

なくしても、そこに近づかなくさせるのはむずかしく、効果をあげるためには、餌となる物質の廃棄停止を広域かつ相当長期間にわたって継続する必要があると考えられた。したがって、都市以外の環境では、生ゴミの処理だけでキツネの接近を減らすのは困難と思われる。

つぎに考えられるのは、駆除によってリスクを減らすことであろう。しかし、キツネの場合、その繁殖能力から考えて、ハンターによる駆除程度では広域かつ長期にわたって個体数を減らすことは困難と思われる。たとえば北海道では、もっとも多い年で1 km²あたり0.15頭のキツネが捕獲されている。これに対し根室半島では、もっとも多い年には1 km²あたり0.86頭と、全道平均の6倍近いキツネが撃たれたが、その翌年でもキツネのファミリー数には変化がなかった。

これらの事態をふまえ、近年新たな媒介動物対策が提案されている。これは、感染源とヒトとの接点を減らすのではなく、感染源の感染率自体を下げるというものである。具体的には、条虫駆虫薬（終宿主には駆虫薬が有効である）を混ぜた餌（ベイト）を野外に散布してキツネに食べさせ、感染したキツネを駆虫して安全化する。この方法は最初にドイツで試みられた。Schelling *et al.* (1997) は、キツネのエキノコックス感染率の高い南ドイツで、566 km²の調査地域に航空機および手撒きによって、1 km²あたり15-20個の駆虫薬入りベイトを散布した。14カ月間に6回散布を行ったところ、散布前に32%であったキツネの条虫感染率は4%にまで減少した。同様の方法が北海道でも実験的に試みられ、キツネのエキノコックス感染率を下げる効果が確認された (Tsukada *et al.*, 2002; 高橋ほか, 2002)。

ただ、この方法でもすべてのキツネがベイトを食べるわけではなく、感染率をゼロにすることは困難である。また、駆虫薬はワクチンではないため予防効果はない。すなわち、一度駆虫されたキツネでも、エキノコックスが寄生した野ネズミを食べればふたたび感染してしまう。ベイト散布をやめれば感染率はふたたび上昇し始め、1-2年程度でもとのレベルに戻ってしまうことが確認されている (Romig, 私信)。したがって、効果を持続させるためには散布をやめることができない。この方法の適用にあたっては費用対効果を十分吟味する必要があると思われる。

(2) 狂犬病

狂犬病は、Mononegavirales 目 Rhabdoviridae 科 *Lyssavirus* 属に属する狂犬病ウイルスによる疾病である。感染源は発症した動物の唾液中のウイルスで、おもに発症した動物に咬まれることで感染する。すべての哺乳類が感受性を持ち、感染すると急性の致死性脳脊髄炎を発症して死亡する。

ヒトの場合、発症した動物に咬まれて感染しても、通常1-3カ月、最長では7年という長く不定な潜伏期があり、このあいだは検査しても感染の有無を診断できない。発症すると発熱や食欲不振、咬傷部位の知覚過敏などの症状が出る。進行すると高熱、幻覚、麻痺などが出るほか、患者の約半数に水を飲むとき強い痛みをとまなうけいれんが起き、水を避けるようになるため「狂水病」ともよばれる（高山，2000）。いったん発症すると治療はなく、ほぼ100%死亡する悲惨な疾病である。ただ、狂犬病はワクチン接種によって予防できる病気でもある。ヒトの場合、潜伏期間が長いことを利用して、発症動物に咬まれた後でもただちにワクチン接種をすれば発症を防ぐことができる。

わが国で狂犬病の記録が残っているのは18世紀以降である。1897年からは全国の狂犬病発生件数が公式に記録されるようになったが、これをみると、発生ピークだった1924年には1年間に3205頭のイヌ、235人のヒトが狂犬病で死亡している。これに対し、1925年からは飼い犬の予防接種と野良犬の取り締まりが強力に進められ、狂犬病発生件数は激減した。その後、第二次世界大戦後にふたたび流行が起こったが、1950年に制定された狂犬病予防法にもとづき、飼い犬の登録と年2回の予防接種および野良犬の駆除が推し進められた結果、発生件数は減少し、1957年のネコの症例1件を最後に狂犬病の発生はなくなった。以後、1970年と2006年に海外でイヌに咬まれて帰国後狂犬病を発症したヒトの輸入症例3例を除き、50年にわたってわが国での狂犬病発生はない。しかし、このような国は世界でも稀であり、狂犬病は、日本、ニュージーランド、北欧諸国などごく一部の国を除いて現在も世界中で発生している。WHO（2005）の推計では、毎年55000人のヒトがこの疾病のために亡くなっており、このうち56%はアジア、44%はアフリカで起きている。このような流行状況をみれば、近年の流通の国際化に

よって、海外からわが国に狂犬病に感染した動物が持ち込まれる可能性は否定できない。この危険性に対し、国も狂犬病予防法、感染症法を改訂し、動物の検疫の拡充や輸入届出制度を新設するなど、制度的には侵入阻止の体制が整いつつある。しかし、検疫のすり抜けや動物の密輸、外国船からの動物の不法上陸などの可能性は依然残っており、狂犬病侵入のリスクがゼロになることはない。とくに北海道には、年間4000-9000隻以上のロシア船が寄港しており、その約6割にイヌが乗せられているという報告もある。これらのイヌが無検疫のまま港に上陸していることがたびたび目撃されている。万が一、このような不法上陸犬が狂犬病にかかっている、日本のヒトやイヌを咬めば、わが国に狂犬病が再度発生することもありうるのである。

わが国でのかつての流行時には、狂犬病を発症した動物は圧倒的にイヌであったことと、「狂犬病」という名称もあいまって、日本人は「狂犬病はイヌの病気」というイメージを抱きがちである。しかし、世界的にみると、狂犬病には2つの流行パターンがあり、アジアに広くみられる「都市型流行」ではイヌがおもな感染動物で、これに咬まれてヒトが発症する例が多くみられるのに対し、欧米にみられる「森林型流行」では感染動物はおもに野生動物であり、ヒトへの感染例は稀である。森林型流行における主要な感染動物は地域によって異なり、北米ではアライグマ、スカンク、コウモリ、ヨーロッパではキツネとなっている。

キタキツネと狂犬病

わが国でのかつての流行は都市型であり、現在の日本の狂犬病対策もイヌでの流行阻止を主眼としている。これまでの経緯を考えれば、これは妥当な対策といえるが、全国一律にイヌ対策だけでよいかについては疑問がある。なぜなら、北海道には、ヨーロッパでもっとも主要な感染動物であるキツネが多数生息しているからである。先に述べたように、キツネの個体数推定は困難であり、北海道、本州、四国、九州に生息するキツネの個体数は不明である。ただ、いくつかのデータから相対的な数について傍証を得ることができる。1つは狩猟統計である。北海道、本州、四国、九州で、狩猟期にハンターが捕獲したキツネの頭数を比較するため、キツネ狩猟頭数がもっとも多かった1981年度の年間狩猟頭数をその地域の面積で割った指数（HIPD）

表 5.1 日本国内のキツネ捕獲数指標 (1981 年度).

	狩猟頭数	面積 (km ²)	HIPD *	狩猟者数	CPH**
北海道	10177	78479	0.130	16775	0.607
本 州	9974	231120	0.043	298012	0.033
四 国	5	18802	0.000	29351	0.000
九 州	574	44437	0.013	62580	0.009
全 国	20730	372838	0.056	406718	0.051

* HIPD (hunting indicator of population density) = 狩猟頭数/面積

** CPH (catch per hunter) = 狩猟頭数/狩猟者数

と年間狩猟頭数をその地域のハンター数で割った指数 (CPH) をみてみよう。表 5.1 から明らかなように、北海道では本州、四国、九州の数倍から数十倍の数のキツネが撃たれていることがわかる。また別のデータとして交通事故の頭数がある。日本全国の高速道路で道路延長 1 km あたり 1 年間のキツネの事故死体数を比較すると、これも北海道の高速道路では本州以南の数倍から数十倍もはねられていることがわかる (図 5.10)。これらのデータから、正確な頭数はわからないものの、北海道には本州以南よりもはるかに多くのキツネが生息していると考えることができる。

このようにキツネの多い北海道に、もし狂犬病の動物が侵入したら、そしてその動物がキツネを咬んだとしたら、北海道のキツネに狂犬病が広まるだろうか。じつは、狂犬病がある地域に侵入したとき、そこから流行が拡大していくためには「侵入の臨界寄主密度」があるとされている (重定, 1992)。すなわち、宿主動物の個体群密度が一定以上なければ感染は広がらず、狂犬病はやがて消滅してしまうということである。ヨーロッパにおける狂犬病流行のダイナミクスについて理論的な説明を試みた Anderson *et al.* (1981) は、実際に狂犬病が流行した地域のキツネの環境収容密度 K 、つまり「単位面積内につくりうるテリトリーの数」×「テリトリー内の個体数 (通常 2 匹)」は、ほとんどの場合 $1/\text{km}^2$ 以上であったとしている。キツネの生態はヨーロッパでも北海道でも大きく変わらないと考えられるので、北海道にもこの数値があてはまるとすれば、キタキツネのあいだに狂犬病が広がるかどうかは、彼らの頭数が 1 km^2 あたり 1 頭以上いるかどうかにかかってくる。

