

表 1. 国内での *C. ulcerans* 発生事例

事例	発症日	患者	症状等	その他
1	2001年2月	52歳 女性 千葉県	呼吸困難、嘔声、咽頭痛、咳、発熱、上咽頭と喉頭前庭に白色偽膜等の症状を呈した	猫を20匹飼育しており、1匹の猫が皮膚炎および風邪様症状で死亡後に本人が発症
2	2002年10月	54歳 男性 千葉県	咽頭痛、発熱、上咽頭と右咽頭側索に偽膜等の症状を呈したが、比較的軽症	1例目の患者と同地区に住居
3	2005年9月	58歳 男性 岡山県	左耳下腺部腫脹、軽度の咳等の症状を呈した	飼育犬が慢性の皮膚疾患で死亡後に患者は発症
4	2005年10月	51歳 男性 大分県	肺に多発性空洞病変、咳、痰、発熱等の症状を呈した	猫を12匹飼育
5	2006年7月	57歳 女性 神奈川県	咽頭痛、鼻閉感、口蓋垂・上咽頭・鼻腔に白苔、喉頭腫脹、咳、嘔声、発熱等の症状を呈した(S状結腸癌および慢性関節リウマチで加療中)	詳細情報なし
6	2009年1月	57歳 女性 東京都	くしゃみと水様性鼻漏、鼻かみにて左鼻出血、咽頭痛、嘔声、左鼻腔粘膜、上咽頭、中咽頭後壁に偽膜を伴う炎症性病変、左上内深頸リンパ節の腫脹と圧痛等の症状を呈した(関節リウマチで加療中(メトトレキサート、エタネルセプト投与))	自宅に集まる野良猫5匹中2匹から菌分離陽性、当該猫からの感染の可能性が高いと見られた。なお、室内・屋外で飼育している犬(計2匹)および猫(計4匹)は菌分離は陰性

た (IASR 30: 188-189, 2009)。2009年7月に健康局結核感染症課長より各都道府県衛生主管部長に「コリネバクテリウム・ウルセランスによるジフテリア様症状を呈する感染症患者に関する情報について」として、患者の知見と情報提供を求める通知があった。また、2009年8月には本通知による感染例が新聞に報道された結果、新聞情報を見た飼い主が開業獣医師の診察・検査により、一般家庭で飼育する猫から当該菌が分離された。

国内数箇所の地方衛生研究所(地研)では、所轄する地区の動物愛護センター等の協力のもと、捕獲または放棄犬および猫の菌分布調査を実施している。そのうち、当該菌が分離された地研の結果を以下に報告する。

各地研で用いた培地は、手技を統一するために現状で一番良いと考える組成で特注し、培地の性能を共通化した(株:日研生物医学研究所)。分離用には亜テール酸カリウム加羊血液寒天培地(特製血寒)を使用し、35°C 2日間培養して黒色を呈するコロニーはDSS培地に鈎菌した。DSS培地の高層部が青色(ブドウ糖分解陽性)および斜面部が透明(ショ糖分解陰性)の反応を認めた菌株について、Api コリネ(日本ビオメリュー社)を用いて同定した。特製血寒上に出現した黒色集落のジフテリア毒素遺伝子検出のPCR法については、10集落分をまとめてDNAを抽出するgroup PCR、または密集した集落部分のsweep PCRを実施し、陽性検体について菌を再分離後に、再度PCRを

実施した。また、Khamisらが報告したコリネバクテリウム属の同定を目的とした *rpoB* 遺伝子の塩基配列解析についても実施した。分離株のパルスフィールド・ゲル電気泳動(PFGE)解析はCHEF-DR II (BIO-RAD) を使用して *Sfi*I で処理後、1.5%ゲルで14°C、6V、パルスタイム5-20 sec、18時間、1-5 sec、14時間泳動後、エチジウムブロマイドで染色して紫外線下で観察した。さらに、PFGEの結果は画像解析ソフト(UPGMA)を使用して、デンドログラムを作成した。

なお、感染症法におけるジフテリアは *C. diphtheriae* の感染によるものと限定されており、今後の調査により *C. ulcerans* 感染の経路、病原性および伝播性を解明することで、人獣共通感染症の4類感染症への追加措置を検討するための科学的根拠を提供することができるものとする。

本研究の一部は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金、健康安全・危機管理対策総合研究事業「動物由来感染症の生態学的アプローチによるリスク評価等に関する研究」の支援を受けて行われた。

国立感染症研究所細菌第二部第三室 高橋元秀

大分県におけるイヌ・ネコの *C. ulcerans* 保菌状況結果

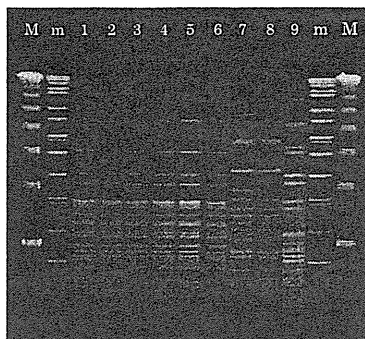
2009年7~8月にイヌ63匹、ネコ29匹の計92匹の咽頭ふきとり検体を調査した結果、イヌ5検体から *C. ulcerans* (ジフテリア毒素遺伝子保有) を分離した。

表1. イヌ・ネコからの *C. ulcerans* 検出結果 [大分]

動物種	採取期間	検体数	結果			
			検出菌名(検体数)	ジフテリア毒素産生		
				PCR法	培養細胞法	
イヌ	2009.7~8	63	<i>C. ulcerans</i> (5) 7.9%	+	2~91 CD ₅₀ /25 μl	
			unknown* (3) 4.8%	+		
ネコ	2009.7~8	29	unknown* (1) 3.4%	+		

*unknown: PCRで陽性であったが、培養からは分離できなかった。

図1. PFGEの泳動像 [大分]



M:DNAラムダラダーマーカー
 m: *S. Braenderup* H9812
 1: イヌ大分0907D2
 2: イヌ大分0907D8
 3: イヌ大分0908D20
 4: イヌ大分0908D21
 5: イヌ大分0908D23
 6: ヒト由来大分0510
 7: ヒト由来千葉0102
 8: イヌ大阪0809
 9: *C. diphtheriae* PW8
 m: *S. Braenderup* H9812
 M: DNAラムダラダーマーカー

この5検体以外にイヌ3検体、ネコ1検体についてジフテリア毒素遺伝子を検出したが、菌は分離できなかった(表1 [大分])。分離菌5株は、DSS培地で高層部が青色(ブドウ糖分解陽性)および斜面部が透明(ショ糖分解陰性)を呈し、Api コリネの生化学性状試験による同定検査では5株ともにコード「0111326」*C. ulcerans* (ID 99.7%)であった。また、国立感染症研究所にてレフレル培地凝固水中のジフテリア毒素活性試験を行い、すべて毒素産生性 *C. ulcerans* であることを確認した。PFGEによる菌株の解析結果は、今回のイヌ由来株5株と2005年の大分県内のウルセランス感染患者由来株は同一パターンであったが、千葉県内の患者由来株や大阪府内のイヌ由来株とは異なるパターンを示した(図1 [大分])。得られた泳動像はFingerprinting IIを使用してUPGMA法によるクラスター解析を行ったところ、今回のイヌ由来株と大分県の患者由来株は100%一致した。

考 察

イヌ63検体中、8検体からジフテリア毒素遺伝子を検出し、検出率12.7%と高率であった。このうち、菌を分離できたのは5検体であった。これは検査法として、スクリーニングにジフテリア毒素遺伝子を標的としたリアルタイムPCR法を用いたこと、そのプレート調製法として、培地上の濃厚発育部をかき取る方法(sweep法)さらに、疑わしいコロニーをいくつかのグループにまとめてしぼり込む方法(colony mix法)を組み合わせたことで検出率が上がったものと考えられる。PFGEでは、このイヌ由来株と大分の患者由来株はすべて同一パターンを示し、他の地域の菌株と違いが認められたことは、*C. ulcerans*のタイプに地域性があると考えられる。捕獲地域が判明した3頭のイ

ヌは、捕獲した日時および場所はそれぞれ違っているが、同じ保健所管内であった。また、そのうちの1頭は皮膚病を呈していた。これらのことから、捕獲後に運搬車両や抑留施設内において、保菌イヌから他のイヌに伝播した可能性を考慮し、捕獲車内や抑留施設の床、壁、捕獲檻、犬用固定棒など26カ所をふきとり、施設環境の調査を実施したが、*C. ulcerans*は検出されなかった。また、イヌへの感染媒介としてダニの関与を疑い、野外の自由生活ダニを100匹採取し、保菌調査を実施したが、ジフテリア毒素遺伝子は検出されなかった。今後、*C. ulcerans*の環境中の分布を明らかにするとともに、咽頭炎等の症状を呈する患者からの菌分離を試み、感染者の実態を把握することで、ヒトへのリスク評価を行い、感染症法上での本菌の位置付けを明確にする必要がある。

大分県衛生環境研究センター微生物担当

若松正人 人見 徹 成松浩志 緒方喜久代
 小河正雄

国立感染症研究所細菌第二部 小宮貴子

愛媛県におけるイヌ・ネコの *C. ulcerans* 保菌状況
 結果および考察

2009年10月~12月に調査したイヌ50頭中1頭、ネコ51頭中4頭の咽頭スワブから、ジフテリア毒素遺伝子陽性(Tox+)株が5株分離された。生化学的性状を確認したところ、Api コリネでは5株すべてGlycogenが陰性となり、解析コードから *Corynebacterium pseudotuberculosis* (%ID 92.8~99.6)と判定された。Hiss血清水による糖分解試験では、Glucose, Maltose, Trehaloseが陽性、Sucroseが陰性であったものの、Glycogenは陽性が1株、陰性が4株と反応性に違いがみられた(次ページ表1 [愛媛])。一方、*rpoB*領域406bpの塩基配列は *C. ulcerans* (AY492271)と100%一致し、*C. pseudotuberculosis* (AY492239)と31塩基の相違があったことから、5株すべて *C. ulcerans*と同定された。これら5株は培養細胞法で毒素産生性が確認され、最終的にイヌ50頭中1頭(2.0%)、ネコ51頭中4頭(7.8%)において *C. ulcerans* (Tox+)の保有が確認された。分離株のPFGE解析の結果、菌株No. 1, 2, 4, 5の4株は岡山のヒト由来株やネコ由来株と一致し、No. 3は千葉のヒト由来株と一致した。

