

Acknowledgments

This work was supported by a Health and Labour Science Research Grants (Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Grant No. H17-Shinko-050, H18-Shinko-008, H19-Shinko-022, H20-Shinko-041), from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

References

- Brenner, D. J., Hollis, D. G., Fanning, G. R., Weaver, R. E., 1989. *Capnocytophaga canimorsus* sp. nov. (Formerly CDC Group DF-2), a cause of localized wound infection following dog bite. *J. Clin. Microbiol.* 27, 231-235.
- van Dam, A. P., van Weert, A., Harmanus, C., Hovius, K. E., Claas, E. C. J., Reubsaet, F. A.G., 2009. Molecular characterization of *Capnocytophaga canimorsus* and other canine *Capnocytophaga* spp. and assessment of their frequency in dogs by PCR. *J. Clin. Microbiol.* 47, 3218-3225.
- Gaastra, W., Lipman, L. J. A., 2009. *Capnocytophaga canimorsus*. *Vet. Microbiol.* doi:10.1016/j.vetmic.2009.01.040
- Gottwein, J., Zbinden, R., Maibach, R. C., Herren, T., 2006. Etiologic diagnosis of *Capnocytophaga canimorsus* meningitis by broad-range PCR. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 25, 132-134.
- Imaoka, K., 2009. Bacterial infectious diseases from dog and cat. *J. Vet.*

- Epidemiol. 13, 65-70. (in Japanese)
- Janda, J. M., Graves, M. H., Lindquist, D., Probert, W. S., 2006. Diagnosing *Capnocytophaga canimorsus* infections. Emerg. Infect. Dis. 12, 340-342.
- Khawari, A. A., Myers, J. W., Ferguson, Jr. D. A., Moorman, J. P., 2005. Sepsis and meningitis due to *Capnocytophaga cynodegmi* after splenectomy. Clin. Infect. Dis. 40, 1709-1710.
- Kikuchi, K., Ehara, K., Miyasaka, A., Koyama, S., Yaguchi, Y., Tamai, K., Mitsui, M., Notake, S., Muramatsu, K., Yanagisawa, H., Kawakami, Y., 2005. A rare case of bacteremia due to *Capnocytophaga canimorsus*. Nippon Rinsho Biseibutsugaku Zasshi. 15, 9-14. (in Japanese with English abstract)
- Kimura, M., Tanikawa, T., Suzuki, M., Koizumi, N., Kamiyama, T., Imaoka, K., Yamada, A., 2008. Detection of *Streptobacillus* spp. in feral rats by specific polymerase chain reaction. Microbiol. Immunol. 52, 9-15.
- Lion, C., Escande, F., Burdin, J. C., 1996. *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: review of the literature and cases report. Euro. J. Epidem. 12, 521-533.
- Macrea, M. M., McNamee, M., Martin, T. J., 2008. Acute onset of fever, chills, and lethargy in a 36-year-old woman. Chest 133, 1505-1507.
- Mally, M., Paroz, C., Shin, H., Meyer, S., Soussoula, L. V., Schmiediger, U., Saillen-Paroz, C., Cornelis, G. R., 2009. Prevalence of *Capnocytophaga canimorsus* in dogs and occurrence of potential virulence factors. Microbes

Infect. 11, 509-514.

- Moal, G. L., Landron, C., Grollier, G., Robert, R., Burucoa, C., 2003. Meningitis due to *Capnocytophaga canimorsus* after receipt of a dog bite: case report and review of the literature. Clin. Infect. Dis. 36, e42-46.
- Ota, K., Kazawa, T., Tsubata, A., C., Suzuki, M., Imaoka, K., 2009. An autopsy case involving severe sepsis due to *Capnocytophaga canimorsus* infection. Kansenshogaku Zasshi. 83, 661-664. (in Japanese with English abstract)
- Sarma, P. S., Mohanty, S., 2001. *Capnocytophaga cynodegmi* cellulitis, bacteremia, and pneumonitis in a diabetic man. J. Clin. Microbiol. 39, 2028-2029.
- Takahashi, H., Deguchi, Y., Abe, M., Yamada, S., Akizuki, N., Kobayashi, T., Nakagawa, T., 2009. A case who survived *Capnocytophaga canimorsus* sepsis with multiple organ failure. Nihon Kyukyu Igakkai zasshi 20, 226-231. (in Japanese with English abstract)
- Westwell, A. J., Kerr, K., Spencer, M. B., Hutchinson, D. N., 1989. DF-2 infection. BMJ 298, 116-117.

Figure captions

Figure 1. Specific detection of the 16S rRNA gene of *Capnocytophaga* spp. by PCR using primer sets; CaL2-AS1 (A), CaL2-CaR (B), CaL2-CyR (C). Lane 1: *C. canimorsus*, Lane 2: *C. cynodegmi*, Lane 3: *C. gingivalis*, Lane 4: *C. ochracea*, Lane 5: *C. sputigena*, Lane 6: *C. granulosa*, Lane 7: *C. haemolytica*

Figure 2. A: Prevalence of *Capnocytophaga* spp. in dogs, B: Prevalence of *Capnocytophaga* spp. in cats. C.ca: *C. canimorsus*. C.cy: *C. cynodegmi*. Values are rounded.

Table 1. Bacterial strains used in this study and results of primers specificities for *C.canimorsus* and *C.cynodegmi* DNA amplification

Bacterial species	Strains	Amplification with primers		
		CaL2-AS1	CaL2-CaR	CaL2-CyR
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	ATCC35979	+	+	-
<i>Capnocytophaga cynodegmi</i>	ATCC49044	+	-	+
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	JCM12966	-	-	-
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	JCM12953	-	-	-
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	ATCC33612	-	-	-
<i>Capnocytophaga granulosa</i>	JCM8566	-	-	-
<i>Capnocytophaga haemolytica</i>	JCM8565	-	-	-
<i>Bacillus anthracis</i>	PAII	-	-	-
<i>Bacillus cereus</i>		-	-	-
<i>Bacillus subtilis</i>	3	-	-	-
<i>Bergeyella zoohelcum</i>	ATCC43767	-	-	-
<i>Brucella abortus</i> ¹⁾	544	-	-	-
<i>Brucella canis</i> ¹⁾	QE13	-	-	-
<i>Brucella melitensis</i> ¹⁾	16M	-	-	-
<i>Brucella suis</i> ¹⁾	1330	-	-	-
<i>Coxiella burnetii</i>	Nine Mile	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	DH5 alpha	-	-	-
<i>Francisella tularensis</i>	LVS	-	-	-
<i>Fusobacterium equinum</i>	JCM11174	-	-	-
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	JCM3718	-	-	-
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	GTC04469	-	-	-
<i>Fusobacterium varium</i>	JCM3721	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC10211	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC13883	-	-	-
<i>Leptotrichia buccalis</i>	JCM12969	²⁾	-	-
<i>Leptotrichia trevisanii</i>	ATCC700907	-	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	ATCC15315	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ATCC27294	-	-	-
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	ATCC49187	-	-	-
<i>Pasteurella aerogenes</i>	ATCC27883	-	-	-
<i>Pasteurella canis</i>	ATCC12947	-	-	-
<i>Pasteurella dagmatis</i>	ATCC51687	-	-	-
<i>Pasteurella gallinarum</i>	ATCC43326	-	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	ATCC43325	-	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	ATCC13361	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29247	-	-	-
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	ATCC14647	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Pa177	-	-	-
<i>Yersinia pestis</i>	Yreka	-	-	-
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	319	-	-	-

¹⁾ supplied from National Institute of Animal Health, Tsukuba, Ibaraki, Japan

²⁾ non-specific product (of unexpected length) was observed

Table 2. Primers used in this study

Primer name	sense or antisense	Sequence	Target length	Location at L14637 or L14638 ¹⁾
CaL2	sense (20bp)	5'-GTAGAGTGCTTCGGCACTTG-3'		71-90 (L14637)
AS1	antisense (22bp)	5'-GTGATGCCACCAAACAATACTA-3'	124bp	194-173 (L14637)
CaR ²⁾	antisense (19bp)	5'-GCCGATGCTTATTCATACA-3'	427bp	497-479 (L14637)
CyR ²⁾	antisense (19bp)	5'-GCCGATGCTTATTCGTATG-3'	427bp	495-477 (L14638)

¹⁾ GenBank accession numbers of 16S rRNA gene of *C. canimorsus* (L14637) and *C. cynodegmi* (L14638)

²⁾ prepared according to Kikuchi et al. (1995).

