

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

感染症発生動向調査における動物由来感染症の検討

分担研究者 多田有希（国立感染症研究所感染症情報センター第二室室長）

研究要旨 診療現場における動物由来感染症の診療に役立てることを目的に、「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」により発生の届出が義務づけられている動物由来感染症のうちE型肝炎，オウム病，日本紅斑熱，ライム病，レプトスピラ症の5疾患について，その届出内容を集計・解析した。届出内容（項目）には，性，年齢，症状，診断方法，感染原因・感染経路，感染地域などがあるので，これらを集計・分析することにより，日常診療では遭遇する機会が比較的稀ではあるが，我が国において実際に発生している動物由来感染症の診断の助けとなる有用な情報が得られるものと考えられた。

A. 研究目的

世界保健機関（WHO）は、「我々は，今や地球規模で感染症による危機に瀕している。もはやどの国も安全ではない。」（1996年）と，感染症，とりわけ，新興・再興感染症が人類に脅威を与えている状況について，警告を発した。このような感染症の状況の変化に対応するため，我が国における感染症の関する法律として「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」（以下，感染症法）が，1897（明治30）年に制定された伝染病予防法に代わり，1999年4月に施行された。その際，新興感染症の多くが動物由来感染症であることも踏まえ，一部の動物由来感染症が対象疾患に位置づけられ，同時に発生動向調査（サーベイランス）の対象疾病とされた。

法制定の当初の対象疾病は，一～四類感染症，指定感染症，新感染症に分類された。しかし，2003年のSARSの発生を機に法改正が行われ，その際に，四類感染症は，四類（動物に対する措置や，消毒等の行政

措置が適用される）と五類（国民や医療関係者への情報提供を主な目的とする）に分けられ，動物の輸入届出制度の創設なども加え，動物由来感染症対策が強化された。

日常診療の現場において，動物由来感染症に遭遇する機会は決して多いとはいえない。その疫学状況や症状・検査方法に関する知識が不十分な状況と考えられ，動物由来感染症を的確に診断することには，困難な点が少なくないと推察される。知識の原点としての成書に記載されている知識を持つことは当然必要であるが，さらに，わが国で発生している症例の特徴を知っておくことは，診療に役立つはずである。

本研究では，動物由来感染症の適切な診療に役立てることを目的に，感染症法に基づいて報告された症例の届出内容を集計・解析する。

B. 研究方法

感染症法の対象疾患は，全数把握疾患（当該感染症を診断したすべて医師に，届出が

義務付けられている)と定点把握疾患(都道府県知事により指定された医療機関の長のみが届出義務がある)に分けて、その発生状況が収集されている。このうち、全数把握疾患は、法および省令に規定された項目について、個々の症例の詳細が届け出られる。届出はいずれも管轄(最寄り)の保健所へ行われ、保健所が届出内容をコンピュータシステムに入力することにより、保健所、地方感染症情報センター(各県・政令指定都市単位に設置)、中央感染症情報センター(国立感染症研究所に設置)、地方衛生研究所、厚生労働省、検疫所等の関係部署と、それぞれの立場・権限の範囲で、届け出られた内容(データ)を共有している。

本研究では、感染症発生動向調査で収集されたデータから、E型肝炎、オウム病、日本紅斑熱、ライム病、レプトスピラ症の5疾患について、2006年4～12月に診断・報告された症例を対象に、性、年齢、症状、診断方法、感染経路、感染地域及び死亡報告の有無について集計・解析する。治療に関する情報は、届出項目に含まれていない。

感染経路と感染地域は、確定・推定のいずれかに区別して届け出られこととなっているが、その判断の基準は示されておらず、届出医の判断に任されている。また死亡については、感染症法上の届出は原則初回のみであり、追加修正は法に規定されていない。そのため、原則として、診断時(あるいは診断後から届出までに期間)の死亡報告数である。

届出様式は、当初、一～三類感染症が一様式、四・五類感染症(クロイツフェルト・ヤコブ病、後天性免疫不全症候群、先天性風疹症候群を除く)が一様式にまとめられていたが、2006年4月に届出基準・届出様式(届出用紙)の変更があり、一疾患

一様式となった。これに伴い、①症状が自由記載から、選択式に変更(各感染症の主な症状があらかじめ記載されている)。②診断方法の詳細が自由記載から選択方式に変更(届出基準に示されている診断方法(検査方法)があらかじめ記載されている)。③感染地域は国名までの届出から、国内では都道府県名まで、また国内・国外ともに、さらに詳細な地域までも記載可能に変更もされた。この変更により、以前に比べて、詳細かつ確実に報告されるようになったものと考えられる。そのため、今回は2006年4以降(12月まで)を対象期間とした。

なお、注意すべき点として、感染症法上の届出対象は、個々の疾患毎に届出基準が示されており、その基準は必ずしも臨床現場における診断の基準とは一致しないことがある。ほとんど全ての全数届出疾患で検査診断が求められ、検査方法が示されており、原則としてそれ以外の方法によって診断されたものは届出対象とならない。示されている検査方法は、厚生労働科学審議会感染症予防部会において、各感染症の専門家により審議された結果、適切な診断方法と決められたものである。

倫理上の配慮

本研究のもととなる、感染症発生動向調査のデータには一部の個人情報が含まれていれているが、個人を特定できる情報を除外した上で研究を実施するため、倫理上の問題が発生する恐れはないと考える。

C. 研究結果

以下の解析対象は、2006年4～12月に診断され、感染症法に基づき報告されたものである。

1. E型肝炎(図表1)

対象報告数:46例

ア)男女別年齢分布

性別では男性 33 例，女性 13 例（男性：女性＝2.5：1）と男性に多かった。年齢分布では男性では 20～80 代，女性では 20～70 代と成人の幅広い年齢層に認められ，男女ともに 50 代で最も多かった。

イ) 症状

肝機能異常 32 例 (70%)，全身倦怠感 30 例 (65%)，黄疸 28 例 (61%)，食欲不振 23 例 (50%)，発熱 22 例 (48%)，肝腫大 6 例 (13%)，その他の症状として，褐色尿（赤色尿，尿濃染）3 例，悪心（嘔気）2 例，頭痛 1 例，心窩部痛 1 例，上腹部違和感 1 例が報告された。

