

200931037A

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

動物由来感染症のリスク分析手法等に基づく
リスク管理のあり方に関する研究

平成 21 年度 研究成果報告書

平成 22 (2010) 年 3 月

研究代表者 吉 川 泰 弘

国立大学法人

東京大学大学院農学生命科学研究科

総括報告・分担報告

目次

I. 総括研究報告

- 動物由来感染症のリスク分析手法等に基づくリスク管理のあり方に関する研究
吉川泰弘

II. 分担研究報告

総括班

- 1、動物由来感染症のrisk profiling とprioritizationに関する研究
吉川泰弘、大田周司、吉崎理華、門平睦代
- 2、研究班ワークショップ（WS）及びリスクプロファイルのピュアレビュー
門平睦代

侵入・不許可動物等に関する研究グループ

- 3、侵入・不許可動物等の公衆衛生リスク評価と管理に関する研究
井上智
- 4、侵入・不許可動物等の流通過程におけるリスク評価と管理に関する研究
深瀬徹
- 5、侵入・不許可動物等の生態学的リスク評価と管理に関する研究
浦口宏二

伴侶動物に関する研究グループ

- 6、カプノサイトファーガ属菌に関する疫学的調査・研究
今岡浩一
- 7、輸入動物及び伴侶動物由来感染症のリスク評価と管理に関する研究
丸山総一
- 8、オウム病の発生リスクに関する考察的研究
安藤秀二

野生動物・輸入動物に関するグループ

- 9、輸入シマリスにおけるサルモネラ症の集団発生
文鳥を用いたスズメのサルモネラ症の病理発生解明と予防法に関する研究
マールに集団発生した致死性サルモネラ感染症
輸入げっ歯類のzoonosisに関するリスク評価
宇根由美
- 10、高病原性真菌症等に由来する動物由来感染症に関する研究
佐野文子
- 11、翼手目を対象とした基盤研究及びエボラレストンの疫学
吉川泰弘

寄生虫感染に関する研究グループ

- 12、肉食動物に由来する感染症の評価と管理手法の研究
奥祐三郎
- 13、食品・水系感染を介する蠕虫症の疫学調査
杉山広
- 14、アライグマ回虫症及びエキノコックス症の実態調査と対策に関する研究
川中正憲
- 15、レプトスピラ症のサーベイランスとリスク管理に関する研究
小泉信夫

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

総括研究報告書

動物由来感染症のリスク分析手法等に基づくリスク管理のあり方に関する研究

代表研究者

吉川泰弘（国立大学法人東京大学大学院農学生命科学研究科）

研究要旨

本研究班では班員全員の共有課題（統一的リスク評価法の開発と動物由来感染症のプライオリティー化）と個々のグループ別研究課題の遂行の2つの柱で研究を進めた。

共有課題では、100を超える動物由来感染症の統一的リスク評価を進めるために、個々の研究とは別に、2回にわたる全員参加のプロジェクト会議を行った。第1回は、体験学習ワークショップとしてデザインしたプロジェクトのキックオフ・ミーティングを行い、班員全体でプロジェクトの意義を共有した。第2回は動物由来ウイルス感染症、細菌感染症、寄生虫感染症の典型例をもとに、リスクプロファイリングの問題点を全員で議論し、弱点克服のための方策を検討した。また、今回の統一的・網羅的リスク評価法について、ニュージーランドの疫学研究者にピアレビューをしてもらった

グループ別研究課題では、狂犬病、輸入動物リスク評価グループでは、日本、外国における輸入狂犬病事例の収集・分析。輸入狂犬病の摘発方法とサーベイランスシステムの構築のための検討を進めた。また、危機管理マニュアル作成のための現行ガイドラインの問題点の検出を地方自治体の協力をえて行った。愛玩動物として市場に流通している動物に関する聞き取り調査等を行い、動物由来感染症に感受性のある動物が多数販売・飼育されていることを把握し愛玩用に販売されている動物種のリストの作成、リストの動物のリスク評価を進めた。

伴侶動物由来感染症グループではバルトネラ属の細菌の亜種がそれぞれ特異なゲッ菌類の動物種と共存し、地域性をもって共進化してきた可能性を初めて明らかにした。イヌ、ネコの常在口腔細菌であるカプノサイトファーガ感染症患者の臨床分離株を収集し、遺伝子シーケンス解析、薬剤感受性の検討などを行った。またこの感染症では、初めてリスクプロファイリングを行った。オウム病についてはゲノム解析、エピトープ解析を進めた。

野生動物等のグループでは、ドブネズミ、クマネズミの皮膚糸状菌の保有率調査を行い、ネズミ、ネコ、ヒトの感染ルートを明らかにした。野鼠からのレプトスピラ分離を行い、北海道のアカネズミ、ミカドネズミおよびヤチネズミ、秋田県のアカネズミ、鹿児島県のアカネズミからレプトスピラを分離した。輸入動物（リチャードソンジリス、ジャンガリアンハムスター、シマリス等）の大量死の原因究明、輸入動物の病原体保有状況の調査を進めた。サルモネラ、パスツレラが原因と思われる。

寄生虫感染症グループでは、肺吸虫の感染源として重要な市販サワガニを検索し、汚染

実態を明らかにし、感染予防のための加熱条件を検討した。アニサキス症の原因となる *A. simplex* は魚の筋肉に移行するので刺身を食べて感染するが、*A. pegreffii* は魚の内臓・体腔に留まり、刺身では感染しないことを明らかにした。エキノコックス症ではベイト散布を行っている北海道の小清水、倶知安に加え、今年開始したニセコ、喜茂別、鹿追で採取されたキツネ糞便の ELISA およびエキノコックス虫卵検査を実施した。札幌近郊では小規模散布で効果が見られたが鹿追では顕著な効果はなく、この差は周辺地域からのキツネの移動の頻度によるものと推察された。リスクモデルを作成し、有効性の評価を進めている。愛玩用アライグマ 219 頭について飼い主のアンケート調査とアライグマ回虫の調査を実施した。