残念ながら、現在北海道のキツネの環境収容密度は不明である。しかし、前述したように、北海道東部の根室半島では 1987 年以来、繁殖ファミリー

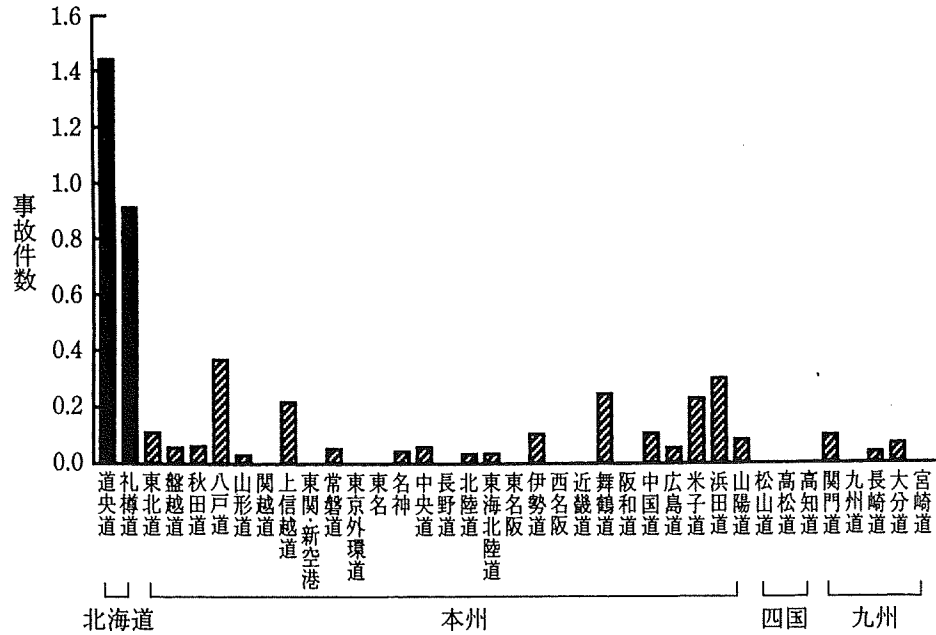


図 5.10 日本全国の高速道路におけるキツネの交通事故発生件数 (件数/km, 1993年). (大泰司・井部・増田, 1998より改変)

の数が調査されており、それによると、もっとも多かった年には、73 km²の調査地に31のファミリーが生息していた(図5.2)。これがこの地域の密度の上限であるとするれば、環境収容密度は0.85となり、ヨーロッパの臨界寄主密度には達しないもののかなり近い値になる。それでは、北海道内のほかの地域ではどうなのか。今後、北海道の野生動物、とくにキタキツネに狂犬病が広がる可能性を判断し、そのリスクを評価するためには、北海道内のキツネの生息数調査が急務と考えられる。

引用文献

- Adkins, C. A. and P. Stott. 1998. Home ranges, movements and habitat associations of red foxes *Vulpes vulpes* in suburban Toronto, Ontario, Canada. *Journal of Zoology*, London, 244 : 335-346.
- Anderson, R. M., H. C. Jackson, R. M. May and A. M. Smith. 1981. Population dynamics of fox rabies in Europe. *Nature*, 289 : 765-771.
- Bornstein, S., G. Zakrisson and P. Thebo. 1995. Clinical picture and antibody response to experimental *Sarcoptes scabiei* var. *vulpes* infection in red foxes (*Vulpes vulpes*). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 36 : 509-519.
- Englund, J. 1965. Studies on food ecology of the red fox (*Vulpes v.*) in Sweden.

- Viltreva, 3 : 377-485.
- Gloor, S., F. Bontadina, D. Hegglin, P. Deplazes and U. Breitenmoser. 2001. The rise of urban fox populations in Switzerland. *Mammalian Biology*, 66 : 155-164.
- Harris, S. 1977. Distribution, habitat utilization and age structure of a suburban fox (*Vulpes vulpes*) population. *Mammal Review*, 7 : 25-39.
- Harris, S. 1981. The food of suburban foxes (*Vulpes vulpes*), with special reference to London. *Mammal Review*, 11 : 151-168.
- Harris, S. and W. J. Trehwella. 1988. An analysis of some of the factors affecting dispersal in an urban fox (*Vulpes vulpes*) population. *Journal of Applied Ecology*, 25 : 409-422.
- Hoffer, S., S. Gloor, U. Muller, A. Mathis, D. Hegglin and P. Deplazes. 2000. High prevalence of *Echinococcus multilocularis* in urban red foxes (*Vulpes vulpes*) and voles (*Arvicola terrestris*) in the city of Zurich, Switzerland. *Parasitology*, 120 : 135-142.
- 近藤憲久・高橋健一・八木欣平. 1986. 多包虫症流行地域におけるキタキツネ (*Vulpes vulpes schrencki* Kishida) の冬期の食性. 根室市博物館開設準備室紀要, 1 : 23-31.
- Lindstrom, E. R., H. Andren, P. Angelstam, G. Cederlund, B. Hornfeldt, L. Jaderberg, P. Lemnell, B. Martinsson, K. Skold and J. E. Swenson. 1994. Disease reveals the predator : sarcoptic mange, red fox predation, and prey populations. *Ecology*, 75 : 1042-1049.
- Lloyd, H. G. 1980. *The Red Fox*. B. T. Batsford, London, 320 pp.
- Macdonald, D. W. 1979. Helpers in fox society. *Nature*, 282 : 69-70.
- Macdonald, D. W. 1980. *Rabies and Wildlife*. Oxford University Press, New York, 151 pp.
- Macdonald, D. W. 1987. *Running with the Fox*. Unwin Hyman, London, 224 pp.
- Macdonald, D. W. and M. T. Newdick. 1982. The distribution and Ecology of foxes, *Vulpes vulpes* (L.), in urban areas. In (Bornkamm, R., J. A. Lee and M. R. D. Seaward, eds.) *Urban Ecology*. pp. 123-135. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- 三沢英一. 1979. 生息環境の相違によるキタキツネ *Vulpes vulpes schrencki* KISHIDA の食性の変化について. *哺乳動物学雑誌*, 7 : 311-320.
- Morner, T. and D. Christensson. 1984. Experimental infection of red foxes (*Vulpes vulpes*) with *Sarcoptes scabiei* var. *vulpes*. *Veterinary Parasitology*, 15 : 159-164.
- Nakazono, T. and Y. Ono. 1987. Den distribution and den use by the red fox *Vulpes vulpes japonica* in Kyushu. *Ecological Research*, 2 : 265-277.
- 太田嘉四夫・阿部永・三沢英一. 1978. Bio-telemetry法によるキタキツネ (*Vulpes vulpes schrencki* KISHIDA) の行動解析. (北海道における道路計画と森林環境の保全に関する調査研究——その2) pp. 87-94. 北海道大学農学部演習林.