ウ) 診断に要した検査

IgM 抗体の検出のみ 28 例，PCR 法および IgM 抗体 11 例，PCR 法のみ 7 例であった。また，遺伝子型が 9 例（G1 1 例，G3 3 例，G4 5 例）報告された。

エ) 感染原因・感染機会

経口感染として報告された 36 例中，感染源としての動物種が記載されていたものが 18 例あり，豚に関連するもの（肉，生肉，レバー，生レバー，もつ）が最も多く 11 例，猪（肉，レバー，内臓）4 例，鹿（肉，生肉）3 例，羊（肉）1 例，馬（生肉）1 例，牛（肉）1 例，鳥（肉）1 例があった（重複あり）。

オ) 感染地域

国内が 36 例，国外 9 例，いずれか不明が 1 例であった。国内では北海道が 15 例と多かったが，明らかな集団発生は認められなかった。国外では，中国 3 例，インド 3 例，ネパール 2 例，タイ 1 例であった。

カ) 死亡報告例の有無

死亡例の報告はなかった。

2. オウム病（図表 2）

対象報告数 16 例

ア) 男女別年齢分布

性別では男性 8 例，女性 8 例（男性：女性

＝1：1）と性差はなかった。年齢分布では男性では 10～90 代，女性では 10～50 代と小児から成人（高齢者）の幅広い年齢層に認められた。

イ) 症状

発熱が 16 例 (100%) に認められ，呼吸困難 11 例 (69%)，粘液性痰 8 例 (50%)，頭痛 4 例 (25%)，筋肉痛 4 例 (25%)，意識障害 4 例 (25%)，咳 3 例 (19%)，肺炎 2 例 (13%)，その他の症状として，肝機能障害 1 例が報告された。

ウ) 診断に要した検査

病原体の分離・同定によるものが 1 例で，間接蛍光抗体法によるものが 15 例（IgM の検出 5 例，IgG 抗体 256 倍以上 1 例，ペア血清による IgG 抗体の陽転及び有意上昇 1 例，同陽転 4 例，同有意上昇 4 例）であった。

エ) 感染原因・感染機会

感染源として報告されたものは，インコ 10 例，ツバメ 1 例，ハト 1 例，オウム他鳥類 1 例，不明 3 例であった。また，感染の機会として，自宅または隣家での飼育が 7 例あり，ペットショップ勤務者が 2 例であった。

オ) 感染地域

国内 15 例，国外 1 例（タイ）であった。国内の 15 例は，香川県 3 例（家族内集団発生），埼玉県 2 例，神奈川県 2 例，岐阜県 2 例，岩手県，宮城県，栃木県，千葉県，東京都，兵庫県各 1 例であった。

カ) 死亡報告例の有無

死亡例の報告はなかった。

3. 日本紅斑熱（図表 3）

対象報告数 49 例

ア) 男女別年齢分布

性別では男性 12 例，女性 37 例（男性：女性＝1：3.1）で女性に多かった。年齢分布では，20 代女性の 1 例を除き，男性では 40

～80代，女性では50～80代であり，男女ともに中高年に多く，特に70代女性が18例と多かった。

イ) 症状

発疹（その他の症状として報告された「紅斑」を含む）48例（98%），発熱48例（98%），刺し口40例（82%），肝機能異常30例（61%），頭痛14例（29%），DIC 10例（20%），その他の症状として，リンパ節腫脹2例，けいれん1例，血球貧食症候群1例，血小板減少1例，筋肉痛1例，ふらつき1例，嘔気1例，食欲不振1例，腹痛・下痢1例が報告された。

ロ) 診断に要した検査

間接蛍光抗体法または間接免疫ペルオキシダーゼ法による血清抗体の検出が46例（IgMの検出21例，ペア血清によるIgG抗体の陽転20例，同有意上昇23例：重複あり）で，PCR法によるものが2例，その他の方法として皮膚免疫染色法が1例であった。皮膚免疫染色法は届出基準にない方法だが，適当な診断方法と判断された。この検査方法は，血清抗体検査により診断された，他4例にも実施されていた。分離・同定の報告はなかった。

エ) 感染原因・感染機会

感染機会として農作業・山林作業の記載があったもの，職業として農業・林業の記載があったものを合わせて13例あった。

オ) 感染地域

すべて国内であり，鹿児島県13例，愛媛県8例，三重県7例，高知県3例，島根県3例，熊本県2例，長崎県2例，兵庫県，広島県，徳島県，宮崎県各1例であった。

カ) 死亡報告例の有無

死亡例（60代）の報告が1例あった。

4. ライム病（図表4）

対象報告数12例

ア) 男女別年齢分布

性別では男性7例，女性5例（男性：女性＝1.4：1）であった。年齢分布では10歳未満男性の2例以外は，男女ともに30～60代の中高年齢者であった。

イ) 症状

発熱6例（50%），遊走性紅斑6例（50%），筋肉痛6例（50%），神経症状3例（25%），関節炎3例（25%），その他の症状として，頭痛1例，慢性疲労症候群1例が報告された。循環器症状，眼症状，筋肉炎，慢性萎縮性肢端皮膚炎，慢性脳脊髄炎の報告はなかった。

ロ) 診断に要した検査（表2-2）

ウエスタンブロット法11例，ドットブロット法1例であった。ドットブロット法は届出基準にはない方法だが，ウエスタンブロット法と同等な方法と判断された。

エ) 感染原因・感染機会

マダニの虫体の一部が確認された例が1例あり，刺し跡が確認されていると判断できる記載が4例あった。また，感染の機会としてハイキング，植生調査，室内飼育犬の記載が各1例あった。

オ) 感染地域

国内が9例，国外3例（ドイツ2例，米国1例）であった。国内では，北海道2例，神奈川県，岐阜県，新潟県，三重県，福岡県各1例であった。なお，ドイツの2例はともに10歳未満男性であった。

カ) 死亡例の報告の有無

死亡例の報告はなかった。

5. レプトスピラ症（図表5）

対象報告数24例

ア) 男女別年齢分布

性別では男性21例，女性3例（男性：女性＝7：1）と男性に多かった。年齢分布では10代男性の1例以外は，男性では30～70代，女性では50～70代と中高年齢者であった。

