陽性という結果だった。そこでプレドニゾロンを 1.5mg/kg SID に漸減し, ファモチジンは継続, セフポドキシム プロキセチルは中止した。

第21病日には症状が消失し, 血小板数は 225,000/ $\mu$ l に増加していたが, 好中球数は 2,812/ $\mu$ l と少ないままだった。*A. phagocytophilum* の感染を確認するため EDTA 全血にて血液細胞内病原体を網羅的に探査する PCR 検査 (RealPCR™ 犬バクテリウム媒介疾患パネル, アイデックス ラボラトリーズ(株), 東京) を実施したところ, *A. phagocytophilum* のみ陽性と判定された。そこでプレドニゾロンのさらなる漸減 (1mg/kg SID を1週間, さらに隔日で1週間投与して終了) 並びにドキシサイクリン (ビブラマイシン錠, ファイザー(株), 東京) による治療 (10mg/kg SID, 4週間) を開始した。

第29病日には血小板数 425,000/ $\mu$ l, 好中球数 9,360/ $\mu$ l と顕著な増加を認め, 第36病日には血小板数は 309,000/ $\mu$ l とやや低下したものの, 好中球数は 10,472/ $\mu$ l, CRP は検出限界未満 (<0.3mg/dl) に下がった。なお, 血小板数, 好中球数, CRP の推移は図にまとめた。

ドキシサイクリンの投与を終了した第50病日及び第85病日に再度 PCR 検査を実施したが, いずれも *A. phagocytophilum* は陰性との結果だった。また第193病日及び第353病日に再度 SNAP 4Dx スクリーニングを実施したが, いずれも *A. phagocytophilum* 抗体の陽性反応が出たのみだった。

症例はその後フィプロニルのスポット剤を月2回塗布することでマダニ予防を強化し, 現在1年以上が経過し

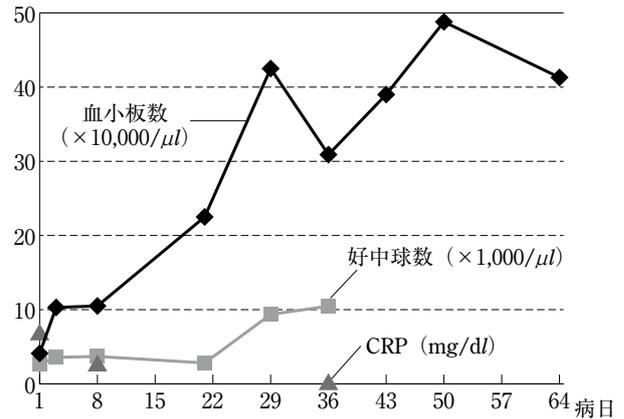


図 症例の血小板数, 好中球数, 及び CRP の推移

たが症状の再発は認められていない。

## 考 察

犬における *A. phagocytophilum* 感染のおもな臨床症状としては, 元気消失, 食欲不振, 跛行, 発熱, 脾腫などが報告されている [3-5]。これらはいずれも非特異的な症状であり, これだけで同感染を診断することは困難である。なお本症例も跛行以外の症状 (元気消失, 食欲不振, 発熱, 脾腫) が認められた。一方, 臨床病理学的所見では血小板減少が 95% の症例で認められたと報告されており [5], 原因として免疫介在性の血小板破壊が示唆されている [4]。ただし血小板減少症は *A. phagocytophilum* 以外のエーリキア症 (*Ehrlichia canis* や *A. platys*) でも認められ [1], これらの感染症はライム病ボレリアとともにマダニ刺咬により重感染する可能性があることが知られている [3, 7]。SNAP 4Dx スクリーニングはこれらのマダニ媒介性感染症のベッドサイドでの迅速な確認に有用であるが, 日本国内では院内キットは販売されておらず, 外注検査となっている。また同キットは *A. phagocytophilum* 抗体と *A. platys* 抗体が交差反応を起こすことから, 抗体の検出が *A. phagocytophilum* の特異的診断とはなり得ない。

