

「忘れてはいけない人獣共通感染症」

野兔病

日本における野兔病

(Tularemia in Japan)

堀田 明豊 (Hotta Akitoyo)

野兔病は、*Francisella tularensis* (野兔病菌) 感染による急性熱性疾患である。感染源は齧歯類やウサギ目の小型野生動物、ダニ、蚊、汚染された水、塵埃などで、北緯 30 度以北の各地で発生している。北米や欧州ではときおり大規模な流行が、日本では主に東北地方から関東地方において散発例のみが発生している。症状は菌の侵入部位により異なるが、リンパ節腫脹や潰瘍が認められることが多い。診断のポイントは、患者の野生動物との接触歴、流行地域における活動歴についての問診と、野兔病菌感染を示す実験室検査結果となる。ヒト-ヒト感染はなく、抗生物質にて治療可能である。感染症法にて全数把握の四類感染症に指定されている。

キーワード

*Francisella tularensis* (野兔病菌) ノウサギ 人獣共通感染症

【歴史】

野兎病の文献上の最も古い記述は、1837年に水戸藩の藩医、本間棗軒が記した疾病「食兎中毒」とされている<sup>1)</sup>。アメリカでは、McCoyおよびChapinが、1910年にカリフォルニア州ツラレー郡のジリスで発見されたペスト様疾患の報告が最初で、1914年にはWherryらがその病原菌がヒトに感染することを報告した。1921年にFrancisが“deer fly fever”と呼ばれる疾病も同一病原菌の感染によることを明らかにし、これらの疾病をtularemiaに統一した<sup>2)</sup>。日本では1924年に、大原八郎が阿武隈山地一帯でノウサギを介した急性熱性疾患を野兎病として報告し<sup>3)</sup>、それが後にtularemiaと同一の疾病と確認された。

#### 【疫学】

野兎病は、北緯30から71度の各地にて発生している。毎年北米では100例以上、ヨーロッパでは500例以上の野兎病患者の報告がある<sup>4)5)</sup>。患者は男性が多く、発生は6から11月に集中している。近年ではスウェーデン、ノルウェー、ハンガリー、チェコ、スペイン、コソボ、トルコなどで大規模な集団発生があった(図1)<sup>5)6)</sup>。

日本では第二次世界大戦後、1963年まで毎年20例以上の患者発生があったが、その後は減少した。ほとんどの患者が東北地方および関東地方東部で発生していて(図2)、4から6月、11から1月に多い。これらはそれぞれマダニの行動が活発な時期、狩猟期にあたる。患者は20歳以上の男性が多い傾向にある<sup>7)</sup>。

#### 【感染源と感染経路】

野兎病の起因菌、*Francisella tularensis* (野兎病菌) は、哺乳類 190 種、鳥類 23 種、両棲類 3 種、マダニなどの無脊椎動物 88 種から検出されている<sup>8)</sup>。野兎病菌は、これら動物との接触時に皮膚や粘膜(目、気道など)から体内に侵入し、感染するとされている。ま

た、実験室内感染の報告も多い<sup>7)</sup>。ヒトからヒトへの感染の報告はない。海外では感染動物の屍体や糞尿により汚染された飲用水や河川からの水系感染、塵芥の吸引による呼吸器感染も多い。また、北欧では蚊の刺咬、北米では吸血アブの刺咬による感染例もある<sup>4)9)</sup>。日本の症例における感染源は、93%がノウサギで、1.5%が他の動物種、0.7%がマダニとされている<sup>7)</sup>。