4) 症状

発熱が 24 例 (100 %) にみられ、筋肉痛 15 例 (63 %), 黄疸 15 例 (63 %), 結膜充血 13 例 (54 %), 腎不全 13 例 (54 %), 蛋白尿 11 例 (46 %), 出血症状 7 例 (42 %), その他の症状として、意識障害 4 例, 下痢 2 例, 髄膜炎 1 例, 肺炎 1 例, 下肢筋力低下・感覚障害 1 例, 嘔気・低血圧 1 例, ショック 1 例, 皮疹 1 例が報告された。

5) 診断に要した検査

全例で MAT 法による血清抗体の検出がされており、さらに分離・同定 3 例, PCR 法 2 例であった。

6) 感染原因・感染経路

感染源, 感染の機会として、農作業 9 例, ネズミ 9 例, 川に関連するもの (遊泳, 作業) 4 例, 高原周辺での作業 2 例 (集団事例), 滝で遊泳 1 例, 沢の水 1 例, 下水作業 1 例, 清掃作業 (鮮魚店) 1 例, 納屋の雨水 1 例があった (重複有り。ネズミ 9 例のうち, 4 例は農作業, 1 例は清掃作業と重複)。

7) 感染地域

国内が 23 例, 国外 1 例 [マレーシア (ボルネオ島)] であった。国内では、宮崎県 8 例, 沖縄県 4 例, 東京都 4 例, 鹿児島県 2 例, 新潟県 2 例, 宮城県 1 例, 和歌山県 1 例, 熊本県 1 例であった。

8) 死亡例の報告の有無

死亡例の報告はなかった。

D. 考察

9 ヶ月間と短い期間の診断・報告であるが、感染症発生動向調査に基づき報告された症例の疫学情報, 症状, 診断方法などについて有用な情報が得られた。

E 型肝炎については、男性, 成人 (~高齢者) に多いこと, またかつて言われていた輸入感染事例だけでなく、現在は国内感染事例が大半を占め、特に北海道での感染

が多いこと, 症状は他のウイルスによる急性肝炎と相違ないことなどは、成書などに示されていること相違ない結果であった。また、人への感染は人獣共通感染症として豚, 猪, 鹿の肉や内臓の喫食による感染が考えられる (喫食歴がある) 例が少なくとも過半数に認められた。検査診断は、PCR 法又は IgM 抗体検査により適切に実施されていた。

オウム病については、性差なく、幅広い年齢層でみられ、多くの症例で鳥との接触 (飼育) が確認されていた。検査診断は、間接蛍光抗体法で適切に実施されていた。検査方法については、従来からよく実施されている補体結合反応検査は、クラミジア属特異性であり、オウム病クラミジア感染の確定診断にはならないことに注意が必要である。届出様式に検査方法名 (間接蛍光抗体法) が記載されており、届出基準の確認が、適切な検査診断につながることも期待できると思われる。

日本紅斑熱については、男女ともに 50 代以降が中心で、70 代女性に特に多く、感染地域としては近畿地方以南が報告されており、鹿児島県が 13 例と特に多いことは、従来言われていることと相違なかった。また、死亡例が 1 例あったほか、DIC が 10 例 (20 %) に見られるなど、重症化に注意が必要であることが確認された。検査診断は適切に実施されていた。好発地域においては、本疾患を疑うことや、地方衛生研究所を含め検査体制が整っているものと考えられるが、近年、中部, 関東地方などでも報告されており、他に明らかな原因のない、発熱と発疹のみみられる患者では、職業, 行動歴を確認し、刺し口を捜すことが重要と考えられる。

ライム病については、性差なく、中高年を中心にみられ、感染地域としては国内感染だけでなく、国外での感染例も診断され

ていた。国内では北海道が4例と多かった。国外ではドイツ、米国であり、詳細な地域の確認できていないものの従来確認されている地域に一致していた。症状では、発熱も遊走性紅斑もないものが3例あったが、それらでは、筋肉痛・頭痛、筋肉痛・慢性疲労症候群、神経症状が認められていた。

レプトスピラ症については、男性、また中高年に多かったこと、国外での感染例としてマレーシアボルネオ島の川での感染例があったことなどは、従来の報告と一致していた。国内では、従来報告が多い沖縄県のみならず、宮崎県からの報告が多かった。いかなる地域でも発生し得る疾患であることを考慮し、発熱に加え、筋肉痛、黄疸、結膜充血、腎不全などの認められる患者では、農業（水田）や、川、滝、沢などの水、下水作業・清掃作業などに注意して問診することが重要と考えられた。

今回は期間の制限から、発生の季節性（発病月日）の集計ができなかったが、今後検討したい。

従来から言われていることではあるが、今回の5疾患の集計・解析からも、感染症の診断においては、主訴を含めた症状に加え、職業、渡航歴・旅行歴を聴取することが重要と考えられる。その上で、疑った感染症について、適切な検査方法により診断を確定する。

検査方法には、特殊なものも多く、今後その実施体制などについても、調査・検討したいと考える。また、このような集計・

解析から、従来とは異なる地域性、症状などの発見がある可能性も考慮して、注意深く継続してデータを見ていく必要があると考えられる。そのためには、データを充実させていくことが何より必要であるが、実際に、診断されていても、届出されていない症例も多いと考えられる。発生動向調査のデータは、すべて診断した医師からの届出によるものである。日常診療の多忙な時間を割いて届出が行われることが、次の診断を迅速に行うための情報となることに理解が得られるよう、また公衆衛生上の感染症対策につながる情報となるよう、さらに多くの感染症を対象とし、調査を長期間継続して、データを増やして集計・解析する予定である。

E. 結論

感染症発生動向調査で報告されているデータの集計・解析により得られる情報は、臨床現場での動物由来感染症の診断に役立つものと考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

未発表

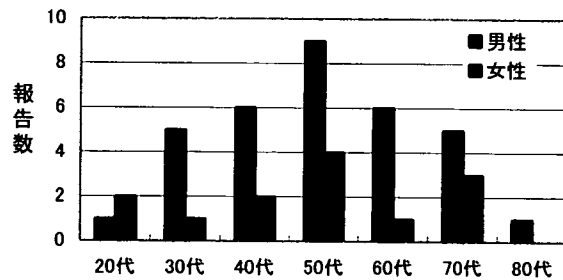
H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

