

*J. Vet. Sci.* 52:293-297.

25) 多々良成紀、島津雅美、絹田俊和. 1995.

ワオキツネザルのトキソプラズマ症発症例 動物園水族館雑誌 36:41-50.

26) 寺尾恵治 1998. 教育セミナーフォーラム 97'

サル類のストレスモデルと神経・免疫・内分泌相関

「脳・神経系疾患と実験動物」 日本実験動物協会編

27) Wong, M. M. and Kozek, W. J. 1974. Spontaneous toxoplasmosis in macaques;

a report of four cases. *Lab. Anim. Sci.* 24:273-278.

## E 結論

リスザルは、*Toxoplasma gondii* に対して高感受性かつ高致死性で、ストレスで容易に発症する。また、水平感染する可能性が高く、現在、汎用されているラテックス凝集法は無効で、ウエスタンプロテイング法についても検討は必要である。

## F 研究発表

### 1. 論文発表

Horizontal transmission of *Toxoplasma gondii* in squirrel monkeys (*Saimiri*

*sciureus*). Takahisa Furuta, Yumi Une, Mizuho Omura, Noriko Matsutani, Yasuo Nomura, Takane Kikuchi, Shosaku Hattori and Yasuhiro Yoshikawa.

*Experimental Animals. in press*

### 2. 学会発表

1) コモンリスザル(*Saimiri sciureus*)の致死性トキソプラズマ症の集団発生

小村みづほ、松谷法子、宇根有美、古田隆久、野村靖夫 第127回日本獣医学会 1999年

2) リスザル(*Saimiri sciureus*)における急性トキソプラズマ症について

古田隆久、菊地たかね、宇根有美、小村みづほ、松谷法子、野村靖夫

第127回日本獣医学会 1999年

3) Lesions associated with lethal outbreaks of Toxoplasmosis in common squirrel monkeys.

50th Annual Meeting of American College of Veterinary Pathologists.

Y. Une, M. Omura, N. Matsutani, T. Furuta and Y. Nomura. 1999.

表9

B施設におけるトキソプラズマ抗体検査結果

Case No.	Sex	98.6		98.7		98.10		ラテックス#2 WS	Toxoplasma
		ラテックス#1	WS	ラテックス#1	WS	ラテックス#1	ラテックス#2		
1	♂	adult	-	+	-	-	-	+	
2	♂	adult	-	+	-	X8	-	±	
3	♂	adult	-	+	-	-	-	±	
4	♀	adult	-	-	-	-	-	+	
5	♀	adult	-	-	-	-	-	+	
6	♂	young	-	-	-	-	-	+	
7	♀	young	-	-	-	-	-	+	Toxoplasmosis
8	♂	young	-	-	X8	-	-	-	
9	♀	juvnia	-	-	-	-	-	-	Toxoplasmosis
10	♀	adult	-	-	-	-	-	+	Toxoplasmosis
11	♀	young	-	-	-	-	-	+	Toxoplasmosis
12	♀	adult	-	-	-	-	-	-	Toxoplasmosis
13	♀	young	-	-	-	-	-	+	Toxoplasmosis
14	♀	juvnia	-	-	-	-	-	-	Toxoplasmosis
15	♂	young	-	-	X8	-	-	-	Toxoplasmosis

