

201028022A

厚生労働省科学研究費補助金

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22年度 研究成果報告書

研究代表者 吉 川 泰 弘

北里大学獣医学部獣医学科

目 次

I. 総括研究報告

- 動物由来感染症のリスク分析手法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. 研究班全体ワークショップおよびレプトスピラ症の暴露リスク推定研究 門平 睦代

<侵入・不許可動物等に関する研究グループ>

2. 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
3. 侵入・不許可動物等の流過程におけるリスク評価と管理に関する研究 深瀬 徹
4. 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>

5. カプノサイトファーガ感染症に関する疫学的調査・研究及び
イヌ・ネコ咬傷・搔傷由来感染症に関する大規模アンケート調査 今岡 浩一
6. 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
7. オウム病の発生リスクに関する研究 安藤 秀二

<野生動物・輸入動物に関する研究グループ>

8. 輸入キヌゲネズミ(ドワーフハムスター)大量死事例
Yersinia pseudotuberculosisワクチン開発に関する基礎的研究
飼育下ニホンザル群における破傷風の集団発生 宇根 有美
9. 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

<寄生虫に関する研究グループ>

10. 肉食動物に由来する感染症のリスク評価と管理手法の研究 奥 祐三郎
11. 食品・水系感染を介する蠕虫類の疫学研究 杉山 広
12. アライグマ回虫症とエキノコックス感染に関する調査研究 川中 正憲
13. 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
獣医師に対するイヌのレプトスピラ症KAP調査 小泉 信夫

III. 総説集

1. ニホンザルの流行性血小板減少症について
2. レストン・エボラウイルスを追って
—フィリピンサル類繁殖施設でのコウモリ捕獲—

IV. 委託研究報告

1. 国内／東レリサーチセンター
2. 海外／フィリピン大学 (ジョセフ・マサンガイ)

V. 業績資料集

I. 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）

平成 22 年度 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（北里大学獣医学部）

研究要旨

本研究班では、昨年に引き続き、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序列化）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、統括小班が月に1回の定期会議（年間11回）を行い、評価法の改善を図った。さらに、改善した序列化方法の科学的評価を進めるため、個別の分担の研究とは別に、本研究班ではこれまで、合計4回にわたる全員参加のワークショップを行った。

本年度は、これまでの評価で弱点であった定性的ディシジョンツリー型から、AHP法を新たに導入し、7つの因子の定量的な重み付を行った。その結果、各疾患の重要度が数値で表されるようになった。また、国内にある感染症と、未侵入の感染症について、AHP法により侵入以前と侵入後に分けて、序列化できることが明らかになった。23年度は、研究者以外の一般市民、行政管理者による重み付と序列化を試みる（吉川、門平）。

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は、狂犬病の危機管理対応に関わる事例についての収集と分析、海外先進国で行われている狂犬病発生時の危機管理プランと、わが国の「狂犬病ガイドライン2001」の比較、自治体担当者と連携した狂犬病の発生時対応検討、飼育犬実態把握、市民啓発方法の開発を進めた。また、狂犬病を発症したイヌの臨床症状を学ぶ教材作成等を行った（井上、深瀬、浦口）。

伴侶動物由来感染症グループでは、メディアで取り上げられる機会の多かったカブノサトファーガについて、雑誌、新聞、テレビ、厚生労働省のQ&Aとして、これまでの成果を広く発表・広報した。患者情報では1993年以降、22例を把握し、うち7例が死亡症例であった。またイヌ・ネコ咬搔傷由来細菌感染症に関するリスクアナリシスを行い、有用な結果を得た。オウム病に関しては年間を通したサーベイランスを継続し、分析した。3, 7, 8, 11月に検出され、前年と同様、夏季に長期にわたり検出されており、野外の鳥類においては排泄期間が長いことが示唆された。バルトネラに関しては分離株の細菌学的、分子生物学的解析を行った。その結果、6系統の株は全て新種の*Bartonella*属菌であった（今岡、安藤、丸山）。

野生動物等のグループでは、厚生労働省の依頼による輸入ハムスターの大量死の原因究明を行った。またニホンザルの飼育施設で発生した大量死の原因が破傷風であることを突き止め、対策と飼育者等への公衆衛生指導を行った。リスザルの発症予防のためのエルシニア死菌ワクチンの開発と有効性の評価を進めた。ニホンザルの血小板減少症が、カニクイザル由来のレトロウイルスであることを明らかにした。げっ歯類由来の真菌症、鳥類由

来の真菌症の調査を継続した。本研究グループで特記すべきは、人獣共通感染症であるロボミコーシスの症例をイルカで発見したことである。本来、流行地は大西洋に面した中南米で、太平洋地域で報告された例はハワイでの1症例にすぎない。今回、背部に多発性肉芽種性結節性慢性皮膚炎を発症したバンドウイルカは、抗血清での交差反応性、組織片からの遺伝子検出によりロボミコーシスと診断された。野鼠等からのレプトスピラ分離が多いため、各地域における獣医師のレプトスピラ症に関する知識の保有状況・診断状況の把握、サーベイランス方法や情報提供における改善点の特定を目的として質問票調査を実施した(宇根、吉川、佐野、小泉)。

寄生虫感染症グループでは、食品由来の寄生虫感染として重要な肺吸虫とアニサキスの研究を国内外で進めた。単包条虫、多包条虫(エキノコックス)についてサーベイランスを実施した。エキノコックスでは、地元住民と協力して駆虫薬入りベイト散布の感染源対策の効果を検証した。2008年から2010年までのデータでは、地元住民の協力によるベイト散布によっても、キツネにおけるエキノコックスの流行はほとんどの地域で顕著に押さえられることが示された。また山形県のと畜場で軽種馬の約20%に肝多包虫症を認めた事実を受け、馬の多包虫感染調査を全国規模で実施している。単包条虫流行国であるオーストラリアから感染牛が日本に輸入され、肥育されている事実を明らかにした。61頭の牛から121個の単包虫シストが見つかり、大型のシスト2個から原頭節が見つかった。定着の可能性が無視できないことから今後とも、海外からの輸入症例について注意を払う必要がある。また、アライグマ回虫について、神奈川、埼玉では糞便検査により、関西、九州では捕獲個体の剖検により調査を継続した(杉山、奥、小泉、川中)。