表1. コリネバクテリウム・ウルセランス検出結果〔愛媛〕

No.	検体採取日	由来	性別	年齢	材料	ジフテリア毒素		アピコリネ	糖分解試験*					rpoB塩基配列	同定結果
						PCR	細胞培養法		GLC	MAL	SUC	GLYG	TRE		
1	2009/10/13	ネコ	オス	幼	咽頭スワブ	+	+	<i>C. pseudotuberculosis</i> (code)0011324, (%ID)99.6	+	+	-	+	+	<i>C. ulcerans</i> (100%-一致)	<i>C. ulcerans</i> ^{Tox+}
2	2009/11/24	ネコ	オス	成	咽頭スワブ	+	+	<i>C. pseudotuberculosis</i> (code)0111324, (%ID)92.8	+	+	-	-	+	<i>C. ulcerans</i> (100%-一致)	<i>C. ulcerans</i> ^{Tox+}
3	2009/12/8	ネコ	オス	成	咽頭スワブ	+	+	<i>C. pseudotuberculosis</i> (code)0111324, (%ID)92.8	+	+	-	-	+	<i>C. ulcerans</i> (100%-一致)	<i>C. ulcerans</i> ^{Tox+}
4	2009/12/8	ネコ	オス	成	咽頭スワブ	+	+	<i>C. pseudotuberculosis</i> (code)0111324, (%ID)92.8	+	+	-	-	+	<i>C. ulcerans</i> (100%-一致)	<i>C. ulcerans</i> ^{Tox+}
5	2009/12/8	イヌ	オス	成	咽頭スワブ	+	+	<i>C. pseudotuberculosis</i> (code)0111324, (%ID)92.8	+	+	-	-	+	<i>C. ulcerans</i> (100%-一致)	<i>C. ulcerans</i> ^{Tox+}

*¹ GLC - glucose, MAL - maltose, SUC - sucrose, GLYG - glycogen, TRE - trehalose

今回の調査により、野外で生活しているイヌ・ネコが、一定の割合で *C. ulcerans* Tox+ を保有すること、分離株の性状に多様性がみられることが明らかとなったが、これらの動物が収容されるまでの生活環境や、収容地域等は不明である。今後、さらに調査を継続し、本菌の保有に影響する要因等を明らかにする予定である。

なお、今回用いた「Api コリネ」はコリネバクテリウム属菌同定の汎用キットであるが、*C. ulcerans* と *C. pseudotuberculosis* は生化学的性状が類似しているため、判定が困難であることが知られている。通常、*C. ulcerans* は Glycogen, Trehalose が陽性であり、これらの糖分解試験を併用すれば、両菌の分類はそれほど難しくないとされる。しかし、今回、5株中4株が Glycogen 陰性であったことから、両菌種の同定には Trehalose の分解性を確認するとともに、*rpoB* 領域の塩基配列を解析する必要があると考えられた。

本調査は、愛媛県動物由来感染症予防体制整備事業の病原体保有状況調査の一環で実施された。

愛媛県立衛生環境研究所

烏谷竜哉 浅野由紀子 田中 博 武智拓郎
土井光徳

愛媛県動物愛護センター

佐々木俊哉 木村琴葉 岩崎 靖 勇 孝徳
愛媛県保健福祉部業務衛生課食肉検査指導係
望月昌三 豊嶋千俊
国立感染症研究所細菌第二部 小宮貴子

岡山県におけるイヌ・ネコの *C. ulcerans* 保菌状況結果と考察

2009年8～9月にイヌ27検体、ネコ85検体について調査し、分離した菌株について Api コリネを用いて同定した。その結果、1地区のネコ4検体から分離された菌株の Glycogen の分解は陰性となり、Api コリネでは *Corynebacterium pseudotuberculosis* と判定された。他の異なる地区のネコ1検体から分離された菌株は *C. ulcerans* と同定された。これらの菌株はいずれもジフテリア毒素原性試験が陽性 (Tox+) であった。しかし、Api コリネで *C. pseudotuberculosis* と同定された4株 (No. 37, 38, 42, 43) について *rpoB* 遺伝子の塩基配列解析を実施した結果、*C. ulcerans* の配列と100%一致した (表1〔岡山〕)。したがって、

表1. ネコ由来株の *rpoB* 解析結果〔岡山〕

菌株No	結果		
	<i>C. ulcerans</i> AY492271*	<i>C. pseudotuberculosis</i> AY492239*	同定菌種
42	100	92.4	<i>C. ulcerans</i>
43	100	92.4	<i>C. ulcerans</i>
<i>C. pseudotuberculosis</i>	92.4	100	<i>C. pseudotuberculosis</i>

*Gene bank accession No.

数字は、*rpoB* 遺伝子 (3,447bp) のうち406bp (2,732～3,137) を各菌種と比較した一致率

表2. イヌ・ネコからの *Corynebacterium* 検出結果〔岡山〕

動物種	採取期間	検体数	検出菌名(検体数)	結果	
				毒素原性試験 PCR法	培養細胞法
イヌ	2009.8～9	27	-	-	-
ネコ	2009.8～9	85	<i>C. ulcerans</i> (5) 5.9%	+	4～16 CD ₅₀ /25 μl
			unknown * (4) 4.7%	+	/
	2009.10～12	36**	-	-	-

*unknown: PCRで陽性であったが、培養からは分離できなかった

**開業獣医で採材

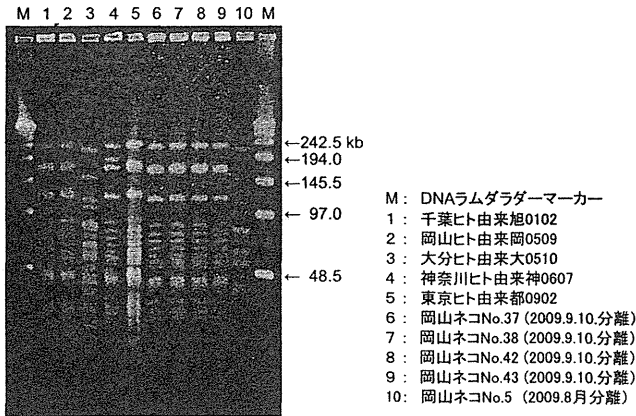


図1. ヒトおよびネコ由来*C. ulcerans*のPFGE解析結果〔岡山〕

rpoB 遺伝子の塩基配列の結果からこれら 5 株は最終的に *C. ulcerans* と同定され、ネコ 85 検体中 5 検体 (5.9%) から *C. ulcerans* Tox+ を分離した (前ページ表 2〔岡山〕)。上記以外にネコ 4 検体 (4.7%) の咽頭スワブについて実施した PCR の結果、やや薄いジフテリア毒素遺伝子の増幅バンドを検出したが、菌は分離できなかった。なお、今回調査したイヌおよび開業獣医で採取されたネコの咽頭スワブからは、これらの菌種は分離されなかった。

分離した菌株を PFGE により解析した結果、岡山ネコ No. 5 株は大分ヒト由来株 (大0510) と、岡山ネコ No. 37, 38, 42, 43 株は岡山ヒト由来株 (岡0509) と同じパターンを示した (図 1, 図 2〔岡山〕)。

Api コリネによる性状試験では、「Glycogen の分解」1 項目により *C. pseudotuberculosis* (陰性：赤色) あるいは *C. ulcerans* (陽性：黄色) と同定される。試験菌はマクファーランド濁度 6 以上の菌液を使用し、36±2℃で24時間培養後判定する。菌液の濃度が薄い場合や、培養時間が短い場合は、Glycogen 分解の判定が異なる可能性がある。今回分離された No. 37, 38, 42, 43 の 4 株は、接種菌液の濃度や培養時間を厳守し

て検査を行ったが、*C. pseudotuberculosis* と同定され、*rpoB* 遺伝子の塩基配列解析により *C. ulcerans* と最終同定された。このことから、これらの菌株は Glycogen 分解能の低い株である可能性が考えられたため、今後は生化学性状試験で *C. pseudotuberculosis* と同定された菌株については、*rpoB* 遺伝子の塩基配列解析等による確認が必要であると思われる。

岡山県環境保健センター細菌科

中嶋 洋 大島律子 石井 学 岸本寿男

春名動物病院 木本有美

木口イヌネコ病院 木口 修

児島動物病院 赤木敏文

タキモト動物病院 瀧本良幸

鳥越動物病院 鳥越秀二

大阪府立公衆衛生研究所 勝川千尋

国立感染症研究所細菌第二部 小宮貴子

<国内情報>

観光地のホテルを原因とした広域に及ぶレジオネラ集団発生事例——岐阜県

2009 (平成21) 年10月, 入浴施設を原因としたレジオネラ集団感染事例が発生し, 当該施設への行政指導等を行ったので報告する。

概要

高山市内の大手ホテル入浴施設を利用した宿泊客 8 名が, 10月初旬~下旬にかけて発熱, 肺炎等を発症した。患者 1 名の喀痰から分離された *Legionella pneumophila* 株と浴槽水から分離された菌株とでパルスフィールド・ゲル電気泳動法 (PFGE) を実施したところ, 同一の泳動パターンを示したため, 入浴施設が原因であると判断した。