海外研究グループでは、フィリピンでエボラウイルスの自然宿主を追跡していた研究で、マニラ近郊のジュフロワルーセットオオコウモリに、アジア地域では初めて抗体陽性の個体を発見した。また中国、東南アジアとの寄生虫症の共同疫学研究を進めた。

本研究班では、個々の研究と同時に、研究班全体で統一的なリスク評価を進めるという新しい試みに挑戦し、成果を上げつつある。

研究組織

研究代表者 吉川泰弘、東京大学
研究分担者 門平睦代、帯広大学
宇根有美、麻布大学
奥祐三郎、北海道大学
深瀬徹 明治薬科大学
浦口宏二 北海道立衛研
井上智 国立感染研
今岡浩一 国立感染研
丸山総一 日本大学
小泉信夫 国立感染研
佐野文子 千葉大学
安藤秀二 国立感染研
杉山広 国立感染研
川中正憲 国立感染研
班全体の研究協力者
太田周司 東京検疫所
吉崎理華 東レリサーチ

A:研究目的

感染症法に、ヒトからヒトへの感染症以外に、

初めて動物由来感染症が含まれることになり、輸入サル類の法定検疫が開始されてから 10 年が経過した。5 年後の見直しで最もリスクが高いと考えられる輸入野生動物に由来する感染症のリスク評価法を確立し、リスクに応じた管理措置を取るべく厚労省伝染病部会の WG として提言した。その結果、輸入動物届出制の導入や輸入禁止動物種の設定、国内動物由来感染症の獣医師による届出義務、動物由来感染症分類の見直し等が行われた。

しかし動物由来感染症は1類に分類されるような輸入動物に由来する深刻なもののみではない。伴侶動物、家畜、野生動物、展示動物、実験動物等に由来する国内の感染症があり、また病原体もウイルス、細菌、真菌、寄生虫など様々である。主なものでも約 100 種類を超える。研究者にとっては、いずれも自分の感染症が最も興味深く重要なものである。限られた予算と人的資源でこれらの感染症群に対応するには、動物由来感染症のプライオリタイゼーション(重要度の順位付け)が必要である。

これまで研究班ではハイリスク者の感染調査、専門家を対象とした動物由来感染症に関するアンケート調査、対象動物の汚染実態調査、海外調査などを背景に、動物由来感染症の統一的风险評価法を確立するための研究を進めてきた。その結果 100 種を超える主要な動物由来感染症に関するリスクプロファイル原案を作成した。

この評価法が科学的なデータを反映しているか？ 予防原則を適応し、リスク回避措置をとる必要のある感染症であるか？ プライオリティーは適正か？ を検証していかなければならない。

本研究班では各自の研究を進める他に、テーマ、分野の異なる研究班員が、科学的な統一的风险評価法を確立するため、また、動物由来感染症のプライオリティーを決めるため、共通の認識と問題意識を持ち、研究を進めることとした。そのため 2 回のワークショップを開き、厚労省からの参加も得て、分野の異なる分担研究者に統一的风险評価法に関する情報を共有してもらった。当該年度は①エキノコックス、ネコ引っかき病、狂犬病をモデルに、班員全員でリスクプロファイル案を検証し、評価法の弱点があれば修正する。②各分担研究分野でリスクプロファイル案の検証、科学的データを得るためのサーベイランスプログラムの作成とサーベイランス計画に基づく感染症の調査を進める検討を行う。感染症のリスクは変動するものである。ケースレポートでなく、標的サーベイランス計画に基づきデータを収集することは、これまで動物由来感染症ではほとんど行われていない。リスクプロファイルを根拠に、野生動物をはじめとする科学的に有効なサーベイランスの方法を確立すること、サーベイランスデータに基づくリスク評価、リスク管理を行うことを、

本研究班の目標としている。

B、C、D 方法、結果、考察

総括班(吉川、門平、吉崎、大田)

研究班で2回のワークショップ(WS)を開催した。WSの目的は統一的风险プロファイルを完成させるために、研究班として人間関係研修において対話というスキルを学び、分担者だれもが合意できるリスク管理方法を提案することである。2回のWSプログラム設計、講師依頼と総合司会は門平が担当した。1回目人間関係研修の効果としては、「連帯感が形成された、行政に反映できる成果が得られる、多様性を統合できそう」などポジティブな意見が多く出された。一方、研究目的であるリスク管理研究に関しても、「発生動向など基礎データの収集」、「分野ごとの専門家による小グループを作る」など研究班としての問題解決方法への提案があり、2回目のWSのプログラム作成に活かされた。2回目のWSでは、「WSにおける懸念と魅力」について参加者の心の変化を3回のアンケートで調査した。開始から終了時まで一貫して「安心して自由に議論に参加できた」という結果が得られた。また、グラフィックファシリテーションによる「見える化」により、リスク管理＝リスクコミュニケーションという等式が実感できたという発言が多かった。一般市民へ事実をいかに伝えていくのか、パニックを予防するためにはどうしたらよいのかなど、リスクミの重要性に関する認識度が高まったと考える。今後、足りないデータを収集し、来年度中にリスクプロファイルにもとづいたリスク管理方法を提案するという研究目標に研究班が一体となり取り組むことになる。

動物由来感染症のプライオリティーについてはリスクプロファイルに基づき順位付けを考

えている。リスクプロファイルに関しては、これまでに検討された動物由来感染症のリスク評価方法の支援として、関連する文献の調査、データの収集を行った。さらにリスクプロファイルリングの手法等について評価項目の追加を含めた改良や有識者意見の収集、今後の取り組みに向けた意見のとりまとめ等を行った。また、日本に未侵入の感染症については、これまで単純化して、ディシジョンツリーにおけるスタートポイントをゼロとして評価を行った。しかし、感染症毎の侵入可能性の高さを評価する視点も必要と考えられたので、国際的データベースであるGIDEONのデータベースを基に評価法を改良することを考えている。ディシジョンツリーに関しては、試験的にスタートポイントを2倍に換算しポイント算出を行うことも試みた。しかし、実際にはスタートポイントの2倍換算が大きく影響する疾患はほとんどなく、ランキングの変動はあまりなかった。そのほかにも、点数換算によるいくつかの評価結果の比較を行った。スタートポイントの重みづけや、輸入感染症のスタートポイントなどについて全般的に議論を深める必要性が確認された。これは有識者の意見としても指摘されているので、次年度の検討項目とした。

