

解説

野兎病

堀田 明豊

国立感染症研究所 獣医科学部 主任研究官

はじめに

野兎病は野兎病菌 (*Francisella tularensis*) 感染による急性熱性疾患で、感染症法では四類感染症に指定されている。ヒトは野生動物との接触や、吸血性節足動物の刺咬などにより感染する。近年、野兎病患者の国内発生は稀であるが、米国や欧州では毎年発生があり、時に多数の患者が報告されている。*F. tularensis* はグラム陰性の細胞内寄生菌で、感染性が非常に高い。感染症法で特定二種病原体に指定され、その取り扱いにはバイオセーフティレベル3施設を要する。

歴史

野兎病の最も古い文献上の記録は、1837年に水戸藩の藩医、本間棗軒が『瘍科秘録』に「食兎中毒」と記した疾病とされている。近代医学としては、1924年に大原八郎が阿武隈山地一帯で野兎を介して認められる急性熱性疾患を初めて観察し、1925年に野兎病と報告した¹⁾。アメリカでは1911年にカリフォルニア州ツラーレ郡で発見されたジリスのペスト様疾患として発見されている²⁾。

疫学

野兎病は、北米や北欧で多発していて、数百人が感染した事例もある。近年では、東欧や中欧で大きな流行が確認されている³⁾。日本では散発例のみであるが、1950年代から70年代には東北地方の各県および千葉県で多数報告されている¹⁾。症例は春から初夏のマダニの行動が活発な時期、晩秋から冬の狩猟期に多い。近年では、2008年に青森、福島、千葉および和歌山県で5例、2014年に兵庫県で1例の患者が報告されている。

症状

潜伏期間は3日を中心に7日以内で、まれに14日程におよぶ。インフルエンザ様の全身症状ではじまり、発熱、頭痛、悪寒戦慄、筋肉痛、関節痛が認

められ、その後、弛緩熱として長期化する。多くの場合、所属リンパ節の腫脹、潰瘍または腫瘍化が認められる。菌の侵入部位により、リンパ節型、潰瘍リンパ節型、眼リンパ節型、鼻リンパ節型、扁桃リンパ節型、肺炎型、チフス型、胃型など、多彩な臨床像を呈す。患者は回復後、高い抗体価が持続するが、再感染の報告もある。鑑別疾患には結核、ブルセラ症、ペスト、ツツガムシ病、日本紅斑熱、ネコ引っかき病などがある。

感染経路

日本では、ノウサギを主とする野生動物との接触に起因する¹⁾。海外では、野生動物との接触感染以外に、汚染された飲料水、河川での水系感染、汚染した塵芥の吸引による呼吸器感染、蚊や吸血アブの刺咬による感染が報告されている。ヒトからヒトへの感染はなく、患者の隔離は必要ない。

動物の野兎病

多種の動物で感染例が報告されている。野生の齧歯類およびウサギ目の動物は感染事例が多く、感受性が高いと考えられている。一般にウシなどの大動物は抵抗性で、まれにヒツジやウマで斃死例がある⁵⁾。実験動物ではマウスが極めて感受性が高く、10感染価 (cfu) 以下の菌により敗血症死する。

病原体

F. tularensis は、細胞内寄生性のグラム陰性、多形性の短桿菌 (0.2 x 0.3~0.7 μm) である。好氣的に増殖し、非運動性で芽胞は無い。システイン要求性で、一般培地では増殖しない。Eugon チョコレート培地や日本BD社のチョコレートII寒天培地などで良好に増殖する (図1)。培養2-4日で白色から灰白色の針頭大から2mm径程の粘稠性、湿潤性のコロニーを形成する。血清型は1種で、生化学的性状、病原性、地理的分布の相異から3つの亜種 (subspecies) に分類されている。ヒトへの感

染は、主に subsp. *tularensis*、subsp. *holarctica* の2亜種による。subsp. *tularensis* は北米にのみ分布し、強毒性である。subsp. *holarctica* は北緯30度以北に広く分布し、比較的病原性が弱い。性状や分離地などから、さらに生物型 (biovar) I、II および *japonica* に分類される。日本の菌株は、biovar *japonica* に分類されている。subsp. *mediasiatica* は中央アジアに分布し、ヒトへの感染例はない。同じ *Francisella* 属菌に分類されている *Francisella novicida* および *Francisella philomiragia* は、非常にまれにヒトに感染することがある。*F. novicida* を *F. tularensis* の第4の亜種とすることが、一部の研究者に提唱されている (表1)⁴⁾。

