プレドニゾロン長期投与中に化膿性肺炎で死亡した バンドウイルカ (*Tursiops truncatus*) 1 例

寺沢文男^{1)*}, 櫻木 徹¹⁾, 野村 綾¹⁾, 高橋公正²⁾

1) 新江ノ島水族館 〒251-0035 藤沢市片瀬海岸 2-19-1

2) 日本獣医生命科学大学獣医病理学教室 〒180-8602 武蔵野市境南町 1-7-1

[2014 年 7 月 1 日受領, 2015 年 10 月 4 日採択]

要 約

第 1 病日, 推定 19 歳以上の雌のバンドウイルカが肛門に黒色粘性便を付け食欲廃絶した。第 8 病日プレドニゾロンは 120mg (0.45mg/kg) から始め, 抗生物質を併用し 23 ヶ月投与した。状態を見て減量し第 72 病日より 49 日休薬できた。第 151 病日より再発した。減量を試みたが, 状態悪化を繰り返し, 死亡するまでプレドニゾロンは 0.09 ~ 0.92mg/kg で投与し続けた。第 726 病日, 化膿性肺炎で死亡した。

キーワード: バンドウイルカ, プレドニゾロン, 化膿性肺炎

— 日本野生動物医学会誌 20(4): 75-83, 2015

ステロイドは炎症や免疫応答の種々の段階に働いて抗炎症作用や免疫抑制作用を発揮する。ステロイドの投与は, 易感染性はもちろんのこと, 糖質・脂質・骨代謝など全身に及ぶ深刻な副作用を伴うものであり, ステロイドの長期投与は, 少量であっても, 重篤な感染症罹患の頻度が上昇するという副作用がある [1, 2]。また, ステロイドの投与により感染症の症状を隠蔽したり, 一時的に改善したように見えたり, 症状が出にくくなった結果, 診断を遅らせる可能性もある。そのため, ステロイドを投与し始める前には適応症であるかどうかを慎重に検討し, 副作用への配慮を十分に行い, 適切な量を使用し早期に漸減すべきである。

鯨類へのステロイド投与は, 国内外の飼育施設で頻繁に行われているが, 長期投与が必要となった症例, また, 長期投与による副作用を具体的に記載した報告は少ない [3]。15 年飼育していた, バンドウイルカ *Tursiops truncatus* が, ステロイド反応性の炎症性腸疾患を疑われ, 23 ヶ月間プレドニゾロン投与を繰り返し, 最終的には化膿性肺炎で死亡した。鯨類でのステロイドの適正な使用を行う上で, 本症例の 2 年間のプレドニゾロンの投与量, 血液データ, 臨床経過および病理学的所見は貴重であると考えられるので報告する。

症例は, 1996 年 10 月より新江ノ島水族館で飼育していた, 野生由来のバンドウイルカの推定 19 歳以上の雌 (搬入時の体長 236.0cm, 体重 138.0kg, 推定年齢 3 歳以上) で, 主な既往歴は 2005 年 4 月流産 [4], 2008 年 9 月正常出産したが, 3 日目に新生子は死亡した。

本症例をステロイド投与開始から死亡に至るまでの経過を 4 つの期間に大別した (図 1)。病態 I 期は, 使用した抗生物質に反応しない, 急性重症感染症様の症状を発症したものの, ステロイド投与により回復した時期, II 期はステロイド投与なしで安定していた時期, III 期は I 期に類似した感染症様の症状を発症し, 同様にステロイド投与に反応したものの, 途中で流産するまでの時期, IV 期は流産後, ステロイドを増減しながら投与を続け, 次第に炎症反応が悪化し, 化膿性肺炎で死亡するまでとした。

I 期 (第 1 ~ 71 病日)

2010 年 5 月 25 日 (第 1 病日) 8 時, 給餌には寄らず, 眼を閉じてプール底を遊泳し, 肛門周囲に黒色粘性便が付着していた。終日食欲廃絶したので, ショーから外して状態不良の成獣雄と治療目的で同じプールで隔離飼育した。前日は行動的に不活発ではあるものの, 全時間のショーに参加し, 同日 16 時の体温が 36.8℃であった。

第 2 病日も食欲と元気消失が回復しないため, 8 時に水からイルカを取り上げ (以下, 取り上げ治療), 血液検査を含む各種検査, 抗生物質の投与を実施した (表 1, 2)。血液検査で

* 責任著者:

寺沢文男 (E-mail: terasawa@enosui.com)