#### 【動物の野兔病】

小型の野生動物、特にウサギ目や齧歯類動物は野兔病菌に対し感受性が高く、一部は感染すると敗血症死する。ノウサギ、プレーリードッグ、マスクラット、ビーバー、レミング、リスなどで自然感染例が多い。実験動物ではマウスが高感受性で、10個以下の生菌により感染後14日以内に斃死するが<sup>10)</sup>、ラットや家兎は比較的感受性が低い<sup>8)</sup>。ウシなどの大動物は一般に抵抗性であるが、ヒツジやウマでは斃死した例がある<sup>8)</sup>。ネコやイヌの感染例は北米で多い。ネコは感受性が高く、急性リンパ節炎、口腔内潰瘍などを呈す<sup>11)</sup>。スカンク、アライグマ、キツネ、イノシシ、シカ、クマなどの野生動物は、抗野兔病菌抗体が検出されているため、血清疫学調査における歩哨動物として有用とされている<sup>12)</sup>。動物は、ダニの吸血、野兔病による斃死動物の摂食、汚染した水の飲水などにより感染すると考えられている。菌は主に脾臓や肝臓、肺、リンパ節で増殖する。斃死ノウサギの脾臓や肝臓の1ミリグラム中に約10万個の生菌が認められることがある<sup>13)</sup>。

#### 【ヒトの野兔病】

潜伏期間は3日を中心に、2-10日がほとんどである。非特異的な感冒様症状ではじまり、発熱、頭痛、悪寒、戦慄、筋肉痛、関節痛などを呈し、その後、弛緩熱として長期化する。多くの場合、菌の侵入部位に関連した局所リンパ節の腫脹、膿腫化が認められる。臨床像が

ら、リンパ節腫脹を伴う病型（リンパ節型、潰瘍リンパ節型、扁桃リンパ節型、眼リンパ節型、鼻リンパ節型）と、リンパ節腫脹を伴わない病型（チフス型、胃型、肺型）の8つに分けられている（表1）<sup>14)</sup>。リンパ節腫脹が伴わない場合、症状に特徴がないため、診断が遅れることが多い。日本と比較し、海外では、蚊やアブの吸血により皮膚に潰瘍を形成する潰瘍リンパ節型（図3-1）、汚染された水や食物を介して感染し、扁桃リンパ節が腫脹する扁桃リンパ節型（図3-2）、塵埃の吸入によるチフス型、肺型も多い。北米分布の *subsp. tularensis* 感染による肺炎型は重篤となり、無処置の場合、死亡することもある。日本ではノウサギ解体時に手指から感染し、腋窩リンパ節が腫脹するリンパ節型が多く、肺型の症例やヒトの死亡例はない<sup>14)</sup>。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の投与が米国のワーキンググループにより推奨されている（表2）<sup>15)</sup>。ラクタム系抗生物質は無効である。鑑別が必要な疾患は結核、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である<sup>16)</sup>。

#### 【病因】

野兎病菌は、非運動性通性細胞内寄生性のグラム陰性小桿菌（ $0.2 \sim 0.5 \times 0.7 \sim 1.0 \mu\text{m}$ ）で、鉄およびシステインを要求し、好氣的条件下で増殖する。37℃培養2から3日で、径1-2mmの白色から灰色の湿潤性円形コロニーを形成する（図4）。芽胞、莢膜、鞭毛は形成しない。*subspecies tularensis*、*holarctica*および*mediasiatica*の3亜種に分類される<sup>9)</sup>。*subsp. tularensis*は北米のみに分布し、遺伝子型によりA1a、A1b、A2に分類されている。A1bが他の亜種、遺伝子型と比較し、最も病原性が強いとされている<sup>11)</sup>。*subsp. holarctica*は、欧州や日本を含む北緯30度以北に広く分布する。ヒトや家兎への病原性は低く、さらに生化学的性状、エリスロマイシン感受性、分離地域などの相異から、biovar I、II、*japonica*

の3つに分類されている<sup>9)</sup>。日本分布の野兔病菌はbiovar *japonica* に属し、ヒト、ノウサギ、ダニ、ヒミズなどから分離されている<sup>17)</sup>。subsp. *mediasiatica* は中央アジアのみで分離されている。ヒトへの病原性は不明である。*Francisella*属には他に7種以上が属する。そのうち*Francisella novicida*および*Francisella philomiragia*については、極めてまれではあるが、免疫不全者や溺者において感染例がある<sup>9)</sup>。*F. novicida* は分子生物学的背景より*F. tularensis* の第4の亜種としての分類が提唱されているが、議論は継続中である。