- 太田嘉四夫・阿部永・三沢英一・小嶋研二・松野修江. 1979. Bio-telemetry 法によるキタキツネ (*Vulpes vulpes schrencki* KISHIDA) の行動解析. II. (北海道における道路計画と森林環境の保全に関する調査研究——その3) pp. 75-83. 北海道大学農学部演習林.
- 大泰司紀之・井部真理子・増田泰. 1998. 野生動物の交通事故. 北海道大学図書刊行会, 札幌, 191 pp.
- Schelling, U., W. Frank, R. Will, T. Romig and R. Lucius. 1997. Chemotherapy with praziquantel has the potential to reduce the prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild foxes (*Vulpes vulpes*). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 91 : 179-186.
- 重定南奈子. 1992. 侵入と伝播の数理生態学. 東京大学出版会, 東京, 155 pp.
- Storm, G. L., R. D. Andrews, R. L. Phillips, R. A. Bishop, D. B. Siniff and J. R. Tester. 1976. Morphology, reproduction, dispersal and mortality of mid-western red fox populations. *Wildlife Monographs*, 49 : 1-82.
- 高橋健一・浦口宏二・八木欣平. 1999. 北海道におけるエキノコックスの動物間流行. (北海道立衛生研究所, 編: 北海道のエキノコックス) pp. 24-38. 北海道立衛生研究所, 札幌.
- 高橋健一・浦口宏二. 2001. わが国における野生動物の疥癬——北海道のキツネでの流行について. *病原微生物検出情報*, 22 : 247-248.
- 高橋健一・浦口宏二・T. Romig・畠山英樹・田村正秀. 2002. キツネ用駆虫薬入りベイトを用いたエキノコックス症感染源対策法の検討. *北海道立衛生研究所報*, 52 : 61-63.
- 高山直秀. 2000. ヒトの狂犬病. 時空出版, 東京, 130 pp.
- Teagle, W. G. 1967. The fox in the London suburbs. *The London Naturalist*, 46 : 40-68.
- Trewhella, W. J., S. Harris and F. E. McAllister. 1988. Dispersal distance, home-range size and population density in the red fox (*Vulpes vulpes*): a quantitative analysis. *Journal of Applied Ecology*, 25 : 423-434.
- 塚田英晴. 2000. キタキツネ. (斜里町立知床博物館, 編: 知床のほ乳類1) pp. 74-129. 北海道新聞社, 札幌.
- Tsukada, H., K. Hamazaki, S. Ganzorig, T. Iwaki, K. Konno, J. T. Lagapa, K. Matsuo, A. Ono, M. Shimizu, H. Sakai, Y. Morishima, N. Nonaka, Y. Oku and M. Kamiya. 2002. Potential remedy against *Echinococcus multilocularis* in wild red foxes using baits with anthelmintic distributed around fox breeding dens in Hokkaido, Japan. *Parasitology*, 125 : 119-129.
- Tsukada, H. and N. Nonaka. 1996. Foraging behavior of red foxes *Vulpes vulpes schrencki* utilizing human food in the Shiretoko National Park, Hokkaido. *Mammal Study*, 21 : 137-151.
- 塚田英晴・岡田秀明・山中正実・野中成晃・奥祐三郎. 1999. 知床半島のキタキツネにおける疥癬の発生と個体数の減少について. *哺乳類科学*, 39 : 247-256.
- 浦口宏二・高橋健一. 1997. 養豚場の畜産廃棄物に対するキタキツネの摂食行動.

- 日本家畜管理学会誌, 32 : 75-81.
- Uraguchi, K. and K. Takahashi. 1998. Den site selection and utilization by the red fox in Hokkaido, Japan. *Mammal Study*, 23 : 31-40.
- Voigt, D. R. and D. W. Macdonald. 1984. Variation in the spatial and social behaviour of the red fox, *Vulpes vulpes*. *Acta Zoologica Fennica*, 171 : 261-265.
- Willingham, A. L., N. W. Ockens, C. M. O. Kapel and J. Monrad. 1996. A helminthological survey of wild red foxes (*Vulpes Vulpes*) from the metropolitan area of Copenhagen. *Journal of Helminthology*, 70 : 259-263.
- World Health Organization. 2005. WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 931. World Health Organization, Geneva, 121 pp.
- 山下次郎. 1978. エキノコックス——その正体と対策. 北海道大学図書刊行会, 札幌, 246 pp.
- Yoneda, M. 1979. Prey preference of the red fox, *Vulpes vulpes schrencki* KISHIDA (Carnivore : Canidae), on small rodents. *Applied Entomology and Zoology*, 14 : 28-35.
- Yoneda, M. 1982. Influence of red fox predation on a local population of small rodents. II. Food habits of the red fox. *Applied Entomology and Zoology*, 17 : 308-318.

Short communication

Experimental infection of cats with *Bartonella henselae* resulted in rapid clearance associated with T helper 1 immune responses

Hidenori Kabeya*, Tamao Umehara, Hiroki Okanishi, Izumi Tasaki, Misako Kamiya, Akihiro Misawa, Takeshi Mikami, Soichi Maruyama

Laboratory of Veterinary Public Health, Department of Veterinary Medicine, College of Bioresource Sciences, Nihon University, 1866 Kameino, Fujisawa, Kanagawa 252-8510, Japan

Received 20 October 2008; accepted 9 March 2009
Available online 5 April 2009

Abstract

Six cats were inoculated with *Bartonella henselae* strains A and B, which were isolated from the same naturally infected cat. The numbers of CD4⁺ cells decreased following the infection. The levels of bacteremia were significantly correlated with the expression levels of IFN- γ mRNA during the various stages of bacteremia and elimination of the bacteremia. Furthermore, the lower levels of TNF- α mRNA expression during the bacteremia related to the emergence of higher levels of bacteremia. These results indicate that the activation of cell-mediated immune responses, including IFN- γ and TNF- α production, play an important role in elimination of *B. henselae* from bacteremic cats.
© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: *Bartonella henselae*; Cat-scratch disease; CD4; Cytokine; Th1

1. Introduction

Bartonella henselae invades feline erythrocytes and endothelial cells, suggesting that the agent belongs to an intracellular pathogen family [1]. Cell-mediated immune response (CMI) plays critical roles in eliminating intra-cellular pathogens from hosts. In cases of cats naturally infected with *B. henselae*, however, T helper 2 (Th2) cells were predominantly activated and resulted in incomplete elimination of the organisms from the cats [2].

Cats infected with *B. henselae* develop a persistent infection [3]. Although relapsing bacteremia was observed in the naturally infected cats, short duration of bacteremia was demonstrated in cats experimentally infected with a laboratory-cultivated inoculum [4,5]. Multiple infections with genetically distinct organisms were observed in the naturally infected cats, suggesting the possibility that multiple infection with genetically and/or antigenetically different *B. henselae*

may play a role in developing the persistent infection in cats [6].

In the present study, specific pathogen free cats were experimentally infected with one or two different *B. henselae* strains isolated from a naturally infected cat and the kinetics of bacteremia was compared between the groups. Furthermore, host immune responses including specific antibody, CD4/CD8, and cytokine mRNA expressions were continuously monitored throughout the experimental period. The relationship between levels of bacteremia, Th1/Th2 cytokines and other immune responses were examined to elucidate the immunobiology behind long term relapsing bacteremia.

2. Materials and methods

2.1. Experimental animals

Six 5-month-old male SPF cats (Nos. 1–6) were purchased from Liberty Research Inc. (NY, USA) and were used in this study. Before the experiment, these six cats were confirmed to be free from any *Bartonella* infection by serological and

* Corresponding author. Tel./fax: +81 466 84 3377.
E-mail address: kabeya@brs.nihon-u.ac.jp (H. Kabeya).

bacteriological examinations. They were housed individually and blood samples were collected at –3, 0, 3, 7 and 14 days post-infection and following every 12–16 days of the experimental period of 210 days. Animal care was carried out in accordance with the guidelines for the care and use of laboratory animals by the College of Bioresource Sciences at Nihon University.

2.2. Infection of *Bartonella henselae* strains derived from a naturally infected cat

B. henselae strains A and B were used for the inoculation. These strains were isolated from a naturally infected cat in Japan and were confirmed as *B. henselae* by PCR [6]. These strains have been found to show different patterns in the pulse field electrophoresis analysis and both strains were 16S rRNA type I in a previous study [6]. Cat Nos. 1, 2, and 3 were inoculated with 1.0 ml of the suspension of strain A (1×10^7 CFU/ml) subcutaneously. The other three (Nos. 4, 5, and 6) were inoculated with 0.5 ml each of strains A (1×10^7 CFU/ml) and B (1×10^7 CFU/ml) subcutaneously.

2.3. Isolation and viable colony count of *Bartonella* from cat blood

One milliliter of blood was collected in an EDTA-tube (Terumo, Tokyo, Japan) and used for isolation as described previously [2]. The numbers of colonies formed on the plates were counted and the colony-forming units (CFU) per ml of blood were calculated. The isolated bacteria were submitted for *Bartonella* species genotyping using the method previously reported [6].

2.4. Analysis of antibody responses to *B. henselae* in cats

Titers of IgG against *B. henselae* were determined by an indirect immunofluorescence antibody test (IFA) as described previously [7]. Plasma samples with a titer of 64 were

provisionally considered as positive as defined in previous reports [7].

2.5. Flow cytometric analysis

The peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were prepared from cat blood using the Lymphocyte separation medium (ICN Pharmaceuticals, Inc.-Cappel Products), and were labeled with the culture supernatant of the hybridoma which produce anti feline CD4 (4D9) or CD8 (10C7) [8,9] and following with FITC-labeled anti mouse IgG1 rat antibody (1:2,000, COSMO BIO, OBM, Tokyo, Japan). All samples were analyzed on a FACScan Calibur (Becton Dickinson, NJ, USA).

2.6. Induction of cytokine mRNA expressions and RNA preparation

Cytokine mRNA expressions were monitored by using quantitative reverse transcriptase PCR as described previously [2].

The cytokines examined in this study were Interleukine-12 (IL-12) p40, interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-10, IL-4, and transforming growth factor β (TGF- β). The sequences of the primers for each cytokine and the annealing and fluorescence acquisition temperatures are shown in Table 1.