図1 プレドニゾロン投与量，総白血球数，フィブリノーゲン，ALP と血清鉄の変動，治療概要および血液培養結果について

A：双子流産（253，254 病日），B：ショー復帰期間（70～117 病日），C：シクロスポリン投与期間（191～193 病日），*取り上げ治療：イルカを水から取り上げ，治療や採血などを行う，血液培養陽性および陰性，病態Ⅰ期（1～71 病日），Ⅱ期（72～120 病日），Ⅲ期（121～279 病日），Ⅳ期（280～726 病日），抗生物質（注射および内服）投与期間

表1 第2～17病日に使用した薬品

成分名	商品名	販売元	投与量 (mg)	投与 方法	投与 回数	投与日 (病日)
セフェピム塩酸塩水和物	マキシピーム	ブリストル・ マイヤーズ	3,000	iv	sid ^{*1}	②③④⑤
イセパマイシン硫酸塩	エルパシン	日医工	4,000	iv	sid ^{*1}	②③④⑤⑥⑦⑧
ピペラシリンナトリウム	タイペラシリン	大洋工業	3,000	iv	sid	⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰
バンコマイシン塩酸	バンコマイシン	マイラン	2,000	iv	sid	⑥⑦
スルピリン	メチロン	第一三共	1,250	im	sid	④
レボフロキサシン水和物	クラビット 500	第一三共	2,500	po	sid	⑫⑬⑭⑮⑯⑰
ロキソプロフェンナトリウム	ロキソニン	第一三共	400	po	sid	⑦
プレドニゾロンコハク酸 エステルナトリウム	水溶性プレドニ ン	塩野義	80～ 120	iv	sid	⑧ ⑪⑫⑬⑭ ⑰
プレドニゾロン	プレドニン	塩野義	80	po	sid	⑯

*1 第2, 3病日の投与回数 bid (1日2回), 第4病日以降 sid (1日1回)

表2 病態Ⅰ～Ⅳ期に使用した抗生物質 (抗真菌剤を含む)

成分名	商品名	略号	販売元	投与量 (mg)	投与 方法	投与 回数	病態期 ^{*1}			
							Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
セフェピム塩酸塩水和物	マキシピーム	CFPM	ブリストル・ マイヤーズ	3,000	iv	sid	○ ^{*2}	○	○	○
イセパマイシン硫酸塩	エルパシン	ISP	日医工	4,000	iv	sid	○	— ^{*3}	○	○
ピペラシリンナトリウム	タイペラシリン	PIPC	大洋工業	3,000	iv	sid	○	—	—	○
バンコマイシン塩酸	バンコマイシン	VMC	マイラン	2,000	iv	sid	○	—	—	—
イミペネム	チエナム	IPM	MSD	2,000	iv	sid	○	—	—	—
レボフロキサシン水和物	クラビット 500	LVFX	第一三共	2,500	po	sid	○	—	○	○
塩酸ドキシサイクリン	ラセナマイシン	DOXY	日医工	2,000	po	sid	○	—	—	—
スルタミシリン	ユナシン	SBTPC	ファイザー	3,000	po	bid	○	—	○	○
イトラコナゾール	トラコナ	ITCZ	日医工	1,000	po	sid	—	—	—	○

*1 病態Ⅰ期：第1～71病日，Ⅱ期：72～120病日，Ⅲ期：121～279病日，Ⅳ期：280～726病日

*2 投与

*3 未投与

総白血球数 2,300/ μ l (好中球 2,035 個，好酸球 57 個，リンパ球 172 個) で，重度の白血球減少症が明らかになった。便の細菌検査では，好気培養のみを実施し *E. coli* が培養された。同日 17 時の総白血球数も同じ値で，体温も 37.7℃と微熱があり，第2病日も食欲廃絶した。血液検査，臨床症状から判断して，敗血症が疑われた。

第3病日も取り上げ治療を行い，8時の治療後より自力摂餌を始めたものの，通常よりも 10kg 以上も少ない，日量 1.7kg

であり，17 時の体温は 37.7℃と微熱が続いた。

第5病日 8 時，フィブリノーゲンは 312mg/dl，血糖値 121mg/dl と共に増加した。一方，体温は 36.2℃で通常の範囲に戻り，日量 6.0kg と食欲が回復し状態は良化して来たものの，16 時の体温は 38.2℃と高熱であった。血液検査を行わなかった第6病日を除き，第5病日までの総白血球数は 2,300～3,400/ μ l (好中球 2,035～3,128 個，好酸球 57～134 個，リンパ球 29～172 個) であったが，第7病日の値は，総白