野兔病菌は、感染性の高いこと、同定が困難であることから、アメリカ軍や旧ソビエト連邦軍が生物兵器利用の目的で研究、備蓄していたが、実際に使用された事実はない。WHOは500万人都市への50kgの野兔病菌散布により、25万人が発病し、死者は1万9千人に達すると推定している。また、米国CDCは、野兔病菌をバイオテロ対策上、最も重要性が高い病原体の1つと指定しており、10万人の野兔病発病の経済的被害は54億円と推定している<sup>15)</sup>。

#### 【診断】

診断のポイントは、患者の野兔病発生地域における活動歴、野生動物やダニとの接触歴についての問診となる。確定診断は、血清抗体価の上昇、菌特異的抗原や遺伝子の検出および菌分離による<sup>16)</sup>。野兔病の検査キットは、IgG/IgM抗体検出用のELISA法、抗体や抗原検出用のイムノクロマト法、リアルタイムPCR法が海外メーカー数社により製造・販売されていて、一部は日本でも入手可能である。また、抗野兔病菌抗体や野兔病菌DNAも販売されている。行政検査は、国立感染症研究所獣医科学部で受け付けている。

抗体価測定の標準法は、試験管またはマイクロプレートを用いた凝集反応法である。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。ブルセラ菌などに対する抗

体などが交差反応するため注意を要す。試験毎に高および低力価の陽性対照を試験し、精度管理することが望ましい<sup>16)</sup>。他には間接蛍光抗体法、ELISA 法、ウエスタンブロット法などによる抗体検出法がある<sup>12)</sup>。患者の血清抗体は感染後 10-20 日から検出され、患者は回復後に高い抗体価が持続するが、再感染の報告もあることから抗体の感染防御効果に関しては不明な点がある。

野兔病菌の抗原検出や遺伝子検出はリンパ節や潰瘍などの病変部を検体として実施する<sup>13)18)19)</sup>。抗原検出は直接蛍光抗体法やパラフィン包埋切片の免疫染色法で、遺伝子検出は *fopA* や *tul4* 遺伝子領域などを増幅する PCR 法などが一般的である。

菌分離は野兔病菌の感染性が高いため、バイオセーフティ上は推奨されない。また抗生物質投与後の患者からは分離が困難である。しかし近年、血液培養機器や細菌判定装置などの技術進歩により、思いがけず臨床分離株が野兔病菌と判定された報告がある<sup>20)</sup>。

### 【対策】

野兔病の予防対策は、むやみに野生動物（特に健康不良や死んだノウサギなど）を触らないことである。止むを得ず取り扱う場合は、マスクおよびビニール製手袋などの装着が望ましい。海外ではダニ、蚊、飲用水を介した感染例も多いため、流行地では、長ズボンや長袖シャツなどを着用して肌の露出を少なくし、防虫剤や忌避剤を使用し、節足動物による吸血を防ぐこと、生水は飲まないこと、などの注意が望ましい。一般に使用可能なワクチンはないが、実験室内感染が疑われる場合には、ドキシサイクリンやシプロフロキサシンの予防的な服用が推奨されている<sup>15)</sup>。野兔病菌は消毒剤や加熱により容易に感染性を失うが、敗血症にて斃死した動物の血液や臓器等には多量の菌が含まれ、それらは低温では長期間生存する。このため疑い検体の取り扱い後の消毒、滅菌、保管には十分注意する必要がある。

ヒトの野兔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。家畜の野兔病は、家畜伝染病予防法で届出伝染病に指定されている。馬、めん羊、豚、いのしし、および、うさぎが対象家畜である。また、野兔病菌は、感染症法及び施行令により二種病原体に指定されている。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。

#### 【近年の日本における症例】

日本ではノウサギを食用目的で解体する際に感染する例が多かったが、食の嗜好や食肉の流通システムの変化、ハンターへの啓発などもあり、近年の患者発生数は戦後から大きく減少した。しかし2008年には千葉、福島および青森県でノウサギを介した感染が4症例報告された。これらの発生地域および時期、患者の性別、年齢、症状は、上述の野兔病の特徴に合致していた。また、感染者の回復期血清の抗体価は凝集反応法において、80倍以上であり、ELISA法およびウエスタンブロット法において野兔病菌特異的抗原のリポ多糖体に反応する抗体が検出された<sup>21)</sup>。以下にその詳細を紹介する。