2.7. Statistical analysis

Unpaired Student's *t*-test was used for comparison of the number of bacteria and the duration of bacteremia between the cat groups. For comparison of the percentages of CD4⁺/8⁺ cells between the stages, data were analyzed by paired Student's *t*-test. Pearson correlation coefficient was calculated for the analysis of correlation between the mean number of bacteria during the bacteremia and the relative cytokine mRNA expression. Student's *t*-test was used for the

Table 1
Sequences of primers and annealing and fluorescence acquisition temperatures used in this study.

Target	Primer	Sequence	Accession No. ^a	Annealing temperature (°C)	Fluorescence acquisition temperature (°C)
FeIL-12 p40	5'	GGA GAG CCT ACC CAT TGA AG	U83184	58	83
	3'	ATT CCC AGC TCA CTT CCA CA			
Fe IFN- γ	5'	GGA CAC CAT CAA GGA AGA CA	D30619	54	82
	3'	AAC AGA TTC TGG CTC CTT TT			
Fe TNF α	5'	CAT GTA GTA GCA AAC CCC GA	M92061	58	87
	3'	GAC CCT GGT CTG GTA GGA AA			
FeIL-10	5'	GTG GAG CAG GTG AAG AGT AC	U39569	58	82
	3'	AGT CCA GAA GAG TTG CAT CC			
Feline IL-4	5'	CCA CGG CCA GAA CTT CAA T	X87408	60	86
	3'	GGT CCT GIT TGC CAT GCT			
FeTGF- β	5'	CAA TAA TTC CTG GCG CTA CC	Y425617	58	87
	3'	AAC CCG TTG ATG TCC ACT TG			
Fe GAPDH	5'	GAG AAA GCT GCC AAA TAC	AB038241	53	86
	3'	ATA CCA GGA AAT GAG CTT G			

^a The references of the mRNA sequence of the genes in DNA data bank.

significance test. For each test, a P -value < 0.05 was considered significant.

3. Results

3.1. Viable colony counts of *B. henselae*, IgG titers in the infected cats

During the experimental period, all the cats developed bacteremia at day 7 post-infection ($1 \sim 1.2 \times 10^5$ CFU/ml) (Fig. 1). The bacteremia lasted for 62 days in cat Nos. 1, 2, 3, and 6, and for 78 days the other two cats. The highest number of bacteria found in the blood was obtained at day 28 (123,832 CFU/ml) in cat No. 4. This cat also showed the highest mean number (38,526 CFU/ml) during the experiment. Following the end of the first period of bacteremia, a slight re-emergence of bacteremia was observed in cat Nos. 1 and 3 at

days 126–182 (2–634 CFU/ml) and 98 (1253 CFU/ml), respectively.

Specific IgG titers of 64–128 were detected in all cats at day 14 (Fig. 1). The titers increased following an emergence of bacteremia and reached their maximum level in each cat (at 28 days post-infection, 4096 ~ 8192) (Fig. 1) Although a change of antibody titers between 512 and 4096 was observed in all cats, the titer decreased to 512 or 1024 at the end of the experimental period (day 210).

All the cats did not develop any significant clinical symptoms throughout the experimental period.

3.2. Changes of the number of $CD4^+$ and $CD8^+$ cells in cat PBMC

In order to examine the changes in immune responses including the populations of $CD4^+$ or $CD8^+$ cells in PBMC

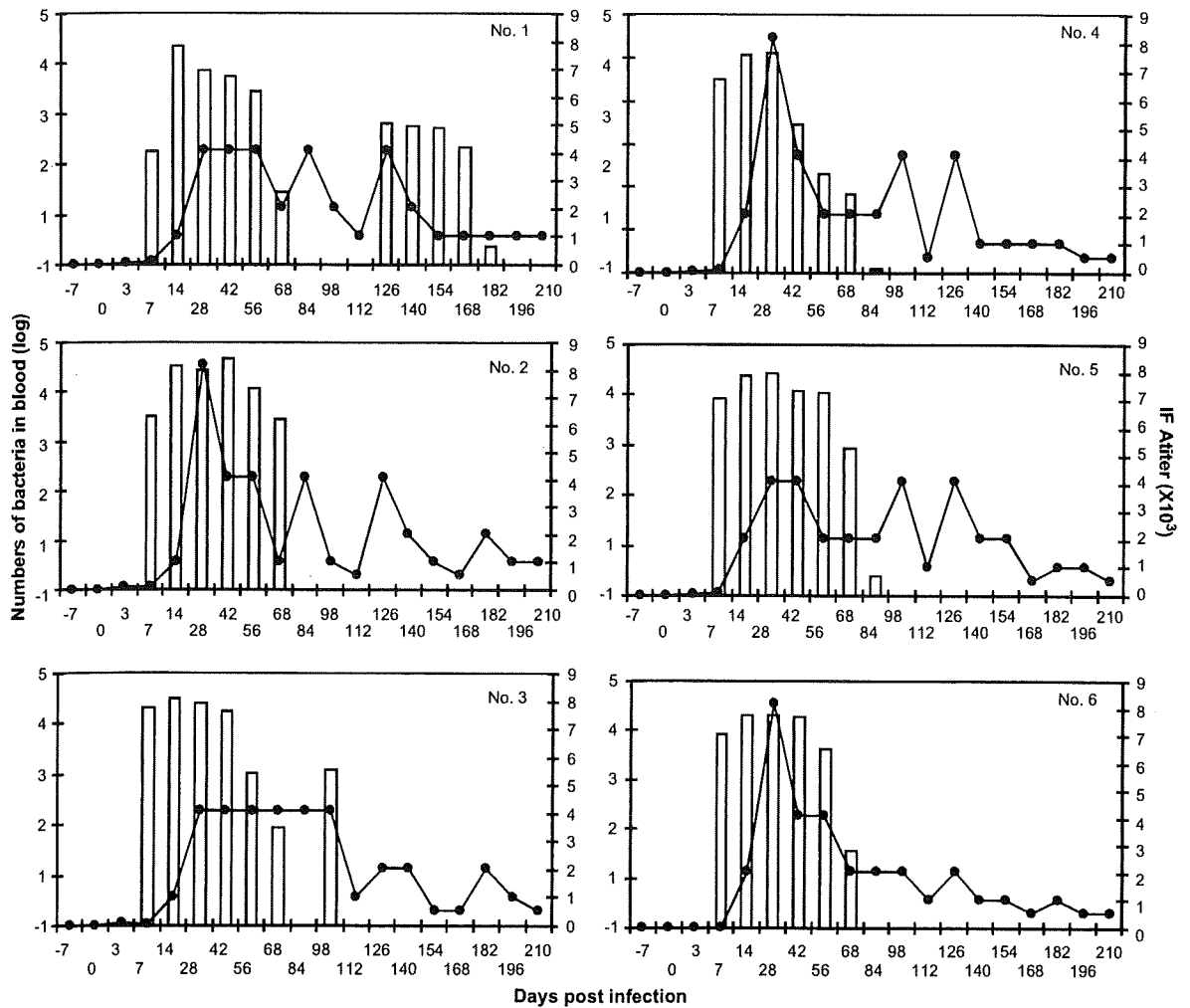


Fig. 1. Time course of bacteremia and IgG responses against *B. henselae* in experimentally infected cats. The number of viable bacteria counts in peripheral blood and the titer of specific antibodies to *B. henselae* (Houston-1) were monitored until 210 day post-infection. The number of bacteria was expressed as colony-forming units (CFU) per ml of blood (gray bars). *B. henselae*-specific IgG titers were determined by IFA (closed circle).

and cytokines mRNA expressions in PBMC in cats during bacteremia, the state of bacteremia was separated into 4 stages: Stage 1 (pre-infection stage: –3 and 0 days of infection, D.O.I.), Stage 2 (post-infection without bacteremia: 3 D.O.I.), Stage 3 (bacteremic period: 7–68 or 84 D.O.I.), and Stage 4 (four weeks after the end of bacteremia: 84 and 98 or 98 and 112 D.O.I.).

The populations of CD4⁺ or CD8⁺ cells in PBMC were examined using flowcytometry and compared between the stages (Table 2). At Stage 1, 6.1–19.7% and 22.2–47.6% were positive for CD4⁺ and CD8⁺, respectively. The percentage of CD4⁺ cells significantly decreased by between 4.6 and 11% at Stage 2 ($P < 0.01$) and remained at low levels (4.4%–14.5%) during Stage 3 ($P < 0.01$) in 4 out of 6 cats. At Stage 4, the rates (5.9–21.5%) recovered to similar levels to those shown at Stage 1 ($P = 0.13$). The rate of CD8⁺ cells kept relatively constant throughout the experimental periods except Stage 2, when increases and decreases in rates were observed in cat Nos. 1, 6, and 5, respectively. Any statistically differences were not observed in the percentages of CD8⁺ cells at Stages 2–4 compared to Stage 1 ($P = 0.26$ –0.34).