Table 3. The sensitivity of the PCR with three pairs of primers

The amount of DNA of <i>C. canimorsus</i>						
	100 pg	10 pg	1 pg	100 fg	10 fg	1 fg
caL2-AS1	+	+	+	-	-	-
caL2-caR	+	+	+	-	-	-

The amount of DNA of <i>C. cynodegmi</i>						
	100 pg	10 pg	1 pg	100 fg	10 fg	1 fg
caL2-AS1	+	+	+	-	-	-
caL2-cyR	+	+	+	+	-	-

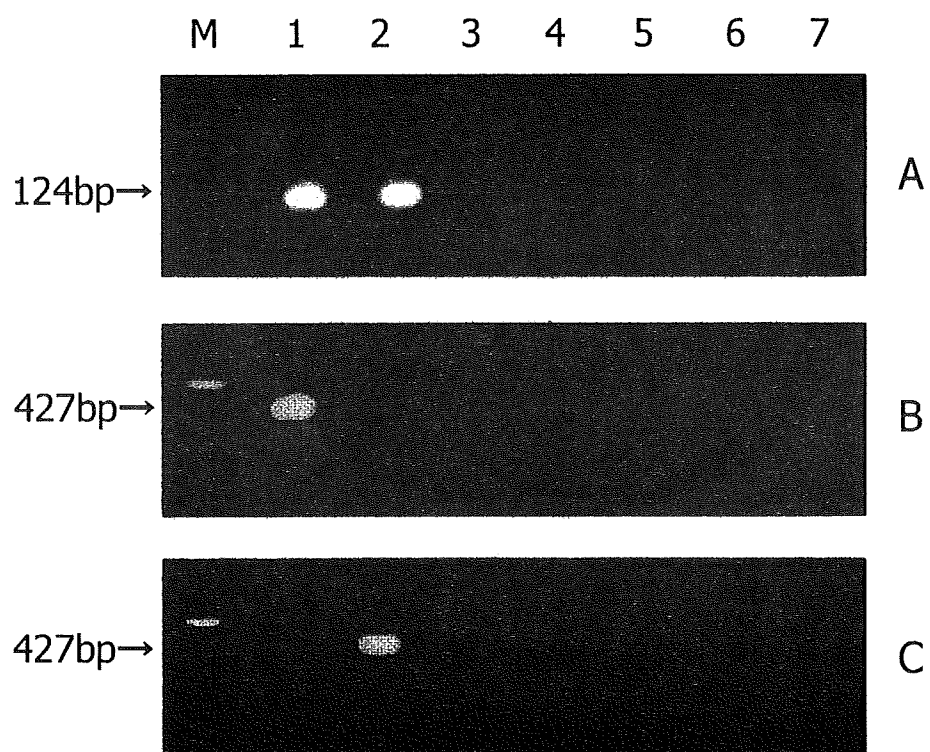


Figure 1.

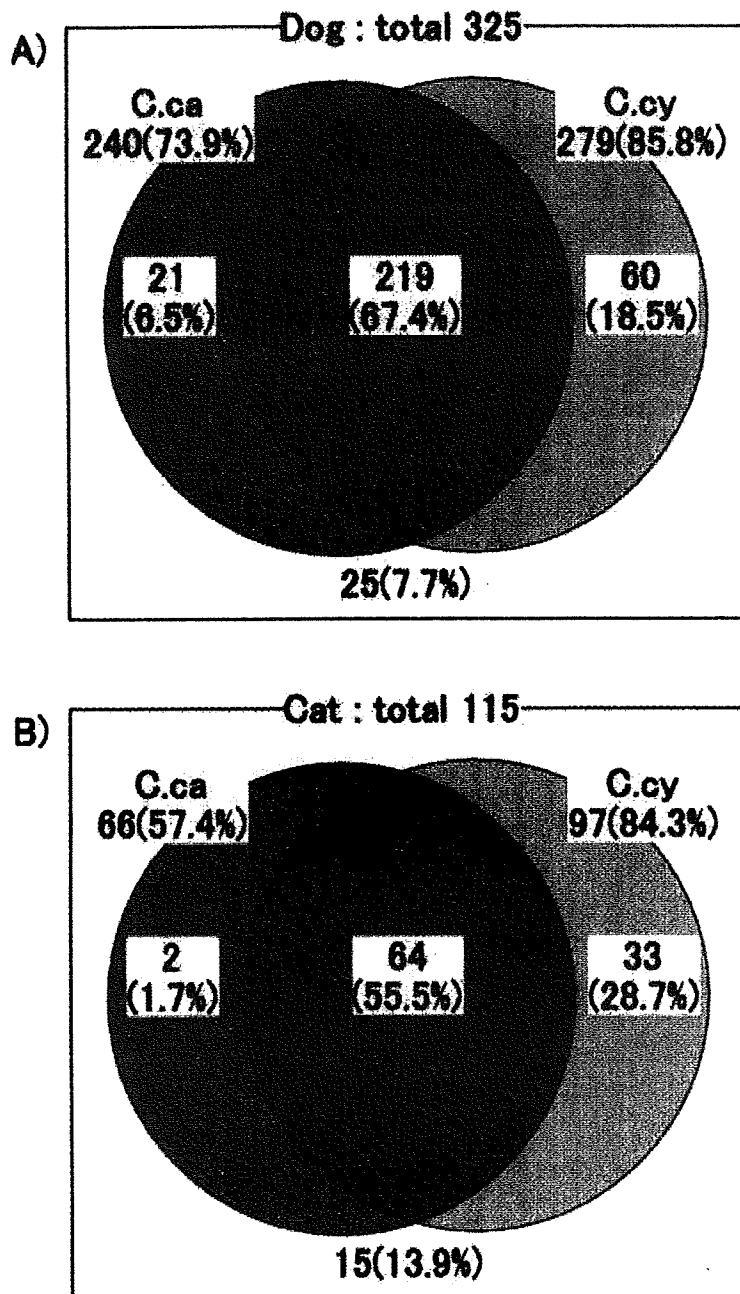


Figure 2.

