

201420015A

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
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉川 泰弘

千葉科学大学危機管理学部

平成27年(2015年)3月

目 次

I. 総括研究報告

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究 吉川 泰弘 … 1

II. 分担研究報告

<総括班>

1. 野生動物・輸入動物を主とする動物由来感染症の調査プログラムの作成と評価 門平 睦代 … 15
(統括班) およびアライグマ・放牧豚のインフルエンザ関連疫学調査

2. キンカジューを安全に飼育するために 研究協力者 宇根 有美 他 … 19
～キンカジュー回虫のリスクとその回避方法に関するガイドライン～

エキゾチックアニマル・ワイルドアニマルの感染症のリスクとその対策

『キンカジュー回虫の幼虫の病原性』

『キツネザルの基球性肺炎桿菌性髄膜脳炎の発生』

『輸入直後のチンチラ集団死事例の病性鑑定』

3. 海外翼手類における病原体の生態に関する研究、危機管理の必要な動物由来感染症への
緊急対応 研究協力者 新井 智 他 … 51

<個別班>

4. わが国で狂犬病を発症した動物が認められた場合の危機管理対応に関する研究 井上 智 … 57

5. カプノサイトファーガを主とする伴侶動物等に由来する感染症に関する研究 今岡 浩一 …107
カプノサイトファーガ・カニモルサス感染症に関する研究
イヌのレプトスピラ症に関する研究
心臓疾患を呈した犬におけるBartonella属菌の感染状況

6. 日本国内のニホンザルにおけるBウイルス感染症に対するリスク管理 濱野 正敬 …127

7. エキノコックス等寄生虫感染撲滅のための方策の研究と効率の良い
有効評価方法の開発 八木 欣平 …131

8. 野生動物におけるインフルエンザウイルス汚染の調査 前田 健 …147

III. 研究委託報告

国内/株東レリサーチセンター

IV. 業績資料集

I. 総括研究報告

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

千葉科学大学 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）
平成 26 年度 総括研究報告書

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究
研究代表者 吉川泰弘（千葉科学大学危機管理学部）

研究要旨

本研究班では、100 種類に及ぶ動物由来感染症の重要度に基づく統一的な序列化を試みた。今期 3 年間は、序列化のトップ 20 種類のうち、早急に対応に必要な 5 つの感染症（B ウイルス病、リッサウイルス病、エキノコックス症、HPAI、カプノサイトファーガ症）と緊急課題であるキンカジュウ回虫症のリスク管理方法に関する研究を進めた。研究班として、これまでのようにリスクを知らせ、啓蒙するだけでなく、データに基づくリスクシナリオを作成し、具体的で実効可能なリスク回避措置の方法を開発することを目指した（吉川他）。

各々の研究成果は指針案等として公表、動物取扱責任者への教育、民間や行政と協力して病原体フリー区域やフリー動物園の作出を試みた。緊急課題であったキンカジュウ回虫に関しては、輸入調査、国内実態調査、回虫保有個体を購入し、実験動物（マウス、スナネズミ、リスザル）を用いたリスク評価を行い、駆虫法を確立し、ガイドライン案を作成した。アライグマ回虫指針に組込む方針となった（宇根他、研究終了）。B ウイルスフリー動物園に関しては、コロニーがフリーの動物園やボス猿が陽性の動物園があったが、次世代へのウイルス感染はなく、適切な介入により、ウイルスフリーのサル山は作出できる可能性が示唆された（濱野他、研究終了）。52 年間狂犬病フリーを維持してきた台湾で、イタチアナグマから狂犬病ウイルスが見つかり、長期間野生動物でウイルスが維持されていたことが明らかとなった。我が国でも野生動物の狂犬病モニタリング体制の確立が必要であり、そのためのノウハウを地方自治体と協力して検討を始めた（井上他）。伴侶動物に由来する主な感染症病原体として、カプノサイトファーガ、レプトスピラ、バルトネラ属菌に関して、疫学調査、病原体の遺伝子解析等を進め、汚染実態を明らかにした。カプノサイトファーガ属菌では、人に病原性を有する新種を同定した（今岡他）。インフルエンザウイルスの鳥以外の感染経路を明らかにするため、イノシシ、イヌ、コウモリ、アライグマ、放牧豚を対象に疫学調査を進めた。高病原性鳥インフルエンザウイルスの感染がアライグマで認められたほか、人由来、豚由来の株がイノシシ、イヌ、放牧豚で、独自のウイルス株の可能性がコウモリで検出された（前田・門平他）。研究班全体として、これまでの個々の報告等を集大成し、また、定常的な情報収集体制を確立し、動物由来感染症のデータベースを構築し、有効利用する必要性が検討された（H27 年度以降の研究として申請）。

研究組織

研究代表者 吉川泰弘、千葉科学大学
研究分担者 門平睦代、帯広畜産大学
井上智 国立感染研
今岡浩一 国立感染研
前田健 山口大学
濱野正敬 予防衛生協会
八木欣平 北海道衛研

班全体の研究協力者

太田周司 日青協
吉崎理華 東レリサーチ

協力研究者：多数（各報告参照）

A：研究目的

背景

感染症法に動物由来感染症が組み込まれて以来 15 年間に亘り研究を進めてきた。第 1 期には動物由来感染症の実態調査、文献調査、診断体制確立、法律見直しのための WG による輸入動物リスク評価を行った。第 2 期は財務省のデータ収集（生きた動物の詳細分類）の基盤情報作成、獣医師・医師へのアンケート調査、1 類感染症（ウイルス性出血熱）の診断法の開発と確立。第 3 期は港湾労働者等ハイリスク者の調査、輸入動物トレーサビリティ制度の構築、輸入動物の疾病・病原体保有状況調査、海外調査を進めた。第 4 期は動物由来感染症の重要度に基づく序列化、輸入動物・野生動物・展示動物（寄生虫、細菌、真菌、ウイルス）5 研究班の統合、海外調査、狂犬病ガイドライン改訂を行った。今期は序列化に基づく上位 20 種類の感染症のうち、早急に対応に必要な 5 疾病と 1 緊急課題を対象として研究を進めた。