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、リスクの高いサル類繁殖施設周辺でのコウモリ捕獲を試みた。ミンダナオ島ダバオの世界最大のジュフロワ・ルーセット・オオコウモリのコロニーを視察した。また中国、東南アジアとの肺吸虫など寄生虫症の共同研究を進めた(吉川、杉山)。

研究組織

研究代表者 吉川泰弘、北里大学
 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、鳥取大学
 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 東レリサーチ
 吉崎理華 東レリサーチ

A: 研究目的

1999年、ヒト-ヒト感染以外に、初めて動物由来感染症が、感染症法に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約10年が経過した。2004年の法律制定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、動物由来感染症の序列化が必要である。

これまで本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を作成した。

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、科学的な統一的リスク評価法を確立するため、また、動物由来感染症を序列化するため、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4回の総合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評価法に関する情報を共有してもらった。平成22年度はこれまでの評価で弱

点であった定性的ディシジョンツリー型から、AHP法を新たに導入し、7つの因子の定量的な重み付けを行った。その結果、各疾患の重要度が数値で表されるようになった。また、国内にある感染症と、未侵入の感染症について、AHP法により侵入以前と侵入後にわけて、序列化できることが明らかになった。

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、リスク管理を行うための提言をすることを、本研究班の目標としている。

B、C、D 方法、結果、考察

統括班(吉川、門平、吉崎、大田)

平成21年度の検討では、動物由来感染症の一貫性評価をポイント加算・減算によって最終ポイントを算出する方法で実施した(ディシジョンツリー法)。しかし、有識者によるアンケート調査の結果や研究班メンバーの意見等をふまえ、①国内に存在する感染症・未侵入の感染症を分けて考え、かつ統一的に評価しうる手法に変更すること、②評価項目間の重み付けを何らかの形で論理的に算出する手法を取り入れることが必要であると考えられた。

そこで、AHP法を用いることとした。今回、感染症の因子の重み付けに用いたAHP法は、1971年にThomas L. Saaty博士(ピッツバーグ大学)が提唱した方法である。多基準の選択問題があるとき、目標・評価基

準・代替案の階層構造に整理したうえで、各階層における要素同士の相対的な重要度を導き出し、それらを総合することで最適な評価・選択を図るという手法である。この方法は、各因子の重要度を項目全体に対して数値化するのが困難であっても、2つの項目間での重要性の比較判断はしやすく、データの入手が容易である点を利用している。2項目の比較の程度を主観的に判断した上で、客観的な統計理論を用いて加工することにより、主観と客観を統合することができる。

この方法を使うと国内にある感染症では各因子の重み付けは、致死率が0.387、患者数が0.203、予防法の有無が0.111、治療法の有無が0.111、診断の可否が0.104、ヒト-ヒト感染が0.064、侵入頻度が0.020となった。他方海外にある未侵入の感染症では、致死率が0.308、侵入頻度が0.163、診断の可否が0.156、予防法の有無が0.152、治療法の有無が0.152、ヒト-ヒト感染が0.046、患者数が0.026となった。

この方法により、各疾患を定量的に序列化できるようになった。また国にない感染症が侵入した場合、序列がどのように変化するかも推定できるようになった。23年度は、研究者以外の一般市民、行政管理者による重み付と序列化を試みる予定である。

侵入・不許可動物に関する研究グループ (井上、深瀬、浦口)

本研究グループでは侵入・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を行い、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することを目的としている。

今年度は、(1)狂犬病の危機管理対応に関

わる事例についての収集と分析、(2)海外先進国で行われている狂犬病発生時の危機管理プランとわが国の「狂犬病ガイドライン 2001」で示されている対応プランの比較、(3)自治体担当者と連携した調査研究(狂犬病の発生時対応検討、飼育犬実態把握、市民啓発方法の開発)、(4)狂犬病を発症したイヌの臨床症状を学ぶ教材作成等を行った。

また、自動撮影によるモニタリング手法の適用可能性を検討した。自動撮影は、動物の体熱に反応して動物の姿を自動的に撮影する手法である。複数の装置を野外の一定地域に一定期間設置して、装置の前に出現する動物の姿を捉えることにより、その地域の動物相を把握できる。北海道で始まった自動撮影による野生生物観測ネットワーク構築の中で得られた経験とデータを素材にその問題点と課題を検討する。

リスクモデル研究では、狂犬病を発症したイヌが北海道の埠頭に上陸し、キツネを咬んで感染させた場合、北海道のキツネの間で感染が広がっていくかどうか、広がる場合、どのように広がっていくかを数理モデルを用いて調べた。ヨーロッパでのシミュレーションのデータを参考にした。パラメータを変動させて解析した結果、今回のシミュレーションでは、観測データの $S_0 = 0.78$ を用いた場合は、狂犬病は広がらないという結論になった。しかし、今回のシミュレーションで使用した狂犬病の感染率 β に関してはデータが少なく、今回用いた $\beta = 80$ より大きくなる場合、狂犬病が流行する可能性が考えられる。