飛騨保健所は, 当該施設への立入指導, 浴槽水等のレジオネラ属菌検査, 文書指導, 関係団体への入浴施

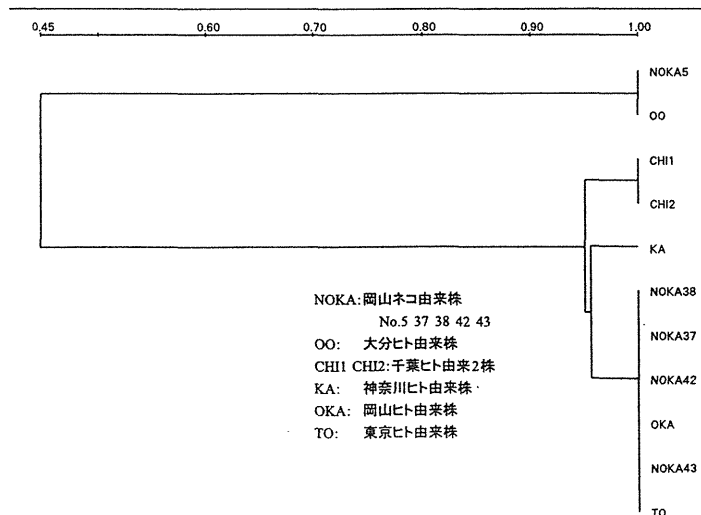


図2. ヒトおよびネコ由来*C. ulcerans*のデンドログラム〔岡山〕

茨城県で初めて確認された *C. ulcerans* によるジフテリア症例について

(Vol. 32 p. 19-20: 2011年1月号)

2001年の千葉県での発生例以来、本邦でも *Corynebacterium ulcerans* (以下 *C. ulcerans*) のヒトへの感染症例が散見されるようになった。*C. ulcerans* は、人畜共通感染症を起こす細菌であり、これまでの本邦での報告例ではペットからの感染が疑われるような生活歴を背景に持つ症例が多い。今回我々が経験した症例でも、患者本人の感染の前に、ペットである猫が感冒様症状を呈していた。

症例: 51歳女性

既往歴: 特記事項無し

家族歴: 特記事項無し

生活歴: 屋外に自由に出入りする猫を1匹飼育している。

現病歴ならびに治療経過: 2010年某日より咽頭痛、嚥下時痛を自覚した。発症2日目に前医を受診した。当初経口抗菌薬により保存的加療を行われたが、改善がみられなかった。発症9日目に前医を再診したところ、上咽頭に偽膜が認められ、即日当科紹介となった。当科初診日に、急性上咽頭炎の診断で緊急入院となった。初診時、上咽頭に厚く付着する白色の偽膜が認められた(写真)。初診医こそ診断に苦慮したものの、我々の診療科の一人が *C. ulcerans* によるジフテリア症例を経験していたこともあり、入院翌日には同疾患を疑った。初診時に上咽頭偽膜から培養を提出し、ここからグラム陽性桿菌が検出された。菌は細菌学的検査によりジフテリア毒素を産生する *C. ulcerans* であることが確認された。

治療に際しては、入院当日はABPC-ST 6g/dayを経静脈投与した。しかし、すぐに *C. ulcerans* 感染症を疑い、入院翌日からEM 1g/dayの経静脈投与に変更した。その後、自覚症状ならびに上咽頭に付着した偽膜の所見は速やかに改善を示したが、EM静注後に気分不快を訴えるようになり、第4病日よりCAM 400mg/dayの経口内服に変更した。第5病日には上咽頭所見はほぼ正常化し、第7病日退院となった。退院後もCAM 400mg/dayの経口投与を1週間継続した。入院後ペットに関する問診を行ったところ、患者本人の発症前に飼い猫が膿性鼻汁を伴う上気道感染を罹患していたことが判明した。後日、飼い主である患者より承諾を得て飼い猫からの菌検査を行ったところ、眼脂から *C. ulcerans* が検出された。今後、飼い猫の除菌を行う予定である。

細菌学的検査: 患者およびネコから分離された *C. ulcerans* の毒素原性をPCR法、Elek試験法、培養細胞法で試験した結果、すべての方法でジフテリア毒素の産生能が確認された。

考察: *C. ulcerans* は1928年にGilbertとStewartによって発見された、人畜共通感染症を起こす細菌である。ヒトにはジフテリア症状をきたすことが海外では比較的良好に知られている。海外での感染例は牛、羊等との接触や、非加熱処理の乳製品摂取によるものが多いが、愛玩動物からの感染報告もみられる。今回の症例では、飼い猫の眼脂から *C. ulcerans* が検出され、この猫が感染源になったと考えられた。厚生労働科学研究班の報告によると、保健所に收容されたイヌや飼いネコの咽頭ぬぐい液の検査で *C. ulcerans* の分離、もしくはジフテリア毒素遺伝子の検出を確認しており、大分県では9.8% (92例中9例)、愛媛県では5.0% (101例中5例) が報告されている。今回は、茨城県南部にある土浦協同病院でも本菌が検出されるに至った。これらの事実から、*C. ulcerans* はその南限、北限は不明としても、日本全土に広く存在しているものと考えられる。

本邦における *C. ulcerans* のヒト感染例全9例のうち、土浦協同病院耳鼻咽喉科を含めた東京医科歯科大学耳鼻咽喉科の関連施設において、4例が確認されている。我々の関連施設の耳鼻咽喉科医がこの10年に50~70人程度で推移する一方で、日本耳鼻咽喉科学会に所属する耳鼻咽喉科医はその総数が1万人を超える状況である。このことは潜在的に多数存在すると予想されるこの感染症が、他施設ではその大部分が正確な診断を得ないままあてもなく

加療されているという事実に他ならない。本菌のヒト感染例は、その発症部位からも耳鼻咽喉科を早期に受診する可能性が高いと考えられる。すべての耳鼻咽喉科医に対する本疾患の存在と、その臨床の特徴についての啓発が必要である。

総合病院土浦協同病院耳鼻咽喉科 畑中章生 鎌田知子 田崎彰久 本田圭司
国立感染症研究所細菌第二部 山本明彦 小宮貴子 高橋元秀



[今月の表紙へ戻る](#)



[IASRのホームページに戻る](#)



[Return to the IASR HomePage\(English\)](#)

IASR *Infectious Agents Surveillance Report*

[◀ HOME IDSC](#)

ホームへ戻る

This report demonstrates an apparently paradoxical inverse relationship between a positive RDT result and severity of illness among patients with pandemic (H1N1) 2009. This observation cannot be explained by differences in the time to access to medical care, performance of RDT (7), or prior antiviral therapy. Variants of pandemic (H1N1) 2009 virus may preferentially infect the lower respiratory tract in certain hosts (8). Invasive properties of pandemic (H1N1) 2009 virus and severity of illness may be more closely related to heterogeneity in host immunity than to viral load (9). US Centers for Disease Control and Prevention guidance advises that "hospitalized patients with suspected influenza should receive immediate empiric antiviral treatment..., a negative RIDT or DFA test result does not exclude influenza virus infection..." (10). Moreover, this guidance also recommends that collection of lower respiratory tract specimens may be useful for reverse transcription-PCR testing to improve diagnosis for patients suspected of having severe lower respiratory tract disease caused by pandemic (H1N1) 2009 virus. The current findings strongly support this recommendation, particularly for severely ill patients.

Acknowledgment

We thank Calvin M. Kunin for critically reviewing the manuscript.

Y.-C.C. was supported by grant DOH99-TD-B-111-001 from the Department of Health, Taiwan.

Tsui-Mai Kao, Un-In Wu, and Yee-Chun Chen

Author affiliations: National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; and National Taiwan University College of Medicine, Taipei

DOI: 10.3201/eid1607.100105

References

1. World Health Organization. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:249–57.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:826–9.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases [cited 2009 May 31]. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>
4. World Health Organization. CDC protocol of real-time RT-PCR for swine influenza A (H1N1) [cited 2010 Jan 20]. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29. DOI: 10.1097/00003246-198510000-00009
6. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754–8. DOI: 10.1001/jama.286.14.1754
7. Cheng PK, Wong KK, Mak GC, Wong AH, Ng AY, Chow SY, et al. Performance of laboratory diagnostics for the detection of influenza A (H1N1) virus as correlated with the time after symptom onset and viral load. *J Clin Virol.* 2010;47:182–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.11.022
8. Yeh E, Luo RF, Dyer L, Hong DK, Banaei N, Baron EJ, et al. Preferential lower respiratory tract infection in swine-origin 2009 A (H1N1) influenza. *Clin Infect Dis.* 2010;50:391–4. DOI: 10.1086/649875
9. Meunier I, Pillet S, Simonsen JN, von Messling V. Influenza pathogenesis: lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med.* 2010;38(Suppl):e21–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c8b4d5
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostic tests during the 2009–10 influenza season [cited 2010 Apr 8]. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm

Address for correspondence: Yee-Chun Chen, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7 Chung-Shan South Rd, Taipei 100, Taiwan; email: yeechunchen@gmail.com

Human *Brucella canis* Infections Diagnosed by Blood Culture

To the Editor: Brucellosis is a worldwide zoonosis caused by *Brucella* spp. The 4 species known to infect humans are *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, and *B. canis* (1). Since 1999, 11 cases in Japan have been reported. Although no bacteria were isolated, serum antibody detection indicated that 4 were caused by *B. melitensis* or *B. abortus* acquired abroad and the other 7 by *B. canis* (2). Of these 7 patients, 2 were presumed to have received their infection from dogs, and the sources of infection for the other 5 are unclear. We report 2 cases of *B. canis* infection diagnosed by blood culture.

Patient 1 was a 71-year-old male pet shop manager with hypertension. He came to Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Japan, on August 9, 2008, after having fever and fatigue for 3 weeks, which were nonresponsive to third-generation cephalosporins. At the time of admission, his temperature was 37.8°C, but physical examination findings were unremarkable. On day 2, gram-negative coccobacilli were detected in a culture of blood collected at the time of admission. Ceftriaxone (1 g 1×/d) was administered, but fever persisted. On day 5, coccobacilli were growing poorly on culture media. Because the patient's history indicated the possibility of a zoonotic disease, doxycycline (100 mg 2×/d) was administered. Thereafter, the patient's fever and generalized symptoms resolved. The blood specimen and isolated bacteria were sent to the National Institute of Infectious Disease, *B. canis* was identified by combinatorial PCR (3). Serum tube agglutination test indicated an antibody titer against *B. canis* of 1,280 (Table). On day 10, streptomycin (1 g 1×/d) was added to the treatment regimen. On day 33, the patient was discharged; his laboratory

values were almost within reference limits, and he continued taking doxycycline for 6 weeks and streptomycin for 2 weeks.