感染者1(74歳男性)は、1月末に知人から譲り受けたノウサギを自宅で解体し、その肉を煮て、友人2名と喫食した。その8日後、39度の発熱、左腋窩リンパ節の腫れが認められた。発症22日後、血清学的検査の結果から野兔病と診断された。友人2人には異常は認められなかった。

感染者2(57歳男性)は1月中旬に、猟犬が啜ってきた削瘦したノウサギを解体したところ、3日後に発熱、悪寒、右腋窩部のリンパ節腫脹および右手の既存の傷が化膿したため、診療所近医を受診した。15日後、セフェム系の抗生物質投与によりリンパ節腫脹が縮小した

が完治せず、41 日後に野兔病が疑われ、ストレプトマイシンの投与を受けた。計 12 回のストレプトマイシンの筋肉内注射後、約 2 ヶ月のミノサイクリンの経口投与により完治した。解体したノウサギを譲り受けた知人も、ノウサギを調理の際、指を負傷し、同様の症状が認められたようである。しかし医療機関を受診しなかったため、報告に至っていない<sup>22)</sup>。本事例では感染者 2 の病変部および解体されたノウサギから、野兔病菌 DNA が検出された。2 つの検出された野兔病菌 DNA の繰り返し塩基配列パターンが同一であったことが確認され、分子生物学的に感染源がノウサギと特定された<sup>19)</sup>。

感染者 3 (41 歳男性) は、5 月末に斃死後間もないノウサギを解剖した。解剖時、手袋は装着していたが、マスクは装着していなかった。その 8 日後、高熱、筋肉痛、関節痛、頭痛を呈した。診察した医師はリンパ節腫脹や潰瘍が認められなかったため、野兔病を否定したが、解剖したノウサギから野兔病菌が分離されたこと、別途、感染者が依頼した血清学的検査の結果などから野兔病と診断され、27 日後にはテトラサイクリン系抗生物質が処方された。また本事例では解剖を補助した感染者 4 (24 歳男性) にも抗体価上昇が認められ、不顕性感染例として報告された。解剖したノウサギの血管やリンパ管、その体表にいたダニには多数の野兔病菌が認められた<sup>23)</sup>。

野兔病は、上記 4 症例以降 2016 年まで、和歌山、兵庫、福島および徳島県で 4 例報告されている。これらはリケッチア感染症が疑われた後、野兔病の血清学的検査で陽性と判定されている。患者は 3 例が女性で年代は幅広く、いずれもノウサギとの接触歴は無く、感染源は不明である。今後、類似の野兔病症例の発生には注意する必要があるだろう。

#### 【おわりに】

野兔病菌は、限定的ではあるが、現在も日本の環境中に分布している<sup>12)13)</sup>。野兔病は他

の人獣共通感染症と同様に、主治医が野兔病を疑って検査しなければ診断がつかない場合が多い。不明熱症例を認めた場合、患者の野生動物との接触歴や流行地における活動歴を聴取し、鑑別が必要な疾患と併せて野兔病の検査を検討してほしい。

## 参照

- 1) 森谷恵: 千葉県東南部丘陵地帯の野兔病に関する流行病学的研究. 千葉医学会雑誌 36:1207-1220, 1960.
- 2) Francis E: Tularemia Francis 1921: a new disease of man. JAMA 78:1015-1018, 1922.
- 3) Ohara H: On an acute febrile disease transmitted by wild rabbits. Japan Medical World 6:263-270, 1926.
- 4) Ulu-Kilic A & Doganay M: An overview:Tularemia and travel medicine. Travel Med Infect Dis 12: 609-616, 2014.
- 5) Hestvik G et al: The status of tularemia in Europe in a one-health context. Epidemiol Infect 143: 2137-2160, 2015.
- 6) Maurin M & Gyuranecz M: Tularemia: clinical aspects in Europe. Lancet Infect Dis 16:113-124, 2016.
- 7) Ohara Y et al: Epidemiological analysis of tularemia in Japan (yato-byo). FEMS Immunol Med Microbiol 13:185-189, 1996.
- 8) Mörner T: The ecology of tularemia. Rev Sci. Tech Off Int Epizoot 11:1123-1130, 1992.
- 9) Ellis J et al: Tularemia. Clin Microbiol Rev 15: 631-646, 2002.
- 10) Hotta A et al: Virulence of representative Japanese *Francisella tularensis* and immunologic consequences of infection in mice. Microbiol Immunol 60:168-176, 2016.
- 11) Mani RJ et al: Ecology of tularemia in central US endemic region. Curr Trop Med