3.3. Correlation of levels of cytokine mRNA expression in PBMC and bacteremia

We examined the correlation coefficient between mean number of bacteria during each bacteremic stage and the rate of changes in cytokine mRNA expression. The correlation coefficient over than 0.500 was observed in the levels of IFN- γ mRNA expression during Stages 3 ($R^2 = 0.702$, $P < 0.05$) and 4 ($R^2 = 0.733$, $P < 0.05$), respectively. Although it is not statistically significant, the reciprocal numbers of the levels of TNF- α mRNA expressions also showed an association with the mean number of bacteria during Stage 3 ($R^2 = 0.510$, $P = 0.11$).

4. Discussion

Populations of CD4⁺ cells decreased in all the cats examined post-infection with *B. henselae* and gradually recovered to the similar levels at pre-infection. There are no previous reports examining the CD4⁺ and CD8⁺ cells in *B. henselae*-infected cats. Pappalardo et al. [10] reported the reduction of CD8⁺ cells in *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* inoculated

dogs. These findings indicated that the influence on CD4/8-positive cell populations would be different in each infected host and/or in each *Bartonella* species. It is important to understand the mechanism by which infection with *B. henselae* can cause a reduction of CD4⁺ cells in cats in order to develop effective therapeutic interventions.

Statistical analysis revealed that a significant correlation exists between the level of mRNA expression of IFN- γ and the mean numbers of *B. henselae* observed in cats. The cats with high levels of bacteremia showed a tendency to produce higher amounts of IFN- γ mRNA during Stages 3 and 4. This result indicates that stimulation by the infecting bacterium specifically induced Th1 immune responses in cats. The induction of IFN- γ by *B. henselae* was also shown in experimentally inoculated mice [11–13]. In mice, IFN- γ plays a role in killing *B. henselae* from an infected macrophage cell line by stimulating the macrophage and inducing the production of nitric oxide [14]. In this study, we also found that the production of IFN- γ by *B. henselae* may result in the rapid elimination of the organism in cats.

Lower levels of TNF- α mRNA expression during bacteremia (Stage 3) contribute to the emergence of higher levels of bacteremia in cats, suggesting that TNF- α plays a critical role in the prevention of *B. henselae* growth in cats. CMI, induced by Th1 immune responses including IFN- γ , and TNF- α production may be critical for the reduction of *B. henselae* from infected cats. We have previously reported that IL-4 mRNA expression, but not IFN- γ , was selectively promoted in naturally *B. henselae*-infected cats showing persistent infection and relapsing bacteremia [2]. The induction of Th2 is known to suppress Th1 immune responses and may contribute to the establishment of persistent infection in naturally infected cats [2,15].

Patients with cat-scratch disease (CSD) show significantly higher circulating levels of IL-2, IL-6, and IL-10, but not IL-12 compared with healthy controls [16]. However, IFN- γ and IL-4 were not detectable in the patients. These contradictory patterns of cytokine production between humans and cats may explain the differences in the pathogenesis of *B. henselae* infection in different host species. The bacteremia found in experimentally infected cats in this study was no more detectable by day 62 or 72 after the infection, whereas it is known that CSD patients suffer from the disease for 2–4 months although the patients rarely develop bacteremia for

Table 2
Percentages of CD4⁺ and CD8⁺ cells at four stages of experimental period.

Cat No.	% of CD4 ⁺ cells (SD) at ^a :				% of CD8 ⁺ cells (SD) at stages			
	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
1	10.2 (1.7) ^b	8.3	5.3 (1.1)	10.3 (1.2)	22.7 (1.6)	30.9	24.1 (2.0)	22.9 (1.4)
2	14.1 (1.1)	6.2	6.0 (1.0)	10.2 (4.0)	34.3 (9.9)	35.6	36.0 (1.5)	31.9 (1.5)
3	19.7 (8.4)	10.7	14.5 (6.3)	14.4 (2.8)	45.8 (2.8)	43.4	42.8 (2.7)	43.3 (0.3)
4	19.7 (7.7)	11.4	11.6 (2.8)	21.5 (10.5)	43.2 (4.6)	44.8	40.2 (3.4)	37.3 (2.0)
5	9.1 (2.0)	4.6	9.1 (1.0)	5.9 (0.2)	47.6 (16.0)	24.8	48.6 (8.2)	50.7 (4.4)
6	6.1 (0.7)	6.0	4.4 (0.6)	7.3 (2.7)	22.2 (9.0)	57.0	21.5 (1.1)	24.1 (2.8)

^a Stage 1: Pre-infection with *B. henselae*: –3 and 0 days of infection (D.O.I.); Stage 2: Post-infection without bacteremia: 3 D.O.I.; Stage 3: During the bacteremia: 7–68 or 84 D.O.I.; Stage 4: Four weeks after the end of bacteremia: 84 and 98 or 98 and 112 D.O.I.

^b Percentage of the positive cells. Standard deviation (SD) has been shown in the parenthesis.

that entire period [17]. It is also reported that patients infected with *Bartonella quintana* show an overproduction of IL-10 which may contribute to the establishment of bacterial persistence [18]. These results also suggest that *Bartonella* infection induced different patterns of cytokine production which may affect pathogenesis in each infected host.

Significant differences in the number of bacteria and the duration of bacteremia were not observed between the cat groups inoculated with only *B. henselae* strain A and both strains A and B. This may be explained by the possibility that strains A and B share common antigenicities and induced similar immune responses despite the fact that these two strains show different PFGE patterns. A relapsing bacteremia was observed only in the cats infected with strain A (Cat Nos. 1 and 3) in this study. Werner et al. [19] also reported that cats infected with a laboratory strain of *B. henselae* developed relapsing bacteremia. Comparing, Arvand et al. [20] reported that prolonged *B. henselae* bacteremia was caused by reinfection in naturally infected cats. More studies are necessary to reproduce experimentally the relapsing bacteremia observed in naturally infected cats.

Acknowledgements

We thank Dr. Shimojima's group for supplying the monoclonal antibodies (4D9 and 10C7). This work was partially supported by a Grant-in-Aid for Academic frontier project from The Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT).