Patient 2, a previously healthy 44-year-old co-worker of patient 1, exhibited similar signs and symptoms—fever and general fatigue—that started around the same time as for patient 1 (3 weeks before August 9, 2008). Physical examination findings at that time were unremarkable. Blood tests indicated moderate liver dysfunction. Treatment with fosfomycin was not effective. On August 19, the day after the diagnosis of brucellosis was made for patient 1, patient 2 came to Chubu Rosai Hospital, where *B. canis* was identified from blood culture. Serum antibody titer was 320 (Table). This patient was treated with doxycycline (100 mg 2×/d) plus rifampin (600 mg 1×/d) for 6 weeks. All signs, symptoms, and liver dysfunction resolved.

Neither patient had an immune disorder. About 2 months before illness onset they had each handled, without protection, the placenta of an aborted dog fetus. Negative antibody results were obtained for other persons at risk for infection: laboratory workers who were exposed to the patients' specimens, the patients' families, and a veterinarian who had been stuck by a needle when collecting blood from pet shop dogs to examine for antibody against *B. canis*. We prescribed doxycycline plus rifampin for 3 laboratory workers because brucellosis is among the most commonly reported laboratory-acquired bacterial infections and because postexposure prophylaxis is

recommended for persons at high risk for exposure (4).

Several days after identification of *B. canis* for patient 1, the dogs in the pet shop (37 dogs, 23 adults and their 14 puppies) were examined for antibody against *B. canis* by using the microplate agglutination test (5) and for the *B. canis*-specific gene by combinatorial PCR (3). A total of 6 dogs were positive for antibody (titers 320–5,120) and the specific gene; 5 were positive for antibody only (titers 320–5,120), and 4 were positive for the specific gene only. Only adult dogs had positive results. Blood cultures were positive for 6 dogs that were antibody positive. Dogs that were determined by any method to be infected and their puppies (with negative test results) were euthanized. Since January 2008, a total of 8 puppies from the infected dogs had been sold; they were located, tested, and found to not have antibody against *B. canis*. The local government reported this information to the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and the ministry shared the information with related organizations.

Caution is necessary when basing diagnosis on serum tube agglutination test because *B. canis* has rough surface antigen and does not cross-react with *B. abortus* antigen (smooth *Brucella* spp.), which is usually used to diagnose brucellosis (1). Furthermore, because brucellosis is relatively rare and signs and symptoms are nonspecific, the number of cases reported is thought to be underestimated (6–8). A recent report showed that 2.5% of dogs in Japan have antibody against

B. canis. but adult dogs are rarely seriously ill despite this generalized systemic infection (5,9). Thus, if a febrile person has signs and symptoms of unknown cause and a history of close contact with dogs, brucellosis should be considered and appropriate action to prevent spread of infection should be taken.

**Atsushi Nomura,
Koichi Imaoka, Hajime Imanishi,
Hideaki Shimizu,
Fumiko Nagura, Kayaho Maeda,
Tatsuhito Tomino,
Yoshiro Fujita,
Masanobu Kimura,
and Gerald H. Stein**

Affiliations: Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Japan (A. Nomura, H. Imanishi, H. Shimizu, F. Nagura, K. Maeda, T. Tomino); National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (K. Imaoka, M. Kimura); Toyota Memorial Hospital, Toyota, Japan (Y. Fujita); and University of Florida, Gainesville, Florida, USA (G. Stein)

DOI: 10.3201/eid1607.090209

References

1. World Health Organization. Brucellosis in humans and animals [cited 2010 May 12]. http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2006_7/en/
2. Imaoka K. Brucellosis (1999.4–2007.3). Infectious agents surveillance report [in Japanese]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; and National Institute of Infectious Diseases, 2007;28:227–8.
3. Imaoka K, Kimura M, Suzuki M, Kamiyama T, Yamada A. Simultaneous detection of the genus *Brucella* by combinatorial PCR. *Jpn J Infect Dis*. 2007;60:137–9.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired brucellosis—Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:39–42.
5. Kimura M, Imaoka K, Suzuki M, Kamiyama T, Yamada A. Evaluation of microplate agglutination test (MAT) for serological diagnosis of canine brucellosis. *J Vet Med Sci*. 2008;70:707–9. DOI: 10.1292/jvms.70.707
6. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:775–86. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70286-4

Table. Laboratory data for 2 patients infected with *Brucella canis*, Japan, 2008

Patient no.	Isolation of <i>B. canis</i> by blood culture	<i>B. canis</i> titer (date of sample collection)*	<i>B. abortus</i> titer (date of sample collection)*
1	+	1,280 (Aug 11)	<40 (Aug 11)
		1,280 (Sep 30)	
		320 (Nov 4)	
2	+	320 (Aug 19)	<40 (Aug 19)
		320 (Oct 7)	
		160 (Nov 11)	

*Titers determined by serum tube agglutination test.

7. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:2325–36.
8. Lucero NE, Escobar GI, Ayala SM, Jacob N. Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis*. *J Med Microbiol*. 2005;54:457–61. DOI: 10.1099/jmm.0.45927-0
9. Greene CE, Carmichael EL. Canine brucellosis. In: C.E. Greene, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006. p. 369–81.

Address for correspondence: Atsushi Nomura, Department of Nephrology, Chubu Rosai Hospital, 1-10-6 Komei, Minato-Ku, Nagoya 455-8530, Japan; email: naotmuusria@yahoo.co.jp

Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009 in Patient with Impaired Immune System

To the Editor: We detail the development of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 in a chronically immunocompromised patient and the pitfalls encountered when treating such patients with neuraminidase inhibitors. On August 6, 2009, a 56-year-old man was seen in the emergency room of a local hospital with a 24-hour history of fever, myalgia, coryzal symptoms, and cough. He was on day 3 of a postexposure course of oseltamivir (75 mg 1×/d); influenza A had been presumptively diagnosed for his wife after she had similar symptoms.

The patient's medical history showed grade IVB nodular sclerosing Hodgkin lymphoma, which had been diagnosed in 2001. Lymphoma was initially treated with chemotherapy, but relapse required autologous pe-

ripheral stem cell transplantation in July 2005. Further relapses in 2006 and 2007 were treated with radiotherapy and chemotherapy, respectively, before the patient underwent an allogeneic peripheral stem cell transplantation in July 2008. This treatment was complicated by graft-versus-host disease, and the patient required ongoing immunosuppression.

When hospitalized, the patient was being treated with cyclosporine A (50 mg/d) and prednisolone (20 mg/d). Physical examination showed a temperature of 39°C and wheezing from the left lung. Initial tests showed a neutrophil count of $2.02 \times 10^9/L$, a lymphocyte count of $0.87 \times 10^9/L$, and a C-reactive protein level of 33 mg/L. He was started on piperacillin-tazobactam and gentamicin, and oseltamivir was increased to the treatment dose of 75 mg 2×/d. A nasopharyngeal aspirate collected on August 7 contained pandemic (H1N1) 2009 viral RNA by real-time PCR for generic influenza A (*I*) and capillary sequencing for subtype H1N1 (testing by Micro-pathology Ltd, Coventry, UK). By August 9, the patient was still febrile, and zanamivir (10 mg 2×/d) was started. Oseltamivir was given for a total of 7 d and zanamivir for 3 d.

Nose and throat swabs taken on August 21 still contained pandemic (H1N1) 2009 viral RNA. Real-time PCR and pyrosequencing demonstrated a histidine-to-tyrosine substitution (H275Y) in the neuraminidase gene associated with oseltamivir resistance (Respiratory Virus Unit, Centre for Infections, Health Protection Agency; methods not in public domain). A mixture of wild-type and resistant virus was present (A. Lackenby, pers. comm.). The sample from August 7 did not contain this mutation, suggesting a de novo H275Y substitution secondary to oseltamivir use.

The patient improved and was discharged on August 23 but returned for treatment on September 7 with worsening fever and cough. Nose and

throat swabs obtained on September 11 were PCR negative, but follow-up samples on September 25 and October 1 contained detectable pandemic (H1N1) 2009 viral RNA. Because virus isolation was not performed, true infectivity remains unresolved, but intermittent detection suggests ongoing replication, such as that seen in other immunocompromised patients (2,3).

By February 3, 2010, a total of 225 cases of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 had been identified worldwide; a high proportion of cases were in immunocompromised persons (4). A minority of these mutations were detected in treatment-naïve patients. Immunocompromised, particularly lymphopenic, patients shed virus for prolonged periods leading to longer treatment courses and viral shedding reviving on termination of treatment. Viral shedding for up to 18 months has been reported for seasonal influenza, which has important implications for infection control (5). Our patient demonstrated that a single PCR-negative test does not reliably determine the end of viral shedding, which continued despite co-treatment with 2 neuraminidase inhibitors. Neuraminidase inhibitors interfere with the release of progeny influenza virus from their infected host cells. Effective treatment depends partially on immune system destruction of the foci of infection (6), or potential persistent viral particles can be released as soon as oseltamivir therapy is stopped. The low genetic barrier to oseltamivir means that resistance is a likely consequence of monotherapy in immunocompromised patients.

