

表 8. 知識保有状況 検査方法

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
知っている	11	78.6	15	78.9	40	61.5	26	92.9	92	73.0
知らない	2	14.3	3	15.8	21	32.3	2	7.1	28	22.2
未回答	0	0.0	1	0.0	21	0.0	0	0.0	22	17.5

\* 各自治体における割合

表 9. 知識保有状況 検体保存方法

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
知っている	1	7.1	11	57.9	24	36.9	20	71.4	56	44.4
知らない	13	92.9	8	42.1	36	55.4	8	28.6	65	51.6
未回答	0	0.0	0	0.0	5	7.7	0	0.0	5	4.0

\* 各自治体における割合

表 10. 知識保有状況 料金負担者

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
知っている	1	7.1	7	36.8	16	24.6	14	50.0	38	30.2
知らない	13	92.9	12	63.2	46	70.8	13	46.4	84	66.7
未回答	0	0.0	0	0.0	3	4.6	1	3.6	4	3.2
飼い主	1	7.1	5	26.3	12	18.5	9	32.1	27	21.4
公的負担	0	0.0	2	10.5	2	3.1	1	3.6	5	4.0
飼い主 or 動物病院	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	10.7	3	2.4
動物病院	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	3.6	2	1.6
未回答	13	92.9	12	63.2	50	76.9	14	50.0	89	70.6

\* 各自治体における割合

表 11. 知識保有状況 検査機関

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
知っている	1	7.1	15	78.9	38	58.5	26	92.9	80	63.5
知らない	13	92.9	3	15.8	22	33.8	2	7.1	40	31.7
未回答	0	0.0	1	5.3	5	7.7	0	0.0	6	4.8
家畜衛生検査所	0	0.0	8	42.1	11	16.9	18	64.3	37	29.4
アドテック(大分県)	0	0.0	6	31.6	12	18.5	8	28.6	26	20.6
大学	0	0.0	1	5.3	4	6.2	0	0.0	5	4.0
地方衛生研究所	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	10.7	3	2.4
国立感染症研究所	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	0.8
その他	0	0.0	1	5.3	4	6.2	4	14.3	9	7.1

\* 各自治体における割合

表 12. 知識保有状況 届出機関

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
知っている	13	92.9	16	84.2	52	80.0	27	96.4	108	85.7
知らない	0	0.0	3	15.8	8	12.3	1	3.6	12	9.5
未回答	1	7.1	0	0.0	5	7.7	0	0.0	6	4.8
家畜保健所と回答	5	35.7	12	63.2	38	58.5	20	71.4	75	59.5
上記以外	9	64.3	7	36.8	27	41.5	8	28.6	51	40.5

\* 各自治体における割合

表 13. 確定診断の経験と報告実績

表 13a. 過去 3 年間の確定診断経験

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
診断した	0	0.0	2	10.5	11	16.9	12	42.9	25	19.8
診断していない	14	100.0	17	89.5	53	81.5	15	53.6	99	78.6
未回答	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	3.6	2	1.6

\* 各自治体における割合

表 13b. 過去 3 年間の確定診断例の報告実績

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
全て報告	0	0.0	1	5.3	3	4.6	9	32.1	13	10.3
一部報告	0	0.0	0	0.0	3	4.6	3	10.7	6	4.8
全て未報告	0	0.0	1	5.3	4	6.2	0	0.0	5	4.0
未回答	14	100.0	17	89.5	55	84.6	16	57.1	102	81.0
報告義務があることを知らなかった	0	0.0	0	0.0	5	7.7	1	3.6	6	4.8
報告義務は知っていたが忙しかった	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	3.6	2	1.6
血清型が届出対象外だった	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	0.8
報告方法がわからなかった	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	0.8
面倒だと思った	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	0.8
報告を行う必要性が感じられない	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	1	0.8

\* 各自治体における割合

表 14. 臨床診断の経験と検査しなかった理由

表 14a. 臨床診断の経験

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
診断した	2	14.3	7	36.8	22	33.8	11	39.3	42	33.3
診断していない	12	85.7	9	47.4	38	58.5	16	57.1	75	59.5
未回答	0	0.0	3	15.8	5	7.7	1	3.6	9	7.1

\* 各自治体における割合

表 14b. 臨床診断例に対して検査しなかった理由

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
症状から診断可能	0	0.0	1	5.3	8	12.3	0	0.0	9	7.1
検査依頼機関が不明	0	0.0	1	5.3	6	9.2	0	0.0	7	5.6
検体採取前に抗菌薬を投与	0	0.0	3	15.8	1	1.5	1	3.6	5	4.0
検査費用の負担者がわからなかった	0	0.0	1	5.3	2	3.1	1	3.6	4	3.2
検査施設が近隣にない	0	0.0	1	5.3	2	3.1	0	0.0	3	2.4
検査を依頼する前に、患畜が死亡した	0	0.0	1	5.3	2	3.1	0	0.0	3	2.4
飼い主が検査を希望しなかった	0	0.0	0	0.0	1	1.5	1	3.6	2	1.6
検体送付・保存方法がわからなかった	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	2	1.6
検査費用が高い	0	0.0	1	5.3	0	0.0	0	0.0	1	0.8