侵入・不許可動物に関する研究グループ

(井上、深瀬、浦口)

不法上陸犬や輸入コンテナ貨物に迷入した動物による狂犬病等の感染症リスクを分析し、特に注意すべき感染症を想定した動物の対応について提言を行うことを目的とする。具体的には、海外における狂犬病罹患動物の不法侵入事例および我が国の関連情報等の分析、狂犬病の発生を想定した机上訓練の実際と課題の検討、外国犬不法上陸防止等に関わる課

題分析を行い、タイの赤十字研究所狂犬病診断部の協力により、狂犬病が疑われた動物を臨床判断する方法を我が国に適用し狂犬病の臨床的サーベイランス方法を検証した。

また、愛玩用に持ち込まれる侵入・不許可動物に由来する感染症のリスクを評価するとともに、流通上留意すべき点に関する提言を行うため、フクロモモンガとヨツユビハリネズミについて輸出国における飼育・繁殖施設の衛生管理状況の調査、輸出国政府機関による衛生証明書の発行状況の確認、日本の空港内における一時的な保管施設の調査、輸入実績がほとんどないにもかかわらず国内で販売されているコタケネズミの流通状況調査等を行った。輸出国から流通を経て飼育に至るまでの過程におけるリスクの評価の基礎を確立し、病原体を媒介する可能性のある外部寄生虫の駆除薬投与に関する基礎研究を実施し、リスク軽減の具体的な方法を確立した。

侵入・不許可動物による感染症リスクについて動物生態学的視点から解析を行い、リスク管理対応について提言を行うため、狂犬病をモデル感染症とした。北海道においては寄港したロシア船から不法に上陸するイヌが懸念されている。これらのイヌから野生動物であるキツネに狂犬病が広がる可能性を検討するため、基礎的データの収集と解析を行った。北海道全体のキツネの生息数は不明であるが、ロシア船寄港数の多い根室半島で行われたキツネの生態調査からは、多い年には0.85頭/km²という密度が算出された。キツネでの狂犬病流行の可能性を判断するため、キツネの個体数調査法の検討と、キツネに狂犬病が発生した場合の拡散速度や対策範囲の決定のため、ヨーロッパの事例などを参考にしたシミュレーションが必要になると思われた。

伴侶動物等に関する研究グループ

(今岡、丸山、安藤)

カプノサイトファーガ属菌はイヌやネコの口腔内に常在するグラム陰性桿菌であり、ヒトがイヌやネコに咬傷、搔傷を受けた際に傷口から感染する。国内症例報告を医中誌、各種学会抄録集などを検索し調査したところ、2002年以降、13例が報告されており、うち5例が死亡症例であった。また、イヌ・ネコの同属菌保有率はイヌ74%、ネコ57%であった。収集した臨床分離株、イヌ・ネコからの分離株、ATCC株の生化学的性状解析を行った結果、生化学的性状には糖の分解能以外に大きな違いは見られなかった。また、16S rRNA 遺伝子のシーケンス比較を行った結果、大きく2つのグループに分けられる他、ところどころに変異も認められた。この新しい感染症に関するリスクプロファイルの作成、リスク評価及び検証が必要である。

北米、中国、タイからわが国にペットとして輸入された9種のリス科動物、計187頭の *Bartonella washoensis* 類縁菌保菌状況と16S rRNA, *ftsZ*, *gltA*, *groEL*, *ribC*, *rpoB* の6遺伝子領域を結合した配列をNJ法による系統樹解析を行った。リス科動物の24.1%(45/187)から *B. washoensis* 類縁菌が分離された。とくに、地リスの保菌率は樹リスに比べ有意に高い値を示した。地リスではベクター等を介する本菌の伝播が、より効率的に起きている可能性が考えられた。輸入地域に生息する野生動物由来 *B. washoensis* 類縁株とわが国に輸入された個体由来株の *gltA* 領域の塩基配列が一致したことから、野生動物の株が繁殖施設内に持ち込まれた可能性が考えられた。一方、6

遺伝子領域の系統樹解析では、*B. washoensis* 類縁菌は宿主動物やその生息地域と強い関係性があることが示唆され、リスと病原体の相互関係を指標にした生態学的疫学調査が可能と思われる。

オウム病は病原体を保有する鳥類が繁殖期などのストレスがかかった時期に、高率に *C. psittaci* を含む排泄物を出すことにより、人への感染のリスクが高まると考えられている。注意を要する鳥類の糞便中の *C. psittaci* を経時的に採取し、季節的な変動を把握するとともに、その対処法について考察した。埼玉県で見つかった *C. psittaci* 保有群について年間を通じた排泄状況を追ったところ、夏から秋にかけて排出率のピークが認められた。今回、経過を観察した対象は一群で、一年間だけであることを考慮すると、個体群、単年度、地域特性などのバイアスがかかっている可能性もある。また、愛玩鳥のように閉鎖空間で人と密接に接するものと、野外に生息する鳥類の人との接触密度は明らかに異なる。今後、同群の経過を数年にわたって観察するとともに、既存の数少ない調査データなどとも共に比較検討する必要がある。また、その上で個体群の管理を含め、オウム病感染のリスクを低減させるために、鳥類との接触の仕方について科学的な情報の提供を考慮する必要がある。

輸入・野生動物等に関する研究グループ

(宇根、佐野、吉川、小泉)

サルモネラが関与する感染症に関して、輸入シマリス、マーラ及びカメについて研究を進めた。中国から輸入した若齢シマリスの10~20%が到着直後より呼吸異常を示して死

亡した。発症個体 62 匹の病性鑑定を行った結果、脾腫、化膿性肺炎が高率にみられ、肺に菌塊や壊死が目立った。SE が 36/62 匹 (58.1%)、BB が 29/62 匹 (46.8%) の割合で検出された。主病変は化膿性肺炎で、病変部で確認された細菌の多くが SE だったこと、および多臓器から SE が分離されたことから、本事例を輸入シマリスにおけるサルモネラによる敗血症の集団発生とした。本事例はリスにおける致死性サルモネラ症の初の報告である。