- Rep 3:75-79, 2016.
- 12) Hotta A et al: Seroprevalence of Tularemia in Wild Bears and Hares in Japan. *Zoonosis and Public Health* 59:89-95, 2012.
  - 13) Hotta A et al: Survey of *Francisella tularensis* in wild animals in Japan in areas where tularemia is endemic. *Jpn J Infect Dis* 69:431-434, 2016.
  - 14) Ohara Y et al: Clinical manifestations of tularemia in Japan-analysis of 1,355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection* 19:14-17, 1991.
  - 15) Dennis DT et al: Tularemia as a biological weapon. *JAMA* 285:2763-2773, 2001.
  - 16) World Health Organization: WHO guidelines on tularemia. World Health Organization, Geneva, 2007.
  - 17) 藤田博己: 日本の野兔病研究初期における分離株の消息調査および大原研究所蒐集の野兔病菌とその関連菌種の保存株リスト. *大原年報*. 37:5-12, 1994.
  - 18) Asano S et al: Temporal differences of onset between primary skin lesions and regional lymph node lesions for tularemia in Japan: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 skin cases and 54 lymph node cases. *Virchows Arch*460:651-658, 2012.
  - 19) Fujita O et al: Identification of the source of *Francisella tularensis* infection by a multi-locus variable-number tandem repeat analysis. *Jpn J Infect Dis* 66:543-545, 2013.
  - 20) Nirkhiwale SD et al: Isolation of *Francisella tularensis* from blood culture. *Indian Journal of Medical Microbiology* 33:329-331, 2015.

- 21) Sharma N et al: Detection of *Francisella tularensis*-specific antibodies in patients with tularemia by a novel competitive enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Vaccine Immunol 20:9-16, 2013.
- 22) 福島県保健福祉部感染・看護室：国内における野兔病の発生について．平成22年度動物由来感染症対策技術研修会．東京, 2010.
- 23) 朴天鎬: 日本の野兔病の病理と疫学. 病理と臨床 30:787-794, 2012.