\* 各自治体における割合

表 15. 基本的知識と発生状況についての情報収集手段

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
<b>基本的知識</b>										
獣医学成書	9	64.3	16	84.2	40	61.5	22	78.6	87	69.0
学生時代の授業	12	85.7	15	78.9	39	60.0	19	67.9	85	67.5
臨床経験	10	71.4	12	63.2	38	58.5	17	60.7	77	61.1
獣医師（同僚以外）	0	0.0	2	10.5	13	20.0	14	50.0	29	23.0
県/管轄の家畜保健衛生所/動衛研	0	0.0	6	31.6	9	13.8	10	35.7	25	19.8
学会（参加/学会誌）	0	0	4	21.1	11	16.9	9	32.1	24	19.0
獣医師会	3	21.4	3	15.8	13	20.0	0	0.0	19	15.1
論文	8	57.1	1	5.3	4	6.2	4	14.3	17	13.5
民間検査会社	2	14.3	0	0.0	7	10.8	6	21.4	15	11.9
勤務先の同僚	0	0.0	3	15.8	1	1.5	7	25.0	11	8.7
行政（パンフレット/インターネット）	2	14.3	1	5.3	4	6.2	3	10.7	10	7.9
製薬会社	3	21.4	2	10.5	4	6.2	0	0.0	9	7.1
<b>流行状況</b>										
獣医師（同僚以外）	2	14.3	5	26.3	27	41.5	18	64.3	52	41.3
流行の情報は得たことがない	5	35.7	9	47.4	20	30.8	3	10.7	37	29.4
県/管轄の家畜保健衛生所/動衛研	2	14.3	4	21.1	12	18.5	7	25.0	25	19.8
獣医師会	0	0	3	15.8	15	23.1	3	10.7	21	16.7
学会（参加/学会誌）	0	0.0	2	10.5	7	10.8	3	10.7	12	9.5
論文	5	35.7	1	5.3	2	3.1	2	7.1	10	7.9
製薬会社	3	21.4	2	10.5	4	6.2	1	3.6	10	7.9
行政（パンフレット/インターネット）	0	0.0	1	5.3	3	4.6	4	14.3	8	6.3
勤務先の同僚	1	7.1	0	0.0	1	1.5	5	17.9	7	5.6
民間検査会社	0	0.0	0	0.0	2	3.1	0	0.0	2	1.6

\* 各自治体における割合

表 16. 診断・検査・流行状況等に関する獣医師の態度

	群馬県		佐賀県		熊本県		沖縄県		全体	
	人	%*	人	%*	人	%*	人	%*	人	%
犬レプトスピラ症の発生動向のデータを行政が医療機関に還元することは重要だと思う	13	92.9	17	89.5	59	90.8	27	96.4	116	92.1
レプトスピラ症のように病原性が強く、人・家畜へ影響を及ぼす可能性のある感染症の届出報告を行うことは重要だと思う	12	85.7	15	78.9	59	90.8	28	100.0	114	90.5
感染症の流行状況を知るのに、家畜伝染病予防法の届出感染症の情報は重要だと思う	12	85.7	16	84.2	57	87.7	27	96.4	112	88.9
県内は犬レプトスピラ症の流行がみられている地域だと思う	3	21.4	10	52.6	29	44.6	23	82.1	65	51.6
自分は犬レプトスピラ症を臨床症状から、かなり正しく診断することができると思う	0	0.0	7	36.8	28	43.1	11	39.3	46	36.5
自分は届出感染症の情報を診療に活用できていると思う	5	35.7	5	26.3	24	36.9	9	32.1	43	34.1
自分は届出感染症の情報を随時入手できていると思う	4	28.6	3	15.8	16	24.6	7	25.0	30	23.8
犬レプトスピラ症の確定診断は必要なく、臨床症状から治療に結びつけば十分だと思う	0	0.0	5	26.3	13	20.0	1	3.6	19	15.1