マウラ 38 頭を飼育する施設で、7 頭がチフス様と形容されるほど激烈な全身性多発性出血、眼球内出血、脾腫、血腹症を呈し、6 頭が死亡した。病理学および微生物学的に検索の結果、6 頭の死因を SE 症と診断した。血清型 Enteritidis による致死例は、野生動物では非常に珍しく、コビトイノシシ、ワシミズクで報告があるのみである。

爬虫類関連の *Salmonella* 症の中でも、カメが関連する *Salmonella* 症には小児が患者となることが多いことも知られており、重篤な場合は入院例や死亡例もある。平成 18～20 年度の調査では、わが国で市販されているミシシippアカミミガメが高率に *Salmonella* を保有していることを明らかにした。今年度は、潜在的な集団発生事例を明らかにすることを目的に、カメが関連する *Salmonella* 症に由来する菌株とミシシippアカミミガメからの分離株を比較したところ、同一であることが明らかになった。

ドブネズミより分離された *Arthroderma vanbreuseghemii* による感染は我が国でも人獣共通感染症として散見される。本菌種はドブネズミなどが保菌し、ネコがネズミを捕獲することにより感染し、そのネコにヒトが接触して感染すると推測されている。ドブネズ

ミなど 33 頭の被毛を調べたところ、千葉県で捕獲されたドブネズミ 1 頭より本菌種が分離され、その遺伝子型は既知のヒト症例由来株と同一であったことから、本菌種の感染にドブネズミの関与が示唆された。2008 年夏、我が国で初めて *M. gallinae* のヒト症例が沖縄県で確認され、その後の調査では同県で飼育されているシャモから *Arthroderma simii* とその他数種の皮膚糸状菌症原因菌関連菌種が分離された。そこで、本州のニワトリ類の皮膚糸状菌症原因菌保有状況を知るため、千葉県のニワトリ類 53 羽を調べたところシャモ、烏骨鶏などから皮膚糸状菌症関連菌種が分離され、現在同定を進めている。魚類、イルカなどから分離された新興真菌症原因菌 *Exophiala xenobiotica* は 2006 年に新種として記載され、ヒトで皮下の褐色糸状を起こすことが知られているが、養殖シマアジ、飼育下死亡イルカの舌と胃からも分離された。食品を通じて、ヒトへの調理時、喫食時の感染は皆無とは言えず、リスク評価が必要であると思われる。

翼手目 (以下、コウモリ) はエボラ出血熱ウイルス、マールブルグウイルス、SARS コロナウイルス、狂犬病ウイルス、ニパウイルス等をはじめとする、人に致死的な複数の新興・再興感染症の病原体保有動物として公衆衛生上問題視されているが、その生理学的な背景や、病原体の疫学に関しては未だ不明な点が多い。これまで繁殖・飼育を行ったルーセットオオコウモリを用いて、①コウモリの感染免疫関連因子 (I 型インターフェロン、Toll-like receptors、Th1/Th2 サイトカイン等) に関する基礎的情報の収集、②コウモリ肝臓における薬物代謝酵素チト

クローム P450 (CYP)に関する基礎情報の収集、さらに③フィリピンの野生コウモリの肝臓におけるCYP450の活性の解析等を進めてきた。本年度は、①コウモリにおけるレストンエボラウイルス (REBOV)の疫学手法の開発、及び②フィリピンの野生コウモリにおける疫学調査を行い、数頭のジュフロワ・ルーセット・オオコウモリにおいて抗レストンエボラウイルス抗体陽性がみられることを確認した。これらの結果から、これまで自然宿主が不明であったレストンエボラウイルスについても、オオコウモリが自然宿主である可能性が示唆された。アジアのコウモリでエボラウイルスに抗体陽性例が見られたのは世界で初めてである。

イヌのレプトスピラ症の発生実態を明らかにするため、千葉、三重、愛媛、福岡、佐賀、熊本、宮崎および沖縄県で、検査定点サーベイランスを行った。その結果、千葉、三重、愛媛、福岡、佐賀、宮崎の各県でイヌのレプトスピラ感染が明らかとなった。レプトスピラは、千葉、愛媛および宮崎県のイヌの血液から分離され、*flaB*遺伝子の部分塩基配列から分離株はすべて *L. interrogans* と推定された。また血清群は Australis, Autumnalis, Canicola, Hebdomadis, Icterohaemorrhagiae であった。全国各地で捕獲されたネズミからレプトスピラの分離を試みた結果、北海道のアカネズミ3匹、ヤチネズミ1匹およびミカドネズミ2匹、秋田県のアカネズミ3匹および鹿児島県のアカネズミ1匹からレプトスピラが分離された。*flaB* 遺伝子の部分塩基配列および標準抗血清との反応性から、分離株は *L. interrogans* serogroup Autumnalis

(北海道および秋田県のアカネズミ分離株), *L. interrogans* serogroup Hebdomadis (鹿児島県のアカネズミ分離株) および *L. borgpetersenii* serogroup Hebdomadis あるいは Sejroe (北海道ミカドネズミおよびヤチネズミ分離株) であると推定された。

寄生虫感染症に関する研究グループ

(奥、川中、杉山)

寄生虫感染症ではエキノコックス、アライグマ回虫、アニサキス等を取り上げ、疫学調査、リスク評価、感染症対策等を検討した。

肉食獣に由来する感染症としては北海道のキツネで高度に流行し、人への病原性が高いことからエキノコックス症が最も重要と考えられる。本研究では感染症の評価のための第一歩として、患者の発生状況と周辺地域のキツネの感染率について解析を試みた。キツネの感染状況と患者の発生数の推移から、1980年代の全北海道への流行域の拡大、1990年代の都市周辺部も含めたキツネにおける感染率の上昇、飼い犬の症例報告(毎年1-2例)などから、2000年以降の人の年間発生件数平均20例からさらなる患者数の増加と、本州への流行地の飛び火が危惧される。本症の管理手法として感染源対策を試み、様々な情報を蓄積してきた。1997年から2007年までの飼い犬(4768頭)の検査結果から、感染犬の感染リスクを分析し、農村部・都市部、放し飼い・室内飼、散歩の状況等について評価した。現在のキツネにおける流行状況評価のための糞便内抗原検出法と虫卵検出法を比較するために、感染源対策を試みている道内の6町で行われた大規模な調査・検査結果について解析し、糞便内抗原検出法の有効性を示唆した。また、今後のための検査法の改善を試み、また、ワク