図1 世界の野兎病発生地域（参照4および6より改変）

野兎病の流行地域（○）とアウトブレイク発生地（▲）

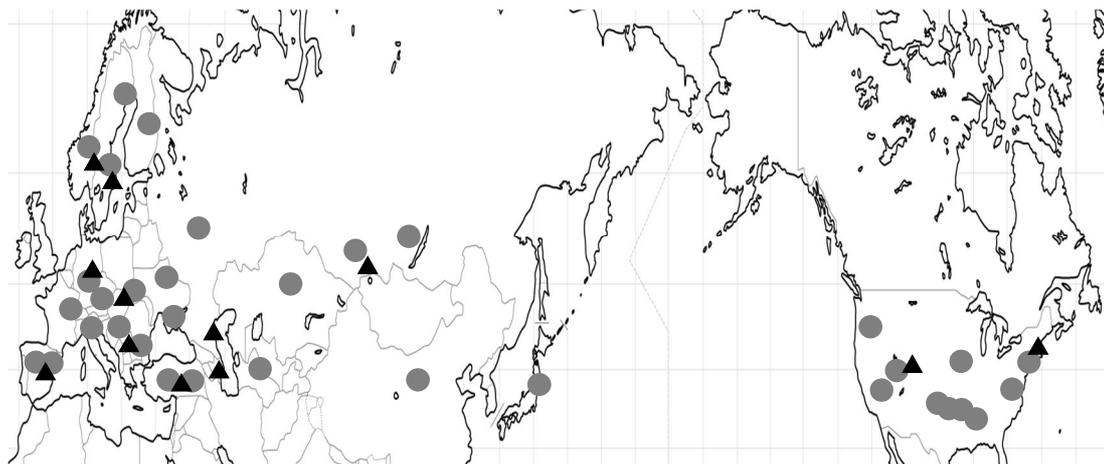


図2 日本の都道府県別野兔病発生状況（参照7より改変）

発生は東北地方および関東地方東部で多い。

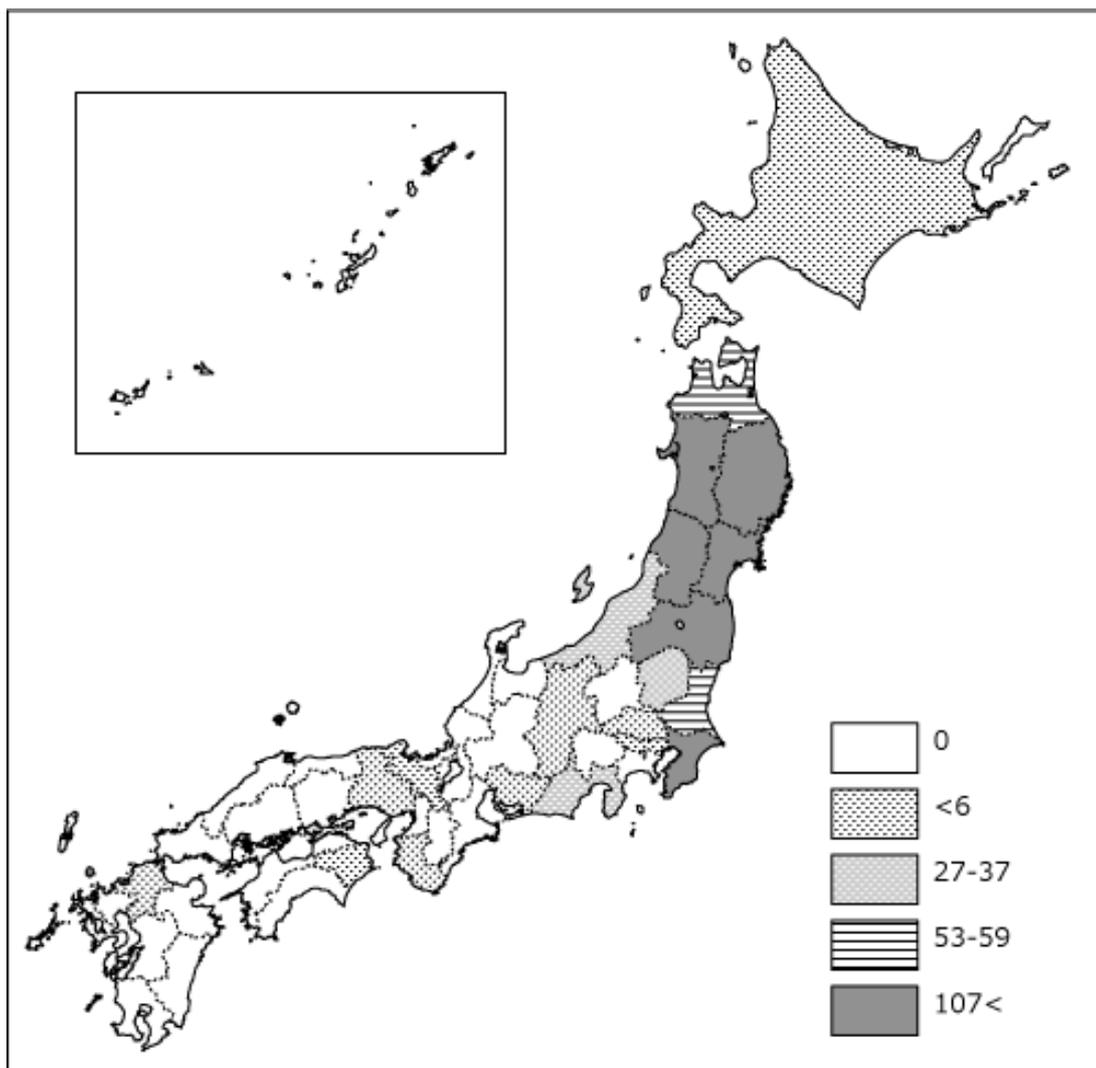


図3 ヒトの野兔病症例(参照16より転載)

