

エキノコックス・フリーゾーンの拡大

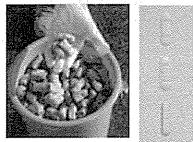
目的: エキノコックス陽性キタキツネ、イヌからの人感染の阻止

戦略: エキノコックス・フリーゾーンの拡大

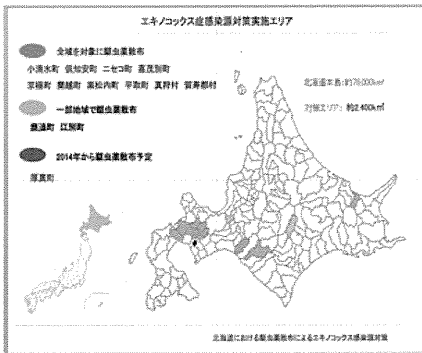
戦術: ①汚染キタキツネ(終宿主)からベイトによる駆虫

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

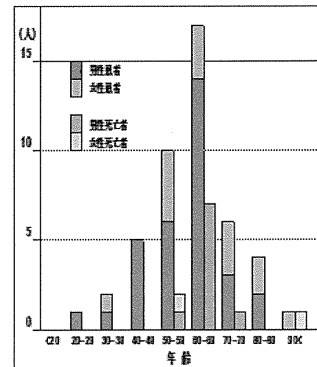
2004~14年: 51例(2014年7例)、男性72%、患者平均62歳

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(オグメンチン)

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

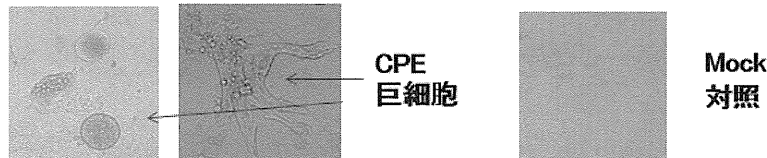
	コウモリ						イノシシ			イタ
	フィリピン			和歌山			栃木	大分	山口	ベトナム
	2008-2012	2013	計	2012	2013	計	2011-2012	2012	2010-2013	2012
検査数	216	62	278	39	96	135	153	40	192	92
陽性頭数	5	10	15	0	0	0	9	0	4	8
陽性率	2%	16%	5%	0%	0%	0%	6%	0%	2%	9%
血清型	同定不能 (H5N1, H1N1でない)	現在調査中					4頭 (豚H1N1)		2頭 (H1N1 pdm) 2頭現在調査中	現在調査中

(IDEXX, Influenza A virus antibody test kit)

・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

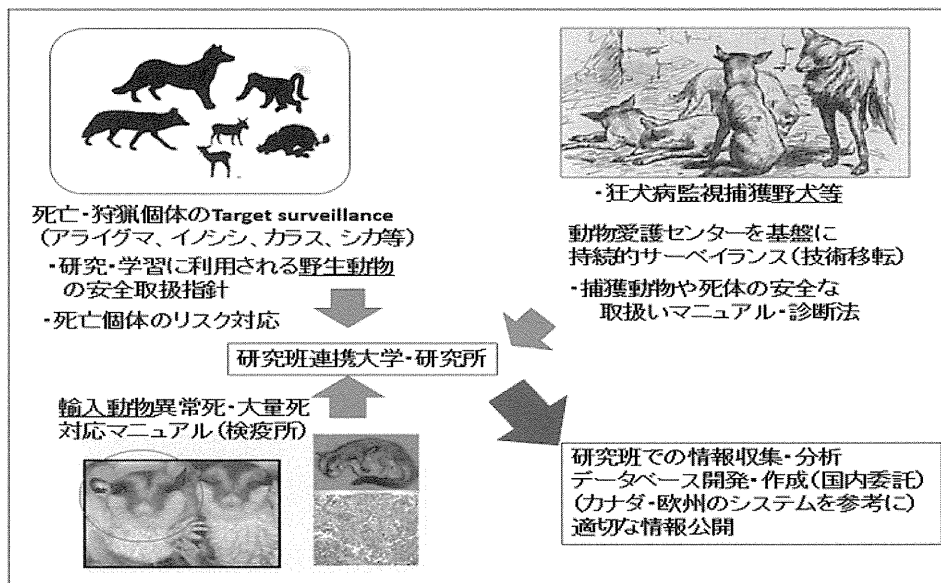
フィリピンのルーセットオオコウモリ#24口腔スワブサンプルにおいて、MDCK細胞でCPE (巨細胞から剥離、細胞死)を検出 → 解析中