表3 血液培養陽性時に分離された細菌

採取日 ^{*1}	11	194	261	302	318	322	350	392	652	691	703	724
日数 ^{*2}	6	5	7	6	6	5	9	7	7	5	12	12
	CNS ^{*3}	CNS	CNS	CNS	CNS	CNS	CNS	CNS	CNS	CNS	<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> sp.
											<i>Aeromonas hydrophila</i>	

*1 病日

*2 培養陽性の報告を受けるまでの日数

*3 CNS: コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (Coagulase-negative Staphylococcus)。これらの血液培養はすべて1セット(好気, 嫌気各1本)で実施し, 培養には BACTEC Plus Aerobic/F Culture Vials 92 (日本 BD), BACTEC Plus Anaerobic/F Culture Vials 93 を使用した。第2, 18, 120, 129, 253, 296, 330, 337, 357, 371, 464, 574, 659, 708, 716 病日の血液培養は陰性であった。

血球数 5,700/ μ l (好中球 3,904 個, 好酸球 1,396 個, リンパ球 313 個) と増加し, 14 時の体温は 38.2℃ と高熱が続いた。第8病日8時, 使用した抗生物質では十分な効果が得られていないと判断し, プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (以下, プレドニゾロン, 水溶性プレドニン®, 塩野義, 120mg, iv [静注], sid [1日1回]) を追加投与すると, 給餌を試みた全時間に摂餌し, 16 時の体温は 36.0℃ に下がり, 寄りおよび行動は通常通りに回復した。また, プレドニゾロン投与前の血液検査では, 総白血球数 6,100/ μ l (好中球 2,867 個, 好酸球 2,440 個, リンパ球 640 個), 血糖値 110mg/dl, ナトリウム 151mEq/l であった。そのため, 2 日間取り上げ治療を中止すると, 第11病日は朝からプール底に沈み食欲廃絶となり, 同日17時再びプレドニゾロン 100mg を静脈注射し, その時の総白血球数は 10,400/ μ l (好中球 8,736 個, 好酸球 260 個, リンパ球 988 個), 血清鉄 56 μ g/dl, 体温 37.9℃, 同日の血液培養検査は陽性となった (表3, 4)。第12~14病日もそれぞれ80mg, 静脈注射した。第15病日は休薬すると, 第16病日眼は開いているものの, プール底に沈んでいることが多かったので, プレドニゾロン 80mg (プレドニン®, 塩野義, po [経口], sid) を投与した。

第15病日, 本症例後初の体重測定では 253.0kg であった。第17病日, プレドニゾロン 100mg を静脈注射した。超音波検査では, 検査を行った腎臓周辺の消化管粘膜の肥厚, 内腔面は不整の低エコー像, 蠕動運動の消失が見られたことから, 消化管の炎症を疑った。内視鏡検査では, 食道で粘液多量, 食道および第1胃粘膜は角化亢進, 糜爛および潰瘍, 胆汁の逆流を認めた。同日の便の細菌検査から, *E. coli*, *Vibrio alginolyticus* が培養された。

プレドニゾロンの投与を開始した, 第8病日以降の10日間では, 投薬をすると摂餌量, 一般行動ともにほぼ正常化し, 休薬すると状態不良となることが分かった。その後, 個体の様子を見ながら, 減量する量を調整して, 第71病日まで連日経口投与した。

Ⅱ期 (第72~120病日)

第72病日より49日間, 症状の再発は見られず, プレドニゾロンを休薬することができ, 第70~117病日までショーに参加できるまでに, 状態が改善した。しかしながら, 第118病日より再び状態不良となった。第120病日, Ⅱ期になって初めて取り上げ治療を行い, 抗生物質を投与した (表2)。同日の総白血球数 7,500/ μ l (好中球 3,937 個, 好酸球 2,737 個, リンパ球 712 個) で, 便から *Stenotrophomonas maltophilia* が分離された。

Ⅲ期 (第121~279病日)

第121病日プレドニゾロン投与前の総白血球数は 7,500/ μ l (好中球 3,487 個, 好酸球 3,075 個, リンパ球 862 個) で, 再びプレドニゾロン 50mg を静脈注射すると状態は改善した。第129病日, 腹部の超音波検査で胎子を確認し, 同日の便から *E. coli*, *Vibrio alginolyticus* が培養された。