図表1. E型肝炎 2006年4-12月 n=46

性・年齢群

	男性	女性
20代	1	2
30代	5	1
40代	6	2
50代	9	4
60代	6	1
70代	5	3
80代	1	0
	33	13



症状

肝機能異常	32
全身倦怠感	30
黄疸	28
食欲不振	23
発熱	22
肝腫大	6
その他	
褐色尿・赤色尿・尿濃染	3
悪心・嘔気	2
頭痛	1
心窩部痛	1
上腹部違和感	1

(注)その他は、自由記載による症状

診断方法

PCR・IgM抗体	11
PCR	7
IgM抗体	28

※遺伝子型

G1	1
G3	3
G4	5

感染原因など

経口感染 n=36

豚(肉、生肉、レバー、生レバー、ホルモン、もつ)	9
豚肉・牛肉・鳥肉	1
豚肉・ホタテ	1
猪(肉、レバー、内臓)	3
鹿(生肉)	2
猪肉・鹿肉	1
羊肉	1
ホルモン(種類不明)	1
レバー(種類不明)	1
レバー(種類不明)、馬生	1
インド水道水	1
記載なし・不明	15

不明・記載なし n=10

感染地域

国内	36
国外	9
国内または国外	1

国内の都道府県

北海道	15
愛知県	3
長野県	2
東京都	2
栃木県	2
茨城県	1
岡山県	1
宮城県	1
埼玉県	1
三重県	1
新潟県	1
神奈川県	1
千葉県	1
不明	4
	36

国外の国

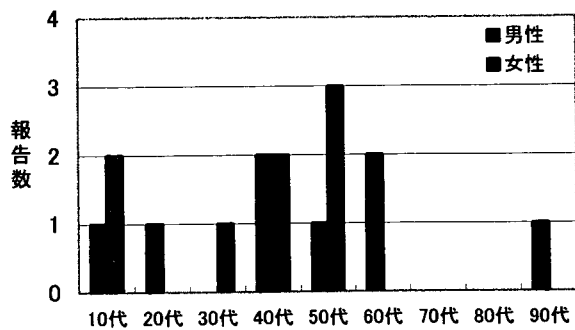
中国	3
インド	3
ネパール	2
タイ	1
	9

国内または国外
和歌県/中国/韓国

図表2. オウム病 2006年4-12月 n=16

性・年齢群

	男性	女性
10代	1	2
20代	1	0
30代	0	1
40代	2	2
50代	1	3
60代	2	0
70代	0	0
80代	0	0
90代	1	0
	8	8



症状

発熱	16
呼吸困難	11
粘液性痰	8
頭痛	4
筋肉痛	4
意識障害	4
咳	3
肺炎	2
DIC	0
その他	
肝機能障害	1

(注)その他は、自由記載による症状

診断方法

分離・同定	1
間接蛍光抗体	15
IgM	5
IgG256倍以上	1
ペア血清での抗体陽転	4
ペア血清での抗体価有意上昇	4
ペア血清での抗体陽転及び抗体価有意上昇	1

感染原因など

インコ	10
オウム他鳥類	1
ツバメ	1
ハト	1
不明	3

※自宅・隣家での飼育 7例
ペットショップ勤務 2例 あり

感染地域

国内	16
国外	1

国内の都道府県

香川県	3
岐阜県	2
埼玉県	2
神奈川県	2
岩手県	1
宮城県	1
千葉県	1
東京都	1
栃木県	1
兵庫県	1

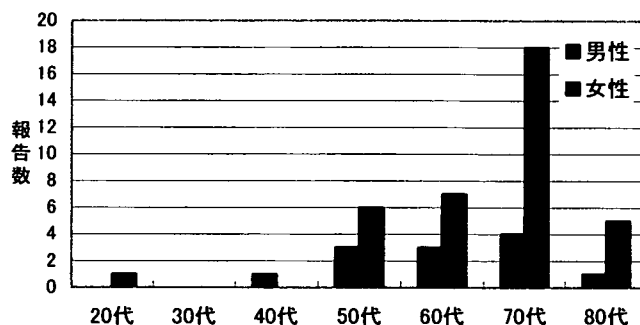
国外の国

タイ	1
----	---

図表3. 日本紅斑熱 2006年4-12月 n=49

性・年齢群

	男性	女性
20代	0	1
30代	0	0
40代	1	0
50代	3	6
60代	3	7
70代	4	18
80代	1	5
	12	37



症状

発疹・紅斑	48
発熱	47
刺し口	40
肝機能異常	30
頭痛	14
DIC	10
その他	
リンパ節腫脹	2
けいれん	1
血球貧食症候群	1
血小板減少	1
筋肉痛	1
ふらつき	1
嘔気	1
食欲不振	1
腹痛・下痢	1

(注)その他は、自由記載による症状

感染原因など

農作業・山林作業 職業が農業・林業	13
----------------------	----

診断方法

分離・同定	0
PCR	2
血清抗体*	46
IgM	6
IgM+ペア血清での抗体陽転	6
IgM+ペア血清での抗体価有意上昇	9
ペア血清での抗体陽転	12
ペア血清での抗体価有意上昇	11
ペア血清での抗体陽転・有意上昇	2
その他の方法	
皮膚免疫染色法	1**

*間接蛍光抗体法又は間接免疫ペルオキシダーゼ法

**他に、ペア血清での抗体検出された4例でも実施されていた。

(注)その他の方法は届出基準にはない方法

感染地域

全て国内

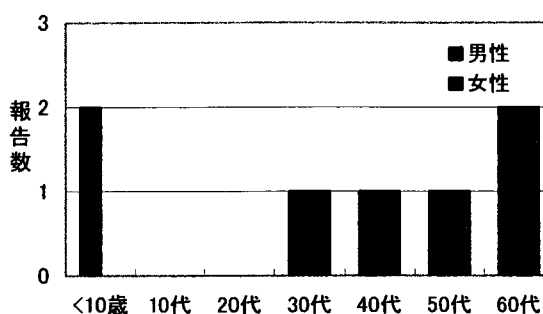
国内の都道府県

鹿児島県	13
愛媛県	8
三重県	7
高知県	3
島根県	3
熊本県	2
長崎県	2
宮崎県	1
広島県	1
徳島県	1
兵庫県	1

図表4. ライム病 2006年4-12月 n=12

性・年齢群

	男性	女性
<10歳	2	0
10代	0	0
20代	0	0
30代	1	1
40代	1	1
50代	1	1
60代	2	2
	7	5



症状

遊走性紅斑	6
筋肉痛	6
発熱	6
神経症状	3
関節炎	3
循環器症状	0
眼症状	0
筋肉痛	0
慢性萎縮性肢端皮膚炎	0
慢性脳脊髄炎	0
その他	
慢性疲労性症候群様症状	1
頭痛	1