\* 各自治体における割合

表 17. 日常診療において困っていること、症例報告に対するご意見・ご要望

検査関連
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 検査実施可能な機関について情報提供してほしい</li> <li>・ 行政検査として無料実施してほしい</li> <li>・ 県内に検査実施可能な施設を設けてほしい</li> <li>・ 検体量（最少量）を教えてください。</li> <li>・ 検査料金を教えてください</li> <li>・ 2-3Kgの犬から5mlの採血は不可な事が多い</li> <li>・ 家畜保健所も犬は検査しないとされました</li> <li>・ 家保が産業動物以外の検査に消極的である</li> <li>・ 検体採取容器などを病院に配布してほしい</li> <li>・ 検査をするところが近隣になくて困っている</li> </ul>
届出関連
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 届出手続きが面倒</li> <li>・ イヌ症例を報告したが、牛ではないことを理由に届出が受理されなかった</li> <li>・ 動物（獣医師）は届出が必要ないと認識しています</li> <li>・ 届出義務がありながら検査体制が全くできていないことが最大の問題である</li> </ul>
調査・研究
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 動物の汚染状況を把握し、臨床家へ情報還元されるネットワーク構築には協力したい</li> <li>・ 簡易キットの開発を希望する</li> <li>・ 人・動物ともにどの位の発生例があるのか知りたい</li> </ul>
その他
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 獣医療の現場へ発生状況や血清型など情報の伝達をして頂きたい</li> <li>・ 小動物診療と家畜保健所の結びつきが弱い</li> <li>・ レプトスピラ症に関する研修会の実施を希望する</li> <li>・ 診断経験のある獣医師から獣医師会を通じてレプトスピラ症の臨床情報を共有したい</li> <li>・ 保健所又は家畜保健所のいずれの機関でレプトスピラを検討するのか明確にして欲しい</li> <li>・ 診断のためのフローチャートがあると助かる</li> <li>・ 発生時の対応を含めたガイドラインの作成を望みます</li> <li>・ 一般飼育者への啓蒙が必要である</li> </ul>

表 18. 基礎知識・診断・報告などに関する知識の保有状況と関連のある要因

表 18a. 「症状に「黄疸」もしくは「血尿や腎炎などの腎機能障害」のいずれかを記載」と関連がある要因

要因	症状に黄疸か腎機能障害のいずれかを記載						
	case		control		オッズ比	P値	95%信頼区間
	Yes	No	Yes	No			
従事年数が40年以上である	5	110	2	7	0.2	0.08	0.03-0.97
小動物を診療	105	11	4	4	9.5	0.00	2.09-43.58

表 18b. 「感染経路を知っている」と関連がある要因

要因	感染経路を知っている						
	case		control		オッズ比	P値	95%信頼区間
	Yes	No	Yes	No			
沖縄に在住	28	87	0	11	Undefined	0.26	Undefined
家伝法による届出実績がある自治体	82	33	11	0	Undefined	0.03	Undefined
従事年数が20年以上である	49	64	10	1	0.1	0.00	0.01-0.62
動物病院が田舎に所在している	58	54	10	1	0.1	0.01	0.01-0.87
小動物を診療	107	7	2	8	61.1	0.00	10.86-344.17

表 18c. 「感染リスクが高い場所・環境を知っている」と関連がある要因

要因	感染リスク環境を知っている						
	case		control		オッズ比	P値	95%信頼区間
	Yes	No	Yes	No			
沖縄に在住	27	74	1	24	8.6	0.01	1.13-67.91
従事年数が20年以上である	41	58	18	7	0.27	0.01	0.11-0.72
臨床診断例診断実績が有る	40	57	2	18	6.3	0.01	1.39-28.76
小動物を診療	97	3	12	12	32.3	0.00	7.97-131.14

表 18d. 「検査法を知っている」と関連がある要因

要因	検査法を知っている				オッズ比	P値	95%信頼区間
	case		control				
	Yes	No	Yes	No			
沖縄に在住	26	64	2	34	6.9	0.00	1.54-30.86
従事年数が20年以上である	36	53	23	12	0.7	0.01	0.50-0.97
小動物を診療	87	3	22	12	15.8	0.00	4.10-60.95

表 18e. 「検体の保存方法を知っている」と関連がある要因

要因	検体保存方法を知っている				オッズ比	P値	95%信頼区間
	case		control				
	Yes	No	Yes	No			
沖縄に在住	20	36	8	62	4.3	0.00	1.72-10.77
九州に在住	55	1	57	13	12.5	0.00	1.59-99.15
従事年数が30年以上である	7	49	26	42	0.23	0.00	0.09-0.59
確定例診断実績が有る	22	33	3	66	14.3	0.00	4.34-64.07
臨床診断例診断実績が有る	32	22	10	53	7.7	0.00	3.24-18.34
小動物を診療	56	0	53	15	Undefined	0.00	Undefined

表 18f. 「検査料金の負担者を知っている」と関連がある要因

要因	検査料金の負担者を知っている				オッズ比	P値	95%信頼区間
	case		control				
	Yes	No	Yes	No			
沖縄に在住	13	19	15	79	3.6	0.01	1.47-8.83
動物病院が田舎に所在している	12	19	56	36	0.4	0.03	0.17-0.94
確定例診断実績が有る	14	18	11	81	5.7	0.00	2.24-14.67
小動物を診療	30	0	79	15	Undefined	0.01	Undefined