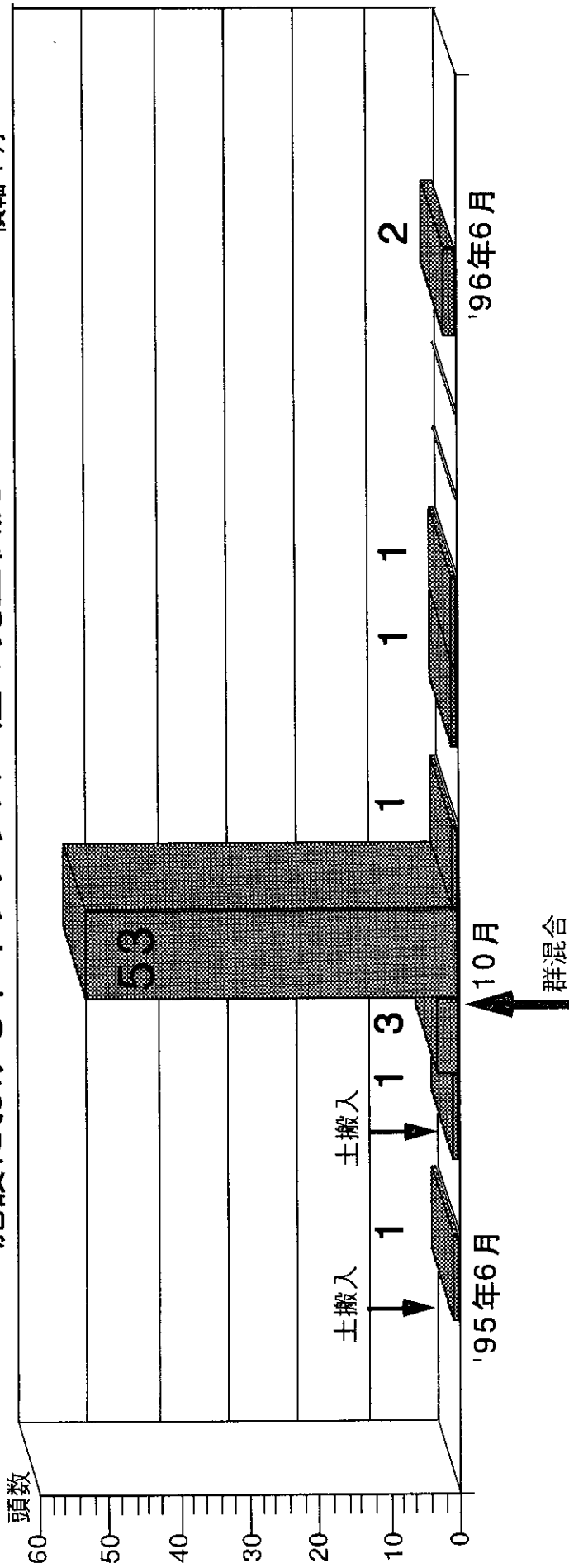
ラテックス#1：動物用

ラテックス#2：ヒト用

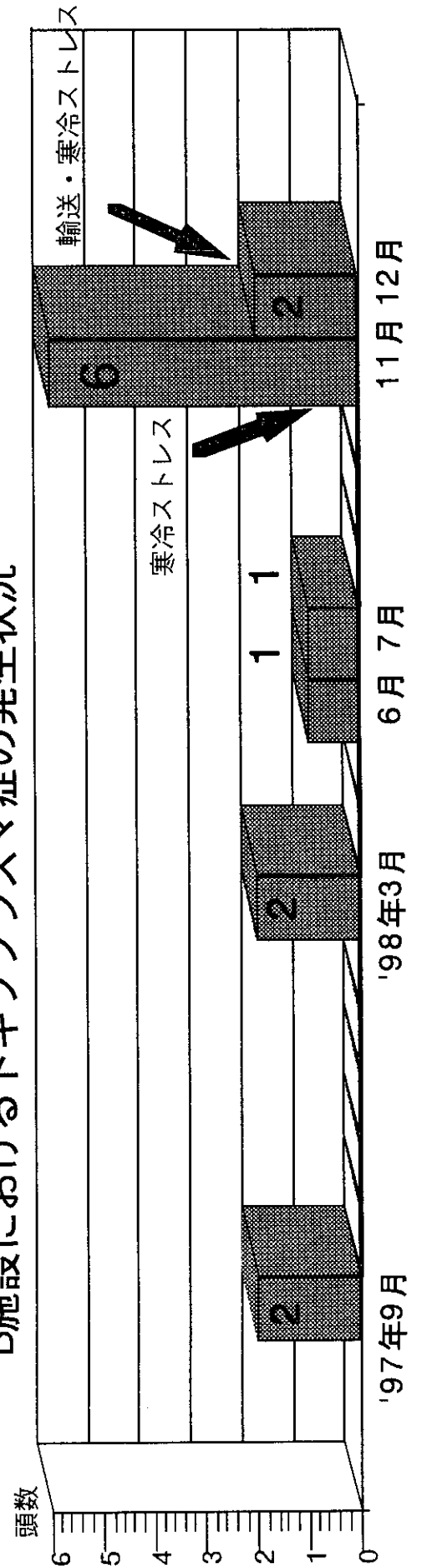
WS:ウエスタンブロテイング

### A施設におけるトキソプラズマ症の発生状況

横軸：月



### B施設におけるトキソプラズマ症の発生状況



## 分担研究報告

### コモンリスザル(*Saimiri sciureus*)における *Pseudomonas alcaligenes* による 壊死性胸膜肺炎の病理学的研究

分担者研究者：宇根 有美（麻布大学 獣医学部）

研究協力者：大田寛、樫戸暁子、木内明男（同上）

#### 研究要旨

感染症新法施行直前の 1999 年末に大量輸入されたリスザル群で、輸入 1 カ月以内に呼吸器症状を呈して 26 頭以上のサルが斃死した。このうち、17 頭を病理学および微生物学的に検索したところ、*Pseudomonas alcaligenes*(*P.a.*)による壊死性胸膜肺炎により死亡したものと診断された。*P.a.*の感染経路と病原性を検討するため、斃死サルの肺洗浄液を健康なサルに経鼻接種したところ、自然発生サルと同様の病理像を呈して接種サルが斃死した。また、斃死サルより分離・培養された *P.a.*をマウスに  $1.73 \times 10^5$  CFU/10 g 経鼻接種したところ、致死率 100%であった。このことから、大量の *P.a.*が経気道感染することによって壊死性胸膜肺炎が生じたもの結論され、リスザルにおける壊死性胸膜肺炎の集団発生には、寒冷期の輸送ストレスが深く関わっていると考えられた。

#### A 研究目的

サルに肺炎をおこす細菌として、*Streptococcus* spp. , *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Bordetella* 等が報告されている 5)。また、細菌性肺炎は麻疹やインフルエンザのようなウイルス感染に二次的に併発することもある 12)。新世界ザルの呼吸器疾患の集団発生として、*Bordetella bronchiseptica* によるものがあり 2)、リスザルの繁殖コロニーでの若齢個体の死因として気管支肺炎が最も多くみられたとの報告がある 3)。しかし、*Pseudomonas alcaligenes* (*P.a.*) による胸膜肺炎の集団発生の報告は見

当たらない。*P.a.* は、環境細菌の 1 種で、花瓶やプールなどの水から分離され 13,14,18)、病原性は弱く、ヒトに日和見感染症を起こすという報告があるのみで 10)、動物における病原性は不明である。本研究では、2つの施設で輸入後短期間に *P.a.* による胸膜肺炎で、斃死したリスザルを病理学および微生物学的に検索し、その病理像、病理発生と病原性を解明することを目的としている。

#### B 研究方法

A、B 両施設で斃死した約 26 頭の内、A 施設 4 頭 (No.1~4)、B 施設 13 頭 (No.5~17)、計 17 頭を検索した。材料の内訳はいずれも

亜成体の雄4頭（平均体重377g）、雌13頭（平均体重445g）である。

## 1. 自然発生性胸膜肺炎

### 1) 病理学的検索

肉眼的観察の後、顕微鏡用に17頭のサル<sup>1</sup>の全身臓器を10%中性緩衝ホルマリンで固定後、常法に従いパラフィン包埋し、3~4 $\mu$ mに薄切、切片を作成、Hematoxylin-eosin染色を行った。また、材料の保存状態の良好な7頭（No.1~7）の肺については、ワートン・スターリー染色と細菌に対する免疫組織化学的検索を行った。なお、免疫組織化学的検索には、No.7のサル<sup>1</sup>の肺より分離された *Pseudomonas alcaligenes*（以下 P.a とする）を増菌し、調整菌液を作成し、この菌液をICRマウスに経鼻接種し、2週間後に採取した血清を一次抗体として用いた。可視化は、ポリマー試薬（ペルオキシダーゼ標識デキストラン結合抗ウサギIgヤギポリクローナル抗体およびペルオキシダーゼ標識デキストラン結合抗マウスIgヤギポリクローナル抗体、Envisionキット、DAKO）とAEC（アミノエチルカルバゾール）でおこなった。電子顕微鏡学的検索には、No.2の肺ホルマリン固定材料を、2.5%グルタルアルデヒドで前固定し、1%オスミウム酸で後固定のちエポキシ包埋を行い、超薄切片に酢酸ウラン・クエン酸鉛染色を行った。