投薬再開後は2週間を目処に5mgずつ減らし, 再発すると100~120mgまで戻してプレドニゾロン投与を繰り返し, 死亡前日まで休薬することができなかった (図1)。その間, 最少投与量で25mg, 最大投与量が死亡前日の180mgであった。第191, 192病日, ステロイドの長期投与による副作用を考慮して, プレドニゾロン 25mg と免疫抑制剤であるシクロスポリン (シクロスポリン®, 日本ジェネリック, po, 1,100mg, sid) を経口で試験的に併用した。第193病日にシクロスポリン同量のみを単独投与した。しかし, 第194病日の8時から食欲廃絶となり, 同日の血液培養検査は陽性となった (表3)。第231病日, 本症例で最高の体重である 275.0kg を記録し, 第253病日に腐敗した第1子 (体重 386g), 翌日頭部がなく全身の皮膚が剥離した第2子 (同 580g) を, それぞれ流産した。2頭共に雄であった。

Ⅲ期では, 肛門や体温計のプロープに付着していた, 黒色粘性便が観察される頻度が他の時期よりも多かった。

Ⅳ期 (第280~726病日)

第325病日, 超音波検査で拡張した直腸を描出した。また,

表4 分離された細菌の薬剤感受性

細菌	CNS	CNS	CNS	<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> sp.
薬剤	11 ^{*1}	350	691	703	724
CFPM	S ^{*2}	R ^{*4}	S	S	S
PIPC	S	—	R	S	S
ISP	S	S	S	S	S
VMC	S	—	—	—	—
LVFX	S	I ^{*3}	—	—	—
DOXY	S	S	—	—	—
SBTPC	S	—	—	—	—

*¹ 病日, *² 感性, *³ 中間, *⁴ 耐性

第 357 病日, 内視鏡検査では肛門から深度 40cm まで観察を行い, 40cm の部分のみ腸管粘膜が糜爛していた。

第 372 ～ 650 病日まで比較的状态が安定していたので, 耐性菌を考慮して抗生物質の使用を中止した。その間の体温はすべて 37.0℃以下であった。しかしながら, 第 651 病日から 3 日間食欲廃絶となり, 同日から 5 日間取り上げ治療を行った。第 690 病日ごろから, 頭を水面に出して体を上下動させる立ち泳ぎが見られるようになり, 時間経過と共にその頻度は増え, 死亡前日まで観察された。

第 726 病日 1 時, プール底に沈み死亡している本個体を発見した。

病理所見

剖検時の体長は 281.5cm, 体重は 194.0kg だった。

肉眼的には, 高度の消瘦で栄養状態不良であった。気管内には白色泡沫性の液体を多量に満たし, 粘膜面は暗赤色であった。肺表面は赤桃色～淡紫色で全体に腫大し, 右肺前葉に大型の膿瘍を 2 つ (9.2 × 7.0 × 3.8cm, 8.8 × 8.0 × 5.8cm) を認め, 断面は淡黄色チーズ様胆汁を少量容れ, 膿瘍周辺部の肺実質から血液と共に白色の液体を湧出した (図 2A および B)。腸管の長さは 31m で, 第 3 胃より 6 ～ 11m の漿膜面は黒色で粘膜面は全周性に重度の出血を認めた。同部位より 30m 前後で腸管腔は拡張し, 直腸で最も顕著であった。副腎の大きさは, 右 8.5 × 3.5 × 1.5cm, 左 7.5 × 3.5 × 1.5cm であった。

病理組織学的には, 気管支および肺動脈内に高度の好中球浸潤 (図 2C), 肺胸膜および中隔は中等度に水腫性肥厚し, 好中球およびマクロファージが中等度に集簇し, 桿菌および球菌塊 (図 2D) もしばしばみられた。肺実質部および肺膿瘍の抗酸菌染色では, 陽性菌は確認されなかった。心筋間および冠動脈枝周囲に軽度の単核細胞浸潤がみられた。肝臓では類洞内およびグリソン鞘内赤芽球集簇巣が散見し, 肝細胞内好酸性硝子滴, グリソン鞘において軽度の胆管増生と線維化がみられた。脾臓では高度の白脾髄萎縮・消失がみられた。副腎では皮質束状帯細胞はびまん性に萎縮し, 皮質で単核細胞集簇巣がみられた。

腎臓では近位尿細管上皮細胞の水腫性変性が高度であった。胃粘膜は中等度のうっ血, 小腸では粘膜固有層における軽度のリンパ球浸潤, 大腸では粘膜における中等度の出血と中等度のリンパ球浸潤がみられた。腋窩リンパ節の皮質と髄索は中等度～高度に萎縮していた。