表 18g. 「検査が可能な検査機関を知っている」と関連がある要因

要因	検査が可能な検査機関を知っている				オッズ比	P値	95%信頼区間
	case		control				
	Yes	No	Yes	No			
沖縄に在住	25	51	3	47	7.7	0.00	2.18-27.11
九州に在住	75	1	37	13	26.4	0.00	3.32-209.20
従事年数が20年以上である	30	45	29	20	0.5	0.03	0.22-0.96
確定例診断実績が有る	24	50	1	49	23.5	0.00	3.06-180.67
臨床診断例診断実績が有る	31	40	11	35	2.5	0.02	1.08-5.62
小動物を診療	71	3	38	12	7.4	0.00	1.99-28.12

表 18h. 「流行シーズンを知っている」と関連がある要因

要因	流行シーズンを知っている				オッズ比	P値	95%信頼区間
	case		control				
	Yes	No	Yes	No			
九州に在住	79	6	33	8	3.2	0.04	1.03-9.92
確定例診断実績が有る	24	59	1	40	16.3	0.00	2.12-125.17
臨床診断例診断実績が有る	35	42	7	33	3.9	0.00	1.55-9.97
小動物を診療	77	6	32	9	3.9	0.02	1.19-10.98

表 19. 基礎知識・診断・報告などに関する知識の保有状況と臨床診断の有無

要因	臨床診断例診断実績が有る				オッズ比	P値	95%信頼区間
	case		control				
	Yes	No	Yes	No			
感染リスク環境を知っている	40	2	57	18	6.3	0.01	1.39-28.76
保存方法を知っている	32	10	22	53	7.7	0.00	3.24-18.34
検査機関を知っている	31	11	40	35	2.7	0.02	1.08-5.62
流行シーズンを知っている	35	7	42	33	3.9	0.00	1.55-9.97

### Ⅲ. 総説集

# 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—

北里大学：吉川泰弘

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）  
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 分担報告・総説 1  
ニホンザルの流行性血小板減少症について  
吉川泰弘（北里大学獣医学部）

## はじめに

京都大学霊長類研究所で起こった、ニホンザル血小板の第三者委員会の委員長を引き受けた立場もあり、出来るだけ早い機会に、経緯と結果をまとめる必要があると考え、総説に纏めた。霊長類研究所の松沢哲郎所長には、この原稿を書くことを、快く承諾していただいた。この疾病については、かなり詳しい内容が、京都大学での記者発表の際に公表されている。また、途中の経緯に関しては機関誌の「霊長類研究（2010、26 巻、69–71）」に記載されているので、出来るだけ重複を避けるように配慮した。

以前に、私がいた、厚生労働省の筑波霊長類センターは人の病気のメカニズムや予防・治療法の開発のために、サル類を利用するという立場をとっていた。他方、京都大学霊長類研究所はサル類の研究の草分け的存在で、ヒトの根源を理解する材料としてサル類を研究している。国際的にも、非常にユニークな研究所である。人はどのようにして人になったか？という進化論的問題を、ヒトとサル（類人猿を含む）の比較社会生物学的手法で明らかにしようとしている。従って、サル類の飼育に関しても、個別飼育を基本とする筑波霊長類センターと異なり、放飼場で群れ飼育も行っている。また、サルの種類もニホンザル、カニクイザル、アカゲザル、ボンネットモンキーやチンパンジーなど（2010年11月現在で14種類）と豊富である。

霊長類の比較研究上、①多種類のサル類を飼育すること、②社会行動などを見るために放飼場のような群飼育をすることが、今回のアウトブレイクを起こした背景の一つとなっている。

## 定義

この疾病の定義は明確には記述されていない。特徴を纏めると、①ニホンザルに特徴的に出現するが、一般に、野生のニホンザルにみられるものではない。②飼育下のニホンザルの間で、流行病の様相を呈する。③性、年齢、捕獲地等に偏りは見られない。④主症状は急激な血小板減少である。通常、ニホンザルでは30万～40万/mm<sup>3</sup>ある血小板が、最終的には、ほぼゼロになる。付随して皮膚、粘膜、内蔵、消化管等に点状、斑状の出血が起こり、死亡する。⑤病理組織学的には、骨髄で異型巨核球の増加や逆に巨核球の減少、リンパ組織での組織球様細胞の増殖や腎臓などで節外性の濾胞形成等が見られる。このように造血組織系、リンパ組織系の異常が見られる。

このような特徴と、⑥原因がウイルス性であることを考えると、「サルレトロウイルスによるニホンザルの流行性血小板減少症」という定義が適切かと思う。振り返り調査では、今回の流行を含め、2回の流行があった。

#### 流行1回目

2001年夏（7月）から2002年の夏（8月）まで、京都大学霊長類研究所の新棟の特定の実験室で飼育されていたニホンザルに血小板減少症による出血・死亡が見られた。2001年夏に7頭の飼育個体のうち2頭が発症、死亡した。いずれも10歳、11歳という成獣である。危機管理措置として、5頭は実験室から検疫棟に隔離し、実験室を消毒後、この5頭を実験室に戻した。2002年春から夏（3月～8月）にかけて、5頭全てが発症し、4頭が死亡した（9歳から26歳）。1頭（9歳）は血小板減少症から回復し、現在も生存している。