研究趣旨

これまでの研究の進め方を振り返ると、動物由

来感染症研究では、主として市民に対し警告し、危機意識を持たせる教育・啓蒙を行ってきた。しかし、その多くはリスクの高さを強調するのみで、リスクシナリオを作成し、重要管理点を見出し、そのリスクを回避するための具体策を作成することが可能かどうかは、あまり検討してこなかった。

本研究では、5 つの動物由来感染症と 1 緊急課題に関して、リスク評価と、リスク回避の出来る方法論を見出すことを試みようと考えた。一般に野生動物等に由来する感染症の感染実態を全て把握することは困難であり、さらに感染源を撲滅することは不可能に近い。しかし、特性の区域や環境に限定してゾーニングや囲い込みによる病原体フリーの状態を作出することは可能であろう（エキノコックスフリー区域、B ウイルスフリー・サル山など）。

本研究の成果はガイドライン（指針）として公表する、あるいはパンフレットやポスターを作成し、関係者の研修会等で周知する。また、民間や行政と協力して病原体フリー区域の作出を試みる。こうした試みは、現実的で公衆衛生行政にとって高い貢献度をもつと考えられる。

B、C、D 方法、結果、考察

統括班（吉川、門平、吉崎、大田）

約 2 ヶ月に 1 回の総括班会議を開催した。また年に 2 回の全体班会議を開催し、研究者間の情報交換、共同研究の推進を支援した。総括班では、研究分担者あるいは研究協力者に適宜、総括班への参加を依頼し、個別の研究の進捗状況と総括班の戦略を調整し、材料採取のためのコーディネーター、ネットワーク形成の補助等の機能を果たした。具体的には B ウイルスフリー研究のための動物園との交渉、イノシシ等の野生動

物の材料収集などである。

緊急課題:キンカジュール回虫(宇根、杉山他)

輸入動物統計(財務省管轄)の結果から、近年、アライグマ科のキンカジュールは、ペットとしての人気上昇し、輸入個体数や飼育個体数が増加傾向にあることが明らかになった。

こうした中で、展示動物やペットとして飼育されているキンカジュールには、アライグマ回虫と近縁の回虫が寄生していることが知られている。今回、国内で販売され、飼育されているキンカジュールから得られた回虫を材料に、形態・分子系統解析を行ったところ、アライグマ回虫と近縁な別種であることが明らかになり、キンカジュール回虫 *Baylisascaris potosis* として新種登録を行った。

また、国内動物園でのキンカジュールの飼育実態調査、駆虫効果の検証(糞便検査)を行い、駆虫できていることを確認した。さらに、キンカジュールの輸入実績調査を行い、回虫保有個体を購入し、虫卵を用いて実験感染を実施した(マウス、スナネズミ、リスザル等)。その結果、キンカジュール回虫は容易に体内移行を起こすこと、マウスでは脳内にも移行すること等、アライグマ回虫よりはリスクが低い、イヌ回虫よりは高リスクであることが明らかにされた。陽性個体を購入し、種々の駆虫薬の効果を評価した。ミルベマイシンオキシムの投与により効果的に駆虫できることを確認した。これらのエビデンスを纏めてガイドライン案(アライグマ指針に組込む方針)とし、またポスターを作成し動物取扱責任者等に周知した。

ニホンザル B ウイルス(濱野、高野他)

医学実験用に群繁殖・飼育されているカニクイザルやアカゲザル、あるいは社会行動学

的研究に群飼育されているニホンザルのデータとは異なり、動物園のサル山等で飼育されているニホンザルの B ウイルス感染状況では、ほとんどのサルが未感染である可能性が示唆された。

サル山という場における自由生活では、母子分離が比較的早いこと、子猿同士で遊ぶなど、母子の接触がそれほど緊密でないことが、影響している可能性がある。また、陽性個体を追跡調査したところ、4 頭中 1 頭では血清学的に再活性化が見られたが、他の 3 頭では再活性化は見られなかった。また、3 動物園のうち 2 動物園のニホンザル群では、全て抗体陰性であった。

gD 遺伝子内に設定したプライマーで B ウイルスゲノムの検出を試みたところ、本年採材した 2 頭とも、片側の三叉神経、および胸椎、腰椎の神経節で陽性反応が見られた。特に腰椎神経では 2 頭とも強陽性の反応が見られ、生殖器系を介したウイルス伝播の可能性が高いことを示唆するものであった。これは、例数は少ないものの、B ウイルス陽性の動物園の疫学調査とも一致する結果であった。

今回のサル山モデル研究の成果を公表し、他の動物園にも拡大していく必要がある。

狂犬病の危機管理(井上、三澤他)

日本と並んで、戦後 52 年間、狂犬病の清浄国を維持してきた台湾で野生動物(イタチアナグマ)に狂犬病の流行が発生したことが OIE に報告され。この結果、日本は東アジア地区で唯一の狂犬病清浄国となった。台湾と日本は、自然環境や経済・文化が極めて似ており、台湾の事例をみると、我が国でも同様のことが起こる可能性を示唆している。