(注)その他は、自由記載による症状

診断方法

ウエスタンブロット法	11
その他の方法	
ドットブロット法	1

(注)その他の方法は届出基準にはない方法

感染原因など

ハイキングの記載が1例

感染地域

国内	9
国外	3

国内の都道府県

北海道	4
岐阜県	1
三重県	1
新潟県	1
神奈川県	1
福岡県	1

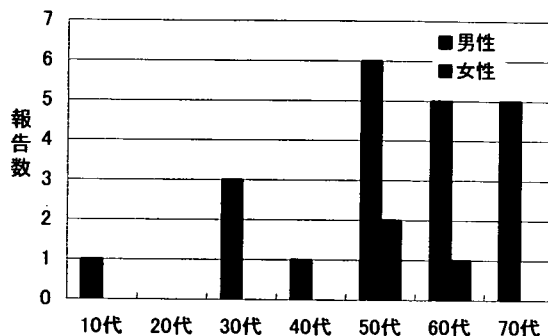
国外の国

ドイツ	2
米国	1

図表5. レプトスピラ症 2006年4-12月 n=24

性・年齢群

	男性	女性
10代	1	0
20代	0	0
30代	3	0
40代	1	0
50代	6	2
60代	5	1
70代	5	0
	21	3



症状

発熱	24
筋肉痛	15
黄疸	15
結膜充血	13
腎不全	13
蛋白尿	11
出血症状	7
その他	
意識障害	4
下痢	2
髄膜炎	1
肺炎	1
下肢筋力低下・感覚障害	1
嘔気・低血圧	1
ショック	1
皮疹	1

(注)その他は、自由記載による症状

診断方法

分離・同定及びMAT法	3
PCR及びMAT法	2
MAT法	19

* MAT法はペア血清でのMAT法による抗体の陽転又は有意上昇

(注)病原微生物検出情報誌による情報を加えた

感染原因など

農作業	9
ネズミ	9*
川(遊泳、作業)	4
高原周辺(作業)	2
滝(遊泳)	1
沢の水	1
下水(作業)	1
清掃作業(鮮魚店)	1
納屋の雨水	1

*9例のうち、4例は農作業、1例は清掃作業と重複して報告

感染地域

国内	23
国外	1

国内の都道府県	
宮崎県	8
沖縄県	4
東京都	4
鹿児島県	2
新潟県	2
宮城県	1
和歌山県	1
熊本県	1

国外の国
マレーシア

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

動物由来寄生虫感染症の実態把握

分担研究者 赤尾信明 東京医科歯科大学大学院国際環境寄生虫病学分野

研究要旨 動物由来回虫感染症の国内発生の実態把握のために、平成16年から開始した濾紙採血血液を用いた迅速抗体検査法によるトキシカラ抗体検査を平成19年度においても継続して実施した。その結果、濾紙採血用紙で採取された14検体のうち1検体でイヌ回虫幼虫排泄物抗原に対する抗体が陽性、また1検体が疑陽性と判定された。埼玉県下で保護された2ヶ月齢の子イヌの糞便を用いて、トキシカラ症の感染源となるイヌ回虫感染率を調査したところ、67%の仔犬の糞便からイヌ回虫卵が検出され、依然として高いイヌ回虫保有率を示していた。

A. 研究目的

動物由来回虫感染症のうち、イヌやネコの腸管に寄生する回虫の幼虫が人に侵入して起きるイヌ・ネコ回虫症(トキシカラ症)は、我々の身近に暮らす伴侶動物から感染する寄生虫疾患として、数多くの臨床例が報告されてきた。診断は、イヌやネコとの密接な接触歴や公園の砂場での砂の誤飲、あるいはこれらの回虫幼虫が潜んでいる偶発中間宿主(ニワトリやウシ)の肝臓や生肉の生食歴などと好酸球増多症や持続する発熱、ぶどう膜炎などの臨床症状に加え、血清中の特異抗体検査によっておこなわれてきた。我々のこれまでの研究において、濾紙採血検体を用いたトキシカラ特異抗体迅速検査システムを確立してきた。

本年度の研究では、この抗体検査システムを用いて本邦におけるトキシカラ症の実態把握と本症の感染源である仔犬におけるイヌ回虫の寄生状況を調査した。

B. 研究方法

1. 濾紙採血検体と簡易迅速抗体検査キット(ToxocaraCHEK)を用いたトキシカラ抗体検査

ストリップ型採血用濾紙(東洋濾紙)を用いて患者から採血された検体を十分乾燥させた後、小さなビニール袋に入れ個人情報伏せた上で必要最低限の情報(性別、年齢、現症、動物飼育歴など)を添えて当分野に郵送されてきた。到着後、直ちに血液が吸着した部分を細切し、底に小さな穴を開け、パラフィルムでシールした容量0.5mLのエッペンドルフチューブに入れた。これにリン酸緩衝液(pH7.2)0.2mLを加え室温で1時間放置して血清成分を抽出した。その後、容量1.5mLのエッペンドルフチューブにこの小チューブを挿入して7500rpm $^{\circ}$ C5分間遠心し、外側のチューブに回収される血清成分を回収した。回収した血清成分を含む検体を1:5希釈血清として検査に用いた。

抗体検査は、我々が開発したイヌ回虫幼虫排泄物を抗原とした迅速抗体検出キット (ToxocaraCHEK) を用いて実施した。検査は1:5希釈血清と1:25希釈血清について行い、1:25希釈血清で陽性反応が見られたものを抗体陽性、1:5希釈では陽性であるが1:25では陰性であったものを疑陽性と判定した。