発症個体の症状は、顔面蒼白、皮膚・粘膜に出血斑、黒色便や粘血便などである。血小板減少、白血球減少、貧血のために輸血をした個体もいるが、結局、死の転帰をとっている。当該実験室は、空にしたあと消毒し、新規個体を2002年の秋に導入しているが、その個体群には感染は見られていない。

ウイルスが原因であることが明らかになった現在から振り返ると、①2001年以前に7頭がウイルスに暴露され、順次発症したとすると、潜伏期（IP）は平均IPからIP+1年となる。他方、②最初の2頭の発症前後のウイルス血症により、残り5頭が暴露されたとすると、潜伏期（IP）は7か月から1年となる。③実験室の塩素消毒によりウイルスは不活化され、それ以上の感染源にはならなかった。④ウイルスに暴露されたニホンザルは、この実験室の個体群のみであったことなどがわかる。

当時、京都大学霊長類研究所内に組織された「ニホンザル出血症対策アドホック委員会」の原因究明では、当時の技術で調べられる原因として、ウイルス、細菌、真菌、中毒等の可能性を全て調べているが、どれもヒットしなかった。しかし、「感染症の可能性を考える場合には、カニクイザルが潜在的に持っており、カニクイザルでは重篤な症状を発現しない感染症が、ニホンザルでは重篤な症状を示す・・・」という考察もなされている。これは、今回明らかにされたリスクシナリオそのものであるが、当時、当該実験室でカニクイザルとニホンザルが頻繁に接触する環境があったことも示唆している。この流行では原因は同定されなかった。

#### 流行2回目

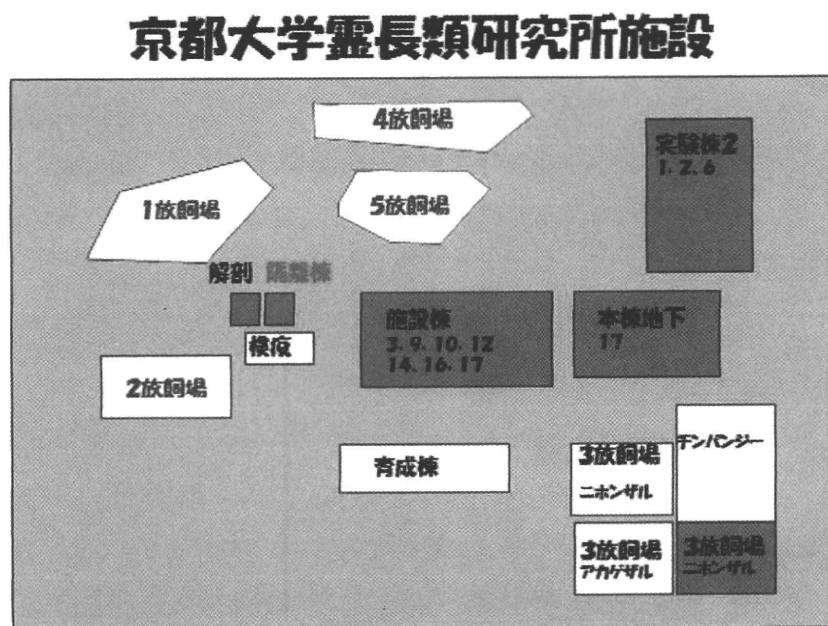
2回目の流行は、1回目の流行終了時から約6年後の、2008年3月から始まった。発症した42例中41例が死亡している（末期の安楽殺を含む、2010年9月まで）。臨床症状は食欲減退、横臥、顔面蒼白、皮膚・粘膜の斑状出血、暗褐色泥状便など1回目の流行と同様であった。発症個体では血小板の減少とそれに続く白血球減少、貧血が見られる点も1回目の流行と同様である。

2008年3月以後の発症数・死亡数（末期の安楽殺を含む）は、2008年3月2例、4月0、5月2例、6、7、8、9、10、11月は0、12月が2例である。2009年に入ると1月1例、2、3月は0、4月1例、5月1例、6月2例、7月2例、8月1例、9月3例、10月0、11月1例、12月4例、2010年に入り、1月2例、2月7例、3月3例、4月4例、5月1例、6月1例、7月1例である。その後2010年後半はほとんど出ていない。

3か月ごとの四半期でみた傾向は、2008年では2、2、0、2と散発的に起こっており、2009年では1、4、6、5とややコンスタントになり、後半に症例数が増加している。2010年は12、7、1、1と前半にアウトブレイクの様相を示したが、後半は一気に減少している。これは消毒を含め感染症対策を導入した（2009年7月）効果が表れたものと考えられる。対策の導入で新規の感染がほぼなくなり、その効果が1年後に現れたとすると、発症までの平均潜伏期（IP）は約1年ということになる。そうだとすれば、第2回の流行のウイルス汚染は2007年の春頃に起こったと考えられる。その後、2008年と2009年の前半まで2回転し、対策の導入により収束に向かった可能性が考えられる。実際に対策の有効性が明らかになったのは、1年後の2010年7月以後ということになる。