Concern about oseltamivir resistance has led to issuance of additional guidelines, especially in light of the transmission of resistant virus between immunocompromised patients on hospital wards in the United States and Wales (7,8). This finding suggests that immunocompromised patients should be treated with oseltamivir and zanamivir, or with zanamivir alone, for a

特集

子どもと動物との暮らしを考える

6

犬を飼うときに 気をつけたい感染症



国立感染症研究所獣医科学部第一室 いまおか こういち 今岡浩一

はじめに

今、日本では、全世帯数の約19%にあたる943万世帯で、1,310万頭の犬がペットとして飼われています(ペットフード協会、2008年調べ)。他の動物に比べもっとも早く家畜化された犬は、現在では、単に番犬としてではなく、もっとも身近な伴侶動物として、人に心の安らぎや喜びを与え、命の大切さを教えてくれる存在になっています。ただ、つきあいが長いからといって、その習性や病気についてきちんと理解できているのでしょうか。近年の少子高齢化や核家族化、室内飼育犬の増加は、ますます犬と人の距離を縮めています。一般的に、動物から人への病原体の伝播は、その距離が近いほど容易になります。あらためて、犬から感染する可能性のある病気について、知っておく必要があるのではな

いでしょうか。犬から感染することがあるおもな感染症について、表1にまとめました。

咬傷・搔傷やなめられること による感染

動物咬傷の60%が犬によるといわれます。犬にかまれた場合、成人では手足をかまれることが多いのに対して、幼児では頭や首をかまれることが多く、感染症を発症しなくても重篤な外傷を負うこともあります。犬咬傷の4~20%で、傷口から侵入した病原体により感染症を発症するといわれています。もちろん、ブドウ球菌など人の皮膚に常在している菌によることも多いのですが、それ以外の代表的なものとして、犬の口腔内常在菌であるパストツレラ菌感染によるパストツレラ症があります。おもな症状は傷口の発赤、腫脹、痛みですが、皮下に特徴的な蜂窩織

炎や、近くのリンパ節がはれることもあります。症状が出るのが早いことが大きな特徴で、早いときは1時間以内に発症します。傷口や口のまわりをなめられても感染することがあり、注意が必要です。

かまれたときには、傷口を奥の方まで流水でよく洗います。傷が大きいときや深いときは医療機関を受診します。同じく犬の口腔内常在菌であるカプノサイトファーガ菌による感染症もありますが、こちらは40歳代以上に患者が多く、乳幼児では非常にまれです。

名前がよく知られている狂犬病は、世界中で毎年5万人以上も死亡しており、海外では非常に問題になっています。ただ現在、犬を含めて国内に狂犬病に感染している動物はいません。2006年に2名の患者報告がありましたが、どちらもフィリピンで狂犬病の犬にかまれ、国内で

著者プロフィール 1990年東京大学大学院博士課程修了。国立公衆衛生院(現 国立保健医療科学院)を経て、2002年より現職。獣医師。農学博士。専門は人獣共通感染症学。著書は「動物由来感染症—その診断と対策—」(真興交易, 2003年)など。

表1 犬から感染することがあるおもな感染症

	病名	病原体	感染経路	おもな症状	備考
細菌	パストレラ症	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>P. canis</i> ほか	咬傷, なめられる	局所のはれ, 痛み, 蜂窩織炎	犬咬傷による感染症では 代表的 犬の口腔内常在菌
	カプトサイトファーガ症	<i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>C. cynodegmi</i>	咬傷, なめられる	敗血症, 髄膜炎など	乳幼児の患者は少ない 犬の口腔内常在菌
	犬ブルセラ症	<i>Brucella canis</i>	流産時の悪露, 血液等への接触	インフルエンザ様, 肝腫, 脾腫	国内の犬の5%程度が感 染歴を持つ
	カンピロバクター症	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. coli</i>	糞口感染	倦怠感, 頭痛, 発熱, その後嘔吐, 下痢	下痢症の子犬で多い
	エルシニア症	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>	糞口感染	発熱, 下痢, 腹痛	犬は不顕性感染が多い
	レプトスピラ症	<i>Leptospira interrogans</i>	尿, 尿で汚染した物 への接触	発熱, 悪寒, 筋肉痛, 重症時は黄疸, 腎機能 障害	犬からの感染はほとんど みられなくなった 犬用ワクチンあり
ウイルス	狂犬病 (現在, 国内感染 はない)	<i>Rabies virus</i>	咬傷	発症すると100%死亡	国内の犬で感染はみられ ない
真菌	皮膚糸状菌症	<i>Microsporum canis</i> , <i>Trichopyton mentagrophytes</i>	接触	頭部白癬 (円形脱毛, フケ), 体部白癬 (環 状皮疹), ケルスス禿瘡	症状を示さず, 被毛に付 着しているだけの動物も いる
寄生虫	エキノコックス症	<i>Echinococcus multilocularis</i>	糞口感染	肝臓に寄生, 肝機能障 害, 黄疸	北海道に多いが, 本州で も感染犬の報告
	ウリザネ糸虫症	<i>Diphilidium caninum</i>	感染ノミを飲み込 む, 犬になめられる	不機嫌, 食欲不振, 腹痛, 下痢	患者の大半は乳幼児
	犬糸状虫症	<i>Dirofilaria immitis</i>	感染蚊が媒介	咳, 胸痛, 肺栓塞, 皮下腫瘍	犬への予防薬投与が有効
	犬回虫症	<i>Toxocara canis</i>	糞口感染	眼移行型 (ブドウ膜炎, 眼内炎), 内臓移行型 (肝腫脹, 肺炎)	妊娠中に胎盤を介して子 犬に感染
	東洋眼虫症	<i>Thelazia callipaeda</i>	メマトイが媒介	異物感, 結膜炎症状	乳児や高齢者が多い
疥癬 <small>かいせん</small>	<i>Sarcoptes scabiei</i>	接触	丘疹, 皮膚炎, 痂皮, かゆみ	近年は減少	

発症したケースです。したがって、もし国内の犬にかまれても狂犬病の危険はありません。

接触による感染

皮膚糸状菌症 (白癬) は, 犬小孢子菌や毛癬菌など真菌類による感染症です。犬では脱毛, 発疹, フケの

付着など皮膚病変が現れる場合と, 単に被毛に真菌が付着している場合があります。これら感染犬とスキンシップをすることで人は感染します。頭部白癬 (しらくも) は子ども

に多く、毛髪に覆われる部分にかゆみをともなう、フケの付着した円形の脱毛斑がみられます。体部白癬(ゼニタムシ)は、体や四肢、顔面に周辺^{ひしん}の盛り上がった、かゆみをともなう環状の皮疹を示します。まれですが、ひどい場合には頭部深在性白癬としてケルスス禿瘡^{とくそう}になることがあります。患者は子どもが多く、発赤、腫脹、痛みをともなう膿胞が多数出現し、やがて脱毛してかさぶたで覆われます。犬を清潔に保ち、皮膚病の症状がみられたら、動物病院で治療します。感染動物には接触しないこと、接触した場合は手などさわったところをよく洗うことが重要です。発症した場合はすぐに医療機関を受診します。

排泄物に汚染されたものによる経口感染

カンピロバクター菌やエルシニア菌は、犬も高率に腸内に保菌しており、糞便中に排出されます。そのため、これに汚染した食品の喫食や感染犬に接触して菌が手指に付着し、口や食べ物をさわることによって経口的に感染します。発熱、下痢、腹痛を示します。

犬回虫は、妊娠中に母犬の胎盤を通して子犬に感染します。成虫は生後2~3か月の子犬に多くみられます。糞便中に排出され1週間程度経過して、幼虫を中に含んだ回虫卵を経口的に摂取することで人は感染します。感染後、幼虫が眼に移行し、

ブドウ膜炎や眼内炎を起こす場合と、肝臓や肺などに移行し肝腫大や肺炎症状を示すことがあります。排出直後の新鮮卵には感染性はないので、糞便の後始末をすぐに行ない、動物や部屋を清潔に保つことが重要です。犬は定期的に糞便検査を行ない、感染している場合は駆虫薬を使用します。

ベクターを介した感染

感染源動物から病原体を人に運ぶ無脊椎動物をベクターといいます。犬糸状虫症は蚊がベクターとなっています。感染犬の血を吸った蚊が、人を吸血することで感染します。肺に病巣をつくることが多く、咳、胸痛、肺栓塞を起こします。胸部X線検査で肺ガンと間違われて発見されることが多いようです。犬に対して、感染しないように予防薬を使用すること、ベクターである蚊の駆除や、蚊に刺されないようにすることが有効です。

まれですが、ウリザネ条虫症は、とくに“はいはい”を始めた乳幼児で気をつけたい病気です。犬の腸に感染しているウリザネ条虫の卵が糞便と一緒に排出され、これを食べたノミの体内で幼虫になります。手指についたノミを飲み込んだり、ノミや幼虫を口のまわりにつけた犬に、口のまわりをなめられたりして感染します。食欲不振や腹痛、下痢を示します。卵は人への感染力はありません。ベクターであるノミの駆除や

糞便の処理など、飼育環境を清潔に保つことが必要です。

東洋眼虫症は、体長3~4mm程度のハエの一種“メマトイ”がベクターになります。成虫は動物の眼の結膜嚢に感染し、涙液中に子虫を生み出します。メマトイは涙をなめるときに子虫を体内に取り込み、子虫はメマトイの体内で発育し、感染性の幼虫になります。幼虫を持ったメマトイが、人の眼に飛び込んだり、涙をなめたりしたときに感染します。患者は、メマトイを自分で追い払えない乳児や高齢者に多くなっています。感染すると、異物感や結膜炎症状を示し、結膜嚢に成虫がみられます。犬、人ともにメマトイとの接触を避けるようにします。

感染症にならないためには?

犬由来感染症にならないためには、①犬、②感染経路、③人、それぞれに予防対策を考えることができます。

1) 犬

- ・入手するときには信頼のおけるペットショップや動物愛護センターの譲渡犬、知人から入手する。

- ・健康状態が良好な犬を選び、かかりつけの動物病院をつくり、定期的に犬の健康管理を行なう。

- ・衛生的なえさや水を与える(生肉は与えてはいけません)。

- ・性格の穏和な犬を選び、かみぐせや引っかきぐせがつかないようにする(しつけをきちんとする)。

・群れ(家庭内)での順位づけをはっきりさせる(子どものほうが犬よりも上位である)。

・ワクチンや予防薬を使用して、犬の病気を予防する。

2) 感染経路

・トイレのしつけをきちんとして、室内で糞尿をさせない。

・食べ残しのえさ、落ちた犬の毛などはすぐに掃除して、飼育場所を清潔に保つ。

・他の動物やベクターが外部から侵入するのを防ぐ。

3) 人

・乳幼児だけを犬と一緒にしない(とくに5~6歳くらいまでは、必ず大人がそばにつきそう)。

・知らない犬、様子のおかしい犬には近づかない、手を出さない。

・犬を驚かせるようなこと、いやがることや、じゃまをしない(えさを食べている、寝ている、子犬の世話をしているときなど)。

・過剰なスキンシップはやめる(口のまわりをなめさせる、口移しの

えさ、食器の共用、一緒に寝る、一緒に入浴するなど)。

・さわった後は、手指をきちんと洗う。

・日頃から自分たちの健康にも気をつけて、感染症に抵抗力のある体をつくる。

以上、犬由来感染症を防ぐためのいくつかのポイントを示しました。

犬を飼育するうえでの基本的なマナーや、その習性を理解したうえでの接し方を考え、感染症を防ぐことができれば、お互いに幸せに過ごすことができます。

おわりに

近年は、家庭でも簡単にインターネット経由でいろいろな情報を手に入れることができます。犬だけでなく、動物一般からの感染症(動物由来感染症)についてもいろいろな情報が得られます。ただ、なかには誤った情報も見受けられますので、国立感染症研究所(<http://www.nih.go.jp/niid/index.html>)、検疫所(<http://www.forth.go.jp/>)、動物衛生研究所(<http://niah.naro.affrc.go.jp/index-j.html>)、米国CDC(<http://www.cdc.gov/healthypets/>)などの公的機関や、その病気について実際に調査・研究している大学や研究所の先生方が書かれたページを参考にされるといいでしょう。

www.forth.go.jp/), 動物衛生研究所 (<http://niah.naro.affrc.go.jp/index-j.html>), 米国 CDC (<http://www.cdc.gov/healthypets/>) などの公的機関や、その病気について実際に調査・研究している大学や研究所の先生方が書かれたページを参考にされるといいでしょう。