References

- [1] D.L. Kordick, E.B. Breitschwerdt, Intraerythrocytic presence of *Bartonella henselae*, *J. Clin. Microbiol.* 33 (1995) 1655–1656.
- [2] H. Kabeya, M. Sase, M. Yamashita, S. Maruyama, Predominant T helper 2 immune responses against *Bartonella henselae* in naturally infected cats, *Microbiol. Immunol.* 50 (2006) 171–178.
- [3] L. Guptill, L.N. Slater, C.C. Wu, T.L. Lin, L.T. Glickman, D.F. Welch, J. Tobolski, H. HogenEsch, Evidence of reproductive failure and lack of perinatal transmission of *Bartonella henselae* in experimentally infected cats, *Vet. Immunol. Immunopathol.* 65 (1998) 177–189.
- [4] R.C. Abbott, B.B. Chomel, R.W. Kasten, K.A. Floyd-Hawkins, Y. Kikuchi, J.E. Koehler, N.C. Pedersen, Experimental and natural infection with *Bartonella henselae* in domestic cats, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 20 (1997) 41–51.
- [5] L. Guptill, L. Slater, C.C. Wu, T.L. Lin, L.T. Glickman, D.F. Welch, H. HogenEsch, Experimental infection of young specific pathogen-free cats with *Bartonella henselae*, *J. Infect. Dis.* 176 (1997) 206–216.
- [6] H. Kabeya, S. Maruyama, M. Irei, R. Takahashi, M. Yamashita, T. Mikami, Genomic variations among *Bartonella henselae* isolates derived from naturally infected cats, *Vet. Microbiol.* 89 (2002) 211–221.
- [7] S. Maruyama, S. Hiraga, E. Yokoyama, M. Naoi, Y. Tsuruoka, Y. Ogura, K. Tamura, S. Namba, Y. Kameyama, S. Nakamura, Y. Katsube, Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Toxoplasma gondii* infections among pet cats in Kanagawa and Saitama Prefectures, *J. Vet. Med. Sci.* 60 (1998) 997–1000.
- [8] M. Shimojima, S. Morikawa, K. Maeda, Y. Tohya, T. Miyazawa, T. Mikami, Generation of monoclonal antibodies against a feline CD antigen (CD4) expressed by a recombinant baculovirus, *J. Vet. Med. Sci.* 59 (1997) 467–469.
- [9] M. Shimojima, M.R. Pecoraro, K. Maeda, Y. Tohya, T. Miyazawa, T. Mikami, Characterization of anti-feline CD8 monoclonal antibodies, *Vet. Immunol. Immunopathol.* 61 (1998) 17–23.
- [10] B.L. Pappalardo, T. Brown, D. Gebhardt, S. Sontakke, E.B. Breitschwerdt, Cyclic CD8+ lymphopenia in dogs experimentally infected with *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *Vet. Immunol. Immunopathol.* 75 (2000) 43–57.
- [11] M. Arvand, R. Ignatius, T. Regnath, H. Hahn, M.E. Mielke, *Bartonella henselae*-specific cell-mediated immune responses display a predominantly Th1 phenotype in experimentally infected C57BL/6 mice, *Infect. Immun.* 69 (2001) 6427–6433.
- [12] H. Kabeya, A. Yamasaki, M. Ikariya, R. Negishi, B.B. Chomel, S. Maruyama, Characterization of Th1 activation by *Bartonella henselae* stimulation in BALB/c mice: inhibitory activities of interleukin-10 for the production of interferon-gamma in spleen cells, *Vet. Microbiol.* 119 (2007) 290–296.
- [13] K.L. Karem, K.A. Dubois, S.L. McGill, R.L. Regnery, Characterization of *Bartonella henselae*-specific immunity in BALB/c mice, *Immunology* 97 (1999) 352–358.
- [14] T. Musso, R. Badolato, D. Ravarino, S. Stornello, P. Panzanelli, C. Merlino, D. Savoia, R. Cavallo, A.N. Ponzi, M. Zucca, Interaction of *Bartonella henselae* with the murine macrophage cell line J774: infection and proinflammatory response, *Infect. Immun.* 69 (2001) 5974–5980.
- [15] D.F. Fiorentino, M.W. Bond, T.R. Mosmann, Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones, *J. Exp. Med.* 170 (1989) 2081–2095.
- [16] N.G. Papadopoulos, D. Gourgiotis, A. Bossios, A. Fretzayas, M. Moustaki, T. Karpathios, Circulating cytokines in patients with cat scratch disease, *Clin. Infect. Dis.* 33 (2001) e54–e56.
- [17] A.M. Margileth, D.J. Wear, C.K. English, Systemic cat scratch disease: report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection, *J. Infect. Dis.* 155 (1987) 390–402.
- [18] C. Capo, N. Amiryan-Chevillard, P. Brouqui, D. Raoult, J.L. Mege, *Bartonella quintana* bacteremia and overproduction of interleukin-10: model of bacterial persistence in homeless people, *J Infect Dis* 187 (2003) 837–844.
- [19] J.A. Werner, R.W. Kasten, S. Feng, J.E. Sykes, E. Hodzic, M.R. Salemi, S.W. Barthold, B.B. Chomel, Experimental infection of domestic cats with passaged genotype I *Bartonella henselae*, *Vet. Microbiol.* 122 (2007) 290–297.
- [20] M. Arvand, J. Viezens, J. Berghoff, Prolonged *Bartonella henselae* bacteremia caused by reinfection in cats, *Emerg. Infect. Dis.* 14 (2008) 152–154.

動物病院勤務者の人獣共通感染症にかかわる健康調査

内田幸憲*¹ 鎌倉和政*¹ 後藤郁夫*¹ 杉本昌生*¹ 山本和正*¹
丸山総一*² 福土秀人*³ 今岡浩一*⁴ 岸本壽男*⁵ 吉川泰弘*⁶

要約

人とペット動物間の共通感染症の実態を明らかにするために、動物病院勤務者の健康調査を行った。北九州市、神戸市、埼玉県西支部の323名から協力が得られた。抗体陽性率は猫ひっかき病11.2%、トキソプラズマ症4.3%、オウム病4.0%、犬ブルセラ症1.2%、Q熱0.7%であり、65名(20.1%)の者が抗体陽性を示した。ペット飼育者、動物病院勤務者の健康管理およびペット取扱衛生管理は十分に行われるべきものと思われた。

研究目的

国内におけるペットブームは今も続いており、家庭におけるペット飼育率は40%といわれている。また、多くのペットは伴侶動物として人々の生活に深く関わっているが、人とペット動物間の感染症伝播の実態は明らかになっていない。この状況下で、ペット動物由来感染症に関してハイリスクグループと考えられる動物病院勤務者の健康調査を行った。

対象および方法

北九州市、神戸市、埼玉県西支部の獣医師会の了承のもと、健康調査に協力すると意思表示をした動物病院勤務者

*¹Yukinori UCHIDA, Kazumasa KAMAKURA, Ikuo GOTO, Masao SUGIMOTO & Kazumasa YAMAMOTO: 厚生労働省神戸検査所 (〒652-0866 神戸市兵庫区矢浜町1-1)

*²Soichi MARUYAMA: 日本大学生物資源科学部 (〒252-8510 藤沢市亀井野1866)

*³Hideto FUKUSHI: 岐阜大学応用生物科学部 (〒501-1193 岐阜市柳戸1-1)

*⁴Koichi IMAOKA: 国立感染症研究所獣医科学部 (〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1)

*⁵Hisao KISHIMOTO: 国立感染症研究所ウイルス第一部

*⁶Yasuhiro YOSHIKAWA: 東京大学大学院農学生命科学研究科 (〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1)

を対象とした。この調査は東京大学農学部生命科学研究所倫理委員会の承認のもとに実施され、アンケート調査、血液抗体検査および結果統計処理が行われた。調査研究期間は平成18年1月から平成20年10月に及んだ。アンケートでは、年齢、性別、勤続年数、職種、動物との接触時間、取扱動物種、勤務者の衛生対策、感染経験の有無と対処方法、健康管理の有無、自宅でのペット飼育状況など11項目につき回答を求めた。抗体測定は8項目〔腎症候性出血熱(HFRS)、リンパ球性脈絡髄膜炎(LCM)、レプトスピラ症、猫ひっかき病、トキソプラズマ症、オウム病、犬ブルセラ症、Q熱)を型通りの検査法にて実施した。

結果

①調査協力者は323名、男性114名(平均年齢42.1歳±12.0歳)女性209名(平均年齢30.0歳±9.2歳)であった。②職種分類は、獣医師135名、獣医看護師151名、トリマー12名、事務14名、行政関係者7名であった。③調査協力者の79.8%は今回の調査時に自宅でペット飼育中であり、過去・現在ともに自宅でペット飼育の経験が無い者はわずか3.2%であった。④抗体測定の結果は表1に示す。HFRS、LCM、レプトスピラ症の抗体陽性者は皆無であった。地域別、男女別比較では抗体陽性率に差は見られなかった。いずれか一項目が陽性であった者は65名(20.1%)、複数項目が陽性であった者は4名(1.2%)であった。⑤勤続年数につき検討すると、男性獣医師で11年以上の勤務者では抗体陽性率は有意($p = 0.028$)に高率であった。⑥動物やケージ等を取り扱う時に、自分自身や動物を守るために実施している衛生処置としては、「手洗い」「爪切り」「使用器具の消毒」が主に実施されており(実施率96%、66%、74%)、帽子をかぶる3%、手袋の着用26%、マスク着用13%、専用履物の使用34%、作業着の着用48%、うがいの実施5%。シャワー浴は2%

表 1 抗体陽性率 (項目別・地域別)

	埼玉 (n=163)			神戸 (n=90)			北九州 (n=70)			総計 (n=323)	陽性率 (%)
	男性	女性	合計	男性	女性	合計	男性	女性	合計		
B. Henselae 抗体	6	10	16	4	8	12	1	7	8	36	11.15
Toxoplasma 抗体	8	0	8	1	1	2	0	4	4	14	4.33
オウム病	1	5	6	3	2	5	1	1	2	13	4.02
犬ブルセラ	0	1	1	1	1	2	0	1	1	4	1.24
Q熱*	0	0	0	1	0	1	1	0	1	2	0.66

* Q熱のみ 19名 (神戸：女性 6名, 北九州：男性 2名, 女性 11名) のデータが欠損

いずれか 1 つ以上の抗体が陽性：65名 (20.12%)，うち複数の抗体が陽性：4名 (全体の 1.24%)

と低率であった。これら衛生処置の実施の有無と各種抗体価の陽性者との間には統計学的関連性は見いだせなかったが、「手袋の着用」「うがいの実施」「帽子着用」まで実施している動物病院勤務者の抗体陽性率は有意に低値であった。(p = 0.46) ⑦診療動物による咬傷、ノミ刺傷の体験者は獣医師で 126名 (93.3%)，獣医看護師 126名 (91.4%)，トリマー 11名 (91.7%) とほとんどの勤務者が咬傷・刺傷の体験者であった。この体験時に病院を受診した者は、獣医師 27.7%，獣医看護師 37.7%，トリマー 54.5% にとどまっていた。動物病院勤務者自身で自己診断治療を行ったことがある者は 72.4% に及んでいた。されど、動物咬傷経験と抗体陽性者との間には統計学的に有意な関連性はみられなかった。⑧自己の健康管理に関して、健康診断・人間ドッグの受診率は 31.0% にとどまっていた。