検査した検体は平成19年度14検体 (男性2名、女性12名) で、平均年齢は47.0歳 (24歳から84歳) であった。

2. 全国の医療機関から検査依頼のあった症例

平成19年度にトキソカラ症が疑われ東京医科歯科大学国際環境寄生虫病学分野に抗体検査の依頼のあった症例は28検体で、内血清が24検体、眼内液が4検体であった。コレラについてもトキソカラ抗体検査を実施した。

3. 仔犬におけるイヌ回虫保有状況調査

平成19年5月から12月に栃木県保健環境センターに搬入された2ヶ月齢の仔犬の糞便をホルマリン・エーテル法により検査し、寄生虫卵を同定した。

C. 研究結果

1. 濾紙採血用紙を用いたトキソカラ抗体保有状況

平成19年度に依頼のあった13検体のトキソカラ抗体検査結果では、1検体が血清希釈1:25で陽性反応を示した。この症例は51歳の男性で、下痢と複視を主訴として神戸市内の胃腸科病院に来院した患者であった。また、41才女性例が1:5で陽性反応を示し、トキソカラ抗体疑陽性と判定された。本例は、右手の発赤と主徴頭痛を主訴に神戸市内の内科クリニックを受診し

た患者であり、イヌやネコ、インコなどのペットとの濃厚な接触歴があった。これらの2例についてはさらに精密検査を実施可能である旨主治医に連絡したが、そのご連絡はなかった。抗体陽性検体についての精密検査システムの構築が今後の課題として残された。

2. 東京医科歯科大学国際環境寄生虫病学分野に依頼のあったトキソカラ抗体検査
平成19年度にトキソカラ抗体検査の依頼のあった症例は32検体で、血清28検体、眼内液4検体であった。平均年齢は39.6歳で、男女比は1:1.14であり、7歳の女兒から78歳の男性まで広い範囲に渡っていた。また、依頼先別では眼科からが28検体、内科系が4検体と眼科からの依頼が大多数を占めていた。トキソカラ抗体検査の結果を表1に示す。血清での陽性率は14.3%、硝子体液では25%であった。これは、平成16年から始まった本研究班の第1危険球計画期間におけるトキソカラ抗体検査結果での陽性率22.8%とほぼ同様な成績であった。

3. 仔犬におけるイヌ回虫感染状況の疫学調査成績

栃木県保健環境センターに搬入された2ヶ月齢の仔犬36頭について糞便検査を実施した。その結果を表2と図1に示す。トキソカラ症の原因となるイヌ回虫卵陽性犬は67%に見られ、依然として高い感染率を示した。

E. 結論

平成19年度の調査において、濾紙採血法を用いたトキソカラ抗体検査で13検体中1検体が抗体陽性と判定された。しかし、さらに詳細な検査を実施できなかった。システムとしてのトキソカラ抗体検査は確立

されたが、陽性者に対してさらに詳細な検査を実施するための方策を今後検討していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[1] Akao N, Ohta N. Toxocariasis in Japan. *Parasitology International*. 2007;56(2):87-93

[2] Cho S, Egami M, Ohnuki H, Saito Y, Chinone S, Shichinohe K, Suganuma M, Akao N. Migration Behaviour and Pathogenesis of Five Ascarid Parasites, *Toxocara canis*, *Baylisascaris procyonis*, *B. transfuga*, *Ascaris suum*, and *A. lumbricoides* in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Journal of Helminthology* 2007;81:43-47.

[3] Sugita S, Shimizu N, Kawaguchi T, Akao N, Morio T, Mochizuki M. Identification of human herpesvirus 6 variant A in a patient with ocular toxocariasis. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125:1426-1427.

[4] 大友弘士, 赤尾信明. 感染症に及ぼす地球温暖化の影響. *新感染症学 (下) - 新時代の基礎・臨床研究一: 日本臨床* 2007. p. 653-658.

[5] 赤尾信明. 医動物学. In: 紀代子 芝, editor. *臨床検査技師 イエロー・ノート臨床編*. 東京: メディカルビュー; 2007. p. 138-183.

[6] 赤尾信明. 変貌するトキソカラ症と新しい動物モデル(1). *東獣ジャーナル*. 2007;45(11): 16-18.

[7] 赤尾信明. 医動物学. In: 紀代子 芝, editor. *臨床検査技師 グリーン・ノート臨床編*. 東京: メディカルビュー; 2007. p. 62-71.

[8] 赤尾信明. 変貌するトキソカラ症と新しい動物モデル(2). *東獣ジャーナル*. 2007;45(12): 15-17.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当項目なし

表 1. 東京医科歯科大学に依頼のあった32検体のトキソカラ抗体検査結果

	陰性	疑陽性	陽性
血清	22	2	4
眼内液	3	0	1

表2 仔犬36頭における寄生虫卵保有状況

寄生虫	陽性頭数	陽性率(%)
イヌ回虫卵	24	67
イヌ鉤虫卵	1	3
イヌ鞭虫卵	1	3
マンソン裂頭条虫卵	2	6
日本海裂頭条虫卵	1	3

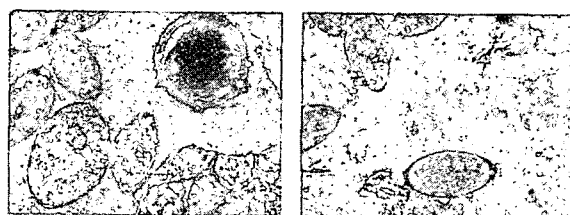


図1 イヌ回虫卵、マンソン裂頭条虫卵、日本海裂頭条虫卵 (左)
と鞭虫卵、マンソン裂頭条虫卵 (右)

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

動物由来ウイルス・クラミジア・リケッチア感染症の症例収集と分析

分担研究者 福士 秀人 岐阜大学応用生物科学部獣医学講座教授

研究要旨 ウイルス，クラミジアおよびリケッチアを病因とする動物由来感染症の実態把握を目的として抗体検索を行った。有用性が確認されている濾紙採血法により採血された検体を用い，オウム病抗体及びQ熱コクシエラ抗体は感染培養細胞を抗原とした間接蛍光抗体法により検索した。オウム病抗体検査依頼11検体，Q熱コクシエラ抗体検査依頼14検体であった。オウム病抗体およびQ熱コクシエラ抗体は検出されなかった。また，抗体検出を改良するためにオウム病クラミジアの新規抗原の検索ならびにQ熱コクシエラ膜蛋白質の抗原としての有用性を検討した。