参考文献

- ・今岡浩一：犬にかまれた！ どうしよう。チャイルドヘルス 10：768-771, 2007
- ・今岡浩一：犬、猫由来細菌感染症。獣疫学雑誌 13：65-70, 2009
- ・岸本寿男, 山田章雄(監修)：ズーノーシスハンドブック。メディカルサイエンス, 2009
- ・神山恒夫, 高山直秀(編)：子どもにうつる動物の病気。真興交易, 2005
- ・厚生労働省健康局：愛玩動物の衛生管理の徹底に関するガイドライン 2006. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/02.html#2>)
- ・環境省自然環境局：人と動物の共通感染症に関するガイドライン。2007 (http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/pamph.html)

Ⅲ. 平成23年度総括・分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

ワンヘルス理念に基づく動物由来感染症制御に関する研究

研究代表者 山田章雄 国立感染症研究所獣医科学部長

研究要旨 本研究では「One Health」理念を念頭に置きつつ、分野横断的なアプローチにより、動物由来感染症の制御に深く関連する、診断、予防、治療について研究を深めること並びにこれらの病原体の病原性発揮の機構を知ることを目的とし、以下の成績を得た。

- ① 本年度は、昨年に引き続き、全国の食用ウシ 125 頭の全血から抽出した DNA を用いて realtime PCR で Q 熱コクシエラの遺伝子検出を試みたが、全て陰性であった。追加調査として、平成 20 年度に未実施だった、ネコ 1762 頭の全血から同様に遺伝子検出を試みたが、全て陰性であった。また、ベクターと考えられているマダニについて、岡山県全域で捕獲した 622 個体から遺伝子検出を試みたが、全て陰性であった。これまでの調査で、ヒト、ペットとしてのイヌ、ネコ、家畜としてのウシについては、感染リスクが低いことが明らかとなってきたが、本邦における野生動物への侵淫実体や、ベクターと考えられているマダニ種など、不明な点が多く存在しており、今後の課題である。
- ② 国内でのライム病ボレリアの高感度 DNA 型別解析法による遺伝子データベース構築作業を継続的に行った。本年度は新たに 26 株についてデータベースへの登録を行った。また、中国、モンゴルを含むアジア地域で共通の DNA 型が存在することも明らかとなった。また、猟犬を歩哨動物としたライム病ボレリアの血清疫学調査を行い、ライム病非流行地と考えられている南九州などにおいても猟犬から抗ボレリア抗体を検出した。一方、ウエスタンブロット法による抗体検索では、猟犬の在住地域により反応する抗原が異なる傾向が見られた。これは猟犬が感染したボレリア種が地域によって異なるためと考えられた。
- ③ 本年度も、四国地方を中心に、イノシシ血液サンプルを収集し、MAT 法によりブルセラ属菌に対する抗体保有を検討した。イヌブルセラ菌 (*B. canis*) に対しては、全国で 11.0% (60/543)、うち四国では 15.4% (47/305)、家畜ブルセラ菌 (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*) に対しては、全国 0.6% (3/543)、うち四国では 0.7% (2/305) が、それぞれ陽性であった。MAT 法により陽性となったサンプルについて、PCR 法によるブルセラ特異的遺伝子の検出を行ったところ 25 サンプルが陽性を示し、そのうち 5 サンプルがイヌブルセラ菌 (*B. canis*) 型の陽性パターンを示した。増幅バンドのシーケンスは、3 つの異なる遺伝子座においてブルセラ属菌遺伝子と配列が一致した。しかし、ブルセラ SE 抗原を用いたウエスタンブロッティング法による MAT 陽性サンプルの再検討を実施したところ、明らかに陽性と判定されるものは無かった。遺伝子検出の結果から、一部のイノシシはイヌブルセラ菌に感染していたと考えられるが、MAT 陽性例（イヌブルセラ菌陽性、家畜ブルセラ菌陽性）がより感度も特異性も高い WB 法では、全て陰性であったことから、現時点では他のグラム陰性菌との交叉反応によるものである可能性を否定できていない。
- ④ 新たにジフテリア様症状を呈する 1 名の患者からジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans*^{Tox+}) を分離した。患者の環境調査において飼いネコ、イヌ及びヤギから *Corynebacterium* 属菌が分離された。10 カ所の地方自治体の動物愛護センターに搬入されたイヌまたはネコの咽頭スワブ等について菌分離及び血清ジフテリア抗毒素抗体価測定を実施した結果、4 カ所の愛護センターのネコとイヌより *C. ulcerans*^{Tox+} が分離され、また抗毒素は 1 箇所 2 検体が陽性を示した。野外活動時間の多いイヌやネコは本菌を保菌または本菌に感染している可能性が高い。感染した動物からは動物への菌の伝播がおこり感染が成立する。感染動物では排菌量が多いために、免疫力が低下している人はイヌ、ネコからの感染リスクが高いとが考えられる。また、畜産動物の検体については血清ジフテリア抗毒素価測定を実施した結果、2 検体が陽性を示した。一方、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの協力を得て、日本で初めてヒトから分離さ

れた 0102 株の全ゲノム解読を行なった。

- ⑤ 島嶼部および半島部(渥美半島, 佐渡島, 対馬, 大隅半島, 種子島, 屋久島, 奄美大島, 沖縄本島および石垣島)の猟犬計 196 頭について, 各種の感染症の血清抗体調査を行った。過年度の西日本および中部地方の調査に引き続き, 今回の島嶼部においてもジフテリア症, 破傷風, ブルセラ症, トキソプラズマ症, レプトスピラ症およびボレリア症に関する調査を実施した。ジフテリア抗毒素は佐渡島, 大隅半島, 奄美大島, 沖縄本島および石垣島で, 抗ブルセラ抗体は佐渡島, 種子島, 奄美大島, 沖縄本島および石垣島で少数例検出された。抗トキソプラズマ抗体はほとんどの検索地で比較的高頻度に検出された。抗レプトスピラ抗体, フィラリア抗原などは渥美半島以外の地域でそれぞれ高頻度に検出された。ヘパトゾーンおよびバベシアは, いずれも渥美半島および佐渡島を除く地域で陽性例が認められ, 屋久島ではヘパトゾーンの陽性個体が 26/28 (92.9%) と高率に認められた。破傷風抗毒素および野兎病抗体は検出されなかった。島ごとに感染状況が異なることから(ブルセラなど), 島嶼部における感染症のリスク評価には, 島ごとの個別調査が必要であると考えられる。
- ⑥ 野兎病菌 LPS および抗 LPS モノクローナル抗体を抗原と標準抗体として各種動物由来血液検体に含まれる野兎病菌抗体による競合反応として測定する競合 ELISA (Ft-cELISA) を開発した。本方法で, 既知の野兎病菌免疫ウサギ血清抗体や患者血清抗体等を効率よく測定することができた。また, 国内の野生動物の血液検体について野兎病菌抗体の検出を試み, ツキノワグマ, ニホンザル, ホンドタヌキ, 野鼠類で陽性反応を認めた。これらはいずれも微量凝集反応 (MA) 法でも陽性であった。Ft-cELISA は動物種特異的標識二次抗体等を用いることなく野兎病菌抗体を測定でき有用な方法と考えられるが, さらに多くの検体を測定し, MA やウエスタンブロット法等の他の手法との相関性を検証する必要がある。
- ⑦ ヒトの感染時における早期診断システムの確立ならびに感染源となる動物での寄生虫の発育を阻害する分子標的治療薬の開発を目的とし, エキノコックスの各発育ステージに特異的に発現する遺伝子群を網羅的に同定するため, マイクロアレイでの解析に至適化した *in vitro* の人工培養系を開発した。
- ⑧ 炭疽菌の生活史を明らかにすることは国内における炭疽発生リスクを考える上でも非常に重要である。国内各地から土壌を採取・収集して, MYP 選択培地と羊血液寒天培地を用いて土壌中の炭疽菌近縁菌種で構成される *Bacillus cereus* group 菌種群を効率良く分離培養を行う方法を確立した。また, *B. cereus* group 菌種群の菌株ライブラリーを構築することで, 臨床分離株と環境由来株との鑑別や, 感染経路の特定にも有益となる遺伝型別に必要なゲノム情報等を得られることが期待される。
- ⑨ 狂犬病ウイルス (RABV) 抗原を特異的に認識する single chain variable fragment (scFv) を使用した Direct Rapid Immunohistochemical Test (DRIT) 法の確立を試みており, 現在, 検出感度の向上を図るために P および N 蛋白質に特異的 scFv にビオチンを融合させた蛋白の発現を検討している。これまでに 4 クローンの抗 RABV-P scFv, 1 クローンの抗 RABV-N scFv の当該遺伝子をビオチン融合蛋白質発現プラスミドにクローニングした。今後, scFv-ビオチン融合蛋白質の発現確認を行って, DRIT 法の確立を行う予定である。
- ⑩ 海外で狂犬病危険動物による咬傷などの傷を受け, 当院ワクチン外来を受診した曝露後発病予防被実施者数は, 2004-5 年は 70 名台であったが, 2006 年 11 月に輸入狂犬病が 2 例発生した後は受診者数が急増した。このため, 2006~2008 年における受診者の動向を比較検討した。2007 年の受診者は男性並びに年齢層では 20 代後半の者が多く, フィリピンでの受傷者の増加が目立った。また脱落者の割合が大きかったが, 現地医療機関を受診した者の割合, 被害を受けた地域, 受傷部位などには 2006~2008 年の間に著しい差はみられなかった。
- ⑪ 狂犬病は発病するとほぼ全例が死に至る。発病後の治療は未確立だが, 近年, 新たな治療法を模索する動きがみられる。輸入狂犬病発生の際に, 日本国内には, 狂犬病の治療, 院内感染対策に関する資料が非常に乏しいことが明らかとなった。今年度は狂犬病治療を考える基礎資料として海外から報告された文献に基づき, 狂犬病救命例, 治療法, 院内感染対策についてまとめた。これまでに報告された狂犬病発症後の救命例は少数に過ぎず 6 例目の救命例は狂犬病ワクチン及