1回目の流行と異なり、2回目が大規模になった理由は、この流行が放飼場のニホンザルを巻き込んだためである（図1、赤いエリアがニホンザルで発症例の見られた施設。第3放飼場の一区画が巻き込まれた）。発症個体と同居したコホート群、即ちウイルス暴露のシナリオの成り立つ、ハイリスク個体群については、推定潜伏期を考えると、最低1年間は抗体調査、ウイルス遺伝子検査で陰性を確認する必要がある。

図1. 研究施設等でニホンザル発症例の見られた場所





## 原因究明

第 1 回目の流行と異なり、①今回の流行は規模が大きかったために、多くの検体を分析することが出来た。また、②発症末期（とは言っても通常、発症すると 1 週間以内で重篤化し、死亡する）の安楽殺による新鮮材料も入手可能であった。③多くの検査法が急激に進歩した。これと関連して、第 1 回の流行よりも、④病原体の情報や、利用できるデータベースが豊富になったことがあげられる。

第 2 回目の流行の原因究明は 5 つの研究機関で進められた。京都大学霊長類研究所、京都大学ウイルス研究所、大阪大学微生物病研究所、社団法人予防衛生協会、国立感染症研究所である。それぞれの研究所では異なる解析手法で、相補的なアプローチによって、相互に連携をとりながらニホンザル血小板減少症の原因究明を進めた。主な解析法は、①ウイルス RNA や宿主の染色体に入り込んだウイルス DNA (プロウイルス DNA) を検出する PCR 法、②ウイルス抗体の測定。③RDV 法 (Rapid Determination System of Viral RNA Sequences)、④次世代シーケンサーの導入による網羅的なゲノム解析、⑤ウイルス分離と電子顕微鏡による観察等である。その結果、このニホンザルの疾病は、一部のカニクイザルが自然感染している SRV-4 (サルレトロウイルス 4 型) と関連するという結論に達した。

具体的な経緯としては、第 2 回目の流行における疾病の広がり方から、感染症が疑われた。血液生化学検査から、好中球の増加は顕著でなく、白血球数の減少が見られること、抗生物質の投与が無効なことなどから、ウイルス感染症が強く示唆された。

原因の究明に最も影響した結果は、疫学的調査である。現在、サル類で検査可能な 8 種の病原ウイルス (SEBV: Simian Epstein Barr Virus, SCMV: Simian Cytomegalovirus, SVV: Simian Varicella Virus, BV: B virus, SIV: Simian Immunodeficiency Virus, STLV: Simian T-cell leukemia Virus, SFV: Simian Foamy Virus, SRV: Simian Retrovirus) について検査したところ、表 1 に示すように、本疾病と SRV の間にのみ、極めて高い相関が認められた。統計的にも有意な関連がみられたのは、SRV のみであった。他のウイルスにはそうした関連が見られなかった。さらに、症状を呈したニホンザルのうち血漿あるいは血清が保存されていた個体について PCR 法による血漿中のウイルス検査を実施したところ、30 例中 30 例 (100%) に共通して、この SRV-4 ウイルス遺伝子が発見された。一方、発症したサルとまったく接点のないサルでは、いずれも SRV-4 ウイルス遺伝子は、全く検出されなかった。

表 1 : ウイルス検査結果 (予防衛生協会提供)

カテゴリー	SRV	SEBV	SCMV	Bvirus	STLV	SFV
血小板減少症	PCR	Ab	Ab	Ab	Ab	Ab
発症死亡群(感染)	14/14	13/14	14/14	5/14	3/14	14/14
発症同居群 (感染の可能性あり)	18/27	26/27	26/27	8/27	12/27	25/27
非発症死亡群 (感染と関係なく死亡)	0/2	2/2	2/2	1/2	1/2	2/2
清浄区域群 (感染していない可能性高い)	0/10	10/10	10/10	2/10	5/10	10/10

SIV, SVV は全個体陰性

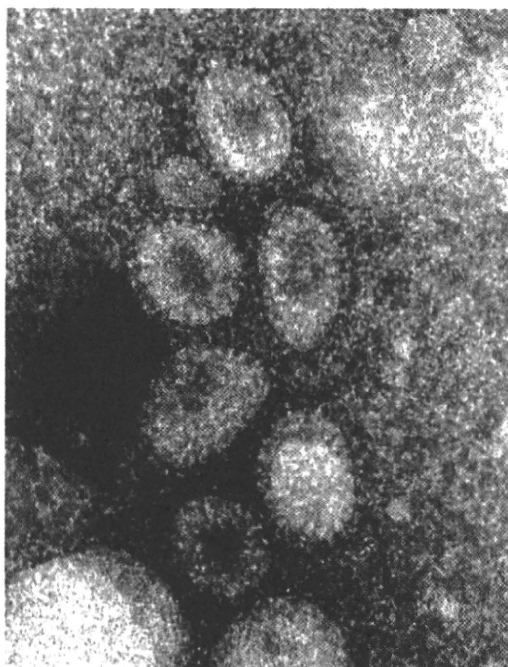
また、他の研究機関では、エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱、クリミアコンゴ出血熱等のヒトが感染すると重篤な症状を呈するウイルスについて、抗体検査を行ったが、いずれも陰性であった。サル出血熱ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスも陰性であった。