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る。ヒトがイヌやネコに咬傷・掻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。また、今年度は、雑誌、新聞、テレビ、厚生労働省からQ&Aとして、これまでの成果を広く発表・広報した。1993年以降、22例(イヌ咬傷12例、ネコ咬傷7例、不明3例)を把握し、うち7例が死亡症例(イヌ咬傷2例、ネコ咬傷4例、不明1例)であった。今回、一般人を対象に大規模なインターネットアンケートを実施し、イヌ・ネコ飼育状況、咬傷事故の経験状況、発症状況、医療機関受診状況等を調査した。また、その際、カプノサイトファーガ症だけでなく、同じくイヌ・ネコから感染するパスツレラ症、ネコひっかき病を含めた計3疾患について、その認知度、罹患状況等を調査した。イヌ・ネコ咬傷由来細菌感染症に関するリスクアナリシスに有用な結果を得た。

バルトネラ症については愛玩用輸入小型哺乳類から分離された6系統について細菌学的、分子生物学的に性状解析を行った。遺伝子間領域の連結配列による系統樹では、各分節が100%に近いブートストラップ値で支持される6つの系統に分岐された。これらのことから、愛玩用輸入小型哺乳類から分離された6系統の株は全て新種の *Bartonella* 属菌であると思われる。

オウム病は、その原因となる *Chlamydophila psittaci* (C.p) 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.p 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。しかし、平成21年度の我々の調査では、繁殖期以外の、夏から秋にかけて排出率のピークが認められた。

2010年の12ヶ月間の調査の結果、3, 7, 8, 11月に C.p が検出され、夏季に長期にわたり検出されており、野外の鳥類においては排泄期間が長いことが示唆された。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の接触密度は明らかに異なるため、リスクが高まっているとはいいがたいが、従来の発生時期の傾向にこだわらず、オウム病への注意が必要であることが示唆された。また、1999年から2009年の期間、感染症法の発生動向調査に報告記録されたオウム病症例数は329例であったのに対し、その間、症例報告として経過、治療、診断方法が学術誌にまとまった形で記録が残されているのは27症例であった。オウム病の症例報告はほぼ毎年学術誌に掲載されているが、27症例という数字は典型的な症例に合致しない症例があると同時に、経験のない医療現場への認知を維持するには十分な情報量ではないと思われる。

輸入・野生動物、海外調査等に関する研究グループ (宇根、佐野、吉川、小泉)

2004~2009年、エルシニア症発生経験をもつ7施設と発生のない4施設のリスザル1,092頭に、エルシニアの病原因子である菌体外膜蛋白の1つである *Yersinia adhesin A* を強く発現させた *YadA* 死菌を皮下接種し、エルシニア症発生状況と血清抗体推移を観察した。*YadA* 死菌接種後、流行群7施設中4施設と非流行群ではエルシニア症は発生せず、残りの流行群3施設でも発生回数および頭数が激減した。本研究により、リスザルのエルシニア症予防には、*YadA* 死菌を用いたワクチンが有効であることが実証された。しかし一方で、エルシニア症流行施設の成体では、生菌の感染でのみ産生される *Yops* 抗体保有率が高い

ことから、病原性 *Yersinia* の自然感染が繰り返し起こっている可能性が示唆された。

厚生労働省より依頼された「輸入キヌゲネズ大量死事例」の原因究明では、チェコスロバキアより輸入されたジャンガリアンハムスターとロボロフスキーハムスターが、到着時それぞれ 433/980 匹、356/365 匹が死亡していたため、病性鑑定を実施した。レプトスピラ、その他細菌、クリプトスポリジウム、ジアルジア、皮膚糸状菌を検査したが、大量死に関連する強毒な病原体は検出されなかった。病理学的にも感染症を示唆する所見がなく、高度の循環障害が観察されたことから、輸送中の不適切な管理により大量死したと判断した。

40 年以上ニホンザルを飼育している施設で、2007 年5月から2009 年6月までの2年間に 60 頭中 20 頭が死亡した。20 頭中 14 頭に破傷風に特徴的な臨床症状が確認され、うち 3 頭を病理学および微生物学的に詳細に検索したところ、1 頭のサルの右後肢趾端の創傷より *Clostridium tetani* を分離し、培養性状、遺伝子検査および動物実験から破傷風と確定診断された。併せて、施設内の土壌を微生物学的に検索したところ、高率に *C. tetani* を分離し、パルスフィールド電気泳動解析の結果、土壌と死亡個体に由来する菌株の所見が一致した。破傷風は人獣共通感染症であり、公衆衛生上および動物衛生上重要な疾患であるため、飼育施設従業員、来園者および飼育下動物における破傷風の発生防止を積極的に行う必要があると考えた。

京都大学霊長類研究所でみられた、ニホンザルの急激な血小板減少に伴う斃死例について、5 つの研究機関において異なる検証方法で相補的に検討した結果、カニクイザルに由来する SRV-4 の感染と、ウイルス血症に伴

う致命的な感染症であるという結論をえた。同ウイルスは人に感染することはほとんど無いと考えられ、これまでヒトで発症した例はない。SRV-4 レトロウイルスは、東南アジアにすむ一部のカニクイザルでは自然感染している。今回の流行は、自然界では本来出会うことのないカニクイザルとニホンザルが実験室等で同居するという霊長類研究所の特殊な環境で生じ、放飼場という自由空間で水平感染を起こした結果、アウトブレイクに繋がったと考えられる(総説1参照)。

フィリピンの主要なサル繁殖施設(サイコンブリックとイナルピー)において、エボラレストンウイルスの自然宿主の可能性のある、オオコウモリ類を捕獲し、疫学調査を進めた(総説2参照)。また、世界最大のジュフロウ・ルーセット・オオコウモリのコロニーを視察し、今後のアプローチの戦略を検討した。

Arthroderma vanbreuseghemii は人獣共通感染症病原体として散見され、げっ歯類が保菌し、ネコがネズミを捕獲することにより感染し、ネコにヒトが接触して感染すると推測されている。本菌種よる感染は千葉県、東京都、神奈川県の下ブネズミおよびクマネズミ総計 100 頭の被毛を調べた結果、千葉県および神奈川県で捕獲された下ブネズミ 6 頭より本菌種が分離され、その遺伝子型は全て同一かつ既知のヒト症例由来株と 100% 相同であった。しかし、国内で分離されたネコ由来株とは遺伝子型が異なることから、ネズミからネコを通じてヒトへ感染すると推定されていた経路の証明には更なる調査が必要であると思われる。