犬ブルセラ症の現状と課題

今岡浩一[†] (国立感染症研究所獣医科学部第一室長)

1 はじめに

ブルセラ症 (Brucellosis) は、ブルセラ属菌 (*Brucella* spp.) による人と動物の共通感染症である。人に感染するのは、その病原性の順に、*Brucella melitensis* (自然宿主：山羊, 羊), *B. suis* (豚), *B. abortus* (牛, 水牛), *B.*

canis (犬) が知られている。

中でも *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* のいわゆる家畜ブルセラ菌感染症は、世界中で患者が多数発生し、家畜衛生学的のみならず公衆衛生学的にも非常に重要な疾患である [1]。

一方、*B. canis* (犬ブルセラ菌) は、人に対する病原性は弱いですが、犬では流産など繁殖障害を引き起こす。近年、国内の犬繁殖施設における相次ぐ流行が問題となっていることから、本稿では、犬ブルセラ症の現状と課題について述べる。

2 ブルセラ属菌

ブルセラ属菌は、グラム陰性、偏性好気性短小桿菌で細胞内寄生性をもつ。1887年に Sir David Bruce によりマルタ熱 (波状熱) の原因菌として、*Micrococcus melitensis* (*B. melitensis*) が分離され、その後、種々のブルセラ菌属も発見された。

分類学上は *B. melitensis* だけ1菌種であり、*B. melitensis* biovar *melitensis* などとされるが、病原性の違いなど1菌種表記には問題も指摘されていることから、従来の菌種名が主に使用されている。*B. canis* は犬などイヌ科の動物を自然宿主とし、rough-type (LPSが o-side chainを持たない、もしくは不完全) である。その他に、家畜衛生学的に問題になる、smooth-type (LPSが o-side chainを持つ) の *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, rough-type の *B. ovis* の4菌種、げっ歯目の *B. neotomae*, 海産ほ乳類の *B. pinnipedialis*, *B. ceti* がある (表1) [1]。

3 疫学

(1) 人

B. canis に対しては、人は感染しにくい、感染しても発症しない事が多い、発症しても軽微であり感染に気がつかないことが多い。したがって、*B. canis* 感染者数など詳細については不明である。

一方、家畜ブルセラ菌感染患者は、世界中で年間50万人以上も新規に発生しており、特に食料や社会・経済面で家畜への依存度が高い国 (地中海地域, 中近東, 中央アジア, 中南米, アフリカなど) に多い [2]。

国内では、感染症法によりブルセラ症が4類感染症に指定された1999年4月1日以降、2008年11月30日現在までに、ブルセラ症患者13例が届け出られているが、このうち12例は2005年以降である。また、13例のうち4例は国外を推定感染地域とした家畜ブルセラ菌感染であった [3]。残りの9例は *B. canis* に対する抗体のみが陽性であることから、*B. canis* 感染であると考えられる。しかし、犬が推定感染源として報告されているのは5例のみであり、残りの感染源は不明である。また、患

表1 ブルセラ属菌の種類

種	生物型・血清型	自然宿主	人への病原性
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	牛, 水牛	あり
<i>B. melitensis</i>	1-3	山羊, めん羊, ラクダ	あり
<i>B. suis</i>	1, 3	豚, いのしし	あり
	2	豚, 野兔	あり
	4	トナカイ, カリブー (<i>B. rangiferi</i>)	あり
	5	げっ歯目	なし
<i>B. canis</i>	—	犬 (イヌ科)	あり
<i>B. ovis</i>	—	羊	なし
<i>B. neotomae</i>	—	げっ歯目	なし
<i>B. pinnipedialis</i>	?	鳍脚類 (アザラシ, アシカ)	あり?
<i>B. ceti</i>	?	クジラ目 (クジラ, イルカ)	あり?

Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7 他

[†] 連絡責任者：今岡浩一 (国立感染症研究所獣医科学部第一室)

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 ☎03-5285-1111 (ext. 2622) FAX 03-5285-1179

E-mail: imaoka@nih.go.jp

表2 ブルセラ症の国内事例（感染症法指定後，1999.4.1～2008.11.30）

番号	診断年月	報告都道府県	推定感染地	推定感染経路	症状	血清抗体検査*		菌分離
						<i>abortus</i>	<i>canis</i>	
1	2002. 1	東京都	不明	ペットの犬	発熱，食欲不振	—	陽性	(—)
2	2005. 6	東京都	シリア	経口（羊肉）	発熱，皮疹，脾腫，腹部リンパ節腫大，関節痛	陽性	陽性	<i>melitensis</i>
3	2005.12	長野県	国内	不明	発熱，筋肉痛，腹痛	—	陽性	(—)
4	2006. 2	東京都	エジプト	不明（吸入疑い）	発熱，頭痛，肝脾腫	陽性	—	<i>melitensis</i>
5	2006. 6	長野県	イタリア	不明	発熱，筋肉痛	—	陽性	(—)
6	2006. 7	北海道（外国人）	エジプト	経口（ミルク）	発熱，頭痛	陽性	—	(<i>abortus</i>)
7	2006. 9	長野県	長野県	不明	発熱，脾腫	—	陽性	(—)
8	2006.10	宮城県	宮城県	不明	発熱，中枢神経症状	—	陽性	(—)
9	2007. 4	大阪府	大阪府	犬	リンパ節腫脹，倦怠感	—	陽性	(—)
10	2008. 6	埼玉県	埼玉県	飼い犬	発熱，関節炎，筋炎	—	陽性	(—)
11	2008. 7	静岡県（外国人）	ペルー	経口感染	発熱	陽性	—	(<i>abortus</i>)
12	2008. 8	愛知県	愛知県	繁殖犬	発熱，脾腫，肝腫大	—	陽性	<i>canis</i>
13	2008. 8	愛知県	愛知県	繁殖犬	発熱	—	陽性	<i>canis</i>

*：試験管内凝集反応。抗原は*B. abortus*または*B. canis*を使用。*B. abortus*は40倍，*B. canis*は160倍以上が陽性。

表3 国内の犬ブルセラ症集団発生の報告（初報告から1982年まで）

調査期間	地区	飼育場・用途	流産	感染
1971. 8～73. 4	静岡	ビーグル犬繁殖施設	実験動物	雄：16 雌：116
1973. 3～74. 1	東京	ビーグル・雑種犬繁殖施設	実験動物	16/25
1974. 4～74. 7	東京	犬訓練学校		8/63
1977.10～77.12	東京	ビーグル犬繁殖施設	実験動物	26/85
～1980	関東地方	犬繁殖施設	ペット	36/79

1970年代後半には，種々の調査報告。

1974. 4～1982.10の報告における抗体保有率：1,385/15,490（8.9%）

表4 近年の犬ブルセラ症集団発生

発生年	地区	飼育場・用途	感染犬	陽性犬の処置	感染者の届出
2003	静岡	繁殖施設	51/114	不明	なし
2005～2006	沖縄	繁殖施設（2カ所）	16/83	安楽殺処分または投薬治療	なし
2006～2007	大阪	繁殖施設	139/263	安楽殺処分	なし
2008	愛知	ペットショップ・繁殖施設	15/37	安楽殺処分	飼育者2名
2008	東京・千葉	ドッグレンタル・ドッグカフェ等	18/59	去勢	なし

者から*B. canis*が分離されたのも2008年8月の2例のみである（表2）。この2例は，犬の繁殖に携わっていたため，初期に血液培養が行われ，菌分離に至ったと思われる。その他の症例では菌は分離されていないが，これは，患者がペットオーナーもしくは犬との接触が定かでないもので，症状もいわゆる不明熱や倦怠感であり，ブルセラ症の検査を実施するまでの期間も長く，その間に抗生物質の投与も行われていることによると思われる。