A. 研究目的

オウム病は 1999 年 4 月より第 4 類に指定され，人の発生状況が把握できるようになった。これまでに年間約 30 例の届け出がある。また，動物飼育展示施設における集団発生例が 3 件報告された。一方，Q 熱コクシエラ感染症は我が国においても近年，患者が報告されるようになった。ここ数年は 10 件程度が届けられている。しかし，診断基準が明確でないこともあり，その実態は未だに不明である。特に抗体保有率については報告者により大きな差がある。

我々は以前の研究において患者血清抗体検索に濾紙採血法が有用であることを示した。今回は，この濾紙採血法により採取された検体について検索した。また，間接蛍光抗体法により抗体検索を現在は実施しているが，判定の客観性や多数検体では実施が困難を伴うなどの問題点もある。そこで，より簡便で多数検体への適用も可能な抗体検出法を確立するための抗原検索を行っ

た。

B. 研究方法

濾紙採血法：オウム病抗体検査依頼 11 検体，Q 熱コクシエラ抗体検査依頼 14 検体を検査に用いた。検体採取協力者により採取された血液を濾紙にしみ込ませ乾燥した後，当研究室に郵送された。1ml の希釈液で溶出し，この溶出液を 1:10 溶液とした。

（濾紙はおよそ 100 μ l が吸収されるとされているため）。1:10 溶出液を段階希釈し，明らかな蛍光を示す最高希釈倍数の逆数を抗体価とした。

クラミジア感染細胞抗原は *Chlamydomphila psittaci* Cal10 感染 HeLa 細胞および交差反応対照として *Chlamydomphila pneumoniae* TW183 感染 HeLa 細胞をメタノール固定し，抗原とした。また，精製基本小体を抗原として微量間接蛍光抗体法（MIF）によりオウム病抗体測定およびコクシエラ感染細胞を抗原とした間接蛍光抗体法により Q 熱抗体価を測定した。

新規抗体検出用抗原検索：我々が以前に構築したオウム病クラミジア DNA フェージライブラリーを用い、オウム病患者血清ならびに実験感染マウス血清と反応させ、抗原検出を行った。Q 熱コクシエラについては外膜蛋白質である comI を発現プラスミドにクローニングした。

C. 研究結果

1. 濾紙採血法

濾紙採血法で採取され郵送された検体についてオウム病抗体および Q 熱コクシエラ抗体を測定した。その結果、いずれも 20 倍未満 (IgG) および 10 倍未満 (IgM) であった。

2. 抗原検索

オウム病クラミジア DNA フェージライブラリーを感染血清によりスクリーニングした。これまでに熱ショック蛋白質および多形性外膜蛋白質が抗原として検出されている。Q 熱コクシエラ外膜蛋白質 comI をクローニングし大腸菌内で組換え蛋白質として発現させた。ウエスタンブロッティングにより抗原性が確認された。

D. 考察

今年度の調査ではオウム病および Q 熱抗体を検出することはできなかった。健常人由来約 300 検体を対象とした別の抗体調

査（未発表）からオウム病クラミジア抗体保有率が 1%前後であることが示唆されている。また、Q 熱コクシエラ抗体も同様に 1%以下の保有率である可能性が示唆されている。今回の検体は必ずしも呼吸器症状を示した患者ではなく、むしろ健常人に近い健康状態であったため、抗体が検出されなかったと考えられた。

今回の抗体検出系は間接蛍光抗体法であるが、判定に熟練を要することと、作業が煩雑であることから多数検体には向いていないことが指摘されている。そこで、臨床現場で実施可能な簡便法や多数検体を扱いやすい抗体検出系を確立するため、抗原検索を行った。今回の検索からオウム病クラミジアでは多形性外膜蛋白質が候補として挙げられた。また、Q 熱コクシエラについては外膜蛋白質 comI を組換え蛋白質として発現させることができた。今後はこれらの抗原を用い、抗体検出系を改良していく予定である。

E. 結論

有用性が示されている濾紙採血法検体を用いオウム病抗体およびコクシエラ抗体を検索したが、陽性例は見いだされなかった。

F. 研究発表

なし

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

我が国における動物由来感染症の感染実態把握に資する研究

動物由来細菌感染症の症例収集と分析及び諸検査

分担研究者 丸山総一 日本大学生物資源科学部 教授

研究要旨 平成 19 年度に、医療現場において採材された血液採取用濾紙検体について、*Bartonella henselae* および *Toxoplasma gondii* の抗体を測定した。その結果、*B. henselae* 抗体陽性率は 10% (1/10)、*T. gondii* 抗体陽性率は 15.4 % (2/13) であった。また、本年度は CSD の簡易血清診断法である ELISA 法と新たな *B. henselae* 特異抗原について検討した。その結果、菌体抗原を用いた ELISA 法では、IFA 法との間に相関性が認められたこと、非特異反応をもたらす抗原を除去できたこと、さらに OD 値による客観的な判定が可能であったことから、本 ELISA 法は有用な CSD 血清診断法であると思われた。特に、*B. henselae* のセリンプロテアーゼ、GroEL、OMP43、ならびに約 50kDa の蛋白が CSD 診断抗原として有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

猫ひっかき病 (Cat-scratch disease; CSD) は、グラム陰性多型性桿菌の *Bartonella henselae* が原因菌で、わが国では、感染症法に類型されていないものの、医療の現場では最も多くみられる人獣共通感染症の一つである。

トキソプラズマ症は、*Toxoplasma gondii* 原虫が原因で、多くは不顕性感染であるが、まれに脈絡網膜炎やリンパ節炎、妊婦では死流産などを引き起こすことが知られている。

いずれも、猫が重要な病原巣であり、近年、ペットの猫あるいは免疫不全患者の増加とともに、注目されている人獣共通感染症である。

本研究では、平成 19 年度に医療現場で猫ひっかき病およびトキソプラズマ症の検査のために採材した血液濾紙検体から血清成分を抽出し、*B. henselae* および *T. gondii* の抗