チンの開発のための基礎データを cDNA ライブラリーから発掘している。

ヒトで重篤な神経障害を引き起こすアライグマ回虫のリスク管理のあり方を検討するため、今年度は昨年を引き続き特に関東地域と九州地域で急増している野生アライグマを対象に、アライグマ回虫及びその他腸管内寄生虫の実態調査を行った。現在の段階では、幸いにして国内の野生アライグマからアライグマ回虫の検出例は無い。現時点では、野生アライグマコロニー全てのチェックを終了したとは考えられないので、今しばらくは、全国的な野生アライグマに関する監視作業を継続する必要がある。さらに、エキノコックス症のリスク管理については、1999 年の 8 月と 10 月に青森県十和田食肉衛生検査所に搬入された豚 3 頭が、肝多包虫症と診断された。それ以後、2007 年に至るまで同検査所からは日常業務を遂行するなかでの多包虫感染豚の検出は報告されていない。しかし、平成 20 年度において、採材された肝臓組織 13 例のうち 6 例にエキノコックスが検出された。この 6 例は全て北海道産であった。北海道の食肉衛生検査所での豚のエキノコックス検出率は、最近 25 年間の全道平均で 0.1% である。十和田食検での 4 ヶ年間検査総数が 5,294 頭であることから、ここでの検出率もほぼ 0.1% となる。また、2005 年 6 月に、埼玉県で放浪犬からエキノコックス感染が見出されたことから、この地域での犬、猫の腸管寄生虫の保有状況の調査を実施した。種々の腸管寄生虫感染が見られた(特に回虫など)が、エキノコックスは陰性であった。

吸虫、条虫、線虫という多様な動物種から構成される蠕虫は、水系・食品を介した感染経路をもって、動物だけではなく人を宿主に寄生し、

思いがけない病害を宿主に与えることがある。このような寄生蠕虫の例として肺吸虫とアニサキスを取り上げ、これら寄生蠕虫の感染リスクに関連した検討を行った。まず肺吸虫については、感染源に適用すべきリスク除去の条件を検討した。また輸入症例の発生リスクも危惧されることから、海外流行地の研究協力者に要請して人体症例由来の肺吸虫材料を入手し、病原種の同定と遺伝的解析に取り組んだ。アニサキスに関しては、本症のリスク要因が同胞種解析により特定できるかを検討した。

E. 結論

班員全員の共有する統一的リスク評価法の開発と動物由来感染症のプライオリティー化のための研究と個々のグループ別研究課題の遂行の 2 つの柱で研究を進めた。共有課題では、100 を超える動物由来感染症の統一的リスク評価を進めるために、個々の研究とは別に、2 回にわたる全員参加のプロジェクト会議を行った。グループ別研究課題では、侵入・不法所持動物に由来する感染症(特に狂犬病)に関するリスク評価とその対応について検討した。伴侶動物由来感染症グループではバルトネラ菌の地域特性の解析、イヌ、ネコの常在口腔細菌であるカプノサイトファーガで初めてリスクプロファイリングを行った。オウム病についてはリスク評価の基礎となるデータ収集のため、陽性群の病原体排出率に関して周年調査を行い、疫学調査を進めた。輸入・野生動物等のグループでは、ドブネズミ、クマネズミの皮膚糸状菌の保有率調査、野鼠からのレプトスピラ分離、輸入動物(リチャードソンジリス、ジャンガリアンハムスター、シマリス等)の大量死の原因究明、フィリピンのコウモリのエボラレストンに関する疫学調査を進めた。寄生虫感染症グルー

プでは、エキノコックス、アライグマ回虫、肺吸虫、アニサキス等に関する疫学を中心に研究を進めた。本研究班では、個々の研究と同時に、研究班全体で統一的なリスク評価を進めるという新しい試みに挑戦し、成果を上げつつある。

F. 健康危害情報

なし

G. 論文発表(2009)

Yasuhiro Yoshikawa, Current status and issues of zoonotic viral diseases., in Agriculture-Environment-Medicine, Ed. Katsu Minami, Kitasato Univ. Office of the President. pp79-84, 2009. Yokendo

Yasuhiro Yoshikawa, International wildlife-disease notification system. Jpn. J. Zoo. Wildlife Med. 14, 7-18, 2009.

Watanabe, S., Omatsu, T., Miranda, MEG., Masangkay, JS., Ueda, N., Endo, M., Kato, K., Tohya, Y., Yoshikawa, Y., Akashi, H. Epizootology and experimental infection of Yokose virus in Bat. Comparative Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 32, 2009. (online published)

Watanabe, S., Ueda, N., Iha, K., Masangkay, JS., Fujii, H., Alviola, P., Mizutani, T., Maeda, K., Yamane, D., Walid, A., Kaot, K., Kyuwa, S., Tohya, Y., Yoshikawa, Y., Akashi, H. Detection of a new bat gammaherpesvirus in the Philippines. Virus Gene, 19, May, 2009 (online published)

Kiyohara, K., Hashimoto, S., Kawamura, T., Hamasaki, T., Yamamoto, S., Kanehashi, M., Yoshikawa, Y. Target cattle age of post-slaughter testing for bovine spongiform encephalopathy and infectivity entering the human food chain in Japan. Food Control. 21, 29-35, Inoue, K., Maruyama, S., Kabeya, H., Hagiya, K., Izumi, Y., Une, Y., Yoshikawa, Y. Exotic small mammals as potential reservoirs of zoonotic Bartonella spp. Emerging Infect. Dis. 15, 526-532, 2009.