### 2) 微生物学的検索

8頭サル<sup>1</sup>の肺、胸水、気管支洗浄液、脾臓および肝臓を細菌学的に検査した。

### 3) 寄生虫学的検索

剖検時に肺に粟粒大~米粒大の小結節のみら

れたサル7頭中2頭より寄生虫を採取して検索した。

## 2. *Pseudomonas alcaligenes* 感染実験

1) No.4のサル<sup>1</sup>の肺洗浄液を健康なリスザル（♂、3歳）1頭とICRマウス9匹に軽く吸入麻酔したのち、サルには約100 $\mu$ L、マウスには各約50 $\mu$ L経鼻接種した。

2) No.4のサル<sup>1</sup>の肺洗浄液を孔径0.45 $\mu$ mのフィルターで濾過後、その濾液をICRマウス3匹に1）と同様の方法で各50 $\mu$ L接種した。

3) No.7のサル<sup>1</sup>の肺より分離された P. a を増菌し、菌液を調整しマウス24頭に1）と同様の方法で接種した。（接種菌量は結果の表参照）

いずれの実験群も接種後1週間で安楽死し、免疫組織化学的検索を含めて病理学的に検索し、併せて細菌学的に検索した。

## C 研究結果

### 1. 発生状況

1999年12月上旬、南米より数百頭のリスザルが輸入された。これらのサルは、A輸入業者の飼育施設で稽留されていたが、12月下旬、これらのサルのうち50頭がB施設に販売された。この2つの施設で、くしゃみ、鼻汁などの呼吸器症状を示し、斃死するサルが見られるようになり、A施設では12月上旬からの1ヶ月間に10頭以上、B施設では12月下旬からの1ヶ月間に50頭中16頭が斃死した。B施設では、導入した50頭を直ちに、以前から飼育している60頭のサルと混ぜて飼育し始めたが、斃死例は新たに導入

した群（新規導入群）にのみ認められた。その後、A 施設では飼育環境の温度管理の改善を行ったところ斃死する個体がみられなくなった。

## 2. 病理学的所見

1) 肉眼所見 検索した全例に程度に差があったが肺病変が観察された。最も目立った変化は、顕著な片側性胸膜炎で、胸腔内には、透明～混濁の、種々の程度に線維素を含む滲出性胸水が貯溜し、ときに粘稠性があった。肺と壁側胸膜および肺葉間の癒着も見られた。肺は概ね退縮不全、水腫が高度で、大葉性ときに小葉性に脾変化や肝変化があり、赤色、暗赤色や灰赤色を呈していた。17 頭中 7 頭に粟粒大～米粒大の小結節がみられた。病変分布は図に示すとおりである。その他、軽度の肝腫 4 頭、脾腫 9 頭、腸間膜リンパ節腫大 2 頭、右心室拡張 7 頭がみられた。

2) 病理組織学的所見 胸膜炎部では器質化を伴う滲出と炎症細胞浸潤が高度であった。肝変化した部位では、急性の化膿性気管支肺炎の像が観察された。病変の広がり様々で、小葉性のものから、融合して大葉性になるものまでみられた。細気管支周囲には軽度の炎症細胞浸潤がみられるものから、高度の炎症反応により壁の破壊がみられるものまで様々で、細気管支上皮自由縁に線毛状に多数のグラム陰性桿菌が増殖していた。肺胞腔、気管支腔内には好中球、Mφが充満し、広範囲に肺胞壁の壊死もみられた。水腫性の部位では、肺胞毛細血管の高度拡張、肺胞腔に高度の水腫液貯溜がみられ、泡沫化したMφが散見さ

れた。肺の結節に一致して線虫の寄生がみられ、主な寄生部位は肺胞内で、気管支内にも散見された。虫体は虫卵を含む成虫からマイクロフィラリアまで様々な発育段階のものが存在した。多くの場合虫体周囲にはリンパ球の浸潤がみられた。

保存状態が良好であった 7 頭について他の臓器を組織学的検索した。その結果、気管支分岐リンパ節の皮質壊死 1 頭、心筋水腫（軽度）2 頭、脾臓濾胞壊死 2 頭、肝臓のうっ血 4 頭、腎糸球体の富核化 3 頭、副腎のうっ血 3 頭がみられた。

気管支上皮自由縁に見られた桿菌は、W.S 染色で黒染し、抗 P.a 抗体に陽性となった。同様の性状を示す桿菌は、病巣部すなわち壊死部および胸膜炎部にも多数観察された。超微形態学的検索では、幅 1 μm の桿菌が認められた。内部の中心部に電子密度の低い核構造があり、その周囲に電子密度の高い顆粒が多数みられた。

## 3. 微生物学的検索

微生物学的に検索した 8 頭中 3 頭の肺から P.a が優位に分離された。

## 4. 寄生虫学的検索

肺に見られた寄生虫は、Filaroides 属線虫の形態と一致した。

なお、材料の保存状態が良好な 7 頭すべてで、光顕、免疫染色あるいは細菌検査で P.a の感染が確認された。

## 5. *Pseudomonas alcaligenes* 実験感染

### 1) 肺洗浄液接種実験

#### (1) サル

接種翌日から異常な呼吸音が聴取されるよ

うになり、3日目から沈鬱状態、うずくまりほとんど動かず、腹式呼吸をしていた。接種5日後に斃死した。病理学的所見は、自然発生性胸膜肺炎サルと同様で、肺は退縮不全で、右胸腔の線維素析出高度で右肺肝変化し、横隔膜、心膜との癒着もみられた。左葉は赤色で、肺水腫が高度であった。