日本では、これまで各都道府県で『狂犬病

対応ガイドライン 2001・2013』に基づき独自マニュアルの策定が進められている。しかし、一定の基準による体系的な検査体制の確立が困難なため、平成 26 年 8 月「国内動物を対象とした狂犬病検査実施要領」が取りまとめられ、各機関に通知(健感発 0804 第 1 号)がなされた。本研究では、宮崎大学産業動物防疫リサーチセンターと宮崎県福祉保健部衛生管理課が共催して行った九州地区狂犬病診断研修会を活用し、自治体で狂犬病調査を行うために必要な解剖・検査の手技等改良と研修モデル確立について研究を進めた。異なる自治体の担当者が宮崎大学の施設を利用し、研修を同時に行うことで関連手技等の標準化が容易となり自治体の状況に応じた体制整備の方法の検討と課題等情報共有が可能となった。検査体制が整備されたら、国内の野生動物を対象とした調査を、全国規模で進める必要があると考えられる。

台湾大学、台湾 CDC、家畜衛生研究所の狂犬病専門家と台湾で流行しているイタチアナグマの狂犬病について最新知見と現行の対策等について情報共有と動物の狂犬病調査における実際について意見交換等を行った。

高病原性鳥インフルエンザ(前田、門平他)

近年は、野鳥(渡り鳥)に由来する高病原性鳥インフルエンザの流行が、アジアのみならず欧州や北米でも報告されている。人へのリスクを考えると、鳥類以外に野生動物や家畜に由来するリスクも無視できない。本研究では野生動物におけるインフルエンザウイルス感染状況を調査することにより高病原性鳥インフルエンザの発生のリスクを評価することを目的としている。

国内のイノシシ、ユビナガコウモリ、放牧豚、

国外のイヌ、オオコウモリにおける A 型インフルエンザウイルスの感染状況を調査した。

その結果、中国、関東、九州地方のイノシシにそれぞれ 2.1%、7.4%、0%の A 型インフルエンザウイルスの感染歴があった。関東のイノシシ 4 頭は豚の H1N1、中国地方のイノシシ 3 頭はヒトの H1N1pdm に近縁はインフルエンザウイルスに感染していることが判明した。咽頭ぬぐい液からの抗原検出は、すべて陰性であった。フィリピンのオオコウモリ 278 頭中 15 頭、中国地方のユビナガコウモリ 135 頭中 0 頭に A 型インフルエンザウイルスの感染歴があった。フィリピンのオオコウモリの多くは、これまでに報告のないウイルスに感染している可能性が示された。オオコウモリからのインフルエンザウイルスの分離や遺伝子検出はすべて陰性であった。ベトナムの飼育イヌ 92 頭から回収した血清中 8 頭で A 型インフルエンザウイルスの感染歴が確認された。4 頭はヒトの 2009H1N1pdm に近いウイルスが感染していることが示唆された。アライグマの血清について H5 亜型簡易検査法にて調査した結果、1 頭のアライグマに陽性が認められた。

北海道の放牧豚にインフルエンザ A 型感染が確認された。放牧豚においては、H1・N1 亜型の他にも H2 や N2,4,9 亜型抗体も検出されたことから複数株のウイルスが放牧豚の放飼場に侵入していたことが推測された。

カプノサイトファーガ等(今岡、鈴木他)

我が国では、伴侶動物としてイヌ約 1,200 万頭とネコ 1000 万頭が飼育されている(全世界の約 27%の世帯が伴侶動物を飼育しているといわれている)。一般的に、動物からヒトへの病原体の伝播は、その距離が近いほど容易になる。近年の傾向として、感染抵抗性の減弱した

高齢者の世帯でイヌ・ネコ飼育率が高くなってきている。これらの事実は、今後の高齢化社会でイヌ・ネコ由来感染症がますます重要な問題となることを示している。

そこで、イヌ・ネコの口腔内常在菌であり、致死感染を起こすことが知られているカプノサイトファーガ・カニモルサスによる感染症を中心に、レプトスピラ、猫引っ掻き病について、感染源動物における疫学、患者発生の現状、感染リスク等の検討を行った。

カプノサイトファーガ・カニモルサスは、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。継続して実施している患者の発生状況調査では、これまでに国内で計 53 例(うち死亡 14 例)を把握した。

昨年度までの傾向と同じく、患者は中高年齢者中心、基礎疾患の有無によらない、国内ではネコ咬傷・掻傷を感染原因とする割合が海外より高いことが確認された。遺伝子配列比較による *C. canimorsus* の菌種同定の検討を行い、*gyrB* 遺伝子が有用であることを見いだした。イヌ・ネコ咬傷あるいは接触歴のある敗血症例 3 例から分離された菌株が、*Capnocytophaga* 属の新菌種と考えられることを明らかにした。東京都動物愛護相談センター引取りネコ計 112 匹の *C. canimorsus* 保菌率を検討し、全体では 41.1%、1 歳以上では 65.3%、1 歳未満では 22.2%と、保菌率に年齢差があることを明らかにした。

その他の研究課題

犬のレプトスピラ症に関する研究(小林)

12 都道府県 29 頭のレプトスピラ症疑いイヌの診断を行い、7 府県 10 頭のレプトスピラ症が確定した。1 頭からレプトスピラが分離され、*L. interrogans* 血清群 *Hebdomadis* と同定され

た。

心疾患を呈した犬の *Bartonella* 属菌感染状況

(丸山) 本研究によって、心臓疾患に罹患した犬の心臓組織から *Bh* の DNA が検出されたことから、該当犬は *Bh* に感染していた可能性が示唆された。

Bh の DNA が検出された犬は猫と同居歴がなかったことから、猫から感染した可能性は低いものと考えられた。最近には犬に寄生するノミのほとんどはネコノミであること、当該犬は駆虫薬を投与されていたことから、当該犬は駆虫薬を投与される前にネコノミから *Bh* を伝播された可能性は否定できない。