発症したニホンザルでは呼吸器系、消化器系、造血系などで異常が見られること、症状が重篤なことから、病原体は血漿中や糞便中にも存在している可能性が高いと思われた。RDV 法による血漿中のウイルスの解析と血漿・糞便のメタゲノム解析を行った。その結果、発症個体の血漿中にはサルレトロウイルス (SRV) と極めて類似する RNA が確認された。特に、SRV 関連遺伝子がきわめて多量に検出された。遺伝子解析を実施したところ、血漿中のウイルスは SRV-4 型であることが明らかになった。

また、血漿を超遠心した沈査を電子顕微鏡で調べたところ、図 1 に示すように、SRV と類似の形態学的特徴をもったウイルスが多数確認された。さらに、発症個体の血漿、血球、骨髄等から、SRV-4 型ウイルスが分離された。SRV-4 の遺伝子は発症個体の血漿、唾液、糞便のいずれからも検出された。これらの結果は、いずれもニホンザル発症個体が、SRV-4 のウイルス血症を起こしていることを示している。



図1、回収されたウイルスの電子顕微鏡写真（国立感染症研究所提供）



一方、発症した個体では抗 SRV 抗体は全例で陰性であった。つまり、SRV-4 ウイルス陽性なのにウイルス抗体は陰性であった。このことは、①免疫寛容のような形でウイルス抗体を産生しない個体がいる。②抗体応答を起こすが、末期にはウイルス量が多くなりすぎて、抗体が検出できない。③何らかの要因により、SRV-4 ウイルスに対する抗体産生が、特異的に障害される、可能性などが考えられるが、現時点では、そのメカニズムは不明である。感染実験による経過の観察と分析が必要である。

発症したニホンザルが「SRV-4 陽性なのにウイルス抗体は陰性である」、という今回新たに判明した事実は、約 10 年前の第 1 回目の流行の原因が明らかにできなかったことと関連する。当時、すでに原因のひとつの可能性として SRV(当時は SRV-4 は未知であった)を疑っていた。しかし、このウイルスに関しては、当時は抗体検査しか技術的に可能ではなかった。その結果、ウイルス抗体は陰性であり、原因因子からは排除された。その後の科学の進歩によって、SRV ゲノムの検出が可能になったが、それは、ごく最近のことである。2010 年になってようやく SRV-4 ウイルスの塩基配列が報告された (Zao et al. 2010, *Virology*, 405, 390-396)。

ウイルスに暴露された可能性のある個体群 (コホート) の、SRV に対する応答を見ると、ウイルス遺伝子、抗体の両方が陰性のもの、抗体陽性でウイルス遺伝子陰性のもの、抗体もウイルス遺伝子も陽性のもの、そして抗体陰性でウイルス陽性のものがあることが明らかとなった (表 2)。感染後、同一個体が、陰性期の後、抗体陽性期、抗体・ウイルス陽性期、抗体陰性のウイルス血症という経過を取るのか?あるいは個体により、ウイルス感染

後、全く異なるシナリオを取るのか？は、わからない。感染実験を含めた、今後の研究結果を待つしかない。

表 2. ウイルス暴露の可能性のあるニホンザル群の SRV に対する応答

区域	抗体と ウイルス 遺伝子陰性	抗体陽性 ウイルス 遺伝子陰性	抗体陽性 ウイルス 遺伝子陽性	抗体陰性 ウイルス 遺伝子陽性	発症・死亡例 ウイルス 遺伝子陽性
施設、放飼場					
実験 6	5/9	0/9	3/9	1/9	
施設 4	17/17				
施設 5	7/7				
施設 9	1/6	0/6	3/6	2/6	
施設 10	3/12	2/12	5/12	2/12	
施設 13	7/8	1/8			
施設 14	2/3		1/3		
施設 15	5/5				
施設 16	4/6		2/6		
施設 17	6/7	1/7			
隔離	1/9	2/9	2/9	4/9	
放飼場 3	5/5				
本棟 17	7/8			1/8	
合計	70/102	6/102	16/102	10/102	14/14

#### リスクシナリオ

SRV-4 はカニクイザルで自然感染していることが知られている。感染様式には水平感染と、垂直感染がある。通常、このウイルスがカニクイザルに感染していても、症状を示さないことが多い。ただし、個体によっては、持続感染の結果、免疫抑制による慢性の下痢や腫瘍の発生、稀に個体によっては軽度の血小板減少症を起こすことがある。また、カニクイザルの間では、母子による垂直感染も知られており、垂直感染を起こした個体では、ウイルスに対する免疫寛容が起こる。こうした個体では、SRV-4 ウイルスに対する免疫応答が起こらず、生涯ウイルスを産生し続けることも知られている。