体を測定した。

さらに、CSD の簡易血清診断法である ELISA 法を開発するとともに、新たな *B. henselae* 特異抗原について検討した。

B. 研究方法

【材料および方法】

濾紙血液は平成 19 年度（平成 18 年 5 月～平成 19 年 1 月）は猫ひっかき病検査用に 10 検体、トキソプラズマ症検査用に 13 検体をそれぞれ採材した。

猫ひっかき病の抗体測定は間接蛍光抗体法を用い 128 倍以上で特異的な蛍光を示したものを陽性と判定した。また、トキソプラズマ抗体の測定は、ラテックス凝集反応（トキソチェック-MT、栄研）を用い、64 倍以上の希釈で凝集像が認められたものを陽性とした。

ELISA 抗原は *B. henselae* (Houston- I 株, I6-1 株, 泉川株) を培養後、超音波破碎し、

1%Tween20, 1%N-Lauroyl Sarcosine, 1%TritonXでそれぞれ可溶化した。29,000rpm (TritonXについては3,000rpmも併用)で遠心分離後、上清を回収した。可溶性および不溶性の各分画について Western-Blotting (WB) により抗原性を検討した。さらに、上記の血清を用いて ELISA 法を行い、IFA 法の成績との相関性を検討した。また、各血清の認識する抗原蛋白を WB により解析し、*B. henselae* の特異抗原ならびに非特異抗原を推定した。

C. 研究結果

B. henselae 抗体陽性率は、10% (1/10)、*T. gondii* 抗体陽性率は 15.4 % (2/13) であった。陽性を示したのは全て女性で、いずれも猫あるいは犬の飼育歴・受傷歴を有していた (表 1)。

今後、動物の飼育歴や動物からの受傷歴と *B. henselae* 抗体および *T. gondii* 抗体保有状況の関係について、さらに検体数を重ね、より詳細な検討が必要であると考えられた。今回、ELISA 用の Sarcosine 可溶化抗原では 10 ~ 75kDa の間に複数のバンドが認められたのに対し Tween20 , TritonX 可溶化抗原では認められなかった。また TritonX で可溶化後 3,000rpm の低速で遠心した抗原では、IFA 陰性血清でも多数のバンドが検出された。一方、Sarcosine 可溶化抗原と IFA 陰性血清を用いた WB では、10 検体中 2 検体でのみ反応の弱いバンドが 1 ~ 2 本認められた。ELISA 法は S タイププレート (SUMILON)、抗原濃度を 2.5 μ l/ml、一次抗体濃度を 1 : 100、二次抗体濃度を 1 : 1,000 とした場合、その OD 値と IFA 法の成績との間に相関 ($R^2 = 0.560$) が認められた (図 1)。

WB 解析では、約 41, 50, 60kDa の蛋白が IFA 陽性血清群の検体で有意に多く認められた ($P < 0.05$)。また、約 43kDa の蛋白は IFA 陰性血清群で多く検出される傾向にあった (表 2)

D. 考察

B. henselae の Sarcosine 可溶化抗原を用いた ELISA 法では、IFA 法との間に相関性が認められたこと、非特異反応をもたらす抗原を除去できたこと、さらに OD 値による客観的な判定が可能であったことから、本 ELISA 法は有用な CSD 血清診断法であると思われた。特に、*B. henselae* のセリンプロテアーゼ、GroEL、OMP43、ならびに約 50kDa の蛋白が CSD 診断抗原として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

本研究において確立した CSD 診断用 ELISA 法では、IFA 法の成績との間に相関性が認められた。さらに非特異反応をもたらす抗原を除去できること、また OD 値による客観的な判定が可能であることから、今回開発した ELISA 法は IFA 法に代わる方法として有用であると思われた。しかし、IFA 陰性血清を用いた WB において、ELISA 抗原中に非特異反応を起こす蛋白がわずかに認められたことから、より正確な診断を行うためには特異抗原蛋白のみを診断用抗原として用いる必要がある。WB による解析において、約 41, 50, 60kDa の蛋白が IFA 陽性血清群で有意に高い確率で検出されたことから、これらの蛋白は有用な CSD 診断用抗原となり得る可能性が示唆された。一方、約 43kDa の蛋白は IFA 陰性血清群において多く検出されたことから、非特異反応を起こす可能性のある抗原として除去する必要があると考えられた。今後、これらの蛋白を同定し、より特異的で感度の高い血清診断法を確立する必要があると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 丸山総一：ペットから感染する皮膚疾患－猫ひっかき病, Monthly book Derma. No. 130「人・動物共通皮膚感染症」p17－20, 2007.
- 2) 丸山総一：「猫ひっかき病」, 人獣共通感染症（清水実嗣監修）p209-217, 2007 養賢堂（東京）
- 3) 丸山総一：犬・猫の感染症と寄生虫病（翻訳）－小動物臨床のための5分間コンサルタント診断治療ガイド, p117-202, 2007 インターズー（東京）

2. 学会発表

- 1) 坂野智恵子, 横田陽子, 李代俊枝, 塩野雅孝, 本井ゆり恵, 野田晃代, 信沢敏夫, 坂庭浩之, 森田幸雄, 壁谷英則, 丸山総一：群馬県における野生イノシシおよび

肥育豚のE型肝炎ウイルスの感染状況, 平成18年度日本獣医師会学会年次大会 埼玉（2007.2）

- 2) 井上 快, 丸山総一, 壁谷英則, 瀧川裕一郎, 谷原 光, 泉 泰仁, 萩谷佳子, 宇根有美, 吉川泰弘：輸入齧歯類における *Bartonella* 属菌の保有状況ならびに分離株 *gltA* 遺伝子の比較系統解析, 第7回 人と動物の共通感染症研究会, 東京（2007. 11）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. *B. henselae* および *T. gondii* 抗体保有状況

抗原	検体数	陽性数 (%)
<i>B. henselae</i>	10	1 (10.0)
<i>T. gondii</i>	13	2 (15.4)
計	23	3 (13.0)

表 2 WB による特異抗原の検出状況

血清	検出された抗原の分子量 (kDa)			
	41	43	50	60
IFA 陽性血清	12*	9	4	16
IFA 陰性血清	2	26	0	0

*検出数