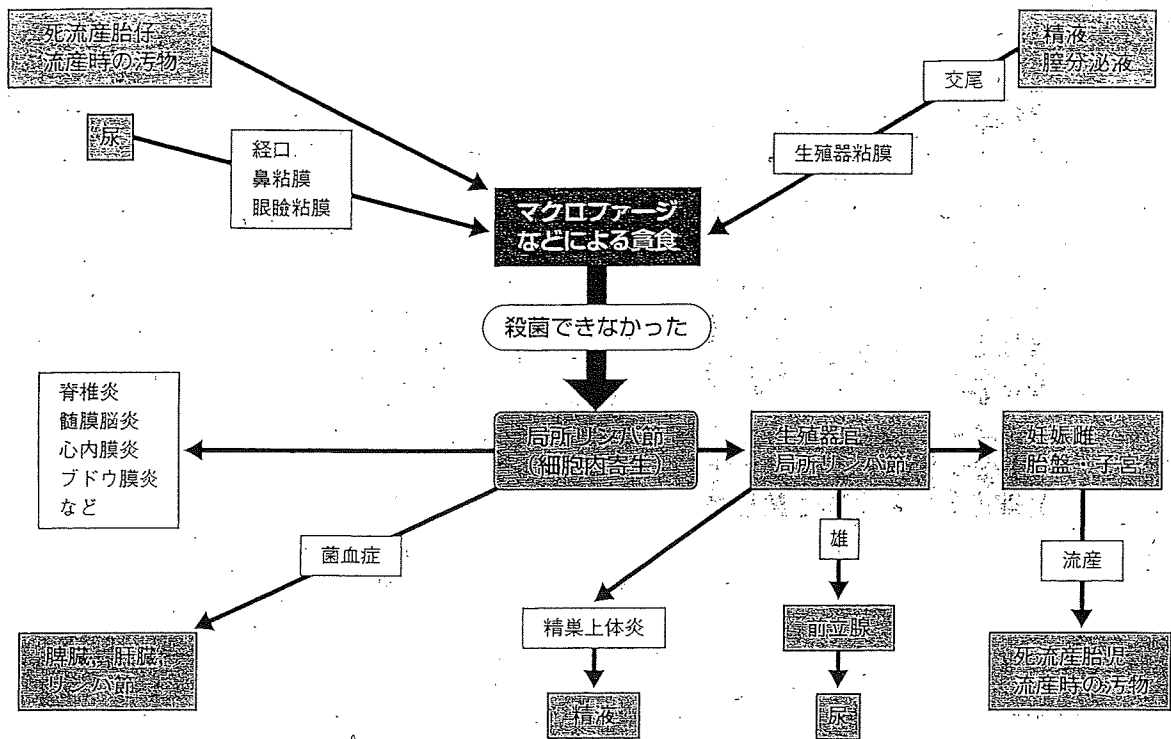
(2) 犬

*B. canis*は1962年頃から米国の犬繁殖施設で多発した流産の原因菌として，1966年にLE Carmichaelにより同定・報告された[4]。

世界で報告があるのは，アメリカ，中南米（メキシコ，ペルー，アルゼンチン），アジア（日本，中国，韓

国，インドなど），ヨーロッパの一部（ドイツ，スペイン，イタリアなど）などだが，世界中で発生していると考えられている。日本（2～5%）やアメリカ（南部で高く，8%）の感染率は比較的低いが，メキシコやペルーでは28%と高い。一般に，野犬を含めて犬の密度が高く，繁殖がコントロールされていない地域で，感染率が高くなる[4]。

日本では，1971年に輸入犬に起因する，実験用ビーグル犬の繁殖施設で初めて，*B. canis*の集団感染が報告された[5]。その後も，実験用犬施設や訓練学校などでの発生が報告されたが，やがてペット用犬でも感染が広がることになった。1974～1982年の期間における種々の調査をまとめると，当時は平均8.9%の犬が感染していたことになる（表3）[6]。



Greene CE and Carmicheal LE, in: Infectious diseases of the dog and cat. 369-81, 2006より改変

図1. 犬ブルセラ症の感染経路と病原性

2003～2006年にかけて、我々が行った首都圏の某市動物愛護センターの犬における疫学調査では、2.5%が抗体を保有していた [7]。東京都による2001～2006年の動物愛護相談センターの調査でも4.1%が抗体を保有していた。近年は、動物愛護センターに捕獲・収容される犬もかつてペットとして飼育されていた犬がほとんどである。すなわち、今現在、国内の2～5%程度のペット用犬が抗体陽性であり、輸入犬だけでなく、主として国内の犬同士の間で病原体が維持されている（国内に定着している）と考えられる。

近年の犬繁殖施設等における集団発生事例を表4にまとめた。2003年の静岡県から2008年の愛知県の事例までは、犬繁殖施設での報告である。市場等から導入した犬が感染していたことや、繁殖施設間で繁殖用犬のやり取りの際に導入もしくは提供した繁殖用犬が感染し、施設内で感染拡大したことが考えられる。一方、2008年の東京・千葉のケースは、ドッグレンタル・ドッグカフェ・ドッグランという、従来はなかったタイプの施設での流行であった。この場合は、それぞれの施設を利用した外部の犬や人にも感染を拡大する危険があり、今後注意を要する事例であると思われる。

ただ、これらの事例はあくまでも公になった事例であり、その他にも多くの繁殖施設や犬を扱っている施設で流行しているのではないかと推測される。

4. 感染経路

(1) 犬

流産時の汚物、死産仔中には非常に多く排菌されており、最も重要な感染源となる。その他、膣分泌液や乳汁、雄犬の尿や精液中にも排菌される。ゆえに、汚物等への直接接触や汚染された飼料・水を介した経口・経鼻・経粘膜感染、エアロゾルの吸入感染、交尾による生殖器粘膜を介した感染が重要な感染経路となる（図1） [4, 6]。

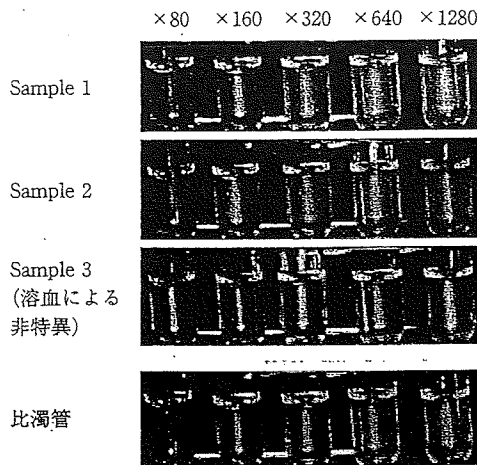
侵入した菌はマクロファージなどいわゆる貪食細胞に取り込まれるが、細胞内で殺菌できなかった場合、血液を介して脾臓、肝臓、リンパ節に潜むことになる。その後、雄では精巣上体や前立腺に、妊娠雌では胎盤へと移動し、流産を引き起こす。そして、その尿・精液、流産時の汚物などが新たな感染源となる。

(2) 人

B. canis 感染犬の流産時の汚物・死産仔への直接接触や、エアロゾルの吸入による感染が主である。また、感染雄犬の尿や精液も感染源となりうる [4]。

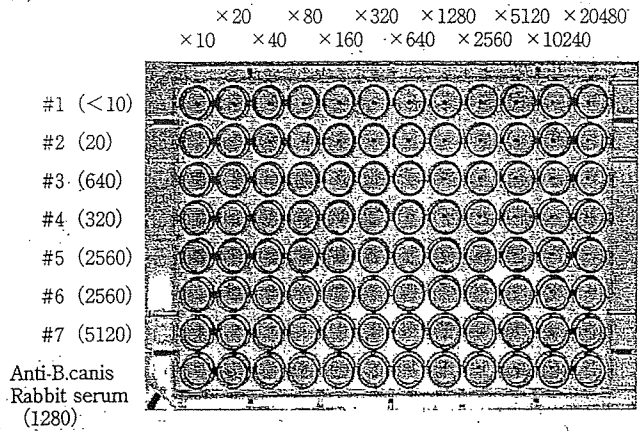
ブルセラ属菌は、検査室・実験室感染事故の起こりやすい菌である。特に菌の分離培養（増菌培養）時に感染リスクは高くなる。安全キャビネットを使用しない、培養液をこぼす、培養プレートの臭いをかぐ、などにより、エアロゾルを介して感染することが知られている。

A) SAT



SAT: 溶血血清は非特異的の反応が出やすい
血清・抗原が大量に必要
検体数が多いと煩雑

B) MAT



MAT: 血清・抗原が少なくすむ
一度に多くの検体が処理できる
サフラニン染色により判定が容易

図2 犬ブルセラ症の診断 (抗体検査)