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たことから、千葉、東京、茨城、静岡で飼育されている

ニワトリ類 308 羽について調査した。その結果、千葉県で愛好家により飼育されているシャモ 1 羽より本菌種が分離された。

太地くじらの博物館で飼育されていたイルカに発生したロボミコーシスはヒト、イルカでケロイド状肉芽腫性結節性慢性皮膚炎を示す皮膚真菌症で、感染源は土壤、植物、水系で、イルカとの接触による感染も示唆されている。流行地は大西洋に面した中南米で、太平洋地域で報告された例はハワイでの 1 症例にすぎない。原因菌は *Lacazia loboi* である。培養は困難で、臨床症状、病理組織、免疫検査などによる診断がなされている。今回、背部に多発性肉芽腫性結節性慢性皮膚炎を発症したバンドウイルカは、患部の塗抹標本と病理組織学標本での典型的な多極性出芽を示す酵母細胞の証明、後者での *P. brasiliensis* 抗血清での交差反応陽性およびパラフィン包埋した組織片からの遺伝子検出によりロボミコーシスと診断された。

イヌのレプトスピラ症の発生実態を明らかにするため 10 県で検査定点サーベイランスを行い、すべての県でレプトスピラ感染のイヌが認められた。福岡、熊本、宮崎および鹿児島県のイヌの血液からレプトスピラが分離され、血清群は *Australis*, *Autumnalis*, *Hebdomadis* であった。また、これまで国内で報告された血清群に対する抗血清のいずれとも反応がみられないレプトスピラが、鹿児島県で分離された。

また、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、東京都のドブネズミ 1 匹、神奈川県のだブネズミ 1 匹および沖縄県のクマネズミ 1 匹からレプトスピラが分離された。東京都で引き取りあるいは収容されたネコのレプトスピラ保有を調査し

たが、レプトスピラおよびレプトスピラ DNA、抗レプトスピラ抗体は検出されなかった。

寄生虫感染症に関する研究グループ

(奥、川中、杉山)

キノコックス症に関しては、北海道のキツネで高度に流行し(約 40%)、人への病原性が高い。リスク評価法として、主たる終宿主であるキツネの感染状況を推定するための野外糞便採取法および検査法を確立してきた。これらを元に本症のリスク管理手法として感染源対策を試み、地元住民と協力して駆虫薬入りベイト散布の感染源対策の効果を検証している。今回は 2008 年から 2010 年までのデータをまとめた。地元住民の協力によるベイト散布によって、キツネにおけるエキノコックスの流行はほとんどの地域で顕著に押さえられることが示された。一方、ペットについては飼犬の検査のために迅速簡易キット(エキット)が開発され、2010 年も 1 例検出され、届出されているが、検査する検体数はかなり限られており、今後の普及が大きな課題である。

なお、国内では単包条虫の生活環は維持されていないと考えられるが、単包条虫流行国であるオーストラリアから感染牛が日本に輸入され、肥育されている。合計で 61 頭の牛から 121 個(平均寄生シスト数 2)の単包虫シストが見つかり、ミトコンドリアの遺伝子検査では、羊株(遺伝子型は G1 型、G2 型および不明型)が含まれていた。ほとんどのシストは無頭シストであったが、大型のシスト 2 個から原頭節が見つかった。定着の可能性が無視できないことから今後とも、海外からの輸入症例について注意を払う必要がある。

食品に由来する、寄生虫感染症の病原体として、肺吸虫とアニサキスを取り上げ、これらの感染リスクに関連した検討を行った。肺吸虫については、海外流行地の研究協力者に要請し、肺吸虫材料の獲得に努めた。得られた感染材料を用いた各種の実験動物への試験を実施し、人体症例に発現する病態が現地に流行する肺吸虫の感染に起因するものかを推察した。また、流行地で淡水産のカニを捕獲し、肺吸虫メタセルカリアの検出を試み、それらのカニが感染源としてリスクを持つのか評価した。アニサキスに関しては、魚から検出された虫体を検出部位別に分子同定し、本症の感染源としてリスクが高い魚種の特定を進めた。

ヒトで重篤な神経障害を引き起こすアライグマ回虫による幼虫移行症の発生を予防する為に、全国的に野生化が拡大しつつあるアライグマの寄生虫保有状況の把握を進めた。本神奈川、埼玉では糞便検査により、関西、九州では捕獲個体の剖検により調査を継続した。

またエキノコックス症について、北海道外への伝播状況を調査した。動物疫学を重点的に実施し、今年度は青森県で捕獲犬の監視を糞便内抗原検出キットを用いて実施した。また、十和田食検での豚の調査で得られた知見をもとに、今後の北海道外での豚の多包虫検査の指針となる「豚肝臓の白色結節病理アトラス」を編集し公刊するプロジェクトを実施した。また、山形県内陸食検におけると畜検査で、軽種馬の約20%に肝多包虫症を認めた事実を受け、馬の多包虫感染調査を全国規模で実施した。

E. 結論

AHP法を用いた、新しい定量的な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を進めた。分担研究者の4回にわたるワークショップを経て、100を超える動物由来感染症の統一的リスク評価を終えた。研究者以外の行政管理者、一般市民によるリスク評価と動物由来感染症の序列化の比較を進め、問題点を明らかにしてゆきたい。

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に関するリスク評価、感染モデルの作成、及び行政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6系統の新規分離バルトネラ菌が全て新種であることを証明した。また、イヌ、ネコの常在口腔細菌であるカプノサイトファーガのリスク評価を初めて行った。さらに、新聞、テレビ、厚生労働省のQAなどで情報公開と、科学知識の普及に努めた。オウム病についてはアクティブサーベイランスとして、陽性群の周年調査を継続して行い、これまでの報告とは異なる病原体の排出傾向を明らかにした。