## (2) マウス

接種後5日目までに9匹中5匹が斃死し、全頭に病変がみられた。接種翌日から斃死したマウスのほとんどに立毛、活力低下、腹式呼吸がみられた。肉眼的に、多くのマウスで右肺前葉、左肺前部を中心に硬化がみられた。

### 2) 肺洗浄液濾液接種実験

マウスは発症せず、病変も認められなかった。

### 3) 調整菌液接種実験

肺洗浄液接種マウスと同様の病変が観察された。

発症した動物に観察された病変は、接種サルで胸膜炎がみられたことを除けば洗浄液あるいは菌液接種動物と同様で、自然発生性胸膜肺炎サルの病理像と一致した。組織学的には、気管支を中心とする広範な壊死(好中球、Mφ、菌塊を含む)と肺胞内にフィブリンを含む水腫液の貯留がみられた。ワーシンスターリー染色でサルでは肺の気管、気管支上皮線毛部に細菌がみられ、マウス24匹中11匹の肺気管支上皮自由縁に細菌がみられ、これらの細菌は、抗P.a抗体を用いた免疫染色で陽性となった。また、実験感染動物の肺を細菌学的に検索したところ、サル及びマウス

4匹中3匹からP.aが分離された。

## D 考察

今回、輸入後間もなく斃死したりスザルすべてに、壊死性胸膜肺炎が観察され、病変の広がりとその程度が高度で、他臓器に目立った変化がなかったことから、これらのサルは壊死性胸膜肺炎に罹患し死に至ったものと診断された。

サルにおいて、肺炎は検疫を開始して最初の1ヶ月間で最もよく見られる病変で、その原因として急激な環境の変化などのストレスが考えられる(11)。また、麻疹や高度の肺炎ダニ症に続発することもある(11,12)。サルに肺炎をおこす病原体として、細菌では *Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* があり(5)、その他、*Streptococcus aureus*, *Escherichia coli*,  $\alpha$ あるいは $\beta$  *Streptococci* によっても生じる(6)。また、ウイルスでは、麻疹、パラインフルエンザ、センダイウイルスなどが肺炎を起こす(12)。

今回、保存状態の良かった症例すべてで、気管支上皮自由縁の線毛状細菌集塊や病巣部に一致して抗 *Pseudomonas alcaligenes* (P.a) 抗体陽性の桿菌が確認され、肺からP.aが優位に分離・培養された。また、肺洗浄液およびP.a調整菌液を動物に接種したところ、自然発生性胸膜肺炎像と一致する病変が再現でき、肺洗浄液濾液接種では病変が認められなかったことから、胸膜肺炎はP.a感染により生じたものと判断した。

気管支上皮自由縁、線毛部に感染・増殖する細菌として、カーバチルス 7,8,19)、*Bordetella pertussis*、*B. bronchiseptica*(7)、*Pseudomonas aeruginosa*(15)、*Klebsiella pneumoniae*(4)などが知られている。今回の症例でも、特徴的な病理像として気管支上皮自由縁部に線毛状に増殖する多数の P.a が観察された。P.a による肺炎の報告は少なく、P.a がこのような増殖態度を示すと明記したものはないが、同じ属の *Pseudomonas aeruginosa* では、線毛部で増殖することが知られている 15)。

*Pseudomonas* 属細菌は日和見感染症の病原体の 1 つとして注目されるブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌で、100 種以上の菌種からなる菌群である。特に病原性の知られるものとして、緑膿菌といわれる *P. aeruginosa*、それぞれ鼻疽、類鼻疽をおこす *P. mallei* (*Burkholderia mallei*)、*P. pseudomallei* (*Burkholderia pseudomallei*) が知られている。特に *P. aeruginosa* は、土壌、水、下水など湿潤な環境やヒトの正常な皮膚、ヒトおよび動物の正常な消化管内の常在細菌叢として存在する 13,14)。健康なヒトにはめったに感染しないが、皮膚、人工呼吸器や湿潤器を重要な感染源として、免疫抑制状態の患者に院内感染し、致死的な感染症になることも少なくない 9)。今回、分離された P.a は、花瓶、プールや池の水などから分離される細菌で 13,14)、その病原性について明確に記載しているものがなく、人医学領域では、日和見感染する細菌の 1 つと考えられている 10)。

新世界ザルに関する呼吸器疾患の報告として、幼若リスザル 38 頭の死因を解析したところ、最も一般的な死因は気管支肺炎で、病巣から *Klebsiella pneumoniae* や *Pseudomonas fluorescens* が分離されたとするものや 3)、コモンマーモセットの *Bordetella bronchiseptica* による肺炎の集団発生があるが 2)、P.a による呼吸器疾患の報告は、他の動物を含めて見当たらない。今回、諸臓器を含めて病理学および細菌学的に検索したところ、呼吸器のみに病変が存在し、特に胸膜炎が片側性に観察されたこと、肺以外の臓器から P.a が分離されなかったこと、 $1.73 \times 10^5$  /CFU 以上で致死率が高かったことから、大量の P.a が経気道性に感染し、肺炎を誘発し、死に至ったものと推察された。また、B 施設では、他のリスザル群と同居させているが、新規導入群のみで発生していることから、サル間での水平感染は成立しないものと考えられた。

胸膜肺炎の集団発生の感染源については、今回、特定には至らなかったが、両施設で発生がみられたことより、輸入直後の A 施設内に稽留されていた時期あるいはそれ以前の時期に、P.a のサルへの暴露があったと考えられる。P.a は通常、水の中に生息していることから 13,14)、多量の P.a を含む水の噴霧や撒水などによる吸引が感染経路として考えられた。

南米に棲息するサルには、高率に肺虫の寄生が見られるとされており、リスザルでは *F.gordius* の寄生が報告されている 16)。しかし、*Filaroides* 属単独では病原性を示すこ



とは稀で、多くの場合、炎症反応を伴わないか、軽度のリンパ球・マクロファージ浸潤を伴うのみである。細菌などの二次感染が起こったときに増悪因子となることがあるといわれている 16)。

今回、検索したサル 7 頭にも *Filaroides* 属線虫の寄生がみられたが、斃死したサルは *Filaroides* 属線虫の寄生の有無に関わらず肺炎を発症しており、寄生虫の存在と病変との関連がなかったことから、偶発病変と解釈した。