以上の所見から, 化膿性気管支肺炎および膿瘍形成, 大腸粘膜出血, 腎臓近位尿細管上皮細胞水腫性変性, リンパ節リンパ球低形成, 副腎皮質萎縮および肝臓髄外造血と病理診断された。

ステロイド投与期間中, 必要に応じて, 検査センターに依頼してコルチゾールの測定 (ケミルミ ACS- コルチゾール II, CLIA 法) を行った。

I 期の病態

I 期は, 高用量のステロイドに反応していた時期である。本症例で鑑別診断が必要な疾患としては, 感染症からの相対的副腎不全, 副腎不全, 自己免疫疾患が挙げられる。第 2 病日に総白血球数は病態全体で最小値の 2,300/μl となり, 重度な白血球減少症による急性重症感染症が懸念された。しかしながら, 同日の血液培養は陰性であった。各種抗生物質には反応せず, 同感染症による相対的副腎不全は除外される。敗血症性ショックの病態において, 侵襲の大きさに見合ったコルチゾールの分泌が起こっていないことが比較的多くあり, これを相対的副腎不全という [5]。副腎不全において異常値が見られる可能性のある検査項目としては, 電解質, 血糖値, コルチゾールがあり, 副腎不全の原因としては, 感染や物理的な損傷による副腎の機能異常, 脳下垂体の異常がある。海獣類での副腎不全の実例としては, キタゾウアザラシの全身性ステロイドポリウム感染症で, 治療中に重度の低ナトリウム血症 (117mEq/l), 低クロール血症 (88mEq/l) など副腎機能低下症様の症状があり, 死後の病理検査では副腎への真菌の浸潤もみられた [6]。本症例では, ステロイド投与前の第 2 ～ 8 病日の血液検査でナトリウム 149 ～ 153mEq/l, クロール 113 ～ 117mEq/l, 血糖値 95 ～ 121mg/dl であった。第 21, 26, 30 病日のコルチゾールの値は測定限界未満 (表 5) であり, 医原性による影響を疑

図2 A 肺全体像：右肺前葉に大型膿瘍2つ（9.2×7.0×3.8cm, 8.8×8.0×5.8cm）あり，白丸内は膿瘍部，B 右肺膿瘍断面：淡黄色チーズ様膿汁を少量容れ，膿瘍周辺部の肺実質から血液と共に白色の液体を湧出，C 肺膿瘍：高度の好中球浸潤（Bar = 50 μ m），D 肺膿瘍：球菌塊（Bar = 20 μ m）

った。プレドニゾロンを漸減していた，第57病日にはコルチゾールは87ng/mlで最高値となり，副腎が機能していることが推測された。病理学的検査でも副腎の線維化など，過去の感染や物理的な損傷があった痕跡なども見られず，それらの原因も除外される。本症例では脳下垂体の検査までは行っていないが，除外診断とステロイド反応性，臨床症状から，原疾患として自己免疫疾患に罹患していたことが最も疑わしい。

II期の病態

II期は，ステロイドや抗生物質を使用しなくても状態が安定した時期であった。フィブリノーゲンは減少し，ALPは増加した（図1）。鯨類のALPの増加や低値からの回復は炎症や健康状態の指標になる[7]とされており，II期は寛解状態にあったと示唆された。コルチゾールは第120病日に19ng/ml，第121病日に23ng/mlであった。雌のバンドウイルカ5頭の 4.2 ± 1.8 ng/ml(1.7～6.5)[8]よりも高く，別のバンドウイルカ8頭（雄3頭，雌5頭）の 24 ± 4.7 ng/ml(17～30)[9]と同様の値であった。コルチゾールの値の回復は，ステロイド

の長期投与による副腎の機能抑制がなくなったことによると判断した。

III期の病態

III期は，I期と類似した時期であった。ステロイド投与に反応したものの，フィブリノーゲンは増加し，ALPは減少した（図1）。また，第129病日，超音波検査で胎子を確認し，妊娠によりフィブリノーゲンは増加[10]するものの，流産後も高い値を保ち続けて，自己免疫疾患の再発が疑われた。また，プレドニゾロンの投与量が長期に及んだ，第166病日以降ではコルチゾールは測定限界未満であり，III期後半以降では医原性副腎不全を起こしていた可能性が高く，病理所見の副腎皮質萎縮とも一致した。

IV期の病態

IV期は，原疾患と共に新たな感染症に罹患したと疑われる時期であった。第651病日に総白血球数16,100/ μ l，第691病日21,200/ μ l，第693病日に本症例で最高値の22,000/ μ lとなった。同時期のフィブリノーゲン，ALP，血清鉄（図1）