他方、今回の研究結果から、①このウイルスがニホンザルに感染すると、一部の個体でウイルス血症と血小板の急激な減少を伴う、重篤な症状をひきおこすことが考えられる。②野生のニホンザルや野猿公苑のニホンザルでは、このような症例の報告はないこと、③今回の検査でも、ウイルスに暴露された可能性のない群では、抗体もウイルス遺伝子も陰

性であること、④1例ではあるが、発症個体の血液を輸血された個体で、約1年後に発症していること、⑤放飼場等で大規模な流行のみられること、が明らかになった。こうしたことを総合して考えると、ニホンザルはこのウイルスに暴露されていない。何らかの経路で、カニクイザルからニホンザルにウイルスが伝播する。ニホンザルがこのウイルスに感染すると、重篤な血小板減少を伴うウイルス血症になる。発症個体では、糞便や尿、唾液でウイルス遺伝子が陽性になることから、発症個体から排出されるウイルスにより、ニホンザル間で水平感染が起こり、濃厚接触の起こりやすい放飼場などでは、アウトブレイクを起こすに至ったことが考えられる。

霊長類研究所という施設の特異性から、ニホンザルとカニクイザルの両者が出会うことがある。たとえば病気やケガのサルは種類が違っても治療のために同じ病室に集めていた。また、研究上の要請で、異なる種類のサルを別ケージであるが、同一の実験室内で飼育していた時期がある。過去のこうした事態が契機となって、近縁なサル類のあいだでSRV-4の個体間伝播が起こり、ニホンザルでのみ特異的に血小板減少症の発症に到ったと考えられる。

今回の原因究明を受けて、現在霊長類研究所で飼育しているニホンザルとそれ以外のサル類について、同ウイルス感染の有無を検証した。現在飼育するカニクイザル全30頭の検査をしたところ、うち13頭でSRV-4ウイルスの感染が確認された。しかし、霊長類研究所のカニクイザルではニホンザルのような症状をひきおこした例は、見られていない。アカゲザルやボンネットモンキーでもSRV陽性の個体がわずかであるが、認められている。SRVは、血清型から1型〜7型に分類されており、6型を除き、マカカ属のサルに感染していることが知られている。ただし、ニホンザルからの報告はない。

## 対策

1回目、2回目の流行からわかるように、ニホンザルにおける、この感染症の封じ込めは、それほど難しいものではないと思われる。①塩素消毒がウイルスの不活化に有効であること、②ニホンザルではウイルスの水平感染がウイルス血症を起こす期間に偏るとと思われる。継時的に採取された血液を解析できた2症例では、発症前の最後の1〜2か月でウイルス血症となる。③したがって、感染実験のデータが出てきて、早期発見、早期隔離などの管理が取れば、水平感染を防ぐことが出来ると考えられる。しかし、陽性個体については、厳重に隔離し、適切な治療措置が取れなければ、安楽殺の処置をおこなう必要がある。

現在、PCRによるウイルス検査または抗体検査で陽性だったニホンザル、および複数の発症個体と長期間同居していたニホンザル（コホート群）等は、すべて隔離し、獣医師の管理のもとで飼育している。消毒と動物の移動の動線、飼育の手順等についても、感染症防御の観点からマニュアルを作成し、順守している。

ニホンザルを他のマカカ属サル類と飼育する場合は、今回の事例に鑑み、同室では飼育しないこと、治療室等を分けること、消毒を徹底すること、必要な場合には、ニホンザル

に接してから他のマカカ属サル類に接するような手順とすること、などが必要である。また、定期的な検査の実施も必要である。

#### おわりに

第三者委員会の構成メンバーは吉川泰弘（北里大学獣医学部）、松岡正雄（京都大学ウイルス研究所）、森川茂（国立感染症研究所ウイルス第1部）、鳥居隆三（滋賀医科大学）、佐倉統（東京大学情報学環）の5名である。短期間で原因究明のためのデータを作出してくれた、5つの研究機関の研究者の方々、有効な議論を進めてくれた委員会のメンバー、及び、本稿の執筆を認めてくれた京都大学霊長類研究所の方々に感謝します。

振り返れば、サルのエイズ、サル痘、Bウイルス病、麻疹、トキソプラズマ症、結核等々、挙げればきりが無いほど、サル類によって感受性が違うことを、授業で何度も教えてきた。しかし、同じマカカ属のサル類で、しかも、カニクイザルとニホンザルという近い関係でも、レトロウイルスでこのような違いが出ることもあるということを理解しておかなければならない。今回の感染症は、このような貴重な教訓を与えてくれた例でもある。

(LABIO21, 2011, APRIL に記載される)