キツネザルの甚球性肺炎桿菌性髄膜脳炎の発生(宇根、常盤) 動物園のエリマキキツネザル 10 頭のうち幼若個体 4 頭が神経症状を呈し、甚急性の経過で 3 頭が死亡した。4 頭のうち 3 頭は発症の翌日に死亡し、1 頭は抗生物質投与で生残した。病変は中枢神経と扁桃に観察され、肺炎桿菌の増殖を伴う高度の髄膜脳炎と扁桃炎がみられた。病理像と発症個体の咽頭拭い物から本菌が分離されたことから、扁桃を侵入門戸と考えた。ヒト及び動物に病原性を有する本菌が、展示施設で、向神経性の病態を示し流行したことから、公衆衛生上注意すべき事例と考えた。

輸入直後のチンチラ集団死事例の病性鑑定(宇根、前田、常盤) 輸入直後のチンチラ集団死事例の病性鑑定を行った。空港到着時にチンチラ 30 匹中 27 匹が死亡、うち 5 匹を病理学的、微生物学的に検索した。すべての個体に重篤な感染症を示唆する所見はなく、優位な細菌は分離されず、ウイルスも確認できな

った。肺と心臓の病理学的所見から、これらは呼吸不全と循環不全で死亡した可能性が高く、輸入過程における熱鬱などのストレスが死因として考えられた。

翼手目等の保有ウイルスに関する研究(新井、森川、水谷) ベトナムおよびミャンマーのサンプルについて野生小型哺乳類のサンプルを入手し、持続感染しているウイルスを検索した。複数の翼手目から初代培養細胞を分離し、持続培養してCPEが出現するかどうか観察した。その結果、複数の検体にCPEが検出された。Vero細胞に継代し、CPEが継代可能なサンプルについて次世代シーケンサーで配列を決定したところ、翼手目から分離されたCPE因子は新規翼手目ヘルペスウイルスであることが明らかになった。

E. 結論

本研究班は感染症統御に有効な手法を開発しようと考え、階層性対比較分析法(AHP法)により動物由来感染症を序列化した。その上で、上位20の重要な感染症のうち、早急に対応が必要と考えられる感染症を選抜した。リッサウイルス感染症、ニホンザルBウイルス病、エキノコックス症、野生動物の高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)、カプノサイトファーガ症の5つである。さらに、緊急課題としてキンカジュウ一回虫症を選んだ。

緊急課題では、ガイドライン案を作成し、アライグマ回虫症に組込むこととし、研究を完了した。

Bウイルスフリーの動物園プロジェクトでは、動物園のサル山ニホンザルのBウイルス汚染調査を済ませた。繁殖群に陽性個体のいるコロニーでは α メールを残し、陽性個体は排除

した。群の推移、間引きした個体について、再活性化を調べたところ、4頭中1頭で3年間に1回再活性化が見られた。体内のウイルス潜伏では、PCRにより腰椎神経節に高い頻度で強いシグナルが見られた。疫学調査と合わせて生殖器系感染の可能性が示唆された。

カプノサイトファーガ症等に関しては、感染・発症例の疫学調査及び調査結果の分析を行い、中高年の男性が高リスク群であること、猫の搔傷が原因として多いことを明らかにした。また、遺伝子配列比較による*C. canimorsus*の菌種同定の検討を行い、*gyrB* 遺伝子が有用であることを見いだした。イヌ・ネコ咬搔傷あるいは接触歴のある敗血症例3例から分離された菌株が、*Capnocytophaga* 属の新菌種と考えられることを明らかにした。

国内動物での狂犬病発生時の対策として犬での国内発生時の指針を作成(2013)。対応の実施研修のために、宮崎県、大学と連携し、陽性犬の捕獲、解剖、検査のシミュレーションを行い、他の自治体の責任者を招いて技術の統一的な基準化を進めた。台湾ではイタチアナグマで多数の陽性例が発見されたため、台湾当局と連携し、野生動物の狂犬病統御法を調査し、新しい指針作成の検討を始めた。

エキノコックスは北海道庁等と協力し、キタキツネの汚染フリー区域を作成するため、キツネの駆虫を進め、有効性が評価できた。本州において野犬で陽性となった事例(愛知県)について疫学調査のための検討を進めた。

HPAIに関しては、フィリピン等で捕獲した蝙蝠の疫学調査、北海道の放牧豚、本州各地のイノシシ、アライグマ、ベトナムのイヌ等を標的に汚染状況調査を進め、感染歴があることを確認した。

F. 健康危害が想定されるため、注意の必要な事例

各分担研究報告書に詳細は記載されているが、以下の事例について考察があった。

1、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) が、展示施設で、霊長目のキツネザルに向神経性の病態を示し、致死性の流行を起こしたことから、公衆衛生上注意すべき事例と考えた。

2、平成 26 年 8 月 4 日付で、各都道府県・保健所設置市・特別区の衛生主管部(局)長宛てに、国内動物を対象とした狂犬病検査の実施について(協力依頼)の通知がなされた(健感発 0804 第 1 号)。通知では、平成 25 年度厚生労働科学特別研究事業「わが国における動物の狂犬病モニタリング調査に係る緊急研究(研究代表:国立感染症研究所獣医科学部 井上 智)」の研究成果を踏まえた「国内動物を対象とした狂犬病検査実施要領」が別紙に取りまとめられている。本実施要領では、公衆衛生上の見地から、確実に狂犬病の感染の有無を確認する必要があるとされた動物については、その検査実施を万全に期することと、それ以外の対象動物についても、可能な範囲で検査を実施するよう、体制の充実について記されている。また、通知は、地方自治法(昭和 22 年度法律第 67 号)第 245 条の 4 第 1 項に規定する技術的助言であり、環境省自然環境局野生生物課、公益社団法人日本獣医師会及び全国動物管理関係事業所協議会に対しても、協力依頼することと記載されている。

3、キンカジュウ回虫のリスクとその回避方法に関する指針案をアライグマ回虫症の指針に

一部として組み込む。

G. 論文発表等

Xu Y, Hideshima M, Ishii Y, Yoshikawa Y, Kyuwa S. Ubiquitin C-terminal hydrolase 11 is expressed in mouse pituitary gonadotropes in vivo and gonadotrope cell lines in vitro. *Exp Anim.* 2014; 63(2):247-56.