考 察

北九州市，神戸市，埼玉県西部の 3 地域において，323 名の動物病院勤務者の健康調査が行えた。対象者数としてはやや少ないかもしれないが，九州地区，関西地区，関東地区での地域性の偏在も含め検討できたかと思われる。地域差の確認ができたのは，犬，猫以外のエキゾチックアニマルがいずれの地域でも飼育されているが，動物病院での診療比率は埼玉西部，神戸市，北九州市の順に有意に高いものであった。10 年前に吉川らの行ったエキゾチックアニマルの診療実態では，都市部と地方とは差が見られないとの結果であったが，現状では 3 地域での診療比率は埼玉西部で有意に高率で北九州市では低率であった。しかしながら，診療対象動物としての地域差，診療体制，衛生処置，動物咬傷・ノミ刺傷経験，自己の健康管理，動物との接触時間，自宅でのペット飼育には 3 地域における地域差は見られず，おおむね同一条件下での健康状態の比較検討ができたものと思われる。

この状況下，調査対象とした動物病院勤務者は患獣との接触リスクが高いグループと想定して血清抗体価陽性の有無との関連につき検討を行ったが，対象とした動物病院勤務者は自宅でのペット飼育率が 79.8% 以上と高率であり，動物病院での感染リスクばかりではないグループの健康調査になったかもしれない。このような人獣共通感染症のハイリスクグループにおける 8 項目に及ぶ血清抗体価測定をそれぞれの専門機関において行い，アンケートの回答とをあわせ統計学的解析を行った。その結果，猫ひっかき病，トキソプラズマ症，オウム病，犬ブルセラ症，Q熱の 5 項目で 65 名 (20.1%) がいずれかの項目で陽性であった。

この 15 年間，これらの項目の疾病に関する個別症例報告はあっても，本報告のような疫学調査報告はなく，今回の調査結果のような抗体陽性率の高さをどの様に評価するかは難しいものがある。しかしながら，本研究における血清抗体価の測定は最も信頼できる研究機関での確実な検査法に基づいた結果であり，それぞれ個別の抗体陽性率は表 1 に示すように納得できる値である。このことを踏まえれば，動物病院勤務者の抗体陽性率が 20% は納得できるもののように思われる。また，抗体陽性率の地域差に有意差はみられず，国内全域において同様な傾向がみられるものと推測される。今後の疫学調査，健康管理の対策検討の参考に活用されることを願いたい。

さらに，動物病院勤務年数が長くなるほど抗体陽性率が高くなる傾向があり，特に勤続 11 年以上の男性獣医師の抗体陽性率は有意に高率であったこと，そして動物病院勤務者の多くが動物咬傷等の体験を持つにもかかわらず，自己診断・自己治療で事を済ませていることは由々しきことと思われる。状況を踏まえ，医療機関での診療が望まれるが，抗体検査はじめ，正確な検査法がルーチン検査として確立されることが望まれる。

2006 年，我が国ではようやく輸入ペット動物の届出制

度が確立され、野生ペット動物の輸入には大きく制約がかけられたとはいえ、「人と動物の共通感染症」は決して減少せず、むしろ、これからの地球上での新たな発生が危惧されている。動物病院勤務者においても、自宅でのペット飼育者においても、衛生管理や動物との接し方に十分な注意を払うことは重要なことである。人もペット動物もともに健康でいられてこそ、意義のある生活が保たれるものと思われる。



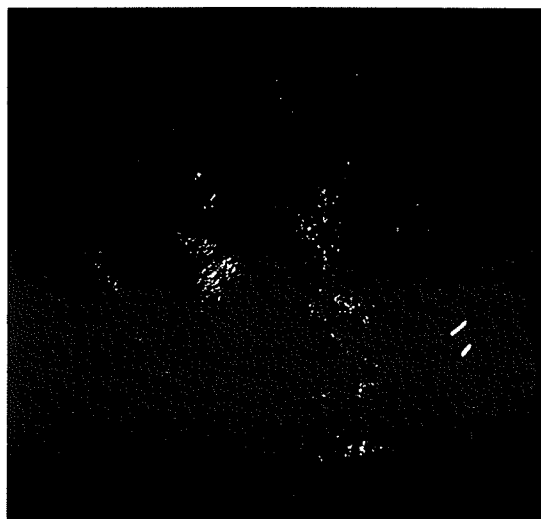
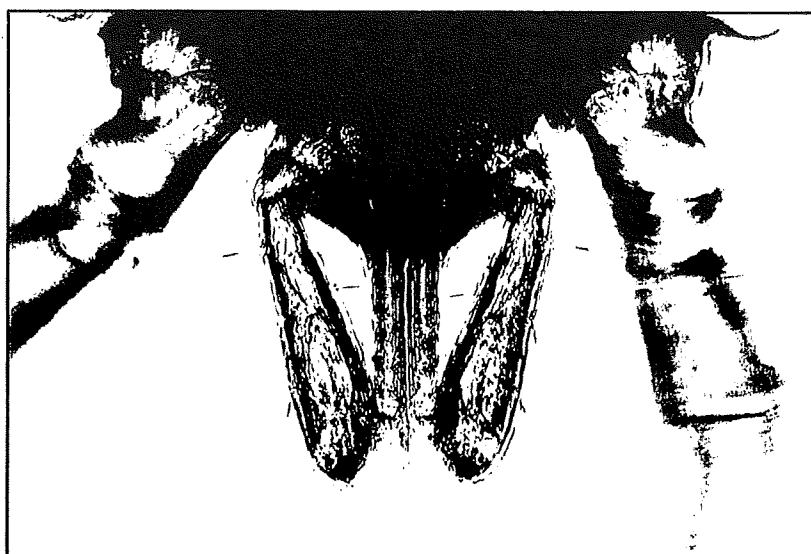
謝 辞 この度の動物病院勤務者の健康調査において、気持ちよくご協力いただいた北九州市獣医師会、神戸市獣医師会、埼玉県獣医師会西支部の皆様から感謝いたします。

本研究は厚生労働科学研究「動物由来感染症のコントロール法の確立に関する研究」(班長：吉川康弘東大教授)の平成 18, 19, 20 年度の研究費補助金により行われた。

節足動物媒介性
犬と猫の感染症 診療ガイドブック
診断・治療・予防

Susan E Shaw / Michael J Day 著

猪熊 壽 監訳



日本全薬工業株式会社



メリアル・ジャパン株式会社

背景, 病因および疫学

BACKGROUND, AETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY

バルトネラ症はバルトネラ (*Bartonella*) 属の細菌による広範な症状を示す感染症に対して与えられた通称である。バルトネラ属菌は偏好性、通性細胞内寄生性のグラム陰性細菌で、ブルセラ (*Brucella*) 属菌と最も近縁であり、植物細菌の *Agrobacterium* と *Rhizobium* (根粒菌) の仲間である。

これまでに、さまざまな哺乳類を宿主とする 20 菌種が報告されている (■表 29)。すべての菌種で証明されたわけではないが、バルトネラ属菌の自然界のサイクルには哺乳類の維持宿主 (maintenance host) が関与しており、その感染は通常慢性で無症状である。また、維持宿主間の感染伝播には吸血節足動物が関与している。しかし、この感染環から外れた維持宿主以外の宿主への感染は、本菌の偶発的な曝露により起こることが以前から確認されていた。バルトネラ属菌が偶発宿主へ容易に感染するか否かについてはほとんど知られていないが、感染すると明確な臨床症状を示し、その症状は軽度で自己限定的なものから致命的なものまでさまざまである。しかしながら、バルトネラ属菌は単なる日和見的な病原体ではなさそうである。維持宿主に対する感染の影響を調べた最近の研究から、これらの感染は宿主にとって無害とはいえないことが明らかとなってきた。

猫におけるバルトネラ症の病態は、犬におけるものとは異なると考えられる。猫は *Bartonella henselae* の維持宿主であり、米国とヨーロッパでは最もヒトの感染に関与している菌種である。また猫は他の 2 菌種の *B. clarridgeiae* と *B. koehlerae* の維持宿主でもある。自然状態で *B. henselae* が猫に疾病を起こすという直接的な報告は、最近までなかった。しかし、ある状況下において、*B. henselae* の感染が猫に臨床症状を誘発することが実験的に証明され、猫の慢性疾患の病原体もしくは補助因子として *B. henselae* が関与しているのではないかと考えられるようになってきた。対照的に、完全に否定はできないが、犬はバルトネラ属菌の維持宿主として関与している可能性は極めて低い。犬は *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii* に慢性的に感染することが知られており、また、犬はこの菌に不顕性あるいは顕性感染する場合がある。しかし、この感染が伝染性的なのか、犬が真の病原巣であるのかは不明である。