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、アジアでは初めてとなるイルカ由来の真菌症(ロボミコーシス)を診断した。野鼠からのレプトスピラ分離、輸入動物げっ歯類の大量死の原因究明、カニクイザルの破傷風感染、ニホンザルの流行性血小板減少症の原因究明を進めた。また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。エキノコックスでは、山形県の軽種馬に高頻度の汚染が見ら

れた。北海道産であるため、北海道で汚染し、本州に運ばれたと思われる。

本研究班では、個々の研究と同時に、個々の研究から得られたサーベイランス、疫学情報を加味して、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、着実に成果を上げつつある。

F. 健康危害情報

なし

G. 論文発表等

別添参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

総括班

「動物由来感染症のサーベイランスプログラム作成と評価」

～研究班全体ワークショップ及びレプトスピラ症の暴露リスク推定研究～

帯広畜産大学：門平睦代

研究班全体ワークショップおよびレプトスピラ症の暴露リスク推定研究

分担研究者 門平陸代 帯広畜産大学

研究協力者 Naomi Cogger マッセー大学疫学センター

小泉信夫 国立感染症研究所

豊川貴生 国立感染症研究所

研究要旨

22年度前半は、ワークショップを2回開催し、リスク分析手法、とくにリスク管理に関して分担者間での理解を深めた(資料2と3)。後半は本研究班による疾病ランキング結果の上位にあるレプトスピラ症に焦点をあて、本研究の分担者のひとりである小泉氏(レプトスピラ症の専門家)、および、外国人招聘研究者 Dr. Naomi Cogger の協力を得ながら、暴露リスク評価に取り組んだ。

A. 研究目的

研究の目的は、1)モデルに使うべき暴露経路を定義し、2)各暴露経路モデル構築のために重要なリスク要因を選択し、3)これらの要因間の関係を生物学的に説明できる Bayesian Belief Nets (BBN)モデルを開発することである。

B. 方法

門平は8月末にシドニー大学で開催されたリスク分析学会の講習会で Bayesian Belief Nets (BBN)を初めて知る。複雑なモデリングに対応可能、かつ、簡易なので専門家でない関係者でも理解しやすく、彼らの知見をモデルに取り組むことができる。医・獣医学分野でも応用されているが、感染症の暴露経路(exposure pathways)研究にはあまり使われていない。よって、Dr. Coggerとの打ち合わせ後、今回のレプトスピラ症の暴露経路研究にBBNを利用することにした。

門平はDr. Coggerと一緒に最初のBBNモデルを作成した(図1)。最終的には、文献や専門家の意見を踏まえた推定値を挿入し、現実的なBBNモデルを完成することが目的である。ネットワーク内での伝播に影響を与える要因の数値(確率)を変化させながら、その関係を探った。暴露経路が科学的に正しく描かれているかを確認するために架空のモデル作り、発生率を指標に、その生物学的な妥当性を議論した。

C. 結果と考察

文献調査にもとづき暴露リスク(要因)とその経路(exposure pathway)を探った(文献調査資料添付)。

初期のモデル

感染した動物の尿との直接の接触か、その尿に汚染された土壌や水との接触が原因でレプトスピラ病は伝播する。洪水の後にレプトスピラ病が増えるのは、豪雨の後に数種類の暴露経路が存在するからである。BBN ネットワークを使い、これらの要因間の関係を表した(図2)。ねずみから野生動物へ感染が伝搬したり、その逆(野生動物→ねずみ)のパターンも考えられるが、BBNでは両方向の暴露経路を取り込むことができないという構造上の問題がある。我々は、土壌と水という伝搬経路に関係する要因を盛り込んだ、ふたつのBBNを構築した。図3では田んぼでの土壌の汚染に関係する要因を図解した。日本では、水泳やカヤックなどレクリエーション現場において人々が汚染された水に接触することでレプトスピラ病に感染している事例もある(図4)。

専門家との議論とその後のモデル開発

すべての暴露経路を描き出すのは困難である。そこで、農業、そのなかでも稲作に関係する人々を対象をしぼり、汚染された土壌からどのようにレプトスピラ(細菌)

に暴露されるかを検討した。国立感染研究所の小泉さんと豊川さんにも議論に参加していただく。リスク要因を暴露と感染という2つのグループに分ける。暴露に関する要因を大別すると、土壌との接触と土壌中の細菌の存在である。感染に関する要因としては、臨床症状が出現する確率が宿主の免疫状態と暴露量（細菌数）に影響される、ということ念頭に置いた。土壌の温度や水分含量などの要因も細菌数に影響する。しかしながら、今回のモデル作りには、大気中の雨量や気温ではなく、土壌温度と水分含量を考慮した。

図6は、接触に関する要因（青色）、宿主要因（緑）と土壌中のレプトスピラ菌の存在（黄色）の関係を示す。モデル構築に必要なノードとデータ収集先について表に記述した。モデルを試すために、推定値を導入し、暴露量と発症率を予測した。汚染された土壌との接触だけの場合は、暴露確率は0.46%で発症率は0.31%であった（図5）。もし人の手や足に傷がある場合であるが発生率は高くなり（1.5%、図6）、ねずみが多く現れる時期ではさらに高くな