Negishi T, Nakagami A, Kawasaki K, Nishida Y, Ihara T, Kuroda Y, Tashiro T, Koyama T, Yoshikawa Y. Altered social interactions in male juvenile cynomolgus monkeys prenatally exposed to bisphenol A. *Neurotoxicol Teratol.* 2014 Jul-Aug; 44:46-52.

Kadohira M, Hill G, Yoshizaki R, Ota S, Yoshikawa Y. Stakeholder prioritization of zoonoses in Japan with analytic hierarchy process method. *Epidemiol Infect.* 2014 Sep 8:1-9

吉川泰弘 動物微生物検査学 第 1 章微生物学の歴史、プリオンの特徴、第 3 章微生物検査の変遷と概要、第 4 章人獣共通感染症、近代出版 (2014)

吉川泰弘 動物由来感染症のリスクコントロール pp14-22、(公財)日本食肉消費総合センター エディターハウス (2014)

吉川泰弘 迫りくる感染症の危機 557、pp1-22 日本証券倶楽部 (2015)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

動物由来感染症研究班の推移

1、感染症法成立前

- サル類のペット用輸入を禁止するための調査、検討(山内、本庄)
 - 法的には対応困難と回答(厚労省)
- 日航によるサル類運搬カーゴの停止(エボラレストンのUSA対応に準じる)
 - 有識者、輸入業者、厚労省、日航で検討(山内、吉川、加地…)

2、感染症法成立時

- 審議会中間報告で動物由来感染症を感染症法に入れることを決定
 - WGで動物由来感染症のリスク評価(山内、吉川、倉田、竹田、内田、加地)
- サル類のエボラ出血熱、マールブルグ病を検疫対象疾病へ(法定検疫)
 - 成田、関空に検疫施設

3、感染症法成立後(研究班のスタート:第1期)

- ヒトと動物の共通感染症研究会発足
- 新興再興感染症研究班:**実態調査、診断体制、法律見直し**
 - ①輸入動物実態調査(検疫所):内田
 - ②ウイルス出血熱診断法開発:森川
 - ③感染症法見直しのための輸入動物リスク評価:吉川、神山、宇根
 - ④動物由来感染症に関する文献調査(東レ)

4、新興再興感染症研究班第2期:**財務省データ、獣医師・医師調査、1類疾患診断法**

- ①輸入動物の財務省(関税)による新分類のためのデータ作成(太田、吉川)
 - ②獣医師、動物看護師へのアンケート調査、医師への動物由来感染症調査(内田)
 - ③輸入動物由来感染症WGリスク評価(宇根、神山、吉川)
 - ④エボラ、マールブルグ、ラッサ熱等の診断法確立(森川)
- 輸入動物の禁止、検疫、届出制を法制化

5、新興再興感染症研究班第3期:**病原体保有調査、港湾労働者リスク、序列化開始**

- ①港湾労働者への感染症アンケート調査(内田)
- ②輸入動物のトレーサビリティ制度(太田)
- ③輸入動物の疾病、病原体保有調査(宇根、丸山)
- ④動物由来感染症の序列化検討開始(吉川、門平、吉崎)

6、新興再興感染症研究班第4期:**5研究班統合、感染症総合危機管理、序列化**

- ①動物由来感染症の序列化(AHP法:門平、吉崎、大田、吉川)
- ②輸入動物、野生動物、展示動物(ウイルス、細菌、寄生虫)の統合(神谷、杉山、井上、今岡、宇根、丸山…)
- ③海外調査(中国、フィリピン、欧米諸国ほか杉山、吉川、宇根、門平、:)
- ④狂犬病ガイドライン改訂(井上)

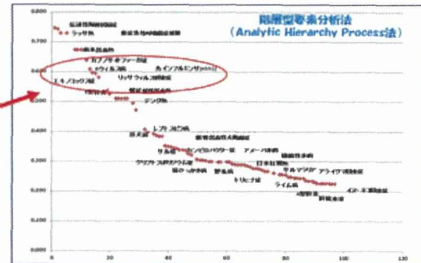
H26年度 事後評価報告

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

本研究班の目的、基本的な戦略、研究成果

研究目的: 100種に及ぶ動物由来感染症について、その重要度を定量評価し、序列化を行った。

Top 20のうち、早急に対応の必要な5つの感染症
 (Bウイルス病、リッサウイルス病、エキノコックス症、HPAI、カプノサイトファーガ症)と厚労省依頼**緊急課題**
 キンカジュウ回虫症のリスク評価とリスク回避法開発



基本戦略: これまでのようにリスクを知らせ、国民に**警告するだけでなく、**
 具体的で実行可能な**リスク回避措置の方法**を検討・開発したい

研究成果

- ① 指針や通知等として公表(狂犬病、キンカジュウ回虫症)
- ② 民間などと協力して行う病原体フリーのゾーニング
 (Bウイルスフリー動物園サル山、北海道の地域別エキノコックス撲滅)
- ③ 医師との共同作業による教育、啓蒙(カプノサイトファーガ)
- ④ 新規のリスクシナリオと検証(HPAIとイノシシ、アライグマ、放牧豚、コウモリ)

キンカジュウ回虫症のリスク評価と回避策

キンカジュウ(アライグマ近縁種)回虫のリスク MMWR : 60, 302, 2011
 エビデンスの調査

- ① 輸入実態調査(9ヶ所の公立動物園で飼育、個人用ペット60頭以上輸入)
回虫保有個体多い(陽性個体購入、回虫卵の回収)
- ② キンカジュウ回虫の病原性検索: リスク有
 感染動物(マウス、ラット、ウサギ、スナネズミ、リスザル)
 卵投与: キンカジュウ(比較対照: クマ回虫、ネコ回虫)
神経症状: キンカジュウ回虫100個で1/8マウス
 クマ回虫1000個で1/8マウス、犬回虫は神経症状なし
内臓移行症: 頻発