Iha, K., Omatsu, T., Watanabe, S., Ueda, N., Taniguchi, S., Fujii, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Akashi, H., Yoshikawa Y., Molecular cloning and expression analysis of the bat toll-like receptor 3, 7, and 9. J. Vet. Med. Sci. 71, 2009. 他

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告

分担研究報告・総括班

1. 「動物由来感染症のrisk profiling とprioritization に関する研究」

吉川泰弘 東京大学大学院

太田周司 東京検疫所川崎支所

吉崎理華 東レリサーチセンター

門平睦代 帯広大学

研究要旨

動物由来感染症は、主要なものでも約100種類を超える。研究者にとっては、いずれも自分の感染症が最も興味深く重要なものである。限られた予算と人的資源でこれらの感染症群に対応するには、動物由来感染症のリスク評価とプライオリタイゼーション（重要度の順位付け）が必要である。研究総括班では、ハイリスク者の感染調査、専門家を対象とした動物由来感染症に関するアンケート調査、対象動物の汚染実態調査、海外調査などのデータを背景に、動物由来感染症の統一的リスク評価法を確立するための研究を進めてきた。その結果100種を超える主要な動物由来感染症に関するリスクプロファイル原案を作成した。この評価法が科学的なデータを反映しているか？予防原則を適応し、リスク回避措置をとる必要のある感染症であるか？プライオリティーは適正か？を検証していかなければならない。

また国際的レベルでの動物由来感染症の統御に関する動向を調査し、我が国の対応を明らかにする必要がある。これらの点に関して調査、研究を進めた。

A. 研究目的

我が国で感染症法が改正されてから約10年が経過した。新しい法律にはヒト-ヒト感染症以外に動物由来感染症が初めて組み込まれ、サル類を対象とした法定検疫が開始された。5年後の法改正の際、厚生労働省感染症分科会のワーキンググループ(WG)により初めて動物由来感染症の半定量的なリスク評価が行われ、輸入動物を対象にリスク評価に対応した管理措置をとることになった。ハイリスク動物が輸入禁止となり、またリスクに応じて検疫・係留措置の必要な動物、その他の輸入動物一般の届出制度が導入された。輸入動物届出制により、哺乳類の輸入数は半減し、鳥類は1/5~1/6に

減少した。また、どちらも90%以上が繁殖動物となり、野生動物のペットとしての輸入による感染症の侵入リスクは基本的に回避できたと考えている。

その後、厚労省の研究班では動物由来感染症の一貫性のあるリスク評価を行うため、リスクプロファイリングを行った。病原体保有動物のカテゴリー、動物からヒトへの感染経路、病原体保有動物に暴露される可能性のあるヒトのカテゴリー分類を行い、病原体暴露可能者数(年間)を算出した。これに流行の頻度、ヒト-ヒト感染の有無、致死率の高低、予防法の有無、生前診断法の有無、有効な治療法の有無等を加

味して総合評価を行った。評価点の高い疾患には家畜を含めて、獣医師の届出義務を伴う疾患が多い。専門家によるリスクプロファイルの検証を受けたうえで、プライオリティをつけ、リスクの高い感染症から新たな対応措置を考える必要がある。

他方、国際動物保健機関（国際獣疫事務局：OIE）が、最近、国際的な野生動物疾病届出制度を導入した。これは野生動物の疾病が野生動物集団それ自身に対する脅威であることに加えて、家畜とヒトの健康にも影響を及ぼすからである。OIEがWHOと協力

B, C, D. 方法、結果と考察

1. これまでの経過

新感染症法と動物由来感染症

国際的には世界を震撼させた感染症としてエボラ出血熱、マールブルグ病、ニパウイルス感染症、ヘンドラウイルス感染症、SARS（重症急性呼吸器症候群）、西ナイル熱のように野生動物を媒介するもの、あるいは、O-157腸管出血性大腸菌感染症、BSE（ウシ海綿状脳症）、高病原性鳥インフルエンザのように家畜や食品に由来するもの、デング熱やデング出血熱、マラリアのように節足動物を媒介するものがある。いずれも熱帯雨林の開発、急激なインフラの伴わない都市化、環境汚染と地球温暖化、物品・人の急速な移動・貿易拡大、工場型家畜飼育、ペットや生活スタイルの変化等が複雑にかかわっていると思われる。20世紀後半に出現した新興感染症の約3分の2は動物由来感染症である。さらに、家畜に由来する感染症は日常的に食品を介して人に感染する可能性があることから（サルモネラ中毒、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、E

型肝炎、O-157、BSEなど）、食の安全性の点でも不断の監視が重要である。

他方、わが国では戦後の高度経済成長後、社会体制や価値観の急激な変化により核家族化、少子化が進み、ペット動物が伴侶動物として人の代替の役を果たすようになった。さらにバブル経済期を経て、従来のペット動物種とは異なるエキゾチックアニマルの輸入が非常に盛んになった。少子高齢化の速度は先進国の中でも群を抜いており、また野生動物輸入の多さでも群を抜いていた。こうした事態にリスク管理の担い手である行政が対応しきれず、リスクは指摘されているが法整備が伴わない状況が続いてきた。そして、感染症法の改正（平成10年）に伴い、それまで100年間に及んで「伝染病は人から人への感染症を言う」という考え方から、「動物に由来する感染症を対象に加える」ことになり、リスク管理対応が大きく変わることになった。

型肝炎、O-157、BSEなど）、食の安全性の点でも不断の監視が重要である。

このように感染症法の制定（平成11年施行）にあたって動物由来感染症が取り上げ

このように感染症法の制定（平成11年施行）にあたって動物由来感染症が取り上げ

られ、サル類のエボラ出血熱・マールブルグ病が検疫対象となり、わが国で初めて感染症法による動物の法定検疫が実施されるようになった。また、同時に狂犬病予防法の対象動物の拡大（イヌの他にネコ、スカンク、アライグマ、キツネ）により、これらの動物もまた、法定検疫されることとなった。しかし、この時には、これ以外の感染症、動物種に関しては規制対象とされなかった（平成15年3月ペストを媒介する危険のある動物としてプレーリードッグの輸入禁止措置が取られた）。動物由来感染症の対策強化は5年後の法律見直しまでの懸案となった。