病原性が弱いとされる P.a により多数のサルが斃死したが、その機序として、かなり多数の動物の寒冷期の長期輸送によるストレスが関与しているものと推察した。日本へのリスザル輸入数は 1998 年および 2000 年で各 250 頭/年であったが 20)、P.a の集団発生のあった 1999 年では、1 業者が 1 回で数百頭のリスザルを輸入していた。また、ストレスが免疫系の抑制に関与し、いわゆる病気にかかりやすい状態の一因になると考えられており、例えば動物の長時間輸送や寒冷によるストレスがかかった場合、脳視床下部から副腎皮質刺激ホルモンなどが分泌され、副腎皮質より糖質コルチコイドが放出される。この糖質コルチコイドが強い抗炎症作用と同時に免疫系の抑制をきたし、感染症に対する抵抗性を低下させるといわれている 9)。さらに、これらのストレスは、マクロファージによる非特異的な微生物の食食、殺菌も抑制するとされており 1)、今回の集団発生においても、これらの要因が重要な役割を演じていたものと解された。

文献

- 1) Banerjee, S. K., Aviles, H., Fox, M. T. and Monroy, F. P. Cold stress-induced modulation of cell immunity during acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. *J. Parasitol.* 85:442-447 (1999)
- 2) Baskerville, M., Wood, M. and Baskerville, A. An outbreak of *Bordetella bronchiseptica* pneumonia in a colony of common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Lab. Anim.* 17:350-355(1983).
- 3) Dadovan, D. and Cantrell, C. Causes of death of infant rhesus and squirrel monkeys. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 183 : 1182-1184 (1983)
- 4) Fader, R. E., Gondesen, K., Tolley, B., Ritchie, D. G. and Moller, P. Evidence that in vitro adherence of *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Immun.* 56:3011-3013(1988).
- 5) Good, R. C. and May, B. D. Respiratory pathogens in monkeys. *Infect. Immun.* 3: 87-93 (1971).
- 6) Good, R. C. Chapter 4 Tuberculosis and bacterial infection. pp.39-60. *In:Nonhuman primates and medical research.* Bourne, G. H. ed.,Academic press, New York 1973
- 7) Griffith, J. W., White, W. J., Danneman, P. J. and Lang, C. M. Cilia-associated respiratory (CAR) bacillus infection of Obese mice. *Vet. Pathol.* 25:72-76(1988).

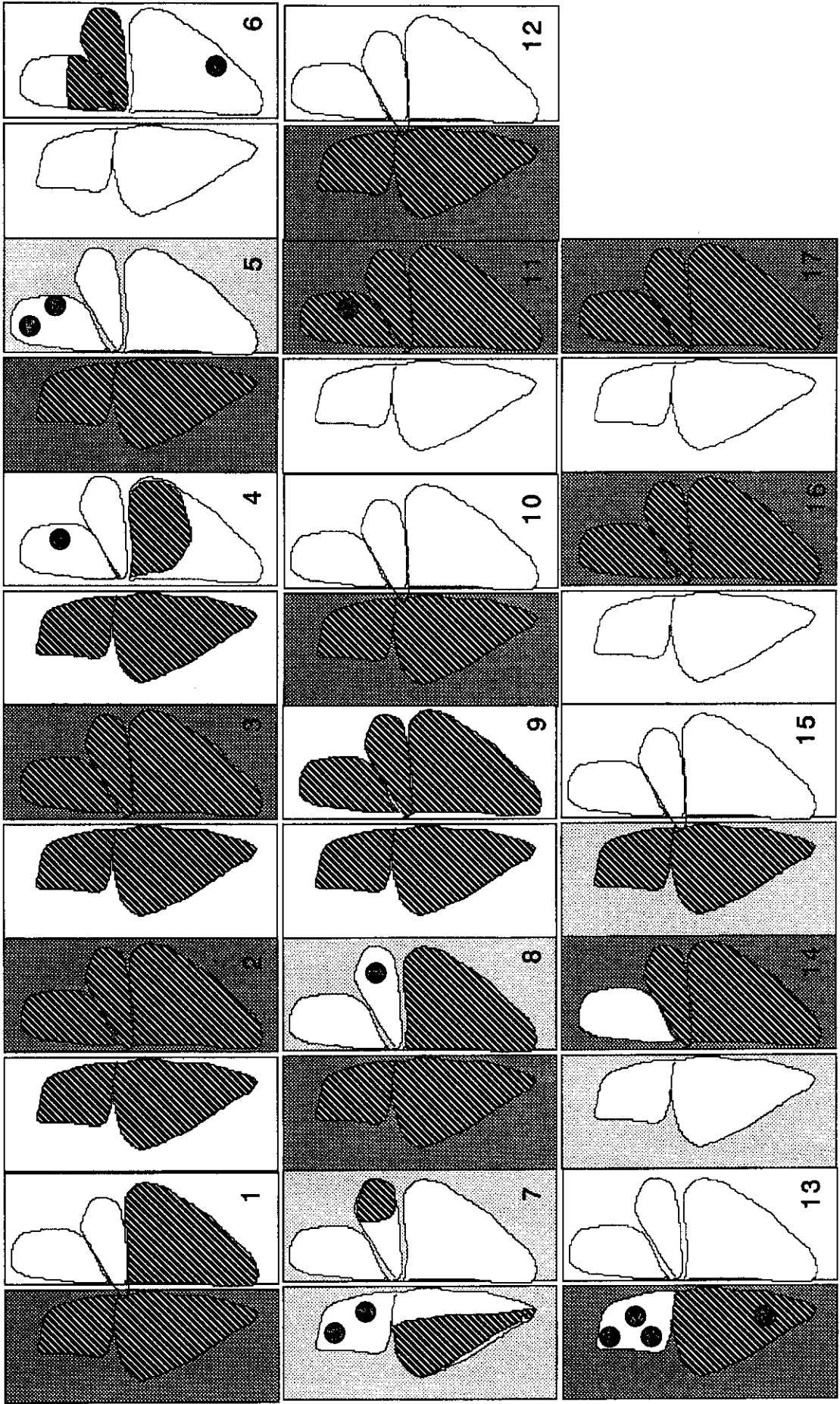
- 8) Hastie, A. T., Evans, L. P. and Allen, A. M. Two types of bacteria adherent to bovine respiratory tract ciliated epithelium. *Vet. Pathol.* 30:12-19(1993).
- 9) 井村裕夫 免疫・神経・内分泌軸 417-421 頁 現代免疫学 山村雄一、多田富雄編集、医学書院 東京 1992
- 10) 小池盛雄 細菌性肺炎 297-311 頁 現代病理学大系 14A 呼吸器 1 鼻腔、喉頭、肺、気管、気管支 1 飯島宗一、石川栄世、影山圭三、島峰徹郎、森 亘 編集 中山書店 東京 1993
- 11) Martin, D. P. Infectious diseases. pp. 669-673. *In: Zoo and wild animal medicine 2nd ed.*, Fowler, M. E. ed., W. B. Sanders Company. Philadelphia 1986
- 12) Ott-Joslin, J. E. Viral diseases in nonhuman primates. pp.674-697. *In: Zoo and wild animal medicine 2nd ed.*, Fowler, M. E. ed., W. B. Sanders Company. Philadelphia 1986
- 13) Palleroni, N. J. Family 1 *Pseudomonadaceae*. pp.141-199. *In: Bergey's Manual of Systemic Bacteriology*. vol. 1 Krieg, N. R. and Holt, J. G. eds., Williams & Wilkins. Baltimore 1984
- 14) Palleroni, N. J. Chapter 160 Introduction to the Family *Pseudomonadaceae*. pp.3071-3085. *In: The prokaryotes. A handbook on the biology of bacteria: ecophysiology, isolation, identification, applications*. vol.3, 2nd ed., Balows, A., Truper, H. G., Dworkin, M., Harder, W. and Schleifer, K. eds., Springer-Verlag, New York 1991
- 15) Plotkowski, M. C., Chevillard, M., Pierrot, D., Altemayer, D., Zahm, J. M., Colliot, G. and Puchelle, E. Differential adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to human respiratory epithelial cells in primary culture. *J. Clin. Invest.* 87:2018-2028 (1991).
- 16) Soulsby, E. J. L. Family: *Filaroididae schulz.* pp.276-281. *In: Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals*. Bailliere Tindall, London. 1982.
- 17) Tuomanen, E. L., Nedelman, J., Hendley, J. O. and Hewlett, E. L. Species specificity of *Bordetella* adherence to human and animal ciliated respiratory epithelial cells. *Infect. Immun.* 42:692-695(1983).
- 18) Taplin, D. and Mertz, P. M. Flower vases in hospitals as reservoirs pathogens. *Lancet* 8:7841-1281(1973).
- 19) van Zwieten, M. J., Solleveld, H. A., Lindsey, J. R., de Groot, F. G., Zurcher, C. and Hollander, C. F. Respiratory disease in rats associated with a filamentous bacterium : a preliminary report. *Lab. Anim. Sci.* 30:215-221 (1980).
- 20) 吉川泰弘 輸入動物及び媒介動物由来人獣共通感染症の防疫対策に関する総合的研究 平成 11 年度研究成果報告書