回虫種	投与虫卵数 n	検出部位				合計	幼虫回収率
		仔幹	内臓	脳	眼		
キンカジュウ	1000	7 (353.9)	33.1 (104.82)	0.1 (18.59)	0.4 (0.35)	387.6 (94.85)	38.8%
クマ	1000	6 (269.0)	131.8 (107.08)	21.0 (157.75)	0.2 (5.48)	422.0 (206.20)	42.2%
ネコ	1000	6 (38.79)	8.0 (3.74)	0.0	0.0 (0.37)	122.0 (37.65)	12.2%

- ③ リスク回避: 駆虫薬: キンカジュウ9頭
ミルベマイシンオキシムの投与(1回以上)で駆虫可能

ポスター作製: 関係機関・動物取扱責任者等へ配布
 指針案作成: アライグマ回虫症に追加

研究終了



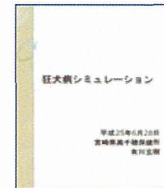
狂犬病のリスク管理手法

- ① これまでの指針が狂犬病発症犬の届出までであった
- ② 2013年狂犬病対応ガイドラインを改正
国内で発症犬がでた時の対応マニュアルを追加
診断体制の確立、active surveillanceの方法
- ③ 責任機関(地方自治体、動物愛護センター等)への周知
- ④ シミュレーションと研修
狂犬病ガイドライン2013の普及:自治体と大学の連携モデル
例:自治体と大学の連携による狂犬病研修の支援
宮崎県と宮崎大産業動物防疫リサーチセンターの連携

狂犬病対応ガイドライン 2013

日本国内において狂犬病を発症した犬が認められた場合の危機管理対応

(狂犬病対応ガイドライン 2013 追補版)




半世紀以上浄国であった台湾での野生動物狂犬病のリスク管理に係る調査

台湾で発生した野生動物狂犬病のリスク管理に関する
情報共有・分析(台湾CDC主催国際会議) → 野生動物監視体制の検討

台湾の事例から学ぶべきこと (1)


- 台湾: 狂犬病を一掃して50年後に再興!
- 日本: 台湾とほぼ同じ様な狂犬病の事情である。
- ✓アジアの隣国で流行している狂犬病の宿主動物
イヌ、タヌキ、イタチアナグマ、(。、?)
- ✓日本にイタチアナグマは生息していないが、
食肉目: 野犬、アライグマ、タヌキ、キツネ、マンブース等
- 現行の狂犬病対策 ⇒ 台湾事例は想定内?



台湾の事例から学ぶべきこと (2)

台湾が狂犬病の流行を撲滅できたのは、
適切な狂犬病のモニタリング
⇒ 動物の解剖と検査が可能

対照: イヌ・ネコ・食肉目の野生動物
管理されていない犬等ペット
密輸
疑い症状や不審死の野生動物等



Response to Ferret-badger Rabies in Taiwan
Dr. Su-San CHANG
Director General
Bureau of Animal and Plant Health Inspection and Quarantine (BAPHIQ),
Council of Agriculture

Contributors
Animal Health Research Institute, Council of Agriculture
Forestry Bureau, Council of Agriculture
Endemic Species Research Institute, Council of Agriculture
Department of Animal Industry, Council of Agriculture
21 Livestock Disease Control Centers

November 6, 2014

動物園サル山をBウイルスフリーに!

目的: 動物園のサル山をBウイルスフリーにする
戦術: 全頭検査、コロニーを維持しながら陽性個体を排除
Bウイルス陰性個体の導入により、コロニーの維持



- ① 全頭検査の結果、Bウイルス抗体フリーの動物園がある
検査した動物園3園のうち2園

→
・全頭陰性なので経過観察後
・再検査陰性であれば、
Bウイルスフリーのファウンダー
として他の動物園へ供給

- ② 老齢個体(αメール)がBウイルス抗体陽性
しかし、追跡調査(3年間)の結果、次世代、
次々世代の個体は、抗体フリー

→
・αメールを残し陽性個体間引き
・経過観察後、Bウイルスフリーの
次世代αメールが出来れば交代

- ③ 分与されたBウイルス陽性老齢個体の観察
2年半で4個体中、1個体で再活性化による抗体上昇が見られた

再活性化後の個体を含め、ウイルスゲノムの体内分布検査
三叉神経節、頸部、胸部、腰部の神経節でもPCRで陰性。



結論: 実験用に群飼育されるアカゲ、カニクイと違い
Bウイルスの伝播率は極めて低い。動物園の協力があれば
サル山のBウイルスフリー化は可能: **研究終了**

エキノコックス・フリーゾーンの拡大

目的: **エキノコックス陽性キタキツネ、イヌからの人感染の阻止**

戦略: **エキノコックス・フリーゾーンの拡大**

戦術: ①汚染キタキツネ(終宿主)からベイトによる駆虫

フリーゾーンを拡張し、融合させて、最終的には北海道から排除

②エゾヤチネズミ(中間宿主)からの原頭節の死滅



ベイト、駆虫薬



散布地域ではキツネに対する駆虫効果が確認された。
(糞便中の虫卵陽性率7-30%が0%に減少)。

本州で野犬陽性例が報告された(埼玉県、愛知県)ため、野犬やハタネズミ、キツネの調査のためのアドバイスをを行った。

・プラジカンテル入りベイト散布

・10市町村に拡大(倶知安町、ニセコ町、喜茂別町、京極町、黒松内町、蘭越町、真狩村、留寿都町、小清水町、鹿追町)他に酪農学園、札幌市の一部

カプノサイトファーガの迅速診断・治療

カプノサイトファーガ感染症の実態調査概要

2004~14年: 51例(2014年7例)、男性72%、患者平均62歳

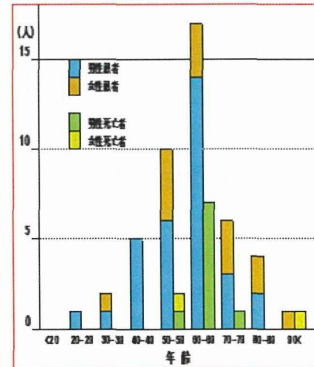
感染経路: イヌ咬傷(60%)、ネコ咬傷(10%)