表5 血中コルチゾール測定値

病態期	病日	測定値 (ng/ml)
I 期	21	10> * ¹
	26	10>
	30	10>
	35	30
	45	10>
	57	87
	68	17
II 期	120	19
III 期	121	23
	129	10>
	137	10
	166	10>
	196	10>
	261	10>
IV 期	299	10>
	302	10>
	330	10>

*¹ 10>: 測定限界未満

の値などから、第 651 病日以前から、肺に膿瘍が形成され化膿性肺炎に罹患したものと疑った。

本症例の原疾患としては、使用していた抗生物質では改善が望めず、プレドニゾロンを投与すると行動が良好化したこと、肛門などに黒色粘性便が付着していたこと、内視鏡検査と超音波検査の所見から総合的に判断して、ステロイド反応性の炎症性腸疾患が疑われた。しかしながら、長期プレドニゾロン投与に起因したと思われる変化、すなわち脾臓、リンパ節におけるリンパ球低形成、副腎皮質萎縮および腎臓近位尿細管上皮細胞水腫性変性が観察された。死因は高度の化膿性肺炎による呼吸不全であるが、これも免疫低下に関連して生じた可能性が高い。

本症例ではステロイド投与前に好酸球が高値を示した。バンドウイルカの好酸球の正常値は 530 ～ 1,020 個 [11]、健康な 10 ～ 30 歳の雌では 145 ～ 2,731 個 [12] であるが、プレドニゾロン投与直前の第 8 病日、好酸球は 2,440 個、再投与前の第 121 病日、3,075 個で最高値となり、重度の好酸球増多症であった。過去の報告 [9] と同様に、ステロイド投与後には好酸球は減少するものの、本症例での好酸球増多症となった原因について正確なことは分からない。

バンドウイルカにデキサメサゾン 19 ヶ月間投与した症例では、デキサメサゾン 0.1mg/kg 以下（プレドニゾロン相当で

0.63mg/kg）で抗炎症作用を有し、重大な免疫抑制効果を示さないであろうとしている [3]。本症例で I 期のプレドニゾロン投与量は 0.45mg/kg 以下であり、III 期が 0.09 ～ 0.37mg/kg であった。IV 期で食欲廃絶となった第 650 病日までは 0.09 ～ 0.39mg/kg であった。臨床症状から、第 650 病日以前に化膿性肺炎に罹患したと推測したが、プレドニゾロン投与量は重大な免疫抑制効果を示さないとされる [3]、0.63mg/kg 以下であった。しかしながら、デキサメサゾン 0.016 ～ 0.096mg/kg（プレドニゾロン相当で約 0.10 ～ 0.60mg/kg）を 19 ヶ月間投与したバンドウイルカでは、リンパ球減少症や好酸球減少症、死後に副腎皮質萎縮の所見などから、免疫抑制が実際に生じていた可能性が否定できないとしている [3]。本症例でも、プレドニゾロン投与後に好酸球減少症、病理所見では副腎皮質萎縮を認めた。第 686 病日の体重測定が最後のため、正確な投与量を算出することはできないが、プレドニゾロン投与量が 0.63mg/kg 以上となったのは、おそらく、第 708 病日ごろから死亡するまでのわずかな期間であったと推測している。そのため、プレドニゾロン 0.63mg/kg 以下であっても、免疫抑制が起きていた可能性が示唆される。

ステロイド投与により感染症のリスクは増加する [2]。本症例においては、臨床症状からステロイド投与前には肺炎に罹患していなかった可能性は低いと考えられるが、最終的には化膿性肺炎で死亡した。デキサメサゾンを投与していたバンドウイルカでは、壊死性化膿性肺炎とリンパ節炎を罹患していた [3]。プレドニゾロンを 0.25mg/kg、3 日間（po, sid）を投与し、減量して 0.04mg/kg、14 日間（po, 36 時間毎）継続した、別のバンドウイルカでは剖検時に慢性気管支肺炎を認めた [13]。前者 [3] では剖検時に皮膚、肺およびリンパ節より、*Mycobacterium chelonae* が培養され、後者 [13] では生前に呼吸器からの分泌物、胃液、便の中に抗酸菌を認め、*Mycobacterium abscessus* による肺炎と診断された。ステロイド投与時には、様々な細菌に感染しやすい状態であることを考えておくべきである。