*A. phagocytophilum* 感染症に最も特徴的な所見として, 血液薄層塗抹標本で顆粒球内に桑実胚と呼ばれる桑の実状に増殖した菌体が認められることがある [1-4, 6]。しかし桑実胚は *A. phagocytophilum* 感染に必ず認められるものではなく (人では検出率は 20~80% とされる [2]), 本症例でも好中球減少を認めたものの, これを血液塗抹標本中に発見することができず診断に時間を要した。

現在では *A. phagocytophilum* の遺伝子断片を検出する PCR 検査が同感染症の診断では最も有用とされており [1-4, 6, 11]。 *A. phagocytophilum* を含む血球内病原体を網羅的に検出できるコマーシャルベースでの PCR 検査も利用可能となっている。本症例では PCR 検査に

より *A. phagocytophilum* のみ陽性と判定されたことから感染を証明することができた。さらに有効な治療薬として報告されている [1-6] ドキシサイクリンが著効し、ドキシサイクリン治療後にはこの PCR 検査が陰転したことから *A. phagocytophilum* 感染症と結論づけた。

*A. phagocytophilum* は感染マダニの唾液腺に存在し、哺乳動物を吸血する際に速やかに体内に侵入して血液細胞の顆粒球内で増殖する [1, 12]。 *A. phagocytophilum* を含むエーリキア症病原体は、ベクターのマダニと保菌者の野生哺乳動物との間でライフサイクルを形成している。日本国内ではシュルツェマダニやフタトゲチマダニの体内から *A. phagocytophilum* の遺伝子断片が検出されている [1, 10]。また野生のシカやイノシシからも *A. phagocytophilum* の遺伝子断片が検出されている [1, 9] ことから、両者の間で *A. phagocytophilum* のライフサイクルが形成されている可能性が高い。犬が *A. phagocytophilum* に感染するおもな原因は、米国ではキャンプやハイキングの際のマダニ刺咬と報告されている [5]。

本症例は海外渡航歴もなく、マダニ刺咬1週間後に発症していることから国内のマダニから *A. phagocytophilum* に感染したと考えられる。本症例はフィプロニルのスポット剤によるマダニ予防を月1回実施していたにもかかわらず、マダニに刺されて同感染症を発症した。フィプロニルはマダニ咬着開始後24時間以内にマダニを死滅させるとされているが、*A. phagocytophilum* はマダニ吸血後数時間で感染するという報告もある [12] ため、本症例ではマダニの刺咬後フィプロニルの効果発現の前に感染が成立した可能性がある。さらに本症例はアトピー性皮膚炎の既往歴があり、頻回にシャンプー療法を実施していた。アトピー性皮膚炎に対する頻回のシャンプーは、フィプロニルを含む外用薬の効果を減弱させる [13] ことから、フィプロニルの効果が1カ月持続できずにマダニ刺咬を許してしまい、*A. phagocytophilum* 感染を助長したと推測される。

本例は犬における *A. phagocytophilum* 感染症の本邦初の報告であるが、同感染症の認知度の低さからこれまで感染が見逃されていた可能性も考えられる。2013年の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の患者発見の発表以来、マダニ媒介性疾患が注目されるようになり [12]、伴侶動物におけるマダニ防除の必要性がさらに重要視されているが、*A. phagocytophilum* 感染症も見据えた新たなマダニ防除対策や診療体制作りが必要であろう。

## 引用文献

[1] 猪熊 壽：話題の感染症 エーリキア症、モダンメディア, 54, 135-143 (2008)