潰瘍はダニや蚊の刺咬部位など、菌の侵入部位に形成される(1)。

野兔病菌に汚染された飲み水や食品の摂取により感染した場合、下顎リンパ節が腫脹することが多い(2)。

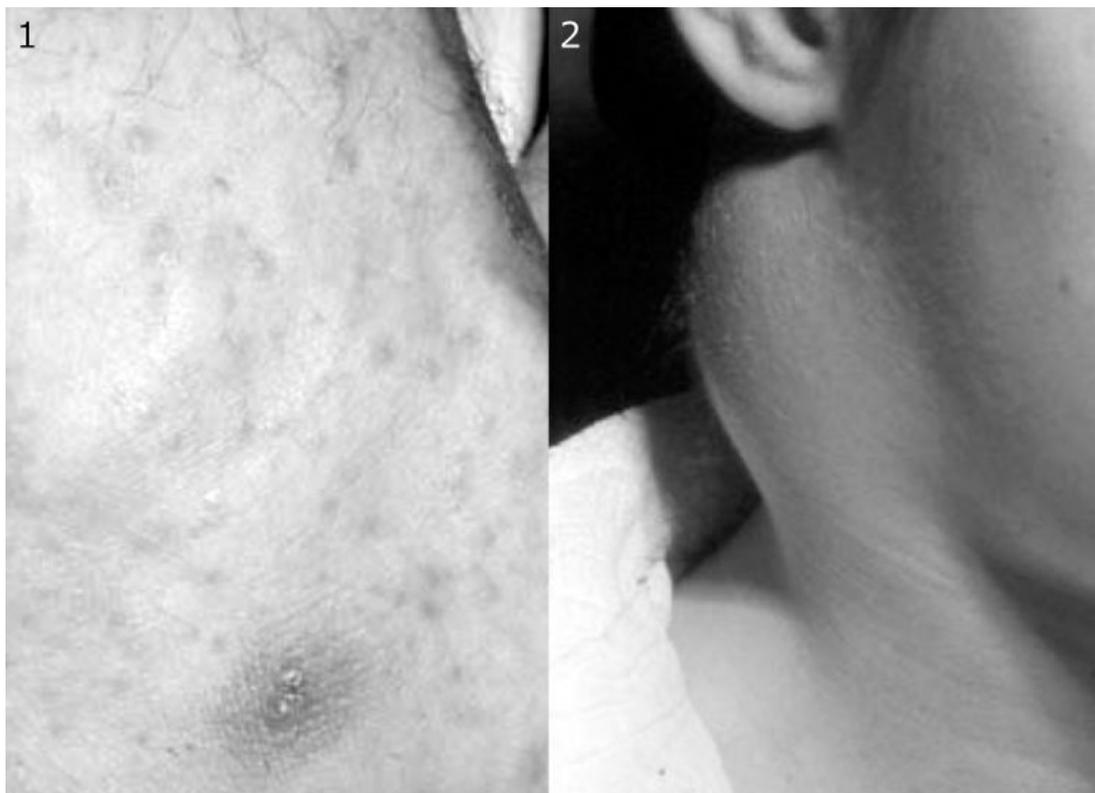


図4 野兔病菌の培養発育コロニーとグラム染色像(参照12より転載)