る（2.34%、図7）。これらは、生物学的にも納得のいく結果であった。

ネズミの感染率は、小泉さんと豊川さんから提供いただいた科学的実測値である。BBNモデルにより推定された発症率の低さという結果は、国内における有病率（報告数）の低さからも納得できる。次のステップとして、より正確な導入値を決めること、つまり、BBNを数量化するという計画をしている。さらなる文献調査と小泉さんらの研究データなどが必要となる。表に示したように、多くの数値は専門家が推定することになるが、この専門家からの情報収集方法にしても近年改良方法が提案されている。門平自身もシドニーの学会で学んだ手法を応用することになるであろう。この事例からもBBNは使いやすく、有効な方法であることが明らかになった。しかし、リスクの高い職業関係者らへのリスク管理方法として使われるためには、われわれの結果はさらに改善されるべきであろう。最後に、BBNが公衆衛生分野の専門家への新しい管理決定手法として有効である点をもう一度、強調しておきたい。

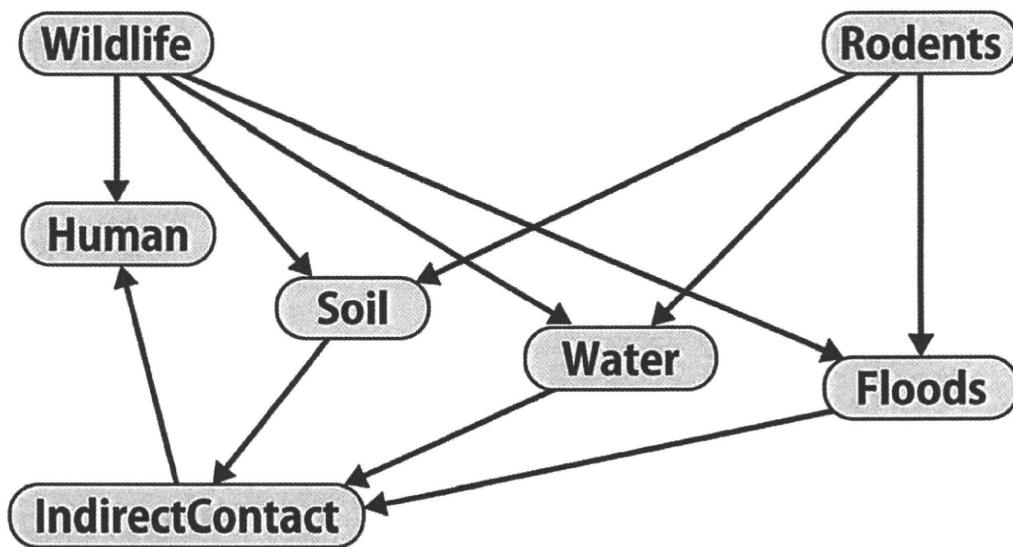


図1:人が直接接触か、汚染された土壌、水、洪水との間接的接触によりレプトスピラ菌に暴露される場合のノードを表した仮想的BBNモデルの一例。

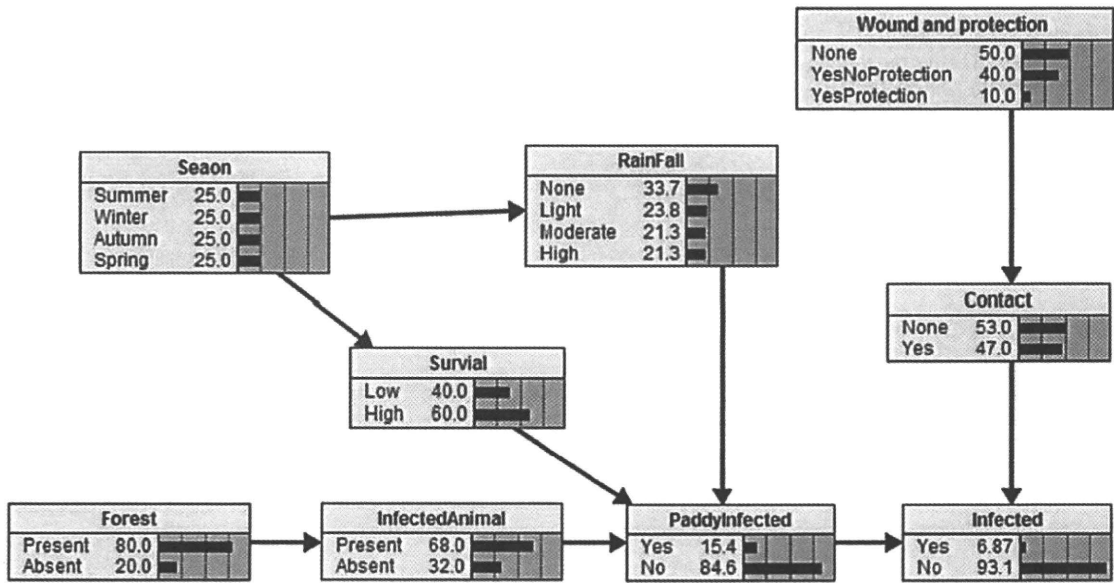


図 2： 稲作農夫のレプトスピラ病感染尤度に関する要因間の関係を表す仮想 BBN モデル

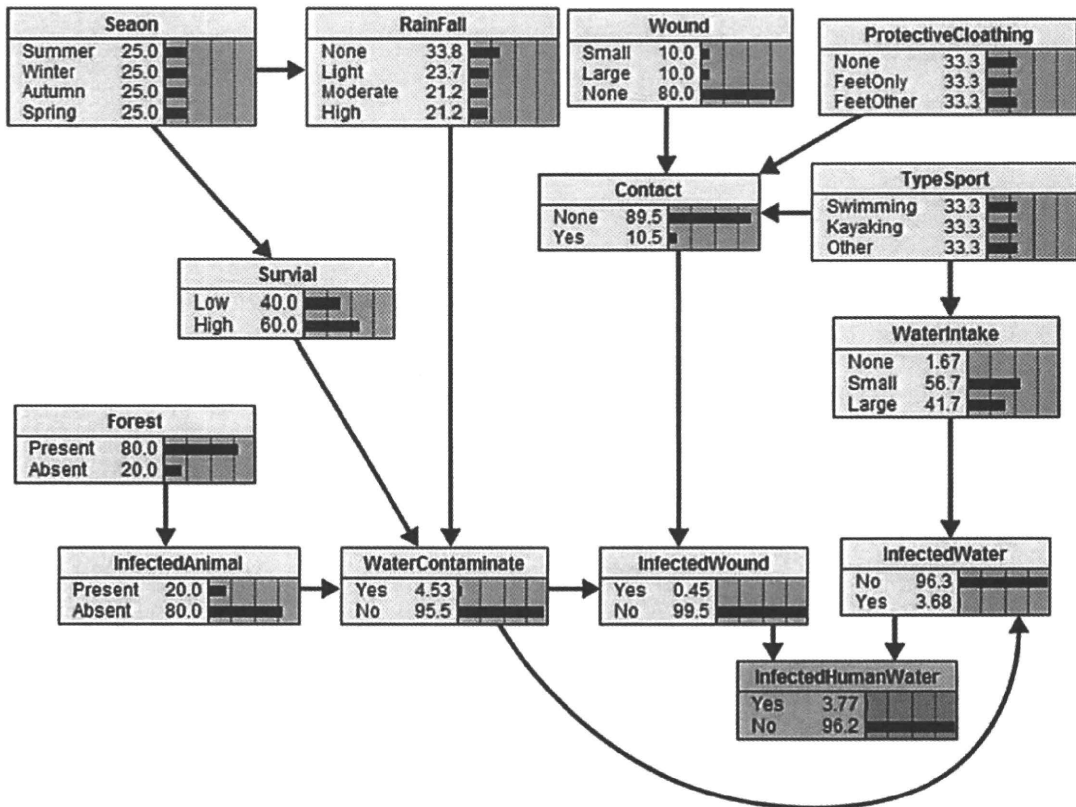


図 3： 人が湖や川でのレクリエーション活動時にレプトスピラ病に感染する尤度に関する要因を記述した仮想的 BBN モデル

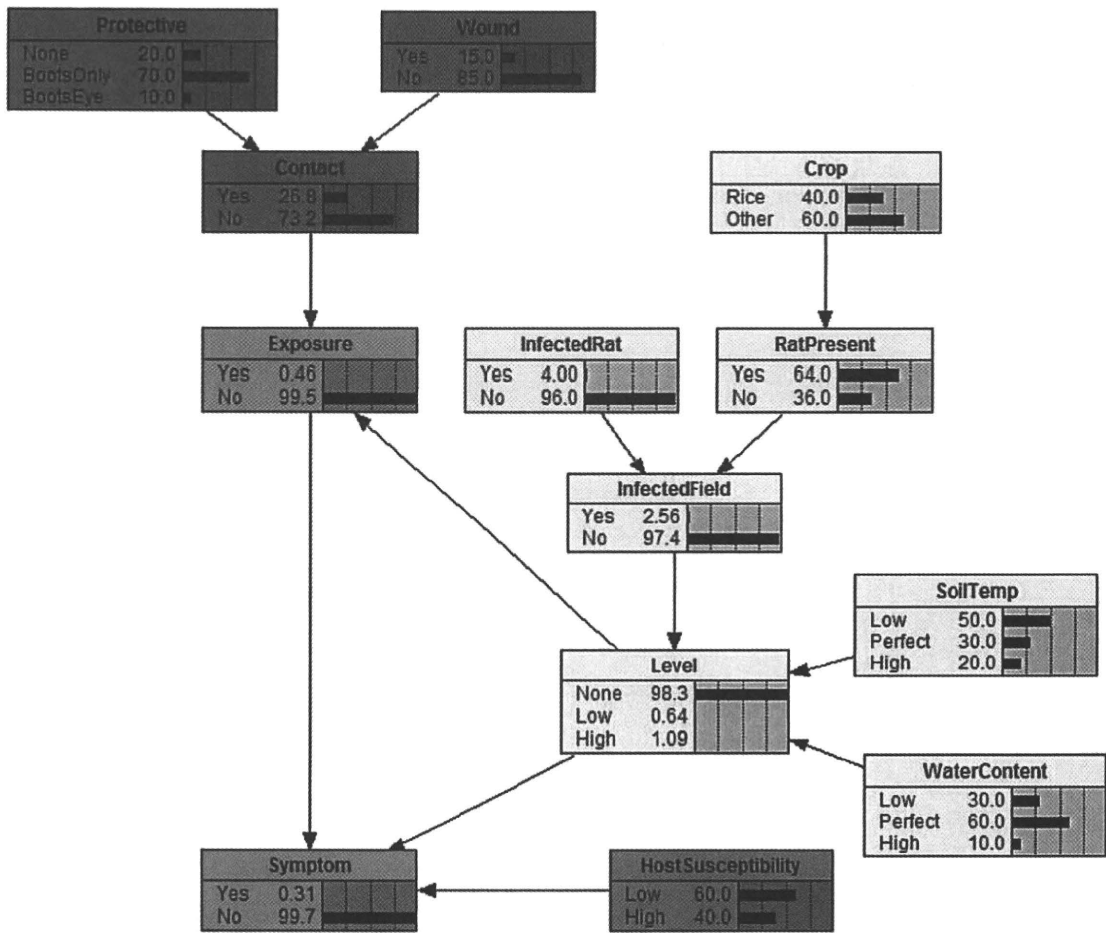


図 4：稲作にかかわる農民がレプトスピラ病に感染した場合に臨床症状を表す尤度に関連する要因を記述した BBN モデル。黄色は土壌内の細菌の存在に影響する要因、青色は土壌との接触、緑色は宿主の感受性に関する要因、オレンジ色は結果（臨床症状）である。