E 結論

感染症新法施行直前に輸入されたリスザルに *Pseudomonas alcaligenes* による壊死性胸膜肺炎が集団発生した。胸膜肺炎は大量の P.a の経気道感染によって生じ、寒冷期の大量、長期輸送によるストレスが誘因として推察された。。

F 研究発表  
学会発表

- 1) コモンリスザル (*Saimiri sciureus*) の壊死性胸膜気管支肺炎の集団発生
- 2) コモンリスザル (*Saimiri sciureus*) の壊死性胸膜気管支肺炎再現の試み  
第 130 回日本獣医学会 (2000 年)



● 肺虫    ■ 肺炎    ▨ 胸膜炎    ▩ 胸水    ▧ 肺炎

病变分布

菌液 (CFU/ $\mu$ L)	致死率(斃死頭数/ 接種頭数)	有病率
$1.73 \times 10^6$	100% (3/3)	100% (3/3)
$1.73 \times 10^5$	100% (2/2)	100% (2/2)
$1.73 \times 10^4$ 以下	0% (0/12)	100% (12/12)



業 績 資 料

20000516

以降 P.113-159 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
下記の「業績資料」をご参照ください。

**「業績資料」**

**Sequence analysis and variation of EBNA-1 in Epstein-Barr virus-related herpesvirus of cynomolgus monkey.**

Ohara N, Hayashi K, Teramoto N, Oka T, Fujimoto K, Yoshikawa Y, Castanos-Velez E, Biberfeld P, Akagi T.

Intervirology. 2000;43(2):102-6

**Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of antibodies to Ebola and Marburg viruses using recombinant nucleoproteins.**

Saijo M, Niikura M, Morikawa S, Ksiazek TG, Meyer RF, Peters CJ, Kurane I.

Journal of Clinical Microbiology. 2001 Jan;39(1):1-7

**Immunofluorescence method for detection of Ebola virus immunoglobulin g, using HeLa cells which express recombinant nucleoprotein.**

Saijo M, Niikura M, Morikawa S, Kurane I.

Journal of Clinical Microbiology. 2001 Feb;39(2):776-8

**輸入動物によるエマージングウイルスへの対策.**

吉川泰弘

SUT BULLETIN. 2000, 2 pp.7-15

**感染症新報、狂犬病予防及び家畜伝染病予防法の改正と獣医師の義務. 実験用動物を中心として.**

吉川泰弘

日動協会報. 2000, pp.2-7

**動物由来感染症と検疫.**

吉川泰弘

学校飼育動物と人獣共通感染症(ZOONOSIS).