び抗狂犬病免疫グロブリン (RIG) の投与なしで、人工呼吸管理及びケタミン、ミダゾラムなどの投与による強力な鎮静処置を受けた後に救命され、社会復帰できた。この症例での治療を基礎として、Milwaukee rabies protocol(MRP)が、ウイスコンシン大学より提唱され、2008年に同様の治療を受けた2例の救命例が報告された。しかし、それらの詳細は明らかでなく、かつ治療失敗例の報告も数多いことから、MRBは確立された治療法としての合意は得られていない。これまでに報告された救命例では、いずれも狂犬病ウイルスが検出されておらず、抗体上昇により診断されている。これは、狂犬病ウイルスが発症早期に排除されていることが、発症後の転帰に影響することを示唆していると思われる。狂犬病ウイルスの早期排除には、曝露量、宿主の免疫応答などが予後に影響する可能性があり、今後これらの因子について更なる検討が必要であると思われる。

研究分担者

岸本壽男 国立感染症研究所ウイルス1部室長
川端寛樹 国立感染症研究所細菌第1部室長
山本明彦 国立感染症研究所細菌第2部主任研究官
柳井徳磨 岐阜大学農学部教授
井上 智 国立感染症研究所獣医科学部室長
今岡浩一 国立感染症研究所獣医科学部室長
棚林 清 国立感染症研究所獣医科学部室長
森嶋康之 国立感染症研究所寄生動物部主任研究官
菅沼明彦 都立駒込病院医長

A. 研究目的

動物由来感染症は世界に200以上存在し、その病原体は850種を超える。新興感染症の殆どは動物由来感染症であるのみならず、現時点でヒトに特化した感染症もすべてが動物に由来すると言っても過言ではない。動物由来感染症は自然生態系との関与が大きく、その制御にはヒトへの視点からのみでなく、家畜、野生動物さらにはそれらを取り巻く環境への視点が欠かせない。近年提唱されている「One Health」の基本的考え方である。本研究では「One Health」理念を念頭に置きつつ、分野横断的なアプローチにより、動物由来感染症の制御に深く関連する、診断、予防、治療について、これまで対象としてきた感染症を中心に研究を深める。一方で国内では稀となったり、その存在がはっきりと確認されてなかったような動物由来感染症について、その実態を明らかにすべく、モニタリングあるいはサーベイランスを実施する。具体的にはライム病、ブルセラ症、野兔病、Q熱、コリネバクテリウムウルセランス感染症、エキノコックス症、狂犬病について、これらの研究を実施する。また、野生動物に接触する機会の多い職業に従事する者の血清疫学調査を行い、リスクを評価する。これらの研究によって国内に存

在する動物由来感染症に関する情報の整備が可能となり、これにより新興感染症の発生があった場合にいち早く検出することが可能になると考えられる。

B. 研究方法

病原体あるいは抗体の検出は個々の報告書に記載した方法による。

C. 研究結果

(1) Q熱に関する研究

ヒト、家畜を含む動物並びに環境における本病原体の存在様式を明らかにすること、すなわち①ヒト、ペット、家畜、野生動物、環境におけるQ熱コクシエラ感染の実態、②国内における本病原体の存在様式、感染源、感染経路の解明、③過去の疫学データとの比較検証と現在の感染リスクの評価を目的として本研究を実施した。これまでにヒト、ペットのイヌ、ネコ、家畜のウシを対象に疫学調査を実施したが、本年度はウシについてさらに調査を進めるとともに、平成20年度に未実施であったネコ全血からの遺伝子疫学調査を実施した。さらに海外の報告からベクターと考えられてはいるが、本邦での実体は全く不明であるマダニを対象に遺伝子疫学調査を実施した。ウシ125頭、ネコ1762頭及びマダニ622匹について、Real-time PCR法による*C.burnetii* 遺伝子検出を試みたが、すべて陰性であった。

(2) ボレリアに関する研究

ライム病の制御には、自然界における病原体の分布状況の把握とそこからの感染経路の遮断が重要であり、精度の高い病原体同定法が必要である。また、近年渡り鳥等の移動に付随した病原体の拡散も指摘されており、多国間での病原体比較解析において、国際標準の導入も求められている。そこで本研究では国際標準法に準拠した国内ボレリアのDNA型別データベースを

充実させ、多国間での疫学解析に必要な情報を提供するとともに、我が国では患者はほとんど見出されないが、欧州では患者数が見出される *B. afzelii* 等についてもデータベースを構築することとした。本年度は新たに 26 株 (*B. afzelii* 4 株、*B. garinii* 20 株、および *B. japonica* 2 株) についてデータベースへの登録を完了した。北海道で捕獲された野鼠からは ST131 (meman As11 株および Mr17 株) の他、新規 ST418 (meman As13 株) が分離された。長野県で捕獲された野鼠からは *B. garinii* および *B. japonica* が各 1 株分離されたが、これらはこれまでに知られていない ST であった。*Ixodes persulcatus* からは *B. garinii* 17 株および *B. afzelii* 3 株が分離された。*B. garinii* 17 株の内、ST131 が 4 株、ST375 が 3 株、新規 ST420 が 3 株見出された。*B. afzelii* は全てこれまで報告の無い新規 ST であった。*I. ovatus* より分離された *B. japonica* は長野県の野鼠より分離された株と近縁であったが異なる ST に分類された。一方、イヌがボレリアに対して感受性が高いこと、加えてマダニ刺咬を受けやすいことから、イヌを歩哨動物とする病原体ボレリアの環境モニタリングが海外で試みられてきている。そこで本研究では、マダニの曝露機会が高いと考えられる猟犬を歩哨動物として、その血中抗ボレリア抗体保有状況を調べた。猟犬血清 506 検体のうち、ELISA 法にて 134 検体(26.5%)が抗ボレリア IgG 抗体陽性と判定され、うち 83 検体(16.4%)が WB 法により陽性が確認された。WB 法による地域別の抗体陽性率は、北信越地方で 10.3%、東海地方で 21.8%、中国・四国地方で 6.5%、南西諸島を除く九州地方で 23.5%、南西諸島では 12.6% であった。ライム病非流行地と考えられている南九州などにおいても猟犬から抗ボレリア抗体が見出されたが、これらの種の同定が必要である。

(3) コリネバクテリウムに関する研究

国内 9 症例目の人での *C. ulcerans*^{Tox+} 感染症が滋賀県で報告されたが、患者はイヌやネコなどの動物を飼育していた。これまでの症例の検討からジフテリア毒素に感受性を有するヒトが飼育動物から感染していると考えられる。これらの動物は家の内外を行き来できるような飼育をされているという共通点があることから、屋外の何らかの生物がこの病原体を有している可能性があるが、特定には至っていない。昨年実施している猟犬の血清調査で、新たにジフテリア抗毒素価が陽性の地域が同定された。また、

ネコやシカのおよび動物病院および愛護センターの動物においても、陽性が確認された。一方、日本で初めて人から分離された 0102 株の全ゲノム解読を行ない、3 つのプロフェージ領域を含む総塩基長 2579188 塩基の配列を決定した。

(4) ヒトの動物由来感染症への曝露の指標としての猟犬の応用に関する研究

南西諸島を中心とした島嶼部および半島部 (渥美および大隅半島) の猟犬につき、ジフテリア症、レプトスピラ症、ライム病、トキソプラズマ症など重要人獣共通感染症についての抗体調査を実施したところ、それぞれの感染症に対する高い抗体陽性例がしばしば検出された。島嶼部においては、島ごとに各感染症の陽性率に変動が認められた。屋久島など南西諸島の一部では、トキソプラズマ、ヘパトゾーンなどの感染症で極めて高い陽性率が認められたことから、実際の患者の発生を含め、その原因とヒトに対する影響について再調査する必要がある。以上のことからヒトでの感染リスクを予想するうえで、前回の報告と同様に猟犬がこれらの感染症の疫学情報の収集に有用と思われる。

(5) ブルセラ症に関する研究

これまでの我々の調査により、国内のイノシシで *B. canis* に対する抗体を持つものや、血中にブルセラ属菌特異的遺伝子を保有するものが認められている。前年に引き続き、過去に抗体保有の報告があった四国地方を中心に、ブルセラ属菌の宿主となりうる野生イノシシの血液サンプルを入手し、ブルセラ属菌の保菌状況やブルセラ属菌に対する抗体の保有状況を検討した。MAT 法によりブルセラ属菌に対する抗体保有を検討したイノシシ血液は、前年までと合計で 543 サンプルとなった。イヌブルセラ菌 (*B. canis*) に対しては、全国で 11.0% (60/543)、うち四国では 15.4% (47/305)、家畜ブルセラ菌 (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*) に対しては、全国 0.6% で (3/543)、うち四国では 0.7% (2/305) が、それぞれ陽性であった。さらに、MAT 法により血清陽性となったサンプルについて PCR 法によりブルセラ特異的遺伝子の検出を行ったところ、25 サンプルが、陽性を示し、そのうち 5 サンプルがイヌブルセラ菌 (*B. canis*) 型の陽性パターンを示した。それらイヌブルセラ菌型陽性の増幅バンドのシーケンスは、3 つの異なる遺伝子座においてブルセラ属菌遺伝子と配列が一致した。しかし、ブルセラ SE 抗原を用いたウエスタンブロッティング法で、MAT 陽性サンプルの再検討を実施したところ、