潜伏期間: 1週間以内が多い

症状: 初期症状: 発熱、腹痛、下痢、頭痛、倦怠感

重症例: 敗血症(約90%)、敗血症性ショック、DIC

死亡率(敗血症時: 約30%) 電撃性紫斑病、髄膜炎



迅速診断・治療法の検討

分離株解析

遺伝子検出法改良

生化学的性状

データの蓄積と還元
市販の検査キット判定の改良
検査室でも同定可能に

薬剤感受性

ペニシリン系耐性株(少数)
第1選択薬(オージェメンチン)
ペニシリン系・テトラサイクリン系(OK)
アミノグリコシド系はダメ

新菌種の発見!

系統樹解析
既知の菌株と異なるが、発症・公衆衛生学的リスクをもたらす新たな菌を同定

新菌種登録のため解析中
脂肪酸組成、
キノン類分析、G+C含量解析、
DNA-DNA hybridization

病原性発現機序

細胞培養上清中に増殖促進因子?

耐熱性・低分子量
病原性発現との関係解明へ

野性動物のインフルエンザウイルス抗体調査

	コウモリ						イノシシ			イタ
	フィリピン			和歌山			栃木	大分	山口	ベトナム
	2008-2012	2013	計	2012	2013	計	2011-2012	2012	2010-2013	2012
検査数	216	62	278	39	96	135	153	40	192	92
陽性頭数	5	10	15	0	0	0	9	0	4	8
陽性率	2%	16%	5%	0%	0%	0%	6%	0%	2%	9%
血清型	同定不能 (H5N1, H1N1 ではない)	現在調査中					4頭 (豚H1N1)		2頭 (H1N1 pdm) 2頭現在調査中	現在調査中

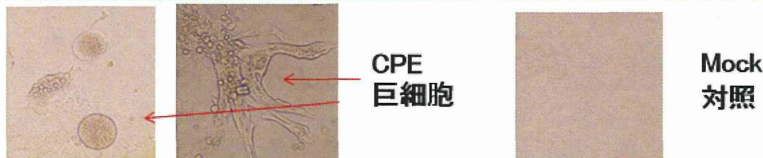
(IDEXX, Influenza A virus antibody test kit)

(IDEXX, Influenza A virus antibody test kit)

・アライグマで陽性例が多い
リスクは高くないが、サーベイランスには有効

・最近流行の放牧豚について調査中

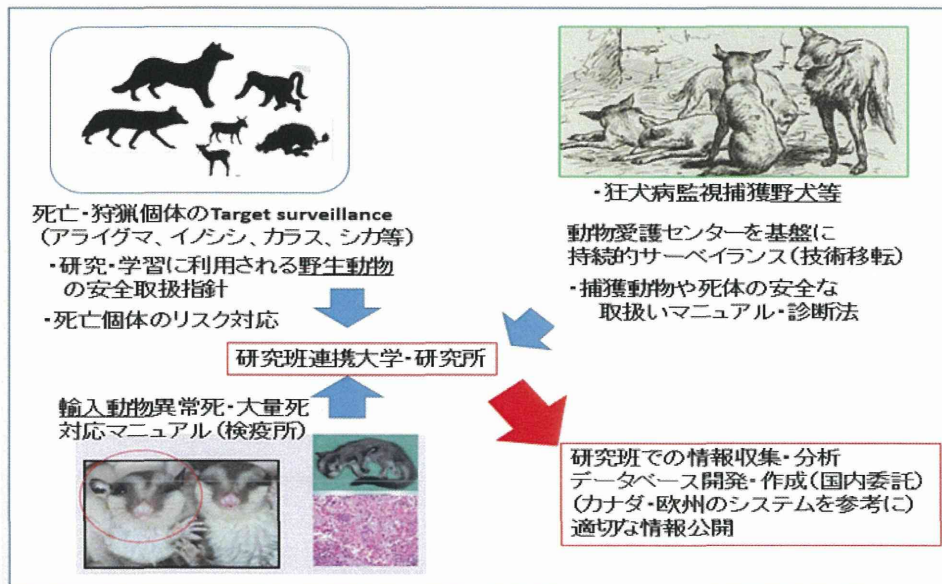
フィリピンのルーセットオコウモリ#24口腔スワブサンプルにおいて、MDCK細胞でCPE (巨細胞から剥離、細胞死)を検出 → 解析中



分離ウイルスのメタゲノム解析から、オルトレオウイルス:Nelson bay (zoonosis agent)

研究の課題と新しい展開

・研究の継続と共に、動物由来感染症病原体の動物側での国内サーベイランス体制(データベースの作成を含む)の確立を試みたい。



II. 分担研究報告

野生動物・輸入動物を主とする動物由来感染症の調査プログラム
の作成と評価（統括班）およびアライグマ・放牧豚のインフル
エンザ関連疫学調査

帯広畜産大学 門平 睦代

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）
（分担）研究報告書

野生動物・輸入動物を主とする動物由来感染症の調査プログラムの作成と評価（統括班）
およびアライグマ・放牧豚のインフルエンザ関連疫学調査

研究分担者 門平睦代 帯広畜産大学 教授
研究協力者 山口英美

研究要旨：欧州や北米では、野生動物疾病サーベイランスのシステムがすでに機能しているが、政府だけでなく大学も重要な役割を果たしていた。研究に携わる専門家層も厚く、地域・国際学会を活用した強力なネットワークが構築されている。北海道の放牧豚にインフルエンザ A 型感染が確認された。放牧豚においては、H1・N1 亜型の他にも H2 や N2, 4, 9 亜型抗体も検出されたことから複数株のウイルスが放牧豚場に侵入していたことが推測できる。また、畜舎はアライグマの栄養状態を維持する上で重要な要因であり、十勝においてアライグマの個体群拡大に寄与している可能性がある。