ステロイドの副作用として、骨粗鬆症、耐糖能異常などがある [1, 2] が、一般的には免疫抑制剤では認めないことが多いので、それらの副作用が懸念されるヒトの症例では、高用量ステロイド投与を行わず、シクロスポリンによる代替療法 [14] が有効であった症例もある。そこで、本症例においてもプレドニゾロン長期投与による副作用を懸念して、プレドニゾロンとシクロスポリンの併用、シクロスポリン単独投与を行ったが、状態不良、血液培養陽性となり、投与を中止した。わずか 3 日間の投与であったので、本剤がバンドウイルカにおいてもステロイドの副作用軽減として有効であったのか、は不明である。本症例で、血液培養陽性となったのはすべて状態不良の取り

表 6 剖検時の細菌検査結果

採取部位	細菌		
血液 ^{*1}	<i>Vibrio alginolyticus</i>	嫌気培養 (－) ^{*2}	
呼吸孔	<i>E. coli</i>	<i>Vibrio alginolyticus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Enterococcus</i> sp.		
気管	<i>E. coli</i>	<i>Vibrio alginolyticus</i>	<i>Enterococcus</i> sp.
肺膿瘍	<i>E. coli</i>	<i>Vibrio alginolyticus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Enterococcus</i> sp.		
胃液	<i>E. coli</i>	<i>Vibrio alginolyticus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Enterococcus</i> sp.		
小腸	<i>E. coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	
大腸	<i>E. coli</i>	<i>Vibrio alginolyticus</i>	<i>Vibrio parahaemolytic</i>

^{*1} 血液は好気培養，嫌気培養を行ったが，それ以外の材料は好気培養のみ

^{*2} 培養陰性

上げ治療時に採取した血液からであり，中でも，第 703，724 病日ではプレドニゾロンの投与量が多く，食欲廃絶も数日間に及び，立ち泳ぎなどの異常行動も見られた。一方，状態良好時にハズバンドアリーによる自発的な採血 3 回では血液培養は陰性であった。しかしながら，今回分離された，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌，*Corynebacterium* sp. は，皮膚の常在菌であり，血液培養で陽性となっても，真の起因菌ではなく，汚染菌の可能性はある [15]。また，*Aeromonas hydrophila*，*Vibrio alginolyticus* は水環境中の常在菌であり，こちらも同様に，水生動物の臨床検体から分離された場合には汚染菌の可能性が常につきまとう。さらに，死亡 2 日前の第 724 病日（表 3），剖検時（表 6）の血液から分離された細菌が異なっていた。そのため，今回の血液培養陽性は，菌血症に罹患していたのか，汚染菌によるものか，の判断はできなかった。また，肺膿瘍部の病理組織中に出現した細菌の形態，血液培養で分離された菌種の形態からも，真の起因菌を特定することも難しい。今回の反省から，真の起因菌であるかどうかを判定する上で，血液培養は 1 セットではなく，今後は異なる複数の血管から血液を採取し，2 セット以上で培養を行うべきである [16]。

最後に，本症例では使用した抗生物質では効果が得られず，やむを得ずステロイドを使用したところ十分な効果が得られた。ステロイドの投与量を漸減することで寛解したが，再発してステロイドの投与を繰り返し，最終的には肺膿瘍で死亡した。今回の症例ではステロイドの使用により完治はできなかったが，23 ヶ月間延命することができた。おそらく，新たな抗生物質を使用しても効果は期待できず，そのため，本症例でのステロイドの使用は，適切であったと考えている。

謝 辞

本稿を終えるに当たり，ステロイドを使用する上でのご助言を頂いたハート動物クリニック・内藤晴道院長，鯨類での使用経験をお話し頂いた沖縄美ら海水族館・植田啓一獣医師，バンドウイルカのコレチゾールに関してお話し頂いた日本大学生物資源科学部・鈴木美和先生，長期にわたる治療にご協力頂いた展示飼育部一同に深謝する。

引用文献

1. 上野憲恵. 2002. 抗炎症薬. 薬理学改訂第 4 版（粕谷 豊，加藤 仁，重信弘毅編），pp. 167-184. 南江堂.
2. 川合眞一，水島 裕. 1994. 合成グルココルチコイド療法の副作用とその対策. 日本臨床 52: 767-772.
3. Wünschmann A, Armien A, Harris NB, Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ, Rasmussen J, Willette M, Wolf T. 2008. Disseminated panniculitis in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) due to *Mycobacterium chelonae* Infection. *J Zoo Wildl Med* 39: 412-420.
4. 寺沢文男，茅野裕樹，芦野久美子，志村真由子，唐亀正直. 2006. 妊娠時にける飼育下バンドウイルカ（*Tursiops truncatus*）超音波観察 1 例. 第 12 回日本野生動物医学大会講演要旨集 128.
5. Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, Mélot C, Gervy C, Mockel J, Vincent JL. 2005. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med* 33: 2479-2486.
6. Haulena M, Buckles E, Gulland FMD, Lawrence JA, Wong A, Jang S, Christopher MM, Lowenstine LJ. 2002. Systemic Mycosis caused by *Scedosporium apiospermum* in a stranded Northern Elephant Seal (*Mirounga angustirostris*) undergoing rehabilitation. *J Zoo Wildl Med* 33: 166-171.
7. Reidarson TH. 2007. Inflammation in marine mammals. In *Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy 6th edition* (Fowlers ME and Miller RE