培養2-3日で、白色から灰色の微小な湿潤性の円形コロニーを形成する(1)。グラム陰性の極小短桿菌として観察される(2)。

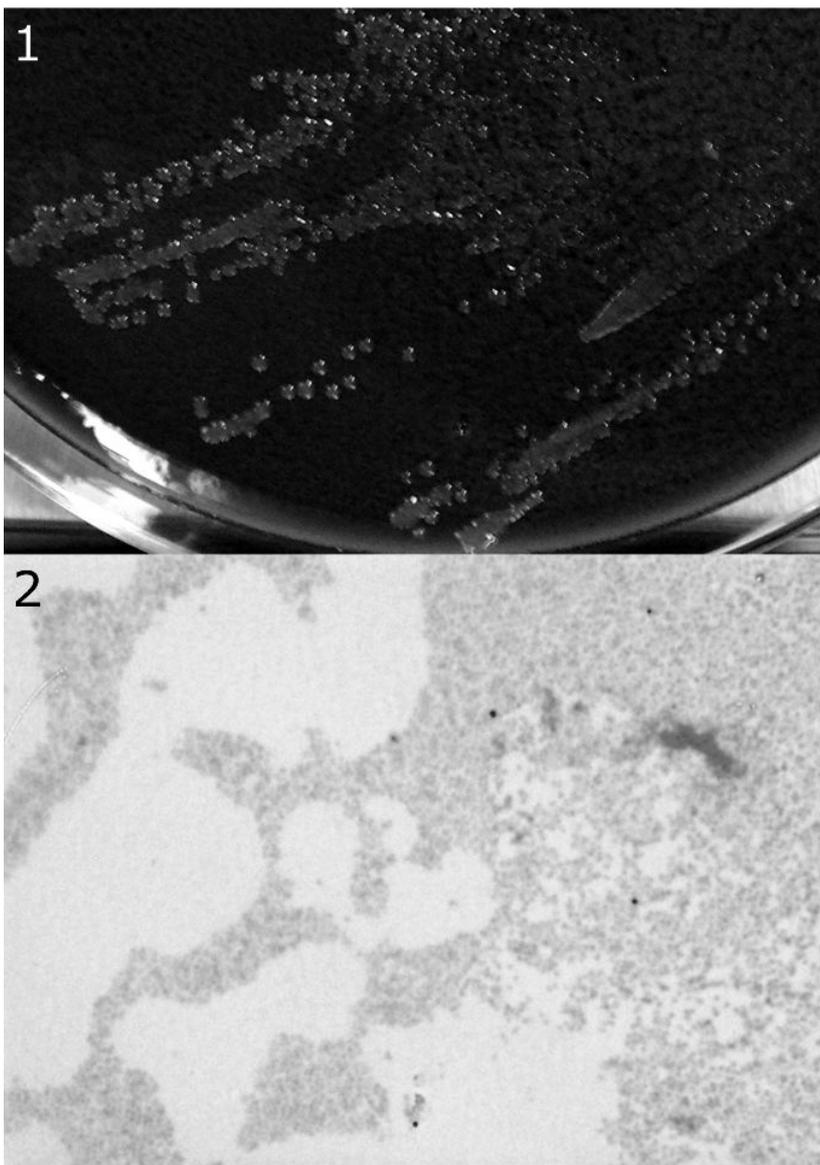


表1 野兔病の病型および日本における症例数

リンパ節腫脹	病型	症状など	症例数	%
あり	リンパ節型	所属リンパ節の腫脹のみ	627	61.9
	潰瘍リンパ節型	初感染巣の潰瘍や壊死、所属リンパ節の腫脹、化膿、潰瘍	213	21
	扁桃リンパ節型	口腔および扁桃の潰瘍、下顎頸部リンパ節の腫脹	50	4.9
	眼リンパ節型	羞明、流涙、眼瞼浮腫、結膜炎	38	3.8
	鼻リンパ節型	鼻ジフテリア様痂皮、下顎頸部リンパ節の腫脹	5	0.5
なし	チフス型	悪寒や戦慄を伴う発熱、頭痛、髄膜刺激症状	53	5.2
	胃型	急性腹症	1	0.1
	肺型	発熱、咳、胸痛、肺炎症状	0	
	判別不能	-	26	2.6

参照14より改変

表2 野兔病の抗生物質投与方法 (米国ワーキンググループ推奨)

対象	標準治療薬	投与方法
成人*	一次選択	ストレプトマイシン (1g 筋肉内 2回/日 10日間)
		ゲンタミシン (5mg/kg 筋肉内 or 静脈内 1回/日 10日間)
	二次選択#	ドキシサイクリン (100mg 静脈内 2回/日 14-21日間)
		クロラムフェニコール (15mg/kg 静脈内 4回/日 14-21日間)
		シプロフロキサシン (400mg 静脈内 2回/日 10日間)

文献14より一部抜粋

\* : 小児、妊婦へは異なる投与量が薦められている。

# : 状況により経口投与に変更可