- [2] Bakken JS, Dumler JS : Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis, *Ann NY Acad Sci*, 1078, 236-247 (2006)
- [3] Mazepa AW, Kidd LB, Young KM, Trepanier LA : Clinical presentation of 26 *Anaplasma phagocytophilum*-seropositive dogs residing in an endemic area, *J Am Anim Hosp Assoc*, 46, 405-412 (2010)
- [4] Korn B, Galke D, Beelitz P, Pfister K : Clinical features of canine granulocytic anaplasmosis in 18 naturally infected dogs, *J Vet Intern Med*, 22, 1289-1295 (2008)
- [5] Granick JL, Armstrong PJ, Bender JB : *Anaplasma phagocytophilum* infection in dogs: 34 cases (2000-2007), *J Am Vet Med Assoc*, 234, 1559-1565 (2009)
- [6] Dondi F, Russo S, Agnoli C, Mengoli N, Balboni A, Alberti A, Battilani M : Clinicopathological and molecular findings in a case of canine *Anaplasma phagocytophilum* infection in northern Italy: *Scientific World Journal* (2014), (online), (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/810587>), (accessed 2015-9-18)
- [7] Quorollo BA, Chandrashekar R, Hegarty BC, Beall MJ, Stillman BA, Liu J, Thatcher B, Pultorak E, Cerrito B, Walsh M, Breitschwerdt EB : A serological survey of tick-borne pathogens in dogs in North America and the Caribbean as assessed by *Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys*, *Ehrlichia canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, and *Borrelia burgdorferi* species-specific peptides, *Infect Ecol Epidemiol*, 4, 24699 (2014), (online), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212082/>), (accessed 2015-9-18)
- [8] Jilintai, Seino N, Hayakawa D, Suzuki M, Hata H, Kondo S, Matsumoto K, Yokoyama N, Inokuma H : Molecular survey for *Anaplasma bovis* and *Anaplasma phagocytophilum* infection in cattle in a pastureland where sika deer appear in Hokkaido, Japan, *Jpn J Infect Dis*, 62, 73-75 (2009)
- [9] Masuzawa T, Uchishima Y, Fukui T, Okamoto Y, Muto M, Koizumi N, Yamada A : Detection of *Anaplasma phagocytophilum* from wild boars and deer in Japan, *Jpn J Infect Dis*, 64, 333-336 (2011)
- [10] Ybañez AP, Matsumoto K, Kishimoto T, Yokoyama N, Inokuma H : Dual presence of *Anaplasma phagocytophilum* and its closely related *Anaplasma* sp. in ixodid ticks in Hokkaido, Japan, and their specific molecular detection, *J Vet Med Sci*, 74, 1551-1560 (2012)
- [11] Ohashi N, Gaowa, Wuritu, Kawamori F, Wu D, Yoshikawa Y, Chiya S, Fukunaga K, Funato T, Shiojiri M, Nakajima H, Hamauzu Y, Takano A, Kawabata H, Ando S, Kishimoto T : Human granulocytic anaplasmosis, Japan, *Emerg Infect Dis*, 19, 289-292 (2013)
- [12] 佐伯英治：マダニ伝播性疾病とマダニの防御、伴侶動物治療指針, 5, 62-71, 緑書房, 東京 (2014)
- [13] Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélard P : Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis, *Vet Dermatol*, 21, 233-248 (2010)

The Reported First Case of Canine *Anaplasma phagocytophilum* Infection in Japan

Yuichi FUKUI<sup>1)†</sup>, Yuko FUKUI<sup>1)</sup>, Keita YOSHIMURA<sup>1)</sup> and Hisashi INOKUMA<sup>2)</sup>

1) *Komachi Animal Hospital, 26-13-103 Higashi-arai, Tsukuba, 305-0033, Japan*

2) *Department of Clinical Veterinary Science, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Nishi 2-7, Inada-cho, Obihiro, 080-8555, Japan*

SUMMARY

*Anaplasma phagocytophilum* is one of the etiological agents of tick-borne rickettsial diseases. It is known as human and animal granulocytic anaplasmosis. A three-year-old neutered Shih Tzu with no history of overseas travel became anorexic and feverish one week after being bitten by a tick. The most relevant clinicopathological findings were thrombocytopenia, neutropenia, and high levels of liver enzyme activity and CRP. The antibody for *A. phagocytophilum* was weakly positive in the serum, and PCR analysis confirmed the diagnosis of *A. phagocytophilum* infection. Treatment with doxycycline was successful in resolving the clinical signs of thrombocytopenia and neutropenia. This represents the first documented case of canine *A. phagocytophilum* infection to be reported in Japan. — Key words : *Anaplasma phagocytophilum*, dog, tick.

† Correspondence to : Yuichi FUKUI (*Komachi Animal Hospital*)

*26-13-103 Higashi-arai, Tsukuba, 305-0033, Japan*

*TEL · FAX 029-875-3669 E-mail : komachi-ah@sea.plala.or.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 69, 97 ~ 100 (2016)*