表:BBN 構築のために必要なノードやデータ入手先などを解説した一覧表

Node	Description	States	Data sources
Protective	The proportion of workers who were personal protective equipment (PPE) such as boots and eye protection	No PPE Boots only Complete PEE	Design probability ^a
Wound	The proportion of workers who have open cuts on their hands or feet	No Yes	Expert opinion or design probability
Contact	The conditional probability that a work comes in contact with soil irrespective of the whether the soil has <i>Leptospira</i> spp. present	No Yes	Expert opinion
Exposure	The conditional probability that a person is exposed to <i>Leptospira</i>	Exposed Not exposed	Expert opinion
Crop	The type of crop that is being grown	Rice Other	Agriculture statistics for Japan
RatPresent	Describes if the rat is present in the field. The value is conditional on the type of crop being grown	Present Absent	Expert opinion
InfectedRat	Proportion of rats that carries of <i>Leptospira</i> spp	Infected Not infected	Field studies
InfectedField	Conditional probability that the field is infected when infected rats are present	Infected Not infected	Existing literature or expert opinion
SoilTemp	Describes the probability that the soil temperature is a given value	Low Perfect High	Published literature
WaterContent	Describes the probability that the moisture content in the soil is a given value	Low Perfect High	Published literature
Level	Probability that the number of colony forming units of <i>Leptospira</i> spp. bacteria is a given value	None Low High	Published literature
HostSusceptibility	The proportion of individuals that are susceptible to <i>Leptospira</i> .	Low High	Census data
Symptoms	Probability that clinical symptoms will occur conditional on the level of <i>Leptospira</i> spp. in the soil, exposure and host susceptibility	Yes No	Expert opinion, case reports and published literature

^a Design probability is the term we are using to describe a situation when the preferred state is determined by the modeller.

^b Field studies have already been conducted by researchers at the National Institute for Infectious Disease but not all results have been published.

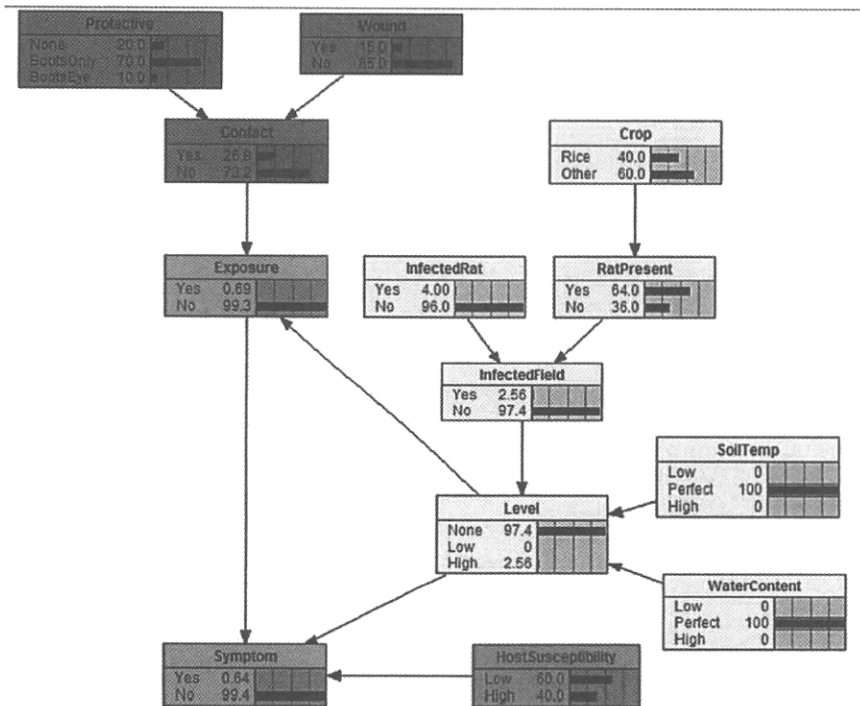


図 5： 土壤温度と水分含量が細菌の増殖に最適な場合の BBN モデル。臨床症状が出現する確率は 0.64%である。

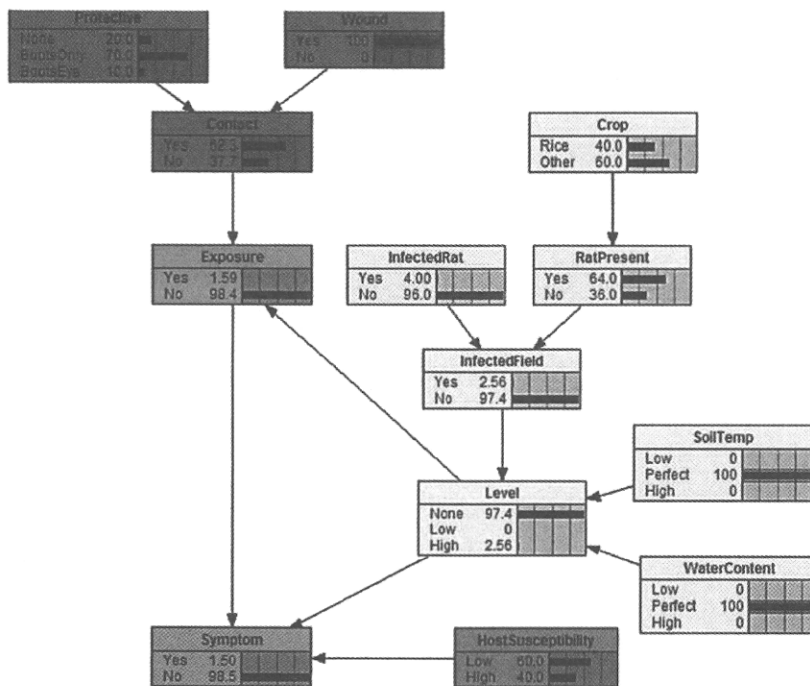


図 6： 傷のある人が、土壤温度と水分含量が細菌の増殖に最適な場合の土と接触した場合の仮想 BBN モデル。臨床症状が出現する確率は 1.5% である。