バルトネラ属菌のベクターとしての節足動物

Arthropods as vectors of *Bartonella* species

バルトネラ属菌のベクターとしての節足動物の役割は広く認識されているもの、この細菌の伝播に関して証明されていることは極めて少ない。ネコノミ (*Ctenocephalides felis*) (■図 114) によって *B. henselae* の実験感染が菌血症の猫から特定病原体未感染 (SPF: specific pathogen-free) の猫へ成立した。バルトネラは感染ノミの中腸に検出され、吸血後 9 日目の感染ノミの糞からも培養された。さらに、感染ノミの糞を SPF 猫に皮内投与したところ、菌血症を誘発することが判明した。このように、*B. henselae* の猫から猫への伝播は、ノミにより感染血液が吸血され、ノミの中腸内で本菌が増殖し、糞中の排泄に続き、最終的にひっかき傷もしくは擦過傷からの経皮感染により新たな宿主に感染するということが明らかになった。

B. vinsonii subspecies *berkhoffii* の伝播に関する研究報告はないが、疫学的な研究からマダニがこの伝播に関与している可能性のあることが示唆されている。この菌種の曝露にかかわるリスク因子を評価したところ、抗体陽性の犬は対照犬に比べ、14 倍も高頻度にマダニの曝露歴があったことが判明している。さらに、*B. vinsonii* subspecies *berkhoffii* と他のマダニ媒介性病原体の混合感染も高頻度に行っていたことが判明している。PCR (polymerase chain reaction: オリメラーゼ連鎖反応) 法による米国とヨーロッパにおけるマダニ (■図 115) の追跡調査から、他の節足動物がベクターとなる菌種を含む数種のバルトネラ属菌の配列に非常に近い遺伝子が検出されている。

表 29 現在知られているバルトネラ種とその維持宿主の詳細

Bartonella 分類名	維持宿主	猫と犬の関連性
<i>B. alsatica</i>	兎	×
<i>B. bacilliformis</i>	ヒト	×
<i>B. birtlesii</i>	森林地帯の小哺乳類	×
<i>B. bovis</i>	牛	×
<i>B. capreoli</i>	ノロシカ	×
<i>B. clarridgeiae</i>	猫	√
<i>B. doshiae</i>	森林地帯の小哺乳類	×
<i>B. elizabethae</i>	ラット	√
<i>B. grahamii</i>	森林地帯の小哺乳類	×
<i>B. henselae</i>	猫	√
<i>B. koehlerae</i>	猫	√
<i>B. peromysci</i>	シロアシネズミ	×
<i>B. quintana</i>	ヒト	×
<i>B. talpae</i>	モグラ	×
<i>B. taylorii</i>	森林地帯の小哺乳類	×
<i>B. tribocorum</i>	ラット	×
<i>B. schoenbuchii</i>	ノロシカ	×
<i>B. vinsonii</i> subspecies <i>arupensis</i>	森林地帯の小哺乳類	×
<i>B. vinsonii</i> subspecies <i>berkhoffii</i>	コヨーテ	√
<i>B. vinsonii</i> subspecies <i>vinsonii</i>	森林地帯の小哺乳類	×

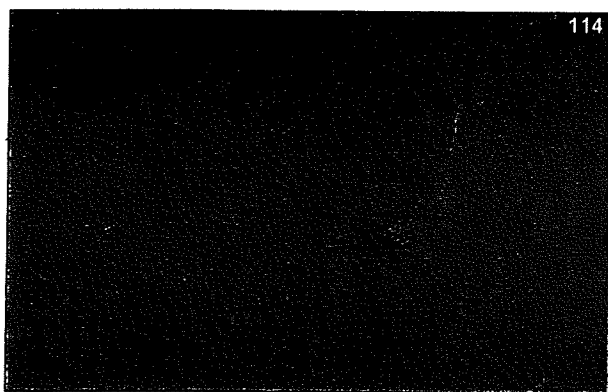


図 114 ネコノミ (*Ctenocephalides felis*) (Merial Animal Health UK の厚意による)。



図 115 犬の皮膚に付着したマダニの飽血成虫。

112 Arthropod-borne infectious diseases of the dog and cat

家猫の *Bartonella henselae* および *Bartonella clarridgeiae* 感染
Bartonella henselae and *Bartonella clarridgeiae* infection of domestic cats

B. henselae と *B. clarridgeiae* の病原巣としての猫の役割は、多くの家猫に対する調査と実験動物を用いた研究によって明らかにされてきた。■表 30 はこれらの調査を要約したもので、調査は 20 カ国以上で 7,000 頭以上の猫について行われた。全体として、世界中で調査された猫の 15% が感染しており、27% が過去に感染していたことが示されている。

一部の猫では、*B. henselae* の感染率に有意な差が報告されており、感染リスクを高める多くの要因が示されている。菌血症に関与する危険因子はノミの寄生があること、若齢であること、野良猫であるか保護施設内で飼育されているかなどである。ペットの猫では、危険因子は 6 カ月齢以下の猫を飼育していること、保護施設から連れてきたか野良猫であったか、そして多頭飼育であることなどである。また、罹患率は緯度と反比例することも示されている。*B. henselae* 抗体陽性率は、米国北部よりも南部の猫で高く、また、中部および北部スカンジナビアの猫を対象とした最

近の調査では、*B. henselae* 感染を示す証拠はほとんどない。この相関関係は高温多湿の地域を好むネコノミ (*Ct. felis*) の習性に関係していると思われるが、各地域の猫における年齢、または野良猫や野生化した猫の頭数の違いを反映しているのかもしれない。

猫の *B. clarridgeiae* 感染は *B. henselae* の感染に比べるそれほど高くないようである。*B. henselae* が検出された調査の半数以下で *B. clarridgeiae* が検出されており、両菌が分離された場合でも *B. henselae* 感染率のほうが常に高い。また、培養陽性猫の 80% 以上が *B. henselae* を保菌していたのに対し、*B. clarridgeiae* を保菌していた猫は、25% 程度にすぎない。しかし、現在使用されているサンプリング法は *B. henselae* の分離に適したものであり、*clarridgeiae* 分離用のものではない。*B. clarridgeiae* の地的分布は *B. henselae* よりも限定されている。この菌種は国ではほとんど検出されないが、ヨーロッパと極東では一般的にみられる。また、ヨーロッパでは、この菌種は比較的広範囲に分布しているが、英国とスカンジナビアには存在しないようである。

表30 世界の家猫におけるバルトネラの感染率と曝露率の評価

国名	調査年	調査対象	感染率	曝露率	同定菌種*
米国	1994 × 2, 1995 × 4, 1996, 1998	H, S	128/323, 40%	912/2910, 31%	BH, BC
イギリス	2000, 2002	H, S	34/360, 9%	61/148, 41%	BH
イスラエル	1996		NT	45/114, 39%	
イタリア	2002 × 2	H, S	24/264, 9%	98/427, 23%	BH
インドネシア	1999	H, S	9/14, 64%	40/74, 54%	BH, BC
エジプト	1995		NT	8/42, 19%	
オーストラリア	1996	H, S	27/77, 35%	NT	BH
オーストリア	1995		NT	32/96, 33%	
オランダ	1997	H, S	25/113, 22%	85/163, 52%	BH, BC
シンガポール	1999		NT	38/80, 47%	
ジンバブエ	1996	H, S	NT	28/119, 24%	
スイス	1997	H, S	NT	61/728, 8%	
スウェーデン	2002, 2003		1/100, 1%	73/292, 25%	BH
タイ	2001		76/275, 28%	NT	BH, BC
チェコ共和国	2003	H, S	5/61, 8%	NT	BH
デンマーク	2002	H, S	21/93, 23%	42/92, 46%	BH
ドイツ	1997, 1999, 2001	H, S	33/293, 11%	107/713, 15%	BH, BC
日本	1995, 1996, 1998, 2000, 2003	H, S	181/2170, 8%	73/670, 11%	BH, BC
ニュージーランド	1997		8/48, 17%	NT	BH
ノルウェー	2002	H, S	0/100, 0%	1/100, 1%	
フィリピン	1999		19/31, 61%	73/107, 68%	BH, BC
フランス	1995, 1997, 2001	H, S	129/594, 22%	202/500, 40%	BH, BC
ポルトガル	1995		NT	2/14, 14%	
南アフリカ	1996, 1999	H, S	1/31, 3%	11/52, 21%	BH

* 培養による評価のみ

H=室内飼育猫, S=野良猫もしくは保護施設内で生活する猫, NT=未検査, BH=*Bartonella henselae*, BC=*Bartonella clarridgeiae*