- eds.), pp.308-311. Saunders, St. Louis.
8. Suzuki M, Tobayama T, Katsumata E, Yoshioka M, Aida K. 1998. Serum cortisol levels in captive killer whale and bottlenose dolphin. *Fish Sci* 64: 643-647.
 9. Medway W, Geraci JR, Klein LV. 1970. Hematologic response to administration of a corticosteroid in the bottle-nosed dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Am Vet Med Assoc* 157: 563-565.
 10. Terasawa F, Arai T, Tokura T, Ohshita I. 2008. Changes in fibrinogen concentrations in captive bottlenose dolphins during pregnancy. *J Vet Med Sci* 70: 1277-1279.
 11. Bossart GD, Reidarson TH, Dierauf LA, Duffield DA. 2001. Clinical pathology. In *CRC Handbook of Marine Mammal Medicine ed 2* (Dierauf LA, Gulland FMD, eds.), pp.383-436. Boca Raton, Fla, CRC Press.
 12. Venn-Watson S, Jensen ED, Ridgeway SH. 2007. Effects of age and sex on clinicopathologic reference ranges in a healthy managed Atlantic bottlenose dolphin population. *J Am Vet Med Assoc* 231: 596-601.
 13. Clayton LA, Stamper MA, Whitaker BR, Hadfield CA, Simons B, Mankowski JL. 2012. Mycobacterium abscessus pneumonia in an Atlantic Bottlenose Dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Zoo Wildl Med* 43: 961-965.
 14. 久保田大輔, 金井隆典, 油井史郎, 松本智子, 河村貴広, 井津井康浩, 岡田英理子, 陳正新, 大岡真也, 長堀正和, 土屋輝一郎, 荒木昭博, 坂本直哉, 宮田達也, 渡辺 守. 2007. 高用量ステロイド投与を行わず, シクロスポリンにて緩解導入した潰瘍性大腸炎の1例. *日消誌* 104: 42-46.
 15. 青木 眞. 2008. 感染症レジデントマニュアル pp. 46-47, レジデントのための感染症診療マニュアル第2版. 医学書院.
 16. 青木 眞. 2015. 感染症レジデントマニュアル pp. 21-23, レジデントのための感染症診療マニュアル第3版. 医学書院.

Case report Internal medicine

Fetal Purulent Pneumonia in a Bottlenose Dolphin (*Tursiops truncatus*) with Long-Term Prednisolone Administration

Fumio TERASAWA¹⁾, Toru SAKURAGI¹⁾, Aya NOMURA¹⁾ and Kimimasa TAKAHASHI^{2)*}

1) Enoshima Aquarium, 2-17-25 Katase-kaigan, Fujisawa, Kanagawa 251-0035, Japan

2) Department of Veterinary Pathology, Nippon Veterinary and Animal Science University, 1-7-1 Kyounan-cho, Musashino, Tokyo 180-8602, Japan

[Received 1 July 2014; accepted 4 October 2015]

ABSTRACT

On day 1, a female bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) estimated to be more than 19-years-old, became anorexic and had viscous black feces adhered to its anus. On day 8, prednisolone 120mg (0.45mg/kg) began to be administered. Thereafter, the dolphin was treated in combination with prednisolone and antibiotics over approximately 23 months. Prednisolone was tapered based on the clinical condition, and withdrawn for 49 days from day 72. However, on day 151, the symptoms returned and prednisolone therapy was restarted. Prednisolone therapy, the doses of 0.09-0.92 mg/kg, should have to be continued until its death because whenever the symptoms were relapsed in the course of tapering prednisolone. On day 726, the dolphin died of purulent pneumonia.

Key words: bottlenose dolphin, prednisolone, purulent pneumonia

— *Jpn J Zoo Wildl Med* 20(4) : 75-83, 2015

*Corresponding author :

Fumio TERASAWA (E-mail: terasawa@enosui.com)