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。



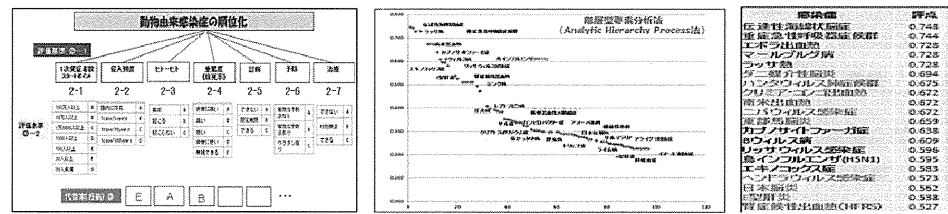
報告スライド

H25年度 中間評価報告

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

研究の戦略、目的、期待される成果

- 戦略:** これまでのようにリスクを知らせ、警告だけでなく、エビデンスに基づくリスク評価、重要管理点の絞り込み、リスク回避措置の方法を開発したい
- 目的:** 動物由来感染症重要度の序列トップ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、カブ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管理手法に関する研究を進める。
- 成果:**
- ① 指針等として公表（狂犬病、キンカジュウ回虫症）
 - ② 民間や行政と協力して行う病原体フリーゾーンの作成と拡張（Bウイルスフリーサル山、エキノコックス）
 - ③ 医師との共同作業による教育、啓蒙（カブノサイトファーガ）
 - ④ 新規のリスクシナリオ、評価（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

経緯: キンカジュウ回虫（アライグマ回虫症）のリスク MMWR : 60, 302, 2011
 パリス・ヒルトンにより米国でエキゾチック動物のブーム
 回虫はアライグマ回虫に類似でリスクがあると考えられた

エビデンス

- ① 輸入実態調査（9ヶ所の公立動物園、個人用ペット50頭以上）
 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
 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）
 10、100、1000、4000、10000個
 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

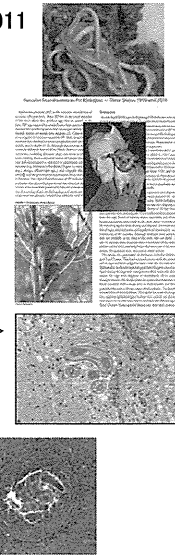
内臓移行症:

回虫種	投与虫卵		体齢 (平均 (SD))	内臓 (平均 (SD))	脳 (平均 (SD))	眼 (平均 (SD))	合計 (平均 (SD))	幼虫回収率
	数	n						
キンカジュウ	1000	7	353.9 (104.82)	33.1 (18.59)	0.1 (0.35)	0.4 (0.73)	387.6 (94.85)	38.8%
クマ	1000	6	269.0 (107.08)	131.8 (157.75)	21.0 (5.48)	0.2 (0.37)	422.0 (206.20)	42.2%
ネコ	1000	6	116.0 (35.79)	6.0 (3.74)	0.0	0.0	122.0 (37.65)	12.2%

③ 駆虫薬: キンカジュウ9頭

ミルペマイシンオキシムの投与（1回以上）で駆虫可能

指針作成: 関係機関（都道府県、動物園、輸入業者、ペット業者等）へ配布（2014）



狂犬病

1. 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
2. 清浄国・台湾で再興した野生動物狂犬病のリスク管理に係る調査

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生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 抜粋)

発症犬が確認された場合の危機管理対応(概要)



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

大学のカリキュラムに狂犬病発生を想定したシミュレーションと疑似犬の解剖・検査を組み込み、自治体担当者と学生で実地研修。

↓
自治体で困難であった技術研修(施設・機材)可能

+
波及効果: 行政担当者と学生が研修を行うことで公衆衛生行政の実際とその意義について次世代が効果的に理解(啓発)

狂犬病シミュレーション

宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター
宮崎県衛生保健課
共同支援

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)

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、キジネ、マンブーネ等

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摘発できたのは、

適切な狂犬病のモニタリング
⇒ 動物の解剖と検査が可能

対策: 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



Bウイルス病

目的: 日本の動物園のサル山を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



動物園A:

- 1963年 開園
- 1977年 1979年 ニホンザルの人工保育開始
- 1981年 ○○よりニホンザル18頭受贈、サル山新設
- 1981年 自家繁殖
- 1999年 △△動物園から♂5頭、♀5頭導入
以後は新規の導入なく、自家繁殖。

- ・全頭陰性
- ・経過観察、再検査
- ・陰性であれば、ファウンダーとして他の動物園へ

動物園B:

- ・年齢、成熟個体群の一部に限局的な流行があった
過去の水平感染を示唆(導入時か? 導入以前の群れか?)
αメイルが陽性なので交配時に水平感染したか?
- ・成熟個体間での感染はほとんどない?
2007年群の一部が陽性、2008年、2009年群では陰性
- ・子ザル、2009年若ザル群は全て陰性