吉川泰弘, 中川美穂子

学校飼育動物のすべて. ファームプレス. 2000, pp.72-76



## 動物由来感染症を巡る

東京大学大学院農学生命科学研究科 教授 吉川泰弘

はじめに

平成11年4月1日、いわゆる感染症新法が施行されるまで、わが国では医学分野でも獣医学分野でもあるいは公衆衛生分野でも、動物由来感染症に関する関心は低かった。これは従来ヒトの伝染病学は、ヒトからヒトへの病原体の伝播様式を解明し、予防・治療法を打ち立てることを目的としており、また獣医学における感染症の制圧は動物から動物への感染の防御をその目的としていたからである。そのため動物からヒトに感染する疾病はどちらの領域にとっても専門外として処理されていた。更にわが国は戦後著しく公衆衛生状況が改善され、疾病に関する教育、啓蒙が進んだこと、また周囲を海に囲まれているという条件により、大陸のような多くの国々と異なり、野生動物の国境を越えた移動がなく、水際作戦で動物由来の重要な感染症を封じ込める方式が効を奏してきたからである。

動物由来感染症 (zoonosis) は、ギリシャ語の zoon (動物) と nosos (病気) を連結した英語で、人畜共通伝染病、人畜共通感染症、人獣共通感染症などと訳されており、厚生省は動物由来感染症という言葉でこれに当てている。世界保健機構 (WHO) の専門委員会の定義では「脊椎動物とヒトとの間で自然に移行する疾病と感染」とされており、200種類以上の動物由来感染症が知られている。

わが国の立場で見ると、動物由来感染症は日本では発生はみられないが重要であり、動物輸入時に検疫等の対応により侵入防止対策を取る必要のあるものと、2)既に国内に侵入しており、対策が必要であるものがある。前者との関連では、新興感染症として動物由来感染症が注目されており、伝染病予防法の改正にあたって、この点が考慮された。

旧伝染病予防法は1897年(明治30年、法律第36号)から施行され、既に1世紀が経過した。これまで法定伝染病としては、コレラ、赤痢、腸チフス、パラチフス、天然痘、発疹チフス、猩紅熱、ジフテリア、流行性脳脊髄膜炎、ペスト、日本脳炎が定められており、多くはヒトからヒトに感染する感染症であった。しかし、この1世紀の間に医療技術は進歩し、生活・公衆衛生水準はめざましく向上し、生活様式の変化や人口構成の変動により、感染症の内容は大きく変容してきた。

特に近年問題となっている新興・再興感染症の原因の1つとして動物由来感染症があり、交通手段の発達による発展途上国からのヒトと動物の大量移動、生活様式の多様化や熱帯雨林地域の開発による未知の病原体による感染機会の拡大などがこの種の感染症の増加の原因と考えられている。このため平成8年11月から、厚生省は新しい時代の感染症対策を検討しはじめた。平成9年6月の中間答申を受け、伝染病予防部会・基本問題検討小委員会のなかに動物由来感染症ワーキンググループが設置され、専門家による検討が進められた。その結果、感染症新法すなわち「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」と「狂犬病法及び狂犬病予防法の一部を改正する法律」は、平成10年9月25日の参議院本会議で可決成立し、平成10年10月2日の官報に掲載された。また平成10年12月28日には政令で検疫の指定動物と対象感染症、狂犬病予防法の改訂に関連する対象動物が明示され、平成12年1月より、新しい動物検疫が施行された。

本稿では新興・再興感染症としての動物由来感染症、厚生省の研究班で行った、わが国への輸入野生動物の

実態調査成績、および動物由来感染症に対する行政対応と検疫制度等について述べる。

1、新興感染症として何故動物由来感染症が問題となるのか？

新興感染症 (emerging disease) はWHO (1997年) の定義では「新しく認識された感染症で、局地的にあるいは国際的に公衆衛生上問題となる感染症」とされている。この定義により過去20年間に30種類以上の新興感染症が出現しており、その大半は動物由来感染症である (表1)。

表1 過去30年の間に問題となった、主要な新興・再興ウイルス感染症

疾病	地域	宿主
狂犬病	世界各地	温血動物
黄熱病	南米、アフリカ	サルー蚊
デング熱、デング出血熱	米国、アジア、アフリカ	サルー蚊
クリミアコンゴ出血熱	アフリカ、アジア、東欧	家畜
日本脳炎	日本、東南アジア	ブター蚊
腎症候性出血熱	アジア、欧州、米国	げっ歯類
ハンタウイルス肺症候群	南北米国	げっ歯類
マールブルグ病	欧州、アフリカ	サル類
ラッサ熱	西アフリカ	げっ歯類
エボラ出血熱	アフリカ	サル類
ベネズエラ出血熱	ベネズエラ	げっ歯類
アルゼンチン出血熱	アルゼンチン	げっ歯類
ボリビア出血熱	ボリビア	げっ歯類
リフトバレー熱	アフリカ	家畜一蚊
ベネズエラ脳炎	中南米	蚊
成人T細胞白血病 (HTLV 1, 2)		
エイズ (HIV 1, 2)		
肝炎 (B, C, E)		
ヒトパピローマウイルス感染		
突発性発疹 (HHV 6, HHV 7)		
カボシ肉腫 (HHV 8)		
ヒトパルボウイルス感染		
インフルエンザ	世界各地	ブタ、家禽
下痢症 (ロタウイルス)		
ウシ海綿状脳症 (vCJD)	イギリス	ウシ
急性灰白髄炎 (ポリオ)		
麻疹		
コウモリリッサウイルス感染症	イギリス、オーストラリア	コウモリ
ニパウイルス感染症	マレーシア	コウモリ、ブタ
ヘンドラウイルス感染症	オーストラリア	コウモリ、ウマ

新興・再興感染症として動物由来感染症が増加している原因としては、第二次大戦以後の交通手段の発展に伴うヒトや動物の移動の高速化や拡大がある。マールブルグウイルス（1967年）やエボラウイルスレストン株（1989年）がサル類を介して、サル類の原産国からアメリカやヨーロッパ大陸に侵入したのは、航空輸送により数日以内に動物がアジア、アフリカから輸送出来るようになったため、現地で感染した動物が潜伏期間に輸送されてしまったためである。