生物兵器としての脅威

F. tularensis は、その感染性の高さ、培養、同定の困難度から、古くより生物兵器への利用が危惧されていた⁶⁾。本菌の研究は、1932-45年に旧日本軍が、また、1950-60年代にはアメリカ軍や旧ソビエト連邦軍が、細菌兵器として研究、備蓄してい

たとされている⁷⁾が、実際に使用された事実は確認されていない。WHOは、500万人規模の都市への50kgの本菌の散布により、発症者は25万人、死者は1万9千人に達すると推定している⁸⁾。また米国CDCは、野兎病のアウトブレイクの経済的被害は10万人の感染につき54億円と推定し⁹⁾、*F. tularensis* を炭疽菌、ペスト菌、ボツリヌス毒素とならび、バイオテロ対策上、最も重要な病原体のカテゴリー (カテゴリーA) に分類している。

検出・診断

患者の野兎病発生地域における活動歴、動物やダニとの接触歴についての問診が重要となる。野兎病の診断キットや *F. tularensis* の検出キットは国内では販売されていない。ヒトの疑い患者の検査は、多くの場合、血清学的に行われ、回復期抗体価が急性期抗体価の4倍以上であった場合を陽性とする¹⁰⁾。病変部からの抗原検出 (図2) や遺伝子検出も有効である。菌分離は抗生物質投与後の患者からは困難であり、また、バイオセーフティ上、推奨されない。

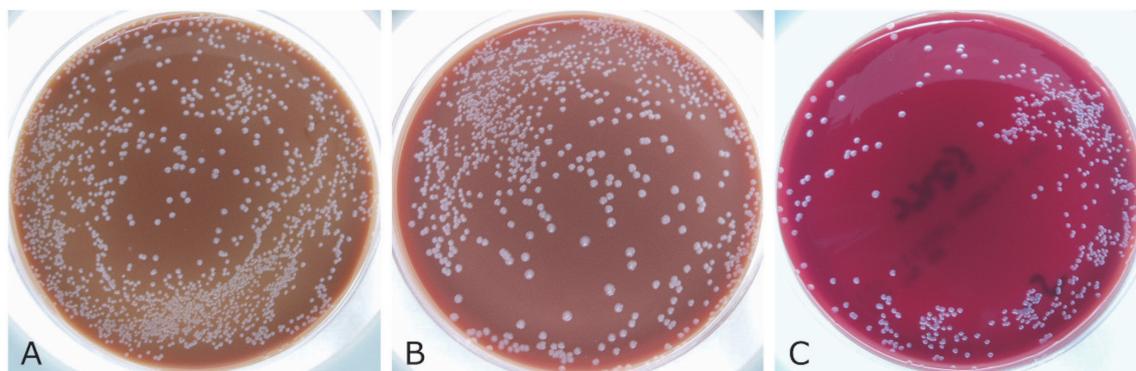


図1. *Francisella tularensis* の発育コロニー

A: Eugon 8% Sheep blood チョコレート寒天 (自家製)、B: Chocolate II agar (BD社製)、C: TSA II 5% Sheep blood agar (BD社製) に同一菌液を等量塗布後、37℃で3日培養した。

表1. *Francisella* の分類、性状、分布

	<i>Francisella tularensis</i>				<i>Francisella novicida</i>
	<i>tularensis</i>	<i>holarctica</i>			
		biovar I	biovar II	biovar <i>japonica</i>	<i>mediasiatica</i>
エリスロマイシン感受性	+	+	-	+	+
家兎に対する病原性	強	弱	弱	弱	弱
主な分布	北米	北米	ユーラシア	日本	中央アジア
		ユーラシア			北米