実際、わが国への動物の輸入は当時（平成12年）の厚生省研究班の調査では年間、約400万頭が輸入されていた。平成11年度の厚生省研究班が行った輸入動物の使用目的調査では、全体の88%がペットとして販売することを目的としたものであることが明らかにされた。農水省の動物検疫統計においてはサルで約10%がペットとして輸入されており、イヌ、ネコでそれぞれ65%、80%が、キツネ、スカンクは全頭がペットとして輸入されていることが明らかになった。平成13年の動物種別輸入データでは、哺乳類は約40の国又は地域から119万頭が輸入されており、オランダからの輸入が最も多く、63%を占めている。次いでチェコ、米国、中国の順である。オランダとチェコからはハムスターが、米国からはフェレット、プレーリードッグが、中国からはリスが多く輸入されていた。げっ歯目の輸入頭数は、ハムスター（約100万頭）、リス（6万7千頭）、プレーリードッグ（1万3千頭）の順となっている。また検疫の対象にされてい

るサル、イヌ、ネコ、アライグマ、キツネ、スカンクの輸入頭数が集計されている。サルは、アジア、南米及びアフリカの6カ国から6千頭前後が輸入されており、イヌは1万2千頭が、ネコは2千頭が輸入されている。キツネ、スカンクは米国から数十頭が輸入されていた。かつて8千頭近く輸入されていたアライグマは法定検疫が開始されたためゼロであった。フェレットは3万1千頭が輸入されていた。

2. 厚生省動物由来感染症委員会WGによる輸入動物のリスク評価と管理対応

感染症のリスクはダイナミックに変動するものである。また感染症ごとにリスクの高さにも差がある。こうしたリスクの違いに応じた管理を行うにはリスクレベルに対応する管理をとる必要があり、そのためには定量的なリスク評価が前提となる。感染症法の5年後見直しにあたっては、動物由来感染症に関する国際的な発生情報の収集、輸入動物の実態、疾病の重要度評価などのデータを入手し、厚生省の動物由来感染症委員会ワーキンググループ（WG）で、初めてリスク評価を行った。

リスク評価の手順は危害の同定として感染症法1～4類に含まれる動物由来感染症および前回WGが行った動物種別感染症重要度分類を対象に評価した。これに、導入リスクとして動物輸出国の当該疾病発生状況をGIDEON, OIE, WHOなどが公表している国別、地域別データベースに基づき、過去5～10年間を検索し、「清浄国（地域）」から「高度汚染国」まで5段階に分類した。当該疾病を媒介する可能性のある動物に関しては、財務省の貿易税関統計、農水省統計

等をもとに、「少ない」から「非常に多い」まで4段階に分類した。これを縦横の行列に組み合わせ、リスクレベルを「問題なし」から「非常に危険」まで6段階に分類した。ついで動物由来感染症重要度分類のレベル（レベル1から5）を組み合わせリスクポイントとした。その上で包括的リスク分析として地域・動物種ごとに主な関連疾病の数、リスクの総得点、平均値をもとに総合評価を行った。

その結果、翼手目とマストミス（ラッサ熱の自然宿主）は平成15年11月から全面輸入禁止となった。既に輸入禁止となっているプレーリードッグ、ハクビシン等、及び法定検疫の対象であるサル類と食肉目の動物以外のものに関しては、輸入届出、健康証明書、係留など、リスクレベルに応じた対応をとることになった。すなわち、今回の対策強化は従来のように単純に動物検疫を増加させるものではなく、輸入禁止動物種の追加、係留措置、動物由来感染症の新4類への追加、国内動物による特定感染症診断時の獣医師の届出追加（イヌのエキノコックス、サル類の赤痢、トリのウエストナイル熱）、サーベイランスシステムを含む侵入動物・国内の野生動物対策の強化、動物由来感染症発生時の動物調査、措置の

強化を盛り込んだ。特に輸入動物の届出制度と健康証明書の添付、特定の病原体に関するフリーの証明書添付の要求は、これまで野放しであった輸入野生動物を事実上禁止するものであり、検疫に代わってリスクを回避する有効な措置となった。最も緊急性の高かった、輸入野生動物に由来する感染症対策に関する法は整備されたと言ってよい。

この感染症法の見直しにより導入された輸入動物の届出制度は、輸入動物業者、ペット業者のみならず、動物愛好家や研究者に種々の迷惑をかけることになった。しかし、上述の平成12年の輸入実績に比較すると、哺乳類はほぼ40%に、鳥類は約17%まで、輸入動物数が減少している。さらに、最も心配された野生動物の輸入はほぼ完全に止ったと思われる（哺乳動物は99%以上、鳥類は90%以上が繁殖された動物になった）。このことは、輸出国の順位にも反映されており、中近東、アフリカ、東南アジアなどからの野生動物の輸入がとまったことが明らかになった。法的措置の導入にあたり心配された混乱も最小限度であり、世界に先駆けて人獣共通感染症侵入リスクを回避する実効性のある対応が取れたと評価している。

表1 輸入動物のリスク評価方式

疾病頻度と輸入動物量による侵入リスク					侵入リスクと感染症重要度によるリスクポイント					
感染症の流行程度(地域、国) 過去5～10年間のヒトでの流行 人口10万人当たりの報告	輸入動物数				侵入リスク	重要度				
	>10 ⁴ 頭	10 ³ ～10 ⁴ 頭	10 ² ～10 ³ 頭	<100頭		5★	4★	3★	2★	1★
高汚染国(年間10人以上) or 5年間連続発生	非常に危険	非常に危険	危険	中等度	非常に危険	10	9	7	5	3
中等度汚染国(年間1～10人) or 5年間で3回以上発生	非常に危険	危険	中等度	やや少	危険	9	7	5	3	2
低汚染国(5年間に流行あり)	危険	中等度	やや少	少ない	中等度	7	5	3	2	1
汚染国:過去10年以内に発生 or 発生が疑われる	中等度	やや少	少ない	少ない	やや少	5	3	2	1	0
清浄国:サーベイランスあり (上記以外の国、地域)	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	少ない	3	2	1	0	0
					問題なし	0	0	0	0	0