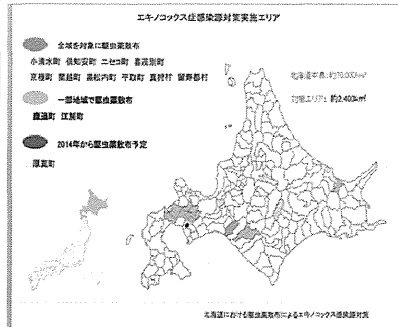
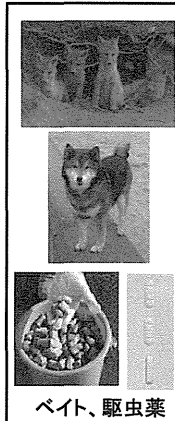
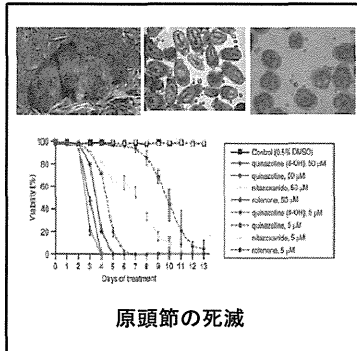
- ・αメイルを残し陽性個体間引き
- ・経過観察
- ・次世代αメイルが出来れば交代

陽性個体は分与、再活性化・ウイルス体内分布検査、伝播様式



エキノコックス

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・フリーゾーンの作成と拡大
 戦術:①汚染キタキツネ(終宿主)からベイトによる駆虫
 ②エゾヤチネズミ(中間宿主)からの原頭節の死滅
 ③イヌへのワクチン投与

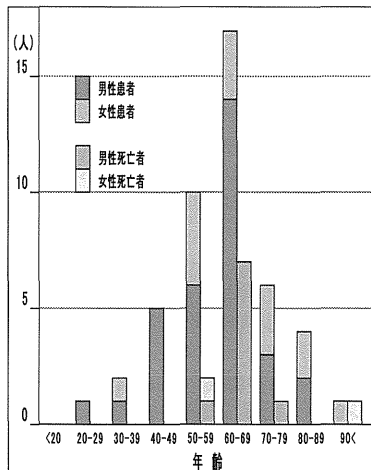


プラジカンテル入りベイト散布による環境の浄化が10市町村に拡大

カプノサイトファーガ

疫学調査

発生年	人数 (死亡)
1993	1
2002	1 (1)
2004	3 (1)
2006	2 (1)
2007	3 (1)
2008	7 (2)
2009	2
2010	5 (1)
2011	9 (2)
2012	5 (1)
2013	8 (1)
合計	46 (11)



・患者数増加
 ・医療機関の認知度アップ

・中年男性(50~60歳)が多い
 ・死亡例は60代男性

感染経路	人数 (死亡)
犬咬傷	27 (5)
猫咬傷	5
猫掻傷	8 (4)
不明	6 (2)

・犬咬傷、猫掻傷が原因
 ・日本では、猫からの感染が世界の傾向よりも多い

主症状	人数 (死亡)
敗血症・DIC	36 (10)
髄膜炎・意識障害	3 (1)
頭痛・発熱	3
創部膿瘍・腫脹	3
電撃性紫斑	1

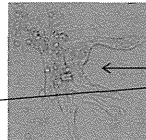
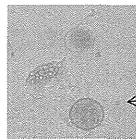
・大部分は敗血症・DIC

インフルエンザウイルス抗体

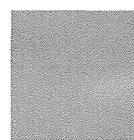
	コウモリ						イノシシ			イヌ
	フィリピン			和歌山			栃木	大分	山口	ベトナム
	2008-2012	2013	計	2012	2013	計	2011-2012	2012	2010-2013	2012
検査数	216	62	278	39	96	135	153	40	192	92
陽性頭数	5	10	15	0	0	0	9	0	4	8
陽性率	2%	16%	5%	0%	0%	0%	6%	0%	2%	9%
血清型	同定不能 (H5N1, H1N1でない)	現在調査中					4頭 (豚H1N1)		2頭 (H1N1 pdm) 2頭現在調査中	現在調査中

(IDEXX, Influenza A virus antibody test kit)

フィリピンのルーセットオオコウモリ#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



CPE
巨細胞



Mock
対照

行政への貢献と26年度の方針

- ① 国内犬狂犬病発生時の指針2013を配付。大学・自治体演習支援、台湾の事例を共同研究し、野生動物での狂犬病発生時の指針を作成。
- ② キンカジュウ回虫の研究成果をまとめ、ガイドラインを作成、公表
- ③ Bウイルスフリー動物園サル山、エキノコックスフリー地域等、特定病原体フリーのコロニーやゾーンの作成手順、有効性評価法が確立されれば感染症統御に有用
- ④ 2013年11月1日の厚労省主催技術研修会で、本研究班の吉川(蝙蝠由来感染症)、井上(台湾の野生動物狂犬病事例)、今岡(カブノサイトファーガ等)の講演