A. 研究目的

①野生動物サーベイランスなど動物由来感染症に関する海外における情報の収集、②北海道における放牧豚のインフルエンザ A 型感染に関する調査（最終年度が放牧豚の有病率の推定）、③感染症拡大に関係する北海道におけるアライグマの生態調査である。

B. 研究方法

①最終年度は、英国エジンバラで開催された欧州野生動物医学会に参加、②北海道の 1 放牧豚農場にて飼育されていた豚の屠殺時（2012 年 10 月～2013 年 9 月の 1 年間）に、毎月 9～20 頭ずつ、計 204 頭から採血を行い、血清を分離、検査時まで -20℃ 下で保存した。採取した血清は Avian influenza immunodiffusion (AIID) antigen 及び Avian influenza immunodiffusion (AIID) antiserum (United States Department of Agriculture, USA) を用いて寒天ゲル内沈降反応により抗インフルエンザ A ウイルス抗体

を検出した。陽性と判定された検体については、HI 試験、NI 試験を行い感染ウイルスの亜型を決定した。③十勝管内で 2012～2014 年に捕獲された 20 個体の胃内容物を調べた。また、2009～2013 年に捕獲された 75 個体の栄養状態については BMI (body mass index) を指標として捕獲場所周辺の畜舎密度、市街地面積及び自然景観との関連性を統計学的に分析した。

C. 研究成果

①詳細は論文（1）を参照願う。欧州や北米では、システムが構築され機能している。政府だけではなく大学も重要な役割を果たしていた。論文（2）は、国内における動物由来感染症のリスク評価結果である。また、リスク評価方法のひとつである BBN モデルをポスターとして紹介した（3）。②ゲル内沈降反応の結果、20 検体から抗インフルエンザ抗体が検出された（9.8%；20/204）（表 1）。検出された抗体の亜型は H1, 2 亜型と N1, 2, 4, 9 亜型であった（表 2）。特に、H1, N1 亜型抗体の検出率が高かった。い

くつかの検体では亜型抗体が検出されなかったが、HA, NA 亜型のいずれかでは亜型抗体が検出された。抗体検出された時期は2月～4月に偏っていた。③アライグマの有病率と草地面積に関連性が見つかった(文献4)。また、春に捕獲されたアライグマの胃内容からトウモロコシが検出され、春～夏におけるオスのBMIは畜舎密度の高い環境で上昇する傾向が見受けられた(文献5&6)。

D. 考察

①調査は終了したが、積極的に国際学会へ参加し海外の研究機関とのネットワークの強化に努めていくべきである。②調査を行った放牧豚でインフルエンザAウイルス感染が確認された。抗体陽性率は9.8%とドイツで行われたイノシシを対象にした抗体調査の結果(5.2%; Kaden et al., Vet. Microbiol., 18:123-132, 2008)と比較し高い値であった。感染ウイルスの亜型が偏っていたことから、放牧豚群内で感染が起こったことにより抗体陽性率が上がったことが要因の一つと考えられる。感染亜型に多く見られたH1・N1亜型はヒト・ブタインフルエンザウイルスによくみられる亜型であるため、飼養管理者や外部から導入した感染個体が感染源と考えられる。感染個体の増えた2月以降はヒトでインフルエンザが流行する時期直後であり、感染後抗体価が上昇するまでに時間を要することを考慮すると、ヒトから感染した可能性もある。しかし、H1N1亜型ウイルスは鳥からも分離されているため、感染源の特定にはウイルスを分離することが求められる。H1・N1亜型の他にもH2やN2,4,9亜型抗体も検出されたことから、複数のウイルスがこの農場に侵入したことが推測できた。また、複数の亜型抗体を保有していた個体もいたため、もし同時に感染していたとしたら遺伝子再集合が起こった可能性も否めない。本調査では、血清学的検査しか

実施していないので十分な議論はできないが、感染源特定のための野外調査を行う必要があるだろう。③畜舎はアライグマの栄養状態を維持する上で重要な要因であり、十勝においてアライグマの個体群拡大に寄与している可能性が示唆された。現在、病原体の拡散において畜舎とアライグマがどのような役割を担っているのか調査中である(文献7)。

E. 研究発表

*以下の頭に記載した連続数字が文献番号

1. 論文発表

(1) 門平睦代(2013)、欧米各国・地域の野生動物疾病センターの活動、日本野生動物医学会誌、18(3):93-97。(第18回日本野生動物医学会大会、学術集会シンポジウムIでの招待講演、2012年8月24日、十和田市)

(2) M. Kadohira, G.Hill, R. Yoshizaki, S. Ota and Y. Yoshikawa, Stakeholder prioritization of zoonoses in Japan with analytic hierarchy process method, Epidemiol. Infect. 2014:1-9 (published online by Cambridge university press) (2014年9月8日)

2. ポスター発表

(3) N. Cogger, M. Kadohira, N. Koizumi, T. Toyokawa. Leptospirosis exposure in workers involved in rice production in Japan: an example of BBN model (poster), p181, In: proceedings of the Joint 61st WDA/10th Biennial EWDA Conference, Lyon 23-27 July 2012.

(4) 山口英美、佐鹿万里子、藤井啓、小林恒平、小川晴子、V.N.Bui、高田まゆら、門平睦