地域・国別	畜長類	食肉類 イヌ科他	げっ歯類 ネズミ科、リス科他	翼手類	鳥類	両生類 爬虫類
アメリカ 北米:カナダ・USA 中米:メキシコ・カリブ諸国 南米:ABC、ペルー、ボリビア他	中南米サル (4, 22, 5.5)		ブレイリードッグ (3, 24, 8) 実験用マウス (0, 0, 0)			
アジア 東アジア:中国・韓国・モンゴル 東南アジア:ベトナム・インドネシア他 中近東:インド・パキスタン他	アジアサル (4, 22, 5.5)			コウモリ (4, 26, 6.5)		
アフリカ:サハラ以北、中央アフリカ、南ア マダガスカル、モーリシャス	アフリカザル (6, 26, 4.3)		マストミス (4, 24, 6)	コウモリ (4, 26, 6.5)		
ヨーロッパ 東欧、西欧諸国						

感染症の数(N); リスクポイント総和(S); 平均(μ)
アフリカのサル: エボラ7、マールブルグ5、赤痢3、結核3、サル痘3、黄熱5とするとN=6、S=26、μ=4.3

3. 動物由来感染症の統一的リスクプロファイルの作成

感染症法による人での動物由来感染症の届出を見ると、0-157が最も多く、年間3000～4500人である。500～1000人の間は赤痢、アメーバー赤痢であるが、この場合多くは海外などで旅行者が感染してくるケースである。500人前後はツツガムシ病、100人程度はマラリア、ジアルジア症で、いずれも海外渡航者が現地で感染する例がほとんどである。50人前後は海外で感染する Dengue 熱、このほか国内で感染を起こすオウム病、日本紅斑熱、クリプトスポリジウム症、E型肝炎が挙げられる。20人前後がエキノコックス症、レプトスピラ症である。近年、年間1桁の発症例としてはQ熱、ライム病、日本脳炎、ブルセラ症が挙げられる。このようにしてみると、人獣共通感染症でも、食中毒の原因として見られるサルモネ

ラ症、キャンピロバクター症（感染症法の届出ではない）、0-157などは発生すると非常に多くの患者を巻き込むことになる。海外で感染を受ける動物由来感染症がこれについて多い傾向がある。国内で感染する届出感染症はツツガムシ病、日本紅斑熱、オウム病をのぞけば、いずれも年間50人以下である。ヒト-ヒト感染症は一度の流行で数万（麻疹、風疹など）から数百万以上（インフルエンザなど）に達することを考えると、日本における動物由来感染症は流行規模としては非常に小さいといえる。最も、これは予防対策や規制が取られた後の数字であり、もしリスク回避対策がなされず、野放しであったとすれば別の数字になるであろう。

厚労省の動物由来感染症研究班では100を超すzoonosisに関して統一的な一貫性のあるリスク評価を行うために、個々の感染

症についてリスクプロファイルを作成し、評価に基づくプライオリティー化をしようという試みを進めている。具体的には「動物から伝播される感染症のヒトへのリスクを一貫性をもって評価する」ということを基本的な考え方として取り組んだ。各々の動物由来感染症について下記の4つのフェーズから評価を行った。1. 日本に存在するさまざまな動物からさまざまなヒトに対する総リスク暴露回数の推計、ヒトにおける感染成立率、発症率から推定される感染可能人数の推計、2. 発生頻度、ヒトでの伝播性、重篤性、3. 診断、予防、治用法の有無といった感染症統御法の有無、4. 2の推計値に基づくポイント評価と3のポイント評価の組合わせで総合評価を行う。動物由来感染症に関する基礎データは決して多くないため、より正確なデータが得られた際には、評価を入れ替え得るものであることを前提とした。

動物由来感染症の感染ルートは、侵入門戸と感染経路の組み合わせから、以下の6つとした。今回の検討では、水系、土壌からの直接感染、ヒトからの感染ルートは、検討対象とはせず、動物からの感染に着目した。1. 咬傷等、感染源となる動物による咬傷やひっかき（皮膚の損傷を伴う接触）。2. 体液・排泄物接触、感染源となる動物の血液や排泄物への非経口接触。本検討では、糞と尿を区別していない。3. 体液・排泄物経口、感染源となる動物の血液や排泄物への経口接触。本検討では、糞と尿を区別していない。4. 空気感染、感染源となる動物からの飛沫やエアロゾル化した体液の吸入。本検討では、飛沫感染と空気感染を含めている。3との区別について厳密

な定義はつけていないが、3より機会が多く、かつ1回の暴露量は少ない状況を想定している。5. ベクター、病原体をもつベクター（節足動物など）の刺咬。6. 食品、汚染食品の摂取。

動物由来感染症にかかわる動物のカテゴリーを、日本におけるヒトとの関わり方の特徴に基づき以下の7つとした。1. 伴侶動物、イヌおよびネコ。2. ペット動物、イヌ、ネコ以外で、ペットとして飼育されている主な動物。3. 家畜、基本的には、ウシ、ブタ、ニワトリ、ウマ。4. 実験動物、齧歯類、鳥類、ブタ、兎、犬、霊長類。5. 動物園動物。6. 徘徊動物、徘徊イヌとした。7. 野生動物、野山および都市に生息する野生の動物。また、ヒトのカテゴリーは動物カテゴリーと感染シナリオに応じて、以下のように分類した。1. 伴侶動物・ペットに関係するヒトカテゴリー；伴侶動物・ペット動物飼育者、獣医師、ペット業者、2. 家畜に関係するヒトカテゴリー；畜産農家、獣医師、3. 実験動物に関連するカテゴリー；研究者（研究機関における飼育作業者を含む）、動物業者（繁殖業者・輸入業者）、4. 動物園動物に関連するカテゴリー；動物園飼育担当者、獣医師、一般入園者。5. 徘徊動物に関連するカテゴリー；徘徊動物に遭遇する一般者、獣医師（動物管理センター）、6. 野生動物に関連するカテゴリー；ハンター、野生動物に遭遇する一般者、7. その他；特定の動物あるいは特定の感染経路に特徴的に接触する可能性のあるヒトカテゴリーについては、必要に応じて設定した。例えば、馬に関する競馬関係者、乗馬愛好家、野山に多いベクターに接触する可能性の高いアウトドア