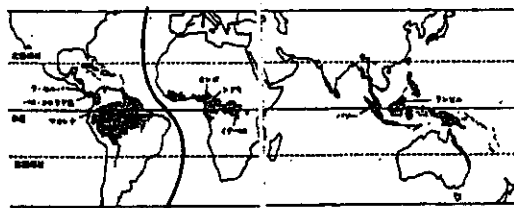
これらのウイルスは本来熱帯雨林や森林地帯の未知の動物が保有していると思われるが、発展途上国における熱帯雨林や森林の開発により、奥地に逃げ込んだサル類が感染したり、農夫や木こりなどが直接未知の動物から感染する事により、ヒトの世界で流行が始まる。1994年と1996年のチンパンジーからヒトへのエボラウイルスの感染はこの例である。こうした感染症は発展途上国の貧困な医療設備下の病院では、しばしば流行が爆発的に拡大されることになる（例：ザール、1976年、1995年）。またジネズミやハタネズミ等により起こるウイルス出血熱は、熱帯雨林の開発に伴う大規模な焼き畑農業の拡大や収穫量の増大に伴い、これら野生げっ歯類の繁殖が盛んになったり、ヒトとの接触機会が増加することにより流行の頻度が高く、またその規模も大きくなっている（ラッサ熱、腎症候性出血熱）。こうしたネズミの生態系変化が流行の原因となっているものに、アルゼンチン出血熱（1957年）やボリビア出血熱（1964年）がある。更に最近、翼手目特に熱帯雨林に生息するオオコウモリに由来するウイルス感染症（ヘンドラウイルス：1994年、ニパウイルス：1998年、コウモリリッサウイルス：1996年）が報告されている。

このように多くの動物由来新興感染症は熱帯雨林と高い関連性を持っているが、熱帯雨林を対象とした病原体の生態学的研究は全く行われていない。現在、地球上に存在する熱帯雨林は3地域のみであり、全地表面積の3%をしめるに過ぎない。それらはアマゾン川、オリノコ川流域からアンデス山麓までとコロンビア、エクアドルからカリブ海沿岸を占める中南米400万平方キロと、インド、スリランカからインドネシア、ニューギニア、オーストラリア北西部およびマレー半島、ミャンマー、タイ、インド西部とメラネシア、ミクロネシア諸島の東南アジア250万平方キロ、およびコンゴ川流域からウガンダ、ギニア湾岸とマダガスカル、モーリシャス島を含むアフリカ180万平方キロである（図1）。一般に熱帯雨林は過去1億年の生態系が残存している地球上最後の生物共存の場であると言われている。現在、地球上で種名がついている生物141万種（昆虫75万、その他の動物28万、高等植物25万、真菌7万、原生動物3万、細菌5000、ウイルス1000種）のうち熱帯雨林に約50%の生物種が存在する。まだ未記載の地上生物種の大部分は熱帯域に分布することを考えると、地表面積3%の熱帯雨林を含む熱帯域に生物の80~90%が生存していると考えられる。我々の知っている生物界（病原微生物を含めて）はほんの一部にすぎない。

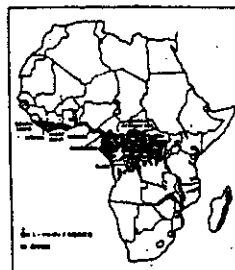
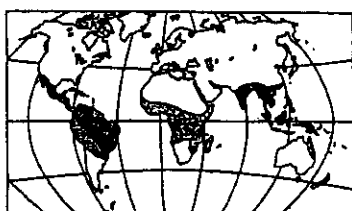
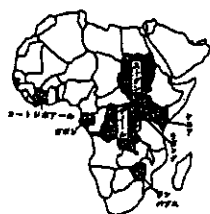
例えば上記の翼種目由来のウイルス病が肉食性のオオコウモリによるものであり、吸血コウモリや食虫コウモリ等の小型コウモリでなかったことは、最初不思議に思われた。しかし、現存する哺乳類約4500種のうち約1000種は翼手目であり、小型コウモリが極地を除く全世界に分布するのに対し、オオコウモリ（約150種）はアフリカ大陸、マダガスカル島からインド、インドシナ半島、インドネシア、フィリピン、パプアニューギニア、オーストラリア北部等の亜熱帯と熱帯雨林地域にのみ分布していること、系統樹では齧歯類や食虫類よりも霊長類に近いことを考えると、ヒトに感染するモノネガウイルスをこれらの動物が保有していることはそれほど不思議ではないと思われる。

図1 熱帯雨林の分布、オオコウモリの分布と主要な感染症

世界の熱帯雨林



オオコウモリの分布



アフリカにおける  
フィロウィルス  
感染症発生地

世界のデング熱（灰色）  
とデング出血熱（黒色）

ヒトのモンキーボックス症  
患者数（1970～84年）

この他の要因として、発展途上国におけるインフラストラクチャの伴わない急速な都市化は、上下水道施設の不備、スラム化、あるいは人口移動や人口の集中化により本来森林地帯でサル類と蚊の間でサイクルしていたジャングル型黄熱や森林型デング熱、デング出血熱を都市に定着させてしまうことになった。人口の集中やベクターとなる蚊の繁殖を助けるスラム街化は、これらの感染症の爆発的な流行を誘発することになった（図1、下段中央）。

開発途上国以外では、先進国における経済効率を求める方式や食生活の変化あるいは生活スタイルの変化が、新興感染症としての動物由来感染症の流行を生み出すことがある。草食動物に反芻獣の肉骨粉を蛋白飼料や代用乳として与えることにより人為的に流行を起こしてしまったウシ海綿状脳症（BSE、1986年）およびその結果としてのヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD、1994年）、集中管理方式で多頭飼育される家畜、家禽に由来する加工肉食品や卵に汚染する出血性大腸菌症（O-157・H7）やサルモネラ菌、アウトドア生活の流行により感染機会の高まったハンタウイルス肺症候群（1993年）等がこうした例である。

## 2、日本に輸入される動物の現状は？

こうした動物由来感染症の原因となり得る動物は、日本ではどうなっているのだろうか？現在日本にはどのような動物が、どのくらい輸入されて来るのか？その全体像を正確に把握することは簡単にはみえて困難である。その理由は、これまでわが国では輸入野生動物検疫制度が確立されていなかったこと、輸入される動物についての個別の情報が集約・公開されないこと、所轄官庁が農水省・通産省・厚生省・大蔵省等に分散しているためである。