明らかに陽性と判定されるものは無かった。

(6) 野兎病に関する研究

日本での野兎病患者の発生は近年まれであるが、これまで報告されているヒトの感染は、ほとんどがノウサギとの接触が原因とされている。しかしながら、本菌は非常に多数の動物種に感染しうることが知られており、本菌の生態系での維持様式を知りヒトへの感染リスクを評価することは重要である。野生動物における感染状況の把握には血清疫学調査が有効な手法と考えられるが、野生動物から採取される検体は、溶血や、少量しか採取できないなどの問題がある。また、二次抗体を要する検査法では野生動物特的なものの入手は限られている。本研究では、多様な種の動物における野兎病菌抗体を測定するために、二次抗体を要しない競合 ELISA (Ft-cELISA) 法の開発を行い、国内各種動物からの野兎病菌抗体検出を試みた。その結果実験用ウサギやマウス免疫または感染血清、および野兎病患者血清で明らかな抗野兎病菌 LPS モノクローナル抗体の反応阻害がみられ、野兎病菌以外の抗体は反応を阻害せず、本法の有用性が確認できた。次に Ft-cELISA で 510 検体の各種野生動物の血液検体を測定したところ 10 検体が陽性と判定され、微量凝集反応法での陽性検体は全て陽性だった。

(7) 炭疽菌に関する研究

国内では以前炭疽が発生した地域あるいは炭疽の患畜を埋却した箇所には炭疽菌の芽胞が存在している可能性はあるものの、今回解析した土壌検体を鋳型とした PCR からは炭疽菌特異的遺伝子は検出されなかった。

選択圧の高い MYP 培地で一次培養を行い、純培養に羊血液寒天培地を用いたところ、MYP および羊血液寒天培地から純培養したコロニーの 60%以上が *B. cereus* group 菌種群特異的遺伝子を保有していたことから、効率よく *B. cereus* group 菌種群のコロニーを分離培養することが出来た。

炭疽菌に近縁な *B. cereus* を各地点から 6 株ずつをグリセロールストックで -80℃ で保存し、今後の遺伝子解析用のライブラリーを作成した。

(8) 狂犬病に関する研究

1) ビオチン融合 scFv を大腸菌内に発現させるため、4 クローンの抗 RABV-P scFv (P19, P38, P80, P115)、1 クローンの抗 RABV-N scFv (N1) を PinPoint Xa-3 ベクターにクローニングを行った。現在、scFv-ビオチン融合蛋白質の発現確認を行っている。

2) 2006 年に発生した輸入狂犬病が海外渡航者の狂犬病に対する認識にどのような影響を与えたかを知るために、海外でイヌと接触があったことを理由に駒込病院を受診した患者数の動向を 2006 年以前と以降に分けて検討した。その結果 2004-5 年は 70 名台であった受診者が 2006 年 11 月以降急増し、2007 年には 138 名に達した。しかし、その後 2008 年には 98 名、2009 年には 70 名と減少した。

3) 狂犬病ワクチン及び抗狂犬病免疫グロブリン (RIG) の投与を受けず、人工呼吸管理及びケタミン、ミダゾラムなどの投与による強力な鎮静処置を受けた後に救命され、社会復帰できた症例での治療を基礎として、Milwaukee rabies protocol (MRP) が、ウイスコンシン大学より提唱され、2008 年に同様の治療を受けた 2 例の救命例が報告された。しかし、それらの詳細は明らかでなく、かつ治療失敗例の報告も数多いことから、MRB は確立された治療法としての合意は得られていない。

D. 考察

Q 熱に関しては昨年に引き続き全国で飼育された食用ウシを対象とする疫学調査を行ったが、*C. burnetii* 遺伝子陽性個体は見出されなかった。これまでの結果を勘案すると、食肉を介したヒトへの感染リスクは低いと思われるが、最終的な判断は血清疫学調査の結果と併せて行うべきであろう。ネコについては、平成 20 年に実施した血清疫学調査では 580 頭のうち 36 頭が陽性 (6.2%) であったが、今回新たに 1762 頭から遺伝子検出を試みたところ全て陰性であり、血清疫学調査の結果を勘案すると、ネコからの感染リスクは低いと考えられた。マダニ 622 匹からも遺伝子検出を試みたが、全て陰性であり、宿主の特定には至らなかった。Ho らは岐阜県の牧場で採集したマダニ約 250 匹の 15 プール検体中 4 検体から *C. burnetii* を分離した (1995) と報告しているが、これは牧場のマダニが高率に菌を保有している、あるいは岐阜県の汚染率が全体に高いなどによる可能性が考えられるが、結論を出すためにはさらなる調査が必要である。生態系での感染様式を解明するためには、今後さらにウシやマダニの数を増やして検討するとともに、昨年の本研究で明らかになった一部の牧場のウシの抗体保有率から *C. burnetii* 汚染地域が存在する可能性が考えられる北海道の野生動物についての調査も必要と思われる。今後の課題である。

ライム病をおこすボレリアの遺伝子タイプ

(ST) を検討したが、ST131 は野鼠の他、これまでに国内患者、中国、モンゴルの *I. persulcatus* から分離されていることから、ヒトに病原性があり、かつアジアに広域分布している可能性が示された。本 ST は 1990 年代に長野県で採取された *I. persulcatus* から分離されており、国内にも広く浸潤していると考えられる。昨年度の本研究で ST375 は北海道で捕獲された野鼠から分離されていることから、本 ST は野鼠からマダニへ伝播されていると考えられた。ST376、ST384、ST387 は国内患者からも分離されており本マダニが病原体伝播に関与していることが強く示された。一方、本研究で広域型ボレリアであることが明らかとなった ST131 の拡散方法については不明であるが、これは 1) ST131 に感染した野鳥類が移動した、2) ST131 を保菌したマダニが野鳥類などに寄生し移動した、もしくは 3) その両方、が考えられた。一方、イヌをライム病の流行度を知る歩哨動物として使用できるかについては、特に欧米でライム病患者発生地域におけるイヌで抗体保有率が高いこと等から、その可能性が示されている (Goossens et al 2001, Rand et al. 2011)。本研究における猟犬の抗ボレリア抗体陽性率は米国での調査と比較して高かったが、これは愛玩動物と比較して猟犬はマダニの曝露機会が高いためであると考えられた。一方、地域間でボレリア抗原に対する反応性に違いが見られ、特に九州以南の地域では他の地域と比較して反応抗原に違いが見出された。これは各地域に浸潤しているボレリア種が異なることが一因と考えられたが、血液からのボレリア分離ができなかったため、感染種の同定にはいたらなかった。

国内 9 例目になる 50 代の *C. ulcerans*^{Tox+} 感染患者が滋賀県で報告された。患者には基礎疾患はないが血中ジフテリア抗毒素価が低く、イヌやネコなどの動物をペットとして飼育していた。これまでの症例と同様に、ジフテリア毒素へ感受性者が飼育動物から感染を受けていると推察された。室内飼育されている動物からはほとんどこの病原体が検出されることがないことから、野外に生息する生物が病原体を保有している可能性がある。*C. ulcerans*^{Tox+} の汚染状況を知るために各地の愛護センターや動物病院の患畜での調査を継続したが特定の動物の同定には至っていない。猟犬における血清調査では新たな地域のイヌがジフテリア抗毒素価陽性であった。また、ネコやシカあるいは動物病院および愛護セ

ンターの動物においても、陽性動物が検出されている。動物からのジフテリア抗毒素価検出による *C. ulcerans*^{Tox+} 汚染状況の把握は今後有用な手段となると考えられる。一般家庭で飼育する鼻水を呈するネコの中に *C. ulcerans*^{Tox+} が潜在している可能性が示されたことは、特に免疫力の低下した高齢者、ジフテリアトキソイド接種後 20 年以上を経過したヒトは、ネコからの当該菌の感染には注意を必要であることを示唆している。

猟犬は狩猟のパートナーとして山林に入り、野生動物を狩るため、山間部に多く存在するダニへの曝露や野生動物との接触の機会が多くなる。そのため、ダニ媒介性の感染症や野生動物由来感染症の発症リスクが高くなることが予想される。また、猟犬を介して人にこれらの感染症が伝播する可能性も考えられる。したがって、猟犬におけるダニ媒介性の感染症や野生動物由来感染症を調べることは、これらの感染症の保有状況や地理的分布を知ることができ、人への伝播の可能性についても推測する手助けとなると考えられる。

本年度に収集した野生イノシシサンプルにおいても *B. canis* に対して MAT 法で、抗体陽性を示すものが確認された。特に、調査した四国地区では約 23% が陽性を示した。全国では、前年までとの合計で 543 頭中、60 頭 (11.0%) が陽性となった。国内では *B. canis* の存在は、イヌ繁殖施設におけるブルセラ病の流行や愛護センター等でのイヌの抗体検査により確認されており、国内感染による患者も報告されている。今回、新たに実施した、ウエスタンブロッティング法での検討では、陽性を示すものは見つからなかったが、一部のイノシシ血液サンプルからは、ブルセラ特異的 DNA が増幅されている。生物種としてイノシシと同種であるブタは、イヌブルセラ菌に対し、抵抗性とされるが、野生イノシシが、*B. canis* に軽度感染し、抗体を持つ可能性は否定できない。また、前年分までとの合計 543 頭中で、家畜ブルセラ菌に対し抗体陽性の 3 例については、ブルセラ特異的 DNA が増幅されておらず、ウエスタンブロッティング法でも陰性であったことから、現時点では、他のグラム陰性菌との交叉反応を否定できない。しかし野生イノシシで家畜ブルセラ菌の保有が疑われることは、畜産業はもとより公衆衛生上も大きな懸念材料となる。確証を得るために、さらなる検討が必要と考える。

野兎病の抗体検査は通常 MA 法により実施さ