[8]. 一般の動物病院では、安全キャビネットが無いところが多いので、感染犬の血液、臓器などの検体を取り扱う際には注意が必要である。また、感染犬の去勢・不妊手術は感染や周辺を汚染するリスクが高いため、特に注意が必要である。当然、使用した器具類、手術着・手袋・マスク、手術により出たゴミ、切除した臓器等は滅菌処理を、手術台やその周辺はアルコールや次亜塩素酸ナトリウムによる消毒をしなければならない。

5. 症 状

(1) 犬

B. canis 感染犬は、外見上顕著な症状を示さないことが多く、また、成犬では感染により死亡することはない。

雄犬では、精巣上体炎により精巣上体尾部が腫脹し、体液の貯留とともに陰囊全体の腫脹が見られることがある。また、違和感をおぼえるためか、しきりと陰囊をなめ、陰囊皮膚炎を起こすことがある。精巣炎や精巣の腫脹は明瞭ではなく、慢性例では逆に萎縮が見られる。性欲は減退し、精液の量も低下する。

雌犬では、通常、子宮内胎仔死亡や妊娠45～60日目の死流産が顕著な症状であり、それ以外の臨床症状を示さない。そのため繁殖施設などでは死流産の多発により初めて流行に気がつくことが多い。死流産胎仔は、腹部皮下の浮腫、出血、うっ血などを示し、部分的に自己融解していることが多い。ただ、融解している胎仔は、母犬がそれらを摂食してしまうため、見つからないことも多い。死流産後、1～6週間、茶色もしくは灰緑色の後産を出す。交配に成功した雌犬において途中で妊娠が持

続しない場合、子宮内胎仔死亡が考えられる。明らかに健康な雌犬が、出産の2週間ほど前に流産した場合は、ブルセラ症が疑われなければならない [4, 6]。

感染犬の、死産ではなく生存している子犬も、出生後、通常は2～3時間以内に死亡する。まれに生き残る子犬もいるが、先天性ブルセラ症のことが多い。この場合、菌はリンパ節などに潜伏し、リンパ節腫脹や高グロブリン血症を示す。やがて菌は、性成熟に伴って生殖器へと拡散していく [4]。

(2) 人

B. canis には、人は感染しにくい、感染しても発症しない事が多い。発症しても軽い風邪様(微熱、倦怠感、筋肉痛等)であり感染に気がつかないことが多い。しかし、まれに、39℃を超えるような発熱、肝・脾腫大、肝機能障害、関節炎、筋肉痛、倦怠感、体重の極度の減少など、いわゆる家畜ブルセラ菌感染と同様の症状が見られる。海外の事例ではあるが、1例紹介しておく。

18歳、男。2週間の空咳、頭痛、下部背筋痛、発熱、悪寒、7kgに及ぶ体重減少で来院。理学的所見に異常はなし。39～40℃の発熱。アセトアミノフェンにより微熱は継続していたが退院。その後、血液培養よりアンピシリン感受性の細菌(後に*B. canis*と判明)が検出されたため、アンピシリンを処方された。約2週間後、38℃の発熱と、斑状発疹、結膜充血、咽頭紅斑、肝臓と脾臓の軽度の腫大が認められ、再度、血液培養から*B. canis*が分離された。*B. canis*に対する抗体も高値を示したため、テトラサイクリン(TC)を使用した。約1カ月後には抗体も低値(陰性)を示し、寛解した。

感染源に関する疫学調査を実施した結果、飼犬が発

表5 犬ブルセラ症の薬物治療
2剤併用が原則：テトラサイクリン系+アミノグリコシド系/リファンピシン

薬 剤	用量 (mg/kg)	方 法	間 隔 (時間)	期 間 (週 間)
テトラサイクリン系				
ドキシサイクリン	25	経 口	24	4
ミノマイシン	12.5	経 口	12	4
テトラサイクリン	30	経 口	12	4
アミノグリコシド系				
ストレプトマイシン	20	筋注・皮下	24	2 (1, 4週目)
ゲンタマイシン	2.5	筋注・皮下	12	2 (1, 4週目)
	5	筋注・皮下	24	2 (1, 4週目)
その他				
リファンピシン	5	経 口	24	4

Greene CE and Carnicheel LE, in: Infectious diseases of the dog and cat 369-81, 2006より

症の約1～2カ月前に流産していた。飼い犬を含めて近隣の犬19頭を検査したところ、飼い犬を含む2頭が抗体陽性で*B. canis*も分離され、さらに4頭が抗体陽性であった。近隣の他の住民には抗体陽性者はいなかった[9]。

6 診断と治療

(1) 犬

診断は、*B. canis*に対する抗体の検出が一般的である[6]。抗原として、ブルセラ病診断用菌液(*B. canis*死菌液、製造・販売：北里研究所生物製剤研究所)を用いた、試験管内凝集反応が行われる。血清の最終希釈倍数160倍以上で50%以上の凝集を示すものを陽性と判定する(図2)。ただ、過度に溶血した血清では抗体価が高く出やすいこと、血清や抗原が大量に必要なこと、検体数が多いと煩雑であるなどの欠点がある。民間の検査機関に検査依頼が可能である。

我々は、犬のスクリーニングは、マイクロプレート凝集反応で行っている。試験管凝集反応と原理は同じだが、96穴U底のマイクロプレートを用いる。そのため、12連マルチチャンネルピペットが使用でき、一度に多くの検体の検査が可能である。また、血清・抗原とも少量で済む。さらに、サフラニンで着色するので、判定も容易である。試験管凝集反応の結果と整合性を持っている(図2)[7]。

病原体の検出(菌の分離・培養、遺伝子の検出)も可能である。ただ、分離・培養には時間がかかること、分離される確率が低いこと、分離された菌が*B. canis*であった場合は、その保管・所持に関して、感染症法上の規制を受けることから、スクリーニングには勧められない。また、遺伝子検査も、一次スクリーニングに用いてはならない。なぜなら、遺伝子検査が陰性だからと言って感染していないという証明にはならないからである。血液からの遺伝子検出は、基本的に菌血症を起してい

ないと検出できないので、感染している犬が全頭、菌血症を起しているわけではない(リンパ節等に潜んでいる状態もある)以上、スクリーニングで用いても感染犬を見逃してしまうだけである。あくまでも流行している施設の犬などで、抗体陰性犬の中に潜む感染犬(潜伏期間中の犬)をあぶり出すことが目的で行われるべきである。

治療は、細胞内寄生性のため抗菌薬の長期間投与が必要である。また、治療が不十分な場合、再発の確立が非常に高い。単剤投与は再発の確率が高いため禁忌とされ、2剤併用が原則である。テトラサイクリン系の抗生物質(ドキシサイクリン(DOXY)、ミノマイシン、テトラサイクリン)とアミノグリコシド系(ストレプトマイシン(SM)、ゲンタマイシン(GM))またはリファンピシン(RFP)の併用投与を行う(表5)[4]。

(2) 人

ブルセラ症は多くの場合慢性経過をたどり、有症状期(風邪様症状など)でもすでに抗体を保有していることが多い。また、検体からの菌の分離・培養は困難で、時間を要する。そのため、日常的な診断では多くの場合、犬と同様に、血清診断として試験管内凝集反応が行われる。

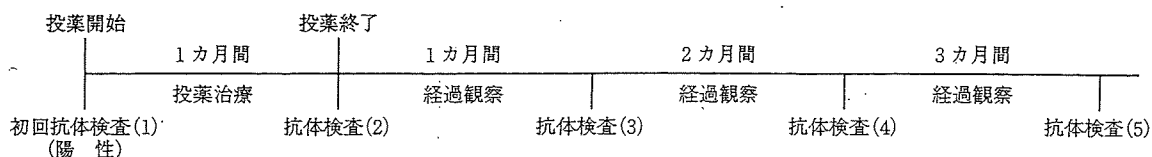
治療も、同様に、抗生物質の併用療法になる。DOXY + SM/GM, DOXY + RFPが用いられる[1, 10]。