26年度の目標

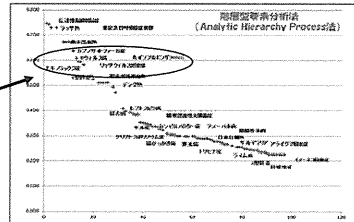
- ① キンカジュウ回虫の安全ガイドラインの作成、配布
- ② 動物園例数を増やす。ウイルス陽性個体に再活性化、体内分布、遺伝子解析により、伝播様式の解明、ケースに応じたフリーコロニー作出の手順を検討
- ③ 蝙蝠のリッサウイルス疫学調査の継続、細胞内抗体による狂犬病ウイルス感染細胞でのウイルス増殖抑制法の検討。野生動物の狂犬病統御の新規指針作成の検討
- ④ 蝙蝠、猪、アライグマ、放牧豚でのHPAI感染の可能性を調査。対象動物のウイルス受容体確認と体内分布を検索
- ⑤ フィールド調査の継続。エゾヤチネズミでの原頭節形成阻止条件の検討を進め、フィールドでの有効性評価を行うための戦略決定
- ⑥ カブノサイトファーガ属菌のより高感度・高精度の迅速診断法の確立、補体の有効性評価、新規治療法の検討を進める。

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、カブ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 (カブノサイトファーガ)
- 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	数	n	体腔		脳		眼		合計	幼虫 回収率
			平均 (SD)	平均 (SD)	平均 (SD)	平均 (SD)				
キンカジュウ	1000	7	353.9 (104.82)	33.1 (18.59)	0.1 (0.35)	0.4 (0.73)	387.6 (94.85)		38.8%	
クマ	1000	6	269.0 (107.08)	131.8 (157.75)	21.0 (5.48)	0.2 (0.37)	422.0 (206.20)		42.2%	
ネコ	1000	6	116.0 (35.79)	6.0 (3.74)	0.0	0.0	122.0 (37.65)		12.2%	

- ③ リスク回避: 駆虫薬: キンカジュウ9頭
 ミルベマシオキシムの投与 (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 添付書

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



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

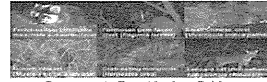
台湾の事例から学ぶべきこと(1)

- 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、
赤色目、野ネ、アライグサ、タヌキ、キツネ、マンゴース等
- 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排除できたのは、
適切な狂犬病のモニタリング
⇒ 動物の屠制と検査が可能
- 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
Department of Health Inspection and Quarantine (DHQ1133),
Council of Agriculture
Central Bankery
Animal Health Research Institute, Council of Agriculture
Suway Branch, Council of Agriculture
Endemic Zoonosis Research Institute, Council of Agriculture
Department of Animal Industry, Council of Agriculture
111, Taiwan Chinese Control Center
November 4th, 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メイル)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メイ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メイルが出来れば交代

- 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

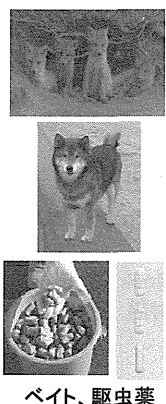
再活性化後の個体を含め、ウイルスゲノムの体内分布検査
三叉神経節、頸部、胸部、腰部の神経節でもPCRで陰性。



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кокクス・フリーゾーンの拡大

目的: エキノкокクス陽性キツネ、イヌからの人感染の阻止
 戦略: エキノкокクス・フリーゾーンの拡大
 戦術: ①汚染キツネ(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

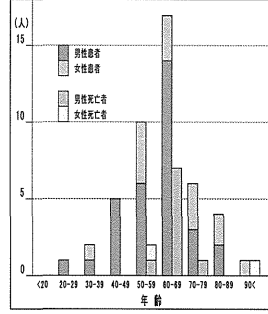


散布地域ではキツネに対する
 駆虫効果が確認された。
 (糞便中の虫卵陽性率7-30%
 が0%に減少)。
 本州で野犬陽性例が報告され
 た(埼玉県、愛知県)ため、
 野犬やハタネズミ、キツネの
 調査のためのアドバイスを
 行った。

- ・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

カプトサイトファーガの迅速診断・治療

カプト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(オーグメンチン)
 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			イヌ
	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 (H1N1, H1N2 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

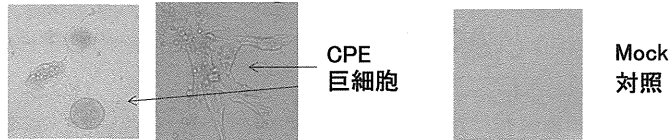
(IDEXX, Influenza A virus antibody test kit)

(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。