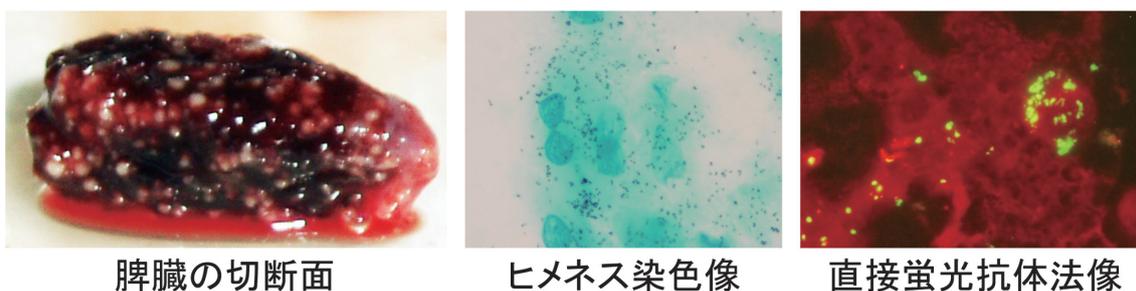


図2. 野兎病にて斃死したノウサギ検体

不活化処理

F. tularensis は一般的な消毒法 (70%アルコール、1%次亜塩素酸など) により不活化する。また熱や乾燥に弱く、55℃ 10分で死滅するとされている。しかし、低温で湿度がある環境、水や泥、動物体内などでは数週間から数ヶ月程生存し、斃死動物の臓器中には 10^9 cfu/g 程の菌が検出されることがある。*F. tularensis* は感染性が高いため、菌量が多い試料の不活化処理には注意を要する。

治療・予防

治療には、ゲンタマイシンやストレプトマイシン、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシンが推奨されている¹⁰⁾。ペニシリンやセファロsporin系抗生物質は無効である。アメリカや旧ソ連の一部では弱毒生ワクチンが使用されていたが、一般に使用されるワクチンはない。予防法としては、本疾病流行地では斃死または瀕死状態の野生動物と接触しない、また、それらを扱う場合は、マスクおよび手袋を装着することである。また、ダニの刺咬を避けるため、長ズボンや長袖シャツなど肌を露出しない服装、防虫剤や忌避剤の使用が望ましい。感染が疑われる場合、予防的にドキシサイクリンやシプロフロキサシンの服用が推奨される⁷⁾。

法律上の取り扱い

ヒトの野兎病は、感染症法で四類感染症に指定されている。診断した医師は、届出基準に基づき直ちに最寄りの保健所長を経由し、都道府県知事に届け出なければならない。家畜の野兎病は、家畜伝染病予防法で届出伝染病に指定されている。対象家畜は、馬、めん羊、豚、いのししおよびうさぎである。*F. tularensis* は、感染症法及び施行令により二種病原体等に指定されている。このため、菌の所持・保管には厚生労働大臣の許可が、運搬には公安委員会への届出が必要である。

おわりに

F. tularensis の迅速な検出法や培養・同定法は開発されている。しかし、本菌の高い感染性や病原性については不明な点が多く、安全で有効なワクチンは開発されていない。実験室感染も多数報告されているため^{6) 11)}、本菌の取り扱いには十分注意されたい。

引用文献

- 1) 藤田博己: 野兎病. モダンメディア (2004)50: 99-103
- 2) McCoy GW & Chapin CW: Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent, *Bacterium tularensis*. J. Infect. Dis. (1912)10: 61-72.
- 3) Petersen JM & Schriefer ME: Tularemia: emergence/re-emergence. Vet. Res. (2005)36: 455-467
- 4) Ellis J, et al: Tularemia. Clin. Microbiol. Rev. (2002)15: 631-646.
- 5) Feldman KA: Tularemia. JAVMA (2003)222: 725-730
- 6) 大原八郎: 細菌戦争と野兎病菌. 医事公論 (1931) 994: 4-5
- 7) Dennis DT et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA (2001)285: 2763-2773
- 8) Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva, Switzerland: World Health Organization (1970) 105-107.
- 9) Kaufmann AF et al: The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and post-attack intervention programs justifiable? Emerg Infect Dis. (1997)2: 83-94.
- 10) World Health Organization: WHO Guidelines on Tularemia. Geneva, World Health Organization (2007)
- 11) Pike RM: Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. Health Lab Sci. (1976)13:105-114.