7 発生時の対応と予防

繁殖施設で流産が多発した場合はブルセラ症を疑うべきである。その場合、すべての犬の抗体検査を実施することになる。図3に、初回抗体検査の結果によるその後の対応の一例を記した。

初回検査の結果、陽性であった犬は、感染の拡大を防ぐために陰性犬から隔離する必要がある。1カ月間の投薬治療と可能ならば去勢・不妊手術を行い、投薬終了後、

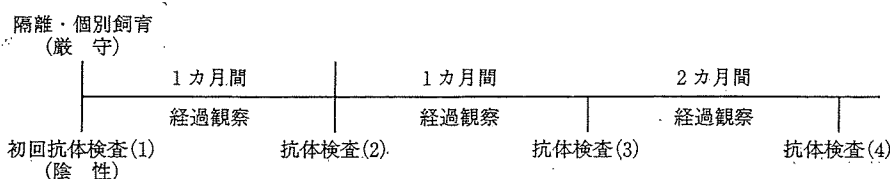
A) 初回の抗体検査が陽性の犬に対する対応の一例（個別飼育、陰性犬からは隔離のこと）



抗体価の動きと考え方（一例）

投薬前(1)	投薬後(2)	1 カ月後(3)	3 カ月後(4)	6 カ月後(5)	
320	80	80	160	—	抗体価が上昇したら、投薬治療を再開
320	80	40	<40	<40	治療効果あり(陰性値が継続すること)

B) 初回の抗体検査が陰性の犬に対する対応の一例（完全隔離（他の犬との接触が全くない）が保たれる場合のみ適用）



- * 抗体検査結果(1)~(4) はすべて陰性であること
- * 途中で陽性となったら、それ以降は陽性犬として対応
- * 予防投薬を行ってもよい

図3 B. canis 感染犬および同一施設の抗体陰性犬に対する対応の一例

2回目の抗体検査を行う。さらに期間を空けて、経過観察と抗体検査を実施する。治療効果は、抗体価の推移で判断する。投薬により一般的に抗体価は低下すると言われるが、その後も陰性値が継続するようであれば、治療効果があったと判断される。しかしながら、途中で、抗体価の上昇が認められた場合は、再発した（治療に失敗した）と判断し、再度、投薬のスケジュールからやり直すこととなる。経過観察期間は、図には投薬終了後から最低6カ月としてあるが、1年程度（さらに6カ月後に抗体検査(6)を実施）は経過観察が必要である。

次に、初回検査陰性の犬は、完全に他の犬と隔離する必要がある。陽性犬は当然ではあるが、陰性犬の中にも潜伏期の犬がいる可能性があるため、陰性犬同士の隔離が非常に重要である。個別のケージで飼育し、ケージとケージの間には、尿やえさ・水などが隣にかからないように、ついでで隔離するなどの対策を講じる必要がある。抗体検査は初回検査から1カ月後、さらに1カ月、2カ月の期間を空けて実施する。すべての検査で陰性ならば、非感染と判断される。途中で陽転した場合は、陽性犬として取り扱われる。予防投薬も選択肢の1つである。

ブルセラ症の犬をどのように扱うかについての法的根拠はない。治療、安楽処死が選択肢として考えられるが、現状では、その判断はあくまでも犬の所有者にゆだね

られている。感染犬の治療については、去勢・不妊手術は菌の重要な増殖場所や排菌源を除去することになるので、治療効果を高めるとされる。投薬治療は、長期にわたる投薬と経過観察（抗体検査を含む）を実施する必要がある。また、現在、100%効果のある治療法は存在せず、再発する例も多いとされる。個人のペットについては、去勢・不妊手術や管理も比較的容易ではあるが、繁殖施設では、去勢・不妊手術の可否、治療・観察期間の経済的負担や管理（隔離・個別飼育など）など困難な点も多い。

したがって、繁殖施設については、感染犬を出さないために、あらかじめ予防対策を取ることが最も重要である。群れの中に新しい犬を導入する際には、抗体検査など検査を実施してから導入するべきである。それも、潜伏期を避けるため、最低1カ月の期間を空けて2回行う必要がある。また、検査の間は他の犬とは接触させず、もちろん交配もさせてはいけない。犬交配ではあるが、清浄化を保つためには必要なことである。そして、一度清浄化してしまえば、基本的に、あとは新規に導入する犬に対して、検査を実施すればよい。ただし、その後も当然ではあるが、犬の施設間でのやりとりは、お互いに清浄化が確認されている施設以外では、避ける必要がある。

B. canis に対するワクチンは、人用・犬用ともない。家畜ブルセラ菌に対しては家畜用ワクチンが海外で

表6 動物の飼育における注意事項

望ましい衛生習慣

- 1) 動物と接触したあとの手洗いを励行する
- 2) 過度の密接な接触は避ける。
口移しの給餌，食器の共用，寝具を共にする，入浴を共にする，などは行ってはならない
- 3) 動物の排泄物，出産・流産時の汚物，飼育ケージなどの掃除の時は，マスク，手袋，帽子，作業着，ゴム長靴等を利用する
- 4) 乳幼児が愛玩動物と接触する時は保護者が同席し，衛生対策を講ずる

望ましい衛生管理

- 1) 飼育場所を清潔に保つ（室内飼育動物の場合には特に注意する）
- 2) 室内で排便排尿をさせない
- 3) 動物の糞や尿は早期かつ定期的に除去・清掃する
- 4) 外部からの動物の侵入を防ぎ，感染症の侵入や拡散を防止する
- 5) 常に一般的な健康状態に注意する

愛玩動物の衛生管理の徹底に関するガイドライン2006より

は使用されているが，人用ワクチンは，かつて旧ソ連，中国などで用いられたが，現在では用いられていない。

8 ま と め

人については，*B. canis*に限らず，動物由来感染症に感染しないための最初のポイントは，衛生的な飼育環境を整え，飼育や接触に当たっては一般的な注意事項を守ることである（表6）。また，獣医師は，診断・治療だけでなく，動物病院を訪れた飼い主やかかりつけになっている繁殖施設に対して，衛生的な飼育を指導することも望まれている [11, 12]。

9 法律上の取扱い

国内では，家畜ブルセラ病については家畜伝染病予防法で，人ブルセラ症については感染症法でそれぞれ対策が取られている。また，病原体については2007年6月1日より，感染症法でその所持・保管，輸送等が厳しく制限されている。

(I) 家畜伝染病予防法

- * 家畜伝染病予防法及び施行令（法第二条第一項，政令第一条）によりブルセラ病（対象動物：牛，めん羊，山羊，豚，水牛，しか，いのしし）は家畜伝染病に指定されている。
- * 患畜または疑似患畜を発見したときは，診断した獣医師は，定められた事項（省令第二十二條）について都道府県知事に届け出なければならない（法第十三條第一項）。
- * 都道府県知事は所有者に対して，当該家畜の殺処分を命ずることが出来る（法第十七條第一項）。また，患畜または疑似患畜の死体の所有者は，当該死体を焼却し，または埋設しなければならない。
- * 法第五条第一項の規定により，少なくとも五年ごとに省令別表第一の検査方法（急速凝集反応，必要に応じて試験管凝集反応，補体結合反応）で，省令第九条第二項に規定された牛（搾乳牛，種雄牛，同居牛など）

の検査をしなければならない（省令第九条第一項）。

注：ブルセラ病の犬は対象外のため，家畜伝染病予防法上の処置を受けない。

(2) 感染症法（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）

* 感染症法及び施行令（法第六条第五項，政令第一条）によりブルセラ症は四類感染症に指定されている。ゆえに，診断した医師は届出基準に基づいて，最寄りの保健所長を経由して直ちに都道府県知事に届け出なければならない（法第十二條）。

* 感染症法及び施行令（法第六条第二十一項，政令第二条）により，*Brucella melitensis*，*B. abortus*，*B. suis*，*B. canis*が三種病原体に指定されている。よって，これらの所持には厚生労働大臣への届出が必要であり，また，取扱施設が三種病原体等取扱施設基準を満たしている必要がある（法第五十六條の十六及び二十四，省令第三十一條の十七及び二十九）。

* 病院や病原体等の検査を行っている機関が，業務に伴い三種病原体を所持することになり，滅菌譲渡をするまで所持することになった場合は届出は不要である（法第五十六條の十六）。ただし，定められた基準（十日以内に滅菌する，もしくは遅滞なく譲渡しをする，など）に従う必要がある（省令第三十一條の十八）。

注：（例）動物病院等で，犬ブルセラ病の検査として，分離・培養を実施した。その後，コロニーが得られたので，これを外部機関で同定したところ *B. canis*であった。この場合，菌を動物病院等で所持していれば，法の対象となり，上記項目（取扱施設基準を満たす施設があり，所持する場合は届出。施設がない場合は十日以内に滅菌する，もしくは遅滞なく譲渡し）に従う必要がある。ただし，生菌株の輸送については公安委員会への届出など，特別な輸送体制が必要となる。菌が *B. melitensis*，*B. abortus*，*B. suis*の場合も同様である。

引用文献

- [1] Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7. (http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2006_7/en/)
- [2] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al : The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 6, 91-99 (2006)
- [3] 今岡浩一他 : ブルセラ症 (2007年3月31日現在), 病原微生物検出情報, 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局, 28, 227-228 (2007) (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/330/kj3302.html>)
- [4] Greene CE, Carmichael LE : Canine brucellosis, *Infectious diseases of the dog and cat*, Greene CE ed, 3rd ed, pp369-381, Elsevier Inc, Canada (2006)
- [5] 山内忠平, 鈴木達雄, 野村達治 他 : ビーグルの繁殖コロニーに発生したイヌブルセラ病について, *日獣会誌*, 36, 175-192 (1974)
- [6] 伊佐山康郎 : 犬のブルセラ症, *獣医畜産新報*, 47, 97-101 (1994)
- [7] Kimura M, Imaoka K, Suzuki M, et al : Evaluation of a microplate agglutination test (MAT) for serological diagnosis of canine brucellosis, *J Vet Med Sci*, 70, 707-709 (2008)
- [8] Sewell DL : Laboratory-associated infections and biosafety, *Clin Microbiol Rev*, 8, 389-405 (1995)
- [9] Munford RS, Weaaver RE, Patton C, et al : Human disease caused by *Brucella canis*. A clinical and epidemiologic study of two cases, *JAMA*, 231, 1267-1269 (1975)
- [10] Skalsky K, Bishara J, Pitlik S, et al : Treatment of human brucellosis : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Br Med J*, 336, 701-704 (2008)
- [11] 愛玩動物の衛生管理の徹底に関するガイドライン2006—愛玩動物由来感染症の予防のために—, 厚生労働省健康局 (2006) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/02.html#2>)
- [12] 人と動物の共通感染症に関するガイドライン (平成19年3月), 環境省自然環境局 (http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/pamph.html)

話題の感染症

ブルセラ症の最近の話題

Recent Topics of Brucellosis

いま おか こう いち
今 岡 浩 一
Koichi IMAOKA

要 旨

ブルセラ症 (Brucellosis) は、ブルセラ属菌 (*Brucella* spp.) により引き起こされる世界的に重要な人獣共通感染症である。食料や社会・経済面で動物への依存が強い国や地域、家畜衛生対策が進んでいない地域で非常に多くの患者・患畜が発生している。

日本国内では、感染症法により全数届出となった1999年4月1日～2008年12月31日に13例が届け出られている。うち4例は輸入例としての家畜ブルセラ菌感染、9例は国内でのイヌブルセラ菌感染と考えられている。主症状は発熱、倦怠感、関節痛などで特徴が少なく、症状のみでは診断が困難である。診断は主に血清抗体検査によるが、その他に、家畜ブルセラ菌感染症では、渡航歴と渡航先での飲食歴、動物との接触歴、イヌブルセラ菌感染症では、イヌとの接触歴の問診も診断上重要である。治療には抗菌薬を用いるが、細胞内寄生菌のため長期間の投与が必要であり、しばしば再発も見られる。

はじめに

ヒトブルセラ症は感染症法 (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) で、家畜ブルセラ病は家畜伝染病予防法でそれぞれ対策が取られている。ただし、イヌブルセラ症は家畜伝染病予防法の対象外である。また、病原体は2007年6月1日から、感染症法により、その所持・保管、輸送等が厳しく制限されている。

*感染症法及び施行令 (参照：法第六条第五項、政令第一条) によりブルセラ症は四類感染症に指定されている。ゆえに、診断した医師は届出基準に基づいて、最寄りの保健所長を経由して直ちに都道府県知事に届け出なければならない (法第十二条)。

*感染症法及び施行令 (法第六条第二十一項、政令第二条) により、*Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* が三種病原体に指定されている。よって、これらの所持には厚生労働大臣への届出が必要であり、また、取扱施設が三種病原体等取扱施設基準を満たしている必要がある (法第五十六条の十六及び二十四、省令第三十一条の十七及び二十九)。

*病院や病原体等の検査を行っている機関が、業務に伴い三種病原体を所持することとなった場合において、滅菌譲渡をするまでの間所持する場合は届出は不要である (法第五十六条の十六)。ただし、定められた基準 (十日以内に滅菌する、もしくは遅滞なく譲渡する、など) に従う必要がある (省令第三十一条の十八)。

I. ブルセラ属菌の種類・特徴

19世紀中頃のクリミア戦争当時に英国軍兵士の間で流行したマルタ熱 (波状熱) の原因菌として、1887年にBruceにより *Micrococcus melitensis* (*Brucella melitensis*) が分離され、その後種々のブルセラ属菌も発見された。ブルセラ属菌は一属一種で、*B. melitensis* biovar...と分類される。しかし、人や動物への病原性の違いなどから、従来通りの表記が、通常用いられる (表1)。人に病原性を持つ主なものは、その病原性の高い順に *B. melitensis* (自然宿主：ヤギ、ヒツジ)、*B. suis* (ブタ)、*B. abortus* (ウ

シ、水牛)、*B. canis* (イヌ) である。その他、海産ほ乳類の *B. pinnipedialis*、*B. ceti* も極めてまれだが、患者の報告がある。患者の報告はないが他に、家畜衛生学的に問題となる *B. ovis* (ヒツジ) や、げっ歯目の *B. neotomae*、*B. microti* (ユーラシアハタネズミ?) がある (表1)¹⁻³⁾。

ブルセラ属菌はグラム陰性、偏性好気性短小桿菌で、芽胞や鞭毛を持たず細胞内寄生性を持つ。特に新鮮分離株は、あたかも球菌であるかのように見える。家畜ブルセラ菌である *B. melitensis*、*B. abortus*、*B. suis* はいわゆる smooth-type (LPSがo-side chainを持つ) で、イヌブルセラ菌 (*B. canis*) は rough-type (LPSがo-side chainを持たない、もしくは不完全) である。

II. 感染の特徴と症状

通常、潜伏期は1~3週間だが、時に数カ月になることもある。軽症では単に風邪様の症状を示す。

総じて、他の熱性疾患と類似しているが、筋肉・骨格系に及ぼす影響が強く、全身的な疼痛、倦怠感を示す。発熱は主に午後から夕方に認められ、時に40℃以上となることもあるが、発汗とともに朝には解熱する。このような発熱パターン(間欠熱)が数週間続いた後、症状の好転が1~2週間認められるが、再び発熱を繰り返す(波状熱)こともある。非常に再発しやすい感染症として知られている。病気の期間は、数週間から数カ月、年余に及ぶこともある。臨床症状により、急性型、限局型、慢性型に分けられる(表2)。未治療時の致死率は5%程度とされ、その大半は心内膜炎である^{1,3,4)}。*B. melitensis* 感染者に見られた主な症状を表3に示したが、倦怠感、発熱、発汗、関節痛、悪寒など、これといった特徴的な症状は見られず、ひどい風邪様であることがわかる(表3)。すなわち、患者がまれにしか報告されない日本では、症状のみからブルセラ症を疑うことは難しい。

表1 ブルセラ属菌の種類

種	生物型・血清型	自然宿主	ヒトへの病原性
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	ウシ、水牛	あり
<i>B. melitensis</i>	1-3	山羊、めん羊、ラクダ	あり
<i>B. suis</i>	1, 3	ブタ、いのしし	あり
	2	ブタ、野ウサギ	あり(極めてまれ)
	4 (<i>B. rangiferi</i>)	トナカイ、カリブー	あり
	5	げっ歯目	なし
<i>B. canis</i>	—	犬(イヌ科)	あり
<i>B. ovis</i>	—	羊	なし
<i>B. neotomae</i>	—	げっ歯目	なし
<i>B. pinnipedialis</i>	?	鳍脚類(アザラシ、アシカ)	あり(極めてまれ)
<i>B. ceti</i>	?	クジラ目(クジラ、イルカ)	あり(極めてまれ)
<i>B. microti</i>	—	ユーラシアハタネズミ?	なし?

文献1他より改変

表2 感染の特徴と病型

(感染の特徴)	
潜伏期	1~3週間、時に数カ月。
症状	軽症では単に風邪様。筋肉・骨格系に及ぼす影響が強い。
発熱	午後・夕方~朝(間欠熱)。時に40度以上。 波状熱: 間欠熱(数週間)~症状好転(1~2週間)~間欠熱。
病気の期間	数週間から数カ月。
(病型による分類)	
急性型	発熱、悪寒、倦怠感、関節痛。 時に、脾腫、リンパ節腫脹、肝腫大。
限局型	心内膜炎、肺炎、骨髄炎、睪炎、精巣炎。 心内膜炎は死亡原因の大半を占める。
慢性型	発症後、1年以上にわたって脱力感や疲労感。

表3 *B. melitensis* 感染患者 500 人に見られた症状

症状	患者数	%
倦怠感	473	95
発熱	464	93
痛み	457	91
発汗	437	87
関節痛・背部痛	431	86
悪寒	410	82
頭痛	403	81
食欲減退	388	78
体重減少	326	65
脊髄の圧痛	241	48
便秘	234	47
腹痛	225	45
関節炎	202	40
睡眠障害	185	37
リンパ節腫脹	160	32
その他、脾腫 (125), 肝腫 (97), 中枢神経障害 (20), 精巣上体炎・精巣痛 (62/男性 290) など。		

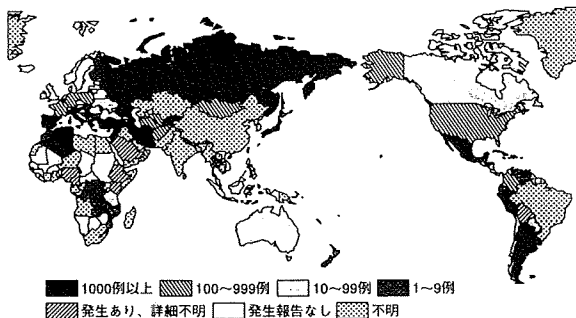
文献1より改変

Ⅲ. 疫学

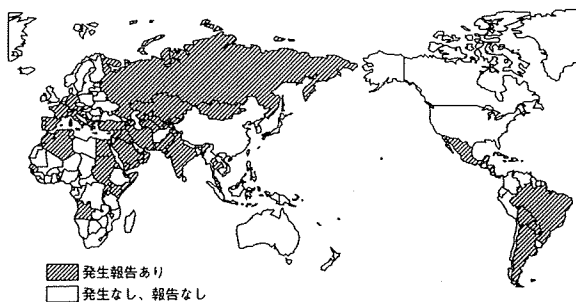
1. 世界における発生状況

世界におけるヒト (図 1-1) 及び家畜ブルセラ病 (図 1-2: *B. abortus*, 図 1-3: *B. melitensis*, 図 1-4: *B. suis*) の発生状況 (OIE に届け出られた) を示した。図中に「報告なし」となっている OIE に届出のない国々、たとえば中国やアフリカの一部の国々で

1. ヒト



3. ヤギ、ヒツジ (*B. ovis* を除く)



も実際は患者・患畜ともに発生している。

1) 家畜・イヌ

世界中で報告されており、特に食料や社会・経済面で家畜への依存度が高い国 (地中海地域、中近東、中央アジア、中南米、アフリカなど) で患畜も多い^{1,2,5)}。菌種別では、*B. abortus* (摘発数: 年間 17 万頭、90 カ国以上) と *B. melitensis* (年間 16 万頭、50 カ国以上) が多い^{1,2,5-7)}。

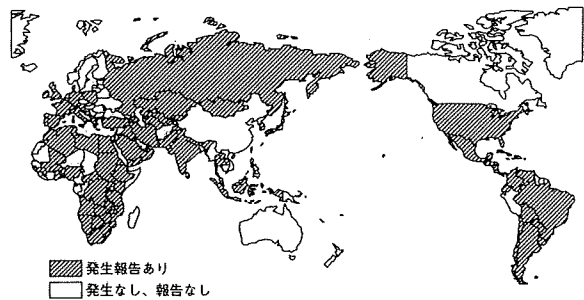
イヌブルセラ病も家畜ブルセラ病と同様にほぼ世界中で見られる。特に中南米 (メキシコ、ペルー、アルゼンチン) で多く、他にアメリカ、アジア (日本を含む)、ヨーロッパの一部 (ドイツ、スペイン、イタリアなど) でも報告されている⁸⁾。

2) ヒト

世界中で年間 50 万人を超える家畜ブルセラ菌感染患者が新規に発生している。家畜での発生が多い地域に一致して患者も多くなっている^{1,4,6)}。

中国では近年、主として *B. melitensis* による患者・患畜が急増し、患者は年間 2 万人を超えており、特に毎年 4～8 月に多く報告されている⁹⁾。ヒツジのように季節繁殖をする動物が原因である場合、患者発生はその出産シーズンの 1～2 カ月後にピークを迎える。家畜の発生が少ない米国でも患者が発生

2. ウシ



4. ブタ

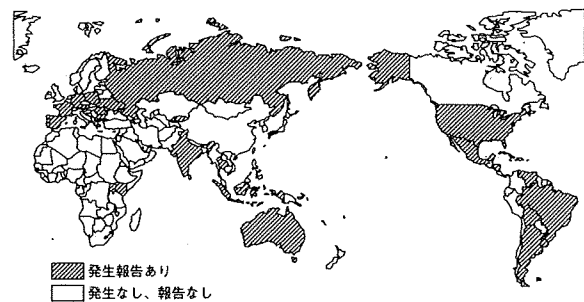


図1 人および家畜ブルセラ症の発生状況

国際獣疫事務局 (OIE)、Multiannual Animal Diseases Status (文献5他) より作図